

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和5年2月22日(2023.2.22)

【国際公開番号】WO2020/160020

【公表番号】特表2022-518060(P2022-518060A)

【公表日】令和4年3月11日(2022.3.11)

【年通号数】公開公報(特許)2022-044

【出願番号】特願2021-543372(P2021-543372)

【国際特許分類】

A 61K 39/395(2006.01)

A 61P 35/00(2006.01)

A 61K 31/575(2006.01)

A 61K 31/454(2006.01)

A 61P 43/00(2006.01)

A 61K 9/08(2006.01)

A 61K 47/18(2017.01)

A 61K 47/26(2006.01)

A 61P 11/06(2006.01)

A 61P 11/00(2006.01)

A 61P 13/12(2006.01)

C 07K 16/28(2006.01)

C 12N 15/13(2006.01)

10

20

30

40

50

【F I】

A 61K 39/395 E

A 61P 35/00

A 61K 39/395 T

A 61K 31/575

A 61K 31/454

A 61P 43/00 121

A 61K 9/08

A 61K 47/18

A 61K 47/26

A 61P 11/06

A 61P 11/00

A 61P 13/12

C 07K 16/28 Z N A

C 12N 15/13

【手続補正書】

【提出日】令和5年1月27日(2023.1.27)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

個体の多発性骨髄腫の処置における使用のための、(a)アミノ酸配列D Y W M Q(配列番号1)を含むC D R - H 1、アミノ酸配列T I Y P G D G D T G Y A Q K F Q G(配

列番号2)を含むCDR-H2およびアミノ酸配列G DY YY G S N S L D Y(配列番号3)を含むCDR-H3を含む重鎖可変ドメイン(V<sub>H</sub>)、ならびに(b)アミノ酸配列K A S Q D V S T V V A(配列番号4)を含むCDR-L1、アミノ酸配列S A S Y R Y I(配列番号5)を含むCDR-L2およびアミノ酸配列Q Q H Y S P P Y T(配列番号6)を含むCDR-L3を含む軽鎖可変ドメイン(V<sub>L</sub>)を含む抗CD38抗体を含む医薬組成物であって、

該処置は個体に該抗CD38抗体、ポマリドミドおよびデキサメタゾンを投与することを含み、

該抗CD38抗体は10mg/kgの用量で投与され、該ポマリドミドは4mgの用量で投与され、該デキサメタゾンは75歳未満の個体に対して40mgの用量で投与されるか、または該デキサメタゾンは75歳以上の個体に対して20mgの用量で投与され、

該個体は、多発性骨髄腫のための少なくとも2つの前治療を受けており、

該多発性骨髄腫のための少なくとも2つの前治療の少なくとも1つはレナリドマイドであり、2つの前治療の少なくとも1つはプロテアソーム阻害剤であり、

該処置は個体の無増悪生存期間(PFS)および/または全生存期間(OS)を延長する、前記医薬組成物。

#### 【請求項2】

多発性骨髄腫の個体の腎機能障害を回復させる方法における使用のための、(a)アミノ酸配列D Y W M Q(配列番号1)を含むCDR-H1、アミノ酸配列T I Y P G D G D T G Y A Q K F Q G(配列番号2)を含むCDR-H2およびアミノ酸配列G D Y Y G S N S L D Y(配列番号3)を含むCDR-H3を含む重鎖可変ドメイン(V<sub>H</sub>)、ならびに(b)アミノ酸配列K A S Q D V S T V V A(配列番号4)を含むCDR-L1、アミノ酸配列S A S Y R Y I(配列番号5)を含むCDR-L2およびアミノ酸配列Q Q H Y S P P Y T(配列番号6)を含むCDR-L3を含む軽鎖可変ドメイン(V<sub>L</sub>)を含む抗CD38抗体を含む医薬組成物であって、

該方法は、個体に該抗CD38抗体、ポマリドミドおよびデキサメタゾンを投与することを含み、

該抗CD38抗体は10mg/kgの用量で投与され、該ポマリドミドは4mgの用量で投与され、該デキサメタゾンは75歳未満の個体に対して40mgの用量で投与されるか、または該デキサメタゾンは75歳以上の個体に対して20mgの用量で投与され、

該個体は、多発性骨髄腫のための少なくとも2つの前治療を受けており、

該多発性骨髄腫のための少なくとも2つの前治療の少なくとも1つはレナリドマイドであり、2つの前治療の少なくとも1つはプロテアソーム阻害剤であった、前記医薬組成物。

#### 【請求項3】

- (a) 5~20mg/mlの濃度のイサツキシマブ；
- (b) ヒスチジン、酢酸塩およびリン酸塩からなる群から選択される緩衝剤；
- (c) スクロースおよびマンニトールからなる群から選択される賦形剤、ならびに
- (d) ポリソルベート80(P S 8 0)

を含む液体医薬製剤。

#### 【請求項4】

イサツキシマブは5mg/mlの濃度で存在し、緩衝剤はヒスチジンであり、該ヒスチジンは10mMの濃度であり、賦形剤はスクロースであり、該スクロースは10%(w/v)の濃度であり、P S 8 0は0.005%(w/v)の濃度で存在し、該医薬製剤は約6.0または約6.5のpHを有する、請求項3に記載の液体医薬製剤。

#### 【請求項5】

pHは約6.5である、請求項4に記載の液体医薬製剤。

#### 【請求項6】

イサツキシマブは20mg/mlの濃度で存在し、緩衝剤はヒスチジンであり、該ヒスチジンは20mMの濃度であり、賦形剤はスクロースであり、該スクロースは10%(w/v)の濃度で存在し、該医薬製剤は約6.0または約6.5のpHを有する、請求項3に記載の液体医薬製剤。

10

20

30

40

50

/ v ) の濃度で存在し、P S 8 0 は 0 . 0 2 % ( w / v ) の濃度で存在し、該医薬製剤は約 6 . 0 の pH を有する、請求項 3 に記載の液体医薬製剤。

**【請求項 7】**

少なくとも 2 つの前治療は、抗 C D 3 8 抗体による処置および / またはポマリドミドによる処置を含まなかった、請求項 1 もしくは 2 に記載の医薬組成物。

**【請求項 8】**

個体は少なくとも 2 つの前治療の少なくとも 1 つに奏功しなかったか、個体は少なくとも 2 つの前治療の少なくとも 1 つの後に再発したか、または個体は 2 つの前治療の少なくとも 1 つによる処置の間もしくは後に疾患進行を経験した、請求項 1 、 2 および 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

10

**【請求項 9】**

多発性骨髄腫の個体は、腎臓障害を有する個体に基づいて投与について選択される、請求項 2 、 7 および 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

**【請求項 10】**

個体は、約 6 0 m L / 分 / 1 . 7 3 m<sup>2</sup> 未満の推定された糸球体濾過率 ( e G F R ) を有する、請求項 9 に記載の医薬組成物。

**【請求項 11】**

処置は個体の無増悪生存期間 ( P F S ) を延長する、請求項 2 および 7 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

20

**【請求項 12】**

処置は個体の全生存期間 ( O S ) を延長する、請求項 2 および 7 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

**【請求項 13】**

処置は個体の P F S を少なくとも約 9 カ月間延長する、請求項 1 、 7 ~ 8 および 1 1 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

**【請求項 14】**

処置は、抗 C D 3 8 抗体なしでポマリドミドおよびデキサメタゾンを含む処置を受けた多発性骨髄腫を有する個体と比較して、個体の P F S を少なくとも約 4 . 5 カ月間延長する、請求項 1 、 7 ~ 8 および 1 1 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

30

**【請求項 15】**

処置は腎機能障害を回復させる、請求項 1 、 7 、 8 および 1 3 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

**【請求項 16】**

個体は、抗 C D 3 8 抗体なしでポマリドミドおよびデキサメタゾンを含む処置を受けた多発性骨髄腫を有する個体よりも迅速に処置への奏功を達成する、請求項 1 ~ 2 および 7 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

**【請求項 17】**

個体は、抗 C D 3 8 抗体なしでポマリドミドおよびデキサメタゾンを含む処置を受けた多発性骨髄腫を有する個体よりも迅速に処置への腎奏功を達成する、請求項 2 および 7 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

40

**【請求項 18】**

腎奏功は腎完全奏功である、請求項 1 7 に記載の医薬組成物。

**【請求項 19】**

腎完全奏功は少なくとも 6 0 日間持続する、請求項 1 7 または 1 8 に記載の医薬組成物。

**【請求項 20】**

抗 C D 3 8 抗体は、配列番号 7 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 ( V H ) および配列番号 8 または配列番号 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 ( V L ) を含む、請求項 1 ~ 2 および 7 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

50

**【請求項 21】**

抗 C D 3 8 抗体はイサツキシマブである、請求項 1 ~ 2 および 7 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

**【請求項 2 2】**

抗 C D 3 8 抗体、ポマリドミドおよびデキサメタゾンは第 1 の 2 8 日周期に投与され、該抗 C D 3 8 抗体は該第 1 の 2 8 日周期の 1 、 8 、 1 5 および 2 2 日目に投与され、該ポマリドミドは該第 1 の 2 8 日周期の 1 ~ 2 1 日目に毎日投与され、該デキサメタゾンは該第 1 の 2 8 日周期の 1 、 8 、 1 5 および 2 2 日目に投与される、請求項 1 ~ 2 および 7 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

**【請求項 2 3】**

抗 C D 3 8 抗体、ポマリドミドおよびデキサメタゾンは、第 1 の 2 8 日周期の後の 1 つまたはそれ以上の 2 8 日周期にさらに投与され。 10

該抗 C D 3 8 抗体は該第 1 の 2 8 日周期の後の該 1 つまたはそれ以上の 2 8 日周期の 1 および 1 5 日目に投与され、該ポマリドミドは該第 1 の 2 8 日周期の後の該 1 つまたはそれ以上の 2 8 日周期の 1 ~ 2 1 日目に毎日投与され、該デキサメタゾンは該第 1 の 2 8 日周期の後の該 1 つまたはそれ以上の 2 8 日周期の 1 、 8 、 1 5 および 2 2 日目に投与される、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

**【請求項 2 4】**

ポマリドミドおよびデキサメタゾンは第 1 の 2 8 日周期の 1 日目の抗 C D 3 8 抗体の前に投与される、請求項 2 2 または 2 3 に記載の医薬組成物。

**【請求項 2 5】**

デキサメタゾンは第 1 の 2 8 日周期の 8 、 1 5 および 2 2 日目の抗 C D 3 8 抗体の前に投与され、該抗 C D 3 8 抗体は該第 1 の 2 8 日周期の 8 および 1 5 日目のポマリドミドの前に投与される、請求項 2 2 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。 20

**【請求項 2 6】**

ポマリドミドおよびデキサメタゾンは第 1 の 2 8 日周期の後の 1 つまたはそれ以上の 2 8 日周期の 1 日目の抗 C D 3 8 抗体の前に投与される、請求項 2 2 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

**【請求項 2 7】**

デキサメタゾンは抗 C D 3 8 抗体の前に投与され、該抗 C D 3 8 抗体は第 1 の 2 8 日周期の後の 1 つまたはそれ以上の 2 8 日周期の 1 5 日目のポマリドミドの前に投与される、請求項 2 2 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。 30

**【請求項 2 8】**

抗 C D 3 8 抗体、ポマリドミドおよびデキサメタゾンは第 1 の 2 8 日周期に投与され、該抗 C D 3 8 抗体は該第 1 の 2 8 日周期に週 1 回投与され、該ポマリドミドは該第 1 の 2 8 日周期に 2 1 日間投与され、該デキサメタゾンは該第 1 の 2 8 日周期に週 1 回投与される、請求項 1 ~ 2 および 7 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

**【請求項 2 9】**

抗 C D 3 8 抗体、ポマリドミドおよびデキサメタゾンは、第 1 の 2 8 日周期の後の 1 つまたはそれ以上の 2 8 日周期にさらに投与され。

該抗 C D 3 8 抗体は該第 1 の 2 8 日周期の後の該 1 つまたはそれ以上の 2 8 日周期の隔週に 1 回投与され、該ポマリドミドは該第 1 の 2 8 日周期の後の該 1 つまたはそれ以上の 2 8 日周期に 2 1 日間投与され、該デキサメタゾンは該第 1 の 2 8 日周期の後の該 1 つまたはそれ以上の 2 8 日周期に週 1 回投与される、請求項 2 8 に記載の医薬組成物。 40

**【請求項 3 0】**

ポマリドミドおよびデキサメタゾンは第 1 の 2 8 日周期の抗 C D 3 8 抗体の前に投与される、請求項 2 8 または 2 9 に記載の医薬組成物。

**【請求項 3 1】**

デキサメタゾンは抗 C D 3 8 抗体の前に投与され、該抗 C D 3 8 抗体は第 1 の 2 8 日周期のポマリドミドの前に投与される、請求項 2 8 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。 50

**【請求項 3 2】**

ポマリドミドおよびデキサメタゾンは第1の28日周期の後の1つまたはそれ以上の28日周期の抗CD38抗体の前に投与される、請求項28～31のいずれか1項に記載の医薬組成物。

**【請求項 3 3】**

デキサメタゾンは抗CD38抗体の前に投与され、該抗CD38抗体は第1の28日周期の後の1つまたはそれ以上の28日周期のポマリドミドの前に投与される、請求項28～32のいずれか1項に記載の医薬組成物。

**【請求項 3 4】**

抗CD38抗体は静脈内投与される、請求項1～2および7～33のいずれか1項に記載の医薬組成物。 10

**【請求項 3 5】**

ポマリドミドは経口投与される、請求項1～2および7～34のいずれか1項に記載の医薬組成物。

**【請求項 3 6】**

デキサメタゾンは経口投与される、請求項1～2および7～35のいずれか1項に記載の医薬組成物。

**【請求項 3 7】**

デキサメタゾンは静脈内投与される、請求項1～2および7～35のいずれか1項に記載の医薬組成物。 20

**【請求項 3 8】**

個体は、多発性骨髄腫のための最も近い前治療に抵抗性であった、請求項1～2および7～37のいずれか1項に記載の医薬組成物。

**【請求項 3 9】**

最も近い前治療はレナリドマイドであった、請求項38に記載の医薬組成物。

**【請求項 4 0】**

最も近い前治療はプロテアソーム阻害剤であった、請求項38に記載の医薬組成物。

**【請求項 4 1】**

プロテアソーム阻害剤はボルテゾミブ、カルフィルゾミブおよびイキサゾミブからなる群から選択される、請求項1～2および7～40のいずれか1項に記載の医薬組成物。 30

**【請求項 4 2】**

レナリドマイドおよびプロテアソーム阻害剤は併用投与された、請求項1～2および7～41のいずれか1項に記載の医薬組成物。

**【請求項 4 3】**

個体は慢性閉塞性肺障害(COPD)を有する、請求項1～2および7～42のいずれか1項に記載の医薬組成物。

**【請求項 4 4】**

個体は喘息を有する、請求項1～2および7～43のいずれか1項に記載の医薬組成物。

**【請求項 4 5】**

個体は気管支けいれんを有する、請求項1～2および7～44のいずれか1項に記載の医薬組成物。 40

**【請求項 4 6】**

個体は、d e l ( 1 7 p )、t ( 4 ; 1 4 )およびt ( 1 4 ; 1 6 )からなる群から選択される1つまたはそれ以上の細胞遺伝学的異常を有する、請求項1～2および7～45のいずれか1項に記載の医薬組成物。

**【請求項 4 7】**

個体は少なくとも65歳かつ75歳未満である、請求項1～2および7～46のいずれか1項に記載の医薬組成物。

**【請求項 4 8】**

50

個体は 75 歳以上である、請求項 1～2 および 7～46 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 49】

個体は、多発性骨髄腫のための少なくとも 3 つの前治療を受けている、請求項 1～2 および 7～48 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 50】

個体は東アジア人である、請求項 1～2 および 7～49 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 51】

個体は国際病期分類 (ISSL) による第 I II 期である、請求項 1～2 および 7～50 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。 10

【請求項 52】

個体は改訂国際病期分類 (R-ISSL) による第 I II 期である、請求項 1～2 および 7～51 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 53】

個体は処置後に  $10^{-4}$  以下の閾値で最小残存疾病 (MRD) 陰性である、請求項 1～2 および 7～52 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 54】

個体は処置後に  $10^{-5}$  以下の閾値で MRD 陰性である、請求項 53 に記載の医薬組成物。 20

【請求項 55】

個体は処置後に  $10^{-6}$  以下の閾値で MRD 陰性である、請求項 54 に記載の医薬組成物。

【請求項 56】

MRD は次世代シークエンシング (NGS) を通して調査される、請求項 53～55 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 57】

MRD は次世代フローサイトメトリー (NGF) を通して調査される、請求項 53～56 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 58】

請求項 1～2 および 7～57 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物により個体の多発性骨髄腫を処置するための、ポマリドミドおよびデキサメタゾンと組み合わせて使用するための抗 CD38 抗体を含むキット。 30