

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 1 区分

【発行日】令和 5 年 2 月 13 日(2023.2.13)

【国際公開番号】WO2020/163225

【公表番号】特表 2022-519273(P2022-519273A)

【公表日】令和 4 年 3 月 22 日(2022.3.22)

【年通号数】公開公報(特許)2022-050

【出願番号】特願 2021-545378(P2021-545378)

【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 0 7 K 16/28(2006.01)

C 1 2 N 15/63(2006.01)

C 1 2 N 1/15(2006.01)

C 1 2 N 1/19(2006.01)

C 1 2 N 1/21(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

C 1 2 P 21/02(2006.01)

A 6 1 K 47/68(2017.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

A 6 1 K 38/05(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

20

【F I】

C 1 2 N 15/13 Z N A

C 0 7 K 16/28

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

C 1 2 P 21/02 C

A 6 1 K 47/68

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 38/05

A 6 1 P 35/00

30

【手続補正書】

【提出日】令和 5 年 2 月 3 日(2023.2.3)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

40

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む単離された抗 CD228 抗体又はその抗原結合断片であって、重鎖可変領域が、

(i) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含む CDR-H1、

(ii) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む CDR-H2、及び

(iii) 配列番号 3 のアミノ酸配列を含む CDR-H3

50

を含み、軽鎖可変領域が、

- (i) 配列番号4のアミノ酸配列を含むCDR-L1、
- (ii) 配列番号5のアミノ酸配列を含むCDR-L2、及び
- (iii) 配列番号6のアミノ酸配列を含むCDR-L3

を含む、抗体又はその抗原結合断片。

【請求項2】

抗体がヒト化される、請求項1に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項3】

H27位がDにより占められ、H30位がTにより占められ、H47位がYにより占められ、H71位がRにより占められ、H78位がYにより占められるという条件で配列番号7と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、並びにL2位がFにより占められ、L36位がYにより占められ、L46位がLにより占められるという条件で配列番号8と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含むヒト化抗CD228抗体又はその抗原結合断片（アミノ酸の位置はKabatに従う）。

10

【請求項4】

さらに、L28位がDにより占められるという条件の、請求項3に記載の抗体又は抗原結合断片（アミノ酸の位置はKabatに従う）。

【請求項5】

H27位がDにより占められ、H30位がTにより占められ、H47位がYにより占められ、H71位がRにより占められ、H78位がYにより占められる配列番号7の3つのKabat CDRを含む重鎖可変領域、並びにL2位がFにより占められ、L36位がYにより占められ、L46位がLにより占められる配列番号8の3つのKabat CDRを含む軽鎖可変領域を含む、ヒト化抗CD228抗体又はその抗原結合断片（アミノ酸の位置はKabatに従う）。

20

【請求項6】

重鎖可変領域が、配列番号7のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、軽鎖可変領域が、配列番号8のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項1～5のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項7】

重鎖可変領域が配列番号7のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変領域が配列番号8のアミノ酸配列を含む、請求項1～5のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合断片。

30

【請求項8】

抗原結合断片であり、場合により抗原結合断片が、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fab'-SH、Fv、ダイアボディ、線状抗体、及び一本鎖抗体断片からなる群から選択される、請求項1～7のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項9】

全長抗体である、請求項1～7のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項10】

重鎖可変領域が重鎖定常領域に融合され、軽鎖可変領域が軽鎖定常領域に融合される、請求項9に記載の抗体又は抗原結合断片。

40

【請求項11】

重鎖定常領域がIgG1アイソタイプのものである、請求項10に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項12】

重鎖定常領域が配列番号17を含むアミノ酸配列を有し、軽鎖定常領域が配列番号18を含むアミノ酸配列を有する、請求項10又は11に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項13】

重鎖定常領域が、天然のヒト定常領域に比べてFcガンマ受容体への結合が低下している天然のヒト定常領域の突然変異形態である、請求項10又は11に記載の抗体又は抗原結合断片。

50

【請求項 14】

重鎖定常領域が配列番号19(S239C)を含むアミノ酸配列を有し、軽鎖定常領域が配列番号18を含むアミノ酸配列を有する、請求項10又は11に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項 15】

細胞傷害性薬又は細胞増殖抑制薬にコンジュゲートされる、請求項1～14のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合断片を含む抗体薬物コンジュゲート。

【請求項 16】

抗体又は抗原結合断片が、リンカーを介して細胞傷害性薬又は細胞増殖抑制薬にコンジュゲートされる、請求項15に記載の抗体薬物コンジュゲート。

【請求項 17】

リンカーがMDpr-PEG(12)-glucリンカーである、請求項16に記載の抗体薬物コンジュゲート。

【請求項 18】

細胞傷害性薬又は細胞増殖抑制薬がモノメチルアウリスタチンである、請求項15～17のいずれか一項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

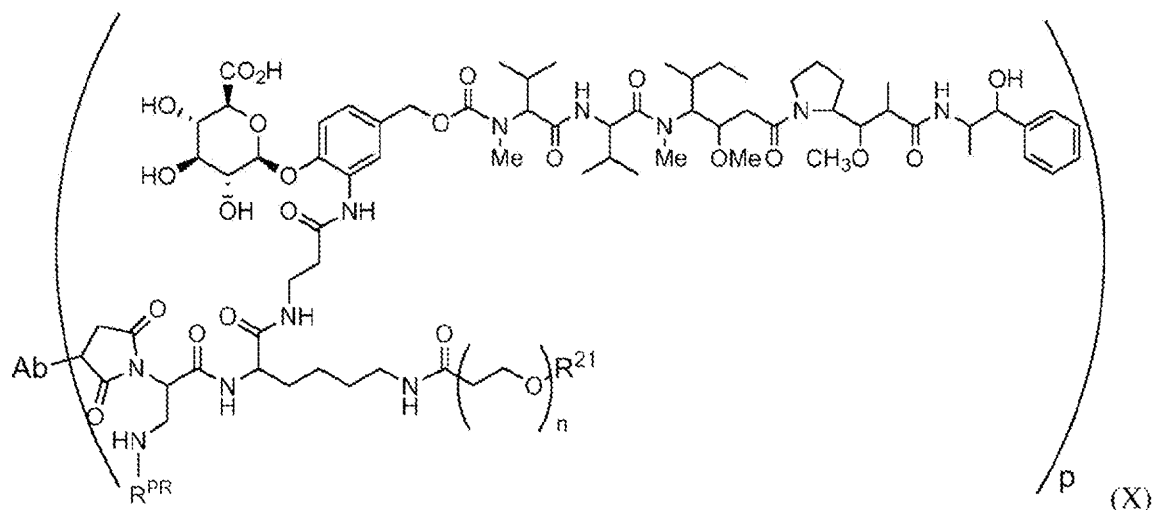
【請求項 19】

モノメチルアウリスタチンがモノメチルアウリスタチンE(MMAE)である、請求項18に記載の抗体薬物コンジュゲート。

【請求項 20】

リンカーが、モノメチルアウリスタチンEに結合して、構造：

【化 1】



(式中、Abは抗体hL49であり、nは12であり、R^{PR}は水素であり、R²¹はCH₃であり、pは1～16の数を示す)

を有する抗体薬物コンジュゲートを形成する、請求項19に記載の抗体薬物コンジュゲート。

【請求項 21】

抗体薬物コンジュゲートの集団におけるpの平均値が約8である、請求項20に記載の抗体薬物コンジュゲート。

【請求項 22】

抗体薬物コンジュゲートがhL49-MDpr-PEG(12)-gluc-MMAEである、請求項15～21のいずれか一項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

【請求項 23】

請求項1～14のいずれか一項に記載の重鎖可変領域及び/又は軽鎖可変領域をコードする核酸。

【請求項 24】

請求項23に記載の核酸を含むベクターであって、場合により発現ベクターである、ベクター。

【請求項25】

請求項23に記載の核酸を含む宿主細胞であって、場合によりチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞である、宿主細胞。

【請求項26】

抗CD228抗体又はその抗原結合断片を生成する方法であって、抗CD228抗体又はその抗原結合断片の生成に適した条件下で、請求項25に記載の宿主細胞を培養することを含み、場合により宿主細胞によって生成された抗CD228抗体又はその抗原結合断片を単離することをさらに含む方法。

10

【請求項27】

抗CD228抗体薬物コンジュゲートを生成する方法であって、抗CD228抗体の生成に適した条件下で、請求項25に記載の宿主細胞を培養すること、宿主細胞から生成された抗CD228抗体を単離すること、及び抗CD228抗体を細胞傷害性薬又は細胞増殖抑制薬にコンジュゲートすることを含む方法。

【請求項28】

抗CD228抗体が、リンカーを介して細胞傷害性薬又は細胞増殖抑制薬にコンジュゲートされる、請求項27に記載の方法。

【請求項29】

リンカーがMDpr-PEG(12)-glucリンカーである、請求項28に記載の方法。

20

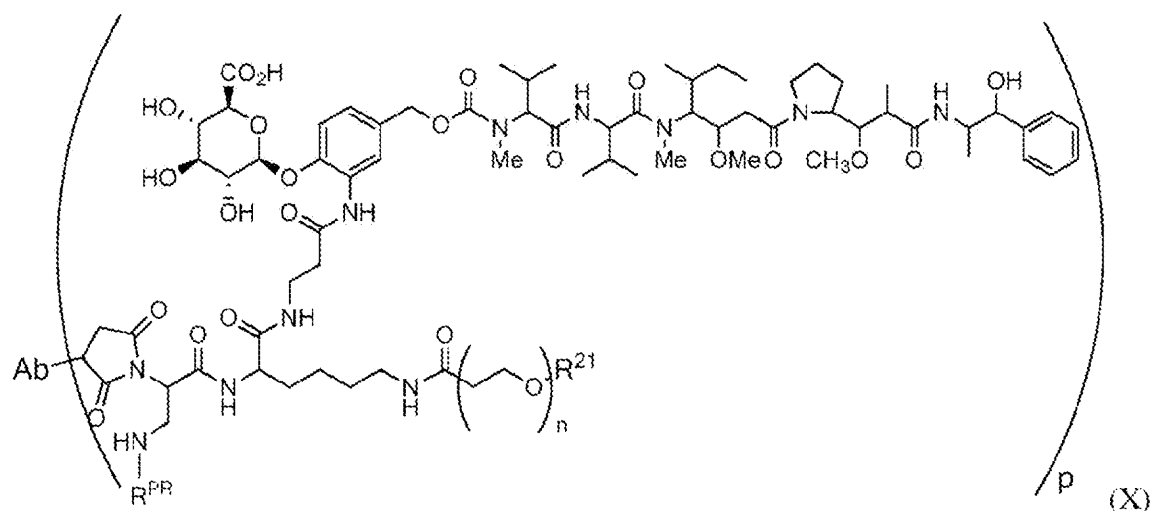
【請求項30】

細胞傷害性薬又は細胞増殖抑制薬がモノメチルアウリスタチンであり、場合によりモノメチルアウリスタチンがモノメチルアウリスタチンE(MMAE)である、請求項27～29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項31】

リンカーが、モノメチルアウリスタチンEに結合して、構造：

【化2】



30

40

(式中、Abは抗体hL49であり、nは12であり、R^{PR}は水素であり、R²¹はCH₃であり、pは1～16の数を示す)

を有する抗体薬物コンジュゲートを形成する、請求項30に記載の方法。

【請求項32】

抗体薬物コンジュゲートの集団におけるpの平均値が約8である、請求項31に記載の方法。

【請求項33】

抗体薬物コンジュゲートがhL49-MDpr-PEG(12)-gluc-MMAEである、請求項27～

50

3.2のいずれか一項に記載の方法。

【請求項34】

対象におけるがんを処置するための、請求項1～14のいずれか一項に記載の抗体若しくは抗原結合断片、又は請求項15～22のいずれか一項に記載の抗体薬物コンジュゲートを含む組成物。

【請求項35】

対象が、1つ以上の治療剤で以前に処置され、処置に応答しておらず、該1つ以上の治療剤が、前記抗体、抗原結合断片、又は抗体薬物コンジュゲートではない、請求項34に記載の組成物。

【請求項36】

対象が、1つ以上の治療剤で以前に処置され、処置後に再発しており、該1つ以上の治療剤が、前記抗体、抗原結合断片、又は抗体薬物コンジュゲートではない、請求項34に記載の組成物。

【請求項37】

対象が、1つ以上の治療剤で以前に処置され、処置中に疾患進行を経験しており、該1つ以上の治療剤が、前記抗体、抗原結合断片、又は抗体薬物コンジュゲートではない、請求項34に記載の組成物。

【請求項38】

がんが進行期がんである、請求項34～37のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項39】

進行期がんが、(i)ステージ3又はステージ4のがんである、及び/又は(ii)転移性がんである、請求項38に記載の組成物。

【請求項40】

がんが、(i)再発がんである、及び/又は(ii)切除不能である、請求項34～39のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項41】

対象が、がんについての標準療法による前処置を受け、前処置に失敗している、請求項34～40のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項42】

がんが、以下：

(i) 黒色腫、場合により黒色腫が皮膚黒色腫、皮下黒色腫若しくは非皮膚黒色腫であり、場合により皮下黒色腫が眼黒色腫若しくは粘膜黒色腫である、

(ii) 膵臓がん、場合により膵臓がんが外分泌がん若しくは神経内分泌がんである、

(iii) 中皮腫、場合により中皮腫が、胸膜中皮腫、腹膜中皮腫、心膜中皮腫若しくは精巣中皮腫である、

(iv) 結腸直腸がん、場合により結腸直腸がんが、結腸直腸腺癌、消化管間質腫瘍、原発性結腸直腸リンパ腫、消化管カルチノイド腫瘍若しくは平滑筋肉腫である、

(v) 肺がん、場合により肺がんが非小細胞肺がんである、

(vi) 乳がん、場合により乳がんが、HER2陽性、HER2陰性、エストロゲン受容体(ER)陽性、ER陰性、プロゲステロン受容体(PR)陽性、PR陰性若しくはトリプルネガティブ乳がんである、

(vii) 甲状腺がん、

(viii) 胆管がん、

(ix) 食道がん、及び

(x) 頭頸部がん

からなる群から選択される、請求項34～41のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項43】

皮膚黒色腫が、表在拡大型黒色腫、結節型黒色腫、末端性黒子性黒色腫、悪性黒子型黒色腫、及び線維形成性黒色腫からなる群から選択される、請求項42に記載の組成物。

【請求項44】

10

20

30

40

50

末端性黒子性黒色腫が爪下黒色腫である、請求項43に記載の組成物。

【請求項45】

対象がPD-1又はPD-L1の阻害剤による前治療を受けている、請求項43又は44に記載の組成物。

【請求項46】

中皮腫が胸膜中皮腫である、請求項42に記載の組成物。

【請求項47】

対象が白金ベース療法による前治療を受けており、場合により白金ベース療法がシスプラチンである、請求項46に記載の組成物。

【請求項48】

対象がペメトレキセドによる前治療を受けている、請求項46又は47に記載の組成物。

【請求項49】

非小細胞肺がんが上皮細胞増殖因子受容体(EGFR)の突然変異形態を有する、請求項42に記載の組成物。

【請求項50】

非小細胞肺がんが野生型EGFRを有する、請求項42に記載の組成物。

【請求項51】

対象が、白金ベース療法による及び／又はPD-1若しくはPD-L1の阻害剤による前治療を受けている、請求項50に記載の組成物。

【請求項52】

乳がんがHER2陰性乳がんである、請求項42に記載の組成物。

【請求項53】

対象がHER2陰性乳がんについての1つ以上の前治療ラインを受けており、場合により1つ以上の前治療ラインがタキサンによる処置を含んでいる、請求項52に記載の組成物。

【請求項54】

対象がホルモン受容体陽性であり、場合により対象がCDK4/6の阻害剤による前治療を受けている及び／又は対象がホルモン指向性療法による前治療を受けている、請求項53に記載の組成物。

【請求項55】

対象が結腸直腸がんについての2つ以上の前治療ラインを受けている、請求項42に記載の組成物。

【請求項56】

外分泌がんが、膵臓腺癌、膵管腺癌、腺房細胞癌、嚢胞腺癌、膵臓芽細胞腫、腺扁平上皮癌、印環細胞癌、肝様癌、コロイド癌、未分化癌、及び膵臓粘液性嚢胞新生物からなる群から選択される、請求項42に記載の組成物。

【請求項57】

対象が、膵臓がんについての1つ以上の前治療ラインを受けている、請求項56に記載の組成物。

【請求項58】

抗体若しくは抗原結合断片又は抗体薬物コンジュゲートが、抗体若しくは抗原結合断片又は抗体薬物コンジュゲート及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物中にある、請求項34～57のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項59】

対象がヒトである、請求項34～58のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項60】

がんを有する対象を処置するための医薬の製造における、請求項1～14のいずれか一項に記載の抗体若しくは抗原結合断片、又は請求項15～22のいずれか一項に記載の抗体薬物コンジュゲートの使用。

【請求項61】

(a) 請求項1～14のいずれか一項に記載の抗体若しくは抗原結合断片、又は請求項15

10

20

30

40

50

～22のいずれか一項に記載の抗体薬物コンジュゲート、及び

(b) 対象におけるがんの処置方法において、抗体若しくは抗原結合断片又は抗体薬物コンジュゲートを使用するための説明書を含むキット。

【請求項62】

請求項1～14のいずれか一項に記載の抗体若しくは抗原結合断片、又は請求項15～22のいずれか一項に記載の抗体薬物コンジュゲート、並びに生理学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤及び補助剤からなる群から選択される1つ以上の作用剤を含む医薬組成物。

【請求項63】

対象におけるがんを処置するための医薬の製造における、請求項62に記載の医薬組成物の使用。

10

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0294

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0294】

[実施例13]

ADCの内在化及び異化

種々のさらなる抗CD228抗体を、蛍光部分AF647を内在化し、異化するそれらの能力について評価した。A375細胞は、抗体あたり約2分子の比で、グルクロニドリンカー(gluc)を介してCy5フルオロフォアに連結したクエンチング剤Tide Quencher 5WSクシンイミジルエステル(TQ5WS)からなる、QF01にコンジュゲートした抗CD228抗体で処置された。Cy5は、抗体上でインタクトである場合にはクエンチされたままであり、TQ5WSクエンチャーから切断される場合にのみ蛍光性である。標識された抗CD228抗体を30分後に洗浄し、未結合の標識された抗CD228抗体を除去した。これらの抗CD228抗体は、hL49のものと類似した結合親和性を有する。腫瘍細胞を抗CD228抗体とともにインキュベートし、イメージングアッセイを行い、経時的に細胞あたりの蛍光強度を決定した(図35A)。同様の実験は、MDpr-PEG(12)-gluc-MMAE(8)にコンジュゲートしたhL49又は他の抗CD228抗体を用いて行った。24時間後、細胞内薬物濃度を各ADCについて測定した(図35B)。これらの実験は、類似した結合親和性にもかかわらず、いくつかの抗体、例えばhL49は、他の抗体よりも速く内在化し、より大きな程度で薬物を送達することを実証する。これは、hL49-MDpr-PEG(12)-gluc-MMAE(8)が他のADCよりも効果的に腫瘍細胞に薬物を送達できることを示唆する。

20

30

本発明は、例えば以下の実施形態を包含する：

[実施形態1] 重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む単離された抗CD228抗体又はその抗原結合断片であって、重鎖可変領域が、

(i) 配列番号1のアミノ酸配列を含むCDR-H1、

(ii) 配列番号2のアミノ酸配列を含むCDR-H2、及び

(iii) 配列番号3のアミノ酸配列を含むCDR-H3

40

を含み、軽鎖可変領域が、

(i) 配列番号4のアミノ酸配列を含むCDR-L1、

(ii) 配列番号5のアミノ酸配列を含むCDR-L2、及び

(iii) 配列番号6のアミノ酸配列を含むCDR-L3

を含む、抗体又はその抗原結合断片。

[実施形態2] 抗体がヒト化される、実施形態1に記載の抗体又は抗原結合断片。

[実施形態3] H27位がDにより占められ、H30位がTにより占められ、H47位がYにより占められ、H71位がRにより占められ、H78位がYにより占められるという条件で配列番号7と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、並びにL2位がFで占められ、L36位がYにより占められ、L46位がLにより占められるという条件で配列番号

50

8と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含むヒト化抗CD228抗体又はその抗原結合断片。

〔実施形態4〕さらに、L28位がDにより占められるという条件の、実施形態3に記載の抗体又は抗原結合断片。

〔実施形態5〕H27位がDにより占められ、H30位がTにより占められ、H47位がYにより占められ、H71位がRにより占められ、H78位がYにより占められる配列番号7の3つのKabat CDRを含む重鎖可変領域、並びにL2位がFにより占められ、L36位がYにより占められ、L46位がLにより占められる配列番号8の3つのKabat CDRを含む軽鎖可変領域を含む、ヒト化抗CD228抗体又はその抗原結合断片。

〔実施形態6〕重鎖可変領域が、配列番号7のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、軽鎖可変領域が、配列番号8のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、実施形態1～5のいずれかに記載の抗体又は抗原結合断片。

〔実施形態7〕重鎖可変領域が、配列番号7のアミノ酸配列と少なくとも98%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、軽鎖可変領域が、配列番号8のアミノ酸配列と少なくとも98%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、実施形態1～5のいずれかに記載の抗体又は抗原結合断片。

〔実施形態8〕重鎖可変領域が、配列番号7のアミノ酸配列と少なくとも99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、軽鎖可変領域が、配列番号8のアミノ酸配列と少なくとも99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、実施形態1～5のいずれかに記載の抗体又は抗原結合断片。

〔実施形態9〕重鎖可変領域が配列番号7のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変領域が配列番号8のアミノ酸配列を含む、実施形態1～5のいずれかに記載の抗体又は抗原結合断片。

〔実施形態10〕抗原結合断片である、実施形態1～9のいずれかに記載の抗体又は抗原結合断片。

〔実施形態11〕抗原結合断片が、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fab'-SH、Fv、ダイアボディ、線状抗体、及び一本鎖抗体断片からなる群から選択される、実施形態10に記載の抗体又は抗原結合断片。

〔実施形態12〕全長抗体である、実施形態1～9のいずれかに記載の抗体又は抗原結合断片。

〔実施形態13〕重鎖可変領域が重鎖定常領域に融合され、軽鎖可変領域が軽鎖定常領域に融合される、実施形態12に記載の抗体又は抗原結合断片。

〔実施形態14〕重鎖定常領域がIgG1アイソタイプのものである、実施形態13に記載の抗体又は抗原結合断片。

〔実施形態15〕重鎖定常領域が配列番号17を含むアミノ酸配列を有し、軽鎖定常領域が配列番号18を含むアミノ酸配列を有する、実施形態13又は14に記載の抗体又は抗原結合断片。

〔実施形態16〕重鎖定常領域が、天然のヒト定常領域に比べてFcガンマ受容体への結合が低下している天然のヒト定常領域の突然変異形態である、実施形態13又は14に記載の抗体又は抗原結合断片。

〔実施形態17〕重鎖定常領域が配列番号19(S239C)を含むアミノ酸配列を有し、軽鎖定常領域が配列番号18を含むアミノ酸配列を有する、実施形態13又は14に記載の抗体又は抗原結合断片。

〔実施形態18〕細胞傷害性薬又は細胞増殖抑制薬にコンジュゲートされる、実施形態1～17のいずれかに記載の抗体又は抗原結合断片を含む抗体薬物コンジュゲート。

〔実施形態19〕抗体又は抗原結合断片が、リンカーを介して細胞傷害性薬又は細胞増殖抑制薬にコンジュゲートされる、実施形態18に記載の抗体薬物コンジュゲート。

〔実施形態20〕リンカーがMDpr-PEG(12)-glucリンカーである、実施形態19に記載の抗体薬物コンジュゲート。

〔実施形態21〕細胞傷害性薬又は細胞増殖抑制薬がモノメチルアウリスタチンである、

10

20

30

40

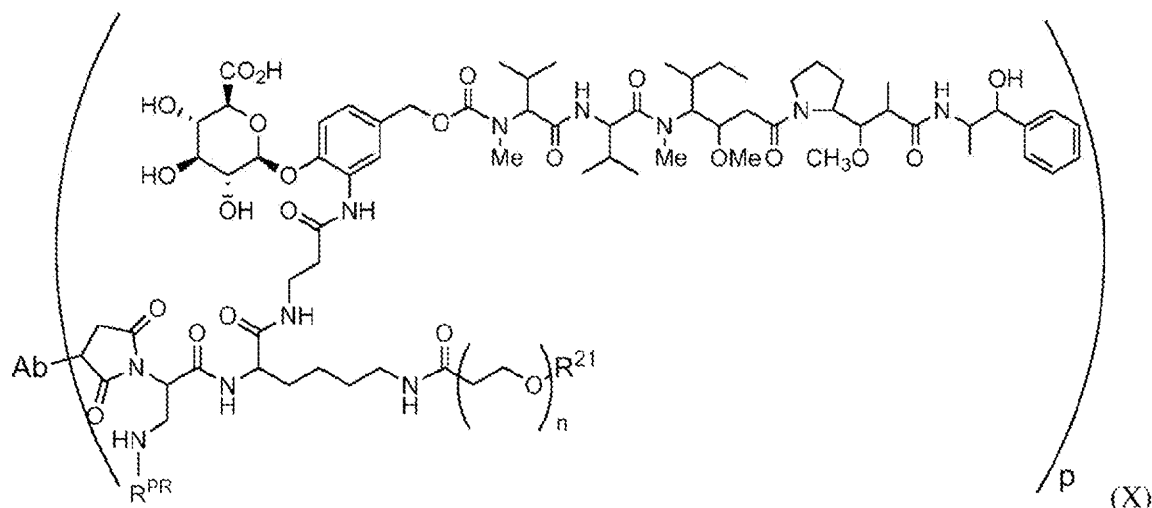
50

実施形態18～20のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

〔実施形態22〕モノメチルアウリスタチンがモノメチルアウリスタチンE(MMAE)である、実施形態21に記載の抗体薬物コンジュゲート。

〔実施形態23〕リンカーが、モノメチルアウリスタチンEに結合して、構造：

【化35】



(式中、Abは抗体hL49であり、nは12であり、 R^{PR} は水素であり、 R^{21} は CH_3 であり、pは1～16の数を示す)

を有する抗体薬物コンジュゲートを形成する、実施形態22に記載の抗体薬物コンジュゲート。

〔実施形態24〕抗体薬物コンジュゲートの集団におけるpの平均値が約8である、実施形態23に記載の抗体薬物コンジュゲート。

〔実施形態25〕抗体薬物コンジュゲートがhL49-MDpr-PEG(12)-gluc-MMAEである、実施形態18～24のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

〔実施形態26〕実施形態1～17のいずれかに記載の重鎖可変領域及び/又は軽鎖可変領域をコードする核酸。

〔実施形態27〕実施形態26に記載の核酸を含むベクター。

〔実施形態28〕発現ベクターである、実施形態27に記載のベクター。

〔実施形態29〕実施形態26に記載の核酸を含む宿主細胞。

〔実施形態30〕チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞である、実施形態29に記載の宿主細胞。

〔実施形態31〕抗CD228抗体又はその抗原結合断片を生成する方法であって、抗CD228抗体又はその抗原結合断片の生成に適した条件下で、実施形態29又は30に記載の宿主細胞を培養することを含む方法。

〔実施形態32〕宿主細胞によって生成された抗CD228抗体又はその抗原結合断片を単離することをさらに含む、実施形態31に記載の方法。

〔実施形態33〕抗CD228抗体薬物コンジュゲートを生成する方法であって、抗CD228抗体の生成に適した条件下で、実施形態29又は30に記載の宿主細胞を培養すること、宿主細胞から生成された抗CD228抗体を単離すること、及び抗CD228抗体を細胞傷害性薬又は細胞増殖抑制薬にコンジュゲートすることを含む方法。

〔実施形態34〕抗CD228抗体が、リンカーを介して細胞傷害性薬又は細胞増殖抑制薬にコンジュゲートされる、実施形態33に記載の方法。

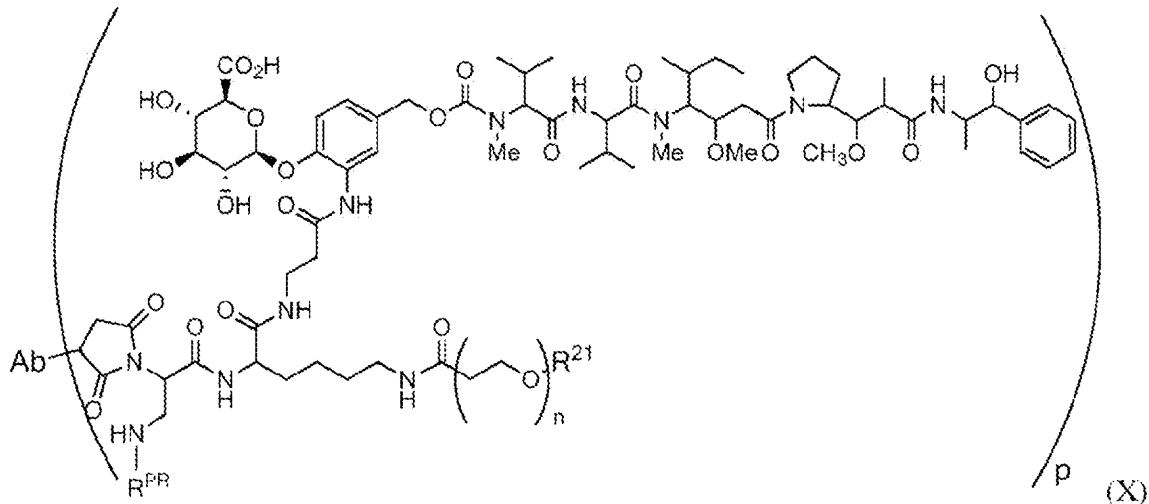
〔実施形態35〕リンカーがMDpr-PEG(12)-glucリンカーである、実施形態34に記載の方法。

〔実施形態36〕細胞傷害性薬又は細胞増殖抑制薬がモノメチルアウリスタチンである、実施形態33～35のいずれかに記載の方法。

〔実施形態 37〕モノメチルアウリスタチンがモノメチルアウリスタチンE(MMAE)である、実施形態 36 に記載の方法。

〔実施形態 38〕リンカーが、モノメチルアウリスタチンEに結合して、構造：

【化 36】



(式中、Abは抗体hL49であり、nは12であり、 R^{PR} は水素であり、 R^{21} は CH_3 であり、pは1～16の数を示す)

を有する抗体薬物コンジュゲートを形成する、実施形態 37 に記載の方法。

〔実施形態 39〕抗体薬物コンジュゲートの集団におけるpの平均値が約8である、実施形態 38 に記載の方法。

〔実施形態 40〕抗体薬物コンジュゲートがhL49-MDpr-PEG(12)-gluc-MMAEである、実施形態 33～39のいずれかに記載の方法。

〔実施形態 41〕対象におけるがんを処置する方法であって、実施形態 1～17のいずれかに記載の抗体若しくは抗原結合断片、又は実施形態 18～25のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲートを対象に投与することを含む方法。

〔実施形態 42〕対象が、1つ以上の治療剤で以前に処置され、処置に応答しておらず、該1つ以上の治療剤が、前記抗体、抗原結合断片、又は抗体薬物コンジュゲートではない、実施形態 41 に記載の方法。

〔実施形態 43〕対象が、1つ以上の治療剤で以前に処置され、処置後に再発しており、該1つ以上の治療剤が、前記抗体、抗原結合断片、又は抗体薬物コンジュゲートではない、実施形態 41 に記載の方法。

〔実施形態 44〕対象が、1つ以上の治療剤で以前に処置され、処置中に疾患進行を経験しており、該1つ以上の治療剤が、前記抗体、抗原結合断片、又は抗体薬物コンジュゲートではない、実施形態 41 に記載の方法。

〔実施形態 45〕がんが進行期がんである、実施形態 41～44のいずれかに記載の方法。

〔実施形態 46〕進行期がんがステージ3又はステージ4のがんである、実施形態 45 に記載の方法。

〔実施形態 47〕進行期がんが転移性がんである、実施形態 45 又は 46 に記載の方法。

〔実施形態 48〕がんが再発がんである、実施形態 41～47のいずれかに記載の方法。

〔実施形態 49〕がんが切除不能である、実施形態 41～48のいずれかに記載の方法。

〔実施形態 50〕対象が、がんについての標準療法による前処置を受け、前処置に失敗している、実施形態 41～49のいずれかに記載の方法。

〔実施形態 51〕がんが、黒色腫、膵臓がん、中皮腫、結腸直腸がん、肺がん、甲状腺がん、乳がん、胆管細胞癌、食道がん、及び頭頸部がんからなる群から選択される、実施形態 41～50のいずれかに記載の方法。

〔実施形態 52〕がんが黒色腫である、実施形態 51 に記載の方法。

- [実施形態53] 黒色腫が皮膚黒色腫である、実施形態52に記載の方法。
- [実施形態54] 皮膚黒色腫が、表在拡大型黒色腫、結節型黒色腫、末端性黒子性黒色腫、悪性黒子型黒色腫、及び線維形成性黒色腫からなる群から選択される、実施形態53に記載の方法。
- [実施形態55] 末端性黒子性黒色腫が爪下黒色腫である、実施形態54に記載の方法。
- [実施形態56] 対象がPD-1又はPD-L1の阻害剤による前治療を受けている、実施形態53～55のいずれかに記載の方法。
- [実施形態57] 対象がPD-1阻害剤による前治療を受けている、実施形態56に記載の方法。
- [実施形態58] 黒色腫が皮下黒色腫である、実施形態52に記載の方法。
- [実施形態59] 皮下黒色腫が眼黒色腫又は粘膜黒色腫である、実施形態58に記載の方法。
- [実施形態60] 黒色腫が非皮膚黒色腫である、実施形態52に記載の方法。
- [実施形態61] がんが中皮腫である、実施形態51に記載の方法。
- [実施形態62] 中皮腫が、胸膜中皮腫、腹膜中皮腫、心膜中皮腫、及び精巣中皮腫からなる群から選択される、実施形態61に記載の方法。
- [実施形態63] 中皮腫が胸膜中皮腫である、実施形態62に記載の方法。
- [実施形態64] 対象が白金ベース療法による前治療を受けている、実施形態63に記載の方法。
- [実施形態65] 白金ベース療法がシスプラチンである、実施形態64に記載の方法。
- [実施形態66] 対象がペメトレキセドによる前治療を受けている、実施形態63～65のいずれかに記載の方法。
- [実施形態67] 肺がんが非小細胞肺がんである、実施形態51に記載の方法。
- [実施形態68] 非小細胞肺がんが上皮細胞増殖因子受容体(EGFR)の突然変異形態を有する、実施形態67に記載の方法。
- [実施形態69] 非小細胞肺がんが野生型EGFRを有する、実施形態67に記載の方法。
- [実施形態70] 対象が白金ベース療法による前治療を受けている、実施形態69に記載の方法。
- [実施形態71] 対象がPD-1又はPD-L1の阻害剤による前治療を受けている、実施形態69又は70に記載の方法。
- [実施形態72] 対象がPD-1の阻害剤による前治療を受けている、実施形態71に記載の方法。
- [実施形態73] 乳がんが、HER2陽性、HER2陰性、エストロゲン受容体(ER)陽性、ER陰性、プロゲステロン受容体(PR)陽性、PR陰性、及びトリプルネガティブ乳がんからなる群から選択される、実施形態51に記載の方法。
- [実施形態74] 乳がんがHER2陰性乳がんである、実施形態73に記載の方法。
- [実施形態75] 対象がHER2陰性乳がんについての1つ以上の前治療ラインを受けている、実施形態74に記載の方法。
- [実施形態76] 1つ以上の前治療ラインがタキサンによる処置を含んでいる、実施形態75に記載の方法。
- [実施形態77] 対象がホルモン受容体陽性である、実施形態75又は76に記載の方法。
- [実施形態78] 対象が、CDK4/6の阻害剤による前治療を受けている、実施形態77に記載の方法。
- [実施形態79] 対象がホルモン指向性療法による前治療を受けている、実施形態77又は78に記載の方法。
- [実施形態80] 結腸直腸がんが、結腸直腸腺癌、消化管間質腫瘍、原発性結腸直腸リンパ腫、消化管カルチノイド腫瘍、及び平滑筋肉腫からなる群から選択される、実施形態51に記載の方法。
- [実施形態81] 対象が結腸直腸がんについての2つ以上の前治療ラインを受けている、実施形態80に記載の方法。

10

20

30

40

50

〔実施形態 8 2〕膵臓がんが外分泌がん又は神経内分泌がんである、実施形態 5 1 に記載の方法。

〔実施形態 8 3〕外分泌がんが、膵臓腺癌、腺房細胞癌、嚢胞腺癌、膵臓芽細胞腫、腺扁平上皮癌、印環細胞癌、肝様癌、コロイド癌、未分化癌、及び膵臓粘液性嚢胞新生物からなる群から選択される、実施形態 8 2 に記載の方法。

〔実施形態 8 4〕膵臓腺癌が膵管腺癌である、実施形態 8 3 に記載の方法。

〔実施形態 8 5〕対象が、膵臓がんについての 1 つ以上の前治療ラインを受けている、実施形態 8 3 又は 8 4 に記載の方法。

〔実施形態 8 6〕抗体若しくは抗原結合断片又は抗体薬物コンジュゲートが、抗体若しくは抗原結合断片又は抗体薬物コンジュゲート及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物中にある、実施形態 4 1 ～ 8 5 のいずれかに記載の方法。

10

〔実施形態 8 7〕対象がヒトである、実施形態 4 1 ～ 8 6 のいずれかに記載の方法。

〔実施形態 8 8〕(a) 実施形態 1 ～ 1 7 のいずれかに記載の抗体若しくは抗原結合断片、又は実施形態 1 8 ～ 2 5 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート、及び

(b) 実施形態 4 1 ～ 8 7 のいずれかに記載の方法に従って、抗体若しくは抗原結合断片又は抗体薬物コンジュゲートを使用するための説明書

を含むキット。

〔実施形態 8 9〕実施形態 1 ～ 1 7 のいずれかに記載の抗体若しくは抗原結合断片、又は実施形態 1 8 ～ 2 5 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート、並びに生理学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤及び補助剤からなる群から選択される 1 つ以上の作用剤を含む医薬組成物。

20

30

40

50