

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7293256号
(P7293256)

(45)発行日 令和5年6月19日(2023.6.19)

(24)登録日 令和5年6月9日(2023.6.9)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 39/395

T

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 39/395

N

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/496

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02

請求項の数 15 (全98頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-565359(P2020-565359)

(86)(22)出願日 令和1年5月22日(2019.5.22)

(65)公表番号 特表2021-525248(P2021-525248
A)

(43)公表日 令和3年9月24日(2021.9.24)

(86)国際出願番号 PCT/US2019/033505

(87)国際公開番号 WO2019/226761

(87)国際公開日 令和1年11月28日(2019.11.28)

審査請求日 令和4年5月18日(2022.5.18)

(31)優先権主張番号 62/675,639

(32)優先日 平成30年5月23日(2018.5.23)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 509307635

セルジーン コーポレイション

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07
901, サミット, モリス アベニュー
86

(74)代理人 100097456

弁理士 石川 徹

(72)発明者 ダニエル ダブリュー・ ピアース

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94
158 サン フランシスコ スイート 5
00 オーウェンス ストリート 1500

(72)発明者 リリー エル・ ウォング

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92
121 サン ディエゴ スイート 100
キャンパス ポイント ドライブ 103

最終頁に続く

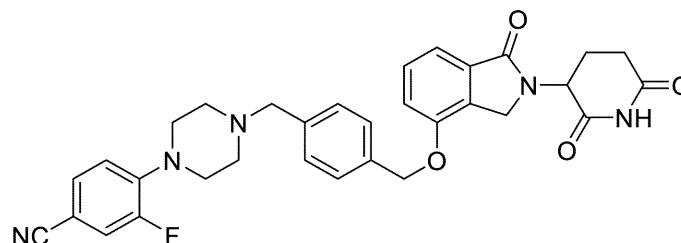
(54)【発明の名称】 併用のためのBCMA及びCD3に対する抗増殖性化合物及び二重特異性抗体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

多発性骨髄腫の治療のための医薬組成物であって、式1の化合物

【化1】



1

またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を含み、

前記医薬組成物が、式1の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩が、ヒトB細胞成熟抗原(BCMA)に特異的に結合する第1の結合部分及びヒトCD3ε(CD3)に特異的に結合する第2の結合部分を含み、前記第1の結合部分が、配列番号21のCDR1H領域

域、配列番号 22 の CDR 2 H 領域及び配列番号 17 の CDR 3 H 領域を含む V H 領域、
ならびに配列番号 20 の CDR 3 L 領域及び以下の群：

i) 配列番号 23 の CDR 1 L 領域及び配列番号 24 の CDR 2 L 領域、

ii) 配列番号 25 の CDR 1 L 領域及び配列番号 26 の CDR 2 L 領域、または

iii) 配列番号 27 の CDR 1 L 領域及び配列番号 28 の CDR 2 L 領域

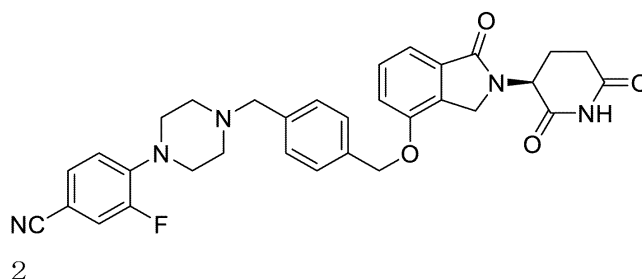
から選択される CDR 1 L 領域と CDR 2 L 領域の組み合わせを含む V L 領域を含むこと
を特徴とする二重特異性抗体と併用して投与されるように使用される、前記医薬組成物。

【請求項 2】

多発性骨髄腫の治療のための医薬組成物であって、式 2 の化合物：

【化 2】

10



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を含み、

20

前記医薬組成物が、式 2 の化合物、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは
薬学的に許容される塩が、ヒト B 細胞成熟抗原 (BCMA) に特異的に結合する第 1 の結
合部分及びヒト CD3ε (CD3) に特異的に結合する第 2 の結合部分を含み、前記第 1
の結合部分が、配列番号 21 の CDR 1 H 領域、配列番号 22 の CDR 2 H 領域及び配列
番号 17 の CDR 3 H 領域を含む V H 領域、ならびに配列番号 20 の CDR 3 L 領域及び
以下の群：

i) 配列番号 23 の CDR 1 L 領域及び配列番号 24 の CDR 2 L 領域、

ii) 配列番号 25 の CDR 1 L 領域及び配列番号 26 の CDR 2 L 領域、または

iii) 配列番号 27 の CDR 1 L 領域及び配列番号 28 の CDR 2 L 領域

から選択される CDR 1 L 領域と CDR 2 L 領域の組み合わせを含む V L 領域を含むこと
を特徴とする二重特異性抗体と併用して投与されるように使用される、前記医薬組成物。

30

【請求項 3】

前記多発性骨髄腫が、再発性、難治性または抵抗性である、請求項 1 または 2 に記載の
医薬組成物。

【請求項 4】

前記多発性骨髄腫が、レナリドマイドに対して難治性または抵抗性である、請求項 3 に
記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記多発性骨髄腫が、ポマリドミドに対して難治性または抵抗性である、請求項 3 に記
載の医薬組成物。

40

【請求項 6】

前記多発性骨髄腫が、新規診断された多発性骨髄腫である、請求項 1 または 2 に記載の
医薬組成物。

【請求項 7】

前記多発性骨髄腫が形質細胞白血病である、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記医薬組成物が、前記化合物が前記二重特異性抗体の前に投与されるように使用され
る、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記医薬組成物が、前記化合物が、前記二重特異性抗体と同時に投与されるように使用

50

される、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 0】

前記医薬組成物が、前記化合物が、前記二重特異性抗体の後に投与されるように使用される、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 1】

前記医薬組成物が、前記化合物が追加の活性薬剤とさらに併用して投与されるように使用される、請求項 1 ～ 1 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

前記第 1 の結合部分が、配列番号 2 1 の C D R 1 H 領域、配列番号 2 2 の C D R 2 H 領域、及び配列番号 1 7 の C D R 3 H 領域を含む V H 領域、ならびに配列番号 2 0 の C D R 3 L 領域、配列番号 2 3 の C D R 1 L 領域、及び配列番号 2 4 の C D R 2 L 領域を含む V L 領域を含む、請求項 1 ～ 1 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 1 3】

前記第 1 の結合部分が、配列番号 2 1 の C D R 1 H 領域、配列番号 2 2 の C D R 2 H 領域、及び配列番号 1 7 の C D R 3 H 領域を含む V H 領域、ならびに配列番号 2 0 の C D R 3 L 領域、配列番号 2 5 の C D R 1 L 領域、及び配列番号 2 6 の C D R 2 L 領域を含む V L 領域を含む、請求項 1 ～ 1 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

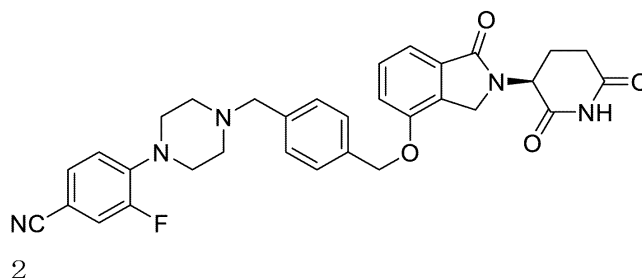
前記第 1 の結合部分が、配列番号 2 1 の C D R 1 H 領域、配列番号 2 2 の C D R 2 H 領域、及び配列番号 1 7 の C D R 3 H 領域を含む V H 領域、ならびに配列番号 2 0 の C D R 3 L 領域、配列番号 2 7 の C D R 1 L 領域、及び配列番号 2 8 の C D R 2 L 領域を含む V L 領域を含む、請求項 1 ～ 1 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 1 5】

前記化合物が、式 2 の化合物：

【化 2】



30

である、請求項 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本出願は、2 0 1 8 年 5 月 2 3 日に出願された米国仮出願第 6 2 / 6 7 5 , 6 3 9 号の優先権を主張し、その全体が参照により本明細書に援用される。

40

【0 0 0 2】

本出願は、2 0 1 9 年 5 月 2 1 日に作成されたサイズ 7 0 , 6 4 6 バイトのファイル名 1 0 6 2 4 - 4 5 1 - 2 2 8 _ S e q L i s t i n g . t x t として電子的に送信される配列表を含む。配列表は、その全体が参照により本明細書に援用される。

【0 0 0 3】

本明細書において、多発性骨髄腫の治療、予防または管理のための、4 - (4 - (4 - ((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 4 - イル) オキシ) メチル) ベンジル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - フルオロベンゾニトリル、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、もしくは薬学的に許容される塩と、ヒト B 細胞成熟抗原 (B C M A) 及びヒト C D 3 ε (C D 3) に

50

特異的に結合する二重特異性抗体の併用方法を提供する。

【背景技術】

【0004】

多発性骨髄腫（MM）は、骨髄の形質細胞のがんである。通常、形質細胞は抗体を産生し、免疫機能において重要な役割を果たす。しかしながら、これらの細胞の無秩序な増殖は、骨痛及び骨折、貧血、感染症、ならびに他の合併症を引き起こす。多発性骨髄腫の正確な原因は不明なままであるが、多発性骨髄腫は2番目に一般的な血液悪性腫瘍である。多発性骨髄腫は、Mタンパク質及び他の免疫グロブリン（抗体）、アルブミン、ならびに $\beta 2$ -ミクログロブリンを含むがこれらに限定されないタンパク質を、骨髄腫細胞がこれらのタンパク質を分泌しない（非分泌性骨髄腫と呼ばれる）一部の患者（推定1%～5%）を除いて、血液、尿、及び臓器に高レベルで生じさせる。モノクローナルタンパク質の略称であり、パラタンパク質としても知られるMタンパク質は、骨髄腫形質細胞によって産生される特に異常なタンパク質であり、非分泌性骨髄腫を有するかまたは骨髄腫細胞が免疫グロブリンの軽鎖を重鎖とともに産生する患者を除いて、多発性骨髄腫のほぼすべての患者の血液または尿に認められる。

10

【0005】

骨痛を含む骨格症状は、多発性骨髄腫の最も臨床的に重要な症状の1つである。悪性形質細胞は破骨細胞刺激因子（IL-1、IL-6、及びTNFを含む）を放出し、この因子はカルシウムを骨から浸出させて溶解性病変を生じさせ；高カルシウム血症は別の症状である。サイトカインとも呼ばれる破骨細胞刺激因子は、アポトーシスまたは骨髄腫細胞の細胞死を予防し得る。患者の50%は、診断時に放射線学的に検出可能な骨髄腫関連の骨格病変を有している。多発性骨髄腫の他の一般的な臨床症状として、多発性神経障害、貧血、過粘稠、感染症、及び腎不全が挙げられる。

20

【0006】

現在の多発性骨髄腫療法は、患者の多発性骨髄腫細胞を根絶するための手術、幹細胞移植、化学療法、免疫療法、及び／または放射線治療の1つ以上を含み得る。現在の療法アプローチはすべて、患者にとって顕著な欠点を有する。

【0007】

過去10年間で、新規治療薬、特にレナリドマイド及びポマリドミドなどの免疫調節薬により、多発性骨髄腫患者の奏効率が有意に向上し、無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）が延長された。しかしながら、骨髄（BM）の形態、免疫固定を伴うタンパク質電気泳動、及び軽鎖定量の感度を下回る持続性レベルの残存病変は、これらの患者が完全奏効（CR）を達成し、最終的に疾患の再発を引き起こした後でさえも、多発性骨髄腫を有する多くの患者に存在する。骨髄腫の微小残存病変（MRD）は、無増悪生存期間（PFS）の独立した予測因子であり、特に、生存期間の違いを特定するために、現在5～10年のフォローアップが必要となる最前線の試験において、効果的な治療法の特定を改善するための代理試験のエンドポイントとして検討されている。したがって、多発性骨髄腫患者の微小残存病変（MRD）をモニタリングすることにより、PFS及びOSを予測し、治療法を決定する際の予後的価値が得られる。骨髄腫における微小残存病変（MRD）の検出では、治療後に0.01%の閾値（ 10^{-4} ）を使用することができ、すなわち、全骨髄単核細胞に対する割合として、多発性骨髄腫細胞の 10^{-4} 細胞以下がMRD陰性であり、 10^{-4} 細胞以上がMRD陽性と考えられる。 10^{-4} のMRD閾値は、元々技術的能力に基づいていたが、フローサイトメトリーでは 10^{-5} 、ハイスループットシーケンシングでは 10^{-6} で定量的MRD検出が可能である。（Rawstron et al., Blood 2015; 125 (12): 1932-1935）。MRDの測定方法として、VDJのDNAシーケンシング、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）（対立遺伝子特異的PCR、ASO PCRを含む）、及びマルチパラメーターフローサイトメトリー（MPF）が挙げられる。例えば、クロノタイプ特性測定に基づくMRDのアッセイはまた、参照により本明細書に援用される、Fahamらの米国特許第8,628,927号に記載されている。

30

40

50

【0008】

多発性骨髄腫が新たに診断されたものであるか、または標準治療に抵抗性である患者に対するものを含む、多発性骨髄腫を治療、予防及び管理するための、安全で効果的な、その一方で従来の治療法に関連する毒性及び／または副作用を軽減または回避する化合物及び方法が非常に必要とされている。

【0009】

本出願の第2節におけるいずれの参考文献の引用または特定も、その参考文献が本出願の先行技術であるという承認として解釈されるべきではない。

【0010】

一般的に、本明細書に提供する一実施形態の技術的教示は、本明細書に提供する他の任意の実施形態において開示される技術的教示と組み合わせることができる。

【発明の概要】

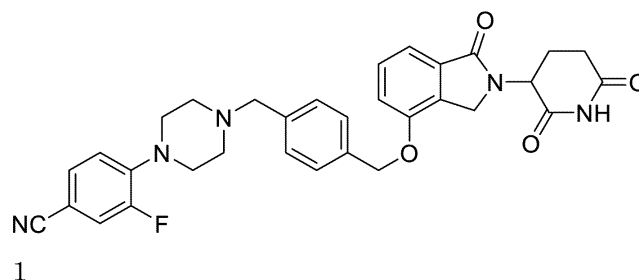
【0011】

本明細書において、多発性骨髄腫の治療、予防または管理のための、4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-3-フルオロベンゾニトリル、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、もしくは薬学的に許容される塩と、ヒトB細胞成熟抗原(BCMA)及びヒトCD3ε(CD3)に特異的に結合する二重特異性抗体の併用方法を提供する。

【0012】

そのような一実施形態では、本明細書に提供する組成物及び方法で使用するための化合物は、4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-3-フルオロベンゾニトリル(化合物1)：

【化1】



またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、もしくは薬学的に許容される塩である。

【0013】

他の一実施形態では、本明細書に提供する組成物及び方法で使用するための化合物は、(S)-4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-3-フルオロベンゾニトリル(化合物2)：

10

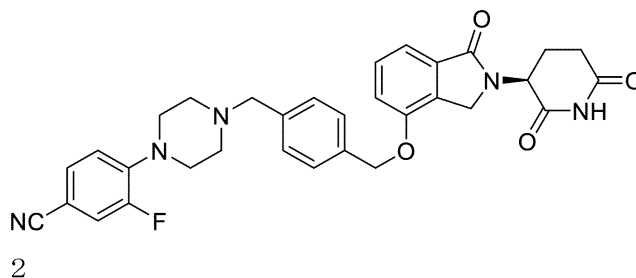
20

30

40

50

【化 2】



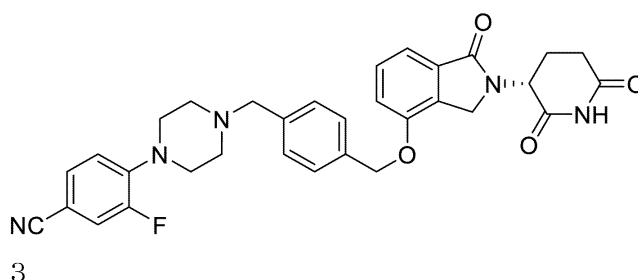
10

またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である。

【0014】

さらに別の実施形態では、本明細書に提供する組成物及び方法で使用するための化合物は、(R)-4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-3-フルオロベンゾニトリル(化合物3)：

【化 3】



20

またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である。

【0015】

一実施形態では、二重特異性抗体は、ヒトB細胞成熟抗原(BCMA)に特異的に結合する第1の結合部分と、ヒトCD3ε(CD3)に特異的に結合する第2の結合部分とを含み、前記第1の結合部分が、配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域及び配列番号17のCDR3H領域を含むVH領域、ならびに配列番号20のCDR3L領域及び以下の群から選択されるCDR1L及びCDR2L領域の組み合わせを含むVL領域を含むことを特徴とする。

30

i) 配列番号23のCDR1L領域及び配列番号24のCDR2L領域、

ii) 配列番号25のCDR1L領域及び配列番号26のCDR2L領域、または

iii) 配列番号27のCDR1L領域及び配列番号28のCDR2L領域。

【0016】

本明細書に記載の方法で使用するために、本明細書に提供する有効濃度の化合物、例えば、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくはその薬学的に許容される塩を含み、場合により少なくとも1つの医薬担体を含む、適切な経路及び手段による投与のために製剤化された医薬組成物も提供する。本明細書に記載の方法で使用するために、本明細書に提供する有効濃度の抗体、例えば、ヒトB細胞成熟抗原(BCMA)に特異的に結合する第1の結合部分、及びヒトCD3ε(CD3)に特異的に結合する第2の結合部分を含む二重特異性抗体を含み、前記第1の結合部分が、配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域、及び配列番号17のCDR3H領域を含むVH領域、ならびに配列番号20のCDR3L領域と、以下の群から選択されるCDR1L及びCDR2L領域の組み合わせを含むVL領域を含むことを特徴とする、適切な経路及び手段による投与のために製剤化された医薬組成物を提供する。

40

50

- i) 配列番号 23 の C D R 1 L 領域及び配列番号 24 の C D R 2 L 領域、
- i i) 配列番号 25 の C D R 1 L 領域及び配列番号 26 の C D R 2 L 領域、または
- i i i) 配列番号 27 の C D R 1 L 領域及び配列番号 28 の C D R 2 L 領域。

【0017】

一実施形態では、医薬組成物は、多発性骨髄腫を含むがんの治療に有効な量を送達する。
一実施形態では、医薬組成物は、多発性骨髄腫を含むがんの予防に有効な量を送達する。
一実施形態では、医薬組成物は、多発性骨髄腫を含むがんの寛解に有効な量を送達する。

【0018】

本明細書では、本明細書に提供する化合物もしくは組成物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびに本明細書に提供するヒト B 細胞成熟抗原 (B C M A) 及びヒト C D 3 ε (C D 3) に特異的に結合する二重特異性抗体を、別の治療法、例えば、多発性骨髄腫またはその症状に対して活性を有する別の薬剤と組み合わせて使用する併用療法も提供する。本方法の範囲内にある療法の例として、手術、化学療法、放射線療法、生物学的療法、幹細胞移植、免疫療法、及びこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0019】

本明細書に提供する化合物もしくは組成物、またはその薬学的に許容される誘導体を、互いの投与、及び上記の療法の 1 つ以上の投与と同時に、前に、または後に投与してもよい。本明細書に提供する化合物及び上記の療法の 1 つ以上を含む医薬組成物も提供する。

【0020】

この方法を実施する際に、有効量の化合物または治療有効濃度の化合物を含む組成物を、治療しようとする多発性骨髄腫の症状を示す個体に投与する。これらの量は、疾患または障害のうちの 1 つ以上の症状の寛解または除去に有効である。

【0021】

医薬組成物の成分の 1 つ以上が充填された 1 つ以上の容器を備える、医薬パッケージまたはキットをさらに提供する。場合により、医薬品または生物学的製品の製造、使用または販売を規制する政府機関により定められた形式の通知書を、そのような容器 (複数可) に付属させることができ、通知書は、ヒトへの投与に関する製造、使用または販売の政府機関による承認を表す。パッケージまたはキットには、投与様式、薬物投与の順序 (例えば、別々、順次、または同時) などに関する情報のラベルを付けることができる。

【0022】

本明細書に記載の主題のこれら及び他の態様は、以下の発明を実施するための形態を参照することにより明らかになるであろう。

【発明を実施するための形態】

【0023】

A. 定義

別段の定義がない限り、本明細書中で使用するすべての技術用語及び科学用語は、当業者によって一般的に理解されている意味と同じ意味を有する。すべての特許、出願、公開出願及び他の刊行物は、その全体が参照により援用される。本明細書の用語に複数の定義がある場合、特に明記しない限り、本節における定義が優先する。

【0024】

特許請求の範囲及び／または明細書中で用語「含む」と組み合わせて使用する場合の用語「a」または「an」の使用は、「1 つ」を意味し得るが、同時に「1 つ以上」、「少なくとも 1 つ」、及び「1 つまたは複数の」の意味とも矛盾しない。

【0025】

本明細書中で使用する場合、用語「含む (c o m p r i s i n g)」及び「含む (i n c l u d i n g)」は、同じ意味で使用され得る。用語「含む (c o m p r i s i n g)」及び「含む (i n c l u d i n g)」は、記載の特徴または成分の存在を参照するとおりに特定するものと解釈されるが、1 つ以上の特徴もしくは成分、またはそれらの群の存在または追加を排除するものではない。さらに、用語「含む (c o m p r i s i n g)」

10

20

30

40

50

及び「含む (including)」は、用語「～からなる (consisting of)」に包含される実施例を含むことが意図されている。したがって、用語「含む (comprising)」及び「含む (including)」の代わりに、用語「～からなる (consisting of)」を使用して、本発明のより具体的な実施形態を提供することができる。

【0026】

用語「～からなる (consisting of)」とは、対象物が、それが構成する少なくとも90%、95%、97%、98%または99%の記載する特徴または成分を有することを意味する。別の実施形態では、用語「～からなる (consisting of)」は、達成されるべき技術的效果にとって必須ではないものを除いて、任意の後続の記述の範囲から任意の他の特徴または成分を除外する。

10

【0027】

本明細書中で使用する場合、用語「または」は、任意の1つまたは任意の組み合わせを意味する包括的な「または」として解釈されるべきである。したがって、「A、BまたはC」は：「A；B；C；A及びB；A及びC；B及びC；A、B及びC」のいずれかを意味する。この定義の例外は、要素、機能、工程、または動作の組み合わせが何らかの形で本質的に相互に排他的である場合にのみ生じる。

【0028】

「IC₅₀」とは、本明細書に記載の *in vitro* アッセイまたは細胞ベースのアッセイのいずれかを介して測定される、受容体の結合、受容体の活性、細胞の増殖または増大などを、最大応答に対して50%阻害するような特定の被験化合物の量、濃度または用量を指す。

20

【0029】

薬学的に許容される塩として、アミン塩、例えば、N，N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、アンモニア、ジエタノールアミン及び他のヒドロキシアアルキルアミン、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、プロカイン、N-ベンジルフェネチルアミン、1-パラ-クロロベンジル-2-ピロリジン-1'-イルメチルーベンズイミダゾール、ジエチルアミン及び他のアルキルアミン、ピペラジンならびにトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン；リチウム、カリウム及びナトリウムなどであるがこれらに限定されないアルカリ金属塩；バリウム、カルシウム及びマグネシウムなどであるがこれらに限定されないアルカリ土類金属塩；亜鉛などの遷移金属塩；ならびにリン酸水素ナトリウム及びリン酸二ナトリウムなどであるがこれらに限定されない他の金属塩が挙げられるが、これらに限定されず；さらに、塩酸塩及び硫酸塩などの鉱酸の塩；酢酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、酪酸塩、吉草酸塩、フマル酸塩及び有機スルホン酸塩などの有機酸の塩が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0030】

特に明記しない限り、化合物が代替の互変異性体、位置異性体、及び／または立体異性体の形態をとり得る場合、全ての代替の異性体は、特許請求される対象の範囲内に包含されるものとする。例えば、化合物が2種の互変異性体形態のうちの1つを有し得る場合、両方の互変異性体が本明細書中包含されるものとする。

40

【0031】

したがって、本明細書中の化合物は、鏡像異性的に純粋であっても、立体異性体またはジアステレオマー混合物であってもよい。本明細書中で使用する場合、特に明記しない限り、用語「立体異性的に純粋な」とは、化合物の1つの立体異性体を含み、その化合物の他の立体異性体を実質的に含まない組成物を意味する。例えば、1つのキラル中心を有する化合物の立体異性的に純粋な組成物は、その化合物の逆のエナンチオマーを実質的に含まない。2つのキラル中心を有する化合物の立体異性的に純粋な組成物は、その化合物の他のジアステレオマーを実質的に含まない。一般的な立体異性的に純粋な化合物は、その化合物の1つの立体異性体を約80重量%超と、その化合物の他の立体異性体を約20重

50

量%未満、一実施形態では、その化合物の1つの立体異性体を約90重量%超と、その化合物の他の立体異性体を約10重量%未満、一実施形態では、その化合物の1つの立体異性体を約95重量%超と、その化合物の他の立体異性体を約5重量%未満、及び一実施形態では、その化合物の1つの立体異性体を約97重量%超と、その化合物の他の立体異性体を約3重量%未満含む。本明細書中で使用する場合、立体異性的に純粋な化合物は、その化合物の1つの立体異性体を約80重量%超、一実施形態では、その化合物の1つの立体異性体を約90重量%超、一実施形態では、その化合物の1つの立体異性体を約95重量%超、及び一実施形態では、その化合物の1つの立体異性体を約97重量%超、含む。本明細書中で使用する場合、特に明記しない限り、用語「立体異性的に濃縮された」とは、化合物の1つの立体異性体を約60重量%超、一実施形態では、化合物の1つの立体異性体を約70重量%超、及び一実施形態では約80重量%超、含む組成物を意味する。本明細書中で使用する場合、特に明記しない限り、用語「鏡像異性的に純粋な」とは、1つのキラル中心を有する化合物の立体異性的に純粋な組成物を意味する。同様に、用語「立体異性的に濃縮された」とは、1つのキラル中心を有する化合物の立体異性的に濃縮された組成物を意味する。本明細書中で使用する場合、立体異性混合物またはジアステロマー混合物とは、化合物の複数の立体異性体を含む組成物を意味する。化合物の一般的な立体異性混合物は、その化合物の1つの立体異性体を約50重量%及びその化合物の他の立体異性体を約50重量%含むか、またはその化合物の1つの立体異性体を約50重量%超及びその化合物の他の立体異性体を約50重量%未満含むか、またはその化合物の1つの立体異性体を約45重量%超及びその化合物の他の立体異性体を約55重量%未満含むか、またはその化合物の1つの立体異性体を約40重量%超及びその化合物の他の立体異性体を約60重量%未満含むか、またはその化合物の1つの立体異性体を約35重量%超及びその化合物の他の立体異性体を約65重量%未満含む。

【0032】

本明細書中で提供する化合物は、キラル中心を含み得ることが理解されるべきである。そのようなキラル中心は、(R)または(S)配置のいずれかであり得るか、またはそれらの混合物であり得る。本明細書中で提供する化合物のキラル中心は、*in vivo*でエピマー化を受ける可能性があることが理解されるべきである。したがって、当業者であれば、*in vivo*でエピマー化を受ける化合物に関して、その(R)形態の化合物の投与は、その(S)形態の化合物の投与と同等であることを認識するであろう。

【0033】

光学的に活性な(+)及び(−)、(R)−及び(S)−、または(D)−及び(L)−異性体を、キラルシントンもしくはキラル試薬を使用して調製するか、または従来の技術、例えば、キラル固定相上でのクロマトグラフィーを使用して分割してもよい。

【0034】

本明細書中で使用する場合、「アイソトポログ」とは、同位体的に濃縮された化合物である。用語「同位体的に濃縮された」とは、その原子の天然の同位体組成以外の同位体組成を有する原子を指す。「同位体的に濃縮された」とは、その原子の天然の同位体組成以外の同位体組成を有する少なくとも1つの原子を含む化合物も指し得る。用語「同位体組成」とは、所与の原子について含まれる各同位体の量を指す。放射標識化合物及び同位体的に濃縮された化合物は、治療薬、例えば、多発性骨髄腫の治療薬、研究試薬、例えば、結合アッセイ試薬、ならびに診断薬、例えば、*in vivo*造影剤として有用である。本明細書に記載の化合物の同位体のバリエーションはすべて、放射性であるか否かにかかわらず、本明細書に提供する実施形態の範囲に包含されることが意図される。いくつかの実施形態では、化合物のアイソトポログを提供し、例えば、化合物1、化合物2または化合物3は、重水素、炭素13、または窒素15が濃縮された化合物である。いくつかの実施形態では、本明細書中で提供するアイソトポログは、重水素が濃縮された化合物である。いくつかの実施形態では、本明細書中で提供するアイソトポログは、重水素が濃縮された化合物であり、その場合、重水素化はキラル中心に生じる。

【0035】

本明細書中の記載において、化学名と化学構造との間に不一致がある場合、構造が優先される。

【0036】

本明細書中で使用する「多発性骨髄腫」とは、悪性形質細胞を特徴とする血液学的病態を指し、以下の障害を含む：良性単クローン性γグロブリン血症（MGUS）；再発性、難治性または抵抗性の多発性骨髄腫；低リスク、中リスク、及び高リスクの多発性骨髄腫；新規に診断された多発性骨髄腫（低リスク、中リスク、及び高リスクの新規に診断された多発性骨髄腫を含む）；移植適格及び移植不適格の多発性骨髄腫；くすぶり型（無痛性）多発性骨髄腫（低リスク、中リスク、及び高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫を含む）；活動性多発性骨髄腫；孤発性形質細胞腫；髄外性形質細胞腫；形質細胞白血病；中枢神経系多発性骨髄腫；軽鎖骨髄腫；非分泌型骨髄腫；免疫グロブリンD骨髄腫；及び免疫グロブリンE骨髄腫；サイクリンD転座などの遺伝的異常を特徴とする多発性骨髄腫（例えば、t（11；14）（q13；q32）；t（6；14）（p21；32）；t（12；14）（p13；q32）；またはt（6；20））；MMSET転座（例えば、t（4；14）（p16；q32））；MAF転座（例えば、t（14；16）（q32；q32）；t（20；22）；t（16；22）（q11；q13）；またはt（14；20）（q32；q11））；または他の染色体因子（例えば、17p13または染色体13の欠失；del（17／17p）、非高二倍体、ならびにゲイン（1q））。

10

【0037】

本明細書中で使用する場合、特に明記しない限り、用語「治療する」、「治療すること」及び「治療」とは、治療しようとする疾患または病態、例えば、多発性骨髄腫に関連する症状の重症度を緩和または軽減することを指す。

20

【0038】

用語「予防」とは、特定の疾患または障害、例えば、多発性骨髄腫の症状の抑制を含む。いくつかの実施形態では、多発性骨髄腫の家族歴を有する患者は、予防レジメンの候補である。一般的に、用語「予防」とは、特に多発性骨髄腫のリスクがある患者に対し、発症前に薬剤を投与することを指す。

【0039】

本明細書中で使用する場合、及び特に明記しない限り、用語「管理する」は、多発性骨髄腫などの特定の疾患または障害の再発を、それを患った患者において予防し、疾患または障害を患った患者が、寛解中に生き残る時間を延長し、患者の死亡率を低下させ、及び／または管理しようとする疾患または病態に関連する症状の重症度の低下または回避を維持することを包含する。

30

【0040】

本明細書中で使用する場合、「対象」または「患者」は、動物、一般的にはヒト患者などのヒトを含む哺乳類である。

【0041】

用語「再発性」とは、療法後に多発性骨髄腫が寛解した患者において、骨髄に骨髄腫細胞が復帰し、及び正常な血液細胞が減少する状況を指す。

【0042】

用語「難治性または抵抗性」とは、集中治療後でさえも、患者の骨髄において、骨髄腫細胞が残存し、及び／または正常細胞が減少している状況を指す。

40

【0043】

本明細書中で使用する場合、「導入療法」とは、疾患に対して行う最初の治療、またはがんなどの疾患の完全寛解を誘導する目的で行う最初の治療を指す。それ自身で使用する場合、導入療法は、最善の治療として認められる療法である。残存するがんが検出される場合、患者を、再導入と呼ばれる別の療法で治療する。導入療法後に患者が完全寛解にある場合、追加の地固め療法及び／または維持療法を行い、患者の寛解を延長するか、または潜在的に治癒する。

【0044】

50

本明細書中で使用する場合、「地固め療法」とは、寛解が最初に達成された後に、疾患に対して行う治療を指す。例えば、がんの地固め療法は、初期治療後にがんが消失した後に行う治療である。地固め療法として、放射線療法、幹細胞移植、またはがん薬物療法を用いた治療が挙げられ得る。地固め療法は、強化療法及び寛解後療法とも呼ばれる。

【0045】

本明細書中で使用する場合、「維持療法」とは、寛解または最良効果が達成された後に、再発を予防するかまたは遅延させる目的で、疾患に対して行う治療を指す。維持療法として、化学療法、ホルモン療法、または標的療法を挙げることができる。

【0046】

本明細書中で使用する場合、及び特に明記しない限り、化合物の「治療有効量」及び「有効量」とは、治療しようとする疾患、例えば多発性骨髄腫の治療、予防及び／または管理において、治療効果を提供するか、または疾患もしくは障害に関連する1つ以上の症状を遅延させるかもしくは最小限に抑えるのに十分な量を指す。用語「治療有効量」及び「有効量」は、全体的な療法を改善するか、疾患もしくは障害の症状もしくは病因を低減もしくは回避するか、または別の治療薬の治療効力を増強する量を包含し得る。

【0047】

用語「共投与」及び「併用」とは、2つ以上の治療薬（例えば、本明細書に提供する化合物及び別の抗多発性骨髄腫薬、抗がん剤または支持療法薬）を、同時に、一斉に、または特定の時間制限なく連続して投与することを含む。一実施形態では、薬剤は、細胞内または患者の体内に同時に存在するか、または生物学的もしくは治療効果を同時に発揮する。一実施形態では、治療薬を、同じ組成物または単位剤形中に存在させる。別の実施形態では、治療薬を、別の組成物または単位剤形中に存在させる。

【0048】

用語「支持療法薬」とは、化合物1、化合物2もしくは化合物3、あるいはそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログまたは薬学的に許容される塩を用いた治療に由来する有害作用を治療、予防または管理する任意の物質を指す。

【0049】

用語「生物学的療法」とは、臍帯血、幹細胞、成長因子などの生物学的治療薬の投与を指す。

【0050】

がんに関して、抑制を、とりわけ、疾患進行の抑制、腫瘍成長の抑制、原発性腫瘍の減少、腫瘍関連症状の軽減、腫瘍分泌因子の阻害、原発性または続発性腫瘍の出現の遅延、原発性または続発性腫瘍の発達の鈍化、原発性または続発性腫瘍の発生の減少、疾患の副次的効果の遅延またはその重症度の低下、腫瘍成長の停止及び腫瘍退縮、腫瘍増殖停止時間（TTTP）の延長、無増悪生存期間（PFS）の延長、全生存期間（OS）の延長により評価してもよい。本明細書中で使用する場合のOSとは、治療開始から任意の原因による死亡に至るまでの時間を意味する。本明細書中で使用する場合のTTTPは、治療開始から腫瘍進行までの時間を意味し；TTTPには死亡は含まれない。一実施形態では、PFSは、治療開始から腫瘍進行または死亡までの時間を意味する。一実施形態では、PFSは、化合物の最初の投与から、疾患の進行または任意の原因による死亡が最初に発生するまでの時間を意味する。一実施形態では、カプランマイヤー法を用いてPFS率を計算する。無再発生存期間（EFS）とは、治療開始から、疾患の進行、任意の理由による治療中止、または死亡を含む、治療失敗までの時間を意味する。一実施形態では、奏効率（ORR）とは、奏効を達成した患者の割合を意味する。一実施形態では、ORRとは、完全奏効及び部分奏効を達成した患者の割合の合計を意味する。一実施形態では、ORRとは、IMWG統一効果判定規準に従って、最良効果 $\geq$ 部分奏功（PR）以上である患者の割合を意味する。一実施形態では、奏効期間（DOR）とは、奏効を達成してから、再発するかまたは疾患が進行するまでの時間である。一実施形態では、DORとは、奏効 $\geq$ 部分奏功（PR）を達成してから、再発するかまたは疾患が進行するまでの時間である。一実施

10

20

30

40

50

形態では、D o Rとは、奏効の最初の記録から、進行性疾患または死亡の最初の記録までの時間である。一実施形態では、D o Rとは、奏効 $\geq$ 部分奏功（P R）の最初の記録から、進行性疾患または死亡の最初の記録までの時間である。一実施形態では、奏効までの期間（T T R）とは、化合物の最初の投与から奏効の最初の記録までの時間を意味する。一実施形態では、T T Rとは、化合物の最初の投与から奏効 $\geq$ 部分奏功（P R）の最初の記録までの時間を意味する。極端には、完全阻害とは、本明細書中では予防または化学的予防を指す。これに関して、用語「予防」は、臨床的に明らかながんの発症を完全に予防すること、または臨床的に明らかなステージのがんの発症を予防することのいずれかを含む。悪性細胞への形質転換の予防、または前悪性細胞から悪性細胞への進行の停止もしくは反転もまた、この定義に包含されることが意図される。これには、がん発症のリスクがある患者の予防的治療が含まれる。

10

【0051】

多発性骨髄腫に関して、治療効果判定及び微小残存病変評価のための国際骨髄腫作業部会（IMWG）コンセンサス基準を使用して、奏効を評価してもよい（Rajkumar et al., Blood, 2011, 117（18）：4691-5；Kumar et al., Lancet Oncol., 2016, 17（8）：e328-e346）。基準は、以下のように要約することができる（詳細については、Lancet Oncol., 2016, 17（8）：e328-e346を参照のこと）。

20

30

40

50

【表 1】

治療効果判定基準	
MWG MRD 基準（以下に定義する完全奏効が必要）	
持続的なMRD陰性	骨髄（NGFもしくはNGS、またはその両方）におけるMRD陰性、及び以下に定義する画像化により、最低1年間隔で確認した。その後の評価を使用して、陰性の期間をさらに特定することができる（例えば、5年でMRD陰性）
Flow MRD陰性	10 ⁵ 個の有核細胞に1個以上の最小感度を有する、多発性骨髄腫におけるMRD検出のためのEuroFlow標準操作手順（または検証済みの同等の方法）を使用したNGFにおいて、骨髄穿刺液上に、表現型的に異常なクローン形質細胞が存在しない
シーケンシングMRD陰性	10 ⁵ 個の有核細胞に1個以上の最小感度を有するLymphoSIGHTプラットフォームを使用した骨髄穿刺液のDNAシーケンシング（または検証済みの同等の方法）後に得られるシーケンシング読み取り結果が、単一の同一の読み取り結果であればクローンが存在すると定義される場合に、NGSにおいて骨髄穿刺液上にクローン形質細胞が存在しない
画像化及びMRD陰性	NGFまたはNGSによって定義されるMRDが陰性であることに加えて、ベースラインもしくは前述のPET/CTで検出されるトレーサー取り込みの増加がすべての領域で消失するか、または縦隔血液プールSUVが減少するか、または周囲の正常組織に対して減少する
標準IMWG効果判定基準	
厳密な完全奏効	以下に定義する完全奏効に加えて、骨髄生検における免疫組織化学検査でFLC比が正常であり、かつクローン細胞が存在しない（κ患者及びλ患者に関して100個以上の形質細胞をカウントした後、κ/λ比がそれぞれ≤4:1または≥1:2）

10

20

30

40

50

	治療効果判定基準	
完全奏効	血清及び尿に対する免疫固定法検査で陰性であり、ならびに骨髓穿刺液中の軟部組織形質細胞腫が消失しており、形質細胞が5%未満である	
最良部分奏効	血清Mタンパク質及び尿中Mタンパク質が免疫固定法検査では検出可能であるが、電気泳動では検出不能であるか、または24時間で血清Mタンパク質が90%以上減少し、かつ尿中Mタンパク質レベルが100mg未満まで減少する	10
部分奏効	血清Mタンパク質が50%以上減少し、かつ尿中Mタンパク質が24時間で90%以上減少するかまたは24時間で200mg未満まで減少する 血清Mタンパク質及び尿中Mタンパク質が測定不能な場合、Mタンパク質の効果判定基準の代わりに、腫瘍由来FLCレベルと非腫瘍由来FLCレベルの差分が50%以上減少していることが必要となる； 血清Mタンパク質及び尿中Mタンパク質が測定不能であり、かつ血清遊離軽鎖アッセイも測定不能な場合、Mタンパク質の代わりに形質細胞が50%以上減少していることが必要となる（ただし、ベースラインでの骨髓形質細胞の割合が30%以上であった場合） これらの基準に加えて、ベースラインにおいて軟部組織形質細胞腫が存在する場合、そのサイズ（SPD）が50%以上減少することも必要である	20
最小奏効	血清Mタンパク質が25%以上49%以下減少し、24時間尿中Mタンパク質が50～89%減少する。上記の基準に加えて、ベースラインにおいて軟部組織形質細胞腫が存在する場合、そのサイズ（SPD）が50%以上減少することも必要である	
不変	効果判定の指標として使用することは推奨されない；疾患の安定度は、腫瘍増殖停止時間を推定することにより最も良く説明される完全奏効、最良部分奏効、部分奏効、最小奏効、または進行性疾患の基準を満たさない	30
進行性疾患	以下の基準のいずれか1つ以上： 以下の基準の1つ以上で確認される最も低い効果判定値からの25%の増加 血清Mタンパク質（絶対値の増加で0.5g/dL以上でなければならない）； 最も低いM成分が5g/dL以上であった場合、血清Mタンパク質の1g/dL以上の増加； 尿中Mタンパク質（絶対値の増加が200mg/24時間以上でなければならない）；	40

10

20

30

40

	治療効果判定基準 血清Mタンパク質レベル及び尿中Mタンパク質レベルが測定可能でない患者では、腫瘍由来FLCレベルと非腫瘍由来FLCレベルの差分（絶対値の増加が10mg/dL超でなければならない）。 血清Mタンパク質レベル及び尿中Mタンパク質レベルが測定可能でなく、腫瘍由来FLCレベルが測定可能でない患者では、ベースライン状態に関係なく骨髄形質細胞の割合（絶対値の増加が10%以上でなければならない）。 新規病変（複数可）の出現、複数の病変においてSPDの最下点から50%以上の増加、または以前の病変が短軸で1cm超である場合の最長直径の50%以上の増加。 これが疾患の唯一の尺度である場合、循環形質細胞の50%以上の増加（μLあたり最低200細胞）
臨床的再発	臨床的再発には、以下の基準の1つ以上が必要である。 根底にあるクローン形質細胞増殖性障害に関連する疾患及び／または末端器官機能障害（CRAB特性）の増加の直接的な指標。腫瘍増殖停止時間または無増悪生存期間の計算には使用しないが、場合により報告可能な指標として、または診療で使用するために列挙する； 新規軟部組織形質細胞腫または骨病変の発生（骨粗鬆症性骨折は進行に寄与しない）； 既存の形質細胞腫または骨病変のサイズの明確な増加。明確な増加とは、測定可能な病変のSPDによって連続的に測定される50%（及び1cm以上）の増加として定義される。 高カルシウム血症（11mg/dL超）； 療法または他の非骨髄腫関連病態と関連のない2g/dL以上のヘモグロビンの減少； 療法の開始からの、及び骨髄腫に起因する2mg/dL以上の血清クレアチニンの上昇； 血清パラプロテインに関連する高粘度
完全奏効からの再発（エンドポイントが無増悪生存期間である場合にのみ使用）	以下の基準のいずれか1つ以上： 免疫固定法検査または電気泳動による血清Mタンパク質または尿中Mタンパク質の再出現； 骨髄における5%以上の形質細胞の発生； 任意の他の進行の徴候（すなわち、新規の形質細胞腫、溶解性骨病変、または高カルシウム血症、上記を参照のこと）の出現
MRD陰性からの再発（エンドポイントが無増悪生存	以下の基準のいずれか1つ以上：

	治療効果判定基準
期間である場合にのみ使用)	MRD陰性状態の喪失（NGFまたはNGSでのクローン形質細胞のエビデンス、または骨髄腫の再発に関する陽性描出研究）； 免疫固定法検査または電気泳動による血清Mタンパク質または尿中Mタンパク質の再出現； 骨髄における5%以上のクローン形質細胞の発生； 任意の他の進行の徴候（すなわち、新規の形質細胞腫、溶解性骨病変、または高カルシウム血症）の出現

10

RD＝微小残存病変。NGF＝次世代フロー。NGS＝次世代シーケンシング。FLC＝遊離軽鎖。Mタンパク質＝骨髄腫タンパク質。SPD＝測定した病変の最大垂直直径の積和。CRAB特性＝カルシウム上昇、腎不全、貧血、溶解性骨病変。FCM＝フローサイトメトリー。SUVmax＝正規化した取り込み値の最大値。¹⁸F-FDG PET＝¹⁸F-フルオロデオキシグルコース PET。

【0052】

特定の実施形態では、多発性骨髄腫の治療を、多発性骨髄腫の国際統一効果判定基準（IURC）によって、以下に示す効果判定及びエンドポイントの定義を用いて評価してもよい（Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia, 2006; (10) 10: 1-7）を参照のこと）。

20

30

40

50

【表 2】

効果判定サブカテゴリー	効果判定基準 ^a	
s C R	以下に定義される C Rに加えて F L C 比が正常であり、及び 免疫組織化学検査または免疫蛍光法 ^c により骨髓 ^b にクローン細胞が存在しない	
C R	血清及び尿で免疫固定が陰性であり、及び 任意の軟部組織形質細胞種が消失しており、及び 骨髓 ^b 中の形質細胞が 5 %未満である	10
V G P R	血清 M タンパク質及び尿中 M タンパク質が免疫固定法検査では検出可能であるが、電気泳動では検出不能であるか、または 2 4 時間で血清 M タンパク質が 9 0 %以上減少し、かつ尿中 M タンパク質レベルが 1 0 0 m g 未満まで減少する	
P R	血清 M タンパク質が 5 0 %以上減少し、かつ尿中 M タンパク質が 2 4 時間で 9 0 %以上減少するかまたは 2 4 時間で 2 0 0 m g 未満まで減少する 血清 M タンパク質及び尿中 M タンパク質が測定不能な場合、 ^d M タンパク質の効果判定基準の代わりに、腫瘍由来 F L C レベルと非腫瘍由来 F L C レベルの差分が 5 0 %以上減少していることが必要となる 血清 M タンパク質及び尿中 M タンパク質が測定不能であり、かつ血清遊離軽鎖アッセイも測定不能な場合、M タンパク質の代わりに形質細胞が 5 0 %以上減少していることが必要となる（ただし、ベースラインでの骨髓形質細胞の割合が 3 0 %以上であった場合） 上記の基準に加えて、ベースラインにおいて軟部組織形質細胞腫が存在する場合、そのサイズが 5 0 %以上減少することも必要である	20 30
S D（効果判定の指標として使用することは推奨されない；疾患の安定度は、腫瘍増殖停止時間を推定することにより最も良く説明される）	C R、V G P R、P R または進行性疾患の効果判定基準を満たさない	40

略語：C R、完全奏効；F L C、遊離軽鎖；P R、部分奏効；S D、不変；s C R、厳密な完全奏効；V G P R、最良部分奏効。

^a すべての効果判定カテゴリは、任意の新規療法を実施する前の任意の時点で行う 2 つの連続評価を必要とし；すべてのカテゴリはまた、X 線検査を実施していた場合に、進行性病変または新規骨病変の既知のエビデンスが存在していなかったことも必要である。これらの効果判定要件を満たすために X 線検査は必要ない。

^b 骨髓生検を繰り返すことによる確認は必要ない。

^c クローン細胞の有無は、 κ/λ 比に基づく。 κ/λ 比の異常を免疫組織化学検査及び／または免疫蛍光法により分析するためには、最低でも 1 0 0 個の形質細胞を必要とする。

10

20

30

40

50

異常なクローンの存在を反映する異常な比率は、 κ/λ が4：1超または1：2未満である。

^d以下の測定値の少なくとも1つによって定義される測定可能な疾患：骨髄形質細胞が30%以上；血清Mタンパク質が1g/dl以上（10gm/l以上）[10g/l]；尿中Mタンパク質が200mg/24時間以上；血清FLCアッセイ：腫瘍由来FLCレベルが10mg/dl以上（100mg/l以上）；ただし、血清FLC比が異常である場合。

【0053】

本明細書中で使用する場合、ECOGステータスとは、以下に示すとおり、米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータス（Oken M, et al Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982; 5 (6) : 649-655）を指す：

【表3】

スコア	分類記載
0	十分に活動的であり、発症前のパフォーマンスを制限なく行うことができる
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能であり、軽作業または座業、例えば、軽度の家事、事務作業を行うことができる。
2	歩行可能であり、セルフケアはすべて可能だが、作業はできない。起きている時間の50%超はベッド外で過ごす
3	限定的なセルフケアしかできず、起きている時間の50%超をベッドか椅子で過ごす。
4	行動不能。いかなるセルフケアもできない。完全にベッドか椅子で過ごす。
5	死亡

【0054】

本明細書中で使用する用語「約」とは、特に明記しない限り、数値または値の範囲に関連して使用する場合、その値または値の範囲が当業者に合理的であるとみなされる程度まで逸脱する可能性があることを示す。一実施形態では、用語「約」は、数値または値の範囲が、記載の値または値の範囲の25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1.5%、1%、0.5%、または0.25%の範囲内で変動し得ることを示す。一実施形態では、用語「約」とは、この用語によって修飾される値の上下10%を超えない値を指す。例えば、用語「約10mg/m²」は、9mg/m²～11mg/m²の範囲を意味する。

【0055】

本明細書中で使用する用語「BCMA、標的BCMA、ヒトBCMA」とは、BCMA；TR17_HUMAN, TNFRSF17 (UniProt Q02223)としても知られるヒトB細胞成熟抗原に関し、これは分化した形質細胞で優先的に発現する腫瘍壊死受容体スーパーファミリーのメンバーである。BCMAの細胞外ドメインは、UniProtでのアミノ酸1～54（または5～51）からなる。本明細書中で使用する用語「BCMAに対する抗体、抗BCMA抗体」とは、BCMAの細胞外ドメインに特異的に結合する抗体に関する。

【0056】

「BCMAへの特異的結合またはBCMAへの結合」とは、抗体がBCMAを標的とする治療薬として有用であるように、十分な親和性で標的BCMAに結合することができる抗体を指す。いくつかの実施形態では、無関係の非BCMAタンパク質への抗BCMA抗体の結合の程度は、例えば、表面プラズモン共鳴（SPR）例えば、Biacore（登

録商標)、酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)またはフローサイトメトリー(FACS)によって測定する場合、BCMAへの抗体の結合に比べて、約10倍、好ましくは100倍超低い。一実施形態では、BCMAに結合する抗体は、解離定数(Kd)が 10^{-8} M以下であり、一実施形態では 10^{-8} M~ 10^{-13} Mであり、一実施形態では 10^{-9} M~ 10^{-13} Mである。一実施形態では、抗BCMA抗体は、異なる種由来のBCMA間で、一実施形態ではヒト及びカニクイザル間で、さらなる実施形態ではマウス及びラットBCMA間で保存されているBCMAのエピトープに結合する。「CD3及びBCMAに特異的に結合する二重特異性抗体、CD3及びBCMAに対する二重特異性抗体」とは、両方の標的に結合するためのそれぞれの定義を指す。BCMA(またはBCMAとCD3)に特異的に結合する抗体は、他のヒト抗原には結合しない。したがって、ELISAでは、そのような無関係な標的のOD値は、特定のアッセイの検出限界(一実施形態では0.3 ng/mL超である)のOD値以下、またはプレートに結合させたBCMA非存在下の対照試料または形質移入していないHEK293細胞のOD値以下である。

【0057】

本明細書中で使用する用語「APRIL」は、組換え短縮型マウスAPRIL(アミノ酸106~241; NP_076006)に関する。APRILは、Ryan, 2007(Mol Cancer Ther; 6(11):3009-18)に記載されているように製造することができる。

【0058】

本明細書中で使用する用語「BAFF」は、組換え短縮型ヒトBAFF(UniProt Q9Y275(TN13B_HUMAN)、Gordon, 2003(Biochemistry; 42(20):5977-5983に記載されているように生成することができる)に関する。一実施形態では、本発明に従って、Hisタグ付きBAFFを使用する。一実施形態では、BAFF残基82~285をコードするDNA断片を発現ベクターにクローニングし、N末端Hisタグとそれに続くトロンビン切断部位との融合体を作成し、前記ベクターを発現させ、回収したタンパク質をトロンビンで切断することにより、Hisタグ付きBAFFを生成する。

【0059】

用語「CD3に対する抗体、抗CD3抗体」は、CD3に特異的に結合する抗体に関する。一実施形態では、抗体はCD3εに特異的に結合する。本明細書中で使用する用語「CD3εまたはCD3」とは、UniProt P07766(CD3E_HUMAN)に記載されているヒトCD3εに関する。

【0060】

本明細書中で使用する用語「抗体」とは、モノクローナル抗体を指す。抗体は、「軽鎖」(LC)と「重鎖」(HC)の2つのペアからなる(そのような軽鎖(LC)/重鎖ペアを、本明細書中ではLC/HCと略記する)。そのような抗体の軽鎖と重鎖は、いくつかのドメインからなるポリペプチドである。各重鎖は、重鎖可変領域(本明細書中ではHCVRまたはVHと略記する)及び重鎖定常領域を含む。重鎖定常領域は、重鎖定常ドメインCH1、CH2及びCH3(抗体クラスIgA、IgD、及びIgG)ならびに場合により重鎖定常ドメインCH4(抗体クラスIgE及びIgM)を含む。各軽鎖は、軽鎖可変ドメインVL及び軽鎖定常ドメインCLを含む。可変ドメインVH及びVLは、フレームワーク領域(FR)と称される、より保存された領域と共に散在する、相補性決定領域(CDR)と称される超可変性の領域に、さらに細分することができる。各VH及びVLは、アミノ末端からカルボキシ末端へ向かって以下の順序で配置される3つのCDR及び4つのFRからなる:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重鎖及び軽鎖の「定常ドメイン」は、抗体の標的への結合に直接関与しないが、様々なエフェクター機能を示す。本明細書中で使用する用語「抗体」は、少なくとも抗原CD3とBCMAのそれぞれへの特異的結合に必要とされる抗体の部分も含む。したがって、そのような抗体(または抗体部分)は、一実施形態では、前記抗体部分が本発明による二重特異性抗体に含まれる場合、Fabフラグメントであり得る。本発明による抗体はまた

10

20

30

40

50

、Fab'、F(ab')₂、scFv、di-scFv、または二重特異性T細胞誘導抗体(BiTE(登録商標))であり得る。

【0061】

用語「抗体」には、それらの特徴的な特性が保持される限り、例えば、マウス抗体、ヒト抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、及び遺伝子改変型抗体(バリエーションまたは変異抗体)が含まれる。一実施形態では、抗体は、特に組換えヒトまたはヒト化抗体としてのヒトまたはヒト化抗体である。さらなる実施形態は、異種特異的抗体(二重特異性、三重特異性など)及び他の複合体、例えば細胞毒性小分子との複合体である。

【0062】

二重特異性抗体フォーマットは、最新技術で周知であり、例えば、Kontermann RE, mAbs 4:2 1-16 (2012); Holliger P., Hudson PJ, Nature Biotech. 23 (2005) 1126-1136 及び Chan AC, Carter PJ Nature Reviews Immunology 10, 301-316 (2010) 及び Cuesta AM et al., Trends Biotech 28 (2011) 355-362 にも記載されている。本明細書中で使用する用語「二重特異性抗体」とは、一実施形態では、重鎖及び軽鎖(HC/LC)の2つのペアの一方がCD3に特異的に結合し、他方がBCMAに特異的に結合する抗体を指す。本用語はまた、最新技術による他のフォーマットの二重特異性抗体を指す。一実施形態では、用語「二重特異性抗体」には、二重特異性一本鎖抗体、例えば、BiTE(登録商標)フォーマットの抗体、DART抗体、ダイアボディ、タンデムscFv、及び抗体ミメティック、例えば、DARPinが含まれる。一実施形態では、ヒトB細胞成熟抗原(BCMA)及びヒトCD3ε(CD3)に特異的に結合する二重特異性抗体は、その全体が参照により本明細書に援用される国際出願公開第WO2018/083204号に記載されている抗体の1つである。

【0063】

本明細書中で使用する用語「TCB」とは、BCMA及びCD3に特異的に結合する二重特異性抗体を指す。本明細書中で使用する用語「83A10-TCBcv」とは、配列番号45、配列番号46、配列番号47(2×)、及び配列番号48の重鎖及び軽鎖の組み合わせにより指定されるとともに、図2Aに示され、EP14179705に記載されている、BCMA及びCD3に特異的に結合する二重特異性抗体を指す。本明細書中で使用する用語「21-TCBcv、22-TCBcv、42-TCBcv」とは、配列番号48、配列番号49、配列番号50、及び配列番号51(2×)の重鎖及び軽鎖の組み合わせによって指定されるMab21、配列番号48、配列番号52、配列番号53、及び配列番号54(2×)の重鎖及び軽鎖の組み合わせによって指定されるMab22、ならびに配列番号48、配列番号55、配列番号56、及び配列番号57-(2×)の重鎖及び軽鎖の組み合わせによって指定されるMab42の各二重特異性抗体を指す。

【図面の簡単な説明】

【0064】

【図1】Fabフラグメント(CD3及びBCMAに特異的)と指定のFc部分のみを含む二重特異性二価抗体：(図1A)Fab BCMA(RK/EE)-Fc-Fab CD3；(図1B)Fab BCMA-Fc-Fab CD3(RK/EE)。RK/EEのアミノ酸置換をCL-CH1に導入し、生成中のLCミスペアリング/副産物を低減する。Fab CD3は、LCのミスペアリングと副産物を減らすためのVL-VHクロスオーバーを含む。

【0065】

【図2】Fabフラグメント(CD3及びBCMAに特異的)と指定のFc部分のみを含む好ましい二重特異性三価抗体：(図2A)Fab BCMA(RK/EE)-Fc-Fab CD3-Fab BCMA(RK/EE)；(図2B)Fab BCMA-Fc-Fab CD3(RK/EE)-Fab BCMA；(図2C)Fab BCMA(RK/EE)-Fc-Fab BCMA(RK/EE)-Fab CD3；(図2D)Fab BC

MA-Fc-Fab BCMA-Fab CD3 (RK/EE)。RK/EEのアミノ酸置換をCL-CH1に導入し、生成中のLCミスペアリング/副産物を低減する。好ましくは、Fab CD3は、LCのミスペアリングと副産物を減らすためのVL-VHクロスオーバーを含む。好ましくは、Fab CD3及びFab BCMAは、柔軟なリンカーで互いに連結されている。

【0066】

【図3】Fabフラグメント(CD3及びBCMAに特異的)と指定のFc部分のみを含む二重特異性二価抗体：(図3A)Fc-Fab CD3-Fab BCMA (RK/EE)；(図3B)Fc-Fab CD3 (RK/EE)-Fab BCMA；(図3C)Fc-Fab BCMA (RK/EE)-Fab CD3；(図3D)Fc-Fab BCMA-Fab CD3 (RK/EE)。好ましくは、Fab CD3は、LCのミスペアリングと副産物を減らすためのVL-VHクロスオーバーを含む。Fab CD3とFab BCMAを、柔軟なリンカーで相互に連結する。

【0067】

【図4】エフェクターT細胞または多発性骨髄腫(MM)またはPCL標的細胞を化合物2で前処理することにより、効力が増強され、いくつかの細胞株では、本明細書に提供する、ヒトB細胞成熟抗原(BCMA)及びヒトCD3ε(CD3)に特異的に結合する二重特異性抗体で達成される最大の標的細胞死も増強されることを示す。エフェクターT細胞(CD3+)をDMSO(対照)または化合物2(1nM)で16時間前処理した後、洗浄し、共培養に使用した。H929(図4A)、L363(図4B)及びOPM-2(図4C)の標的細胞株をDMSO(対照)または化合物2(1nM)で72時間前処理した後、洗浄し、エフェクターT細胞(E)と標的細胞(T)の比率をそれぞれ1:3、1:1及び1:5として共培養に使用した。「DMSO-DMSO」株：標的細胞とエフェクター細胞の両方をDMSO(対照)で前処理。「化合物2-DMSO」株：標的細胞を化合物2で前処理、エフェクター細胞をDMSO(対照)で前処理。「DMSO-化合物2」株：標的細胞をDMSO(対照)で前処理、エフェクター細胞を化合物2で前処理。「化合物2-化合物2」株：標的細胞とエフェクター細胞の両方を化合物2で前処理。y軸は二重特異性抗体の非存在下での生細胞数に対して正規化した生存腫瘍細胞の割合を表し；x軸は、二重特異性抗体のlog[濃度]をpMで示す。

【0068】

【図5】本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原(BCMA)及びヒトCD3ε(CD3)に特異的に結合する二重特異性抗体で達成される効力及び最大の標的細胞死が、化合物2によって増強されることを示す。3人の異なるドナー由来のエフェクターT細胞(CD3+)を、DMSO(対照)または化合物2(1nM)の存在下、72時間、エフェクターT細胞(E)と標的細胞(T)の比率を1:3に固定して、MM標的細胞株H929と共培養した。y軸は、二重特異性抗体の非存在下での生細胞数に対して正規化した生存腫瘍細胞の割合を表し；x軸は、二重特異性抗体のlog[濃度]をpMで示す。

【0069】

【図6】レナリドミド耐性多発性骨髄腫細胞を、ポマリドミドを使用せず、化合物2で前処理することにより、本明細書に提供する、ヒトB細胞成熟抗原(BCMA)及びヒトCD3ε(CD3)に特異的に結合する二重特異性抗体で達成される効力と最大の標的細胞死が増強されることを示す。H929-1051標的細胞株をDMSO(対照)、ポマリドミド(100nM)、または化合物2(1nM)で72時間前処理した後、洗浄し、エフェクターT細胞(E)と標的細胞(T)を1:3の比率で共培養に使用した。y軸は、二重特異性抗体の非存在下での生細胞数に対して正規化した生存腫瘍細胞の割合を表し；x軸は、二重特異性抗体のlog[濃度]をpMで示す。

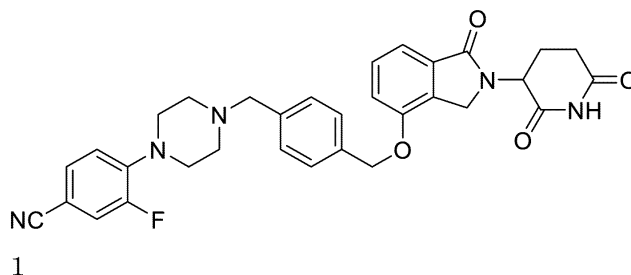
【0070】

C. 化合物

本明細書中の方法で使用するための、「化合物1」と呼ばれる、化合物4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-

4-イル) オキシ) メチル) ベンジル) ピペラジン-1-イル) -3-フルオロベンゾニ
トリル:

【化4】



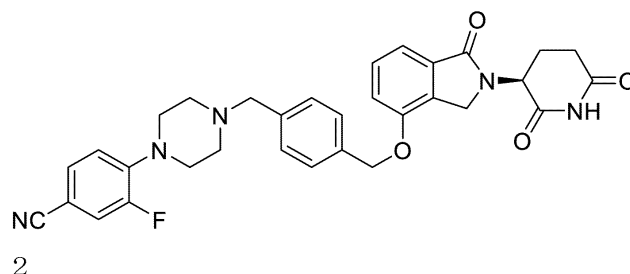
10

またはそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、互変異性体、もしくは薬学的に許容される塩を提供する。

【0071】

また、本明細書中の方法で使用するための、「化合物2」と呼ばれる、化合物(S)-4-(4-(4-(2,6-dioxypiperidin-3-yl)-1-oxisoindolin-4-yl)oxy)benzyl) piperazine-1-yl)-3-fluorobenzonitrile:

【化5】



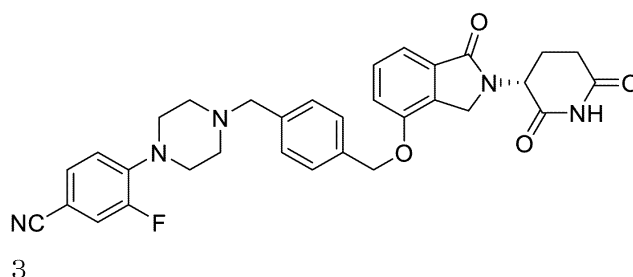
20

またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を提供する。

【0072】

また、本明細書中の方法で使用するための、「化合物3」と呼ばれる、化合物(R)-4-(4-(4-(2,6-dioxypiperidin-3-yl)-1-oxisoindolin-4-yl)oxy)benzyl) piperazine-1-yl)-3-fluorobenzonitrile:

【化6】



40

またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を提供する。

【0073】

D. 化合物1、化合物2及び化合物3の調製

本明細書中で提供する方法で使用するための化合物は、当業者に公知の方法、及び本明細書の実施例の節に記載されている手順と同様の手順及びその日常的な改変によって調製

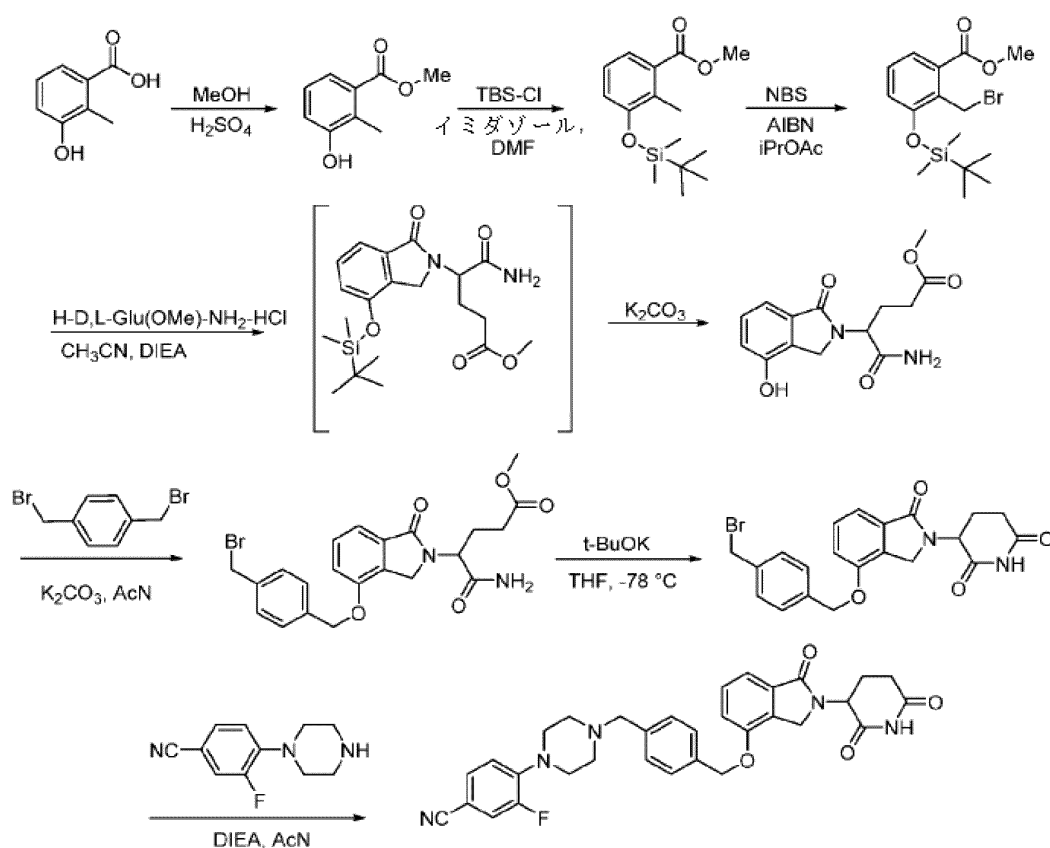
50

することができる。化合物を調製するための例示的な反応スキームを、以下において、化合物 1、化合物 2 及び化合物 3 についてはスキーム 1、ならびに化合物 2 についてはスキーム 2 に示す。

【0074】

スキーム 1 に示すように、3-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸の保護（例えば、メチルエステル及び *tert*-ブチル（ジメチル）シリルエーテルの形成による）の後に、例えば *N*-ブロモスクシンイミド及びアゾビスイソブチロニトリルを使用した臭素化を行った。塩基（DIEA など）の存在下でのメチル-4,5-ジアミノ-5-オキソペンタノエートとの反応により、誘導体化されたイソインドリンが形成され、続いて炭酸カリウムなどの塩基を使用して TBS を脱保護した。塩基（炭酸カリウムなど）の存在下での誘導体化イソインドリンと 1,4-ビス（ブロモメチル）ベンゼンとの反応に続いて、カリウム *tert*-ブトキシドの存在下でグルタルイミドを形成させた。最後に、3-フルオロ-4-（ピペラジーン-1-イル）ベンゾニトリルとの反応により、標的化合物 1 を得た。次いで、キラル分離により、化合物 2 及び化合物 3 を得た。

【化 7】



スキーム 1

【0075】

あるいは、スキーム 2 に例示するように、塩基（DIEA など）の存在下で、2-（ブロモメチル）-3-〔*tert*-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシ安息香酸メチル中間体を、キラル *tert*-ブチル（4*S*）-4,5-ジアミノ-5-オキソペンタノエートと反応させて、誘導体化イソインドリンを形成し、続いて、テトラブチルアンモニウムフルオリドを使用して TBS を脱保護した。塩基（炭酸カリウムなど）の存在下で、誘導体化イソインドリンを、4-（4-（4-（クロロメチル）ベンジル）ピペラジーン-1-イル）-3-フルオロベンゾニトリルと反応させ、続いて脱保護し、グルタルイミドを形成させ、標的化合物 2 を得た。

10

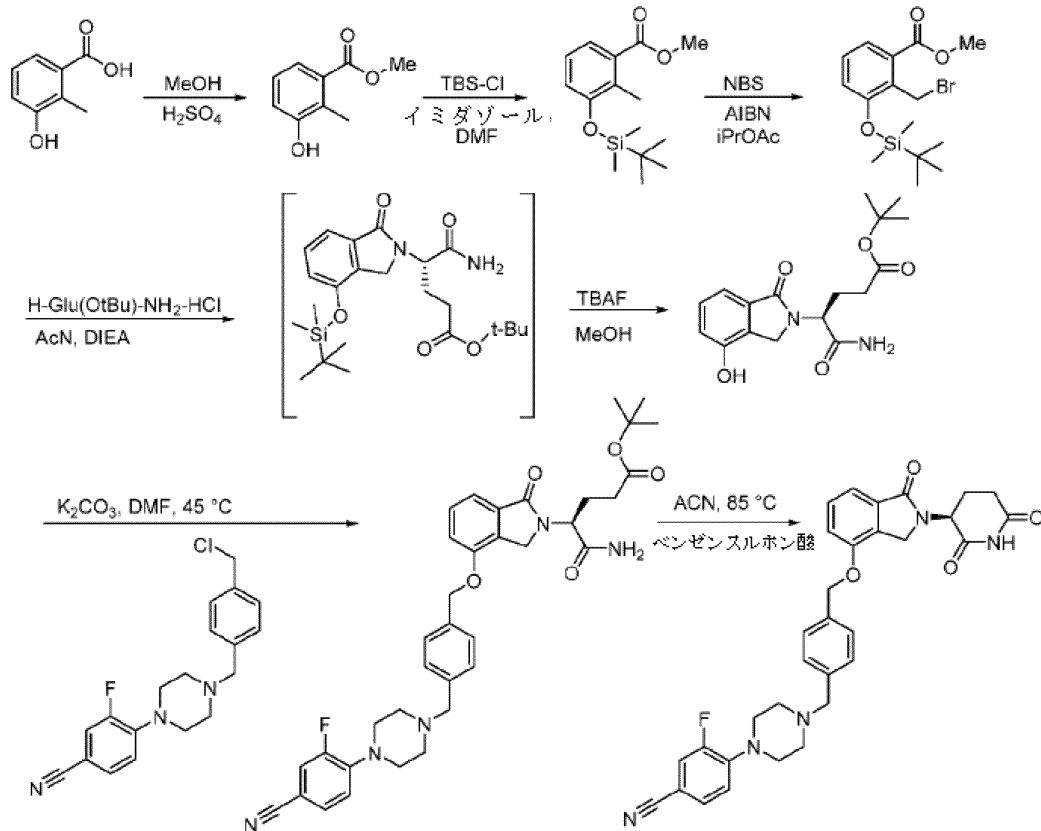
20

30

40

50

【化 8】



スキーム 2.

【0076】

当業者であれば、例示的スキーム及び実施例に記載する手順を修正して所望の製品を取得する方法を理解するであろう。

【0077】

E. BCMA及びCD3に特異的に結合する二重特異性抗体

本明細書の方法で使用するための、ヒトB細胞成熟抗原 (BCMA) 及びヒトCD3ε (CD3) に特異的に結合する二重特異性抗体を提供する。

【0078】

一実施形態では、二重特異性抗体は、ヒトB細胞成熟抗原 (BCMA) に特異的に結合する第1の結合部分と、ヒトCD3ε (CD3) に特異的に結合する第2の結合部分とを含み、前記第1の結合部分が、配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域及び配列番号17のCDR3H領域を含むVH領域、ならびに配列番号20のCDR3L領域及び以下の群から選択されるCDR1L及びCDR2L領域の組み合わせを含むVL領域を含むことを特徴とする。

i) 配列番号23のCDR1L領域及び配列番号24のCDR2L領域、

ii) 配列番号25のCDR1L領域及び配列番号26のCDR2L領域、または

iii) 配列番号27のCDR1L領域及び配列番号28のCDR2L領域。

【0079】

一実施形態では、二重特異性抗体は、ヒトB細胞成熟抗原 (BCMA) に特異的に結合する第1の結合部分と、ヒトCD3ε (CD3) に特異的に結合する第2の結合部分とを含み、前記第1の結合部分が、配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域及び配列番号17のCDR3H領域を含むVH領域、ならびに配列番号20のCDR3L領域及び以下の群から選択されるCDR1L及びCDR2L領域の組み合わせを含むVL領域を含むことを特徴とする。

a) 配列番号25のCDR1L領域及び配列番号26のCDR2L領域、または

b) 配列番号 27 の C D R 1 L 領域及び配列番号 28 の C D R 2 L 領域。

【0080】

一実施形態では、第1の結合部分は、配列番号21のC D R 1 H領域、配列番号22のC D R 2 H領域及び配列番号17のC D R 3 H領域を含むV H領域、ならびに配列番号20のC D R 3 L領域、配列番号23のC D R 1 L領域及び配列番号24のC D R 2 L領域を含むV L領域を含む。

【0081】

一実施形態では、第1の結合部分は、配列番号21のC D R 1 H領域、配列番号22のC D R 2 H領域及び配列番号17のC D R 3 H領域を含むV H領域、ならびに配列番号20のC D R 3 L領域、配列番号25のC D R 1 L領域及び配列番号26のC D R 2 L領域を含むV L領域を含む。

10

【0082】

一実施形態では、第1の結合部分は、配列番号21のC D R 1 H領域、配列番号22のC D R 2 H領域及び配列番号17のC D R 3 H領域を含むV H領域、ならびに配列番号20のC D R 3 L領域、配列番号27のC D R 1 L領域及び配列番号28のC D R 2 L領域を含むV L領域を含む。

【0083】

一実施形態では、二重特異性抗体は、ヒトB細胞成熟抗原（B C M A）に特異的に結合する第1の結合部分と、ヒトC D 3 ε（C D 3）に特異的に結合する第2の結合部分とを含み、第1の結合部分が、配列番号10のV H領域及び配列番号12のV L領域、配列番号10のV H領域及び配列番号13のV L領域、または配列番号10のV H領域及び配列番号14のV L領域を含むことを特徴とする。

20

【0084】

一実施形態では、第1の結合部分は、配列番号10のV H領域及び配列番号12のV L領域を含む。

【0085】

一実施形態では、第1の結合部分は、配列番号10のV H領域及び配列番号13のV L領域を含む。

【0086】

一実施形態では、第1の結合部分は、配列番号10のV H領域及び配列番号14のV L領域を含む。

30

【0087】

一実施形態では、第1の結合部分は、配列番号12、13、及び14のV L領域からなる群から選択されるV L領域を含むことを特徴とし、アミノ酸49は、アミノ酸チロシン（Y）、グルタミン酸（E）、セリン（S）、及びヒスチジン（H）の群から選択される。一実施形態では、アミノ酸49は、配列番号12内のE、配列番号13内のS、または配列番号14内のHである。

【0088】

一実施形態では、第1の結合部分は、配列番号12、13、及び14のV L領域からなる群から選択されるV L領域を含むことを特徴とし、その場合、アミノ酸74は、スレオニン（T）またはアラニン（A）である。一実施形態では、アミノ酸74は、配列番号14内のAである。

40

【0089】

一実施形態では、第1の結合部分は、B C M A V Hとして配列番号10のV H領域を含むことを特徴とする。

【0090】

一実施形態では、第1の結合部分は、配列番号12、13、及び14のV L領域からなる群から選択されるV L領域を含むことを特徴とし、アミノ酸49は、アミノ酸チロシン（Y）、グルタミン酸（E）、セリン（S）、及びヒスチジン（H）の群から選択される。一実施形態では、アミノ酸49は、E（配列番号12）、S（配列番号13）またはH

50

(配列番号 14) である。本発明の一実施形態では、第 1 の結合部分は、配列番号 12、13、及び 14 の V L 領域からなる群から選択される V L 領域を含むことを特徴とし、その場合、アミノ酸 74 は、スレオニン (T) またはアラニン (A) である。一実施形態では、アミノ酸 74 は、配列番号 14 内の A である。

【0091】

一実施形態では、第 1 の結合部分は、配列番号 17 の C D R 3 H 領域及び配列番号 20 の C D R 3 L 領域、ならびに

a) 配列番号 21 の C D R 1 H 領域及び配列番号 22 の C D R 2 H 領域、配列番号 23 の C D R 1 L 領域、及び配列番号 24 の C D R 2 L 領域、b) 配列番号 21 の C D R 1 H 領域及び配列番号 22 の C D R 2 H 領域、配列番号 25 の C D R 1 L 領域、及び配列番号 26 の C D R 2 L 領域、c) 配列番号 21 の C D R 1 H 領域及び配列番号 22 の C D R 2 H 領域、配列番号 27 の C D R 1 L 領域、及び配列番号 28 の C D R 2 L 領域、d) 配列番号 29 の C D R 1 H 領域及び配列番号 30 の C D R 2 H 領域、配列番号 31 の C D R 1 L 領域、及び配列番号 32 の C D R 2 L 領域、e) 配列番号 34 の C D R 1 H 領域及び配列番号 35 の C D R 2 H 領域、配列番号 31 の C D R 1 L 領域、及び配列番号 32 の C D R 2 L 領域、ならびに f) 配列番号 36 の C D R 1 H 領域及び配列番号 37 の C D R 2 H 領域、配列番号 31 の C D R 1 L 領域、及び配列番号 32 の C D R 2 L 領域の群から選択される C D R 1 H、C D R 2 H、C D R 1 L、及び C D R 2 L 領域の組み合わせを含むことを特徴とする。

【0092】

一実施形態では、第 1 の結合部分は、V H 領域として、配列番号 38、39、及び 40 からなる群から選択される V H 領域を含むことを特徴とする。本発明の一実施形態では、第 1 の結合部分は、V H 領域として配列番号 38 の V H 領域を含み、V L 領域として配列番号 12 の V L 領域を含むことを特徴とする。本発明の一実施形態では、第 1 の結合部分は、V H 領域として配列番号 39 の V H 領域を含み、V L 領域として配列番号 12 の V L 領域を含むことを特徴とする。本発明の一実施形態では、第 1 の結合部分は、V H 領域として配列番号 40 の V H 領域を含み、V L 領域として配列番号 12 の V L 領域を含むことを特徴とする。

【0093】

一実施形態では、第 1 の結合部分は、配列番号 15 の C D R 1 H 領域、配列番号 16 の C D R 2 H 領域、配列番号 17 の C D R 3 H 領域、配列番号 18 の C D R 1 L 領域、配列番号 19 の C D R 2 L 領域及び配列番号 20 の C D R 3 L 領域を含むことを特徴とする。

【0094】

本発明による第 1 の結合部分は、C D R 3 H 及び C D R 3 L 領域として、抗体 83A10 と同じ C D R 領域を含む (抗体 83A10 については、本文の後半の表 1A 及び B を参照のこと)。

【0095】

一実施形態では、第 1 の結合部分は、V H 領域として配列番号 9 の V H 領域を含み、V L 領域として配列番号 11 の V L 領域を含むことを特徴とする。

【0096】

一実施形態では、二重特異性抗体は、抗 C D 3 抗体部分の 1 つ以下の F a b フラグメント、抗 B C M A 抗体部分の 2 つ以下の F a b フラグメント、及び 1 つ以下の F c 部分、一実施形態ではヒト F c 部分を含む。一実施形態では、抗 C D 3 抗体部分の 1 つ以下の F a b フラグメント及び抗 B C M A 抗体部分の 1 つ以下の F a b フラグメントを F c 部分に連結し、連結は、ヒンジ領域への F a b フラグメント (複数可) の C 末端結合を介して行う。一実施形態では、抗 B C M A 抗体部分の第 2 の F a b フラグメントを、その C 末端を介して、抗 C D 3 抗体部分の F a b フラグメントの N 末端または F c 部分のヒンジ領域のいずれかに、したがって、F c 部分と抗 C D 3 抗体部分の間に連結させる。好ましい二重特異性抗体を、図 1A、1B、2A~2D、及び 3A~3D に示す。

【0097】

「アミノ酸置換」の有無にかかわらず、指定の F a b フラグメントと F c 部分のみを含む二重特異性抗体が特に好ましい：F a b B C M A - F c - F a b C D 3（二重特異性形態図 1 A または図 1 B）、F a b B C M A - F c - F a b C D 3 - F a b B C M A（二重特異性形態図 2 A または図 2 B）、F a b B C M A - F c - F a b B C M A - F a b C D 3（二重特異性形態図 2 C または図 2 D）、F c - F a b C D 3 - F a b B C M A（二重特異性形態図 3 A または図 3 B）、F c - F a b B C M A - F a b C D 3（二重特異性形態図 3 C または図 3 D）。

【0098】

図 1 A、1 B、2 A～2 D、及び 3 A～3 D に示すように、「F a b B C M A - F c」、「F a b B C M A - F c - F a b C D 3」、及び「F a b B C M A - F c - F a b C D 3」は、F a b フラグメント（複数可）が、その（それらの）C 末端を介して F c フラグメントの N 末端に結合していることを意味する。「F a b C D 3 - F a b B C M A」とは、F a b C D 3 フラグメントがその N 末端で F a b B C M A フラグメントの C 末端に結合していることを意味する。「F a b B C M A - F a b C D 3」とは、F a b B C M A フラグメントがその N 末端で F a b C D 3 フラグメントの C 末端に結合していることを意味する。

10

【0099】

一実施形態では、二重特異性抗体は、前記二重特異性抗体の C D 3 抗体部分の N 末端に対して C 末端で連結された前記抗 B C M A 抗体の第 2 の F a b フラグメントを含む。一実施形態では、前記第 1 の抗 C D 3 抗体部分の V L ドメインを、前記第 2 の抗 B C M A 抗体の C H 1 または C L ドメインに連結する。

20

【0100】

一実施形態では、二重特異性抗体は、C 末端が F c 部分に連結し（前記抗 B C M A 抗体の第 1 の F a b フラグメントのように）、N 末端が C D 3 抗体部分の C 末端に連結している、前記抗 B C M A 抗体の第 2 の F a b フラグメントを含む。一実施形態では、前記抗 C D 3 抗体部分の C H 1 ドメインを、前記第 2 の抗 B C M A 抗体部分の V H ドメインに連結する。

【0101】

一実施形態では、二重特異性抗体は、N 末端が前記 C D 3 抗体 F a b フラグメントの C 末端に連結された F c 部分を含む。一実施形態では、二重特異性抗体は、前記 C D 3 抗体の C 末端に対して第 1 の N 末端で連結した F c 部分と、C 末端が F c 部分の第 2 の N 末端に連結した前記抗 B C M A 抗体の第 2 の F a b フラグメントを含む。一実施形態では、C D 3 抗体 F a b フラグメントの C L ドメインを、F c 部分のヒンジ領域に連結する。一実施形態では、B C M A 抗体 F a b フラグメントの C H 1 ドメインを、F c 部分のヒンジ領域に連結する。

30

【0102】

F a b フラグメントを、最新技術による適切なリンカーを使用することによって一緒に連結する。一実施形態では、(G l y 4 - S e r 1) 3 リンカーを使用する (D e s p l a n c q D K e t a l . , P r o t e i n E n g . 1 9 9 4 A u g ; 7 (8) : 1 0 2 7 - 3 3 及び M a c k M . e t a l . , P N A S J u l y 1 8 , 1 9 9 5 v o l . 9 2 n o . 1 5 7 0 2 1 - 7 0 2 5) 。リンカーはペプチドリンカーであるため、そのような共有結合は通常、それぞれの F a b フラグメント、リンカー、及び適切な場合では F c 部分鎖の V L 及び／または V H ドメインをコードする核酸を使用して、生化学的組換え手段によって実施する。

40

【0103】

一実施形態では、抗 C D 3 ε 抗体は、それぞれ重鎖 C D R 1 H、C D R 2 H 及び C D R 3 H として配列番号 1、2 及び 3 の重鎖 C D R を含む可変ドメイン V H と、それぞれ軽鎖 C D R 1 L、C D R 2 L 及び C D R 3 L として配列番号 4、5 及び 6 の軽鎖 C D R を含む可変ドメイン V L とを含む。一実施形態では、抗体は、配列番号 7 (V H) 及び配列番号 8 (V L) の可変ドメインを含む。

50

【0104】

一実施形態では、二重特異性抗体は、抗CD3抗体部分の可変ドメインが、配列番号7及び8の可変ドメインであることを特徴とする。

【0105】

本発明の一実施形態では、二重特異性抗体は、抗CD3抗体部分（二重特異性抗体の第2の結合部分）がそのN末端で、抗BCMA抗体部分（二重特異性抗体の第1の結合部分）のaのC末端に連結し、ならびに抗CD3抗体部分の可変ドメインVL及びVH、または定常ドメインCL及びCH1が互いに置き換えられていることを特徴とする。

【0106】

一実施形態では、前記抗CD3抗体部分のVHドメインを、前記抗BCMA抗体部分のCH1またはCLドメインに連結する。一実施形態では、前記抗CD3抗体部分のVLドメインを、前記抗BCMA抗体部分のCH1またはCLドメインに連結する。

【0107】

そのような抗体部分は、一実施形態では、それぞれの抗体のFabフラグメントである。

【0108】

BCMA及びCD3に対する二重特異性抗体は、一実施形態では、
a) 前記標的であるCD3及びBCMAのうちの1つに特異的に結合する抗体の軽鎖及び重鎖；ならびに
b) 前記標的の他方の1つに特異的に結合する抗体の軽鎖及び重鎖を含むことを特徴とし、その場合、可変ドメインVL及びVHまたは定常ドメインCL及びCH1は互いに置換されている。

【0109】

一実施形態では、前記抗CD3抗体部分のVHドメインを、前記抗BCMA抗体部分のCH1またはCLドメインに連結する。一実施形態では、前記抗CD3抗体部分のVLドメインを、前記抗BCMA抗体部分のCH1またはCLドメインに連結する。

【0110】

さらなる実施形態では、軽鎖内の可変ドメインVL及びVHならびに抗CD3抗体部分または抗BCMA抗体部分のそれぞれの重鎖が互いに置換されている二重特異性抗体は、抗CD3抗体部分または抗BCMA抗体部分の定常ドメインCLを含むことを特徴とし、その場合、124位のアミノ酸は、独立して、リジン（K）、アルギニン（R）またはヒスチジン（H）に置換され（カバットによるナンバリング）、それぞれの定常ドメインCH1において、147位のアミノ酸及び213位のアミノ酸は、独立して、グルタミン酸（E）またはアスパラギン酸（D）に置換される。一実施形態では、抗体は、CD3結合に対して一価である。一実施形態では、定常ドメインCLの124位のアミノ酸置換に加えて、123位のアミノ酸を、独立して、リジン（K）、アルギニン（R）またはヒスチジン（H）に置換する（さらに「電荷異性体交換」と呼ばれる）。一実施形態では、抗体はCD3結合に対して一価であり、アミノ酸124はKであり、アミノ酸147はEであり、アミノ酸213はEであり、そしてアミノ酸123はRである。一実施形態では、二重特異性抗体は、さらに重複して同じ抗BCMA結合部分を含む（一実施形態では、Fabフラグメント）。これはまた、第1の抗BCMA結合部分が電荷異性体交換を含む場合、第2の抗BCMA結合部分が同じ電荷異性体交換を含むことを意味する。（すべてのアミノ酸番号はKabattによる）。

【0111】

一実施形態では、二重特異性抗体は、
a) BCMAに特異的に結合する一次抗体の第1の軽鎖及び第1の重鎖；及び
b) CD3に特異的に結合する二次抗体の第2の軽鎖及び第2の重鎖を含み、二次抗体の第2の軽鎖及び第2の重鎖の可変ドメインVL及びVHが互いに置換され；ならびに
c) a) の下の第1の軽鎖の定常ドメインCLにおいて、124位のアミノ酸は、独立して、リジン（K）、アルギニン（R）またはヒスチジン（H）（Kabattによるナンバリング）に置換され、a) の下の第1の重鎖の定常ドメインCH1において、147位の

アミノ酸及び213位のアミノ酸は、独立して、グルタミン酸（E）またはアスパラギン酸（D）（Kabatによるナンバリング）に置換されていることを特徴とする（例えば、図1A、2A、2C、3A、3Cを参照のこと）。

【0112】

一実施形態では、前段落に記載の前記二重特異性抗体は、前記二重特異性抗体が、さらに前記一次抗体のFabフラグメント（さらに「BCMA-Fab」とも呼ばれる）を含み、また、定常ドメインCLにおいて、前記BCMA-Fabの124位のアミノ酸が、独立して、リジン（K）、アルギニン（R）またはヒスチジン（H）（Kabatによるナンバリング）に置換され、前記BCMA-Fabの定常ドメインCH1において、147位のアミノ酸及び213位のアミノ酸が、独立して、グルタミン酸（E）またはアスパラギン酸（D）（Kabatによるナンバリング）に置換されていることをさらに特徴とする（例えば、図2A、2Cを参照のこと）。

10

【0113】

本発明の一実施形態では、二重特異性抗体は、1つのCD3-Fab、及び1つのBCMA-Fab、及びFc部分からなり、CD3-Fab及びBCMA-Fabは、それらのC末端を介して前記Fc部分のヒンジ領域に連結され、第2のBCMA-Fabは、そのC末端でCD3-FabのN末端に連結される。CD3-Fabはクロスオーバーを含み、CD3-Fabまたは両方のBCMA-Fabのいずれかがアミノ酸置換を含む（図2A及び2B）。特に好ましいのは、BCMA-Fab-Fc-CD3-Fab-BCMA-Fabを含む二重特異性抗体であり、両方のBCMA-Fabがアミノ酸置換を含み、CD3-FabはVL/VHクロスオーバーを含む（図2A）。特に好ましいのは、BCMA-Fab-Fc-CD3-Fab-BCMA-Fabからなる二重特異性抗体であり、両方のBCMA-Fabが、アミノ酸置換Q124K、E123R、K147E及びK213Eを含み、CD3-FabはVL/VHクロスオーバーを含む。特に好ましいのは、両方のBCMA-Fabが、CDRとして抗体21、22、または42のCDR、またはVH/VLとして抗体21、22、または42のVH/VLを含むことである（抗体21、22及び42については、本文の後半にある表1A及びBを参照のこと）。

20

【0114】

BCMAに特異的に結合する抗体の第1及び第2のFabフラグメントは、一実施形態では同じ抗体に由来し、一実施形態では、CDR配列、可変ドメイン配列VH及びVL、及び／または定常ドメイン配列CH1及びCLにおいて同一である。一実施形態では、BCMAに特異的に結合する抗体の第1及び第2のFabフラグメントのアミノ酸配列は同一である。一実施形態では、BCMA抗体は、抗体21、22、または42のCDR配列を含む抗体、抗体21、22、または42のVH及びVL配列を含む抗体、または抗体21、22、または42のVH、VL、CH1、及びCL配列を含む抗体である。

30

【0115】

一実施形態では、二重特異性抗体は、

- a) BCMAに特異的に結合する一次抗体の第1の軽鎖及び第1の重鎖；及び
- b) CD3に特異的に結合する二次抗体の第2の軽鎖及び第2の重鎖を含み、二次抗体の第2の軽鎖及び第2の重鎖の可変ドメインVL及びVHが互いに置換され；ならびに
- c) b) の下の第2の軽鎖の定常ドメインCLにおいて、124位のアミノ酸は、独立して、リジン（K）、アルギニン（R）またはヒスチジン（H）（Kabatによるナンバリング）に置換され、b) の下の第2の重鎖の定常ドメインCH1において、147位のアミノ酸及び213位のアミノ酸は、独立して、グルタミン酸（E）またはアスパラギン酸（D）（Kabatによるナンバリング）に置換されていることを特徴とする。

40

【0116】

一実施形態では、第1または第2の軽鎖の定常ドメインCLの124位のアミノ酸置換に加えて、123位のアミノ酸を、独立して、リジン（K）、アルギニン（R）またはヒスチジン（H）に置換する。

【0117】

50

一実施形態では、定常ドメインC Lでは、1 2 4 位のアミノ酸をリジン（K）に置換し、定常ドメインC H 1では、1 4 7 位のアミノ酸及び2 1 3 位のアミノ酸をグルタミン酸（E）に置換する。一実施形態では、さらに、定常ドメインC Lにおいて、1 2 3 位のアミノ酸をアルギニン（R）に置換する。

【0 1 1 8】

一実施形態では、二重特異性抗体は、2つのB C M A－F a b及びF c部分からなり、一方のB C M A－F a b及びC D 3 F a bは、それらのC末端を介して前記F c部分のヒンジ領域に連結され、第2のB C M A－F a bは、そのC末端でC D 3－F a bのN末端に連結される。C D 3－F a bはクロスオーバーを含み、C D 3－F a bまたは両方のB C M A－F a bがアミノ酸置換を含む（図2 A及び2 B）。

10

【0 1 1 9】

一実施形態では、二重特異性抗体は、一方の重鎖のC H 3ドメインと他方の重鎖のC H 3ドメインがそれぞれ、抗体のC H 3ドメイン間の元の界面を含む界面で接触することを特徴とし；前記界面は、二重特異性抗体の形成を促進するように改変され、その改変は、以下の点を特徴とする：

a) 一方の重鎖のC H 3ドメインを改変し、それにより、二重特異性抗体内の他方の重鎖のC H 3ドメインの元の界面と接触する一方の重鎖のC H 3ドメインの元の界面内で、アミノ酸残基をより大きな側鎖体積を有するアミノ酸残基に置換し、それにより、一方の重鎖のC H 3ドメインの界面内に、他方の重鎖のC H 3ドメインの界面内の空洞に配置可能な隆起を生成し、そして

20

b) 他方の重鎖のC H 3ドメインを改変し、それにより、二重特異性抗体内の第1のC H 3ドメインの元の界面と接触する第2のC H 3ドメインの元の界面内で、アミノ酸残基をより小さな側鎖体積を有するアミノ酸残基に置換し、それにより、第2のC H 3ドメインの界面内に、第1のC H 3ドメインの界面内の隆起を配置可能な空洞を生成する。

【0 1 2 0】

一実施形態では、二重特異性抗体は、より大きな側鎖体積を有する前記アミノ酸残基が、アルギニン（R）、フェニルアラニン（F）、チロシン（Y）、トリプトファン（W）からなる群から選択されることを特徴とする。

【0 1 2 1】

一実施形態では、二重特異性抗体は、より小さな側鎖体積を有する前記アミノ酸残基が、アラニン（A）、セリン（S）、スレオニン（T）、バリン（V）からなる群から選択されることを特徴とする。

30

【0 1 2 2】

一実施形態では、そのような二重特異性抗体は、各C H 3ドメインの対応する位置にアミノ酸としてシステイン（C）を導入することにより、両方のC H 3ドメインがさらに改変されていることを特徴とする。

【0 1 2 3】

一実施形態では、そのような二重特異性抗体は、両方の重鎖のうちの一方の定常重鎖ドメインC H 3が定常重鎖ドメインC H 1によって置換され；他方の定常重鎖ドメインC H 3が、定常軽鎖ドメインC Lに置換されていることを特徴とする。

40

【0 1 2 4】

一実施形態では、二重特異性抗体は、対照として親F c部分を有する同じ抗体を用いた、同一条件下での対照と比較して、A D C Cにより、1 0 0 n Mの前記抗体濃度で2 4 時間後にB C M A発現細胞の調製物の2 0 %以上の細胞の細胞死を誘導する改変型F c部分を含む。そのような抗体は、一実施形態では、裸の抗体である。

【0 1 2 5】

一実施形態では、二重特異性抗体は、A s n 2 9 7でのオリゴ糖（糖）の総量の6 0 %以下のフコースの量を有する抗体である（例えば、U S 2 0 1 2 0 3 1 5 2 6 8を参照のこと）。

【0 1 2 6】

50

一実施形態では、Fc部分は、ヒトFc部分に導入する、配列番号55及び56に開示するアミノ酸置換を含む。

【0127】

一実施形態では、抗BCMA抗体は、記載のCL及びCH1配列と一緒にそれらのCDR配列及び／またはVH／VL配列により本明細書に記載のように、Mab21、Mab22、Mab42、Mab27、Mab33、及びMab39（抗体Mab21、22、42、27、33、39については、本文の後半の表1A及びBを参照のこと）である。一実施形態では、二重特異性抗体は、Fc部分、特に2+1フォーマットを含むかまたは含まず、二重特異性抗体の重鎖及び軽鎖は、特に表1Aに記載のとおりである。

【0128】

抗BCMA抗体は、二重特異性フォーマット、特に2+1フォーマットにおいて、包括的に10nM～1fMの濃度で48時間処理した後に、MM骨髓液中のヒト悪性形質細胞を少なくとも80%まで枯渇させる。抗BCMA抗体は、抗体83A10の可変重鎖（VH）及び可変軽鎖（VL）ファージディスプレイライブラリー（VHライブラリー、VLライブラリー）を1～50nMのカニクイザルBCMAで1～3回パニングし、そのような二重特異性T細胞結合剤としての特性を有する可変軽鎖及び可変重鎖を選択することで特徴付けられる。好ましくは、パニングを3回実施し、1回目に50nMのカニクイザルBCMA、2回目に25nMのカニクイザルBCMA、そして3回目に10nMのカニクイザルBCMAを使用する。好ましくは、ライブラリーを、軽鎖CDR1及びCDR2または重鎖CDR1及びCDR2のいずれかにおいて無作為化する。好ましくは、抗体83A10の対応するVHまたはVLをさらに含み、Fabフラグメントとして50pM～5nMのKdでヒトBCMAに、及び0.1nM～20nMのKdでカニクイザルBCMAにそれぞれ結合する軽鎖及び重鎖を同定する。好ましくは、二重特異性フォーマットは、図2Aのフォーマットであり、それぞれの定常ドメインを含み、CD3 FabのVL及びVHが互いに置換されており、両方のBCMA Fab内で、CH1ドメインにアミノ酸置換K213E及びK147EならびにCLドメインにアミノ酸置換E123R及びQ124Kを含む。

【0129】

本明細書に記載の二重特異性抗体は、前記抗体分子の軽鎖及び重鎖をコードする核酸分子を含むベクターで宿主細胞を形質転換し、前記抗体分子の合成を可能にする条件下で宿主細胞を培養し、そして前記培養物から前記抗体分子を回収する工程によって調製することができる。

【0130】

本明細書に記載の二重特異性抗体は、第2の標的に特異的に結合する抗体の軽鎖及び重鎖をコードする核酸分子を含む第1の標的ベクターに特異的に結合する抗体の軽鎖及び重鎖をコードする核酸を含むベクターで宿主細胞を形質転換し、その場合、可変ドメインVL及びVHまたは定常ドメインCL及びCH1を互いに置換し；前記抗体分子の合成を可能にする条件下で宿主細胞を培養し；そして前記培養物から前記抗体分子を回収する工程によって調製することができる。

【0131】

一実施形態では、二重特異性抗体は、ヒトBCMAの細胞外ドメイン及びヒトCD3εに特異的に結合し、以下のポリペプチドからなる群から選択される重鎖及び軽鎖のセットを含むことを特徴とする。

- i) 配列番号48、配列番号49、配列番号50、及び配列番号51（2×）（抗体21のセット1 TCB）、
- ii) 配列番号48、配列番号52、配列番号53、及び配列番号54（2×）（抗体22のセット2 TCB）、ならびに
- iii) 配列番号48、配列番号55、配列番号56、及び配列番号57（2×）（抗体42のセット3 TCB）。

【0132】

一実施形態では、二重特異性抗体は、ヒトBCMAの細胞外ドメイン及びヒトCD3εに特異的に結合し、ポリペプチド配列番号48、配列番号49、配列番号50、及び配列番号51(2×)(抗体21のセット1TCB)からなる群から選択される重鎖及び軽鎖のセットを含むことを特徴とする。

【0133】

一実施形態では、二重特異性抗体は、ヒトBCMAの細胞外ドメイン及びヒトCD3εに特異的に結合し、ポリペプチド配列番号48、配列番号52、配列番号53、及び配列番号54(2×)(抗体22のセット2TCB)からなる群から選択される重鎖及び軽鎖のセットを含むことを特徴とする。

【0134】

一実施形態では、二重特異性抗体は、ヒトBCMAの細胞外ドメイン及びヒトCD3εに特異的に結合し、ポリペプチド配列番号48、配列番号55、配列番号56、及び配列番号57(2×)(抗体42のセット3TCB)からなる群から選択される重鎖及び軽鎖のセットを含むことを特徴とする。

表1A：抗体の配列

10

20

30

40

50

【表 4】

配列番号	名称（複数可）	アミノ酸配列
1	CD3 CDR1 H	TYAMN
2	CD3 CDR2 H	RIRSKYNNYATYYADSVKG
3	CD3 CDR3 H	HGNFGNSYVSWFAY
4	CD3 CDR1 L	GSSTGAVTTSNYAN
5	CD3 CDR2 L	GTNKRAP
6	CD3 CDR3 L	ALWYSNLWV
7	CD3 VH	EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLE WVSRIIRSKYNNYATYYADSVKGR FTISRDDSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYW GQGTLVTVSS
8	CD3 VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCG SSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAF RGLIGGTNKRAPGTPARFSGSL GGKAALTLSGAQPEDEAEYYCAL WYSNLWVFGGGTKLTVL
9	83A10 VH	EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFT ISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKVLGWFDYWGQGTLVTVS S
10	Ma b 21 VH Ma b 22 VH Ma b 42 VH	EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSDNAMGWVRQAPGKGLE WVSAISGPGSGSTYYADSVKGRFT ISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKVLGWFDYWGQGTLVTVS S
11	83A10 VL	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSC RASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPR LLIYGASSRATGIPDRFSGSGSG

10

20

30

40

50

配列番号	名称（複数可）	アミノ酸配列
		T D F T L T I S R L E P E D F A V Y Y C Q Q Y G Y P P D F T F G Q G T K V E I K
1 2	M a b 2 1 V L M a b 2 7 V L M a b 3 3 V L M a b 3 9 V L	E I V L T Q S P G T L S L S P G E R A T L S C R A S Q S V S E Y Y L A W Y Q Q K P G Q A P R L L I E H A S T R A T G I P D R F S G S G S G T D F T L T I S R L E P E D F A V Y Y C Q Q Y G Y P P D F T F G Q G T K V E I K
1 3	M a b 2 2 V L	E I V L T Q S P G T L S L S P G E R A T L S C R A S Q S V S S Y Y L A W Y Q Q K P G Q A P R L L I S G A G S R A T G I P D R F S G S G S G T D F T L T I S R L E P E D F A V Y Y C Q Q Y G Y P P D F T F G Q G T K V E I K
1 4	M a b 4 2 V L	E I V L T Q S P G T L S L S P G E R A T L S C R A S Q S V S D E Y L S W Y Q Q K P G Q A P R L L I H S A S T R A T G I P D R F S G S G S G T D F T L A I S R L E P E D F A V Y Y C Q Q Y G Y P P D F T F G Q G T K V E I K
1 5	8 3 A 1 0 C D R 1 H	S Y A M S
1 6	8 3 A 1 0 C D R 2 H	A I S G S G G S T Y Y A D S V K G
1 7	8 3 A 1 0 C D R 3 H M a b 2 1 C D R 3 H M a b 2 2 C D R 3 H M a b 4 2 C D R 3 H M a b 2 7 C D R 3 H M a b 3 3 C D R 3 H M a b 3 9 C D R 3 H	V L G W F D Y
1 8	8 3 A 1 0 C D R 1 L	R A S Q S V S S S Y L A W
1 9	8 3 A 1 0 C D R 2 L	Y G A S S R A T
2 0	8 3 A 1 0 C D R 3 L	Q Q Y G Y P P D F T

10

20

30

40

50

配列番号	名称 (複数可)	アミノ酸配列
	M a b 2 1 C D R 3 L M a b 2 2 C D R 3 L M a b 4 2 C D R 3 L	
2 1	M a b 2 1 C D R 1 H M a b 2 2 C D R 1 H M a b 4 2 C D R 1 H	D N A M G
2 2	M a b 2 1 C D R 2 H M a b 2 2 C D R 2 H M a b 4 2 C D R 2 H	A I S G P G S S T Y Y A D S V K G
2 3	M a b 2 1 C D R 1 L	R A S Q S V S E Y Y L A W
2 4	M a b 2 1 C D R 2 L	E H A S T R A T
2 5	M a b 2 2 C D R 1 L	R A S Q S V S S Y Y L A W
2 6	M a b 2 2 C D R 2 L	S G A G S R A T
2 7	M a b 4 2 C D R 1 L	R A S Q S V S D E Y L S W
2 8	M a b 4 2 C D R 2 L	H S A S T R A T
2 9	M a b 2 7 C D R 1 H	S A P M G
3 0	M a b 2 7 C D R 2 H	A I S Y I G H T Y Y A D S V K G
3 1	M a b 2 7 C D R 1 L M a b 3 3 C D R 1 L M a b 3 9 C D R 1 L	R A S Q S V S E Y Y L A

10

20

30

40

50

配列番号	名称 (複数可)	アミノ酸配列
3 2	Ma b 2 7 CD R 2 L Ma b 3 3 CD R 2 L Ma b 3 9 CD R 2 L	H A S T R A T
3 3	Ma b 2 7 CD R 3 L Ma b 3 3 CD R 3 L Ma b 3 9 CD R 3 L	Q Q Y G Y P P D F T
3 4	Ma b 3 3 CD R 1 H	T N A M G
3 5	Ma b 3 3 CD R 2 H	A I N R F G G S T Y Y A D S V K G
3 6	Ma b 3 9 CD R 1 H	Q N A M G
3 7	Ma b 3 9 CD R 2 H	A I S P T G F S T Y Y A D S V K G
3 8	Ma b 2 7 VH	E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S S A P M G W V R Q A P G K G L E W V S A I S Y I G H T Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A K V L G W F D Y W G Q G T L V T V S S
3 9	Ma b 3 3 VH	E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F Y T N A M G W V R Q A P G K G L E W V S A I N R F G G S T Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A K V L G W F D Y W G Q G T L V T V S S
4 0	Ma b 3 9 VH	E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F T Q N A M G W V R Q A P G K G L E W V S A I S P T G F S T Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A K V L G W F D Y W G Q G T L V T V S S
4 1	8 3 A 1 0 BC MA CH1 Ma b 2 1 BC MA CH1	A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V E D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D E K V E P K S C

10

20

30

40

50

配列番号	名称 (複数可)	アミノ酸配列
	Ma b 2 2 BC MA CH 1 Ma b 4 2 BC MA CH 1	
4 2	8 3 A 1 0 BC MA CL Ma b 2 1 BC MA CL Ma b 2 2 BC MA CL Ma b 4 2 BC MA CL	RTVAAPSVFIFPPSDRKLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
4 3	CD 3 CH 1	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSC
4 4	CD 3 CL	ASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
4 5	8 3 A 1 0 k n o b HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFT ISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKVLGWFDYWGQGT LTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVEDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDEKVEPKSCDGGGSGGGGS QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCG SSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAF RGLIGGTNKRAPGTPARFSGSL GGKAALTLSGAQPEDEAEYYCAL WYSNLWVFGGGTKLTVLSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG

10

20

30

40

50

配列番号	名称 (複数可)	アミノ酸配列
		GPSVFLFPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL GAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
46	83A10 ho le HC	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFT ISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKVLGWFDYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVEDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDEKVEPKSCDKTHTCPCPA PEAAGGPSVFLFPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALGAPIEKTISKAKGQPREP QVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAV KGFYP SDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLSPGK
47	83A10 LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC RASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPR LLIYGASSRATGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQY GYPPDFTFGQGTKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDRKLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
48	CD3 LC	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLE

10

20

30

40

50

配列番号	名称（複数可）	アミノ酸配列
		WVSRIRSKYNNYATYYADSVKGR FTISRDDSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYW GQGT LVT VSSASVAAPSVFI FPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNREG EC
49	M a b 2 1 k n o b HC	EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSDNAMGWVRQAPGKGLE WVSAISGPGSSSTYYADSVKGRFT ISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKVLGWFDYWGQGT LVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVEDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDEKVEPKSCDGGGGSGGGGS QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCG SSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAF RGLIGGTNKRAPGTPARFSGSL GGKAALTLSGAQPEDEAEYYCAL WYSNLWVFGGGTKLTVLSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPCPAPEAAG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL GAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
50	M a b 2 1 h o l e HC	EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSDNAMGWVRQAPGKGLE WVSAISGPGSSSTYYADSVKGRFT

10

20

30

40

50

配列番号	名称 (複数可)	アミノ酸配列
		I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A K V L G W F D Y W G Q G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V E D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D E K V E P K S C D K T H T C P P C P A P E A A G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L G A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V C T L P P S R D E L T K N Q V S L S C A V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L V S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
5 1	M a b 2 1 L C	E I V L T Q S P G T L S L S P G E R A T L S C R A S Q S V S E Y Y L A W Y Q Q K P G Q A P R L L I E H A S T R A T G I P D R F S G S G S G T D F T L T I S R L E P E D F A V Y Y C Q Q Y G Y P P D F T F G Q G T K V E I K R T V A A P S V F I F P P S D R K L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C
5 2	M a b 2 2 k n o b H C	E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S D N A M G W V R Q A P G K G L E W V S A I S G P G S S T Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A K V L G W F D Y W G Q G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V E D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D E K V E P K S C D G G G G S G G G G S Q A V V T Q E P S L T V S P G G T V T L T C G S S T G A V T T S N Y A N W V Q E K P G Q A F R G L I G G T N K R A P G T P A R F S G S L L G G K A A L T L S G A Q P E D E A E Y Y C A L W Y S N L W V F G G G T K L T V L S S A S T K

10

20

30

40

配列番号	名称 (複数可)	アミノ酸配列
		GPSVFPLAPSSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG GPSVFLLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL GAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTL PPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
53	M a b 2 2 h o l e H C	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSDNAMGWVRQAPGKGLE WVSAISGPGSSSTYYADSVKGRFT ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKVLGWFDYWGQGTLLTVS SASTKGPSVFPLAPSSSKSTSGGT AALGCLVEDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDEKVEPKSCDKTHTCPPCPA PEAAAGGPSVFLLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALGAPIEKTI SKAKGQPREP QVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAV KGFYP SDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLSPGK
54	M a b 2 2 L C	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC RASQSVSSYYLAWYQQKPGQAPR LLISGAGSRATGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQY GYPDFTFGQGTKVEIKRTVAAP SVFI FPPSDRKLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS

10

20

30

40

50

配列番号	名称（複数可）	アミノ酸配列
		QESVTEQDSKDSTYSLSSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
5 5	Ma b 4 2 k n o b HC	EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSDNAMGWVRQAPGKGLE WVSAISGPGSSSTYYADSVKGRFT ISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKVLGWFDYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVEDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDEKVEPKSCDGGGGSGGGGS QAVVTQEPSLTVSPGGT VTLTCG SSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAF RGLIGGTNKRAPGTPARFSGSL GGKAALTL SGAQPEDEAEYYCAL WYSNLWVFGGGTKLTVLSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL GAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
5 6	Ma b 4 2 h o l e HC	EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSDNAMGWVRQAPGKGLE WVSAISGPGSSSTYYADSVKGRFT ISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKVLGWFDYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVEDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN

10

20

30

40

50

配列番号	名称（複数可）	アミノ酸配列
		TKVDEKVEPKSCDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLFPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALGAPIEKTISKAKGQPREP QVCTLPSPSRDELTKNQVSLSCAV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQ KSLSLSPGK
57	Ma b 4 2 LC	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSC RASQSVSDEYLSWYQQKPGQAPR LLIHSASTRATGIPDRFSGSGSG TDFTLAISRLPEPDFAVYYCQQY GYPPDFTFGQGQTKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDRKLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC

備考：配列番号20と配列番号33は同一

表1B：抗体の配列（一覧表）

【表5】

	配列番号							
CD3抗体	VH	VL	CDR 1H	CDR2 H	CDR3 H	CDR 1L	CDR 2L	CDR 3L
	7	8	1	2	3	4	5	6
BCMA 抗体	VH	VL	CDR 1H	CDR2 H	CDR3 H	CDR 1L	CDR 2L	CDR 3L
83A10	9	11	15	16	17	18	19	20
Ma b 2 1	10	12	21	22	17	23	24	20
Ma b 2 2	10	13	21	22	17	25	26	20
Ma b 4 2	10	14	21	22	17	27	28	20
Ma b 2 7	38	12	29	30	17	31	32	33
Ma b 3 3	39	12	34	35	17	31	32	33
Ma b 3 9	40	12	36	37	17	31	32	33

表2A：追加的な構築物

10

20

30

40

50

【表 6】

	配列番号			
断片／構築物	8 3 A 1 0	M a b 2 1	M a b 2 2	M a b 4 2
B C M A C H 1	4 1	4 1	4 1	4 1
B C M A C L	4 2	4 2	4 2	4 2
C D 3 C H 1	4 3	4 3	4 3	4 3
C D 3 C L	4 4	4 4	4 4	4 4

10

表 2 B：追加的な構築物

【表 7】

	配列番号			
構築物	8 3 A 1 0	M a b 2 1	M a b 2 2	M a b 4 2
B C M A V H _ C H 1 c v × C D 3 V L _ C H 1 F c ノブ L A L A P G (ノブ H C)	4 5	4 9	5 2	5 5
B C M A c v H C ホール L A L A P G (ホール H C)	4 6	5 0	5 3	5 6
B C M A c v ヒト I g G 1 L C (B C M A L C)	4 7	5 1	5 4	5 7
C D 3 V H _ C L (C D 3 L C)	4 8	4 8	4 8	4 8

20

【0135】

以下の(2+1)Fc含有抗BCMA／抗CD3TCBを作製するために、上記の表2Bに記載のそれぞれの構築物／配列番号を使用した：

83A10-TCBcv：45、46、47(×2)、48(図2A)

21-TCBcv：48、49、50、51(×2)(図2A)

22-TCBcv：48、52、53、54(×2)(図2A)

42-TCBcv：48、55、56、57(×2)(図2A)

30

【0136】

F. 治療方法及び予防方法ならびにそのような方法で使用するための化合物

本明細書に提供する化合物1、2及び3、ならびにそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、または薬学的に許容される塩を、本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原(BCMA)及びヒトCD3ε(CD3)に特異的に結合する二重特異性抗体と組み合わせて、本明細書に提供するすべての治療方法で 사용할ことができる。

40

【0137】

一実施形態では、化合物1、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびに本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原(BCMA)及びヒトCD3ε(CD3)に特異的に結合する二重特異性抗体を患者に投与することを含む、多発性骨髄腫の治療方法を提供し、その場合、場合により、二重特異性抗体は、ヒトB細胞成熟抗原(BCMA)に特異的に結合する第1の結合部分及びヒトCD3ε(CD3)に特異的に結合する第2の結合部分を含み、前記第1の結合部分が、配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域、及び配列番号17のCDR3H領域を含むVH領域、ならびに配列番号20のCDR3L領域及び以下の群から選択されるCDR1L領域とCDR2L領域の組み合わせを含むV

50

L 領域を含むことを特徴とする。

- i) 配列番号 23 の C D R 1 L 領域及び配列番号 24 の C D R 2 L 領域、
- i i) 配列番号 25 の C D R 1 L 領域及び配列番号 26 の C D R 2 L 領域、または
- i i i) 配列番号 27 の C D R 1 L 領域及び配列番号 28 の C D R 2 L 領域。

【0138】

一実施形態では、本明細書において、多発性骨髄腫の治療方法で使用するための化合物を提供し、化合物は、化合物 1、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩であり、方法は、化合物 1、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびに本明細書に提供するヒト B 細胞成熟抗原 (B C M A) 及びヒト C D 3 ε (C D 3) に特異的に結合する二重特異性抗体を患者に投与することを含み、その場合、場合により、二重特異性抗体は、ヒト B 細胞成熟抗原 (B C M A) に特異的に結合する第 1 の結合部分、及びヒト C D 3 ε (C D 3) に特異的に結合する第 2 の結合部分を含み、前記第 1 の結合部分が、配列番号 21 の C D R 1 H 領域、配列番号 22 の C D R 2 H 領域及び配列番号 17 の C D R 3 H 領域を含む V H 領域、ならびに配列番号 20 の C D R 3 L 領域及び以下の群から選択される C D R 1 L と C D R 2 L 領域の組み合わせを含む V L 領域を含むことを特徴とする。

10

- i) 配列番号 23 の C D R 1 L 領域及び配列番号 24 の C D R 2 L 領域、
- i i) 配列番号 25 の C D R 1 L 領域及び配列番号 26 の C D R 2 L 領域、または
- i i i) 配列番号 27 の C D R 1 L 領域及び配列番号 28 の C D R 2 L 領域。

20

【0139】

一実施形態では、化合物 2、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびに本明細書に提供するヒト B 細胞成熟抗原 (B C M A) 及びヒト C D 3 ε (C D 3) に特異的に結合する二重特異性抗体を患者に投与することを含み、多発性骨髄腫の治療方法を提供し、その場合、場合により、二重特異性抗体は、ヒト B 細胞成熟抗原 (B C M A) に特異的に結合する第 1 の結合部分及びヒト C D 3 ε (C D 3) に特異的に結合する第 2 の結合部分を含み、前記第 1 の結合部分が、配列番号 21 の C D R 1 H 領域、配列番号 22 の C D R 2 H 領域、及び配列番号 17 の C D R 3 H 領域を含む V H 領域、ならびに配列番号 20 の C D R 3 L 領域及び以下の群から選択される C D R 1 L 領域と C D R 2 L 領域の組み合わせを含む V L 領域を含むことを特徴とする。

30

- i) 配列番号 23 の C D R 1 L 領域及び配列番号 24 の C D R 2 L 領域、
- i i) 配列番号 25 の C D R 1 L 領域及び配列番号 26 の C D R 2 L 領域、または
- i i i) 配列番号 27 の C D R 1 L 領域及び配列番号 28 の C D R 2 L 領域。

【0140】

一実施形態では、本明細書において、多発性骨髄腫の治療方法で使用するための化合物を提供し、化合物は、化合物 2、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩であり、方法は、化合物 2、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびに本明細書に提供するヒト B 細胞成熟抗原 (B C M A) 及びヒト C D 3 ε (C D 3) に特異的に結合する二重特異性抗体を患者に投与することを含み、その場合、場合により、二重特異性抗体は、ヒト B 細胞成熟抗原 (B C M A) に特異的に結合する第 1 の結合部分、及びヒト C D 3 ε (C D 3) に特異的に結合する第 2 の結合部分を含み、前記第 1 の結合部分が、配列番号 21 の C D R 1 H 領域、配列番号 22 の C D R 2 H 領域及び配列番号 17 の C D R 3 H 領域を含む V H 領域、ならびに配列番号 20 の C D R 3 L 領域及び以下の群から選択される C D R 1 L と C D R 2 L 領域の組み合わせを含む V L 領域を含むことを特徴とする。

40

- i) 配列番号 23 の C D R 1 L 領域及び配列番号 24 の C D R 2 L 領域、
- i i) 配列番号 25 の C D R 1 L 領域及び配列番号 26 の C D R 2 L 領域、または
- i i i) 配列番号 27 の C D R 1 L 領域及び配列番号 28 の C D R 2 L 領域。

【0141】

一実施形態では、化合物 3、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的

50

に許容される塩、ならびに本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原（BCMA）及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する二重特異性抗体を患者に投与することを含む、多発性骨髄腫の治療方法を提供し、その場合、場合により、二重特異性抗体は、ヒトB細胞成熟抗原（BCMA）に特異的に結合する第1の結合部分及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する第2の結合部分を含み、前記第1の結合部分が、配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域、及び配列番号17のCDR3H領域を含むVH領域、ならびに配列番号20のCDR3L領域及び以下の群から選択されるCDR1L領域とCDR2L領域の組み合わせを含むVL領域を含むことを特徴とする。

- i) 配列番号23のCDR1L領域及び配列番号24のCDR2L領域、
- ii) 配列番号25のCDR1L領域及び配列番号26のCDR2L領域、または
- iii) 配列番号27のCDR1L領域及び配列番号28のCDR2L領域。

【0142】

一実施形態では、本明細書において、多発性骨髄腫の治療方法で使用するための化合物を提供し、化合物は、化合物3、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩であり、方法は、化合物3、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびに本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原（BCMA）及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する二重特異性抗体を患者に投与することを含み、その場合、場合により、二重特異性抗体は、ヒトB細胞成熟抗原（BCMA）に特異的に結合する第1の結合部分、及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する第2の結合部分を含み、前記第1の結合部分が、配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域及び配列番号17のCDR3H領域を含むVH領域、ならびに配列番号20のCDR3L領域及び以下の群から選択されるCDR1LとCDR2L領域の組み合わせを含むVL領域を含むことを特徴とする。

- i) 配列番号23のCDR1L領域及び配列番号24のCDR2L領域、
- ii) 配列番号25のCDR1L領域及び配列番号26のCDR2L領域、または
- iii) 配列番号27のCDR1L領域及び配列番号28のCDR2L領域。

【0143】

一実施形態では、本明細書に提供する化合物、例えば、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびに本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原（BCMA）に特異的に結合する第1の結合部分及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する第2の結合部分を含む二重特異性抗体を患者に投与することを含む、多発性骨髄腫の予防方法を提供し、その場合、場合により、二重特異性抗体は、前記第1の結合部分が、配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域、及び配列番号17のCDR3H領域を含むVH領域、ならびに配列番号20のCDR3L領域及び以下の群から選択されるCDR1L領域とCDR2L領域の組み合わせを含むVL領域を含むことを特徴とする。

- i) 配列番号23のCDR1L領域及び配列番号24のCDR2L領域、
- ii) 配列番号25のCDR1L領域及び配列番号26のCDR2L領域、または
- iii) 配列番号27のCDR1L領域及び配列番号28のCDR2L領域。

【0144】

一実施形態では、本明細書において、多発性骨髄腫の予防方法で使用するための化合物を提供し、化合物は、本明細書に提供する化合物、例えば、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩であり、方法は、本明細書に提供する化合物、例えば、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびに本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原（BCMA）に特異的に結合する第1の結合部分及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する第2の結合部分を含む二重特異性抗体を患者に投与することを含み、その場合、場合により、二重特異性抗体は、前記第1の結合部

10

20

30

40

50

分が、配列番号 21 の C D R 1 H 領域、配列番号 22 の C D R 2 H 領域及び配列番号 17 の C D R 3 H 領域を含む V H 領域、ならびに配列番号 20 の C D R 3 L 領域及び以下の群から選択される C D R 1 L と C D R 2 L 領域の組み合わせを含む V L 領域を含むことを特徴とする。

- i) 配列番号 23 の C D R 1 L 領域及び配列番号 24 の C D R 2 L 領域、
- i i) 配列番号 25 の C D R 1 L 領域及び配列番号 26 の C D R 2 L 領域、または
- i i i) 配列番号 27 の C D R 1 L 領域及び配列番号 28 の C D R 2 L 領域。

【0145】

別の実施形態では、本明細書に提供する化合物、例えば、化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびに本明細書に提供するヒト B 細胞成熟抗原 (B C M A) に特異的に結合する第 1 の結合部分及びヒト C D 3 ε (C D 3) に特異的に結合する第 2 の結合部分を含む二重特異性抗体を患者に投与することを含む、多発性骨髄腫の管理方法を提供し、その場合、場合により、二重特異性抗体は、前記第 1 の結合部分が、配列番号 21 の C D R 1 H 領域、配列番号 22 の C D R 2 H 領域、及び配列番号 17 の C D R 3 H 領域を含む V H 領域、ならびに配列番号 20 の C D R 3 L 領域及び以下の群から選択される C D R 1 L 領域と C D R 2 L 領域の組み合わせを含む V L 領域を含むことを特徴とする。

- i) 配列番号 23 の C D R 1 L 領域及び配列番号 24 の C D R 2 L 領域、
- i i) 配列番号 25 の C D R 1 L 領域及び配列番号 26 の C D R 2 L 領域、または
- i i i) 配列番号 27 の C D R 1 L 領域及び配列番号 28 の C D R 2 L 領域。

【0146】

別の実施形態では、本明細書において、多発性骨髄腫の管理方法で使用するための化合物を提供し、化合物は、本明細書に提供する化合物、例えば、化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩であり、方法は、本明細書に提供する化合物、例えば、化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびに本明細書に提供するヒト B 細胞成熟抗原 (B C M A) に特異的に結合する第 1 の結合部分及びヒト C D 3 ε (C D 3) に特異的に結合する第 2 の結合部分を含む二重特異性抗体を患者に投与することを含み、その場合、場合により、二重特異性抗体は、前記第 1 の結合部分が、配列番号 21 の C D R 1 H 領域、配列番号 22 の C D R 2 H 領域及び配列番号 17 の C D R 3 H 領域を含む V H 領域、ならびに配列番号 20 の C D R 3 L 領域及び以下の群から選択される C D R 1 L と C D R 2 L 領域の組み合わせを含む V L 領域を含むことを特徴とする。

- i) 配列番号 23 の C D R 1 L 領域及び配列番号 24 の C D R 2 L 領域、
- i i) 配列番号 25 の C D R 1 L 領域及び配列番号 26 の C D R 2 L 領域、または
- i i i) 配列番号 27 の C D R 1 L 領域及び配列番号 28 の C D R 2 L 領域。

【0147】

一実施形態では、本明細書において、有効量の本明細書に記載の化合物、例えば、化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびに本明細書に提供するヒト B 細胞成熟抗原 (B C M A) 及びヒト C D 3 ε (C D 3) に特異的に結合する二重特異性抗体を、多発性骨髄腫を有する患者に投与することを含む、多発性骨髄腫の国際統一効果判定基準 (I U R C) で評価する (D u r i e B G M, H a r o u s s e a u J - L, M i g u e l J S, e t a l. I n t e r n a t i o n a l u n i f o r m r e s p o n s e c r i t e r i a f o r m u l t i p l e m y e l o m a. L e u k e m i a, 2006; (10) 10:1-7 を参照のこと)、患者における治療応答の誘導方法を提供し、その場合、場合により、二重特異性抗体は、ヒト B 細胞成熟抗原 (B C M A) に特異的に結合する第 1 の結合部分及びヒト C D 3 ε (C D 3) に特異的

に結合する第2の結合部分を含み、前記第1の結合部分が、配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域、及び配列番号17のCDR3H領域を含むVH領域、ならびに配列番号20のCDR3L領域、及び以下の群から選択されるCDR1L領域とCDR2L領域の組み合わせを含むVL領域を含むことを特徴とする。

i) 配列番号23のCDR1L領域及び配列番号24のCDR2L領域、

ii) 配列番号25のCDR1L領域及び配列番号26のCDR2L領域、または

iii) 配列番号27のCDR1L領域及び配列番号28のCDR2L領域。

【0148】

一実施形態では、本明細書において、国際骨髓腫作業部会 (IMWG) の効果判定及び微小残存病変評価のためのコンセンサス基準 (Rajkumar et al., Blood, 2011, 117 (18) : 4691-5; Kumar et al., Lancet Oncol., 2016, 17 (8) : e328-e346) で評価する、患者の治療応答の誘導方法も提供し、方法は、本明細書に記載の有効量の化合物、例えば、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびに本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原 (BCMA) 及びヒトCD3ε (CD3) に特異的に結合する二重特異性抗体を、多発性骨髓腫を有する患者に投与することを含み、場合により、二重特異性抗体は、ヒトB細胞成熟抗原 (BCMA) に特異的に結合する第1の結合部分、及びヒトCD3ε (CD3) に特異的に結合する第2の結合部分を含み、前記第1の結合部分が、配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域及び配列番号17のCDR3H領域を含むVH領域、ならびに配列番号20のCDR3L領域及び以下の群から選択されるCDR1L領域とCDR2L領域の組み合わせを含むVL領域を含むことを特徴とする。

i) 配列番号23のCDR1L領域及び配列番号24のCDR2L領域、

ii) 配列番号25のCDR1L領域及び配列番号26のCDR2L領域、または

iii) 配列番号27のCDR1L領域及び配列番号28のCDR2L領域。

【0149】

一実施形態では、本明細書において、本明細書に記載の有効量の化合物を投与することを含み、多発性骨髓腫の治療効果判定国際統一基準 (IURC) (Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia, 2006; (10) 10: 1-7を参照のこと) を用いて評価する患者の治療応答の誘導方法において使用するための化合物を提供し、その場合、化合物は、本明細書に提供する化合物、例えば、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩であり、方法は、有効量の化合物、例えば、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびに本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原 (BCMA) 及びヒトCD3ε (CD3) に特異的に結合する二重特異性抗体を、多発性骨髓腫を有する患者に投与することを含み、場合により、二重特異性抗体は、ヒトB細胞成熟抗原 (BCMA) に特異的に結合する第1の結合部分及びヒトCD3ε (CD3) に特異的に結合する第2の結合部分を含み、前記第1の結合部分が、配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域、及び配列番号17のCDR3H領域を含むVH領域、ならびに配列番号20のCDR3L領域、及び以下の群から選択されるCDR1L領域とCDR2L領域の組み合わせを含むVL領域を含むことを特徴とする。

i) 配列番号23のCDR1L領域及び配列番号24のCDR2L領域、

ii) 配列番号25のCDR1L領域及び配列番号26のCDR2L領域、または

iii) 配列番号27のCDR1L領域及び配列番号28のCDR2L領域。

【0150】

一実施形態では、本明細書において、国際骨髓腫作業部会（IMWG）の効果判定及び微小残存病変評価のためのコンセンサス基準（Rajkumar et al., Blood, 2011, 117（18）：4691-5；Kumar et al., Lancet Oncol., 2016, 17（8）：e328-e346）で評価する、患者の治療応答の誘導方法において使用するための化合物を提供し、化合物は、本明細書に提供する化合物、例えば、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩であり、方法は、本明細書に提供する有効量の化合物、例えば、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびに本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原（BCMA）及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する二重特異性抗体を、多発性骨髓腫を有する患者に投与することを含み、場合により、二重特異性抗体は、ヒトB細胞成熟抗原（BCMA）に特異的に結合する第1の結合部分、及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する第2の結合部分を含み、前記第1の結合部分が、配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域及び配列番号17のCDR3H領域を含むVH領域、ならびに配列番号20のCDR3L領域及び以下の群から選択されるCDR1L領域とCDR2L領域の組み合わせを含むVL領域を含むことを特徴とする。

i) 配列番号23のCDR1L領域及び配列番号24のCDR2L領域、

ii) 配列番号25のCDR1L領域及び配列番号26のCDR2L領域、または

iii) 配列番号27のCDR1L領域及び配列番号28のCDR2L領域。

【0151】

別の実施形態では、本明細書において、本明細書に記載の有効量の化合物、例えば、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびに本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原（BCMA）及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する二重特異性抗体を、多発性骨髓腫を有する患者に投与することを含む、多発性骨髓腫の国際統一効果判定基準（IURC）によって決定される、患者における厳密な完全奏効、完全奏効、または最良部分奏効の達成方法を提供し、場合により、二重特異性抗体は、ヒトB細胞成熟抗原（BCMA）に特異的に結合する第1の結合部分及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する第2の結合部分を含み、前記第1の結合部分が、配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域、及び配列番号17のCDR3H領域を含むVH領域、ならびに配列番号20のCDR3L領域、及び以下の群から選択されるCDR1L領域とCDR2L領域の組み合わせを含むVL領域を含むことを特徴とする。

i) 配列番号23のCDR1L領域及び配列番号24のCDR2L領域、

ii) 配列番号25のCDR1L領域及び配列番号26のCDR2L領域、または

iii) 配列番号27のCDR1L領域及び配列番号28のCDR2L領域。

【0152】

別の実施形態では、本明細書において、本明細書に記載の有効量の化合物、例えば、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびに本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原（BCMA）及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する二重特異性抗体を、多発性骨髓腫を有する患者に投与することを含む、効果判定及び微小残存病変のための国際骨髓腫作業部会（IMWG）コンセンサス基準によって決定される、患者における持続性MRD陰性、flow MRD陰性、シーケンシングMRD陰性、画像化及びMRD陰性、厳密な完全奏効、完全奏効、または最良部分奏効の達成方法を提供し、場合により、二重特異性抗体は、ヒトB細胞成熟抗原（BCMA）に特異的に結合する第1の結合部分及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する第2の結合部分を含み、前記第1の結合部分が、配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域、及び配列番号17のCDR3H領域を含むVH領域、ならびに配列番号20のCDR3L領域、及び以下の群から選択されるCDR1L領域とCDR2L領域の組み合わ

せを含むV L領域を含むことを特徴とする。

- i) 配列番号23のCDR1 L領域及び配列番号24のCDR2 L領域、
- ii) 配列番号25のCDR1 L領域及び配列番号26のCDR2 L領域、または
- iii) 配列番号27のCDR1 L領域及び配列番号28のCDR2 L領域。

【0153】

別の実施形態では、本明細書において、多発性骨髄腫の国際統一効果判定基準（IURC）によって決定される、患者における厳密な完全奏効、完全奏効、または最良部分奏効の達成方法において使用するための化合物を提供し、化合物は、本明細書に提供する化合物、例えば、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩であり、方法は、本明細書に記載の有効量の化合物、例えば、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびに本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原（BCMA）及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する二重特異性抗体を、多発性骨髄腫を有する患者に投与することを含み、場合により、二重特異性抗体は、ヒトB細胞成熟抗原（BCMA）に特異的に結合する第1の結合部分及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する第2の結合部分を含み、前記第1の結合部分が、配列番号21のCDR1 H領域、配列番号22のCDR2 H領域、及び配列番号17のCDR3 H領域を含むV H領域、ならびに配列番号20のCDR3 L領域、及び以下の群から選択されるCDR1 L領域とCDR2 L領域の組み合わせを含むV L領域を含むことを特徴とする。

- i) 配列番号23のCDR1 L領域及び配列番号24のCDR2 L領域、
- ii) 配列番号25のCDR1 L領域及び配列番号26のCDR2 L領域、または
- iii) 配列番号27のCDR1 L領域及び配列番号28のCDR2 L領域。

【0154】

別の実施形態では、本明細書において、効果判定及び微小残存病変評価のための骨髄腫作業部会（IMWG）コンセンサス基準によって決定される、患者における持続性MRD陰性、flow MRD陰性、シーケンシングMRD陰性、画像化及びMRD陰性、厳密な完全奏効、完全奏効、または最良部分奏効の達成方法において使用するための化合物を提供し、化合物は、本明細書に提供する化合物、例えば、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩であり、方法は、本明細書に記載の有効量の化合物、例えば、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびに本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原（BCMA）及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する二重特異性抗体を、多発性骨髄腫を有する患者に投与することを含み、場合により、二重特異性抗体は、ヒトB細胞成熟抗原（BCMA）に特異的に結合する第1の結合部分及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する第2の結合部分を含み、前記第1の結合部分が、配列番号21のCDR1 H領域、配列番号22のCDR2 H領域、及び配列番号17のCDR3 H領域を含むV H領域、ならびに配列番号20のCDR3 L領域、及び以下の群から選択されるCDR1 L領域とCDR2 L領域の組み合わせを含むV L領域を含むことを特徴とする。

- i) 配列番号23のCDR1 L領域及び配列番号24のCDR2 L領域、
- ii) 配列番号25のCDR1 L領域及び配列番号26のCDR2 L領域、または
- iii) 配列番号27のCDR1 L領域及び配列番号28のCDR2 L領域。

【0155】

別の実施形態では、本明細書において、本明細書に記載の有効量の化合物、例えば、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびに本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原（BCMA）及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する二重特異性抗体を、多発性骨髄腫を有する患者に投与することを含む、患者における全

生存期間、無増悪生存期間、無再発生存期間、腫瘍増殖停止時間、または無病生存期間の増加の達成方法を提供し、その場合、場合により、二重特異性抗体は、ヒトB細胞成熟抗原（BCMA）に特異的に結合する第1の結合部分及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する第2の結合部分を含み、前記第1の結合部分が、配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域及び配列番号17のCDR3H領域を含むVH領域、ならびに配列番号20のCDR3L領域、及び以下の群から選択されるCDR1L領域とCDR2L領域の組み合わせを含むVL領域を含むことを特徴とする。

- i) 配列番号23のCDR1L領域及び配列番号24のCDR2L領域、
- ii) 配列番号25のCDR1L領域及び配列番号26のCDR2L領域、または
- iii) 配列番号27のCDR1L領域及び配列番号28のCDR2L領域。

10

【0156】

別の実施形態では、本明細書において、患者における全生存期間、無増悪生存期間、無再発生存期間、腫瘍増殖停止時間、または無病生存期間の増加の達成方法において使用するための化合物を提供し、化合物は、本明細書において提供する化合物、例えば、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩であり、方法は、本明細書に記載の有効量の化合物、例えば、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびに本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原（BCMA）及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する二重特異性抗体を、多発性骨髄腫を有する患者に投与することを含み、場合により、二重特異性抗体は、ヒトB細胞成熟抗原（BCMA）に特異的に結合する第1の結合部分及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する第2の結合部分を含み、前記第1の結合部分が、配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域、及び配列番号17のCDR3H領域を含むVH領域、ならびに配列番号20のCDR3L領域、及び以下の群から選択されるCDR1L領域とCDR2L領域の組み合わせを含むVL領域を含むことを特徴とする。

20

- i) 配列番号23のCDR1L領域及び配列番号24のCDR2L領域、
- ii) 配列番号25のCDR1L領域及び配列番号26のCDR2L領域、または
- iii) 配列番号27のCDR1L領域及び配列番号28のCDR2L領域。

【0157】

30

別の実施形態では、本明細書において、本明細書に記載の有効量の化合物、例えば、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびに本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原（BCMA）及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する二重特異性抗体を、多発性骨髄腫を有する患者に投与することを含む、患者における全生存期間の増加の達成方法を提供し、その場合、場合により、二重特異性抗体は、ヒトB細胞成熟抗原（BCMA）に特異的に結合する第1の結合部分及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する第2の結合部分を含み、前記第1の結合部分が、配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域及び配列番号17のCDR3H領域を含むVH領域、ならびに配列番号20のCDR3L領域、及び以下の群から選択されるCDR1L領域とCDR2L領域の組み合わせを含むVL領域を含むことを特徴とする。

40

- i) 配列番号23のCDR1L領域及び配列番号24のCDR2L領域、
- ii) 配列番号25のCDR1L領域及び配列番号26のCDR2L領域、または
- iii) 配列番号27のCDR1L領域及び配列番号28のCDR2L領域。

【0158】

別の実施形態では、本明細書において、患者における全生存期間の増加の達成方法において使用するための化合物を提供し、化合物は、本明細書において提供する化合物、例えば、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩であり、方法は、本明細書に記載の有効量の化合物、例えば、化合物1、化合物2もしくは化合物3、ま

50

たはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびに本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原（BCMA）及びヒトCD3 ϵ （CD3）に特異的に結合する二重特異性抗体を、多発性骨髄腫を有する患者に投与することを含み、場合により、二重特異性抗体は、ヒトB細胞成熟抗原（BCMA）に特異的に結合する第1の結合部分及びヒトCD3 ϵ （CD3）に特異的に結合する第2の結合部分を含み、前記第1の結合部分が、配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域、及び配列番号17のCDR3H領域を含むVH領域、ならびに配列番号20のCDR3L領域、及び以下の群から選択されるCDR1L領域とCDR2L領域の組み合わせを含むVL領域を含むことを特徴とする。

i) 配列番号23のCDR1L領域及び配列番号24のCDR2L領域、

ii) 配列番号25のCDR1L領域及び配列番号26のCDR2L領域、または

iii) 配列番号27のCDR1L領域及び配列番号28のCDR2L領域。

【0159】

別の実施形態では、本明細書において、本明細書に記載の有効量の化合物、例えば、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびに本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原（BCMA）及びヒトCD3 ϵ （CD3）に特異的に結合する二重特異性抗体を、多発性骨髄腫を有する患者に投与することを含む、患者における無増悪生存期間の増加の達成方法を提供し、その場合、場合により、二重特異性抗体は、ヒトB細胞成熟抗原（BCMA）に特異的に結合する第1の結合部分及びヒトCD3 ϵ （CD3）に特異的に結合する第2の結合部分を含み、前記第1の結合部分が、配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域及び配列番号17のCDR3H領域を含むVH領域、ならびに配列番号20のCDR3L領域、及び以下の群から選択されるCDR1L領域とCDR2L領域の組み合わせを含むVL領域を含むことを特徴とする。

i) 配列番号23のCDR1L領域及び配列番号24のCDR2L領域、

ii) 配列番号25のCDR1L領域及び配列番号26のCDR2L領域、または

iii) 配列番号27のCDR1L領域及び配列番号28のCDR2L領域。

【0160】

別の実施形態では、本明細書において、患者における無増悪生存期間の増加の達成方法において使用するための化合物を提供し、化合物は、本明細書において提供する化合物、例えば、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩であり、方法は、本明細書に記載の有効量の化合物、例えば、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびに本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原（BCMA）及びヒトCD3 ϵ （CD3）に特異的に結合する二重特異性抗体を、多発性骨髄腫を有する患者に投与することを含み、場合により、二重特異性抗体は、ヒトB細胞成熟抗原（BCMA）に特異的に結合する第1の結合部分及びヒトCD3 ϵ （CD3）に特異的に結合する第2の結合部分を含み、前記第1の結合部分が、配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域、及び配列番号17のCDR3H領域を含むVH領域、ならびに配列番号20のCDR3L領域、及び以下の群から選択されるCDR1L領域とCDR2L領域の組み合わせを含むVL領域を含むことを特徴とする。

i) 配列番号23のCDR1L領域及び配列番号24のCDR2L領域、

ii) 配列番号25のCDR1L領域及び配列番号26のCDR2L領域、または

iii) 配列番号27のCDR1L領域及び配列番号28のCDR2L領域。

【0161】

別の実施形態では、本明細書において、本明細書に記載の有効量の化合物、例えば、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびに本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原（BCMA）及びヒトCD3 ϵ （CD3）に特異的に結合す

10

20

30

40

50

る二重特異性抗体を、多発性骨髄腫を有する患者に投与することを含む、患者における無再発生存期間の増加の達成方法を提供し、その場合、場合により、二重特異性抗体は、ヒトB細胞成熟抗原（BCMA）に特異的に結合する第1の結合部分及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する第2の結合部分を含み、前記第1の結合部分が、配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域及び配列番号17のCDR3H領域を含むVH領域、ならびに配列番号20のCDR3L領域、及び以下の群から選択されるCDR1L領域とCDR2L領域の組み合わせを含むVL領域を含むことを特徴とする。

i) 配列番号23のCDR1L領域及び配列番号24のCDR2L領域、

ii) 配列番号25のCDR1L領域及び配列番号26のCDR2L領域、または

iii) 配列番号27のCDR1L領域及び配列番号28のCDR2L領域。

10

【0162】

別の実施形態では、本明細書において、患者における無再発生存期間の増加の達成方法において使用するための化合物を提供し、化合物は、本明細書において提供する化合物、例えば、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩であり、方法は、本明細書に記載の有効量の化合物、例えば、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびに本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原（BCMA）及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する二重特異性抗体を、多発性骨髄腫を有する患者に投与することを含み、場合により、二重特異性抗体は、ヒトB細胞成熟抗原（BCMA）に特異的に結合する第1の結合部分及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する第2の結合部分を含み、前記第1の結合部分が、配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域、及び配列番号17のCDR3H領域を含むVH領域、ならびに配列番号20のCDR3L領域、及び以下の群から選択されるCDR1L領域とCDR2L領域の組み合わせを含むVL領域を含むことを特徴とする。

20

i) 配列番号23のCDR1L領域及び配列番号24のCDR2L領域、

ii) 配列番号25のCDR1L領域及び配列番号26のCDR2L領域、または

iii) 配列番号27のCDR1L領域及び配列番号28のCDR2L領域。

【0163】

別の実施形態では、本明細書において、本明細書に記載の有効量の化合物、例えば、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびに本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原（BCMA）及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する二重特異性抗体を、多発性骨髄腫を有する患者に投与することを含む、患者における腫瘍増殖停止時間の増加の達成方法を提供し、その場合、場合により、二重特異性抗体は、ヒトB細胞成熟抗原（BCMA）に特異的に結合する第1の結合部分及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する第2の結合部分を含み、前記第1の結合部分が、配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域及び配列番号17のCDR3H領域を含むVH領域、ならびに配列番号20のCDR3L領域、及び以下の群から選択されるCDR1L領域とCDR2L領域の組み合わせを含むVL領域を含むことを特徴とする。

30

i) 配列番号23のCDR1L領域及び配列番号24のCDR2L領域、

ii) 配列番号25のCDR1L領域及び配列番号26のCDR2L領域、または

iii) 配列番号27のCDR1L領域及び配列番号28のCDR2L領域。

40

【0164】

別の実施形態では、本明細書において、患者における腫瘍増殖停止時間の増加の達成方法において使用するための化合物を提供し、化合物は、本明細書において提供する化合物、例えば、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩であり、方法は、本明細書に記載の有効量の化合物、例えば、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ

50

、もしくは薬学的に許容される塩、ならびに本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原（BCMA）及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する二重特異性抗体を、多発性骨髄腫を有する患者に投与することを含み、場合により、二重特異性抗体は、ヒトB細胞成熟抗原（BCMA）に特異的に結合する第1の結合部分及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する第2の結合部分を含み、前記第1の結合部分が、配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域、及び配列番号17のCDR3H領域を含むVH領域、ならびに配列番号20のCDR3L領域、及び以下の群から選択されるCDR1L領域とCDR2L領域の組み合わせを含むVL領域を含むことを特徴とする。

i) 配列番号23のCDR1L領域及び配列番号24のCDR2L領域、

ii) 配列番号25のCDR1L領域及び配列番号26のCDR2L領域、または

iii) 配列番号27のCDR1L領域及び配列番号28のCDR2L領域。

【0165】

別の実施形態では、本明細書において、本明細書に記載の有効量の化合物、例えば、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびに本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原（BCMA）及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する二重特異性抗体を、多発性骨髄腫を有する患者に投与することを含む、患者における無病生存期間の増加の達成方法を提供し、その場合、場合により、二重特異性抗体は、ヒトB細胞成熟抗原（BCMA）に特異的に結合する第1の結合部分及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する第2の結合部分を含み、前記第1の結合部分が、配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域及び配列番号17のCDR3H領域を含むVH領域、ならびに配列番号20のCDR3L領域、及び以下の群から選択されるCDR1L領域とCDR2L領域の組み合わせを含むVL領域を含むことを特徴とする。

i) 配列番号23のCDR1L領域及び配列番号24のCDR2L領域、

ii) 配列番号25のCDR1L領域及び配列番号26のCDR2L領域、または

iii) 配列番号27のCDR1L領域及び配列番号28のCDR2L領域。

【0166】

別の実施形態では、本明細書において、患者における無病生存期間の増加の達成方法において使用するための化合物を提供し、化合物は、本明細書において提供する化合物、例えば、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩であり、方法は、本明細書に記載の有効量の化合物、例えば、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびに本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原（BCMA）及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する二重特異性抗体を、多発性骨髄腫を有する患者に投与することを含み、場合により、二重特異性抗体は、ヒトB細胞成熟抗原（BCMA）に特異的に結合する第1の結合部分及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する第2の結合部分を含み、前記第1の結合部分が、配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域、及び配列番号17のCDR3H領域を含むVH領域、ならびに配列番号20のCDR3L領域、及び以下の群から選択されるCDR1L領域とCDR2L領域の組み合わせを含むVL領域を含むことを特徴とする。

i) 配列番号23のCDR1L領域及び配列番号24のCDR2L領域、

ii) 配列番号25のCDR1L領域及び配列番号26のCDR2L領域、または

iii) 配列番号27のCDR1L領域及び配列番号28のCDR2L領域。

【0167】

本明細書ではまた、多発性骨髄腫に関して以前に治療されているが、標準療法に対しては非応答性であり、かつ以前に治療されていない患者の治療方法も提供する。さらに、多発性骨髄腫を治療するために手術を受けたことがある患者、及び受けたことがない患者の治療方法も包含される。また、本明細書において、以前に移植療法を受けた患者、及び受けていない患者の治療方法も提供する。本明細書ではまた、多発性骨髄腫に関して以前に

10

20

30

40

50

治療されているが、標準療法に対しては非応答性であり、かつ以前に治療されていない患者の治療方法において使用するための化合物も提供する。さらに、多発性骨髄腫を治療するために手術を受けたことがある患者、及び受けたことがない患者の治療方法において使用するための化合物も包含される。また、本明細書において、以前に移植療法を受けた患者、及び受けていない患者の治療方法において使用する化合物も提供する。

【0168】

本明細書に提供する方法は、再発性、難治性または抵抗性の多発性骨髄腫の治療を含む。本明細書に提供する方法は、再発性、難治性または抵抗性の多発性骨髄腫の予防を含む。本明細書に提供する方法は、再発性、難治性または抵抗性の多発性骨髄腫の管理を含む。いくつかのそのような実施形態では、骨髄腫は、原発性、続発性、三次性、四次性または五次性再発性多発性骨髄腫である。本明細書に提供する方法は、新規に診断された多発性骨髄腫（低リスク、中リスク、及び高リスクの新規に診断された多発性骨髄腫を含む）である多発性骨髄腫の治療を含む。本明細書に提供する方法は、新規に診断された多発性骨髄腫（低リスク、中リスク、及び高リスクの新規に診断された多発性骨髄腫を含む）である多発性骨髄腫の予防を含む。本明細書に提供する方法は、新規に診断された（低リスク、中リスク、及び高リスクの新規に診断された多発性骨髄腫を含む）多発性骨髄腫である多発性骨髄腫の管理を含む。一実施形態では、本明細書に提供する方法は、微小残存病変（MRD）を低減、維持または排除する。一実施形態では、本明細書に提供する方法は、治療有効量の本明細書に記載の化合物を投与することにより、良性単クローン性γグロブリン血症（MGUS）、低リスク、中リスク、及び高リスク多発性骨髄腫、移植適格及び移植不適格多発性骨髄腫、くすぶり型（無痛性）多発性骨髄腫（低リスク、中リスク、及び高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫を含む）、活動性多発性骨髄腫、孤発性形質細胞腫、髄外性形質細胞腫、形質細胞白血病、中枢神経系多発性骨髄腫、軽鎖骨髄腫、非分泌型骨髄腫、免疫グロブリンD骨髄腫、ならびに免疫グロブリンE骨髄腫などの様々なタイプの多発性骨髄腫を、治療し、予防し、または管理することを包含する。一実施形態では、多発性骨髄腫は、形質細胞白血病である。別の実施形態では、本明細書に提供する方法は、本明細書に記載の治療有効量の化合物を投与することによる、サイクリンD転座（例えば、t(11;14)(q13;q32); t(6;14)(p21;32); t(12;14)(p13;q32); または t(6;20);); MMSET転座（例えば、t(4;14)(p16;q32); MAF転座（例えば、t(14;16)(q32;q32); t(20;22); t(16;22)(q11;q13); もしくは t(14;20)(q32;q11); または他の染色体因子（例えば、17p13または染色体13の欠失; del(17/17p)、非高二倍体、及びゲイン(1q)）などの遺伝的異常を特徴とする多発性骨髄腫の治療、予防または管理を包含する。一実施形態では、方法は、治療有効量の化合物1、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびに本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原（BCMA）及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する二重特異性抗体を投与することを含み、場合により、二重特異性抗体は、ヒトB細胞成熟抗原（BCMA）に特異的に結合する第1の結合部分及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する第2の結合部分を含み、前記第1の結合部分が、配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域及び配列番号17のCDR3H領域を含むVH領域、ならびに配列番号20のCDR3L領域及び以下の群から選択されるCDR1L領域とCDR2L領域の組み合わせを含むVL領域を含むことを特徴とする。

i) 配列番号23のCDR1L領域及び配列番号24のCDR2L領域、

ii) 配列番号25のCDR1L領域及び配列番号26のCDR2L領域、または

iii) 配列番号27のCDR1L領域及び配列番号28のCDR2L領域。

【0169】

別の実施形態では、方法は、治療有効量の化合物2、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびに本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原（BCMA）及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する二重特異性抗体を投与す

ることを含み、場合により、二重特異性抗体は、ヒトB細胞成熟抗原（BCMA）に特異的に結合する第1の結合部分及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する第2の結合部分を含み、前記第1の結合部分が、配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域及び配列番号17のCDR3H領域を含むVH領域、ならびに配列番号20のCDR3L領域及び以下の群から選択されるCDR1L領域とCDR2L領域の組み合わせを含むVL領域を含むことを特徴とする。

- i) 配列番号23のCDR1L領域及び配列番号24のCDR2L領域、
- ii) 配列番号25のCDR1L領域及び配列番号26のCDR2L領域、または
- iii) 配列番号27のCDR1L領域及び配列番号28のCDR2L領域。

【0170】

別の実施形態では、方法は、治療有効量の化合物3、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびに本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原（BCMA）及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する二重特異性抗体を投与することを含み、場合により、二重特異性抗体は、ヒトB細胞成熟抗原（BCMA）に特異的に結合する第1の結合部分及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する第2の結合部分を含み、前記第1の結合部分が、配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域及び配列番号17のCDR3H領域を含むVH領域、ならびに配列番号20のCDR3L領域及び以下の群から選択されるCDR1L領域とCDR2L領域の組み合わせを含むVL領域を含むことを特徴とする。

- i) 配列番号23のCDR1L領域及び配列番号24のCDR2L領域、
- ii) 配列番号25のCDR1L領域及び配列番号26のCDR2L領域、または
- iii) 配列番号27のCDR1L領域及び配列番号28のCDR2L領域。

【0171】

一実施形態では、高リスクの多発性骨髄腫は、最初の治療から12か月以内に再発する多発性骨髄腫である。さらに別の実施形態では、高リスクの多発性骨髄腫は、遺伝的異常、例えば、1つ以上のdel（17/17p及びt（14；16）（q32；q32）を特徴とする多発性骨髄腫である。

【0172】

いくつかのそのような実施形態では、多発性骨髄腫は、移植適格な新規診断された多発性骨髄腫である。別の実施形態では、多発性骨髄腫は、移植不適格な新規診断された多発性骨髄腫である。さらに他の実施形態では、多発性骨髄腫は、初期治療後の早期進行（例えば、12か月未満）を特徴とする。さらに他の実施形態では、多発性骨髄腫は、自家幹細胞移植後の早期進行（例えば、12か月未満）を特徴とする。別の実施形態では、多発性骨髄腫は、レナリドマイドに対して難治性または抵抗性である。別の実施形態では、多発性骨髄腫は、レナリドマイドに対して難治性である。別の実施形態では、多発性骨髄腫は、レナリドマイドに対して抵抗性である。別の実施形態では、多発性骨髄腫は、ポマリドミドに対して難治性または抵抗性である。別の実施形態では、多発性骨髄腫は、ポマリドミドに対して難治性である。別の実施形態では、多発性骨髄腫は、ポマリドミドに対して抵抗性である。いくつかのそのような実施形態では、多発性骨髄腫は、ポマリドミドに対して難治性であると予測される（例えば、分子特性化によって）。別の実施形態では、多発性骨髄腫は、3回以上の治療に対して再発性もしくは難治性であり、プロテアソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ、オプロゾミブ、またはマリゾミブ）及び免疫調節化合物（例えば、サリドマイド、レナリドマイド、ポマリドミド、CC122またはCC220）に曝露されたか、またはプロテアソーム阻害剤と免疫調節化合物に対して二重難治性である。さらに他の実施形態では、多発性骨髄腫は、例えば、CD38モノクローナル抗体（CD38 mAb、例えば、ダラツムマブまたはイサツキシマブ）、プロテアソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ、またはマリゾミブ）、及び免疫調節化合物（例えば、サリドマイド、レナリドマイド、ポマリドミド、CC122またはCC220）を含む3回以上の以前の療法に対して再発性もしくは難治性であるか、またはプロテアソーム阻害剤もしくは免疫調節化

10

20

30

40

50

合物及びCD38 mAbに対して二重難治性である。さらに他の実施形態では、多発性骨髄腫は三重難治性であり、例えば、多発性骨髄腫は、プロテアソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ、オプロゾミブまたはマリゾミブ）、免疫調節化合物（例えば、サリドマイド、レナリドマイド、ポマリドミド、CC122またはCC220）、及び本明細書に記載の他の1つの活性薬剤に対して難治性である。

【0173】

特定の実施形態では、本明細書において、本明細書に提供する治療有効量の化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびにヒトB細胞成熟抗原（BCMA）及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する二重特異性抗体を、腎機能障害を伴う再発性／難治性多発性骨髄腫を有する患者に投与することを含む、腎機能障害またはその症状を有する患者における再発性／難治性多発性骨髄腫を含む多発性骨髄腫の治療、予防、及び／または管理方法を提供し、その場合、場合により、二重特異性抗体は、ヒトB細胞成熟抗原（BCMA）に特異的に結合する第1の結合部分、及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する第2の結合部分を含み、第1の結合部分が、配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域、及び配列番号17のCDR3H領域を含むVH領域、ならびに配列番号20のCDR3L領域、及び以下の群から選択されるCDR1L領域とCDR2L領域の組み合わせを含むVL領域を含むことを特徴とする。

i) 配列番号23のCDR1L領域及び配列番号24のCDR2L領域、

ii) 配列番号25のCDR1L領域及び配列番号26のCDR2L領域、または

iii) 配列番号27のCDR1L領域及び配列番号28のCDR2L領域。

【0174】

特定の実施形態では、本明細書において、腎機能障害またはその症状を有する患者における再発性／難治性多発性骨髄腫を含む多発性骨髄腫の治療、予防、及び／または管理方法において使用するための化合物を提供し、化合物は、本明細書に提供する化合物、例えば、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩であり、方法は、本明細書に提供する治療有効量の化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびにヒトB細胞成熟抗原（BCMA）及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する二重特異性抗体を、腎機能障害を伴う再発性／難治性多発性骨髄腫を有する患者に投与することを含み、その場合、場合により、二重特異性抗体は、ヒトB細胞成熟抗原（BCMA）に特異的に結合する第1の結合部分、及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する第2の結合部分を含み、第1の結合部分が、配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域、及び配列番号17のCDR3H領域を含むVH領域、ならびに配列番号20のCDR3L領域、及び以下の群から選択されるCDR1L領域とCDR2L領域の組み合わせを含むVL領域を含むことを特徴とする。

i) 配列番号23のCDR1L領域及び配列番号24のCDR2L領域、

ii) 配列番号25のCDR1L領域及び配列番号26のCDR2L領域、または

iii) 配列番号27のCDR1L領域及び配列番号28のCDR2L領域。

【0175】

特定の実施形態では、本明細書において、本明細書に提供する治療有効量の化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびにヒトB細胞成熟抗原（BCMA）及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する二重特異性抗体を、多発性骨髄腫を有する虚弱性患者に投与することを含む、虚弱性患者における再発性もしくは難治性多発性骨髄腫を含む多発性骨髄腫またはその症状の治療、予防、及び／または管理方法を提供し、その場合、場合により、二重特異性抗体は、ヒトB細胞成熟抗原（BCMA）に特異的に結合する第1の結合部分、及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する第2の結合部分を含み、第1の結合部分が、配列番号21のCDR1H領域、配列番号2

2のCDR2H領域、及び配列番号17のCDR3H領域を含むVH領域、ならびに配列番号20のCDR3L領域、及び以下の群から選択されるCDR1L領域とCDR2L領域の組み合わせを含むVL領域を含むことを特徴とする。

- i) 配列番号23のCDR1L領域及び配列番号24のCDR2L領域、
- ii) 配列番号25のCDR1L領域及び配列番号26のCDR2L領域、または
- iii) 配列番号27のCDR1L領域及び配列番号28のCDR2L領域。

【0176】

特定の実施形態では、本明細書において、虚弱性患者における再発性もしくは難治性多発性骨髄腫を含む多発性骨髄腫またはその症状の治療、予防、及び／または管理方法において使用するための化合物を提供し、化合物は、本明細書に提供する化合物、例えば、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩であり、方法は、本明細書に提供する治療有効量の化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびにヒトB細胞成熟抗原(BCMA)及びヒトCD3ε(CD3)に特異的に結合する二重特異性抗体を、多発性骨髄腫を有する虚弱性患者に投与することを含み、その場合、場合により、二重特異性抗体は、ヒトB細胞成熟抗原(BCMA)に特異的に結合する第1の結合部分、及びヒトCD3ε(CD3)に特異的に結合する第2の結合部分を含み、第1の結合部分が、配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域、及び配列番号17のCDR3H領域を含むVH領域、ならびに配列番号20のCDR3L領域、及び以下の群から選択されるCDR1L領域とCDR2L領域の組み合わせを含むVL領域を含むことを特徴とする。

- i) 配列番号23のCDR1L領域及び配列番号24のCDR2L領域、
- ii) 配列番号25のCDR1L領域及び配列番号26のCDR2L領域、または
- iii) 配列番号27のCDR1L領域及び配列番号28のCDR2L領域。

【0177】

いくつかのそのような実施形態では、虚弱性患者は、導入療法の不適格性、またはデキサメタゾン治療に対する不寛容を特徴とする。いくつかのそのような実施形態では、虚弱性患者は、例えば、65歳を超える高齢者である。

【0178】

特定の実施形態では、本明細書に提供する方法の1つで治療される患者は、本明細書に提供する化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびに本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原(BCMA)及びヒトCD3ε(CD3)に特異的に結合する二重特異性抗体を投与する前に多発性骨髄腫療法で治療されていない。特定の実施形態では、本明細書に提供する方法の1つで治療される患者は、本明細書に提供する化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびに本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原(BCMA)及びヒトCD3ε(CD3)に特異的に結合する二重特異性抗体を投与する前に多発性骨髄腫療法で治療されている。

【0179】

特定の実施形態では、本明細書に提供する方法の1つで治療される患者は、抗多発性骨髄腫療法に対して薬剤耐性を発達させている。いくつかのそのような実施形態では、患者は、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、またはそれ以上の抗多発性骨髄腫療法に対する耐性を発達させている。一実施形態では、療法は、CD38モノクローナル抗体(CD38 mAb、例えば、ダラツムマブまたはイサツキシマブ)、プロテアソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ、またはマリゾミブ)、及び免疫調節化合物(例えば、サリドマイド、レナリドマイド、ポマリドミド、CC122またはCC220)から選択される。一実施形態では、療法は、CD38モノクローナル抗体(CD38 mAb、例えば、ダラツムマブまたはイサツキシマブ)、プロテアソーム阻害剤(

例えば、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ、またはマリゾミブ）、及び免疫調節化合物（例えば、サリドマイド、レナリドマイド、ポマリドミド、CC122またはCC220）のうちの1つ以上を含む。一実施形態では、療法は、1つ以上のアルキル化剤（例えば、メルファラン、シクロホスファミド、ベンダムスチン）、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤（例えば、パノビノスタット）、他のモノクローナル抗体（例えば、抗SLAMF7抗体、例えば、エロツズマブ）、グルココルチコイド（例えば、デキサメタゾン、プレドニソン）、他の抗多発性骨髄腫療法（例えば、シスプラチン、エトポシド、ドキソルビシン）、及び細胞療法（例えば、CAR-T）を含む。

【0180】

本明細書に提供する方法は、患者の年齢に関係なく患者を治療することを包含する。いくつかの実施形態では、対象は、18歳以上である。他の実施形態では、対象は、18、25、35、40、45、50、55、60、65、または70歳である。他の実施形態では、対象は、65歳未満である。他の実施形態では、対象は、65歳超である。一実施形態では、対象は、65歳超の対象などの、高齢の多発性骨髄腫の対象である。一実施形態では、対象は、75歳超の対象などの、高齢の多発性骨髄腫の対象である。

【0181】

G. 化合物1、化合物2または化合物3の投与

特定の実施形態では、化合物の治療有効量または予防有効量は、約0.01~約25mg/日、約0.01~約10mg/日、約0.01~約5mg/日、約0.01~約2mg/日、約0.01~約1mg/日、約0.01~約0.5mg/日、約0.01~約0.25mg/日、約0.1~約25mg/日、約0.1~約10mg/日、約0.1~約5mg/日、約0.1~約2mg/日、約0.1~約1mg/日、約0.1~約0.5mg/日、約0.1~約0.25mg/日、約0.5~約25mg/日、約0.5~約10mg/日、約0.5~約5mg/日、約0.5~約2mg/日、約0.5~約1mg/日、約1~約25mg/日、約1~約10mg/日、約1~約5mg/日、約1~約2.5mg/日、または約1~約2mg/日である。一実施形態では、化合物の治療有効量または予防有効量は、約0.01~約25mg/日である。一実施形態では、化合物の治療有効量または予防有効量は、約0.01~約10mg/日である。一実施形態では、化合物の治療有効量または予防有効量は、約0.01~約5mg/日である。一実施形態では、化合物の治療有効量または予防有効量は、約0.01~約2mg/日である。一実施形態では、化合物の治療有効量または予防有効量は、約0.01~約1mg/日である。一実施形態では、化合物の治療有効量または予防有効量は、約0.01~約0.5mg/日である。一実施形態では、化合物の治療有効量または予防有効量は、約0.01~約0.25mg/日である。一実施形態では、化合物の治療有効量または予防有効量は、約0.1~約25mg/日である。一実施形態では、化合物の治療有効量または予防有効量は、約0.1~約10mg/日である。一実施形態では、化合物の治療有効量または予防有効量は、約0.1~約5mg/日である。一実施形態では、化合物の治療有効量または予防有効量は、約0.1~約2mg/日である。一実施形態では、化合物の治療有効量または予防有効量は、約0.1~約1mg/日である。一実施形態では、化合物の治療有効量または予防有効量は、約0.1~約0.5mg/日である。一実施形態では、化合物の治療有効量または予防有効量は、約0.1~約0.25mg/日である。一実施形態では、化合物の治療有効量または予防有効量は、約0.5~約25mg/日である。一実施形態では、化合物の治療有効量または予防有効量は、約0.5~約10mg/日である。一実施形態では、化合物の治療有効量または予防有効量は、約0.5~約5mg/日である。一実施形態では、化合物の治療有効量または予防有効量は、約0.5~約2mg/日である。一実施形態では、化合物の治療有効量または予防有効量は、約0.5~約1mg/日である。一実施形態では、化合物の治療有効量または予防有効量は、約1~約25mg/日である。一実施形態では、化合物の治療有効量または予防有効量は、約1~約10mg/日である。一実施形態では、化合物の治療有効量または予防有効量は、約1~約5mg/日である。一実施形態では、化合物の治療有効量または予防有効量は、約1~約2.5mg

10

20

30

40

50

／日である。一実施形態では、化合物の治療有効量または予防有効量は、約 1 ～ 約 2 mg／日である。一実施形態では、化合物 1、化合物 2 または化合物 3 の治療有効量または予防有効量は、約 0.1 mg／日～約 0.4 mg／日である。

【0182】

特定の実施形態では、治療有効量または予防有効量は、約 0.1、約 0.2、約 0.3、約 0.4、約 0.5、約 0.6、約 0.7、約 0.8、約 0.9、約 1、約 2、約 3、約 4、約 5、約 6、約 7、約 8、約 9、約 10、約 15、約 20、または約 25 mg／日である。いくつかのそのような実施形態では、治療有効量または予防有効量は、約 0.1、約 0.2、約 0.3、約 0.4、約 0.5、約 0.6 または約 0.7 mg／日である。特定の実施形態では、治療有効量または予防有効量は、約 0.1 mg／日である。特定の実施形態では、治療有効量または予防有効量は、約 0.2 mg／日である。特定の実施形態では、治療有効量または予防有効量は、約 0.3 mg／日である。特定の実施形態では、治療有効量または予防有効量は、約 0.4 mg／日である。特定の実施形態では、治療有効量または予防有効量は、約 0.5 mg／日である。特定の実施形態では、治療有効量または予防有効量は、約 0.6 mg／日である。特定の実施形態では、治療有効量または予防有効量は、約 0.7 mg／日である。特定の実施形態では、治療有効量または予防有効量は、約 0.8 mg／日である。特定の実施形態では、治療有効量または予防有効量は、約 0.9 mg／日である。特定の実施形態では、治療有効量または予防有効量は、約 1 mg／日である。特定の実施形態では、治療有効量または予防有効量は、約 2 mg／日である。特定の実施形態では、治療有効量または予防有効量は、約 3 mg／日である。特定の実施形態では、治療有効量または予防有効量は、約 4 mg／日である。特定の実施形態では、治療有効量または予防有効量は、約 5 mg／日である。特定の実施形態では、治療有効量または予防有効量は、約 6 mg／日である。特定の実施形態では、治療有効量または予防有効量は、約 7 mg／日である。特定の実施形態では、治療有効量または予防有効量は、約 8 mg／日である。特定の実施形態では、治療有効量または予防有効量は、約 9 mg／日である。特定の実施形態では、治療有効量または予防有効量は、約 10 mg／日である。特定の実施形態では、治療有効量または予防有効量は、約 15 mg／日である。特定の実施形態では、治療有効量または予防有効量は、約 20 mg／日である。特定の実施形態では、治療有効量または予防有効量は、約 25 mg／日である。

【0183】

一実施形態では、本明細書に記載の化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩の、本明細書に記載の病態に対する推奨日用量範囲は、約 0.1 mg ～ 約 25 mg／日の範囲内であり、一実施形態では、単一の 1 日 1 回の用量として、または 1 日にわたって数回に分けて投与する。他の実施形態では、用量は、約 0.1 ～ 約 10 mg／日の範囲である。具体的な日用量として、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、または 25 mg／日が挙げられる。より具体的な日用量として、0.1、0.2、0.3、0.4、または 0.5 mg／日が挙げられる。一実施形態では、具体的な日用量は、0.1 mg／日である。一実施形態では、具体的な日用量は、0.2 mg／日である。一実施形態では、具体的な日用量は、0.3 mg／日である。一実施形態では、具体的な日用量は、0.4 mg／日である。一実施形態では、具体的な日用量は、0.5 mg／日である。一実施形態では、具体的な日用量は、1 mg／日である。一実施形態では、具体的な日用量は、2 mg／日である。一実施形態では、具体的な日用量は、3 mg／日である。一実施形態では、具体的な日用量は、4 mg／日である。一実施形態では、具体的な日用量は、5 mg／日である。一実施形態では、具体的な日用量は、6 mg／日である。一実施形態では、具体的な日用量は、7 mg／日である。一実施形態では、具体的な日用量は、8 mg／日である。一実施形態では、具体的な日用量は、9 mg／日である。一実施形態では、具体的な日用量は、10 mg／日である。一実施形態では、具体的な日用量は、11 mg／日である。一実施形態で

は、具体的な日用量は、 $12\text{ mg}/\text{日}$ である。一実施形態では、具体的な日用量は、 $13\text{ mg}/\text{日}$ である。一実施形態では、具体的な日用量は、 $14\text{ mg}/\text{日}$ である。一実施形態では、具体的な日用量は、 $15\text{ mg}/\text{日}$ である。一実施形態では、具体的な日用量は、 $16\text{ mg}/\text{日}$ である。一実施形態では、具体的な日用量は、 $17\text{ mg}/\text{日}$ である。一実施形態では、具体的な日用量は、 $18\text{ mg}/\text{日}$ である。一実施形態では、具体的な日用量は、 $19\text{ mg}/\text{日}$ である。一実施形態では、具体的な日用量は、 $20\text{ mg}/\text{日}$ である。一実施形態では、具体的な日用量は、 $21\text{ mg}/\text{日}$ である。一実施形態では、具体的な日用量は、 $22\text{ mg}/\text{日}$ である。一実施形態では、具体的な日用量は、 $23\text{ mg}/\text{日}$ である。一実施形態では、具体的な日用量は、 $24\text{ mg}/\text{日}$ である。一実施形態では、具体的な日用量は、 $25\text{ mg}/\text{日}$ である。

10

【0184】

具体的な実施形態では、推奨開始用量は、 0.1 、 0.2 、 0.3 、 0.4 、 0.5 、 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 10 、 15 、 20 、または $25\text{ mg}/\text{日}$ であってもよい。別の実施形態では、推奨開始用量は、 0.1 、 0.2 、 0.3 、 0.4 、または $0.5\text{ mg}/\text{日}$ であってもよい。用量は、 1 、 2 、 3 、 4 、または $5\text{ mg}/\text{日}$ まで上昇させてもよい。

【0185】

特定の実施形態では、治療有効量または予防有効量は、約 $0.001\sim$ 約 $5\text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ 、約 $0.001\sim$ 約 $4\text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ 、約 $0.001\sim$ 約 $3\text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ 、約 $0.001\sim$ 約 $2\text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ 、約 $0.001\sim$ 約 $1\text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ 、約 $0.001\sim$ 約 $0.05\text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ 、約 $0.001\sim$ 約 $0.04\text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ 、約 $0.001\sim$ 約 $0.03\text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ 、約 $0.001\sim$ 約 $0.02\text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ 、約 $0.001\sim$ 約 $0.01\text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ 、または約 $0.001\sim$ 約 $0.005\text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ である。

20

【0186】

投与する用量はまた、 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 以外の単位で表すこともできる。例えば、非経口投与用の用量は、 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ と表すことができる。当業者であれば、所与の対象の身長もしくは体重のいずれかまたはそれらの両方に対する用量を、 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ から $\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ に変換する方法を容易に理解するであろう (www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htmを参照のこと)。例えば、 65 kg のヒトに対する $1\text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ の用量は、 $38\text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ にほぼ等しい。

【0187】

治療する疾患の状態、及び対象の病態に応じて、本明細書に提供する化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を、経口、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、CIV、大槽内注射もしくは注入、皮下注射、または埋込）、吸入、経鼻、経膈、経直腸、舌下、または局所（例えば、経皮または局部）投与経路によって投与してよい。本明細書に提供する化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を、単独でまたは併用して、好ましい用量単位で、各投与経路に適した薬学的に許容される賦形剤、担体、アジュバント及びビヒクルとともに製剤化してもよい。

30

【0188】

一実施形態では、本明細書に提供する化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を、経口投与する。別の実施形態では、本明細書に提供する化合物1、化合物2もしくは化合物3の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を、非経口投与する。さらに別の実施形態では、本明細書に提供する化合物1、化合物2もしくは化合物3の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を、静脈内投与する。

40

【0189】

本明細書に提供する化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー

50

、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を、例えば、単回ボーラス注射、または経口用錠剤もしくは経口用丸剤などの単回用量として；あるいは、例えば、経時的持続注入もしくは経時的分割ボーラス投与のように経時的に送達することができる。本明細書に記載の化合物は、必要な場合、例えば、患者の疾患が安定もしくは退縮するまで、または患者の疾患が進行するかもしれない許容できない毒性が認められるまで、反復投与することができる。疾患の安定またはその欠如は、当技術分野で公知の方法、例えば、患者症状の評価、健康診断、実験室評価、X線、C A T、P E T、またはM R I 走査を使用して画像化されている腫瘍の視覚化、及び他の一般的に受け入れられている評価様式により判定する。

【0190】

本明細書に提供する方法の一実施形態では、本明細書に提供する化合物、例えば、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を、本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原（B C M A）及びヒトC D 3 ε（C D 3）に特異的に結合する二重特異性抗体の前に投与する。本明細書に提供する方法の一実施形態では、本明細書に提供する化合物、例えば、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を、本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原（B C M A）及びヒトC D 3 ε（C D 3）に特異的に結合する二重特異性抗体と同時に投与する。本明細書に提供する方法の一実施形態では、本明細書に提供する化合物、例えば、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を、本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原（B C M A）及びヒトC D 3 ε（C D 3）に特異的に結合する二重特異性抗体の後に投与する。

【0191】

本明細書に提供する化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を、1日1回（Q D）、または1日2回（B I D）、1日3回（T I D）及び1日4回（Q I D）など、日用量を複数回に分けて投与することができる。さらに、投与は、連続的（すなわち、連続日数にわたって毎日、または毎日）、間欠的、例えば、周期的（すなわち、数日間、数週間、または数か月の休薬期間を含む）とすることができる。本明細書中で使用する場合、用語「毎日」とは、本明細書に提供する化合物1、化合物2もしくは化合物3などの治療用化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を、例えば、ある期間にわたって毎日1回または2回以上投与することを意味することが企図される。用語「連続的」とは、本明細書に提供する化合物1、化合物2もしくは化合物3などの治療用化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、または薬学的に許容される塩を、少なくとも7日～52週間の中断のない期間にわたって毎日投与することを意味することが企図される。本明細書中で使用する場合の用語「間欠的」または「間欠的に」とは、規則的間隔または不規則な間隔のいずれかで、停止及び開始することを意味することが企図される。例えば、本明細書に提供する化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、薬学的に許容される塩を、週に1～6日間投与するか、周期的に投与するか（例えば、2～8週間にわたって連続的に毎日投与し、その後、最大1週間の投与なしの休薬期間）、または隔日で投与する。本明細書で使用する用語「周期的」とは、本明細書に提供する治療用化合物、例えば、化合物1、化合物2または化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を、毎日または継続的に、ただし休薬期間を挟んで投与することを意味することが企図される。いくつかのそのような実施形態では、2～6日間、1日1回投与し、その後5～7日間、投与なしの休薬期間を挟む。

【0192】

いくつかの実施形態では、投与頻度は、約 1 日 1 回投与～約 1 か月に 1 回投与の範囲である。特定の実施形態では、投与を、1 日 1 回、1 日 2 回、1 日 3 回、1 日 4 回、隔日 1 回、週 2 回、週 1 回、2 週間に 1 回、3 週間に 1 回、または 4 週間に 1 回行う。一実施形態では、本明細書に提供する化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を、1 日 1 回投与する。別の実施形態では、本明細書に提供する化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を、1 日 2 回投与する。さらに別の実施形態では、本明細書に提供する化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を、1 日 3 回投与する。さらに別の実施形態では、本明細書に提供する化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を、1 日 4 回投与する。

10

【0193】

一実施形態では、治療有効量の化合物 1、化合物 2 または化合物 3 を、最大 20 日の投与期間とそれに続く休薬期間を含む治療周期で投与する。一実施形態では、治療有効量の化合物 1、化合物 2 または化合物 3 を、最大 15 日の投与期間とそれに続く休薬期間を含む治療周期で投与する。一実施形態では、治療有効量の化合物 1、化合物 2 または化合物 3 を、最大 10 日の投与期間とそれに続く休薬期間を含む治療周期で投与する。一実施形態では、治療有効量の化合物 1、化合物 2 または化合物 3 を、最大 7 日の投与期間とそれに続く休薬期間を含む治療周期で投与する。一実施形態では、治療有効量の化合物 1、化合物 2 または化合物 3 を、最大 5 日の投与期間とそれに続く休薬期間を含む治療周期で投与する。一実施形態では、治療有効量の化合物 1、化合物 2 または化合物 3 を、最大 4 日の投与期間とそれに続く休薬期間を含む治療周期で投与する。一実施形態では、治療有効量の化合物 1、化合物 2 または化合物 3 を、最大 3 日の投与期間とそれに続く休薬期間を含む治療周期で投与する。

20

【0194】

一実施形態では、治療周期は、最長 14 日の投与期間とそれに続く休薬期間を含む。一実施形態では、治療周期は、最長 10 日の投与期間とそれに続く休薬期間を含む。一実施形態では、治療周期は、最長 7 日の投与期間とそれに続く休薬期間を含む。一実施形態では、治療周期は、最長 5 日の投与期間とそれに続く休薬期間を含む。一実施形態では、治療周期は、最長 4 日の投与期間とそれに続く休薬期間を含む。一実施形態では、治療周期は、最長 3 日の投与期間とそれに続く休薬期間を含む。

30

【0195】

一実施形態では、休薬期間は、約 2 日間～最長約 11 日である。一実施形態では、休薬期間は、約 2 日間～最長約 10 日である。一実施形態では、休薬期間は、約 2 日間である。一実施形態では、休薬期間は、約 3 日間である。一実施形態では、休薬期間は、約 4 日間である。一実施形態では、休薬期間は、約 5 日間である。一実施形態では、休薬期間は、約 6 日間である。別の実施形態では、休薬期間は、約 7 日間である。別の実施形態では、休薬期間は、約 8 日間である。別の実施形態では、休薬期間は、約 9 日間である。別の実施形態では、休薬期間は、約 10 日間である。別の実施形態では、休薬期間は、約 11 日間である。

40

【0196】

一実施形態では、治療周期は、最長 15 日の投与期間とそれに続く約 2 日間～最長約 10 日間の休薬期間を含む。一実施形態では、治療周期は、最長 10 日の投与期間とそれに続く約 2 日間～最長約 10 日間の休薬期間を含む。一実施形態では、治療周期は、最長 7 日の投与期間とそれに続く約 2 日間～最長約 10 日間の休薬期間を含む。一実施形態では、治療周期は、最長 5 日の投与期間とそれに続く約 2 日間～最長約 10 日間の休薬期間を含む。一実施形態では、治療周期は、最長 3 日の投与期間とそれに続く約 10 日間～最長約 15 日間の休薬期間を含む。一実施形態では、治療周期は、最長 3 日の投与期間とそれ

50

に続く約3日間～最長約15日間の休薬期間を含む。

【0197】

一実施形態では、治療周期は、最長15日の投与期間とそれに続く7日間の休薬期間を含む。一実施形態では、治療周期は、最長10日の投与期間とそれに続く5日間の休薬期間を含む。一実施形態では、治療周期は、最長10日の投与期間とそれに続く4日間の休薬期間を含む。一実施形態では、治療周期は、最長10日の投与期間とそれに続く3日間の休薬期間を含む。一実施形態では、治療周期は、最長10日の投与期間とそれに続く2日間の休薬期間を含む。一実施形態では、治療周期は、最長7日の投与期間とそれに続く7日間の休薬期間を含む。一実施形態では、治療周期は、最長5日の投与期間とそれに続く5日間の休薬期間を含む。一実施形態では、治療周期は、最長3日の投与期間とそれに続く11日間の休薬期間を含む。別の実施形態では、治療周期は、最長5日の投与期間とそれに続く9日間の休薬期間を含む。別の実施形態では、治療周期は、最長5日の投与期間とそれに続く2日間の休薬期間を含む。別の実施形態では、治療周期は、最長3日の投与期間とそれに続く4日間の休薬期間を含む。

10

【0198】

一実施形態では、治療周期は、28日周期の1日目～5日目に、治療有効量の化合物1、化合物2または化合物3を投与することを含む。別の実施形態では、治療周期は、28日周期の1日目～10日目に、化合物1、化合物2または化合物3を投与することを含む。一実施形態では、治療周期は、28日周期の1日目～21日目に、治療有効量の化合物1、化合物2または化合物3を投与することを含む。別の実施形態では、治療周期は、7日周期の1日目～5日目に、治療有効量の化合物1、化合物2または化合物3を投与することを含む。別の実施形態では、治療周期は、7日周期の1日目～7日目に、治療有効量の化合物1、化合物2または化合物3を投与することを含む。一実施形態では、治療周期は、28日周期の1～10日目及び15～24日目に、治療有効量の化合物1、化合物2または化合物3を投与することを含む。一実施形態では、治療周期は、28日周期の1～3日目及び15～18日目に、治療有効量の化合物1、化合物2または化合物3を投与することを含む。一実施形態では、治療周期は、28日周期の1～7日目及び15～21日目に、治療有効量の化合物1、化合物2または化合物3を投与することを含む。一実施形態では、治療周期は、28日周期の1～5日目及び15～19日目に、治療有効量の化合物1、化合物2または化合物3を投与することを含む。一実施形態では、治療周期は、28日周期の1～3日目及び15～17日目に、治療有効量の化合物1、化合物2または化合物3を投与することを含む。

20

30

【0199】

一実施形態では、治療周期は、21日周期の1～14日目に、治療有効量の化合物1、化合物2または化合物3を投与することを含む。別の実施形態では、治療周期は、21日周期の1～4日目及び8～11日目に、化合物1、化合物2または化合物3を投与することを含む。一実施形態では、治療周期は、21日周期の1～5日目及び8～12日目に、治療有効量の化合物1、化合物2または化合物3を投与することを含む。別の実施形態では、治療周期は、21日周期の1～5日目及び11～15日目に、治療有効量の化合物1、化合物2または化合物3を投与することを含む。別の実施形態では、治療周期は、21日周期の1～5、8～12及び15～19日目に、治療有効量の化合物1、化合物2または化合物3を投与することを含む。別の実施形態では、治療周期は、21日周期の1～4、8～11及び15～18日目に、治療有効量の化合物1、化合物2または化合物3を投与することを含む。別の実施形態では、治療周期は、21日周期の1～4、8～10及び15～17日目に、治療有効量の化合物1、化合物2または化合物3を投与することを含む。別の実施形態では、治療周期は、21日周期の1～3、及び8～11日目に、治療有効量の化合物1、化合物2または化合物3を投与することを含む。別の実施形態では、治療周期は、21日周期の1～3及び11～13日目に、治療有効量の化合物1、化合物2または化合物3を投与することを含む。

40

【0200】

50

本明細書に記載の任意の治療周期は、少なくとも2、3、4、5、6、7、8回、またはそれ以上の周期で繰り返すことができる。特定の場合では、本明細書に記載の治療周期は、1～約24回の周期、約2～約16回の周期、または約2～約4回の周期を含む。特定の場合では、本明細書に記載の治療周期は、1～約4回の周期を含む。特定の実施形態では、周期1～4は、すべて28日周期である。いくつかの実施形態では、治療有効量の化合物1、化合物2または化合物3を、28日の1～13回の周期で（例えば約1年間）投与する。特定の場合では、サイクリング療法は、サイクル回数を制限せず、疾患が進行するまで療法を継続する。周期は、特定の場合では、本明細書に記載の投与期間及び／または休薬期間の長さの変更を含み得る。

【0201】

一実施形態では、治療周期は、化合物1、化合物2または化合物3を、約0.1mg/日、0.2mg/日、0.3mg/日、0.4mg/日、0.5mg/日、0.6mg/日、0.7mg/日、0.8mg/日、0.9mg/日、1.0mg/日、5.0mg/日、または10mg/日の用量で、1日1回投与することを含む。一実施形態では、治療周期は、化合物1、化合物2または化合物3を、約0.1mg/日、0.2mg/日、0.3mg/日、0.4mg/日、0.5mg/日、0.6mg/日、0.7mg/日、または0.8mg/日の用量で、1日1回投与することを含む。いくつかのそのような実施形態では、治療周期は、28日周期の1～10日目に、化合物1、化合物2または化合物3を、約0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、または0.5mgの用量で1日1回投与することを含む。いくつかのそのような実施形態では、治療周期は、28日周期の1～10及び15～24日目に、化合物1、化合物2または化合物3を、約0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、または0.5mgの用量で1日1回投与することを含む。いくつかのそのような実施形態では、治療周期は、28日周期の1～10及び15～24日目に、化合物1、化合物2または化合物3を、約0.1mgの用量で1日1回投与することを含む。他の実施形態では、治療周期は、28日周期の1～3日目に、化合物1、化合物2または化合物3を、約0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、または0.5mgの用量で1日2回投与することを含む。他の実施形態では、治療周期は、28日周期の1～3及び15～19日目に、化合物1、化合物2または化合物3を、約0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、または0.5mgの用量で1日2回投与することを含む。他の実施形態では、治療周期は、28日周期の1～3及び15～17日目に、化合物1、化合物2または化合物3を、約0.2mgの用量で1日2回投与することを含む。そのような一実施形態では、化合物は、サイクル1の1～3日目（朝と夕方）、14日目（夕方のみ）、15日目と16日目（朝と夕方）、及び17日目（朝のみ）に投与する。

【0202】

H. BCMA及びCD3に特異的に結合する二重特異性抗体の投与

一実施形態では、二重特異性抗体を、週1回または週2回、一実施形態では皮下投与を介して投与する（例えば、一実施形態では0.1～2.5、一実施形態では25mg/m²/週の用量範囲で、一実施形態では250mg/m²/週で）。二重特異性抗体の優れた細胞傷害性活性により、従来の単一特異性抗体またはT細胞二重特異性ではない（すなわち、片方のアーム上のCD3に結合しない）従来の二重特異性抗体と比較して、少なくとも同程度の臨床用量範囲（またはさらに低い）で投与することができる。二重特異性抗体の場合、臨床設定では皮下投与が好ましいと考えられる（例えば、0.1～250mg/m²/週の用量範囲で）。さらに、血清APRIL及びBAFFのレベルが高い患者（例えば、多発性骨髄腫患者）では、リガンド競合の影響を受けない可能性があるため、二重特異性抗体の用量を増やす必要がない場合がある。対照的に、他のリガンド遮断／競合型抗BCMA抗体の用量は、これらの患者で増やす必要がある場合がある。二重特異性抗体の別の利点は、約4～12日の消失半減期であり、これにより、少なくとも週1回また

10

20

30

40

50

は週2回、投与することができる。

【0203】

一実施形態では、二重特異性抗体は、静脈内経路による、ただし一実施形態では皮下投与による週1回／2回の治療を可能にする特性を有する抗体である（例えば、200～2000mg/m²/週の範囲の用量で4週間）。二重特異性抗体の場合、皮下投与が可能であり、臨床設定において好ましいと考えられる（例えば、疾患の適応症に応じて、200～2000mg/m²/週の用量範囲で）。さらに、血清APRIL及びBAFFのレベルが高い患者（例えば、多発性骨髄腫患者）では、リガンド競合の影響を受けない可能性があるため、二重特異性抗体（例えば、非リガンド遮断／競合抗体）の用量を増やす必要がない場合がある。対照的に、他のリガンド遮断／競合型抗BCMA抗体の用量は、これらの患者で増やす必要があり、その結果、皮下投与が技術的に困難になる場合がある（例えば、医薬品の）。二重特異性抗体の別の利点は、Fc部分の包含に基づいており、これは4～12日の消失半減期に関連し、少なくとも1回または2回／週の投与が可能になる。

10

【0204】

I. さらなる活性薬剤による併用療法

本明細書に提供する化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびに本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原（BCMA）及びヒトCD3ε（CD3）はまた、手術、生物学的療法（例えば、チェックポイント阻害剤による免疫療法を含む）、放射線療法、化学療法、幹細胞移植、細胞療法、または多発性骨髄腫の治療、予防、もしくは管理に現在使用されている他の非薬物ベースの療法を含むがこれらに限定されない従来の療法と組み合わせるかまたは併用することができる（例えば、前、中、または後に）。本明細書に提供する化合物と従来の療法との併用は、特定の患者に予想外に有効であるユニークな治療レジメンを提供し得る。理論に拘泥するものではないが、本明細書に提供する化合物1、化合物2または化合物3、ならびにヒトB細胞成熟抗原（BCMA）及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する二重特異性抗体による治療は、従来の療法と同時に投与する場合に、相加的または相乗的效果を提供し得ると考えられる。

20

【0205】

本明細書中の他の箇所で論じるように、手術、化学療法、放射線療法、生物学的療法、及び免疫療法が挙げられるが、これらに限定されない従来の療法に関連する有害作用または望ましくない効果の低減方法、治療方法、及び／または予防方法が、本明細書に包含される。本明細書に提供する化合物、例えば、本明細書に提供する化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびにヒトB細胞成熟抗原（BCMA）及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する二重特異性抗体、ならびに追加的な有効成分を、従来の療法に関連する有害作用の発生前、発生中、または発生後に患者に投与することができる。

30

【0206】

本明細書に提供する化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびに本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原（BCMA）及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する二重特異性抗体を、本明細書に記載の多発性骨髄腫の治療及び／または予防に有用な追加的な治療薬と組み合わせるか、または併用することもできる。

40

【0207】

一実施形態では、本明細書において、本明細書に提供する化合物1、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびにヒトB細胞成熟抗原（BCMA）及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する二重特異性抗体を、追加の活性薬剤と組み合わせて患者に投与することを含む、多発性骨髄腫の治療方法を提供する。一実施形態では、本明細書において、本明細

50

書に提供する化合物 1、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびにヒト B 細胞成熟抗原 (BCMA) 及びヒト CD3 ϵ (CD3) に特異的に結合する二重特異性抗体を、追加の活性薬剤と組み合わせて患者に投与することを含む、多発性骨髄腫の予防方法を提供する。一実施形態では、本明細書において、本明細書に提供する化合物 1、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびにヒト B 細胞成熟抗原 (BCMA) 及びヒト CD3 ϵ (CD3) に特異的に結合する二重特異性抗体を、追加の活性薬剤と組み合わせて患者に投与することを含む、多発性骨髄腫の管理方法を提供する。一実施形態では、本明細書において、本明細書に提供する化合物 2、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびにヒト B 細胞成熟抗原 (BCMA) 及びヒト CD3 ϵ (CD3) に特異的に結合する二重特異性抗体を、追加の活性薬剤と組み合わせて患者に投与することを含む、多発性骨髄腫の治療方法を提供する。一実施形態では、本明細書において、本明細書に提供する化合物 2、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびにヒト B 細胞成熟抗原 (BCMA) 及びヒト CD3 ϵ (CD3) に特異的に結合する二重特異性抗体を、追加の活性薬剤と組み合わせて患者に投与することを含む、多発性骨髄腫の予防方法を提供する。一実施形態では、本明細書において、本明細書に提供する化合物 3、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびにヒト B 細胞成熟抗原 (BCMA) 及びヒト CD3 ϵ (CD3) に特異的に結合する二重特異性抗体を、追加の活性薬剤と組み合わせて患者に投与することを含む、多発性骨髄腫の治療方法を提供する。一実施形態では、本明細書において、本明細書に提供する化合物 3、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびにヒト B 細胞成熟抗原 (BCMA) 及びヒト CD3 ϵ (CD3) に特異的に結合する二重特異性抗体を、追加の活性薬剤と組み合わせて患者に投与することを含む、多発性骨髄腫の予防方法を提供する。一実施形態では、本明細書において、本明細書に提供する化合物 3、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびにヒト B 細胞成熟抗原 (BCMA) 及びヒト CD3 ϵ (CD3) に特異的に結合する二重特異性抗体を、追加の活性薬剤と組み合わせて患者に投与することを含む、多発性骨髄腫の管理方法を提供する。

【0208】

一実施形態では、本明細書において、本明細書に提供する化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびにヒト B 細胞成熟抗原 (BCMA) 及びヒト CD3 ϵ (CD3) に特異的に結合する二重特異性抗体を、追加の活性薬剤と組み合わせて患者に投与することを含む、多発性骨髄腫の治療方法、予防方法または管理方法を提供する。

【0209】

本明細書中で使用する場合、用語「組み合わせて」とは、1 つより多くの療法 (例えば、1 つ以上の予防薬及び／または治療薬) の使用を含む。しかしながら、用語「組み合わせて」の使用は、療法 (例えば、予防薬及び／または治療薬) を疾患または障害を有する患者に投与する順序を制限しない。対象に追加の療法 (例えば、予防薬または治療薬) を投与する前 (例えば、5 分前、15 分前、30 分前、45 分前、1 時間前、2 時間前、4 時間前、6 時間前、12 時間前、24 時間前、48 時間前、72 時間前、96 時間前、1 週間前、2 週間前、3 週間前、4 週間前、5 週間前、6 週間前、8 週間前または 12 週間前) に、同時に、または投与した後 (例えば、5 分後、15 分後、30 分後、45 分後、1 時間後、2 時間後、4 時間後、6 時間後、12 時間後、24 時間後、48 時間後、72

時間後、96時間後、1週間後、2週間後、3週間後、4週間後、5週間後、6週間後、8週間後または12週間後)に、第1の療法(例えば、予防薬または治療薬、例えば、本明細書に提供する化合物、例えば、本明細書に提供する化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、薬学的に許容される塩、ならびにヒトB細胞成熟抗原(BCMA)及びヒトCD3ε(CD3)に特異的に結合する二重特異性抗体)を投与することができる。五重療法と同様に、四重療法も本明細書において企図される。一実施形態では、第3の療法はデキサメタゾンである。

【0210】

本明細書に提供する化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびにヒトB細胞成熟抗原(BCMA)及びヒトCD3ε(CD3)に特異的に結合する二重特異性抗体、ならびに1つ以上の追加の活性薬剤を、同じまたは異なる投与経路によって、同時にまたは連続的に患者へ投与することができる。特定の活性薬剤に用いる特定の投与経路の好適性は、活性薬剤自体(例えば、それが血流に入る前に分解されることなく経口投与することができるか)に依存する。

【0211】

本明細書に提供する化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびにヒトB細胞成熟抗原(BCMA)及びヒトCD3ε(CD3)に特異的に結合する二重特異性抗体の投与経路は、追加の療法の投与経路とは独立している。一実施形態では、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を経口投与し、本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原(BCMA)及びヒトCD3ε(CD3)に特異的に結合する二重特異性抗体を、静脈内経路によって投与し、ただし一実施形態では、皮下投与を介して投与する。別の実施形態では、化合物1、化合物2もしくは化合物3を静脈内投与し、本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原(BCMA)及びヒトCD3ε(CD3)に特異的に結合する二重特異性抗体を静脈内経路によって投与し、ただし一実施形態では皮下投与を介して投与する。したがって、これらの実施形態に従って、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を、経口投与または静脈内投与し、本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原(BCMA)及びヒトCD3ε(CD3)に特異的に結合する二重特異性抗体を、静脈内経路によって投与し、ただし一実施形態では、皮下投与を介して投与し、そして追加の療法を、経口、非経口、腹腔内、静脈内、動脈内、経皮、舌下、筋肉内、経直腸、経頬、鼻腔内、リポソーム、吸入、経膈、眼内、カテーテルもしくはステントによる局所送達、皮下、脂肪内、関節内、髄腔内、または持続放出剤形により投与することができる。一実施形態では、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を、1つの投与様式、例えば、IVによって投与し、その一方で追加の薬剤(抗多発性骨髄腫剤)を、別の投与様式、例えば、経口投与によって投与し、そして本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原(BCMA)及びヒトCD3ε(CD3)に特異的に結合する二重特異性抗体を、静脈内経路によって投与し、ただし一実施形態では皮下投与を介して投与する。

【0212】

一実施形態では、追加の活性薬剤を、静脈内または皮下に、約1〜約1000mg、約

10

20

30

40

50

5～約500mg、約10～約350mg、または約50～約200mgの量で、1日1回または2回投与する。追加の活性薬剤の具体的な量は、使用する特定の薬剤、治療または管理しようとする多発性骨髄腫のタイプ、疾患の重症度及び病期、ならびに本明細書に提供する化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびにヒトB細胞成熟抗原（BCMA）及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する二重特異性抗体、ならびに患者に同時に投与する任意の追加の活性薬剤の量に依存する。

【0213】

本明細書に提供する方法及び組成物において、1つ以上の追加の有効成分または薬剤を、本明細書に提供する化合物1、化合物2もしくは化合物3、ならびにヒトB細胞成熟抗原（BCMA）及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する二重特異性抗体とともに使用することができる。追加の活性薬剤は、大分子（例えば、タンパク質）、小分子（例えば、合成無機、有機金属、もしくは有機分子）、または細胞療法（例えば、CAR細胞）であり得る。

【0214】

本明細書に記載の方法及び組成物で 사용할 ことができる追加の活性薬剤の例として、メルファラン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、エトポシド、ドキソルビシン、ベンダムスチン、プロテアソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ、オプロゾミブまたはマリゾミブ）、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤（例えば、パノビノスタット、ACY241）、BET阻害剤（例えば、GSK525762A、OTX015、BMS-986158、TEN-010、CPI-0610、INCB54329、BAY1238097、FT-1101、C90010、ABBV-075、BI894999、GS-5829、GSK1210151A（I-BET-151）、CPI-203、RVX-208、XD46、MS436、PFI-1、RVX2135、ZEN3365、XD14、ARV-771、MZ-1、PLX5117、EP11313及びEP11336）、BCL2阻害剤（例えば、ベネトクラクスまたはナビトクラクス）、MCL-1阻害剤（例えば、AZD5991、AMG176、MIK665、S64315、またはS63845）、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾン）、デキサメタゾン；抗体（例えば、エロツズマブなどのCS1抗体；ダラツムマブ イサツキシマブなどのCD38抗体；またはGSK2857916もしくはBI836909などのBCMA抗体もしくは抗体複合体）、チェックポイント阻害剤（本明細書に記載）、またはCAR細胞（本明細書に記載）のうちの1つ以上が挙げられる。

【0215】

一実施形態では、本明細書に記載の方法及び組成物において、本明細書に提供する化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびにヒトB細胞成熟抗原（BCMA）及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する二重特異性抗体とともに使用する追加の活性薬剤は、デキサメタゾンである。

【0216】

いくつかの実施形態では、デキサメタゾンを、21日周期の1日目及び8日目に4mgの用量で投与する。いくつかの他の実施形態では、デキサメタゾンを、21日周期の1、4、8及び11日目に4mgの用量で投与する。いくつかの実施形態では、デキサメタゾンを、28日周期の1、8、及び15日目に4mgの用量で投与する。いくつかの他の実施形態では、デキサメタゾンを、28日周期の1、4、8、11、15及び18日目に4mgの用量で投与する。いくつかの実施形態では、デキサメタゾンを、28日周期の1、8、15、及び22日目に4mgの用量で投与する。そのような一実施形態では、デキサメタゾンを、周期1の1、10、15、及び22日目に4mgの用量で投与する。いくつかの実施形態では、デキサメタゾンを、28日周期の1、3、15、及び17日目に4mgの用量で投与する。そのような一実施形態では、デキサメタゾンを、周期1の1、3、14、及び17日目に4mgの用量で投与する。他のいくつかの実施形態では、デキサメ

タゾンを、21日周期の1、2、4、5、8、9、11及び12日目に4mgの用量で投与する（一実施形態では、周期1～8）。いくつかの他の実施形態では、デキサメタゾンを、21日周期（一実施形態では、周期 ≥ 9 ）の1、2、8及び9日目に4mgの用量で投与する。いくつかの他の実施形態では、デキサメタゾンを、28日周期の1、2、8、9、15、16、22及び23日目に4mgの用量で投与する。

【0217】

いくつかの他の実施形態では、デキサメタゾンを、21日周期の1日目及び8日目に8mgの用量で投与する。いくつかの他の実施形態では、デキサメタゾンを、21日周期の1、4、8及び11日目に8mgの用量で投与する。いくつかの実施形態では、デキサメタゾンを、28日周期の1、8、及び15日目に8mgの用量で投与する。いくつかの他の実施形態では、デキサメタゾンを、28日周期の1、4、8、11、15及び18日目に8mgの用量で投与する。いくつかの実施形態では、デキサメタゾンを、28日周期の1、8、15、及び22日目に8mgの用量で投与する。そのような一実施形態では、デキサメタゾンを、周期1の1、10、15、及び22日目に8mgの用量で投与する。いくつかの実施形態では、デキサメタゾンを、28日周期の1、3、15、及び17日目に8mgの用量で投与する。そのような一実施形態では、デキサメタゾンを、周期1の1、3、14、及び17日目に8mgの用量で投与する。他のいくつかの実施形態では、デキサメタゾンを、21日周期の1、2、4、5、8、9、11及び12日目に8mgの用量で投与する（一実施形態では、周期1～8）。いくつかの他の実施形態では、デキサメタゾンを、21日周期（一実施形態では、周期 ≥ 9 ）の1、2、8及び9日目に8mgの用量で投与する。いくつかの他の実施形態では、デキサメタゾンを、28日周期の1、2、8、9、15、16、22及び23日目に8mgの用量で投与する。

【0218】

いくつかの実施形態では、デキサメタゾンを、21日周期の1日目及び8日目に10mgの用量で投与する。いくつかの他の実施形態では、デキサメタゾンを、21日周期の1、4、8及び11日目に10mgの用量で投与する。いくつかの実施形態では、デキサメタゾンを、28日周期の1、8、及び15日目に10mgの用量で投与する。いくつかの他の実施形態では、デキサメタゾンを、28日周期の1、4、8、11、15及び18日目に10mgの用量で投与する。いくつかの実施形態では、デキサメタゾンを、28日周期の1、8、15、及び22日目に10mgの用量で投与する。そのような一実施形態では、デキサメタゾンを、周期1の1、10、15、及び22日目に10mgの用量で投与する。いくつかの実施形態では、デキサメタゾンを、28日周期の1、3、15、及び17日目に10mgの用量で投与する。そのような一実施形態では、デキサメタゾンを、周期1の1、3、14、及び17日目に10mgの用量で投与する。他のいくつかの実施形態では、デキサメタゾンを、21日周期の1、2、4、5、8、9、11及び12日目に10mgの用量で投与する（一実施形態では、周期1～8）。いくつかの他の実施形態では、デキサメタゾンを、21日周期（一実施形態では、周期 ≥ 9 ）の1、2、8及び9日目に10mgの用量で投与する。いくつかの他の実施形態では、デキサメタゾンを、28日周期の1、2、8、9、15、16、22及び23日目に10mgの用量で投与する。

【0219】

いくつかの実施形態では、デキサメタゾンを、21日周期の1日目及び8日目に20mgの用量で投与する。いくつかの他の実施形態では、デキサメタゾンを、21日周期の1、4、8及び11日目に20mgの用量で投与する。いくつかの実施形態では、デキサメタゾンを、28日周期の1、8、及び15日目に20mgの用量で投与する。いくつかの他の実施形態では、デキサメタゾンを、28日周期の1、4、8、11、15及び18日目に20mgの用量で投与する。いくつかの実施形態では、デキサメタゾンを、28日周期の1、8、15、及び22日目に20mgの用量で投与する。そのような一実施形態では、デキサメタゾンを、周期1の1、10、15、及び22日目に20mgの用量で投与する。いくつかの実施形態では、デキサメタゾンを、28日周期の1、3、15、及び17日目に20mgの用量で投与する。そのような一実施形態では、デキサメタゾンを、周

期 1 の 1、3、14、及び 17 日目に 20 mg の用量で投与する。他のいくつかの実施形態では、デキサメタゾンを、21 日周期の 1、2、4、5、8、9、11 及び 12 日目に 20 mg の用量で投与する（一実施形態では、周期 1～8）。いくつかの他の実施形態では、デキサメタゾンを、21 日周期（一実施形態では、周期 ≥ 9 ）の 1、2、8 及び 9 日目に 20 mg の用量で投与する。いくつかの他の実施形態では、デキサメタゾンを、28 日周期の 1、2、8、9、15、16、22 及び 23 日目に 20 mg の用量で投与する。

【0220】

いくつかの実施形態では、デキサメタゾンを、21 日周期の 1 日目及び 8 日目に 40 mg の用量で投与する。いくつかの他の実施形態では、デキサメタゾンを、21 日周期の 1、4、8 及び 11 日目に 40 mg の用量で投与する。いくつかの実施形態では、デキサメタゾンを、28 日周期の 1、8、及び 15 日目に 40 mg の用量で投与する。そのような一実施形態では、デキサメタゾンを、周期 1 の 1、10、15、及び 22 日目に 40 mg の用量で投与する。他のいくつかの実施形態では、デキサメタゾンを、28 日周期の 1、4、8、11、15 及び 18 日目に 40 mg の用量で投与する。他のそのような実施形態では、デキサメタゾンを、28 日周期の 1、8、15、及び 22 日目に 40 mg の用量で投与する。他のそのような実施形態では、デキサメタゾンを、28 日周期の 1、3、15、及び 17 日目に 40 mg の用量で投与する。そのような一実施形態では、デキサメタゾンを、周期 1 の 1、3、14、及び 17 日目に 40 mg の用量で投与する。他のいくつかの実施形態では、デキサメタゾンを、21 日周期の 1、2、4、5、8、9、11 及び 12 日目に 40 mg の用量で投与する（一実施形態では、周期 1～8）。いくつかの他の実施形態では、デキサメタゾンを、21 日周期（一実施形態では、周期 ≥ 9 ）の 1、2、8 及び 9 日目に 40 mg の用量で投与する。いくつかの他の実施形態では、デキサメタゾンを、28 日周期の 1、2、8、9、15、16、22 及び 23 日目に 40 mg の用量で投与する。

【0221】

別の実施形態では、本明細書に記載の方法及び組成物において、本明細書に提供する化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびにヒト B 細胞成熟抗原（BCMA）及びヒト CD3 ϵ （CD3）に特異的に結合する二重特異性抗体とともに使用する追加の活性薬剤は、ボルテゾミブである。さらに別の実施形態では、本明細書に記載の方法及び組成物において、本明細書に提供する化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびにヒト B 細胞成熟抗原（BCMA）及びヒト CD3 ϵ （CD3）に特異的に結合する二重特異性抗体とともに使用する追加の活性薬剤は、ダラツムマブである。いくつかのそのような実施形態では、方法は、デキサメタゾンの投与をさらに含む。いくつかの実施形態では、方法は、本明細書に提供する化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびにヒト B 細胞成熟抗原（BCMA）及びヒト CD3 ϵ （CD3）に特異的に結合する二重特異性抗体を、本明細書に記載のプロテアソーム阻害剤、本明細書に記載の CD38 抗体及び本明細書に記載のコルチコステロイドとともに投与することを含む。

【0222】

特定の実施形態では、本明細書に提供する化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびにヒト B 細胞成熟抗原（BCMA）及びヒト CD3 ϵ （CD3）に特異的に結合する二重特異性抗体を、チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与する。一実施形態では、本明細書に提供する方法に関連して、1 つのチェックポイント阻害剤を、本明細書に提供する化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびにヒト B 細胞成熟抗原（BCMA）及びヒト CD3 ϵ （CD3）に

特異的に結合する二重特異性抗体と併用する。別の実施形態では、本明細書に提供する方法に関連して、2つのチェックポイント阻害剤を、本明細書に提供する化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびにヒトB細胞成熟抗原（BCMA）及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する二重特異性抗体と併用する。さらに別の実施形態では、本明細書に提供する方法に関連して、2つのチェックポイント阻害剤を、本明細書に提供する化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびにヒトB細胞成熟抗原（BCMA）及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する二重特異性抗体と併用する。

10

【0223】

本明細書中で使用する場合、用語「免疫チェックポイント阻害剤」または「チェックポイント阻害剤」とは、1つ以上のチェックポイントタンパク質を、完全にまたは部分的に、低減、阻害、干渉、または調節する分子を指す。特定の理論に拘泥するものではないが、チェックポイントタンパク質は、T細胞活性化またはその機能を調節する。CTLA-4とそのリガンドCD80及びCD86；ならびにPD-1とそのリガンドPD-L1及びPD-L2などの多くのチェックポイントタンパク質が公知である（Pardoll, Nature Reviews Cancer, 2012, 12, 252-264）。これらのタンパク質は、T細胞応答の共刺激または阻害性相互作用を担っていると考えられる。免疫チェックポイントタンパク質は、自己寛容性、ならびに生理学的免疫応答の期間及び程度を調節して維持する。免疫チェックポイント阻害剤は、抗体を含むか、または抗体に由来する。

20

【0224】

一実施形態では、チェックポイント阻害剤は、CTLA-4阻害剤である。一実施形態では、CTLA-4阻害剤は、抗CTLA-4抗体である。抗CTLA-4抗体の例として、米国特許第5,811,097号；第5,811,097号；第5,855,887号；第6,051,227号；第6,207,157号；第6,682,736号；第6,984,720号；及び第7,605,238号に記載される抗体が挙げられるが、これらに限定されず、これらはすべて、その全体が本明細書に援用される。一実施形態では、抗CTLA-4抗体は、トレメリマブ（別名、チシリマブまたはCP-675,206）である。別の実施形態では、抗CTLA-4抗体は、イピリマブ（別名、MDX-010またはMDX-101）である。イピリマブは、CTLA-4に結合する完全ヒトモノクローナルIgG抗体である。イピリマブは、Yervoy（商標）という商品名で販売されている。

30

【0225】

一実施形態では、チェックポイント阻害剤は、PD-1/PD-L1阻害剤である。PD-L1/PD-L1阻害剤の例として、米国特許第7,488,802号；第7,943,743号；第8,008,449号；第8,168,757号；第8,217,149号、ならびにPCT特許出願公開第WO2003042402号、第WO2008156712号、第WO2010089411号、第WO2010036959号、第WO2011066342号、第WO2011159877号、第WO2011082400号、及び第WO2011161699号に記載される阻害剤が挙げられるが、これらに限定されず、これらはすべて、その全体が本明細書に援用される。

40

【0226】

一実施形態では、チェックポイント阻害剤は、PD-1阻害剤である。一実施形態では、PD-1阻害剤は、抗PD-1抗体である。一実施形態では、抗PD-1抗体は、BG B-A317、ニボルマブ（ONO-4538、BMS-936558、またはMDX1106としても知られる）、またはペンブロリズマブ（MK-3475、SCH900475、またはランブロリズマブとしても知られる）である。一実施形態では、抗PD-1抗体は、ニボルマブである。ニボルマブは、ヒトIgG4抗PD-1モノクローナル抗体

50

であり、Opdivo（商標）という商品名で販売されている。別の実施形態では、抗PD-1抗体は、ペンブロリズマブである。ペンブロリズマブは、ヒト化モノクローナルIgG4抗体であり、Keytruda（商標）という商品名で販売されている。さらに別の実施形態では、抗PD-1抗体は、ヒト化抗体CT-011である。CT-011を単独で投与しても、急性骨髄性白血病（AML）の再発時に治療への応答を示すことができない。さらに別の実施形態では、抗PD-1抗体は、融合タンパク質AMP-224である。別の実施形態では、PD-1抗体は、BGB-A317である。BGB-A317は、Fcγ受容体Iに結合する能力が特異的に改変されており、高い親和性及び優れた標的特異性の、PD-1とのユニークな結合シグネチャを有するモノクローナル抗体である。

【0227】

一実施形態では、チェックポイント阻害剤は、PD-L1阻害剤である。一実施形態では、PD-L1阻害剤は、抗PD-L1抗体である。一実施形態では、抗PD-L1抗体は、MED14736（デュルバルマブ）である。別の実施形態では、抗PD-L1抗体は、BMS-936559（別名、MDX-1105-01）である。さらに別の実施形態では、PD-L1阻害剤は、アテゾリズマブ（別名、MPDL3280A、及びTecentriq（登録商標））である。

【0228】

一実施形態では、チェックポイント阻害剤は、PD-L2阻害剤である。一実施形態では、PD-L2阻害剤は、抗PD-L2抗体である。一実施形態では、抗PD-L2抗体は、rHIGM12B7Aである。

【0229】

一実施形態では、チェックポイント阻害剤は、リンパ球活性化遺伝子3（LAG-3）阻害剤である。一実施形態では、LAG-3阻害剤は、可溶性Ig融合タンパク質IMP321である（Brignone et al., J. Immunol., 2007, 179, 4202-4211）。別の実施形態では、LAG-3阻害剤は、BMS-986016である。

【0230】

一実施形態では、チェックポイント阻害剤は、B7阻害剤である。一実施形態では、B7阻害剤は、B7-H3阻害剤またはB7-H4阻害剤である。一実施形態では、B7-H3阻害剤は、抗B7-H3抗体MGA271である（Loo et al., Clin. Cancer Res., 2012, 3834）。

【0231】

一実施形態では、チェックポイント阻害剤は、TIM3（T細胞免疫グロブリンドメイン及びムチンドメイン3）阻害剤である（Fourcade et al., J. Exp. Med., 2010, 207, 2175-86; Sakuishi et al., J. Exp. Med., 2010, 207, 2187-94）。

【0232】

一実施形態では、チェックポイント阻害剤は、OX40（CD134）アゴニストである。一実施形態では、チェックポイント阻害剤は、抗OX40抗体である。一実施形態では、抗OX40抗体は、抗OX-40である。別の実施形態では、抗OX40抗体は、MED16469である。

【0233】

一実施形態では、チェックポイント阻害剤は、GITRアゴニストである。一実施形態では、チェックポイント阻害剤は、抗GITR抗体である。一実施形態では、抗GITR抗体は、TRX518である。

【0234】

一実施形態では、チェックポイント阻害剤は、CD137アゴニストである。一実施形態では、チェックポイント阻害剤は、抗CD137抗体である。一実施形態では、抗CD137抗体は、ウレルマブである。別の実施形態では、抗CD137抗体は、PF-05082566である。

10

20

30

40

50

【0235】

一実施形態では、チェックポイント阻害剤は、CD40アゴニストである。一実施形態では、チェックポイント阻害剤は、抗CD40抗体である。一実施形態では、抗CD40抗体は、CF-870、893である。

【0236】

一実施形態では、チェックポイント阻害剤は、組換えヒトインターロイキン-15 (rhIL-15) である。

【0237】

一実施形態では、チェックポイント阻害剤は、IDO阻害剤である。一実施形態では、IDO阻害剤は、INCB024360である。別の実施形態では、IDO阻害剤は、インドキシモドである。

【0238】

特定の実施形態では、本明細書に提供する併用療法は、本明細書に記載のチェックポイント阻害剤（同じまたは異なるクラスのチェックポイント阻害剤を含む）のうちの2つ以上を含む。さらに、本明細書に記載の併用療法は、本明細書に記載の疾患の治療に適切であり、当技術分野で理解されている、本明細書に記載の1つ以上の第2の活性薬剤と併用することができる。

【0239】

特定の実施形態では、本明細書に提供する化合物1、化合物2もしくは化合物3ならびにヒトB細胞成熟抗原 (BCMA) 及びヒトCD3ε (CD3) に特異的に結合する二重特異性抗体は、1つ以上のキメラ抗原受容体 (CAR) を細胞表面上に発現する1つ以上の免疫細胞（例えば、改変された免疫細胞）と併用することができる。通常、CARは、第1のタンパク質（例えば、抗原結合タンパク質）由来の細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、及び細胞内シグナル伝達ドメインを含む。特定の実施形態では、一旦細胞外ドメインが、腫瘍関連抗原 (TAA) または腫瘍特異的抗原 (TSA) などの標的タンパク質に結合すると、細胞内シグナル伝達ドメインを介してシグナルが生成され、例えば、標的タンパク質を発現する細胞を標的とし、死滅させるように免疫細胞が活性化される。

【0240】

細胞外ドメイン：CARの細胞外ドメインは、目的の抗原に結合する。特定の実施形態では、CARの細胞外ドメインは、前記抗原に結合する受容体、または受容体の部分を含む。特定の実施形態では、細胞外ドメインは、抗体もしくはその抗原結合部分を含むか、または抗体もしくはその抗原結合部分である。特定の実施形態では、細胞外ドメインは、単鎖Fv (scFv) ドメインを含むか、または単鎖Fv (scFv) ドメインである。単鎖Fvドメインは、例えば、可撓性リンカーによってV_Hに連結されたV_Lを含み得、前記V_L及びV_Hは、前記抗原に結合する抗体由来である。

【0241】

特定の実施形態では、本明細書に記載のポリペプチドの細胞外ドメインによって認識される抗原は、腫瘍関連抗原 (TAA) または腫瘍特異的抗原 (TSA) である。様々な特定の実施形態では、腫瘍関連抗原または腫瘍特異的抗原は、Her2、前立腺幹細胞抗原 (PSCA)、αフェトタンパク質 (AFP)、がん胎児性抗原 (CEA)、がん抗原-125 (CA-125)、CA19-9、カルレチニン、MUC-1、B細胞成熟抗原 (BCMA)、上皮膜タンパク質 (EMA)、上皮腫瘍抗原 (ETA)、チロシナーゼ、メラノーマ-24関連抗原 (MAGE)、CD19、CD22、CD27、CD30、CD34、CD45、CD70、CD99、CD117、EGFRvIII (上皮成長因子変異体III)、メソテリン、PAP (前立腺酸性ホスファターゼ)、プロステイン、TARP (T細胞受容体γ代替リーディングフレームタンパク質)、Trp-p8、STEAP1 (前立腺の6回膜貫通型上皮抗原1)、クロモグラニン、サイトケラチン、デスミン、グリア線維性酸性タンパク質 (GFAP)、総囊胞性疾患液タンパク質 (GCDFP-15)、HMB-45抗原、タンパク質メラニン-A (Tリンパ球によって認識されるメラノーマ抗原; MART-1)、myo-D1、筋特異的アクチン (MSA)、ニューロフ

10

20

30

40

50

イラメント、ニューロン特異的エノラーゼ（NSE）、胎盤アルカリホスファターゼ、シナプトフィシン、チログロブリン、甲状腺転写因子-1、二量体形態のピルビン酸キナーゼアイソエンザイムM2型（腫瘍M2-PK）、異常rasタンパク質、または異常p53タンパク質であるが、これらに限定されない。特定の他の実施形態では、CARの細胞外ドメインによって認識されるTAAまたはTSAは、インテグリン $\alpha v \beta 3$ （CD61）、ガラクトシン、またはRαL-Bである。

【0242】

特定の実施形態では、CARの細胞外ドメインによって認識されるTAAまたはTSAは、がん／精巢（CT）抗原、例えば、BAGE、CAGE、CTAGE、FATE、GAGE、HCA661、HOM-TES-85、MAGEA、MAGEB、MAGEC、NA88、NY-ESO-1、NY-SAR-35、OY-TES-1、SPANXBI、SPA17、SSX、SYCP1、またはTPTEである。

10

【0243】

特定の他の実施形態では、CARの細胞外ドメインによって認識されるTAAまたはTSAは、炭水化物またはガングリオシド、例えば、fuc-GM1、GM2（腫瘍胎児抗原-免疫原性-1；OFA-I-1）；GD2（OFA-I-2）、GM3、GD3などである。

【0244】

特定の他の実施形態では、CARの細胞外ドメインによって認識されるTAAまたはTSAは、 α -アクチニン-4、Bage-1、BCR-ABL、Bcr-Ab1融合タンパク質、 β -カテニン、CA125、CA15-3（CA27.29\BCAA）、CA195、CA242、CA-50、CAM43、Casp-8、cdc27、cdk4、cdkn2a、CEA、coa-1、dek-can融合タンパク質、EBNA、EF2、エプスタインバーウイルス抗原、ETV6-AML1融合タンパク質、HLA-A2、HLA-ALL、hsp70-2、KIAA0205、Mart2、Mum-1、2、及び3、neo-PAP、ミオシンクラスI、OS-9、pml-RAR α 融合タンパク質、PTPRK、K-ras、N-ras、トリオースリン酸イソメラーゼ、Gage3、4、5、6、7、GnTV、Herv-K-mel、Lage-1、NA-88、NY-ESO-1/Lage-2、SP17、SSX-2、TRP2-Int2、gp100（Pmel17）、チロシナーゼ、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、RAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15（58）、RAGE、SCP-1、Hom/Mel-40、PRAME、p53、HRas、HER-2/neu、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、ヒトパピローマウイルス（HPV）抗原E6及びE7、TSP-180、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72-4、CA19-9、CA72-4、CAM17.1、NuMa、K-ras、13-カテニン、Mum-1、p16、TAGE、PSMA、CT7、テロメラーゼ、43-9F、5T4、791Tgp72、13HCG、BCA225、BTAA、CD68\KP1、C0-029、FGF-5、G250、Ga733（EpCAM）、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB\70K、NY-C0-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90、TAAL6、TAG72、TLP、またはTPSである。

20

30

40

【0245】

様々な特定の実施形態では、腫瘍関連抗原または腫瘍特異的抗原は、S. Anguille et al, Leukemia（2012）, 26, 2186-2196に記載されるような、AML関連腫瘍抗原である。

【0246】

他の腫瘍関連抗原または腫瘍特異的抗原は、当業者に公知である。

【0247】

キメラ抗原受容体を構築する際に有用なTSA及びTAAに結合する受容体、抗体、及

50

び s c F v は、それらをコードするヌクレオチド配列として当技術分野で公知である。

【0248】

特定の具体的な実施形態では、キメラ抗原受容体の細胞外ドメインにより認識される抗原は、一般的には T S A または T A A であるともみなされないが、腫瘍細胞に関連するか、または腫瘍により引き起こされる傷害に関連する抗原である。特定の実施形態では、例えば、抗原は、例えば、増殖因子、サイトカイン、またはインターロイキン、例えば、増殖因子、サイトカイン、または血管新生もしくは血管形成に関連するインターロイキンである。そのような増殖因子、サイトカイン、またはインターロイキンとして、例えば、血管内皮増殖因子 (V E G F)、塩基性線維芽細胞増殖因子 (b F G F)、血小板由来増殖因子 (P D G F)、肝細胞増殖因子 (H G F)、インスリン様増殖因子 (I G F)、またはインターロイキン-8 (I L-8) を挙げることができる。腫瘍は、腫瘍に局所的な低酸素環境も生成し得る。したがって、他の特定の実施形態では、抗原は、低酸素症関連因子、例えば、H I F-1 α、H I F-1 β、H I F-2 α、H I F-2 β、H I F-3 α、または H I F-3 β である。腫瘍はまた、局所的な損傷を正常組織に引き起こし、損傷関連分子パターン分子 (D A M P; 別名、アラミン) として知られる分子の放出を引き起こし得る。したがって、他の特定の実施形態では、抗原は、D A M P、例えば、熱ショックタンパク質、クロマチン関連タンパク質高移動度群ボックス1 (H M G B 1)、S 1 0 0 A 8 (M R P 8、カルグラニユリンA)、S 1 0 0 A 9 (M R P 1 4、カルグラニユリンB)、血清アミロイドA (S A A) であるか、またはデオキシリボ核酸、アデノシン三リン酸、尿酸、もしくはヘパリン硫酸であり得る。

【0249】

膜貫通ドメイン：特定の実施形態では、C A R の細胞外ドメインを、リンカー、スペーサ、またはヒンジポリペプチド配列、例えば、C D 2 8 由来の配列もしくは C T L A 4 由来の配列によってポリペプチドの膜貫通ドメインに結合する。膜貫通ドメインは、任意の膜貫通タンパク質の膜貫通ドメインから取得し得るか、またはそれに由来し得、そのような膜貫通ドメインのすべてまたはその部分を含み得る。特定の実施形態では、膜貫通ドメインは、例えば、C D 8、C D 1 6、サイトカイン受容体、及びインターロイキン受容体、または増殖因子受容体などから取得し得るか、またはそれに由来し得る。

【0250】

細胞内シグナル伝達ドメイン：特定の実施形態では、C A R の細胞内ドメインは、T 細胞の表面上に発現するタンパク質の細胞内ドメインもしくはモチーフであるか、またはそれらを含み、前記 T 細胞の活性化及び／または増殖を引き起こす。そのようなドメインまたはモチーフは、C A R の細胞外部分への抗原の結合に応答して T リンパ球の活性化に必要な一次抗原結合シグナルを伝送することができる。一般的には、このドメインまたはモチーフは、I T A M (免疫受容体活性化チロシンモチーフ) を含むか、または I T A M である。C A R に好適な I T A M 含有ポリペプチドには、例えば、ζ C D 3 鎖 (C D 3 ζ) またはその I T A M 含有部分が含まれる。特定の実施形態では、細胞内ドメインは、C D 3 ζ 細胞内シグナル伝達ドメインである。他の特定の実施形態では、細胞内ドメインは、リンパ球受容体鎖、T C R / C D 3 複合体タンパク質、F e 受容体サブユニット、または I L-2 受容体サブユニット由来である。特定の実施形態では、C A R は、さらに、例えば、ポリペプチドの細胞内ドメインの一部として1つ以上の共刺激ドメインまたはモチーフを含む。1つ以上の共刺激ドメインまたはモチーフは、共刺激 C D 2 7 ポリペプチド配列、共刺激 C D 2 8 ポリペプチド配列、共刺激 O X 4 0 (C D 1 3 4) ポリペプチド配列、共刺激 4-1 B B (C D 1 3 7) ポリペプチド配列、または共刺激誘導性 T 細胞共刺激性 (I C O S) ポリペプチド配列、または他の共刺激ドメインもしくはモチーフ、またはそれらの任意の組み合わせのうちの1つ以上であり得るか、またはそれらを含み得る。

【0251】

C A R は、T 細胞生存モチーフも含み得る。T 細胞生存モチーフは、抗原による刺激後の T リンパ球の生存を促進する任意のポリペプチド配列またはモチーフであり得る。特定の実施形態では、T 細胞生存モチーフは、C D 3、C D 2 8、I L-7 受容体の細胞内シ

グナル伝達ドメイン（IL-7R）、IL-12受容体の細胞内シグナル伝達ドメイン、IL-15受容体の細胞内シグナル伝達ドメイン、IL-21受容体の細胞内シグナル伝達ドメイン、または形質転換増殖因子β（TGFβ）受容体の細胞内シグナル伝達ドメインであるか、またはそれらに由来する。

【0252】

CARを発現する改変型免疫細胞は、例えば、Tリンパ球（T細胞、例えば、CD4+T細胞またはCD8+T細胞）、細胞傷害性リンパ球（CTL）、または天然キラー（NK）細胞であり得る。本明細書に提供する組成物及び方法で使用するTリンパ球は、ナイーブTリンパ球またはMHC拘束性Tリンパ球であり得る。特定の実施形態では、Tリンパ球は、腫瘍浸潤リンパ球（TIL）である。特定の実施形態では、Tリンパ球を、腫瘍生検から単離するか、または腫瘍生検から単離したTリンパ球から増殖させる。特定の他の実施形態では、T細胞を、末梢血、臍帯血、もしくはリンパ液から単離するか、または末梢血、臍帯血、もしくはリンパ液から単離されたTリンパ球から増殖させる。CARを発現する改変型免疫細胞を生成するために使用する免疫細胞は、当技術分野で認められた日常的な方法、例えば、血液採取とそれに続くアフエーシス及び場合により抗体媒介性の細胞単離または選別を使用して単離することができる。

10

【0253】

改変型免疫細胞は、好ましくは、その改変型免疫細胞を投与しようとする個体にとって自家性である。特定の他の実施形態では、改変型免疫細胞は、改変型免疫細胞を投与しようとする個体にとって同種異系である。同種異系Tリンパ球またはNK細胞を使用して改変型Tリンパ球を調製する場合、個人の移植片対宿主病（GVHD）の可能性を低減するTリンパ球またはNK細胞を選択することが好ましい。例えば、特定の実施形態では、改変型Tリンパ球の調製のためにウイルス特異的Tリンパ球を選択し；そのようなリンパ球は、任意のレシピエント抗原に結合し、したがってそれにより活性化するネイティブの能力が大幅に低下すると予想される。特定の実施形態では、同種Tリンパ球のレシピエントによる拒絶は、宿主に1つ以上の免疫抑制剤、例えば、シクロスポリン、タクロリムス、シロリムス、シクロホスファミドなどを共投与することにより、低下させることができる。

20

【0254】

Tリンパ球、例えば、未修飾Tリンパ球、またはCD3及びCD28を発現するTリンパ球、またはCD3シグナル伝達ドメイン及びCD28共刺激ドメインを含むポリペプチドを含むTリンパ球は、CD3及びCD28への抗体、例えば、ビーズに結合した抗体を使用して増殖させることができ；例えば、米国特許第5,948,893号；第6,534,055号；第6,352,694号；第6,692,964号；第6,887,466号；及び第6,905,681号を参照のこと。

30

【0255】

改変型免疫細胞、例えば、改変型Tリンパ球には、所望の場合、改変型免疫細胞の実質的にすべての死滅を可能にする「自殺遺伝子」または「安全スイッチ」を場合により含ませることができる。例えば、改変型Tリンパ球には、特定の実施形態では、ガンシクロビルとの接触時に、改変型Tリンパ球の死滅をもたらす、HSVチミジンキナーゼ遺伝子（HSV-TK）を含ませることができる。別の実施形態では、改変型Tリンパ球は、誘導性カスパーゼ、例えば、誘導性カスパーゼ9（icaspase9）、例えば、カスパーゼ9と、特定の低分子医薬を使用した二量体化を可能にするヒトFK506結合タンパク質との融合タンパク質を含む。Straathof et al., Blood 105(11):4247-4254(2005)を参照のこと。

40

【0256】

J. 医薬組成物

本明細書に提供する医薬組成物は、本明細書に提供する治療有効量の1つ以上の化合物、及び場合により薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤を含む。

【0257】

さらなる実施形態では、本明細書において、本明細書に提供する化合物ならびに本明細

50

書に提供するヒトB細胞成熟抗原（BCMA）及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する二重特異性抗体、ならびに薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供し、場合により、二重特異性抗体は、ヒトB細胞成熟抗原（BCMA）に特異的に結合する第1の結合部分、及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する第2の結合部分を含み、前記第1の結合部分が、配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域及び配列番号17のCDR3H領域を含むVH領域、ならびに配列番号20のCDR3L領域及び以下の群から選択されるCDR1L領域とCDR2L領域の組み合わせを含むVL領域を含むことを特徴とする。

i) 配列番号23のCDR1L領域及び配列番号24のCDR2L領域、

ii) 配列番号25のCDR1L領域及び配列番号26のCDR2L領域、または

iii) 配列番号27のCDR1L領域及び配列番号28のCDR2L領域。一実施形態では、組成物は、多発性骨髄腫の治療において併用するための組成物である。

【0258】

さらなる実施形態では、本明細書に提供する化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、ならびにヒトB細胞成熟抗原（BCMA）に特異的に結合する第1の結合部分及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する第2の結合部分を含む二重特異性抗体を含む組成物を提供し、その場合、場合により、二重特異性抗体は、前記第1の結合部分が、配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域、及び配列番号17のCDR3H領域を含むVH領域、ならびに配列番号20のCDR3L領域及び以下の群から選択されるCDR1L領域とCDR2L領域の組み合わせを含むVL領域を含むことを特徴とする。

i) 配列番号23のCDR1L領域及び配列番号24のCDR2L領域、

ii) 配列番号25のCDR1L領域及び配列番号26のCDR2L領域、または

iii) 配列番号27のCDR1L領域及び配列番号28のCDR2L領域、

ならびに薬学的に許容される賦形剤。一実施形態では、組成物は、多発性骨髄腫の治療において併用するための組成物である。

【0259】

化合物は、好適な医薬製剤、例えば、経口投与用の溶液、懸濁液、錠剤、分散性錠剤、丸薬、カプセル、散剤、徐放製剤もしくはエリキシル剤、または眼投与もしくは非経口投与用の滅菌溶液もしくは懸濁液、ならびに経皮パッチ製剤及び乾燥粉末吸入物に製剤化することができる。一般的には、上記の化合物を、当技術分野で公知の技法及び手順を使用して医薬組成物に製剤化する（例えば、Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Seventh Edition 1999を参照のこと）。

【0260】

組成物において、有効濃度の1つ以上の化合物または薬学的に許容される塩（複数可）を、好適な医薬担体またはビヒクルと混合する。特定の実施形態では、組成物中の化合物の濃度は、投与時に、多発性骨髄腫の症状及び／または進行のうちの1つ以上を治療、予防、または緩和する量を送達するうえで有効な濃度である。

【0261】

一般的には、組成物は、単回用量の投与用に製剤化される。組成物を製剤化するために、治療する病態を軽減または緩和するような有効な濃度で選択したビヒクル中で、化合物の重量画分を、溶解、懸濁、分散、さもなければ混合する。本明細書に提供する化合物の投与に好適な医薬担体またはビヒクルには、特定の投与様式に好適であることが当業者に公知の任意の担体が含まれる。

【0262】

さらに、化合物は、組成物中の唯一の医薬活性成分として製剤化してもよく、または他の有効成分と組み合わせてもよい。腫瘍標的リボソームなどの組織標的化リボソームを含むリボソーム懸濁液は、薬学的に許容される担体としても好適であり得る。これらは、当

10

20

30

40

50

業者に公知の方法に従って調製し得る。例えば、リポソーム製剤は、当技術分野で公知のように調製し得る。簡潔に述べると、多層小胞（MLV）などのリポソームは、フラスコの内側で卵ホスファチジルコリンと脳ホスファチジルセリン（7：3モル比）を乾燥させることによって形成し得る。二価陽イオンを欠くリン酸緩衝生理食塩水（PBS）中の本明細書に提供する化合物の溶液を添加し、脂質フィルムが分散するまでフラスコを振盪する。結果として得られる小胞を洗浄して、カプセル化されていない化合物を除去し、遠心分離によってペレット化し、その後、PBS中に再懸濁する。

【0263】

活性化合物を、治療する患者に望ましくない副作用を伴わずに有用な治療効果を与えるのに十分な量で薬学的に許容される担体中に含ませる。治療有効濃度は、本明細書に記載の *in vitro* 及び *in vivo* 系で化合物を試験することによって経験的に決定され、その後、それからヒトに対する用量を推定し得る。

10

【0264】

医薬組成物中の活性化合物の濃度は、化合物の吸収、組織分布、不活性化、活性化合物の代謝及び排泄速度、化合物の物理化学的特性、投薬スケジュール、及び投与量、ならびに当業者に公知の他の因子に依存する。例えば、送達量は、固形腫瘍及び血液媒介腫瘍を含むがんの症状の1つ以上を改善するのに十分な量である。

【0265】

非経口、皮内、皮下、または局所塗布に使用する溶液または懸濁液は、以下の成分のうちのいずれかを含み得る：注射用水、生理食塩水、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、ジメチルアセトアミド、または他の合成溶媒などの無菌希釈剤；ベンジルアルコール及びメチルパラベンなどの抗微生物剤；アスコルビン酸及び重亜硫酸ナトリウムなどの抗酸化剤；エチレンジアミン四酢酸（EDTA）などのキレート剤；酢酸塩、クエン酸塩及びリン酸塩などの緩衝液；ならびに塩化ナトリウムまたはデキストロースなどの等張性調節剤。非経口製剤は、アンプル、ペン、使い捨てシリンジ、またはガラス、プラスチック、もしくは他の適切な材料製の単一もしくは複数用量のバイアルに封入することができる。

20

【0266】

化合物が不十分な溶解度を呈する場合、化合物を可溶化するための方法を使用してもよい。そのような方法は、当業者に公知であり、ジメチルスルホキシド（DMSO）などの共溶媒の使用、TWEEN（登録商標）などの界面活性剤の使用、または水性重炭酸ナトリウム中での溶解が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0267】

化合物（複数可）の混合または添加時に、結果として得られる混合物は、溶液、懸濁液、エマルジョンなどであり得る。結果として得られる混合物の形態は、意図する投与様式、及び選択する担体またはビヒクル中の化合物の溶解度を含むいくつかの因子に依存する。有効な濃度は、治療する疾患、障害、または病態の症状を緩和するのに十分な濃度であり、経験的に決定し得る。

【0268】

医薬組成物を、ヒト及び動物への投与のために、好適な量の化合物またはその薬学的に許容される塩を含有する錠剤、カプセル剤、丸薬、散剤、顆粒剤、無菌非経口溶液または懸濁液、経口溶液または懸濁液、及び油水エマルジョンなどの単位剤形で提供する。薬学的に治療的に活性化化合物及びその塩を、単位剤形または複数剤形で製剤化し、投与する。本明細書中で使用する単位剤形とは、当技術分野で公知のように、ヒト及び動物の対象に適した、個別にパッケージされた物理的に別個の単位を指す。各単位用量は、必要な医薬担体、ビヒクルまたは希釈剤と関連して、所望の治療効果を生み出すのに十分な所定量の治療活性化合物を含む。単位剤形の例として、アンプル及びシリンジならびに個別にパッケージされた錠剤またはカプセル剤が挙げられる。単位剤形は、分数でまたはその倍数で投与してもよい。複数回剤形は、分割された単位剤形で投与されるべき単一容器にパッケージされる複数の同一の単位剤形である。複数回剤形の例として、バイアル、錠剤のボ

40

50

トルもしくはカプセルまたは小瓶もしくはガロン瓶が挙げられる。したがって、複数回剤形は、パッケージング時に分離されない複数の単位用量である。

【0269】

0.005%～100%の範囲の活性成分を含有し、残部が非毒性担体から構成される剤形または組成物を調製してもよい。経口投与の場合、薬学的に許容される非毒性組成物は、例えば、医薬グレードのマニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、タルカン、セルロース誘導体、クロスカルメロースナトリウム、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウムまたはサッカリンナトリウムなどの通常使用する賦形剤のいずれかを組み込むことによって形成される。そのような組成物には、溶液、懸濁液、錠剤、カプセル剤、散剤、ならびにインプラント及びマイクロカプセル化送達系などであるがこれらに限定されない徐放性製剤、ならびにコラーゲン、エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、ポリオルトエステル、ポリ乳酸などの生分解性、生体適合性ポリマーが含まれる。これらの組成物の製剤の調製方法は、当業者に公知である。

10

【0270】

活性化合物または薬学的に許容される塩は、身体からの急速な排出から化合物を保護する徐放性製剤またはコーティングなどの担体を用いて調製してもよい。

【0271】

所望の特性の組み合わせを得るために、組成物に他の活性化合物を含ませてもよい。本明細書に提供する化合物、またはその薬学的に許容される塩はまた、酸化的ストレスに関連する疾患などの上記で参照される疾患または医学的病態のうちの1つ以上を治療する際に有益であることが一般分野で公知である別の薬物と一緒に、治療または予防目的のために有利に投与し得る。そのような併用療法は、本明細書に提供する治療の組成物及び方法のさらなる態様を構成することを理解すべきである。

20

【0272】

K. 組み合わせの活性評価及び特性評価

化合物を試験して、抗多発性骨髄腫増殖活性及び十分な安全特性を含む所望の特性を有する化合物を特定するために、標準的な生理学的、薬理的、及び生化学的手順が利用可能である。そのようなアッセイには、生化学的アッセイ、例えば、結合アッセイ、放射能組込みアッセイ、及び様々な細胞系アッセイが含まれる。

【0273】

30

上記の詳細な説明及び付随する実施例は、単に例示に過ぎず、本主題の範囲を制限するものと解釈すべきではないことを理解されたい。本開示の実施形態に対する様々な変更及び修正は、当業者には明らかであろう。限定されないが、本明細書に提供する化学構造、置換基、誘導体、中間体、合成、製剤及び／または使用方法に関連するものを含むそのような変更及び修正は、その精神及び範囲から逸脱することなく行ってもよい。本明細書中で参照する米国特許及び刊行物は、参照により援用される。

【実施例】

【0274】

5. 実施例

本発明の特定の実施形態は、以下の非限定的な実施例によって例示される。

40

略記：

【表 8】

A I B N :	アゾビスイソブチロニトリル
B o c	t e r t -ブチルオキシカルボニル
B o c ₂ O	ジ- t e r t -ブチルジカルボナート
t B u O K	カリウム t e r t -ブトキシド
D I E A	ジイソプロピルエチルアミン
DMF	N, N' -ジメチルホルムアミド
E t O A c	酢酸エチル
M e O H	メタノール
MM	多発性骨髄腫
N B S :	N -ブロモスクシンイミド、
NMR	核磁気共鳴
i - P r O A c :	酢酸イソプロピル
T B S C l	t e r t -ブチルジメチルシリルクロリド
T H F	テトラヒドロフラン
T L C	薄層クロマトグラフィー
T M S C l	トリメチルシリルクロリド

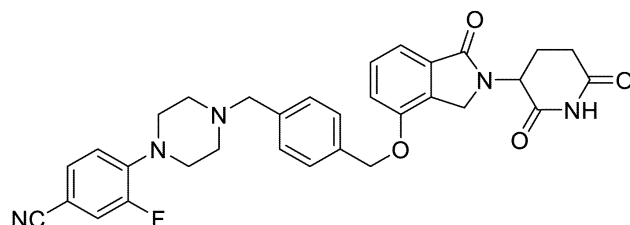
10

【0275】

20

実施例 1 : 4 - (4 - (4 - ((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 4 - イル) オキシ) メチル) ベンジル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - フルオロベンゾニトリル (化合物 1) の合成。

【化 9】



30

2 - アミノ - 5 - メトキシ - 5 - オキソペンタン酸。窒素下の乾燥メタノール (2 . 5 L) 中の 2 アミノペンタン二酸 (2 5 0 g 、 1 . 7 0 m o l) の懸濁液に、トリメチルシリルクロリド (2 7 7 g 、 2 . 5 5 m o l) を 3 0 分かけて加えた。得られた透明な溶液を室温 (2 0 ° C) で 3 0 分間攪拌した。¹H NMR により、出発物質が完全に消費されたことが示された。反応混合物を、さらなる後処理を行わずに次工程に用いた。¹H NMR : 4 0 0 M H z C D₃O D δ : 4 . 1 7 - 4 . 1 5 (m , 1 H) , 3 . 7 1 (s , 3 H) , 2 . 7 0 - 2 . 6 0 (m , 2 H) , 2 . 3 3 - 2 . 2 5 (m , 2 H) .

【0276】

40

2 - ((t e r t -ブトキシカルボニル) アミノ) - 5 - メトキシ - 5 - オキソペンタン酸。上記の溶液に、トリエチルアミン (2 7 5 g 、 2 . 7 2 m o l) 及び二炭酸ジ- t e r t -ブチル (4 4 7 . 3 5 g 、 2 . 0 5 m o l) を加えた。反応混合物を 2 5 ° C で 2 時間攪拌した。溶液を濃縮乾固し、次いで水 (2 . 5 L) を加えて残渣を溶解した。得られた水相を酢酸エチル (2 0 0 m L) で洗浄し、次いで H C l (1 N) により p H = 3 に酸性化し、酢酸エチル (1 L × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (8 0 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、2 - (t e r t -ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - メトキシ - 5 - オキソペンタン酸 (2 5 0 g 、 収率 5 6 % 、 2 工程) を白色の固形物として得た。¹H NMR : 4 0 0 M H z C D₃O D δ : 4 . 1 8 - 4 . 1 1 (m , 1 H) , 3 . 6 9 (s , 3 H) , 2 . 4 8 - 2 . 4 3 (m , 2 H)

50

, 2.21–2.15 (m, 1H), 1.95–1.91 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

【0277】

5-アミノ-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-オキソペンタン酸メチル。1, 4-ジオキサン (1.5 L) 中の2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-メトキシ-5-オキソペンタン酸 (200 g、765 mmol) の溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル (267 g、1.22 mol) 及びピリジン (121 g、1.53 mol) を加えた。反応混合物を25℃で30分間攪拌した後、炭酸アンモニウム (182 g、2.30 mol) を混合物に加え、25℃でさらに16時間攪拌した。有機溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、残渣をHCl (6 M) でpH=3に酸性化し、次いで酢酸エチル (800 mL×3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (800 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。揮発性有機物を減圧下で除去して、5-アミノ-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-オキソペンタン酸メチル (180 g、収率90%) を白色の固形物として得た。¹H NMR: 400 MHz CDCl₃ δ: 6.51 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.59–2.40 (m, 2H), 2.15–2.11 (m, 1H), 1.94–1.90 (m, 1H), 1.42 (s, 9H)。

10

【0278】

4, 5-ジアミノ-5-オキソペンタン酸メチル塩酸塩。5-アミノ-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-オキソペンタン酸メチル (180 g、692 mmol) とHCl/酢酸エチル (300 mL、4 M) の混合物を25℃で12時間攪拌した。沈殿した固形物を真空濾過により回収し、酢酸エチル (500 mL) で洗浄して、4, 5-ジアミノ-5-オキソペンタン酸メチル塩酸塩 (130 g、収率95%) を白色の固形物として得た。¹H NMR: 400 MHz CD₃OD δ: 4.00–3.96 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.59–2.52 (m, 2H), 2.22–2.13 (m, 2H)。

20

【0279】

3-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸メチル。4つのバッチ (各200 g) を並行して実行した。メタノール (4.0 L) 中の3-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸 (200 g、1.31 mol) の溶液に、濃硫酸 (47.7 g、486 mmol) を加えた。反応混合物を60℃で17時間攪拌した。反応混合物を800 mLに濃縮した。得られた混合物を20℃に冷却し、30分かけてゆっくりと水 (400 mL) 中に注いだ。水 (1200 mL) を20℃で3時間かけて加え、得られた混合物を20℃で1時間攪拌した。沈殿した固形物を真空濾過 (4つのバッチを合わせて) によって回収し、pH>3になるまで水/メタノール (1000 mL、9:1) で3回洗浄した。固形物を45℃で真空乾燥してメチル3-ヒドロキシ-2-メチルベンゾエート (700 g、収率80.4%) を灰色の固形物として得た。¹H NMR: 400 MHz DMSO-d₆ δ: 9.70 (s, 1H), 7.18 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

30

40

【0280】

3-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-メチル安息香酸メチル。2つのバッチ (各240 g) を並行して実行した。N, N-ジメチルホルムアミド (1.40 L) 中の3-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸メチル (240 g、1.44 mol) の溶液に、イミダゾール (246 g、3.61 mol) 及び塩化tert-ブチルジメチルシリル (238 g、1.58 mol) を5℃で加えた。添加後、混合物を20℃まで温め、6時間攪拌した。酢酸イソプロピル (1700 mL) を加え、次いで温度を30℃以下に保ちながら水 (2000 mL) をゆっくりと加えた。得られた混合物を攪拌し、有機相を分離した。合わせた有機相 (2つのバッチを合わせたもの) を水 (1700 mL×

50

3) で洗浄し、約1500mL (KF<0.05%) に濃縮した。生成物を酢酸イソプロピル溶液として保存し、これをさらに精製することなく次工程に用いた。

【0281】

2-(ブロモメチル)-3-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ安息香酸メチル。2つのバッチ(それぞれ約375g)を並行して実行した。3-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-メチル安息香酸メチル(約375g、1.34mol)の酢酸イソプロピル溶液に、N-ブロモスクシンイミド(274g、1.54mol)とアゾビスイソブチロニトリル(4.40g、26.8mmol)を加えた。反応混合物を少なくとも1時間にわたって70℃に加熱し、70℃で4時間攪拌した。反応混合物を20℃に冷却し、20℃で少なくとも1時間保持した。固形物(スクシンイミド)の2つのバッチを濾過により除去し、酢酸イソプロピル(700mL)で洗浄した。濾液を、水(6000mL)中の亜硫酸ナトリウム(700g)の溶液、続いて水(1500mL)で洗浄した。有機層を真空下45℃で蒸留乾固して、2-(ブロモメチル)-3-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ安息香酸メチル(920g、収率95.5%)を濃橙色の油状物として得た。¹H NMR: 400MHz DMSO-d₆ δ: 7.45 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.36 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.13 (t, J=7.2Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 1.02 (s, 9H), 0.29 (s, 6H)。

10

【0282】

5-アミノ-4-[4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル]-5-オキソペンタン酸メチル。アセトニトリル(2.50L)中の4,5-ジアミノ-5-オキソペンタン酸メチル塩酸塩(74.5g、379mmol)の攪拌溶液に、2-(ブロモメチル)-3-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ安息香酸メチル(125g、348mmol)を加えた。懸濁液にジイソプロピルエチルアミン(89.9g、696mmol)を添加漏斗から10分かけて加え、次いで混合物を60℃で16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(1.0L)で希釈し、HCl(1N、1.0L)、重炭酸ナトリウム(飽和1.0L)及びブライン(1.0L)で連続して洗浄した。有機層を濃縮して、粗製5-アミノ-4-[4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル]-5-オキソペンタン酸メチル(108g、粗製)を淡黄色の固形物として得た。LCMS: m/z 407.3 [M+1]⁺。

20

30

【0283】

5-アミノ-4-(4-ヒドロキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタン酸メチル。N,N-ジメチルホルムアミド(350mL)中の5-アミノ-4-[4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル]-5-オキソペンタン酸メチル(108g、266mmol)の攪拌溶液に、水(40mL)中の炭酸カリウム(14.7g、106mmol)を5分かけて少しずつ加えた。得られた反応混合物を15℃で15時間攪拌した。反応混合物を氷浴で冷却し、HCl(12M、15mL)を0~5℃でゆっくりと加えた。アセトニトリル(200mL)を混合物に加え、形成された固形物を沈殿させた。懸濁液を室温で10分間攪拌し、濾過した。フィルターケーキを酢酸エチル(200mL×5)で洗浄して生成物(55g)を得た。濾液を高真空下で濃縮して粗生成物(100g)を得、これをジクロロメタン(1.0L)に溶解し、15℃で16時間静置した。白色の固形物が形成され、これを濾過して5gの生成物を得た。固形物を合わせて、5-アミノ-4-(4-ヒドロキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタン酸メチル(60g、収率77%)を白色の固形物として得た。¹H NMR: 400MHz DMSO-d₆ δ: 7.58 (s, 1H), 7.31 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 7.01 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.75-4.71 (m, 1H), 4.50 (d, J=17.6Hz, 1H), 4.32 (d, J=17.6Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.29-2.18 (m, 3H), 2.09

40

50

−1.99 (m, 1H)。

【0284】

5-アミノ-4-[4-[4-(ブロモメチル)フェニル]メトキシ]-1-オキソイソインドリン-2-イル]-5-オキソペンタン酸メチル。2つの反応(25g、85.5mmol)を並行して実行した。アセトニトリル(1L)中の1,4-ビス(ブロモメチル)ベンゼン(67.7g、257mmol)、炭酸カリウム(11.8g、85.5mmol)及び5-アミノ-4-(4-ヒドロキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタン酸メチル(25g、85.5mmol)の混合物を60℃で16時間撹拌した。2つのバッチを組み合わせ、混合物を15℃に冷却して濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル中の50%石油エーテル〜100%酢酸エチルにより溶出)により精製して、5-アミノ-4-[4-[4-(ブロモメチル)フェニル]メトキシ]-1-オキソイソインドリン-2-イル]-5-オキソペンタン酸メチル(52g、収率63%)を白色の固形物として得た。¹H NMR: 400 MHz DMSO-d₆ δ: 7.59 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 5H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.79-4.71 (m, 3H), 4.55 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.30-2.19 (m, 3H), 2.10-2.08 (m, 1H)。

【0285】

3-[4-[4-(ブロモメチル)フェニル]メトキシ]-1-オキソイソインドリン-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン。2つの反応(28.5g、60.0mmol)を並行して実行した。5-アミノ-4-[4-[4-(ブロモメチル)フェニル]メトキシ]-1-オキソイソインドリン-2-イル]-5-オキソペンタン酸メチル(28.5g、60.0mmol)をテトラヒドロフラン(720mL)に溶解し、溶液をドライアイス/アセトン浴で-70℃に冷却した。撹拌しながら、カリウムtert-ブトキシド(7.4g、66.0mmol)を透明な溶液に一度に加えた。反応混合物を淡黄色に変え、-70℃で撹拌をさらに2時間続けた。温度を-70℃に維持しながら、HClの冷却溶液(1N、260mL)を反応混合物に迅速に移した。混合物はすぐに乳白色になり、ドライアイス/アセトン浴を取り除いた。混合物を濃縮して、ほとんどのテトラヒドロフランを除去した。反応混合物を濃縮すると、白色の固形物が沈殿した。白色のスラリーを水(500mL)で希釈し、次いで濾過した。フィルターケーキを水(500mL)で洗浄し、40℃の真空オーブンで12時間乾燥させ、次いで酢酸エチル(500mL)で洗浄した。バッチを組み合わせ、3-[4-[4-(ブロモメチル)フェニル]メトキシ]-1-オキソイソインドリン-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン(49.85g、93%)を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR: 400 MHz DMSO-d₆ δ: 10.95 (s, 1H), 7.51-7.41 (m, 5H), 7.35-7.28 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.12-5.07 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.41 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.44-2.41 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 1H)。

【0286】

4-(4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-3-フルオロベンゾニトリル。3-(4-(4-(ブロモメチル)ベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン(5.0g、11.28mmol)を、3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)ベンゾニトリル(2.315g、11.28mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(5.91mL、33.8mmol)及びアセトニトリル(100mL)とともにフラスコに入れた。反応混合物を40℃で18時間撹拌した。揮発性有機物を減圧下で除去し、標準的な方法で精製して、4-(4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイ

ソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-3-フルオロベンゾニトリルを得た。

【化10】

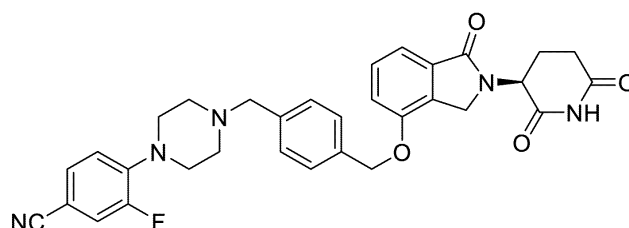
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.97 (s, 1H), 7.68 (dd, $J=1.96$, 13.45 Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=1.77$, 8.38 Hz, 1H), 7.43-7.52 (m, 3H), 7.30-7.38 (m, 4H), 7.11 (t, $J=8.80$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.11 (dd, $J=5.14$, 13.33 Hz, 1H), 4.37-4.46 (m, 1H), 4.22-4.30 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.12-3.23 (m, 4H), 2.84-2.98 (m, 1H), 2.52-2.62 (m, 5H), 2.36-2.48 (m, 1H), 1.92-2.04 (m, 1H). MS (ESI) m/z 568.2 $[\text{M}+1]^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}_4$: C, 67.71; H, 5.33; N, 12.34. Found: C, 67.50; H, 5.44; N 12.34.

10

【0287】

実施例2: (S)-4-(4-(4-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-3-フルオロベンゾニトリル(化合物2)の合成

【化11】



20

tert-ブチル(4S)-5-アミノ-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-5-オキソ-ペンタン酸。1,4-ジオキサン(1.50L)中の(2S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-5-tert-ブトキシ-5-オキソ-ペンタン酸(150g、445mmol)の溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(155g、711mmol)、ピリジン(70.3g、889mmol)及び重炭酸アンモニウム(105g、1.33mol)を加えた。反応混合物を18℃で16時間攪拌し、次いで濃縮した。残渣を酢酸エチル(5.0L)及び水(5.0L)に溶解し、有機層を分離し、HCl(3.0mL、1N)、飽和重炭酸ナトリウム(3.0L)、ブライン(3.0L)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製(4S)-5-アミノ-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-5-オキソ-ペンタン酸tert-ブチル(450g、粗製)を白色の固形物として取得し、これをさらに精製することなく次工程に用いた。

30

【化12】

^1H NMR 400 MHz DMSO- d_6 δ : 7.35-7.30 (m, 5H), 7.02 (s, 1H), 5.01 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 2.20 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.72-1.69 (m, 1H), 1.35 (s, 9H).

40

【0288】

tert-ブチル(4S)-4,5-ジアミノ-5-オキソ-ペンタン酸。メタノール(1.0L)中の(4S)-5-アミノ-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-5-オキソ-ペンタン酸tert-ブチル(112g、333mmol)の溶液に、窒素下で10%パラジウム炭素(15g)を加えた。懸濁液を真空下で脱気し、水素で数回パージした。混合物を水素ガス(40psi)下、30℃で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、粗製(4S)-4,5-ジアミノ-5-オキソ-ペンタン酸t

50

tert-ブチルを無色の油状物として得た。

【化13】

$^1\text{H NMR}$ 400 MHz DMSO- d_6 δ : 7.30 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.10-3.07 (m, 1H), 2.27-2.23 (m, 2H), 1.69-1.78 (m, 1H), 1.59-1.55 (m, 1H), 1.38 (s, 9H).

【0289】

3-ヒドロキシ-2-メチル-安息香酸メチル。4つのバッチ（各200g）を並行して実行した。メタノール（4.0L）中の3-ヒドロキシ-2-メチル-安息香酸（200g、1.31mol）の溶液に、濃硫酸（47.7g、486mmol）を加えた。反応混合物を60℃で17時間攪拌した。反応混合物を800mLに濃縮した。得られた混合物を20℃に冷却し、30分かけてゆっくりと水（400mL）中に注いだ。水（1200mL）を20℃で3時間かけて加え、得られた混合物を20℃で1時間攪拌した。沈殿した固形物を真空濾過によって回収し（4つのバッチを合わせて）、 $\text{pH} > 3$ になるまで水/メタノール（1000mL、9:1）で3回洗浄した。固形物を45℃で真空乾燥して、3-ヒドロキシ-2-メチル-安息香酸メチル（700g、収率80.4%）を灰色の固形物として得た。

【化14】

$^1\text{H NMR}$: 400 MHz DMSO- d_6 δ : 9.70 (s, 1H), 7.18 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

【0290】

3-[tert-ブチル（ジメチル）シリル] オキシ-2-メチル-安息香酸メチル。2つのバッチ（各240g）を並行して実行した。N, N-ジメチルホルムアミド（1.40L）中の3-ヒドロキシ-2-メチル-安息香酸メチル（240g、1.44mol）の溶液に、イミダゾール（246g、3.61mol）及びtert-ブチルジメチルシリルクロリド（238g、1.58mol）を5℃で加えた。添加後、混合物を20℃まで温め、6時間攪拌した。酢酸イソプロピル（1700mL）を加え、次いで温度を30℃以下に保ちながら水（2000mL）をゆっくりと加えた。得られた混合物を攪拌し、続いて有機相を分離した。合わせた有機物（2つのバッチを合わせた）を水（1700mL $\times$ 3）で洗浄し、約1500mL（KF < 0.05%）に濃縮した。生成物を酢酸イソプロピル溶液として保存し、これをさらに精製することなく次工程に用いた。

【0291】

2-（ブロモメチル）-3-[tert-ブチル（ジメチル）シリル] オキシ-安息香酸メチル。2つのバッチ（それぞれ約375g）を並行して実行した。3-[tert-ブチル（ジメチル）シリル] オキシ-2-メチル-安息香酸メチル（約375g、1.34mol）の酢酸イソプロピル溶液に、N-ブロモスクシンイミド（274g、1.54mol）とアゾビスイソブチロニトリル（4.40g、26.8mmol）を加えた。反応混合物を少なくとも1時間にわたって70℃に加熱し、70℃で4時間攪拌した。反応混合物を20℃に冷却し、20℃で少なくとも1時間保持した。固形物（スクシンイミド）の2つのバッチを濾過により除去し、酢酸イソプロピル（700mL）で洗浄した。濾液を、水（6000mL）中の亜硫酸ナトリウム（700g）の溶液で、続いて水（1500mL）で洗浄した。有機層を真空下45℃で蒸留乾固して、2-（ブロモメチル）-3-[tert-ブチル（ジメチル）シリル] オキシ-安息香酸メチル（920g、収率95.5%）を濃橙色の油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$: 400 MHz DMSO- d_6 δ : 7.45 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 1.02 (s

, 9 H), 0.29 (s, 6 H)。

【0292】

(4 S) - 5 - アミノ - 4 - [4 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] - 5 - オキソ - ペンタン酸 tert - ブチル。アセトニトリル (4.0 L) 中の (4 S) - 4, 5 - ジアミノ - 5 - オキソ - ペンタン酸 tert - ブチル (130 g、643 mmol) の溶液に、2 - (ブロモメチル) - 3 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 安息香酸 (210 g、584 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (113 g、877 mmol) を加えた。反応混合物を 50℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮してほとんどのアセトニトリルを除去し、残渣をメチル tert - ブチルエーテル (2.0 L) 及び水 (1.5 L) に溶解し、有機層を飽和リン酸 - カリウム (1.0 L × 2)、ブライン (1.0 L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製 (4 S) - 5 - アミノ - 4 - [4 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] - 5 - オキソ - ペンタン酸 tert - ブチル (524 g) を取得し、これをさらに精製することなく次工程に用いた。

【0293】

(4 S) - 5 - アミノ - 4 - (4 - ヒドロキシ - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル) - 5 - オキソ - ペンタン酸 tert - ブチル。メタノール (2.0 L) 中の (4 S) - 5 - アミノ - 4 - [4 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] - 5 - オキソ - ペンタン酸 tert - ブチル (275 g、613 mmol) の溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド三水和物 (38.7 g、123 mmol) を加えた。混合物を、18℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮してほとんどのメタノールを除去し、残渣をジクロロメタン / 水 (3 L / 2 L) に溶解し、有機層をブライン (1.0 L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮して粗生成物を取得し、これをシリカゲルカラムで精製して生成物 (260 g) を得た。生成物をアセトニトリル (750 mL) に加え、混合物を 60℃ で 2 時間攪拌し、18℃ に冷却し、さらに 2 時間攪拌した。固形物を濾過し、ケーキを乾燥させて、(4 S) - 5 - アミノ - 4 - (4 - ヒドロキシ - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル) - 5 - オキソ - ペンタン酸 tert - ブチル (248 g、収率 60.5%) を灰色の固形物として得た。¹H NMR 400 MHz DMSO - d₆ δ: 10.00 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.14 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 4.72 - 4.68 (m, 1 H), 4.49 - 4.28 (m, 2 H), 2.17 - 1.97 (m, 4 H), 1.31 (s, 9 H)。

【0294】

4 - (4 - (4 - (クロロメチル) ベンジル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - フルオロベンゾニトリル。1, 4 - ビス (クロロメチル) ベンゼン (51.2 g、292 mmol) を、アセトニトリル (195 mL) と N, N - ジメチルホルムアミド (195 mL) の入ったフラスコに入れた。すべての固形物が溶解するまで、反応混合物を周囲温度で攪拌した。次いで、ジイソプロピルアミン (51.1 mL、292 mmol) を 3 - フルオロ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) ベンゾニトリル (20 g、97 mmol) とともに加えた。反応混合物を 1 時間、60℃ に加熱した。アセトニトリルを減圧下で除去した。残りの混合物を酢酸エチル (1.0 L)、水 (700 mL)、及びブライン (300 mL) に分配した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。揮発性有機物を合わせて、減圧下で除去した。固形物を最小のジクロロメタンに溶解し、シリカゲルカラム (3 L 超のヘキサン中の 0 ~ 100% 酢酸エチル) で精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、揮発性有機物を減圧下で除去した。残渣を最小のジクロロメタンに溶解し、シリカゲルカラム (800 mL 超のヘキサン中の 10% 均一濃度の酢酸エチルと、それに続く 4 L 超のヘキサン中の 20 ~ 80% 酢酸エチル) で再度精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、揮発性有機物を減圧下で除去して、4 - (4 - (4 - (クロロメチル) ベンジル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - フルオロベンゾニトリル (22.7 g、66.5%) を得た。

0 mmol、収率 67.7%) をオフホワイトの固形物として得た。

【化 15】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.33 - 7.39 (m, 5 H) 7.29 (d, $J=1.96$ Hz, 1 H) 7.25 (d, $J=1.96$ Hz, 1 H) 6.91 (t, $J=8.56$ Hz, 1 H) 4.60 (s, 2 H) 3.58 (s, 2 H) 3.19 - 3.27 (m, 4 H) 2.58 - 2.66 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 344.2 $[\text{M}+1]^+$.

【0295】

(S)-tert-ブチル 5-アミノ-4-(4-(4-(4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート。(S)-tert-ブチル 5-アミノ-4-(4-ヒドロキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート (22.05 g、65.9 mmol) を、4-(4-(4-(クロロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-3-フルオロベンズニトリル (22.67 g、65.9 mmol)、炭酸カリウム (18.23 g、132 mmol)、及び N,N-ジメチルホルムアミド (330 mL) を含むフラスコに入れた。反応混合物を 45℃ に 16 時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、濾過した。濾液を、酢酸エチル (900 mL) 及び水 (600 mL) 及びブライン (200 mL) で分配した。有機層を分離し、水 (600 mL) で分配した。有機層を分離し、すべての有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、揮発性物質を減圧下で除去した。残渣をヘキサン中の 20% 酢酸エチルで処理し、揮発性物質を減圧下で除去して、(S)-tert-ブチル 5-アミノ-4-(4-(4-(4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート (44.02 g、68.6 mmol、収率 104%) をオフホワイトの固形物として得た。N,N-ジメチルホルムアミドが一部残留していたため、収量がわずかに超過していた。

【化 16】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.43 - 7.49 (m, 2 H) 7.40 (s, 4 H) 7.36 (dd, $J=8.38$, 1.28 Hz, 1 H) 7.29 (d, $J=1.96$ Hz, 1 H) 7.26 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H) 7.11 (dd, $J=7.64$, 1.16 Hz, 1 H) 6.92 (t, $J=8.50$ Hz, 1 H) 6.23 (br s, 1 H) 5.24 - 5.32 (m, 1 H) 5.15 (s, 2 H) 4.86 - 4.94 (m, 1 H) 4.38 - 4.55 (m, 2 H) 3.61 (s, 2 H) 3.18 - 3.32 (m, 4 H) 2.58 - 2.70 (m, 4 H) 2.09 - 2.47 (m, 4 H) 1.43 (s, 8 H). MS (ESI) m/z 642.4 $[\text{M}+1]^+$.

【0296】

(S)-4-(4-(4-(4-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-3-フルオロベンズニトリル。(S)-tert-ブチル 5-アミノ-4-(4-(4-(4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート (12.1 g、18.86 mmol) を、アセトニトリル (189 mL) 及びベンゼンスルホン酸 (3.96 g、24.51 mmol) を含むバイアルに入れた。反応混合物を真空下に置き、窒素でパージした。これをもう一度繰り返し、次いで混合物を窒素雰囲気下で一晩 85℃ に加熱した。反応混合物を、ジクロロメタン (1000 mL) 及び酢酸エチル (300 mL) を含有する 2 つの分液漏斗に直接注いだ。この混合物に、重炭酸ナトリウム (900 mL)、水 (100 mL)、及びブライン (450 mL) の飽和溶液を加えた。有機層を分離し、水層をジクロロメタン (800 mL) 及び酢酸エチル (200 mL) で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮した。標準

的な方法による精製により、表題化合物を得た。

【化 17】

¹H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.96 (s, 1 H) 7.68 (dd, *J*=13.45, 1.83 Hz, 1 H) 7.56 (dd, *J*=8.44, 1.83 Hz, 1 H) 7.43 - 7.52 (m, 3 H) 7.29 - 7.39 (m, 4 H) 7.11 (t, *J*=8.80 Hz, 1 H) 5.24 (s, 2 H) 5.11 (dd, *J*=13.20, 5.14 Hz, 1 H) 4.22 - 4.46 (m, 2 H) 3.54 (s, 2 H) 3.12 - 3.22 (m, 4 H) 2.85 - 2.97 (m, 1 H) 2.53 - 2.62 (m, 2 H) 2.38 - 2.48 (m, 2 H) 1.93 - 2.03 (m, 1 H). MS (ESI) *m/z* 568.2 [M+1]⁺.

10

【0297】

実施例3：抗CD3抗体

好ましくは、抗CD3抗体は、それぞれ重鎖CDR1、CDR2及びCDR3として配列番号1、2及び3の重鎖CDRを含む可変ドメインVH、ならびにそれぞれ軽鎖CDR1、CDR2及びCDR3として配列番号4、5及び6の軽鎖CDRを含む可変ドメインVLを含む。好ましくは、抗体は、配列番号7（VH）及び配列番号8（VL）の可変ドメインを含む。上記のような抗CD3抗体を使用して、以下の実施例に従ってT細胞二重特異性抗体を生成した。

【0298】

実施例4：Fc含有2+1フォーマットの抗BCMA／抗CD3T細胞二重特異性抗体の生成

対応する抗BCMA IgG1抗体の完全重鎖及び軽鎖をコードするcDNA、ならびに抗CD3 VH及びVL cDNAを出発物質として使用した。各二重特異性抗体について、対応する抗BCMA抗体の重鎖及び軽鎖、ならびに上記の抗CD3抗体の重鎖及び軽鎖をそれぞれ含む4つのタンパク質鎖が関与していた。ミスペアリングした重鎖、例えば、抗CD3抗体の2つの重鎖を有する副産物の形成を最小限に抑えるために、WO2009080251及びWO2009080252に記載されるように、「knob-in-hole変異」及び改変型ジスルフィド結合を有する変異型ヘテロ二量体Fc領域を使用する。ミスペアリングした軽鎖を有する、例えば、抗BCMA抗体の2つの軽鎖を有する副産物の形成を最小限に抑えるために、WO2009080251及びWO2009080252に記載されている方法論を用いて、CH1×定常κクロスオーバーを抗CD3抗体の重鎖と軽鎖に適用する。

20

30

【0299】

a) 2+1フォーマットの抗BCMA／抗CD3T細胞二重特異性抗体、すなわちBCMAに対して二価であり、CD3に対して一価である二重特異性(Fab)₂×(Fab)抗体は、効力、有効性及び安全性の予測可能性の点で有利であると考えられ、なぜなら、それは、腫瘍標的BCMAに優先的に結合し、CD3抗体シンクを回避し、したがって腫瘍に焦点を当てた薬物曝露の可能性を高めるからである。

【0300】

2+1フォーマットの抗BCMA／抗CD3T細胞（すなわち、BCMAに対して二価であり、CD3に対して一価である二重特異性(Fab)₂×(Fab)抗体が、以前に選択されたヒトBCMA抗体に対して生成した。対応する抗BCMA IgG1抗体の完全なFab（重鎖VH及びCH1ドメインと軽鎖VL及びCLドメイン）をコードするcDNA、ならびに抗CD3 VH及びVL cDNAを出発物質として使用した。各二重特異性抗体について、対応する抗BCMA抗体の重鎖及び軽鎖、ならびにFc領域を有する上記の抗CD3抗体の重鎖及び軽鎖をそれぞれ含む4つのタンパク質鎖が関与していた。

40

【0301】

簡潔に述べると、各二重特異性抗体は、それぞれ以下をコードする4つの哺乳類発現ベクターの同時形質移入によって生成される：a) 対応するBCMA抗体の全軽鎖cDNA

50

、b) splice-overlap-extension PCRなどの標準的な分子生物学的手法によって生成した融合cDNA、(N末端からC末端の順序で) 分泌リーダー配列、上記の対応する抗BCMA抗体のFab (VHの後にCH1ドメイン)、配列Gly-Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Serを有する可撓性グリシン (Gly) -セリン (Ser) リンカー、上記の対応する抗BCMA抗体のFab (VHの後にCH1ドメイン)、配列Gly-Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Serを有する可撓性グリシン (Gly) -セリン (Ser) リンカー、上記の抗CD3抗体のVH、及びヒト軽鎖cDNAの定常κドメイン、c) (N末端からC末端の順序で) 分泌リーダー配列、上記の抗CD3抗体のVL、ヒトIgG1 cDNAの定常CH1ドメインからなる融合タンパク質をコードする、splice-overlap-extension PCなどの標準的な分子生物学的手法によって生成した融合cDNA。哺乳類細胞の共形質移入と、ヒトまたはヒト化IgG1抗体を産生するための上記の方法を使用した抗体の産生及び精製、ならびに1つの改変：抗体の精製では、最初の捕捉工程はProtein Aを使用して行わず、代わりにKappaSelect (GE Healthcare Life Sciences) などのヒトκ軽鎖定常領域に結合する樹脂を充填したアフィニティークロマトグラフィーカラムを用いて行う。さらに、安定性と収率を高めるためにジスルフィドを含めることができ、イオン架橋を形成してヘテロ二量体収率を高めるために追加の残基を含めることができる (EP1870459A1)。

【0302】

BCMA×CD3二重特異性抗体ベクターの生成では、IgG1由来の二重特異性分子は、2つの異なる抗原決定基CD3及びBCMAに特異的に結合することができる少なくとも2つの抗原結合部分からなる。抗原結合部分は、それぞれが可変領域と定常領域を含む重鎖と軽鎖からなるFabフラグメントであった。Fabフラグメントの少なくとも1つは、Fab重鎖と軽鎖の定常ドメインが交換された「交差fab」フラグメントであった。Fabフラグメント内の重鎖及び軽鎖定常ドメインの交換は、異なる特異性のFabフラグメントが同一のドメイン配置を有さず、その結果、軽鎖を交換しないことが保証される。二重特異性分子の設計は、CD3では一価であり、BCMAでは二価であり、1つのFabフラグメントが内側の交差Fab (2+1) のN末端に融合している。二重特異性分子は、より長い半減期を有するように、Fc部分を含んでいた。構築物の概略図を、図1A、1B、2A～2D、及び3A～3Dに示す。好ましい構築物の配列を表2Aに示す。分子は、ポリマー系溶液を使用して、浮遊状態で増殖するHEK293 EBNA細胞を哺乳類発現ベクターと共形質移入することによって生成した。2+1交差Fab-IgG構築物を調製するために、対応する発現ベクターを1:2:1:1の比率 (「ベクターFc (ノブ)」:「ベクター軽鎖」:「ベクター軽鎖 交差Fab」:「ベクター重鎖-交差Fab」) で細胞に形質移入した。

【0303】

実施例5：抗BCMA／抗CD3 T細胞二重特異性抗体と化合物の併用

T細胞活性化及びサイトカインの放出。精製したT細胞を、10% FBS及び1 ng/mLのヒトIL-7を含有するRPMI 1640培地で解凍する。細胞を、VICEL細胞カウンターで計数し、細胞培地で 2×10^6 細胞/mLに希釈する。T細胞を、37℃、5% CO₂ インキュベーター中で一晚回復させた。本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原 (BCMA) 及びヒトCD3ε (CD3) に特異的に結合する二重特異性抗体で、または化合物1、化合物2もしくは化合物3を単剤として単独で、または併用して、T細胞を24、48、及び72時間処理する。細胞を各時点で収集し、CD3+CD4+及びCD3+CD8+サブセット上のT細胞活性化マーカー (CD25、CD69、及びHLA-DR) のFACS分析によって特性決定する。培地も各時点で収集し、Mesoscale DiscoveryまたはLuminexプラットフォームによってサイトカインについて分析する。

【0304】

エフェクターT細胞（E）と腫瘍細胞（T）の共培養。本明細書に提供するヒトB細胞成熟抗原（BCMA）及びヒトCD3ε（CD3）または化合物1、化合物2もしくは化合物3の単剤または組み合わせに特異的に結合する二重特異性抗体で前処理したT細胞及び／または腫瘍細胞を、37℃、5%CO₂下、異なるE:T比と一緒に共培養し、24、48、または72時間目において、T細胞誘発性腫瘍細胞死についてFACSアッセイで評価する。腫瘍細胞を、共培養アッセイの開始直前に、製造元の指示に従ってCFSE（5（6）-カルボキシフルオレセインN-ヒドロキシスクシンイミジルエステル）で標識する。さらに、T細胞活性化マーカー（CD25、CD69、HLA-DR）を、CD3+CD4+及びCD3+CD8+サブセットのFACSによってモニタリングする。

【0305】

一実施形態では、併用治療は、いずれかの単剤単独と比較して、レナリドマイド及び／またはボマリドミド耐性細胞において増強された応答の深さを示す。別の実施形態では、併用治療は、BCMA発現が低いかまったくない骨髓腫細胞において相乗的及び／または相加的な細胞殺傷活性を示す。さらに、併用療法は、いずれかの単剤単独と比較して、T細胞活性化及びサイトカイン産生（IL-2、IFN-γ、及びTNF-αなど）の増加を示す。

【0306】

実施例6：抗BCMA／抗CD3 T細胞二重特異性抗体と化合物の併用

化合物で前処理した後のエフェクターT細胞（E）と標的細胞（T）の共培養。CD3+T細胞を、磁気活性化セルソーティングを使用して、健康なドナーの末梢血単核細胞画分から分離した。10%（v/v）ウシ胎仔血清（FBS）、非必須アミノ酸及びピルビン酸ナトリウムを添加したRPMI 1640培地中で細胞を解凍した。すべての細胞培養及び細胞処置を、37℃、5%CO₂インキュベーター内で、指定の期間実施した。次いで、T細胞をCFSE（カルボキシフルオレセインスクシンイミジルエステル）で製造元の指示に従って標識し、1ng/mLのヒトIL-7の存在下で一晩回復させた。T細胞をDMSO（対照）または単剤としての化合物2で16時間処理した後、共培養した。多発性骨髓腫H929及びOPM-2細胞株または形質細胞白血病（PCL）細胞株L363をCellTrace（商標）Violetで標識し、DMSO（対照）または単剤として化合物2で72時間前処理した。次いで、T細胞と標的細胞を洗浄して化合物を除去し、本明細書に記載のヒトB細胞成熟抗原（BCMA）及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する二重特異性抗体の濃度を増加させながら、異なるエフェクターT細胞（E）対標的細胞（T）の比率で、72時間共培養した。共培養の最後に、製造元の指示（BioLegend）に従って、7-AADを備えたAPCアネキシンVアポトーシス検出キットを使用したフローサイトメトリーによる標的細胞のアポトーシスと壊死を分析するために細胞を回収した。結果は、化合物2による標的細胞の前処理が、二重特異性抗体の効力（H929細胞とL363細胞の両方）、及び試験した二重特異性抗体によって誘導される最大の標的細胞死滅（H929細胞）を有意に増加させたことを示した（図4A及び4B）。OPM-2細胞を用いた細胞傷害性アッセイでは、化合物2によるエフェクターT細胞または標的細胞のみの処理により、試験した二重特異性抗体による標的細胞殺傷の効力と有効性が増加することが結果から示された（図4C）。OPM-2細胞傷害性アッセイの場合、エフェクターT細胞前処理と化合物2による標的細胞前処理の併用により、試験した二重特異性抗体の最大の増強及び有効性の増加が得られた（図4C）。

【0307】

同時化合物処理を伴うエフェクターT細胞（E）と標的細胞（T）の共培養。CD3+T細胞を、3人の異なる健康なドナー（ドナーA、B及びC）の末梢血単核細胞画分から磁気活性化セルソーティングを使用して分離した。細胞を、10%（v/v）FBS、非必須アミノ酸、ピルビン酸ナトリウム、ペニシリン／ストレプトマイシンを添加したRPMI 1640培地中で解凍した。すべての細胞培養及び処置を、37℃、5%CO₂インキュベーター内で、指定の期間実施した。次いで、T細胞をCFSE（カルボキシフルオレセインスクシンイミジルエステル）で製造元の指示に従って標識し、1ng/mLのヒ

10

20

30

40

50

ト I L - 7 の存在下で一晩回復させた。多発性骨髄腫 H 9 2 9 細胞株は、C e l l T r a c e (商標) V i o l e t で標識し、一晩回復させた。次いで、T 細胞と標的細胞を、洗浄し、本明細書に提供するヒト B 細胞成熟抗原 (B C M A) 及びヒト C D 3 ε (C D 3) に特異的に結合する二重特異性抗体の濃度を増加させながら、エフェクター T 細胞 (E) と標的細胞 (T) の比率は 1 : 3 に固定して 7 2 時間共培養した。二重特異性抗体の存在下での共培養は、D M S O (対照) または化合物 2 の存在下で実施した。共培養の最後に、7 - A A D を備えた A P C アネキシン V アポトーシス検出キットを使用したフローサイトメトリーによって標的細胞のアポトーシスと壊死を分析するために細胞を回収した。結果は、試験したすべてのドナーについて、化合物 2 への細胞の同時曝露が、試験した二重特異性抗体の効力を有意に増加させ、二重特異性抗体によって媒介される標的細胞殺傷の最大効果も改善したことを示した (図 5)。

10

【0308】

実施例 7 : レナリドマイド耐性多発性骨髄腫における化合物と抗 B C M A / 抗 C D 3 T 細胞二重特異性抗体の併用

化合物で前処理した後のエフェクター T 細胞 (E) とレナリドマイド耐性多発性骨髄腫標的細胞 (T) の共培養。C D 3 + T 細胞を、3 人の異なる健康なドナー (ドナー D、E 及び F) の末梢血単核細胞画分から磁気活性化セルソーティングを使用して分離した。細胞を、10% (v/v) ウシ胎仔血清 (F B S)、非必須アミノ酸、ピルビン酸ナトリウム、ペニシリン / ストレプトマイシンを添加した R P M I 1 6 4 0 培地中で解凍した。すべての細胞培養及び細胞処置を、37℃、5% C O₂ インキュベーター内で、指定の期間実施した。次いで、T 細胞を C F S E (カルボキシフルオレセインスクシンイミジルエステル) で製造元の指示に従って標識し、1 ng/mL のヒト I L - 7 の存在下で一晩回復させた。レナリドマイド耐性多発性骨髄腫細胞株 H 9 2 9 - 1 0 5 1 は、以前に記載されているように (G h a n d i e t a l . B r . J . H a e m a t o l . 2 0 1 4 J a n ; 1 6 4 (2) : 2 3 3 - 4 4)、記載の方法 (L o p e z - G i r o n a e t a l . L e u k e m i a . 2 0 1 2 N o v ; 2 6 (1 1) : 2 3 2 6 - 3 5) を用いて、漸増濃度のレナリドマイドの存在下での長時間培養により生成した。H 9 2 9 - 1 0 5 1 細胞を、C e l l T r a c e (商標) V i o l e t で標識し、次いで、単剤として、D M S O (対照)、ポマリドミド、または化合物 2 で 7 2 時間前処理した。次いで、T 細胞と標的細胞を洗浄して化合物を除去し、本明細書に記載のヒト B 細胞成熟抗原 (B C M A) 及びヒト C D 3 ε (C D 3) に特異的に結合する二重特異性抗体の濃度を増加させながら、エフェクター T 細胞 (E) 対標的細胞 (T) 比を 1 : 3 に固定して 7 2 時間共培養した。共培養の最後に、製造元の指示 (B i o L e g e n d) に従って、7 - A A D を備えた A P C アネキシン V アポトーシス検出キットを使用したフローサイトメトリーによって標的細胞のアポトーシスと壊死を分析するために細胞を回収した。結果は、化合物 2 によるレナリドマイド耐性 H 9 2 9 - 1 0 5 1 標的細胞の前処理により、試験した二重特異性抗体によって誘導される効力及び最大の標的細胞死が増加し、ポマリドミドによる前処理では増加しなかったことを示した (図 6)。データは、細胞株がポマリドミド耐性であることも示唆している。

20

30

【0309】

上記の実施形態は単なる例示であることを意図しており、当業者であれば、特定の化合物、物質、及び手順の多数の均等物を、日常的な実験のみを使用して認識するか、または確認することができよう。そのような均等物はすべて、本発明の範囲内にあり、添付の特許請求の範囲により包含される。

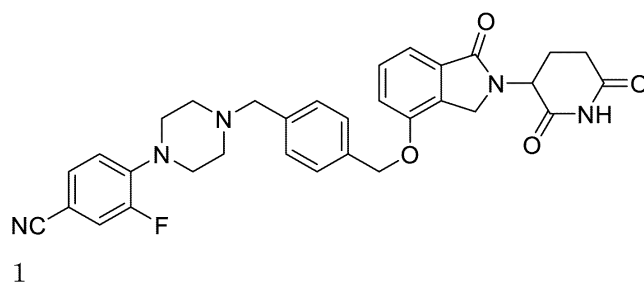
40

本件出願は、以下の態様の発明を提供する。

(態様 1)

多発性骨髄腫の治療方法であって、それを必要とする患者に、治療有効量の式 1 の化合物 (化 1)

50



またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を、

10

ヒトB細胞成熟抗原（BCMA）に特異的に結合する第1の結合部分と、ヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する第2の結合部分とを含み、前記第1の結合部分が、配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域及び配列番号17のCDR3H領域を含むVH領域、ならびに配列番号20のCDR3L領域及び以下の群から選択されるCDR1L及びCDR2L領域の組み合わせを含むVL領域を含むことを特徴とする二重特異性抗体と併用して投与することを含む、前記方法：

i) 配列番号23のCDR1L領域及び配列番号24のCDR2L領域、

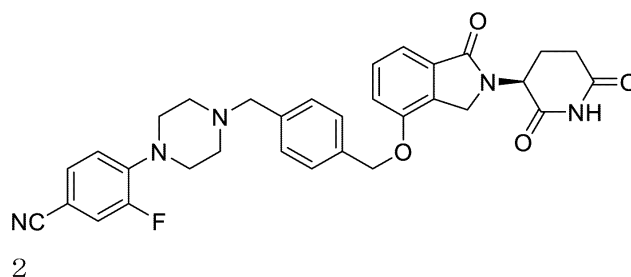
ii) 配列番号25のCDR1L領域及び配列番号26のCDR2L領域、または

iii) 配列番号27のCDR1L領域及び配列番号28のCDR2L領域。

20

（態様2）

多発性骨髄腫の治療方法であって、それを必要とする患者に、治療有効量の式2の化合物（化2）



30

またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を、

ヒトB細胞成熟抗原（BCMA）に特異的に結合する第1の結合部分と、ヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する第2の結合部分とを含み、前記第1の結合部分が、配列番号21のCDR1H領域、配列番号22のCDR2H領域及び配列番号17のCDR3H領域を含むVH領域、ならびに配列番号20のCDR3L領域及び以下の群から選択されるCDR1L及びCDR2L領域の組み合わせを含むVL領域を含むことを特徴とする二重特異性抗体と併用して投与することを含む、前記方法：

i) 配列番号23のCDR1L領域及び配列番号24のCDR2L領域、

ii) 配列番号25のCDR1L領域及び配列番号26のCDR2L領域、または

iii) 配列番号27のCDR1L領域及び配列番号28のCDR2L領域。

40

（態様3）

前記多発性骨髄腫が、再発性、難治性または抵抗性である、態様1または2に記載の方法。

（態様4）

前記多発性骨髄腫が、レナリドマイドに対して難治性または抵抗性である、態様3に記載の方法。

（態様5）

前記多発性骨髄腫が、ポマリドミドに対して難治性または抵抗性である、態様3に記載

50

の方法。

(態様 6)

前記多発性骨髄腫が、新規診断された多発性骨髄腫である、態様 1 または 2 に記載の方法。

(態様 7)

前記多発性骨髄腫が形質細胞白血病である、態様 1 または 2 に記載の方法。

(態様 8)

前記化合物を、前記二重特異性抗体の前に投与する、態様 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の方法。

(態様 9)

前記化合物を、前記二重特異性抗体と同時に投与する、態様 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の方法。

(態様 10)

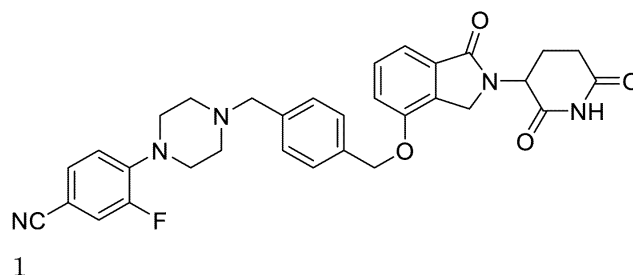
前記化合物を、前記二重特異性抗体の後に投与する、態様 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の方法。

(態様 11)

追加の活性薬剤を投与することをさらに含む、態様 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の方法。

(態様 12)

多発性骨髄腫の治療方法で使用するための化合物であって、前記化合物が、式 1 の化合物 (化 3)



またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩であり、

前記方法が、それを必要とする患者に、治療有効量の式 1 の化合物、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を、ヒト B 細胞成熟抗原 (BCMA) に特異的に結合する第 1 の結合部分及びヒト CD3ε (CD3) に特異的に結合する第 2 の結合部分を含み前記第 1 の結合部分が、配列番号 21 の CDR1H 領域、配列番号 22 の CDR2H 領域及び配列番号 17 の CDR3H 領域を含む VH 領域、ならびに配列番号 20 の CDR3L 領域及び以下の群から選択される CDR1L 領域と CDR2L 領域の組み合わせを含む VL 領域を含むことを特徴とする二重特異性抗体と併用して投与することを含む、前記化合物：

i) 配列番号 23 の CDR1L 領域及び配列番号 24 の CDR2L 領域、

ii) 配列番号 25 の CDR1L 領域及び配列番号 26 の CDR2L 領域、または

iii) 配列番号 27 の CDR1L 領域及び配列番号 28 の CDR2L 領域。

(態様 13)

多発性骨髄腫の治療方法で使用するための化合物であって、前記化合物が、式 2 の化合物 (化 4)

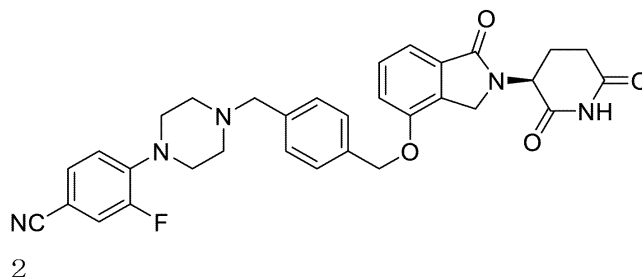
10

20

30

40

50



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩であり、
前記方法が、それを必要とする患者に、治療有効量の式2の化合物、またはその互変異性
体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を、ヒトB細胞成熟抗原（BCMA）
に特異的に結合する第1の結合部分及びヒトCD3ε（CD3）に特異的に結合する第
2の結合部分を含み、前記第1の結合部分が、配列番号21のCDR1H領域、配列番号
22のCDR2H領域及び配列番号17のCDR3H領域を含むVH領域、ならびに配列
番号20のCDR3L領域及び以下の群から選択されるCDR1L領域とCDR2L領域
の組み合わせを含むVL領域を含むことを特徴とする二重特異性抗体と併用して投与する
ことを含む、前記化合物：

i) 配列番号23のCDR1L領域及び配列番号24のCDR2L領域、

ii) 配列番号25のCDR1L領域及び配列番号26のCDR2L領域、または

iii) 配列番号27のCDR1L領域及び配列番号28のCDR2L領域。

（態様14）

前記多発性骨髄腫が、再発性、難治性または抵抗性である、態様12または13に記載
の使用のための化合物。

（態様15）

前記多発性骨髄腫が、レナリドマイドに対して難治性または抵抗性である、態様14に
記載の使用のための化合物。

（態様16）

前記多発性骨髄腫が、ポマリドミドに対して難治性または抵抗性である、態様14に記
載の使用のための化合物。

（態様17）

前記多発性骨髄腫が、新規診断された多発性骨髄腫である、態様12または13に記載
の使用のための化合物。

（態様18）

前記多発性骨髄腫が形質細胞白血病である、態様12または13に記載の使用のための
化合物。

（態様19）

前記化合物を、前記二重特異性抗体の前に投与する、態様12～18のいずれか一項に
記載の使用のための化合物。

（態様20）

前記化合物を、前記二重特異性抗体と同時に投与する、態様12～18のいずれか一項
に記載の使用のための化合物。

（態様21）

前記化合物を、前記二重特異性抗体の後に投与する、態様12～18のいずれか一項に
記載の使用のための化合物。

（態様22）

前記方法が、追加の活性薬剤を投与することをさらに含む、態様12～21のいずれか
一項に記載の使用のための化合物。

【図面】
【図 1 A - 1 B】

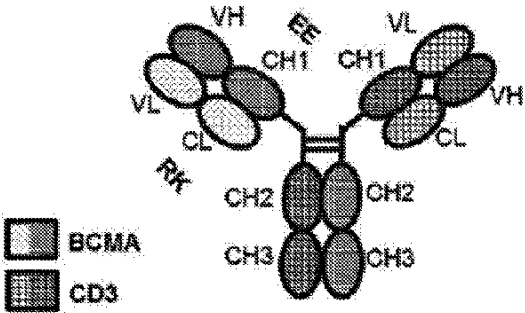


Figure 1A

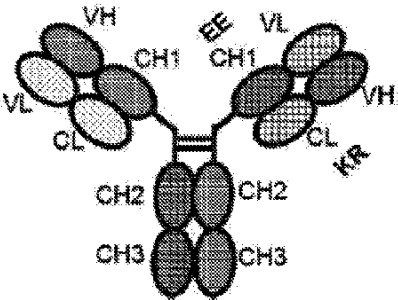


Figure 1B

【図 2 A - 2 D】

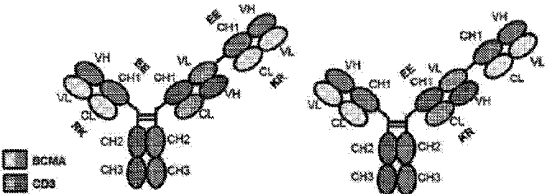


Figure 2A

Figure 2B

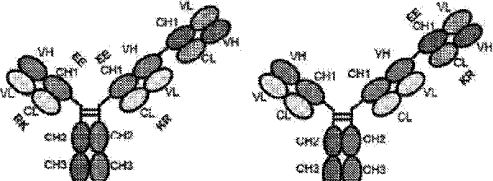


Figure 2C

Figure 2D

【図 3 A - 3 D】

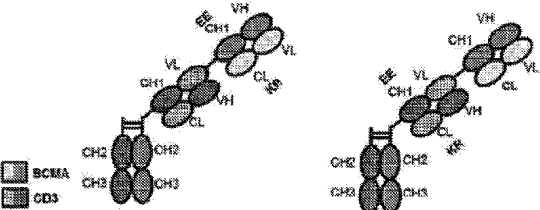


Figure 3A

Figure 3B

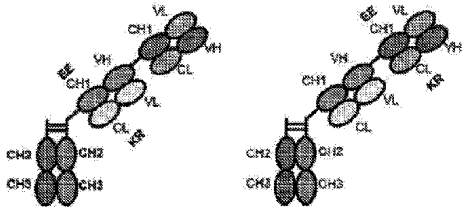
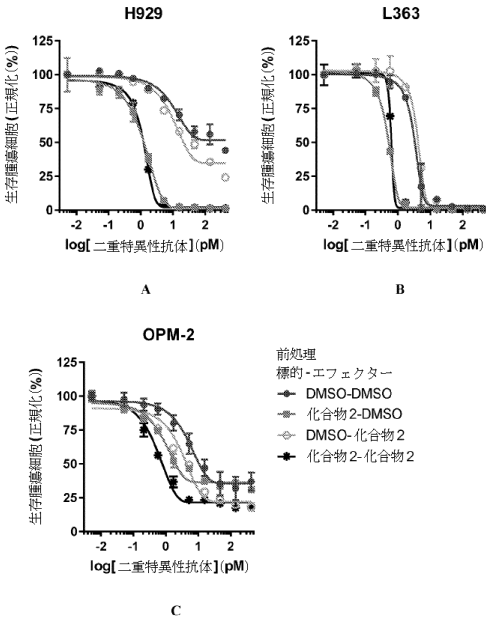


Figure 3C

Figure 3D

【図 4】



C

10

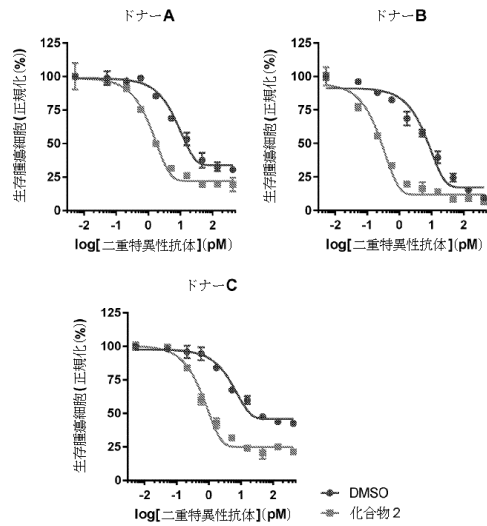
20

30

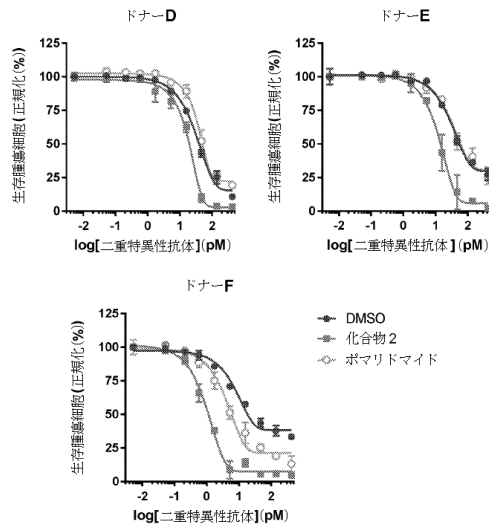
40

50

【図 5】



【図 6】



10

【配列表】

0007293256000001.app

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

A 6 1 P

43/00

1 2 1

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

C 0 7 D

401/04

C S P

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 0 7 K

16/46

Z N A

C 0 7 K 16/28

0 0

審査官 濱田 光浩

(56)参考文献

国際公開第2018/083204 (WO, A1)

国際公開第2017/021450 (WO, A1)

国際公開第2019/014100 (WO, A1)

国際公開第2016/166629 (WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 39/395

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00

A 6 1 K 31/496

C 0 7 D 401/04

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

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)