

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7585231号
(P7585231)

(45)発行日 令和6年11月18日(2024.11.18)

(24)登録日 令和6年11月8日(2024.11.8)

(51)国際特許分類		F I		
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	N Z N A
A 6 1 K	47/68 (2017.01)	A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 K	47/68	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
請求項の数 32 (全99頁) 最終頁に続く				
(21)出願番号	特願2021-564299(P2021-564299)	(73)特許権者	512186793	
(86)(22)出願日	令和2年4月29日(2020.4.29)		イミュノジェン、 インコーポレイテッド	
(65)公表番号	特表2022-533009(P2022-533009 A)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2	
(43)公表日	令和4年7月21日(2022.7.21)		4 5 1, ウォルサム, ウィンター ス	
(86)国際出願番号	PCT/US2020/030478	(74)代理人	110001173	
(87)国際公開番号	WO2020/223351		弁理士法人川口国際特許事務所	
(87)国際公開日	令和2年11月5日(2020.11.5)	(72)発明者	アダムス, シャーリーン	
審査請求日	令和5年4月4日(2023.4.4)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2	
(31)優先権主張番号	62/839,974		4 5 1, ウォルサム, ローズモント	
(32)優先日	平成31年4月29日(2019.4.29)		アベニュー 4 5	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	スロス, カラム エム.	
(31)優先権主張番号	62/860,598		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1	
(32)優先日	令和1年6月12日(2019.6.12)		8 8 0, ウェイクフィールド, グリー	
最終頁に続く			ンウッド ストリート 7 2	
		最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 抗 C D 1 2 3 免疫複合体を含む治療的組み合わせ

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象における急性骨髄性白血病（A M L）の治療方法において使用するための、C D 1 2 3 に結合する免疫複合体を含む組成物であって、前記組成物が、ベネトクラクス及びアザシチジンと組み合わせて使用されることを特徴とし、前記免疫複合体は、DNAアルキル化剤と連結した抗体又はその抗原結合断片を含み、前記抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 5 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1、配列番号 6 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2、及び配列番号 7 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3、ならびに配列番号 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1、配列番号 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2、及び配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 を含む、組成物。

【請求項 2】

対象における急性骨髄性白血病（A M L）の治療方法において使用するための、C D 1 2 3 に結合する免疫複合体を含む組成物であって、前記組成物が、ベネトクラクス又はアザシチジンと組み合わせて使用されることを特徴とし、前記免疫複合体は、DNAアルキル化剤と連結した抗体又はその抗原結合断片を含み、前記抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 5 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1、配列番号 6 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2、及び配列番号 7 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3、ならびに配列番号 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1、配列番号 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2、及び配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域

C D R 3 を含む、組成物。

【請求項 3】

前記抗体又はその抗原結合断片が、配列番号 1 に示されるアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 2 に示されるアミノ酸配列を含む V L を含む、請求項 1 又は 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記抗体又は抗原結合断片が、配列番号 3 に示されるアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号 4 に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1 又は 2 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記 DNA アルキル化剤が、インドリノーベンゾジアゼピン (I G N) DNA アルキル化薬である、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 6】

前記免疫複合体が、I M G N 6 3 2 である、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記免疫複合体が、前線療法として投与するためのものである、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記免疫複合体が、28 日サイクルで 1 回投与するためのものである、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記免疫複合体が、前記 28 日サイクルで 1 回、約 0.015 mg / kg ～ 約 0.09 mg / kg の用量で投与するためのものである、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記用量が、約 0.015 mg / kg、約 0.045 mg / kg、又は約 0.09 mg / kg である、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記免疫複合体が、前記 28 日サイクルで 1 回、約 0.045 mg / kg の用量で投与するためのものである、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記ベネトクラクスが、200 mg 又は 400 mg の用量で投与するためのものである、請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 13】

前記ベネトクラクスが、前記サイクルの 1 ～ 14 日目に毎日投与するためのものである、請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記アザシチジンが、28 日サイクルで投与するためのものである、請求項 1 ～ 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記アザシチジンが、28 日サイクルの 1 ～ 7 日目に 1 日 1 回投与するためのものである、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記アザシチジンが、約 75 mg / m² の用量で投与するためのものである、請求項 14 又は 15 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記 A M L が、最小残存疾患 (M R D) として前記対象に存在する、請求項 1 ～ 16 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 18】

前記免疫複合体が、維持療法としてさらに投与するためのものである、請求項 1 ～ 17 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 19】

C D 1 2 3 が、前記投与前に対象から得られた A M L 試料中において細胞の少なくとも 8 0 % で検出されている、請求項 1 ～ 1 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 0】

前記 C D 1 2 3 が、フローサイトメトリーを用いて検出された、請求項 1 9 に記載の組成物。

【請求項 2 1】

前記 A M L が、I M G N 6 3 2 に耐性である、請求項 1 ～ 2 0 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 2】

前記 A M L が、多剤耐性 1 (M D R 1) 及び／又は P - 糖タンパク質 (P - g p) を発現する、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記対象が、5 0 0 好中球 / μ L を超える好中球絶対数を有する、請求項 1 ～ 2 2 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記対象が、少なくとも 1 つの以前の療法を受けた、請求項 1 ～ 6 及び 8 ～ 2 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記対象が、少なくとも 2 つの以前の療法を受けた、請求項 1 ～ 6 及び 8 ～ 2 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記対象が、少なくとも 3 つの以前の療法を受けた、請求項 1 ～ 6 及び 8 ～ 2 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 7】

前記対象が、前記免疫複合体の投与前にコルチコステロイドで前治療された、請求項 1 ～ 2 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 8】

前記コルチコステロイドが、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、デキサメタゾン、フルドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン、トリアムシノロン又はその組み合わせである、請求項 2 7 に記載の組成物。

【請求項 2 9】

前記免疫複合体、前記ベネトクラクス、前記アザシチジン、及び／又はそれらの組み合わせが、別々に投与するためのものである、請求項 1 ～ 2 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

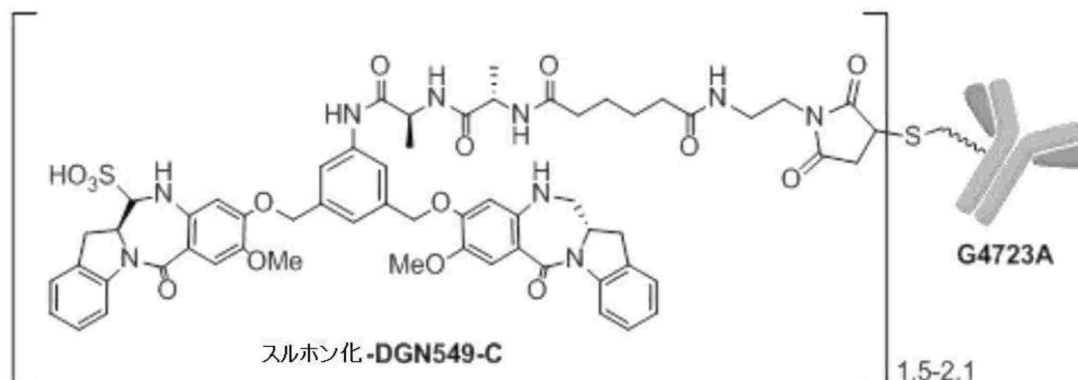
【請求項 3 0】

前記対象が、ヒトである、請求項 1 ～ 2 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 3 1】

前記免疫複合体が、以下の構造を有し、

【化 1】



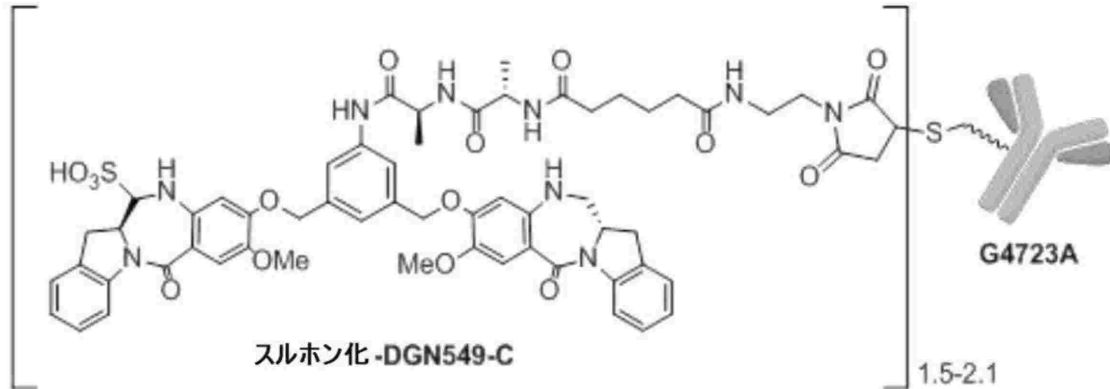
、式中、

G 4 7 2 3 A が、配列番号 3 に示されるアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号 4 に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖を含み、前記免疫複合体、前記ベネトクラクス及び／又は前記アザシチジンが、28 日サイクルで投与するためのものであり、前記免疫複合体が、前記サイクルの 7 日目に 0.045 mg / kg の用量で静脈内投与するためのものであり、前記ベネトクラクスが、前記サイクルの 1～14 日目に経口投与するためのものであり、前記アザシチジンが、前記サイクルの 1～7 日目に皮下又は静脈内投与するためのものである、請求項 1 又は 2 に記載の組成物。

【請求項 3 2】

前記免疫複合体が、以下の構造を有し、

【化 2】



、式中、

G 4 7 2 3 A が、配列番号 3 に示されるアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号 4 に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖を含み、前記免疫複合体、前記ベネトクラクス及び／又は前記アザシチジンが、28 日サイクルで投与するためのものであり、前記免疫複合体が、前記サイクルの 7 日目に 0.045 mg / kg の用量で静脈内投与するためのものであり、前記ベネトクラクスが、前記サイクルの 1～14 日目に経口投与するためのものであり、前記アザシチジンが、前記サイクルの 1～7 日目に 75 mg / m² の用量で皮下又は静脈内投与するためのものである、請求項 1 又は 2 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の分野は、概して、血液悪性腫瘍の治療における組み合わせの使用としての、抗 CD123 免疫複合体の、低メチル化剤（HMA）及び／または B 細胞白血病／リンパ腫-2（BCL-2）アンタゴニストとの組み合わせに関する。

【背景技術】

【0002】

がんは、先進国でも有数の死因のうちの 1 つであり、米国だけで年間 100 万人以上ががんと診断され、50 万人が死亡している。全体として、3 人に 1 人より多くが、一生の間に何らかの形態のがんを発症すると推定されている。

【0003】

CD123 は、インターロイキン-3 受容体のアルファサブユニット（IL-3Rα）である。CD123 発現は、正常な造血幹細胞において低い（Testa et al., Biomark Res., 10; 2 (1): 4. (2014)、Jordan et al., Leukemia, 14 (10): 1777-84 (2000)）。しかしながら、CD123 は、急性骨髄性白血病（AML）、骨髄異形成症候群（MDS）、B 細胞急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）、急性転化／急性転化期における慢性骨髄性白血病（B-CPML）、及び芽球性形質細胞様樹状細胞新生物（BPDCN）を含む、骨髄性及

びリンパ性の両方に起源を有する複数の血液悪性腫瘍において過剰発現される (Testa 2014)。インターロイキン-3は、活性化Tリンパ球によって産生される。IL-3は、他の成長因子とともに、骨髄における幅広い造血細胞の発達を刺激し、生存を媒介する (Testa 2014)。正常な造血幹細胞上のCD123レベルは非常に低いが、初期の一般的な骨髄系前駆体は、より高いCD123レベルを発現する (Testa 2014、Jordan 2000)。正常組織上のCD123の中～高発現は、形質細胞様樹状細胞及び好塩基球などの白血球の希少集団に限定される (Jordan 2000、Testa 2014)。

【0004】

急性骨髄性白血病は、成人の間で最も一般的な急性白血病の形態であり、米国では白血病による死亡者数が最も多い。2017年には、年間で推定21,380人がAMLと診断され、10,590人の患者がこの疾患で死亡するであろう (Siegel et al., CA Cancer J Clin. 2017; 67 (1): 7-30 (2017))。診断の年齢中央値は、66歳である。AMLにおける前線化学療法は、60歳以下の患者の70%~80%、及び高齢患者のおよそ50%において完全奏効 (CR) を誘導することが報告されている。「適合」患者は、集中治療に耐えることができると判断され、しばしば若く (60歳未満)、典型的には「7+3」、シタラビン及びアントラサイクリンの組み合わせ、典型的にはダウノルビシンで1~2サイクルの導入を受ける。これに続いて、これらの適合患者は、1サイクル以上の間、高用量シタラビンを受け、幹細胞移植を受け得る。標準的な導入療法及び導入後療法は、およそ1年間の寛解期間の中央値、及び患者の25%~35%の潜在的な治療をもたらす。しばしば高齢の「不適合」患者は、典型的には、ベネトクラクス、アザシチジン、低メチル化剤を受ける。AML患者の大部分は最終的に再発し、AMLサルベージレジメンは、有意な毒性を伴う不良な転帰を提供する。したがって、この再発集団における毒性が限定された新規の療法が必要である。

【0005】

芽球性形質細胞様樹状細胞新生物は、骨髄性樹状細胞前駆体に由来する稀な侵襲性血液悪性腫瘍であり、リンパ節、血液、及び骨髄の関与に加えて皮膚病変を伴って現れることが多い。他のマーカーの中でも、CD4、CD56、及びCD123の発現を特徴とするBPDCN芽球は、高レベルのCD123を発現する。残念ながら、BPDCNには標準治療がなく、急性リンパ芽球性白血病 (ALL) 及びAMLレジメンの両方が前線治療で使用されている。前線疾患におけるCR率が47%~86%であるにもかかわらず、全生存期間の中央値は、およそ12~16ヶ月である。BPDCN患者の大部分は、標準的な治療オプションなしで最終的に再発する。

【0006】

急性リンパ芽球性白血病は、リンパ系前駆体に由来する稀な侵襲性血液悪性腫瘍であり、リンパ節、血液、及び骨髄の関与を伴って現れることが多い。B細胞急性リンパ芽球性白血病及びいくつかのT細胞急性リンパ芽球性白血病芽球は、AML芽球と同様のレベルでCD123を発現する。初期寛解率は高いが、60歳未満の患者の長期生存率は35%~40%であり、高齢の患者の場合は10%未満である (Goldstone 2008)。再発ALLの患者には、いくつかの化学療法オプションがあり、米国食品医薬品局が承認した抗CD19二重特異性ブリナツモマブによる免疫療法もある。しかしながら、これらの患者の長期生存率は低いままである。

現在利用可能な治療薬が多くの血液悪性腫瘍を治療することができないことを考慮すると、より効果的な介入が必要である。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【文献】Testa et al. Biomark Res., 10; 2 (1): 4. (2014)

【文献】Jordan et al., Leukemia, 14 (10): 1777-84

10

20

30

40

50

(2000)

【文献】Siegel et al., CA Cancer J Clin. 2017; 67 (1): 7-30 (2017)

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

(0008)

抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）の、BCL-2阻害剤及び／または低メチル化剤との組み合わせが、本明細書に提供される。そのような組み合わせを使用して、がん患者を治療する方法も本明細書に提供する。

(0009)

ある特定の事例では、対象における血液悪性腫瘍の治療方法は、それを必要とする対象に、CD123に結合する免疫複合体（この免疫複合体は、配列番号5のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域CDR1、配列番号6のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域CDR2、及び配列番号7のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域CDR3、ならびに配列番号8のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域CDR1、配列番号9のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域CDR2、及び配列番号10のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域CDR3を含む、抗体もしくはその抗原結合断片を含む）と、BCL-2阻害剤、低メチル化剤、またはそれらの組み合わせと、を投与することを含む。ある特定の事例では、免疫複合体は、BCL-2阻害剤と組み合わせ投与される。ある特定の事例では、免疫複合体は、低メチル化剤と組み合わせ投与される。ある特定の事例では、免疫複合体は、BCL-2阻害剤及び低メチル化剤と組み合わせ投与される。

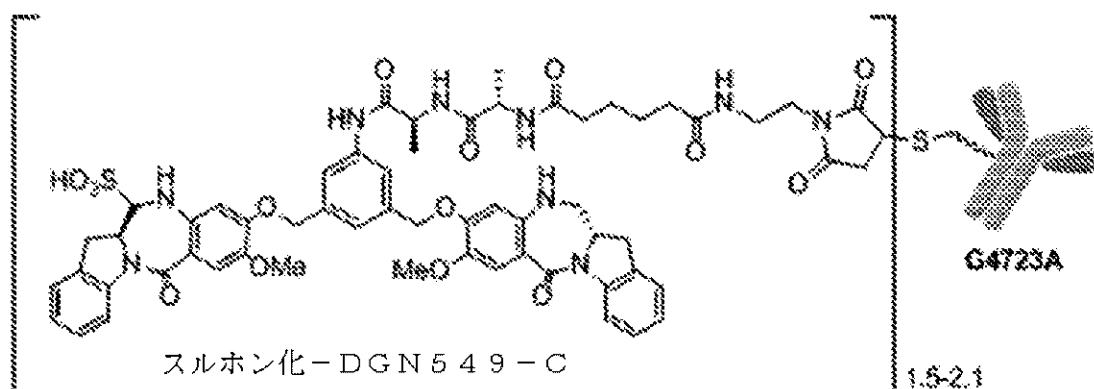
(0010)

ある特定の事例では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号1に示されるアミノ酸配列を含むVH、及び／または配列番号2に示されるアミノ酸配列を含むVLを含む。ある特定の事例では、抗体または抗原結合断片は、重鎖定常領域及び／または軽鎖定常領域を含む。ある特定の事例では、抗体または抗原結合断片は、配列番号3に示されるアミノ酸配列を含む重鎖、及び／または配列番号4に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

(0011)

ある特定の事例では、免疫複合体は、細胞毒素を含む。ある特定の事例では、細胞毒素は、DNAアルキル化剤である。ある特定の事例では、DNAアルキル化剤は、インドリノーベンゾジアゼピン（IGN）DNAアルキル化薬である。ある特定の事例では、免疫複合体は、ペプチドリンカーを含む。ある特定の事例では、免疫複合体は、IMGN632である。ある特定の事例では、免疫複合体は、以下の構造を有する免疫複合体を含む薬学的組成物中で投与される。

【化1】



G4723Aは、配列番号3に示されるアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号4に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

(0012)

ある特定の事例では、投与は、前線療法である。ある特定の事例では、免疫複合体は、

静脈内投与される。

【0013】

ある特定の事例では、免疫複合体の、BCL-2阻害剤、低メチル化剤、またはそれらの組み合わせとの投与は、相乗効果を生じる。ある特定の事例では、免疫複合体及びBCL-2阻害剤の投与は、免疫複合体単独またはBCL-2阻害剤単独の投与よりも多くの毒性を生じない。ある特定の事例では、免疫複合体及び低メチル化剤の投与は、免疫複合体単独または低メチル化剤単独の投与よりも多くの毒性を生じない。ある特定の事例では、免疫複合体、BCL-2阻害剤、及び低メチル化剤の投与は、免疫複合体、BCL-2阻害剤、及び／または低メチル化剤の投与よりも多くの毒性を生じない。

【0014】

ある特定の事例では、免疫複合体は、21日サイクルで1回投与される。ある特定の事例では、免疫複合体は、21日サイクルで1回、約0.015mg/kg～約0.09mg/kgの用量で投与される。ある特定の事例では、免疫複合体は、21日サイクルで1回、約0.015mg/kg～約0.135mg/kgの用量で投与される。ある特定の事例では、用量は、約0.015mg/kg、約0.045mg/kg、または約0.09mg/kgである。ある特定の事例では、用量は、約0.015mg/kg、約0.045mg/kg、または約0.135mg/kgである。ある特定の事例では、用量は、約0.045mg/kgである。ある特定の事例では、用量は、約0.03mg/kgである。

【0015】

ある特定の事例では、免疫複合体は、21日サイクルで3回投与される。特定の事例では、21日サイクルで投与される免疫複合体の総量は、約0.045mg/kg、約0.09mg/kg、または約0.18mg/kgである。ある特定の事例では、21日サイクルで投与される免疫複合体の総量は、約0.135mg/kgである。ある特定の事例では、約0.015mg/kg～約0.06mg/kgの免疫複合体が、21日サイクル中の3回の各々で投与される。ある特定の事例では、約0.015mg/kg、約0.03mg/kg、または約0.06mg/kgが、21日サイクル中の3回の各々で投与される。ある特定の事例では、約0.045mg/kgが、21日サイクル中の3回の各々で投与される。ある特定の事例では、免疫複合体の第1の投与は、21日サイクルの7日目である。ある特定の事例では、免疫複合体の第2の投与は、21日サイクルの10日目である。ある特定の事例では、第3の投与は、21日サイクルの14日目である。ある特定の事例では、第1、第2、及び第3の投与は、それぞれ、21日サイクルの7日目、10日目、及び14日目である。

【0016】

ある特定の事例では、BCL-2阻害剤は、ベネトクラクスである。ある特定の事例では、BCL-2阻害剤は、400mgの用量で投与される。ある特定の事例では、BCL-2阻害剤は、ベネトクラクスである。ある特定の事例では、BCL-2阻害剤は、200mgの用量で投与される。

【0017】

ある特定の事例では、BCL-2阻害剤は、21日サイクルで毎日投与される。ある特定の事例では、BCL-2阻害剤は、21日サイクルの1日目に100mgの用量で、21日サイクルの2日目に200mgの用量で、かつ21日サイクルの3～21日目に400mgの用量で投与される。ある特定の事例では、BCL-2阻害剤は、21日サイクルの1日目に100mgの用量で、21日サイクルの2日目に200mgの用量で、かつ21日サイクルの3～7日目または3～14日目に400mgの用量で投与される。ある特定の事例では、BCL-2阻害剤は、21日サイクルの1日目に100mgの用量で、かつ21日サイクルの2～21日目、2～14日目、または2～7日目に200mgの用量で投与される。ある特定の事例では、BCL-2阻害剤は、21日サイクルの1～7日目に投与される。ある特定の事例では、BCL-2阻害剤は、21日サイクルの1～8日目に投与される。ある特定の事例では、BCL-2阻害剤は、21日サイクルの1～14日

10

20

30

40

50

目に投与される。ある特定の事例では、BCL-2阻害剤は、21日サイクルの1～18日目に投与される。ある特定の事例では、BCL-2阻害剤は、21日サイクルの1～21日目に投与される。ある特定の事例では、BCL-2阻害剤は、経口投与される。

【0018】

ある特定の事例では、免疫複合体の投与は、BCL-2阻害剤の投与の開始の6日後に開始される。

【0019】

ある特定の事例では、免疫複合体は、28日サイクルで1回投与される。ある特定の事例では、免疫複合体は、28日サイクルで1回、約0.015mg/kg～約0.09mg/kgの用量で投与される。ある特定の事例では、免疫複合体は、28日サイクルで1回、約0.015mg/kg～約0.135mg/kgの用量で投与される。ある特定の事例では、用量は、約0.015mg/kg、約0.045mg/kg、または約0.09mg/kgである。ある特定の事例では、用量は、約0.015mg/kg、約0.045mg/kg、または約0.135mg/kgである。ある特定の事例では、用量は、約0.045mg/kgである。ある特定の事例では、用量は、約0.03mg/kgである。

10

【0020】

ある特定の事例では、免疫複合体は、28日サイクルで3回投与される。特定の事例では、28日サイクルで投与される免疫複合体の総量は、約0.045mg/kg、約0.09mg/kg、または約0.18mg/kgである。ある特定の事例では、28日サイクルで投与される免疫複合体の総量は、約0.135mg/kgである。ある特定の事例では、約0.015mg/kg～約0.06mg/kgの免疫複合体が、28日サイクル中の3回の各々で投与される。ある特定の事例では、約0.015mg/kg、約0.03mg/kg、または約0.06mg/kgの免疫複合体が、28日サイクル中の3回の各々で投与される。ある特定の事例では、約0.135mg/kgの免疫複合体が、28日サイクル中の3回の各々で投与される。ある特定の事例では、免疫複合体の第1の投与は、28日サイクルの7日目である。ある特定の事例では、免疫複合体の第2の投与は、28日サイクルの10日目である。ある特定の事例では、免疫複合体の第3の投与は、28日サイクルの14日目である。ある特定の事例では、免疫複合体の第1、第2、及び第3の投与は、それぞれ、28日サイクルの7日目、10日目、及び14日目である。

20

30

【0021】

ある特定の事例では、BCL-2阻害剤は、ベネトクラクスである。ある特定の事例では、BCL-2阻害剤は、400mgの用量で投与される。ある特定の事例では、BCL-2阻害剤は、200mgの用量で投与される。

【0022】

ある特定の事例では、BCL-2阻害剤は、28日サイクルで毎日投与される。ある特定の事例では、BCL-2阻害剤は、28日サイクルの1日目に100mgの用量で、28日サイクルの2日目に200mgの用量で、かつ28日サイクルの3～28日目に400mgの用量で投与される。ある特定の事例では、BCL-2阻害剤は、28日サイクルの1日目に100mgの用量で、28日サイクルの2日目に200mgの用量で、かつ28日サイクルの3～7日目または3～14日目に400mgの用量で投与される。ある特定の事例では、BCL-2阻害剤は、28日サイクルの1日目に100mgの用量で、かつ28日サイクルの2～28日目、2～14日目、または2～7日目に200mgの用量で投与される。ある特定の事例では、BCL-2阻害剤は、28日サイクルの1～7日目に投与される。ある特定の事例では、BCL-2阻害剤は、28日サイクルの1～8日目に投与される。ある特定の事例では、BCL-2阻害剤は、28日サイクルの1～14日目に投与される。ある特定の事例では、BCL-2阻害剤は、28日サイクルの1～18日目に投与される。ある特定の事例では、BCL-2阻害剤は、28日サイクルの1～21日目に投与される。ある特定の事例では、BCL-2阻害剤は、21日サイクルの1～28日目に投与される。

40

50

【0023】

ある特定の事例では、BCL-2阻害剤は、経口投与される。ある特定の事例では、免疫複合体の投与は、BCL-2阻害剤の投与の開始の6日後に開始される。

【0024】

ある特定の事例では、低メチル化剤は、アザシチジンである。ある特定の事例では、アザシチジンは、28日サイクルで投与される。ある特定の事例では、アザシチジンは、28日サイクルの1～7日目に1日1回投与される。ある特定の事例では、アザシチジンは、28日サイクルの3～7日目に1日1回投与される。ある特定の事例では、アザシチジンは、28日サイクルの1～5日目に1日1回投与される。ある特定の事例では、アザシチジンは、約75mg/m²の用量で投与される。ある特定の事例では、アザシチジンは、皮下投与される。ある特定の事例では、アザシチジンは、静脈内投与される。

10

【0025】

ある特定の事例では、低メチル化剤は、デシタビンである。ある特定の事例では、デシタビンは、静脈内投与される。

【0026】

ある特定の事例では、血液悪性腫瘍は、最小残存疾患(MRD)として対象に存在する。

【0027】

ある特定の事例では、ヒト対象において最小残存疾患として存在する血液悪性腫瘍の治療方法は、細胞毒性剤に連結した抗CD123抗体またはその抗原結合断片を含む抗CD123免疫複合体を対象に投与することを含む。ある特定の事例では、免疫複合体は、約0.045mg/kg～約0.18mg/kgの用量で投与される。ある特定の事例では、約0.045mg/kg、約0.09mg/kg、約0.135mg/kg、または約0.18mg/kgが、対象に投与される。ある特定の事例では、約0.045mg/kgが、対象に投与される。ある特定の事例では、約0.03mg/kgが、対象に投与される。ある特定の事例では、免疫複合体は、静脈内投与される。ある特定の事例では、血液悪性腫瘍は、白血病である。ある特定の事例では、免疫複合体は、21日サイクルで1回、対象に投与される。

20

【0028】

ある特定の事例では、投与は、1サイクルである。ある特定の事例では、投与は、2サイクル以上である。ある特定の事例では、投与は、少なくとも2サイクル、少なくとも3サイクル、少なくとも4サイクル、少なくとも5サイクル、少なくとも6サイクル、少なくとも7サイクル、少なくとも8サイクル、少なくとも9サイクル、または少なくとも10サイクルである。ある特定の事例では、投与は、約2～4サイクル、約2～6サイクル、約2～8サイクル、約2～10サイクル、または約2～12サイクルである。

30

【0029】

ある特定の事例では、本方法は、用量制限毒性が、対象において発生し、ベースラインまたはグレード2以下に低減された後、低減された用量の免疫複合体を投与することをさらに含む。

【0030】

ある特定の事例では、免疫複合体は、維持療法としてさらに投与される。

40

【0031】

ある特定の事例では、維持療法は、21日サイクルで1回、免疫複合体を投与することを含む。ある特定の事例では、維持療法は、21日サイクルで1回、約0.015mg/kg～約0.09mg/kgの用量で免疫複合体を投与することを含む。ある特定の事例では、維持療法は、21日サイクルで1回、約0.015mg/kg～約0.135mg/kgの用量で免疫複合体を投与することを含む。ある特定の事例では、維持療法は、21日サイクルで1回、0.015mg/kgの用量で免疫複合体を投与することを含む。ある特定の事例では、維持療法は、21日サイクルで1回、約0.045mg/kgの用量で免疫複合体を投与することを含む。ある特定の事例では、維持療法は、21日サイクルで1回、約0.03mg/kgの用量で免疫複合体を投与することを含む。ある特定の

50

事例では、維持療法は、21日サイクルで1回、約0.09mg/kgの用量で免疫複合体を投与することを含む。ある特定の事例では、維持療法は、21日サイクルで1回、約0.135mg/kgの用量で免疫複合体を投与することを含む。ある特定の事例では、維持療法は、21日サイクルで3回、免疫複合体を投与することを含む。ある特定の事例では、維持療法中、21日サイクルで投与される免疫複合体の総量は、約0.045mg/kg、約0.09mg/kg、または約0.18mg/kgである。ある特定の事例では、維持療法中、21日サイクルで投与される免疫複合体の総量は、約0.135mg/kgである。ある特定の事例では、維持療法中、約0.015mg/kg～約0.06mg/kgの免疫複合体が、21日サイクル中の3回の各々で投与される。ある特定の事例では、維持療法中、約0.015mg/kgの免疫複合体が、21日サイクル中の3回の各々で投与される。ある特定の事例では、維持療法中、約0.03mg/kgの免疫複合体が、21日サイクル中の3回の各々で投与される。ある特定の事例では、維持療法中、約0.045mg/kgの免疫複合体が、21日サイクル中の3回の各々で投与される。ある特定の事例では、維持療法中、約0.06mg/kgの免疫複合体が、21日サイクル中の3回の各々で投与される。

【0032】

ある特定の事例では、血液悪性腫瘍は、再発血液悪性腫瘍である。ある特定の事例では、血液悪性腫瘍は、難治性血液悪性腫瘍である。ある特定の事例では、血液悪性腫瘍は、急性骨髄性白血病（AML）、骨髄異形成症候群（MDS）、B細胞急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）、急性転化／急性転化期における慢性骨髄性白血病（B-PCML）、及び芽球性形質細胞様樹状細胞新生物（BPDCN）である。ある特定の事例では、血液悪性腫瘍は、AMLである。ある特定の事例では、AMLは、再発AMLである。ある特定の事例では、AMLは、難治性AMLである。ある特定の事例では、血液悪性腫瘍は、BPDCNである。ある特定の事例では、BPDCNは、再発BPDCNである。ある特定の事例では、BPDCNは、再発BPDCNである。ある特定の事例では、血液悪性腫瘍は、ALLである。ある特定の事例では、ALLは、再発ALLである。ある特定の事例では、ALLは、難治性ALLである。ある特定の事例では、血液悪性腫瘍は、慢性骨髄単球性白血病（CMML）である。ある特定の事例では、CMMLは、再発CMMLである。ある特定の事例では、CMMLは、難治性CMMLである。ある特定の事例では、血液悪性腫瘍は、骨髄線維症（MF）である。ある特定の事例では、MFは、再発MFである。ある特定の事例では、MFは、難治性MFである。ある特定の事例では、血液悪性腫瘍は、骨髄異形成症候群（MDS）である。ある特定の事例では、MDSは、再発MDSである。ある特定の事例では、MDSは、難治性MDSである。

【0033】

ある特定の事例では、血液悪性腫瘍は、CD123を発現する血液悪性腫瘍である。ある特定の事例では、CD123は、投与前に血液悪性腫瘍から得られた試料中で検出されている。ある特定の事例では、CD123は、フローサイトメトリーを使用して検出された。ある特定の事例では、本方法は、投与前に血液悪性腫瘍から得られた試料中のCD123を検出することをさらに含む。

【0034】

ある特定の事例では、血液悪性腫瘍中の細胞の少なくとも80%が、CD123を発現する。ある特定の事例では、CD123は、投与前に血液悪性腫瘍から得られた試料中の細胞の少なくとも80%において検出されている。ある特定の事例では、本方法は、投与前に血液悪性腫瘍から得られた試料中の細胞の少なくとも80%においてCD123を検出することをさらに含む。

【0035】

ある特定の事例では、血液悪性腫瘍は、IMG632に耐性である。

【0036】

ある特定の事例では、血液悪性腫瘍は、多剤耐性1（MDR1）を発現する。ある特定の事例では、血液悪性腫瘍は、P-糖タンパク質（P-gp）を発現する。ある特定の事

例では、対象は、 $500/\mu\text{L}$ を超える好中球絶対数を有する。

【0037】

ある特定の事例では、対象は、少なくとも1つの以前の療法を受けた。ある特定の事例では、対象は、少なくとも2つの以前の療法を受けた。ある特定の事例では、対象は、少なくとも3つの以前の療法を受けた。ある特定の事例では、がんは、以前にベネトクラクスで治療されたことがある。ある特定の事例では、がんは、以前にベネトクラクスで治療されていない。ある特定の事例では、以前に低メチル化剤で治療されたことがある。ある特定の事例では、がんは、以前に低メチル化剤で治療されていない。

【0038】

ある特定の事例では、対象は、免疫複合体の投与前にコルチコステロイドで前治療されている。いくつかの事例では、本方法は、免疫複合体の投与前に、対象をコルチコステロイドで前治療することをさらに含む。ある特定の事例では、コルチコステロイドは、ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェン、パラセタモール、デキサメタゾン、またはそれらの組み合わせである。

10

【0039】

ある特定の事例では、免疫複合体及びBCL-2阻害剤、低メチル化剤、またはそれらの組み合わせは、別個の薬学的組成物中で投与される。

【0040】

ある特定の事例では、免疫複合体及びBCL-2阻害剤、低メチル化剤、またはそれらの組み合わせは、別個の薬学的組成物中で投与される。

20

【0041】

ある特定の事例では、対象は、ヒトである。

【0042】

ある特定の事例では、ヒト対象における血液悪性腫瘍の治療方法は、それを必要とする対象に、21日サイクルでIMG N 6 3 2及びベネトクラクスを投与することを含み、IMG N 6 3 2は、サイクルの7日目に約 $0.015\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $0.09\text{mg}/\text{kg}$ の用量で静脈内投与され（任意選択で、用量は、約 $0.015\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $0.045\text{mg}/\text{kg}$ 、または約 $0.09\text{mg}/\text{kg}$ である）、ベネトクラクスは、サイクルの1日目に 100mg の用量で、サイクルの2日目に 200mg の用量で、かつサイクルの3～21日目に 400mg の用量で経口投与される。

30

【0043】

ある特定の事例では、ヒト対象における血液悪性腫瘍の治療方法は、それを必要とする対象に、21日サイクルでIMG N 6 3 2及びベネトクラクスを投与することを含み、IMG N 6 3 2は、サイクルの7日目に約 $0.015\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $0.135\text{mg}/\text{kg}$ の用量で静脈内投与され（任意選択で、用量は、約 $0.135\text{mg}/\text{kg}$ である）、ベネトクラクスは、サイクルの1日目に 100mg の用量で、サイクルの2日目に 200mg の用量で、かつサイクルの3～21日目に 400mg の用量で経口投与される。

【0044】

ある特定の事例では、ヒト対象における血液悪性腫瘍の治療方法は、それを必要とする対象に、21日サイクルでIMG N 6 3 2及びベネトクラクスを投与することを含み、IMG N 6 3 2は、サイクルの7日目に約 $0.015\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $0.09\text{mg}/\text{kg}$ の用量で静脈内投与され（任意選択で、用量は、約 $0.015\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $0.045\text{mg}/\text{kg}$ 、または約 $0.09\text{mg}/\text{kg}$ である）、ベネトクラクスは、 400mg の経口日用量で投与される。

40

【0045】

ある特定の事例では、ヒト対象における血液悪性腫瘍の治療方法は、それを必要とする対象に、21日サイクルでIMG N 6 3 2及びベネトクラクスを投与することを含み、IMG N 6 3 2は、サイクルの7日目に約 $0.015\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $0.09\text{mg}/\text{kg}$ の用量で静脈内投与され、ベネトクラクスは、 400mg の経口日用量で投与される。ある特定の事例では、ベネトクラクスは、21日サイクルの1～7日目に投与される。ある特

50

定の事例では、ベネトクラクスは、21日サイクルの1～8日目に投与される。ある特定の事例では、ベネトクラクスは、21日サイクルの1～14日目に投与される。ある特定の事例では、ベネトクラクスは、21日サイクルの1～18日目に投与される。ある特定の事例では、ベネトクラクスは、21日サイクルの1～21日目に投与される。ある特定の事例では、IMGN632は、約0.045mg/kgの用量で投与される。ある特定の事例では、IMGN632は、約0.03mg/kgの用量で投与される。ある特定の事例では、IMGN632は、約0.015mg/kgの用量で投与される。

【0046】

ある特定の事例では、ヒト対象における血液悪性腫瘍の治療方法は、それを必要とする対象に、21日サイクルでIMGN632及びベネトクラクスを投与することを含み、IMGN632は、サイクルの7日目に約0.015mg/kg～約0.135mg/kgの用量で静脈内投与され（任意選択で、用量は、約0.135mg/kgである）、ベネトクラクスは、400mgの経口日用量で投与される。

10

【0047】

ある特定の事例では、ヒト対象における血液悪性腫瘍の治療方法は、それを必要とする対象に、21日サイクルでIMGN632及びベネトクラクスを投与することを含み、IMGN632は、サイクルの7日目、10日目、及び14日目に約0.015mg/kg～約0.06mg/kgの用量で静脈内投与され（任意選択で、用量は、約0.015mg/kg、約0.03mg/kg、または約0.06mg/kgである）、ベネトクラクスは、サイクルの1日目に100mgの用量で、サイクルの2日目に200mgの用量で、かつサイクルの3～21日目に400mgの用量で経口投与される。

20

【0048】

ある特定の事例では、ヒト対象における血液悪性腫瘍の治療方法は、それを必要とする対象に、21日サイクルでIMGN632及びベネトクラクスを投与することを含み、IMGN632は、サイクルの7日目、10日目、及び14日目に約0.015mg/kg～約0.06mg/kgの用量で静脈内投与され（任意選択で、用量は、約0.015mg/kg、約0.03mg/kg、または約0.06mg/kgである）、ベネトクラクスは、400mgの経口日用量で投与される。

【0049】

ある特定の事例では、ヒト対象における血液悪性腫瘍の治療方法は、それを必要とする対象に、28日サイクルでIMGN632及びアザシチジンを投与することを含み、IMGN632は、サイクルの7日目に約0.015mg/kg～約0.09mg/kgの用量で静脈内投与され（任意選択で、用量は、約0.015mg/kg、約0.045mg/kg、または約0.09mg/kgである）、アザシチジンは、サイクルの1～7日目に75mg/m²の用量で皮下または静脈内投与される。

30

【0050】

ある特定の事例では、ヒト対象における血液悪性腫瘍の治療方法は、それを必要とする対象に、28日サイクルでIMGN632及びアザシチジンを投与することを含み、IMGN632は、サイクルの7日目に約0.015mg/kg～約0.09mg/kgの用量で静脈内投与され（任意選択で、用量は、約0.015mg/kg、約0.03mg/kg、約0.045mg/kg、または約0.09mg/kgである）、アザシチジンは、75mg/m²の用量で皮下または静脈内投与される。ある特定の事例では、アザシチジンは、サイクルの1～7日目に投与される。ある特定の事例では、アザシチジンは、サイクルの1～5日目に投与される。ある特定の事例では、IMGN632は、約0.045mg/kgの用量で投与される。ある特定の事例では、IMGN632は、約0.03mg/kgの用量で投与される。

40

【0051】

ある特定の事例では、ヒト対象における血液悪性腫瘍の治療方法は、それを必要とする対象に、28日サイクルでIMGN632及びアザシチジンを投与することを含み、IMGN632は、サイクルの7日目に約0.015mg/kg～約0.135mg/kgの

50

用量で静脈内投与され（任意選択で、用量は、約 0.135 mg/kg である）、アザシチジンは、サイクルの1～7日目に 75 mg/m^2 の用量で皮下または静脈内投与される。

【0052】

ある特定の事例では、ヒト対象における血液悪性腫瘍の治療方法は、それを必要とする対象に、28日サイクルでIMGN632及びアザシチジンを投与することを含み、IMGN632は、サイクルの7日目、10日目、及び14日目に約 0.015 mg/kg ～約 0.06 mg/kg の用量で静脈内投与され（任意選択で、用量は、約 0.015 mg/kg 、約 0.03 mg/kg 、または約 0.06 mg/kg である）、アザシチジンは、サイクルの1～7日目に 75 mg/m^2 の用量で皮下または静脈内投与される。

【0053】

ある特定の事例では、ヒト対象における血液悪性腫瘍の治療方法は、それを必要とする対象に、28日サイクルでIMGN632及びアザシチジンを投与することを含み、IMGN632は、サイクルの7日目、10日目、及び14日目に約 0.015 mg/kg ～約 0.06 mg/kg の用量で静脈内投与され、アザシチジンは、 75 mg/m^2 の用量で皮下または静脈内投与される。ある特定の事例では、アザシチジンは、サイクルの1～7日目に投与される。ある特定の事例では、アザシチジンは、サイクルの1～5日目に投与される。ある特定の事例では、IMGN632は、約 0.045 mg/kg の用量で投与される。ある特定の事例では、IMGN632は、約 0.03 mg/kg の用量で投与される。

【0054】

ある特定の事例では、本方法は、ベネトクラクスを投与することをさらに含む。ある特定の事例では、ベネトクラクスは、28日サイクルの1～7日目に投与される。ある特定の事例では、ベネトクラクスは、28日サイクルの1～8日目に投与される。ある特定の事例では、ベネトクラクスは、28日サイクルの1～14日目に投与される。ある特定の事例では、ベネトクラクスは、28日サイクルの1～18日目に投与される。ある特定の事例では、ベネトクラクスは、28日サイクルの1～21日目に投与される。ある特定の事例では、ベネトクラクスは、28日サイクルの1～28日目に投与される。

【0055】

ある特定の事例では、本方法は、サイクルの1日目に 100 mg の用量で、サイクルの2日目に 200 mg の用量で、かつサイクルの3～28日目に 400 mg の用量で、ベネトクラクスを経口投与することをさらに含む。ある特定の事例では、本方法は、 400 mg の経口日用量でベネトクラクスを投与することをさらに含む。

【0056】

ある特定の事例では、血液悪性腫瘍は、AMLである。ある特定の事例では、血液悪性腫瘍は、BPDCNである。ある特定の事例では、血液悪性腫瘍は、ALLである。ある特定の事例では、血液悪性腫瘍は、慢性骨髄単球性白血病（CMML）である。ある特定の事例では、血液悪性腫瘍は、骨髄線維症（MF）である。ある特定の事例では、血液悪性腫瘍は、骨髄異形成症候群（MDS）である。

【図面の簡単な説明】

【0057】

【図1A】IMGN632の化学構造を示す。IMGN632は、亜硫酸水素ナトリウム中の細胞毒性ペイロードDGN549-Cに連結した抗CD123 G4723A抗体を含有する免疫複合体を含む組成物である。組成物中の免疫複合体の大部分は、図1Aに示されるスルホン化バージョンである。

【図1B】IMGN632組成物中にも存在し得る、細胞毒性ペイロードDGN549-C（モノイミン構造）に連結した抗CD123 G4723A抗体を含有する免疫複合体の非スルホン化形態を示す。

【図2A】3つの急性骨髄性白血病（AML）（EOL-1、MV4-11、KG-1）細胞株に対する広い用量範囲のIMGN632の抗腫瘍活性を示す。

【図2B】3つのAML（EOL-1、MV4-11、KG-1）細胞株に対する広い用

10

20

30

40

50

量範囲のベネトクラクスの抗腫瘍活性を示す。

【図2C】4つのAML（EOL-1、MV4-11、KG-1、Molm-13）細胞株に対するより狭い用量範囲のIMGN632の抗腫瘍活性を示す。

【図2D】4つのAML（EOL-1、MV4-11、KG-1、Molm-13）細胞株に対するベネトクラクスのより狭い用量範囲の抗腫瘍活性を示す。

【図3A】EOL-1細胞株に対するIMGN632の抗腫瘍活性及びベネトクラクスの漸増用量（0.625 nM、1.25 nM、2.5 nM、5 nM、10 nM、20 nM）を示す。

【図3B】MV4-11細胞株におけるIMGN632の抗腫瘍活性及びベネトクラクスの漸増用量（0.625 nM、1.25 nM、2.5 nM、5 nM、10 nM、20 nM）を示す。

10

【図3C】KG-1細胞株におけるIMGN632の抗腫瘍活性及びベネトクラクスの漸増用量（0.625 nM、1.25 nM、2.5 nM、5 nM、10 nM、20 nM）を示す。

【図3D】Molm-13細胞株におけるIMGN632の抗腫瘍活性及びベネトクラクスの漸増用量（0.625 nM、1.25 nM、2.5 nM、5 nM、10 nM、20 nM）を示す。

【図4A】EOL-1細胞株における用量の関数として、IMGN632及びベネトクラクスの組み合わせの併用有効性読み出しを示す。

【図4B】EOL-1細胞株における治療効果の関数として、IMGN632及びベネトクラクスの組み合わせの併用有効性読み出しを示す。

20

【図4C】EOL-1細胞株における正規化されたスケールでの予想される用量効果と比較した、IMGN632及びベネトクラクスの組み合わせの併用有効性読み出しを示す。

【図4D】MV4-11細胞株における用量の関数として、IMGN632及びベネトクラクスの組み合わせの併用有効性読み出しを示す。

【図4E】MV4-11細胞株における治療効果の関数として、IMGN632及びベネトクラクスの組み合わせの併用有効性読み出しを示す。

【図4F】MV4-11細胞株における正規化されたスケールでの予想される用量効果と比較した、IMGN632及びベネトクラクスの組み合わせの併用有効性読み出しを示す。

【図4G】KG-1細胞株における用量の関数として、IMGN632及びベネトクラクスの組み合わせの併用有効性読み出しを示す。

30

【図4H】KG-1細胞株における治療効果の関数として、IMGN632及びベネトクラクスの組み合わせの併用有効性読み出しを示す。

【図4I】KG-1細胞株における正規化されたスケールでの予想される用量効果と比較した、IMGN632及びベネトクラクスの組み合わせの併用有効性読み出しを示す。

【図4J】Molm-13細胞株における用量の関数として、IMGN632及びベネトクラクスの組み合わせの併用有効性読み出しを示す。

【図4K】Molm-13細胞株における治療効果の関数として、IMGN632及びベネトクラクスの組み合わせの併用有効性読み出しを示す。

【図4L】Molm-13細胞株における正規化されたスケールでの予想される用量効果と比較した、IMGN632及びベネトクラクスの組み合わせの併用有効性読み出しを示す。

40

【図5】腫瘍体積中央値（mm³）をEOL-1細胞株の接種後の日数の関数としてプロットすることによって、単回用量のIMGN632単独（1 µg/kgまたは0.5 µg/kg）、ベネトクラクス単独（QD×28、100 mg/kg）、ならびにIMGN632（1 µg/kgまたは0.5 µg/kg）及びベネトクラクス（QD×28、100 mg/kg）の組み合わせのインビボ有効性を示す。

【図6】腫瘍体積中央値（mm³）をKG-1細胞株の接種後の日数の関数としてプロットすることによって、IMGN632単独（QW×3、3 µg/kgまたは10 µg/kg）、ベネトクラクス単独（QD×28、100 mg/kg）、ならびにIMGN632

50

($QW \times 3$ 、 $3 \mu g / kg$ または $10 \mu g / kg$) 及びベネトクラクス ($QD \times 28$ 、 $100 mg / kg$) の組み合わせのインビボ有効性を示す。

【図7】マウスの生存をMolm-3腫瘍細胞接種後の時間の関数として示す。マウスは、3つの異なる投薬スケジュールに従ってIMGN632単独 ($QW \times 3$ 、 $0.3 \mu g / kg$)、アザシチジン単独 ($QD \times 5$ 、 $3.5 mg / kg$)、またはIMGN632 ($QW \times 3$ 、 $0.3 \mu g / kg$) 及びアザシチジン ($QD \times 5$ 、 $3.5 mg / kg$) の組み合わせを受けた。

【図8】マウスの生存をMolm-3腫瘍細胞接種後の時間の関数として示す。マウスは、3つの異なる投薬スケジュールに従ってIMGN632単独 ($QW \times 3$ 、 $0.3 \mu g / kg$)、デシタピン単独 ($QD \times 5$ 、 $0.75 mg / kg$)、またはIMGN632 ($QW \times 3$ 、 $0.3 \mu g / kg$) 及びデシタピン ($QD \times 5$ 、 $0.75 mg / kg$) の組み合わせを受けた。

【図9】腫瘍体積中央値 (mm^3) をEOL-1細胞株の接種後の日数の関数としてプロットすることによって、単回用量のIMGN632単独 ($1 \mu g / kg$)、ベネトクラクス ($QD \times 28$ 、 $100 mg / kg$)、及びアザシチジン ($QD \times 5$ 、 $3 mg / kg$)、またはIMGN632 ($1 \mu g / kg$) の、ベネトクラクス ($QD \times 28$ 、 $100 mg / kg$) 及びアザシチジン ($QD \times 5$ 、 $3 mg / kg$) との組み合わせのインビボ有効性を示す。

【図10A】マウスの生存をMolm-3腫瘍細胞接種後の時間の関数として示す。マウスは、IMGN632単独 ($QW \times 3$)、ベネトクラクス ($QD \times 28$)、及びアザシチジン ($QD \times 5$)、またはIMGN632 ($QW \times 3$) の、ベネトクラクス ($QD \times 28$) 及びアザシチジン ($QD \times 5$) との組み合わせを受けた。

【図10B】マウスの生存をMolm-3腫瘍細胞接種後の時間の関数として示す。マウスは、IMGN632単独 ($QW \times 3$)、ベネトクラクス ($QD \times 28$)、及びアザシチジン ($QD \times 5$)、またはIMGN632 ($QW \times 3$) の、ベネトクラクス ($QD \times 28$) 及びアザシチジン ($QD \times 5$) との組み合わせを受けた。

【図11】マウスの生存をMV4-11腫瘍細胞接種後の時間の関数として示す。マウスは、IMGN632単独 ($QW \times 3$)、ベネトクラクス ($QD \times 28$)、及びアザシチジン ($QD \times 5$)、またはIMGN632 ($QW \times 3$) の、ベネトクラクス ($QD \times 28$) 及びアザシチジン ($QD \times 5$) との組み合わせを受けた。

【発明を実施するための形態】

【0058】

本発明は、抗CD123免疫複合体の、低メチル化剤 (HMA) 及び／またはB細胞白血病／リンパ腫-2 (BCL-2) アンタゴニストとの組み合わせ、ならびに血液悪性腫瘍の治療におけるその組み合わせの使用を提供する。本発明はまた、最小残存疾患として存在する血液悪性腫瘍の治療のための抗CD123免疫複合体 (任意選択で、HMA及び／またはBCL-2アンタゴニストと組み合わせる) を提供する。

【0059】

I. 定義

本発明の理解を容易にするために、いくつかの用語及び語句を以下に定義する。

【0060】

本明細書で互換的に使用される「IL-3R α 」、「インターロイキン-3受容体 α 」、及び「CD123」という用語は、別段の指示がない限り、天然のCD123ポリペプチド及びCD123ポリペプチドのアイソフォームを含むが、これらに限定されない哺乳動物CD123ポリペプチドを指す。これらの用語は、「全長」のプロセッシングされていないCD123ポリペプチド、及び細胞内でのプロセッシングから生じる任意の形態のCD123ポリペプチドを包含する。この用語はまた、CD123の天然に存在するバリエーション、例えば、スプライスバリエーション及び対立遺伝子バリエーションによってコードされるバリエーションも包含する。本明細書に記載されるCD123ポリペプチドは、ヒト組織タイプもしくは別の供給源などの様々な供給源から単離することができるか、または組換えもしくは

10

20

30

40

50

は合成方法によって調製することができる。具体的に示される場合、「CD123」は、CD123ポリペプチドをコードする核酸を指すために使用され得る。ヒトCD123配列は既知であり、例えば、NCBI参照番号NP_002174及びNM_002183（ヒトCD123バリエーション1のタンパク質及び核酸配列）、ならびにNP_001254642及びNM_001267713（ヒトCD123バリエーション2のタンパク質及び核酸配列）と関連付けられる配列を含む。本明細書で使用される場合、「ヒトCD123」という用語は、配列番号11または配列番号12の配列を含むCD123を指す。

MVLLWLTLLL IALPCLLQTK EDPNPPITNL RMKAKAQQ
LT WDLNRNVTDI ECVKDADYSM PAVNNSYCQF GAISL
CEVTN YTVRVANPPF STWILFPENS GKPWAGAENL TC
WIHDVDFL SCSWAVGPGA PADVQYDLYL NVANRRQQYE
CLHYKTDAQG TRIGCRFDDI SRLSSGSQSS HILVRGRS
AA FGIPCTDKFV VFSQIEILT PNM TAKCNKT HSFMH
WKMRSHFNRFKFRYEL QIQKRMQPVITEQVRDRTSF QL
LNPGTYTV QIRARERVYE FLSAWSTPQR FECDQEEGAN
TRAWRTSLLI ALGTLLALVC VFVICRRYLV MQR LFPRI
PH MKDPIGDSFQ NDKLVVWEAG KAGLEECLVT EVQVV
QKT（配列番号11）

10

MVLLWLTLLL IALPCLLQTK EGGKPWAGAE NLTCWIHD
VD FLSCSWAVGP GAPADVQYDL YLNVANRRQQ YECLH
YKTDA QGTRIGCRFD DISRLSSGSQ SSHILVRGRS AA
FGIPCTDK FVVFSQIEIL TPPNM TAKCN KTHSFMHWK
MRSHFNRFKFRY ELQIQKRMQPVITEQVRDRT SFQLLN
PGTY TVQIRARERV YEFLSAWSTP QRFEC DQEEG AN
TRA WRTSL LIALGTLLAL VCVFVICRRY LVMQR LFPRI
PH MKDPIGDS FQNDKLVVWE AGKAGLEECL VTEVQVVQKT
（配列番号12）

20

【0061】

「抗体」という用語は、免疫グロブリン分子の可変領域内の少なくとも1つの抗原認識部位を介して、タンパク質、ポリペプチド、ペプチド、炭水化物、ポリヌクレオチド、脂質、または前述の組み合わせなどの標的を認識し、特異的に結合する免疫グロブリン分子を意味する。本明細書で使用される場合、「抗体」という用語は、インタクトなポリクローナル抗体、インタクトなモノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、抗体を含む融合タンパク質、及び任意の他の修飾免疫グロブリン分子を包含するが、これらの抗体が所望の生物学的活性を示す限りである。抗体は、免疫グロブリンの5つの主要なクラスのいずれかであり得る：それぞれ、 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 、及び μ と称されるそれらの重鎖定常ドメインの同一性に基づいて、IgA、IgD、IgE、IgG、及びIgM、またはそれらのサブクラス（アイソタイプ）（例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、及びIgA2）。異なるクラスの免疫グロブリンは、異なる周知のサブユニット構造及び三次元構成を有する。抗体は、裸であり得るか、または毒素、放射性同位体などの他の分子にコンジュゲートすることができる。

30

40

【0062】

「抗CD123抗体」または「CD123に結合する抗体」という用語は、抗体がCD123（例えば、IMG N632における抗体）を標的とする際の診断及び／または治療剤として有用であるように、十分な親和性でCD123に結合することができる抗体を指す。無関係の非CD123タンパク質への抗CD123抗体の結合の程度は、例えば、放射免疫測定法（RIA）によって測定したCD123への抗体の結合の約10%未満であり得る。

【0063】

「抗体断片」という用語は、陽イオン交換樹脂に結合するのに十分な正電荷を有する無

50

傷の抗体の一部を指す。「抗原結合断片」は、抗原に結合し、陽イオン交換樹脂に結合するのに十分な正電荷を有する無傷の抗体の一部を指す。抗原結合断片は、インタクトな抗体の抗原決定可変領域を含有することができる。抗体断片の例としては、F a b、F a b'、F (a b') 2、及びF v断片、線状抗体、及び一本鎖抗体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0064】

「システイン操作された」抗体またはその抗原結合断片という用語は、抗体またはその抗原結合断片の軽鎖または重鎖の所与の残基に通常存在しない少なくとも1つのシステイン（「C y s」）を有する抗体またはその抗原結合断片を含む。「操作されたC y s」とも称され得るそのようなC y sは、任意の従来の分子生物学または組換え技術を使用して（例えば、標的残基における非C y s残基のコード配列をC y sのコード配列で置き換えることによって）操作され得る。例えば、元の残基が5' - U C U - 3'のコード配列を有するS e rである場合、コード配列は、C y sをコードする5' - U G U - 3'に（例えば、部位特異的変異誘発によって）変異させることができる。ある特定の実施形態では、C y s操作抗体またはその抗原結合断片は、重鎖に操作されたC y sを有する。ある特定の実施形態では、操作されたC y sは、重鎖のC H 3ドメイン内またはその近くにある。ある特定の実施形態では、操作されたC y sは、重鎖の残基442にある（E U / O U番号付け；E Uインデックス、K a b a t e t a l, S e q u e n c e s o f P r o t e i n s o f I m m u n o l o g i c a l I n t e r e s t, 5 t h E d., N I H p u b l i c a t i o n N o. 91-3242, 1991、その全内容は参照により本明細書に組み込まれる）。ある特定の実施形態では、F c領域は、E Uインデックスによって番号付けされる、位置239、282、289、297、312、324、330、335、337、339、356、359、361、383、384、398、400、440、422、及び442のうちの1つ以上にシステインを含む。ある特定の実施形態では、以下の残基のうちのいずれか1つ以上は、システインで置換されてもよい。軽鎖のV205（K a b a t番号付け）、重鎖のA118（E U番号付け）、及び重鎖F c領域のS400（E U番号付け）。ある特定の実施形態では、例えば、s c F vの可変軽鎖ドメインは、K a b a t位置100にシステインを有する。ある特定の実施形態では、例えば、s c F vの可変重鎖ドメインは、K a b a t位置44にシステインを有する。システイン操作抗体は、例えば、米国特許第7,521,541号、米国特許第7,855,275号、米国公開出願第2011/0033378号及びW O 2011/005481に記載されているように生成されてもよい。

【0065】

「モノクローナル」抗体またはその抗原結合断片は、単一の抗原決定基、またはエピトープの高度に特異的な認識及び結合に関与する均質な抗体または抗原結合断片集団を指す。これは、典型的には、異なる抗原決定基に対して指向される異なる抗体を含むポリクローナル抗体とは対照的である。「モノクローナル」抗体またはその抗原結合断片という用語は、インタクト及び全長モノクローナル抗体、ならびに抗体断片（例えば、F a b、F a b'、F (a b') 2、F v）の両方、一本鎖（s c F v）変異体、抗体部分を含む融合タンパク質、ならびに抗原認識部位を含む任意の他の修飾免疫グロブリン分子を包含する。さらに、「モノクローナル」抗体またはその抗原結合断片は、ハイブリドーマ、ファージ選択、組換え発現、及びトランスジェニック動物を含むがこれらに限定されない、任意の数の方法で作製されるそのような抗体及びその抗原結合断片を指す。

【0066】

「ヒト化」抗体またはその抗原結合断片という用語は、特定の免疫グロブリン鎖、キメラ免疫グロブリン、または最小限の非ヒト（例えば、マウス）配列を含有するそれらの断片である、非ヒト（例えば、マウス）抗体または抗原結合断片の形態を指す。典型的には、ヒト化抗体またはその抗原結合断片は、相補的決定領域（C D R）からの残基が、所望の特異性、親和性、及び能力（「移植されたC D R」）を有する非ヒト種（例えば、マウス、ラット、ウサギ、ハムスター）のC D Rからの残基によって置き換えられたヒト免疫

グロブリンである (Jones et al., Nature 321:522-525 (1986)、Riechmann et al., Nature 332:323-327 (1988)、Verhoeyen et al., Science 239:1534-1536 (1988))。いくつかの事例では、ヒト免疫グロブリンのFvフレームワーク領域 (FR) 残基は、所望の特異性、親和性、及び能力を有する非ヒト種由来の抗体または断片における対応する残基で置き換えられる。ヒト化抗体またはその抗原結合断片は、Fvフレームワーク領域内及び／または置換された非ヒト残基内のいずれかの追加の残基の置換によってさらに修飾されて、抗体またはその抗原結合断片の特異性、親和性、及び／または能力を精錬及び最適化することができる。一般に、ヒト化抗体またはその抗原結合断片は、非ヒト免疫グロブリンに対応するすべてまたは実質的にすべてのCDR領域を含む少なくとも1つの、典型的には2つまたは3つの可変ドメインの実質的にすべてを含むが、FR領域のすべてまたは実質的にすべては、ヒト免疫グロブリンコンセンサス配列のものである。ヒト化抗体またはその抗原結合断片はまた、免疫グロブリン定常領域またはドメイン (Fc) の少なくとも一部分、典型的には、ヒト免疫グロブリンのものを含むことができる。ヒト化抗体を生成するために使用される方法の例は、米国特許第5, 225, 539号、Roguska et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 91 (3): 969-973 (1994)、及びRoguska et al., Protein Eng. 9 (10): 895-904 (1996)に記載されている。いくつかの実施形態では、「ヒト化抗体」は、再表面形成された抗体である。

【0067】

抗体の「可変領域」は、抗体軽鎖の可変領域または抗体重鎖の可変領域を、単独または組み合わせのいずれかで指す。重鎖及び軽鎖の可変領域は各々、超可変領域としても知られる3つの相補性決定領域 (CDR) によって接続された4つのフレームワーク領域 (FR) からなる。各鎖中のCDRは、FRによって近接して一緒に保持され、他の鎖からのCDRとともに、抗体の抗原結合部位の形成に寄与する。CDRを決定するための少なくとも2つの技法がある：(1) 種間配列可変性に基づくアプローチ (すなわち、Kabata et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, (5th ed., 1991, National Institutes of Health, Bethesda Md.), 「Kabata」))、及び(2) 抗原-抗体複合体の結晶学的研究に基づくアプローチ (All-lazikani et al., J. Molec. Biol. 273:927-948 (1997))。加えて、これらの2つのアプローチの組み合わせは、CDRを決定するために当技術分野で使用されることがある。

【0068】

Kabata番号付けシステムは、一般に、可変ドメイン内の残基 (およそ軽鎖の残基1~107及び重鎖の残基1~113) (例えば、Kabata et al., Sequences of Immunological Interest, (5th Ed., 1991, National Institutes of Health, Bethesda, Md.) (「Kabata」)) を指す際に使用される。

【0069】

Kabataにおけるアミノ酸位置番号付けは、Kabataら (Sequences of Immunological Interest, (5th Ed., 1991, National Institutes of Health, Bethesda, Md.), 「Kabata」) における抗体の編集の重鎖可変ドメインまたは軽鎖可変ドメインに使用される番号付けシステムを指す。この番号付けシステムを使用して、実際の直鎖状アミノ酸配列は、可変ドメインのFRまたはCDRの短縮または挿入に対応するより少ないまたは追加のアミノ酸を含有することができる。例えば、重鎖可変ドメインは、H2の残基52の後に単一のアミノ酸挿入物 (Kabataによる残基52a)、及び重鎖FR残基82の後に挿入された残基 (例えば、Kabataによる残基82a、82b、及び82c等) を含むことができる。残基のKabata番号付けは、抗体の配列と「標準的な」Kabata

番号付け配列との相同性の領域でのアラインメントによって、所与の抗体について決定することができる。代わりに、Chothiaは、構造ループの場所を指す（Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)）。Kabat番号付け規則を使用して番号付けされたときのChothia CDR-H1ループの終端は、ループの長さに応じて、H32とH34との間で変化する（これは、Kabat番号付けスキームが挿入をH35A及びH35Bに配置するためである。35Aも35Bも存在しない場合、ループは32で終了する。35Aのみが存在する場合、ループは33で終了する。35A及び35Bの両方が存在する場合、ループは34で終了する）。AbM超可変領域は、Kabat CDRとChothia構造ループとの間の折衷を表し、Oxford MolecularのAbM抗体モデリングソフトウェアによって使用される。

10

【表A】

ループ	Kabat	AbM	Chothia
L1	L24-L34	L24-L34	L24-L34
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L56
L3	L89-L97	L89-L97	L89-L97
H1	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32..34
		(Kabat番号付け)	
H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32
		(Chothia番号付け)	
H2	H50-H65	H50-H58	H52-H56
H3	H95-H102	H95-H102	H95-H102

20

【0070】

「ヒト」抗体またはその抗原結合断片という用語は、ヒトにより産生された抗体もしくはその抗原結合断片、または当該技術分野において既知の任意の技法を使用して作製されたヒトによって産生された抗体もしくはその抗原結合断片に対応するアミノ酸配列を有する抗体もしくはその抗原結合断片を意味する。ヒト抗体またはその抗原結合断片のこの定義は、インタクトまたは全長の抗体及びその断片を含む。

30

【0071】

「キメラ」抗体またはその抗原結合断片という用語は、アミノ酸配列が2つ以上の種に由来する抗体またはその抗原結合断片を指す。典型的には、軽鎖及び重鎖の両方の可変領域は、所望の特異性、親和性、及び能力を有するある種の哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ等）に由来する抗体またはその抗原結合断片の可変領域に対応するが、定常領域は、別の種（通常はヒト）に由来する抗体またはその抗原結合断片の配列に相同であり、その種における免疫応答を誘発しない。

【0072】

40

「エピトープ」または「抗原決定基」という用語は、本明細書では互換的に使用され、特定の抗体によって認識され、特異的に結合することができる抗原の部分指す。抗原がポリペプチドである場合、エピトープは、タンパク質の三次フォールディングによって並置された連続アミノ酸及び非連続アミノ酸の両方から形成され得る。連続したアミノ酸から形成されるエピトープは、典型的には、タンパク質変性時に保持されるが、三次フォールディングによって形成されるエピトープは、典型的には、タンパク質変性時に失われる。エピトープは、典型的には、固有の空間立体配座に少なくとも3個、より通常は少なくとも5個または8～10個のアミノ酸を含む。

【0073】

「結合親和性」は、一般に、分子（例えば、抗体）の単一の結合部位と、その結合パー

50

トナー（例えば、抗原）との間の非共有相互作用の合計の強度を指す。別途示されない限り、本明細書で使用される場合、「結合親和性」は、結合対のメンバー（例えば、抗体及び抗原）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、一般に、解離定数（ K_d ）によって表すことができる。親和性は、本明細書に記載されるものを含む、当該技術分野で既知の一般的な方法によって測定され得る。低親和性抗体は、一般に、抗原にゆっくりと結合し、容易に解離する傾向があるが、高親和性抗体は、一般に、抗原により速く結合し、より長く結合したままである傾向がある。結合親和性を測定する様々な方法は、当該技術分野で既知であり、それらのいずれも、本開示の目的のために使用することができる。具体的な例示の実施形態は、以下に説明される。

10

【0074】

「またはより良い」は、結合親和性を指すように本明細書で使用される場合、分子とその結合パートナーとの間のより強力な結合を指す。「またはより良い」は、本明細書で使用される場合、より小さい数値 K_d 値によって表される、より強い結合を指す。例えば、「0.6 nM以上」の抗原に対する親和性を有する抗体であって、抗原に対する抗体の親和性は、0.6 nM未満、すなわち、0.59 nM、0.58 nM、0.57 nM等、または0.6 nM未満の任意の値である。

【0075】

「特異的に結合する」とは、一般に、抗体がその抗原結合ドメインを介してエピトープに結合し、その結合が抗原結合ドメインとエピトープとの間のある程度の相補性を伴うことを意味する。この定義によれば、抗体は、そのエピトープに結合するときに、その抗原結合ドメインを介して、ランダムで無関係なエピトープに結合するよりも容易に、エピトープに「特異的に結合する」と言われる。「特異性」という用語は、本明細書において、ある特定の抗体がある特定のエピトープに結合する相対的親和性を修飾するために使用される。例えば、抗体「A」は、抗体「B」よりも所与のエピトープに対して高い特異性を有すると見なされ得るか、または抗体「A」は、関連するエピトープ「D」に対してより高い特異性でエピトープ「C」に結合すると言われ得る。

20

【0076】

「優先的に結合する」とは、抗体が関連する、同様の、相同の、または類似のエピトープに結合するよりも容易にエピトープに特異的に結合することを意味する。したがって、所与のエピトープに「優先的に結合する」抗体は、関連するエピトープよりも、そのエピトープに結合する可能性が高いであろうが、そのような抗体は、関連するエピトープと交差反応してもよい。

30

【0077】

「ポリペプチド」、「ペプチド」、及び「タンパク質」という用語は、本明細書において、任意の長さのアミノ酸のポリマーを指すように互換的に使用される。ポリマーは、直鎖状または分岐状であり得、修飾アミノ酸を含み得、非アミノ酸によって中断され得る。これらの用語はまた、天然にまたは介入によって修飾されたアミノ酸ポリマー、例えば、ジスルフィド結合形成、グリコシル化、脂質化、アセチル化、リン酸化、または標識成分とのコンジュゲーションなどの任意の他の操作もしくは修飾を包含する。定義には、例えば、アミノ酸の1つ以上の類似体（例えば、不自然なアミノ酸等を含む）、ならびに当該技術分野で既知の他の修飾を含むポリペプチドも含まれる。本開示のポリペプチドは抗体に基づくため、ある特定の実施形態では、ポリペプチドは、単鎖または関連鎖として生じ得ることが理解される。

40

【0078】

本明細書で使用される場合、「免疫複合体」または「複合体」という用語は、細胞結合剤（すなわち、抗CD123抗体またはその断片）に連結され、以下の一般式によって定義される化合物またはその誘導体を指す： $C-A$ （ C =細胞毒素（例えば、インドリノーベンゾジアゼピン（IGN）DNAアルキル化薬（例えば、DGN549-C））、及び A =抗体またはその抗原結合断片、例えば、抗CD123抗体または抗体断片）。免疫複

50

合体は、任意選択で、リンカーを含有することができ、一般式C-L-Aによって定義することができる（C＝細胞毒素、L＝リンカー、及びA＝抗体またはその抗原結合断片、例えば、抗CD123抗体または抗体断片）。免疫複合体はまた、一般式によって逆の順序で定義され得る：C-AまたはA-L-C。免疫複合体はまた、抗体もしくはその抗原結合断片（A）当たり複数の細胞毒素（C）、または抗体もしくはその抗原結合断片（A）当たり複数の細胞毒素（C）及びリンカー（L）を含有することができる。

【0079】

「リンカー」は、化合物、通常は薬物（IGN DNAアルキル化薬など）を、安定した共有結合的な様式で細胞結合剤（抗CD123抗体またはその断片など）に連結させることができる任意の化学部分である。リンカーは、化合物または抗体が活性を維持する条件下で、酸誘導性切断、光誘導性切断、ペプチダーゼ誘導性切断、エステラーゼ誘導性切断、及びジスルフィド結合切断に感受性であり得るか、または実質的に耐性であり得る。好適なリンカーは、当該技術分野で周知であり、例えば、ジスルフィド基、チオエーテル基、酸不安定基、光不安定基、ペプチダーゼ不安定基、及びエステラーゼ不安定基を含む。リンカーはまた、本明細書に記載され、当該技術分野において既知の荷電リンカー、及びそれらの親水性形態を含む。本明細書で開示されるいくつかの実施形態では、リンカーは、ペプチドリンカーである。

【0080】

「IMGN632」という用語は、図6A及び6Bに示される免疫複合体組成物を指す。免疫複合体組成物は、スルホン化バージョンのhuCD123-6Gv4.7（「G4723A」）抗体当たり平均1.5～2.1 DGN549-C細胞毒性剤を含む免疫複合体を含む（図1A）。免疫複合体組成物はまた、スルホン化されていない免疫複合体（図1Bに示されるモノイミン構造）を含むことができる。

【0081】

「BCL-2阻害剤」という用語は、B細胞白血病／リンパ腫-2（「BCL-2」）の活性を阻害することができる薬剤を指す。例えば、BCL-2阻害剤は、BCL-2に結合し、BCL-2とプロアポトーシスタンパク質（例えば、BH3のみのタンパク質）との相互作用を低減することができる。ベネトクラクスは、例示的なBCL-2阻害剤である。

【0082】

「低メチル化剤」または「HMA」という用語は、DNAメチル化を阻害する薬剤を指す。例えば、HMAは、DNAメチルトランスフェラーゼを阻害することによって作用することができる。アザシチジン及びデシタピンは、例示的なHMAである。

【0083】

「がん」及び「がん性」という用語は、細胞の集団が制御されていない細胞成長を特徴とする哺乳動物における生理学的状態を指す、または説明する。がんの例としては、がん、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、及び白血病が挙げられるが、これらに限定されない。「腫瘍」及び「新生物」は、がん化前病変を含む、良性（非がん性）または悪性（がん性）のいずれかの過剰な細胞成長または増殖から生じる1つ以上の細胞を指す。本明細書に開示されるがんは、血液悪性腫瘍であり得る。血液悪性腫瘍の例としては、例えば、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、骨髄異形成症候群（MDS）、B細胞急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）などの急性リンパ芽球性白血病（ALL）、T細胞急性リンパ芽球性白血病（T-ALL）、混合系白血病ALL（MLL-ALL）、B細胞前駆体ALL（BCP-ALL）、Ph+ALL、Ph-様ALL、慢性リンパ球性白血病（CLL）、急性転化／急性転化期における慢性骨髄性白血病（BP-CML）、及び芽球性形質細胞様樹状細胞新生物（BPDCN）が挙げられる。「がん」のさらなる例としては、NHLを含むB細胞リンパ腫、前駆体B細胞リンパ芽球性白血病／リンパ腫、及びB細胞慢性リンパ性白血病（CLL）／小リンパ球性リンパ腫（SLL）などの成熟B細胞腫瘍、B細胞前リンパ性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫（MCL）、低グレード、中間グレード、及び高グレードFLを含む濾胞性リンパ

腫（FL）、皮膚濾胞中心リンパ腫、辺縁帯B細胞リンパ腫（MALT型、結節型、及び脾臓型）、有毛細胞白血病、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、形質細胞腫、形質細胞骨髓腫、移植後リンパ増殖性障害、ワルデンストレームマクログロブリン血症、及び未分化大細胞型リンパ腫（ALL）が挙げられる。がんは、CD123を発現するがん（「CD123発現がん」）であり得る。

【0084】

「がん細胞」、「腫瘍細胞」、及び文法的に等価な用語は、腫瘍細胞集団の大部分を占める非腫瘍原性細胞、及び腫瘍原性幹細胞（がん幹細胞）の両方を含む、腫瘍または前がん病変に由来する細胞の総集団を指す。本明細書で使用される場合、「腫瘍細胞」という用語は、これらの腫瘍細胞をがん幹細胞から区別するために更新及び分化する能力を欠く腫瘍細胞のみを指す場合、「非腫瘍原性」という用語によって修飾される。

10

【0085】

「難治性」がんは、化学療法などの抗がん剤治療ががん患者に投与されても進行するものである。がんは、治療の開始時に耐性であり得るか、または治療中に耐性となり得る。

【0086】

「原発性難治性」がんは、患者が2サイクルの強力な化学療法を受けた後に完全寛解（CR）または不完全な回復を伴う完全寛解（CRi）を達成しないがんである。

【0087】

「再発」がんは、がんまたはがんの兆候及び症状が、ある期間の改善の後に戻るものである。

20

【0088】

本明細書で使用される場合、「適合AML」という用語は、強化療法の対象であるAMLを有する対象を指す。適合AMLを有する対象を決定するための尺度としては、例えば、身体的パフォーマンス（例えば、米国東海岸癌臨床試験グループパフォーマンスステータス（ECOG PS）、カルノフスキーパフォーマンスステータス（KPS）、及び短い身体的パフォーマンスバッテリー（SPPB）によって決定される）、併発状態（チャールソン併存疾患指数（CCI）または造血細胞移植特異的併存疾患指数（HCT-CI）によって決定される）、認知機能、及び予後モデル（細胞遺伝学的グループ、年齢、白血球数、LDH、AMLの種類を含むがこれらに限定されない）が挙げられる。いくつかの事例では、適合AML対象は、60歳以下の対象である。

30

【0089】

本明細書で使用される場合、「不適合AML」という用語は、強化療法の対象でないAMLを有する対象を指す。不適合AMLを有する対象を決定するための尺度としては、例えば、身体的パフォーマンス（例えば、米国東海岸癌臨床試験グループパフォーマンスステータス（ECOG PS）、カルノフスキーパフォーマンスステータス（KPS）、及び短い身体的パフォーマンスバッテリー（SPPB）によって決定される）、併発状態（チャールソン併存疾患指数（CCI）または造血細胞移植特異的併存疾患指数（HCT-CI）によって決定される）、認知機能、及び予後モデル（細胞遺伝学的グループ、年齢、白血球数、LDH、AMLの種類を含むがこれらに限定されない）が挙げられる。いくつかの事例では、不適合AML対象は、60歳超の対象である。

40

【0090】

特定の腫瘍、組織、または細胞試料における「増加した発現」または「過剰発現」CD123という用語は、同じタイプまたは起源の健常または非疾患（天然、野生型）組織または細胞中に存在するものよりも高いレベルで存在するCD123を指す。

【0091】

「治療する」または「治療」または「治療すること」または「緩和する」または「緩和すること」などの用語は、診断された病理学的状態もしくは障害を治療する、緩和する、症状を軽減する、及び／または進行を停止する治療措置を指す。したがって、治療を必要とする者には、既に障害と診断されているか、または障害を有する疑いがある者が含まれる。

50

【0092】

「治療有効量」という用語は、対象または哺乳動物における疾患または障害を「治療する」のに有効な抗体、免疫複合体、または他の薬物の量を指す。がんの場合、治療有効量の薬物は、がん細胞の数を低減することができ、腫瘍サイズまたは負荷を低減することができ、末梢臓器へのがん細胞浸潤を阻害することができ（すなわち、ある程度遅く、かつある特定の実施形態では、停止することができる）、がんに関連付けられる症状のうちの1つ以上をある程度緩和することができ、及び／または完全寛解（CR）、不完全な回復を伴う完全寛解（CRi）、部分的な血液学的回復を伴う完全寛解（CRh）、最小残存疾患を伴わないCR（CRM RD-）、臨床的完全寛解（CRc）、形態学的白血病でない状態（MLFS）、部分寛解（PR）、応答持続時間（DOR）、及び進行性疾患（PD）の減少などの好ましい応答をもたらすことができる。

10

【0093】

「好ましく応答する」という用語は、一般に、対象において有益な状態を引き起こすことを指す。がん治療に関して、この用語は、対象に治療効果を提供することを指す。がんにおける陽性治療効果は、いくつかの方法で測定することができる（W. A. Weber, J. Nucl. Med. 50: 1S-10S (2009) を参照）。好ましい応答は、例えば、完全寛解（CR）、不完全な回復を伴う完全寛解（CRi）、最小残存疾患を伴わないCR（CRM RD-）、臨床的完全寛解（CRc）、形態学的白血病でない状態、部分寛解（PR）、進行性疾患（PD）の減少、またはそれらの任意の組み合わせによって評価され得る。

20

【0094】

「完全奏効」または「完全寛解」または「CR」は、治療に応答して、腫瘍またはがんのすべての徴候が消失することを示す。これは、必ずしもがんが治癒したことを意味するわけではない。「CRi」は、不完全な血液学的（血球数）回復を伴う形態学的に完全な寛解を指す。「CRM RD-」は、測定可能な残存疾患を伴わない完全な回復を指す。

【0095】

「最小残存疾患」、「MRD」、または「MRD+」は、形態学的検出以下のレベルでのがん（例えば、白血病）細胞の治療後の持続性を指す。MRDは、例えば、中央フローサイトメトリーを使用して評価され得る。MRD+ステータスは再発の予測因子であり、AML患者の生存率の低下と関連付けられている。

30

【0096】

「部分的応答」または「PR」は、治療に応答して、1つ以上の腫瘍もしくは病変のサイズもしくは体積、または体内のがんの程度の減少を指す。

【0097】

「進行性疾患」とは、1つ以上の新しい病変もしくは腫瘍の出現、及び／または既存の非標的病変の明確な進行を指す。進行性疾患は、腫瘍の質量の増加または腫瘍の拡散のいずれかに起因する、治療を開始してからの20%超の腫瘍成長を指すこともできる。

【0098】

「治療」または「療法」という用語は、手術、放射線療法、化学療法、分化療法、生体療法、免疫療法、導入療法、強化療法、移植、維持療法、または1つ以上の抗がん剤（例えば、細胞毒性剤及び／または抗増殖性化合物）の投与を含むことができるが、これらに限定されない治療レジメンを指す。

40

【0099】

「第一選択治療」、「第一選択療法」、及び「前線療法」という用語は、特定の状態、例えば、導入療法、強化療法、移植、維持療法のための好ましい標準的な初期治療を指す。これらの治療法は、第一選択療法が十分に機能しない場合に試みられる「第二選択」療法とは異なる。「第三選択」療法は、第一選択療法及び第二選択療法が十分に機能しない場合に試みられる。「サルベージ療法」または「サルベージレジメン」は、がんが他の治療に応答していない場合に試みられる治療である。

【0100】

50

例えば、本明細書に提供されるCD123免疫複合体（例えば、IMGN632）の、BCL-2阻害剤、及び／またはHMAとの組み合わせは、第一選択療法、第二選択療法、または第三選択療法として与えられ得る。本明細書に提供されるCD123免疫複合体（例えば、IMGN632）の、BCL-2阻害剤、及び／またはHMAとの組み合わせは、本明細書に提供されるCD123免疫複合体（例えば、IMGN632）の、BCL-2阻害剤、及び／またはHMAとの組み合わせによる治療の前に、少なくとも1つ、少なくとも2つ、または少なくとも3つの療法（例えば、前線療法及び1つのサルベージ療法）を受けた患者の療法として与えられ得る。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるCD123免疫複合体（例えば、IMGN632）の、BCL-2阻害剤、及び／またはHMAとの組み合わせは、1つ以下、2つ以下、3つ以下、4つ以下、5つ以下、または6つ以下の療法を受けた患者において、療法として与えられ得る。

10

【0101】

「維持療法」という用語は、初期療法後にがんが消失した後にがんが再発するのを防ぐために与えられる療法を指す。

【0102】

「薬学的に許容される」という語句は、物質または組成物が、化学的及び／または毒性学的に、製剤を含む他の成分、及び／または製剤で治療される哺乳動物と適合性でなければならないことを示す。

【0103】

「薬学的製剤」という用語は、活性成分の生物学的活性が有効であることを可能にするような形態であり、製剤が投与される対象に対して許容できないほど毒性を有する追加の成分を含有しない調製物を指す。製剤は、無菌であり得る。

20

【0104】

「対象」という用語は、ヒト、非ヒト霊長類、げっ歯類等を含むが、これらに限定されず、特定の治療のレシピエントとなる任意の動物（例えば、哺乳動物）を指す。典型的には、「対象」及び「患者」という用語は、ヒト対象に関して本明細書で互換的に使用される。

【0105】

1つ以上のさらなる治療薬との「組み合わせ」投与は、任意の順序での同時（並行）または連続投与を含む。

30

【0106】

併用療法は、「相乗効果」を提供し、「相乗効果」、すなわち、一緒に使用される活性成分が、化合物を別個に使用することから生じる効果の合計よりも大きい場合に達成される効果を証明することができる。活性成分が、（1）同時に製剤化され、組み合わせた単位投与量製剤中で同時に投与もしくは送達されるか、（2）連続して、交互に、もしくは別個の製剤として並行して送達されるか、または（3）いくつかの他のレジメンによって送達される場合、相乗効果を得ることができる。交互療法で送達される場合、相乗効果は、化合物が、例えば、別個の注射器での異なる注射によって順次投与または送達される場合に得ることができる。

【0107】

「指示する」という用語は、適用可能な療法、薬剤、治療、治療レジメン等について、任意の手段によって、例えば、パッケージ挿入物または他の書面による宣伝資料の形態など、書面で指示を提供することを意味する。

40

【0108】

本明細書に開示される抗体、免疫複合体、または他の薬物の「有効量」は、具体的に記載される目的を実行するのに十分な量である。「有効量」は、記載された目的に関連して、経験的かつ日常的に決定することができる。

【0109】

「単離される」ポリペプチド、抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞、または組成物は、自然界に見出されない形態のポリペプチド、抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、

50

細胞、または組成物である。単離されたポリペプチド、抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞、または組成物は、それらがもはや自然界に見られる形態ではない程度に精製されたものを含む。いくつかの実施形態では、単離される抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞、または組成物は、実質的に純粋である。

【0110】

本明細書で使用される場合、「実質的に純粋な」とは、少なくとも50%純粋（すなわち、汚染物質を含まない）、少なくとも90%純粋、少なくとも95%純粋、少なくとも98%純粋、または少なくとも99%純粋である材料を指す。

【0111】

本開示及び特許請求の範囲で使用される場合、単数形「a」、「an」、及び「the」は、文脈が明示的に別様に示さない限り、複数形を含む。

10

【0112】

本明細書において実施形態が「含む」という言語で説明される場合、そうでなければ「からなる」及び／または「から本質的になる」という言葉で説明される類似の実施形態もまた提供されることを理解されたい。

【0113】

本明細書の「A及び／またはB」などの語句で使用される「及び／または」という用語は、「A及びB」の両方、「AまたはB」、「A」及び「B」を含むことが意図されている。同様に、「A、B、及び／またはC」などの語句で使用される「及び／または」という用語は、以下の実施形態の各々を包含することが意図されている。A、B、及びC；A、B、またはC；AまたはC；AまたはB；BまたはC；A及びC；A及びB；B及びC；A（単独）；B（単独）；ならびにC（単独）。

20

【0114】

II. 抗CD123免疫複合体

他の薬剤と組み合わせてCD123（例えば、IMG N632）に特異的に結合する免疫複合体を投与方法を本明細書に記載する。CD123に特異的に結合する免疫複合体は、本明細書において、「CD123-免疫複合体」または「抗CD123免疫複合体」と称される。そのような免疫複合体は、抗CD123抗体またはその抗原結合断片、及び薬物（例えば、細胞毒性剤）を含む。薬物（例えば、細胞毒性剤）は、リンカーによって抗CD123抗体またはその抗原結合断片に付着することができる。

30

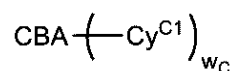
【0115】

いくつかの実施形態では、抗CD123抗体またはその抗原結合断片は、ヒト化抗体またはその抗原結合断片である。いくつかの実施形態では、ヒト化抗体または断片は、再表面形成された抗体またはその抗原結合断片である。他の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、完全ヒト抗体またはその抗原結合断片である。

【0116】

一実施形態では、免疫複合体は、以下の式によって表され、

【化2】



40

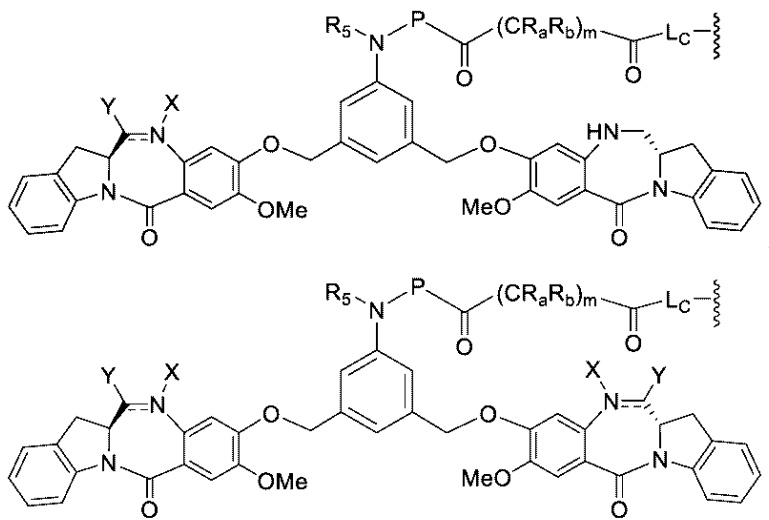
式中、CBAは、システイン残基を介してCyC1に共有結合した抗CD123抗体または抗原結合断片またはポリペプチドであり、WCは、1または2である。

【0117】

上記の式において、Cy^{C1}は、以下の式、

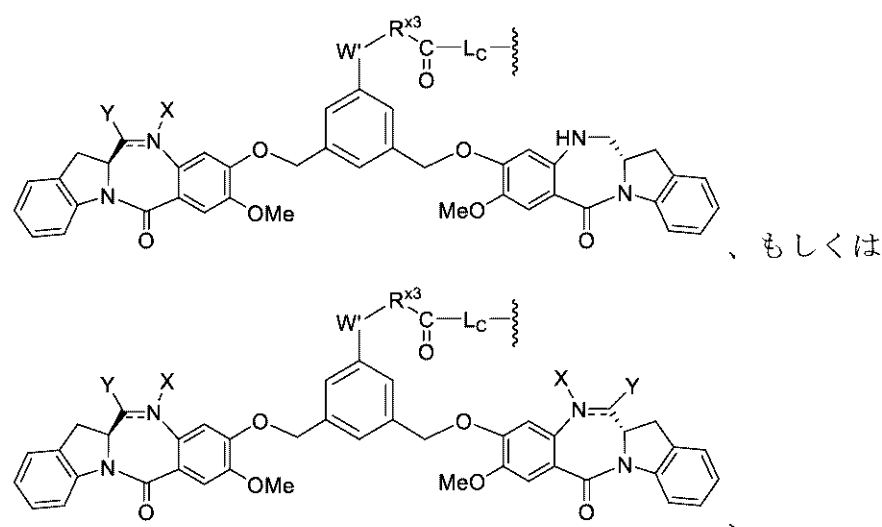
50

【化 3 - 1】



10

【化 3 - 2】



20

30

またはその薬学的に許容される塩によって表され、式中、NとCとの間の二重線

【化 4】

==

は、単結合または二重結合を表すが、但し、二重結合である場合、Xは、存在せず、Yは、 $-H$ または $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであり、単結合である場合、Xは、 $-H$ またはアミン保護部分であり、Yは、 $-OH$ または $-SO_3M$ であり、Mは、 H^+ またはカチオンであり、

40

R_5 は、 $-H$ または $(C_1 \sim C_3)$ アルキルであり、

Pは、アミノ酸残基または2～20個のアミノ酸残基を含むペプチドであり、

R_a 及び R_b は、各出現において、独立して、 $-H$ 、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、または荷電置換基もしくはイオン化可能な基Qであり、

W' は、 $-N R^e$ であり、

R^e は、 $-(CH_2-CH_2-O)_n-R^k$ であり、

nは、2～6の整数であり、

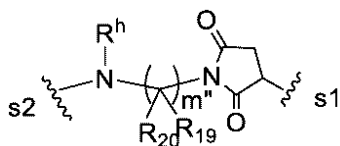
R^k は、 $-H$ または $-Me$ であり、

R^{x3} は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、

L_c は、

50

【化 5】



によって表され、s 1 は、C B A に共有結合された部位であり、s 2 は、C y ^{C 1} 上の - C (= O) - 基に共有結合された部位であり、

R 1 9 及び R 2 0 は、各出現において、独立して、- H または (C 1 ~ C 3) アルキルであり、

m '' は、1 ~ 1 0 の間の整数であり、

R ^h は、- H または (C 1 ~ C 3) アルキルである。

【0 1 1 8】

ある特定の実施形態では、R _a 及び R _b は、両方とも H であり、R ₅ は、H または M e である。

【0 1 1 9】

ある特定の実施形態では、P は、2 ~ 5 個のアミノ酸残基を含有するペプチドである。

例えば、P は、G l y - G l y - G l y、A l a - V a l、V a l - A l a、V a l - C i t、V a l - L y s、P h e - L y s、L y s - L y s、A l a - L y s、P h e - C i t、L e u - C i t、I l e - C i t、T r p、C i t、P h e - A l a、P h e - N ⁹ - トシル - A r g、P h e - N ⁹ - ニトロ - A r g、P h e - P h e - L y s、D - P h e - P h e - L y s、G l y - P h e - L y s、L e u - A l a - L e u、I l e - A l a - L e u、V a l - A l a - V a l、A l a - L e u - A l a - L e u、β - A l a - L e u - A l a - L e u、G l y - P h e - L e u - G l y、V a l - A r g、A r g - V a l、A r g - A r g、V a l - D - C i t、V a l - D - L y s、V a l - D - A r g、D - V a l - C i t、D - V a l - L y s、D - V a l - A r g、D - V a l - D - C i t、D - V a l - D - L y s、D - V a l - D - A r g、D - A r g - D - A r g、A l a - A l a、A l a - D - A l a、D - A l a - A l a、D - A l a - D - A l a、A l a - M e t、及び M e t - A l a から選択され得る。ある特定の実施形態では、P は、G l y - G l y - G l y、A l a - V a l、A l a - A l a、A l a - D - A l a、D - A l a - A l a、または D - A l a - D - A l a である。ある特定の実施形態では、Q は、- S O ₃ M である。

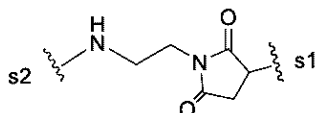
【0 1 2 0】

ある特定の実施形態では、R 1 9 及び R 2 0 は、両方とも H であり、m '' は、1 ~ 6 の整数である。

【0 1 2 1】

ある特定の実施形態では、- L _c - は、以下の式によって表される。

【化 6】



【0 1 2 2】

ある特定の実施形態では、免疫複合体は、以下の式

10

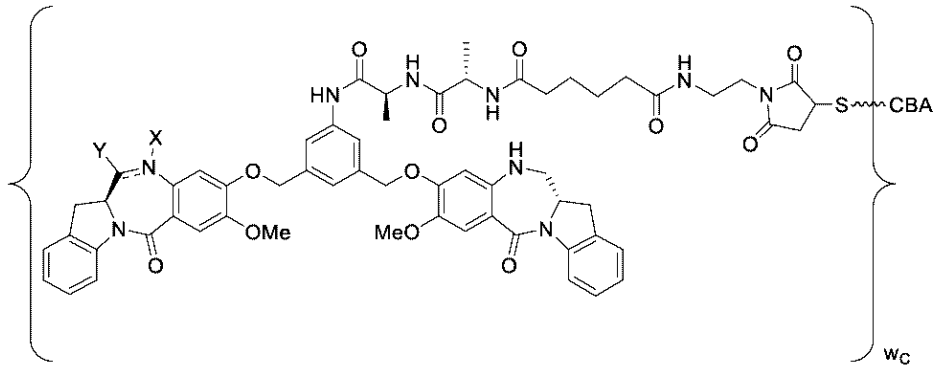
20

30

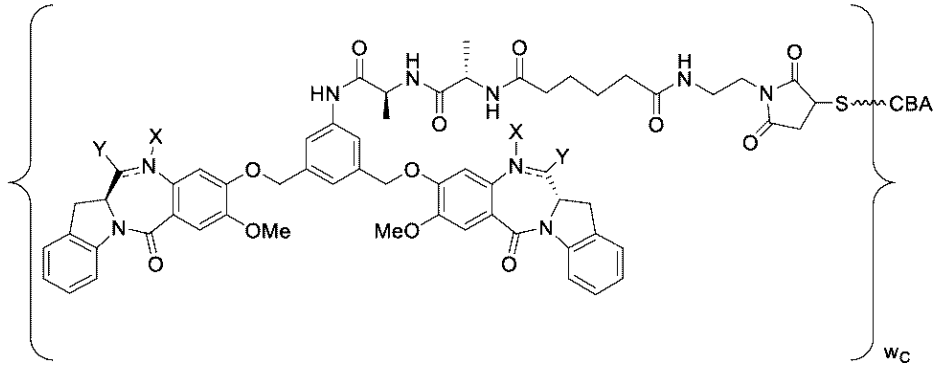
40

50

【化 7 - 1】

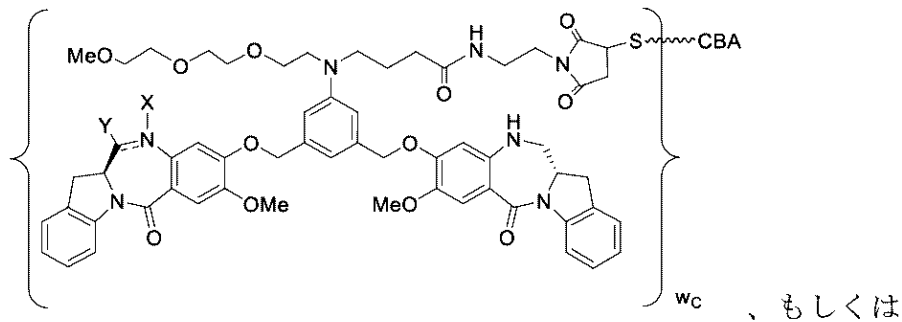


10

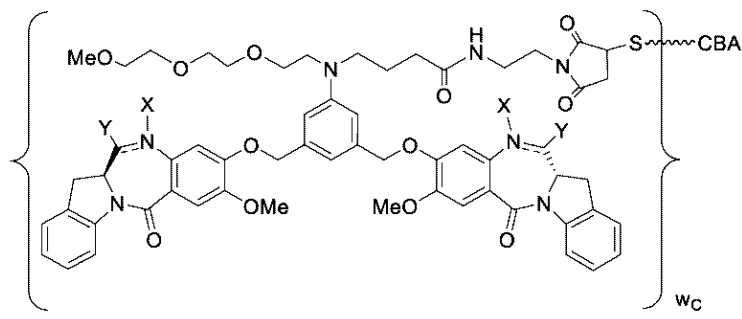


20

【化 7 - 2】



30



40

またはその薬学的に許容される塩によって表され、式中、NとCとの間の二重線

【化 8】

==

は、単結合または二重結合を表すが、但し、二重結合である場合、Xは、存在せず、Yは、 $-H$ であり、単結合である場合、Xは、 $-H$ であり、Yは、 $-OH$ または $-SO_3M$ である。

【0123】

例として、抗CD123抗体またはその抗原結合断片は、本方法で使用される免疫複合

50

体中に存在することができる。抗CD123抗体またはその抗原結合断片が記載されている（例えば、米国特許第10,077,313 B2号を参照、その内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）。抗CD123抗体またはその抗原結合断片は、huCD123-6Gv4.7（「G4723A」）抗体（WO2017/004025、WO2017/004026、及びPCT/US2018/052212を参照、各々の内容は、それら全体が参照により本明細書に組み込まれる）であり得るか、または例えば、以下の表1～3に示されるように、G4723A抗体の配列を含有し得る。例えば、本明細書に提供される方法で使用するための抗CD123抗体またはその抗原結合断片は、それぞれ配列番号5、6、及び7の配列を含む可変重鎖CDR-1、CDR-2、及びCDR-3、及び／またはそれぞれ配列番号8、9、及び10の配列を含む可変軽鎖CDR-1、CDR-2、及びCDR-3を含むことができる。本明細書に提供される方法で使用するための抗CD123抗体またはその抗原結合断片は、配列番号1に示される配列を含む可変重鎖ドメインを含むことができる。本明細書に提供される方法で使用するための抗CD123抗体またはその抗原結合断片は、配列番号2に示される配列を含む可変軽鎖ドメインを含むことができる。本明細書に提供される方法で使用するための抗CD123抗体またはその抗原結合断片は、配列番号1に示される配列を含む可変重鎖ドメイン及び配列番号2に示される配列を含む可変軽鎖ドメインを含むことができる。本明細書に提供される方法で使用するための抗CD123抗体またはその抗原結合断片は、配列番号3に示される配列を含む重鎖を含むことができる。本明細書に提供される方法で使用するための抗CD123抗体またはその抗原結合断片は、配列番号4に示される配列を含む軽鎖を含むことができる。本明細書に提供される方法で使用するための抗CD123抗体またはその抗原結合断片は、配列番号3に示される配列を含む重鎖及び配列番号4に示される配列を含む軽鎖を含むことができる。

【表1】

表1. huCD123-6Gv4.7重鎖及び軽鎖可変領域

名前	配列
huCD123-6Gv7 重鎖可変領域	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTSSIMHWVR QAPGQGLEWIGYIKPYNDGTYNEKFKGRATLTSDRST STAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGGNDYYDTMDYWG QGTLVTVSS（配列番号1）
huCD123-6Gv4 軽鎖可変領域	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASODINSYLSWFQOK PGKAPKTLIYRVNRLVDGVPSRFSGSGSGNDYTLTISSLQ PEDFATYYCLOYDAFPYTFGQGTKVEIKR （配列番号2）

【表 2】

表 2. huCD123-6Gv4. 7-C442 全長重鎖及び軽鎖

名前	配列
huCD123-6Gv7-C442 全長重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFT <u>SSIMHWVR</u> QAPGQGLEWIGYIKPYNDGTYNEKFKGRATLTSDRST STAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGGNDYYDTMDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLCLSPG (配列番号 3)
huCD123-6Gv4 全長軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITC <u>RASQDINSYLSWFQOK</u> PGKAPKTLIYRVNRLVDGVPSRFSGSGSGNDYTLTISSLQ PEDFATYYCLQYDAFPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSPVTKSFNRGEC (配列番号 4)

10

20

【表 3】

表 3. huCD123-6Gv4. 7 可変重鎖及び軽鎖相補性決定領域

名前	配列
huCD123-6Gv7 可変重鎖 CDR1	SSIMH(配列番号 5)
huCD123-6Gv7 可変重鎖 CDR2	YIKPYNDGTYNEKFKG(配列番号 6)
huCD123-6Gv7 可変重鎖 CDR3	EGGNDYYDTMDY(配列番号 7)
huCD123-6Gv4 可変軽鎖 CDR1	RASQDINSYLS(配列番号 8)
huCD123-6Gv4 可変軽鎖 CDR2	RVNRLVD(配列番号 9)
huCD123-6Gv4 可変軽鎖 CDR3	LQYDAFPYT(配列番号 10)

30

【0124】

本明細書に提供される方法で使用するための抗CD123抗体またはその抗原結合断片は、ヒトCD123のアミノ酸205～346内のエピトープに結合することができる。

40

【0125】

本明細書に提供される方法で使用するための抗CD123抗体またはその抗原結合断片は、組換え的に産生され得る。例えば、本明細書に提供される方法で使用するための抗CD123抗体またはその抗原結合断片は、哺乳動物細胞株、例えば、CHO細胞において産生することができる。

【0126】

本明細書に提供される方法で使用するための抗CD123抗体またはその抗原結合断片は、システイン操作抗体または断片であり得る。システイン操作抗体は、目的の細胞毒性剤に共有結合して、免疫複合体を生成することができる。

【0127】

50

本明細書で使用される場合、「細胞結合剤に連結した」または「抗CD123抗体または断片に連結した」という表現は、好適な連結基、またはその前駆体を介して、細胞結合剤、例えば、抗CD123抗体または断片に結合した少なくとも1つの細胞毒性剤を含む共役分子を指す。リンカーとしては、例えば、ペプチドリinkerが挙げられる。

【0128】

免疫複合体は、抗体またはその抗原結合断片に結合した複数の細胞毒性剤を含有することができる。本明細書で提供されるように、ある特定の事例では、約1～約3個の薬物分子、例えば、細胞毒性剤は、抗CD123抗体またはその抗原結合断片に連結される。一態様では、免疫複合体は、抗体またはその抗原結合断片当たり1、2、または3つの細胞毒性剤を含む。

10

【0129】

免疫複合体を含む組成物は、抗体またはその抗原結合断片当たりの結合した細胞毒性剤の数が異なる免疫複合体を含有することができる。したがって、免疫複合体を含む組成物は、抗体またはその抗原結合断片当たりの結合した細胞毒性剤の平均数を含有することができる。一態様では、抗CD123免疫複合体を含む薬学的組成物は、抗CD123抗体もしくはその抗原結合断片当たり約1～約3個の細胞毒性剤、抗CD123抗体もしくはその抗原結合断片当たり約1.5～約2.5個の細胞毒性剤、抗CD123抗体もしくはその抗原結合断片当たり約1.5～約2.1個の細胞毒性剤、または抗CD123抗体もしくはその抗原結合断片当たり約1.5～約2.0個の細胞毒性剤を含む。

【0130】

ある特定の事例では、本明細書に提供される方法で使用するための薬学的組成物は、例えば、抗体またはその抗原結合断片当たり約1～約3個の細胞毒性剤を含む抗CD123免疫複合体を含み、抗体またはその抗原結合断片当たりの細胞毒性剤の平均数は、約1～約3（例えば、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0）である。

20

【0131】

ある特定の事例では、本明細書に提供される方法で使用するための薬学的組成物は、抗体またはその抗原結合断片当たり平均約 1 ± 0.2 、約 1.1 ± 0.2 、約 1.2 ± 0.2 、約 1.3 ± 0.2 、約 1.4 ± 0.2 、約 1.5 ± 0.2 、約 1.6 ± 0.2 、約 1.7 ± 0.2 、約 1.8 ± 0.2 、約 1.9 ± 0.2 、約 2.0 ± 0.2 、約 2.1 ± 0.2 、約 2.2 ± 0.2 、約 2.3 ± 0.2 、約 2.4 ± 0.2 、約 2.5 ± 0.2 、または 2.6 ± 0.2 個の薬物分子（例えば、細胞毒性剤）が付着した抗CD123免疫複合体を含む。ある特定の態様では、本発明に提供される薬学的組成物は、抗体当たり平均約1.5～2.1個の薬物分子（例えば、細胞毒性剤）を有する抗CD123免疫複合体を含む。

30

【0132】

本開示で使用するための抗体またはその抗原結合断片は、例えば、Lys側鎖アミノ基、Cys側鎖チオール基、または酸化N末端Ser/Thrとの連結を介して、細胞毒性剤に連結され得る。細胞毒性剤としては、例えば、インドリノーベンゾジアゼピン（IGN）DNAアルキル化薬などのDNAアルキル化剤が挙げられる。ある特定の事例では、細胞毒性剤は、インドリノーベンゾジアゼピン偽二量体である。ある特定の事例では、本開示で使用するための抗CD123免疫複合体は、DGN549-Cを含む。

40

【0133】

III. BCL-2阻害剤

本明細書に記載されるのは、IMGN632などの抗CD123免疫複合体をBCL-2阻害剤と組み合わせて投与方法である。BCL-2の過剰発現は、CLL及びALL細胞において実証されており、ここで、BCL-2は、腫瘍細胞の生存を媒介し、化学療法剤に対する耐性と関連付けられている。BCL-2阻害剤は、例えば、アポトーシスを促進することによって、この効果を逆転させることができる。

【0134】

50

BCL-2 阻害剤としては、例えば、ベネトクラクス (Venclexta (登録商標))、GX15-070 (GeminX)、AT-101 (Ascenta)、及び ABT-263 (Navitoclax、Abbott) が挙げられる。

【0135】

ベネトクラクス (4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキシー-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジーン-1-イル) -N- ({3-ニトロ-4- [(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) アミノ] フェニル} スルホニル) -2- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イルオキシ) ベンズアミドとしても知られる) は、BCL-2 の選択的阻害剤である。ベネトクラクスは、BCL-2 タンパク質に直接結合し、BIM のようなアポトーシス前タンパク質を置換し、ミトコンドリア外膜の透過及びカスパーゼの活性化を引き起こすことによって、アポトーシスのプロセスを復元するのに役立つと考えられている。ベネトクラクスは、経口投与用の錠剤として提供される Venclexta (登録商標) の有効成分である。

【0136】

いくつかの実施形態では、BCL-2 阻害剤は、小分子である。いくつかの実施形態では、BCL-2 阻害剤は、ベネトクラクスである。

【0137】

IV. 低メチル化剤

本明細書に記載されるのは、抗CD123免疫複合体、例えば、IMGN632を、低メチル化剤、例えば、アザシチジンまたはデシタビンと組み合わせて投与する方法である。

【0138】

アザシチジン (「4-アミノ-1-β-D-リボフラノシル-s-トリアジン-2 (1H)-オン」または「5-アザシチン」) としても知られる) は、ピリミジンヌクレオシド類似体である。DNA の低メチル化を引き起こす、低用量でのDNAメチルトランスフェラーゼの阻害、及び細胞死をもたらす、高用量でのDNA及びRNAへの組み込みによる骨髄内の異常な造血細胞における直接細胞傷害という2つの機序を介して抗新生物活性を誘導すると考えられている。アザシチンは、皮下注射用の懸濁液として再構築するため、または静脈内投与用のさらなる希釈を伴う溶液として再構築するための滅菌形態として提供される、Vidaza (登録商標) における有効成分である。

【0139】

デシタビン (4-アミノ-1- (2-デオキシ-β-D-エリスローペントフラノシル) -1, 3, 5-トリアジン2 (1H)-オン) としても知られる) は、ヌクレオシド2'-デオキシシチジンの類似体である。リン酸化、及びDNAへの直接組み込み、及びDNAメチルトランスフェラーゼの阻害後に抗新生物効果を発揮し、DNAの低メチル化、及び細胞分化、またはアポトーシスを引き起こすと考えられている。デシタビンは、静脈内投与のための再構築のための滅菌凍結乾燥粉末として提供される、Dacogen (登録商標) における有効成分である。

【0140】

HMAを抗CD123免疫複合体 (例えば、IMGN632) と組み合わせて投与することにより、同じ有効性を達成するために必要なHMAの量及び/または頻度を低減し、それによって療法の毒性を低減することができる。抗CD123免疫複合体 (例えば、IMGN632) と組み合わせたHMAの投与もまた、療法の有効性を増大させることができる。

【0141】

いくつかの実施形態では、HMAは、低分子である。いくつかの実施形態では、HMAは、アザシチジンである。いくつかの実施形態では、HMAは、デシタビンである。

【0142】

V. 薬学的組成物及びキット

本明細書に提供されるように、抗CD123免疫複合体 (例えば、IMGN632) は、BCL-2 阻害剤 (例えば、ベネトクラクス) 及び/または低メチル化剤 (HMA) (

10

20

30

40

50

例えば、アザシチジンもしくはデシタビン）と組み合わせて使用して、がんを治療することができる。

【0143】

いくつかの実施形態では、抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）及びBCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）は、同じ薬学的組成物内に含まれる。いくつかの実施形態では、抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）及びBCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）は、単一のキット内の2つの別個の薬学的組成物内に含まれる。他の実施形態では、キットは、抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）、ならびに抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）及びBCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）を投与するための説明書を含む。他の実施形態では、キットは、BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）、ならびにBCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）及び抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を投与するための説明書を含む。

10

【0144】

いくつかの実施形態では、抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）及びHMA（例えば、アザシチジンまたはデシタビン）は、同じ薬学的組成物内に含まれる。いくつかの実施形態では、抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）及びHMA（例えば、アザシチジンまたはデシタビン）は、単一のキット内の2つの別個の薬学的組成物内に含まれる。他の実施形態では、キットは、抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）、ならびに抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）及びHMA（例えば、アザシチジンまたはデシタビン）を投与するための説明書を含む。他の実施形態では、キットは、HMA（例えば、アザシチジンまたはデシタビン）、ならびにHMA（例えば、アザシチジンまたはデシタビン）及び抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を投与するための説明書を含む。

20

【0145】

いくつかの実施形態では、抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）、BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）、及びHMA（例えば、アザシチジンまたはデシタビン）は、同じ薬学的組成物内に含まれる。いくつかの実施形態では、抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）、BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）、及びHMA（例えば、アザシチジンまたはデシタビン）は、単一のキット内の2つまたは3つの別個の薬学的組成物内に含まれる。

30

【0146】

他の実施形態では、キットは、抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）、ならびに抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を、BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）及びHMA（例えば、アザシチジンまたはデシタビン）とともに投与するための説明書を含む。他の実施形態では、キットは、BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）、ならびにBCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）を、抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）及びHMA（例えば、アザシチジンまたはデシタビン）とともに投与するための説明書を含む。他の実施形態では、キットは、HMA（例えば、アザシチジンまたはデシタビン）、ならびにHMA（例えば、アザシチジンまたはデシタビン）を、BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）及び抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）とともに投与するための説明書を含む。

40

【0147】

他の実施形態では、キットは、抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）、BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）、ならびに抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）及びBCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）を、HMA（例えば、アザシチジンまたはデシタビン）とともに投与するための説明書を含む。他の実施形態では、キットは、抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）、HMA（例えば、アザシチジンまたはデシタビン）、ならびに抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）及びHMA（例えば、アザシチジンまたはデシタビン）を、BCL-2阻

50

害剤（例えば、ベネトクラクス）とともに投与するための説明書を含む。他の実施形態では、キットは、BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）、HMA（例えば、アザシチジンまたはデシタビン）、ならびに抗BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）、HMA（例えば、アザシチジンまたはデシタビン）を、抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）とともに投与するための説明書を含む。

【0148】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される薬学的組成物は、抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）、BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）、及び／またはHMA（例えば、アザシチジンもしくはデシタビン）、ならびに薬学的に許容されるビヒクルを含む。これらの薬学的組成物は、対象（例えば、ヒト患者）における腫瘍成長の阻害及びがんの治療に使用される。

10

【0149】

本明細書に提供される使用のための薬学的組成物は、生理学的に許容される担体、賦形剤、または安定剤中の所望の純度を有する抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）、BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）、及び／またはHMA（例えば、アザシチジンもしくはデシタビン）を有することができる（Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) Mack Publishing Co., Easton, PA）。許容される担体、賦形剤、または安定剤は、用いられる投与量及び濃度でレシピエントに無毒である。（例えば、Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drugfacts Plus, 20th ed. (2003)、Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th ed., Lippencott Williams and Wilkins (2004)、Kibbe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd ed., Pharmaceutical Press (2000)を参照）。インビボ投与に使用される組成物は、滅菌され得る。これは、例えば、滅菌濾過膜を通して濾過することによって容易に達成される。

20

【0150】

ある特定の実施形態では、抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）及び／またはHMA（例えば、アザシチジンもしくはデシタビン）を含む薬学的組成物は、非経口（例えば、静脈内）投与のために製剤化される。

30

【0151】

ある特定の実施形態では、BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）を含む薬学的組成物は、経口投与のために、例えば、錠剤として製剤化される。

【0152】

VI. 使用方法

本明細書に提供されるように、抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）は、血液癌を治療するために、BCL-2阻害剤及び／または低メチル化剤（HMA）と組み合わせて使用され得る。

40

【0153】

VI (A). がんの選択

本明細書に提供される方法によって治療され得るがんとしては、血液癌が挙げられる。ある特定の実施形態では、血液悪性腫瘍は、骨髄由来である。ある特定の実施形態では、血液悪性腫瘍は、リンパ由来である。ある特定の実施形態では、血液悪性腫瘍は、骨髄由来及びリンパ由来の両方である。ある特定の実施形態では、血液悪性腫瘍は、B細胞悪性腫瘍である。ある特定の実施形態では、血液悪性腫瘍は、CD123を発現する血液悪性腫瘍である。

【0154】

ある特定の実施形態では、血液悪性腫瘍は、急性骨髄性白血病（AML）、骨髄異形成

50

症候群（MDS）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、B細胞急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）、T細胞急性リンパ芽球性白血病（T-ALL）、急性転化／急性転化期における慢性骨髄性白血病（B-PCML）、及び芽球性形質細胞様樹状細胞新生物（BPDCN）からなる群から選択される。ある特定の実施形態では、血液悪性腫瘍は、慢性骨髄単球性白血病（CMML）である。ある特定の実施形態では、血液悪性腫瘍は、骨髄線維症（MF）である。

【0155】

ある特定の実施形態では、血液悪性腫瘍は、再発血液悪性腫瘍である。ある特定の実施形態では、血液悪性腫瘍は、難治性血液悪性腫瘍である。

【0156】

ある特定の実施形態では、血液悪性腫瘍は、AMLである。ある特定の実施形態では、AMLは、再発AMLである。ある特定の実施形態では、AMLは、難治性AMLである。ある特定の実施形態では、AMLは、二次AMLではない。ある特定の実施形態では、AMLは、適合AMLである。ある特定の実施形態では、AMLは、不適合AMLである。

【0157】

ある特定の実施形態では、血液悪性腫瘍は、BPDCNである。ある特定の実施形態では、BPDCNは、再発BPDCNである。ある特定の実施形態では、BPDCNは、難治性BPDCNである。

【0158】

ある特定の実施形態では、血液悪性腫瘍は、ALLである。ある特定の実施形態では、ALLは、再発ALLである。ある特定の実施形態では、ALLは、難治性ALLである。

【0159】

ある特定の実施形態では、血液悪性腫瘍は、MDSである。ある特定の実施形態では、MDSは、高リスクMDSである。

【0160】

ある特定の実施形態では、血液悪性腫瘍は、慢性骨髄単球性白血病（CMML）である。

【0161】

ある特定の実施形態では、血液悪性腫瘍は、骨髄線維症（MF）である。

【0162】

ある特定の実施形態では、血液悪性腫瘍は、化学療法耐性である。

【0163】

ある特定の実施形態では、血液悪性腫瘍は、化学療法感受性である。

【0164】

ある特定の実施形態では、血液悪性腫瘍は、多剤耐性1（MDR1）を発現する。ある特定の実施形態では、血液悪性腫瘍は、多剤耐性（MDR）関連P-糖タンパク質（P-gp）を発現する。ある特定の実施形態では、血液悪性腫瘍は、MDR1及びP-gpを過剰発現する。

【0165】

ある特定の実施形態では、血液悪性腫瘍または血液悪性腫瘍を有する対象は、FLT3-ITD変異を有する。ある特定の実施形態では、血液悪性腫瘍または血液悪性腫瘍を有する対象は、FLT3-ITD変異を有しない。

【0166】

ある特定の実施形態では、血液悪性腫瘍は、最小残存疾患（MRD）として対象に存在する。ある特定の実施形態では、MRD+患者は、適合AMLを有する。ある特定の実施形態では、MRD+患者は、不適合AMLを有する。本明細書に提供される方法は、MRD+患者をMRD-患者に変換することができる。本明細書に提供される方法は、MRD+患者における無再発生存期間（例えば、無再発生存時間の中央値）を増加させることもできる。

【0167】

いくつかの実施形態では、血液悪性腫瘍の細胞の少なくとも約80%は、CD123+

10

20

30

40

50

である（例えば、局所フローサイトメトリーまたは免疫組織化学によって決定される）。

【0168】

いくつかの実施形態では、血液悪性腫瘍の少なくとも80%の細胞がCD123陽性であることが投与前に決定されている（例えば、局所フローサイトメトリーまたは免疫組織化学によって決定される）。

【0169】

ある特定の事例では、がんは、以前に治療されていない。

【0170】

ある特定の事例では、ヒト対象は、がんのための少なくとも1つの以前の治療レジメンを受けている。ある特定の事例では、ヒト対象は、がんのための1つの以前の治療レジメンを受けている。ある特定の事例では、ヒト対象は、がんのための2つの以前の治療レジメンを受けている。ある特定の事例では、ヒト対象は、がんのための2つの以前の治療レジメンを受けている。ある特定の事例では、ヒト対象は、がんのための6つ以下の以前の治療レジメンを受けている。ある特定の事例では、ヒト対象は、がんのための少なくとも1つの以前の治療、但し6つ以下の以前の治療レジメンを受けている。

【0171】

一事例では、がんは、以前にBCL-2阻害剤で治療されたことがある。一事例では、がんは、以前にBCL-2阻害剤で治療されていない（すなわち、患者は「BCL-2阻害剤ナীব」である）。

【0172】

一事例では、がんは、以前にベネトクラクスで治療されたことがある。一事例では、がんは、以前にベネトクラクスで治療されていない（すなわち、患者は「ベネトクラクスナীব」である）。

【0173】

一事例では、がんは、以前に低メチル化剤で治療されたことがある。一事例では、がんは、以前に低メチル化剤で治療されていない（すなわち、患者は「低メチル化剤ナীব」である）。

【0174】

一事例では、がんは、以前にアザシチジンで治療されたことがある。一事例では、がんは、以前にアザシチジンで治療されていない（すなわち、患者は「アザシチジンナীব」である）。

【0175】

一事例では、がんは、以前にデシタビンで治療されたことがある。一事例では、がんは、以前にデシタビンで治療されていない（すなわち、患者は「デシタビンナীব」である）。

【0176】

VI(B). 投薬

本明細書に提供されるように、抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）は、特定の用量及び／または特定の時間間隔で投与され得る。抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）の投与は、例えば、静脈内であり得る。

【0177】

ある特定の実施形態では、抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）は、3週間（21日）サイクルで1回投与される。ある特定の実施形態では、抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）は、3週間サイクルで3回投与され、例えば、第1の投与は、初日（例えば、1日目）であり、第2の投与は、第1の投与の3日後（例えば、4日目）であり、第3の投与は、21日サイクルの第2の投与の4日後（例えば、7日目）である。例として、免疫複合体（例えば、IMGN632）の第1の投与が21日サイクルの7日目であるとき（例えば、免疫複合体がBCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）と組み合わせて投与されるとき）、免疫複合体（例えば、IMGN632）は、21日サイクルの7日目、10日目、及び14日目に投与され得る。

10

20

30

40

50

【0178】

ある特定の実施形態では、抗CD123免疫複合体（例えば、IMG632）は、4週間（28日）サイクルで1回投与される。ある特定の実施形態では、抗CD123免疫複合体（例えば、IMG632）は、4週間サイクルで3回投与され、例えば、第1の投与は、初日（例えば、1日目）であり、第2の投与は、第1の投与の3日後（例えば、4日目）であり、第3の投与は、28日サイクルの第2の投与の4日後（例えば、7日目）である。例として、免疫複合体（例えば、IMG632）の第1の投与が28日サイクルの7日目であるとき（例えば、免疫複合体が、HMA（例えば、アザシチジン）と組み合わせて、またはBCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）及びHMA（例えば、アザシチジン）と組み合わせて投与されるとき）、免疫複合体（例えば、IMG632）は、28日サイクルの7日目、10日目、及び14日目に投与され得る。

10

【0179】

ある特定の実施形態では、1サイクルの治療が、治療的に有効である。ある特定の実施形態では、2サイクルの治療が、治療的に有効である。ある特定の実施形態では、1～4サイクルの治療が、治療的に有効である。ある特定の実施形態では、2～12サイクルの治療

【0180】

いくつかの実施形態では、患者は、1サイクル（例えば、21日サイクルまたは28日サイクル）で治療することができ、例えば、免疫複合体は、サイクル中に1回またはサイクル中に3回投与される。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも2サイクル（例えば、21日サイクルまたは28日サイクル）で治療することができ、例えば、免疫複合体は、1サイクル当たり1回または1サイクル当たり3回投与される。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも3サイクル（例えば、21日サイクルまたは28日サイクル）で治療することができ、例えば、免疫複合体は、1サイクル当たり1回または1サイクル当たり3回投与される。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも4サイクル（例えば、21日サイクルまたは28日サイクル）で治療することができ、例えば、免疫複合体は、1サイクル当たり1回または1サイクル当たり3回投与される。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも5サイクル（例えば、21日サイクルまたは28日サイクル）で治療することができ、例えば、免疫複合体は、1サイクル当たり1回または1サイクル当たり3回投与される。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも6サイクル（例えば、21日サイクルまたは28日サイクル）で治療することができ、例えば、免疫複合体は、1サイクル当たり1回または1サイクル当たり3回投与される。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも7サイクル（例えば、21日サイクルまたは28日サイクル）で治療することができ、例えば、免疫複合体は、1サイクル当たり1回または1サイクル当たり3回投与される。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも8サイクル（例えば、21日サイクルまたは28日サイクル）で治療することができ、例えば、免疫複合体は、1サイクル当たり1回または1サイクル当たり3回投与される。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも9サイクル（例えば、21日サイクルまたは28日サイクル）で治療することができ、例えば、免疫複合体は、1サイクル当たり1回または1サイクル当たり3回投与される。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも10サイクル（例えば、21日サイクルまたは28日サイクル）で治療することができ、例えば、免疫複合体は、1サイクル当たり1回または1サイクル当たり3回投与される。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも11サイクル（例えば、21日サイクルまたは28日サイクル）で治療することができ、例えば、免疫複合体は、1サイクル当たり1回または1サイクル当たり3回投与される。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも12サイクル（例えば、21日サイクルまたは28日サイクル）で治療することができ、例えば、免疫複合体は、1サイクル当たり1回または1サイクル当たり3回投与される。

20

30

40

【0181】

いくつかの実施形態では、患者は、1～10サイクル（例えば、21日サイクルまたは28日サイクル）で治療することができ、例えば、免疫複合体を1サイクルに1回または

50

3回投与することができる。いくつかの実施形態では、患者は、2～10サイクル（例えば、21日サイクルまたは28日サイクル）で治療することができ、例えば、免疫複合体は、1サイクル当たり1回または1サイクル当たり3回投与される。いくつかの実施形態では、患者は、3～10サイクル（例えば、21日サイクルまたは28日サイクル）で治療することができ、例えば、免疫複合体は、1サイクル当たり1回または1サイクル当たり3回投与される。いくつかの実施形態では、患者は、4～10サイクル（例えば、21日サイクルまたは28日サイクル）で治療することができ、例えば、免疫複合体は、1サイクル当たり1回または1サイクル当たり3回投与される。いくつかの実施形態では、患者は、5～10サイクル（例えば、21日サイクルまたは28日サイクル）で治療することができ、例えば、免疫複合体は、1サイクル当たり1回または1サイクル当たり3回投与される。

10

【0182】

いくつかの実施形態では、患者は、1～12サイクル（例えば、21日サイクルまたは28日サイクル）で治療することができ、例えば、免疫複合体は、1サイクル当たり1回または1サイクル当たり3回投与される。いくつかの実施形態では、患者は、2～12サイクル（例えば、21日サイクルまたは28日サイクル）で治療することができ、例えば、免疫複合体は、1サイクル当たり1回または1サイクル当たり3回投与される。いくつかの実施形態では、患者は、3～12サイクル（例えば、21日サイクルまたは28日サイクル）で治療することができ、例えば、免疫複合体は、1サイクル当たり1回または1サイクル当たり3回投与される。いくつかの実施形態では、患者は、4～12サイクル（例えば、21日サイクルまたは28日サイクル）で治療することができ、例えば、免疫複合体は、1サイクル当たり1回または1サイクル当たり3回投与される。いくつかの実施形態では、患者は、5～12サイクル（例えば、21日サイクルまたは28日サイクル）で治療することができ、例えば、免疫複合体は、1サイクル当たり1回または1サイクル当たり3回投与される。

20

【0183】

ある特定の実施形態では、約0.015mg/kg～約0.09mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を3週間（21日）サイクルで1回投与する。ある特定の実施形態では、約0.015mg/kg～約0.09mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を4週間（28日）サイクルで1回投与する。ある特定の実施形態では、約0.015mg/kg～約0.135mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を3週間（21日）サイクルで1回投与する。ある特定の実施形態では、約0.015mg/kg～約0.135mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を4週間（28日）サイクルで1回投与する。

30

【0184】

ある特定の実施形態では、0.015mg/kg～約0.045mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を3週間（21日）サイクルで1回投与する。ある特定の実施形態では、約0.03mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を3週間（21日）サイクルで1回投与する。ある特定の実施形態では、0.015mg/kg～約0.045mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を4週間（28日）サイクルで1回投与する。ある特定の実施形態では、約0.03mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を4週間（28日）サイクルで1回投与する。

40

【0185】

ある特定の実施形態では、0.045mg/kg～約0.09mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を3週間（21日）サイクルで1回投与する。ある特定の実施形態では、0.045mg/kg～約0.09mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を4週間（28日）サイクルで1回投与する。

【0186】

50

ある特定の実施形態では、 0.045 mg/kg ～ 0.135 mg/kg の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を3週間（21日）サイクルで1回投与する。ある特定の実施形態では、 0.045 mg/kg ～ 0.135 mg/kg の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を4週間（28日）サイクルで1回投与する。
【0187】

ある特定の実施形態では、 0.015 mg/kg の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を3週間（21日）または4週間（28日）サイクルで1回投与する。ある特定の実施形態では、 0.03 mg/kg の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を3週間（21日）または4週間（28日）サイクルで1回投与する。ある特定の実施形態では、 0.045 mg/kg の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を3週間（21日）または4週間（28日）サイクルで1回投与する。ある特定の実施形態では、 0.09 mg/kg の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を3週間（21日）または4週間（28日）サイクルで1回投与する。ある特定の実施形態では、 0.135 mg/kg の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を3週間（21日）または4週間（28日）サイクルで1回投与する。

【0188】

ある特定の実施形態では、総用量 0.045 mg/kg ～ 0.18 mg/kg の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、3週間サイクルまたは4週間サイクルの経過にわたって投与され、この総用量は、3つの別個の投与に分割される（例えば、サイクルの1日目、4日目、及び8日目、または7日目、10日目、及び14日目）。したがって、ある特定の実施形態では、 0.015 mg/kg ～ 0.09 mg/kg の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、3週間サイクルまたは4週間サイクルで3回、例えば、サイクルの1日目、4日目、及び8日目、または7日目、10日目、及び14日目に投与される。ある特定の実施形態では、 0.015 mg/kg ～ 0.06 mg/kg の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、3週間サイクルまたは4週間サイクルで3回、例えば、サイクルの1日目、4日目、及び8日目、または7日目、10日目、及び14日目に投与される。ある特定の実施形態では、 0.015 mg/kg ～ 0.03 mg/kg の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、3週間サイクルまたは4週間サイクルで3回、例えば、サイクルの1日目、4日目、及び8日目、または7日目、10日目、及び14日目に投与される。ある特定の実施形態では、 0.03 mg/kg ～ 0.06 mg/kg の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、3週間サイクルまたは4週間サイクルで3回、例えば、サイクルの1日目、4日目、及び8日目、または7日目、10日目、及び14日目に投与される。

【0189】

ある特定の実施形態では、 0.015 mg/kg の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、3週間サイクルまたは4週間サイクルで3回、例えば、サイクルの1日目、4日目、及び8日目、または7日目、10日目、及び14日目に投与される。ある特定の実施形態では、 0.03 mg/kg の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、3週間サイクルまたは4週間サイクルで3回、例えば、サイクルの1日目、4日目、及び8日目、または7日目、10日目、及び14日目に投与される。ある特定の実施形態では、 0.06 mg/kg の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、3週間サイクルまたは4週間サイクルで3回、例えば、サイクルの1日目、4日目、及び8日目、または7日目、10日目、及び14日目に投与される。ある特定の

施形態では、約0.135mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMG N 6 3 2）が、3週間サイクルまたは4週間サイクルで3回、例えば、サイクルの1日目、4日目、及び8日目、または7日目、10日目、及び14日目に投与される。

【0190】

本明細書で提供されるように、BCL-2阻害剤は、特定の用量及び／または特定の時間間隔で投与され得る。BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）の投与は、例えば、経口（例えば、錠剤形態）であり得る。

【0191】

ある特定の実施形態では、BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）は、400mgの日用量で投与される。ある特定の実施形態では、BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）は、200mgの日用量で投与される。

10

【0192】

ある特定の実施形態では、BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）は、21日サイクルで投与される。BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）は、例えば、21日サイクルの1～7日目、1～8日目、1～14日目、1～18日目、または1～21日目に投与され得る。ある特定の実施形態では、BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）は、28日サイクルで投与される。BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）は、例えば、28日サイクルの1～7日目、1～8日目、1～14日目、1～18日目、1～21日目、または1～28日目に投与され得る。

【0193】

20

ある特定の実施形態では、例えば、第1のサイクルにおいて、BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）は、1日目に100mg、2日目に200mg、かつサイクルの後続のすべての日、例えば、21日サイクルの3～21日目または28日サイクルの3～28日目に400mgで経口投与される（PO）。

【0194】

ある特定の実施形態では、例えば、第1のサイクルにおいて、BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）は、21日サイクルまたは28日サイクルの1日目に100mg、2日目に200mg、かつ及び3～18日目に400mgで経口投与される（PO）。ある特定の実施形態では、例えば、第1のサイクルにおいて、BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）は、21日サイクルまたは28日サイクルの1日目に100mg、2日目に200mg、かつ3～14日目に400mgで経口投与される（PO）。ある特定の実施形態では、例えば、第1のサイクルにおいて、BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）は、21日サイクルまたは28日サイクルの1日目に100mg、2日目に200mg、かつ3～8日目に400mgで経口投与される（PO）。ある特定の実施形態では、例えば、第1のサイクルにおいて、BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）は、21日サイクルまたは28日サイクルの1日目に100mg、2日目に200mg、かつ3～7日目に400mgで経口投与される（PO）。

30

【0195】

ある特定の実施形態では、例えば、第1のサイクルにおいて、BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）は、1日目に100mg、かつサイクルの後続のすべての日、例えば、21日サイクルの2～21日目または28日サイクルの2～28日目に200mgで経口投与される（PO）。ある特定の実施形態では、例えば、第1のサイクルにおいて、BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）は、21日サイクルまたは28日サイクルの1日目に100mg、かつ2～18日目に200mgで経口投与される（PO）。ある特定の実施形態では、例えば、第1のサイクルにおいて、BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）は、21日サイクルまたは28日サイクルの1日目に100mg、かつ2～14日目に200mgで経口投与される（PO）。ある特定の実施形態では、例えば、第1のサイクルにおいて、BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）は、21日サイクルまたは28日サイクルの1日目に100mg、かつ2～8日目に200mgで経口投与される（PO）。ある特定の実施形態では、例えば、第1のサイクルにおいて、BCL

40

50

ー2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）は、21日サイクルまたは28日サイクルの1日目に100mg、かつ2～7日目に200mgで経口投与される（PO）。

【0196】

ある特定の実施形態では、抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）の投与は、第7のBCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）用量後の7日目開始される。

【0197】

抗CD123免疫複合体及びBCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）の投与のサイクル（例えば、21日サイクルまたは28日サイクル）を、例えば、2～12サイクル繰り返すことができる。

【0198】

ある特定の実施形態では、BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）を毎日投与する。ある特定の実施形態では、BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）を経口投与する。ある特定の実施形態では、BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）を毎日経口投与する。

【0199】

ある特定の実施形態では、400mgのBCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）を毎日投与する。ある特定の実施形態では、400mgのBCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）を経口投与する。ある特定の実施形態では、400mgのBCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）を毎日経口投与する。

【0200】

抗CD123免疫複合体及びBCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）の投与後、抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を維持療法として投与することができる。

【0201】

本明細書で提供されるように、HMAは、特定の用量及び／または特定の時間間隔で投与され得る。HMA（例えば、アザシチジンまたはデシタビン）の投与は、例えば、皮下または静脈内であり得る。

【0202】

ある特定の実施形態では、アザシチジンは、 75 mg/m^2 で皮下（SC）または静脈内（IV）投与され得る。ある特定の実施形態では、アザシチジンは、7日間連続して毎日、 75 mg/m^2 で皮下（SC）または静脈内（IV）投与され得る。ある特定の実施形態では、アザシチジンは、28日サイクルで7日間連続して毎日、 75 mg/m^2 で皮下（SC）または静脈内（IV）投与され得る。ある特定の実施形態では、アザシチジンは、5日間連続して毎日、 75 mg/m^2 で皮下（SC）または静脈内（IV）投与され得る。ある特定の実施形態では、アザシチジンは、28日サイクルで5日間連続して毎日、 75 mg/m^2 の皮下（SC）または静脈内（IV）投与され得る。

【0203】

ある特定の実施形態では、HMA（例えば、アザシチジン）は、 75 mg/m^2 の用量で投与される。ある特定の実施形態では、HMA（例えば、アザシチジン）は、 100 mg/m^2 の用量で投与される。

【0204】

ある特定の実施形態では、HMA（例えば、アザシチジン）は、4週間ごとに7日間、毎日投与される。ある特定の実施形態では、HMA（例えば、アザシチジン）は、4週間ごとに5日間、毎日投与される。

【0205】

ある特定の実施形態では、 75 mg/m^2 のHMA（例えば、アザシチジン）が、4週間ごとに7日間、毎日投与される。ある特定の実施形態では、 100 mg/m^2 のHMA（例えば、アザシチジン）が、4週間ごとに7日間、毎日投与される。ある特定の実施形態では、 75 mg/m^2 のHMA（例えば、アザシチジン）が、4週間ごとに5日間、毎日投与される。ある特定の実施形態では、 100 mg/m^2 のHMA（例えば、アザシチ

10

20

30

40

50

ジン) が、4 週間ごとに 5 日間、毎日投与される。

【0206】

ある特定の実施形態では、 75 mg/m^2 の HMA (例えば、アザシチジン) が、4 週間ごとに 7 日間、毎日皮下または静脈内投与される。ある特定の実施形態では、 100 mg/m^2 の HMA (例えば、アザシチジン) が、4 週間ごとに 7 日間、毎日皮下または静脈内投与される。ある特定の実施形態では、 75 mg/m^2 の HMA (例えば、アザシチジン) が、4 週間ごとに 5 日間、毎日皮下または静脈内投与される。ある特定の実施形態では、 100 mg/m^2 の HMA (例えば、アザシチジン) が、4 週間ごとに 5 日間、毎日皮下または静脈内投与される。

【0207】

抗 CD123 免疫複合体及び HMA (例えば、アザシチジン) の投与後、抗 CD123 免疫複合体 (例えば、IMG N632) を維持療法として投与することができる。

【0208】

ある特定の実施形態では、HMA (例えば、デシタビン) は、 15 mg/m^2 の用量で投与される。ある特定の実施形態では、HMA (例えば、デシタビン) は、 20 mg/m^2 の用量で投与される。

【0209】

ある特定の実施形態では、HMA (例えば、デシタビン) は、3 時間にわたって静脈内注入により投与され、8 時間ごとに 3 日間繰り返され、6 週間ごとに繰り返される。ある特定の実施形態では、HMA (例えば、デシタビン) は、5 日間 1 時間にわたって静脈内注入により投与され、4 週間ごとに繰り返される。

【0210】

ある特定の実施形態では、 15 mg/m^2 の HMA (例えば、デシタビン) は、3 時間にわたって静脈内注入により投与され、8 時間ごとに 3 日間繰り返され、6 週間ごとに繰り返される。ある特定の実施形態では、 20 mg/m^2 の HMA (例えば、デシタビン) は、5 日間 1 時間にわたって静脈内注入により投与され、4 週間ごとに繰り返される。

【0211】

抗 CD123 免疫複合体及び HMA (例えば、デシタビン) の投与後、抗 CD123 免疫複合体 (例えば、IMG N632) を維持療法として投与することができる。

【0212】

ある特定の実施形態では、 0.015 mg/kg ～ 約 0.09 mg/kg (例えば、 0.015 、 0.045 、または 0.09 mg/kg) の抗 CD123 免疫複合体 (例えば、IMG N632) を 3 週間または 4 週間ごとに 1 回投与し、 400 mg の BCL-2 阻害剤 (例えば、ベネトクラクス) を毎日投与する。ある特定の実施形態では、 0.03 mg/kg の抗 CD123 免疫複合体 (例えば、IMG N632) を 3 週間または 4 週間ごとに 1 回投与し、 400 mg の BCL-2 阻害剤 (例えば、ベネトクラクス) を毎日投与する。ある特定の実施形態では、 0.015 mg/kg ～ 約 0.09 mg/kg (例えば、 0.015 、 0.045 、または 0.09 mg/kg) の抗 CD123 免疫複合体 (例えば、IMG N632) を 3 週間または 4 週間ごとに 1 回静脈内投与し、 400 mg の BCL-2 阻害剤 (例えば、ベネトクラクス) を毎日経口投与する。ある特定の実施形態では、 0.03 mg/kg の抗 CD123 免疫複合体 (例えば、IMG N632) を 3 週間または 4 週間ごとに 1 回静脈内投与し、 400 mg の BCL-2 阻害剤 (例えば、ベネトクラクス) を毎日経口投与する。BCL-2 阻害剤 (例えば、ベネトクラクス) は、21 日 (3 週間) サイクルの 1～7 日目、1～8 日目、1～14 日目、1～18 日目、または 1～21 日目に毎日投与され得る。BCL-2 阻害剤 (例えば、ベネトクラクス) は、28 日 (4 週間) サイクルの 1～7 日目、1～8 日目、1～14 日目、1～18 日目、1～21 日目、または 1～28 日目に毎日投与され得る。

【0213】

ある特定の実施形態では、 0.015 mg/kg ～ 約 0.135 mg/kg (例えば、 0.135 mg/kg) の抗 CD123 免疫複合体 (例えば、IMG N632) を 3 週間

10

20

30

40

50

または4週間ごとに1回投与し、400mgのBCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）を毎日投与する。ある特定の実施形態では、0.03mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を3週間または4週間ごとに1回投与し、400mgのBCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）を毎日投与する。ある特定の実施形態では、0.015mg/kg～約0.135mg/kg（例えば、0.135mg/kg）の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を3週間または4週間ごとに1回静脈内投与し、400mgのBCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）を毎日経口投与する。ある特定の実施形態では、0.03mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を3週間または4週間ごとに1回静脈内投与し、400mgのBCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）を毎日経口投与する。ある特定の実施形態では、0.03mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を3週間または4週間ごとに1回静脈内投与し、400mgのBCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）を毎日経口投与する。BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）は、21日（3週間）サイクルの1～7日目、1～8日目、1～14日目、1～18日目、または1～21日目に毎日投与することができる。BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）は、28日（4週間）サイクルの1～7日目、1～8日目、1～14日目、1～18日目、1～21日目、または1～28日目に毎日投与することができる。

【0214】

ある特定の実施形態では、総用量0.045mg/kg～約0.18mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、3週間サイクルの経過にわたって投与され、この総用量は、3つの別個の投与に分割され（例えば、サイクルの1日目、4日目、及び8日目、または7日目、10日目、及び14日目）、BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）は、毎日投与される。したがって、ある特定の実施形態では、約0.015mg/kg～約0.06mg/kg（例えば、0.015、0.03、または0.06mg/kg）の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を21日サイクルで3回（例えば、21日サイクルの7日目、10日目、及び14日目）投与し、BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）を毎日投与する。ある特定の実施形態では、約0.015mg/kg～約0.06mg/kg（例えば、0.015、0.03、または0.06mg/kg）の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を21日サイクルで3回（例えば、21日サイクルの7日目、10日目、及び14日目）静脈内投与し、BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）を毎日経口投与する。BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）は、100mg、200mg、及び／または400mgの用量で投与することができる。BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）は、21日サイクル（例えば、最初の21日サイクル）の1日目に100mg、2日目に200mg、かつ3～21日目に400mgの用量で投与することができる。BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）は、21日サイクル（例えば、最初の21日サイクル）の1日目に100mg、2～21日目に200mgの用量で投与することができる。BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）は、21日サイクルのすべての日（例えば、1～21日目）に400mgの経口日用量として投与することができる。BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）は、21日サイクルのすべての日（例えば、1～21日目）に200mgの経口日用量として投与することができる。

【0215】

ある特定の実施形態では、0.015mg/kg～約0.09mg/kg（例えば、0.015、0.045、または0.09mg/kg）の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を4週間ごとに1回投与し、75mg/m²または100mg/m²のHMA（例えば、アザシチジン）を4週間ごとに7日間、毎日投与する。ある特定の実施形態では、0.03mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を4週間ごとに1回投与し、75mg/m²または100mg/m²のHMA（例えば、アザシチジン）を4週間ごとに7日間、毎日投与する。ある特定の実施形態では、0.015mg/kg～約0.09mg/kg（例えば、0.015、0.045、または0.

0.09 mg/kg)の抗CD123免疫複合体(例えば、IMGN632)を4週間ごとに1回静脈内投与し、75 mg/m²または100 mg/m²のHMA(例えば、アザシチジン)を4週間ごとに7日間、毎日皮下または静脈内投与する。ある特定の実施形態では、0.03 mg/kgの抗CD123免疫複合体(例えば、IMGN632)を4週間ごとに1回静脈内投与し、75 mg/m²または100 mg/m²のHMA(例えば、アザシチジン)を4週間ごとに7日間、毎日皮下または静脈内投与する。

【0216】

ある特定の実施形態では、0.015 mg/kg～約0.09 mg/kg(例えば、0.015、0.045、または0.09 mg/kg)の抗CD123免疫複合体(例えば、IMGN632)を4週間ごとに1回投与し、75 mg/m²または100 mg/m²のHMA(例えば、アザシチジン)を4週間ごとに5日間、毎日投与する。ある特定の実施形態では、0.03 mg/kgの抗CD123免疫複合体(例えば、IMGN632)を4週間ごとに1回投与し、75 mg/m²または100 mg/m²のHMA(例えば、アザシチジン)を4週間ごとに5日間、毎日投与する。ある特定の実施形態では、0.015 mg/kg～約0.09 mg/kg(例えば、0.015、0.045、または0.09 mg/kg)の抗CD123免疫複合体(例えば、IMGN632)を4週間ごとに1回静脈内投与し、75 mg/m²または100 mg/m²のHMA(例えば、アザシチジン)を4週間ごとに5日間、毎日皮下または静脈内投与する。ある特定の実施形態では、0.03 mg/kgの抗CD123免疫複合体(例えば、IMGN632)を4週間ごとに1回静脈内投与し、75 mg/m²または100 mg/m²のHMA(例えば、アザシチジン)を4週間ごとに5日間、毎日皮下または静脈内投与する。

【0217】

ある特定の実施形態では、0.015 mg/kg～約0.135 mg/kg(例えば、0.135 mg/kg)の抗CD123免疫複合体(例えば、IMGN632)を4週間ごとに1回投与し、75 mg/m²または100 mg/m²のHMA(例えば、アザシチジン)を4週間ごとに7日間、毎日投与する。ある特定の実施形態では、0.015 mg/kg～約0.135 mg/kg(例えば、0.135 mg/kg)の抗CD123免疫複合体(例えば、IMGN632)を4週間ごとに1回静脈内投与し、75 mg/m²または100 mg/m²のHMA(例えば、アザシチジン)を4週間ごとに7日間、毎日皮下または静脈内投与する。

【0218】

ある特定の実施形態では、0.015 mg/kg～約0.135 mg/kg(例えば、0.135 mg/kg)の抗CD123免疫複合体(例えば、IMGN632)を4週間ごとに1回投与し、75 mg/m²または100 mg/m²のHMA(例えば、アザシチジン)を4週間ごとに5日間、毎日投与する。ある特定の実施形態では、0.015 mg/kg～約0.135 mg/kg(例えば、0.135 mg/kg)の抗CD123免疫複合体(例えば、IMGN632)を4週間ごとに1回静脈内投与し、75 mg/m²または100 mg/m²のHMA(例えば、アザシチジン)を4週間ごとに5日間、毎日皮下または静脈内投与する。

【0219】

ある特定の実施形態では、総用量0.045 mg/kg～約0.18 mg/kgの抗CD123免疫複合体(例えば、IMGN632)が、4週間サイクルの経過にわたって投与され、この総用量は、3つの別個の投与に分割され(例えば、サイクルの1日目、4日目、及び8日目、または7日目、10日目、及び14日目)、75 mg/m²または100 mg/m²のHMA(例えば、アザシチジン)が4週間ごとに7日間、毎日投与される。ある特定の実施形態では、約0.015 mg/kg～約0.06 mg/kg(例えば、0.015、0.03、または0.06 mg/kg)の抗CD123免疫複合体(例えば、IMGN632)を21日サイクルで3回(例えば、28日サイクルの7日目、10日目、及び14日目に)投与し、75 mg/m²または100 mg/m²のHMA(例えば、アザシチジン)を4週間ごとに7日間、毎日投与する。ある特定の実施形態では、約0

・ 0.015 mg/kg ～ 約 0.06 mg/kg （例えば、 0.015 、 0.03 、または 0.06 mg/kg ）の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を28日サイクルで3回（例えば、28日サイクルの7日目、10日目、及び14日目に）静脈内投与し、 75 mg/m^2 または 100 mg/m^2 のHMA（例えば、アザシチジン）を4週間ごとに7日間、毎日皮下または静脈内投与する。

【0220】

ある特定の実施形態では、約 0.015 mg/kg ～ 約 0.09 mg/kg （例えば、 0.015 、 0.045 、または 0.09 mg/kg ）の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を3週間ごとに1回投与し、 15 mg/m^2 のHMA（例えば、デシタビン）を3時間にわたって投与し、8時間ごとに3日間繰り返す、6週間ごとに繰り返す。ある特定の実施形態では、約 0.03 mg/kg の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を3週間ごとに1回投与し、 15 mg/m^2 のHMA（例えば、デシタビン）を3時間にわたって投与し、8時間ごとに3日間繰り返す、6週間ごとに繰り返す。ある特定の実施形態では、約 0.015 mg/kg ～ 約 0.09 mg/kg （例えば、 0.015 、 0.045 、または 0.09 mg/kg ）の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を3週間ごとに1回静脈内投与し、 15 mg/m^2 のHMA（例えば、デシタビン）を3時間にわたって静脈内注入により投与し、8時間ごとに3日間繰り返す、6週間ごとに繰り返す。ある特定の実施形態では、約 0.03 mg/kg の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を3週間ごとに1回静脈内投与し、 15 mg/m^2 のHMA（例えば、デシタビン）を3時間にわたって静脈内注入により投与し、8時間ごとに3日間繰り返す、6週間ごとに繰り返す。

【0221】

ある特定の実施形態では、約 0.015 mg/kg ～ 約 0.135 mg/kg （例えば、 0.015 mg/kg ）の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を3週間ごとに1回投与し、 15 mg/m^2 のHMA（例えば、デシタビン）を3時間にわたって投与し、8時間ごとに3日間繰り返す、6週間ごとに繰り返す。ある特定の実施形態では、 0.015 mg/kg ～ 約 0.135 mg/kg （例えば、 0.135 mg/kg ）の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を3週間ごとに1回静脈内投与し、 15 mg/m^2 のHMA（例えば、デシタビン）を3時間にわたって静脈内注入により投与し、8時間ごとに3日間繰り返す、6週間ごとに繰り返す。

【0222】

ある特定の実施形態では、総用量 0.045 mg/kg ～ 約 0.18 mg/kg の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、4週間サイクルの経過にわたって投与され、この総用量は、3つの別個の投与に分割され（例えば、サイクルの1日目、4日目、及び8日目、または7日目、10日目、及び14日目）、 15 mg/m^2 のHMA（例えば、デシタビン）が3時間にわたって投与され、8時間ごとに3日間繰り返され、6週間ごとに繰り返される。ある特定の実施形態では、約 0.015 mg/kg ～ 約 0.09 mg/kg （例えば、 0.015 、 0.03 、または 0.06 mg/kg ）の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を21日サイクルで3回（例えば、21日サイクルの7日目、10日目、及び14日目に）投与し、 15 mg/m^2 のHMA（例えば、デシタビン）を3時間にわたって投与し、8時間ごとに3日間繰り返す、6週間ごとに繰り返す。ある特定の実施形態では、約 0.015 mg/kg ～ 約 0.135 mg/kg （例えば、 0.135 mg/kg ）の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を21日サイクルで3回（例えば、21日サイクルの7日目、10日目、及び14日目に）投与し、 15 mg/m^2 のHMA（例えば、デシタビン）を3時間にわたって投与し、8時間ごとに3日間繰り返す、6週間ごとに繰り返す。ある特定の実施形態では、約 0.015 mg/kg ～ 約 0.06 mg/kg （例えば、 0.015 、 0.045 、または 0.09 mg/kg ）の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を21日サイクルで3回（例えば、21日サイクルの7日目、10日目、及び14日目に）、 15 mg/m^2 のHMA（例えば、デシタビン）を3時間にわたって静脈内注入により投与し、

8時間ごとに3日間繰り返し、6週間ごとに繰り返す。

【0223】

ある特定の実施形態では、約0.015mg/kg～約0.09mg/kg（例えば、0.015、0.045、または0.09mg/kg）の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を4週間ごとに1回投与し、20mg/m²のHMA（例えば、デシタビン）を1時間にわたって5日間投与し、4週間ごとに繰り返す。ある特定の実施形態では、約0.03mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を4週間ごとに1回投与し、20mg/m²のHMA（例えば、デシタビン）を1時間にわたって5日間投与し、4週間ごとに繰り返す。ある特定の実施形態では、約0.015mg/kg～約0.09mg/kg（例えば、0.015、0.045、または0.09mg/kg）の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を4週間ごとに1回静脈内投与し、20mg/m²のHMA（例えば、デシタビン）を1時間にわたって5日間、静脈内注入により投与し、4週間ごとに繰り返す。ある特定の実施形態では、約0.03mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を4週間ごとに1回静脈内投与し、20mg/m²のHMA（例えば、デシタビン）を1時間にわたって5日間、静脈内注入により投与し、4週間ごとに繰り返す。

10

【0224】

ある特定の実施形態では、約0.015mg/kg～約0.135mg/kg（例えば、0.135mg/kg）の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を4週間ごとに1回投与し、20mg/m²のHMA（例えば、デシタビン）を1時間にわたって5日間投与し、4週間ごとに繰り返す。ある特定の実施形態では、約0.015mg/kg～約0.135mg/kg（例えば、0.135mg/kg）の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を4週間ごとに1回静脈内投与し、20mg/m²のHMA（例えば、デシタビン）を1時間にわたって5日間、静脈内注入により投与し、4週間ごとに繰り返す。

20

【0225】

ある特定の実施形態では、総用量0.045mg/kg～約0.18mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、4週間サイクルの経過にわたって投与され、この総用量は、3つの別個の投与に分割され（例えば、サイクルの1日目、4日目、及び8日目、または7日目、10日目、及び14日目）、20mg/m²のHMA（例えば、デシタビン）が1時間にわたって5日間投与し、4週間ごとに繰り返す。ある特定の実施形態では、約0.015mg/kg～約0.06mg/kg（例えば、0.015、0.03、または0.06mg/kg）の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を28日サイクルで3回（例えば、21日サイクルの7日目、10日目、及び14日目に）投与し、20mg/m²のHMA（例えば、デシタビン）を1時間にわたって5日間投与し、4週間ごとに繰り返す。ある特定の実施形態では、約0.015mg/kg～約0.06mg/kg（例えば、0.015、0.03、または0.06mg/kg）の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を28日サイクルで3回（例えば、21日サイクルの7日目、10日目、及び14日目に）静脈内投与し、20mg/m²のHMA（例えば、デシタビン）を1時間にわたって5日間、静脈内注入により投与し、4週間ごとに繰り返す。

30

【0226】

ある特定の実施形態では、0.015mg/kg～約0.09mg/kg（例えば、0.015、0.045、または0.09mg/kg）の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を4週間ごとに1回投与し、100、200、及び/または400mgのBCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）を毎日投与し（例えば、サイクル1の1日目に100mg、2日目に200mg、かつ3～28日目に400mg、その後のサイクルで1～28日目に毎日400mg）、75mg/m²または100mg/m²のHMA（例えば、アザシチジン）を毎日（例えば、1～7日目に）投与する。ある特定の実施形態では、0.03mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）

40

50

を4週間ごとに1回投与し、100、200、及び／または400mgのBCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）を毎日投与し（例えば、サイクル1の1日目に100mg、2日目に200mg、かつ3～28日目に400mg、その後のサイクルで1～28日目に毎日400mg）、75mg/m²または100mg/m²のHMA（例えば、アザシチジン）を毎日（例えば、1～7日目に）投与する。ある特定の実施形態では、0.015mg/kg～約0.09mg/kg（例えば、0.015、0.045、または0.09mg/kg）の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を4週間ごとに1回静脈内投与し、100、200、及び／または400mgのBCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）を毎日経口投与し（例えば、サイクル1の1日目に100mg、2日目に200mg、かつ3～28日目に400mg、その後のサイクルで1～28日目に毎日400mg）、75mg/m²または100mg/m²のHMA（例えば、アザシチジン）を7日間、毎日（例えば、1～7日目に）皮下または静脈内投与する。ある特定の

10

【0227】

ある特定の実施形態では、0.015mg/kg～約0.09mg/kg（例えば、0.015、0.03、0.045、または0.09mg/kg）の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を4週間ごとに1回投与し、100、200、及び／または400mgのBCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）を毎日投与し（例えば、サイクル1の1日目に100mg、2日目に200mg、かつ3～7日目、3～8日目、3～14日目、3～18日目、または3～21日目、または3～28日目に400mg、その後のサイクルで1～7日目、1～8日目、1～14日目、1～18日目、1～21日目、または1～28日目に毎日400mg）、75mg/m²または100mg/m²のHMA（例えば、アザシチジン）を毎日（例えば、1～5日目または1～7日目に）投与する。ある特定の実施形態では、0.015mg/kg～約0.09mg/kg（例えば、0.015、0.03、0.045、または0.09mg/kg）の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を4週間ごとに1回静脈内投与し、100、200、及び／または400mgのBCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）を毎日経口投与し（例えば、サイクル1の1日目に100mg、2日目に200mg、かつ3～7日目、3～8日目、3～14日目、3～18日目、または3～21日目、または3～28日目に400mg、その後のサイクルで1～7日目、1～8日目、1～14日目、1～18日目、1～21日目、または1～28日目に毎日400mg）、75mg/m²または100mg/m²のHMA（例えば、アザシチジン）を7日間、毎日（例えば、1～5日目もしくは1～7日目に）皮下または静脈内投与する。

20

30

【0228】

ある特定の実施形態では、0.015mg/kg～約0.135mg/kg（例えば、0.135mg/kg）の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を4週間ごとに1回投与し、100、200、及び／または400mgのBCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）を毎日投与し（例えば、サイクル1の1日目に100mg、2日目に200mg、かつ3～28日目に400mg、その後のサイクルで1～28日目に毎日400mg）、75mg/m²または100mg/m²のHMA（例えば、アザシチジン）を毎日（例えば、1～7日目に）投与する。ある特定の実施形態では、0.015mg/kg～約0.135mg/kg（例えば、0.135mg/kg）の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を4週間ごとに1回静脈内投与し、100、200、及び／または400mgのBCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）を毎日経口投与

40

50

し（例えば、サイクル1の1日目に100mg、2日目に200mg、かつ3～28日目に400mg、その後のサイクルで1～28日目に毎日400mg）、75mg/m²または100mg/m²のHMA（例えば、アザシチジン）を7日間、毎日（例えば、1～7日目に）皮下または静脈内投与する。

【0229】

ある特定の実施形態では、総用量0.045mg/kg～約0.18mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、4週間サイクルの経過にわたって投与され、この総用量は、3つの別個の投与に分割され（例えば、サイクルの1日目、4日目、及び8日目、または7日目、10日目、及び14日目）、100、200、及び／または400mgのBCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）が毎日投与され（例えば、サイクル1の1日目に100mg、2日目に200mg、かつ3～28日目に400mg、その後のサイクルで1～28日目に400mg）、75mg/m²または100mg/m²のHMA（例えば、アザシチジン）が7日間、毎日（例えば、1～7日目に）投与される。ある特定の実施形態では、約0.015mg/kg～約0.06mg/kg（例えば、0.015、0.03、または0.06mg/kg）の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を28日サイクルで3回（例えば、28日サイクルの7日目、10日目、及び14日目に）投与し、100、200、及び／または400mgのBCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）を毎日投与し（例えば、サイクル1の1日目に100mg、2日目に200mg、かつ3～28日目に400mg、その後のサイクルで1～28日目に毎日400mg）、75mg/m²または100mg/m²のHMA（例えば、アザシチジン）を7日間、毎日（例えば、1～7日目に）投与する。ある特定の実施形態では、約0.015mg/kg～約0.06mg/kg（例えば、0.015、0.03、または0.06mg/kg）の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を28日サイクルで3回（例えば、28日サイクルの7日目、10日目、及び14日目）静脈内投与し、100、200、及び／または400mgのBCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）を毎日経口投与し（例えば、サイクル1の1日目に100mg、2日目に200mg、かつ3～28日目に400mg、その後のサイクルで1～28日目に毎日400mg）、75mg/m²または100mg/m²のHMA（例えば、アザシチジン）を7日間、毎日（例えば、1～7日目に）皮下または静脈内投与する。

【0230】

抗CD123免疫複合体、BCL-2阻害剤、及びHMA（例えば、アザシチジンまたはデシタビン）の投与後、抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）を維持療法として投与することができる。

【0231】

一事例では、CD123（例えば、IMGN632）に結合する免疫複合体及びBCL-2阻害剤は、同時に投与される。一事例では、抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）及びBCL-2阻害剤は、別個の薬学的組成物中で投与される。一事例では、抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）及びBCL-2阻害剤は、順次投与される。一事例では、BCL-2阻害剤は、ある期間にわたって投与され、この後にBCL-2阻害剤及び抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）の両方が（同時または順次のいずれかで）投与される。そのような場合、HMAは、任意選択で、同時（同じ薬学的組成物もしくは別個の薬学的組成物中で）または抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）もしくはBCL-2阻害剤と順次投与することができる。

【0232】

一事例では、CD123（例えば、IMGN632）に結合する免疫複合体及びHMAは、同時に投与される。一事例では、抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）及びHMAは、同じ薬学的組成物中で投与される。一事例では、抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）及びHMAは、別個の薬学的組成物中で投与される。一事例では、抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）及びHMAは、順次投与される。一事例では、HMAは、ある期間にわたって投与され、この後にHMA及び抗CD

1 2 3免疫複合体（例えば、I M G N 6 3 2）の両方が（同時または順次のいずれかで）投与される。そのような場合、B C L－2阻害剤は、任意選択で、抗C D 1 2 3免疫複合体（例えば、I M G N 6 3 2）またはH M Aと同時にしくは順次投与され得る。

【0 2 3 3】

V I（C）．評価及びモニタリング

ある特定の実施形態では、抗C D 1 2 3免疫複合体（例えば、I M G N 6 3 2）及びB C L－2阻害剤及び／またはH M Aの組み合わせは、腫瘍成長を阻害するために有用である。ある特定の実施形態では、抗C D 1 2 3免疫複合体（例えば、I M G N 6 3 2）及びB C L－2阻害剤及び／またはH M Aの組み合わせは、腫瘍体積を低減するために有用である。ある特定の実施形態では、抗C D 1 2 3免疫複合体（例えば、I M G N 6 3 2）及びB C L－2阻害剤及び／またはH M Aの組み合わせは、生存率を増加させるために有用である。

10

【0 2 3 4】

例えば、いくつかの実施形態では、抗C D 1 2 3免疫複合体（例えば、I M G N 6 3 2）及びB C L－2阻害剤及び／またはH M Aの組み合わせでの治療は、約5 0 %未満、約4 5 %未満、約4 0 %未満、約3 5 %未満、約3 0 %未満、約2 5 %未満、約2 0 %未満、約1 5 %未満、約1 0 %未満、または約5 %未満である% T / C値をもたらす。

【0 2 3 5】

ある特定の実施形態では、抗C D 1 2 3免疫複合体（例えば、I M G N 6 3 2）及びB C L－2阻害剤及び／またはH M Aの組み合わせは、E O L－1皮下異種移植片モデルにおける腫瘍成長を阻害することができる。ある特定の実施形態では、抗C D 1 2 3免疫複合体（例えば、I M G N 6 3 2）及びB C L－2阻害剤及び／またはH M Aの組み合わせは、K G－1皮下異種移植片モデルにおける腫瘍成長を阻害することができる。

20

【0 2 3 6】

ある特定の実施形態では、抗C D 1 2 3免疫複合体（例えば、I M G N 6 3 2）及びB C L－2阻害剤及び／またはH M Aの組み合わせは、M O L M－1播種性異種移植片モデルにおける生存率を増加させることができる。ある特定の実施形態では、抗C D 1 2 3免疫複合体（例えば、I M G N 6 3 2）及びB C L－2阻害剤及び／またはH M Aの組み合わせは、M V 4－1 1播種性異種移植片モデルにおける生存率を増加させることができる。

【0 2 3 7】

ある特定の実施形態では、抗C D 1 2 3免疫複合体（例えば、I M G N 6 3 2）及びB C L－2阻害剤及び／またはH M Aの組み合わせは、相乗効果を生じる。

30

【0 2 3 8】

ある特定の実施形態では、抗C D 1 2 3免疫複合体（例えば、I M G N 6 3 2）及びB C L－2阻害剤及び／またはH M Aの組み合わせの投与は、B C L－2阻害剤及び／またはH M Aの投与よりも多くの毒性を生じない。いくつかの実施形態では、抗C D 1 2 3免疫複合体（例えば、I M G N 6 3 2）及びB C L－2阻害剤及び／またはH M Aの組み合わせの投与は、抗C D 1 2 3免疫複合体の投与よりも多くの毒性を生じない。いくつかの実施形態では、抗C D 1 2 3免疫複合体（例えば、I M G N 6 3 2）及びB C L－2阻害剤及び／またはH M Aの組み合わせの投与は、抗C D 1 2 3免疫複合体またはB C L－2阻害剤及び／またはH M Aのいずれかの投与よりも多くの毒性を生じない。

40

【0 2 3 9】

V I（D）．追加療法

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるB C L－2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）及び／または低メチル化剤（H M A）（例えば、アザシチジンまたはデシタビン）と組み合わせて抗C D 1 2 3免疫複合体を受ける患者は、コルチコステロイドによる前治療を受けた。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、抗C D 1 2 3免疫複合体を患者に投与する前に、コルチコステロイドを患者に投与することを含む。ある特定の事例では、コルチコステロイドは、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ベクラメタゾン、ベタメタゾン、デキサメタゾン、フルドロコル

50

チゾン、ヒドロコルチゾン、及びトリアムシノロンからなる群から選択され得る。ある特定の事例では、コルチコステロイドは、静脈内投与される。ある特定の事例では、ステロイドは、経口投与される。

【0240】

例えば、いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるBCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）及び／または低メチル化剤（HMA）（例えば、アザシチジンまたはデシタビン）と組み合わせて抗CD123免疫複合体を受ける患者は、ジフェンヒドラミンによる前治療を受けた。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるBCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）及び／または低メチル化剤（HMA）（例えば、アザシチジンまたはデシタビン）と組み合わせて抗CD123免疫複合体を受ける患者は、25～50mgのジフェンヒドラミンによる前治療を受けた。いくつかの実施形態では、ジフェンヒドラミンは、静脈内投与される。いくつかの実施形態では、ジフェンヒドラミンは、経口投与される。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、抗CD123免疫複合体を患者に投与する前に、ジフェンヒドラミンを患者に投与することを含む。

10

【0241】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるBCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）及び／または低メチル化剤（HMA）（例えば、アザシチジンまたはデシタビン）と組み合わせて抗CD123免疫複合体を受ける患者は、アセトアミノフェンによる前治療を受けた。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるBCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）及び／または低メチル化剤（HMA）（例えば、アザシチジンまたはデシタビン）と組み合わせて抗CD123免疫複合体を受ける患者は、325～650mgのアセトアミノフェンによる前治療を受けた。いくつかの実施形態では、アセトアミノフェンは、静脈内投与される。いくつかの実施形態では、アセトアミノフェンは、経口投与される。したがって、いくつかの実施形態では、本発明に提供される方法は、抗CD123免疫複合体を患者に投与する前に、アセトアミノフェンを患者に投与することを含む。

20

【0242】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるBCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）及び／または低メチル化剤（HMA）（例えば、アザシチジンまたはデシタビン）と組み合わせて抗CD123免疫複合体を受ける患者は、パラセタモールによる前治療を受けた。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるBCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）及び／または低メチル化剤（HMA）（例えば、アザシチジンまたはデシタビン）と組み合わせて抗CD123免疫複合体を受ける患者は、325～650mgのパラセタモールによる前治療を受けた。いくつかの実施形態では、パラセタモールは、静脈内投与される。いくつかの実施形態では、パラセタモールは、経口投与される。したがって、いくつかの実施形態では、本発明に提供される方法は、抗CD123免疫複合体を患者に投与する前に、パラセタモールを患者に投与することを含む。

30

【0243】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるBCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）及び／または低メチル化剤（HMA）（例えば、アザシチジンまたはデシタビン）と組み合わせて抗CD123免疫複合体を受ける患者は、デキサメタゾンによる前治療を受けた。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるBCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）及び／または低メチル化剤（HMA）（例えば、アザシチジンまたはデシタビン）と組み合わせて抗CD123免疫複合体を受ける患者は、8mgのデキサメタゾンによる前治療を受けた。いくつかの実施形態では、デキサメタゾンは、静脈内投与される。いくつかの実施形態では、デキサメタゾンは、経口投与される。したがって、いくつかの実施形態では、本発明に提供される方法は、抗CD123免疫複合体を患者に投与する前に、デキサメタゾンを患者に投与することを含む。

40

【0244】

50

本開示の実施形態は、以下の非限定的な実施例を参照することによってさらに定義することができる。材料及び方法の両方に対する多くの修正が、本開示の範囲から逸脱することなく実施され得ることは、当業者には明らかであろう。

【実施例】

【0245】

本明細書に記載される実施例及び実施形態は、例示的な目的のためにのみ記載され、それらに照らして様々な修正または変更が当業者に示唆され、本出願の趣旨及び範囲内に含まれることが理解される。

【0246】

実施例 1

AML細胞株におけるIMG N 6 3 2とベネトクラクスの組み合わせのインビトロ試験

IMG N 6 3 2単独、ベネトクラクス単独、及びIMG N 6 3 2とベネトクラクスの組み合わせの活性を、4つの異なる急性骨髄性白血病（AML）細胞株：EOL-1、KG-1、Molm-13、及びMV4-11におけるインビトロ細胞毒性アッセイで調査した。

【0247】

EOL-1、KG-1、Molm-13、及びMV4-11細胞株を低経路（10経路未満）で取得し、それらのサプライヤーの推奨に従って細胞培養を維持した。対数増殖期の細胞培養物から細胞を収集し、自動血球測定器によってカウントし、各ウェルがウェル当たり5,000個の生細胞を含むように、96ウェルプレート中のウェルに均一に分布させた。各ウェルは、最終ウェル体積（200 μ L）が100 nMでchKTIを含有するように、Fc受容体遮断、非哺乳動物標的chKTIモノクローナル抗体を含有した。次いで、IMG N 6 3 2単独、ベネトクラクス単独、及びIMG N 6 3 2+ベネトクラクス（ベネトクラクスの場合、それぞれのDMSO対照とともに）の用量範囲を、アッセイされる細胞株に適切な培地中で調製した。

【0248】

希釈物を調製し、次いで、細胞を播種した同じ日に、96ウェルプレート中の細胞に添加した。最終ウェル体積が常に200 μ Lであるように、細胞及び薬物の添加を行った。各処理条件は、各アッセイ実行のために3回に分けて調製した。処理された96ウェルプレートを、90%湿度及び10% CO₂で4日間（EOL-1、Molm-13；MV4-11）または5日間（KG-1）、暗い37°Cインキュベーター内で放置した。4日目または5日目に、20 μ LのWST-8を各ウェルに添加し、96ウェルプレートをインキュベーター内で2時間（EOL-1；Molm-13）～7時間（MV4-11；KG-1）交換して発達させた。発達時に、プレートを分光光度計で読み取り、読み取りは650 nmの吸光度で行った。各用量設定アッセイの実行を1回行った。各組み合わせアッセイの実行を3回（EOL-1、Molm-13、MV4-11）または4回（KG-1）繰り返した。

【0249】

収集されたデータに対して2段階の計算を行った。平均培地のみの対照吸光度を、細胞が含まれる各条件から減算し、背景補正された吸光度を、それらの処置されていない対照対応物の平均背景補正された吸光度にインデックス付けした。これらの計算値を、バイオレプリケートアッセイの実行にわたる技術的複製の平均及び標準偏差として、Graph Pad Prism内でプロットした。Graph Padに入力された同じ最終計算値を、CalcuSynを介した相乗効果の評価のためにさらに処理した。各条件からの平均「生存率」を1から減算して、各条件からの平均「抑制率」（Fa）を得た。これらのFa値を、薬物用量とともにCalcuSynに入力した（NB：0 < x < 1が使用可能な値「x」のみ）。入力値を使用して、観察された薬物と予想される効果を測定する組み合わせ指数（CI）、及び併用治療アイソプログラムで使用される正規化された抑制率値の両方を計算した。

【0250】

10

20

30

40

50

IMGN632及びベネトクラクス単独のインビトロ細胞毒性アッセイの結果を図2A～2Dに示す。IMGN632（図2A）及びベネトクラクス（図2B）用量の広範な用量範囲を、3つのAML細胞株（EOL-1、MV4-11、KG-1）に対する効力について試験した。これらの感受性曲線の屈曲点付近の用量を、IMGN632及びベネトクラクスの組み合わせアッセイで使用するために選択した。IMGN632（図2C）及びベネトクラクス（図2D）用量のより狭い範囲を、組み合わせ試験のための単剤対照として実行し、これらの用量は、薬効の動的範囲を表す。図3A～3Dは、4つのAML細胞株：EOL-1（図3A）、MV4-11（図3B）、KG-1（図3C）、及びMolm-13（図3D）において評価されたIMGN632及びベネトクラクスの組み合わせの結果を示す。評価された4つのAML細胞株の各々において、IMGN632及びベネトクラクスは、用量依存的様式で、IMGN632単独よりも組み合わせで多くの細胞を死滅させる。図4A～4Lは、図3A～3Dの観察された組み合わせ結果を、図2C及び2Dの単剤治療結果に基づいて予想される組み合わせ結果と比較する、IMGN632及びベネトクラクスの組み合わせのための併用有効性読み出しを示す。各IMGN632及びベネトクラクス用量ペアリングについて、組み合わせ指数値及び正規化された相対効果値を生成した。正規化スケール（図4C、4F、4I、及び4L）において、薬物用量の関数としての併用有効性（図4A、4D、4G、及び4J）、治療効果の関数としての併用有効性（図4B、4E、4H、及び4K）、ならびに予想される用量効果に対する併用有効性を示すように結果をプロットした。各行は、単一の細胞株：EOL-1（図4A～4C）、MV4-11（図4D～4F）、KG-1（図4G～4I）、またはMolm-13（図4J～4L）からの結果を表す。

【0251】

IMGN632及びベネトクラクスで処理したAML細胞株のインビトロ細胞毒性アッセイからの結果は、この組み合わせの付加的対相乗の組み合わせ細胞毒性効果を示す。

【0252】

実施例2

皮下及び播種性異種移植片モデルに使用される材料及び方法

すべての皮下異種移植片モデルについて、マウスの体重を週に2回測定し、試験期間を通じて臨床徴候をモニタリングした。動物は、後ろ足麻痺が存在したとき、体重が治療前の重量の20%超減少したとき、腫瘍潰瘍が発生したとき、または任意の苦痛の兆候が見られたときに安楽死させた。

【0253】

皮下異種移植片モデルの腫瘍体積は、キャリパーを使用して週に1～2回、3次元で測定した。腫瘍体積は、式 $V = \text{長さ} \times \text{幅} \times \text{高さ} \times 1/2$ を使用して mm^3 で表した（Tomayko and Reynolds, Cancer Chemother. Pharmacol. 24:148-54 (1989)）。活性は、Bissery et al. Cancer Res. 51:4845-52 (1991)に記載されるように評価した。

【0254】

腫瘍成長阻害（T/C値）は、皮下異種移植片モデルにおいて、以下の式を使用して評価した： $T/C (\%) = (\text{治療した腫瘍体積の中央値} / \text{対照の腫瘍体積の中央値}) \times 100\%$ 。ビヒクル対照の腫瘍体積が所定のサイズに達したときに、治療（T）群及びビヒクル対照（C）群について腫瘍体積を同時に決定した（Bissery et al. Cancer, Res. 51:4845-52 (1991)）。無腫瘍マウス（ 0mm^3 ）を含む、各治療群の1日の腫瘍体積の中央値を決定した。米国国立がん研究所（NCI）の基準によれば、 $T/C \leq 42\%$ は、抗腫瘍活性の最小レベルである。 $T/C < 10\%$ は、高い抗腫瘍活性レベルとみなされる。

【0255】

すべての播種された異種移植片モデルについて、マウスの体重を週に2回測定し、試験期間を通じて臨床徴候をモニタリングした。測定したエンドポイントは、生存率であった。動物は、後ろ足麻痺が存在したとき、体重が治療前の重量の20%超減少したとき、目

に見える腫瘍が現れたとき、または任意の苦痛の兆候が見られたときに安楽死させた。自然死は、それらが観察されたときに記録した。

【0256】

播種された異種移植片モデルにおける腫瘍成長遅延を $T-C$ として計算し、 T は、治療群の生存期間中央値（日数）であり、 C は、ビヒクル対照群の生存期間中央値（日数）である。播種モデルのパーセント増加寿命（%ILS）は、以下の式を使用して計算した： $\%ILS = (T - C) / C \times 100\%$ 。抗腫瘍活性を、播種モデルのNCI基準に従って評価した： $ILS < 25\%$ は不活性であり、 $ILS \geq 25\%$ は最小活性であり、 $ILS > 40\%$ は活性であり、 $ILS \geq 50\%$ は高度活性である。

【0257】

実施例3

EOLE-1皮下モデルにおけるIMGN632（単回用量）及びベネトクラクス（QD×28）の組み合わせのインビボ有効性

IMGN632、ベネトクラクス、またはこれら2つの薬剤の組み合わせの有効性を、インビボで腫瘍負荷を減少させる能力について試験するために、以下のプロトコルに記載されるように、皮下腫瘍モデルを使用した。

【0258】

雌無胸腺ヌードマウス各々に、 $100\mu\text{L}$ の50%マトリゲル：50%無血清培地（v/v）中の 1×10^7 個のEOLE-1細胞（ヒトAML細胞株）を右脇腹に皮下的に接種した。複合体治療を（単独またはベネトクラクスとの組み合わせのいずれかで）受ける群の複合体投与の24時間前である9日目に、これらの治療群のすべてのマウスに、 $150\text{mg}/\text{kg}$ の非標的chKTI抗体を腹腔内注射して、EOLE-1 AML細胞上のFc受容体をブロックし、複合体の非特異的な取り込みを防止した。EOLE-1接種後9日目に、マウスを、腫瘍体積に基づいて試験群に無作為化した。

【0259】

EOLE-1接種後10日目に、マウスは、外側尾静脈に、ビヒクル、または $1\mu\text{g}/\text{kg}$ （DGN549により；huCD123Abにより $0.080\text{mg}/\text{kg}$ ）IMGN632、または $0.5\mu\text{g}/\text{kg}$ （DGN549により；huCD123Abにより $0.040\text{mg}/\text{kg}$ ）IMGN632のいずれかの単回静脈内注射を受けた。ベネトクラクス投与も10日目に開始し、ベネトクラクスを受けるマウスには、10～37日目の各日に、細胞移植後を含めて合計28日間連続投与で $100\text{mg}/\text{kg}$ のベネトクラクスの単回経口用量を与えた。併用群では、マウスは、上記で概説したように、IMGN632及びベネトクラクスの両方の投与を受けた。

【0260】

結果を表4（下記）及び図5に報告する。

【0261】

$1\mu\text{g}/\text{kg}$ または $0.5\mu\text{g}/\text{kg}$ のIMGN632の単回用量は、それぞれ、10.7%（活性）または45.0%（不活性）の T/C 値をもたらし、試験の終了時（85日目）に、それぞれ、2/6または0/6の長期完全退縮（無腫瘍生存者、TFS）をもたらした。

【0262】

ベネトクラクス $100\text{mg}/\text{kg}$ の1日1回（QD）28日間（×28）のレジメンは不活性であり、85日目に T/C が69.1%、TFSが1/6となった。

【0263】

$1\mu\text{g}/\text{kg}$ のIMGN632の単回用量とベネトクラクスのQD×28レジメンとの組み合わせは、高活性であり、85日目に T/C が0%、TFSが4/6となり、これは、IMGN632の単剤治療で得られたものよりも2TFS多いものであり、併用治療の追加の利益を実証した。 $0.5\mu\text{g}/\text{kg}$ のIMGN632の単回用量とベネトクラクスのQD×28レジメンとの組み合わせは、活性であり、85日目に T/C が21.1%、TFSが1/6となり、これは、 $0.5\mu\text{g}/\text{kg}$ のIMGN632単独（45%）また

10

20

30

40

50

はベネトクラクス単独（69.1%）のいずれかによって生成されるよりも低い%T/C値であり、この組み合わせが、対応する単独療法のいずれかよりも腫瘍成長を遅くすることができたことを示す。

【表4】

表4：EOL-1皮下モデルにおけるIMGN632及びベネトクラクスの組み合わせによる結果

群/治療	治療日	T/C%(20日目)	PR	CR	無腫瘍生存者(85日目)	結果
A)ビヒクル	-----	-----	2/6	2/6	2/6	-----
B)IMGN632、単回用量、DGN549により1μg/kg	10日目	10.7	2/6	2/6	2/6	活性
C)IMGN632、単回用量、DGN549により0.5μg/kg	10日目	45.0	0/6	0/6	0/6	不活性
D)ベネトクラクス、毎日×28、100mg/kg	10~37日目(合計28日間)	69.1	1/6	1/6	0/6	不活性
E)IMGN632(単回用量、DGN549により1μg/kg)及びベネトクラクス(毎日×28、100mg/kg)	IMGN632:10日目、及びベネトクラクス:10~37日目(合計28日間)	0	4/6	4/6	4/6	高活性
F)IMGN632(単回用量、DGN549により1μg/kg)及びベネトクラクス(毎日×28、100mg/kg)	IMGN632:10日目、及びベネトクラクス:10~37日目(合計28日間)	21.1	1/6	1/6	1/6	活性

【0264】

実施例4

KG-1皮下モデルにおけるIMGN632（QW×3）及びベネトクラクス（QD×28）の組み合わせのインビボ有効性

IMGN632、ベネトクラクス、またはこれら2つの薬剤の組み合わせの有効性を、インビボで腫瘍負荷を減少させる能力について試験するために、以下のプロトコルに記載されるように、皮下腫瘍モデルを使用した。

【0265】

雌C.B17 SCIDマウス各々に、100μlの50%マトリゲル：50%無血清

培地 (v/v) 中の 1×10^7 個の KG-1 細胞 (相対的に IMG N 6 3 2 耐性のヒト AML 細胞株) を右脇腹に皮下的に接種した。複合体治療を (単独またはベネトクラクスとの組み合わせのいずれかで) 受ける群の各複合体投与日の 24 時間前である 17、24、及び 31 日目に、これらの治療群のすべてのマウスに、 150 mg/kg の非標的 ch K T I 抗体を腹腔内注射して、KG-1 AML 細胞上の Fc 受容体をブロックし、複合体の非特異的な取り込みを防止した。KG-1 接種後 17 日目に、マウスを、腫瘍体積に基づいて試験群に無作為化した。

【0266】

KG-1 接種後 18、25、及び 32 日目に、マウスは、外側尾静脈に、ビヒクル、 $3 \mu\text{g/kg}$ (DGN 5 4 9 により; hu CD 1 2 3 A b により 0.24 mg/kg) IMG N 6 3 2、または $10 \mu\text{g/kg}$ (DGN 5 4 9 により; hu CD 1 2 3 A b により 0.80 mg/kg) IMG N 6 3 2 のいずれかの単回静脈内注射を受けた。ベネトクラクス投与も 18 日目に開始し、ベネトクラクスを受けるマウスには、28 日間連続 (18 ~ 45 日目) の各日に 100 mg/kg のベネトクラクスの単回経口用量を投与した。併用群では、マウスは、上記で概説したように、IMG N 6 3 2 及びベネトクラクスの両方の投与を受けた。

【0267】

結果を表 5 (下記) 及び図 6 に報告する。

【0268】

この試験では、IMG N 6 3 2 を $3 \mu\text{g/kg}$ とする QW×3 レジメンは不活性であり、試験終了時点 (56 日目) の T/C 値が 78% 及び長期完全退縮 (無腫瘍生存者、TFS) が 0/6 となった。同様に、IMG N 6 3 2 を $10 \mu\text{g/kg}$ とする QW×3 レジメンは、この試験では不活性であり、T/C 値が 73% 及び TFS が 0/6 となった。ベネトクラクス 100 mg/kg 、1 日 1 回 (QD) 28 日間 (×28) のレジメンも不活性であり、T/C が 82% 及び TFS が 0/6 となった。

【0269】

$3 \mu\text{g/kg}$ の IMG N 6 3 2、QW×3、及びベネトクラクスの QD×28 レジメンの組み合わせも不活性であり、T/C が 76% 及び TFS が 0/6 となった。しかしながら、 $10 \mu\text{g/kg}$ の IMG N 6 3 2、QW×3、及びベネトクラクスの QD×28 レジメンの組み合わせも活性であり、T/C が 40% 及び TFS が 0/6 となった。これらの結果は、いずれかの薬剤単独が不活性である場合でも、併用治療が有効であることを実証する。

10

20

30

40

50

【表 5】

表 5 : K g - 1 皮下モデルにおける I M G N 6 3 2 及びベネトクラクスの組み合わせからの結果

群/治療	治療日	T/C%(35 日目)	PR	CR	無腫瘍 生存者 (56 日 目)	結果
A)ビヒクル	-----	-----	0/6	0/6	0/6	-----
B)IMGN632、QW× 3、DGN549 により 3μg/kg	18 日目、25 日 目、32 日目	78	0/6	0/6	0/6	不活性
C)IMGN632、QW× 3、DGN549 により 10μg/kg	18 日目、25 日 目、32 日目	73	0/6	0/6	0/6	不活性
D)ベネトクラクス、 毎日×28、100mg/kg	18~45 日目(合 計 28 日間)	82	0/6	0/6	0/6	不活性
E)IMGN632(QW× 3、DGN549 により 3μg/kg)及びベネト クラクス(毎日× 28、100mg/kg)	IMGN632:18 日目、25 日目、 32 日目;及びベ ネトクラク ス:18~45 日目 (合計 28 日間)	76	0/6	0/6	0/6	不活性
F)IMGN632(QW× 3、DGN549 により 10 μ g/kg)及び ベネトクラクス(毎 日×28、100mg/kg)	IMGN632:18 日目、25 日目、 32 日目及びベ ネトクラク ス:18~45 日目 (合計 28 日間)	40	0/6	0/6	0/6	活性

【 0 2 7 0 】

結論として、I M G N 6 3 2 及びベネトクラクスの組み合わせは、インビトロでの相乗的な細胞毒性、より大きな腫瘍成長阻害、及びインビボでの生存期間の延長を示した。

【 0 2 7 1 】

実施例 5

M o l m - 1 3 播種モデルにおける I M G N 6 3 2 (Q W × 3) 及びアザシチジン (Q D × 5) の組み合わせのインビボ有効性

I M G N 6 3 2 、アザシチジン、またはこれら 2 つの薬剤の組み合わせの有効性を、インビボで腫瘍負荷を減少させる能力について試験するために、以下のプロトコルに記載されるように、播種腫瘍モデルを使用した。

【 0 2 7 2 】

雌 N O D S C I D マウスを 1 5 0 m g / k g のシクロホスファミドで前治療し、骨髄を部分的に除去して、M o l m - 1 3 細胞の生着を改善した。シクロホスファミド (S i g m a 、 C 0 7 6 8 、ロット番号 M K B X 1 8 2 2 V) を 0 . 9 % N a C l に溶解し、0 日目の M o l m - 1 3 細胞接種の 2 日前にマウスに腹腔内投与した。

【 0 2 7 3 】

上述のシクロホスファミド治療後、試験の 0 日目に 1 0 0 μ l の無血清培地中の 2 × 1 0 ⁵ 個の M o l m - 1 3 細胞 (ヒト A M L 細胞株) を、各マウスの外側尾静脈内に静脈内

注射した。M o l m接種後6日目に、マウスを、体重に基づいて試験群に無作為化した。各複合体投与の24時間前に、複合体治療を（単独またはアザシチジンとの組み合わせのいずれかで）受けるすべての群について、マウスに150mg/kgの非標的c h K T I抗体を腹腔内注射して、M o l m-13 A M L細胞上のF c受容体をブロックし、複合体の非特異的な取り込みを防止した。

【0274】

マウスは、3つの異なるI M G N 6 3 2投薬スケジュールに従い、I M G N 6 3 2を、D G N 5 4 9により0.3μg/kg（h u C D 1 2 3 A bにより0.024mg/kg）の用量で、1週間に1回（Q W）3用量（×3）を単独でまたはアザシチジンと組み合わせて受けた。これらの3つの異なるI M G N 6 3 2投与スケジュールは、i）7日目、14日目、及び21日目（I M G N 6 3 2について「7日目」と称される）、i i）11日目、18日目、及び25日目（I M G N 6 3 2について「11日目」と称される）、及びi i i）14日目、21日目、及び28日目（I M G N 6 3 2について「14日目」と称される）であり、ここで、記載されているI M G N 6 3 2治療の開始日は、試験タイムラインの0日目（M o l m-13接種の日）から徐々に遠ざけられた。

【0275】

アザシチジンは、1日1回（Q D）、3.5mg/kgの用量で5日間連続して（×5；7日目、8日目、9日目、10日目、及び11日目；「7日目」スケジュール）、単独でまたはI M G N 6 3 2と組み合わせて投与した。

【0276】

マウスを、2つの薬物を組み合わせるための3つの異なる投薬スケジュールのうちの1つに従い、I M G N 6 3 2（Q W×3）及び3.5mg/kgアザシチジン（Q D×5）の併用レジメンで治療した：i）I M G N 6 3 2の7日目スケジュール及びアザシチジンの7日目スケジュール（F群）、i i）I M G N 6 3 2の11日目スケジュール及びアザシチジンの7日目スケジュール（G群）、及びi i i）I M G N 6 3 2の14日目スケジュール及びアザシチジンの7日目スケジュール（H群）。

【0277】

結果を表6（下記）及び図7に示す。

【0278】

7日目スケジュールに従って3.5mg/kg、Q D×5で投与されたアザシチジン単剤（B群）は、この試験において最小活性であり、ビヒクル治療と比較して6日間の腫瘍成長遅延（T-C値）及びI L S 30%（寿命の増加）をもたらした。単剤I M G N 6 3 2の3つの異なる治療スケジュールは、本試験では高活性（「7日目」もしくは「11日目」）または最小活性（「14日目」）のいずれかであり、以下のT-C値及び% I L Sをもたらした：i）I M G N 6 3 2の7日目スケジュール（群C）は、T-Cが101日超、I L Sが505%超（高活性）であった；i i）I M G N 6 3 2の11日目スケジュール（群D）は、T-Cが9.5日、I L Sが47.5%（高活性）であった；i i i）I M G N 6 3 2の14日目スケジュール（群E）は、T-Cが6.5日、I L Sが32.5%（最小活性）であった。

【0279】

上記に概説した3つの異なるアザシチジン+I M G N 6 3 2併用療法レジメンは、以下の抗腫瘍活性をもたらした：i）I M G N 6 3 2の7日目スケジュール+アザシチジンの組み合わせ（F群）の場合、T-C値23.5日及びI L S 117.5%（高活性）；i i）I M G N 6 3 2の11日目スケジュール+アザシチジンの組み合わせ（G群）の場合、T-C値60.5日及びI L S 302.5%（高活性）；i i i）I M G N 6 3 2の14日目スケジュール+アザシチジンの組み合わせ（H群）の場合、T-C値37日及びI L S 185%（高活性）。3つの組み合わせスケジュールすべてを比較すると、最も高い% I L Sをもたらす組み合わせスケジュールはG群（I L S 302.5%）であり、ここで、I M G N 6 3 2治療は、最後のアザシチジン投与日（11日目）に開始した。

【0280】

注目すべきは、試験したIMGN632+アザシチジン併用薬物投与スケジュールの3つすべてが、高活性な組み合わせをもたらしたが、対応するIMGN632単剤レジメン（それぞれD群、「11日目」：ILS 47.5%、及びE群、「14日目」：ILS 32.5%）よりも優れた%ILSをもたらしたのはG群（ILS 302.5%）及びH群（ILS 185%）スケジュールのみであった（ここで、IMGN632治療の開始は、アザシチジン治療の開始に対して遅らせた）。対照的に、F群薬物併用投与スケジュール（IMGN632及びアザシチジンの両方の場合、同じ開始日を使用した、7日目）は、ILSが117.5%となり、これは、高活性であったが、対応するIMGN632単剤群（C群、「7日目」）よりも顕著に低く、ILSが505%超となった。

【表6】

表6：Molm-13播種モデルにおけるIMGN632
及びアザシチジンの組み合わせからの結果

群/治療	治療日	生存期間中央値(日数)	腫瘍成長遅延(T-C、日数)	寿命の増加%(ILS)	結果
A)ビヒクル	以下の通り	20	----	----	----
B)アザシチジン、毎日×5、3.5mg/kg(「7日目」)	7日目、8日目、9日目、10日目、11日目	26	6	30	最小活性
C)IMGN632、QW×3、DGN549により0.3μg/kg(「7日目」)	7日目、14日目、21日目	>121	>101	>505	高活性
D)IMGN632、QW×3、DGN549により0.3μg/kg(「11日目」)	11日目、18日目、25日目	29.5	9.5	47.5	高活性
E)IMGN632、QW×3、DGN549により0.3μg/kg(「14日目」)	14日目、21日目、28日目	26.5	6.5	32.5	最小活性
F)IMGN632、QW×3、DGN549により0.3μg/kg(「7日目」)及びアザシチジン、毎日×5、3.5mg/kg(「7日目」)	IMGN632:7日目、14日目、21日目、及びアザシチジン:7日目、8日目、9日目、10日目、11日目	43.5	23.5	117.5	高活性
G)IMGN632、QW×3、DGN549により0.3μg/kg(「11日目」)及びアザシチジン、毎日×5、3.5mg/kg(「7日目」)	IMGN632:11日目、18日目、25日目、及びアザシチジン:7日目、8日目、9日目、10日目、11日目	80.5	60.5	302.5	高活性
H)IMGN632、QW×3、DGN549により0.3μg/kg(「14日目」)及びアザシチジン、毎日×5、3.5mg/kg(「7日目」)	IMGN632:14日目、21日目、28日目、及びアザシチジン:7日目、8日目、9日目、10日目、11日目	57	37	185	高活性

【0281】

実施例6

Molm-13播種モデルにおけるIMGN632（QW×3）及びアザシチジン（QD×5）の組み合わせのインビボ有効性

IMGN632、デシタピン、またはこれら2つの薬剤の組み合わせの有効性を、イン

ビボで腫瘍負荷を減少させる能力について試験するために、以下のプロトコルに記載されるように、播種腫瘍モデルを使用した。

【0282】

雌NOD SCIDマウスを150mg/kgのシクロホスファミドで前治療し、骨髄を部分的に除去して、Molm-13細胞の生着を改善した。シクロホスファミド（Sigma、C0768、ロット番号MKBX1822V）を0.9% NaClに溶解し、0日目のMolm-13細胞接種の2日前にマウスに腹腔内投与した。

【0283】

上述のシクロホスファミド治療後、試験の0日目に100μLの無血清培地中の 2×10^5 個のMolm-13細胞（ヒトAML細胞株）を、各マウスの外側尾静脈内に静脈内注射した。Molm接種後5日目に、マウスを、体重に基づいて試験群に無作為化した。各複合体投与の24時間前に、複合体治療を（単独またはデシタビンとの組み合わせのいずれかで）受けるすべての群について、マウスに150mg/kgの非標的c h K T I抗体を腹腔内注射して、Molm-13 AML細胞上のFc受容体をブロックし、複合体の非特異的な取り込みを防止した。

【0284】

マウスは、3つの異なるIMGN632投薬スケジュールに従い、IMGN632を、DGN549により0.3μg（huCD123Abにより0.024mg/kg）の用量で、1週間に1回（QW）3用量（×3）を単独でまたはデシタビンと組み合わせて受けた。これらの3つの異なるIMGN632投与スケジュールは、i）7日目、14日目、及び21日目（IMGN632について「7日目」と称される）、ii）11日目、18日目、及び25日目（IMGN632について「11日目」と称される）、及びiii）14日目、21日目、及び28日目（IMGN632について「14日目」と称される）であり、ここで、記載されているIMGN632治療の開始日は、試験タイムラインの0日目（Molm-13接種の日）から徐々に遠ざけられた。

【0285】

デシタビンは、1日1回（QD）、0.75mg/kgの用量で5日間連続して（×5；7日目、8日目、9日目、10日目、及び11日目；「7日目」スケジュール）、単独でまたはIMGN632と組み合わせて投与した。

【0286】

マウスを、2つの薬物を組み合わせるための3つの異なる投薬スケジュールのうちの1つに従い、IMGN632（QW×3）及び0.75mg/kgデシタビン（QD×5）の併用レジメンで治療した：i）IMGN632の7日目スケジュール及びデシタビンの7日目スケジュール（F群）、ii）IMGN632の11日目スケジュール及びデシタビンの7日目スケジュール（G群）、及びiii）IMGN632の14日目スケジュール及びデシタビンの7日目スケジュール（H群）。

【0287】

結果を表7（下記）及び図8に示す。

【0288】

7日目スケジュールに従って0.75mg/kg、QD×5で投与されたデシタビン単剤（B群）は、この試験において最小活性であり、ビヒクル治療と比較して6日間の腫瘍成長遅延（T-C値）及び28.6% ILS（寿命の増加）をもたらした。単剤IMGN632の3つの異なる治療スケジュールは、本試験では高活性（「7日目」もしくは「11日目」）または不活性（「14日目」）のいずれかであり、以下のT-C値及び%ILSをもたらした：i）IMGN632の7日目スケジュール（群C）は、T-Cが49.5日、ILSが235.7%（高活性）であった；ii）IMGN632の11日目スケジュール（群D）は、T-Cが20日、ILSが95.2%（高活性）であった；iii）IMGN632の14日目スケジュール（群E）は、T-Cが0日、ILSが0%（不活性）であった。

【0289】

上記に概説した3つの異なるデシタビン+IMGN632併用療法レジメンは、以下の抗腫瘍活性をもたらした：i) IMGN632の7日目スケジュール+デシタビンの組み合わせ（F群）の場合、T-C値は34日、ILSは161.9%（高活性）；ii) IMGN632の11日目スケジュール+デシタビンの組み合わせ（G群）の場合、T-C値は38.5日、ILSは183.3%（高活性）；iii) IMGN632の14日目スケジュール+デシタビンの組み合わせ（H群）の場合、T-C値は22日、ILSは104.8%（高活性）であった。3つの組み合わせスケジュールすべてを比較すると、最も高い%ILSをもたらす組み合わせスケジュールは、G群（ILS 183.3%）であり、ここでIMGN632治療は、最後のデシタビン投与日（11日目）に開始した。
【0290】

10

注目すべきは、試験したIMGN632+デシタビン併用薬物投与スケジュールの3つすべてが、高活性な組み合わせをもたらしたが、対応するIMGN632単剤レジメン（それぞれD群、「11日目」：95.2%のILS、及びE群、「14日目」：ILS 0%）よりも優れた%ILSをもたらしたのはG群（ILS 183.3%）及びH群（ILS 104.8%）スケジュールのみであった（ここでIMGN632治療の開始は、デシタビン治療の開始に対して遅らせた）。対照的に、F群薬物併用投与スケジュール（IMGN632及びデシタビンの両方の場合、同じ開始日を使用した、7日目）は、161.9%のILSをもたらし、これは、高活性であったが、対応するIMGN632単剤群（C群、「7日目」）よりも顕著に低く、235.7%を超えるILSをもたらした。

20

30

40

50

【表 7】

表 7 : M o l m - 1 3 播種モデルにおける I M G N 6 3 2
及びデシタビンの組み合わせからの結果

群/治療	治療日	生存期 間中央 値(日 数)	腫瘍成 長遅延 (T-C、 日数)	寿命の 増 加%(IL S)	結果
A)ビヒクル	下記の通り	21	----	----	----
B)デシタビン、毎日×5、 0.75mg/kg(「7日目」)	7日目、8日目、9日目、10 日目、11日目	27	6	28.6	最小 活性
C)IMGN632、QW×3、 DGN549により 0.3μg/kg(「7日目」)	7日目、14日目、21日目	70.5	49.5	235.7	高活 性
D)IMGN632、QW×3、 DGN549により 0.3μg/kg(「11日目」)	11日目、18日目、25日目	41	20	95.2	高活 性
E)IMGN632、QW×3、 DGN549により 0.3μg/kg(「14日目」)	14日目、21日目、28日目	19.5	0	0	不活 性
F)IMGN632、QW×3、 DGN549により 0.3μg/kg(「7日目」)及び デシタビン、毎日×5、 0.75mg/kg(「7日目」)	IMGN632:7日目、14日 目、21日目、及びデシタ ビン:7日目、8日目、9日 目、10日目、11日目	55	34	161.9	高活 性
G)IMGN632、QW×3、 DGN549により 0.3μg/kg(「11日目」)及び デシタビン、毎日×5、 0.75mg/kg(「7日目」)	IMGN632:11日目、18日 目、25日目、及びデシタ ビン:7日目、8日目、9日 目、10日目、11日目	59.5	38.5	183.3	高活 性
H)IMGN632、QW×3、 DGN549により 0.3μg/kg(「14日目」)及び デシタビン、毎日×5、 0.75mg/kg(「7日目」)	IMGN632:14日目、21日 目、28日目、及びデシタ ビン:7日目、8日目、9日 目、10日目、11日目	43	22	104.8	高活 性

【0291】

実施例 7

E O L - 1 皮下モデルにおける I M G N 6 3 2 (単回用量) 及びアザシチジン (Q D × 5)
) 及びベネトクラクス (Q D × 2 8) の組み合わせのインビボ有効性

I M G N 6 3 2、アザシチジン及びベネトクラクスの組み合わせ、またはこれら3つの
薬剤の組み合わせの有効性を、インビボで腫瘍負荷を減少させる能力について試験するた
めに、以下のプロトコルに記載されるように、皮下腫瘍モデルを使用した。

【0292】

雌無胸腺ヌードマウス各々に、100μlの50%マトリゲル：50%無血清培地 (v
／v) 中の1×10⁷ E O L - 1 細胞 (ヒト A M L 細胞株) を右脇腹に皮下的に接種し
た。複合体治療を (単独またはアザシチジン+ベネトクラクスとの組み合わせのいずれか

10

20

30

40

50

で) 受ける群の複合体投与の24時間前である12日目に、これらの治療群のすべてのマウスに、150mg/kgの非標的c h K T I抗体を腹腔内注射して、E O L-1 A M L細胞上のF c受容体をブロックし、複合体の非特異的な取り込みを防止した。E O L-1接種後12日目に、マウスを、腫瘍体積に基づいて試験群に無作為化した。

【0293】

E O L-1接種後13日目に、マウスは、外側尾静脈に、ビヒクル、または1μg/kg (D G N 5 4 9により; h u C D 1 2 3 A bにより0.080mg/kg)のI M G N 6 3 2のいずれかの単回静脈内注射を受けた。ベネトクラクス投与も13日目に開始し、ベネトクラクスを受けるマウスには、13~40日目の各日に、細胞移植後を含めて合計28日間連続(×28)の毎日(QD)投与で100mg/kgのベネトクラクスの単回経口用量を与えた。アザシチジン投与も13日目に開始し、アザシチジンを受けるマウスには、5日連続(×5)の各日に、3mg/kgのアザシチジンの単回腹腔内用量を毎日(QD)与えた。組み合わせ群において、マウスは、上記に概説したように、I M G N 6 3 2、及びベネトクラクス+アザシチジン、または単にアザシチジンのいずれかの投与を受けた。

【0294】

結果を表8及び図9に示す。

【0295】

I M G N 6 3 2単剤1μg/kgの単回用量は、試験の終了時(77日目)に、64%(不活性)のT/C値及び2/6の長期完全退縮(無腫瘍生存者、T F S)をもたらした。アザシチジン3mg/kg、1日1回(QD)、5日間(×5)の単剤レジメンは不活性であり、77日目にはT/Cが96%、T F Sが0/6であった。アザシチジン(QD×5)及びベネトクラクス(QD×28)の2剤併用は不活性であり、77日目にはT/Cが46%、T F Sが1/6であった。

【0296】

I M G N 6 3 2、アザシチジン、及びベネトクラクスの3剤併用は高活性であり、試験終了時にはT/Cが0%、T F Sが5/6であった。3剤併用は、I M G N 6 3 2単剤(64%)またはアザシチジン+ベネトクラクスの2剤併用(46%)のいずれかによってもたらされたものよりも%T/Cが小さく(0%)、3剤併用は、I M G N 6 3 2単独またはアザシチジン+ベネトクラクスの2剤併用よりも腫瘍成長を遅らせるのにより効果的であることを示した。

【0297】

I M G N 6 3 2及びアザシチジンの2剤併用もまた高活性であり、試験終了時にはT/Cが0%、T F Sが4/6であった。I M G N 6 3 2及びアザシチジンの2剤併用は、I M G N 6 3 2単剤(64%)またはアザシチジン単剤(96%)のいずれかによってもたらされたものよりも%T/Cが小さく(0%)、2剤併用は、対応する単剤治療よりも腫瘍成長を遅らせるのにより効果的であることを示した。

10

20

30

40

50

【表 8】

表 8 : EOL-1 モデルにおける IMG N 6 3 2、アザシチジン、ベネトクラクスの組み合わせからの結果

群/治療	治療日	T/C% (21 日 目)	PR	CR	無腫瘍 生存者 (77 日 目)	結果
A)ビヒクル	-----	-----	1/6	1/6	1/6	-----
B)IMG N 6 3 2、 DGN549 により 1μg/kg、単回用量	13 日目	64	2/6	2/6	2/6	不活性
C)アザシチジン、 3mg/kg、毎日×5、 及びベネトクラク ス、100mg/kg、毎日 ×28	アザシチジン:13 日 目、14 日目、15 日目、 16 日目、17 日目;ベネ トクラクス:13~40 日 目(合計 28 日間)	46	1/6	1/6	1/6	不活性
D)IMG N 6 3 2、 DGN549 により 1μg/kg、単回投与、 及びアザシチジ ン、3mg/kg、毎日× 5、及びベネトクラ クス、100mg/kg、毎 日×28	IMG N 6 3 2:13 日目 アザシチジン:13 日 目、14 日目、15 日目、 16 日目、17 日目;ベネ トクラクス:13~40 日 目(合計 28 日間)	0	5/6	5/6	5/6	高活性
E)アザシチジン、 3mg/kg、毎日×5	13 日目、14 日目、15 日 目、16 日目、17 日目	96	1/6	1/6	0/6	不活性
F)IMG N 6 3 2、 DGN549 により 1μg/kg、単回投与 及びアザシチジ ン、3mg/kg、毎日× 5	IMG N 6 3 2:13 日目 アザシチジン:13 日 目、14 日目、15 日目、 16 日目、17 日目	0	4/6	4/6	4/6	高活性

【0298】

実施例 8

M o l m-13 播種モデルにおける IMG N 6 3 2 (Q W×3)、アザシチジン (Q D×5)、及びベネトクラクス (Q D×28) の組み合わせのインビボ有効性

IMG N 6 3 2、ベネトクラクス、アザシチジン+ベネトクラクスの組み合わせ、IMG N 6 3 2+ベネトクラクスの組み合わせ、または IMG N 6 3 2、アザシチジン、及びベネトクラクスの三重併用の、インビボで腫瘍負荷を減少させる能力に対する有効性を試験するために、以下のプロトコルに記載されるように、播種性腫瘍モデルを使用した。

【0299】

雌 N O D S C I D マウスを 150mg/kg のシクロホスファミドで前治療し、骨髄を部分的に除去して、M o l m-13 細胞の生着を改善した。シクロホスファミド (S i g m a、C 0768、ロット番号 M K B X 1822V) を 0.9% N a C l に溶解し、0 日目の M o l m-13 細胞接種の 2 日前にマウスに腹腔内投与した。

【0300】

上述のシクロホスファミド治療後、試験の0日目に100 μ lの無血清培地中の2 $\times$ 10⁵個のMolm-13細胞（ヒトAML細胞株）を、各マウスの外側尾静脈内に静脈内注射した。各複合体投与の24時間前に、複合体治療を（単独、またはベネトクラクスとの組み合わせ、またはアザシチジン+ベネトクラクスとの組み合わせのいずれかで）受けるすべての群について、マウスに150mg/kgの非標的chKTI抗体を腹腔内注射して、Molm-13 AML細胞上のFc受容体をブロックし、複合体の非特異的な取り込みを防止した。

【0301】

Molm-13接種後11日目、18日目、及び25日目に、マウスは、外側尾静脈に、ビヒクルまたは0.3 μ g/kg（DGN549により；huCD123Abにより0.024mg/kg）のIMGN632のいずれかの単回静脈内注射を受けた。ベネトクラクス投与は、細胞接種後7日目に開始し、ベネトクラクスを受けるマウスには、7～34日目（7日目と34日目を含めて）の各日に、合計28日間連続（ $\times$ 28）の毎日（QD）投与で100mg/kgのベネトクラクスの単回経口用量を与えた。アザシチジン投与も7日目に開始し、アザシチジンを受けるマウスには、5日連続（ $\times$ 5）の各日に、3.5mg/kgのアザシチジンの単回腹腔内用量を毎日（QD）与えた。アザシチジン及びベネトクラクスの併用群または3剤すべての三重併用群において、マウスは、上記に概説したように、IMGN632、ベネトクラクス、及びアザシチジンの投与を受けた。

【0302】

腫瘍細胞接種後80日までの結果を表9A（下記）及び図10Aに示す。

【0303】

IMGN632単剤治療（B群）は、ビヒクル治療と比較して、59.5日超の腫瘍成長遅延（T-C値）及び277%超の寿命の増加（%ILS）をもたらした。ベネトクラクス単剤治療（E群）は、T-Cが11.5日、ILSが53.5%（高活性）となった。アザシチジン及びベネトクラクスの2剤併用（C群）は、T-Cが14.5日、ILSが67.4%（高活性）となった。IMGN632及びベネトクラクスの2剤併用（F群）は、T-Cが59.5日超、ILSが277%超（高活性）となり（ベネトクラクス単独によってもたらされた値よりもT-C及び%ILSの値が大きい）、ベネトクラクスへのIMGN632の付加が、ベネトクラクス単剤治療と比較して、追加の利点をもたらすことを示す。IMGN632及びアザシチジン及びベネトクラクスの3剤併用（D群）は、T-Cが59.5日超、ILSが277%超（高活性）となり（アザシチジン及びベネトクラクスの2剤併用によってもたらされた値よりもT-C及び%ILSの値が大きい）、アザシチジン及びベネトクラクスの2剤併用へのIMGN632の付加が、単にアザシチジン及びベネトクラクスでの治療と比較して、追加の利点をもたらすことを示す。

10

20

30

40

50

【表 9 A】

表 9 A : M o l m - 1 3 モデルにおける I M G N 6 3 2、アザシチジン、及びベネトクラスの組み合わせからの 8 0 日間の結果

群/治療	治療日	生存期間中央値 (日数)	腫瘍成長遅延 (T-C、 日数)	寿命の増加% (ILS)	結果
A) ビヒクル	下記の通り	21.5	----	----	----
B) IMG N 6 3 2、DGN 5 4 9 により 0.3µg/kg、毎週 × 3	11 日目、18 日目、25 日目	>81	>59.5	>277	高活性
C) アザシチジン、 3.5mg/kg、毎日 × 5; 及び ベネトクラス、 100mg/kg、毎日 × 28	アザシチジン: 7 日目、8 日目、9 日目、10 日目、11 日目; 及びベネトクラ ス: 7~34 日目 (合計 28 日間)	36	14.5	67.4	高活性
D) IMG N 6 3 2、DGN 5 4 9 により 0.3µg/kg、毎週 × 3; 及びアザシチジ ン、3.5mg/kg、毎日 × 5; 及びベネトクラス、 100mg/kg、毎日 × 28	IMG N 6 3 2: 11 日目、18 日 目、25 日目、及びアザシ チジン: 7 日目、8 日目、9 日目、10 日目、11 日目; 及びベネトクラ ス: 7~34 日目 (合計 28 日間)	>81	>59.5	>277	高活性
E) ベネトクラス、 100mg/kg、毎日 × 28	ベネトクラス: 7~34 日 目 (合計 28 日間)	33	11.5	53.4	高活性
F) IMG N 6 3 2、DGN 5 4 9 により 0.3µg/kg、毎週 × 3; 及びベネトクラ ス、100mg/kg、毎日 × 28	IMG N 6 3 2: 11 日目、18 日 目、25 日目; 及びベネ トクラス: 7~34 日目 (合計 28 日間)	>81	>59.5	>277	高活性

【 0 3 0 4】

腫瘍細胞接種後 1 0 9 日までの結果を表 9 B (下記) 及び図 1 0 B に示す。I M G N 6 3 2 単剤治療 (B 群) は、ビヒクル治療と比較して、8 7 . 5 日超の腫瘍成長遅延 (T - C 値) 及び 4 0 7 % 超の寿命の増加 (% I L S) をもたらした。ベネトクラス単剤治療 (E 群) は、T - C が 1 1 . 5 日、I L S が 5 3 . 5 % (高活性) となった。アザシチジン及びベネトクラスの 2 剤併用 (C 群) は、T - C が 1 4 . 5 日、I L S が 6 7 . 4 % (高活性) となった。I M G N 6 3 2 及びベネトクラスの 2 剤併用 (F 群) は、T - C が 8 7 . 5 超、I L S が 4 0 7 % 超 (高活性) となり (ベネトクラス単独によってもたらされた値よりも T - C 及び % I L S の値が大きい)、ベネトクラスへの I M G N 6 3 2 の付加が、ベネトクラス単剤治療と比較して、追加の利点をもたらすことを示す。I M G N 6 3 2 及びアザシチジン及びベネトクラスの 3 剤併用 (D 群) は、T - C が 8 7 . 5 日超、I L S が 4 0 7 % 超 (高活性) となり (アザシチジン及びベネトクラスの 2 剤併用によってもたらされた値よりも T - C 及び % I L S の値が大きい)、アザシチジン及びベネトクラスの 2 剤併用への I M G N 6 3 2 の付加が、単にアザシチジン及びベネ

トクラクスでの治療と比較して、追加の利点をもたらすことを示す。

【表 9 B】

表 9 B : M o l m - 1 3 モデルにおける I M G N 6 3 2、アザシチジン、及びベネトクラクスの組み合わせからの 1 0 9 日間の結果

群/治療	治療日	生存期間中央値(日数)	腫瘍成長遅延(T-C、日数)	寿命の増加%(ILS)	結果
A)ビヒクル	下記の通り	21.5	----	----	----
B)IMGN632、DGN549 により 0.3μg/kg、毎週×3	11 日目、18 日目、25 日目	>109	>87.5	>407	高活性
C)アザシチジン、3.5mg/kg、毎日×5;及びベネトクラクス、100mg/kg、毎日×28	アザシチジン:7 日目、8 日目、9 日目、10 日目、11 日目;及びベネトクラクス:7~34 日目 (合計 28 日間)	36	14.5	67.4	高活性
D)IMGN632、DGN549 により 0.3μg/kg、毎週×3;及びアザシチジン、3.5mg/kg、毎日×5;及びベネトクラクス、100mg/kg、毎日×28	IMGN632:11 日目、18 日目、25 日目、及びアザシチジン:7 日目、8 日目、9 日目、10 日目、11 日目;及びベネトクラクス:7~34 日目 (合計 28 日間)	>109	>87.5	>407	高活性
E)ベネトクラクス、100mg/kg、毎日×28	ベネトクラクス:7~34 日目 (合計 28 日間)	33	11.5	53.4	高活性
F)IMGN632、DGN549 により 0.3μg/kg、毎週×3;及びベネトクラクス、100mg/kg、毎日×28	IMGN632:11 日目、18 日目、25 日目;及びベネトクラクス:7~34 日目 (合計 28 日間)	>109	>87.5	>407	高活性

【 0 3 0 5】

実施例 9

M V 4 - 1 1 播種モデルにおける I M G N 6 3 2 (Q W × 3)、アザシチジン (Q D × 5)、及びベネトクラクス (Q D × 2 8) の組み合わせのインビボ有効性

I M G N 6 3 2、アザシチジン及びベネトクラクスの組み合わせ、またはこれら 3 つの薬剤の組み合わせの有効性を、インビボで腫瘍負荷を減少させる能力について試験するために、下記のプロトコルに記載されるように、播種腫瘍モデルを使用した。

【 0 3 0 6】

雌 N O D S C I D マウスを 1 5 0 m g / k g のシクロホスファミドで前治療し、骨髄を部分的に除去して、M V 4 - 1 1 細胞の生着を改善した。シクロホスファミド (S i g m a、C 0 7 6 8、ロット番号 M K B X 1 8 2 2 V) を 0 . 9 % N a C l に溶解し、0 日目に M V 4 - 1 1 細胞接種の 3 日前及び 2 日前にマウスに腹腔内投与した。

【 0 3 0 7】

上述のシクロホスファミド治療後、試験の 0 日目に 1 0 0 μ l の無血清培地中の 3 × 1 0 ⁶ 個の M V 4 - 1 1 細胞 (ヒト A M L 細胞株) を、各マウスの外側尾静脈内に静脈内注射した。M V 4 - 1 1 接種後 3 日目に、マウスを体重に基づいて試験群に無作為化した。各複合体投与の 2 4 時間前に、複合体治療を (単独またはアザシチジン及びベネトクラクスとの組み合わせのいずれかで) 受けるすべての群について、マウスに 1 5 0 m g / k g

の非標的 c h K T I 抗体を腹腔内注射して、M V 4 - 1 1 A M L 細胞上の F c 受容体をブロックし、複合体の非特異的な取り込みを防止した。

【0308】

M V 4 - 1 1 接種後 2 5 日目、3 2 日目、及び 3 9 日目に、マウスは、外側尾静脈に、ビヒクルまたは $1 \mu \text{g} / \text{kg}$ (D G N 5 4 9 により; h u C D 1 2 3 A b により $0.080 \text{mg} / \text{kg}$) の I M G N 6 3 2 の単回静脈内注射を受けた。ベネトクラクス投与は、細胞接種後 2 1 日目に開始し、ベネトクラクスを受けるマウスには、2 1 ~ 4 8 日目 (2 1 日目と 4 8 日目を含めて) の各日に、合計 2 8 日間連続 ($\times 28$) の毎日 (Q D) 投与で $100 \text{mg} / \text{kg}$ のベネトクラクスの単回経口用量を与えた。アザシチジン投与も 2 1 日目に開始し、アザシチジンを受けるマウスには、5 日連続 ($\times 5$) の各日に、 $4.5 \text{mg} / \text{kg}$ または $3 \text{mg} / \text{kg}$ のアザシチジンの単回腹腔内用量を毎日 (Q D) 与えた。アザシチジン+ベネトクラクスの併用群または 3 剤の三重併用群において、マウスは、上記に概説したように、I M G N 6 3 2、ベネトクラクス、及びアザシチジンの投与を受けた。

10

【0309】

結果を表 1 0 及び図 1 1 に示す。

【0310】

I M G N 6 3 2 単剤治療 (B 群) は、ビヒクル治療と比較して、8 1 日超の腫瘍成長遅延 (T - C 値) 及び 1 8 0 % 超の寿命の増加 (% I L S) をもたらした。アザシチジン ($4.5 \text{mg} / \text{kg}$) 及びベネトクラクスの 2 剤併用 (C 群) は、T - C が 2 8 日、I L S が 6 2 . 2 % (高活性) となった。I M G N 6 3 2 及びアザシチジン ($4.5 \text{mg} / \text{kg}$) 及びベネトクラクスの 3 剤併用 (D 群) は、T - C が 6 4 日、I L S が 1 4 2 . 2 % 超 (高活性) となり (アザシチジン ($4.5 \text{mg} / \text{kg}$) 及びベネトクラクスの 2 剤併用によってもたらされた値よりも T - C 及び % I L S の値が大きい)、アザシチジン及びベネトクラクスの 2 剤併用への I M G N 6 3 2 の付加が、単にアザシチジン及びベネトクラクスでの治療と比較して、追加の利点をもたらすことを示す。

20

【0311】

アザシチジン ($3 \text{mg} / \text{kg}$) 及びベネトクラクスの 2 剤併用 (E 群) は、T - C が 2 0 日間、I L S が 4 4 . 4 % (活性) となった。I M G N 6 3 2 及びアザシチジン ($3 \text{mg} / \text{kg}$) 及びベネトクラクスの 3 剤併用 (D 群) は、T - C が 7 6 日、I L S が 1 6 8 . 9 % (高活性) となり (アザシチジン ($3 \text{mg} / \text{kg}$) 及びベネトクラクスの 2 剤併用によってもたらされた値よりも T - C 及び % I L S の値が大きい)、アザシチジン及びベネトクラクスの 2 剤併用への I M G N 6 3 2 の付加が、単にアザシチジン及びベネトクラクスでの治療と比較して、追加の利点をもたらすことを示す。

30

40

50

【表 10】

表 10 : MV 4 - 1 1 モデルにおける IMG N 6 3 2、アザシチジン、及びベネトクラ
 クスの組み合わせからの結果

群/治療	治療日	生存期 間中央 値(日 数)	腫瘍成 長遅延 (T-C、 日数)	寿命の 増加% (ILS)	結果
A)ビヒクル	下記の通り	45	----	----	----
B)IMG N632、DGN549 に より 1 μ g/kg、毎週×3	25 日目、32 日目、39 日目	>126	>81	>180	高活 性
C)アザシチジン、 4.5mg/kg、毎日×5;及び ベネトクラクス、 100mg/kg、毎日×28	アザシチジン:21 日目、22 日目、23 日目、24 日目、25 日目;及びベネトクラク ス:21~48 日目(合計 28 日 間)	73	28	62.2	高活 性
D)IMG N632、DGN549 に より 1 μ g/kg、毎週×3; 及びアザシチジン、 4.5mg/kg、毎日×5;及び ベネトクラクス、 100mg/kg、毎日×28	IMG N632:25 日目、32 日 目、39 日目、及びアザシ チジン:21 日目、22 日目、 23 日目、24 日目、25 日目; 及びベネトクラク ス:21~48 日目(合計 28 日 間)	109	64	142.2	高活 性
E)アザシチジン、 3mg/kg、毎日×5;及びベ ネトクラクス、 100mg/kg、毎日×28	アザシチジン:21 日目、22 日目、23 日目、24 日目、25 日目;及びベネトクラク ス:21~48 日目(合計 28 日 間)	65	20	44.4	活性
F)IMG N632、DGN549 に より 1 μ g/kg、毎週×3; 及びアザシチジン、 3mg/kg、毎日×5;及びベ ネトクラクス、 100mg/kg、毎日×28	IMG N632:25 日目、32 日 目、39 日目、及びアザシ チジン:21 日目、22 日目、 23 日目、24 日目、25 日目; 及びベネトクラク ス:21~48 日目(合計 28 日 間)	121	76	168.9	高活 性

【0312】

実施例 10 :

ヒトに対する IMG N 6 3 2 の組み合わせの投与

不適合前線及び再発／難治性 B P D C N 及び再発／難治性 A L L 患者は、21 日サイク
 ル (Q 3 W) ごとに 1 回、0.045 mg / kg として IMG N 6 3 2 単剤療法の推奨さ
 れる第 2 相用量 (R P 2 D) で治療される。上記の実験に基づいて、ヒト対象への投与の
 ために、以下の 3 つの投与スケジュールを選択した。

【0313】

スケジュール A : IMG N 6 3 2 + アザシチジン :

IMG N 6 3 2 及びアザシチジンのサイクルは、28 日である。この 28 日サイクルに
 おいて、アザシチジンは、1 ~ 7 日目に毎日、75 mg / m² で皮下 (S C) または静脈

内（IV）投与される。あるいは、アザシチジンは、1～5日目に毎日、 $75\text{mg}/\text{m}^2$ で皮下（SC）または静脈内（IV）投与され得る。IMGN632の投与は、最後のアザシチジン用量の7日目に開始される。IMGN632は、28日サイクル当たり $0.015\text{mg}/\text{kg}$ 、 $0.045\text{mg}/\text{kg}$ 、 $0.09\text{mg}/\text{kg}$ 、または $0.18\text{mg}/\text{kg}$ の総用量で投与される。例えば、IMGN632は、28日サイクルごとに1回（すなわち、7日目に）、 $0.015\text{mg}/\text{kg}$ 、 $0.045\text{mg}/\text{kg}$ 、または $0.09\text{mg}/\text{kg}$ の用量で投与される。IMGN632はまた、28日サイクルごとに1回（例えば、7日目に）、 $0.03\text{mg}/\text{kg}$ の用量で投与され得る。あるいは、IMGN632は、28日サイクルごとに3回（すなわち、7日目、10日目、及び14日目に）、 $0.015\text{mg}/\text{kg}$ 、 $0.03\text{mg}/\text{kg}$ 、または $0.06\text{mg}/\text{kg}$ の用量で投与される。

10

【0314】

サイクル1の後、患者がアザシチジンと関連付けられる毒性（例えば、血球減少症）を経験する場合、アザシチジン投薬は、1日目及び2日目の治療を省略し、その後のサイクルで3～7日目にアザシチジンを投与することによって、5日間に低減してもよい。

【0315】

合計2～12サイクルの投与が可能である。次いで、IMGN632は、3週間ごとに1回（例えば、21日サイクルの1日目に $0.015\text{mg}/\text{kg}$ 、 $0.045\text{mg}/\text{kg}$ 、もしくは $0.09\text{mg}/\text{kg}$ の用量で）または3週間ごとに3回（例えば、21日サイクルの1日目、4日目、及び8日目に $0.015\text{mg}/\text{kg}$ 、 $0.03\text{mg}/\text{kg}$ 、もしくは $0.06\text{mg}/\text{kg}$ の用量で）、維持療法として投与され得る。

20

【表11-1】

IMGN632 Q4W+アザシチジン投与スケジュール：

日目	1	2	3	4	5	6	7
アザ	$75\text{mg}/\text{m}^2$	$75\text{mg}/\text{m}^2$	$75\text{mg}/\text{m}^2$	$75\text{mg}/\text{m}^2$	$75\text{mg}/\text{m}^2$	$75\text{mg}/\text{m}^2$	$75\text{mg}/\text{m}^2$
IMGN632	0	0	0	0	0	0	0.015 、 0.045 、 または $0.09\text{mg}/\text{kg}$
日目	8	9	10	11	12	13	14
アザ	0	0	0	0	0	0	0
IMGN632	0	0	0	0	0	0	0
日目	15	16	17	18	19	20	21
アザ	0	0	0	0	0	0	0
IMGN632	0	0	0	0	0	0	0
日目	22	23	24	25	26	27	28
アザ	0	0	0	0	0	0	0
IMGN632	0	0	0	0	0	0	0

30

40

50

【表 1 1 - 2】

IMGN632 7日目、10日目、及び14日目+アザシチジン投薬スケジュール：

日目	1	2	3	4	5	6	7
アザ	75mg/m ²	75mg/m ²	75mg/m ²	75mg/m ²	75mg/m ²	75mg/m ²	75mg/m ²
IMGN632	0	0	0	0	0	0	0.015、0.03、 または 0.06mg/kg
日目	8	9	10	11	12	13	14
アザ	0	0	0	0	0	0	0
IMGN632	0	0	0.015、 0.03、または 0.06mg/kg	0	0	0	0.015、0.03、 または 0.06mg/kg
日目	15	16	17	18	19	20	21
アザ	0	0	0	0	0	0	0
IMGN632	0	0	0	0	0	0	0
日目	22	23	24	25	26	27	28
アザ	0	0	0	0	0	0	0
IMGN632	0	0	0	0	0	0	0

【0316】

スケジュールB：IMGN632+ベネトクラクス

IMGN632及びベネトクラクスのサイクルは、21日である。第1のサイクルにおいて、ベネトクラクスは、1日目に100mg、2日目に200mg、かつその後のすべての日（3～21日目）に400mgで経口（PO）投与され、その後のサイクルでは、ベネトクラクスは、すべての日に最大用量（例えば、400mg）で投与される）。IMGN632の投与は、7回目のベネトクラクス投与後7日目に開始される。IMGN632は、21日サイクル当たり0.015mg/kg、0.045mg/kg、0.09mg/kg、または0.18mg/kgの総用量で投与される。例えば、IMGN632は、21日サイクルごとに1回（例えば、7日目に）、0.015mg/kg、0.045mg/kg、または0.09mg/kgの用量で投与される。IMGN632はまた、28日サイクルごとに1回（例えば、7日目に）、0.03mg/kgの用量で投与され得る。あるいは、IMGN632は、21日サイクルごとに3回（すなわち、7日目、10日目、及び14日目に）、0.015mg/kg、0.03mg/kg、または0.06mg/kgの用量で投与される。

【0317】

ベネトクラクスFDA標識によれば、強力なシトクロムP450（CYP）3A阻害剤、例えば、ポリコナゾール及びポサコナゾールは回避される。患者が中等度のCYP3A阻害剤（例えば、Cressemba）を服用している場合、ベネトクラクス用量は、200mgを上限とする。

【0318】

サイクル1の後、患者がベネトクラクスと関連付けられる毒性（例えば、血球減少症）を経験する場合、ベネトクラクス投薬は、1～14日目（または1～7日目）に低減してもよい。ベネトクラクス投薬はまた、1～8日目に低減することもできる。

【0319】

合計2～12サイクルの投与が可能である。次いで、IMGN632は、3週間ごとに1回（例えば、21日サイクルの1日目に0.015mg/kg、0.045mg/kg、もしくは0.09mg/kgの用量で）または3週間ごとに3回（例えば、21日サイ

クルの1日目、4日目、及び8日目に0.015mg/kg、0.03mg/kg、もしくは0.06mg/kgの用量で）、維持療法として投与され得る。

【表12-1】

IMGN632 Q3W+ベネトクラクス投薬スケジュール：

日目	1	2	3	4	5	6	7
ベネトクラクス	100mg (サイクル 1)400mg(サ イクル≥2)	200mg (サイクル 1)400mg(サ イクル≥2)	400mg	400mg	400mg	400mg	400mg
IMGN632	0	0	0	0	0	0	0.015、 0.045、また は 0.09mg/kg
日目	8	9	10	11	12	13	14
ベネトクラクス	400mg	400mg	400mg	400mg	400mg	400mg	400mg
IMGN632	0	0	0	0	0	0	0
日目	15	16	17	18	19	20	21
ベネトクラクス	400mg	400mg	400mg	400mg	400mg	400mg	400mg
IMGN632	0	0	0	0	0	0	0

【表12-2】

IMGN632 7日目、10日目、及び14日目+ベネトクラクス投薬スケジュール：

日目	1	2	3	4	5	6	7
ベネトクラクス	100mg(サ イクル 1)400mg(サ イクル≥2)	200mg (サイクル 1)400mg(サ イクル≥2)	400mg	400mg	400mg	400mg	400mg
IMGN632	0	0	0	0	0	0	0.015、 0.03、また は 0.06mg/kg
日目	8	9	10	11	12	13	14
ベネトクラクス	400mg	400mg	400mg	400mg	400mg	400mg	400mg
IMGN632	0	0	0.015、 0.03、また は 0.06mg/kg	0	0	0	0.015、 0.03、また は 0.06mg/kg
日目	15	16	17	18	19	20	21
ベネトクラクス	400mg	400mg	400mg	400mg	400mg	400mg	400mg
IMGN632	0	0	0	0	0	0	0

スケジュールC：IMGN632＋アザシチジン＋ベネトクラクス

IMGN632、アザシチジン、及びベネトクラクスのサイクルは、28日である。この28日サイクルにおいて、アザシチジンは、1～7日目に毎日、 $75\text{mg}/\text{m}^2$ で皮下（SC）または静脈内（IV）投与される。あるいは、アザシチジンは、1～5日目に毎日、 $75\text{mg}/\text{m}^2$ で皮下（SC）または静脈内（IV）投与され得る。

【0321】

第1のサイクルにおいて、ベネトクラクスは、1日目に 100mg 、2日目に 200mg 、かつその後のすべての日（3～28日目）に 400mg で経口（PO）投与され、その後のサイクルでは、ベネトクラクスは、第1のサイクルにおいて最大用量（例えば、すべての日に 400mg ）で経口（PO）投与される。あるいは、ベネトクラクスは、28日サイクルの1日目に 100mg 、2日目に 200mg 、かつその後の3～8日目、3～14日目、または3～21日目に 400mg で投与することができ、その後のサイクルでは、28日サイクルの1～8日目、1～14日目、1～18日目、または1～21日目に最大用量（例えば、 400mg ）で経口（PO）投与することができる。

【0322】

IMGN632の投与は、7日目に、例えば、7回目のベネトクラクス及びアザシチジン投与後に開始される。IMGN632は、28日サイクル当たり $0.015\text{mg}/\text{kg}$ 、 $0.045\text{mg}/\text{kg}$ 、 $0.09\text{mg}/\text{kg}$ 、または $0.18\text{mg}/\text{kg}$ の総用量で投与される。例えば、IMGN632は、28日サイクルごとに1回（例えば、7日目に）、 $0.015\text{mg}/\text{kg}$ 、 $0.045\text{mg}/\text{kg}$ 、または $0.09\text{mg}/\text{kg}$ の用量で投与される。IMGN632はまた、28日サイクルごとに1回（例えば、7日目に）、 $0.03\text{mg}/\text{kg}$ の用量で投与され得る。あるいは、IMGN632は、28日サイクルごとに3回（すなわち、7日目、10日目、及び14日目に）、 $0.015\text{mg}/\text{kg}$ 、 $0.03\text{mg}/\text{kg}$ 、または $0.06\text{mg}/\text{kg}$ の用量で投与される。

【0323】

合計2～12サイクルの投与が可能である。次いで、IMGN632は、3週間ごとに1回（例えば、21日サイクルの1日目に $0.015\text{mg}/\text{kg}$ 、 $0.045\text{mg}/\text{kg}$ 、もしくは $0.09\text{mg}/\text{kg}$ の用量で）または3週間ごとに3回（例えば、21日サイクルの1日目、4日目、及び8日目に $0.015\text{mg}/\text{kg}$ 、 $0.03\text{mg}/\text{kg}$ 、もしくは $0.06\text{mg}/\text{kg}$ の用量で）、維持療法として投与され得る。IMGN632はまた、3週間ごとに1回（例えば、21日サイクルの1日目に $0.03\text{mg}/\text{kg}$ の用量で）、維持療法として投与することもできる。

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 1】

I M G N 6 3 2 Q 3 W + アザシチジン + ペネトクラクス投薬スケジュール

日目	1	2	3	4	5	6	7
アザ ²	75mg/m ²	75mg/m ²	75mg/m ₂	75mg/m ₂	75mg/m ₂	75mg/m ₂	75mg/m ²
ペネトクラクス	100mg (サイクル 1)400mg(サイクル ≥ 2)	200mg (サイクル 1)400mg(サイクル ≥ 2)	400mg	400mg	400mg	400mg	400mg
IMGN63 2	0	0	0	0	0	0	0.015、 0.045、ま たは 0.09mg/k g
日目	8	9	10	11	12	13	14
アザ ²	0	0	0	0	0	0	0
ペネトクラクス	400mg	400mg	400mg	400mg	400mg	400mg	400mg
IMGN63 2	0	0	0	0	0	0	0
日目	15	16	17	18	19	20	21
アザ ²	0	0	0	0	0	0	0
ペネトクラクス	400mg	400mg	400mg	400mg	400mg	400mg	400mg
IMGN63 2	0	0	0	0	0	0	0
日目	22	23	24	25	26	27	28
アザ ²	0	0	0	0	0	0	0
ペネトクラクス	400mg	400mg	400mg	400mg	400mg	400mg	400mg
IMGN63 2	0	0	0	0	0	0	0

10

20

30

40

50

【表 13-2】

IMGN632 7日目、10日目、及び14日目+アザシチジン+ベネトクラクス投薬スケジュール

日目	1	2	3	4	5	6	7
アザ	75mg/m ²	75mg/m ²	75mg/m ²	75mg/m ²	75mg/m ²	75mg/m ²	75mg/m ²
ベネトクラクス	100mg (サイクル1)400mg(サイクル≥2)	200mg(サイクル1)400mg(サイクル≥2)	400mg	400mg	400mg	400mg	400mg
IMGN632	0	0	0	0	0	0	0.015、0.03、または0.06mg/kg
日目	8	9	10	11	12	13	14
アザ	0	0	0	0	0	0	0
ベネトクラクス	400mg	400mg	400mg	400mg	400mg	400mg	400mg
IMGN632	0	0	0.015、0.03、または0.06mg/kg	0	0	0	0.015、0.03、または0.06mg/kg
日目	15	16	17	18	19	20	21
アザ	0	0	0	0	0	0	0
ベネトクラクス	400mg	400mg	400mg	400mg	400mg	400mg	400mg
IMGN632	0	0	0	0	0	0	0
日目	22	23	24	25	26	27	28
アザ	0	0	0	0	0	0	0
ベネトクラクス	400mg	400mg	400mg	400mg	400mg	400mg	400mg
IMGN632	0	0	0	0	0	0	0

【0324】

実施例 11：

最小残存疾患を有する IMGN632 ヒト患者の投与

IMGN632の研究は、最小残存疾患(MRD)を有する成人白血病患者におけるIMGN632の静脈内投与の効果を評価するように設計された。患者には、適合患者及び不適合患者の両方が含まれる。MRDを有する患者は、他の患者よりも白血病負担が少なく、したがってCD123が少ない場合がある。したがって、低用量(例えば、15~45mcg/kg)が有効であり得るように、これらの患者において、他の患者よりも高いIMGN632対CD123の比が存在し得る。

10

20

30

40

50

【0325】

本試験に登録された患者は、完全寛解（CR／CRi）であり、集中的な導入／強化療法の後にMRD+でなければならず、適切な標準治療法が利用可能でない。中央フローサイトメトリーに基づく試験を使用して、MRDステータスを評価する。

【0326】

患者は、各IMGN632注入の前に前投薬レジメンを受けることができる。前投薬には、（i）25～50mgのジフェンヒドラミン（IVもしくは経口〔PO〕）、（ii）325～650mgのアセトアミノフェンもしくはパラセタモール（IVもしくはPO）、及び／または（iii）8mgのデキサメタゾン（POもしくはIV）が含まれる。個々の患者が、注入反応（例えば、異なるコルチコステロイド、異なる用量の任意の薬剤）を予防するために、より集中的または代替的な治療を必要とする場合、レジメンは、標準的な施設慣行に従って修正されてもよい。

【0327】

IMGN632は、3週間（21日）ごとに1回、0.015mg/kg、0.045mg/kg、0.09mg/kg、0.135mg/kg、または0.18mg/kgの用量で投与される。

【0328】

治療は、2つのサイクル（すなわち、合計6週間）からなり、患者の第2の用量は、第1の用量の少なくとも21日後に投与される。例えば、合計で最大10以上の追加のサイクルを、このレジメンから利益を得る患者に投与することができる。

【0329】

抗白血病活性は、MRD+からMRD-への変換率を測定することによって実証される。無再発生存率（RFS）及び無事象生存率（EFS）もまた、抗腫瘍活性を示すために評価される。

【0330】

本明細書に提供される例示的な事例

本明細書に提供される一事例（I1）では、対象における血液悪性腫瘍の治療方法は、それを必要とする当該対象に、CD123に結合する免疫複合体（当該免疫複合体は、配列番号5のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域CDR1、配列番号6のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域CDR2、及び配列番号7のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域CDR3、ならびに配列番号8のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域CDR1、配列番号9のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域CDR2、及び配列番号10のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域CDR3を含む、抗体もしくはその抗原結合断片を含む）と、BCL-2阻害剤、低メチル化剤、またはそれらの組み合わせと、を投与することを含む。

【0331】

I1の一事例（I2）では、免疫複合体は、BCL-2阻害剤と組み合わせて投与される。I1の一事例（I3）では、免疫複合体は、低メチル化剤と組み合わせて投与される。I1の一事例（I4）では、免疫複合体は、BCL-2阻害剤及び低メチル化剤と組み合わせて投与される。

【0332】

I1～I4のうちのいずれか1つの一事例（I5）では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号1に示されるアミノ酸配列を含むVH、及び／または配列番号2に示されるアミノ酸配列を含むVLを含む。I5の一事例（I6）では、抗体または抗原結合断片は、重鎖定常領域及び／または軽鎖定常領域を含む。

【0333】

I1～I4のうちのいずれか1つの一事例（I7）では、抗体または抗原結合断片は、配列番号3に示されるアミノ酸配列を含む重鎖、及び／または配列番号4に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0334】

I1～I7のうちのいずれか1つの一事例（I8）では、免疫複合体は、細胞毒素を含

10

20

30

40

50

み、任意選択で、細胞毒素は、DNAアルキル化剤である。I 8のいずれか1つの一事例（I 9）では、DNAアルキル化剤は、インドリノーベンゾジアゼピン（IGN）DNAアルキル化薬である。

【0335】

I 1～I 9のうちのいずれか1つの一事例（I 10）では、免疫複合体は、ペプチドリナーを含む。

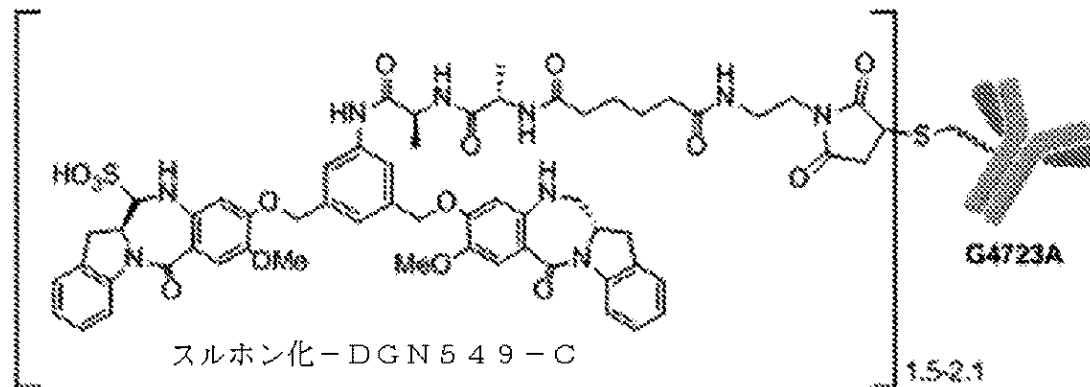
【0336】

I 1～I 10のうちのいずれか1つの一事例（I 11）では、免疫複合体は、IMGN 632である。

【0337】

I 1～I 10のうちのいずれか1つの一事例（I 12）では、免疫複合体は、以下の構造を有する免疫複合体を含む薬学的組成物中で投与され、

【化9】



、式中、

G 4 7 2 3 Aは、配列番号3に示されるアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号4に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0338】

I 1～I 12のうちのいずれか1つの一事例（I 13）では、投与は、前線療法である。

【0339】

I 1～I 13のうちのいずれか1つの一事例（I 14）では、免疫複合体は、静脈内投与される。

【0340】

I 1～I 14のうちのいずれか1つの一事例（I 15）では、免疫複合体の、BCL-2阻害剤、低メチル化剤、またはそれらの組み合わせとの投与が、相乗効果を生じる。

【0341】

I 1、I 2、及びI 4～I 15のうちのいずれか1つの一事例（I 16）では、免疫複合体及びBCL-2阻害剤の投与は、免疫複合体単独またはBCL-2阻害剤単独の投与よりも多くの毒性を生じない。I 1及びI 3～I 15のうちのいずれか1つの一事例（I 17）では、免疫複合体及び低メチル化剤の投与は、免疫複合体単独または低メチル化剤単独の投与よりも多くの毒性を生じない。I 1及びI 4～I 15のうちのいずれか1つの一事例（I 18）では、免疫複合体、BCL-2阻害剤、及び低メチル化剤の投与は、免疫複合体、BCL-2阻害剤、及び／または低メチル化剤の投与よりも多くの毒性を生じない。

【0342】

I 1、I 2、及びI 5～I 18のうちのいずれか1つの一事例（I 19）では、免疫複合体は、21日サイクルで1回投与される。I 19の一事例（I 20）では、免疫複合体は、21日サイクルで1回、約0.015mg/kg～約0.09mg/kgの用量で投与され、任意選択で、用量は、約0.015mg/kg、約0.045mg/kg、または約0.09mg/kgである。

【0343】

I 1～I 18のうちのいずれか1つの一事例（I 21）では、免疫複合体は、21日サイクルで3回投与される。I 21の一事例（I 22）では、21日サイクルで投与される免疫複合体の総量は、約0.045mg/kg、約0.09mg/kg、または約0.18mg/kgである。I 22の一事例（I 23）では、約0.015mg/kg～約0.06mg/kgの免疫複合体が、21日サイクル中の3回の各々で投与され、任意選択で、約0.015mg/kg、約0.03mg/kg、または約0.06mg/kgの免疫複合体が、21日サイクル中の3回の各々で投与される。I 21～I 23のうちのいずれか1つの一事例（I 24）では、免疫複合体の第1の投与は、21日サイクルの7日目である。I 21～I 24のうちのいずれか1つの一事例（I 25）では、免疫複合体の第2の投与は、21日サイクルの10日目である。I 21～I 25のうちのいずれか1つの一事例（I 26）では、免疫複合体の第3の投与は、21日サイクルの14日目である。I 21～I 26のうちのいずれか1つの一事例（I 27）では、第1、第2、及び第3の投与は、それぞれ、21日サイクルの7日目、10日目、及び14日目である。

10

【0344】

I 1、I 2、及びI 4～I 27のうちのいずれか1つの一事例（I 28）では、BCL-2阻害剤は、ベネトクラクスである。

【0345】

I 1、I 2、及びI 4～I 28のうちのいずれか1つの一事例（I 29）では、BCL-2阻害剤は、400mgの用量で投与される。I 1、I 2、及びI 4～I 28のうちのいずれか1つの一事例（I 30）では、BCL-2阻害剤は、200mgの用量で投与される。

20

【0346】

I 1、I 2、及びI 4～I 30のうちのいずれか1つの一事例（I 31）では、BCL-2阻害剤は、21日サイクルで毎日投与される。I 1、I 2、及びI 4～I 28のうちのいずれか1つの一事例（I 32）では、BCL-2阻害剤は、21日サイクルの1日目に100mgの用量で、21日サイクルの2日目に200mgの用量で、かつ21日サイクルの3～21日目に400mgの用量で投与される。I 1、I 2、及びI 4～I 28のうちのいずれか1つの一事例（I 33）では、BCL-2阻害剤は、21日サイクルの1日目に100mgの用量で、21日サイクルの2日目に200mgの用量で、かつ21日サイクルの3～7日目または3～14日目に400mgの用量で投与される。I 1、I 2、及びI 4～I 28のうちのいずれか1つの一事例（I 34）では、BCL-2阻害剤は、21日サイクルの1日目に100mgの用量で、かつ21日サイクルの2～21日目、2～14日目、または2～7日目に200mgの用量で投与される。

30

【0347】

I 1、I 2、及びI 4～I 34のうちのいずれか1つの一事例（I 35）では、BCL-2阻害剤は、経口投与される。

【0348】

I 1、I 2、及びI 4～I 35のうちのいずれか1つの一事例（I 36）では、免疫複合体の投与は、BCL-2阻害剤の投与の開始の6日後に開始される。

40

【0349】

I 1及びI 3～I 18のうちのいずれか1つの一事例（I 37）では、免疫複合体は、28日サイクルで1回投与される。I 37の一事例（I 38）では、免疫複合体は、28日サイクルで1回、約0.015mg/kg～約0.09mg/kgの用量で投与され、任意選択で、用量は、約0.015mg/kg、約0.045mg/kg、または約0.09mg/kgである。

【0350】

I 1～I 18のうちのいずれか1つの一事例（I 39）では、免疫複合体は、28日サイクルで3回投与される。I 39の一事例（I 40）では、28日サイクルで投与される免疫複合体の総量は、約0.045mg/kg、約0.09mg/kg、または約0.1

50

8 mg / kg である。I 40 の一事例 (I 41) では、約 0.015 mg / kg ~ 約 0.06 mg / kg の免疫複合体が、28 日サイクル中の 3 回の各々で投与され、任意選択で、約 0.015 mg / kg、約 0.03 mg / kg、または約 0.06 mg / kg の免疫複合体が、28 日サイクル中の 3 回の各々で投与される。I 39 ~ I 41 のうちのいずれか 1 つの一事例 (I 42) では、免疫複合体の第 1 の投与は、28 日サイクルの 7 日目である。I 39 ~ I 42 のうちのいずれか 1 つの一事例 (I 43) では、免疫複合体の第 2 の投与は、28 日サイクルの 10 日目である。I 39 ~ I 43 のうちのいずれか 1 つの一事例 (I 44) では、免疫複合体の第 3 の投与は、28 日サイクルの 14 日目である。I 39 ~ I 44 のうちのいずれか 1 つの一事例 (I 45) では、第 1、第 2、及び第 3 の投与は、それぞれ、28 日サイクルの 7 日目、10 日目、及び 14 日目である。

10

【0351】

I 37 ~ I 45 のうちのいずれか 1 つの一事例 (I 46) では、BCL-2 阻害剤は、ベネトクラクスである。I 37 ~ I 46 のうちのいずれか 1 つの一事例 (I 47) では、BCL-2 阻害剤は、400 mg の用量で投与される。I 37 ~ I 46 のうちのいずれか 1 つの一事例 (I 48) では、BCL-2 阻害剤は、200 mg の用量で投与される。I 37 ~ I 48 のうちのいずれか 1 つの一事例 (I 49) では、BCL-2 阻害剤は、28 日サイクルで毎日投与される。I 37 ~ I 46 のうちのいずれか 1 つの一事例 (I 50) では、BCL-2 阻害剤は、28 日サイクルの 1 日目に 100 mg の用量で、28 日サイクルの 2 日目に 200 mg の用量で、かつ 28 日サイクルの 3 ~ 28 日目に 400 mg の用量で投与される。I 37 ~ I 46 のうちのいずれか 1 つの一事例 (I 51) では、BCL-2 阻害剤は、28 日サイクルの 1 日目に 100 mg の用量で、28 日サイクルの 2 日目に 200 mg の用量で、かつ 28 日サイクルの 3 ~ 7 日目または 3 ~ 14 日目に 400 mg の用量で投与される。I 37 ~ I 46 のうちのいずれか 1 つの一事例 (I 52) では、BCL-2 阻害剤は、28 日サイクルの 1 日目に 100 mg の用量で、かつ 28 日サイクルの 2 ~ 28 日目、2 ~ 14 日目、または 2 ~ 7 日目に 200 mg の用量で投与される。I 37 ~ I 52 のうちのいずれか 1 つの一事例 (I 53) では、BCL-2 阻害剤は、経口投与される。I 37 ~ I 53 のうちのいずれか 1 つの一事例 (I 54) では、免疫複合体の投与は、BCL-2 阻害剤の投与の開始の 6 日後に開始される。

20

【0352】

I 1、I 3 ~ I 18、及び I 37 ~ I 54 のうちのいずれか 1 つの一事例 (I 55) では、低メチル化剤は、アザシチジンである。I 55 の一事例 (I 56) では、アザシチジンは、28 日サイクルで投与される。I 55 または I 56 の一事例 (I 57) では、アザシチジンは、28 日サイクルの 1 ~ 7 日目に 1 日 1 回投与される。I 55 または I 56 の一事例 (I 58) では、アザシチジンは、28 日サイクルの 3 ~ 7 日目に 1 日 1 回投与される。I 56 ~ I 58 のうちのいずれか 1 つの一事例 (I 59) では、アザシチジンは、約 75 mg / m² の用量で投与される。I 56 ~ I 59 のうちのいずれか 1 つの一事例 (I 60) では、アザシチジンは、皮下または静脈内投与される。

30

【0353】

I 1 及び I 3 ~ I 54 のうちのいずれか 1 つの一事例 (I 61) では、低メチル化剤は、デシタビンである。I 61 の一事例 (I 62) では、デシタビンは、静脈内投与される。

40

【0354】

I 1 ~ I 62 のうちのいずれか 1 つの一事例 (I 63) では、血液悪性腫瘍は、最小残存疾患 (MRD) として対象に存在する。

【0355】

一事例 (I 64) では、ヒト対象において最小残存疾患として存在する血液悪性腫瘍の治療方法は、細胞毒性剤に連結した抗 CD123 抗体またはその抗原結合断片を含む抗 CD123 免疫複合体を対象に投与することを含む。I 64 の一事例 (I 65) では、免疫複合体は、約 0.045 mg / kg ~ 約 0.18 mg / kg の用量で投与される。I 64 または I 65 の一事例 (I 66) では、約 0.045 mg / kg、約 0.09 mg / kg、約 0.135 mg / kg、または約 0.18 mg / kg が対象に投与される。I 64 ~

50

I 6 6のうちのいずれか1つの一事例 (I 6 7) では、免疫複合体は、静脈内投与される。I 6 4～I 6 7のうちのいずれか1つの一事例 (I 6 8) では、血液悪性腫瘍は、白血病である。I 6 4～I 6 8のうちのいずれか1つの一事例 (I 6 9) では、免疫複合体は、対象に21日サイクルで1回投与される。

【0356】

I 2 0～I 6 3またはI 6 9のうちのいずれか1つの一事例 (I 7 0) では、投与は、1サイクルである。I 2 0～I 6 3またはI 6 9のうちのいずれか1つの一事例 (I 7 1) では、投与は、2サイクル以上である。I 2 0～I 6 3またはI 6 9のうちのいずれか1つの一事例 (I 7 2) では、投与は、少なくとも2サイクル、少なくとも3サイクル、少なくとも4サイクル、少なくとも5サイクル、少なくとも6サイクル、少なくとも7サイクル、少なくとも8サイクル、少なくとも9サイクル、または少なくとも10サイクルである。I 2 0～I 6 3またはI 6 9のうちのいずれか1つの一事例 (I 7 3) では、投与は、約2～4サイクル、約2～6サイクル、約2～8サイクル、約2～10サイクル、または約2～12サイクルである。

【0357】

I 1～I 7 3のうちのいずれか1つの一事例 (I 7 4) では、方法は、用量制限毒性が、対象において発生し、ベースラインまたはグレード2以下に低減された後に、低減された用量の免疫複合体を投与することをさらに含む。

【0358】

I 1～I 7 3のうちのいずれか1つの一事例 (I 7 5) では、免疫複合体は、維持療法としてさらに投与される。I 7 5の一事例 (I 7 6) では、維持療法は、21日サイクルで1回、免疫複合体を投与することを含む。I 7 6の一事例 (I 7 7) では、維持療法は、21日サイクルで1回、約0.015mg/kg～約0.09mg/kgの用量で免疫複合体を投与することを含み、任意選択で、用量は、約0.015mg/kg、約0.045mg/kg、または約0.09mg/kgである。I 7 5の一例 (I 7 8) では、維持療法は、21日サイクルで免疫複合体を3回投与することを含む。I 7 8の一事例 (I 7 9) では、維持療法中、21日サイクルで投与される免疫複合体の総量は、約0.045mg/kg、約0.09mg/kg、または約0.18mg/kgである。I 7 9の一事例 (I 8 0) では、維持療法中、約0.015mg/kg～約0.06mg/kgの免疫複合体が、21日サイクル中の3回の各々で投与され、任意選択で、約0.015mg/kg、約0.03mg/kg、または約0.06mg/kgの免疫複合体が、21日サイクル中の3回の各々で投与される。I 7 8～I 8 0のうちのいずれか1つの一事例 (I 8 1) では、維持療法中、第1、第2、及び第3の投与は、それぞれ、21日サイクルの1日目、4日目、及び8日目である。

【0359】

I 1～I 1 2、I 1 4～I 6 2、及びI 6 9～I 8 1のうちのいずれか1つの一事例 (I 8 2) では、血液悪性腫瘍は、再発血液悪性腫瘍である。

【0360】

I 1～I 8 2のうちのいずれか1つの一事例 (I 8 3) では、血液悪性腫瘍は、急性骨髄性白血病 (AML)、骨髄異形成症候群 (MDS)、B細胞急性リンパ芽球性白血病 (B-ALL)、急性転化/急性転化期における慢性骨髄性白血病 (BP-CML)、及び芽球性形質細胞様樹状細胞新生物 (BPDCN) である。

【0361】

I 1～I 8 2のうちのいずれか1つの一事例 (I 8 4) では、血液悪性腫瘍は、AMLである。I 8 4の一事例 (I 8 5) では、AMLは、再発AMLである。I 8 4またはI 8 5の一事例 (I 8 6) では、AMLは、難治性AMLである。

【0362】

I 1～I 8 2のうちのいずれか1つの一事例 (I 8 7) では、血液悪性腫瘍は、BPDCNである。I 8 8の一事例 (I 8 8) では、BPDCNは、再発BPDCNである。I 8 7またはI 8 8の一事例 (I 8 9) では、BPDCNは、難治性BPDCNである。

10

20

30

40

50

【0363】

I1～I82のうちのいずれか1つの一事例（I90）では、血液悪性腫瘍は、ALLである。I90の一事例（I91）では、ALLは、再発ALLである。I90またはI91の一事例（I92）では、ALLは、難治性ALLである。

【0364】

I1～I82のうちのいずれか1つの一事例（I93）では、血液悪性腫瘍は、慢性骨髄単球性白血病（CMML）である。I93の一事例（I94）では、CMMLは、再発CMMLである。I93またはI94の一事例（I95）では、CMMLは、難治性CMMLである。

【0365】

I1～I82のうちのいずれか1つの一事例（I96）では、血液悪性腫瘍は、骨髄線維症（MF）である。I96の一事例（I97）では、MFは、再発MFである。I96またはI97の一事例（I98）では、MFは、難治性MFである。

【0366】

I1～I82のうちのいずれか1つの一事例（I99）では、血液悪性腫瘍は、骨髄異形成症候群（MDS）である。I99の一事例（I100）では、MDSは、再発MDSである。I99またはI100の一事例（I101）では、MDSは、難治性MDSである。

【0367】

I1～I101のうちのいずれか1つの一事例（I102）では、血液悪性腫瘍は、CD123を発現する血液悪性腫瘍である。

【0368】

I1～I102のうちのいずれか1つの一事例（I103）では、CD123は、投与前に血液悪性腫瘍から得られた試料中で検出されている。I103の一事例（I104）では、CD123は、フローサイトメトリーを使用して検出された。

【0369】

I1～I105のうちのいずれか1つの一事例（I105）では、本方法は、投与前に血液悪性腫瘍から得られた試料中のCD123を検出することをさらに含む。

【0370】

I1～I105のうちのいずれか1つの一事例（I106）では、血液悪性腫瘍中の細胞の少なくとも80%が、CD123を発現する。I1～I106のうちのいずれか1つの一事例（I107）では、CD123は、投与前に血液悪性腫瘍から得られた試料中の細胞の少なくとも80%において検出されている。

【0371】

I1～I107のうちのいずれか1つの一事例（I108）では、本方法は、投与前に血液悪性腫瘍から得られた試料中の細胞の少なくとも80%においてCD123を検出することをさらに含む。

【0372】

I1～I63及びI69～I108のうちのいずれか1つの一事例（I109）では、血液悪性腫瘍は、IMG632に耐性である。

【0373】

I1～I109のうちのいずれか1つの一事例（I110）では、血液悪性腫瘍は、多剤耐性1（MDR1）を発現する。I1～I110のうちのいずれか1つの一事例（I111）では、血液悪性腫瘍は、P-糖タンパク質（P-gp）を発現する。I1～I111のうちのいずれか1つの一事例（I112）では、対象は、500/μLを超える好中球絶対数を有する。

【0374】

I1～I12及びI14～I112のうちのいずれか1つの一事例（I113）では、対象は、少なくとも1つの以前の療法を受けた。I1～I12及びI14～I112のうちのいずれか1つの一事例（I114）では、対象は、少なくとも2つの以前の療法を受

10

20

30

40

50

けた。I 1 ~ I 1 2 及び I 1 4 ~ I 1 1 2 のうちのいずれか 1 つの一事例 (I 1 1 5) では、対象は、少なくとも 3 つの以前の療法を受けた。

【0375】

I 1 ~ I 1 2 及び I 1 4 ~ I 1 1 5 のうちのいずれか 1 つの一事例 (I 1 1 6) では、がんは、以前にベネトクラクスで治療されたことがある。I 1 ~ I 1 1 5 のうちのいずれか 1 つの一事例 (I 1 1 7) では、がんは、以前にベネトクラクスで治療されていない。

【0376】

I 1 ~ I 1 2 及び I 1 4 ~ I 1 1 7 のうちのいずれか 1 つの一事例 (I 1 1 8) では、がんは、以前に低メチル化剤で治療されたことがある。I 1 ~ I 1 1 7 のうちのいずれか 1 つの一事例 (I 1 1 9) では、がんは、以前に低メチル化剤で治療されていない。

【0377】

I 1 ~ I 1 1 9 のうちのいずれか 1 つの一事例 (I 1 2 0) では、対象は、免疫複合体の投与前にコルチコステロイドで前治療されている。I 1 ~ I 1 1 9 のうちのいずれか 1 つの一事例 (I 1 2 1) では、本方法は、免疫複合体の投与前に、対象をコルチコステロイドで前治療することをさらに含む。I 1 2 0 または I 1 2 1 の一事例 (I 1 2 2) では、コルチコステロイドは、ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェン、パラセタモール、デキサメタゾン、またはそれらの組み合わせである。

【0378】

I 1 ~ I 6 3 及び I 6 9 ~ I 1 2 2 のうちのいずれか 1 つの一事例 (I 1 2 3) では、免疫複合体及び B C L - 2 阻害剤、低メチル化剤、またはそれらの組み合わせは、別個の薬学的組成物中で投与される。

【0379】

I 1 ~ I 1 2 3 のうちのいずれか 1 つの一事例 (I 1 2 4) では、対象は、ヒトである。

【0380】

一事例 (I 1 2 5) では、ヒト対象における血液悪性腫瘍の治療方法は、それを必要とする当該対象に、21日サイクルで I M G N 6 3 2 及びベネトクラクスを投与することを含み、I M G N 6 3 2 は、サイクルの7日目に約 0.015 mg / kg ~ 約 0.09 mg / kg の用量で静脈内投与され (任意選択で、用量は、約 0.015 mg / kg、約 0.045 mg / kg、または約 0.09 mg / kg である)、ベネトクラクスは、サイクルの1日目に 100 mg の用量で、サイクルの2日目に 200 mg の用量で、かつサイクルの3 ~ 21日目に 400 mg の用量で経口投与される。

【0381】

一事例 (I 1 2 6) では、ヒト対象における血液悪性腫瘍の治療方法は、それを必要とする当該対象に、21日サイクルで I M G N 6 3 2 及びベネトクラクスを投与することを含み、I M G N 6 3 2 は、サイクルの7日目に約 0.015 mg / kg ~ 約 0.09 mg / kg の用量で静脈内投与され (任意選択で、用量は、約 0.015 mg / kg、約 0.045 mg / kg、または約 0.09 mg / kg である)、ベネトクラクスは、400 mg の経口日用量で投与される。

【0382】

一事例 (I 1 2 7) では、ヒト対象における血液悪性腫瘍の治療方法は、それを必要とする当該対象に、21日サイクルで I M G N 6 3 2 及びベネトクラクスを投与することを含み、約 0.015 mg / kg ~ 約 0.06 mg / kg の用量の I M G N 6 3 2 は、サイクルの7日目、10日目、及び14日目の各々に静脈内投与され、任意選択で、約 0.015 mg / kg、約 0.03 mg / kg、または約 0.06 mg / kg は、各日に投与され、ベネトクラクスは、サイクルの1日目に 100 mg の用量で、サイクルの2日目に 200 mg の用量で、かつサイクルの3 ~ 21日目に 400 mg の用量で経口投与される。

【0383】

一事例 (I 1 2 8) では、ヒト対象における血液悪性腫瘍の治療方法は、それを必要とする当該対象に、21日サイクルで I M G N 6 3 2 及びベネトクラクスを投与することを含み、約 0.015 mg / kg ~ 約 0.06 mg / kg の I M G N 6 3 2 の用量は、サイ

10

20

30

40

50

クルの7日目、10日目、及び14日目の各々に静脈内投与され、任意選択で、約0.015mg/kg、約0.03mg/kg、または約0.06mg/kgは、各日に投与され、ベネトクラクスは、400mgの経口日用量で投与される。

【0384】

一事例(I129)では、ヒト対象における血液悪性腫瘍の治療方法は、それを必要とする当該対象に、28日サイクルでIMGN632及びアザシチジンを投与することを含み、IMGN632は、サイクルの7日目に約0.015mg/kg～約0.09mg/kgの用量で静脈内投与され(任意選択で、用量は、約0.015mg/kg、約0.045mg/kg、または約0.09mg/kgである)、アザシチジンは、サイクルの1～7日目に75mg/m²の用量で皮下または静脈内投与される。

10

【0385】

一事例(I130)では、ヒト対象における血液悪性腫瘍の治療方法は、それを必要とする当該対象に、28日サイクルでIMGN632及びアザシチジンを投与することを含み、約0.015mg/kg～約0.06mg/kgのIMGN632が、サイクルの7日目、10日目、及び14日目の各々に静脈内投与され(任意選択で、約0.015mg/kg、約0.03mg/kg、または約0.06mg/kgの用量が、各日に投与される)、アザシチジンは、サイクルの1～7日目に75mg/m²の用量で皮下または静脈内投与される。

【0386】

I129またはI130の一事例(I131)では、本方法は、サイクルの1日目に100mgの用量で、サイクルの2日目に200mgの用量で、サイクルの3～28日目に400mgの用量で、ベネトクラクスを経口投与することをさらに含む。

20

【0387】

I129またはI130の一事例(I132)では、本方法は、ベネトクラクスを400mgの経口日用量で投与することをさらに含む。

【0388】

I125～I132のうちのいずれか1つの一事例(I133)では、血液悪性腫瘍は、AMLである。I125～I132のうちのいずれか1つの一事例(I134)では、血液悪性腫瘍は、BPDCNである。I125～I132のうちのいずれか1つの一事例(I135)では、血液悪性腫瘍は、慢性骨髄単球性白血病(CMML)である。I125～I132のうちのいずれか1つの一事例(I136)では、血液悪性腫瘍は、骨髄線維症(MF)である。I125～I132のうちのいずれか1つの一事例(I137)では、血液悪性腫瘍は、骨髄異形成症候群(MDS)である。

30

* * *

【0389】

概要及び要約のセクションではなく、詳細な説明のセクションが、特許請求の範囲を解釈するために使用されることを意図することを理解されたい。概要及び要約のセクションは、発明者によって企図されるように、本発明の1つ以上の、但しすべてではない例示的な実施形態を提示し、したがって、本発明及び添付の特許請求の範囲をいかなる方法でも限定することを意図しない。

40

【0390】

本発明は、指定された機能の実装及びその関係性を示す機能的構成要素を用いて上述されてきた。これらの機能的構成要素の境界は、説明の便宜のために本明細書において任意に定義されている。指定された機能及びその関係が適切に実行されている限り、代替境界を定義することができる。

【0391】

具体的な実施形態の前述の説明は、本発明の一般的な性質を完全に明らかにすることになるため、他の者は、当該技術分野内の知識を適用することによって、本発明の一般的な概念から逸脱することなく、不要な実験なしに、そのような具体的な実施形態の様々な用途のために容易に修正及び／または適応することができる。したがって、そのような適応

50

及び修正は、本明細書に提示される教示及びガイダンスに基づいて、開示される実施形態の等価物の意味及び範囲内であることが意図される。本明細書の用語または語句が、教示及びガイダンスに照らして当業者によって解釈されるように、本明細書における語句または用語は、説明の目的であり、限定の目的ではないことを理解されたい。

【0392】

本発明の幅及び範囲は、上述の例示的な実施形態のうちのいずれによっても限定されるべきではなく、以下の特許請求の範囲及びその等価物に従ってのみ定義されるべきである。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

対象における血液悪性腫瘍の治療方法であって、それを必要とする対象に、C D 1 2 3に結合する免疫複合体（前記免疫複合体は、配列番号5のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域C D R 1、配列番号6のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域C D R 2、及び配列番号7のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域C D R 3、ならびに配列番号8のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域C D R 1、配列番号9のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域C D R 2、及び配列番号10のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域C D R 3を含む、抗体もしくはその抗原結合断片を含む）と、B C L - 2阻害剤、低メチル化剤、またはそれらの組み合わせと、を投与することを含む、前記治療方法。

10

(項目2)

前記免疫複合体が、前記B C L - 2阻害剤と組み合わせて投与される、項目1に記載の方法。

20

(項目3)

前記免疫複合体が、前記低メチル化剤と組み合わせて投与される、項目1に記載の方法。

(項目4)

前記免疫複合体が、前記B C L - 2阻害剤及び前記低メチル化剤と組み合わせて投与される、項目1に記載の方法。

(項目5)

前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号1に示されるアミノ酸配列を含むV H及び／または配列番号2に示されるアミノ酸配列を含むV Lを含む、項目1～4のいずれか1項に記載の方法。

(項目6)

前記抗体または抗原結合断片が、配列番号3に示されるアミノ酸配列を含む重鎖及び／または配列番号4に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、項目1～4のいずれか1項に記載の方法。

30

(項目7)

前記免疫複合体が、細胞毒素を含み、任意選択で、前記細胞毒素が、D N Aアルキル化剤であり、任意選択で、前記D N Aアルキル化剤が、インドリノーベンゾジアゼピン（I G N）D N Aアルキル化薬である、項目1～6のいずれか1項に記載の方法。

(項目8)

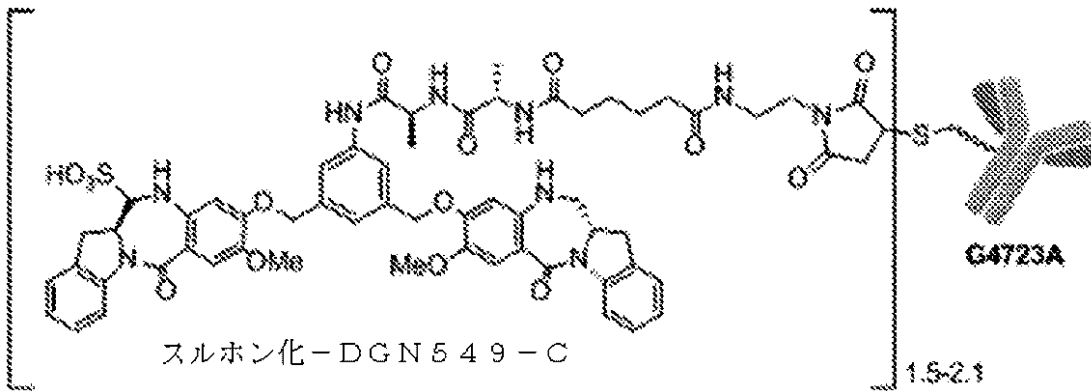
前記免疫複合体が、I M G N 6 3 2である、項目1～7のいずれか1項に記載の方法。

(項目9)

前記免疫複合体が、以下の構造を有する免疫複合体を含む薬学的組成物中で投与され、

40

【化 10】



10

、式中、

G 4 7 2 3 A が、配列番号 3 に示されるアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号 4 に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、項目 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 10)

前記投与が、前線療法である、項目 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 11)

前記免疫複合体が、静脈内投与される、項目 1 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 12)

前記免疫複合体の、前記 B C L - 2 阻害剤、前記低メチル化剤、またはそれらの組み合わせとの投与が、相乗効果を生じる、項目 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

(項目 13)

前記免疫複合体及び前記 B C L - 2 阻害剤の投与が、前記免疫複合体単独または前記 B C L - 2 阻害剤単独の投与よりも多くの毒性を生じない、項目 1、2、及び 4 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 14)

前記免疫複合体及び前記低メチル化剤の投与が、前記免疫複合体単独または前記低メチル化剤単独の投与よりも多くの毒性を生じない、項目 1 及び 3 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

(項目 15)

前記免疫複合体、前記 B C L - 2 阻害剤、及び前記低メチル化剤の投与が、前記免疫複合体、前記 B C L - 2 阻害剤、及び／または前記低メチル化剤の前記投与よりも多くの毒性を生じない、項目 1 及び 4 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 16)

前記免疫複合体が、21日サイクルで1回投与される、項目 1、2、及び 5 ～ 15 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 17)

前記免疫複合体が、前記 21日サイクルで1回、約 0.015 mg / kg ～ 約 0.09 mg / kg の用量で投与され、任意選択で、前記用量が、約 0.015 mg / kg、約 0.045 mg / kg、または約 0.09 mg / kg である、項目 16 に記載の方法。

40

(項目 18)

前記免疫複合体が、前記 21日サイクルで1回、約 0.045 mg / kg の用量で投与される、項目 17 に記載の方法。

(項目 19)

前記免疫複合体が、前記 21日サイクルで1回、約 0.03 mg / kg の用量で投与される、項目 17 に記載の方法。

(項目 20)

前記免疫複合体が、前記 21日サイクルで1回、約 0.015 mg / kg の用量で投与される、項目 17 に記載の方法。

50

(項目 2 1)

前記 B C L - 2 阻害剤が、2 1 日サイクルで毎日投与される、項目 1、2、及び 4 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 2)

前記 B C L - 2 阻害剤が、2 1 日サイクルの 1 日目に 1 0 0 m g の用量で、前記 2 1 日サイクルの 2 日目に 2 0 0 m g の用量で、かつ前記 2 1 日サイクルの 3 ~ 2 1 日目に 4 0 0 m g の用量で投与される、項目 1、2、及び 4 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 3)

前記 B C L - 2 阻害剤が、2 1 日サイクルの 1 日目に 1 0 0 m g の用量で、前記 2 1 日サイクルの 2 日目に 2 0 0 m g の用量で、かつ前記 2 1 日サイクルの 3 ~ 7 日目または 3 ~ 1 4 日目に 4 0 0 m g の用量で投与される、項目 1、2、及び 4 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

(項目 2 4)

前記免疫複合体が、2 8 日サイクルで 1 回投与される、項目 1 及び 3 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 5)

前記免疫複合体が、前記 2 8 日サイクルで 1 回、約 0 . 0 1 5 m g / k g ~ 約 0 . 0 9 m g / k g の用量で投与され、任意選択で、前記用量が、約 0 . 0 1 5 m g / k g、約 0 . 0 4 5 m g / k g、または約 0 . 0 9 m g / k g である、項目 2 4 に記載の方法。

20

(項目 2 6)

前記免疫複合体が、前記 2 8 日サイクルで 1 回、約 0 . 0 3 m g / k g の用量で投与される、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 2 7)

前記免疫複合体が、前記 2 8 日サイクルで 1 回、約 0 . 0 4 5 m g / k g の用量で投与される、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 2 8)

前記 B C L - 2 阻害剤が、ベネトクラクスである、項目 1、2、及び 4 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 9)

前記 B C L - 2 阻害剤が、4 0 0 m g の用量で投与される、項目 1、2、4 ~ 2 1、及び 2 3 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

(項目 3 0)

前記 B C L - 2 阻害剤が、2 0 0 m g の用量で投与される、項目 1、2、4 ~ 2 1、及び 2 3 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 1)

前記 B C L - 2 阻害剤が、2 8 日サイクルで毎日投与される、項目 2 3 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 2)

前記 B C L - 2 阻害剤が、前記サイクルの 1 ~ 7 日目に毎日投与される、項目 2 1 及び 2 8 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

(項目 3 3)

前記 B C L - 2 阻害剤が、前記サイクルの 1 ~ 8 日目に毎日投与される、項目 2 1 及び 2 8 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 4)

前記 B C L - 2 阻害剤が、前記サイクルの 1 ~ 1 4 日目に毎日投与される、項目 2 1 及び 2 8 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 5)

前記 B C L - 2 阻害剤が、前記サイクルの 1 ~ 1 8 日目に毎日投与される、項目 2 1 及び 2 8 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 6)

50

前記 B C L - 2 阻害剤が、前記サイクルの 1 ～ 2 1 日目に毎日投与される、項目 2 1 及び 2 8 ～ 3 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 7)

前記 B C L - 2 阻害剤が、前記サイクルの 1 ～ 2 8 日目に毎日投与される、項目 3 1 に記載の方法。

(項目 3 8)

前記 B C L - 2 阻害剤が、2 8 日サイクルの 1 日目に 1 0 0 m g の用量で、前記 2 8 日サイクルの 2 日目に 2 0 0 m g の用量で、かつ前記 2 8 日サイクルの 3 ～ 2 8 日目に 4 0 0 m g の用量で投与される、項目 2 4 ～ 2 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 9)

前記 B C L - 2 阻害剤が、2 8 日サイクルの 1 日目に 1 0 0 m g の用量で、前記 2 8 日サイクルの 2 日目に 2 0 0 m g の用量で、かつ前記 2 8 日サイクルの 3 ～ 7 日目または 3 ～ 1 4 日目に 4 0 0 m g の用量で投与される、項目 2 4 ～ 2 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 0)

前記 B C L - 2 阻害剤が、前記 2 8 日サイクルの 1 日目に 1 0 0 m g の用量で、かつ前記 2 8 日サイクルの 2 ～ 2 8 日目、2 ～ 1 4 日目、または 2 ～ 7 日目に 2 0 0 m g の用量で投与される、項目 2 4 ～ 2 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 1)

前記 B C L - 2 阻害剤が、経口投与される、項目 1、2、及び 4 ～ 4 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 2)

前記免疫複合体の投与が、前記 B C L - 2 阻害剤の前記投与の開始の 6 日後に開始される、項目 1、2、及び 4 ～ 4 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 3)

前記低メチル化剤が、アザシチジンである、項目 1、3 ～ 1 5、及び 2 3 ～ 4 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 4)

前記アザシチジンが、2 8 日サイクルで投与される、項目 4 3 に記載の方法。

(項目 4 5)

前記アザシチジンが、2 8 日サイクルの 1 ～ 7 日目に 1 日 1 回投与される、項目 4 3 または 4 4 に記載の方法。

(項目 4 6)

前記アザシチジンが、2 8 日サイクルの 1 ～ 5 日目に 1 日 1 回投与される、項目 4 3 または 4 4 に記載の方法。

(項目 4 7)

前記アザシチジンが、2 8 日サイクルの 3 ～ 7 日目に 1 日 1 回投与される、項目 4 3 または 4 4 に記載の方法。

(項目 4 8)

前記アザシチジンが、約 7 5 m g / m² の用量で投与される、項目 4 3 ～ 4 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 9)

前記アザシチジンが、皮下または静脈内投与される、項目 4 3 ～ 4 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 5 0)

前記低メチル化剤が、デシタピンである、項目 1 及び 3 ～ 4 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 5 1)

前記デシタピンが、静脈内投与される、項目 5 0 に記載の方法。

(項目 5 2)

10

20

30

40

50

前記血液悪性腫瘍が、最小残存疾患（MRD）として前記対象に存在する、項目1～51のいずれか1項に記載の方法。

（項目53）

ヒト対象において最小残存疾患として存在する血液悪性腫瘍の治療方法であって、前記対象に、細胞毒性剤に連結した抗CD123抗体またはその抗原結合断片を含む抗CD123免疫複合体を投与することを含む、前記治療方法。

（項目54）

前記免疫複合体が、約0.045mg/kg～約0.18mg/kgの用量で投与される、項目53に記載の方法。

（項目55）

前記免疫複合体が、約0.045mg/kgの用量で投与される、項目53に記載の方法。

（項目56）

約0.045mg/kg、約0.09mg/kg、約0.135mg/kg、または約0.18mg/kgが、前記対象に投与される、項目53または54に記載の方法。

（項目57）

前記免疫複合体が、静脈内投与される、項目53～56のいずれか1項に記載の方法。

（項目58）

前記血液悪性腫瘍が、白血病である、項目53～57のいずれか1項に記載の方法。

（項目59）

前記免疫複合体が、21日サイクルで1回、前記対象に投与される、項目53～58のいずれか1項に記載の方法。

（項目60）

前記投与が、1サイクルである、項目16～52または59のいずれか1項に記載の方法。

（項目61）

前記投与が、2サイクル以上であり、任意選択で、前記投与が、少なくとも2サイクル、少なくとも3サイクル、少なくとも4サイクル、少なくとも5サイクル、少なくとも6サイクル、少なくとも7サイクル、少なくとも8サイクル、少なくとも9サイクル、もしくは少なくとも10サイクルであるか、または前記投与が、約2～4サイクル、約2～6サイクル、約2～8サイクル、約2～10サイクル、もしくは約2～12サイクルである、項目16～52または59のいずれか1項に記載の方法。

（項目62）

前記方法が、用量制限毒性が、前記対象において発生し、ベースラインまたはグレード2以下に低減された後に、低減された用量の前記免疫複合体を投与することをさらに含む、項目1～61のいずれか1項に記載の方法。

（項目63）

前記免疫複合体が、維持療法としてさらに投与される、項目1～62のいずれか1項に記載の方法。

（項目64）

前記維持療法が、21日サイクルで1回、前記免疫複合体を投与することを含む、項目63に記載の方法。

（項目65）

前記維持療法が、前記免疫複合体を前記21日サイクルで1回、約0.015mg/kg～約0.09mg/kgの用量で投与することを含み、任意選択で、前記用量が、約0.015mg/kg、約0.045mg/kg、または約0.09mg/kgである、項目64に記載の方法。

（項目66）

前記維持療法が、前記免疫複合体を前記21日サイクルで1回、約0.045mg/kgの用量で投与することを含む、項目64に記載の方法。

10

20

30

40

50

(項目 6 7)

前記血液悪性腫瘍が、再発血液悪性腫瘍である、項目 1 ～ 9、1 1 ～ 5 0、及び 6 0 ～ 6 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6 8)

前記血液悪性腫瘍が、難治性血液悪性腫瘍である、項目 1 ～ 9、1 1 ～ 5 0、及び 6 0 ～ 6 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6 9)

前記血液悪性腫瘍が、急性骨髄性白血病 (A M L)、骨髄異形成症候群 (M D S)、B 細胞急性リンパ芽球性白血病 (B - A L L)、急性転化／急性転化期における慢性骨髄性白血病 (B P - C M L)、及び芽球性形質細胞様樹状細胞新生物 (B P D C N) である、項目 1 ～ 6 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

(項目 7 0)

前記血液悪性腫瘍が、A M L である、項目 1 ～ 6 8 に記載の方法。

(項目 7 1)

前記血液悪性腫瘍が、B P D C N である、項目 1 ～ 6 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 7 2)

前記血液悪性腫瘍が、A L L である、項目 1 ～ 6 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 7 3)

前記血液悪性腫瘍が、C D 1 2 3 を発現する血液悪性腫瘍である、項目 1 ～ 7 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

(項目 7 4)

C D 1 2 3 が、前記投与前に前記血液悪性腫瘍から得られた試料中で検出されており、任意選択で、前記 C D 1 2 3 が、フローサイトメトリーを使用して検出された、項目 1 ～ 7 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 7 5)

前記投与前に前記血液悪性腫瘍から得られた試料中の C D 1 2 3 を検出することをさらに含む、項目 1 ～ 7 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 7 6)

前記血液悪性腫瘍中の細胞の少なくとも 8 0 % が、C D 1 2 3 を発現する、項目 1 ～ 7 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

(項目 7 7)

C D 1 2 3 が、前記投与前に前記血液悪性腫瘍から得られた試料中の細胞の少なくとも 8 0 % において検出されている、項目 1 ～ 7 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 7 8)

前記投与前に前記血液悪性腫瘍から得られた試料中の細胞の少なくとも 8 0 % において C D 1 2 3 を検出することをさらに含む、項目 1 ～ 7 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 7 9)

前記血液悪性腫瘍が、I M G N 6 3 2 に耐性である、項目 1 ～ 5 2 及び 6 0 ～ 7 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 8 0)

前記血液悪性腫瘍が、多剤耐性 1 (M D R 1) を発現する、項目 1 ～ 7 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

(項目 8 1)

前記血液悪性腫瘍が、P - 糖タンパク質 (P - g p) を発現する、項目 1 ～ 8 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 8 2)

前記対象が、5 0 0 / μ L を超える好中球絶対数を有する、項目 1 ～ 8 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 8 3)

前記対象が、少なくとも 1 つの以前の療法、少なくとも 2 つの以前の療法、または少な

50

くとも3つの以前の療法を受けた、項目1～9及び11～82のいずれか1項に記載の方法。

(項目84)

前記がんが、ベネトクラクスで以前に治療されたことがある、項目1～9及び11～83のいずれか1項に記載の方法。

(項目85)

前記がんが、ベネトクラクスで以前に治療されていない、項目1～83のいずれか1項に記載の方法。

(項目86)

前記がんが、以前に低メチル化剤で治療されたことがある、項目1～9及び11～85のいずれか1項に記載の方法。

(項目87)

前記がんが、以前に低メチル化剤で治療されていない、項目1～85のいずれか1項に記載の方法。

(項目88)

前記対象が、前記免疫複合体の投与前にコルチコステロイドで前治療されており、任意選択で、前記コルチコステロイドが、ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェン、パラセタモール、デキサメタゾン、またはそれらの組み合わせである、項目1～87のいずれか1項に記載の方法。

(項目89)

前記対象を、前記免疫複合体の投与前にコルチコステロイドで前治療することをさらに含み、任意選択で、前記コルチコステロイドが、ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェン、パラセタモール、デキサメタゾン、またはそれらの組み合わせである、項目1～87のいずれか1項に記載の方法。

(項目90)

前記免疫複合体及び前記BCL-2阻害剤、前記低メチル化剤、またはそれらの組み合わせが、別個の薬学的組成物中で投与される、項目1～52及び60～89のいずれか1項に記載の方法。

(項目91)

前記対象が、ヒトである、項目1～90のいずれか1項に記載の方法。

(項目92)

ヒト対象における血液悪性腫瘍の治療方法であって、それを必要とする前記対象に、IMG632及びベネトクラクスを21日サイクルで投与することを含み、前記IMG632が、前記サイクルの7日目に約0.015mg/kg～約0.09mg/kgの用量で静脈内投与され、前記ベネトクラクスが、400mgの経口日用量で投与される、前記治療方法。

(項目93)

IMG632が、約0.045mg/kgの用量で投与される、項目92に記載の方法。

(項目94)

IMG632が、約0.03mg/kgの用量で投与される、項目92に記載の方法。

(項目95)

ヒト対象における血液悪性腫瘍の治療方法であって、それを必要とする前記対象に、IMG632及びアザシチジンを28日サイクルで投与することを含み、前記IMG632が、前記サイクルの7日目に約0.015mg/kg～約0.09mg/kgの用量で静脈内投与され、前記アザシチジンが、75mg/m²の用量で皮下または静脈内投与される、前記治療方法。

(項目96)

前記アザシチジンが、前記サイクルの1～7日目に投与される、項目95に記載の方法。

(項目97)

前記アザシチジンが、前記サイクルの1～5日目に投与される、項目95に記載の方法。
(項目98)

IMG N 6 3 2が、約0.045mg/kgの用量で投与される、項目95～97のい
ずれか1項に記載の方法。

(項目99)

IMG N 6 3 2が、約0.03mg/kgの用量で投与される、項目95～97のい
ずれか1項に記載の方法。

(項目100)

IMG N 6 3 2が、約0.015mg/kgの用量で投与される、項目95～97のい
ずれか1項に記載の方法。

(項目101)

ベネトクラクスを、400mgの経口日用量で投与することをさらに含む、項目95～
100のいずれか1項に記載の方法。

(項目102)

ベネトクラクスが、前記サイクルの1～7日目に投与される、項目92～94及び10
1のいずれか1項に記載の方法。

(項目103)

ベネトクラクスが、前記サイクルの1～8日目に投与される、項目92～94及び10
1のいずれか1項に記載の方法。

(項目104)

ベネトクラクスが、前記サイクルの1～14日目に投与される、項目92～94及び1
01のいずれか1項に記載の方法。

(項目105)

ベネトクラクスが、前記サイクルの1～18日目に投与される、項目92～94及び1
01のいずれか1項に記載の方法。

(項目106)

ベネトクラクスが、前記サイクルの1～21日目に投与される、項目92～94及び1
01のいずれか1項に記載の方法。

(項目107)

ベネトクラクスが、前記サイクルの1～28日目に投与される、項目101に記載の方
法。

(項目108)

前記血液悪性腫瘍が、AML、BPDCN、またはALLである、項目92～107の
いずれか1項に記載の方法。

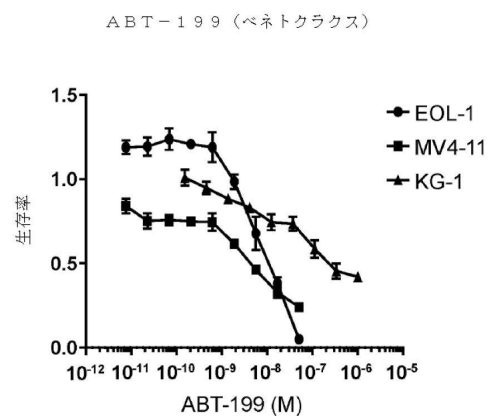
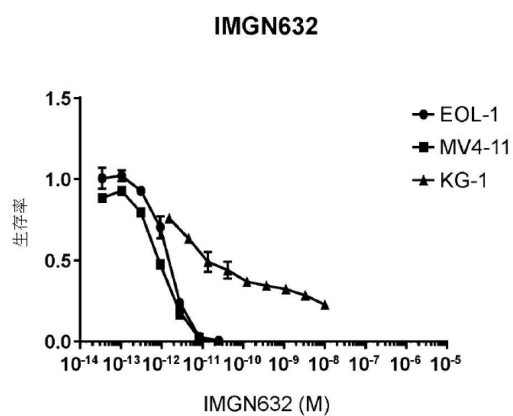
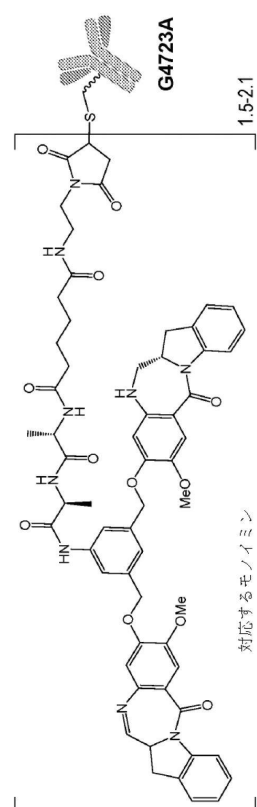
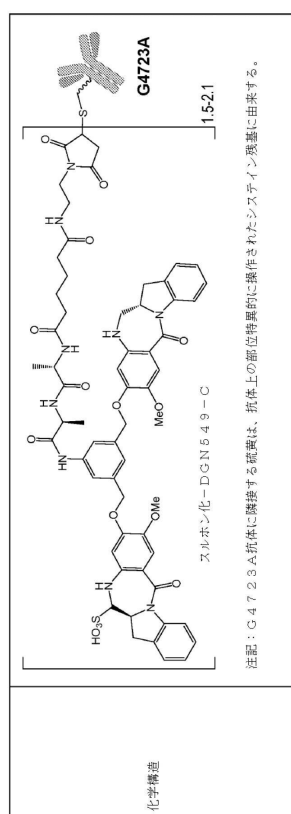
10

20

30

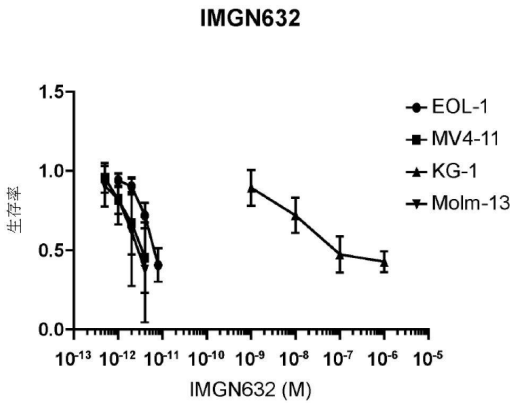
40

50



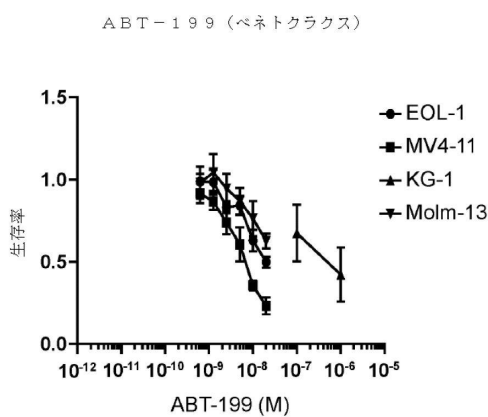
【図 2 C】

【図 2 C】



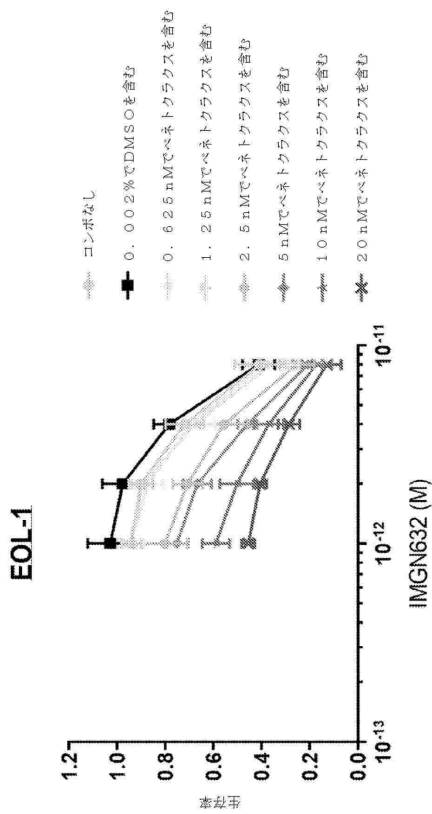
【図 2 D】

【図 2 D】



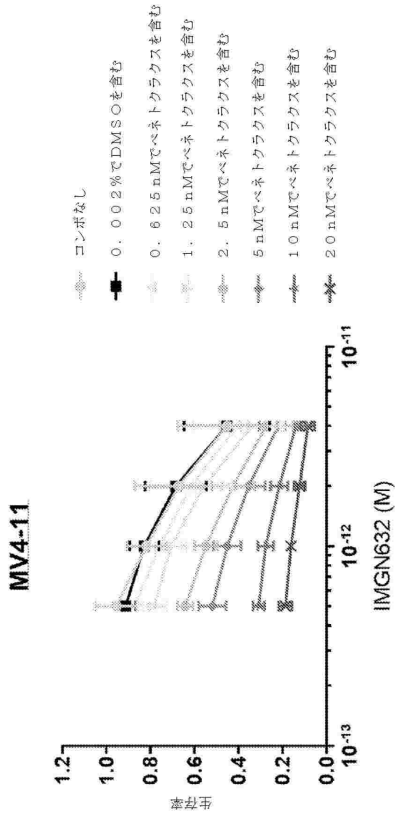
【図 3 A】

【図 3 A】



【図 3 B】

【図 3 B】



10

20

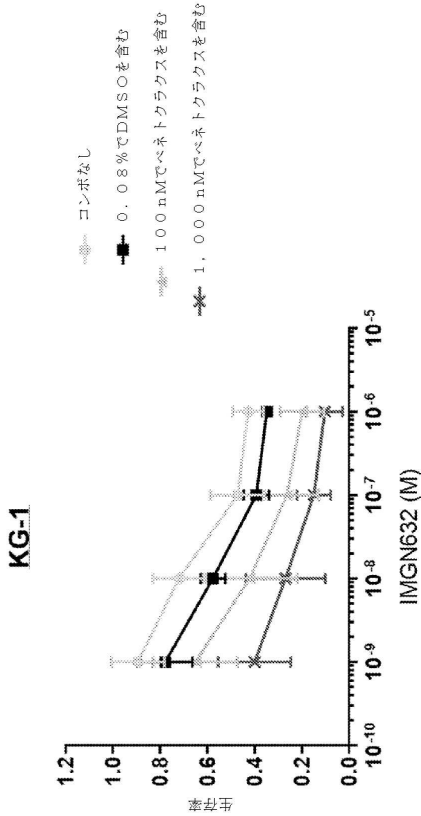
30

40

50

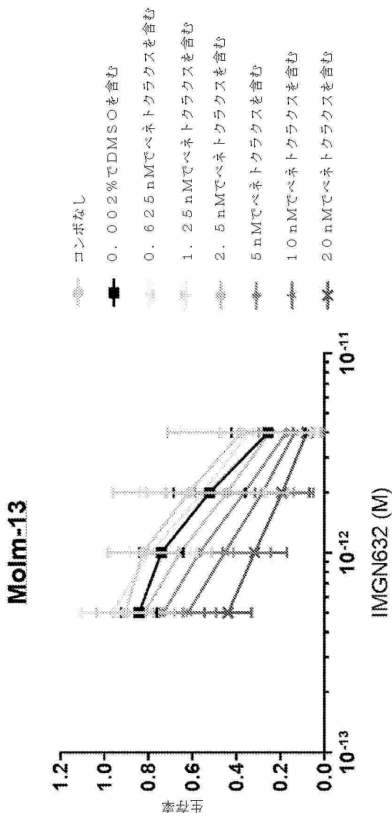
【図 3 C】

【図 3 C】



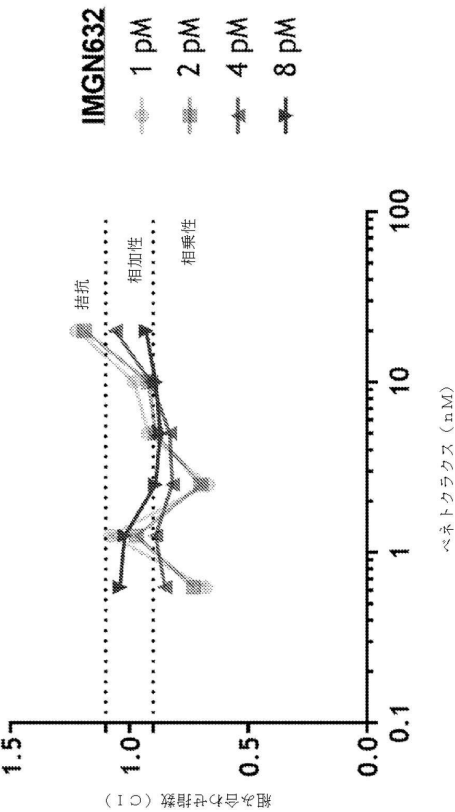
【図 3 D】

【図 3 D】



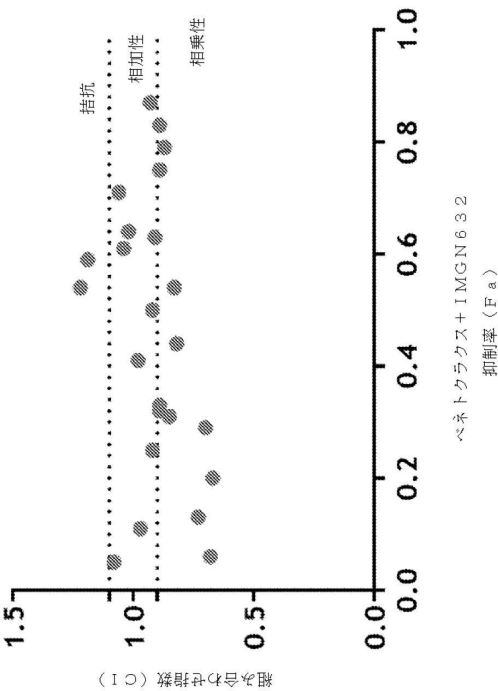
【図 4 A】

【図 4 A】



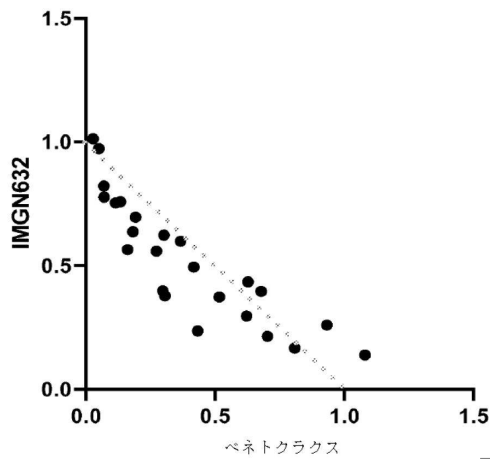
【図 4 B】

【図 4 B】



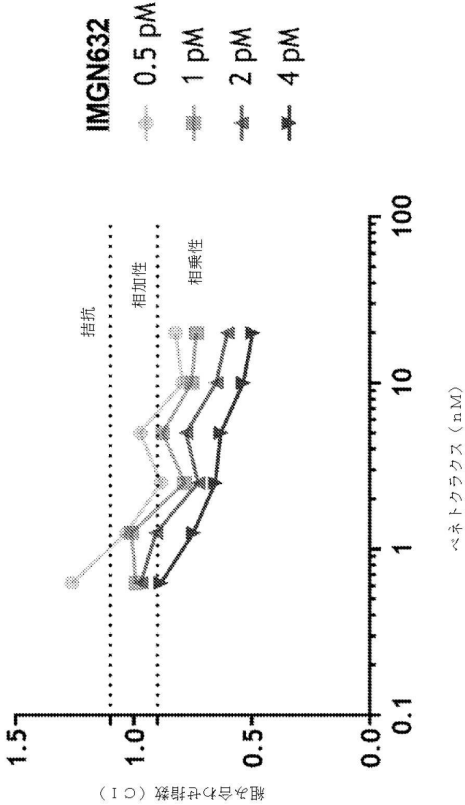
【図 4 C】

【図 4 C】



【図 4 D】

【図 4 D】

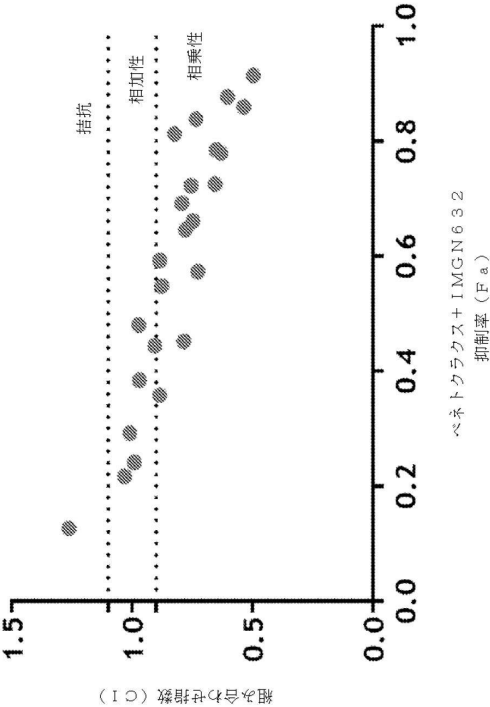


10

20

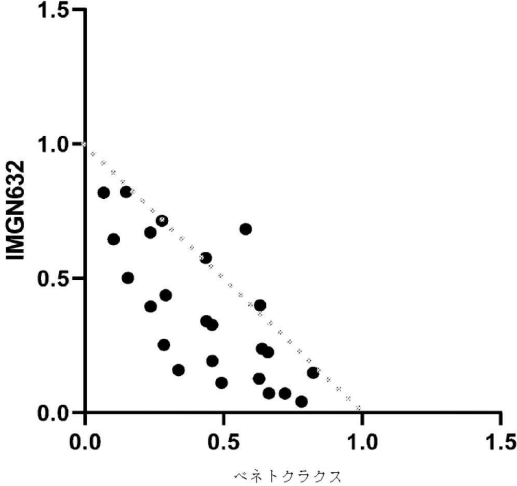
【図 4 E】

【図 4 E】



【図 4 F】

【図 4 F】



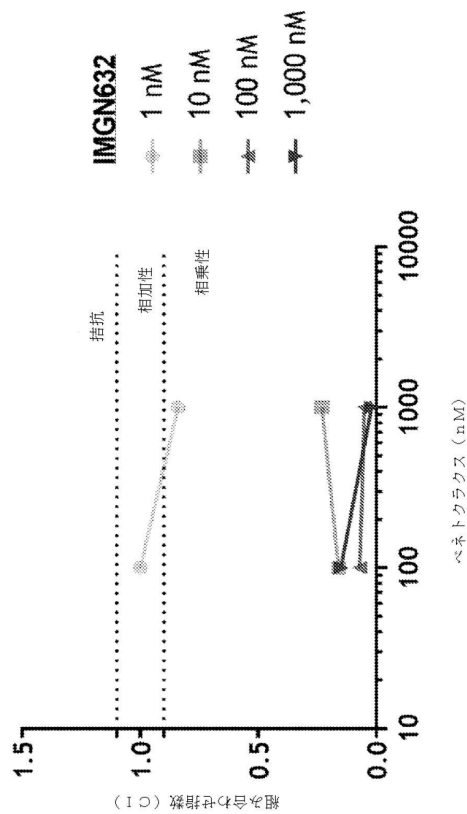
30

40

50

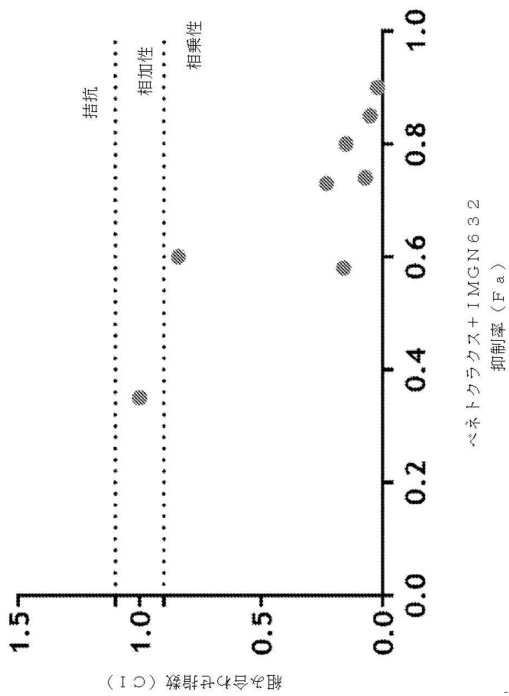
【図 4 G】

【図 4 G】



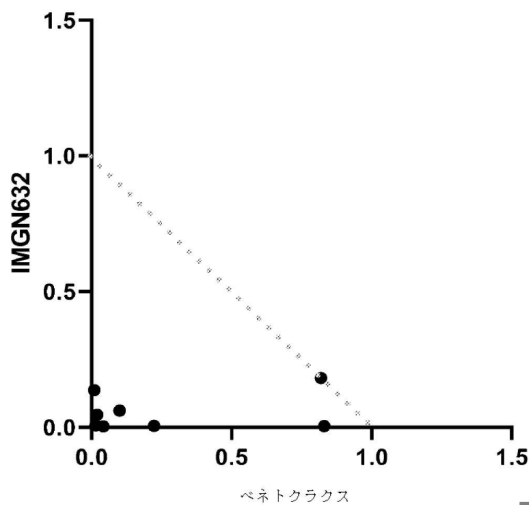
【図 4 H】

【図 4 H】



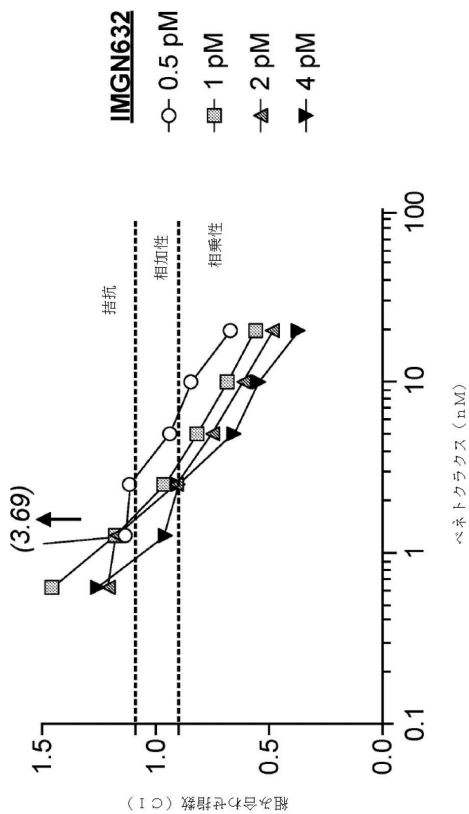
【図 4 I】

【図 4 I】



【図 4 J】

【図 4 J】



10

20

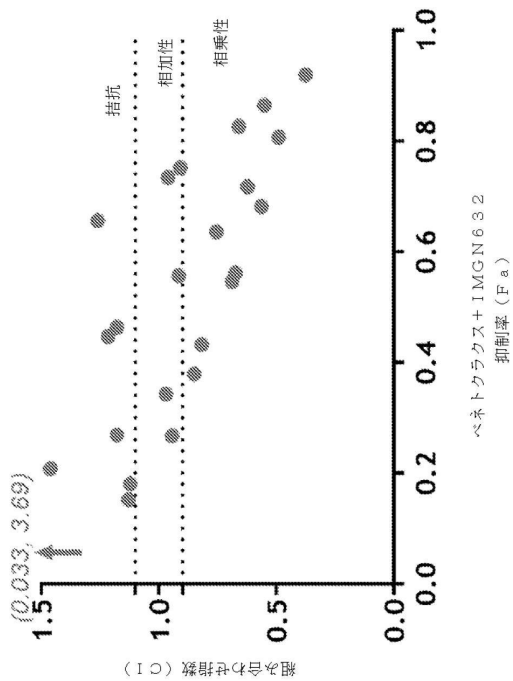
30

40

50

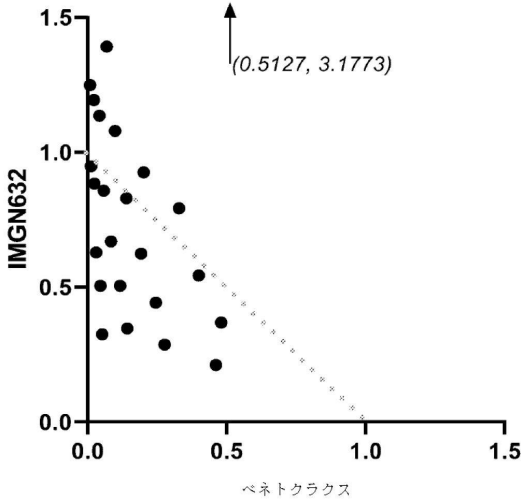
【図 4 K】

【図 4 K】



【図 4 L】

【図 4 L】

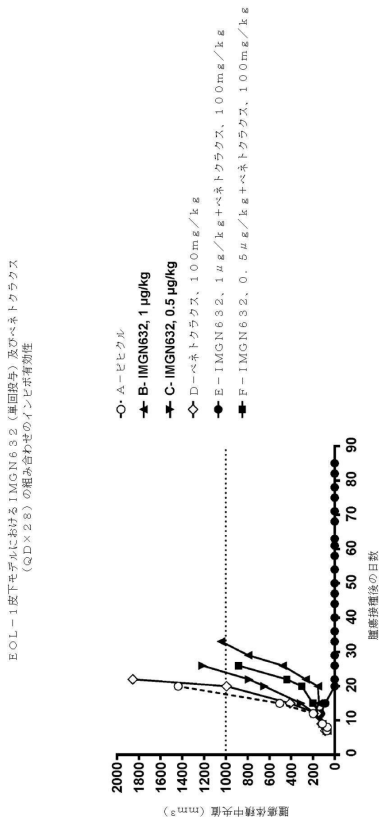


10

20

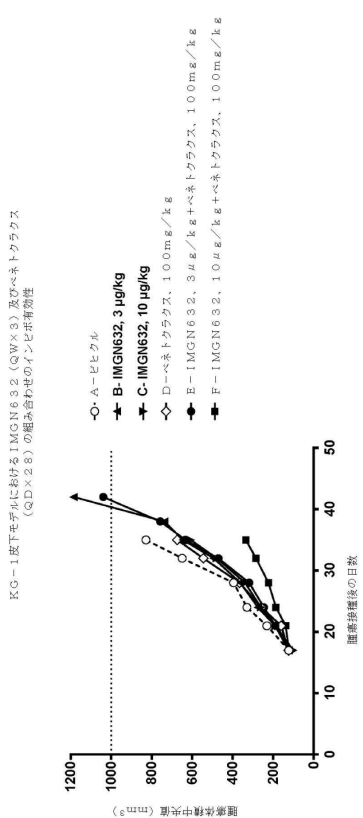
【図 5】

【図 5】



【図 6】

【図 6】



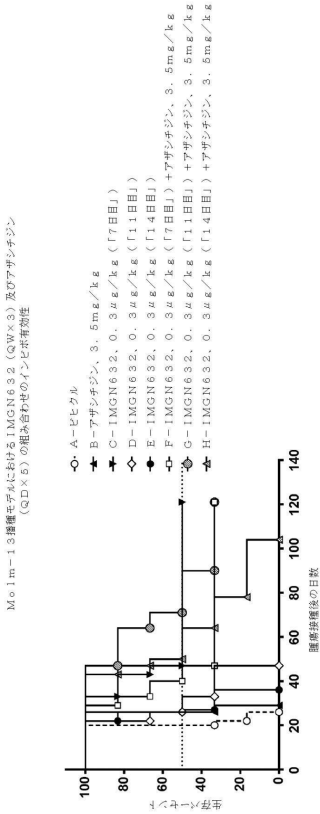
30

40

50

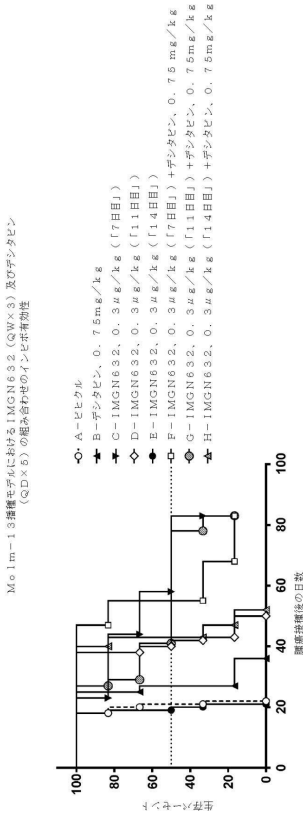
【図 7】

【図 7】



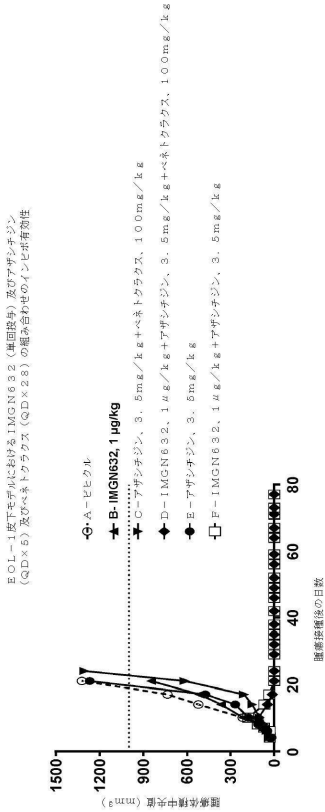
【図 8】

【図 8】



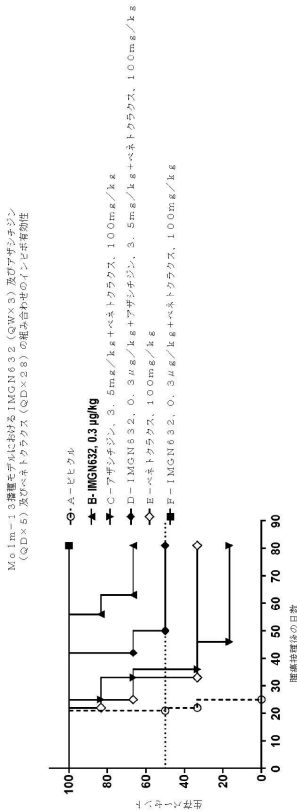
【図 9】

【図 9】



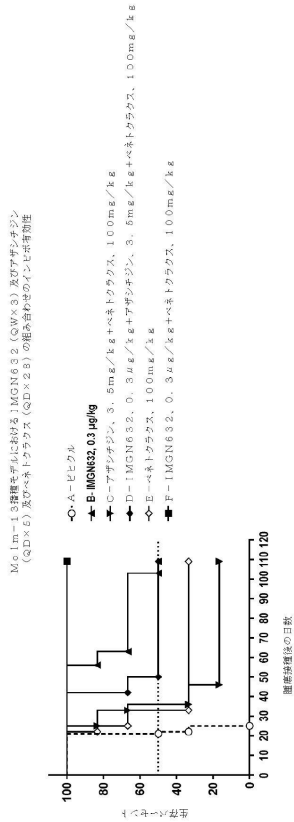
【図 10 A】

【図 10 A】



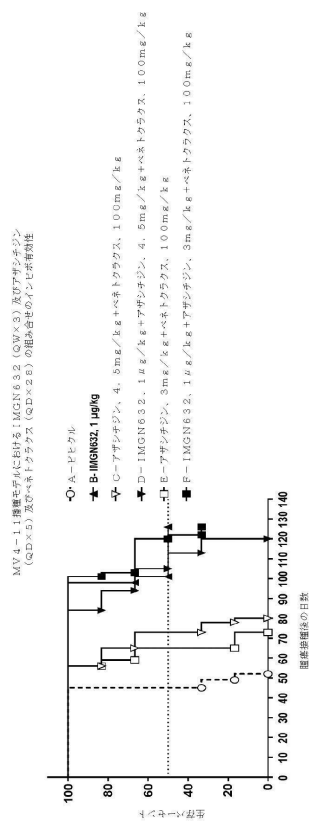
【図 1 0 B】

【図 1 0 B】



【図 1 1】

【図 1 1】



【配列表】

0007585231000001.app

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 31/706 (2006.01)
A 6 1 K 31/5517 (2006.01)
A 6 1 K 31/573 (2006.01)
C 0 7 K 16/30 (2006.01)
C 1 2 N 15/13 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/706
A 6 1 P 43/00 1 2 1
A 6 1 K 31/5517
A 6 1 K 31/573
C 0 7 K 16/30
C 1 2 N 15/13

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(72)発明者 ズワイドラー マッケイ, パトリック

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 7 3, リンカーン, オールド カントリー ロード 1 1 1

審査官 佐々木 大輔

(56)参考文献

米国特許出願公開第 2 0 1 9 / 0 0 7 6 5 4 9 (US, A 1)

特表 2 0 1 8 - 5 2 4 3 4 9 (JP, A)

Blood Advances, 2018年, Vol.2, No.8, pp.848-858

Haematologica, 2018年, Vol.103, Article No.e404, pp.1-4

Mol. Cancer Ther., 2018年, Vol.17, 1_Supplement, Abstract No.A020

Haematologica, 2019年, Vol.104, No.4, pp.749-755

Leukemia, 2014年, Vol.28, pp.1657-1665

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 9 / 0 0 - 3 9 / 4 4

A 6 1 K 4 5 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (STN)