(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-514506
(P2024-514506A)
(43)公表日　令和6年4月2日(2024.4.2)

| (51)国際特許分類 | | | FI | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *Ａ６１Ｋ* | *47/68* | *(2017.01)* | Ａ６１Ｋ | 47/68 | | ２Ｇ０４５ |
| *Ａ６１Ｐ* | *11/00* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 11/00 | ＺＮＡ | ４Ｃ０７６ |
| *Ａ６１Ｐ* | *35/00* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 35/00 | | ４Ｃ０８４ |
| *Ａ６１Ｋ* | *39/395* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 39/395 | Ｌ | ４Ｃ０８５ |
| *Ａ６１Ｋ* | *38/07* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 39/395 | Ｍ | ４Ｈ０４５ |

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全62頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-560513(P2023-560513)
(86)(22)出願日　令和4年4月6日(2022.4.6)
(85)翻訳文提出日　令和5年11月27日(2023.11.27)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/023629
(87)国際公開番号　WO2022/216796
(87)国際公開日　令和4年10月13日(2022.10.13)
(31)優先権主張番号　63/171,536
(32)優先日　令和3年4月6日(2021.4.6)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/171,571
(32)優先日　令和3年4月6日(2021.4.6)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　523221348
アッヴィ・バイオセラピューティクス・インコーポレイテッド
アメリカ合衆国、イリノイ・６００６４、ノース・シカゴ、ノース・ワウキガン・ロード・１
(74)代理人　110001173
弁理士法人川口國際特許事務所
(72)発明者　ジン，ジャネット・イカイ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９４４０４、フォスター・シティ、シャッド・コート・３１６
(72)発明者　コマルニツキー，フィリップ・ビー
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・０２４６７、チェスナット・ヒル、エリオ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　テリソツズマブベドチンを使用した非小細胞肺がんの治療方法

(57)【要約】
本開示は、テリソツズマブベドチンを使用したＮＳＣＬＣがんの改良型治療方法を提供する。

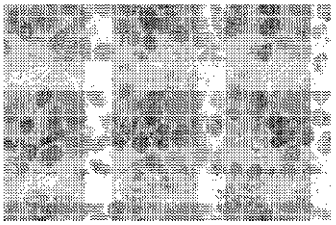
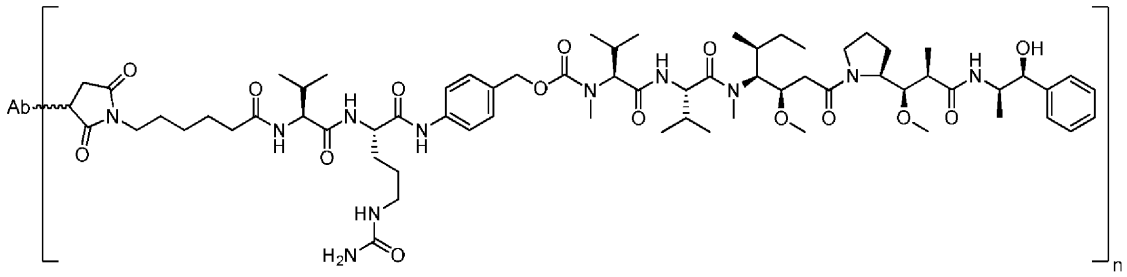


FIG. 1A

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ｃ－Ｍｅｔを発現する非扁平上皮非小細胞肺がん（「ＮＳＣＬＣ」）腫瘍の治療方法であって、前記ＮＳＣＬＣ腫瘍を有するヒト対象に、抗ｃ－Ｍｅｔ抗体薬物コンジュゲート（「ＡＤＣ」）であるＴｅｌｉｓｏ－Ｖを含む医薬組成物を投与する工程を含み、ここで、前記コンジュゲートの薬物が、モノメチルアウリスタチンＥ（「ＭＭＡＥ」）であり、前記ＡＤＣが、下記構造：
【化１】



を有しており、式中、Ａｂは、各々配列番号５のアミノ酸配列から構成される重鎖と、各々配列番号１０のアミノ酸配列から構成される軽鎖から構成されるＩｇＧ抗体であり、ｎは、２又は４の数値であり、Ａｂとの結合は、システイン残基のスルフヒドリル基と共に形成されるチオエーテル結合を介して行われ、
ｃ－Ｍｅｔ免疫組織化学染色（ＩＨＣ）により評定した場合に、前記対象に由来するｃ－Ｍｅｔを発現する非扁平上皮ＮＳＣＬＣの腫瘍組織からの新生物細胞の≧２５％が、３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有する、方法。
【請求項２】
前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣ腫瘍が、突然変異ＥＧＦＲ遺伝子を保有していない、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣ腫瘍が、突然変異ＥＧＦＲ遺伝子を保有している、請求項１に記載の方法。
【請求項４】
ｃ－Ｍｅｔ　ＩＨＣにより評定した場合に、前記対象に由来するｃ－Ｍｅｔを発現する非扁平上皮ＮＳＣＬＣの腫瘍組織からの腫瘍細胞の２５％以上５０％未満が、３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有する、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５】
ｃ－Ｍｅｔ　ＩＨＣにより評定した場合に、前記対象に由来するｃ－Ｍｅｔを発現する非扁平上皮ＮＳＣＬＣの腫瘍組織からの腫瘍細胞の≧５０％が、３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有する、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６】
Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において２５％超、３０％超、３５％超、４０％超、４５％超、５０％超、又は５５％超の客観的奏効率（ＯＲＲ）を達成する、請求項１～５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７】
前記ＯＲＲが、少なくとも７０％の事後確率を有する、請求項６に記載の方法。
【請求項８】
Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において少なくとも６カ月、少なくとも８カ月、又は少なくとも１０カ月の奏効期間（ＤｏＲ）中央値を達成する、請求項１～７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９】
Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において少なくとも５カ月、又は少なくとも５．５カ月の無増悪生存期間（ＰＦＳ）を達成する、請求項１～８のいずれか一項に記載の方

法。
【請求項１０】
Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において少なくとも１３カ月の全生存期間（ＯＳ）、又は少なくとも１４カ月のＯＳを達成する、請求項１～８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１】
Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において部分奏効（ＰＲ）を達成する、請求項１～８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２】
Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において完全奏効（ＣＲ）を達成する、請求項１～８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１３】
前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣ腫瘍が、突然変異ＥＧＦＲ遺伝子を保有せず、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において２５％超、好ましくは３５％超の客観的奏効率（ＯＲＲ）を達成し、前記ＯＲＲが、少なくとも７０％の事後確率を有しており、任意選択的に、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において少なくとも６カ月の奏効期間（ＤｏＲ）中央値を達成する、請求項１に記載の方法。
【請求項１４】
前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣ腫瘍が、突然変異ＥＧＦＲ遺伝子を保有せず、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において２５％超の客観的奏効率（ＯＲＲ）を達成する、請求項４に記載の方法。
【請求項１５】
前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣ腫瘍が、突然変異ＥＧＦＲ遺伝子を保有せず、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において２５％超、好ましくは５０％超の客観的奏効率（ＯＲＲ）を達成し、前記ＯＲＲが、少なくとも７０％、好ましくは少なくとも９５％の事後確率を有しており、任意選択的に、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において少なくとも６カ月の奏効期間（ＤｏＲ）中央値を達成する、請求項５に記載の方法。
【請求項１６】
Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを含む前記医薬組成物が、約１：１のＥ２とＥ４の比を有する、請求項１～１５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７】
Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを含む前記医薬組成物が、約２．９～約３．１の薬物抗体比（「ＤＡＲ」）を有する、請求項１～１６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１８】
１．９ｍｇ／ｋｇのＴｅｌｉｓｏ－Ｖが２週間に１回静脈内投与される、請求項１～１７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１９】
体重１００ｋｇ以下の対象に、１．９ｍｇ／ｋｇのＴｅｌｉｓｏ－Ｖが２週間に１回静脈内投与され、体重１００ｋｇ超の対象に、１９０ｍｇが静脈内投与される、請求項１～１８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２０】
Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの初回用量の投与前に前記腫瘍組織が採取される、請求項１～１９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２１】
前記対象が、局所進行又は転移性設定の全身療法による前治療歴を有する、請求項１～２０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２２】
前記対象が、局所進行又は転移性設定の全身療法による前治療歴がない、請求項１～２０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２３】

前記ｃ－Ｍｅｔ　ＩＨＣが、ｃ－Ｍｅｔ　Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖ染色プロトコルに従って実施される、請求項１～２２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２４】

ヒト対象においてｃ－Ｍｅｔを発現する非扁平上皮非小細胞肺がん（「ＮＳＣＬＣ」）腫瘍の治療方法であって、

（ａ）前記腫瘍が、ｉ）ｃ－Ｍｅｔ陰性発現、ｉｉ）ｃ－Ｍｅｔ陽性発現、ｉｉｉ）ｃ－Ｍｅｔ中等度発現、又はｉｖ）ｃ－Ｍｅｔ高発現のいずれを示すかを判定する工程と、ここで、

ｉ）ｃ－Ｍｅｔ陰性発現は、ＩＨＣにより評定した場合に、前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣの腫瘍組織からの新生物細胞の＜２５％が３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有するとして定義され；

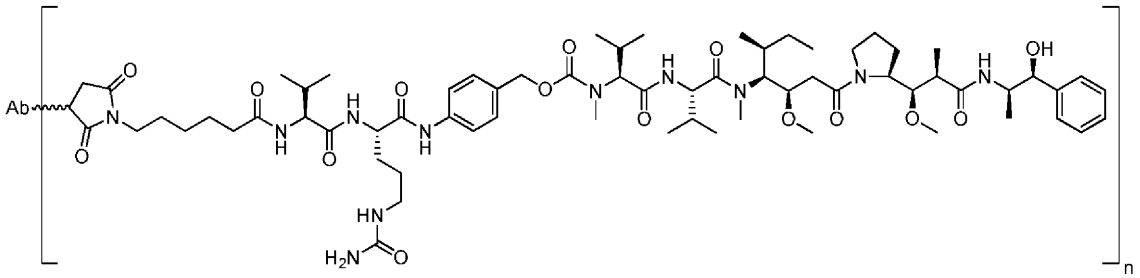
ｉｉ）ｃ－Ｍｅｔ陽性発現は、ＩＨＣにより評定した場合に、前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣの腫瘍組織からの新生物細胞の≧２５％が３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有するとして定義され；

ｉｉｉ）ｃ－Ｍｅｔ中等度発現は、ＩＨＣにより評定した場合に、前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣの腫瘍組織からの新生物細胞の２５％以上５０％未満が３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有するとして定義され，

ｉｖ）ｃ－Ｍｅｔ高発現は、ＩＨＣにより評定した場合に、前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣの腫瘍組織からの新生物細胞の≧５０％が３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有するとして定義され、

（ｂ）前記腫瘍組織がｃ－Ｍｅｔ陽性発現を示す場合、前記ＮＳＣＬＣ腫瘍を有する対象に、抗ｃ－Ｍｅｔ抗体薬物コンジュゲート（「ＡＤＣ」）であるＴｅｌｉｓｏ－Ｖを含む医薬組成物を投与する工程と、ここで、前記コンジュゲートの薬物が、モノメチルアウリスタチンＥ（「ＭＭＡＥ」）であり、前記ＡＤＣが、下記構造：

【化２】




を有しており、式中、Ａｂは、各々配列番号５のアミノ酸配列から構成される重鎖と、各々配列番号１０のアミノ酸配列から構成される軽鎖から構成されるＩｇＧ抗体であり、ｎは、２又は４の数値であり、Ａｂとの結合は、システイン残基のスルフヒドリル基と共に形成されるチオエーテル結合を介して行われる、

を含む、方法。

【請求項２５】

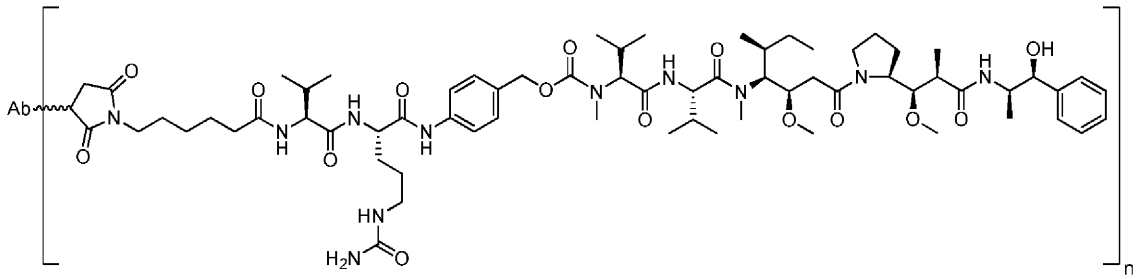
前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣ腫瘍が、突然変異ＥＧＦＲ遺伝子を保有せず、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において２５％超、好ましくは３５％超の客観的奏効率（ＯＲＲ）を達成し、前記ＯＲＲが、少なくとも７０％の事後確率を有しており、任意選択的に、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において少なくとも６カ月の奏効期間（ＤｏＲ）中央値を達成する、請求項２４に記載の方法。

【請求項２６】

１．９ｍｇ／ｋｇのＴｅｌｉｓｏ－Ｖが２週間に１回静脈内投与され、前記Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを含む前記医薬組成物が、約２．９～約３．１の薬物抗体比（「ＤＡＲ」）を有する、請求項２５に記載の方法。

【請求項２７】

ヒト対象においてｃ－Ｍｅｔを発現する非扁平上皮非小細胞肺がん（「ＮＳＣＬＣ」）腫瘍の治療方法であって、
（ａ）前記腫瘍が、ｉ）ｃ－Ｍｅｔ陰性発現、ｉｉ）ｃ－Ｍｅｔ陽性発現、ｉｉｉ）ｃ－Ｍｅｔ中等度発現、又はｉｖ）ｃ－Ｍｅｔ高発現のいずれを示すかを判定する工程と、ここで、
ｉ）ｃ－Ｍｅｔ陰性発現は、ＩＨＣにより評定した場合に、前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣの腫瘍組織からの新生物細胞の＜２５％が３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有するとして定義され；
ｉｉ）ｃ－Ｍｅｔ陽性発現は、ＩＨＣにより評定した場合に、前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣの腫瘍組織からの新生物細胞の≧２５％が３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有するとして定義され；
ｉｉｉ）ｃ－Ｍｅｔ中等度発現は、ＩＨＣにより評定した場合に、前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣの腫瘍組織からの新生物細胞の２５％以上５０％未満が３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有するとして定義され，
ｉｖ）ｃ－Ｍｅｔ高発現は、ＩＨＣにより評定した場合に、前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣの腫瘍組織からの新生物細胞の≧５０％が３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有するとして定義され、
（ｂ）前記腫瘍組織がｃ－Ｍｅｔ中等度発現を示す場合、前記ＮＳＣＬＣ腫瘍を有する対象に、抗ｃ－Ｍｅｔ抗体薬物コンジュゲート（「ＡＤＣ」）であるＴｅｌｉｓｏ－Ｖを含む医薬組成物を投与する工程と、ここで、前記コンジュゲートの薬物が、モノメチルアウリスタチンＥ（「ＭＭＡＥ」）であり、前記ＡＤＣが、下記構造：
【化３】




を有しており、式中、Ａｂは、各々配列番号５のアミノ酸配列から構成される重鎖と、各々配列番号１０のアミノ酸配列から構成される軽鎖から構成されるＩｇＧ抗体であり、ｎは、２又は４の数値であり、Ａｂとの結合は、システイン残基のスルフヒドリル基と共に形成されるチオエーテル結合を介して行われる、
を含む、方法。
【請求項２８】
前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣ腫瘍が、突然変異ＥＧＦＲ遺伝子を保有せず、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において２５％超の客観的奏効率（ＯＲＲ）を達成する、請求項２７に記載の方法。
【請求項２９】
１．９ｍｇ／ｋｇのＴｅｌｉｓｏ－Ｖが２週間に１回静脈内投与され、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを含む前記医薬組成物が、約２．９～約３．１の薬物抗体比（「ＤＡＲ」）を有する、請求項２９に記載の方法。
【請求項３０】
ヒト対象においてｃ－Ｍｅｔを発現する非扁平上皮非小細胞肺がん（「ＮＳＣＬＣ」）腫瘍の治療方法であって、
（ａ）前記腫瘍が、ｉ）ｃ－Ｍｅｔ陰性発現、ｉｉ）ｃ－Ｍｅｔ陽性発現、ｉｉｉ）ｃ－Ｍｅｔ中等度発現、又はｉｖ）ｃ－Ｍｅｔ高発現のいずれを示すかを判定する工程と、ここで、

ｉ）ｃ－Ｍｅｔ陰性発現は、ＩＨＣにより評定した場合に、前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣの腫瘍組織からの新生物細胞の＜２５％が３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有するとして定義され；

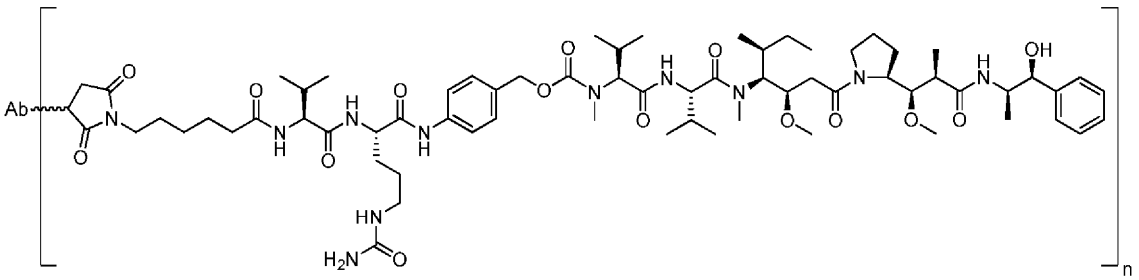
ｉｉ）ｃ－Ｍｅｔ陽性発現は、ＩＨＣにより評定した場合に、前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣの腫瘍組織からの新生物細胞の≧２５％が３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有するとして定義され；

ｉｉｉ）ｃ－Ｍｅｔ中等度発現は、ＩＨＣにより評定した場合に、前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣの腫瘍組織からの新生物細胞の２５％以上５０％未満が３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有するとして定義され，

ｉｖ）ｃ－Ｍｅｔ高発現は、ＩＨＣにより評定した場合に、前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣの腫瘍組織からの新生物細胞の≧５０％が３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有するとして定義され、

（ｂ）前記腫瘍組織がｃ－Ｍｅｔ高発現を示す場合、前記ＮＳＣＬＣ腫瘍を有する対象に、抗ｃ－Ｍｅｔ抗体薬物コンジュゲート（「ＡＤＣ」）であるＴｅｌｉｓｏ－Ｖを含む医薬組成物を投与する工程と、ここで、前記コンジュゲートの薬物が、モノメチルアウリスタチンＥ（「ＭＭＡＥ」）であり、前記ＡＤＣが、下記構造：

【化４】



を有しており、式中、Ａｂは、各々配列番号５のアミノ酸配列から構成される重鎖と、各々配列番号１０のアミノ酸配列から構成される軽鎖から構成されるＩｇＧ抗体であり、ｎは、２又は４の数値であり、Ａｂとの結合は、システイン残基のスルフヒドリル基と共に形成されるチオエーテル結合を介して行われる、

を含む、方法。

【請求項３１】

前記ＮＳＣＬＣ腫瘍が、突然変異ＥＧＦＲ遺伝子を保有せず、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において２５％超、好ましくは５０％超の客観的奏効率（ＯＲＲ）を達成し、前記ＯＲＲが、少なくとも７０％、好ましくは少なくとも９５％の事後確率を有しており、任意選択的に、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において少なくとも６カ月の奏効期間（ＤｏＲ）中央値を達成する、請求項３０に記載の方法。

【請求項３２】

１．９ｍｇ／ｋｇのＴｅｌｉｓｏ－Ｖが２週間に１回静脈内投与され、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを含む前記医薬組成物が、約２．９～約３．１の薬物抗体比（「ＤＡＲ」）を有する、請求項３１に記載の方法。

【請求項３３】

複数のヒト対象においてｃ－Ｍｅｔを発現する非扁平上皮非小細胞肺がん（「ＮＳＣＬＣ」）腫瘍の治療方法であって、

（ａ）前記腫瘍が、ｉ）ｃ－Ｍｅｔ陰性発現、ｉｉ）ｃ－Ｍｅｔ陽性発現、ｉｉｉ）ｃ－Ｍｅｔ中等度発現、又はｉｖ）ｃ－Ｍｅｔ高発現のいずれを示すかを判定する工程と、ここで、

ｉ）ｃ－Ｍｅｔ陰性発現は、ＩＨＣにより評定した場合に、前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣの腫瘍組織からの新生物細胞の＜２５％が３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有するとして定義され；

ｉｉ）ｃ－Ｍｅｔ陽性発現は、ＩＨＣにより評定した場合に、前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣの腫瘍組織からの新生物細胞の≧２５％が３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有するとして定義され；

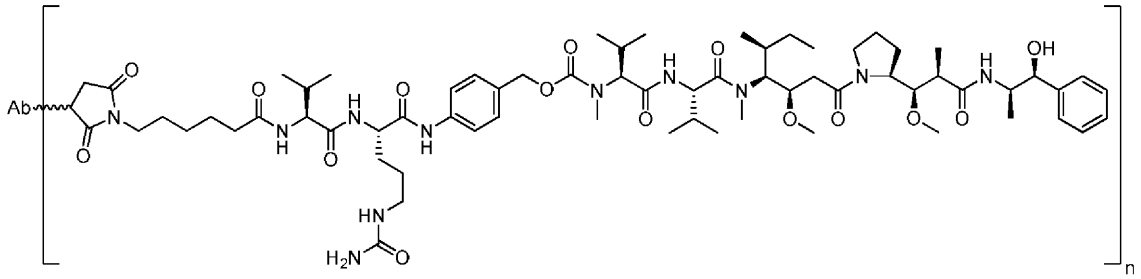
ｉｉｉ）ｃ－Ｍｅｔ中等度発現は、ＩＨＣにより評定した場合に、前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣの腫瘍組織からの新生物細胞の２５％以上５０％未満が３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有するとして定義され，

ｉｖ）ｃ－Ｍｅｔ高発現は、ＩＨＣにより評定した場合に、前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣの腫瘍組織からの新生物細胞の≧５０％が３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有するとして定義され、

（ｂ）前記腫瘍組織がｃ－Ｍｅｔ陰性発現を示す場合、ｃ－Ｍｅｔ陰性発現を示す前記腫瘍を有する対象を治療から除外する工程と、

（ｃ）前記腫瘍がｃ－Ｍｅｔ高発現を示す場合、前記対象を治療に選択し、前記選択した対象に、抗ｃ－Ｍｅｔ抗体薬物コンジュゲート（「ＡＤＣ」）であるＴｅｌｉｓｏ－Ｖを含む医薬組成物を投与する工程と、ここで、前記コンジュゲートの薬物が、モノメチルアウリスタチンＥ（「ＭＭＡＥ」）であり、前記ＡＤＣが、下記構造：

【化５】




を有しており、式中、Ａｂは、各々配列番号５のアミノ酸配列から構成される重鎖と、各々配列番号１０のアミノ酸配列から構成される軽鎖から構成されるＩｇＧ抗体であり、ｎは、２又は４の数値であり、Ａｂとの結合は、システイン残基のスルフヒドリル基と共に形成されるチオエーテル結合を介して行われる、

を含む、方法。

【請求項３４】

工程ｂ）が、前記腫瘍組織がｃ－Ｍｅｔ陽性発現を示す場合、ｃ－Ｍｅｔ陽性発現を示す前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣ腫瘍を有する対象を治療から除外する工程をさらに含む、請求項３３に記載の方法。

【請求項３５】

工程ｂ）が、前記腫瘍組織がｃ－Ｍｅｔ中等度発現を示す場合、ｃ－Ｍｅｔ中等度発現を示す前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣ腫瘍を有する対象を治療から除外する工程をさらに含む、請求項３３に記載の方法。

【請求項３６】

前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣ腫瘍が、突然変異ＥＧＦＲ遺伝子を保有せず、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記選択された対象において２５％超、好ましくは５０％超の客観的奏効率（ＯＲＲ）を達成し、前記ＯＲＲが、少なくとも７０％、好ましくは少なくとも９５％の事後確率を有しており、任意選択的に、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において少なくとも６カ月の奏効期間（ＤｏＲ）中央値を達成する、請求項３３～３５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３７】

１．９ｍｇ／ｋｇのＴｅｌｉｓｏ－Ｖが２週間に１回静脈内投与され、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを含む前記医薬組成物が、約２．９～約３．１の薬物抗体比（「ＤＡＲ」）を有する、請求項３３に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本願は、２０２１年４月６日に出願された米国仮出願第６３／１７１，５３６号、及び２０２１年４月６日に出願された米国仮出願第６３／１７１，５７１号の利益を主張するものであり、これらの各出願は、その内容全体を参照により本願に援用する。
【０００２】
１．配列表
本願は、ＡＳＣＩＩフォーマットで電子提出された配列表を含み、その内容全体を参照により本願に援用する。前記ＡＳＣＩＩコピーは、２０２２年４月５日に作成され、ファイル名３８１４９３＿１９００７７＿ＳＬ．ｔｘｔであり、サイズ１３，５８１バイトである。
【０００３】
２．技術分野
本願は、特にテリソツズマブベドチン（ｔｅｌｉｓｏｔｕｚｕｍａｂ ｖｅｄｏｔｉｎ：Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖ；ＡＢＢＶ－３９９）を使用した非小細胞肺がんの改良型治療方法と、治療対象となる特定の患者集団の選択方法に関する。
【背景技術】
【０００４】
３．背景技術
ｃ－Ｍｅｔは、上皮細胞と内皮細胞の表面に発現するシグナル伝達チロシンキナーゼ受容体である。ｃ－Ｍｅｔがその唯一の既知リガンドである肝細胞増殖因子（ＨＧＦ）により活性化されると、細胞増殖、血管新生、生存及び細胞運動性が亢進することが示されている（Ｍａ ｅｔ ａｌ．，２００３，Ｃａｎｃｅｒ Ｍｅｔａｓｔａｓｉｓ Ｒｅｖ．，２２：３０９－３２５；Ｇｈｅｒａｒｄｉ ｅｔ ａｌ．，２０１２，Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｃａｎｃｅｒ．，１２：８９－１０３）。受容体アップレギュレーションによるｃ－Ｍｅｔシグナル伝達の制御不全は、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）の発症に繋がるとされている（Ｍａ ｅｔ ａｌ．，２００５，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．，６５：１４７９－１４８８；Ｓｐｉｇｅｌ ｅｔ ａｌ．，２０１３，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ．，３１：４１０５－４１１４；Ｔｈｅ Ｃａｎｃｅｒ Ｇｅｎｏｍｅ Ａｔｌａｓ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｎｅｔｗｏｒｋ，２０１４，Ｎａｔｕｒｅ，５１１：５４３－５５０）。
【０００５】
ＮＳＣＬＣは、全肺がんの８５％を占めており、全世界のがん関連死の主因である（ＧＬＯＢＯＣＡＮ，２０１８；Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｓｏｃｉｅｔｙ：Ｃａｎｃｅｒ Ｆａｃｔｓ ａｎｄ Ｆｉｇｕｒｅｓ ２０１８）。ＮＳＣＬＣには、ｃ－Ｍｅｔシグナル伝達の異常が広く認められており、複数のメカニズムにより生じると考えられている。ｃ－Ｍｅｔシグナル伝達の制御不全は、予後不良（Ｃａｐｐｕｚｚｏ ｅｔ ａｌ．，２００９，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ．，２７（１０）：１６６７－１６７４；Ｖｕｏｎｇ ｅｔ ａｌ．，２０１８，Ｌｕｎｇ Ｃａｎｃｅｒ．，１２３：７６－８２；Ｔｏｎｇ ｅｔ ａｌ．，２０１６，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．，２２（１２）：３０４８－３０５６）、腫瘍形成、化学療法／放射線療法に対する耐性（Ｇｕ ｅｔ ａｌ．，２０１６，Ｊ Ｈｅｍａｔｏｌ Ｏｎｃｏｌ．，９：６６－６８）、及び上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）チロシンキナーゼ阻害剤（ＴＫＩ）に対する獲得耐性（Ｔｕｒｋｅ ｅｔ ａｌ．，２０１０，Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｌｌ．，１７（１）：７７－８８）に関連付けられている。
【０００６】
バリン－シトルリンリンカーを介して抗ｃ－Ｍｅｔヒト化モノクローナル抗体であるＡＢＴ－７００をモノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）と連結することにより（ＡＢＴ－７００－ｖｃＭＭＡＥ）、ファーストインクラスのＡＤＣであるテリソツズマブベドチン（Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖ）が創薬された。ＡＢＴ－７００は、ｃ－Ｍｅｔを発現する腫瘍細

胞を標的としてＴｅｌｉｓｏ－Ｖを高親和性で特異的に送達することが示されている（Ｗａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，２０１６，ＢＭＣ　Ｃａｎｃｅｒ．，１６：１０５－１１９；Ｗａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，２０１７，Ｃｌｉｎ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．，２３：９９２－１０００）。Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖは、ｃ－Ｍｅｔを過剰発現する細胞における前臨床試験でＭＥＴ増幅ステータスから独立して有望な抗腫瘍活性を示すことが実証されており、ｃ－Ｍｅｔを発現する腫瘍を有する患者にこの薬剤の標的母集団を拡大できる可能性がある（Ｗａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，２０１７，Ｃｌｉｎ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．，２３：９９２－１０００）。そこで、ｃ－Ｍｅｔタンパク質発現により当初に事前選択されなかった固形腫瘍を有する患者における第１／１ｂ相用量漸増・拡大試験をデザインした（ＮＣＴ０２０９９０５８）。この試験からの予備データを使用し、ｃ－Ｍｅｔ＋局所進行又は転移性ＮＳＣＬＣを有する患者における第２相多施設非ランダム化シングルアーム２段階アダプティブエンリッチメント試験をデザインした（ＮＣＴ０３５３９５３６）。この試験の第１段階（即ち、ステージ１）は、（病理組織検査とＥＧＦＲ突然変異ステータスに基づいて）３つのｃ－Ｍｅｔ＋ＮＳＣＬＣコホートに分け、更に（ｃ－Ｍｅｔ発現レベルが中等度であるか又は高レベルであるかに基づいて非扁平上皮コホートを更に評価することにより）５グループに分けてＴｅｌｉｓｏ－Ｖ単剤療法（２週間に１回１．９ｍｇ／ｋｇ）の有効性を評定し、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖ投与の恩恵を受ける可能性が最も高い集団を同定するようにデザインした。この試験の第２段階（ステージ２）は、特定グループの客観的奏効率（ＯＲＲ）が２５％を上回る場合にこのグループにおけるＴｅｌｉｓｏ－Ｖの有効性を更に評価するようにデザインしている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００７】

【非特許文献１】Ｍａ　ｅｔ　ａｌ．，２００３，Ｃａｎｃｅｒ　Ｍｅｔａｓｔａｓｉｓ　Ｒｅｖ．，２２：３０９－３２５
【非特許文献２】Ｇｈｅｒａｒｄｉ　ｅｔ　ａｌ．，２０１２，Ｎａｔ　Ｒｅｖ　Ｃａｎｃｅｒ．，１２：８９－１０３
【非特許文献３】Ｍａ　ｅｔ　ａｌ．，２００５，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．，６５：１４７９－１４８８
【非特許文献４】Ｓｐｉｇｅｌ　ｅｔ　ａｌ．，２０１３，Ｊ　Ｃｌｉｎ　Ｏｎｃｏｌ．，３１：４１０５－４１１４
【非特許文献５】Ｔｈｅ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｇｅｎｏｍｅ　Ａｔｌａｓ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｎｅｔｗｏｒｋ，２０１４，Ｎａｔｕｒｅ，５１１：５４３－５５０
【非特許文献６】ＧＬＯＢＯＣＡＮ，２０１８
【非特許文献７】Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｓｏｃｉｅｔｙ：Ｃａｎｃｅｒ　Ｆａｃｔｓ　ａｎｄ　Ｆｉｇｕｒｅｓ　２０１８
【非特許文献８】Ｃａｐｐｕｚｚｏ　ｅｔ　ａｌ．，２００９，Ｊ　Ｃｌｉｎ　Ｏｎｃｏｌ．，２７（１０）：１６６７－１６７４
【非特許文献９】Ｖｕｏｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，２０１８，Ｌｕｎｇ　Ｃａｎｃｅｒ．，１２３：７６－８２
【非特許文献１０】Ｔｏｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，２０１６，Ｃｌｉｎ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．，２２（１２）：３０４８－３０５６
【非特許文献１１】Ｇｕ　ｅｔ　ａｌ．，２０１６，Ｊ　Ｈｅｍａｔｏｌ　Ｏｎｃｏｌ．，９：６６－６８
【非特許文献１２】Ｔｕｒｋｅ　ｅｔ　ａｌ．，２０１０，Ｃａｎｃｅｒ　Ｃｅｌｌ．，１７（１）：７７－８８
【非特許文献１３】Ｗａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，２０１６，ＢＭＣ　Ｃａｎｃｅｒ．，１６：１０５－１１９
【非特許文献１４】Ｗａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，２０１７，Ｃｌｉｎ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．，２３：９９２－１０００

【発明の概要】
【０００８】
４．概要
本願では、ＥＧＦＲステータスが分かっているＮＳＣＬＣを有する対象の治療方法として、前記ＮＳＣＬＣが、免疫組織化学染色（ＩＨＣ）により判定した場合に陽性、中等度、又は高ｃ－Ｍｅｔ発現レベルである場合、前記対象に治療有効量のＴｅｌｉｓｏ－Ｖを投与する工程を含む方法を提供する。Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの治療有効量は、ＲＥＣＩＳＴ１．１版に準じて病勢安定（ｓｔａｂｌｅ　ｄｉｓｅａｓｅ）、部分奏効（ｐａｒｔｉａｌ　ｒｅｓｐｏｎｓｅ）若しくは確定奏効（ｃｏｎｆｉｒｍｅｄ　ｒｅｓｐｏｎｓｅ）を前記対象にもたらすため、及び／又は無増悪期間を延長するために十分な量である。
【０００９】
更に、本願では、対象におけるＮＳＣＬＣの治療方法として、前記対象に由来するＮＳＣＬＣ試料がＩＨＣにより判定した場合に陽性、中等度又は高ｃ－Ｍｅｔ発現レベルを含むと判定する工程と、前記対象に有効量のＴｅｌｉｓｏ－Ｖを投与することにより、前記ＮＳＣＬＣを治療する工程を含む方法も提供する。ある種の実施形態では、前記対象のＮＳＣＬＣ試料がＩＨＣにより判定した場合に陰性ｃ－Ｍｅｔ発現レベルを含むときには、前記対象を治療から除外する。
【００１０】
本願では、ＮＳＣＬＣの治療方法として、有効量のＴｅｌｉｓｏ－Ｖを投与する工程を含む方法を提供し、治療は、ＮＳＣＬＣ試料中のｃ－Ｍｅｔ過剰発現に基づいて実施され、２５％超の客観的奏効率をもたらす。
【００１１】
本願では、ＮＳＣＬＣにおけるｃ－Ｍｅｔ発現を判定するための診断方法を提供し、ＩＨＣにより陽性、中等度、又は高ｃ－Ｍｅｔ発現を示すと判定された場合、前記ＮＳＣＬＣを有する対象にＴｅｌｉｓｏ－Ｖを投与したときの有効性が高いと想定し、ＩＨＣにより判定した場合に陰性ｃ－Ｍｅｔ発現が検出された場合、その患者をＴｅｌｉｓｏ－Ｖの投与から除外する。
【００１２】
５．図面の簡単な説明
本特許又は出願書類は、少なくとも１葉のカラー図面を含む。カラー図面を含む本特許又は特許出願公開の複写は、申請と必要な料金の納付後に当局により提供されよう。
【図面の簡単な説明】
【００１３】
【図１Ａ】図１Ａ～１Ｄは、非扁平上皮ＮＳＣＬＣ上のｃ－Ｍｅｔの代表的な細胞質染色強度を示す。ＩＨＣスコア０（図１Ａ）、１＋（図１Ｂ）、２＋（図１Ｃ）、及び３＋（図１Ｄ）のＳＰ４４　ＯｐｔｉＶｉｅｗ　ＩＨＣ細胞質染色強度（２０倍）を示す。
【図１Ｂ】図１Ａ～１Ｄは、非扁平上皮ＮＳＣＬＣ上のｃ－Ｍｅｔの代表的な細胞質染色強度を示す。ＩＨＣスコア０（図１Ａ）、１＋（図１Ｂ）、２＋（図１Ｃ）、及び３＋（図１Ｄ）のＳＰ４４　ＯｐｔｉＶｉｅｗ　ＩＨＣ細胞質染色強度（２０倍）を示す。
【図１Ｃ】図１Ａ～１Ｄは、非扁平上皮ＮＳＣＬＣ上のｃ－Ｍｅｔの代表的な細胞質染色強度を示す。ＩＨＣスコア０（図１Ａ）、１＋（図１Ｂ）、２＋（図１Ｃ）、及び３＋（図１Ｄ）のＳＰ４４　ＯｐｔｉＶｉｅｗ　ＩＨＣ細胞質染色強度（２０倍）を示す。
【図１Ｄ】図１Ａ～１Ｄは、非扁平上皮ＮＳＣＬＣ上のｃ－Ｍｅｔの代表的な細胞質染色強度を示す。ＩＨＣスコア０（図１Ａ）、１＋（図１Ｂ）、２＋（図１Ｃ）、及び３＋（図１Ｄ）のＳＰ４４　ＯｐｔｉＶｉｅｗ　ＩＨＣ細胞質染色強度（２０倍）を示す。
【図２Ａ】図２Ａ～２Ｄは、非扁平上皮ＮＳＣＬＣ上のｃ－Ｍｅｔの代表的な膜染色強度を示す。ＩＨＣスコア０（図２Ａ）、１＋（図２Ｂ）、２＋（図２Ｃ）、及び３＋（図２Ｄ）のＳＰ４４　ＯｐｔｉＶｉｅｗ　ＩＨＣ膜染色強度（２０倍）を示す。
【図２Ｂ】図２Ａ～２Ｄは、非扁平上皮ＮＳＣＬＣ上のｃ－Ｍｅｔの代表的な膜染色強度を示す。ＩＨＣスコア０（図２Ａ）、１＋（図２Ｂ）、２＋（図２Ｃ）、及び３＋（図２

Ｄ）のＳＰ４４　ＯｐｔｉＶｉｅｗ　ＩＨＣ膜染色強度（２０倍）を示す。
【図２Ｃ】図２Ａ～２Ｄは、非扁平上皮ＮＳＣＬＣ上のｃ－Ｍｅｔの代表的な膜染色強度を示す。ＩＨＣスコア０（図２Ａ）、１＋（図２Ｂ）、２＋（図２Ｃ）、及び３＋（図２Ｄ）のＳＰ４４　ＯｐｔｉＶｉｅｗ　ＩＨＣ膜染色強度（２０倍）を示す。
【図２Ｄ】図２Ａ～２Ｄは、非扁平上皮ＮＳＣＬＣ上のｃ－Ｍｅｔの代表的な膜染色強度を示す。ＩＨＣスコア０（図２Ａ）、１＋（図２Ｂ）、２＋（図２Ｃ）、及び３＋（図２Ｄ）のＳＰ４４　ＯｐｔｉＶｉｅｗ　ＩＨＣ膜染色強度（２０倍）を示す。
【図３Ａ－１】図３Ａ１～３Ｃ３、図３Ｂ１～３Ｂ３、及び図３Ｃ１～３Ｃ３は、非扁平上皮ＮＳＣＬＣ上のｃ－Ｍｅｔの代表的な膜染色強度を示す。ｃ－Ｍｅｔ陰性（図３Ａ１～３Ａ３）、ｃ－Ｍｅｔ陽性（図３Ｂ１～３Ｂ３）、及びｃ－Ｍｅｔ高（図３Ｃ１～３Ｃ３）のＳＰ４４　ＯｐｔｉＶｉｅｗ　ＩＨＣ膜染色強度（２０倍）を示す。
【図３Ａ－２】図３Ａ１～３Ｃ３、図３Ｂ１～３Ｂ３、及び図３Ｃ１～３Ｃ３は、非扁平上皮ＮＳＣＬＣ上のｃ－Ｍｅｔの代表的な膜染色強度を示す。ｃ－Ｍｅｔ陰性（図３Ａ１～３Ａ３）、ｃ－Ｍｅｔ陽性（図３Ｂ１～３Ｂ３）、及びｃ－Ｍｅｔ高（図３Ｃ１～３Ｃ３）のＳＰ４４　ＯｐｔｉＶｉｅｗ　ＩＨＣ膜染色強度（２０倍）を示す。
【図３Ａ－３】図３Ａ１～３Ｃ３、図３Ｂ１～３Ｂ３、及び図３Ｃ１～３Ｃ３は、非扁平上皮ＮＳＣＬＣ上のｃ－Ｍｅｔの代表的な膜染色強度を示す。ｃ－Ｍｅｔ陰性（図３Ａ１～３Ａ３）、ｃ－Ｍｅｔ陽性（図３Ｂ１～３Ｂ３）、及びｃ－Ｍｅｔ高（図３Ｃ１～３Ｃ３）のＳＰ４４　ＯｐｔｉＶｉｅｗ　ＩＨＣ膜染色強度（２０倍）を示す。
【図３Ｂ－１】図３Ａ１～３Ｃ３、図３Ｂ１～３Ｂ３、及び図３Ｃ１～３Ｃ３は、非扁平上皮ＮＳＣＬＣ上のｃ－Ｍｅｔの代表的な膜染色強度を示す。ｃ－Ｍｅｔ陰性（図３Ａ１～３Ａ３）、ｃ－Ｍｅｔ陽性（図３Ｂ１～３Ｂ３）、及びｃ－Ｍｅｔ高（図３Ｃ１～３Ｃ３）のＳＰ４４　ＯｐｔｉＶｉｅｗ　ＩＨＣ膜染色強度（２０倍）を示す。
【図３Ｂ－２】図３Ａ１～３Ｃ３、図３Ｂ１～３Ｂ３、及び図３Ｃ１～３Ｃ３は、非扁平上皮ＮＳＣＬＣ上のｃ－Ｍｅｔの代表的な膜染色強度を示す。ｃ－Ｍｅｔ陰性（図３Ａ１～３Ａ３）、ｃ－Ｍｅｔ陽性（図３Ｂ１～３Ｂ３）、及びｃ－Ｍｅｔ高（図３Ｃ１～３Ｃ３）のＳＰ４４　ＯｐｔｉＶｉｅｗ　ＩＨＣ膜染色強度（２０倍）を示す。
【図３Ｂ－３】図３Ａ１～３Ｃ３、図３Ｂ１～３Ｂ３、及び図３Ｃ１～３Ｃ３は、非扁平上皮ＮＳＣＬＣ上のｃ－Ｍｅｔの代表的な膜染色強度を示す。ｃ－Ｍｅｔ陰性（図３Ａ１～３Ａ３）、ｃ－Ｍｅｔ陽性（図３Ｂ１～３Ｂ３）、及びｃ－Ｍｅｔ高（図３Ｃ１～３Ｃ３）のＳＰ４４　ＯｐｔｉＶｉｅｗ　ＩＨＣ膜染色強度（２０倍）を示す。
【図３Ｃ－１】図３Ａ１～３Ｃ３、図３Ｂ１～３Ｂ３、及び図３Ｃ１～３Ｃ３は、非扁平上皮ＮＳＣＬＣ上のｃ－Ｍｅｔの代表的な膜染色強度を示す。ｃ－Ｍｅｔ陰性（図３Ａ１～３Ａ３）、ｃ－Ｍｅｔ陽性（図３Ｂ１～３Ｂ３）、及びｃ－Ｍｅｔ高（図３Ｃ１～３Ｃ３）のＳＰ４４　ＯｐｔｉＶｉｅｗ　ＩＨＣ膜染色強度（２０倍）を示す。
【図３Ｃ－２】図３Ａ１～３Ｃ３、図３Ｂ１～３Ｂ３、及び図３Ｃ１～３Ｃ３は、非扁平上皮ＮＳＣＬＣ上のｃ－Ｍｅｔの代表的な膜染色強度を示す。ｃ－Ｍｅｔ陰性（図３Ａ１～３Ａ３）、ｃ－Ｍｅｔ陽性（図３Ｂ１～３Ｂ３）、及びｃ－Ｍｅｔ高（図３Ｃ１～３Ｃ３）のＳＰ４４　ＯｐｔｉＶｉｅｗ　ＩＨＣ膜染色強度（２０倍）を示す。
【図３Ｃ－３】図３Ａ１～３Ｃ３、図３Ｂ１～３Ｂ３、及び図３Ｃ１～３Ｃ３は、非扁平上皮ＮＳＣＬＣ上のｃ－Ｍｅｔの代表的な膜染色強度を示す。ｃ－Ｍｅｔ陰性（図３Ａ１～３Ａ３）、ｃ－Ｍｅｔ陽性（図３Ｂ１～３Ｂ３）、及びｃ－Ｍｅｔ高（図３Ｃ１～３Ｃ３）のＳＰ４４　ＯｐｔｉＶｉｅｗ　ＩＨＣ膜染色強度（２０倍）を示す。
【図４】市販ＮＳＣＬＣコホート上の３＋強度染色におけるＳＰ４４　ＵｌｔｒａＶｉｅｗ及びＯｐｔｉＶｉｅｗ　ＩＨＣの分布を示す。
【図５】ＳＰ４４　ＯｐｔｉＶｉｅｗの≧２５％の３＋カットオフ値が、ＳＰ４４　Ｕｌｔｒａｖｉｅｗと同様の患者集団を選択することを示す。図５に示す略語と、表中の数値の算出方法は以下の通りである。ＰＰＡ（陽性一致率）＝ｏＶ陽性ｕＶ陽性数／総ｕＶ陽性数；ＮＰＡ（陰性一致率）＝ｏＶ陰性ｕＶ陰性数／総ｕＶ陰性数；ＯＰＡ（全体一致率）＝ｏＶ陽性ｕＶ陽性数＋ｏＶ陰性ｕＶ陰性数／試験した試料の総数；ＰＰＶ（陽性的中

率）＝ｏＶ陽性ｕＶ陽性数／総ｏＶ陽性数；ＮＰＶ（陰性的中率）＝ｏＶ陰性ｕＶ陰性数／総ｏＶ陰性数。％ＢＯＲは、最良全奏効率を表す。

【図６】ＳＰ４４　ＯｐｔｉＶｉｅｗの≧５０％の３＋カットオフ値が、ＳＰ４４　Ｕｌｔｒａｖｉｅｗと同様の患者集団を選択することを示す。図６に示す略語と、表中の数値の算出方法は以下の通りである。ＰＰＡ（陽性一致率）＝ｏＶ陽性ｕＶ陽性数／総ｕＶ陽性数；ＮＰＡ（陰性一致率）＝ｏＶ陰性ｕＶ陰性数／総ｕＶ陰性数；ＯＰＡ（全体一致率）＝ｏＶ陽性ｕＶ陽性数＋ｏＶ陰性ｕＶ陰性数／試験した試料の総数；ＰＰＶ（陽性的中率）＝ｏＶ陽性ｕＶ陽性数／総ｏＶ陽性数；ＮＰＶ（陰性的中率）＝ｏＶ陰性ｕＶ陰性数／総ｏＶ陰性数。％ＢＯＲは、最良全奏効率を表す。

【図７】ｃ－Ｍｅｔ＋局所進行又は転移性ＮＳＣＬＣを有する患者における第２相多施設非ランダム化シングルアーム２段階アダプティブエンリッチメント試験（ＮＣＴ０３５３９５３６）のデザインを示す。

【図８Ａ】図８Ａ～８Ｂは、ｃ－Ｍｅｔ＋局所進行又は転移性ＮＳＣＬＣを有する患者における第２相多施設非ランダム化シングルアーム２段階アダプティブエンリッチメント試験（ＮＣＴ０３５３９５３６）からの患者における全奏効率（ＯＲＲ）と、２５％のＯＲＲを得る確率をまとめる。図８Ａは、腫瘍組織診、ｃ－Ｍｅｔ発現レベル及びＥＧＦＲステータスに従ってグループ分けした結果を示す（ＷＴ＝野生型、ＭＵ＝突然変異）。図８Ｂは、腫瘍組織診とＥＧＦＲステータスに従ってグループ分けした結果を示す。

【図８Ｂ】図８Ａ～８Ｂは、ｃ－Ｍｅｔ＋局所進行又は転移性ＮＳＣＬＣを有する患者における第２相多施設非ランダム化シングルアーム２段階アダプティブエンリッチメント試験（ＮＣＴ０３５３９５３６）からの患者における全奏効率（ＯＲＲ）と、２５％のＯＲＲを得る確率をまとめる。図８Ａは、腫瘍組織診、ｃ－Ｍｅｔ発現レベル及びＥＧＦＲステータスに従ってグループ分けした結果を示す（ＷＴ＝野生型、ＭＵ＝突然変異）。図８Ｂは、腫瘍組織診とＥＧＦＲステータスに従ってグループ分けした結果を示す。

【発明を実施するための形態】

【００１４】

６．詳細な説明

６．１．抗ｃ－ＭｅｔＡＤＣ：テリソツズマブベドチン

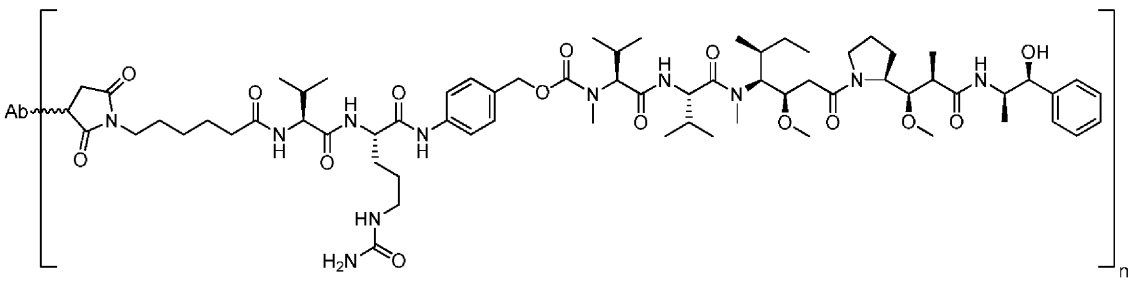
本明細書の随所に記載するように、テリソツズマブベドチン（Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖ）は、バリン－シトルリン（ｖｃ）リンカーを介してｃ－Ｍｅｔを標的とする抗体であるＡＢＴ－７００（ＰＲ－１２６６６８，ｈ２２４Ｇ１１）を強力な細胞毒であるモノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）とコンジュゲートしたＡＤＣである。ＡＢＴ－７００とのコンジュゲーションは、ＡＢＴ－７００のシステイン残基のスルフヒドリル基と共に形成されるチオエーテル結合を介して行われる。ＡＢＴ－７００の生産と生理活性は、米国特許第８，７４１，２９０号に記載されている。テリソツズマブベドチンの生産と生理活性は、米国特許第１０，６０３，３８９号に記載されている。

【００１５】

本願で使用するテリソツズマブベドチンとは、以下の構造式：

【００１６】

【化１】




を有するＡＤＣを意味し、式中、ｎは、２又は４であり、Ａｂは、ＡＢＴ－７００であり、薬物と抗体のコンジュゲーションは、ＡＢＴ－７００のシステイン残基のスルフヒドリ

ル基と共に形成される結合を介して行われる。好ましい一実施形態において、ｎは、２の数値である。好ましい一実施形態において、ｎは、４の数値である。ｎが２又は４であるテリソツズマブベドチンの精製と特徴は、米国特許第１０，６０３，３８９号に記載されている。

【００１７】

テリソツズマブベドチンは、ＤＡＲが約２．４～３．６（例えば、３．１）の医薬製剤における第１相臨床試験（米国特許第１０，６０３，３８９号の実施例１６参照）で使用されている。

【００１８】

テリソツズマブベドチンは、３．０又は約３．０の平均ＤＡＲに対応する１：１のＥ２／Ｅ４比で使用することができる。換言するならば、テリソツズマブベドチンは、抗体薬物コンジュゲートのＥ２精製画分とＥ４精製画分を１：１の比で含む組成物として使用される。他の代替実施形態において、テリソツズマブベドチンは、２．９のＤＡＲで使用することができる。

【００１９】

本願で使用するＡＢＴ－７００とは、以下の重鎖及び軽鎖配列を有する任意選択的の抗体を意味する。ＡＢＴ－７００の重鎖は、以下の配列：

【００２０】

【化２】

```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYIFT AYTMHWVRQA PGQGLEWMGW 050
IKPNNGLANY AQKFQGRVTM TRDTSISTAY MELSRLRSDD TAVYYCARSE 100
ITTEFDYWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI 200
CNVNHKPSNT KVDKRVEPKS CDCHCPPCPA PELLGGPSVF LFPPKPKDTL 250
MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR 300
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL 350
PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD 400
GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPG      445
```

（定常領域を太字で示し、ＣＤＲを下線で示す（ナンバリングは、Ｋａｂａｔに従い、ＣＤＲ配列は、出現順に夫々配列番号１～３として開示する））
（可変領域は、配列番号４として開示する）
（全長配列は、配列番号５として開示する）
を含み、ＡＢＴ－７００の軽鎖は、以下の配列：

【００２１】

【化３】

```
DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSESVD SYANSFLHWY QQKPGQPPKL 050
LIYRASTRES GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCQQSKEDPL 100
TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV 150
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV 200
THQGLSSPVT KSFNRGEC                                    218
```

（ＣＤＲ配列は、出現順に夫々配列番号６～８として開示する）
（可変領域は、配列番号９として開示する）
（全長配列は、配列番号１０として開示する）
を含む。

【００２２】

一実施形態において、前記ＡＢＴ－７００重鎖は、以下のヌクレオチド配列（配列番号１１として開示する全長配列）によりコードされる。

【００２３】

【化４】

**ATGGGATGGTCTTGGATCTTTCTGCTGTTTCTGTCTGGTACTGCTGGTGTGCTGAGC**caggtccagct
ggtgcaatccggcgcagaggtgaagaagccaggcgcttccgtgaaggtgagctgtaaggcctctggct
acatcttcacagcatacaccatgcactgggtgaggcaagctcctgggcagggactggagtggatggga
tggattaaacccaacaatgggctggccaactacgcccagaaattccagggtagggtcactatgacaag
ggataccagcatcagcaccgcatatatggagctgagcaggctgaggtctgacgacactgctgtctatt
attgcgccaggagcgaaattacaacagaattcgattactgggggcagggcaccctggtgaccgtgtcc
tct**gccagcaccaagggcccaagcgtgttccccctggccccagcagcaagagcaccagcggcggcac
agccgccctgggctgcctggtgaaggactacttccccgagcccgtgaccgtgtcctggaacagcggag
ccctcacttctggagttcataccttcccagcagtattgcagagcagtggcctgtattcactgtcttcc
gtcgtaacagttccatcctccagcctcgggacacagacttacatttgtaacgtgaatcacaagcctag
caacaccaaggtcgacaagagagttgaaccaaagagttgtgattgccactgtcctccctgcccagctc
ctgagctgcttggcggtcccagtgtcttcttgtttccccctaaacccaaagacaccctgatgatctca
aggactcccgaggtgacatgcgtggtggtggatgtgtctcatgaggacccagaggtgaagttcaactg
gtacgtggacggcgtggaggtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggagcagtacaacagcacct
acagggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgtaag
gtgtccaacaaggccctgccagccccaatcgaaaagaccatcagcaaggccaagggccagccaagaga
gccccaggtgtacaccctgccacccagcagggaggagatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgtc
tggtgaagggcttctacccaagcgacatcgccgtggagtgggagagcaacggccagcccgagaacaac
tacaagaccacccccccagtgctggacagcgacggcagcttcttcctgtacagcaagctgaccgtgga
caagagcagatggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccact
acacccagaagagcctgagcctgtccccaggctga**

**上記配列中、太字の大文字で示す分泌シグナルペプチドは、最後の終止コドン（ＴＧＡ）を含み、定常領域を太字で示し、ＣＤＲを下線で示す（ＣＤＲ配列は、出現順に夫々配列番号１２～１４として開示する）。**

【００２４】

**一実施形態において、前記ＡＢＴ－７００軽鎖は、以下のヌクレオチド配列（配列番号１５として開示する全長配列）によりコードされる。**

【００２５】

【化５】

**ATGGAAACTGATACACTGCTGCTGTGGGTCCTGCTGCTGTGGGTCCCTGGAAGCACAGGG**gacattgt
gatgacccagtctcccgatagcctggccgtgtccctgggcgagagggctaccatcaactgtaaaagct
ccgaatctgtggactcttacgcaaacagctttctgcactggtatcagcaaaagccaggccaacctcca
aagctgctgatttacagggcttctaccagggagagcggcgtgcccgataggttcagcggatctggcag
cggcaccgactttacactgaccatctccagcctgcaggccgaagatgtggcagtctattactgccagc
agtccaaggaggacccccctgacttcggggggtggtactaaagtggagatcaag**cgtacggtggccgct
cccagcgtgttcatcttcccccaagcgacgagcagctgaagagcggcaccgccagcgtggtgtgtct
gctgaacaacttctaccccagggaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggca
acagccaggagagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacc
ctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgtgaggtgacccaccagggcctgtccag
ccccgtgaccaagagcttcaacaggggcgagtgc**tga

**上記配列中、太字の大文字で示す分泌シグナルペプチドは、最後の終止コドン（ｔｇａ）を含み、定常領域を太字で示し、ＣＤＲを下線で示す（ＣＤＲ配列は、出現順に夫々配列番号１６～１８として開示する）。**

【００２６】

**６．２．組成物**

**Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖは、静脈内輸液による投与に適した水性組成物として提供される。所定の実施形態において、前記水性組成物は、２０ｍｇ／ｍＬのＴｅｌｉｓｏ－Ｖと、１０**

ｍＭのヒスチジン緩衝液（ｐＨ６．０）と、７％（ｗ／ｖ）のスクロースと、０．０３％（ｗ／ｖ）のポリソルベート８０を含有する。前記組成物は、凍結乾燥粉末の形態とすることができ、５．２ｍＬの滅菌水又は注射若しくは輸液に適した他の溶液（例えば、０．９％生理食塩水、リンゲル液、乳酸リンゲル液等）で再構成すると、上記水性組成物を提供する。

【００２７】

６．３．使用方法

本願に記載する方法は、ｃ－Ｍｅｔが過剰発現しており且つＥＧＦＲステータスが分かっている非扁平上皮ＮＳＣＬＣを有する患者にＴｅｌｉｓｏ－Ｖを投与することを含む。ＮＳＣＬＣがんは、ｃ－Ｍｅｔを過剰発現する腫瘍の再発、難治性、又は再発・難治性、又は転移若しくは転移性形態とすることができる。一般的にＴｅｌｉｓｏ－Ｖを１．９ｍｇ／ｋｇの用量で２週間（１４日間）に１回投与する。一実施形態では、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを１．６ｍｇ／ｋｇの用量で２週間（１４日間）に１回投与する。有効性を実証するために、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを投与した対象は、客観的奏効率（ＯＲＲ）が２５％超となるべきであり、奏効期間（ＤｏＲ）の中央値が６カ月以上（即ち、少なくとも６カ月、少なくとも８カ月、及び／又は少なくとも１０カ月）となるべきである。他の有効性エンドポイントとしては、無増悪生存期間（ＰＦＳ）、全生存期間（ＯＳ）、及び容認できる安全性・忍容性プロファイルが挙げられる。

【００２８】

白金系化学療法と免疫チェックポイント阻害剤（又は標準ＴＫＩ前治療、セカンド・サードライン）による前治療歴のあるｃ－Ｍｅｔ陽性進行ＮＳＣＬＣ対象における進行中の第２相試験（ＮＣＴ０３５３９５３６）のステージ１中間解析３の結果によると、非扁平上皮ＮＳＣＬＣ　ＥＧＦＲ野生型対象におけるＴｅｌｉｓｏ－Ｖの概念の臨床証明が実証された（図８Ａ及び８Ｂ参照）。ｃ－Ｍｅｔ陽性ＮＳＣＬＣを有するＥＧＦＲ野生型対象において、ＯＲＲは３５．１％であった（ＯＲＲが２５％超となる事後確率＝９１．９％）（図８Ｂ）。ｃ－Ｍｅｔ陽性ＥＧＦＲコホート内において、ＯＲＲは、非扁平上皮ｃ－Ｍｅｔ高ＥＧＦＲ　ＷＴコホートで最高であり、即ち、ｃ－Ｍｅｔ中等度ＥＧＦＲ　ＷＴコホートの２５％に対して５３．８％であった（図８Ａ）。ステージ１中間解析３の結果によると、ｃ－Ｍｅｔ陽性ＥＧＦＲ野生型非扁平上皮ＮＳＣＬＣ対象でステージ２試験を開始することが推奨される。非扁平上皮ＮＳＣＬＣ　ＥＧＦＲ突然変異体コホートにおけるＯＲＲは、１３．３％であった（図８Ｂ）が、有効性を評価可能な対象数に達するまでステージ１試験が継続されるであろう。中間解析３の結果によると、扁平上皮ＮＳＣＬＣを有する対象を治療するためにＴｅｌｉｓｏ－Ｖを使用することは推奨されない（図８Ａ及び８Ｂ）。

【００２９】

好ましい一実施形態において、ＥＧＦＲ野生型ステータスを有する非扁平上皮ＮＳＣＬＣ対象の治療は、２５％超、３０％超、３５％超、４０％超、４５％超、５０％超、又は５５％超のＯＲＲを達成する。他の実施形態において、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与は、少なくとも５カ月以上の無増悪生存期間（ＰＦＳ）、又は１３カ月以上の全生存期間（ＯＳ）をもたらす。

【００３０】

ＥＧＦＲ野生型ステータスを有する非扁平上皮ＮＳＣＬＣ対象にＴｅｌｉｓｏ－Ｖを投与すると、好ましい安全性プロファイルが得られ、有害事象（即ち、末梢性ニューロパチー、好中球減少症、肺臓炎及び眼毒性）が２０％未満、任意選択的に１５％未満又は１０％未満となり、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖ投与の中断に繋がるであろう。３＋以上の有害事象を生じる対象は、２０％未満、任意選択的に１５％未満又は１０％未満となるであろう。

【００３１】

好ましい一実施形態において、ＥＧＦＲ突然変異体ステータスを有する非扁平上皮ＮＳＣＬＣ対象の治療は、２５％超、３０％超、３５％超、４０％超、４５％超、５０％超、又は５５％超のＯＲＲを達成する。他の実施形態において、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与は、

少なくとも５カ月以上の無増悪生存期間（ＰＦＳ）、又は１３カ月以上の全生存期間（ＯＳ）をもたらす。

【００３２】

ＥＧＦＲ突然変異体ステータスを有する非扁平上皮ＮＳＣＬＣ対象にＴｅｌｉｓｏ－Ｖを投与すると、好ましい安全性プロファイルが得られ、有害事象（即ち、末梢性ニューロパチー、好中球減少症、肺臓炎及び眼毒性）が２０％未満、任意選択的に１５％未満又は１０％未満となり、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖ投与の中断に繋がるであろう。３＋以上の有害事象を生じる対象は、２０％未満、任意選択的に１５％未満又は１０％未満となるであろう。

【００３３】

標的タンパク質の発現レベルを評定するためのＩＨＣアッセイは、当技術分野における通常の知識を有する者に公知である（Ｄａｖｉｄ Ｄａｂｂｓ著Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃ Ｉｍｍｕｎｏｈｉｓｔｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：Ｔｈｅｒａｎｏｓｔｉｃ ａｎｄ Ｇｅｎｏｍｉｃ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ（５ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，２０１９）、及びＪＴ Ｊｏｒｇｅｎｓｅｎ編Ｃｏｍｐａｎｉｏｎ ａｎｄ Ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔａｒｙ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ：Ｆｒｏｍ Ｂｉｏｍａｒｋｅｒ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ｔｏ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｉｍｐｌｅｍｅｎｔａｔｉｏｎ（２０１９）参照）。本開示の方法で使用されるｃ－Ｍｅｔ ＩＨＣアッセイは、非扁平上皮ＮＳＣＬＣを有する対象に由来する腫瘍組織におけるｃ－Ｍｅｔの過剰発現レベルを評定する。ｃ－Ｍｅｔ過剰発現レベルの判定方法の好ましい１例は、実施例１に詳細に記載するｃ－Ｍｅｔ ＩＨＣアッセイであり、本願では「ｃ－Ｍｅｔ Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖ染色プロトコル」と呼ぶ。

【００３４】

一実施形態において、前記治療方法は、対象に由来する腫瘍組織（即ち、生検、切除検体又は細胞診試料から取得される腫瘍組織であり、前記腫瘍組織は、アーカイブ腫瘍組織又は新鮮腫瘍組織とすることができる）でｃ－Ｍｅｔ免疫組織化学染色（ＩＨＣ）を実施することにより、非扁平上皮ＮＳＣＬＣ腫瘍内のｃ－Ｍｅｔ過剰発現レベルを判定する工程を含み、更に、前記腫瘍組織が、ａ）ｃ－Ｍｅｔ陰性発現、ｂ）ｃ－Ｍｅｔ陽性発現、ｃ）ｃ－Ｍｅｔ中等度発現、及び／又はｄ）ｃ－Ｍｅｔ高発現のいずれを示すかを判定する工程を含む。ｃ－Ｍｅｔ陰性発現は、ｃ－Ｍｅｔ ＩＨＣより評定した場合に、腫瘍組織からの新生物細胞の＜２５％が３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有するとして定義され、ｃ－Ｍｅｔ陽性発現は、ｃ－Ｍｅｔ ＩＨＣより評定した場合に、腫瘍組織からの新生物細胞の≧２５％が３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有するとして定義され、ｃ－Ｍｅｔ中等度発現は、ｃ－Ｍｅｔ ＩＨＣより評定した場合に、腫瘍組織からの新生物細胞の２５％以上５０％未満が３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有するとして定義され、ｃ－Ｍｅｔ高発現は、ｃ－Ｍｅｔ ＩＨＣより評定した場合に、腫瘍組織からの新生物細胞の≧５０％が３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有するとして定義される。ＮＳＣＬＣ腫瘍のｃ－Ｍｅｔ過剰発現レベルは、ｃ－Ｍｅｔ ＩＨＣにより判定した場合のその試料組織の過剰発現レベルとみなされる。所定の実施形態において、前記ｃ－Ｍｅｔ ＩＨＣは、ｃ－Ｍｅｔ Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖ染色プロトコルに従って実施される。

【００３５】

ｃ－Ｍｅｔ ＩＨＣアッセイにより判定した場合の腫瘍におけるｃ－Ｍｅｔ過剰発現レベルに基づき、対象にＴｅｌｉｓｏ－Ｖを投与するための決定を行う。一実施形態では、ＥＧＦＲ野生型であり且つｃ－Ｍｅｔ陽性発現を示す腫瘍を有する対象に、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを１．９ｍｇ／ｋｇの用量で２週間に１回静脈内投与する。別の実施形態では、ＥＧＦＲ野生型であり且つｃ－Ｍｅｔ中等度発現を示す腫瘍を有する対象に、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを１．９ｍｇ／ｋｇの用量で２週間に１回静脈内投与する。別の実施形態では、ＥＧＦＲ野生型であり且つｃ－Ｍｅｔ高発現を示す腫瘍を有する対象に、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを１．９ｍｇ／ｋｇの用量で２週間に１回静脈内投与する。別の実施形態では、ＥＧＦＲ野生型であり且つｃ－Ｍｅｔ陰性発現を示す腫瘍を有する対象を、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの１．９ｍｇ／ｋｇの用量で２週間に１回の静脈内投与から除外する。一実施形態では、ＥＧＦＲ野生型であり且つｃ－Ｍｅｔ陽性発現を示す腫瘍を有する対象に、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを１

．６ｍｇ／ｋｇの用量で２週間に１回静脈内投与する。別の実施形態では、ＥＧＦＲ野生型であり且つｃ－Ｍｅｔ中等度発現を示す腫瘍を有する対象に、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを１．６ｍｇ／ｋｇの用量で２週間に１回静脈内投与する。別の実施形態では、ＥＧＦＲ野生型であり且つｃ－Ｍｅｔ高発現を示す腫瘍を有する対象に、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを１．６ｍｇ／ｋｇの用量で２週間に１回静脈内投与する。別の実施形態では、ＥＧＦＲ野生型であり且つｃ－Ｍｅｔ陰性発現を示す腫瘍を有する対象を、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの１．６ｍｇ／ｋｇの用量で２週間に１回の静脈内投与から除外する。

【００３６】

他の実施形態では、ＥＧＦＲ突然変異体であり且つｃ－Ｍｅｔ陽性発現を示す腫瘍を有する対象に、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを１．９ｍｇ／ｋｇの用量で２週間に１回静脈内投与する。別の実施形態では、ＥＧＦＲ突然変異体であり且つｃ－Ｍｅｔ中等度発現を示す腫瘍を有する対象に、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを１．９ｍｇ／ｋｇの用量で２週間に１回静脈内投与する。別の実施形態では、ＥＧＦＲ突然変異体であり且つｃ－Ｍｅｔ高発現を示す腫瘍を有する対象に、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを１．９ｍｇ／ｋｇの用量で２週間に１回静脈内投与する。別の実施形態では、ＥＧＦＲ突然変異体であり且つｃ－Ｍｅｔ陰性発現を示す腫瘍を有する対象を、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの１．９ｍｇ／ｋｇの用量で２週間に１回の静脈内投与から除外する。他の実施形態では、ＥＧＦＲ突然変異体であり且つｃ－Ｍｅｔ陽性発現を示す腫瘍を有する対象に、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを１．６ｍｇ／ｋｇの用量で２週間に１回静脈内投与する。別の実施形態では、ＥＧＦＲ突然変異体であり且つｃ－Ｍｅｔ中等度発現を示す腫瘍を有する対象に、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを１．６ｍｇ／ｋｇの用量で２週間に１回静脈内投与する。別の実施形態では、ＥＧＦＲ突然変異体であり且つｃ－Ｍｅｔ高発現を示す腫瘍を有する対象に、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを１．６ｍｇ／ｋｇの用量で２週間に１回静脈内投与する。別の実施形態では、ＥＧＦＲ突然変異体であり且つｃ－Ｍｅｔ陰性発現を示す腫瘍を有する対象を、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの１．６ｍｇ／ｋｇの用量で２週間に１回の静脈内投与から除外する。

【００３７】

一実施形態では、ｃ－Ｍｅｔ　ＩＨＣにより判定した場合のそれらの腫瘍組織のｃ－Ｍｅｔ過剰発現レベルに従い、ＥＧＦＲステータスが分かっている非扁平上皮ＮＳＣＬＣ腫瘍を有する対象集団を治療する。ＥＧＦＲ野生型又は突然変異体であり且つｃ－Ｍｅｔ陽性発現を示す腫瘍を有する各対象に、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを１．９ｍｇ／ｋｇの用量で２週間に１回静脈内投与し、ｃ－Ｍｅｔ陰性発現を示す腫瘍を有する各対象を投与から除外する。一実施形態では、ＥＧＦＲ野生型又は突然変異体であり且つｃ－Ｍｅｔ陽性発現を示す腫瘍を有する各対象に、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを１．６ｍｇ／ｋｇの用量で２週間に１回静脈内投与し、ｃ－Ｍｅｔ陰性発現を示す腫瘍を有する各対象を投与から除外する。別の実施形態では、ＥＧＦＲ野生型又は突然変異体であり且つｃ－Ｍｅｔ中等度発現を示す腫瘍を有する集団の各対象に、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを１．９ｍｇ／ｋｇの用量で２週間に１回静脈内投与し、ｃ－Ｍｅｔ陰性発現を示す腫瘍を有する各対象を投与から除外する。別の実施形態では、ＥＧＦＲ野生型又は突然変異体であり且つｃ－Ｍｅｔ中等度発現を示す腫瘍を有する集団の各対象に、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを１．６ｍｇ／ｋｇの用量で２週間に１回静脈内投与し、ｃ－Ｍｅｔ陰性発現を示す腫瘍を有する各対象を投与から除外する。別の実施形態では、ＥＧＦＲ野生型又は突然変異体であり且つｃ－Ｍｅｔ高発現を示す腫瘍を有する集団の各対象に、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを１．９ｍｇ／ｋｇの用量で２週間に１回静脈内投与し、ｃ－Ｍｅｔ陰性発現を示す腫瘍を有する各対象を投与から除外する。別の実施形態では、ＥＧＦＲ野生型又は突然変異体であり且つｃ－Ｍｅｔ高発現を示す腫瘍を有する集団の各対象に、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを１．６ｍｇ／ｋｇの用量で２週間に１回静脈内投与し、ｃ－Ｍｅｔ中等度又はｃ－Ｍｅｔ陰性発現を示す腫瘍を有する各対象を投与から除外する。別の実施形態では、ＥＧＦＲ野生型又は突然変異体であり且つｃ－Ｍｅｔ高発現を示す

腫瘍を有する集団の各対象に、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを１．６ｍｇ／ｋｇの用量で２週間に１回静脈内投与し、ｃ－Ｍｅｔ中等度又はｃ－Ｍｅｔ陰性発現を示す腫瘍を有する各対象を投与から除外する。

【００３８】

Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを投与された対象は、以下の臨床エンドポイント、即ち、２５％超の全奏効率（ＯＲＲ）、少なくとも６カ月の奏効期間（ＤｏＲ）中央値、少なくとも５カ月の無増悪生存期間（ＰＦＳ）、又は少なくとも１３カ月の全生存期間（ＯＳ）の１種以上を達成すべきであり、ＲＥＣＩＳＴ１．１版に準じて病勢安定（ＳＤ）、部分奏効（ＰＲ）、又は確定奏効（ＣＲ）を示すべきである。

【００３９】

一実施形態では、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを１．２ｍｇ／ｋｇ～２．４ｍｇ／ｋｇの用量で投与する。各種実施形態では、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを１．２ｍｇ／ｋｇ、１．４ｍｇ／ｋｇ、１．６ｍｇ／ｋｇ、１．８ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、２．２ｍｇ／ｋｇ、又は２．４ｍｇ／ｋｇの用量で投与する。当業者に自明の通り、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの推奨用量は、患者奏効を最適化すると共に治療効果を最大限にするように調節することが必要であると思われる。例えば、末梢性ニューロパチーを管理するためには、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの用量を１．６ｍｇ／ｋｇまで減らすことができる。一実施形態において、体重が１００ｋｇを超える対象の用量は、体重が１００ｋｇであるとして計算される。この実施形態において、最大用量は１９０ｍｇである。

【００４０】

６．４．患者選択

Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを投与する患者は、ｃ－Ｍｅｔを過剰発現する非扁平上皮型のＮＳＣＬＣ腫瘍を有する。患者の既知ＥＧＦＲステータス、前治療ステータス、及び免疫組織化学染色（ｃ－Ｍｅｔ　ＩＨＣ）により判定した場合のｃ－Ｍｅｔ過剰発現レベルに基づいて、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを投与する患者を選択する。

【００４１】

一実施形態では、対象が治療に適格であるかを判定するために、以下の表１及び２の適格基準と除外基準を使用する。

【００４２】

【表１】

| 表 1:主要適格基準 |
|---|
| 年齢 18 歳以上 |
| 指定された免疫組織化学染色(IHC)検査施設により評定された c-Met+ NSCLC |
| 組織学的所見を記録された既知 EGFR ステータス(野生型又は突然変異体)の非扁平上皮 NSCLC 又は扁平上皮 NSCLC |
| Response Evaluation Criteria In Solid Tumors(RECIST)v1.1 に準じて測定可能な疾患を有する局所進行又は転移性 NSCLC |
| 局所進行又は転移性設定の 2 ライン以下の全身療法による前治療歴があり、細胞毒性化学療法(1 ライン)、免疫療法、及び(適格な場合には)ドライバー遺伝子変異を標的とする治療を含む |
| Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG)パフォーマンスステータスが 0～1 であり、骨髄、腎及び肝機能が十分である |

【００４３】
【表２】

| 表 2:主要除外基準 |
|---|
| 組織診による腺扁平上皮がん |
| c-Met 標的抗体療法による前治療歴、又は IgG 含有剤に対する大きな免疫反応の既往歴 |
| 貧血又は脱毛症以外で抗がん治療の前治療に起因する未解決の臨床的に重要なグレード 2 以上の有害事象(AE) |
| Teliso-V の初回投与前 21 日以内に大手術を受けている |
| Teliso-V の初回投与前 28 日以内に抗がん治療を受けているか、又は 7 日以内に生薬療法/強力なシトクロム P450 3A4 阻害剤治療を受けている |
| 全身ステロイド治療を必要とする間質性肺疾患又は肺臓炎の既往歴 |
| 無制御な中枢神経系転移(但し、患者が根治療法を受けている場合、無症候の場合、及び Teliso-V の初回投与の少なくとも 2 週間前に全身ステロイドと抗痙攣薬を休薬している場合は除く) |

【００４４】
６．４．１．選択基準：ＮＳＣＬＣ腫瘍タイプ
治療に選択される患者は、ｃ－Ｍｅｔを過剰発現する非扁平上皮ＮＳＣＬＣを有する患者である。患者は、その既知ＥＧＦＲステータス、前治療ステータス、及び免疫組織化学染色（ＩＨＣ）により判定した場合のｃ－Ｍｅｔ発現レベルに基づいて治療に選択される

。
【００４５】
所定の実施形態において、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与に選択される患者は、ｃ－Ｍｅｔを過剰発現する非扁平上皮ＮＳＣＬＣ腫瘍タイプであって、再発及び／若しくは難治性、又は再発、難治性、若しくは再発・難治性ＮＳＣＬＣの転移性形態である腫瘍タイプを有する。所定の実施形態において、前記ｃ－Ｍｅｔを過剰発現するＮＳＣＬＣ腫瘍は、局所進行及び／又は転移性ＮＳＣＬＣである。
【００４６】
所定の実施形態において、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与から除外される患者は、扁平上皮ＮＳＣＬＣを有する。
【００４７】
特定の患者をＴｅｌｉｓｏ－Ｖの投与に選択するか否かの決定は、患者のＮＳＣＬＣが、上皮成長因子受容体遺伝子（ＥＧＦＲ）に突然変異のある細胞を有するか否かの判定を必要とする。
【００４８】
所定の実施形態において、治療に選択される患者は、ｃ－Ｍｅｔを過剰発現するＮＳＣＬＣであって、ＥＧＦＲ遺伝子に突然変異のないもの、例えば、ＥＧＦＲ野生型（ＷＴ）のＮＳＣＬＣを有する。所定の実施形態において、治療から排除される患者は、ＥＧＦＲ遺伝子に突然変異のあるｃ－Ｍｅｔを過剰発現するＮＳＣＬＣを有する。ＥＧＦＲにおけるキナーゼドメイン突然変異は、ＴＫ活性のリガンド非依存性活性化に繋がるので、「活性化突然変異」と呼ばれる。腫瘍によっては、部分的に活性化された突然変異体ＥＧＦＲを第２の突然変異により完全にリガンド非依存性にすることができ、したがって、構成的に活性にすることができる（Ｏｎｃｏｇｅｎｅ，２００９　Ａｕｇ；２８，Ｓｕｐｐｌ　１：Ｓ２４－Ｓ３１）。一実施形態において、対象は、ＥＧＦＲ活性化突然変異ステータスが既知でなければならない。一実施形態において、アクショナブルＥＧＦＲ活性化突然変異を有する対象は、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与から除外される。一実施形態において、ＥＧＦＲ以外の遺伝子にアクショナブル変異を有する対象は、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与に適格である。
【００４９】
他の実施形態において、治療に選択される患者は、少なくとも１箇所のＥＧＦＲ突然変異のあるｃ－Ｍｅｔを過剰発現するＮＳＣＬＣを有する。所定の実施形態において、前記少なくとも１箇所のＥＧＦＲ突然変異は、エキソン１９欠失、エキソン２１のＬ８５８Ｒ突然変異、及び／又はＴ７９０Ｍ突然変異から選択される。所定の実施形態において、前記少なくとも１箇所のＥＧＦＲ突然変異は、ＦＤＡに承認された試験により検出される。
【００５０】
このような試験の１例は、ＥＧＦＲ遺伝子のエキソン１８、１９、２０及び２１において（Ｔ７９０Ｍ耐性突然変異を含む）少なくとも４２箇所の突然変異を同定するためにリアルタイムポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）を使用する。この試験は、進行ＮＳＣＬＣを有する患者におけるファーストライン及びセカンドラインＥＧＦＲ　ＴＫＩ治療のコンパニオン診断（ＣＤｘ）として複数の臨床試験で臨床的に検証されている（Ｈｅｅｋｅ，ｅｔ　ａｌ．，（２０１９）Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｌｕｎｇ　Ｃａｎｃｅｒ，２１（１）：５６－６５）。
【００５１】
ある種の実施形態では、ＩＨＣにより判定した場合のｃ－Ｍｅｔ発現レベル（即ち、陰性、陽性、中等度、及び高ｃ－Ｍｅｔ発現）とＥＧＲＦステータス（野生型又は突然変異）に基づいて対象をグループ分けする。得られたグループの各々について治療決定を行う。
【００５２】
６．４．２．選択基準：前治療
所定の実施形態において、治療に選択される対象は、局所進行又は転移性設定の（１ラ

イン以下の全身細胞毒性化学療法を含む）２ライン以下の全身療法による前治療歴がある。

【００５３】

他の実施形態において、治療に選択される対象は、全身細胞毒性化学療法が進行中であり（又は全身細胞毒性化学療法に不適格であり）、単剤療法として若しくは全身細胞毒性化学療法との併用療法として免疫チェックポイント阻害剤治療が進行中であり、又は、免疫チェックポイント阻害剤治療に不適格であり、適用可能な場合には、チロシンキナーゼ阻害剤（ＴＫＩ）を標的とする抗がん治療の前治療が進行中である。

【００５４】

他の実施形態において、治療に選択される患者は、１）少なくとも１種の細胞毒性化学療法剤と、２）少なくとも１種の免疫チェックポイント阻害剤又は少なくとも１種のチロシンキナーゼ阻害剤（ＴＫＩ）による前治療歴がある。他の実施形態において、対象に、１）少なくとも１種の細胞毒性化学療法剤と、２）少なくとも１種の免疫チェックポイント阻害剤又は少なくとも１種のチロシンキナーゼ阻害剤（ＴＫＩ）による前治療歴がない場合、前記対象は治療に選択されない。

【００５５】

所定の実施形態において、前記細胞毒性化学療法剤は、シスプラチン、オキサリプラチン、及びカルボプラチン等の白金系化学療法剤、又はシスプラチン／ペメトレキセド、カルボプラチン／ペメトレキセド、カルボプラチン／パクリタキセル等の白金系２剤合剤である。

【００５６】

所定の実施形態において、前記少なくとも１種の免疫チェックポイント阻害剤は、ＰＤ－１（例えば、ペムブロリズマブ、ニボルマブ及びピジリズマブ）、ＰＤ－Ｌ１（例えば、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、ＭＥＤＩ４７３６、ＭＳＢ００１０７１８Ｃ及びＭＰＤＬ３２８０Ａ）、及びＣＴＬＡ４（細胞傷害性リンパ球抗原４、例えば、イピリムマブ、トレメリムマブ）を標的とする抗体から選択される。

【００５７】

所定の実施形態において、前記少なくとも１種のチロシンキナーゼ阻害剤（ＴＫＩ）は、オシメルチニブ、イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、ポナチニブ、アファチニブ、アキシチニブ、クリゾチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、ニロチニブ、パゾパニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、トセラニブ、バタラニブ、又はラドチニブから選択される。

【００５８】

所定の実施形態において、治療に選択される対象は、局所進行又は転移性設定の全身療法による前治療歴がない。

【００５９】

６．４．３．選択基準：ＩＨＣによるｃ－Ｍｅｔ発現

非扁平上皮ＮＳＣＬＣ腫瘍組織で観測されるｃ－Ｍｅｔ過剰発現レベルに基づいてＴｅｌｉｓｏ－Ｖの投与に選択する候補患者を評価するために、ＩＨＣを使用する。所定の実施形態では、前記対象に由来する少なくとも１種の非扁平上皮ＮＳＣＬＣ腫瘍組織でｃ－Ｍｅｔ　ＩＨＣを実施し、前記少なくとも１種の腫瘍組織は、アーカイブ腫瘍組織及び／又は新鮮腫瘍組織から選択される。

【００６０】

一実施形態では、前記対象に由来する腫瘍組織からの新生物細胞でｃ－Ｍｅｔ免疫組織化学染色（ｃ－Ｍｅｔ　ＩＨＣ）を実施し、前記ｃ－Ｍｅｔ　ＩＨＣアッセイの結果に基づき、前記新生物細胞が、ｉ）ｃ－Ｍｅｔ陰性発現、ｉｉ）ｃ－Ｍｅｔ陽性発現、ｉｉｉ）ｃ－Ｍｅｔ中等度発現、又はｉｖ）ｃ－Ｍｅｔ高発現のいずれを示すかを判定することにより、非扁平上皮ＮＳＣＬＣ腫瘍内のｃ－Ｍｅｔ過剰発現レベルを判定する。一実施形態において、前記ｃ－Ｍｅｔ　ＩＨＣは、本願に記載するｃ－Ｍｅｔ　Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖ染色プロトコルに従って実施される。

【００６１】
ｃ－Ｍｅｔ陰性発現は、ｃ－Ｍｅｔ　ＩＨＣにより評定した場合に、腫瘍組織からの新生物細胞の＜２５％が３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有するとして定義される。
【００６２】
ｃ－Ｍｅｔ陽性発現は、ｃ－Ｍｅｔ　ＩＨＣにより評定した場合に、腫瘍組織からの新生物細胞の≧２５％が３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有するとして定義される。
【００６３】
ｃ－Ｍｅｔ中等度発現は、ｃ－Ｍｅｔ　ＩＨＣにより評定した場合に、腫瘍組織からの新生物細胞の２５％以上５０％未満が３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有するとして定義される。
【００６４】
ｃ－Ｍｅｔ高発現は、ｃ－Ｍｅｔ　ＩＨＣにより評定した場合に、腫瘍組織からの新生物細胞の≧５０％が３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有するとして定義される。
【００６５】
ある種の実施形態では、ｃ－Ｍｅｔ陰性発現を示す非扁平上皮ＮＳＣＬＣを有する対象をＴｅｌｉｓｏ－Ｖの投与から除外する。
【００６６】
所定の実施形態において、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与に選択される患者は、ｃ－Ｍｅｔ陽性発現を示す非扁平上皮ＮＳＣＬＣを有する。
【００６７】
所定の実施形態において、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与に選択される患者は、ｃ－Ｍｅｔ中等度発現を示す非扁平上皮ＮＳＣＬＣを有する。
【００６８】
所定の実施形態において、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与に選択される患者は、ｃ－Ｍｅｔ高発現を示す非扁平上皮ＮＳＣＬＣを有する。
【００６９】
６．４．３．１．ｃ－Ｍｅｔ発現のＩＨＣ判定
Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖ投与の候補患者のＮＳＣＬＣにおけるｃ－Ｍｅｔ過剰発現を判定するための手段として、ｃ－Ｍｅｔ特異的免疫組織化学染色（ｃ－Ｍｅｔ　ＩＨＣ）を想定する。このために、０、１＋、２＋、及び３＋のＩＨＣスコアは、
０＝染色なし
１＋＝弱染色
２＋＝中等度染色
３＋＝強染色
に従って、腫瘍組織からの個々の新生物細胞の目視ｃ－Ｍｅｔ染色強度を表す。
【００７０】
一般的に、２０倍固定視野には約１００個のヒトＮＳＣＬＣ細胞が存在する。本願で使用するＩＨＣスコアリングとは、膜ｃ－Ｍｅｔ染色の強度又は膜＋細胞質ｃ－Ｍｅｔ染色の強度を意味する。
【００７１】
所定の実施形態において、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与に選択されるＮＳＣＬＣを有する患者は、ＩＨＣにより判定した場合にｃ－Ｍｅｔ過剰発現を示し、前記ＩＨＣは、
１）ＮＳＣＬＣの新生物細胞の膜又は膜と細胞質をｃ－Ｍｅｔに特異的な診断試薬で染色する工程と、
２）スコア０、スコア１＋、スコア２＋、及び／又はスコア３＋に対応するように設定された数値を使用してＩＨＣスコアリングを実施し、膜染色又は膜＋細胞質染色の強度を採点する工程を含み、
前記スコア０は、陰性対照の強度又はその付近の最低目視膜染色又は膜＋細胞質染色強度に対応し、前記スコア３＋は、陽性対照の強度又はその付近の最大目視膜染色又は膜＋細胞質染色強度に対応し、前記スコア１＋及び２＋は、夫々陽性対照の最大目視膜染色又は

膜＋細胞質染色強度の約１／３又はその付近及び約２／３又はその付近の目視膜染色又は膜＋細胞質染色強度に対応する。

【００７２】

ｃ－Ｍｅｔ過剰発現レベルの可視化・判定方法に関する詳細については、以下の文中と実施例１に記載する。特許請求の範囲を含む本願の趣旨では、実施例１で使用する特定のアッセイを「ｃ－Ｍｅｔ　Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖ染色プロトコル」と呼ぶ。簡単に言うと、Ｖｅｎｔａｎａ　ｃ－Ｍｅｔ　ＣＯＮＦＩＲＭ（ＳＰ４４）キット（カタログ番号７９０－４４３０）を使用してｃ－Ｍｅｔ過剰発現のｃ－Ｍｅｔ　ＩＨＣ染色アッセイを開発し、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを投与する患者の選択に使用することを目論む。このアッセイでは、組織試料をＶｅｎｔａｎａ抗ｃ－Ｍｅｔ抗体で染色した後、弱／低レベルから強／高レベルまでの所定の強度レベル（即ち、０、１＋、２＋、３＋まで）で染色される腫瘍組織の新生物細胞の百分率を求めることにより採点する。このアッセイは、細胞質と細胞膜の両方でｃ－Ｍｅｔタンパク質の染色を生じ、膜染色又は膜＋細胞質染色をＩＨＣスコア判定で使用する。

【００７３】

異なるＩＨＣ法で異なるｃ－Ｍｅｔ　ＩＨＣスコアリング結果が得られる場合には、実施例１に記載する方法で判定されたｃ－Ｍｅｔ　ＩＨＣスコアリング結果を使用し、特定の実施形態が実施形態の範囲に該当するか否かを判定する。例えば、ｃ－Ｍｅｔタンパク質の発現を評価するために、「ｃ－Ｍｅｔ　Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖ染色プロトコル」を使用する。このプロトコルで使用される試薬を入手できなくなっている場合には、ＩＨＣによるｃ－Ｍｅｔ発現レベルの評定用としてＦＤＡに承認された別のプロトコルを使用することができる。

【００７４】

ｃ－ＭｅｔのＩＨＣ検出

ｃ－Ｍｅｔ　ＩＨＣ検出は、一次抗ｃ－Ｍｅｔ抗体によりその局在を同定した後にｃ－Ｍｅｔ抗原を可視化する診断技術である。所定の実施形態において、前記一次抗ｃ－Ｍｅｔ抗体は、マウスＩｇＧ、マウスＩｇＭ又はウサギ抗体から選択される。所定の実施形態において、ＩＨＣ検出は、一次抗ｃＭｅｔ抗体の直接可視化を含む。所定の実施形態において、ＩＨＣ検出は、一次抗ｃＭｅｔ抗体の間接的可視化を含む。所定の実施形態において、間接的可視化は、一次抗ｃＭｅｔ抗体種に特異的な二次抗体を含む。所定の実施形態において、間接的可視化は、更に前記二次抗体と結合する三次抗体を含み、前記三次抗体は、少なくとも１種の酵素と結合されている。所定の実施形態において、間接的可視化は、更に前記三次抗体の前記少なくとも１種の酵素に特異的な基質を有する色素原を含む。所定の実施形態において、前記色素原は、検出可能な沈殿を生じ、前記沈殿は、可視化及び／又は比色変化により検出可能であることが好ましい。ある種の実施形態において、前記基質は、過酸化水素である。ある種の実施形態において、前記色素原は、３，３’－ジアミノベンジジン四塩酸塩（ＤＡＢ）である。

【００７５】

所定の実施形態では、ＯｐｔｉＶｉｅｗ　ＤＡＢ　ＩＨＣ検出キット（Ｖｅｎｔａｎａカタログ番号７６０－７００）を使用してｃ－Ｍｅｔの発現を判定する。Ｏｐｔｉｖｉｅｗキットは、褐色沈殿物を堆積させることにより、抗原と結合した特定のマウス及びウサギ一次抗体を可視化するために間接法を使用する。

【００７６】

ＩＨＣ検出用組織の作製

所定の実施形態において、ｃ－Ｍｅｔ発現のＩＨＣ検出は、凍結、ホルマリン固定、及び／又はパラフィン包埋した腫瘍組織を染色する工程を含む。所定の実施形態において、腫瘍組織膜染色は、スライド染色装置により実施される。想定される通り、このようなスライド染色装置は、スライド染色工程（例えば、抗体インキュベーション工程後にスライドを洗浄して未結合材料を除去する工程及び／又はカバースリップをスライドに貼り付ける工程）を自動化する。所定の実施形態において、前記スライド染色装置は、ＶＥＮＴＡ

ＮＡ（Ｒ）スライド染色装置である。所定の実施形態において、前記スライド染色装置は、ＶＥＮＴＡＮＡ（Ｒ）ベンチマークシリーズ機器（即ち、ベンチマークＵＬＴＲＡ　ＩＨＣ／ＩＳＨシステム）である。

【００７７】

ＯｐｔｉＶｉｅｗ　ＤＡＢ　ＩＨＣ検出キットとＶＥＮＴＡＮＡ（Ｒ）ベンチマークシリーズ機器で使用するには、ホルマリン固定パラフィン包埋組織が適している。所定の実施形態において、ＩＨＣ検出用腫瘍組織の作製は、腫瘍組織を固定液と接触させる工程を含む。所定の実施形態では、ホルマリン系固定液（例えば、１０％中性緩衝ホルマリン（ＮＢＦ））を使用する。

【００７８】

可視化結果の変動を最小限にするために、腫瘍組織切片厚、固定タイプ及び時間を最適化させることができる。所定の実施形態において、腫瘍組織切片は、厚さ約２μｍ～約６μｍである。所定の実施形態において、腫瘍組織切片は、厚さ約２μｍ、約３μｍ、約４μｍ、約５μｍ、又は約６μｍである。スライド封入後に腫瘍組織切片を乾燥するため、又は顕微鏡ガラススライドへの組織接着を強化するために、スライド加熱が想定される。所定の実施形態では、腫瘍組織切片を封入したスライドを加熱し、ベーキングすることが好ましい。所定の実施形態では、スライドを６０℃±５℃で２～２４時間加熱する。腫瘍組織を加熱し過ぎると、抗原利用能が低下する可能性があるので、加熱し過ぎないようにする。所定の実施形態では、スライドを冷アセトン（即ち、４～８℃）と１０分間接触させる。所定の実施形態では、前記スライドを冷アセトンと接触させた後、少なくとも３０分間、好ましくは終夜風乾する。

【００７９】

対照

ｃ－Ｍｅｔ　ＩＨＣ染色法では、陽性組織対照を試験することが想定される。前記陽性組織対照は、例えば、腫瘍組織又は非新生物胆嚢組織とすることができる。陽性組織対照の一部又は全部は、強い染色を示すであろう。陽性組織対照が、陽性染色と陰性染色の両方を含んでいてもよく、陽性及び陰性の両方の対照組織として機能してもよい。染色されない細胞成分は、特異的染色の不在を実証していると思われ、バックグラウンド染色の指標を提供する。所定の実施形態では、陽性組織対照に使用されると同一の組織を陰性組織対照として使用する。所定の実施形態では、試験組織と同様に陽性又は陰性対照の組織を作製する。

【００８０】

陰性対照は、ｃ－Ｍｅｔ　ＩＨＣスコアの解釈に役立つ。所定の実施形態では、非特異的染色を評価するために、一次抗ｃ－Ｍｅｔ抗体の代わりに陰性試薬対照を使用する。所定の実施形態において、前記陰性対照試薬は、希釈剤単独である。好ましい実施形態において、陰性試薬対照のインキュベーション時間は、前記一次抗体のインキュベーション時間と等しい。

【００８１】

本願に記載する治療方法で一次抗ｃＭｅｔ抗体を初回使用する前に、陽性及び陰性組織に対してｃ－Ｍｅｔ発現の免疫組織化学染色パフォーマンス特徴が分かっている一連の組織でパフォーマンスを試験することにより、前記抗体の特異性を検証する必要がある。

【００８２】

結果の解釈

本発明に想定されるＯｐｔｉＶｉｅｗ　ＤＡＢ　ＩＨＣ検出キット（Ｖｅｎｔａｎａカタログ番号７６０－７００）は、一次抗ｃ－Ｍｅｔ抗体により局在を同定されたｃ－Ｍｅｔ抗原部位又はその付近に褐色の反応生成物を沈殿させる。

【００８３】

所定の実施形態において、ＩＨＣによるｃ－Ｍｅｔ発現の検出は、免疫組織化学染色に熟練した有資格病理医により実施される。所定の実施形態において、ｃ－Ｍｅｔ発現の検出は、陽性及び陰性対照を評価する工程の後に行われる。陰性試薬対照の染色を記録し、

これらの結果を染色された材料と比較し、観察される可視化が非特異的相互作用に起因するものでないことを検証する。陽性組織対照を試験し、試薬が適正に機能していることを検証する。陽性組織対照が陽性染色を示さない場合には、これらの試験用標本の結果は、本願に開示する治療方法の目的に無効であるとみなすべきである。一次抗体による標的抗原の特異的標識を検証するために、陽性組織対照後に陰性組織対照を試験する必要がある。陰性組織対照に特異的染色が生じない場合、抗ｃ－Ｍｅｔ一次抗体結合がないことが確認される。陰性組織対照に特異的染色が生じる場合には、これらの試験用標本の結果は、本願に開示する治療方法の目的に無効であるとみなすべきである。非特異的染色は、拡散した外観となる可能性がある。まばらな薄い染色は、細胞の過剰なホルマリン固定を示す可能性もある。壊死又は変性細胞は、非特異的に染色される可能性がある。

【００８４】

Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖによる治療方法の所定の実施形態では、ＮＳＣＬＣ組織の無傷の細胞をＩＨＣによりｃ－Ｍｅｔ発現についてアッセイする。対照の後に、対照（即ち、陰性組織対照と陰性試薬対照）の任意選択的の非特異的バックグラウンド染色のコンテクスト内で評定される染色強度を用いて患者の組織試料生検、切除検体又は細胞診試料を本願に記載するように試験する。免疫組織化学染色に熟練した有資格病理医により、ＮＳＣＬＣ組織試料の細胞の形態も試験すべきである。所定の実施形態では、ＮＳＣＬＣ組織試料をヘマトキシリン又はエオシン色素と接触させる。

【００８５】

自動スライド染色

所定の実施形態において、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与に選択されるＮＳＣＬＣを有する患者は、ｃ－Ｍｅｔ　ＩＨＣアッセイにより腫瘍組織について判定した場合にｃ－Ｍｅｔ過剰発現を示し、前記ｃ－Ｍｅｔ　ＩＨＣアッセイは、ｃ－Ｍｅｔ　Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖ染色プロトコルである。所定の実施形態において、前記ｃ－Ｍｅｔ　ＩＨＣアッセイは、自動スライド染色装置で実施される。所定の実施形態において、前記ｃ－Ｍｅｔ　ＩＨＣアッセイは、１）自動スライド染色装置により実施しようとする１種以上の自動ＩＨＣプロトコルに対応するバーコードを印刷したバーコードラベルを準備し、腫瘍組織を封入したスライドに貼付する工程と；２）一次抗ｃ－Ｍｅｔ抗体、少なくとも１種の陰性試薬対照、及び／又は１種以上の検出試薬を前記自動スライド染色装置にセットする工程と；３）腫瘍組織を封入した少なくとも１枚のスライドを前記自動スライド染色装置にセットする工程と；４）前記１種以上の自動ＩＨＣプロトコルに従って前記自動スライド染色装置を運転することにより、前記スライド上のｃ－Ｍｅｔ腫瘍組織を染色する工程と；５）前記スライドのｃ－Ｍｅｔ　ＩＨＣ染色を検出・採点する工程を含む。所定の実施形態において、前記自動スライド染色装置は、Ｖｅｎｔａｎａベンチマークシリーズ機器であり、任意選択的にＶｅｎｔａｎａベンチマークＵｌｔｒａ自動染色装置である。所定の実施形態において、前記バーコードは、ＳＰ４４　ＩＨＣプロトコルに対応する。所定の実施形態において、前記ＳＰ４４　ＩＨＣプロトコルは、脱パラフィンプロトコル、セルコンディショニングプロトコル（即ち、Ｖｅｎｔａｎａカタログ番号９５０－２２４）、抗体プロトコル（即ち、ＳＰ４４では、Ｖｅｎｔａｎａカタログ番号７９０－４４３０、又はウサギモノクローナル陰性対照Ｉｇでは、Ｖｅｎｔａｎａカタログ番号７９０－４７９５）、検出プロトコル（即ち、ＯｐｔｉＶｉｅｗ　ＤＡＢ　ＩＨＣ検出キットでは、Ｖｅｎｔａｎａカタログ番号７６０－７００）、又は対比染色プロトコル（即ち、ヘマトキシリンＩＩでは、Ｖｅｎｔａｎａカタログ番号７９０－２２０８、又はブルーイング剤では、カタログ番号７６０－２０３７）から選択される。所定の実施形態において、前記一次抗ｃＭｅｔ抗体は、ＳＰ４４抗体である。所定の実施形態において、前記１種以上の陰性試薬対照は、陰性対照免疫グロブリンである。所定の実施形態において、前記１種以上の検出試薬は、ＯｐｔｉＶｉｅｗ検出キットのコンポーネントであり、任意選択的に反応バッファー（Ｖｅｎｔａｎａカタログ番号９５０－３００）、Ｕｌｔｒａ　Ｌｉｑｕｉｄ　Ｃｏｖｅｒｓｌｉｐ（Ｖｅｎｔａｎａカタログ番号６５０－２１０）、又はＥＺ　Ｐｒｅｐ（Ｖｅｎｔａｎａカタログ番号９５０－１０２）から選択される。

【実施例】
【００８６】
７．実施例
以下の実施例は、本願に記載する抗体及び結合断片の代表的な実施形態の所定の特徴及び特性に注目し、例証の目的で記載する。
【００８７】
７．１．実施例１：ｃ－Ｍｅｔ　Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖ染色プロトコル
Ｔｅｌｉｓｏ　Ｖの投与対象として選択するのに適したＮＳＣＬＣを有する候補患者の適性を判定するために以下のアッセイを開発した。Ｖｅｎｔａｎａ　ｃ－Ｍｅｔ　ＣＯＮＦＩＲＭ（ＳＰ４４）キットとｃ－Ｍｅｔ　ＳＰ４４　ＯｐｔｉＶｉｅｗ　ＩＨＣ染色アッセイを使用してｃ－Ｍｅｔ過剰発現を判定するためのＩＨＣ染色アッセイを開発した。
【００８８】
このアッセイとそのプロトコルの諸事項は、テリソツズマブベドチンの投与対象として、又はテリソツズマブベドチンに対してバイオシミラリティを有するバイオ製品の投与対象として、ＮＳＣＬＣを有する患者のプレスクリーニング用に適している。
【００８９】
７．１．１．材料及び方法
標本作製
常法通りに処理し、ホルマリン固定し、パラフィン包埋した腫瘍組織を約４ミクロンに薄切し、正荷電ガラススライド上に浮遊させた。１０％中性緩衝ホルマリンを使用して組織を固定した。抗原性が時間依存的に低下するのを避けるために、薄切直後にスライドを染色した。
【００９０】
免疫組織化学染色手順
Ｖｅｎｔａｎａベンチマークｕｌｔｒａ自動染色プラットフォームでｃ－Ｍｅｔの免疫組織化学染色（ＩＨＣ）を実施した。使用した一次抗体は、抗ｃ－Ｍｅｔクローン ＳＰ４４とした。ｃ－Ｍｅｔ発現判定のために一次抗体の間接的可視化にＯｐｔｉＶｉｅｗ　ＤＡＢ　ＩＨＣ検出キットを使用した。
【００９１】
Ｖｅｎｔａｎａベンチマーク機器での染色手順は、
１）実施しようとするＳＰ４４　ＩＨＣプロトコル（表３）に対応するバーコードラベルをスライドに貼付する工程と；
２）ＳＰ４４抗体、ウサギモノクローナル陰性対照Ｉｇ、及びＯｐｔｉＶｉｅｗ検出キットディスペンサーを試薬トレイにセットし、任意選択的に補助薬液（表４）が準備できていることと、廃液タンクが空になっていることをチェックする工程と；
３）試験対象のスライドを自動スライド染色装置にセットする工程と；
４）Ｖｅｎｔａｎａ機器で染色ランを開始する工程を含むものとした。
【００９２】
Ｖｅｎｔａｎａ機器ランが完了したら、スライドを取り出し、中性洗剤に浸してオイルカバースリップを除去した。スライドを蒸留水で十分にリンスした後、段階的アルコール系列により脱水した。スライドをキシレンで透徹し、永久封入媒体を使用してカバースリップを貼り付けた。
【００９３】

【表３】

| 表 3:c-Met SP44 OptiView IHC 染色プロトコル | | |
|---|---|---|
| **手順タイプ** | **方法** | **VENTANA カタログ番号** |
| 脱パラフィン | 選択 | 該当なし |
| セルコンディショニング | 標準セルコンディショニング 1 | 950-224 |
| 抗体 | SP44 又はウサギモノクローナル陰性対照 Ig(16 分間) | 790-4430 又は 790-4795 |
| 検出 | OptiView DAB IHC 検出キット(8 分間) | 760-700 |
| 対比染色 | ヘマトキシリン II(4 分間) | 790-2208 |
| 対比染色 | ブルーイング試薬(4 分間) | 760-2037 |

【００９４】

【表４】

| 表 4:c-Met SP44 OptiView 染色プロトコル用補助薬液 | |
|---|---|
| **補助試薬** | **VENTANA カタログ番号** |
| 反応バッファー | 950-300 |
| Ultra 液体カバースリップ | 650-210 |
| EZ Prep | 950-102 |

【００９５】

７．１．２．結果と分析

スライド評価と解釈

ｃ－ＭＥＴ　ＳＰ４４　ＯｐｔｉＶｉｅｗ　ＩＨＣアッセイで染色された新生物細胞の陽性度をジアミノベンジジン（ＤＡＢ）シグナルの強度に基づいて目視評価した。ＩＨＣシグナルは、新生物全体に均一に分布する場合もあるし、不均一に分布し、陽性染色細胞が少ない場合もある。

【００９６】

ＮＳＣＬＣにおけるｃ－ＭＥＴ（ＳＰ４４）ＩＨＣ染色によると、膜染色は、多くの場合には細胞質染色を伴う（即ち、細胞質染色と膜染色の両方を示す）ことが分かった。染色パターンが膜染色の場合には、全周性（広範囲の様相）の場合と、部分的（即ち、腺がんにおける基底・側方側染色）の場合がある。膜染色と細胞質染色は、いずれも染色なし（ＩＨＣスコア０）から強染色（ＩＨＣスコア３＋）までの範囲の強度を示した。細胞質染色は、一般に膜染色よりも強度が低かった。状況によっては、細胞質染色が膜染色と同等の強度を示す場合もあったので（即ち、特に中等度又は高強度の場合）、膜染色を細胞質染色から慎重に識別する必要があった。

【００９７】

正常な肺、気管支上皮細胞、肺細胞及び肺胞マクロファージは、一般に強レベルのｃ－Ｍｅｔ過剰発現を示さなかった。しかし、気管支上皮細胞と肺細胞は、基底・側方側パターンにおいて２＋から３＋のＩＨＣスコアで染色された。正常な細胞成分の染色は、方法の内部対照に適切であると思われる。細胞質染色と膜染色の代表的な染色強度ガイドラインを夫々表５及び表６に示す。

【００９８】

【表５】

| 表 5: 非扁平上皮 NSCLC 上の c-Met の細胞質染色強度 | | |
|---|---|---|
| **染色説明** | **強度** | **非扁平上皮 NSCLC の典型的な(20 倍)細胞質染色** |
| 染色なし又は非特異的バックグラウンド染色。 | 染色なし | 図 1A |
| 非特異的バックグラウンド染色のレベルを上回る淡/薄褐色又は黄褐色。多くの場合には、染色を観察するために高倍率(20 倍又は 40 倍)が必要である。 | 弱/1+染色 | 図 1B |
| 1+よりも高強度のミディアムブラウン。多くの場合には、低倍率(4 倍又は 10 倍)で観察される。 | 中等度/2+染色 | 図 1C |
| ダークブラウンで多くの場合には黒色調を呈する。低倍率(2 倍又は 4 倍)で容易に可視化される。 | 強/3+染色 | 図 1D |

【００９９】
【表６】

| 表 6: 非扁平上皮 NSCLC 上の c-Met の膜染色強度 | | |
|---|---|---|
| **染色説明** | **強度** | **非扁平上皮 NSCLC の典型的な(20 倍)膜染色** |
| 染色なし又は非特異的バックグラウンド染色。 | 染色なし | 図 2A |
| 非特異的バックグラウンド染色のレベルを上回る淡/薄褐色又は黄褐色。多くの場合には、染色を観察するために高倍率(20 倍又は 40 倍)が必要である。 | 弱/1+染色 | 図 2B |
| 1+よりも高強度のミディアムブラウン。多くの場合には、低倍率(4 倍又は 10 倍)で観察される。 | 中等度/2+染色 | 図 2C |
| ダークブラウンで多くの場合には黒色調を呈する。低倍率(2 倍又は 4 倍)で容易に可視化される。 | 強/3+染色 | 図 2D |

【０１００】
スコアリングアルゴリズム
ｃ－Ｍｅｔ染色腫瘍組織ＩＨＣスライドを新生物細胞上の膜染色について評価した。３＋膜染色が＜２５％である非扁平上皮ＮＳＣＬＣ試料をｃ－Ｍｅｔ陰性とみなした。生存可能な腫瘍細胞の≧２５％が３＋膜染色を示す非扁平上皮ＮＳＣＬＣ試料をｃ－Ｍｅｔ陽性とみなした。生存可能な腫瘍細胞の２５％以上５０％未満が３＋膜染色を示す非扁平上皮ＮＳＣＬＣ試料をｃ－Ｍｅｔ中等度とみなした。生存可能な腫瘍細胞の≧５０％が３＋

膜染色を示す非扁平上皮ＮＳＣＬＣ試料をｃ－Ｍｅｔ高とみなした。表７は、スコアリングアルゴリズムによる各種膜染色強度と陽性／陰性ステータスを示す。

【０１０１】

【表７】

| 表 7:c-Met スコアリングアルゴリズム – 非扁平上皮 NSCLC: c-Met 陽性及び c-Met 高の代表的なカットオフ値 | | |
|---|---|---|
| c-MET IHC 染色 | 解釈 | 典型的な(20 倍)代表的画像 |
| 腫瘍組織からの新生物細胞の<25%が 3+膜染色を有する。 | 陰性 | 図 3A1～3A3 |
| 腫瘍組織からの新生物細胞の≧25%が 3+膜染色を有する。 | c-Met 陽性 | 図 3B1～3B3 |
| 腫瘍組織からの新生物細胞の≧50%が 3+膜染色を有する。 | c-Met 高 | 図 3C1～3C3 |

【０１０２】

７．１．３．ＩＨＣプラットフォームの検証

ｃ－Ｍｅｔ ＩＨＣアッセイであるＳＰ４４「Ｕｌｔｒａｖｉｅｗ」とＳＰ４４「Ｏｐｔｉｖｉｅｗ」の比較

市販ＮＳＣＬＣ組織の大規模コホートにおけるＳＰ４４ ＵｌｔｒａｖｉｅｗとＳＰ４４ ＯｐｔｉＶｉｅｗの解析方法の比較を実施した（図４）。これらの結果によると、ＳＰ４４ ＯｐｔｉＶｉｅｗ ＩＨＣアッセイは、≧２５％の３＋膜染色カットオフ値でＳＰ４４ Ｕｌｔｒａｖｉｅｗと同様の患者集団を選択した。これらの２種類のアッセイ間のこのカットオフ値における全体一致率は、９３％であった。ヒト第Ｉ相臨床試験では、先ず、ＳＰ４４ ＵｌｔｒａＶｉｅｗアッセイを使用してＨスコアが１５０の患者を登録した。スライドを再採点すると、ＳＰ４４ Ｕｌｔｒａｖｉｅｗ ＩＨＣアッセイを利用した最適カットオフ値は、≧２５％の３＋であり、最良全奏効率は５６％であった。統計モデリングにより第Ｉ相データを利用したＯｐｔｉＶｉｅｗ ＩＨＣアッセイの最良全奏効率は、５２％であった（図５）。

【０１０３】

同様に、ＳＰ４４ ＯｐｔｉＶｉｅｗ ＩＨＣアッセイは、≧５０％の３＋膜染色カットオフ値でＳＰ４４ Ｕｌｔｒａｖｉｅｗ ＩＨＣアッセイと９９％の全体一致率を示した（図６）。ヒト第Ｉ相臨床試験では、先ず、ＳＰ４４ ＵｌｔｒａＶｉｅｗアッセイを使用してＨスコアが１５０の患者を登録した。スライドを再採点すると、ＳＰ４４ Ｕｌｔｒａｖｉｅｗ ＩＨＣアッセイは、≧５０％の３＋膜染色カットオフ値で６７％の最良全奏効率を示した。統計モデリングにより第Ｉ相データを利用したＯｐｔｉＶｉｅｗ ＩＨＣアッセイの最良全奏効率は、６３％であった（図６）。

【０１０４】

７．２．実施例２：前治療歴のあるｃ－Ｍｅｔ＋非小細胞肺がんを有する対象におけるテリソツズマブベドチン（ＡＢＢＶ－３９９）の第２相非盲検安全性及び有効性試験

７．２．１．概要

進行中の第２相非盲検試験（本願に援用するｃｌｉｎｉｃａｌｔｒｉａｌｓ．ｇｏｖ識別番号ＮＣＴ０３５３９５３６）は、前治療歴のあるｃ－Ｍｅｔ＋非小細胞肺がんを有する対象におけるテリソツズマブベドチンの安全性と有効性を評価しているところである。これは、予め設定されたｃ－Ｍｅｔ陽性カットオフ値を使用し、指定されたＩＨＣ検査施設アッセイ仕様に準じてｃ－Ｍｅｔ過剰発現を示すｃ－Ｍｅｔ＋局所進行又は転移性ＮＳＣＬＣを有する対象において、テリソツズマブベドチンの有効性、安全性、薬物動態及び

薬力学特性を評価する第２相多施設非ランダム化シングルアームアダプティブ試験である。この試験は、２段階から構成され、セカンドライン又はサードライン設定のテリソツズマブベドチン治療に最適なｃ－Ｍｅｔを過剰発現する標的ＮＳＣＬＣ集団を同定（ステージ１）した後、グループを拡大し、選択された集団で更に有効性を評価（ステージ２）するようにデザインされている。試験デザインを図７に示す。本願に示すデータは、ステージ１の中間解析３に対応し、選択された患者コホートにおいて検証済み臨床設定でテリソツズマブベドチンに好ましい結果を示す。

【０１０５】

対象は、ＥＧＦＲステータスが分かっており、指定されたＩＨＣ検査施設により評定されたｃ－Ｍｅｔ＋ＮＳＣＬＣを有することが必要であった。対象は、プレスクリーニング期間中にｃ－Ｍｅｔ過剰発現の評定用のアーカイブ又は新鮮腫瘍材料を提出することが必要であった。

【０１０６】

ステージ１では、有効性評価可能なｃ－Ｍｅｔ＋ＮＳＣＬＣ対象約１５０人までを３コホートに分けてテリソツズマブベドチン単剤療法を施行する。一次有効性分析は、独立中央判定（ＩＣＲ）による測定可能な疾患を有する対象のサブセットを含む。

・非扁平上皮ＥＧＦＲ野生型ＮＳＣＬＣ（Ｎ＝約６０まで）
・非扁平上皮ＥＧＦＲ突然変異体ＮＳＣＬＣ（Ｎ＝約６０まで）
・扁平上皮ＮＳＣＬＣ（Ｎ＝約３０まで）。

【０１０７】

非扁平上皮コホートの登録に当たり、ｃ－Ｍｅｔ＋は、腫瘍組織からの新生物細胞の≧２５％が免疫組織化学染色（ＩＨＣ）による３＋の強度の膜染色を有するとして定義した。各ｃ－Ｍｅｔ＋非扁平上皮コホートを更に、（腫瘍からの新生物細胞の２５％以上５０％未満がＩＨＣによる３＋の強度の膜染色を有するとして定義される）ｃ－Ｍｅｔ中等度グループと、（腫瘍からの新生物細胞の≧５０％がＩＨＣによる３＋の強度の膜染色を有するとして定義される）ｃ－Ｍｅｔ高グループに細分した。扁平上皮コホートｃ－Ｍｅｔ＋カットオフ値は、腫瘍組織からの新生物細胞の≧７５％がＩＨＣによる任意の強度（即ち、１＋以上）の膜染色を有するとして設定した。

【０１０８】

試験のステージ１における有効性評価のために、各グループの対象が最大で３０人となるようにＮＳＣＬＣ対象を非扁平上皮コホートと扁平上皮コホートで以下の５グループに分け、テリソツズマブベドチン単剤療法で治療する。

・非扁平上皮ＥＧＦＲ野生型ＮＳＣＬＣ　ｃ－Ｍｅｔ高（Ｎ＝約３０まで）
・非扁平上皮ＥＧＦＲ野生型ＮＳＣＬＣ　ｃ－Ｍｅｔ中等度（Ｎ＝約３０まで）
・非扁平上皮ＥＧＦＲ突然変異体ＮＳＣＬＣ　ｃ－Ｍｅｔ高（Ｎ＝約３０まで）
・非扁平上皮ＥＧＦＲ突然変異体ＮＳＣＬＣ　ｃ－Ｍｅｔ中等度（Ｎ＝約３０まで）
・扁平上皮ＮＳＣＬＣ　ｃ－Ｍｅｔ＋（Ｎ＝約３０まで）。

【０１０９】

ステージ２では、ステージ１中に有望な結果を示す特定グループで単剤療法としてのテリソツズマブベドチンの有効性を更に評価し、更にシングルアーム拡大コホートで評価する。

【０１１０】

病勢進行又は試験中断基準を満たすまで、全対象にテリソツズマブベドチン単剤療法を施行する。

【０１１１】

ステージ１では、ＩＣＲによる測定可能な疾患を有するｃ－Ｍｅｔ＋有効性評価可能対象を約３０人ずつ追加登録し、登録に募集したコホート／グループで少なくとも１２週間追跡調査した後に中間解析を実施し、有効性を正式に評価する。中間解析を開始する対象数は、コホート／グループがステージ２に進むか、終了するか、又はグループ登録上限に達するかにより、必要に応じて調節することができる。

【０１１２】
グループ間の情報借用を可能にする階層ベイズモデルを使用して更に各グループのＯＲＲを評定し、借用の程度は、グループ間で観察される有効性の類似性に依存する。このモデルは、疾患組織診とｃ－Ｍｅｔ発現レベルの影響を考慮する。成功の推定事後確率を上下決定閾値と比較することにより、無益性によりステージ１へのグループの登録を停止するか、又はグループをステージ２の拡大コホートに移行するかの決定を行う。成功の事後確率は、ＯＲＲが２５％を上回る事後確率として定義される。下限決定閾値は、１０％として定義され、上限決定閾値は、７０％として定義される。コホートレベルでも上記解析を実施する。

【０１１３】
各中間解析では、１グループに登録された少なくとも１０人の有効性評価可能対象又は１コホートに登録された少なくとも１５人の有効性評価可能対象（即ち、非扁平上皮ＥＧＦＲ野生型、非扁平上皮ＥＧＦＲ突然変異体）で意思決定が開始する。特定グループで２５％を上回る成功の事後確率が０．１０未満であるときには、無益とみなされる。他方、同一の事後確率推定値が高い（０．７０を上回る）場合には、グループを拡大することができ、即ち、ステージ２の拡大に「進む」ことができる。このグループの成功の事後確率が中間であっても、このグループが属するコホートの成功の事後確率が拡大基準を満たす場合には、このグループも拡大させることができる。他の全シナリオでは、約３０であるサンプルサイズ上限に達しない限り、グループの登録を続ける。したがって、複数のグループが種々の中間時点でステージ１から「進む」ことができ、有効性を確認するために単一のステージ２の拡大に移行することができる。ステージ１においてあるグループに考えられる事例の１例として、登録が上限に達しているときにエビデンスが無益又は拡大に関して不確定である場合が挙げられる（不確定で上限）。第４の可能性として、妥当な時間（即ち、妥当な数の中間評定）後に登録上限に達しておらず、複数のグループが他のグループに比較して不確定であるという可能性もある。

【０１１４】
ステージ２では、ステージ１の間に有望な結果を示す特定グループで単剤療法としてのテリソツズマブベドチンの有効性を更に評価し、合計登録数が対象約１６０人までとなるように、更にシングルアーム拡大コホートで評価する。

【０１１５】
７．２．２．目的
本試験の目的は、前治療歴のある局所進行又は転移性非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）とｃ－Ｍｅｔタンパク質過剰発現（ｃ－Ｍｅｔ＋）を有する患者の（病理組織検査と上皮成長因子受容体［ＥＧＦＲ］突然変異に基づく）コホートと、（ｃ－Ｍｅｔ発現に基づく）サブグループにおいて、テリソツズマブベドチンの安全性と有効性を評価することであった。

【０１１６】
主目的は、１２週間以上追跡調査を受けている患者のうちでｃ－Ｍｅｔ＋ＮＳＣＬＣを有する対象におけるテリソツズマブベドチンの全奏効率（ＯＲＲ）を独立中央判定（ＩＣＲ）により求めることであった。

【０１１７】
二次的な目的は、以下の事項：
・奏効期間（ＤｏＲ）
・病勢コントロール率（ＤＣＲ）
・無増悪生存期間（ＰＦＳ）
・全生存期間（ＯＳ）
・安全性と忍容性
を求めることであった。

【０１１８】
７．２．３．患者選別：主要適格／除外基準

テリソツズマブベドチン第２相非ランダム化シングルアームアダプティブ試験の主要な適格基準をいくつか挙げる。
・対象は、１８歳以上でなければならない。
・対象は、局所進行又は転移性ＮＳＣＬＣを有していなければならず、対象は、Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ Ｃｒｉｔｅｒｉａ Ｉｎ Ｓｏｌｉｄ Ｔｕｍｏｒｓ（ＲＥＣＩＳＴ）ｖ１．１に準じて測定可能な疾患を有する。
・対象は、指定されたＩＨＣ検査施設により評定されたｃ－Ｍｅｔ＋ＮＳＣＬＣを有していなければならない。
・組織学的所見を記録された既知ＥＧＦＲステータス（野生型又は突然変異体）の非扁平上皮ＮＳＣＬＣ又は組織学的所見を記録された扁平上皮ＮＳＣＬＣを有する対象。
・局所進行又は転移性設定の２ライン以下の全身療法による前治療歴があり、細胞毒性化学療法（１ライン）、免疫療法、及び（適格な場合には）ドライバー遺伝子変異を標的とする治療を含む。
・対象は、Ｅａｓｔｅｒｎ Ｃｏｏｐｅｒａｔｉｖｅ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ Ｇｒｏｕｐ（ＥＣＯＧ）パフォーマンスステータスが、０又は１である。
【０１１９】
主要な除外基準をいくつか挙げる。
・対象は、ｃ－Ｍｅｔ標的抗体療法による前治療歴があってはならない、又はＩｇＧ含有剤に対する大きな免疫反応の既往歴があってはならない。
・対象は、組織診による腺扁平上皮がんを有していてはならない。
・対象は、全身ステロイド治療を必要とする間質性肺疾患又は肺臓炎の既往歴があってはならない。
・無制御な中枢神経系転移（但し、患者が根治療法を受けている場合、無症候の場合、及びテリソツズマブベドチンの初回投与の少なくとも２週間前に全身ステロイドと抗痙攣薬を休薬している場合は除く）。
・対象は、ＡＢＢＶ－３９９の初回投与前２１日以内に大手術を受けていてはならない。
・対象は、脱毛症又は貧血以外で抗がん治療の前治療に起因する未解決の臨床的に重要なグレード２以上の有害事象を有していてはならない。
・対象は、肺線維症若しくは肺臓炎のエビデンスがあってはならない、又はテリソツズマブベドチンの計画初回投与の３カ月以内に全身ステロイド治療を必要とする間質性肺疾患の既往歴があってはならない。
・対象は、被験薬の初回投与の３０日以内に生ワクチンを接種していてはならない。
・全身細胞毒性療法が進行中であり（又は全身細胞毒性化学療法に不適格であり）、（単剤療法として又は全身細胞毒性化学療法との併用療法として）免疫チェックポイント阻害剤治療が進行中であり（又は免疫チェックポイント阻害剤治療に不適格であり）、（適用可能な場合には）ドライバー遺伝子変異を標的とする抗がん治療の前治療歴がある対象。対象は、テリソツズマブベドチンの初回投与の＜６カ月前に肺の放射線治療を受けていてはならない。
・対象は、局所進行又は転移性設定の（１ライン以下の全身細胞毒性化学療法を含む）２ライン以下の全身療法による前治療歴を有していなければならない。この適格性基準の目的の１ラインの療法と同一のＴＫカウントを標的とする複数ラインのＴＫＩ。
・テリソツズマブベドチンの初回投与前に以下の指定期間内の療法のいずれの治療も除外する。
・・４週間（２８日）以内：全身細胞毒性化学療法；半減期が７日以上の低分子標的薬；モノクローナル抗体、抗体薬物コンジュゲート、放射性免疫複合体、又はＴ細胞若しくは他の細胞療法。
・・１週間（７日）以内：生薬療法又は強力なシトクロムＰ４５０　３Ａ４（ＣＹＰ３Ａ４）阻害剤。
・・２週間（１４日）以内：半減期が７日未満の低分子標的剤；胸腔に影響を与えない放射線療法。

・以下の療法のいずれの治療も休薬期間を必要としない。
・・骨、皮膚又は皮下転移に対する１０フラクション以下の対症的放射線療法；ＣＮＳ転移については、下記参照。
・・ＥＧＦＲ　ＴＫＩを現在投与中の対象。
・・中枢神経系（ＣＮＳ）への転移のある対象は、（外科手術や放射線療法等の）根治療法を受けた後、以下の条件に該当する場合のみに適格である。
・・・根治療法の少なくとも４週間後にＣＮＳ転移の進行のエビデンスがない。
・・・無症候性であり、テリソツズマブベドチンの初回投与前少なくとも２週間全身ステロイドと抗痙攣薬を休薬している。
・対象は、以下の場合を除いて他の悪性腫瘍の既往歴があってはならない。
・・治癒目的の治療を受けており、被験薬の初回投与前２年間以上既知の活動性疾患がなく、調査者により再発の危険が低いと感じられている悪性腫瘍。
・・適切に治療され、疾患のエビデンスのないメラノーマ以外の皮膚がん又は悪性黒子。
・・適切に治療され、現時点の疾患のエビデンスのない上皮内癌腫。
・対象は、臨床的に重要な病態を有していてはならず、限定されないが、以下のものが挙げられる。
・・グレード≧２の浮腫又はリンパ浮腫。
・・グレード≧２の腹水又は胸水貯留。
・・グレード≧２のニューロパチー又はグレード≧３のニューロパチー既往歴。
・・無制御な活動性細菌又はウイルス感染症。
・・ニューヨーク心臓協会分類（Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ　Ｈｅａｒｔ　Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ　Ｃｌａｓｓ）で≧ＩＩＩのうっ血性心不全。
・・不安定狭心症又は心不整脈。

【０１２０】

７．２．４．投与レジメン

対象が病勢進行に達するまで又は試験中断基準を満たすまでテリソツズマブベドチンを１４日置きに（１サイクル１回）３０±１０分間かけて１．９ｍｇ／ｋｇの用量で静脈内（ＩＶ）輸液により投与した。

【０１２１】

７．２．５．評定

ｃ－Ｍｅｔのプレスクリーニングでは、適格性基準、既往歴及びがん既往歴を精査した。中央施設でのｃ－Ｍｅｔ　ＩＨＣアッセイ（Ｖｅｎｔａｎａ；Ｔｕｃｓｏｎ，ＡＺ）によりｃ－Ｍｅｔ過剰発現を判定し、腫瘍組織からの新生物細胞の≧２５％が３＋強度のｃ－Ｍｅｔ染色を示す場合には、非扁平上皮とみなし、２５％以上５０％未満が３＋強度の染色を示す場合には、ｃ－Ｍｅｔ中等度とみなし、≧５０％が３＋強度の染色を示す場合には、ｃ－Ｍｅｔ高とみなし、腫瘍組織からの新生物細胞の≧７５％が１＋強度のｃ－Ｍｅｔ染色を示す場合には、扁平上皮とみなした（即ち、実施例１に記載したようなｃ－Ｍｅｔ　Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖ染色プロトコル）。

【０１２２】

プレスクリーニング、スクリーニング、第１サイクルの１日目と８日目、及びその後の各サイクルの１日目に試験来院と評価を行った。評定は、全被験薬の投与前と最終来院時に、限定理学的検査、血液検査、尿検査及び化学検査を行った。スクリーニング、サイクル１の１日目、サイクル２の１日目及び最終来院時にＥＣＧとＥＣＯＧのパフォーマンスステータスを取得した。全試験期間を通して有害事象、検査値及びバイタルサインを評定した。

【０１２３】

サイクル１の１日目より前の２８日以内に頭部、胸部、腹部、及び骨盤のＣＴ（又はＭＲＩ）によるベースラインＸ線腫瘍評定を取得した。治療開始後約６週間置きにＣＴスキャン（又はＭＲＩ）を繰り返し、腫瘍負荷の程度を評価した。病勢進行が画像検査により実証されるまで、新規抗がん治療が開始されるまで、又は死亡若しくは同意の取下げまで

Ｘ線腫瘍評定を続けた。ＲＥＣＩＳＴ１．１版に準じて奏功評価を行った。来院時毎に臨床病勢進行のエビデンスを評価した。

【０１２４】

７．２．６．評価基準

有効性及び安全性評価の基準と統計方法を下表８に示す。

【０１２５】

【表８】

**表 8:有効性及び安全性評価の基準と統計方法**

**基準**

**有効性**:有効性エンドポイントは、(RECIST1.1 版を使用して求めた)客観的奏効率(ORR)、全奏効期間(DOR)、病勢コントロール率(DCR)、無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OS)を含む。X 線評定は、CT スキャン(又は造影剤に耐えられない対象では MRI)から構成し、治療開始後約 6 週間置きに実施し、腫瘍負荷の程度を評価した。病勢進行が画像検査により実証されるまで、新規抗がん療法が開始されるまで、死亡まで又は同意の取下げまでX線腫瘍評定を続けた。Response Evaluation Criteria in Solid Tumors(RECIST)1.1.Eisenhauer EA,Therasse P,Bogaerts B,et al. New response evaluation criteria in solid tumors:Revised RECIST guideline (version 1.1) Eur J Cancer. 2009;45:228-47 に準じて奏効評価を行った。

**安全性**: 全試験期間を通して有害事象、検査プロファイル、理学的検査、及びバイタルサインを評定した。有害事象は、米国国立がん研究所有害事象共通用語規準(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events:NCI CTCAE)4.03 版に従ってグレード分類した。

**統計方法**

**有効性**: 投薬した評価可能な全対象について、ORR、DOR、DCR、PFS、及び OS の分析を実施した。

**安全性**: 被験薬曝露、有害事象、重篤有害事象、全死亡、並びに検査値とバイタルサインパラメーターの変化を評価することにより、ABBV-399 の安全性を評定した。

【０１２６】

有効性

全有効性分析は、本質的に診査により行った。診査による有効性エンドポイントは、ＲＥＣＩＳＴ１．１版を使用して求めた客観的奏効率（ＯＲＲ）、全奏効期間（ＤＯＲ）、病勢コントロール率（ＤＣＲ）、無増悪生存期間（ＰＦＳ）、及び全生存期間（ＯＳ）を含むものとした。

【０１２７】

客観的奏効率

客観的奏効率（ＯＲＲ）は、ＲＥＣＩＳＴ１．１版に準じ、確定完全奏効（ＣＲ）又は確定部分奏効（ＰＲ）が得られた対象の割合として定義した。ＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１に準じ、ベースラインと６週間置きに腫瘍評定を実施した。プールした全部位で各治療コホートのＯＲＲを推定した。

【０１２８】
階層ベイズモデルを使用して中間解析を実施し、各グループのＯＲＲを評定し、真のＯＲＲが＞２５％となる事後確率が少なくとも７０％であることをステージ２に進む閾値とした。ベースライン後の初回腫瘍評定の前に臨床的進行又は死亡に至った患者は、ノンレスポンダーとみなした。
【０１２９】
全奏効期間
ＤｏＲは、確定したレスポンダーについて、対象の初期奏効（ＣＲ又はＰＲ）から独立中央判定によりＸ線画像上の進行が最初に確認されるまで又はあらゆる原因による死亡までの期間として定義した。進行又は死亡していないレスポンダーのＤｏＲ期間は、最終腫瘍評定時に打ち切りとした。
【０１３０】
病勢コントロール率
ＤＣＲは、ＲＥＣＩＳＴ１．１版に準じ、テリソツズマブベドチンの初回投与後少なくとも１２週間（２回の計画腫瘍評定）の間に確定ＣＲ、確定ＰＲ、又は病勢安定（ＳＤ）の最良全奏効率を示す対象の百分率として定義した。
【０１３１】
無増悪生存期間
ＰＦＳは、被験薬の対象への初回投与から独立中央判定によりＸ線画像上の進行が最初に確認されるまで又はあらゆる原因による死亡までの期間として定義した。進行又は死亡していない対象のＰＦＳは、最終腫瘍評定時に打ち切りとした。
【０１３２】
全生存期間
ＯＳは、対象への被験薬の初回投与からあらゆる原因による死亡までの期間として定義した。死亡していない対象は、対象が生存していることが分かっている最終日に打ち切りとした。
【０１３３】
クオリティオブライフ
クオリティオブライフは、各種電子版ＰＲＯ（ＥＯＲＴＣ　ＱＬＱ－Ｃ１５－ＰＡＬ、ＥＯＲＴＣ　ＱＬＱ－ＬＣ１３、ＥＯＲＴＣ　ＱＬＱＣＩＰＮ２０、ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ）により評定した。
【０１３４】
安全性
全試験期間を通して有害事象（ＡＥ）と、検査値及びバイタルサインの変化を評価することにより、安全性と忍容性を評定した。ＡＥ重症度は、米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ　Ｃｏｍｍｏｎ　Ｔｅｒｍｉｎｏｌｏｇｙ　Ｃｒｉｔｅｒｉａ　ｆｏｒ　Ａｄｖｅｒｓｅ　Ｅｖｅｎｔｓ）４．０３版に従ってグレード分類した。治験薬投与下で発現したＡＥ（ＴＥＡＥ）は、テリソツズマブベドチンの投与中又は中断後３０日までに生じたＡＥとした。
【０１３５】
安全性分析は、テリソツズマブベドチンを１用量以上投与した全患者を対象とした。有効性分析は、データカットオフ日よりも１２週間以上前に登録され、テリソツズマブベドチンを１用量以上投与し、ベースライン後腫瘍評定を１回以上受けている（又はベースライン後評定の前に進行の臨床エビデンスがあったか又は死亡していた）患者を対象とした。
【０１３６】
薬物動態及び薬力学特性
来院・評価時に薬物動態試料を採取した。指定時点でテリソツズマブベドチンコンジュゲート及び全ＡＢＴ－７００のアッセイ用の血清試料と、遊離ＭＭＡＥ濃度測定用の血漿試料を採取した。指定時点で抗薬物抗体（ＡＤＡ）及び中和抗薬物抗体（ｎＡｂ）のアッ

セイ用の血清試料を採取した。データが保証された場合には、ノンコンパートメント法を使用し、テリソツズマブベドチンコンジュゲート、全ＡＢＴ－７００、及びＭＭＡＥのＰＫパラメーターとして、最高実測血中濃度（Ｃｍａｘ）、Ｃｍａｘ到達時間（ピーク時間、Ｔｍａｘ）、濃度－時間曲線下面積（ＡＵＣ）等の数値を求めた。

【０１３７】

非線形混合効果モデリングアプローチを使用し、テリソツズマブベドチンコンジュゲートとＭＭＡＥの母集団ＰＫパラメーターとして、クリアランス（ＣＬ）や容積（Ｖ）等を推定した。

【０１３８】

ｃ－Ｍｅｔバイオマーカー

ｃ－Ｍｅｔ　ＩＨＣアッセイを使用して対象のアーカイブ腫瘍組織又は新鮮腫瘍組織におけるｃ－Ｍｅｔタンパク質過剰発現について対象を予見的にスクリーニングし、適格性を判定した（実施例１は、患者のプレスクリーニングに適したＩＨＣアッセイを示す）。

【０１３９】

全試験期間を通して指定時点で生体試料（血漿、腫瘍材料、全血）を採取し、循環中又は腫瘍組織中の既知及び／又は新規の疾患関連又はテリソツズマブベドチン関連バイオマーカーを評価した。

【０１４０】

腫瘍奏効に関するＲＥＣＩＳＴ（１．１版）基準

ＲＥＣＩＳＴ（１．１版）を使用して奏効基準を評定した。下記基準を使用し、治療クールの間の測定可能病変の変化を評価した。

【０１４１】

ａ．適格性

ベースラインで測定可能な疾患を有する対象は、ＲＥＣＩＳＴ基準により評価した場合に客観的腫瘍奏効を有することができる。測定可能な疾患は、少なくとも１箇所の測定可能病変の存在により定義される。測定可能な疾患が孤立性病変に限定される場合には、可能であれば、細胞診／組織診によりその新生物の性質を確認すべきである。

【０１４２】

ｂ．測定可能性

【０１４３】

【表９】

| 表 9:測定可能性因子 | |
|---|---|
| 測定可能病変 | 以下の最小サイズ:<br>• 最大径≧10mm(CT スキャンスライス厚が 5mm 以下の場合)<br>• 臨床試験によるキャリパー測定値 10mm<br>の少なくとも一方の寸法で正確に測定された病変。 |
| 測定不能病変 | 小病変(最大径<10mm)と真に測定不能な病変を含む他の全病変。真に測定不能とみなされる病変としては、軟膜疾患、腹水、 胸水/心膜液貯留、炎症性胸部疾患、皮膚又は肺のリンパ管性合併症、及びイメージング技術により確認・追跡されない腹部腫瘤が挙げられる。 |
| 測定可能な悪性リンパ節 | リンパ節を病的肥大及び測定可能とみなすためには、CT スキャンにより評定した場合に短軸が≧15mm でなければならない(CT スキャンスライス厚は、5mm 以下が推奨される)。ベースラインと追跡調査では、短軸のみを測定・追跡する。 |
| 測定不能な悪性リンパ節 | 短軸が 10 mm 以上 15mm 未満の病的リンパ節。 |

【０１４４】
全測定値は、メートル法で計測・記録すべきであり、臨床評定する場合にはキャリパーを使用する。全ベースライン評価は、治療の開始前４週間以内で治療の開始に可能な限り近い時点で実施すべきである。
【０１４５】
ベースラインと追跡調査中に同定・報告された各病変を特徴付けるためには、同一の評定方法と同一の技術を使用すべきである。
【０１４６】
臨床病変が測定可能とみなされるのは、表在性（例えば、皮膚小結節及び触知可能なリンパ節）であり且つキャリパーを使用して評定した直径が≧１０ｍｍである場合に限られる。皮膚病変の場合には、病変のサイズを推定するためのルーラーを表示したカラー写真による資料が推奨される。
【０１４７】
ｃ．測定方法
スライス厚が連続して５ｍｍ以下の切片では、従来のＣＴを実施すべきである。これは、胸部及び腹部の腫瘍に該当する。全Ｘ線計測画像にはスケールバーを付けるべきである。
【０１４８】
稀な例であるが、必要な場合には、部分奏効（ＰＲ）と完全奏効（ＣＲ）を区別するために細胞診と組織診を使用することができる。
【０１４９】
ｄ．「標的」及び「非標的」病変のベースラインドキュメンテーション
全罹患臓器に相当する臓器当たり２病変及び合計５病変までの全測定可能病変を標的病変として同定し、ベースラインで記録・測定した。過去に放射線照射した領域又は他の局所領域治療を受けている領域に位置する腫瘍病変は、病変の進行が実証されていない限り、通常では測定可能とみなさない。
【０１５０】
リンパ節は、腫瘍に冒されていなくても画像検査により見ることができる正常な解剖学的構造であるので、特筆に値する。測定可能であると定義され、標的病変として同定する

ことができる病的リンパ節は、ＣＴスキャンによる短軸≧１５ｍｍの基準を満たす必要がある。これらのリンパ節の短軸のみがベースライン径和に加えられることになる。リンパ節の短軸は、リンパ節が固形腫瘍に冒されているか否かを判断するために一般に放射線医により使用される直径である。リンパ節サイズは、一般に、画像が取得される平面（ＣＴスキャンでは、これはほぼ常に軸平面である）内の２つの寸法として報告される。これらの測定値の小さいほうが短軸である。例えば、２０ｍｍ×３０ｍｍとして報告される腹部リンパ節は、短軸が２０ｍｍであり、測定可能な悪性リンパ節とみなされる。この例では、２０ｍｍをリンパ節測定値として報告すべきである。他の全病的リンパ節（短軸が１０ｍｍ以上１５ｍｍ未満のもの）は、非標的病変とみなすべきである。短軸が＜１０ｍｍのリンパ節は非病的とみなし、記録又は追跡すべきではない。

【０１５１】

全標的病変の直径の和を計算し、ベースライン径和として報告した。リンパ節を径和に含める場合には、上記のように、短軸のみを径和に加えた。客観的腫瘍奏効を特徴付けるための基準としてベースライン径和を使用した。

【０１５２】

病的リンパ節を含む他の全病変（又は疾患部位）は、非標的病変として同定すべきであり、同様にベースラインで記録すべきである。これらの病変の測定は必要ないが、全追跡調査期間を通して各々の存在（安定、増加又は減少）又は不在を記録すべきである。

【０１５３】

ｅ．標的病変の評価

完全奏効（ＣＲ）：

全ての標的病変の消失。（標的又は非標的を問わずに）あらゆる病的リンパ節は、短軸が＜１０ｍｍまで縮小している必要がある。

【０１５４】

部分奏効（ＰＲ）：

ベースライン径和と比較して標的病変の径和の少なくとも３０％の減少。

【０１５５】

病勢進行（ＰＤ）：

（ベースライン以降）治療開始以来又は１箇所以上の新規病変の出現以来記録された最小径和と比較して標的病変の径和の少なくとも２０％の増加。２０％の相対増加に加え、径和は、少なくとも５ｍｍの絶対増加も示す必要がある。

【０１５６】

病勢安定（ＳＤ）：

（ベースライン以降）治療開始以来最小径和と比較して、ＰＲとみなすに十分な縮小も、ＰＤとみなすに十分な増大もない。

【０１５７】

標的病変の評定：

標的病変として同定されるリンパ節は、試験中に１０ｍｍ未満に退縮するとしても、（ベースライン試験と同一の解剖学的平面で測定された）実際の短軸記録測定値を常に有するべきである。つまり、正常なリンパ節は、短軸が＜１０ｍｍであると定義されるので、リンパ節が標的病変として含まれるときには、完全奏効基準を満たすとしても、病変の「径和」はゼロにならなくてもよい。ＰＲ、ＳＤ及びＰＤでは、リンパ節の実際の短軸測定値を標的病変の径和に含むものとする。

【０１５８】

ベースラインで記録される（リンパ節及び非リンパ節の）全病変は、非常に小さい場合（＜５ｍｍ）であっても、その後の各評価で記録されるそれらの実際の測定値を有するべきである。しかし、標的病変又はリンパ節が小さ過ぎて測定できない場合もある。放射線医の見解で病変が消失したと思われる場合には、測定値を０ｍｍと記録すべきである。病変が存在すると考えられるが、小さ過ぎて測定できない場合には、（５ｍｍのＣＴスライス厚に基づく）５ｍｍのデフォルト値を割り当てるべきである。これらの病変の測定は、

潜在的に非再現性であるため、このデフォルト値を設定すると、測定エラーによる偽奏効又は偽進行が防止されるであろう。

【０１５９】

ｆ．非標的病変の評価

完全奏効（ＣＲ）：

全非標的病変の消失と腫瘍マーカーレベルの正常化。全リンパ節は、非病的サイズ（短軸＜１０ｍｍ）でなければならない。

【０１６０】

非ＣＲ／非ＰＤ：

１箇所以上の非標的病変の存続及び／又は正常限界を上回る腫瘍マーカーレベルの持続。

【０１６１】

病勢進行（ＰＤ）：

既存の非標的病変の明確な進行。

【０１６２】

この設定で、非標的疾患に基づいて「明確な進行」に達するためには、標的疾患にＳＤ又はＰＲが存在しているとしても、治療の中断に値するに十分に総腫瘍負荷が増加しているように、総レベルの実質的増悪が非標的疾患に存在していなければならない。１箇所以上の非標的病変のサイズの中程度の「増加」は、通常では、明確な進行ステータスとみなすために十分ではない。したがって、標的疾患がＳＤ又はＰＲであるにも拘らず非標的疾患の変化のみに基づいて全体的な進行であると指定することは、きわめて稀となるであろう。

【０１６３】

注：対象が症状悪化により治療を中断する場合には、治療の中断後も客観的進行を記録するためにあらゆる取り組みを行うべきである。

【０１６４】

新規病変

新規悪性病変の出現は、病勢進行を意味する。新規Ｘ線病変の同定に特定の基準はないが、新規病変の所見は明確であるべきであり、即ち、スキャン技術の違い、スキャンのタイミング、造影剤投与相、画像検査法の変更又は腫瘍以外の何かを表すと考えられる所見に帰するべきではない（例えば、「新規」骨病変が、単に既存病変の治癒又は再発である可能性もある）。ベースラインでスキャンされなかった解剖学的位置に追跡調査試験中に同定される病変は、新規病変とみなされ、病勢進行と判断されよう。この１例は、ベースラインで内臓疾患を有しており、試験中に脳ＣＴ又はＭＲＩを受けるように指示された結果、転移が判明する対象である。ベースラインで脳画像検査を受けなかったとしても、対象の脳転移は病勢進行のエビデンスとみなされる。

【０１６５】

新規病変が曖昧な場合（即ち、小さ過ぎて測定できない場合）には、治療と追跡調査評価を継続し、真に新規疾患であるか否かを明らかにすべきである。反復スキャンにより新規病変が存在すると確認される場合には、初期スキャンの日付けで進行を宣言すべきである。

【０１６６】

７．２．７．結果

２０２０年１２月現在で、８４１人の患者をスクリーニングし、評価可能なｃ－ＭｅｔＩＨＣデータが得られた（表１０）。ｃ－Ｍｅｔ＋率は、一般に非扁平上皮コホートではＥＧＦＲ　ＭＵ（３７％）よりもＥＧＦＲ　ＷＴ（２５％）の方が低かった。扁平上皮コホートでは、患者の３９％がｃ－Ｍｅｔ＋腫瘍を有していた。図８Ａ～８Ｂは、観測された全奏効率（ＯＲＲ）をまとめる。図８Ａは、ｃ－Ｍｅｔ発現レベルとＥＧＦＲステータス（ＷＴ＝野生型、ＭＵ＝突然変異）の両方に従ってグループ分けした結果を示し、図８Ｂは、ＥＧＦＲステータスのみによりグループ分けした結果を示す。

【０１６７】
【表１０】

| 表 10:コホート別 c-Met 発現率のスクリーニング | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 患者 | c-Met+*の百分率 | c-Met 高の百分率 | c-Met int の百分率 | c-Met+内の c-Met 高の百分率 |
| Non-Sq EGFR WT NSCLC | 446 | 25 | 12 | 13 | 48 |
| Non-Sq EGFR MU NSCLC | 245 | 37 | 22 | 15 | 59 |
| Sq NSCLC | 150 | 39 | – | – | – |
| ＊c-Met+のカットオフ値は、非扁平上皮コホートよりも扁平上皮コホートの方が低い。<br>EGFR,上皮成長因子受容体;int,中等度;MU,突然変異体;Non-Sq,非扁平上皮;NSCLC,非小細胞肺がん;Sq,扁平上皮;WT,野生型。 | | | | | |

【０１６８】
ｃ－Ｍｅｔ＋ＮＳＣＬＣを有する患者１１３人をステージ１に登録し、有効性評価可能基準を満たした９０人について、≧１２週間の追跡調査を行った（表１１）。Ｈスコアに基づくｃ－Ｍｅｔ発現は、一般に非扁平上皮コホートに比較して扁平上皮コホートのほうが低かった。非扁平上皮コホートでは、中等度ｃ－Ｍｅｔ発現は、野生型ＥＧＦＲを有する患者のほうが高頻度であり、高ｃ－Ｍｅｔ発現は、突然変異ＥＧＦＲを有する患者のほうが高頻度であった。
【０１６９】
非扁平上皮ＥＧＦＲ突然変異体コホートの患者は、他の２グループのコホートよりも全身がん療法による前治療期間の中央値が長かった。
【０１７０】
全コホートで白金系療法による前治療が最も一般的であった（＞８０％）。非扁平上皮ＥＧＦＲ野生型コホートと扁平上皮コホートの患者の大半（夫々７３％と９１％）は、免疫チェックポイント阻害剤による前治療歴があり、非扁平上皮ＥＧＦＲ突然変異体コホートの全患者（１００％）は、ＥＧＦＲ　ＴＫＩによる前治療歴があった。
【０１７１】

【表１１】

| 表 11:患者人口統計及び臨床特徴 | | | |
|---|---|---|---|
| **特徴** | NSQ *EGFR* WT NSCLC (N=37) | NSQ *EGFR* MU NSCLC (N=31) | SQ NSCLC (N=22) |
| **年齢**,中央値[範囲] | 66[33–81] | 58[36–81] | 67[45–76] |
| **性別**,n(%) | | | |
| 男性 | 26(70) | 15(48) | 12(55) |
| 女性 | 11(30) | 16(52) | 10(45) |
| **ECOG パフォーマンスステータス**,n(%) | | | |
| 0 | 7(19) | 10(32) | 3(15) |
| 1 | 29(78) | 21(68) | 19(86) |
| ***EGFR*突然変異ステータス**,n(%) | | | |
| WT | 37(100) | 0 | 9(43) |
| 不明/不特定 | 0 | 0 | 0 |
| DEL19 | 0 | 12(39) | 0 |
| L858R | 0 | 10(32) | 0 |
| T790M | 0 | 6(19) | 0 |
| 他の稀な突然変異[a] | 0 | 3(10) | 0 |
| 欠損 | 0 | 0 | 12(57) |
| **c-MET ステータス** | | | |
| H スコア,中央値[範囲] | 225[120–300] | 265[200–300] | 164[100–285] |
| **c-Met 発現**,n(%) | | | |
| **高** | 13(35) | 22(71) | – |
| **中等度** | 24(65) | 9(29) | – |
| **MET 増幅**,n(%) | 2(5) | 5(16) | 1(5) |
| **エキソン 14 スキッピング突然変異,n(%)** 陽性 | 4(11) | 0 | 0 |
| **全身がん療法の前治療数**,中央値[範囲] | 2[1–4] | 2[1–4] | 2[1–4] |
| **全身がん療法の前治療**,n(%) | | | |
| 免疫チェックポイント阻害剤 | 27(73) | 4(13) | 20(91) |
| 白金系療法 | 35(95) | 26(84) | 21(95) |
| ドセタキセル系 | 4(11) | 0 | 1(5) |
| c-Met 阻害剤 | 3(8) | 0 | 0 |
| EGFR TKI | 0 | 31(100) | 1(5) |
| 第 1/第 2 世代 | 0 | 27(87) | 1(5) |
| 第 3 世代 | 0 | 12(39) | 1(5) |

| 表 11:患者人口統計及び臨床特徴 | | | |
|---|---|---|---|
| 特徴 | NSQ *EGFR* WT NSCLC (N=37) | NSQ *EGFR* MU NSCLC (N=31) | SQ NSCLC (N=22) |
| 初期診断から試験登録までの期間,週,中央値[範囲] | 60[17-216] | 113[33-483] | 77[36-466] |
| ラストライン抗がん療法の期間,月,中央値[範囲] | 10[0-47] | 21[6-89] | 9[4-101] |
| ベースラインと≧12週間の追跡調査で測定可能な疾患を有する患者。a突然変異は、エキソン19欠失(n=2,6%)と S768I(n=1,3%)を含む。<br>b地域検査施設により測定。<br>ECOG,Eastern Cooperative Oncology Group;EGFR,上皮成長因子受容体;MU,突然変異体;Non-Sq,非扁平上皮;NSCLC,非小細胞肺がん;Sq,扁平上皮;TKI,チロシンキナーゼ阻害剤;WT,野生型。 | | | |

【０１７２】

有効性

ＯＲＲは、非扁平上皮ＥＧＦＲ野生型コホートでは３５．１％であった（ｃ－Ｍｅｔ高グループでは５３．８％、ｃ－Ｍｅｔ中等度グループでは２５．０％；表１２）が、非扁平上皮ＥＧＦＲ突然変異体コホートと扁平上皮コホートでは低めであった。

【０１７３】

この中間解析の時点で、完全奏効に達した患者は皆無であり、８８人中２６人（３０％）が部分奏効に達し、８８人中９人（１０％）が病勢進行を生じた。

【０１７４】

【表１２】

| 表 12: NSCLC グループ別有効性エンドポイント | | | | |
|---|---|---|---|---|
| NSCLC グループ | ICR による ORR(CR+PR)[a], n/N(%)[95% CI] | INV による ORR(CR+PR), n/N(%)[95% CI] | ICR による DoR 中央値[b], 月[95% CI] | INV による DoR 中央値[c], 月[95% CI] |
| NSQ EGFR WT | 13/37(35.1)[20.2,52.5] | 13/36(36.1)[20.8,53.8] | 6.9[3.8,–] | 5.5[4.2,9.6] |
| c-Met 高 | 7/13(53.8)[25.1,80.8] | 6/12(50.0)[21.1,78.9] | 6.9[3.8,–] | 9.0[8.2,–] |
| c-Metint | 6/24(25.0)[9.8,46.7] | 7/24(29.2)[12.6,51.1] | 6.6[4.1,–] | 5.4[2.7,–] |
| NSQ EGFR MU | 4/30(13.3)[3.8,30.7] | 8/31(25.8)[11.9,44.6] | NA | 5.9[2.6,–] |
| c-Met 高 | 4/22(18.2)[5.2,40.3] | 8/22(36.4)[17.2,59.3] | —— | —— |
| c-Metint | 0/8(0)[–,–] | 0/9(0)[–,–] | —— | —— |
| SQ | 3/21(14.3)[3.0,36.3] | 1/22(4.5)[0.1,22.8] | 4.4[3.0,–] | 5.5[4.2,9.6] |
| ベースラインと≧12 週間の追跡調査で測定可能な疾患を有する患者。[a] RECIST v1.1 に準ずる確定 CR 又は PR。[b] NSQ EGFR WT コホートのレスポンダー13 人のうちの 5 人、NSQ EGFR MU コホートのレスポンダー4 人のうちの 0 人、及び SQ コホートのレスポンダー3 人のうちの 2 人で生じたイベント。[c] NSQ EGFR WT コホートのレスポンダー13 のうちの 8 人、NSQ EGFR MU コホートのレスポンダー8 人のうちの 4 人、及び SQ コホートのレスポンダー1 人のうちの 1 人で生じたイベント。<br>CI,信頼区間;CR,完全奏効;ICR,独立中央判定;int,中等度;INV,調査者;(DoR)中央値,奏効期間中央値;MU,突然変異体;NSCLC,非小細胞肺がん;NSQ,非扁平上皮;ORR,客観的奏効率;PR,部分奏効;RECIST,Response Evaluation Criteria in Solid Tumors;SQ,扁平上皮;WT,野生型。 | | | | |

【０１７５】

無増悪生存期間（ＰＦＳ）中央値は、非扁平上皮ＥＧＦＲ　ＷＴ　ｃ－Ｍｅｔ高では７．０カ月（９５％ＣＩ：３．０カ月，８．３カ月）であり、非扁平上皮ＥＧＦＲ　ＷＴ　ｃ－Ｍｅｔ中等度では３．９カ月（９５％ＣＩ：２．６カ月，５．３カ月）であり、非扁平上皮ＥＧＦＲ　ＭＵ　ｃ－Ｍｅｔ高では４．１カ月（９５％ＣＩ：２．６カ月，－－）であり、非扁平上皮ＥＧＦＲ　ＭＵ　ｃ－Ｍｅｔ中等度では３．０カ月（９５％ＣＩ：１．２カ月，－－）であり、扁平上皮では３．１カ月（９５％ＣＩ：１．６カ月，５．７カ月）であった。

【０１７６】
安全性
合計すると、調査者により評定した場合に、患者の９６％が治験薬投与下で発現した有害事象（ＴＥＡＥ）を生じ、７２％がＴｅｌｉｓｏ－ｖに関連するＴＥＡＥを生じた。合計患者の≧１０％で生じたＴＥＡＥ（全グレード）を表１３にまとめる。５０人の患者（４４％）でグレード≧３のＴＥＡＥが生じた。最高頻度は、悪性新生物進行であり、患者の６％で生じた。最も一般的な重篤ＴＥＡＥは、肺炎（ｎ＝６，５％）、悪性新生物進行（ｎ＝４，４％）、及び肺臓炎（ｎ＝４，４％）であった。ｔｅｌｉｓｏ－Ｖに関連する可能性があると調査者によりみなされたＴＥＡＥの結果として３人の患者が死亡した（突然死、呼吸困難、肺臓炎、各々ｎ＝１）。
【０１７７】

【表１３】

表 13:治験薬投与下で発現した有害事象のコホート別総括

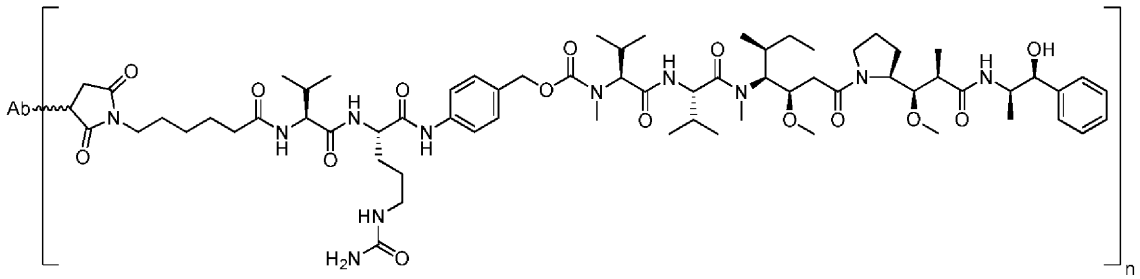
| TEAEs, n(%) | NSQ EGFR WT NSCLC (N=47) | NSQ EGFR MU NSCLC (N=38) | SQ NSCLC (N=28) |
|---|---|---|---|
| 全て | 44(94) | 37(97) | 27(96) |
| 被験薬関連[a] | 32(68) | 33(87) | 16(57) |
| グレード ≧3 | 24(51) | 13(34) | 13(46) |
| 重篤 | 19(40) | 8(21) | 7(25) |
| teliso-v 中断に繋がる | 16(34) | 8(21) | 10(36) |
| teliso-v に関連する可能性のある死に繋がる[a] | 1(2) | 0 | 2(7) |
| 全グレード AE(患者の≧10%),n(%) | | | |
| 悪心 | 10(21) | 11(29) | 5(18) |
| 低アルブミン血症 | 12(26) | 5(13) | 5(18) |
| 食欲低下 | 9(19) | 9(24) | 2(7) |
| 末梢性浮腫 | 10(21) | 7(18) | 3(11) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 10(21) | 8(21) | 2(7) |
| 霧視 | 7(15) | 7(18) | 3(11) |
| 無力症 | 6(13) | 7(18) | 3(11) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ値上昇 | 6(13) | 4(11) | 6(21) |
| 角膜炎 | 4(9) | 10(26) | 2(7) |
| 便秘 | 5(11) | 8(21) | 2(7) |
| 疲労 | 4(9) | 7(18) | 4(14) |
| 貧血 | 7(15) | 4(11) | 3(11) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ値上昇 | 4(9) | 5(13) | 3(11) |
| 下痢 | 3(6) | 6(16) | 3(11) |
| 眩暈 | 4(9) | 5(13) | 3(11) |
| 呼吸困難 | 6(13) | 3(8) | 3(11) |
| グレード ≧3 AEs(患者≧3 人),n(%) | | | |
| 悪性新生物進行 | 3(6) | 3(8) | 1(4) |
| 肺炎 | 3(6) | 2(5) | 1(4) |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 1(3) | 4(14) |
| 貧血 | 2(4) | 1(3) | 0 |
| 呼吸困難 | 1(2) | 1(3) | 1(4) |
| 疲労 | 1(2) | 0 | 2(7) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ値上昇 | 0 | 2(5) | 1(4) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 2(4) | 0 | 1(4) |
| 肺臓炎 | 1(2) | 1(3) | 1(4) |

表 13:治験薬投与下で発現した有害事象のコホート別総括

| TEAEs, n(%) | NSQ EGFR WT NSCLC (N=47) | NSQ EGFR MU NSCLC (N=38) | SQ NSCLC (N=28) |
|---|---|---|---|

[a]調査者による評定。
AEs,有害事象;EGFR,上皮成長因子受容体;MU,突然変異体;NSCLC,非小細胞肺がん;NSQ,非扁平上皮;SQ,扁平上皮;TEAEs,治験薬投与下で発現した有害事象;teliso v,テリソツズマブベドチン;WT,野生型。

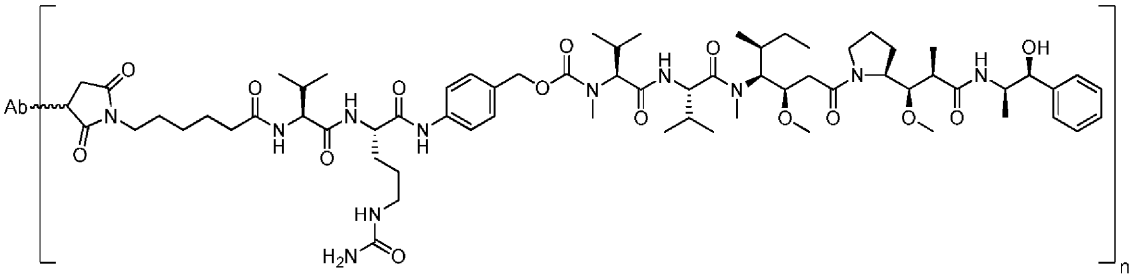
【０１７８】
７．３．考察
Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを１．９ｍｇ／ｋｇの用量で２週間置きに投与すると、非扁平上皮ＥＧＦＲ　ＷＴ　ＮＳＣＬＣコホートでは、有望なＯＲＲと容認できる安全性プロファイルを得られることが実証された。予め指定された基準に基づき、このコホートを拡大し、ステージ２登録に進めた。ＯＲＲは、ｃ－Ｍｅｔ高グループで最高であったが、ｃ－Ｍｅｔ中等度グループでも臨床的に有意義であった。
【０１７９】
予め指定された基準に基づき、扁平上皮コホートへの登録を中断し、次の指定される中間解析までＥＧＦＲ　ＭＵコホートへの登録を続ける。
【０１８０】
８．典型的な実施形態
以上、種々の具体的な実施形態について説明し、そのうちの一部を以下に例示するが、当然のことながら、本発明の趣旨と範囲から逸脱しない限り、種々の変更を加えることができる。
１．ｃ－Ｍｅｔを発現する非扁平上皮非小細胞肺がん（「ＮＳＣＬＣ」）腫瘍の治療方法であって、前記ＮＳＣＬＣ腫瘍を有するヒト対象に、抗ｃ－Ｍｅｔ抗体薬物コンジュゲート（「ＡＤＣ」）であるＴｅｌｉｓｏ－Ｖを含む医薬組成物を投与する工程を含み、ここで、前記コンジュゲートの薬物が、モノメチルアウリスタチンＥ（「ＭＭＡＥ」）であり、前記ＡＤＣが、下記構造：
【０１８１】
【化６】




を有しており、式中、Ａｂは、各々配列番号５のアミノ酸配列から構成される重鎖と、各々配列番号１０のアミノ酸配列から構成される軽鎖から構成されるＩｇＧ抗体であり、ｎは、２又は４の数値であり、Ａｂとの結合は、システイン残基のスルフヒドリル基と共に形成されるチオエーテル結合を介して行われ、
ｃ－Ｍｅｔ免疫組織化学染色（ＩＨＣ）により評定した場合に、前記対象に由来するｃ－Ｍｅｔを発現する非扁平上皮ＮＳＣＬＣの腫瘍組織からの新生物細胞の≧２５％が、３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有する、方法。
２．前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣ腫瘍が、突然変異ＥＧＦＲ遺伝子を保有していない、実施

形態１に記載の方法。
３．前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣ腫瘍が、突然変異ＥＧＦＲ遺伝子を保有している、実施形態１に記載の方法。
４．ｃ－Ｍｅｔ　ＩＨＣにより評定した場合に、前記対象に由来するｃ－Ｍｅｔを発現する非扁平上皮ＮＳＣＬＣの腫瘍組織からの新生物細胞の２５％以上５０％未満が、３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有する、実施形態１～３のいずれか一項に記載の方法。
５．ｃ－Ｍｅｔ　ＩＨＣにより評定した場合に、前記対象に由来するｃ－Ｍｅｔを発現する非扁平上皮ＮＳＣＬＣの腫瘍組織からの新生物細胞の≧５０％が、３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有する、実施形態１～３のいずれか一項に記載の方法。
６．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において２５％超、３０％超、３５％超、４０％超、４５％超、５０％超、又は５５％超の客観的奏効率（ＯＲＲ）を達成する、実施形態１～５のいずれか一項に記載の方法。
７．前記ＯＲＲが、少なくとも７０％の事後確率を有する、実施形態６に記載の方法。
８．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において少なくとも６カ月、少なくとも８カ月、又は少なくとも１０カ月の奏効期間（ＤｏＲ）中央値を達成する、実施形態１～７のいずれか一項に記載の方法。
９．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において少なくとも５カ月、又は少なくとも５．５カ月の無増悪生存期間（ＰＦＳ）を達成する、実施形態１～８のいずれか一項に記載の方法。
１０．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において少なくとも１３カ月の全生存期間（ＯＳ）、又は少なくとも１４カ月のＯＳを達成する、実施形態１～８のいずれか一項に記載の方法。
１１．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において部分奏効（ＰＲ）を達成する、実施形態１～８のいずれか一項に記載の方法。
１２．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において完全奏効（ＣＲ）を達成する、実施形態１～８のいずれか一項に記載の方法。
１３．前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣ腫瘍が、突然変異ＥＧＦＲ遺伝子を保有せず、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において２５％超、好ましくは３０％超、好ましくは３５％超、好ましくは４０％超の客観的奏効率（ＯＲＲ）を達成し、前記ＯＲＲが、少なくとも７０％の事後確率を有しており、任意選択的に、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において少なくとも６カ月、少なくとも８カ月、又は少なくとも１０カ月の奏効期間（ＤｏＲ）中央値を達成する、実施形態１に記載の方法。
１４．前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣ腫瘍が、突然変異ＥＧＦＲ遺伝子を保有せず、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において２５％超の客観的奏効率（ＯＲＲ）を達成する、実施形態４に記載の方法。
１５．前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣ腫瘍が、突然変異ＥＧＦＲ遺伝子を保有せず、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において２５％超、好ましくは５０％超の客観的奏効率（ＯＲＲ）を達成し、前記ＯＲＲが、少なくとも７０％、好ましくは少なくとも９５％の事後確率を有しており、任意選択的に、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において少なくとも６カ月の奏効期間（ＤｏＲ）中央値を達成する、実施形態５に記載の方法。
１６．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを含む前記医薬組成物が、約１：１のＥ２とＥ４の比を有する、実施形態１～１５のいずれか一項に記載の方法。
１７．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを含む前記医薬組成物が、約２．６～約３．４、又は約２．９～約３．１の薬物抗体比（「ＤＡＲ」）を有する、実施形態１～１６のいずれか一項に記載の方法。
１８．１．９ｍｇ／ｋｇのＴｅｌｉｓｏ－Ｖが２週間に１回静脈内投与される、実施形態１～１７のいずれか一項に記載の方法。
１９．体重１００ｋｇ以下の対象に、１．９ｍｇ／ｋｇのＴｅｌｉｓｏ－Ｖが２週間に１回静脈内投与され、体重１００ｋｇ超の対象に、１９０ｍｇが静脈内投与される、実施形態１～１８のいずれか一項に記載の方法。

２０．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの初回用量の投与前に、前記対象から前記腫瘍組織が採取される、実施形態１～１９のいずれか一項に記載の方法。
２１．前記対象が、局所進行又は転移性設定の全身療法による前治療歴を有する、実施形態１～２０のいずれか一項に記載の方法。
２２．前記対象が、局所進行又は転移性設定の全身療法による前治療歴がない、実施形態１～２０のいずれか一項に記載の方法。
２３．前記ｃ－Ｍｅｔ　ＩＨＣが、ｃ－Ｍｅｔ　Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖ染色プロトコルに従って実施される、実施形態１～２２のいずれか一項に記載の方法。
２４．ヒト対象においてｃ－Ｍｅｔを発現する非扁平上皮非小細胞肺がん（「ＮＳＣＬＣ」）腫瘍の治療方法であって、
（ａ）前記腫瘍が、ｉ）ｃ－Ｍｅｔ陰性発現、ｉｉ）ｃ－Ｍｅｔ陽性発現、ｉｉｉ）ｃ－Ｍｅｔ中等度発現、又はｉｖ）ｃ－Ｍｅｔ高発現のいずれを示すかを判定する工程と、ここで、
ｉ）ｃ－Ｍｅｔ陰性発現は、ＩＨＣにより評定した場合に、前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣの腫瘍組織からの新生物細胞の＜２５％が３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有するとして定義され；
ｉｉ）ｃ－Ｍｅｔ陽性発現は、ＩＨＣにより評定した場合に、前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣの腫瘍組織からの新生物細胞の≧２５％が３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有するとして定義され；
ｉｉｉ）ｃ－Ｍｅｔ中等度発現は、ＩＨＣにより評定した場合に、前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣの腫瘍組織からの新生物細胞の２５％以上５０％未満が３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有するとして定義され，
ｉｖ）ｃ－Ｍｅｔ高発現は、ＩＨＣにより評定した場合に、前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣの腫瘍組織からの新生物細胞の≧５０％が３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有するとして定義され、
（ｂ）前記腫瘍組織がｃ－Ｍｅｔ陽性発現を示す場合、前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣ腫瘍を有する対象に、抗ｃ－Ｍｅｔ抗体薬物コンジュゲート（「ＡＤＣ」）であるＴｅｌｉｓｏ－Ｖを含む医薬組成物を投与する工程と、ここで、前記コンジュゲートの薬物が、モノメチルアウリスタチンＥ（「ＭＭＡＥ」）であり、前記ＡＤＣが、以下の構造：
【０１８２】
【化７】

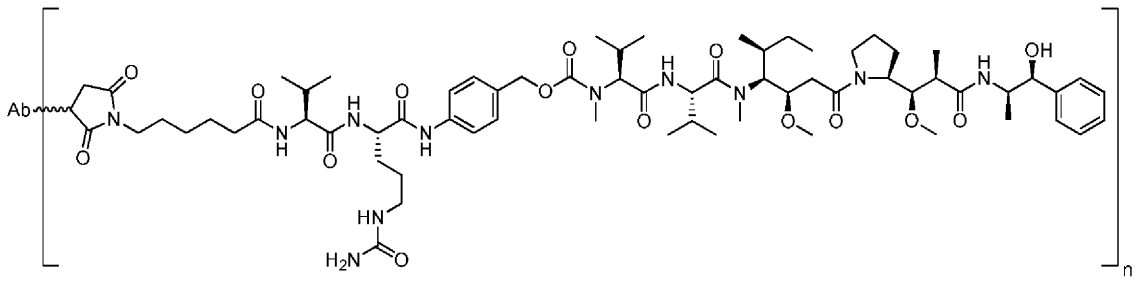



を有しており、式中、Ａｂは、各々配列番号５のアミノ酸配列から構成される重鎖と、各々配列番号１０のアミノ酸配列から構成される軽鎖から構成されるＩｇＧ抗体であり、ｎは、２又は４の数値であり、Ａｂとの結合は、システイン残基のスルフヒドリル基と共に形成されるチオエーテル結合を介して行われる、
を含む、方法。
２５．前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣ腫瘍が、突然変異ＥＧＦＲ遺伝子を保有していない、実施形態２４に記載の方法。
２６．前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣ腫瘍が、突然変異ＥＧＦＲ遺伝子を保有している、実施形態２５に記載の方法。
２７．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において２５％超、３０％超、３５％超、４０％超、４５％超、５０％超、又は５５％超の客観的奏効率（ＯＲＲ）を達成する、実施

形態２４～２６のいずれか一項に記載の方法。
２８．前記ＯＲＲが、少なくとも７０％の事後確率を有する、実施形態２７に記載の方法。
２９．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において少なくとも６カ月、少なくとも８カ月、又は少なくとも１０カ月の奏効期間（ＤｏＲ）中央値を達成する、実施形態２４～２８のいずれか一項に記載の方法。
３０．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において少なくとも５カ月、又は少なくとも５．５カ月の無増悪生存期間（ＰＦＳ）を達成する、実施形態２４～２９のいずれか一項に記載の方法。
３１．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において少なくとも１３カ月の全生存期間（ＯＳ）、又は少なくとも１４カ月のＯＳを達成する、実施形態２４～２９のいずれか一項に記載の方法。
３２．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において部分奏効（ＰＲ）を達成する、実施形態２４～２９のいずれか一項に記載の方法。
３３．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において完全奏効（ＣＲ）を達成する、実施形態２４～２９のいずれか一項に記載の方法。
３４．前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣ腫瘍が、突然変異ＥＧＦＲ遺伝子を保有せず、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において２５％超、好ましくは３５％超の客観的奏効率（ＯＲＲ）を達成し、前記ＯＲＲが、少なくとも７０％の事後確率を有しており、任意選択的に、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において少なくとも６カ月の奏効期間（ＤｏＲ）中央値を達成する、実施形態２４に記載の方法。
３５．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを含む前記医薬組成物が、約１：１のＥ２とＥ４の比を有する、実施形態２４～３４のいずれか一項に記載の方法。
３６．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを含む前記医薬組成物が、約２．４～約３．６、又は約２．９～約３．１の薬物抗体比（「ＤＡＲ」）を有する、実施形態２４～３５のいずれか一項に記載の方法。
３７．１．９ｍｇ／ｋｇのＴｅｌｉｓｏ－Ｖが２週間に１回静脈内投与される、実施形態２４～３６のいずれか一項に記載の方法。
３８．体重１００ｋｇ以下の対象に、１．９ｍｇ／ｋｇのＴｅｌｉｓｏ－Ｖが２週間に１回静脈内投与され、体重１００ｋｇ超の対象に、１９０ｍｇが静脈内投与される、実施形態２４～３７のいずれか一項に記載の方法。
３９．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの初回用量の投与前に、前記対象から前記腫瘍組織が採取される、実施形態２４～３８のいずれか一項に記載の方法。
４０．前記対象が、局所進行又は転移性設定の全身療法による前治療歴を有する、実施形態２４～３９のいずれか一項に記載の方法。
４１．前記対象が、局所進行又は転移性設定の全身療法による前治療歴がない、実施形態２４～３９のいずれか一項に記載の方法。
４２．前記ｃ－Ｍｅｔ　ＩＨＣが、ｃ－Ｍｅｔ　Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖ染色プロトコルに従って実施される、実施形態２４～４１のいずれか一項に記載の方法。
４３．ヒト対象においてｃ－Ｍｅｔを発現する非扁平上皮非小細胞肺がん（「ＮＳＣＬＣ」）腫瘍の治療方法であって、
（ａ）前記腫瘍が、ｉ）ｃ－Ｍｅｔ陰性発現、ｉｉ）ｃ－Ｍｅｔ陽性発現、ｉｉｉ）ｃ－Ｍｅｔ中等度発現、又はｉｖ）ｃ－Ｍｅｔ高発現のいずれを示すかを判定する工程と、ここで、
ｉ）ｃ－Ｍｅｔ陰性発現は、ＩＨＣにより評定した場合に、前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣの腫瘍組織からの新生物細胞の＜２５％が３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有するとして定義され；
ｉｉ）ｃ－Ｍｅｔ陽性発現は、ＩＨＣにより評定した場合に、前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣの腫瘍組織からの新生物細胞の≧２５％が３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有するとして定義され；

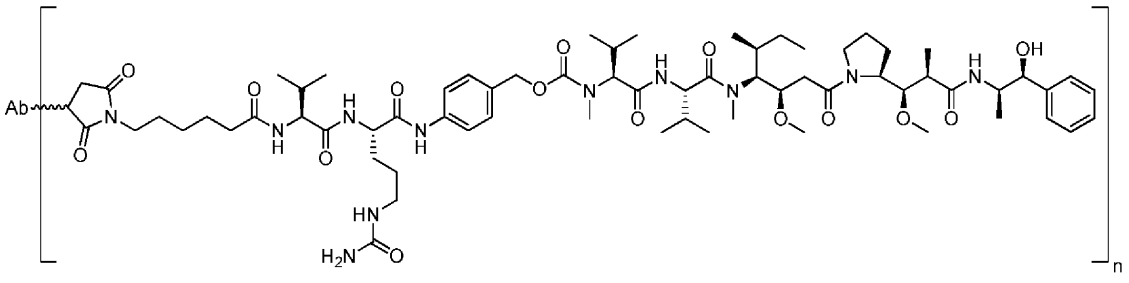
ｉｉｉ）ｃ－Ｍｅｔ中等度発現は、ＩＨＣにより評定した場合に、前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣの腫瘍組織からの新生物細胞の２５％以上５０％未満が３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有するとして定義され，
ｉｖ）ｃ－Ｍｅｔ高発現は、ＩＨＣにより評定した場合に、前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣの腫瘍組織からの新生物細胞の≧５０％が３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有するとして定義され、
（ｂ）前記腫瘍組織がｃ－Ｍｅｔ中等度発現を示す場合、前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣ腫瘍を有する対象に、抗ｃ－Ｍｅｔ抗体薬物コンジュゲート（「ＡＤＣ」）であるＴｅｌｉｓｏ－Ｖを含む医薬組成物を投与する工程と、ここで、前記コンジュゲートの薬物が、モノメチルアウリスタチンＥ（「ＭＭＡＥ」）であり、前記ＡＤＣが、下記構造：

【０１８３】
【化８】



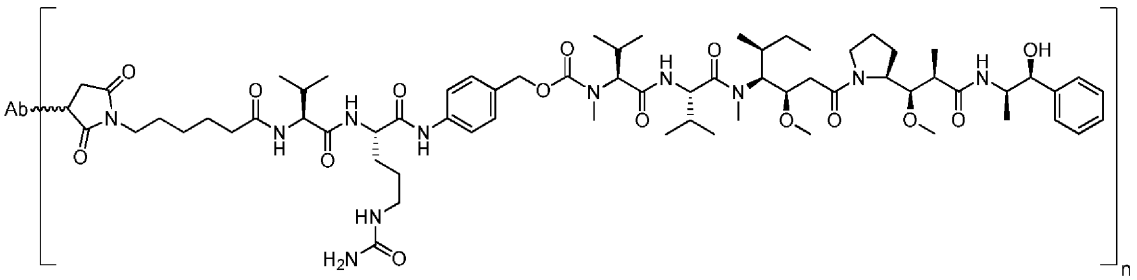

を有しており、式中、Ａｂは、各々配列番号５のアミノ酸配列から構成される重鎖と、各々配列番号１０のアミノ酸配列から構成される軽鎖から構成されるＩｇＧ抗体であり、ｎは、２又は４の数値であり、Ａｂとの結合は、システイン残基のスルフヒドリル基と共に形成されるチオエーテル結合を介して行われる、
を含む、方法。
４４．前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣ腫瘍が、突然変異ＥＧＦＲ遺伝子を保有していない、実施形態４３に記載の方法。
４５．前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣ腫瘍が、突然変異ＥＧＦＲ遺伝子を保有している、実施形態４３に記載の方法。
４６．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において２５％超、３０％超、３５％超、４０％超、４５％超、５０％超、又は５５％超の客観的奏効率（ＯＲＲ）を達成する、実施形態４３～４５のいずれか一項に記載の方法。
４７．前記ＯＲＲが、少なくとも７０％の事後確率を有する、実施形態４６に記載の方法。
４８．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において少なくとも６カ月、少なくとも８カ月、又は少なくとも１０カ月の奏効期間（ＤｏＲ）中央値を達成する、実施形態４３～４７のいずれか一項に記載の方法。
４９．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において少なくとも５カ月、又は少なくとも５．５カ月の無増悪生存期間（ＰＦＳ）を達成する、実施形態４３～４８のいずれか一項に記載の方法。
５０．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において少なくとも１３カ月の全生存期間（ＯＳ）、又は少なくとも１４カ月のＯＳを達成する、実施形態４３～４８のいずれか一項に記載の方法。
５１．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において部分奏効（ＰＲ）を達成する、実施形態４３～４８のいずれか一項に記載の方法。
５２．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において完全奏効（ＣＲ）を達成する、実施形態４３～４８のいずれか一項に記載の方法。
５３．前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣ腫瘍が、突然変異ＥＧＦＲ遺伝子を保有せず、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において２５％超の客観的奏効率（ＯＲＲ）を達成する、実

施形態４３に記載の方法。
５４．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを含む前記医薬組成物が、約１：１のＥ２とＥ４の比を有する、実施形態４３～５３のいずれか一項に記載の方法。
５５．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを含む前記医薬組成物が、約２．４～約３．６、又は約２．９～約３．１の薬物抗体比（「ＤＡＲ」）を有する、実施形態４３～５４のいずれか一項に記載の方法。
５６．１．９ｍｇ／ｋｇのＴｅｌｉｓｏ－Ｖが２週間に１回静脈内投与される、実施形態４３～５５のいずれか一項に記載の方法。
５７．体重１００ｋｇ以下の対象に、１．９ｍｇ／ｋｇのＴｅｌｉｓｏ－Ｖが２週間に１回静脈内投与され、体重１００ｋｇ超の対象に、１９０ｍｇが静脈内投与される、実施形態４３～５６のいずれか一項に記載の方法。
５８．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの初回用量の投与前に、前記対象から前記腫瘍組織が採取される、実施形態４３～５７のいずれか一項に記載の方法。
５９．前記対象が、局所進行又は転移性設定の全身療法による前治療歴を有する、実施形態４３～５８のいずれか一項に記載の方法。
６０．前記対象が、局所進行又は転移性設定の全身療法による前治療歴がない、実施形態４３～５８のいずれか一項に記載の方法。
６１．前記ｃ－Ｍｅｔ　ＩＨＣが、ｃ－Ｍｅｔ　Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖ染色プロトコルに従って実施される、実施形態４３～６０のいずれか一項に記載の方法。
６２．ヒト対象においてｃ－Ｍｅｔを発現する非扁平上皮非小細胞肺がん（「ＮＳＣＬＣ」）腫瘍の治療方法であって、
（ａ）前記腫瘍が、ｉ）ｃ－Ｍｅｔ陰性発現、ｉｉ）ｃ－Ｍｅｔ陽性発現、ｉｉｉ）ｃ－Ｍｅｔ中等度発現、又はｉｖ）ｃ－Ｍｅｔ高発現のいずれを示すかを判定する工程と、ここで
ｉ）ｃ－Ｍｅｔ陰性発現は、ＩＨＣにより評定した場合に、前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣの腫瘍組織からの新生物細胞の＜２５％が３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有するとして定義され；
ｉｉ）ｃ－Ｍｅｔ陽性発現は、ＩＨＣにより評定した場合に、前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣの腫瘍組織からの新生物細胞の≧２５％が３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有するとして定義され；
ｉｉｉ）ｃ－Ｍｅｔ中等度発現は、ＩＨＣにより評定した場合に、前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣの腫瘍組織からの新生物細胞の２５％以上５０％未満が３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有するとして定義され，
ｉｖ）ｃ－Ｍｅｔ高発現は、ＩＨＣにより評定した場合に、前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣの腫瘍組織からの新生物細胞の≧５０％が３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有するとして定義され、
（ｂ）前記腫瘍組織がｃ－Ｍｅｔ高発現を示す場合、前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣ腫瘍を有する対象に、抗ｃ－Ｍｅｔ抗体薬物コンジュゲート（「ＡＤＣ」）であるＴｅｌｉｓｏ－Ｖを含む医薬組成物を投与する工程と、ここで、前記コンジュゲートの薬物が、モノメチルアウリスタチンＥ（「ＭＭＡＥ」）であり、前記ＡＤＣが、下記構造：
【０１８４】
【化９】



を有しており、式中、Ａｂは、各々配列番号５のアミノ酸配列から構成される重鎖と、各々配列番号１０のアミノ酸配列から構成される軽鎖から構成されるＩｇＧ抗体であり、ｎは、２又は４の数値であり、Ａｂとの結合は、システイン残基のスルフヒドリル基と共に形成されるチオエーテル結合を介して行われる、
を含む、方法。
６３．前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣ腫瘍が、突然変異ＥＧＦＲ遺伝子を保有していない、実施形態６２に記載の方法。
６４．前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣ腫瘍が、突然変異ＥＧＦＲ遺伝子を保有している、実施形態６２に記載の方法。
６５．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において２５％超、３０％超、３５％超、４０％超、４５％超、５０％超、又は５５％超の客観的奏効率（ＯＲＲ）を達成する、実施形態６２～６４のいずれか一項に記載の方法。
６６．前記ＯＲＲが、少なくとも７０％の事後確率を有する、実施形態６５に記載の方法。
６７．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において少なくとも６カ月、少なくとも８カ月、又は少なくとも１０カ月の奏効期間（ＤｏＲ）中央値を達成する、実施形態６２～６６のいずれか一項に記載の方法。
６８．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において少なくとも５カ月、又は少なくとも５．５カ月の無増悪生存期間（ＰＦＳ）を達成する、実施形態６２～６７のいずれか一項に記載の方法。
６９．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において少なくとも１３カ月の全生存期間（ＯＳ）、又は少なくとも１４カ月のＯＳを達成する、実施形態６２～６８のいずれか一項に記載の方法。
７０．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において部分奏効（ＰＲ）を達成する、実施形態６２～６９のいずれか一項に記載の方法。
７１．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において完全奏効（ＣＲ）を達成する、実施形態６２～７０のいずれか一項に記載の方法。
７２．前記ＮＳＣＬＣ腫瘍が、突然変異ＥＧＦＲ遺伝子を保有せず、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において２５％超、好ましくは５０％超の客観的奏効率（ＯＲＲ）を達成し、前記ＯＲＲが、少なくとも７０％、好ましくは少なくとも９５％の事後確率を有しており、任意選択的に、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において少なくとも６カ月の奏効期間（ＤｏＲ）中央値を達成する、実施形態６２に記載の方法。
７３．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを含む前記医薬組成物が、約１：１のＥ２とＥ４の比を有する実施形態６２～７２のいずれか一項に記載の方法。
７４．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを含む前記医薬組成物が、約２．４～約３．６の薬物抗体比（「ＤＡＲ」）を有する、実施形態６２～７３のいずれか一項に記載の方法。
７５．１．９ｍｇ／ｋｇのＴｅｌｉｓｏ－Ｖが２週間に１回静脈内投与される、実施形態６２～７４のいずれか一項に記載の方法。
７６．体重１００ｋｇ以下の対象に、１．９ｍｇ／ｋｇのＴｅｌｉｓｏ－Ｖが２週間に１回静脈内投与され、体重１００ｋｇ超の対象に、１９０ｍｇが静脈内投与される、実施形態６２～７５のいずれか一項に記載の方法。
７７．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの初回用量の投与前に、前記対象から前記腫瘍組織が採取される、実施形態６２～７６のいずれか一項に記載の方法。
７８．前記対象が、局所進行又は転移性設定の全身療法による前治療歴を有する、実施形態６２～７７のいずれか一項に記載の方法。
７９．前記対象が、局所進行又は転移性設定の全身療法による前治療歴がない、実施形態６２～７８のいずれか一項に記載の方法。
８０．前記ｃ－Ｍｅｔ　ＩＨＣが、ｃ－Ｍｅｔ　Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖ染色プロトコルに従って実施される、実施形態６２～７９のいずれか一項に記載の方法。
８１．複数のヒト対象においてｃ－Ｍｅｔを発現する非扁平上皮非小細胞肺がん（「ＮＳ

ＣＬＣ」）腫瘍の治療方法であって、
（ａ）前記腫瘍が、ｉ）ｃ－Ｍｅｔ陰性発現、ｉｉ）ｃ－Ｍｅｔ陽性発現、ｉｉｉ）ｃ－Ｍｅｔ中等度発現、又はｉｖ）ｃ－Ｍｅｔ高発現のいずれを示すかを判定する工程と、ここで
ｉ）ｃ－Ｍｅｔ陰性発現は、ＩＨＣにより評定した場合に、前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣの腫瘍組織からの新生物細胞の＜２５％が３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有するとして定義され；
ｉｉ）ｃ－Ｍｅｔ陽性発現は、ＩＨＣにより評定した場合に、前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣの腫瘍組織からの新生物細胞の≧２５％が３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有するとして定義され；
ｉｉｉ）ｃ－Ｍｅｔ中等度発現は、ＩＨＣにより評定した場合に、前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣの腫瘍組織からの新生物細胞の２５％以上５０％未満が３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有するとして定義され，
ｉｖ）ｃ－Ｍｅｔ高発現は、ＩＨＣにより評定した場合に、前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣの腫瘍組織からの新生物細胞の≧５０％が３＋の膜染色又は膜＋細胞質染色を有するとして定義され、
（ｂ）前記腫瘍組織がｃ－Ｍｅｔ陰性発現を示す場合、ｃ－Ｍｅｔ陰性発現を示す前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣ腫瘍を有する対象を治療から除外する工程と；
（ｃ）前記腫瘍組織がｃ－Ｍｅｔ高発現を示す場合、前記対象を治療に選択し、前記選択した対象に、抗ｃ－Ｍｅｔ抗体薬物コンジュゲート（「ＡＤＣ」）であるＴｅｌｉｓｏ－Ｖを含む医薬組成物を投与する工程と、ここで、前記コンジュゲートの薬物が、モノメチルアウリスタチンＥ（「ＭＭＡＥ」）であり、前記ＡＤＣが、下記構造：
【０１８５】
【化１０】




を有しており、式中、Ａｂは、各々配列番号５のアミノ酸配列から構成される重鎖と、各々配列番号１０のアミノ酸配列から構成される軽鎖から構成されるＩｇＧ抗体であり、ｎは、２又は４の数値であり、Ａｂとの結合は、システイン残基のスルフヒドリル基と共に形成されるチオエーテル結合を介して行われる、
を含む、方法。
８２．工程ｂ）が、更に、前記腫瘍組織がｃ－Ｍｅｔ陽性発現を示す場合、ｃ－Ｍｅｔ陽性発現を示す前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣ腫瘍を有する対象を治療から除外する工程を含む、実施形態８１に記載の方法。
８３．工程ｂ）が、更に、前記腫瘍組織がｃ－Ｍｅｔ中等度発現を示す場合、ｃ－Ｍｅｔ中等度発現を示す前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣ腫瘍を有する対象を治療から除外する工程をさらに含む、実施形態８１又は８２に記載の方法。
８４．前記非扁平上皮ＮＳＣＬＣ腫瘍が、突然変異ＥＧＦＲ遺伝子を保有していない、実施形態８１～８３のいずれか一項に記載の方法。
８５．前記ＮＳＣＬＣ腫瘍が、突然変異ＥＧＦＲ遺伝子を保有している、実施形態８１～８３のいずれか一項に記載の方法。
８６．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において２５％超、３０％超、３５％超、４０％超、４５％超、５０％超、又は５５％超の客観的奏効率（ＯＲＲ）を達成する、実施

形態８１～８５のいずれか一項に記載の方法。
８７．前記ＯＲＲが、少なくとも７０％の事後確率を有する、実施形態８６に記載の方法。
８８．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記選択された対象において少なくとも６カ月、少なくとも８カ月、又は少なくとも１０カ月の奏効期間（ＤｏＲ）中央値を達成する、実施形態８１～８７のいずれか一項に記載の方法。
８９．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において少なくとも５カ月、又は少なくとも５．５カ月の無増悪生存期間（ＰＦＳ）を達成する、実施形態８１～８８のいずれか一項に記載の方法。
９０．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において少なくとも１３カ月の全生存期間（ＯＳ）、又は少なくとも１４カ月のＯＳを達成する、実施形態８１～８８のいずれか一項に記載の方法。
９１．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において部分奏効（ＰＲ）を達成する、実施形態８１～８８のいずれか一項に記載の方法。
９２．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において完全奏効（ＣＲ）を達成する、実施形態８１～８８のいずれか一項に記載の方法。
９３．前記ＮＳＣＬＣ腫瘍が、突然変異ＥＧＦＲ遺伝子を保有せず、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記選択された対象において２５％超、好ましくは５０％超の客観的奏効率（ＯＲＲ）を達成し、前記ＯＲＲが、少なくとも７０％、好ましくは少なくとも９５％の事後確率を有しており、任意選択的に、Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの投与が、前記対象において少なくとも６カ月の奏効期間（ＤｏＲ）中央値を達成する、実施形態８１～８３のいずれか一項に記載の方法。
９４．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを含む前記医薬組成物が、約１：１のＥ２とＥ４の比を有する、実施形態８１～９３のいずれか一項に記載の方法。
９５．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖを含む前記医薬組成物が、約２．６～約３．４、又は約２．９～約３．１の薬物抗体比（「ＤＡＲ」）を有する、実施形態８１～９４のいずれか一項に記載の方法。
９６．１．９ｍｇ／ｋｇのＴｅｌｉｓｏ－Ｖが２週間に１回静脈内投与される、実施形態８１～９５のいずれか一項に記載の方法。
９７．体重１００ｋｇ以下の対象に、１．９ｍｇ／ｋｇのＴｅｌｉｓｏ－Ｖが２週間に１回静脈内投与され、体重１００ｋｇ超の対象に、１９０ｍｇが静脈内投与される、実施形態８１～９６のいずれか一項に記載の方法。
９８．Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖの初回用量の投与前に、前記対象から前記腫瘍組織が採取される、実施形態８１～９７のいずれか一項に記載の方法。
９９．前記対象が、局所進行又は転移性設定の全身療法による前治療歴を有する、実施形態８１～９８のいずれか一項に記載の方法。
１００．前記対象が、局所進行又は転移性設定の全身療法による前治療歴がない、実施形態８１～９８のいずれか一項に記載の方法。
１０１．前記ｃ－Ｍｅｔ　ＩＨＣが、ｃ－Ｍｅｔ　Ｔｅｌｉｓｏ－Ｖ染色プロトコルに従って実施される、実施形態８１～１００のいずれか一項に記載の方法。
１０２．１．６ｍｇ／ｋｇのＴｅｌｉｓｏ－Ｖが２週間に１回静脈内投与される、実施形態１～１７、２０～３６、３９～５５、５８～７４、７７～９５、９８～１０１のいずれか一項に記載の方法。
１０３．前記対象が、部分奏効又は完全奏効を達成する、実施形態１０２に記載の方法。
１０４．前記対象が、部分奏効又は完全奏効を達成する、実施形態１８、１９、３７、３８、５６、５７、７５、７６、９６、９７のいずれか一項に記載の方法。
１０５．１．２～２．４ｍｇ／ｋｇのＴｅｌｉｓｏ－Ｖが２週間に１回静脈内投与され、前記対象が、部分奏効又は完全奏効を達成する、実施形態１～１０４のいずれか一項に記載の方法。

【図面】

【図１Ａ】

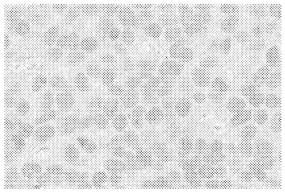


FIG. 1A

【図１Ｂ】

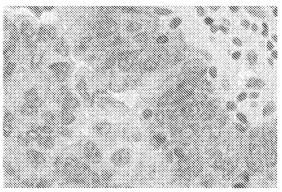


FIG. 1B

【図１Ｃ】

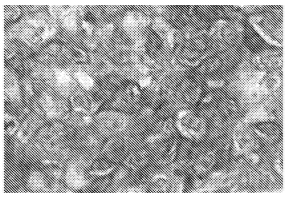


FIG. 1C

【図１Ｄ】

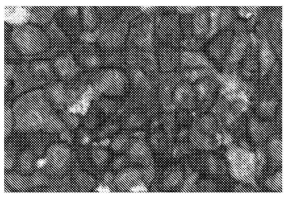


FIG. 1D

【図２Ａ】

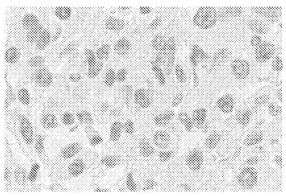


FIG. 2A

【図２Ｂ】

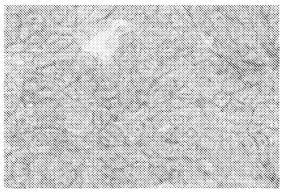


FIG. 2B

【図２Ｃ】

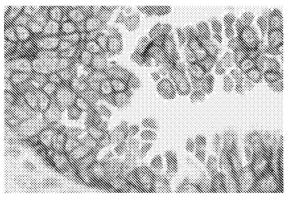


FIG. 2C

【図２Ｄ】

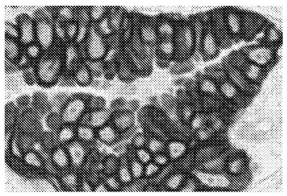


FIG. 2D

【図３Ａ－１】

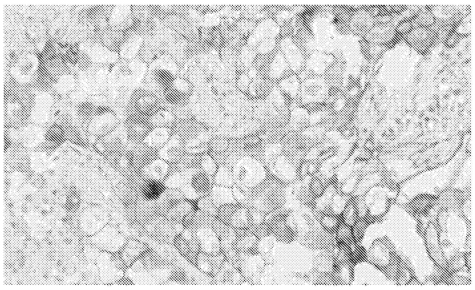


FIG. 3A-1

【図３Ａ－２】

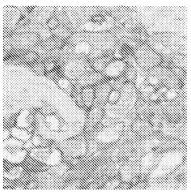


FIG. 3A-2

【図３Ａ－３】

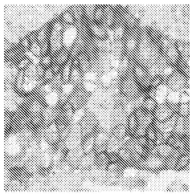


FIG. 3A-3

【図３Ｂ－１】

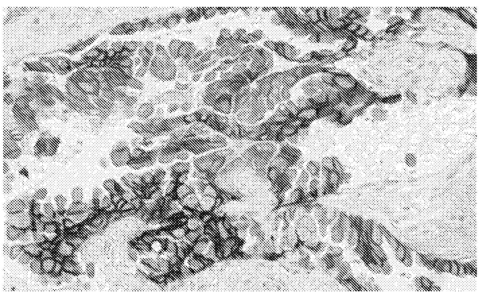


FIG. 3B-1

【図３Ｂ－２】

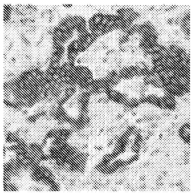


FIG. 3B-2

【図３Ｂ－３】

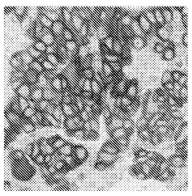


FIG. 3B-3

【図３Ｃ－１】

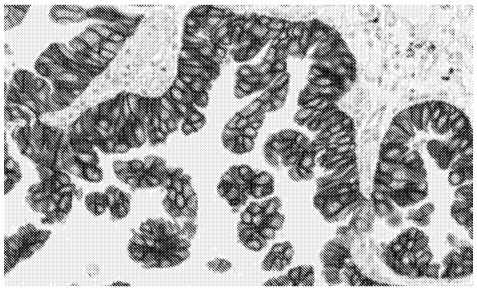


FIG. 3C-1

【図３Ｃ－２】

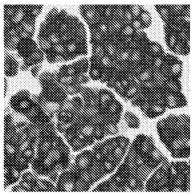


FIG. 3C-2

【図３Ｃ－３】

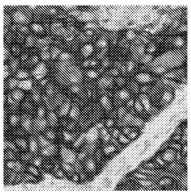


FIG. 3C-3

【図４】

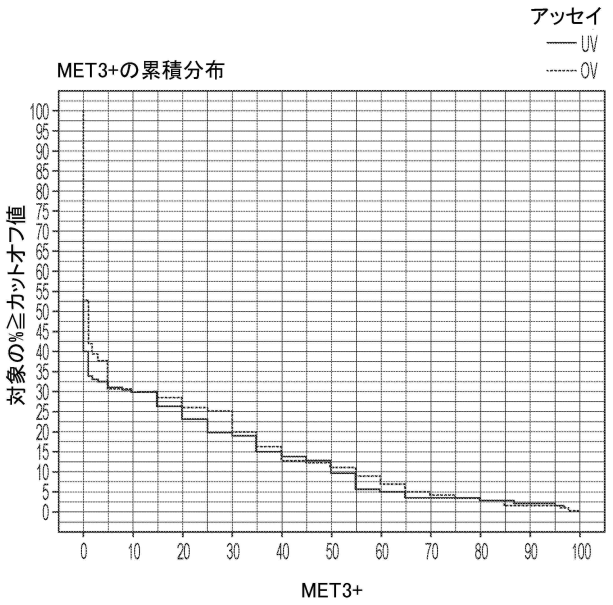
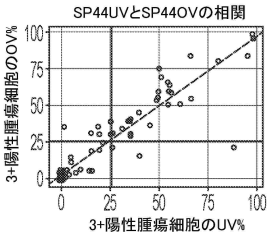



FIG. 4

【図５】

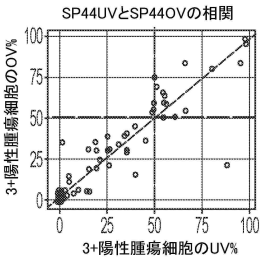



| | | SP44 UV + | SP44 UV - | |
|---|---|---|---|---|
| OV | + | 31 | 7 | PPV 82% |
| OV | - | 3 | 108 | NVP 97% |
| | | PPA 91% | NPA 94% | OPA 93% |

| | 第1相 UVデータ | n | %BOR |
|---|---|---|---|
| FIHデータ | 3+< 25% | 21 | 9.5% |
| FIHデータ | 3+≥ 25% | 9 | **55.6%** |
| | OptiView モデリング | n | %BOR |
| モデリング | 3+< 25% | 21 | 10% (4-14%) |
| モデリング | 3+≥ 25% | 9 | **52% (40-63%)** |

FIG. 5

【図６】




| | | SP44 UV + | SP44 UV - | |
|---|---|---|---|---|
| OV | + | 18 | 0 | PPV 100% |
| OV | - | 1 | 130 | NVP 99% |
| | | PPA 95% | NPA 100% | OPA 99% |

| | 第1相 UVデータ | n | %BOR |
|---|---|---|---|
| FIHデータ | 3+< 25% | 24 | 12.5% |
| FIHデータ | 3+≥ 25% | 6 | **66.7%** |
| | OptiView モデリング | n | %BOR |
| モデリング | 3+< 50% | 24 | 14% (13-19%) |
| モデリング | 3+≥ 50% | 6 | **63% (50-67%)** |

FIG. 6

【図７】

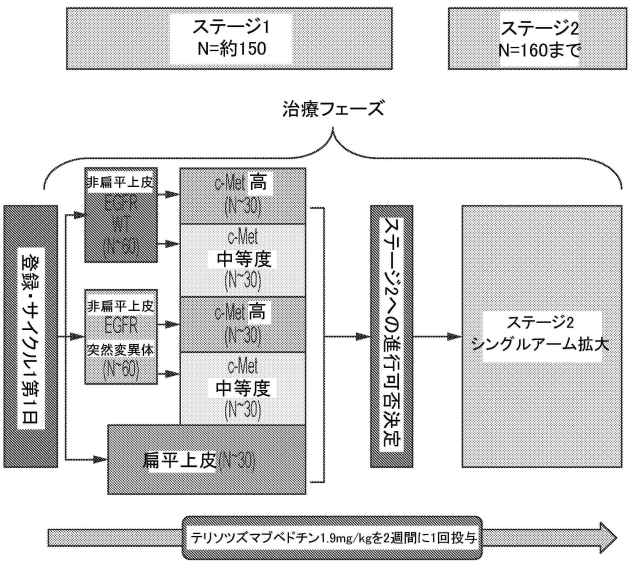



FIG. 7

【図８Ａ】

| NSCLC グループ | N (合計=88) | 奏効数 | ORR (ナイーブ推定値) (95% CI) | 事後確率 Pr(ORR>25%) | ORR (BHM縮小推定値) | BHモデルによる事後確率 (ORR>25%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| NSQ EGFR WT c-Met 高 | 13 | 7 | 53.8% (25,81) | 98.8% | 53.6% | 98.8% |
| NSQ EGFR WT c-Met 中等度 | 24 | 6 | 25.0% (10,47) | 51.6% | 24.5% | 44.4% |
| NSQ EGFR MU c-Met 高 | 22 | 4 | 18.2% (5,40) | 23.7% | 18.0% | 18.9% |
| NSQ EGFR MU c-Met 中等度 | 8 | 0 | 0 (-,-) | 2.9% | 3.5% | 0.9% |
| 扁平上皮 | 21 | 3 | 14.3% (3,36) | 12.5% | 14.6% | 9.2% |

FIG. 8A

【図８Ｂ】

| NSCLC コホート | N (合計=88) | 奏効数 | ORR (ナイーブ推定値) (95% CI) | 事後確率 (ORR > 25%) |
|---|---|---|---|---|
| NSQ EGFR WT | 37 | 13 | 35.1% (20.53) | 91.9% |
| NSQ EGFR MU | 30 | 4 | 13.3% (4,31) | 6.3% |
| 扁平上皮 | 21 | 3 | 14.3% (3,36) | 12.5% |

FIG. 8B

【配列表】

20245145060000001.app

【国際調査報告】

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/US2022/023629

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 39/395; A61K 47/68; A61P 35/00; C07K 16/28 (2022.01)
CPC - A61K 47/6803; A61K 47/6849; A61K 2039/505; A61P 35/00; C07K 16/2863 (2022.05)

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)
see Search History document

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | US 2020/0215200 A1 (ABBVIE INC. et al) 09 July 2020 (09.07.2020) entire document | 1-5, 13-15, 24-37 |
| A | US 2020/0023076 A1 (CUREVAC AG) 23 January 2020 (23.01.2020) entire document | 1-5, 13-15, 24-37 |
| A | WO 2021/007428 A2 (THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY et al) 14 January 2021 (14.01.2021) entire document | 1-5, 13-15, 24-37 |
| A | STRICKLER et al., "First-in-Human Phase I, Dose-Escalation and -Expansion Study of Telisotuzumab Vedotin, an Antibody–Drug Conjugate Targeting c-Met, in Patients With Advanced Solid Tumors," Journal of Clinical Oncology, 01 November 2018 (01.11.2018), Vol. 36, No. 33, Pgs. 3298-3306. entire document | 1-5, 13-15, 24-37 |
| P, X | CAMIDGE et al., "A Phase 1b Study of Telisotuzumab Vedotin in Combination With Nivolumab in Patients With NSCLC," JTO Clinical and Research Reports, 04 December 2021 (04.12.2021), Vol. 3, Iss. 1, Pgs. 1-10. entire document | 1-5, 13-15, 24-37 |

☐ 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 |
|---|---|
| 16 June 2022 | JUN 30 2022 |
| Name and mailing address of the ISA/US<br>Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450<br>Facsimile No. 571-273-8300 | Authorized officer<br>Taina Matos<br>Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300 |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/US2022/023629

**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:

      ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      ☐ on paper or in the form of an image file.

   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

SEQ ID NOs: 5 and 10 were searched.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/US2022/023629

**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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

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.: 6-12, 16-23
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

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） |
|---|---|---|---|---|---|
| *C07K* | *16/28 (2006.01)* | A61K | 39/395 | T | |
| *G01N* | *33/48 (2006.01)* | A61K | 39/395 | Y | |
| *G01N* | *33/574 (2006.01)* | A61K | 38/07 | | |
| *C12N* | *15/13 (2006.01)* | C07K | 16/28 | | |
| | | G01N | 33/48 | M | |
| | | G01N | 33/48 | P | |
| | | G01N | 33/574 | A | |
| | | C12N | 15/13 | | |

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

ット・ストリート・１７５

(72)発明者　ラザロフ，ミレラ

アメリカ合衆国、カリフォルニア・９３０６５、シミ・バレー、ゴールデン・グレン・ドライブ・７７

(72)発明者　レディ，アニタ

アメリカ合衆国、カリフォルニア・９４５８８、プレザントン、ゴールデン・イーグル・ウェイ・８０２３

Ｆターム（参考）　2G045　AA24 AA26 CB02 FB03
4C076　AA95 BB11 CC27 CC41 EE41 EE59 FF31 FF68
4C084　AA02 AA03 BA01 BA10 BA14 BA23 CA59 MA05 MA66 NA10
NA13 ZA591 ZA592 ZB261 ZB262
4C085　AA14 BB36 CC23 DD62 EE03 GG01
4H045　AA10 AA30 BA09 CA40 DA76 EA20 EA50 FA74