

【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4年7月1日(2022.7.1)

【国際公開番号】WO2019/243636

【公表番号】特表2021-528439(P2021-528439A)

【公表日】令和3年10月21日(2021.10.21)

【出願番号】特願2020-571532(P2020-571532)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/28(2006.01)

10

C 1 2 N 5/09(2010.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 35/02(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 31/704(2006.01)

A 6 1 K 33/24(2019.01)

A 6 1 K 38/02(2006.01)

A 6 1 K 31/17(2006.01)

A 6 1 K 31/675(2006.01)

20

A 6 1 K 31/196(2006.01)

A 6 1 K 31/4184(2006.01)

A 6 1 K 31/475(2006.01)

A 6 1 K 31/7076(2006.01)

A 6 1 K 31/519(2006.01)

A 6 1 K 31/496(2006.01)

C 1 2 P 21/08(2006.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 0 7 H 15/252(2006.01)

C 0 7 D 235/16(2006.01)

30

C 0 7 D 519/04(2006.01)

C 0 7 D 487/04(2006.01)

C 0 7 D 471/04(2006.01)

【F I】

C 0 7 K 16/28 Z N A

C 1 2 N 5/09

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

40

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 K 31/704

A 6 1 K 33/24

A 6 1 K 38/02

A 6 1 K 31/17

A 6 1 K 31/675

A 6 1 K 31/196

A 6 1 K 31/4184

A 6 1 K 31/475

50

A 6 1 K 3 1 / 7 0 7 6
 A 6 1 K 3 1 / 5 1 9
 A 6 1 K 3 1 / 4 9 6
 C 1 2 P 2 1 / 0 8
 C 1 2 N 1 5 / 1 3
 C 0 7 H 1 5 / 2 5 2
 C 0 7 D 2 3 5 / 1 6
 C 0 7 D 5 1 9 / 0 4
 C 0 7 D 4 8 7 / 0 4 1 4 3
 C 0 7 D 4 7 1 / 0 4 1 0 4 Z

10

【手続補正書】

【提出日】令和4年6月23日(2022.6.23)

【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】

20

ヒトCD20に結合することができる第2の抗原結合領域とヒトIgGの第2のFc領域とを含む第2の抗体と組み合わせて医薬として使用するための、ヒトCD37に結合することができる第1の抗原結合領域とヒトIgGの第1のFc領域とを含む第1の抗体を含む組成物であって、第1のFc領域および第2のFc領域が各々、EUナンバリングシステムを使用した場合のヒトIgG1のE430、E345、またはS440に相当する位置におけるアミノ酸の置換を含み、ただし、S440における置換はS440YまたはS440Wである、組成物。

【請求項2】

第1および第2のFc領域が、E430G、E345K、E430S、E430F、E430T、E345Q、E345R、E345Y、S440Y、およびS440Wからなる群より選択される置換を含む、請求項1記載の組成物。

30

【請求項3】

第1および第2のFc領域が、E430GおよびE345Kからなる群より選択される置換、好ましくはE430Gを含む、請求項1記載の組成物。

【請求項4】

第1および第2のFc領域がE430G置換を含む、請求項1記載の組成物。

【請求項5】

第1のFc領域がK439E置換をさらに含み、第2のFc領域がS440K置換をさらに含み、ただし、第2のFc領域はS440Y置換もS440W置換も含まない、前記請求項のいずれか一項記載の組成物。

【請求項6】

40

第1のFc領域がS440K置換をさらに含み、第2のFc領域がK439E置換をさらに含み、ただし、第1のFc領域はS440Y置換もS440W置換も含まない、請求項1～4のいずれか一項記載の組成物。

【請求項7】

第1の抗原結合領域が、SEQ ID No 1に示される配列を有するヒトCD37に結合する、前記請求項のいずれか一項記載の組成物。

【請求項8】

第1の抗原結合領域が、SEQ ID No 2に示される配列を有するカニクイザル(マカカ・ファシキュラリス(Macaca fascicularis))CD37に結合する、前記請求項のいずれか一項記載の組成物。

50

【請求項 9】

第1および第2の抗体を含む組成物であって、第1の抗体が、ヒトCD37に結合することができる第1の抗原結合領域とヒトIgGの第1のFc領域とを含み、第2の抗体が、ヒトCD20に結合することができる第2の抗原結合領域とヒトIgGの第2のFc領域とを含み、第1のFc領域および第2のFc領域が、EUナンバリングシステムを使用した場合のヒトIgG1のE430、E345、またはS440に相当する位置におけるアミノ酸の置換を含み、ただし、S440における置換はS440YまたはS440Wである、組成物。

【請求項 10】

第1および第2のFc領域が、E430G、E345K、E430S、E430F、E430T、E345Q、E345R、E345Y、S440Y、およびS440Wからなる群より選択される置換を含む、請求項9記載の組成物。

10

【請求項 11】

第1および第2のFc領域が、E430GおよびE345Kからなる群より選択される置換、好ましくはE430Gを含む、請求項9および10のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 12】

第1および第2のFc領域がE430G置換を含む、請求項10～11のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 13】

第1のFc領域がK439E置換をさらに含み、第2のFc領域がS440K置換をさらに含み、ただし、第2のFc領域はS440Y置換もS440W置換も含まない、請求項9～12のいずれか一項記載の組成物。

20

【請求項 14】

第1のFc領域がS440K置換をさらに含み、第2のFc領域がK439E置換をさらに含み、ただし、第1のFc領域はS440Y置換もS440W置換も含まない、請求項9～12のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 15】

第1の抗原結合領域が、SEQ ID No 1に示される配列を有するヒトCD37に結合する、請求項9～14のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 16】

第1の抗原結合領域が、SEQ ID No 2に示される配列を有するカニクイザル(マカカ・ファシキュラリス)CD37に結合する、請求項9～15のいずれか一項記載の組成物。

30

【請求項 17】

第1の抗原結合領域が、SEQ ID No 1のアミノ酸Y182、D189、T191、I192、D194、K195、V196、I197、およびP199を含む機能的エピトープに結合する、請求項9～16のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 18】

第1の抗原結合領域が、SEQ ID No 1のアミノ酸E124、F162、Q163、V164、L165、およびH175を含む機能的エピトープに結合する、請求項9～16のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 19】

ヒトCD37に結合する第1の抗原結合領域が可変重鎖(VH)を含み、該VHが

- (a) それぞれ、SEQ ID No:22、23、24 [004]、
- (b) それぞれ、SEQ ID No:29、30、31 [005]、
- (c) それぞれ、SEQ ID No:36、37、38 [010]、
- (d) それぞれ、SEQ ID No:43、44、45 [016]、
- (e) それぞれ、SEQ ID No:8、9、10 [37.3]、および
- (f) それぞれ、SEQ ID No:15、16、17

からなる群より選択されるHCDR1、HCDR2、およびHCDR3の3つのCDR配列を含む、請求項9～18のいずれか一項記載の組成物。

40

【請求項 20】

50

ヒトCD37に結合する第1の抗原結合領域が可変軽鎖（VL）を含み、該VLが

- (a) それぞれ、SEQ ID No:26、EAS、SEQ ID No:27 [004]、
- (b) それぞれ、SEQ ID No:33、AAS、SEQ ID No:34 [005]、
- (c) それぞれ、SEQ ID No:40、KAS、SEQ ID No:41 [010]、
- (d) それぞれ、SEQ ID No:47、YAS、SEQ ID No:48 [016]、
- (e) それぞれ、SEQ ID No:47、YAS、SEQ ID No:58 [016-C90S]、
- (f) それぞれ、SEQ ID No:12、VAT、SEQ ID No:13 [37.3]、および
- (g) それぞれ、SEQ ID No:19、FAK、SEQ ID No:20

からなる群より選択されるLCDR1、LCDR2、およびLCDR3の3つのCDR配列を含む、請求項9～19のいずれか一項記載の組成物。

10

【請求項21】

ヒトCD37に結合する第1の抗原結合領域が

- (a) それぞれ、SEQ ID No:22、23、24、および26、EAS、SEQ ID No:27 [004]、
- (b) それぞれ、SEQ ID No:29、30、31、および33、AAS、SEQ ID No:34 [005]、
- (c) それぞれ、SEQ ID No:36、37、38、および40、KAS、SEQ ID No:41 [010]、
- (d) それぞれ、SEQ ID No:43、44、45、および47、YAS、SEQ ID No:48 [016]、
- (e) それぞれ、SEQ ID No:43、44、45、および47、YAS、SEQ ID No:58 [016-C90S]、
- (f) それぞれ、SEQ ID No:8、9、10、および12、VAT、SEQ ID No:13 [37.3]、

ならびに

20

- (g) それぞれ、SEQ ID No:15、16、17、および19、FAK、SEQ ID No:20

からなる群より選択される、HCDR1、HCDR2、およびHCDR3の3つのCDR配列を含むVH、ならびにLCDR1、LCDR2、およびLCDR3の3つのCDR配列を含むVLを含む、請求項9～20のいずれか一項記載の組成物。

【請求項22】

ヒトCD37に結合する第1の抗原結合領域が

- (a) それぞれ、VH SEQ ID No:49およびVL SEQ ID No 50 [004]、
- (b) それぞれ、VH SEQ ID No 51およびVL SEQ ID No 52 [005]、
- (c) それぞれ、VH SEQ ID No 53およびVL SEQ ID No 54 [010]、
- (d) それぞれ、VH SEQ ID No 55およびVL SEQ ID No 56 [016]、
- (e) それぞれ、VH SEQ ID No 55およびVL SEQ ID No 57 [016-C90S]、
- (f) それぞれ、VH SEQ ID No 7およびVL SEQ ID No 11 [37.3]、
- (g) それぞれ、VH SEQ ID No 14およびVL SEQ ID No 18、ならびに

30

(h) (a)～(g)に示される配列のうちいずれか1つとの少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、または少なくとも99%のアミノ酸配列同一性を有するVHおよびVLの配列

からなる群より選択される配列を有するVHおよびVLを含む、請求項9～21のいずれか一項記載の組成物。

【請求項23】

第2の抗原結合領域が、それぞれSEQ ID No 5および6に示される配列を有するヒトCD20およびカニクイザルCD20に結合する、請求項1～22のいずれか一項記載の組成物。

40

【請求項24】

ヒトCD20に結合する第2の抗原結合領域がVHを含み、該VHが

- (a) それぞれ、SEQ ID No:60、61、62 [7D8]、
- (b) それぞれ、SEQ ID No:67、68、69 [118B]、
- (c) それぞれ、SEQ ID No:73、74、62 [オファツムマブ]、
- (d) それぞれ、SEQ ID No:76、77、78 [リツキシマブ]、および
- (e) それぞれ、SEQ ID No:83、84、85 [オビヌツズマブ]

からなる群より選択されるHCDR1、HCDR2、およびHCDR3の3つのCDR配列を含む、請求項9～23のいずれか一項記載の組成物。

50

【請求項 25】

ヒトCD20に結合する第2の抗原結合領域がVLを含み、該VLが

- (a) それぞれ、SEQ ID No:64、DAS、SEQ ID No:65 [7D8] / [オフアツムマブ]、
- (b) それぞれ、SEQ ID No:64、DAS、SEQ ID No:71 [11B8]、
- (c) それぞれ、SEQ ID No:80、ATS、SEQ ID No:81 [リツキシマブ]、
- (d) それぞれ、SEQ ID No:87、QMS、SEQ ID No:88 [オビヌツズマブ]

からなる群より選択されるLCDR1、LCDR2、およびLCDR3の3つのCDR配列を含む、請求項9～24のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 26】

ヒトCD20に結合する第2の抗原結合領域がVHおよびVLを含み、該VHがHCDR1、HCDR2、およびHCDR3の3つのCDR配列を含み、該VLがLCDR1、LCDR2、およびLCDR3の3つのCDR配列を含み、これらのCDR配列が

- (a) それぞれ、SEQ ID No:60、61、62、および64、DAS、SEQ ID No:65 [7D8]、
- (b) それぞれ、SEQ ID No:67、68、69、および64、DAS、SEQ ID No:71 [11B8]、
- (c) それぞれ、SEQ ID No:73、74、62、および64、DAS、SEQ ID No:65 [オフアツムマブ]、
- (d) それぞれ、SEQ ID No:76、77、78、および80、ATS、SEQ ID No:81 [リツキシマブ]、ならびに

- (e) それぞれ、SEQ ID No:83、84、85、および87、QMS、SEQ ID No:88

からなる群より選択される、請求項9～25のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 27】

ヒトCD20に結合する第2の抗原結合領域が

- (a) VH SEQ ID No:59およびVL SEQ ID No:63 [7D8]、
- (b) VH SEQ ID No:66およびVL SEQ ID No:70 [11B8]、
- (c) VH SEQ ID No:72およびVL SEQ ID No:63 [オフアツムマブ]、
- (d) VH SEQ ID No:75およびVL SEQ ID No:79 [リツキシマブ]、
- (e) VH SEQ ID No:82およびVL SEQ ID No:86 [オビヌツズマブ]、および

- (f) (a)～(e)に示される配列のうちのいずれか1つとの少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、または少なくとも99%のアミノ酸配列同一性を有するVHおよびVLの配列

からなる群より選択されるVHおよびVLを含む、請求項9～26のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 28】

ヒトCD37に結合する第1の抗原結合領域がVHおよびVLを含み、該VHがHCDR1、HCDR2、およびHCDR3の3つのCDR配列を含み、該VLがLCDR1、LCDR2、およびLCDR3の3つのCDR配列を含み、これらのCDR配列が

- (a) それぞれ、SEQ ID No:22、23、24、および26、EAS、SEQ ID No:27 [004]、
- (b) それぞれ、SEQ ID No:29、30、31、および33、AAS、SEQ ID No:34 [005]、
- (c) それぞれ、SEQ ID No:36、37、38、および40、KAS、SEQ ID No:41 [010]、
- (d) それぞれ、SEQ ID No:43、44、45、および47、YAS、SEQ ID No:48 [016]、
- (e) それぞれ、SEQ ID No:43、44、45、および47、YAS、SEQ ID No:58 [016-C90S]、
- (f) それぞれ、SEQ ID No:8、9、10、および12、VAT、SEQ ID No:13 [37.3]、

ならびに

- (g) それぞれ、SEQ ID No:15、16、17、および19、FAK、SEQ ID No:20 [他の先行技術]

からなる群より選択され、

ヒトCD20に結合する第2の抗原結合領域がVHおよびVLを含み、該VHがHCDR1、HCDR2、およびHCDR3の3つのCDR配列を含み、該VLがLCDR1、LCDR2、およびLCDR3

10

20

30

40

50

の3つのCDR配列を含み、これらのCDR配列が

(h) それぞれ、SEQ ID No:60、61、62、および64、DAS、SEQ ID No:65 [7D8]、
 (i) それぞれ、SEQ ID No:67、68、69、および64、DAS、SEQ ID No:71 [11B8]、
 (j) それぞれ、SEQ ID No:73、74、62、および64、DAS、SEQ ID No:65 [オファツムマブ]、

(k) それぞれ、SEQ ID No:76、77、78、および80、ATS、SEQ ID No:81 [リツキシマブ]、ならびに

それぞれ、SEQ ID No:83、84、85、および87、QMS、SEQ ID No:88
 からなる群より選択される、請求項9～27のいずれか一項記載の組成物。

【請求項29】

10

ヒトCD37に結合する第1の抗原結合領域が

(a) それぞれ、VH SEQ ID No:49およびVL SEQ ID No 50 [004]、
 (b) それぞれ、VH SEQ ID No 51およびVL SEQ ID No 52 [005]、
 (c) それぞれ、VH SEQ ID No 53およびVL SEQ ID No 54 [010]、
 (d) それぞれ、VH SEQ ID No 55およびVL SEQ ID No 56 [016]、
 (e) それぞれ、VH SEQ ID No 55およびVL SEQ ID No 57 [016-C90S]、
 (f) それぞれ、VH SEQ ID No 7およびVL SEQ ID No 11 [37.3]、
 (g) それぞれ、VH SEQ ID No 14およびVL SEQ ID No 18

からなる群より選択されるVHおよびVLの配列を含み、

ヒトCD20に結合する第2の抗原結合領域が

20

(h) VH SEQ ID No:59およびVL SEQ ID No:63 [7D8]、
 (i) VH SEQ ID No:66およびVL SEQ ID No:70 [11B8]、
 (j) VH SEQ ID No:72およびVL SEQ ID No:63 [オファツムマブ]
 (k) VH SEQ ID No:75およびVL SEQ ID No:79 [リツキシマブ]、および
 (l) VH SEQ ID No:82およびVL SEQ ID No:86 [オビヌツズマブ]

からなる群より選択されるVHおよびVLの配列を含む、請求項9～28のいずれか一項記載の組成物。

【請求項30】

第1および/または第2の抗体が、ヒト抗体、ヒト化抗体、またはキメラ抗体である、請求項1～29のいずれか一項記載の組成物。

30

【請求項31】

第1の抗体がヒト化抗体であり、第2の抗体がヒト抗体である、請求項1～30のいずれか一項記載の組成物。

【請求項32】

第1および/または第2の抗体がモノクローナル抗体である、請求項1～31のいずれか一項記載の組成物。

【請求項33】

第1および/または第2の抗体が、ヒトIgG1アイソタイプ、ヒトIgG2アイソタイプ、ヒトIgG3アイソタイプ、またはヒトIgG4アイソタイプである、請求項1～32のいずれか一項記載の組成物。

40

【請求項34】

第1および/または第2の抗体がIgG1アイソタイプである、請求項1～33のいずれか一項記載の組成物。

【請求項35】

第1および/または第2の抗体が、IgG1m(f)アロタイプ、IgG1m(a)アロタイプ、IgG1m(z)アロタイプ、IgG1m(x)アロタイプ、または混合アロタイプである、請求項1～34のいずれか一項記載の組成物。

【請求項36】

第1の抗体および第2の抗体が、組成物中、1:50～50:1のモル比、例えば、約1:1のモル比、約1:2のモル比、約1:3のモル比、約1:4のモル比、約1:5のモル比、約1:6のモル

50

比、約1:7のモル比、約1:8のモル比、約1:9のモル比、約1:10のモル比、約1:15のモル比、約1:20のモル比、約1:25のモル比、約1:30のモル比、約1:35のモル比、約1:40のモル比、約1:45のモル比、約1:50のモル比、約50:1のモル比、約45:1のモル比、約40:1のモル比、約35:1のモル比、約30:1のモル比、約25:1のモル比、約20:1のモル比、約15:1のモル比、約10:1のモル比、約9:1のモル比、約8:1のモル比、約7:1のモル比、約6:1のモル比、約5:1のモル比、約4:1のモル比、約3:1のモル比、約2:1のモル比で存在する、請求項9～35のいずれか一項記載の組成物。

【請求項37】

第1の抗体および第2の抗体が、組成物中、1:1のモル比で存在する、請求項9～36のいずれか一項記載の組成物。

10

【請求項38】

薬学的担体または賦形剤をさらに含む、請求項1～37のいずれか一項記載の組成物。

【請求項39】

薬学的組成物である、請求項1～38のいずれか一項記載の組成物。

【請求項40】

医薬として使用するための、請求項1～39のいずれか一項記載の組成物。

【請求項41】

固形腫瘍および/または血液腫瘍の処置において使用するための、請求項1～40のいずれか一項記載の組成物。

【請求項42】

血液腫瘍、例えば、慢性リンパ球性白血病ならびに急性骨髄性白血病および慢性骨髄性白血病を含む骨髄性白血病を含む白血病、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、または多発性骨髄腫、ホジキンリンパ腫、または骨髄異形成症候群の処置において使用するための、請求項1～41のいずれか一項記載の組成物。

20

【請求項43】

医薬を製造するための、請求項1～39のいずれか一項記載の組成物の使用。

【請求項44】

固形腫瘍および/または血液腫瘍を処置するための医薬を製造するための、請求項43記載の使用。

【請求項45】

さらなる治療剤との組み合わせた、請求項43～44のいずれか一項記載の使用。

30

【請求項46】

さらなる治療剤が、ドキソルピシン、シスプラチン、ブレオマイシン、カルムスチン、シクロホスファミド、クロラムブシル、ベンダムスチン、ピンクリスチン、フルダラピン、およびイブルチニブ、およびベネトクラクスからなる群より選択される、請求項45記載の使用。

【請求項47】

請求項1～39のいずれか一項記載の組成物を含む、それを必要とする個体において、CD37およびCD20を発現している腫瘍細胞の細胞死を誘導するかまたはその成長および/もしくは増殖を阻害するための薬学的組成物。

40

【請求項48】

有効量の請求項1～39のいずれか一項記載の組成物を含む、固形腫瘍および/または血液腫瘍を有する個体を処置するための薬学的組成物。

【請求項49】

さらなる治療剤を含む、請求項47～48のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項50】

さらなる治療剤が、ドキソルピシン、シスプラチン、ブレオマイシン、カルムスチン、シクロホスファミド、クロラムブシル、ベンダムスチン、ピンクリスチン、フルダラピン、イブルチニブ、およびベネトクラクスからなる群より選択される、請求項49記載の薬学的組成物。

50

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0025

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0025】

さらに別の局面において、本発明は、本発明による第1および第2の抗体または組成物を、有効量、個体へ投与する工程を含む、固形腫瘍および/または血液腫瘍を有する個体を処置する方法に関する。

[本発明1001]

ヒトCD20に結合することができる第2の抗原結合領域とヒトIgGの第2のFc領域とを含む第2の抗体と組み合わせて医薬として使用するための、ヒトCD37に結合することができる第1の抗原結合領域とヒトIgGの第1のFc領域とを含む第1の抗体であって、第1のFc領域および第2のFc領域が各々、EUナンバリングシステムを使用した場合のヒトIgG1のE430、E345、またはS440に相当する位置におけるアミノ酸の置換を含み、ただし、S440における置換はS440YまたはS440Wである、第2の抗体と組み合わせて医薬として使用するための第1の抗体。

[本発明1002]

第1および第2のFc領域が、E430G、E345K、E430S、E430F、E430T、E345Q、E345R、E345Y、S440Y、およびS440Wからなる群より選択される置換を含む、本発明1001の、第2の抗体と組み合わせて医薬として使用するための第1の抗体。

[本発明1003]

第1および第2のFc領域が、E430GおよびE345Kからなる群より選択される置換、好ましくはE430Gを含む、本発明1001の、第2の抗体と組み合わせて医薬として使用するための第1の抗体。

[本発明1004]

第1および第2のFc領域がE430G置換を含む、本発明1001の、第2の抗体と組み合わせて医薬として使用するための第1の抗体。

[本発明1005]

第1のFc領域がK439E置換をさらに含み、第2のFc領域がS440K置換をさらに含み、ただし、第2のFc領域はS440Y置換もS440W置換も含まない、前記本発明のいずれかの、第2の抗体と組み合わせて医薬として使用するための第1の抗体。

[本発明1006]

第1のFc領域がS440K置換をさらに含み、第2のFc領域がK439E置換をさらに含み、ただし、第1のFc領域はS440Y置換もS440W置換も含まない、本発明1001~1004のいずれかの、第2の抗体と組み合わせて医薬として使用するための第1の抗体。

[本発明1007]

第1の抗原結合領域が、SEQ ID No 1に示される配列を有するヒトCD37に結合する、前記本発明のいずれかの、第2の抗体と組み合わせて医薬として使用するための第1の抗体。

[本発明1008]

第1の抗原結合領域が、SEQ ID No 2に示される配列を有するカニクイザル（マカカ・ファシキュラリス（*Macaca fascicularis*））CD37に結合する、前記本発明のいずれかの第1の抗体と組み合わせて医薬として使用するための第1の抗体。

[本発明1009]

第1および第2の抗体を含む組成物であって、第1の抗体が、ヒトCD37に結合することができる第1の抗原結合領域とヒトIgGの第1のFc領域とを含み、第2の抗体が、ヒトCD20に結合することができる第2の抗原結合領域とヒトIgGの第2のFc領域とを含み、第1のFc領域および第2のFc領域が、EUナンバリングシステムを使用した場合のヒトIgG1のE430、E345、またはS440に相当する位置におけるアミノ酸の置換を含み、ただし

10

20

30

40

50

S440における置換はS440YまたはS440Wである、組成物。

[本発明1010]

第1および第2のFc領域が、E430G、E345K、E430S、E430F、E430T、E345Q、E345R、E345Y、S440Y、およびS440Wからなる群より選択される置換を含む、本発明1009の組成物。

[本発明1011]

第1および第2のFc領域が、E430GおよびE345Kからなる群より選択される置換、好ましくはE430Gを含む、本発明1009および1010のいずれかの組成物。

[本発明1012]

第1および第2のFc領域がE430G置換を含む、本発明1010～1011のいずれかの組成物。

10

[本発明1013]

第1のFc領域がK439E置換をさらに含み、第2のFc領域がS440K置換をさらに含み、ただし、第2のFc領域はS440Y置換もS440W置換も含まない、本発明1009～1012のいずれかの組成物。

[本発明1014]

第1のFc領域がS440K置換をさらに含み、第2のFc領域がK439E置換をさらに含み、ただし、第1のFc領域はS440Y置換もS440W置換も含まない、本発明1009～1012のいずれかの組成物。

[本発明1015]

第1の抗原結合領域が、SEQ ID No 1に示される配列を有するヒトCD37に結合する、本発明1009～1014のいずれかの組成物。

20

[本発明1016]

第1の抗原結合領域が、SEQ ID No 2に示される配列を有するカニクイザル（マカカ・ファシキュラリス）CD37に結合する、本発明1009～1015のいずれかの組成物。

[本発明1017]

第1の抗原結合領域が、SEQ ID No 1のアミノ酸Y182、D189、T191、I192、D194、K195、V196、I197、およびP199を含む機能的エピトープに結合する、本発明1009～1016のいずれかの組成物。

[本発明1018]

第1の抗原結合領域が、SEQ ID No 1のアミノ酸E124、F162、Q163、V164、L165、およびH175を含む機能的エピトープに結合する、本発明1009～1016のいずれかの組成物。

30

[本発明1019]

ヒトCD37に結合する第1の抗原結合領域が可変重鎖（VH）を含み、該VHが

(a) それぞれ、SEQ ID No:22、23、24 [004]、

(b) それぞれ、SEQ ID No:29、30、31 [005]、

(c) それぞれ、SEQ ID No:36、37、38 [010]、

(d) それぞれ、SEQ ID No:43、44、45 [016]、

(e) それぞれ、SEQ ID No:8、9、10 [37.3]、および

(f) それぞれ、SEQ ID No:15、16、17

からなる群より選択されるHCDR1、HCDR2、およびHCDR3の3つのCDR配列を含む、本発明1009～1018のいずれかの組成物。

40

[本発明1020]

ヒトCD37に結合する第1の抗原結合領域が可変軽鎖（VL）を含み、該VLが

(a) それぞれ、SEQ ID No:26、EAS、SEQ ID No:27 [004]、

(b) それぞれ、SEQ ID No:33、AAS、SEQ ID No:34 [005]、

(c) それぞれ、SEQ ID No:40、KAS、SEQ ID No:41 [010]、

(d) それぞれ、SEQ ID No:47、YAS、SEQ ID No:48 [016]、

(e) それぞれ、SEQ ID No:47、YAS、SEQ ID No:58 [016-C90S]、

50

(f) それぞれ、SEQ ID No:12、VAT、SEQ ID No:13 [37.3]、および
 (g) それぞれ、SEQ ID No:19、FAK、SEQ ID No:20
からなる群より選択されるLCDR1、LCDR2、およびLCDR3の3つのCDR配列を含む、
本発明1009～1019のいずれかの組成物。

[本発明1021]

ヒトCD37に結合する第1の抗原結合領域が

(a) それぞれ、SEQ ID No:22、23、24、および26、EAS、SEQ ID No:27 [004]、
 (b) それぞれ、SEQ ID No:29、30、31、および33、AAS、SEQ ID No:34 [005]、
 (c) それぞれ、SEQ ID No:36、37、38、および40、KAS、SEQ ID No:41 [010]、
 (d) それぞれ、SEQ ID No:43、44、45、および47、YAS、SEQ ID No:48 [016]、
 (e) それぞれ、SEQ ID No:43、44、45、および47、YAS、SEQ ID No:58 [016-C
90S]、

10

(f) それぞれ、SEQ ID No:8、9、10、および12、VAT、SEQ ID No:13 [37.3]、
ならびに

(g) それぞれ、SEQ ID No:15、16、17、および19、FAK、SEQ ID No:20
からなる群より選択される、HCDR1、HCDR2、およびHCDR3の3つのCDR配列を含む
VH、ならびにLCDR1、LCDR2、およびLCDR3の3つのCDR配列を含むVLを含む、本
発明1009～1020のいずれかの組成物。

[本発明1022]

ヒトCD37に結合する第1の抗原結合領域が

(a) それぞれ、VH SEQ ID No:49およびVL SEQ ID No 50 [004]、
 (b) それぞれ、VH SEQ ID No 51およびVL SEQ ID No 52 [005]、
 (c) それぞれ、VH SEQ ID No 53およびVL SEQ ID No 54 [010]、
 (d) それぞれ、VH SEQ ID No 55およびVL SEQ ID No 56 [016]、
 (e) それぞれ、VH SEQ ID No 55およびVL SEQ ID No 57 [016-C90S]、
 (f) それぞれ、VH SEQ ID No 7およびVL SEQ ID No 11 [37.3]、
 (g) それぞれ、VH SEQ ID No 14およびVL SEQ ID No 18、ならびに

20

(h) (a)～(g)に示される配列のうちいずれか1つとの少なくとも90%、少なくとも95
%、少なくとも97%、または少なくとも99%のアミノ酸配列同一性を有するVHおよび
VLの配列

30

からなる群より選択される配列を有するVHおよびVLを含む、本発明1009～1021のい
ずれかの組成物。

[本発明1023]

第2の抗原結合領域が、それぞれSEQ ID No 5および6に示される配列を有するヒトC
D20およびカニクイザルCD20に結合する、本発明1001～1022のいずれかの組成物。

[本発明1024]

ヒトCD20に結合する第2の抗原結合領域がVHを含み、該VHが

(a) それぞれ、SEQ ID No:60、61、62 [7D8]、
 (b) それぞれ、SEQ ID No:67、68、69 [118B]、
 (c) それぞれ、SEQ ID No:73、74、62 [オファツムマブ]、
 (d) それぞれ、SEQ ID No:76、77、78 [リツキシマブ]、および
 (e) それぞれ、SEQ ID No:83、84、85 [オビヌツズマブ]

40

からなる群より選択されるHCDR1、HCDR2、およびHCDR3の3つのCDR配列を含む、
本発明1009～1023のいずれかの組成物。

[本発明1025]

ヒトCD20に結合する第2の抗原結合領域がVLを含み、該VLが

(a) それぞれ、SEQ ID No:64、DAS、SEQ ID No:65 [7D8] / [オファツムマブ]、
 (b) それぞれ、SEQ ID No:64、DAS、SEQ ID No:71 [11B8]、
 (c) それぞれ、SEQ ID No:80、ATS、SEQ ID No:81 [リツキシマブ]、
 (d) それぞれ、SEQ ID No:87、QMS、SEQ ID No:88 [オビヌツズマブ]

50

からなる群より選択されるLCDR1、LCDR2、およびLCDR3の3つのCDR配列を含む、
本発明1009～1024のいずれかの組成物。

[本発明1026]

ヒトCD20に結合する第2の抗原結合領域がVHおよびVLを含み、該VHがHCDR1、HCDR2、およびHCDR3の3つのCDR配列を含み、該VLがLCDR1、LCDR2、およびLCDR3の3つのCDR配列を含み、これらのCDR配列が

(a) それぞれ、SEQ ID No:60、61、62、および64、DAS、SEQ ID No:65 [7D8]、

(b) それぞれ、SEQ ID No:67、68、69、および64、DAS、SEQ ID No:71 [11B8]、

(c) それぞれ、SEQ ID No:73、74、62、および64、DAS、SEQ ID No:65 [オフアツムマブ]、

(d) それぞれ、SEQ ID No:76、77、78、および80、ATS、SEQ ID No:81 [リツキシマブ]、ならびに

(e) それぞれ、SEQ ID No:83、84、85、および87、QMS、SEQ ID No:88

からなる群より選択される、本発明1009～1025のいずれかの組成物。

[本発明1027]

ヒトCD20に結合する第2の抗原結合領域が

(a) VH SEQ ID No:59およびVL SEQ ID No:63 [7D8]、

(b) VH SEQ ID No:66およびVL SEQ ID No:70 [11B8]、

(c) VH SEQ ID No:72およびVL SEQ ID No:63 [オフアツムマブ]、

(d) VH SEQ ID No:75およびVL SEQ ID No:79 [リツキシマブ]、

(e) VH SEQ ID No:82およびVL SEQ ID No:86 [オビヌツズマブ]、および

(f) (a)～(e)に示される配列のうちのいずれか1つとの少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、または少なくとも99%のアミノ酸配列同一性を有するVHおよびVLの配列

からなる群より選択されるVHおよびVLを含む、本発明1009～1026のいずれかの組成物。

[本発明1028]

ヒトCD37に結合する第1の抗原結合領域がVHおよびVLを含み、該VHがHCDR1、HCDR2、およびHCDR3の3つのCDR配列を含み、該VLがLCDR1、LCDR2、およびLCDR3の3つのCDR配列を含み、これらのCDR配列が

(a) それぞれ、SEQ ID No:22、23、24、および26、EAS、SEQ ID No:27 [004]、

(b) それぞれ、SEQ ID No:29、30、31、および33、AAS、SEQ ID No:34 [005]、

(c) それぞれ、SEQ ID No:36、37、38、および40、KAS、SEQ ID No:41 [010]、

(d) それぞれ、SEQ ID No:43、44、45、および47、YAS、SEQ ID No:48 [016]、

(e) それぞれ、SEQ ID No:43、44、45、および47、YAS、SEQ ID No:58 [016-C90S]、

(f) それぞれ、SEQ ID No:8、9、10、および12、VAT、SEQ ID No:13 [37.3]、ならびに

(g) それぞれ、SEQ ID No:15、16、17、および19、FAK、SEQ ID No:20 [他の先行技術]

からなる群より選択され、

ヒトCD20に結合する第2の抗原結合領域がVHおよびVLを含み、該VHがHCDR1、HCDR2、およびHCDR3の3つのCDR配列を含み、該VLがLCDR1、LCDR2、およびLCDR3の3つのCDR配列を含み、これらのCDR配列が

(h) それぞれ、SEQ ID No:60、61、62、および64、DAS、SEQ ID No:65 [7D8]、

(i) それぞれ、SEQ ID No:67、68、69、および64、DAS、SEQ ID No:71 [11B8]、

(j) それぞれ、SEQ ID No:73、74、62、および64、DAS、SEQ ID No:65 [オフアツムマブ]、

(k) それぞれ、SEQ ID No:76、77、78、および80、ATS、SEQ ID No:81 [リツキシ

10

20

30

40

50

シマブ]、ならびに

それぞれ、SEQ ID No:83、84、85、および87、QMS、SEQ ID No:88
からなる群より選択される、本発明1009~1027のいずれかの組成物。

[本発明1029]

ヒトCD37に結合する第1の抗原結合領域が

- (a) それぞれ、VH SEQ ID No:49およびVL SEQ ID No 50 [004]、
- (b) それぞれ、VH SEQ ID No 51およびVL SEQ ID No 52 [005]、
- (c) それぞれ、VH SEQ ID No 53およびVL SEQ ID No 54 [010]、
- (d) それぞれ、VH SEQ ID No 55およびVL SEQ ID No 56 [016]、
- (e) それぞれ、VH SEQ ID No 55およびVL SEQ ID No 57 [016-C90S]、
- (f) それぞれ、VH SEQ ID No 7およびVL SEQ ID No 11 [37.3]、
- (g) それぞれ、VH SEQ ID No 14およびVL SEQ ID No 18

10

からなる群より選択されるVHおよびVLの配列を含み、

ヒトCD20に結合する第2の抗原結合領域が

- (h) VH SEQ ID No:59およびVL SEQ ID No:63 [7D8]、
- (i) VH SEQ ID No:66およびVL SEQ ID No:70 [11B8]、
- (j) VH SEQ ID No:72およびVL SEQ ID No:63 [オフアツムマブ]
- (k) VH SEQ ID No:75およびVL SEQ ID No:79 [リツキシマブ]、および
- (l) VH SEQ ID No:82およびVL SEQ ID No:86 [オピヌツズマブ]

20

からなる群より選択されるVHおよびVLの配列を含む、本発明1009~1028のいずれかの組成物。

[本発明1030]

第1および/または第2の抗体が、ヒト抗体、ヒト化抗体、またはキメラ抗体である、本発明1009~1029のいずれかの組成物。

[本発明1031]

第1の抗体がヒト化抗体であり、第2の抗体がヒト抗体である、本発明1009~1030のいずれかの組成物。

[本発明1032]

第1および/または第2の抗体がモノクローナル抗体である、本発明1009~1031のいずれかの組成物。

30

[本発明1033]

第1および/または第2の抗体が、ヒトIgG1アイソタイプ、ヒトIgG2アイソタイプ、ヒトIgG3アイソタイプ、またはヒトIgG4アイソタイプである、本発明1009~1032のいずれかの組成物。

[本発明1034]

第1および/または第2の抗体がIgG1アイソタイプである、本発明1009~1033のいずれかの組成物。

[本発明1035]

第1および/または第2の抗体が、IgG1m(f)アロタイプ、IgG1m(a)アロタイプ、IgG1m(z)アロタイプ、IgG1m(x)アロタイプ、または混合アロタイプである、本発明1009~1034のいずれかの組成物。

40

[本発明1036]

第1の抗体および第2の抗体が、組成物中、1:50~50:1のモル比、例えば、約1:1のモル比、約1:2のモル比、約1:3のモル比、約1:4のモル比、約1:5のモル比、約1:6のモル比、約1:7のモル比、約1:8のモル比、約1:9のモル比、約1:10のモル比、約1:15のモル比、約1:20のモル比、約1:25のモル比、約1:30のモル比、約1:35のモル比、約1:40のモル比、約1:45のモル比、約1:50のモル比、約50:1のモル比、約45:1のモル比、約40:1のモル比、約35:1のモル比、約30:1のモル比、約25:1のモル比、約20:1のモル比、約15:1のモル比、約10:1のモル比、約9:1のモル比、約8:1のモル比、約7:1のモル比、約6:1のモル比、約5:1のモル比、約4:1のモル比、約3:1のモル比、約2:1のモ

50

ル比で存在する、本発明1009～1035のいずれかの組成物。

[本発明1037]

第1の抗体および第2の抗体が、組成物中、1:1のモル比で存在する、本発明1009～1036のいずれかの組成物。

[本発明1038]

薬学的担体または賦形剤をさらに含む、本発明1009～1037のいずれかの組成物。

[本発明1039]

薬学的組成物である、本発明1009～1038のいずれかの組成物。

[本発明1040]

医薬として使用するための、本発明1001～1008のいずれかの抗体または本発明1009～1039のいずれかの組成物。

10

[本発明1041]

固形腫瘍および/または血液腫瘍の処置において使用するための、本発明1001～1008のいずれかの抗体または本発明1009～1040のいずれかの組成物。

[本発明1042]

血液腫瘍、例えば、慢性リンパ球性白血病ならびに急性骨髄性白血病および慢性骨髄性白血病を含む骨髄性白血病を含む白血病、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、または多発性骨髄腫、ホジキンリンパ腫、または骨髄異形成症候群の処置において使用するための、本発明1001～1008のいずれかの抗体または本発明1009～1041のいずれかの組成物。

[本発明1043]

医薬を製造するための、本発明1001～1008のいずれかの抗体または本発明1009～1039のいずれかの組成物の使用。

20

[本発明1044]

固形腫瘍および/または血液腫瘍を処置するための医薬を製造するための、本発明1043の使用。

[本発明1045]

さらなる治療剤との組み合わせた、本発明1043～1044のいずれかの使用。

[本発明1046]

さらなる治療剤が、ドキソルビシン、シスプラチン、プレオマイシン、カルムスチン、シクロホスファミド、クロラムブシル、ベンダムスチン、ピンクリスチン、フルダラビン、およびイブルチニブ、およびベネトクラクスからなる群より選択される、本発明1045の使用。

30

[本発明1047]

CD37およびCD20を発現している腫瘍細胞の細胞死を誘導するかまたはその成長および/もしくは増殖を阻害する方法であって、それを必要とする個体に、本発明1001～1008のいずれかの第1および第2の抗体または本発明1009～1039のいずれかの組成物を投与する工程を含む、方法。

[本発明1048]

固形腫瘍および/または血液腫瘍を有する個体を処置する方法であって、有効量の本発明1001～1008のいずれかの第1および第2の抗体または本発明1009～1039のいずれかの組成物を該個体に投与する工程を含む、方法。

40

[本発明1049]

本発明1001～1008のいずれかの第1および第2の抗体または本発明1009～1039のいずれかの組成物と組み合わせ、さらなる治療剤を投与する工程を含む、本発明1047～1048のいずれかの方法。

[本発明1050]

さらなる治療剤が、ドキソルビシン、シスプラチン、プレオマイシン、カルムスチン、シクロホスファミド、クロラムブシル、ベンダムスチン、ピンクリスチン、フルダラビン、イブルチニブ、およびベネトクラクスからなる群より選択される、本発明1049の方法。

50