

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7630435号
(P7630435)

(45)発行日 令和7年2月17日(2025.2.17)

(24)登録日 令和7年2月6日(2025.2.6)

(51)国際特許分類		F I		
A 6 1 K	47/68 (2017.01)	A 6 1 K	47/68	
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	Z N A
A 6 1 K	31/5513(2006.01)	A 6 1 K	31/5513	
A 6 1 K	39/395(2006.01)	A 6 1 K	39/395	E
		A 6 1 K	39/395	C
		請求項の数 52		(全52頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2021-548551(P2021-548551)	(73)特許権者	512186793	
(86)(22)出願日	令和1年10月30日(2019.10.30)		イミュノジェン, インコーポレイテッド	
(65)公表番号	特表2022-513405(P2022-513405 A)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2	
(43)公表日	令和4年2月7日(2022.2.7)		4 5 1, ウォルサム, ウィンター ス	
(86)国際出願番号	PCT/US2019/058824	(74)代理人	110001173	
(87)国際公開番号	WO2020/092533		弁理士法人川口国際特許事務所	
(87)国際公開日	令和2年5月7日(2020.5.7)	(72)発明者	ズワイドラー-マッケイ, パトリック	
審査請求日	令和4年10月28日(2022.10.28)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1	
(31)優先権主張番号	62/752,832		7 7 3, リンカーン, オールド カン	
(32)優先日	平成30年10月30日(2018.10.30)		トリー ロード 1 1 1	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	カルム-マーデック, ケリー	
(31)優先権主張番号	62/860,565		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1	
(32)優先日	令和1年6月12日(2019.6.12)		7 6 0, ネイティック, ベイベリー	
	最終頁に続く		ロード 1 4	最終頁に続く

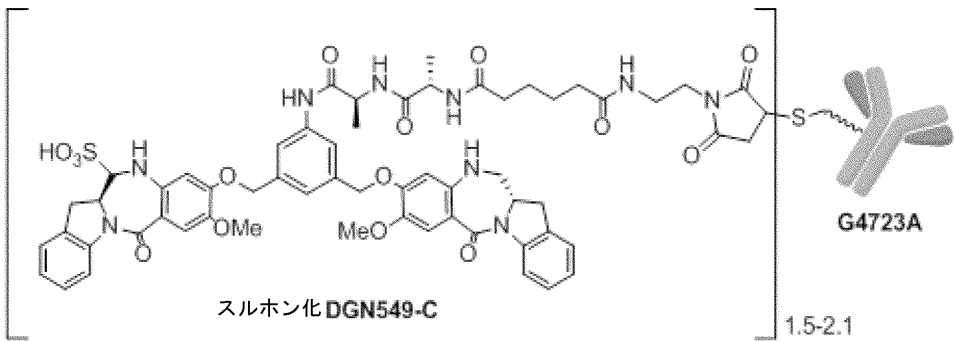
(54)【発明の名称】 抗 C D 1 2 3 免疫複合体を用いた治療法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

細胞毒性剤を連結した抗 C D 1 2 3 抗体またはその抗原結合断片を含む抗 C D 1 2 3 免疫複合体を含む、ヒト対象における血液悪性腫瘍の治療の方法における使用のための組成物であって、前記方法は、前記対象に前記組成物を投与することを含み、前記免疫複合体は、約 0 . 0 4 5 m g / k g ~ 0 . 3 m g / k g 未満の用量で投与されることを特徴とし、前記組成物は、以下の構造：

【化1】



を持つ免疫複合体を含む医薬組成物であり、式中

G 4 7 2 3 A は、配列番号 3 に記載のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号 4 に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、組成物。

【請求項 2】

インドリノーベンゾジアゼピン（IGN）DNA アルキル化剤を連結した抗 C D 1 2 3 抗体またはその抗原結合断片を含む抗 C D 1 2 3 免疫複合体を含む、ヒト対象における血液悪性腫瘍の治療の方法における使用のための組成物であって、前記方法は、前記対象に前記組成物を投与することを含み、前記免疫複合体は、約 0.045 mg / kg の用量で投与され、前記免疫複合体中の前記抗 C D 1 2 3 抗体または抗原結合断片は、以下：

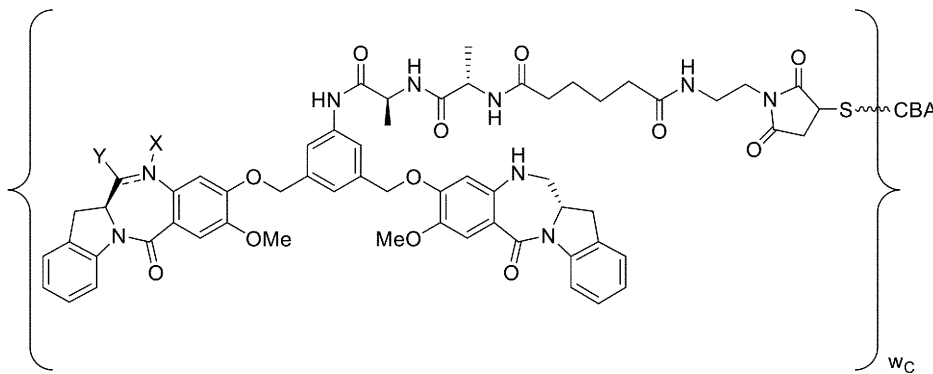
a. 配列番号 5 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1、配列番号 6 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2、及び配列番号 7 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3；ならびに

b. 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1、配列番号 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2、及び配列番号 10 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3

を含み、

前記免疫複合体は、下記の式で表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、

【化 2】



（式中、C B A は、抗 C D 1 2 3 抗体または抗原結合断片またはポリペプチドであり、W_c は、1 または 2 であり、N と C の間の二重線

【化 3】



は、単結合または二重結合であることを表し、但し、これが二重結合である場合、X は存在せず、Y は -H であり、これが単結合である場合、X は -H であり、Y は -OH または -SO₃M である。）

前記免疫複合体は、21 日サイクル中 1 回前記対象に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 3】

前記免疫複合体は、約 0.045 mg / kg ~ 約 0.09 mg / kg で前記対象に投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記免疫複合体は、約 0.045 mg / kg で前記対象に投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記免疫複合体は、約 0.09 mg / kg で前記対象に投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記組成物は、前記対象に、21日サイクル中1回投与されることを特徴とする、請求項1および3から5のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記組成物は、1回より多いサイクルの間投与されることを特徴とする、請求項2または6に記載の組成物。

【請求項 8】

前記組成物は、少なくとも2回、少なくとも3回、少なくとも4回、少なくとも5回、少なくとも6回、少なくとも7回、少なくとも8回、少なくとも9回、または少なくとも10回のサイクルの間、投与されることを特徴とする、請求項2または6に記載の組成物。

10

【請求項 9】

前記組成物は、約2～4回、約2～6回、約2～8回、または約2～10回のサイクルの間、投与されることを特徴とする、請求項2または6に記載の組成物。

【請求項 10】

前記血液悪性腫瘍は、再発血液悪性腫瘍である、請求項1から9のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 11】

前記血液悪性腫瘍は、急性骨髄性白血病（AML）、骨髄異形成症候群（MDS）、B細胞急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）、急性転化／急性期の慢性骨髄性白血病（B-PCML）、または芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍（BPDCN）である、請求項1から9のいずれか1項に記載の組成物。

20

【請求項 12】

前記血液悪性腫瘍は、AMLである、請求項1から9のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 13】

前記AMLは、再発AML及び／または難治性AMLである、請求項12に記載の組成物。

【請求項 14】

前記血液悪性腫瘍は、BPDCNである、請求項1から9のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 15】

30

前記BPDCNは、再発BPDCN及び／または難治性BPDCNである、請求項14に記載の組成物。

【請求項 16】

前記BPDCNは、初発BPDCNである、請求項14に記載の組成物。

【請求項 17】

前記対象は、集中化学療法にフィットしない、請求項16に記載の組成物。

【請求項 18】

前記対象は、SL-401治療に適格ではない、請求項16または17に記載の組成物。

【請求項 19】

前記血液悪性腫瘍は、ALLである、請求項1から9のいずれか1項に記載の組成物。

40

【請求項 20】

前記ALLは、再発ALL及び／または難治性ALLである、請求項19に記載の組成物。

【請求項 21】

前記血液悪性腫瘍は、慢性骨髄単球性白血病（CMML）である、請求項1から9のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 22】

前記CMMLは、再発CMML及び／または難治性CMMLである、請求項21に記載の組成物。

【請求項 23】

50

前記血液悪性腫瘍は、骨髄線維症（MF）である、請求項1から9のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項24】

前記MFは、再発MF及び／または難治性MFである、請求項23に記載の組成物。

【請求項25】

前記血液悪性腫瘍は、骨髄異形成症候群（MDS）である、請求項1から9のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項26】

前記MDSは、再発MDS及び／または難治性MDSである、請求項25に記載の組成物。

【請求項27】

前記対象は、小児対象である、請求項1から26のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項28】

前記悪性腫瘍は、CD123発現血液悪性腫瘍である、請求項1から27のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項29】

CD123は、前記投与前に前記血液悪性腫瘍から得られた試料で検出されている、請求項1から28のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項30】

前記CD123は、フローサイトメトリーを用いて検出されたものである、請求項29に記載の組成物。

【請求項31】

前記方法は、さらに、前記投与前に前記血液悪性腫瘍から得られた試料中のCD123を検出することを含む、請求項1から30のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項32】

前記血液悪性腫瘍中の細胞の少なくとも80%が、CD123を発現する、請求項1から31のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項33】

CD123は、前記投与前に前記血液悪性腫瘍から得られた試料中の細胞の少なくとも80%で検出されている、請求項1から32のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項34】

前記方法は、さらに、前記投与前に前記血液悪性腫瘍から得られた試料中の細胞の少なくとも80%でCD123を検出することを含む、請求項1から33のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項35】

前記対象は、絶対好中球数が500好中球／ μ L超である、請求項1から34のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項36】

前記対象は、少なくとも1レジメンの前治療を受けたことがある、請求項1から35のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項37】

前記対象は、少なくとも2レジメンの前治療を受けたことがある、請求項1から36のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項38】

前記対象は、少なくとも3レジメンの前治療、少なくとも4レジメンの前治療、または少なくとも5レジメンの前治療を受けたことがある、請求項1から37のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項39】

前記対象は、前記組成物の投与前に、コルチコステロイドで前治療されている、請求項1から38のいずれか1項に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 40】

前記方法は、さらに、前記組成物の投与前に、コルチコステロイドで前記対象を前治療することを含む、請求項 1 から 38 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 41】

前記コルチコステロイドは、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、デキサメタゾン、フルドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン、トリアムシノロンまたはそれらの組み合わせである、請求項 39 または 40 に記載の組成物。

【請求項 42】

静脈内投与されることを特徴とする、請求項 1 から 41 のいずれか 1 項に記載の組成物。

10

【請求項 43】

前記方法は、さらに、用量制限毒性が前記対象に生じてしまい、それがベースラインまたはグレード 2 以下まで減少した後に、前記免疫複合体を減量投与することを含む、請求項 1 から 42 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 44】

前記免疫複合体中の前記抗 CD123 抗体または前記抗原結合断片は、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列を含む VH 及び配列番号 2 に記載のアミノ酸配列を含む VL を有する、請求項 2 および 7 から 43 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 45】

前記免疫複合体中の前記抗 CD123 抗体または前記抗原結合断片は、重鎖定常領域及び軽鎖定常領域を有する、請求項 2 および 7 から 44 のいずれか 1 項に記載の組成物。

20

【請求項 46】

前記重鎖定常領域は、ヒト免疫グロブリン IgG1 重鎖定常領域を含み、及び前記軽鎖定常領域は、ヒト免疫グロブリン IgGκ 軽鎖定常領域を含む、請求項 45 に記載の組成物。

【請求項 47】

前記免疫複合体中の前記抗 CD123 抗体または前記抗原結合断片は、配列番号 3 に記載のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号 4 に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖を有する、請求項 2 および 7 から 44 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 48】

前記免疫複合体中の前記抗 CD123 抗体または前記抗原結合断片は、全長抗体である、請求項 2 および 7 から 47 のいずれか 1 項に記載の組成物。

30

【請求項 49】

前記免疫複合体中の前記抗 CD123 抗体または前記抗原結合断片は、抗原結合断片である、請求項 2 および 7 から 44 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 50】

前記 IGN DNA アルキル化剤は、DGN549-C である、請求項 2 から 49 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 51】

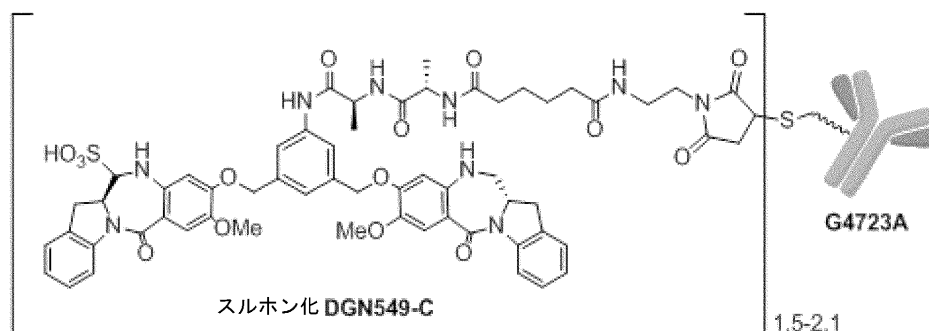
前記免疫複合体は、ペプチドリンカーを有する、請求項 2 および 7 から 50 のいずれか 1 項に記載の組成物。

40

【請求項 52】

前記組成物は、以下の構造：

【化 4】



10

を持つ免疫複合体を含む医薬組成物であり、式中

G 4 7 2 3 A は、配列番号 3 に記載のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号 4 に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 2 および 7 から 5 1 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、概して、がんなどの疾患を治療するための、抗 CD 1 2 3 免疫複合体の使用に関する。本明細書中提供されるのは、望ましくない副作用を最小限に抑える治療上有効な投薬レジメンである。

20

【背景技術】

【0002】

がんは、開発途上国における主要な死因の 1 つであり、米国だけでも毎年 1 0 0 万人を超える人々ががんと診断され、5 0 0, 0 0 0 人が亡くなっている。全体として、3 人に 1 人を超える人が生涯のうちに何らかのがんを発症すると推定される。

【0003】

CD 1 2 3 は、インターロイキン 3 受容体のアルファサブユニット (IL-3R α) である。CD 1 2 3 発現は、正常な造血幹細胞では少ない (Testa et al., Biomark Res., 10; 2 (1): 4. (2014)、Jordan et al., Leukemia, 14 (10): 1777-84 (2000))。しかしながら、骨髓系起源及びリンパ系起源の両方で複数の血液悪性腫瘍において CD 1 2 3 は過剰発現し、そのような血液悪性腫瘍として、急性骨髄性白血病 (AML)、骨髓異形成症候群 (MDS)、B 細胞急性リンパ芽球性白血病 (B-ALL)、急性転化／急性期の慢性骨髄性白血病 (B-PCML)、及び芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍 (BPDCN) が挙げられる (Testa 2014)。インターロイキン 3 は、活性化 T リンパ球により産生される。IL-3 は、他の成長因子と一緒に、骨髓の幅広い造血細胞の発達を刺激し、またそれらの生存に介在する (Testa 2014)。正常な造血幹細胞での CD 1 2 3 レベルは非常に低い、初期共通骨髓前駆細胞は、それより高いレベルで CD 1 2 3 を発現する (Testa 2014, Jordan 2000)。正常組織で CD 1 2 3 が中～高発現するのは、形質細胞様樹状細胞及び好塩基球など白血球細胞の希少集団に限定される (Jordan 2000, Testa 2014)。

30

【0004】

急性骨髄性白血病は、成人で最も一般的な形態の急性白血病であり、米国の白血病による死亡の中の最多数を占める。2017 年には、推定で年間 21,380 人が AML と診断される可能性があり、10,590 人の患者がこの疾患により亡くなる可能性がある (Siegel et al., CA Cancer J Clin. 2017; 67 (1): 7-30 (2017))。診断年齢の中央値は、66 歳である。AML の第一選択化学療法は、年齢 60 歳以下の患者では 70%～80% に、それより高齢の患者では約 50% に、完全奏功 (CR) を誘導することが報告されている。集中治療に耐えることがで

40

50

きると「フィットする」患者と判断されるが、そう判断されるのは若い（60歳未満）場合が多く、「フィットする」患者は、典型的には、「7+3」のシタラビンとアントラサイクリン、典型的にはダウノルビシンの併用療法を導入するサイクルを1回から2回受ける。これに続いて、「フィットする」患者は、高用量のシタラビンを1回または複数回のサイクルで投与される場合があり、幹細胞移植を受ける場合もある。標準的な導入療法及び導入後療法は、患者の25%～35%において、中央値で約1年の寛解及び潜在的治療をもたらす。「フィットしない」患者は、高齢である場合が多く、典型的には、メチル化阻害剤であるアザシチジンを投与される。AML患者の大半は、最終的に再発することになるが、AML救済レジメンは、治療成績が不良であり顕著な毒性を伴う。すなわち、この再発集団において毒性が限定された新規治療が必要とされている。

10

【0005】

芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍は、骨髄系樹状前駆細胞に由来する稀な、高悪性度の血液悪性腫瘍であり、この腫瘍では、リンパ節、血液、及び骨髄の症状に加えて、皮膚病変を認めることが多い。マーカーの中でも特にCD4、CD56、及びCD123の発現を特徴とするが、BPDCN芽球は、CD123を高レベルで発現する。残念なことに、BPDCNの標準治療は存在せず、急性リンパ芽球性白血病（ALL）及びAMLのレジメンが共に第一選択治療で使用されている。初発疾患でCR率が47%～86%であるものの、全生存期間中央値は、約12～16ヶ月である。BPDCN患者の大半は、最終的に再発することになり、標準治療の選択肢が存在しない。

【0006】

20

急性リンパ芽球性白血病は、リンパ球系前駆細胞に由来する稀な、高悪性度の血液悪性腫瘍であり、この腫瘍では、リンパ節、血液、及び骨髄の症状を認めることが多い。B細胞急性リンパ芽球性白血病及び一部のT細胞急性リンパ芽球性白血病の芽球は、AML芽球と同様なレベルでCD123を発現する。初期寛解率は高いものの、長期生存率は、60歳未満の患者で35%～40%であり、それより高齢の患者では10%未満である（Goldstone 2008）。再発ALLの患者には、複数の化学療法選択肢、ならびに米国食品医薬品局に承認された抗CD19二重特異性ブリナツモマブを用いる免疫療法がある。しかしながら、こうした患者の長期生存率は依然として不良である。

現在利用可能な治療では多くの血液悪性腫瘍を治療できないことを考えると、より有効な治療介入が必要とされている。

30

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

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

【文献】Jordan et al., Leukemia, 14(10):1777-84 (2000)

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

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0008】

本明細書中提供されるのは、ヒト対象における血液悪性腫瘍の治療法であり、本方法は、対象に、細胞毒性剤を連結した抗CD123抗体またはその抗原結合断片を含む抗CD123免疫複合体を投与することを含み、免疫複合体は、約0.045mg/kg～0.3mg/kg未満の用量で投与される。実施形態によっては、約0.045mg/kg～約0.09mg/kgの免疫複合体が、対象に投与される。実施形態によっては、約0.045mg/kgの免疫複合体が、対象に投与される。実施形態によっては、約0.09mg/kgの免疫複合体が、対象に投与される。実施形態によっては、約0.135mg/kgの免疫複合体が、対象に投与される。実施形態によっては、約0.18mg/kg

50

の免疫複合体が、対象に投与される。実施形態によっては、免疫複合体は、対象に、21日サイクル中1回投与される。

【0009】

同じく本明細書中提供されるのは、ヒト対象における血液悪性腫瘍の治療法であり、本方法は、対象に、細胞毒性剤を連結した抗CD123抗体またはその抗原結合断片を含む抗CD123免疫複合体を投与することを含み、約0.015mg/kg～約0.09mg/kgの免疫複合体が、21日サイクル中3回投与される。実施形態によっては、1回目の投与は、21日サイクルの1日目である。実施形態によっては、2回目の投与は、21日サイクルの4日目である。実施形態によっては、3回目の投与は、21日サイクルの8日目である。実施形態によっては、1回目、2回目、及び3回目の投与は、それぞれ、21日サイクルの1日目、4日目、8日目である。実施形態によっては、約0.015mg/kgの免疫複合体が、21日サイクル中3回投与される。実施形態によっては、約0.045mg/kgの免疫複合体が、21日サイクル中3回投与される。実施形態によっては、約0.06mg/kgの免疫複合体が、21日サイクル中3回投与される。実施形態によっては、約0.09mg/kgの免疫複合体が、21日サイクル中3回投与される。

10

【0010】

ある特定の場合において、約0.015mg/kg～約0.06mg/kgの免疫複合体が、21日サイクル中3回の各回に投与される。実施形態によっては、1回目の投与は、21日サイクルの1日目である。実施形態によっては、2回目の投与は、21日サイクルの4日目である。実施形態によっては、3回目の投与は、21日サイクルの8日目である。実施形態によっては、1回目、2回目、及び3回目の投与は、それぞれ、21日サイクルの1日目、4日目、8日目である。実施形態によっては、約0.015mg/kgの免疫複合体が、21日サイクル中3回投与される。実施形態によっては、約0.03mg/kgの免疫複合体が、21日サイクル中3回投与される。実施形態によっては、約0.06mg/kgの免疫複合体が、21日サイクル中3回投与される。

20

【0011】

同じく本明細書中提供されるのは、ヒト対象における血液悪性腫瘍の治療法であり、本方法は、対象に、細胞毒性剤を連結した抗CD123抗体またはその抗原結合断片を含む抗CD123免疫複合体を投与することを含み、約0.015mg/kg～約0.135mg/kgの免疫複合体が、21日サイクル中3回投与される。実施形態によっては、1回目の投与は、21日サイクルの1日目である。実施形態によっては、2回目の投与は、21日サイクルの4日目である。実施形態によっては、3回目の投与は、21日サイクルの8日目である。実施形態によっては、1回目、2回目、及び3回目の投与は、それぞれ、21日サイクルの1日目、4日目、8日目である。実施形態によっては、約0.135mg/kgの免疫複合体が、21日サイクル中3回投与される。

30

【0012】

同じく本明細書中提供されるのは、ヒト対象における血液悪性腫瘍の治療法であり、本方法は、対象に、細胞毒性剤を連結した抗CD123抗体またはその抗原結合断片を含む抗CD123免疫複合体を投与することを含み、約0.015mg/kg～約0.09mg/kgの免疫複合体が、21日サイクル中2回投与される。実施形態によっては、1回目の投与は、21日サイクルの1日目である。実施形態によっては、2回目の投与は、21日サイクルの8日目である。実施形態によっては、約0.015mg/kgの免疫複合体が、21日サイクル中2回投与される。実施形態によっては、約0.045mg/kgの免疫複合体が、21日サイクル中2回投与される。実施形態によっては、約0.09mg/kgの免疫複合体が、21日サイクル中2回投与される。

40

【0013】

同じく本明細書中提供されるのは、ヒト対象における血液悪性腫瘍の治療法であり、本方法は、対象に、細胞毒性剤を連結した抗CD123抗体またはその抗原結合断片を含む抗CD123免疫複合体を投与することを含み、約0.015mg/kg～約0.135mg/kgの免疫複合体が、21日サイクル中2回投与される。実施形態によっては、1

50

回目の投与は、21日サイクルの1日目である。実施形態によっては、2回目の投与は、21日サイクルの8日目である。実施形態によっては、約0.135mg/kgの免疫複合体が、21日サイクル中2回投与される。

【0014】

実施形態によっては、免疫複合体は、1回のサイクルの間、投与される。

【0015】

実施形態によっては、免疫複合体は、1回より多いサイクルの間、投与される。実施形態によっては、免疫複合体は、少なくとも2回、少なくとも3回、少なくとも4回、少なくとも5回、少なくとも6回、少なくとも7回、少なくとも8回、少なくとも9回、または少なくとも10回のサイクルの間、投与される。実施形態によっては、免疫複合体は、約2～4回、約2～6回、約2～8回、または約2～10回のサイクルの間、投与される。

【0016】

実施形態によっては、血液悪性腫瘍は、再発血液悪性腫瘍である。実施形態によっては、再発は、初回の再発である。実施形態によっては、血液悪性腫瘍は、難治性血液悪性腫瘍である。実施形態によっては、血液悪性腫瘍は、初回治療から難治性血液悪性腫瘍である。実施形態によっては、血液悪性腫瘍は、急性骨髄性白血病（AML）、骨髄異形成症候群（MDS）、B細胞急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）、急性転化／急性期の慢性骨髄性白血病（B-PCML）、及び芽球形質細胞様樹状細胞腫瘍（BPDCN）である。実施形態によっては、血液悪性腫瘍は、AMLである。実施形態によっては、AMLは、再発AMLである。実施形態によっては、AMLは、難治性AMLである。実施形態によっては、血液悪性腫瘍は、BPDCNである。実施形態によっては、BPDCNは、再発BPDCNである。実施形態によっては、BPDCNは、難治性BPDCNである。実施形態によっては、BPDCNは、初発BPDCNである。実施形態によっては、血液悪性腫瘍は、ALLである。実施形態によっては、ALLは、再発ALLである。実施形態によっては、ALLは、難治性ALLである。実施形態によっては、血液悪性腫瘍は、慢性骨髄単球性白血病（CMML）である。実施形態によっては、CMMLは、再発CMMLである。実施形態によっては、CMMLは、難治性CMMLである。実施形態によっては、血液悪性腫瘍は、骨髄線維症（MF）である。実施形態によっては、MFは、再発MFである。実施形態によっては、MFは、難治性MFである。実施形態によっては、血液悪性腫瘍は、MDSである。実施形態によっては、MDSは、再発MDSである。実施形態によっては、MDSは、難治性MDSである。

【0017】

実施形態によっては、対象は、小児対象、例えば、BPDCN、ALL、またはAMLの小児対象である。

【0018】

実施形態によっては、対象は、米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータスが ≤ 1 である。実施形態によっては、対象は、欧州白血病ネット（ELN）遺伝子リスク分類で有害とされるもの、例えば、ASXL1、RUNX1、及び／またはFLT3-ITD変異を有する。実施形態によっては、対象は、以前に、SL-401で治療失敗している。実施形態によっては、血液悪性腫瘍は、（CLAG-M）で難治性である。

【0019】

実施形態によっては、血液悪性腫瘍は、CD123発現血液悪性腫瘍である。実施形態によっては、CD123は、免疫複合体投与前に血液悪性腫瘍から得られた試料で検出されている。実施形態によっては、CD123は、フローサイトメトリーを用いて検出されたものである。

【0020】

実施形態によっては、本明細書中開示される方法は、さらに、免疫複合体投与前に血液悪性腫瘍から得られた試料中のCD123を検出することを含む。実施形態によっては、血液悪性腫瘍中の細胞の少なくとも80%が、CD123を発現する。実施形態によって

は、C D 1 2 3 は、免疫複合体投与前に血液悪性腫瘍から得られた試料中の細胞の少なくとも 8 0 % で検出されている。実施形態によっては、本明細書中開示される方法は、さらに、免疫複合体投与前に血液悪性腫瘍から得られた試料中の細胞の少なくとも 8 0 % で C D 1 2 3 を検出することを含む。実施形態によっては、対象は、絶対好中球数が 5 0 0 / μ L 超である。

【 0 0 2 1 】

実施形態によっては、対象は、少なくとも 1 レジメンの前治療を受けたことがある。実施形態によっては、対象は、少なくとも 2 レジメンの前治療を受けたことがある。実施形態によっては、対象は、少なくとも 3 レジメンの前治療を受けたことがある。実施形態によっては、対象は、3 レジメンを超える前治療を受けたことがない。実施形態によっては、対象は、少なくとも 4 レジメンの前治療を受けたことがある。実施形態によっては、対象は、少なくとも 5 レジメンの前治療を受けたことがある。実施形態によっては、対象は、5 レジメンを超える前治療を受けたことがない。実施形態によっては、対象は、以前に幹細胞移植を受けたことがある。

10

【 0 0 2 2 】

実施形態によっては、免疫複合体投与は、対象の骨髓芽球を減少させる。

【 0 0 2 3 】

実施形態によっては、対象は、免疫複合体の投与前に、コルチコステロイドで前治療されている。実施形態によっては、本明細書中開示される方法は、さらに、免疫複合体の投与前に、コルチコステロイドで対象を前治療することを含む。実施形態によっては、コルチコステロイドは、ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェン、パラセタモール、デキサメタゾン、またはそれらの組み合わせである。

20

【 0 0 2 4 】

実施形態によっては、免疫複合体は、静脈内投与される。

【 0 0 2 5 】

実施形態によっては、本方法は、さらに、用量制限毒性が対象に生じてしまい、それがベースラインまたはグレード 2 以下まで低下した後に、免疫複合体を減量投与することを含む。

【 0 0 2 6 】

実施形態によっては、免疫複合体中の抗 C D 1 2 3 抗体または抗原結合断片は、以下を有する：(a) 配列番号 5 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1、配列番号 6 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2、及び配列番号 7 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3；ならびに (b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1、配列番号 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2、及び配列番号 1 0 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3。

30

【 0 0 2 7 】

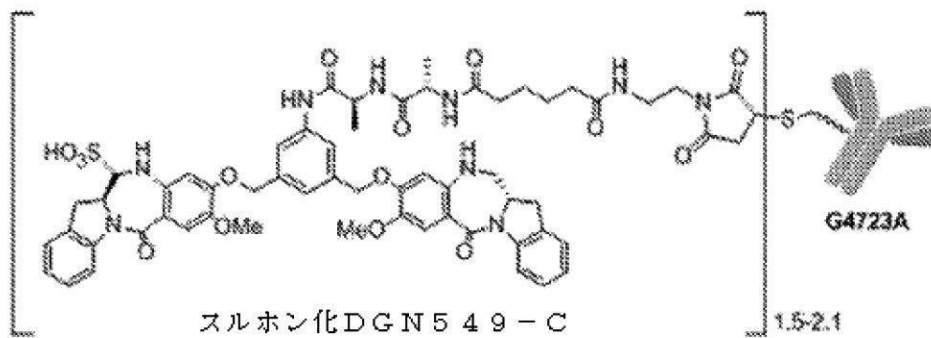
実施形態によっては、免疫複合体中の抗 C D 1 2 3 抗体または抗原結合断片は、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列を含む V H 及び／または配列番号 2 に記載のアミノ酸配列を含む V L を有する。実施形態によっては、免疫複合体中の抗 C D 1 2 3 抗体または抗原結合断片は、重鎖定常領域及び／または軽鎖定常領域を含む。実施形態によっては、重鎖定常領域は、ヒト免疫グロブリン I g G ₁ 重鎖定常領域を含み、及び／または軽鎖定常領域は、ヒト免疫グロブリン I g G _κ 軽鎖定常領域を含む。実施形態によっては、免疫複合体中の抗 C D 1 2 3 抗体または抗原結合断片は、配列番号 3 に記載のアミノ酸配列を含む重鎖及び／または配列番号 4 に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖を有する。実施形態によっては、免疫複合体中の抗 C D 1 2 3 抗体または抗原結合断片は、全長抗体である。実施形態によっては、免疫複合体中の抗 C D 1 2 3 抗体または抗原結合断片は、抗原結合断片である。実施形態によっては、免疫複合体中の細胞毒性剤は、DNA アルキル化剤である。実施形態によっては、DNA アルキル化剤は、インドリノーベンゾジアゼピン (I G N) DNA アルキル化剤である。実施形態によっては、I G N DNA アルキル化剤は、D G N 5 4 9 - C である。実施形態によっては、免疫複合体は、ペプチドリンカーを有する。実施

40

50

形態によっては、免疫複合体は、以下の構造：

【化 1】



10

を持つ免疫複合体を含む医薬組成物に含まれて投与され、式中

G 4 7 2 3 Aは、配列番号 3 に記載のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号 4 に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖を有する。

【0028】

1つの例（I 1）において、ヒト対象における血液悪性腫瘍の治療法は、対象に、細胞毒性剤を連結した抗CD123抗体またはその抗原結合断片を含む抗CD123免疫複合体を投与することを含み、免疫複合体は、約0.045mg/kg～0.3mg/kg未満の用量で投与される。

20

【0029】

I 1の1つの例（I 2）において、約0.045mg/kgの免疫複合体が、対象に投与される。I 1の1つの例（I 3）において、約0.09mg/kgの免疫複合体が、対象に投与される。I 1の1つの例（I 4）において、約0.135mg/kgの免疫複合体が、対象に投与される。I 1の1つの例（I 5）において、約0.18mg/kgの免疫複合体が、対象に投与される。

【0030】

I 1～I 5のいずれかのうちの1の例（I 6）において、免疫複合体は、対象に、21日サイクル中1回投与される。

30

【0031】

1つの例（I 7）において、ヒト対象における血液悪性腫瘍の治療法は、対象に、細胞毒性剤を連結した抗CD123抗体またはその抗原結合断片を含む抗CD123免疫複合体を投与することを含み、約0.015mg/kg～約0.09mg/kgの免疫複合体が、21日サイクル中3回投与される。

【0032】

I 7の1つの例（I 8）において、1回目の投与は、21日サイクルの1日目である。I 7またはI 8の1つの例（I 9）において、2回目の投与は、21日サイクルの4日目である。I 7～I 9のいずれかのうちの1の例（I 10）において、3回目の投与は、21日サイクルの8日目である。

40

【0033】

I 7～I 10のいずれかのうちの1の例（I 11）において、1回目、2回目、及び3回目の投与は、それぞれ、21日サイクルの1日目、4日目、及び8日目である。

【0034】

I 7～I 11のいずれかのうちの1の例（I 12）において、約0.015mg/kgの免疫複合体が、21日サイクル中3回投与される。I 7～I 11のいずれかのうちの1の例（I 13）において、約0.045mg/kgの免疫複合体が、21日サイクル中3回投与される。I 8～I 11のいずれかのうちの1の例（I 14）において、約0.09mg/kgの免疫複合体が、21日サイクル中3回投与される。

【0035】

50

1つの例（I 15）において、ヒト対象における血液悪性腫瘍の治療法は、対象に、細胞毒性剤を連結した抗CD123抗体またはその抗原結合断片を含む抗CD123免疫複合体を投与することを含み、約0.015mg/kg～約0.09mg/kgの免疫複合体が、21日サイクル中2回投与される。

【0036】

I 15の1つの例（I 16）において、1回目の投与は、21日サイクルの1日目である。I 15またはI 16の1つの例（I 17）において、2回目の投与は、21日サイクルの8日目である。I 15～I 17のいずれかのうちの1の例（I 18）において、約0.015mg/kgの免疫複合体が、21日サイクル中2回投与される。I 15～I 17のいずれかのうちの1の例（I 19）において、約0.045mg/kgの免疫複合体が、21日サイクル中2回投与される。I 15～I 17のいずれかのうちの1の例（I 20）において、約0.09mg/kgの免疫複合体が、21日サイクル中2回投与される。

【0037】

I 6～I 20のいずれかのうちの1の例（I 21）において、免疫複合体は1回のサイクルの間投与される。I 6～I 20のいずれかのうちの1の例（I 22）において、免疫複合体は、1回より多いサイクルの間投与される。I 6～I 20のいずれかのうちの1の例（I 23）において、免疫複合体は、少なくとも2回、少なくとも3回、少なくとも4回、少なくとも5回、少なくとも6回、少なくとも7回、少なくとも8回、少なくとも9回、または少なくとも10回のサイクルの間、投与される。I 6～I 20のいずれかのうちの1の例（I 24）において、免疫複合体は、は、約2～4回、約2～6回、約2～8回、または約2～10回のサイクルの間、投与される。

【0038】

I 1～I 24のいずれかのうちの1の例（I 25）において、血液悪性腫瘍は、再発血液悪性腫瘍である。I 1～I 24のいずれかのうちの1の例（I 26）において、血液悪性腫瘍は、急性骨髄性白血病（AML）、骨髄異形成症候群（MDS）、B細胞急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）、急性転化／急性期の慢性骨髄性白血病（BP-CML）、または芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍（BPDCN）である。

【0039】

I 1～I 24のいずれかのうちの1の例（I 27）において、血液悪性腫瘍は、AMLである。I 27の1つの例（I 28）において、AMLは、再発AMLである。I 27またはI 28の1つの例（I 29）において、AMLは、難治性AMLである。

【0040】

I 1～I 24のいずれかのうちの1の例（I 30）において、血液悪性腫瘍は、BPDCNである。I 30の1つの例（I 31）において、BPDCNは、再発BPDCNである。I 31またはI 32の1つの例（I 32）において、BPDCNは、難治性BPDCNである。

【0041】

I 1～I 24のいずれかのうちの1の例（I 33）において、血液悪性腫瘍は、ALLである。I 33の1つの例（I 34）において、ALLは、再発ALLである。I 33またはI 34の1つの例（I 35）において、ALLは、難治性ALLである。

【0042】

I 1～I 24のいずれかのうちの1の例（I 36）において、血液悪性腫瘍は、慢性骨髄単球性白血病（CMML）である。I 36の1つの例（I 37）において、CMMLは、再発CMMLである。I 36またはI 37の1つの例（I 38）において、CMMLは、難治性CMMLである。

【0043】

I 1～I 24のいずれかのうちの1の例（I 39）において、血液悪性腫瘍は、骨髄線維症（MF）である。I 39の1つの例（I 40）において、MFは、再発MFである。I 39またはI 40の1つの例（I 41）において、MFは、難治性MFである。

【0044】

I 1～I 2 4のいずれかのうちの1の例（I 4 2）において、血液悪性腫瘍は、骨髓異形成症候群（MDS）である。I 4 2の1つの例（I 4 3）において、MDSは、再発MDSである。I 4 2またはI 4 3の1つの例（I 4 4）において、MDSは、難治性MDSである。

【0045】

I 1～I 4 4のいずれかのうちの1の例（I 4 5）において、血液悪性腫瘍は、CD 1 2 3発現血液悪性腫瘍である。

【0046】

I 1～I 4 5のいずれかのうちの1の例（I 4 6）において、CD 1 2 3は、免疫複合体投与の前に血液悪性腫瘍から得られた試料中で検出されている。I 4 6の1つの例（I 4 7）において、CD 1 2 3は、フローサイトメトリーを使用して検出されたものである。

10

【0047】

I 1～I 4 7のいずれかのうちの1の例（I 4 8）において、本方法は、さらに、免疫複合体投与の前に血液悪性腫瘍から得られた試料中でCD 1 2 3を検出することを含む。

【0048】

I 1～I 4 8のいずれかのうちの1の例（I 4 9）において、血液悪性腫瘍中の細胞の少なくとも80%は、CD 1 2 3を発現する。

【0049】

I 1～I 4 9のいずれかのうちの1の例（I 5 0）において、CD 1 2 3は、免疫複合体投与の前に血液悪性腫瘍から得られた試料中の細胞の少なくとも80%で検出されている。

20

【0050】

I 1～I 5 0のいずれかのうちの1の例（I 5 1）において、本方法は、さらに、免疫複合体投与の前に血液悪性腫瘍から得られた試料中の細胞の少なくとも80%でCD 1 2 3を検出することを含む。

【0051】

I 1～I 5 1のいずれかのうちの1の例（I 5 2）において、対象は、絶対好中球数が500／ μ L超である。

【0052】

I 1～I 5 2のいずれかのうちの1の例（I 5 3）において、対象は、少なくとも1レジメンの前治療を受けたことがある。I 1～I 5 2のいずれかのうちの1の例（I 5 4）において、対象は、少なくとも2レジメンの前治療を受けたことがある。I 1～I 5 2のいずれかのうちの1の例（I 5 5）において、対象は、少なくとも3レジメンの前治療を受けたことがある。

30

【0053】

I 1～I 5 5のいずれかのうちの1の例（I 5 6）において、対象は、免疫複合体の投与前に、コルチコステロイドで前治療されている。I 1～I 5 5のいずれかのうちの1の例（I 5 7）において、本方法は、さらに、免疫複合体の投与前に、コルチコステロイドで対象を前治療することを含む。I 5 6またはI 5 7の1つの例（I 5 8）において、コルチコステロイドは、ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェン、パラセタモール、デキサメタゾン、またはそれらの組み合わせである。

40

【0054】

I 1～I 5 8のいずれかのうちの1の例（I 5 9）において、免疫複合体は、静脈内投与される。

【0055】

I 1～I 5 9のいずれかのうちの1の例（I 6 0）において、本方法は、さらに、用量制限毒性が対象に生じてしまい、それがベースラインまたはグレード2以下まで低下した後、免疫複合体を減量投与することを含む。

【0056】

I 1～I 6 0のいずれかのうちの1の例（I 6 1）において、免疫複合体中の抗CD 1

50

【 0 0 5 7 】

10

I 1 ~ I 6 2 のいずれかのうちの 1 の例 (I 6 5) において、免疫複合体中の抗 C D 1 2 3 抗体または抗原結合断片は、配列番号 3 に記載のアミノ酸配列を含む重鎖及び／または配列番号 4 に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖を有する。

Ⅰ 1 ～ Ⅰ 6 5 のいずれかのうちの 1 の例 (Ⅰ 6 6) において、免疫複合体中の抗 C D 1 2 3 抗体または抗原結合断片は、全長抗体である。Ⅰ 1 ～ Ⅰ 6 5 のいずれかのうちの 1 の例 (Ⅰ 6 7) において、免疫複合体中の抗 C D 1 2 3 抗体または抗原結合断片は、抗原結合断片である。

20

I 1 ~ I 6 7 のいずれかのうちの 1 の例 (I 6 8) において、免疫複合体中の細胞毒性剤は、DNA アルキル化剤である。I 6 8 の 1 つの例 (I 6 9) において、DNA アルキル化剤は、インドリノーベンゾジアゼピン (I G N) DNA アルキル化剤である。I 6 9 の 1 つの例 (I 7 0) において、I G N DNA アルキル化剤は、D G N 5 4 9 - C である。

30

I 1 ~ I 7 0 のいずれかのうちの 1 の例 (I 7 1) において、免疫複合体は、ペプチドリinkerを有する。

I 1 ~ I 7 1 のいずれかのうちの 1 の例 (I 7 2) において、免疫複合体は、以下の構造:

【化2】

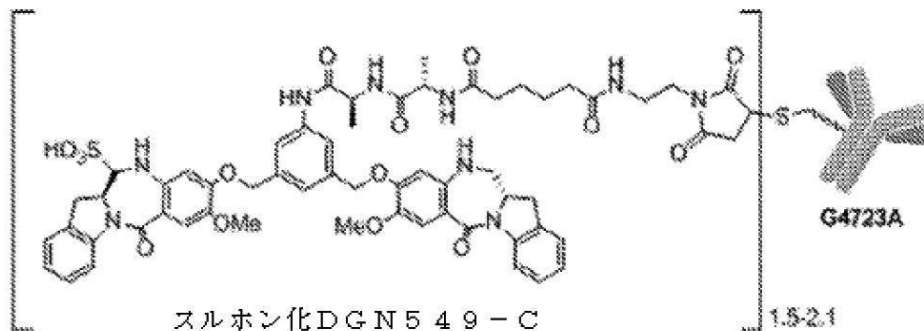


を持つ免疫複合体を含む医薬組成物に含まれて投与され、式中
G 4 7 2 3 A は、配列番号 3 に記載のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号 4 に記載のア
ミノ酸配列を含む軽鎖を有する。

【0063】

1つの例（I73）において、ヒト対象における血液悪性腫瘍の治療法は、対象に、以下の構造：

【化3】



を持つ免疫複合体を含む医薬組成物を静脈内投与することを含み、式中

G4723Aは、配列番号3に記載のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号4に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖を有し、免疫複合体は、21日サイクル中1回、約0.045mg/kg～0.3mg/kg未満の用量で投与される。

【0064】

I73の1つの例（I74）において、約0.045mg/kg、約0.09mg/kg、約0.135mg/kg、または約0.18mg/kgの免疫複合体が、対象に投与される。I73またはI74の1つの例（I75）において、血液悪性腫瘍は、急性骨髄性白血病（AML）、骨髄異形成症候群（MDS）、急性転化／急性期の慢性骨髄性白血病（BP-CML）、芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍（BPDCN）、慢性骨髄単球性白血病（CMML）、骨髄線維症（MF）、または急性リンパ芽球性白血病（ALL）であり、任意選択で、ALLは、B細胞急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）である。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

（項目1）

ヒト対象における血液悪性腫瘍の治療法であって、前記対象に、細胞毒性剤を連結した抗CD123抗体またはその抗原結合断片を含む抗CD123免疫複合体を投与することを含み、前記免疫複合体は、約0.045mg/kg～0.3mg/kg未満の用量で投与される、前記方法。

（項目2）

前記免疫複合体は、約0.045mg/kg～約0.09mg/kgで前記対象に投与される、項目1に記載の方法。

（項目3）

前記免疫複合体は、約0.045mg/kgで前記対象に投与される、項目1に記載の方法。

（項目4）

前記免疫複合体は、約0.09mg/kgで前記対象に投与される、項目1に記載の方法。

（項目5）

前記免疫複合体は、前記対象に、21日サイクル中1回投与される、項目1から4のいずれか1項に記載の方法。

（項目6）

ヒト対象における血液悪性腫瘍の治療法であって、前記対象に、細胞毒性剤を連結した抗CD123抗体またはその抗原結合断片を含む抗CD123免疫複合体を投与することを含み、前記免疫複合体は、約0.015mg/kg～約0.09mg/kgで21日サイクル中3回投与される、前記方法。

（項目7）

10

20

30

40

50

ヒト対象における血液悪性腫瘍の治療法であって、前記対象に、細胞毒性剤を連結した抗CD123抗体またはその抗原結合断片を含む抗CD123免疫複合体を投与することを含み、前記免疫複合体は、約0.015mg/kg～約0.09mg/kgで21日サイクル中2回投与される、前記方法。

(項目8)

前記免疫複合体は、1回より多いサイクルの間投与される、項目5から7のいずれか1項に記載の方法。

(項目9)

前記免疫複合体は、少なくとも2回、少なくとも3回、少なくとも4回、少なくとも5回、少なくとも6回、少なくとも7回、少なくとも8回、少なくとも9回、または少なくとも10回のサイクルの間、投与される、項目5から7のいずれか1項に記載の方法。

(項目10)

前記免疫複合体は、約2～4回、約2～6回、約2～8回、または約2～10回のサイクルの間、投与される、項目5から7のいずれか1項に記載の方法。

(項目11)

前記血液悪性腫瘍は、再発血液悪性腫瘍である、項目1から10のいずれか1項に記載の方法。

(項目12)

前記血液悪性腫瘍は、急性骨髄性白血病(AML)、骨髄異形成症候群(MDS)、B細胞急性リンパ芽球性白血病(B-ALL)、急性転化/急性期の慢性骨髄性白血病(BP-CML)、または芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍(BPDCN)である、項目1から10のいずれか1項に記載の方法。

(項目13)

前記血液悪性腫瘍は、AMLである、項目1から10のいずれか1項に記載の方法。

(項目14)

前記AMLは、再発AML及び/または難治性AMLである、項目13に記載の方法。

(項目15)

前記血液悪性腫瘍は、BPDCNである、項目1から10のいずれか1項に記載の方法。

(項目16)

前記BPDCNは、再発BPDCN及び/または難治性BPDCNである、項目15に記載の方法。

(項目17)

前記BPDCNは、初発BPDCNである、項目15に記載の方法。

(項目18)

前記対象は、集中化学療法にフィットしない、項目17に記載の方法。

(項目19)

前記対象は、SL-401治療に適格ではない、項目17または18に記載の方法。

(項目20)

前記血液悪性腫瘍は、ALLである、項目1から10のいずれか1項に記載の方法。

(項目21)

前記ALLは、再発ALL及び/または難治性ALLである、項目22に記載の方法。

(項目22)

前記血液悪性腫瘍は、慢性骨髄単球性白血病(CMML)である、項目1から10のいずれか1項に記載の方法。

(項目23)

前記CMMLは、再発CMML及び/または難治性CMMLである、項目22に記載の方法。

(項目24)

前記血液悪性腫瘍は、骨髄線維症(MF)である、項目1から10のいずれか1項に記載の方法。

10

20

30

40

50

(項目 2 5)

前記 M F は、再発 M F 及び／または難治性 M F である、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 2 6)

前記血液悪性腫瘍は、骨髄異形成症候群 (M D S) である、項目 1 から 1 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 7)

前記 M D S は、再発 M D S 及び／または難治性 M D S である、項目 2 6 に記載の方法。

(項目 2 8)

前記対象は、小児対象である、項目 1 から 2 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 9)

前記悪性腫瘍は、C D 1 2 3 発現血液悪性腫瘍である、項目 1 から 2 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 0)

C D 1 2 3 は、前記投与前に前記血液悪性腫瘍から得られた試料で検出されている、項目 1 から 2 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 1)

前記 C D 1 2 3 は、フローサイトメトリーを用いて検出されたものである、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 2)

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

(項目 3 3)

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

(項目 3 4)

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

(項目 3 5)

さらに、前記投与前に前記血液悪性腫瘍から得られた試料中の細胞の少なくとも 8 0 % で C D 1 2 3 を検出することを含む、項目 1 から 3 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 6)

前記対象は、絶対好中球数が 5 0 0 / μ L 超である、項目 1 から 3 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 7)

前記対象は、少なくとも 1 レジメンの前治療を受けたことがある、項目 1 から 3 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 8)

前記対象は、少なくとも 2 レジメンの前治療を受けたことがある、項目 1 から 3 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 9)

前記対象は、少なくとも 3 レジメンの前治療、少なくとも 4 レジメンの前治療、または少なくとも 5 レジメンの前治療を受けたことがある、項目 1 から 3 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 0)

前記対象は、前記免疫複合体の投与前に、コルチコステロイドで前治療されている、項目 1 から 3 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 1)

さらに、前記免疫複合体の投与前に、コルチコステロイドで前記対象を前治療することを含む、項目 1 から 3 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 2)

前記コルチコステロイドは、ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェン、パラセタモール、デキサメタゾン、またはそれらの組み合わせである、項目 4 0 または 4 1 に記載の方法。

(項目 4 3)

前記免疫複合体は、静脈内投与される、項目 1 から 4 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 4)

さらに、用量制限毒性が前記対象に生じてしまい、それがベースラインまたはグレード 2 以下まで減少した後に、前記免疫複合体を減量投与することを含む、項目 1 から 4 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 5)

前記免疫複合体中の前記抗 C D 1 2 3 抗体または前記抗原結合断片は、以下：

a. 配列番号 5 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1、配列番号 6 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2、及び配列番号 7 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3；ならびに

b. 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1、配列番号 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2、及び配列番号 1 0 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3

を有する、項目 1 から 4 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 6)

前記免疫複合体中の前記抗 C D 1 2 3 抗体または前記抗原結合断片は、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列を含む V H 及び／または配列番号 2 に記載のアミノ酸配列を含む V L を有する、項目 4 5 に記載の方法。

(項目 4 7)

前記免疫複合体中の前記抗 C D 1 2 3 抗体または前記抗原結合断片は、重鎖定常領域及び／または軽鎖定常領域を有する、項目 1 から 4 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 8)

前記重鎖定常領域は、ヒト免疫グロブリン I g G ₁ 重鎖定常領域を含み、及び／または前記軽鎖定常領域は、ヒト免疫グロブリン I g G _κ 軽鎖定常領域を含む、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 4 9)

前記免疫複合体中の前記抗 C D 1 2 3 抗体または前記抗原結合断片は、配列番号 3 に記載のアミノ酸配列を含む重鎖及び／または配列番号 4 に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖を有する、項目 1 から 4 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 5 0)

前記免疫複合体中の前記抗 C D 1 2 3 抗体または前記抗原結合断片は、全長抗体である、項目 1 から 4 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 5 1)

前記免疫複合体中の前記抗 C D 1 2 3 抗体または前記抗原結合断片は、抗原結合断片である、項目 1 から 4 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 5 2)

前記免疫複合体中の前記細胞毒性剤は、DNA アルキル化剤である、項目 1 から 5 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 5 3)

前記 DNA アルキル化剤は、インドリノーベンゾジアゼピン (I G N) DNA アルキル化剤である、項目 5 2 に記載の方法。

(項目 5 4)

前記 I G N DNA アルキル化剤は、D G N 5 4 9 - C である、項目 5 3 に記載の方法。

(項目 5 5)

前記免疫複合体は、ペプチドリンカーを有する、項目 1 から 5 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

20

30

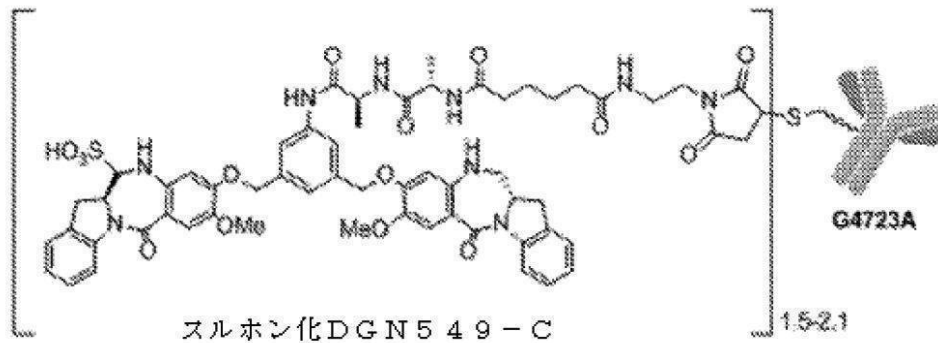
40

50

(項目 5 6)

前記免疫複合体は、以下の構造：

【化 1 2】



10

を持つ免疫複合体を含む医薬組成物に含まれて投与され、式中

G4723Aは、配列番号3に記載のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号4に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖を有する、項目1から55のいずれか1項に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【0065】

【図1】臨床試験の用量漸増パートにおける最大耐量（MTD）拡大コホートでのIMGN632（抗CD123免疫複合体）の試験計画スキームを示す。R/R：再発または難治性；AML：急性骨髄性白血病；BPDCN：芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍；CRC：臨床研究センター；RP2D：第II相推奨用量；ALL：急性リンパ芽球性白血病。

20

【図2】IMGN632で治療された患者における最良の骨髄芽球変化パーセントを示し、それぞれ、進行（PD；格子柄四角）、安定（SD；白抜き四角）、完全寛解（CR）、不完全回復を伴う完全寛解（CR/CRi；斜線柄四角）、部分寛解（PR；反転させた斜線柄四角）、及び微小残存病変（MRD；灰色四角）だった患者である。各バーは、個々の患者のうち最良の骨髄芽球変化パーセントを表し、バーの上または下にある数字は、その患者が含まれていたコホートの人数である（表5及び表6を参照）。

【図3】IMGN632で治療された患者におけるCD123陽性白血病細胞のパーセンテージを示す。

30

【図4】コホート1～6の患者におけるCD123受容体飽和のパーセンテージを示す

【図5】コホート1～6の患者における、IMGN632の濃度を示す。

【図6】IMGN632の化学構造を示す。IMGN632は、重亜硫酸ナトリウム塩となった細胞毒性剤ペイロードDGN549-Cと連結された抗CD123 G4723A抗体を含有する免疫複合体を含む組成物である。組成物中の免疫複合体の大半は、図6Aに示すスルホン化型をしている。図6B 細胞毒性剤ペイロードDGN549-Cと連結された抗CD123 G4723A抗体を含有する免疫複合体の非スルホン化型（モノイミン構造）を示し、これも、IMGN632組成物中に存在する可能性がある。

【発明を実施するための形態】

40

【0066】

定義

「がん」及び「がん性」という用語は、細胞集団の制御不能な細胞増殖を特徴とする、哺乳類の生理的状态を示すまたは説明するものである。がんの例として、細胞腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、及び白血病が挙げられるが、これらに限定されない。「腫瘍」及び「新生物」は、良性（非がん性）または前がん病変を含む悪性（がん性）いずれかの、過剰な細胞成長または増殖に由来する1つまたは複数の細胞を示す。がんは、本明細書中開示されるとおり、血液悪性腫瘍であることが可能である。血液悪性腫瘍の例として、例えば、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、骨髄異形成症候群（MDS）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、例えばB細胞急性リンパ芽球性白血病（B

50

－ALL)、T細胞急性リンパ芽球性白血病(TALL)、混合系統白血病ALL(MLL-ALL)、前駆B細胞ALL(BCP-ALL)、Ph+ALL、Ph様ALL、慢性リンパ性白血病(CLL)、急性転化／急性期の慢性骨髄性白血病(BP-CML)、及び芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍(BPDCN)が挙げられる。「がん」のさらなる例として、NHL、前駆B細胞リンパ芽球性白血病／リンパ腫、及び成熟B細胞腫瘍をはじめとするB細胞リンパ腫、例えば、B細胞慢性リンパ性白血病(CLL)／小リンパ球性リンパ腫(SLL)、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫(MCL)、低グレード、中グレード、及び高グレードの濾胞性リンパ腫(FL)を含むFL、皮膚濾胞中心リンパ腫、辺縁帯B細胞リンパ腫(MALT型、節性及び脾型)、有毛細胞白血病、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、形質細胞種、形質細胞性骨髄腫、移植後リンパ増殖性障害、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、及び未分化大細胞リンパ腫(ALCL)などが挙げられる。がんは、CD123を発現するがん(「CD123発現がん」)であることが可能である。

【0067】

「がん細胞」、「腫瘍細胞」、及びこれらの用語と文法上等価な用語は、腫瘍または前がん性病変に由来する細胞集団全体を示し、これには、腫瘍細胞集団の大半を占める非腫瘍形成性細胞、及び腫瘍形成性幹細胞(がん幹細胞)の両方が含まれる。本明細書中使用される場合、「腫瘍細胞」という用語は、再生及び分化する能力が欠けていて、がん幹細胞由来の腫瘍細胞とは識別される腫瘍細胞のみを示す場合に、「非腫瘍形成性」という用語で修飾されることになる。

【0068】

「難治性」がんとは、化学療法などの抗腫瘍治療が、がん患者に投与されているにも関わらず進行しているがんである。難治性がんの例として、白金難治性がんがある。

【0069】

再発がんとは、改善期間後に、がんまたはがんの兆候及び症候が戻ってきたがんである。

【0070】

「完全奏功」または「完全寛解」または「CR」は、治療に反応して腫瘍またはがんの全ての兆候が消滅したことを示す。これは、がんが治癒したことを常に意味するのではない。「CRi」は、形態学的には完全寛解であるが、不完全な血液学的(血球数)回復を伴うことを示す。「CRMRD-」は、測定可能な残存病変を伴わない完全回復を示す。

【0071】

「CRc」または「臨床上完全寛解」は、疾患のエビデンスがないことを示し、一部皮膚の変化を伴うがそれは活性疾患を意味しない。「血液の部分回復を伴うCR」または「CRh」は、患者が白血病の兆候を有さないが、1種または複数の血球数(例えば、血小板及び好中球)が正常レベルまで回復していない(例えば、絶対好中球数(ANC)が500/ μ l超及び血小板数が50,000/ μ l超)として定義される血液学的回復を示す。

【0072】

「部分奏功」または「PR」は、身体の、1つまたは複数の腫瘍もしくは病変の寸法または体積あるいはがんの規模が、治療に反応して減少することを示す。

【0073】

「進行」は、新たな病変または腫瘍がさらに出現及び／または既存の非標的病変の明白な進行を示す。進行は、治療を開始してから、腫瘍量の増加または腫瘍の拡張いずれかによる20%を超える腫瘍成長も示すことができる。

【0074】

「抗体」という用語は、免疫グロブリン分子の変領域内にある少なくとも1つの抗原認識部位を通じて、標的、例えば、タンパク質、ポリペプチド、ペプチド、炭水化物、ポリヌクレオチド、脂質、またはこれらの組み合わせを認識し、それらに特異的に結合する免疫グロブリン分子を意味する。本明細書中使用される場合、「抗体」という用語は、インタクトなポリクローナル抗体、インタクトなモノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化

10

20

30

40

50

抗体、ヒト抗体、抗体を含む融合タンパク質、及び抗体が所望の生物活性を発揮する限りにおいて任意の他の修飾免疫グロブリン分子を包含する。抗体は、免疫グロブリンの主要な5つのクラス、I g A、I g D、I g E、I g G、及びI g Mのいずれか、またはそれらのサブクラス（アイソタイプ）（例えばI g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g A 1、及びI g A 2）のどのクラスのものでも可能であり、どのクラスであるかは、それぞれアルファ、デルタ、イプシロン、ガンマ、及びミューと示される、それらの重鎖定常ドメインに基づいて識別される。免疫グロブリンはクラスごとに異なるサブユニットを有し、サブユニットは構造及び三次元配置について周知である。抗体は、むき出しのままであることも、毒素、放射性同位体などの他の分子と結合していることも可能である。

【0075】

「抗体断片」という用語は、カチオン交換樹脂と結合するのに十分な正電荷を有する、インタクト抗体の一部分を示す。「抗原結合断片」は、抗原に結合しかつカチオン交換樹脂と結合するのに十分な正電荷を有する、インタクト抗体の一部分を示す。抗原結合断片は、インタクト抗体の抗原決定可変領域を含むことができる。抗体断片の例として、F a b、F a b'、F (a b')₂、及びF v断片、直鎖抗体、ならびに一本鎖抗体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0076】

「システイン改変した」抗体またはその抗原結合断片には、抗体またはその抗原結合断片軽鎖もしくは重鎖の所定の残基に通常は存在しないシステイン（「C y s」）を少なくとも1つ持つ、抗体またはその抗原結合断片が含まれる。そのようなC y sは、「改変C y s」と示す場合もあるが、これは、任意の従来の分子生物学または組換え技術を用いて（例えば、標的残基で非C y s残基のコード配列をC y sコード配列に置き換えることにより）改変することができる。例えば、元来の残基がS e rであり、5'-U C U-3'というコード配列を持つ場合、そのコード配列を変異させて（例えば、部位特異的突然変異誘発により）C y sをコードする5'-U G U-3'にすることができる。ある特定の実施形態において、C y s改変された抗体またはその抗原結合断片は、重鎖に改変C y sを有する。ある特定の実施形態において、改変C y sは、重鎖のC H 3ドメインにまたはその近くにある。ある特定の実施形態において、改変C y sは、重鎖の442番残基にある（E U / O U 番号付け；E U i n d e x , K a b a t e t a l , S e q u e n c e s o f P r o t e i n s o f I m m u n o l o g i c a l I n t e r e s t , 5 t h E d . , N I T p u b l i c a t i o n N o . 9 1 - 3 2 4 2 , 1 9 9 1、この全内容は、本明細書中参照として援用される）。ある特定の実施形態において、F c領域は、E U インデックスにより番号付けした場合の位置239、282、289、297、312、324、330、335、337、339、356、359、361、383、384、398、400、440、422、及び442番の1つまた複数にシステインを有する。ある特定の実施形態において、以下の残基のいずれか1つまた複数が、システインで置換されている場合がある：軽鎖のV205（K a b a t 番号付）；重鎖のA118（E U 番号付）；及び重鎖F c領域のS400（E U 番号付）。ある特定の実施形態において、可変軽鎖ドメイン、例えば、s c F vの可変軽鎖ドメインは、K a b a t 式位置100番にシステインを有する。ある特定の実施形態において、可変重鎖ドメイン、例えばs c F vの可変重鎖ドメインは、K a b a t 式位置44番にシステインを有する。システイン改変された抗体は、例えば、米国特許第7,521,541号、米国特許第7,855,275号、米国出願公開第20110033378号、及びW O 2011 / 005481に記載されるとおりに生成させることができる。

【0077】

「モノクローナル」抗体またはその抗原結合断片は、単一の抗原決定基、すなわちエピトープの高度に特異的な認識及び結合に関与する均質な抗体またはその抗原結合断片の集団を示す。これは、異なる抗原決定基に対する異なる抗体を典型的に含むポリクローナル抗体とは対照的である。「モノクローナル」抗体またはその抗原結合断片という用語は、インタクト及び全長モノクローナル抗体の両方、ならびに抗体断片（例えば、F a b、F

10

20

30

40

50

a b'、F(a b')₂、Fv)、一本鎖(s c Fv)変異体、抗体部分を含む融合タンパク質、ならびに抗原認識部位を含む任意の他の修飾免疫グロブリン分子を包含する。そのうえさらに、「モノクローナル」抗体またはその抗原結合断片は、様々な様式で作られた抗体及びその抗原結合断片も示し、そのような様式として、ハイブリドーマ、ファージ選択、組換え発現、及び遺伝子組換え動物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0078】

「ヒト化」抗体またはその抗原結合断片という用語は、最小限の非ヒト（例えば、マウス）配列を含有する非ヒト（例えばマウス）抗体またはその抗原結合断片の形態を示し、この抗体または抗原結合断片は、特異的免疫グロブリン鎖、キメラ免疫グロブリン、またはそれらの断片である。典型的には、ヒト化抗体またはその抗原結合断片は、相補性決定領域(CDR)の残基が、所望の特異性、親和性、及び能力を有する非ヒト種（例えばマウス、ラット、ウサギ、ハムスター）のCDR由来の残基により置き換えられている（「CDR移植された」）ヒト免疫グロブリンである(Jones et al., Nature 321:522-525 (1986); Riechmann et al., Nature 332:323-327 (1988); Verhoeyen et al., Science 239:1534-1536 (1988))。場合によっては、ヒト免疫グロブリンのFvフレームワーク領域(FR)残基が、所望の特異性、親和性、及び能力を有する非ヒト種由来の抗体または断片の対応する残基で置き換えられている。ヒト化抗体またはその抗原結合断片は、さらに、Fvフレームワーク領域において及び／または置き換えられた非ヒト残基内のいずれかで、追加の残基の置換により修飾されて、抗体またはその抗原結合断片の特異性、親和性、及び／または能力を洗練及び最適化することができる。一般に、ヒト化抗体またはその抗原結合断片は、CDR領域の全てまたは実質的に全てを含有する少なくとも1つ、典型的には2つまたは3つの可変ドメインの実質的に全てにおいて、非ヒト免疫グロブリンに該当するものを含むことになるが、一方で、FR領域の全てまたは実質的に全ては、ヒト免疫グロブリンコンセンサス配列のものである。ヒト化抗体またはその抗原結合断片は、免疫グロブリン定常領域またはドメイン(Fc)、典型的にはヒト免疫グロブリンのものの少なくとも一部も含むことができる。ヒト化抗体を生成させるのに使用される方法の例は、米国特許第5,225,539号; Roguska et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 91(3):969-973 (1994)、及びRoguska et al., Protein Eng. 9(10):895-904 (1996)に記載される。実施形態によっては、「ヒト化抗体」は、表面再構成(resurfaced)抗体である。

【0079】

抗体の「可変領域」は、抗体軽鎖の可変領域または抗体重鎖の可変領域を、単独でまたは組み合わせて示す。重鎖及び軽鎖の可変領域はそれぞれ、4つのフレームワーク領域(FR)及びそれらを接続する3つの相補性決定領域(CDR)、別名超可変領域、からなる。各鎖のCDRは、FRにより互いに非常に近接して固定され、他方の鎖のCDRとともに、抗体の抗原結合部位の形成に寄与する。CDRの決定には少なくとも2つの技法が存在する：(1)種間配列変異性に基づくアプローチ（すなわち、Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, (5th ed., 1991, National Institutes of Health, Bethesda Md.))、「Kabat」）；及び(2)抗原抗体複合体の結晶構造解析に基づくアプローチ(Al-lazikani et al., J. Molec. Biol. 273:927-948 (1997))。また、当該分野においてCDRの決定に、これらの2種のアプローチが併用される場合がある。

【0080】

Kabat式番号付けシステムは、一般に、可変ドメインの残基（軽鎖の約残基1～107番、及び重鎖の残基1～113番）を示す場合に使用される（例えば、Kabat et al., Sequences of Immunological Intere

st, (5th Ed., 1991, National Institutes of Health, Bethesda Md.) (「Kabatt」)。

【0081】

アミノ酸位置番号付けは、Kabattの場合と同様に、集積された抗体の重鎖可変ドメインまたは軽鎖可変ドメインに使用される番号付けシステムを示し、Kabattら (Sequences of Immunological Interest, (5th Ed., 1991, National Institutes of Health, Bethesda Md.))、「Kabatt」に記載されている。この番号付けシステムを使用すると、実際の直鎖アミノ酸配列は、より少ないアミノ酸を有する、または可変ドメインのFRもしくはCDRの短縮に相応した追加のアミノ酸、すなわちFRもしくはCDRに挿入される追加のアミノ酸を有することになる可能性がある。例えば、重鎖可変ドメインは、H2の残基52番の後に単一のアミノ酸挿入 (Kabatt式により残基52a) を有する可能性があり、重鎖FR残基82番の後に、挿入残基 (例えば、Kabatt式により残基82a、82b、及び82cなど) を有する可能性がある。残基のKabatt式番号は、所定の抗体について、抗体の配列を「標準」Kabatt番号配列と相同性領域で整列させることにより決定することができる。Chothiaは、代わりに構造的ループの位置を示す (Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987))。ChothiaのCDR-H1ループの終わりは、Kabatt式番号付けの慣例を用いて番号付けした場合は、ループの長さに応じてH32～H34で変化する (これは、Kabatt式番号付けスキームが、H35A及びH35Bに挿入を配置するためである；35Aも35Bも存在しない場合、ループの終わりは32にある；35Aだけが存在する場合、ループの終わりは33にある；35Aも35Bも存在する場合、ループの終わりは34にある)。AbM超可変領域は、Kabatt式CDRとChothia式構造的ループの折衷案を表し、オックスフォード分子AbM抗体モデリングソフトウェアで使用されている。

【表8】

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

【0082】

「ヒト」抗体またはその抗原結合断片という用語は、ヒトにより産生される抗体またはその抗原結合断片、あるいは当該分野で既知である任意の技法を用いて作られた、ヒトにより産生される抗体またはその抗原結合断片に相当するアミノ酸配列を有する抗体またはその抗原結合断片を意味する。ヒト抗体またはその抗原結合断片についてのこの定義は、インタクトまたは全長抗体及びそれらの断片を含む。

【0083】

「キメラ」抗体またはその抗原結合断片という用語は、アミノ酸配列が2種以上の種に由来する抗体またはその抗原結合断片を示す。典型的には、軽鎖及び重鎖両方の可変領域が、哺乳類の1種 (例えば、マウス、ラット、ウサギなど) に由来する所望の特異性、親和性、及び能力を持つ抗体またはその抗原結合断片の可変領域に相当し、一方で、定常領域は、別種 (通常はヒト) に由来する抗体またはその抗原結合断片の配列と相同であり、その

種において免疫応答の誘発を回避するようになっている。

【0084】

「エピトープ」または「抗原決定基」という用語は、本明細書中同義で使用され、特定の抗体により認識され特異的に結合することが可能な、抗原の一部分を示す。抗原がポリペプチドである場合、エピトープは、隣接アミノ酸及びタンパク質の三次元フォールディングにより並列した非隣接アミノ酸両方から形成される可能性がある。隣接アミノ酸から形成されたエピトープは、典型的には、タンパク質変性の際に維持されるが、一方で三次元フォールディングにより形成されたエピトープは、典型的には、タンパク質変性の際に失われる。エピトープは、典型的には、少なくとも3つ、より一般的には少なくとも5または8～10のアミノ酸を、特有の空間配置中に含む。

10

【0085】

「結合親和性」は、一般に、分子（例えば、抗体）の単一結合部位とその結合パートナー（例えば、抗原）の間の非共有結合による相互作用の合計の強さを示す。特に記載がない限り、本明細書中使用される場合、「結合親和性」は、結合対のパートナー同士間（例えば、抗体と抗原）の1：1相互作用を反映した固有の結合親和性を示す。分子Xが持つそのパートナーYに対する親和性は、一般に、解離定数（ K_d ）により表すことができる。親和性は、本明細書中記載される方法をはじめとして当該分野で既知である一般的な方法により測定することができる。親和性の低い抗体は、一般に、抗原にゆっくりと結合し、すぐに解離する傾向があるが、親和性の高い抗体は、一般に、抗原により速く結合し、またより長く結合し続ける傾向にある。結合親和性を測定する様々な方法が、当該分野で既知であり、そのどれでも、本開示の目的のために利用可能である。具体的な例示の実施形態を、以下で説明する。

20

【0086】

「またはそれより良」は、本明細書中結合親和性を示すのに使用される場合、分子とその結合パートナーの間の結合がより強いことを示す。「またはそれより良」は、本明細書中使用される場合、結合がより強いことを示し、より小さい数値の K_d 値により表される。例えば、抗原に対する親和性が「0.6 nMまたはそれより良」である抗体は、抗原に対する抗体の親和性が、<0.6 nMである、すなわち0.59 nM、0.58 nM、0.57 nMなど、あるいは0.6 nM未満の任意の値である。

【0087】

「特異的に結合する」は、一般に、抗体が、その抗原結合ドメインを介してエピトープに結合すること、及びその結合が、抗原結合ドメインとエピトープの間のなんらかの相補性を必然的に伴うことを意味する。この定義によれば、抗体がその抗原結合ドメインを介してエピトープに結合し、その結合が無関係のエピトープと無作為に結合するよりも容易である場合、その抗体は、そのエピトープと「特異的に結合する」と言える。「特異的に」という用語は、本明細書中、ある特定の抗体がある特定のエピトープに結合する相対的親和性を明確にするために使用される。例えば、抗体「A」は、所定のエピトープに対して抗体「B」よりも高い特異性を有すると見なすことができ、または抗体「A」は、エピトープ「C」に対して、関連するエピトープ「D」に対する特異性よりも高い特異性で結合すると言うことができる。

30

【0088】

「優先的に結合する」は、ある抗体が、エピトープに対して特異的に結合し、その結合が、関連する、同様な、相同の、または類似のエピトープに結合するよりも容易であることを意味する。すなわち、所定のエピトープに「優先的に結合する」抗体は、たとえ当該抗体が関連エピトープと交差反応可能であったとしても、そのエピトープに対して関連エピトープよりも結合する可能性が高い。

40

【0089】

「ポリペプチド」、「ペプチド」、及び「タンパク質」という用語は、本明細書中同義で使用され、任意の長さのアミノ酸重合体を示す。重合体は、直鎖であることも分岐鎖であることも可能であり、修飾アミノ酸を含むことが可能であり、非アミノ酸が挿入されて

50

いることが可能である。これらの用語は、天然にまたは介入により修飾されたアミノ酸重合体も包含する（例えば、ジスルフィド結合形成、グリコシル化、脂質化、アセチル化、リン酸化、または任意の他の操作もしくは修飾、例えば標識化成分との結合など）。同じく定義に含まれるものとして、例えば、1種または複数のアミノ酸類似体（例えば、非天然アミノ酸などを含む）を含むポリペプチド、ならびに当該分野で既知である他の修飾がある。当然のことながら、本開示のポリペプチドは抗体に基づいているため、ある特定の実施形態において、ポリペプチドは、一本鎖または会合した鎖として生じる可能性がある。

【0090】

「免疫複合体」または「複合体」という用語は、本明細書中使用される場合、細胞結合剤（すなわち、抗CD123抗体またはその断片）が連結された化合物またはその誘導体を示し、一般式： $C-A$ により定義され、式中、 C =細胞毒（例えば、インドリノーベンゾジアゼピン（IGN）DNAアルキル化剤（例えば、DGN549-C）など）であり、 A =抗体またはその抗原結合断片、例えば、抗CD123抗体または抗体断片である。免疫複合体は、任意選択で、リンカーを含むことができ、一般式 $C-L-A$ により定義することができ、式中、 C =細胞毒、 L =リンカー、及び A =抗体またはその抗原結合断片、例えば、抗CD123抗体または抗体断片である。免疫複合体は、逆順の一般式： $C-A$ または $A-L-C$ により定義することも可能である。免疫複合体は、抗体またはその抗原結合断片（ A ）1つあたり複数の細胞毒（ C ）を含む、あるいは抗体またはその抗原結合断片（ A ）1つあたり複数の細胞毒（ C ）及びリンカー（ L ）を含むことも可能である。

【0091】

「リンカー」とは、化合物、通常は薬物（例えば、IGN DNAアルキル化剤）と、細胞結合剤（例えば、抗CD123抗体またはその断片）を、安定した共有結合様式で連結することができる任意の化学実体である。リンカーは、化合物または抗体が活性を維持する条件において、酸誘導型切断、光誘導型切断、ペプチド誘導型切断、エステラーゼ誘導型切断、及びジスルフィド結合開裂に対して、易切断性であることも実質的に耐性であることも可能である。適切なリンカーは、当該分野で周知であり、例えば、ジスルフィド基、チオエーテル基、酸解離性基、光解離性基、ペプチド解離性基、及びエステラーゼ解離性基が挙げられる。同じくリンカーとして、本明細書中記載される及び当該分野で知られるとおりの荷電リンカー及びその親水性形が挙げられる。本明細書中開示される実施形態によっては、リンカーは、ペプチドリリンカーである。

【0092】

「薬学上許容される」という語句は、物質または組成物が、配合物を構成するその他の成分と、及び／またはそれを用いて治療される哺乳類と、化学的及び／または毒物学的に適合性があるのでなければならないことを示す。

【0093】

「医薬配合物」という用語は、活性成分の生物活性が有効であることを許容するような形状にあり、その配合物が投与される可能性がある対象に対して許容できない毒性を持つ追加成分を含有しない製剤を示す。配合物は、滅菌可能である。

【0094】

抗体、免疫複合体、または他の薬物の「有効量」とは、本明細書中開示される場合、具体的に表明された目的を実現するのに十分な量である。「有効量」は、表明された目的に関連して、実験的に及び常套手段で決定することができる。

【0095】

「フィットするAML」という用語は、本明細書中使用される場合、集中治療に適格であるAMLの対象を示す。フィットするAMLの対象を特定する手段として、例えば、身体機能（例えば、米国東海岸癌臨床試験グループパフォーマンスステータス（ECOG PS）、Karnofskyパフォーマンスステータス（KPS）、及び簡易身体パフォーマンスバッテリー（short physical performance battery（SPPB）により決定する）、併存症状（チャールソン併存疾患指数（CCI）または造血細胞移植特異的併存疾患指数（hematopoietic cell tra

10

20

30

40

50

nsplantation-specific comorbidity index (HCT-CI) により決定する)、認知機能、及び予後モデル(細胞遺伝学的グループ、年齢、白血球数、LDH、AMLの型が挙げられるが、これらに限定されない)が挙げられる。場合によっては、フィットするAMLの対象は、年齢60歳または年齢60歳未満の対象である。

【0096】

「フィットしないAML」という用語は、本明細書中使用される場合、集中治療に不適合であるAMLの対象を示す。フィットしないAMLの対象を特定する手段として、例えば、身体機能(例えば、米国東海岸癌臨床試験グループパフォーマンスステータス(ECOG PS)、Karnofskyパフォーマンスステータス(KPS)、及び簡易身体パフォーマンスバッテリー(SPPB)により決定する)、併存症状(チャールソン併存疾患指数(CCI)または造血細胞移植特異的併存疾患指数(HCT-CI)により決定する)、認知機能、及び予後モデル(細胞遺伝学的グループ、年齢、白血球数、LDH、AMLの型が挙げられるが、これらに限定されない)が挙げられる。場合によっては、フィットしないAMLの対象は、年齢60歳超の対象である。

【0097】

「治療上有効量」という用語は、対象または哺乳類において疾患または障害を「治療する」のに有効な、抗体、免疫複合体、または他の薬物の量を示す。がんの場合、薬物の治療上有効量は、がん細胞の数を減少させる;腫瘍の寸法または量を低減させる;がん細胞が抹消器官に浸潤するのを阻害する(すなわち、ある程度遅らせる、及びある特定の実施形態において、止める);がんに関連した症候の1つまたは複数にある程度緩和する;及び/または完全寛解(CR)、不完全回復を伴う完全寛解(CR_i);微小残存病変を伴わないCR(CRMRD-);臨床上の完全寛解(CR_c);形態学的に白血病のない状態;部分寛解(PR);及び進行(PD)の減少などの望ましい反応をもたらすことができる。本明細書中の「治療する(treating)」の定義を参照。薬物が既存のがん細胞の増殖を阻止する及び/またはそれらががん細胞を殺傷することが可能な限り、その薬物は、細胞分裂阻害性及び/または細胞障害性であると言える。「予防的有効量」は、必要な投薬量及び時間の長さにおいて、所望の予防効果を達成するのに有効な量を示す。予防的用量は疾患の前または初期段階で対象に使用されるため、必ずしもそうとは限らないが典型的には、予防的有効量は、治療上有効量よりも少なくなる。

【0098】

「好適に反応する」という用語は、一般に、対象に有益な状態を引き起こすことを示す。がん治療に関しては、この用語は、対象に治療効果をもたらすことを示す。がんにおけるプラスの治療効果は、多数のやり方で測定することができる(W. A. Weber, J. Nucl. Med. 50:1S-10S (2009)を参照)。好適な反応は、例えば、完全寛解(CR)、不完全回復を伴う完全寛解(CR_i);微小残存病変を伴わないCR(CRMRD-);臨床上完全寛解(CR_c);形態学的に白血病のない状態;部分寛解(PR);進行(PD)の減少、またはこれらの任意の組み合わせにより評価することができる。

【0099】

「IL-3R α 」、「インターロイキン-3受容体アルファ」、及び「CD123」という用語は、本明細書中同義で使用され、哺乳類CD123ポリペプチドを示し、これらの用語には、特に記載がない限り、天然のCD123ポリペプチド及びCD123ポリペプチドアイソフォームが含まれるが、これらに限定されない。これらの用語は、「全長」のプロセシングされていないCD123ポリペプチド、ならびに細胞内でプロセシングにより生じる任意の形態のCD123ポリペプチドを包含する。この用語は、CD123の天然のバリエーション、例えば、スプライスバリエーション及びアレルバリエーションによりコードされるものも包含する。本明細書中記載されるCD123ポリペプチドは、多様な供給源、例えば、ヒト各種組織から、または別の供給源から単離することができ、あるいは、組換えまたは合成法により調製することができる。具体的に示される場合、「CD123」は

、CD123ポリペプチドをコードする核酸を示すのに使用することができる。ヒトCD123配列は既知であり、そのような配列として、例えば、NCBI参照番号NP_002174 & NM_002183（ヒトCD123バリエーション1のタンパク質及び核酸配列）、ならびにNP_001254642 & NM_001267713（ヒトCD123バリエーション2のタンパク質及び核酸配列）に関連した配列が挙げられる。本明細書中使用される場合、「ヒトCD123」という用語は、配列番号11または配列番号12の配列を含むCD123を示す。

【化4】

```
1 MVLLWLTLLL IALPCLLQTK EDENPPITNL RMKAKAQQLT WDLNRNVTDI ECVKDADYSM
61 PAVNNSYCQF GAISLCEVTN YTVRVANPPF STWILFPENS GKPWAGAENL TCWIHDVDFL
121 SCSWAVGPGA PADVQYDLYL NVANRRQQYE CLHYKTDAQG TRIGCRFDDI SRLSSGSQSS
181 HILVRGRSAA FGIPCTDKFV VFSQIEILTP PNMTAKCNKT HSFMHWKMRH HFNRRKFRYEL
241 QIQKRMQPMI TEQVRDRTSF QLLNPGTYTV QIRARERVYE FLSAWSTPQR FECDQEEGAN
301 TRAWRTSLLI ALGTLALVC VFVICRRLV MQLRFPRIIP MKDPIGDSFQ NDKLVVWEAG
361 KAGLEECLVT EVQVQKT （配列番号 11）
```

10

```
1 MVLLWLTLLL IALPCLLQTK EGGKPWAGAE NLTCWIHDVD FLSCSWAVGF GAPADVQYDL
61 YLVANRRQQ YECLHYKTDA QGTRIGCRFD DISRLSSGSQ SSHILVRGRS AAFGIPCTDK
121 FVVFQIEIL TPNMTAKCN KTHSFMHWKM RSHFNRRKFRY ELQIQKRMQPM VITEQVRDRT
181 SFQLLNPGTY TVQIRARERV YEFLSAWSTP QRFECDEEG ANTRAWRTSL LIALGTLAL
241 VCVFVICRRY LVMQLRFPRI PHMKDPIGDS FQNDKLVVWE AGKAGLEECL VTEVQVQKT
（配列番号 12）
```

20

【0100】

「抗CD123抗体」または「CD123に結合する抗体」という用語は、その抗体が、CD123を標的とする上で診断及び／または治療薬として有用であるように、十分な親和性を持ってCD123に結合することができる抗体を示す（例えば、IMGN632の抗体）。抗CD123抗体が無関係の非CD123タンパク質に結合する度合いは、例えば、放射免疫アッセイ（RIA）により測定されるその抗体のCD123への結合の約10%未満であり得る。

30

【0101】

「IMGN632」という用語は、図6A及び図6Bに示す免疫複合体組成物を示す。免疫複合体組成物は、スルホン化型のhuCD123-6Gv4.7（「G4723A」）抗体1つあたり平均で1.5～2.1のDGN549-C細胞毒性剤を有する免疫複合体を含む（図6A）。免疫複合体組成物は、非スルホン化型免疫複合体（図6Bに示すモノイミン構造）も含む可能性がある。

【0102】

本開示及び特許請求の範囲で使用される場合、単数形の「a」、「an」、及び「the」は、文脈から明白にそうではないと指定されるのでない限り、複数形を含む。

【0103】

当然のことながら、実施形態が本明細書中「含む（comprising）」という言葉を用いて記載される場合は常に、「からなる（consisting of）」及び／または「から本質的になる」という観点で記載されるそれ以外の類似の実施形態も提供されている。

40

【0104】

「及び／または」という用語は、本明細書中「A及び／またはB」などの語句で使用される場合、「A及びB」も、「AまたはB」も、「A」も、及び「B」も含むことを意図する。同様に、「及び／または」という用語は、「A、B、及び／またはC」などの語句で使用される場合、以下の実施形態のそれぞれを包含することを意図する：A、B、及びC；A、B、またはC；AまたはC；AまたはB；BまたはC；A及びC；A及びB；B

50

及び C ; A (単独) ; B (単独) ; ならびに C (単独)。

【0105】

抗 C D 1 2 3 免疫複合体

本明細書に記載される方法は、C D 1 2 3 に特異的に結合する免疫複合体を投与する方法を提供する。当該作用剤は、本明細書中、「C D 1 2 3 免疫複合体」または「抗 C D 1 2 3 免疫複合体」と称する。当該免疫複合体は、抗 C D 1 2 3 抗体またはその抗原結合断片と、薬物（例えば、細胞毒性剤）とを含む。薬物（例えば、細胞毒性剤）は、リンカーにより抗 C D 1 2 3 抗体またはその抗原結合断片と結合させることができる。

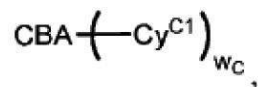
【0106】

実施形態によっては、抗 C D 1 2 3 抗体またはその抗原結合断片は、ヒト化抗体またはその抗原結合断片である。実施形態によっては、ヒト化抗体または断片は、表面再構成抗体またはその抗原結合断片である。他の実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、完全ヒト抗体またはその抗原結合断片である。

【0107】

1つの実施形態において、本明細書中提供されるのは、以下の式で表される免疫複合体であり：

【化5】



式中、C B A は、抗 C D 1 2 3 抗体または抗原結合断片またはポリペプチドであり、これは、システイン残基を通じて Cy^{C1} と共有結合しており；及び、 Wc は、1 または 2 である。

【0108】

上記式において、 Cy^{C1} は、以下の式：

10

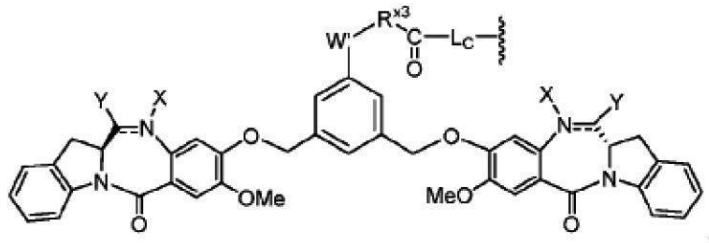
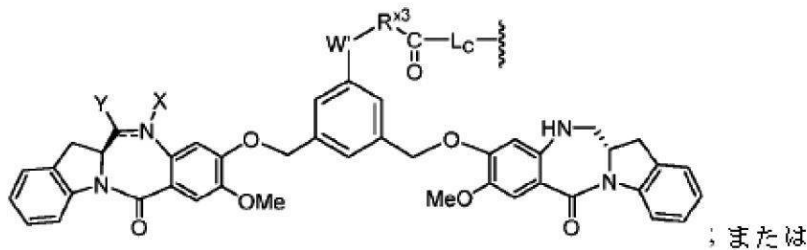
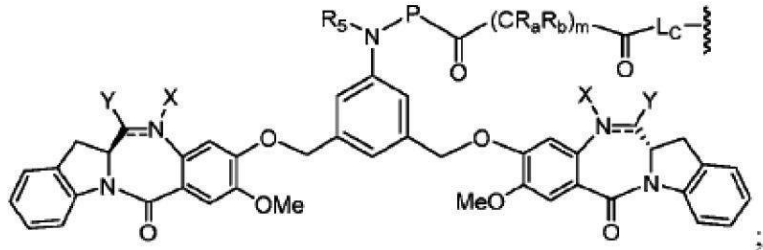
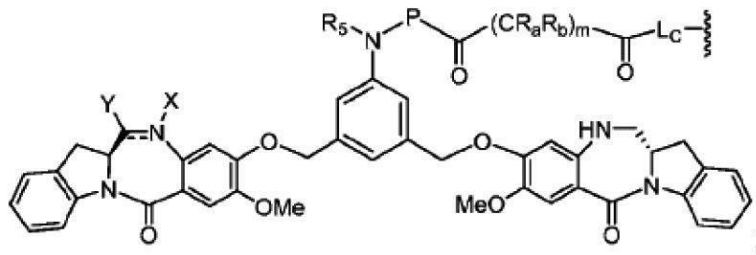
20

30

40

50

【化 6】



で表されるものか、またはそれらの薬学上許容される塩であり、式中、NとCの間の二重線

【化 7】

は、単結合または二重結合であることを表し、ただし、これが二重結合である場合、Xは存在せず、かつYは、-Hまたは(C₁-C₄)アルキルであり；及び、これが単結合である場合、Xは、-Hまたはアミン保護部分であり、Yは、-OHまたは-SO₃Mであり、かつMは、H⁺またはカチオンであり；

R⁵は、-Hまたは(C₁-C₃)アルキルであり；

Pは、アミノ酸残基または2～20のアミノ酸残基を有するペプチドであり；

R_a及びR_bは、存在するそれぞれにおいて、独立して、-H、(C₁-C₃)アルキル、または荷電置換基もしくはイオン化可能な基Qであり；

W'は、-N^{R^e}であり、

R^eは、-(CH₂-CH₂-O)_n-R^kであり；

nは、2～6の整数であり；

R^kは、-Hまたは-Meであり；

R^{x3}は、(C₁-C₆)アルキルであり；ならびに

Lcは、

10

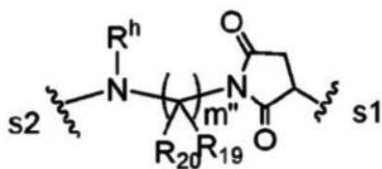
20

30

40

50

【化 8】



により表され、s 1 は、C B A と共有結合している部位であり、かつ s 2 は、C y ^{C 1} の - C (= O) - 基と共有結合している部位であり；式中：

R _{1 9} 及び R _{2 0} は、存在するそれぞれにおいて、独立して、- H または (C ₁ - C ₃) アルキルであり；

m ' ' は、1 ～ 1 0 の整数であり；ならびに

R ^h は、- H または (C ₁ - C ₃) アルキルである。

【0109】

ある特定の実施形態において、R _a 及び R _b は、両方とも H であり；かつ R ₅ は、H または Me である。

【0110】

ある特定の実施形態において、P は、2 ～ 5 のアミノ酸残基を有するペプチドである。

例えば、P は、G l y - G l y - G l y、A l a - V a l、V a l - A l a、V a l - C i t、V a l - L y s、P h e - L y s、L y s - L y s、A l a - L y s、P h e - C i t、L e u - C i t、I l e - C i t、T r p、C i t、P h e - A l a、P h e - N ⁹ - トシル - A r g、P h e - N ⁹ - ニトロ - A r g、P h e - P h e - L y s、D - P h e - P h e - L y s、G l y - P h e - L y s、L e u - A l a - L e u、L i e - A l a - L e u、V a l - A l a - V a l、A l a - L e u - A l a - L e u、β - A l a - L e u - A l a - L e u、G l y - P h e - L e u - G l y、V a l - A r g、A r g - V a l、A r g - A r g、V a l - D - C i t、V a l - D - L y s、V a l - D - A r g、D - V a l - C i t、D - V a l - L y s、D - V a l - A r g、D - V a l - D - C i t、D - V a l - D - L y s、D - V a l - D - A r g、D - A r g - D - A r g、A l a - A l a、A l a - D - A l a、D - A l a - A l a、D - A l a - D - A l a、A l a - M e t、及び M e t - A l a から選択することができる。ある特定の実施形態において、P は、G l y - G l y - G l y、A l a - V a l、A l a - A l a、A l a - D - A l a、D - A l a - A l a、または D - A l a - D - A l a である。ある特定の実施形態において、Q は、- S O ₃ M である。

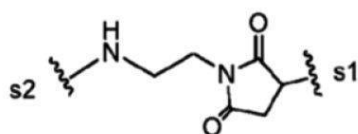
【0111】

ある特定の実施形態において、R _{1 9} 及び R _{2 0} は、両方とも H であり；かつ、m ' ' は、1 ～ 6 の整数である。

【0112】

ある特定の実施形態において、- L c - は、以下の式で表される：

【化 9】



【0113】

ある特定の実施形態において、免疫複合体は、以下の式：

10

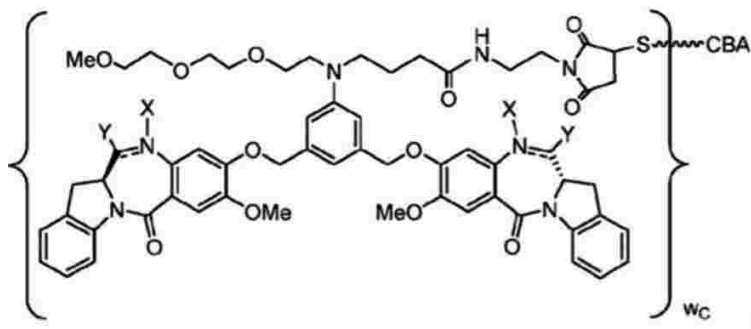
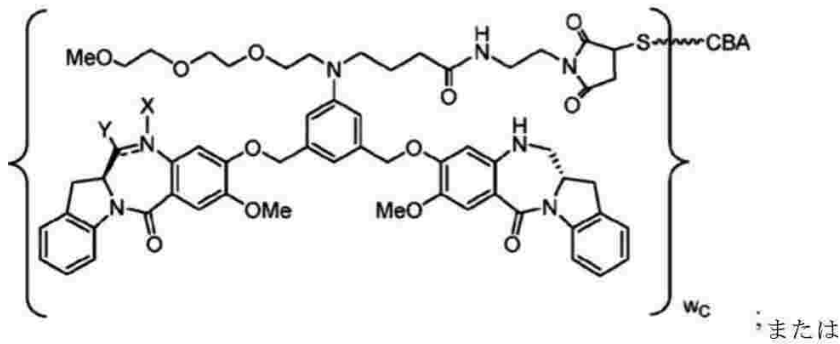
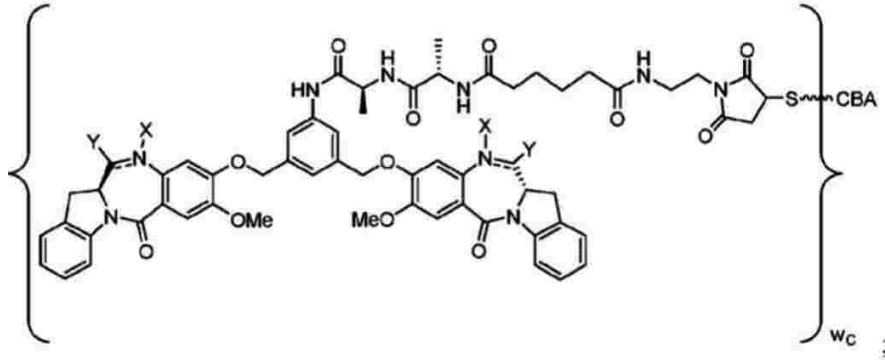
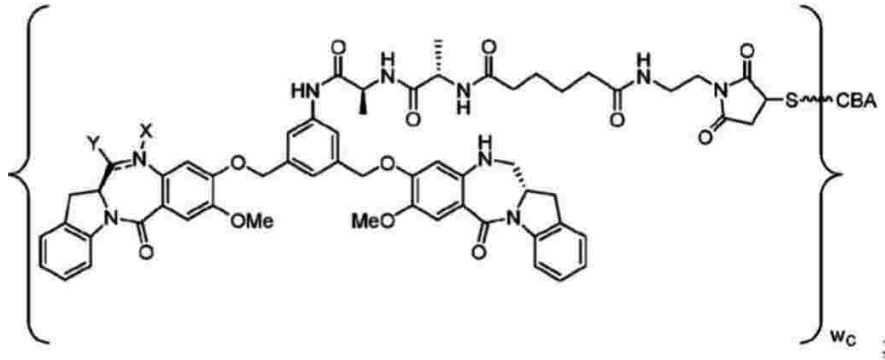
20

30

40

50

【化 1 0】



で表されるものか、またはそれらの薬学上許容される塩であり、式中、NとCの間の二重線

【化 1 1】

は、単結合または二重結合を表すが、ただし、これが二重結合である場合、Xは存在せず、かつYは-Hであり、これが単結合である場合、Xは-Hであり、かつYは、-OHまたは-SO₃Mである。

【0 1 1 4】

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

体中に存在することが可能である。抗CD123抗体またはその抗原結合断片は、すでに記載がなされている（例えば、米国特許第10,077,313B2号を参照、この内容は、そのまま全体が本明細書中参照として援用される）。抗CD123抗体またはその抗原結合断片は、h u C D 1 2 3 - 6 G v 4 . 7 (「G4723A」)抗体であることが可能であり(WO 2017/004025、WO 2017/004026、及びPCT/US2018/052212を参照、これらそれぞれの内容は、そのまま全体が、本明細書中参照として援用される)、または、例えば、以下の表1～表3に示すとおり、G4723A抗体の配列を含むことが可能である。例えば、本明細書中提供される方法で使用するための抗CD123抗体またはその抗原結合断片は、それぞれ、配列番号5、6、及び7の配列を含む可変重鎖CDR-1、CDR-2、及びCDR-3、及び／またはそれぞれ配列番号8、9、及び10の配列を含む可変軽鎖CDR-1、CDR-2、及びCDR-3を有することができる。本明細書中提供される方法で使用するための抗CD123抗体またはその抗原結合断片は、配列番号1に記載の配列を含む可変重鎖ドメインを有することができる。本明細書中提供される方法で使用するための抗CD123抗体またはその抗原結合断片は、配列番号2に記載の配列を含む可変軽鎖ドメインを有することができる。本明細書中提供される方法で使用するための抗CD123抗体またはその抗原結合断片は、配列番号1に記載の配列を含む可変重鎖ドメイン及び配列番号2に記載の配列を含む可変軽鎖ドメインを有することができる。本明細書中提供される方法で使用するための抗CD123抗体またはその抗原結合断片は、配列番号3に記載の配列を含む重鎖を有することができる。本明細書中提供される方法で使用するための抗CD123抗体またはその抗原結合断片は、配列番号4に記載の配列を含む軽鎖を有することができる。本明細書中提供される方法で使用するための抗CD123抗体またはその抗原結合断片は、配列番号3に記載の配列を含む重鎖及び配列番号4に記載の配列を含む軽鎖を有することができる。

表1. h u C D 1 2 3 - 6 G v 4 . 7 の重鎖及び軽鎖可変領域

【表1-1】

名称	配列
h u C D 1 23-6G v7重鎖可 変領域	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTSSIMH WVRQAPGQGLEWIGYIKPYNDGTYNEKFKGRA TLTSDRSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAREGGND <u>YYDTMDYWGQGLTVTVSS</u> (配列番号1)

【表1-2】

h u C D 1 23-6G v4軽鎖可 変領域	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDINSYLSWF QQKPGKAPKTLIYRVNRLVDGVPSRFSGSGSGNDY TLTISSLQPEDFATYYCLODYAFPYTFGQGTKVEIK R (配列番号2)
------------------------------------	---

表2. h u C D 1 2 3 - 6 G v 4 . 7 - C 4 4 2 全長重鎖及び軽鎖

10

20

30

40

50

【表 2】

名称	配列
h u C D 1 2 3 - 6 G v 7 - C 4 4 2 全長重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFT <u>SSIMH</u> WVRQAPGQGLEWIGYIKPYNDGTKYNEKFKGRA TLTSDRSTSTAYMELSSLRSED ~~T~~ AVYYCARE <u>EGGND</u> <u>YYDTMDY</u> WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLCLSPG (配列番号 3)
h u C D 1 2 3 - 6 G v 4 全長 軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC <u>RASQDINSYLSWF</u> QQKPGKAPKTLIY <u>RVNRLVD</u> GVPSRFGSGSGNDY TLTISSLQPEDFATYYC <u>LQYDAFPYT</u> FGQGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSST LTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGE C (配列番号 4)

表 3. h u C D 1 2 3 - 6 G v 4 . 7 可変重鎖及び軽鎖の相補性決定領域

【表 3 - 1】

名称	配列
h u C D 1 2 3 - 6 G v 7 可変重鎖 C DR 1	S S I M H (配列番号 5)
h u C D 1 2 3 - 6 G v 7 可変重鎖 C DR 2	Y I K P Y N D G T K Y N E K F K G (配 列番号 6)
h u C D 1 2 3 - 6 G v 7 可変重鎖 C DR 3	E G G N D Y Y D T M D Y (配列番号 7)

【表 3 - 2】

h u C D 1 2 3 - 6 G v 4 可変軽鎖 C DR 1	R A S Q D I N S Y L S (配列番号 8)
h u C D 1 2 3 - 6 G v 4 可変軽鎖 C DR 2	R V N R L V D (配列番号 9)
h u C D 1 2 3 - 6 G v 4 可変軽鎖 C DR 3	L Q Y D A F P Y T (配列番号 10)

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

【0116】

本明細書中提供される方法で使用するための抗CD123抗体またはその抗原結合断片は、組換えにより生成させることができる。例えば、本明細書中提供される方法で使用するための抗CD123抗体またはその抗原結合断片は、哺乳類細胞株、例えば、CHO細胞で産生させることができる。

【0117】

本明細書中提供される方法で使用するための抗CD123抗体またはその抗原結合断片は、システイン改変抗体または断片であることができる。システイン改変抗体は、関心対象の細胞毒性剤と共有結合させて免疫複合体を生成することができる。

【0118】

本明細書中使用される場合、「細胞結合剤と連結された」あるいは「抗CD123抗体または断片と連結された」という表現は、適切な連結基を介して、細胞結合剤、例えば、抗CD123抗体またはその断片と結合した細胞毒性剤、あるいはその前駆体を少なくとも1つ含む複合体分子を示す。リンカーとして、例えば、ペプチドリリンカーが挙げられる。

【0119】

免疫複合体は、複数の細胞毒性剤を1つの抗体またはその抗原結合断片に結合させて含むことができる。本明細書中提供されるとおり、ある特定の場合において、約1～約3つの薬物分子、例えば細胞毒性剤が、抗CD123抗体またはその抗原結合断片に連結されている。1つの態様において、免疫複合体は、抗体またはその抗原結合断片1つあたり1つ、2つ、または3つの細胞毒性剤を含む。

【0120】

免疫複合体を含む組成物は、抗体またはその抗原結合断片1つあたりに結合した細胞毒性剤の数が異なる免疫複合体を含有することができる。すなわち、免疫複合体を含む組成物は、抗体またはその抗原結合断片1つあたり、ある平均数で結合した細胞毒性剤を含有することができる。1つの態様において、抗CD123免疫複合体を含む医薬組成物は、抗CD123抗体またはその抗原結合断片1つあたり約1～約3の細胞毒性剤、抗CD123抗体またはその抗原結合断片1つあたり約1.5～約2.5の細胞毒性剤、抗CD123抗体またはその抗原結合断片1つあたり約1.5～約2.1の細胞毒性剤、あるいは抗CD123抗体またはその抗原結合断片1つあたり約1.5～約2.0の細胞毒性剤を含む。

【0121】

ある特定の場合において、本明細書中提供される方法で使用するための医薬組成物は、例えば、抗体またはその抗原結合断片1つあたり約1～約3の細胞毒性剤を含む抗CD123免疫複合体を含み、抗体またはその抗原結合断片1つあたりの細胞毒性剤の平均数は、約1～約3（例えば、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0）である。

【0122】

ある特定の場合において、本明細書中提供される方法で使用するための医薬組成物は、抗体またはその抗原結合断片1つあたり平均で約 1 ± 0.2 、約 1.1 ± 0.2 、約 1.2 ± 0.2 、約 1.3 ± 0.2 、約 1.4 ± 0.2 、約 1.5 ± 0.2 、約 1.6 ± 0.2 、約 1.7 ± 0.2 、約 1.8 ± 0.2 、約 1.9 ± 0.2 、約 2.0 ± 0.2 、約 2.1 ± 0.2 、 2.2 ± 0.2 、 2.3 ± 0.2 、 2.4 ± 0.2 、 2.5 ± 0.2 、または 2.6 ± 0.2 の薬物分子（例えば、細胞毒性剤）が結合された抗CD123免疫複合体を含む。ある特定の態様において、本明細書中提供される医薬組成物は、抗体1つあたり平均で約1.5～2.1の薬物分子（例えば、細胞毒性剤）を持つ抗CD123免疫複合体を含む。

10

20

30

40

50

【0123】

本開示において使用するための抗体またはその抗原結合断片は、細胞毒性剤と、例えば、Lys側鎖アミノ基、Cys側鎖チオール基、または酸化N末端Ser／Thrとの結合を通じて連結されている場合がある。細胞毒性剤として、例えば、インドリノーベンゾジアゼピン（IGN）DNAアルキル化剤などのDNAアルキル化剤が挙げられる。ある特定の場合において、本開示において使用するため抗CD123免疫複合体は、DGN549-Cを含む。

【0124】

用途及び方法

抗CD123免疫複合体は、例えば、血液悪性腫瘍の治療において有用である。したがって、本開示は、血液悪性腫瘍を治療するために、ヒト患者に抗CD123免疫複合体（例えばIMG632）を投与する投薬レジメンに関する。治療は、骨髄芽球の減少をもたらす可能性がある。

10

【0125】

ある特定の実施形態において、抗CD123免疫複合体（例えば、IMG632）は、3週間（21日）サイクル中1回投与される。ある特定の実施形態において、抗CD123免疫複合体（例えば、IMG632）は、3週間サイクル中3回、例えば、21日サイクルの1日目、4日目、8日目に投与される。

【0126】

ある特定の実施形態において、治療サイクルは、1回で治療効果がある。ある特定の実施形態において、治療サイクルは、2回で治療効果がある。ある特定の実施形態において、治療サイクルは、1回～4回で治療効果がある。

20

【0127】

実施形態によっては、患者を、例えば、1回の3週間（21日）サイクルの間治療することができ、その間、免疫複合体は、3週間サイクルあたり1回、または3週間サイクルあたり3回投与される。実施形態によっては、患者を、例えば、少なくとも2回の3週間（21日）サイクルの間治療することができ、その間、免疫複合体は、3週間サイクルあたり1回、または3週間サイクルあたり3回投与される。実施形態によっては、患者を、例えば、少なくとも3回の3週間（21日）サイクルの間治療することができ、その間、免疫複合体は、3週間サイクルあたり1回、または3週間サイクルあたり3回投与される。実施形態によっては、患者を、例えば、少なくとも4回の3週間（21日）サイクルの間治療することができ、その間、免疫複合体は、3週間サイクルあたり1回、または3週間サイクルあたり3回投与される。実施形態によっては、患者を、例えば、少なくとも5回の3週間（21日）サイクルの間治療することができ、その間、免疫複合体は、3週間サイクルあたりに1回、または3週間サイクルあたりに3回投与される。実施形態によっては、患者を、例えば、少なくとも6回の3週間（21日）サイクルの間治療することができ、その間、免疫複合体は、3週間サイクルあたり1回、または3週間サイクルあたり3回投与される。実施形態によっては、患者を、例えば、少なくとも7回の3週間（21日）サイクルの間治療することができ、その間、免疫複合体は、3週間サイクルあたり1回、または3週間サイクルあたり3回投与される。実施形態によっては、患者を、例えば、少なくとも8回の3週間（21日）サイクルの間治療することができ、その間、免疫複合体は、3週間サイクルあたり1回、または3週間サイクルあたり3回投与される。実施形態によっては、患者を、例えば、少なくとも9回の3週間（21日）サイクルの間治療することができ、その間、免疫複合体は、3週間サイクルあたり1回、または3週間サイクルあたり3回投与される。実施形態によっては、患者を、例えば、少なくとも10回の3週間（21日）サイクルの間治療することができ、その間、免疫複合体は、3週間サイクルあたり1回、または3週間サイクルあたり3回投与される。

30

40

【0128】

実施形態によっては、患者を、1回～10回の3週間（21日）サイクルの間治療することができ、その間、免疫複合体は、3週間サイクルあたり1回、または3週間サイクル

50

あたり3回投与される。実施形態によっては、患者を、2回～10回の3週間（21日）サイクルの間治療することができ、その間、免疫複合体は、3週間サイクルあたり1回、または3週間サイクルあたり3回投与される。実施形態によっては、患者を、3回～10回の3週間（21日）サイクルの間治療することができ、その間、免疫複合体は、3週間サイクルあたり1回、または3週間サイクルあたり3回投与される。実施形態によっては、患者を、4回～10回の3週間（21日）サイクルの間治療することができ、その間、免疫複合体は、3週間サイクルあたり1回、または3週間サイクルあたり3回投与される。実施形態によっては、患者を、5回～10回の3週間（21日）サイクルの間治療することができ、その間、免疫複合体は、3週間サイクルあたり1回、または3週間サイクルあたり3回投与される。

10

【0129】

ある特定の実施形態において、約0.015mg/kg～約1.0mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、3週間（21日）サイクル中1回、投与される。

【0130】

ある特定の実施形態において、約0.015mg/kg～約0.18mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、3週間（21日）サイクル中1回、投与される。

【0131】

ある特定の実施形態において、0.045mg/kg～0.18mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、3週間（21日）サイクル中1回、投与される。

20

【0132】

ある特定の実施形態において、約0.045mg/kg～0.3mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、3週間（21日）サイクル中1回、投与される。ある特定の実施形態において、約0.045mg/kg～0.3mg/kg未満の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、3週間（21日）サイクル中1回、投与される。ある特定の実施形態において、少なくとも0.045mg/kg～0.3mg/kg未満の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、3週間（21日）サイクル中1回、投与される。ある特定の実施形態において、0.045mg/kg～0.25mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、3週間（21日）サイクル中1回、投与される。ある特定の実施形態において、0.045mg/kg～0.2mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、3週間（21日）サイクル中1回、投与される。ある特定の実施形態において、0.045mg/kg～0.09mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、3週間（21日）サイクル中1回、投与される。

30

【0133】

ある特定の実施形態において、約0.18mg/kg～0.3mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、3週間（21日）サイクル中1回、投与される。ある特定の実施形態において、約0.18mg/kg～0.3mg/kg未満の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、3週間（21日）サイクル中1回、投与される。ある特定の実施形態において、少なくとも0.18mg/kg～0.3mg/kg未満の抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、3週間（21日）サイクル中1回、投与される。ある特定の実施形態において、0.18mg/kg～0.25mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、3週間（21日）サイクル中1回、投与される。ある特定の実施形態において、0.18mg/kg～0.2mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、3週間（21日）サイクル中1回、投与される。

40

【0134】

ある特定の実施形態において、約0.015mg/kgの抗CD123免疫複合体（例

50

例えば、IMGN632)が、3週間(21日)サイクル中1回、投与される。ある特定の
実施形態において、約0.045mg/kgの抗CD123免疫複合体(例えば、IMGN
632)が、3週間(21日)サイクル中1回、投与される。ある特定の実施形態にお
いて、約0.09mg/kgの抗CD123免疫複合体(例えば、IMGN632)が、
3週間(21日)サイクル中1回、投与される。ある特定の実施形態において、約0.1
35mg/kgの抗CD123免疫複合体(例えば、IMGN632)が、3週間(21
日)サイクル中1回、投与される。ある特定の実施形態において、約0.18mg/kg
の抗CD123免疫複合体(例えば、IMGN632)が、3週間(21日)サイクル中
1回、投与される。ある特定の実施形態において、約0.3mg/kgの抗CD123免
疫複合体(例えば、IMGN632)が、3週間(21日)サイクル中1回、投与される
。ある特定の実施形態において、約0.45mg/kgの抗CD123免疫複合体(例え
ば、IMGN632)が、3週間(21日)サイクル中1回、投与される。ある特定の
実施形態において、約0.67mg/kgの抗CD123免疫複合体(例えば、IMGN6
32)が、3週間(21日)サイクル中1回、投与される。ある特定の実施形態にお
いて、約1.0mg/kgの抗CD123免疫複合体(例えば、IMGN632)が、3週間
(21日)サイクル中1回、投与される。

【0135】

ある特定の実施形態において、約0.19mg/kgの抗CD123免疫複合体(例え
ば、IMGN632)が、3週間(21日)サイクル中1回、投与される。ある特定の
実施形態において、約0.2mg/kgの抗CD123免疫複合体(例えば、IMGN63
2)が、3週間(21日)サイクル中1回、投与される。ある特定の実施形態にお
いて、約0.21mg/kgの抗CD123免疫複合体(例えば、IMGN632)が、3週間
(21日)サイクル中1回、投与される。ある特定の実施形態において、約0.22mg
/kgの抗CD123免疫複合体(例えば、IMGN632)が、3週間(21日)サイ
クル中1回、投与される。ある特定の実施形態において、約0.23mg/kgの抗CD
123免疫複合体(例えば、IMGN632)が、3週間(21日)サイクル中1回、投
与される。ある特定の実施形態において、約0.24mg/kgの抗CD123免疫複合
体(例えば、IMGN632)が、3週間(21日)サイクル中1回、投与される。ある
特定の実施形態において、約0.25mg/kgの抗CD123免疫複合体(例えば、I
MGN632)が、3週間(21日)サイクル中1回、投与される。ある特定の
実施形態において、約0.26mg/kgの抗CD123免疫複合体(例えば、IMGN632)
が、3週間(21日)サイクル中1回、投与される。ある特定の実施形態にお
いて、約0.27mg/kgの抗CD123免疫複合体(例えば、IMGN632)が、3週間(2
1日)サイクル中1回、投与される。ある特定の実施形態において、約0.28mg/k
gの抗CD123免疫複合体(例えば、IMGN632)が、3週間(21日)サイ
クル中1回、投与される。ある特定の実施形態において、約0.29mg/kgの抗CD12
3免疫複合体(例えば、IMGN632)が、3週間(21日)サイクル中1回、投与さ
れる。

【0136】

ある特定の実施形態において、約0.015mg/kg～約0.09mg/kgの抗C
D123免疫複合体(例えば、IMGN632)が、3週間サイクル中3回、例えば、2
1日サイクルの1日目、4日目、及び8日目に投与される。ある特定の
実施形態において、約0.015mg/kg～約0.045mg/kgの抗CD123免疫複合体(例
えば、IMGN632)が、3週間サイクル中3回、例えば、21日サイクルの1日目、4日
目、及び8日目に投与される。ある特定の実施形態において、約0.015mg/kg～
約0.06mg/kgの抗CD123免疫複合体(例えば、IMGN632)が、3週間
サイクル中3回、例えば、21日サイクルの1日目、4日目、及び8日目に投与さ
れる。ある特定の実施形態において、約0.045mg/kg～約0.09mg/kgの抗CD
123免疫複合体(例えば、IMGN632)が、3週間サイクル中3回、例えば、21
日サイクルの1日目、4日目、及び8日目に投与される。

【0137】

ある特定の実施形態において、約0.015mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、3週間サイクル中3回、例えば、21日サイクルの1日目、4日目、及び8日目に投与される。ある特定の実施形態において、約0.03mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、3週間サイクル中3回、例えば、21日サイクルの1日目、4日目、及び8日目に投与される。ある特定の実施形態において、約0.045mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、3週間サイクル中3回、例えば、21日サイクルの1日目、4日目、及び8日目に投与される。ある特定の実施形態において、約0.06mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、3週間サイクル中3回、例えば、21日サイクルの1日目、4日目、及び8日目に投与される。ある特定の実施形態において、約0.09mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、3週間サイクル中3回、例えば、21日サイクルの1日目、4日目、及び8日目に投与される。

10

【0138】

ある特定の実施形態において、約0.015mg/kg～約0.135mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、3週間サイクル中3回、例えば、21日サイクルの1日目、4日目、及び8日目に投与される。ある特定の実施形態において、約0.045mg/kg～約0.135mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、3週間サイクル中3回、例えば、21日サイクルの1日目、4日目、及び8日目に投与される。ある特定の実施形態において、約0.135mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、3週間サイクル中3回、例えば、21日サイクルの1日目、4日目、及び8日目に投与される。

20

【0139】

ある特定の実施形態において、約0.015mg/kg～約0.09mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、3週間サイクル中2回、例えば、21日サイクルの1日目及び8日目に投与される。ある特定の実施形態において、約0.015mg/kg～約0.045mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、3週間サイクル中2回、例えば、21日サイクルの1日目及び8日目に投与される。ある特定の実施形態において、約0.045mg/kg～約0.09mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、3週間サイクル中2回、例えば、21日サイクルの1日目及び8日目に投与される。

30

【0140】

ある特定の実施形態において、約0.015mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、3週間サイクル中2回、例えば、21日サイクルの1日目及び8日目に投与される。ある特定の実施形態において、約0.045mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、3週間サイクル中2回、例えば、21日サイクルの1日目及び8日目に投与される。ある特定の実施形態において、約0.09mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、3週間サイクル中2回、例えば、21日サイクルの1日目及び8日目に投与される。

【0141】

ある特定の実施形態において、約0.015mg/kg～約0.135mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、3週間サイクル中2回、例えば、21日サイクルの1日目及び8日目に投与される。ある特定の実施形態において、約0.045mg/kg～約0.135mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、3週間サイクル中2回、例えば、21日サイクルの1日目及び8日目に投与される。ある特定の実施形態において、約0.135mg/kgの抗CD123免疫複合体（例えば、IMGN632）が、3週間サイクル中2回、例えば、21日サイクルの1日目及び8日目に投与される。

40

【0142】

本明細書中提供される投薬レジメンは、ヒト対象において血液悪性腫瘍を治療するため

50

に、例えば、対象（例えば、治療を必要としている対象）にCD123結合剤を治療上有効量で投与することを含む方法において使用することができる。実施形態によっては、血液悪性腫瘍は、骨髄系起源のものである。実施形態によっては、血液悪性腫瘍は、リンパ系起源のものである。実施形態によっては、血液悪性腫瘍は、骨髄系起源及びリンパ系起源両方のものである。ある特定の実施形態において、血液悪性腫瘍は、B細胞悪性腫瘍である。ある特定の実施形態において、血液悪性腫瘍は、CD123発現血液悪性腫瘍である。ある特定の実施形態において、血液悪性腫瘍は、急性骨髄性白血病（AML）、骨髄異形成症候群（MDS）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、B細胞急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）、T細胞急性リンパ芽球性白血病（TALL）、急性転化／急性期の慢性骨髄性白血病（BP-CML）、及び芽球形形質細胞様樹状細胞腫瘍（BPDCN）からなる群より選択される。

10

【0143】

ある特定の実施形態において、血液悪性腫瘍は、再発血液悪性腫瘍である。ある特定の実施形態において、再発は、初回の再発である。ある特定の実施形態において、血液悪性腫瘍は、難治性血液悪性腫瘍である。ある特定の実施形態において、血液悪性腫瘍は、原発性難治性血液悪性腫瘍である。

【0144】

ある特定の実施形態において、血液悪性腫瘍は、AMLである。ある特定の実施形態において、AMLは、再発AMLである。ある特定の実施形態において、AMLは、難治性AMLである。ある特定の実施形態において、AMLは、続発性AMLではない。ある特定の実施形態において、AMLの対象は、小児対象である。

20

【0145】

ある特定の実施形態において、血液悪性腫瘍は、BPDCNである。ある特定の実施形態において、BPDCNは、再発BPDCNである。ある特定の実施形態において、BPDCNは、難治性BPDCNである。ある特定の実施形態において、BPDCNは、初発BPDCNである。初発（1L）BPDCN患者は、以下のとおり定義される（i）集中化学療法にフィットしない及び／または（ii）他の承認されたCD123標的治療薬、例えば、SL-401に適格ではない。ある特定の実施形態において、BPDCNの対象は、小児対象である。

【0146】

ある特定の実施形態において、血液悪性腫瘍は、ALLである。ある特定の実施形態において、ALLは、再発ALLである。ある特定の実施形態において、ALLは、難治性ALLである。ある特定の実施形態において、ALLの対象は、小児対象である。

30

【0147】

ある特定の実施形態において、血液悪性腫瘍は、MDSである。ある特定の実施形態において、MDSは、高リスクMDSである。

【0148】

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

【0149】

ある特定の実施形態において、血液悪性腫瘍は、骨髄線維症（MF）である。

40

【0150】

実施形態によっては、対象は、小児対象である。小児対象は、18歳未満である。実施形態によっては、小児対象は、少なくとも2歳かつ18歳未満である。

【0151】

実施形態によっては、対象は、米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータスが ≤ 1 である。

【0152】

実施形態によっては、対象は、欧州白血病ネット（ELN）遺伝子リスク分類で有害とされるもの、例えば、ASXL1、RUNX1、及び／またはFLT3-ITD変異を有

50

する。実施形態によっては、対象は、以前にSL-401で治療失敗している。実施形態によっては、血液悪性腫瘍は、(CLAG-M)で難治性である。

【0153】

ある特定の実施形態において、血液悪性腫瘍は、化学療法耐性である。

【0154】

ある特定の実施形態において、血液悪性腫瘍は、化学療法感受性である。

【0155】

実施形態によっては、血液悪性腫瘍の細胞の少なくとも約80%は、CD123+である。

【0156】

実施形態によっては、血液悪性腫瘍の細胞の少なくとも約80%は、CD123+であることが、投与前に特定されている。

【0157】

ある特定の場合において、ヒト対象は、以前にがん治療レジメンを少なくとも1回受けたことがある。ある特定の場合において、ヒト対象は、以前にがん治療レジメンを1回受けたことがある。ある特定の場合において、ヒト対象は、以前にがん治療レジメンを2回受けたことがある。ある特定の場合において、ヒト対象は、以前にがん治療レジメンを2回受けたことがある。ある特定の場合において、ヒト対象は、以前にがん治療レジメンを6回より多く受けたことがない。ある特定の場合において、ヒト対象は、以前にがん治療レジメンを少なくとも1回受けたことがあるが、6回より多くがん治療レジメンを受けてはいない。ある特定の場合において、ヒト対象は、以前にがん治療レジメンを3回より多く受けたことがない。ある特定の場合において、ヒト対象は、以前にがん治療レジメンを少なくとも1回受けたことがあるが、3回より多くがん治療レジメンを受けてはいない。実施形態によっては、対象は、以前に幹細胞移植を受けたことがある。

【0158】

本明細書中提供されるとおり、抗CD123免疫複合体は、医薬組成物に含まれて投与することができる。ある特定の場合において、医薬組成物は、抗CD123免疫複合体(例えば、IMGN632)及び薬学上許容されるビヒクルを含む。したがって、本明細書中提供されるのは、生理学的に許容されるキャリア、賦形剤、または安定剤中に所望の純度を有する抗CD123免疫複合体(例えば、IMGN632)を含んでいる医薬組成物を投与する方法である(Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) Mack Publishing Co., Easton, PA)。許容されるキャリア、賦形剤、または安定剤とは、採用された投薬量及び濃度でレシピエントに無毒ということである。(例えば、Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drugfacts Plus, 20th ed. (2003); Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th ed., Lippencott Williams and Wilkins (2004); Kibbe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd ed., Pharmaceutical Press (2000)を参照)。in vivo投与に使用される組成物は、滅菌可能である。これは、例えば、滅菌濾過膜で濾過することにより、容易に達成される。

【0159】

実施形態によっては、本明細書中開示されるとおりの抗CD123免疫複合体を投与される患者は、コルチコステロイドでの前治療を受けている。したがって、実施形態によっては、本明細書中提供される方法は、患者に抗CD123免疫複合体を投与する前に、患者にコルチコステロイドを投与することを含む。ある特定の場合において、コルチコステロイドは、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、デキサメタゾン、フルドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン、及びトリアムシ

10

20

30

40

50

ノロンからなる群より選択することができる。ある特定の場合において、コルチコステロイドは、静脈内投与される。ある特定の場合において、このステロイドは、経口投与される。

【0160】

例えば、実施形態によっては、本明細書中開示されるとおりの抗CD123免疫複合体を投与される患者は、ジフェンヒドラミンでの前治療を受けている。実施形態によっては、本明細書中開示されるとおりの抗CD123免疫複合体を投与される患者は、ジフェンヒドラミン25～50mgでの前治療を受けている。実施形態によっては、ジフェンヒドラミンは、静脈内投与される。実施形態によっては、ジフェンヒドラミンは、経口投与される。したがって、実施形態によっては、本明細書中提供される方法は、患者に抗CD123免疫複合体を投与する前に、患者にジフェンヒドラミンを投与することを含む。

10

【0161】

実施形態によっては、本明細書中開示されるとおりの抗CD123免疫複合体を投与される患者は、アセトアミノフェンでの前治療を受けている。実施形態によっては、本明細書中開示されるとおりの抗CD123免疫複合体を投与される患者は、アセトアミノフェン325～650mgでの前治療を受けている。実施形態によっては、アセトアミノフェンは、静脈内投与される。実施形態によっては、アセトアミノフェンは、経口投与される。したがって、実施形態によっては、本明細書中提供される方法は、患者に抗CD123免疫複合体を投与する前に、患者にアセトアミノフェンを投与することを含む。

20

【0162】

実施形態によっては、本明細書中開示されるとおりの抗CD123免疫複合体を投与される患者は、パラセタモールでの前治療を受けている。実施形態によっては、本明細書中開示されるとおりの抗CD123免疫複合体を投与される患者は、パラセタモール325～650mgでの前治療を受けている。実施形態によっては、パラセタモールは、静脈内投与される。実施形態によっては、パラセタモールは、経口投与される。したがって、実施形態によっては、本明細書中提供される方法は、患者に抗CD123免疫複合体を投与する前に、患者にパラセタモールを投与することを含む。

【0163】

実施形態によっては、本明細書中開示されるとおりの抗CD123免疫複合体を投与される患者は、デキサメタゾンでの前治療を受けている。実施形態によっては、本明細書中開示されるとおりの抗CD123免疫複合体を投与される患者は、デキサメタゾン8mgでの前治療を受けている。実施形態によっては、デキサメタゾンは、静脈内投与される。実施形態によっては、デキサメタゾンは、経口投与される。したがって、実施形態によっては、本明細書中提供される方法は、患者に抗CD123免疫複合体を投与する前に、患者にデキサメタゾンを投与することを含む。

30

【実施例】

【0164】

当然のことながら、本明細書中記載される実施例及び実施形態は、例示のみを目的とし、それらに照らして様々な修飾及び変更が当業者に示唆されることになり、そのような修飾及び変更は、本出願の趣旨及び範囲内に含まれるものとする。

40

【0165】

実施例1：

第I相臨床試験計画

再発性または再発CD123+AML及び他のCD123+血液悪性腫瘍である成人患者においてIMGN632の静脈内投与の効果を評価するため、IMGN632の第I相、多施設、非盲検臨床試験が計画された。第I相臨床試験スキームを、図1に提示する。本試験は、用量漸増パートを含めることで最大耐量(MTD)を同定し、次いで拡大コホートをMTDで治療するように計画された。以下でより詳細に記載されるとおり、用量漸増パートには、2つの投薬スケジュールが含まれていた。スケジュールAでは、IMGN632は、3週間に1回(Q3W)、各21日サイクルの1日目に静脈内投与された。ス

50

ケジュール B では、IMGN632 は、3 週間に 2 回または 3 回、すなわち各 21 日サイクルの 1 日目及び 8 日目、または各 21 日サイクルの 1 日目、4 日目、及び 7 日目に、静脈内投与される。

【0166】

対象

1 つのコホートに含まれる再発性または再発 CD123 + AML または BPD CN である患者は、以下の適格基準及び除外基準に基づいて同定される。

適格基準：

- ・用量漸増コホート及び全ての拡大コホートに含まれる患者は、初回再発 AML を除いて、以前に治療レジメンを最大 3 回まで受けたことがあってもよい。再発 AML である患者（用量漸増限定）は、以前に治療レジメンを最大 2 回受けている。
- ・用量漸増－世界保健機構分類に基づいて、再発または難治性 AML（急性前骨髄球性白血病を除く）または BPD CN である。この試験に登録される全ての患者は、CD123 + 疾患を患っている。
- ・用量拡大コホート # 1－患者は、CD123 + BPD CN の再発である。以前に CD123 標的作用剤を使用した患者は、芽球が依然として検出可能な CD123 発現を有するかぎりにおいて、登録可能である。
- ・用量拡大コホート # 2－患者は、CD123 + AML の初回再発である。
- ・用量拡大コホート # 3－患者は、CD123 + ALL の再発である。
- ・用量拡大コホート # 4－患者は、上記のコホートに含まれない「他の」CD123 + 血液悪性腫瘍（例えば、高リスク／超高リスク MDS、MPN、CMML、急性転化 CML）の再発である。他の CD123 + 悪性腫瘍も検討可能である。

除外基準：

- ・標準治療を受けることが可能な患者は、除外される。
- ・活動性中枢神経系（CNS）疾患である AML 患者は、除外される。
- ・肝臓の静脈閉塞性疾患歴がある患者は、除外される。
- ・グレード 3～4 の毛細血管漏出症候群、あるいは過去に不適格となった非心臓性グレードの浮腫、例えば SL-401 または他の原因に関連するものの病歴がある患者は、除外される。
- ・登録前の 6 ヶ月以内に心筋梗塞となった、あるいは試験参加前にニューヨーク心臓協会心機能分類 III または IV の心不全、制御不能のアンギナ、重篤な制御不能の心室性不整脈、または急性虚血もしくは活動性伝道系異常の心電図エビデンスがある患者は、除外される。
- ・化学療法、免疫療法、放射線治療、ホルモン剤、生物製剤、または任意の治療薬を含む任意の抗がん療法を、本試験の薬物投与の前、14 日または半減期の 5 倍（ヒドロキシウレアを除く）いずれか多い方の日数以内に投与された患者は、除外される。

【0167】

治療

患者は、毎回 IMGN632 点滴前に、前投薬レジメンを受ける。前投薬は、(i) ジフェンヒドラミンを 25～50 mg（IV または経口 [PO]）；(ii) アセトアミノフェンまたはパラセタモールを 325～650 mg（IV または PO）及び／または (iii) デキサメタゾンを 8 mg（PO または IV）を含む。個別の患者が、輸注反応を防ぐためにより集中的なまたは代替治療を必要とした場合（例えば、異なるコルチコステロイド、任意の作用剤について異なる用量）、レジメンは、施設の慣例に従って変更可能である。

【0168】

計画される治療は、2 回のサイクル（すなわち、合計で 6 週間）からなり、患者の 2 回目の用量は、その患者の 1 回目の用量から少なくとも 21 日後に投与される。このレジメンで利益がある患者には、追加のサイクルを、例えば、合計で最大 10 回またはそれ以上投与することができる。

【0169】

この試験の目的のため、安全性観察の期間は、患者が説明同意を表明して試験に参加した時点から、最後の安全性追跡調査来診まで渡る。進行（PD）以外の理由により治療中断する患者は、PDが報告される、その後の抗がん療法を開始する、またはその患者の最後の腫瘍評価の時点から最長1年が経過する、これらのいずれかが最初に訪れるまで、12週間（±3週間）ごとに、疾患評価（骨髄吸引または血液検査〔分類を伴う全血球計算〕）を受ける。PDの報告または新規抗がん療法の開始後、最後の患者が試験薬（IMGN632）の最初の用量を投与されてから1年経過するまで、患者とは、抗がん療法のその後の使用ならびに生存について12週間（±3週間）ごとに連絡を取る。

【0170】

薬物動態評価

IMGN632、総抗体、及び遊離ペイロードの薬物動態（PK）を評価するため、血液試料を、予め定めた時点で採取する。IMGN632の代謝産物についても評価する。

【0171】

安全性評価

安全性は、報告された／誘発された有害事象（AE）、血液及び血清中化学物質を含む検査値評価、バイタルサイン、身体検査、及び必要に応じて心電図／エコー心電図により評価する。治療下で発現したAE（TEAE）の評価には、重篤なAE（SAE）、治験薬の中止につながるAE、及び治験薬関連のAEが含まれていた。説明同意から最後の治験薬投与の30日後までに生じたAEは全て、深刻さ、重篤度、または治験薬との関連性に関わらず記録された。

【0172】

用量制限毒性（DLT）が発生した患者は、TEAEがベースラインまたはグレード2以下まで戻れば、用量レベルを低下させて治療を続けることが可能である（少なくとも1段階の用量レベルの減少が、最低限である）。DLTは、以下の表4に定義される。

表4：用量制限毒性（DLT）及び有害事象（AE）

【表4－1】

毒性	基準
血液	IMGN632の初日から42日後に、骨髄がそれ以外では寛解を示しているが、絶対好中球数（ANC）が $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 及び／または血小板数が $\geq 25 \times 10^9/L$ まで回復するのに失敗 形成不全（すなわち、骨髄細胞充実性<5%）が、IMGN632の初日から42日以内に回復しない 赤色骨髄が実証されているならば、血球数の回復不足は、DLTと見なされない。
胃腸	最適な制吐治療の使用にも関わらず有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード3以上の嘔吐または悪心 最適な止瀉治療の使用にも関わらずグレード3以上の下痢

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

腎臓	血清クレアチンが $\geq 3.0 \times$ 正常上限 [ULN] (孤立した上昇を除く - 以下を参照)
肝臓	ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、またはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) が $\geq 5 \times$ ULN (孤立した上昇を除く - 以下を参照) どの用量制限肝臓毒性についても、評価を行って、原因疾患を特定し及び薬物誘導型肝損傷を排除しなければならない (Hy's Law)。
DLTではない有害事象	グレード3の疲労、無力症、食欲不振、発熱、または便秘 グレード3の悪心、嘔吐、または下痢であって、経管栄養法、完全非経口栄養法、または入院を必要としないもの 活動性白血病による血球減少症の、グレード3または4の感染、出血、または他の予想される直接の併発症 グレード3または4の熱性好中球減少症 サイトカイン放出症候群 (CRS) を含むグレード3の輸注反応、管理に成功しており72時間以内に解消される場合に限る グレード3または4の腫瘍崩壊症候群 (TLS)、臨床上管理に成功しており終末器官損傷を伴わずに7日以内に解消される場合に限る
他の有害事象	CTCAEグレード3以上の非血液毒性は、DLTと見なされるが、関連臨床症候を伴わず、7日以内にグレード1以下またはベースラインまで解消される生化学的検査値のグレード3の孤発上昇を除く。これには、医療介入に反応した電解質異常が含まれる。

10

20

【0173】

抗腫瘍活性

分化及びバイオマーカー評価のため、反応評価を、サイクル1の21日目 $\pm$ 7日に採取する骨髓吸引で行う。その後の骨髓吸引は、診療上必要に応じて、約1~2回のサイクルごとに、及び30日後の追跡調査来診時に行う。骨髓吸引がより頻繁に行われる事象でデータを収集する。不応 (微小残存病変を伴わないCR [CRMRD-]、CR、不完全回復を伴うCR [CRi]、臨床上CR [CRc; BPD CNのみ]、または部分寛解/奏功 [PR]) である場合、あるいは末梢血検査からPDであるとの診断が明白に下された場合、あるいは任意の時点で臨床試験責任医師により骨髓検査が寄与しないと見なされた場合、骨髓吸引の繰り返しは必要ではない。

30

【0174】

実施例2:

スケジュールA-IMG N632を21日サイクル中1回投与

スケジュールAにおけるIMG N632の開始用量は、 0.015 mg/kg である。表5に概要を示すとおり、 $0.015 \text{ mg/kg} \sim 1.0 \text{ mg/kg}$ の用量を特定した。

表5: 計画されたスケジュールA用量漸増コホート

40

【表 5 - 1】

用量漸増コホート	IMG N632 (mg/kg / 用量)	先行する用量レベルに対する用量増加倍数
1	0.015	—
2	0.045	3

50

【表 5 - 2】

3	0. 0 9	2
4	0. 1 8	2
5	0. 3	1. 6 7
6	0. 4 5	1. 5
7	0. 6 7	1. 5
8	1. 0	1. 5

【0175】

10

結果

AMLに対する及びBPDCNを除く他のヘム悪性腫瘍に対する奏功規準：

AMLの患者及びBPDCNを除く他のヘム悪性腫瘍の患者について、対象を（i）微小残存病変を伴わない完全寛解（CR）（CRM RD-）；（ii）完全寛解、（iii）不完全回復を伴う完全寛解（CR i）；（iv）形態学的に白血病のない状態；（v）部分寛解（PR）；（vi）完全奏功後の再発；（vii）安定（SD）；または（viii）進行（PD）であるとして評価した。患者は、CR hであるとの評価も受ける。

【0176】

AMLの及びBPDCNを除く他のヘム悪性腫瘍の完全寛解（CR）は、以下の条件を全て必要とする：形態学的CRは<5%芽球；絶対好中球数>1,000/μL；血小板 $\geq$ 100,000/μL；患者は輸血とは無縁である；活動性髄外疾患の残存エビデンスがない；及びMRD+または不明。

20

【0177】

AMLの及びBPDCNを除く他のヘム悪性腫瘍の微小残存病変を伴わないCR（CRM RD-）は、CRの規準を全て含み、そのCRはRT-qPCRにより遺伝子マーカーに関して陰性であるか、またはマルチパラメーターフローサイトメトリー（MFC）により陰性である。

【0178】

AMLの及びBPDCNを除く他のヘム悪性腫瘍の不完全回復を伴う完全寛解（CR i）は、CRの必要項目を満たすが、ただし、ANC<1,000/μLまたは血小板<100,000/μLいずれかであることを除く。

30

【0179】

AMLの及びBPDCNを除く他のヘム悪性腫瘍の形態学的に白血病のない状態は、以下を含む：骨髄は吸引液中<5%芽球で針状骨あり；芽球がないがアウエル小体ありまたは髄外疾患の継続；及び骨髄が単に「再生不良性」なだけであってはならない；少なくとも200の細胞が数え上げられなければならないか、または細胞充実性が少なくとも10%でなければならない。

【0180】

AMLの及びBPDCNを除く他のヘム悪性腫瘍の部分寛解（PR）は、上記のとおり、骨髄吸引液中及び血球数を正規化して芽球パーセンテージが少なくとも50%から5%~25%へと低下することを含む。

40

【0181】

AMLの及びBPDCNを除く他のヘム悪性腫瘍の完全奏功後再発は、末梢血中に白血病芽球が再出現する、または骨髄中に5%を超える芽球が見つかり、別の原因（例えば、地固め療法後の骨髄再生（または髄外再発））に起因しないものとして定義される。

【0182】

AMLの及びBPDCNを除く他のヘム悪性腫瘍の安定（SD）は、CRM RD-、CR、CR i、PR、MLFSが存在しない；かつPDの規準を満たさないものとして定義される。

【0183】

50

AMLの及びBPDCNを除く他のヘム悪性腫瘍の進行(PD)は、骨髄芽球パーセンテージの上昇及び／または血液中の芽球絶対数の増加のエビデンスを含む：

- ・ANCが少なくとも100%改善(すなわち、2倍になる)して絶対数レベル($> 0.5 \times 10^9 / L$ [$500 / \mu L$]へ、及び／または血小板数が輸血なしで $> 50 \times 10^9 / L$ [$50,000 / \mu L$]へ)になることなく骨髄疾患の亢進または持続：

- (A) 骨髄芽球がベースラインより $> 50\%$ 増加(ベースラインで芽球が $< 30\%$ の場合は、パーセンテージで最低でも15ポイントの上昇が必要とされる)；または

- (B) 少なくとも3ヶ月にわたり持続して骨髄芽球パーセンテージが $> 70\%$

- ・抹消芽球(WBC×芽球%)が $> 50\%$ 増加して $> 25 \times 10^9 / L$ ($> 25000 / \mu L$)へ(分化症候群は存在しない)；あるいは

- ・新規髄外疾患。

【0184】

BPDCNの奏功規準：

BPDCNの患者の場合、対象は、CR；CRi；臨床上完全寛解(CRc)；PR；SD；及びPDであるとして評価された。患者は、CRhであるとの評価も受ける。

【0185】

完全寛解(CR)は、以下を含む：末梢血及び骨髄の正常化；ポジトロン断層撮影法／コンピュータ断層撮影法で活動性疾患が存在しない；正常な肝臓及び脾臓サイズであり活動性小結節がない、ならびに以前の患部範囲の検査及び生検により報告される皮膚合併症が存在しない。

【0186】

CRiは、CRの必要項目を満たすが、ただし、ANC $< 1,000 / \mu L$ または血小板 $< 100,000 / \mu L$ いずれかであることを除く。CRcは、CRの必要項目を満たすが、ただし、顕微鏡的皮膚疾患が残存することを除く。

【0187】

PRは、以下を含む：骨髄芽球の減少が 50% 超(芽球が、試験参加時 $> 10\%$ の場合)；主要な結節腫瘍(試験参加時に存在する場合)の大きさ上位6つまでの径の積の和(SPД)の減少が 50% 超；他のリンパ節の寸法が増大していない；脾臓または肝臓の結節(試験参加時に存在する場合)のSPДの減少が 50% 超；肝臓または脾臓の寸法が増大していない；ならびに皮膚病変(試験参加時に存在する場合)の減少が 50% 超。

【0188】

SDは、骨髄合併症がなく、かつ皮膚、リンパ節、肝臓、または脾臓での病勢進行のエビデンスがない患者で、少なくともPRを達成するのに失敗することを含む。最終的に、PDは、以下を含む：任意の新規リンパ節または新規皮膚病変；ORが、任意の単一の以前の併発リンパ節または評価されるリンパ節腫瘍合計のSPДのナディアから $> 50\%$ 上昇する；あるいは、ORが肝臓もしくは脾臓結節のSPДのナディアから $> 50\%$ 上昇する、または肝臓もしくは脾臓寸法の $> 50\%$ 増大。

【0189】

スケジュールAの結果

コホート1～6の患者を、スケジュールAでIMG N 632を用いて治療した。有効性の尺度として、各患者の骨髄芽球の減少を測定した。図2に示すとおり、評価可能な患者25人のうち5人は、型にはまった反応(CRまたはCRi)を示し、2人の患者は、型にはまらない反応を示した($> 30\%$ の減少)。一部の患者で、反応が観察されたのは、1回または2回のサイクル後のみであった。一部の患者で、反応は、治療サイクル2回目～4回目の間に反応が改善した(例えば、CRiからCRへ)。

【0190】

患者の安全性を、スケジュールAでIMG N 632を投与されたコホート1～6の患者で評価した。輸注関連反応が、一部の患者で確認された。詳細には、患者の約 50% が、グレード1～2の輸注関連反応を示し、この反応は、ステロイド前投薬に合わせて変化した。場合によっては、患者はSUSARを発症し、いくつかの症例では、例えば、頻脈／

10

20

30

40

50

高血圧、発熱／頭痛が含まれた。一部の患者で、発熱性好中球減少症、肺感染、及びALT／AST上昇を含むグレード3の有害事象が確認された。用量制限毒性は、コホート5及びコホート6で観察された。コホート5では、患者5人のうち4人で、骨髄抑制及び感染関連毒性も観察され、また長期の好中球減少症（＞42日）も1例観察された。DLT期間の直後に、感染関連合併症による死亡が4例生じた。コホート6では、肝臓毒性（VOD）及び好中球減少症が観察された。治療前に芽球が5%超であったコホート5の2人の患者は、それぞれの骨髄をクリアしたが（MRD＜0.1%を達成）、両者とも低細胞性（＜5%）であり、回復するまえに死亡した。このことは、IMG N 6 3 2 活性のエビデンスを提供するが、しかし過剰毒性という状況においてである。

【0191】

コホート1～6においてスケジュールAを用いて得られた結果の要約を、表6に示す。
表6：スケジュールAの結果概要。

【表6－1】

	コホート1	コホート2	コホート3	コホート4	コホート5	コホート6
用量	0.015 mg / kg (Q3W)	0.045 mg / kg (Q3W)	0.09 mg / kg (Q3W)	0.18 mg / kg (Q3W)	0.3 mg / kg (Q3W)	0.45 mg / kg (Q3W)

【表6－2】

患者数	3	12	8	7	5	2
結果	CR i	CR、CR i、PR	CR i	CR	DLT：長期好中球減少症；4例の感染関連死	DLT：静脈閉塞性疾患（VOD）

【0192】

追加試験において、CD123レベルを測定した。図3に示すとおり、大部分の患者は、CD123一様性が高かった（すなわち、大部分の患者の白血病細胞の少なくとも80%は、CD123+であった）。また、CD123受容体飽和の平均を測定した。図4に示すとおり、コホート3以上のコホートで完全飽和が観察されたが、大部分の患者で一時的であった。

【0193】

IMG N 6 3 2の薬物動態（PK）パラメーターも測定した。図5に示すとおり、0.015 mg / kg～0.45 mg / kgの範囲の用量で単回静脈内点滴した後の血漿抗体薬物複合体（ADC）測定は、（i）≥0.18 mg / kgの用量では、点滴後48時間にわたり持続した曝露；（ii）用量の増加に合わせて最大濃度及び曝露の継続的上昇；ならびに（iii）各用量コホート内及び複数回用量サイクル後の一貫したPKパラメーターが存在したことを示す。

【0194】

これらの結果に基づき、患者に、0.045 mg / kgのIMG N 6 3 2をQ3W、0

10

20

30

40

50

・ 0.09 mg/kg の IMG N 6 3 2 を Q 3 W 、及び 0.18 mg/kg の IMG N 6 3 2 を Q 3 W という用量を投与する拡大コホートを実施した。 $\text{ANC} < 500 / \mu\text{L}$ である患者は、 0.09 mg/kg の IMG N 6 3 2 を Q 3 W で用いて治療し、 $\text{ANC} > 500 / \mu\text{L}$ である患者は、 0.18 mg/kg の IMG N 6 3 2 を Q 3 W で用いて治療する。

【0195】

実施例 3：

スケジュール B - IMG N 6 3 2 を 21 日サイクル中複数回投与

スケジュール B では、 IMG N 6 3 2 を、 21 日サイクルのうち 3 日間に等分量で投与する（すなわち、合計用量の $1/3$ を、 1 日目、 4 日目、及び 8 日目のそれぞれに投与する）。以下の用量が投与される。

表 7：計画されたスケジュール B 用量漸増コホート

【表 7-1】

用量漸増コホート	1 回の投与あたりの IMG N 6 3 2 用量	投与日	21 日サイクルの合計用量
B 1	0.015 mg/kg	1 日目、 4 日目、 及び 8 日目	0.045 mg/kg
B 2	0.045 mg/kg	1 日目、 4 日目、 及び 8 日目	0.135 mg/kg

【表 7-2】

B 3	0.09 mg/kg	1 日目、 4 日目、 及び 8 日目	0.27 mg/kg
-----	----------------------	------------------------	----------------------

【0196】

4 日目の投薬は、 4 日目において p K プロファイルが投薬を必要としない場合は、排除することができる。すなわち、例えば、 0.015 mg/kg を 1 日目及び 8 日目に投与し、 21 日サイクルの合計用量を 0.03 mg/kg とすることができる。また、 0.045 mg/kg を 1 日目及び 8 日目に投与し、 21 日サイクルの合計用量を 0.09 mg/kg とすることができる。また、 0.09 mg/kg を 1 日目及び 8 日目に投与し、 21 日サイクルの合計用量を 0.18 mg/kg とすることができる。

【0197】

実施例 4：

IMG N 6 3 2 の治療有効性

74 人の患者（67 例の AML 、7 例の BPDCN ）が、2つのスケジュールの9つの用量漸増コホートにまたがり IMG N 6 3 2 を投与され、用量漸増は、スケジュール A（ $n=61$ ）で $0.015 \sim 0.45 \text{ mg/kg}$ 及びスケジュール B（ $n=13$ ）で 1 日目、 4 日目、及び 8 日目に $0.015 \sim 0.06 \text{ mg/kg}$ であった。患者の年齢の中央値は、69 歳であった（範囲は 33～83）。44 パーセントが続発性 AML であり、分類可能な AML 患者の 70% が ELN 有害リスク（32/46）であった。26 パーセントが、初回治療から難治性であった。32 パーセントが、初回再発で登録され、41 パーセントが、他の再発難治性疾患を患っていた。患者の 68 パーセントは、以前に集中治療を受けたことがあり、それには、19% での幹細胞移植が含まれていた。

【0198】

評価可能な AML 集団（ $n=66$ ）において、広範囲の用量（ $0.045 \sim 0.3 \text{ mg/kg}$ ）にまたがり、37 例（55%）が、骨髄芽球の減少を有し、13 例（20%）が、客観的奏功を達成した（3 例の CR 、8 例の CRi 、2 例の形態学的に白血病のない状態（ MLFS ））。注目すべきは、反応者の大半（77%）が、以前の集中治療に失敗していたこと（以前の移植を 3 例含む）、62% が、有害 ELN リスク分類を有していたこ

と（複合核型、A S X L 1、R U N X 1、及び F L T 3 - I T D 変異を含む）、及び 23 % が初回治療から難治性であったことである。

【0199】

再発／難治性（R／R）B P D C N 患者 7 人のうち、3 人（43 %）は、客観的奏功（C R、C R i、P R）を達成し、他の 2 人は安定であり、2 人は臨床上進行であった。C R となった患者は、以前に、S L - 4 0 1 に対して部分反応し、C H O P に反応し、移植を受け、またデシタビンとベネトクラクスの併用に対して難治性であった；I M G N 6 3 2 治療で、この患者は 1 回の用量で骨髄をクリアし（28 % から 0 % へ）、2 回の用量で皮膚（生検陰性）及び C T 病変をクリアした。C R i となった患者は、S L - 4 0 1、C L A G - M、及び C L A G に対して難治性であったが、I M G N 6 3 2 の 1 回の 0 . 0 4 5 m g / k g 用量後、骨髄（37 % から 0 % へ）、皮膚、及び C T 病変をクリアした。P R となった患者は、以前に S L - 4 0 1 に対して部分反応した；I M G N 6 3 2 治療で、この患者は、I M G N 6 3 2 の 1 回の用量で、骨髄芽球の完全クリアランス（87 % から 0 % へ）ならびに皮膚及び C T 病変の顕著な改善を有した。

10

【0200】

本開示は、本明細書中記載される具体的な実施形態により範囲が制限されることはない。実際、記載されるものに加えて本開示の様々な修飾が、上記の説明及び添付の図面から当業者に明らかとなるだろう。そのような修飾は、添付の特許請求の範囲内に含まれるものとする。

【0201】

本明細書中引用される全ての参照（例えば、刊行物、または特許、または特許出願）は、個々の参照（例えば、刊行物、または特許、または特許出願）それぞれが、具体的かつ個別に、そのまま全体があらゆる目的のため、参照として援用されると示されているのと同程度に、そのまま全体があらゆる目的のため、本明細書中参照として援用される。

20

【0202】

他の実施形態は、以下の特許請求の範囲内にある。

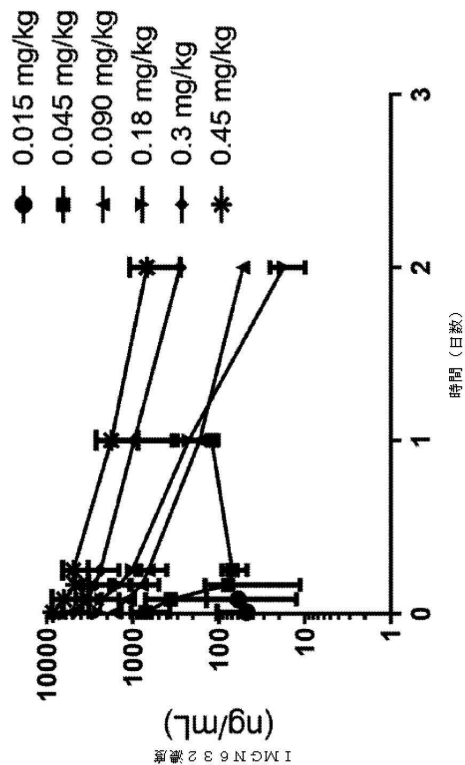
30

40

50

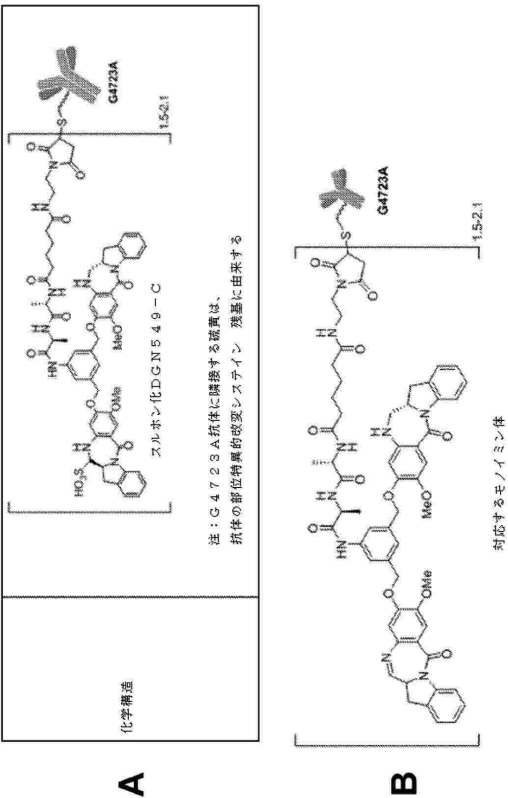
【図 5】

【図 5】



【図 6】

【図 6】



【配列表】

0007630435000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

	F I		
	A 6 1 K	39/395	L
	A 6 1 K	39/395	T

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/881,137

(32)優先日 令和1年7月31日(2019.7.31)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(72)発明者 スロス, カラム
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01880, ウェイクフィールド, グリーンウッド ストリート 72

(72)発明者 ロマネリ, アンジェラ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01944, マンチェスターバイザーシー, オールドエセックス ロード 30

審査官 金子 亜希

(56)参考文献 国際公開第08/127735 (WO, A1)
国際公開第2018/098258 (WO, A1)
国際公開第2015/028850 (WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 47/68
A 6 1 P 35/02
A 6 1 K 31/5513
A 6 1 K 39/395
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)