(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)公開番号
特開2024-159372
(P2024-159372A)
(43)公開日　令和6年11月8日(2024.11.8)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
A61K 39/395	*(2006.01)*	A61K	39/395	N	4C076
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61K	39/395	L	4C084
A61P 15/00	*(2006.01)*	A61P	35/00		4C085
A61P 1/18	*(2006.01)*	A61P	15/00		4C086
A61P 13/08	*(2006.01)*	A61P	1/18		4H045

審査請求　未請求　請求項の数　86　ＯＬ　外国語出願　（全63頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-91938(P2023-91938)
(22)出願日　令和5年6月2日(2023.6.2)
(31)優先権主張番号　63/498,998
(32)優先日　令和5年4月28日(2023.4.28)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
特許法第３０条第２項適用申請有り　令和４年６月４日に、ブラジルヘルスケアプロバイダーＡＳＣＯディナーイベント（ブラジル，サンパウロ）にて公開

(71)出願人　506042265
メディミューン リミテッド
イギリス国 ケンブリッジ シービー２０エイエイ ケンブリッジ・バイオメディカル・キャンパス フランシス・クリック・アヴェニュー １
(74)代理人　110002572
弁理士法人平木国際特許事務所
(72)発明者　ファブリ，ジュリア
アメリカ合衆国，デラウェア州 １９８５０－５４３７ ウィルミントン コンコード パイク １８００ ピー．オー．ボックス １５４３７ アストラゼネカ ファーマシューティカルズ エルピー内
(72)発明者　ヴァルガ，アンドレア
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　癌の処置のためのＢ７－Ｈ４治療結合分子

(57)【要約】
【課題】　癌の処置のためのＢ７－Ｈ４治療結合分子を提供する。
【解決手段】　本開示は、対象の癌を処置するための方法であって、Ｂ７－Ｈ４に特異的に結合する抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）を対象に投与することを含む、方法に関する。態様では、ＡＤＣは、約０．８ｍｇ／ｋｇ～約４．８ｍｇ／ｋｇの量で対象に投与される。

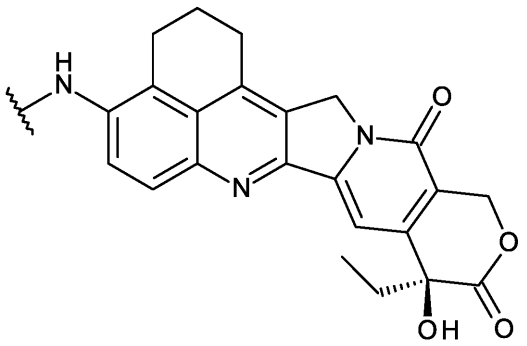
10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
対象の癌を処置する方法であって、Ｂ７－Ｈ４に特異的に結合する抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）であって、
ｉ．Ｂ７－Ｈ４ポリペプチドに結合する抗体又はその抗原結合断片であって：
ａ）それぞれ配列番号７、配列番号８、配列番号９、配列番号１０、配列番号１１、及び配列番号１２のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１（ＨＣＤＲ１）、重鎖ＣＤＲ２（ＨＣＤＲ２）、重鎖ＣＤＲ３（ＨＣＤＲ３）、軽鎖ＣＤＲ１（ＬＣＤＲ１）、軽鎖ＣＤＲ２（ＬＣＤＲ２）、及び軽鎖ＣＤＲ３（ＬＣＤＲ３）、若しくはそれらの機能的バリアント；
ｂ）それぞれ配列番号１、配列番号２、配列番号３、配列番号４、配列番号５、及び配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３、若しくはそれらの機能的バリアント；
ｃ）それぞれ配列番号１３、配列番号１４、配列番号１５、配列番号１６、配列番号１７、及び配列番号１８のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３、若しくはそれらの機能的バリアント；
ｄ）それぞれ配列番号１９、配列番号２０、配列番号２１、配列番号２２、配列番号２３、及び配列番号２４のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３、若しくはそれらの機能的バリアント；又は
ｅ）それぞれ配列番号２５、配列番号２６、配列番号２７、配列番号２８、配列番号２９、及び配列番号３０のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３、若しくはそれらの機能的バリアントを含む、抗体又はその抗原結合断片と；
ｉｉ．切断性リンカーと；
ｉｉｉ．細胞傷害剤とを含むＡＤＣを、約０．８ｍｇ／ｋｇ～約４．８ｍｇ／ｋｇの量で前記対象に投与することを含む、方法。
【請求項２】
投与される前記ＡＤＣの量が、約０．８ｍｇ／ｋｇ、約１．６ｍｇ／ｋｇ、約２．４ｍｇ／ｋｇ、約３．２ｍｇ／ｋｇ、約３．６ｍｇ／ｋｇ、又は約４．８ｍｇ／ｋｇである、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
投与される前記ＡＤＣの量が、約１．６ｍｇ／ｋｇである、請求項１に記載の方法。
【請求項４】
投与される前記ＡＤＣの量が、約２．４ｍｇ／ｋｇである、請求項１に記載の方法。
【請求項５】
投与される前記ＡＤＣの量が、約３．２ｍｇ／ｋｇである、請求項１に記載の方法。
【請求項６】
前記癌が、Ｂ７－Ｈ４を発現する癌細胞を含む、請求項１～５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７】
前記ＡＤＣが、前記対象に、３週間毎に１回投与される、請求項１～６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８】
前記癌が、卵巣癌、乳癌、膵臓癌、前立腺癌、血液癌、子宮内膜癌、胆管癌、ＮＳＣＬＣ（扁平及び／又は腺癌）、胃癌及び大腸癌などの消化器癌、並びに肺癌から選択される、請求項１～７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９】
前記癌が、ホルモン受容体陽性（ＨＲ＋）乳癌、ヒト上皮増殖因子受容体２陽性（ＨＥＲ２＋）乳癌、及びトリプルネガティブ乳癌（ＴＮＢＣ）から選択される乳癌である、請求項１～８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０】

前記癌が、相同組換え修復欠損（ＨＲＤ）癌である、請求項１～９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１】
前記癌が、ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２、ＡＴＭ、ＢＲＩＰ１、ＢＡＲＤ１、ＣＤＫ１２、ＣＨＥＫ１、ＣＨＥＫ２、ＦＡＮＣＬ、ＰＡＬＢ２、ＰＰＰ２Ｒ２Ａ、ＲＡＤ５１Ｂ、ＲＡＤ５１Ｃ、ＲＡＤ５１Ｄ、及びＲＡＤ５４Ｌから選択されるＨＲＤ遺伝子における変異を有する１つ以上の細胞を含む、請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】
前記ＨＲＤ遺伝子における変異が、ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２、及びＡＴＭから選択される、請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
前記抗体又はその抗原結合断片が：
ｉ．それぞれ配列番号４５及び配列番号３４のアミノ酸配列を含む可変重（ＶＨ）鎖及び可変軽（ＶＬ）鎖若しくはそれらの機能的バリアント；
ｉｉ．それぞれ配列番号３３及び配列番号３４のアミノ酸配列を含むＶＨ鎖及びＶＬ鎖若しくはそれらの機能的バリアント；
ｉｉｉ．それぞれ配列番号４３及び配列番号３４のアミノ酸配列を含むＶＨ鎖及びＶＬ鎖若しくはそれらの機能的バリアント；
ｉｖ．それぞれ配列番号４６及び配列番号３４のアミノ酸配列を含むＶＨ鎖及びＶＬ鎖若しくはそれらの機能的バリアント；
ｖ．それぞれ配列番号４７及び配列番号３４のアミノ酸配列を含むＶＨ鎖及びＶＬ鎖若しくはそれらの機能的バリアント；
ｖｉ．それぞれ配列番号３１及び配列番号３２のアミノ酸配列を含むＶＨ鎖及びＶＬ鎖若しくはそれらの機能的バリアント；
ｖｉｉ．それぞれ配列番号３５及び配列番号３６のアミノ酸配列を含むＶＨ鎖及びＶＬ鎖若しくはそれらの機能的バリアント；
ｖｉｉｉ．それぞれ配列番号３７及び配列番号３８のアミノ酸配列を含むＶＨ鎖及びＶＬ鎖若しくはそれらの機能的バリアント；又は
ｉｘ．それぞれ配列番号３９及び配列番号４０のアミノ酸配列を含むＶＨ鎖及びＶＬ鎖若しくはそれらの機能的バリアントを含む、請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４】
前記抗体又はその抗原結合断片が：それぞれ配列番号７、配列番号８、配列番号９、配列番号１０、配列番号１１、及び配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３、又はそれらの機能的バリアントを含む、請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５】
前記抗体又はその抗原結合断片が、それぞれ配列番号４５及び配列番号３４のアミノ酸配列を含むＶＨ鎖及びＶＬ鎖又はそれらの機能的バリアントを含む、請求項１～１３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６】
前記抗体又はその抗原結合断片が、ＯＶＣＡＲ４細胞株に結合する、請求項１～１５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７】
前記抗体又はその抗原結合断片が、配列番号４１のアミノ酸配列を含む重鎖定常領域を含む、請求項１～１６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１８】
前記抗体又はその抗原結合断片が、配列番号５２のアミノ酸配列を含む重鎖定常領域を含む、請求項１～１６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１９】
前記抗体又はその抗原結合断片が、配列番号４２のアミノ酸配列を含む軽鎖定常領域を

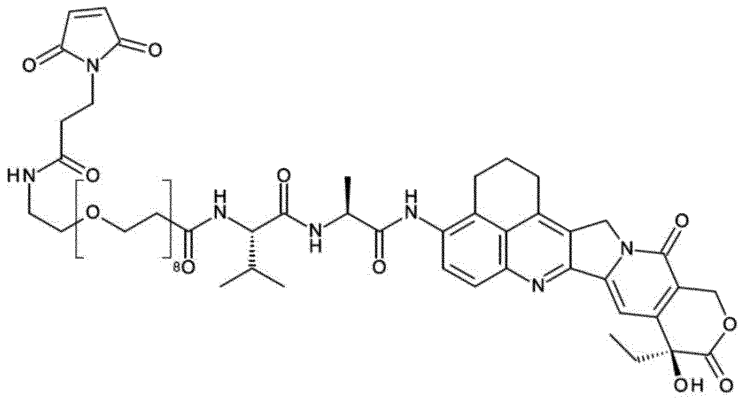
含む、請求項１～１６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２０】
前記抗体又はその抗原結合断片が、配列番号５１のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号４４のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１～１６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２１】
前記抗体又はその抗原結合断片が、配列番号４８のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号４４のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１～１６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２２】
前記抗体又はその抗原結合断片が、モノクローナル抗体である、請求項１～２１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２３】
前記抗体又はその抗原結合断片が、ヒト化モノクローナル抗体である、請求項１～２２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２４】
前記切断性リンカーが、ｍｐ－ＰＥＧ８－ｖａｌ－ａｌａリンカーである、請求項１～２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２５】
前記細胞傷害剤が、トポイソメラーゼ阻害剤である、請求項１～２４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２６】
前記トポイソメラーゼ阻害剤が、式Ａ＊
【化１】



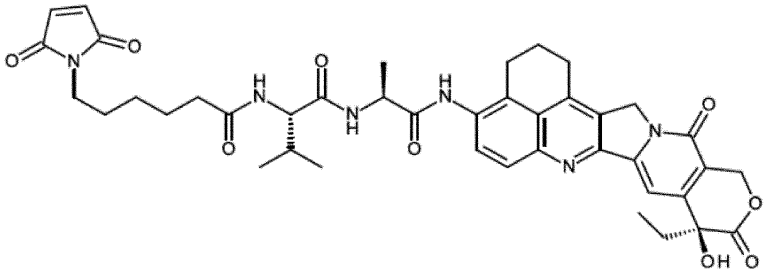
A*

の化合物である、請求項２５に記載の方法。
【請求項２７】
前記ｉｉ）切断性リンカー及びｉｉｉ）細胞傷害剤が共に、以下の化合物：

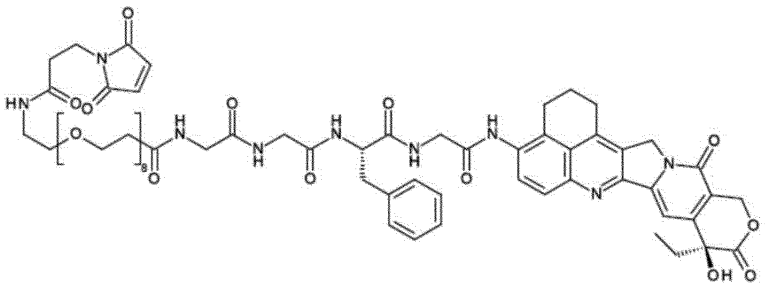
【化２】



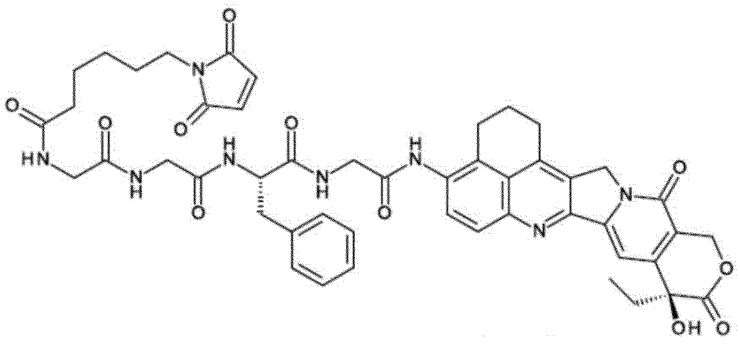
(SG3932);



(SG4010);



(SG4057);及び



(SG4052)

から選択される、請求項１～２６のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２８】

前記ｉｉ）リンカー及びｉｉｉ）細胞傷害剤が共に、化合物ＳＧ３９３２である、請求項２７に記載の方法。

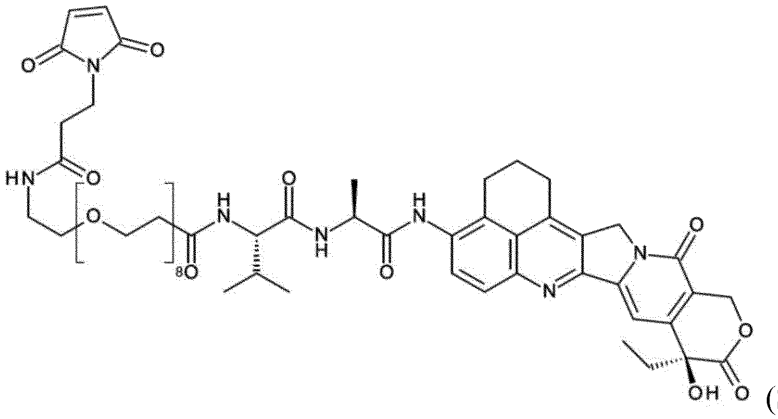
【請求項２９】

前記ＡＤＣが、約１～約８の薬物対抗体比（ＤＡＲ）を有する、請求項１～２８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３０】

前記ＡＤＣが、約８のＤＡＲを有する、請求項１～２８のいずれか一項に記載の方法。

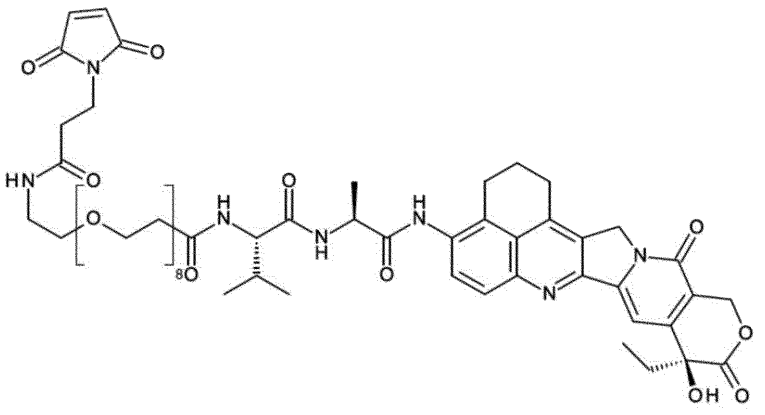
【請求項３１】
対象の癌を処置する方法であって、Ｂ７－Ｈ４に特異的に結合する抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）であって、
ｉ．Ｂ７－Ｈ４ポリペプチドに結合する抗体又はその抗原結合断片であって：それぞれ配列番号７、配列番号８、配列番号９、配列番号１０、配列番号１１、及び配列番号１２のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１（ＨＣＤＲ１）、重鎖ＣＤＲ２（ＨＣＤＲ２）、重鎖ＣＤＲ３（ＨＣＤＲ３）、軽鎖ＣＤＲ１（ＬＣＤＲ１）、軽鎖ＣＤＲ２（ＬＣＤＲ２）、及び軽鎖ＣＤＲ３（ＬＣＤＲ３）、若しくはそれらの機能的バリアントを含む、抗体又はその抗原結合断片と；
ｉｉ．式：
【化３】



(SG3932)

を有する前記抗体又はその抗原結合断片に複合化された切断性リンカー及び細胞傷害剤とを含む、ＡＤＣを、約０．８ｍｇ／ｋｇ～約４．８ｍｇ／ｋｇの量で前記対象に投与することを含む、方法。
【請求項３２】
投与される前記ＡＤＣの量が、約０．８ｍｇ／ｋｇ、約１．６ｍｇ／ｋｇ、約２．４ｍｇ／ｋｇ、約３．２ｍｇ／ｋｇ、約３．６ｍｇ／ｋｇ、又は約４．８ｍｇ／ｋｇである、請求項３１に記載の方法。
【請求項３３】
投与される前記ＡＤＣの量が、約１．６ｍｇ／ｋｇである、請求項３１に記載の方法。
【請求項３４】
投与される前記ＡＤＣの量が、約２．４ｍｇ／ｋｇである、請求項３１に記載の方法。
【請求項３５】
投与される前記ＡＤＣの量が、約３．２ｍｇ／ｋｇである、請求項３１に記載の方法。
【請求項３６】
前記抗体又はその抗原結合断片が、それぞれ配列番号４５及び配列番号３４のアミノ酸配列を含むＶＨ鎖及びＶＬ鎖又はそれらの機能的バリアントを含む、請求項３１～３５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３７】
前記癌が、Ｂ７－Ｈ４を発現する癌細胞を含む、請求項３１～３６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３８】
前記ＡＤＣが、前記対象に、３週間毎に１回投与される、請求項３１～３７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３９】
前記癌が、卵巣癌、乳癌、膵臓癌、前立腺癌、血液癌、子宮内膜癌、胆管癌、ＮＳＣＬＣ（扁平及び／又は腺癌）、胃癌及び大腸癌などの消化器癌、並びに肺癌から選択される

、請求項３１～３８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４０】
前記癌が、ホルモン受容体陽性（ＨＲ＋）乳癌、ヒト上皮増殖因子受容体２陽性（ＨＥＲ２＋）乳癌、及びトリプルネガティブ乳癌（ＴＮＢＣ）から選択される乳癌である、請求項３１～３９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４１】
前記癌が、相同組換え修復欠損（ＨＲＤ）癌である、請求項３１～４０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４２】
前記癌が、ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２、ＡＴＭ、ＢＲＩＰ１、ＢＡＲＤ１、ＣＤＫ１２、ＣＨＥＫ１、ＣＨＥＫ２、ＦＡＮＣＬ、ＰＡＬＢ２、ＰＰＰ２Ｒ２Ａ、ＲＡＤ５１Ｂ、ＲＡＤ５１Ｃ、ＲＡＤ５１Ｄ、及びＲＡＤ５４Ｌから選択されるＨＲＤ遺伝子における変異を有する１つ以上の細胞を含む、請求項４１に記載の方法。
【請求項４３】
前記ＨＲＤ遺伝子における変異が、ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２、及びＡＴＭから選択される、請求項４２に記載の方法。
【請求項４４】
前記対象中の癌細胞の少なくとも約２５％が、Ｂ７－Ｈ４陽性細胞であり、任意選択的には、前記癌細胞が免疫組織染色（ＩＨＣ）を使用して分析される、請求項１～４３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４５】
Ｂ７－Ｈ４に特異的に結合する抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）であって：
（ｉ）Ｂ７－Ｈ４ポリペプチドに結合する抗体又はその抗原結合断片であって：それぞれ配列番号７、配列番号８、配列番号９、配列番号１０、配列番号１１、及び配列番号１２のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１（ＨＣＤＲ１）、重鎖ＣＤＲ２（ＨＣＤＲ２）、重鎖ＣＤＲ３（ＨＣＤＲ３）、軽鎖ＣＤＲ１（ＬＣＤＲ１）、軽鎖ＣＤＲ２（ＬＣＤＲ２）、及び軽鎖ＣＤＲ３（ＬＣＤＲ３）、若しくはそれらの機能的バリアントを含む、抗体又はその抗原結合断片と；
ｉｉ．式：
【化４】

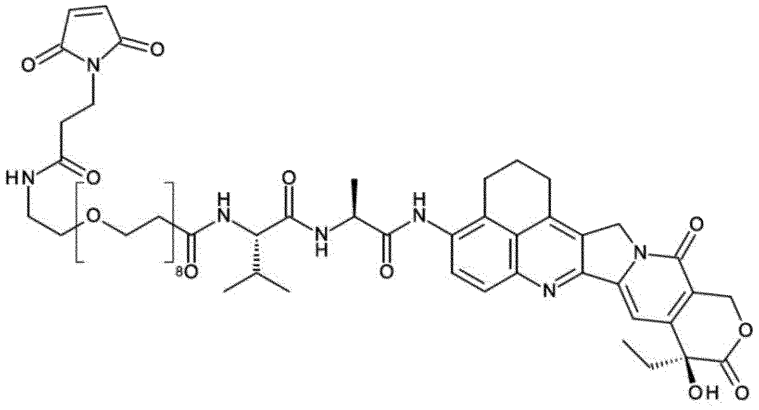


(SG3932)

を有する前記抗体又はその抗原結合断片に複合化された切断性リンカー及び細胞傷害剤とを含み、約０．８ｍｇ／ｋｇ～約４．８ｍｇ／ｋｇの量で投与されるＡＤＣを含む、医薬組成物。
【請求項４６】
前記医薬組成物が、約０．８ｍｇ／ｋｇ、約１．６ｍｇ／ｋｇ、約２．４ｍｇ／ｋｇ、約３．２ｍｇ／ｋｇ、約３．６ｍｇ／ｋｇ、又は約４．８ｍｇ／ｋｇのＡＤＣの量で投与される、請求項４５に記載の医薬組成物。

【請求項４７】
前記医薬組成物が、約１．６ｍｇ／ｋｇのＡＤＣの量で投与される、請求項４５に記載の医薬組成物。
【請求項４８】
前記医薬組成物が、約２．４ｍｇ／ｋｇのＡＤＣの量で投与される、請求項４５に記載の医薬組成物。
【請求項４９】
前記医薬組成物が、約３．２ｍｇ／ｋｇのＡＤＣの量で投与される、請求項４５に記載の医薬組成物。
【請求項５０】
前記ＡＤＣの前記抗体又は抗原結合断片が、それぞれ配列番号４５及び配列番号３４のアミノ酸配列を含むＶＨ鎖及びＶＬ鎖又はそれらの機能的バリアントを含む、請求項４５～４９のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項５１】
Ｂ７－Ｈ４に特異的に結合する抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）であって：
ｉ．Ｂ７－Ｈ４ポリペプチドに結合する抗体又はその抗原結合断片であって：
ｆ）それぞれ配列番号７、配列番号８、配列番号９、配列番号１０、配列番号１１、及び配列番号１２のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１（ＨＣＤＲ１）、重鎖ＣＤＲ２（ＨＣＤＲ２）、重鎖ＣＤＲ３（ＨＣＤＲ３）、軽鎖ＣＤＲ１（ＬＣＤＲ１）、軽鎖ＣＤＲ２（ＬＣＤＲ２）、及び軽鎖ＣＤＲ３（ＬＣＤＲ３）、若しくはそれらの機能的バリアント；
ｇ）それぞれ配列番号１、配列番号２、配列番号３、配列番号４、配列番号５、及び配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３、若しくはそれらの機能的バリアント；
ｈ）それぞれ配列番号１３、配列番号１４、配列番号１５、配列番号１６、配列番号１７、及び配列番号１８のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３、若しくはそれらの機能的バリアント；
ｉ）それぞれ配列番号１９、配列番号２０、配列番号２１、配列番号２２、配列番号２３、及び配列番号２４のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３、若しくはそれらの機能的バリアント；又は
ｊ）それぞれ配列番号２５、配列番号２６、配列番号２７、配列番号２８、配列番号２９、及び配列番号３０のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３、若しくはそれらの機能的バリアントを含む、抗体又はその抗原結合断片と；
ｉｉ．切断性リンカーと；
ｉｉｉ．細胞傷害剤とを含み、約２５ｍｇ～約９００ｍｇの量で投与されるＡＤＣを含む、医薬組成物。
【請求項５２】
前記投与されるＡＤＣの量が、約２５ｍｇ、約４０ｍｇ、約６０ｍｇ、約８０ｍｇ、約１００ｍｇ、約１２０ｍｇ、約１４０ｍｇ、約１６０ｍｇ、約１８０ｍｇ、約２００ｍｇ、約２２０ｍｇ、約２４０ｍｇ、約２６０ｍｇ、約２８０ｍｇ、約３００ｍｇ、約３５０ｍｇ、約４００ｍｇ、約４５０ｍｇ、約５００ｍｇ、約６００ｍｇ、約７５０ｍｇ、又は約９００ｍｇである、請求項５１に記載の医薬組成物。
【請求項５３】
前記組み合わせた切断性リンカー及び細胞傷害剤が、式：

【化５】



(SG3932)

を有する、請求項５１又は５２に記載の医薬組成物。

【請求項５４】

前記ＡＤＣの前記抗体又は抗原結合断片が、それぞれ配列番号４５及び配列番号３４のアミノ酸配列を含むＶＨ鎖及びＶＬ鎖又はそれらの機能的バリアントを含む、請求項５１～５３のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項５５】

請求項４５～５４のいずれか一項に記載の医薬組成物を含むキット。

【請求項５６】

前記医薬組成物を投与するための使用説明書を更に含む、請求項５５に記載のキット。

【請求項５７】

癌の処置での使用のための、請求項４５～５４のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項５８】

前記癌が、Ｂ７－Ｈ４を発現する癌細胞を含む、請求項５７に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項５９】

前記ＡＤＣが、３週間毎に１回投与される、請求項５７又は５８に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項６０】

前記癌が、卵巣癌、乳癌、膵臓癌、前立腺癌、血液癌、子宮内膜癌、胆管癌、ＮＳＣＬＣ（扁平及び／又は腺癌）、胃癌及び大腸癌などの消化器癌、並びに肺癌から選択される、請求項５７～５９のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項６１】

前記癌が、ホルモン受容体陽性（ＨＲ＋）乳癌、ヒト上皮増殖因子受容体２陽性（ＨＥＲ２＋）乳癌、及びトリプルネガティブ乳癌（ＴＮＢＣ）から選択される乳癌である、請求項５７～６０のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項６２】

前記癌が、相同組換え修復欠損（ＨＲＤ）癌である、請求項５７～６１のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項６３】

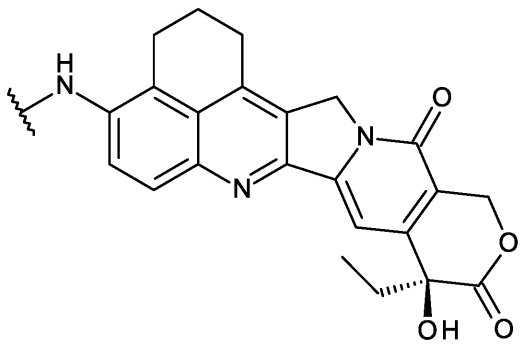
前記癌が、ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２、ＡＴＭ、ＢＲＩＰ１、ＢＡＲＤ１、ＣＤＫ１２、ＣＨＥＫ１、ＣＨＥＫ２、ＦＡＮＣＬ、ＰＡＬＢ２、ＰＰＰ２Ｒ２Ａ、ＲＡＤ５１Ｂ、ＲＡＤ５１Ｃ、ＲＡＤ５１Ｄ、及びＲＡＤ５４Ｌから選択されるＨＲＤ遺伝子における変異を有する１つ以上の細胞を含む、請求項５７～６２のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項６４】

前記ＨＲＤ遺伝子における変異が、ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２、及びＡＴＭから選択される、請求項６３に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項６５】
対象の癌を処置する方法であって、Ｂ７－Ｈ４に特異的に結合する抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）であって：
ｉ．Ｂ７－Ｈ４ポリペプチドに結合する抗体又はその抗原結合断片であって：
ｋ）それぞれ配列番号７、配列番号８、配列番号９、配列番号１０、配列番号１１、及び配列番号１２のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１（ＨＣＤＲ１）、重鎖ＣＤＲ２（ＨＣＤＲ２）、重鎖ＣＤＲ３（ＨＣＤＲ３）、軽鎖ＣＤＲ１（ＬＣＤＲ１）、軽鎖ＣＤＲ２（ＬＣＤＲ２）、及び軽鎖ＣＤＲ３（ＬＣＤＲ３）、若しくはそれらの機能的バリアント；
ｌ）それぞれ配列番号１、配列番号２、配列番号３、配列番号４、配列番号５、及び配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３、若しくはそれらの機能的バリアント；
ｍ）それぞれ配列番号１３、配列番号１４、配列番号１５、配列番号１６、配列番号１７、及び配列番号１８のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３、若しくはそれらの機能的バリアント；
ｎ）それぞれ配列番号１９、配列番号２０、配列番号２１、配列番号２２、配列番号２３、及び配列番号２４のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３、若しくはそれらの機能的バリアント；又は
ｏ）それぞれ配列番号２５、配列番号２６、配列番号２７、配列番号２８、配列番号２９、及び配列番号３０のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３、若しくはそれらの機能的バリアントを含む、抗体又はその抗原結合断片と；
ｉｉ．切断性リンカーと；
ｉｉｉ．細胞傷害剤とを含むＡＤＣを前記対象に投与することを含み、
前記対象中の癌細胞の少なくとも約２５％が、Ｂ７－Ｈ４陽性細胞である、方法。
【請求項６６】
癌試料をＢ７－Ｈ４陽性と診断する方法であって、任意選択的には、免疫組織染色（ＩＨＣ）を使用して前記癌試料を分析し、前記細胞の少なくとも２５％が膜性Ｂ７－Ｈ４を発現するかどうかを判断することを含み、更に、任意選択的には、前記ＩＨＣが、抗体試薬を使用して実行される、方法。
【請求項６７】
前記Ｂ７－Ｈ４陽性細胞が、前記ＡＤＣの投与前に膜性Ｂ７－Ｈ４発現を測定することによって決定され、任意選択的には、前記Ｂ７－Ｈ４発現が、免疫組織染色（ＩＨＣ）を使用して測定され、更に、前記ＩＨＣが、任意選択的には、抗体試薬を使用して実行される、請求項６５に記載の方法。
【請求項６８】
前記ＡＤＣが、約０．８ｍｇ／ｋｇ～約４．８ｍｇ／ｋｇの量で投与される、請求項６５に記載の方法。
【請求項６９】
前記ＡＤＣが、前記対象に、３週間毎に１回投与される、請求項６５又は６７～６８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７０】
前記対象が、白金系化学療法剤で予め処置されている、請求項６９に記載の方法。
【請求項７１】
前記癌が、卵巣癌、乳癌、膵臓癌、前立腺癌、血液癌、子宮内膜癌、胆管癌、ＮＳＣＬＣ（扁平及び／又は腺癌）、胃癌及び大腸癌などの消化器癌、並びに肺癌から選択される、請求項６５～７０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７２】
前記癌が、ホルモン受容体陽性（ＨＲ＋）乳癌、ヒト上皮増殖因子受容体２陽性（ＨＥＲ２＋）乳癌、及びトリプルネガティブ乳癌（ＴＮＢＣ）から選択される乳癌である、請求項６５～７１のいずれか一項に記載の方法。

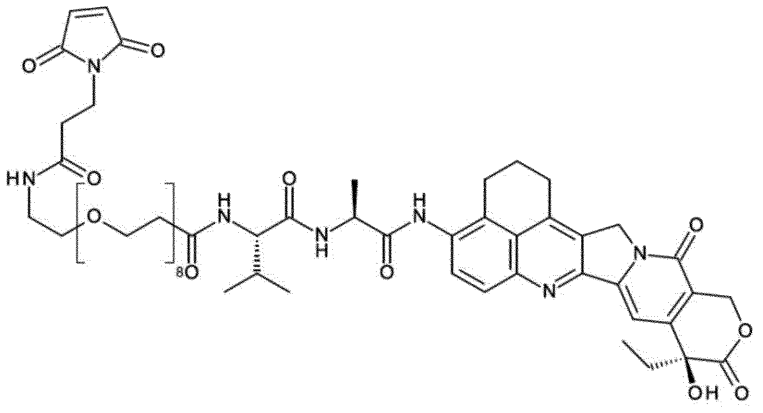
【請求項７３】
前記癌が、相同組換え修復欠損（ＨＲＤ）癌である、請求項６５～７２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７４】
前記癌が、ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２、ＡＴＭ、ＢＲＩＰ１、ＢＡＲＤ１、ＣＤＫ１２、ＣＨＥＫ１、ＣＨＥＫ２、ＦＡＮＣＬ、ＰＡＬＢ２、ＰＰＰ２Ｒ２Ａ、ＲＡＤ５１Ｂ、ＲＡＤ５１Ｃ、ＲＡＤ５１Ｄ、及びＲＡＤ５４Ｌから選択されるＨＲＤ遺伝子における変異を有する１つ以上の細胞を含む、請求項７３に記載の方法。
【請求項７５】
前記ＨＲＤ遺伝子における変異が、ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２、及びＡＴＭから選択される、請求項７３に記載の方法。
【請求項７６】
前記抗体又はその抗原結合断片が、それぞれ配列番号４５及び配列番号３４のアミノ酸配列を含むＶＨ鎖及びＶＬ鎖又はそれらの機能的バリアントを含む、請求項６５又は６７～７５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７７】
前記抗体又はその抗原結合断片が、配列番号５１のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号４４のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項６５又は６７～７６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７８】
前記抗体又はその抗原結合断片が、モノクローナル抗体である、請求項６５～７７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７９】
前記抗体又はその抗原結合断片が、ヒト化モノクローナル抗体である、請求項６５～７７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８０】
前記切断性リンカーが、ｍｐ－ＰＥＧ８－ｖａｌ－ａｌａリンカーである、請求項６５～７９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８１】
前記細胞傷害剤が、トポイソメラーゼ阻害剤である、請求項６５～８０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８２】
前記トポイソメラーゼ阻害剤が、式Ａ＊
【化６】



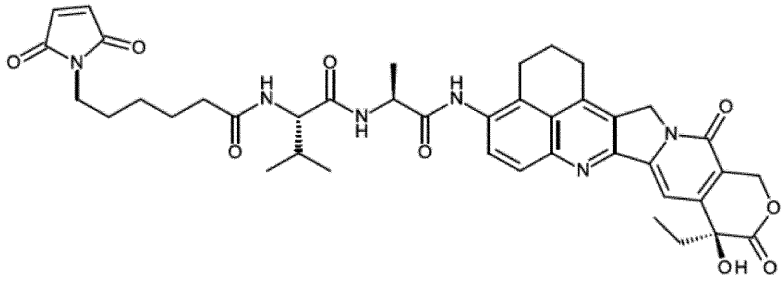
Ａ*

の化合物である、請求項８１に記載の方法。
【請求項８３】
前記ｉｉ）切断性リンカー及びｉｉｉ）細胞傷害剤が共に、以下の化合物：

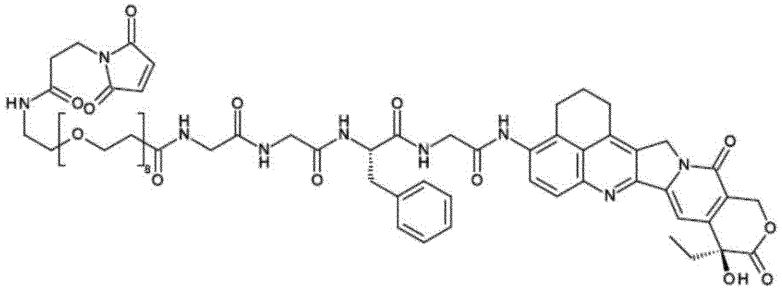
【化７】



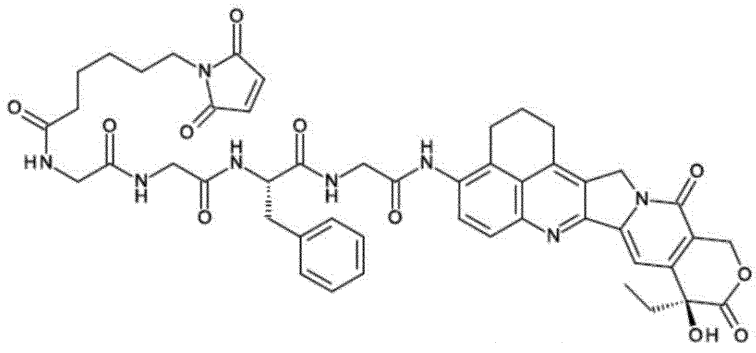
(SG3932);



(SG4010);



(SG4057); 及び



(SG4052)

から選択される、請求項６５～８１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項８４】

前記ｉｉ）リンカー及びｉｉｉ）細胞傷害剤が共に、化合物ＳＧ３９３２である、請求項８３に記載の方法。

【請求項８５】

前記ＡＤＣが、約１～約８の薬物対抗体比（ＤＡＲ）を有する、請求項６５～８４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項８６】

前記ＡＤＣが、約８のＤＡＲを有する、請求項６５～８４のいずれか一項に記載の方法

。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
分野
本開示は、対象の癌を処置するための方法であって、Ｂ７－Ｈ４に特異的に結合する抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）を対象に投与することを含む、方法を提供する。
【背景技術】
【０００２】
背景
手術、放射線療法、又は化学療法を、単独又は組み合わせて行うのが、最も伝統的且つ広く使用されている癌の処置法である。これらの処置法は癌細胞を除去又は死滅させるのに有効である一方で、これらは、処置を受けた患者に脱毛、貧血、重度の吐き気、及び健康な細胞の死などの望ましくない副作用を引き起こすことが多い。こうした限界があるため、革新的で害の少ない癌治療法が緊急に必要とされている。抗体ベースの癌治療は、癌細胞上の特定のタンパク質に対する抗体－薬物コンジュゲートの認識及び結合に依存している。抗体薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）は、コンジュゲートの抗体部分の特異性を利用して、細胞に毒性の高い薬物を直接送達して死滅させることができる。抗体又はＡＤＣ癌治療を単独で使用するか、又は他の小分子ベースの癌治療と組み合わせて使用すると、１つ以上の方法で悪性細胞及び腫瘍を攻撃することにより、治療成績を向上させることができる。
【先行技術文献】
【特許文献】
【０００３】
【特許文献１】米国特許出願公開第２０２２－０２１１８６３号
【特許文献２】米国特許出願公開第２０１７－０２９１９５５号
【特許文献３】米国特許第７５２１５４１号
【特許文献４】米国特許第７７２３４８５号
【特許文献５】国際公開第２００９／０５２２４９号
【非特許文献】
【０００４】
【非特許文献１】Kabat et al, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed.Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD.(1991)
【非特許文献２】Hamblett et al(2004)Clin.Cancer Res.10:7063-7070;Sanderson et al(2005)Clin.Cancer Res.11:843-852
【非特許文献３】Junutula, et al., 2008b Nature Biotech., 26(8):925-932; Dornan et al (2009) Blood 114(13):2721-2729
【非特許文献４】“Remington:The Science&Practice of Pharmacy,”2lst ed.,Lippincott Williams&Wilkins,(2005)
【非特許文献５】”Physician’s Desk Reference,”60th ed.,Medical Economics,Montvale,N.J.(2005)
【非特許文献６】Guo et al 2017
【非特許文献７】Eisenhauer et al, 2009
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００５】
概要
本開示は、対象の癌を処置する方法であって、Ｂ７－Ｈ４に特異的に結合する抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）を、約０．８ｍｇ／ｋｇ～約４．８ｍｇ／ｋｇの量で対象に

投与することを含む、方法を提供する。ＡＤＣは：
ｉ．Ｂ７－Ｈ４ポリペプチドに結合する抗体又はその抗原結合断片であって：
ａ）それぞれ配列番号７、配列番号８、配列番号９、配列番号１０、配列番号１１、及び配列番号１２のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１（ＨＣＤＲ１）、重鎖ＣＤＲ２（ＨＣＤＲ２）、重鎖ＣＤＲ３（ＨＣＤＲ３）、軽鎖ＣＤＲ１（ＬＣＤＲ１）、軽鎖ＣＤＲ２（ＬＣＤＲ２）、及び軽鎖ＣＤＲ３（ＬＣＤＲ３）、若しくはそれらの機能的バリアント；
ｂ）それぞれ配列番号１、配列番号２、配列番号３、配列番号４、配列番号５、及び配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３、若しくはそれらの機能的バリアント；
ｃ）それぞれ配列番号１３、配列番号１４、配列番号１５、配列番号１６、配列番号１７、及び配列番号１８のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３、若しくはそれらの機能的バリアント；（ｄ）それぞれ配列番号１９、配列番号２０、配列番号２１、配列番号２２、配列番号２３、及び配列番号２４のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３、若しくはそれらの機能的バリアント；又は（ｅ）それぞれ配列番号２５、配列番号２６、配列番号２７、配列番号２８、配列番号２９、及び配列番号３０のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３、若しくはそれらの機能的バリアント；を含む、抗体又はその抗原結合断片と；
ｉｉ．切断性リンカーと；
ｉｉｉ．細胞傷害剤とを含む。

【０００６】

いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約０．８ｍｇ／ｋｇ、約１．６ｍｇ／ｋｇ、約２．４ｍｇ／ｋｇ、約３．２ｍｇ／ｋｇ、約３．６ｍｇ／ｋｇ、又は約４．８ｍｇ／ｋｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約１．６ｍｇ／ｋｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約２．４ｍｇ／ｋｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約３．２ｍｇ／ｋｇである。

【０００７】

いくつかの態様では、癌は、Ｂ７－Ｈ４を発現する癌細胞を含む。

【０００８】

いくつかの態様では、ＡＤＣは、対象に、３週間毎に１回投与される。

【０００９】

いくつかの態様では、癌は、卵巣癌、乳癌、膵臓癌、前立腺癌、血液癌、子宮内膜癌、胆管癌、ＮＳＣＬＣ（扁平及び／又は腺癌）、胃癌及び大腸癌などの消化器癌並びに肺癌から選択される。いくつかの態様では、癌は、ホルモン受容体－陽性（ＨＲ＋）乳癌、ヒト上皮増殖因子受容体２陽性（ＨＥＲ２＋）乳癌、及びトリプルネガティブ乳癌（ＴＮＢＣ）から選択される乳癌である。いくつかの態様では、癌は、相同組換え修復欠損（ＨＲＤ）癌である。いくつかの態様では、癌は、ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２、ＡＴＭ、ＢＲＩＰ１、ＢＡＲＤ１、ＣＤＫ１２、ＣＨＥＫ１、ＣＨＥＫ２、ＦＡＮＣＬ、ＰＡＬＢ２、ＰＰＰ２Ｒ２Ａ、ＲＡＤ５１Ｂ、ＲＡＤ５１Ｃ、ＲＡＤ５１Ｄ、及びＲＡＤ５４Ｌから選択されるＨＲＤ遺伝子における変異を有する１つ以上の細胞を含む。いくつかの態様では、ＨＲＤ遺伝子における変異は、ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２、及びＡＴＭから選択される。

【００１０】

いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合断片は：
ｉ．それぞれ配列番号４５及び配列番号３４のアミノ酸配列を含む可変重（ＶＨ）鎖及び可変軽（ＶＬ）鎖若しくはそれらの機能的バリアント；
ｉｉ．それぞれ配列番号３３及び配列番号３４のアミノ酸配列を含む可変重（ＶＨ）鎖及び可変軽（ＶＬ）鎖若しくはそれらの機能的バリアント；
ｉｉｉ．それぞれ配列番号４３及び配列番号３４のアミノ酸配列を含む可変重（ＶＨ）鎖及び可変軽（ＶＬ）鎖若しくはそれらの機能的バリアント；

ｉｖ．それぞれ配列番号４６及び配列番号３４のアミノ酸配列を含む可変重（ＶＨ）鎖及び可変軽（ＶＬ）鎖若しくはそれらの機能的バリアント；
ｖ．それぞれ配列番号４７及び配列番号３４のアミノ酸配列を含む可変重（ＶＨ）鎖及び可変軽（ＶＬ）鎖若しくはそれらの機能的バリアント；
ｖｉ．それぞれ配列番号３１及び配列番号３２のアミノ酸配列を含むＶＨ鎖及びＶＬ鎖若しくはそれらの機能的バリアント；
ｖｉｉ．それぞれ配列番号３５及び配列番号３６のアミノ酸配列を含むＶＨ鎖及びＶＬ鎖若しくはそれらの機能的バリアント；
ｖｉｉｉ．それぞれ配列番号３７及び配列番号３８のアミノ酸配列を含むＶＨ鎖及びＶＬ鎖若しくはそれらの機能的バリアント；又は
ｉｘ．それぞれ配列番号３９及び配列番号４０のアミノ酸配列を含むＶＨ鎖及びＶＬ鎖若しくはそれらの機能的バリアントを含む。

【００１１】
いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合断片は：それぞれ配列番号７、配列番号８、配列番号９、配列番号１０、配列番号１１、及び配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３、又はそれらの機能的バリアントを含む。

【００１２】
いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合断片は、それぞれ配列番号４５及び配列番号３４のアミノ酸配列を含むＶＨ鎖及びＶＬ鎖又はそれらの機能的バリアントを含む。

【００１３】
いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合断片は、ＯＶＣＡＲ４細胞株に結合する。

【００１４】
いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号４１のアミノ酸配列を含む重鎖定常領域を含む。いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５２のアミノ酸配列を含む重鎖定常領域を含む。いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号４２のアミノ酸配列を含む軽鎖定常領域を含む。

【００１５】
いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５１のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号４４のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号４８のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号４４のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

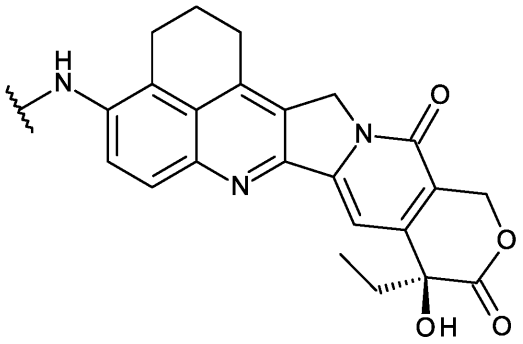
【００１６】
いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合性断片は、モノクローナル抗体である。いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合性断片は、ヒト化モノクローナル抗体である。

【００１７】
いくつかの態様では、切断性リンカーは、ｍｐ－ＰＥＧ８－ｖａｌ－ａｌａリンカーである。

【００１８】
いくつかの態様では、細胞傷害剤は、トポイソメラーゼ阻害剤である。

【００１９】
いくつかの態様では、トポイソメラーゼ阻害剤は、式Ａ＊

【化１】



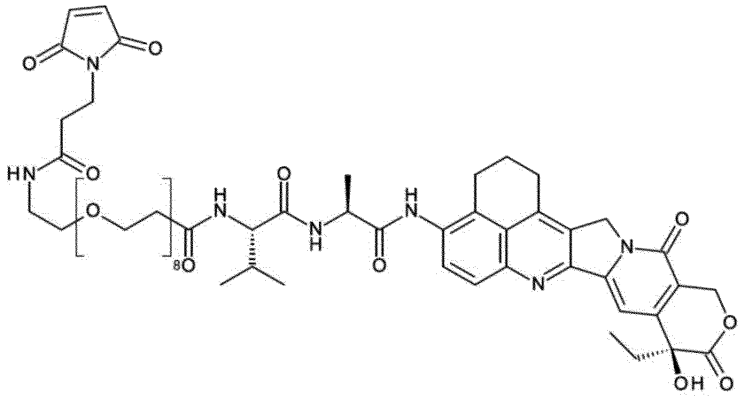
A*

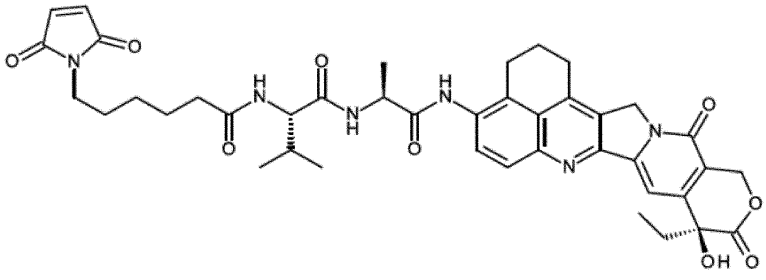
の化合物である。

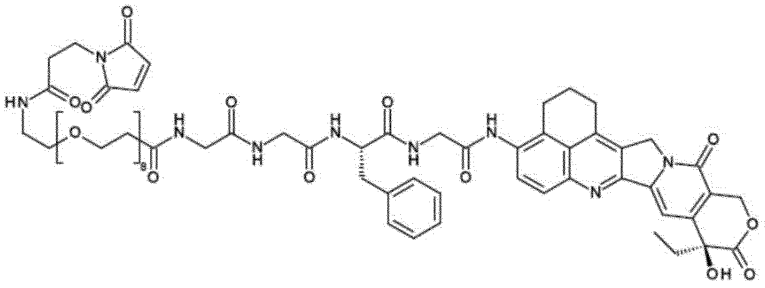
【００２０】

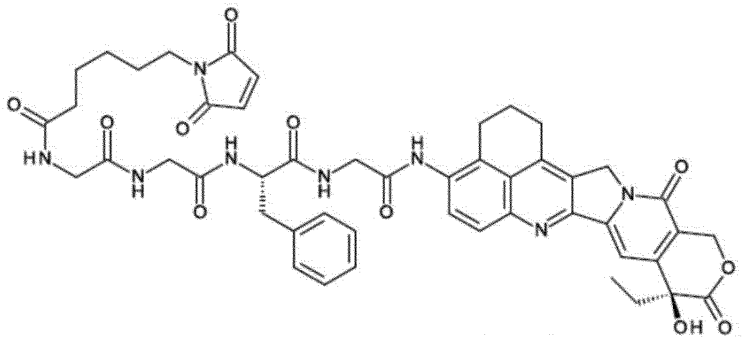
いくつかの態様では、ｉｉ）切断性リンカー及びｉｉｉ）細胞傷害剤は共に、以下の化合物：

【化２】


(SG3932);


(SG4010);


(SG4057); 及び


(SG4052)

から選択される。

【００２１】

いくつかの態様では、ｉｉ）リンカー及びｉｉｉ）細胞傷害剤は共に、化合物ＳＧ３９３２である。

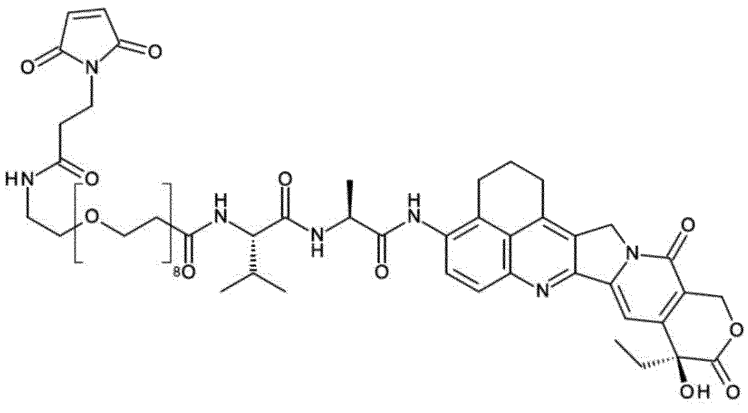
【００２２】

いくつかの態様では、ＡＤＣは、約１～約８の薬物対抗体比（ＤＡＲ）を有する。いくつかの態様では、ＡＤＣは、約８のＤＡＲを有する。

【００２３】

いくつかの態様では、本開示は更に、対象の癌を処置する方法であって、Ｂ７－Ｈ４に

特異的に結合する抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）であって、
ｉ．Ｂ７－Ｈ４ポリペプチドに結合する抗体又はその抗原結合断片であって：それぞれ配列番号７、配列番号８、配列番号９、配列番号１０、配列番号１１、及び配列番号１２のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１（ＨＣＤＲ１）、重鎖ＣＤＲ２（ＨＣＤＲ２）、重鎖ＣＤＲ３（ＨＣＤＲ３）、軽鎖ＣＤＲ１（ＬＣＤＲ１）、軽鎖ＣＤＲ２（ＬＣＤＲ２）、及び軽鎖ＣＤＲ３（ＬＣＤＲ３）、若しくはそれらの機能的バリアントを含む、抗体又はその抗原結合断片と；
ｉｉ．式：
【化３】



(SG3932)

を有する抗体又はその抗原結合断片に複合化された切断性リンカー及び細胞傷害剤とを含む、ＡＤＣを、約０．８ｍｇ／ｋｇ～約４．８ｍｇ／ｋｇの量で対象に投与することを含む、方法を提供する。

【００２４】

いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約０．８ｍｇ／ｋｇ、約１．６ｍｇ／ｋｇ、約２．４ｍｇ／ｋｇ、約３．２ｍｇ／ｋｇ、約３．６ｍｇ／ｋｇ、又は約４．８ｍｇ／ｋｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約１．６ｍｇ／ｋｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約２．４ｍｇ／ｋｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約３．２ｍｇ／ｋｇである。

【００２５】

いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合断片は、それぞれ配列番号４５及び配列番号３４のアミノ酸配列を含むＶＨ鎖及びＶＬ鎖又はそれらの機能的バリアントを含む。

【００２６】

いくつかの態様では、癌は、Ｂ７－Ｈ４を発現する癌細胞を含む。

【００２７】

いくつかの態様では、ＡＤＣは、対象に、３週間毎に１回投与される。

【００２８】

いくつかの態様では、癌は、卵巣癌、乳癌、膵臓癌、前立腺癌、血液癌、子宮内膜癌、胆管癌、ＮＳＣＬＣ（扁平及び／又は腺癌）、胃癌及び大腸癌などの消化器癌並びに肺癌から選択される。

【００２９】

いくつかの態様では、癌は、ホルモン受容体－陽性（ＨＲ＋）乳癌、ヒト上皮増殖因子受容体２陽性（ＨＥＲ２＋）乳癌、及びトリプルネガティブ乳癌（ＴＮＢＣ）から選択される乳癌である。

【００３０】

いくつかの態様では、癌は、相同組換え修復欠損（ＨＲＤ）癌である。

【００３１】

いくつかの態様では、癌は、ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２、ＡＴＭ、ＢＲＩＰ１、ＢＡＲＤ１、ＣＤＫ１２、ＣＨＥＫ１、ＣＨＥＫ２、ＦＡＮＣＬ、ＰＡＬＢ２、ＰＰＰ２Ｒ２Ａ、

ＲＡＤ５１Ｂ、ＲＡＤ５１Ｃ、ＲＡＤ５１Ｄ、及びＲＡＤ５４Ｌから選択されるＨＲＤ遺伝子における変異を有する１つ以上の細胞を含む。

【００３２】

いくつかの態様では、ＨＲＤ遺伝子における変異は、ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２、及びＡＴＭから選択される。

【００３３】

上記方法のいくつかの態様では、対象中の癌細胞の少なくとも約２５％は、Ｂ７－Ｈ４陽性細胞である。上記方法のいくつかの態様では、Ｂ７－Ｈ４陽性細胞は、免疫組織染色（ＩＨＣ）を使用して分析される。

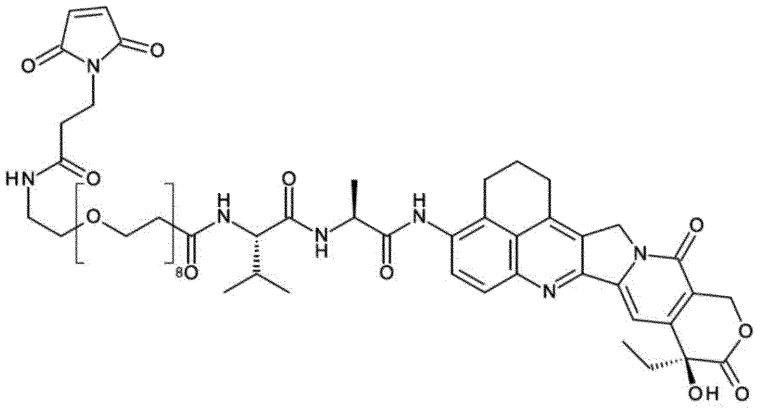
【００３４】

いくつかの態様では、本開示は更に、Ｂ７－Ｈ４に特異的に結合する抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）であって、

ｉ．Ｂ７－Ｈ４ポリペプチドに結合する抗体又はその抗原結合断片であって：それぞれ配列番号７、配列番号８、配列番号９、配列番号１０、配列番号１１、及び配列番号１２のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１（ＨＣＤＲ１）、重鎖ＣＤＲ２（ＨＣＤＲ２）、重鎖ＣＤＲ３（ＨＣＤＲ３）、軽鎖ＣＤＲ１（ＬＣＤＲ１）、軽鎖ＣＤＲ２（ＬＣＤＲ２）、及び軽鎖ＣＤＲ３（ＬＣＤＲ３）、若しくはそれらの機能的バリアントを含む、抗体又はその抗原結合断片と；

ｉｉ．式：

【化４】



(SG3932)

を有する抗体又はその抗原結合断片に複合化された切断性リンカー及び細胞傷害剤とを含み、約０．８ｍｇ／ｋｇ～約４．８ｍｇ／ｋｇの量で投与されるＡＤＣを含む、医薬組成物を提供する。

【００３５】

いくつかの態様では、医薬組成物は、約０．８ｍｇ／ｋｇ、約１．６ｍｇ／ｋｇ、約２．４ｍｇ／ｋｇ、約３．２ｍｇ／ｋｇ、又は約３．６ｍｇ／ｋｇ、又は約４．８ｍｇ／ｋｇのＡＤＣの量で投与される。いくつかの態様では、医薬組成物は、約１．６ｍｇ／ｋｇのＡＤＣの量で投与される。いくつかの態様では、医薬組成物は、約２．４ｍｇ／ｋｇのＡＤＣの量で投与される。いくつかの態様では、医薬組成物は、約３．２ｍｇ／ｋｇのＡＤＣの量で投与される。

【００３６】

いくつかの態様では、ＡＤＣの抗体又は抗原結合断片は、それぞれ配列番号４５及び配列番号３４のアミノ酸配列を含むＶＨ鎖及びＶＬ鎖又はそれらの機能的バリアントを含む。

【００３７】

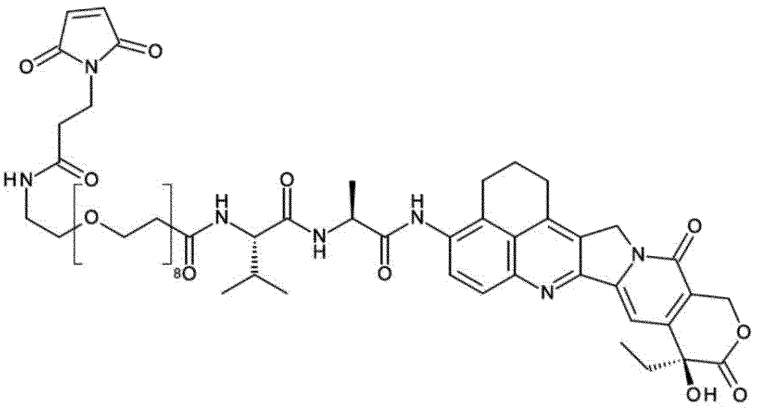
いくつかの態様では、本開示は更に、Ｂ７－Ｈ４に特異的に結合する抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）であって：

ｉ．Ｂ７－Ｈ４ポリペプチドに結合する抗体又はその抗原結合断片であって：
ａ）それぞれ配列番号７、配列番号８、配列番号９、配列番号１０、配列番号１１、及び配列番号１２のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１（ＨＣＤＲ１）、重鎖ＣＤＲ２（ＨＣＤＲ２）、重鎖ＣＤＲ３（ＨＣＤＲ３）、軽鎖ＣＤＲ１（ＬＣＤＲ１）、軽鎖ＣＤＲ２（ＬＣＤＲ２）、及び軽鎖ＣＤＲ３（ＬＣＤＲ３）、若しくはそれらの機能的バリアント；
ｂ）それぞれ配列番号１、配列番号２、配列番号３、配列番号４、配列番号５、及び配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３、若しくはそれらの機能的バリアント；
ｃ）それぞれ配列番号１３、配列番号１４、配列番号１５、配列番号１６、配列番号１７、及び配列番号１８のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３、若しくはそれらの機能的バリアント；
ｄ）それぞれ配列番号１９、配列番号２０、配列番号２１、配列番号２２、配列番号２３、及び配列番号２４のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３、若しくはそれらの機能的バリアント；又は
ｅ）それぞれ配列番号２５、配列番号２６、配列番号２７、配列番号２８、配列番号２９、及び配列番号３０のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３、若しくはそれらの機能的バリアントを含む、抗体又はその抗原結合断片と、
ｉｉ．切断性リンカーと；
ｉｉｉ．細胞傷害剤とを含み、約２５ｍｇ～約９００ｍｇの量で投与されるＡＤＣを含む、医薬組成物を提供する。

【００３８】
医薬組成物のいくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約２５ｍｇ、約４０ｍｇ、約６０ｍｇ、約８０ｍｇ、約１００ｍｇ、約１２０ｍｇ、約１４０ｍｇ、約１６０ｍｇ、約１８０ｍｇ、約２００ｍｇ、約２２０ｍｇ、約２４０ｍｇ、約２６０ｍｇ、約２８０ｍｇ、約３００ｍｇ、約３５０ｍｇ、約４００ｍｇ、約４５０ｍｇ、約５００ｍｇ、約６００ｍｇ、約７５０ｍｇ、又は約９００ｍｇである。

【００３９】
医薬組成物のいくつかの態様では、組み合わせた切断性リンカー及び細胞傷害剤は、式：

【化５】



(SG3932)

を有する。

【００４０】
医薬組成物のいくつかの態様では、ＡＤＣの抗体又は抗原結合断片は、それぞれ配列番号４５及び配列番号３４のアミノ酸配列を含むＶＨ鎖及びＶＬ鎖又はそれらの機能的バリアントを含む。

【００４１】

本開示は更に、上記の医薬組成物を含むキットを提供する。いくつかの態様では、キットは更に、医薬組成物を投与するための使用説明書を含む。

【００４２】

本開示は更に、癌の処置での使用のための上記の医薬組成物を提供する。いくつかの態様では、癌は、Ｂ７－Ｈ４を発現する癌細胞を含む。

【００４３】

いくつかの態様では、癌は、卵巣癌、乳癌、膵臓癌、前立腺癌、血液癌、子宮内膜癌、胆管癌、ＮＳＣＬＣ（扁平及び／又は腺癌）、胃癌及び大腸癌などの消化器癌並びに肺癌から選択される。いくつかの態様では、癌は、ホルモン受容体－陽性（ＨＲ＋）乳癌、ヒト上皮増殖因子受容体２陽性（ＨＥＲ２＋）乳癌、及びトリプルネガティブ乳癌（ＴＮＢＣ）から選択される乳癌である。いくつかの態様では、癌は、相同組換え修復欠損（ＨＲＤ）癌である。

【００４４】

いくつかの態様では、癌は、ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２、ＡＴＭ、ＢＲＩＰ１、ＢＡＲＤ１、ＣＤＫ１２、ＣＨＥＫ１、ＣＨＥＫ２、ＦＡＮＣＬ、ＰＡＬＢ２、ＰＰＰ２Ｒ２Ａ、ＲＡＤ５１Ｂ、ＲＡＤ５１Ｃ、ＲＡＤ５１Ｄ、及びＲＡＤ５４Ｌから選択されるＨＲＤ遺伝子における変異を有する１つ以上の細胞を含む。いくつかの態様では、ＨＲＤ遺伝子における変異は、ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２、及びＡＴＭから選択される。

【００４５】

いくつかの態様では、本開示は、対象の癌を処置する方法であって、Ｂ７－Ｈ４に特異的に結合する抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）であって：

ｉ．Ｂ７－Ｈ４ポリペプチドに結合する抗体又はその抗原結合断片であって：

ａ）それぞれ配列番号７、配列番号８、配列番号９、配列番号１０、配列番号１１、及び配列番号１２のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１（ＨＣＤＲ１）、重鎖ＣＤＲ２（ＨＣＤＲ２）、重鎖ＣＤＲ３（ＨＣＤＲ３）、軽鎖ＣＤＲ１（ＬＣＤＲ１）、軽鎖ＣＤＲ２（ＬＣＤＲ２）、及び軽鎖ＣＤＲ３（ＬＣＤＲ３）、若しくはそれらの機能的バリアント；

ｂ）それぞれ配列番号１、配列番号２、配列番号３、配列番号４、配列番号５、及び配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３、若しくはそれらの機能的バリアント；

ｃ）それぞれ配列番号１３、配列番号１４、配列番号１５、配列番号１６、配列番号１７、及び配列番号１８のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３、若しくはそれらの機能的バリアント；

ｄ）それぞれ配列番号１９、配列番号２０、配列番号２１、配列番号２２、配列番号２３、及び配列番号２４のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３、若しくはそれらの機能的バリアント；又は

ｅ）それぞれ配列番号２５、配列番号２６、配列番号２７、配列番号２８、配列番号２９、及び配列番号３０のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３、若しくはそれらの機能的バリアントを含む、抗体又はその抗原結合断片と、

ｉｉ．切断性リンカーと；

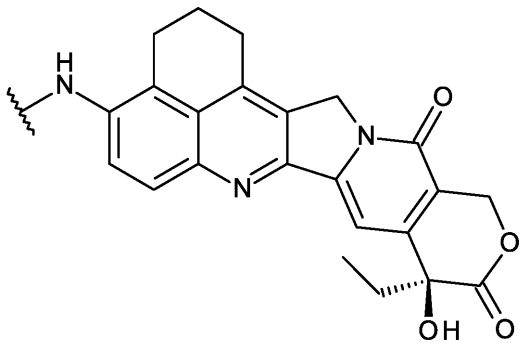
ｉｉｉ．細胞傷害剤とを含むＡＤＣを対象に投与することを含み、

対象中の癌細胞の少なくとも約２５％が、Ｂ７－Ｈ４陽性細胞である、方法を提供する。

【００４６】

いくつかの態様では、Ｂ７－Ｈ４陽性細胞は、ＡＤＣの投与前に膜性Ｂ７－Ｈ４発現を測定することによって決定され、任意選択的には、Ｂ７－Ｈ４発現は、免疫組織染色（ＩＨＣ）を使用して測定され、更に、ＩＨＣは、任意選択的には、抗体試薬で実施される。いくつかの態様では、本開示は、癌試料をＢ７－Ｈ４陽性と診断する方法であって：任意選択的には、免疫組織染色（ＩＨＣ）であって、更に、任意選択的には、抗体試薬で実施されるＩＨＣを使用して癌試料を分析し、癌細胞の少なくとも２５％が膜性Ｂ７－Ｈ４を発現するかどうかを判断することを含む、方法に関する。

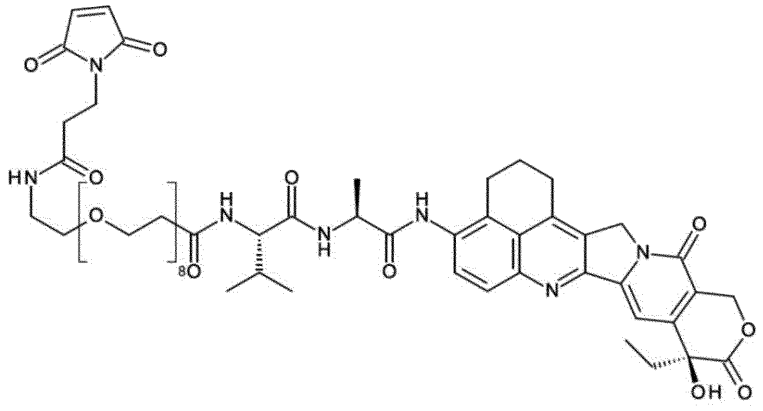
【００４７】
いくつかの態様では、ＡＤＣは、約０．８ｍｇ／ｋｇ～約４．８ｍｇ／ｋｇの量で投与される。いくつかの態様では、ＡＤＣは、対象に、３週間毎に１回投与される。いくつかの態様では、患者は、別の化学療法剤で予め処置されている。いくつかの態様では、対象は、白金系化学療法剤で予め処置されている。いくつかの態様では、癌は、卵巣癌、乳癌、膵臓癌、前立腺癌、血液癌、子宮内膜癌、胆管癌、ＮＳＣＬＣ（扁平及び／又は腺癌）、胃癌及び大腸癌などの消化器癌並びに肺癌から選択される。いくつかの態様では、癌は、ホルモン受容体－陽性（ＨＲ＋）乳癌、ヒト上皮増殖因子受容体２陽性（ＨＥＲ２＋）乳癌、及びトリプルネガティブ乳癌（ＴＮＢＣ）から選択される乳癌である。いくつかの態様では、癌は、相同組換え修復欠損（ＨＲＤ）癌である。いくつかの態様では、癌は、ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２、ＡＴＭ、ＢＲＩＰ１、ＢＡＲＤ１、ＣＤＫ１２、ＣＨＥＫ１、ＣＨＥＫ２、ＦＡＮＣＬ、ＰＡＬＢ２、ＰＰＰ２Ｒ２Ａ、ＲＡＤ５１Ｂ、ＲＡＤ５１Ｃ、ＲＡＤ５１Ｄ、及びＲＡＤ５４Ｌから選択されるＨＲＤ遺伝子における変異を有する１つ以上の細胞を含む。いくつかの態様では、ＨＲＤ遺伝子における変異は、ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２、及びＡＴＭから選択される。いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合断片は、それぞれ配列番号４５及び配列番号３４のアミノ酸配列を含むＶＨ鎖及びＶＬ鎖又はそれらの機能的バリアントを含む。いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５１のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号４４のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合性断片は、モノクローナル抗体である。いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合性断片は、ヒト化モノクローナル抗体である。いくつかの態様では、切断性リンカーは、ｍｐ－ＰＥＧ８－ｖａｌ－ａｌａリンカーである。いくつかの態様では、細胞傷害剤は、トポイソメラーゼ阻害剤である。いくつかの態様では、トポイソメラーゼ阻害剤は、式Ａ＊
【化６】



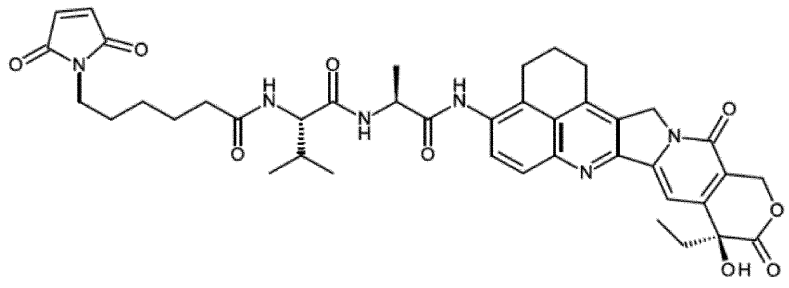
A*

の化合物である。
いくつかの態様では、ｉｉ）切断性リンカー及びｉｉｉ）細胞傷害剤は共に、以下の化合物：

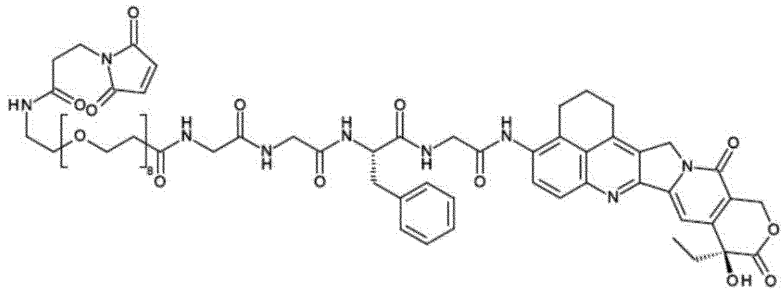
【化７】



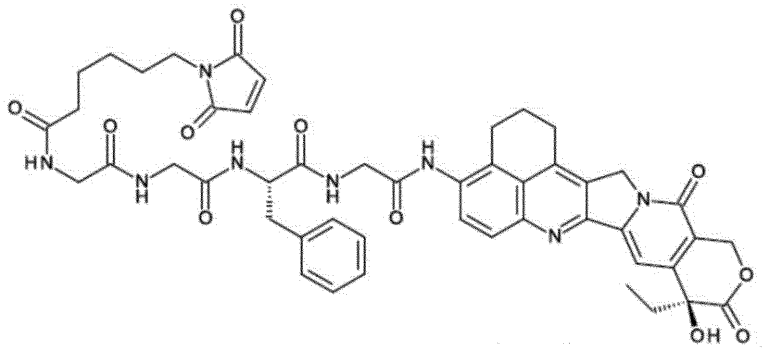
(SG3932);



(SG4010);



(SG4057); 及び



(SG4052)

から選択される。

いくつかの態様では、ｉｉ）リンカー及びｉｉｉ）細胞傷害剤は共に、化合物ＳＧ３９３２である。いくつかの態様では、ＡＤＣは、約１～約８の薬物対抗体比（ＤＡＲ）を有する。いくつかの態様では、ＡＤＣは、約８のＤＡＲを有する。

【００４８】

図面の簡単な説明

以下の図面は、本明細書の一部を形成し、更に本開示の例示的な態様を実証するために含まれる。

【図面の簡単な説明】

【００４９】

【図１】実施例に記載の処置のマスタープロトコル構造を示す概略図である。マスタープロトコル構造は、ＡＺＤ８２０５単剤療法のサブ試験１、及びＡＺＤ８２０５と別の活性医薬剤を使用する１つ以上の組み合わせサブ試験で構成される。
【図２】実施例に記載の単剤療法用量漸増フェーズ（パートＡ）及び単剤療法用量拡大フェーズ（パートＢ）を含む例示的な処置方法を示す概略図である。
【図３】それぞれ０．８ｍｇ／ｋｇ、１．６ｍｇ／ｋｇ、２．４ｍｇ／ｋｇ、及び３．２ｍｇ／ｋｇの量でのＡＺＤ８２０５処置に対するヒト卵巣癌（ＯＶＣＡ）対象の奏効のチャートである。奏効は、対象の癌抗原１２５（ＣＡ－１２５）レベルを検出することによって確認される。測定可能なＣＡ－１２５（＞２×正常上限（ＵＬＮ））を有する対象が示されている。循環腫瘍ＤＮＡ（ｃｔＤＮＡ）は分子奏効（ＭＲ）を検出するために使用され、ここで、Ｐ－ＭＲは部分分子奏効（塩基からのｃｔＤＮＡの≧５０％の減少）を示し、Ｃ－ＭＲは完全分子奏効（クリアランス）を示し、Ｎ－ＭＲは非分子奏効（＜５０％の減少、変化なし、又はｃｔＤＮＡの増加）を示す。
【図４】実施例９に記載のマウス異種移植片試験におけるＢ７－Ｈ４を発現する細胞のパーセントに対する腫瘍成長の変化パーセントによって測定したＡＺＤ８２０５有効性のプロットを示す。
【図５】実施例９に記載のマウス異種移植片試験についてのＢ７－Ｈ４を発現する細胞のパーセンテージに対するＹｏｕｄｅｎ統計量のプロットである。図５で見られるように、Ｙｏｕｄｅｎ統計量は、Ｂ７－Ｈ４が２５％になるとプラトーになり始める。
【発明を実施するための形態】
【００５０】
定義
本明細書において特に定義しない限り、本開示において使用される科学技術用語は、当業者が一般に理解する意味を有するものとする。更に、文脈から別の解釈が要求されない限り、単数形の用語は複数形を含み、複数形の用語は単数形を含むものとする。
【００５１】
本明細書において使用される「１つの（a）」又は「１つの（an）」は、１つ以上を意味し得る。本明細書において使用され、語「含む（comprising）」と同時に使用される場合、語「a」又は「an」は、１つ又は２つ以上を意味し得る。本明細書において使用される「別の」又は「更なる」は、少なくとも第２のもの以上を意味し得る。
【００５２】
特許請求の範囲における用語「又は」の使用は、代替物のみを指すと明示されない限り又はその代替物が相互に排他的でない限り、「及び／又は」を意味するために使用されるが、本開示は、代替物のみ及び「及び／又は」を指す定義を支持する。
【００５３】
本明細書で使用される場合、用語「含んでいる（comprising）」（並びに「含んでいる」の任意のバリアント又は形態、例えば、「含む（comprise）」及び「含む（comprises）」）、「有している（having）」（並びに「有している」の任意のバリアント又は形態、例えば、「有する（have）」及び「有する（has）」）、「包含している（including）」（並びに「包含している」の任意のバリアント又は形態、例えば、「包含する（includes）」及び「包含する（include）」）又は「含有している（containing）」（並びに「含有している」の任意の形態、例えば、「含有する（contains）」及び「含有する（contain）」）は、包含的又はオープンエンドであり、追加の引用されない要素又は方法工程を除外するものではない。
【００５４】
本出願全体にわたり、用語「約」は、値が、その値を決定するために用いられている方法／装置についての誤差の固有の変動又は試験対象間で存在する変動を含むことを示すために使用される。典型的には、用語「約」は、状況に応じておよそ又は１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１１％、１２％、１３％、１４％、１５％、１６％、１７％、１８％、１９％、若しくは２０％未満、又はそれら以上の変動性

（指定された値より「大きい」又は「小さい」）を包含することを意味する。いくつかの態様では、当業者は、本明細書で用いられる文脈に応じて、用語「約」によって示される変動のレベルを理解するであろう。用語「約」の使用には、具体的に列挙された値も含まれることも理解されるべきである。

【００５５】

「例えば」という用語及びその対応する略語「ｅ．ｇ．（イタリックかそうでないかを問わない）」の使用は、引用される規定の用語が、別途明示されない限り、参照されるか又は引用される具体例に限定されることを意図していない本開示の代表的な例及び態様であることを意味する。

【００５６】

本明細書で提供される範囲は、いかなるタイプであっても、記載された特定の範囲内の全ての値、及び特定の範囲のエンドポイントに近い値を含む。本明細書で使用される場合、「間」とは、範囲の両端を含む範囲である。例えば、ｘとｙの間の数値には、数値ｘとｙ、及びｘとｙに含まれるあらゆる数値が明示的に含まれる。

【００５７】

「抗体」という用語は、本明細書で使用される場合、抗原を認識して特異的に結合する能力があるタンパク質を指す。通常の又は従来の哺乳類抗体は、テトラマーを含み、このテトラマーは、典型的には、ポリペプチド鎖の２つの同一の対で構成されており、各対は、１つの「軽」鎖（典型的には約２５ｋＤａの分子量を有する）及び１つの「重」鎖（典型的には約５０～７０ｋＤａの分子量を有する）で構成される。「重鎖」及び「軽鎖」という用語は、本明細書で使用される場合、標的抗原に対する特異性を付与するのに十分な可変ドメイン配列を有する任意の免疫グロブリンポリペプチドを指す。各軽鎖及び各重鎖のアミノ末端部分は、典型的には、抗原認識に通常関与する約１００～１１０個又はより多くのアミノ酸の可変ドメインを含む。各鎖のカルボキシル末端部分は、典型的には、エフェクター機能に関与する定常ドメインを画定する。そのため、天然に存在する抗体では、完全長の重鎖免疫グロブリンポリペプチドは、可変ドメイン（V_H）、並びに３つの定常ドメイン（C_{H1}、C_{H2}、及びC_{H3}）、並びにC_{H1}とC_{H2}との間のヒンジ領域を含み、V_Hドメインは、ポリペプチドのアミノ末端に存在しており、C_{H3}ドメインは、カルボキシル末端に存在しており、完全長の軽鎖免疫グロブリンポリペプチドは、可変ドメイン（V_L）及び定常ドメイン（C_L）を含み、V_Lドメインは、ポリペプチドのアミノ末端に存在しており、C_Lドメインは、カルボキシル末端に存在している。しかしながら、当業者は、天然に存在する抗体におけるドメインの位置は、抗原結合能力を失うことなく、特定の抗体様結合タンパク質形式で修飾できることを理解するであろう。ヒト軽鎖の部類はカッパ及びラムダ軽鎖と称される。

【００５８】

いくつかの態様では、軽鎖定常領域は、カッパ鎖である。いくつかの態様では、軽鎖定常領域は、ラムダ鎖である。

【００５９】

完全長の軽鎖及び重鎖内では、可変ドメイン及び定常ドメインは、典型的には、約１２個以上のアミノ酸の「Ｊ」領域によって連結されており、重鎖は、約１０個超のアミノ酸の「Ｄ」領域も含む。各軽鎖対／重鎖対の可変領域は、典型的には、抗原結合部位を形成する。天然に存在する抗体の可変ドメインは、典型的には、相補性決定領域又はＣＤＲとも呼ばれる３つの超可変領域によって連結された、全体構造が同一の比較的保存されたフレームワーク領域（ＦＲ）を示す。各対の２本の鎖由来のＣＤＲは、典型的には、フレームワーク領域によって整列されており、これにより、特定のエピトープに結合することが可能となり得る。アミノ末端からカルボキシル末端まで、軽鎖及び重鎖の両方の可変ドメインは、典型的には、ドメインＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３、及びＦＲ４を含む。

【００６０】

用語「抗体断片」は、インタクト若しくは完全長の鎖又は抗体の一部、一般的には標的

結合領域又は可変領域を指す。抗体断片の例としては、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）2及びＦv断片が挙げられるがこれらに限定されない。本明細書で使用する場合、用語「機能的断片」は、一般に「抗体断片」と同義であり、抗体に関しては、Ｆv、Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）2などの抗体断片を指し得る。

【００６１】

本明細書で記載されるアミノ酸残基のナンバリングへの言及を、ＥＵナンバリングシステムに従って実施している（（非特許文献１）にも記載されている）。

【００６２】

本明細書で使用される場合、用語「ヒト抗体」は、ヒト生殖細胞系列の免疫グロブリン配列に実質的に対応する可変及び定常領域を有する抗体を含む。いくつかの態様では、ヒト抗体は、マウス及びラットなどのげっ歯類、ウサギなどのウサギ目などが挙げられるがこれらに限定されない非ヒト哺乳動物で産生される。他の態様では、ヒト抗体は、ハイブリドーマ細胞で産生される。なお他の態様では、ヒト抗体は、組換え的に産生される。いくつかの態様では、二重特異性結合タンパク質は、ヒト又はヒト化抗体である。

【００６３】

本明細書で使用される用語「抗原」又は「標的抗原」は、本開示の結合タンパク質によって認識され、結合することができる分子又は分子の一部を指す。標的抗原は、動物においてその抗原のエピトープに結合できる抗体を産生するために使用することができる。標的抗原は、１つ以上のエピトープを有し得る。

【００６４】

本明細書で使用される用語「エピトープ」は、本開示の結合タンパク質によって認識され、結合される抗原の領域又は構造要素を指す。より正確には、エピトープは、結合タンパク質のＣＤＲにより結合される特定の構造である。エピトープは、タンパク質構造要素、炭水化物、又は更には膜に見られる脂質構造の一部を含み得る。結合タンパク質は、タンパク質及び／又は高分子の複雑な混合物中の抗原標的を優先的に認識する場合、抗原に特異的に結合すると言われている。用語「特異的に結合する」は、分子又はその断片（例えば抗原）に特異的に結合する結合タンパク質を指す。分子又はその断片に特異的に結合する結合タンパク質は、例えば、免疫アッセイ、ＢＩＡｃｏｒｅ、又は当該技術分野で既知の他のアッセイにより決定した場合に、より低い親和性で他の分子に結合し得る。特に、少なくとも１つの分子又はその断片に特異的に結合する抗体又は断片は、非特異的に結合する分子と競合し得る。本開示は、具体的には、複数の特異性を有する抗体（例えば、２種以上の別々の抗原に対する特異性を有する抗体）を包含する。例えば、二重特異性抗体は、単一の標的抗原上の２つの隣接するエピトープに結合し得るか、又は２種の異なる抗原に結合し得る。

【００６５】

本明細書で使用される用語「ネイティブＦｃ」は、単量体型であるか多量体型であるかを問わず、抗体の消化により生じる又は他の手段によって産生される非抗原結合断片の配列を含む分子を指し、ヒンジ領域を含み得る。ネイティブＦｃの元々の免疫グロブリン源は、好ましくはヒト起源であり、且つ任意の免疫グロブリンであり得る。ネイティブＦｃ分子は単量体ポリペプチドから構成され、これらは共有結合（すなわちジスルフィド結合）及び非共有結合による会合により連結されて二量体型又は多量体型となり得る。ネイティブＦｃ分子の単量体サブユニット間の分子内ジスルフィド結合数は、クラス（例えばＩｇＧ、ＩｇＡ、及びＩｇＥ）又はサブクラス（例えばＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＡ１、及びＩｇＧＡ２）に応じて１～４の範囲である。ネイティブＦｃの１つの例は、ＩｇＧのパパイン消化により生じるジスルフィド結合型二量体である。本明細書で使用される用語「ネイティブＦｃ」は、単量体型、二量体型、及び多量体型の総称である。

【００６６】

本明細書で使用される用語「Ｆｃバリアント」は、ネイティブＦｃから修飾されているが、依然としてサルヴェージ受容体ＦｃＲｎ（胎児性Ｆｃ受容体）に対する結合部位を含む分子又は配列を指す。例示的なＦｃバリアント及びサルヴェージ受容体とのその相互作

用は、当該技術で公知である。したがって、用語「Ｆｃバリアント」は、非ヒトネイティブＦｃからヒト化された分子又は配列を含み得る。更に、ネイティブＦｃは、本開示の結合タンパク質に必要とされない構造的特徴又は生物学的活性を提供する、特定の残基を変更するＦｃバリアントを産生するために除去又は変異され得る領域を含む。したがって、用語「Ｆｃバリアント」は：（１）ジスルフィド結合の形成、（２）選択された宿主細胞との不適合性、（３）選択された宿主細胞における発現の場合のＮ末端の不均一性、（４）グリコシル化、（５）補体との相互作用、（６）サルヴェージ受容体以外のＦｃ受容体への結合性、又は（７）抗体依存的な細胞の細胞傷害性（ＡＤＣＣ）に影響するか又はこれらに関与する１つ以上のネイティブＦｃ部分若しくは残基を欠いているか、又は１つ以上のＦｃ部分若しくは残基が修飾されている分子又は配列を含む。

【００６７】

本明細書で使用される用語「Ｆｃドメイン」は、上記で定義されたようなネイティブＦｃ及びＦｃバリアント及び配列を包含する。Ｆｃバリアント及びネイティブＦｃ分子と同様、用語「Ｆｃドメイン」は、全長抗体から消化されたものであるか又はその他の手段によって作製されたものであるかを問わず、単量体型又は多量体型の分子を含む。

【００６８】

用語「処置すること」又は「処置」は、対象における疾患、障害、若しくは病態の変化又は改善を達成するために化合物又は医薬組成物を対象に投与することを指す。本明細書で使用される用語「処置」又は「処置する」は、治療処置及び予防的（ｐｒｏｐｈｙｌａｃｔｉｃ）又は予防的（ｐｒｅｖｅｎｔａｔｉｖｅ）措置の両方を指し得る。処置を必要とする者として、疾患又は状態を有する対象、並びに疾患若しくは状態を有しやすい者、又は疾患若しくは状態を予防すべき者が挙げられる。

【００６９】

用語「用量」は、単回投与又は特定の期間に提供される化合物又は医薬品の特定の量を意味する。いくつかの態様では、用量は、２回以上のボーラス、錠剤、又は注射により投与することができる。例えば、皮下投与が所望されるいくつかの態様では、所望の用量は、単回注射では容易に収容されない容量が必要となる場合がある。そのような態様では、所望の用量を達成するために、２回以上の注射を用いることができる。いくつかの態様では、個体における注射部位反応を最小限に抑えるために、用量を２回以上の注射で投与してもよい。他の態様では、化合物又は医薬品は、長期間にわたって、又は持続的に、注入によって投与される。用量は、時間、日、週、又は１か月当たりの医薬剤の用量として決められ得る。

【００７０】

「対象」、「個体」及び「患者」という用語は、本明細書中で哺乳動物対象を指すために交換可能に使用される。一態様では、「対象」は、ヒト、飼育動物、家畜、スポーツ用の動物及び動物園の動物、例えばヒト、非ヒト霊長類、イヌ、ネコ、モルモット、ウサギ、ラット、マウス、ウマ、ウシなどである。一態様では、対象は、カニクイザル（マカカ・ファスシキュラリス（Ｍａｃａｃａ ｆａｓｃｉｃｕｌａｒｉｓ））である。好ましい態様では、対象は、ヒトである。本発明の方法において、対象は、癌を有すると以前に診断されているものでなくてもよい。或いは、対象は、癌を有すると以前に診断されているものであり得る。対象はまた、疾患リスク因子を示す者、又は癌に対して無症候性である者であり得る。対象はまた、癌に罹患している者、又はそれを発症するリスクのある者でもあり得る。したがって、一態様では、本発明の方法は、対象において癌の存在を確定するために使用され得る。例えば、対象は、代替的な手段により以前癌があると診断されている者であり得る。一態様では、対象は、癌治療を以前受けたことがある。

【００７１】

用語「有効性」は、所望の効果をもたらす能力を意味する。「治療上有効な用量」又は「治療用量」とは、所望の臨床結果をもたらすのに（即ち、治療効果を達成するのに）十分な量のことである。治療上有効な用量を、１回又は複数回の投与で投与し得る。

【００７２】

用語「副作用」は、処置に起因する、所望の効果以外の生理学的疾患及び／又は症状を意味する。いくつかの態様では、副作用としては、注射部位反応、肝機能検査異常、腎機能異常、肝毒性、腎毒性、中枢神経系異常、ミオパチー、及び倦怠感が挙げられる。例えば、血清中のアミノトランスフェラーゼレベルの増大は、肝毒性又は肝機能異常を示し得る。例えば、ビリルビンの増大は、肝毒性又は肝機能異常を示し得る。「疾患」又は「病態」は、本開示の方法を使用する処置から利益を得るであろう任意の状態を指す。「疾患」及び「病態」は、本明細書では互換的に使用されており、問題の障害に患者をかかりやすくする病的状態等の慢性及び急性の障害又は疾患を含む。いくつかの態様では、疾患は、腫瘍である。いくつかの態様では、疾患は、固形腫瘍である。いくつかの態様では、疾患は、癌である。いくつかの態様では、癌は、卵巣癌、乳癌、大腸癌、前立腺癌、子宮頸癌、子宮癌、精巣癌、膀胱癌、頭部及び頚部癌、黒色腫、膵臓癌、腎細胞癌、並びに肺癌のうちの１つ以上である。

【００７３】

本明細書で使用される用語「投与」又は「投与すること」は、所望の効果を達成するのに適切なあらゆる経路により、化合物を提供すること、接触させること、及び／又は送達することを指す。投与としては、限定はされないが、経口、舌下、非経口（例えば、静脈内、皮下、皮内、筋肉内、関節内、動脈内、関節滑液嚢内、胸骨内、くも膜下腔内、病変内、又は頭蓋内注射）、経皮、局所、頬側、直腸、膣、経鼻、点眼、吸入経由、及びインプラントを挙げてよい。

【００７４】

本明細書で使用される場合、用語「医薬組成物」又は「治療用組成物」は、対象に適切に投与された場合に所望の治療効果を誘導する能力がある化合物又は組成物を指す。いくつかの態様では、本開示は、薬学的に許容される担体及び治療有効量の本開示の結合タンパク質を含む医薬組成物を提供する。

【００７５】

本明細書で使用される用語「薬学的に許容される担体」又は「生理学的に許容される担体」は、本開示の１つ以上の結合タンパク質の送達を達成又は増強するのに好適な１つ以上の製剤材料を指す。

【００７６】

癌を処置する方法

本開示は、対象の癌を処置する方法であって、Ｂ７－Ｈ４に特異的に結合する抗体－コンジュゲート（ＡＤＣ）を、約０．８ｍｇ／ｋｇ～約４．８ｍｇ／ｋｇの量で対象に投与することを含む方法に関する。いくつかの態様では、ＡＤＣの投与量は、対象一体当たり、約２５ｍｇ～約９００ｍｇである。本開示はまた、医薬組成物を含む組成物、及びこのようなＡＤＣを含むキットを提供する。

【００７７】

いくつかの態様では、ＡＤＣは：

ｉ．Ｂ７－Ｈ４ポリペプチド結合する抗体又はその抗原結合断片であって、

ａ）それぞれ配列番号７、配列番号８、配列番号９、配列番号１０、配列番号１１、及び配列番号１２のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１（ＨＣＤＲ１）、重鎖ＣＤＲ２（ＨＣＤＲ２）、重鎖ＣＤＲ３（ＨＣＤＲ３）、軽鎖ＣＤＲ１（ＬＣＤＲ１）、軽鎖ＣＤＲ２（ＬＣＤＲ２）、及び軽鎖ＣＤＲ３（ＬＣＤＲ３）、若しくはそれらの機能的バリアント；

ｂ）それぞれ配列番号１、配列番号２、配列番号３、配列番号４、配列番号５、及び配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３、若しくはそれらの機能的バリアント；

ｃ）それぞれ配列番号１３、配列番号１４、配列番号１５、配列番号１６、配列番号１７、及び配列番号１８のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３、若しくはそれらの機能的バリアント；

（ｄ）それぞれ配列番号１９、配列番号２０、配列番号２１、配列番号２２、配列番号２３、及び配列番号２４のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣ

ＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３、若しくはそれらの機能的バリアント；又は
（ｅ）それぞれ配列番号２５、配列番号２６、配列番号２７、配列番号２８、配列番号２９、及び配列番号３０のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３、若しくはそれらの機能的バリアントを含む、抗体又はその抗原結合断片と、
ｉｉ．切断性リンカーと；
ｉｉｉ．細胞傷害剤とを含む。

【００７８】

Ｂ７－Ｈ４（Ｖ－セットドメイン－含有Ｔ－細胞活性化阻害剤１としても知られ、ＶＴＣＮ１遺伝子によりコードされる）は、同時刺激タンパク質のＢ７ファミリーの膜貫通ポリペプチドである。Ｂ７－Ｈ４は、免疫細胞（例えばＣＤ２８が可能性のあるリガンドであるＴ－リンパ球）のリガンドとの相互作用のために抗原提示細胞の表面上で発現されることが理解される。Ｂ７－Ｈ４は、様々な癌タイプの細胞で高度に発現していることが観察されており、腫瘍関連抗原であると考えられている。更に、Ｂ７－Ｈ４発現は特定の癌のタイプに限定されず、これは、広い範囲の癌タイプを処置するための標的抗原に相当するようなものである。

【００７９】

「Ｂ７－Ｈ４ポリペプチド」は、Ｂ７－Ｈ４（例えば配列番号５５）の全長ポリペプチド配列を含み得るか、又は本開示の抗体若しくは抗原結合断片に結合し得る（例えばそれにより結合され得る）エピトープを含むＢ７－Ｈ４の全長ポリペプチド配列のいずれかの長さのＢ７－Ｈ４の断片（例えばＢ７－Ｈ４の全長ポリペプチド配列の５％、１５％、２５％、３５％、４５％、５５％、６５％、７５％、８５％又は９５％のポリペプチド配列を含む）を含み得る。Ｂ７－Ｈ４ポリペプチドは、配列番号５５の配列に対して７５％、８０％、８５％、９０％、又は９０％の配列同一性を有する配列を含み得る。好ましくは、Ｂ７－Ｈ４ポリペプチドは、配列番号５５の配列を含む。

【００８０】

いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合断片は、種にわたりＢ７－Ｈ４分子に結合し得、例えば本抗体又は断片は、マウスＢ７－Ｈ４、ラットＢ７－Ｈ４、ウサギ、ヒトＢ７－Ｈ４、及び／又はカニクイザルＢ７－Ｈ４に結合し得る。いくつかの態様では、抗体又は断片は、ヒトＢ７－Ｈ４及びカニクイザルＢ７－Ｈ４に結合し得る。いくつかの態様では、抗体又は抗原結合断片は、マウスＢ７－Ｈ４にも結合し得る。

【００８１】

いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合断片は、Ｂ７－Ｈ４、例えばヒトＢ７－Ｈ４及びカニクイザルＢ７－Ｈ４に特異的に結合し得るが、ヒトＢ７－Ｈ１、Ｂ７－Ｈ２及び／又はＢ７－Ｈ３に特異的に結合しない。

【００８２】

いくつかの態様では、ＡＤＣの抗体又はその抗原結合断片は、それぞれ配列番号１、配列番号２、配列番号３、配列番号４、配列番号５、及び配列番号６のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１（ＨＣＤＲ１）、重鎖ＣＤＲ２（ＨＣＤＲ２）、重鎖ＣＤＲ３（ＨＣＤＲ３）、軽鎖ＣＤＲ１（ＬＣＤＲ１）、軽鎖ＣＤＲ２（ＬＣＤＲ２）、及び軽鎖ＣＤＲ３（ＬＣＤＲ３）、又はそれらの機能的バリアントを含む。上記配列を含む抗体又はその抗原結合断片は、本明細書中で「ＺＹ０ＥＱＤ－Ｅ０２」又は「ＥＱＤ－Ｅ０２」と呼ばれ得る。

【００８３】

いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合断片は：それぞれ配列番号７、配列番号８、配列番号９、配列番号１０、配列番号１１、及び配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３、又はそれらの機能的バリアントを含む。上記配列を含む抗体又はその抗原結合断片は、本明細書中で「ＺＹ０ＥＰＱ－Ｅ０２」又は「ＥＰＱ－Ｅ０２」と呼ばれ得る。

【００８４】

いくつかの態様では、ＡＤＣの抗体又はその抗原結合断片は、それぞれ配列番号１３、配列番号１４、配列番号１５、配列番号１６、配列番号１７、及び配列番号１８のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３、又はそれらの機能的バリアントを含む。上記配列を含む抗体又はその抗原結合断片は、本明細書中で「ＺＹ０ＥＯＢ－Ｆ０５」又は「ＥＯＢ－Ｆ０５」と呼ばれ得る。

【００８５】

いくつかの態様では、ＡＤＣの抗体又はその抗原結合断片は、それぞれ配列番号１９、配列番号２０、配列番号２１、配列番号２２、配列番号２３、及び配列番号２４のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３、又はそれらの機能的バリアントを含む。上記配列を含む抗体又はその抗原結合断片は、本明細書中で「ＺＹ０ＥＯ５－Ｅ０７」又は「ＥＯ５－Ｅ０７」と呼ばれ得る。

【００８６】

いくつかの態様では、ＡＤＣの抗体又はその抗原結合断片は、それぞれ配列番号２５、配列番号２６、配列番号２７、配列番号２８、配列番号２９、及び配列番号３０のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３、又はそれらの機能的バリアントを含む。上記配列を含む抗体又はその抗原結合断片は、本明細書中で「ＺＹ０ＥＰ０－Ｃ０７」又は「ＥＰ０－Ｃ０７」と呼ばれ得る。

【００８７】

いくつかの態様では、上記で開示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲを有する抗体又はその抗原結合断片は、癌細胞表面のＢ７－Ｈ４ペプチドに対する高い標的特異性又は結合活性などの有益な利点を有する。

【００８８】

更に又は或いは、本明細書中に記載の抗体又はその抗原結合断片は、その可変重鎖（ＶＨ）及び可変軽鎖（ＶＬ）によって記載され得る。

【００８９】

いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合断片は：それぞれ配列番号４５及び配列番号３４のアミノ酸配列を含む可変重（ＶＨ）鎖及び可変軽（ＶＬ）鎖若しくはそれらの機能的バリアント；それぞれ配列番号３３及び配列番号３４のアミノ酸配列を含むＶＨ鎖及びＶＬ鎖若しくはそれらの機能的バリアント；それぞれ配列番号４３及び配列番号３４のアミノ酸配列を含むＶＨ鎖及びＶＬ鎖若しくはそれらの機能的バリアント；それぞれ配列番号４６及び配列番号３４のアミノ酸配列を含むＶＨ鎖及びＶＬ鎖若しくはそれらの機能的バリアント；それぞれ配列番号４７及び配列番号３４のアミノ酸配列を含むＶＨ鎖及びＶＬ鎖若しくはそれらの機能的バリアント；それぞれ配列番号３１及び配列番号３２のアミノ酸配列を含むＶＨ鎖及びＶＬ鎖若しくはそれらの機能的バリアント；それぞれ配列番号３５及び配列番号３６のアミノ酸配列を含むＶＨ鎖及びＶＬ鎖若しくはそれらの機能的バリアント；それぞれ配列番号３７及び配列番号３８のアミノ酸配列を含むＶＨ鎖及びＶＬ鎖若しくはそれらの機能的バリアント；又はそれぞれ配列番号３９及び配列番号４０のアミノ酸配列を含むＶＨ鎖及びＶＬ鎖若しくはそれらの機能的バリアントを含む。

【００９０】

例えば、一態様では、ＡＤＣの抗体又はその抗原結合断片は：（ｉ）配列番号３１、３３、３５、３７、３９、４３、４５、４６、若しくは４７のアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、９０％、９５％、若しくは１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、又はそれらの機能的バリアント；及び（ｉｉ）配列番号３２、３４、３６、３８、若しくは４０のアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、９０％、９５％、若しくは１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖、又はそれらの機能的バリアントを含む。

【００９１】

いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合断片は：それぞれ配列番号７、配列番号８、配列番号９、配列番号１０、配列番号１１、及び配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３、又はそ

れらの機能的バリアントを含む。

【００９２】

いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合断片は、それぞれ配列番号４５及び配列番号３４のアミノ酸配列を含むＶＨ鎖及びＶＬ鎖、又はそれらの機能的バリアントを含む。いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号４５のアミノ酸配列と少なくとも９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、又は９９％同一であるアミノ酸配列を有するＶＨ鎖を含む。いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号３４のアミノ酸配列と少なくとも９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、又は９９％同一であるアミノ酸配列を有するＶＬ鎖を含む。

【００９３】

いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合断片は、ＶＨ及びＶＬに加えて、任意選択的に重鎖定常領域又はその断片、軽鎖定常領域又はその断片を含み得る。いくつかの態様では、軽鎖定常領域はκλ軽鎖定常領域、例えば、ヒトκ定常領域又はヒトλ定常領域である。

【００９４】

いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号４１のアミノ酸配列を含む重鎖定常領域を含む。いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号４１のアミノ酸配列と少なくとも９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、又は９９％同一である重鎖定常領域を含む。

【００９５】

いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５２のアミノ酸配列を含む重鎖定常領域を含む。いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５２のアミノ酸配列と少なくとも９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、又は９９％同一である重鎖定常領域を含む。

【００９６】

いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号４２のアミノ酸配列を含む軽鎖定常領域を含む。いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号４２のアミノ酸配列と少なくとも９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、又は９９％同一である軽鎖定常領域を含む。

【００９７】

いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５１のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号４４のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５１のアミノ酸配列と少なくとも９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、又は９９％同一である重鎖を含む。いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号４４のアミノ酸配列と少なくとも９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、又は９９％同一である軽鎖を含む。

【００９８】

いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号４８のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号４４のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号４８のアミノ酸配列と少なくとも９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、又は９９％同一である重鎖を含む。いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号４４のアミノ酸配列と少なくとも９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、又は９９％同一である軽鎖を含む。

【００９９】

いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合断片は、モノクローナル抗体である。いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合断片は、ヒト化モノクローナル抗体である。

【０１００】

有利には、本開示は、上記の抗体又は抗原結合断片が、Ｂ７－Ｈ４を標的とすることが報告されている既存の（市販の）利用可能な抗体と比較した場合、より広いスペクトルのＢ７－Ｈ４発現細胞を標的とし得ることを明らかにした。したがって、本開示は、臨床的

に意義のある標的に対する親和性及び特異性を有するその抗体（又は抗原結合断片）を提供するだけでなく、それと関連する特有の長所（例えば予想外の技術的な効果）も明らかにした。

【０１０１】

いくつかの態様では、癌は、卵巣癌、乳癌、膵臓癌、前立腺癌、血液癌、子宮内膜癌、胆管癌、ＮＳＣＬＣ（扁平及び／又は腺癌）、胃癌及び大腸癌などの消化器癌並びに肺癌から選択される。

【０１０２】

いくつかの態様では、癌は、ホルモン受容体－陽性（ＨＲ＋）乳癌、ヒト上皮増殖因子受容体２陽性（ＨＥＲ２＋）乳癌、及びトリプルネガティブ乳癌（ＴＮＢＣ）から選択される乳癌である。

【０１０３】

いくつかの態様では、癌は、相同組換え修復欠損（ＨＲＤ）癌である。

【０１０４】

いくつかの態様では、癌は、ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２、ＡＴＭ、ＢＲＩＰ１、ＢＡＲＤ１、ＣＤＫ１２、ＣＨＥＫ１、ＣＨＥＫ２、ＦＡＮＣＬ、ＰＡＬＢ２、ＰＰＰ２Ｒ２Ａ、ＲＡＤ５１Ｂ、ＲＡＤ５１Ｃ、ＲＡＤ５１Ｄ、及びＲＡＤ５４Ｌから選択されるＨＲＤ遺伝子における変異を有する１つ以上の細胞を含む。いくつかの態様では、ＨＲＤ遺伝子における変異は、ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２、及びＡＴＭから選択される。

【０１０５】

いくつかの態様では、ＡＤＣの抗体又はその抗原結合断片は、ＯＶＣＡＲ４細胞株に結合する。いくつかの態様では、本明細書中に記載の抗体又はその抗原結合断片は、ＯＶＣＡＲ４細胞株及び／又はＣＨＯ細胞株（例えばＢ７－Ｈ４をコードする外因性核酸を欠き得る）に結合し得る。例えば、本抗体又はその抗原結合断片は、ＯＶＣＡＲ４細胞株及び／又はＣＨＯ細胞株（例えばＢ７－Ｈ４をコードする外因性核酸を欠き得る）のＢ７－Ｈ４（例えばＢ７－Ｈ４エピトープ）に結合する。

【０１０６】

いくつかの態様では、本抗体又はその抗原結合断片は、Ｅ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ　１４－５９４９抗ヒトＢ７Ｈ４マウスＩｇＧ、ＵＳ　ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｂ００００－３５Ｂ抗ヒトＢ７Ｈ４マウスＩｇＧ、Ｒ　ａｎｄ　Ｄ　ｓｙｓｔｅｍｓ　ＡＦ２５１４抗マウスＢ７Ｈ４ヤギＩｇＧ１、Ｓｉｇｍａ　ＳＡＢ２５００１４１抗Ｂ７Ｈ４ヤギＩｇＧ１、アイソタイプ１　ＣＡＴ００４　ＳＰ０６－００３、アイソタイプ２　Ｒ及びＤ正常ヤギＩｇＧ対照（ＡＢ－１０８Ｃ）、ＡｄＤ　ｓｅｒｏｔｅｃ　ＭＣＡ２６３２、Ｅｐｉｔｏｍｉｃｓ　２５１６－１、ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、１４５９７２－８２、ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ　１４５９７０－８５又はそれらの組み合わせから選択される１つ以上の抗体と比較した場合、より高い親和性で、ＯＶＣＡＲ４細胞株及び／又はＣＨＯ細胞株（例えばＢ７－Ｈ４をコードする外因性核酸を欠き得る）に結合する。親和性（例えば結合親和性）は、本明細書中に記載の結合親和性を測定するいずれかの適切な方法により測定され得る。

【０１０７】

ＯＶＣＡＲ４細胞株はヒト卵巣癌細胞株であり、ＣＨＯ細胞株はチャイニーズハムスターの卵巣から誘導される上皮細胞株であり、広く入手可能である。

【０１０８】

いくつかの態様では、癌細胞の少なくとも約２５％は、Ｂ７－Ｈ４陽性細胞である。いくつかの態様では、癌細胞の少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％又は７５％は、Ｂ７－Ｈ４陽性細胞である。いくつかの態様では、Ｂ７－Ｈ４陽性細胞は、その細胞表面にＢ７－Ｈ４を発現する細胞である。いくつかの態様では、Ｂ７－Ｈ４陽性細胞のパーセンテージは、試料、例えば対象からの癌組織の生検を分析することによって決定される。いくつかの態様では、Ｂ７－Ｈ４陽性細胞のパーセンテージは、Ｂ７－Ｈ４検出用の抗体

を使用して決定される。

【０１０９】

いくつかの態様では、Ｂ７－Ｈ４陽性である癌細胞のパーセンテージは、免疫組織染色（ＩＨＣ）によって決定される。ＩＨＣは、抗体を使用して組織試料内の抗原（バイオマーカー）を検出する検査法である。態様では、抗体を、酵素又は蛍光色素と結合させる。抗体が組織試料内の抗原に結合した後、酵素又は色素が活性化されると、顕微鏡又はその他の視覚化デバイスを使用して抗原を検出することができる。

【０１１０】

いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合断片は、リンカーにより細胞傷害剤に連結される。いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合断片は、リンカーにより細胞傷害剤に複合化される。本明細書で使用される場合、「複合化される」は、共有結合又はイオン結合を介して連結されることを意味する。いくつかの態様では、リンカーは、アミノ残基、例えばＡＤＣの抗体又は抗原結合断片のアミノ酸に切断可能に連結される（例えば複合化される）。いくつかの態様では、ＡＤＣの切断性リンカーは、ｍｐ－ＰＥＧ８－ｖａｌ－ａｌａリンカーである。

【０１１１】

細胞傷害剤は、本明細書では「薬剤」又は「活性剤」と呼ばれ得る。いくつかの態様では、細胞傷害剤は、薬物である。細胞傷害剤又は細胞毒は、細胞の機能を阻害し又は妨げる、及び／又は細胞の破壊（細胞死）を引き起こす、及び／又は抗新生物／抗増殖効果を及ぼす、当技術分野で公知のいずれかの分子であり得る。いくつものクラスの細胞傷害剤がＡＤＣ分子において潜在的な有用性を有することが知られている。これらとしては、トポイソメラーゼＩ阻害剤、アマニチン、アウリスタチン、ダウノマイシン、ドキソルビシン、デュオカルマイシン、ドラスタチン、エンジイン、レキシトロプシン、タキサン、ピューロマイシン、メイタンシノイド、ビンカアルカロイド、ツブリシン、及びピロロベンゾジアゼピン（ＰＢＤ）が挙げられるが限定されない。このような細胞傷害剤の例は、ＡＦＰ、ＭＭＡＦ、ＭＭＡＥ、ＡＥＢ、ＡＥＶＢ、アウリスタチンＥ、パクリタキセル、ドセタキセル、ＣＣ－１０６５、ＳＮ－３８、トポテカン、モルホリノ－ドキソルビシン、リゾキシン、シアノモルホリノ－ドキソルビシン、ドラスタチン－１０、エキノマイシン、コンブレタトスタチン（combretatstatin）、カリケアミシン、メイタンシン、ＤＭ－１、ビンブラスチン、メトトレキサート、及びネトロプシン並びにこれらの誘導体及び類似体である。

【０１１２】

いくつかの態様では、細胞傷害剤は、薬物である。いくつかの態様では、ＡＤＣの細胞傷害剤は、トポイソメラーゼ阻害剤、チューブリシン誘導体、ピロロベンゾジアゼピン、又はこれらの組み合わせである。いくつかの態様では、細胞傷害剤は、（特許文献１）及び（特許文献２）（どちらもその全体が本明細書に参照として組み込まれる）で公開されている細胞傷害剤のうちの１つである。

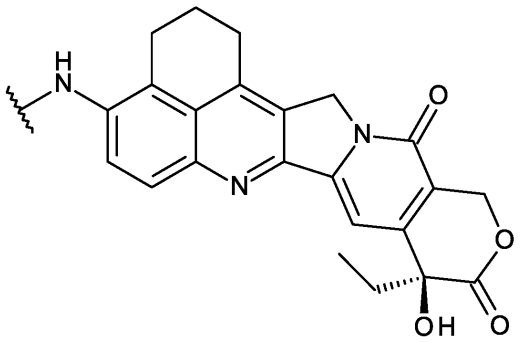
【０１１３】

好ましい態様では、細胞傷害剤は、トポイソメラーゼ阻害剤である。トポイソメラーゼ阻害剤は、トポイソメラーゼ（トポイソメラーゼＩ及びＩＩ）の作用を阻止する化学的化合物であり、これは、正常な細胞周期中のＤＮＡ鎖のリン酸ジエステル骨格の切断及び再結合を触媒することによって、ＤＮＡ構造の変化を制御する酵素の一種である。トポイソメラーゼＩ阻害剤は、例えば、以下で提供されるＳＧ３９３２、ＳＧ４０１０、ＳＧ４０５７、又はＳＧ４０５２であり得る。

【０１１４】

本開示は、上記のリンカー（連結単位）を介してＡＤＣのリガンド単位に接続される、ＡＤＣの細胞傷害剤（薬物単位）を提供する。リガンド単位は、好ましくは、抗体又はその抗原結合断片である。いくつかの態様では、本開示は、以下のトポイソメラーゼ阻害剤誘導体（Ａ＊、薬物単位）：

【化８】



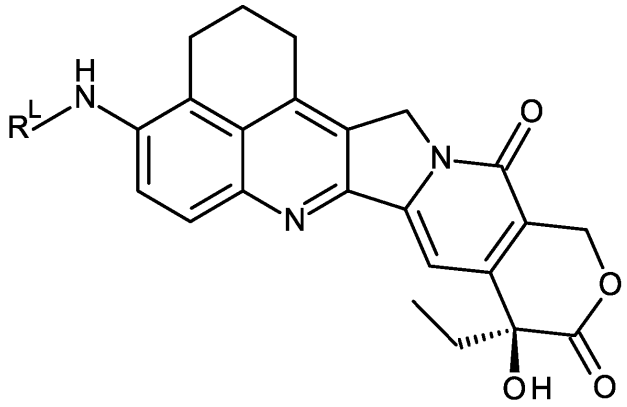
A*

を含むコンジュゲートを提供する。

【０１１５】

いくつかの態様では、細胞傷害剤は、トポイソメラーゼ阻害剤であり、ここでＡＤＣの切断性リンカー及び細胞傷害剤は共に式Ｉ：

【化９】



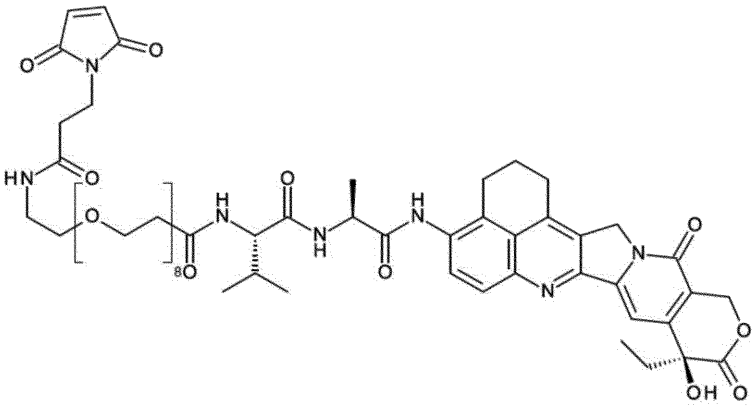
I

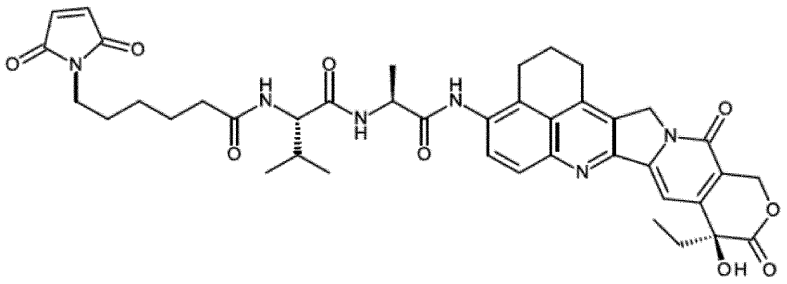
の化合物並びにその塩及び溶媒和物を含む。R^Lは、上記の切断性リンカーである。

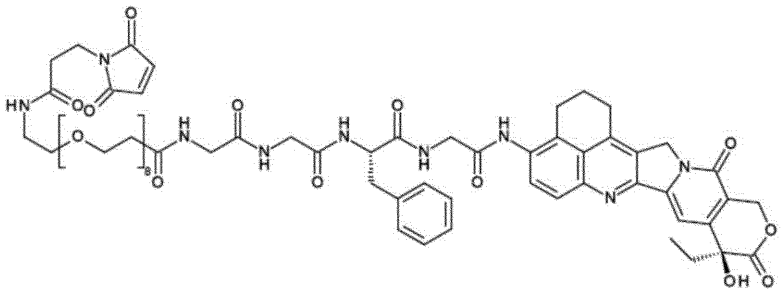
【０１１６】

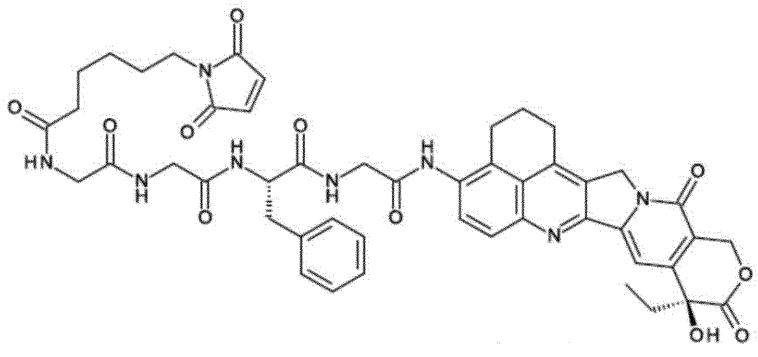
いくつかの態様では、リンカー及び細胞傷害剤は共に、以下の化合物：

【化１０】


(SG3932);


(SG4010);


(SG4057);又は


(SG4052)

のうちの１つを含む。

【０１１７】

いくつかの態様では、リンカー及び細胞傷害剤は共に、化合物ＳＧ３９３２である。

【０１１８】

細胞傷害剤は、典型的には、抗体又は抗原結合断片に連結されるか又は「その上に載せられる」。薬剤負荷（ｐ）は、抗体又は抗原結合断片（例えばリガンド単位）当たりの平均薬剤数である。

【０１１９】

複合化反応からＡＤＣを調製する場合の抗体当たりの薬物の平均数は、ＵＶ、逆相ＨＰ

ＬＣ、ＨＩＣ、質量分析法、ＥＬＩＳＡアッセイ、及び電気泳動などの従来法で特性決定することができる。ｐに関するＡＤＣの定量的分布も決定し得る。ＥＬＩＳＡにより、ＡＤＣの特定の調製物におけるｐの平均値を決定し得る（（非特許文献２））。しかしながら、ｐ（薬物）値の分布を、抗体抗原結合及びＥＬＩＳＡの検出限界により識別することはできない。また、抗体薬物複合体を検出するためのＥＬＩＳＡアッセイは、薬物部分が抗体のどこに結合しているのか、例えば重鎖若しくは軽鎖断片なのか、又は特定のアミノ酸残基なのかを明らかにはしない。場合によっては、ｐがある特定の値である均一なＡＤＣを、薬物積載量が異なるＡＤＣから分離、精製、及び特性決定することは、逆相ＨＰＬＣ又は電気泳動などの手段により達成できる。そのような技法は、他の型の複合体にも応用可能である。

【０１２０】

典型的には、複合化反応の間に、最大理論値より少ない個数の薬物部分を抗体と複合させる。抗体は、例えば、薬物リンカーと反応しないリシン残基を多数含有し得る。最も反応性の高いリシン基のみが、アミン反応性リンカー試薬と反応することができる。また、最も反応性の高いシステインチオール基のみが、チオール反応性リンカー試薬と反応することができる。一般に、抗体は、薬物部分と連結することができる遊離反応性システインチオール基を、含んでいたとしても、多くは含まない。化合物の抗体にあるほとんどのシステインチオール残基は、ジスルフィド架橋として存在し、部分又は全還元条件下で、還元剤（ジチオトレイトール（ＤＴＴ）又はＴＣＥＰなど）を用いて還元しなければならない。ＡＤＣの積載量（薬物／抗体比）は、複数の異なる様式で制御することができ、そのような様式として以下が挙げられる：（ｉ）抗体に対して薬物リンカーのモル過剰量を制限する、（ｉｉ）複合化反応時間又は温度を制限する、及び（ｉｉｉ）システインチオール修飾の部分的又は制限的還元条件。

【０１２１】

特定の抗体は、還元できる鎖間ジスルフィド、すなわちシステイン架橋を有する。抗体は、ＤＴＴ（ジチオトレイトール）などの還元剤で処理することにより、リンカー試薬との複合化に反応するようになることができる。こうして、各システイン架橋は、理論的には、２つの反応性チオール求核剤になる。リシンと２－イミノチオラン（トラウト試薬）の反応によりアミンをチオールに変換することで、抗体に更なる求核基を導入することができる。１つ、２つ、３つ、４つ、又はそれ以上のシステイン残基を操作する（例えば、１つ以上の非天然システインアミノ酸残基を含む変異抗体を調製する）ことにより、抗体（又はその断片）に反応性チオール基を導入することができる。（特許文献３）は、反応性システインアミノ酸の導入による抗体操作を教示する。

【０１２２】

抗体の反応性部位にあり、鎖間又は分子間ジスルフィド架橋を形成しないシステインアミノ酸は、操作することができる（（非特許文献３）；（特許文献３）；（特許文献４）；（特許文献５））。操作されたシステインチオールは、チオール反応性求電子基（マレイミド又はα－ハロアミドなど）を有する本発明の薬物リンカーと反応して、システイン操作された抗体を有するＡＤＣを形成することができる。したがって、薬物単位の配置を設計し、制御し、知り得る。薬物積載量は制御され得、これは、改変されたシステインチオール基が、典型的には、高収率で、薬物リンカー試薬と反応するからである。ＩｇＧ抗体を改変して、重鎖又は軽鎖上の１カ所で置換によりシステインアミノ酸を導入することにより、対称抗体上で２つの新たなシステインを与える。

【０１２３】

いくつかの態様では、抗体（又はその抗原結合断片）当たりの平均薬剤数は、１～２０の範囲である。いくつかの態様では、範囲は、１～１０、２～１０、２～８、２～６、及び４～１０から選択される。いくつかの態様では、抗体（又はその抗原結合断片）当たり１つの薬剤がある。いくつかの態様では、抗体（又はその抗原結合断片）当たりの薬剤数は、抗体に対する薬剤（即ち薬物）の比として表現され得る。この比は、薬物対抗体比（ＤＡＲ）と呼ばれる。ＤＡＲは、各抗体に連結される薬物（即ち薬剤）の平均数である。

本開示のいくつかの態様では、ＤＡＲは１～２０の範囲である。いくつかの態様では、ＤＡＲの範囲は、１～１０、２～１０、２～８、２～６、及び４～１０から選択される。いくつかの態様では、ＤＡＲは、約１～約８の間である。本開示の特定の態様では、ＤＡＲは約８である。本開示の特定の態様では、ＤＡＲは８である。

【０１２４】

いくつかの態様では、ＡＤＣはＡＺＤ８２０５である。ＡＺＤ８２０５は、トポイソメラーゼ阻害剤（ＴＯＰＯ）弾頭に複合化した抗Ｂ７Ｈ４　Ａｂである。いくつかの態様では、ＡＺＤ８２０５は、卵巣癌及び胆管癌（ＣＣＡ）を標的としている。いくつかの態様では、ＡＺＤ８２０５は、トリプルネガティブ乳癌（ＴＮＢＣ）を標的としている。

【０１２５】

いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約８ｍｇ／ｋｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約０．８ｍｇ／ｋｇ～約４．８ｍｇ／ｋｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約１．２ｍｇ／ｋｇ～約３．６ｍｇ／ｋｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約１．４ｍｇ／ｋｇ～約３．２ｍｇ／ｋｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約１．６ｍｇ／ｋｇ～約２．４ｍｇ／ｋｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約１．８ｍｇ／ｋｇ～約２．２ｍｇ／ｋｇである。

【０１２６】

いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約０．５ｍｇ／ｋｇ、約０．８ｍｇ／ｋｇ、約１．０ｍｇ／ｋｇ、約１．２ｍｇ／ｋｇ、約１．４ｍｇ／ｋｇ、約１．６ｍｇ／ｋｇ、約１．８ｍｇ／ｋｇ、約２．０ｍｇ／ｋｇ、約２．２ｍｇ／ｋｇ、約２．４ｍｇ／ｋｇ、約２．６ｍｇ／ｋｇ、約２．８ｍｇ／ｋｇ、約３．０ｍｇ／ｋｇ、約３．２ｍｇ／ｋｇ、約３．６ｍｇ／ｋｇ、約４．０ｍｇ／ｋｇ、約４．４ｍｇ／ｋｇ、約４．８ｍｇ／ｋｇ、約５．５ｍｇ／ｋｇ、約６．０ｍｇ／ｋｇ、約７．０ｍｇ／ｋｇ、又は約８ｍｇ／ｋｇである。

【０１２７】

いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約１．２ｍｇ／ｋｇ、約１．６ｍｇ／ｋｇ、約１．８ｍｇ／ｋｇ、約２．０ｍｇ／ｋｇ、約２．２ｍｇ／ｋｇ、約２．４ｍｇ／ｋｇ、又は約３．２ｍｇ／ｋｇである。

【０１２８】

いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約１．６ｍｇ／ｋｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約２．０ｍｇ／ｋｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約２．４ｍｇ／ｋｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約３．２ｍｇ／ｋｇである。

【０１２９】

いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約２５ｍｇ～約９００ｍｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約４０ｍｇ～約６００ｍｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約６０ｍｇ～約４５０ｍｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約８０ｍｇ～約３００ｍｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約１００ｍｇ～約２４０ｍｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約１２０ｍｇ～約２００ｍｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約１４０ｍｇ～約１８０ｍｇである。

【０１３０】

いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約２５ｍｇ、約４０ｍｇ、約６０ｍｇ、約８０ｍｇ、約１００ｍｇ、約１２０ｍｇ、約１４０ｍｇ、約１６０ｍｇ、約１８０ｍｇ、約２００ｍｇ、約２２０ｍｇ、約２４０ｍｇ、約２６０ｍｇ、約２８０ｍｇ、約３００ｍｇ、約３５０ｍｇ、約４００ｍｇ、約４５０ｍｇ、約５００ｍｇ、約６００ｍｇ、約７５０ｍｇ、又は約９００ｍｇである。

【０１３１】

いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約８０ｍｇ、約１００ｍｇ、約１２０

ｍｇ、約１４０ｍｇ、約１６０ｍｇ、約１８０ｍｇ、約２００ｍｇ、約２４０ｍｇ、約２８０ｍｇ、又は約３２０ｍｇである。

【０１３２】

いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約１２０ｍｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約１６０ｍｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約２００ｍｇである。

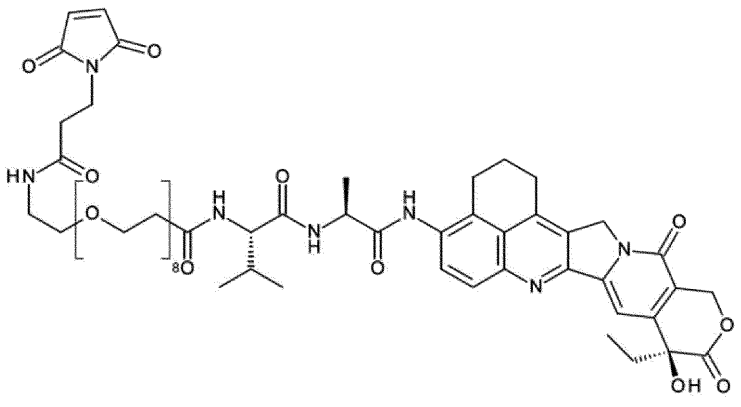
【０１３３】

いくつかの態様では、ＡＤＣは、対象に、３週間毎に１回（Ｑ３Ｗ）投与される。いくつかの態様では、ＡＤＣは、対象に、１週間毎に１回（Ｑ１Ｗ）、２週間毎に１回（Ｑ２Ｗ）、４週間毎に１回（Ｑ４Ｗ）、５週間毎に１回（Ｑ５Ｗ）、又は６週間毎に１回（Ｑ６Ｗ）投与される。

【０１３４】

いくつかの態様では、本開示は更に、対象の癌を処置する方法であって、Ｂ７－Ｈ４に特異的に結合する抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）を、約０．８ｍｇ／ｋｇ～約４．８ｍｇ／ｋｇの量で対象に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの態様では、ＡＤＣは：ｉ．Ｂ７－Ｈ４ポリペプチドに結合する抗体又はその抗原結合断片であって：それぞれ配列番号７、配列番号８、配列番号９、配列番号１０、配列番号１１、及び配列番号１２のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１（ＨＣＤＲ１）、重鎖ＣＤＲ２（ＨＣＤＲ２）、重鎖ＣＤＲ３（ＨＣＤＲ３）、軽鎖ＣＤＲ１（ＬＣＤＲ１）、軽鎖ＣＤＲ２（ＬＣＤＲ２）、及び軽鎖ＣＤＲ３（ＬＣＤＲ３）、若しくはそれらの機能的バリアントを含む抗体又はその抗原結合断片と、ｉｉ．式：

【化１１】



(SG3932)

を有する抗体又はその抗原結合断片に複合化された切断性リンカー及び細胞傷害剤とを含む。

【０１３５】

いくつかの態様では、抗体又はその抗原結合断片は、それぞれ配列番号４５及び配列番号３４のアミノ酸配列を含むＶＨ鎖及びＶＬ鎖又はそれらの機能的バリアントを含む。

【０１３６】

いくつかの態様では、癌は、卵巣癌、乳癌、膵臓癌、前立腺癌、血液癌、子宮内膜癌、胆管癌、ＮＳＣＬＣ（扁平及び／又は腺癌）、胃癌及び大腸癌などの消化器癌並びに肺癌から選択される。

【０１３７】

いくつかの態様では、癌は、ホルモン受容体－陽性（ＨＲ＋）乳癌、ヒト上皮増殖因子受容体２陽性（ＨＥＲ２＋）乳癌、及びトリプルネガティブ乳癌（ＴＮＢＣ）から選択される乳癌である。いくつかの態様では、癌は、相同組換え修復欠損（ＨＲＤ）癌である。

【０１３８】

いくつかの態様では、癌は、ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２、ＡＴＭ、ＢＲＩＰ１、ＢＡＲＤ１、ＣＤＫ１２、ＣＨＥＫ１、ＣＨＥＫ２、ＦＡＮＣＬ、ＰＡＬＢ２、ＰＰＰ２Ｒ２Ａ、

ＲＡＤ５１Ｂ、ＲＡＤ５１Ｃ、ＲＡＤ５１Ｄ、及びＲＡＤ５４Ｌから選択されるＨＲＤ遺伝子における変異を有する１つ以上の細胞を含む。いくつかの態様では、ＨＲＤ遺伝子における変異は、ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２、及びＡＴＭから選択される。

【０１３９】

いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約８ｍｇ／ｋｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約０．８ｍｇ／ｋｇ～約４．８ｍｇ／ｋｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約１．２ｍｇ／ｋｇ～約３．６ｍｇ／ｋｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約１．４ｍｇ／ｋｇ～約３．２ｍｇ／ｋｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約１．６ｍｇ／ｋｇ～約２．４ｍｇ／ｋｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約１．８ｍｇ／ｋｇ～約２．２ｍｇ／ｋｇである。

【０１４０】

いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約０．５ｍｇ／ｋｇ、約０．８ｍｇ／ｋｇ、約１．０ｍｇ／ｋｇ、約１．２ｍｇ／ｋｇ、約１．４ｍｇ／ｋｇ、約１．６ｍｇ／ｋｇ、約１．８ｍｇ／ｋｇ、約２．０ｍｇ／ｋｇ、約２．２ｍｇ／ｋｇ、約２．４ｍｇ／ｋｇ、約２．６ｍｇ／ｋｇ、約２．８ｍｇ／ｋｇ、約３．０ｍｇ／ｋｇ、約３．２ｍｇ／ｋｇ、約３．６ｍｇ／ｋｇ、約４．０ｍｇ／ｋｇ、約４．４ｍｇ／ｋｇ、約４．８ｍｇ／ｋｇ、約５．５ｍｇ／ｋｇ、約６．０ｍｇ／ｋｇ、約７．０ｍｇ／ｋｇ、又は約８ｍｇ／ｋｇである。

【０１４１】

いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約１．２ｍｇ／ｋｇ、約１．６ｍｇ／ｋｇ、約１．８ｍｇ／ｋｇ、約２．０ｍｇ／ｋｇ、約２．２ｍｇ／ｋｇ、約２．４ｍｇ／ｋｇ、又は約３．２ｍｇ／ｋｇである。

【０１４２】

いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約１．６ｍｇ／ｋｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約２．０ｍｇ／ｋｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約２．４ｍｇ／ｋｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約３．２ｍｇ／ｋｇである。

【０１４３】

いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約２５ｍｇ～約９００ｍｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約４０ｍｇ～約６００ｍｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約６０ｍｇ～約４５０ｍｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約８０ｍｇ～約３００ｍｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約１００ｍｇ～約２４０ｍｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約１２０ｍｇ～約２００ｍｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約１４０ｍｇ～約１８０ｍｇである。

【０１４４】

いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約２５ｍｇ、約４０ｍｇ、約６０ｍｇ、約８０ｍｇ、約１００ｍｇ、約１２０ｍｇ、約１４０ｍｇ、約１６０ｍｇ、約１８０ｍｇ、約２００ｍｇ、約２２０ｍｇ、約２４０ｍｇ、約２６０ｍｇ、約２８０ｍｇ、約３００ｍｇ、約３５０ｍｇ、約４００ｍｇ、約４５０ｍｇ、約５００ｍｇ、約６００ｍｇ、約７５０ｍｇ、又は約９００ｍｇである。

【０１４５】

いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約８０ｍｇ、約１００ｍｇ、約１２０ｍｇ、約１４０ｍｇ、約１６０ｍｇ、約１８０ｍｇ、約２００ｍｇ、約２４０ｍｇ、約２８０ｍｇ、又は約３２０ｍｇである。

【０１４６】

いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約１２０ｍｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約１６０ｍｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約２００ｍｇである。

【０１４７】
いくつかの態様では、ＡＤＣは、対象に、３週間毎に１回（Ｑ３Ｗ）投与される。いくつかの態様では、ＡＤＣは、対象に、１週間毎に１回（Ｑ１Ｗ）、２週間毎に１回（Ｑ２Ｗ）、４週間毎に１回（Ｑ４Ｗ）、５週間毎に１回（Ｑ５Ｗ）、又は６週間毎に１回（Ｑ６Ｗ）投与される。
【０１４８】
いくつかの態様では、本開示は更に、対象の癌を処置する方法であって、Ｂ７－Ｈ４に特異的に結合する抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）であって：
ｉ．Ｂ７－Ｈ４ポリペプチドに結合する抗体又はその抗原結合断片であって：
ｆ）それぞれ配列番号７、配列番号８、配列番号９、配列番号１０、配列番号１１、及び配列番号１２のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１（ＨＣＤＲ１）、重鎖ＣＤＲ２（ＨＣＤＲ２）、重鎖ＣＤＲ３（ＨＣＤＲ３）、軽鎖ＣＤＲ１（ＬＣＤＲ１）、軽鎖ＣＤＲ２（ＬＣＤＲ２）、及び軽鎖ＣＤＲ３（ＬＣＤＲ３）、若しくはそれらの機能的バリアント；
ｇ）それぞれ配列番号１、配列番号２、配列番号３、配列番号４、配列番号５、及び配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３、若しくはそれらの機能的バリアント；
ｈ）それぞれ配列番号１３、配列番号１４、配列番号１５、配列番号１６、配列番号１７、及び配列番号１８のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３、若しくはそれらの機能的バリアント；
ｉ）それぞれ配列番号１９、配列番号２０、配列番号２１、配列番号２２、配列番号２３、及び配列番号２４のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３、若しくはそれらの機能的バリアント；又は
ｊ）それぞれ配列番号２５、配列番号２６、配列番号２７、配列番号２８、配列番号２９、及び配列番号３０のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３、若しくはそれらの機能的バリアントを含む、抗体又はその抗原結合断片と；
ｉｉ．切断性リンカーと；
ｉｉｉ．細胞傷害剤とを含むＡＤＣを対象に投与することを含み、
対象中の癌細胞の少なくとも約２５％が、Ｂ７－Ｈ４陽性細胞である、方法を提供する。
【０１４９】
本方法における使用のためのＡＤＣの切断性リンカー及び細胞傷害剤は、本明細書に記載されている。本方法により処置可能な癌は、本明細書に記載されている。
【０１５０】
いくつかの態様では、癌細胞の少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％又は７５％は、Ｂ７－Ｈ４陽性細胞である。いくつかの態様では、Ｂ７－Ｈ４陽性細胞は、その細胞表面にＢ７－Ｈ４を発現する細胞である。いくつかの態様では、Ｂ７－Ｈ４陽性細胞のパーセンテージは、試料、例えば対象からの癌組織の生検を分析することによって決定される。いくつかの態様では、Ｂ７－Ｈ４陽性細胞のパーセンテージは、Ｂ７－Ｈ４検出用の抗体を使用して決定される。
【０１５１】
方法のいくつかの態様では、ＡＤＣは、約０．８ｍｇ／ｋｇ～約４．８ｍｇ／ｋｇの量で投与される。態様では、投与されるＡＤＣの量は、約０．８ｍｇ／ｋｇ、約１．６ｍｇ／ｋｇ、約２．４ｍｇ／ｋｇ、約３．２ｍｇ／ｋｇ、約３．６ｍｇ／ｋｇ、又は約４．８ｍｇ／ｋｇである。態様では、投与されるＡＤＣの量は、約１．６ｍｇ／ｋｇである。態様では、投与されるＡＤＣの量は、約２．４ｍｇ／ｋｇである。態様では、投与されるＡＤＣの量は、約３．２ｍｇ／ｋｇである。
【０１５２】
方法のその他の態様では、ＡＤＣは、本明細書で開示される量で投与される。
【０１５３】

いくつかの態様では、ＡＤＣは、対象に、３週間毎に１回（Ｑ３Ｗ）投与される。いくつかの態様では、ＡＤＣは、対象に、１週間毎に１回（Ｑ１Ｗ）、２週間毎に１回（Ｑ２Ｗ）、４週間毎に１回（Ｑ４Ｗ）、５週間毎に１回（Ｑ５Ｗ）、又は６週間毎に１回（Ｑ６Ｗ）投与される。

【０１５４】

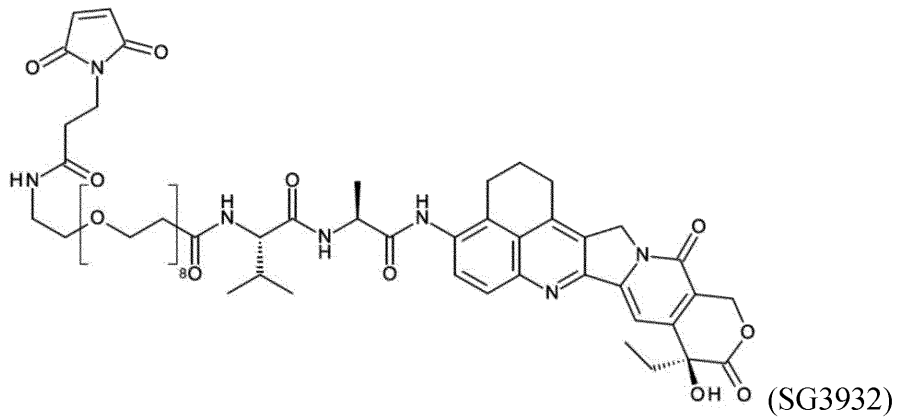
本明細書に記載される方法又は使用のいずれかの態様では、対象は、別の化学療法剤で予め処置されている。いくつかの態様では、対象は、白金系化学療法剤で予め処置されている。いくつかの態様では、白金系化学療法剤は、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチン、ロバプラチン、又はヘプタプラチンである。

【０１５５】

医薬組成物

いくつかの態様では、本開示は更に、Ｂ７－Ｈ４に特異的に結合する抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）であって、約０．８ｍｇ／ｋｇ～約４．８ｍｇ／ｋｇの量で投与されるＡＤＣを含む、医薬組成物を提供する。いくつかの態様では、ＡＤＣは：ｉ．Ｂ７－Ｈ４ポリペプチドに結合する抗体又はその抗原結合断片であって：それぞれ配列番号７、配列番号８、配列番号９、配列番号１０、配列番号１１、及び配列番号１２のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１（ＨＣＤＲ１）、重鎖ＣＤＲ２（ＨＣＤＲ２）、重鎖ＣＤＲ３（ＨＣＤＲ３）、軽鎖ＣＤＲ１（ＬＣＤＲ１）、軽鎖ＣＤＲ２（ＬＣＤＲ２）、及び軽鎖ＣＤＲ３（ＬＣＤＲ３）、若しくはそれらの機能的バリアントを含む抗体又はその抗原結合断片と、ｉｉ．式：

【化１２】



(SG3932)

を有する抗体又はその抗原結合断片に複合化された切断性リンカー及び細胞傷害剤とを含む。

【０１５６】

いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約８ｍｇ／ｋｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約０．８ｍｇ／ｋｇ～約４．８ｍｇ／ｋｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約１．２ｍｇ／ｋｇ～約３．６ｍｇ／ｋｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約１．４ｍｇ／ｋｇ～約３．２ｍｇ／ｋｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約１．６ｍｇ／ｋｇ～約２．４ｍｇ／ｋｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約１．８ｍｇ／ｋｇ～約２．２ｍｇ／ｋｇである。

【０１５７】

いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約０．５ｍｇ／ｋｇ、約０．８ｍｇ／ｋｇ、約１．０ｍｇ／ｋｇ、約１．２ｍｇ／ｋｇ、約１．４ｍｇ／ｋｇ、約１．６ｍｇ／ｋｇ、約１．８ｍｇ／ｋｇ、約２．０ｍｇ／ｋｇ、約２．２ｍｇ／ｋｇ、約２．４ｍｇ／ｋｇ、約２．６ｍｇ／ｋｇ、約２．８ｍｇ／ｋｇ、約３．０ｍｇ／ｋｇ、約３．２ｍｇ／ｋｇ、約３．６ｍｇ／ｋｇ、約４．０ｍｇ／ｋｇ、約４．４ｍｇ／ｋｇ、約４．８ｍｇ／

ｋｇ、約５．５ｍｇ／ｋｇ、約６．０ｍｇ／ｋｇ、約７．０ｍｇ／ｋｇ、又は約８ｍｇ／ｋｇである。

【０１５８】

いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約１．２ｍｇ／ｋｇ、約１．６ｍｇ／ｋｇ、約１．８ｍｇ／ｋｇ、約２．０ｍｇ／ｋｇ、約２．２ｍｇ／ｋｇ、約２．４ｍｇ／ｋｇ、又は約３．２ｍｇ／ｋｇである。

【０１５９】

いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約１．６ｍｇ／ｋｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約２．０ｍｇ／ｋｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約２．４ｍｇ／ｋｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約３．２ｍｇ／ｋｇである。

【０１６０】

いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約２５ｍｇ～約９００ｍｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約４０ｍｇ～約６００ｍｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約６０ｍｇ～約４５０ｍｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約８０ｍｇ～約３００ｍｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約１００ｍｇ～約２４０ｍｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約１２０ｍｇ～約２００ｍｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約１４０ｍｇ～約１８０ｍｇである。

【０１６１】

いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約２５ｍｇ、約４０ｍｇ、約６０ｍｇ、約８０ｍｇ、約１００ｍｇ、約１２０ｍｇ、約１４０ｍｇ、約１６０ｍｇ、約１８０ｍｇ、約２００ｍｇ、約２２０ｍｇ、約２４０ｍｇ、約２６０ｍｇ、約２８０ｍｇ、約３００ｍｇ、約３５０ｍｇ、約４００ｍｇ、約４５０ｍｇ、約５００ｍｇ、約６００ｍｇ、約７５０ｍｇ、又は約９００ｍｇである。

【０１６２】

いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約８０ｍｇ、約１００ｍｇ、約１２０ｍｇ、約１４０ｍｇ、約１６０ｍｇ、約１８０ｍｇ、約２００ｍｇ、約２４０ｍｇ、約２８０ｍｇ、又は約３２０ｍｇである。

【０１６３】

いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約１２０ｍｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約１６０ｍｇである。いくつかの態様では、投与されるＡＤＣの量は、約２００ｍｇである。

【０１６４】

癌の処置のための本明細書で開示される医薬組成物の使用のいくつかの態様では、ＡＤＣは、対象に、３週間毎に１回（Ｑ３Ｗ）投与される。癌の処置のための本明細書で開示される医薬組成物の使用のいくつかの態様では、ＡＤＣは、対象に、１週間毎に１回（Ｑ１Ｗ）、２週間毎に１回（Ｑ２Ｗ）、４週間毎に１回（Ｑ４Ｗ）、５週間毎に１回（Ｑ５Ｗ）、又は６週間毎に１回（Ｑ６Ｗ）投与される。

【０１６５】

癌の処置のための本明細書で開示される医薬組成物の使用のいくつかの態様では、癌を有する患者は、別の化学療法剤で予め処置されている。いくつかの態様では、対象は、白金系化学療法剤で予め処置されている。いくつかの態様では、白金系化学療法剤は、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチン、ロバプラチン、又はヘプタプラチンである。

【０１６６】

いくつかの態様では、ＡＤＣの抗体又は抗原結合断片は、それぞれ配列番号４５及び配列番号３４のアミノ酸配列を含むＶＨ鎖及びＶＬ鎖又はそれらの機能的バリアントを含む。いくつかの態様では、ＡＤＣの抗体又は抗原結合断片は、配列番号４５のアミノ酸配列と少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含むＶＨ鎖及び配列番号３４のアミノ酸配

列と少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含むＶＬ鎖を含む。
【０１６７】
いくつかの態様では、本明細書で開示される医薬組成物は、薬学的に許容される担体、賦形剤、又は安定剤と共に製剤化され得る。特定の態様では、このような医薬組成物は、当該技術分野において公知の方法を用いた任意の１つ以上の投与経路によるヒト又は非ヒト動物への投与に好適である。「薬学的に許容される担体」という用語は、活性成分の生物活性の有効性に干渉しない１種又は複数種の非毒性物質を意味する。そのような調製物は、塩、緩衝剤、保存剤、適合性担体、及び任意選択的な他の治療剤を常に含み得る。そのような薬学的に許容される調製物はまた、ヒトへの投与に好適な適合性のある固体又は液体の充填剤、希釈剤、又は封入物質も含み得る。本明細書で記載される製剤で利用され得る他の検討される担体、賦形剤、及び／又は添加剤として、例えば、香味剤、抗菌剤、甘味料、抗酸化剤、帯電防止剤、脂質、タンパク質賦形剤、例えば、血清アルブミン、ゼラチン、カゼイン、塩形成対イオン、例えばナトリウム、及び同類のものが挙げられる。本明細書で記載される製剤での使用に好適なこれらの及び更なる既知の医薬担体、賦形剤、及び／又は添加剤は、当該技術分野で既知であり、例えば、（非特許文献４）及び（非特許文献５）に記載されている。所望の又は必要な投与様式、溶解度、及び／又は安定性に好適な薬学的に許容される担体が選択され得る。
【０１６８】
本開示は更に、癌の処置での使用のための上記の医薬組成物を提供する。いくつかの態様では、癌は、Ｂ７－Ｈ４を発現する癌細胞を含む。いくつかの態様では、癌は、卵巣癌、乳癌、膵臓癌、前立腺癌、血液癌、子宮内膜癌、胆管癌、ＮＳＣＬＣ（扁平及び／又は腺癌）、胃癌及び大腸癌などの消化器癌並びに肺癌から選択される。いくつかの態様では、癌は、ホルモン受容体－陽性（ＨＲ＋）乳癌、ヒト上皮増殖因子受容体２陽性（ＨＥＲ２＋）乳癌、及びトリプルネガティブ乳癌（ＴＮＢＣ）から選択される乳癌である。いくつかの態様では、癌は、相同組換え修復欠損（ＨＲＤ）癌である。いくつかの態様では、癌は、ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２、ＡＴＭ、ＢＲＩＰ１、ＢＡＲＤ１、ＣＤＫ１２、ＣＨＥＫ１、ＣＨＥＫ２、ＦＡＮＣＬ、ＰＡＬＢ２、ＰＰＰ２Ｒ２Ａ、ＲＡＤ５１Ｂ、ＲＡＤ５１Ｃ、ＲＡＤ５１Ｄ、及びＲＡＤ５４Ｌから選択されるＨＲＤ遺伝子において変異を有する１つ以上の細胞を含む。いくつかの態様では、ＨＲＤ遺伝子における変異は、ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２、及びＡＴＭから選択される。
【０１６９】
キット
いくつかの態様では、本開示は更に、上記の医薬組成物のいずれかを含むキットを提供する。いくつかの態様では、キットは、医薬組成物を投与するための使用説明書を含む。いくつかの態様では、キットは、本明細書に記載の更なる抗癌剤を含む。
【０１７０】
ＡＤＣの抗体又は抗原結合断片配列
本開示の態様には、下記の表１の配列を使用して作製されたＢ７－Ｈ４ポリペプチドに結合するDuetMab形式の抗体又は抗原結合断片が含まれる。表１のＣＤＲは、Kabatのシステムに基づいて決定される。
【０１７１】

【表１】

表1. ADCの抗体又は抗原結合断片の配列

識別名	配列番号	配列
ZY0EPQ-E02; CHDR1	1	GYYWN
ZY0EPQ-E02; CHDR2	2	EINHSGSTNYNPSLKS
ZY0EPQ-E02; CHDR3	3	NLYNWNLDS
ZY0EPQ-E02; CLDR1	4	RASQGIRNDLG
ZY0EPQ-E02; CLDR2	5	VASSLQS
ZY0EPQ-E02; CLDR3	6	LQHNSYPRT
ZY0EQD-E02; CHDR1	7	GYYWN
ZY0EQD-E02; CHDR2	8	EINHSGSTSYNPSLKS
ZY0EQD-E02; CHDR3	9	VLYNWNVDS
ZY0EQD-E02; CLDR1	10	RASQDIRNDVG
ZY0EQD-E02; CLDR2	11	AASRLQS
ZY0EQD-E02; CLDR3	12	LQHNSYPRT
ZY0EOB-F05; CHDR1	13	SGGYYWS
ZY0EOB-F05; CHDR2	14	NIYYSGSTYYNPSLKS
ZY0EOB-F05; CHDR3	15	EKALATVTPSGYENYYTVDV
ZY0EOB-F05; CLDR1	16	WASQGISSYLA
ZY0EOB-F05; CLDR2	17	AASTLQS
ZY0EOB-F05; CLDR3	18	QHLNSYPLT
ZY0EO5-E07; CHDR1	19	SGGYYWS
ZY0EO5-E07; CHDR2	20	NIYYSGSTYYNPSLKS
ZY0EO5-E07; CHDR3	21	EKALASVIPSGYENYYVVDV
ZY0EO5-E07; CLDR1	22	WASQGIAGYLA
ZY0EO5-E07; CLDR2	23	AASTLQS
ZY0EO5-E07; CLDR3	24	QHLNSYPLT
ZY0EP0-C07; CHDR1	25	DYYMS
ZY0EP0-C07; CHDR2	26	YISSSGSTIYYTDSVKG
ZY0EP0-C07; CHDR3	27	DGVGFDY
ZY0EP0-C07; CLDR1	28	RASQSVSSSYLA
ZY0EP0-C07; CLDR2	29	AASSRAT

【０１７２】

【表２】

ZY0EP0-C07; CLDR3	30	QQYGSSPLYT
ZY0EPQ-E02, 可変重鎖	31	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWN WIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPSLKSRVTIL VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARNLYNWNLD SWGQGTLVTVSS
ZY0EPQ-E02, 可変軽鎖	32	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGW YQQKPGRAPKRLIYVASSLQSGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPRTFGQGTKVE IK
ZY0EQD-E02, 可変重鎖、 例えば、前生殖系列化	33	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWN WIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTSYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARVLYNWNVD SWGQGTLVTVSS
ZY0EQD-E02, 可変軽鎖	34	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDVGW YQQKPGKAPKRLIYAASRLQSGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPRTFGQGTKVE IK
ZY0EOB-F05, 可変重鎖	35	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSDGSISSGGYY WSWIRQHPGKGLEWIGNIYYSGSTYYNPSLKSRVT ISVDTSKNQFSLKLNSVTAADTAVYYCATEKALAT VTPSGYENYYTVDVWGQGTTVTVSS
ZY0EOB-F05, 可変軽鎖	36	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCWASQGISSYLAW YQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPEDFATYYCQHLNSYPLTFGGGTKVE IK
ZY0EO5-E07, 可変重鎖	37	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYY WSWIRQHPGKGLEWIGNIYYSGSTYYNPSLKSRVT ISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREKALAS VIPSGYENYYVVDVWGQGTTVTVSS
ZY0EO5-E07, 可変軽鎖	38	DIQLTQSPSFLSASVGGRVTITCWASQGIAGYLAW YQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPEDFATYYCQHLNSYPLTFGGGTKVE IK
ZY0EP0-C07, 可変重鎖	39	QVQLVESGGVLVKPGGSLRLSCAASGFTLSDYYMS WIRQAPGMGLEWVSYISSSGSTIYYTDSVKGRFTI SRDSAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGVGFDY WGQGTLVTVSS
ZY0EP0-C07, 可変軽鎖	40	EIVLTQSPGTLSLFPGERATLSCRASQSVSSSYLA WYQQKPGQSPRLLIYAASSRATGIPDRFSGSGSGT DFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLYTFGQGTK LEIK
Maia 重鎖定常領域、 システイン挿入に下線	41	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPS**C**VFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK

【０１７３】

【表３】

軽鎖定常領域	42	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
ZY0EQD-E02, 可変重鎖、 例えば、前生殖系列化、 例えば、配列番号: 33/ 配列番号: 45のバリアント	43	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCTVYGGSFSGYYWN WIRQPPGRGLEWIGEINHSGSTSYNPSLKSRITIS IDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARVLYNWNVD SWGQGTLVTVSS
ZY0EQD-E02, 軽鎖	44	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDVGW YQQKPGKAPKRLIYAASRLQSGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPRTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
EQD-E02_GL, 可変重鎖、 GL = 生殖系列化	45	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLACTVYGGSFSGYYWN WIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTSYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARVLYNWNVD SWGQGTLVTVSS
EQD-E02-GLY, 可変重鎖、 GLY = Y置換による生殖系列化	46	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLACTVYGGSFSGYYWN WIRQPPGKGLEWIGEI**Y**HSGSTSYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARVLYNWNVD SWGQGTLVTVSS
EQD-E02-GLQ, 可変重鎖、 GLQ = Q置換による生殖系列化	47	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLACTVYGGSFSGYYWN WIRQPPGKGLEWIGEIQHSGSTSYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARVLYNWNVD SWGQGTLVTVSS
E02-GL-Maia-重鎖、 システイン挿入に下線	48	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLACTVYGGSFSGYYWN WIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTSYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARVLYNWNVD SWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSCVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
E02-GLY-Maia-重鎖, GLY = Y置換による生殖系列化	49	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLACTVYGGSFSGYYWN WIRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTSYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARVLYNWNVD SWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSCVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY

【０１７４】

【表４】

		TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
E02-GLQ-Maia-重鎖, GLQ = Q置換による生殖系列化	50	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLACTVYGGSFSGYYWN WIRQPPGKGLEWIGEIQHSGSTSYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARVLYNWNVD SWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSCVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
E02-GL-WT-重鎖	51	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLACTVYGGSFSGYYWN WIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTSYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARVLYNWNVD SWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
重鎖定常領域	52	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSCVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
ヒトB7H4核酸配列、5’ 及び3' UTRを含む	53	GCCACCatggcttccctggggcagatcctcttctg gagcataattagcatcatcattattctggctggag caattgcactcatcattggctttggtatttcaggg agacactccatcacagtcactactgtcgcctcagc tgggaacattggggaggatggaatcctgagctgca cttttgaacctgacatcaaactttctgatatcgtg atacaatggctgaaggaaggtgttttaggcttggt ccatgagttcaaagaaggcaaagatgagctgtcgg agcaggatgaaatgttcagaggccggacagcagtg tttgctgatcaagtgatagttggcaatgcctcttt gcggctgaaaaacgtgcaactcacagatgctggca cctacaaatgttatatcatcacttctaaaggcaag

【０１７５】

【表５】

		gggaatgctaaccttgagtataaaactggagcctt cagcatgccggaagtgaatgtggactataatgcca gctcagagaccttgcggtgtgaggctccccgatgg ttcccccagcccacagtggtctgggcatcccaagt tgaccagggagccaacttctcggaagtctccaata ccagctttgagctgaactctgagaatgtgaccatg aaggttgtgtctgtgctctacaatgttacgatcaa caacacatactcctgtatgattgaaaatgacattg ccaaagcaacaggggatatcaaagtgacagaatcg gagatcaaaaggcggagtcacctacagctgctaaa ctcaaaggcttctctgtgtgtctcttctttctttg ccatcagctgggcacttctgcctctcagcccttac ctgatgctaaaaTAATAA
ヒトB7H4核酸配列, コード配列	54	atggcttccctggggcagatcctcttctggagcat aattagcatcatcattattctggctggagcaattg cactcatcattggctttggtatttcagggagacac tccatcacagtcactactgtcgcctcagctgggaa cattggggaggatggaatcctgagctgcacttttg aacctgacatcaaactttctgatatcgtgatacaa tggctgaaggaaggtgttttaggcttggtccatga gttcaaagaaggcaaagatgagctgtcggagcagg atgaaatgttcagaggccggacagcagtgtttgct gatcaagtgatagttggcaatgcctctttgcggct gaaaaacgtgcaactcacagatgctggcacctaca aatgttatatcatcacttctaaaggcaaggggaat gctaaccttgagtataaaactggagccttcagcat gccggaagtgaatgtggactataatgccagctcag agaccttgcggtgtgaggctccccgatggttcccc cagcccacagtggtctgggcatcccaagttgacca gggagccaacttctcggaagtctccaataccagct ttgagctgaactctgagaatgtgaccatgaaggtt gtgtctgtgctctacaatgttacgatcaacaacac atactcctgtatgattgaaaatgacattgccaaag caacaggggatatcaaagtgacagaatcggagatc aaaaggcggagtcacctacagctgctaaactcaaa ggcttctctgtgtgtctcttctttctttgccatca gctgggcacttctgcctctcagcccttacctgatg ctaaaa
ヒトB7H4ポリペプチド配列; UniProt受入番号 Q7Z7D3	55	MASLGQILFWSIISIIIILAGAIALIIGFGISGRH SITVTTVASAGNIGEDGILSCTFEPDIKLSDIVIQ WLKEGVLGLVHEFKEGKDELSEQDEMFRGRTAVFA DQVIVGNASLRLKNVQLTDAGTYKCYIITSKGKGN ANLEYKTGAFSMPEVNVDYNASSETLRCEAPRWFP QPTVVWASQVDQGANFSEVSNTSFELNSENVTMKV VSVLYNVTINNTYSCMIENDIAKATGDIKVTESEI KRRSHLQLLNSKASLCVSSFFAISWALLPLSPYLM LK

【０１７６】

本明細書に引用される全ての参考文献、例えば特許、特許出願、論文、教科書等及びこれらに引用される参考文献は、それらが既に引用されていない限り、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０１７７】

本開示を限定することなく、本開示のいくつかの態様が例示目的で本明細書に記載される。

【実施例】

【０１７８】

実施例

以下の実施例は、本開示の具体的な態様、及びそれらの様々な使用を例示する。それらは、あくまで説明を目的として記載され、決して本開示の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

【０１７９】

ＡＺＤ８２０５は実施例における処置のために提供される。ＡＺＤ８２０５は、Ｂ７－Ｈ４（ＶＴＣＮ１）を標的とするＡＤＣであり、切断性マレイミド－ＰＥＧ８－バリン－アラニンリンカーを介してＴＯＰ１ｉ弾頭（「ＡＺ１４１７０１３２」）に複合化されるヒト抗－Ｂ７－Ｈ４抗体（「ＩＮＴ０１６」）からなる。ＡＺＤ８２０５は約８のＤＡＲを有する。ＡＺＤ８２０５の抗体成分は細胞表面のＢ７－Ｈ４に結合し、ＡＤＣの内部移行並びにリソソームへの輸送を促進する。リンカーが酵素的に切断されるとＴＯＰ１ｉ弾頭が放出され、ＴＯＰ１がＤＮＡ上にトラップされ、二本鎖ＤＮＡ切断が形成される。修復されない場合、二本鎖の切断は最終的にはプログラムされた細胞死につながる。

【０１８０】

前臨床薬理学的試験は、ＡＺＤ８２０５の主な作用機序はＢ７－Ｈ４陽性腫瘍細胞へのＴＯＰ１ｉ弾頭の細胞内送達であることを示唆している。ｉｎ　ｖｉｔｒｏでのアッセイにより、ＡＺＤ８２０５はＢ７－Ｈ４発現腫瘍細胞に特異的に結合し、細胞傷害性を示すが、Ｂ７－Ｈ４陰性細胞には結合しないことが実証された。ヒト腫瘍異種移植マウスモデルを用いたｉｎ　ｖｉｖｏでの薬物動態試験の結果は、ＡＺＤ８２０５の用量依存的な蓄積及びγＨ２ＡＸ病巣（ＤＮＡ二本鎖切断の指標）の陽性染色の増加、切断型カスパーゼ－３の上昇、並びに経時的な上皮細胞密度の全体的な減少を示し、ＡＺＤ８２０５が腫瘍細胞でＢ７－Ｈ４に結合することを示唆しており、ＤＮＡ損傷及びアポトーシスによる細胞死を引き起こし、ＴＯＰ１ｉ弾頭の作用機序と一致している。

【０１８１】

その後の、ヒト腫瘍細胞株由来異種移植片及びトリプルネガティブ乳癌の患者由来異種移植片モデルにおけるＡＺＤ８２０５のｉｎ　ｖｉｖｏでの有効性試験では、ＡＺＤ８２０５の単回ＩＶ投与が標的依存性と用量依存性の両方に抗腫瘍効果をもたらすことが更に実証された。トリプルネガティブ乳癌の患者由来異種移植モデル（Ｎ＝２６）を評価する試験では、１．２５ｍｇ／ｋｇ又は３．５ｍｇ／ｋｇの単回ＩＶ投与により、それぞれ２６モデル中１２モデル（４６％）と２６モデル中１８モデル（６９％）で、効果的な腫瘍退縮（ベースラインから３０％以上の腫瘍体積の減少）が生じた。Ｂ７－Ｈ４発現とＡＺＤ８２０５奏効の関係を解明するために、免疫組織染色及び画像解析技術を使用して、各患者由来の異種移植片モデルにおけるＢ７－Ｈ４発現を定量化した。１．２５ｍｇ／ｋｇのＡＺＤ８２０５による処置後にＢ７－Ｈ４発現と抗腫瘍効果との間に統計的に有意な関連性が観察され、Ｂ７－Ｈ４レベルの上昇がＡＺＤ８２０５奏効と関連していることが示唆された。

【０１８２】

実施例１：開始用量の正当性

以下の実施例に記載されるように、ＡＺＤ８２０５単剤療法は、０．８ｍｇ／ｋｇ～３．２ｍｇ／ｋｇの範囲の用量レベルで静脈内Ｑ３Ｗで調査される。単剤ＡＺＤ８２０５の推奨開始用量０．８ｍｇ／ｋｇは、カニクイザルにおける優良試験所基準（ＧＬＰ）毒性研究、カニクイザルからヒトへの薬物動態（ＰＫ）のスケーリング、及びＦＤＡ規制ガイドラインの結果に基づく。用量の増分及び臨床的に有効な用量範囲（０．８～２．４ｍｇ／ｋｇ）が決定され、モデル化された曝露量が推定された。ＡＺＤ８２０５の重度の毒性が発現しない最大投与量（ＨＮＳＴＤ）は、カニクイザルを対象としたＧＬＰ試験において、３週間毎（Ｑ３Ｗ）合計２回の用量で１５ｍｇ／ｋｇと特定され、このＨＮＳＴＤのヒト等価用量（ＨＥＤ）は「米国ＦＤＡの業界向けガイダンス：成人健康ボランティアを対象とした治療薬の初期臨床試験における最大安全開始用量の推定」に基づいて４．８ｍｇ／ｋｇと計算された。ヒト初回投与（ＦＴＩＨ）試験における臨床開始用量０．８ｍｇ／ｋｇ　Ｑ３Ｗの選択は、４．８ｍｇ／ｋｇのＨＥＤの６分の１に基づく。用量０．８ｍ

ｇ／ｋｇのＡＺＤ８２０５　Ｑ３Ｗを１時間の静脈内注入で投与すると、ＡＺＤ８２０５の定常状態血漿曝露は１６μｇ／ｍＬのC_{max}、７７μｇ．ｄ／ｍＬのAUC_{0-21d}と予測される。

【０１８３】

ＡＤＣの開始用量を特定するためのこのアプローチは、ＦＴＩＨ試験において安全性及び効率的な用量漸増の許容可能なバランスをもたらすことが一般に示されている。ヒトの開始用量０．８ｍｇ／ｋｇは、ＨＮＳＴＤに基づく安全マージン：ＨＥＤに基づく６．０５、C_{max}に基づく２０．４、及びＡＵＣに基づく１１．２を有すると予想される。

【０１８４】

実施例２：試験設計及び定義

このヒト初回投与（ＦＴＩＨ）試験は、ＡＺＤ８２０５の安全性、忍容性、及び予備的有効性を最初は単剤療法として評価し、推奨される第２相用量（ＲＰ２Ｄ）を定義した後、進行性又は転移性の固形悪性腫瘍を発現するＢ７－Ｈ４を有する対象において、他の抗癌剤と組み合わせて、マスタープロトコルの文脈内で実施される。このプロトコルでは、薬物動態（ＰＫ）、薬力学（ＰＤｘ）、探索的バイオマーカー、及び抗腫瘍活性を特徴付けることにより、ＡＺＤ８２０５の潜在的な生物学的活性も調査する。

【０１８５】

図１はマスタープロトコルの設計を示す。図１で示されるとおり、試験の目的、理論的根拠、一般的な包含基準と除外基準、安全性評価、並びに全ての副試験に共通する有害事象（ＡＥ）報告など、試験全体に関する情報はマスタープロトコルに記載されている。計画された用量レベルとその根拠、毒性管理、及び用量の変更などのサブ試験固有の情報は、関連するサブ試験で見つけることができる。

【０１８６】

マスタープロトコルは、ＡＺＤ８２０５を評価するいくつかのサブ試験で構成されている。組み合わせ処置のサブ試験は、新たな裏付けとなる前臨床及び／又は臨床データと科学的根拠に基づいて単剤療法の推奨第２相用量（ＲＰ２Ｄ）を定義した後に追加される。各サブ試験には、用量漸増（例えば、パートＡ）及び用量拡大（例えば、パートＢ）が含まれる。各サブ試験の用量漸増（パートＡ）の目的は、Ｂ７－Ｈ４発現腫瘍を有する対象におけるＡＺＤ８２０５の安全性、忍容性、ＲＰ２Ｄ及び／又は最大耐用量（ＭＴＤ）を決定することである。実施例９に記載されているように、この試験のために選択された全ての対象は、それらの腫瘍生検中の細胞の少なくとも２５％がＢ７－Ｈ４陽性であった腫瘍を有していた。ＲＰ２Ｄは、適切なＰＫ、ＰＤ、有効性、安全性、及び忍容性を含む、利用可能な全てのデータをプールして評価することによって選択される。各サブ試験の用量拡大（パートＢ）の目的は、ＡＺＤ８２０５の抗腫瘍活性を評価することである。各サブ試験のパートＢの開始は、パートＡの安全性結果の評価、並びにＡＺＤ８２０５単剤療法及び各組み合わせのＲＰ２Ｄの決定に依存する。

【０１８７】

図２は、以下の実施例で概説されるサブ試験１の試験フローを示す。サブ試験１の事前スクリーニング選択プロセス及びＡＺＤ８２０５の開始用量、全てのサブ試験のパートＡの用量漸増、中止基準、及びコホートサイズなどの試験の重要な側面は、第Ｉ／ＩＩ相腫瘍学試験の許容される方法論に基づく。更に、ＡＺＤ８２０５ＰＫの特性評価、及び必要に応じて追加の代謝物の調査を可能にするために、血液試料が収集される。

【０１８８】

ＡＺＤ８２０５の臨床医薬品開発プログラムの一環として、ＰＤｘ及び探索的バイオマーカー（ＤＮＡ、ＲＮＡ、タンパク質又は代謝物）プロファイルが調査され、それらと薬の効果との関係が研究される。この探索的研究の潜在的な利点としては、（１）処置から最も恩恵を受ける可能性が高い対象の特定；（２）どの対象が処置に反応しない可能性があるかの予測；（３）薬物曝露に関連する副作用の特定；及び（４）新たな毒性の特徴付けが挙げられる。

【０１８９】

要約すると、実施例は、Ｂ７－Ｈ４を発現する腫瘍を有する対象に安全で効果的な新薬を送達するために必要な情報及び理解を提供する。

【０１９０】

定義－以下の用語は、以下の実施例で記載される試験で使用される。用量制限毒性（ＤＬＴ）。ＤＬＴをパートＡ（用量漸増）の間に評価する。ＤＬＴ評価期間は、サイクル１の１日目のＡＺＤ８２０５の初回投与から２１日間、又は代替投与スケジュールが検討されている場合はサイクル１の予定終了日まで（これを含む）である。ＤＬＴは、ＤＬＴ評価期間中に発生し、原疾患又は疾患関連プロセス又は併発疾患に起因しない、変更又は例外を含む、任意のグレード３以上の処置により発生したＡＥと定義される。

【０１９１】

最大耐容量（ＭＴＤ）。ＭＴＤは、目標ＤＬＴ確率が３０％である最高用量として定義される。ＭＴＤは、修正毒性発現確率区間－２（ｍＴＰＩ－２）法を使用して、用量漸増フェーズ中に観察されたＤＬＴ率に適用される等張回帰分析によって決定される（（非特許文献６））。

【０１９２】

有効性の評価。腫瘍奏効は、スケジュールに従ってＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１（（非特許文献７））により評価される。

【０１９３】

腫瘍の評価。腫瘍の評価では、ＩＶ造影剤とともに、胸部、腹部、及び骨盤のコンピュータ断層撮影（ＣＴ、推奨）又は磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）による画像を使用し、更に個々の対象の徴候及び症状に基づいて関与している可能性のある領域を調査し、スクリーニング／ベースライン中、及び試験介入中の定期的な（経過観察）間隔で収集される。この試験の全ての対象についてスクリーニング／ベースラインでは脳のスキャン（ＭＲＩが好ましい）が必須である。ベースライン後の脳ＭＲＩは、ベースラインで脳転移のある対象にのみ実施する必要があるが、脳転移のない対象は、臨床的に指示されない限り、その後の腫瘍評価のために追加の脳スキャンを必要としない。ベースラインの腫瘍評価に使用される画像診断法は、可能であれば試験全体を通じてその後の各追跡評価でも一貫して同じに保たれる。

【０１９４】

スクリーニング／ベースライン画像処理は、試験介入開始の２８日以上前に実施され、理想的には試験介入開始のできるだけ直前に、及び開始前に実施される。標準的な臨床診療の一環として、スキャンは、インフォームドコンセントの前に得る（ただし２８日以内に取得されたスキャンは許容される）。腫瘍の評価は、ＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１によって定義され、治験責任医師によって評価される客観的な疾患の進行、又は同意の撤回まで、それぞれのサブ試験のスケジュールに従って実行される。奏効（完全奏効（ＣＲ）又は部分奏効（ＰＲ））は、最初の奏効の記録から少なくとも４週間後に、繰り返しの連続スキャンによって確認される。

【０１９５】

ＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１に従って、腫瘍マーカーは腫瘍奏効の評価には使用されない。腫瘍マーカーは個別の分析のために収集される。しかしながら、結果は、ＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１評価に基づく腫瘍奏効には寄与しない。

【０１９６】

Ｅａｓｔｅｒｎ Ｃｏｏｐｅｒａｔｉｖｅ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ Ｇｒｏｕｐ（ＥＣＯＧ）パフォーマンスステイタス（ＰＳ）。対象のパフォーマンスステイタスは、ＥＣＯＧ　ＰＳスケールを使用して、それぞれのサブ試験のスケジュールに詳細に記載されているように評価される。

【０１９７】

有害事象。有害事象（ＡＥ）とは、医薬品を投与された対象又は臨床試験対象における任意の望ましくない医学的出来事の発生であり、必ずしもこの処置との因果関係を有さないものである。したがって、ＡＥは、医薬品に関連しているとみなされるかどうかに関係

なく、医薬品の使用に一時的に関連する、好ましくない意図しない兆候（検査所見の異常など）、症状（例えば、吐き気、胸痛）、又は疾患である可能性がある。

【０１９８】

ＡＥという用語は、重篤なＡＥと非重篤なＡＥの両方を含むために使用され、既存の医学的出来事の悪化を含み得る。ＡＥは、試験介入が行われていない場合でも、導入期間又はウォッシュアウト期間を含め、いつでも発生する可能性がある。

【０１９９】

重篤な有害事象。重篤な有害事象（ＳＡＥ）は、以下の基準の１つ以上を満たす、任意の研究フェーズ（つまり、導入、処置、ウォッシュアウト、経過観察）中に発生するＡＥである：（１）死に至る；（２）即座に生命を脅かす；（３）対象の入院若しくは既存の入院の延長が必要；（４）持続的若しくは重大な障害若しくは無能力をもたらす；（５）先天性異常若しくは先天性欠損症である；（６）対象を危険にさらす可能性がある、又は上記の結果のいずれかを防ぐために医学的処置が必要になる可能性がある重要な医療事象である。

【０２００】

疾患の進行。疾患の進行は、治験薬が試験されている病気に起因する対象の病態の悪化と考えることができる。それは、試験中の疾患の重症度の増加、及び／又は疾患の症状の増加であり得る。試験中の原発癌への新たな転移の発生又は既存の転移の進行は、ＡＥではなく疾患の進行と考えるべきである。明らかに疾患の進行が原因である事象は、試験中にＡＥとして報告されるべきではない。

【０２０１】

新たな癌。新たな癌の発生は、ＳＡＥとみなされる必要がある。新たな原発癌とは、試験介入を実施する主な理由ではなく、対象がこの試験に参加した後に特定された癌のことである。元々の癌の転移は含まれない。

【０２０２】

実施例３：ＡＺＤ８２０５の製剤化及び投与

本実施例は、ＡＺＤ８２０５の製剤化及び投与を示す。ＡＺＤ８２０５は、凍結乾燥又は液体製品のいずれかとしてパートＡ及びパートＢで供給される。

【０２０３】

凍結乾燥ＡＺＤ８２０５は、１バイアル当たり１００ｍｇのＡＺＤ８２０５（公称）を含む滅菌凍結乾燥固体として、２０Ｒの琥珀色バイアルに入れて供給される。ＡＺＤ８２０５治験薬（ＩＰ）は、使用前は２℃～８℃（冷蔵）で保存し、光にさらされないよう保護されなければならない。ＡＺＤ８２０５バイアルは凍結させてはならない。

【０２０４】

液体ＡＺＤ８２０５は、ＩＶ注入コンポーネント及び希釈液に対するＡＺＤ８２０５の適合性を確保するために、静脈内バッグ保護剤（ＩＶＢＰ）溶液として供給される。ＩＶＢＰは、２℃～８℃（冷蔵）で保存した。凍結乾燥ＡＺＤ８２０５は、ＩＶＢＰ溶液では再構成されなかった。再構成のために注射用滅菌水が使用される。

【０２０５】

全てのＩＰは安全で乾燥した場所に保管する必要がある。バイアルは遮光して２℃～８℃（冷蔵）で保管しなければならず、凍結させてはならない。

【０２０６】

体重に基づく用量は、次式を使用して計算される：

【数１】

$$用量\,(mL) = \frac{対象の体重\,(kg) \times 用量レベル\left(\frac{mg}{kg}\right)}{治験薬濃度\left(\frac{mg}{mL}\right)}$$

【０２０７】

実施例４：初期のリスク／効果の評価

ＡＺＤ８２０５投与のリスクを評価し、パートＡ及びパートＢに適切なＡＺＤ８２０５用量を提供するために試験が実施される。

【０２０８】

ＡＺＤ８２０５の安全性を評価する前臨床毒性研究では、予想される臨床有効範囲を超えるレベルでカニクイザルにおけるＡＺＤ８２０５への曝露により、市販されている他のＴＯＰ１ｉＡＤＣと一致する変化が誘発されることが示された。毒性の主要な標的臓器は、細胞の代謝回転が速い臓器（例えば、骨髄及び精巣）であった。

【０２０９】

非ＧＬＰ用量範囲調査試験では、オスのカニクイザルを１５、２０、２２．５、及び２５ｍｇ／ｋｇの用量レベルでＡＺＤ８２０５に曝露した（ＩＶ　Ｑ３Ｗ×２）。結果は予想どおりであり、細胞傷害性ＴＯＰ１阻害剤と一致した。用量レベル≧２０ｍｇ／ｋｇは許容されなかった。用量レベル≧２０ｍｇ／ｋｇでは、瀕死の兆候に加えて、造血系に対して中等度から顕著な影響（最も顕著なのはリンパ球、好中球、及び網赤血球の減少）があり、中等度から顕著な骨髄の細胞性低下及び他のリンパ系器官の細胞性の低下との組織学的相関を伴った；胃腸管毒性は大腸及び小腸の粘膜に認められ（最小限から顕著な変性及び再生）、動物の瀕死状態の主な原因と考えられた。

【０２１０】

ＡＺＤ８２０５処置関連薬理効果を示す他の臓器には、腎臓、肝臓、膵島、及び精巣における可逆的な軽度から中等度の組織病理学的所見が含まれていた。これらの処置関連所見の一部は、ストレス／体調不良及び臨床状態の悪化を示すものでもあった。

【０２１１】

肝臓及び腎臓では、軽度の一過性の肝臓酵素の増加（４～６日目のみ、対照のＡＬＴ／ＡＳＴレベルの２倍であるが、組織病理学的相関は見られない）及び脱水症状の臨床観察と相関関係がある腎臓酵素の顕著な増加など、臨床化学変化が認められた。全ての変化は、４３日目の予定された解剖前に回復可能であった。生残動物（２２．５ｍｇ／ｋｇで２／３、及び１５ｍｇ／ｋｇで３／３）では、造血系への影響も見られたが、その影響は最小限から軽度であった。唯一の処置関連顕微鏡所見が、２２．５ｍｇ／ｋｇ　ＩＶ　Ｑ３Ｗ×２を投与された動物の試験で認められ、やはりＴＯＰ１阻害剤の作用機序（ＭＯＡ）と一致していた。１５ｍｇ／ｋｇでは、検査されたどの臓器にも組織病理学的所見はなかった。

【０２１２】

カニクイザルを対象とした、６週間の回復期間を伴う極めて重要なＧＬＰ６週間反復投与（Ｑ３Ｗ×２）ＩＶ試験では、１５ｍｇ／ｋｇ以下の用量レベルでは有害な所見は示されなかった（試験した最大用量及びＨＮＳＴＤ）。全ての主要な臓器及び機能（呼吸器、心血管、腎臓、肝臓、及び神経系）が評価され、生存率、局所（皮膚）耐性、体重、心電図、血圧、呼吸数、検眼鏡検査、神経学的エンドポイント、臨床化学、尿検査、全身性サイトカイン放出又は凝固パラメータに関して、ＡＺＤ８２０５関連の臨床兆候又は影響は認められなかった。唯一の処置関連変化は、用量レベル≧１０ｍｇ／ｋｇで観察され、造血系に対するＡＺＤ８２０５の予想される薬理活性と関連しており、６週間の回復フェーズ中に可逆的であった一部の赤血球パラメータに対する最小限の一時的な影響が含まれていた。

【０２１３】

オス及びメスのカニクイザルを対象とした極めて重要なＧＬＰ　ＡＺＤ８２０５毒性試験では、１５ｍｇ／ｋｇ以下の用量レベル（性混合平均　９６３μｇ．ｄ／ｍＬのＡＵＣ及び３２３μｇ／ｍＬのC_{max}の全身曝露）で肝酵素上昇、過敏症／アナフィラキシー、又は注入関連奏効の証拠は見出されなかった。これらの値は、本試験の開始用量で予測される最小臨床有効性ＡＵＣ（７７μｇ．ｄ／ｍＬ）及びC_{max}（１６μｇ／ｍＬ）レベルをそれぞれ上回る約１３倍及び２０倍の安全マージンを提供すると予想される。用量範囲調査試験で肝酵素の変化が認められた場合、それらは最小限（約２倍）、一過性（一部の動物では１～２日で認められる）であり、肝細胞壊死を伴わず、動物への１５ｍｇ／

ｋｇのＡＺＤ８２０５の投与終了までに完全に回復可能である。
【０２１４】
実施例５：試験対象
本実施例は、サブ試験１のパートＡ及びパートＢ試験のための対象を選択するための基準を提供する。
【０２１５】
パートＡ及びパートＢのための組み入れ基準：
１．　試験に登録する際は１８歳以上である必要がある。
２．　登録時、０又は１のEastern Cooperative Oncology Group（ＥＣＯＧ）パフォーマンスステイタス。
３．　再発／転移性固形腫瘍を有する対象は、腫瘍の種類及び病期に応じた、又は以前の処置に対する奏効及び／又は忍容性に基づいて臨床試験が次の処置に最適な選択肢である場合は、以前に十分なＳｏＣ療法を受けていなければならない。
４．　対象は、ＣＴ又はＭＲＩで最長直径で≧１０mmとしてベースラインで正確に測定可能であり（≧１５mmの短軸を有する必要があるリンパ節を除く）、正確な繰り返し測定に適している、少なくとも１つの病変によって定義される、ＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１に従って測定可能な疾患を患っていなければならない。以前に放射線照射を受けた病変又は放射線分野の病変は、その病変（複数可）がＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１によって明確な疾患進行を示していない限り、標的病変として使用すべきではない。他に生検に適した病変がなく、所定の要件を満たしている場合を除き、標的病変をベースライン腫瘍生検に使用すべきではない。
５．　予測される平均余命≧１２週。
６．　表２に定義されている適切な臓器機能。
【０２１６】
【表６】

表 2. 適切な臓器及び骨髄機能の基準

タイプ	パラメータ	値
血液	ヘモグロビン	≥ 9.0 g/dL (5.59 mmol/L) 初回投与前 28 日以内に輸血を行っていない
	好中球絶対数	≥ 1.5 × 10^9/L ($1mm^3$ 当たり 1500)
	血小板数	≥ 100 × 10^9/L ($1mm^3$ 当たり 100000)
	プロトロンビン時間-INR 及び aPTT	≤ 1.5 × 制度上の ULN
肝臓	総ビリルビン	≤ 1.5 × 制度上の ULN(ギルバート症候群がない場合)
		≤ 3 × 制度上の ULN(対象がギルバート症候群を有する場合)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパルテートアミノトランスフェラーゼ	≤ 3 × 制度上の ULN、ただし肝転移が存在しない場合、その場合は ≤ 5 × ULN でなければならない
腎臓	CrCl (Cockcroft と Gault の式 (Cockcroft and Gault 1976)を使用して計算される)	クレアチニン≤ 1·5 × ULN 又は CrCl ≥ 60 mL/分 (Cockcroft-Gault 又は 24 時間蓄尿による)

aPTT =部分的プロトロンビン時間; CrCl =クレアチニンクリアランス; D1C1 =1 日目サイクル 1; INR =国際標準比; ULN = 正常上限。

【０２１７】

実施例６：パートＡ用量漸増

本実施例は、パートＢに対するＡＺＤ８２０５の投与量を決定するためのパートＡの用量漸増試験について記載する。

【０２１８】

本サブ試験は、単剤療法としてのＡＺＤ８２０５の安全性及び忍容性を調査し、乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、及び胆道癌におけるＡＺＤ８２０５の抗腫瘍活性を評価するために実施されている。ＡＺＤ８２０５はＱ３Ｗで静脈内投与される。この試験は、パートＡ及びＢの両方に適用される次のフェーズで実施される：

１．　プレスクリーニングフェーズ：全ての対象は、Ｂ７－Ｈ４分析用のベースライン組織試料を提供する。Ｂ７－Ｈ４を発現する腫瘍を有する対象は次のフェーズに入る。

２．　スクリーニングフェーズ：対象は試験介入の適格性について評価される。包含基準を全て満たし、除外基準を全く満たさない対象のみが試験に割り当てられる。

３．　処置フェーズ：更なる投与を禁忌とする任意のＡＥ若しくはＡＥ、又は放射線学的進行を含む中止基準のうちの１つが満たされるまで、対象は試験介入を受け続ける。

４．　追跡調査フェーズ：全ての対象は生存について追跡調査される。

【０２１９】

パートＡ（用量漸増）では、陽性レベルのＢ７－Ｈ４腫瘍発現を有する約６０人の対象において　ＡＺＤ８２０５を評価し、ＭＴＤ及び／又はＲＰ２Ｄを決定する。ＲＰ２Ｄは、適切なＰＫ、ＰＤ、有効性、安全性、及び忍容性を含む、利用可能な全てのデータをプールして評価することによって選択される。安全性、ＰＫ、ＰＤｘデータに基づいて、ＳＲＣは中間の用量レベル及び／又は代替の投与スケジュール並びにより長い処置間隔を推奨する場合がある。新たなデータに基づいて、ＭＴＤを超えない任意の用量レベルは、最大１８人の対象（ＰＤｘバックフィルコホートと呼ばれ、合計３６人の対象）まで追加で拡大してもよい。ＰＤｘバックフィルコホートに登録された対象は、ｍＴＰＩ－２アルゴリズムに基づいてＳＲＣによって行われた投与決定に影響を与えない。ＰＤｘバックフィルコホートでは、処置前及び処置中の腫瘍生検が必須である特定の腫瘍タイプを登録する場合がある。これらのＰＤｘバックフィルコホートは、利用可能なデータに基づいて拡大のための最適な用量レベルの選択を知らせる追加のＰＤｘ及び安全性データを提供する。

【０２２０】

パートＡでは、ＩＶを介してＱ３Ｗで、０．８ｍｇ／ｋｇ、１．６ｍｇ／ｋｇ、２．４ｍｇ／ｋｇ、及び３．２ｍｇ／ｋｇの４つの用量レベルを投与した。

【０２２１】

最長２８日間の最初のスクリーニング期間に続いて、パートＡの介入期間が計画された。パートＡの介入期間には２０サイクル以上が含まれ、各サイクルは２１日又は２８日であり、ＡＺＤ８２０５は３週間毎（Ｑ３Ｗ）、つまり２１日のサイクル毎又は２８日のサイクル毎に１回投与される。

【０２２２】

適格性のある対象は、サイクル１の１日目から開始して２０サイクル以上、選択された用量で静脈内（ＩＶ）注入によりＡＺＤ８２０５　Ｑ３Ｗの投与を受ける。対象は、疾患の進行、許容できない毒性、研究者の決定、最大処置サイクルの完了、又は同意の撤回に至るまで、試験介入によって処置される。試験終了まで、生存期間について全ての対象を追跡調査する。

【０２２３】

本発明の期間の後、対象は、疾患の進行、処置の終了病態、及び経過追跡病態について更に評価される。

【０２２４】

実施例７：パートＢ用量拡大

本実施例のパートＢの研究フェーズは、用量拡大を研究するために２．４ｍｇ／ｋｇ用量のＡＺＤ８２０５を使用して実施された。

【０２２５】

目的及びエンドポイントは上記の実施例６で記載されている。

【０２２６】

パートＢ（用量拡大）は、予備的な有効性を調査し、特定の集団からの約２２０人の対象における安全性データに基づいて開始される。パートＡからの新たなデータのレビューを保留中、４つの拡大コホートが計画されている：

ＢＴＣコホートの約４０人の対象（コホートＢ１）

卵巣癌コホートの約６０人の対象（コホートＢ２）

－ＰＲＲを有する約３０人の対象（コホートＢ２Ａ）

－ＰＳＲを有する約３０人の対象（コホートＢ２Ｂ）

ＨＥＲ２陰性（ＩＨＣ：０、１＋、２＋／ＩＳＨ－、最新のＡＳＣＯ／ＣＡＰガイドラインで定義されている）乳癌コホート全体で約９０人の対象（コホートＢ３）：

－ＨＲ＋、ＨＥＲ２陰性乳癌を有する約３０人の対象（コホートＢ３Ａ）

－ＴＮＢＣを有する約３０人の対象（コホートＢ３Ｂ）

－ＴＯＰ１ｉ　ＡＤＣで予め処置されているＨＲ±、ＨＥＲ２陰性乳癌を有する約３０人の対象（コホートＢ３Ｃ）

子宮内膜癌コホートの約３０人の対象（コホートＢ４）。

【０２２７】

各拡大コホートは、新たなデータに応じて、複数の用量レベル又はスケジュールで開始されてもよい。拡大コホートは、並行又は時間差アプローチで同時に又は個別に開始されてもよい。新しい投与スケジュールが検討された場合、用量変更が合意され、以前に確立された安全な曝露範囲に基づいて変更される。拡大コホート内で２つの用量レベル／スケジュールを調査することが決定された場合、パートＢの全体の試料サイズは最大４４０人の対象まで増加する可能性がある。このような場合、対象は、選択された用量レベル／スケジュールにランダム化されてもよく；割り当ては盲検化されない。ランダム化は１日目に行われる。

【０２２８】

全ての対象についての安全性及び忍容性のデータは定期的に評価され、対象の臨床反応状態はＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１に従って分類される。

【０２２９】

実施例８：予備的なパートＡ及びパートＢの結果

上記の実施例で記載した試験のパートＡ及びパートＢ部分で３５人の対象が評価されており、１６人の対象の評価が進行中である。

【０２３０】

表３は、パートＡ及びパートＢで評価される対象の個体群統計を示す。

【０２３１】

【表７】

表 3. 評価される対象の個体群統計

		ITT 全体(N=31)
年齢中央値		56 (24-88)
性別	女	28
	男	3

【０２３２】

予備的なＰＫデータが提供される。データは、ｎ＝３ポイント（０．８ｍｇ／ｋｇ）、ｎ＝９ポイント（１．６ｍｇ／ｋｇ）、ｎ＝９（２．４ｍｇ／Ｋｇ）、及びｎ＝５ポイント（３．２ｍｇ／Ｋｇ）から入手できる。ＰＫデータによれば、ＡＺＤ８２０５　ＡＤＣの総濃度及び抗体の総濃度は、試験した全ての用量レベルで同等であり、弾頭の結合が対象内で安定していることを示している。特に、ＡＺＤ８２０５の曝露は前臨床予測と一致

しており、用量に比例して増加し、半減期＝４．９～７．２日である。更に、１．６及び２．４ｍｇ／ｋｇ（それぞれ、ＡＵＣ（０－２１）１４３．５±３９．２及び１９０．９±１０．１日＊μｇ／ｍＬ）でのＡＺＤ８２０５曝露は、予測有効範囲（８０～２３０日＊μｇ／ｍＬ）内である。血漿中の非共役弾頭の暴露は、予測されるＡＵＣの１．２倍以内である。

【０２３３】

コンピュータ断層撮影データは、ＡＺＤ８２０５が、乳癌（ＢＣ）、卵巣癌（ＯＣ）、及び子宮内膜癌（ＥＣ）で活性を有することを示唆している。特に、４人の対象では、腫瘍マーカーの減少＋標的病変（１ｕＰＲ及び３ｃＰＲ）の縮小（＞３０％）の両方が示された。１８人の対象はＲＥＣＩＳＴによりＢｏＲとしてＳＤと示された（腫瘍縮小率が２０％以上で継続中の対象４人を含む）。腫瘍マーカーは、ＯＣ、ＢＣ、及びＥＣの全ての用量レベルにわたって、評価可能な１０／２４ポイントで＞５０％減少した。ｃｔＤＮＡ分子測定により、評価可能な対象Ｎ＝１４／２１（約６７％）で奏効が示された－用量レベル２（ＤＬ２）ではＮ＝５／８対象（６３％）、用量レベル３（ＤＬ３）ではＮ＝６／９対象（６７％）、用量レベル４（ＤＬ４）では３／４対象（７５％）、パターンは臨床奏効及び腫瘍マーカーとほぼ一致していた。

【０２３４】

測定可能なＣＡ１２５を有するＯｖＣａ対象（＞２×ＵＬＮ）を図３にプロットし、ここでは、１．６、２．４、及び３．２ｍｇ／ｋｇのＡＺＤ８２０５に対する奏効が確認されている。ｃｔＤＮＡ分子奏効は、１．６、２．４、及び３．２ｍｇ／ｋｇで約６７％の評価可能な対象（ｎ＝１４／２１）で観察された。ｃｔＤＮＡの変化は主に臨床奏効を反映しており、利益を得ている対象で観察されるｃｔＤＮＡの減少がより大きくなる。新たな前臨床／臨床有効性の結果を表６に示す。

【０２３５】

【表８】

表 6. BC 及び OvCA で観察された臨床的な AZD8205 活性、EC における活性の予備的兆候

	卵巣	CCA	BC	EC
投与された対象(継続中)	**15 (11)**	**8 (0)**	**9 (3)**	**3 (2)**
0.8 mpk	1 (0)	2 (0)	0	0
1.6 mpk	2 (1)	2 (0)	5 (1)	1 (0)
2.4 mpk	9 (3.2 から減少した 7+2 用量)	4 (0)	3 (3.2 から減少した 1+1 用量)	1 (1)
3.2 mpk	3 (1)	0 (0)	1 (0)	1 (1)
以前のラインの中央値 Tx	5 (3-8)	2.75 (2-4)	4.5 (2-7)	5 (5)
以前の Top1i 化学療法	25% (3/12)	57% (4/7, irino)	0%	0%
以前の白金 %	100% (12/12)	87.5% (7/8)	22.2% (2/9)	100% (3/3)
腫瘍マーカー/評価可能な対象の ctDNA の減少 (eval)	CA125 ↓ (>50%): 7/9 eval ctDNA: **3 cMR**, 3pMR, 2 nMR (n=8)	No 腫瘍マーカー ↓ 6 eval pts で ctDNA: 1pMR, 2 nMR, (n=3)	CA15-3 ↓ 4/5 eval pts で ctDNA: HR^+ 3 pMR (n=3) HR^- 2 pMR 3 nMR (n=5)	CA125 ↓ 2/2 eval pts で ctDNA: 2pMR, (n=2)
ORR (奏効評価可能な対象における)	**18% (2PR/11)** **2 PR, 7 SD, 2 PD**	**0% (0/8)** **6 PD, 2 SD**	**22.2% (2PR/9)** **1 PR, 1 uPR/PD, 5 SD, 2 PD**	**ORR 0% (0/3)** **3 SD** (2継続中−27%及び−17%)
Ph2 拡大設計	2-3L PRR / 2-4L PSR	2-3L BTC	≤ 3 前ライン化学療法	2-3L (1ラインプラチナのみ)

【０２３６】

実施例９：選択した対象のＢ７－Ｈ４カットオフの決定

上記の実施例に記載したヒトにおける最初の試験の初期段階において、より高い全奏効率（ＯＲＲ）が、より高いレベルのＢ７－Ｈ４発現を有する腫瘍を有する対象において見られ、ＡＺＤ８２０５による処置によりよく奏効することが観察された。全対象対Ｂ７－Ｈ４発現対象のＯＲＲを以下の表７にまとめる。

【０２３７】

【表９】

表 7. B7-H4 発現体と比較した全ての対象の ORR

	胆管癌(CCA)	卵巣癌	トリプル-ネガティブ乳癌(TNBC)
ORR - 全試料	14%	47%	69%
ORR - B7-H4 発現体	21%	64%	79%

【０２３８】
継続的なヒト試験のためのＢ７－Ｈ４発現カットオフを決定するために、ＣＣＡ、卵巣癌、及びＴＮＢＣについてマウス異種移植片試験を実施した。ＡＺＤ８２０５の投与の２１日前に、無胸腺ヌードマウス（Ｆｏｘ１ｎｕ）又はＮＯＤ－ＳＣＩＤマウスのいずれかに腫瘍を異種移植した。ＡＺＤ８２０５は、０日目に単回静脈内投与として投与された。腫瘍成長の変化を処置後２８日目にモニタリングした。腫瘍成長パーセントの変化対Ｂ７－Ｈ４を発現する細胞のパーセンテージのプロットを図４に示す。
【０２３９】
受信者操作特性（ＲＯＣ）曲線が各用量について決定され、その曲線を使用して各用量でのＹｏｕｄｅｎ統計量が計算された。Ｙｏｕｄｅｎ統計量は、図５に示されるように、Ｂ７－Ｈ４細胞のパーセンテージに対してプロットされる。Ｙｏｕｄｅｎ統計量１は完全なバイオマーカーを表し、統計量０はバイオマーカーが非分化であることを意味する。図５で見られるように、Ｙｏｕｄｅｎ統計量は、Ｂ７－Ｈ４パーセンテージが２５％以上でプラトーになった。したがって、２５％Ｂ７－Ｈ４発現カットオフを使用して使用される用量を評価する。
【０２４０】
実施例１０：高度に予め処置を受けた対象の全奏効率。
上記の実施例に記載した試験からの高度に予め処置を受けた合計４４人の対象を客観的奏効率（ＯＲＲ）について評価した。表６を考慮した２番目のデータカットの一部として表８に示すように、４４人の対象は、卵巣癌を有する１８人の対象、胆管癌（ＣＣＡ）を有する９人の対象、乳癌（ＢＣ）を有する１２人の対象、及び子宮内膜癌（ＥＣ）を有する５人の対象を含む。これらの４４人の対象のうち、４０人のＯＲＲについて評価した。対象の一部は、表８に示すように、以前にプラチナ化学療法で処置を受けていた。表８に示されるように、腫瘍マーカーの大幅な減少及び／又はｃｔＤＮＡの減少を有する対象の場合、平均ＯＲＲは約２５％である。
【０２４１】

【表１０】

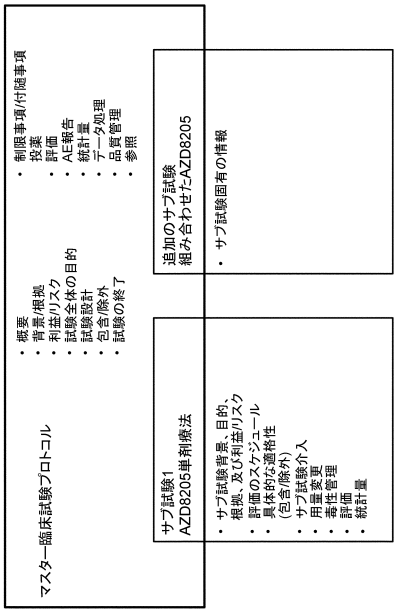
表８．高度に予め処置を受けた対象のORR

	全体	卵巣	CCA	BC	EC
投与された患者(継続中) 0.8 mpk 1.6 mpk 2.4 mpk 3.2 mpk	**44 (17)** 3 (0) 17 (8) 19 5 (1)	**18 (8)** 1 (0) 3 (2) 11 3 (1)	**9 (1)** 2 (0) 3 (1) 4 (0) 0 (0)	**12 (4)** 0 8 (3) 3 (1) 1 (0)	**5 (4)** 0 3 (2) 2 1 (0)
以前のラインの中央値 Tx	4 (2-8)	5 (3-8)	2.75 (2-4)	4 (2-7)	4 (2-5)
以前の白金 %	75% (33/44)	100% (12/12)	87.5% (8/9)	18% (2/11)	100% (4/4)
評価可能な対象の腫瘍マーカーの減少	CA125/CA15-3↓: 58% (14/24)	>50% CA125↓: 54% (7/13)	CA199/CEA ↓: 14% (1/7)	CA15-3↓: 50% (4/8)	CA125↓: 100% (3/3)
評価可能な対象の ctDNA の減少	75% (18/24)	89% (8/9) 4 cMR, 4pMR	50% (2/4) 2pMR	66.7% (6/9) HR^+ 3/3 pMR, HR^- 3 pMR	100% (2/2) 2pMR
奏効評価可能な患者における ORR	**25% (10/40)** * 7cPR, 3 uPR	**19% (3/16)** **3 PR, 10 SD, 3 PD**	**0% (0/9)** **7 PD, 2 SD**	**45% (5/11)**** **2 PR, 3 uPR, 5 SD, 2 PD**	**ORR 50% (2/4)** **1PR, 1uPR, 2 SD**

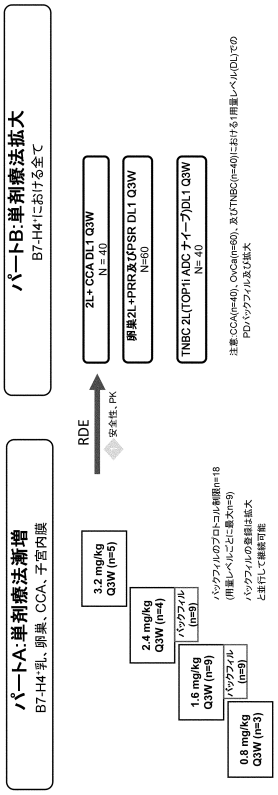
* TOP1i ナイーブ患者における有効用量レベル (1.6 ～ 3.2 mg/kg) での ORR = 34% (10/29 患者)。
** サブセット別の BC ORR: HR+ 3 PR/4 評価可能、HR- 2 PR/7 評価可能

【図面】

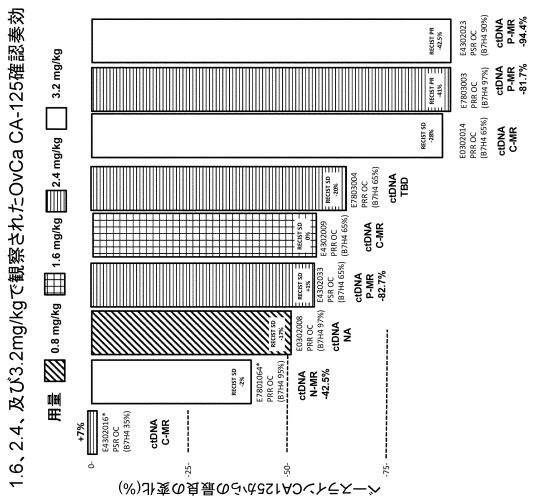
【図１】


マスタープロトコル構造
マスター臨床試験プロトコル
・概要
・背景/根拠
・利益/リスク
・試験全体の目的
・試験設計
・包含/除外
・試験の終了
・制限事項/付随事項
・投薬
・評価
・AE報告
・統計量
・データ処理
・品質管理
・参照
サブ試験1
AZD8205単剤療法
・サブ試験背景、目的、根拠、及び利益/リスク
・評価のスケジュール
・具体的な適格性（包含/除外）
・サブ試験介入
・用量変更
・毒性管理
・評価
・統計量
追加のサブ試験
組み合わせたAZD8205
・サブ試験固有の情報

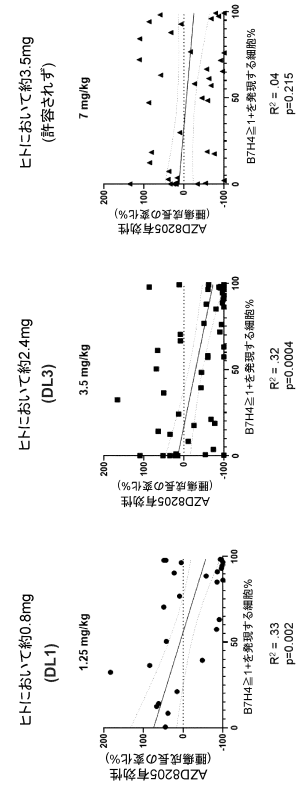
【図２】


パートA:単剤療法漸増
B7-H4+乳、卵巣、CCA、子宮内膜
パートB:単剤療法拡大
B7-H4+における全て
RDE
安全性、PK
0.8 mg/kg Q3W (n=3)
1.6 mg/kg Q3W (n=9)
2.4 mg/kg Q3W (n=4)
3.2 mg/kg Q3W (n=5)
バックフィル (n=9)
バックフィル (n=9)
バックフィルのプロトコル制限n=18
(用量レベルごとに最大n=9)
バックフィルの登録は拡大
と並行して継続可能
2L+ CCA DL1 Q3W
N = 40
卵巣2L+PRR及びPSR DL1 Q3W
N=60
TNBC 2L(TOP1i ADC ナイーブ)DL1 Q3W
N= 40
注意:CCA(n=40)、OvCa(n=60)、及びTNBC(n=40)における1用量レベル(DL)でのPDバックフィル及び拡大

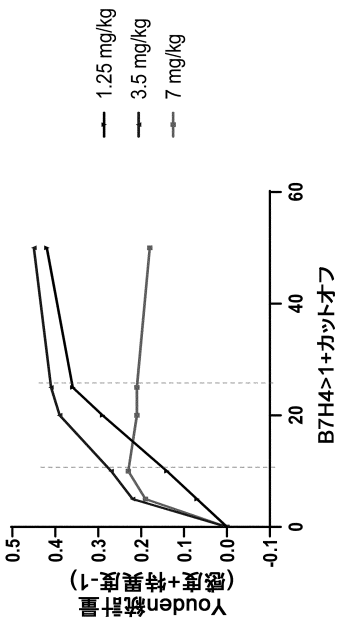
【図３】


1.6、2.4、及び3.2mg/kgで観察されたOvCa CA-125確認奏効
用量
0.8 mg/kg
1.6 mg/kg
2.4 mg/kg
3.2 mg/kg
ベースラインCA125からの最良の変化(%)
+7%
ctDNA C-MR
ctDNA N-MR -42.5%
ctDNA NA
ctDNA P-MR -82.7%
ctDNA C-MR
ctDNA TBD
ctDNA C-MR
ctDNA P-MR -81.7%
ctDNA P-MR -94.4%

【図４】


臨床的に意義のある用量
ヒトにおいて約0.8mg
(DL1)
1.25 mg/kg
ヒトにおいて約2.4mg
(DL3)
3.5 mg/kg
ヒトにおいて約3.5mg
(許容されず)
7 mg/kg
AZD8205有効性
(腫瘍成長の変化%)
B7H4≧1+を発現する細胞%
R² = .33
p=0.002
R² = .32
p=0.0004
R² = .04
p=0.215

【図５】



【配列表】
2024159372000001.xml

【外国語明細書】
2024159372000036.pdf

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*35/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/08		
Ａ６１Ｐ	*1/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02		
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/16		
Ａ６１Ｐ	*1/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１０５	
Ａ６１Ｐ	*11/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/06		
Ａ６１Ｋ	*45/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00		
Ａ６１Ｋ	*31/4745*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		
Ａ６１Ｋ	*47/68*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4745		
Ａ６１Ｋ	*47/65*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/68		
Ｃ０７Ｋ	*16/28*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/65		
			Ｃ０７Ｋ	16/28		ＺＮＡ

イギリス国，シービー２　０エイエイ　ケンブリッジ　ケンブリッジ　バイオメディカル　キャンパス　フランシス　クリック　アヴェニュー　１　アストラゼネカ　ユーケー　リミテッド内

Ｆターム（参考）
4C076 CC07 CC15 CC16 CC17 CC26 CC27 CC29 EE41 EE59 FF34
4C084 AA17 NA14 ZA591 ZA661 ZA751 ZA811 ZB211 ZB261 ZB271 ZC201
4C085 AA14 AA16 AA27 CC23 DD62 EE01
4C086 AA01 CB22 MA01 MA04 NA14 ZA59 ZA66 ZA75 ZA81 ZB21 ZB26 ZB27 ZC20
4H045 AA11 AA30 BA10 BA50 BA72 CA40 DA75 DA76 EA20