

【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】

A 61K 39/395(2006.01)

A 61P 35/00(2006.01)

A 61P 35/02(2006.01)

A 61K 45/00(2006.01)

A 61K 31/573(2006.01)

C 07K 16/28(2006.01)

C 07K 16/46(2006.01)

C 12N 15/13(2006.01)

C 12N 15/62(2006.01)

10

【F I】

20

A 61K 39/395 T

A 61K 39/395 U

A 61P 35/00

A 61P 35/02

A 61K 45/00

A 61K 31/573

C 07K 16/28 Z N A

C 07K 16/46

C 12N 15/13

C 12N 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 1D 1)、第2の皮下用量(C 1D 2)及び第3の皮下用量(C 1D 3)を含み、

(i) 前記C 1D 1が、約5m gであり、

(ii) 前記C 1D 2が、約1.5m g又は約4.5m gであり、

(iii) 前記C 1D 3が約4.5m 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 2D 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 (HVR) :

(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 HVR - 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 HVR - 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 HVR - 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 HVR - 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 HVR - 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 HVR - 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 HVR :

(a) N Y Y I H (配列番号 9) のアミノ酸配列を含む HVR - 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 HVR - 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 HVR - 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 HVR - 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 HVR - 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 HVR - 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 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 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 10】

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つており、

(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5mgであり、

(ii) 前記C 1 D 2が約1.5mg又は約4.5mgであり、

(iii) 前記C 1 D 3が約4.5mg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4.5mg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) 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HVR-H1、

(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HVR-H2、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C D 2 0 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、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C D 3 アームを含む、

医薬。

【請求項12】

前記C 1 D 2が約1.5mgである、請求項11に記載の医薬。

【請求項13】

前記C 1 D 2が約4.5mg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I II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、ドキソルビシン、ピ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、ピ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) ベンダムスチン

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 、

(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 40

(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 3 8】

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 3 5 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 3 9】

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 3 5 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 4 0】

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 3 5 ~ 3 9 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 4 1】

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 3 5 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 4 2】

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 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) を含む 28 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 、
 (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 、

(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 4 3】

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 4 2 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 mg であり、前記 C 1 D 2 が約 15 mg であり、前記 C 1 D 3 が約 45 mg であり、前記 C 2 D 1 が約 45 mg 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 mg であり、前記 C 1 D 2 が約 45 mg であり、前記 C 1 D 3 が約 45 mg であり、前記 C 2 D 1 が約 45 mg 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15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。

20

【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。

【請求項 5 1】

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 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21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28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 45 mg 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ることになっている、請求項 5_4 に記載の医薬。

40

【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ることになっている、請求項 1 ~ 5_6 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 5 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ることになっている、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ることになっている、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 AZ 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、トリリズマブである、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。

10

【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リ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】

トリリズマブが約 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。

20

【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リ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リリズマブが約 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。

30

【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。

40

【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】

50

前記デキサメタゾンが、前記対象に約20mg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_7】

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5mgであり、

(ii) 前記C1D2が、約15mg又は約45mgであり、

(iii) 前記C1D3が約45mgであり；かつ

10

(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45mg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) GYTFTSYNMH(配列番号1)のアミノ酸配列を含むHVR-H1、

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

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

20

(d) RASSSVSYM(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) QQWSFNPPT(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) NYIYIH(配列番号9)のアミノ酸配列を含むHVR-H1、

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

30

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

(d) KSSQSLLNRSRTRKNYLA(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) TQSFILERT(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7_8】

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、

40

(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5mgであり、

(ii) 前記C1D2が、約15mg又は約45mgであり、

(iii) 前記C1D3が約45mg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45mgであり、かつ

50

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 、

10

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

20

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 7 9】

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 7 7 又は 7 8 に記載の医薬。

【請求項 8 0】

前記 B 細胞増殖性障害が、非ホジキンリンパ腫 (N H L) 又は慢性リンパ性白血病 (C L L) である、請求項 7 9 に記載の医薬。

【請求項 8 1】

前記 N H L が、以前に処置されていない N H L 、再発性若しくは難治性 N H L 、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (D L B C L) 、濾胞性リンパ腫 (F L) 、マントル細胞リンパ腫 (M C L) 、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 (P M L B C L) である、請求項 8 0 に記載の医薬。

30

【請求項 8 2】

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 1 に記載の医薬。

【請求項 8 3】

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 1 又は 8 2 に記載の医薬。

【請求項 8 4】

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 8 1 に記載の医薬。

40

【請求項 8 5】

前記 F L が形質転換 F L である、請求項 8 1 又は 8 4 に記載の医薬。

【請求項 8 6】

前記 N H L が高悪性度 B 細胞リンパ腫である、請求項 8 1 に記載の医薬。

【請求項 8 7】

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

50

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5mgであり、

(ii) 前記C1D2が、約15mg又は約45mgであり、

(iii) 前記C1D3が約45mg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45mg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)：

10

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

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

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

(d) RASSSSVSYMH(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) QQWSFNPPT(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：

20

(a) NYYIH(配列番号9)のアミノ酸配列を含むHVR-H1、

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

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

(d) KSSQSLLN SRTRKNYLA(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) TQSFILERT(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。

30

【請求項88】

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87に記載の医薬。

【請求項89】

前記DLBCLが、リヒター(Richter)の形質転換である、請求項87又は88に記載の医薬。

【請求項90】

CD20及びCD3に結合する全長二重特異性抗体を含む、FL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、

40

(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5mgであり、

(ii) 前記C1D2が、約15mg又は約45mgであり、

(iii) 前記C1D3が約45mg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(C2D1)を含み、前記C2D1が約45mg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)：

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、
 医薬。

10

20

30

40

【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。

【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。

【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 ~ 100 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 102】

前記全長二重特異性抗体の各追加用量が約 45 mg である、請求項 101 に記載の医薬。

【請求項 103】

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 101 又は 102 に記載の医薬。

【請求項 104】

完全奏効率が少なくとも 20 % である、請求項 77 ~ 103 のいずれか一項に記載の医薬。

10

【請求項 105】

完全奏効率が 40 % を超える、請求項 77 ~ 104 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 106】

完全奏効率が 55 % を超える、請求項 77 ~ 105 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 107】

無増悪生存期間の中央値が 2 ヶ月を超える、請求項 77 ~ 106 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 108】

全生存期間の中央値が 9.5 ヶ月を超える、請求項 77 ~ 107 のいずれか一項に記載の医薬。

20

【請求項 109】

処置を開始した後約 20 ヶ月での客観的奏効率が少なくとも 70 % である、請求項 77 ~ 106 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 110】

処置を開始した後 12 ヶ月での客観的奏効率が少なくとも 60 % である、請求項 77 ~ 106 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 111】

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 77 ~ 103 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 112】

前記客観的奏効率が少なくとも 44 % である、請求項 111 に記載の医薬。

30

【請求項 113】

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 77 ~ 103 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 114】

前記客観的奏効率が約 45 % である、請求項 113 に記載の医薬。

【請求項 115】

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 77 ~ 81 及び 90 ~ 103 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 116】

前記客観的奏効率が少なくとも 80 % である、請求項 115 に記載の医薬。

40

【請求項 117】

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 77 ~ 81 及び 90 ~ 103 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 118】

前記客観的奏効率が約 80 % である、請求項 117 に記載の医薬。

【請求項 119】

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 77 ~ 81、87 ~ 89、及び 93 ~ 103 のいずれか一項に記載の医薬。

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約 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、

50

30

40

50

(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(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5mgであり、
 (ii) 前記C1D2が、約15mg又は45mgであり、
 (iii) 前記C1D3が約45mg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45mg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

10

(II) 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(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5mgであり、
 (ii) 前記C1D2が、約15mg又は45mgであり、
 (iii) 前記C1D3が約45mg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45mg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)：

20

(a) GYTFTSYNMH(配列番号1)のアミノ酸配列を含むHVR-H1、
 (b) AIYPGNGDTSYNQKFKG(配列番号2)のアミノ酸配列を含むHVR-H2、
 (c) VVYYYSNSYWYFDV(配列番号3)のアミノ酸配列を含むHVR-H3、
 (d) RASSSVSYM(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) QQWSFNPPT(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：

30

(a) NYIYIH(配列番号9)のアミノ酸配列を含むHVR-H1、
 (b) WIYPGDNTKYNEEKFG(配列番号10)のアミノ酸配列を含むHVR-H2、
 (c) DSYSNYYFDY(配列番号11)のアミノ酸配列を含むHVR-H3、
 (d) KSSQSLLNRSRKNYLA(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) TQSFILERT(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；
 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。

40

【請求項134】

前記第1の投与サイクル及び第2の投与サイクルが21日間の投与サイクルである、請求項133に記載の医薬。

【請求項135】

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133に記載の医薬。

【請求項136】

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133～135のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項137】

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1_3_6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1_3_6又は1_3_7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1_3_6又は1_3_7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1_3_6～1_3_9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1_3_6～1_3_9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1_3_6～1_4_1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1_4_2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1_4_2～1_4_3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1_3_3～1_4_4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1_4_5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(PMLBCL)である、請求項1_4_6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1_4_7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1_4_7又は1_4_8に記載の医薬。

【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1_4_7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1_4_7又は1_5_0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1_4_7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40

求項133～152のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項154】

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30%以下である、請求項133～152のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項155】

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10%以下である、請求項154に記載の医薬。

【請求項156】

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155に記載の医薬。

10

【請求項157】

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156に記載の医薬。

【請求項158】

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10%以下であり、前記グレードが米国移植細胞治療学会、2018によって定義される、請求項133～152のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項159】

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、2018によって定義される、請求項158に記載の医薬。

20

【請求項160】

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、2018によって定義される、請求項159に記載の医薬。

【請求項161】

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、2018によって定義される、請求項133～160のいずれか一項に記載の医薬。

30

【請求項162】

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、2018によって定義される、請求項161に記載の医薬。

。

【請求項163】

完全奏効率が少なくとも20%である、請求項133～162のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項164】

前記完全奏効率が少なくとも40%である、請求項133～163のいずれか一項に記載の医薬。

40

【請求項165】

無増悪生存期間の中央値が4ヶ月を超える、請求項133～164のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項166】

全生存期間の中央値が9.5ヶ月を超える、請求項133～164のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項167】

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75%である、請求項133～166のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項168】

50

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 C D 3 アームを含む、請求項 1 ~ 1 8 3 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 1 8 5】

前記第 2 の結合ドメインが、配列番号 1 5 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと、配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む V L ドメインとを含む、請求項 1 8 4 に記載の医薬。

【請求項 1 8 6】

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 V H ドメインと、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む V L ドメインとを含み、前記第 2 の結合ドメインが、配列番号 1 5 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと、配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む V L ドメインとを含む、請求項 1 ~ 1 8 5 のいずれか一項に記載の医薬。

10

【請求項 1 8 7】

前記全長二重特異性抗体が、(a) (i) 配列番号 5 1 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖と、(i i) 配列番号 5 2 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % 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 C D 2 0 アーム、及び(b) (i) 配列番号 5 3 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖と、(i i) 配列番号 5 4 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % 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 C D 3 アーム、を含む、請求項 1 ~ 1 8 6 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 1 8 8】

(a) 前記抗 C D 2 0 アームが、配列番号 5 1 のアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号 5 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含み、(b) 前記抗 C D 3 アームが、配列番号 5 3 のアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号 5 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む、請求項 1 8 7 に記載の医薬。

20

【請求項 1 8 9】

前記全長二重特異性抗体が、ヒト化抗体である、請求項 1 ~ 1 8 8 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 1 9 0】

前記全長二重特異性抗体が、キメラ抗体である、請求項 1 ~ 1 8 8 のいずれか一項に記載の医薬。

30

【請求項 1 9 1】

前記全長二重特異性抗体が I g G 抗体である、請求項 1 ~ 1 9 0 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 1 9 2】

前記 I g G 抗体が I g G 1 抗体である、請求項 1 9 1 に記載の医薬。

【請求項 1 9 3】

前記 I g G 抗体が、グリコシル化の非存在をもたらすアミノ酸残基 N 2 9 7 における変異を含み、ナンバリングが E U ナンバリングによる、請求項 1 9 1 又は 1 9 2 に記載の医薬。

【請求項 1 9 4】

アミノ酸残基 N 2 9 7 における前記変異が置換変異である、請求項 1 9 3 に記載の医薬。

40

【請求項 1 9 5】

アミノ酸残基 N 2 9 7 における前記変異が、F c 領域のエフェクター機能を低下させる、請求項 1 9 3 又は 1 9 4 に記載の医薬。

【請求項 1 9 6】

前記変異が、N 2 9 7 G 又は N 2 9 7 A 変異であり、ナンバリングが E U ナンバリングによる、請求項 1 9 3 ~ 1 9 5 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 1 9 7】

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 F c 領域における変異を含む、請求項 1 9 2 ~ 1 9 6 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L234、L235、D265、及び／又はP329におけるものであり、ナンバリングがEU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、L234A、L235A、D265A、及びP329Gからなる群から選択され、ナンバリングがEU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CH1(CH1₁)ドメイン、第1のCH2(CH2₁)ドメイン、第1のCH3(CH3₁)ドメイン、第2のCH1(CH1₂)ドメイン、第2のCH2(CH2₂)ドメイン、及び第2のCH3(CH3₂)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CH3₁ドメイン及び前記CH3₂ドメインが、それぞれ、突起又は空洞を含み、前記CH3₁ドメインの前記突起又は空洞が、前記CH3₂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CH3₁ドメイン及び前記CH3₂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CH2₁ドメイン及び前記CH2₂ドメインが、それぞれ、突起又は空洞を含み、前記CH2₁ドメインの前記突起又は空洞が、前記CH2₂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CH2₁ドメイン及び前記CH2₂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CD20アームが、T366W及びN297G置換変異を更に含み、ナンバリングがEU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CD3アームが、T366S、L368A、Y407V及びN297G置換変異を更に含み、ナンバリングがEU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CD20アームが、T366W及びN297G置換変異を更に含み、(b) 前記抗CD3アームが、T366S、L368A、Y407V及びN297G置換変異を更に含み、ナンバリングがEU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1～211のいずれか一項に記載の医薬。

10

20

30

40

50