

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2023-524068
(P2023-524068A)

(43)公表日 令和5年6月8日(2023.6.8)

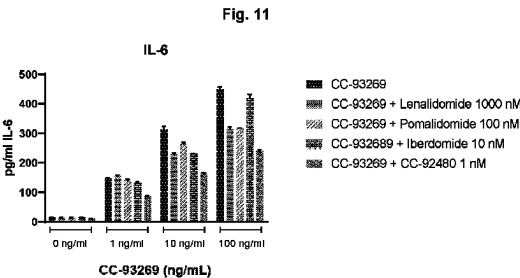
(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	4 C 0 8 6	
A 6 1 K	31/496(2006.01)	A 6 1 K	31/496		
A 6 1 K	31/454(2006.01)	A 6 1 K	31/454		
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00		
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P	31/12		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全101頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2022-566336(P2022-566336)	(71)出願人	391015708		
(86)(22)出願日	令和3年4月29日(2021.4.29)		ブリistol-マイヤーズ スクイブ カン		
(85)翻訳文提出日	令和4年12月26日(2022.12.26)		パニー		
(86)国際出願番号	PCT/US2021/029877		BRISTOL-MYERS SQUI		
(87)国際公開番号	WO2021/222552		BB COMPANY		
(87)国際公開日	令和3年11月4日(2021.11.4)		アメリカ合衆国08543ニュージャー		
(31)優先権主張番号	20172322.8		ジー州 プリンストン、ルート206ア		
(32)優先日	令和2年4月30日(2020.4.30)		ンド・プロビンス・ライン・ロード		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)	(74)代理人	100145403		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		弁理士 山尾 憲人		
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(	(74)代理人	100126778		
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A		弁理士 品川 永敏		
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR	(74)代理人	100162684		
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,		弁理士 呉 英燦		
	最終頁に続く	(72)発明者	ジャヤラジュ, ダニー ヴィジャイ		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 サイトカイン関連有害事象を治療する方法

(57)【要約】

本開示は、サイトカイン関連有害事象または疾患、例えばサイトカイン放出症候群（CRS）の治療または予防における使用のための剤に関する。

【選択図】 なし



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象においてサイトカイン関連有害事象または疾患を治療または予防する方法における使用のためのサイトカイン阻害剤であって、前記サイトカイン阻害剤が、ポマリドミド、イベルドミド、レナリドミド、アバドミド、または化合物 1 であり、化合物 1 が、4-（4-（4-（（2-（2，6-ジオキソピペリジン-3-イル）-1-オキソイソインドリン-4-イル）オキシ）メチル）ベンジル）ピペラジン-1-イル）-3-フルオロベンゾニトリル、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは医薬的に許容される塩である、サイトカイン阻害剤。

【請求項 2】

10

前記サイトカイン関連有害事象または疾患が、サイトカイン放出症候群（CRS）である、請求項 1 に記載の使用のためのサイトカイン阻害剤。

【請求項 3】

前記対象が、CRSを引き起こしているか、または引き起こす可能性がある治療剤を与えられていたか、または与えられる、請求項 1 または 2 に記載の使用のためのサイトカイン阻害剤。

【請求項 4】

前記治療剤が、BCMAを標的とするもの（「BCMA治療剤」）である、請求項 3 に記載の使用のためのサイトカイン阻害剤。

【請求項 5】

20

前記サイトカイン関連有害事象または疾患が、コロナウイルス疾患 2019（COVID-19）またはサイトカイン介在性神経毒性である、請求項 1 に記載の使用のためのサイトカイン阻害剤。

【請求項 6】

対象においてBCMA発現に関連する障害を治療する方法における使用のためのBCMA治療剤であって、前記方法が：

a）前記対象に前記BCMA治療剤を投与するステップであって、前記投与が、前記対象においてCRSを引き起こす可能性があるか、または引き起こしている、ステップ；次いで

b）前記対象にサイトカイン阻害剤を、前記対象においてCRSの発症を予防するか、または低減させるための用量で投与するステップであって、前記サイトカイン阻害剤が、ポマリドミド、イベルドミド、レナリドミド、アバドミドまたは化合物 1 であり、および化合物 1 が、4-（4-（4-（（2-（2，6-ジオキソピペリジン-3-イル）-1-オキソイソインドリン-4-イル）オキシ）メチル）ベンジル）ピペラジン-1-イル）-3-フルオロベンゾニトリル、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログもしくは医薬的に許容される塩である、ステップを含む、BCMA治療剤。

30

【請求項 7】

対象においてBCMA発現に関連する障害を治療する方法における使用のためのBCMA治療剤であって、前記方法が：

40

a）前記対象にサイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）を投与するステップであって、前記サイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）が、ポマリドミド、イベルドミド、レナリドミド、アバドミドまたは化合物 1 であり、および化合物 1 が、4-（4-（4-（（2-（2，6-ジオキソピペリジン-3-イル）-1-オキソイソインドリン-4-イル）オキシ）メチル）ベンジル）ピペラジン-1-イル）-3-フルオロベンゾニトリル、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログもしくは医薬的に許容される塩である、ステップ；次いで

b）前記サイトカイン阻害剤の投与後、前記対象に前記BCMA治療剤を投与するステップであって、前記対象においてCRSを引き起こす可能性がある、ステップを含む、BCMA治療剤。

50

【請求項 8】

前記サイトカイン阻害剤（例えば IL-6 阻害剤）が、前記 BCMA 治療剤の投与約 7 日前に第 1 の用量として投与される、請求項 7 に記載の使用のための BCMA 治療剤。

【請求項 9】

対象において BCMA 発現に関連する障害を治療する方法における使用のための BCMA 治療剤であって、前記方法が：

a) 前記対象に前記 BCMA 治療剤を投与するステップであって、前記投与が、前記対象において CRS を引き起こす可能性があるか、または引き起こしている、ステップ；次いで

b) 前記 BCMA 治療剤の投与後、前記対象にサイトカイン阻害剤（例えば IL-6 阻害剤）を投与するステップであって、前記サイトカイン阻害剤（例えば IL-6 阻害剤）が、ボマリドミド、イベルドミド、レナリドミド、アバドミドまたは化合物 1 であり、および化合物 1 が、4-（4-（4-（（2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）-1-オキソイソインドリン-4-イル）オキシ）メチル）ベンジル）ピペラジン-1-イル）-3-フルオロベンゾニトリル、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログもしくは医薬的に許容される塩である、ステップを含む、BCMA 治療剤。

10

【請求項 10】

前記 BCMA 治療剤が、サイトカイン阻害剤の投与約 7 日前に第 1 の用量として投与される、請求項 9 に記載の使用のための BCMA 治療剤。

20

【請求項 11】

前記対象における BCMA 発現に関連する障害が、多発性骨髄腫（適宜、前記多発性骨髄腫が、高リスク多発性骨髄腫または再発性および難治性多発性骨髄腫である）；慢性リンパ球性白血病；または非ホジキンリンパ腫（適宜、前記非ホジキンリンパ腫が、バーキットリンパ腫、慢性リンパ球性白血病／小リンパ球性リンパ腫（CLL／SLL）、びまん性大 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、免疫芽球性大細胞リンパ腫、前駆 B リンパ芽球性リンパ腫、もしくはマントル細胞リンパ腫である）である、請求項 6～10 のいずれか 1 項に記載の使用のための BCMA 治療剤。

【請求項 12】

前記 CRS を引き起こしているか、もしくは引き起こす可能性がある治療剤または BCMA 治療剤が、T 細胞エンゲージャーである、請求項 3 もしくは 4 に記載の使用のためのサイトカイン阻害剤、または請求項 6～11 のいずれか 1 項に記載の使用のための BCMA 治療剤。

30

【請求項 13】

前記 T 細胞エンゲージャーが、がん抗原（例えば BCMA）および T 細胞の活性化を促進する 1 つまたはそれ以上の抗原に特異的に結合する多特異性抗体であって、適宜、前記 T 細胞の活性化を促進する 1 つまたはそれ以上の抗原が、CD3、TCR α 、TCR β 、TCR γ 、TCR ζ 、ICOS、CD28、CD27、HVEM、LIGHT、CD40、4-1BB、OX40、DR3、GITR、CD30、TIM1、SLAM、CD2、または CD226 からなる群から選択され、好ましくは、前記 T 細胞の活性化を促進する 1 つまたはそれ以上の抗原が、CD3 である、請求項 12 に記載の使用のためのサイトカイン阻害剤、または請求項 12 に記載の使用のための BCMA 治療剤。

40

【請求項 14】

前記多特異性抗体が、二特異性抗体であって、適宜、前記二特異性抗体が、抗 BCMA 抗体の 2 つの Fab 断片、抗 CD3 抗体の 1 つの Fab 断片、および 1 つの Fc 部分を含み、ならびに前記二特異性抗体が、形態 BCMA Fab - Fc - CD3 Fab - BCMA Fab である、請求項 13 に記載の使用のためのサイトカイン阻害剤、または請求項 13 に記載の使用のための BCMA 治療剤。

【請求項 15】

前記 T 細胞エンゲージャーが、がん抗原（例えば BCMA）を標的とするキメラ抗原受

50

容体（CAR）、またはがん抗原（例えばBCMA）を標的とする少なくとも1つのCARを発現するT細胞である、請求項12に記載の使用のためのサイトカイン阻害剤、または請求項12に記載の使用のためのBCMA治療剤。

【請求項16】

前記BCMA治療剤が：

a) 配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域、配列番号17のCDR3H領域、配列番号27のCDR1L領域、配列番号28のCDR2L領域、および配列番号20のCDR3L領域（適宜、前記BCMA治療剤が、配列番号10のVHおよび配列番号14のVLを含む）；

b) 配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域、配列番号17のCDR3H領域、配列番号25のCDR1L領域、配列番号26のCDR2L領域、および配列番号20のCDR3L領域（適宜、前記BCMA治療剤が、配列番号10のVHおよび配列番号13のVLを含む）；ならびに

c) 配列番号15のCDR1H領域、配列番号16のCDR2H領域、配列番号17のCDR3H領域、配列番号18のCDR1L領域、配列番号19のCDR2L領域、および配列番号20のCDR3L領域（適宜、前記BCMA治療剤が、配列番号9のVHおよび配列番号11のVLを含む）

から選択されるCDR1H、CDR2H、CDR3H、CDR1L、CDR2L、およびCDR3L領域の組合せを含む、請求項4もしくは請求項4に従属する場合の請求項12～14のいずれか1項に記載の使用のためのサイトカイン阻害剤、または請求項6～15のいずれか1項に記載の使用のためのBCMA治療剤。

【請求項17】

前記多特異性抗体が、配列番号48、配列番号55、配列番号56、および2コピーの配列番号57に記載されるポリペプチドの重鎖および軽鎖のセットを含む、請求項13もしくは14に記載の使用のためのサイトカイン阻害剤、または請求項13もしくは14に記載の使用のためのBCMA治療剤。

【請求項18】

前記BCMA治療剤が、配列番号64のCDR1H、配列番号65のCDR2H、配列番号66のCDR3Hを含むVH、ならびに：

a) 配列番号67のCDR1L、配列番号68のCDR2L、および配列番号69のCDR3L（適宜、前記BCMA治療剤が、配列番号76のVHおよび配列番号77のVLを含む）；

b) 配列番号70のCDR1L、配列番号71のCDR2L、および配列番号72のCDR3L（適宜、前記BCMA治療剤が、配列番号76のVHおよび配列番号78のVLを含む）；または

c) 配列番号73のCDR1L、配列番号74のCDR2L、および配列番号75のCDR3L（適宜、前記BCMA治療剤が、配列番号76のVHおよび配列番号79のVLを含む）

から選択される配列のCDR1L、CDR2LおよびCDR3Lのセットを含むVLを含む、請求項4もしくは請求項4を引用する場合の請求項12～15のいずれか1項に記載の使用のためのサイトカイン阻害剤、または請求項6～15のいずれか1項に記載の使用のためのBCMA治療剤。

【請求項19】

(a) 前記サイトカイン阻害剤が、前記治療剤（例えばBCMA治療剤）の投与前（例えば、投与前12もしくは24時間以内）に投与されるか；

(b) 前記サイトカイン阻害剤が、前記治療剤（例えばBCMA治療剤）の投与と同一の日に投与されるか；

(c) 前記サイトカイン阻害剤が、前記治療剤（例えばBCMA治療剤）の投与後（例えば、投与後12もしくは24時間以内）に投与されるか；または

(d) 前記サイトカイン阻害剤が、CRSの診断後12時間以内に投与される、

10

20

30

40

50

請求項 3、4、もしくは 12～18 のいずれか 1 項に記載の使用のためのサイトカイン阻害剤、または請求項 6～18 のいずれか 1 項に記載の使用のための B C M A 治療剤。

【請求項 20】

前記サイトカイン阻害剤が、炎症促進性サイトカイン阻害剤である、請求項 1～19 のいずれか 1 項に記載の使用のためのサイトカイン阻害剤または B C M A 治療剤。

【請求項 21】

前記サイトカイン関連有害事象または疾患が、乳がんではない、請求項 1～20 のいずれか 1 項に記載の使用のためのサイトカイン阻害剤または B C M A 治療剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、サイトカイン関連有害事象または疾患、例えばサイトカイン放出症候群（CRS）の治療または予防における使用のための剤に関する。

【背景技術】

【0002】

サイトカイン放出症候群（CRS）は、炎症促進性サイトカインのレベルの上昇により特徴付けられる潜在的に重症のおよび生命を脅かす有害事象であり、重症の場合に全身炎症応答を結果としてもたらす。理論により縛られないが、CRS は、例えば免疫エフェクター細胞の活性化および／または増殖による、サイトカインの大規模なおよび／または急速な分泌の結果としてもたらされることがある。例えば、CRS は、多数の白血球が活性化され、炎症性サイトカインを放出する場合に起こる。

20

【0003】

CRS は、二特異性 T 細胞誘導抗体および C A R T 細胞を含めて、T 細胞誘導免疫療法の最も頻繁な深刻な有害効果の 1 つとなる（Teachey et al. (2013) Blood. 121(26): 5154-5157; Hay et al. (2017) Blood. 130(21): 2295-2306）。CRS はまた、いくつかの抗体ベースの療法の注入後に報告されている（Chatenoud et al. (1990) Transplantation. 49(4): 697-702; Freeman et al. (2015) Blood. 126(24): 2646-2649; Suntharalingam et al. (2006) N. Engl. J. Med. 355(10): 1018-1028; Winkler et al. (1999) Blood. 94(7): 2217-2224）。有害事象はまた、他の細胞療法および免疫療法の他に感染症によりトリガーされ得る。

30

【0004】

サイトカイン放出の症状を軽減するための治療、例えばトシリズマブおよびコルチコステロイドが存在するが、サイトカイン放出の原因の理解および排除は、これらの細胞療法および免疫療法の治療指数を潜在的に増加させ得る。インターロイキン-6（IL-6）、インターロイキン-10（IL-10）、および IL-1-ベータを含めて、多くのサイトカインは、CRS を有する患者の血清中で上昇したレベルを示す（Norelli et al. (2018) Nat. Med. 24(6): 739-748; Wang and Han (2018) Biomark. Res. 6: 4）。IL-6 は、CRS 毒性の中心的なメディエーターとして示唆されており（Tanaka et al. (2016) Immunotherapy. 8(8): 959-70）、これは IL-6 シグナル伝達を遮断することによる重症 CRS 患者の治療におけるトシリズマブの有効性によりさらにサポートされている（Grupp et al. (2013) N. Engl. J. Med. 368: 1509-1518）。代替的に、IL-1-ベータシグナル伝達は、CRS を軽減するためにアナキンラ（IL-1-ベータ）により標的化され得る。典型的には、剤は、単一のサイトカインを標的化して下流のシグナル伝達を予防するために使用され、IL-6 または IL-1-ベータの初期分泌は現行の治療により予防されない。追加的に、CRS に対する既存の治療は必ずしも有効でなく、および／または望ましくない副作用を有し得る。したがって、CRS の治療または予防のためのさらなる療法に対する必要性が存在する。

40

【発明の概要】

【0005】

本発明は、サイトカイン阻害剤（例えば IL-6 阻害剤）を使用して対象においてサイ

50

トカイン関連有害事象または疾患、例えばサイトカイン放出症候群（ＣＲＳ）を治療または予防する方法に関し、好ましくはサイトカイン阻害剤（例えばＩＬ－６阻害剤）は、ポマリドミド、イベルドミド、レナリドミド、アバドミドまたは化合物１（４－（４－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）オキシ）メチル）ベンジル）ピペラジン－１－イル）－３－フルオロベンゾニトリルまたはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログもしくは医薬的に許容される塩）である。

【０００６】

１つの態様において、本発明は、対象においてサイトカイン関連有害事象または疾患、例えばサイトカイン放出症候群（ＣＲＳ）を治療または予防する方法における使用のためのサイトカイン阻害剤（例えばＩＬ－６阻害剤）であって、サイトカイン阻害剤（例えばＩＬ－６阻害剤）が、ポマリドミド、イベルドミド、レナリドミド、アバドミドまたは化合物１であり、および化合物１が、４－（４－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）オキシ）メチル）ベンジル）ピペラジン－１－イル）－３－フルオロベンゾニトリル、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログもしくは医薬的に許容される塩である、使用のためのサイトカイン阻害剤（例えばＩＬ－６阻害剤）を提供する。

【０００７】

別の態様において、本発明は、対象においてサイトカイン関連有害事象または疾患、例えばサイトカイン放出症候群（ＣＲＳ）を治療または予防する方法であって、対象に治療的に有効な用量のサイトカイン阻害剤（例えばＩＬ－６阻害剤）を投与することを含み、サイトカイン阻害剤（例えばＩＬ－６阻害剤）が、ポマリドミド、イベルドミド、レナリドミド、アバドミドまたは化合物１であり、治療的に有効な用量が、対象においてＣＲＳの発症を低減させるか、または予防するために十分な用量であり、および化合物１が、４－（４－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）オキシ）メチル）ベンジル）ピペラジン－１－イル）－３－フルオロベンゾニトリル、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログもしくは医薬的に許容される塩である、方法を提供する。

【０００８】

好ましい実施形態において、サイトカイン関連有害事象または疾患はサイトカイン放出症候群（ＣＲＳ）である。好ましい実施形態において、対象は、ＣＲＳを引き起こしているか、または引き起こす可能性がある治療剤を与えられていたか、または与えられる。特に好ましい実施形態において、ＣＲＳを引き起こしているか、または引き起こす可能性がある治療剤はＴ細胞エンゲージャーである。

【０００９】

代替的な実施形態において、サイトカイン関連有害事象または疾患はコロナウイルス疾患１９（ＣＯＶＩＤ－１９）である。

【００１０】

いっそうさらなる代替的な実施形態において、サイトカイン関連有害事象または疾患はサイトカイン介在性神経毒性である。好ましい実施形態において、対象は、サイトカイン介在性神経毒性を引き起こしているか、または引き起こす可能性がある治療剤を与えられていたか、または与えられる。特に好ましい実施形態において、サイトカイン介在性神経毒性を引き起こしているか、または引き起こす可能性がある治療剤はＴ細胞エンゲージャーである。

【００１１】

別の態様において、本発明は、対象においてＢＣＭＡ発現に関連する障害を治療する方法における使用のためのＢＣＭＡ治療剤であって、方法が、

a) 対象にＢＣＭＡ治療剤を投与するステップであって、対象においてＣＲＳを引き起こす可能性があるか、または引き起こしている、ステップ；次いで

b) 対象にサイトカイン阻害剤（例えばＩＬ－６阻害剤）を、対象においてＣＲＳの発

10

20

30

40

50

症を予防するか、または低減させるために十分な用量で投与するステップであって、サイトカイン阻害剤（例えばＩＬ－６阻害剤）が、ポマリドミド、イベルドミド、レナリドミド、アバドミドまたは化合物１であり、および化合物１が、 $4-(4-(4-(2-(2,6\text{-ジオキソピペリジン-3-イル})-1\text{-オキソイソインドリン-4-イル})\text{-オキシ})\text{-メチル})\text{-ベンジル})\text{-ピペラジン-1-イル})\text{-3-フルオロベンゾニトリル}$ 、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログもしくは医薬的に許容される塩である、ステップを含む、ＢＣＭＡ治療剤を提供する。

【００１２】

さらに別の態様において、本発明は、対象においてＢＣＭＡ発現に関連する障害を治療する方法であって、

a) 対象にＢＣＭＡ治療剤を投与するステップ、次いで

b) 対象にサイトカイン阻害剤（例えばＩＬ－６阻害剤）を投与するステップであって、サイトカイン阻害剤（例えばＩＬ－６阻害剤）が、ポマリドミド、イベルドミド、レナリドミド、アバドミドまたは化合物１であり、および化合物１が、 $4-(4-(4-(2-(2,6\text{-ジオキソピペリジン-3-イル})-1\text{-オキソイソインドリン-4-イル})\text{-オキシ})\text{-メチル})\text{-ベンジル})\text{-ピペラジン-1-イル})\text{-3-フルオロベンゾニトリル}$ 、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログもしくは医薬的に許容される塩である、ステップを含む、方法を提供する。

【００１３】

別の態様において、本発明は、対象においてＢＣＭＡ発現に関連する障害を治療する方法における使用のためのＢＣＭＡ治療剤であって、方法が、

a) 対象にサイトカイン阻害剤（例えばＩＬ－６阻害剤）を投与するステップであって、サイトカイン阻害剤（例えばＩＬ－６阻害剤）が、ポマリドミド、イベルドミド、レナリドミド、アバドミドまたは化合物１であり、および化合物１が、 $4-(4-(4-(2-(2,6\text{-ジオキソピペリジン-3-イル})-1\text{-オキソイソインドリン-4-イル})\text{-オキシ})\text{-メチル})\text{-ベンジル})\text{-ピペラジン-1-イル})\text{-3-フルオロベンゾニトリル}$ 、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログもしくは医薬的に許容される塩である、ステップ；次いで

b) サイトカイン阻害剤の投与後、対象にＢＣＭＡ治療剤を投与するステップであって、対象においてＣＲＳを引き起こす可能性がある、ステップを含む、ＢＣＭＡ治療剤を提供する。

【００１４】

関連する態様において、本発明は、対象においてＢＣＭＡ発現に関連する障害を治療する方法であって、

a) 対象にサイトカイン阻害剤（例えばＩＬ－６阻害剤）を投与するステップであって、サイトカイン阻害剤（例えばＩＬ－６阻害剤）が、ポマリドミド、イベルドミド、レナリドミド、アバドミドまたは化合物１であり、および化合物１が、 $4-(4-(4-(2-(2,6\text{-ジオキソピペリジン-3-イル})-1\text{-オキソイソインドリン-4-イル})\text{-オキシ})\text{-メチル})\text{-ベンジル})\text{-ピペラジン-1-イル})\text{-3-フルオロベンゾニトリル}$ 、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログもしくは医薬的に許容される塩である、ステップ；次いで

b) サイトカイン阻害剤の投与後、対象にＢＣＭＡ治療剤を投与するステップであって、対象においてＣＲＳを引き起こす可能性がある、ステップを含む、方法を提供する。

【００１５】

一部の実施形態において、サイトカイン阻害剤（例えばＩＬ－６阻害剤）は、ＢＣＭＡ治療剤の少なくとも１日前、好ましくはＢＣＭＡ治療剤の少なくとも２日、少なくとも３日、少なくとも４日、少なくとも５日、少なくとも６日、少なくとも７日、少なくとも８

10

20

30

40

50

日、少なくとも9日、少なくとも10日、少なくとも11日、少なくとも12日、少なくとも13日、または少なくとも14日前に、第1の用量として投与される。

【0016】

別の態様において、本発明は、対象においてBCMA発現に関連する障害を治療する方法における使用のためのBCMA治療剤であって、方法が、

a) 対象にBCMA治療剤を投与するステップであって、対象においてCRSを引き起こす可能性があるか、または引き起こしている、ステップ；次いで

b) BCMA治療剤の投与後、対象にサイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）を投与するステップであって、サイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）が、ポマリドミド、イベルドミド、レナリドミド、アバドミドまたは化合物1であり、および化合物1が、4-（4-（4-（（2-（2，6-ジオキソピペリジン-3-イル）-1-オキソイソインドリン-4-イル）オキシ）メチル）ベンジル）ピペラジン-1-イル）-3-フルオロベンゾニトリル、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログもしくは医薬的に許容される塩である、ステップを含む、BCMA治療剤を提供する。

10

【0017】

関連する態様において、本発明は、対象においてBCMA発現に関連する障害を治療する方法であって、

a) 対象にBCMA治療剤を投与するステップであって、対象においてCRSを引き起こす可能性があるか、または引き起こしている、ステップ；次いで

b) BCMA治療剤の投与後、対象にサイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）を投与するステップであって、サイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）が、ポマリドミド、イベルドミド、レナリドミド、アバドミドまたは化合物1であり、および化合物1が、4-（4-（4-（（2-（2，6-ジオキソピペリジン-3-イル）-1-オキソイソインドリン-4-イル）オキシ）メチル）ベンジル）ピペラジン-1-イル）-3-フルオロベンゾニトリル、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログもしくは医薬的に許容される塩である、ステップを含む、方法を提供する。

20

【0018】

一部の実施形態において、BCMA治療剤は、サイトカイン阻害剤の少なくとも1日前、好ましくはサイトカイン阻害剤の少なくとも2日、少なくとも3日、少なくとも4日、少なくとも5日、少なくとも6日、少なくとも7日、少なくとも8日、少なくとも9日、少なくとも10日、少なくとも11日、少なくとも12日、少なくとも13日、または少なくとも14日前に第1の用量として投与される。

30

【0019】

さらなる態様において、本発明は、対象においてBCMA発現に関連する障害を治療する方法における使用のためのBCMA治療剤（例えばBCMAおよびT細胞の活性化を促進する1つまたはそれ以上の抗原に特異的に結合する多特異性抗体）であって、方法が、

a) 対象にBCMA治療剤を投与するステップであって、対象においてCRSを引き起こす可能性があるか、または引き起こしている、ステップ；次いで

b) 対象に化合物1を投与するステップであって、化合物1が、4-（4-（4-（（2-（2，6-ジオキソピペリジン-3-イル）-1-オキソイソインドリン-4-イル）オキシ）メチル）ベンジル）ピペラジン-1-イル）-3-フルオロベンゾニトリル、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログもしくは医薬的に許容される塩である、ステップを含む、BCMA治療剤を提供する。

40

【0020】

本発明の任意の態様のある特定の実施形態において、「対象」または「患者」はヒトである。

50

【0021】

特に好ましい実施形態において、BCMA治療剤はT細胞エンゲージャーである。

【0022】

本発明の任意の態様の実施形態において、T細胞エンゲージャーは、標的抗原（例えばがん抗原、例えばBCMA）におよびT細胞の活性化を促進する1つまたはそれ以上の抗原に特異的に結合する多特異性抗体である。一部の実施形態において、T細胞の活性化を促進する1つまたはそれ以上の抗原は、CD3、TCR α 、TCR β 、TCR γ 、TCR ζ 、ICOS、CD28、CD27、HVEM、LIGHT、CD40、4-1BB、OX40、DR3、GITR、CD30、TIM1、SLAM、CD2、またはCD226からなる群から選択される。好ましい実施形態において、T細胞の活性化を促進する1つまたはそれ以上の抗原はCD3である。

10

【0023】

本発明の任意の態様の代替的な実施形態において、T細胞エンゲージャーは、標的抗原（例えばがん抗原、例えばBCMA）を標的とするキメラ抗原受容体（CAR）、または標的抗原（例えばがん抗原、例えばBCMA）を標的とする少なくとも1つのCARを発現するT細胞である。

【0024】

本発明の任意の態様の実施形態において、CRSを引き起こしているか、もしくは引き起こす可能性がある治療剤またはBCMA治療剤は、

a) 配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域、配列番号17のCDR3H領域、配列番号23のCDR1L領域、配列番号24のCDR2L領域、および配列番号20のCDR3L領域；

20

b) 配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域、配列番号17のCDR3H領域、配列番号25のCDR1L領域、配列番号26のCDR2L領域、および配列番号20のCDR3L領域；

c) 配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域、配列番号17のCDR3H領域、配列番号27のCDR1L領域、配列番号28のCDR2L領域、および配列番号20のCDR3L領域；

d) 配列番号29のCDR1H領域、配列番号30のCDR2H領域、配列番号17のCDR3H領域、配列番号31のCDR1L領域、配列番号32のCDR2L領域、および配列番号33のCDR3L領域；

30

e) 配列番号34のCDR1H領域、配列番号35のCDR2H領域、配列番号17のCDR3H領域、配列番号31のCDR1L領域、配列番号32のCDR2L領域、および配列番号33のCDR3L領域；

f) 配列番号36のCDR1H領域、配列番号37のCDR2H領域、配列番号17のCDR3H領域、配列番号31のCDR1L領域、配列番号32のCDR2L領域、および配列番号33のCDR3L領域；または

g) 配列番号15のCDR1H領域、配列番号16のCDR2H領域、配列番号17のCDR3H領域、配列番号18のCDR1L領域、配列番号19のCDR2L領域、および配列番号20のCDR3L領域

40

から選択されるCDR1H、CDR2H、CDR3H、CDR1L、CDR2L、およびCDR3L領域の組合せを含む抗BCMA抗体またはその抗原結合性断片を含む。

【0025】

本発明の任意の態様の一部の実施形態において、CRSを引き起こしているか、もしくは引き起こす可能性がある治療剤またはBCMA治療剤は、

a) 配列番号10のVH領域および配列番号12のVL領域；

b) 配列番号10のVH領域および配列番号13のVL領域；

c) 配列番号10のVH領域および配列番号14のVL領域；

d) 配列番号38のVH領域および配列番号12のVL領域；

e) 配列番号39のVH領域および配列番号12のVL領域；

50

f) 配列番号 40 の V H 領域および配列番号 12 の V L 領域 ; または

g) 配列番号 9 の V H 領域および配列番号 11 の V L 領域

からなる群から選択される V H および V L を含む抗 B C M A 抗体またはその抗原結合性断片を含む。

【0026】

本発明の任意の態様の好ましい実施形態において、C R S を引き起こしているか、もしくは引き起こす可能性がある治療剤または B C M A 治療剤は、配列番号 10 の V H 領域および配列番号 14 の V L 領域を含む抗 B C M A 抗体またはその抗原結合性断片を含む。

【0027】

本発明の任意の態様の代替的な実施形態において、C R S を引き起こしているか、もしくは引き起こす可能性がある治療剤または B C M A 治療剤は、配列番号 64 の C D R 1 H 、配列番号 65 の C D R 2 H および配列番号 66 の C D R 3 H を含む V H 、ならびに

a) 配列番号 67 の C D R 1 L 、配列番号 68 の C D R 2 L 、および配列番号 69 の C D R 3 L であって、適宜 B C M A 治療剤が配列番号 76 の V H および配列番号 77 の V L を含むもの ;

b) 配列番号 70 の C D R 1 L 、配列番号 71 の C D R 2 L 、および配列番号 72 の C D R 3 L であって、適宜 B C M A 治療剤が配列番号 76 の V H および配列番号 78 の V L を含むもの ; または

c) 配列番号 73 の C D R 1 L 、配列番号 74 の C D R 2 L 、および配列番号 75 の C D R 3 L であって、適宜 B C M A 治療剤が配列番号 76 の V H および配列番号 79 の V L

から選択される配列の C D R 1 L 、C D R 2 L および C D R 3 L のセットを含む V L を含む抗 B C M A 抗体 その抗原結合性断片を含む。

【0028】

一部の実施形態において、多特異性抗体は、抗 C D 3 抗体、またはその抗原結合性断片を含む。一部の実施形態において、抗 C D 3 抗体、またはその抗原結合性断片は、配列番号 1 、2 および 3 の重鎖 C D R をそれぞれ重鎖 C D R 1 H 、C D R 2 H および C D R 3 H として含む可変ドメイン V H ならびに配列番号 4 、5 および 6 の軽鎖 C D R をそれぞれ軽鎖 C D R 1 L 、C D R 2 L および C D R 3 L として含む可変ドメイン V L を含む。好ましい実施形態において、抗 C D 3 抗体、またはその抗原結合性断片は、配列番号 7 の V H 領域および配列番号 8 の V L 領域を含む。

【0029】

特に好ましい実施形態において、多特異性抗体は、配列番号 10 の V H 領域および配列番号 14 の V L 領域を含む抗 B C M A 抗体、またはその抗原結合性断片、ならびに配列番号 7 の V H 領域および配列番号 8 の V L 領域を含む抗 C D 3 抗体、またはその抗原結合性断片を含む。

【0030】

一部の実施形態において、多特異性抗体は二特異性抗体である。一部の実施形態において、二特異性抗体は二価（例えば 1 + 1 形態）である。代替的な実施形態において、二特異性抗体は三価（例えば 2 + 1 形態）である。一部の実施形態において、三価二特異性抗体は、形態 : C D 3 F a b - B C M A F a b - B C M A F a b ; または B C M A F a b - C D 3 F a b - B C M A F a b (すなわち F c が存在しない場合) を有する。代替的に、三価二特異性抗体は、形態 : B C M A F a b - F c - C D 3 F a b - B C M A F a b ; B C M A F a b - F c - B C M A F a b - C D 3 F a b ; または C D 3 F a b - F c - B C M A F a b - B C M A F a b (すなわち F c が存在する場合) を有してもよい。好ましい実施形態において、三価二特異性抗体は、形態 B C M A F a b - F c - C D 3 F a b - B C M A F a b を有する。

【0031】

一部の実施形態において、抗 C D 3 F a b は軽鎖および重鎖を含み、軽鎖は、可変ド

10

20

30

40

50

メインVHおよび定常ドメインCLを含むクロスオーバー軽鎖であり、ならびに重鎖は、可変ドメインVLおよび定常ドメインCH1を含むクロスオーバー重鎖である。

【0032】

一部の実施形態において、抗BCMA Fab断片のCH1ドメインはアミノ酸改変K147E/DおよびK213E/D（EUナンバリングによるナンバリング）を含み、ならびに対応する免疫グロブリン軽鎖は、アミノ酸改変E123K/R/HおよびQ124K/R/H（Kabattによるナンバリング）を有するCLドメインを含む。

【0033】

一部の実施形態において、多特異性（例えば二特異性）抗体はFcをさらに含む。一部の実施形態において、FcはIgG1 Fcである。一部の実施形態において、（例えばIgG1）Fcは、第1の定常ドメインCH2およびCH3を含む第1のFc鎖、ならびに第2の定常ドメインCH2およびCH3を含む第2のFc鎖を含み、ならびに

a) 第1のCH3ドメインは、改変T366S、L368AおよびY407V、またはこれらの保存的置換（EUナンバリングによるナンバリング）を含み；ならびに

b) 第2のCH3ドメインは、改変T366W、またはその保存的置換（EUナンバリングによるナンバリング）を含む。

【0034】

一部の実施形態において、（例えばIgG1）Fcは、

a) 改変L234A、L235AおよびP329G（EUナンバリングによるナンバリング）；ならびに／または

b) 改変D356E、およびL358M（EUナンバリングによるナンバリング）を含む。

【0035】

さらなる実施形態において、本発明による二特異性抗体は、以下の配列番号

83A10-TCBcv：48、45、46、47（x2）；

22-TCBcv：48、52、53、54（x2）；または

42-TCBcv：48、55、56、57（x2）

に記載されるポリペプチドの重鎖および軽鎖のセットを含む。

【0036】

好ましい実施形態において、本発明による二特異性抗体は42-TCBcvであり、ならびに配列番号48、配列番号55、配列番号56、および2コピーの配列番号57に記載されるポリペプチドの重鎖および軽鎖のセットを含む。

【0037】

本発明の任意の態様の実施形態において、BCMA治療剤は、AMG-420 [Amgen]、BCMA tri-specific [Affirmed]、AFM26 [Affirmed]、Ab-957 [Janssen]、BCMA/PD-L1 [Immunopharmaceuticals]、AMG-701 [Amgen]、PF-06863135 [Pfizer]、REGN-5458 [Regeneron/Sanofi]、またはTNB-383B [TeneoBio]である。

【0038】

本発明の任意の態様の実施形態において、BCMA治療剤は、BCMAを標的とするキメラ抗原受容体（CAR）、またはBCMAを標的とする少なくとも1つのCARを発現するT細胞（「BCMA CAR T細胞」）である。

【0039】

一部の実施形態において、BCMA CAR T細胞は、イデカブタジェン-ビクルユーセル（idecabtagene-vicleucel；ide-cel）、bb21217、JCARH125（orva-cel）、KITE-585（Kite Pharmaceuticals）、P-BCMA-101（Poseida Therapeutics）、CART-BCMA（Novartis）、LCAR-B38M（Legend Biotech）、JNJ-528（Janssen Biotech）、P-

10

20

30

40

50

BCMA-101 (Poseida Therapeutics)、CT053 (CARsgen Therapeutics)、CTX120 (CRISPR Therapeutics)、ET140 (Juno Therapeutics)、UCART-BCMA (Collectis)、P-BCMA-101 (Poseida)、JNJ-528/LCAR-B38M (Johnson & Johnson) である。ある特定の実施形態において、BCMA CAR T細胞は、MCARH171、FCARH143、CTX120、CT053 (First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University、CN)、またはBCMA-CART (Hrain Biotechnology、Shanghai CN) である。好ましい実施形態において、BCMA CAR T細胞は、イデカブタジェン-ビクルユーセル、bb21217、またはJCARH125である。

10

【0040】

本発明の任意の態様の実施形態において、CRSを引き起こしているか、もしくは引き起こす可能性がある治療剤またはBCMA治療剤は抗体-薬物コンジュゲート(ADC)である。

【0041】

本発明の任意の態様の実施形態において、サイトカイン阻害剤(例えばIL-6阻害剤)は、治療剤(例えばBCMA治療剤)の投与の前(例えば、投与前12もしくは24時間以内)に、治療剤(例えばBCMA治療剤)の投与と同じ日に、または治療剤(例えばBCMA治療剤)の投与の後(例えば、投与後12もしくは24時間以内)に投与される。

20

【0042】

本発明の任意の態様の一部の実施形態において、サイトカイン阻害剤(例えばIL-6阻害剤)は、治療剤(例えばBCMA治療剤)の投与の前に前治療として投与される。一部の実施形態において、サイトカイン阻害剤(例えばIL-6阻害剤)は、治療剤(例えばBCMA治療剤)の投与の前(例えば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27または28日前)に1つまたはそれ以上の用量として投与される。一部の実施形態において、サイトカイン阻害剤(例えばIL-6阻害剤)は、8日目の治療剤(例えばBCMA治療剤)の投与の前に、1、2、3、4、5、6および7日目に投与される。

30

【0043】

代替的な実施形態において、治療剤(例えばBCMA治療剤)は、サイトカイン阻害剤(例えばIL-6阻害剤)の投与の前に投与される。一部の実施形態において、治療剤(例えばBCMA治療剤)は、サイトカイン阻害剤(例えばIL-6阻害剤)の投与の前(例えば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27または28日前)に1つまたはそれ以上の用量として投与される。一部の実施形態において、治療剤(例えばBCMA治療剤)は、8日目のサイトカイン阻害剤(例えばIL-6阻害剤)の投与の前に、1日目および適宜4日目に投与される。

40

【0044】

本発明の任意の態様の一部の実施形態において、サイトカイン阻害剤(例えばIL-6阻害剤)は、CRSの診断後12時間以内に投与される。

【0045】

本発明の態様および実施形態は添付の請求項において記載される。本発明のこれらおよび他の態様および実施形態もまた本明細書に記載される。

(図面の簡単な説明)

本発明はこれより、添付の図面を参照してより詳細に記載される。

【図面の簡単な説明】

【0046】

50

【図 1】図 1 は、形態 $Fab\ BCMA-Fc-Fab\ CD3$ における T 細胞抗原 ($CD3$ が図示される) および $BCMA$ に結合する Fab 断片を含む、本発明における使用のための二特異性二価抗体の異なる形態を図示する。 $CD3\ Fab$ は、軽鎖誤対合および副生成物を低減させるために $VH-VL$ クロスオーバーを含んでもよい。アミノ酸置換「 RK/EE 」が、製造における軽鎖誤対合／副生成物を低減させるために $CL-CH1$ に導入されてもよい。 $CD3\ Fab$ および $BCMA\ Fab$ は、柔軟性リンカーを用いて互いに連結されていてもよい。

【図 2】図 2 は、以下の形態： $Fab\ BCMA-Fc-Fab\ CD3-Fab\ BCMA\ (A, B)$ ； $Fab\ BCMA-Fc-Fab\ BCMA-Fab\ CD3\ (C, D)$ における T 細胞抗原 ($CD3$ が図示される) および $BCMA$ に結合する Fab 断片を含む、本発明における使用のための二特異性三価抗体の異なる形態を図示する。 $CD3\ Fab$ は、軽鎖誤対合および副生成物を低減させるために $VH-VL$ クロスオーバーを含んでもよい。アミノ酸置換「 RK/EE 」が、製造における軽鎖誤対合／副生成物を低減させるために $CL-CH1$ に導入されてもよい。 $CD3\ Fab$ および $BCMA\ Fab$ は、柔軟性リンカーを用いて互いに連結されていてもよい。

【図 3】図 3 は、以下の形態： $Fc-Fab\ CD3-Fab\ BCMA\ (A, B)$ ； $Fc-Fab\ BCMA-Fab\ CD3\ (C, D)$ における T 細胞抗原 ($CD3$ が図示される) および $BCMA$ に結合する Fab 断片を含む、本発明における使用のための二特異性二価抗体のさらなる形態を図示する。 $CD3\ Fab$ は、軽鎖誤対合および副生成物を低減させるために $VH-VL$ クロスオーバーを含んでもよい。アミノ酸置換「 RK/EE 」が、製造における軽鎖誤対合／副生成物を低減させるために $CL-CH1$ に導入されてもよい。 $CD3\ Fab$ および $BCMA\ Fab$ は、柔軟性リンカーを用いて互いに連結されていてもよい。

【図 4-1】図 4 は、単球からの LPS 誘導性 $IL-6$ 分泌は、ある特定の $IMiD/CELMoD$ 剤での前処理により減少されることを示す。健常ボランティアからの単球を 1×10^6 細胞/ ml の濃度で播種し、指し示される濃度の $IMiD/CELMoD$ 剤で終夜 (約 17 時間) 処理した。翌朝、単球を指し示される濃度の LPS と 4 時間インキュベートした後に、上清中の $IL-6$ レベルを MSD アッセイを使用して評価した。

【図 4-2】図 4 は、単球からの LPS 誘導性 $IL-6$ 分泌は、ある特定の $IMiD/CELMoD$ 剤での前処理により減少されることを示す。健常ボランティアからの単球を 1×10^6 細胞/ ml の濃度で播種し、指し示される濃度の $IMiD/CELMoD$ 剤で終夜 (約 17 時間) 処理した。翌朝、単球を指し示される濃度の LPS と 4 時間インキュベートした後に、上清中の $IL-6$ レベルを MSD アッセイを使用して評価した。

【図 5】図 5 は、単球からの LPS 誘導性 $IL-6$ 分泌は、 $1 \sim 100\ nM$ の化合物 1 での前処理により減少されることを示す。健常ボランティアからの単球を 1×10^6 細胞/ ml の濃度で播種し、指し示される濃度の化合物 1 で終夜処理した。翌朝、単球を指し示される濃度の LPS と 4 時間インキュベートし、次に $5\ \mu g/ml$ のナイジェリシンで 1 時間刺激した後に、上清中の $IL-6$ レベルを MSD アッセイを使用して評価した。

【図 6】図 6 は、マクロファージからの LPS 誘導性 $IL-6$ 分泌は、ある特定の $IMiD/CELMoD$ 剤での前処理により減少されることを示す。健常ボランティアからの単球を 3×10^5 細胞/ ml の濃度で 4 日間、 $M-CSF\ (50\ ng/ml)$ を含有する $RPMI\ 1640$ 培地に播種 (50% の培地を 2 日後に置き換えた) してナイーブマクロファージ ($M0$) を得た。4 日目の終わりに、マクロファージを指し示される濃度の $IMiD/CELMoD$ 剤で終夜 (約 17 時間) 処理した。翌朝、マクロファージを指し示される濃度の LPS で 8 時間刺激した後に、上清中の $IL-6$ レベルを MSD アッセイを使用して評価した。

【図 7】図 7 は、炎症促進性サイトカインの LPS 誘導性分泌は、サリドマイド誘導体 (レナリドミドおよびボマリドミドが図 7 B および図 7 C にそれぞれ図示される) での前処理により阻害されることを示す。健常ボランティアからの末梢血単核細胞 ($PBMC$) を 2×10^6 細胞/ ml の濃度で播種し、指し示される濃度の $IMiD$ 化合物または対照 D

10

20

30

40

50

M S O (0 . 2 5 %) で 1 時 間 処 理 し た 後 に、 1 n g / m l の L P S で 刺 激 し た。 1 8 時 間 後 に、 上 清 中 の 炎 症 促 進 性 サ イ ト カ イ ン レ ベ ル を マ ル チ プ レ ッ ク ス サ イ ト カ イ ン 分 析 に よ り 評 価 し た。

【図8】図8は、P B M C からの I L - 6、T N F - ア ル フ ァ お よ び I L 1 - ベ ー タ の L P S 誘 導 性 分 泌 は I M i D / C E L M o D 剤 で の 前 処 理 に よ り 同 時 に 抑 制 さ れ る こ と を 示 す。健 常 ボ ラ ン テ ィ ア か ら 単 離 さ れ た 新 鮮 な P B M C を 1×10^6 細 胞 / m l の 濃 度 で 播 種 し、指 し 示 さ れ る 濃 度 の I M i D 薬 物 / C E L M o D 剤 ま た は D M S O で 終 夜 処 理 し た 後 に、指 し 示 さ れ る 濃 度 の L P S で 刺 激 し た。2 4 時 間 後 に、細 胞 培 養 培 地 を 収 集 し、上 清 中 の I L - 6、T N F - ア ル フ ァ お よ び I L 1 - ベ ー タ レ ベ ル を M S D ア ッ セ イ を 使 用 し て 評 価 し た。U L O Q = 定 量 上 限。

10

【図9】図9は、B C M A 発 現 標 的 細 胞 で の P B M C からの I L - 6 の C C - 9 3 2 6 9 誘 導 性 分 泌 は I M i D / C E L M o D 剤 で の 前 処 理 に よ り 抑 制 さ れ る こ と を 示 す。新 鮮 な P B M C を 健 常 ボ ラ ン テ ィ ア か ら 単 離 し、C D 3 + T 細 胞 (全 体) の パ ー セ ン テ ー ジ を フ ロ ー サ イ ト メ ト リ ー に よ り 定 量 化 し、P B M C を 1 n M の 化 合 物 1 (C C - 9 2 4 8 0) ま た は 対 照 D M S O で 終 夜 処 理 し た。翌 朝、標 的 細 胞 (非 常 に 高 い レ ベ ル で 表 面 B C M A を 過 剰 発 現 す る K 5 6 2 - B C M A) ま た は 対 照 細 胞 (K 5 6 2 - M C B、B C M A 発 現 な し) を 5 : 1 の T 細 胞 : 標 的 細 胞 の 比 で ウ ェ ル に 加 え、続 い て 指 し 示 さ れ る 濃 度 の C C - 9 3 2 6 9 を 加 え た。イ ン キ ュ ベ ー シ ョ ン の 6、2 4 お よ び 4 8 時 間 後 に、細 胞 培 養 培 地 を 収 集 し、上 清 中 の I L - 6 の レ ベ ル を M S D ア ッ セ イ を 使 用 し て 評 価 し た。

【図10】図10は、化 合 物 1 (C C - 9 2 4 8 0) は、1 0 , 0 0 0 n g / m l ま で の C C - 9 3 2 6 9 濃 度 に つ い て (図 1 0 A) お よ び 1 5 人 の 健 常 ド ナ ー の 間 で 独 立 し て (図 1 0 B)、2 4 時 間 時 に P B M C + K 5 6 2 - B C M A 細 胞 の 共 培 養 か ら の C C - 9 3 2 6 9 誘 導 性 I L - 6 分 泌 を 抑 制 す る こ と を 示 す。図 1 0 B は、対 照 を 1 0 0 % に 設 定 し て、対 照 D M S O で 前 処 理 さ れ た 試 料 に 対 し て 正 規 化 さ れ た 化 合 物 1 (C C - 9 2 4 8 0) で 前 処 理 さ れ た 試 料 に つ い て の I L - 6 レ ベ ル を 示 す。丸 は 独 立 し た ド ナ ー を 指 し 示 し、バ ー は メ ジ ア ン 値 を 指 し 示 し ; す べ て の ド ナ ー が 示 さ れ て い る わ け で は な く、そ の 理 由 は、2 0 0 p g / m l より 低 い、I L - 6 濃 度 の 下 位 約 1 0 % の デ ー タ カ ャ ッ ト オ フ を 使 用 し て、結 果 を 歪 め 得 る 小 さ い 変 化 を 排 除 し、お よ び 結 果 に お け る 信 頼 度 を 増 加 さ せ た か ら で あ る。

20

【図11】図11は、B C M A 発 現 標 的 細 胞 で の P B M C からの I L - 6 の C C - 9 3 2 6 9 誘 導 性 分 泌 は、1 0 0 0 n M の レ ナ リ ド ミ ド、1 0 0 n M の ポ マ リ ド ミ ド、1 0 n M の イ ベ ル ド ミ ド ま た は 1 n M の 化 合 物 1 (C C - 9 2 4 8 0) で の 前 処 理 に よ り 抑 制 さ れ る こ と を 示 す。新 鮮 な P B M C を 健 常 ボ ラ ン テ ィ ア か ら 単 離 し、C D 3 + T 細 胞 (全 体) の パ ー セ ン テ ー ジ を フ ロ ー サ イ ト メ ト リ ー に よ り 定 量 化 し、P B M C を 指 し 示 さ れ る 濃 度 の I M i D / C E L M o D 剤 ま た は 対 照 D M S O で 終 夜 処 理 し た。翌 朝、標 的 細 胞 (非 常 に 高 い レ ベ ル で 表 面 B C M A を 過 剰 発 現 す る K 5 6 2 - B C M A) を 5 : 1 の T 細 胞 : 標 的 細 胞 の 比 で ウ ェ ル に 加 え、続 い て 指 し 示 さ れ る 濃 度 の C C - 9 3 2 6 9 を 加 え た。イ ン キュベーションの 2 4 時 間 後 に、細 胞 培 養 培 地 を 収 集 し、上 清 中 の I L - 6 の レ ベ ル を M S D ア ッ セ イ を 使 用 し て 評 価 し た。

30

【図12】図12は、化 合 物 1 (C C - 9 2 4 8 0) で の 前 処 理 は、2 4 時 間 後 に 標 的 K 5 6 2 - B C M A 細 胞 で の P B M C からの C C - 9 3 2 6 9 誘 導 性 T N F - ア ル フ ァ お よ び I L - 2 分 泌 を 増 強 す る こ と を 示 す。P B M C、標 的 K 5 6 2 - B C M A 細 胞 お よ び C C - 9 3 2 6 9 の 共 培 養 物 を 図 9 と 同 様 に 調 製 し た。イ ン キュベーションの 6、2 4 お よ び 4 8 時 間 後 に、細 胞 培 養 培 地 を 収 集 し、上 清 中 の T N F - ア ル フ ァ (図 1 2 A) お よ び I L - 2 (図 1 2 B) の レ ベ ル を M S D ア ッ セ イ を 使 用 し て 評 価 し た。U L O Q = 定 量 上 限。

40

【図13】図13は、K 5 6 2 標 的 細 胞 で の P B M C からの C C - 9 3 2 6 9 誘 導 性 I L 1 - ベ ー タ 分 泌 は 化 合 物 1 (C C - 9 2 4 8 0) で の 前 処 理 に よ り 抑 制 さ れ る こ と を 示 す。P B M C、標 的 K 5 6 2 - B C M A 細 胞 お よ び C C - 9 3 2 6 9 の 共 培 養 物 を 図 9 と 同 様 に 調 製 し た。イ ン キュベーションの 6、2 4 お よ び 4 8 時 間 後 に、細 胞 培 養 培 地 を 収 集

50

し、上清中のIL-1 β のレベルをMSDアッセイを使用して評価した（図13A）。図13Bは、15人の独立した健常ドナーについての、対照DMSO試料に対して正規化された化合物1（CC-92480）試料についての24時間時のIL-1 β レベルを示す。丸は独立したドナーを指し示し、バーはメジアン値を指し示し；すべてのドナーが示されているわけではなく、その理由は、100pg/mlより低い、IL-1 β 濃度の下位約10%のデータカットオフを使用して、結果を歪め得る小さい変化を排除し、および結果における信頼度を増加させたからである。

【図14】図14は、H929標的細胞（H929は多発性骨髄腫細胞株である）でのPBMCからのIL-6のCC-93269誘導性分泌はIMI/CELMOD剤での前処理により抑制されることを示す。新鮮なPBMCを健常ボランティアから単離し、CD3+ T細胞（全体）のパーセンテージをフローサイトメトリーにより定量化し、PBMCを1nMの化合物1（CC-92480）または対照DMSOで終夜処理した。翌朝、標的H929細胞を5：1のT細胞：標的細胞の比でウェルに加え、続いて指し示される濃度のCC-93269を加えた。インキュベーションの6、24および48時間後に、細胞培養物を収集し、上清中のIL-6のレベルをMSDアッセイを使用して評価した。2人の独立した健常ドナーからのデータを図14Aおよび図14Bに示す。

【図15】図15は、CC-93269誘導性細胞溶解活性に対するT細胞疲弊の誘導の間のセレブロン調節（CM）剤への事前の曝露の効果を示す。Incucyte（登録商標）S3 Live-Cell Analysis SystemでのCC-93269（47pM）細胞傷害性アッセイにおけるA）NCI-H929およびB）OPM-2細胞の細胞増殖動態。健常ドナーT細胞をエフェクター細胞として抗CD3/CD28での慢性刺激（7日）のありまたはなしでDMSOまたはCM剤（100nMのポマリドミド、10nMのCC-220もしくは1nMのCC-92480）の存在下で使用した。T細胞およびNCI-H929細胞を1：4（NCI-H929）または1：2（OPM-2）のE：T比で共培養した。CD3+ T細胞への慢性抗CD3/CD28刺激を7日間行ったアッセイにおいて、機能的T細胞疲弊（すなわち細胞溶解機能の喪失）が、新たに解凍されたT細胞と比較した場合にDMSOで処理された細胞において観察された。対照的に、CM剤への事前の曝露は機能的TBMS細胞疲弊を予防し、CC-93269活性は、新たに解凍されたT細胞で観察されたものと類似していたか、またはそれより良好であった。示される値は、同じ実験からの2～3の複製物のAUC値の平均±標準偏差を表す。AUC＝曲線下面積；DMSO＝ジメチルスルホキシド；POM＝ポマリドミド；CC-220＝イベルドミド。* p<0.05、** p<0.01、新たに解凍されたT細胞に対して、または指し示される場合、分散分析（ANOVA）による。

【発明を実施するための形態】

【0047】

詳細な説明

本明細書において使用される場合、冠詞「a」および「an」は、冠詞の文法的対象について1つまたは1つより多く（例えば少なくとも1つ）を指すことができる。

【0048】

「約」は、測定の性質または精度を考慮して測定された量についての誤差の許容される程度を一般に意味することができる。例示的な誤差の程度は、所与の値または値の範囲の20パーセント（%）以内、典型的には10%以内、より典型的には5%以内である。

【0049】

1つまたはそれ以上の特色を「含む」として本明細書に記載される実施形態は、そのような特色「からなる」および／または「から本質的になる」対応する実施形態の開示としても考えることができる。

【0050】

濃度、量、体積、パーセンテージおよび他の数値は、範囲の形式において本明細書に提示されることがある。そのような範囲の形式は単に簡便性および簡潔性のために使用されており、範囲の限度として明示的に記載される数値を含むだけでなく、その範囲内に包含

10

20

30

40

50

されるすべての個々の数値または部分的範囲を、各々の数値および部分的範囲が明示的に記載されているのと同様に含むように柔軟に解釈されるべきこともまた理解されるべきである。

【0051】

サイトカイン阻害剤

本発明のサイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）は、セレブロンE3リガーゼ調節剤（CELMoD）またはセレブロンを調節する免疫調節イミド薬物（IMiD）であってもよい。セレブロンは、損傷したDNA結合タンパク質1と相互作用してカリン4およびE2結合性タンパク質ROC1（RBX1として公知）とE3ユビキチンリガーゼ複合体を形成し、それにおいてユビキチン化のためのタンパク質を選択するための基質受容体として機能する。

10

【0052】

好ましい実施形態において、サイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）は、サリドマイド誘導体、化合物1、またはこれらの組合せである。

【0053】

「サリドマイド誘導体」は、本明細書において使用される場合、2-（2，6-ジオキソピペリジン-3-イル）-2，3ジヒドロ-1H-イソインドール-1，3-ジオンおよびその免疫療法誘導体、例えば、以下に限定されないが、レナリドミド（3-（4-アミノ-1-オキソ-2，3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル）ピペリジン-2，6-ジオン；CAS登録番号191732-72-6）；ポマリドミド（4-アミノ-2-（2，6-ジオキソピペリジン-3-イル）イソインドリン-1，3-ジオン；CAS登録番号19171-19-8）；イベルドミド（（S）-3-（4-（（4-（モルホリノメチル）ベンジル）オキシ）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2，6-ジオン；CAS登録番号1323403-33-3）；アバドミド（3-（5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-3，4-ジヒドロキナゾリン-3-イル）ピペリジン-2，6-ジオン；CAS登録番号1398053-45-6）、およびそれぞれの塩（好ましくは1：1のHCl塩）；または実施例4において化合物AおよびBとして参照される化合物に関する。サリドマイド誘導体は、セレブロンを調節するIMiD剤である。特に好ましい実施形態において、サリドマイド誘導体は、ポマリドミド、レナリドミド、イベルドミド、アバドミド、またはこれらの組合せである。

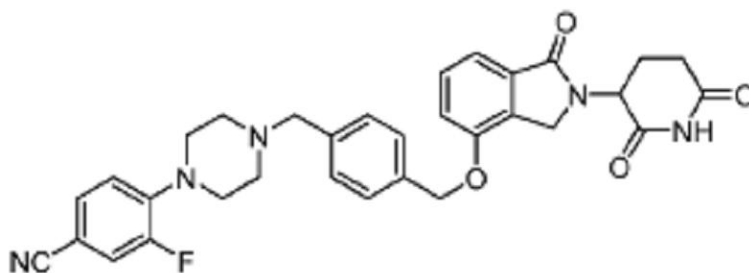
20

30

【0054】

「化合物1」は、本明細書において使用される場合、4-（4-（4-（（2-（2，6-ジオキソピペリジン-3-イル）-1-オキソイソインドリン-4-イル）オキシ）メチル）ベンジル）ピペラジン-1-イル）-3-フルオロベンゾニトリル（CAS登録番号2259648-80-9）またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは医薬的に許容される塩に関する。化合物1はCELMoD剤であり、本明細書においてCC-92480とも称される。化合物1の構造は以下の通りである：

【化1】



1

40

50

【0055】

本明細書において使用される場合、「アイソトポログ」は、その原子の天然の同位体組成以外の同位体組成を有する少なくとも1つの原子を含有する化合物を指す。「同位体組成」という用語は、所与の原子について存在する各々の同位体の量を指す。一部の実施形態において、化合物1のアイソトポログ、例えば、重水素、炭素-13、または窒素-15が富化された化合物が提供される。

【0056】

医薬的に許容される塩としては、アミン塩、例えば、以下に限定されないが、N，N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、アンモニア、ジエタノールアミンおよび他のヒドロキシアシルアミン、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、プロカイン、N-ベンジルフェネチルアミン、1-パラ-クロロベンジル-2-ピロリジン-1'-イルメチル-ベンズイミダゾール、ジエチルアミンおよび他のアルキルアミン、ピペラジンおよびトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン；アルカリ金属塩、例えば、以下に限定されないが、リチウム、カリウムおよびナトリウム；アルカリ土類金属塩、例えば、以下に限定されないが、バリウム、カルシウムおよびマグネシウム；遷移金属塩、例えば、以下に限定されないが、亜鉛；ならびに他の金属塩、例えば、以下に限定されないが、リン酸水素ナトリウムおよびリン酸二ナトリウムが挙げられるがこれらに限定されず；ならびに鉱酸の塩、例えば、以下に限定されないが、塩酸塩および硫酸塩；ならびに有機酸の塩、例えば、以下に限定されないが、酢酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、ブチル酸塩、吉草酸塩、フマル酸塩および有機スルホン酸塩も挙げられるがこれらに限定されない。

【0057】

本発明のサイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）は、商業的に入手可能であり、および／または当業者に公知の方法により調製され得る。イベルドミドを調製する方法は、例えば米国特許出願公開第20110196150号明細書に記載されており；化合物1を調製する方法は、例えば国際公開第2019226761（A1）号パンフレットに記載されている。

【0058】

本発明の任意の態様の好ましい実施形態において、サイトカイン阻害剤は炎症促進性サイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤またはIL1-ベータ阻害剤）である。

【0059】

治療応用

本発明は、サイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）、例えばレナリドミド、ボマリドミド、イベルドミド、アバドミド、化合物1、またはこれらの任意の組合せを使用する患者におけるサイトカイン関連有害事象または疾患の治療または予防に少なくとも部分的に基づく。

【0060】

本明細書において使用される場合、「治療する」（*treat*）、「治療する」（*treating*）または「治療」などの用語は、所望される薬理学的および／または生理学的効果を得ることを指す。好ましくは、効果は治療的であり、すなわち、効果は疾患および／または有害な症状を部分的にまたは完全に治癒する。よって、薬理学的および／または生理学的効果は、疾患および／または有害な症状の重症度を低減させてもよい。代替的に、薬理学的および／または生理学的効果は予防的であってもよく、すなわち、効果は、疾患または有害な症状を完全にまたは部分的に予防する。

【0061】

本明細書において使用される場合、「予防する」（*prevent*）、「予防する」（*preventing*）または「予防」などの用語は、疾患および／または有害な症状の開始、発症および／または悪化を抑制しおよび／または遅延させることを指す。

【0062】

本発明者らは、予想外なことに、ある特定のIMiDおよびCELMoD剤は、リポ多

糖、LPSにより人工的に誘導され得る (Rossol et al. (2011) Crit. Rev. Immunol. 31(5): 379-446)、マクロファージおよび／または単球からの炎症促進性サイトカイン、特にIL-6およびIL-1-ベータの分泌を阻害できることを見出した (実施例1～5を参照)。この発見に基づいて、本発明者らは、IMiDおよびCELMoD剤は、サイトカインのレベルの上昇、特にIL-6およびIL-1-ベータのレベルの上昇が、意義深い役割を果たすと考えられる有害事象、例えばCRS、サイトカイン介在性神経毒性またはコロナウイルス疾患2019 (COVID-19)において使用され得ることを認識した。

【0063】

好ましい実施形態において、本発明のサイトカイン阻害剤 (例えばIL-6阻害剤) は、患者においてサイトカイン関連有害事象、例えばCRSまたはサイトカイン介在性神経毒性を治療または予防する。好ましくは、サイトカイン関連有害事象または疾患は悪性疾患ではない。一部の実施形態において、サイトカイン関連有害事象または疾患は、固形腫瘍、転移がんまたは軟組織腫瘍のいずれでもない。例えば、一部の実施形態において、サイトカイン関連有害事象または疾患は乳がんではない。

【0064】

CRSは、活性化された免疫エフェクター細胞、例えばT細胞誘導免疫療法により活性化されたT細胞による、サイトカイン、主にIFN- γ であるがTNF- α も該当するサイトカインの大規模な放出によりトリガーされると考えられている。理論により縛られないが、これらのサイトカインは、マクロファージおよび単球を含めて、他の免疫細胞の活性化を誘導して、これらの細胞からの炎症促進性サイトカインの急速なおよび／または大規模な分泌を結果としてもたらす。活性化されたマクロファージおよび単球はIL-6およびIL-1-ベータを分泌し、これらは、正のフィードバックループの方式において、より多くのT細胞および他の免疫細胞を活性化させる (Shimabukuro-Vornhagen A et al. (2018) J. Immunother. Cancer. 6(1): 56)。この炎症性カスケードは、サイトカインストームおよび全身炎症応答を結果としてもたらし得る。

【0065】

IL-6およびIL-1-ベータレベルの上昇は、CRSにおける毒性の主要なメディエーターであると考えられている。例えば、最近の研究は、IL-6の高いレベルが、他のサイトカインと比較して最初の月にかけて重症CRSと最も強く関連付けられることを同定した (Teachey DT et al. (2016) Cancer Discov. 6(6): 664-679)。

【0066】

本発明の任意の態様の一部の実施形態において、本発明のサイトカイン阻害剤 (例えばIL-6阻害剤) は、骨髄間質細胞、骨芽細胞、クッパー (Kupffer) 細胞、末梢血単核細胞 (PBMC)、T細胞、B細胞ならびに／または骨髄細胞 (例えば単球および／もしくはマクロファージ) からの炎症促進性サイトカイン (例えばIL-6) 分泌を低減させる。一部の実施形態において、本発明のサイトカイン阻害剤 (例えばIL-6阻害剤) は、PBMCからの炎症促進性サイトカイン (例えばIL-6) 分泌を低減させる。好ましい実施形態において、本発明のサイトカイン阻害剤 (例えばIL-6阻害剤) は、単球および／またはマクロファージからの炎症促進性サイトカイン (例えばIL-6) 分泌を低減させる。

【0067】

炎症促進性サイトカイン分泌は、本明細書に開示されるT細胞エンゲージャー (例えば42-TCBcv) により媒介され得る。一部の実施形態において、本発明のサイトカイン阻害剤 (例えばIL-6阻害剤) はT細胞エンゲージャー (例えば42-TCBcv) 介在性炎症促進性サイトカイン (例えばIL-6) 分泌を低減させる。好ましい実施形態において、T細胞エンゲージャー (例えば42-TCBcv) 介在性炎症促進性サイトカインは少なくともIL-6を含む。特に好ましい実施形態において、T細胞エンゲージャー (例えば42-TCBcv) 介在性炎症促進性サイトカインは少なくともIL-6およびIL-1-ベータを含む。そのため、本発明のサイトカイン阻害剤は、複数のサイトカイン

10

20

30

40

50

ンを低減させるという利点を提供することができる。対照的に、既存の治療、例えばトシリズマブおよびアナキンラは、単一のサイトカインを標的化する。

【0068】

T細胞エンゲージャー（例えば42-TCBcv）介在性炎症促進性サイトカイン（例えばIL-6）分泌は、PBMCおよびBCMA発現標的細胞（例えば多発性骨髄腫細胞）の共培養において測定されてもよい。一部の実施形態において、本発明のサイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）は、5：1のT細胞：標的細胞の比でのPBMCおよびBCMA発現標的細胞（例えば多発性骨髄腫細胞）の共培養からのT細胞エンゲージャー（例えば42-TCBcv）介在性IL-6分泌を低減させ、減少倍数は、サイトカイン阻害剤で処理されない共培養からのIL-6分泌と比較して、少なくとも1.5倍、2.0倍、2.5倍、3.0倍、3.5倍、4.0倍、4.5倍、または5.0倍である。適宜、減少倍数は最大5.0倍である。そのため、一部の実施形態において、減少倍数は1.5倍～5.0倍である。

10

【0069】

一部の実施形態において、本発明のサイトカイン阻害剤は、5：1のT細胞：標的細胞の比でのPBMCおよびBCMA発現標的細胞（例えば多発性骨髄腫細胞）の共培養からのT細胞エンゲージャー（例えば42-TCBcv）介在性IL1-ベータ分泌を、サイトカイン阻害剤で処理されない共培養からのIL1-ベータ分泌と比較して、少なくとも2倍、4倍、6倍、8倍または10倍低減させる。適宜、減少倍数は最大10倍である。そのため、一部の実施形態において、減少倍数は2倍～10倍である。

20

【0070】

一部の実施形態において、本発明のサイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）は、最大約100mg/mL、適宜最大約10,000ng/mL、例えば最大約1000ng/mLの42-TCBcvの濃度において、PBMCおよびBCMA発現標的細胞（例えば多発性骨髄腫細胞）の共培養からのT細胞エンゲージャー（例えば42-TCBcv）介在性炎症促進性サイトカイン（例えばIL-6）分泌を低減させる。

【0071】

一部の実施形態において、本発明のサイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）は、T細胞細胞傷害性に関するサイトカインのT細胞エンゲージャー（例えば42-TCBcv）介在性分泌を低減させず、適宜、T細胞細胞傷害性に関するサイトカインは、TNF-アルファ、IL-2および／またはIFN-ガンマのうちの1つまたはそれ以上である。

30

【0072】

代替的に、炎症促進性サイトカイン分泌はTLR4介在性であってもよい。そのため、本発明のサイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）は、骨髄間質細胞、骨芽細胞、クッパー細胞、PBMC、B細胞ならびに／または骨髄細胞（例えば単球および／もしくはマクロファージ）からのTLR4介在性炎症促進性サイトカイン（例えばIL-6）分泌を低減させてもよい。好ましくは、TLR4介在性炎症促進性サイトカイン分泌はLPS誘導性である。一部の実施形態において、本発明のサイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）は、PBMC、単球およびマクロファージからのTLR4介在性炎症促進性サイトカイン（例えばIL-6）分泌を低減させる。好ましい実施形態において、TLR4介在性炎症促進性サイトカインは少なくともIL-6を含む。特に好ましい実施形態において、LPS誘導性炎症促進性サイトカインは、少なくともIL-6、IL1-ベータ、およびTNF-アルファを含む。

40

【0073】

一部の実施形態において、炎症促進性サイトカインは、IL-6、IL-8、IL1-ベータ、GM-CSF、MDC、MIP-1アルファ、およびTNF-アルファのうちの1つまたはそれ以上である。好ましい実施形態において、炎症促進性サイトカインは少なくともIL-6を含む。一部の実施形態において、炎症促進性サイトカインはIL1-ベータを除外する。一部の実施形態において、炎症促進性サイトカインは少なくともIL-

50

6 および I L 1 - ベータを含む。

【 0 0 7 4 】

本発明の任意の態様の好ましい実施形態において、本発明のサイトカイン阻害剤は、骨髄間質細胞、骨芽細胞、クッパー細胞、P B M C、B細胞および／または骨髄細胞からの I L - 6 分泌を低減させる。好ましい実施形態において、本発明のサイトカイン阻害剤は、単球および／またはマクロファージからの I L - 6 分泌を低減させる。本発明の任意の態様の特に好ましい実施形態において、本発明のサイトカイン阻害剤は、骨髄間質細胞、骨芽細胞、クッパー細胞、P B M C、B細胞および／または骨髄細胞、好ましくは単球および／またはマクロファージからの T L R 4 介在性 I L - 6 分泌を低減させる。好ましい実施形態において、本発明のサイトカイン阻害剤（例えば I L - 6 阻害剤）は C R S を治療または予防する。C R S は、A S T C T または C T C A E グレーディングシステムを使用してグレード適合戦略にしたがって一般的に治療され、該グレーディングシステムのうちの1つ目はごく最近に (Lee DW et al. (2019) Biol. Blood Marrow Transplant. 25(4): 625-638) により定義され、2つ目はごく最近に 2017 年 11 月に the National Cancer Institute により報告された。本発明は、任意のグレードの C R S を治療または予防するために使用されてもよい。一部の実施形態において、C R S は、最低グレード 1、最低グレード 2、最低グレード 3 または最低グレード 4 である。好ましい実施形態において、C R S は最低グレード 3 または 4 である。一部の実施形態において、対象は、C R S を引き起こしているか、または引き起こす可能性がある治療剤を与えられていたか、または与えられる。一部の実施形態において、C R S の治療または予防は、C R S の重症度および／またはグレードを低減させる。

10

20

【 0 0 7 5 】

一部の実施形態において、C R S を引き起こしているか、または引き起こす可能性がある治療剤は、T細胞エンゲージャー（例えば多特異性抗体、C A R もしくは C A R T 細胞）、標的抗原（例えばがん抗原、例えば B C M A、C D 19、C D 20 もしくは C D 28）に特異的に結合するモノクローナル抗体、T細胞抗原（例えば C D 3）に特異的に結合するモノクローナル抗体、または抗体薬物コンジュゲートから選択される。好ましい実施形態において、治療剤は T細胞エンゲージャーである。

【 0 0 7 6 】

本発明者らは、本発明のサイトカイン阻害剤（例えば I L - 6 阻害剤）は、（例えば C R S を引き起こす可能性があるか、もしくは引き起こしている多発性骨髄腫の治療のための）T細胞誘導治療剤の細胞殺傷能力を増強することができ、および／または T細胞疲弊を予防し得るため、T細胞エンゲージャーの T細胞介在性殺傷を保存し得ることをさらに見出した（実施例 9 を参照）。

30

【 0 0 7 7 】

サイトカイン介在性神経毒性は T細胞誘導免疫療法の別の有害事象である。神経毒性にとって中心的な、血管漏出および血液脳関門の妨害は、I L - 6 の上昇と関連付けられている (Khadka RH et al. (2019) Immunotherapy. 11(10): 851-857)。C A R T細胞療法後の I L - 6 血清濃度の早期のピークは、グレード ≥ 4 の神経毒性のより高いリスクと関連付けられている (Gust J et al. (2017) Cancer Discov. 7(12): 1404-1419)。前臨床研究は、単球およびマクロファージを含む骨髄細胞は、T細胞誘導免疫療法における I L - 6 の主要な供給源であることを裏付けている (Yu S et al. (2017) J. Hematol. Oncol. 10(1):155; Teachey DT et al. (2013) Blood. 121(26): 5154-5157)。C A R T細胞療法および T細胞誘導免疫療法と関連付けられる神経毒性は「免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群 (I C A N S)」として参照されることがある (Lee et al. (2018) Biol. Blood Marrow Transplant. 25(4): 625-638)。I L - 1 を含めて、サイトカインの上昇は、I C A N S の病態生理学の部分であることが公知である。

40

【 0 0 7 8 】

1つの態様において、本発明は、対象においてサイトカイン介在性神経毒性を治療また

50

は予防する方法であって、対象に治療的に有効な用量のサイトカイン阻害剤（例えばＩＬ－６阻害剤）を投与することを含み、サイトカイン阻害剤（例えばＩＬ－６阻害剤）が、ポマリドミド、イベルドミド、レナリドミド、アバドミドまたは化合物１であり、治療的に有効な用量が、対象においてサイトカイン介在性神経毒性の発症を低減させるか、または予防するために十分な用量である、方法を提供する。一部の実施形態において、サイトカイン介在性神経毒性は免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ＩＣＡＮＳ）である。

【００７９】

代替的な実施形態において、本発明のサイトカイン阻害剤（例えばＩＬ－６阻害剤）は、患者においてサイトカイン関連疾患、例えばコロナウイルス疾患２０１９（ＣＯＶＩＤ－１９）を治療または予防する。

10

【００８０】

コロナウイルス疾患２０１９（ＣＯＶＩＤ－１９）は、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス２（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）により引き起こされる潜在的に重症の急性呼吸器感染症である。ＩＬ－６分泌の上昇がＣＯＶＩＤ－１９のいくつかの研究において一貫して報告されており、疾患重症度と関連付けられている。例えば、最近の研究は、ＩＬ－６は呼吸不全の予測における有効なマーカーであることを示す（Herold T et al. (2020) BMJ [Preprint, 10 April 2020]）。

【００８１】

１つの態様において、本発明は、対象においてＣＯＶＩＤ－１９を治療または予防する方法であって、対象に治療的に有効な用量のサイトカイン阻害剤（例えばＩＬ－６阻害剤）を投与することを含み、サイトカイン阻害剤（例えばＩＬ－６阻害剤）が、ポマリドミド、イベルドミド、レナリドミド、アバドミドまたは化合物１であり、治療的に有効な用量が、対象においてＣＯＶＩＤ－１９の発症を低減させるか、または予防するために十分な用量である、方法を提供する。

20

【００８２】

T細胞エンゲージャー

一部の実施形態において、サイトカイン関連有害事象または疾患（例えばＣＲＳ）はT細胞誘導療法により引き起こされる。

【００８３】

本明細書において使用される場合、「T細胞エンゲージャー」または「T細胞誘導療法」という用語は、１つまたはそれ以上のT細胞を向け直して（redirecting）前記T細胞の活性化および／または増殖をトリガーする能力を有する任意の結合性分子またはポリペプチドを指す。

30

【００８４】

本発明の任意の態様の好ましい実施形態において、T細胞エンゲージャーは、T細胞の活性化を促進する１つまたはそれ以上の抗原（「T細胞抗原」）に特異的に結合する。本発明の任意の態様の一部の実施形態において、T細胞エンゲージャーは、T細胞抗原に特異的に結合する抗体（「T細胞誘導抗体」）であり、好ましくはT細胞誘導抗体は多特異性、好ましくは二特異性である。代替的な実施形態において、T細胞エンゲージャーは、T細胞抗原に特異的に結合するキメラ抗原受容体（「CAR」）を含み、好ましくはCARはT細胞上に発現される（「CAR T細胞」）。

40

【００８５】

そのため、一部の実施形態において、T細胞エンゲージャーは、標的抗原（例えばがん抗原）におよびT細胞の活性化を促進する１つまたはそれ以上の抗原（例えばＣＤ３）に特異的に結合する多特異性抗体、標的抗原（例えばがん抗原）を標的とするキメラ抗原受容体（CAR）、または標的抗原（例えばがん抗原）を標的とする少なくとも１つのCARを発現するT細胞である。

【００８６】

本発明の任意の態様の好ましい実施形態において、T細胞エンゲージャーは、１つまた

50

はそれ以上のT細胞をがん細胞に向かわせる。理論により縛られないが、がん細胞への1つまたはそれ以上のT細胞の動員は、がんの部位においてT細胞の活性化および／または増殖を結果としてもたらし得、それがT細胞、他の免疫細胞および／またはバイスタンダー細胞、例えば骨髄細胞からのサイトカイン（例えば炎症促進性サイトカイン）の大規模なおよび／または急速な分泌を結果としてもたらし得る。

【0087】

がん細胞は、血液がん、固形腫瘍、転移がん、軟組織腫瘍、転移性病変、またはこれらの組合せの細胞であってもよい。好ましい実施形態において、がん細胞は、悪性B細胞または多発性骨髄腫、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、慢性リンパ球性白血病、非ホジキンリンパ腫（例えば、バーキットリンパ腫、慢性リンパ球性白血病／小リンパ球性リンパ腫（CLL／SLL）、びまん性大B細胞リンパ腫（DLBCL）、濾胞性リンパ腫、免疫芽球性大細胞リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、もしくはマントル細胞リンパ腫）、辺縁帯リンパ腫もしくは形質細胞白血病から選択される血液がんの形質細胞である。好ましい実施形態において、がん細胞は、悪性B細胞または多発性骨髄腫、びまん性大B細胞リンパ腫（DLBCL）もしくは形質細胞白血病の形質細胞である。

【0088】

がん細胞は、それらの表面上に以下の抗原：CD138、BCMA、CD81、CD19、CD45、CD56、CD319、CD137、FcRH5、CD117および／またはGPCR5dのうちの1つまたはそれ以上を発現してもよい。

【0089】

本発明の任意の態様の好ましい実施形態において、T細胞エンゲージャーは、1つまたはそれ以上のT細胞をがん抗原発現細胞に向かわせる。

【0090】

本発明の任意の態様の特に好ましい実施形態において、T細胞エンゲージャーはがん抗原に特異的に結合する。一部の実施形態において、T細胞エンゲージャーは、がん抗原（例えばBCMA）およびT細胞の活性化を促進する1つまたはそれ以上の抗原に特異的に結合する多特異性（例えば二特異性）抗体である。代替的な実施形態において、T細胞エンゲージャーは、がん抗原（例えばBCMA）を標的とするキメラ抗原受容体（CAR）、またはがん抗原（例えばBCMA）を標的とする少なくとも1つのCARを発現するT細胞である。

【0091】

「がん抗原」という用語は、本明細書において使用される場合、全体または断片（例えばMHC／ペプチド）のいずれかとしての、がん細胞の表面上に発現される分子（典型的にはタンパク質、炭水化物または脂質）を指す。好ましい実施形態において、がん抗原は、ヒトがん細胞、好ましくは悪性B細胞または形質細胞の表面上に発現されるヒトがん抗原である。

【0092】

一部の実施形態において、がん抗原は、CD19、CD20、GPCR5d、FcRH5、ROR1またはBCMAである。特に好ましい実施形態において、がん抗原はBCMAである。代替的に、T細胞エンゲージャーは、BCMAアクセシブのメンバー、例えばBAFFまたはAPRILに特異的に結合してもよい。

【0093】

T細胞誘導抗体

本明細書において使用される場合、「T細胞誘導抗体」は、T細胞の活性化を促進する1つまたはそれ以上の抗原（「T細胞抗原」）に特異的に結合する抗体である。T細胞抗原は、CD3、TCR α 、TCR β 、TCR γ 、TCR ζ 、ICOS、CD28、CD27、HVEM、LIGHT、CD40、4-1BB、OX40、DR3、GITR、CD30、TIM1、SLAM、CD2、またはCD226からなる群から選択されてもよい。好ましい実施形態において、T細胞の活性化を促進する1つまたはそれ以上の抗原はCD3である。よって、好ましい実施形態において、本発明の多特異性抗体はCD3に結合

する。

【0094】

好ましい実施形態において、T細胞誘導抗体は、CD3に特異的に結合する抗体、またはその抗原結合性断片を含む。

【0095】

「CD3」という用語はヒトCD3タンパク質マルチサブユニット複合体を指す。CD3タンパク質マルチサブユニット複合体は、6つの異なるポリペプチド鎖から構成される。そのため該用語は、CD3 γ 鎖 (SwissProt P09693)、CD3 δ 鎖 (SwissProt P04234)、2つのCD3 ϵ 鎖 (SwissProt P07766)、および1つのCD3 ζ 鎖ホモ二量体 (SwissProt 20963)を含

10

み、T細胞受容体 α および β 鎖と会合している。該用語は、「全長」のプロセシングされていないCD3の他に、細胞 (T細胞を含む) により天然に発現されるか、またはそれらのポリペプチドをコードする遺伝子もしくはcDNAをトランスフェクトされた細胞上に発現され得る任意のCD3バリエーション、アイソフォームおよび種ホモログを包含する。

【0096】

「CD3に特異的に結合する」という用語は、定義される標的に、抗体がCD3の標的化において治療剤として有用であるような十分な親和性で結合する能力を有する抗体を指す。本発明の多特異性抗体は、SPR、例えばBiacore (登録商標) により、CD3への結合について分析され得る。一部の実施形態において、CD3に特異的に結合する抗体は、他の抗原に結合しないか、または生理学的効果を生成するために十分な親和性で他の抗原に結合しない。

20

【0097】

一部の実施形態において、CD3に特異的に結合する抗体は、好ましくはBiacore 8Kを使用して25°Cで測定される、表面プラズモン共鳴アッセイにより決定される、約 10^{-7} Mもしくはそれ未満の解離定数 (K_D)、約 10^{-8} Mもしくはそれ未満の K_D 、約 10^{-9} Mもしくはそれ未満の K_D 、約 10^{-10} Mもしくはそれ未満の K_D 、約 10^{-11} Mもしくはそれ未満の K_D 、または約 10^{-12} Mもしくはそれ未満の K_D でヒトCD3に結合する。好ましい実施形態において、抗体は、約 10^{-8} Mまたはそれ未満の解離定数 (K_D) でヒトCD3に結合する。

【0098】

抗CD3抗体の例としては、OKT3、TR66、APA 1/1、SP34、CH2527、WT31、7D6、UCHT-1、Leu-4、BC-3、H2C、HuM291 (ビジリズマブ)、Hu291 (PDL)、ChAglyCD3 (オテリキシズマブ)、hOKT3 γ 1 (Ala-Ala) (テプリズマブ) およびNI-0401 (フォラルマブ) が挙げられる。

30

【0099】

生成された最初の抗CD3抗体は、CD3 ϵ ドメインに結合するマウス抗体、OKT3 (ムロモナブ-CD3) であった。その後の抗CD3抗体としては、ヒト化またはヒト抗体、および操作された抗体、例えば改変されたFc領域を含む操作された抗体が挙げられる。

40

【0100】

抗CD3抗体は、単一のポリペプチド鎖上のエピトープを認識するもの、例えばAPA 1/1もしくはSP34 (Yang SJ, The Journal of Immunology (1986) 137; 1097-1100)、またはCD3の2つもしくはより多くのサブユニット上に位置するコンホメーションエピトープを認識するもの、例えばWT31、7D6、UCHT-1 (国際公開第2000041474号パンフレットを参照) およびLeu-4であってもよい。BC-3 (Anasetti C et al. (1992) Transplantation. 54(5): 844-851) およびH2C (国際公開第2008119567A2号パンフレット) を含めて、いくつかの抗CD3抗体を使用する臨床試験が実行されている。臨床開発中の抗CD3抗体としては、HuM291 (ビジリズマブ) (Norman DJ et al. (2000) Transplantatio

50

n. 70(12): 1707-1712)、Hu291(PDL)、ChAglyCD3(オテリキシズマブ)(H Waldmann)、hOKT3γ1(Ala-Ala)(テプリズマブ)(J BluestoneおよびJohnson and Johnson)ならびに(NI-0401)フォラルマブが挙げられる。

【0101】

任意の抗CD3抗体またはその抗原結合性断片は、本発明のT細胞誘導抗体における使用のために好適であり得る。例えば、T細胞誘導抗体は、OKT3、TR66、APA1/1、SP34、CH2527、WT31、7D6、UCHT-1、Leu-4、BC-3、H2C、HuM291(ビジリズマブ)、Hu291(PDL)、ChAglyCD3(オテリキシズマブ)、hOKT3γ1(Ala-Ala)(テプリズマブ)およびNI-0401(フォラルマブ)から選択される抗CD3抗体を含んでもよい。一部の実施形態において、本発明のT細胞誘導抗体は、ヒト化されたSP34抗体またはその抗原結合性断片を含む。

10

【0102】

一部の好ましい実施形態において、抗CD3抗体、またはその抗原結合性断片は、SP34に由来してもよく、ならびに抗体SP34と類似した配列およびエピトープ結合に関する同じ特性を有してもよい。

【0103】

一部の実施形態において、T細胞誘導抗体は、配列番号1、2および3の重鎖CDRをそれぞれ重鎖CDR1H、CDR2HおよびCDR3Hとして含む可変ドメインVHならびに配列番号4、5および6の軽鎖CDRをそれぞれ軽鎖CDR1L、CDR2LおよびCDR3Lとして含む可変ドメインVLを含む抗CD3抗体、またはその抗原結合性断片を含む。

20

【0104】

一部の実施形態において、T細胞誘導抗体は、配列番号7(VH)および配列番号8(VL)の可変ドメインを含む抗CD3抗体、またはその抗原結合性断片を含む。

【0105】

一部の実施形態において、T細胞誘導抗体は、配列番号7のアミノ酸配列に対して少なくとも75%同一の、少なくとも90%同一の、少なくとも95%同一のまたは同一のアミノ酸配列を含む可変領域VHおよび配列番号8のアミノ酸配列に対して少なくとも75%同一の、少なくとも90%同一の、少なくとも95%同一の、または同一のアミノ酸配列を含む可変領域VLを含む抗CD3抗体、またはその抗原結合性断片を含む。

30

【0106】

一部の実施形態において、T細胞誘導抗体は多特異性抗体である。好ましい実施形態において、多特異性抗体は、1つまたはそれ以上のがん抗原(例えばBCMA)およびT細胞の活性化を促進する1つまたはそれ以上の抗原(例えばCD3)に特異的に結合する。

【0107】

好ましい実施形態において、T細胞誘導抗体は二特異性抗体である。特に好ましい実施形態において、二特異性抗体は、がん抗原(例えばBCMA)およびT細胞の活性化を促進する1つまたはそれ以上の抗原(例えばCD3)に特異的に結合する。

40

【0108】

抗体の定義

本明細書における「抗体」という用語は、様々な抗体構造を包含し、これにはモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多特異性抗体(例えば、二特異性抗体)、および所望される抗原結合活性を呈する限り抗体断片が含まれるがこれらに限定されない。

【0109】

「重鎖」は、重鎖可変領域(本明細書において「VH」と略記される)および重鎖定常領域(本明細書において「CH」と略記される)を含む。重鎖定常領域は、重鎖定常ドメインCH1、CH2およびCH3(抗体クラスIgA、IgD、およびIgG)ならびに適宜重鎖定常ドメインCH4(抗体クラスIgEおよびIgM)を含む。

50

【0110】

「軽鎖」は、軽鎖可変ドメイン（本明細書において「VL」と略記される）および軽鎖定常ドメイン（本明細書において「CL」と略記される）を含む。可変領域VHおよびVLは、フレームワーク領域（FR）と称されるより保存された領域を差し挟まれた、相補性決定領域（CDR）と称される超可変性の領域にさらに分けることができる。各々のVHおよびVLは、3つのCDRおよび4つのFRから構成され、これらは、アミノ末端からカルボキシ末端へと以下の順序：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4で並んでいる。重鎖および軽鎖の「定常ドメイン」は、標的への抗体の結合に直接的に関与しないが、様々なエフェクター機能を呈する。

【0111】

抗体とその標的抗原またはエピトープとの間の結合は相補性決定領域（CDR）により媒介される。CDRは、高い配列可変性の領域であり、抗体重鎖および軽鎖の可変領域内に位置し、抗原結合性部位を形成する。CDRは抗原特異性の主な決定因子である。典型的には、抗体重鎖および軽鎖は各々、非連続的に並べられた3つのCDRを含む。抗体重鎖および軽鎖CDR3領域は、本発明による抗体の結合特異性／親和性に特に重要な役割を果たし、したがって本発明のさらなる態様を提供する。

【0112】

「抗原結合性断片」という用語は、本明細書において使用される場合、1、2もしくは3つの軽鎖CDR、および／または1、2もしくは3つの重鎖CDRを含む抗原結合性ポリペプチドの任意の天然に存在するまたは人工的に構築された構成を含み、該ポリペプチドは、抗原に結合する能力を有する。そのため、該用語は、インタクトな抗体が結合する抗原に結合するインタクトな抗体の部分を含むインタクトな抗体以外の分子を指す。抗体断片の例としては、Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂；ダイアボディ；直鎖状抗体；単鎖抗体分子（例えばscFv）；および抗体断片から形成される多特異性抗体が挙げられるがこれらに限定されない。

【0113】

CDRの配列は、当該技術分野において公知の任意の番号システム、例えば、Kabataシステム（Kabat EA et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD.）；Chothiaシステム（Chothia C and Lesk AM (1987) J. Mol. Biol. 196(4): 901-917）；またはIMGTシステム（Lefranc MP et al. (2003) Dev. Comp. Immunol. 27(1): 55-77）を参照することにより同定されてもよい。

【0114】

表1：CDRの定義

10

20

30

40

50

【表 1】

	Kabat	Chothia	IMGT
VH CDR1	31-35	26-32	27-38
VH CDR2	50-65	52-56	56-65
VH CDR3	95-102	95-102	105-117
VL CDR1	24-34	24-34	27-38
VL CDR2	50-56	50-56	56-65
VL CDR3	89-97	89-97	105-117

10

【0115】

本発明において議論される重鎖定常領域アミノ酸位置について、ナンバリングは、Edelman GM et al. (1969) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 63(1): 78-85において最初に記載されたEUインデックスによる。EdelmanのEUNアンバリングはまた、Kabat et al. (1991) (上掲) において記載されている。そのため、重鎖の文脈における「Kabatにおいて記載されるEUインデックス」、「EUインデックス」、「KabatのEUインデックス」または「EUNアンバリング」という用語は、Kabat et al. (1991)において記載されるEdelman et al.のヒトlgG1 EU抗体に基づく残基ナンバリングシステムを指す。軽鎖定常領域アミノ酸配列のために使用されるナンバリングシステムは、同様にKabat et al. (上掲) において記載されている。そのため、本明細書において使用される場合、「Kabatによりナンバリングされた」は、Kabat et al. (上掲) において記載されるKabatを指す。

20

【0116】

本発明の抗体およびその抗原結合性断片は、組換え手段により任意の種から誘導されてもよい。例えば、抗体または抗原結合性断片は、マウス、ラット、ヤギ、ウマ、ブタ、ウシ、ニワトリ、ウサギ、ラクダ科動物、ロバ、ヒト、またはこれらのキメラバージョンであってもよい。ヒトへの投与における使用のために、非ヒト由来抗体または抗原結合性断片は、ヒト患者への投与においてより低い抗原性となるように遺伝学的にまたは構造的に変更されてもよい。

30

【0117】

特に好ましいのは、ヒトまたはヒト化抗体、特に組換えヒトまたはヒト化抗体である。

【0118】

「ヒト化抗体」という用語は、フレームワークまたは「相補性決定領域」(CDR)が、親免疫グロブリンと比較して異なる特異性の免疫グロブリンのCDRを含むように改変されている抗体を指す。例えば、マウスCDRは、「ヒト化抗体」を調製するためにヒト抗体のフレームワーク領域にグラフトされてもよい。例えば、Riechmann L et al. (1988) Nature. 332: 323-327; およびNeuberger MS et al. (1985) Nature. 314: 268-270を参照。一部の実施形態において、「ヒト化抗体」は、定常領域が、特にC1q結合および/またはFc受容体(FcR)結合に関して、本発明による抗体の特性を生成するように元々の抗体から追加的に改変または変更されている抗体である。

40

【0119】

「ヒト抗体」という用語は、ヒトもしくはヒト細胞により産生されるか、またはヒト抗体レパートリーもしくは他のヒト抗体コーディング配列を利用する非ヒト供給源に由来す

50

る抗体のアミノ酸配列に対応するアミノ酸配列を有する抗体である。ヒト抗体のこの定義は、非ヒト抗原結合性残基を含むヒト化抗体を特に除外する。ヒト抗体は、ファージディスプレイライブラリーを含めて、当該技術分野において公知の様々な技術を使用して製造され得る。

【0120】

「キメラ抗体」という用語は、1つの供給源または種からの可変領域、すなわち、結合性領域、および異なる供給源または種に由来する定常領域の少なくとも部分を含む抗体を指し、通常は組換えDNA技術により調製される。マウス可変領域およびヒト定常領域を含むキメラ抗体は好ましい。本発明により包含される「キメラ抗体」の他の好ましい形態は、定常領域が、特にC_L結合および／またはFc受容体（FcR）結合に関して、本発明による抗体の特性を生成するように元々の抗体から改変または変更されている抗体である。そのようなキメラ抗体はまた、「クラススイッチ抗体」として参照される。キメラ抗体は、免疫グロブリン可変領域をコードするDNAセグメントおよび免疫グロブリン定常領域をコードするDNAセグメントを含む発現された免疫グロブリン遺伝子の生成物である。従来の組換えDNAおよび遺伝子トランスフェクション技術を伴うキメラ抗体を製造する方法は当該技術分野において周知である。例えば、Morrison SL et al. (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 81(21): 6851-6855; 米国特許第5,202,238号明細書および同第5,204,244号明細書を参照。

10

【0121】

「Fc領域」および「Fc」という用語は本明細書において交換可能に使用され、2つのFc鎖により形成されるネイティブな免疫グロブリンの部分を目指す。各々の「Fc鎖」は定常ドメインCH₂および定常ドメインCH₃を含む。各々のFc鎖はまたヒンジ領域を含んでもよい。ネイティブなFc領域はホモ二量体である。一部の実施形態において、Fc領域は、Fcヘテロ二量体化を強制するための改変を含有してもよい。

20

【0122】

「Fc部分」という用語は、Fc領域に対応する、本発明の抗体、またはその抗原結合性断片の部分を目指す。

【0123】

重鎖定常領域の5つの主要なクラスがあり、これらはIgA、IgG、IgD、IgEおよびIgMとして分類され、各々は、アイソタイプにより特定される特徴的なエフェクター機能を有する。例えば、IgGは、IgG₁、IgG₂、IgG₃、およびIgG₄として公知の4つのサブクラスに分けられる。Ig分子は複数のクラスの細胞受容体と相互作用する。例えば、IgG分子は、抗体のIgGクラスに特異的な3つのクラスのFcγ受容体（FcγR）、すなわちFcγRI、FcγRII、およびFcγRIIIと相互作用する。FcγR受容体へのIgGの結合のための重要な配列は、CH₂およびCH₃ドメイン中に位置することが報告されている。

30

【0124】

本発明の抗体またはその抗原結合性断片は、任意のアイソタイプ、すなわちIgA、IgD、IgE、IgGおよびIgM、ならびに4鎖免疫グロブリン（Ig）構造の合成多量体であってもよい。好ましい実施形態において、抗体またはその抗原結合性断片はIgGアイソタイプである。抗体または抗原結合性断片は、任意のIgGサブクラス、例えばIgG₁、IgG₂、IgG₃、またはIgG₄アイソタイプであることができる。好ましい実施形態において、抗体またはその抗原結合性断片はIgG₁アイソタイプである。

40

【0125】

一部の実施形態において、抗体は、IgGアイソタイプである重鎖定常領域を含む。一部の実施形態において、抗体は、IgGアイソタイプである重鎖定常領域の部分を含む。一部の実施形態において、IgG定常領域またはその部分は、IgG₁、IgG₂、IgG₃、またはIgG₄定常領域である。好ましくは、IgG定常領域またはその部分はIgG₁定常領域である。

【0126】

50

本発明の抗体またはその抗原結合性断片はラムダ軽鎖またはカッパ軽鎖を含んでもよい。

【0127】

好ましい実施形態において、抗体またはその抗原結合性断片は、カッパ軽鎖である軽鎖を含む。一部の実施形態において、抗体または抗原結合性断片は、カッパ定常領域である軽鎖定常領域（CL）を含む軽鎖を含む。

【0128】

一部の実施形態において、抗体は、カッパ可変領域である軽鎖可変領域（VL）を含む軽鎖を含む。好ましくは、カッパ軽鎖は、カッパVLであるVLおよびカッパCLであるCLを含む。

【0129】

代替的に、抗体またはその抗原結合性断片は、ラムダ軽鎖である軽鎖を含んでもよい。一部の実施形態において、抗体または抗原結合性断片は、ラムダ定常領域である軽鎖定常領域（CL）を含む軽鎖を含む。一部の実施形態において、抗体は、ラムダ可変領域である軽鎖可変領域（VL）を含む軽鎖を含む。

【0130】

操作された抗体およびその抗原結合性断片としては、VHおよび／またはVL内のフレームワーク残基に対して改変が為されたものが挙げられる。そのような改変は、例えば抗体の免疫原性を減少させるためならびに／または抗体の製造および精製を向上させるために、抗体の特性を向上させてもよい。

【0131】

本明細書に開示される抗体およびその抗原結合性断片は、当該技術分野において公知の従来技術を使用して、例えば、単独または組合せのいずれかで、アミノ酸欠失、挿入、置換、付加、および／または組換えおよび／または当該技術分野において公知の任意の他の改変を使用することにより、さらに改変され得る。免疫グロブリン鎖のアミノ酸配列の基礎となるDNA配列中にそのような改変を導入する方法は当業者に周知である。

【0132】

本発明の抗体およびその抗原結合性断片としてはまた、共有結合性の取付けが、抗体がそのエピトープに結合することを予防することも、他に抗体の生物学的活性を損なわせることもないように（例えば、抗体への任意の種類の分子の共有結合性の取付けにより）改変された誘導体が挙げられる。好適な誘導体の例としては、フコシル化された抗体、グリコシル化された抗体、アセチル化された抗体、PEG化された抗体、リン酸化された抗体、およびアミド化された抗体が挙げられるがこれらに限定されない。

【0133】

本発明の抗体のアミノ酸配列における軽微なバリエーションは、アミノ酸配列中のバリエーションが、本発明の抗体または本明細書中のいずれかの箇所において定義されるその抗原結合性断片に対して少なくとも75%、より好ましくは少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、最も好ましくは少なくとも99%の配列同一性を維持する限り、本発明により包含されるとして想定される。

【0134】

本発明の抗体は、1つの種からのアミノ酸残基が、保存された位置または保存されていない位置のいずれかにおいて、別の種における対応する残基に置換されたバリエーションを含んでもよい。1つの実施形態において、保存されていない位置におけるアミノ酸残基は、保存的なまたは非保存的な残基で置換される。特に、保存的なアミノ酸置換が想定される。

【0135】

「保存的なアミノ酸置換」は、アミノ酸残基が、類似した側鎖を有するアミノ酸残基で置き換えられるアミノ酸置換である。類似した側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは当該技術分野において定義されており、塩基性側鎖（例えば、リジン、アルギニン、またはヒスチジン）、酸性側鎖（例えば、アスパラギン酸またはグルタミン酸）、非荷電極性側鎖（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、スレオニン、チロシン、ま

10

20

30

40

50

たはシステイン)、非極性側鎖(例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、またはトリプトファン)、ベータ分岐側鎖(例えば、スレオニン、バリン、イソロイシン)および芳香族側鎖(例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、またはヒスチジン)が含まれる。そのため、ポリペプチド中のアミノ酸が同じ側鎖ファミリーからの別のアミノ酸で置き換えられている場合、アミノ酸置換は保存的であると考えられる。保存的に改変されたバリエーションを本発明の抗体に含めることは、他の形態のバリエーション、例えば多型バリエーション、種間ホモログ、およびアレルを除外しない。

【0136】

「非保存的アミノ酸置換」としては、(i)電気陽性側鎖を有する残基(例えば、Arg、HisもしくはLys)が電気陰性残基(例えば、GluもしくはAsp)に置換されるアミノ酸置換、(ii)親水性残基(例えば、SerもしくはThr)が疎水性残基(例えば、Ala、Leu、Ile、PheもしくはVal)に置換されるアミノ酸置換、(iii)システインもしくはプロリンが任意の他の残基に置換されるアミノ酸置換、または(iv)バルキーな疎水性もしくは芳香族側鎖を有する残基(例えば、Val、His、IleもしくはTrp)が、より小さい側鎖(例えば、AlaもしくはSer)を有するか、もしくは側鎖を有しない(例えば、Gly)残基に置換されるアミノ酸置換が挙げられる。

【0137】

キメラ抗原受容体

キメラ抗原受容体(CAR)は、免疫細胞を標的細胞に向かわせるために、改変された免疫細胞、例えば、T細胞の表面上に発現される人工的な受容体である。好ましい実施形態において、CARは、免疫細胞(例えばT細胞)をがん細胞(例えば悪性B細胞または血液がんの形質細胞)に向かわせる。特に好ましい実施形態において、CARは、1つまたはそれ以上のがん抗原(例えばBCMA)に特異的に結合する。

【0138】

一般に、CARは、細胞外抗原結合性ドメイン、膜貫通ドメイン;および細胞内シグナル伝達ドメインを含む。ある特定の実施形態において、細胞外ドメインが標的抗原、例えばがん抗原(例えばBCMA)に結合すると、シグナルが細胞内シグナル伝達ドメインを介して生成され、該シグナルは、免疫細胞を、例えば標的抗原を発現する細胞を標的化して殺傷するように、活性化させる。

【0139】

ある特定の実施形態において、細胞外ドメインは、標的抗原(例えばBCMA)に結合する受容体、または受容体の部分を含む。ある特定の実施形態において、細胞外ドメインは、標的抗原に結合する抗体またはその抗原結合性部分(例えば本明細書に記載される抗BCMA抗体)を含むか、またはそれである。特有の実施形態において、細胞外ドメインは単鎖Fv(scFv)ドメインを含むか、またはそれである。単鎖Fvドメインは、例えば、柔軟性リンカーによりVHに連結されたVLを含むことができ、前記VLおよびVHは、標的抗原に結合する抗体からのものである。

【0140】

膜貫通ドメインは、当該技術分野において公知の任意の分子に由来するか、またはそれから得られた任意の膜貫通ドメインであることができる。特有の実施形態において、膜貫通ドメインは、CD8、CD28、サイトカイン受容体、インターロイキン受容体、または増殖因子受容体などから得られるか、またはそれに由来することができる。

【0141】

好ましい実施形態において、膜貫通ドメインは、ヒトCD8 α 分子またはCD28分子から得られるか、またはそれに由来する。CD8は、T細胞受容体(TCR)の補助受容体として役立ち、主に細胞傷害性T細胞の表面上に発現される膜貫通糖タンパク質である。CD8の最も一般的な形態は、CD8 α およびCD8 β 鎖から構成される二量体として存在する。CD28は、T細胞上に発現され、T細胞活性化のために要求され

10

20

30

40

50

る共刺激シグナルを提供する。CD28は、CD80（B7.1）およびCD86（B7.2）の受容体である。

【0142】

ある特定の実施形態において、CARの細胞外ドメインは、リンカー、スペーサードメインまたはヒンジポリペプチド、例えば、CD28からの配列またはCTLA4からの配列により、ポリペプチドの膜貫通ドメインに接合される。スペーサードメインは、任意の天然、合成、半合成または組換え供給源に由来してもよい。例えば、スペーサードメインは、1つもしくは複数の定常領域（例えばCH2およびCH3）もしくはヒンジ領域、またはその改変されたバージョンが挙げられるがそれに限定されない、免疫グロブリン（例えばIgG1またはIgG4）の部分に由来するか、またはそれから得られたものであり得る。

10

【0143】

細胞間シグナル伝達ドメインは、当該技術分野において公知の任意の細胞内シグナル伝達分子から得られるか、またはそれに由来することができる。ある特定の実施形態において、細胞内ドメインは、T細胞の表面上に発現され、前記T細胞の活性化および／または増殖のトリガーとなるタンパク質から得られるか、またはそれに由来する。特有の実施形態において、細胞内シグナル伝達ドメインは、CD3ゼータ（CD3ζ）またはその改変されたバージョンから得られるか、またはそれに由来する。他の実施形態において、細胞内ドメインは、リンパ球受容体鎖、TCR／CD3複合体タンパク質、Fc受容体サブユニットまたはIL-2受容体サブユニットから得られるか、またはそれに由来する。一部の実施形態において、細胞内ドメインは、1つまたはそれ以上の共刺激ドメインまたはモチーフを追加的に含む。1つまたはそれ以上の共刺激ドメインまたはモチーフは、CD28、OX40（CD134）、4-1BB（CD137）、CD27、もしくは共刺激誘導性T細胞共刺激（co-stimulatory inducible T-cell costimulatory；ICOS）ポリペプチド、もしくは他の共刺激ドメインもしくはモチーフ、またはこれらの任意の組合せから得られるか、またはそれに由来するものであり得る。一部の実施形態において、CD3ゼータ、CD28、4-1BB、OX40、および／またはCD27はヒトのものである。

20

【0144】

そのようなCARは、通常、前記CARをコードする配列を含むベクター、好ましくはレトロウイルスベクターを使用することにより免疫エフェクター細胞に移入される。CARを発現する改変された免疫細胞は、T細胞（例えば、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞または細胞傷害性Tリンパ球）であることができ、このために本明細書において「CAR T細胞」という用語が使用される。そのようなCAR T細胞もまた本発明により提供される。

30

【0145】

本明細書において提供される組成物および方法において使用されるT細胞は、ナイーブTリンパ球またはMHC拘束Tリンパ球であってもよい。ある特定の実施形態において、T細胞は腫瘍浸潤性リンパ球（TIL）である。ある特定の実施形態において、T細胞は、腫瘍生検から単離されたものであるか、または腫瘍生検から単離されたT細胞から拡大増殖されるか、もしくは拡大増殖されたものである。ある特定の他の実施形態において、T細胞は、末梢血、臍帯血、またはリンパ液から単離されたものであるか、またはそれから単離されたT細胞から拡大増殖される。CARを発現する改変されたT細胞を生成するために使用されるT細胞は、当該技術分野において認められる日常的な方法、例えば、血液収集、続いてアフエーシスおよび適宜抗体介在性細胞単離または選別を使用して、単離され得る。

40

【0146】

改変されたT細胞は、好ましくは、改変されたT細胞が投与される個体にとって自家である。ある特定の他の実施形態において、改変されたT細胞は、改変されたT細胞が投与される個体にとって同種である。改変されたT細胞を調製するために同種T細胞が使用さ

50

れる場合、個体において移植片対宿主病（GVHD）の可能性を低減させるT細胞を選択することが好ましい。例えば、ある特定の実施形態において、ウイルス特異的T細胞が、改変されたT細胞の調製のために選択され、任意のレシピエント抗原に結合して活性化状態となるネイティブな能力が大きく低減されていることが予想される。ある特定の実施形態において、同種T細胞のレシピエント介在性拒絶は、1つまたはそれ以上の免疫抑制剤、例えば、シクロスポリン、タクロリムス、シロリムス、またはシクロホスファミドなどの宿主への併用投与により低減され得る。

【0147】

T細胞、例えば、非改変Tリンパ球、またはCD3およびCD28を発現するか、もしくはCD3シグナル伝達ドメインおよびCD28共刺激ドメインを含むポリペプチドを含むT細胞は、CD3およびCD28に対する抗体、例えば、ビーズに取り付けられた抗体を使用して拡大増殖され得る；例えば、米国特許第5,948,893号明細書；同第6,534,055号明細書；同第6,352,694号明細書；同第6,692,964号明細書；同第6,887,466号明細書；および同第6,905,681号明細書を参照。

10

【0148】

改変されたT細胞は、適宜、所望される場合に改変されたT細胞の実質的にすべての殺傷を可能にする「自殺遺伝子」または「安全性スイッチ」を含むことができる。例えば、改変されたT細胞は、ある特定の実施形態において、HSVチミジンキナーゼ遺伝子（HSV-TK）を含むことができ、これは、ガンシクロビル（gancyclovir）との接触で改変されたT細胞の死を引き起こす。別の実施形態において、改変されたT細胞は、誘導性カスパーゼ、例えば、誘導性カスパーゼ9（icaspase9）、例えば、カスパーゼ9と、特異的な小分子医薬品を使用して二量体化を可能とするヒトFK506結合性タンパク質との融合タンパク質を含む。Straathof KC et al. (2005) Blood 105(11): 4247-4254を参照。

20

【0149】

BCMA治療剤

本明細書において使用される場合、「BCMA治療剤」という用語は、結合性分子またはポリペプチドがBCMAの標的化において治療剤として有用であるような十分な親和性でBCMAに特異的に結合する結合性分子またはポリペプチドを指す。好ましい実施形態において、BCMA治療剤はT細胞エンゲージャーである。そのようなT細胞エンゲージャーは、1つまたはそれ以上のT細胞をBCMA発現標的細胞に向け直す能力を有する。

30

【0150】

「BCMA」という用語は、本明細書において使用される場合、分化した形質細胞において優先的に発現される腫瘍壊死因子（TNF）受容体スーパーファミリーのメンバーである、BCMA；TR17_HUMAN、TNFRSF17としても公知のヒトB細胞成熟抗原（UniProt Q02223）に関する。BCMAの細胞外ドメインは、UniProtにしたがってアミノ酸1～54（または5～51）からなる。BCMAは、多発性骨髄腫細胞の成熟および生存のために必須の膜貫通糖タンパク質である。

【0151】

本明細書において使用される場合、「BCMA発現に関連する障害」は、患者が異常なまたは増強されたBCMA発現を有する障害である。BCMA発現に関連する障害としては、形質細胞障害またはB細胞障害、例えば多発性骨髄腫、慢性リンパ球性白血病、または非ホジキンリンパ腫（例えば、バーキットリンパ腫、慢性リンパ球性白血病／小リンパ球性リンパ腫（CLL／SLL）、びまん性大B細胞リンパ腫（DLBCL）、濾胞性リンパ腫、免疫芽球性大細胞リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、もしくはマントル細胞リンパ腫）、辺縁帯リンパ腫、形質細胞白血病、またはIgG4関連疾患が挙げられる。好ましい実施形態において、BCMA発現に関連する障害は、多発性骨髄腫、びまん性大B細胞リンパ腫（DLBCL）または形質細胞白血病である。

40

【0152】

50

一部の実施形態において、BCMA発現に関連する障害は、再発性もしくは難治性であり、例えば再発性もしくは難治性多発性骨髄腫、再発性もしくは難治性びまん性大B細胞リンパ腫(DLBCL)または再発性もしくは難治性形質細胞白血病である。代替的な実施形態において、BCMA発現に関連する障害は、新たに診断された(すなわち未だに治療が行われていない)もの、例えば新たに診断された多発性骨髄腫、新たに診断されたびまん性大B細胞リンパ腫(DLBCL)または新たに診断された形質細胞白血病である。

【0153】

特に好ましい実施形態において、BCMA発現に関連する障害は、多発性骨髄腫、例えば、高リスク多発性骨髄腫または再発性および難治性多発性骨髄腫である。一部の実施形態において、高リスク多発性骨髄腫は、R-ISSステージIII疾患および／または早期再発により特徴付けられる疾患(例えば、直近の治療レジメン、例えばプロテアソーム阻害剤、免疫調節剤および／またはデキサメタゾンを用いる直近の治療レジメンの日から12か月以内の進行性疾患)である。

【0154】

本発明の任意の態様の好ましい実施形態において、BCMA治療剤は、抗BCMA抗体、またはその抗原結合性断片を含む。

【0155】

「BCMAに対する抗体」、「抗BCMA抗体」または「BCMAに結合する抗体」という用語は、本明細書において使用される場合、BCMAの細胞外ドメインに特異的に結合する抗体に関する。一部の実施形態において、BCMAに特異的に結合する抗体は、他の抗原に結合しないか、または生理学的効果を生成するために十分な親和性で他の抗原に結合しない。

【0156】

一部の実施形態において、無関連の非BCMAタンパク質に対する抗BCMA抗体の結合の程度は、例えば、表面プラズモン共鳴(SPR)、例えばBiacore(登録商標)、酵素結合免疫吸着法(ELISA)またはフローサイトメトリー(FACS)により測定される場合に、BCMAに対する抗体の結合よりも約10倍、好ましくは>100倍低い。1つの実施形態において、BCMAに結合する抗体は、 10^{-8} Mまたはそれ未満、好ましくは 10^{-8} M~ 10^{-13} M、好ましくは 10^{-9} M~ 10^{-13} Mの解離定数(Kd)を有する。

【0157】

1つの実施形態において、抗BCMA抗体は、異なる種からのBCMAの間で、好ましくはヒトおよびカニクイザルの間で保存されたBCMAのエピトープに結合し、追加的に好ましくはマウスおよびラットBCMAにも結合する。

【0158】

好ましくは抗BCMA抗体は、ヒトBCMAならびに非ヒト哺乳動物起源のBCMA、好ましくはカニクイザル、マウスおよび／またはラットからのBCMAからなるBCMAの群に特異的に結合する。抗BCMA抗体は、プレート結合BCMAを使用してヒトBCMAへの結合についてELISAにより分析される。このアッセイのために、プレート結合BCMAの量は好ましくは1.5 μg/mLであり、0.1 pM~200 nMの範囲内の抗BCMA抗体の濃度が使用される。

【0159】

好ましい実施形態において、BCMA治療剤は、本明細書に記載されるT細胞エンゲージャーである。

【0160】

そのため、一部の実施形態において、BCMA治療剤は、BCMAにおよび1つもしくは複数のT細胞の活性化を促進する抗原(例えばCD3)に特異的に結合する多特異性(例えば二特異性)抗体、BCMAを標的とするキメラ抗原受容体(CAR)、またはBCMAを標的とする少なくとも1つのCARを発現するT細胞である。

【0161】

10

20

30

40

50

一部の好ましい実施形態において、BCMA治療剤は、BCMAにおよびT細胞の活性化を促進する1つまたはそれ以上の抗原（例えばCD3）に特異的に結合する多特異性（例えば二特異性）抗体である。特に好ましい実施形態において、多特異性（例えば二特異性）抗体は、本明細書に記載される抗BCMA抗体、またはその抗原結合性断片を含む。

【0162】

代替的な好ましい実施形態において、BCMA治療剤は、BCMAを標的とするキメラ抗原受容体（CAR）、またはBCMAを標的とする少なくとも1つのCARを発現するT細胞（「CAR T細胞」）を含む。一部の実施形態において、BCMAを標的とするCARの細胞外ドメインは、BCMAに結合する受容体、または受容体の部分を含む。一部の実施形態において、BCMAを標的とするCARの細胞外ドメインは、本明細書に記載される抗BCMA抗体、例えば、単鎖Fv（scFv）、またはその抗原結合性断片を含む。

10

【0163】

代替的な実施形態において、BCMA治療剤は抗体-薬物コンジュゲート（ADC）である。「抗体薬物コンジュゲート」または「コンジュゲートされた抗体」という用語は、本明細書において使用される場合、抗原（例えばBCMA）に特異的に結合し、および治療剤と、例えば細胞傷害剤または放射性標識とコンジュゲートされた抗体を指す。

【0164】

一部の実施形態において、ADCは、本明細書に記載される抗BCMA抗体、またはその抗原結合性断片を含む。一部の実施形態において、抗体-薬物コンジュゲートはメイタンシノイドを含み、好ましくは前記メイタンシノイドは切断不可能なDM1様メイタンシノイドである。一部の実施形態において、抗体-薬物コンジュゲートは、GSK2857916、AMG224またはCC99712である。

20

【0165】

投薬量レジメン

一部の実施形態において、サイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）は、対象においてCRSの発症を予防するか、または低減させるために十分な用量で投与される。本発明者らは、対象への本明細書に記載されるサイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）の投与は、サイトカイン放出（例えば炎症促進性サイトカイン放出）を減弱することにより、CRSを引き起こしているか、または引き起こす可能性がある治療剤の安全性を増加させ得ることを認識した。理論により縛られないが、サイトカイン阻害剤は、骨髄細胞（例えばマクロファージおよび／または単球）からの炎症促進性サイトカインを抑制し、そのため対象においてCRSの発症を予防もしくは低減させ得るか、またはCRSを治療し得ると考えられる。代替的または追加的に、本明細書に記載されるサイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）の投与は、サイトカイン阻害剤なしでの投与と比較して低減された毒性に起因して、CRSを引き起こしているか、または引き起こす可能性がある治療剤を、増加された用量で投与することを可能とすることができ、それにより治療剤の治療指数を増加させ得る。

30

【0166】

サイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）および治療剤（例えばBCMA治療剤）は、並行して、オーバーラップする時点に、または異なる時点に投与されてもよい。一部の実施形態において、サイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）は、治療剤の前（例えば治療剤の第1の用量の前）に投与される。代替的な実施形態において、サイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）は、治療剤の後（例えば治療剤の第1の用量の後）に投与される。

40

【0167】

本発明の任意の態様の一部の実施形態において、サイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）は、BCMA治療剤の投与の前（例えば、投与前12もしくは24時間以内）に、BCMA治療剤の投与と同じ日に、またはBCMA治療剤の投与の後（例えば、投与後12もしくは24時間以内）に投与される。本発明の任意の態様の一部の実施形態におい

50

て、サイトカイン阻害剤（例えばＩＬ－６阻害剤）は、ＣＲＳの診断後１２時間以内に投与される。

【０１６８】

Ａ）サイトカイン阻害剤による先導

一部の実施形態において、サイトカイン阻害剤（例えばＩＬ－６阻害剤）は、１つまたはそれ以上の用量として対象に投与され、サイトカイン阻害剤（例えばＩＬ－６阻害剤）の少なくとも１つの用量は、治療剤（例えばＴ細胞エンゲージャー）の第１の用量の前に投与される。理論により縛られないが、サイトカイン阻害剤（例えばＩＬ－６阻害剤）での前治療は、治療剤（例えばＴ細胞エンゲージャー）の投与と関連付けられるＣＲＳの発症を予防し得るか、または低減させ得る。追加的に、治療剤がＴ細胞エンゲージャー（例えば多特異性Ｔ細胞誘導抗体、ＣＡＲまたはＣＡＲ Ｔ細胞）である実施形態において、本明細書に記載されるサイトカイン阻害剤（例えばＩＬ－６阻害剤）の投与は、例えばＴ細胞活性化を増強することにより、治療剤の有効性を増加させ得る。

10

【０１６９】

一部の実施形態において、サイトカイン阻害剤（例えばＩＬ－６阻害剤）の１つまたはそれ以上の用量は、治療剤（例えばＴ細胞エンゲージャー）の第１の用量の１～２８日、例えば１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７または２８日前に対象に投与される。好ましい実施形態において、サイトカイン阻害剤（例えばＩＬ－６阻害剤）の１つまたはそれ以上の用量は、治療剤（例えばＴ細胞エンゲージャー）の第１の用量の７日前に対象に投与される。

20

【０１７０】

一部の実施形態において、サイトカイン阻害剤（例えばＩＬ－６阻害剤）の２つまたはより多くの用量（例えば２、３、４、５、６または７つの用量）は、治療剤（例えばＴ細胞エンゲージャー）の第１の用量の１～２８日、例えば１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７または２８日前に対象に投与される。一部の実施形態において、サイトカイン阻害剤（例えばＩＬ－６阻害剤）の第１の用量は、治療剤（例えばＴ細胞エンゲージャー）の第１の用量の７日前に対象に投与され、およびサイトカイン阻害剤（例えばＩＬ－６阻害剤）の１つまたはそれ以上のさらなる用量は、治療剤（例えばＴ細胞エンゲージャー）の第１の用量の投与の前（例えば１、２、３、４、５または６日前）に対象に投与される。例えば、サイトカイン阻害剤（例えばＩＬ－６阻害剤）の６つのさらなる用量が、治療剤（例えばＴ細胞エンゲージャー）の第１の用量の投与の６、５、４、３、２および１日前に対象に投与されてもよい。

30

【０１７１】

本発明の任意の態様の一部の実施形態において、サイトカイン阻害剤（例えばＩＬ－６阻害剤）は、１つまたはそれ以上の用量として対象に投与され、サイトカイン阻害剤（例えばＩＬ－６阻害剤）の少なくとも１つの用量は、治療剤（例えばＴ細胞エンゲージャー）の第１の用量の投与と同じ日に投与される。よって、一部の実施形態において、サイトカイン阻害剤（例えばＩＬ－６阻害剤）は、２つまたはより多くの用量として対象に投与され、２つまたはより多くの用量は：

40

（ｉ）治療剤（例えばＴ細胞エンゲージャー）の第１の用量の１～２８日、例えば１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７または２８日、好ましくは７日前の１つまたはそれ以上の用量；および

（ｉｉ）治療剤（例えばＴ細胞エンゲージャー）の第１の用量の投与と同じ日の少なくとも１つの用量を含む。

【０１７２】

例えば、サイトカイン阻害剤（例えばＩＬ－６阻害剤）は、治療剤（例えばＴ細胞エン

50

ゲージャー)の第1の用量の投与の7、6、5、4、3、2および1日前の7つの用量、ならびに治療剤(例えばT細胞エンゲージャー)の第1の用量の投与と同じ日の少なくとも1つの用量として対象に投与されてもよい。

【0173】

本発明の任意の態様の代替的な実施形態において、サイトカイン阻害剤(例えばIL-6阻害剤)は、治療剤(例えばT細胞エンゲージャー)の第1の用量の投与と同じ日に対象に投与されない。理論により縛られないが、そのような実施形態は、有害事象、例えば好中球減少症および/または感染症のリスクを低減させ得る。

【0174】

本発明の任意の態様の一部の実施形態において、サイトカイン阻害剤(例えばIL-6阻害剤)の1つまたはそれ以上の用量は、治療剤(例えばT細胞エンゲージャー)の第1の用量の投与の後に対象に投与される。理論により縛られないが、サイトカイン阻害剤(例えばIL-6阻害剤)での後治療は、治療剤の投与と関連付けられるCRSの発症を予防しもしくは低減させ得るか、またはCRSを治療し得る。

【0175】

一部の実施形態において、治療剤(例えばT細胞エンゲージャー)の第1の用量の投与後に、サイトカイン阻害剤(例えばIL-6阻害剤)の次の用量は、治療剤の第1の用量の1~14日、例えば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13または14日後に対象に投与される。サイトカイン阻害剤(例えばIL-6阻害剤)が治療剤(例えばT細胞エンゲージャー)の第1の用量の投与と同じ日に対象に投与されない実施形態において、サイトカイン阻害剤の次の用量は、治療剤の第1の用量の7~14日(例えば7日)後に対象に投与されてもよい。理論により縛られないが、有害事象、例えば好中球減少症または感染症のリスクは、治療剤の1週の投与後に減少すると考えられる。

【0176】

本発明の任意の態様の一部の実施形態において、サイトカイン阻害剤(例えばIL-6阻害剤)は、少なくとも1つの治療サイクルを含む治療として患者に投与される。本明細書において使用される場合、「治療サイクル」または「サイクル」は28日である。一部の実施形態において、治療は、サイトカイン阻害剤(例えばIL-6阻害剤)が1~21日目に患者に投与され、ならびに治療剤(例えばT細胞エンゲージャー)が8、11、15および22日目に患者に投与される第1の治療サイクルを含む。代替的な実施形態において、治療は、サイトカイン阻害剤(例えばIL-6阻害剤)が1~7日目および15~21日目に患者に投与され、ならびに治療剤(例えばT細胞エンゲージャー)が8、11、15および22日目に患者に投与される第1の治療サイクルを含む。さらなる代替的な実施形態において、治療は、サイトカイン阻害剤(例えばIL-6阻害剤)が1~21日目に患者に投与され、および治療剤(例えばT細胞エンゲージャー)が治療サイクルにおいて患者に投与されない第1の治療サイクルを含む。さらなる代替的な実施形態において、治療は、サイトカイン阻害剤(例えばIL-6阻害剤)が1~28日目に患者に投与され、および治療剤(例えばT細胞エンゲージャー)が治療サイクルにおいて患者に投与されない第1の治療サイクルを含む。

【0177】

一部の実施形態において、治療は、サイトカイン阻害剤(例えばIL-6阻害剤)が1~21日目に患者に投与され、ならびに治療剤(例えばT細胞エンゲージャー)が1、8、15および22日目に患者に投与される第2の治療サイクルを含む。一部の実施形態において、治療は、サイトカイン阻害剤(例えばIL-6阻害剤)が1~21日目に患者に投与され、ならびに治療剤(例えばT細胞エンゲージャー)が1、8、15および22日目に患者に投与される第3の治療サイクル、適宜第4、第5および第6の治療サイクルを含む。一部の実施形態において、患者は(例えば生涯にわたり)治療を受け続ける。

【0178】

代替的な実施形態において、治療は、サイトカイン阻害剤(例えばIL-6阻害剤)が1~7および15~21日目に患者に投与され、ならびに治療剤(例えばT細胞エンゲ

10

20

30

40

50

ジャー) が 1、8、15 および 22 日目に患者に投与される第 2 の治療サイクルを含む。一部の実施形態において、治療は、サイトカイン阻害剤 (例えば IL-6 阻害剤) が 1～7 および 15～21 日目に患者に投与され、ならびに治療剤 (例えば T 細胞エンゲージャー) が 1、8、15 および 22 日目に患者に投与される第 3 の治療サイクル、適宜第 4、第 5 および第 6 の治療サイクルを含む。一部の実施形態において、患者は (例えば生涯にわたり) 治療を受け続ける。

【0179】

好ましい実施形態において、T 細胞エンゲージャーは BCMA 治療剤 (例えば 42-TCBcv) である。BCMA 治療剤 (例えば 42-TCBcv) は、表 2 または表 3 に記載されるレジメンにしたがって患者 (例えば多発性骨髄腫患者) に投与されてもよい。

10

【0180】

表 2 :

【表 2】

	サイクル 1	サイクル 2+
サイトカイン阻害剤 (例えば化合物 1 またはイベルドミド)	1～21 日目	1～21 日目
BCMA 治療剤 (例えば 42-TCBcv)	8、11、15、22 日目	1、8、15、22 日目

20

【0181】

表 3 :

【表 3】

	サイクル 1	サイクル 2+
サイトカイン阻害剤 (例えば化合物 1 またはイベルドミド)	1～7、15～21 日目	1～21 日目
BCMA 治療剤 (例えば 42-TCBcv)	8、11、15、22 日目	1、8、15、22 日目

30

【0182】

一部の実施形態において、サイトカイン阻害剤 (例えばイベルドミドまたは化合物 1) は経口的に投与される。一部の実施形態において、サイトカイン阻害剤 (例えばイベルドミドまたは化合物 1) の 1 つまたはそれ以上の用量は固定用量で投与される。一部の実施形態において、イベルドミドは、約 0.03 mg～約 6 mg、約 0.1 mg～約 4 mg、約 0.3 mg～約 2 mg、または約 1.0 mg～約 1.6 mg、例えば約 1.0 mg、約 1.3 mg または約 1.6 mg の固定用量で投与される。一部の実施形態において、化合物 1 は、約 0.05 mg～約 5 mg、約 0.1 mg～約 2 mg、約 0.2 mg～約 1.6 mg、または約 0.3 mg～約 1.0 mg、例えば約 0.3 mg、約 0.6 mg または約

40

50

1. 0 mg の固定用量で投与される。

【0183】

一部の実施形態において、BCMA 治療剤は静脈内に投与される。好ましい実施形態において、BCMA 治療剤（例えば 42-TCBcv）の第 1 の用量は皮下に投与される。一部の実施形態において、BCMA 治療剤（例えば 42-TCBcv）は、第 1 のサイクルにおいて、適宜第 1 およびその後のサイクルにおいて皮下に投与される。一部の実施形態において、BCMA 治療剤（例えば 42-TCBcv）は、約 1 mg ～ 約 100 mg、約 1 mg ～ 約 75 mg、約 1 mg ～ 約 50 mg、約 1 mg ～ 約 25 mg、または約 1 mg ～ 約 12 mg の用量で投与される。

【0184】

サイトカイン阻害剤が化合物 1 またはイベルドミドである一部の実施形態において、BCMA 治療剤（例えば 42-TCBcv）およびサイトカイン阻害剤は、表 4、表 5 または表 6 に記載されるレジメンにしたがって患者（例えば多発性骨髄腫患者）に投与されてもよい。

【0185】

表 4：

【表 4】

	サイクル 1	サイクル 2+
約 0.3mg、約 0.6mg または約 1.0mg の固定用量の化合物 1	1～21 日目	1～21 日目
BCMA 治療剤 (例えば約 1.0mg～約 100mg の用量の 42-TCBcv)	8、11、15、22 日目	1、8、15、22 日目

【0186】

表 5：

【表 5】

	サイクル 1	サイクル 2+
約 1.0mg、約 1.3mg または約 1.6mg の固定用量のイベルドミド	1～21 日目	1～21 日目
BCMA 治療剤 (例えば約 1.0mg～約 100mg の用量の 42-TCBcv)	8、11、15、22 日目	1、8、15、22 日目

【0187】

表 6：

10

20

30

40

50

【表 6】

	サイクル 1	サイクル 2+
約 0.6mg の固定用量の化合物 1 または約 1.3mg の固定用量のイ ベルドミド	1～7、15～21 日目	1～21 日目
BCMA 治療剤 (例えば約 1.0mg～約 100mg の用 量の 42-TCBcv)	8、11、15、22 日目	1、8、15、22 日目

10

【0188】

一部の実施形態において、1つまたはそれ以上の追加の治療剤が患者に投与される。好ましい実施形態において、コルチコステロイド、好ましくはデキサメタゾンが投与される。一部の実施形態において、コルチコステロイド（例えばデキサメタゾン）は、少なくとも最初の治療サイクル、少なくとも最初の2つの治療サイクル、または少なくとも最初の3つの治療サイクルにわたり週毎に患者に投与される。好ましい実施形態において、コルチコステロイド（例えばデキサメタゾン）は、3つの治療サイクルにわたり（例えば週毎に）患者に投与される。コルチコステロイド（例えばデキサメタゾン）の用量は、約 40 mg / 週（例えば 75 歳を含めて 75 歳までもしくは低体重でない患者のため）または約 20 mg / 週（例えば 75 歳以上もしくは低体重、体型指数 [BMI] < 18.5 の患者のため）であってもよい。好ましくは、コルチコステロイド（例えばデキサメタゾン）は経口的にまたは静脈内に投与される。一部の実施形態において、コルチコステロイド（例えばデキサメタゾン）は、サイトカイン阻害剤（例えばイベルドミドまたは化合物 1）と共に経口的に投与される。一部の実施形態において、コルチコステロイド（例えばデキサメタゾン）は、BCMA 治療剤（例えば 42-TCBcv）が投与される日に静脈内に投与される。

20

30

【0189】

一部の実施形態において、BCMA 治療剤（例えば 42-TCBcv）、サイトカイン阻害剤およびコルチコステロイド（例えばデキサメタゾン）は、表 7、表 8 または表 9 に記載されるレジメンにしたがって患者（例えば多発性骨髄腫患者）に投与される。

【0190】

表 7：

40

50

【表 7】

	サイクル 1	サイクル 2+
約 0.3mg、約 0.6mg または約 1.0mg の固定用量の化合物 1	1～21 日目	1～21 日目
BCMA 治療剤 (例えば約 1.0mg～約 100mg の用量の 42-TCBcv	8、11、15、22 日目	1、8、15、22 日目
コルチコステロイド (例えば ≤ 75 の患者のために約 40mg/週および >75 または低体重の患者のために約 20mg/週のデキサメタゾン)	週 1 回	サイクル 3 の終わりまで週 1 回

10

20

【0191】

表 8：

【表 8】

	サイクル 1	サイクル 2+
約 1.0mg、約 1.3mg または約 1.6mg の固定用量のイベルドミド	1～21 日目	1～21 日目
BCMA 治療剤 (例えば約 1.0mg～約 100mg の用量の 42-TCBcv)	8、11、15、22 日目	1、8、15、22 日目
コルチコステロイド (例えば ≤ 75 の患者のために約 40mg/週および >75 または低体重の患者のために約 20mg/週のデキサメタゾン)	週 1 回	サイクル 3 の終わりまで週 1 回

30

40

【0192】

表 9：

50

【表 9】

	サイクル 1	サイクル 2+
約 0.6mg の固定用量の化合物 1 または約 1.3mg の固定用量のイ ベルドミド	1～7、15～21 日目	1～21 日目
BCMA 治療剤 (例えば約 1.0mg～約 100mg の用 量の 42-TCBcv)	8、11、15、22 日目	1、8、15、22 日目
コルチコステロイド (例えば ≤ 75 の患者のために約 40mg/週および >75 または低体重 の患者のために約 20mg/週のデキ サメタゾン)	週 1 回	サイクル 3 の終わりま で週 1 回

10

20

【0193】

一態様において、BCMA 発現に関連する障害（例えば多発性骨髄腫）を治療する方法であって、BCMA 治療剤（例えば 42-TCBcv）およびサイトカイン阻害剤（例えば IL-6 阻害剤）を対象に投与することを含み、BCMA 治療剤（例えば 42-TCBcv）およびサイトカイン阻害剤（例えば IL-6 阻害剤）が、表 2、表 3、表 4、表 5 または表 6 に記載のレジメンのいずれか 1 つにしたがって対象に投与される、方法が提供される。

【0194】

一部の実施形態において、BCMA 発現に関連する障害を治療する方法は、1 つまたはそれ以上の追加の治療剤を患者に投与することを含む。好ましい実施形態において、コルチコステロイド、好ましくはデキサメタゾンが投与される。一部の実施形態において、コルチコステロイド（例えばデキサメタゾン）は、少なくとも最初の治療サイクル、少なくとも最初の 2 つの治療サイクル、または少なくとも最初の 3 つの治療サイクルにわたり週毎に患者に投与される。好ましい実施形態において、コルチコステロイド（例えばデキサメタゾン）は、3 つの治療サイクルにわたり（例えば週毎に）患者に投与される。一部の実施形態において、BCMA 治療剤（例えば 42-TCBcv）、サイトカイン阻害剤（例えば IL-6 阻害剤）およびコルチコステロイド（例えばデキサメタゾン）は、表 7、表 8 または表 9 に記載されるレジメンにしたがって患者に投与される。

30

【0195】

B) 治療剤による先導

一部の実施形態において、サイトカイン阻害剤（例えば IL-6 阻害剤）は、1 つまたはそれ以上の用量として対象に投与され、サイトカイン阻害剤（例えば IL-6 阻害剤）の第 1 の用量は、治療剤（例えば T 細胞エンゲージャー）の第 1 の用量の投与の後に投与される。理論により縛られないが、治療剤（例えば T 細胞エンゲージャー）の後のサイトカイン阻害剤（例えば IL-6 阻害剤）の投与は、治療剤（例えば T 細胞エンゲージャー）の投与と関連付けられる CRS の発症を予防しもしくは低減させ得るか、または CRS を治療し得る。追加的に、治療剤が T 細胞エンゲージャー（例えば多特異性 T 細胞誘導抗体、CAR または CAR T 細胞）である実施形態において、本明細書に記載されるサイトカイン阻害剤（例えば IL-6 阻害剤）の投与は、例えば T 細胞活性化を増強すること

40

50

により、治療剤の有効性を増加させ得る。

【0196】

一部の実施形態において、サイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）の第1の用量は、治療剤（例えばT細胞エンゲージャー）の第1の用量の1～28日後、例えば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27もしくは28日後、またはその後で同じ日に対象に投与される。好ましい実施形態において、サイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）の第1の用量は、治療剤（例えばT細胞エンゲージャー）の第1の用量の7日後に対象に投与される。

【0197】

一部の実施形態において、サイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）の2つまたはより多くの用量（例えば2、3、4、5、6または7つの用量）は、治療剤（例えばT細胞エンゲージャー）の第1の用量の1～28日後、例えば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27もしくは28日後、またはその後で同じ日に、好ましくは7日後に対象に投与される。一部の実施形態において、サイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）の第1の用量は、治療剤（例えばT細胞エンゲージャー）の第1の用量の7日後に対象に投与され、およびサイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）の1つまたはそれ以上のさらなる用量は、治療剤（例えばT細胞エンゲージャー）の第1の用量の投与の後（例えば8～27日後）に対象に投与される。

【0198】

本発明の任意の態様の一部の実施形態において、サイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）は、少なくとも1つの治療サイクルを含む治療として患者に投与される。一部の実施形態において、治療は、サイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）が8～28日目に患者に投与され、ならびに治療剤（例えばT細胞エンゲージャー）が1、4、8、15および22日目に患者に投与される第1の治療サイクルを含む。代替的な実施形態において、治療は、サイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）が8～14日目および22～28日目に患者に投与され、ならびに治療剤（例えばT細胞エンゲージャー）が1、4、8、15および22日目に患者に投与される第1の治療サイクルを含む。一部の実施形態において、治療は、サイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）が8～28日目に患者に投与され、ならびに治療剤（例えばT細胞エンゲージャー）が1、8、15および22日目に患者に投与される第2の治療サイクルを含む。代替的な実施形態において、治療は、サイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）が8～14日目および22～28日目に患者に投与され、ならびに治療剤（例えばT細胞エンゲージャー）が1、8、15および22日目に患者に投与される第2の治療サイクルを含む。一部の実施形態において、治療は、第3の治療サイクル、適宜第4、第5および第6の治療サイクルを含み、これらにおいて、サイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）が8～28日目に患者に投与され、ならびに治療剤（例えばT細胞エンゲージャー）が1、8、15および22日目に患者に投与される。一部の実施形態において、患者は（例えば生涯にわたり）治療を受け続ける。

【0199】

一部の実施形態において、T細胞エンゲージャーはBCMA治療剤（例えば42-TCBcv）である。BCMA治療剤（例えば42-TCBcv）は、表10または表11に記載されるレジメンにしたがって患者（例えば多発性骨髄腫患者）に投与されてもよい。

【0200】

表10：

10

20

30

40

50

【表 1 0】

	サイクル 1	サイクル 2+
BCMA 治療剤 (例えば 42-TCBcv)	1、4、8、15、22 日目	1、8、15、22 日目
サイトカイン阻害剤 (例えば化合物 1 またはイベルドミド)	8～28 日目	8～28 日目

10

【0 2 0 1】

表 1 1：

【表 1 1】

	サイクル 1	サイクル 2+
BCMA 治療剤 (例えば 42-TCBcv)	1、4、8、15、22 日目	1、8、15、22 日目
サイトカイン阻害剤 (例えば化合物 1 またはイベルドミド)	8～14、22～28 日目	8～28 日目

20

【0 2 0 2】

一部の実施形態において、サイトカイン阻害剤（例えばイベルドミドまたは化合物 1）は経口的に投与される。一部の実施形態において、サイトカイン阻害剤（例えばイベルドミドまたは化合物 1）の 1 つまたはそれ以上の用量は固定用量で投与される。一部の実施形態において、イベルドミドは、約 0.03 mg～約 6 mg、約 0.1 mg～約 4 mg、約 0.3 mg～約 2 mg、または約 1.0 mg～約 1.6 mg、例えば約 1.0 mg、約 1.3 mg または約 1.6 mg の固定用量で投与される。一部の実施形態において、化合物 1 は、約 0.05 mg～約 5 mg、約 0.1 mg～約 2 mg、約 0.2 mg～約 1.6 mg、または約 0.3 mg～約 1.0 mg、例えば約 0.3 mg、約 0.6 mg または約 1.0 mg の固定用量で投与される。

30

【0 2 0 3】

一部の実施形態において、BCMA 治療剤は静脈内に投与される。好ましい実施形態において、BCMA 治療剤（例えば 42-TCBcv）の第 1 の用量は皮下に投与される。一部の実施形態において、BCMA 治療剤（例えば 42-TCBcv）は、第 1 のサイクルにおいて、適宜第 1 およびその後のサイクルにおいて皮下に投与される。一部の実施形態において、BCMA 治療剤（例えば 42-TCBcv）は、約 1 mg～約 100 mg、約 1 mg～約 75 mg、約 1 mg～約 50 mg、約 1 mg～約 25 mg、または約 1 mg～約 12 mg の用量で投与される。

40

【0 2 0 4】

サイトカイン阻害剤が化合物 1 またはイベルドミドである一部の実施形態において、BCMA 治療剤（例えば 42-TCBcv）およびサイトカイン阻害剤は、表 1 2、表 1 3 または表 1 4 に記載されるレジメンにしたがって患者（例えば多発性骨髄腫患者）に投与

50

されてもよい。

【0205】

表 1 2 :

【表 1 2】

	サイクル 1	サイクル 2+
BCMA 治療剤 (例えば約 1.0mg～約 100mg の用 量の 42-TCBcv)	1、4、8、15、22 日目	1、8、15、22 日目
約 0.3mg、約 0.6mg または約 1.0mg の固定用量の化合物 1	8～28 日目	8～28 日目

10

【0206】

表 1 3 :

【表 1 3】

	サイクル 1	サイクル 2+
BCMA 治療剤 (例えば約 1.0mg～約 100mg の用 量の 42-TCBcv)	1、4、8、15、22 日目	1、8、15、22 日目
約 1.0mg、約 1.3mg または約 1.6mg の固定用量のイベルドミド	8～28 日目	8～28 日目

20

【0207】

表 1 4 :

【表 1 4】

	サイクル 1	サイクル 2+
BCMA 治療剤 (例えば約 1.0mg～約 100mg の用 量の 42-TCBcv)	1、4、8、15、22 日目	1、8、15、22 日目
約 0.6mg の固定用量の化合物 1 または約 1.3mg の固定用量のイ ベルドミド	8～14、12～28 日目	8～28 日目

30

40

【0208】

一部の実施形態において、1つまたはそれ以上の追加の治療剤が患者に投与される。好ましい実施形態において、コルチコステロイド、好ましくはデキサメタゾンが投与される。一部の実施形態において、コルチコステロイド（例えばデキサメタゾン）は、少なくとも

50

も最初の治療サイクル、少なくとも最初の2つの治療サイクル、または少なくとも最初の3つの治療サイクルにわたり週毎に患者に投与される。好ましい実施形態において、コルチコステロイド（例えばデキサメタゾン）は、3つの治療サイクルにわたり（例えば週毎に）患者に投与される。コルチコステロイド（例えばデキサメタゾン）の用量は、約40mg/週（例えば75歳を含めて75歳までおよび低体重でない患者のため）または約20mg/週（例えば75歳より高齢もしくは低体重、体型指数[BMI]<18.5の患者のため）であってもよい。好ましくは、コルチコステロイド（例えばデキサメタゾン）は経口的にまたは静脈内に投与される。一部の実施形態において、コルチコステロイド（例えばデキサメタゾン）は、サイトカイン阻害剤（例えばイベルドミドまたは化合物1）と共に経口的に投与される。一部の実施形態において、コルチコステロイド（例えばデキサメタゾン）は、BCMA治療剤（例えば42-TCBcv）が投与される日に静脈内に投与される。

10

【0209】

一部の実施形態において、BCMA治療剤（例えば42-TCBcv）、サイトカイン阻害剤およびコルチコステロイド（例えばデキサメタゾン）は、表15、表16または表17に記載されるレジメンにしたがって患者（例えば多発性骨髄腫患者）に投与される。

【0210】

表15：

【表15】

	サイクル1	サイクル2+
BCMA 治療剤 (例えば約1.0mg～約100mgの用量の42-TCBcv)	1、4、8、15、22日目	1、8、15、22日目
約0.3mg、約0.6mgまたは約1.0mgの固定用量の化合物1	8～28日目	8～28日目
コルチコステロイド (例えば≤75の患者のために約40mg/週および>75または低体重の患者のために約20mg/週のデキサメタゾン)	週1回	サイクル3の終わりまで週1回

20

30

【0211】

表16：

40

50

【表 1 6】

	サイクル 1	サイクル 2+
BCMA 治療剤 (例えば約 1.0mg～約 100mg の用量の 42-TCBcv)	1、4、8、15、22 日目	1、8、15、22 日目
約 1.0mg、約 1.3mg または約 1.6mg の固定用量のイベルドミド	8～28 日目	8～28 日目
コルチコステロイド (例えば ≤ 75 の患者のために約 40mg/週および >75 または低体重の患者のために約 20mg/週のデキサメタゾン)	週 1 回	サイクル 3 の終わりまで週 1 回

10

20

【0 2 1 2】

表 1 7：

【表 1 7】

	サイクル 1	サイクル 2+
BCMA 治療剤 (例えば約 1.0mg～約 100mg の用量の 42-TCBcv)	1、4、8、15、22 日目	1、8、15、22 日目
約 0.6mg の固定用量の化合物 1 または約 1.3mg の固定用量のイベルドミド	8～14、12～28 日目	8～28 日目
コルチコステロイド (例えば ≤ 75 の患者のために 40mg/週および >75 または低体重の患者のために 20mg/週のデキサメタゾン)	週 1 回	サイクル 3 の終わりまで週 1 回

30

40

【0 2 1 3】

一態様において、BCMA 発現に関連する障害を治療する方法であって、BCMA 治療剤（例えば 42-TCBcv）およびサイトカイン阻害剤（例えば IL-6 阻害剤）を対象に投与することを含み、BCMA 治療剤およびサイトカイン阻害剤（例えば IL-6 阻害剤）が、表 1 0、表 1 1、表 1 2、表 1 3 または表 1 4 に記載のレジメンのいずれか 1 つにしたがって対象に投与される、方法が提供される。

【0 2 1 4】

50

一部の実施形態において、BCMA発現に関連する障害を治療する方法は、1つまたはそれ以上の追加の治療剤を患者に投与することを含む。好ましい実施形態において、コルチコステロイド、好ましくはデキサメタゾンが投与される。一部の実施形態において、コルチコステロイド（例えばデキサメタゾン）は、少なくとも最初の治療サイクル、少なくとも最初の2つの治療サイクル、または少なくとも最初の3つの治療サイクルにわたり週毎に患者に投与される。好ましい実施形態において、コルチコステロイド（例えばデキサメタゾン）は、3つの治療サイクルにわたり（例えば週毎に）患者に投与される。一部の実施形態において、BCMA治療剤（例えば42-TCBcv）、サイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）およびコルチコステロイド（例えばデキサメタゾン）は、表15、表16または表17に記載されるレジメンにしたがって患者に投与される。

10

【0215】

BCMA結合配列

一部の実施形態において、BCMA治療剤（例えば抗BCMA抗体、またはその抗原結合性断片）は：

a) 配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域、配列番号17のCDR3H領域、配列番号23のCDR1L領域、配列番号24のCDR2L領域、および配列番号20のCDR3L領域；

b) 配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域、配列番号17のCDR3H領域、配列番号25のCDR1L領域、配列番号26のCDR2L領域、および配列番号20のCDR3L領域；

20

c) 配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域、配列番号17のCDR3H領域、配列番号27のCDR1L領域、配列番号28のCDR2L領域、および配列番号20のCDR3L領域；

d) 配列番号29のCDR1H領域、配列番号30のCDR2H領域、配列番号17のCDR3H領域、配列番号31のCDR1L領域、配列番号32のCDR2L領域、および配列番号33のCDR3L領域；

e) 配列番号34のCDR1H領域、配列番号35のCDR2H領域、配列番号17のCDR3H領域、配列番号31のCDR1L領域、配列番号32のCDR2L領域、および配列番号33のCDR3L領域；

f) 配列番号36のCDR1H領域、配列番号37のCDR2H領域、配列番号17のCDR3H領域、配列番号31のCDR1L領域、配列番号32のCDR2L領域、および配列番号33のCDR3L領域；ならびに

30

g) 配列番号15のCDR1H領域、配列番号16のCDR2H領域、配列番号17のCDR3H領域、配列番号18のCDR1L領域、配列番号19のCDR2L領域、および配列番号20のCDR3L領域

の群から選択されるCDR1H、CDR2H、CDR3H、CDR1L、CDR2L、およびCDR3L領域の組合せを含む。

【0216】

好ましい実施形態において、BCMA治療剤（例えば抗BCMA抗体、またはその抗原結合性断片）は：

40

a) 配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域、配列番号17のCDR3H領域、配列番号27のCDR1L領域、配列番号28のCDR2L領域、および配列番号20のCDR3L領域；

b) 配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域、配列番号17のCDR3H領域、配列番号25のCDR1L領域、配列番号26のCDR2L領域、および配列番号20のCDR3L領域；または

c) 配列番号15のCDR1H領域、配列番号16のCDR2H領域、配列番号17のCDR3H領域、配列番号18のCDR1L領域、配列番号19のCDR2L領域、および配列番号20のCDR3L領域

から選択されるCDR1H、CDR2H、CDR3H、CDR1L、CDR2LおよびC

50

D R 3 L 領域の組合せを含む。

【0217】

本明細書に開示される任意の実施形態において、配列番号27のCDR1L領域は配列番号62のCDR1L領域で置き換えられてもよく；および配列番号28のCDR2L領域は配列番号63のCDR2L領域で置き換えられてもよい。よって、一部の実施形態において、多特異性（例えば二特異性）抗体は、配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域、配列番号17のCDR3H領域、配列番号62のCDR1L領域、配列番号63のCDR2L領域、および配列番号20のCDR3L領域を含む抗BCMA抗体、またはその抗原結合性断片を含んでもよい。

【0218】

本明細書に開示される任意の実施形態において、配列番号25のCDR1L領域は配列番号60のCDR1L領域で置き換えられてもよく；および配列番号26のCDR2L領域は配列番号61のCDR2L領域で置き換えられてもよい。よって、一部の実施形態において、多特異性（例えば二特異性）抗体は、配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域、配列番号17のCDR3H領域、配列番号60のCDR1L領域、配列番号61のCDR2L領域、および配列番号20のCDR3L領域を含む抗BCMA抗体、またはその抗原結合性断片を含んでもよい。

【0219】

本明細書に開示される任意の実施形態において、配列番号18のCDR1L領域は配列番号58のCDR1L領域で置き換えられてもよく、および配列番号19のCDR2L領域は配列番号59のCDR2L領域で置き換えられてもよい。よって、一部の実施形態において、多特異性（例えば二特異性）抗体は、配列番号15のCDR1H領域、配列番号16のCDR2H領域、配列番号17のCDR3H領域、配列番号58のCDR1L領域、配列番号59のCDR2L領域、および配列番号20のCDR3L領域を含む抗BCMA抗体、またはその抗原結合性断片を含んでもよい。

【0220】

特に好ましい実施形態において、BCMA治療剤（例えば抗BCMA抗体、またはその抗原結合性断片）は、配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域および配列番号17のCDR3H領域を含むVH領域ならびに配列番号27のCDR1L領域、配列番号28のCDR2L領域および配列番号20のCDR3L領域を含むVL領域を含む。

【0221】

一部の実施形態において、BCMA治療剤（例えば抗BCMA抗体、またはその抗原結合性断片）は：

- a) 配列番号10のVH領域および配列番号12のVL領域、
- b) 配列番号10のVH領域および配列番号13のVL領域、
- c) 配列番号10のVH領域および配列番号14のVL領域、
- d) 配列番号38のVH領域および配列番号12のVL領域、
- e) 配列番号39のVH領域および配列番号12のVL領域、
- f) 配列番号40のVH領域および配列番号12のVL領域、または
- g) 配列番号9のVH領域および配列番号11のVL領域

からなる群から選択されるVHおよびVLを含む。

【0222】

一部の実施形態において、BCMA治療剤（例えば抗BCMA抗体、またはその抗原結合性断片）は：

a) 配列番号10のアミノ酸配列に対して少なくとも75%同一の、少なくとも90%同一の、少なくとも95%同一の、もしくは同一のアミノ酸配列を含むVHおよび配列番号12のアミノ酸配列に対して少なくとも90%同一の、少なくとも95%同一の、もしくは同一のアミノ酸配列を含むVL；

b) 配列番号10のアミノ酸配列に対して少なくとも75%同一の、少なくとも90%

10

20

30

40

50

同一の、少なくとも 95% 同一の、もしくは同一のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 13 のアミノ酸配列に対して少なくとも 90% 同一の、少なくとも 95% 同一の、もしくは同一のアミノ酸配列を含む V L ;

c) 配列番号 10 のアミノ酸配列に対して少なくとも 75% 同一の、少なくとも 90% 同一の、少なくとも 95% 同一の、もしくは同一のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 14 のアミノ酸配列に対して少なくとも 90% 同一の、少なくとも 95% 同一の、もしくは同一のアミノ酸配列を含む V L ;

d) 配列番号 38 のアミノ酸配列に対して少なくとも 75% 同一の、少なくとも 90% 同一の、少なくとも 95% 同一の、もしくは同一のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 12 のアミノ酸配列に対して少なくとも 90% 同一の、少なくとも 95% 同一の、もしくは同一のアミノ酸配列を含む V L ;

e) 配列番号 39 のアミノ酸配列に対して少なくとも 75% 同一の、少なくとも 90% 同一の、少なくとも 95% 同一の、もしくは同一のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 12 のアミノ酸配列に対して少なくとも 90% 同一の、少なくとも 95% 同一の、もしくは同一のアミノ酸配列を含む V L ;

f) 配列番号 40 のアミノ酸配列に対して少なくとも 75% 同一の、少なくとも 90% 同一の、少なくとも 95% 同一の、もしくは同一のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 12 のアミノ酸配列に対して少なくとも 90% 同一の、少なくとも 95% 同一の、もしくは同一のアミノ酸配列を含む V L ; または

g) 配列番号 9 のアミノ酸配列に対して少なくとも 75% 同一の、少なくとも 90% 同一の、少なくとも 95% 同一の、もしくは同一のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 11 のアミノ酸配列に対して少なくとも 75% 同一の、少なくとも 90% 同一の、少なくとも 95% 同一の、もしくは同一のアミノ酸配列を含む V L

からなる群から選択される V H および V L を含む。

【0223】

一部の実施形態において、BCMA 治療剤（例えば抗 BCMA 抗体、またはその抗原結合性断片）は：

a) 配列番号 10 の V H 領域および配列番号 13 の V L 領域、

b) 配列番号 10 の V H 領域および配列番号 14 の V L 領域、または

c) 配列番号 9 の V H 領域および配列番号 11 の V L 領域

からなる群から選択される V H および V L を含む。

【0224】

特に好ましい実施形態において、BCMA 治療剤（例えば抗 BCMA 抗体、またはその抗原結合性断片）は、配列番号 10 の V H 領域および配列番号 14 の V L 領域を含む。

【0225】

一部の実施形態において、BCMA 治療剤（例えば抗 BCMA 抗体、またはその抗原結合性断片）は、GSK2857916、AMG-420、AMG-701、JNJ-957、JNJ-64007957、PF-06863135、REGN-5458、または TNB-383B のうちの 1 つの CDR3H、CDR3L、CDR1H、CDR2H、CDR1L、および CDR2L を含む。一部の実施形態において、BCMA 治療剤（例えば抗 BCMA 抗体、またはその抗原結合性断片）は、GSK2857916、AMG-420、AMG-701、JNJ-957、JNJ-64007957、PF-06863135、REGN-5458、または TNB-383B のうちの 1 つの V H および V L を含む。一部の実施形態において、抗 BCMA 抗体は、BCMA tri-specific [Affirmed]、AFM26 [Affirmed]、Ab-957 [Janssen]、または BCMA/PD-L1 [Immune pharmaceuticals] である。

【0226】

一部の実施形態において、BCMA 治療剤は：

a) 配列番号 21 の CDR1H 領域、配列番号 22 の CDR2H 領域、配列番号 17 の

CDR3H領域、配列番号23のCDR1L領域、配列番号24のCDR2L領域、および配列番号20のCDR3L領域；

b) 配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域、配列番号17のCDR3H領域、配列番号25のCDR1L領域、配列番号26のCDR2L領域、および配列番号20のCDR3L領域；

c) 配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域、配列番号17のCDR3H領域、配列番号27のCDR1L領域、配列番号28のCDR2L領域、および配列番号20のCDR3L領域；

d) 配列番号29のCDR1H領域、配列番号30のCDR2H領域、配列番号17のCDR3H領域、配列番号31のCDR1L領域、配列番号32のCDR2L領域、および配列番号33のCDR3L領域；

e) 配列番号34のCDR1H領域、配列番号35のCDR2H領域、配列番号17のCDR3H領域、配列番号31のCDR1L領域、配列番号32のCDR2L領域、および配列番号33のCDR3L領域；

f) 配列番号36のCDR1H領域、配列番号37のCDR2H領域、配列番号17のCDR3H領域、配列番号31のCDR1L領域、配列番号32のCDR2L領域、および配列番号33のCDR3L領域；または

g) 配列番号15のCDR1H領域、配列番号16のCDR2H領域、配列番号17のCDR3H領域、配列番号18のCDR1L領域、配列番号19のCDR2L領域、および配列番号20のCDR3L領域

の群から選択されるCDR1H、CDR2H、CDR3H、CDR1L、CDR2L、およびCDR3L領域の組合せを含む抗BCMA抗体、またはその抗原結合性断片、ならびに配列番号1のCDR1H領域、配列番号2のCDR2H領域、配列番号3のCDR3H領域、配列番号4のCDR1L領域、配列番号5のCDR2L領域および配列番号6のCDR3L領域を含む抗CD3抗体、またはその抗原結合性断片を含む本発明の多特異性（例えば二特異性）抗体である。

【0227】

特に好ましい実施形態において、本発明の多特異性（例えば二特異性）抗体は：

a) 配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域および配列番号17のCDR3H領域を含むVH領域ならびに配列番号27のCDR1L領域、配列番号28のCDR2L領域および配列番号20のCDR3L領域を含むVL領域を含む抗BCMA抗体、またはその抗原結合性断片；ならびに

b) 配列番号1のCDR1H領域、配列番号2のCDR2H領域、配列番号3のCDR3H領域、配列番号4のCDR1L領域、配列番号5のCDR2L領域および配列番号6のCDR3L領域を含む抗CD3抗体、またはその抗原結合性断片を含む。

【0228】

一部の実施形態において、本発明の多特異性（例えば二特異性）抗体は：

a) 配列番号10のVH領域および配列番号12のVL領域、

b) 配列番号10のVH領域および配列番号13のVL領域、

c) 配列番号10のVH領域および配列番号14のVL領域、

d) 配列番号38のVH領域および配列番号12のVL領域、

e) 配列番号39のVH領域および配列番号12のVL領域、

f) 配列番号40のVH領域および配列番号12のVL領域、または

g) 配列番号9のVH領域および配列番号11のVL領域

からなる群から選択されるVHおよびVLを含む抗BCMA抗体、またはその抗原結合性断片、ならびに

配列番号7のVH領域および配列番号8のVL領域を含む抗CD3抗体、またはその抗原結合性断片

を含む。

【0229】

特に好ましい実施形態において、本発明の多特異性（例えば二特異性）抗体は、配列番号10のVH領域および配列番号14のVL領域を含む抗BCMA抗体、またはその抗原結合性断片、ならびに配列番号7のVH領域および配列番号8のVL領域を含む抗CD3抗体、またはその抗原結合性断片を含む。

【0230】

好ましい実施形態において、本発明の二特異性抗体は、以下の配列番号（下記の表23Aおよび表24Bにおいて記載される）：

83A10-TCBcv：48、45、46、47（x2）（図2A）

22-TCBcv：48、52、53、54（x2）（図2A）

42-TCBcv：48、55、56、57（x2）（図2A）

を含む。

【0231】

「83A10-TCBcv」という用語は、本明細書において使用される場合、配列番号45、配列番号46、配列番号47（2x）、および配列番号48の重鎖および軽鎖の組合せにより特定され、図2Aに示され、EP14179705において記載される、BCMAおよびCD3に特異的に結合する二特異性抗体を指す。

【0232】

「22-TCBcv」という用語は、本明細書において使用される場合、配列番号48、配列番号52、配列番号53、および配列番号54（2x）の重鎖および軽鎖の組合せにより特定され、図2Aに示され、国際公開第2017/021450号パンフレットにおいて記載される、Mab22の二特異性抗体を指す。

【0233】

「42-TCBcv」という用語は、本明細書において使用される場合、配列番号48、配列番号55、配列番号56、および配列番号57（2x）の重鎖および軽鎖の組合せにより特定され、図2Aに示され、国際公開第2017/021450号パンフレットにおいて記載される、Mab42の二特異性抗体を指す。本出願において、42-TCBcvはCC-93269と交換可能に参照される。

【0234】

好ましい実施形態において、本発明の二特異性抗体は42-TCBcvである。本発明者らは、本明細書に記載されるサイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）は、42-TCBcvにより媒介される炎症促進性サイトカインの分泌、例えば骨髄細胞（例えばマクロファージおよび／または単球）からの炎症促進性サイトカインの分泌を抑制するために十分な用量で対象に投与することができ、サイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）の用量は、42-TCBcvにより媒介されるBCMA発現細胞（例えば多発性骨髄腫細胞）の殺傷を低減させないことを同定した。そのため、サイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）は、42-TCBcvにより媒介されるBCMA発現細胞（例えば多発性骨髄腫細胞）の殺傷を低減させことなく、42-TCBcvを与えられていたか、または与えられる対象においてCRSの発症を予防し得るか、または低減させ得る（例えば実施例9を参照）。

【0235】

一部の実施形態において、サイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）は、42-TCBcvにより媒介されるBCMA発現細胞（例えば多発性骨髄腫細胞）の殺傷を増加させる。インビトロで、BCMA発現細胞（例えば多発性骨髄腫細胞）の42-TCBcv介在性殺傷は、健常ドナーT細胞およびBCMA発現標的細胞（例えば多発性骨髄腫細胞）の5：1のT細胞対標的細胞の比での共培養において測定されてもよい。インビボで、腫瘍測定は、例えばH929異種移植マウスモデルにおいて、多発性骨髄腫細胞の42-TCBcv介在性殺傷を評価するために使用され得る。

【0236】

一部の実施形態において、BCMA治療剤は42-TCBcvであり、およびサイトカ

10

20

30

40

50

イン阻害剤（例えば IL-6 阻害剤）はポマリドミドである。一部の実施形態において、BCMA 治療剤は 42-TCBcv であり、およびサイトカイン阻害剤（例えば IL-6 阻害剤）はイベルドミドである。一部の実施形態において、BCMA 治療剤は 42-TCBcv であり、およびサイトカイン阻害剤（例えば IL-6 阻害剤）はレナリドミドである。一部の実施形態において、BCMA 治療剤は 42-TCBcv であり、およびサイトカイン阻害剤（例えば IL-6 阻害剤）はアバドミドである。一部の実施形態において、BCMA 治療剤は 42-TCBcv であり、およびサイトカイン阻害剤（例えば IL-6 阻害剤）は化合物 1 である。

【0237】

1つの態様において、本発明は、対象においてBCMA発現に関連する障害を治療する方法における使用のための42-TCBcvであって、方法が、

10

a) 対象に42-TCBcvを投与すること；および

b) 対象にポマリドミドを対象においてCRSの発症を予防するか、または低減させるために十分な用量で投与すること

を含む、使用のための42-TCBcvを提供する。

【0238】

1つの態様において、本発明は、対象においてBCMA発現に関連する障害を治療する方法における使用のための42-TCBcvであって、方法が、

a) 対象に42-TCBcvを投与すること；および

b) 対象にイベルドミドを対象においてCRSの発症を予防するか、または低減させるために十分な用量で投与すること

20

を含む、使用のための42-TCBcvを提供する。

【0239】

1つの態様において、本発明は、対象においてBCMA発現に関連する障害を治療する方法における使用のための42-TCBcvであって、方法が、

a) 対象に42-TCBcvを投与すること；および

b) 対象にレナリドミドを対象においてCRSの発症を予防するか、または低減させるために十分な用量で投与すること

を含む、使用のための42-TCBcvを提供する。

【0240】

30

1つの態様において、本発明は、対象においてBCMA発現に関連する障害を治療する方法における使用のための42-TCBcvであって、方法が、

a) 対象に42-TCBcvを投与すること；および

b) 対象にアバドミドを対象においてCRSの発症を予防するか、または低減させるために十分な用量で投与すること

を含む、使用のための42-TCBcvを提供する。

【0241】

1つの態様において、本発明は、対象においてBCMA発現に関連する障害を治療する方法における使用のための42-TCBcvであって、方法が、

a) 対象に42-TCBcvを投与すること；および

40

b) 対象に化合物1を対象においてCRSの発症を予防するか、または低減させるために十分な用量で投与すること

を含む、使用のための42-TCBcvを提供する。

【0242】

代替的に、BCMA治療剤は、BCMAを標的とするCARまたはBCMAを標的とする少なくとも1つのCARを発現するT細胞であってもよい。

【0243】

一部の実施形態において、BCMA治療剤（例えばBCMA CARまたはBCMA CAR T細胞）は、表18に記載されるVH CDR1、CDR2およびCDR3、ならびにVL CDR1、CDR2およびCDR3配列を含む。

50

【 0 2 4 4 】

表 1 8 : 配列番号 7 6 ～ 8 5 の C D R 1、C D R 2、および C D R 3 の C D R アミノ酸座標

【 表 1 8 】

配列番号	説明	CDR アミノ酸座標		
		CDR1	CDR2	CDR3
76	CD11D5.3 VH	31-35	50-66	99-106
77	CD11D5.3 VL1	24-38	54-60	93-101
78	CD11D5.3 VL2 (選択的)	24-38	54-60	93-101
79	CD11D5.3 VL3 (選択的)	24-38	54-60	93-101
80	A7D12.2 VH	31-35	50-66	99-111
81	A7D12.2 VL	24-34	50-56	89-97
82	C12A32.3 VH	31-35	50-66	99-106
83	C12A32.3 VL	24-38	54-60	93-101
84	C13F12.1 VH	31-35	50-66	99-106

85	C13F12.1 VL	24-38	54-60	93-101
----	----------------	-------	-------	--------

10

20

30

40

50

【0245】

一部の実施形態において、BCMA治療剤（例えばBCMA CARまたはBCMA CAR T細胞）はVHおよびVLを含み：

- a) VHは表18に記載される配列番号76のCDRを含み、およびVLは配列番号77のCDRを含み、適宜VHは配列番号76を含み、およびVLは配列番号77を含み；
- b) VHは表18に記載される配列番号76のCDRを含み、およびVLは配列番号78のCDRを含み、適宜VHは配列番号76を含み、およびVLは配列番号78を含み；
- c) VHは表18に記載される配列番号76のCDRを含み、およびVLは配列番号79のCDRを含み、適宜VHは配列番号76を含み、およびVLは配列番号79を含み；
- d) VHは表18に記載される配列番号80のCDRを含み、およびVLは配列番号81のCDRを含み、適宜VHは配列番号80を含み、およびVLは配列番号81を含み；
- e) VHは表18に記載される配列番号82のCDRを含み、およびVLは配列番号83のCDRを含み、適宜VHは配列番号82を含み、およびVLは配列番号83を含み；または
- f) VHは表18に記載される配列番号84のCDRを含み、およびVLは配列番号85のCDRを含み、適宜VHは配列番号84を含み、およびVLは配列番号85を含む。

10

【0246】

一部の実施形態において、BCMA治療剤（例えばBCMA CARまたはBCMA CAR T細胞）は：

- a) 配列番号76のアミノ酸配列に対して少なくとも75%同一の、少なくとも90%同一の、少なくとも95%同一の、もしくは同一のアミノ酸配列を含むVHおよび配列番号77のアミノ酸配列に対して少なくとも90%同一の、少なくとも95%同一の、もしくは同一のアミノ酸配列を含むVL；
 - b) 配列番号76のアミノ酸配列に対して少なくとも75%同一の、少なくとも90%同一の、少なくとも95%同一の、もしくは同一のアミノ酸配列を含むVHおよび配列番号78のアミノ酸配列に対して少なくとも90%同一の、少なくとも95%同一の、もしくは同一のアミノ酸配列を含むVL；
 - c) 配列番号76のアミノ酸配列に対して少なくとも75%同一の、少なくとも90%同一の、少なくとも95%同一の、もしくは同一のアミノ酸配列を含むVHおよび配列番号79のアミノ酸配列に対して少なくとも90%同一の、少なくとも95%同一の、もしくは同一のアミノ酸配列を含むVL；
 - d) 配列番号80のアミノ酸配列に対して少なくとも75%同一の、少なくとも90%同一の、少なくとも95%同一の、もしくは同一のアミノ酸配列を含むVHおよび配列番号81のアミノ酸配列に対して少なくとも90%同一の、少なくとも95%同一の、もしくは同一のアミノ酸配列を含むVL；
 - e) 配列番号82のアミノ酸配列に対して少なくとも75%同一の、少なくとも90%同一の、少なくとも95%同一の、もしくは同一のアミノ酸配列を含むVHおよび配列番号83のアミノ酸配列に対して少なくとも90%同一の、少なくとも95%同一の、もしくは同一のアミノ酸配列を含むVL；または
 - f) 配列番号84のアミノ酸配列に対して少なくとも75%同一の、少なくとも90%同一の、少なくとも95%同一の、もしくは同一のアミノ酸配列を含むVHおよび配列番号85のアミノ酸配列に対して少なくとも90%同一の、少なくとも95%同一の、もしくは同一のアミノ酸配列を含むVL
- からなる群から選択されるVHおよびVLを含む。

20

30

40

【0247】

好ましい実施形態において、BCMA治療剤（例えばBCMA CARまたはBCMA CAR T細胞）は、配列番号64のCDR1H、配列番号65のCDR2H、配列番号66のCDR3Hを含むVH、ならびに：

- a) 配列番号67のCDR1L、配列番号68のCDR2L、および配列番号69のCDR3Lであって、適宜VHが配列番号76を含み、およびVLが配列番号77を含むも

50

の；

b) 配列番号70のCDR1L、配列番号71のCDR2L、および配列番号72のCDR3Lであって、適宜VHが配列番号76を含み、およびVLが配列番号78を含むもの；または

c) 配列番号73のCDR1L、配列番号74のCDR2L、および配列番号75のCDR3Lであって、適宜VHが配列番号76を含み、およびVLが配列番号79を含むもの

から選択される配列のCDR1L、CDR2LおよびCDR3Lのセットを含むVLを含む。

【0248】

ある特定の実施形態において、BCMA CAR T細胞は、ide-cell、イデカブタジェン-ビクルユーセルまたはbb21217である。一部の実施形態において、CAR T細胞はorva-cellまたはJCARH125である。

【0249】

ある特定の実施形態において、BCMA CAR T細胞は、KITE-585 (Kite Pharmaceuticals)、P-BCMA-101 (Poseida Therapeutics)、CART-BCMA (Novartis)、LCAR-B38M (Legend Biotech)、JNJ-528 (Janssen Biotech)、P-BCMA-101 (Poseida Therapeutics)、CT053 (CARsgen Therapeutics)、CTX120 (CRISPR Therapeutics)、ET140 (Juno Therapeutics)、UCART-BCMA (Cellectis)、P-BCMA-101 (Poseida)、JNJ-528/LCAR-B38M (Johnson & Johnson) またはRadiance BioもしくはSecond Affiliated Hospital of Henan University of traditional Chinese Medicine/Hrain Biotechnology Co., Ltd.からのBCMA CAR T細胞である。ある特定の実施形態において、BCMA CAR T細胞は、MCARH171、FCARH143、CTX120、CT053 (First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, CN)、またはBCMA-CART (Hrain Biotechnology, Shanghai CN) である。

【0250】

多特異性抗体形態

多特異性抗体の形態は、当該技術分野の現状において公知である。例えば、二特異性抗体形態は、Kontermann RE (2012) MAbs. 4(2): 182-197; Holliger P and Hudson PJ (2005) Nat. Biotechnol. 23(9): 1126-1136; Chan AC and Carter PJ (2010) Nature Reviews Immunology. 10(5): 301-316およびCuesta AM et al. (2010) Trends Biotechnol. 28(7): 355-362において記載されている。

【0251】

本発明の多特異性（例えば二特異性）抗体は任意の形態を有してもよい。多特異性および二特異性抗体形態としては、例えば、多価単鎖抗体、ダイアボディならびにトリアボディ、ならびにさらなる抗原結合性ドメイン（例えば、単鎖Fv、タンデムscFv、VHドメインおよび／もしくはVLドメイン、Fab、または(Fab)₂）が1つまたはそれ以上のペプチドリンカーを介して連結された全長抗体の定常ドメイン構造を有する抗体の他に、抗体模倣物、例えばDARPinが挙げられる。一部の実施形態において、本発明の多特異性（例えば二特異性）抗体は、scFv、例えば二特異性T細胞エンゲージャー(BITE (登録商標))の形態を有する。一部の実施形態において、本発明の抗体は、BCMAに結合する第1のドメイン、T細胞抗原（例えばCD3）に結合する第2のドメイン、ならびに2つのポリペプチド単量体を含む第3のドメインであって、各々のポリペプチド単量体がヒンジ、CH2ドメインおよびCH3ドメインを含み、2つのポリペ

10

20

30

40

50

ブチド単量体がペプチドリinkerを介して互いに融合している（例えば（ヒンジーCH₂—CH₃—リンカー—ヒンジーCH₂—CH₃））、第3のドメインを含む単鎖抗体である。

【0252】

抗体の「価数」は結合性ドメインの数を表す。そのため、「二価」、「三価」、および「多価」という用語は、それぞれ2つの結合性ドメイン、3つの結合性ドメイン、および複数の結合性ドメインの存在を表す。本発明の多特異性（例えば二特異性）抗体は、各々の標的抗原に結合する能力を有する1つより多くの結合性ドメインを有してもよい（すなわち、抗体は三価または多価である）。好ましい実施形態において、本発明の多特異性（例えば二特異性）抗体は、各々の標的抗原の同じエピトープに結合する能力を有する1つより多くの結合性ドメインを有する。一部の実施形態において、本発明の多特異性（例えば二特異性）抗体は、各々の標的抗原上の異なるエピトープに結合する能力を有する1つより多くの結合性ドメインを有する。

10

【0253】

本発明の多特異性（例えば二特異性）抗体は、二価、三価または四価であってもよい。好ましい実施形態において、多特異性（例えば二特異性）抗体は三価であり、好ましくは三価抗体はBCMAについて二価である。そのため、本発明の二特異性抗体は三価であってもよく、三価抗体はBCMAについて二価である。

【0254】

多特異性（例えば二特異性）抗体は、単一の種からの全長であり得るか、またはキメラ化もしくはヒト化され得る。2つより多くの抗原結合性ドメインを有する抗体について、タンパク質が2つの異なる抗原のための結合性ドメインを有する限り、一部の結合性ドメインは同一であってもよい。

20

【0255】

本発明の多特異性（例えば二特異性）抗体は二特異性ヘテロ二量体形態を有することができる。一部の実施形態において、二特異性抗体は2つの異なる重鎖および2つの異なる軽鎖を含む。他の実施形態において、多特異性（例えば二特異性）抗体は2つの同一の軽鎖および2つの異なる重鎖を含む。一部の実施形態において、本発明の多特異性（例えば二特異性）抗体において重鎖および軽鎖の2つのペア（HC/LC）のうちの1つはCD3に特異的に結合し、ならびに他の1つはBCMAに特異的に結合する。

30

【0256】

本発明の二特異性抗体が二価である実施形態において、それらは1つの抗BCMA抗体および1つの抗CD3抗体を含んでもよい（本明細書において「1+1」形態として参照される）。

【0257】

BCMAおよびCD3抗体がFabである実施形態において、1+1形態の二価二特異性抗体は形態：CD3 Fab — BCMA Fabを有してもよい（すなわちFcが存在しない場合）。代替的に、二特異性抗体は形態：Fc — CD3 Fab — BCMA Fab；Fc — BCMA Fab — CD3 Fab；またはBCMA Fab — Fc — CD3 Fabを有してもよい（すなわちFcが存在する場合）。好ましい実施形態において、二価二特異性抗体は形態BCMA Fab — Fc — CD3 Fabを有する。

40

【0258】

「CD3 Fab — BCMA Fab」は、CD3 FabがそのN末端を介してBCMA FabのC末端に結合していることを意味する。

【0259】

「Fc — BCMA Fab — CD3 Fab」は、BCMA FabがそのC末端を介してFcのN末端に結合しており、およびCD3 FabがそのC末端を介してBCMA FabのN末端に結合していることを意味する。

【0260】

50

「F c - C D 3 F a b - B C M A F a b」は、C D 3 F a bがそのC末端を介してF cのN末端に結合しており、およびB C M A F a bがそのC末端を介してC D 3 F a bのN末端に結合していることを意味する。

【0261】

「B C M A F a b - F c - C D 3 F a b」は、B C M AおよびC D 3 F a b断片がそれらのC末端を介してF cのN末端に結合していることを意味する。

【0262】

本発明の二特異性抗体が三価である実施形態において、それらは2つの抗B C M A抗体および1つの抗C D 3抗体を含んでもよい（本明細書において「2+1」形態として参照される）。

【0263】

B C M AおよびC D 3抗体がF a bである実施形態において、2+1形態の三価二特異性抗体は、形態：C D 3 F a b - B C M A F a b - B C M A F a b；またはB C M A F a b - C D 3 F a b - B C M A F a bを有してもよい（すなわちF cが存在しない場合）。代替的に、二特異性抗体は、形態：B C M A F a b - F c - C D 3 F a b - B C M A F a b；B C M A F a b - F c - B C M A F a b - C D 3 F a b；またはC D 3 F a b - F c - B C M A F a b - B C M A F a bを有してもよい（すなわちF cが存在する場合）。好ましい実施形態において、三価二特異性抗体は形態B C M A F a b - F c - C D 3 F a b - B C M A F a bを有する。

【0264】

「C D 3 F a b - B C M A F a b - B C M A F a b」は、C D 3 F a bがそのC末端を介して第1のB C M A F a bのN末端に結合しており、および第1のB C M A F a bがそのC末端を介して第2のB C M A F a bのN末端に結合していることを意味する。

【0265】

「B C M A F a b - C D 3 F a b - B C M A F a b」は、第1のB C M A F a bがそのC末端を介してC D 3 F a bのN末端に結合しており、およびC D 3 F a bがそのC末端を介して第2のB C M A F a bのN末端に結合していることを意味する。

【0266】

「B C M A F a b - F c - C D 3 F a b - B C M A F a b」は、第1のB C M A F a bおよびC D 3 F a bがそれらのC末端を介してF cのN末端に結合しており、ならびに第2のB C M A F a bがそのC末端を介してC D 3 F a bのN末端に結合していることを意味する。

【0267】

「B C M A F a b - F c - B C M A F a b - C D 3 F a b」は、第1のB C M A F a bおよび第2のB C M A F a bがそれらのC末端を介してF cのN末端に結合しており、ならびにC D 3 F a bがそのC末端を介して第2のB C M A F a bのN末端に結合していることを意味する。

【0268】

「C D 3 F a b - F c - B C M A F a b - B C M A F a b」は、C D 3 F a bおよび第1のB C M A F a bがそれらのC末端を介してF cのN末端に結合しており、ならびに第2のB C M A F a bがそのC末端を介して第1のB C M A F a bのN末端に結合していることを意味する。

【0269】

一部の実施形態において、本発明の二特異性抗体は、B C M Aに特異的に結合する1つ以下のB C M A F a b、およびC D 3に特異的に結合する1つ以下のC D 3 F a bおよび1つ以下のF c部分を含んでもよい。

【0270】

10

20

30

40

50

一部の実施形態において、二特異性抗体は、CD3に特異的に結合する1つ以下のCD3 Fab、BCMAに特異的に結合する2つ以下のBCMA Fabおよび1つ以下のFc部分を含む。一部の実施形態において、1つ以下のCD3 Fabおよび1つ以下のBCMA FabはFc部分に連結されており、連結はFc部分のヒンジ領域へのFabのC末端の結合を介して行われる。一部の実施形態において、第2のBCMA FabはそのC末端を介してCD3 FabのN末端またはFc部分のヒンジ領域のいずれかに連結されており、したがって二特異性抗体のFc部分とCD3 Fabとの間にある。

【0271】

2つのBCMA Fabを含む実施形態において、BCMA Fabは好ましくは同じ抗体に由来し、ならびに好ましくはCDR配列、可変ドメイン配列VHおよびVLならびに／または定常ドメイン配列CH1およびCLにおいて同一である。好ましくは、2つのBCMA Fabのアミノ酸配列は同一である。

【0272】

本発明の二特異性抗体はまたFabの代わりにscFvを含むことができる。そのため、一部の実施形態において、二特異性抗体は、上記の形態のいずれか1つであって、各々のFabが対応するscFvで置き換えられたものを有する。

【0273】

「Fab断片」および「Fab」という用語は本明細書において交換可能に使用され、単一の軽鎖（すなわち定常ドメインCLおよびVL）ならびに単一の重鎖（すなわち定常ドメインCH1およびVH）を含有する。Fab断片の重鎖は、別の重鎖とジスルフィド結合を形成する能力を有しない。

【0274】

「Fab'断片」は、単一の軽鎖および単一の重鎖を含有するが、CH1およびVHに加えて、「Fab'断片」は、鎖間ジスルフィド結合の形成のために要求されるCH1およびCH2ドメインの間の重鎖の領域を含有する。そのため、2つの「Fab'断片」は、ジスルフィド結合の形成を介して会合してF(ab')₂分子を形成することができる。

【0275】

「F(ab')₂断片」は2つの軽鎖および2つの重鎖を含有する。各々の鎖は、2つの重鎖の間の鎖間ジスルフィド結合の形成のために必要な定常領域の部分を含む。

【0276】

「Fv断片」は重鎖および軽鎖の可変領域のみを含有する。それは定常領域を含有しない。

【0277】

「単ドメイン抗体」は、単一の抗体ドメイン単位（例えば、VHまたはVL）を含有する抗体断片である。

【0278】

「単鎖Fv」（「scFv」）は、一緒になるように連結されて単鎖を形成する抗体のVHおよびVLドメインを含有する抗体断片である。scFvのVHおよびVLドメインを接続するためにポリペプチドリンカーが一般的に使用される。

【0279】

「タンデムscFv」は、TandAb（登録商標）としても公知であり、柔軟なペプチドリンカーを用いたタンデムな配向性の2つのscFvの共有結合により形成される単鎖Fv分子である。

【0280】

「二特異性T細胞エンゲージャー」（BiTE（登録商標））は、単一のペプチド鎖上の2つの単鎖可変断片（scFv）からなる融合タンパク質である。scFvの1つはCD3受容体を介してT細胞に結合し、他のものは腫瘍細胞抗原に結合する。

【0281】

「ダイアボディ」は、同じ鎖上の2つのドメインの間のペア形成を可能とするには短すぎるペプチドリンカーにより接続された同じポリペプチド鎖上の軽鎖可変ドメイン（VL

10

20

30

40

50

）に接続された重（VH）鎖可変ドメイン（VH-VL）を含む小さい二価および二特異性抗体断片である（Kipriyanov, Int. J. Cancer 77 (1998), 763-772）。これは、別の鎖の相補的なドメインとのペア形成を強制し、2つの機能的な抗原結合性部位を有する二量体分子のアセンブリーを促進する。

【0282】

「DARPin」は二特異性アンキリンリピート分子である。DARPinは、ヒトゲノム中に見出すことができ、結合性タンパク質の最も豊富に存在する種類の1つである天然のアンキリンタンパク質に由来する。DARPinライブラリーモジュールは、初期設計のために229個およびその後の精密化のために別の2200個のアンキリンリピートを使用して、天然のアンキリンリピートタンパク質配列により定義される。モジュールはDARPinライブラリーのためのビルディングブロックとして役立つ。ライブラリーモジュールはヒトゲノム配列に似ている。DARPinは4～6個のモジュールから構成される。各々のモジュールは約3.5 kDaであるので、平均的なDARPinのサイズは16～21 kDaである。バインダーの選択はリボソームディスプレイにより行われ、これは完全に無細胞であり、He M. and Taussig M.J., Biochem Soc Trans. 2007, Nov;35(Pt 5):962-5において記載されている。

【0283】

本発明の二特異性抗体の成分、例えばFab断片は、当該技術分野の現状にしたがって適切なリンカーの使用により化学的に連結されていてもよい。好ましい実施形態において、（Gly4-Ser1）₂リンカーが使用される（Desplancq DK et al. (1994) Protein Eng. 7(8):1027-33; Mack M et al (1995) PNAS. 92(15): 7021-7025）。「化学的に連結される」（または「連結される」）は、本明細書において使用される場合、成分が共有結合により連結されることを意味する。リンカーがペプチド性リンカーである場合、そのような共有結合は、通常、生化学的な組換え手段により行われる。例えば、結合は、それぞれのFab断片のVLおよび／またはVHドメイン、リンカーならびに抗体がFcを含む場合はFc部分の鎖をコードする核酸を使用して行われてもよい。

【0284】

リンカーが使用される場合、このリンカーは、第1および第2のドメインの各々が、互いから独立して、それらの差次的な結合特異性を保持できることを確実にするために十分な長さおよび配列であってもよい。

【0285】

Fc

本発明の抗体（例えば二特異性抗体）はFcを有してもよいし、Fcを有しなくてもよい。好ましい実施形態において、本発明の抗体（例えば二特異性抗体）は、Fc、好ましくはヒトFcを含む。

【0286】

ある特定の実施形態において、Fcは、バリエーションFc、例えば、望ましい構造的な特徴および／または生物学的活性を提供するために、親Fc配列（例えばバリエーションを生成するためにその後に変更される非変更のFcポリペプチド）と比べて（例えばアミノ酸置換、欠失および／または挿入により）変更されているFc配列である。

【0287】

よって、本発明の抗体（例えば二特異性抗体）は、典型的には抗体の1つまたはそれ以上の機能的特性、例えば血清半減期、補体固定、Fc受容体結合、および／または抗原依存性細胞傷害性を変更するための、1つまたはそれ以上の改変を含むFcを含んでもよい。Fcは、本発明の多特異性（例えば二特異性）抗体中の抗BCMAおよび／または抗CD3 Fab断片に連結されていてもよい。

【0288】

Fcの存在は、抗体の消失半減期を延長するという利点を有する。本発明の抗体（例えば二特異性抗体）は、マウスまたはカニクイザル、好ましくはカニクイザルにおいて12時間より長い、好ましくは3日またはより長い消失半減期を有してもよい。一部の実施形

態において、本発明の抗体（例えば二特異性抗体）は約 1 ～ 12 日の消失半減期を有し、これは週に少なくとも 1 回または 2 回の投与を可能とする。

【0289】

低減されたエフェクター機能

好ましくは、本発明の多特異性（例えば二特異性）抗体は、FcR および C1q 結合を回避するためならびに ADCC / CDC を最小化するための改変を含む（例えば IgG1 サブクラスの）Fc 領域を含む。これは、二特異性抗体が、その腫瘍細胞殺傷有効性を純粋にエフェクター細胞の、例えば T 細胞の、向け直し（redirection）／活性化の強力な機序により媒介するという利点を提供する。したがって、追加の作用機序、例えば補体システムに対するおよび FcR を発現するエフェクター細胞に対する効果が回避され、副作用、例えば注入関連反応のリスクが減少される。

10

【0290】

好ましい実施形態において、本発明の多特異性（例えば二特異性）抗体は、改変 L234A、L235A および P329G（EU ナンバリングによるナンバリング）を含む IgG、特に IgG1、Fc 領域を含む。

【0291】

ヘテロ二量体化

本発明の多特異性（例えば二特異性）抗体はヘテロ多量体抗体であってもよい。そのようなヘテロ多量体抗体は、抗体の正確なアセンブリーを促進するための抗体鎖の間の相互作用に關与する領域中の改変を含んでもよい。

20

【0292】

例えば、本発明の多特異性（例えば二特異性）抗体は、Fc ヘテロ二量体化を強化するための CH2 および CH3 ドメイン中の 1 つまたはそれ以上の改変を有する Fc を含んでもよい。代替的または追加的に、本発明の多特異性（例えば二特異性）抗体は、Fab 断片の重鎖および軽鎖の間の優先的なペア形成を促進するための CH1 および CL 領域中の改変を含んでもよい。

【0293】

ヘテロ二量体化を促進するために多数の戦略が存在する。これらの戦略は、両方の鎖が互いと適合性となるためヘテロ二量体を形成できるが、各々の鎖はそれ自体と二量体化することはできないような非対称の相補的な改変を 2 つの抗体鎖の各々に導入することを含んでもよい。そのような改変は、挿入、欠失、保存的および非保存的置換ならびに再編成を包含することができる。

30

【0294】

ヘテロ二量体化は、第 1 の抗体鎖および第 2 の抗体鎖の間の好都合な静電相互作用を作出するための荷電性残基の導入により促進されてもよい。例えば、1 つまたはそれ以上の正に荷電したアミノ酸アミノ酸が第 1 の抗体鎖に導入されてもよく、および 1 つまたはそれ以上の負に荷電したアミノ酸が第 2 の抗体鎖中の対応する位置に導入されてもよい。

【0295】

代替的または追加的に、ヘテロ二量体化は、接触する残基の間の立体障害の導入により促進されてもよい。例えば、バルキーな側鎖を有する 1 つまたはそれ以上の残基が第 1 の抗体鎖に導入されてもよく、および該バルキーな側鎖を受容することができる 1 つまたはそれ以上の残基が第 2 の抗体鎖に導入されてもよい。

40

【0296】

代替的または追加的に、ヘテロ二量体化は、ヘテロ二量体形成をホモ二量体形成よりもエントロピー的およびエンタルピー的に好都合なものとするために、鎖の間の境界面における親水性および疎水性残基に 1 つまたはそれ以上の改変を導入することにより促進されてもよい。

【0297】

ヘテロ二量体化を促進するためのさらなる戦略は、各々の鎖が、対応する再編成を含む鎖とのみ適合性のままとなるように抗体鎖の部分を再編成することである。例えば、Cr

50

o s s M A b 技術は、正確な鎖会合を可能にするために抗体ドメインのクロスオーバーに基づく。3つの主なC r o s s M A b 形態があり、これらは：(i) V H および V L が交換され、ならびに C H 1 および C L が交換されるC r o s s M A b F a b；(i i) V H および V L が交換されるC r o s s M A b ^{V H-V L}；ならびに(i i i) C H 1 および C L が交換されるC r o s s M A b ^{C H 1-C L}である(Klein C et al. (2016) M A b s . 8(6): 1010-1020)。

【0298】

一部の実施形態において、本発明の多特異性（例えば二特異性）抗体はV H および V L の交換を含んでもよい。一部の実施形態において、本発明の抗体（例えば二特異性の）抗体はC H 1 および C L の交換を含んでもよい。一部の実施形態において、本発明の抗体（例えば二特異性）抗体は、V H および V L の交換ならびにC H 1 および C L の交換を含んでもよい。

10

【0299】

好ましい実施形態において、本発明の多特異性（例えば二特異性）抗体はV H および V L の交換を含む。

【0300】

ヘテロ二量体化を促進するための他のアプローチとしては、鎖交換操作ドメイン(s t r a n d e x c h a n g e e n g i n e e r e d d o m a i n ; S E E D)の使用が挙げられる(Davis J H et al. (2010) Protein Eng Des Sel, 23(4): 195- 202)。

【0301】

抗体安定性に対する影響力を最小化しながらアセンブリーの効率を最大化するために上記の戦略の組合せが使用されてもよい。

20

【0302】

F c ヘテロ二量体化

一部の実施形態において、本発明の多特異性（例えば二特異性）抗体はヘテロ二量体 F c を有してもよく、例えばそれらは、抗 B C M A 抗体を起源とする1つの重鎖、および抗 C D 3 抗体を起源とする1つの重鎖を含んでもよい。

【0303】

本発明の多特異性（例えば二特異性）抗体は、第1のC H 2 および／またはC H 3 ドメインの、第2のC H 2 および／またはC H 3 ドメインとの会合を促進する1つまたはそれ以上の改変を含むヘテロ二量体 F c を含んでもよい。好ましい実施形態において、1つまたはそれ以上の改変は、例えばC H 3 ドメインに対して非対称の改変を結果としてもたらしことにより、第2のC H 3 ドメインとの第1のC H 3 ドメインの会合を促進する。1つまたはそれ以上の改変は、アミノ酸挿入、欠失、保存的および非保存的置換ならびに再編成、ならびにこれらの組合せから選択される改変を含んでもよい。

30

【0304】

典型的には、第1のC H 3 ドメインおよび第2のC H 3 ドメインの両方は相補的な方式で操作され、その結果、各々のC H 3 ドメイン（またはそれを含む重鎖）はそれ自体とホモ二量体化することがもはやできず、相補的な操作された他のC H 3 ドメインとヘテロ二量体化することを強制される（その結果、第1および第2のC H 3 ドメインはヘテロ二量体化し、2つの第1のC H 3 ドメインまたは2つの第2のC H 3 ドメインの間のホモ二量体は形成されない）。

40

【0305】

本発明の多特異性（例えば二特異性）抗体は、「ノブーイントゥーホール」改変の1つまたはそれ以上を有するF c を含んでもよく、これは、例えば、国際公開第96／027011号パンフレット；Ridgway J B et al. (1996) Protein Eng. 9(7) 617-621；Merchant A M et al. (1998) Nat. Biotechnol. 16(7): 677-681；および国際公開第98／050431号パンフレットにおいていくつかの例と共に詳細に記載されている。

【0306】

50

この方法において、2つのCH₃ドメインの相互作用表面は、これらの2つのCH₃ドメインを含有する両方のFc鎖のヘテロ二量体化を増加させるように変更される。(2つのFc鎖)の2つのCH₃ドメインのうちの1つは「ノブ」であることができ、他方は「ホール」である。

【0307】

よって、本発明の多特異性(例えば二特異性)抗体は、2つのCH₃ドメインを含んでもよく、第1のFc鎖の第1のCH₃ドメインおよび第2のFc鎖の第2のCH₃ドメインは各々、抗体CH₃ドメインの間の元々の境界面を含む境界面において出会い、前記境界面は抗体の形成を促進するように変更される。

【0308】

一部の実施形態において：

a) 1つのFc鎖のCH₃ドメインは変更され、その結果、他のFc鎖のCH₃ドメインの元々の境界面と出会う1つのFc鎖のCH₃ドメインの元々の境界面内で、アミノ酸残基は、より大きい側鎖体積を有するアミノ酸残基で置き換えられ、それにより、他のFc鎖のCH₃ドメインの境界面内の空洞中に配置可能な1つのFc鎖のCH₃ドメインの境界面内の隆起を生成し；および

b) 他のFc鎖のCH₃ドメインは変更され、その結果、1つのFc鎖のCH₃ドメインの元々の境界面と出会う他のFc鎖のCH₃ドメインの元々の境界面内で、アミノ酸残基は、より小さい側鎖体積を有するアミノ酸残基で置き換えられ、それにより、他のFc鎖のCH₃ドメインの境界面内の空洞が生成され、該空洞内で、1つのFc鎖のCH₃ドメインの境界面内の隆起は配置可能である。

【0309】

好ましくは、より大きい側鎖体積を有する前記アミノ酸残基は、アルギニン(R)、フェニルアラニン(F)、チロシン(Y)、トリプトファン(W)からなる群から選択される。

【0310】

一部の実施形態において、本発明の多特異性(例えば二特異性)抗体は、位置T366、L368およびY407における改変、例えばT366S、L368A、およびY407Vを含む第1のCH₃ドメインを含む(EUナンバリングによるナンバリング)。

【0311】

一部の実施形態において、本発明の多特異性(例えば二特異性)抗体は、位置T366における改変(「ノブ改変」)、例えばT366Wを含む第2のCH₃ドメインを含む(EUナンバリングによるナンバリング)。

【0312】

特に好ましい実施形態において、本発明の多特異性(例えば二特異性)抗体は、改変T366S、L368A、およびY407V、またはこれらの保存的置換を含む第1のCH₃ドメイン、ならびに改変T366W、またはその保存的置換を含む第2のCH₃ドメインを含む(EUナンバリングによるナンバリング)。

【0313】

1つの実施形態において、本発明の多特異性(例えば二特異性)抗体は、表19に記載される改変を含む第1のCH₃ドメインおよび表19に記載される改変を含む第2のCH₃ドメインを含む。

【0314】

表19：「ノブ-イントゥー-ホール」改変

10

20

30

40

50

【表 19】

第1のCH3ドメイン		第2のCH3ドメイン	
KABAT	EUナンバリング	KABAT	EUナンバリング
T389S	T366S		
L391A	L368A	T389W	T366W
Y438V	Y407V		

10

【0315】

代替的に、本発明の多特異性（例えば二特異性）抗体は、米国特許第9,562,109号明細書および米国特許第9,574,010号明細書（参照により本明細書に組み込まれる）に記載される改変のうちの1つまたはそれ以上を含んでもよい。

【0316】

一部の実施形態において、本発明の多特異性（例えば二特異性）抗体は、位置T350、L351、F405および／またはY407（EUナンバリングによるナンバリング）における1つまたはそれ以上の改変、例えばT350V、L351Y、F405Aおよび／またはY407Vを含む第1のCH3ドメインを含む。一部の実施形態において、本発明の多特異性（例えば二特異性）抗体は、位置T350、L351、F405およびY407（EUナンバリングによるナンバリング）における改変、例えばT350V、L351Y、F405AおよびY407Vを含む第1のCH3ドメインを含む。

20

【0317】

一部の実施形態において、本発明の多特異性（例えば二特異性）抗体は、位置T350、T366、K392および／またはT394（EUナンバリングによるナンバリング）における1つまたはそれ以上の改変、例えばT350V、T366L、K392Lおよび／またはT394Wを含む第2のCH3ドメインを含む。一部の実施形態において、本発明の多特異性（例えば二特異性）抗体は、位置T350、T366、K392およびT394（EUナンバリングによるナンバリング）における改変を含む第2のCH3ドメイン、例えばT350V、T366L、K392LおよびT394Wを含む。

30

【0318】

好ましい実施形態において、本発明の多特異性（例えば二特異性）抗体は、位置T350、L351、F405および／またはY407における1つまたはそれ以上の改変（例えばT350V、L351Y、F405Aおよび／またはY407V）を含む第1のCH3ドメインならびに位置T350、T366、K392および／またはT394における1つまたはそれ以上の改変（例えばT350V、T366L、K392Lおよび／またはT394W）を含む第2のCH3ドメインを含む（EUナンバリングによるナンバリング）。

40

【0319】

特に好ましい実施形態において、本発明の多特異性（例えば二特異性）抗体は、位置T350、L351、F405およびY407における改変（例えばT350V、L351Y、F405AおよびY407V）を含む第1のCH3ドメインならびに位置T350、T366、K392およびT394における改変（例えばT350V、T366L、K392LおよびT394W）を含む第2のCH3ドメインを含む（EUナンバリングによるナンバリング）。

【0320】

1つまたはそれ以上の改変は、静電荷、疎水性／親水性相互作用、および／または側鎖の間の立体障害を改変してもよい。

【0321】

50

特に好ましい実施形態において、本発明の多特異性（例えば二特異性）抗体は、改変 T 3 5 0 V、L 3 5 1 Y、F 4 0 5 A および Y 4 0 7 V、またはこれらの保存的置換を含む第 1 の C H 3 ドメイン、ならびに改変 T 3 5 0 V、T 3 6 6 L、K 3 9 2 L および T 3 9 4 W、またはこれらの保存的置換を含む第 2 の C H 3 ドメインを含む（E U ナンバリングによるナンバリング）。

【 0 3 2 2 】

1 つの実施形態において、本発明の多特異性（例えば二特異性）抗体は、表 2 0 に記載される改変を含む第 1 の C H 3 ドメインおよび表 2 0 に記載される改変を含む第 2 の C H 3 ドメインを含む。

【 0 3 2 3 】

表 2 0：F c ヘテロ二量体化改変

【表 2 0】

第 1 の CH3 ドメイン		第 2 の CH3 ドメイン	
KABAT	EU ナンバリング	KABAT	EU ナンバリング
T371V	T350V	T371V	T350V
L372Y	L351Y	T389L	T366L
F436A	F405A	K420L	K392L
Y438V	Y407V	T422W	T394W

【 0 3 2 4 】

ヘテロ二量体化を強制するための C H 3 改変のための他の技術が本発明の選択肢として想定され、それらは、例えば、国際公開第 9 6 / 2 7 0 1 1 号パンフレット、国際公開第 9 8 / 0 5 0 4 3 1 号パンフレット、欧州特許第 1 8 7 0 4 5 9 号明細書、国際公開第 2 0 0 7 / 1 1 0 2 0 5 号パンフレット、国際公開第 2 0 0 7 / 1 4 7 9 0 1 号パンフレット、国際公開第 2 0 0 9 / 0 8 9 0 0 4 号パンフレット、国際公開第 2 0 1 0 / 1 2 9 3 0 4 号パンフレット、国際公開第 2 0 1 1 / 9 0 7 5 4 号パンフレット、国際公開第 2 0 1 1 / 1 4 3 5 4 5 号パンフレット、国際公開第 2 0 1 2 / 0 5 8 7 6 8 号パンフレット、国際公開第 2 0 1 3 / 1 5 7 9 5 4 号パンフレット、国際公開第 2 0 1 3 / 1 5 7 9 5 3 号パンフレット、および国際公開第 2 0 1 3 / 0 9 6 2 9 1 号パンフレットにおいて記載されている。

【 0 3 2 5 】

一部の実施形態において、本発明による二特異性抗体は I g G 2 アイソタイプであり、国際公開第 2 0 1 0 / 1 2 9 3 0 4 号パンフレットにおいて記載されるヘテロ二量体化アプローチが使用され得る。

【 0 3 2 6 】

他の F c 改変

一部の実施形態において、本発明の多特異性（例えば二特異性）抗体は F c を含んでもよく、該 F c において、両方の C H 3 ドメインは、各々の C H 3 ドメインの対応する位置におけるアミノ酸としてシステイン（C）の導入により変更されており、その結果、両方の C H 3 ドメインの間のジスルフィド架橋が形成され得る。システインは、C H 3 ドメインの 1 つにおける 3 4 9 位および他の C H 3 ドメインにおける 3 5 4 位において導入されてもよい（E U ナンバリングによるナンバリング）。

【 0 3 2 7 】

好ましくは、３５４位において導入されるシステインは第１のＣＨ３ドメイン中にあり、および３４９位において導入されるシステインは第２のＣＨ３ドメイン中にある（ＥＵナンバリングによるナンバリング）。

【０３２８】

Ｆｃは、改変、例えばＤ３５６Ｅ、Ｌ３５８Ｍ、Ｎ３８４Ｓ、Ｋ３９２Ｎ、Ｖ３９７Ｍ、およびＶ４２２Ｅ（ＥＵナンバリングによるナンバリング）を含んでもよい。好ましくは、両方のＣＨ３ドメインはＤ３５６ＥおよびＬ３５８Ｍ（ＥＵナンバリングによるナンバリング）を含む。

【０３２９】

軽鎖および重鎖ヘテロ二量体化

本発明の多特異性（例えば二特異性）抗体において、免疫グロブリン重鎖および軽鎖の１つまたはそれ以上は、１つまたはそれ以上の改変、例えば重鎖および軽鎖が共発現または共製造された場合に特有の軽鎖との特有の重鎖の優先的なペア形成を促進する能力を有するアミノ酸改変を含んでもよい。そのような改変は、生物学的特性、例えばＢＣＭＡへの結合を変化させることなくかなり向上された製造／精製を提供することができる。特に、１つまたはそれ以上の改変、例えばアミノ酸交換の導入により、軽鎖誤対合および製造における副生成物の形成は意義深く低減可能であり、したがって収率が増加され、精製が促される。

【０３３０】

１つまたはそれ以上の改変は、立体障害を導入すること、反対電荷での荷電性アミノ酸の置換および／または疎水性もしくは親水性相互作用により優先的なヘテロ二量体ペア形成を促進してもよい。好ましい実施形態において、１つまたはそれ以上の改変は、立体障害を導入することおよび反対電荷での荷電性アミノ酸の置換により優先的なヘテロ二量体ペア形成を促進する。

【０３３１】

アミノ酸交換は、軽鎖誤対合、例えばペンスージョーンズ型副生成物を低減させる（例えばＣＨ１／ＣＬ境界面における）反対電荷での荷電性アミノ酸の置換であってもよい。

【０３３２】

好ましい実施形態において、１つまたはそれ以上の改変は、軽鎖および重鎖ヘテロ二量体化を補助し、軽鎖および重鎖におけるＣＤＲの外側のアミノ酸改変である。

【０３３３】

１つまたはそれ以上の改変は、抗ＢＣＭＡ抗体またはその抗原結合性断片中に存在してもよい。代替的に、１つまたはそれ以上の改変は、抗ＣＤ３抗体またはその抗原結合性断片中に存在してもよい。好ましい実施形態において、１つまたはそれ以上の改変は、抗ＢＣＭＡ抗体またはその抗原結合性断片中に存在する。

【０３３４】

一部の実施形態において、本発明の多特異性（例えば二特異性）抗体は、アミノ酸改変Ｋ１４７Ｅ／ＤおよびＫ２１３Ｅ／Ｄ（ＥＵナンバリングによるナンバリング）を有するＣＨ１ドメインを含む免疫グロブリン重鎖ならびにアミノ酸改変Ｅ１２３Ｋ／Ｒ／ＨおよびＱ１２４Ｋ／Ｒ／Ｈ（Ｋａｂａｔによるナンバリング）を有するＣＬドメインを含む対応する免疫グロブリン軽鎖を含む。好ましくは、ＣＨ１ドメインは、アミノ酸改変Ｋ１４７ＥおよびＫ２１３Ｅ（ＥＵナンバリングによるナンバリング）またはそれらの保存的置換を含み、ならびに対応するＣＬドメインは、アミノ酸改変Ｅ１２３ＲおよびＱ１２４Ｋまたはそれらの保存的置換（Ｋａｂａｔによるナンバリング）を含む。そのような多特異性（例えば二特異性）抗体は、高い収率で製造可能であり、容易に精製され得る。

【０３３５】

１つの実施形態において、表２１に記載されるアミノ酸改変がＢＣＭＡ抗体またはＣＤ３抗体に存在することができる。

【０３３６】

１つの実施形態において、本発明の二特異性抗体は二価であり、ならびに１つの抗ＢＣ

10

20

30

40

50

M A 抗体またはその抗原結合性断片および 1 つの抗 C D 3 抗体またはその抗原結合性断片を含み（「1 + 1」形態）：

a) B C M A 抗体もしくはその抗原結合性断片（例えば B C M A F a b）は、表 2 1 に記載されるアミノ酸改変を有する C H 1 ドメインおよび表 2 1 のアミノ酸改変を有する対応する C L ドメインを含むか；または

b) C D 3 抗体もしくはその抗原結合性断片（例えば C D 3 F a b）は、表 2 1 に記載されるアミノ酸改変を有する C H 1 ドメインおよび表 2 1 のアミノ酸改変を有する対応する C L ドメインを含む。

【0337】

1 つの実施形態において、本発明の二特異性抗体は三価であり、ならびに 2 つの抗 B C M A 抗体またはその抗原結合性断片および 1 つの抗 C D 3 抗体またはその抗原結合性断片を含み（「2 + 1」形態）：

a) 1 つもしくは両方の B C M A 抗体もしくはその抗原結合性断片（例えば B C M A F a b）は、表 2 1 に記載されるアミノ酸改変を有する C H 1 ドメインおよび表 2 1 のアミノ酸改変を有する対応する C L ドメインを含むか；または

b) C D 3 抗体（例えば C D 3 F a b）は、表 2 1 に記載されるアミノ酸改変を有する C H 1 ドメインおよび表 2 1 のアミノ酸改変を有する対応する C L ドメインを含む。

【0338】

特に、各々の B C M A 抗体（例えば B C M A F a b）は、表 2 1 に記載されるアミノ酸改変を有する C H 1 ドメインおよび表 2 1 のアミノ酸改変を有する対応する C L ドメインを含んでもよい。

【0339】

表 2 1：軽鎖および重鎖ヘテロ二量体化改変

【表 2 1】

CH1 ドメイン		CL ドメイン	
KABAT	EU ナンバリング	KABAT	EU ナンバリング
K145E	K147E	E123R	E123R
K221E	K213E	Q124K	Q124K

【0340】

好ましい実施形態において、本発明の多特異性（例えば二特異性）抗体は、表 2 1 に記載される改変を、表 1 9 に記載される改変と組み合わせて含む。そのため、1 つの実施形態において、本発明の二特異性抗体は二価であり、ならびに：

a) 1 つの抗 B C M A 抗体またはその抗原結合性断片および 1 つの抗 C D 3 抗体またはその抗原結合性断片（「1 + 1」形態）であって、(i) B C M A 抗体もしくはその抗原結合性断片（例えば B C M A F a b）が、アミノ酸改変 K 1 4 7 E および K 2 1 3 E を含む C H 1 ドメイン、ならびにアミノ酸改変 E 1 2 3 R および Q 1 2 4 K（すなわち表 2 1 に記載される改変）を含む対応する C L ドメインを含むか、または (i i) C D 3 抗体もしくはその抗原結合性断片（例えば C D 3 F a b）が、アミノ酸改変 K 1 4 7 E および K 2 1 3 E を含む C H 1 ドメイン、ならびにアミノ酸改変 E 1 2 3 R および Q 1 2 4 K（すなわち表 2 1 に記載される改変）を含む対応する C L ドメインを含むもの；ならびに

b) 改変 T 3 6 6 S、L 3 6 8 A、および Y 4 0 7 V を含む第 1 の C H 3 ドメイン、ならびに改変 T 3 6 6 W（すなわち表 1 9 に記載される改変）を含む第 2 の C H 3 ドメインを含む。

【0341】

10

20

30

40

50

1つの実施形態において、本発明の二特異性抗体は三価であり、ならびに：

a) 2つの抗BCMA抗体またはその抗原結合性断片および1つの抗CD3抗体またはその抗原結合性断片(「2+1」形態)であって、(i) 1つもしくは両方のBCMA抗体もしくはその抗原結合性断片(例えばBCMA Fab)が、アミノ酸改変K147EおよびK213Eを含むCH1ドメイン、ならびにアミノ酸改変E123RおよびQ124K(すなわち表21に記載される改変)を含む対応するCLドメインを含むか、または(ii) CD3抗体もしくはその抗原結合性断片(例えばCD3 Fab)が、アミノ酸改変K147EおよびK213Eを含むCH1ドメイン、ならびにアミノ酸改変E123RおよびQ124K(すなわち表21に記載される改変)を含む対応するCLドメインを含むもの；ならびに

10

b) 改変T366S、L368A、およびY407Vを含む第1のCH3ドメイン、ならびに改変T366W(すなわち表19に記載される改変)を含む第2のCH3ドメインを含む。

【0342】

特に、各々のBCMA抗体(例えばBCMA Fab)は、表21に記載されるアミノ酸改変を有するCH1ドメインおよび表21のアミノ酸改変を有する対応するCLドメインを含んでもよい。好ましい実施形態において、第1のFc鎖はFcのN末端において第1の抗BCMA抗体のC末端に結合しており、および第2のFc鎖はFcのN末端において抗CD3抗体のC末端に結合している。

【0343】

20

代替的な実施形態において、本発明の多特異性(例えば二特異性)抗体は、位置A141、L145、K147、Q175(EUナンバリングによるナンバリング)のうちの1つまたはそれ以上におけるアミノ酸改変を有するCH1ドメインを含む免疫グロブリン重鎖および位置F116、Q124、L135、T178(Kabatによるナンバリング)のうちの1つまたはそれ以上におけるアミノ酸改変を有するCLドメインを含む対応する免疫グロブリン軽鎖を含む。好ましくは、CH1ドメインは、アミノ酸改変A141W、L145E、K147T、Q175Eまたはそれらの保存的置換(EUナンバリングによるナンバリング)を含み、および対応するCLドメインは、アミノ酸改変F116A、Q124R、L135V、T178Rまたはそれらの保存的置換(Kabatによるナンバリング)を含む。

30

【0344】

1つの実施形態において、本発明の多特異性(例えば二特異性)抗体は、表22に記載されるアミノ酸改変を有するCH1ドメインおよび表22に記載されるアミノ酸改変を有するCLドメインを含む対応する免疫グロブリン軽鎖を含む。本発明の多特異性(例えば二特異性)抗体が、本発明の抗BCMA抗体、またはその抗原結合性断片、および本発明の抗CD3抗体、またはその抗原結合性断片を含む実施形態において、表22に記載されるアミノ酸改変はBCMA抗体またはCD3抗体において存在することができる。

【0345】

1つの実施形態において、本発明の二特異性抗体は二価であり、ならびに1つの抗BCMA抗体および1つの抗CD3抗体を含み(「1+1」形態)：

40

(a) BCMA抗体(例えばBCMA Fab)は、表22に記載されるアミノ酸改変を有するCH1ドメインおよび表22のアミノ酸改変を有する対応するCLドメインを含むか；または

(b) CD3抗体(例えばCD3 Fab)は、表22に記載されるアミノ酸改変を有するCH1ドメインおよび表22のアミノ酸改変を有する対応するCLドメインを含む。

【0346】

1つの実施形態において、本発明の二特異性抗体は三価であり、ならびに2つの抗BCMA抗体および1つの抗CD3抗体を含み(「2+1」形態)：

(a) 1つもしくは両方のBCMA抗体(例えばBCMA Fab)は、表22に記載されるアミノ酸改変を有するCH1ドメインおよび表22のアミノ酸改変を有する対応す

50

る C L ドメインを含むか；または

(b) C D 3 抗体 (例えば C D 3 F a b) は、表 2 2 に記載されるアミノ酸改変を有する C H 1 ドメインおよび表 2 2 のアミノ酸改変を有する対応する C L ドメインを含む。
【 0 3 4 7 】

特に好ましい実施形態において、各々の B C M A 抗体 (例えば B C M A F a b) は、表 2 2 に記載されるアミノ酸改変を有する C H 1 ドメインおよび表 2 2 のアミノ酸改変を有する対応する C L ドメインを含んでもよい。

【 0 3 4 8 】

表 2 2 : 軽鎖および重鎖ヘテロ二量体化改変

【表 2 2 】

CH1 ドメイン		CL ドメイン	
KABAT	EU ナンバリング	KABAT	EU ナンバリング
A139W	A141W	F116A	F116A
L143E	L145E	Q124R	Q124R
K145T	K147T	L135V	L135V
Q179E	Q175E	T178R	T178R

10

20

【 0 3 4 9 】

好ましい実施形態において、本発明の多特異性 (例えば二特異性) 抗体は、表 2 2 に記載されるアミノ酸改変を、表 2 0 に記載されるアミノ酸改変と組み合わせて含む。そのため、1つの実施形態において、本発明の二特異性抗体は二価であり、ならびに：

(a) 1つの抗 B C M A 抗体および1つの抗 C D 3 抗体 (「1 + 1」形態) であって、
(i) B C M A 抗体 (例えば B C M A F a b) が、アミノ酸改変 A 1 4 1 W、L 1 4 5 E、K 1 4 7 T および Q 1 7 5 E を含む C H 1 ドメイン、ならびにアミノ酸改変 F 1 1 6 A、Q 1 2 4 R、L 1 3 5 V および T 1 7 8 R (すなわち表 2 2 に記載される改変) を含む対応する C L ドメインを含むか、または (i i) C D 3 抗体 (例えば C D 3 F a b) が、アミノ酸改変 A 1 4 1 W、L 1 4 5 E、K 1 4 7 T および Q 1 7 5 E を含む C H 1 ドメイン、ならびにアミノ酸改変 F 1 1 6 A、Q 1 2 4 R、L 1 3 5 V および T 1 7 8 R (すなわち表 2 2 に記載される改変) を含む対応する C L ドメインを含むもの；ならびに

(b) 改変 T 3 5 0 V、L 3 5 1 Y、F 4 0 5 A および Y 4 0 7 V を含む第 1 の C H 3 ドメイン、ならびに改変 T 3 5 0 V、T 3 6 6 L、K 3 9 2 L および T 3 9 4 W (すなわち表 2 0 に記載される改変) を含む第 2 の C H 3 ドメインを含む。

【 0 3 5 0 】

好ましい実施形態において、第 1 の F c 鎖は F c の N 末端において抗 B C M A 抗体の C 末端に結合しており、および第 2 の F c 鎖は F c の N 末端において抗 C D 3 抗体の C 末端に結合している。

【 0 3 5 1 】

1つの実施形態において、本発明の二特異性抗体は三価であり、ならびに：

(a) 2つの抗 B C M A 抗体および1つの抗 C D 3 抗体 (「2 + 1」形態) であって、
(i) 1つもしくは両方の B C M A 抗体 (例えば B C M A F a b) が、アミノ酸改変 A 1 4 1 W、L 1 4 5 E、K 1 4 7 T および Q 1 7 5 E を含む C H 1 ドメイン、ならびにア

30

40

50

ミノ酸改変 F 1 1 6 A、Q 1 2 4 R、L 1 3 5 V および T 1 7 8 R（すなわち表 2 2 に記載される改変）を含む対応する C L ドメインを含むか、または (i i) C D 3 抗体（例えば C D 3 F a b）が、アミノ酸改変 A 1 4 1 W、L 1 4 5 E、K 1 4 7 T および Q 1 7 5 E を含む C H 1 ドメイン、ならびにアミノ酸改変 F 1 1 6 A、Q 1 2 4 R、L 1 3 5 V および T 1 7 8 R（すなわち表 2 2 に記載される改変）を含む対応する C L ドメインを含むもの；ならびに

(b) 改変 T 3 5 0 V、L 3 5 1 Y、F 4 0 5 A および Y 4 0 7 V を含む第 1 の C H 3 ドメイン、ならびに改変 T 3 5 0 V、T 3 6 6 L、K 3 9 2 L および T 3 9 4 W（すなわち表 2 0 に記載される改変）を含む第 2 の C H 3 ドメインを含む。

10

【 0 3 5 2 】

特に、各々の B C M A 抗体（例えば B C M A F a b）は、表 2 2 に記載されるアミノ酸改変を有する C H 1 ドメインおよび表 2 2 のアミノ酸改変を有する対応する C L ドメインを含む。好ましい実施形態において、第 1 の F c 鎖は F c の N 末端において第 1 の抗 B C M A 抗体の C 末端に結合しており、および第 2 の F c 鎖は F c の N 末端において抗 C D 3 抗体の C 末端に結合している。

【 0 3 5 3 】

代替的に、C H 1 ドメインは、位置 Q 1 7 5（E U ナンバリングによるナンバリング）におけるアミノ酸改変を含んでもよく、および対応する C L ドメインは、位置 F 1 1 6、Q 1 2 4、L 1 3 5、T 1 7 8（K a b a t によるナンバリング）のうちの 1 つまたはそれ以上におけるアミノ酸改変を含んでもよい。C H 1 ドメインは、アミノ酸改変 Q 1 7 5 K（E U ナンバリングによるナンバリング）、またはその保存的置換を含んでもよく、および対応する C L ドメインは、アミノ酸改変 F 1 1 6 A、Q 1 2 4 R、L 1 3 5 V、T 1 7 8 R（K a b a t によるナンバリング）、またはそれらの保存的置換を含んでもよい。

20

【 0 3 5 4 】

代替的な実施形態において、C H 1 ドメインは、位置 Q 1 7 5（E U ナンバリングによるナンバリング）におけるアミノ酸改変を含んでもよく、および対応する C L ドメインは、位置 Q 1 2 4、L 1 3 5、Q 1 6 0、T 1 8 0（K a b a t によるナンバリング）のうちの 1 つまたはそれ以上におけるアミノ酸改変を含んでもよい。C H 1 ドメインは、アミノ酸改変 Q 1 7 5 K（E U ナンバリングによるナンバリング）、またはその保存的置換を含んでもよく、および対応する C L ドメインは、アミノ酸改変 Q 1 2 4 E、L 1 3 5 W、Q 1 6 0 E および T 1 8 0 E、またはそれらの保存的置換（K a b a t によるナンバリング）を含んでもよい。

30

【 0 3 5 5 】

本発明の多特異性（例えば二特異性）抗体は、アミノ酸チロシン（Y）、グルタミン酸（E）、セリン（S）、およびヒスチジン（H）の群から選択される V L 領域の 4 9 位におけるアミノ酸置換ならびに／またはスレオニン（T）もしくはアラニン（A）である V L 領域の 7 4 位におけるアミノ酸置換を追加的に含んでもよい。

【 0 3 5 6 】

C r o s s M A b

40

本発明の多特異性（例えば二特異性）抗体は C r o s s M A b 技術を含んでもよい。C r o s s M A b 技術は、正確な鎖会合を可能にするために抗体ドメインのクロスオーバーに基づく。それは、多特異性抗体形成を促すために使用される。3 つの主な C r o s s M A b 形態があり、これらは：(i) V H および V L が交換され、ならびに C H 1 および C L が交換される C r o s s M A b^{F a b}；(i i) V H および V L が交換される C r o s s M A b^{V H-V L}；ならびに(i i i) C H 1 および C L が交換される C r o s s M A b^{C H 1-C L}である（Klein C et al. (2016) M A b s. 8(6): 1010-1020）。

【 0 3 5 7 】

C r o s s M A b 技術は、当該技術分野の現状において公知である。可変ドメイン V L および V H または定常ドメイン C L および C H 1 が互いにより置き換えられた二特異性抗

50

体は、国際公開第2009080251号パンフレットおよび国際公開第2009080252号パンフレットにおいて記載されている。

【0358】

本発明の多特異性（例えば二特異性）抗体内の抗体または抗原結合性断片の1つまたはそれ以上において、可変ドメインVLおよびVHまたは定常ドメインCLおよびCH1は互いにより置き換えられてもよい。一部の実施形態において、本発明の抗体（例えば二特異性）抗体は、VHおよびVLの交換ならびにCH1およびCLの交換を含んでもよい。そのため、本発明の多特異性（例えば二特異性）抗体は、クロスオーバー軽鎖およびクロスオーバー重鎖を含んでもよい。本明細書において使用される場合、「クロスオーバー軽鎖」は、VH-CL、VL-CH1またはVH-CH1を含んでもよい軽鎖である。「クロスオーバー重鎖」は、本明細書において使用される場合、VL-CH1、VH-CLまたはVL-CLを含んでもよい重鎖である。

10

【0359】

一部の態様において、本発明の抗BCMA抗体、またはその抗原結合性断片、および抗CD3抗体、またはその抗原結合性断片を含む多特異性（例えば二特異性）抗体であって：

a) CD3に特異的に結合する抗体の軽鎖および重鎖；ならびに

b) BCMAに特異的に結合する抗体の軽鎖および重鎖

を含み、可変ドメインVLおよびVHならびに／または定常ドメインCLおよびCH1が、(i) 抗BCMA抗体；および／または(ii) 抗CD3抗体において互いにより置き換えられている、

20

多特異性（例えば二特異性）抗体が提供される。

【0360】

一部の実施形態において、抗CD3抗体またはその抗原結合性断片の可変ドメインVLおよびVHまたは定常ドメインCLおよびCH1は互いにより置き換えられている。より好ましくは、抗CD3抗体またはその抗原結合性断片の可変ドメインVLおよびVHは互いにより置き換えられている。

【0361】

1+1形態の二特異性抗体が、形態：CD3 Fab - BCMA Fab（すなわちFcが存在しない場合）；Fc - CD3 Fab - BCMA Fab；Fc - BCMA Fab - CD3 Fab；またはBCMA Fab - Fc - CD3 Fabを有する実施形態において、二特異性抗体は、CrossMAb形態、例えばCrossMAb^{Fab}、CrossMAb^{VH-VL}またはCrossMAb^{CH1-CL}を含んでもよい。BCMA Fabは、CrossMAb形態、例えばCrossMAb^{Fab}、CrossMAb^{VH-VL}またはCrossMAb^{CH1-CL}を有してもよい。代替的に、CD3 Fabは、CrossMAb形態、例えばCrossMAb^{Fab}、CrossMAb^{VH-VL}またはCrossMAb^{CH1-CL}を有してもよい。好ましい実施形態において、二特異性抗体のCD3 FabはCrossMAb^{VH-VL}形態を含む。

30

【0362】

CrossMAb技術を含むことは、2+1形態を有する本発明の二特異性抗体のために特に好ましい。そのため、2+1形態の三価二特異性抗体が、形態：CD3 Fab - BCMA Fab - BCMA Fab；BCMA Fab - CD3 Fab - BCMA Fab（すなわちFcが存在しない場合）；BCMA Fab - Fc - CD3 Fab - BCMA Fab；BCMA Fab - Fc - BCMA Fab - CD3 Fab；またはCD3 Fab - Fc - BCMA Fab - BCMA Fabを有する実施形態において、二特異性抗体は、CrossMAb形態、例えばCrossMAb^{Fab}、CrossMAb^{VH-VL}またはCrossMAb^{CH1-CL}を含んでもよい。BCMA Fabは、CrossMAb形態、例えばCrossMAb^{Fab}、CrossMAb^{VH-VL}またはCrossMAb^{CH1-CL}を

40

50

有してもよい。代替的に、CD3 Fabは、CrossMAb形態、例えばCrossMAb^{Fab}、CrossMAb^{VH-VL}またはCrossMAb^{CH1-CL}を有してもよい。好ましい実施形態において、二特異性抗体のCD3 FabはCrossMAb^{VH-VL}形態を含む。

【0363】

一部の実施形態において、1+1形態を有する本発明の二特異性抗体はCrossMAb技術を含まない、すなわち、抗BCMA抗体および抗CD3抗体のいずれも、互いにより置き換えられた可変ドメインVLおよびVHまたは定常ドメインCLおよびCH1を有しない。

【0364】

例示的な多特異性抗体

多特異性抗体の例示的な実施形態が図1～3に示され、以下に記載される。

【0365】

1つの実施形態において、本発明による二特異性抗体は、形態BCMA Fab - Fc - CD3 Fabにしたがって抗CD3抗体の1つのFab断片、抗BCMA抗体の1つのFab断片および1つのFc部分を含む二価二特異性抗体である。抗BCMA Fab断片は、表21に記載されるアミノ酸改変を含む。抗CD3 Fab断片は軽鎖および重鎖を含み、軽鎖は、可変ドメインVHおよび定常ドメインCLを含むクロスオーバー軽鎖であり、ならびに重鎖は、可変ドメインVLおよび定常ドメインCH1を含むクロスオーバー重鎖である。この実施形態は図1Aにおいて図示される。

【0366】

1つの実施形態において、本発明による二特異性抗体は、形態BCMA Fab - Fc - CD3 Fabにしたがって抗CD3抗体の1つのFab断片、抗BCMA抗体の1つのFab断片および1つのFc部分を含む二価二特異性抗体である。抗CD3 Fab断片は、(a) 軽鎖および重鎖を含み、軽鎖は、可変ドメインVHおよび定常ドメインCLを含むクロスオーバー軽鎖であり、ならびに重鎖は、可変ドメインVLおよび定常ドメインCH1を含むクロスオーバー重鎖であり；ならびにまた(b) 表21に記載されるアミノ酸改変を含む。この実施形態は図1Bにおいて図示される。

【0367】

1つの実施形態において、本発明による二特異性抗体は、形態BCMA Fab - Fc - CD3 Fab - BCMA Fabにしたがって抗CD3抗体の1つのFab断片、抗BCMA抗体の2つのFab断片および1つのFc部分を含む三価二特異性抗体である。各々の抗BCMA Fab断片は、表21に記載されるアミノ酸改変を含む。抗CD3 Fab断片は軽鎖および重鎖を含み、軽鎖は、可変ドメインVHおよび定常ドメインCLを含むクロスオーバー軽鎖であり、ならびに重鎖は、可変ドメインVLおよび定常ドメインCH1を含むクロスオーバー重鎖である。この実施形態は図2Aにおいて図示される。

【0368】

1つの実施形態において、本発明による二特異性抗体は、形態BCMA Fab - Fc - CD3 Fab - BCMA Fabにしたがって抗CD3抗体の1つのFab断片、抗BCMA抗体の2つのFab断片および1つのFc部分を含む三価二特異性抗体である。抗CD3 Fab断片は、(a) 軽鎖および重鎖を含み、軽鎖は、可変ドメインVHおよび定常ドメインCLを含むクロスオーバー軽鎖であり、ならびに重鎖は、可変ドメインVLおよび定常ドメインCH1を含むクロスオーバー重鎖であり；ならびにまた(b) 表21に記載されるアミノ酸改変を含む。この実施形態は図2Bにおいて図示される。

【0369】

1つの実施形態において、本発明による二特異性抗体は、形態BCMA Fab - Fc - BCMA Fab - CD3 Fabにしたがって抗CD3抗体の1つのFab断片、抗BCMA抗体の2つのFab断片および1つのFc部分を含む三価二特異性

10

20

30

40

50

抗体である。各々の抗BCMA Fab断片は、表21に記載されるアミノ酸改変を含む。抗CD3 Fab断片は軽鎖および重鎖を含み、軽鎖は、可変ドメインVHおよび定常ドメインCLを含むクロスオーバー軽鎖であり、ならびに重鎖は、可変ドメインVLおよび定常ドメインCH1を含むクロスオーバー重鎖である。この実施形態は図2Cにおいて図示される。

【0370】

1つの実施形態において、本発明による二特異性抗体は、形態Fc - BCMA Fab - CD3 Fabにしたがって抗CD3抗体の1つのFab断片、抗BCMA抗体の2つのFab断片および1つのFc部分を含む三価二特異性抗体である。抗CD3 Fab断片は、(a) 軽鎖および重鎖を含み、軽鎖は、可変ドメインVHおよび定常ドメインCLを含むクロスオーバー軽鎖であり、ならびに重鎖は、可変ドメインVLおよび定常ドメインCH1を含むクロスオーバー重鎖であり；ならびにまた(b) 表21に記載されるアミノ酸改変を含む。この実施形態は図2Dにおいて図示される。

10

【0371】

1つの実施形態において、本発明による二特異性抗体は、形態Fc - CD3 Fab - BCMA Fabにしたがって抗CD3抗体の1つのFab断片、抗BCMA抗体の1つのFab断片および1つのFc部分を含む二価二特異性抗体である。抗BCMA Fab断片は、表21に記載されるアミノ酸改変を含む。抗CD3 Fab断片は軽鎖および重鎖を含み、軽鎖は、可変ドメインVHおよび定常ドメインCLを含むクロスオーバー軽鎖であり、ならびに重鎖は、可変ドメインVLおよび定常ドメインCH1を含むクロスオーバー重鎖である。この実施形態は図3Aにおいて図示される。

20

【0372】

1つの実施形態において、本発明による二特異性抗体は、形態Fc - CD3 Fab - BCMA Fabにしたがって抗CD3抗体の1つのFab断片、抗BCMA抗体の1つのFab断片および1つのFc部分を含む二価二特異性抗体である。抗CD3 Fab断片は、(a) 軽鎖および重鎖を含み、軽鎖は、可変ドメインVHおよび定常ドメインCLを含むクロスオーバー軽鎖であり、ならびに重鎖は、可変ドメインVLおよび定常ドメインCH1を含むクロスオーバー重鎖であり；ならびにまた(b) 表21に記載されるアミノ酸改変を含む。この実施形態は図3Bにおいて図示される。

30

【0373】

1つの実施形態において、本発明による二特異性抗体は、形態Fc - BCMA Fab - CD3 Fabにしたがって抗CD3抗体の1つのFab断片、抗BCMA抗体の1つのFab断片および1つのFc部分を含む二価二特異性抗体である。抗BCMA Fab断片は、表21に記載されるアミノ酸改変を含む。抗CD3 Fab断片は軽鎖および重鎖を含み、軽鎖は、可変ドメインVHおよび定常ドメインCLを含むクロスオーバー軽鎖であり、ならびに重鎖は、可変ドメインVLおよび定常ドメインCH1を含むクロスオーバー重鎖である。この実施形態は図3Cにおいて図示される。

【0374】

1つの実施形態において、本発明による二特異性抗体は、形態Fc - BCMA Fab - CD3 Fabにしたがって抗CD3抗体の1つのFab断片、抗BCMA抗体の1つのFab断片および1つのFc部分を含む二価二特異性抗体である。抗CD3 Fab断片は、(a) 軽鎖および重鎖を含み、軽鎖は、可変ドメインVHおよび定常ドメインCLを含むクロスオーバー軽鎖であり、ならびに重鎖は、可変ドメインVLおよび定常ドメインCH1を含むクロスオーバー重鎖であり；ならびにまた(b) 表21に記載されるアミノ酸改変を含む。この実施形態は図3Dにおいて図示される。

40

【0375】

1つの実施形態において、図2に図示される抗体は、表19に記載される改変を追加的に含む。

【0376】

50

1つの態様において、本発明による二特異性抗体は、形態BCMA Fab - Fc - CD3 Fab - BCMA Fabにしたがって抗CD3抗体の1つのFab断片、抗BCMA抗体の2つのFab断片および1つのFc部分を含む三価二特異性抗体である。抗CD3 Fab断片は軽鎖および重鎖を含み、軽鎖は、可変ドメインVHおよび定常ドメインCLを含むクロスオーバー軽鎖であり、ならびに重鎖は、可変ドメインVLおよび定常ドメインCH1を含むクロスオーバー重鎖である。各々の抗BCMA Fab断片は軽鎖および重鎖を含み、重鎖は、アミノ酸改変K147EおよびK213E（EUNアンバリングによるナンバリング）を含むCH1ドメインを含み、ならびに軽鎖は、アミノ酸改変E123RおよびQ124K（Kababによるナンバリング）（すなわち表21に記載される改変）を含む対応するCLドメインを含む。Fc部分は第1のFc鎖および第2のFc鎖を含み、第1のFc鎖は第1の定常ドメインCH2および第1の定常ドメインCH3を含み、ならびに第2のFc鎖は第2の定常ドメインCH2および第2の定常ドメインCH3を含む。第1のFc鎖はFcのN末端において第1の抗BCMA FabのC末端に結合しており、および第2のFc鎖はFcのN末端において抗CD3 FabのC末端に結合している。第1のCH3ドメインは、改変T366S、L368A、およびY407V（「ホール改変」）を含み、ならびに第2のCH3ドメインは、改変T366W（「ノブ改変」）（EUNアンバリングによるナンバリング）（すなわち表19に記載される改変）を含む。追加的に、両方のFc鎖は、改変L234A、L235AおよびP329G、ならびに適宜D356EおよびL358M（EUNアンバリングによるナンバリング）をさらに含む。適宜、第1のCH3ドメインはアミノ酸改変S354Cをさらに含み、および第2のCH3ドメインはアミノ酸改変Y349C（EUNアンバリングによるナンバリング）をさらに含み、その結果、両方のCH3ドメインの間のジスルフィド架橋が形成される。

10

20

30

40

50

【0377】

医薬組成物

本発明による使用のためのサイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）は、医薬組成物として患者に投与され得る。よって、本発明はまた、治療的に有効な用量の本発明のサイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）および医薬的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0378】

「医薬的に許容される」という用語は、本明細書において使用される場合、動物、およびより特にはヒトにおける使用のために連邦政府もしくは州政府の規制機関により承認されているか、または米国薬局方、欧州薬局方もしくは他の一般に認識される薬局方に列記されていることを意味する。

【0379】

好適な賦形剤の例としては、水、食塩水、リン酸緩衝食塩水、デキストロース、グリセロール、およびエタノールなどのうちの1つまたはそれ以上の他に、これらの任意の組合せが挙げられる。多くの場合、等張剤、例えば糖、ポリアルコール、または塩化ナトリウムを組成物中に含むことが好ましい。特に、好適な賦形剤の関連する例としては：（1）約1mg/mL～25mg/mLのヒト血清アルブミンを含有するか、または含有しない、pH約7.4のダルベッコリン酸緩衝食塩水、（2）0.9%の食塩水（0.9% w/vの塩化ナトリウム（NaCl））、および（3）5%（w/v）のデキストロースが挙げられ；抗酸化剤、例えばトリプタミンおよび安定化剤、例えばTween 20（登録商標）も含有することができる。

【0380】

当業者は、治療的に有効な用量の本発明のサイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）との使用のための1つまたはそれ以上の賦形剤の適切な選択は、医薬組成物の所望される特性に依存することを理解する。

【0381】

本発明のサイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）の医薬組成物または治療的に有

効な用量は、任意の適切な全身的または局所的な投与の経路により患者に投与され得る。例えば、投与は、経口、頬側、舌下、眼、鼻腔内、気管内、肺、外用、経皮、泌尿生殖器、直腸、皮下、静脈内、動脈内、腹腔内、筋肉内、頭蓋内、髄腔内、硬膜外、脳室内または腫瘍内投与であってもよい。好ましい実施形態において、医薬組成物またはサイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）は経口的に投与される。

【0382】

サイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）は固定用量で投与されてもよい。サイトカイン阻害剤がイベルドミドである実施形態において、サイトカイン阻害剤は、約0.03mg〜約6mg、約0.1mg〜約4mg、約0.3mg〜約2mg、または約1.0mg〜約1.6mg、例えば約1.0mg、約1.3mgまたは約1.6mgの固定用量で投与される。一部の実施形態において、化合物1は、約0.05mg〜約5mg、約0.1mg〜約2mg、約0.2mg〜約1.6mg、または約0.3mg〜約1.0mg、例えば約0.3mg、約0.6mgまたは約1.0mgの固定用量で投与される。

【0383】

本発明の医薬組成物は、任意の適切な手段による、例えば上皮もしくは経皮パッチ、軟膏、ローション、クリーム、もしくはゲルによる；ネブライザー、バポライザー、もしくは吸入器による；注射もしくは注入による；またはカプセル、錠剤、水もしくは非水性媒体中の液体溶液もしくは懸濁液、液滴、坐剤、浣腸、スプレー、もしくは粉末の形態での投与のために製剤化され得る。任意の所与の場合における投与のための最も好適な経路は、患者の身体的および精神的条件、疾患の性質および重症度、ならびに製剤の所望される特性に依存する。

【0384】

さらなる態様において、本発明は：

a) B C M A 治療剤（例えばB C M AにおよびT細胞の活性化を促進する1つまたはそれ以上の抗原に特異的に結合する多特異性抗体、例えば42-T C B c v）；ならびに

b) 化合物1を含む医薬組成物であって、化合物1が、4-（4-（4-（（2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）-1-オキソイソインドリン-4-イル）オキシ）メチル）ベンジル）ピペラジン-1-イル）-3-フルオロベンゾニトリル、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログもしくは医薬的に許容される塩である、医薬組成物

を含むキットを提供する。

【0385】

併用療法

一部の実施形態において、治療は、併用療法としての患者への治療的に有効な用量の本発明のサイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）の投与を含み、併用療法は、治療的に有効な用量の本発明のサイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）および1つまたはそれ以上の追加の治療剤の投与を含む。「併用療法」という用語は、単一の患者への選択された治療剤の投与を包含することが意味され、剤が同じもしくは異なる投与の経路によりまたは同じもしくは異なる時間に投与される治療を含むことが意図される。

【0386】

一部の実施形態において、1つまたはそれ以上の追加の治療剤は：

a) ステロイド、例えばコルチコステロイド；

b) G M - C S F、I L - 1 0、I L - 1 0 R、I L - 6、I L - 6 受容体（I L - 6 R）、I F N γ 、I F N G R、I L - 2、I L - 2 R / C D 2 5、M C P - 1、C C R 2、C C R 4、M I P I β 、C C R 5、T N F アルファ、T N F R 1、I L - 1、I L - 1 R 1 および I L - 1 R アルファ / I L - 1 ベータの中から選択されるサイトカイン受容体もしくはサイトカインのアンタゴニストであって、抗体もしくは抗原結合性断片、小分子、タンパク質もしくはペプチドおよび核酸から選択されるもの、

c) 制御性T細胞（T r e g）集団を減少させる分子、例えばシクロホスファミド；

d) 解熱剤、鎮痛剤および／もしくは抗生物質；ならびに／または

e) 発作予防剤、例えばレベチラセタム
からなる群から選択される。

【0387】

本明細書において使用される場合、「コルチコステロイド」は、コレステロールに由来
することができ、水素化シクロペンタノペルヒドロフェナントレン環系により特徴付けら
れる任意の天然に存在するまたは合成ステロイドホルモンを意味する。天然に存在するコ
ルチコステロイドは一般に副腎皮質により産生される。合成コルチコステロイドはハロゲ
ン化されてもよい。活性のために要求される官能基としては、 $\Delta 4$ 、C3ケトン、および
C20ケトンにおける二重結合が挙げられる。コルチコステロイドはグルココルチコイド
および／またはミネラルコルチコイド活性を有してもよい。例示的なコルチコステロイド
の例としては、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、トリアムシノロ
ン、ベタメタゾン、ブデソニド、およびデキサメタゾンが挙げられる。一部の実施形態に
おいて、コルチコステロイドはデキサメタゾンまたはメチルプレドニゾロンである。

10

【0388】

サイトカイン受容体またはサイトカインのアンタゴニストは、トシリズマブ、シルツキ
シマブ、アナキンラ、クラザキズマブ、サリルマブ、オロキズマブ、エルシリモマブ、A
LD518／BMS-945429、シルクマブ (CNTO 136)、CPSI-26
34、ARGX-109、レンジルマブ、FE301およびFM101から選択されても
よい。一部の実施形態において、アンタゴニストは、抗IL-6R抗体、例えばトシリズ
マブである。一部の実施形態において、アンタゴニストは、抗IL-6抗体、例えば、
シルツキシマブである。一部の実施形態において、アンタゴニストは、IL-1R1アンタ
ゴニスト、例えばアナキンラである。

20

【0389】

好ましい実施形態において、1つまたはそれ以上の追加の治療剤はトシリズマブを含む
。代替的な好ましい実施形態において、1つまたはそれ以上の追加の治療剤はアナキンラ
を含む。一部の実施形態において、1つまたはそれ以上の追加の治療剤はトシリズマブお
よびアナキンラを含む。

【0390】

一部の実施形態において、本発明は、対象においてサイトカイン放出症候群 (CRS)
を治療または予防する方法であって、ボマリドミドならびにトシリズマブおよび／または
アナキンラを対象に投与することを含む、方法を提供する。

30

【0391】

一部の実施形態において、本発明は、対象においてサイトカイン放出症候群 (CRS)
を治療または予防する方法であって、イベルドミドならびにトシリズマブおよび／または
アナキンラを対象に投与することを含む、方法を提供する。

【0392】

一部の実施形態において、本発明は、対象においてサイトカイン放出症候群 (CRS)
を治療または予防する方法であって、レナリドミドならびにトシリズマブおよび／または
アナキンラを対象に投与することを含む、方法を提供する。

【0393】

一部の実施形態において、本発明は、対象においてサイトカイン放出症候群 (CRS)
を治療または予防する方法であって、アバドミドならびにトシリズマブおよび／またはア
ナキンラを対象に投与することを含む、方法を提供する。

40

【0394】

一部の実施形態において、本発明は、対象においてサイトカイン放出症候群 (CRS)
を治療または予防する方法であって、治療的に有効な用量の化合物1ならびにトシリズマ
ブおよび／またはアナキンラを対象に投与することを含み、ならびに化合物1が、4-
(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソイン
ドリル-4-イル)オキシ)メチル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-3-フルオロ
ベンゾニトリル、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、ア

50

イソトポログもしくは医薬的に許容される塩である、方法を提供する。

【0395】

好ましい実施形態において、1つまたはそれ以上の追加の治療剤はデキサメタゾンを含む。本発明のサイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）は、デキサメタゾンと連続的（前もしくは後）にまたは並行して投与されてもよい。一部の実施形態において、有害事象（例えばCRSまたは好中球減少症）が起こる場合、治療は、デキサメタゾンを患者に投与することをさらに含んでもよい。

【0396】

デキサメタゾンは、本明細書に記載されるT細胞エンゲージャーにより誘導されるサイトカイン（例えばIL-6）の分泌を減弱するために十分な量で投与されてもよい。一部の実施形態において、デキサメタゾンは、週毎に約20mg～約40mgの用量で投与される。例えば、約40mg／週の用量のデキサメタゾンが、例えば75歳を含めて75歳までの、非高齢対象に投与されてもよい一方、約20mg／週の用量のデキサメタゾンが、例えば75歳を上回る、高齢対象、または低体重である対象に投与されてもよい。好ましくは、デキサメタゾンは経口的にまたは静脈内に投与される。一部の実施形態において、デキサメタゾンは、サイトカイン阻害剤（例えばIL-6阻害剤）と共に経口的に投与される。一部の実施形態において、デキサメタゾンは、T細胞エンゲージャー（例えばBCMA治療剤）が投与される日に静脈内に投与される。デキサメタゾンは、T細胞エンゲージャーの投与後に少なくとも1か月間、例えばT細胞エンゲージャーの投与後に2または好ましくは3か月間、投与されてもよい。

【0397】

一態様において、本発明は、対象においてサイトカイン放出症候群（CRS）を治療または予防する方法であって、イベルドミドおよびデキサメタゾンを対象に投与することを含む、方法を提供する。

【0398】

一態様において、本発明は、対象においてサイトカイン放出症候群（CRS）を治療または予防する方法であって、化合物1およびデキサメタゾンを対象に投与することを含む、方法を提供する。

【0399】

一態様において、本発明は、対象においてサイトカイン放出症候群（CRS）を治療または予防する方法であって、ボマリドミドおよびデキサメタゾンを対象に投与することを含む、方法を提供する。

【0400】

一態様において、本発明は、対象においてサイトカイン放出症候群（CRS）を治療または予防する方法であって、レナリドミドおよびデキサメタゾンを対象に投与することを含む、方法を提供する。

【0401】

一態様において、本発明は、対象においてサイトカイン放出症候群（CRS）を治療または予防する方法であって、サリドマイドおよびデキサメタゾンを対象に投与することを含む、方法を提供する。

【0402】

上記の実施形態は、実例として理解されるべきである。さらなる実施形態が想定される。任意の1つの実施形態に関して記載される任意の特色は、単独で、または記載される他の特色と組み合わせて使用されてもよく、そしてまた任意の他の実施形態の1つもしくは複数の特色、または任意の他の実施形態の任意の組合せと組み合わせて使用されてもよいことが理解されるべきである。さらには、上記されない均等物および改変もまた、添付の請求項において定義される本発明の範囲から離れることなく用いられ得る。

【0403】

本発明の文脈において、本明細書に記載される抗体および方法の他の例およびバリエーションは当業者に明らかであろう。他の例およびバリエーションは、添付の請求項に記載

されるように、本発明の範囲内である。

【0404】

本明細書において参照されるすべての文献は各々、参照される文献において提示されるすべてのデータ、表、図、およびテキストを含めて、全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0405】

表23A：抗体配列

【表23】

配列 番号	名称	アミノ酸配列
1	CD3 CDR1H	TYAMN
2	CD3 CDR2H	RIRSKYNNYATYYADSVKG
3	CD3 CDR3H	HGNFGNSYVSWFAY
4	CD3 CDR1L	GSSTGAVTTSNYAN
5	CD3 CDR2L	GTNKRAP
6	CD3 CDR3L	ALWYSNLWV
7	CD3 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVR QAPGKGLEWVSRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFA YWGQGTLVTVSS
8	CD3 VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWV QEKPGQAFRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGAQPEDAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL
9	83A10 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVR QAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVLGWFDYWGQGTLVT VSS

10

20

30

40

50

10	Mab21 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDNAMGWVR QAPGKGLEWVSAISGPGSSTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVLGWFDYWGQGT LVT VSS
	Mab22 VH	
	Mab42 VH	
11	83A10 VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQQYGYPDFTFGQGTKVEIK
12	Mab21 VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSEYYLAWYQQ KPGQAPRLLIHASTRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQQYGYPDFTFGQGTKVEIK
	Mab27 VL	
	Mab33 VL	
	Mab39 VL	
13	Mab22 VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSYYLAWYQQ KPGQAPRLLI SGAGSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQQYGYPDFTFGQGTKVEIK
14	Mab42 VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSDEYLSWYQQ KPGQAPRLLIHSASTRATGIPDRFSGSGSGTDFTLAISRLE PEDFAVYYCQQYGYPDFTFGQGTKVEIK
15	83A10 CDR1H	SYAMS
16	83A10 CDR2H	AISGSGGSTYYADSVKG
17	83A10 CDR3H	VLGWFDY
	Mab21 CDR3H	
	Mab22 CDR3H	
	Mab42 CDR3H	
	Mab27 CDR3H	
	Mab33 CDR3H	
	Mab39 CDR3H	
18	83A10 CDR1L	RASQSVSSSYLA
19	83A10 CDR2L	GASSRAT

10

20

30

40

50

20	83A10 CDR3L	QQYGYPPDFT
	Mab21 CDR3L	
	Mab22 CDR3L	
	Mab42 CDR3L	
21	Mab21 CDR1H	DNAMG
	Mab22 CDR1H	
	Mab42 CDR1H	
22	Mab21 CDR2H	AISGPGSSTYYADSVKG
	Mab22 CDR2H	
	Mab42 CDR2H	
23	Mab21 CDR1L	RASQSVSEYYLAW
24	Mab21 CDR2L	EHASTRAT
25	Mab22 CDR1L	RASQSVSSYYLA
26	Mab22 CDR2L	GAGSRAT
27	Mab42 CDR1L	RASQSVSDEYLS
28	Mab42 CDR2L	SASTRAT
29	Mab27 CDR1H	SAPMG
30	Mab27 CDR2H	AISYIGHTYYADSVKG
31	Mab27 CDR1L	RASQSVSEYYLA
	Mab33 CDR1L	
	Mab39 CDR1L	
32	Mab27 CDR2L	HASTRAT
	Mab33 CDR2L	
	Mab39 CDR2L	

10

20

30

40

50

33	Mab27 CDR3L Mab33 CDR3L Mab39 CDR3L	QQYGYPPDFT
34	Mab33 CDR1H	TNAMG
35	Mab33 CDR2H	AINRFGGSTYYADSVKG
36	Mab39 CDR1H	QNAMG
37	Mab39 CDR2H	AISPTGFSTYYADSVKG
38	Mab27 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSAPMGWVR QAPGKGLEWVSAISYIGHTYYADSVKGRFTISRDN SKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVLGWFDYWGQGTILVT VSS
39	Mab33 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFYTNAMGWVR QAPGKGLEWVSAINRFGGSTYYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVLGWFDYWGQGTILV TVSS
40	Mab39 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTQNAMGWVR QAPGKGLEWVSAISPTGFSTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVLGWFDYWGQGTILVT VSS
41	83A10 BCMA CH1 Mab21 BCMA CH1 Mab22 BCMA CH1 Mab42 BCMA CH1	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVEDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDEKVEPKSC
42	83A10 BCMA CL Mab21 BCMA CL Mab22 BCMA CL Mab42 BCMA CL	RTVAAPSVFIFPPSDRKLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
43	CD3 CH1	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDEKVEPKSC
44	CD3 CL	ASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV

10

20

30

40

50

		QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
45	83A10 ノブ HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVR QAPGKGLEWVSAISGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVLGWFDYWGQGLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVEDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDEKVEPKSCDGGGSGGGGS QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWV QEKPGQAFRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALT SGAQPEDEAEYYCALWYSLWVFGGGTKLTVLSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDEKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP CRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
46	83A10 ホール HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVR QAPGKGLEWVSAISGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVLGWFDYWGQGLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVEDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDEKVEPKSCDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREP QVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
47	83A10 LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQQYGYPDFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDRKLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
48	CD3 LC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVR QAPGKGLEWVSRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFA

10

20

30

40

50

		YWGQGTILVTVSSASV'AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
49	Mab21 〃〃 HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDNAMGWVR QAPGKGLEWVSAISGPGSSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVLGWFDYWGQGTILV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVEDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDEKVEPKSCDGGGSGGGGS QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWV QEKPGQAFRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDEKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP CRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
50	Mab21 〃〃〃 HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDNAMGWVR QAPGKGLEWVSAISGPGSSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVLGWFDYWGQGTILV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVEDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDEKVEPKSCDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREP QVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC FSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
51	Mab21 LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSEYYLAWYQQ KPGQAPRLIEHASTRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQQYGYPDFITFGQGTKVEIKRTV'AAPSVFI FPPSDRKLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
52	Mab22 〃〃 HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDNAMGWVR

10

20

30

40

		QAPGKGLEWVSAISGPGSSTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVLGWFDYWGQGLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVEDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDEKVEPKSCDGGGSGGGGS QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWV QEKPGQAFRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP CRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK	10
53	Mab22 ホール HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDNAMGWVR QAPGKGLEWVSAISGPGSSTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVLGWFDYWGQGLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVEDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDEKVEPKSCDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREP QVCTLPPSRDELTKNQVSLCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	20
54	Mab22 LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSYYLAWYQQ KPGQAPRLISGAGSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQQYGYPDFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDRKLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDYSLSSITLISKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	30
55	Mab42 ノブ HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDNAMGWVR QAPGKGLEWVSAISGPGSSTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVLGWFDYWGQGLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVEDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDEKVEPKSCDGGGSGGGGS	40

		QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWV QEKPGQAFRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC NVNHNKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPP CRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
56	Mab42 ホール HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDNAMGWVR QAPGKGLEWVSAISGPSSTYYADSVKGRFTISRDNKSN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVLGWFDYWGQGLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVEDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHNKPSNTKVDKVEPKSCDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREP QVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
57	Mab42 LC	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSDEYLSWYQQ KPGQAPRLLIHSASTRATGIPDRFSGSGSGTDFTLAISRL PEDFAVYYCQQYGYPPDFTFGQGTKEIKRTVAAPSVFI FPFSDRKLKSGTASVVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSPVTKSFNRGEC
58	83A10 CDR1L (配列番号 18 と選 択的)	RASQSVSSSYLAW
59	83A10 CDR2L (配列番号 19 と選 択的)	YGASSRAT
60	Mab22 CDR1L (配列番号 25 と選 択的)	RASQSVSSSYLAW

10

20

30

40

50

61	Mab22 CDR2L (配列番号 26 と選択的)	SGAGSRAT
62	Mab42 CDR1L (配列番号 27 と選択的)	RASQSVSDEYLSW
63	Mab42 CDR2L (配列番号 28 と選択的)	HSASTRAT
64	C11D5.3 CDR1H	DYSIN
65	C11D5.3 CDR2H	WINTETREPAYAYDFRG
66	C11D5.3 CDR3H	DYSYAMDY
67	C11D5.3 CDR1 L1	RASESVSVIGAHLIH
68	C11D5.3 CDR2 L1	LASNLET
69	C11D5.3 CDR3 L1	LQSRIFPRT
70	C11D5.3 CDR1 L2	RASESVDNYGFSEFMH
71	C11D5.3 CDR2 L2	RASNLES
72	C11D5.3 CDR3 L2	QQSNKDPRT
73	C11D5.3 CDR1 L3	RASESVTILGSHLIH
74	C11D5.3 CDR2 L3	LASNVQT
75	C11D5.3	LQSRTIPRT

10

20

30

40

50

	CDR3 L3	
76	C11D5.3 VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKR APGKGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSAS TAYLQINNLIK YEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSTV VSS
77	C11D5.3 VL1	DIVLTQSPPSLAMS LGKRATISCRASESVTILGSHLIHWY QQKPGQPPTLLIQLASNVQTGV PARFSGSGSRTDFTLTID PVEEDDVAVYYCLQSR TIPRTFGGGTKLEIK
78	C11D5.3 VL2	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDNYGFSFMHW YQQKPGQP PKLLIYRASNL ESGIPARFSGSGSRTDFALTI NPVETDDVATYYCQQSNKDPRTFGGGTKLEIK
79	C11D5.3 VL3	DIVLTQSPASLAMS LGKRATISCRASESVSVIGAHLIHWY QQKPGQP PKLLIYLASNLETGV PARFSGSGSGTDFTLTID PVEEDDVAIYSC LQSRIFPRTFGGGTKLEIK
80	A7D12.2 VH	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMNWVK QAPGKGFK WMAWINTYTGESYFADDFKGRFAFSVETSA TTAYLQINNLIK TEDTATYFCARGEIYYGYDGGFAYWGQ GTLVTVSA
81	A7D12.2 VL	DVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITCRASQDVNTAVSWYQ QKPGQSPKLLIFSASYRYTGV PDRFTGSGSGADFTLTISS VQAEDLAVYYCQQHYSTPWTFGGG TKLDIK
82	C12A32.2 VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFRHYSMNWVK QAPGKGLKWMGRINTESGVPIYADDFKGRFAFSVETSA STAYLVINNLIK DEDTASYFCNDYLYSLDFWGQGTALT VSS
83	C12A32.2 VL	DIVLTQSPPSLAMS LGKRATISCRASESVTILGSHLIWY QQKPGQPPTLLIQLASNVQTGV PARFSGSGSRTDFTLTID PVEEDDVAVYYCLQSR TIPRTFGGGTKLEIK
84	C13F12.1 VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTHYSMNWVK QAPGKGLKWMGRINTETGEPLYADDFKGRFAFSLETSAS STAYLVINNLIK NEDTATFFCSNDYLYSCDYWGQGTTLT VSS
85	C13F12.1 VL	DIVLTQSPPSLAMS LGKRATISCRASESVTILGSHLIWY QQKPGQPPTLLIQLASNVQTGV PARFSGSGSRTDFTLTID PVEEDDVAVYYCLQSR TIPRTFGGGTKLEIK

10

20

30

40

備考：配列番号 20 および配列番号 33 は同一であり；配列番号 83 および配列番号 85 は同一である。

【0406】

表 23B：抗BCMA配列（短いリスト）

【表 2 4】

	配列番号							
CD3 抗体	VH	VL	CDR1H	CDR2H	CDR3H	CDR1L	CDR2L	CDR3L
	7	8	1	2	3	4	5	6
BCMA 抗体	VH	VL	CDR1H	CDR2H	CDR3H	CDR1L	CDR2L	CDR3L
83A10	9	11	15	16	17	18	19	20
Mab21	10	12	21	22	17	23	24	20
Mab22	10	13	21	22	17	25	26	20
Mab42	10	14	21	22	17	27	28	20
Mab27	38	12	29	30	17	31	32	33
Mab33	39	12	34	35	17	31	32	33
Mab39	40	12	36	37	17	31	32	33
C11D5.3 A	76	77	64	65	66	67	68	69
C11D5.3 B	76	78	64	65	66	70	71	72
C11D5.3 C	76	79	64	65	66	73	74	75

10

20

30

【0 4 0 7】

表 2 4 A : 追加の構築物

【表 2 5】

	配列番号			
断片/構築物	83A10	Mab21	Mab22	Mab42
BCMA CH1	41	41	41	41
BCMA CL	42	42	42	42
CD3 CH1	43	43	43	43
CD3 CL	44	44	44	44

40

50

【0408】

表24B：追加の構築物

【表26】

	配列番号			
構築物	83A10	Mab21	Mab22	Mab42
BCMA VH_CH1cv x CD3 VL_CH1 Fc ノブ LALA PG (ノブ HC)	45	49	52	55
BCMAcv HC ホール LALA PG (ホール HC)	46	50	53	56
BCMAcv hum IgG1 LC (BCMA LC)	47	51	54	57
CD3 VH_CL (CD3 LC)	48	48	48	48

10

【実施例】

【0409】

実施例1：レナリドミド、ポマリドミド、イベルドミドまたは化合物1での処理は、単離された単球からのIL-6分泌を低減させる

20

末梢血単核細胞（PBMC）を4人の健常ヒトドナーの血液からFicoll細胞分離により単離し、次に単球をこれらのPBMCから陰性選択により単離した。濃縮された単球を 1×10^6 細胞/mlの濃度で播種し、1000nMのレナリドミド、100nMのポマリドミド、10nMのイベルドミドまたは1nMの化合物1、または対照DMSO（0.001%）と終夜（約17時間）インキュベートした後に、様々な濃度のLPSでIL-6分泌のために刺激した。

【0410】

4時間後に、細胞培養物を300gで5分間遠心沈降させて細胞を除去し、上清をMeso Scale Discovery（MSD）分析に供して、分泌されたIL-6を定量化した。

30

【0411】

データは、単球からのLPS誘導性IL-6分泌は、レナリドミド、ポマリドミド、イベルドミドまたは化合物1での前処理により減少されることを示す（図4を参照）。

【0412】

実施例2：単球からのIL-6分泌は濃度の範囲における化合物1により低減される

2人の健常ヒトドナーからの単球を実施例1におけるように単離した。ここで単離された単球（ 1×10^6 細胞/ml）を様々な濃度の化合物1（1nM、10nM、もしくは100nM）、または対照DMSO（0.001%）で終夜（約17時間）処理した後に、様々な濃度のLPSで刺激した。

40

【0413】

4時間後に、5μg/mlのナイジェリシンを加えてインフラマソームを1時間活性化させ、上清を採取し、MSD分析を行って、分泌されたIL-6を定量化した。

【0414】

データは、単球からのLPS誘導性IL-6分泌は、1nM、10nMまたは100nMの化合物1での前処理により減少されることを示す（図5を参照）。

【0415】

実施例3：レナリドミド、ポマリドミド、イベルドミドまたは化合物1での処理は、単離されたマクロファージからのIL-6分泌を低減させる

末梢血単核細胞（PBMC）を2人の健常ヒトドナーの血液からFicoll細胞分離

50

により単離し、次に単球をこれらのPBM Cから、MAC S C 1 4磁気マイクロビーズを使用する陽性選択により単離した。単離された単球を 3×10^5 細胞/mLの濃度で播種し、M-C S F (50 ng/mL)を含有するRPMI 1640培地(50%の培地を2日後に置き換えた)と4日間インキュベートしてナイーブマクロファージ(M0)を得た。4日目の終わりに、マクロファージを1000 nMのレナリドミド、100 nMのポマリドミド、10 nMのイベルドミドまたは1 nMの化合物1、または対照DMSO (0.001%)と終夜(約17時間)インキュベートした後に、様々な濃度のLPSを用いてIL-6分泌のために刺激した。

【0416】

6時間後に、細胞培養物を300 gで5分間遠心沈降させて細胞を除去し、上清をMSD分析に供して、分泌されたIL-6を定量化した。

10

【0417】

データは、マクロファージからのLPS誘導性IL-6分泌は、レナリドミド、ポマリドミド、イベルドミドまたは化合物1での前処理により減少されることを示す(図6を参照)。

【0418】

実施例4:ある特定のIMiD化合物での処理は炎症促進性サイトカインのLPS誘導性分泌を低減させる

末梢血単核細胞(PBM C)を健常ヒトドナーの血液からFicoll細胞分離により単離した。PBM Cを 2×10^6 細胞/mLの濃度で播種し、37°Cで1時間、様々な濃度のIMiD化合物または対照DMSO(0.25%)で処理した後に、1 ng/mLのLPSを用いて18時間37°Cで刺激した。

20

【0419】

上清試料をマルチプレックスサイトカイン分析(Luminex IS100機器)に供して、IL-6、IL-8、IL1-ベータ(IL-1 β)、GM-CSF、MDC、MIP-1アルファ(MIP-1 α)、MIP-1ベータ(MIP-1 β)およびTNF-アルファ(TNF- α)の分泌されたレベルを定量化した(例えば図7A~Cを参照)。

【0420】

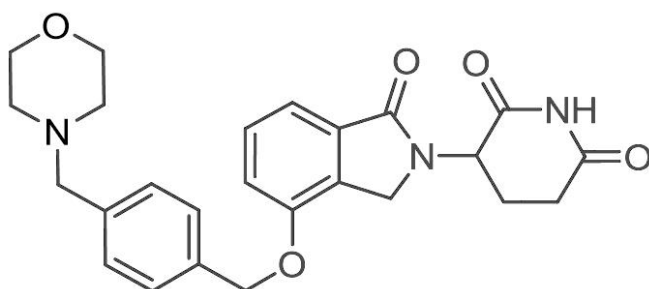
IC50(半数最大阻害濃度)値を算出して、各々のサイトカインのLPS刺激性分泌の阻害における各々のIMiD化合物の効力を測定した(表25を参照)。

30

【0421】

データは、PBM Cからの炎症促進性サイトカインのLPS誘導性分泌は、ポマリドミド、レナリドミド、アバドミド、イベルドミド、化合物Aまたは化合物Bでの前処理により阻害されることを示す。化合物AおよびBは、以下の構造:

【化2】



40

を有するIMiD化合物および位置異性体である。

【0422】

サリドマイドは、IL-6、IL-8、IL-1 β 、GM-CSF、MDC、MIP-1 α 、MIP-1 β およびTNF- α 分泌に対して最小の効果を有したか、または効果を有しなかった。対照的に、サリドマイド誘導体は、変動的な効力と共にIL-6、IL-

50

8、IL-1 β 、GM-CSF、MDC、MIP-1 α およびTNF- α の分泌を阻害した。

【0423】

表25：IMiD化合物のサイトカイン阻害プロファイルの要約

【表27】

IMiD	LPS 刺激 PBMC におけるサイトカイン産生の IC ₅₀ (μ M)							
	IL-6	IL-8	IL-1 β	GM-CSF	MDC	MIP-1 α	MIP-1 β	TNF- α
サリドマイド	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
ポマリドミド	0.059	2.9	0.047	1.5	0.031	0.23	>10	0.033
レナリドミド	1.2	>10	0.39	>10	0.19	>10	>10	0.22
アバドミド	0.060	>10	0.054	0.95	0.062	0.30	>10	0.034
イベルドミド	0.0038	>10	0.00046	0.0022	0.0021	0.028	>10	0.00059
化合物 A	0.01	>10	0.00085	0.0092	0.0026	0.19	>10	0.0018
化合物 B	0.083	>10	0.0062	0.039	0.012	0.45	>10	0.0095

10

20

【0424】

実施例5：PBMCからのLPS誘導性IL-6、TNF- α およびIL1- β のIMiD/CELMoD介在性抑制

30

新鮮な末梢血単核細胞(PBMC)を健常ヒトボランティアの血液(バフィコート)からFicollベースの細胞分離により単離した。単離されたPBMCを 1×10^6 細胞/mlの濃度で播種し、1000 nMのレナリドミド、100 nMのポマリドミド、10 nMのイベルドミド、1 nMの化合物1(CC-92480)または対照DMSOで終夜(約17時間)処理した。翌朝、PBMCを様々な濃度のLPS(エシェリヒア・コリ(Escherichia coli) O111:B4からのリポ多糖)で刺激した。

【0425】

24時間後に、細胞培養培地を対照および刺激された細胞から収集し、300 gで5分間遠心沈降させて細胞を除去し、上清をサイトカイン分析に供して、MSDアッセイを使用してIL-6、TNF- α およびIL1- β の分泌されたレベルを定量化した(例えば図8A~Cを参照)。

40

【0426】

データは、レナリドミド、ポマリドミド、イベルドミドまたは化合物1での前処理は、PBMCからのIL-6、TNF- α およびIL-1 β のLPS誘導性分泌を低減させることを示す。よって、IMiDs/CELMoDでの前処理は、CRSを管理するための現行の標準治療である単一のサイトカインを各々標的化する別々の剤ではなく、3つすべてのサイトカインを標的化するための単一の剤として使用され得る。

【0427】

実施例6：BCMA発現標的細胞とのPBMCからのCC-93269誘導性IL-6の

50

IMiD / CELMoD 介在性抑制

新鮮なPBMCを健常ヒトボランティアの血液（バフィコート）から Ficoll 層の細胞分離により単離した。PBMC中のCD3+ T細胞（全体）のパーセンテージをフローサイトメトリーにより定量化した。単離されたPBMCを12ウェルプレートに 1.5×10^6 細胞/mLの濃度で播種し、1 nMの化合物1（CC-92480）、1000 nMのレナリドミド、100 nMのボマリドミド、10 nMのイベルドミド、または対照DMSOで終夜（約17時間）処理した。

【0428】

終夜のインキュベーション後に、標的K562-BCMA細胞（表面BCMAを非常に高いレベルで過剰発現する）または対照K562-MCB細胞（BCMA発現なし）をウェルに5:1のT細胞対標的細胞の比で加えた。K562-BCMAおよびK562-MCBは、慢性骨髄性白血病（CML）細胞株に由来するアイソジェニックなペアである。CC-93269を共培養物に様々な濃度で加え、インキュベートした。CC-93269は、抗BCMA抗CD3二特異性T細胞誘導抗体であり、本明細書において42-TCBcvとも称される。

10

【0429】

インキュベーションの6、24および48時間後に、細胞培養培地をすべての試料から収集し、300 gで5分間遠心沈降させて細胞を除去し、上清をサイトカイン分析に供して、MSDアッセイを使用してIL-6の分泌されたレベルを定量化した。

20

【0430】

図9Aおよび図9Bは、それぞれK562-BCMAおよびK562-MCB共培養の化合物1前処理についてのデータを示す。K562-BCMA共培養におけるIL-6レベルは、BCMAおよびCD3へのCC-93269の結合ならびにその後のT細胞活性化と関連付けられ、バックグラウンドIL-6レベルはK562-MCB共培養において示される。

30

【0431】

図10Aは、独立した健常ドナーからのPBMCを化合物1または対照DMSO、および最大10,000 ng/mLのCC-93269濃度で前処理したK562-BCMA試料についての24時間時のIL-6レベルを示す。このインビトロシステムの線形範囲は約100 ng/mLのCC-93269において喪失されるが、データは、ダイナミックレンジを超えても、IL-6分泌は最大10,000 ng/mLのCC-93269濃度において抑制されることを示す。

【0432】

15人の健常ドナーからのPBMCについての独立したデータも収集した。上記のように、PBMCを化合物1またはDMSO（対照）で前処理し、標的細胞（K562-BCMA）およびCC-93269を加えた。図10Bは、対照を100%に設定して、対照処理に対して正規化された化合物1で前処理されたPBMCについての24時間時のIL-6レベルを示す。全体的に、IL-6レベルにおける約2倍のメジアン低減が、試験されたすべてのドナーにわたり10 ng/mLのCC-93269において観察された。丸は独立したドナーを指し示し、バーはメジアン値を指し示し；すべてのドナーが示されているわけではなく、その理由は、200 pg/mLより低い、IL-6濃度の下位約10%のデータカットオフを使用して、結果を歪め得る小さい変化を排除し、および結果における信頼度を増加させたからである。

40

【0433】

図11は、標的K562-BCMA細胞と、1000 nMのレナリドミド、100 nMのボマリドミド、10 nMのイベルドミド、1 nMの化合物1（CC-92480）、または対照DMSOで前処理された、1人のドナーからのPBMCとの共培養における24時間時のIL-6レベルを示す。CC-93269介在性IL-6分泌の低減はまた、2人のさらなる健常ドナーからのPBMCのレナリドミド、ボマリドミドおよびイベルドミドでの前処理について観察された。データは、化合物1、レナリドミド、ボマリドミドま

50

たはイベルドミドでのPBM CおよびBCMA発現細胞(K562-BCMA)の共培養の前処理は、CC-93269活性と関連付けられるIL-6の減少/減弱された分泌に繋がることを示す。

【0434】

顕著なことに、T細胞溶解活性および免疫活性化に関する不可欠なサイトカインであるTNF-α、IFN-γおよびIL-2もまたこのインビトロモデルにおいて評価した。TNF-α、IFN-γおよびIL-2のレベルを、IL-6についてと同様に、MSDアッセイを使用してインキュベーションの6、24および48時間後の上清において定量化した。図12A~Bは、化合物1(CC-92480)での前処理は、24時間時にK562標的細胞とのPBM CからのCC-93269誘導性TNF-αおよびIL-2分泌を増強することを示す。IFN-γは、IMiD/CELMoDでの前処理により影響されなかった(データ示さず)。

10

【0435】

実施例7: BCMA発現標的細胞とのPBM CからのCC-93269誘導性IL1-βの化合物1(CC-92480)介在性抑制

新鮮なPBM Cを健常ヒトボランティアの血液(バフィコート)からFicollベースの細胞分離により単離した。PBM C中のCD3+ T細胞(全体)のパーセンテージをフローサイトメトリーにより定量化した。単離されたPBM Cを12ウェルプレートに 1.5×10^6 細胞/mLの濃度で播種し、1 nMの化合物1(CC-92480)または対照DMSOで終夜(約17時間)処理した。終夜のインキュベーション後に、標的K562-BCMA細胞を5:1のT細胞:標的細胞の比でウェルに加え、続いて様々な濃度のCC-93269と共にインキュベートした。K562-BCMAは、非常に高いレベルで表面BCMAを過剰発現する慢性骨髄性白血病(CML)細胞株である。

20

【0436】

インキュベーションの6、24および48時間後に、細胞培養培地をすべての試料から収集し、300 gで5分間遠心沈降させて細胞を除去し、上清をサイトカイン分析に供して、MSDアッセイを使用してIL1-βの分泌されたレベルを定量化した。

【0437】

図13Aは、化合物1でのPBM CおよびBCMA発現細胞(K562-BCMA)の共培養の前処理は、CC-93269活性(すなわちBCMAおよびCD3への結合ならびにその後のT細胞活性化)と関連付けられるIL1-βの減少/減弱された分泌に繋がることを示す。先行する実施例からのデータを考慮すると、他のIMiD/CELMoD、例えばレナリドミド、ボマリドミドおよびイベルドミドは、化合物1と類似して働くことが予想される。

30

【0438】

15人の健常ドナーから収集されたPBM Cについての独立したデータも収集した。上記されるように、PBM Cを化合物1またはDMSO(対照)で前処理し、標的細胞(K562-BCMA)およびCC-93269を加えた。図13Bは、対照を100%に設定して、対照処理に対して正規化された化合物1で前処理されたPBM Cについての24時間時のIL1-βレベルを示す。全体的に、試験されたすべてのドナーにわたり10 ng/mLのCC-93269においてIL1-βレベルにおけるメジアンで10倍の低減がある。

40

【0439】

実施例8: 多発性骨髄腫細胞とのPBM CからのCC-93269誘導性IL-6の化合物1(CC-92480)介在性抑制

新鮮なPBM Cをヒトボランティアの血液(バフィコート)からFicollベースの細胞分離により単離した。PBM C中のCD3+ T細胞(全体)のパーセンテージをフローサイトメトリーにより定量化した。単離されたPBM Cを12ウェルプレートに 1.5×10^6 細胞/mLの濃度で播種し、1 nMの化合物1(CC-92480)または対照DMSOで終夜(約17時間)処理した。終夜のインキュベーション後に、細胞を洗浄

50

してCC-92480を除去した後に、標的H929細胞をウェルに5:1のT細胞対標的細胞の比で加えた。H929は、中等度のレベルのBCMA（K562-BCMAよりも4倍低い）を発現する多発性骨髄腫細胞株である。

【0440】

共培養物を次に様々な濃度のCC-93269とインキュベートした。インキュベーションの6、24および48時間後に、細胞培養培地をすべての試料から収集し、300gで5分間遠心沈降させて細胞を除去し、上清をサイトカイン分析に供して、MSDアッセイを使用してIL-6の分泌されたレベルを定量化した。図14A~Bは、2人の独立した健常ドナーからのデータを示す。

【0441】

データは、化合物1でのPBMCおよび多発性骨髄腫細胞の共培養の前処理は、CC-93269活性（すなわちBCMAおよびCD3への結合ならびにその後のT細胞活性化）と関連付けられるIL-6の減少/減弱された分泌に繋がることを示す。他の実施例からのデータを考慮すると、他のIMiD/CELMoD、例えばレナリドミド、ポマリドミドおよびイベルドミドは、化合物1と類似して働くことが予想される。

【0442】

実施例9: IMiD/CELMoDはインビトロでMM細胞のCC-93269介在性T細胞殺傷を増強する

慢性刺激（すなわちT細胞疲弊の模倣）後のT細胞機能に対するセレブロン調節（CM）剤の効果を評価するために、CD3+濃縮健常ドナーT細胞をDMSO（対照）、100nMのポマリドミド、10nMのイベルドミド（CC-220）または1nMの化合物1（CC-92480）の存在下で抗CD3/CD28で7日間刺激した。T細胞の長期化された反復性の抗CD3/CD28刺激はインビトロで機能的なT細胞疲弊を結果としてもたらす。

【0443】

慢性的に刺激されたT細胞を次に、NCI-H929またはOPM-2多発性骨髄腫（MM）標的細胞を用いるCC-93269介在性細胞傷害性アッセイにおいて使用した。T細胞を洗浄して化合物を除去し、蛍光標識されたMM細胞株（NCI-H929、OPM-2）と、最適化されたエフェクター対標的（E:T）比（1:2または1:4）で固定濃度のCC-93269（47pM）の存在下で混合した。同じドナーからの新たに解凍されたT細胞（すなわち疲弊していないT細胞）を対照エフェクター細胞として使用した。この実験的細胞傷害性アッセイの設計において、標的細胞の数を、Incucyte（登録商標）S3 Live-Cell Analysis Systemを使用して最低10日間にわたり連続的にモニターした。細胞培養上清を、その後のCC-93269介在性細胞傷害性アッセイからのウェルからMM標的細胞との混合後3日目に採取した。2または3人の独立した健常ドナーからのCD3+ T細胞を各々のMM細胞株について試験した。

【0444】

MM標的細胞としてNCI-H929（図15A）およびOPM-2細胞（図15B）の両方を用いて観察された結果は、試験されたCM剤（ポマリドミド、イベルドミドまたはCC-92480）は、二特異性抗体に指令される標的細胞殺傷の文脈においてT細胞の細胞溶解機能に対して有益な効果を有したことを示唆する。DMSO（対照）の存在下で慢性刺激を受けたT細胞は、経時的なMM標的細胞の再増殖と共に、二特異性抗体誘導性細胞溶解活性（すなわち機能的なT細胞疲弊）の遅延された喪失を示した。対照的に、CM剤の存在下で慢性刺激を受けたT細胞は、新たに解凍されたT細胞により媒介される活性と同等のCC-93269誘導性細胞溶解活性を維持した。そのため、慢性抗CD3/CD28刺激によるT細胞疲弊はCM剤への曝露により予防され、その後のCC-93269アッセイにおけるエフェクター細胞の細胞溶解活性の保存を結果としてもたらした。

。

10

20

30

40

50

【図面】
【図 1】

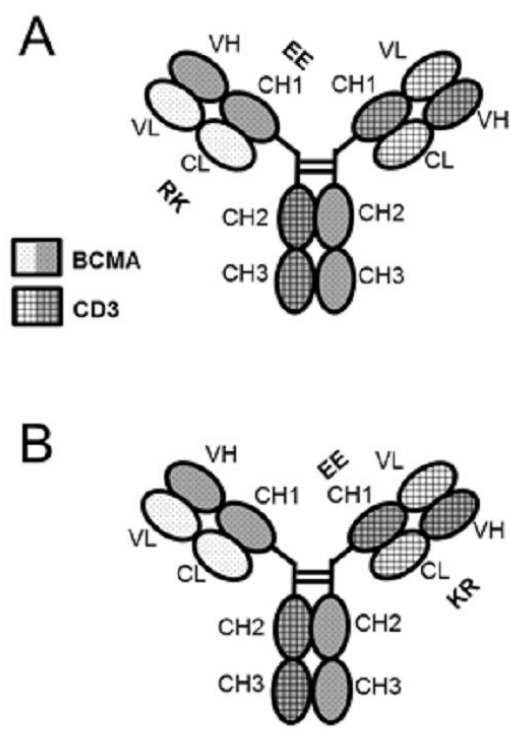


図 1

【図 2】

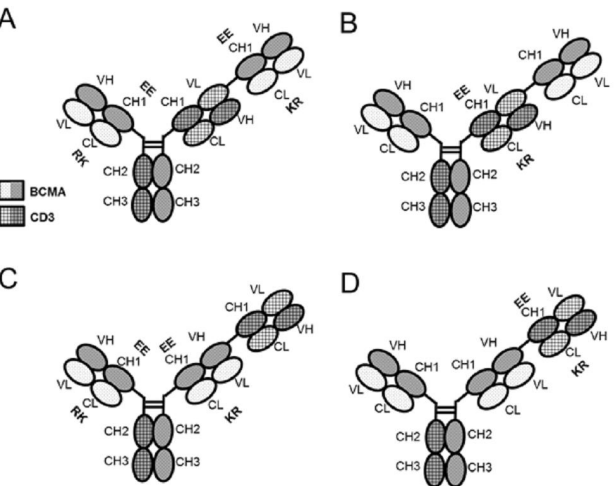


図 2

【図 3】

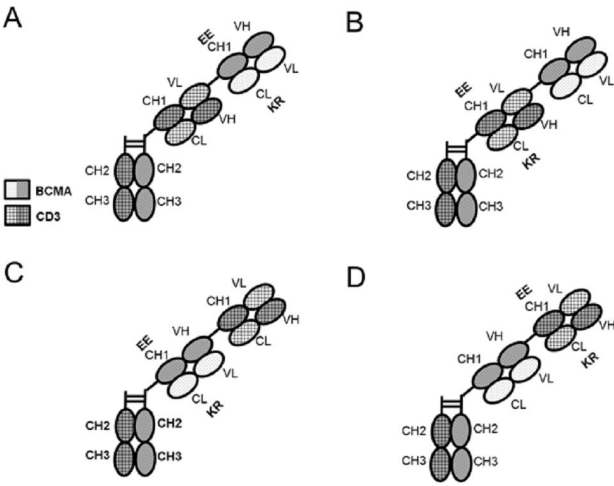


図 3

【図 4 - 1】

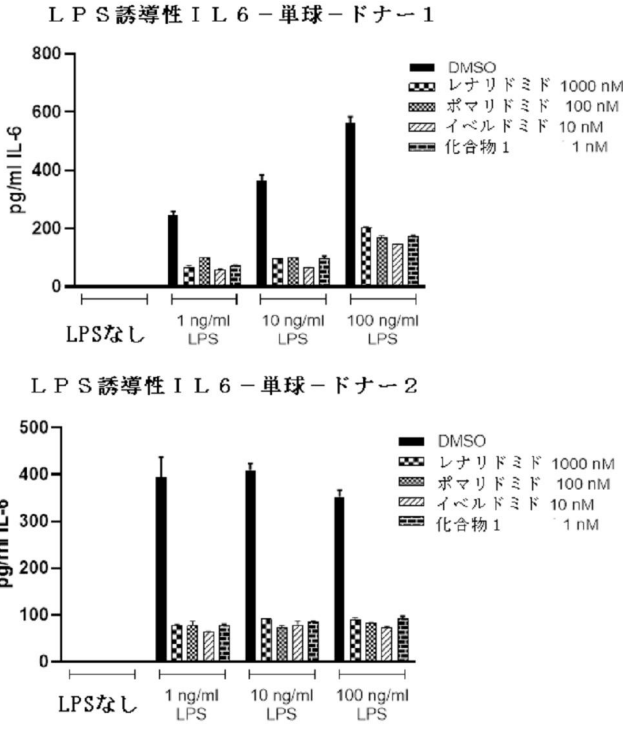
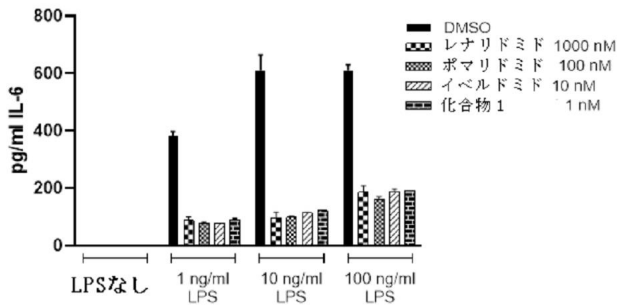


図 4

【図 4 - 2】

LPS 誘導性 IL-6 - 単球 - ドナー 3



LPS 誘導性 IL-6 - 単球 - ドナー 4

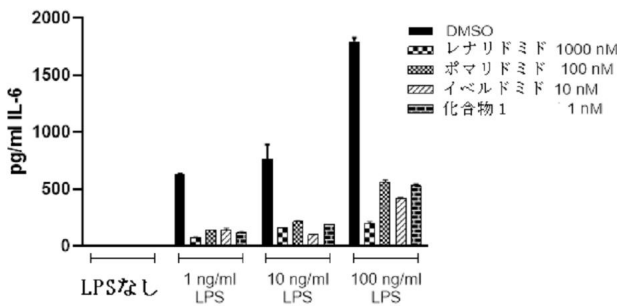
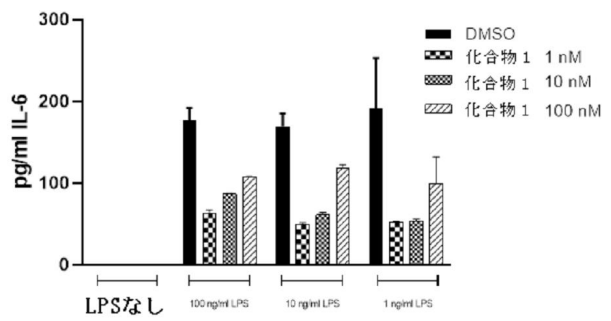


図 4 (続き)

【図 5】

LPS 誘導性 IL-6 - 単球 - ドナー 5



LPS 誘導性 IL-6 - 単球 - ドナー 6

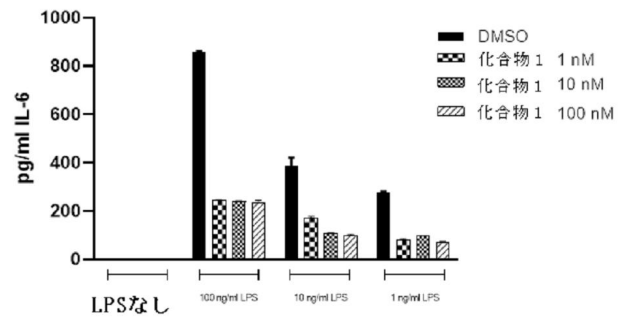
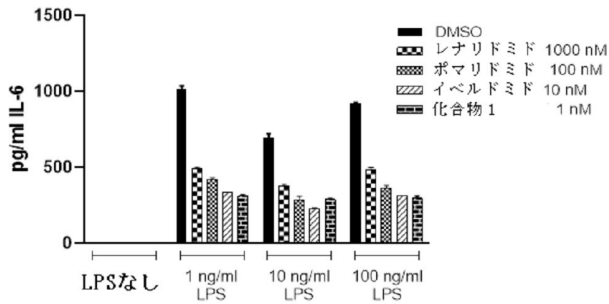


図 5

【図 6】

マクロファージからの LPS 誘導性 IL-6 - ドナー 7



マクロファージからの LPS 誘導性 IL-6 - ドナー 8

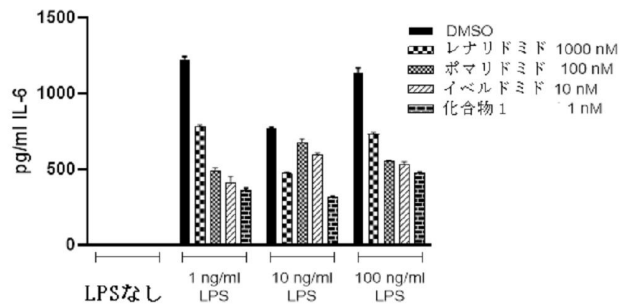
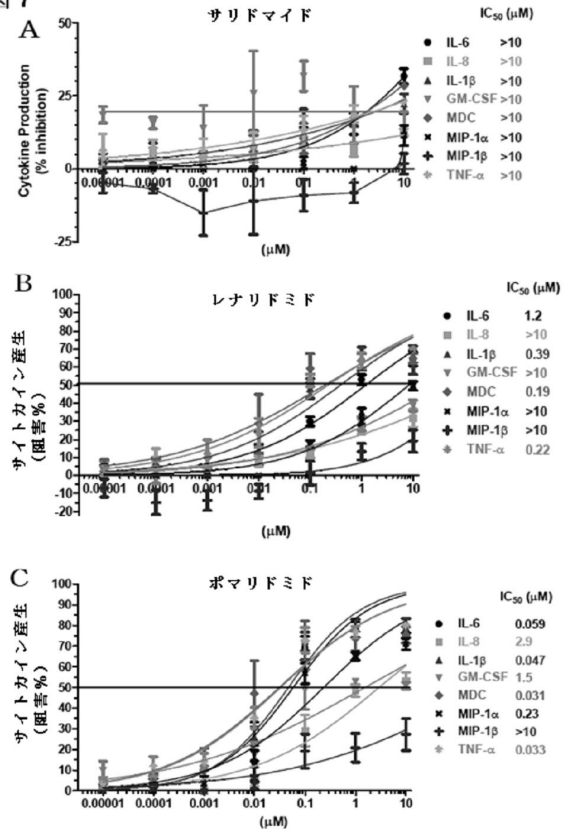


図 6

【図 7】

図 7



10

20

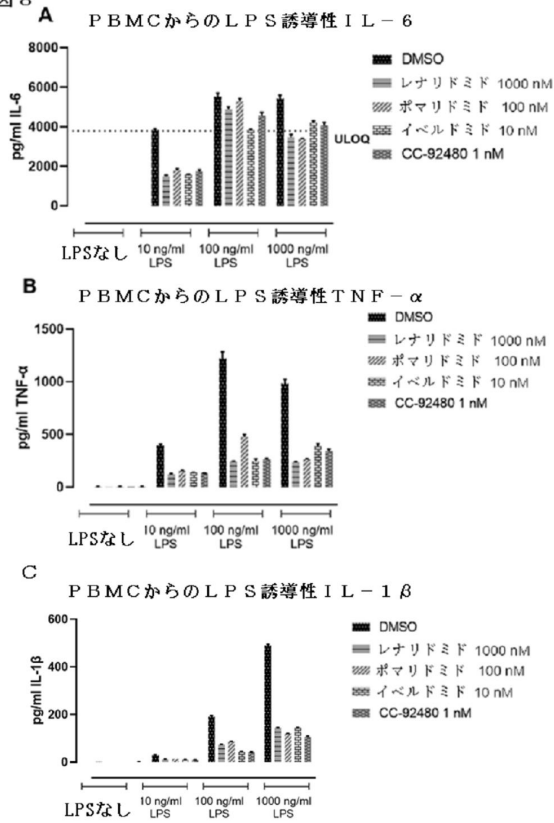
30

40

50

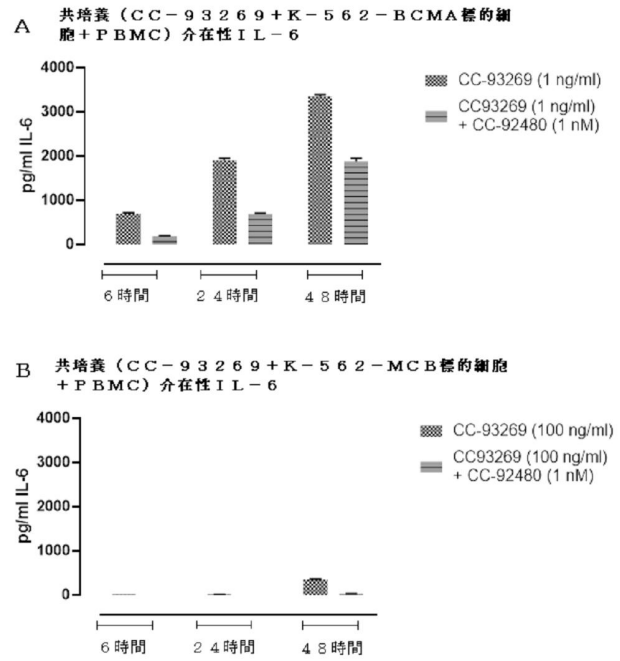
【図 8】

図 8



【図 9】

図 9

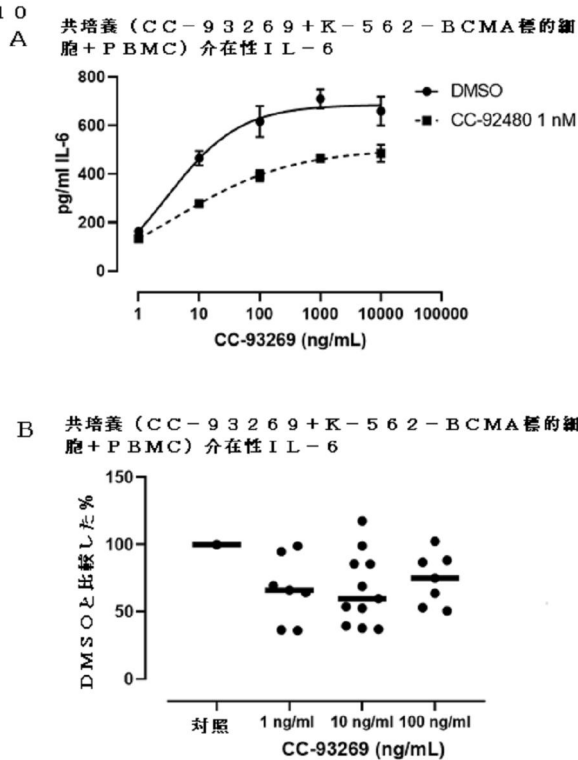


10

20

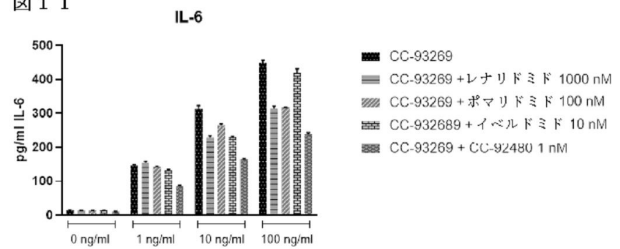
【図 10】

図 10



【図 11】

図 11



30

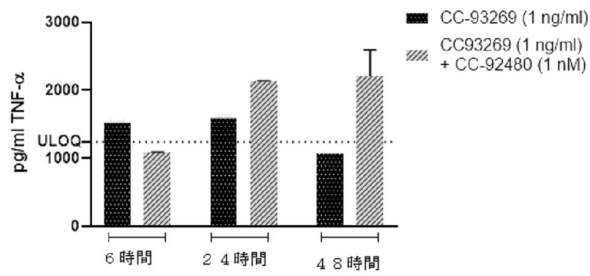
40

50

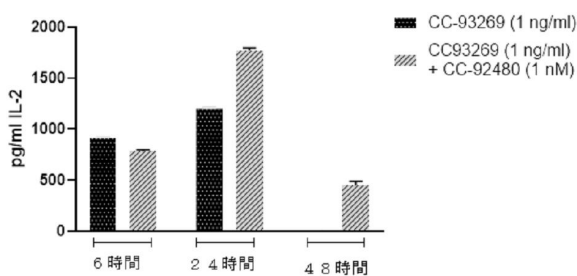
【図 1 2】

図 1 2

A 共培養 (CC-93269+K-562-BCMA 標的細胞+PBMC) 介在性TNF- α



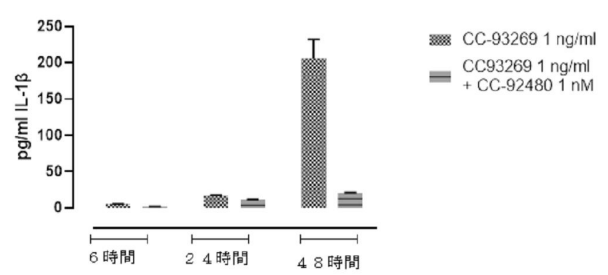
B 共培養 (CC-93269+K-562-BCMA 標的細胞+PBMC) 介在性IL-2



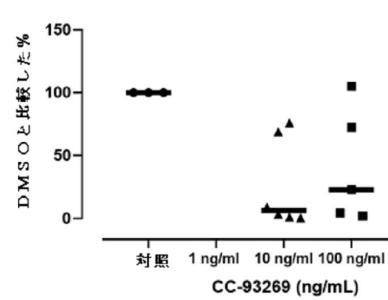
【図 1 3】

図 1 3

A 共培養 (CC-93269+K-562-BCMA 標的細胞+PBMC) 介在性IL-1 β



B 共培養 (CC-93269+K-562-BCMA 標的細胞+PBMC) 介在性IL-1 β



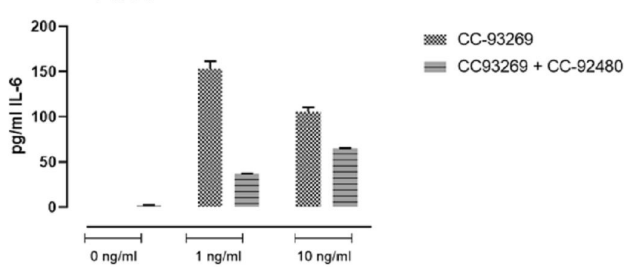
10

20

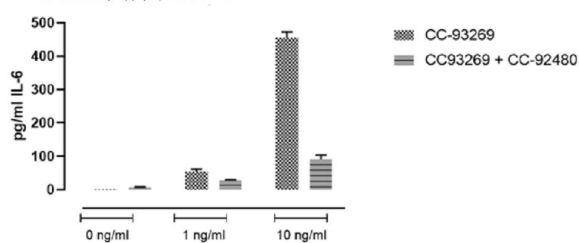
【図 1 4】

図 1 4

A 共培養 (CC-93269+H929標的細胞+ドナーA PBMC) 介在性IL-6



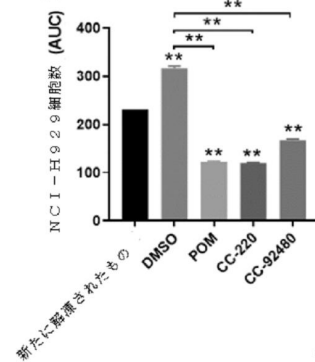
B 共培養 (CC-93269+H929標的細胞+ドナーB PBMC) 介在性IL-6



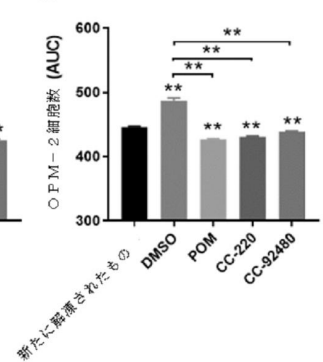
【図 1 5】

図 1 5

A



B



30

40

【配列表】

2023524068000001.app

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2021/029877

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/454 A61K31/4545 A61K31/496 A61K31/517 A61K31/5377
 A61K45/06 A61P35/02 A61P37/02 C07K16/28

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 A61K C07K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, EMBL, FSTA, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019/164891 A1 (CELGENE CORP [US]) 29 August 2019 (2019-08-29) [0007], [0057], [0130] -----	6,7, 11-14, 16-21
X	US 2019/008852 A1 (ALEXANDER MATTHEW D [US] ET AL) 10 January 2019 (2019-01-10) [0230]; [0285] -----	6,11,12, 15,21
Y	SHUANGSHUANG YANG: "Dynamic Analysis of Cytokine Profile for Cytokine Release Syndrome in Multiple Myeloma Patients after CAR-T Cell Therapy", 61ST ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, ASH 2019, 1 November 2019 (2019-11-01), XP055729711, figure 1 ----- -/--	1-21

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier application or patent but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 July 2021

Date of mailing of the international search report

14/07/2021

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Borst, Markus

1

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2021/029877

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CHI ZHANG ET AL: "Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality", INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS, vol. 55, no. 5, 29 March 2020 (2020-03-29), page 105954, XP055716202, AMSTERDAM, NL ISSN: 0924-8579, DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954 abstract -----	1-21
Y	QING YE ET AL: "The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19", JOURNAL OF INFECTION., vol. 80, no. 6, 10 April 2020 (2020-04-10), pages 607-613, XP055695752, GB ISSN: 0163-4453, DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037 abstract -----	1-21
Y	WO 2014/039960 A1 (CELGENE CORP [US]) 13 March 2014 (2014-03-13) table 1 -----	1-21
A	Anonymous: "History of Changes for Study: NCT04361643 Low-dose Lenalidomide for Non-severe COVID-19 Treatment Trial (GETAFE)", 24 April 2020 (2020-04-24), pages 1-3, XP055729696, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT04361643?V2=View#StudyPageTop [retrieved on 2020-09-10] Section entitled "Study Description" -----	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US2021/029877
Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)	
1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing: a. ☒ forming part of the international application as filed: ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file. ☐ on paper or in the form of an image file. b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file. c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only: ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)). ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713). 10 2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished. 3. Additional comments:	

20

30

40

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2021/029877

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2019164891 A1	29-08-2019	AR 115257 A1 AU 2019223076 A1 BR 112020017053 A2 CA 3092037 A1 CN 112272675 A EA 202091974 A1 EP 3755718 A1 JP 2021514193 A KR 20200123155 A SG 112020074955 A TW 202000701 A US 2020399386 A1 WO 2019164891 A1	16-12-2020 08-10-2020 15-12-2020 29-08-2019 26-01-2021 08-12-2020 30-12-2020 10-06-2021 28-10-2020 29-09-2020 01-01-2020 24-12-2020 29-08-2019
US 2019008852 A1	10-01-2019	AU 2018301335 A1 BR 112020000442 A2 CA 3069138 A1 CL 2020000060 A1 CN 110869021 A CO 2020000193 A2 EC SP20001149 A EP 3651766 A1 JP 2020526534 A KR 20200026980 A SG 11202000143P A TW 201907923 A US 2019008852 A1 US 2019282567 A1 US 2020253964 A1 WO 2019014100 A1	30-01-2020 21-07-2020 17-01-2019 31-07-2020 06-03-2020 24-04-2020 28-02-2020 20-05-2020 31-08-2020 11-03-2020 27-02-2020 01-03-2019 10-01-2019 19-09-2019 13-08-2020 17-01-2019
WO 2014039960 A1	13-03-2014	AU 2013312188 A1 BR 112015005243 A2 CA 2884103 A1 CN 104797256 A EA 201590535 A1 EP 2892537 A1 JP 6306592 B2 JP 2015527404 A KR 20150054962 A NI 201500032 A PH 12015500513 A1 SG 11201501653R A US 2015224104 A1 WO 2014039960 A1	26-03-2015 04-07-2017 13-03-2014 22-07-2015 30-07-2015 15-07-2015 04-04-2018 17-09-2015 20-05-2015 21-09-2015 27-04-2015 29-04-2015 13-08-2015 13-03-2014

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 31/14 (2006.01)**A 6 1 P 31/14****A 6 1 P 35/00 (2006.01)****A 6 1 P 35/00****A 6 1 P 35/02 (2006.01)****A 6 1 P 35/02****Z N A**

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

アメリカ合衆国 0 7 9 0 1 ニュージャージー州サミット、モリス・アベニュー 8 6、セルジーン・
コーポレーション内

(72)発明者 アマタンジェロ, マイケル

アメリカ合衆国 0 7 9 0 1 ニュージャージー州サミット、モリス・アベニュー 8 6、セルジーン・
コーポレーション内

(72)発明者 ラ・モットーモース, ロス

アメリカ合衆国 0 7 9 0 1 ニュージャージー州サミット、モリス・アベニュー 8 6、セルジーン・
コーポレーション内

(72)発明者 ピアシル, ウィリアム

アメリカ合衆国 0 7 9 0 1 ニュージャージー州サミット、モリス・アベニュー 8 6、セルジーン・
コーポレーション内

(72)発明者 タクルタ, アンジャン ジー

アメリカ合衆国 0 7 9 0 1 ニュージャージー州サミット、モリス・アベニュー 8 6、セルジーン・
コーポレーション内

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 BC22 BC50 GA07 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA01
ZB26 ZB27 ZB33 ZC01