(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-519980
(P2025-519980A)
(43)公表日　令和7年6月27日(2025.6.27)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*47/68*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/68		４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｐ	*35/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02		
Ｃ１２Ｎ	*15/13*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/13	ＺＮＡ	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全30頁）

(21)出願番号　特願2024-571243(P2024-571243)
(86)(22)出願日　令和5年6月2日(2023.6.2)
(85)翻訳文提出日　令和7年1月31日(2025.1.31)
(86)国際出願番号　PCT/CN2023/098030
(87)国際公開番号　WO2023/232140
(87)国際公開日　令和5年12月7日(2023.12.7)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2022/097026
(32)優先日　令和4年6月3日(2022.6.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,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
最終頁に続く

(71)出願人　520266960
ラノバ メディシンズ リミテッド
中華人民共和国 ２０１２０３ シャンハイ， プドン ニュー エリア， ツァイルン ロード ９９９， ビルディング １，フロア ５
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川 大輔
(74)代理人　230113332
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＰＤ－１阻害剤またはＰＤ－Ｌ１阻害剤およびクローディン１８．２を標的にする抗体－薬物コンジュゲートによるがん処置

(57)【要約】
ＰＤ－１の阻害剤またはＰＤ－Ｌ１の阻害剤およびクローディン１８．２を標的にする抗体－薬物コンジュゲートを含む併用療法が提供される。本発明は、例えば、がんの処置を必要とする患者においてがんを処置するための方法であって、ＰＤ－１の阻害剤またはＰＤ－Ｌ１の阻害剤、ならびにそれぞれ配列番号３～８のアミノ酸配列を含む、ＶＨ ＣＤＲ１、ＶＨ ＣＤＲ２、ＶＨ ＣＤＲ３、ＶＬ ＣＤＲ１、ＶＬ ＣＤＲ２、およびＶＬ ＣＤＲ３を含む抗クローディン１８．２抗体に共有結合的に付着した薬物部分を含む抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）を前記患者に投与するステップを含む、方法を提供する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
がんの処置を必要とする患者においてがんを処置するための方法であって、ＰＤ－１の阻害剤またはＰＤ－Ｌ１の阻害剤、ならびにそれぞれ配列番号３～８のアミノ酸配列を含む、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、およびＶＬ　ＣＤＲ３を含む抗クローディン１８．２抗体に共有結合的に付着した薬物部分を含む抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）を前記患者に投与するステップを含む、方法。
【請求項２】
前記抗クローディン１８．２抗体が、配列番号１のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号２のアミノ酸を含むＶＬを含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記抗クローディン１８．２抗体が、２～１０の前記薬物部分、好ましくは、２～６の前記薬物部分、より好ましくは、３～４の前記薬物部分に付着している、請求項１または２に記載の方法。
【請求項４】
前記薬物部分が、細胞傷害剤または細胞分裂阻害剤である、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項５】
前記薬物部分が、マイタンシノイドまたはアウリスタチンである、請求項４に記載の方法。
【請求項６】
前記薬物部分が、ＤＭ１またはＤＭ４を含む、請求項５に記載の方法。
【請求項７】
前記薬物部分が、モノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）またはモノメチルアウリスタチンＦ（ＭＭＡＦ）を含む、請求項６に記載の方法。
【請求項８】
前記薬物部分が、リンカーを介して前記抗体またはその断片に付着している、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項９】
前記リンカーが、酸性条件下で加水分解性である、請求項８に記載の方法。
【請求項１０】
前記リンカーが、バリン－シトルリンを含む、請求項８に記載の方法。
【請求項１１】
前記ＡＤＣが、バリン－シトルリンを介して前記抗クローディン１８．２抗体にコンジュゲートされた２～６のＭＭＡＥまたはＭＭＡＦを含む、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項１２】
前記ＰＤ－Ｌ１の阻害剤が、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、ＫＮ０３５、ＣＫ－３０１、ＡＵＮＰ１２、ＣＡ－１７０およびＢＭＳ－９８６１８９からなる群より選択される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項１３】
前記ＰＤ－１の阻害剤が、ペムブロリズマブ、ニボルマブ、セミプリマブ、ドスタルリマブ、ＪＴＸ－４０１４、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、シンチリマブ、チスレリズマブ、トリパリマブ、ＩＮＣＭＧＡ００００１２、ＡＭＰ－２２４、およびＡＭＰ－５１４からなる群より選択される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項１４】
前記阻害剤が、トリパリマブである、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項１５】
前記阻害剤および前記ＡＤＣが、それぞれ、１～６週間ごとに１回投与される、先行す

る請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項１６】
前記ＡＤＣが、０．１ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項１７】
前記ＡＤＣが、０．２ｍｇ／ｋｇ、０．４ｍｇ／ｋｇ、０．８ｍｇ／ｋｇ、１．６ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇまたは２．４ｍｇ／ｋｇの用量で投与される、請求項１６に記載の方法。
【請求項１８】
前記ＡＤＣが、１．２ｍｇ／ｋｇ～１．８ｍｇ／ｋｇの用量で投与される、請求項１６に記載の方法。
【請求項１９】
前記がんが、膀胱がん、肝臓がん、結腸がん、直腸がん、子宮内膜がん、白血病、リンパ腫、膵臓がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、乳がん、尿道がん、頭頸部がん、消化器がん、胃がん、食道がん、卵巣がん、腎臓がん、黒色腫、前立腺がんおよび甲状腺がんからなる群より選択される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項２０】
がんの処置を必要とする患者においてがんを処置するための方法であって、ＰＤ－１の阻害剤またはＰＤ－Ｌ１の阻害剤およびｖｃＭＭＡＥコンジュゲート化抗クローディン１８．２抗体（ＡＤＣ）を前記患者に投与するステップを含み、
前記抗体が、配列番号１のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号２のアミノ酸を含むＶＬを含み；
それぞれの抗体が、２～６単位の前記ｖｃＭＭＡＥにコンジュゲートされており；
前記ＡＤＣが、１．２ｍｇ／ｋｇ～１．８ｍｇ／ｋｇの用量で投与され；
前記がんが、消化器がんである、
方法。
【請求項２１】
前記消化器がんが、胃がん（ＧＣ）または食道胃接合部がん（ＧＪＣ）である、請求項２０に記載の方法。
【請求項２２】
前記ＰＤ－１の阻害剤または前記ＰＤ－Ｌ１の阻害剤が、トリパリマブである、請求項２０または２１に記載の方法。
【請求項２３】
前記ＰＤ－１の阻害剤または前記ＰＤ－Ｌ１の阻害剤が、ニボルマブである、請求項２０または２１に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【背景技術】
【０００１】
背景
クローディンは、密接な細胞間結合の重要な構成成分を形成するタンパク質のファミリーである。それらは、細胞の間の分子の流れを制御する傍細胞障壁を確立する。タンパク質は、細胞質にＮ末端およびＣ末端を有する。異なるクローディンは、異なる組織で発現し、それらの機能の変化は、それぞれの組織のがんの形成に関連付けられている。クローディン－１は結腸がんにおいて発現し、クローディン－１８は胃がんにおいて発現し、クローディン－１０は肝細胞癌において発現する。
【０００２】
クローディン－１８は、アイソフォーム１およびアイソフォーム２の２つのアイソフォームを有する。アイソフォーム２（クローディン１８．２またはＣＬＤＮ１８．２）は、非常に選択的な細胞系統マーカーである。正常組織におけるクローディン１８．２の発現は、胃粘膜の分化した上皮細胞に厳密に限局するが、胃幹細胞ゾーンに存在しなかった。

クローディン１８．２は、悪性形質転換において保持され、相当な割合の原発胃がんおよびその転移において発現していた。クローディン１８．２の異所性活性化は、高い頻度で、膵臓、食道、卵巣および肺の腫瘍においても見られた。これらのデータは、ＣＬＤＮ１８．２が、多様なヒトのがんにおける頻繁な異所性活性化を伴う、正常な組織における非常に制限された発現パターンを有することを示唆した。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００３】

要旨

ＬＭ－００１に基づく抗体－薬物コンジュゲートが、抗ＰＤ－１抗体と腫瘍成長を相乗的に阻害することができたことが本明細書において発見された。これは、受容体媒介抗体内部移行を誘導するＬＭ－００１の優れた能力に少なくとも起因すると考えられる。ＬＭ－００１への結合に重要である、クローディン１８．２タンパク質上のアミノ酸残基は、細胞外ループのコンフォメーションを安定化するために重要であるアミノ酸残基（例えば、Ｗ３０、Ｌ４９、Ｗ５０、Ｃ５３、Ｃ６３およびＲ８０）を含む。より重要には、抗体への結合に関与する残基は、第１の細胞外ループのβ３およびβ４ストランドの間に位置する、Ｎ４５、Ｙ４６、Ｇ４８、Ｖ５４、Ｒ５５、Ｅ５６、Ｓ５８、Ｆ６０、およびＥ６２、ならびに第２の細胞外ループのβ５中にあるＹ１６９およびＧ１７２を含むことが企図される。対照的に、公知の抗クローディン１８．２抗体は、細胞外ループの１つにのみ結合すると考えられる。

【０００４】

本開示の一実施形態によれば、がんの処置を必要とする患者においてがんを処置するための方法であって、ＰＤ－１の阻害剤またはＰＤ－Ｌ１の阻害剤、ならびにそれぞれ配列番号３～８のアミノ酸配列を含む、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、およびＶＬ　ＣＤＲ３を含む抗クローディン１８．２抗体に共有結合的に付着した薬物部分を含む抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）を患者に投与するステップを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、抗クローディン１８．２抗体は、配列番号１のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号２のアミノ酸を含むＶＬを含む。

【０００５】

一部の実施形態では、抗クローディン１８．２抗体は、２～１０の薬物部分、好ましくは、２～６の薬物部分に付着している。

【０００６】

一部の実施形態では、薬物部分は、細胞傷害剤または細胞分裂阻害剤である。一部の実施形態では、薬物部分は、マイタンシノイドまたはアウリスタチンである。一部の実施形態では、薬物部分は、ＤＭ１またはＤＭ４を含む。一部の実施形態では、薬物部分は、モノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）またはモノメチルアウリスタチンＦ（ＭＭＡＦ）を含む。

【０００７】

一部の実施形態では、薬物部分は、リンカーを介して抗体またはその断片に付着している。一部の実施形態では、リンカーは、酸性条件下で加水分解性である。一部の実施形態では、リンカーは、バリン－シトルリンを含む。

【０００８】

一部の実施形態では、ＡＤＣは、バリン－シトルリンを介して抗クローディン１８．２抗体にコンジュゲートされた２～６のＭＭＡＥまたはＭＭＡＦを含む。

【０００９】

一部の実施形態では、ＰＤ－Ｌ１の阻害剤は、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、ＫＮ０３５、ＣＫ－３０１、ＡＵＮＰ１２、ＣＡ－１７０およびＢＭＳ－９８６１８９からなる群より選択される。一部の実施形態では、ＰＤ－１の阻害剤は、ペムブロリズマブ、ニボルマブ、セミプリマブ、ドスタルリマブ、ＪＴＸ－４０１４、スパルタリ

ズマブ、カムレリズマブ、シンチリマブ、チスレリズマブ、トリパリマブ、ＩＮＣＭＧＡ００００１２、ＡＭＰ－２２４、およびＡＭＰ－５１４からなる群より選択される。一部の実施形態では、阻害剤は、トリパリマブである。

【００１０】

一部の実施形態では、阻害剤およびＡＤＣは、それぞれ、１～６週間ごとに１回投与される。一部の実施形態では、ＡＤＣは、０．１ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。一部の実施形態では、ＡＤＣは、０．２ｍｇ／ｋｇ、０．４ｍｇ／ｋｇ、０．８ｍｇ／ｋｇ、１．６ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇまたは２．４ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。

【００１１】

一部の実施形態では、がんは、膀胱がん、肝臓がん、結腸がん、直腸がん、子宮内膜がん、白血病、リンパ腫、膵臓がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、乳がん、尿道がん、頭頸部がん、消化器がん、胃がん、食道がん、卵巣がん、腎臓がん、黒色腫、前立腺がんおよび甲状腺がんからなる群より選択される。

【００１２】

特定の実施形態では、がんの処置を必要とする患者においてがんを処置するための方法であって、ＰＤ－１の阻害剤またはＰＤ－Ｌ１の阻害剤およびｖｃＭＭＡＥコンジュゲート化抗クローディン１８．２抗体（ＡＤＣ）を患者に投与するステップを含み、抗体が、配列番号１のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号２のアミノ酸を含むＶＬを含み；それぞれの抗体が、２～６単位のｖｃＭＭＡＥにコンジュゲートされており；ＡＤＣが、１．２ｍｇ／ｋｇ～１．８ｍｇ／ｋｇの用量で投与され；がんが、消化器がんである、方法が提供される。

【００１３】

一部の実施形態では、消化器がんは、胃がん（ＧＣ）または食道胃接合部がん（ＧＪＣ）である。一部の実施形態では、ＰＤ－１の阻害剤またはＰＤ－Ｌ１の阻害剤は、トリパリマブである。一部の実施形態では、ＰＤ－１の阻害剤またはＰＤ－Ｌ１の阻害剤は、ニボルマブである。

【図面の簡単な説明】

【００１４】

【図１】図１は、異なる群の腫瘍保持マウスの体重変化を示す。データポイントは、群の平均体重を表す。エラーバーは、平均の標準誤差（ＳＥＭ）を表す。

【００１５】

【図２】図２は、異なる群の腫瘍保持マウスの体重の相対変化を示す。データポイントは、群の平均の体重の相対変化を表す。エラーバーは、平均の標準誤差（ＳＥＭ）を表す。

【００１６】

【図３】図３は、被験物質の投与後のＬＬＣ１／Ｈ＿ＣＬＤＮ１８．２腫瘍保持マウスの腫瘍成長曲線を示す。データポイントは、群の平均を表し、エラーバーは、平均の標準誤差（ＳＥＭ）を表す。

【００１７】

【図４】図４は、ＬＭ－００２（１．６ｍｇ／ｋｇまたは２．０ｍｇ／ｋｇ）およびトリパリマブ（２４０ｍｇ）で処置された３人のヒト患者における奏効を示す。

【発明を実施するための形態】

【００１８】

詳細な説明

定義

「１つの（ａ）」または「１つの（ａｎ）」実体という用語は、１つまたは複数のその実体を指すことに留意すべきであり、例えば、「１つの抗体（ａｎ　ａｎｔｉｂｏｄｙ）」は、１つまたは複数の抗体を表すとして理解される。このように、「１つの（ａ）」（または「１つの（ａｎ）」）、「１つまたは複数」および「少なくとも１つ」という用語は、本明細書において互換可能に使用され得る。

【００１９】
本明細書で使用される場合、「抗体」または「抗原結合性ポリペプチド」は、抗原を特異的に認識および結合する、ポリペプチドまたはポリペプチド複合体を指す。抗体は、全抗体および任意の抗原結合性断片、またはそれらの一本鎖であり得る。したがって、「抗体」という用語は、抗原に結合する生物活性を有する免疫グロブリン分子の少なくとも一部を含む分子を含有する、任意のタンパク質またはペプチドを含む。このような例としては、限定されるものではないが、相補性決定領域（ＣＤＲ）の重鎖もしくは軽鎖またはそれらのリガンド結合部分、重鎖または軽鎖可変領域、重鎖または軽鎖定常領域、フレームワーク（ＦＲ）領域、あるいはそれらの任意の部分、あるいは結合タンパク質の少なくとも一部が挙げられる。

【００２０】
「抗体断片」または「抗原結合性断片」という用語は、本明細書で使用される場合、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆ（ａｂ）$_2$、Ｆａｂ’、Ｆａｂ、Ｆｖ、ｓｃＦｖなどのような抗体の一部である。構造にかかわらず、抗体断片は、無傷抗体によって認識される同じ抗原と結合する。「抗体断片」という用語は、アプタマー、シュピーゲルマーおよびダイアボディを含む。「抗体断片」という用語は、特定の抗原と結合して複合体を形成することによって抗体のように作用する、任意の合成または遺伝子操作されたタンパク質も含む。

【００２１】
抗体という用語は、生化学的に区別され得る各種の幅広いポリペプチドのクラスを包含する。当業者は、重鎖が、ガンマ、ミュー、アルファ、デルタまたはイプシロン（γ、μ、α、δ、ε）と、その中でいくつかのサブクラス（例えば、γｌ～γ４）として分類されることを理解するだろう。抗体の「クラス」を、それぞれ、ＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＡ　ＩｇＧまたはＩｇＥとして決定するのはこの鎖の種類である。免疫グロブリンのサブクラス（アイソタイプ）、例えば、ＩｇＧ$_1$、ＩｇＧ$_2$、ＩｇＧ$_3$、ＩｇＧ$_4$、ＩｇＧ$_5$などは、十分に特徴付けられ、機能分化を付与することが公知である。それらのクラスおよびアイソタイプのそれぞれの改変バージョンは、本開示の観点から当業者に容易に認識され、したがって、本開示の範囲内である。すべての免疫グロブリンのクラスは、明確に本開示の範囲内であり、以下の議論は、一般に、免疫グロブリン分子のＩｇＧクラスを対象とする。ＩｇＧに関して、標準的な免疫グロブリン分子は、およそ２３，０００ダルトンの分子量の２つの同一の軽鎖ポリペプチド、および５３，０００～７０，０００の分子量の２つの同一の重鎖ポリペプチドを含む。４つの鎖は、典型的には、「Ｙ」状の構成になるようにジスルフィド結合によって繋がれ、ここで、軽鎖は、「Ｙ」の口で始まり、可変領域を通って連続する重鎖をひとまとめにする。

【００２２】
本開示の抗体、抗原結合性ポリペプチド、バリアントまたはそれらの誘導体としては、限定されるものではないが、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、多重特異性抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、霊長類化抗体またはキメラ抗体、一本鎖抗体、エピトープ結合性断片、例えば、Ｆａｂ、Ｆａｂ’およびＦ（ａｂ’）$_2$、Ｆｄ、Ｆｖ、一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）、一本鎖抗体、ジスルフィド連結Ｆｖ（ｓｄＦｖ）、ＶＫまたはＶＨドメインのいずれかを含む断片、Ｆａｂ発現ライブラリーから生成された断片、および抗イディオタイプ（抗Ｉｄ）抗体（例えば、本明細書に開示のＬＩＧＨＴ抗体に対する抗Ｉｄ抗体）が挙げられる。本開示の免疫グロブリンまたは抗体分子は、免疫グロブリン分子の、任意のタイプ（例えば、ＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＡおよびＩｇＹ）、クラス（例えば、ＩｇＧｌ、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡｌおよびＩｇＡ２）またはサブクラスであり得る。

【００２３】
軽鎖は、カッパまたはラムダ（κ、λ）のいずれかとして分類される。それぞれの重鎖のクラスは、カッパまたはラムダ軽鎖のいずれかと結合し得る。一般に、軽鎖および重鎖は、互いに共有結合的に結合し、２つの重鎖の「テイル」部分は、免疫グロブリンが、ハイブリドーマ、Ｂ細胞または遺伝子操作された宿主細胞のいずれかによって生じる場合に

、共有結合的なジスルフィド連結または非共有結合的な連結によって、互いに結合される。重鎖において、アミノ酸配列は、Ｙ状の構成の分岐した端のＮ末端からそれぞれの鎖の下部のＣ末端まで続く。

【００２４】

軽鎖および重鎖は両方とも、構造および機能的相同性の領域に分けられる。「定常」および「可変」という用語は、機能的に使用される。これに関して、軽鎖（ＶＫ）および重鎖（ＶＨ）部分の両方の可変ドメインは、抗原認識および特異性を決定することが理解されるだろう。逆に、軽鎖（ＣＫ）および重鎖（ＣＨ１、ＣＨ２またはＣＨ３）の定常ドメインは、分泌、経胎盤性の可動性、Ｆｃ受容体結合、相補体結合などのような重要な生物学的性質を付与する。慣例により、定常領域ドメインの番号付けは、それらが抗体の抗原結合部位またはアミノ末端からより遠位になるように増加する。Ｎ末端部分は可変領域であり、Ｃ末端部分は定常領域であり；ＣＨ３およびＣＫドメインは、実際には、重鎖および軽鎖のカルボキシ末端をそれぞれ含む。

【００２５】

上記に示したように、可変領域は、抗体が、抗原上のエピトープを選択的に認識し、特異的に結合することを可能にする。すなわち、抗体のＶＫドメインおよびＶＨドメイン、または相補性決定領域（ＣＤＲ）のサブセットは、組み合わされて、三次元の抗原結合部位を定義する可変領域を形成する。この４つ一組の抗体構造は、Ｙのそれぞれのアームの末端に存在する抗原結合部位を形成する。より具体的には、抗原結合部位は、ＶＨおよびＶＫ鎖のそれぞれにおける３つのＣＤＲ（すなわち、ＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、ＣＤＲ－Ｈ３、ＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３）によって定義される。一部の例、例えば、ラクダ科の種に由来するか、またはラクダ科の免疫グロブリンに基づいて操作されたある特定の免疫グロブリン分子では、完全免疫グロブリン分子は、軽鎖がなく、重鎖のみからなることがある。例えば、Hamers-Casterman et al., Nature 363:446-448 (1993)を参照のこと。

【００２６】

天然に存在する抗体では、それぞれの抗原結合ドメインに存在する６つの「相補性決定領域」または「ＣＤＲ」は、抗体が水性環境中でその三次元構成をとるので、特異的に位置して抗原結合ドメインを形成するアミノ酸の短く非連続的な配列である。抗原結合ドメイン中の残りのアミノ酸は、「フレームワーク」領域と称され、少ない分子間変動を示す。フレームワーク領域は、主に、β－シート高次構造の形をとり、ＣＤＲは接続されたループを形成し、一部の場合では、β－シート構造の部分を形成する。したがって、フレームワーク領域は、鎖間の非共有結合的な相互作用による正しい方向へのＣＤＲの位置決めのために提供されるスキャフォールドを形成するように作用する。正しく位置決めされたＣＤＲによって形成される抗原結合ドメインは、免疫反応性抗原上のエピトープに相補的な表面を規定する。この相補的な表面は、その関連するエピトープへの抗体の非共有結合を促進する。ＣＤＲおよびフレームワーク領域を構成するアミノ酸は、それぞれ、それらが以前に定義されているので（"Sequences of Proteins of Immunological Interest," Kabat, E., et al., U.S. Department of Health and Human Services, (1983)；およびChothia and Lesk, J. Mol. Biol., 196:901-917 (1987)を参照のこと）、当業者によって、任意の所与の重鎖または軽鎖可変領域について容易に特定され得る。

【００２７】

「特異的に結合する」または「に対する特異性を有する」とは、一般に、抗体がその抗原結合ドメインを介してエピトープに結合すること、および結合が、抗原結合ドメインとエピトープとの間で一部の相補性を必要とすることを意味する。この定義によれば、抗体が、その抗原結合ドメインを介して、無作為の無関係のエピトープに結合するよりも容易に、そのエピトープに結合する場合、抗体はエピトープに「特異的に結合する」と言われる。「特異性」という用語は、本明細書において、ある特定の抗体がある特定のエピトープに結合することによる相対的な親和性を定量化するために使用される。例えば、抗体「

Ａ」は、抗体「Ｂ」よりも所与のエピトープについて高い特異性を有すると見なされる場合があり、または抗体「Ａ」は、それが関連するエピトープ「Ｄ」に対してよりも高い特異性でエピトープ「Ｃ」に結合すると言われる場合がある。

【００２８】

本明細書で使用される場合、「処置する」または「処置」という用語は、治療的処置および予防的もしくは予防方策の両方を指し、その目的は、がんの進行などの望ましくない生理学的な変化もしくは障害を、予防すること、またはそれらを遅らせる（和らげる）ことである。有益な臨床結果または所望される臨床結果としては、限定されるものではないが、検出可能か検出不可能かに関係なく、症状の軽減、疾患の程度の縮小、疾患の状態の安定化（すなわち、悪化させない）、疾患進行の遅延もしくは緩慢化、疾患状態の緩和または一時的抑制、および寛解（部分的または完全に関係なく）が挙げられる。「処置」はまた、処置を受けなかった場合に予測される生存と比較して、生存を延長させることも意味し得る。処置を必要とするものには、状態もしくは障害をすでに有するもの、および状態もしくは障害を有する傾向があるもの、または状態もしくは障害が予防されるべきであるものが含まれる。

【００２９】

「対象」または「個体」または「動物」または「患者」または「哺乳動物」とは、診断、予後予測または治療が望まれる、任意の対象、特に哺乳動物対象を意味する。哺乳動物対象としては、ヒト、家畜、農業動物および動物園、スポーツまたはペット動物、例えば、イヌ、ネコ、モルモット、ウサギ、ラット、マウス、ウマ、畜牛、乳牛などが挙げられる。

【００３０】

本明細書で使用される場合、「処置を必要とする患者に」または「処置を必要とする対象」などの語句は、例えば、検出のため、診断手順のため、および／もしくは処置のために使用される本開示の抗体または組成物の投与から利益を得るであろう、哺乳動物対象などの対象を含む。

【００３１】

併用処置

ＬＭ－００１に基づく抗体－薬物コンジュゲートが、抗ＰＤ－１抗体と腫瘍成長を相乗的に阻害することができたことが本明細書において発見された。例えば、処置１８日後、５ｍｇ／ｋｇの抗ＰＤ－１抗体（ＬＭ－ＰＤ１）単独は、１０．５２％の腫瘍成長阻害（ＴＧＩ）率を達成し（表３）；ＡＤＣ　ＬＭ－００２単独は、それぞれ２つの異なる用量で、１０．３０％（２．５ｍｇ／ｋｇ）および２４．４５％（５ｍｇ／ｋｇ）のＴＧＩ率を達成することができた。

【００３２】

これらの２つの薬剤を組み合わせて使用した場合、それらのＴＧＩ率は、４８．６５％（２．５ｍｇ／ｋｇのＬＭ－ＰＤ１および２．５ｍｇ／ｋｇのＬＭ－００２）および４２．６３％（２．５ｍｇ／ｋｇのＬＭ－ＰＤ１および５ｍｇ／ｋｇのＬＭ－００２）であった。これらのＴＧＩ率はどちらも、それらの個々のＴＧＩ率の合計よりも高く、相乗作用を実証した。また重要には、ＬＭ－００２の２つの異なる用量が、単一薬剤として有意な抗腫瘍効果をもたらしたが（１０．３０％対２４．４５％）、組合せについてこのような差はなかった。したがって、この結果は、抗ＰＤ－１抗体との組合せが、ＬＭ－００２の要件を低減したことを実証する。

【００３３】

また興味深いことに、組合せは、胃がん（ＧＣ）または食道胃接合部がん（ＧＪＣ）を有するヒト患者において試験された。再び、併用療法は、有意な有効性を示し、少なくとも１人の患者に完全奏効をもたらし、残りに部分奏効をもたらした。驚くべきことに、同じ用量（２４０ｍｇ）の抗ヒトＰＤ－１抗体であるトリパリマブと組み合わされた場合に、より低い用量のＬＭ－００２（１．６ｍｇ／ｋｇ）との組合せは、より高い用量（２．０ｍｇ／ｋｇ）との組合せよりも良好な有効性を示した。

【００３４】
したがって、本開示の一実施形態は、がんの処置を必要とする患者においてがんを処置するための方法を提供する。一部の実施形態では、方法は、ＰＤ－１の阻害剤またはＰＤ－Ｌ１の阻害剤、および抗クローディン１８．２抗体に共有結合的に付着した薬物部分を含む抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）を患者に投与することを伴う。
【００３５】
一実施形態では、患者におけるがんの処置における使用のためのＰＤ－１の阻害剤またはＰＤ－Ｌ１の阻害剤であって、患者が、抗クローディン１８．２抗体に共有結合的に付着した薬物部分を含むＡＤＣでさらに処置される、ＰＤ－１の阻害剤またはＰＤ－Ｌ１の阻害剤も提供される。患者におけるがんの処置における使用のための抗クローディン１８．２抗体に共有結合的に付着した薬物部分を含むＡＤＣであって、患者が、ＰＤ－１の阻害剤またはＰＤ－Ｌ１の阻害剤でさらに処置される、ＡＤＣも提供される。さらに別の実施形態は、がんの処置における使用のための、ＰＤ－１の阻害剤またはＰＤ－Ｌ１の阻害剤、および抗クローディン１８．２抗体に共有結合的に付着した薬物部分を含むＡＤＣを提供する。
【００３６】
一部の実施形態では、抗クローディン１８．２抗体は、それぞれ配列番号３～８のアミノ酸配列を含む、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、およびＶＬ　ＣＤＲ３を含む。一部の実施形態では、抗クローディン１８．２抗体は、配列番号１のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号２のアミノ酸を含むＶＬを含む。
【００３７】
実証されるように、抗クローディン１８．２抗体ＬＭ－００１は、臨床候補であるＩＭＡＢ３６２（クローディキシマブ（ｃｌａｕｄｉｘｉｍａｂ））と比較しても、受容体媒介抗体内部移行を誘導する優れた能力を有する。本開示の抗体の受容体媒介抗体内部移行を誘導する能力の大きな増加（これは、企図されたものである）は、これらの抗体がどのようにクローディン１８．２タンパク質に結合するかに起因し得る。ＬＭ－００１への結合に重要である、クローディン１８．２タンパク質上のアミノ酸残基は、細胞外ループのコンフォメーションを安定化するために重要であるアミノ酸残基（例えば、Ｗ３０、Ｌ４９、Ｗ５０、Ｃ５３、Ｃ６３およびＲ８０）を含む。Ｗ３０、Ｌ４９およびＷ５０は、ループ１のコンフォメーションを安定化するのを助けるＷ－ＬＷ－Ｃ－Ｃコンセンサスモチーフの部分である。Ｃ５３およびＣ６３は、ベーターストランド間のジスルフィド結合を形成する。Ｒ８０は、細胞表面上の平行したクローディン１８．２分子間の相互作用を維持するため、またはループ１のコンフォメーションを安定化するために重要である可能性がある。
【００３８】
また、抗体結合のために重要なものは、残基Ｎ４５、Ｙ４６、Ｇ４８、Ｖ５４、Ｒ５５、Ｅ５６、Ｓ５８、Ｆ６０、Ｅ６２、Ｙ１６９およびＧ１７２である。これらのうち、Ｎ４５、Ｙ４６、Ｇ４８、Ｖ５４、Ｒ５５、Ｅ５６、Ｓ５８、Ｆ６０およびＥ６２は、β３ストランド内に位置するか、またはＣ６３を通してβ４ストランドに位置する。配列番号９の残基４５～６３（ＮＹＱＧＬＷＲＳＣＶＲＥＳＳＧＦＴＥＣ）からなるこの領域は、本明細書では「β３－β４ループ」と称され、これは、クローディン１８．２の第１の細胞外ループ（ループ１）の部分である。対照的に、Ｙ１６９およびＧ１７２は、第２の細胞外ループ（ループ２）のβ５ストランドの部分（配列番号３の残基１６９～１７２；ＹＴＦＧ）である。
【００３９】
受容体媒介抗体内部移行を誘導するための本開示の抗体による活性の大きな増加（これは、企図されたものである）は、β３－β４ループおよびβ５ストランドの両方で残基に結合するそれらの能力に起因する。この文脈では、公知の抗クローディン１８．２抗体は、ループの１つにのみ結合すると考えられる。

【表５】

ヒトクローディン18.2配列

名称	配列(配列番号9)
ヒトクローディン18.2 (NP_001002026)	1 MAVTACQGLG FVVSLIGIAG IIAATCMDQW STQDLYNNPV TAVFNYQGLW ------ 51 RSCVRESSGF TECRGYFTLL GLPAMLQAVR ALMIVGIVLG AIGLLVSIFA ---------- β3-β4 loop 101 LKCIRIGSME DSAKANMTLT SGIMFIVSGL CAIAGVSVFA NMLVTNFWMS 151 TANMYTGMGG MVQTVQTRYT FGAALFVGWV AGGLTLIGGV MMCIACRGLA -- -- B5 201 PEETNYKAVS YHASGHSVAY KPGGFKASTG FGSNTKNKKI YDGGARTEDE 251 VQSYPSKHDY V

【００４０】

一実施形態では、ＡＤＣは、薬物部分に共有結合的に付着したＬＭ－００１を含む。薬物部分は、抗体におけるコンジュゲーションポイントと反応性の基であってもよく、またはそれを含むように修飾されていてもよい。例えば、薬物部分は、アルキル化（例えば、リシンのイプシロンアミノ基または抗体のＮ末端での）、酸化した炭水化物の還元的アミノ化、ヒドロキシル基およびカルボキシル基の間のエステル交換、アミノ基またはカルボキシル基でのアミド化、ならびにチオールへのコンジュゲーションによって付着され得る。

【００４１】

一部の実施形態では、抗体分子あたりのコンジュゲートされた薬物部分の数ｐは、平均で１～８；１～７、１～６、１～５、１～４、１～３、または１～２の範囲である。一部の実施形態では、ｐは、平均で２～８、２～７、２～６、２～５、２～４または２～３の範囲である。他の実施形態では、ｐは、平均で１、２、３、４、５、６、７または８である。一部の実施形態では、ｐは、平均で約１～約２０、約１～約１０、約２～約１０、約２～約９、約１～約８、約１～約７、約１～約６、約１～約５、約１～約４、約１～約３、または約１～約２の範囲である。一部の実施形態では、ｐは、約２～約８、約２～約７、約２～約６、約２～約５、約２～約４または約２～約３の範囲である。一部の実施形態では、ｐは、１～６、２～５、または３～４の範囲である。

【００４２】

例えば、タンパク質の化学的活性化が遊離チオール基の形成をもたらす場合、タンパク質は、スルフヒドリル反応性作用物質とコンジュゲートされていてもよい。一態様では、この作用物質は、遊離チオール基に実質的に特異的であるものである。このような作用物質としては、例えば、マレイミド（ｍａｌｅｍｉｄｅ）、ハロアセトアミド（例えば、ヨード、ブロモまたはクロロ）、ハロエステル（例えば、ヨード、ブロモまたはクロロ）、ハロメチルケトン（例えば、ヨード、ブロモまたはクロロ）、ベンジルハロゲン化物（例えば、ヨウ化物、臭化物または塩化物）、ビニルスルホンおよびピリジルチオが挙げられる。

【００４３】

薬物は、リンカーによって、抗体または断片に連結され得る。適切なリンカーとしては、例えば、切断可能リンカーおよび切断不能リンカーが挙げられる。切断可能リンカーは、典型的には、細胞内条件下で、切断に感受性である。適切な切断可能リンカーとしては、例えば、リソソームプロテアーゼまたはエンドソームプロテアーゼなどの細胞内プロテ

アーゼによって切断可能なペプチドリンカーが挙げられる。例示的な実施形態では、リンカーは、ジペプチドリンカー、例えば、バリン－シトルリン（ｖａｌ－ｃｉｔまたはＶＣ）、フェニルアラニン－リシン（ｐｈｅ－ｌｙｓ）リンカー、またはマレイミドカプロン酸－バリン－シトルリン（citruline）－ｐ－アミノベンジルオキシカルボニル（ｍｃ－Ｖａｌ－Ｃｉｔ－ＰＡＢＡ）リンカーであり得る。別のリンカーは、スルホスクシンイミジル－４－［Ｎ－マレイミドメチル］シクロヘキサン－１－カルボキシレート（ｓｍｃｃ）である。スルホ－ｓｍｃｃコンジュゲーションは、スルフヒドリル（チオール、－ＳＨ）と反応するマレイミド基を介して起こるが、そのスルホ－ＮＨＳエステルは、第１級アミンに対して反応性である（リシンおよびタンパク質またはペプチドＮ末端において見られる通り）。さらに別のリンカーは、マレイミドカプロイル（ｍｃ）である。他の適切なリンカーとしては、特定のｐＨまたはｐＨ範囲で加水分解性のリンカー、例えば、ヒドラゾンリンカーが挙げられる。追加の適切な切断可能リンカーとしては、ジスルフィドリンカーが挙げられる。例えば、ｍｃリンカーなどのリンカーは、抗体が、薬物を放出するために、細胞内で分解されなければならない程度に、抗体に共有結合していてもよい。

【００４４】

リンカーは、抗体への連結のための基を含むことができる。例えば、リンカーは、アミノ、ヒドロキシル、カルボキシルまたはスルフヒドリル反応性基（例えば、マレイミド、ハロアセトアミド（例えば、ヨード、ブロモまたはクロロ）、ハロエステル（例えば、ヨード、ブロモまたはクロロ）、ハロメチルケトン（例えば、ヨード、ブロモまたはクロロ）、ベンジルハロゲン化物（例えば、ヨウ化物、臭化物または塩化物）、ビニルスルホンおよびピリジルチオ）を含むことができる。

【００４５】

一部の実施形態では、薬物部分は、細胞傷害剤または細胞分裂阻害剤、免疫抑制剤、放射性同位元素、毒素などである。コンジュゲートは、腫瘍細胞もしくはがん細胞の増殖を阻害するため、腫瘍もしくはがん細胞においてアポトーシスを引き起こすため、または患者においてがんを処置するために使用することができる。したがって、コンジュゲートは、動物のがんの処置のための各種の状況において使用することができる。コンジュゲートは、薬物を腫瘍細胞またはがん細胞に送達するために使用することができる。理論に縛られないが、一部の実施形態では、コンジュゲートは、クローディン１８．２を発現するがん細胞に結合するか、またはそれと会合し、コンジュゲートおよび／または薬物は、受容体媒介エンドサイトーシスを通して腫瘍細胞またはがん細胞の内部に取り込まれ得る。

【００４６】

細胞の内部に入ると、コンジュゲート内の（例えば、リンカー中の）１つまたは複数の特定のペプチド配列は、１つまたは複数の腫瘍細胞またはがん細胞関連プロテアーゼによって加水分解的に切断されることにより、薬物が放出される。次いで、放出された薬物は、自由に細胞内を移動し、細胞傷害活性もしくは細胞分裂阻害活性、または他の活性を誘導する。一部の実施形態では、薬物は、腫瘍細胞またはがん細胞の外部で抗体から切断され、その後、薬物は細胞に侵入するか、または細胞の表面で作用する。

【００４７】

薬物部分またはペイロードの例は、ＤＭ１（マイタンシン、Ｎ２’－デアセチル－Ｎ２’－（３－メルカプト－１－オキソプロピル）－またはＮ２’－デアセチル－Ｎ２’－（３－メルカプト－１－オキソプロピル）－マイタンシン）、ｍｃ－ＭＭＡＤ（６－マレイミドカプロイル－モノメチルアウリスタチン－ＤまたはＮ－メチル－Ｌ－バリル－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－メトキシ－４－［（２Ｓ）－２－［（１Ｒ，２Ｒ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソ－３－［［（１Ｓ）－２－フェニル－１－（２－チアゾリル）エチル］アミノ］プロピル］－１－ピロリジニル］－１－［（１Ｓ）－１－メチルプロピル］－４－オキソブチル］－Ｎ－メチル－（９Ｃｌ）－Ｌ－バリンアミド）、ｍｃ－ＭＭＡＦ（マレイミドカプロイル－モノメチルアウリスタチンＦまたはＮ－［６－（２，５－ジヒドロ－２，５－ジオキソ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－１－オキソヘキシル］－Ｎ－メチル－Ｌ－バリル－Ｌ－バリル－（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－メトキシ－５－メチル－４

－（メチルアミノ）ヘプタノイル－（αＲ、βＲ，２Ｓ）－β－メトキシ－α－メチル－２－ピロリジンプロパノイル－Ｌ－フェニルアラニン）およびｍｃ－Ｖａｌ－Ｃｉｔ－ＰＡＢＡ－ＭＭＡＥ（６－マレイミドカプロイル－ＶａｌｃＣｉｔ－（ｐ－アミノベンジルオキシカルボニル）－モノメチルアウリスタチンＥまたはＮ－［［［４－［［Ｎ－［６－（２，５－ジヒドロ－２，５－ジオキソ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－１－オキソヘキシル］－Ｌ－バリル－Ｎ５－（アミノカルボニル）－Ｌ－オルニチル］アミノ］フェニル］メトキシ］カルボニル］－Ｎ－メチル－Ｌ－バリル－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｒ）－４－［（２Ｓ）－２－［（１Ｒ，２Ｒ）－３－［［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１－メチル－２－フェニルエチル］アミノ］－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル］－１－ピロリジニル］－２－メトキシ－１－［（１Ｓ）－１－メチルプロピル］－４－オキソブチル］－Ｎ－メチル－Ｌ－バリンアミド）からなる群より選択される。ＤＭ１は、チューブリン阻害剤マイタンシンの誘導体であるが、ＭＭＡＤ、ＭＭＡＥ、およびＭＭＡＦは、アウリスタチン誘導体である。一部の実施形態では、薬物部分は、ｍｃ－ＭＭＡＦおよびｍｃ－Ｖａｌ－Ｃｉｔ－ＰＡＢＡ－ＭＭＡＥからなる群より選択される。一部の実施形態では、薬物部分は、マイタンシノイドまたはアウリスタチンである。

【００４８】

一部の実施形態では、抗体ＬＭ００１は、Ｖａｌ－Ｃｉｔリンカーを介してＭＭＡＥにコンジュゲートされている。一部の実施形態では、抗体ＬＭ００１は、Ｖａｌ－Ｃｉｔリンカーを介してＭＭＡＦにコンジュゲートされている。一部の実施形態では、それぞれの抗体は、１～２０、２～２０、２～８、２～６、２～５、または３～４のＶａｌ－Ｃｉｔ－ＭＭＡＥまたはＶａｌ－Ｃｉｔ－ＭＭＡＦにコンジュゲートされている。

【００４９】

ＰＤ－１の阻害剤またはＰＤ－Ｌ１の阻害剤は、細胞の表面上に存在するＰＤ－１およびＰＤＬ１免疫チェックポイントタンパク質の活性を阻害することができる、任意の治療剤、低分子または抗体を指す。ＰＤ－１およびＰＤ－Ｌ１阻害剤は、プログラム死－リガンド１（ＰＤ－Ｌ１）とその受容体のプログラム細胞死タンパク質１（ＰＤ－１）の会合を阻害するように作用する。これらの細胞表面タンパク質の相互作用は、免疫系の抑制に関与し、感染後に起こって、バイスタンダー宿主細胞の死滅を制限し、自己免疫疾患を防止する。

【００５０】

一部の実施形態では、ＰＤ－１阻害剤またはＰＤ－Ｌ１阻害剤は、抗ＰＤ－１抗体または抗ＰＤ－Ｌ１抗体である。ＰＤ－１阻害剤の例としては、限定されないが、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、ＫＮ０３５、ＣＫ－３０１、ＡＵＮＰ１２、ＣＡ－１７０およびＢＭＳ－９８６１８９が挙げられる。ＰＤ－Ｌ１阻害剤の例としては、限定されないが、ペムブロリズマブ、ニボルマブ、セミプリマブ、ドスタルリマブ、ＪＴＸ－４０１４、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、シンチリマブ、チスレリズマブ、トリパリマブ、ＩＮＣＭＧＡ００００１２、ＡＭＰ－２２４、およびＡＭＰ－５１４が挙げられる。

【００５１】

ペムブロリズマブ（以前はＭＫ－３４７５またはランブロリズマブ、Ｋｅｙｔｒｕｄａ）は、Ｍｅｒｃｋによって開発され、黒色腫の処置のために、２０１４年に食品医薬品局によって最初に承認された。これは、その後、転移性非小細胞肺がんおよび頭頸部扁平上皮癌に対して承認された。２０１７年に、これは、腫瘍の部位ではなく、腫瘍の遺伝子変異に基づく使用に対して承認された最初の免疫療法薬になった。

【００５２】

ニボルマブ（Ｏｐｄｉｖｏ）は、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂによって開発され、黒色種の処置のために、２０１４年にＦＤＡによって最初に承認された。これは、その後、肺扁平上皮がん、腎細胞癌、およびホジキンリンパ腫に対して承認された。

【００５３】

セミプリマブ（Ｌｉｂｔａｙｏ）は、Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃ

ａｌｓによって開発され、治癒的手術または治癒的放射線照射のための候補ではない皮膚扁平上皮癌（ＣＳＣＣ）または局所進行性ＣＳＣＣの処置のために、２０１８年にＦＤＡによって最初に承認された。

【００５４】

ドスタルリマブ（Ｊｅｍｐｅｒｌｉ）は、ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅによって開発され、ミスマッチ修復欠損（ｄＭＭＲ）再発性または進行性子宮内膜がんの処置のために、２０２１年４月に、ＦＤＡによって最初に承認された。２０２１年８月１７日に、ＦＤＡは、ミスマッチ修復欠損（ｄＭＭＲ）再発性または進行性固形腫瘍の処置のための迅速承認を承諾した。

【００５５】

ＪＴＸ－４０１４は、Ｊｏｕｎｃｅ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓによって開発中であり、２０２０年現在、フェーズＩ治験に入っている。スパルタリズマブ（ＰＤＲ００１）は、固形腫瘍およびリンパ腫の両方を処置するために、Ｎｏｖａｒｔｉｓによって開発されたＰＤ－１阻害剤であり、これは、２０１８年現在、フェーズＩＩＩ治験に入っている。カムレリズマブ（ＳＨＲ１２１０）は、現在、再発性または難治性古典的ホジキンリンパ腫の処置のために中国において条件付き承認を受けた、Ｊｉａｎｇｓｕ　ＨｅｎｇＲｕｉ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ　Ｃｏ．，Ｌｔｄによって導入された抗ＰＤ－１モノクローナル抗体である。

【００５６】

シンチリマブ（ＩＢＩ３０８）は、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）を有する患者のための、ＩｎｎｏｖｅｎｔおよびＥｌｉ　Ｌｉｌｌｙによって開発されたヒト抗ＰＤ－１抗体である。チスレリズマブ（ＢＧＢ－Ａ３１７）は、固形腫瘍および血液がんにおける重要なフェーズ３およびフェーズ２臨床試験中のヒト化ＩｇＧ４抗ＰＤ－１モノクローナル抗体である。

【００５７】

トリパリマブ（ＪＳ　００１）は、臨床試験下のＰＤ－１に対するヒト化ＩｇＧ４モノクローナル抗体である。ＩＮＣＭＧＡ００００１２（ＭＧＡ０１２）は、ＩｎｃｙｔｅおよびＭａｃｒｏＧｅｎｉｃｓによって開発されたヒト化ＩｇＧ４モノクローナル抗体である。ＡＭＰ－２２４は、ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ／ＭｅｄＩｍｍｕｎｅおよびＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅによって開発中である。ＡＭＰ－５１４（ＭＥＤＩ０６８０）は、ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａによって開発中である。

【００５８】

アテゾリズマブ（Ｔｅｃｅｎｔｒｉｑ）は、Ｒｏｃｈｅ　Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈによって開発された完全ヒト化ＩｇＧ１（免疫グロブリン１）抗体である。２０１６年に、ＦＤＡは、尿路上皮癌および非小細胞肺がんのために、アテゾリズマブを承認した。

【００５９】

アベルマブ（Ｂａｖｅｎｃｉｏ）は、Ｍｅｒｃｋ　ＳｅｒｏｎｏおよびＰｆｉｚｅｒによって開発された完全ヒトＩｇＧ１抗体である。アベルマブは、転移性メルケル細胞癌の処置のために、ＦＤＡに承認された。これは、胃がんについて、フェーズＩＩＩ臨床試験に失敗した。

【００６０】

デュルバルマブ（Ｉｍｆｉｎｚｉ）は、ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａによって開発された完全ヒトＩｇＧ１抗体である。デュルバルマブは、尿路上皮癌および化学放射線療法後の切除不能非小細胞肺がんの処置のために、ＦＤＡに承認された。

【００６１】

さらにいくつかのＰＤ－Ｌ１阻害剤が、開発の実験段階にある。ＫＮ０３５は、米国、中国および日本において、現在臨床評価下の皮下製剤によるＰＤ－Ｌ１抗体である。Ｃｈｅｃｋｐｏｉｎｔ　ＴｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓによるＣＫ－３０１は、Ｄａｎａ　Ｆａｒｂｅｒによって開発されたＰＤ－Ｌ１阻害剤であり、現在、ＮＳＣＬＣのためのフェーズ３治験中である。

【００６２】
ＡＵＮＰ１２は、有望なｉｎ　ｖｉｔｒｏの結果に続いて、臨床試験で評価されている、ＡｕｒｉｇｅｎｅおよびＬａｂｏｒａｔｏｉｒｅｓ　Ｐｉｅｒｒｅ　Ｆａｂｒｅによって開発された最初のペプチド性ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１阻害剤としての２９－ｍｅｒのペプチドである。
【００６３】
ＰＤ－Ｌ１およびＶＩＳＴＡアンタゴニストとしてのＡｕｒｉｇｅｎｅ／Ｃｕｒｉｓによって発見されたＣＡ－１７０は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで強力な低分子阻害剤として示された。この化合物は、現在、中皮腫患者に対するフェーズＩ臨床試験下にある。
【００６４】
ＢＭＳ－９８６１８９は、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂによって発見された大環状ペプチドであり、その薬物動態、安全性および耐容性は、現在、健康な対象に対して研究されている。
【００６５】
特定の実施形態では、ＰＤ－１阻害剤は、トリパリマブである。別の実施形態では、ＰＤ－１阻害剤は、ニボルマブである。
【００６６】
がんの非限定的な例としては、膀胱がん、乳がん、結腸直腸がん、子宮内膜がん、食道がん、頭頸部がん、腎臓がん、白血病、肝臓がん、肺がん、リンパ腫、黒色腫、膵臓がん、前立腺がんおよび甲状腺がんが挙げられる。一部の実施形態では、がんは、胃、膵臓、食道、卵巣および肺のがんの１つまたは複数である。
【００６７】
本開示の抗体またはそれらのバリアントもしくは誘導体を用いて処置、予防、診断および／または予後予測され得る、細胞の生存の増加に関連する追加の疾患または障害としては、限定されないが、悪性腫瘍の進行および／または転移が挙げられ、白血病（急性白血病（例えば、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病（骨髄芽球性、前骨髄球性、骨髄単球性、単球性および赤白血病を含む））および慢性白血病（例えば、慢性骨髄性（顆粒球性）白血病および慢性リンパ球性白血病）を含む）、真性赤血球増加症、リンパ腫（例、ホジキン病および非ホジキン病）、多発性骨髄腫、ワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症、重鎖病、ならびに限定されないが、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫（ｅｎｄｏｔｈｅｌｉｏｓａｒｃｏｍａ）、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫（ｌｙｍｐｈａｎｇｉｏｅｎｄｏｔｈｅｌｉｏｓａｒｃｏｍａ）、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸癌、膵臓がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭癌、乳頭腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支癌、腎細胞癌、肝細胞腫、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胚性癌腫、ウィルムス腫瘍、子宮頸がん、精巣腫瘍、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫、乏突起神経膠腫、髄膜腫（ｍｅｎａｎｇｉｏｍａ）、黒色腫、神経芽細胞腫および網膜芽細胞腫などの肉腫および癌腫を含む固形腫瘍などの障害に関連する。
【００６８】
任意の特定の患者に対する特定の投薬量および処置レジメンは、使用される特定の抗体、それらのバリアントまたは誘導体、患者の年齢、体重、全体的な健康、性別および食事、ならびに投与の時間、排出率、薬物の組合せ、ならびに処置される特定の疾患の重症度を含むさまざまな要因に依存する。医療介護者によるこのような要因の判断は、当技術分野における通常の技能の範囲内である。量は、処置される個々の患者、投与の経路、製剤の種類、使用される化合物の特性、疾患の重症度および望まれる効果にも依存するだろう。使用される量は、当技術分野において周知の薬理学および薬物動態の原理によって決定することができる。
【００６９】
抗体、断片、または抗体－薬物コンジュゲートの投与の方法は、限定されるものではな

いが、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、皮下、経鼻、硬膜外および経口の経路が挙げられる。抗原結合性ポリペプチドまたは組成物は、任意の簡便な経路によって、例えば、注入またはボーラス注射によって、上皮または皮膚粘膜の内層（例えば、口腔粘膜、直腸および腸粘膜など）を通した吸収によって投与されてもよく、他の生物活性剤と一緒に投与されてもよい。したがって、本開示の抗原結合性ポリペプチドを含有する医薬組成物は、経口的、直腸的、非経口的、嚢内（intracistemally）、膣内、腹腔内、局所的（粉末、軟膏、液滴または経皮パッチによるような）、口内に、または経口もしくは鼻スプレーとして、投与されてもよい。

【００７０】

本明細書で使用される場合、「非経口」という用語は、静脈内、筋肉内、腹腔内、胸骨内、皮下および関節内の注射ならびに注入を含む、投与の様式を指す。

【００７１】

一部の実施形態では、ＰＤ－Ｌ１阻害剤またはＰＤ－１阻害剤は、１週間ごと、２週間ごと、または３、４、５、６、７、８、９もしくは１０週間ごとに１回、投与される。一部の実施形態では、ＡＤＣは、１週間ごと、２週間ごと、または３、４、５、６、７、８、９もしくは１０週間ごとに１回、投与される。

【００７２】

一部の実施形態では、ＰＤ－Ｌ１阻害剤またはＰＤ－１阻害剤およびＡＤＣは、同じ日に投与される。一部の実施形態では、ＰＤ－Ｌ１阻害剤またはＰＤ－１阻害剤およびＡＤＣは、同じ医療来院の間に投与される。一部の実施形態では、ＰＤ－Ｌ１阻害剤またはＰＤ－１阻害剤およびＡＤＣは、別々に投与される。一部の実施形態では、ＰＤ－Ｌ１阻害剤またはＰＤ－１阻害剤およびＡＤＣは、組合せ製剤中で投与される。

【００７３】

一部の実施形態では、ＰＤ－Ｌ１阻害剤またはＰＤ－１阻害剤（例えば、トリパリマブ）は、約０．１ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇである用量で投与される。一部の実施形態では、それぞれの用量は、少なくとも０．１ｍｇ／ｋｇ、０．２ｍｇ／ｋｇ、０．４ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、０．８ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、１．２ｍｇ／ｋｇ、１．５ｍｇ／ｋｇ、１．６ｍｇ／ｋｇ、１．８ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、２．４ｍｇ／ｋｇ、２．５ｍｇ／ｋｇ、２．８ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、３．５ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、または５ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態では、それぞれの用量は、０．２ｍｇ／ｋｇ、０．４ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、０．８ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、１．２ｍｇ／ｋｇ、１．５ｍｇ／ｋｇ、１．６ｍｇ／ｋｇ、１．８ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、２．４ｍｇ／ｋｇ、２．５ｍｇ／ｋｇ、２．８ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、３．５ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇまたは１０ｍｇ／ｋｇ以下である。一部の実施形態では、それぞれの用量は、０．２ｍｇ／ｋｇ、０．４ｍｇ／ｋｇ、０．８ｍｇ／ｋｇ、１．６ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇまたは２．４ｍｇ／ｋｇである。

【００７４】

一部の実施形態では、ＡＤＣは、約０．１ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇである用量で投与される。一部の実施形態では、それぞれの用量は、少なくとも０．１ｍｇ／ｋｇ、０．２ｍｇ／ｋｇ、０．４ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、０．８ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、１．２ｍｇ／ｋｇ、１．５ｍｇ／ｋｇ、１．６ｍｇ／ｋｇ、１．８ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、２．４ｍｇ／ｋｇ、２．５ｍｇ／ｋｇ、２．８ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、３．５ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、または５ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態では、それぞれの用量は、０．２ｍｇ／ｋｇ、０．４ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、０．８ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、１．２ｍｇ／ｋｇ、１．５ｍｇ／ｋｇ、１．６ｍｇ／ｋｇ、１．８ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、２．４ｍｇ／ｋｇ、２．５ｍｇ／ｋｇ、２．８ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、３．５ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇまたは１０ｍｇ／ｋｇ以下である。一部の実施形態では、それぞれの用量は、０．２ｍｇ／ｋｇ、０．４ｍｇ／ｋｇ、０．８ｍｇ／ｋｇ、１．６ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇまたは２．４ｍｇ／ｋｇである。

【００７５】
実施例４および図４で観察されるように、より高い用量のＡＤＣは、必ずしも、より高い有効性をもたらさない。実際に、試験されたＧＣおよびＧＥＪ患者のうち、より低い用量のＡＤＣ（１．６ｍｇ／ｋｇ）は、より高い用量（２．０ｍｇ／ｋｇ）よりも高い奏効（さらには完全奏効）をもたらした。一部の実施形態では、したがって、ＡＤＣのそれぞれの用量は、１．０ｍｇ／ｋｇ～２．０ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態では、ＡＤＣのそれぞれの用量は、１．２ｍｇ／ｋｇ～１．９ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態では、ＡＤＣのそれぞれの用量は、１．２ｍｇ／ｋｇ～１．８ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態では、ＡＤＣのそれぞれの用量は、１．４ｍｇ／ｋｇ～１．８ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態では、ＡＤＣのそれぞれの用量は、１．５ｍｇ／ｋｇ～１．７ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態では、ＡＤＣのそれぞれの用量は、１．５５ｍｇ／ｋｇ～１．６５ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態では、処置されるがんは、消化器がん、例えば、ＧＣまたはＧＥＪである。

【００７６】
特定の実施形態では、がんの処置を必要とする患者においてがんを処置するための方法であって、ＰＤ－１の阻害剤またはＰＤ－Ｌ１の阻害剤およびｖｃＭＭＡＥコンジュゲート化抗クローディン１８．２抗体（ＡＤＣ）を患者に投与するステップを含み、抗体が、配列番号１のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号２のアミノ酸を含むＶＬを含み；それぞれの抗体が、２～６単位のｖｃＭＭＡＥにコンジュゲートされており；ＡＤＣが、１．２ｍｇ／ｋｇ～１．８ｍｇ／ｋｇの用量で投与され；がんが、消化器がんである、方法が提供される。

【００７７】
一部の実施形態では、消化器がんは、胃がん（ＧＣ）または食道胃接合部がん（ＧＪＣ）である。一部の実施形態では、ＰＤ－１の阻害剤またはＰＤ－Ｌ１の阻害剤は、トリパリマブである。一部の実施形態では、ＰＤ－１の阻害剤またはＰＤ－Ｌ１の阻害剤は、ニボルマブである。

【００７８】
組成物
本開示は医薬組成物も提供する。このような組成物は、有効量の抗体、断片または抗体－薬物コンジュゲート、および許容される担体を含む。

【００７９】
具体的な実施形態では、「薬学的に許容される」という用語は、連邦政府もしくは州政府の規制当局によって承認されていること、または米国薬局方もしくは他の一般的に認識されている薬局方において、動物、より具体的にはヒトにおける使用のために列挙されていることを意味する。さらに、「薬学的に許容される担体」は、一般に、非毒性の、固体、半固体または液体の増量剤、希釈剤、カプセル化材料、または任意の種類の製剤補助剤である。

【００８０】
「担体」という用語は、治療薬とともに投与される、希釈剤、アジュバント、添加物またはビヒクルを指す。このような薬学的担体は、水、およびピーナッツ油、大豆油、鉱油、ゴマ油などの石油、動物、植物または合成起源のものを含む油などの無菌液体であり得る。水は、医薬組成物が静脈内に投与される場合、好ましい担体である。生理食塩水、ならびにデキストロースおよびグリセロール水溶液は、特に注射可能溶液のために、液体担体としても利用することができる。適切な薬学的添加物としては、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、コメ、小麦粉、胡粉、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、タルク、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルク、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノールなどが挙げられる。所望により、組成物は、微量の、湿潤剤もしくは乳化剤、または酢酸塩、クエン酸塩もしくはリン酸塩などのｐＨ緩衝剤を含有することもできる。ベンジルアルコールまたはメチルパラベンなどの抗菌剤；アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウムなどの抗酸化剤；

エチレンジアミン四酢酸などのキレート化剤；および塩化ナトリウムまたはデキストロースなどの浸透圧の調整のための作用物質も想定される。これらの組成物は、溶液、懸濁液、エマルジョン、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、持続放出製剤などの形態をとることができる。組成物は、伝統的な結合剤およびトリグリセリドなどの担体を用いて坐剤として製剤化することができる。経口製剤は、医薬グレードのマンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウムなどのような標準的な担体を含むことができる。適切な薬学的担体の例は、参照によって本明細書に組み込まれるE．W．MartinによるRemington’s Pharmaceutical Sciencesに記載されている。このような組成物は、患者への適切な投与のための形態を提供するように、適切な量の担体と一緒に、好ましくは精製形態の治療有効量の抗原結合性ポリペプチドを含有する。製剤は、投与の様式に適していなければならない。非経口調製物は、ガラスもしくはプラスチック製の、アンプル、使い捨てシリンジまたは複数回投与用バイアルに封入され得る。

【００８１】

ある実施形態では、組成物は、ヒトへの静脈内投与に適合する医薬組成物として、定められた手順に従って製剤化される。典型的には、静脈内投与用の組成物は、無菌の等張水性緩衝剤中の溶液である。必要な場合、組成物は、可溶化剤、および注射部位での痛みを和らげるためにリグノカインなどの局所麻酔薬も含み得る。一般に、成分は、別々に、または単位剤形で一緒に混合されてのいずれかで、例えば、活性剤の量を示すアンプルまたはサシェなどの密閉シールされた容器中の乾燥した凍結乾燥粉末または無水濃縮物として、供給される。組成物が注入によって投与される場合、無菌の医薬品グレードの水または生理食塩水を含有する注入ボトルで分注することができる。組成物が注射によって投与される場合、注射用の滅菌水または生理食塩水のアンプルを提供して、投与前に成分を混合することができる。

【実施例】

【００８２】

（実施例１）

抗クローディン１８．２抗体薬物コンジュゲートの調製および試験

この実施例は、国際公開第２０１９２１９０８９号に開示される抗体４Ｆ１１Ｅ２　ＨＣ　Ｎ５５Ｅ－ＬＣ　Ｓ３２Ａ（「ＬＭ－００１」）を有する抗体薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）を調製した。ＬＭ－００１は、以下の配列を有する。

【表１】

表 1. LM-001 配列

名称	配列	配列番号
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**TFGMH**WVRQAPGKGLEWVS**YITSGESPIYFTDTVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**SSYYGNSMDY**WGQGTLVTVSS	1
VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC**RSSQSLLNAGNRKNYLT**WYQQKPGQPPKLLIY**WASTRES**GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC**QNAYSYPFT**FGGGTKLEIK	2
VH CDR1	TFGMH (246)	3
VH CDR2	YITSGESPIYFTDTVKG (311)	4
VH CDR3	SSYYGNSMDY (294)	5
VL CDR1	RSSQSLLNAGNRKNYLT (309)	6
VL CDR2	WASTRES (227)	7
VL CDR3	QNAYSYPFT (13)	8

【００８３】

クローディン１８．２タンパク質の残基Ｗ３０、Ｎ４５、Ｙ４６、Ｇ４８、Ｌ４９、Ｗ５０、Ｃ５３、Ｖ５４、Ｒ５５、Ｅ５６、Ｓ５８、Ｆ６０、Ｅ６２、Ｃ６３、Ｒ８０、Ｙ

１６９、およびＧ１７２が、この抗体への結合に関与することが決定された。Ｗ３０は、クローディン１８．２タンパク質の第１の細胞外ドメインの前半にある残基のクラスターの部分である。Ｎ４５、Ｙ４６、Ｇ４８、Ｌ４９、Ｗ５０、Ｃ５３、Ｖ５４、Ｒ５５、Ｅ５６、Ｓ５８、Ｆ６０、Ｅ６２およびＣ６３は、同じ細胞外ドメイン内の第２の残基のクラスター中にある。一方、Ｙ１６９およびＧ１７２は、第２の細胞外ドメインに位置するか、またはその近くにある。クローディン１８．２タンパク質は、短い細胞内Ｎ末端、コンセンサスＷ－ＬＷ－Ｃ－Ｃモチーフを含有する大きい第１の細胞外ループ（ループ１、またはＥＣＳ１）、より短い第２の細胞外ループ（ループ２、またはＥＣＳ２）、および細胞内Ｃ末端テイルの４つの膜貫通セグメントを有する。ループ１は、４つのβストランドβ１、β２、β３、およびβ４を含み、ループは、１つのβストランドβ５を含む。

【００８４】

ＡＤＣ（ＬＭ－００２と称される）を調製するために、抗体を、およそ３倍のＴＣＥＰと混合し、３７℃で２時間撹拌した。反応系を、ＶＣ－ＭＭＡＥに対して８倍を超えて、素早く滴下し、氷上で１時間インキュベートし、２０倍過剰のシステインを、薬物リンカーに対して添加して、反応を終わらせた。最後に、ＡＤＣ生成物を、ＰＢＳ中で平衡化されたＳｅｐｈａｄｅｘ　Ｇ－２５を通した溶出によって精製し、遠心限外濾過によって濃縮した。コンジュゲートを、無菌条件下、０．２μｍフィルターを通して濾過し、分析および試験のために、－８０℃で保管した。薬物抗体比をＵＶ分光法によって、単量体含有量をＳＥＣ－ＨＰＬＣによって、および遊離薬物含有量をＲＰ－ＨＰＬＣによって分析した。ｖｃＭＭＡＥ－コンジュゲート化ＬＭ－００１の薬物抗体比（ＤＡＲ）は、３．７６であった。

【００８５】

（実施例２）

抗体－薬物コンジュゲートおよびＰＤ－１抗体の組合せ

この実施例は、ヒトＣＬＤＮ１８．２を発現するＬＬＣ１（Ｌｅｗｉｓ肺癌）細胞を有するＣ５７ＢＬ／６マウスモデルにおいて、単一薬剤として個々のＬＭ－００２および抗ＰＤ１抗体（ＬＭ－ＰＤ１）、ならびに抗ＰＤ１抗体と組み合わせたＬＭ－００２の抗腫瘍有効性を評価した。

【００８６】

下記の表２は、実験設計を示す。

【表２】

表２　有効性研究のための群および処置

群	N[a]	用量レベル (mg/kg)	投薬体積[b] (mL/kg)	投薬経路	投薬スケジュール[c]
PBS	8	N/A	10	i.p.	biw*3 週間
LM-PD1	8	5	10	i.p.	biw*2 週間
LM-002	8	2.5	5	i.v.	qw*3 週間
LM-002	8	5	5	i.v.	qw*3 週間
LM-002+ LM-PD1	8	2.5+5	5+10	i.v.+i.p.	qw*3 週間 +biw*2 週間
LM-002+ LM-PD1	8	5+5	5+10	i.v.+i.p.	qw*3 週間 +biw*2 週間

a. 群あたりの動物の数

b. 投薬体積:体重に基づいて投薬体積を5μL/gまたは10μL/gで調整する。処置スケジュールは、体重が>15 %減少したら調整し得る。

c. QW: 1週間に1回; biw: 1週間に2回

【００８７】

細胞培養

ＬＬＣ１／Ｈ＿ＣＬＤＮ１８．２腫瘍細胞を、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで、１０％のウシ胎仔

血清（ＦＢＳ）、１００Ｕ／ｍＬのペニシリンおよび１００μｇ／ｍＬのストレプトマイシンが補充されたＤＭＥＭ培地中、３７℃で空気中５％のCO_2の雰囲気下で維持した。腫瘍細胞を、定期的に、週に２回、継代した。指数増殖期の成長中の細胞を、回収し、腫瘍接種のために計数した。

【００８８】

腫瘍接種

それぞれのマウスに、腫瘍発生のために、０．１ｍＬのＰＢＳ中のＬＬＣ１／Ｈ＿ＣＬＤＮ１８．２腫瘍細胞（０．３×10^6個）を、右腋窩（側方）に皮下接種した。腫瘍体積がおよそ５０mm^3に達したら（これは細胞接種後１０日目である）、動物を、腫瘍体積に従って、無作為に群分けした。ＬＭ－００２およびＬＭ－ＰＤ１を、有効性研究のために、投薬を開始した。それぞれの群における被験物質の投与および動物数を、表２に示す。

【００８９】

観察

研究における動物の取り扱い、管理および処置に関するすべての手順は、Ｂ＆Ｋの動物実験委員会（ＩＡＣＵＣ）および実験動物ケア評価認証協会（ＡＡＡＬＡＣ）の指針に従うＭｅｄｓｙｉｎによって承認されたガイドラインに従って実施した。日常的なモニタリングの時に、動物を、移動度、食餌および水消費（目視のみによる）、体重増加／減少（体重は２日ごとまたは週に２回測定した）、眼／髪の艶（ｍａｔｔｉｎｇ）、ならびにプロトコールで挙げられた任意の他の異常な作用などの通常の挙動に対する腫瘍成長および処置の任意の効果について、毎日チェックした。死亡および観察された臨床徴候を、それぞれのサブセット内の動物の数に基づいて記録した。

【００９０】

腫瘍測定およびエンドポイント

主要エンドポイントは、腫瘍成長が遅延し得るかまたはマウスが治癒し得るかを見ることである。実験エンドポイントは、１）対照群の平均腫瘍体積が２０００mm^3超に達した、または２）マウスを３週間処置した場合に処理した。実験は、１つの条件が満たされた時に終了する。

【００９１】

腫瘍サイズを、キャリパー（番号１０５６８８、ｓｙｌｖａｃ　Ｄａｎｔｓｉｎ）を使用して、２つの寸法で、週に３回測定し、体積は、式：Ｖ＝０．５ａ×b^2（式中、ａおよびｂは、それぞれ、腫瘍の長径および短径であった）を使用して、mm^3で表した。次いで、腫瘍サイズを、Ｔ／Ｃ（％）値の計算のために使用した。Ｔ／Ｃ（％）を、式：Ｔ／Ｃ％＝（Ｔｉ－Ｔ０）／（Ｖｉ－Ｖ０）×１００（Ｔｉは、所与の日における処置群の平均腫瘍体積であり、Ｔ０は、処置の初日における処置群の平均腫瘍体積であり、Ｖｉは、Ｔｉと同じ日におけるビヒクル対照群の平均腫瘍体積であり、Ｖ０は、処置の初日におけるビヒクル群の平均腫瘍体積であった）を使用して計算した。

【００９２】

ＴＧＩ（腫瘍成長阻害）を、それぞれの群について、式：ＴＧＩ（％）＝［１００－Ｔ／Ｃ］％を使用して計算した。薬物試験センターの抗腫瘍薬物の指導原則によれば、ｔ／Ｃ％≦４０％は、薬物が有効であると考えられる。ＮＩＨガイドラインによれば、ＴＧＩ％≧５８％は、薬物が、有効であると考えられる。

【００９３】

統計分析

平均および平均の標準誤差（ＳＥＭ）を含む要約統計量を、それぞれの時点で、それぞれの群の腫瘍体積について提供する（セクション１０．１の表６に詳述する）。群間の腫瘍体積の差の統計分析を、治療時点で得られたデータに対して実施した。Ｐ値を、Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ　Ｅｘｃｅｌ　２０１３によって計算した。

【００９４】

Ｔ検定を行って、群間の腫瘍体積を比較した。$p < 0.05$の値は、統計学的に有意で

あると考えられた。

【００９５】

結果

研究を、実験要件に従って、１８日目に終了した。異なる群における腫瘍体積の詳細な情報を下記に示す。

【００９６】

体重

ＬＬＣ１／Ｈ＿ＣＬＤＮ１８．２腫瘍保持マウスの体重を、毒性の間接的な尺度として、定期的にモニターした。処置後、それぞれの群のマウスの体重は、有意に減少しなかった。投与後のＬＬＣ１／Ｈ＿ＣＬＤＮ１８．２腫瘍保持マウスの体重の詳細な変化および体重の相対変化を、図１および図２に示す。投与後のＬＬＣ１／Ｈ＿ＣＬＤＮ１８．２腫瘍保持マウスの腫瘍成長曲線を、図３に示す。データは、表３～４にも示す。

【表３】

表3. 処置後の T/C (%), TGI (%) (N=8)

T/C(%) 処置後の日数	0	4	6	8	11	13	15	18
G2: LM-PD1 5mpk	-	87.27	80.89	95.60	82.49	92.98	92.02	89.48
G3: LM-002 2.5mpk	-	91.50	82.97	81.98	75.78	78.41	88.81	89.70
G4: LM-002 5mpk	-	74.72	69.45	85.66	74.92	77.54	80.05	75.55
G5: LM-002+ LM-PD1 2.5mpk+5mpk	-	87.46	69.48	55.75	46.43	46.78	62.01	51.35
G6: LM-002+ LM-PD1 5mpk+5mpk	-	75.35	65.78	68.03	52.40	53.09	64.57	57.37
TGI(%) 処置後の日数	**0**	**4**	**6**	**8**	**11**	**13**	**15**	**18**
G2: LM-PD1 5mpk	-	12.73	19.11	4.40	17.51	7.02	7.98	10.52
G3: LM-002 2.5mpk	-	8.50	17.03	18.02	24.22	21.59	11.19	10.30
G4: LM-002 5mpk	-	25.28	30.55	14.34	25.08	22.46	19.95	24.45
G5: LM-002+ LM-PD1 2.5mpk+5mpk	-	12.54	30.52	44.25	53.57	53.22	37.99	48.65
G6: LM-002+ LM-PD1 5mpk+5mpk	-	24.65	34.22	31.97	47.60	46.91	35.43	42.63

【表４】

表4. 異なる時点での異なる群におけるP値

PBS群に対するP値 処置後の日数	0	4	6	8	11	13	15	18
G2: LM-PD1 5mpk	0.9977	0.6707	0.2109	0.8730	0.4164	0.6949	0.6253	0.5588
G3: LM-002 2.5mpk	0.9945	0.8139	0.4942	0.5498	0.3525	0.3514	0.6538	0.5988
G4: LM-002 5mpk	0.9818	0.349	0.0844	0.6033	0.2705	0.2125	0.2232	0.0452
G5: LM-002+ LM-PD1 2.5mpk+5mpk	0.9937	0.6465	0.0675	0.0725	0.0106	0.002	0.0116	0.0002
G6: LM-002+ LM-PD1 5mpk+5mpk	0.9836	0.3783	0.0247	0.1997	0.0302	0.007	0.0139	0.0008
抗PD1群に対するP値 処置後の日数	**0**	**4**	**6**	**8**	**11**	**13**	**15**	**18**
G5: LM-002+ LM-PD1 2.5mpk+5mpk	0.9954	0.9930	0.4358	0.0754	0.0085	0.0015	0.0250	0.0277
G6: LM-002+ LM-PD1 5mpk+5mpk	0.9798	0.6416	0.2364	0.2270	0.0505	0.0073	0.0307	0.0623

【００９７】
この実施例は、ＬＬＣ１／Ｈ＿ＣＬＤＮ１８．２モデルにおける抗体（ＬＭ－００２およびＬＭ－ＰＤ１）の抗腫瘍有効性を試験するために始めた。投与後１８日目におけるマウスの体重の変化および体重の相対変化を、図１～２に示す。投与期間の間、すべての群のマウスは、有意な体重減少はなく、投与群のマウスは、良好な耐容性を有していた。
【００９８】
投与後、ＰＢＳ群、ＬＭ－ＰＤ１（５ｍｇ／ｋｇ）群、ＬＭ－００２（２．５ｍｇ／ｋｇ）群、ＬＭ－００２（５ｍｇ／ｋｇ）群、ＬＭ－００２（２．５ｍｇ／ｋｇ）＋ＬＭ－ＰＤ１（５ｍｇ／ｋｇ）群およびＬＭ－００２（５ｍｇ／ｋｇ）＋ＬＭ－ＰＤ１（５ｍｇ／ｋｇ）群の平均腫瘍体積は、それぞれ、２３９９．７１ｍｍ^3、２１５３．０９ｍｍ^3、２１５８．２６ｍｍ^3、１８２６．４４ｍｍ^3、１２５９．２８ｍｍ^3、１４００．２６ｍｍ^{3}であった（図３）。ＬＭ－ＰＤ１（５ｍｇ／ｋｇ）群、ＬＭ－００２（２．５ｍｇ／ｋｇ）群、ＬＭ－００２（５ｍｇ／ｋｇ）群、ＬＭ－００２（２．５ｍｇ／ｋｇ）＋ＬＭ－ＰＤ１（５ｍｇ／ｋｇ）群およびＬＭ－００２（５ｍｇ／ｋｇ）＋ＬＭ－ＰＤ１（５ｍｇ／ｋｇ）群のＴ／Ｃは、それぞれ、８９．４８％、８９．７０％、７５．５５％、５１．３５％、５７．３７％であった。ＴＧＩは、それぞれ、１０．５２％、１０．３％、２５．４５％、４８．６５％、４２．６３％であった（表３）。Ｔ／Ｃ％＜４０％およびＴＧＩ％＞５８％は、処置が有効であることを示す。
【００９９】
ビヒクル群と比較した処置群におけるｐ値を、表４に示した。実験の最後に（１８日目）、ＰＢＳ群と比較して、５ｍｇ／ｋｇのＬＭ－００２および組合せ群は、有意な抗腫瘍活性を示し、ＬＭ－ＰＤ１単一薬剤群と比較して、ＬＭ－００２（２．５ｍｇ／ｋｇ）＋ＬＭ－ＰＤ１（５ｍｇ／ｋｇ）の組合せは、有意に高い抗腫瘍活性を示した（Ｐ＝０．０２７７）。興味深いことに、より低い用量のＬＭ－００２（２．５ｍｇ／ｋｇ）＋ＬＭ－ＰＤ１（５ｍｇ／ｋｇ）群は、より高い用量のＬＭ－００２（５ｍｇ／ｋｇ）＋ＬＭ－ＰＤ１（５ｍｇ／ｋｇ）群と比較して劣らない抗腫瘍効果を有していた。
【０１００】
（実施例３）
臨床試験プロトコール
抗クローディン１８．２抗体－薬物コンジュゲートＬＭ－００２および抗ＰＤ－１抗体トリパリマブの組合せを、臨床試験において試験する。
【０１０１】
トリパリマブは、３週間ごとに、２４０ｍｇがＩＶで投与される。ＬＭ－００２は、３週間ごとに１日目に、静脈内投与される。フェーズＩについて、ＬＭ－００２の２つの事前に規定された用量レベル（０．２ｍｇ／ｋｇ、０．４ｍｇ／ｋｇ）がある。フェーズＩｂについて、トリパリマブの固定用量（２４０ｍｇ）と組み合わせた、ＬＭ－００２の６つの事前に規定された用量レベル（０．２ｍｇ／ｋｇ、０．４ｍｇ／ｋｇ、０．８ｍｇ／ｋｇ，１．６ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇおよび２．４ｍｇ／ｋｇ）がある。
【０１０２】
進行性固形腫瘍を有する患者を、この試験に登録する。
【０１０３】
（実施例４）
臨床試験結果
抗クローディン１８．２抗体－薬物コンジュゲートＬＭ－００２（１．６ｍｇ／ｋｇおよび２．０ｍｇ／ｋｇ）および抗ＰＤ－１抗体トリパリマブ（２４０ｍｇ）の組合せを、パイロットヒト試験において試験した。処置される患者は、胃がん（ＧＣ）または食道胃接合部がん（ＧＥＪ）を有していた。
【０１０４】
８人の患者をこの治験に登録し、３人の患者が、標的病変での少なくとも１つのベースライン後評価を伴うベースライン腫瘍評価について評価可能であった。それらの奏効を、

図４のチャートに提示し、これは、非常に肯定的であった。１人の患者は完全奏効（ＣＲ）を有し、２人の患者は部分奏効（ＰＲ）を有していた。興味深いことに、より低い用量（１．６ｍｇ／ｋｇ）のＬＭ－００２との組合せは、より高いＬＭ－００２用量（２．０ｍｇ／ｋｇ）との組合せよりも、有意に有効であった。

【０１０５】

本開示は、本開示の個々の態様の単一の説明として意図される、記載された具体的な実施形態によって範囲が限定されるべきではなく、機能的等価物である任意の組成物または方法は、本開示の範囲内である。当業者には、本開示の精神または範囲から逸脱することなく、各種の改変および変更を本開示の方法および組成物に行うことができることが明らかであろう。したがって、本開示は、添付の特許請求の範囲およびそれらの等価物の範囲内に入る限り、本開示の改変および変更に及ぶことが意図される。

【０１０６】

本明細書で言及されたすべての刊行物および特許出願は、個々の刊行物または特許出願それぞれが、参照によって組み込まれることが具体的かつ個々に示されたかのように、同じ程度で、参照によって本明細書に組み込まれる。

【図面】

【図１】

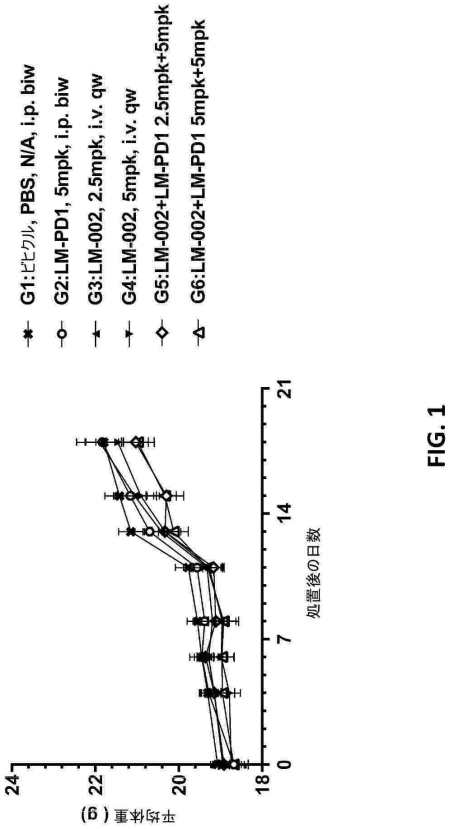

FIG. 1

【図２】

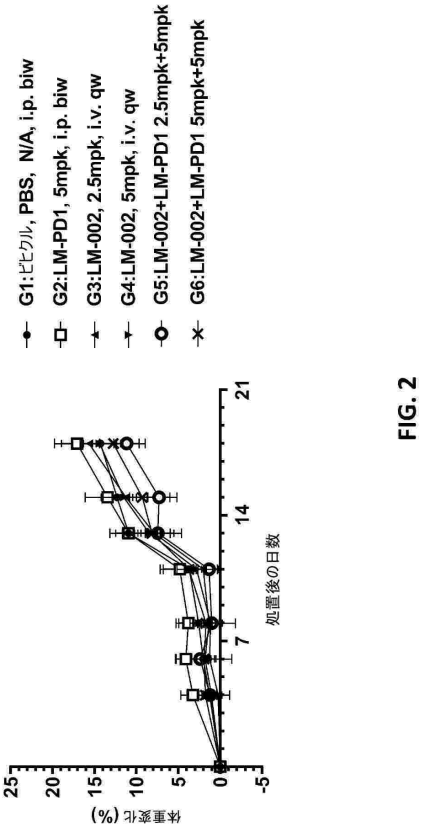

FIG. 2

【図３】

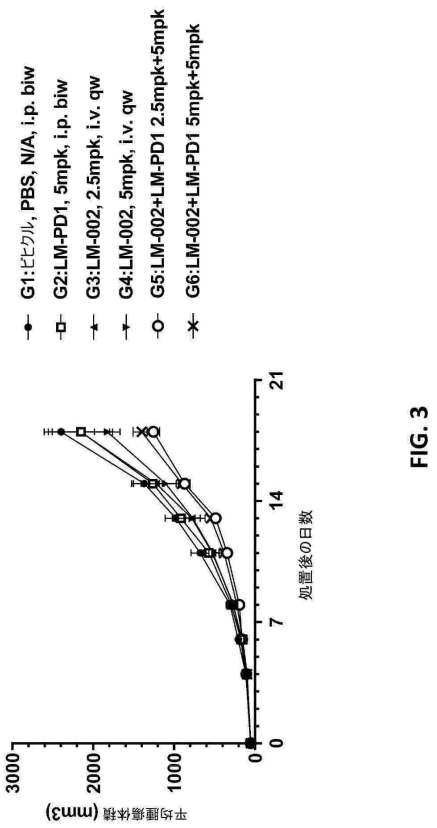

FIG. 3

【図４】

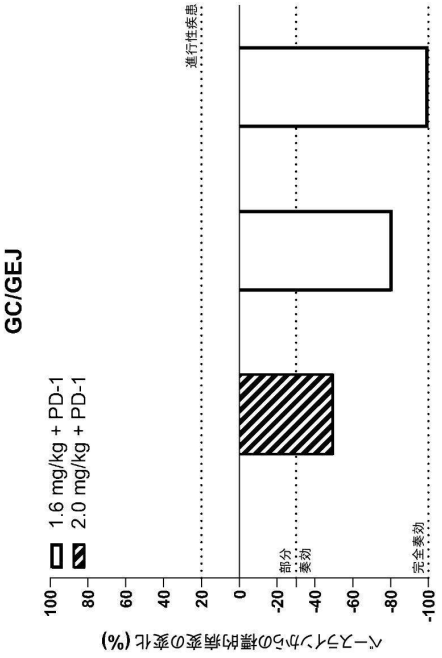

FIG. 4

【配列表】

<u>2025519980000001.xml</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/098030

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K16/28(2006.01)i; C07K16/30(2006.01)i; A61K39/395(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07K,A61K,A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

VEN,CNABS, PubMed, DWPI, CNTXT, WOTXT, USTXT, EPTXT, JPTXT, CNKI, Web of Science, baidu, Patentics, NCBI Genbank, EBI, STNext: antibod+, mAb, CDR, SEQ ID NOs: 1-8,cancer, PD-1, CLDN18.2, Claudin 18.2,atezolizumab, avelumab, gastrointestinal cancer, GJC,gastric cancer, GC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2020139956 A1 (SPARX THERAPEUTICS INC.) 02 July 2020 (2020-07-02) abstract, claims 19-24, description paragraph 342	1-23
Y	WO 2019219089 A1 (BRIDGE HEALTH BIO-TECH CO., LTD.) 21 November 2019 (2019-11-21) abstract, claims 34 and 45	1-23
Y	CN 111518214 A (SHANGHAI L&L VISION BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD.) 11 August 2020 (2020-08-11) abstract, claims 1-4	1-23
Y	WO 2021011885 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA et al.) 21 January 2021 (2021-01-21) claims 32-46, description paragraph 290	1-23
Y	WO 2021027850 A1 (I-MAB BIOPHARMA CO., LTD. et al.) 18 February 2021 (2021-02-18) abstract, claim 21	1-23

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 September 2023	**19 September 2023**
Name and mailing address of the ISA/CN **CHINA NATIONAL INTELLECTUAL PROPERTY ADMINISTRATION** **6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing 100088, China**	Authorized officer **XI,Jing** Telephone No. **(+86) 010-53961974**

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/098030

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2022100613 A1 (SHANGHAI QILU PHARMACEUTICAL RESEARCH AND DEVELOPMENT CENTRE LTD.) 19 May 2022 (2022-05-19) the whole document	1-23
A	SAHIN, U. et al. "FAST: a randomised phase II study of zolbetuximab (IMAB362) plus EOX versus EOX alone for first-line treatment of advanced CLDN18.2-positive gastric and gastro-oesophageal adenocarcinoma" *ANNALS OF ONCOLOGY,* Vol. 32, No. 5, 19 February 2021 (2021-02-19), pages 609-619	1-23

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/098030

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
   a. ☑ forming part of the international application as filed.
   b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)),
      ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/098030

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☑ Claims Nos.: **1-23**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 1-23 relate to a method of treating a cancer in a subject, and therefore do not warrant an international search according to the criteria set out in PCT Rule 39.1(iv). However, the search has been carried out and based on the use of the antibody for manufacturing of a medicament for the treatment of disease.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/098030

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2020139956	A1	02 July 2020	JP	2022516505	A	28 February 2022
				KR	20210111792	A	13 September 2021
				US	2020207857	A1	02 July 2020
				US	11447551	B2	20 September 2022
				US	2023087790	A1	23 March 2023
				EP	3902824	A1	03 November 2021
				EP	3902824	A4	04 January 2023
WO	2019219089	A1	21 November 2019	SG	11202007074	PA	28 August 2020
				SG	10202111141	WA	29 November 2021
				US	2021171628	A1	10 June 2021
				US	11098118	B2	24 August 2021
				AU	2023204219	A1	20 July 2023
				US	2021380681	A1	09 December 2021
				EP	3794037	A1	24 March 2021
				EP	3794037	A4	02 March 2022
				CA	3090726	A1	21 November 2019
				KR	20210003808	A	12 January 2021
				KR	102421427	B1	18 July 2022
				JP	2022087341	A	09 June 2022
				JP	2021517888	A	29 July 2021
				JP	7117795	B2	15 August 2022
				US	2020385463	A1	10 December 2020
				US	11059887	B2	13 July 2021
				KR	20220103820	A	22 July 2022
				AU	2019270865	A1	13 August 2020
				AU	2019270865	B2	30 March 2023
CN	111518214	A	11 August 2020	None			
WO	2021011885	A1	21 January 2021	EP	3999548	A1	25 May 2022
				EP	3999548	A4	16 August 2023
				KR	20220035414	A	22 March 2022
				US	2022372133	A1	24 November 2022
				AU	2020313978	A1	27 January 2022
				BR	112022000371	A2	10 May 2022
				WO	2021011885	A9	15 April 2021
				JP	2022541435	A	26 September 2022
				CA	3146665	A1	21 January 2021
				IL	289663	A	01 March 2022
WO	2021027850	A1	18 February 2021	MX	2021006428	A	17 November 2021
				PH	12021551269	A1	03 November 2021
				SG	11202104131	VA	28 May 2021
				PE	20211147	A1	28 June 2021
				IL	283379	A	29 July 2021
				CL	2021001375	A1	07 January 2022
				CA	3117740	A1	18 February 2021
				JP	2022543508	A	13 October 2022
				US	2021317224	A1	14 October 2021
				US	11261259	B2	01 March 2022
				KR	20210082482	A	05 July 2021
				AU	2020329466	A1	27 May 2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/098030

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		CO 2021006953 A2	19 August 2021
		EP 3853257 A1	28 July 2021
		EP 3853257 A4	29 June 2022
		US 2022348675 A1	03 November 2022
WO 2022100613 A1	19 May 2022	KR 20230107305 A	14 July 2023

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

フロントページの続き

,MC,ME,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁護士　山本 健策

(72)発明者　ザン， イン チン
中華人民共和国 ２０１３１５ シャンハイ， プドン ニュー エリア， カンチャオ タウン， レンナン ビレッジ， グループ ６， ナンバー １７７

(72)発明者　リー， ルンシェン
中華人民共和国 ２０１３１５ シャンハイ， プドン ニュー エリア， カンチャオ タウン， レンナン ビレッジ， グループ ６， ナンバー １７７

(72)発明者　ファン， ウェンタオ
中華人民共和国 ２０１３１５ シャンハイ， プドン ニュー エリア， カンチャオ タウン， レンナン ビレッジ， グループ ６， ナンバー １７７

(72)発明者　チン， シャ
中華人民共和国 ２０１３１５ シャンハイ， プドン ニュー エリア， カンチャオ タウン， レンナン ビレッジ， グループ ６， ナンバー １７７

(72)発明者　コン， リャン
中華人民共和国 ２０１３１５ シャンハイ， プドン ニュー エリア， カンチャオ タウン， レンナン ビレッジ， グループ ６， ナンバー １７７

Ｆターム（参考）　4C076　AA95 CC27 CC41 EE41 EE59