

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-521798

(P2020-521798A)

(43) 公表日 令和2年7月27日 (2020.7.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	C 0 7 K 16/28	4 C 0 8 5
A 6 1 K 31/573 (2006.01)	A 6 1 K 31/573 Z N A	4 C 0 8 6
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N	4 H 0 4 5
A 6 1 P 5/38 (2006.01)	A 6 1 P 5/38	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 33 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2019-566227 (P2019-566227)	(71) 出願人	306021192
(86) (22) 出願日	平成30年5月29日 (2018.5.29)		エフ・ホフマン・ラ・ロシュ・アクチュエン
(85) 翻訳文提出日	令和2年1月16日 (2020.1.16)		ゲゼルシャフト
(86) 国際出願番号	PCT/EP2018/063996		スイス、ツェハー 4 0 7 0 パーゼル、グ
(87) 国際公開番号	W02018/219901		レンツァッハーシュトラッセ 1 2 4 番
(87) 国際公開日	平成30年12月6日 (2018.12.6)	(74) 代理人	110002077
(31) 優先権主張番号	17173980.8		園田・小林特許業務法人
(32) 優先日	平成29年6月1日 (2017.6.1)	(72) 発明者	サーロ、 ホセ
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)		スイス国 8 9 5 2 シュリーレン、 ヴ
			アーギシュトラッセ 1 8, シー／オー
			ロッシュ グリクアート アーゲー
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 治療法

(57) 【要約】

本発明は、がんの治療、特に前記治療の過程において C D 3 抗体の投与により引き起こされる有害作用の防止に関する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

がんの治療における使用のための C D 3 抗体であって、前記治療が、C D 3 抗体（の投与）により引き起こされる腫瘍炎症関連の有害事象の改善、治療又は予防のためのグルココルチコイド（G C）の投与を含む、C D 3 抗体。

【請求項 2】

C D 3 抗体及びグルココルチコイド（G C）の投与を含むがんの治療方法であって、G C が C D 3 抗体（の投与）により引き起こされる腫瘍炎症関連の有害事象の改善、治療又は予防のために投与される、方法。

【請求項 3】

がんの治療のための医薬の製造における C D 3 抗体の使用であって、前記治療が、C D 3 抗体（の投与）により引き起こされる腫瘍炎症関連の有害事象の改善、治療又は予防のためのグルココルチコイド（G C）の投与を含む、使用。

【請求項 4】

G C がメチルプレドニゾン又はプレドニゾンである、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の C D 3 抗体、方法又は使用。

【請求項 5】

G C が約 5 から約 6 0 m g、特に約 4 0 m g の用量で投与される、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の C D 3 抗体、方法又は使用。

【請求項 6】

G C が、C D 3 抗体の投与の前に、同投与と同時に及び / 又は同投与の後で投与される、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の C D 3 抗体、方法又は使用。

【請求項 7】

G C が C D 3 抗体の投与の後で投与される、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の C D 3 抗体、方法又は使用。

【請求項 8】

G C が、C D 3 抗体の投与後、特に初回投与後、約 1 時間から約 7 日の間に投与される、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の C D 3 抗体、方法又は使用。

【請求項 9】

G C が、C D 3 抗体の（初回）投与の、（i）約 3 時間、約 1 日（2 4 時間）、約 2 日（4 8 時間）及び約 3 日（7 2 時間）後、又は（i i）約 3 時間、約 1 日（2 4 時間）、約 2 日（4 8 時間）、約 3 日（7 2 時間）、約 4 日（9 6 時間）、約 5 日（1 2 0 時間）、約 6 日（1 4 4 時間）及び約 7 日（1 6 8 時間）後に投与される、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の C D 3 抗体、方法又は使用。

【請求項 1 0】

がんが固形腫瘍がんである、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の C D 3 抗体、方法又は使用。

【請求項 1 1】

がんが、結腸直腸がん、肺がん、膵臓がん、乳がん、及び胃がんからなる群より選択されるがんである、請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の C D 3 抗体、方法又は使用。

【請求項 1 2】

C D 3 抗体が、配列番号 1 の重鎖 C D R（H C D R）1、配列番号 2 の H C D R 2、及び配列番号 3 の H C D R 3 を含む重鎖可変領域；並びに配列番号 4 の軽鎖 C D R（L C D R）1、配列番号 5 の L C D R 2 及び配列番号 6 の L C D R 3 を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の C D 3 抗体、方法又は使用。

【請求項 1 3】

C D 3 抗体が、C D 3 及び標的細胞抗原に特異的に結合する二重特異性抗体である、請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の C D 3 抗体、方法又は使用。

【請求項 1 4】

C D 3 抗体が、C D 3 及び C E A に特異的に結合する二重特異性抗体である、請求項 1

10

20

30

40

50

から 13 のいずれか一項に記載の CD3 抗体、方法又は使用。

【請求項 15】

CD3 抗体が、

(i) CD3 に特異的に結合する第 1 の抗原結合部分であって、配列番号 1 の重鎖 CDR (HCDR) 1、配列番号 2 の HCDR 2、及び配列番号 3 の HCDR 3 を含む重鎖可変領域；並びに配列番号 4 の軽鎖 CDR (LCDR) 1、配列番号 5 の LCDR 2 及び配列番号 6 の LCDR 3 を含む軽鎖可変領域を含む第 1 の抗原結合部分；と

(ii) CEA に特異的に結合する第 2 の抗原結合部分であって、(i) 配列番号 9 の重鎖 CDR (HCDR) 1、配列番号 10 の HCDR 2、及び配列番号 11 の HCDR 3 を含む重鎖可変領域；並びに配列番号 12 の軽鎖 CDR (LCDR) 1、配列番号 13 の LCDR 2 及び配列番号 14 の LCDR 3 を含む軽鎖可変領域；又は (ii) 配列番号 17 の重鎖 CDR (HCDR) 1、配列番号 18 の HCDR 2、及び配列番号 19 の HCDR 3 を含む重鎖可変領域；並びに配列番号 20 の軽鎖 CDR (LCDR) 1、配列番号 21 の LCDR 2 及び配列番号 22 の LCDR 3 を含む軽鎖可変領域を含む第 2 の抗原結合部分と

を含む二重特異性抗体である、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の CD3 抗体、方法又は使用。

【請求項 16】

CD3 抗体が CEA - TCB である、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の CD3 抗体、方法又は使用。

【請求項 17】

CD3 抗体が約 60 mg から約 1200 mg の用量で投与される、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の CD3 抗体、方法又は使用。

【請求項 18】

CD3 抗体が毎週 / 週に一回 (QW) 投与される、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の CD3 抗体、方法又は使用。

【請求項 19】

CD3 抗体が PD - 1 軸結合アンタゴニストと組み合わせて使用される、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の CD3 抗体、方法又は使用。

【請求項 20】

CD3 抗体がアテゾリズマブと組み合わせて使用される、請求項 1 から 19 のいずれか一項に記載の CD3 抗体、方法又は使用。

【請求項 21】

アテゾリズマブが約 1200 mg の用量で三週に一回に投与される、請求項 20 に記載の CD3 抗体、方法又は使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、がんの治療、特に前記治療の過程において CD3 抗体の投与により引き起こされる有害作用の防止に関する。

【背景技術】

【0002】

T 細胞活性化抗体は、腫瘍細胞に対して細胞傷害性 T 細胞を用いるように設計された新しいクラスのがん治療法である。このような抗体が T 細胞上の CD3 と腫瘍細胞上に発現される抗原とに同時結合すると、腫瘍細胞と T 細胞とを一時的に強制的に相互作用させ、T 細胞の活性化と、その後の腫瘍細胞の溶解とを引き起こす。

【0003】

それらの作用機序を通して、T 細胞活性化抗体は、例えば腫瘍中におけるリンパ球浸潤及びケモカインの存在の増大を特徴とする、腫瘍、特に固形腫瘍の炎症を招くことがある。しかしながら、このような炎症反応は、患者の安全性のために制御しなければならない

10

20

30

40

50

有害作用を生じさせうる。このような腫瘍の炎症関連の有害作用の性質は、多岐にわたり、腫瘍のサイズ及び位置に大きく依存する。例えば、肺における腫瘍の炎症（とりわけ腫脹に付随する）は、低酸素症を生じさせ、腹膜における腫瘍の炎症は腸炎に繋がり、肝臓における腫瘍の炎症は肝臓内の酵素を増加させ、結腸における腫瘍の炎症は大腸炎に繋がる。

【 0 0 0 4 】

このような、極めて需要の大きい、高度に積極的ながん治療法の可能性を開拓するためには、起こりうる有害作用を理解して緩和することが必須である。本発明は、C D 3（二重特異性）抗体の作用機序に関連付けられる、特にこのような抗体を用いた固形腫瘍がんの治療において起こる腫瘍炎症関連の有害作用を、効果的に制御するための手段を提供する。

10

【 発明の概要 】

【 0 0 0 5 】

本発明は、少なくとも部分的に、C D 3 抗体、特にC D 3 及び腫瘍標的に向けられた二重特異性抗体、最も詳細にはC D 3 及び固形腫瘍標的に向けられた二重特異性抗体が、腫瘍の炎症を誘導し、それによりその炎症に関連する有害作用（本明細書では「腫瘍炎症関連の有害作用」と呼ぶ）を引き起こしている可能性があるという認識に基づいている。本発明者らは、C D 3 抗体を用いた治療の過程でグルココルチコイド（G C）の投与によりこれら有害作用が有効に改善、治療又は防止されることをさらに見出した。

20

【 0 0 0 6 】

したがって、本発明は初めて、C D 3 抗体、特にC D 3 及び腫瘍標的に向けられた二重特異性抗体を用いたがん、特に固形腫瘍がんの治療の過程で腫瘍炎症関連の有害作用が起りうること、並びにC D 3 抗体の投与の前に、同投与と一緒に、又は同投与の後で、特に同投与の後で、グルココルチコイドが投与される場合に、このような有害作用が緩和又は場合によっては防止されうることを証明する。

【 0 0 0 7 】

即ち、第 1 の態様において、本発明は、C D 3 抗体（の投与）により引き起こされる腫瘍炎症関連の有害事象の改善、治療又は予防のためのグルココルチコイド（G C）の投与を含む、がんの治療における使用のためのC D 3 抗体を提供する。

30

【 0 0 0 8 】

さらなる態様では、本発明は、C D 3 抗体及びグルココルチコイド（G C）の投与を含むがんの治療方法を提供し、この場合G Cは、C D 3 抗体（の投与）により引き起こされる腫瘍炎症関連の有害事象の改善、治療又は予防のために投与される。

【 0 0 0 9 】

さらに別の態様では、本発明は、がんの治療のための医薬の製造におけるC D 3 抗体の使用を提供し、この場合前記治療は、C D 3 抗体（の投与）により引き起こされる腫瘍炎症関連の有害事象の改善、治療又は予防のためのグルココルチコイド（G C）の投与を含む。

【 0 0 1 0 】

上述の及びここに記載のC D 3 抗体、方法又は使用のいくつかの実施態様では、G Cは、メチルプレドニゾロン及びプレドニゾンより選択される。いくつかの実施態様では、G Cは、約 5 から約 6 0 m g、特に約 4 0 m g の用量で投与される。

40

【 0 0 1 1 】

いくつかの実施態様では、G Cは、C D 3 抗体の投与の前に、同投与と同時に、及び/又は同投与の後で投与される。特定の実施態様では、G Cは、C D 3 抗体の投与の後で投与される。さらに特定の実施態様では、G Cは、C D 3 抗体の投与後、特に初回投与後、約 1 時間から約 7 日の間に投与される。特定の一実施態様では、G Cは、C D 3 抗体の（初回）投与の、（i）約 3 時間、約 1 日（2 4 時間）、約 2 日（4 8 時間）及び約 3 日（7 2 時間）後、又は（i i）約 3 時間、約 1 日（2 4 時間）、約 2 日（4 8 時間）、約 3 日（7 2 時間）、約 4 日（9 6 時間）、約 5 日（1 2 0 時間）、約 6 日（1 4 4 時間）及

50

び約 7 日 (1 6 8 時間) 後に投与される。

【 0 0 1 2 】

いくつかの実施態様では、がんは固形腫瘍がんである。特定の実施態様では、がんは、結腸直腸がん、肺がん、膵臓がん、乳がん、及び胃がんからなる群より選択されるがんである。

【 0 0 1 3 】

特定の一実施態様では、C D 3 抗体は、配列番号 1 の重鎖 C D R (H C D R) 1、配列番号 2 の H C D R 2、及び配列番号 3 の H C D R 3 を含む重鎖可変領域；並びに配列番号 4 の軽鎖 C D R (L C D R) 1、配列番号 5 の L C D R 2 及び配列番号 6 の L C D R 3 を含む軽鎖可変領域を含む。

10

【 0 0 1 4 】

いくつかの実施態様では、C D 3 抗体は、C D 3 及び標的細胞抗原に特異的に結合する二重特異性抗体である。特定の実施態様では、C D 3 抗体は、C D 3 及び C E A に特異的に結合する二重特異性抗体である。

【 0 0 1 5 】

特定の一実施態様では、C D 3 抗体は、

(i) C D 3 に特異的に結合する第 1 の抗原結合部分であって、配列番号 1 の重鎖 C D R (H C D R) 1、配列番号 2 の H C D R 2、及び配列番号 3 の H C D R 3 を含む重鎖可変領域；並びに配列番号 4 の軽鎖 C D R (L C D R) 1、配列番号 5 の L C D R 2 及び配列番号 6 の L C D R 3 を含む軽鎖可変領域を含む第 1 の抗原結合部分；と

20

(i i) C E A に特異的に結合する第 2 の抗原結合部分であって、(i) 配列番号 9 の重鎖 C D R (H C D R) 1、配列番号 1 0 の H C D R 2、及び配列番号 1 1 の H C D R 3 を含む重鎖可変領域；並びに配列番号 1 2 の軽鎖 C D R (L C D R) 1、配列番号 1 3 の L C D R 2 及び配列番号 1 4 の L C D R 3 を含む軽鎖可変領域；又は (i i) 配列番号 1 7 の重鎖 C D R (H C D R) 1、配列番号 1 8 の H C D R 2、及び配列番号 1 9 の H C D R 3 を含む重鎖可変領域；並びに配列番号 2 0 の軽鎖 C D R (L C D R) 1、配列番号 2 1 の L C D R 2 及び配列番号 2 2 の L C D R 3 を含む軽鎖可変領域を含む第 2 の抗原結合部分と

を含む二重特異性抗体である。

30

【 0 0 1 6 】

一実施態様において、C D 3 抗体は C E A - T C B である。

【 0 0 1 7 】

いくつかの実施態様では、C D 3 抗体は、約 6 0 m g から約 1 2 0 0 m g の用量で投与される。いくつかの実施態様では、C D 3 抗体は毎週 / 週に一回投与される (Q W) 。

【 0 0 1 8 】

いくつかの実施態様では、C D 3 抗体は、P D - 1 軸結合アンタゴニストと組み合わせて使用される。いくつかの実施態様では、C D 3 抗体は、アテゾリズマブと組み合わせて使用される。いくつかの実施態様では、アテゾリズマブは、約 1 2 0 0 m g の用量で三週に一回投与される。

40

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 9 】

ここでの用語は、以下で別途定義されない限り、当技術分野で一般的に使用されるように使用される。

【 0 0 2 0 】

用語「二重特異性」とは、抗体が少なくとも二つの異なる抗原決定基に特異的に結合することができることを意味する。一般に、二重特異性抗体は二つの抗原結合部位を含み、それらの各々は異なる抗原決定基に特異性である。一部の実施態様では、二重特異性抗体は、二つの抗原決定基、特に二つの異なる細胞に発現される二つの抗原決定基に同時に結合することができる。

50

【 0 0 2 1 】

ここで使用される用語「価」は、抗体中における特定数の抗原結合部位の存在を意味する。したがって、用語「抗原に対する一価の結合」は、抗体中の抗原に対して特異性である一つの（且つ一つを超えない）抗原結合部位の存在を意味する。

【0022】

ここで使用される用語「抗原結合部分」は、抗原決定基に特異的に結合するポリペプチド分子を指す。一実施態様において、抗原結合部分は、それが結合する前記部分（例えば第2の抗原結合部分）を、標的部位、例えば抗原決定基を持つ特定の種類の腫瘍細胞に付けることができる。別の実施態様では、抗原結合部分は、その標的抗原、例えばT細胞受容体複合抗原を通して、シグナル伝達を活性化することができる。抗原結合部分は、後述でさらに定義される抗体及びその断片を含む。特定の抗原結合部分は、抗体重鎖可変領域及び抗体軽鎖可変領域を含む抗体の抗原結合ドメインを含む。一部の実施態様では、抗原結合部分は、後述でさらに定義される、当技術分野で既知の抗体定常領域を含む。有用な重鎖定常領域には、五つのアイソタイプ： γ 、 μ 、 δ 、 ϵ 、又は α のいずれかが含まれる。有用な軽鎖定常領域には、二つのアイソタイプ： κ 及び λ のいずれかが含まれる。

10

【0023】

ここで使用される用語「抗原決定基」は、「抗原」及び「エピトープ」と同義であり、抗原結合部分が結合し、抗原結合部分-抗原複合体を形成するポリペプチド巨大分子上の部位（例えば、アミノ酸の連続的広がり又は非連続的アミノ酸の異なる領域から形成される立体配座構造）を指す。有用な抗原決定基は、例えば、腫瘍細胞の表面上に、ウイルス-感染細胞の表面上に、その他の病気の細胞の表面上に、免疫細胞の表面上に、血清中に遊離して、及び/又は細胞外マトリックス（ECM）中に、見出すことができる。

20

【0024】

「特異的結合」とは、結合が、抗原について選択的であり、望ましくない相互作用又は非特異的相互作用とは区別可能であることを意味する。抗原結合部分の、特定の抗原決定基への結合能は、酵素結合免疫吸着法（ELISA）又は当業者によく知られた他の技術、例えば表面プラズモン共鳴（SPR）技術（例えばBIAcore計器上での解析）（Liljeblad et al., Glyco J 17, 323-329（2000））、及び古典的結合アッセイ（Heeley, Endocr Res 28, 217-229（2002））により測定することができる。一実施態様では、抗原結合部分の無関係なタンパク質への結合の程度は、例えばSPRによって測定した場合、抗原結合部分の抗原への結合の約10%未満である。一部の実施態様では、抗原に結合する抗原結合部分、又は同抗原結合部分を含む抗体は、 $1\mu\text{M}$ 、 100nM 、 10nM 、 1nM 、 0.1nM 、 0.01nM 、又は 0.001nM （例えば 10^{-8}M 未満、例えば 10^{-8}M から 10^{-13}M 、例えば 10^{-9}M から 10^{-13}M ）の解離定数（ K_D ）を有する。

30

【0025】

「親和性」は、分子（例えば受容体）の単一結合部位とその結合パートナー（例えばリガンド）との間の非共有結合的相互作用の総和の強度を指す。本明細書で使用する場合、特に断らない限り、「結合親和性」は、結合対（例えば、抗原結合部分と抗原、又は受容体とそのリガンド）のメンバー間の1:1の相互作用を反映する固有の結合親和性を指す。分子Xの、そのパートナーYに対する親和性は、通常、解離定数（ K_d ）によって表され、この解離定数（ K_D ）は、解離速度定数と会合速度定数（それぞれ、 k_{off} 及び k_{on} ）の比である。したがって、速度定数の比が同じである限り、同等の親和性が異なる速度定数を含むことがある。親和性は、ここに記載のものを含む当技術分野で既知の確立された方法により測定することができる。親和性を測定するための特定の方法は、表面プラズモン共鳴（SPR）である。

40

【0026】

「結合の低減」、例えばFc受容体に対する結合の低減は、例えばSPRによって測定した場合の、それぞれの相互作用に対する親和性の低下を指す。簡潔には、この用語は、親和性のゼロ（又は分析方法の検出限界未満）への低下、即ち相互作用の完全な廃止も含む。逆に、「結合の増大」は、それぞれの相互作用に対する結合親和性の上昇を指す。

50

【0027】

特に断らない限り、「CD3」は、霊長類（例えばヒト）、非ヒト霊長類（例えばカニクイザル）及びげっ歯類（例えばマウス及びラット）といった哺乳動物を含むあらゆる脊椎動物源由来のいずれかの天然型CD3を指す。用語は、「完全長」の、未処理のCD3と、細胞内でのプロセッシングから生じた任意の形態のCD3とを包含する。この用語は、天然に存在するCD3の変異体、例えば、スプライス変異体又は対立遺伝子変異体も包含する。一実施態様において、CD3は、ヒトCD3、特にヒトCD3のエプシロンサブユニット（CD3 ϵ ）である。ヒトCD3 ϵ のアミノ酸配列は、UniProt（www.uniprot.org）の登録番号P07766（バージョン144）、又はNCBI（www.ncbi.nlm.nih.gov/）RefSeq NP_000724.1に示されている。配列番号34も参照のこと。カニクイザル[Macaca fascicularis]CD3 ϵ のアミノ酸配列は、NCBI GenBank no. BAB71849.1に示されている。配列番号35も参照のこと。

10

【0028】

ここで使用される「T細胞活性化」は：増殖、分化、サイトカイン分泌、細胞傷害性エフェクター分子放出、細胞傷害活性、及び活性化マーカーの発現より選択される、Tリンパ球、特に細胞傷害性Tリンパ球の一つ又は複数の細胞応答を指す。T細胞活性化を測定するための適切なアッセイは、当技術分野で既知であり、ここに記載される。

【0029】

ここで使用される「標的細胞抗原」は、標的細胞、例えばがん細胞又は腫瘍間質の細胞といった腫瘍中の細胞の表面上に存在する抗原決定基を指す。特定の一実施態様では、標的細胞抗原はCEA、特にヒトCEAである。

20

【0030】

特に断らない限り、「がん胎児性抗原」又は「CEA」（がん胎児性抗原関連細胞接着分子5（CEACAM5）としても知られる）は、霊長類（例えばヒト）、非ヒト霊長類（例えばカニクイザル）及びげっ歯類（例えばマウス及びラット）といった哺乳動物を含むあらゆる脊椎動物源由来のいずれかの天然型CEAを指す。用語は、「完全長」の、未処理のCEAと、細胞内でのプロセッシングから生じた任意の形態のCEAとを包含する。この用語は、天然に存在するCEAの変異体、例えば、スプライス変異体又は対立遺伝子変異体も包含する。一実施態様において、CEAはヒトCEAである。ヒトCEAのアミノ酸配列は、UniProt（www.uniprot.org）の登録番号P06731、又はNCBI（www.ncbi.nlm.nih.gov/）RefSeq NP_004354.2に示されている。

30

【0031】

ここでFab分子などに関して使用される用語「第1の」、「第2の」又は「第3の」は、部分の各種類が複数存在するとき、区別を簡便にするために使用されている。これら用語の使用は、特に断らない限り、二重特異性抗体の特定の順序又は配向を付与することを意図していない。

【0032】

「融合した」とは、成分同士（例えばFab分子とFcドメインサブユニット）が、ペプチド結合により、直接又は一つ又は複数のペプチドリinkerを介して結合されていることを意味する。

40

【0033】

「Fab分子」は、免疫グロブリンの重鎖（「Fab重鎖」）のVH及びCH1ドメインと軽鎖（「Fab軽鎖」）のVL及びCLドメインとからなるタンパク質を指す。

【0034】

「クロスオーバー」Fab分子（「Crossfab」とも称される）とは、Fab重鎖と軽鎖の可変ドメイン又は定常ドメインが交換されている（即ち互いによって置き換えられている）Fab分子を意味し、即ちクロスオーバーFab分子は、軽鎖可変ドメインVL及び重鎖定常ドメイン1-CH1（VL-CH1、N末端からC末端の方向に）から

50

構成されるペプチド鎖と、重鎖可変ドメインVH及び軽鎖定常ドメインCL(VH-CL、N末端からC末端の方向に)から構成されるペプチド鎖とを含む。簡潔には、Fab軽鎖とFab重鎖の可変ドメインが交換されているクロスオーバーFab分子において、重鎖定常ドメイン1CH1を含むペプチド鎖を、ここでは(クロスオーバー)Fab分子の「重鎖」と呼ぶ。逆に、Fab軽鎖とFab重鎖の定常ドメインが交換されているクロスオーバーFab分子において、重鎖可変ドメインVHを含むペプチド鎖を、ここでは(クロスオーバー)Fab分子の「重鎖」と呼ぶ。

【0035】

それと対照的に、「一般的な」Fab分子は、その天然形式の、即ち重鎖可変ドメイン及び定常ドメイン(VH-CH1、N末端からC末端の方向に)から構成される重鎖と、軽鎖可変ドメイン及び定常ドメイン(VL-CL、N末端からC末端の方向に)を含む軽鎖とを含むFab分子である。

10

【0036】

用語「免疫グロブリン分子」は、天然に存在する抗体の構造を有するタンパク質を指す。例えば、IgGクラスの免疫グロブリンは、ジスルフィド結合している二つの軽鎖及び二つの重鎖から構成される約150000ダルトンのヘテロ四量体糖タンパク質である。N末端からC末端に、各重鎖は可変重鎖ドメイン又は重鎖可変領域とも呼ばれる可変ドメイン(VH)を有し、それに、重鎖定常領域とも呼ばれる三つの定常ドメイン(CH1、CH2及びCH3)が続いている。同様に、N末端からC末端に、各軽鎖は可変軽鎖ドメイン又は軽鎖可変領域とも呼ばれる可変ドメイン(VL)を有し、それに、軽鎖定常領域とも呼ばれる定常軽鎖(CL)ドメインが続いている。免疫グロブリンの重鎖は、(IgA)、(IgD)、(IgE)、(IgG)、又は μ (IgM)と呼ばれ、そのうちのいくつかはサブタイプ、例えば₁(IgG₁)、₂(IgG₂)、₃(IgG₃)、₄(IgG₄)、₁(IgA₁)及び₂(IgA₂)へとさらに分割される五種類のうちの一つに割り当てられる。免疫グロブリンの軽鎖は、その定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、カッパ()とラムダ()と呼ばれる、二種類のうちのいずれか一つに割り当てることができる。免疫グロブリンは、本質的に、免疫グロブリンのヒンジ領域を介して結合された二つのFab分子とFcドメインからなる。

20

【0037】

ここでの用語「抗体」は最も広い意味で用いられ、種々の抗体構造を包含し、限定しないが、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体(例えば二重特異性抗体)、及び所望の抗原結合活性を示す限り、抗体断片を含む。

30

【0038】

用語「完全長抗体」、「インタクトな抗体」、及び「全抗体」は、ここでは互換可能に使用され、天然型抗体構造と実質的に類似の構造を有する抗体を指す。

【0039】

「抗体断片」は、インタクトな抗体が結合する抗原に結合するインタクトな抗体の一部を含む、インタクトな抗体以外の分子を指す。抗体断片の例には、限定されないが、Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂、ダイアボディ、直鎖状抗体、単鎖抗体分子(例えばscFv)、及び単ドメイン抗体が含まれる。特定の抗体断片の総説については、Hudson et al. Nat. Med. 9:129-134(2003)を参照されたい。scFv断片の総説については、例えば、Pluckthun, in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., (Springer-Verlag, New York), pp. 269-315(1994)を参照; また、国際公開第93/16185号; 及び米国特許第5571894号及び同第5587458号を参照。サルベージ受容体結合エピトープ残基を含み、且つin vivo半減期を増加させたFab及びF(ab')₂断片の議論については、米国特許第5869046号を参照のこと。ダイアボディは、二価又は二重特異性でありうる二つの抗原結合部位を有する抗体断片である。例えば、EP404097; 国際公開第1993/01161号; Hudson et al., Nat Med 9, 129-134 (2003); 及びHollinger et al., Proc Natl Acad Sci USA 90, 6444-6448 (1993)を参照のこと。トリアボデ

40

50

イ及びテトラボディもHudson et al., Nat Med 9, 129-134 (2003)に記載されている。単ドメイン抗体は、抗体の重鎖可変ドメインの全部若しくは一部又は軽鎖可変ドメインの全部若しくは一部を含む抗体断片である。一部の実施態様では、単ドメイン抗体は、ヒト単ドメイン抗体である(Domantis, Inc., Waltham, MA; 例えば米国特許第6248516号参照)。抗体断片は、ここに記載されるように、インタクトな抗体のタンパク質消化や組み換え宿主細胞(例えば大腸菌又はファージ)による生成を含むがこれらに限定されない様々な技術により作製することができる。

【0040】

用語「抗原結合ドメイン」は、抗原の一部又は全部に特異的に結合し、且つ抗原の一部又は全部に相補的な領域を含む抗体の部分を目指す。抗原結合ドメインは、例えば、一つ又は複数の抗体可変ドメイン(抗体可変領域とも呼ばれる)により提供されうる。特に、抗原結合ドメインは、抗体軽鎖可変ドメイン(VL)及び抗体重鎖可変ドメイン(VH)を含む。

10

【0041】

用語「可変領域」又は「可変ドメイン」は、抗体の抗原への結合に關与する抗体の重鎖又は軽鎖のドメインを目指す。天然型抗体の重鎖及び軽鎖の可変ドメイン(それぞれVH及びVL)は一般に、各々が四つの保存されたフレームワーク領域(FR)と三つの超可変領域(HVR)とを含む、類似の構造を有する。例えば、Kindt et al., Kuby Immunology, 6th ed., W.H. Freeman and Co., page 91 (2007)を参照されたい。単一のVH又はVLドメインは、抗原結合特異性を付与するのに十分でありうる。可変領域配列に関してここで使用される「Kabatat番号付け」は、Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)によって規定された番号付けシステムを目指す。

20

【0042】

ここで使用される場合、重鎖及び軽鎖のすべての定常領域ドメインのアミノ酸部分は、Kabat, et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed., Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)に記載される、ここでは「Kabatatによる番号付け」又は「Kabatat番号付け」と呼ぶKabatat番号付けシステムに従って番号付けされる。具体的には、Kabatat番号付けシステム(Kabat, et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed., Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)の647-660頁参照)が、カッパ及びラムダアイソタイプの軽鎖定常ドメインCLに使用され、ここですらに「Kabatat EUIンデックスによる番号付け」と呼ぶKabatat EUIンデックス番号付けシステム(661-723頁参照)が重鎖定常ドメイン(CH1、ヒンジ、CH2及びCH3)に使用される。

30

【0043】

ここで使用される用語「超可変領域」又は「HVR」は、配列が超可変である(「相補性決定領域」又は「CDR」、及び/又は構造的に定義されたループを形成する(「超可変ループ」)及び/又は抗原接触残基(「抗原接触」)を含む抗体可変ドメインの領域の各々を目指す。通常、抗体は、六つのHVR; VHに三つ(H1、H2、H3)、及びVLに三つ(L1、L2、L3)を含む。ここでの例示的HVRは:

40

(a) アミノ酸残基26-32(L1)、50-52(L2)、91-96(L3)、26-32(H1)、53-55(H2)、及び96-101(H3)に生じる超可変ループ(Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987));

(b) アミノ酸残基24-34(L1)、50-56(L2)、89-97(L3)、31-35b(H1)、50-65(H2)、及び95-102(H3)に生じるCDR(Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991));

(c) アミノ酸残基27c-36(L1)、46-55(L2)、89-96(L3)、30-35b(H1)、47-58(H2)、及び93-101(H3)に生じる抗原

50

接触 (MacCallum et al. J. Mol. Biol. 262: 732-745 (1996)) ; 及び

(d) H V R アミノ酸残基 46 - 56 (L2)、47 - 56 (L2)、48 - 56 (L2)、49 - 56 (L2)、26 - 35 (H1)、26 - 35b (H1)、49 - 65 (H2)、93 - 102 (H3)、及び 94 - 102 (H3) を含む (a)、(b)、及び / 又は (c) の組み合わせを含む。

【0044】

別途指示がない限り、可変ドメイン中の H V R 残基及び他の残基 (例えば F R 残基) は、ここでは Kabat et al., supra に従って番号付けされる。

【0045】

「フレームワーク」又は「F R」は、超可変領域 (H V R) 残基以外の可変ドメイン残基を指す。可変ドメインの F R は、一般に四つの F R のドメイン、即ち F R 1、F R 2、F R 3、及び F R 4 で構成される。したがって、H V R 及び F R 配列は一般に V H (又は V L) の以下の順序で現れる: F R 1 - H 1 (L 1) - F R 2 - H 2 (L 2) - F R 3 - H 3 (L 3) - F R 4。

【0046】

抗体又は免疫グロブリンの「クラス」は、その重鎖が保有する定常ドメイン又は定常領域の種類を指す。抗体には主に五つのクラス: I g A、I g D、I g E、I g G 及び I g M があり、これらのいくつかは、さらにサブクラス (アイソタイプ)、例えば、I g G₁、I g G₂、I g G₃、I g G₄、I G A₁、及び I g A₂ に分けることができる。免疫グロブリンの異なるクラスに対応する重鎖定常ドメインは、それぞれ、及び μ と呼ばれる。

【0047】

本明細書の用語「F c ドメイン」又は「F c 領域」は、定常領域の少なくとも一部を含む、免疫グロブリン重鎖の C 末端領域を定義するために使用される。この用語は、天然配列 F c 領域と変異型 F c 領域を含む。I g G 重鎖の F c 領域の境界は多少変動するが、ヒト I g G 重鎖の F c 領域は通常、C y s 226 から又は P r o 230 から、重鎖のカルボキシル末端までと定義される。しかしながら、宿主細胞によって生成された抗体は、重鎖の C 末端から一つ又は複数、特に一つ又は二つのアミノ酸の翻訳後切断を受けることがある。したがって、完全長重鎖をコードする特異的核酸分子の発現により宿主細胞によって生成された抗体は、完全長重鎖を含みうるか、又は完全長重鎖の切断された変異体を含みうる。これは、重鎖の最終的な二つの C 末端アミノ酸がグリシン (G 446) とリジン (K 447、K a b a t E U インデックスによる番号付け) である場合に相当しうる。したがって、F c 領域の C 末端リジン (L y s 447)、又は C 末端グリシン (G l y 446) 及びリジン (K 447) は、存在することもしないこともありうる。本明細書に別途指定のない限り、F c 領域又は定常領域内のアミノ酸残基の番号付けは、Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991 (上記参照) に記載されるように、E U インデックスとも呼ばれる E U 番号付けシステムに従う。ここで使用される F c ドメインの「サブユニット」は、二量体 F c ドメインを形成する二つのポリペプチドのうちの一つ、即ち安定した自己会合が可能な、免疫グロブリン重鎖の C 末端定常領域を含むポリペプチドを指す。例えば、I g G F c ドメインのサブユニットは、I g G C H 2 及び I g G C H 3 定常ドメインを含む。

【0048】

「F c ドメインの第 1 のサブユニットと第 2 のサブユニットとの会合を促進する修飾」は、F c ドメインサブユニットを含むポリペプチドと同一のポリペプチドとの会合によるホモダイマーの形成を低減又は防止する、ペプチド骨格の操作又は F c ドメインサブユニットの翻訳後修飾である。ここで使用される会合を促進する修飾は、会合することが望ましい二つの F c ドメインサブユニット (即ち F c ドメインの第 1 及び第 2 のサブユニット) の各々に対して行われる別々の修飾を特に含み、この修飾は、二つの F c ドメインサブ

10

20

30

40

50

ユニットの会合を促進するために、互いに対して相補的である。例えば、会合を促進する修飾は、これらFcドメインサブユニットの一方又は両方の構造又は電荷を、それらの会合がそれぞれ立体的に又は静電的に望ましいものになるように変化させる。したがって、サブユニット（例えば抗原結合部分）の各々に融合したさらなる成分が同じでないという意味で非同一でありうる、（ヘテロ）二量体化が第1のFcドメインサブユニットを含むポリペプチドと第2のFcドメインサブユニットを含むポリペプチドとの間に起こる。いくつかの実施態様では、会合を促進する修飾は、Fcドメイン内のアミノ酸変異、具体的にはアミノ酸置換を含む。特定の一実施態様では、会合を促進する修飾は、Fcドメインの二つのサブユニットの各々に、別個のアミノ酸変異、具体的にはアミノ酸置換を含む。

10

【0049】

用語「エフェクター機能」は、抗体のアイソタイプにより変化する、抗体のFc領域に起因しうる生物学的活性を指す。抗体エフェクター機能の例には：C1q結合及び補体依存性細胞傷害（CDC）；Fc受容体結合；抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（ADCC）；抗体依存性細胞貪食（ADCP）；サイトカイン分泌；抗原提示細胞による免疫複合体媒介抗原取り込み；細胞表面受容体（例えば、B細胞受容体）の下方制御；及びB細胞の活性化が含まれる。

【0050】

参照ポリペプチド配列に関する「パーセント（％）アミノ酸配列同一性」は、配列を整列させ、最大のパーセント配列同一性を得るために必要ならば間隙を導入した後、いかなる保存的置換も配列同一性の一部と考えないとした場合の、参照ポリペプチドのアミノ酸残基と同一である候補配列中のアミノ酸残基のパーセントとして定義される。パーセントアミノ酸配列同一性を決定するためのアラインメントは、当分野の技術の範囲内にある種々の方法、例えばBLAST、BLAST-2、Clustal W、Megalign（DNASTAR）ソフトウェア又はFASTAプログラムパッケージのような公的に入手可能なコンピュータソフトウェアを使用して達成することができる。当業者であれば、比較される配列の完全長に対して最大の整列を達成するために必要な任意のアルゴリズムを含む、配列を整列させるための適切なパラメータを決定することができる。しかしながら、ここでの目的のために、％アミノ酸配列同一性の値は、FASTAパッケージバージョン36.3.8cのggsearchプログラムを用いて又はその後BLOSUM50比較行列を用いて生成される。FASTAプログラムパッケージは、W. R. Pearson and D. J. Lipman(1988), "Improved Tools for Biological Sequence Analysis", PNAS 85:2444-2448; W. R. Pearson(1996) "Effective protein sequence comparison" Meth. Enzymol. 266:227- 258 ; 及びPearson et. al.(1997)Genomics 46:24-36により書かれており、http://fasta.bioch.virginia.edu/fasta_www2/fasta_down.shtmlから公的に入手可能である。代替的に、http://fasta.bioch.virginia.edu/fasta_www2/index.cgiにおいてアクセス可能な公的サーバが、ローカルではなくグローバルなアラインメントを確実に実施するために、ggsearch(global protein:protein)プログラム及びデフォルトオプション（BLOSUM50;open:-10;ext:-2;Ktup=2）を用いて、配列を比較するために使用可能である。パーセントアミノ酸同一性は、出力アラインメントヘッダ中に与えられる。

20

30

40

【0051】

「活性化Fc受容体」は、抗体のFcドメインの結合に続いて、エフェクター機能を実行するように受容体保有細胞を刺激するシグナル伝達現象を生じさせるFc受容体である。ヒト活性化Fc受容体は、FcRIIIa（CD16a）、FcRI（CD64）、FcRIIIa（CD32）、及びFcRI（CD89）を含む。

【0052】

「有害作用」は、時に「副作用」又は「有害事象」（臨床試験において）とも命名され

50

、C D 3 抗体を用いた患者の治療において医薬品に起因する有害で望ましくない反応である。

【 0 0 5 3 】

「腫瘍炎症関連の有害作用」は、C D 3 抗体（特にC D 3 及び腫瘍標的に向けられた二重特異性抗体）の投与により引き起こされる腫瘍の炎症に関連する、がん患者の状態を意味する。腫瘍炎症関連の有害作用の性質は、多岐にわたり、腫瘍のサイズ及び位置に大きく依存する。腫瘍炎症関連の有害作用には、例えば、低酸素症（特に腫瘍が肺に位置する場合）、腸炎（特に腫瘍が腹膜に位置する場合）、肝臓酵素の増加（特に腫瘍が肝臓に位置する場合）及び大腸炎（特に腫瘍が結腸に位置する場合）が含まれる。

【 0 0 5 4 】

腫瘍炎症関連の有害作用は通常、腫瘍の炎症が起こる時、C D 3 抗体の投与の約 2 4 時間から約 7 日後、多くの場合約 2 4 から約 7 2 時間後に生じる。有害作用は、主にC D 3 抗体の初回投与後に生じ、その後の投与後に（再び）発生する可能性は低下する。腫瘍炎症は、例えば、コンピュータートモグラフィー（C T）又は生検といった、当技術分野で既知の技術によって検出することができる。腫瘍炎症の兆候には、腫瘍病変及び病変周囲の浮腫の拡大（例えばC Tにより検出される）、又はT細胞、特にC D 8 + T細胞の浸潤（例えば腫瘍生検における免疫組織化学により決定される）が含まれる。

【 0 0 5 5 】

ここで言及される「患者」とは、哺乳動物、好ましくはがん（特に固形腫瘍がん）に罹患した、罹患するであろう、又は（既に）C D 3 抗体を用いて治療されているヒトである。特定の実施態様では、がんは固形腫瘍がんである。

【 0 0 5 6 】

「固形腫瘍がん」が意味するのは、患者の体内の特定の位置に分離した腫瘍塊（腫瘍転移も含む）を形成する悪性腫瘍、例えば肉腫又は癌腫（例えば通常固形腫瘍を形成しない白血病といった血液のがんとは対照的な）である。固形腫瘍がんの非限定的な例には、膀胱がん、脳のがん、頸部及び頭部のがん、膵臓がん、肺がん、乳がん、卵巣がん、子宮がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、食道がん、結腸がん、結腸直腸がん、直腸がん、胃がん、前立腺がん、皮膚がん、扁平上皮癌、骨がん、肝臓がん及び腎臓がんが含まれる。本発明の文脈において考慮される他の固形腫瘍がんには、限定されないが：腹部、骨、乳房、消化器系、肝臓、膵臓、腹膜、内分泌腺（副腎、副甲状腺、下垂体、睾丸、卵巣、胸腺、甲状腺）、眼、頭部及び頸部、神経系（中枢及び末梢）、リンパ系、骨盤、皮膚、軟組織、筋肉、脾臓、胸部、並びに泌尿器系に位置する腫瘍が含まれる。さらには、前がん性状又は病変及びがん転移も含まれる。

【 0 0 5 7 】

一部の実施態様では、がんは、結腸直腸がん、肺がん、膵臓がん、乳がん、及び胃がんからなる群より選択されるがんである。特定の一実施態様では、がんは結腸直腸がんである。

【 0 0 5 8 】

C D 3 抗体がC D 3 及び標的細胞抗原に特異的に結合する二重特異性抗体であるいくつかの実施態様では、がんは前記標的細胞抗原を発現する。例示的標的細胞抗原がここに記載されている。一実施態様において、がんはC E Aを発現する。一実施態様において、がんは、C E Aに特異的な抗体を用いる免疫組織化学（I H C）により決定したとき、腫瘍細胞の少なくとも 2 0 %、好ましくは少なくとも 5 0 % 又は少なくとも 8 0 % にC E Aを発現する。

【 0 0 5 9 】

グルココルチコイド（G C、時にグルココルチコステロイドとも呼ばれる）は、炎症性障害及び自己免疫疾患の治療のために広く使用されている免疫抑制剤である。G Cは、ヒトを含むほぼすべての脊椎動物の細胞中に存在する、グルココルチコイド受容体に結合するステロイドホルモンの一クラスである。このような化合物は、炎症の原因を問わず強力な抗炎症剤である。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 0 】

ここで使用される用語「グルココルチコイド」は、好ましくは特異的に、グルココルチコイド受容体に結合する化合物を意味する。前記用語には、限定されないが、その薬学的に許容される誘導体を含め、コルチゾン、コルチゾール（ヒドロコルチゾン）、クロブレドノール、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デフラザコルト、フルオコルトロン、トリウムシノロン、（トリウムシノロンアセトニドを含む）、デキサメタゾン、ベタメサゾン、コルチバゾール、パラメタゾン、プレドニリデン、及び／又はフルチカゾン（フルチカゾンプロピオネートを含む）からなる群より選択される化合物（複数可）が含まれる。用語「薬学的に許容される誘導体」には、塩、エステル、エノールエーテル、エノールエステル、アセタール、ケタール、オルソエステル、ヘミアセタール、ヘミケタール、酸、基剤、塩基、溶媒和物、水和物又はこれらのプロドラッグが含まれる。このような誘導体は、当業者であればこのような誘導体化のための既知の方法を使用して容易に調製することができる。本発明の実施態様の文脈において、言及された化合物は、単独で又は組み合わせで使用することができる。しかしながら、本発明は、上記特定のGCに限定されない。「グルココルチコイド」として既に分類されているか又は分類されるであろうすべての物質が、本発明の文脈において同様に利用されうると想定される。このような未来のグルココルチコイドには、グルココルチコイド受容体に特異的に結合してこの受容体を活性化する化合物が含まれる。「GC受容体に特異的に結合する」という表現は、通常のタンパク質／受容体との会合（即ち、非特異的結合）と比較して、統計的に有意な度合いでGC受容体（NR3C1としても知られる）と会合する（例えば、相互作用する）GC（又はGCのように作用するとみなされる化合物）を意味する。GC受容体がグルココルチコイドに結合するとき、その一次的作用機序は遺伝子転写の制御である。GCの非存在下において、グルココルチコイド受容体は、熱ショックタンパク質90（hsp90）、熱ショックタンパク質70（hsp70）及びタンパク質FKBP52（FK506結合タンパク質52）を含む様々なタンパク質と複合したサイトゾル中に存在する。グルココルチコイド受容体に対するGCの結合は、熱ショックタンパク質の放出を招く。したがって、未来のGC、又は薬学的に許容されるGCの誘導体又は塩は、好ましくはGC受容体に結合し、上述の熱ショックタンパク質を放出できると想定される。活性化されたグルココルチコイド受容体複合体は、核における抗炎症タンパク質の発現を上方制御するか、又はサイトゾルにおける炎症前タンパク質の発現を阻害する（サイトゾルから核への他の転写因子の転座を妨げることにより）。

【 0 0 6 1 】

発明による特定の実施態様では、GCは、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ベタメサゾン、デキサメタゾン、フルチカゾンプロピオネート、トリウムシノロンアセトニド、コルチゾン、ヒドロコルチゾン又はこれらの組み合わせのような臨床的に最も使用される関連GCより選択される。全身投与用のGCが特に適している。静脈内及び／又は経口投与用のGCが特に適している。

【 0 0 6 2 】

一実施態様において、GCは、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、及びプレドニゾロンからなる群より選択される。特定の一実施態様では、GCはメチルプレドニゾロン又はプレドニゾンである。一実施態様において、GCはメチルプレドニゾロンである。一実施態様において、GCはプレドニゾンである。一実施態様において、GCはプレドニゾロンである。一実施態様において、GCはデキサメタゾンではない。

【 0 0 6 3 】

プレドニゾン及びメチルプレドニゾロンは、蓄積することなく日用量を可能にするそれらの中間の半減期（グルココルチコイドの中で）に起因して、及びさらには静脈内投与と経口投与が可能であることに起因して、本発明の文脈において特に適している。しかしながら、当業者であれば、ここに一部を開示する他の既知のグルココルチコイドの一つを選択し、CEA×CD3二重特異性抗体といった（二重特異性）CD3抗体を用いた、治療を要する患者、例えばがん患者の治療に起因しうる腫瘍炎症関連の有害作用を改善、治療

又は防止するための適切な有効用量を選択することができる。

【0064】

G C は、好ましくは、C D 3 抗体によって引き起こされる前記腫瘍炎症関連の有害作用を改善、治療又は防止するために十分な量で投与される。腫瘍炎症関連の有害作用は、患者に対するC D 3 抗体の投与「によって引き起こされる」。「によって引き起こされる」とは、C D 3 抗体が有害作用の原因であることを意味する。当業者であれば、例えば投与の過程で患者を注意深くモニタリングし、それによりC D 3 抗体の投与が有害作用の原因であったことを検出することにより、C D 3 結合ドメインの投与が有害作用の原因であるか否かを容易に評価することができる。同様に、C D 3 抗体の投与を止め、それにより有害作用が改善されたか又は場合によっては消えたかどうか（やはり有害作用が前記C D 3 抗体により引き起こされたことを示す）を評価することが想定される。

10

【0065】

本発明の実施態様に従って使用されるG C の用量は限定されず、即ちその容量は個々の患者の状況に依存する。G C は、静脈内投与又は経口投与することができる。しかしながら、G C の好ましい投薬量は、約5 m g から約60 m g、例えば約40 m g を含む（プレドニゾン等価物）。前記投薬量は、全部を一度に、又は少量の投薬量に分けて投与することができる。特に好ましいのは、約40 m g の投薬量である（プレドニゾン等価物）。

【0066】

特定の実施態様では、約40 m g のプレドニゾン（prednisone）又は約40 m g のメチルプレドニゾンが静脈内又は経口投与される。

20

【0067】

本発明の文脈では、G C は、C D 3 抗体の投与（複数可）の前に、同投与と同時に、又は同投与の後で投与することができる。好ましい実施態様では、G C は、C D 3 抗体の投与の後で投与することができる。

【0068】

G C は、C D 3 抗体の各投与（複数回の場合）の後で投与することができる。特定の実施態様では、G C は、C D 3 抗体の初回投与後に投与することができる。いくつかの実施態様では、G C は、C D 3 抗体の初回投与後にのみ投与される（即ちその後の投与の後では投与されない）。いくつかの実施態様では、G C は、初回及び二回目のC D 3 抗体の投与の後にのみ投与される（即ちその後の投与の後では投与されない）。

30

【0069】

いくつかの実施態様では、G C は、C D 3 抗体の（初回）投与後約1時間から約7日の範囲内で、特にC D 3 抗体の（初回）投与後約1時間から約72時間の間に投与される。いくつかの実施態様では、複数回用量のG C （特に二回分の用量、四回分の用量、又は八回分の用量）が上記時間範囲内に投与される。G C 用量の各々は、1用量につき好ましくは5から60 m g （プレドニゾン等価物）、好ましくは約40 m g である。特定の実施態様では、各用量は、約40 m g のプレドニゾン（prednisone）又は約40 m g のメチルプレドニゾンである。

【0070】

約1時間から約7日の間の時間範囲は、C D 3 抗体の（初回）投与後の時間が、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24時間、1日、2日、3日、4日、5日、6日又は7日、例えば約3時間、約24時間、約2日、約3日又は約7日でよいことを意味する。

40

【0071】

約1から約72時間の間の時間範囲は、C D 3 抗体の（初回）投与後の時間が、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、

50

58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71又は72時間、例えば約3時間、約24時間、約48時間又は約72時間でよいことを意味する。

特定の実施態様では、GCは、CD3抗体の(初回)投与の約3時間、約1日(24時間)、約2日(48時間)、及び約3日(72時間)後に投与される。他の特定の実施態様では、GCは、CD3抗体の(初回)投与の約3時間、約1日(24時間)、約2日(48時間)、約3日(72時間)、約4日(96時間)、約5日(120時間)、約6日(144時間)及び約7日(168時間)後に投与される。

【0072】

特定の実施態様では、40mgのメチルプレドニゾン又は40mgのプレドニゾンは、CD3抗体の(初回)投与の約3時間、約1日(24時間)、約2日(48時間)、及び約3日(72時間)後に投与される。別の特定の実施態様では、40mgのメチルプレドニゾン又は40mgのプレドニゾンは、CD3抗体の(初回)投与の約3時間、約1日(24時間)、約2日(48時間)、約3日(72時間)、約4日(96時間)、約5日(120時間)、約6日(144時間)及び約7日(168時間)後に投与される。

【0073】

GCの投与期間(例えば3日まで又は7日まで)は、CD3抗体に適用される治療レジメン、例えば腫瘍炎症を増強しうるCD3抗体の用量又はさらなる治療剤との組み合わせに応じて変化しうる。

【0074】

いくつかの実施態様では、CD3抗体は単剤療法として使用される(即ちCD3抗体と共にさらなる抗がん治療剤が使用されることがない)。そのような一実施態様では、GCは、CD3抗体の(初回)投与の約3時間、約1日(24時間)、約2日、及び約3日後に投与される。

【0075】

他の実施態様では、CD3抗体は、さらなる治療剤との併用治療に使用され、前記さらなる治療剤は腫瘍炎症関連の有害作用を引き起こしうる及び/又はCD3抗体によって引き起こされた腫瘍炎症関連の有害作用を増強しうる。そのような一実施態様では、GCは、CD3抗体の(初回)投与の約3時間、約1日(24時間)、約2日、約3日、約4日、約5日、約6日及び約7日後に投与される。

【0076】

一実施態様において、CD3抗体は、PD-1軸結合アンタゴニスト、特にヒトPD-1軸結合アンタゴニストと組み合わせて使用される。用語「PD-1軸結合アンタゴニスト」は、PD-1シグナル伝達軸上のシグナル伝達に起因するT細胞機能不全を除去するために、PD-1軸結合パートナーとその結合パートナーのうちの一つ又は複数との相互作用を阻害し、その結果T細胞機能(例えば、増殖、サイトカイン生成、標的細胞殺傷)が再生又は増強される分子を指す。ここで使用されるPD-1軸結合アンタゴニストは、PD-1結合アンタゴニスト、PD-L1結合アンタゴニスト及びPD-L2結合アンタゴニストを含む。「ヒト」PD-1軸結合アンタゴニストは、ヒトPD-1シグナル伝達軸に上記作用を有する、PD-1軸結合アンタゴニストを指す。

【0077】

いくつかの実施態様において、PD-1軸結合アンタゴニストは、PD-1結合アンタゴニスト、PD-L1結合アンタゴニスト及びPD-L2結合アンタゴニストからなる群より選択される。用語「PD-1結合アンタゴニスト」は、PD-1と、PD-L1、PD-L2といったその結合パートナーのうちの一つ又は複数との相互作用に起因するシグナル伝達を、低減、ブロック、阻害、抑止、又は妨害する分子を指す。いくつかの実施態様では、PD-1結合アンタゴニストは、PD-1の、その結合パートナーのうちの一つ又は複数に対する結合を阻害する分子である。特定の一態様では、PD-1結合アンタゴニストは、PD-1のPD-L1及び/又はPD-L2に対する結合を阻害する。例えば、PD-1結合アンタゴニストは、抗PD-1抗体、その抗原結合断片、イムノアドヘシ

10

20

30

40

50

ン、融合タンパク質、オリゴペプチド及びPD-1とPD-L1及び/又はPD-L2との相互作用に起因するシグナル変換を低減、ブロック、阻害、抑止又は妨害する他の分子を含む。一実施態様では、PD-1結合アンタゴニストは、PD-1を介したTリンパ球媒介性シグナル伝達に発現される細胞表面タンパク質により又は同タンパク質を介して媒介される陰性の共刺激シグナルを低減し、機能障害性のT細胞の機能障害性を低下させる(例えば、抗原認識に対するエフェクター応答を増強する)。いくつかの実施態様では、PD-1結合アンタゴニストは抗PD-1抗体である。特定の一態様では、PD-1結合アンタゴニストはMDX-1106(ニボルマブ)である。別の特定の態様では、PD-1結合アンタゴニストはMK-3475(ペンブロリズマブ)である。別の特定の態様では、PD-1結合アンタゴニストはCT-011(ビディリズマブ)である。別の特定の態様では、PD-1結合アンタゴニストはここに記載されるMEI-0680(AMP-514)である。別の特定の態様では、PD-1結合アンタゴニストはPDR001である。別の特定の態様では、PD-1結合アンタゴニストはREGN2810である。別の特定の態様では、PD-1結合アンタゴニストはBGB-108である。用語「PD-L1結合アンタゴニスト」は、PD-L1と、PD-1、B7-1といったその結合パートナーのいずれか一つ又は複数との相互作用に起因するシグナル伝達を、低減、ブロック、阻害、抑止、又は妨害する分子を指す。いくつかの実施態様では、PD-L1結合アンタゴニストは、PD-L1のその結合パートナーに対する結合を阻害する分子である。特定の一態様では、PD-L1結合アンタゴニストは、PD-L1のPD-1及び/又はB7-1に対する結合を阻害する。いくつかの実施態様では、PD-L1結合アンタゴニストは、抗PD-L1抗体、その抗原結合断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチド及びPD-L1と、PD-1、B7-1といったその結合パートナーの一つ又は複数との相互作用に起因するシグナル伝達を、低減、ブロック、阻害、抑止、又は妨害する他の分子を含む。一実施態様では、PD-L1結合アンタゴニストは、PD-L1を介したTリンパ球媒介性シグナル伝達に発現される細胞表面タンパク質により又は同タンパク質を介して媒介される陰性の共刺激シグナルを低減し、機能障害性のT細胞の機能障害性を低下させる(例えば、抗原認識に対するエフェクター応答を増強する)。いくつかの実施態様では、PD-L1結合アンタゴニストは抗PD-L1抗体である。特定の一態様では、抗PD-L1抗体はYW243.55.S70である。別の特定の態様では、抗PD-L1抗体はMDX-1105である。また別の特定の態様では、抗PD-L1抗体はMPDL3280A(アテゾリズマブ)である。また別の特定の態様では、抗PD-L1抗体はMDX-1105である。また別の特定の態様では、抗PD-L1抗体はMEI4736(デュルバルマブ)である。また別の特定の態様では、抗PD-L1抗体はMSB0010718C(アベルマブ)である。用語「PD-L2結合アンタゴニスト」は、PD-L2と、PD-1といったその結合パートナーのいずれか一つ又は複数との相互作用に起因するシグナル伝達を、低減、ブロック、阻害、抑止、又は妨害する分子を指す。いくつかの実施態様では、PD-L2結合アンタゴニストは、PD-L2の、結合パートナーに対する結合を阻害する分子である。特定の一態様では、PD-L2結合アンタゴニストは、PD-L2のPD-1に対する結合を阻害する。いくつかの実施態様では、PD-L2アンタゴニストは、抗PD-L2抗体、その抗原結合断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチド及びPD-L2と、PD-1といったその結合パートナーの一つ又は複数との相互作用に起因するシグナル伝達を、低減、ブロック、阻害、抑止、又は妨害する他の分子を含む。一実施態様では、PD-L2結合アンタゴニストは、PD-L2を介したTリンパ球媒介性シグナル伝達に発現される細胞表面タンパク質により又は同タンパク質を介して媒介される陰性の共刺激シグナルを低減し、機能障害性のT細胞の機能障害性を低下させる(例えば、抗原認識に対するエフェクター応答を増強する)。いくつかの実施態様では、PD-L2結合アンタゴニストはイムノアドヘシンである。

【0078】

いくつかの実施態様では、PD-1軸結合アンタゴニストは抗体である。いくつかの実施態様では、抗体はヒト化抗体、キメラ抗体又はヒト抗体である。いくつかの実施態様で

10

20

30

40

50

は、抗体は抗原結合断片である。いくつかの実施態様では、抗原結合断片は、F a b、F a b'、F (a b')₂、及びF vからなる群より選択される。

【0079】

いくつかの実施態様では、PD - 1 軸結合アンタゴニストはPD - 1 結合アンタゴニストである。いくつかの実施態様では、PD - 1 結合アンタゴニストは、PD - 1 の、そのリガンド結合パートナーに対する結合を阻害する。いくつかの実施態様では、PD - 1 結合アンタゴニストは、PD - 1 のPD - L 1 に対する結合を阻害する。いくつかの実施態様では、PD - 1 結合アンタゴニストは、PD - 1 のPD - L 2 に対する結合を阻害する。いくつかの実施態様では、PD - 1 結合アンタゴニストは、PD - 1 のPD - L 1 及びPD - L 2 両方に対する結合を阻害する。いくつかの実施態様では、PD - 1 結合アンタゴニストは抗体である。いくつかの実施態様では、PD - 1 結合アンタゴニストは、MDX 1106 (ニボルマブ)、MK - 3475 (ペンブロリズマブ)、CT - 011 (ビディリズマブ)、MEDI - 0680 (AMP - 514)、PDR001、REGN2810、及びBGB - 108からなる群より選択される。

10

【0080】

いくつかの実施態様では、PD - 1 軸結合アンタゴニストはPD - L 1 結合アンタゴニストである。いくつかの実施態様では、PD - L 1 結合アンタゴニストは、PD - L 1 のPD - 1 に対する結合を阻害する。いくつかの実施態様では、PD - L 1 結合アンタゴニストは、PD - L 1 のB7 - 1 に対する結合を阻害する。いくつかの実施態様では、PD - L 1 結合アンタゴニストは、PD - L 1 のPD - 1 及びB7 - 1 両方に対する結合を阻害する。いくつかの実施態様では、PD - L 1 結合アンタゴニストは抗PD - L 1 抗体である。いくつかの実施態様では、PD - L 1 結合アンタゴニストは、MPDL3280A (アテゾリズマブ)、YW243.55.S70、MDX - 1105、MEDI4736 (デュルバルマブ)、及びMSB0010718C (アベルマブ)からなる群より選択される。

20

【0081】

好ましい一実施態様では、PD - 1 軸結合アンタゴニストはアテゾリズマブである。いくつかの実施態様では、アテゾリズマブは、約800mgから約1500mgの用量で三週に一回投与される(例えば、約1000mgから約1300mgを三週に一回、例えば、約1100mgから約1200mgを三週に一回)。好ましい一実施態様では、アテゾリズマブは約1200mgの用量で三週に一回投与される。

30

【0082】

本発明において用いられるCD3抗体は、CD3、特にCD3、最も詳細にはヒトCD3/CD3に特異的に結合する(配列番号34参照)。

【0083】

一実施態様において、CD3抗体は、抗体H2C(国際公開第2008/119567号)、抗体V9(Rodrigues et al., Int J Cancer Suppl 7, 45-50 (1992)及び米国特許第6054297号)、抗体FN18(Nooij et al., Eur J Immunol 19, 981-984 (1986))、抗体SP34(Pessano et al., EMBO J 4, 337-340 (1985))、抗体OKT3(Kung et al., Science 206, 347-349 (1979))、抗体WT31(Spits et al., J Immunol 135, 1922 (1985))、抗体UCHT1(Burns et al., J Immunol 129, 1451-1457 (1982))、抗体7D6(Coulie et al., Eur J Immunol 21, 1703-1709 (1991))、抗体Leu-4、又は抗体Cris-7(Reinherz et al. (eds.), Leukocyte Typing II., Springer Verlag, New York, (1986))と結合について競合する又は競合しうる。いくつかの実施態様では、CD3抗体はまた、国際公開第2005/040220号、国際公開第2005/118635号、国際公開第2007/042261号、国際公開第2008/119567号、国際公開第2008/119565号、国際公開第2012/162067号、国際公開第2013/158856号、国際公開第2013/188693号、国際公開第2013/186613号、国際公開第2014/110601号、国際公開第2014/145806号、国際公開第2014/191113号、

40

50

国際公開第2014/047231号、国際公開第2015/095392号、国際公開第2015/181098号、国際公開第2015/001085号、国際公開第2015/104346号、国際公開第2015/172800号、国際公開第2016/071004号、国際公開第2016/116626号、国際公開第2016/166629号、国際公開第2016/020444号、国際公開第2016/014974号、国際公開第2016/204966号、国際公開第2017/009442号、国際公開第2017/53469号、国際公開第2017/010874号、国際公開第2017/53856号、国際公開第2017/201493号、又は国際公開第2017/223111号に記載されるCD3に特異的に結合する抗体である。

【0084】

一実施態様において、CD3抗体は、配列番号1の重鎖CDR(HCDR)1、配列番号2のHCDR2、及び配列番号3のHCDR3を含む重鎖可変領域；並びに配列番号4の軽鎖CDR(LCDR)1、配列番号5のLCDR2及び配列番号6のLCDR3を含む軽鎖可変領域を含む。

【0085】

一実施態様において、CD3抗体は、配列番号7のアミノ酸配列と少なくとも約95%、96%、97%、98%、99%又は100%同一である重鎖可変領域配列、及び配列番号8のアミノ酸配列と少なくとも約95%、96%、97%、98%、99%又は100%同一である軽鎖可変領域配列を含む。

【0086】

一実施態様において、CD3抗体は、配列番号7の重鎖可変領域配列及び配列番号8の軽鎖可変領域配列を含む。

【0087】

一実施態様において、CD3抗体はIgG抗体、特にIgG₁抗体である。一実施態様において、抗体は完全長抗体である。別の実施態様では、抗体は、Fv分子、scFv分子、Fab分子、及びF(ab')₂分子からなる群より選択される抗体断片である。

【0088】

いくつかの実施態様では、CD3抗体はCD3に対する一価の結合を提供する。

【0089】

特定の実施態様では、CD3抗体は、多重特異性抗体、例えば二重特異性抗体である。一実施態様において、CD3抗体は、CD3に対して、及び標的細胞(例えば腫瘍細胞)抗原に対して、特異的に結合する二重特異性抗体である。適切な標的細胞抗原は、特に固形腫瘍に発現される抗原を含み、例えば、がん胎児性抗原(CEA)、上皮細胞接着分子(EpCAM)、Her2、Her3、上皮増殖因子受容体(EGFR)、EGFRvIII、ガングリオシドGD2、CD44v6、前立腺6膜貫通上皮抗原1(STEAP-1)、メソテリン(MSLN)、メラノーマ関連コンドロイチン硫酸塩プロテオグリカン(MCSP)、線維芽細胞活性化タンパク質(FAP)、5T4がん胎児性抗原、Trop2、カドヘリン19(CDH19)、CDH3、P-カドヘリン、Fc受容体様5(FcRH5)、グリピカン3(GPC3)、クローディン(CLDN)、B7-H3、前立腺特異的膜抗原(PSMA)、インスリン様成長因子1受容体(IGF-1R)、前立腺幹細胞抗原(PSCA)、c-Met、糖タンパク質A33(gpA33)、デスレセプター5(DR5)、エフリンA2(EphA2)、及びデルタ様3(DLL3)を含む。

【0090】

いくつかの実施態様では、CD3抗体は、CD3及びEpCAMに対する二重特異性抗体である。一実施態様において、二重特異性抗体はカツマキソマブ(REVOMAB(登録商標))である。一実施態様において、二重特異性抗体はソリトマブ(AMG 110、MT110)である。いくつかの実施態様では、CD3抗体はCD3及びHer2に対する二重特異性抗体である。一実施態様において、二重特異性抗体はエルツマキソマブである。一実施態様において、二重特異性抗体はGBR 1302である。いくつかの実施

10

20

30

40

50

態様では、C D 3 抗体はC D 3 及びP S M A に対する二重特異性抗体である。一実施態様において、二重特異性抗体はB A Y 2 0 1 0 1 1 2 (A M G 2 1 2 、 M T 1 1 2) である。一実施態様において、二重特異性抗体はM O R 2 0 9 / E S 4 1 4 である。いくつかの実施態様では、C D 3 抗体はC D 3 及びC E A に対する二重特異性抗体である。一実施態様において、二重特異性抗体はM E D I 5 6 5 (A M G 2 1 1 、 M T 1 1 1) である。いくつかの実施態様では、C D 3 抗体はC D 3 及びg p A 3 3 に対する二重特異性抗体である。一実施態様において、二重特異性抗体はM G D 0 0 7 である。いくつかの実施態様では、C D 3 抗体はC D 3 及びG P C 3 に対する二重特異性抗体である。一実施態様において、二重特異性抗体はE R Y 9 7 4 である。いくつかの実施態様では、C D 3 抗体はC D 3 及びP - カドヘリンに対する二重特異性抗体である。一実施態様において、二重特異性抗体はP F - 0 6 6 7 1 0 0 8 である。いくつかの実施態様では、C D 3 抗体はC D 3 及びB 7 - H 4 に対する二重特異性抗体である。一実施態様において、二重特異性抗体はM G D 0 0 9 である。

10

【 0 0 9 1 】

特定の実施態様では、C D 3 抗体は、C D 3 及びC E A に特異的に結合する二重特異性抗体である。C D 3 及びC E A に対する特定の二重特異性抗体は、例えば国際公開第 2 0 1 4 / 1 3 1 7 1 2 号及び国際公開第 2 0 1 7 / 0 5 5 3 8 9 号 (参照により各々の全体をここに包含する) に記載されている。

【 0 0 9 2 】

一実施態様において、C D 3 抗体は、

20

(i) C D 3 に特異的に結合する第 1 の抗原結合部分であって、配列番号 1 の重鎖 C D R (H C D R) 1 、配列番号 2 の H C D R 2 、及び配列番号 3 の H C D R 3 を含む重鎖可変領域；並びに配列番号 4 の軽鎖 C D R (L C D R) 1 、配列番号 5 の L C D R 2 及び配列番号 6 の L C D R 3 を含む軽鎖可変領域を含む第 1 の抗原結合部分；と

(i i) C E A に特異的に結合する第 2 の抗原結合部分であって、(i) 配列番号 9 の重鎖 C D R (H C D R) 1 、配列番号 1 0 の H C D R 2 、及び配列番号 1 1 の H C D R 3 を含む重鎖可変領域；並びに配列番号 1 2 の軽鎖 C D R (L C D R) 1 、配列番号 1 3 の L C D R 2 及び配列番号 1 4 の L C D R 3 を含む軽鎖可変領域；又は (i i) 配列番号 1 7 の重鎖 C D R (H C D R) 1 、配列番号 1 8 の H C D R 2 、及び配列番号 1 9 の H C D R 3 を含む重鎖可変領域；並びに配列番号 2 0 の軽鎖 C D R (L C D R) 1 、配列番号 2 1 の L C D R 2 及び配列番号 2 2 の L C D R 3 を含む軽鎖可変領域を含む第 2 の抗原結合部分と

30

を含む二重特異性抗体である。

【 0 0 9 3 】

一実施態様において、第 1 の抗原結合部分は、配列番号 7 のアミノ酸配列と少なくとも約 9 5 % 、 9 6 % 、 9 7 % 、 9 8 % 、 9 9 % 又は 1 0 0 % 同一である重鎖可変領域配列、及び配列番号 8 のアミノ酸配列と少なくとも約 9 5 % 、 9 6 % 、 9 7 % 、 9 8 % 、 9 9 % 又は 1 0 0 % 同一である軽鎖可変領域配列を含む。

【 0 0 9 4 】

一実施態様において、第 1 の抗原結合部分は、配列番号 7 の重鎖可変領域配列及び配列番号 8 の軽鎖可変領域配列を含む。

40

【 0 0 9 5 】

一実施態様において、第 2 の抗原結合部分は、(i) 配列番号 1 5 のアミノ酸配列と少なくとも約 9 5 % 、 9 6 % 、 9 7 % 、 9 8 % 、 9 9 % 又は 1 0 0 % 同一である重鎖可変領域配列及び配列番号 1 6 のアミノ酸配列と少なくとも約 9 5 % 、 9 6 % 、 9 7 % 、 9 8 % 、 9 9 % 又は 1 0 0 % 同一である軽鎖可変領域配列；又は (i i) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列と少なくとも約 9 5 % 、 9 6 % 、 9 7 % 、 9 8 % 、 9 9 % 又は 1 0 0 % 同一である重鎖可変領域配列及び配列番号 2 4 のアミノ酸配列と少なくとも約 9 5 % 、 9 6 % 、 9 7 % 、 9 8 % 、 9 9 % 又は 1 0 0 % 同一である軽鎖可変領域配列を含む。

【 0 0 9 6 】

50

一実施態様において、第2の抗原結合部分は、(i)配列番号15の重鎖可変領域配列及び配列番号16の軽鎖可変領域配列；又は(ii)配列番号23の重鎖可変領域配列及び配列番号24の軽鎖可変領域配列を含む。

【0097】

いくつかの実施態様では、第1及び/又は第2の抗原結合部分はFab分子である。いくつかの実施態様では、第1の抗原結合部分は、Fab軽鎖とFab重鎖の可変領域又は定常領域が交換されているクロスオーバーFab分子である。このような実施態様では、第2の抗原結合部分は、好ましくは一般的なFab分子である。

【0098】

二重特異性抗体の第1及び第2の抗原結合部分が共にFab分子であり、抗原結合部分の一方(特に第1の抗原結合部分)においてFab軽鎖とFab重鎖の可変ドメインVLとVHが互いによって置き換えられているいくつかの実施態様では、

i)第1の抗原結合部分の定常ドメインCLにおいて124位のアミノ酸が正に帯電したアミノ酸により置換されており(Kabatによる番号付け)、第1の抗原結合部分の定常ドメインCH1において147位のアミノ酸又は213位のアミノ酸が負に帯電したアミノ酸により置換されているか(Kabat EUインデックスによる番号付け)；或いは

ii)第2の抗原結合部分の定常ドメインCLにおいて124位のアミノ酸が正に帯電したアミノ酸により置換されており(Kabatによる番号付け)、第2の抗原結合部分の定常ドメインCH1において147位のアミノ酸又は213位のアミノ酸が負に帯電したアミノ酸により置換されている(Kabat EUインデックスによる番号付け)。

【0099】

二重特異性抗体はi)及びii)に記載された両方の修飾を有さない。VH/VL交換を有する抗原結合部分の定常ドメインCL及びCH1は、互いによって置き換えられていない(即ち変化はない)。

【0100】

さらに特異的な一実施態様では、

i)第1の抗原結合部分の定常ドメインCLにおいて124位のアミノ酸がリジン(K)、アルギニン(R)又はヒスチジン(H)により独立して置換されており(Kabatによる番号付け)、第1の抗原結合部分の定常ドメインCH1において147位のアミノ酸又は213位のアミノ酸がグルタミン酸(E)、又はアスパラギン酸(D)により独立して置換されているか(Kabat EUインデックスによる番号付け)；或いは

ii)第2の抗原結合部分の定常ドメインCLにおいて124位のアミノ酸がリジン(K)、アルギニン(R)又はヒスチジン(H)により独立して置換されており(Kabatによる番号付け)、第2の抗原結合部分の定常ドメインCH1において147位のアミノ酸又は213位のアミノ酸がグルタミン酸(E)、又はアスパラギン酸(D)により独立して置換されている(Kabat EUインデックスによる番号付け)。

【0101】

そのような一実施態様では、第2の抗原結合部分の定常ドメインCLにおいて124位のアミノ酸がリジン(K)、アルギニン(R)又はヒスチジン(H)により独立して置換されており(Kabatによる番号付け)、第2の抗原結合部分の定常ドメインCH1において147位のアミノ酸又は213位のアミノ酸がグルタミン酸(E)、又はアスパラギン酸(D)により独立して置換されている(Kabat EUインデックスによる番号付け)。

【0102】

さらなる一実施態様では、第2の抗原結合部分の定常ドメインCLにおいて124位のアミノ酸がリジン(K)、アルギニン(R)又はヒスチジン(H)により独立して置換されており(Kabatによる番号付け)、第2の抗原結合部分の定常ドメインCH1において147位のアミノ酸がグルタミン酸(E)、又はアスパラギン酸(D)により独立して置換されている(Kabat EUインデックスによる番号付け)。

【0103】

特定の一実施態様では、第2の抗原結合部分の定常ドメインC Lにおいて124位のアミノ酸がリジン（K）、アルギニン（R）又はヒスチジン（H）により独立して置換されており（K a b a tによる番号付け）、123位のアミノ酸がリジン（K）、アルギニン（R）又はヒスチジン（H）により独立して置換されており（K a b a tによる番号付け）、第2の抗原結合部分の定常ドメインC H 1において147位のアミノ酸がグルタミン酸（E）、又はアスパラギン酸（D）により独立して置換されており（K a b a t E Uインデックスによる番号付け）、213位のアミノ酸がグルタミン酸（E）、又はアスパラギン酸（D）により独立して置換されている（K a b a t E Uインデックスによる番号付け）。

10

【0104】

さらに特定の実施態様では、第2の抗原結合部分の定常ドメインC Lにおいて124位のアミノ酸がリジン（K）により置換されており（K a b a tによる番号付け）、123位のアミノ酸がリジン（K）により置換されており（K a b a tによる番号付け）、第2の抗原結合部分の定常ドメインC H 1において147位のアミノ酸がグルタミン酸（E）により置換されており（K a b a t E Uインデックスによる番号付け）、213位のアミノ酸がグルタミン酸（E）により置換されている（K a b a t E Uインデックスによる番号付け）。

【0105】

それよりもさらに特定の実施態様では、第2の抗原結合部分の定常ドメインC Lにおいて124位のアミノ酸がリジン（K）により置換されており（K a b a tによる番号付け）、123位のアミノ酸がアルギニン（R）により置換されており（K a b a tによる番号付け）、第2の抗原結合部分の定常ドメインC H 1において147位のアミノ酸がグルタミン酸（E）により置換されており（K a b a t E Uインデックスによる番号付け）、213位のアミノ酸がグルタミン酸（E）により置換されている（K a b a t E Uインデックスによる番号付け）。

20

【0106】

特定の実施態様では、上記実施態様によるアミノ酸置換が第2の抗原結合部分の定常ドメインC L及び定常ドメインC H 1において行われる場合、第2の抗原結合部分の定常ドメインC Lはカッパアイソタイプである。

30

【0107】

いくつかの実施態様では、第1の抗原結合部分と第2の抗原結合部分が、任意選択的にペプチドリンカーを介して、互いに融合される。

【0108】

いくつかの実施態様では、第1及び第2の抗原結合部分の各々はF a b分子であり、（i）第2の抗原結合部分がF a b重鎖のC末端において第1の抗原結合部分のF a b重鎖のN末端に融合しているか、又は（i i）第1の抗原結合部分がF a b重鎖のC末端において第2の抗原結合部分のF a b重鎖のN末端に融合している。

【0109】

特定の実施態様では、二重特異性抗体は、C D 3に特異的に結合する単一の抗原結合部分と、C E Aに特異的に結合する二つの抗原結合部分とを含む。したがって、いくつかの実施態様では、二重特異性抗体は、C E Aに特異的に結合する第3の抗原結合部分を含む。いくつかの実施態様では、第3の抗原部分は、第1の抗原結合部分と同一である（例えばやはりF a b分子であり、同じアミノ酸配列を含む）。

40

【0110】

特定の実施態様では、二重特異性抗体は第1及び第2のサブユニットから構成されるF cドメインをさらに含む。一実施態様において、F cドメインはI g G F cドメインである。特定の一実施態様では、F cドメインはI g G₁ F cドメインである。別の実施態様では、F cドメインはI g G₄ F cドメインである。さらに特異的な一実施態様では、F cドメインは、S 228位（K a b a t E Uインデックス番号付け）にアミノ酸

50

置換、特にアミノ酸置換 S 2 2 8 P を含む I g G₄ F c ドメインである。このアミノ酸置換は、I g G₄ 抗体の F a b アームの交換を *in vivo* で低減する (Stubenrauch et al., Drug Metabolism and Disposition 38, 84-91 (2010) 参照)。さらに特定の実施態様では、F c ドメインはヒト F c ドメインである。それよりもさらに特定の実施態様では、F c ドメインはヒト I g G₁ F c ドメインである。ヒト I g G₁ F c 領域の例示的配列は、配列番号 33 に与えられている。

【0111】

第 1、第 2、及び存在する場合は第 3 の抗原結合部分の各々が F a b 分子であるいくつかの実施態様では、(a) (i) 第 2 の抗原結合部分が F a b 重鎖の C 末端において第 1 の抗原結合部分の F a b 重鎖の N 末端に融合しており、且つ第 1 の抗原結合部分が F a b 重鎖の C 末端において F c ドメインの第 1 のサブユニットの N 末端に融合しているか、又は (i i) 第 1 の抗原結合部分が F a b 重鎖の C 末端において第 2 の抗原結合部分の F a b 重鎖の N 末端に融合しており、且つ第 2 の抗原結合部分が F a b 重鎖の C 末端において F c ドメインの第 1 のサブユニットの N 末端に融合しており；(b) 存在する場合は、第 3 の抗原結合部分が F a b 重鎖の C 末端において F c ドメインの第 2 のサブユニットの N 末端に融合している。

【0112】

特定の実施態様では、F c ドメインは、F c ドメインの第 1 のサブユニットと第 2 のサブユニットとの会合を促進する修飾を含む。ヒト I g G の F c ドメインの二つのサブユニット間においてタンパク質 - タンパク質相互作用が最大である部位は、C H 3 ドメインである。したがって、一実施態様では、前記修飾は F c ドメインの C H 3 ドメイン内で行われる。

【0113】

特定の実施態様では、F c ドメインの第 1 のサブユニットと第 2 のサブユニットとの会合を促進する前記修飾は、いわゆる「ノブ・イントゥー・ホール」修飾であり、F c ドメインの二つのサブユニットの一方に「ノブ」修飾を、F c ドメインの二つのサブユニットの他方に「ホール」修飾を、それぞれ含む。「ノブ・イントゥー・ホール」技術は、例えば、米国特許第 5 7 3 1 1 6 8 号；同第 7 6 9 5 9 3 6 号；Ridgway et al., Prot Eng 9, 617-621 (1996) and Carter, J Immunol Meth 248, 7-15 (2001) に記載されている。通常、この方法は、隆起がそれに対応する空洞内に位置できるように、第 1 のポリペプチドの接触面に隆起(「ノブ」)を、及び第 2 のポリペプチドの接触面に対応する空洞を、それぞれ導入することにより、ヘテロダイマー形成を促進し、且つホモ二量体形成を妨害することを含む。隆起は、第 1 のポリペプチドの接触面からの小さなアミノ酸側鎖をそれより大きな側鎖(例えばチロシン又はトリプトファン)で置き換えることにより構築される。隆起と同じ又は同様のサイズの相補的空洞は、大きなアミノ酸側鎖をそれよりも小さなもの(例えばアラニン又はスレオニン)で置き換えることにより、第 2 のポリペプチドの接触面に作り出される。

【0114】

したがって、いくつかの実施態様では、F c ドメインの第 1 のサブユニットの C H 3 ドメイン内のアミノ酸残基が、より大きな側鎖体積を有するアミノ酸残基で置き換えられ、それにより、第 1 のサブユニットの C H 3 ドメイン内部に、第 2 のサブユニットの C H 3 ドメイン内部の空洞内に配置可能な隆起が生成されており、F c ドメインの第 2 のサブユニットの C H 3 ドメイン内のアミノ酸残基が、より小さな側鎖体積を有するアミノ酸残基で置き換えられ、それにより、第 2 のサブユニットの C H 3 ドメイン内部に、第 1 のサブユニットの C H 3 ドメイン内部の隆起を配置可能な空洞が生成されている。好ましくは、より大きな側鎖体積を有する前記アミノ酸残基は、アルギニン(R)、フェニルアラニン(F)、チロシン(Y)、及びトリプトファン(W)からなる群より選択される。好ましくはより小さな側鎖体積を有する前記アミノ酸残基は、アラニン(A)、セリン(S)、スレオニン(T)、及びバリン(V)からなる群より選択される。隆起及び空洞は、ポリペプチドをコードする核酸を、例えば部位特異的突然変異誘発により、又はペプチド合

成により変化させることにより作製することができる。

【0115】

このような特定の実施態様では、Fcドメインの第1のサブユニットにおいて、366位のスレオニン残基がトリプトファン残基で置き換えられており(T366W)、Fcドメインの第2のサブユニットにおいて、407位のチロシン残基がバリン残基で置き換えられており(Y407V)、任意選択的に366位のスレオニン残基がセリン残基で置き換えられており(T366S)、368位のロイシン残基がアラニン残基で置き換えられている(L368A)(Kabata EUインデックスによる番号付け)。さらなる一実施態様では、Fcドメインの第1のサブユニットにおいてさらに、354位のセリン残基がシステイン残基で置き換えられているか(S354C)又は356位のグルタミン酸残基がシステイン残基で置き換えられており(E356C)(特に354位のセリン残基がシステイン残基で置き換えられている)、Fcドメインの第2のサブユニットにおいてさらに、349位のチロシン残基がシステイン残基で置き換えられている(Y349C)(Kabata EUインデックスによる番号付け)。特定の一実施態様では、Fcドメインの第1のサブユニットは、アミノ酸置換S354C及びT366Wを含み、Fcドメインの第2のサブユニットは、アミノ酸置換Y349C、T366S、L368A及びY407Vを含む(Kabata EUインデックスによる番号付け)。

10

【0116】

いくつかの実施態様では、Fcドメインは、Fc受容体への結合を低減する及び/又はエフェクター機能を低下させる一つ又は複数のアミノ酸置換を含む。

20

【0117】

特定の一実施態様では、Fc受容体はFc受容体である。一実施態様において、Fc受容体はヒトFc受容体である。一実施態様において、Fc受容体は活性化Fc受容体である。特定の一実施態様では、Fc受容体は活性化ヒトFc受容体であり、さらに詳細にはヒトFcRIIIa、FcRI又はFcRIIIa、最も詳細にはヒトFcRIIIaである。一実施態様において、エフェクター機能は、補体依存性細胞傷害(CDC)、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害(ADCC)、抗体依存性細胞性食作用(ADCP)、及びサイトカイン分泌の群より選択される一つ又は複数である。特定の一実施態様では、エフェクター機能はADCCである。

30

【0118】

一般に、同じ一つ又は複数のアミノ酸置換が、Fcドメインの二つのサブユニットの各々に存在する。一実施態様において、一つ又は複数のアミノ酸置換は、Fc受容体に対するFcドメインの結合親和性を低下させる。一実施態様において、一つ又は複数のアミノ酸置換は、Fc受容体に対するFcドメインの結合親和性を、少なくとも2分の1、少なくとも5分の1、又は少なくとも10分の1に低下させる。

【0119】

一実施態様において、Fcドメインは、E233、L234、L235、N297、P331及びP329の群より選択される位置にアミノ酸置換を含む(Kabata EUインデックスによる番号付け)。さらに特定の一実施態様において、Fcドメインは、L234、L235、及びP329の群より選択される位置にアミノ酸置換を含む(Kabata EUインデックスによる番号付け)。いくつかの実施態様では、Fcドメインは、アミノ酸置換L234A及びL235Aを含む(Kabata EUインデックスによる番号付け)。そのような一実施態様では、Fcドメインは、IgG₁ Fcドメイン、特にヒトIgG₁ Fcドメインである。一実施態様において、Fcドメインは、P329位にアミノ酸置換を含む。さらに特異的な一実施態様では、アミノ酸置換は、P329A又はP329G、特にP329Gである(Kabata EUインデックスによる番号付け)。一実施態様において、Fcドメインは、P329位にアミノ酸置換を、E233、L234、L235、N297及びP331より選択される位置にさらなるアミノ酸置換を、それぞれ含む(Kabata EUインデックスによる番号付け)。さらに特異的な一実施態様では、さらなるアミノ酸置換は、E233P、L234A、L235A、L235E、

40

50

N 2 9 7 A、N 2 9 7 D又はP 3 3 1 Sである。特定の実施態様では、F cドメインは、P 3 2 9、L 2 3 4及びL 2 3 5位にアミノ酸置換を含む(K a b a t E Uインデックスによる番号付け)。さらに特定の実施態様では、F cドメインは、アミノ酸変異L 2 3 4 A、L 2 3 5 A及びP 3 2 9 G(「P 3 2 9 G L A L A」、「P G L A L A」又は「L A L A P G」)を含む。具体的に、特定の実施態様では、F cドメインの各サブユニットは、アミノ酸置換L 2 3 4 A、L 2 3 5 A及びP 3 2 9 Gを含み(K a b a t E Uインデックス番号付け)、即ちF cドメインの第1及び第2のサブユニットの各々では、2 3 4位のロイシン残基がアラニン残基で置き換えられており(L 2 3 4 A)、2 3 5位のロイシン残基がアラニン残基で置き換えられており(L 2 3 5 A)、3 2 9位のプロリン残基がグリシン残基により置き換えられている(P 3 2 9 G)(K a b a t E Uインデックスによる番号付け)。そのような一実施態様では、F cドメインは、I g G₁ F cドメイン、特にヒトI g G₁ F cドメインである。

10

【0120】

一実施態様において、C D 3抗体は、

(i) C D 3に特異的に結合する第1の抗原結合部分であって、配列番号1の重鎖C D R(H C D R)1、配列番号2のH C D R 2、及び配列番号3のH C D R 3を含む重鎖可変領域；並びに配列番号4の軽鎖C D R(L C D R)1、配列番号5のL C D R 2及び配列番号6のL C D R 3を含む軽鎖可変領域を含み、F a b軽鎖とF a b重鎖の可変領域又は定常領域、特に定常領域が交換されている第1の抗原結合部分；と

(i i) C E Aに特異的に結合する第2及び第3の抗原結合部分であって、配列番号9の重鎖C D R(H C D R)1、配列番号10のH C D R 2、及び配列番号11のH C D R 3を含む重鎖可変領域；並びに配列番号12の軽鎖C D R(L C D R)1、配列番号13のL C D R 2及び配列番号14のL C D R 3を含む軽鎖可変領域を含み、第2及び第3の抗原結合部分の各々がF a b分子、特に一般的なF a b分子である第2及び第3の抗原結合部分；と

20

(i i i) 第1及び第2のサブユニットから構成されるF cドメインを含む二重特異性抗体であり、

第2の抗原結合部分はF a b重鎖のC末端において第1の抗原結合部分のF a b重鎖のN末端に融合しており、第1の抗原結合部分はF a b重鎖のC末端においてF cドメインの第1のサブユニットのN末端に融合しており、第3の抗原結合部分はF a b重鎖のC末端においてF cドメインの第2のサブユニットのN末端に融合している。

30

【0121】

一実施態様において、第1の抗原結合部分は、配列番号7のアミノ酸配列と少なくとも約95%、96%、97%、98%、99%又は100%同一である重鎖可変領域配列、及び配列番号8のアミノ酸配列と少なくとも約95%、96%、97%、98%、99%又は100%同一である軽鎖可変領域配列を含む。

【0122】

一実施態様において、第1の抗原結合部分は、配列番号7の重鎖可変領域配列及び配列番号8の軽鎖可変領域配列を含む。

【0123】

一実施態様において、第2及び第3の抗原結合部分は、配列番号15のアミノ酸配列と少なくとも約95%、96%、97%、98%、99%又は100%同一である重鎖可変領域配列、及び配列番号16のアミノ酸配列と少なくとも約95%、96%、97%、98%、99%又は100%同一である軽鎖可変領域配列を含む。一実施態様において、第2及び第3の抗原結合部分は、配列番号15の重鎖可変領域及び配列番号16の軽鎖可変領域を含む。

40

【0124】

上記実施態様によるF cドメインは、単独で又は組み合わせで、F cドメインに関連して上述した特徴のすべてを含むことができる。

【0125】

50

一実施態様において、抗原結合部分とFc領域とは、ペプチドリンカー、特に配列番号27及び配列番号28のペプチドリンカーにより互いに対して融合している。一実施態様において、二重特異性抗体は、配列番号25の配列と少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一である配列を含むポリペプチド、配列番号26の配列と少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一である配列を含むポリペプチド、配列番号27の配列と少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一である配列を含むポリペプチド、及び配列番号28の配列と少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一である配列を含むポリペプチドを含む。

【0126】

一実施態様において、二重特異性抗体は、配列番号25の配列を含むポリペプチド、配列番号26の配列を含むポリペプチド、配列番号27の配列を含むポリペプチド、及び配列番号28の配列を含むポリペプチドを含む。(CEA-TCB)

【0127】

特定の一実施態様では、CD3抗体はCEA-TCBである。

【0128】

一実施態様において、CD3抗体は、

(i) CD3に特異的に結合する第1の抗原結合部分であって、配列番号1の重鎖CDR(HCDR)1、配列番号2のHCDR2、及び配列番号3のHCDR3を含む重鎖可変領域；並びに配列番号4の軽鎖CDR(LCDR)1、配列番号5のLCDR2及び配列番号6のLCDR3を含む軽鎖可変領域を含み、Fab軽鎖とFab重鎖の可変領域又は定常領域、特に可変領域が交換されている第1の抗原結合部分；と

(ii) CEAに特異的に結合する第2及び第3の抗原結合部分であって、配列番号17の重鎖CDR(HCDR)1、配列番号18のHCDR2、及び配列番号19のHCDR3を含む重鎖可変領域；並びに配列番号20の軽鎖CDR(LCDR)1、配列番号21のLCDR2及び配列番号22のLCDR3を含む軽鎖可変領域を含み、第2及び第3の抗原結合部分の各々がFab分子、特に一般的なFab分子である第2及び第3の抗原結合部分；と

(iii) 安定に会合することのできる第1のサブユニットと第2のサブユニットから構成されるFcドメイン

を含む二重特異性抗体であり、

第2の抗原結合部分はFab重鎖のC末端において第1の抗原結合部分のFab重鎖のN末端に融合しており、第1の抗原結合部分はFab重鎖のC末端においてFcドメインの第1のサブユニットのN末端に融合しており、第3の抗原結合部分はFab重鎖のC末端においてFcドメインの第2のサブユニットのN末端に融合している。

【0129】

一実施態様において、第1の抗原結合部分は、配列番号7のアミノ酸配列と少なくとも約95%、96%、97%、98%、99%又は100%同一である重鎖可変領域配列、及び配列番号8のアミノ酸配列と少なくとも約95%、96%、97%、98%、99%又は100%同一である軽鎖可変領域配列を含む。

【0130】

一実施態様において、第1の抗原結合部分は、配列番号7の重鎖可変領域配列及び配列番号8の軽鎖可変領域配列を含む。

【0131】

一実施態様において、第2及び第3の抗原結合部分は、配列番号23のアミノ酸配列と少なくとも約95%、96%、97%、98%、99%又は100%同一である重鎖可変領域配列、及び配列番号24のアミノ酸配列と少なくとも約95%、96%、97%、98%、99%又は100%同一である軽鎖可変領域配列を含む。一実施態様において、第2及び第3の抗原結合部分は、配列番号23の重鎖可変領域及び配列番号24の軽鎖可変領域を含む。

10

20

30

40

50

【0132】

上記実施態様によるFcドメインは、単独で又は組み合わせで、Fcドメインに関連して上述した特徴のすべてを含むことができる。

【0133】

一実施態様において、抗原結合部分とFc領域とは、ペプチドリinker、特に配列番号30及び配列番号31のペプチドリinkerにより互いに対して融合している。

【0134】

一実施態様において、(ii)の第2及び第3のFab分子の定常ドメインCLでは、124位のアミノ酸がリジン(K)により置換されており(Kabatによる番号付け)、123位のアミノ酸がリジン(K)又はアルギニン(R)により、特にアルギニン(R)により置換されており(Kabatによる番号付け)、(ii)の第2及び第3のFab分子の定常ドメインCH1では、147位のアミノ酸がグルタミン酸(E)により置換されており(Kabat EUIンデックスによる番号付け)、213位のアミノ酸がグルタミン酸(E)により置換されている(Kabat EUIンデックスによる番号付け)。

10

【0135】

一実施態様において、二重特異性抗体は、配列番号29の配列と少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一である配列を含むポリペプチド、配列番号30の配列と少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一である配列を含むポリペプチド、配列番号31の配列と少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一である配列を含むポリペプチド、及び配列番号32の配列と少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一である配列を含むポリペプチドを含む。

20

【0136】

一実施態様において、二重特異性抗体は、配列番号29の配列を含むポリペプチド、配列番号30の配列を含むポリペプチド、配列番号31の配列を含むポリペプチド、及び配列番号32の配列を含むポリペプチドを含む。

【0137】

がんの治療における使用のために、CD3抗体は、医学行動規範に準拠する方式で製剤化され、用量分けされ、投与される。

30

【0138】

本明細書において用いられる場合、「治療」(及び「治療する(treat)」又は「治療している(treating)」などの文法的変形)は、治療されている個体の疾病の自然経過を変えようと試みる臨床的介入を指し、予防のために又は臨床病理の過程において実行できる。治療の望ましい作用には、限定されないが、疾患の発生又は再発の防止、症候の緩和、疾患のいずれかの直接的又は間接的病理学的帰結の縮小、転移の防止、疾患進行速度の低下、病態の改善又は緩和、及び寛解又は予後の改善が含まれる。いくつかの実施態様において、本発明の抗体は、疾患の発症を遅延させるか又は疾患の進行を遅くするために使用される。

40

【0139】

CD3抗体の適切な投薬量(単独で又は一つ又は複数の他の追加的治療剤と組み合わせで使用されるとき)は、治療されるがんの種類、投与の経路、患者の体重、CD3抗体の種類、疾患の重症度及び経過、CD3抗体投与の目的が防止であるか又は治療であるか、以前又は現在の治療的介入の有無、患者の臨床履歴及びCD3抗体への応答、並びに主治医の裁量に依存するであろう。

【0140】

いくつかの実施態様では、CD3抗体は、約5mgから約1200mgの用量で、例えば約5mg、約10mg、約20mg、約40mg、約60mg、約80mg、約100mg、約120mg、約150mg、約200mg、約250mg、約300mg、約4

50

0 0 m g、約 5 0 0 m g、約 6 0 0 m g、約 7 0 0 m g、約 8 0 0 m g、約 9 0 0 m g、約 1 0 0 0 m g、約 1 1 0 0 m g 又は約 1 2 0 0 m g の用量で投与される。いくつかの実施態様では、C D 3 抗体は、4 0 m g 以上（約 1 2 0 0 m g 以下）の用量で投与される。一実施態様において、C D 3 抗体は、約 4 0 m g の用量で投与される。好ましい実施態様では、C D 3 抗体は、4 0 m g を上回る用量で投与される。いくつかの実施態様では、C D 3 抗体は、約 6 0 m g 以上（約 1 2 0 0 m g 以下）の用量で投与される。一実施態様において、C D 3 抗体は、約 6 0 m g から約 6 0 0 m g の用量で投与される。特定の一実施態様では、C D 3 抗体は、約 6 0 m g の用量で投与される。別の特定の実施態様では、C D 3 抗体は、約 8 0 m g の用量で投与される。別の特定の実施態様では、C D 3 抗体は、約 1 0 0 m g の用量で投与される。別の特定の実施態様では、C D 3 抗体は、約 1 5 0 m g の用量で投与される。別の特定の実施態様では、C D 3 抗体は、約 1 6 0 m g の用量で投与される。別の特定の実施態様では、C D 3 抗体は、約 3 0 0 m g の用量で投与される。別の特定の実施態様では、C D 3 抗体は、約 4 0 0 m g の用量で投与される。別の特定の実施態様では、C D 3 抗体は、約 6 0 0 m g の用量で投与される。別の特定の実施態様では、C D 3 抗体は、約 8 0 0 m g の用量で投与される。別の特定の実施態様では、C D 3 抗体は、約 1 0 0 0 m g の用量で投与される。いくつかの実施態様では、毎回同じ用量の C D 3 抗体が投与される。他の実施態様では、C D 3 抗体の用量は、その後の投与において、初回投与と比較して増加される。一実施態様において、C D 3 抗体の用量は、約 1 5 0 m g、約 6 0 0 m g 又は約 1 2 0 0 m g の用量まで、投与の度に前回の投与と比較して増加される。好ましくは、用量の増加は、週に一回（Q W）行われる約 3 から約 7 回の投与の過程で行われる。徐々に用量を増加させることは、ここに記載される治療の状況において C D 3 抗体によって引き起こされる腫瘍炎症関連の有害作用をさらに低減することを助けることができる。

10

20

30

40

50

【0 1 4 1】

好ましい一実施態様では、C D 3 抗体は毎週 / 週に一回（Q W）投与される。さらなる一実施態様では、C D 3 抗体は三週に一回（Q 3 W）投与される。

【0 1 4 2】

本発明は、G C 及び / 又は C D 3 抗体、並びに G C が前記 C D 3 抗体により引き起こされる腫瘍炎症関連の有害作用の治療、改善及び / 又は予防のために使用されることを示す指示書及び / 又はインプリントを含む（薬学的）キット又はパッケージにも関する。前記 G C 及び C D 3 抗体は、好ましくは、一つの密封されたパッケージ又はキット内に一緒に包装される。また、本発明のパッケージ又はキットが、G C 及び / 又は C D 3 抗体を患者に投与するための手段及び / 又は通常治療剤の点滴のために使用されるバッファ、バイアル、テフロンバッグ又は点滴バッグをさらに含むことが想定される。これにより「手段」は、シリンジ、皮下針、カニューレ、カテーテル、静脈内投与用点滴バッグ、静脈内ビヒクル、バイアル、バッファ、安定剤、本発明のそれぞれの用量及び点滴の調製などにおいて当業者を助ける文書による指示からなる群より選択される一つ又は複数の物品（複数可）を含む。

【実施例】

【0 1 4 3】

以下は本発明の方法及び組成物の実施例である。上に提供された一般的な説明を前提として、他の様々な実施態様が実施されることが理解される。

【0 1 4 4】

実施例 1

単剤としての及びアテゾリズマブとの組み合わせでの新規がん胎児性抗原 T 細胞二重特異性抗体（C E A - T C B）抗体の第 I 相試験

背景：C E A - T C B（R G 7 8 0 2、R O 6 9 5 8 6 8 8）は、腫瘍細胞上の C E A 及び T 細胞上の C D 3 を標的とする新規の T 細胞二重特異性抗体である。前臨床的に、C E A - T C B は強力な抗腫瘍活性を有し、腫瘍内 T 細胞浸潤及び活性化の増大、T 細胞媒介

性腫瘍細胞殺傷及びPD-L1/PD-1の上方制御をもたらした。

【0145】

方法：進行中の2つの用量漸増第I相試験において、CEA-TCBは、単剤療法IVQWとして(S1)、又はアテゾリズマブ1200mg Q3Wと組み合わせて(QW)(S2)、進行性のCEA陽性(腫瘍細胞の20%に中程度又は高度に発現)固形腫瘍を有する患者に投与される。S1では、80名の患者(70CRC)を0.05-600mgの用量レベルで；S2では、45名の患者(35CRC)を5-1600mgの用量レベルで、それぞれ治療した(データカットオフ、2017年3月3日)。加えて、バイオマーカー分析及びPKアッセイを実施した。

【0146】

結果：用量600mgにおいて(評価可能なCRC患者はS1において31；S2において14であった)、CTスキャンにより、初回用量の48時間以内に腫瘍炎症の兆候(病変拡大及び病変周囲の浮腫)が明らかになり、これは作用のCEA-TCBモードと一致していた。S1の2名(6%)のCRC患者(共にマイクロサテライト安定[MSI])及びS2の3名(21.5%)(2名はMSI-CRC、1名はMSI高)は、確認された部分寛解を有していた(PR；RECIST v1.1)。加えて、-10%から-30%の腫瘍の縮小(安定な疾患)がMSI-CRC患者(S1の4名[13%]及びS2の4名[29%])に見られた。4-6週目に、S1の9名(29%)とS2の7名(50%)のCRC患者が代謝性PRを有していた(FDG PET；EORTC基準)。S1では、すべての用量において、最も多い関連有害事象(AE)は発熱(58%)、点滴関連反応(IRR；55%)及び下痢(40%)であった。S1では(400mgであった59名の患者のうち)、最も多いグレード3(G3)関連AEはIRR(24%)及び下痢(7%)であった。5名の患者に用量制限毒性(DLT)が見られ、それらは：G3の呼吸困難、G3の下痢、G3の低酸素症、G4の大腸炎及びG5の呼吸不全(600mgにおいてG4及びG5[MTD(最大耐量)超])であった。DLT事象は、関連器官における腫瘍病変及び病変周囲の浮腫の拡大と相関していた、即ち低酸素症/呼吸困難は肺の病変に、大腸炎/下痢は結腸又は腹膜の病変に、急性呼吸不全は病理学的気管傍リンパ節の拡大によって誘発される気管閉塞に相関していたため、研究者が(研究者毎に)腫瘍病変の炎症と関連付けた可能性が高い。S2では、新規の毒性の証拠は存在せず、1600mgで2例のDLT(肝転移を有する患者におけるG3のALT増大が1例、及びG3の斑点状丘疹が1例)が見られたのみであった。関連AEは主に用量1及び2の後で起こった。

【0147】

上記AEは腫瘍病変の炎症に関連している可能性が高かったため、腫瘍炎症関連の有害作用を緩和又は防止するために、始めの3日又は始めの7日の間にCEA-TCBの初回投与後、CEA-TCBの用量と、腫瘍病変の数、サイズ、及び位置とに応じて、患者を単回日用量のステロイド(400mgのプレドニゾン又は400mgのメチルプレドニゾン、経口又はi.v.)で治療した。ステロイドを用いるこの予防法はこれまで、MTD又はそれよりも低い用量において大部分の患者の腫瘍炎症に関連する高グレードの安全性事象(グレード3)を防止するために有用であった。上述の予防法で治療された患者に、確認された部分寛解(RECIST基準により規定されるPR)及び疾患安定化(SD)が観察されたことから、予備データは、メチルプレドニゾン又はプレドニゾンのこれら予防的用量がCEA-TCBの単剤療法の抗腫瘍活性もアテゾリズマブとの組み合わせでの抗腫瘍活性も損なわなかったことを示唆するものである。

【0148】

データは、ADA陰性にほぼ直線状のPKを示唆する；ADAはCEA-TCB薬物クリアランスを増大させ、曝露を低減する又は無くすることができる。S1において、600mgの用量では、OT生検により、用量依存性なしで、ベースラインと比較した場合にKi67+T細胞に有意な増加(P=0.035、3.6倍)が実証された(S2については分析続行中)。多くの患者において、初回投与の後でIL-6が増加がみられた。

10

20

30

40

50

【 0 1 4 9 】

結論：進行性 C R C における抗腫瘍活性の証拠が、C E A - T C B 単剤療法を用いる用量漸増の間に観察された。増強された活性及び管理可能な安全性プロファイルがアテゾリズマブとの組み合わせに見られた。作用機序に沿った治療中の腫瘍内 C D 8 T 細胞増加は、C E A - T C B が固形腫瘍の兆候において一貫した生物学的活性を示す最初の腫瘍標的化 T 細胞二重特異性であるという事実をサポートする。

【 0 1 5 0 】

腫瘍炎症関連の有害作用は、ここに記載されるグルココルチコイドの投与により有効に管理されうる。

【 0 1 5 1 】

上記発明は、理解を明瞭にする目的で説明及び例示としてある程度詳細に記載されたが、それら記載及び例示は本発明の範囲を限定するものではない。ここに引用したすべての特許文献及び科学文献の開示内容は、参照によりその全体が明示的に包含されている。

【 配列表 】

2020521798000001.app

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2018/063996

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WALZ A ET AL: "PREDNISOLONE REDUCES TNF-ALPHA RELEASE BY PBMCs ACTIVATED WITH A TRIFUNCTIONAL BISPECIFIC ANTIBODY BUT NOT THEIR ANTI-TUMOR ACTIVITY", ANTICANCER RESEARCH - INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER RESEARCH AND TREATMENT, INTERNATIONAL INSTITUTE OF ANTICANCER RESEARCH, GR, vol. 25, no. 6B, 1 November 2005 (2005-11-01), pages 4239-4244, XP008057123, ISSN: 0250-7005 the whole document</p> <p>-----</p>	1-3, 5-11, 13, 18
X	<p>WO 2011/033105 A1 (MICROMET AG [DE]; ZUGMEIER GERHARD [DE]; KUFER PETER [DE]; RUETTINGER) 24 March 2011 (2011-03-24) examples 2,3</p> <p>-----</p>	1-3, 6, 10, 11, 13, 18
Y	<p>MARINA BACAC ET AL: "Abstract 1494: Combination of CEA TCB, a novel T-cell bispecific antibody for the treatment of solid tumors, with PD-L1 checkpoint blockade Cancer Research", CANCER RESEARCH, 15 July 2016 (2016-07-15), page 1494, XP055355787, DOI: 10.1158/1538-7445.AM2016-1494 the whole document</p> <p>-----</p>	4, 12, 14-17, 19-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2018/063996

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006114115 A1	02-11-2006	CA	2606081 A1	02-11-2006
		DK	1874821 T3	08-07-2013
		EP	1874821 A1	09-01-2008
		ES	2417065 T3	05-08-2013
		JP	5129122 B2	23-01-2013
		JP	2008539177 A	13-11-2008
		US	2009191201 A1	30-07-2009
		US	2015086550 A1	26-03-2015
		WO	2006114115 A1	02-11-2006

WO 2011033105 A1	24-03-2011	AU	2010297258 A1	29-03-2012
		BR	112012008345 A2	09-08-2016
		CA	2774732 A1	24-03-2011
		CN	102711825 A	03-10-2012
		EP	2477653 A1	25-07-2012
		JP	2013505223 A	14-02-2013
		KR	20120083359 A	25-07-2012
		NZ	598601 A	30-05-2014
		RU	2012115480 A	27-10-2013
		SG	179027 A1	27-04-2012
		SG	10201405434V A	30-10-2014
		US	2012244161 A1	27-09-2012
		WO	2011033105 A1	24-03-2011

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 2 1	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00		
C 1 2 N 15/13 (2006.01)		A 6 1 K 39/395	T	
		C 1 2 N 15/13		

(81) 指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. テフロン

(72) 発明者 ボーセイダ, セイド
 スイス国 4 0 7 0 パーゼル, グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4, シーノオー エフ
 . ホフマン - ラ ロシュ アクチェンゲゼルシャフト
 (72) 発明者 サンドヴァル モラレス, フェデリコ
 スイス国 4 0 7 0 パーゼル, グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4, シーノオー エフ
 . ホフマン - ラ ロシュ アクチェンゲゼルシャフト

F ターム(参考) 4C085 AA14 CC23 DD62 EE01
 4C086 AA01 AA02 DA10 MA02 MA04 NA06 NA14 ZB11 ZB26 ZC08
 ZC75
 4H045 AA11 AA30 DA76 EA28 FA74