

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-506817

(P2021-506817A)

(43) 公表日 令和3年2月22日(2021.2.22)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N	4 C 0 8 4
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00 Z N A	4 C 0 8 5
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 H 0 4 5
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 1 2 N 15/13	
C 1 2 N 15/62 (2006.01)	C 1 2 N 15/62 Z	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2020-532892 (P2020-532892)
 (86) (22) 出願日 平成30年12月13日 (2018.12.13)
 (85) 翻訳文提出日 令和2年8月12日 (2020.8.12)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2018/084652
 (87) 国際公開番号 W02019/115659
 (87) 国際公開日 令和1年6月20日 (2019.6.20)
 (31) 優先権主張番号 17207423.9
 (32) 優先日 平成29年12月14日 (2017.12.14)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 欧州特許庁 (EP)
 (31) 優先権主張番号 18160044.6
 (32) 優先日 平成30年3月5日 (2018.3.5)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 306021192
 エフ・ホフマンーラ・ロシュ・アクチュエン
 ゲゼルシャフト
 スイス、ツェハーー 4 0 7 0 パーゼル、グ
 レンツァッハーシュトラーセ 1 2 4 番
 (74) 代理人 110002077
 園田・小林特許業務法人
 (72) 発明者 ボーセイダ, サイード
 スイス国 4 0 7 0 パーゼル, グレン
 ツァッハーシュトラーセ 1 2 4, シー
 /オー エフ. ホフマンーラ ロシュ ア
 クチュエンゲゼルシャフト

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 がんを治療するための投与計画における C E A C D 3 二重特異性抗体及び P D - 1 軸結合アン
 タゴニストの使用

(57) 【要約】

本発明は、がんの治療、特に C E A C D 3 二重特異性抗体及び P D - 1 軸結合アン
 タゴニストを使用するがんの治療に関する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

C E A C D 3 二重特異性抗体及び P D - 1 軸結合アンタゴニストを投与することを含む、がんを治療する方法であって、

C E A C D 3 二重特異性抗体が、一週毎 (Q W) 又は三週毎 (Q 3 W) 、固定用量で投与され、

P D - 1 軸結合アンタゴニストが、三週毎 (Q 3 W) 投与される、方法。

【請求項 2】

C E A C D 3 二重特異性抗体が、各治療サイクル (C) の第 1 日 (D 1) 、第 8 日 (D 8) 及び第 15 日 (D 15) に一週毎に (Q W) 投与されるか、又は各治療サイクル (C) の第 1 日 (D 1) に三週毎に (Q 3 W) 投与される、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

C E A C D 3 二重特異性抗体の固定用量が、約 80 m g から約 160 m g 、特に約 100 m g である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

C E A C D 3 二重特異性抗体及び P D - 1 軸結合アンタゴニストを投与することを含む、がんを治療する方法であって、

C E A C D 3 二重特異性抗体が、最初は特定数の投与にわたって、一週毎に (Q W) 漸増用量で投与され、続いて一週毎に (Q W) 又は三週毎に (Q 3 W) 固定用量で投与され

20

、 P D - 1 軸結合アンタゴニストが、三週毎に (Q 3 W) 投与される、方法。

【請求項 5】

C E A C D 3 二重特異性抗体が、最初は 3、4、5 又は 6 回の投与にわたって、一週毎に (Q W) 漸増用量で投与される、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

C E A C D 3 二重特異性抗体が、漸増用量の最後の用量と同じ用量で続いて投与される、請求項 4 又は 5 に記載の方法。

【請求項 7】

C E A C D 3 二重特異性抗体が、最初は各治療サイクル (C) の第 1 日 (D 1) 、第 8 日 (D 8) 、及び第 15 日 (D 15) に、一週毎に (Q W) 漸増用量で投与される、請求項 4 から 6 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 8】

C E A C D 3 二重特異性抗体が、第 1 の治療サイクルの第 1 日 (C 1 D 1) に約 40 m g の用量で、第 1 の治療サイクルの第 8 日 (C 1 D 8) に約 150 m g の用量で、第 1 の治療サイクルの第 15 日 (C 1 D 15) に約 300 m g の用量で、第 2 の治療サイクルの第 1 日 (C 2 D 1) に約 600 m g の用量で、第 2 の治療サイクルの第 8 日 (C 2 D 8) に約 900 m g の用量で、第 2 の治療サイクルの第 15 日 (C 2 D 15) に約 1200 m g の用量で、及び第 3 及び後続の治療サイクルの第 1 日 (C 3 D 1) に約 1200 m g の用量で投与される、請求項 4 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 9】

C E A C D 3 二重特異性抗体が、第 1 の治療サイクルの第 1 日 (C 1 D 1) に約 40 m g の用量で、第 1 の治療サイクルの第 8 日 (C 1 D 8) に約 150 m g の用量で、第 1 の治療サイクルの第 15 日 (C 1 D 15) に約 600 m g の用量で、及び第 2 及び後続の治療サイクルの第 1 日 (C 2 D 1) に約 1200 m g の用量で投与される、請求項 4 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

C E A C D 3 二重特異性抗体が、第 1 の治療サイクルの第 1 日 (C 1 D 1) に約 40 m g の用量で、第 1 の治療サイクルの第 8 日 (C 1 D 8) に約 100 m g の用量で、第 1

50

の治療サイクルの第15日(C1D15)に約150mgの用量で、及び第2及び後続の治療サイクルの第1日(C2D1)に約150mgの用量で投与される、請求項4から7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項11】

CEA CD3二重特異性抗体が、第1の治療サイクルの第1日(C1D1)に約40mgの用量で、第1の治療サイクルの第8日(C1D8)に約150mgの用量で、第1の治療サイクルの第15日(C1D15)に約300mgの用量で、第2及び後続の治療サイクルの第1日(C2D1)に約600mgの用量で投与される、請求項4から7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項12】

CEA CD3二重特異性抗体が、第1の治療サイクルの第1日(C1D1)に約100mgの用量で、第1の治療サイクルの第8日(C1D8)に約150mgの用量で、第1の治療サイクルの第15日(C1D15)に約300mgの用量で、及び第2及び後続の治療サイクルの第1日(C2D1)に約600mgの用量で投与される、請求項4から7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項13】

PD-1軸結合アンタゴニストが、固定用量、特に約1200mgの固定用量で投与される、請求項1から12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項14】

PD-1軸結合アンタゴニストが、各治療サイクル(C)の第1日(D1)に投与される、請求項1から13のいずれか一項に記載の方法。

【請求項15】

各治療サイクルが21日間である、請求項1から14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項16】

CEA CD3二重特異性抗体及び/又はPD-1軸結合アンタゴニストが、静脈内注射により投与される、請求項1から15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項17】

請求項1から16のいずれか一項に記載の方法であって、CEA CD3抗体が、
(i) CD3に特異的に結合する第1の抗原結合部分であって、配列番号1の重鎖CDR(HCDR)1、配列番号2のHCDR2、及び配列番号3のHCDR3を含む重鎖可変領域；並びに配列番号4の軽鎖CDR(LCDR)1、配列番号5のLCDR2、及び配列番号6のLCDR3を含む軽鎖可変領域を含み、Fab軽鎖とFab重鎖の可変領域又は定常領域、特に定常領域が交換されている、第1の抗原結合部分；

(ii) CEAに特異的に結合する第2及び第3の抗原結合部分であって、配列番号9の重鎖CDR(HCDR)1、配列番号10のHCDR2、及び配列番号11のHCDR3を含む重鎖可変領域；並びに配列番号12の軽鎖CDR(LCDR)1、配列番号13のLCDR2及び配列番号14のLCDR3を含む軽鎖可変領域を含み、第2及び第3の抗原結合部分の各々がFab分子、特に従来Fab分子である、第2及び第3の抗原結合部分；

(iii) 第1及び第2のサブユニットから構成されるFcドメインであって、第2の抗原結合部分がFab重鎖のC末端において第1の抗原結合部分のFab重鎖のN末端に融合しており、第1の抗原結合部分がFab重鎖のC末端においてFcドメインの第1のサブユニットのN末端に融合しており、第3の抗原結合部分がFab重鎖のC末端においてFcドメインの第2のサブユニットのN末端に融合している、Fcドメインを含む、方法。

【請求項18】

第1の抗原結合部分が、配列番号7のアミノ酸配列と少なくとも約95%、96%、97%、98%、99%又は100%同一である重鎖可変領域配列、及び配列番号8のアミノ酸配列と少なくとも約95%、96%、97%、98%、99%又は100%同一である軽鎖可変領域配列を含み、且つ/又は第2及び第3の抗原結合分子が、配列番号15の

10

20

30

40

50

アミノ酸配列と少なくとも約 95%、96%、97%、98%、99%又は100%同一である重鎖可変領域配列、及び配列番号16のアミノ酸配列と少なくとも約95%、96%、97%、98%、99%又は100%同一である軽鎖可変領域配列を含む、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

Fcドメインが、Fcドメインの第1のサブユニットと第2のサブユニットとの会合を促進させる修飾を含み、且つ/又はFcドメインが、Fc受容体への結合及び/若しくはエフェクター機能を低下させる一つ又は複数のアミノ酸置換を含む、請求項17又は18に記載の方法。

【請求項20】

CEA CD3二重特異性抗体がCEA TCBである、請求項1から19のいずれか一項に記載の方法。

【請求項21】

PD-1軸結合アンタゴニストがアテゾリズマブである、請求項1から20のいずれか一項に記載の方法。

【請求項22】

がんが、結腸直腸がん、肺がん、膵臓がん、乳がん、及び胃がんからなる群より選択されるがんである、請求項1から21のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、がんの治療、特にCEA CD3二重特異性抗体及びPD-1軸結合アンタゴニストを使用するがんの治療に関する。

【背景技術】

【0002】

T細胞活性化二重特異性抗体は、腫瘍細胞に対して細胞傷害性T細胞を用いるように設計された新しいクラスのがん治療法である。このような抗体がT細胞上のCD3と腫瘍細胞上に発現される抗原とに同時結合すると、腫瘍細胞とT細胞とを一時的に強制的に相互作用させ、T細胞の活性化と、その後の腫瘍細胞の崩壊とを引き起こす。

【0003】

CEA TCB (RG7802、RO6958688、シビサタマブ)は、腫瘍細胞上のCEA及びT細胞上のCD3を標的とする新規のT細胞活性化二重特異性抗体である。マウスモデルでは、CEA TCBは、強力な抗腫瘍活性を示し、腫瘍内T細胞の浸潤及び活性化の増加をもたらし、PD-L1/PD-1経路を上方制御する。現在、CEA TCBは、進行性のCEA陽性腫瘍を有する患者において、単剤療法として、またはアテゾリズマブとの組み合わせで行われる2つの進行中の用量漸増第I相試験で試験されている。

【0004】

T細胞活性化二重特異性抗体のための安全で有効な投与計画の確立は、困難であると考えられた。いくつかのT細胞活性化二重特異性抗体について、ステップアップ投与計画が報告された(例えば、国際公開第2011/051307号、同第2016/081490号、同第2018/093821号、Blincyto(登録商標)処方情報(07/2017のバージョン; 2018年11月22日にアクセスhttps://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125557s008lbl.pdf)を参照)。

【発明の概要】

【0005】

本発明は、最適化された有効性及び安全性を有するがんの治療のための、アテゾリズマブのようなPD-1軸結合アンタゴニストと組み合わせたCEA TCBのようなCEA CD3二重特異性抗体のための投与計画を提供する。

【0006】

10

20

30

40

50

第1の態様では、本発明は、がんの治療における使用のための、CEA CD3二重特異性抗体、特にCEA TCBであって、前記治療が、PD-1軸結合アンタゴニスト、特にアテゾリズマブと組み合わせたCEA CD3二重特異性抗体の投与を含む、CEA CD3二重特異性抗体を提供し、

ここでCEA CD3二重特異性抗体は、一週毎に(QW)又は三週毎に(Q3W)、固定用量、特に約100mgの用量で投与され、

PD-1軸結合アンタゴニストは、三週毎に(Q3W)、特に固定用量で、より具体的には約1200mgの固定用量で投与される。

【0007】

さらなる態様では、本発明は、CEA CD3二重特異性抗体、特にCEA TCB、及びPD-1軸結合アンタゴニスト、特にアテゾリズマブを投与することを含む、がんを治療する方法を提供し、

ここでCEA CD3二重特異性抗体は、一週毎に(QW)又は三週毎に(Q3W)、固定用量、特に約100mgの用量で投与され、

PD-1軸結合アンタゴニストは、三週毎に(Q3W)、特に固定用量で、より具体的には約1200mgの固定用量で投与される。

【0008】

またさらなる態様では、本発明は、がんの治療のための医薬の製造における、CEA CD3二重特異性抗体、特にCEA TCBの使用であって、前記治療が、PD-1軸結合アンタゴニスト、特にアテゾリズマブと組み合わせたCEA CD3二重特異性抗体の投与を含む、使用を提供し、

ここでCEA CD3二重特異性抗体は、一週毎に(QW)又は三週毎に(Q3W)、固定用量、特に約100mgの用量で投与され、

PD-1軸結合アンタゴニストは、三週毎に(Q3W)、特に固定用量で、より具体的には約1200mgの固定用量で投与される。

【0009】

さらなる態様では、本発明は、がんの治療における使用のための、CEA CD3二重特異性抗体、特にCEA TCBであって、前記治療が、PD-1軸結合アンタゴニスト、特にアテゾリズマブと組み合わせたCEA CD3二重特異性抗体の投与を含む、CEA CD3二重特異性抗体を提供し、

ここでCEA CD3二重特異性抗体は、最初は、特定数の投与、特に3、4、5、又は6回の投与にわたって、漸増用量で一週毎に(QW)投与され、続いて一週毎に(QW)固定又は三週毎に(Q3W)、固定用量、特に漸増用量の最後の用量と同じ用量で投与され、

PD-1軸結合アンタゴニストは、三週毎に(Q3W)、特に固定用量で、より具体的には約1200mgの固定用量で投与される。

【0010】

さらなる態様では、本発明は、CEA CD3二重特異性抗体、特にCEA TCB、及びPD-1軸結合アンタゴニスト、特にアテゾリズマブを投与することを含む、がんを治療する方法を提供し、

ここでCEA CD3二重特異性抗体は、最初は、特定数の投与、特に3、4、5、又は6回の投与にわたって、漸増用量で一週毎に(QW)投与され、続いて一週毎に(QW)固定又は三週毎に(Q3W)固定用量で、特に漸増用量の最後の用量と同じ用量で投与され、

PD-1軸結合アンタゴニストは、三週毎に(Q3W)、特に固定用量で、より具体的には約1200mgの固定用量で投与される。

【0011】

またさらなる態様では、本発明は、がんの治療のための医薬の製造における、CEA CD3二重特異性抗体、特にCEA TCBの使用であって、前記治療が、PD-1軸結合アンタゴニスト、特にアテゾリズマブと組み合わせたCEA CD3二重特異性抗体の

10

20

30

40

50

投与を含む、使用を提供し、

ここで C E A C D 3 二重特異性抗体は、最初は、特定数の投与、特に 3、4、5、又は 6 回の投与にわたって、漸増用量で一週毎に (Q W) 投与され、続いて一週毎に (Q W) 固定で又は三週毎に (Q 3 W) 固定用量で、特に漸増用量の最後の用量と同じ用量で投与され、

P D - 1 軸結合アンタゴニストは、三週毎に (Q 3 W)、特に固定用量で、より具体的には約 1 2 0 0 m g の固定用量で投与される。

【 0 0 1 2 】

C E A C D 3 二重特異性抗体、上記及び本明細書に記載の方法又は使用は、単独で又は組み合わせて、(文脈が別途指示しない限り) 以下に記載の特徴のいずれかを組み込み得る。

10

【 0 0 1 3 】

本明細書の C E A C D 3 二重特異性抗体は、C D 3 及び C E A に特異的に結合する二重特異性抗体である。特に有用な C E A C D 3 二重特異性抗体は、P C T 出願の国際公開第 2 0 1 4 / 1 3 1 7 1 2 号に記載されている (参照によりその全文が本明細書に援用される) 。

【 0 0 1 4 】

用語「二重特異性」とは、抗体が少なくとも二つの異なる抗原決定基に特異的に結合することができることを意味する。一般に、二重特異性抗体は二つの抗原結合部位を含み、それらの各々は異なる抗原決定基に特異性である。一部の実施態様では、二重特異性抗体は、二つの抗原決定基、特に二つの異なる細胞に発現される二つの抗原決定基に同時に結合することができる。

20

【 0 0 1 5 】

本明細書において使用される用語「抗原決定基」は、「抗原」及び「エピトープ」と同義であり、抗原結合部分が結合し、抗原結合部分 - 抗原複合体を形成するポリペプチド巨大分子上の部位 (例えば、アミノ酸の連続的広がり又は非連続的アミノ酸の異なる領域から形成される立体配座構造) を指す。有用な抗原決定基は、例えば、血液血清、及び / 又は細胞外マトリックス (E C M) が存在しない、腫瘍細胞の表面、ウイルス感染細胞の表面、他の疾患細胞の表面、免疫細胞の表面上にみられる。

【 0 0 1 6 】

本明細書で使用される用語「抗原結合部分」は、抗原決定基に特異的に結合するポリペプチド分子を指す。一実施態様において、抗原結合部分は、それが結合する前記部分 (例えば第 2 の抗原結合部分) を、標的部位、例えば抗原決定基を持つ特定の種類の腫瘍細胞に向けることができる。別の実施態様では、抗原結合部分は、その標的抗原、例えば T 細胞受容体複合抗原を通して、シグナル伝達を活性化することができる。抗原結合部分は、後述でさらに定義される抗体及びその断片を含む。特定の抗原結合部分は、抗体重鎖可変領域及び抗体軽鎖可変領域を含む抗体の抗原結合ドメインを含む。一部の実施態様では、抗原結合部分は、後述でさらに定義される、当技術分野で既知の抗体定常領域を含む。有用な重鎖定常領域は、五つのアイソタイプ： 、 、 、 、 又は μ のいずれかを含む。有用な軽鎖定常領域は、二つのアイソタイプ： 及び のいずれかを含む。

30

40

【 0 0 1 7 】

「特異的結合」とは、結合が抗原について選択的であり、望ましくない又は非特異的な相互作用とは区別可能であることを意味する。抗原結合部分の、特定の抗原決定基への結合能は、酵素結合免疫吸着法 (E L I S A) 又は当業者によく知られた他の技術、例えば表面プラズモン共鳴 (S P R) 技術 (例えば B I A c o r e 計器上での解析) (Liljeb l a d e t a l . , G l y c o J 1 7 , 3 2 3 - 3 2 9 (2 0 0 0)) 、 及び古典的結合アッセイ (Hee l e y , E n d o c r R e s 2 8 , 2 1 7 - 2 2 9 (2 0 0 2)) により測定することができる。一実施態様では、抗原結合部分の無関係なタンパク質への結合の程度は、例えば S P R によって測定した場合、抗原結合部分の抗原への結合の約 1 0 % 未満である。一部の実施態様では、抗原に結合する抗原結合部分、又は抗原結合部分を含む抗体は、 $1 \mu M$ 、 $1 0 0 n M$ 、 $1 0 n M$ 、 $1 n$

50

M、 0.1 nM 、 0.01 nM 、又は 0.001 nM （例えば 10^{-8} M 以下、例えば 10^{-8} M から 10^{-13} M 、例えば 10^{-9} M から 10^{-13} M ）の解離定数（ K_D ）を有する。

【0018】

「親和性」は、分子（例えば受容体）の単一結合部位とその結合パートナー（例えばリガンド）との間の非共有結合的相互作用の総和の強度を指す。本明細書で使用する場合、特に断らない限り、「結合親和性」は、結合対（例えば、抗原結合部分と抗原、又は受容体とそのリガンド）のメンバー間の1:1の相互作用を反映する固有の結合親和性を指す。分子Xの、そのパートナーYに対する親和性は、通常、解離定数（ K_D ）によって表され、この解離定数（ K_D ）は、解離速度定数と会合速度定数（それぞれ、 k_{off} 及び k_{on} ）の比である。したがって、速度定数の比が同じである限り、同等の親和性が異なる速度定数を含むことがある。親和性は、ここに記載のものを含む当技術分野で既知の確立された方法により測定することができる。親和性を測定するための特定の方法は、表面プラズモン共鳴アッセイ（SPR）である。

10

【0019】

特に断らない限り、「CD3」は、霊長類（例えばヒト）、非ヒト霊長類（例えばカニクイザル）及びげっ歯類（例えばマウス及びラット）といった哺乳動物を含むあらゆる脊椎動物源由来のいずれかの天然型CD3を指す。用語は、「完全長」の、未処理のCD3と、細胞内でのプロセッシングから生じた任意の形態のCD3とを包含する。その用語はまた、天然に存在するCD3の変異体、例えば、スプライス変異体又は対立遺伝子変異体を包含する。一実施態様では、CD3は、ヒトCD3、特にヒトCD3のエプシロンサブユニット（CD3 ϵ ）である。ヒトCD3のアミノ酸配列は、UniProt（www.uniprot.org）アクセッション番号P07766（バージョン144）、又はNCBI（www.ncbi.nlm.nih.gov/）RefSeq NP_000724.1に示されている。配列番号22も参照のこと。カニクイザル[Macaca fascicularis]のアミノ酸配列CD3は、NCBI GenBank番号BAB71849.1に示されている。配列番号23も参照のこと。

20

【0020】

特に断らない限り、「がん胎児性抗原」又は「CEA」（がん胎児性抗原関連細胞接着分子5（CEACAM5）としても知られる）は、霊長類（例えばヒト）、非ヒト霊長類（例えばカニクイザル）及びげっ歯類（例えばマウス及びラット）といった哺乳動物を含むあらゆる脊椎動物源由来のいずれかの天然型CEAを指す。用語は、「完全長」の、未処理のCEAと、細胞内でのプロセッシングから生じた任意の形態のCEAとを包含する。この用語は、天然に存在するCEAの変異体、例えば、スプライス変異体又は対立遺伝子変異体も包含する。一実施態様において、CEAはヒトCEAである。ヒトCEAのアミノ酸配列は、UniProt（www.uniprot.org）の登録番号P06731、又はNCBI（www.ncbi.nlm.nih.gov/）RefSeq NP_004354に示されている。

30

【0021】

本明細書においてFab分子などに関して使用される用語「第1の」、「第2の」又は「第3の」は、部分の各種類が複数存在するとき、区別を簡便にするために使用されている。これら用語の使用は、特に断らない限り、二重特異性抗体の特定の順序又は配向を付与することを意図していない。

40

【0022】

ここで使用される用語「価」は、抗体中における特定数の抗原結合部位の存在を意味する。したがって、用語「抗原に対する一価の結合」は、抗体中の抗原に対して特異性である一つの（且つ一つを超えない）抗原結合部位の存在を意味する。

【0023】

本明細書における用語「抗体」は最も広い意味で用いられ、様々な抗体構造を包含し、限定されないが、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多特異性抗体（例えば二重

50

特異性抗体)、及び、所望の抗原結合活性を示す限り、抗体断片を含む。

【0024】

用語「完全長抗体」、「インタクトな抗体」及び「全抗体」は、本明細書中で互換的に使用され、天然型抗体構造と実質的に類似の構造を有する抗体を指す。

【0025】

「抗体断片」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一部を含む、インタクトな抗体以外の分子を指す。抗体断片の例には、限定されないが、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)、及び単ドメイン抗体が含まれる。所定の抗体断片の総説については、Hudson et al., Nat Med. 9, 129-134 (2003)を参照。scFv断片の総説については、例えば、Pluckthun, in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)を参照;また、国際公開第93/16185号;及び米国特許第5,571,894号及び第5,587,458号も参照。サルベージ受容体結合エピトープ残基を含み、且つインビボ半減期を増加させたFab及びF(ab')₂断片の議論については、米国特許第5869046号を参照のこと。ダイアボディは、二価又は二重特異性でありうる二つの抗原結合部位を有する抗体断片である。例えば、EP404097;国際公開第1993/01161号;Hudson et al., Nat Med 9, 129-134 (2003);及びHollinger et al., Proc Natl Acad Sci USA 90, 6444-6448 (1993)を参照のこと。トリアボディ及びテトラボディもHudson et al., Nat Med 9, 129-134 (2003)に記載されている。単ドメイン抗体は、抗体の重鎖可変ドメインの全て又は一部、又は軽鎖可変ドメインの全て又は一部を含む抗体断片である。特定の実施態様において、単ドメイン抗体は、ヒト単ドメイン抗体である(Domantis, Inc., Waltham, MA;例えば、米国特許第6248516号を参照)。抗体断片は様々な技術で作成することができ、限定されないが、本明細書に記載するように、インタクトな抗体の分解、並びに組換え宿主細胞(例えば、大腸菌やファージ)による産生を含む。

10

20

【0026】

用語「可変領域」又は「可変ドメイン」は、抗体の抗原への結合に關与する抗体重鎖又は軽鎖のドメインを指す。ネイティブ抗体の重鎖及び軽鎖(それぞれVH及びVL)の可変ドメインは、一般的に同様の構造を有し、各ドメインは、四つの保存フレームワーク領域(FR)及び三つの超可変領域(HVR)を含む。例えば、Kindt et al., Kuby Immunology, 6th ed., W.H. Freeman and Co., page 91 (2007)を参照。単一のVH又はVLドメインが、抗原結合特異性を付与するのに十分であり得る。可変領域配列に関してここで使用される「Kabata番号付け」は、Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)によって規定された番号付けシステムを指す。

30

【0027】

本明細書において使用される場合、重鎖及び軽鎖のすべての定常領域及びドメインのアミノ酸位置は、本明細書において「Kabata番号付け」又は「Kabata番号付け」と呼ばれる、Kabat, et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed., Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)に記載されたKabata番号付けシステムに従って番号付けされる。具体的には、Kabata番号付けシステム(Kabat, et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed., Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)の647-660頁参照)が、カッパ及びラムダアイソタイプの軽鎖定常ドメインCLに使用され、ここでさらに「Kabata EUIンデックスによる番号付け」と呼ぶKabata EUIンデックス番号付けシステム(661-723頁参照)が重鎖定常ドメイン(CH1、ヒンジ、CH2及びCH3)に使用される。

40

【0028】

本明細書で用いられる「超可変領域」又は「HVR」という用語は、配列が超可変であ

50

る抗体可変ドメインの領域（「相補性決定領域」すなわち「CDR」）及び/又は構造的に規定されるループ（「超可変ループ」）を形成する抗体可変ドメインの領域及び/又は抗原に接触する残基（「抗原コンタクト（antigen contact）」）を含有する抗体可変ドメインの領域のそれぞれを指す。一般的に、抗体は、VHに3つ（H1、H2、H3）及びVLに3つ（L1、L2、L3）、計6つのHVRを含む。本明細書において、例示的なHVRは：

（a）アミノ酸残基26-32（L1）、50-52（L2）、91-96（L3）、26-32（H1）、53-55（H2）、及び96-101（H3）に生じる超可変ループ（Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)）；

（b）アミノ酸残基24-34（L1）、50-56（L2）、89-97（L3）、31-35b（H1）、50-65（H2）、及び95-102（H3）に生じるCDR（Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)）；

（c）アミノ酸残基27c-36（L1）、46-55（L2）、89-96（L3）、30-35b（H1）、47-58（H2）、及び93-101（H3）に生じる抗原接触（MacCallum et al. J. Mol. Biol. 262: 732-745 (1996)）；及び

（d）HVRアミノ酸残基46-56（L2）、47-56（L2）、48-56（L2）、49-56（L2）、26-35（H1）、26-35b（H1）、49-65（H2）、93-102（H3）、及び94-102（H3）を含む（a）、（b）、及び/又は（c）の組み合わせを含む。

【0029】

別途指示がない限り、可変ドメイン内のHVR残基及び他の残基（例えば、FR残基）は、上掲のKabatraに従い、本明細書において番号が付けられる。

【0030】

「フレームワーク」又は「FR」は、超可変領域（HVR）残基以外の可変ドメイン残基を指す。可変ドメインのFRは、一般的に4つのFRのドメイン：FR1、FR2、FR3、及びFR4からなる。したがって、HVR及びFR配列は一般にVH（又はVL）の以下の順序で現れる：FR1-H1（L1）-FR2-H2（L2）-FR3-H3（L3）-FR4。

【0031】

抗体又は免疫グロブリンの「クラス」は、その重鎖が保有する定常ドメイン又は定常領域の種類を指す。抗体の五つの主要なクラス、即ちIgA、IgD、IgE、IgG及びIgMがあり、これらのいくつかは、さらにサブクラス（アイソタイプ）、例えば、IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IGA₁、及びIgA₂に分けることができる。免疫グロブリンの異なるクラスに対応する重鎖定常ドメインは、それぞれ、及びμと呼ばれる。

【0032】

「Fab分子」は、免疫グロブリンの重鎖（「Fab重鎖」）のVH及びCH1ドメインと軽鎖（「Fab軽鎖」）のVL及びCLドメインとからなるタンパク質を指す。

【0033】

「クロスオーバー」Fab分子（「Crossfab」とも称される）とは、Fab重鎖と軽鎖の可変ドメイン又は定常ドメインが交換されている（即ち互いによって置き換えられている）Fab分子を意味し、即ちクロスオーバーFab分子は、軽鎖可変ドメインVL及び重鎖定常ドメイン1 CH1（VL-CH1、N末端からC末端の方向に）から構成されるペプチド鎖と、重鎖可変ドメインVH及び軽鎖定常ドメインCL（VH-CL、N末端からC末端の方向に）から構成されるペプチド鎖とを含む。簡潔には、Fab軽鎖とFab重鎖の可変ドメインが交換されているクロスオーバーFab分子において、重鎖定常ドメイン1 CH1を含むペプチド鎖を、ここでは（クロスオーバー）Fab分子の「重鎖」と呼ぶ。逆に、Fab軽鎖とFab重鎖の定常ドメインが交換されているクロ

スーパー F a b 分子において、重鎖可変ドメイン V H を含むペプチド鎖を、ここでは (クロスオーバー) F a b 分子の「重鎖」と呼ぶ。

【 0 0 3 4 】

これに対して、「従来の」F a b 分子とは、その天然フォーマットにおける F a b 分子、即ち重鎖の可変ドメイン及び定常ドメイン (N から C 末端の方向に、V H - C H 1) からなる重鎖と、軽鎖の可変ドメイン及び定常領域 (N から C 末端の方向に、V L - C L) からなる軽鎖を含む F a b 分子を意味する。

【 0 0 3 5 】

用語「免疫グロブリン分子」は、天然に存在する抗体の構造を有するタンパク質を指す。例えば、I g G クラスの免疫グロブリンは、ジスルフィド結合している二つの軽鎖及び二つの重鎖から構成される約 1 5 0 0 0 0 ダルトンのヘテロ四量体糖タンパク質である。N 末端から C 末端に、各重鎖は可変重鎖ドメイン又は重鎖可変領域とも呼ばれる可変ドメイン (V H) を有し、それに、重鎖定常領域とも呼ばれる三つの定常ドメイン (C H 1 、 C H 2 及び C H 3) が続いている。同様に、N 末端から C 末端に、各軽鎖は可変軽鎖ドメイン又は軽鎖可変領域とも呼ばれる可変ドメイン (V L) を有し、それに、軽鎖定常領域とも呼ばれる定常軽鎖 (C L) ドメインが続いている。免疫グロブリンの重鎖は、(I g A)、(I g D)、(I g E)、(I g G)、又は μ (I g M) と呼ばれ、そのうちのいくつかはサブタイプ、例えば $_1$ (I g G $_1$)、 $_2$ (I g G $_2$)、 $_3$ (I g G $_3$)、 $_4$ (I g G $_4$)、 $_1$ (I g A $_1$) 及び $_2$ (I g A $_2$) へとさらに分割される五種類のうちの一つに割り当てられる。免疫グロブリンの軽鎖は、その定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、カッパ () とラムダ () と呼ばれる、二種類のうちのいずれか一つに割り当てることができる。免疫グロブリンは、本質的に、免疫グロブリンのヒンジ領域を介して結合された二つの F a b 分子と F c ドメインからなる。

【 0 0 3 6 】

本明細書の用語「F c ドメイン」又は「F c 領域」は、定常領域の少なくとも一部を含む、免疫グロブリン重鎖の C 末端領域を定義するために使用される。その用語は、天然配列 F c 領域及び変異体 F c 領域を含む。I g G 重鎖の F c 領域の境界はわずかに変化しうるが、通常、ヒト I g G 重鎖 F c 領域は C y s 2 2 6 又は P r o 2 3 0 から重鎖のカルボキシル末端まで延びると定義される。しかしながら、宿主細胞によって生成された抗体は、重鎖の C 末端から一つ又は複数、特に一つ又は二つのアミノ酸の翻訳後切断を受けることがある。したがって、完全長重鎖をコードする特異的核酸分子の発現により宿主細胞によって生成された抗体は、完全長重鎖を含みうるか、又は完全長重鎖の切断された変異体を含みうる。これは、重鎖の最後の二つの C 末端アミノ酸がグリシン (G 4 4 6) とリジン (K 4 4 7 、 K a b a t E U インデックスによる番号付け) である場合に当てはまる。したがって、F c 領域の C 末端リジン (L y s 4 4 7)、又は C 末端グリシン (G l y 4 4 6) とリジン (K 4 4 7) は、存在してもしなくてもよい。本明細書に明記されていない限り、F c 領域又は定常領域内のアミノ酸残基の番号付けは、Kabat et al., Sequence s of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991 に記載されるように、E U インデックスとも呼ばれる E U 番号付けシステムに従う。Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991 (上記も参照)。本明細書において使用される F c ドメインの「サブユニット」は、二量体 F c ドメインを形成する二つのポリペプチドの一方、即ち、免疫グロブリン重鎖の C 末端定常領域を含み、安定な自己会合能を有するポリペプチドを指す。例えば、I g G F c ドメインのサブユニットは、I g G C H 2 及び I g G C H 3 定常ドメインを含む。

【 0 0 3 7 】

「F c ドメインの第 1 のサブユニットと第 2 のサブユニットとの会合を促進する修飾」は、F c ドメインサブユニットを含むポリペプチドと同一のポリペプチドとの会合によるホモダイマーの形成を低減又は防止する、ペプチド骨格の操作又は F c ドメインサブユニットの翻訳後修飾である。ここで使用される会合を促進する修飾は、会合することが望ま

10

20

30

40

50

しい二つのFcドメインサブユニット（即ちFcドメインの第1及び第2のサブユニット）の各々に対して行われる別々の修飾を特に含み、この修飾は、二つのFcドメインサブユニットの会合を促進するために、互いに対して相補的である。例えば、会合を促進する修飾は、これらFcドメインサブユニットの一方又は両方の構造又は電荷を、それらの会合がそれぞれ立体的に又は静電的に望ましいものになるように変化させる。したがって、サブユニット（例えば抗原結合部分）の各々に融合したさらなる成分が同じでないという意味で非同一でありうる、（ヘテロ）二量体化が第1のFcドメインサブユニットを含むポリペプチドと第2のFcドメインサブユニットを含むポリペプチドとの間に起こる。いくつかの実施態様では、会合を促進する修飾は、Fcドメイン内のアミノ酸変異、具体的にはアミノ酸置換を含む。特定の一実施態様では、会合を促進する修飾は、Fcドメインの二つのサブユニットの各々に、別個のアミノ酸変異、具体的にはアミノ酸置換を含む。

10

【0038】

用語「エフェクター機能」とは、抗体のアイソタイプにより変わる、抗体のFc領域に起因し得る生物学的活性を指す。抗体エフェクター機能の例には：C1q結合及び補体依存性細胞傷害（CDC）；Fc受容体結合；抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（ADCC）；抗体依存性細胞貪食（ADCP）；サイトカイン分泌；抗原提示細胞による免疫複合体媒介抗原取り込み；細胞表面受容体（例えば、B細胞受容体）の下方制御；及びB細胞の活性化が含まれる。

20

【0039】

参照ポリペプチド配列に関する「パーセント（%）アミノ酸配列同一性」は、配列を整列させ、最大のパーセント配列同一性を得るために必要ならば間隙を導入した後、いかなる保存的置換も配列同一性の一部と考えないとした場合の、参照ポリペプチドのアミノ酸残基と同一である候補配列中のアミノ酸残基のパーセントとして定義される。パーセントアミノ酸配列同一性を決定するためのアラインメントは、当分野の技術の範囲内にある種々の方法、例えばBLAST、BLAST-2、Clustal W、Megalign（DNASTAR）ソフトウェア又はFASTAプログラムパッケージのような公的に入手可能なコンピュータソフトウェアを使用して達成することができる。当業者であれば、比較される配列の完全長に対して最大の整列を達成するために必要な任意のアルゴリズムを含む、配列を整列させるための適切なパラメータを決定することができる。しかしながら、ここでの目的のために、%アミノ酸配列同一性の値は、FASTAパッケージバージョン36.3.8cのggsearchプログラムを用いて又はその後BLOSUM50比較行列を用いて生成される。FASTAプログラムパッケージは、W. R. Pearson及びD. J. Lipman (1988), "Improved Tools for Biological Sequence Analysis", PNAS 85:2444-2448; W. R. Pearson (1996) "Effective protein sequence comparison" Meth. Enzymol. 266:227-258; 及びPearson et. al. (1997) Genomics 46:24-36により書かれており、http://fasta.bioch.virginia.edu/fasta_www2/fasta_down.shtmlから公的に入手可能である。代替的に、http://fasta.bioch.virginia.edu/fasta_www2/index.cgiにおいてアクセス可能な公的サーバが、ローカルではなくグローバルなアラインメントを確実に実施するために、ggsearch(global protein: protein)プログラム及びデフォルトオプション(BLOSUM50; open: -10; ext: -2; Ktup=2)を用いて、配列を比較するために使用可能である。パーセントアミノ酸同一性は、出力アラインメントヘッダ中に与えられる。

30

40

【0040】

「活性化Fc受容体」は、抗体のFcドメインの結合に続いて、エフェクター機能を実行するように受容体保有細胞を刺激するシグナル伝達現象を生じさせるFc受容体である。ヒト活性化Fc受容体は、FcRIIIa(CD16a)、FcRI(CD64)、FcRIIIa(CD32)、及びFcRI(CD89)を含む。

【0041】

「結合の低減」、例えばFc受容体への結合の低減は、例えばSPRによって測定した

50

場合の、それぞれの相互作用に対する親和性の低下を指す。簡潔には、この用語は、親和性のゼロ（又は分析方法の検出限界未満）への低下、即ち相互作用の完全な廃止も含む。逆に、「結合の増大」は、それぞれの相互作用に対する結合親和性の上昇を指す。

【0042】

「融合した」とは、成分同士（例えばF a b分子とF cドメインサブユニット）が、ペプチド結合により、直接又は一つ又は複数のペプチドリンカーを介して結合されていることを意味する。

【0043】

C E A C D 3二重特異性抗体は、C D 3に特異的に結合する第1の抗原結合部分と、C E Aに特異的に結合する第2の抗原結合部分とを含む。

10

【0044】

一実施態様において、第1の抗原結合部分は、配列番号1の重鎖C D R（H C D R）1、配列番号2のH C D R 2、及び配列番号3のH C D R 3を含む重鎖可変領域；並びに配列番号4の軽鎖C D R（L C D R）1、配列番号5のL C D R 2及び配列番号6のL C D R 3を含む軽鎖可変領域を含む。

【0045】

一実施態様において、第2の抗原結合部分は、配列番号9の重鎖C D R（H C D R）1、配列番号10のH C D R 2、及び配列番号11のH C D R 3を含む重鎖可変領域；並びに配列番号12の軽鎖C D R（L C D R）1、配列番号13のL C D R 2及び配列番号14のL C D R 3を含む軽鎖可変領域を含む。

20

【0046】

一実施態様では、C E A C D 3二重特異性抗体は、
 (i) C D 3に特異的に結合する第1の抗原結合部分であって、配列番号1の重鎖C D R（H C D R）1、配列番号2のH C D R 2、及び配列番号3のH C D R 3を含む重鎖可変領域；並びに配列番号4の軽鎖C D R（L C D R）1、配列番号5のL C D R 2及び配列番号6のL C D R 3を含む軽鎖可変領域を含む第1の抗原結合部分；と
 (ii) C E Aに特異的に結合する第2の抗原結合部分であって、配列番号9の重鎖C D R（H C D R）1、配列番号10のH C D R 2、及び配列番号11のH C D R 3を含む重鎖可変領域；並びに配列番号12の軽鎖C D R（L C D R）1、配列番号13のL C D R 2及び配列番号14のL C D R 3を含む軽鎖可変領域を含む第2の抗原結合部分；と

30

【0047】

一実施態様において、第1の抗原結合部分は、配列番号7のアミノ酸配列と少なくとも約95%、96%、97%、98%、99%又は100%同一である重鎖可変領域配列と、配列番号8のアミノ酸配列と少なくとも約95%、96%、97%、98%、99%又は100%同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域配列とを含む。

【0048】

一実施態様において、第1の抗原結合部分は、配列番号7の重鎖可変領域配列及び配列番号8の軽鎖可変領域配列を含む。

【0049】

一実施態様において、第2の抗原結合部分は、配列番号15のアミノ酸配列と少なくとも約95%、96%、97%、98%、99%又は100%同一である重鎖可変領域配列と、配列番号16のアミノ酸配列と少なくとも約95%、96%、97%、98%、99%又は100%同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域配列とを含む。

40

【0050】

一実施態様において、第2の抗原結合部分は、配列番号15の重鎖可変領域配列及び配列番号16の軽鎖可変領域配列を含む。

【0051】

いくつかの実施態様では、第1及び/又は第2の抗原結合部分はF a b分子である。いくつかの実施態様では、第1の抗原結合部分は、F a b軽鎖とF a b重鎖の可変領域又は

50

定常領域が交換されているクロスオーバー F a b 分子である。このような実施態様では、第 2 の抗原結合部分は、好ましくは従来の F a b 分子である。

【 0 0 5 2 】

いくつかの実施態様では、第 1 の抗原結合部分と第 2 の抗原結合部分が、任意選択的にペプチドリンカーを介して、互いに融合される。

【 0 0 5 3 】

いくつかの実施態様では、第 1 及び第 2 の抗原結合部分の各々は F a b 分子であり、(i) 第 2 の抗原結合部分が F a b 重鎖の C 末端において第 1 の抗原結合部分の F a b 重鎖の N 末端に融合しているか、又は (i i) 第 1 の抗原結合部分が F a b 重鎖の C 末端において第 2 の抗原結合部分の F a b 重鎖の N 末端に融合している。

10

【 0 0 5 4 】

いくつかの実施態様では、C E A C D 3 二重特異性抗体は C D 3 に対する一価の結合を提供する。

【 0 0 5 5 】

特定の実施態様では、C E A C D 3 二重特異性抗体は、C D 3 に特異的に結合する単一の抗原結合部分と、C E A に特異的に結合する二つの抗原結合部分とを含む。したがって、いくつかの実施態様では、C E A C D 3 二重特異性抗体は、C E A に特異的に結合する第 3 の抗原結合部分を含む。いくつかの実施態様では、第 3 の抗原部分は、第 1 の抗原結合部分と同一である (例えばやはり F a b 分子であり、同じアミノ酸配列を含む)。

【 0 0 5 6 】

特定の実施態様では、C E A C D 3 二重特異性抗体は第 1 及び第 2 のサブユニットから構成される F c ドメインをさらに含む。一実施態様では、F c ドメインは I g G の F c ドメインである。特定の一実施態様では、F c ドメインは I g G₁ の F c ドメインである。別の実施態様では、F c ドメインは I g G₄ の F c ドメインである。さらに詳細な実施態様では、F c ドメインは、S 2 2 8 位 (K a b a t E U インデックス番号付け) にアミノ酸置換を、特にアミノ酸置換 S 2 2 8 P を含む、I g G₄ の F c ドメインである。このアミノ酸置換は、I g G₄ 抗体の *in vivo* での F a b アーム交換を低減する (St ubenrauch et al., Drug Metabolism and Disposition 38, 84-91 (2010) 参照)。さらなる特定の一実施態様では、F c ドメインはヒト F c ドメインである。特定の好ましい一実施態様では、F c ドメインはヒト I g G₁ F c ドメインである。ヒト I g G₁ F c 領域の例示的配列は、配列番号 2 1 に提示されている。

20

30

【 0 0 5 7 】

第 1、第 2、及び存在する場合は第 3 の抗原結合部分の各々が F a b 分子であるいくつかの実施態様では、(a) (i) 第 2 の抗原結合部分が F a b 重鎖の C 末端において第 1 の抗原結合部分の F a b 重鎖の N 末端に融合しており、且つ第 1 の抗原結合部分が F a b 重鎖の C 末端において F c ドメインの第 1 のサブユニットの N 末端に融合しているか、又は (i i) 第 1 の抗原結合部分が F a b 重鎖の C 末端において第 2 の抗原結合部分の F a b 重鎖の N 末端に融合しており、且つ第 2 の抗原結合部分が F a b 重鎖の C 末端において F c ドメインの第 1 のサブユニットの N 末端に融合しており；(b) 存在する場合は、第 3 の抗原結合部分が F a b 重鎖の C 末端において F c ドメインの第 2 のサブユニットの N 末端に融合している。

40

【 0 0 5 8 】

特定の実施態様では、F c ドメインは、F c ドメインの第 1 のサブユニットと第 2 のサブユニットとの会合を促進する修飾を含む。ヒト I g G の F c ドメインの二つのサブユニット間においてタンパク質 - タンパク質相互作用が最大である部位は、C H 3 ドメインである。したがって、一実施態様では、前記修飾は F c ドメインの C H 3 ドメイン内で行われる。

【 0 0 5 9 】

特定の実施態様では、F c ドメインの第 1 のサブユニットと第 2 のサブユニットとの会合を促進する前記修飾は、いわゆる「ノブ・イントゥー・ホール」修飾であり、F c ドメ

50

インの二つのサブユニットの一方に「ノブ」修飾を、Fcドメインの二つのサブユニットの他方に「ホール」修飾を、それぞれ含む。「ノブ・イントゥー・ホール」技術は、例えば、米国特許第5,731,168号；同第7,695,936号；Ridgway et al., *Prot Eng* 9, 617-621 (1996)及びCarter, *J Immunol Meth* 248, 7-15 (2001)に記載されている。一般的に、該方法は、突起が空洞中に位置し、ヘテロ二量体形成を促進し、ホモダイマー形成を妨げることができるように、第1のポリペプチドの界面の突起（「ノブ」）を第2のポリペプチドの界面の空洞（「ホール」）に導入することを含む。突起は、第1ポリペプチドの界面由来の小さいアミノ酸側鎖を、より大きい側鎖（例えばチロシン又はトリプトファン）で置き換えることにより、構成される。突起と同一又は類似のサイズの代償的な空洞は、大きいアミノ酸側鎖をより小さい側鎖（例えばアラニン又はスレオニン）で置き換えることにより、第2のポリペプチドの界面に創出される。

10

【0060】

したがって、いくつかの実施態様では、Fcドメインの第1のサブユニットのCH3ドメイン内のアミノ酸残基が、より大きな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、第1のサブユニットのCH3ドメイン内部に、第2のサブユニットのCH3ドメイン内部の空洞内に配置可能な隆起が生成されており、Fcドメインの第2のサブユニットのCH3ドメイン内のアミノ酸残基が、より小さな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、第2のサブユニットのCH3ドメイン内部に、第1のサブユニットのCH3ドメイン内部の隆起を配置可能な空洞が生成されている。好ましくは、より大きな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）、及びトリプトファン（W）からなる群より選択される。好ましくは、より小さな側鎖体積を有する前記アミノ酸残基は、アラニン（A）、セリン（S）、スレオニン（T）、及びバリン（V）からなる群より選択される。隆起及び空洞は、ポリペプチドをコードする核酸を、例えば部位特異的突然変異誘発により、又はペプチド合成により変化させることにより作製することができる。

20

【0061】

このような特定の実施態様では、Fcドメインの第1のサブユニットにおいて、366位のスレオニン残基がトリプトファン残基で置き換えられており（T366W）、Fcドメインの第2のサブユニットにおいて、407位のチロシン残基がバリン残基で置き換えられており（Y407V）、任意選択的に366位のスレオニン残基がセリン残基で置き換えられており（T366S）、368位のロイシン残基がアラニン残基で置き換えられている（L368A）（Kabata EUインデックスによる番号付け）。さらなる一実施態様では、Fcドメインの第1のサブユニットにおいてさらに、354位のセリン残基がシステイン残基で置き換えられているか（S354C）又は356位のグルタミン酸残基がシステイン残基で置き換えられており（E356C）（特に354位のセリン残基がシステイン残基で置き換えられている）、Fcドメインの第2のサブユニットにおいてさらに、349位のチロシン残基がシステイン残基で置き換えられている（Y349C）（Kabata EUインデックスによる番号付け）。好ましい実施態様では、Fcドメインの第1のサブユニットは、アミノ酸置換S354C及びT366Wを含み、Fcドメインの第2のサブユニットは、アミノ酸置換Y349C、T366S、L368A及びY407Vを含む（Kabata EUインデックスによる番号付け）。

30

40

【0062】

いくつかの実施態様では、Fcドメインは、Fc受容体への結合を低減する及び/又はエフェクター機能を低下させる一つ又は複数のアミノ酸置換を含む。

【0063】

特定の一実施態様では、Fc受容体はFc受容体である。一実施態様において、Fc受容体はヒトFc受容体である。一実施態様において、Fc受容体は活性化Fc受容体である。特定の一実施態様では、Fc受容体は活性化ヒトFc受容体であり、さらに詳細にはヒトFcRIIIa、FcRI又はFcRIIIa、最も詳細にはヒトFcRIIIaである。一実施態様において、エフェクター機能は、補体依存性細胞傷害（CD

50

C)、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害(ADCC)、抗体依存性細胞性食作用(ADCP)、及びサイトカイン分泌の群より選択される一つ又は複数である。特定の一実施態様では、エフェクター機能はADCCである。

【0064】

一般に、同じ一つ又は複数のアミノ酸置換が、Fcドメインの二つのサブユニットの各々に存在する。一実施態様において、一つ又は複数のアミノ酸置換は、Fc受容体に対するFcドメインの結合親和性を低下させる。一実施態様において、一つ又は複数のアミノ酸置換は、Fc受容体に対するFcドメインの結合親和性を、少なくとも2分の1、少なくとも5分の1、又は少なくとも10分の1に低下させる。

【0065】

一実施態様では、Fcドメインは、E233、L234、L235、N297、P331及びP329の群から選択される位置にアミノ酸置換を含む(Kabat EUインデックスによる番号付け)。さらに特定の一実施態様において、Fcドメインは、L234、L235、及びP329の群より選択される位置にアミノ酸置換を含む(Kabat EUインデックスによる番号付け)。いくつかの実施態様では、Fcドメインは、アミノ酸置換L234A及びL235Aを含む(Kabat EUインデックスによる番号付け)。このような一実施態様では、FcドメインはIgG₁のFcドメイン、特にヒトIgG₁のFcドメインである。一実施態様では、FcドメインはP329の位置にアミノ酸置換を含む。具体的な実施態様では、アミノ酸置換はP329A又はP329G、特にP329Gである(Kabat EUインデックスによる番号付け)。一実施態様では、Fcドメインは、P329の位置にアミノ酸置換を、E233、L234、L235、N297及びP331から選択される位置にさらなるアミノ酸置換を含む(Kabat EUインデックスによる番号付け)。具体的な実施態様では、さらなるアミノ酸置換は、E233P、L234A、L235A、L235E、N297A、N297D又はP331Sである。特定の実施態様では、Fcドメインは、P329、L234及びL235の位置にアミノ酸置換を含む(Kabat EUインデックスによる番号付け)。さらに詳細な実施態様では、Fcドメインは、アミノ酸変異L234A、L235A及びP329G(「P329G LALA」、「PGLALA」又は「LALAPG」)を含む。具体的に、好ましい実施態様では、Fcドメインの各サブユニットは、アミノ酸置換L234A、L235A及びP329Gを含み(Kabat EUインデックス番号付け)、即ちFcドメインの第1及び第2のサブユニットの各々では、234位のロイシン残基がアラニン残基で置き換えられており(L234A)、235位のロイシン残基がアラニン残基で置き換えられており(L235A)、329位のプロリン残基がグリシン残基により置き換えられている(P329G)(Kabat EUインデックスによる番号付け)。このような一実施態様では、FcドメインはIgG₁のFcドメイン、特にヒトIgG₁のFcドメインである。

【0066】

好ましい実施態様では、CEA CD3二重特異性抗体は、

(i) CD3に特異的に結合する第1の抗原結合部分であって、配列番号1の重鎖CDR(HCDR)1、配列番号2のHCDR2、及び配列番号3のHCDR3を含む重鎖可変領域；並びに配列番号4の軽鎖CDR(LCDR)1、配列番号5のLCDR2、及び配列番号6のLCDR3を含む軽鎖可変領域を含み、Fab軽鎖とFab重鎖の可変領域又は定常領域、特に定常領域が交換されている、第1の抗原結合部分；と

(ii) CEAに特異的に結合する第2及び第3の抗原結合部分であって、配列番号9の重鎖CDR(HCDR)1、配列番号10のHCDR2、及び配列番号11のHCDR3を含む重鎖可変領域；並びに配列番号12の軽鎖CDR(LCDR)1、配列番号13のLCDR2及び配列番号14のLCDR3を含む軽鎖可変領域を含み、第2及び第3の抗原結合部分の各々がFab分子、特に従来のFab分子である、第2及び第3の抗原結合部分；と

(iii) 第1及び第2のサブユニットから構成されるFcドメイン

10

20

30

40

50

を含み、

第2の抗原結合部分はF a b重鎖のC末端において第1の抗原結合部分のF a b重鎖のN末端に融合しており、第1の抗原結合部分はF a b重鎖のC末端においてF cドメインの第1のサブユニットのN末端に融合しており、第3の抗原結合部分はF a b重鎖のC末端においてF cドメインの第2のサブユニットのN末端に融合している。

【0067】

一実施態様において、第1の抗原結合部分は、配列番号7のアミノ酸配列と少なくとも約95%、96%、97%、98%、99%又は100%同一である重鎖可変領域配列と、配列番号8のアミノ酸配列と少なくとも約95%、96%、97%、98%、99%又は100%同一である軽鎖可変領域配列とを含む。

10

【0068】

一実施態様において、第1の抗原結合部分は、配列番号7の重鎖可変領域配列及び配列番号8の軽鎖可変領域配列を含む。

【0069】

一実施態様において、第2及び第3の抗原結合部分は、配列番号15のアミノ酸配列と少なくとも約95%、96%、97%、98%、99%又は100%同一である重鎖可変領域配列と、配列番号16のアミノ酸配列と少なくとも約95%、96%、97%、98%、99%又は100%同一である軽鎖可変領域配列とを含む。

【0070】

一実施態様において、第2及び第3の抗原結合部分は、配列番号15の重鎖可変領域及び配列番号16の軽鎖可変領域を含む。

20

【0071】

上記実施態様によるF cドメインは、単独で又は組み合わせで、F cドメインに関連して上述した特徴のすべてを含むことができる。

【0072】

一実施態様において、抗原結合部分とF c領域とは、ペプチドリンカー、特に配列番号19及び配列番号20のペプチドリンカーにより互いに対して融合している。一実施態様では、CEA CD3二重特異性抗体は、配列番号17の配列と少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一である配列を含むポリペプチド（特に二つのポリペプチド）、配列番号18の配列と少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一である配列を含むポリペプチド、配列番号19の配列と少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一である配列を含むポリペプチド、及び配列番号20の配列と少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一である配列を含むポリペプチドを含む。

30

【0073】

特に好ましい実施態様において、CEA CD3二重特異性抗体は、配列番号17の配列を含むポリペプチド（特に二つのポリペプチド）、配列番号18の配列を含むポリペプチド、配列番号19の配列を含むポリペプチド、及び配列番号20の配列を含むポリペプチドを含む。（CEATCB）

40

【0074】

特に好ましい実施態様では、CEA CD3二重特異性抗体はCEA TCBである。

【0075】

本明細書中のCEA CD3二重特異性抗体は、PD-1軸結合アンタゴニスト、特にヒトPD-1軸結合アンタゴニストと組み合わせて使用される。用語「PD-1軸結合アンタゴニスト」は、PD-1シグナル伝達軸上のシグナル伝達に起因するT細胞機能不全を除去するために、PD-1軸結合パートナーとその結合パートナーのうちの一つ又は複数との相互作用を阻害し、その結果T細胞機能（例えば、増殖、サイトカイン生成、標的細胞殺傷）が再生又は増強される分子を指す。ここで使用されるPD-1軸結合アンタゴニストは、PD-1結合アンタゴニスト、PD-L1結合アンタゴニスト及びPD-L2

50

結合アンタゴニストを含む。「ヒト」PD-1軸結合アンタゴニストは、ヒトPD-1シグナル伝達軸に上記作用を有する、PD-1軸結合アンタゴニストを指す。

【0076】

いくつかの実施態様において、PD-1軸結合アンタゴニストは、PD-1結合アンタゴニスト、PD-L1結合アンタゴニスト及びPD-L2結合アンタゴニストからなる群より選択される。用語「PD-1結合アンタゴニスト」は、PD-1と、PD-L1、PD-L2といったその結合パートナーのうちの一つ又は複数との相互作用に起因するシグナル伝達を、低減、ブロック、阻害、抑止、又は妨害する分子を指す。いくつかの実施態様では、PD-1結合アンタゴニストは、PD-1の、その結合パートナーのうちの一つ又は複数に対する結合を阻害する分子である。特定の一態様では、PD-1結合アンタゴニストは、PD-1のPD-L1及び/又はPD-L2に対する結合を阻害する。例えば、PD-1結合アンタゴニストは、抗PD-1抗体、その抗原結合断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチド及びPD-1とPD-L1及び/又はPD-L2との相互作用に起因するシグナル変換を低減、ブロック、阻害、抑止又は妨害する他の分子を含む。一実施態様では、PD-1結合アンタゴニストは、PD-1を通じたTリンパ球媒介シグナル伝達に発現される細胞表面タンパク質を介して、又はそれを通じて負の共刺激シグナルを低減し、機能不全のT細胞の機能不全を軽減します（たとえば、抗原認識に対するエフェクター応答の増強）。いくつかの実施態様では、PD-1結合アンタゴニストは抗PD-1抗体である。特定の一態様では、PD-1結合アンタゴニストはMDX-1106（ニボルマブ）である。別の特定の態様では、PD-1結合アンタゴニストはMK-3475（ペンブロリズマブ）である。別の特定の態様では、PD-1結合アンタゴニストはCT-011（ピジリズマブ）である。別の特定の態様では、PD-1結合アンタゴニストはここに記載されるMEDI-0680（AMP-514）である。別の特定の態様では、PD-1結合アンタゴニストはPDR001である。別の特定の態様では、PD-1結合アンタゴニストはREGN2810である。別の特定の態様では、PD-1結合アンタゴニストはBGB-108である。用語「PD-L1結合アンタゴニスト」は、PD-L1とその結合パートナーの一つ又は複数（PD-1、B7-1など）との相互作用から生じるシグナル伝達を減少させ、ブロックし、阻害し、抑止し、又は妨害する分子を指す。いくつかの実施態様では、PD-L1結合アンタゴニストは、PD-L1のその結合パートナーへの結合を阻害する分子を指す。特定の態様では、PD-L1結合アンタゴニストは、PD-L1のPD-1及び/又はB7-1への結合を阻害する。いくつかの実施態様では、PD-L1結合アンタゴニストは、抗PD-L1抗体、その抗原結合断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチド、及びPD-L1とその結合パートナーの一つ又は複数（PD-1、B7-1など）との相互作用から生じるシグナル伝達を減少させ、ブロックし、阻害し、抑止し、又は妨害するその他の分子を含む。一実施態様では、PD-L1結合アンタゴニストは、PD-L1を介したTリンパ球媒介性シグナル伝達に発現される細胞表面タンパク質により又は同タンパク質を介して媒介される陰性の共刺激シグナルを低減し、機能障害性のT細胞の機能障害性を低下させる（例えば、抗原認識に対するエフェクター応答を増強する）。いくつかの実施態様では、PD-L1結合アンタゴニストは抗PD-L1抗体である。特定の一態様では、抗PD-L1抗体はYW243.55.S70である。別の特定の態様では、抗PD-L1抗体はMDX-1105である。また別の特定の態様では、抗PD-L1抗体はMPDL3280A（アテゾリズマブ）である。また別の特定の態様では、抗PD-L1抗体はMDX-1105である。また別の特定の態様では、抗PD-L1抗体はMEDI4736（デュルバルマブ）である。また別の特定の態様では、抗PD-L1抗体はMSB0010718C（アベルマブ）である。用語「PD-L2結合アンタゴニスト」は、PD-L2と、PD-1とといったその結合パートナーのいずれか一つ又は複数との相互作用に起因するシグナル伝達を、低減、ブロック、阻害、抑止、又は妨害する分子を指す。いくつかの実施態様では、PD-L2結合アンタゴニストは、PD-L2の、結合パートナーに対する結合を阻害する分子である。特定の一態様では、PD-L2結合アンタゴニストは、PD-L2のPD

10

20

30

40

50

- 1 に対する結合を阻害する。いくつかの実施態様では、PD-L2 アンタゴニストは、抗PD-L2 抗体、その抗原結合断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチド及びPD-L2 と、PD-1 といったその結合パートナーの一つ又は複数との相互作用に起因するシグナル伝達を、低減、ブロック、阻害、抑止、又は妨害する他の分子を含む。一実施態様では、PD-L2 結合アンタゴニストは、PD-L2 を介したTリンパ球媒介性シグナル伝達に発現される細胞表面タンパク質により又は同タンパク質を介して媒介される陰性の共刺激シグナルを低減し、機能障害性のT細胞の機能障害性を低下させる（例えば、抗原認識に対するエフェクター応答を増強する）。いくつかの実施態様では、PD-L2 結合アンタゴニストはイムノアドヘシンである。

【0077】

いくつかの実施態様では、PD-1 軸結合アンタゴニストは抗体である。いくつかの実施態様では、抗体はヒト化抗体、キメラ抗体又はヒト抗体である。いくつかの実施態様では、抗体は抗原結合断片である。いくつかの実施態様では、抗原結合断片は、Fab、Fab'、F(ab')₂、及びFvからなる群より選択される。

【0078】

いくつかの実施態様では、PD-1 軸結合アンタゴニストはPD-1 結合アンタゴニストである。いくつかの実施態様では、PD-1 結合アンタゴニストは、PD-1 の、そのリガンド結合パートナーに対する結合を阻害する。いくつかの実施態様では、PD-1 結合アンタゴニストは、PD-1 のPD-L1 に対する結合を阻害する。いくつかの実施態様では、PD-1 結合アンタゴニストは、PD-1 のPD-L2 への結合を阻害する。いくつかの実施態様では、PD-1 結合アンタゴニストは、PD-1 のPD-L1 とPD-L2 両方への結合を阻害する。いくつかの実施態様では、PD-1 結合アンタゴニストは抗体である。いくつかの実施態様では、PD-1 結合アンタゴニストは、MDX 1106（ニボルマブ）、MK-3475（ペンブロリズマブ）、CT-011（ピジリズマブ）、MED1-0680（AMP-514）、PDR001、REGN2810、及びBGB-108からなる群より選択される。

【0079】

いくつかの実施態様では、PD-1 軸結合アンタゴニストはPD-L1 結合アンタゴニストである。いくつかの実施態様では、PD-L1 結合アンタゴニストは、PD-L1 のPD-1 への結合を阻害する。いくつかの実施態様では、PD-L1 結合アンタゴニストは、PD-L1 のB7-1 への結合を阻害する。いくつかの実施態様では、PD-L1 結合アンタゴニストは、PD-L1 のPD-1 とB7-1 両方への結合を阻害する。いくつかの実施態様では、PD-L1 結合アンタゴニストは抗PD-L1 抗体である。いくつかの実施態様では、PD-L1 結合アンタゴニストは：MPDL3280A（アテゾリズマブ）、YW243.55.S70、MDX-1105、MED14736（デュルバルマブ）、及びMSB0010718C（アベルマブ）からなる群より選択される。

【0080】

好ましい一実施態様では、PD-1 軸結合アンタゴニストはアテゾリズマブである。いくつかの実施態様では、アテゾリズマブは、約800mg から約1500mg の用量で三週毎に投与される（例えば、約1000mg から約1300mg を三週毎に、例えば、約1100mg から約1200mg を三週毎に）。好ましい一実施態様では、アテゾリズマブは、約1200mg の用量で三週毎に（Q3W）、特に三週毎に（Q3W）各治療サイクル（C）の第1日（D1）に投与される。

【0081】

用語「がん」とは、制御されない細胞増殖によって典型的に特徴付けられる、哺乳動物における生理学的状態を指す。がんの例には、限定されないが、癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫及び白血病が含まれる。このようながんの具体的な例には、扁平上皮細胞がん、肺がん（小細胞肺がん、非小細胞肺がん、肺の腺癌、及び肺の非扁平上皮及び扁平上皮癌腫を含む）、腹膜がん、肝細胞がん、胃（gastroic）又は腹部（stomach）がん（消化器がん及び胃腸がんを含む）、膵臓がん（転移性膵臓がんを含む）、膠芽細胞

10

20

30

40

50

腫、子宮頸管がん、卵巣がん、肝臓がん、膀胱がん、肝癌、乳がん（局所進行性、再発性若しくは転移性のHER-2陰性乳がん、及び局所再発性若しくは転移性のHER2陽性乳がんを含む）、結腸がん、結腸直腸がん、子宮内膜又は子宮癌、唾液腺癌、腎臓又は腎性がん、肝臓がん、前立腺がん、外陰がん、甲状腺がん、肝癌、さまざまな種類の頭頸部がん、及びB細胞リンパ腫（低悪性度/濾胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）；小リンパ球（SL）NHL；中悪性度/濾胞性NHL；中悪性度びまん性NHL；高悪性度免疫芽細胞性NHL；高悪性度リンパ芽球性NHL；高悪性度小非分割細胞NHL；バルキー疾患NHL；マントル細胞リンパ腫；エイズ関連リンパ腫；及びワルデンストロームのマクログロブリン病を含む）；慢性リンパ球性白血病（CLL）；急性リンパ芽球性白血病（ALL）；毛様細胞白血病；慢性骨髄芽球性白血病；及び移植後リンパ増殖性疾患（PTLD）、並びに、母斑症と関係する異常な血管性増殖、浮腫（脳腫瘍と関係するものなど）、及びメイグス症候群が含まれる。

10

【0082】

本発明のCEA CD3二重特異性抗体、方法、及び使用のいくつかの実施態様では、がんは固形腫瘍がんである。「固形腫瘍がん」が意味するのは、患者の体内の特定の位置に分離した腫瘍塊（腫瘍転移も含む）を形成する悪性腫瘍、例えば肉腫又は癌腫（例えば通常固形腫瘍を形成しない白血病といった血液のがんとは対照的な）である。固形腫瘍がんの非限定的な例には、膀胱がん、脳のがん、頸部及び頭部のがん、膵臓がん、肺がん、乳がん、卵巣がん、子宮がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、食道がん、結腸がん、結腸直腸がん、直腸がん、胃がん、前立腺がん、皮膚がん、扁平上皮癌、骨がん、肝臓がん及び腎臓がんが含まれる。本発明の文脈において考慮される他の固形腫瘍がんには、限定されないが：腹部、骨、乳房、消化器系、肝臓、膵臓、腹膜、内分泌腺（副腎、副甲状腺、下垂体、睾丸、卵巣、胸腺、甲状腺）、眼、頭部及び頸部、神経系（中枢及び末梢）、リンパ系、骨盤、皮膚、軟組織、筋肉、脾臓、胸部、並びに泌尿器系に位置する腫瘍が含まれる。さらには、前がん性状態又は病変及びがん転移も含まれる。

20

【0083】

いくつかの実施態様では、がんはCEA陽性がんである。「CEA陽性がん」又は「CEA発現がん」とは、がん細胞上のCEAの発現又は過剰発現を特徴とするがんを意味する。CEAの発現は、例えば免疫組織化学（IHC）又はフローサイトメトリーアッセイにより決定され得る。一実施態様において、がんはCEAを発現する。一実施態様において、がんは、CEAに特異的な抗体を用いる免疫組織化学（IHC）により決定したとき、腫瘍細胞の少なくとも20%、好ましくは少なくとも50%又は少なくとも80%にCEAを発現する。

30

【0084】

いくつかの実施態様では、患者のがん細胞はPD-L1を発現する。PD-L1の発現は、例えばIHC又はフローサイトメトリーアッセイにより決定され得る。

【0085】

いくつかの実施態様では、がんは、結腸がん、肺がん、卵巣がん、胃がん、膀胱がん、膵臓がん、子宮内膜がん、乳がん、腎臓がん、食道がん、前立腺がん、又は本明細書に記載される他のがんである。

40

【0086】

特定の実施態様では、がんは、結腸直腸がん、肺がん、膵臓がん、乳がん、及び胃がんからなる群より選択されるがんである。好ましい実施態様では、がんは結腸直腸がん（CRC）である。一実施態様では、結腸直腸がんは、転移性結腸直腸がん（mCRC）である。一実施態様では、結腸直腸がんは、マイクロサテライト安定性（MSS）結腸直腸がんである。一実施態様では、結腸直腸がんは、マイクロサテライト安定性の転移性結腸直腸がん（MSS mCRC）である。

【0087】

本明細書中の「患者」又は「対象」は、がんの一つ又は複数の兆候、症状、又は他の指標を経験しているか又は経験した、治療に適格な単一のヒト対象である。いくつかの実施

50

様態では、患者はがんを有するか又はがんを有すると診断された。いくつかの実施様態では、患者は局所的に進行がん又は転移性がんを有するか、又は局所的に進行がん又は転移性がんを有すると診断された。患者は、CEA CD3二重特異性抗体又は別の薬物で以前治療されたことがあってもよく、又は治療されたことがなくてもよい。特定の実施様態では、患者は、CEA CD3二重特異性抗体で以前に治療されなかった。患者は、CEA CD3二重特異性抗体療法が開始される前に、CEA CD3二重特異性抗体以外の一つ又は複数の薬物を含む療法で治療されたことがあってもよい。

【0088】

本明細書において用いられる場合、「治療」（及び「治療する（treat）」又は「治療すること（treating）」などの文法的変形）は、治療されている個体の疾患の自然経過を変えようと試みる臨床的介入を指し、予防のために又は臨床病理の過程において実行できる。治療の望ましい作用には、限定されないが、疾患の発生又は再発の防止、症候の緩和、疾患のいずれかの直接的又は間接的病理学的帰結の縮小、転移の防止、疾患進行速度の低下、病態の改善又は緩和、及び寛解又は予後の改善が含まれる。

10

【0089】

アテゾリズマブのようなPD-1軸結合アンタゴニストと組み合わせた、CEA TCBのようなCEA CD3抗体でのがん治療の最適な有効性及び安全性のために、本発明は特定の投与計画を提供する。

【0090】

一実施態様では、各治療サイクル（C）は、継続期間が21日間である。

20

【0091】

好ましい実施態様では、CEA CD3二重特異性抗体は固定用量で投与される。

【0092】

一実施態様では、CEA CD3二重特異性抗体は一週毎に（QW）投与される。一実施態様では、CEA CD3二重特異性抗体は、各治療サイクル（C）の第1日（D1）、第8日（D8）、及び第15日（D15）に、一週毎に（QW）投与される。一実施態様では、CEA CD3二重特異性抗体は、一週毎に（QW）固定用量で投与される。一実施態様では、CEA CD3二重特異性抗体は、各治療サイクル（C）の第1日（D1）、第8日（D8）、及び第15日（D15）に、一週毎に（QW）固定用量で投与される。一実施態様では、固定用量は、約80mgから160mg、特に約100mgで投与される。

30

【0093】

一実施態様では、CEA CD3二重特異性抗体は、三週毎に（Q3W）投与される。一実施態様では、CEA CD3二重特異性抗体は、各治療サイクル（C）の第1日（D1）に三週毎に（Q3W）投与される。一実施態様では、CEA CD3二重特異性抗体は、三週毎に（Q3W）固定用量で投与される。一実施態様では、CEA CD3二重特異性抗体は、各治療サイクル（C）の第1日（D1）に三週毎に（Q3W）固定用量で投与される。一実施態様では、固定用量は、約80mgから160mg、特に約100mgで投与される。

40

【0094】

好ましい実施態様では、CEA CD3二重特異性抗体、特にCEA TCBは、各治療サイクル（C）の第1日（D1）に三週毎に（Q3W）、約100mgの固定用量で投与され、PD-1軸結合アンタゴニスト、特にアテゾリズマブは、各治療サイクル（C）のD1にQ3Wで約1200mgの固定用量で投与される。

【0095】

いくつかの実施態様では、CEA CD3二重特異性抗体は漸増用量で投与される。本明細書で使用される場合の用語「漸増用量」とは、CEA CD3二重特異性抗体の1回から次の投与への用量の増加、すなわち、CEA CD3二重特異性抗体の2回目の用量が最初の用量を超え、3回目の用量が2回目の用量を超える、などを指す。いくつかの実施態様では、投与間（例えば、1回目の用量と2回目の用量との間、又は2回目の用量と

50

3回目の用量との間、等)の用量増加は、低い方の用量の少なくとも20%、特に少なくとも50%である(例えば、2回目の用量は、1回目の用量を少なくとも20%(又は少なくとも50%)超え、3回目の用量は、2回目の用量を少なくとも20%(又は少なくとも50%)超える)。例えば、100mgから150mgへの用量増加は、低い方の用量の50%の増加である。100mgから200mgへの用量増加は、低い用量の100%の増加である。

【0096】

一実施態様では、CEA CD3二重特異性抗体は、一週毎に(QW)漸増用量で投与される。一実施態様では、CEA CD3二重特異性抗体は、各治療サイクル(C)の第1日(D1)、第8日(D8)、及び第15日(D15)に、一週毎に(QW)漸増用量で投与される。一実施態様では、CEA CD3二重特異性抗体は、第1の治療サイクルの第1日(C1D1)に約40mgの用量で、第1の治療サイクルの第8日(C1D8)に約150mgの用量で、第1の治療サイクルの第15日(C1D15)に約300mgの用量で投与される。一実施態様では、CEA CD3二重特異性抗体は、第1の治療サイクルの第1日(C1D1)に約40mgの用量で、第1の治療サイクルの第8日(C1D8)に約150mgの用量で、第1の治療サイクルの第15日(C1D15)に約300mgの用量で、第2の治療サイクルの第1日(C2D1)に約600mgの用量で、第2の治療サイクルの第8日(C2D8)に約900mgの用量で、第2の治療サイクルの第15日(C2D15)に約1200mgの用量で投与される。一実施態様では、CEA CD3二重特異性抗体は、第1の治療サイクルの第1日(C1D1)に約40mgの用量で、第1の治療サイクルの第8日(C1D8)に約150mgの用量で、第1の治療サイクルの第15日(C1D15)に約300mgの用量で、第2の治療サイクルの第1日(C2D1)に約600mgの用量で、第2の治療サイクルの第8日(C2D8)に約900mgの用量で、第2の治療サイクルの第15日(C2D15)に約1200mgの用量で、第3の治療サイクル及び続く治療サイクルの第1日(C3D1)に約1200mgの用量で投与される。

【0097】

一実施態様では、CEA CD3二重特異性抗体は、以下の投与計画に従って投与される：

- (i) C1D1に40mg、
- (ii) C1D8に150mg、
- (iii) C1D15に300mg、
- (iv) C2D1に600mg、
- (v) C2D8に900mg、
- (vi) C2D15に1200mg、
- (vii) C3D1に1200mg、及び
- (viii) 各後続の治療サイクルのD1に1200mg、又はそれ以降約三週毎に(Q3W)1200mg。

【0098】

一実施態様では、CEA CD3二重特異性抗体は、第1の治療サイクルの第1日(C1D1)に約40mgの用量で、第1の治療サイクルの第8日(C1D8)に約150mgの用量で、第1の治療サイクルの第15日(C1D15)に約600mgの用量で投与される。一実施態様では、CEA CD3二重特異性抗体は、第1の治療サイクルの第1日(C1D1)に約40mgの用量で、第1の治療サイクルの第8日(C1D8)に約150mgの用量で、第1の治療サイクルの第15日(C1D15)に約600mgの用量で、及び第2の治療サイクルの第1日(C2D1)に約1200mgの用量で投与される。一実施態様では、CEA CD3二重特異性抗体は、第1の治療サイクルの第1日(C1D1)に約40mgの用量で、第1の治療サイクルの第8日(C1D8)に約150mgの用量で、第1の治療サイクルの第15日(C1D15)に約600mgの用量で、及び第2の及び後続の治療サイクルの第1日(C2D1)に約1200mgの用量で投与さ

10

20

30

40

50

れる。

【0099】

一実施態様では、CEA CD3二重特異性抗体は、以下の投与計画に従って投与される：

(i) C1D1に40mg、

(ii) C1D8に150mg、

(iii) C1D15に600mg、

(iv) C2D1に1200mg、及び

(v) 各後続の治療サイクルのD1に1200mg、又はそれ以降約三週毎に(Q3W)1200mg。

10

【0100】

一実施態様では、CEA CD3二重特異性抗体は、第1の治療サイクルの第1日(C1D1)に約40mgの用量で、第1の治療サイクルの第8日(C1D8)に約100mgの用量で、第1の治療サイクルの第15日(C1D15)に約150mgの用量で投与される。一実施態様では、CEA CD3二重特異性抗体は、第1の治療サイクルの第1日(C1D1)に約40mgの用量で、第1の治療サイクルの第8日(C1D8)に約100mgの用量で、第1の治療サイクルの第15日(C1D15)に約150mgの用量で、及び第2の治療サイクルの第1日(C2D1)に約150mgの用量で投与される。一実施態様では、CEA CD3二重特異性抗体は、第1の治療サイクルの第1日(C1D1)に約40mgの用量で、第1の治療サイクルの第8日(C1D8)に約100mgの用量で、第1の治療サイクルの第15日(C1D15)に約150mgの用量で、及び第2及び後続の治療サイクルの第1日(C2D1)に約150mgの用量で投与される。

20

【0101】

一実施態様では、CEA CD3二重特異性抗体は、以下の投与計画に従って投与される：

(i) C1D1に40mg、

(ii) C1D8に100mg、

(iii) C1D15に150mg、

(iv) C2D1に150mg、及び

(v) 各後続の治療サイクルのD1に150mg、又はそれ以降約三週毎に(Q3W)150mg。

30

【0102】

一実施態様では、CEA CD3二重特異性抗体は、第1の治療サイクルの第1日(C1D1)に約40mgの用量で、第1の治療サイクルの第8日(C1D8)に約150mgの用量で、第1の治療サイクルの第15日(C1D15)に約300mgの用量で、及び第2の治療サイクルの第1日(C2D1)に約600mgの用量で投与される。一実施態様では、CEA CD3二重特異性抗体は、第1の治療サイクルの第1日(C1D1)に約40mgの用量で、第1の治療サイクルの第8日(C1D8)に約150mgの用量で、第1の治療サイクルの第15日(C1D15)に約300mgの用量で、及び第2の及び後続の治療サイクルの第1日(C2D1)に約600mgの用量で投与される。

40

【0103】

一実施態様では、CEA CD3二重特異性抗体は、以下の投与計画に従って投与される：

(i) C1D1に40mg、

(ii) C1D8に150mg、

(iii) C1D15に300mg、

(iv) C2D1に600mg、及び

(v) 各後続の治療サイクルのD1に600mg、又はそれ以降約三週毎に(Q3W)600mg。

【0104】

50

一実施態様では、C E A C D 3 二重特異性抗体は、第 1 の治療サイクルの第 1 日 (C 1 D 1) に約 1 0 0 m g の用量で、第 1 の治療サイクルの第 8 日 (C 1 D 8) に約 1 5 0 m g の用量で、第 1 の治療サイクルの第 1 5 日 (C 1 D 1 5) に約 3 0 0 m g の用量で、及び第 2 の治療サイクルの第 1 日 (C 2 D 1) に約 6 0 0 m g の用量で投与される。一実施態様では、C E A C D 3 二重特異性抗体は、第 1 の治療サイクルの第 1 日 (C 1 D 1) に約 1 0 0 m g の用量で、第 1 の治療サイクルの第 8 日 (C 1 D 8) に約 1 5 0 m g の用量で、第 1 の治療サイクルの第 1 5 日 (C 1 D 1 5) に約 3 0 0 m g の用量で、及び第 2 の及び後続の治療サイクルの第 1 日 (C 2 D 1) に約 6 0 0 m g の用量で投与される。

【 0 1 0 5 】

一実施態様では、C E A C D 3 二重特異性抗体は、以下の投与計画に従って投与される：

- (i) C 1 D 1 に 1 0 0 m g 、
- (i i) C 1 D 8 に 1 5 0 m g 、
- (i i i) C 1 D 1 5 に 3 0 0 m g 、
- (i v) C 2 D 1 に 6 0 0 m g 、及び
- (v) 各後続の治療サイクルの D 1 に 6 0 0 m g 、又はそれ以降約三週毎に (Q 3 W) 6 0 0 m g 。

【 0 1 0 6 】

C E A C D 3 二重特異性抗体は、典型的には静脈内 (I V) 注射により投与される。

【 0 1 0 7 】

一実施態様では、P D - 1 軸結合アンタゴニストは、三週毎に (Q 3 W) 投与される。一実施態様では、P D - 1 軸結合アンタゴニストは、各 (2 1 日) 治療サイクル (C) の第 1 日 (D 1) に投与される。一実施態様では、P D - 1 軸結合アンタゴニストは、三週毎に (Q 3 W) 固定用量で投与される。一実施態様では、P D - 1 軸結合アンタゴニストは、三週毎に (Q 3 W) 1 2 0 0 m g の用量で投与される。一実施態様では、P D - 1 軸結合アンタゴニストは、静脈内 (I V) 注射により投与される。一実施態様では、P D - 1 軸結合アンタゴニストは、三週毎に (Q 3 W) 1 2 0 0 m g の用量で静脈内 (I V) 注射により投与される。好ましい実施態様では、P D - 1 軸結合アンタゴニストは、各治療サイクル (C) の第 1 日 (D 1) に三週毎に (Q 3 W) 1 2 0 0 m g の用量で静脈内 (I V) 注射により投与される。

【 0 1 0 8 】

一実施態様では、各治療サイクル (C) の第 1 日 (D 1) に、C E A C D 3 二重特異性抗体と P D - 1 軸結合アンタゴニストの両方が投与されるとき、C E A C D 3 二重特異性抗体は、P D - 1 軸結合アンタゴニストの後に投与される。一実施態様では、C E A C D 3 二重特異性抗体は、P D - 1 軸結合アンタゴニストの注射の終了の少なくとも 3 0 分後に投与される。

【 0 1 0 9 】

治療剤、例えば C E A C D 3 二重特異性抗体又は P D - 1 軸結合アンタゴニストの投与が一週毎に (Q W) である場合、予定された投与の正確な日 (例えば、治療サイクルの第 1 日、第 8 日、第 1 5 日) から + / - 1 日の偏差がある可能性がある。治療剤、例えば C E A T C B 又はアテゾリズマブの投与が三週毎に (Q 3 W) である場合、予定された投与の正確な日 (例えば、治療サイクルの第 1 日) から + / - 2 日の偏差がある可能性がある。

【 0 1 1 0 】

特定の実施態様では、C E A C D 3 二重特異性抗体のための本明細書に記載の投与計画 (例えば、C 1 D 1 に 4 0 m g 、C 1 D 8 に 1 5 0 m g 、C 1 D 1 5 に 3 0 0 m g 、C 2 D 1 に 6 0 0 m g 、及びその後 Q 3 W で 6 0 0 m g での C E A C D 3 二重特異性抗体の投与は、P D - 1 軸結合アンタゴニストの投与を伴わずに実行されてもよく、ここでは C E A C D 3 二重特異性抗体での単剤療法が示されているか、又は所望されている。

【 0 1 1 1 】

10

20

30

40

50

本発明の C E A C D 3 二重特異性抗体、方法又は使用の特定の実施態様では、治療は、C E A C D 3 二重特異性抗体の第 1 の投与の前に、I I 型抗 C D 2 0 抗体の投与をさらに含む。

【 0 1 1 2 】

「I I 型抗 C D 2 0 抗体」は、Cragg et al., Blood 103(2004)2738-2743; Cragg et al., Blood 101(2003)1045-1052, Klein et al., mAbs 5(2013), 22-33 に記載され、以下の表 1 にまとめられた I I 型抗 C D 2 0 抗体の結合特性及び生物活性を有する抗 C D 2 0 抗体を意味する。

表 1. I 型及び I I 型抗 C D 2 0 抗体の特性

I 型抗 C D 2 0 抗体	I I 型抗 C D 2 0 抗体
クラス I C D 2 0 エピトープに結合	クラス I I C D 2 0 エピトープに結合
脂質ラフトに C D 2 0 を局在させる	脂質ラフトに C D 2 0 を局在させない
高 CDC *	低 CDC *
A D C C 活性 *	A D C C 活性 *
B 細胞に対する完全結合能	B 細胞に対する約半分の結合能
弱い同型凝集	同型凝集
低い細胞死誘導率	強い細胞死誘導

* I g G₁ アイソタイプの場合

【 0 1 1 3 】

例示的 I I 型抗 C D 2 0 抗体には、例えば、オビヌツズマブ (G A 1 0 1)、トシツモマブ (B 1)、ヒト化 B - L y 1 抗体 I g G 1 (国際公開 2 0 0 5 / 0 4 4 8 5 9 号に開示されるようなキメラヒト化 I g G 1 抗体)、1 1 B 8 I g G 1 (国際公開 2 0 0 4 / 0 3 5 6 0 7 号に開示) 及び A T 8 0 I g G 1 が含まれる。

【 0 1 1 4 】

I 型抗 C D 2 0 抗体の例には、例えばリツキシマブ、オフアツムマブ、ベルツズマブ、オカラツズマブ、オクレリズマブ、P R O 1 3 1 9 2 1、u b l i t u x i m a b、H I 4 7 I g G 3 (E C A C C、ハイブリドーマ)、2 C 6 I g G 1 (国際公開第 2 0 0 5 / 1 0 3 0 8 1 号に開示)、2 F 2 I g G 1 (国際公開第 2 0 0 4 / 0 3 5 6 0 7 号及び同第 2 0 0 5 / 1 0 3 0 8 1 号に開示) 及び 2 H 7 I g G 1 (国際公開第 2 0 0 4 / 0 5 6 3 1 2 号に開示) が含まれる。

【 0 1 1 5 】

一実施態様において、I I 型抗 C D 2 0 抗体は、配列番号 2 4 の重鎖 C D R (H C D R) 1、配列番号 2 5 の H C D R 2、及び配列番号 2 6 の H C D R 3 を含む重鎖可変領域；並びに配列番号 2 7 の軽鎖 C D R (L C D R) 1、配列番号 2 8 の L C D R 2 及び配列番号 2 9 の L C D R 3 を含む軽鎖可変領域を含む。より具体的な実施態様において、I I 型抗 C D 2 0 抗体は、配列番号 3 0 の重鎖可変領域配列と、配列番号 3 1 の軽鎖可変領域配列とを含む。一実施態様において、I I 型抗 C D 2 0 抗体は、I g G 抗体、特に I g G₁ 抗体である。一実施態様において、I I 型抗 C D 2 0 抗体は完全長抗体である。一実施態様において、I I 型抗 C D 2 0 抗体は、F c 領域、特に I g G F c 領域、又は、さらに詳細には I g G 1 F c 領域を含む。一実施態様では、I I 型抗 C D 2 0 抗体は、非改変抗体と比較して F c 領域に増加した非フコシル化オリゴ糖の部分をも有するように改変される。一実施態様では、I I 型抗 C D 2 0 抗体の F c 領域において少なくとも約 4 0 % の N 結合型オリゴ糖が非フコシル化される。

【 0 1 1 6 】

好ましい実施態様では、I I 型抗 C D 2 0 抗体はオビヌツズマブである (WHO Drug Information, Vol. 26, No. 4, 2012, p. 453 で推奨の I N N)。本明細書で使用される場合、オビヌツズマブは、G A 1 0 1 の同義語である。商品名は G A Z Y V A (登録商標) 又

10

20

30

40

50

は G A Z Y V A R O (登録商標)である。これは、全ての旧版を差し替え(例えばVol. 25, No. 1, 2011, p.75-76)、元はアフツズマブとして知られていたものである(WHO Drug Information, Vol. 23, No. 2, 2009, p. 176; Vol. 22, No. 2, 2008, p. 124で推奨されるINN)。

【0117】

いくつかの実施態様では、II型抗CD20抗体の投与は単回投与である。一実施態様では、II型抗CD20抗体の投与は、CEA CD3二重特異性抗体の第1の投与の約10-15日前、特に約12-14日前である。一実施態様では、II型抗CD20抗体の投与は、CEA CD3抗体の第1の投与の約13日前(第-13日)である。一実施態様では、II型抗CD20抗体は、約2000mgの用量で単回投与で投与される。好ましい実施態様では、II型抗CD20抗体、特にオビヌツズマブ(obinituzumab)は、CEA CD3二重特異性抗体、特にCEA TCBの第1の投与の約13日前に約2000mgの用量で投与される。上述のように、CEA CD3二重特異性抗体の第1の投与は、典型的には第1の治療サイクル(C1)の第1日(D1)にある。

10

【0118】

いくつかの実施態様では、II型抗CD20抗体の投与は、二回以上の別個の投与である。一実施態様では、二回以上の別個の投与は、二日以上連続する。一実施態様では、II型抗CD20抗体の二回以上の別個の投与は、CEA CD3二重特異性抗体の第1の投与の約10-15日前、特に約11-14日前である。一実施態様では、II型抗CD20抗体の投与は、CEA CD3抗体の第1の投与の約13日前(第-13日)及び約12日前(第-12日)の二回の別個の投与である。一実施態様では、II型抗CD20抗体は、約2000mgの総量で投与される。好ましい実施態様では、II型抗CD20抗体、特にオビヌツズマブ(obinituzumab)は、それぞれCEA CD3二重特異性抗体、特にCEA TCBの第1の投与の約13日及び約12日前に約1000mgで二回の投与で投与される。上述のように、CEA CD3二重特異性抗体の第1の投与は、典型的には第1の治療サイクル(C1)の第1日(D1)にある。

20

【0119】

よって、好ましい実施態様では、II型抗CD20抗体、特にオビヌツズマブ(obinituzumab)は、(i)CEA CD3二重特異性抗体の第1の投与の約13日前に約2000mgの用量で、又は(ii)CEA CD3二重特異性抗体の投与のそれぞれ約13日及び約12日前に約1000mgの用量で、投与される。

30

【0120】

一実施態様では、II型抗CD20抗体のさらなる投与は、CEA CD3二重特異性抗体の投与前又は後には、対象に対してなされない。一実施態様では、II型抗CD20抗体の投与は、単回投与、又は二日連続の二回の投与であり、II型抗CD20抗体のさらなる投与はなされない。一実施態様では、II型抗CD20抗体の投与の前に、対象に対するCEA CD3二重特異性抗体の投与はなされない(少なくとも同じ治療過程内ではない)。

【0121】

一実施態様では、II型抗CD20抗体は、非経口で、特に、静脈内で、例えば静脈内注射により、投与される。

40

【0122】

理論に縛られることを望むものではないが、CEA CD3二重特異性抗体の投与前のII型抗CD20抗体の投与は(対象中のB細胞数の減少を通じて)、CEA CD3二重特異性抗体に対する抗薬物抗体(ADA)の形成を減少又は防止し、よって、治療の有効性及び/又は安全性をさらに改善する。

【実施例】

【0123】

以下は本発明の方法及び組成物の例である。上に提供された一般的な説明を前提として、他の様々な実施態様が実施され得る。

50

【 0 1 2 4 】

実施例 1

アテゾリズマブと組み合わせた C E A - T C B (R G 7 8 0 2、R O 6 9 5 8 6 8 8) の非盲検、多施設、用量漸増及び拡大フェーズ I b 臨床試験

局所的に進行した及び / 又は転移した C E A 陽性固形腫瘍を有する患者における、アテゾリズマブと組み合わせた C E A - T C B (R G 7 8 0 2、R O 6 9 5 8 6 8 8) の安全性、薬物動態及び治療活性を評価するために、非盲検、他施設、用量漸増及び拡大フェーズ I b 臨床研究を実施する。

【 0 1 2 5 】

研究の用量漸増のパート (パート 1 A) では、C E A T C B は、C E A T C B の推奨用量及びスケジュールが決定されるまで、各 2 1 日治療サイクルの第 1 日に I V 注射により、又は各治療サイクルの第 1 日に三週毎に (Q 3 W) 1 2 0 0 m g の固定用量のアテゾリズマブと組み合わせて、各 2 1 日治療サイクルの第 1 日、第 8 日及び第 1 5 日に、漸増用量で投与される。

10

【 0 1 2 6 】

研究の用量 / スケジュール設定のパート (パート I B) では、以下のコホートが存在する。C E A T C B は、コホート A に対して、一週毎に (Q W) 又は三週毎に (Q 3 W) 1 0 0 m g の固定用量で投与される (各 2 1 日治療サイクルの第 1 日に開始) 。

【 0 1 2 7 】

コホート B 1 では、C E A T C B は、以下の投与計画に従って投与される :

20

C 1 D 1 に 4 0 m g、

C 1 D 8 に 1 5 0 m g、

C 1 D 1 5 に 3 0 0 m g、

C 2 D 1 に 6 0 0 m g、

C 2 D 8 に 9 0 0 m g、

C 2 D 1 5 に 1 2 0 0 m g、

C 3 D 1 に 1 2 0 0 m g、及び

その後三週毎に (Q 3 W) 1 2 0 0 m g。

【 0 1 2 8 】

コホート B 2 では、C E A T C B は、以下の投与計画に従って投与される :

30

C 1 D 1 に 4 0 m g、

C 1 D 8 に 1 5 0 m g、

C 1 D 1 5 に 6 0 0 m g、

C 2 D 1 に 1 2 0 0 m g、及び

その後三週毎に (Q 3 W) 1 2 0 0 m g。

【 0 1 2 9 】

二つの追加の漸増用量レジメンがコホート C 1 及び C 2 で探索される。C E A T C B は、コホート C 1 に対して以下の投与計画に従って投与される :

C 1 D 1 に 4 0 m g、

C 1 D 8 に 1 0 0 m g、

C 1 D 1 5 に 1 5 0 m g、

C 2 D 1 に 1 5 0 m g、及び

その後三週毎に (Q 3 W) 1 5 0 m g。

40

【 0 1 3 0 】

C E A T C B は、コホート C 2 に対して以下の投与計画に従って投与される :

C 1 D 1 に 4 0 m g、

C 1 D 8 に 1 5 0 m g、

C 1 D 1 5 に 3 0 0 m g、

C 2 D 1 に 6 0 0 m g、及び

その後三週毎に (Q 3 W) 6 0 0 m g。

50

【0131】

場合によっては、CEA TCBは、追加のコホートとしてコホートC3に対して以下の投与計画に従って投与される：

C1D1に100mg

C1D8に150mg

C1D15に300mg

C2D1に600mg

その後三週毎に(Q3W)600mg。

【0132】

全てのコホートにおいて、アテゾリズマブは、各治療サイクルの第1日に三週毎に(Q3W)1200mgの固定用量で投与される。

10

【0133】

結果

アテゾリズマブと組み合わせたCEA TCBの多数の用量レベル及びスケジュールが、上記の研究のパート1Bで試験された。

【0134】

利用可能な有効性、安全性及びPKデータに基づいて、100mg Q3Wの固定用量がさらなる研究のために選択された。

【0135】

固定用量のレジメンは、40mgの用量から開始し1200mgの用量まで上昇する漸増用量投与計画と比較して、より好ましいベネフィット・リスクプロファイルを示すようである。

20

【0136】

アテゾリズマブと組み合わせたCEA TCBは、QW又はQ3Wのいずれかで投与された100mgの固定用量で、概して管理可能なセーフティープロファイルを示した。

【0137】

これらの投与計画のセーフティープロファイル及び臨床的有效性は同等であったが、100mg Q3Wのスケジュールは、低頻度の投与による、より簡便な(conventional)手法を表し、QWと比較してCEA TCB投与間のより長い回復期間を可能にする。

30

【0138】

100mg Q3Wのレジメンは、アテゾリズマブと組み合わせたCEA TCBを評価するさらなるフェーズ1b研究に使用されることになる。

【0139】

上記発明は、理解を明瞭にする目的で説明及び例示としてある程度詳細に記載されたが、それら記載及び例示は本発明の範囲を限定するものではない。ここに引用したすべての特許文献及び科学文献の開示内容は、参照によりその全体が明示的に包含される。

【配列表】

2021506817000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2018/084652

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K39/395 C07K16/28 C07K16/30 A61K39/00 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		
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, EMBASE, 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 2017/118675 A1 (F HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH]; HOFFMANN-LA ROCHE INC [US]) 13 July 2017 (2017-07-13)	1-3, 13-22
Y	the whole document ----- -/--	4-12
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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		Date of mailing of the international search report
4 February 2019		12/02/2019
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
		Hix, Rebecca

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2018/084652

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>Tabernero et al.: "Phase Ia and Ib studies of the novel carcinoembryonic antigen (CEA) T-cell bispecific (CEA CD3 TCB) antibody as a single agent and in combination with atezolizumab: Preliminary efficacy and safety in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC).: Journal of Clinical Oncology: Vol 35, No 15_supp",</p> <p>30 May 2017 (2017-05-30), XP055547212, Retrieved from the Internet: URL:http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.3002 [retrieved on 2019-01-24]</p>	1-7, 13-22
Y	<p>the whole document</p> <p>-----</p>	8-12
X	<p>Hoffmann-La Roche: "A Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Therapeutic Activity of R06958688 in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced and/or Metastatic Carcinoembryonic Antigen (CEA)-Positive Solid Tumors - Full Text View - ClinicalTrials.gov",</p> <p>Clinical trials, 6 January 2016 (2016-01-06), XP55355741, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC02650713?term=nct02650713&rank=1 [retrieved on 2017-03-16]</p>	1-7, 13-22
Y	<p>the whole document</p> <p>-----</p>	8-12
Y	<p>TAKUYA OSADA ET AL: "CEA/CD3-bispecific T cell-engaging (BiTE) antibody-mediated T lymphocyte cytotoxicity maximized by inhibition of both PD1 and PD-L1",</p> <p>CANCER IMMUNOLOGY, IMMUNOTHERAPY, vol. 64, no. 6, 1 June 2015 (2015-06-01), pages 677-688, XP055547201, Berlin/Heidelberg ISSN: 0340-7004, DOI: 10.1007/s00262-015-1671-y the whole document</p> <p>-----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2018/084652

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Hoffmann-La Roche: "A Study of R06958688 in Participants With Locally Advanced and/or Metastatic Carcinoembryonic Antigen Positive Solid Tumors - Full Text View - ClinicalTrials.gov", 24 December 2014 (2014-12-24), XP55547209, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T02324257 [retrieved on 2019-01-24] the whole document -----	1-22
Y	MARINA BACAC ET AL: "Abstract 1494: Combination of CEA TCB, a novel T-cell bispecific antibody for the treatment of solid tumors, with PD-L1 checkpoint blockade Cancer Research", CANCER RESEARCH, 15 July 2016 (2016-07-15), page 1494, XP55355787, DOI: 10.1158/1538-7445.AM2016-1494 the whole document -----	1-22
Y	CHIEN-HSING CHANG ET AL: "Combination Therapy with Bispecific Antibodies and PD-1 Blockade Enhances the Antitumor Potency of T Cells", CANCER RESEARCH, vol. 77, no. 19, 1 October 2017 (2017-10-01), pages 5384-5394, XP55542223, US ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3431 the whole document -----	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2018/084652

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2017118675 A1	13-07-2017	AR 107303 A1	18-04-2018
		AU 2017205089 A1	21-06-2018
		BR 112018011029 A2	21-11-2018
		CA 3006529 A1	13-07-2017
		CN 108368179 A	03-08-2018
		EP 3400246 A1	14-11-2018
		KR 20180097615 A	31-08-2018
		US 2018000931 A1	04-01-2018
		WO 2017118675 A1	13-07-2017

フロントページの続き

(51) Int. Cl. F I テーマコード (参考)
 C 0 7 K 16/46 (2006.01) C 0 7 K 16/46

(81) 指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, 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, NE, 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, JO, JP, KE, 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, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(72) 発明者 サンドヴァル モラレス, フェデリコ
 スイス国 4 0 7 0 バーゼル, グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4, シーノオー エフ
 . ホフマン - ラ ロシュ アクチェンゲゼルシャフト

(72) 発明者 サロ スアレス, ホセ マリア
 スイス国 4 0 7 0 バーゼル, グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4, シーノオー エフ
 . ホフマン - ラ ロシュ アクチェンゲゼルシャフト

F ターム (参考) 4C084 AA19 NA05 ZB261 ZB262
 4C085 AA14 AA16 BB02 BB11 EE03
 4H045 AA11 AA30 BA41 DA76 EA28