

【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17日(2024.9.17)

【国際公開番号】WO2022/053652
 【公表番号】特表2023-540618(P2023-540618A)
 【公表日】令和5年9月25日(2023.9.25)
 【年通号数】公開公報(特許)2023-180
 【出願番号】特願2023-516079(P2023-516079)

【国際特許分類】

10

- 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 K 31/5377(2006.01)
- A 6 1 K 31/517(2006.01)
- A 6 1 K 31/454(2006.01)
- A 6 1 P 37/04(2006.01)
- A 6 1 P 43/00(2006.01)
- A 6 1 P 7/00(2006.01)
- A 6 1 K 31/573(2006.01)
- C 0 7 K 16/46(2006.01)
- C 0 7 K 16/30(2006.01)
- C 0 7 K 16/28(2006.01)
- C 1 2 N 15/13(2006.01)
- C 1 2 N 15/62(2006.01)

20

【F I】

- A 6 1 K 39/395 U
- A 6 1 P 35/00
- A 6 1 P 35/02
- A 6 1 K 39/395 D
- A 6 1 K 39/395 N
- A 6 1 K 31/5377
- A 6 1 K 31/517
- A 6 1 K 31/454
- A 6 1 K 39/395 E
- A 6 1 K 39/395 T
- A 6 1 P 37/04
- A 6 1 P 43/00 1 2 1
- A 6 1 P 7/00
- A 6 1 K 31/573
- C 0 7 K 16/46 Z N A
- C 0 7 K 16/30
- C 0 7 K 16/28
- C 1 2 N 15/13
- C 1 2 N 15/62 Z

30

40

【手続補正書】

【提出日】令和6年9月6日(2024.9.6)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

50

【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】

癌の治療、管理及び／又は予防を必要とする対象に、

(a) タンパク質、ここで前記タンパク質が (i) ナチュラルキラー (N K) 細胞上の抗原に結合する抗原結合部位、及び (i i) 前記癌の細胞上の抗原に結合する抗原結合部位を含む、及び

(b) イベルドミド (C C - 2 2 0)、アバドミド (C C - 1 2 2)、C C - 9 2 4 8 0 10

、ポマリドミド及びレナリドミドから選択される薬剤、
 の治療的又は予防的に有効な組み合わせを投与することによって、癌を治療、管理及び／
 又は予防するための、前記タンパク質を含む医薬組成物。

【請求項 2】

対象が、I L - 2 を投与されない、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

癌の治療、管理及び／又は予防を必要とする対象に、

(a) タンパク質、ここで前記タンパク質が (i) N K G 2 D に結合する抗原結合部位、
 及び (i i) 前記癌の細胞上の抗原に結合する抗原結合部位を含む、及び

(b) イベルドミド (C C - 2 2 0)、アバドミド (C C - 1 2 2)、C C - 9 2 4 8 0 20

、ポマリドミド及びレナリドミドから選択される薬剤、
 の治療的又は予防的に有効な組み合わせを投与することによって、癌を治療、管理及び／
 又は予防するための、前記タンパク質を含む医薬組成物。

【請求項 4】

前記薬剤が C C - 2 2 0 である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記薬剤が C C - 9 2 4 8 0 である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記癌細胞上の前記抗原が、B C M A である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。 30

【請求項 7】

前記タンパク質が、C D 1 6 に結合することができる抗体 F c ドメイン、C D 1 6 に結合することができる抗体 F c ドメインの一部又は C D 1 6 に結合する抗原結合部位をさらに含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

N K G 2 D に結合する前記抗原結合部位が、

(a) N K G 2 D に結合する単鎖可変断片 (s c F v) を含む、任意には、ここで N K G 2 D に結合する前記 s c F v が、C D 1 6 に結合することができる前記抗体 F c ドメイン、C D 1 6 に結合することができる抗体 F c ドメインの一部又は C D 1 6 に結合する前記抗原結合部位に連結されている、又は

(b) N K G 2 D に結合する F a b を含む、任意には、ここで N K G 2 D に結合する前記 F a b が、C D 1 6 に結合することができる抗体 F c ドメイン、C D 1 6 に結合することができる抗体 F c ドメインの一部又は C D 1 6 に結合する前記抗原結合部位に連結されている、 40

請求項 3 ~ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

N K G 2 D に結合する前記抗原結合部位が、

(a) 配列番号 1 9 0 のアミノ酸配列を含む相補性決定領域 1 (C D R 1)、配列番号 9 6 のアミノ酸配列を含む相補性決定領域 2 (C D R 2) 及び配列番号 1 9 1 のアミノ酸配列を含む相補性決定領域 3 (C D R 3) を含む重鎖可変ドメイン、並びに、配列番号 9 9 50

のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 1 0 0 のアミノ酸配列を含む C D R 2 及び配列番号 1 0 1 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む軽鎖可変ドメイン、

(b) 配列番号 9 4 と少なくとも 9 0 % 同一である重鎖可変ドメイン及び配列番号 9 8 と少なくとも 9 0 % 同一である軽鎖可変ドメイン、

(c) 配列番号 9 4 と少なくとも 9 5 % 同一である重鎖可変ドメイン及び配列番号 9 8 と少なくとも 9 5 % 同一である軽鎖可変ドメイン、又は

(d) 配列番号 9 4 と同一である重鎖可変ドメイン及び配列番号 9 8 と同一である軽鎖可変ドメイン

を含む、請求項 3 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 0】

B C M A に結合する前記抗原結合部位が、

(a) 配列番号 1 4 9 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 1 5 0 のアミノ酸配列を含む C D R 2 及び配列番号 1 5 1 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む重鎖可変ドメイン、並びに、配列番号 1 5 3 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 1 5 4 のアミノ酸配列を含む C D R 2 及び配列番号 1 5 5 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む軽鎖可変ドメイン、

(b) 配列番号 1 4 8 と少なくとも 9 0 % 同一である重鎖可変ドメイン及び配列番号 1 5 2 と少なくとも 9 0 % 同一である軽鎖可変ドメイン、

(c) 配列番号 1 4 8 と少なくとも 9 5 % 同一である重鎖可変ドメイン及び配列番号 1 5 2 と少なくとも 9 5 % 同一である軽鎖可変ドメイン、又は

(d) 配列番号 1 4 8 と同一である重鎖可変ドメイン及び配列番号 1 5 2 と同一である軽鎖可変ドメイン

を含む、請求項 6 ~ 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 1】

前記タンパク質が、前記癌の細胞上の前記抗原に結合する追加の抗原結合部位をさらに含む、請求項 6 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

前記追加の抗原結合部位が、B C M A に結合し、任意には、ここで B C M A に結合する前記追加の抗原結合部位が

(a) 配列番号 1 4 9 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 1 5 0 のアミノ酸配列を含む C D R 2 及び配列番号 1 5 1 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む重鎖可変ドメイン、並びに、配列番号 1 5 3 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 1 5 4 のアミノ酸配列を含む C D R 2 及び配列番号 1 5 5 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む軽鎖可変ドメイン、

(b) 配列番号 1 4 8 と少なくとも 9 0 % 同一である重鎖可変ドメイン及び配列番号 1 5 2 と少なくとも 9 0 % 同一である軽鎖可変ドメイン、

(c) 配列番号 1 4 8 と少なくとも 9 5 % 同一である重鎖可変ドメイン及び配列番号 1 5 2 と少なくとも 9 5 % 同一である軽鎖可変ドメイン、又は

(d) 配列番号 1 4 8 と同一である重鎖可変ドメイン及び配列番号 1 5 2 と同一である軽鎖可変ドメイン

を含む、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

前記タンパク質が、抗体 F c ドメインを含み、任意には、ここで前記抗体 F c ドメインが、ヒト I g G 1 抗体のヒンジドメイン及び C H 2 ドメインを含むか、又はヒト I g G 1 抗体のアミノ酸 2 3 4 ~ 3 3 2 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

前記タンパク質が、

(a) 配列番号 1 6 1 のアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む；

(b) 配列番号 1 6 2 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 5 % 又は少なく

10

20

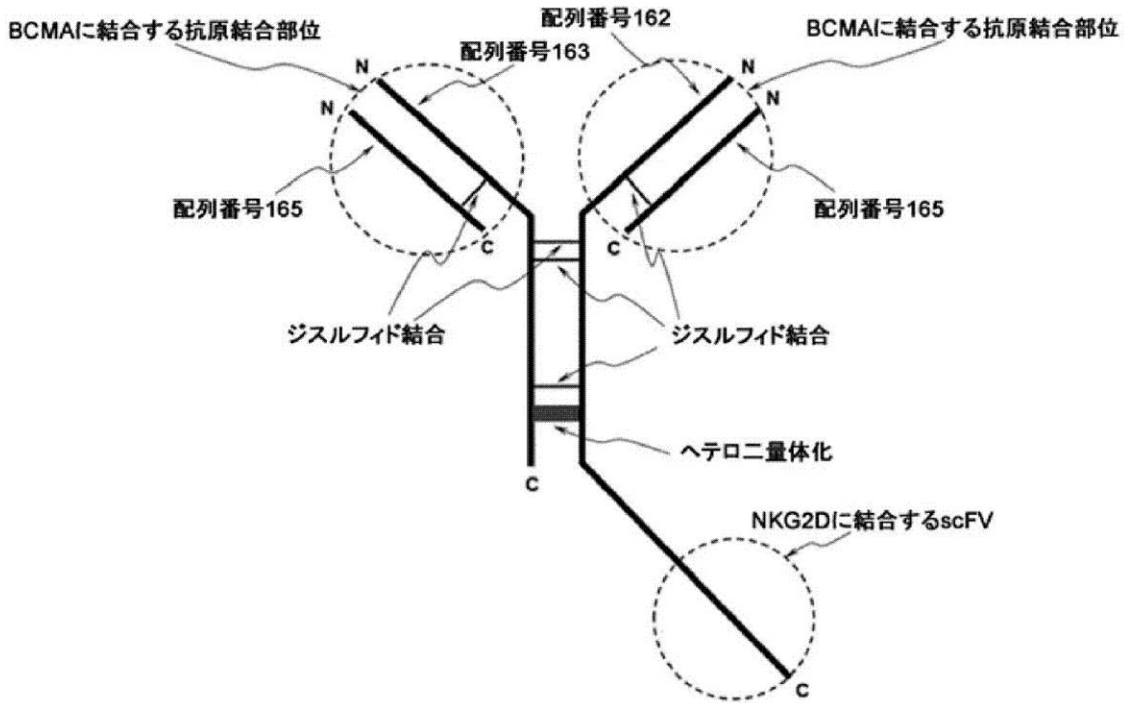
30

40

50

とも99%同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む；又は
 (c) (i) 配列番号162のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチドを含み、任意には、
 ここで前記タンパク質が(ii) 配列番号163のアミノ酸配列を含む第2のポリペプ
 チド、及び(iii) 配列番号165のアミノ酸配列を含む第3のポリペプチド、及び(iv)
 配列番号165のアミノ酸配列を含む第4のポリペプチドをさらに含み、任意には、
 ここでこれらのポリペプチドが以下の図に示されるように連結されている；

【化1】



10

20

任意には、ここで配列番号162のアミノ酸配列を含む前記第1のポリペプチドは、ヘ
 テロ二量体化及び少なくとも一つのジスルフィド結合を介して、配列番号163のアミノ
 酸配列を含む前記第2のポリペプチドに連結されており、配列番号165のアミノ酸配列
 を含む前記第3ポリペプチドは、ジスルフィド結合を介して、配列番号162のアミノ酸
 配列を含む前記第1のポリペプチドに連結されており、配列番号165のアミノ酸配列を
 含む前記第4のポリペプチドは、ジスルフィド結合を介して、配列番号163のアミノ酸
 配列を含む前記第2のポリペプチドに連結されている、

30

請求項1～13のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項15】

癌の治療、管理及び/又は予防を必要とする対象に、

(a) タンパク質、ここで前記タンパク質が(i) 配列番号162のアミノ酸配列を含む
 第1のポリペプチド、(ii) 配列番号163のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチド
 、及び(iii) 配列番号165のアミノ酸配列をそれぞれ含む第3のポリペプチドおよ
 び第4のポリペプチドを含む、及び

40

(b) イベルドミド(CC-220)、アバドミド(CC-122)、CC-92480
 、レナリドミド及びボマリドミドから選択される薬剤、

の治療的又は予防的に有効な組み合わせを投与することによって、癌を治療、管理及び/
 又は予防するための、前記タンパク質を含む医薬組成物であって、

ここで、配列番号162のアミノ酸配列を含む前記第1のポリペプチドは、ヘテロ二量
 体化及び少なくとも一つのジスルフィド結合を介して、配列番号163のアミノ酸配列を
 含む前記第2のポリペプチドに連結されており、配列番号165のアミノ酸配列を含む前
 記第3のポリペプチドは、ジスルフィド結合を介して、配列番号162のアミノ酸配列を
 含む前記第1のポリペプチドに連結されており、配列番号165のアミノ酸配列を含む前

50

記第4のポリペプチドは、ジスルフィド結合を介して、配列番号163のアミノ酸配列を含む前記第2のポリペプチドに連結されている、医薬組成物。

【請求項16】

前記癌が、白血病、骨髄腫、非ホジキンリンパ腫（NHL）、ホジキンリンパ腫（HL）及びワルデンシュトレームマクログロブリン血症であり、任意には、ここで前記癌が、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ球性白血病/小リンパ球性リンパ腫（CLL/SLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性骨髄単球性白血病（CMML）、多発性骨髄腫（MM）、古典的ホジキンリンパ腫（cHL）、結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫、濾胞性リンパ腫（FL）、リンパ形質細胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫（MZL）、原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、濾胞性大細胞リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫、節外性NK/T細胞リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、末梢T細胞リンパ腫（PTCL）、原発性中枢神経系リンパ腫（PCNSL）、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫（MCL）、移植後リンパ増殖性疾患、パーキットリンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、成人T細胞白血病/リンパ腫、B細胞性リンパ腫、膠芽腫、真性組織球性リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫又は形質芽球性リンパ腫である、請求項1～15のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項17】

前記癌が、再発性若しくは難治性である、又は新たに診断されたものである、又は前記対象が、少なくとも1つの以前の療法に失敗している、請求項1～16のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項18】

(i)(a)前記タンパク質と、(b)前記イベルドミド（CC-220）、アバドミド（CC-122）、CC-92480、レナリドミド又はポマリドミドとの前記組み合わせは、治療又は予防有効量である；

(ii)前記タンパク質は、治療又は予防有効量である；又は

(iii)前記イベルドミド（CC-220）、前記アバドミド（CC-122）、前記CC-92480、前記レナリドミド又は前記ポマリドミドは、治療又は予防有効量である、

請求項1～17のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項19】

前記対象がまた、デキサメタゾン、イベルドミド、アバドミド、レナリドミド、CC-92480又はポマリドミドであるか又はそれを含む第3の薬剤を投与される、請求項1～18のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0391

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0391】

様々な刊行物、特許及び特許出願を本明細書に引用したが、それらの開示は、参照によりその全体が組み込まれる。

本開示は以下の態様を提供し得る。

[項1]

癌を治療、管理及び/又は予防する方法であって、前記治療、管理及び/又は予防を必要とする対象に、

(a)(i)ナチュラルキラー（NK）細胞上の抗原に結合する抗原結合部位、及び(ii)前記癌の細胞上の抗原に結合する抗原結合部位を含むタンパク質と、

(b)イベルドミド（CC-220）、アバドミド（CC-122）又はレナリドミドとの治療的又は予防的に有効な組み合わせを投与することを含む方法。

40

50

[項 2]

癌を治療、管理及び / 又は予防する方法であって、前記治療、管理及び / 又は予防を必要とする対象に、

(a) (i) ナチュラルキラー (NK) 細胞上の抗原に結合する抗原結合部位、及び (i i) 前記癌の細胞上の抗原に結合する抗原結合部位を含むタンパク質と、

(b) イベルドミド (CC - 220)、アバドミド (CC - 122)、レナリドミド又はポマリドミドと

の治療的又は予防的に有効な組み合わせを投与することを含み、IL - 2 を投与することを含まない方法。

[項 3]

癌を治療、管理及び / 又は予防する方法であって、前記治療、管理及び / 又は予防を必要とする対象に、

(a) (i) NK G 2 D に結合する抗原結合部位、及び (i i) 前記癌の細胞上の抗原に結合する抗原結合部位を含むタンパク質と、

(b) イベルドミド (CC - 220)、アバドミド (CC - 122) 又はレナリドミドとの治療的又は予防的に有効な組み合わせを投与することを含む方法。

[項 4]

癌を治療、管理及び / 又は予防する方法であって、前記治療、管理及び / 又は予防を必要とする対象に、

(a) (i) NK G 2 D に結合する抗原結合部位、及び (i i) 前記癌の細胞上の抗原に結合する抗原結合部位を含むタンパク質と、

(b) イベルドミド (CC - 220)、アバドミド (CC - 122)、レナリドミド又はポマリドミドと

の治療的又は予防的に有効な組み合わせを投与することを含み、IL - 2 を投与することを含まない方法。

[項 5]

NK 細胞上の抗原に結合する前記抗原結合部位は、NK G 2 D に結合する、項 1 又は 2 に記載の方法。

[項 6]

前記タンパク質及び前記イベルドミド (CC - 220)、アバドミド (CC - 122)、レナリドミド又はポマリドミドは、前記タンパク質又は前記イベルドミド (CC - 220)、アバドミド (CC - 122)、レナリドミド若しくはポマリドミド単独のいずれかを上回る程度までNK細胞を活性化する、項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

[項 7]

前記癌細胞上の前記抗原は、BCMAである、項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

[項 8]

前記タンパク質は、CD 16 に結合することができる抗体Fcドメイン、CD 16 に結合することができる抗体Fcドメインの一部又はCD 16 に結合する抗原結合部位をさらに含む、項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

[項 9]

NK G 2 D に結合する前記抗原結合部位は、NK G 2 D に結合する単鎖可変断片 (sc Fv) を含む、項 3 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

[項 10]

NK G 2 D に結合する前記 sc Fv は、CD 16 に結合することができる前記抗体Fcドメイン、CD 16 に結合することができる抗体Fcドメインの前記一部又はCD 16 に結合する前記抗原結合部位に連結されている、項 9 に記載の方法。

[項 11]

NK G 2 D に結合する前記抗原結合部位は、NK G 2 D に結合するFabを含む、項 3 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

[項 12]

10

20

30

40

50

NKG2Dに結合する前記Fabは、CD16に結合することができる前記抗体Fcドメイン、CD16に結合することができる抗体Fcドメインの前記一部又はCD16に結合する前記抗原結合部位に連結されている、項11に記載の方法。

[項13]

NKG2Dに結合する前記抗原結合部位は、

(a) 配列番号190のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1(CDR1)、配列番号96のアミノ酸配列を含む相補性決定領域2(CDR2)及び配列番号191のアミノ酸配列を含む相補性決定領域3(CDR3)を含む重鎖可変ドメインと、

(b) 配列番号99のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号100のアミノ酸配列を含むCDR2及び配列番号101のアミノ酸配列を含むCDR3を含む軽鎖可変ドメインとを含む、項3～12のいずれか一項に記載の方法。

10

[項14]

NKG2Dに結合する前記抗原結合部位は、

(a) 配列番号94と少なくとも90%同一である重鎖可変ドメイン及び配列番号98と少なくとも90%同一である軽鎖可変ドメイン、

(b) 配列番号94と少なくとも95%同一である重鎖可変ドメイン及び配列番号98と少なくとも95%同一である軽鎖可変ドメイン、又は

(c) 配列番号94と同一である重鎖可変ドメイン及び配列番号98と同一である軽鎖可変ドメイン

を含む、項3～13のいずれか一項に記載の方法。

20

[項15]

BCMAに結合する前記抗原結合部位は、

(a) 配列番号149のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号150のアミノ酸配列を含むCDR2及び配列番号151のアミノ酸配列を含むCDR3を含む重鎖可変ドメインと、

(b) 配列番号153のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号154のアミノ酸配列を含むCDR2及び配列番号155のアミノ酸配列を含むCDR3を含む軽鎖可変ドメインと

を含む、項7～14のいずれか一項に記載の方法。

[項16]

BCMAに結合する前記抗原結合部位は、

(a) 配列番号148と少なくとも90%同一である重鎖可変ドメイン及び配列番号152と少なくとも90%同一である軽鎖可変ドメイン、

(b) 配列番号148と少なくとも95%同一である重鎖可変ドメイン及び配列番号152と少なくとも95%同一である軽鎖可変ドメイン、又は

(c) 配列番号148と同一である重鎖可変ドメイン及び配列番号152と同一である軽鎖可変ドメイン

を含む、項7～15のいずれか一項に記載の方法。

[項17]

前記タンパク質は、前記癌の細胞上の前記抗原に結合する追加の抗原結合部位をさらに含む、項7～16のいずれか一項に記載の方法。

40

[項18]

前記追加の抗原結合部位は、BCMAに結合する、項17に記載の方法。

[項19]

BCMAに結合する前記追加の抗原結合部位は、

(a) 配列番号149のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号150のアミノ酸配列を含むCDR2及び配列番号151のアミノ酸配列を含むCDR3を含む重鎖可変ドメインと、

(b) 配列番号153のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号154のアミノ酸配列を含むCDR2及び配列番号155のアミノ酸配列を含むCDR3を含む軽鎖可変ドメイン

50

と

を含む、項 1 8 に記載の方法。

[項 2 0]

BCMA に結合する前記追加の抗原結合部位は、

(a) 配列番号 1 4 8 と少なくとも 9 0 % 同一である重鎖可変ドメイン及び配列番号 1 5 2 と少なくとも 9 0 % 同一である軽鎖可変ドメイン、

(b) 配列番号 1 4 8 と少なくとも 9 5 % 同一である重鎖可変ドメイン及び配列番号 1 5 2 と少なくとも 9 5 % 同一である軽鎖可変ドメイン、又は

(c) 配列番号 1 4 8 と同一である重鎖可変ドメイン及び配列番号 1 5 2 と同一である軽鎖可変ドメイン

を含む、項 1 8 又は 1 9 に記載の方法。

[項 2 1]

前記タンパク質は、抗体 F c ドメインを含む、項 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の方法。

[項 2 2]

前記抗体 F c ドメインは、ヒト I g G 1 抗体のヒンジドメイン及び C H 2 ドメインを含む、項 2 1 に記載の方法。

[項 2 3]

前記 F c ドメインは、ヒト I g G 1 抗体のアミノ酸 2 3 4 ~ 3 3 2 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、項 2 1 又は 2 2 に記載の方法。

[項 2 4]

前記タンパク質は、配列番号 1 6 1 のアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む、項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

[項 2 5]

前記タンパク質は、配列番号 1 6 2 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % 、少なくとも 9 5 % 又は少なくとも 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む、項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

[項 2 6]

前記タンパク質は、(i) 配列番号 1 6 2 のアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む、項 2 5 に記載の方法。

[項 2 7]

前記タンパク質は、(i i) 配列番号 1 6 3 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、及び (i i i) 配列番号 1 6 5 のアミノ酸配列を含むポリペプチドをさらに含む、項 2 6 に記載の方法。

[項 2 8]

前記タンパク質は、(i i) 配列番号 1 6 3 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、及び (i i i) 配列番号 1 6 5 のアミノ酸配列をそれぞれ含む 2 つのポリペプチドをさらに含む、項 2 6 に記載の方法。

[項 2 9]

前記ポリペプチドは、図 1 5 に示されるように連結されている、項 2 8 に記載の方法。

[項 3 0]

配列番号 1 6 2 のアミノ酸配列を含む前記ポリペプチドは、ヘテロ二量体化及び少なくとも 1 つのジスルフィド結合を介して、配列番号 1 6 3 のアミノ酸配列を含む前記ポリペプチドに連結されており、配列番号 1 6 5 のアミノ酸配列を含む前記ポリペプチドは、ジスルフィド結合を介して、配列番号 1 6 2 のアミノ酸配列を含む前記ポリペプチドに連結されており、配列番号 1 6 5 のアミノ酸配列を含む前記他のポリペプチドは、ジスルフィド結合を介して、配列番号 1 6 3 のアミノ酸配列を含む前記ポリペプチドに連結されている、項 2 8 に記載の方法。

[項 3 1]

癌を治療、管理及び / 又は予防する方法であって、前記治療、管理及び / 又は予防を必要とする対象に、

10

20

30

40

50

(a) (i) 配列番号 1 6 2 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、(i i) 配列番号 1 6 3 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、及び(i i i) 配列番号 1 6 5 のアミノ酸配列をそれぞれ含む 2 つのポリペプチドを含むタンパク質と、

(b) イベルドミド(C C - 2 2 0)、アバドミド(C C - 1 2 2)、レナリドミド又はポマリドミドと

の治療的又は予防的に有効な組み合わせを投与することを含み、配列番号 1 6 2 のアミノ酸配列を含む前記ポリペプチドは、ヘテロ二量体化及び少なくとも 1 つのジスルフィド結合を介して、配列番号 1 6 3 のアミノ酸配列を含む前記ポリペプチドに連結されており、配列番号 1 6 5 のアミノ酸配列を含む前記ポリペプチドは、ジスルフィド結合を介して、配列番号 1 6 2 のアミノ酸配列を含む前記ポリペプチドに連結されており、配列番号 1 6 5 のアミノ酸配列を含む前記他のポリペプチドは、ジスルフィド結合を介して、配列番号 1 6 3 のアミノ酸配列を含む前記ポリペプチドに連結されている、方法。

10

[項 3 2]

前記癌は、白血病、骨髄腫、非ホジキンリンパ腫(N H L)、ホジキンリンパ腫(H L) 及びワルデンシュトレームマクログロブリン血症である、項 1 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

[項 3 3]

前記癌は、急性リンパ芽球性白血病(A L L)、急性骨髄性白血病(A M L)、慢性リンパ球性白血病/小リンパ球性リンパ腫(C L L / S L L)、慢性骨髄性白血病(C M L)、慢性骨髄単球性白血病(C M M L)、多発性骨髄腫(M M)、古典的ホジキンリンパ腫(c H L)、結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫、濾胞性リンパ腫(F L)、リンパ形質細胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫(M Z L)、原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(D L B C L)、濾胞性大細胞リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫、節外性 N K / T 細胞リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫、末梢 T 細胞リンパ腫(P T C L)、原発性中枢神経系リンパ腫(P C N S L)、血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫(M C L)、移植後リンパ増殖性疾患、パーキットリンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、成人 T 細胞白血病/リンパ腫、B 細胞性リンパ腫、膠芽腫、真性組織球性リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫又は形質芽球性リンパ腫である、項 3 2 に記載の方法。

20

[項 3 4]

前記癌は、再発性又は難治性である、項 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

30

[項 3 5]

前記癌は、新たに診断されたものである、項 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

[項 3 6]

前記対象は、少なくとも 1 つの以前の療法に失敗している、項 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

[項 3 7]

前記対象は、1 8 歳未満である、項 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

[項 3 8]

前記対象は、1 8 歳以上である、項 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

40

[項 3 9]

(a) 前記タンパク質と、(b) 前記イベルドミド(C C - 2 2 0)、アバドミド(C C - 1 2 2)、レナリドミド又はポマリドミドとの前記組み合わせは、治療又は予防有効量である、項 1 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

[項 4 0]

前記タンパク質は、治療又は予防有効量である、項 1 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

[項 4 1]

前記イベルドミド(C C - 2 2 0)、アバドミド(C C - 1 2 2)、レナリドミド又はポマリドミドは、治療又は予防有効量である、項 1 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

50

[項 4 2]

イベルドミド (C C - 2 2 0) を投与することを含む、項 1 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

[項 4 3]

前記イベルドミドは、約 0 . 1 m g ~ 約 2 m g / 日の量で投与される、項 4 2 に記載の方法。

[項 4 4]

アバドミド (C C - 1 2 2) を投与することを含む、項 1 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

[項 4 5]

前記アバドミドは、約 2 m g ~ 約 5 0 m g / 日の量で投与される、項 4 4 に記載の方法。

[項 4 6]

レナリドミドを投与することを含む、項 1 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

[項 4 7]

前記レナリドミドは、約 1 0 m g ~ 約 2 5 m g / 日の量で投与される、項 4 6 に記載の方法。

[項 4 8]

ポマリドミドを投与することを含む、項 1 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

[項 4 9]

前記ポマリドミドは、約 3 m g ~ 約 5 m g / 日の量で投与される、項 4 8 に記載の方法。

[項 5 0]

前記イベルドミド、アバドミド、レナリドミド又はポマリドミドは、7日サイクルの1 ~ 5日目又は28日サイクルの1 ~ 21日目に投与される、項 1 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

[項 5 1]

デキサメタゾン、イベルドミド、アバドミド、レナリドミド又はポマリドミドであるか又はそれを含む第3の薬剤を投与することをさらに含む、項 1 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

[項 5 2]

癌を治療、管理及び / 又は予防する方法であって、前記治療、管理及び / 又は予防を必要とする対象に、

(a) (i) ナチュラルキラー (N K) 細胞上の抗原に結合する抗原結合部位、及び (i i) 前記癌の細胞上の抗原に結合する抗原結合部位を含むタンパク質と、

(b) C C - 9 2 4 8 0 と

の治療的又は予防的に有効な組み合わせを投与することを含む方法。

[項 5 3]

癌を治療、管理及び / 又は予防する方法であって、前記治療、管理及び / 又は予防を必要とする対象に、

(a) (i) N K G 2 D に結合する抗原結合部位、及び (i i) 前記癌の細胞上の抗原に結合する抗原結合部位を含むタンパク質と、

b) C C - 9 2 4 8 0 と

の治療的又は予防的に有効な組み合わせを投与することを含む方法。

[項 5 4]

N K 細胞上の抗原に結合する前記抗原結合部位は、N K G 2 D に結合する、項 5 2 に記載の方法。

[項 5 5]

I L - 2 を投与することを含まない、項 5 2 ~ 5 4 のいずれか一項に記載の方法。

[項 5 6]

前記癌細胞上の前記抗原は、B C M A である、項 5 2 ~ 5 4 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

[項 5 7]

前記タンパク質は、CD 1 6 に結合することができる抗体 F c ドメイン、CD 1 6 に結合することができる抗体 F c ドメインの一部又は CD 1 6 に結合する抗原結合部位をさらに含む、項 5 2 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

[項 5 8]

NKG 2 D に結合する前記抗原結合部位は、NKG 2 D に結合する単鎖可変断片 (s c F v) を含む、項 5 3 ~ 5 7 のいずれか一項に記載の方法。

[項 5 9]

NKG 2 D に結合する前記 s c F v は、CD 1 6 に結合することができる前記抗体 F c ドメイン、CD 1 6 に結合することができる抗体 F c ドメインの前記一部又は CD 1 6 に結合する前記抗原結合部位に連結されている、項 5 8 に記載の方法。

10

[項 6 0]

NKG 2 D に結合する前記抗原結合部位は、
 (a) 配列番号 1 9 0 のアミノ酸配列を含む相補性決定領域 1 (C D R 1)、配列番号 9 6 のアミノ酸配列を含む相補性決定領域 2 (C D R 2) 及び配列番号 1 9 1 のアミノ酸配列を含む相補性決定領域 3 (C D R 3) を含む重鎖可変ドメインと、
 (b) 配列番号 9 9 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 1 0 0 のアミノ酸配列を含む C D R 2 及び配列番号 1 0 1 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む軽鎖可変ドメインとを含む、項 5 3 ~ 5 9 のいずれか一項に記載の方法。

[項 6 1]

NKG 2 D に結合する前記抗原結合部位は、
 (a) 配列番号 9 4 と少なくとも 9 0 % 同一である重鎖可変ドメイン及び配列番号 9 8 と少なくとも 9 0 % 同一である軽鎖可変ドメイン、
 (b) 配列番号 9 4 と少なくとも 9 5 % 同一である重鎖可変ドメイン及び配列番号 9 8 と少なくとも 9 5 % 同一である軽鎖可変ドメイン、又は
 (c) 配列番号 9 4 と同一である重鎖可変ドメイン及び配列番号 9 8 と同一である軽鎖可変ドメインを含む、項 5 3 ~ 6 0 のいずれか一項に記載の方法。

20

[項 6 2]

B C M A に結合する前記抗原結合部位は、
 (a) 配列番号 1 4 9 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 1 5 0 のアミノ酸配列を含む C D R 2 及び配列番号 1 5 1 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む重鎖可変ドメインと、
 (b) 配列番号 1 5 3 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 1 5 4 のアミノ酸配列を含む C D R 2 及び配列番号 1 5 5 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む軽鎖可変ドメインとを含む、項 5 6 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の方法。

30

[項 6 3]

B C M A に結合する前記抗原結合部位は、
 (a) 配列番号 1 4 8 と少なくとも 9 0 % 同一である重鎖可変ドメイン及び配列番号 1 5 2 と少なくとも 9 0 % 同一である軽鎖可変ドメイン、
 (b) 配列番号 1 4 8 と少なくとも 9 5 % 同一である重鎖可変ドメイン及び配列番号 1 5 2 と少なくとも 9 5 % 同一である軽鎖可変ドメイン、又は
 (c) 配列番号 1 4 8 と同一である重鎖可変ドメイン及び配列番号 1 5 2 と同一である軽鎖可変ドメインを含む、項 5 6 ~ 6 2 のいずれか一項に記載の方法。

40

[項 6 4]

前記タンパク質は、B C M A に結合する追加の抗原結合部位をさらに含む、項 5 6 ~ 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

[項 6 5]

50

B C M A に結合する前記追加の抗原結合部位は、

(a) 配列番号 1 4 9 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 1 5 0 のアミノ酸配列を含む C D R 2 及び配列番号 1 5 1 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む重鎖可変ドメインと、

(b) 配列番号 1 5 3 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 1 5 4 のアミノ酸配列を含む C D R 2 及び配列番号 1 5 5 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む軽鎖可変ドメインと

を含む、項 6 4 に記載の方法。

[項 6 6]

B C M A に結合する前記追加の抗原結合部位は、

(a) 配列番号 1 4 8 と少なくとも 9 0 % 同一である重鎖可変ドメイン及び配列番号 1 5 2 と少なくとも 9 0 % 同一である軽鎖可変ドメイン、

(b) 配列番号 1 4 8 と少なくとも 9 5 % 同一である重鎖可変ドメイン及び配列番号 1 5 2 と少なくとも 9 5 % 同一である軽鎖可変ドメイン、又は

(c) 配列番号 1 4 8 と同一である重鎖可変ドメイン及び配列番号 1 5 2 と同一である軽鎖可変ドメイン

を含む、項 6 4 又は 6 5 に記載の方法。

[項 6 7]

前記タンパク質は、抗体 F c ドメインを含み、前記 F c ドメインは、ヒト I g G 1 抗体のアミノ酸 2 3 4 ~ 3 3 2 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、項 5 2 ~ 6 6 のいずれか一項に記載の方法。

[項 6 8]

前記タンパク質は、(i) 配列番号 1 6 2 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、(i i) 配列番号 1 6 3 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、及び(i i i) 配列番号 1 6 5 のアミノ酸配列をそれぞれ含む 2 つのポリペプチドを含む、項 5 2 ~ 6 7 のいずれか一項に記載の方法。

[項 6 9]

前記ポリペプチドは、図 1 5 に示されるように連結されている、項 6 8 に記載の方法。

[項 7 0]

配列番号 1 6 2 のアミノ酸配列を含む前記ポリペプチドは、ヘテロ二量体化及び少なくとも 1 つのジスルフィド結合を介して、配列番号 1 6 3 のアミノ酸配列を含む前記ポリペプチドに連結されており、配列番号 1 6 5 のアミノ酸配列を含む前記ポリペプチドは、ジスルフィド結合を介して、配列番号 1 6 2 のアミノ酸配列を含む前記ポリペプチドに連結されており、配列番号 1 6 5 のアミノ酸配列を含む前記他のポリペプチドは、ジスルフィド結合を介して、配列番号 1 6 3 のアミノ酸配列を含む前記ポリペプチドに連結されている、項 6 8 に記載の方法。

[項 7 1]

癌を治療、管理及び / 又は予防する方法であって、前記治療、管理及び / 又は予防を必要とする対象に、

(a) (i) 配列番号 1 6 2 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、(i i) 配列番号 1 6 3 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、及び(i i i) 配列番号 1 6 5 のアミノ酸配列をそれぞれ含む 2 つのポリペプチドを含むタンパク質と、

(b) C C - 9 2 4 8 0 と

の治療的又は予防的に有効な組み合わせを投与することを含み、配列番号 1 6 2 のアミノ酸配列を含む前記ポリペプチドは、ヘテロ二量体化及び少なくとも 1 つのジスルフィド結合を介して、配列番号 1 6 3 のアミノ酸配列を含む前記ポリペプチドに連結されており、配列番号 1 6 5 のアミノ酸配列を含む前記ポリペプチドは、ジスルフィド結合を介して、配列番号 1 6 2 のアミノ酸配列を含む前記ポリペプチドに連結されており、配列番号 1 6 5 のアミノ酸配列を含む前記他のポリペプチドは、ジスルフィド結合を介して、配列番号 1 6 3 のアミノ酸配列を含む前記ポリペプチドに連結されている、方法。

10

20

30

40

50

〔項 7 2 〕

前記癌は、白血病、骨髄腫、非ホジキンリンパ腫（NHL）、ホジキンリンパ腫（HL）及びワルデンシュトレームマクログロブリン血症である、項 5 2 ~ 7 1 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 7 3 〕

前記癌は、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ球性白血病／小リンパ球性リンパ腫（CLL／SLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性骨髄単球性白血病（CMML）、多発性骨髄腫（MM）、古典的ホジキンリンパ腫（cHL）、結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫、濾胞性リンパ腫（FL）、リンパ形質細胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫（MZL）、原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、濾胞性大細胞リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫、節外性NK／T細胞リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、末梢T細胞リンパ腫（PTCL）、原発性中枢神経系リンパ腫（PCNSL）、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫（MCL）、移植後リンパ増殖性疾患、パーキットリンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、成人T細胞白血病／リンパ腫、B細胞性リンパ腫、膠芽腫、真性組織球性リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫又は形質芽球性リンパ腫である、項 7 2 に記載の方法。

10

〔項 7 4 〕

前記癌は、再発性又は難治性である、項 5 2 ~ 7 3 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 7 5 〕

前記CC-92480は、7日サイクルの1～5日目又は28日サイクルの1～21日目に投与される、項 5 2 ~ 7 4 のいずれか一項に記載の方法。

20

〔項 7 6 〕

前記CC-92480は、約0.1mg～約2mg／日の量で投与される、項 5 2 ~ 7 5 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 7 7 〕

デキサメタゾン、イベルドミド、アバドミド、レナリドミド又はボマリドミドであるか又はそれを含む第3の薬剤を投与することをさらに含む、項 5 2 ~ 7 6 のいずれか一項に記載の方法。

30

40

50