

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6279065号  
(P6279065)

(45) 発行日 平成30年2月14日(2018.2.14)

(24) 登録日 平成30年1月26日(2018.1.26)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 Z N A T

A 6 1 K 31/5375 (2006.01)

A 6 1 K 31/5375 Z M D

A 6 1 K 31/573 (2006.01)

A 6 1 K 31/573

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 O 5

請求項の数 57 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-501850 (P2016-501850)  
 (86) (22) 出願日 平成26年3月13日(2014.3.13)  
 (65) 公表番号 特表2016-514148 (P2016-514148A)  
 (43) 公表日 平成28年5月19日(2016.5.19)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/025441  
 (87) 国際公開番号 W02014/159911  
 (87) 国際公開日 平成26年10月2日(2014.10.2)  
 審査請求日 平成29年3月13日(2017.3.13)  
 (31) 優先権主張番号 61/778,540  
 (32) 優先日 平成25年3月13日(2013.3.13)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 61/808,381  
 (32) 優先日 平成25年4月4日(2013.4.4)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504456798  
 サノファイ  
 フランス国、エフ-75008・パリ、リ  
 ュ・ラ・ボエティ・54  
 (73) 特許権者 504438118  
 ザ リージェンツ オブ ザ ユニヴァー  
 シティー オブ カリフォルニア  
 THE REGENTS OF THE  
 UNIVERSITY OF CALIF  
 ORNIA  
 アメリカ合衆国、94607-5200  
 カリフォルニア、オークランド、12 フ  
 ロアー、フランクリン ストリート 11  
 11

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗CD38抗体およびカーフィルゾミブを含む組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

対象における多発性骨髄腫の治療において使用するための組成物であって、組成物は以下の：

a) 配列番号13、14および15のアミノ酸配列を有する3個の連続するCDRを含む重鎖、ならびに配列番号16、17および18のアミノ酸配列を有する3個の連続するCDRを含む軽鎖、を含む抗体；

b) 配列番号13、81および15のアミノ酸配列を有する3個の連続するCDRを含む重鎖、ならびに配列番号16、17および18のアミノ酸配列を有する3個の連続するCDRを含む軽鎖、を含む抗体；

c) 配列番号25、26および27のアミノ酸配列を有する3個の連続するCDRを含む重鎖、ならびに配列番号28、29および30のアミノ酸配列を有する3個の連続するCDRを含む軽鎖、を含む抗体；

d) 配列番号1、2および3のアミノ酸配列を有する3個の連続するCDRを含む重鎖、ならびに配列番号4、5および6のアミノ酸配列を有する3個の連続するCDRを含む軽鎖、を含む抗体；

e) 配列番号7、8および9のアミノ酸配列を有する3個の連続するCDRを含む重鎖、ならびに配列番号10、11および12のアミノ酸配列を有する3個の連続するCDRを含む軽鎖、を含む抗体；

f) 配列番号19、20および21のアミノ酸配列を有する3個の連続するCDRを含

む重鎖、ならびに配列番号 22、23 および 24 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する CDR を含む軽鎖、を含む抗体；

g) 配列番号 31、32 および 33 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する CDR を含む重鎖、ならびに配列番号 34、35 および 36 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する CDR を含む軽鎖、を含む抗体；

h) 配列番号 66 に記載のアミノ酸配列を含む可変領域を有する重鎖、および配列番号 62 または配列番号 64 のいずれかに記載のアミノ酸配列を含む可変領域を有する軽鎖、を含む抗体；ならびに

i) 配列番号 72 に記載のアミノ酸配列を含む可変領域を有する重鎖、および配列番号 68 または配列番号 70 のいずれかに記載のアミノ酸配列を含む可変領域を有する軽鎖、を含む抗体；

からなる群から選択される抗 CD38 抗体を含み、

ここで、組成物は、カーフィルゾミブと共に投与するためのものである、  
上記組成物。

【請求項 2】

多発性骨髄腫は、再発性多発性骨髄腫または治療抵抗性多発性骨髄腫である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

対象は、少なくとも 1 回の多発性骨髄腫のための以前の治療を受けている、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

対象は、少なくとも 2 回の多発性骨髄腫のための以前の治療を受けている、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

少なくとも 2 回の以前の治療の 1 つは免疫調節薬である、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

免疫調節薬はレナリドミドまたはサリドマイドである、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

少なくとも 2 回の以前の治療の 1 つはプロテアソーム阻害剤である、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 8】

プロテアソーム阻害剤はボルテゾミブである、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

組成物は、有効量または相乗作用のある量での投与用である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 10】

組成物およびカーフィルゾミブは、治療有効量での投与用である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 11】

抗 CD38 抗体は、アポトーシス、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害 (ADCC) および補体依存性細胞傷害 (CDC) により CD38<sup>+</sup>細胞を死滅させることができる、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 12】

前記抗体は：

(a) 配列番号 66 に記載のアミノ酸配列を含む可変領域を有する重鎖、および配列番号 62 または配列番号 64 のいずれかに記載のアミノ酸配列を含む可変領域を有する軽鎖を含む；または

(b) 配列番号 72 に記載のアミノ酸配列を含む可変領域を有する重鎖、および配列番号 68 または配列番号 70 のいずれかに記載のアミノ酸配列を含む可変領域を有する軽鎖を含む；

10

20

30

40

50

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 3】

組成物は静脈内投与用である、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 4】

カーフィルゾミブは経口投与用である、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 5】

組成物およびカーフィルゾミブは逐次的投与用である、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 6】

組成物およびカーフィルゾミブは、デキサメタゾン化合物との共投与用である、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 7】

デキサメタゾン化合物は、デキサメタゾンである、請求項 1 6 に記載の組成物。

【請求項 1 8】

デキサメタゾン化合物は経口投与用である、請求項 1 6 または 1 7 に記載の組成物。

【請求項 1 9】

組成物、カーフィルゾミブおよびデキサメタゾン化合物は、逐次的投与用である、請求項 1 6 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 0】

対象における多発性骨髄腫の治療において使用するための、カーフィルゾミブを含む組成物であって、組成物は以下の：

a) 配列番号 1 3、1 4 および 1 5 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む重鎖、ならびに配列番号 1 6、1 7 および 1 8 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む軽鎖、を含む抗体；

b) 配列番号 1 3、8 1 および 1 5 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む重鎖、ならびに配列番号 1 6、1 7 および 1 8 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む軽鎖、を含む抗体；

c) 配列番号 2 5、2 6 および 2 7 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む重鎖、ならびに配列番号 2 8、2 9 および 3 0 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む軽鎖、を含む抗体；

d) 配列番号 1、2 および 3 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む重鎖、ならびに配列番号 4、5 および 6 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む軽鎖、を含む抗体；

e) 配列番号 7、8 および 9 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む重鎖、ならびに配列番号 1 0、1 1 および 1 2 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む軽鎖、を含む抗体；

f) 配列番号 1 9、2 0 および 2 1 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む重鎖、ならびに配列番号 2 2、2 3 および 2 4 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む軽鎖、を含む抗体；

g) 配列番号 3 1、3 2 および 3 3 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む重鎖、ならびに配列番号 3 4、3 5 および 3 6 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む軽鎖、を含む抗体；

h) 配列番号 6 6 に記載のアミノ酸配列を含む可変領域を有する重鎖、および配列番号 6 2 または配列番号 6 4 のいずれかに記載のアミノ酸配列を含む可変領域を有する軽鎖、を含む抗体；ならびに

i) 配列番号 7 2 に記載のアミノ酸配列を含む可変領域を有する重鎖、および配列番号 6 8 または配列番号 7 0 のいずれかに記載のアミノ酸配列を含む可変領域を有する軽鎖、を含む抗体；

からなる群から選択される抗 C D 3 8 抗体と共に投与するためのものである、

10

20

30

40

50

上記組成物。

【請求項 2 1】

多発性骨髄腫は、再発性多発性骨髄腫または治療抵抗性多発性骨髄腫である、請求項 2 0 に記載の組成物。

【請求項 2 2】

対象は、少なくとも 1 回の多発性骨髄腫のための以前の治療を受けている、請求項 2 0 または 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

対象は、少なくとも 2 回の多発性骨髄腫のための以前の治療を受けている、請求項 2 2 に記載の組成物。

【請求項 2 4】

少なくとも 2 回の以前の治療の 1 つは免疫調節薬である、請求項 2 3 に記載の組成物。

【請求項 2 5】

免疫調節薬はレナリドミドまたはサリドマイドである、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

少なくとも 2 回の以前の治療の 1 つはプロテアソーム阻害剤である、請求項 2 3 に記載の組成物。

【請求項 2 7】

プロテアソーム阻害剤はボルテゾミブである、請求項 2 6 に記載の組成物。

【請求項 2 8】

抗 CD 3 8 抗体は、有効量または相乗作用のある量での投与用である、請求項 1 9 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 9】

組成物および抗 CD 3 8 抗体は、治療有効量での投与用である、請求項 1 9 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 3 0】

抗 CD 3 8 抗体は、アポトーシス、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害 (ADCC) および補体依存性細胞傷害 (CDC) により CD 3 8<sup>+</sup> 細胞を死滅させることができる、請求項 1 9 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 3 1】

抗 CD 3 8 抗体は：

(a) 配列番号 6 6 に記載のアミノ酸配列を含む可変領域を有する重鎖、および配列番号 6 2 または配列番号 6 4 のいずれかに記載のアミノ酸配列を含む可変領域を有する軽鎖を含む；または

(b) 配列番号 7 2 に記載のアミノ酸配列を含む可変領域を有する重鎖、および配列番号 6 8 または配列番号 7 0 のいずれかに記載のアミノ酸配列を含む可変領域を有する軽鎖を含む；

請求項 1 9 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 3 2】

組成物は静脈内投与用である、請求項 1 9 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 3 3】

抗 CD 3 8 抗体は静脈内投与用である、請求項 1 9 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 3 4】

組成物および抗 CD 3 8 抗体は逐次的投与用である、請求項 1 9 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 3 5】

組成物および抗 CD 3 8 抗体は、デキサメタゾン化合物との共投与用である、請求項 1 9 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 3 6】

デキサメタゾン化合物は、デキサメタゾンである、請求項 3 5 に記載の組成物。

【請求項 3 7】

デキサメタゾン化合物は経口投与用である、請求項 3 5 または 3 6 に記載の組成物。

【請求項 3 8】

組成物、抗 C D 3 8 抗体およびデキサメタゾン化合物は、逐次的投与用である、請求項 3 5 ~ 3 7 のいずれか 1 項 に記載の組成物。

【請求項 3 9】

対象における多発性骨髄腫の治療のためのキットであって、キットは、  
以下の：

i ) 配列番号 1 3、1 4 および 1 5 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む重鎖、ならびに配列番号 1 6、1 7 および 1 8 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む軽鎖、を含む抗体；

i i ) 配列番号 1 3、8 1 および 1 5 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む重鎖、ならびに配列番号 1 6、1 7 および 1 8 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む軽鎖、を含む抗体；

i i i ) 配列番号 2 5、2 6 および 2 7 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む重鎖、ならびに配列番号 2 8、2 9 および 3 0 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む軽鎖、を含む抗体；

i v ) 配列番号 1、2 および 3 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む重鎖、ならびに配列番号 4、5 および 6 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む軽鎖、を含む抗体；

v ) 配列番号 7、8 および 9 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む重鎖、ならびに配列番号 1 0、1 1 および 1 2 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む軽鎖、を含む抗体；

v i ) 配列番号 1 9、2 0 および 2 1 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む重鎖、ならびに配列番号 2 2、2 3 および 2 4 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む軽鎖、を含む抗体；

v i i ) 配列番号 3 1、3 2 および 3 3 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む重鎖、ならびに配列番号 3 4、3 5 および 3 6 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む軽鎖、を含む抗体；

v i i i ) 配列番号 6 6 に記載のアミノ酸配列を含む可変領域を有する重鎖、および配列番号 6 2 または配列番号 6 4 のいずれかに記載のアミノ酸配列を含む可変領域を有する軽鎖、を含む抗体；および

i x ) 配列番号 7 2 に記載のアミノ酸配列を含む可変領域を有する重鎖、および配列番号 6 8 または配列番号 7 0 のいずれかに記載のアミノ酸配列を含む可変領域を有する軽鎖、を含む抗体；

からなる群から選択される抗 C D 3 8 抗体であって、カーフィルゾミブと組み合わせて使用するための抗 C D 3 8 抗体を含む、上記キット。

【請求項 4 0】

抗 C D 3 8 抗体は、アポトーシス、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害 ( A D C C ) および補体依存性細胞傷害 ( C D C ) により C D 3 8 <sup>+</sup> 細胞を死滅させることができる、請求項 3 9 に記載のキット。

【請求項 4 1】

カーフィルゾミブをさらに含む、請求項 3 9 または 4 0 に記載のキット。

【請求項 4 2】

抗 C D 3 8 抗体およびカーフィルゾミブは、対象への逐次的投与用に包装される、請求項 4 1 に記載のキット。

【請求項 4 3】

デキサメタゾン化合物をさらに含む、請求項 3 9 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載のキット

## 【請求項 4 4】

デキサメタゾン化合物は、デキサメタゾンである、請求項 4 3 に記載のキット。

## 【請求項 4 5】

抗 C D 3 8 抗体、カーフィルゾミブおよびデキサメタゾン化合物は、対象への逐次的投与用に包装される、請求項 4 3 または 4 4 に記載のキット。

## 【請求項 4 6】

多発性骨髄腫は、再発性多発性骨髄腫または治療抵抗性多発性骨髄腫である、請求項 3 9 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載のキット。

## 【請求項 4 7】

対象における多発性骨髄腫の治療のための組み合わせ医薬であって、

( a ) 以下の：

i ) 配列番号 1 3、1 4 および 1 5 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む重鎖、ならびに配列番号 1 6、1 7 および 1 8 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む軽鎖、を含む抗体；

i i ) 配列番号 1 3、8 1 および 1 5 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む重鎖、ならびに配列番号 1 6、1 7 および 1 8 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む軽鎖、を含む抗体；

i i i ) 配列番号 2 5、2 6 および 2 7 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む重鎖、ならびに配列番号 2 8、2 9 および 3 0 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む軽鎖、を含む抗体；

i v ) 配列番号 1、2 および 3 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む重鎖、ならびに配列番号 4、5 および 6 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む軽鎖、を含む抗体；

v ) 配列番号 7、8 および 9 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む重鎖、ならびに配列番号 1 0、1 1 および 1 2 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む軽鎖、を含む抗体；

v i ) 配列番号 1 9、2 0 および 2 1 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む重鎖、ならびに配列番号 2 2、2 3 および 2 4 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む軽鎖、を含む抗体；

v i i ) 配列番号 3 1、3 2 および 3 3 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む重鎖、ならびに配列番号 3 4、3 5 および 3 6 のアミノ酸配列を有する 3 個の連続する C D R を含む軽鎖、を含む抗体；

v i i i ) 配列番号 6 6 に記載のアミノ酸配列を含む可変領域を有する重鎖、および配列番号 6 2 または配列番号 6 4 のいずれかに記載のアミノ酸配列を含む可変領域を有する軽鎖、を含む抗体；および

i x ) 配列番号 7 2 に記載のアミノ酸配列を含む可変領域を有する重鎖、および配列番号 6 8 または配列番号 7 0 のいずれかに記載のアミノ酸配列を含む可変領域を有する軽鎖、を含む抗体；

からなる群から選択される抗 C D 3 8 抗体；ならびに

( b ) カーフィルゾミブ；

を含む、上記組み合わせ医薬。

## 【請求項 4 8】

さらにデキサメタゾンを含む、請求項 4 7 に記載の組み合わせ医薬。

## 【請求項 4 9】

抗 C D 3 8 抗体は、アポトーシス、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害 ( A D C C ) および補体依存性細胞傷害 ( C D C ) により C D 3 8 + 細胞を死滅させることができる、請求項 4 7 または 4 8 に記載の組み合わせ医薬。

## 【請求項 5 0】

組み合わせ医薬は逐次的使用のためのものである、請求項 4 7 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ医薬。

10

20

30

40

50

## 【請求項 5 1】

多発性骨髄腫は、再発性多発性骨髄腫または治療抵抗性多発性骨髄腫である、請求項 4 7 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ医薬。

## 【請求項 5 2】

対象は、少なくとも 1 回の多発性骨髄腫のための以前の治療を受けている、請求項 4 7 ~ 5 1 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ医薬。

## 【請求項 5 3】

対象は、少なくとも 2 回の多発性骨髄腫のための以前の治療を受けている、請求項 5 2 に記載の組み合わせ医薬。

## 【請求項 5 4】

少なくとも 2 回の以前の治療の 1 つは免疫調節薬である、請求項 5 3 に記載の組み合わせ医薬。

## 【請求項 5 5】

免疫調節薬はレナリドミドまたはサリドマイドである、請求項 5 4 に記載の組み合わせ医薬。

## 【請求項 5 6】

少なくとも 2 回の以前の治療の 1 つはプロテアソーム阻害剤である、請求項 5 3 または 5 4 に記載の組み合わせ医薬。

## 【請求項 5 7】

プロテアソーム阻害剤はボルテゾミブである、請求項 5 6 に記載の組み合わせ医薬。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

## 関連出願の相互参照

本願は、これら全て参照によって本明細書にその全体が組み入れられる、2013年3月13日に出版された米国特許出願第61/778,540号および2013年4月4日に出版された米国特許出願第61/808,381号の利益を主張するものである。

## 【0002】

## E F S - W E B 経由で提出された配列表の参照

サイズが56.7 kb の「20140313\_\_034543\_\_002WO1\_\_seq」と命名された配列表の A S C I I テキストファイルの内容は、2014年3月13日に作成され、本願と共に E F S - W e b 経由で電子提出され、その全体は参照によって本明細書に組み入れられる。

## 【0003】

本発明の分野は、抗 C D 3 8 抗体、カーフィルゾミブおよびがん治療に関する。

## 【背景技術】

## 【0004】

多発性骨髄腫 ( M M ) は、B 細胞悪性腫瘍である。M M において、異常形質細胞は骨髄に蓄積し、そこで正常細胞の産生を妨害する。M M の現在の治療法は、ボルテゾミブおよびカーフィルゾミブ等のプロテアソーム阻害剤、レナリドミドおよびサリドマイド等の免疫調節薬ならびにメルファランおよびプレドニゾン等の化学療法の投与を含む。これらの薬剤は、多発性骨髄腫における生存を改善したが、常に抵抗性が問題となり、患者はこの疾病に屈することになる。したがって、多発性骨髄腫は、依然として最終的に致死的であり、その生存期間中央値は僅かおよそ3~5年間である。

## 【0005】

C D 3 8 は、悪性形質細胞において発現される。C D 3 8 は、長い C 末端細胞外ドメインおよび短い N 末端細胞質ドメインを有する、45 k D の I I 型膜貫通糖タンパク質 ( g l y c o l p r o t e i n ) である。C D 3 8 タンパク質は、N A D <sup>+</sup> からサイクリック A D P - リボース ( c A D P R ) への変換を触媒し、また、c A D P R を A D P - リボースに加水分解することができる二機能性エクトエンザイムである。C D 3 8 は、多くの造血器悪性腫瘍

10

20

30

40

50

において上方調節され、これらに関係づけられてきた。

【 0 0 0 6 】

したがって、いくつかの提唱されるMM治療は、抗CD38抗体の投与を含む。例えば、特許文献1；非特許文献1；および非特許文献2を参照されたい。残念ながら、様々な薬物および化学療法と同様に、あらゆる抗体が、同じであるとは限らず、同じ抗原に対するあらゆる抗体が、同じ活性を示すとは限らない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【 0 0 0 7 】

【特許文献1】WO 2 0 1 2 / 0 4 1 8 0 0

10

【非特許文献】

【 0 0 0 8 】

【非特許文献1】de Weersら(2011) J Immunol 186:1840~1848

【非特許文献2】Van der Veerら(2011) Haematologica 96(2):284~290

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 9 】

したがって、多発性骨髄腫、より一般には、血液がんにおける生存を延ばし、治療成績を改善するための新しく効果的な治療が求められている。

20

【 0 0 1 0 】

前述の概要および後述する詳細な説明はいずれも、単なる例示的かつ説明的なものであり、請求されている本発明のさらなる説明を提供するように企図されている。添付の図面は、本発明のさらなる理解を提供するために含まれており、本明細書の一部に組み入れられ、これを構成し、本発明のいくつかの実施形態を図解し、本明細書と共に、本発明の原理の説明に役立つ。

【 0 0 1 1 】

本発明は、次の図面を参照することによりさらに理解される：

【図面の簡単な説明】

30

【 0 0 1 2 】

【図1A】NCI-H929細胞が埋め込まれた異種移植モデル(H929モデル)における腫瘍の成長速度を示す図である。

【図1B】RPMI8226細胞が埋め込まれた異種移植モデル(RPMIモデル)における腫瘍の成長速度を示す図である。

【図2A】表示時間における表示用量のhu38SB19による処置(矢印)後のRPMIモデルにおける腫瘍の腫瘍体積を示す図である。

【図2B】表示時間における表示用量のhu38SB19による処置(矢印)後のRPMIモデルの体重を示す図である。

【図3A】表示時間における表示用量のhu38SB19による処置(矢印)後のH929モデルにおける腫瘍の腫瘍体積を示す図である。

40

【図3B】表示時間における表示用量のhu38SB19による処置(矢印)後のH929モデルの体重を示す図である。

【図4A】表示時間における表示用量のhu38SB19による処置(矢印)後のH929モデルにおける腫瘍の腫瘍体積を示す図である。

【図4B】表示時間における表示用量のhu38SB19による処置(矢印)後のH929モデルの体重を示す図である。

【図5A】表示時間における表示用量のhu38SB19による処置(矢印)後のH929モデルにおける腫瘍の腫瘍体積を示す図である。

【図5B】表示時間における表示用量のhu38SB19による処置(矢印)後のH92

50



9モデルの体重を示す図である。

【図6A】表示時間における表示用量のカーフィルゾミブによる処置（矢印）後のH929モデルにおける腫瘍の腫瘍体積を示す図である。

【図6B】表示時間における表示用量のカーフィルゾミブによる処置（矢印）後のH929モデルの体重を示す図である。

【図7A】表示時間における表示用量のカーフィルゾミブによる処置（矢印）後のRPMIモデルにおける腫瘍の腫瘍体積を示す図である。

【図7B】表示時間における表示用量のカーフィルゾミブによる処置（矢印）後のRPMIモデルの体重を示す図である。

【図8A】表示時間における表示用量のh u 3 8 S B 1 9（上の矢印）および表示時間における表示用量のカーフィルゾミブ（下の矢印）による処置後のH929モデルにおける腫瘍の腫瘍体積を示す図である。

10

【図8B】表示時間における表示用量のh u 3 8 S B 1 9（上の矢印）および表示時間における表示用量のカーフィルゾミブ（下の矢印）による処置後のH929モデルの体重を示す図である。

【図9】Aは、カーフィルゾミブおよび/またはh u 3 8 S B 1 9（m A b）による表示処置後のH929モデルの平均腫瘍湿重量を示すグラフである。Bは、カーフィルゾミブおよび/またはh u 3 8 S B 1 9（m A b）による表示処置後のH929モデルの中位腫瘍湿重量を示すグラフである。

【図10A】表示時間における表示用量のh u 3 8 S B 1 9（上の矢印）および表示時間における表示用量のカーフィルゾミブ（下の矢印）による処置後のRPMI-8226モデルにおける腫瘍の腫瘍体積を示す図である。

20

【図10B】表示時間における表示用量のh u 3 8 S B 1 9（上の矢印）および表示時間における表示用量のカーフィルゾミブ（下の矢印）による処置後のRPMI-8226モデルの体重を示す図である。

【図11】多発性骨髄腫細胞株におけるCD38の細胞表面密度を示すグラフである。

【図12】h u 3 8 S B 1 9が、唯一の活性成分として、用量依存性抗腫瘍効果およびNCI-H929後側腹部異種移植腫瘍成長の根絶をもたらすことを示すグラフである。5 mg / kgを週に2回与えた4累積的用量が、コホート内の全マウスにおいて触知できる腫瘍の排除に十分であった。

30

【図13】カーフィルゾミブおよびh u 3 8 S B 1 9の低用量組み合わせが、NCI-H929異種移植片のほぼ完全な腫瘍成長阻害をもたらすことを示すグラフである。

【0013】

一部の実施形態において、本発明は、1種またはそれ以上の抗CD38抗体および1種またはそれ以上のカーフィルゾミブ化合物を対象に投与する工程を含む、対象におけるがんを治療する方法に関する。一部の実施形態において、がんは、血液学的悪性腫瘍である。一部の実施形態において、がんは、多発性骨髄腫である。一部の実施形態において、がんは、再発性多発性骨髄腫または治療抵抗性多発性骨髄腫である。一部の実施形態において、1種またはそれ以上のカーフィルゾミブ化合物は、カーフィルゾミブである。一部の実施形態において、1種またはそれ以上の抗CD38抗体は、有効量で、好ましくは相乗作用のある量で投与される。一部の実施形態において、1種もしくはそれ以上の抗CD38抗体および/または1種もしくはそれ以上のカーフィルゾミブ化合物は、治療有効量で投与される。一部の実施形態において、1種またはそれ以上の抗CD38抗体のうち少なくとも1種は、アポトーシス、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（ADCC）および補体依存性細胞傷害（CDC）によりCD38+細胞を死滅させることができる。一部の実施形態において、抗体は、h u 3 8 S B 1 9である。一部の実施形態において、1種またはそれ以上の抗CD38抗体のうち少なくとも1種は、配列番号13、14、81、15、16、17、18、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35および36からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する1つまたはそれ以

40

50

上の相補性決定領域を含む。一部の実施形態において、1種またはそれ以上の抗CD38抗体のうち少なくとも1種は：a) 配列番号13、15および配列番号14または配列番号81のどちらかからなるアミノ酸配列を有する3個の連続するCDRを含む重鎖、ならびに配列番号16、17および18からなるアミノ酸配列を有する3個の連続するCDRを含む軽鎖を含む抗体；b) 配列番号25、26および27からなるアミノ酸配列を有する3個の連続するCDRを含む重鎖、ならびに配列番号28、29および30からなるアミノ酸配列を有する3個の連続するCDRを含む軽鎖を含む抗体；c) 配列番号1、2および3からなるアミノ酸配列を有する3個の連続するCDRを含む重鎖、ならびに配列番号4、5および6からなるアミノ酸配列を有する3個の連続するCDRを含む軽鎖を含む抗体；d) 配列番号7、8および9からなるアミノ酸配列を有する3個の連続するCDRを含む重鎖、ならびに配列番号10、11および12からなるアミノ酸配列を有する3個の連続するCDRを含む軽鎖を含む抗体；e) 配列番号19、20および21からなるアミノ酸配列を有する3個の連続するCDRを含む重鎖、ならびに配列番号22、23および24からなるアミノ酸配列を有する3個の連続するCDRを含む軽鎖を含む抗体；ならびにf) 配列番号31、32および33からなるアミノ酸配列を有する3個の連続するCDRを含む重鎖、ならびに配列番号34、35および36からなるアミノ酸配列を有する3個の連続するCDRを含む軽鎖を含む抗体からなる群から選択される。一部の実施形態において、抗体は、配列番号66によって表されるVH可変領域を有する重鎖および配列番号62または配列番号64のいずれかによって表されるVL可変領域を有する軽鎖を含む。一部の実施形態において、抗体は、配列番号72によって表されるVH可変領域を有する重鎖および配列番号68または配列番号70のいずれかによって表されるVL可変領域を有する軽鎖を含む。一部の実施形態において、1種またはそれ以上の抗CD38抗体は、静脈内投与される。一部の実施形態において、1種またはそれ以上のカーフィルゾミブ化合物は、経口投与される。一部の実施形態において、1種またはそれ以上の抗CD38抗体および1種またはそれ以上のカーフィルゾミブ化合物は、逐次的に投与される。一部の実施形態において、本方法は、デキサメタゾン化合物、好ましくはデキサメタゾンを対象に投与する工程をさらに含む。一部の実施形態において、デキサメタゾン化合物は、経口投与される。一部の実施形態において、デキサメタゾン化合物は、低用量で投与される。一部の実施形態において、1種またはそれ以上の抗CD38抗体、1種またはそれ以上のカーフィルゾミブ化合物およびデキサメタゾン化合物は、逐次的に投与される。一部の実施形態において、1種またはそれ以上の抗CD38抗体および1種またはそれ以上のカーフィルゾミブ化合物は、逐次的に投与される。

#### 【0014】

一部の実施形態において、本発明は、a) 少なくとも1種の抗CD38抗体、好ましくはアポトーシス、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害(ADCC)および補体依存性細胞傷害(CDC)によりCD38+細胞を死滅させることができる該抗体；ならびにb) 少なくとも1種のカーフィルゾミブ化合物、好ましくはカーフィルゾミブ；ならびに場合によりc) デキサメタゾン化合物、好ましくはデキサメタゾンを含む組成物に関する。一部の実施形態において、本発明は、a) 少なくとも1種の抗CD38抗体；およびb) 少なくとも1種のカーフィルゾミブ化合物；および場合によりi) デキサメタゾン化合物を含む組成物に関する。一部の実施形態において、抗体は、アポトーシス、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害(ADCC)および補体依存性細胞傷害(CDC)によりCD38+細胞を死滅させることができる。一部の実施形態において、抗体は、hu38SB19である。一部の実施形態において、カーフィルゾミブ化合物は、カーフィルゾミブである。一部の実施形態において、デキサメタゾン化合物は、デキサメタゾンである。

#### 【0015】

一部の実施形態において、本発明は、a) 少なくとも1種の抗CD38抗体、好ましくはアポトーシス、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害(ADCC)および補体依存性細胞傷害(CDC)によりCD38+細胞を死滅させることができる該抗体を含む第1の組成物；ならびにb) 少なくとも1種のカーフィルゾミブ化合物、好ましくはカーフィルゾミブを

10

20

30

40

50

含む第2の組成物を含むキットを対象とする。一部の実施形態において、本キットにおける組成物は、対象への逐次投与のために包装される。一部の実施形態において、抗体は、h u 3 8 S B 1 9である。一部の実施形態において、本キットは、デキサメタゾン化合物、好ましくはデキサメタゾンをさらに含む。一部の実施形態において、カーフィルゾミブ化合物およびデキサメタゾン化合物は、対象への逐次投与のために包装される。

【0016】

一部の実施形態において、本発明は、アポトーシス、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害(ADCC)および補体依存性細胞傷害(CDC)によりCD38+細胞を死滅させることができる少なくとも1種の抗CD38抗体を含むキットであって、該抗体が、少なくとも1種の抗CD38抗体をカーフィルゾミブおよび場合によりデキサメタゾンと組み合わせて投与することという1つまたはそれ以上のメッセージを有するラベルと共に包装されている、キットを対象とする。一部の実施形態において、抗体は、h u 3 8 S B 1 9である。一部の実施形態において、キットは、デキサメタゾン化合物、好ましくはデキサメタゾンをさらに含む。一部の実施形態において、カーフィルゾミブ化合物およびデキサメタゾン化合物は、対象への逐次投与のために包装される。

【0017】

一部の実施形態において、本発明は、(i)少なくとも1種の抗CD38抗体、好ましくはアポトーシス、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害(ADCC)および補体依存性細胞傷害(CDC)によりCD38+細胞を死滅させることができる該抗体；ならびに(ii)少なくとも1種のカーフィルゾミブ化合物、好ましくはカーフィルゾミブ；ならびに場合により(iii)デキサメタゾン化合物、好ましくはデキサメタゾンの組み合わせを対象とする。一部の実施形態において、本発明は、a)少なくとも1種の抗CD38抗体；およびb)少なくとも1種のカーフィルゾミブ化合物；および場合によりi)デキサメタゾン化合物を含む組み合わせに関する。一部の実施形態において、抗体は、アポトーシス、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害(ADCC)および補体依存性細胞傷害(CDC)によりCD38+細胞を死滅させることができる。一部の実施形態において、抗体は、h u 3 8 S B 1 9である。一部の実施形態において、カーフィルゾミブ化合物は、カーフィルゾミブである。一部の実施形態において、デキサメタゾン化合物は、デキサメタゾンである。一部の実施形態において、組み合わせは、血液学的悪性腫瘍、好ましくは多発性骨髄腫の治療における逐次的使用のためのものである。

【0018】

一部の実施形態において、本発明は、血液学的悪性腫瘍、好ましくは多発性骨髄腫の治療のための、(i)少なくとも1種の抗CD38抗体、好ましくはアポトーシス、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害(ADCC)および補体依存性細胞傷害(CDC)によりCD38+細胞を死滅させることができる該抗体；ならびに(ii)少なくとも1種のカーフィルゾミブ化合物、好ましくはカーフィルゾミブ；ならびに場合により(iii)デキサメタゾン化合物、好ましくはデキサメタゾンの使用を対象とする。一部の実施形態において、本発明は、血液学的悪性腫瘍、好ましくは多発性骨髄腫の治療のための、a)少なくとも1種の抗CD38抗体；およびb)少なくとも1種のカーフィルゾミブ化合物；および場合によりi)デキサメタゾン化合物の使用に関する。一部の実施形態において、抗体は、アポトーシス、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害(ADCC)および補体依存性細胞傷害(CDC)によりCD38+細胞を死滅させることができる。一部の実施形態において、抗体は、h u 3 8 S B 1 9である。一部の実施形態において、カーフィルゾミブ化合物は、カーフィルゾミブである。一部の実施形態において、デキサメタゾン化合物は、デキサメタゾンである。

【0019】

本発明の様々な実施形態の一部において、治療すべき対象は、哺乳類である。本発明の様々な実施形態の一部において、治療すべき対象は、マウス等、実験動物である。本発明の様々な実施形態の一部において、治療すべき対象は、ヒトである。

【発明を実施するための形態】

## 【0020】

本発明は、1種またはそれ以上の抗CD38抗体および1種またはそれ以上のカーフィルゾミブ化合物を対象に投与する工程を含む、対象におけるがんを治療する方法に関する。本明細書において、「治療」または「治療する」は、指定の障害または状態の症状を軽減する、一時的もしくは恒久的基盤のいずれかで症状の原因を排除する、または症状の出現を予防もしくは遅くすることを意味する。本明細書に開示されている通り、カーフィルゾミブ化合物の効能は、本発明に係る1種またはそれ以上の抗CD38抗体と併せて投与される場合に相当に改善される。実際に、(a)アポトーシス、(b)抗体依存性細胞媒介性細胞傷害(ADCC)および(c)補体依存性細胞傷害(CDC)によりCD38<sup>+</sup>細胞を死滅させる能力を示す1種またはそれ以上の抗CD38抗体の投与は、全3種の(a)~(c)活性を示さない他の抗CD38抗体を予想外に上回る程度まで、MMを含む血液学的悪性腫瘍の治療におけるカーフィルゾミブ化合物の効能を相当に改善すると考えられる。したがって、一部の実施形態において、1種またはそれ以上の抗CD38抗体は、(a)アポトーシス、(b)抗体依存性細胞媒介性細胞傷害(ADCC)および(c)補体依存性細胞傷害(CDC)によりCD38<sup>+</sup>細胞を死滅させることができる。一部の実施形態において、1種もしくはそれ以上の抗CD38抗体および/または1種もしくはそれ以上のカーフィルゾミブ化合物は、治療有効量で投与される。本明細書において、ある物質の「治療有効量」は、指定の疾患または障害に苦しみ、同様に治療されている大部分の対象における、指定の障害または状態の1つもしくはそれ以上の症状の軽減、一時的もしくは恒久的基盤のいずれかで症状の原因の排除、および/または症状の出現の予防もしくは低減をもたらす該物質の量を指す。

## 【0021】

一部の実施形態において、がんは、悪性細胞によってCD38が発現されるがんである。一部の実施形態において、がんは、血液、骨髄および/またはリンパ節の血液学的悪性腫瘍である。一部の実施形態において、がんは、血液がんである。血液がんは、骨髄腫、リンパ腫および白血病を含む。血液がんは、例えば、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、ヘアリー細胞白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病および急性リンパ球性白血病からなる群から選択され得る。一部の実施形態において、がんは、多発性骨髄腫(MM)である。一部の実施形態において、がんは、再発性(relapse)MMまたは治療抵抗性MMである。本明細書において、再発性MMは、寛解の期間の後に臨床的に活性を有するMMを指し、治療抵抗性MMは、治療されている間の進行性もしくは安定した疾患または以前の治療の最終用量(doses)の3ヶ月以内の進行性疾患を指す。Dimopoulosら(2010)Eur J Haematology 88:1~15を参照されたい。

## 【0022】

一部の実施形態において、対象は、哺乳類、好ましくは、ヒトである。一部の実施形態において、対象は、成人、例えば、少なくとも18歳である。一部の実施形態において、対象は、がんの治療を必要とする。一部の実施形態において、対象は、がんであると診断された。一部の実施形態において、がんは、部分または完全寛解しているが、再発の見込みを低減させるために、1種またはそれ以上のカーフィルゾミブ化合物および1種またはそれ以上の抗CD38抗体が対象に投与される。一部の実施形態において、対象は、60%以上のカルノフスキー・パフォーマンス・ステータスを有する。カルノフスキー・ステータスは、100~0に及び、100は「完全な」健康であり、0は死亡である(Karnofsky and Burchenal, 1949, 「The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer」: MacLeod CM(編)、Evaluation of Chemotherapeutic Agents, Columbia Univ Press中に記載)。一部の実施形態において、対象は、多発性骨髄腫のための少なくとも1または2回の以前の治療法を受けており、導入療法は、1回の以前の治療法と考慮される。一部の実施形態において、対象は、対象が以前の治療法を受けている間にがんが進行した

、あるいは対象が以前の治療法に対し治療抵抗性であったという証拠を示す。

【0023】

一部の実施形態において、抗CD38抗体は、CD38に特異的に結合する。一部の実施形態において、抗CD38抗体は、CD38またはそのエピトープに対し産生される。一部の実施形態において、抗CD38抗体は、モノクローナル抗体である。一部の実施形態において、本発明に係る抗CD38抗体のうち1種またはそれ以上は、本明細書に参照によってその全体が組み入れられるWO2008/047242に記載されているモノクローナル抗体である。一部の実施形態において、抗CD38抗体のうち1種またはそれ以上は、本明細書に参照によってその全体が組み入れられるWO2008/047242に記載されている、モノクローナル抗体38SB13、38SB18、38SB19、38SB30、38SB31および38SB39である。一部の実施形態において、1種またはそれ以上の抗CD38抗体は、3種の異なる細胞傷害性機構、アポトーシスの誘導、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害(ADCC)および補体依存性細胞傷害(CDC)によりCD38<sup>+</sup>細胞を死滅させることができる。

10

【0024】

用語「抗体」は、本明細書において最も広い意味で用いられており、IgG、IgM、IgA、IgDおよびIgE等、いずれかのアイソタイプのモノクローナル抗体(全長モノクローナル抗体を含む)、ポリクローナル抗体、多特異的抗体、キメラ抗体ならびに抗体断片を含む。本明細書において、接頭辞「抗」は、抗原と併用される場合、所定の抗体が所定の抗原と反応性を有することを示す。特異的な抗原と反応性の抗体は、ファージまたは同様のベクターにおける組換え抗体のライブラリの選択等、合成および/または組換え方法による、あるいは抗原または抗原コード核酸による動物の免疫化により作製することができる。

20

【0025】

典型的なIgG抗体は、ジスルフィド結合によって連結された2本の同一重鎖および2本の同一軽鎖で構成される。各重および軽鎖は、定常領域および可変領域を含有する。各可変領域は、主に抗原のエピトープへの結合の原因である、「相補性決定領域」(「CDR」)または「高頻度可変領域」と呼ばれる3個のセグメントを含有する。これらは、通常、N末端から連続的に番号を振った、CDR1、CDR2およびCDR3と称される。CDRの外側の可変領域のより高度に保存された部分は、「フレームワーク領域」と呼ばれる。本明細書において、「V<sub>H</sub>」または「VH」は、Fv、scFv、dsFv、Fab、Fab'またはF(ab')<sub>2</sub>断片の重鎖を含む、抗体の免疫グロブリン重鎖の可変領域を指す。「V<sub>L</sub>」または「VL」の参照は、Fv、scFv、dsFv、Fab、Fab'またはF(ab')<sub>2</sub>断片の軽鎖を含む、抗体の免疫グロブリン軽鎖の可変領域を指す。

30

【0026】

本発明に係る抗体は、例えば、マウス、キメラおよび/またはヒト化抗体となり得る。本明細書において、「キメラ抗体」は、可変領域が、異なる種のまたは別の抗体クラスもしくはサブクラスに属する定常領域に連結されるように、定常領域またはその部分が、変更、置き換えまたは交換された抗体である。「キメラ抗体」は、定常領域が、異なる種のまたは別の抗体クラスもしくはサブクラスに属する可変領域に連結されるように、可変領域またはその部分が、変更、置き換えまたは交換された抗体も指す。キメラ抗体を産生するための方法は、本技術分野において公知のものである。例えば、参照によって本明細書にその全体が組み入れられる、Morrison、1985、Science、229:1202; Oiら、1986、BioTechniques、4:214; Gilliesら、1989、J. Immunol. Methods、125:191~202; 米国特許第5,807,715号; 同第4,816,567号; および同第4,816,397号を参照されたい。用語「ヒト化抗体」は、本明細書において、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小配列を含有するキメラ抗体を指す。ヒト化の目標は、抗体の十分な抗原結合親和性および特異性を維持しつつ、ヒトへの導入のために、マウス抗体等、異種間抗体

40

50

の免疫原性を低減させることである。ヒト化抗体または他の哺乳類による非拒絶に適応された抗体は、リサーフェシング (resurfacing) および C D R グラフティング等、いくつかの技術を用いて産生することができる。本明細書において、リサーフェシング技術は、分子モデリング、統計解析および突然変異誘発の組み合わせを用いて、標的宿主の公知抗体の表面に似るように、抗体可変領域の非 C D R 表面を変更させる。C D R グラフティング技術は、例えば、ヒトフレームワークドメインへのマウス抗体の相補性決定領域の置換に関与する。例えば、W O 9 2 / 2 2 6 5 3 を参照されたい。ヒト化キメラ抗体は、好ましくは、相当するヒト抗体領域に実質的にまたは排他的に由来する相補性決定領域 (C D R) およびヒト以外の哺乳類に実質的にまたは排他的に由来する C D R 以外の定常領域および可変領域を有する。

10

#### 【 0 0 2 7 】

抗体のリサーフェシングのための戦略および方法ならびに異なる宿主内における抗体の免疫原性を低減させるための他の方法は、これにより参照によってその全体が組み入れられる米国特許第 5, 6 3 9, 6 4 1 号に開示されている。抗体は、C D R グラフティング (E P 0 2 3 9 4 0 0 ; W O 9 1 / 0 9 9 6 7 ; 米国特許第 5, 5 3 0, 1 0 1 号 ; および同第 5, 5 8 5, 0 8 9 号)、ベニヤリング (veneering) またはリサーフェシング (E P 0 5 9 2 1 0 6 ; E P 0 5 1 9 5 9 6 ; Padlan E. A., 1991, Molecular Immunology 28 (4/5) : 489 ~ 498 ; Studnicka G. M. ら, 1994, Protein Engineering, 7 (6) : 805 ~ 814 ; Roguska M. A. ら, 1994, PNAS, 91 : 969 ~ 973)、チェーンシャッフリング (chain shuffling) (米国特許第 5, 5 6 5, 3 3 2 号) および可撓性残基の同定 (PCT / US 2 0 0 8 / 0 7 4 3 8 1) を含む種々の他の技法を用いてヒト化させることができる。ヒト抗体は、ファージディスプレイ方法を含む本技術分野において公知の種々の方法によって作製することができる。米国特許第 4, 4 4 4, 8 8 7 号、同第 4, 7 1 6, 1 1 1 号、同第 5, 5 4 5, 8 0 6 号および同第 5, 8 1 4, 3 1 8 号 ; ならびに国際特許出願公開番号 W O 9 8 / 4 6 6 4 5、W O 9 8 / 5 0 4 3 3、W O 9 8 / 2 4 8 9 3、W O 9 8 / 1 6 6 5 4、W O 9 6 / 3 4 0 9 6、W O 9 6 / 3 3 7 3 5 および W O 9 1 / 1 0 7 4 1 (前記参考文献は、参照によってその全体が組み入れられる) も参照されたい。

20

#### 【 0 0 2 8 】

一部の実施形態において、本発明に係る抗 C D 3 8 抗体のうち 1 種またはそれ以上は、アポトーシス、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害 (A D C C) および補体依存性細胞傷害 (C D C) により C D 3 8 + 細胞を死滅させることができる。一部の実施形態において、本発明に係る抗 C D 3 8 抗体のうち 1 種またはそれ以上は、ストローマ細胞またはストローマ由来サイトカインの非存在下であっても、アポトーシスにより前記 C D 3 8 + 細胞を死滅させることができる。これらの活性は、これにより参照によってその全体が組み入れられる W O 2 0 0 8 / 0 4 7 2 4 2 に記載されている通りに評価することができる。

30

#### 【 0 0 2 9 】

本発明に係る一部の実施形態において、1 種またはそれ以上の抗 C D 3 8 抗体は、3 8 S B 1 3、3 8 S B 1 8、3 8 S B 1 9、3 8 S B 3 0、3 8 S B 3 1、3 8 S B 3 9、および 3 8 S B 1 3、3 8 S B 1 8、3 8 S B 1 9、3 8 S B 3 0、3 8 S B 3 1 または 3 8 S B 3 9 と交差競合する抗体からなる群から選択される。3 8 S B 1 3、3 8 S B 1 8、3 8 S B 1 9、3 8 S B 3 0、3 8 S B 3 1 および 3 8 S B 3 9 マウス抗 C D 3 8 抗体を産生するハイブリドーマ細胞株は、2 0 0 6 年 6 月 2 1 日に、それぞれ寄託番号 P T A - 7 6 6 7、P T A - 7 6 6 9、P T A - 7 6 7 0、P T A - 7 6 6 6、P T A - 7 6 6 8 および P T A - 7 6 7 1 としてアメリカ合衆国培養細胞系統保存機関 (American Type Culture Collection) (1 0 8 0 1 University Bld, Manassas, VA, 2 0 1 1 0 - 2 2 0 9, USA) に寄託した (本明細書に参照によってその全体が組み入れられる W O 2 0 0 8 / 0 4 7 2 4 2 に記載)。

40

#### 【 0 0 3 0 】

50

本明細書に開示されている通り、配列番号の参照番号は、本明細書に添付して提出された配列表に表記されており、また本明細書に参照によってその全体が組み入れられるWO 2008/047242に列挙されている配列を指す。一部の実施形態において、本発明に係る抗CD38抗体は、例えば、配列番号1、2および3によって表されるアミノ酸配列を有する3個の連続するCDRを含む重鎖、ならびに配列番号4、5および6によって表されるアミノ酸配列を有する3個の連続するCDRを含む軽鎖を含むことができる。斯かる抗体の例は、配列番号50によって表されるV<sub>H</sub>可変領域を有する重鎖および配列番号38によって表されるV<sub>L</sub>可変領域を有する軽鎖を含む38SB13抗体である。

#### 【0031】

一部の実施形態において、本発明に係る抗CD38抗体は、例えば、配列番号7、8および9によって表されるアミノ酸配列を有する3個の連続するCDRを含む重鎖、ならびに配列番号10、11および12によって表されるアミノ酸配列を有する3個の連続するCDRを含む軽鎖を含むことができる。斯かる抗体の例は、配列番号52によって表されるV<sub>H</sub>可変領域を有する重鎖および配列番号40によって表されるV<sub>L</sub>可変領域を有する軽鎖を含む38SB18抗体である。

#### 【0032】

一部の実施形態において、本発明に係る抗CD38抗体は、例えば、配列番号13、配列番号15および配列番号14または配列番号81のどちらかによって表されるアミノ酸配列を有する3個の連続するCDRを含む重鎖、ならびに配列番号16、17および18によって表されるアミノ酸配列を有する3個の連続するCDRを含む軽鎖を含むことができる。斯かる抗体の例は、配列番号54によって表されるV<sub>H</sub>可変領域を有する重鎖および配列番号42によって表されるV<sub>L</sub>可変領域を有する軽鎖を含む38SB19抗体である。38SB19のヒト化バージョンの具体例(hu38SB19)は、配列番号66によって表されるV<sub>H</sub>可変領域を有する重鎖および配列番号62または配列番号64のいずれかによって表されるV<sub>L</sub>可変領域を有する軽鎖を含む抗体を含む。hu38SB19は、多発性骨髄腫を含むCD38陽性血液学的悪性腫瘍における臨床評価を現在受けているヒト化抗CD38抗体である。以前のおよび現在の試験は、この薬剤に関連する抗骨髄腫活性が、ADCCおよびCDCの機構ならびに新規直接的アポトーシスおよび抗ADP-リボシルシクラーゼ活性に關与することを実証する。Marie-Cecile Wetzel、Celine Nicolazzi、Francois Valleesら、hu38SB19: characterization of a potent phase I humanized anti-CD38 antibody for the treatment of multiple myeloma and other hematologic malignancies. AACR、2013年大会、要旨番号4735を参照されたい。

#### 【0033】

一部の実施形態において、本発明に係る抗CD38抗体は、例えば、配列番号19、20および21によって表されるアミノ酸配列を有する3個の連続するCDRを含む重鎖、ならびに配列番号22、23および24によって表されるアミノ酸配列を有する3個の連続するCDRを含む軽鎖を含むことができる。斯かる抗体の例は、配列番号56によって表されるV<sub>H</sub>可変領域を有する重鎖および配列番号44によって表されるV<sub>L</sub>可変領域を有する軽鎖を含む38SB30抗体である。

#### 【0034】

一部の実施形態において、本発明に係る抗CD38抗体は、例えば、配列番号25、26および27によって表されるアミノ酸配列を有する3個の連続するCDRを含む重鎖、ならびに配列番号28、29および30によって表されるアミノ酸配列を有する3個の連続するCDRを含む軽鎖を含むことができる。斯かる抗体の例は、配列番号58によって表されるV<sub>H</sub>可変領域を有する重鎖および配列番号46によって表されるV<sub>L</sub>可変領域を有する軽鎖を含む38SB31抗体である。38SB31のヒト化バージョンの具体例(hu38SB31)は、配列番号72によって表されるV<sub>H</sub>可変領域を有する重鎖および

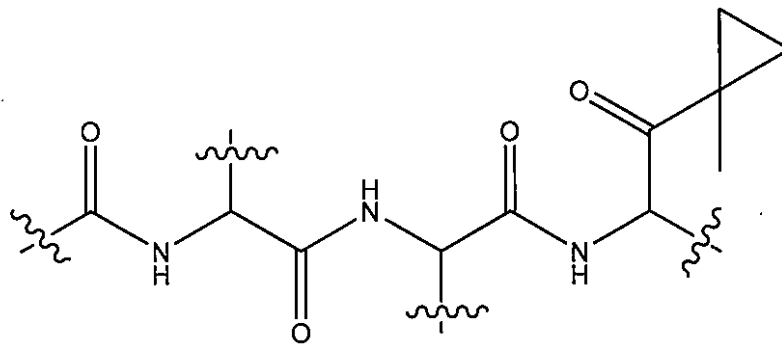
【 0 0 3 5 】

【 0 0 3 6 】

【 0 0 3 7 】

【 0 0 3 8 】

【化 1】



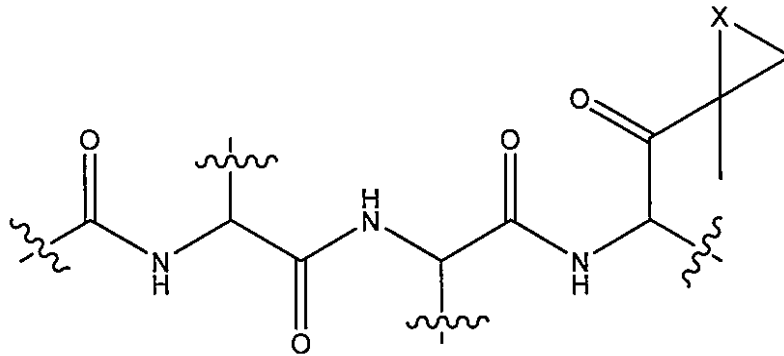
【 0 0 3 9 】

【 0 0 4 0 】

40



## 【化 2】



10

## 【0041】

(式中、Xは、O、NHおよびN - C<sub>1</sub> - 6アルキルから選択され、好ましくは、Oである)。本発明に係る「カーフィルゾミブ誘導体」の例として、米国特許第7,232,818号；同第7,417,042号；同第7,491,704号；同第7,737,112号；同第8,129,346号；同第8,207,125号；同第8,207,126号；同第8,207,127号；および同第8,207,297号に表記されているカーフィルゾミブ誘導体が挙げられる。

## 【0042】

一部の実施形態において、1種またはそれ以上の抗CD38抗体は、有効量で投与される。本明細書において、1種またはそれ以上の抗CD38抗体の有効量は、1種またはそれ以上のカーフィルゾミブ化合物と相加または相乗効果をもたらす量である。本明細書において、「相乗作用のある量」は、相乗効果をもたらす量である。本明細書において、「相乗効果」は、その予想される相加効果を超える、1種またはそれ以上の抗CD38抗体および1種またはそれ以上のカーフィルゾミブ化合物の組み合わせの効果を指す。一部の実施形態において、1種またはそれ以上の抗CD38抗体は、1種またはそれ以上のカーフィルゾミブ化合物の投与の前、最中および/または後に投与される。一部の実施形態において、1種またはそれ以上の抗CD38抗体および1種またはそれ以上のカーフィルゾミブ化合物は、単一の組成物の形態で、例えば、混合物として同時投与される。

20

30

## 【0043】

したがって、一部の実施形態において、本発明は、少なくとも1種の抗CD38抗体および少なくとも1種のカーフィルゾミブ化合物の混合物を含む組成物を対象とする。一部の実施形態において、混合物は、両者が投与された場合に対象において少なくとも1種のカーフィルゾミブ化合物と相加または相乗効果をもたらす量の少なくとも1種の抗CD38抗体を含む。一部の実施形態において、混合物における少なくとも1種の抗CD38抗体は、アポトーシス、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害(ADCC)および補体依存性細胞傷害(CDC)によりCD38<sup>+</sup>細胞を死滅させることができる抗CD38抗体であり；さらに少なくとも1種のカーフィルゾミブ化合物が存在する。

## 【0044】

本発明の目的のため、本発明の方法および組成物は、抗CD38抗体およびカーフィルゾミブ化合物の物理的会合によって得られる方法および組成物に排他的に限定されるものではないが、同時またはある期間にわたり間隔をあけることができる別々の投与を可能にする方法および組成物にも限定されない。したがって、一部の実施形態において、本発明は、1種またはそれ以上の抗CD38抗体を含む第1の組成物と、1種またはそれ以上のカーフィルゾミブ化合物を含む第2の組成物を対象とする。一部の実施形態において、少なくとも1種の抗CD38抗体は、アポトーシス、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害(ADCC)および補体依存性細胞傷害(CDC)によりCD38<sup>+</sup>細胞を死滅させることができる抗CD38抗体であり；さらに少なくとも1種のカーフィルゾミブ化合物が存在する。一部の実施形態において、第1の組成物に用意される1種またはそれ以上の抗CD38

40

50

抗体の量は、両者が投与された場合に対象において第2の組成物における少なくとも1種のカーフィルゾミブ化合物と相加または相乗効果をもたらす量である。

【0045】

一部の実施形態において、第1および第2の組成物は、キットにおいて包装することができる。したがって、一部の実施形態において、本発明は、1種またはそれ以上の抗CD38抗体を含む第1の組成物と、1種またはそれ以上のカーフィルゾミブ化合物を含む第2の組成物とを含むキットを対象とする。一部の実施形態において、第1および第2の組成物は、対象に投与する前に一体に混合することができる。一部の実施形態において、第1および第2の組成物は、この組み合わせの最大効能、相加作用、相乗作用またはこれらの組み合わせを得ることができるように、同時または逐次的に（即ち、ある期間にわたり間隔をあけて）投与することができる。一部の実施形態において、本発明は、抗CD38抗体をカーフィルゾミブおよび場合によりデキサメタゾンと組み合わせて投与しなければならないまたはそうすることができるという1つまたはそれ以上のメッセージを有するラベルと共に包装された、少なくとも1種の抗CD38抗体を含むキットを対象とする。本発明に係るキットは、抗体を多発性骨髄腫（例えば、再発性または治療抵抗性多発性骨髄腫）等、血液がんを患う対象に投与しなければならないまたはそうすることができるという1つまたはそれ以上のメッセージをさらに含むことができる。一部の実施形態において、本発明のキットにおける1種またはそれ以上の抗CD38抗体は、アポトーシス、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（ADCC）および補体依存性細胞傷害（CDC）によりCD38<sup>+</sup>細胞を死滅させることができる抗CD38抗体である。

【0046】

一部の実施形態において、本発明の組成物は、医薬組成物である。本明細書において、用語「医薬組成物」は、少なくとも1種の活性成分（例えば、抗CD38抗体またはカーフィルゾミブ化合物）と、少なくとも1種の薬学的に許容される担体とを含む組成物を指す。薬学的に許容される担体は、当業者に周知のものであり、通常、選ばれた投与経路に依存する。本発明に係る医薬組成物は、例えば、静脈内投与経路の場合は溶液、例えば、経口投与経路の場合はカプセル、ピルまたは錠剤等、選ばれた投与経路に適したいずれかの形態または製剤で提供することができる。

【0047】

本明細書に記載されている活性成分および医薬組成物の投薬量レジメンは、規制当局によって公表されている情報を含む、本技術分野に関するその知識に基づき、処方医師によって選ばれてよい。例えば、カーフィルゾミブは、典型的に、静脈内投与される。米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）（FDA）によると、カーフィルゾミブは、例えば、2～10分間にわたる静脈内投与を、2日間連続で毎週、3週間行い（1、2、8、9、15および16日目）、続いて、12日間の休息期間（17～28日目）を入れることができる。一部の実施形態において、推奨されるサイクル1用量は、20 mg / m<sup>2</sup> / 日であり、耐容性を示した場合、サイクル2およびその後のサイクルの用量を27 mg / m<sup>2</sup> / 日に増加させる。一部の実施形態において、患者は、投与前および/または後に水分補給される。しかし、1種またはそれ以上の抗CD38抗体および1種またはそれ以上のカーフィルゾミブ化合物の同時投与は、相加または相乗効果をもたらすため、カーフィルゾミブ化合物の投薬は、それに合うように調整することができる、例えば、用量を変化および/または投薬スケジュールを修正することができる。当然ながら、処方医師は、患者の状態および疾患状態に応じて、また、臨床および検査所見に基づき、いずれの用量およびスケジュールを用いるべきか再考することができる。

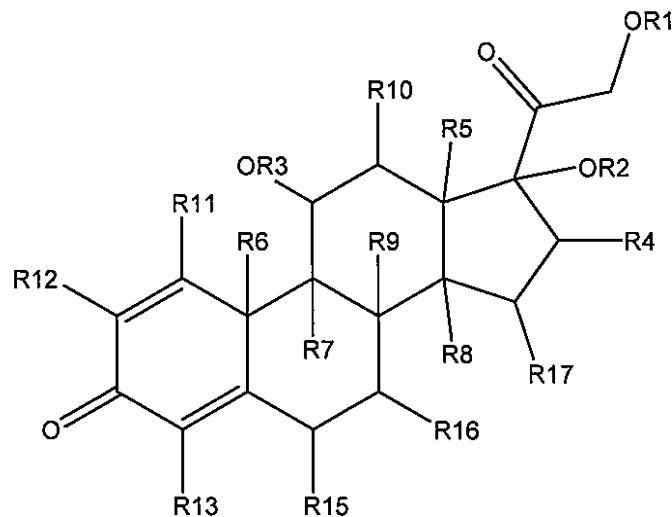
【0048】

FDAは、用量増大の第1のサイクルにおいて、また、輸注反応症状が発症または再出現する場合、全サイクル1用量に先立つデキサメタゾンによる前投薬を推奨するため、本発明の方法および組成物は、ステロイド薬のグルココルチコイドクラスのメンバーであり、抗炎症薬および免疫抑制剤として作用するデキサメタゾンをさらに含むことができる。したがって、一部の実施形態において、本発明の治療方法は、1種またはそれ以上の抗C

D 3 8 抗体および 1 種またはそれ以上のカーフィルゾミブ化合物で治療されている対象にデキサメタゾン化合物を投与する工程をさらに含む。同様に、1 種もしくはそれ以上の抗 C D 3 8 抗体および / または 1 種もしくはそれ以上のカーフィルゾミブ化合物を含む本発明の組成物およびキットは、デキサメタゾン化合物をさらに含むことができる。本明細書において、「デキサメタゾン化合物」は、デキサメタゾン ( ( 8 S , 9 R , 1 0 S , 1 1 S , 1 3 S , 1 4 S , 1 6 R , 1 7 R ) - 9 - フルオロ - 1 1 , 1 7 - ジヒドロキシ - 1 7 - ( 2 - ヒドロキシアセチル ) - 1 0 , 1 3 , 1 6 - トリメチル - 6 , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - ドデカヒドロ - 3 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 3 - オン ) およびデキサメタゾン誘導体を指す。本明細書において、「デキサメタゾン誘導体」は、次の構造式を有する化合物を指す：

【 0 0 4 9 】

【 化 3 】



【 0 0 5 0 】

( 式中、R 1 ~ R 1 7 はそれぞれ独立的に、H、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アミノまたはアルキルアミンである )。一部の好ましい実施形態において、R 1 ~ R 3 は H である。一部の好ましい実施形態において、R 4 ~ R 6 はメチルである。一部の好ましい実施形態において、R 7 はハロゲン、好ましくは、フッ素である。一部の好ましい実施形態において、R 8 は H である。一部の好ましい実施形態において、R 1 ~ R 3 は H であり、R 4 ~ R 6 はメチルであり、R 7 はハロゲン、好ましくは、フッ素であり、R 8 は H である。

【 0 0 5 1 】

一部の実施形態において、デキサメタゾン化合物は、経口投与することができる。一部の実施形態において、デキサメタゾン化合物は、E M A によってデキサメタゾンに推奨される用量と同じまたはより低い用量で投与することができる。

【 0 0 5 2 】

本発明の組成物は、医薬として用いてもよいし、および / または医薬の製造における使用に用いてもよい。一部の実施形態において、本発明の組成物は、血液、骨髄および / またはリンパ節の血液学的悪性腫瘍、好ましくは、血液がん等、がんの治療における使用のための医薬として用いてもよいし、および / または医薬の製造における使用に用いてもよい。

【 0 0 5 3 】

本明細書の文章を通していくつかの文書が引用されている。本明細書における文書 ( あらゆる学術論文または要旨、公開または未公開の特許出願、交付済み特許、メーカーの明細書、説明書等も含む ) のそれぞれは、これにより参照によって組み入れられる。しかし、本明細書に引用されているいずれかの文書が、実際に本発明に関する先行技術であるこ

とを承認するものではない。

【0054】

次の実施例は、本発明を限定ではなく図解するよう企図されている。

【実施例】

【0055】

hu38SB19を溶液中に5mg/mlで用意し、4℃で貯蔵した。これを投薬の準備のために無菌生理食塩水に希釈し、4℃で貯蔵し、希釈から10日以内に用いた。

【0056】

カーフィルゾミブ(PR-171)は、Chemie Tek(CT-CARF 98)から入手した。10%(w/v)スルホブチルエーテル-h-シクロデキストリン(Cydex)および10mmol/Lクエン酸ナトリウム(pH3.5)の水溶液中にカーフィルゾミブを製剤化し、2mg/mlストックを製造し、-80℃で凍結し、注射前に媒体で毎日希釈した。カーフィルゾミブを毎週qd×2×3wk(iv)で投与した。

【実施例1】

【0057】

MMのマウスモデルにおける抗CD38抗体およびカーフィルゾミブの両方の投与の効果  
本実施例における試験は、UCSF IACUCの承認の下で行った。

【0058】

NCI-H929またはRPMI-8226細胞株を用いて、皮下多発性骨髄腫(MM)異種移植マウスモデルを確立した。具体的には、5~6週齢雌Balb/c ScidマウスをJackson Labから入手した。埋め込みの前にマウスを7~10日間収容した。マウスは、UCSF Mt Zion Animal Barrier Facilityにおける専用の部屋に収容した。NCI-H929およびRPMI-8226細胞を、ドイツ微生物細胞培養コレクション(German Collection of Microorganisms and Cell Cultures)、DSMZ(Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen)から入手し、次の通りT225フラスコにおいて無菌懸濁培養で増殖させた：NCI-H929：RPMI1640+20%FBS+4mM L-グルタミン+1mMピルビン酸ナトリウム+50μMメルカプトエタノール。RPMI-8226：RPMI1640+10%FBS+4mM L-グルタミン。

【0059】

埋め込みの際に、マウスの右側腹部および肩領域を剪毛し、ipアベルチン(avertin)で麻酔した。マトリゲル(BD)で1:1希釈した無血清RPMI1640培地に懸濁した1ml当たり $1 \times 10^8$ 細胞濃度のMM細胞の100μL容量( $1 \times 10^7$ 細胞)を、1mlシリンジおよび25g針を用いて右側腹部にsc注射した。マウスを週に2回腫瘍の出現に関してモニターし、腫瘍が目に見えるようになったら、体重および腫瘍体積に関する測定値を週に2回収集した。電子天秤およびノギスを用い、データを試験管理プログラム(Study Director)に直接収集した。平均腫瘍体積が、約150~200mm<sup>3</sup>に達したら、マウスを1群当たり8~10匹マウスの処置群に分配し、投薬を始めた。

【0060】

投薬スケジュールは、hu38SB19が2x/wk×2wk(iv、外側尾静脈)、カーフィルゾミブが毎週qd×2×3wk(iv、外側尾静脈)(1日1回、週2日を3週間)であった。組み合わせ試験における使用のための用量レベルを次に示す：

【0061】

【表 1】

細胞型	カーフィルゾミブ	hu38SB19
NCI-H929	2mpk	0.5mpk
RPMI 8226	2.5mpk	15mpk
mpk=体重 1kg 当たりの mg 数		

## 【0062】

10

Study Log (Study Director) と呼ばれる試験管理アプリケーションを用いた電子天秤およびノギスを用いて、データを収集した。このアプリケーションから直接的にグラフを得た。実験結果を図 1 A ~ 図 10 B に示す。

## 【0063】

RPMI - 8226 および NCI - H929 多発性骨髄腫異種移植モデルにおける hu38SB19 およびカーフィルゾミブの単剤結果に基づく、H929 モデルは、両方の薬剤に対しより高感度なモデルであると思われるが、RPMI モデルは、検査した最高用量であっても治療に対しより抵抗性であると考えられる (図 1 A ~ 図 7 B)。したがって、組み合わせ試験において、各薬剤に対し最適以下の用量を選んで、H929 モデルにおいて組み合わせ治療 (カーフィルゾミブ + hu38SB19) の活性を評価し、一方、RPMI モデルにおいてはより高用量のカーフィルゾミブおよび hu38SB19 を検査した。

20

## 【0064】

NCI 標準に従い、有処置の中位腫瘍体積変化 / 対照の中位腫瘍体積変化  $\times 100$  (%)  $T / C$  の比に基づき抗腫瘍活性を決定した。 $T / C$  の低い数値は、より強い抗腫瘍活性を表す。抗腫瘍活性は、最小で  $T / C = 40\%$  として定義される。 $T / C < 10\%$  は、高い抗腫瘍活性と考慮される。

## 【0065】

H929 モデルにおいて、 $0.5 \text{ mg} / \text{kg} / \text{注射}$  (1 週間に 2 回を 2 週間) の hu38SB19 単独は、 $74\%$  の  $T / C$  により不活性であった。 $2 \text{ mg} / \text{kg}$  (1 週間に 2 回を 3 週間) のカーフィルゾミブ単独による処置は、不活性であった ( $68\% T / C$ )。hu38SB19 ( $0.5 \text{ mg} / \text{kg} / \text{注射}$ ) およびカーフィルゾミブ ( $2 \text{ mg} / \text{kg} / \text{注射}$ ) の組み合わせは、 $-11\%$  の  $T / C$  により、さらにより高い活性 (腫瘍退縮) を有した (図 8)。結果を表 1 に要約する。

30

## 【0066】

【表 2】

表 1 NCI-H929多発性骨髄腫モデルに対するカーフィルゾミブと組み合わせた hu38SB19の抗腫瘍効能				
薬剤	mg/kg 単位の 用量(総用量)	投与スケジュール IV 経路	% $\Delta T/\Delta C$ (D69)	活性
PBS	-	2x/wk × 2wk(IV)		
hu38SB19	0.5(2)	2x/wk × 2wk(IV)	74	不活性
カーフィル ゾミブ	2(12)	2x/wk × 3wk(IV)	68	不活性
hu38SB19+ カーフィル ゾミブ	0.5(2)+ 2(12)	2x/wk × 2wk(IV)+ 2x/wk × 3wk(IV)	-11	高度に活性
% $\Delta T/\Delta C$ :有処置の中位腫瘍体積変化/対照の中位腫瘍体積変化×100、 IV=静脈内、wk=週間、PBS:リン酸緩衝食塩水				

10

## 【0067】

図10A～図10Bに示す通り、RPMI-8226異種移植モデルにおいて同様の結果が得られた。特に、41日目に、カーフィルゾミブ(3mg/kg qd × 2、毎wk × 3wk)は、0/10完全退縮をもたらした；hu38SB19(3mg/kg BIW × 2wk)は、2/10完全退縮をもたらした。したがって、カーフィルゾミブおよびhu38SB19の組み合わせの外挿に基づく相加的予想は、2/10完全退縮であると予想されるであろう。しかし、カーフィルゾミブおよびhu38SB19の組み合わせは、驚くべきことに、予想される結果の3倍を超える5/8完全退縮をもたらした。

20

## 【0068】

NCI-H929およびRPMI-8226異種移植モデルの両方において、組み合わせ処置は、単剤単独よりもはるかに優れた程度まで腫瘍成長を阻害し、hu38SB19およびカーフィルゾミブの組み合わせが、潜在的な相乗的機構により腫瘍細胞成長を遮断したことを示す。カーフィルゾミブは、再発性および治療抵抗性多発性骨髄腫患者の治療に最近承認された第二世代プロテアソーム阻害剤である。カーフィルゾミブによるプロテアソーム活性の阻害は、ポリユビキチン化された(polyubiquitinated)タンパク質の増大をもたらし、これは、細胞周期停止、アポトーシスおよび腫瘍成長阻害を引き起こし得る。Hu38SB19は、ADCC、CDCおよび直接的アポトーシス誘導を含む複数の作用機構を実証した。

30

## 【0069】

ドラツムマブ等、一部のCD38抗体は、二次抗体と架橋した後だけにアポトーシスを誘導することができ、それ単独ではより直接的な効果がないことが報告された。しかし、前臨床試験において、hu38SB19は、架橋なしで腫瘍細胞における強力な直接的アポトーシス促進活性を実証した。したがって、カーフィルゾミブと組み合わせた他のCD38抗体と比較して、hu38SB19のこの特有の特性は、カーフィルゾミブと組み合わせた場合により優れた腫瘍細胞死滅をもたらすこともできる。

40

## 【実施例2】

## 【0070】

ヒトにおける抗CD38抗体およびカーフィルゾミブの両方の投与の効果

再発性または治療抵抗性多発性骨髄腫の患者における、カーフィルゾミブと組み合わせたhu38SB19による治療の効果を評価するための臨床試験は、後述の通りに行うことができる。

## 【0071】

50

試験の目標は、次の項目を含むことができる：

- ・ 効能および最大耐用量を決定すること；
- ・ 再発性または治療抵抗性多発性骨髄腫における、カーフィルゾミブと組み合わせた h u 3 8 S B 1 9 の免疫原性を含む安全性を評価すること。あらゆる毒性の重症度、頻度および発生率を評価する；
- ・ カーフィルゾミブと組み合わせて投与した場合の h u 3 8 S B 1 9 の薬物動態（P K）ならびに h u 3 8 S B 1 9 および場合によりデキサメタゾンと組み合わせたカーフィルゾミブの P K を評価すること；
- ・ 臨床（有害事象および／または腫瘍応答）効果および薬理的パラメータ（P K / 薬力学）、および／または生物学的（相関性検査室）結果の間の関係性を評価すること；
- ・ h u 3 8 S B 1 9、プラス、カーフィルゾミブおよび場合によりデキサメタゾンの国際骨髄腫作業部会（International Myeloma Working Group）定義の応答基準を用いて活性（奏効率）を推定すること；ならびに
- ・ この組み合わせで治療した患者における全生存、無進行生存（P F S）および疾患進行までの時間を記載すること。

10

#### 【 0 0 7 2 】

少なくとも2回の以前の治療（ボルテゾミブおよびサリドマイドおよび／またはレナリドミドを含む）を受けたことがあり、その疾患が、直近の治療法に対し25%以下の応答を有する、または直近の治療法の60日の間もしくは以内の疾患進行を有する再発性多発性骨髄腫患者が登録される。本試験から除外される患者は、総ビリルビンレベル  $2 \times$  正常上限（U L N）；クレアチニークリアランス速度  $< 30 \text{ mL / 分}$ ；ニューヨーク心臓病学会（New York Heart Association）クラスⅢ～Ⅴうっ血性心不全；症候性心虚血；最近6ヶ月以内の心筋梗塞；末梢性ニューロパチーグレード3もしくは4または末梢性ニューロパチーグレード2と疼痛；治療を要する活動性感染症；および胸水を有する患者である。

20

#### 【 0 0 7 3 】

カーフィルゾミブは、疾患進行、容認できない毒性が生じるまで、または最大12サイクルまで、2～10分間にわたる静脈内投与を2日間連続で毎週、3週間行い、続いて12日間の休息期間（28日間治療サイクル）を入れる。患者に、サイクル1において各用量  $20 \text{ mg / m}^2$  およびその後のサイクルにおいて  $27 \text{ mg / m}^2$  を与える。第1のサイクルにおける全カーフィルゾミブ用量の前に、また、第1の用量増大（ $27 \text{ mg / m}^2$ ）サイクルにおける全カーフィルゾミブ用量の前に、発熱、硬直（rigor）、悪寒、呼吸困難、筋肉痛および関節痛の発生率および重症度を低減させるために、口腔または静脈内注入によるデキサメタゾン  $4 \text{ mg}$  を投与することができる。その後のサイクルにおいてこれらの症状が再出現した場合、デキサメタゾン前投薬（ $4 \text{ mg}$  経口または静脈内）を元に戻すことができる。h u 3 8 S B 1 9 の用量は、カーフィルゾミブ用量が投与される同じ日におよび／または異なる日に投与することができる。同じ日に投与される場合、h u 3 8 S B 1 9 およびカーフィルゾミブは、1つの組成物としてまたは2つの別々の組成物として同時に投与することができる。

30

#### 【 0 0 7 4 】

個々の患者の試験期間は、最大21日間の算入のためのスクリーニング期間と、重篤な有害反応、用量規制毒性または疾患進行の非存在下における少なくとも4週間の治療、プラス、最大60日間の治療後経過観察を含む。試験の総期間は、最大1年間となり得る。

40

#### 【 0 0 7 5 】

次のパラメータは、試験の間および／またはその終わりに測定することができる：

- ・ カーフィルゾミブと組み合わせた h u 3 8 S B 1 9 で治療した場合に有害事象を有する患者の数；
- ・ 部分応答、完全奏功、無進行生存および生存の評価；
- ・ 次の P K パラメータの評価：曲線下面積（A U C）、最大濃度（C m a x）および血漿半減期（T 1 / 2）；

50

- ・ hu38SB19に占有されたCD38受容体の数；ならびに
- ・ hu38SB19に応答した抗SAR抗体の数。

**【実施例3】****【0076】**

単剤としてのまたはカーフィルゾミブと組み合わせた、多発性骨髄腫のin vivo腫瘍モデルにおける抗CD38抗体の効能

**A．材料と方法**

CD38密度：抗CD38-PE Quantibrite (BD Biosciences; Cat. 342371)を用いてメーカーの推奨するプロトコールに従って、CD38密度を決定した。

**【0077】**

試薬と化合物：hu38SB19は、Sanofi Oncologyにより溶液中に5mg/mlで提供され、4℃で貯蔵した。投薬の準備のためにhu38SB19を無菌生理食塩水に希釈し、希釈から10日以内に用いた。hu38SB19を週に2回×2wk IVで投与した。カーフィルゾミブ (PR-171) は、Chemie Tek (CT-CARF 98) から入手した。10% (w/v) スルホブチルエーテル-h-シクロデキストリン (Cydex) および10mmol/Lクエン酸ナトリウム (pH3.5) の水溶液においてカーフィルゾミブを製剤化し、2mg/mlストックを製造し、-80℃で凍結し、注射前に媒体で毎日希釈した。カーフィルゾミブを毎週qd×2×3wk (iv) で投与した。

**【0078】**

実験動物：5～6週齢雌Balb/c ScidマウスをJackson Labから入手した。多発性骨髄腫 (MM) 細胞株を埋め込む前に、マウスを7～10日間収容した。マウスは、UCSF Mt. Zion Animal Barrier Facilityにおける専用の部屋に収容した。

**【0079】**

異種移植モデル：埋め込みの際に、マウスの右側腹部および肩を剪毛した。マトリゲル (BD) で1:1希釈した無血清RPMI 1640培地に、1ml当たり $1 \times 10^8$ 細胞の濃度となるようMM細胞を懸濁し、1mlシリンジおよび25g針を用いて、右側腹部へと100ul容量 ( $1 \times 10^7$ 細胞) でsc注射した。腫瘍の出現に関してマウスを週に2回モニターし、腫瘍が目に見えるようになったら、体重および腫瘍体積に関する測定値を週に2回収集した。電子天秤およびノギスを用い、試験管理プログラム (Study Director) へとデータを直接的に収集した。平均腫瘍体積が、およそ150～200mm<sup>3</sup>に達したら、1群当たり8～10匹マウスの処置群にマウスを分配し、投薬を開始した。

**【0080】****B．概要および結論**

hu38SB19は、その抗骨髄腫効果がADCC、CDCおよび直接的アポトーシスの機構を取り込む、ヒト化抗CD38抗体である。図11は、多発性骨髄腫細胞株におけるCD38の細胞表面密度を示す。Kim D、Park CY、Medeiros BC、Weissman IL. CD19-CD45 low/- CD38 high/CD138+ plasma cells enrich for human tumorigenic myeloma cells. Leukemia. 2012年12月、26(12):2530～7を参照されたい。CD38陽性多発性骨髄腫形質細胞は、可変的なCD38細胞表面密度を実証する。XG-6を除くあらゆる細胞株が、CD38陽性として報告される。Bataille R、Jego G、Robillard Nら、The phenotype of normal, reactive and malignant plasma cells. Identification of "many and multiple myelomas" and of new targets for myeloma therapy. Haematologica.

10

20

30

40

50



2006年9月、91(9):1234~40を参照されたい。CD38へのhu38SB19の結合も、CD38のADPRC酵素活性に影響を与える。in vivoにおいて、hu38SB19は、主としてCD38を発現する腫瘍性形質細胞を特徴とする疾患である、多発性骨髄腫異種移植片において強力な抗腫瘍効果を実証する。図12は、hu38SB19の単剤投与が、NCI-H929後側腹部モデルにおける腫瘍成長の用量依存性阻害をもたらすことを示す。試験終了時における腫瘍成長阻害の規模および有意性は、hu38SB19の用量増加と共に増加した。図13は、hu38SB19およびカーフィルゾミブの組み合わせレジメンが、カーフィルゾミブによる単剤治療法に対し頑強に高感度という訳ではないNCI-H929異種移植モデルにおいて有意な腫瘍成長阻害をもたらすことを示す。これらのデータは、単剤hu38SB19が、NCI-H929腫瘍の成長を阻害し、有効以下(sub-efficacious)の用量のカーフィルゾミブと組み合わせ、腫瘍成長の有意な阻害を生じることを実証する。総合すると、これらのデータは、単剤としておよび標準治療の治療レジメンとの組み合わせの両方において、多発性骨髄腫の治療のための有望な治療法として、hu38SB19のさらなる評価を支持する。

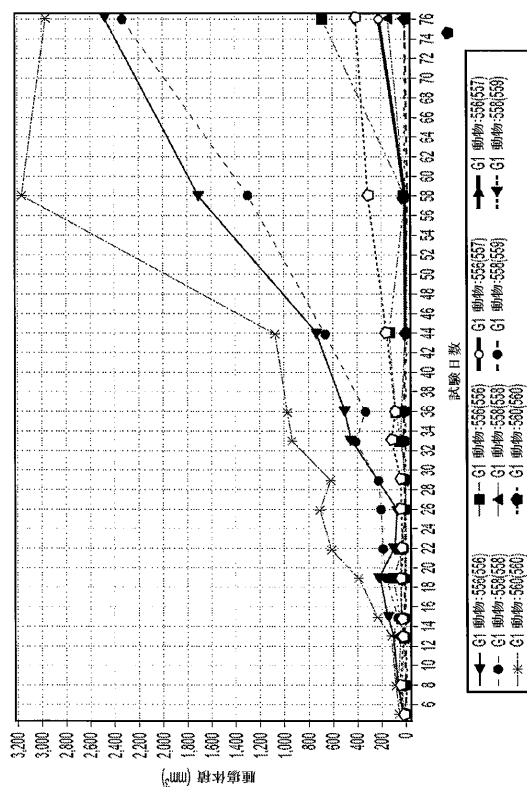
#### 【0081】

本発明の開示の理解または完成に必要な範囲で、本明細書に言及されているあらゆる刊行物、特許および特許出願は、あたかもそれぞれがこのように個々に組み入れられるのと同じ程度まで、これに参照によって明確に組み入れられる。

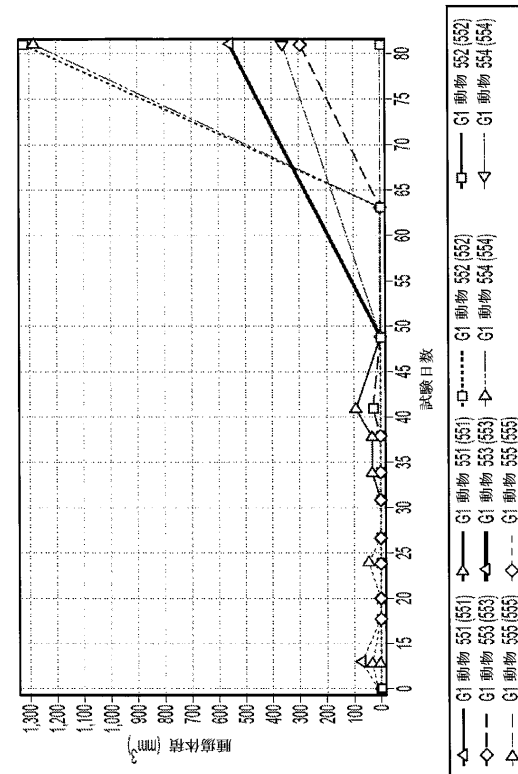
#### 【0082】

このように、本発明の例示的な実施形態を記載してきたが、当業者であれば、本開示内は単なる例示であり、本発明の範囲内で様々な他の代替物、適応および修正を為すことができることに留意されたい。したがって、本発明は、本明細書に図解されている特定の実施形態に限定されず、次の特許請求の範囲によってのみ限定される。

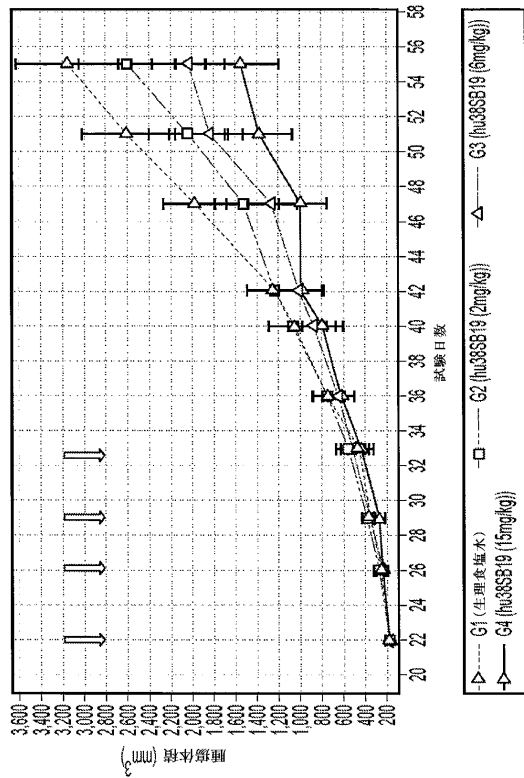
【図1A】



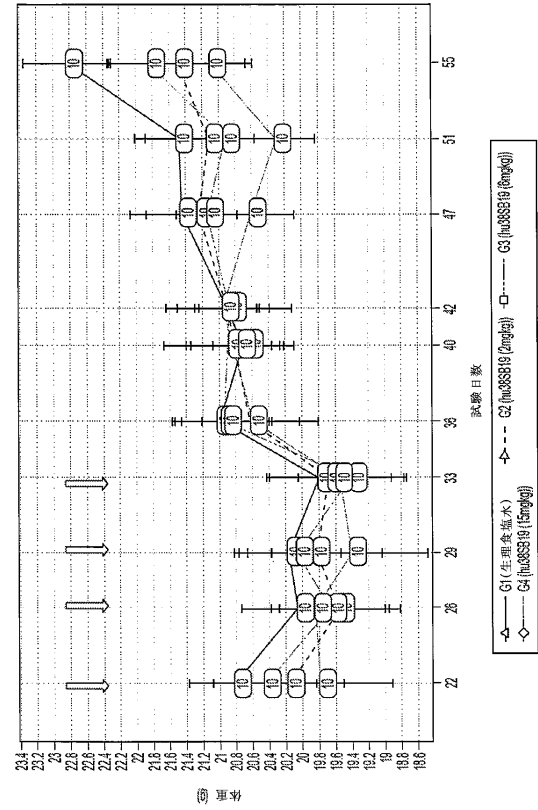
【図1B】



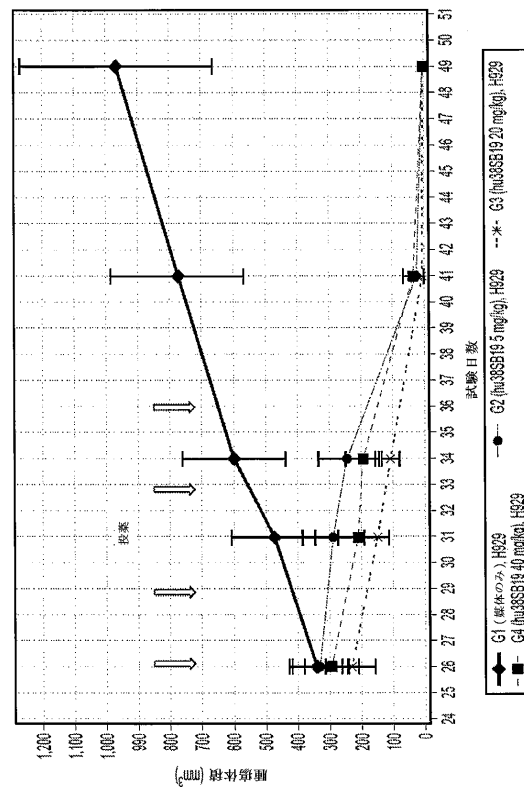
【図 2 A】



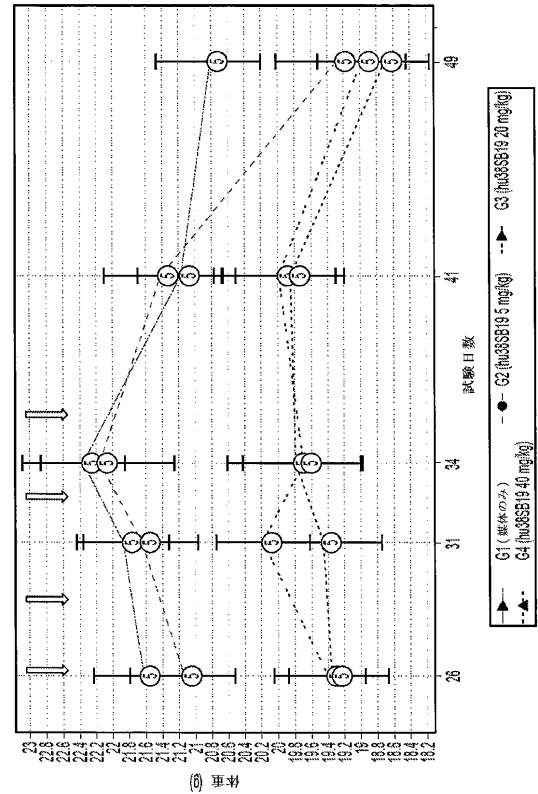
【図 2 B】



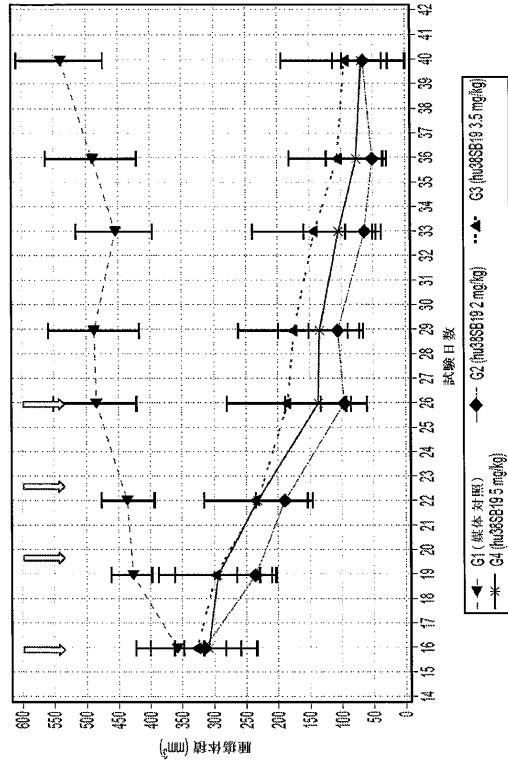
【図 3 A】



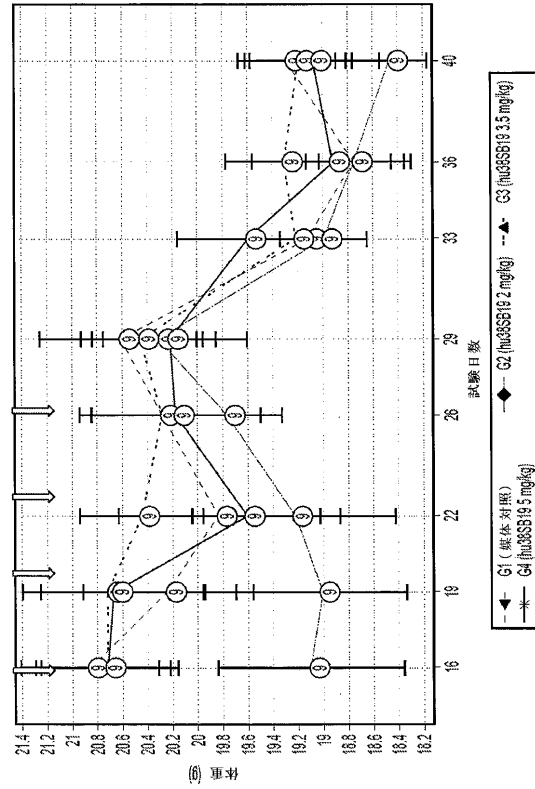
【図 3 B】



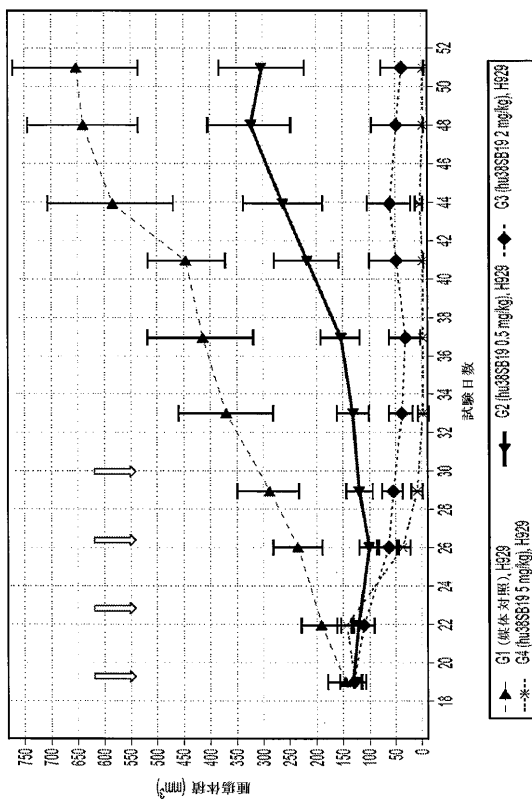
【図 4 A】



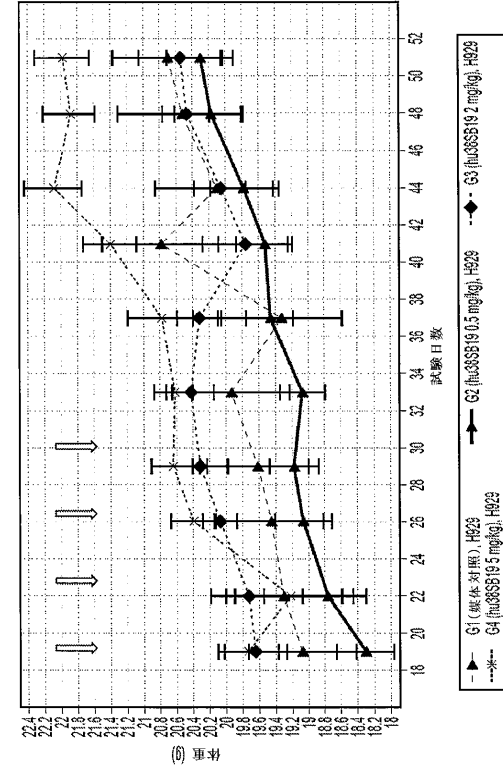
【図 4 B】



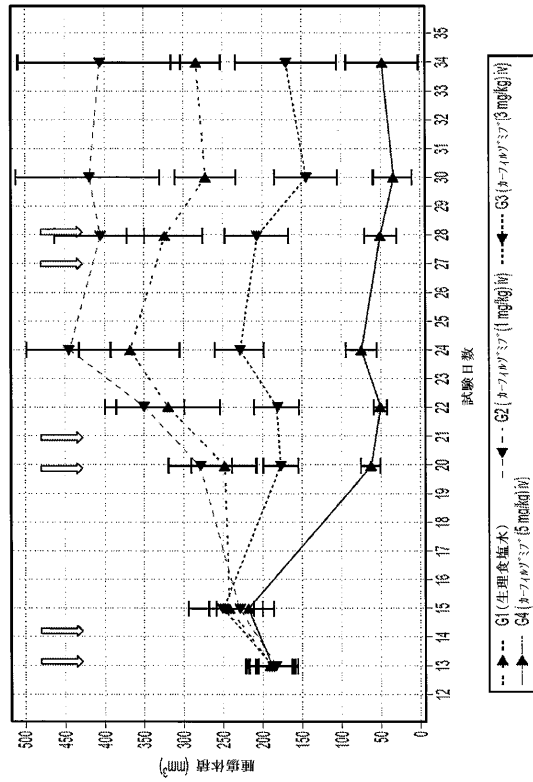
【図 5 A】



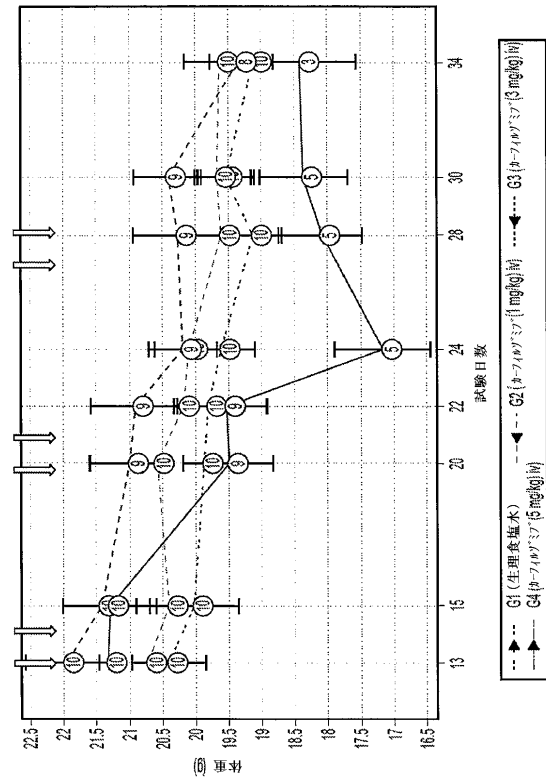
【図 5 B】



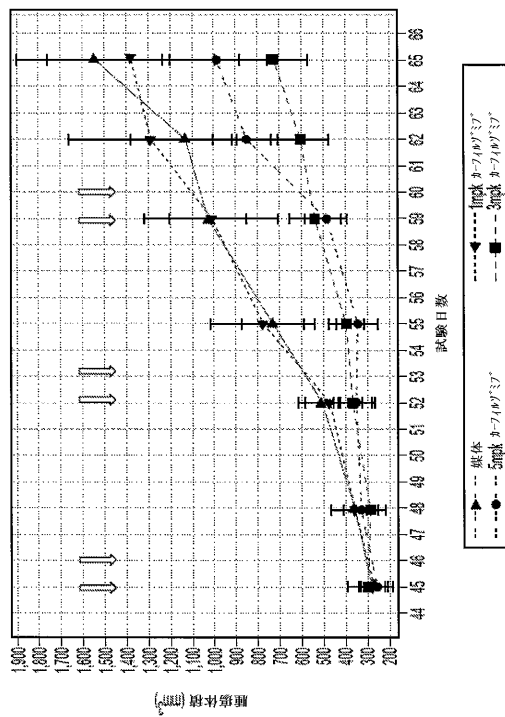
【図 6 A】



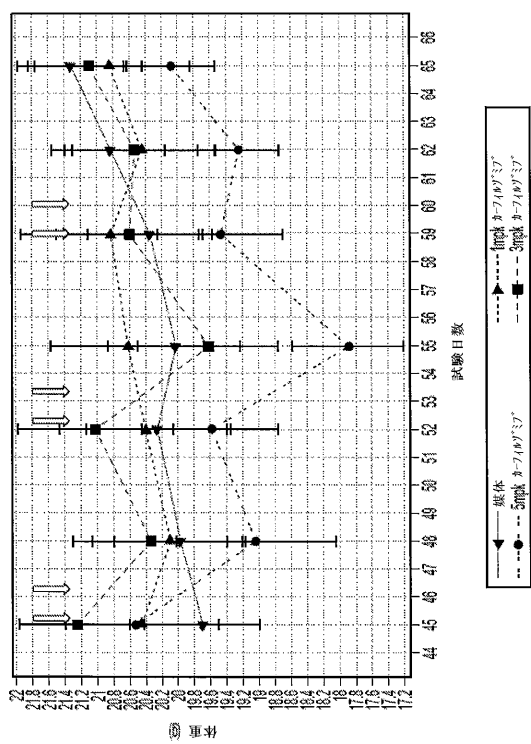
【図 6 B】



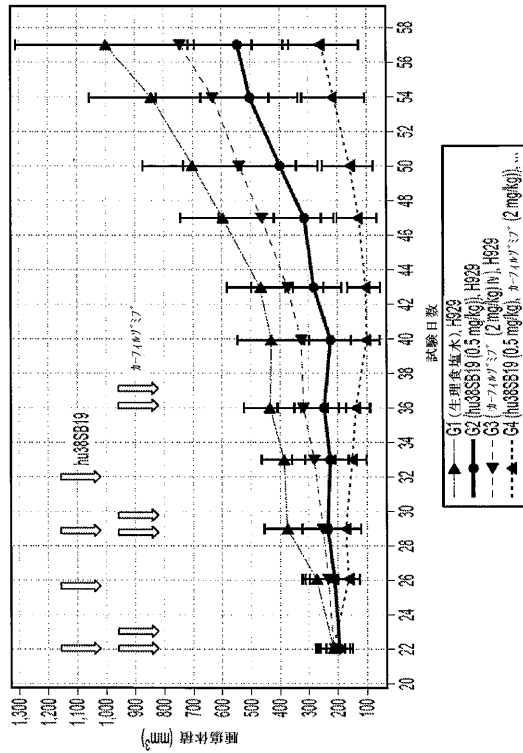
【図 7 A】



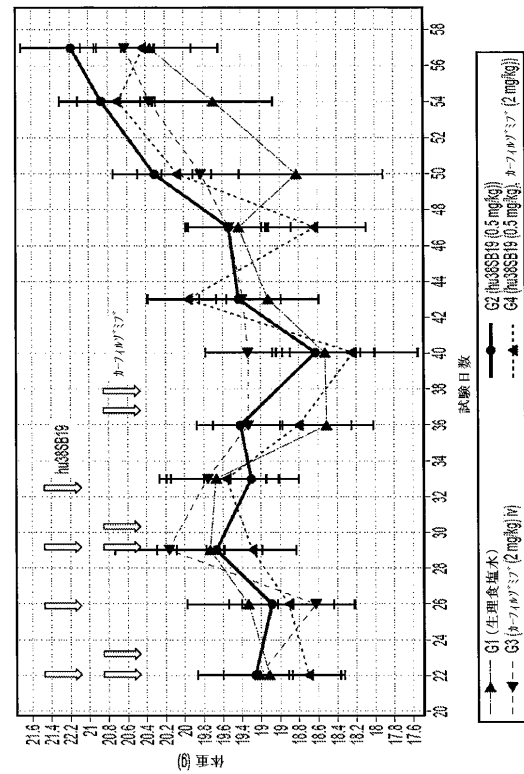
【図 7 B】



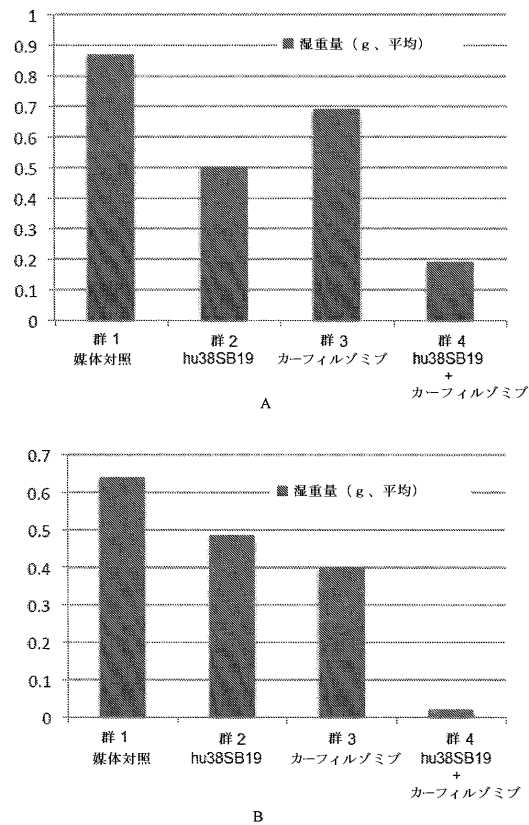
【図 8 A】



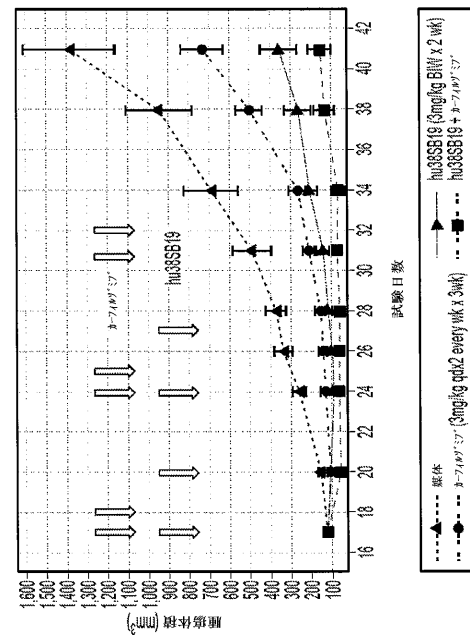
【図 8 B】



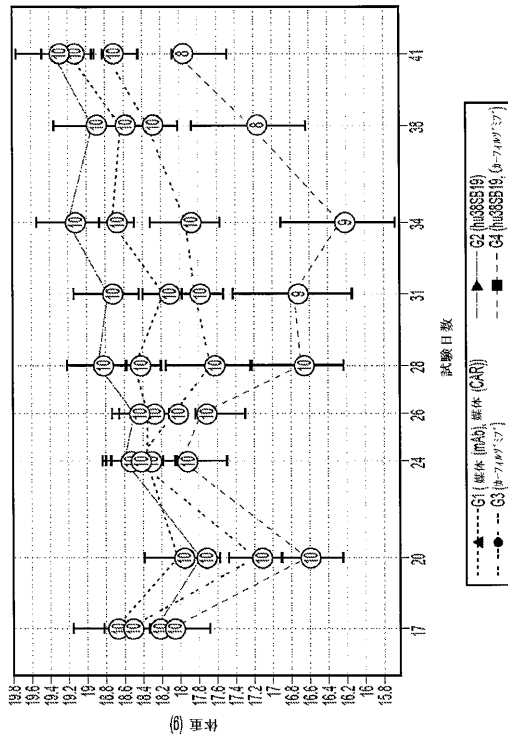
【図 9】



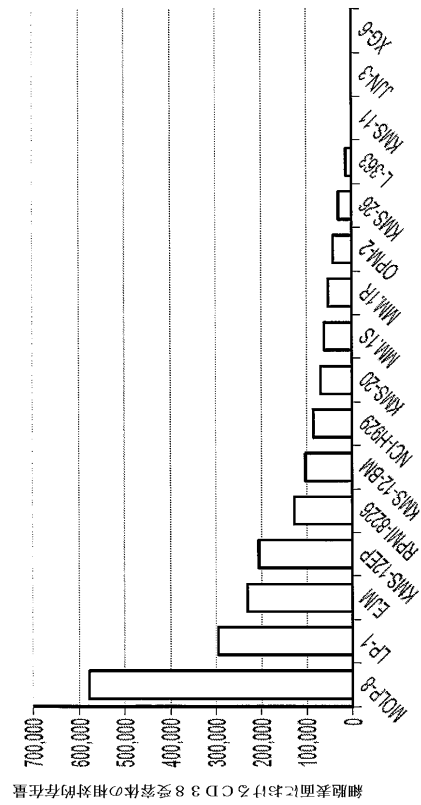
【図 10 A】



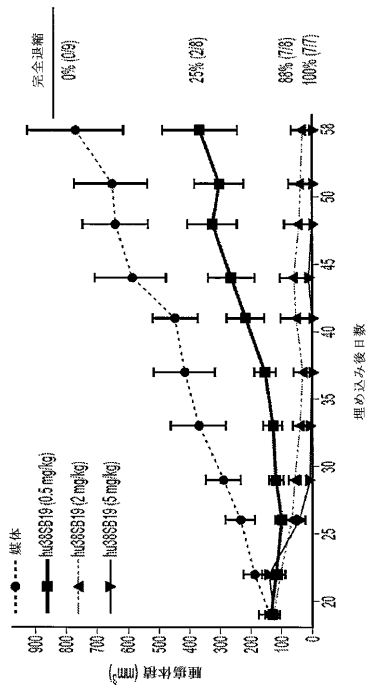
【図10B】



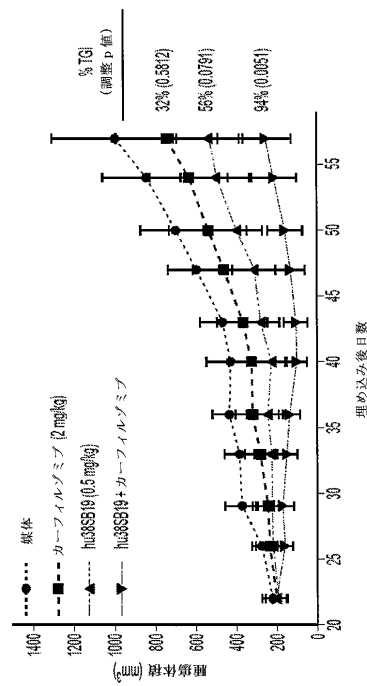
【図11】



【図12】



【図13】



【配列表】

0006279065000001.app

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 6 1 P 43/00 1 2 1

(74)代理人 100127926

弁理士 結田 純次

(74)代理人 100140132

弁理士 竹林 則幸

(72)発明者 ブレイク・ティー・アフタブ

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 1 5 8 . サンフランシスコ . サードストリート 1 4 5 0 . ボックス 0 1 2 8 . エイチディーエフ コンプリヘンシブ キャンサー センター . サンフランシスコ . ユニヴァーシティー オブ カリフォルニア

(72)発明者 バイロン・シー・ハン

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 1 4 3 . サンフランシスコ . サターストリート 2 3 4 0 . ボックス 0 8 7 5 . エイチディーエフ コンプリヘンシブ キャンサー センター . サンフランシスコ . ユニヴァーシティー オブ カリフォルニア

(72)発明者 トーマス・ジー・マーティン

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 1 4 3 . サンフランシスコ . ユーシークリニックス . パルナスアベニュー 4 0 0 . ボックス 0 3 2 4 . ヘマトロジー / オンコロジー . サンフランシスコ . ユニヴァーシティー オブ カリフォルニア

(72)発明者 ブレイク・トムキンソン

アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 0 7 . ブリッジウォーター . コーポレートドライブ 5 5 . サノフィ - アベンティス

審査官 小堀 麻子

(56)参考文献 特表 2 0 1 0 - 5 0 6 5 8 2 ( J P , A )

特表 2 0 1 2 - 5 0 6 4 4 5 ( J P , A )

浙江大学学报 , 2 0 0 4 年 , Vol.33, No.2, p.118-120

Clin Cancer Res , 2 0 0 4 年 , Vol.10, No.5, p.1633-1644

Clin Cancer Res , 2 0 1 3 年 2 月 , Vol.19, No.8, p.2248-2256

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 3 9 / 3 9 5

A 6 1 K 3 1 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )