

【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6年9月18日(2024.9.18)

【国際公開番号】WO2022/053656

【公表番号】特表2023-542290(P2023-542290A)

【公表日】令和5年10月6日(2023.10.6)

【年通号数】公開公報(特許)2023-189

【出願番号】特願2023-515677(P2023-515677)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 31/4184(2006.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 0 7 K 16/46(2006.01)

C 0 7 K 16/28(2006.01)

C 0 7 K 16/30(2006.01)

【F I】

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 31/4184

C 1 2 N 15/13 Z N A

C 0 7 K 16/46

C 0 7 K 16/28

C 0 7 K 16/30

【手続補正書】

【提出日】令和6年9月9日(2024.9.9)

【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】

(i) ヒトCD3 (イプシロン) に結合し、可変重鎖(VH)領域及び可変軽鎖(VL)領域を含む第1の抗原結合領域を含む第1の結合アームであって、前記VH領域が、配列番号6のVH領域配列中にあるCDR1、CDR2及びCDR3配列を含み、前記VL領域が、配列番号7のVL領域配列中にあるCDR1、CDR2及びCDR3配列を含む、第1の結合アームと、

(ii) ヒトCD20に結合し、VH領域及びVL領域を含む第2の抗原結合領域を含む第2の結合アームであって、前記VH領域が、配列番号13のVH領域配列中にあるCDR1、CDR2及びCDR3配列を含み、前記VL領域が、配列番号14のVL領域配列中にあるCDR1、CDR2及びCDR3配列を含む、第2の結合アームと、

を含む二重特異性抗体を含む、ヒト対象における濾胞性リンパ腫を治療するための医薬組成物であって、

前記治療が前記二重特異性抗体と、有効量のリツキシマブ及びベンダムスチンとを前記

10

20

30

40

50

対象に投与することを含み、

前記二重特異性抗体が、24 mg又は48 mgの用量で投与され、リツキシマブ、ベンダムスチン及び前記二重特異性抗体が28日サイクルで投与される、前記医薬組成物。

【請求項2】

前記二重特異性抗体を24 mgの用量で投与する、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記二重特異性抗体を48 mgの用量で投与する、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記二重特異性抗体を週に1回投与する（毎週の投与）、請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項5】

24 mg又は48 mgの前記毎週の投与が、2.5回の28日サイクルにわたって行われる、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記毎週の投与の後、前記二重特異性抗体を2週間に1回投与する（隔週の投与）、請求項4又は5に記載の医薬組成物。

【請求項7】

前記隔週の投与が6回の28日サイクルで行われる、請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記隔週の投与の後、前記二重特異性抗体を4週間に1回投与する、請求項6又は7に記載の医薬組成物。

20

【請求項9】

前記4週間に1回の投与が、リツキシマブ及びベンダムスチンの開始から前記二重特異性抗体による治療の合計2年までの期間にわたって行われる、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項10】

24 mg又は48 mgの前記毎週の投与の前に、前記二重特異性抗体のプライミング用量を前記28日サイクルのサイクル1で投与する、請求項4～9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項11】

前記プライミング用量が、24 mg又は48 mgの第1の毎週用量を投与する2週間前に投与される、請求項10に記載の医薬組成物。

30

【請求項12】

前記プライミング用量が0.16 mgである、請求項10又は11に記載の医薬組成物。

【請求項13】

前記プライミング用量を投与した後、24 mg又は48 mgの第1の毎週用量を投与する前に、前記二重特異性抗体の中間用量を投与する、請求項10～12のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項14】

前記プライミング用量を1日目に投与し、前記中間用量を8日目に投与した後、サイクル1の15及び22日目に24 mg又は48 mgの前記第1の毎週用量を投与する、請求項13に記載の医薬組成物。

40

【請求項15】

前記中間用量が0.8 mgである、請求項13又は14に記載の医薬組成物。

【請求項16】

リツキシマブが4週間に1回投与される、請求項1～15のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項17】

前記4週間に1回のリツキシマブの投与が、6回の28日サイクルにわたって行われる

50

、請求項 16 に記載の 医薬組成物。

【請求項 18】

リツキシマブが 375 mg / m² の用量で投与される、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 19】

ベンダムスチンが、前記 28 日サイクルの 1 日目から 2 日目まで 1 日 1 回投与される、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 20】

ベンダムスチンが、6 回の 28 日サイクルにわたって 1 日目から 2 日目まで 1 日 1 回投与される、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

10

【請求項 21】

ベンダムスチンが 90 mg / m² の用量で投与される、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 22】

リツキシマブ、ベンダムスチン及び前記二重特異性抗体が同日に（例えば、サイクル 1 ~ 6 の 1 日目に）投与される、請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 23】

前記二重特異性抗体、リツキシマブ及びベンダムスチンの投薬スケジュールが表 2 に示す通りである、請求項 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 24】

20

投与が 28 日サイクルで行われ、

（a）前記二重特異性抗体が、以下：

（i）サイクル 1 では、1 日目に 0.16 mg のプライミング用量が投与され、8 日目に 0.8 mg の中間用量が投与され、15 及び 22 日目に 2.4 mg の用量が投与される；

（ii）サイクル 2 及び 3 では、1、8、15 及び 22 日目に 2.4 mg の用量が投与される；

（iii）サイクル 4 ~ 9 では、1 及び 15 日目に 2.4 mg の用量が投与される；並びに

（iv）サイクル 10 及びその後のサイクルでは、1 日目に 2.4 mg の用量が投与される、

30

のように投与され、

（b）リツキシマブが、サイクル 1 ~ 6 の 1 日目に投与され、

（c）ベンダムスチンが、サイクル 1 ~ 6 の 1 及び 2 日目に投与される、請求項 1、2 及び 4 ~ 23 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 25】

投与が 28 日サイクルで行われ、

（a）前記二重特異性抗体が、以下：

（i）サイクル 1 では、1 日目に 0.16 mg のプライミング用量が投与され、8 日目に 0.8 mg の中間用量が投与され、15 及び 22 日目に 4.8 mg の用量が投与される；

40

（ii）サイクル 2 及び 3 では、1、8、15 及び 22 日目に 4.8 mg の用量が投与される；

（iii）サイクル 4 ~ 9 では、1 及び 15 日目に 4.8 mg の用量が投与される；並びに

（iv）サイクル 10 及びその後のサイクルでは、4.8 mg の用量が 1 日目に投与される、

のように投与され、

（b）リツキシマブが、サイクル 1 ~ 6 の 1 日目に投与され、

（c）ベンダムスチンが、サイクル 1 ~ 6 の 1 及び 2 日目に投与される、請求項 1 及び

50

3 ~ 24 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 26】

前記二重特異性抗体が皮下投与される、請求項 1 ~ 25 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 27】

リツキシマブが静脈内投与される、請求項 1 ~ 26 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 28】

ベンダムスチンが静脈内投与される、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 29】

前記二重特異性抗体、リツキシマブ及びベンダムスチンが連続的に投与される、請求項 1 ~ 28 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 30】

(a) リツキシマブと前記二重特異性抗体が同日（例えば、サイクル 1 ~ 6 の 1 日目）に投与される場合、リツキシマブが前記二重特異性抗体の前に投与される；

(b) ベンダムスチンと前記二重特異性抗体が同日（例えば、サイクル 1 ~ 6 の 1 日目）に投与される場合、ベンダムスチンが前記二重特異性抗体の前に投与される；

(c) リツキシマブとベンダムスチンが同日（例えば、サイクル 1 ~ 6 の 1 日目）に投与される場合、リツキシマブがベンダムスチンの前に投与される；又は

(d) リツキシマブ、ベンダムスチン及び前記二重特異性抗体が同日（例えば、サイクル 1 ~ 6 の 1 日目）に投与される場合、リツキシマブが最初に投与され、ベンダムスチンが 2 番目に投与され、前記二重特異性抗体が最後に投与される、

請求項 1 ~ 29 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 31】

前記濾胞性リンパ腫が、以前に治療されていない濾胞性リンパ腫である、請求項 1 ~ 30 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 32】

前記対象がグレード 1、2、又は 3 a の未治療の濾胞性リンパ腫を有する、請求項 31 に記載の 医薬組成物。

【請求項 33】

前記対象がステージ II、III 又は IV の未治療の濾胞性リンパ腫を有する、請求項 31 又は 32 に記載の 医薬組成物。

【請求項 34】

(i) 前記二重特異性抗体の前記第 1 の抗原結合領域が、それぞれ配列番号 1、2 及び 3 に示されるアミノ酸配列を含む V H C D R 1、V H C D R 2 及び V H C D R 3 と、それぞれ配列番号 4、配列 G T N 及び配列番号 5 に示されるアミノ酸配列を含む V L C D R 1、V L C D R 2 及び V L C D R 3 とを含み、

(ii) 前記二重特異性抗体の前記第 2 の抗原結合領域が、それぞれ配列番号 8、9 及び 10 に示されるアミノ酸配列を含む V H C D R 1、V H C D R 2 及び V H C D R 3 と、それぞれ配列番号 11、配列 D A S、及び配列番号 12 に示されるアミノ酸配列を含む V L C D R 1、V L C D R 2 及び V L C D R 3 とを含み、

請求項 1 ~ 33 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 35】

(i) 前記二重特異性抗体の前記第 1 の抗原結合領域が、配列番号 6 のアミノ酸配列を含む V H 領域と、配列番号 7 のアミノ酸配列を含む V L 領域とを含み、

(ii) 前記二重特異性抗体の前記第 2 の抗原結合領域が、配列番号 13 のアミノ酸配列を含む V H 領域と、配列番号 14 のアミノ酸配列を含む V L 領域とを含み、

請求項 1 ~ 34 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 36】

10

20

30

40

50

前記二重特異性抗体の前記第 1 の結合アームがヒト化抗体に由来し、好ましくは完全長 I g G 1、（ラムダ）抗体に由来する、請求項 1 ～ 3 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 7】

前記二重特異性抗体の前記第 1 の結合アームが、配列番号 2 2 に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖定常領域を含む、請求項 3 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 8】

前記二重特異性抗体の前記第 2 の結合アームがヒト抗体に由来し、好ましくは完全長 I g G 1、（カッパ）抗体に由来する、請求項 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 3 9】

前記第 2 の結合アームが、配列番号 2 3 に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖定常領域を含む、請求項 3 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 0】

前記二重特異性抗体が、ヒト I g G 1 定常領域を有する完全長抗体である、請求項 1 ～ 3 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 1】

前記二重特異性抗体が不活性 F c 領域を含む、請求項 1 ～ 4 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 2】

前記二重特異性抗体が第 1 の重鎖及び第 2 の重鎖を含み、前記第 1 の重鎖及び前記第 2 の重鎖の両方において、配列番号 1 5 のヒト I g G 1 重鎖定常領域の L 2 3 4、L 2 3 5 及び D 2 6 5 位に対応する位置のアミノ酸がそれぞれ F、E 及び A である、請求項 1 ～ 4 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 4 3】

前記二重特異性抗体が第 1 の重鎖及び第 2 の重鎖を含み、前記第 1 の重鎖において、配列番号 1 5 のヒト I g G 1 重鎖定常領域の F 4 0 5 に対応する位置のアミノ酸が L であり、前記第 2 の重鎖において、配列番号 1 5 のヒト I g G 1 重鎖定常領域の K 4 0 9 に対応する位置のアミノ酸が R であるか、又はその逆である、請求項 1 ～ 4 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 4 4】

前記二重特異性抗体が第 1 の重鎖及び第 2 の重鎖を含み、
 (i) 前記第 1 及び第 2 の重鎖の両方において、配列番号 1 5 の前記ヒト I g G 1 重鎖定常領域の L 2 3 4、L 2 3 5 及び D 2 6 5 位に対応する位置のアミノ酸がそれぞれ F、E 及び A であり、

(i i) 前記第 1 の重鎖において、配列番号 1 5 のヒト I g G 1 重鎖定常領域の F 4 0 5 に対応する位置のアミノ酸が L であり、前記第 2 の重鎖において、配列番号 1 5 のヒト I g G 1 重鎖定常領域の K 4 0 9 に対応する位置のアミノ酸が R であるか、又はその逆である、

請求項 1 ～ 4 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 4 5】

前記二重特異性抗体が、配列番号 1 9 及び 2 0 のアミノ酸配列を含む重鎖定常領域を含む、請求項 4 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 6】

前記二重特異性抗体が、それぞれ配列番号 2 4 及び 2 5 に示されるアミノ酸配列を含む重鎖及び軽鎖と、それぞれ配列番号 2 6 及び 2 7 に示されるアミノ酸配列を含む重鎖及び軽鎖とを含む、請求項 1 ～ 4 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 7】

前記二重特異性抗体が、それぞれ配列番号 2 4 及び 2 5 のアミノ酸配列からなる重鎖及び軽鎖と、それぞれ配列番号 2 6 及び 2 7 のアミノ酸配列からなる重鎖及び軽鎖とを含む

50

、請求項 1 ~ 4 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 8】

前記二重特異性抗体がエブコリタマブである、請求項 1 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 4 0 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 4 0 6】

太字及び下線は F E であり； A ；それぞれ、2 3 4 及び 2 3 5 位；2 6 5 位；4 0 5 及び 4 0 9 位に対応する L 及び R であり、当該位置は E U ナンバリングに従う。可変領域では、I M G T 定義に従って注釈付けされた上記 C D R 領域に下線が引かれている。

本発明は一態様において以下を含む。

[項目 1]

ヒト対象における濾胞性リンパ腫を治療する方法であって、二重特異性抗体と、有効量のリツキシマブ及びベンダムスチンとを前記対象に投与することを含み、前記二重特異性抗体が、

(i) ヒト C D 3 (イプシロン) に結合し、可変重鎖 (V H) 領域及び可変軽鎖 (V L) 領域を含む第 1 の抗原結合領域を含む第 1 の結合アームであって、前記 V H 領域が、配列番号 6 の前記 V H 領域配列中にある C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 配列を含み、前記 V L 領域が、配列番号 7 の前記 V L 領域配列中にある C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 配列を含む、第 1 の結合アームと、

(i i) ヒト C D 2 0 に結合し、V H 領域及び V L 領域を含む第 2 の抗原結合領域を含む第 2 の結合アームであって、前記 V H 領域が、配列番号 1 3 の前記 V H 領域配列中にある C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 配列を含み、前記 V L 領域が、配列番号 1 4 の前記 V L 領域配列中にある C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 配列を含む、第 2 の結合アームと、

前記二重特異性抗体が、2 4 m g 又は 4 8 m g の用量で投与され、リツキシマブ、ベンダムスチン及び前記二重特異性抗体が 2 8 日サイクルで投与される、方法。

[項目 2]

前記二重特異性抗体を 2 4 m g の用量で投与する、項目 1 に記載の方法。

[項目 3]

前記二重特異性抗体を 4 8 m g の用量で投与する、項目 1 に記載の方法。

[項目 4]

前記二重特異性抗体を週に 1 回投与する (毎週の投与)、項目 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 5]

2 4 m g 又は 4 8 m g の前記毎週の投与が、2 . 5 回の 2 8 日サイクルにわたって行われる、項目 4 に記載の方法。

[項目 6]

前記毎週の投与の後、前記二重特異性抗体を 2 週間に 1 回投与する (隔週の投与)、項目 4 又は 5 に記載の方法。

[項目 7]

前記隔週の投与が 6 回の 2 8 日サイクルで行われる、項目 6 に記載の方法。[項目 8]

前記隔週の投与の後、前記二重特異性抗体を 4 週間に 1 回投与する、項目 6 又は 7 に記載の方法。

[項目 9]

前記 4 週間に 1 回の投与が、リツキシマブ及びベンダムスチンの開始から前記二重特異性抗体による治療の合計 2 年までの期間にわたって行われる、項目 8 に記載の方法。[項

10

20

30

40

50

目 1 0]

2.4 mg 又は 4.8 mg の前記毎週の投与の前に、前記二重特異性抗体のプライミング用量を前記 2.8 日サイクルのサイクル 1 で投与する、項目 4 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 1 1]

前記プライミング用量が、2.4 mg 又は 4.8 mg の前記第 1 の毎週用量を投与する 2 週間前に投与される、項目 1 0 に記載の方法。

[項目 1 2]

前記プライミング用量が 0.16 mg である、項目 1 0 又は 1 1 に記載の方法。[項目 1 3]

前記プライミング用量を投与した後、2.4 mg 又は 4.8 mg の前記第 1 の毎週用量を投与する前に、前記二重特異性抗体の中間用量を投与する、項目 1 0 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 1 4]

前記プライミング用量を 1 日目に投与し、前記中間用量を 8 日目に投与した後、サイクル 1 の 1.5 及び 2.2 日目に 2.4 mg 又は 4.8 mg の前記第 1 の毎週用量を投与する、項目 1 3 に記載の方法。

[項目 1 5]

前記中間用量が 0.8 mg である、項目 1 3 又は 1 4 に記載の方法。

[項目 1 6]

リツキシマブが 4 週間に 1 回投与される、項目 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 1 7]

前記 4 週間に 1 回のリツキシマブの投与が、6 回の 2.8 日サイクルにわたって行われる、項目 1 6 に記載の方法。

[項目 1 8]

リツキシマブが 3.75 mg / m² の用量で投与される、項目 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 1 9]

ベンダムスチンが、前記 2.8 日サイクルの 1 日目から 2 日目まで 1 日 1 回投与される、項目 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 2 0]

ベンダムスチンが、6 回の 2.8 日サイクルにわたって 1 日目から 2 日目まで 1 日 1 回投与される、項目 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 2 1]

ベンダムスチンが 9.0 mg / m² の用量で投与される、項目 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 2 2]

リツキシマブ、ベンダムスチン及び前記二重特異性抗体が同日に（例えば、サイクル 1 ~ 6 の 1 日目に）投与される、項目 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 2 3]

前記二重特異性抗体、リツキシマブ及びベンダムスチンの投薬スケジュールが表 2 に示す通りである、項目 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 2 4]

投与が 2.8 日サイクルで行われ、

(a) 前記二重特異性抗体が、以下：

(i) サイクル 1 では、1 日目に 0.16 mg のプライミング用量が投与され、8 日目に 0.8 mg の中間用量が投与され、1.5 及び 2.2 日目に 2.4 mg の用量が投与される；

(i i) サイクル 2 及び 3 では、1、8、1.5 及び 2.2 日目に 2.4 mg の用量が投与される；

10

20

30

40

50

(i i i) サイクル 4 ~ 9 では、 1 及び 1 5 日目に 2 4 m g の用量が投与される ; 並びに

(i v) サイクル 1 0 及びその後のサイクルでは、 1 日目に 2 4 m g の用量が投与される、

のように投与され、

(b) リツキシマブが、 サイクル 1 ~ 6 の 1 日目に投与され、

(c) ベンダムスチンが、 サイクル 1 ~ 6 の 1 及び 2 日目に投与される、 項目 1、 2 及び 4 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 2 5]

投与が 2 8 日サイクルで行われ、

(a) 前記二重特異性抗体が、 以下 :

(i) サイクル 1 では、 1 日目に 0 . 1 6 m g のプライミング用量が投与され、 8 日目に 0 . 8 m g の中間用量が投与され、 1 5 及び 2 2 日目に 4 8 m g の用量が投与される ;

(i i) サイクル 2 及び 3 では、 1、 8、 1 5 及び 2 2 日目に 4 8 m g の用量が投与される ;

(i i i) サイクル 4 ~ 9 では、 1 及び 1 5 日目に 4 8 m g の用量が投与される ; 並びに

(i v) サイクル 1 0 及びその後のサイクルでは、 4 8 m g の用量が 1 日目に投与される、

のように投与され、

(b) リツキシマブが、 サイクル 1 ~ 6 の 1 日目に投与され、

(c) ベンダムスチンが、 サイクル 1 ~ 6 の 1 及び 2 日目に投与される、 項目 1 及び 3 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 2 6]

前記二重特異性抗体が皮下投与される、 項目 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の方法。 [

項目 2 7]

リツキシマブが静脈内投与される、 項目 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の方法。 [項目 2 8]

ベンダムスチンが静脈内投与される、 項目 1 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の方法。 [項目 2 9]

前記二重特異性抗体、 リツキシマブ及びベンダムスチンが連続的に投与される、 項目 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 3 0]

(a) リツキシマブと前記二重特異性抗体が同日 (例えば、 サイクル 1 ~ 6 の 1 日目) に投与される場合、 リツキシマブが前記二重特異性抗体の前に投与される ;

(b) ベンダムスチンと前記二重特異性抗体が同日 (例えば、 サイクル 1 ~ 6 の 1 日目) に投与される場合、 ベンダムスチンが前記二重特異性抗体の前に投与される ;

(c) リツキシマブとベンダムスチンが同日 (例えば、 サイクル 1 ~ 6 の 1 日目) に投与される場合、 リツキシマブがベンダムスチンの前に投与される ; 又は

(d) リツキシマブ、 ベンダムスチン及び前記二重特異性抗体が同日 (例えば、 サイクル 1 ~ 6 の 1 日目) に投与される場合、 リツキシマブが最初に投与され、 ベンダムスチンが 2 番目に投与され、 前記二重特異性抗体が最後に投与される、

項目 1 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 3 1]

前記濾胞性リンパ腫が、 以前に治療されていない濾胞性リンパ腫である、 項目 1 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 3 2]

前記対象がグレード 1、 2、 又は 3 a の未治療の濾胞性リンパ腫を有する、 項目 3 1 に記載の方法。

10

20

30

40

50

[項目 3 3]

前記対象がステージ I I、I I I 又は I V の未治療の濾胞性リンパ腫を有する、項目 3 1 又は 3 2 に記載の方法。

[項目 3 4]

(i) 前記二重特異性抗体の前記第 1 の抗原結合領域が、それぞれ配列番号 1、2 及び 3 に示されるアミノ酸配列を含む V H C D R 1、V H C D R 2 及び V H C D R 3 と、それぞれ配列番号 4、配列 G T N 及び配列番号 5 に示されるアミノ酸配列を含む V L C D R 1、V L C D R 2 及び V L C D R 3 とを含み、

(i i) 前記二重特異性抗体の前記第 2 の抗原結合領域が、それぞれ配列番号 8、9 及び 10 に示されるアミノ酸配列を含む V H C D R 1、V H C D R 2 及び V H C D R 3 と、それぞれ配列番号 11、配列 D A S、及び配列番号 12 に示されるアミノ酸配列を含む V L C D R 1、V L C D R 2 及び V L C D R 3 とを含む、

項目 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 3 5]

(i) 前記二重特異性抗体の前記第 1 の抗原結合領域が、配列番号 6 のアミノ酸配列を含む V H 領域と、配列番号 7 のアミノ酸配列を含む V L 領域とを含み、

(i i) 前記二重特異性抗体の前記第 2 の抗原結合領域が、配列番号 13 のアミノ酸配列を含む V H 領域と、配列番号 14 のアミノ酸配列を含む V L 領域とを含み、

項目 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 3 6]

前記二重特異性抗体の前記第 1 の結合アームがヒト化抗体に由来し、好ましくは完全長 I g G 1、(ラムダ)抗体に由来する、項目 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の方法。[

項目 3 7]

前記二重特異性抗体の前記第 1 の結合アームが、配列番号 22 に示されるアミノ酸配列を含む 軽鎖定常領域を含む、項目 3 6 に記載の方法。

[項目 3 8]

前記二重特異性抗体の前記第 2 の結合アームがヒト抗体に由来し、好ましくは完全長 I g G 1、(カッパ)抗体に由来する、項目 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の方法。[項

目 3 9]

前記第 2 の結合アームが、配列番号 23 に示されるアミノ酸配列を含む 軽鎖定常領域を含む、項目 3 8 に記載の方法。

[項目 4 0]

前記二重特異性抗体が、ヒト I g G 1 定常領域を有する完全長抗体である、項目 1 ~ 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 4 1]

前記二重特異性抗体が不活性 F c 領域を含む、項目 1 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 4 2]

前記二重特異性抗体が第 1 の重鎖及び第 2 の重鎖を含み、前記第 1 の重鎖及び前記第 2 の重鎖の両方において、配列番号 15 の前記ヒト I g G 1 重鎖定常領域の L 2 3 4、L 2 3 5 及び D 2 6 5 位に対応する位置のアミノ酸がそれぞれ F、E 及び A である、項目 1 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 4 3]

前記二重特異性抗体が第 1 の重鎖及び第 2 の重鎖を含み、前記第 1 の重鎖において、配列番号 15 の前記ヒト I g G 1 重鎖定常領域の F 4 0 5 に対応する位置のアミノ酸が L であり、前記第 2 の重鎖において、配列番号 15 の前記ヒト I g G 1 重鎖定常領域の K 4 0 9 に対応する位置のアミノ酸が R であるか、又はその逆である、項目 1 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 4 4]

前記二重特異性抗体が第 1 の重鎖及び第 2 の重鎖を含み、

10

20

30

40

50

(i) 前記第 1 及び第 2 の重鎖の両方において、配列番号 1 5 の前記ヒト I g G 1 重鎖定常領域の L 2 3 4、L 2 3 5 及び D 2 6 5 位に対応する位置のアミノ酸がそれぞれ F、E 及び A であり、

(i i) 前記第 1 の重鎖において、配列番号 1 5 の前記ヒト I g G 1 重鎖定常領域の F 4 0 5 に対応する位置のアミノ酸が L であり、前記第 2 の重鎖において、配列番号 1 5 の前記ヒト I g G 1 重鎖定常領域の K 4 0 9 に対応する位置のアミノ酸が R であるか、又はその逆である、

項目 1 ~ 4 3 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 4 5]

前記二重特異性抗体が、配列番号 1 9 及び 2 0 のアミノ酸配列を含む重鎖定常領域を含む、項目 4 4 に記載の方法。

10

[項目 4 6]

前記二重特異性抗体が、それぞれ配列番号 2 4 及び 2 5 に示されるアミノ酸配列を含む重鎖及び軽鎖と、それぞれ配列番号 2 6 及び 2 7 に示されるアミノ酸配列を含む重鎖及び軽鎖とを含む、項目 1 ~ 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 4 7]

前記二重特異性抗体が、それぞれ配列番号 2 4 及び 2 5 のアミノ酸配列からなる重鎖及び軽鎖と、それぞれ配列番号 2 6 及び 2 7 のアミノ酸配列からなる重鎖及び軽鎖とを含む、項目 1 ~ 4 6 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 4 8]

前記二重特異性抗体がエプコリタマブ又はそのバイオシミラーである、項目 1 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

20

30

40

50