

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載
【部門区分】第 3 部門第 2 区分
【発行日】令和 6 年 11 月 13 日(2024.11.13)

【国際公開番号】WO2022/098628
【公表番号】特表 2023-548069(P2023-548069A)
【公表日】令和 5 年 11 月 15 日(2023.11.15)
【年通号数】公開公報(特許)2023-215
【出願番号】特願 2023-524891(P2023-524891)
【国際特許分類】

10

A 6 1 K 39/395(2006.01)
A 6 1 P 35/00(2006.01)
A 6 1 P 35/02(2006.01)
A 6 1 K 45/00(2006.01)
A 6 1 K 31/573(2006.01)
C 0 7 K 16/28(2006.01)
C 0 7 K 16/46(2006.01)
C 1 2 N 15/13(2006.01)
C 1 2 N 15/62(2006.01)

【F I】

20

A 6 1 K 39/395 T
A 6 1 K 39/395 U
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/02
A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 31/573
C 0 7 K 16/28 Z N A
C 0 7 K 16/46
C 1 2 N 15/13
C 1 2 N 15/62 Z

30

【手続補正書】
【提出日】令和 6 年 11 月 5 日(2024.11.5)
【手続補正 1】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項 1】

40

C D 2 0 及び C D 3 に結合する全長二重特異性抗体を含む、C D 2 0 陽性細胞増殖性障害を有する対象を処置するための医薬であって、少なくとも第 1 の投与サイクル及び第 2 の投与サイクルを含む投与計画において、前記全長二重特異性抗体が前記対象に皮下投与されることになっており、

(a) 前記第 1 の投与サイクルが、前記全長二重特異性抗体の第 1 の皮下用量 (C 1 D 1) 、第 2 の皮下用量 (C 1 D 2) 及び第 3 の皮下用量 (C 1 D 3) を含み、

(i) 前記 C 1 D 1 が、約 5 m g であり、

(i i) 前記 C 1 D 2 が、約 1 5 m g 又は約 4 5 m g であり、

(i i i) 前記 C 1 D 3 が約 4 5 m g であり；かつ

(b) 前記第 2 の投与サイクルが前記全長二重特異性抗体の単回皮下用量 (C 2 D 1)

50

を含み、前記 C 2 D 1 が約 4 5 m g であり；かつ

前記全長二重特異性抗体が、

以下の 6 つの超可変領域 (H V R) ；

(a) G Y T F T S Y N M H (配列番号 1) のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、

(b) A I Y P G N G D T S Y N Q K F K G (配列番号 2) のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、

(c) V V Y Y S N S Y W Y F D V (配列番号 3) のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、

(d) R A S S S V S Y M H (配列番号 4) のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、

(e) A P S N L A S (配列番号 5) のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、及び

(f) Q Q W S F N P P T (配列番号 6) のアミノ酸配列を含む H V R - L 3、

を含む第 1 の結合ドメインを含む抗 C D 2 0 アームを含み；かつ

以下の 6 つの H V R ；

(a) N Y Y I H (配列番号 9) のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、

(b) W I Y P G D G N T K Y N E K F K G (配列番号 1 0) のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、

(c) D S Y S N Y Y F D Y (配列番号 1 1) のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、

(d) K S S Q S L L N S R T R K N Y L A (配列番号 1 2) のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、

(e) W A S T R E S (配列番号 1 3) のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、及び

(f) T Q S F I L R T (配列番号 1 4) のアミノ酸配列を含む H V R - L 3

を含む第 2 の結合ドメインを含む抗 C D 3 アームを含む、

医薬。

【請求項 2】

前記 C 1 D 1 が約 5 m g であり、前記 C 1 D 2 が約 1 5 m g であり、前記 C 1 D 3 が約 4 5 m g であり、前記 C 2 D 1 が約 4 5 m g である、請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 3】

前記 C 1 D 1 が約 5 m g であり、前記 C 1 D 2 が約 4 5 m g であり、前記 C 1 D 3 が約 4 5 m g であり、前記 C 2 D 1 が約 4 5 m g である、請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 4】

前記 C 1 D 2 が、前記 C 1 D 1 の約 7 日後に前記対象に投与されることになっている、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 5】

前記 C 1 D 3 が、前記 C 1 D 2 の約 7 日後に前記対象に投与されることになっている、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 6】

前記 C 2 D 1 が、前記 C 1 D 3 の約 7 日後に前記対象に投与されることになっている、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 7】

前記 C 1 D 1、前記 C 1 D 2、及び前記 C 1 D 3 が、前記第 1 の投与サイクルの、それぞれ 1 日目、8 日目、及び 1 5 日目に、又は約 1 日目、約 8 日目、及び約 1 5 日目に、前記対象に投与されることになっている、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 8】

前記 C 2 D 1 が、前記第 2 の投与サイクルの 1 日目に前記対象に投与されることになっている、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 9】

前記第 1 の投与サイクル及び第 2 の投与サイクルが 2 1 日間の投与サイクルである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 1 0】

前記第 1 の投与サイクルが 2 1 日間の投与サイクルであり、前記第 2 の投与サイクルが

10

20

30

40

50

28日間の投与サイクルである、請求項1～8のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項11】

C D 2 0 及び C D 3 に結合する全長二重特異性抗体を含む、C D 2 0 陽性細胞増殖性障害を有する対象を処置するための医薬であって、少なくとも第1の投与サイクル及び第2の投与サイクルを含む投与計画において、前記全長二重特異性抗体が皮下投与されることになっており、

(a) 前記第1の投与サイクルが、前記第1の投与サイクルの1日目における前記全長二重特異性抗体の第1の皮下用量(C 1 D 1)、前記第1の投与サイクルの8日目における前記全長二重特異性抗体の第2の皮下用量(C 1 D 2)、及び前記第1の投与サイクルの15日目における前記全長二重特異性抗体の第3の皮下用量(C 1 D 3)を含み、

10

(i) 前記 C 1 D 1 が約 5 m g であり、

(i i) 前記 C 1 D 2 が約 1 5 m g 又は約 4 5 m g であり、

(i i i) 前記 C 1 D 3 が約 4 5 m g であり；かつ

(b) 前記第2の投与サイクルが、前記第2の投与サイクルの1日目における前記全長二重特異性抗体の単回皮下用量(C 2 D 1)を含み、前記 C 2 D 1 が約 4 5 m g であり；かつ

前記全長二重特異性抗体が、

以下の6つの超可変領域(H V R)：

(a) G Y T F T S Y N M H (配列番号1)のアミノ酸配列を含むH V R - H 1、

(b) A I Y P G N G D T S Y N Q K F K G (配列番号2)のアミノ酸配列を含むH V R - H 2、

20

(c) V V Y Y S N S Y W Y F D V (配列番号3)のアミノ酸配列を含むH V R - H 3、

(d) R A S S S V S Y M H (配列番号4)のアミノ酸配列を含むH V R - L 1、

(e) A P S N L A S (配列番号5)のアミノ酸配列を含むH V R - L 2、及び

(f) Q Q W S F N P P T (配列番号6)のアミノ酸配列を含むH V R - L 3、

を含む第1の結合ドメインを含む抗C D 2 0 アームを含み；かつ

以下の6つのH V R：

(a) N Y Y I H (配列番号9)のアミノ酸配列を含むH V R - H 1、

(b) W I Y P G D G N T K Y N E K F K G (配列番号10)のアミノ酸配列を含むH V R - H 2、

30

(c) D S Y S N Y Y F D Y (配列番号11)のアミノ酸配列を含むH V R - H 3、

(d) K S S Q S L L N S R T R K N Y L A (配列番号12)のアミノ酸配列を含むH V R - L 1、

(e) W A S T R E S (配列番号13)のアミノ酸配列を含むH V R - L 2、及び

(f) T Q S F I L R T (配列番号14)のアミノ酸配列を含むH V R - L 3

を含む第2の結合ドメインを含む抗C D 3 アームを含む、

医薬。

【請求項12】

前記 C 1 D 2 が約 1 5 m g である、請求項11に記載の医薬。

40

【請求項13】

前記 C 1 D 2 が約 4 5 m g である、請求項11に記載の医薬。

【請求項14】

前記投与サイクルの各々が21日間の投与サイクルである、請求項11～13のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項15】

前記第1の投与サイクルが21日間の投与サイクルであり、前記第2の投与サイクルが28日間の投与サイクルである、請求項11～13のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項16】

前記 C D 2 0 陽性細胞増殖性障害がB細胞増殖性障害である、請求項1～15のいずれ

50

か一項に記載の医薬。

【請求項 17】

前記 B 細胞増殖性障害が、非ホジキンリンパ腫（NHL）又は慢性リンパ性白血病（CLL）である、請求項 16 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 18】

前記 NHL が、以前に処置されていない NHL、再発性若しくは難治性 NHL、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、又は縦隔原発（胸腺）大細胞型 B 細胞リンパ腫（PMLBCL）である、請求項 17 に記載の医薬。

【請求項 19】

前記 DLBCL が、以前に処置されていない DLBCL、又は再発性若しくは難治性 DLBCL である、請求項 18 に記載の医薬。

【請求項 20】

前記 DLBCL が、リヒター（Richter）の形質転換である、請求項 18 に記載の医薬。

【請求項 21】

前記 FL が、以前に処置されていない FL、又は再発性若しくは難治性 FL である、請求項 18 に記載の医薬。

【請求項 22】

前記 FL が形質転換 FL である、請求項 18 に記載の医薬。

【請求項 23】

前記 NHL が高悪性度 B 細胞リンパ腫である、請求項 18 に記載の医薬。

【請求項 24】

前記 NHL が、アン・アーバー（Ann Arbor）ステージ IIII 又は IV の NHL である、請求項 18 に記載の医薬。

【請求項 25】

前記対象が、全身療法の少なくとも 1 つの先行ラインを以前に投与されたことがある、請求項 1 ～ 24 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 26】

前記対象が、全身療法の 1 ～ 9 の間の先行ラインを投与されたことがある、請求項 25 に記載の医薬。

【請求項 27】

前記対象が、全身療法の 3 つの先行ラインを投与されたことがある、請求項 26 に記載の医薬。

【請求項 28】

全身療法の少なくとも 1 つの先行ラインが抗 CD20 抗体を含んでいた、請求項 25 ～ 27 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 29】

前記抗 CD20 抗体が、リツキシマブ又はオビヌツズマブである、請求項 28 に記載の医薬。

【請求項 30】

前記抗 CD20 抗体を含む全身療法の前記先行ラインが、アルキル化剤又はアントラサイクリンを追加で含む、請求項 28 又は 29 に記載の医薬。

【請求項 31】

前記アルキル化剤が、シクロホスファミド又はベンダムスチンである、請求項 30 に記載の医薬。

【請求項 32】

前記アントラサイクリンが、ダウノマイシン又はドキソルビシンである、請求項 30 に記載の医薬。

【請求項 33】

10

20

30

40

50

前記抗 C D 2 0 抗体を含む全身療法の前記先行ラインが、

(i) シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ビンクリスチン及びプレドニゾン (R - C H O P)、

(i i) シクロホスファミド、ビンクリスチン及びプレドニゾン (C V P)、

(i i i) フルダラビン、又は

(i v) ペンダムスチン

を追加で含む、請求項 2 8 に記載の医薬。

【請求項 3 4】

全身療法の少なくとも 1 つの先行ラインがブルトン型チロシンキナーゼ (B T K) 阻害剤を含んでいた、請求項 2 5 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の医薬。

10

【請求項 3 5】

C D 2 0 及び C D 3 に結合する全長二重特異性抗体を含む、D L B C L を有する対象を処置するための医薬であって、少なくとも第 1 の投与サイクル及び第 2 の投与サイクルを含む投与計画において、前記全長二重特異性抗体が皮下投与されることになっており、

(a) 前記第 1 の投与サイクルが、前記全長二重特異性抗体の第 1 の皮下用量 (C 1 D 1)、第 2 の皮下用量 (C 1 D 2) 及び第 3 の皮下用量 (C 1 D 3) を含む、2 1 日間の投与サイクルであり、

(i) 前記 C 1 D 1 が、約 5 m g であり、

(i i) 前記 C 1 D 2 が、約 1 5 m g 又は約 4 5 m g であり、

(i i i) 前記 C 1 D 3 が約 4 5 m g であり；かつ

20

(b) 前記第 2 の投与サイクルが、前記全長二重特異性抗体の単回皮下用量 (C 2 D 1) を含む 2 1 日間の投与サイクルであり、前記 C 2 D 1 が約 4 5 m g であり；かつ前記全長二重特異性抗体が、

以下の 6 つの超可変領域 (H V R) ；

(a) G Y T F T S Y N M H (配列番号 1) のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、

(b) A I Y P G N G D T S Y N Q K F K G (配列番号 2) のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、

(c) V V Y Y S N S Y W Y F D V (配列番号 3) のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、

(d) R A S S S V S Y M H (配列番号 4) のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、

30

(e) A P S N L A S (配列番号 5) のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、及び

(f) Q Q W S F N P P T (配列番号 6) のアミノ酸配列を含む H V R - L 3、

を含む第 1 の結合ドメインを含む抗 C D 2 0 アームを含み；かつ

以下の 6 つの H V R ；

(a) N Y Y I H (配列番号 9) のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、

(b) W I Y P G D G N T K Y N E K F K G (配列番号 1 0) のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、

(c) D S Y S N Y Y F D Y (配列番号 1 1) のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、

(d) K S S Q S L L N S R T R K N Y L A (配列番号 1 2) のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、

40

(e) W A S T R E S (配列番号 1 3) のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、及び

(f) T Q S F I L R T (配列番号 1 4) のアミノ酸配列を含む H V R - L 3

を含む第 2 の結合ドメインを含む抗 C D 3 アームを含む、

医薬。

【請求項 3 6】

前記 D L B C L が、以前に処置されていない D L B C L、又は再発性若しくは難治性 D L B C L である、請求項 3 5 に記載の医薬。

【請求項 3 7】

前記 D L B C L が、リヒター (R i c h t e r) の形質転換である、請求項 3 5 又は 3 6 に記載の医薬。

50

【請求項 38】

前記 C 1 D 2 が、前記 C 1 D 1 の約 7 日後に前記対象に投与されることになっている、請求項 35 ~ 37 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 39】

前記 C 1 D 3 が、前記 C 1 D 2 の約 7 日後に前記対象に投与されることになっている、請求項 35 ~ 38 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 40】

前記 C 2 D 1 が、前記 C 1 D 3 の約 7 日後に前記対象に投与されることになっている、請求項 35 ~ 39 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 41】

前記 C 1 D 1、前記 C 1 D 2、及び前記 C 1 D 3 が、前記第 1 の投与サイクルの、それぞれ 1 日目、8 日目、及び 15 日目に、又は約 1 日目、約 8 日目、及び約 15 日目に、前記対象に投与されることになっている、請求項 35 ~ 40 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 42】

C D 20 及び C D 3 に結合する全長二重特異性抗体を含む、F L を有する対象を処置するための医薬であって、少なくとも第 1 の投与サイクル及び第 2 の投与サイクルを含む投与計画において、前記全長二重特異性抗体が皮下投与されることになっており、

(a) 前記第 1 の投与サイクルが、前記全長二重特異性抗体の第 1 の皮下用量 (C 1 D 1)、第 2 の皮下用量 (C 1 D 2) 及び第 3 の皮下用量 (C 1 D 3) を含む、21 日間の投与サイクルであり、

(i) 前記 C 1 D 1 が、約 5 m g であり、

(i i) 前記 C 1 D 2 が、約 15 m g 又は約 45 m g であり、

(i i i) 前記 C 1 D 3 が約 45 m g であり；かつ

(b) 前記第 2 の投与サイクルが前記全長二重特異性抗体の単回皮下用量 (C 2 D 1) を含む 28 日間の投与サイクルであり、前記 C 2 D 1 が約 45 m g であり；かつ前記全長二重特異性抗体が、

以下の 6 つの超可変領域 (H V R)：

(a) G Y T F T S Y N M H (配列番号 1) のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、

(b) A I Y P G N G D T S Y N Q K F K G (配列番号 2) のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、

(c) V V Y Y S N S Y W Y F D V (配列番号 3) のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、

(d) R A S S S V S Y M H (配列番号 4) のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、

(e) A P S N L A S (配列番号 5) のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、及び

(f) Q Q W S F N P P T (配列番号 6) のアミノ酸配列を含む H V R - L 3、

を含む第 1 の結合ドメインを含む抗 C D 20 アームを含み；かつ

以下の 6 つの H V R：

(a) N Y Y I H (配列番号 9) のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、

(b) W I Y P G D G N T K Y N E K F K G (配列番号 10) のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、

(c) D S Y S N Y Y F D Y (配列番号 11) のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、

(d) K S S Q S L L N S R T R K N Y L A (配列番号 12) のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、

(e) W A S T R E S (配列番号 13) のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、及び

(f) T Q S F I L R T (配列番号 14) のアミノ酸配列を含む H V R - L 3

を含む第 2 の結合ドメインを含む抗 C D 3 アームを含む、

医薬。

【請求項 43】

前記 F L が、以前に処置されていない F L、又は再発性若しくは難治性 F L である、請求項 42 に記載の医薬。

10

20

30

40

50

【請求項 4 4】

前記 F L が形質転換 F L である、請求項 4 2 又は 4 3 に記載の医薬。

【請求項 4 5】

前記 C 1 D 1 が約 5 m g であり、前記 C 1 D 2 が約 1 5 m g であり、前記 C 1 D 3 が約 4 5 m g であり、前記 C 2 D 1 が約 4 5 m g である、請求項 3 5 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 4 6】

前記 C 1 D 1 が約 5 m g であり、前記 C 1 D 2 が約 4 5 m g であり、前記 C 1 D 3 が約 4 5 m g であり、前記 C 2 D 1 が約 4 5 m g である、請求項 3 5 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の医薬。

10

【請求項 4 7】

前記 C 2 D 1 が、前記第 2 の投与サイクルの 1 日目に前記対象に投与されることになっている、請求項 3 5 ~ 4 6 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 4 8】

前記投与計画が、1 回以上の追加の投与サイクルを含む、請求項 1 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 4 9】

前記投与計画が、1 回から 1 5 回の追加の投与サイクルを含む、請求項 4 8 に記載の医薬。

【請求項 5 0】

前記投与計画が、6 回の追加の投与サイクルを含む、請求項 4 8 又は 4 9 に記載の医薬。

20

【請求項 5 1】

前記投与計画が、1 5 回の追加の投与サイクルを含む、請求項 4 8 又は 4 9 に記載の医薬。

【請求項 5 2】

各追加の投与サイクルが 2 1 日間の投与サイクルである、請求項 4 8 ~ 5 1 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 5 3】

各追加の投与サイクルが 2 8 日間の投与サイクルである、請求項 4 8 ~ 5 1 のいずれか一項に記載の医薬。

30

【請求項 5 4】

各追加の投与サイクルが、追加用量の前記全長二重特異性抗体の投与を含む、請求項 4 8 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 5 5】

前記全長二重特異性抗体の各追加用量が約 4 5 m g である、請求項 5 4 に記載の医薬。

【請求項 5 6】

それぞれの追加の各投与サイクルの 1 日目に、前記全長二重特異性抗体の各追加用量が前記対象に投与されている、請求項 5 4 に記載の医薬。

【請求項 5 7】

前記全長二重特異性抗体が、前記対象に単剤療法として投与されている、請求項 1 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の医薬。

40

【請求項 5 8】

前記全長二重特異性抗体が、前記対象に併用療法として投与されている、請求項 1 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 5 9】

前記全長二重特異性抗体が、前記対象に追加の治療剤と同時に投与されている、請求項 5 8 に記載の医薬。

【請求項 6 0】

前記全長二重特異性抗体が、追加の治療剤の前記投与前に、前記対象に投与されること

50

になっている、請求項 5 8 に記載の医薬。

【請求項 6 1】

前記全長二重特異性抗体が、1 つ以上の追加の治療剤の前記投与後に、前記対象に投与されることになっている、請求項 5 8 に記載の医薬。

【請求項 6 2】

前記追加の治療剤が、オビヌツズマブ (G A Z Y V A (登録商標)) である、請求項 6 1 に記載の医薬。

【請求項 6 3】

前記追加の治療剤が、トシリズマブである、請求項 6 1 に記載の医薬。

【請求項 6 4】

前記対象が、サイトカイン放出症候群事象を有し、前記全長二重特異性抗体による処置を保留しながら前記サイトカイン放出症候群事象の症候が処置されることになっている、請求項 1 ~ 6 3 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 6 5】

前記サイトカイン放出症候群事象を処置するために、前記対象が有効量のトシリズマブを投与されることになっている、請求項 6 4 に記載の医薬。

【請求項 6 6】

トシリズマブが約 8 m g / k g の単回用量として前記対象に静脈内投与されることになっており、前記単回用量が 8 0 0 m g を超えない、請求項 6 5 に記載の医薬。

【請求項 6 7】

前記サイトカイン放出症候群事象が、前記サイトカイン放出症候群事象の前記症候を処置してから 2 4 時間以内に解消せず又は悪化し、前記サイトカイン放出症候群事象を管理するために 1 つ以上の追加用量のトシリズマブが前記対象に投与されることになっている、請求項 6 6 に記載の医薬。

【請求項 6 8】

前記 1 つ以上の追加用量のトシリズマブが約 8 m g / k g の用量で前記対象に静脈内投与されることになっており、前記用量が 8 0 0 m g を超えない、請求項 6 7 に記載の医薬。

【請求項 6 9】

前記対象が、有効量のコルチコステロイドを更に投与されることになっている、請求項 6 7 又は 6 8 に記載の医薬。

【請求項 7 0】

前記コルチコステロイドが、前記対象に静脈内投与されることになっている、請求項 6 9 に記載の医薬。

【請求項 7 1】

前記コルチコステロイドが、メチルプレドニゾロンである、請求項 6 9 又は 7 0 に記載の医薬。

【請求項 7 2】

メチルプレドニゾロンが、前記対象に 1 日あたり約 2 m g / k g の用量で投与されることになっている、請求項 7 1 に記載の医薬。

【請求項 7 3】

前記コルチコステロイドが、デキサメタゾンである、請求項 6 9 又は 7 0 に記載の医薬。

【請求項 7 4】

デキサメタゾンが、前記対象に 1 0 m g ~ 1 0 0 m g の用量で投与されることになっている、請求項 7 3 に記載の医薬。

【請求項 7 5】

デキサメタゾンが、前記対象に約 1 0 m g の用量で投与されることになっている、請求項 7 4 に記載の医薬。

【請求項 7 6】

10

20

30

40

50

前記デキサメタゾンが、前記対象に約 20 mg の用量で投与されることになっている、請求項 74 に記載の医薬。

【請求項 77】

CD20 及び CD3 に結合する全長二重特異性抗体を含む、CD20 陽性細胞増殖性障害を有する対象の集団を処置するための医薬であって、少なくとも第 1 の投与サイクル及び第 2 の投与サイクルを含む投与計画において、前記全長二重特異性抗体が前記集団の各対象に皮下投与されることになっており、

(a) 前記第 1 の投与サイクルが、前記全長二重特異性抗体の第 1 の皮下用量 (C1D1)、第 2 の皮下用量 (C1D2) 及び第 3 の皮下用量 (C1D3) を含み、

(i) 前記 C1D1 が、約 5 mg であり、

(ii) 前記 C1D2 が、約 15 mg 又は約 45 mg であり、

(iii) 前記 C1D3 が約 45 mg であり；かつ

(b) 前記第 2 の投与サイクルが前記全長二重特異性抗体の単回皮下用量 (C2D1) を含み、前記 C2D1 が約 45 mg であり；かつ

前記全長二重特異性抗体が、

以下の 6 つの超可変領域 (HVR)：

(a) GYTF TSYNMH (配列番号 1) のアミノ酸配列を含む HVR - H1、

(b) AIYP GNGDTSYNQKF KG (配列番号 2) のアミノ酸配列を含む HVR - H2、

(c) VVYY S N S Y W Y F D V (配列番号 3) のアミノ酸配列を含む HVR - H3、

(d) R A S S S V S Y M H (配列番号 4) のアミノ酸配列を含む HVR - L1、

(e) A P S N L A S (配列番号 5) のアミノ酸配列を含む HVR - L2、及び

(f) Q Q W S F N P P T (配列番号 6) のアミノ酸配列を含む HVR - L3、

を含む第 1 の結合ドメインを含む抗 CD20 アームを含み；かつ

以下の 6 つの HVR：

(a) N Y Y I H (配列番号 9) のアミノ酸配列を含む HVR - H1、

(b) W I Y P G D G N T K Y N E K F K G (配列番号 10) のアミノ酸配列を含む HVR - H2、

(c) D S Y S N Y Y F D Y (配列番号 11) のアミノ酸配列を含む HVR - H3、

(d) K S S Q S L L N S R T R K N Y L A (配列番号 12) のアミノ酸配列を含む HVR - L1、

(e) W A S T R E S (配列番号 13) のアミノ酸配列を含む HVR - L2、及び

(f) T Q S F I L R T (配列番号 14) のアミノ酸配列を含む HVR - L3

を含む第 2 の結合ドメインを含む抗 CD3 アームを含む、

医薬。

【請求項 78】

CD20 及び CD3 に結合する全長二重特異性抗体を含む、CD20 陽性細胞増殖性障害を有する対象の集団を処置するための医薬であって、少なくとも第 1 の投与サイクル及び第 2 の投与サイクルを含む投与計画において、前記全長二重特異性抗体が前記集団の各対象に皮下投与されることになっており、

(a) 前記第 1 の投与サイクルが、前記第 1 の投与サイクルの 1 日目における前記全長二重特異性抗体の第 1 の皮下用量 (C1D1)、前記第 1 の投与サイクルの 8 日目における前記全長二重特異性抗体の第 2 の皮下用量 (C1D2)、及び前記第 1 の投与サイクルの 15 日目における前記全長二重特異性抗体の第 3 の皮下用量 (C1D3) を含み、

(i) 前記 C1D1 が約 5 mg であり、

(ii) 前記 C1D2 が、約 15 mg 又は約 45 mg であり、

(iii) 前記 C1D3 が約 45 mg であり；かつ

(b) 前記第 2 の投与サイクルが、前記第 2 の投与サイクルの 1 日目に前記全長二重特異性抗体の単回皮下用量 (C2D1) を含み、前記 C2D1 が約 45 mg であり、かつ

前記全長二重特異性抗体が、

以下の6つの超可変領域（HVR）；

（a）GYTF TSYNMH（配列番号1）のアミノ酸配列を含むHVR - H1、

（b）AIYPGN GDTSYNQKF KG（配列番号2）のアミノ酸配列を含むHVR - H2、

（c）VVYYSN SYWYFDV（配列番号3）のアミノ酸配列を含むHVR - H3、

（d）RASSSVS YMH（配列番号4）のアミノ酸配列を含むHVR - L1、

（e）APSNLAS（配列番号5）のアミノ酸配列を含むHVR - L2、及び

（f）QQWSFN PPT（配列番号6）のアミノ酸配列を含むHVR - L3、

を含む第1の結合ドメインを含む抗CD20アームを含み；かつ

以下の6つのHVR；

（a）NY YIH（配列番号9）のアミノ酸配列を含むHVR - H1、

（b）WIYPGD GNTKYNEKF KG（配列番号10）のアミノ酸配列を含むHVR - H2、

（c）DSYSNY YFDY（配列番号11）のアミノ酸配列を含むHVR - H3、

（d）KSSQSL LNSRTRKNYLA（配列番号12）のアミノ酸配列を含むHVR - L1、

（e）WASTRES（配列番号13）のアミノ酸配列を含むHVR - L2、及び

（f）TQSFI LRT（配列番号14）のアミノ酸配列を含むHVR - L3

を含む第2の結合ドメインを含む抗CD3アームを含む、

医薬。

【請求項79】

前記CD20陽性細胞増殖性障害がB細胞増殖性障害である、請求項77又は78に記載の医薬。

【請求項80】

前記B細胞増殖性障害が、非ホジキンリンパ腫（NHL）又は慢性リンパ性白血病（CLL）である、請求項79に記載の医薬。

【請求項81】

前記NHLが、以前に処置されていないNHL、再発性若しくは難治性NHL、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、高悪性度B細胞リンパ腫、又は縦隔原発（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫（PMBCL）である、請求項80に記載の医薬。

【請求項82】

前記DLBCLが、以前に処置されていないDLBCL、又は再発性若しくは難治性DLBCLである、請求項81に記載の医薬。

【請求項83】

前記DLBCLが、リヒター（Richter）の形質転換である、請求項81又は82に記載の医薬。

【請求項84】

前記FLが、以前に処置されていないFL、又は再発性若しくは難治性FLである、請求項81に記載の医薬。

【請求項85】

前記FLが形質転換FLである、請求項81又は84に記載の医薬。

【請求項86】

前記NHLが高悪性度B細胞リンパ腫である、請求項81に記載の医薬。

【請求項87】

CD20及びCD3に結合する全長二重特異性抗体を含む、DLBCLを有する対象の集団を処置するための医薬であって、少なくとも第1の投与サイクル及び第2の投与サイクルを含む投与計画において、前記全長二重特異性抗体が前記集団の各対象に皮下投与され

10

20

30

40

50

ることになっており、

(a) 前記第 1 の投与サイクルが、前記全長二重特異性抗体の第 1 の皮下用量 (C 1 D 1) 、第 2 の皮下用量 (C 1 D 2) 及び第 3 の皮下用量 (C 1 D 3) を含み、

(i) 前記 C 1 D 1 が、約 5 m g であり、

(i i) 前記 C 1 D 2 が、約 1 5 m g 又は約 4 5 m g であり、

(i i i) 前記 C 1 D 3 が約 4 5 m g であり；かつ

(b) 前記第 2 の投与サイクルが前記全長二重特異性抗体の単回皮下用量 (C 2 D 1) を含み、前記 C 2 D 1 が約 4 5 m g であり；かつ

前記全長二重特異性抗体が、

以下の 6 つの超可変領域 (H V R) ；

10

(a) G Y T F T S Y N M H (配列番号 1) のアミノ酸配列を含む H V R - H 1 、

(b) A I Y P G N G D T S Y N Q K F K G (配列番号 2) のアミノ酸配列を含む H V R - H 2 、

(c) V V Y Y S N S Y W Y F D V (配列番号 3) のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 、

(d) R A S S S V S Y M H (配列番号 4) のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 、

(e) A P S N L A S (配列番号 5) のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 、及び

(f) Q Q W S F N P P T (配列番号 6) のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 、

を含む第 1 の結合ドメインを含む抗 C D 2 0 アームを含み；かつ

以下の 6 つの H V R ；

20

(a) N Y Y I H (配列番号 9) のアミノ酸配列を含む H V R - H 1 、

(b) W I Y P G D G N T K Y N E K F K G (配列番号 1 0) のアミノ酸配列を含む H V R - H 2 、

(c) D S Y S N Y Y F D Y (配列番号 1 1) のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 、

(d) K S S Q S L L N S R T R K N Y L A (配列番号 1 2) のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 、

(e) W A S T R E S (配列番号 1 3) のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 、及び

(f) T Q S F I L R T (配列番号 1 4) のアミノ酸配列を含む H V R - L 3

を含む第 2 の結合ドメインを含む抗 C D 3 アームを含む、

医薬。

30

【請求項 8 8】

前記 D L B C L が、以前に処置されていない D L B C L 、又は再発性若しくは難治性 D L B C L である、請求項 8 7 に記載の医薬。

【請求項 8 9】

前記 D L B C L が、リヒター (R i c h t e r) の形質転換である、請求項 8 7 又は 8 8 に記載の医薬。

【請求項 9 0】

C D 2 0 及び C D 3 に結合する全長二重特異性抗体を含む、F L を有する対象の集団を処置するための医薬であって、少なくとも第 1 の投与サイクル及び第 2 の投与サイクルを含む投与計画において、前記全長二重特異性抗体が前記集団の各対象に皮下投与されること

40

になっており、

(a) 前記第 1 の投与サイクルが、前記全長二重特異性抗体の第 1 の皮下用量 (C 1 D 1) 、第 2 の皮下用量 (C 1 D 2) 及び第 3 の皮下用量 (C 1 D 3) を含み、

(i) 前記 C 1 D 1 が、約 5 m g であり、

(i i) 前記 C 1 D 2 が、約 1 5 m g 又は約 4 5 m g であり、

(i i i) 前記 C 1 D 3 が約 4 5 m g であり、

(b) 前記第 2 の投与サイクルが前記全長二重特異性抗体の単回皮下用量 (C 2 D 1) を含み、前記 C 2 D 1 が約 4 5 m g であり；かつ

前記全長二重特異性抗体が、

以下の 6 つの超可変領域 (H V R) ；

50

(a) G Y T F T S Y N M H (配列番号 1) のアミノ酸配列を含む H V R - H 1 、
 (b) A I Y P G N G D T S Y N Q K F K G (配列番号 2) のアミノ酸配列を含む H
 V R - H 2 、
 (c) V V Y Y S N S Y W Y F D V (配列番号 3) のアミノ酸配列を含む H V R - H
 3 、
 (d) R A S S S V S Y M H (配列番号 4) のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 、
 (e) A P S N L A S (配列番号 5) のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 、 及び
 (f) Q Q W S F N P P T (配列番号 6) のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 、
 を含む第 1 の結合ドメインを含む抗 C D 2 0 アームを含み；かつ
 以下の 6 つの H V R ；
 (a) N Y Y I H (配列番号 9) のアミノ酸配列を含む H V R - H 1 、
 (b) W I Y P G D G N T K Y N E K F K G (配列番号 1 0) のアミノ酸配列を含む
 H V R - H 2 、
 (c) D S Y S N Y Y F D Y (配列番号 1 1) のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 、
 (d) K S S Q S L L N S R T R K N Y L A (配列番号 1 2) のアミノ酸配列を含む
 H V R - L 1 、
 (e) W A S T R E S (配列番号 1 3) のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 、 及び
 (f) T Q S F I L R T (配列番号 1 4) のアミノ酸配列を含む H V R - L 3
 を含む第 2 の結合ドメインを含む抗 C D 3 アームを含む、

10

医薬。

20

【請求項 9 1】

前記 F L が、以前に処置されていない F L、又は再発性若しくは難治性 F L である、請
 求項 9 0 に記載の医薬。

【請求項 9 2】

前記 F L が形質転換 F L である、請求項 9 0 又は 9 1 に記載の医薬。

【請求項 9 3】

前記第 1 の投与サイクル及び第 2 の投与サイクルが 2 1 日間の投与サイクルである、請
 求項 7 7 ~ 9 2 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 9 4】

前記第 1 の投与サイクルが 2 1 日間の投与サイクルであり、前記第 2 の投与サイクルが
 2 8 日間の投与サイクルである、請求項 7 7 ~ 9 2 のいずれか一項に記載の医薬。

30

【請求項 9 5】

前記投与計画が、1 回以上の追加の投与サイクルを含む、請求項 7 7 ~ 9 4 のいずれか
 一項に記載の医薬。

【請求項 9 6】

前記投与計画が、1 回から 1 5 回の追加の投与サイクルを含む、請求項 9 5 に記載の医
 薬。

【請求項 9 7】

前記投与計画が、6 回の追加の投与サイクルを含む、請求項 9 5 又は 9 6 に記載の医薬
 。

40

【請求項 9 8】

前記投与計画が、1 5 回の追加の投与サイクルを含む、請求項 9 5 に記載の医薬。

【請求項 9 9】

各追加の投与サイクルが 2 1 日間の投与サイクルである、請求項 9 5 ~ 9 8 のいずれか
 一項に記載の医薬。

【請求項 1 0 0】

各追加の投与サイクルが 2 8 日間の投与サイクルである、請求項 9 5 ~ 9 8 のいずれか
 一項に記載の医薬。

【請求項 1 0 1】

各追加の投与サイクルが、追加用量の前記全長二重特異性抗体の投与を含む、請求項 9

50

5 ~ 1 0 0 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 1 0 2】

前記全長二重特異性抗体の各追加用量が約 4 5 m g である、請求項 1 0 1 に記載の医薬。

【請求項 1 0 3】

それぞれの追加の各投与サイクルの 1 日目に前記全長二重特異性抗体の各追加用量が前記集団の各対象に投与されることになっている、請求項 1 0 1 又は 1 0 2 に記載の医薬。

【請求項 1 0 4】

完全奏効率が少なくとも 2 0 % である、請求項 7 7 ~ 1 0 3 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 1 0 5】

完全奏効率が 4 0 % を超える、請求項 7 7 ~ 1 0 4 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 1 0 6】

完全奏効率が 5 5 % を超える、請求項 7 7 ~ 1 0 5 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 1 0 7】

無増悪生存期間の中央値が 2 ヶ月を超える、請求項 7 7 ~ 1 0 6 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 1 0 8】

全生存期間の中央値が 9 . 5 ヶ月を超える、請求項 7 7 ~ 1 0 7 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 1 0 9】

処置を開始した後約 2 0 ヶ月での客観的奏効率が少なくとも 7 0 % である、請求項 7 7 ~ 1 0 6 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 1 1 0】

処置を開始した後 1 2 ヶ月での客観的奏効率が少なくとも 6 0 % である、請求項 7 7 ~ 1 0 6 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 1 1 1】

前記対象の集団が再発性又は難治性 N H L を有し、客観的奏効率が少なくとも 3 4 % である、請求項 7 7 ~ 1 0 3 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 1 1 2】

前記客観的奏効率が少なくとも 4 4 % である、請求項 1 1 1 に記載の医薬。

【請求項 1 1 3】

前記対象の集団が再発性又は難治性 N H L を有し、客観的奏効率が 3 5 % ~ 5 5 % の間である、請求項 7 7 ~ 1 0 3 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 1 1 4】

前記客観的奏効率が約 4 5 % である、請求項 1 1 3 に記載の医薬。

【請求項 1 1 5】

前記対象の集団が再発性又は難治性 F L を有し、客観的奏効率が少なくとも 7 0 % である、請求項 7 7 ~ 8 1 及び 9 0 ~ 1 0 3 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 1 1 6】

前記客観的奏効率が少なくとも 8 0 % である、請求項 1 1 5 に記載の医薬。

【請求項 1 1 7】

前記対象の集団が再発性又は難治性 F L を有し、客観的奏効率が 7 0 % ~ 9 0 % の間である、請求項 7 7 ~ 8 1 及び 9 0 ~ 1 0 3 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 1 1 8】

前記客観的奏効率が約 8 0 % である、請求項 1 1 7 に記載の医薬。

【請求項 1 1 9】

前記対象の集団が再発性若しくは難治性 D L B C L 、又は形質転換 F L を有し、客観的奏効率が少なくとも 2 5 % である、請求項 7 7 ~ 8 1 、 8 7 ~ 8 9 、及び 9 3 ~ 1 0 3 のいずれか一項に記載の医薬。

10

20

30

40

50

【請求項 1 2 0】

前記客観的奏効率が少なくとも 3 5 % である、請求項 1 1 9 に記載の医薬。

【請求項 1 2 1】

前記対象の集団が再発性又は難治性 D L B C L を有し、客観的奏効率が 2 5 % ~ 4 5 % の間である、請求項 7 7 ~ 8 1、8 7 ~ 8 9、及び 9 3 ~ 1 0 3 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 1 2 2】

前記客観的奏効率が約 3 5 % である、請求項 1 2 1 に記載の医薬。

【請求項 1 2 3】

前記対象の集団が、前記全長二重特異性抗体を投与された後にサイトカイン放出症候群を示し、前記対象の集団における前記サイトカイン放出症候群の割合が、3 0 % 以下である、請求項 7 7 ~ 1 2 2 のいずれか一項に記載の医薬。 10

【請求項 1 2 4】

前記対象の集団における前記サイトカイン放出症候群の割合が 2 5 % 以下である、請求項 1 2 3 に記載の医薬。

【請求項 1 2 5】

前記対象の集団における前記サイトカイン放出症候群の割合が 1 0 % 以下である、請求項 1 2 4 に記載の医薬。

【請求項 1 2 6】

前記対象の集団における前記サイトカイン放出症候群の割合が 5 % 以下である、請求項 1 2 5 に記載の医薬。 20

【請求項 1 2 7】

前記対象の集団における前記サイトカイン放出症候群の割合が 3 % 以下である、請求項 1 2 6 に記載の医薬。

【請求項 1 2 8】

グレード 2 以上を有するサイトカイン放出症候群の割合が 1 0 % 以下であり、前記グレードが米国移植細胞治療学会、2 0 1 8 によって定義される、請求項 7 7 ~ 1 2 7 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 1 2 9】

グレード 2 以上を有するサイトカイン放出症候群の前記割合が 5 % 以下であり、前記グレードが米国移植細胞治療学会、2 0 1 8 によって定義される、請求項 1 2 8 に記載の医薬。 30

【請求項 1 3 0】

グレード 2 以上を有するサイトカイン放出症候群の前記割合が 3 % 以下であり、前記グレードが米国移植細胞治療学会、2 0 1 8 によって定義される、請求項 1 2 9 に記載の医薬。

【請求項 1 3 1】

グレード 3 以上を有するサイトカイン放出症候群の割合が 1 % 以下であり、前記グレードが米国移植細胞治療学会、2 0 1 8 によって定義される、請求項 7 7 ~ 1 3 0 のいずれか一項に記載の医薬。 40

【請求項 1 3 2】

グレード 3 以上を有するサイトカイン放出症候群の前記割合が 約 0 % であり、前記グレードが米国移植細胞治療学会、2 0 1 8 によって定義される、請求項 1 3 1 に記載の医薬。

【請求項 1 3 3】

C D 2 0 及び C D 3 に結合する 全長二重特異性抗体を含む医薬 であって、前記全長二重特異性抗体が、段階的投与計画を用いて皮下投与 されることになっており、前記全長二重特異性抗体が静脈内投与された対象の参照集団と比較して、前記全長二重特異性抗体を皮下投与された対象の集団において特定の有害事象の前記割合が低下し、かつ、前記段階的投与計画が、

(I) 少なくとも第 1 の投与サイクル及び第 2 の投与サイクルであって、
 (a) 第 1 の投与サイクルは、前記全長二重特異性抗体の第 1 の皮下用量 (C 1 D 1)、第 2 の皮下用量 (C 1 D 2) 及び第 3 の皮下用量 (C 1 D 3) を含み、
 (i) 前記 C 1 D 1 が、約 5 m g であり、
 (i i) 前記 C 1 D 2 が、約 1 5 m g 又は 4 5 m g であり、
 (i i i) 前記 C 1 D 3 が約 4 5 m g であり；かつ
 (b) 前記第 2 の投与サイクルが前記全長二重特異性抗体の単回皮下用量 (C 2 D 1) を含み、前記 C 2 D 1 が約 4 5 m g である；
 少なくとも第 1 の投与サイクル及び第 2 の投与サイクル；又は

(I I) 少なくとも第 1 の投与サイクル及び第 2 の投与サイクルであって、
 (a) 第 1 の投与サイクルは、前記全長二重特異性抗体の第 1 の皮下用量 (C 1 D 1)、第 2 の皮下用量 (C 1 D 2) 及び第 3 の皮下用量 (C 1 D 3) を含み、
 (i) 前記 C 1 D 1 が約 5 m g であり、
 (i i) 前記 C 1 D 2 が、約 1 5 m g 又は 4 5 m g であり、
 (i i i) 前記 C 1 D 3 が約 4 5 m g であり；かつ
 (b) 前記第 2 の投与サイクルが、前記全長二重特異性抗体の単回皮下用量 (C 2 D 1) を含み、前記 C 2 D 1 が約 4 5 m g であり；かつ

前記全長二重特異性抗体が、

以下の 6 つの超可変領域 (H V R) ；

(a) G Y T F T S Y N M H (配列番号 1) のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、
 (b) A I Y P G N G D T S Y N Q K F K G (配列番号 2) のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、
 (c) V V Y Y S N S Y W Y F D V (配列番号 3) のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、
 (d) R A S S S V S Y M H (配列番号 4) のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、
 (e) A P S N L A S (配列番号 5) のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、及び
 (f) Q Q W S F N P P T (配列番号 6) のアミノ酸配列を含む H V R - L 3、
 を含む第 1 の結合ドメインを含む抗 C D 2 0 アームを含み；かつ

以下の 6 つの H V R ；

(a) N Y Y I H (配列番号 9) のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、
 (b) W I Y P G D G N T K Y N E K F K G (配列番号 1 0) のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、
 (c) D S Y S N Y Y F D Y (配列番号 1 1) のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、
 (d) K S S Q S L L N S R T R K N Y L A (配列番号 1 2) のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、
 (e) W A S T R E S (配列番号 1 3) のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、及び
 (f) T Q S F I L R T (配列番号 1 4) のアミノ酸配列を含む H V R - L 3、
 を含む第 2 の結合ドメインを含む抗 C D 3 アームを含む；

少なくとも第 1 の投与サイクル及び第 2 の投与サイクル；を含む、

医薬。

【請求項 1 3 4】

前記第 1 の投与サイクル及び第 2 の投与サイクルが 2 1 日間の投与サイクルである、請求項 1 3 3 に記載の医薬。

【請求項 1 3 5】

前記第 1 の投与サイクルが 2 1 日間の投与サイクルであり、前記第 2 の投与サイクルが 2 8 日間の投与サイクルである、請求項 1 3 3 に記載の医薬。

【請求項 1 3 6】

前記投与計画が、1 回以上の追加の投与サイクルを含む、請求項 1 3 3 ~ 1 3 5 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 1 3 7】

10

20

30

40

50

前記投与計画が、1回から15回の追加の投与サイクルを含む、請求項136に記載の医薬。

【請求項138】

前記投与計画が、6回の追加の投与サイクルを含む、請求項136又は137に記載の医薬。

【請求項139】

前記投与計画が15回の追加の投与サイクルを含む、請求項136又は137に記載の医薬。

【請求項140】

各追加の投与サイクルが21日間の投与サイクルである、請求項136～139のいずれか一項に記載の医薬。 10

【請求項141】

各追加の投与サイクルが28日間の投与サイクルである、請求項136～139のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項142】

各追加の投与サイクルが、追加用量の前記全長二重特異性抗体の投与を含む、請求項136～141のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項143】

前記全長二重特異性抗体の各追加用量が約45mgである、請求項142に記載の医薬。 20

【請求項144】

前記全長二重特異性抗体が、それぞれの追加の各投与サイクルの1日目に前記対象の集団に投与されることになっている、請求項142～143のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項145】

前記CD20陽性細胞増殖性障害がB細胞増殖性障害である、請求項133～144のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項146】

前記B細胞増殖性障害が、非ホジキンリンパ腫(NHL)又は慢性リンパ性白血病(CLL)である、請求項145に記載の医薬。

【請求項147】

前記NHLが、以前に処置されていないNHL、再発性若しくは難治性R/R NHL、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、濾胞性リンパ腫(FL)、マントル細胞リンパ腫(MCL)、高悪性度B細胞リンパ腫、又は縦隔原発(胸腺)大細胞型B細胞リンパ腫(PMBCL)である、請求項146に記載の医薬。 30

【請求項148】

前記DLBCLが、以前に処置されていないDLBCL、又は再発性若しくは難治性DLBCLである、請求項147に記載の医薬。

【請求項149】

前記DLBCLが、リヒター(Richter)の形質転換である、請求項147又は148に記載の医薬。 40

【請求項150】

前記FLが、以前に処置されていないFL、又は再発性若しくは難治性FLである、請求項147に記載の医薬。

【請求項151】

前記FLが形質転換FLである、請求項147又は150に記載の医薬。

【請求項152】

前記NHLが高悪性度B細胞リンパ腫である、請求項147に記載の医薬。

【請求項153】

前記対象の集団が、前記全長二重特異性抗体の投与後にサイトカイン放出症候群を示し、前記対象の集団における前記サイトカイン放出症候群の割合が、25%以下である、請 50

求項 1 3 3 ~ 1 5 2 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 1 5 4】

前記対象の集団が、前記全長二重特異性抗体が投与された後にサイトカイン放出症候群を示し、前記対象の集団における前記サイトカイン放出症候群の割合が 3 0 % 以下である、請求項 1 3 3 ~ 1 5 2 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 1 5 5】

前記対象の集団におけるサイトカイン放出症候群の前記割合が 1 0 % 以下である、請求項 1 5 4 に記載の医薬。

【請求項 1 5 6】

前記対象の集団におけるサイトカイン放出症候群の前記割合が 5 % 以下である、請求項 1 5 5 に記載の医薬。 10

【請求項 1 5 7】

前記対象の集団におけるサイトカイン放出症候群の前記割合が 3 % 以下である、請求項 1 5 6 に記載の医薬。

【請求項 1 5 8】

グレード 2 以上を有するサイトカイン放出症候群の割合が 1 0 % 以下であり、前記グレードが米国移植細胞治療学会、2 0 1 8 によって定義される、請求項 1 3 3 ~ 1 5 2 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 1 5 9】

グレード 2 以上を有するサイトカイン放出症候群の前記割合が 5 % 以下であり、前記グレードが米国移植細胞治療学会、2 0 1 8 によって定義される、請求項 1 5 8 に記載の医薬。 20

【請求項 1 6 0】

グレード 2 以上を有するサイトカイン放出症候群の前記割合が 3 % 以下であり、前記グレードが米国移植細胞治療学会、2 0 1 8 によって定義される、請求項 1 5 9 に記載の医薬。

【請求項 1 6 1】

グレード 3 以上を有するサイトカイン放出症候群の割合が 1 % 以下であり、前記グレードが米国移植細胞治療学会、2 0 1 8 によって定義される、請求項 1 3 3 ~ 1 6 0 のいずれか一項に記載の医薬。 30

【請求項 1 6 2】

グレード 3 以上を有するサイトカイン放出症候群の前記割合が 約 0 % であり、前記グレードが米国移植細胞治療学会、2 0 1 8 によって定義される、請求項 1 6 1 に記載の医薬。

【請求項 1 6 3】

完全奏効率が少なくとも 2 0 % である、請求項 1 3 3 ~ 1 6 2 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 1 6 4】

前記完全奏効率が少なくとも 4 0 % である、請求項 1 3 3 ~ 1 6 3 のいずれか一項に記載の医薬。 40

【請求項 1 6 5】

無増悪生存期間の中央値が 4 ヶ月 を超える、請求項 1 3 3 ~ 1 6 4 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 1 6 6】

全生存期間の中央値が 9 . 5 ヶ月 を超える、請求項 1 3 3 ~ 1 6 4 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 1 6 7】

処置を開始した後約 2 4 ヶ月 での客観的奏効率が少なくとも 7 5 % である、請求項 1 3 3 ~ 1 6 6 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 1 6 8】

処置を開始した後約 24 ヶ月での客観的奏効率が少なくとも 70 % である、請求項 133 ~ 166 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 169】

処置を開始した後約 12 ヶ月での客観的奏効率が少なくとも 60 % である、請求項 133 ~ 166 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 170】

前記対象の集団が再発性又は難治性 NHL を有し、客観的奏効率が少なくとも 34 % である、請求項 133 ~ 147 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 171】

前記客観的奏効率が少なくとも 44 % である、請求項 170 に記載の医薬。

10

【請求項 172】

前記対象の集団が再発性又は難治性 NHL を有し、客観的奏効率が 35 % ~ 55 % の間である、請求項 133 ~ 147 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 173】

前記客観的奏効率が約 45 % である、請求項 172 に記載の医薬。

【請求項 174】

前記対象の集団が再発性又は難治性 FL を有し、客観的奏効率が少なくとも 70 % である、請求項 133 ~ 147 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 175】

前記客観的奏効率が少なくとも 80 % である、請求項 174 に記載の医薬。

20

【請求項 176】

前記対象の集団が再発性又は難治性 FL を有し、客観的奏効率が 70 % ~ 90 % の間である、請求項 133 ~ 147 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 177】

前記客観的奏効率が約 80 % である、請求項 176 に記載の医薬。

【請求項 178】

前記対象の集団が再発性若しくは難治性 DLBCL、又は形質転換 FL を有し、客観的奏効率が少なくとも 25 % である、請求項 133 ~ 147 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 179】

前記客観的奏効率が少なくとも 35 % である、請求項 178 に記載の医薬。

30

【請求項 180】

前記対象の集団が再発性又は難治性 DLBCL を有し、客観的奏効率が 25 % ~ 45 % の間である、請求項 133 ~ 147 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 181】

前記客観的奏効率が約 35 % である、請求項 180 に記載の医薬。

【請求項 182】

前記全長二重特異性抗体が、(a) 配列番号 7 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変 (VH) ドメイン；(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変 (VL) ドメイン；又は (c) (a) に記載の VH ドメイン及び (b) に記載の VL ドメインを含む第 1 の結合ドメインを含む抗 CD20 アームを含む、請求項 1 ~ 181 のいずれか一項に記載の医薬。

40

【請求項 183】

前記第 1 の結合ドメインが、配列番号 7 のアミノ酸配列を含む VH ドメインと、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む VL ドメインとを含む、請求項 182 に記載の医薬。

【請求項 184】

前記全長二重特異性抗体が、(a) 配列番号 15 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VH ドメイン；(b) 配列番号 16 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VL ドメイン；又は (c) (a) に記載の VH ドメイン及び (b) に記載の VL ドメインを含む第 2

50

の結合ドメインを含む抗CD3アームを含む、請求項1～183のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項185】

前記第2の結合ドメインが、配列番号15のアミノ酸配列を含むVHドメインと、配列番号16のアミノ酸配列を含むVLドメインとを含む、請求項184に記載の医薬。

【請求項186】

前記第1の結合ドメインが、配列番号7のアミノ酸配列を含むVHドメインと、配列番号8のアミノ酸配列を含むVLドメインとを含み、前記第2の結合ドメインが、配列番号15のアミノ酸配列を含むVHドメインと、配列番号16のアミノ酸配列を含むVLドメインとを含む、請求項1～185のいずれか一項に記載の医薬。

10

【請求項187】

前記全長二重特異性抗体が、(a)(i)配列番号51のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖と、(ii)配列番号52のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む抗CD20アーム、及び(b)(i)配列番号53のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖と、(ii)配列番号54のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む抗CD3アーム、を含む、請求項1～186のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項188】

(a)前記抗CD20アームが、配列番号51のアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号52のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含み、(b)前記抗CD3アームが、配列番号53のアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号54のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む、請求項187に記載の医薬。

20

【請求項189】

前記全長二重特異性抗体が、ヒト化抗体である、請求項1～188のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項190】

前記全長二重特異性抗体が、キメラ抗体である、請求項1～188のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項191】

前記全長二重特異性抗体がIgG抗体である、請求項1～190のいずれか一項に記載の医薬。

30

【請求項192】

前記IgG抗体がIgG₁抗体である、請求項191に記載の医薬。

【請求項193】

前記IgG抗体が、グリコシル化の非存在をもたらすアミノ酸残基N297における変異を含み、ナンバリングがEUナンバリングによる、請求項191又は192に記載の医薬。

【請求項194】

アミノ酸残基N297における前記変異が置換変異である、請求項193に記載の医薬。

40

【請求項195】

アミノ酸残基N297における前記変異が、Fc領域のエフェクター機能を低下させる、請求項193又は194に記載の医薬。

【請求項196】

前記変異が、N297G又はN297A変異であり、ナンバリングがEUナンバリングによる、請求項193～195のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項197】

前記全長二重特異性抗体が、エフェクター機能を低下させるFc領域における変異を含む、請求項192～196のいずれか一項に記載の医薬。

50

【請求項 198】

前記変異が、置換変異である、請求項 197 に記載の医薬。

【請求項 199】

前記置換変異が、アミノ酸残基 L 234、L 235、D 265、及び / 又は P 329 におけるものであり、ナンバリングが E U ナンバリングによる、請求項 198 に記載の医薬。

【請求項 200】

前記置換変異が、L 234 A、L 235 A、D 265 A、及び P 329 G からなる群から選択され、ナンバリングが E U ナンバリングによる、請求項 199 に記載の医薬。

【請求項 201】

前記全長二重特異性抗体が、1 つ以上の重鎖定常ドメインを含み、前記 1 つ以上の重鎖定常ドメインが、第 1 の C H 1 (C H 1₁) ドメイン、第 1 の C H 2 (C H 2₁) ドメイン、第 1 の C H 3 (C H 3₁) ドメイン、第 2 の C H 1 (C H 1₂) ドメイン、第 2 の C H 2 (C H 2₂) ドメイン、及び第 2 の C H 3 (C H 3₂) ドメインから選択される、請求項 1 ~ 200 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 202】

前記 1 つ以上の重鎖定常ドメインのうちの少なくとも 1 つが、別の重鎖定常ドメインと対合される、請求項 201 に記載の医薬。

【請求項 203】

前記 C H 3₁ ドメイン及び前記 C H 3₂ ドメインが、それぞれ、突起又は空洞を含み、前記 C H 3₁ ドメインの前記突起又は空洞が、前記 C H 3₂ ドメインの前記空洞又は突起にそれぞれ配置可能である、請求項 201 又は 202 に記載の医薬。

【請求項 204】

前記 C H 3₁ ドメイン及び前記 C H 3₂ ドメインが、前記突起と前記空洞との間の界面で会合する、請求項 203 に記載の医薬。

【請求項 205】

前記 C H 2₁ ドメイン及び前記 C H 2₂ ドメインが、それぞれ、突起又は空洞を含み、前記 C H 2₁ ドメインの前記突起又は空洞が、前記 C H 2₂ ドメインの前記空洞又は突起にそれぞれ配置可能である、請求項 201 ~ 204 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 206】

前記 C H 2₁ ドメイン及び前記 C H 2₂ ドメインが、前記突起と前記空洞との間の界面で会合する、請求項 205 に記載の医薬。

【請求項 207】

前記抗 C D 20 アームが、T 366 W 及び N 297 G 置換変異を更に含み、ナンバリングが E U ナンバリングによる、請求項 1 ~ 206 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 208】

前記抗 C D 3 アームが、T 366 S、L 368 A、Y 407 V 及び N 297 G 置換変異を更に含み、ナンバリングが E U ナンバリングによる、請求項 1 ~ 207 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 209】

(a) 前記抗 C D 20 アームが、T 366 W 及び N 297 G 置換変異を更に含み、(b) 前記抗 C D 3 アームが、T 366 S、L 368 A、Y 407 V 及び N 297 G 置換変異を更に含み、ナンバリングが E U ナンバリングによる、請求項 1 ~ 208 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 210】

前記対象がヒトである、請求項 1 ~ 76 及び 182 ~ 209 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 211】

前記対象がヒトである、請求項 77 ~ 209 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 212】

10

20

30

40

50

前記全長二重特異性抗体がモスネツズマブである、請求項 1 ～ 2 1 1 のいずれか一項に記載の医薬。

10

20

30

40

50