

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-506142
(P2025-506142A)

(43)公表日 令和7年3月7日(2025.3.7)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	47/68 (2017.01)	A 6 1 K	47/68		4 C 0 7 6
A 6 1 K	39/395(2006.01)	A 6 1 K	39/395	L	4 C 0 8 4
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	N	4 C 0 8 5
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	4 C 0 8 6
A 6 1 K	47/65 (2017.01)	A 6 1 P	35/00		4 H 0 4 5
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全99頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-547222(P2024-547222)	(71)出願人	504438727
(86)(22)出願日	令和5年2月9日(2023.2.9)		マクロジェニクス、インコーポレーテッ ド
(85)翻訳文提出日	令和6年10月2日(2024.10.2)		アメリカ合衆国 2 0 8 5 0 メリーラン ド州、ロックヴィル、メディカル セン ター ドライブ 9 7 0 4
(86)国際出願番号	PCT/US2023/062265		
(87)国際公開番号	WO2023/154784		
(87)国際公開日	令和5年8月17日(2023.8.17)		
(31)優先権主張番号	63/308,903	(74)代理人	100123858
(32)優先日	令和4年2月10日(2022.2.10)		弁理士 磯田 志郎
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	ケーニヒ、スコット
(31)優先権主張番号	63/331,370		アメリカ合衆国 メリーランド州 2 0 8 5 0、ロックヴィル、メディカル セン ター ドライブ 9 7 0 4 マクロジェニ クス、インコーポレーテッド内
(32)優先日	令和4年4月15日(2022.4.15)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	ボハク、ジェリー、チェスター
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ		アメリカ合衆国 メリーランド州 2 0 8
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 B 7 - H 3 抗体薬物複合体の P D - 1 × C T L A - 4 二重特異性分子との併用のための方法

(57)【要約】

本開示の一部は、癌、特に B 7 - H 3 の発現に関連する癌の治療のために、デュオカルマイシン部分と複合体化されたヒト化抗 B 7 - H 3 抗体（「B 7 - H 3 - A D C」）を投与するための投薬レジメンを対象とする。本開示の一部は、P D - 1 及び C T L A - 4 に結合できる二重特異性分子（「P D - 1 × C T L A - 4 二重特異性分子」）と組み合わせられた上述の B 7 - H 3 - A D C の使用に関する。本開示の一部は、癌の治療のための、ロリゲルリマブと組み合わせられた上述の B 7 - H 3 - A D C の使用に関する。本開示の一部は、癌の治療のための、ロリゲルリマブと組み合わせられた M G C 0 1 8 の使用に関する。本開示の一部は、上述のような分子の使用、並びに上述のような分子を含有し、かつ癌の治療における上述のような投薬レジメンの使用を容易にする、医薬組成物及び医薬キットの使用を対象とする。

【選択図】 図 1 A

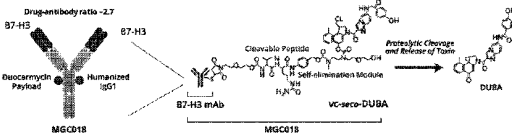


Figure 1A

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療を必要とする被験者の癌を治療する方法であって、前記方法は、抗 B 7 - H 3 抗体 - 薬物コンジュゲート (B 7 - H 3 - A D C) 及び P D - 1 × C T L A - 4 二重特異性分子を前記被験者に投与するステップを含み、前記 B 7 - H 3 - A D C は以下の式：

$$A b - (L M)_m - (D)_n$$

を有し、ここで：

A b は、B 7 - H 3 に結合し、かつ：

(i) その可変軽鎖 (V L) ドメイン中に、C D R L 1 配列 R A S E S I Y S Y L A (配列番号 2 2)、C D R L 2 配列 N T K T L P E (配列番号 2 3)、及び C D R L 3 配列 Q H H Y G T P P W T (配列番号 2 4)；並びに

10

(i i) その可変重鎖 (V H) ドメイン中に、C D R H 1 配列 S Y G M S (配列番号 2 5)、C D R H 2 配列 T I N S G G S N T Y Y P D S L K G (配列番号 2 6)、及び C D R H 3 配列 H D G G A M D Y (配列番号 2 7)

を含む、ヒト化 B 7 - H 3 抗体又はその B 7 - H 3 結合断片であり；

D は、細胞傷害性デュオカルマイシン部分であり；

L M は、A b 及び D を共有結合させる少なくとも 1 つの結合又はリンカー分子 (L i n k e r M o l e c u l e) を含み；

m は 0 ~ n の整数であって、前記 B 7 - H 3 - A D C の結合又はリンカー分子の数を表すが、L M が 1 つの結合である場合を除いて m は 0 ではなく；

20

n は 1 ~ 1 0 の整数であって、前記 B 7 - H 3 - A D C に共有結合した前記細胞傷害性デュオカルマイシン部分の数を表す、方法。

【請求項 2】

前記 A b は：

(i) 配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含むヒト化可変軽鎖 (V L) ドメイン、及び

(i i) 配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含むヒト化可変重鎖 (V H) ドメイン

を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記 A b は、ヒト I g G 1、I g G 2、I g G 3、又は I g G 4 の F c ドメインを更に含む、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

30

【請求項 4】

前記 F c ドメインは、変異型 F c ドメインであって：

(a) F c γ R に対する前記変異型 F c ドメインの親和性を低減する、1 つ以上のアミノ酸修飾；及び／又は

(b) 前記変異型 F c ドメインの血清半減期を延長する 1 つ以上のアミノ酸修飾を含む、変異型 F c ドメインである、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記 L M のうちの少なくとも 1 つはリンカー分子である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

前記 L M リンカー分子はペプチドリンカーである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 7】

前記ペプチドリンカーはバリン - シトルリンジペプチドリンカーである、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記 L M リンカー分子は、切断可能なリンカーと D との間に自己消去性スペーサを更に含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

前記自己消去性スペーサはパラ - アミノベンジルオキシカルボニル部分を含む、請求項

50

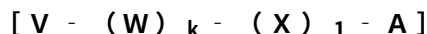
8に記載の方法。

【請求項10】

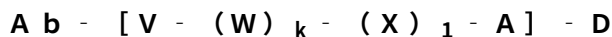
前記LMリンカー分子は、前記切断可能なリンカーとAbとの間にマレイミドリンカー部分を更に含む、請求項1～9のいずれか1項に記載の方法。

【請求項11】

前記LMは以下の式：



で表され、従って前記B7-H3-ADCは以下の式：



で表され、ここで：

Vは切断可能なリンカーであり；

(W)_k - (X)₁ - Aは、し、(4 + 2n)消去によって自己消去する、細長い自己消去性スペーサ系であり；

W及びXはそれぞれし、(4 + 2n)電子カスケードスペーサであり、同一であるか又は異なっており；

Aは、式(Y)_m（ここでYはし、(4 + 2n)電子カスケードスペーサである）のスペーサ基、又は式Uの基であり、環化除去スペーサであり；

k、1及びmは独立して、0～5（両端を含む）の整数であり；

nは0～10（両端を含む）の整数であり；

ただし：

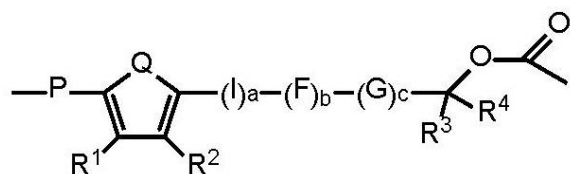
Aが(Y)_mである場合、k + し + m ≥ 1であり；

k + し + m = しである場合、n > しであり；

AがUである場合、k + 1 ≥ 1であり、

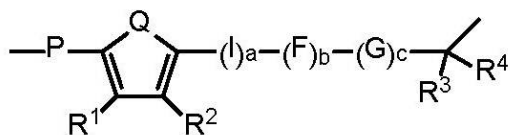
W、X及びYは独立して、以下の式：

【化1】



又は以下の式：

【化2】



を有する化合物から選択され、ここで：

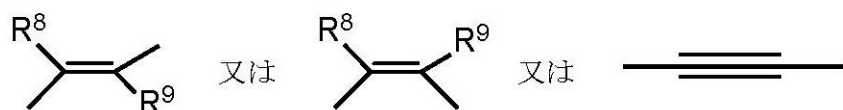
Qは - R⁵C = CR⁶ -、S、O、NR⁵、- R⁵C = N - 又は - N = CR⁵ - であり；

PはNR⁷、O又はSであり；

a、b及びcは独立して、0～5（両端を含む）の整数であり；

I、F及びGは独立して、式：

【化3】



10

20

30

40

50

を有する化合物から選択され、ここで：

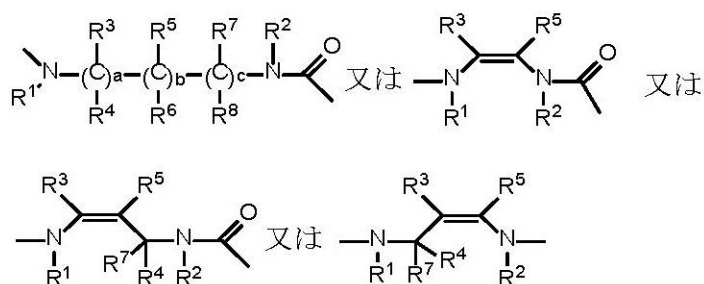
R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ(OH)、アミノ(NH_2)、モノ置換アミノ(NR_xH)、ジ置換アミノ($NR_x^1R_x^2$)、ニトロ(NO_2)、ハロゲン、 CF_3 、 CN 、 $CONH_2$ 、 SO_2Me 、 $CONHMe$ 、環式 C_{1-5} アルキルアミノ、イミダゾリル、 C_{1-6} アルキルピペラジニル、モルホリノ、チオール(SH)、チオエーテル(SR_x)、テトラゾール、カルボキシ($COOH$)、カルボン酸塩($COOR_x$)、スルホキシ($S(=O)_2OH$)、スルホン酸塩($S(=O)_2OR_x$)、スルホニル($S(=O)_2R_x$)、スルフィキシ($S(=O)OH$)、スルフィン酸塩($S(=O)OR_x$)、スルフィニル($S(=O)R_x$)、ホスホノオキシ($OP(=O)(OH)_2$)及びリン酸塩($OP(=O)(OR_x)_2$)を表し、ここで：

R_x 、 R_x^1 及び R_x^2 は独立して、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基又は C_{5-20} アリール基から選択され；

前記置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 又は R^9 のうちの2つ以上は任意に、互いに接続されて1つ以上の脂肪族又は芳香族環式構造を形成し；

Uは、式：

【化4】



を有する化合物から選択され、ここで：

a、b及びcは独立して、0又は1の整数となるよう選択され；

ただし $a + b + c = 2$ 又は 3 であり；

R^1 及び／又は R^2 は独立して、 H 、 C_{1-6} アルキルを表し、前記アルキルは任意に、以下の基：ヒドロキシ(OH)、エーテル(OR_x)、アミノ(NH_2)、モノ置換アミノ(NR_xH)、ジ置換アミノ($NR_x^1R_x^2$)、ニトロ(NO_2)、ハロゲン、 CF_3 、 CN 、 $CONH_2$ 、 SO_2Me 、 $CONHMe$ 、環式 C_{1-5} アルキルアミノ、イミダゾリル、 C_{1-6} アルキルピペラジニル、モルホリノ、チオール(SH)、チオエーテル(SR_x)、テトラゾール、カルボキシ($COOH$)、カルボン酸塩($COOR_x$)、スルホキシ($S(=O)_2OH$)、スルホン酸塩($S(=O)_2OR_x$)、スルホニル($S(=O)_2R_x$)、スルフィキシ($S(=O)OH$)、スルフィン酸塩($S(=O)OR_x$)、スルフィニル($S(=O)R_x$)、ホスホノオキシ($OP(=O)(OH)_2$)、及びリン酸塩($OP(=O)(OR_x)_2$)のうちの1つ以上によって置換され、ここで R_x 、 R_x^1 及び R_x^2 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基又は C_{5-20} アリール基から選択され；

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 は独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ(OH)、アミノ(NH_2)、モノ置換アミノ(NR_xH)、ジ置換アミノ($NR_x^1R_x^2$)、ニトロ(NO_2)、ハロゲン、 CF_3 、 CN 、 $CONH_2$ 、 SO_2Me 、 $CONHMe$ 、環式 C_{1-5} アルキルアミノ、イミダゾリル、 C_{1-6} アルキルピペラジニル、モルホリノ、チオール(SH)、チオエーテル(SR_x)、テトラゾール、カルボキシ($COOH$)、カルボン酸塩($COOR_x$)、スルホキシ($S(=O)_2OH$)、スルホン酸塩($S(=O)_2OR_x$)、スルホニル($S(=O)_2R_x$)、スルフィキシ($S(=O)OH$)、スルフィン酸塩($S(=O)OR_x$)、スルフィニル($S(=O)R_x$)、ホスホノオキシ($OP(=O)(OH)_2$)

、及びリン酸塩（ $\text{OP}(\text{=O})(\text{OR}_x)_2$ ）を表し、ここで R_x 、 R_x^1 及び R_x^2 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基又は C_{5-20} アリアル基から選択され、前記置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、又は R^8 のうちの2つ以上は任意に、互いに接続されて1つ以上の脂肪族又は芳香族環式構造を形成する、請求項1～10のいずれか1項に記載の方法。

【請求項12】

前記LMリンカー分子は：

- (1) p - アミノベンジルオキシカルボニル - p - アミノベンジルオキシカルボニル；
 - (2) p - アミノベンジルオキシカルボニル - p - アミノベンジルオキシカルボニル - p - アミノベンジルオキシカルボニル；
 - (3) p - アミノシンナミルオキシカルボニル；
 - (4) p - アミノシンナミルオキシカルボニル - p - アミノベンジルオキシカルボニル；
 - (5) p - アミノ - ベンジルオキシカルボニル - p - アミノシンナミルオキシカルボニル；
 - (6) p - アミノシンナミルオキシカルボニル - p - アミノシンナミルオキシカルボニル；
 - (7) p - アミノフェニルペンタジエニルオキシカルボニル；
 - (8) p - アミノフェニルペンタジエニルオキシカルボニル - p - アミノシンナミルオキシカルボニル；
 - (9) p - アミノフェニルペンタジエニルオキシカルボニル - p - アミノベンジルオキシカルボニル；
 - (10) p - アミノフェニルペンタジエニルオキシカルボニル - p - アミノフェニルペンタジエニルオキシカルボニル；
 - (11) p - アミノベンジルオキシカルボニル（メチルアミノ）エチル（メチルアミノ）カルボニル；
 - (12) p - アミノシンナミルオキシカルボニル（メチルアミノ）エチル（メチルアミノ）カルボニル；
 - (13) p - アミノベンジルオキシカルボニル - p - アミノベンジルオキシカルボニル（メチルアミノ）エチル（メチルアミノ）カルボニル；
 - (14) p - アミノシンナミルオキシカルボニル - p - アミノベンジルオキシカルボニル（メチルアミノ）エチル（メチルアミノ）カルボニル；
 - (15) p - アミノベンジルオキシカルボニル - p - アミノシンナミルオキシカルボニル（メチルアミノ）エチル（メチルアミノ） - カルボニル；
 - (16) p - アミノシンナミルオキシカルボニル - p - アミノシンナミルオキシカルボニル（メチルアミノ）エチル（メチルアミノ）カルボニル；
 - (17) p - アミノベンジルオキシカルボニル - p - アミノベンジル；
 - (18) p - アミノベンジルオキシカルボニル - p - アミノベンジルオキシカルボニル - p - アミノベンジル；
 - (19) p - アミノシンナミル；
 - (20) p - アミノシンナミルオキシカルボニル - p - アミノベンジル；
 - (21) p - アミノベンジルオキシカルボニル - p - アミノシンナミル；
 - (22) p - アミノ - シンナミルオキシカルボニル - p - アミノシンナミル；
 - (23) p - アミノフェニルペンタジエニル；
 - (24) p - アミノフェニルペンタジエニルオキシカルボニル - p - アミノシンナミル；
 - (25) p - アミノフェニルペンタジエニルオキシカルボニル - p - アミノベンジル；
- 又は
- (26) p - アミノフェニルペンタジエニルオキシカルボニル - p - アミノフェニルペンタジエニルを含む、請求項11に記載の方法。

【請求項 13】

前記 LM リンカー分子は、前記 Ab のポリペプチド鎖のアミノ酸の側鎖と複合体化されて、前記 Ab を前記細胞傷害性デュオカルマイシン部分 D の分子に結合させる、請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

前記細胞傷害性デュオカルマイシン部分 D は、デュオカルマイシン A、デュオカルマイシン B1、デュオカルマイシン B2、デュオカルマイシン C1、デュオカルマイシン C2、デュオカルマイシン D、デュオカルマイシン SA、CC-1065、アドゼレシン、ビゼレシン、カルゼルシン (U-80244)、セコ-デュオカルマイシン (seco-DUBA)、及びスピロ-デュオカルマイシン (spiro-DUBA) からなる群から選択されるデュオカルマイシン細胞毒素を含む、請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 15】

前記細胞傷害性デュオカルマイシン部分 D は seco-DUBA を含む、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記 LM リンカー分子は、還元型鎖間ジスルフィドを介して前記 Ab と共有結合する、請求項 1～15 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 17】

前記 Ab は：

20

(i) 配列番号 19 のアミノ酸配列を含む軽鎖；及び

(ii) 配列番号 20 のアミノ酸配列を含む重鎖

を含み、

前記 D は seco-DUBA を含む；

前記 LM は、マレイミドリンカー部分と、バリン-シトルリンジペプチドリンカーと、パラ-アミノベンジルオキシカルボニル部分とを含むリンカー分子を含む、請求項 1～16 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 18】

前記 B7-H3-ADC は：

a) 3 週間ごとに約 1 mg/kg ～ 約 3 mg/kg；又は

b) 3 週間ごとに約 2 mg/kg ～ 約 3 mg/kg

30

の治療有効用量又は予防有効用量で投与される、請求項 1～17 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 19】

前記 B7-H3-ADC は：

a) 4 週間ごとに約 1 mg/kg ～ 約 3 mg/kg；又は

b) 4 週間ごとに約 2 mg/kg ～ 約 3 mg/kg

の治療有効用量又は予防有効用量で投与される、請求項 1～17 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 20】

40

前記 B7-H3-ADC の前記用量は単回用量として投与される、請求項 1～19 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 21】

前記 B7-H3-ADC の前記用量は、分割用量として、2 回以上の別個の投与で投与される、請求項 1～19 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 22】

前記分割用量は、4 週間のサイクル内に投与される 2 回の別個の投与で構成される、請求項 1～19、及び 21 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 23】

(a) 前記 B7-H3-ADC 及び前記 PD-1×CTLA-4 二重特異性分子の両方

50

を投与する日に、前記 B 7 - H 3 - A D C が前記 P D - 1 × C T L A - 4 二重特異性分子の投与より前に投与されるか；又は

(b) 前記 B 7 - H 3 - A D C 及び前記 P D - 1 × C T L A - 4 二重特異性分子の両方を投与する日に、前記 P D - 1 × C T L A - 4 二重特異性分子が前記 B 7 - H 3 - A D C の投与より前に投与される、請求項 1 ～ 2 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 4】

(a) 前記 P D - 1 × C T L A - 4 二重特異性分子は前記 B 7 - H 3 - A D C の投与の少なくとも約 1 5 ～ 3 0 分後に投与されるか；又は

(b) 前記 B 7 - H 3 - A D C は前記 P D - 1 × C T L A - 4 二重特異性分子の投与の少なくとも約 1 5 ～ 3 0 分後に投与される、請求項 2 3 に記載の方法。

10

【請求項 2 5】

前記 P D - 1 × C T L A - 4 二重特異性分子は：ロリゲルリマブ、M E D I 5 7 5 2、ブダリマブ、及びカドニリマブからなる群から選択される、請求項 1 ～ 2 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記 P D - 1 × C T L A - 4 二重特異性分子はロリゲルリマブである、請求項 1 ～ 2 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記ロリゲルリマブは、3 週間ごとに約 1 m g / k g、約 3 m g / k g、又は約 6 m g / k g の用量で投与される、請求項 2 6 に記載の方法。

20

【請求項 2 8】

前記ロリゲルリマブは、3 週間ごとに約 6 m g / k g の用量で投与される、請求項 2 7 に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記ロリゲルリマブは、4 週間ごとに約 1 m g / k g、約 3 m g / k g、又は約 6 m g / k g の用量で投与される、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記ロリゲルリマブは、4 週間ごとに約 6 m g / k g の用量で投与される、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記 B 7 - H 3 - A D C は約 1 m g / k g の用量で投与される、請求項 1 ～ 3 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 3 2】

前記 B 7 - H 3 - A D C は約 1 . 2 5 m g / k g の用量で投与される、請求項 1 ～ 3 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記 B 7 - H 3 - A D C は約 1 . 5 m g / k g の用量で投与される、請求項 1 ～ 3 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記 B 7 - H 3 - A D C は約 1 . 7 5 m g / k g の用量で投与される、請求項 1 ～ 3 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 3 5】

前記 B 7 - H 3 - A D C は約 2 m g / k g の用量で投与される、請求項 1 ～ 3 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記 B 7 - H 3 - A D C は約 2 . 1 m g / k g の用量で投与される、請求項 1 ～ 3 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記 B 7 - H 3 - A D C は約 2 . 2 m g / k g の用量で投与される、請求項 1 ～ 3 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

50

【請求項 38】

前記 B7 - H3 - ADC は約 2.25 mg / kg の用量で投与される、請求項 1 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 39】

前記 B7 - H3 - ADC は約 2.3 mg / kg の用量で投与される、請求項 1 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 40】

前記 B7 - H3 - ADC は約 2.4 mg / kg の用量で投与される、請求項 1 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 41】

前記 B7 - H3 - ADC は約 2.5 mg / kg の用量で投与される、請求項 1 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 42】

前記 B7 - H3 - ADC は約 2.6 mg / kg の用量で投与される、請求項 1 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 43】

前記 B7 - H3 - ADC は約 2.7 mg / kg の用量で投与される、請求項 1 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 44】

前記 B7 - H3 - ADC は約 2.75 mg / kg の用量で投与される、請求項 1 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 45】

前記 B7 - H3 - ADC は約 3 mg / kg の用量で投与される、請求項 1 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 46】

前記 B7 - H3 - ADC は静脈内 (IV) 注入によって投与される、請求項 1 ~ 45 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 47】

前記 B7 - H3 - ADC の前記 IV 注入は少なくとも約 60 ~ 120 分の期間にわたる、請求項 46 に記載の方法。

【請求項 48】

前記 B7 - H3 - ADC の前記 IV 注入は少なくとも約 60 分の期間にわたる、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 49】

前記 PD - 1 x CTLA - 4 二重特異性分子は IV 注入によって投与される、請求項 1 ~ 48 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 50】

前記 PD - 1 x CTLA - 4 二重特異性分子の前記 IV 注入は少なくとも約 30 ~ 120 分の期間にわたる、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 51】

前記 PD - 1 x CTLA - 4 二重特異性分子の前記 IV 注入は少なくとも約 30 分の期間にわたる、請求項 50 に記載の方法。

【請求項 52】

前記癌は：副腎癌；AIDS 関連癌；胞巣状軟部肉腫；星細胞腫瘍；肛門癌；肛門管の扁平上皮癌 (SCAC)；膀胱癌；骨癌；脳及び脊髄癌；転移性脳腫瘍；B細胞癌；乳癌；HER2⁺乳癌；トリプルネガティブ乳癌 (TNBC)；頸動脈球腫瘍；子宮頸癌；軟骨肉腫；脊索腫；嫌色素性腎細胞癌；明細胞癌；大腸癌；結腸直腸癌 (CRC)；非高頻度マイクロサテライト不安定性結腸直腸癌 (非 MSI-H CRC)；皮膚良性線維性組織球腫；線維形成性小円形細胞腫瘍；上衣腫；ユーイング腫瘍；骨外性粘液型軟骨肉腫；骨性線維形成不全症；線維性骨異形成症；胆嚢又は胆管癌；消化器癌；妊娠性絨毛性疾患

10

20

30

40

50

；胚細胞腫瘍；頭頸部癌；神経膠芽腫；血液悪性腫瘍；肝細胞癌；膵島細胞腫；カボジ肉腫；腎臓癌；白血病；急性骨髄性白血病；脂肪肉腫／悪性リポソーム腫瘍；脱分化型脂肪肉腫；肝臓癌；リンパ腫；肺癌；非小細胞肺癌（NSCLC）；髄芽腫；黒色腫；皮膚黒色腫；髄膜腫；中皮腫咽頭癌；多発性内分泌腫瘍；多発性骨髄腫；骨髄異形成症候群；粘液線維肉腫；神経芽細胞腫；神経内分泌腫瘍；卵巣癌；膵臓癌；乳頭状甲状腺癌；副甲状腺腫瘍；小児癌；末梢神経鞘腫瘍；褐色細胞腫；下垂体腫瘍；前立腺癌；転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）；後部ブドウ膜黒色腫；腎細胞癌（renal cell cancer）；腎細胞癌（renal cell carcinoma：RCC）；腎転移性癌；ラブドイド腫瘍；横紋筋肉腫；肉腫；皮膚癌；小児期の小円形青色細胞腫瘍；神経芽細胞腫；軟組織肉腫；未分化多形肉腫；扁平上皮細胞癌；頭頸部の扁平上皮細胞癌（SCCHN）；胃癌；滑膜肉腫；精巣癌；胸腺癌；胸腺腫；甲状腺癌；甲状腺転移性癌；及び子宮癌からなる群から選択される、請求項1～51のいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項53】

前記癌は：肛門癌、SCAC、乳癌、TNBC、子宮頸癌、結腸直腸癌、非高頻度マイクロサテライト不安定性結腸直腸癌（非MSI-HCRC）、頭頸部癌、腎臓癌、腎細胞癌（renal cell carcinoma）、肝臓癌、肝細胞癌、肺癌、NSCLC、黒色腫、皮膚黒色腫、後部ブドウ膜黒色腫、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、mCRPC、軟組織肉腫、脱分化型脂肪肉腫、粘液線維肉腫、未分化多形肉腫、滑膜肉腫、上皮細胞癌、及びSCCHNからなる群から選択される、請求項52に記載の方法。

20

【請求項54】

前記癌は前立腺癌である、請求項1～53のいずれか1項に記載の方法。

【請求項55】

前記前立腺癌はmCRPCである、請求項52～54のいずれか1項に記載の方法。

【請求項56】

前記癌は肝臓癌である、請求項1～53のいずれか1項に記載の方法。

【請求項57】

前記肝臓癌は肝細胞癌である、請求項52、53、及び56のいずれか1項に記載の方法。

【請求項58】

前記癌は腎臓癌である、請求項1～53のいずれか1項に記載の方法。

30

【請求項59】

前記腎臓癌は腎細胞癌（renal cell carcinoma）である、請求項52、53、及び58のいずれか1項に記載の方法。

【請求項60】

前記癌は卵巣癌である、請求項1～53のいずれか1項に記載の方法。

【請求項61】

前記癌は膵臓癌である、請求項1～53のいずれか1項に記載の方法。

【請求項62】

前記癌は肛門癌である、請求項1～53のいずれか1項に記載の方法。

【請求項63】

前記肛門癌はSCACである、請求項52、53、及び62のいずれか1項に記載の方法。

40

【請求項64】

前記癌は上皮細胞癌である、請求項1～53のいずれか1項に記載の方法。

【請求項65】

前記上皮細胞癌はSCCHNである、請求項52、53、及び64のいずれか1項に記載の方法。

【請求項66】

前記癌は乳癌である、請求項1～53のいずれか1項に記載の方法。

【請求項67】

50

前記乳癌はTNBCである、請求項52、53、及び66のいずれか1項に記載の方法。

【請求項68】

前記癌は黒色腫である、請求項1～53のいずれか1項に記載の方法。

【請求項69】

前記黒色腫は、皮膚黒色腫又は後部ブドウ膜黒色腫である、請求項52、53、及び68のいずれか1項に記載の方法。

【請求項70】

前記癌は肺癌である、請求項1～53のいずれか1項に記載の方法。

【請求項71】

前記肺癌はNSCLCである、請求項52、53、及び70のいずれか1項に記載の方法。

【請求項72】

前記癌は子宮頸癌である、請求項1～53のいずれか1項に記載の方法。

【請求項73】

前記癌は結腸直腸癌である、請求項1～53のいずれか1項に記載の方法。

【請求項74】

前記結腸直腸癌は非MSI-HCRCである、請求項52、53、及び73のいずれか1項に記載の方法。

【請求項75】

前記癌は軟組織肉腫である、請求項1～53のいずれか1項に記載の方法。

【請求項76】

前記軟組織肉腫は、脱分化型脂肪肉腫、粘液線維肉腫、未分化多形肉腫、又は滑膜肉腫である、請求項52、53、及び75のいずれか1項に記載の方法。

【請求項77】

前記癌はB7-H3を発現する、請求項1～76のいずれか1項に記載の方法。

【請求項78】

治療又は予防有効量の、1つ以上の追加の治療剤又は化学療法剤を投与するステップを更に含む、請求項1～77のいずれか1項に記載の方法。

【請求項79】

前記化学療法剤は白金系化学療法剤である、請求項78に記載の方法。

【請求項80】

前記化学療法剤はタキサンである、請求項78に記載の方法。

【請求項81】

治療を必要とする前記被験者はヒトである、請求項1～80のいずれか1項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示の一部は、例えばB7-H3の発現に関連する癌を含む癌の治療のために、デュオカルマイシン部分と複合体化されたヒト化抗B7-H3抗体（「B7-H3-ADC」）を投与するための投薬レジメンに関する。本開示の一部は、PD-1及びCTLA-4に結合できる二重特異性分子（「PD-1×CTLA-4二重特異性分子」）と組み合わせられた上述のB7-H3-ADCの使用に関する。本開示の一部は、癌の治療のための、ロリゲルリマブと組み合わせられた上述のB7-H3-ADCの使用に関する。本開示の一部は、癌の治療のための、ロリゲルリマブと組み合わせられたMGC018の使用に関する。本開示の一部は、上述のような分子の使用、並びに上述のような分子を含有し、かつ癌の治療における上述のような投薬レジメンの使用を容易にする、医薬組成物及び医薬キットの使用を対象とする。

【背景技術】

10

20

30

40

50

【0002】

I. B7-H3

B7-H3はB7-CD28スーパーファミリーのメンバーであり、抗原提示細胞上で発現される。B7-H3は、主要なヒト型が2つの細胞外タンデムIgV-IgCドメイン（即ちIgV-IgC-IgV-IgC）を含有する点において独特である（非特許文献1）。B7-H3は、休止B又はT細胞、単球、又は樹状細胞上では発現されないものの、IFN-γによって樹状細胞上に、及びGM-CSFによって単球上に誘導される（非特許文献2）。B7-H3の作用モードは複雑であり、このタンパク質は、T細胞共刺激及び共阻害の両方を仲介することが報告されている（非特許文献3、4）。B7-H3は、同定されていない1つ以上の受容体に結合して、T細胞の共阻害を仲介する。更にB7-H3は、未知の1つ以上の受容体との相互作用によって、NK細胞及び骨芽細胞に対する阻害因子となる（非特許文献3）。

10

【0003】

B7-H3は、多様な癌（例えば神経芽腫、胃癌、卵巣癌、非小細胞肺癌等、例えば非特許文献5を参照）及び培養された癌幹様細胞上で発現される。いくつかの独立した研究は、ヒト悪性腫瘍細胞がB7-H3タンパク質の発現の著しい上昇を呈すること、及びこの著しい発現が、疾患の重篤度の上昇に関連すること（非特許文献6、7）を示しており、これはB7-H3が腫瘍により、免疫回避経路として悪用されていることを示唆している（非特許文献3）。

【0004】

免疫系の阻害におけるB7-H3の役割、及びヒト腫瘍上でのB7-H3の発現の増大は、この分子が癌の治療のための治療標的として機能し得ることを示唆している。抗B7-H3抗体及びB7-H3発現を調節する他の分子を用いて、腫瘍を治療すること、及び／又は免疫応答を上方調節することが提案されている（非特許文献8～10を参照；また、特許文献1～20を参照）。

20

【0005】

II. 細胞仲介性免疫応答

免疫応答は、共刺激及び共阻害性リガンドと、「免疫チェックポイント」と呼ばれることが多い受容体とによって、厳密に制御される（非特許文献11、12）。これらの分子は、免疫応答を調節して感染症及び癌に対する保護を提供するポジティブ及びネガティブシグナルの平衡ネットワークを提供する。一部の癌細胞は、T細胞が持続的な抗原及び／又は炎症性シグナルにさらされるT細胞枯渇の状態を引き起こすことによって、免疫系から逃れることができる（非特許文献13）。T細胞枯渇に関与する免疫チェックポイント分子には、プログラム細胞死-1（Programmed Death-1：「PD-1」）及び細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4（Cytotoxic T-lymphocyte associated protein-4：「CTLA-4」）がある（非特許文献14）。

30

【0006】

PD-1及びCTLA-4の両方に結合する二重特異性分子は、様々な用途における設計及び操作に高い柔軟性をもたらすことができ、多量体抗原への強化された結合活性、異なる複数の抗原の架橋、及び両標的抗原の存在に依存する特定の細胞タイプに対する指向性標的化が提供される。例えば特許文献21～25では、癌の治療におけるPD-1×CTLA-4二重特異性分子の使用が提案されており、またPD-1×CTLA-4二重特異性分子が記載されている。特に特許文献26、27には4価PD-1×CTLA-4二重特異性分子が記載されている。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】米国特許第7,279,567号

【特許文献2】米国特許第7,527,969号

【特許文献3】米国特許第7,718,774号

50

- 【特許文献4】米国特許第8,779,098号
- 【特許文献5】米国特許第8,802,091号
- 【特許文献6】米国公開特許第2002/0168762号
- 【特許文献7】米国公開特許第2008/0081346号
- 【特許文献8】米国公開特許第2008/0116219号
- 【特許文献9】米国公開特許第2013/0078234号
- 【特許文献10】米国公開特許第2015/0274838号
- 【特許文献11】国際公開第2009/073533号
- 【特許文献12】国際公開第2008/066691号
- 【特許文献13】国際公開第2006/016276号 10
- 【特許文献14】国際公開第2008/116219号
- 【特許文献15】国際公開第2001/094413号
- 【特許文献16】国際公開第2002/32375号
- 【特許文献17】国際公開第2004/093894号
- 【特許文献18】国際公開第2006/016276号
- 【特許文献19】国際公開第2008/116219号
- 【特許文献20】国際公開第2011/109400号
- 【特許文献21】国際公開第2014/209804号
- 【特許文献22】国際公開第2017/218707号
- 【特許文献23】国際公開第2017/193032号 20
- 【特許文献24】国際公開第2019/094637号
- 【特許文献25】米国公開特許第2019/0185569号
- 【特許文献26】国際公開第2017/106061号
- 【特許文献27】国際公開第2022/026306号
- 【非特許文献】
- 【0008】
- 【非特許文献1】Collins, M. et al. (2005) "The B7 Family Of Immune-Regulatory Ligands," *Genome Biol.* 6:223.1-223.7
- 【非特許文献2】Sharpe, A.H. et al. (2002) "The B7-CD28 Superfamily," *Nature Rev. Immunol.* 2:116-126 30
- 【非特許文献3】Hofmeyer, K. et al. (2008) "The Contrasting Role Of B7-H3," *Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.)* 105(30):10277-10278
- 【非特許文献4】Martin-Orozco, N. et al. (2007) "Inhibitory Costimulation And Anti-Tumor Immunity," *Semin. Cancer Biol.* 17(4):288-298
- 【非特許文献5】Modak, S., et al. (2001) "Monoclonal antibody 8H9 targets a novel cell surface antigen expressed by a wide spectrum of human solid tumors," *Cancer Res* 61:4048-54
- 【非特許文献6】Tekle, C., et al. (2012) "B7-H3 Contributes To The Metastatic Capacity Of Melanoma Cells By Modulation Of Known Metastasis-Associated Genes," *Int. J. Cancer* 130:2282-90 40
- 【非特許文献7】Wang, L., et al. (2013) "B7-H3 Mediated Tumor Immunology: Friend Or Foe?," *Int. J. Cancer* 134(12):2764-2771
- 【非特許文献8】Loo, D. et al. (2012) "Development of an Fc-Enhanced Anti-B7-H3 Monoclonal Antibody with Potent Antitumor Activity," *Clin Cancer Res*; 18: 3834-3845
- 【非特許文献9】Ahmed, M. et al. (2015) "Humanized Affinity-Matured Monoclonal Antibody 8H9 Has Potent Anti-Tumor Activity and Binds to FG Loop of B7-H3," *J. Biol. Chem.* 290: 30018-30029
- 【非特許文献10】Nagase-Zembutsu, A. et al. (2016) "Development of DS-5573a: A novel afucosylated monoclonal antibody directed at B7-H3 wit 50

h potent antitumor activity,” Cancer Sci. 2016, doi: 10.1111/cas.12915
 【非特許文献 11】Chen et al., (2013) “Molecular Mechanisms of T Cell Co-Stimulation And Co-Inhibition,” Nature Rev. Immunol. 13:227-242
 【非特許文献 12】Pardoll, D.M., (2012) “The Blockade Of Immune Checkpoints In Cancer Immunotherapy,” Nat. Rev. Cancer 12(4):252-264
 【非特許文献 13】Wherry E.J. (2010) “T Cell Exhaustion,” Nat. Immunol. 12(6):492-499
 【非特許文献 14】Wherry, J.E. (2015) “Molecular And Cellular Insights Into T Cell Exhaustion,” Nat. Rev. Immunol. 15(8):486-499

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

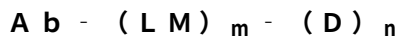
【0009】

本開示の一部は、例えば B7-H3 の発現に関連する癌を含む癌の治療のために、B7-H3-ADC を投与するための投薬レジメンに関する。特定の態様において、本開示は、単回用量の又は分割用量の（即ち 2 回以上の別個の）B7-H3-ADC の投与を含むことができる。特定の態様において、本開示は、癌の治療のための、PD-1×CTLA-4 二重特異性分子と組み合わせられた上述の B7-H3-ADC の使用に関する。

癌の治療のために PD-1×CTLA-4 二重特異性分子と組み合わせられた B7-H3-ADC を投与するための投薬レジメンは、規則的な投薬間隔又は断続的な投薬間隔での投与を含むことができる。特定の態様では、癌の治療のために PD-1×CTLA-4 二重特異性分子と組み合わせられた B7-H3-ADC を投与するための投薬レジメンは、単回用量の又は分割用量の（即ち 2 回以上の別個の）B7-H3-ADC の投与を含むことができる。特定の態様では、B7-H3-ADC 及び PD-1×CTLA-4 二重特異性分子の投与は、同時であっても、又はいずれの順序で順次行われてもよい。本開示は特定の態様において、上述のような分子の使用、並びに上述のような分子を含有し、かつ癌の治療における上述のような投薬レジメンの使用を容易にする、医薬組成物及び医薬キットの使用を対象とする。

【0010】

詳細には、本開示は、それを必要とする被験者の癌を治療する方法を提供し、上記方法は、分割用量の（即ち 2 回以上の別個の）B7-H3-ADC の投与を含むことができる投薬レジメンで、例えば B7-H3 の発現に関連する癌を含む癌の治療のために B7-H3-ADC を投与するステップを含む。詳細には、本開示は、それを必要とする被験者の癌を治療する方法を提供し、上記方法は、抗 B7-H3 抗体-薬物コンジュゲート（B7-H3-ADC）及び PD-1×CTLA-4 二重特異性分子を上記被験者に投与するステップを含み、上記 B7-H3-ADC は以下の式：



を有し、ここで：

Ab は、B7-H3 に結合し、かつ：

(i) その可変軽鎖 (VL) ドメイン中に、CDRL1 配列 RASESIYSYLA（配列番号 22）、CDRL2 配列 NTKTLPE（配列番号 23）、及び CDRL3 配列 QHHYGTTPWT（配列番号 24）；並びに

(ii) その可変重鎖 (VH) ドメイン中に、CDRH1 配列 SYGMS（配列番号 25）、CDRH2 配列 TINSGGSNYY PDSLKG（配列番号 26）、及び CDRH3 配列 HDGGAMDY（配列番号 27）

を含む、ヒト化 B7-H3 抗体又はその B7-H3 結合断片であり；

D は、細胞傷害性デュオカルマイシン部分であり；

LM は、Ab 及び D を共有結合させる少なくとも 1 つの結合又はリンカー分子 (Linker Molecule) を含み；

m は 0 ~ n の整数であって、上記 B7-H3-ADC の結合又はリンカー分子の数を表すが、LM が 1 つの結合である場合を除いて m は 0 でなく；

10

20

30

40

50

n は 1 ～ 10 の整数であって、上記 B 7 - H 3 - A D C 分子に共有結合した上記細胞傷害性デュオカルマイシン部分の数を表す。

【0011】

本開示は更に、上記 A b が：

(i) 配列番号 17 のアミノ酸配列を含むヒト化可変軽鎖 (V L) ドメイン、及び

(i i) 配列番号 18 のアミノ酸配列を含むヒト化可変重鎖 (V H) ドメイン

を含む、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0012】

本開示は更に、上記 A b がヒト I g G 1、I g G 2、I g G 3、又は I g G 4 の F c ドメインを更に含む、上述のような方法の実施形態を提供する。

10

【0013】

本開示は更に、上記 A b がヒト I g G 1 の F c ドメインを更に含む、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0014】

本開示は更に、上記 F c ドメインが、変異型 F c ドメインであって：

(a) F c γ R に対する上記変異型 F c ドメインの親和性を低減する、1 つ以上のアミノ酸修飾；及び／又は

(b) 上記変異型 F c ドメインの血清半減期を延長する 1 つ以上のアミノ酸修飾を含む、変異型 F c ドメインである、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0015】

本開示は更に、F c γ R に対する上記変異型 F c ドメインの親和性を低減する上記修飾が、L 2 3 4 A；L 2 3 5 A；又は L 2 3 4 A 及び L 2 3 5 A の置換を含み、これらの番号付与は K a b a t に記載の E U インデックスのものである、上述のような方法の実施形態を提供する。

20

【0016】

本開示は更に、上記変異型 F c ドメインの血清半減期を延長する上記修飾が、M 2 5 2 Y；M 2 5 2 Y 及び S 2 5 4 T；M 2 5 2 Y 及び T 2 5 6 E；M 2 5 2 Y、S 2 5 4 T 及び T 2 5 6 E；又は K 2 8 8 D 及び H 4 3 5 K の置換を含み、これらの番号付与は K a b a t に記載の E U インデックスのものである、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0017】

本開示は更に、上記 L M のうちの少なくとも 1 つがリンカー分子である、上述のような方法の実施形態を提供する。

30

【0018】

本開示は更に、上記 L M リンカー分子がペプチドリンカーである、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0019】

本開示は更に、上記ペプチドリンカーがバリリン - シトルリンジペプチドリンカーである、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0020】

本開示は更に、上記 L M リンカー分子が、切断可能なリンカーと D との間に自己消去性スペーサを更に含む、上述のような方法の実施形態を提供する。

40

【0021】

本開示は更に、上記自己消去性スペーサがパラ - アミノベンジルオキシカルボニル部分を含む、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0022】

本開示は更に、上記 L M リンカー分子が、上記切断可能なリンカーと A b との間にマレイミドリンカー部分を更に含む、上述のような方法の実施形態を提供する。

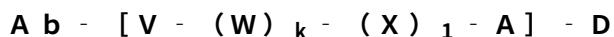
【0023】

本開示は更に、上記 L M が以下の式：

[V - (W)_k - (X)₁ - A]

50

で表され、従って上記 B 7 - H 3 - A D C が以下の式：



で表され、ここで：

V は切断可能なリンカーであり；

(W)_k - (X)₁ - A は、 l ， $(4 + 2n)$ 消去によって自己消去する、細長い自己消去性スペーサ系であり；

W 及び X はそれぞれ l ， $(4 + 2n)$ 電子カスケードスペーサであり、同一であるか又は異なっており；

A は、式 (Y)_m (ここで Y は l ， $(4 + 2n)$ 電子カスケードスペーサである) のスペーサ基、又は式 U の基であり、環化除去スペーサであり；

k、1 及び m は独立して、0 ~ 5 (両端を含む) の整数であり；

n は 0 ~ 10 (両端を含む) の整数であり；

ただし：

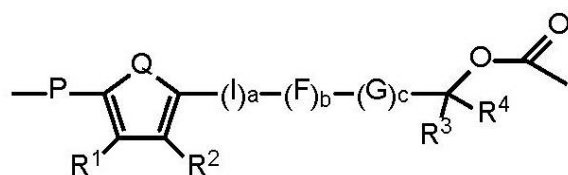
A が (Y)_m である場合、 $k + l + m \geq 1$ であり；

$k + l + m = l$ である場合、 $n > l$ であり；

A が U である場合、 $k + 1 \geq 1$ であり、

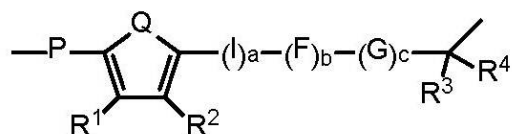
W、X 及び Y は独立して、以下の式：

【化 1】



又は以下の式：

【化 2】



を有する化合物から選択され、ここで：

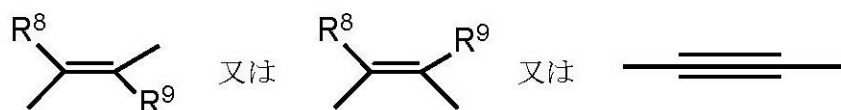
Q は $-R^5C=CR^6-$ 、S、O、 NR^5 、 $-R^5C=N-$ 又は $-N=CR^5-$ であり；

P は NR^7 、O 又は S であり；

a、b 及び c は独立して、0 ~ 5 (両端を含む) の整数であり；

I、F 及び G は独立して、式：

【化 3】



を有する化合物から選択され、ここで：

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ (OH)、アミノ (NH_2)、モノ置換アミノ (NR_xH)、ジ置換アミノ ($NR_x^1R_x^2$)、ニトロ (NO_2)、ハロゲン、 CF_3 、CN、 $CONH_2$ 、 SO_2Me 、 $CONHMe$ 、環式 C_{1-5} アルキルアミノ、イミダゾリル、 C_{1-6} アルキルピペラジニル、モルホリノ、チオール (SH)、チオエーテル (SR_x)、テトラゾール、カルボキシ ($COOH$)、カルボ

10

20

30

40

50

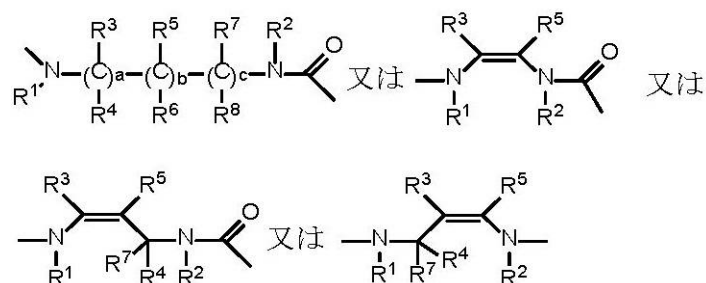
ン酸塩 (COOR_x)、スルホキシ ($\text{S}(\text{=O})_2\text{OH}$)、スルホン酸塩 ($\text{S}(\text{=O})_2\text{OR}_x$)、スルホニル ($\text{S}(\text{=O})_2\text{R}_x$)、スルフィキシ ($\text{S}(\text{=O})\text{OH}$)、スルフィン酸塩 ($\text{S}(\text{=O})\text{OR}_x$)、スルフィニル ($\text{S}(\text{=O})\text{R}_x$)、ホスホノオキシ ($\text{OP}(\text{=O})(\text{OH})_2$) 及びリン酸塩 ($\text{OP}(\text{=O})(\text{OR}_x)_2$) を表し、ここで：

R_x 、 R_x^1 及び R_x^2 は独立して、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基又は C_{5-20} アリール基から選択され；

上記置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 又は R^9 のうちの 2 つ以上は任意に、互いに接続されて 1 つ以上の脂肪族又は芳香族環式構造を形成し；

U は、式：

【化 4】



10

20

を有する化合物から選択され、ここで：

a、b 及び c は独立して、0 又は 1 の整数となるよう選択され；

ただし $a + b + c = 2$ 又は 3 であり；

R^1 及び R^2 は独立して、H、 C_{1-6} アルキルを表し、上記アルキルは任意に、以下の基：ヒドロキシ (OH)、エーテル (OR_x)、アミノ (NH_2)、モノ置換アミノ (NR_xH)、ジ置換アミノ ($\text{NR}_x^1\text{R}_x^2$)、ニトロ (NO_2)、ハロゲン、 CF_3 、 CN 、 CONH_2 、 SO_2Me 、 CONHMe 、環式 C_{1-5} アルキルアミノ、イミダゾリル、 C_{1-6} アルキルピペラジニル、モルホリノ、チオール (SH)、チオエーテル (SR_x)、テトラゾール、カルボキシ (COOH)、カルボン酸塩 (COOR_x)、スルホキシ ($\text{S}(\text{=O})_2\text{OH}$)、スルホン酸塩 ($\text{S}(\text{=O})_2\text{OR}_x$)、スルホニル ($\text{S}(\text{=O})_2\text{R}_x$)、スルフィキシ ($\text{S}(\text{=O})\text{OH}$)、スルフィン酸塩 ($\text{S}(\text{=O})\text{OR}_x$)、スルフィニル ($\text{S}(\text{=O})\text{R}_x$)、ホスホノオキシ ($\text{OP}(\text{=O})(\text{OH})_2$)、及びリン酸塩 ($\text{OP}(\text{=O})(\text{OR}_x)_2$) のうちの 1 つ以上によって置換され、ここで R_x 、 R_x^1 及び R_x^2 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基又は C_{5-20} アリール基から選択され；

30

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ (OH)、アミノ (NH_2)、モノ置換アミノ (NR_xH)、ジ置換アミノ ($\text{NR}_x^1\text{R}_x^2$)、ニトロ (NO_2)、ハロゲン、 CF_3 、 CN 、 CONH_2 、 SO_2Me 、 CONHMe 、環式 C_{1-5} アルキルアミノ、イミダゾリル、 C_{1-6} アルキルピペラジニル、モルホリノ、チオール (SH)、チオエーテル (SR_x)、テトラゾール、カルボキシ (COOH)、カルボン酸塩 (COOR_x)、スルホキシ ($\text{S}(\text{=O})_2\text{OH}$)、スルホン酸塩 ($\text{S}(\text{=O})_2\text{OR}_x$)、スルホニル ($\text{S}(\text{=O})_2\text{R}_x$)、スルフィキシ ($\text{S}(\text{=O})\text{OH}$)、スルフィン酸塩 ($\text{S}(\text{=O})\text{OR}_x$)、スルフィニル ($\text{S}(\text{=O})\text{R}_x$)、ホスホノオキシ ($\text{OP}(\text{=O})(\text{OH})_2$)、及びリン酸塩 ($\text{OP}(\text{=O})(\text{OR}_x)_2$) を表し、ここで R_x 、 R_x^1 及び R_x^2 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基又は C_{5-20} アリール基から選択され、上記置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、又は R^8 のうちの 2 つ以上は任意に、互いに接続されて 1 つ以上の脂肪族又は芳香族環式構造を形成する、上述のような方法の実施形態を提供する。

40

【0024】

50

本開示は更に、上記 LM リンカー分子が：

- (1) p - アミノベンジルオキシカルボニル - p - アミノベンジルオキシカルボニル；
- (2) p - アミノベンジルオキシカルボニル - p - アミノベンジルオキシカルボニル - p - アミノベンジルオキシカルボニル；
- (3) p - アミノシンナミルオキシカルボニル；
- (4) p - アミノシンナミルオキシカルボニル - p - アミノベンジルオキシカルボニル；
- (5) p - アミノ - ベンジルオキシカルボニル - p - アミノシンナミルオキシカルボニル；
- (6) p - アミノシンナミルオキシカルボニル - p - アミノシンナミルオキシカルボニル；
- (7) p - アミノフェニルペンタジエニルオキシカルボニル；
- (8) p - アミノフェニルペンタジエニルオキシカルボニル - p - アミノシンナミルオキシカルボニル；
- (9) p - アミノフェニルペンタジエニルオキシカルボニル - p - アミノベンジルオキシカルボニル；
- (10) p - アミノフェニルペンタジエニルオキシカルボニル - p - アミノフェニルペンタジエニルオキシカルボニル；
- (11) p - アミノベンジルオキシカルボニル (メチルアミノ) エチル (メチルアミノ) カルボニル；
- (12) p - アミノシンナミルオキシカルボニル (メチルアミノ) エチル (メチルアミノ) カルボニル；
- (13) p - アミノベンジルオキシカルボニル - p - アミノベンジルオキシカルボニル (メチルアミノ) エチル (メチルアミノ) カルボニル；
- (14) p - アミノシンナミルオキシカルボニル - p - アミノベンジルオキシカルボニル (メチルアミノ) エチル (メチルアミノ) カルボニル；
- (15) p - アミノベンジルオキシカルボニル - p - アミノシンナミルオキシカルボニル (メチルアミノ) エチル (メチルアミノ) カルボニル；
- (16) p - アミノシンナミルオキシカルボニル - p - アミノシンナミルオキシカルボニル (メチルアミノ) エチル (メチルアミノ) カルボニル；
- (17) p - アミノベンジルオキシカルボニル - p - アミノベンジル；
- (18) p - アミノベンジルオキシカルボニル - p - アミノベンジルオキシカルボニル - p - アミノベンジル；
- (19) p - アミノシンナミル；
- (20) p - アミノシンナミルオキシカルボニル - p - アミノベンジル；
- (21) p - アミノベンジルオキシカルボニル - p - アミノシンナミル；
- (22) p - アミノ - シンナミルオキシカルボニル - p - アミノシンナミル；
- (23) p - アミノフェニルペンタジエニル；
- (24) p - アミノフェニルペンタジエニルオキシカルボニル - p - アミノシンナミル；

(25) p - アミノフェニルペンタジエニルオキシカルボニル - p - アミノベンジル；
又は

(26) p - アミノフェニルペンタジエニルオキシカルボニル - p - アミノフェニルペンタジエニルを含む、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0025】

本開示は更に、上記 LM リンカー分子が上記 A b のポリペプチド鎖のアミノ酸の側鎖と複合体化されて、上記 A b を上記細胞傷害性デュオカルマイシン部分 D の分子に結合させる、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0026】

本開示は更に、上記細胞傷害性デュオカルマイシン部分 D が、デュオカルマイシン A、

10

20

30

40

50

デュオカルマイシン B 1、デュオカルマイシン B 2、デュオカルマイシン C 1、デュオカルマイシン C 2、デュオカルマイシン D、デュオカルマイシン S A、C C - 1 0 6 5、アドゼレシン、ビゼレシン、カルゼルシン (U - 8 0 2 4 4)、セコ - デュオカルマイシン (s e c o - D U B A)、及びスピロ - デュオカルマイシン (s p i r o - D U B A 又は D U B A) からなる群から選択されるデュオカルマイシン細胞毒素を含む、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0027】

本開示は更に、上記細胞傷害性デュオカルマイシン部分 D が s e c o - D U B A を含む、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0028】

本開示は更に、上記 L M リンカー分子が、還元型鎖間ジスルフィドを介して上記 A b と共有結合する、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0029】

本開示は更に、上記 A b が：

(i) 配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含む可変軽鎖 (V L) ドメインと、配列番号 1 の C L κ ドメインとを含む、軽鎖；及び

(i i) 配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む可変重鎖 (V H) ドメインと、配列番号 3 の C H 1 ドメインと、配列番号 5 のヒンジドメインと、配列番号 8 の C H 2 - C H 3 ドメインを含む F c ドメインとを含む、重鎖

を含み、

上記 D が s e c o - D U B A を含む；

上記 L M が、マレイミドリンカー部分と、バリン - シトルリンジペプチドリンカーと、パラ - アミノベンジルオキシカルボニル部分とを含むリンカー分子を含む、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0030】

本開示は更に、上記 A b が：

(i) 配列番号 1 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖；及び

(i i) 配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む重鎖

を含み、

上記 D が s e c o - D U B A を含む；

上記 L M が、マレイミドリンカー部分と、バリン - シトルリンジペプチドリンカーと、パラ - アミノベンジルオキシカルボニル部分とを含むリンカー分子を含む、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0031】

本開示は更に、上記 B 7 - H 3 - A D C が、3 週間ごとに約 1 m g / k g ~ 約 3 m g / k g の治療有効用量又は予防有効用量で投与される、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0032】

本開示は更に、上記 B 7 - H 3 - A D C が、3 週間ごとに約 2 m g / k g ~ 約 3 m g / k g の治療有効用量又は予防有効用量で投与される、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0033】

本開示は更に、上記 B 7 - H 3 - A D C が、4 週間ごとに約 1 m g / k g ~ 約 3 m g / k g の治療有効用量又は予防有効用量で投与される、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0034】

本開示は更に、上記 B 7 - H 3 - A D C が、4 週間ごとに約 2 m g / k g ~ 約 3 m g / k g の治療有効用量又は予防有効用量で投与される、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0035】

10

20

30

40

50

本開示は更に、上記 B 7 - H 3 - A D C が単回用量として投与される、上述のような方法の実施形態を提供する。

【 0 0 3 6 】

本開示は更に、上記 B 7 - H 3 - A D C が分割用量として、2 回以上の別個の投与で投与される、上述のような方法の実施形態を提供する。

【 0 0 3 7 】

本開示は更に、上記分割用量が、互いの約 7 ± 2 日以内に投与される 2 回の別個の投与で構成される、上述のような方法の実施形態を提供する。

【 0 0 3 8 】

本開示は更に、上記分割用量が、3 週間のサイクル内に投与される 2 回の別個の投与で構成される、上述のような方法の実施形態を提供する。

【 0 0 3 9 】

本開示は更に、上記分割用量が、4 週間のサイクル内に投与される 2 回の別個の投与で構成される、上述のような方法の実施形態を提供する。

【 0 0 4 0 】

本開示は更に、上記 B 7 - H 3 - A D C 及び上記 P D - 1 × C T L A - 4 二重特異性分子の両方を投与する日に、上記 B 7 - H 3 - A D C が上記 P D - 1 × C T L A - 4 二重特異性分子の投与より前に投与される、上述のような方法の実施形態を提供する。

【 0 0 4 1 】

本開示は更に、上記 B 7 - H 3 - A D C 及び上記 P D - 1 × C T L A - 4 二重特異性分子の両方を投与する日に、上記 P D - 1 × C T L A - 4 二重特異性分子が上記 B 7 - H 3 - A D C の投与より前に投与される、上述のような方法の実施形態を提供する。

【 0 0 4 2 】

本開示は更に、上記 P D - 1 × C T L A - 4 二重特異性分子が上記 B 7 - H 3 - A D C の投与の少なくとも約 1 5 ~ 3 0 分後に投与される、上述のような方法の実施形態を提供する。

【 0 0 4 3 】

本開示は更に、上記 B 7 - H 3 - A D C が上記 P D - 1 × C T L A - 4 二重特異性分子の投与の少なくとも約 1 5 ~ 3 0 分後に投与される、上述のような方法の実施形態を提供する。

【 0 0 4 4 】

本開示は更に、上記 P D - 1 × C T L A - 4 二重特異性分子が上記 B 7 - H 3 - A D C の投与の少なくとも約 1 5 分後に投与される、上述のような方法の実施形態を提供する。

【 0 0 4 5 】

本開示は更に、上記 B 7 - H 3 - A D C 二重特異性分子が上記 P D - 1 × C T L A - 4 二重特異性分子の投与の少なくとも約 1 5 分後に投与される、上述のような方法の実施形態を提供する。

【 0 0 4 6 】

本開示は更に、上記 P D - 1 × C T L A - 4 二重特異性分子が上記 B 7 - H 3 - A D C の投与の少なくとも約 3 0 分後に投与される、上述のような方法の実施形態を提供する。

【 0 0 4 7 】

本開示は更に、上記 B 7 - H 3 - A D C 二重特異性分子が上記 P D - 1 × C T L A - 4 二重特異性分子の投与の少なくとも約 3 0 分後に投与される、上述のような方法の実施形態を提供する。

【 0 0 4 8 】

本開示は更に、上記 P D - 1 × C T L A - 4 二重特異性分子が：ロリゲルリマブ、M E D I 5 7 5 2、ブダリマブ、及びカドニリマブからなる群から選択される、上述のような方法の実施形態を提供する。

【 0 0 4 9 】

本開示は更に、上記 P D - 1 × C T L A - 4 二重特異性分子がロリゲルリマブである、

10

20

30

40

50

上述のような方法の実施形態を提供する。

【0050】

本開示は更に、上記ロリゲルリマブが、3週間ごとに約1mg/kg、約3mg/kg、又は約6mg/kgの用量で投与される、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0051】

本開示は更に、上記ロリゲルリマブが、3週間ごとに約6mg/kgの用量で投与される、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0052】

本開示は更に、上記ロリゲルリマブが、4週間ごとに約1mg/kg、約3mg/kg、又は約6mg/kgの用量で投与される、上述のような方法の実施形態を提供する。

10

【0053】

本開示は更に、上記ロリゲルリマブが、4週間ごとに約6mg/kgの用量で投与される、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0054】

本開示は更に、上記B7-H3-ADCが約1mg/kgの用量で投与される、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0055】

本開示は更に、上記B7-H3-ADCが約1.25mg/kgの用量で投与される、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0056】

本開示は更に、上記B7-H3-ADCが約1.5mg/kgの用量で投与される、上述のような方法の実施形態を提供する。

20

【0057】

本開示は更に、上記B7-H3-ADCが約1.75mg/kgの用量で投与される、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0058】

本開示は更に、上記B7-H3-ADCが約2mg/kgの用量で投与される、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0059】

本開示は更に、上記B7-H3-ADCが約2.1mg/kgの用量で投与される、上述のような方法の実施形態を提供する。

30

【0060】

本開示は更に、上記B7-H3-ADCが約2.2mg/kgの用量で投与される、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0061】

本開示は更に、上記B7-H3-ADCが約2.25mg/kgの用量で投与される、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0062】

本開示は更に、上記B7-H3-ADCが約2.3mg/kgの用量で投与される、上述のような方法の実施形態を提供する。

40

【0063】

本開示は更に、上記B7-H3-ADCが約2.4mg/kgの用量で投与される、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0064】

本開示は更に、上記B7-H3-ADCが約2.5mg/kgの用量で投与される、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0065】

本開示は更に、上記B7-H3-ADCが約2.6mg/kgの用量で投与される、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0066】

50

本開示は更に、上記 B 7 - H 3 - A D C が約 2 . 7 m g / k g の用量で投与される、上述のような方法の実施形態を提供する。

【 0 0 6 7 】

本開示は更に、上記 B 7 - H 3 - A D C が約 2 . 7 5 m g / k g の用量で投与される、上述のような方法の実施形態を提供する。

【 0 0 6 8 】

本開示は更に、上記 B 7 - H 3 - A D C が約 3 m g / k g の用量で投与される、上述のような方法の実施形態を提供する。

【 0 0 6 9 】

本開示は更に、上記 B 7 - H 3 - A D C が静脈内 (I V) 注入によって投与される、上述のような方法の実施形態を提供する。 10

【 0 0 7 0 】

本開示は更に、上記 B 7 - H 3 - A D C の上記 I V 注入が少なくとも約 6 0 ~ 1 2 0 分の期間にわたる、上述のような方法の実施形態を提供する。

【 0 0 7 1 】

本開示は更に、上記 B 7 - H 3 - A D C の上記 I V 注入が少なくとも約 6 0 分の期間にわたる、上述のような方法の実施形態を提供する。

【 0 0 7 2 】

本開示は更に、上記 B 7 - H 3 - A D C の上記 I V 注入が少なくとも約 7 5 分の期間にわたる、上述のような方法の実施形態を提供する。 20

【 0 0 7 3 】

本開示は更に、上記 B 7 - H 3 - A D C の上記 I V 注入が少なくとも約 1 2 0 分の期間にわたる、上述のような方法の実施形態を提供する。

【 0 0 7 4 】

本開示は更に、上記 P D - 1 × C T L A - 4 二重特異性分子が I V 注入によって投与される、上述のような方法の実施形態を提供する。

【 0 0 7 5 】

本開示は更に、上記 P D - 1 × C T L A - 4 二重特異性分子の上記 I V 注入が少なくとも約 3 0 ~ 1 2 0 分の期間にわたる、上述のような方法の実施形態を提供する。

【 0 0 7 6 】

本開示は更に、上記 P D - 1 × C T L A - 4 二重特異性分子の上記 I V 注入が少なくとも約 3 0 分の期間にわたる、上述のような方法の実施形態を提供する。 30

【 0 0 7 7 】

本開示は更に、上記 P D - 1 × C T L A - 4 二重特異性分子の上記 I V 注入が少なくとも約 4 5 分の期間にわたる、上述のような方法の実施形態を提供する。

【 0 0 7 8 】

本開示は更に、上記 P D - 1 × C T L A - 4 二重特異性分子の上記 I V 注入が少なくとも約 6 0 分の期間にわたる、上述のような方法の実施形態を提供する。

【 0 0 7 9 】

本開示は更に、上記癌が：副腎癌；A I D S 関連癌；胞巣状軟部肉腫；星細胞腫瘍；肛門癌；肛門管の扁平上皮癌 (squamous cell carcinoma of the anal canal : S C A C) ；膀胱癌；骨癌；脳及び脊髄癌；転移性脳腫瘍；B 細胞癌；乳癌；H E R 2 + 乳癌；トリプルネガティブ乳癌 (triple negative breast cancer : T N B C) ；頸動脈球腫瘍；子宮頸癌；軟骨肉腫；脊索腫；嫌色素性腎細胞癌；明細胞癌；大腸癌；結腸直腸癌 (colorectal cancer : C R C) ；非高頻度マイクロサテライト不安定性結腸直腸癌 (非 M S I - H C R C) ；皮膚良性線維性組織球腫；線維形成性小円形細胞腫瘍；上衣腫；ユーイング腫瘍；骨外性粘液型軟骨肉腫；骨性線維形成不全症；線維性骨異形成症；胆嚢又は胆管癌；消化器癌；妊娠性絨毛性疾患；胚細胞腫瘍；頭頸部癌；神経膠芽腫；血液悪性腫瘍；肝細胞癌；脾臓細胞腫；カボジ肉腫；腎臓癌；白血病；急性骨髄性白血病；脂肪肉腫／悪性リポソーム腫瘍；脱分化型脂肪肉腫；肝臓癌；リンパ腫；肺癌；非小細胞 40 50

肺癌（non-small-cell lung cancer：NSCLC）；髓芽腫；黒色腫；皮膚黒色腫；
 髄膜腫；中皮腫咽頭癌；多発性内分泌腫瘍；多発性骨髄腫；骨髄異形成症候群；粘液線維
 肉腫；神経芽細胞腫；神経内分泌腫瘍；卵巣癌；膵臓癌；乳頭状甲状腺癌；副甲状腺腫瘍
 ；小児癌；末梢神経鞘腫瘍；褐色細胞腫；下垂体腫瘍；前立腺癌；転移性去勢抵抗性前立
 腺癌（metastatic castration resistant prostate cancer：mCRPC）；後部
 ブドウ膜黒色腫；腎細胞癌（renal cell cancer）；腎細胞癌（renal cell carcino
 ma：RCC）；腎転移性癌；ラブドイド腫瘍；横紋筋肉腫；肉腫；皮膚癌；小児期の小
 円形青色細胞腫瘍；神経芽細胞腫；軟組織肉腫；未分化多形肉腫；扁平上皮細胞癌；頭頸
 部の扁平上皮細胞癌（squamous cell cancer of the head and neck：SCCHN
 ）；胃癌；滑膜肉腫；精巣癌；胸腺癌；胸腺腫；甲状腺癌；甲状腺転移性癌；及び子宮癌
 からなる群から選択される、上述のような方法の実施形態を提供する。

10

【0080】

本開示は更に、上記癌が：肛門癌、SCAC、乳癌、TNBC、子宮頸癌、結腸直腸癌
 、非高頻度マイクロサテライト不安定性結腸直腸癌（非MSI-HCRC）、頭頸部癌
 、腎臓癌、腎細胞癌（renal cell carcinoma）、肝臓癌、肝細胞癌、肺癌、NSCL
 C、黒色腫、皮膚黒色腫、後部ブドウ膜黒色腫、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、mCRPC
 、軟組織肉腫、脱分化型脂肪肉腫、粘液線維肉腫、未分化多形肉腫、滑膜肉腫、上皮細胞
 癌、及びSCCHNからなる群から選択される、上述のような方法の実施形態を提供する
 。

【0081】

本開示は更に、上記癌が前立腺癌である、上述のような方法の実施形態を提供する。

20

【0082】

本開示は更に、上記前立腺癌がmCRPCである、上述のような方法の実施形態を提供
 する。

【0083】

本開示は更に、上記癌が肝臓癌である、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0084】

本開示は更に、上記肝臓癌が肝細胞癌である、上述のような方法の実施形態を提供する
 。

【0085】

本開示は更に、上記癌が腎臓癌である、上述のような方法の実施形態を提供する。

30

【0086】

本開示は更に、上記腎臓癌が腎細胞癌（renal cell carcinoma）である、上述のよ
 うな方法の実施形態を提供する。

【0087】

本開示は更に、上記癌が卵巣癌である、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0088】

本開示は更に、上記癌が膵臓癌である、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0089】

本開示は更に、上記癌が肛門癌である、上述のような方法の実施形態を提供する。

40

【0090】

本開示は更に、上記肛門癌がSCACである、上述のような方法の実施形態を提供する
 。

【0091】

本開示は更に、上記癌が上皮細胞癌である、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0092】

本開示は更に、上記上皮細胞癌がSCCHNである、上述のような方法の実施形態を提
 供する。

【0093】

本開示は更に、上記癌が乳癌である、上述のような方法の実施形態を提供する。

50

【0094】

本開示は更に、上記乳癌がTNBCである、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0095】

本開示は更に、上記癌が黒色腫である、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0096】

本開示は更に、上記黒色腫が、皮膚黒色腫又は後部ブドウ膜黒色腫である、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0097】

本開示は更に、上記癌が肺癌である、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0098】

本開示は更に、上記肺癌がNSCLCである、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0099】

本開示は更に、上記癌が子宮頸癌である、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0100】

本開示は更に、上記癌が結腸直腸癌である、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0101】

本開示は更に、上記結腸直腸癌が非MSI-HCRCである、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0102】

本開示は更に、上記癌が軟組織肉腫である、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0103】

本開示は更に、上記軟組織肉腫が、脱分化型脂肪肉腫、粘液線維肉腫、未分化多形肉腫、又は滑膜肉腫である、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0104】

本開示は更に、上記癌がB7-H3を発現する、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0105】

本開示は更に、治療又は予防有効量の、1つ以上の追加の治療剤又は化学療法剤を投与するステップを更に含む、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0106】

本開示は更に、上記化学療法剤が白金系化学療法剤である、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0107】

本開示は更に、上記化学療法剤がタキサンである、上述のような方法の実施形態を提供する。

【0108】

本開示は更に、それを必要とする上記被験者がヒトである、上述のような方法の実施形態を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0109】

【図1】図1Aは、活性毒素(DUBA)の放出メカニズムを示す、MGC018の概略図を提供する。MGC018は、セコ-デュオカルマイシン誘導体を含む限定的な個数のリンカー-薬物部分に共有結合したヒト化モノクローナルIgG1抗体で構成される、ADCである。ヒト化モノクローナルIgG1抗体は、ヒトB7-H3を認識する。上記リンカー-薬物は、切断可能なリンカーと、プロドラッグであるセコ-デュオカルマイシン-ヒドロキシベンズアミド-アザインドール(seco-DUBA)とを含む。受容体によって仲介されるMGC018の内在化後、リンカーはリソソームプロテアーゼによって、ジペプチドバリン-シトルリン(vc)モチーフで切断される。続いてプロドラッグ(seco-DUBA)は環化によって自然に転位して活性毒素(DUBA)を形

10

20

30

40

50

成し、これは薬物の作用のメカニズムに基づいてDNAに結合し、DNAをアルキル化する。図1Bは、2ペアのポリペプチド鎖（即ち合計4つのポリペプチド鎖）からなる4つのエピトープ結合部位を有する、代表的な共有結合した4価ダイアボディ、例えばPD-1×CTLA-4二重特異性ダイアボディの概略図である。各ペアの一方のポリペプチドは、Eコイルヘテロ二量体促進ドメインを有し、各ペアの他方のポリペプチドは、Kコイルヘテロ二量体促進ドメインを有する。図示されているように、システイン残基リンカー中及び／又はヘテロ二量体促進ドメイン中に存在してよい。各ペアの一方のポリペプチドは、連結した鎖がFc領域の全体又は一部を形成するように、システインを含むリンカー（このリンカーはヒンジ領域の全体又は一部分を含んでよい）、並びにCH2及び／又はCH3ドメインを有する。同一のエピトープを認識するVL及びVHドメインは、同一の陰影又は塗り潰しパターンを用いて示される。VL及びVHドメインは異なるエピトープを認識し、得られた分子は4つのエピトープ結合部位を有し、二重特異性であり、結合する各エピトープに対して2価である。

10

【図2】図2は、CD-1ヌードマウスモデルに皮下移植されたCalu-6肺癌細胞に対するインビボ細胞傷害性の仲介について、MGC018の単回用量と分割用量との効力を比較する研究の結果を示す。腫瘍成長曲線は、12mg/kgという単回用量のMGC018で（QW×1、点線矢印）、又は4週間にわたって週1回投与される分割用量のMGC018（0.3mg/kg、1mg/kg、若しくは3mg/kg）で（QW×4、実線矢印）、静脈内処置されたマウスに関して、提示されている。ビヒクルは陰性対照として使用され、21日目のみに投与された。

20

【図3】図3A～3Fは、CES1cノックアウトマウスモデルに皮下移植されたA375、S2黒色腫細胞（図3A及び3B）、Calu-6肺癌細胞（図3C及び3D）、又はMDA-MD-468トリプルネガティブ乳癌細胞（図3E及び3F）に対するインビボ細胞傷害性の仲介について、MGC018の単回用量と分割用量との効力を比較する研究の結果を示す。腫瘍成長曲線は、単回用量のMGC018で（1mg/kg若しくは3mg/kg；QW×1）（図3A、3C、及び3E）、又は4週間にわたって週1回投与される（QW×4）分割用量のMGC018（0.3mg/kg若しくは1mg/kg）（図3B、3D、及び3F）で、静脈内処置されたマウスに関して、提示されている。ビヒクルは陰性対照として使用され、最初の投薬日のみに投与された。

30

【発明を実施するための形態】

【0110】

本開示の一部は、例えばB7-H3の発現に関連する癌を含む癌の治療のために、B7-H3-ADCを投与するための投薬レジメンに関する。特定の態様において、本開示は、単回用量の又は分割用量の（即ち2回以上の別個の）B7-H3-ADCの投与を含むことができる。特定の態様において、本開示は、癌の治療のための、PD-1×CTLA-4二重特異性分子と組み合わせられた上述のB7-H3-ADCの使用に関する。

癌の治療のためにPD-1×CTLA-4二重特異性分子と組み合わせられたB7-H3-ADCを投与するための投薬レジメンは、規則的な投薬間隔又は断続的な投薬間隔での投与を含むことができる。特定の態様では、癌の治療のためにPD-1×CTLA-4二重特異性分子と組み合わせられたB7-H3-ADCを投与するための投薬レジメンは、単回用量の又は分割用量の（即ち2回以上の別個の）B7-H3-ADCの投与を含むことができる。特定の態様では、B7-H3-ADC及びPD-1×CTLA-4二重特異性分子の投与は、同時であっても、又はいずれの順序で順次行われてもよい。特定の態様では、上記B7-H3-ADCはMGC018である。特定の態様では、上記PD-1×CTLA-4二重特異性分子はオリゲルリマブである。本開示は特定の態様において、上述のような分子の使用、並びに上述のような分子を含有し、かつ癌の治療における上述のような投薬レジメンの使用を容易にする、医薬組成物及び医薬キットの使用を対象とする。

40

【0111】

I. 抗体及びその結合ドメイン

本開示の抗体は、当該免疫グロブリン分子の可変ドメインに位置する少なくとも1つの

50

抗原認識部位によって、炭水化物、ポリヌクレオチド、脂質、ポリペプチド等の標的に特異的に結合できる、免疫グロブリン分子である。従ってB7-H3-ADCは、B7-H3に結合する抗体を含む。本明細書において使用される場合、用語「抗体 (antibody 及び antibodies)」は、モノクローナル抗体、多重特異性抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、合成抗体、キメラ抗体、ポリクローナル抗体、ラクダ化抗体、一本鎖Fv (scFv)、一本鎖抗体、Fab断片、F(ab')断片、ジスルフィド結合二重特異性Fv (sdFv)、細胞内抗体、及び以上のうちのいずれかのエピトープ結合断片を包含する。特に、用語「抗体」は、免疫グロブリン分子及び免疫グロブリン分子の免疫学的に活性の断片、即ちエピトープ結合部位を含有する分子を含む。免疫グロブリン分子は、いずれのタイプ (例えばIgG、IgE、IgM、IgD、IgA及びIgY)、クラス (例えばIgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁及びIgA₂) 又はサブクラスのものとする事ができる。抗体は、ポリペプチド又はタンパク質又は非タンパク質分子に「免疫特異的に結合 (immunospecifically binding)」 (又はこれらの分子に「免疫特異的な様式 (immunospecific manner)」で結合) できる。というのは、このような分子上に特定のドメイン又は部分又は形態 (「エピトープ (epitope)」) が存在するためである。エピトープ含有分子は、免疫学的活性を有することができ、これにより、動物における抗体産生応答を誘発する。このような分子を「抗原 (antigen)」と呼ぶ。

10

【0112】

本明細書において使用される場合、抗体、ダイアボディ又は他のエピトープ結合分子は、別の分子のある領域 (即ちエピトープ) に対して、他のエピトープに比べてより頻繁に、より迅速に、より長期間、及び/又はより高い親和性で反応又は連結する場合、該エピトープに対して「免疫特異的に (immunospecifically)」結合する、と言い表される。例えば、あるウイルスエピトープに免疫特異的に結合する抗体は、他のウイルスエピトープ又は非ウイルスエピトープに免疫特異的に結合するよりもより高い親和性で、より高い結合活性で、より容易に、及び/又はより長い期間、該ウイルスエピトープに結合する抗体である。この定義を読めば、例えば第1の標的に免疫特異的に結合する抗体 (又は部分若しくはエピトープ) は、第2の標的に特異的又は優先的に結合してもしなくてもよいことも理解される。従って「免疫特異的結合 (immunospecific binding)」は、排他的結合を必ずしも必要としない (ただし含むことはできる)。一般に、ただし必ずしもそうではないが、結合に関する言及は「免疫特異的」結合を意味する。2つの分子が「生理学的に特異的な (physiospecific)」様式で互いに結合できると言い表されるのは、このような結合が、受容体がこれらの分子それぞれのリガンドに結合する際に特異性を示す場合である。

20

30

【0113】

用語「モノクローナル抗体 (monoclonal antibody)」は均質な抗体の集団を指し、上記モノクローナル抗体は、抗原の選択的結合に関わる (自然に発生する、又は自然に発生しない) アミノ酸から構成される。モノクローナル抗体は特異性が高く、単一のエピトープ (又は抗原部位) に対する指向性を有する。用語「モノクローナル抗体」は、完全なモノクローナル抗体及び全長モノクローナル抗体だけでなく、これらの断片 (Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv等)、一本鎖 (scFv) 結合分子、その変異体、抗体部分を含む融合タンパク質、ヒト化モノクローナル抗体、キメラモノクローナル抗体、並びに必要な特異性及び抗原への結合能力を有する抗原認識部位を含む免疫グロブリン分子の他のいずれの修飾構成を包含する。抗原のソース又は (例えばハイブリドーマ、ファージ選択、組み換え発現、遺伝子導入動物等によって) 抗原を作製する方法に関して、限定は意図されていない。この用語は、免疫グロブリン全体、及び「抗体」の定義において上述した断片等を含む。モノクローナル抗体の作製方法は当該技術分野において公知である。採用してよい1つの方法は、Kohler, G. et al. (1975) "Continuous Cultures Of Fused Cells Secreting Antibody Of Predefined Specificity," Nature 256: 495-497の方法又はその修正例である。典型的には、モノクローナル抗体はマウス、ラット又はウサギにおいて発現する。上記抗体は、動物を、所望のエピトープを含有する免

40

50

疫原性量の細胞、細胞抽出物又はタンパク製剤で免疫化することによって生成される。免疫原は、初代細胞、培養された細胞株、癌細胞、タンパク質、ペプチド、核酸又は組織とすることができるが、これらに限定されない。あるいは、所望の病原性エピトープに対して免疫特異的である既存のモノクローナル抗体及び他の同等の抗体を、当該技術分野で公知のいずれの手段によって、組み換え配列及び生成できる。一実施形態では、このような抗体を配列し、続いてポリヌクレオチド配列を、発現又は繁殖のためのベクターにクローン化する。関心対象の抗体をコードする配列は、宿主細胞中のベクター中に保持され、続いて上記宿主細胞を、将来使用するために膨張させて冷凍できる。このような抗体のポリヌクレオチド配列を遺伝子操作のために使用して、単一特異性又は多重特異性（例えば二重特異性、三重特異性及び四重特異性）分子、並びに親和性最適化済みのキメラ抗体、ヒト化抗体及び／又はイヌ化抗体を生成することによって、抗体の親和性又は他の特徴を改善する。抗体をヒト化する際の一般原理は、抗体の抗原結合部分の塩基配列を保持しながら、抗体の非ヒト残部をヒト抗体配列と交換するステップを伴い、当該技術分野において公知である。例えば米国特許第4,816,567号；米国特許第5,807,715号；米国特許第5,866,692号；米国特許第5,997,867号；米国特許第6,054,297号；米国特許第6,180,377号；米国特許第6,331,415号；及び欧州特許第519,596号を参照。

10

【0114】

天然抗体（IgG抗体等）は、2つの「重鎖（heavy chain）」と複合体化した2つの「軽鎖（light chain）」からなる。各軽鎖は、可変ドメイン（「VL」）及び定常ドメイン（「CL」）を含有する。各重鎖は、可変ドメイン（「VH」）、3つの定常ドメイン（「CH1」、「CH2」及び「CH3」）、並びにCH1ドメインとCH2ドメインとの間に位置する「ヒンジ」領域（「H」）を含有する。従って、自然に発生する免疫グロブリン（例えばIgG）の基本構造単位は、通常は約150,000Daの糖タンパク質として発現される、2つの軽鎖及び2つの重鎖を有する三量体である。各鎖のアミノ末端（「N末端」）部分は、抗原認識に主要な役割を果たす約100～110個の可変ドメインを含む。各鎖のカルボキシ末端（「C末端」）部分は定常領域を画定し、軽鎖は単一の定常ドメインを有し、重鎖は通常3つの定常ドメイン及び1つのヒンジドメインを有する。従って、IgG分子の軽鎖の構造はn-VL-CL-cであり、IgG重鎖の構造はn-VH-CH1-H-CH2-CH3-cである（ここでn及びcはそれぞれ、ポリペプチドのN末端及びC末端を表す）。

20

30

【0115】

A. 抗体可変ドメインの特性決定

IgG分子の可変ドメインは、エピトープと接触した残基を含有する複数の相補性決定領域（「CDR」）、及びフレームワークセグメント（「FR」）と呼ばれる非CDRセグメントからなり、上記フレームワークセグメントは一般に、CDRループの構造を維持してCDRの位置を決定することにより、このような接触を可能とする（ただし特定のフレームワーク残基も抗原に接触し得る）。従って、VL及びVHドメインは、構造n-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-cを有する。CDRのアミノ酸配列は、ある抗体がある特定のエピトープに結合できるかどうかを決定する。抗体軽鎖と抗体重鎖との相互作用、及び特にこれらのVLドメインとVHドメインとの相互作用は、該抗体のエピトープ結合部位を形成する。

40

【0116】

免疫グロブリンの成熟重鎖及び軽鎖の可変ドメインからのアミノ酸は、鎖内のアミノ酸の位置によって指定される。Kabatt (Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, NIH, MD (1991)) は、抗体に関する多数のアミノ酸配列を記載し、各サブグループに関するアミノ酸コンセンサス配列を識別し、また各アミノ酸に残基番号を割り当てており、CDR及びFRはKabattによって定義されているようにして識別される (Chothia, C. & Lesk, A. M. ((1987) "Canonical structures for the hypervariable regions of immunoglobulins

50

,” J. Mol. Biol. 196:901-917)によって定義されるCDR_H1は、5残基前から始まることを理解されたい)。Kabatの番号付与スキームは、保存されたアミノ酸を参照して、問題となる抗体を、Kabat中のコンセンサス配列のうちの1つと整列させることによって、Kabatの概要に含まれていない抗体にまで拡張可能である。残基番号を割り当てるための上記方法は、当該技術分野において標準的なものとなっており、キメラ又はヒト化多様体を含む異なる抗体中の同等の位置のアミノ酸を容易に識別する。例えば、ヒト抗体軽鎖の50位のアミノ酸は、マウス抗体軽鎖の50位のアミノ酸と同等の位置を占有する。従って、VL及びVHドメイン内におけるCDRの開始及び終了位置は、十分に定義されており、VL及びVHドメインの配列の検査によって確認できる（例えばMartin, C.R. (2010) “Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains,” In: Antibody Engineering Vol. 2 (Kontermann, R. and Dubel, S. (eds.), Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Chapter 3 (pages 33-51)を参照）。

10

【0117】

抗体の軽鎖の第1、第2及び第3のCDRである（又は第1、第2及び第3のCDRとして機能し得る）ポリペプチドは、本明細書ではそれぞれCDR_L1ドメイン、CDR_L2ドメイン及びCDR_L3ドメインと呼ばれる。同様に、抗体の重鎖の第1、第2及び第3のCDRである（又は第1、第2及び第3のCDRとして機能し得る）ポリペプチドは、本明細書ではそれぞれCDR_H1ドメイン、CDR_H2ドメイン及びCDR_H3ドメインと呼ばれる。よって、CDR_L1ドメイン、CDR_L2ドメイン、CDR_L3ドメイン、CDR_H1ドメイン、CDR_H2ドメイン、及びCDR_H3ドメインという用語は、あるタンパク質に組み込まれた場合に、該タンパク質が、軽鎖及び重鎖若しくはダイアボディ若しくは一本鎖結合分子（例えばscFv、BiTE等）を有する抗体であるか、又は別のタイプのタンパク質であるかにかかわらず、該タンパク質を、特定のエピトープに結合できるようにする、ポリペプチドを対象としている。従って本明細書中で使用される場合、用語「エピトープ結合断片（epitope-binding fragment）」は、あるエピトープに免疫特異的に結合できる分子の断片を指す。エピトープ結合断片は、抗体の1、2、3、4若しくは5個のCDRドメインを含有してよく、又は抗体の6個全てのCDRドメインを含有してよく、このようなエピトープに免疫特異的に結合できるものの、このような抗体のエピトープとは異なるエピトープに対する免疫特異性、親和性又は選択性を呈してもよい。一般にエピトープ結合断片は、このような抗体のCDRドメインのうちの6個全てを含有することになる。ある抗体のエピトープ結合断片は、単一のポリペプチド鎖（例えばscFv）であってよく、又はそれぞれがアミノ末端及びカルボキシ末端を有する2つ以上のポリペプチド鎖（例えばダイアボディ、Fab断片、Fab₂断片等）を含んでよい。明記されていない場合、本明細書に記載のタンパク質分子のドメインの順序は、「N末端からC末端への（N-terminal to C-Terminal）」方向である。

20

30

【0118】

本開示は特に、本発明のヒト化抗B7-H3-VL及び／又はVHドメインを含む一本鎖可変ドメイン断片（scFv）を包含する。一本鎖可変ドメイン断片は、短い「リンカー（linker）」ペプチドを用いて一体に連結されたVL及びVHドメインを含む。このようなリンカーを修飾することにより、薬物の付着を可能とする、又は堅牢な支持体への付着を可能とする等といった、更なる機能を提供できる。一本鎖多様体は、組み換え又は合成によって生成できる。scFvの合成生成のために、自動合成器を使用できる。scFvの組み換え生成のためには、scFvをコードするポリヌクレオチドを含有する好適なプラスミドを、酵母、植物、昆虫又は哺乳類細胞等の真核細胞又は大腸菌等の原核細胞といった、好適な宿主細胞に導入できる。関心対象のscFvをコードするポリヌクレオチドは、ポリヌクレオチドのライゲーションといった慣用の操作によって作製できる。得られたscFvは、当該技術分野において公知の標準的なタンパク質精製技法を用いて単離できる。

40

【0119】

50

B. 抗体定常ドメインの特性決定

1. 軽鎖の定常ドメイン

上述のように、抗体の各軽鎖は、可変ドメイン（「V L」）と定常ドメイン（「C L」）とを含有する。

【0120】

代表的なC Lドメインは、ヒトI g G C L κドメインである。ヒトC L κドメインのアミノ酸配列は、（配列番号1）：

RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG
NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK
SFNRGEC

10

である。

【0121】

別の代表的なC LドメインはヒトI g G C L λドメインである。ヒトC L λドメインのアミノ酸配列は、（配列番号2）：

QPKAAPSVTL FPPSSEELQA NKATLVCLIS DFYPGAVTVA WKADSSPVKA
GVETTPSKQS NNKYAASSYL SLTPEQWKSH RSYSCQVTHE GSTVEKTVAP
TECS

である。

【0122】

2. 重鎖の定常ドメイン

20

上述のように、抗体の重鎖は、C H 1、ヒンジドメイン、C H 2及びC H 3定常ドメインを含み得る。抗体の2つの重鎖のC H 1ドメインは、抗体の軽鎖のC L定常ドメインと複合体化し、介在ヒンジドメインを介して重鎖C H 2ドメインに付着する。

【0123】

代表的なC H 1ドメインは、ヒトI g G 1 C H 1ドメインである。ヒトI g G 1 C H 1ドメインのアミノ酸配列は、（配列番号3）：

ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV
HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRV

である。

【0124】

30

別の代表的なC H 1ドメインは、ヒトI g G 4 C H 1ドメインである。ヒトI g G 4 C H 1ドメインのアミノ酸配列は、（配列番号4）：

ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV
HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVNDHKPS NTKVDKRV

である。

【0125】

代表的なヒンジドメインは、ヒトI g G 1ヒンジドメインである。ヒトI g G 1ヒンジドメインのアミノ酸配列は、（配列番号5）：EPKSCDKTHTCPPCPである。

【0126】

別の代表的なヒンジドメインは、ヒトI g G 4ヒンジドメインである。ヒトI g G 4ヒンジドメインのアミノ酸配列は、（配列番号6）：ESKYGPPCPSCPである。I g G 4ヒンジドメインは、S 2 2 8 P置換等の安定化性の変異を含んでよい。S 2 2 8 P安定化ヒトI g G 4ヒンジドメインのアミノ酸配列は、（配列番号7）：ESKYGPPCPSCPである。

40

【0127】

抗体の2つの重鎖のC H 2及びC H 3ドメインは相互作用して「F cドメイン（F c D omain）」を形成し、このF cドメインは、F c γ受容体（F c γ R）を含むがこれに限定されない細胞F c受容体によって認識されるドメインである。本明細書において使用される場合、用語「F cドメイン」は、I g G重鎖のC末端領域を定義するために使用される。F cドメインは、そのアミノ酸配列が、他のI g Gアイソタイプに比べてある特定

50

の I g G アイソタイプと最も一致する場合に、該 I g G アイソタイプ、クラス又はサブクラスの F c ドメインと呼ばれる。抗体は、診断学におけるその公知の使用法に加えて、治療剤として有用であることが示されている。

【0128】

代表的なヒト I g G 1 の C H 2 - C H 3 ドメインのアミノ酸配列は、（配列番号 8）：

231	240	250	260	270	280
APELLGGPSV	FLFPPKPKDT	LMISRTPEVT	CVVVDVSHED	PEVKFNWYVD	
	290	300	310	320	330
GVEVHNAKTK	PREEQYNSTY	RVVSVLTVLH	QDWLNGKEYK	CKVSNKALPA	
	340	350	360	370	380
PIEKTISKAK	GQPREPQVYT	LPPSREEMTK	NQVSLTCLVK	GFYPSDIAVE	
	390	400	410	420	430
WESNGQPENN	YKTTTPVLDS	DGSFFLYSKL	TVDKSRWQQG	NVFSCSVMHE	
	440	447			
ALHNHYTQKS	LSLSPGX				

10

であり、これは K a b a t に記載の E U インデックスによって番号付与されており、X はリシン（K）であるか、又は不在である。

【0129】

代表的なヒト I g G 4 の C H 2 - C H 3 ドメインのアミノ酸配列は、（配列番号 9）：

231	240	250	260	270	280
APEFLGGPSV	FLFPPKPKDT	LMISRTPEVT	CVVVDVSQED	PEVQFNWYVD	
	290	300	310	320	330
GVEVHNAKTK	PREEQFNSTY	RVVSVLTVLH	QDWLNGKEYK	CKVSNKGLPS	
	340	350	360	370	380
SIEKTISKAK	GQPREPQVYT	LPPSQEEMTK	NQVSLTCLVK	GFYPSDIAVE	
	390	400	410	420	430
WESNGQPENN	YKTTTPVLDS	DGSFFLYSRL	TVDKSRWQEG	NVFSCSVMHE	
	440	447			
ALHNHYTQKS	LSLSLGX				

20

であり、これは K a b a t に記載の E U インデックスによって番号付与されており、X はリシン（K）であるか、又は不在である。

30

【0130】

本明細書全体を通して、I g G 重鎖の定常領域の残基の番号付与は、参照により明示的に本明細書に援用される Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, NH1, MD (1991) による E U インデックスの番号付与である。用語「K a b a t に記載の E U インデックス (EU index as in Kabat)」は、ヒト I g G 1 E U 抗体の定常ドメインの番号付与を指す。

【0131】

多型は、抗体定常領域内の多数の異なる位置（例えば K a b a t に記載の E U インデックスによる番号付与で 270 位、272 位、312 位、315 位、356 位及び 358 位を含むがこれらに限定されない F c 位置）において観察されており、従ってここで提示される配列と従来技術の配列との間にはわずかな差異が存在し得る。ヒト免疫グロブリンの多型形態は、十分に特性決定されている。現在、18 個の G m アロタイプが公知である：G1m (1, 2, 3, 17) 又は G1m (a, x, f, z)、G2m (23) 又は G2m (n)、G3m (5, 6, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 21, 24, 26, 27, 28) 又は G3m (b1, c3, b3, b0, b3, b4, s, t, g1, c5, u, v, g5) (Lefranc, et al., The human IgG subclasses: molecular analysis of structure, function and regulation. Pergamon, Oxford, pp. 43 - 78 (1990); Lefranc, G. et al., 1979, Hum. Genet.: 50, 199 - 211)。特に、本開示の抗体が、いずれの免疫グロブリン遺伝子のいずれのアロタイプ、アイソアロタイプ

40

50

又はハプロタイプを組み込むことができ、本明細書中で提示される配列のアロタイプ、アイソアロタイプ又はハプロタイプに限定されないと考えられる。更に、発現系によっては、CH3ドメインのC末端アミノ酸残基（上記太字）は、翻訳後に除去できる。従ってCH3ドメインのC末端残基は、任意のアミノ酸残基である。本開示によって具体的に包含されるのは、CH3ドメインのC末端残基が欠けたB7-H3-ADCである。また本開示によって具体的に包含されるのは、CH3ドメインのC末端リシン残基を含む構造である。

【0132】

本開示は特に、ヒトB7-H3ポリペプチドのエピトープに免疫特異的に結合する抗B7-H3可変ドメイン（即ちVL及び／又はVHドメイン）を含む、B7-H3-ADCを包含する。このようなB7-H3-ADCは、ヒトB7-H3に免疫特異的に結合できる。本明細書中で使用される場合、上記B7-H3可変ドメインは、「抗B7-H3-VL」及び「抗B7-H3-VH」のそれぞれを指す。

10

【0133】

II. Fcドメインの修飾

Fcドメイン含有分子（例えば抗体及びダイアボディ）のFcドメインは、完全なFcドメイン（例えば完全IgG Fcドメイン）、又は単にFcドメインの断片であってよい。任意に、Fcドメイン含有分子のFcドメインは、C末端リシンアミノ酸残基を含まない。

【0134】

従来の免疫機能では、抗体-抗原複合体と免疫系の細胞との相互作用は、抗体依存性細胞傷害性、肥満細胞の脱顆粒化及び食作用といったエフェクタ機能から、リンパ球増殖及び抗体分泌の調節といった免疫調節シグナルまでの、幅広い応答をもたらす。これらの全ての相互作用は、複数のタイプの免疫系細胞（例えばBリンパ球、濾胞性樹状細胞、ナチュラルキラー細胞、マクロファージ、好中球、好酸球、好塩基球及び肥満細胞）の表面上に見られる特別な細胞表面受容体（単独では「Fcγ受容体（Fc gamma receptor）」、「FcγR」、まとめて「FcγRs」と呼ばれる）に結合することによって開始される。抗体及び免疫複合体によってトリガされる細胞応答の多様性は、3つのFc受容体：FcγRI（CD64）、FcγRII（CD32）及びFcγRIII（CD16）の構造不均質性によって得られる。FcγRI（CD64）、FcγRIIA（CD32A）及びFcγRIII（CD16）は活性化（即ち免疫系増強）受容体であり；FcγRIIB（CD32B）は阻害性（即ち免疫系減衰）受容体である。更に、新生児Fc受容体（FcRn）との相互作用は、エンドソームから細胞表面へのIgG分子の再循環及び血中への放出を仲介する。代表的な野生型IgG1（配列番号8）及び代表的な野生型IgG4（配列番号9）のアミノ酸配列は、既に提示されている。

20

30

【0135】

Fcドメインの修飾は、表現型の変化、例えば血清半減期の変化、安定性の変化、細胞酵素に対する感受性の変化、又はエフェクタ機能の変化につながり得る。従って特定の実施形態では、Fcドメイン含有分子のFcドメインは、操作された可変Fcドメインであってよい。Fcドメイン含有分子のFcドメインは、1つ以上のFc受容体（例えば1つ以上のFcγR）に結合できる能力を有してよいが、特に上記変異型Fcドメインは、（野生型Fcドメインが呈する結合に対して）FcγRIIA（CD64）、FcγRIIA（CD32A）、FcγRIIB（CD32B）、FcγRIIIA（CD16a）若しくはFcγRIIIB（CD16b）への結合が変化しており、例えばある活性化受容体への結合が増強されており、及び／又は1つ以上の阻害性受容体に結合する能力が低下しているか若しくは上記能力を有しない。従って、Fcドメイン含有分子のFcドメインは、完全FcドメインのCH2ドメインのうちのある程度若しくは全体及び／若しくはCH3ドメインのうちのある程度若しくは全体を含んでよく、又は（例えば完全FcドメインのCH2若しくはCH3ドメインに対する1つ以上の挿入及び／若しくは1つ以上の欠失を含んでよい）変異型CH2及び／若しくは変異型CH3配列を含んでよい。このような

40

50

Fcドメインは、非Fcポリペプチド部分を含んでよく、又は自然に発生しない完全Fcドメインの部分を含んでよく、又はCH₂及び／若しくはCH₃ドメインの自然に発生しない配向を含んでよい（例えば2つのCH₂ドメイン若しくは2つのCH₃領域、若しくはN末端からC末端へ方向において、CH₃ドメインと、これが連結したCH₂ドメイン、等）。

【0136】

特定の実施形態では、上記結合分子のFcドメインは、（野生型IgG1 Fcドメイン（配列番号8）が呈する結合に対して）FcγRIIA（CD64）、FcγRIIA（CD32A）、FcγRIIB（CD32B）、FcγRIIIA（CD16a）又はFcγRIIIB（CD16b）への結合が低下している（又はこれらに略結合しない）。特定の実施形態では、上記結合分子は、ADCCエフェクタ機能が低下したIgG Fcドメインを含む。このような実施形態では、結合分子のCH₂-CH₃ドメインは、以下の置換：L234A、L235A、D265A、N297Q、及びN297Gのうちのいずれの1つ、2つ、3つ、又は4つを含む。別の実施形態では、CH₂-CH₃ドメインは、N297Q置換、N297G置換、L234A及びL235A置換又はD265A置換を含有するが、それはこれらの変異がFcR結合を消失させるためである。あるいは、（野生型IgG1 Fcドメイン（配列番号8）が呈する結合及びエフェクタ機能に対して）FcγRIIIA（CD16a）に対する結合が元来低い（又は略結合しない）、及び／又はエフェクタ機能が元来低い、天然のFcドメインのCH₂-CH₃ドメインを利用する。ある具体的実施形態では、上記結合分子は、IgG4 Fcドメイン（配列番号9）を含む。IgG4 Fcドメインを利用する場合、本開示は、本明細書中に記載のヒンジドメインS228P置換（例えば配列番号7を参照）等の安定化変異の導入も包含する。

10

20

【0137】

Fcドメインを含むタンパク質の血清半減期は、FcRnに関するFcドメインの結合親和性を増大させることによって増大させることができる。本明細書において使用される場合、用語「半減期（half-life）」は、投与後の分子の平均生存時間の尺度となる、分子の薬物動態特性を意味する。半減期は、血清中で測定した場合（即ち循環半減期）又は他の組織中で測定した場合に、分子の既知の量の50パーセント（50%）が被検体の身体（例えばヒト患者若しくは他の哺乳類）又はその特定の体腔から排除されるために必要な時間として表すことができる。一般に、半減期の増大は、投与される分子の循環における平均滞留時間（MRT）の増大につながる。Fcドメイン含有分子の半減期を増大させることができる修飾が当該技術分野において公知であり、例えばM252Y、S254T、T256E、及びこれらの組み合わせが挙げられる。例えば米国特許第6,277,375号；米国特許第7,083,784号；米国特許第7,217,797号；米国特許第8,088,376号；米国公開特許第2002/0147311号、米国公開特許第2007/0148164号、米国公開特許第2011/0081347号に記載の修飾を参照。

30

【0138】

一実施形態では、PD-1×CTLA-4二重特異性分子ロリゲルリマブの非限定的な例は変異型IgG4 Fc領域を含み、このような変異型IgG4 Fc領域は、252位におけるチロシンによる置換、254位におけるトレオニンによる置換、及び256位におけるグルタミン酸による置換（252Y、254T及び256E）を含み、これらの番号付与はKabataに記載のEUインデックスのものである。

40

【0139】

M252Y/S254T/T256E置換を含むCH₂及びCH₃ドメインに関する変異型IgG4配列は、（配列番号14）：

APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LYITREPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD
GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS
SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE

50

WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE
ALHNHYTQKS LSLSLGX

であり、Xはリシン（K）であるか、又は不在である。

【0140】

III. 抗B7-H3抗体mAb-A

「mAb-A」と称される代表的な抗B7-H3抗体を、ヒトB7-H3を発現する細胞、そのB7-H3ポリペプチド又はペプチドエピトープを用いた免疫化によって生成されたハイブリドーマ細胞から単離した。抗体mAb-Aはヒト化された。

【0141】

抗体mAb-Aは、カニクイザルのB7-H3に対して交差反応性であることが分かった。mAb-AのVL及びVHドメインのアミノ酸配列を以下に提供する。B7-H3-ADCは、ヒト化モノクローナル抗体 mAb-A（「h mAb-A」）のVHドメインの3つ全てのCDRH、VLドメインの3つ全てのCDRL、並びに任意にVH及びVLドメイン全体を有する。

【0142】

A. マウス抗B7-H3抗体mAb-A

マウス抗B7-H3抗体mAb-AのVLドメインのアミノ酸配列（配列番号15）を以下に示す（CDRL残基は下線を付して示されている）：

DIQMTQSPAS LSVSVGETVT ITCRASESIYSLAWYQQKQ GKSPQLLVYN
TKTLPEGVPS RFSGSGSGTQ FSLKINS LQP EDFGRYYCQH HYGTPPWTFG
GGTNLEIK

【0143】

抗B7-H3 mAb-AのVHドメインのアミノ酸配列（配列番号16）を以下に示す（CDRH残基は下線を付して示されている）：

EVQQVESGGD LVKPGGSLKL SCAASGFTFS SYGMSWVRQT PDKRLEWVAT
INSGGSNTYYPDSLKGRFTI SRDNAKNTLY LQMRSLKSED TAMYCARHD
GGAMDYWGQG TSVTVSS

【0144】

B. ヒト化抗B7-H3抗体h mAb-A

抗B7-H3抗体mAb-Aの可変ドメインをヒト化して、ヒト化mAb-A（「h mAb-A」）を生成した。いくつかの例では、結合活性を最適化するため、及び／又は抗原性エピトープを除去するため、及び／又は潜在的に不安定なアミノ酸残基を除去するために、代替的なヒト化可変ドメインを生成してよい。

【0145】

h mAb-AのVLドメインのアミノ酸配列（配列番号17）を以下に示す（CDRL残基は下線を付して示されている）：

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASESIYSLAWYQQKP GKAPKLLVYN
TKTLPEGVPS RFSGSGSGTD FTLTISL LQP EDFATYYCQH HYGTPPWTFG
QGTRLEIK

【0146】

h mAb-AのVLドメイン及びCLκドメインを含む、h mAb-Aの軽鎖のアミノ酸配列（配列番号19）を以下に示す：

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASESIY SYLAWYQQKP GKAPKLLVYN
TKTLPEGVPS RFSGSGSGTD FTLTISL LQP EDFATYYCQH HYGTPPWTFG
QGTRLEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSL SSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ
GLSSPVTKSF NRGEC

【0147】

配列番号19では、アミノ酸残基1～108はh mAb-AのVLドメインに対応し（配列番号17）、アミノ酸残基109～215は軽鎖κ定常領域（配列番号1）に対応す

10

20

30

40

50

る。

【0148】

h m A b - A の V H ドメインのアミノ酸配列（配列番号 18）を以下に示す（C D R_H 残基は下線を付して示されている）：

EVQLVESGGG LVKPGGSLRL SCAASGFTFS SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT
INSGGSNTYYPDSLKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCARHD
 GGAMDYWGQG TTVTVSS

【0149】

h m A b - A の V H ドメイン及び I g G 1 C H 1 - H - C H 2 - C H 3 ドメインを含む、重鎖のアミノ酸配列（配列番号 20）を以下に示す：

EVQLVESGGG LVKPGGSLRL SCAASGFTFS SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT
 INSGGSNTYY PDSLKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCARHD
 GGAMDYWGQG TTVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF
 PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTGPS SSLGTQTYIC
 NVNHKPSNTK VDKRVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT
 LMISRTPEVT CTVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY
 RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT
 LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS
 DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGX

X はリシン（K）であるか、又は不在である。

【0150】

配列番号 20 では、アミノ酸 1 ～ 117 は h m A b - A の V H ドメイン（配列番号 18）に対応し、アミノ酸残基 118 ～ 215 は I g G 1 C H 1 ドメイン（配列番号 3）に対応し、アミノ酸残基 216 ～ 230 は I g G 1 ヒンジドメイン（配列番号 5）に対応し、アミノ酸残基 231 ～ 447 は I g G 1 C H 2 - C H 3 ドメイン（配列番号 8）に対応する。N - 結合型グリコシル化部位は、K a b a t の 296 位に存在する（下線を付して示されている）。C 末端残基「X」はリシン（K）であるか、又は不在である。

【0151】

I V . B 7 - H 3 - A D C

本開示は、細胞傷害性薬物「B 7 - H 3 - A D C」と複合体化された上述の抗 B 7 - H 3 抗体 h m A b - A に関する。上述のような B 7 - H 3 - A D C は、特に癌の治療における抗 B 7 - H 3 療法の細胞傷害性を増強する。上述のように、B 7 - H 3 - A D C は、以下の式：

$A b - (L M)_m - (D)_n$

で表され：

A b は、ヒト化可変重鎖（V H）ドメイン及びヒト化可変軽鎖（V L）ドメインを含む B 7 - H 3 に結合する抗体、又はその B 7 - H 3 結合断片であり；

D は、細胞傷害性デュオカルマイシン部分であり；

L M は、A b 及び D を共有結合させる結合又はリンカー分子であり；

m は 0 ～ n の整数であって、上記 B 7 - H 3 - A D C の結合又はリンカー分子の数を表すが、L M が 1 つの結合である場合を除いて m は 0 ではなく；

n は 1 ～ 10 の整数であって、上記 B 7 - H 3 - A D C に共有結合した上記細胞傷害性デュオカルマイシン部分の数を表す。

【0152】

特定の実施形態では、B 7 - H 3 - A D C は、I g G 1 アイソタイプの、自然に発生する F c ドメインを含む。このような F c ドメインは、C H 3 ドメインの C 末端リシン残基を含まない。具体的実施形態では、B 7 - H 3 - A D C は、B 7 - H 3 を発現する腫瘍細胞に結合して、受容体仲介型エンドサイトーシスによって上記細胞内に内在化される。B 7 - H 3 - A D C はリソソーム内に入ると崩壊して、上記細胞内で細胞傷害性デュオカルマイシン部分の放出を引き起こし、細胞死をもたらすことができる。理解されるように、

この細胞死の作用の機序は、使用される細胞傷害性薬物のクラス（例えばメイタンシン及びオーリスタチンといったチューブリン重合阻害剤による細胞質分裂の中断、カリケアミシン及びデュオカルマイシンといったDNA相互作用剤によるDNA損傷）等に基づいて変化し得る。バystander効果（bystander effect）として公知のプロセスにおいて、遊離薬物が死細胞によって腫瘍環境に放出されると、隣接する癌細胞も死滅し得る（Panowski, S. et al. (2014) “Site-Specific Antibody Drug Conjugates For Cancer Therapy,” mAbs 6(1):34-45; Kovtun, Y.V. et al. (2006) “Antibody-Drug Conjugates Designed To Eradicate Tumors With Homogeneous And Heterogeneous Expression Of The Target Antigen,” Cancer Res. 66:3214-3221）。

10

【0153】

A. 本発明のリンカー分子

よって本開示は特に、LMがリンカー分子であり、かつ不在である（即ち $m=0$ である）上述のようなB7-H3-ADCと、に2つ以上のリンカー分子LMを有し（即ち m が $2\sim n$ の整数であり、 n が $2\sim 10$ の整数であり）、各リンカー分子LMがB7-H3-ADCの細胞傷害性デュオカルマイシン部分D及びAbを共有結合させる、B7-H3-ADCとについて考察する。

【0154】

本開示は更に、Abが2つ以上のリンカー分子LMと共有結合し、上述のようなリンカー分子が全て同一である、B7-H3-ADCを提供する。上述のようなB7-H3-ADCのAbと共有結合する細胞傷害性デュオカルマイシン部分Dは、全て同一であってよく、又は2つ、3つ、4つ若しくは5つ以上の、個々に異なる細胞傷害性デュオカルマイシン部分Dを含んでよい。

20

【0155】

本開示は更に、Abが2つ以上のリンカー分子LMと共有結合し、上述のようなリンカー分子が個々に異なってよい、上述のようなB7-H3-ADCを提供する。上述のようなB7-H3-ADCのAbと共有結合する細胞傷害性デュオカルマイシン部分Dは、全て同一であってよく、又は2つ、3つ、4つ若しくは5つ以上の、個々に異なる細胞傷害性デュオカルマイシン部分Dを含んでよい。

【0156】

ヒトB7-H3に結合する抗体のヒト化VH及びVLドメイン、並びにB7-H3-ADCに含まれ得るヒト抗体定常ドメインは、既に提示されている。上述のように、B7-H3-ADCは更に、少なくとも1つの細胞傷害性デュオカルマイシン部分を含み、これは、上述のようなVHドメイン若しくはVLドメイン及び／又は定常ドメインのアミノ酸残基の側鎖の原子と、直接、又は側鎖原子とデュオカルマイシン部分との間に挿入されたリンカー分子を介して、共有結合する。このリンカー分子は、非ペプチド分子、又は非ペプチド部分及びペプチド部分を含む分子であってよく、又はリンカー分子は、アミノ酸残基のみからなる分子であってよい。いずれのこのようなリンカー分子のアミノ酸残基は、天然発生アミノ酸残基のDバージョン、p-アセチルフェニルアラニン、セレノシステイン等を含む、天然発生の又は天然発生でないアミノ酸残基を含有してよい。任意に、又は更に、所望の側鎖（例えば-CH₂-SH側鎖、-CH₂-OH側鎖、-CH(CH₂)-SH側鎖、-CH₂-CH₂-S-CH₃側鎖、-CH₂-C(O)-NH₂側鎖、-CH₂-CH₂-C(O)-NH₂側鎖、-CH₂-C(O)OH側鎖、CH₂-CH₂-C(O)OH側鎖、-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂側鎖、-CH₂-CH₂-CH₂-NH-C(NH₂)₂側鎖、イミダゾール側鎖、ベンジル側鎖、フェノール側鎖、インドール側鎖等）を有する特定の残基を、B7-H3-ADCに組み込んでよい。

30

【0157】

リンカー分子LMは、生理学的条件下で切断不可能であってよく、例えば、チオエーテルリンカー又はヒンダードジスルフィドリンカーを例とする加水分解安定性部分からな

40

50

下を含むがこれに限定されない、有用な pH 値の水と反応しない。対照的に、加水分解不安定性又は崩壊性リンカーは、水中、又は例えば血液を含む水溶液中で崩壊する。

【0158】

あるいはリンカー分子 LM は切断可能であってよく、又は切断可能部分を含有してよい。このような切断可能部分の例としては、酸不安定性リンカー（例えばヒドラジン結合を形成する 4 - (4' - アセチルフェノキシ) ブタン酸リンカー）、切断可能ジスルフィドリンカー（還元性細胞内環境で切断される）、及びプロテアーゼ切断可能なリンカーが挙げられる。酸不安定性リンカーは、血中で遭遇する pH レベルにおいて安定であるものの、リソソーム中の低い pH 環境に遭遇すると不安定となり崩壊することを意味する。またプロテアーゼ切断可能なリンカーは、血液／血漿中で安定であるものの、リソソーム酵素による切断時に癌細胞中のリソソーム内において遊離薬物を迅速に放出することを意味する (Panowski, S. et al. (2014) "Site-Specific Antibody Drug Conjugates For Cancer Therapy," mAbs 6(1):34-45)。あるいは、リンカー分子は、切断可能ペプチド（例えばリソソーム酵素によって選択的に切断されるバリニン-シトルリンジペプチドパラアミノベンジルアルコールリンカー (cAC10-mc-vc-PABA)）のような、酵素切断可能基質であってよく、又は酵素切断可能基質を含有してよい。好適な切断可能なリンカーは当該技術分野で公知であり、例えば de Groot, Franciscus M. H., et al. (2002) "Design, Synthesis, and Biological Evaluation of a Dual Tumor-Specific Motive Containing Integrin-Targeted Plasmin-Cleavable Doxorubicin Prodrug," Molecular Cancer Therapeutics, 1: 901-911; Dubowchik et al., (2002) "Doxorubicin Immunoconjugates Containing Bivalent, Lysosomally-Cleavable Dipeptide Linkages." Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 12:1529-1532; 米国特許第 5547667 号; 米国特許第 6,214,345 号; 米国特許第 7,585,491 号; 米国特許第 7,754,681 号; 米国特許第 8,080,250 号; 米国特許第 8,461,117 号; 及び国際公開第 02/083180 号を参照されたい。

10

20

【0159】

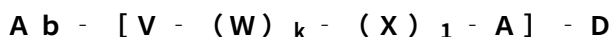
酵素不安定性又は崩壊性リンカーを採用できる。このようなリンカーは、1つ以上の酵素によって崩壊する。単なる例として、PEG 及び関連するポリマーは、ポリマー骨格内又はポリマー骨格とポリマー分子の末端官能基のうちの1つ若しくは複数との間のリンカー基内に、1つ以上の崩壊性リンカー分子を含むことができる。このような1つ以上の崩壊性リンカー分子としては、限定するものではないが、PEG カルボン酸又は活性化された PEG カルボン酸と生物活性剤上のアルコール基との反応によって形成されるエステル結合が挙げられ、このようなエステル基は一般に、生理学的条件下において加水分解して、生物活性剤を放出する。他の加水分解崩壊性リンカー分子としては、限定するものではないが：炭酸塩結合；アミンとアルデヒドとの反応から生じるイミン結合；アルコールとリン酸塩基との反応によって形成されるリン酸エステル結合；ヒドラジンとアルデヒドとの反応産物であるヒドラゾン結合；アルデヒドとアルコールとの反応産物であるアセタール結合；ギ酸とアルコールとの反応産物であるオルトエステル結合；PEG 等のポリマーの末端のものを含むがこれに限定されないアミン基、及びペプチドのカルボキシル基によって形成される、ペプチド結合；並びにポリマーの末端のものを含むがこれに限定されないホスホラミダイト基、及びオリゴヌクレオチドの 5' ヒドロキシル基によって形成される、オリゴヌクレオチド結合が挙げられる。

30

40

【0160】

一実施形態では、リンカー分子 LM は、国際公開第 02/083180 号で開示されているような切断可能なリンカー分子である $V - (W)_k - (X)_1 - A$ であってよく、又はこれを含んでよく、これは、以下の式：



を有する B7-H3-ADC をもたらし、ここで：

V は任意の切断可能部分であり；

50

(W)_k - (X)_l - Aは、 l 、 $(4 + 2n)$ 消去によって自己消去する、細長い自己消去性スペーサ系であり；

W及びXはそれぞれ l 、 $(4 + 2n)$ 電子カスケードスペーサであり、同一であるか又は異なっており；

Aは、式(Y)_m（ここでYは l 、 $(4 + 2n)$ 電子カスケードスペーサである）のスペーサ基、又は式Uの基であり、環化除去スペーサであり；

k 、 l 及び m は独立して、 $0 \sim 5$ （両端を含む）の整数であり；

n は $0 \sim 10$ （両端を含む）の整数であり；

ただし：

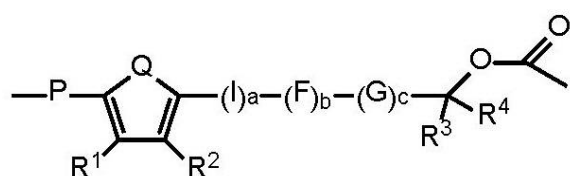
Aが(Y)_mである場合、 $k + l + m \geq 1$ であり；

$k + l + m = l$ である場合、 $n > l$ であり；

AがUである場合、 $k + l \geq 1$ であり、

W、X及びYは独立して、以下の式：

【化5】

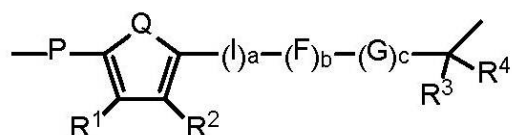


10

20

又は以下の式：

【化6】



を有する化合物から選択され、ここで：

Qは $-R^5C=CR^6-$ 、S、O、 NR^5 、 $-R^5C=N-$ 又は $-N=CR^5-$ であり；

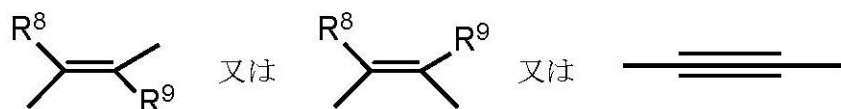
30

Pは NR^7 、O又はSであり；

a 、 b 及び c は独立して、 $0 \sim 5$ （両端を含む）の整数であり；

I、F及びGは独立して、式：

【化7】



40

を有する化合物から選択され、ここで：

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ(OH)、アミノ(NH_2)、モノ置換アミノ(NR_xH)、ジ置換アミノ($NR_x^1R_x^2$)、ニトロ(NO_2)、ハロゲン、 CF_3 、CN、 $CONH_2$ 、 SO_2Me 、 $CONHMe$ 、環式 C_{1-5} アルキルアミノ、イミダゾリル、 C_{1-6} アルキルピペラジニル、モルホリノ、チオール(SH)、チオエーテル(SR_x)、テトラゾール、カルボキシ($COOH$)、カルボン酸塩($COOR_x$)、スルホキシ($S(=O)_2OH$)、スルホン酸塩($S(=O)_2OR_x$)、スルホニル($S(=O)_2R_x$)、スルフィキシ($S(=O)OH$)、スルフィン酸塩($S(=O)OR_x$)、スルフィニル($S(=O)R_x$)、ホスホノオキシ(OP

50

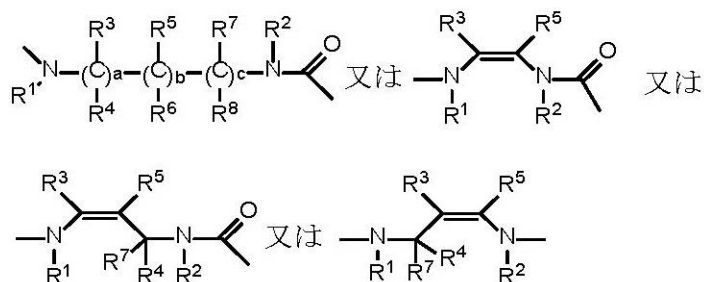
(=O) (OH)₂) 及びリン酸塩 (OP(=O) (OR_x)₂) を表し、ここで：

R_x、R_x¹及びR_x²は独立して、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₂₀ヘテロシクリル基又はC₅₋₂₀アリール基から選択され；

上記置換基R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸又はR⁹のうちの2つ以上は任意に、互いに接続されて1つ以上の脂肪族又は芳香族環式構造を形成し；

Uは、式：

【化8】



10

を有する化合物から選択され、ここで：

a、b及びcは独立して、0又は1の整数となるよう選択され；

ただし a + b + c = 2 又は 3 であり；

20

R¹及び／又はR²は独立して、H、C₁₋₆アルキルを表し、上記アルキルは任意に、以下の基：ヒドロキシ(OH)、エーテル(OR_x)、アミノ(NH₂)、モノ置換アミノ(NR_xH)、ジ置換アミノ(NR_x¹R_x²)、ニトロ(NO₂)、ハロゲン、CF₃、CN、CONH₂、SO₂Me、CONHMe、環式C₁₋₅アルキルアミノ、イミダゾリル、C₁₋₆アルキルピペラジニル、モルホリノ、チオール(SH)、チオエーテル(SR_x)、テトラゾール、カルボキシ(COOH)、カルボン酸塩(COOR_x)、スルホキシ(S(=O)₂OH)、スルホン酸塩(S(=O)₂OR_x)、スルホニル(S(=O)₂R_x)、スルフィキシ(S(=O)OH)、スルフィン酸塩(S(=O)OR_x)、スルフィニル(S(=O)R_x)、ホスホノオキシ(OP(=O)(OH)₂)、及びリン酸塩(OP(=O)(OR_x)₂)のうちの1つ以上によって置換され、ここでR_x、R_x¹及びR_x²は、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₂₀ヘテロシクリル基又はC₅₋₂₀アリール基から選択され；

30

R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及びR⁸は独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₃₋₂₀ヘテロシクリル、C₅₋₂₀アリール、C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ(OH)、アミノ(NH₂)、モノ置換アミノ(NR_xH)、ジ置換アミノ(NR_x¹R_x²)、ニトロ(NO₂)、ハロゲン、CF₃、CN、CONH₂、SO₂Me、CONHMe、環式C₁₋₅アルキルアミノ、イミダゾリル、C₁₋₆アルキルピペラジニル、モルホリノ、チオール(SH)、チオエーテル(SR_x)、テトラゾール、カルボキシ(COOH)、カルボン酸塩(COOR_x)、スルホキシ(S(=O)₂OH)、スルホン酸塩(S(=O)₂OR_x)、スルホニル(S(=O)₂R_x)、スルフィキシ(S(=O)OH)、スルフィン酸塩(S(=O)OR_x)、スルフィニル(S(=O)R_x)、ホスホノオキシ(OP(=O)(OH)₂)、及びリン酸塩(OP(=O)(OR_x)₂)を表し、ここでR_x、R_x¹及びR_x²は、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₂₀ヘテロシクリル基又はC₅₋₂₀アリール基から選択され、上記置換基R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、又はR⁸のうちの2つ以上は任意に、互いに接続されて1つ以上の脂肪族又は芳香族環式構造を形成する。

40

【0161】

実施形態では、LMリンカー分子としては：

p - アミノベンジルオキシカルボニル - p - アミノベンジルオキシカルボニル；

p - アミノベンジルオキシカルボニル - p - アミノベンジルオキシカルボニル - p - アミノベンジルオキシカルボニル；

50

p - アミノシンナミルオキシカルボニル ;

p - アミノシンナミルオキシカルボニル - p - アミノベンジルオキシカルボニル ;

p - アミノ - ベンジルオキシカルボニル - p - アミノシンナミルオキシカルボニル ;

p - アミノシンナミルオキシカルボニル - p - アミノシンナミルオキシカルボニル ;

p - アミノフェニルペンタジエニルオキシカルボニル ;

p - アミノフェニルペンタジエニルオキシカルボニル - p - アミノシンナミルオキシカルボニル ;

p - アミノフェニルペンタジエニルオキシカルボニル - p - アミノベンジルオキシカルボニル ;

p - アミノフェニルペンタジエニルオキシカルボニル - p - アミノフェニルペンタジエニルオキシカルボニル ;

p - アミノベンジルオキシカルボニル (メチルアミノ) エチル (メチルアミノ) カルボニル ;

p - アミノシンナミルオキシカルボニル (メチルアミノ) エチル (メチルアミノ) カルボニル ;

p - アミノベンジルオキシカルボニル - p - アミノベンジルオキシカルボニル (メチルアミノ) エチル (メチルアミノ) カルボニル ;

p - アミノシンナミルオキシカルボニル - p - アミノベンジルオキシカルボニル (メチルアミノ) エチル (メチルアミノ) カルボニル ;

p - アミノベンジルオキシカルボニル - p - アミノシンナミルオキシカルボニル (メチルアミノ) エチル (メチルアミノ) - カルボニル ;

p - アミノシンナミルオキシカルボニル - p - アミノシンナミルオキシカルボニル (メチルアミノ) エチル (メチルアミノ) カルボニル ;

p - アミノベンジルオキシカルボニル - p - アミノベンジル ;

p - アミノベンジルオキシカルボニル - p - アミノベンジルオキシカルボニル - p - アミノベンジル ;

p - アミノシンナミル ;

p - アミノシンナミルオキシカルボニル - p - アミノベンジル ;

p - アミノベンジルオキシカルボニル - p - アミノシンナミル ;

p - アミノ - シンナミルオキシカルボニル - p - アミノシンナミル ;

p - アミノフェニルペンタジエニル ;

p - アミノフェニルペンタジエニルオキシカルボニル - p - アミノシンナミル ;

p - アミノフェニルペンタジエニルオキシカルボニル - p - アミノベンジル ; 及び

p - アミノフェニルペンタジエニルオキシカルボニル - p - アミノフェニルペンタジエニルが挙げられる。

【0162】

いくつかの実施形態では、B7 - H3 - ADCは、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個又は10個の細胞傷害性デュオカルマイシン部分を含み、これらは同一であってよく、又は個々に、このB7 - H3 - ADCの別の細胞傷害性デュオカルマイシン部分と同一であってよく、若しくは異なっていてよい。一実施形態では、このような細胞傷害性デュオカルマイシン部分はそれぞれ、別個のリンカー分子を介して、B7 - H3 - ADCのAbと複合体化される。あるいは2つ以上の細胞傷害性デュオカルマイシン部分が、同一のリンカー分子を介して、B7 - H3 - ADCのAbに付着してよい。

【0163】

細胞傷害性デュオカルマイシン部分は、当該技術分野で公知の手段によって、B7 - H3 - ADCのAbと複合体化されてよい (例えばYao, H. et al. (2016) "Methods to Design and Synthesize Antibody - Drug Conjugates (ADC)," Intl. J. Mol. Sci. 17(194):1-16); Behrens, C. R. et al. (2014) "Methods For Site - Specific Drug Conjugation To Antibodies," mAbs 6(1):46 - 53; Bouchard, H. et al. (2014) "Antibody - Drug Conjugates - A New Wave Of Cancer Dr

ugs,” *Bioorganic & Medicinal Chem. Lett* 24:5357 - 5363を参照)。システインのチオール基、リシン、グルタミン若しくはアルギニンのアミノ側基、又はグルタミン酸若しくはアスパラギン酸のカルボキシル基を用いて、リンカー分子 - 細胞傷害性デュオカルマイシン部分 (LM - D) を B7 - H3 - ADC の Ab と複合体化できる。ネイティブの抗体は、多数のリシン複合体化部位を含有し、従って抗体1つあたり複数の被複合体化分子に連結できる。実際には、コンジュゲーションが、およそ20個の異なるリシン残基において、重鎖及び軽鎖の両方に発生する (mAbひとつあたり40個のリシン)、ペプチドマッピングが決定されている。従って、100万を超える異なるADC種を生成できる。システインコンジュゲーションは、1~4つの鎖間ジスルフィド結合の還元後に発生するため、このコンジュゲーションは、ネイティブVL及びVHドメインにおいて、8つの露出されたスルヒドリル基に限定される。しかしながら、望ましい場合には、更なる反応性 (例えばリシン、システイン、セレノシステイン等) 残基を、抗体に (例えばVLドメイン及び／若しくはVHドメイン並びに／又は定常ドメイン内に) 組み込んでよい。例えば1つ以上のネイティブアミノ酸残基を、システイン残基で置換してよい。アンバー終止コドン抑制因子 tRNA / aaRS ペアを用いて、非天然アミノ酸 (例えば p - アセチルフェニルアラニン) を抗体に遺伝子的に組み込んでよい (例えば Behrens CR, and Liu B. (2014) “Methods For Site - Specific Drug Conjugation To Antibodies,” *mAbs* 6(1):46 - 53. doi:10.4161/mabs.26632; Panowski, S., et al. (2014) “Site - Specific Antibody Drug Conjugates For Cancer Therapy,” *mAbs*, 6(1), 34-45, doi:10.4161/mabs.27022; 及び国際公開第2008/070593号を参照)。あるいは、又は更に、酵素 (例えばグリコトランスフェラーゼ) を用いて、リンカー分子 - 細胞傷害性デュオカルマイシン部分 (LM - D) を B7 - H3 - ADC の Ab と複合体化してよい。グリコトランスフェラーゼプラットフォームは、糖部分を抗体上のグリコシル化部位 (例えばヒト IgG 抗体の Fc ドメインの N297 位置) に付着させ、これは、リンカー分子として機能して、細胞傷害性デュオカルマイシン部分 (D) を B7 - H3 - ADC の Ab と複合体化できる。あるいは、トランスグルタミナーゼを用いて、遊離アミノ基とグルタミン側鎖との間の共有結合の形成を触媒してよい。

【0164】

例示的なトランスグルタミナーゼは、*Streptovorticillium mobaraense* 由来の市販のトランスグルタミナーゼ (mTG) である (Pasternack, R. et al. (1998) “Bacterial Pro - Transglutaminase From *Streptovorticillium mobaraense* - Purification, Characterisation And Sequence Of The Zymogen,” *Eur. J. Biochem.* 257(3):570 - 576; Yokoyama, K. et al. (2004) “Properties And Applications Of Microbial Transglutaminase,” *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 64:447 - 454)。この酵素は、グリコシル化抗体の Fc ドメイン中の天然発生グルタミン残基をいずれも認識しないが、VLドメイン及び／若しくはVHドメイン並びに／又は定常ドメインに組み込むことができるテトラペプチド LLQL (配列番号21) を認識する (Jeger, S. et al. (2010) “Site - Specific And Stoichiometric Modification Of Antibodies By Bacterial Transglutaminase,” *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* 49:9995 - 9997)。このような考察は、Panowski, S. et al. (2014) “Site - Specific Antibody Drug Conjugates For Cancer Therapy,” *mAbs* 6(1):34 - 45によって概説されている。

【0165】

B. デュオカルマイシン部分

デュオカルマイシンは、初めはストレプトマイセス属の微生物から単離された一連の関連天然産物のメンバーであり、強力な抗腫瘍抗生物質である (Dokter, W. et al. (2014) “Preclinical Profile of the HER2 - Targeting ADC SYD983/SYD985: Introduction of a New Duocarmycin - Based Linker - Drug Platform,” *Mol. Cancer Ther.* 13(11):2618 - 2629; Boger, D.L. et al. (1991). “Duocarmycins - A New Class Of Sequence Selective DNA Minor Groove Alkylating

Agents,” Chemtracts: Organic Chemistry 4 (5): 329 - 349 (1991); Tercel et al. (2013) “The Cytotoxicity Of Duocarmycin Analogues Is Mediated Through Alkylation Of DNA, Not Aldehyde Dehydrogenase 1: A Comment,” Chem. Int. Ed. Engl. 52(21):5442 - 5446; Boger, D.L. et al. (1995) “CC - 1065 And The Duocarmycins: Unraveling The Keys To A New Class Of Naturally Derived DNA Alkylating Agents,” Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.) 92(9):3642 - 3649; Cacciari, B. et al. (2000) “CC - 1065 And The Duocarmycins: Recent Developments,” Expert Opinion on Therapeutic Patents 10(12):1853 - 1871を参照)。

【0166】

天然のデュオカルマイシンとしては、デュオカルマイシンA、デュオカルマイシンB1、デュオカルマイシンB2、デュオカルマイシンC1、デュオカルマイシンC2、デュオカルマイシンD、デュオカルマイシンSA、及びCC - 1065が挙げられる(国際公開第2010/062171号; Martin, D.G. et al. (1980) “Structure Of CC - 1065 (NSC 298223), A New Antitumor Antibiotic,” J. Antibiotics 33:902 - 903; Boger, D.L. et al. (1995) “CC - 1065 And The Duocarmycins: Unraveling The Keys To A New Class Of Naturally Derived DNA Alkylating Agents,” Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.) 92:3642 - 3649)。

10

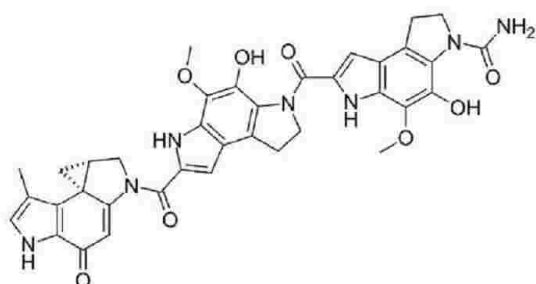
20

30

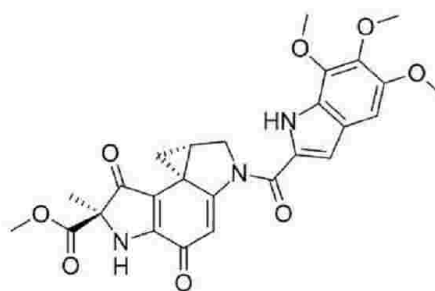
40

50

【化 9】

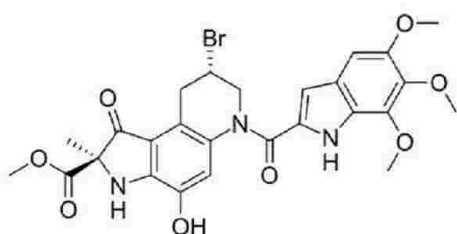


CC-1065

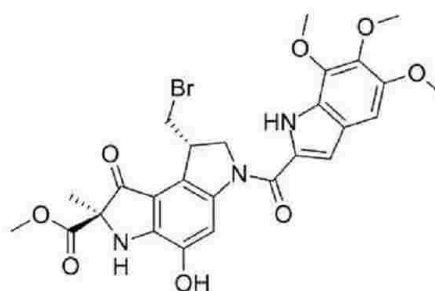


デュオカルマイシン A

10

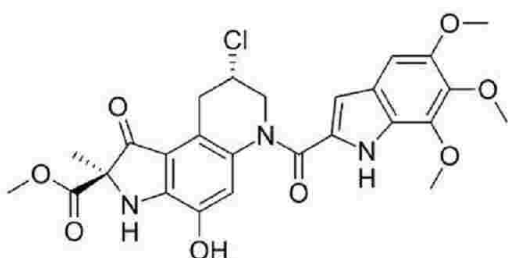


デュオカルマイシン B1

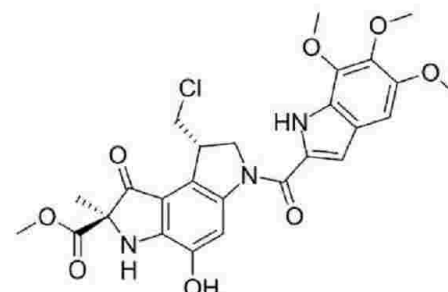


デュオカルマイシン B2

20

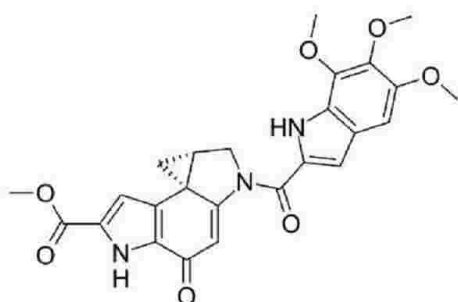


デュオカルマイシン C1



デュオカルマイシン C2

30



デュオカルマイシン SA

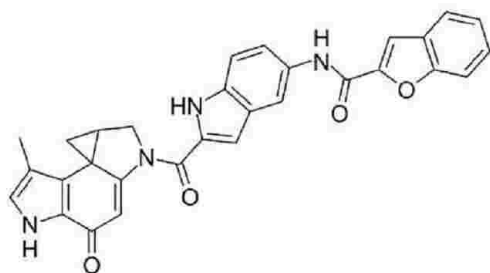
40

【0167】

好適な合成デュオカルマイシン類似体としては、アドゼレシン、ビゼレシン、カルゼルシン（U - 80244）及びスピロデュオカルマイシン（spiro-DUBA）が挙げられる（Dokter, W. et al. (2014) “Preclinical Profile of the HER2 - Targeting ADC SYD983/SYD985: Introduction of a New Duocarmycin - Based Linker - Drug Platform,” Mol. Cancer Ther. 13(11):2618 - 2629; Elgersma, R.C. et al. (2014) “Design, Synthesis, and Evaluation of Linker - Duocarmycin Payloads: Toward Selection of HER2 - Targeting Antibody-Drug Conjugate SYD985,” Mol. Pharmaceut. 12:1813 - 1835）：

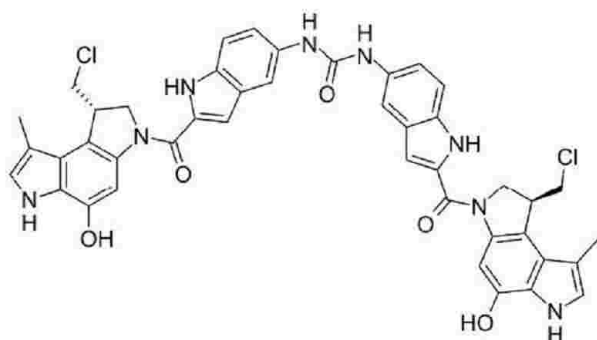
50

【化 10】



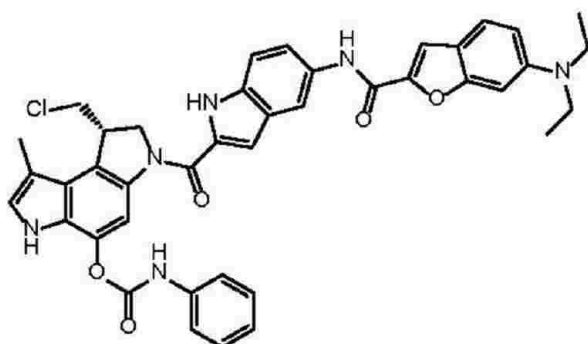
アドゼレシン

10



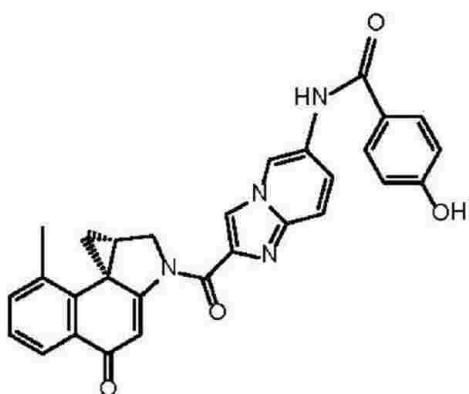
ビゼレシン

20



カルゼレシン

30

DUBA (スピロ-デュオカルマイ
シン ; spiro-DUBA)

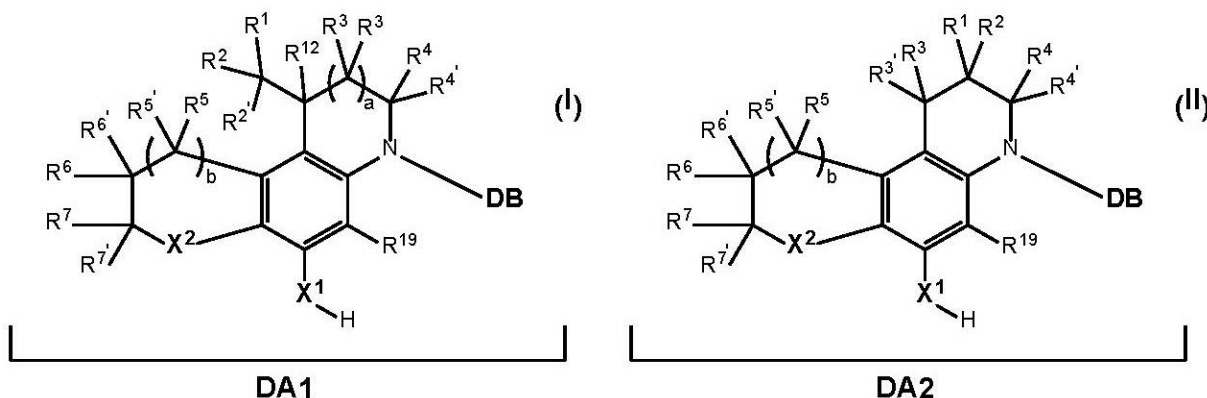
40

【0168】

更なる合成デュオカルマイシン類似体としては、国際公開第2010/062171号
に開示されているもの、及び特に式：

50

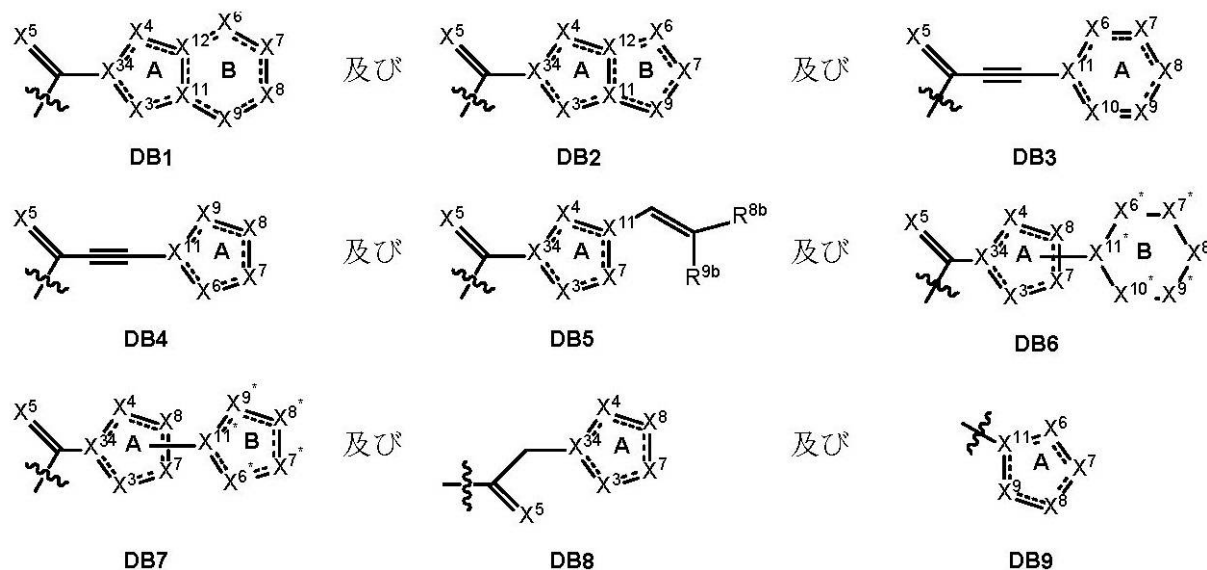
【化 1 1】



10

を有する類似体、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物若しくは溶媒和物が挙げられ、ここでDBはDNA結合部分であり：

【化 1 2】



20

30

からなる基から選択され、ここで：

Rは脱離基であり；

R²、R^{2'}、R³、R^{3'}、R⁴、R^{4'}、R¹²及びR¹⁹は独立して、H、OH、SH、N H₂、N₃、NO₂、NO、CF₃、CN、C(O)NH₂、C(O)H、C(O)OH、ハロゲン、Ra、SR^a、S(O)R^a、S(O)2R^a、S(O)OR^a、S(O)2OR^a、OS(O)R^a、OS(O)2R^a、OS(O)OR^a、OS(O)2OR^a、OR^a、NHR^a、N(R^a)R^b、+N(R^a)(R^b)R^c、P(O)(OR^a)(OR^b)、OP(O)(OR^a)(OR^b)、SiR^aR^bR^c、C(O)R^a、C(O)OR^a、C(O)N(R^a)R^b、OC(O)R^a、OC(O)OR^a、OC(O)N(R^a)R^b、N(R^a)C(O)R^b、N(R^a)C(O)OR^b及びN(R^a)C(O)N(R^b)R^cから選択され、ここでR^a、R^b及びR^cは独立して、H及び任意に置換されたC₁₋₃アルキル若しくはC₁₋₃ヘテロアルキルから選択され、又はR³+R^{3'}及び／若しくはR⁴+R^{4'}は独立して、=O、=S、=NOR¹⁸、=C(R¹⁸)R^{18'}及び=NR¹⁸から選択され、R¹⁸及びR^{18'}は独立して、H及び任意に置換されたC₁₋₃アルキルから選択され、R²、R^{2'}、R³、R^{3'}、R⁴、R^{4'}及びR¹²のうちの2つ以上は、1つ以上の結合によって連結されて、1つ以上の任意に置換された炭素環及び／又は複素環を形成し；

40

X²はO、C(R¹⁴)(R^{14'})及びNR^{14'}から選択され、ここでR¹⁴及びR^{14'}は、

50

R^7 に関して定義されたものと同一の意味を有し、かつ独立して選択され、又は $R^{14'}$ 及び $R^{7'}$ は不在であり、これによって $R^{7'}$ 及び $R^{14'}$ を担持するよう指定された原子間に二重結合がもたらされ；

R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ 、 R^7 及び $R^{7'}$ は独立して、H、OH、SH、 NH_2 、 N_3 、 NO_2 、 NO 、 CF_3 、 CN 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)OH$ 、ハロゲン、 R^e 、 SR^e 、 $S(O)R^e$ 、 $S(O)_2R^e$ 、 $S(O)OR^e$ 、 $S(O)_2OR^e$ 、 $OS(O)R^e$ 、 $OS(O)_2R^e$ 、 $OS(O)OR^e$ 、 $OS(O)_2OR^e$ 、 OR^e 、 NHR^e 、 $N(R^e)R^f$ 、 $+N(R^e)(R^f)R^g$ 、 $P(O)(OR^e)(OR^f)$ 、 $OP(O)(OR^e)(OR^f)$ 、 $SiR^eR^fR^g$ 、 $C(O)R^e$ 、 $C(O)OR^e$ 、 $C(O)N(R^e)R^f$ 、 $OC(O)R^e$ 、 $OC(O)OR^e$ 、 $OC(O)N(R^e)R^f$ 、 $N(R^e)C(O)R^f$ 、 $N(R^e)C(O)OR^f$ 、 $N(R^e)C(O)N(R^f)R^g$ 及び水溶性基から選択され、ここで

R^e 、 R^f 及び R^g は独立して、H 及び任意に置換された $(CH_2CH_2O)_{ee}CH_2CH_2X^{13}R^{e1}$ 、 C_{1-15} アルキル、 C_{1-15} ヘテロアルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、 C_{1-15} ヘテロシクロアルキル、 C_{5-15} アリール又は C_{1-15} ヘテロアリールから選択され、ここで ee は 1～1000 から選択され、 X^{13} は O、S 及び NR^{f1} から選択され、また R^{f1} 及び R^{e1} は独立して、H 及び C_{1-3} アルキルから選択され、 R^e 、 R^f 、及び／又は R^g の任意の置換基のうちの 1 つ以上は、任意に水溶性基であり、 R^e 、 R^f 及び R^g のうちの 2 つ以上は任意に、1 つ以上の結合によって連結されて 1 つ以上の任意に置換された炭素環及び／又は複素環を形成し；

あるいは $R^5 + R^{5'}$ 及び／若しくは $R^6 + R^{6'}$ 及び／若しくは $R^7 + R^{7'}$ は独立して、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NOR^{e3}$ 、 $=C(R^{e3})R^{e4}$ 及び $=NR^{e3}$ 、 R^{e3} から選択され、また R^{e4} は独立して、H 及び任意に置換された C_{1-3} アルキルから選択されるか、又は $R^{5'} + R^{6'}$ 及び／若しくは $R^{6'} + R^{7'}$ 及び／若しくは $R^{7'} + R^{14'}$ は不在であり、これによって $R^{5'} + R^{6'}$ 及び／若しくは $R^{6'} + R^{7'}$ 及び／若しくは $R^{7'} + R^{14'}$ それぞれを担持するよう指定された原子間に二重結合がもたらされ、 R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ 、 R^7 、 $R^{7'}$ 、 R^{14} 及び $R^{14'}$ のうちの 2 つ以上は任意に、1 つ以上の結合によって連結されて 1 つ以上の任意に置換された炭素環及び／又は複素環を形成し；

X^1 は O、S 及び NR から選択され、ここで R は、H 及び任意に置換された C_{1-8} アルキル又は C_{1-8} ヘテロアルキルから選択され、他のいずれの置換基と連結されず；

X^3 は、O、S、 $C(R^{15})R^{15'}$ 、 $-C(R^{15})(R^{15'})-C(R^{15''})(R^{15'''})-$ 、 $-N(R^{15})-N(R^{15'})-$ 、 $-C(R^{15})(R^{15'})-N(R^{15''})-$ 、 $-N(R^{15''})-C(R^{15})(R^{15'})-$ 、 $-C(R^{15})(R^{15'})-O-$ 、 $-O-C(R^{15})(R^{15'})-$ 、 $-C(R^{15})(R^{15'})-S-$ 、 $-S-C(R^{15})(R^{15'})-$ 、 $-C(R^{15})=C(R^{15'})-$ 、 $=C(R^{15})-C(R^{15'})=$ 、 $-N=C(R^{15'})-$ 、 $=N-C(R^{15'})=$ 、 $-C(R^{15})=N-$ 、 $=C(R^{15})-N=$ 、 $-N=N-$ 、 $=N-N=$ 、 CR^{15} 、 N 、 NR^{15} から選択され、又は DB1 及び DB2 では、 $-X^3-$ は $-X^{3a}$ 及び $X^{3b}-$ を表し、ここで X^{3a} は X^{34} に接続され、 X^{34} と X^4 との間には二重結合が存在し、また X^{3b} は X^{11} に接続され、ここで X^{3a} は独立して、H 及び任意に置換された $(CH_2CH_2O)_{ee}CH_2CH_2X^{13}R^{e1}$ 、 C_{1-8} アルキル又は C_{1-8} ヘテロアルキルから選択され、他のいずれの置換基と連結されず；

X^4 は、O、S、 $C(R^{16})R^{16'}$ 、 NR^{16} 、 N 及び CR^{16} から選択され；

X^5 は、O、S、 $C(R^{17})R^{17'}$ 、 NOR^{17} 及び NR^{17} から選択され、ここで R^{17} 及び $R^{17'}$ は独立して、H 及び任意に置換された C_{1-8} アルキル又は C_{1-8} ヘテロアルキルから選択され、他のいずれの置換基と連結されず；

X^6 は、 CR^{11} 、 $CR^{11}(R^{11'})$ 、 N 、 NR^{11} 、O 及び S から選択され；

X^7 は、 CR^8 、 $CR^8(R^{8'})$ 、 N 、 NR^8 、O 及び S から選択され；

X^8 は、 CR^9 、 $CR^9(R^{9'})$ 、 N 、 NR^9 、O 及び S から選択され；

X^9 は、 CR^{10} 、 $CR^{10}(R^{10'})$ 、 N 、 NR^{10} 、O 及び S から選択され；

X^{10} は、 CR^{20} 、 $CR^{20}(R^{20'})$ 、 N 、 NR^{20} 、O 及び S から選択され；

X^{11} は、C、 CR^{21} 及び N から選択され、又は $X^{11}-X^{3b}$ は、 CR^{21} 、 $CR^{21}(R^{21'})$ 、

^{1'}、N、NR²¹、O及びSから選択され；

X¹²は、C、CR²²及びNから選択され；

X^{6*}、X^{7*}、X^{8*}、X^{9*}、X^{10*}及びX^{11*}は、それぞれX⁶、X⁷、X⁸、X⁹、X¹⁰及びX¹¹に関して定義されたものと同一の意味を有し、また独立して選択され；

X³⁴は、C、CR²³及びNから選択され；

DB6及びDB7のX^{11*}の環B原子は、環Aの環式原子に接続され、これによりDB6及びDB7の環A及び環Bは単一結合によって直接接続され；

ダッシュで描かれた二重結合は、指示されている結合が単一結合又は任意に非局在化された非累積二重結合であってよいことを意味しており；

R⁸、R^{8'}、R⁹、R^{9'}、R¹⁰、R^{10'}、R¹¹、R^{11'}、R¹⁵、R^{15'}、R^{15''}、R^{15'''}、R¹⁶、R^{16'}、R²⁰、R^{20'}、R²¹、R^{21'}、R²²及びR²³はそれぞれ独立して、H、OH、SH、NH₂、N₃、NO₂、NO、CF₃、CN、C(O)NH₂、C(O)H、C(O)OH、ハロゲン、R^h、SR^h、S(O)R^h、S(O)₂R^h、S(O)OR^h、S(O)₂OR^h、OS(O)R^h、OS(O)₂R^h、OS(O)OR^h、OS(O)₂OR^h、OR^h、NHR^h、N(R^h)Rⁱ、⁺N(R^h)(Rⁱ)R^j、P(O)(OR^h)(ORⁱ)、OP(O)(OR^h)(ORⁱ)、SiR^hRⁱR^j、C(O)R^h、C(O)OR^h、C(O)N(R^h)Rⁱ、OC(O)R^h、OC(O)OR^h、OC(O)N(R^h)Rⁱ、N(R^h)C(O)Rⁱ、N(R^h)C(O)ORⁱ、N(R^h)C(O)N(Rⁱ)R^j及び水溶性基から選択され；ここで

R^h、Rⁱ及びR^jは独立して、H及び任意に置換された(CH₂CH₂O)_{ee}CH₂CH₂X¹³R^{e1}、C₁₋₁₅アルキル、C₁₋₁₅ヘテロアルキル、C₃₋₁₅シクロアルキル、C₁₋₁₅ヘテロシクロアルキル、C₅₋₁₅アリール、又はC₁₋₁₅ヘテロアリールから選択され、R^h、Rⁱ及び／又はR^jの任意の置換基のうちの1つ以上は任意に、水溶性基であり、R^h、Rⁱ及びR^jのうちの2つ以上は任意に、1つ以上の結合によって連結されて1つ以上の任意に置換された炭素環及び／又は複素環を形成し；

あるいは、R⁸+R^{8'}及び／又はR⁹+R^{9'}及び／又はR¹⁰+R^{10'}及び／又はR¹¹+R^{11'}及び／又はR¹⁵+R^{15'}及び／又はR^{15''}+R^{15'''}及び／又はR¹⁶+R^{16'}及び／又はR²⁰+R^{20'}及び／又はR²¹+R^{21'}は独立して、=O、=S、=NOR^{h1}、=C(R^{h1})R^{h2}及び=NR^{h1}から選択され、R^{h1}及びR^{h2}は独立して、H及び任意に置換されたC₁₋₃アルキルから選択され、R⁸、R^{8'}、R⁹、R^{9'}、R¹⁰、R^{10'}、R¹¹、R^{11'}、R¹⁵、R^{15'}、R^{15''}、R^{15'''}、R¹⁶、R²⁰、R^{20'}、R²¹、R^{21'}、R²²及びR²³のうちの2つ以上は任意に、1つ以上の結合によって連結されて1つ以上の任意に置換された炭素環及び／又は複素環を形成し；

R^{8b}及びR^{9b}は独立して選択され、またこれらが他のいずれの置換基と連結し得ないことを除いて、R⁸と同一の意味を有し；

R⁴及びR^{4'}のうちの一方と、R¹⁶及びR^{16'}のうちの一方とは任意に、1つ以上の結合によって連結されて1つ以上の任意に置換された炭素環及び／又は複素環を形成してよく；

R⁴及びR^{4'}のうちの一方と、R¹⁶及びR^{16'}のうちの一方とは任意に連結してよく；

R²、R^{2'}、R³及びR^{3'}のうちの1つと、R⁵及びR^{5'}のうちの一方とは任意に、1つ以上の結合によって連結されて1つ以上の任意に置換された炭素環及び／又は複素環を形成してよく；

a及びbは独立して0及び1から選択され；

DB部分は、DAI、DA2、DAI'又はDA2'部分を含まず；

DB1の環Bは複素環であり；

DB1のX³が-X^{3a}及びX^{3b}-を表し、かつ環Bが芳香族である場合、上記環B上の2つの近接した置換基は連結して、上記環Bに融合した、任意に置換された炭素環又は複素環を形成し；

DB2のX³が-X^{3a}及びX^{3b}-を表し、かつ環Bが芳香族である場合、上記環B上の2つの近接した置換基は連結して：上記環Bに融合した、任意に置換された複素環；上記

10

20

30

40

50

環 B に融合した、任意に置換された非芳香族炭素環；又は上記環 B に融合し、かつヒドロキシ基、一次アミノ基又は二次アミノ基を含有する少なくとも 1 つの置換基が付着した、置換された芳香族炭素環を形成し、上記一次又は二次アミンは芳香環系中の環式原子でも、アミドの一部でもなく；

D B 2 の環 A が 6 員芳香環である場合、環 B 上の置換基は、環 B に融合した環を形成するように連結せず；

D B 8 の環 A 上の 2 つの近接した置換基は連結して、任意に置換された炭素環又は複素環を形成し、これは上記環 A に融合して二環式部分を形成し、これに環がこれ以上融合せず；

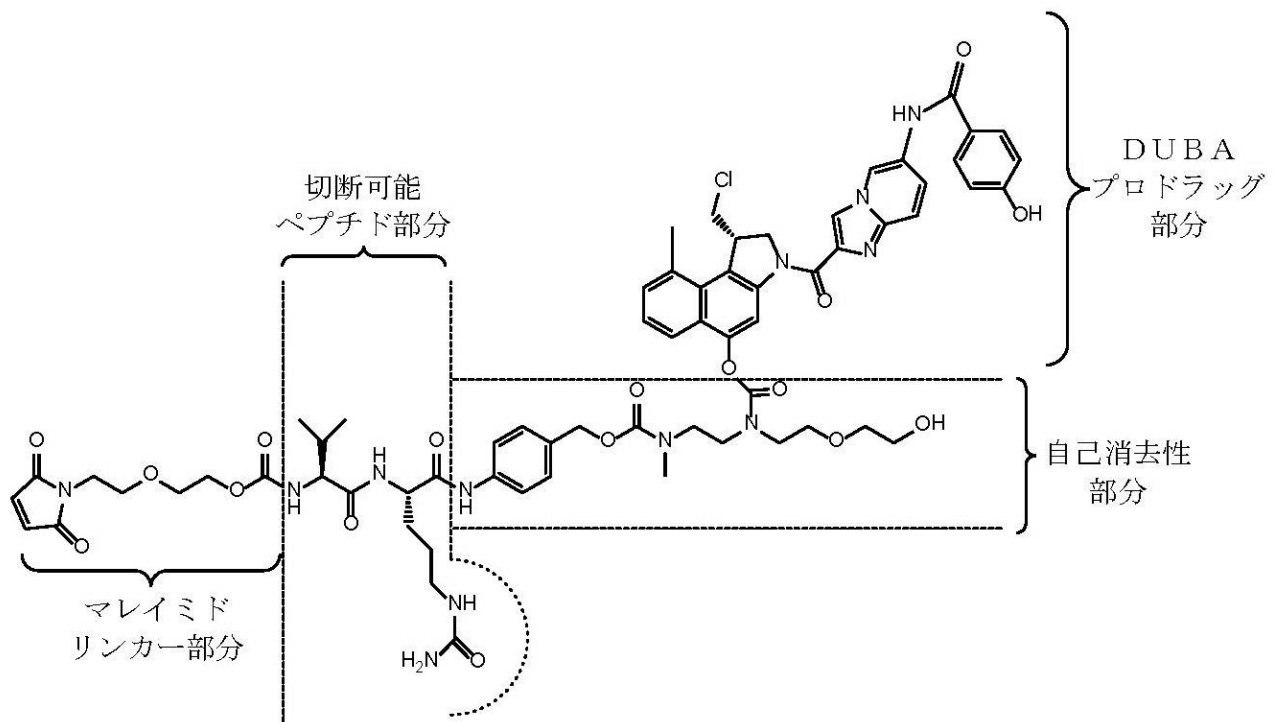
D B 9 の環 A は、上記環 A に融合したいずれの環と共に、少なくとも 2 つのヘテロ原子を含有する。

10

【0169】

上述のリンカー分子は、上で示したように、チオール - マレイミドの化学的作用を用いて、システインチオール基と複合体化できる。いくつかの実施形態では、細胞傷害性デュオカルマイシン部分は、プロドラッグである。例えば、プロドラッグである *sec o* - D U B A を、切断可能ペプチド部分を介してマレイミドリンカー部分に結合した自己消去性部分と複合体化できる。

【化13】



20

30

スキーム 1

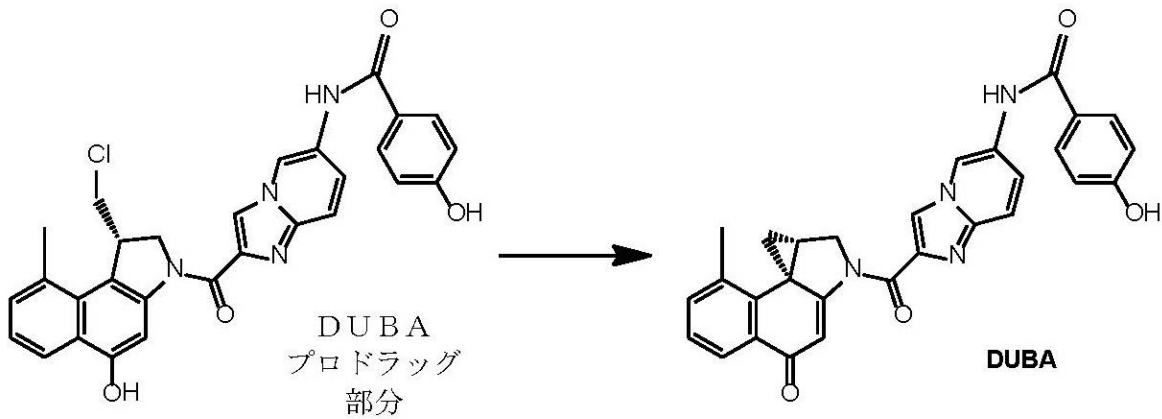
40

【0170】

この分子のマレイミドリンカー部分は、B 7 - H 3 - A D C の A b 部分の V L ドメイン及び／若しくは V H ドメイン並びに／又は定常ドメインのシステイン残基のチオール基と複合体化できる。これに続く、切断可能ペプチド部分のタンパク質分解切断の後、自己消去性部分の自発的な消去が発生し、これはセコ - デュオカルマイシン (*sec o* - D U B A) の放出につながり、これは自然に転位して、活性薬物 D U B A を形成する：

50

【化 1 4】



スキーム 2

(Dokter, W. et al. (2014) “Preclinical Profile of the HER2 - Targeting ADC SYD983/SYD985: Introduction of a New Duocarmycin - Based Linker - Drug Platform,” Mol. Cancer Ther. 13(11):2618 - 2629を参照)

【0171】

B7 - H3 - デュオカルマイシン薬物部分複合体の生産のための非限定的な方法では、Elgersma, R.C. et al. (2014) “Design, Synthesis, and Evaluation of Linker - Duocarmycin Payloads: Toward Selection of HER2 - Targeting Antibody-Drug Conjugate SYD985,” Mol. Pharmaceut. 12:1813 - 1835による方法、又は国際公開第2011/133039号の方法が採用される。従って、抗B7 - H3抗体又は抗体断片のVL又はVH鎖のチオール含有基は、マレイミドリンカー部分 - 切断可能ペプチド部分 - 自己消去性部分によって、seco - DUBA又は他のプロドラッグと複合体化される（スキーム3A）：

10

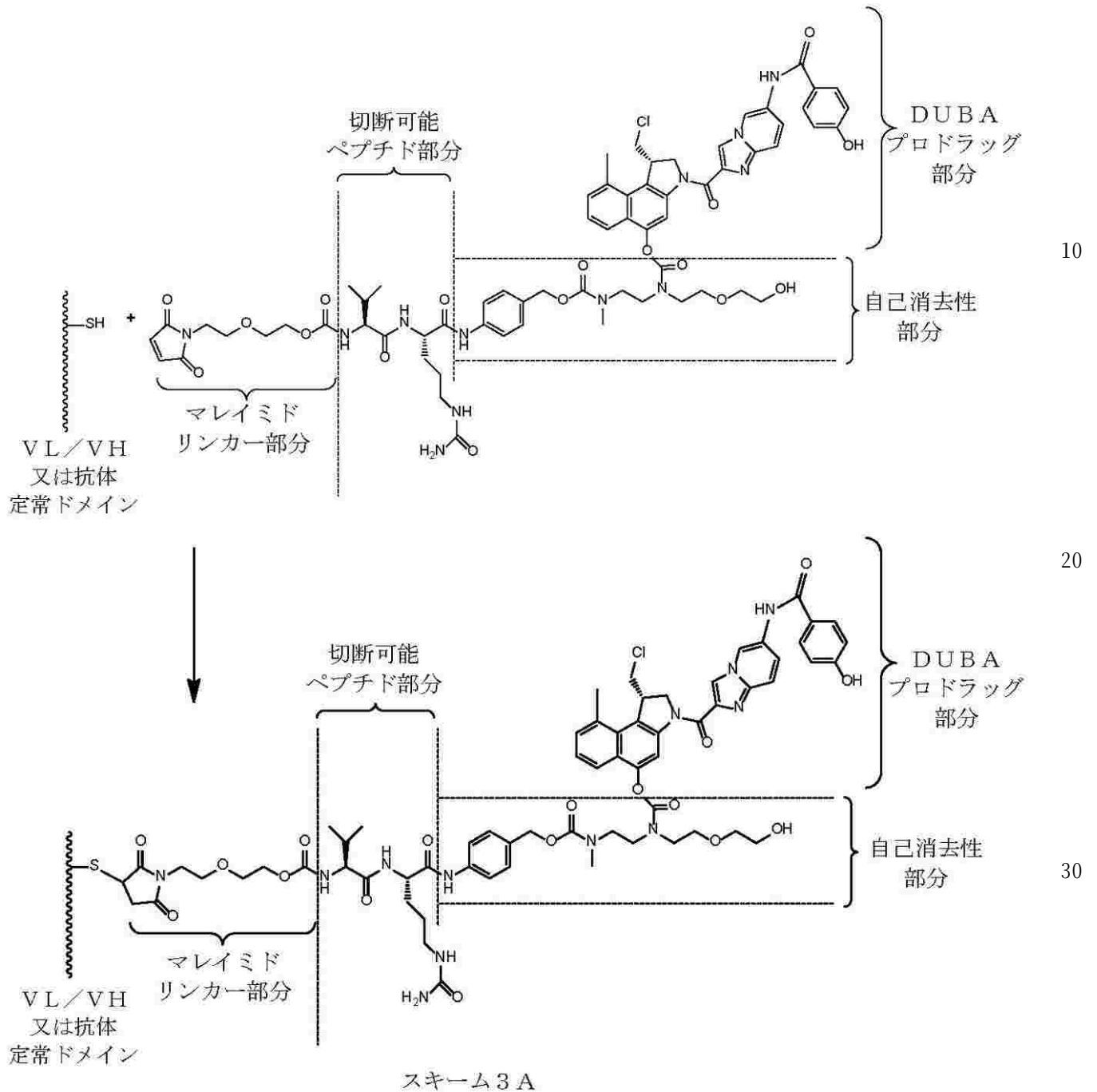
20

30

40

50

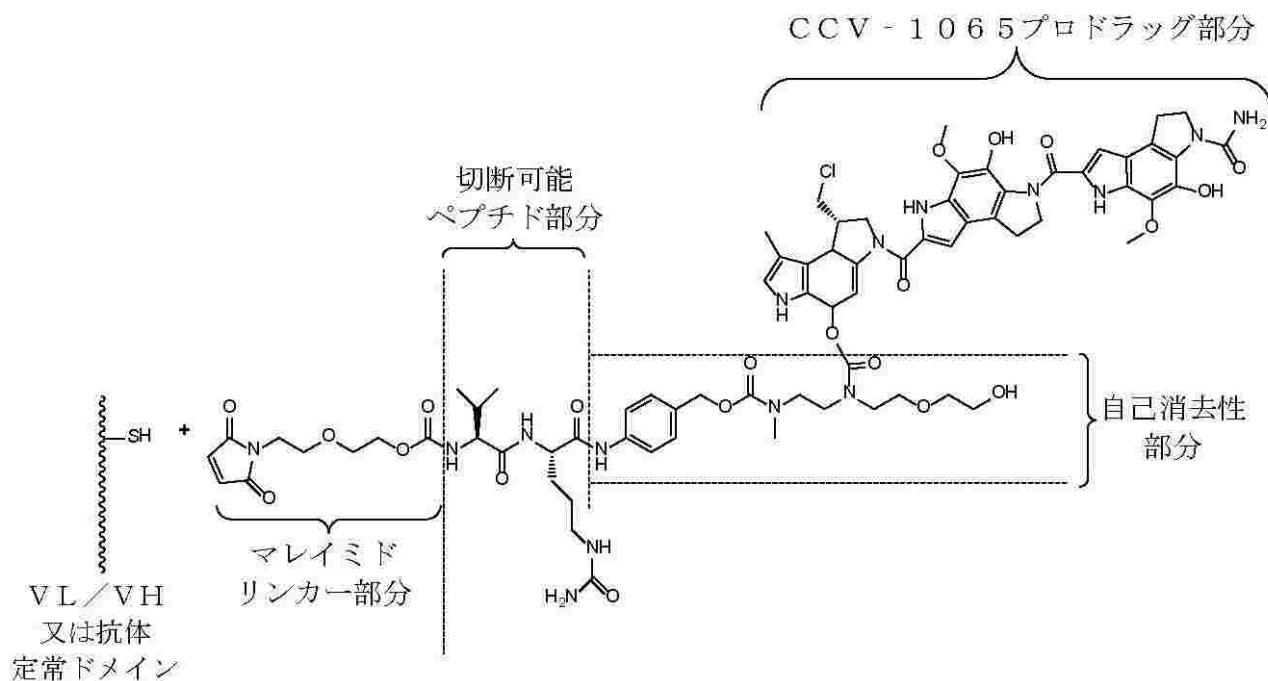
【化 1 5】



【0172】

本開示はDUBAプロドラッグに関して例示されているが、代わりにスキーム3Bに示すように、他のプロドラッグ、例えばCC-1065を採用してもよい。

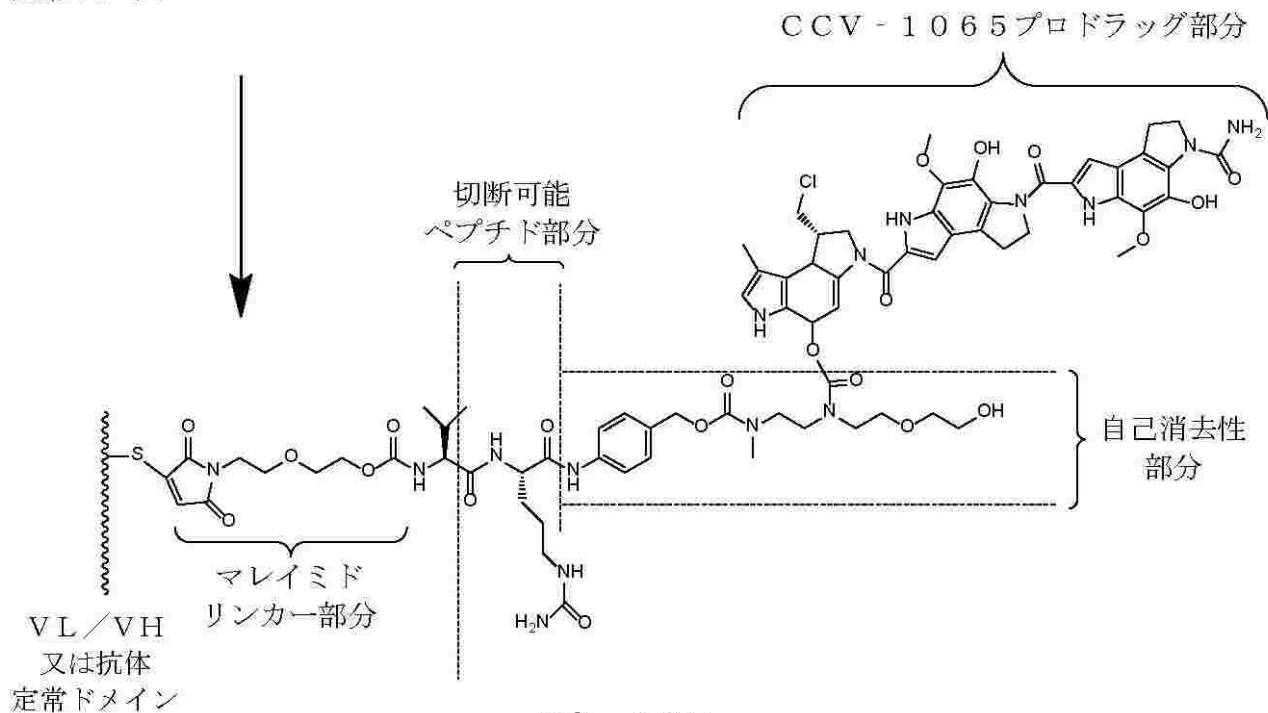
【化 1 6】



10

20

30



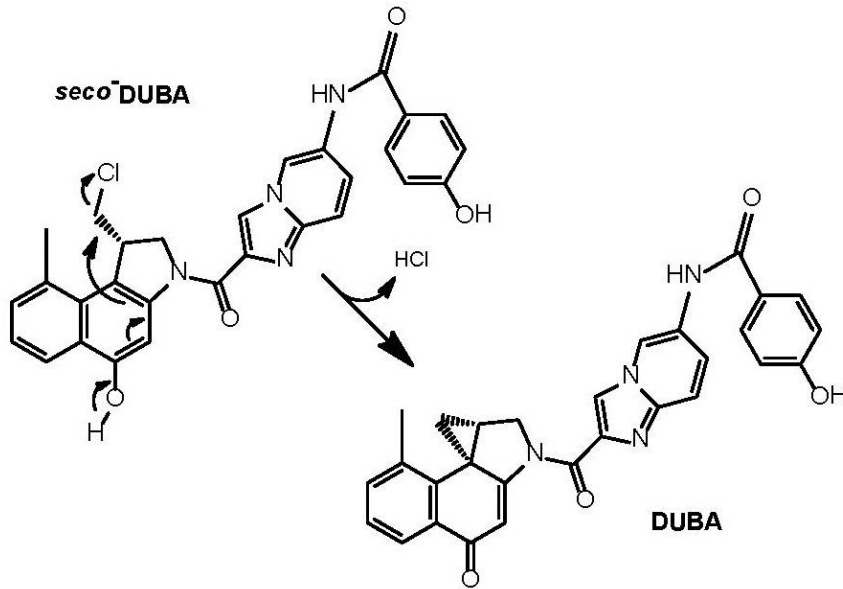
40

50

【0173】

切断可能ペプチド部分の切断及び自己消去性部分の消去後、プロドラッグ部分は、W i n s t e i nスピロ環化を経て活性薬物を（例えばスキーム 3 Cに示すように、s e c o - D U B A（セコ・デュオカルマイシン、即ちプロドラッグ）からD U B A（本明細書中ではs p i r o - D U B A又はスピロ・デュオカルマイシンとも呼ばれる）を）もたらすと考えられる。

【化 17】



スキーム 3 C

【0174】

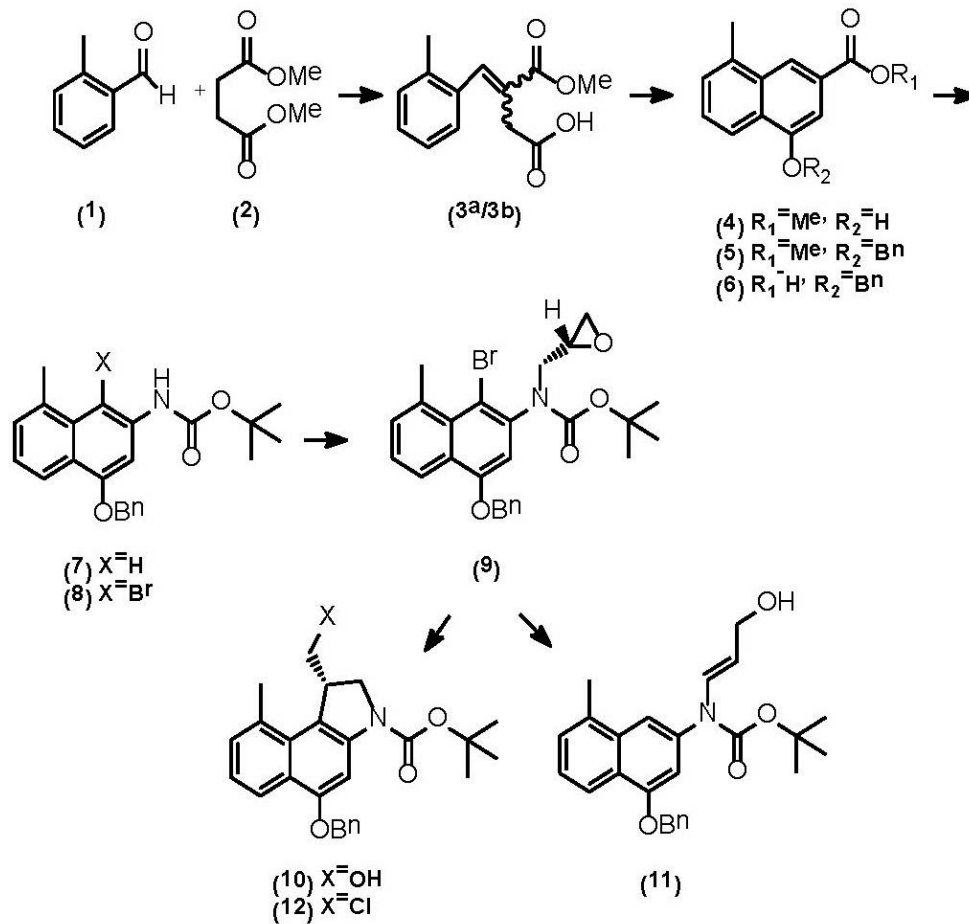
seco-DUBAは、対応するDNAアルキル化及びDNA結合部分（例えばElgerma, R.C. et al. (2014) “Design, Synthesis, and Evaluation of Linker-Duocarmycin Payloads: Toward Selection of HER2-Targeting Antibody-Drug Conjugate SYD985,” Mol. Pharmaceut. 12:1813-1835に記載されているような1, 2, 9, 9a-テトラヒドロシクロプロパ-[c]ベンゾ[e]インドール-4-オン骨格）から調製される（Boger, D.L. et al. (1989) “Total Synthesis and Evaluation of (±)-N-(tert-Butoxycarbonyl)-CBI, (±)-CBI-CDPI1, and (±)-CBI-CDPI2: CC-1065 Functional Agents Incorporating the Equivalent 1,2,9,9a-Tetrahydrocyclopropa[1,2-c]benz[1,2-e]indol-4-one (CBI) Left-Hand Subunit,” J. Am. Chem. Soc. 111:6461-6463; Boger, D.L. et al. (1992) “DNA Alkylation Properties of Enhanced Functional Analogs of CC-1065 Incorporating the 1,2,9,9a-Tetrahydrocyclopropa[1,2-c]benz[1,2-e]indol-4-one (CBI) Alkylation Subunit,” J. Am. Chem. Soc. 114:5487-5496を参照）。

【0175】

スキーム3Dは、DUBAのためのDNA-アルキル化部分の合成を示すことによって、本開示を例示する。o-トルアルデヒド（1）とコハク酸ジメチル（2）とを反応させて、ストッベ縮合によって酸（3a/3b）の混合物を生成する。この酸の混合物の環の閉鎖は、トリフルオロ酢酸無水物を用いて達成でき、これによりアルコール（4）が得られ、次にこれを塩化ベンジルで保護してベンジルエーテル（5）を得る。メチルエステル基を確実に加水分解することにより、カルボン酸（6）が得られ、これをトルエン及びtert-ブチルアルコールの混合物中でクルチウス転位させて、カルバメート（7）を得る。N-ブロモスクシンイミドでの臭素化により、臭化物（8）を得る。臭化物（8）をカリウムtert-ブトキシドの存在下において（S）-グリシジルノシレートでアルキル化して、エポキシド（9）を得る。n-ブチルリチウムとの反応は、所望の化合物（10）と、脱臭素化され転位された誘導体（11）とをもたらす。溶媒としてテトラヒドロフランを用い、反応温度を-25~-20℃に維持した場合、所望の化合物（10）の収率は比較的高くなる。これらの条件下において、所望の化合物（10）と、脱臭素化され転位された誘導体（11）とは、およそ1:1の比率で得ることができる。p-トルエンスルホン酸での後処理により、脱臭素化され転位された誘導体（11）が（7）へと変換さ

れ、これにより所望の化合物（１０）の回収が支援される。（１０）中のヒドロキシル基のメシル化と、これに続く塩化リチウムを用いた塩化物置換とにより、重要な中間体（１２）が得られる。

【化１８】

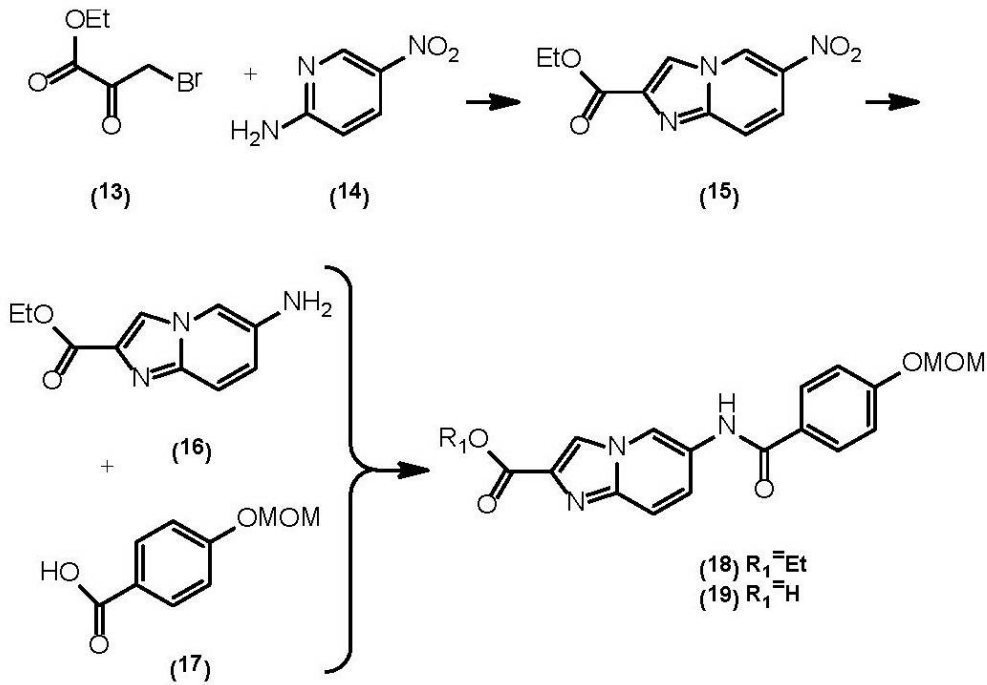


スキーム 3 D

【 0 1 7 6 】

スキーム 3 E は、DUBA のための DNA 結合部分の合成を示すことによって、本開示を例示する。チチバピン環化反応を、プロモピルビン酸エチル（１３）と 5 - ニトロピリジン - 2 - アミン（１４）との間で進行させることができ、これによりニトロ化合物（１５）が得られる。酸性条件下での亜鉛を用いたニトロ基の還元により、アミン（１６）を得る。クロロメチルメチルエーテルとの反応及びこれに続くエステル加水分解（国際公開第 2 0 0 4 / 0 8 0 9 7 9 号を参照）によってメチル 4 - ヒドロキシベンゾエートから調製された、メトキシメチル（MOM）被保護 4 - ヒドロキシ安息香酸（１７）との結合によって、エチルエステル（１８）が得られ、これを水性 1, 4 - ジオキサン中において水酸化ナトリウムで加水分解することによって、酸（１９）を得ることができる。

【化 19】



スキーム 3 E

【0177】

次に、*seco*-DUBA（本明細書中でセコ・デュオカルマイシンとも呼ばれる）を、DNA-アルキル化単位（12）及びDNA結合部分（19）から合成する。*tert*-ブトキシドカルボニル（Boc）保護基を酸性条件下で（12）から除去して、アミン（20）を形成する。アミン（20）と化合物（19）とのEDC仲介型結合により、被保護化合物（21）が得られ、次にこれを2つの連続したステップ（（22）を得るための、Pd/C、NH₄HCO₂、MeOH/THFを用いた、3時間、90%のステップ、及びこれに続く、*seco*-DUBA（23）をHCl塩として提供するための、HCl、1,4-ジオキサン/水を用いた、1時間、95%のステップ）で完全に脱保護する（スキーム3F）。

10

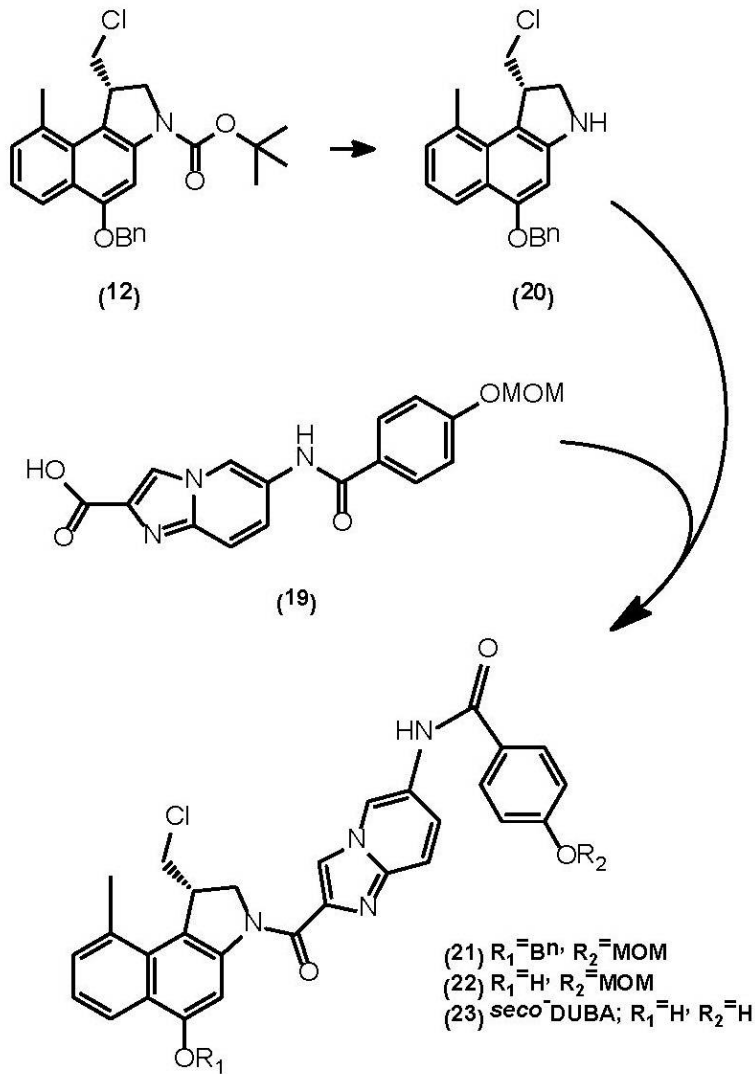
20

30

40

50

【化 20】



スキーム 3 F

【0178】

他の薬物のプロドラッグ、例えば CC-1065 は、例えば国際公開第 2010/062171 号に記載されているように合成できる。

【0179】

プロドラッグ部分は、スキーム 3 G に従って、ADC の他の部分に連結できる。(24) と 2-(2-アミノエトキシ)エタノール (25) との縮合反応によってアルコール (26) を得ることから始め、これを次に、4-ニトロフェニルクロロホルメートとの反応によって反応性炭酸塩 (27) に変換することによって、マレイミドリンカー構成ブロックを合成した。Dubowchik, G.M. et al. (2002) "Cathepsin B-Labile Dipeptide Linkers For Lysosomal Release Of Doxorubicin From Internalizing Immunoconjugates: Model Studies Of Enzymatic Drug Release And Antigen-Specific In Vitro Anticancer Activity," Bioconjugate Chem. 13:855-869 に従って調製された H-バリン-シトルリン-PABA (28) に (27) を結合させることにより、リンカー (29) が形成され、これを炭酸ビス (4-ニトロフェニル) で処理することによって、活性化されたリンカー (30) を得た。

10

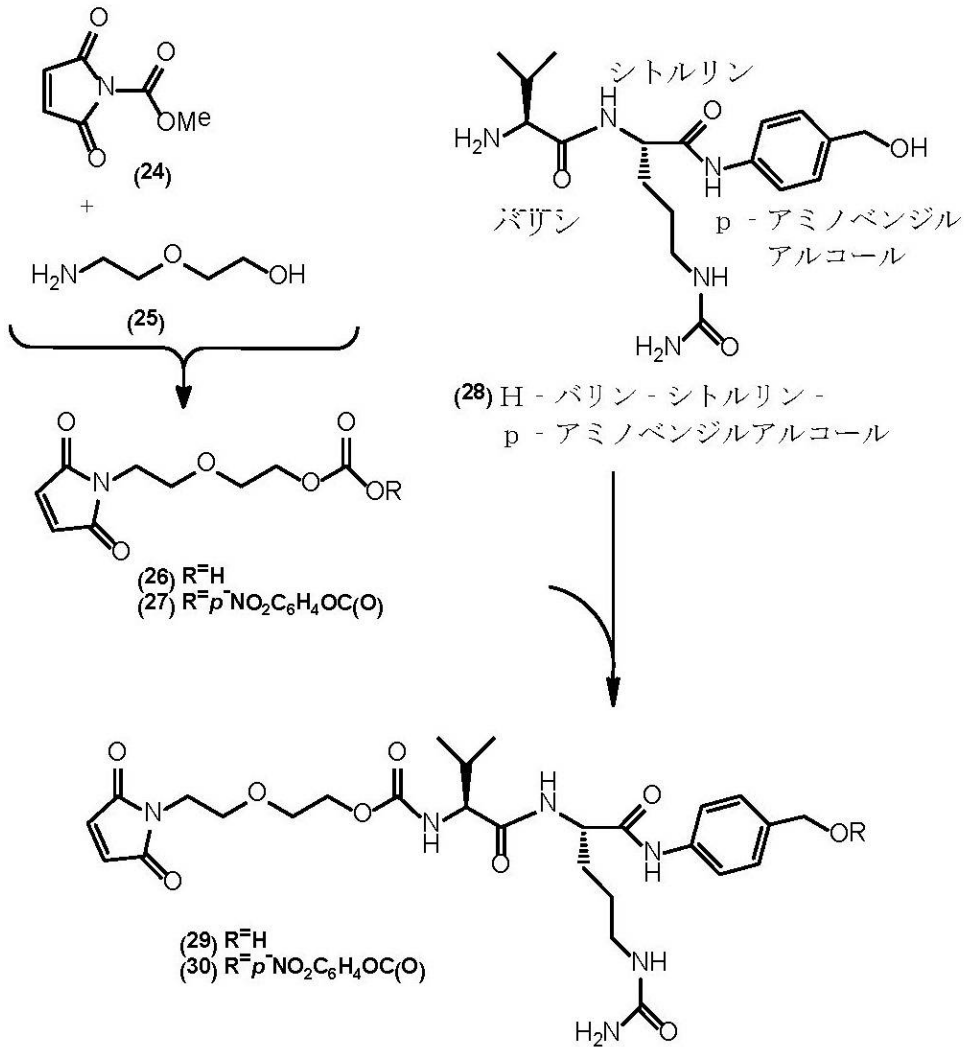
20

30

40

50

【化 2 1】



スキーム 3 G

【0180】

スキーム 3 Hに示すように、*seco*-DUBA-MOM (22) を、2ステップでのコンジュゲーションのために修飾した。4-ニトロフェニルクロロホルメート及び *tert*-ブチルメチル (2-(メチルアミノ)エチル)カルバメート (31) による (22) の連続処理により、化合物 (32) を得る。(32) 中の Boc 及び MOM 保護基を除去することによって、(33) が TFA 塩として得られた。

10

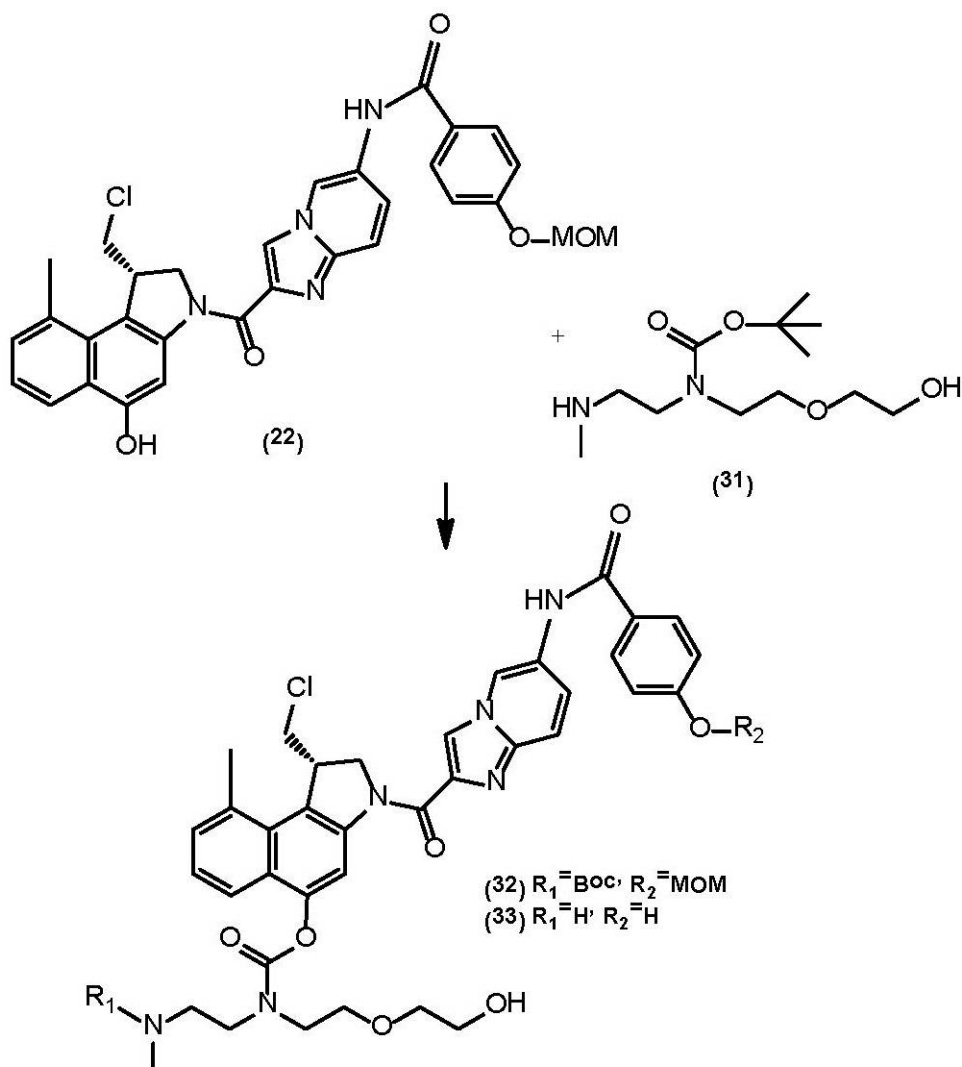
20

30

40

50

【化 2 2】

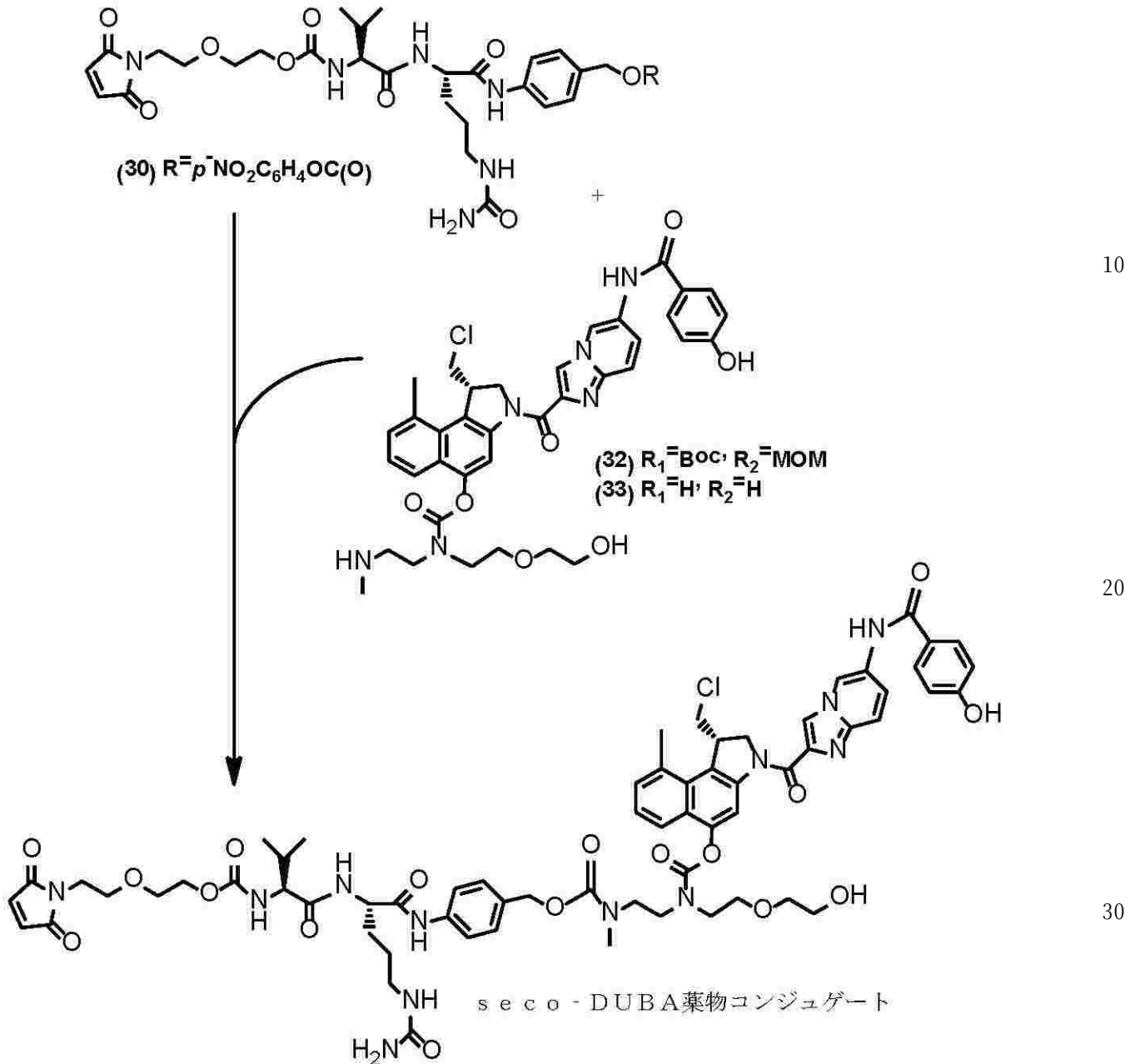


スキーム 3 H

【0181】

わずかに塩基性の条件下での、活性化されたリンカー（30）と環化スパーサ - デュオカルマイシン構造体（33）との反応によって、ADCを合成した。これらの条件下では、環化スパーサの自己消去及びその結果としての3aの形成は抑制された（スキーム3I）。

【化 2 3】



スキーム 3 I

【0182】

このプロセスは平均して、mAb 1つあたり2つの遊離チオール基を生成し、これは、平均薬物対抗体比 (drug-to-antibody-ratio: DAR) が約2であり、かつ高分子量種及び残留した複合体化していないデュオカルマイシン部分の量が少ないB7-H3-ADCの統計的分布をもたらす。

【0183】

合成の複数のステップの順序は所望に応じて変更してよい。上述のように、使用方法をスキーム3A～3Iのものとするを具体的に企図する。

【0184】

C. MGC018

特定の態様では、B7-H3-ADCはMGC018である。MGC018は、seco-DUBAペイロードと複合体化された抗B7-H3 h mAb-Aの軽鎖及び重鎖を

含む。M G C 0 1 8 中の A b、細胞傷害性デュオカルマイシン部分 D、及びリンカー分子 L M のアミノ酸配列を以下に示す：

A b は：

(i) 配列番号 1 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖；及び

(i i) 配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む重鎖

を含み；

D は s e c o - D U B A を含み；

L M は、マレイミドリンカー部分、バリン - シトルリンジペプチドリンカー、及びパラ - アミノベンジルオキシカルボニル部分を含むリンカー分子を含む。

【 0 1 8 5 】

V . P D - 1 × C T L A - 4 二重特異性分子

P D - 1 × C T L A - 4 二重特異性分子は、二重特異性分子（例えば二重特異性抗体、二重特異性ダイアボディ等）、キメラ又はヒト化抗体、及び変異型 F c 領域を有するこのような二重特異性結合分子を含む。本開示の方法において使用できる P D - 1 × C T L A - 4 二重特異性分子は、例えば：国際公開第 2 0 1 4 / 2 0 9 8 0 4 号；国際公開第 2 0 1 7 / 2 1 8 7 0 7 号；国際公開第 2 0 1 7 / 1 9 3 0 3 2 号；国際公開第 2 0 1 9 / 0 9 4 6 3 7 号；及び米国公開特許第 2 0 1 9 / 0 1 8 5 5 6 9 号で開示されている。このような P D - 1 × C T L A - 4 二重特異性分子の多様体は、例えば本明細書中で提供されているもの等の代替的な V H / V L ドメインを組み込むことによって、容易に生成できる。特定の実施形態では、P D - 1 × C T L A - 4 二重特異性分子はロリゲルリマブ（M G D 0 1 9 としても公知）である（ロリゲルリマブのアミノ酸配列は本明細書中で提供されており、また WHO Drug Information, 2021, Recommended INN: List 125, 35(2):466-468 でも提供されている）。更なる P D - 1 × C T L A - 4 二重特異性分子としては、ブダリマブ（C A S 登録番号 2 3 2 9 6 6 9 - 7 2 - 7、X m A b 2 0 7 1 7 及び X m A b（登録商標）7 1 7 としても公知；X e n c o r, I n c.；ブダリマブのアミノ酸配列は本明細書中で提供されており、また WHO Drug Information, 2020, Recommended INN: List 123, 34(2):413-415 でも提供されている）；カドニリマブ（C A S 登録番号 2 3 9 4 8 4 1 - 5 9 - 7、A K 1 0 4 としても公知；A k e s o B i o p h a r m a, I n c.；カドニリマブのアミノ酸配列は本明細書中で提供されており、また WHO Drug Information, 2020, Recommended INN: List 124, 34(4):947-949 でも提供されている）；並びに M E D I 5 7 5 2（M e d i m m u n e, I n c.；M E D I 5 7 5 2 のアミノ酸配列は国際公開第 2 0 1 7 / 1 9 3 0 3 2 号で提供されている）が挙げられる。

【 0 1 8 6 】

A . ロリゲルリマブ

特定の実施形態では、P D - 1 × C T L A - 4 二重特異性分子はロリゲルリマブである。ロリゲルリマブは、P D - 1 に対して特異的な 2 つの結合部位、C T L A - 4 に対して特異的な 2 つの結合部位、半減期を延長するために操作された変異型 I g G 4 F c 領域、及びシステイン含有 E / K コイルヘテロ二量体促進ドメインを有する、二重特異性かつ 4 鎖の F c 領域含有ダイアボディである。ロリゲルリマブのアミノ酸配列は、以下に示されている。

【 0 1 8 7 】

ロリゲルリマブの第 1 及び第 3 のポリペプチド鎖は、N 末端から C 末端へ方向に：N 末端；P D - 1 に結合できるモノクローナル抗体の V L ドメイン（V L P D - 1）（配列番号 3 0；以下の配列番号 2 8 の太字下線部）；介在リンカーペプチド（リンカー 1：G G G S G G G G（配列番号 1 0））；C T L A - 4 に結合できるモノクローナル抗体の V H ドメイン（V H C T L A - 4）（配列番号 3 3；以下の配列番号 2 8 の太字二重下線部）；システイン含有介在リンカーペプチド（リンカー 2：G G C G G G（配列番号 1 1））；システイン含有ヘテロ二量体促進（E コイル）ドメイン（E V A A C E K - E V A A L E K - E V A A L E K - E V A A L E K（配列番号 1 2））；安定化 I g G 4 ヒンジ領域を含む介在リンカーペプチ

10

20

30

40

50

ド（リンカー３）（配列番号７）；置換 M 2 5 2 Y / S 2 5 4 T / T 2 5 6 E を含み、かつ C 末端残基を含まない、変異型 I g G 4 C H 2 - C H 3 ドメイン（配列番号 1 4）；及び C 末端を含む。

【 0 1 8 8 】

ロリゲルリマブの第 1 及び第 3 のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、（配列番号 2 8）

：

EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGMSFMNWF QOKPGQPPKL
LIHAASNQGS GVPSRFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY FCQQSKEVPY
TFGGGTKVEI KGGGSGGGGQ VQLVESGGGV VQPGRSLRLS CAASGFTFSS
YTMHWVRQAP GKGLEWVTFI SYDGSNKHYA DSVKGRFTVS RDNSKNTLYL
QMNSLRAEDT AIYYCARTGW LGPFDYWGQG TLVTVSSGGC GGGEVAACEK
 EVAALEKEVA ALEKEVAALE KESKYGPPCP PCPAPEFLGG PSVFLFPPKP
 KDTLYITREP EVTCVVVDVS QEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQFN
 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPSSIETIS KAKGQPREPQ
 VYTLPPSQEE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV
 LDSDGSFFLY SRLTVDKSRW QEGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSLG

10

である。

20

【 0 1 8 9 】

ロリゲルリマブの第 2 及び第 4 のポリペプチド鎖は、N 末端から C 末端への方に：N 末端；C T L A - 4 に結合できるモノクローナル抗体の V L ドメイン（V L C T L A - 4）（配列番号 3 2；以下の配列番号 2 9 の太字下線部）；介在リンカーペプチド（リンカー 1：G G G S G G G G（配列番号 1 0））；P D - 1 に結合できるモノクローナル抗体の V H ドメイン（V H P D - 1）（配列番号 3 1；以下の配列番号 2 9 の太字二重下線部）；システイン含有介在リンカーペプチド（リンカー 2：G G C G G G（配列番号 1 1））；システイン含有ヘテロ二量体促進（K コイル）ドメイン（K V A A C K E - K V A A L K E - K V A A L K E - K V A A L K E（配列番号 1 3））；及び C 末端を含む。

【 0 1 9 0 】

ロリゲルリマブの第 2 及び第 4 のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、（配列番号 2 9）

：

EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SSFLAWYQQK PGQAPRLLIY
GASSRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYYCQ QYGSSPWTFG
QGTKVEIKGG GSGGGGQVQL VQSGAEVKKP GASVKVSCKA SGYSFTSYWM
NWVRQAPGQG LEWIGVIHPS DSETWLDQKF KDRVITITVDK STSTAYMELS
SLRSED TAVY YCAREHYGTS PFAYWGQGT L VTVSSGGCGG GKVAACKEKV
 AALKEKVAAL KEKVAALKE

40

である。

【 0 1 9 1 】

B．ブダリマブ

特定の実施形態では、P D - 1 × C T L A - 4 二重特異性分子はブダリマブである。ブダリマブのアミノ酸配列を以下に示す。

【 0 1 9 2 】

ブダリマブの第 1 の鎖（重鎖；抗 C T L A - 4）のアミノ酸配列は、（配列番号 3 4）

：

EVQLVESGGG LVKPGGSLRL SCAASGFTFS SYTMHWVRQA PGKGLEWVSF

50

ISYDGNNKYY ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCARTG
 WLGPFDYWQQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY
 FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI
 CNVNHKPSDT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT
 LMISRTPEVT CTVVVDVKHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEEYNSTY
 RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT
 LPPSREEMTK NQVSLTCDVS GFYPSDIAVE WESDGPENN YKTTTPVLDS
 DGSFFLYSKL TVDKSRWEQG DVFSCSVLHE ALHSHYTQKS LSLSPGK

である。

【0193】

10

ブダリマブの第2の鎖（軽鎖；抗CTLA-4）のアミノ酸配列は、（配列番号35）：

EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SSYLAWEYQQK PGQAPRLLIY
 GAFSRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYYCQ QYGSSPWTFG
 QGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK
 VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVVACEVTHQ
 GLSSPVTKSF NRGEC

である。

【0194】

ブダリマブの第3の鎖（scFv-h-CH2-CH3；抗PD-1）のアミノ酸配列は、（配列番号36）：

20

EIVLTQSPAT LSASPGERVLT LCRASQSVG NDVAWEYQQK PGQAPRLLIN
 ASHRYTGVPD RFTGSGYGT FTLTISSVQS EDFGVYYCQQ DFSSPRTFGG
 GTKVEIKGKP GSGKPGSGKP GSGKPGSEVQ LVESGGGLVK PGGSRLRLSCV
 ASGFTFSNYW MNWVRQAPGK GLEWVAEIRL YSNNYATHYA ESVKGRFTIS
 RDDSKSTLYL QMNNLKTEDT GVYYCTRYYG NYGGYFDVWG RGTLTVSSE
 PKSSDKTHTC PPCPAPPVAG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVK
 HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREQ MTKNQVKLTC
 LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
 QQGNVFSCSV LHEALHSHYT QKSLSLSPGK

30

である。

【0195】

C. カドニリマブ

特定の実施形態では、PD-1×CTLA-4二重特異性分子はカドニリマブである。カドニリマブのアミノ酸配列を以下に示す。

【0196】

カドニリマブの第1の鎖（重鎖；抗PD-1及び抗CTLA-4（scFv））のアミノ酸配列は、（配列番号37）：

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFAFS SYDMSWVRQA PGKGLDWVAT
 ISGGGRYTTY PDSVKGRFTI SRDNSKNNLY LQMNSLRAED TALYYCANRY
 GEAWFAYWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY
 FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI
 CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPEAAGAPS VFLFPPKPKD
 TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST
 YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY
 TLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLDS
 SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGKGG
 GSGGGGGSGG GSGGGGGSGV QLVESGAEVK KPGASVKVSC KASGYSFTGY
 TMNWVRQAPG QCLEWIGLIN PYNNTITNYAQ KFQGRVTFTV DTSISTAYME

40

50

LSRLRSDDTG VYFCARLDYR SYWGQGT LVT VSAGGGGSGG GGS GGGGSGG
GGSQAVVTQE PSLTVSPGGT VTLTCGSSTG AVTTSNFPNW VQKPGQAPR
SLIGGTNNKA SWTPARFSGS LLGGKAALTI SGAQPEDEAE YYCALWYSNH
WVFGCGTKLT VLR

である。

【0197】

カドニリマブの第2の鎖（軽鎖；抗PD-1）のアミノ酸配列は、（配列番号38）：

DIQMTQSPSS MSASVGDRV FTCSRASQDIN TYLSWFQQKP GKSPKTLIYR
ANRLVSGVPS RFSGSGSGQD YTLTISSLQP EDMATYYCLQ YDEFPLTFGA
GTKLELKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

である。

【0198】

VI. 製造方法

本開示の結合分子（例えば抗B7-H3抗体hmAb-A及びPD-1×CTLA-4二重特異性分子）は、組み換えによって作成でき、また組み換えタンパク質の製造に関して当該技術分野で公知のいずれの方法を用いて発現させることができる。例えば、このような結合分子のポリペプチド鎖をコードする核酸を構築し、発現ベクターに導入して、好適な宿主細胞で発現させることができる。上記結合分子は、細菌細胞（例えば*E. coli*細胞）又は真核細胞（例えばCHO、293E、COS、NS0細胞）中で組み換えによって製造してよい。更に上記結合分子は、*Pichia*又は*Saccharomyces*等の酵母細胞中で発現させることができる。

【0199】

上記結合分子（例えば抗B7-H3抗体hmAb-A及びPD-1×CTLA-4二重特異性分子）を製造するために、上記分子をコードする1つ以上のポリヌクレオチドを構築し、発現ベクターに導入して、好適な宿主細胞で発現させてよい。標準的な分子生物学の技法を用いて、組み換え発現ベクターを調製し、宿主細胞をトランスフェクトし、形質転換体を選択し、宿主細胞を培養して、上記分子を回収する（例えばGreen, M.R. et al., (2012), *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, 4th Ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY及びAusubel et al. eds., 1998, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, NY）。1つ以上の発現ベクターは、宿主細胞内での該ベクターの複製を可能とする特徴を有していなければならない。上記ベクターはまた、宿主細胞内での発現に必要なプロモータ及びシグナル配列を有していなければならない。このような配列は当該技術分野で公知である。このような結合分子をコードする1つ以上の核酸配列に加えて、組み換え発現ベクターは、宿主細胞内でのベクターの複製を調節する配列（例えば複製の起点）、及び選択マーカー遺伝子といった、追加の配列を有してよい。植物（例えばタバコ）又はトランスジェニック動物中で組み換えによって上記結合分子を発現させるために使用できる好適な方法は、既に開示されている（例えばPeeters et al. (2001) “Production Of Antibodies And Antibody Fragments In Plants,” *Vaccine* 19:2756；米国特許第5,849,992号；及びPollock et al. (1999) “Transgenic Milk As A Method For The Production Of Recombinant Antibodies,” *J. Immunol Methods* 231:147-157を参照）。

【0200】

結合分子を組み換えによって発現させた後、これを宿主細胞の中又は外から（例えば培養培地から）、ポリペプチド又はポリプロテインの精製に関して当該技術分野で公知のいずれの方法によって精製してよい。抗体精製に一般的に使用される、単離及び精製のための方法（例えば抗原選択性をベースとした抗体精製スキーム）を、上記分子の単離及び精製に使用してよく、またこれはいずれの特定の方法にも限定されない。例えばカラムクロ

マトグラフィ、濾過、限外濾過、塩析、溶媒沈殿、溶媒抽出、蒸留、免疫沈降、S D S - ポリアクリルアミドゲル電気泳動、等電点電気泳動、透析、及び再結晶。クロマトグラフィとしては例えば、イオン交換クロマトグラフィ、（任意に、タンパク質 A の選択後（ここで P D - 1 × C T L A - 4 二重特異性分子は F c 領域を含む）の）特に特定の抗原に対する親和性によるアフィニティークロマトグラフィ、サイジングカラムクロマトグラフィ、疎水クロマトグラフィ、ゲル濾過クロマトグラフィ、逆相クロマトグラフィ、及び吸着クロマトグラフィが挙げられる（Marshak et al. (1996) Strategies for Protein Purification and Characterization: A Laboratory Course Manual. (Eds.), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY）。

【0201】

10

V I I . 医薬組成物

本開示の B 7 - H 3 - A D C 及び P D - 1 × C T L A - 4 結合分子は、組成物として処方できる。上記組成物は、医薬組成物の製造に使用できるバルク薬物組成物（例えば純粋でない又は滅菌されていない組成物）、及び単位剤形の調製に使用できる医薬組成物（即ち被験者又は患者への投与に公的な組成物）を含む。このような組成物は、予防又は治療有効量の B 7 - H 3 - A D C、P D - 1 × C T L A - 4 結合分子、又はこれらの組み合わせと、1つ以上の薬学的に許容可能なキャリアとを含み、任意に1つ以上の追加の治療剤を更に含んでよい。上記医薬組成物は例えば、水溶液、又は薬学的に許容可能なキャリアを用いた再構成に特に適合された、若しくはこのようなキャリアを用いて再構成される、凍結乾燥粉末若しくは水非含有濃縮物として供給できる。

20

【0202】

本明細書中で使用される場合、用語「薬学的に許容可能なキャリア（pharmaceutically acceptable carrier）」は、動物、より詳細にはヒトへの投与に好適であるものとして、連邦政府若しくは州政府の規制機関によって承認されている、又は米国薬局方若しくはその他の一般的に認められている薬局方に記載されている、希釈剤、溶媒、分散媒、抗菌剤及び抗真菌剤、賦形剤、又はビヒクルを意味する。このような薬学的キャリアは、石油、動物油脂、植物油、又は合成由来のものを含む、水及び油等の滅菌液体とすることができる。生理食塩水、並びにデキストロース及びグリセロールの水溶液も、特に注射液のための液体キャリアとして採用できる。組成物は必要に応じて、微量の湿潤剤若しくは乳化剤、又はpH緩衝剤を含有することもできる。これらの組成物は、溶液、懸濁液、乳液、錠剤、丸剤、カプセル、粉末、徐放性製剤等の形態を取ることができる。

30

【0203】

一般に、組成物の成分は、凍結乾燥粉末若しくは水非含有濃縮物として、又は活性剤の量が記されたバイアル、アンプル、若しくはサシェ等の気密コンテナ中の水溶液として、別個に、又は投与形態に混合された状態で、供給される。組成物が注入によって投与されるものである場合、組成物は、滅菌された医薬グレードの水又は生理食塩水を内包する輸液ボトルを用いて調合できる。組成物が注射によって投与される場合、注射用滅菌水、生理食塩水、又は他の希釈剤のアンプルを提供でき、これによって成分を投与前に混合できる。

【0204】

40

V I I I . 医薬キット

本開示はまた、1つ以上の医薬組成物と説明資料（例えば注意、添付文書、説明書等）とを内包する1つ以上のコンテナを含む、医薬パック又はキットを提供する。更に、疾患の治療に有用な1つ以上の他の予防又は治療剤も、医薬キットに含めることができる。このような医薬キットのコンテナは、1つ以上の気密バイアル、アンプル、サシェ等を含んでよく、これらには、これらが内包する活性剤の量が記されている。組成物が注入によって投与されるものである場合、コンテナは、滅菌された医薬グレードの溶液（例えば水、生理食塩水、緩衝液等）を内包した輸液ボトル、バッグであってよい。組成物が注射によって投与されるものである場合、医薬キットは、被験者（例えばヒト患者又は他の哺乳類）への投与のための医薬キットの構成要素の混合を容易にするために、注射用の滅菌水、

50

生理食塩水、又は他の希釈剤のアンブルを内包してよい。特定の実施形態では、医薬パック又はキットは、B7-H3-ADC医薬組成物及び説明資料を含む。他の実施形態では、医薬パック又はキットは、B7-H3-ADC医薬組成物と、PD-1×CTLA-4二重特異性分子組成物と、説明資料とを含む。

【0205】

一実施形態では、このようなキットのB7-H3-ADC並びに／又はPD-1×CTLA-4二重特異性分子は、気密コンテナ内の凍結乾燥滅菌粉末又は水非含有濃縮物として供給され、例えば水、生理食塩水、又は他の希釈剤を用いて、被験者への投与に適した濃度へと再構成できる。別の実施形態では、このようなキットのB7-H3-ADC並びに／又はPD-1×CTLA-4二重特異性分子は、気密コンテナ内の水溶液として供給され、例えば水、生理食塩水、又は他の希釈剤を用いて、被験者への投与に適した濃度へと希釈できる。上記キットは更に、1つ以上のコンテナ内に、癌の治療に使用できる1つ以上の他の予防及び／若しくは治療剤を含むことができ；並びに／又は上記キットは更に、癌に関連する1つ以上の癌抗原に結合する1つ以上の細胞傷害性抗体を含むことができる。特定の実施形態では、上記他の予防又は治療剤は化学療法剤である。他の実施形態では、上記予防又は治療剤は生物療法剤又はホルモン療法剤である。

10

【0206】

医薬キットに含まれる説明資料は例えば、医薬品又は生物学的製品の製造、使用、又は販売を規制する政府機関によって規定された内容及びフォーマットのものであってよく、ヒトへの投与及び／又はヒトの治療のための上記医薬組成物の製造、販売、又は使用の、上記機関による承認を示すものであってよい。上記説明資料は例えば、医薬組成物の含有用量、該医薬組成物を調製（例えば再構成）できる方法の態様、及び該医薬組成物を投与できる方法の態様等に関する情報等を提供できる。このような説明書は更に、このキットでは提供されない1つ以上の医薬組成物の用量及び投与に関連する情報を提供してもよい。

20

【0207】

よって例えば、医薬キットに含まれる説明資料は、提供される1つ以上の医薬組成物を、同一の医薬キットで別個に提供され得る追加の作用剤と組み合わせて投与するように指示する場合がある。このような説明資料は、B7-H3-ADCを、約1mg/kg～約2mg/kg、約2mg/kg～約3mg/kg、約1mg/kg～約1.25mg/kg、約1.25mg/kg～約1.5mg/kg、約1.5mg/kg～約1.75mg/kg、約2mg/kg～約2.25mg/kg、約2.25mg/kg～約2.5mg/kg、約2.5mg/kg～約2.75mg/kg、約2.75mg/kg～約3mg/kg、約1mg/kg、約1.25mg/kg、約1.5mg/kg、約1.75mg/kg、約2mg/kg、約2.1mg/kg、約2.2mg/kg、約2.25mg/kg、約2.3mg/kg、約2.4mg/kg、約2.5mg/kg、約2.6mg/kg、約2.7mg/kg、約2.75mg/kg、又は約3mg/kgの用量で投与するように、指示する場合がある。このような説明資料は、B7-H3-ADCを、約2週間ごとに、約3週間ごとに、約4週間ごとに、又はこれより多い若しくは少ない頻度で投与するように指示する場合がある。このような説明資料は、B7-H3-ADC医薬組成物が、単回用量、又は2用量以上（例えば2用量、4用量、6用量、12用量、24用量等）を含むように、指示する場合がある。このような説明資料は、提供されるB7-H3-ADC医薬組成物が、互いの約7±2日以内に2回以上の別個の投与として提供されることになる分割用量（例えば1週間あたり2mg/kgの用量を提供するために、1～3日目に投与される1mg/kg及び5～7日目に投与される1mg/kg）を含むように、指示する場合がある。このような説明資料は、提供されるB7-H3-ADC医薬組成物が、3週間又は4週間のサイクル内に投与される2回以上の別個の投与として提供されることになる分割用量を含むように、指示する場合がある。

30

40

【0208】

このような説明資料は、PD-1×CTLA-4二重特異性分子医薬組成物も投与する

50

ことを指示する場合がある。このような説明資料は、PD-1×CTLA-4二重特異性分子医薬組成物がロリゲルリマブを、約1mg/kg～約6mg/kg、約1mg/kg～約3mg/kg、約3mg/kg～約6mg/kg、約1mg/kg、約3mg/kg、又は約6mg/kgの用量で投与されるように含むように、指示する場合がある。このような説明資料は、PD-1×CTLA-4二重特異性分子医薬組成物がブダリマブを、約1mg/kg～約15mg/kg、約4mg/kg～約15mg/kg、約6mg/kg～約10mg/kg、約10mg/kg～約15mg/kg、約4mg/kg、約6mg/kg、約10mg/kg、又は約15mg/kgの用量で投与されるように含むように、指示する場合がある。このような説明資料は、PD-1×CTLA-4二重特異性分子医薬組成物がカドニリマブを、約1mg/kg～約15mg/kg、約4mg/kg～約15mg/kg、約4mg/kg～約6mg/kg、約6mg/kg～約15mg/kg、約4mg/kg、約6mg/kg、約10mg/kg、又は約15mg/kgの用量で投与されるように含むように、指示する場合がある。このような説明資料は、上記医薬組成物がカドニリマブを、約450mgの固定用量として投与されるように含むように、指示する場合がある。このような説明資料は、PD-1×CTLA-4二重特異性分子医薬組成物がMEDI5752を、約1mg/kg～約15mg/kg、約4mg/kg～約15mg/kg、約4mg/kg～約10mg/kg、又は約6mg/kg～約15mg/kgの用量で投与されるように含むように、指示する場合がある。このような説明資料は、提供されるPD-1×CTLA-4二重特異性分子医薬組成物が、単回用量、若しくは2回以上の用量（例えば2用量、4用量、6用量、12用量、24用量等）を含む、又は上記用量を含むように再構成されるものとなるように、指示する場合がある。このような説明資料は、上記PD-1×CTLA-4二重特異性分子医薬組成物を約2週間ごとに、約3週間ごとに、約4週間ごとに、又はこれより多い若しくは少ない頻度で投与するように指示する場合がある。

10

20

30

40

50

【0209】

上記医薬キットに含まれる説明資料は、上述の情報のいずれのセットを組み合わせる（例えば上記説明資料は、B7-H3-ADCが約1mg/kgの用量で投与され、かつ上記用量が、約1週間、約2週間、若しくは約3週間にわたって、1週間に約1回投与されるように、指示する場合があり；上記説明資料は、B7-H3-ADCが約2mg/kgの用量で投与され、かつ上記用量が約3週間ごとに投与されるように、指示する場合があり；上記説明資料は、B7-H3-ADCが約2.5mg/kgの用量で投与され、かつ上記用量が約3週間ごとに投与されるように、指示する場合があり；上記説明資料は、B7-H3-ADCが約3mg/kgの用量で投与され、かつ上記用量が約3週間ごとに投与されるように、指示する場合があり；上記説明資料は、B7-H3-ADCが約2mg/kgの用量で投与され、かつ上記用量が約4週間ごとに投与されるように、指示する場合があり；上記説明資料は、B7-H3-ADCが約2.5mg/kgの用量で投与され、かつ上記用量が約4週間ごとに投与されるように、指示する場合があり；及び／又は上記説明資料は、PD-1×CTLA-4二重特異性分子（例えばロリゲルリマブ）が、約1mg/kg、約3mg/kg、約4mg/kg、約6mg/kg、約10mg/kg、若しくは約15mg/kgの用量で投与され、かつ上記用量が約2週間ごとに、約3週間ごとに、若しくは4週間ごとに投与されるように、指示する場合がある）。このような説明資料は、含まれる医薬組成物の投与の様式に関して、例えば上記医薬組成物を静脈内（IV）注入によって投与するように指示する場合がある。上記医薬キットに含まれる説明資料は、上記投与の持続時間又はタイミングに関して、例えば含まれる医薬組成物を、約30分の期間、約45分の期間、約60分の期間、約75分の期間、30～60分の期間、60～120分の期間等にわたる静脈内（IV）注入によって投与するように指示する場合がある。

【0210】

上記医薬キットに含まれる説明資料は、含まれる1つ以上の医薬組成物の適切な又は望ましい用途に関して、例えば上記医薬組成物を癌の治療のために投与するように、指示する場合がある。このような癌は：副腎癌；AIDS関連癌；胞巣状軟部肉腫；星細胞腫瘍；肛門癌；肛門管の扁平上皮癌（SCAC）；膀胱癌；骨癌；脳及び脊髄癌；転移性脳腫瘍；B細胞癌；乳癌；HER2⁺乳癌；トリプルネガティブ乳癌（TNBC）；頸動脈球腫瘍；子宮頸癌；軟骨肉腫；脊索腫；嫌色素性腎細胞癌；明細胞癌；大腸癌；結腸直腸癌（CRC）；非高頻度マイクロサテライト不安定性結腸直腸癌（非MSI-H CRC）；皮膚良性線維性組織球腫；線維形成性小円形細胞腫瘍；上衣腫；ユーイング腫瘍；骨外性粘液型軟骨肉腫；骨性線維形成不全症；線維性骨異形成症；胆嚢又は胆管癌；消化器癌；妊娠性絨毛性疾患；胚細胞腫瘍；頭頸部癌；神経膠芽腫；血液悪性腫瘍；肝細胞癌；脾臓細胞腫；カボジ肉腫；腎臓癌；白血病；急性骨髄性白血病；脂肪肉腫／悪性リポソーム腫瘍；脱分化型脂肪肉腫；肝臓癌；リンパ腫；肺癌；非小細胞肺癌（NSCLC）；髄芽腫；黒色腫；皮膚黒色腫；髄膜腫；中皮腫咽頭癌；多発性内分泌腫瘍；多発性骨髄腫；骨髄異形成症候群；粘液線維肉腫；神経芽細胞腫；神経内分泌腫瘍；卵巣癌；脾臓癌；乳頭状甲状腺癌；副甲状腺腫瘍；小児癌；末梢神経鞘腫瘍；褐色細胞腫；下垂体腫瘍；前立腺癌；転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）；後部ブドウ膜黒色腫；腎細胞癌（renal cell cancer）；腎細胞癌（renal cell carcinoma：RCC）；腎転移性癌；ラブドイド腫瘍；横紋筋肉腫；肉腫；皮膚癌；小児期の小円形青色細胞腫瘍；神経芽細胞腫；軟組織肉腫；未分化多形肉腫；扁平上皮細胞癌；頭頸部の扁平上皮細胞癌（SCCHN）；胃癌；滑膜肉腫；精巣癌；胸腺癌；胸腺腫；甲状腺癌；甲状腺転移性癌；及び子宮癌であってよい。特定の実施形態では、上記癌はB7-H3を発現する癌である。

10

20

【0211】

IX．本発明のB7-H3-ADCの使用

B7-H3-ADC及びPD-1×CTLA-4二重特異性分子は、例えばB7-H3を発現する癌を含む癌を含む様々な障害の治療又は予防に使用できる。従って本開示は、癌を治療する方法を提供し、上記方法は、PD-1×CTLA-4二重特異性分子と組み合わせたB7-H3-ADCを、それを必要とする被験者に投与するステップを含む。特定の態様では、本開示は癌を治療する方法を提供し、上記方法は、ロリゲルリマブと組み合わせたMGC018を、それを必要とする被験者に投与するステップを含む。特定の態様では、本開示は癌を治療する方法を提供し、上記方法は、ブダリマブと組み合わせたMGC018を、それを必要とする被験者に投与するステップを含む。特定の態様では、本開示は癌を治療する方法を提供し、上記方法は、カドニリマブと組み合わせたMGC018を、それを必要とする被験者に投与するステップを含む。本明細書中で使用される場合、用語「被験者（subject）」は、ヒト（即ちヒト患者）又は他の哺乳類を指す。それを必要とする被験者にこのような療法を投与するための非限定的な投薬レジメンが、本明細書において提供される。

30

【0212】

PD-1×CTLA-4二重特異性分子と組み合わされたB7-H3-ADCを用いて治療できる癌としては：副腎癌；AIDS関連癌；胞巣状軟部肉腫；星細胞腫瘍；肛門癌；肛門管の扁平上皮癌（SCAC）；膀胱癌；骨癌；脳及び脊髄癌；転移性脳腫瘍；B細胞癌；乳癌；HER2⁺乳癌；トリプルネガティブ乳癌（TNBC）；頸動脈球腫瘍；子宮頸癌；軟骨肉腫；脊索腫；嫌色素性腎細胞癌；明細胞癌；大腸癌；結腸直腸癌（CRC）；非高頻度マイクロサテライト不安定性結腸直腸癌（非MSI-H CRC）；皮膚良性線維性組織球腫；線維形成性小円形細胞腫瘍；上衣腫；ユーイング腫瘍；骨外性粘液型軟骨肉腫；骨性線維形成不全症；線維性骨異形成症；胆嚢又は胆管癌；消化器癌；妊娠性絨毛性疾患；胚細胞腫瘍；頭頸部癌；神経膠芽腫；血液悪性腫瘍；肝細胞癌；脾臓細胞腫；カボジ肉腫；腎臓癌；白血病；急性骨髄性白血病；脂肪肉腫／悪性リポソーム腫瘍；脱分化型脂肪肉腫；肝臓癌；リンパ腫；肺癌；非小細胞肺癌（NSCLC）；髄芽腫；黒色

40

50

腫；皮膚黒色腫；髄膜腫；中皮腫咽頭癌；多発性内分泌腫瘍；多発性骨髄腫；骨髄異形成症候群；粘液線維肉腫；神経芽細胞腫；神経内分泌腫瘍；卵巣癌；膵臓癌；乳頭状甲状腺癌；副甲状腺腫瘍；小児癌；末梢神経鞘腫瘍；褐色細胞腫；下垂体腫瘍；前立腺癌；転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）；後部ブドウ膜黒色腫；腎細胞癌（renal cell cancer）；腎細胞癌（renal cell carcinoma：RCC）；腎転移性癌；ラブドイド腫瘍；横紋筋肉腫；肉腫；皮膚癌；小児期の小円形青色細胞腫瘍；神経芽細胞腫；軟組織肉腫；未分化多形肉腫；扁平上皮細胞癌；頭頸部の扁平上皮細胞癌（SCCHN）；胃癌；滑膜肉腫；精巣癌；胸腺癌；胸腺腫；甲状腺癌；甲状腺転移性癌；及び子宮癌が挙げられる。特定の実施形態では、上記癌はB7-H3を発現する。

【0213】

特定の実施形態では：肛門癌（SCACを含む）、乳癌（HER2+乳癌及び／又はTNBCを含む）、子宮頸癌（HPV関連子宮頸癌及び子宮頸部扁平上皮癌を含む）、結腸直腸癌（非高頻度マイクロサテライト不安定性結腸直腸癌（非MSI-HCRC）を含む）、頭頸部癌（HPV関連頭頸部癌及びSCCHNを含む）、腎臓癌（kidney cancer）（腎臓癌（renal cancer）及び腎細胞癌（renal cell carcinoma）を含む）、肝臓癌（肝細胞癌を含む）、肺癌（NSCLCを含む）、黒色腫（皮膚黒色腫及び後部ブドウ膜黒色腫を含む）、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌（mCRPCを含む）、軟組織肉腫（脱分化型脂肪肉腫、粘液線維肉腫、未分化多形肉腫、及び滑膜肉腫を含む）、並びに上皮細胞癌の治療において、B7-H3-ADCをPD-1×CTLA-4二重特異性分子と併用できる。特定の実施形態では、癌はB7-H3を発現する。

【0214】

特定の実施形態では、本開示のPD-1×CTLA-4二重特異性分子と組み合わせられたB7-H3-ADCは、癌の治療のための第一選択療法として投与される。特定の実施形態では、本開示のPD-1×CTLA-4二重特異性分子と組み合わせられたB7-H3-ADCは、1つ以上の過去の療法のラインの後に投与される。特定の実施形態では、本開示のPD-1×CTLA-4二重特異性分子と組み合わせられたB7-H3-ADCは、転移の発生を遅らせる、抑制する、又は予防するために、腫瘍の外科的除去時又は後のアジュバント療法として採用できる。本開示のPD-1×CTLA-4二重特異性分子と組み合わせられたB7-H3-ADCは、腫瘍のサイズを縮小して、手術を可能にする若しくは単純化するため、手術中に組織を節約するため、及び／又は結果として生じるいずれの外見的な損傷を低減するために、手術の前に（例えばネオアジュバント療法として）投与できる。

【0215】

本開示は特に、B7-H3-ADCを、PD-1×CTLA-4二重特異性分子と組み合わせ、また更に現行の標準的及び実験的な化学療法、ホルモン療法、生物療法、免疫療法、放射線療法、又は手術を含むがこれらに限定されない、癌の治療又は予防に関して当業者に公知の1つ以上の他の療法と組み合わせ、投与することを包含する。いくつかの実施形態では、PD-1×CTLA-4二重特異性分子と組み合わせられたB7-H3-ADCを、癌、特にB7-H3発現性癌の治療及び／又は予防に関して当業者に公知の、治療又は予防有効量の1つ以上の治療剤又は化学療法剤と組み合わせ、投与してよい。B7-H3発現性癌の治療に一般的に使用されている治療剤及び化学療法剤としては、限定するものではないが、白金系化学療法剤（特にカルボプラチン、オキサリプラチン及びカルボプラチン）、タキサン（特にドセタキセル及びパクリタキセル）、ホルモン療法剤（特にアピラテロン及びエンザルタミド）、アントラサイクリン（特にダウノルビシン、ドキソルビシン及びエピルビシン）、カペシタビン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ロイコボリン、メトトレキサート、ラジウム223、シプリューセル-T、5-フルオロウラシル（5-FU）、並びに免疫チェックポイント阻害剤（レチファンリマブ及びテボテリマブ等）が挙げられる。

【0216】

本明細書中で使用される場合、用語「組み合わせ（combination）」は、2つ以上の

10

20

30

40

50

治療剤の使用を指す。用語「組み合わせ」の使用は、治療剤を、障害を有する被験者（例えばヒト患者又は他の哺乳類）に投与すべき順序を制限するものではなく、またこれらの作用剤を同時に投与することを意味するものでもない。用語「組み合わせ」は、B7-H3-ADC、PD-1×CTLA-4二重特異性分子、及び他のいずれの作用剤を、B7-H3-ADCとPD-1×CTLA-4二重特異性分子と他の作用剤との組み合わせが他の方法で投与された場合よりも高い利益を提供するように、ヒト患者又は他の哺乳類に、ある時間間隔内で順番に投与することを意味している。例えば、各治療剤（例えば化学療法剤、放射線療法剤、ホルモン療法剤又は生物療法剤）は、同時に、又は異なる時点においていかなる順序で順次投与してよいが、同時に投与されない場合、これらは、所望の治療又は予防効果を提供できるよう、十分に近接した時点において投与する必要がある。各療法剤は、いずれの適切な形態で、またいずれの好適な経路で、別個に投与でき、例えば1つを経口経路で、また1つを非経口経路等で投与できる。PD-1×CTLA-4二重特異性分子と組み合わせられたB7-H3-ADCを、それを必要とする被験者に投与するための、非限定的な投薬レジメンが、本明細書において提供される。

10

【0217】

X. 投与の方法及び用量

本開示の結合分子（例えばB7-H3-ADC及び／又はPD-1×CTLA-4二重特異性分子）は、多様な方法で、被験者、例えばそれを必要とする被験者、例えばヒト患者に投与できる。多くの用途に関して、投与の経路は：静脈内注射又は注入（IV）、皮下注射（SC）、腹腔内（IP）、又は筋肉内注射のうちの1つである。関節内送達の使用も可能である。他の様式の非経口投与の使用も可能である。このような様式の例としては：動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、経気管、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内、並びに硬膜外及び胸骨内注射が挙げられる。

20

【0218】

上記分子（例えばB7-H3-ADC、及び／又はPD-1×CTLA-4二重特異性分子）は、体重ベースの用量（例えば3.5mg/kg）として投与できる。用量は、投与される分子に対する抗体の産生を低減又は回避するように選択することもできる。投薬レジメンは、所望の応答、例えば治療応答又は組み合わせ治療効果を提供するように調整される。一般に、バイオアベイラブルな量の作用剤を被験者に提供するために、複数用量のB7-H3-ADC及びPD-1×CTLA-4二重特異性分子（並びに任意に更なる作用剤）を使用できる。本明細書中で使用される場合、用語「用量（dose）」は、1回で行われる薬物治療の指定された量を指す。用語「投薬（dosage）」は、指定された期間にわたる、特定の量、回数、及び頻度の用量の投与を指し、従って用語「投薬」は、持続時間及び周期性といった時系列的特徴を含む。

30

【0219】

本明細書中で使用される場合、用語「体重ベースの用量（weight-based dose）」は、患者の体重の単位あたりの、投与される分子の個別量、例えば被験者の体重1キログラムあたりの薬物のミリグラム数（mg/kg体重；本明細書では「mg/kg」と略される）を指す。本明細書中で使用される場合、用語「一律用量（flat dose）」は、患者の体重に依存しない用量を指し、治療対象の被験者に対する1回の用量として好適な、分子の物理的に個別の単位を含み、各単位は、所定量の薬物を含有する。典型的には、ベースライン又は確立されたプラトー体重からの、体重の有意な（10%以上の）変化により、一般に、用量の再計算が促されることになる。単一又は複数の用量が投与され得る。B7-H3-ADC及び／又はPD-1×CTLA-4二重特異性分子を含む組成物は、それを必要とする被験者に、注入によって投与され得る。

40

【0220】

本明細書中で使用される場合、用語「分割用量（fractionated dose）」は、ある特定の所望の用量を達成するために投与される、分子の2回以上の別個の投与を指す。1つの分割用量は、上記所望の用量が2回以上の別個の投与に分割された状態を提供する。このような2回以上の投与の間で、上記用量は均等に分割されてよく、及び／又は不均等に

50

分割されてもよい。分割用量は、約 7 ± 2 日以内の 2 回以上の別個の投与とすることができる。特定の実施形態では、分割用量は、あるサイクル（例えば 3 週間又は 4 週間のサイクル）内での 2 回以上の別個の投与とすることができる。限定として解釈するべきではない例として、所望の用量が $2 \text{ mg} / \text{kg}$ である場合、被験者には、（第 1 週における）1 回目の投与としての $1 \text{ mg} / \text{kg}$ の用量と、（第 2 ～ 4 週のうちの 1 週間における）2 回目の投与としての $1 \text{ mg} / \text{kg}$ の用量とを投与でき、 $1 \text{ mg} / \text{kg}$ の用量は、約 7 ± 2 日以内の $0.5 \text{ mg} / \text{kg}$ の 2 回の別個の投与に分割してもよく、 $1 \text{ mg} / \text{kg}$ の用量は、約 7 ± 2 日以内の $0.25 \text{ mg} / \text{kg}$ 及び $0.75 \text{ mg} / \text{kg}$ の 2 回の別個の投与に分割してもよく、 $1.5 \text{ mg} / \text{kg}$ の用量は、約 7 ± 2 日以内の $0.5 \text{ mg} / \text{kg}$ の 3 回の別個の投与に分割してもよく、又は $1.5 \text{ mg} / \text{kg}$ の用量は、約 7 ± 2 日以内の $0.25 \text{ mg} / \text{kg}$ 、 $0.25 \text{ mg} / \text{kg}$ 、及び $1.0 \text{ mg} / \text{kg}$ の 3 回の別個の投与に分割してもよい。ある実施形態では、B7 - H3 - ADC は、 $2 \text{ mg} / \text{kg}$ の用量を達成するために、1 ～ 3 日目に $1 \text{ mg} / \text{kg}$ 、5 ～ 7 日目に $1 \text{ mg} / \text{kg}$ の分割用量で投与される。別の実施形態では、B7 - H3 - ADC は、 $3 \text{ mg} / \text{kg}$ の用量を達成するために、1 ～ 3 日目に $1.5 \text{ mg} / \text{kg}$ 、5 ～ 7 日目に $1.5 \text{ mg} / \text{kg}$ の分割用量で投与される。ある実施形態では、3 週間のサイクルにおける所望の用量 $2 \text{ mg} / \text{kg}$ のために、3 週間のサイクルの 1 週目に $1 \text{ mg} / \text{kg}$ を投与でき、2 週目に $1 \text{ mg} / \text{kg}$ を投与でき、3 週目には投与を実施しない。別の実施形態では、4 週間のサイクルにおける所望の用量 $2 \text{ mg} / \text{kg}$ のために、4 週間のサイクルの 1 週目に $1 \text{ mg} / \text{kg}$ を投与でき、4 週間のサイクルの 2 週目に $1 \text{ mg} / \text{kg}$ を投与でき、3 週目及び 4 週目には投与を実施しない。別の実施形態では、3 週間のサイクルにおける所望の用量 $3 \text{ mg} / \text{kg}$ のために、3 週間のサイクルの各週に $1 \text{ mg} / \text{kg}$ を投与できる。別の実施形態では、4 週間のサイクルにおける所望の用量 $3 \text{ mg} / \text{kg}$ のために、4 週間のサイクルの 1 ～ 3 週目に $1 \text{ mg} / \text{kg}$ を投与でき、4 週目には投与を実施しない。

【0221】

特定の実施形態では、B7 - H3 - ADC は、それを必要とする被験者に、約 $1 \text{ mg} / \text{kg}$ ～ 約 $2 \text{ mg} / \text{kg}$ 、約 $2 \text{ mg} / \text{kg}$ ～ 約 $3 \text{ mg} / \text{kg}$ 、約 $1 \text{ mg} / \text{kg}$ ～ 約 $1.25 \text{ mg} / \text{kg}$ 、約 $1.25 \text{ mg} / \text{kg}$ ～ 約 $1.5 \text{ mg} / \text{kg}$ 、約 $1.5 \text{ mg} / \text{kg}$ ～ 約 $1.75 \text{ mg} / \text{kg}$ 、約 $2 \text{ mg} / \text{kg}$ ～ 約 $2.25 \text{ mg} / \text{kg}$ 、約 $2.25 \text{ mg} / \text{kg}$ ～ 約 $2.5 \text{ mg} / \text{kg}$ 、約 $2.5 \text{ mg} / \text{kg}$ ～ 約 $2.75 \text{ mg} / \text{kg}$ 、約 $2.75 \text{ mg} / \text{kg}$ ～ 約 $3 \text{ mg} / \text{kg}$ 、約 $1 \text{ mg} / \text{kg}$ 、約 $1.25 \text{ mg} / \text{kg}$ 、約 $1.5 \text{ mg} / \text{kg}$ 、約 $1.75 \text{ mg} / \text{kg}$ 、約 $2 \text{ mg} / \text{kg}$ 、約 $2.1 \text{ mg} / \text{kg}$ 、約 $2.2 \text{ mg} / \text{kg}$ 、約 $2.25 \text{ mg} / \text{kg}$ 、約 $2.3 \text{ mg} / \text{kg}$ 、約 $2.4 \text{ mg} / \text{kg}$ 、約 $2.5 \text{ mg} / \text{kg}$ 、約 $2.6 \text{ mg} / \text{kg}$ 、約 $2.7 \text{ mg} / \text{kg}$ 、約 $2.75 \text{ mg} / \text{kg}$ 、又は約 $3 \text{ mg} / \text{kg}$ という、体重ベースの用量で投与される。特定の実施形態では、B7 - H3 - ADC は、約 1 週間ごとに、約 2 週間ごとに、約 3 週間ごとに、約 4 週間ごとに、又はこれより多い若しくは少ない頻度で投与されることになる。特定の実施形態では、B7 - H3 - ADC の用量は単回用量として提供される。特定の実施形態では、B7 - H3 - ADC の用量は、2 回以上の別個の投与の分割用量として提供される。特定の実施形態では、投与される B7 - H3 - ADC は MGC018 である。

【0222】

特定の実施形態では、PD - 1 × CTLA - 4 二重特異性分子はロリゲルリマブであり、それを必要とする被験者に、約 $1 \text{ mg} / \text{kg}$ ～ 約 $15 \text{ mg} / \text{kg}$ という体重ベースの用量で投与される。特定の実施形態では、PD - 1 × CTLA - 4 二重特異性分子は、ロリゲルリマブ、ブダリマブ、カドニリマブ、又は MEDI5752 である。特定の実施形態では、ロリゲルリマブはそれを必要とする被験者に、約 $1 \text{ mg} / \text{kg}$ 、約 $3 \text{ mg} / \text{kg}$ 、又は約 $6 \text{ mg} / \text{kg}$ の用量で投与される。特定の実施形態では、ロリゲルリマブはそれを必要とする被験者に、約 $1 \text{ mg} / \text{kg}$ の用量で投与される。特定の実施形態では、ロリゲルリマブはそれを必要とする被験者に、約 $3 \text{ mg} / \text{kg}$ の用量で投与される。特定の実施形態では、ロリゲルリマブはそれを必要とする被験者に、約 $6 \text{ mg} / \text{kg}$ の用量で投与さ

れる。特定の実施形態では、ロリゲルリマブは、約2週間ごとに、約3週間ごとに、約4週間ごとに、又はこれより多い若しくは少ない頻度で投与されることになる。特定の実施形態では、ロリゲルリマブはそれを必要とする被験者に、3週間ごとに約6 mg / kgの用量で投与される。特定の実施形態では、ロリゲルリマブはそれを必要とする被験者に、4週間ごとに約6 mg / kgの用量で投与される。特定の実施形態では、ブダリマブはそれを必要とする被験者に、約10 mg / kg、又は約15 mg / kgの用量で投与される。特定の実施形態では、ブダリマブはそれを必要とする被験者に、約10 mg / kgの用量で投与される。特定の実施形態では、ブダリマブはそれを必要とする被験者に、約15 mg / kgの用量で投与される。特定の実施形態では、ブダリマブは、約2週間ごとに、約3週間ごとに、約4週間ごとに、又はこれより多い若しくは少ない頻度で投与されることになる。特定の実施形態では、ブダリマブはそれを必要とする被験者に、2週間ごとに約10 mg / kgの用量で投与される。特定の実施形態では、ブダリマブはそれを必要とする被験者に、2週間ごとに約15 mg / kgの用量で投与される。特定の実施形態では、カドニリマブはそれを必要とする被験者に、約6 mg / kg、又は約15 mg / kgの用量で投与される。特定の実施形態では、カドニリマブはそれを必要とする被験者に、約6 mg / kgの用量で投与される。特定の実施形態では、カドニリマブはそれを必要とする被験者に、約15 mg / kgの用量で投与される。特定の実施形態では、カドニリマブは、約2週間ごとに、約3週間ごとに、約4週間ごとに、又はこれより多い若しくは少ない頻度で投与されることになる。特定の実施形態では、カドニリマブはそれを必要とする被験者に、2週間ごとに約6 mg / kgの用量で投与される。特定の実施形態では、カドニリマブはそれを必要とする被験者に、3週間ごとに約15 mg / kgの用量で投与される。

10

20

【0223】

体重ベースの用量に関して、用語「約 (about)」は、記載されている用量の±10%の範囲を指すことが意図されているため、例えば約1 mg / kgの用量は、0.09 mg / kg ~ 1.01 mg / kgとなる。

【0224】

本明細書中で使用される場合、用語「投薬間隔 (dosing interval、dosing intervals)」は、投薬と投薬の間の時間間隔を指し、これは規則的であっても断続的であってもよい。ある分子の投薬量 (例えばB7 - H3 - ADCの用量、及び／又はPD - 1 × CTLA - 4二重特異性分子の用量) を、少なくとも2用量、少なくとも4用量、少なくとも6用量、少なくとも12用量、又は少なくとも24用量を包含するために十分な期間 (治療経過) にわたって、周期的な投薬間隔で投与できる。例えばある投薬量を、例えば1日1回若しくは2回、又は1週間に約1~4回、あるいは特に1週間に1回 (「Q1W」)、2週間に1回 (「Q2W」)、3週間に1回 (「Q3W」)、4週間に1回 (「Q4W」) 等で投与してよい。所望の用量は、単回投与で提供されても、又は所与のサイクル (例えば3週間若しくは4週間のサイクル) 内の2回以上の別個の投与の分割用量として提供されてもよい。このような周期的な投与を、ある期間にわたって、例えば約1~52週間又は52週間超にわたって継続してよい。このような治療経過は、例えば2~8週間、約3~7週間、約3週間、約4週間、約6週間、又は約8週間の、本明細書ではそれぞれ「サイクル (cycle)」と呼ばれる複数の増分に分割でき、その間に、設定された数の用量が投与される。投与の用量及び／又は頻度は、各サイクル中において同一であっても異なってもよい。被験者の効果的な治療に必要な投薬及びタイミングに影響し得る因子としては、例えば被験者の疾患若しくは障害の重篤度、処方、送達経路、過去の治療、総合的な健康状態、及び／又は年齢、並びに被験者の体内の他の疾患の存在が挙げられる。更に、治療有効量の化合物を用いた被験者の治療は、単一の治療、又は一連の複数の治療を含むことができる。

30

40

【0225】

「投薬レジメン (dosing regimen)」は、患者に1つ以上の所定の周期性で、所定の頻度 (又は複数のこのような頻度のセット) で、所定の用量 (又は複数のこのような用

50

20

30

40

【 0 2 2 7 】

10

【 0 2 2 8 】

20

30

40

50

【 0 2 2 9 】

10

【 0 2 3 0 】

【 0 2 3 1 】

20

【 0 2 3 2 】

【 0 2 3 3 】

30

【 0 2 3 4 】

【 0 2 3 5 】

40

【 0 2 3 6 】

【 0 2 3 7 】

50

ある実施形態では、投薬レジメンは、4週間ごとに約1mg/kg～約3mg/kgの用量のB7-H3-ADCと、4週間ごとに約1mg/kg～約6mg/kgの用量のロリゲルリマブとの投与を含む。ある実施形態では、投薬レジメンは、4週間ごとに約1mg/kg～約2mg/kgの用量のB7-H3-ADCと、4週間ごとに約3mg/kg～約6mg/kgの用量のロリゲルリマブとの投与を含む。ある実施形態では、投薬レジメンは、4週間ごとに約2mg/kg～約3mg/kgの用量のB7-H3-ADCと、4週間ごとに約3mg/kg～約6mg/kgの用量のロリゲルリマブとの投与を含む。ある実施形態では、投薬レジメンは、4週間ごとに約1mg/kgの用量のB7-H3-ADCと、4週間ごとに約3mg/kg～約6mg/kgの用量のロリゲルリマブとの投与を含む。ある実施形態では、投薬レジメンは、4週間ごとに約1.25mg/kgの用量のB7-H3-ADCと、4週間ごとに約3mg/kg～6mg/kgの用量のロリゲルリマブとの投与を含む。ある実施形態では、投薬レジメンは、4週間ごとに約1.5mg/kgの用量のB7-H3-ADCと、4週間ごとに約3mg/kg～6mg/kgの用量のロリゲルリマブとの投与を含む。ある実施形態では、投薬レジメンは、4週間ごとに約1.75mg/kgの用量のB7-H3-ADCと、4週間ごとに約3mg/kg～

50

20

30

40

50

50

50

50

50

50

ある実施形態では、投薬レジメンは、4週間ごとに約3mg/kgの用量のB7-H3-ADCと、4週間ごとに約3mg/kgの用量のロリゲルリマブとの投与を含む。ある実施形態では、投薬レジメンは、4週間ごとに約3mg/kgの用量のB7-H3-ADCと、4週間ごとに約6mg/kgの用量のロリゲルリマブとの投与を含む。

【0260】

上述の実施形態において、所定の頻度若しくは周期性で、又は予定された投薬の1～3日前、1～3日後、若しくは当日に投与が行われるように、予定された投薬間隔の1～3日以内に、例えば3週間（±3日）ごとに、投与を行うことが企図される。具体的には、上述の実施形態において、B7-H3-ADC及びPD-1×CTLA-4二重特異性分子を、24時間の期間内にIV注入で投与することが企図される。特定の実施形態では、B7-H3-ADC及びPD-1×CTLA-4二重特異性分子は、少なくとも1か月以上、少なくとも3か月以上、又は少なくとも6か月以上、又は少なくとも12か月以上の持続時間（即ち治療経過）にわたって、上述の投薬レジメンのうちのいずれかに従って、IV注入で投与される。少なくとも6か月以上の、又は少なくとも12か月以上にわたる、又は疾患若しくは管理不可能な毒性の寛解が観察されるまでの、治療持続時間が、特に企図される。特定の実施形態では、治療は疾患の寛解後、ある期間にわたって継続される。

10

【0261】

特定の実施形態では、B7-H3-ADC及びPD-1×CTLA-4二重特異性分子は、IV注入で投与される。従って上記分子は、好適な希釈剤、例えば0.9%塩化ナトリウム、又は水中で5%のデキストロース（dextrose 5% in water：D5W）を含む輸液バッグ内で（別個に又は一緒に）希釈される。輸液反応又はアレルギー反応が発生する可能性があるため、このような輸液反応を防止するための事前薬物治療が推奨され、また抗体投与中にはアナフィラキシーの予防措置を遵守する必要がある。特定の実施形態では、IV注入は約30分～約24時間の期間にわたって被験者に投与できる。特定の実施形態では、IV注入は、被験者が有害な注入反応の兆候又は症状を示さない場合、約30～45分、約30～60分、約60～75分、約30～120分、又はより長い若しくはより短い期間にわたって、送達される。一実施形態では、B7-H3-ADCが約60～75分の期間にわたるIV注入によって投与される。一実施形態では、B7-H3-ADCが約60分の期間にわたるIV注入によって投与される。一実施形態では、B7-H3-ADCが約75分の期間にわたるIV注入によって投与される。別の実施形態では、PD-1×CTLA-4二重特異性分子が約30～45分の期間にわたるIV注入によって投与される。別の実施形態では、ロリゲルリマブが約30分の期間にわたるIV注入によって投与される。別の実施形態では、ロリゲルリマブが約45分の期間にわたるIV注入によって投与される。

20

30

【0262】

以上の実施形態のうちのいずれにおいて、B7-H3-ADC及びPD-1×CTLA-4二重特異性分子は、IV注入によって、同時に、順次、交互に、又は異なる時点において、投与される。特定の実施形態では、B7-H3-ADC及びPD-1×CTLA-4二重特異性分子の両方を投与する日に、B7-H3-ADCがPD-1×CTLA-4二重特異性分子の投与より前に投与される。特定の実施形態では、B7-H3-ADC及びPD-1×CTLA-4二重特異性分子の両方を投与する日に、PD-1×CTLA-4二重特異性分子がB7-H3-ADCの投与より前に投与される。ある実施形態では、B7-H3-ADC及びPD-1×CTLA-4二重特異性分子の両方を投与する日に、B7-H3-ADCがPD-1×CTLA-4二重特異性分子の投与より前に投与される。ある実施形態では、PD-1×CTLA-4二重特異性分子は、B7-H3-ADCの投与の少なくとも約15～60分後に投与される。ある実施形態では、PD-1×CTLA-4二重特異性分子は、B7-H3-ADCの投与の少なくとも約15～30分後に投与される。ある実施形態では、PD-1×CTLA-4二重特異性分子は、B7-H3-ADCの投与の少なくとも約15分後に投与される。ある実施形態では、PD-1×CT

40

50

L A - 4 二重特異性分子は、B 7 - H 3 - A D C の投与の少なくとも約 3 0 分後に投与される。

【0 2 6 3】

X I . 本開示の実施形態

本開示の一部は、以下の非限定的な実施形態 (E 1 ~ E 7 4) に関する。

【0 2 6 4】

E 1 . 治療を必要とする被験者の癌を治療する方法であって、上記方法は、抗 B 7 - H 3 抗体 - 薬物コンジュゲート (B 7 - H 3 - A D C) 及び P D - 1 × C T L A - 4 二重特異性分子を上記被験者に投与するステップを含み、上記 B 7 - H 3 - A D C は以下の式：

$A b - (L M)_m - (D)_n$

を有し、ここで：

A b は、B 7 - H 3 に結合し、かつ：

(i) その可変軽鎖 (V L) ドメイン中に、C D R L 1 配列 R A S E S I Y S Y L A (配列番号 2 2) 、C D R L 2 配列 N T K T L P E (配列番号 2 3) 、及び C D R L 3 配列 Q H H Y G T P P W T (配列番号 2 4) ；並びに

(i i) その可変重鎖 (V H) ドメイン中に、C D R H 1 配列 S Y G M S (配列番号 2 5) 、C D R H 2 配列 T I N S G G S N T Y Y P D S L K G (配列番号 2 6) 、及び C D R H 3 配列 H D G G A M D Y (配列番号 2 7)

を含む、ヒト化 B 7 - H 3 抗体又はその B 7 - H 3 結合断片であり；

D は、細胞傷害性デュオカルマイシン部分であり；

L M は、A b 及び D を共有結合させる少なくとも 1 つの結合又はリンカー分子 (L i n k e r M o l e c u l e) を含み；

m は 0 ~ n の整数であって、上記 B 7 - H 3 - A D C の結合又はリンカー分子の数を表すが、L M が 1 つの結合である場合を除いて m は 0 ではなく；

n は 1 ~ 1 0 の整数であって、上記 B 7 - H 3 - A D C に共有結合した上記細胞傷害性デュオカルマイシン部分の数を表す、方法。

【0 2 6 5】

E 2 . 上記 A b は：

(i) 配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含むヒト化可変軽鎖 (V L) ドメイン、及び

(i i) 配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含むヒト化可変重鎖 (V H) ドメイン

を含む、E 1 に記載の方法。

【0 2 6 6】

E 3 . 上記 A b は、ヒト I g G 1 、I g G 2 、I g G 3 、又は I g G 4 の F c ドメインを更に含む、E 1 又は E 2 に記載の方法。

【0 2 6 7】

E 4 . 上記 F c ドメインは、変異型 F c ドメインであって：

(a) F c γ R に対する上記変異型 F c ドメインの親和性を低減する、1 つ以上のアミノ酸修飾；及び／又は

(b) 上記変異型 F c ドメインの血清半減期を延長する 1 つ以上のアミノ酸修飾を含む、変異型 F c ドメインである、E 3 に記載の方法。

【0 2 6 8】

E 5 . 上記 L M のうちの少なくとも 1 つはリンカー分子である、E 1 ~ E 4 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0 2 6 9】

E 6 . 上記 L M リンカー分子はペプチドリンカーである、E 1 ~ E 5 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0 2 7 0】

E 7 . 上記ペプチドリンカーはバリン - シトルリンジペプチドリンカーである、E 6 に記載の方法。

【0 2 7 1】

10

20

30

40

50

E 8. 上記 LM リンカー分子は、切断可能なリンカーと D との間に自己消去性スペーサを更に含む、E 1～E 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0272】

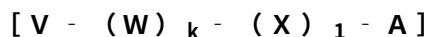
E 9. 上記自己消去性スペーサはパラ - アミノベンジルオキシカルボニル部分を含む、E 8 に記載の方法。

【0273】

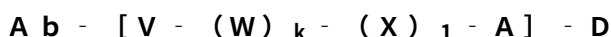
E 10. 上記 LM リンカー分子は、上記切断可能なリンカーと A b との間にマレイミドリンカー部分を更に含む、E 1～E 9 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0274】

E 11. 上記 LM は以下の式：



で表され、従って上記 B 7 - H 3 - A D C は以下の式：



で表され、ここで：

V は切断可能なリンカーであり；

(W)_k - (X)₁ - A は、l, (4 + 2 n) 消去によって自己消去する、細長い自己消去性スペーサ系であり；

W 及び X はそれぞれ l, (4 + 2 n) 電子カスケードスペーサであり、同一であるか又は異なっており；

A は、式 (Y)_m (ここで Y は l, (4 + 2 n) 電子カスケードスペーサである) のスペーサ基、又は式 U の基であり、環化除去スペーサであり；

k、1 及び m は独立して、0～5 (両端を含む) の整数であり；

n は 0～10 (両端を含む) の整数であり；

ただし：

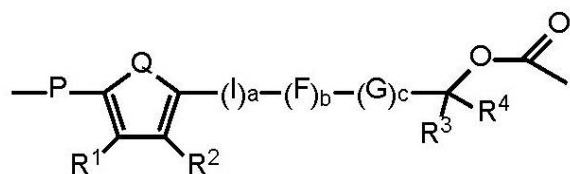
A が (Y)_m である場合、k + l + m ≥ 1 であり；

k + l + m = l である場合、n > l であり；

A が U である場合、k + 1 ≥ 1 であり、

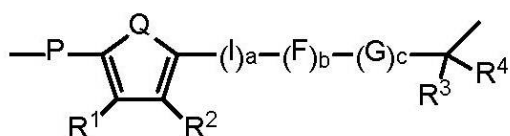
W、X 及び Y は独立して、以下の式：

【化 2 4】



又は以下の式：

【化 2 5】



を有する化合物から選択され、ここで：

Q は - R⁵ C = C R⁶ -, S, O, N R⁵ -, - R⁵ C = N - 又は - N = C R⁵ - であり；

P は N R⁷、O 又は S であり；

a、b 及び c は独立して、0～5 (両端を含む) の整数であり；

I、F 及び G は独立して、式：

10

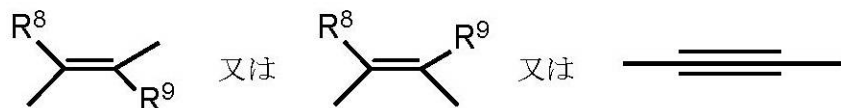
20

30

40

50

【化 2 6】



を有する化合物から選択され、ここで：

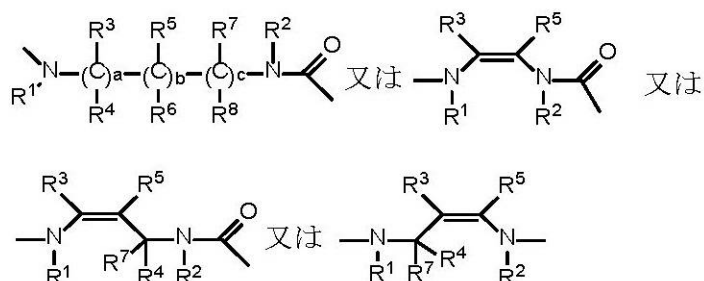
R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ(OH)、アミノ(NH_2)、モノ置換アミノ(NR_xH)、ジ置換アミノ($NR_x^1R_x^2$)、ニトロ(NO_2)、ハロゲン、 CF_3 、CN、 $CONH_2$ 、 SO_2Me 、 $CONHMe$ 、環式 C_{1-5} アルキルアミノ、イミダゾリル、 C_{1-6} アルキルピペラジニル、モルホリノ、チオール(SH)、チオエーテル(SR_x)、テトラゾール、カルボキシ($COOH$)、カルボン酸塩($COOR_x$)、スルホキシ($S(=O)_2OH$)、スルホン酸塩($S(=O)_2OR_x$)、スルホニル($S(=O)_2R_x$)、スルフィキシ($S(=O)OH$)、スルフィン酸塩($S(=O)OR_x$)、スルフィニル($S(=O)R_x$)、ホスホノオキシ($OP(=O)(OH)_2$)及びリン酸塩($OP(=O)(OR_x)_2$)を表し、ここで：

R_x 、 R_x^1 及び R_x^2 は独立して、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基又は C_{5-20} アリール基から選択され；

上記置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 又は R^9 のうちの2つ以上は任意に、互いに接続されて1つ以上の脂肪族又は芳香族環式構造を形成し；

Uは、式：

【化 2 7】



を有する化合物から選択され、ここで：

a、b及びcは独立して、0又は1の整数となるよう選択され；

ただし $a + b + c = 2$ 又は 3 であり；

R^1 及び／又は R^2 は独立して、H、 C_{1-6} アルキルを表し、上記アルキルは任意に、以下の基：ヒドロキシ(OH)、エーテル(OR_x)、アミノ(NH_2)、モノ置換アミノ(NR_xH)、ジ置換アミノ($NR_x^1R_x^2$)、ニトロ(NO_2)、ハロゲン、 CF_3 、CN、 $CONH_2$ 、 SO_2Me 、 $CONHMe$ 、環式 C_{1-5} アルキルアミノ、イミダゾリル、 C_{1-6} アルキルピペラジニル、モルホリノ、チオール(SH)、チオエーテル(SR_x)、テトラゾール、カルボキシ($COOH$)、カルボン酸塩($COOR_x$)、スルホキシ($S(=O)_2OH$)、スルホン酸塩($S(=O)_2OR_x$)、スルホニル($S(=O)_2R_x$)、スルフィキシ($S(=O)OH$)、スルフィン酸塩($S(=O)OR_x$)、スルフィニル($S(=O)R_x$)、ホスホノオキシ($OP(=O)(OH)_2$)、及びリン酸塩($OP(=O)(OR_x)_2$)のうちの1つ以上によって置換され、ここで R_x 、 R_x^1 及び R_x^2 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基又は C_{5-20} アリール基から選択され；

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリール、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ(OH)、アミノ(NH_2)、モノ置換アミノ(NR_xH)、ジ置換アミノ($NR_x^1R_x^2$)、ニトロ(NO_2)、ハロ

ゲン、 CF_3 、 CN 、 CONH_2 、 SO_2Me 、 CONHMe 、環式 C_{1-5} アルキルアミノ、イミダゾリル、 C_{1-6} アルキルピペラジニル、モルホリノ、チオール(SH)、チオエーテル(SR_x)、テトラゾール、カルボキシ(COOH)、カルボン酸塩(COOR_x)、スルホキシ($\text{S(=O)}_2\text{OH}$)、スルホン酸塩($\text{S(=O)}_2\text{OR}_x$)、スルホニル($\text{S(=O)}_2\text{R}_x$)、スルフィキシ(S(=O)OH)、スルフィン酸塩(S(=O)OR_x)、スルフィニル(S(=O)R_x)、ホスホノオキシ(OP(=O)(OH)_2)、及びリン酸塩($\text{OP(=O)(OR}_x)_2$)を表し、ここで R_x 、 R_x^1 及び R_x^2 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基又は C_{5-20} アリアル基から選択され、上記置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、又は R^8 のうちの2つ以上は任意に、互いに接続されて1つ以上の脂肪族又は芳香族環式構造を形成する、 $\text{E}1 \sim \text{E}10$ のいずれか1つに記載の方法。

10

【0275】

$\text{E}12$ ．上記 LM リンカー分子は：

- (1) p -アミノベンジルオキシカルボニル- p -アミノベンジルオキシカルボニル；
- (2) p -アミノベンジルオキシカルボニル- p -アミノベンジルオキシカルボニル- p -アミノベンジルオキシカルボニル；
- (3) p -アミノシンナミルオキシカルボニル；
- (4) p -アミノシンナミルオキシカルボニル- p -アミノベンジルオキシカルボニル；
- (5) p -アミノ-ベンジルオキシカルボニル- p -アミノシンナミルオキシカルボニル；
- (6) p -アミノシンナミルオキシカルボニル- p -アミノシンナミルオキシカルボニル；
- (7) p -アミノフェニルペンタジエニルオキシカルボニル；
- (8) p -アミノフェニルペンタジエニルオキシカルボニル- p -アミノシンナミルオキシカルボニル；
- (9) p -アミノフェニルペンタジエニルオキシカルボニル- p -アミノベンジルオキシカルボニル；
- (10) p -アミノフェニルペンタジエニルオキシカルボニル- p -アミノフェニルペンタジエニルオキシカルボニル；
- (11) p -アミノベンジルオキシカルボニル(メチルアミノ)エチル(メチルアミノ)カルボニル；
- (12) p -アミノシンナミルオキシカルボニル(メチルアミノ)エチル(メチルアミノ)カルボニル；
- (13) p -アミノベンジルオキシカルボニル- p -アミノベンジルオキシカルボニル(メチルアミノ)エチル(メチルアミノ)カルボニル；
- (14) p -アミノシンナミルオキシカルボニル- p -アミノベンジルオキシカルボニル(メチルアミノ)エチル(メチルアミノ)カルボニル；
- (15) p -アミノベンジルオキシカルボニル- p -アミノシンナミルオキシカルボニル(メチルアミノ)エチル(メチルアミノ)-カルボニル；
- (16) p -アミノシンナミルオキシカルボニル- p -アミノシンナミルオキシカルボニル(メチルアミノ)エチル(メチルアミノ)カルボニル；
- (17) p -アミノベンジルオキシカルボニル- p -アミノベンジル；
- (18) p -アミノベンジルオキシカルボニル- p -アミノベンジルオキシカルボニル- p -アミノベンジル；
- (19) p -アミノシンナミル；
- (20) p -アミノシンナミルオキシカルボニル- p -アミノベンジル；
- (21) p -アミノベンジルオキシカルボニル- p -アミノシンナミル；
- (22) p -アミノ-シンナミルオキシカルボニル- p -アミノシンナミル；
- (23) p -アミノフェニルペンタジエニル；

20

30

40

50

(24) p - アミノフェニルペンタジエニルオキシカルボニル - p - アミノシンナミル ;

(25) p - アミノフェニルペンタジエニルオキシカルボニル - p - アミノベンジル ;
又は

(26) p - アミノフェニルペンタジエニルオキシカルボニル - p - アミノフェニルペンタジエニルを含む、E 11 に記載の方法。

【0276】

E 13 . 上記 LM リンカー分子は、上記 A b のポリペプチド鎖のアミノ酸の側鎖と複合体化されて、上記 A b を上記細胞傷害性デュオカルマイシン部分 D の分子に結合させる、E 1 ~ E 12 のいずれか 1 つに記載の方法。

10

【0277】

E 14 . 上記細胞傷害性デュオカルマイシン部分 D は、デュオカルマイシン A、デュオカルマイシン B 1、デュオカルマイシン B 2、デュオカルマイシン C 1、デュオカルマイシン C 2、デュオカルマイシン D、デュオカルマイシン S A、C C - 1065、アドゼレシン、ビゼレシン、カルゼルシン (U - 80244)、セコ - デュオカルマイシン (s e c o - D U B A)、及びスピロ - デュオカルマイシン (s p i r o - D U B A) からなる群から選択されるデュオカルマイシン細胞毒素を含む、E 1 ~ E 13 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0278】

E 15 . 上記細胞傷害性デュオカルマイシン部分 D は s e c o - D U B A を含む、E 14 に記載の方法。

20

【0279】

E 16 . 上記 LM リンカー分子は、還元型鎖間ジスルフィドを介して上記 A b と共有結合する、E 1 ~ E 15 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0280】

E 17 . 上記 A b は :

(i) 配列番号 19 のアミノ酸配列を含む軽鎖 ; 及び

(i i) 配列番号 20 のアミノ酸配列を含む重鎖

を含み、

上記 D は s e c o - D U B A を含み ;

30

上記 LM は、マレイミドリンカー部分と、バリン - シトルリンジペプチドリンカーと、パラ - アミノベンジルオキシカルボニル部分とを含むリンカー分子を含む、E 1 ~ E 16 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0281】

E 18 . 上記 B 7 - H 3 - A D C は :

a) 3 週間ごとに約 1 m g / k g ~ 約 3 m g / k g ; 又は

b) 3 週間ごとに約 2 m g / k g ~ 約 3 m g / k g

の治療有効用量又は予防有効用量で投与される、E 1 ~ E 17 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0282】

40

E 19 . 上記 B 7 - H 3 - A D C は :

a) 4 週間ごとに約 1 m g / k g ~ 約 3 m g / k g ; 又は

b) 4 週間ごとに約 2 m g / k g ~ 約 3 m g / k g

の治療有効用量又は予防有効用量で投与される、E 1 ~ E 17 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0283】

E 20 . 上記 B 7 - H 3 - A D C の上記用量は単回用量として投与される、E 1 ~ E 19 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0284】

E 21 . 上記 B 7 - H 3 - A D C の上記用量は、分割用量として、2 回以上の別個の投

50

与で投与される、E 1～E 19のいずれか1つに記載の方法。

【0285】

E 22. 上記分割用量は、3週間のサイクル又は4週間のサイクル内に投与される2回の別個の投与で構成される、E 1～E 19、及びE 21のいずれか1つに記載の方法。

【0286】

E 23. (a) 上記B 7 - H 3 - A D C及び上記P D - 1×C T L A - 4二重特異性分子の両方を投与する日に、上記B 7 - H 3 - A D Cが上記P D - 1×C T L A - 4二重特異性分子の投与より前に投与されるか；又は

(b) 上記B 7 - H 3 - A D C及び上記P D - 1×C T L A - 4二重特異性分子の両方を投与する日に、上記P D - 1×C T L A - 4二重特異性分子が上記B 7 - H 3 - A D Cの投与より前に投与される、E 1～E 22のいずれか1つに記載の方法。

10

【0287】

E 24. (a) 上記P D - 1×C T L A - 4二重特異性分子は上記B 7 - H 3 - A D Cの投与の少なくとも約15～30分後に投与されるか；又は

(b) 上記B 7 - H 3 - A D Cは上記P D - 1×C T L A - 4二重特異性分子の投与の少なくとも約15～30分後に投与される、E 1～E 22のいずれか1つに記載の方法。

【0288】

E 25. 上記P D - 1×C T L A - 4二重特異性分子は：ロリゲルリマブ、M E D I 5 7 5 2、ブダリマブ、及びカドニリマブからなる群から選択される、E 1～E 24のいずれか1つに記載の方法。

20

【0289】

E 26. 上記P D - 1×C T L A - 4二重特異性分子はロリゲルリマブである、E 1～E 25のいずれか1つに記載の方法。

【0290】

E 27. 上記ロリゲルリマブは、3週間ごとに約1mg/kg、約3mg/kg、又は約6mg/kgの用量で投与される、E 26に記載の方法。

【0291】

E 28. 上記ロリゲルリマブは、3週間ごとに約6mg/kgの用量で投与される、E 27に記載の方法。

【0292】

E 29. 上記ロリゲルリマブは、4週間ごとに約1mg/kg、約3mg/kg、又は約6mg/kgの用量で投与される、E 26に記載の方法。

30

【0293】

E 30. 上記ロリゲルリマブは、4週間ごとに約6mg/kgの用量で投与される、E 29に記載の方法。

【0294】

E 31. 上記B 7 - H 3 - A D Cは約1mg/kgの用量で投与される、E 1～E 30のいずれか1つに記載の方法。

【0295】

E 32. 上記B 7 - H 3 - A D Cは約1.25mg/kgの用量で投与される、E 1～E 30のいずれか1つに記載の方法。

40

【0296】

E 33. 上記B 7 - H 3 - A D Cは約1.5mg/kgの用量で投与される、E 1～E 30のいずれか1つに記載の方法。

【0297】

E 34. 上記B 7 - H 3 - A D Cは約1.75mg/kgの用量で投与される、E 1～E 30のいずれか1つに記載の方法。

【0298】

E 35. 上記B 7 - H 3 - A D Cは約2mg/kgの用量で投与される、E 1～E 30のいずれか1つに記載の方法。

50

【0299】

E36. 上記B7 - H3 - ADCは約2.1mg/kgの用量で投与される、E1～E30のいずれか1つに記載の方法。

【0300】

E37. 上記B7 - H3 - ADCは約2.2mg/kgの用量で投与される、E1～E30のいずれか1つに記載の方法。

【0301】

E38. 上記B7 - H3 - ADCは約2.25mg/kgの用量で投与される、E1～E30のいずれか1つに記載の方法。

【0302】

E39. 上記B7 - H3 - ADCは約2.3mg/kgの用量で投与される、E1～E30のいずれか1つに記載の方法。

【0303】

E40. 上記B7 - H3 - ADCは約2.4mg/kgの用量で投与される、E1～E30のいずれか1つに記載の方法。

【0304】

E41. 上記B7 - H3 - ADCは約2.5mg/kgの用量で投与される、E1～E30のいずれか1つに記載の方法。

【0305】

E42. 上記B7 - H3 - ADCは約2.6mg/kgの用量で投与される、E1～E30のいずれか1つに記載の方法。

【0306】

E43. 上記B7 - H3 - ADCは約2.7mg/kgの用量で投与される、E1～E30のいずれか1つに記載の方法。

【0307】

E44. 上記B7 - H3 - ADCは約2.75mg/kgの用量で投与される、E1～E30のいずれか1つに記載の方法。

【0308】

E45. 上記B7 - H3 - ADCは約3mg/kgの用量で投与される、E1～E30のいずれか1つに記載の方法。

【0309】

E46. 上記B7 - H3 - ADCは静脈内（IV）注入によって投与される、E1～E45のいずれか1つに記載の方法。

【0310】

E47. 上記B7 - H3 - ADCの上記IV注入は少なくとも約60～120分の期間にわたる、E46に記載の方法。

【0311】

E48. 上記B7 - H3 - ADCの上記IV注入は少なくとも約60分の期間にわたる、E47に記載の方法。

【0312】

E49. 上記PD - 1×CTLA - 4二重特異性分子はIV注入によって投与される、E1～E48のいずれか1つに記載の方法。

【0313】

E50. 上記PD - 1×CTLA - 4二重特異性分子の上記IV注入は少なくとも約30～120分の期間にわたる、E49に記載の方法。

【0314】

E51. 上記PD - 1×CTLA - 4二重特異性分子の上記IV注入は少なくとも約30分の期間にわたる、E50に記載の方法。

【0315】

E52. 上記癌は：副腎癌；AIDS関連癌；胞巣状軟部肉腫；星細胞腫瘍；肛門癌；

10

20

30

40

50

肛門管の扁平上皮癌（SCAC）；膀胱癌；骨癌；脳及び脊髄癌；転移性脳腫瘍；B細胞癌；乳癌；HER2⁺乳癌；トリプルネガティブ乳癌（TNBC）；頸動脈球腫瘍；子宮頸癌；軟骨肉腫；脊索腫；嫌色素性腎細胞癌；明細胞癌；大腸癌；結腸直腸癌（CRC）；非高頻度マイクロサテライト不安定性結腸直腸癌（非MSI-H CRC）；皮膚良性線維性組織球腫；線維形成性小円形細胞腫瘍；上衣腫；ユーイング腫瘍；骨外性粘液型軟骨肉腫；骨性線維形成不全症；線維性骨異形成症；胆嚢又は胆管癌；消化器癌；妊娠性絨毛性疾患；胚細胞腫瘍；頭頸部癌；神経膠芽腫；血液悪性腫瘍；肝細胞癌；膵島細胞腫；カボジ肉腫；腎臓癌；白血病；急性骨髄性白血病；脂肪肉腫／悪性リポソーム腫瘍；脱分化型脂肪肉腫；肝臓癌；リンパ腫；肺癌；非小細胞肺癌（NSCLC）；髓芽腫；黒色腫；皮膚黒色腫；髄膜腫；中皮腫咽頭癌；多発性内分泌腫瘍；多発性骨髄腫；骨髄異形成症候群；粘液線維肉腫；神経芽細胞腫；神経内分泌腫瘍；卵巣癌；膵臓癌；乳頭状甲状腺癌；副甲状腺腫瘍；小児癌；末梢神経鞘腫瘍；褐色細胞腫；下垂体腫瘍；前立腺癌；転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）；後部ブドウ膜黒色腫；腎細胞癌（renal cell cancer）；腎細胞癌（renal cell carcinoma：RCC）；腎転移性癌；ラブドイド腫瘍；横紋筋肉腫；肉腫；皮膚癌；小児期の小円形青色細胞腫瘍；神経芽細胞腫；軟組織肉腫；未分化多形肉腫；扁平上皮細胞癌；頭頸部の扁平上皮細胞癌（SCCHN）；胃癌；滑膜肉腫；精巣癌；胸腺癌；胸腺腫；甲状腺癌；甲状腺転移性癌；及び子宮癌からなる群から選択される、E1～E51のいずれか1つに記載の方法。

10

【0316】

E53．上記癌は：肛門癌、SCAC、乳癌、TNBC、子宮頸癌、結腸直腸癌、非高頻度マイクロサテライト不安定性結腸直腸癌（非MSI-H CRC）、頭頸部癌、腎臓癌、腎細胞癌（renal cell carcinoma）、肝臓癌、肝細胞癌、肺癌、NSCLC、黒色腫、皮膚黒色腫、後部ブドウ膜黒色腫、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、mCRPC、軟組織肉腫、脱分化型脂肪肉腫、粘液線維肉腫、未分化多形肉腫、滑膜肉腫、上皮細胞癌、及びSCCHNからなる群から選択される、E52に記載の方法。

20

【0317】

E54．上記癌は前立腺癌である、E1～E53のいずれか1つに記載の方法。

【0318】

E55．上記前立腺癌はmCRPCである、E46～E54のいずれか1つに記載の方法。

30

【0319】

E56．上記癌は肝臓癌である、E1～E53のいずれか1つに記載の方法。

【0320】

E57．上記肝臓癌は肝細胞癌である、E52、E53、及びE56のいずれか1つに記載の方法。

【0321】

E58．上記癌は腎臓癌である、E1～E53のいずれか1つに記載の方法。

【0322】

E59．上記腎臓癌は腎細胞癌（renal cell carcinoma）である、E52、E53、及びE58のいずれか1つに記載の方法。

40

【0323】

E60．上記癌は卵巣癌である、E1～E53のいずれか1つに記載の方法。

【0324】

E61．上記癌は膵臓癌である、E1～E53のいずれか1つに記載の方法。

【0325】

E62．上記癌は肛門癌である、E1～E53のいずれか1つに記載の方法。

【0326】

E63．上記肛門癌はSCACである、E52、E53、及びE62のいずれか1つに記載の方法。

【0327】

50

E 6 4 . 上記癌は上皮細胞癌である、E 1 ～ E 5 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 3 2 8 】

E 6 5 . 上記上皮細胞癌は S C C H N である、E 5 2 、 E 5 3 、及び E 6 4 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 3 2 9 】

E 6 6 . 上記癌は乳癌である、E 1 ～ E 5 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 3 3 0 】

E 6 7 . 上記乳癌は T N B C である、E 5 2 、 E 5 3 、及び E 6 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 3 3 1 】

E 6 8 . 上記癌は黒色腫である、E 1 ～ E 5 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 3 3 2 】

E 6 9 . 上記黒色腫は、皮膚黒色腫又は後部ブドウ膜黒色腫である、E 5 2 、 E 5 3 、及び E 6 8 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 3 3 3 】

E 7 0 . 上記癌は肺癌である、E 1 ～ E 5 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 3 3 4 】

E 7 1 . 上記肺癌は N S C L C である、E 5 2 、 E 5 3 、及び E 7 0 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 3 3 5 】

E 7 2 . 上記癌は子宮頸癌である、E 1 ～ E 5 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 3 3 6 】

E 7 3 . 上記癌は結腸直腸癌である、E 1 ～ E 5 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 3 3 7 】

E 7 4 . 上記結腸直腸癌は非 M S I - H 結腸直腸癌である、E 5 2 、 E 5 3 、及び E 7 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 3 3 8 】

E 7 5 . 上記癌は軟組織肉腫である、E 1 ～ E 5 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 3 3 9 】

E 7 6 . 上記軟組織肉腫は、脱分化型脂肪肉腫、粘液線維肉腫、未分化多形肉腫、又は滑膜肉腫である、E 5 2 、 E 5 3 、及び E 7 5 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 3 4 0 】

E 7 7 . 上記癌は B 7 - H 3 を発現する、E 1 ～ E 7 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 3 4 1 】

E 7 8 . 治療又は予防有効量の、1 つ以上の追加の治療剤又は化学療法剤を投与するステップを更に含む、E 1 ～ E 7 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 3 4 2 】

E 7 9 . 上記化学療法剤は白金系化学療法剤である、E 7 8 に記載の方法。

【 0 3 4 3 】

E 8 0 . 上記化学療法剤はタキサンである、E 7 9 に記載の方法。

【 0 3 4 4 】

E 8 1 . 治療を必要とする上記被験者はヒトである、E 1 ～ E 8 0 のいずれか 1 つに記載の方法。

【実施例】

【 0 3 4 5 】

以上に本発明を概説したが、以下の例を参照することにより、本発明はより容易に理解される。以下の実施例は、本発明の診断又は治療方法における、組成物に関する様々な方法を示す。これらの実施例は本発明の範囲を説明することを意図したものであり、本発明の範囲を限定することは全く意図されていない。

【 0 3 4 6 】

10

20

30

40

50

実施例 1

CD - 1 ノードマウスにおける MGC018 の単回用量又は分割用量投与のインビボ効力

ここで提示される動物研究では MGC018 を利用したが、本明細書に記載のいずれの B7 - H3 - ADC を用いて同様の研究を設計できることが、ここでの教示に照らして理解されるだろう。

【0347】

分割／反復用量研究における MGC018 の抗腫瘍活性を実証するために、ヒト Calu - 6 肺癌細胞株由来の異種移植片腫瘍モデルを用いて、免疫不全 CD - 1 ノード（ホモ接合）マウスモデルにおけるインビボ毒性に関して MGC018 を評価した。簡潔に述べると、約 5×10^6 個の腫瘍細胞（1：1 培地及び MATRIGEL（登録商標）中に懸濁）を、メス CD - 1 ノードマウス（ホモ接合；Charles River Laboratories）の脇腹に皮下移植した。21 日目に腫瘍の体積がおおよそ $100 \sim 235 \text{ mm}^3$ （平均 172 mm^3 ）に達した時にマウスをランダム化し、MGC018 又は対照ビヒクルを静脈内に投与した。これらの研究では、マウスは、単回用量（ 12 mg/kg 、QW×1）の MGC018 を、又は分割用量の MGC018（ 0.3 mg/kg 、 1 mg/kg 、若しくは 3 mg/kg ）を 4 週間にわたって週 1 回（QW×4W）、投与された。21 日目に対照としてビヒクルを投与した。電子キャリパーを用いた直交測定によって、腫瘍を 1 週間に 2 回測定し、腫瘍体積を（長さ×幅×高さ）／2 として算出した。（対照に対する）腫瘍体積を決定した（「T／C」）。処置済みの動物の腫瘍体積が研究期間中に $\leq 5 \text{ mm}^3$ まで減少するという発見は、完全退縮（Complete Regression：「CR」）を意味するものと考えられた。部分退縮（Partial Regression：「PR」）は、腫瘍が、研究中のいずれの時点において投薬日から 50% 以上減少している場合として定義された。抗腫瘍活性は、以下の米国立癌研究所（National Cancer Institute：NCI）の基準に従って評価された：T／C $\leq 42\%$ が抗腫瘍活性の最低レベルであり、 $> 42\%$ の T／C 値は不活性である。T／C $< 10\%$ は高活性とみなされる。

【0348】

皮下移植された Calu - 6 細胞に対するこの研究の結果を表 1 及び図 2 に提示する。この研究の結果は、試験したあらゆる濃度の分割用量の MGC018（ 0.3 mg/kg 、 1 mg/kg 、及び 3 mg/kg ；QW×4W）が、単回用量の MGC018（ 12 mg/kg 、QW×1）とほとんど同等の、Calu - 6 細胞に対する抗腫瘍活性をもたらすことを示している。

【0349】

【表 1】

表 1：CD-1 ノードマウスモデルにおける Calu-6 細胞に対する MGC018 の抗腫瘍活性						
治療	用量 (mg/kg)	投与スケジュール	44 日目の % T/C	PR	CR	抗腫瘍活性
MGC018	12	QW×1	6	2/7	0/7	高活性
MGC018	3	QW×4W	17	2/7	0/7	活性
MGC018	1	QW×4W	30	0/7	0/7	活性
MGC018	0.3	QW×4W	78	0/7	0/7	活性

表 1 内の略語：QW：1 週目の単回用量；QW×4W：4 週間にわたる毎週 1 回の投与；T／C：対照と比較した腫瘍体積；PR：部分退縮；CR：完全退縮。

【0350】

実施例 2

CES1c ノックアウトマウスにおける MGC018 の単回用量又は分割用量投与のインビボ効力

分割／反復用量研究における MGC018 の抗腫瘍活性を更に実証するために、ヒト A

375.S2 黒色腫細胞株、ヒト Calu-6 肺癌細胞株、及びヒト MDA-MB-468 トリプルネガティブ乳癌細胞株由来の異種移植片腫瘍モデルを用いて、免疫不全 SCID CES1c-KO マウスモデルにおけるインビボ毒性に関して MGC018 を評価した。

【0351】

2.1 A375.S2 黒色腫細胞の研究

簡潔に述べると、約 5×10^6 個の A375.S2 腫瘍細胞（1:1 培地及び MATRIGEL（登録商標）中に懸濁）を、メス SCID CES1c-KO マウス（Charles River Laboratories）の脇腹に皮下移植した。22 日目に腫瘍の体積がおおよそ $70 \sim 255 \text{ mm}^3$ （平均 124 mm^3 ）に達した時にマウスをランダム化し、MGC018 又は対照ビヒクルを静脈内に投与した。これらの研究では、マウスは、単回用量（ 1 mg/kg 若しくは 3 mg/kg 、 $\text{QW} \times 1$ ）の MGC018 を、又は分割用量の MGC018（ 0.3 mg/kg 若しくは 1 mg/kg ）を 4 週間にわたって週 1 回（ $\text{QW} \times 4\text{W}$ ）、投与された。22 日目に対照としてビヒクルを投与した。電子キャリパーを用いた直交測定によって、腫瘍を 1 週間に 2 回測定し、腫瘍体積を（長さ×幅×高さ）／2 として算出した。（対照に対する）腫瘍体積を決定した（「T/C」）。処置済みの動物の腫瘍体積が研究期間中に $\leq 5 \text{ mm}^3$ まで減少するという発見は、完全退縮（Complete Regression: 「CR」）を意味するものと考えられた。部分退縮（Partial Regression: 「PR」）は、腫瘍が、研究中のいずれの時点において投薬日から 50% 以上減少している場合として定義された。抗腫瘍活性は、以下の米国立癌研究所（National Cancer Institute: NCI）の基準に従って評価された：T/C $\leq 42\%$ が抗腫瘍活性の最低レベルであり、 $> 42\%$ の T/C 値は不活性である。T/C $< 10\%$ は高活性とみなされる。

【0352】

皮下移植された A375.S2 細胞に対するこの研究の結果を表 2 及び図 3A～3B に提示する。この研究の結果は、試験した両濃度の分割用量の MGC018（ 0.3 mg/kg 及び 1 mg/kg ； $\text{QW} \times 4\text{W}$ ）が、単回用量の MGC018（ 1 mg/kg 又は 3 mg/kg 、 $\text{QW} \times 1$ ）とほとんど同等の、A375.S2 細胞に対する抗腫瘍活性をもたらすことを示している。

【0353】

【表 2】

表 2：SCID CES1c-KO マウスモデルにおける A375.S2 細胞に対する MGC018 の抗腫瘍活性						
治療	用量 (mg/kg)	投与スケジュール	53 日目の % T/C	PR	CR	抗腫瘍活性
MGC018	3	$\text{QW} \times 1$	1	7/7	7/7	高活性
MGC018	1	$\text{QW} \times 1$	5	7/7	0/7	高活性
MGC018	1	$\text{QW} \times 4\text{W}$	1	7/7	6/7	高活性
MGC018	0.3	$\text{QW} \times 4\text{W}$	6	4/7	0/7	高活性

表 2 内の略語：QW：1 週目の単回用量； $\text{QW} \times 4\text{W}$ ：4 週間にわたる毎週 1 回の投与；T/C：対照と比較した腫瘍体積；PR：部分退縮；CR：完全退縮。

【0354】

2.2 Calu-6 肺癌細胞の研究

簡潔に述べると、約 5×10^6 個の腫瘍細胞（1:1 培地及び MATRIGEL（登録商標）中に懸濁）を、メス SCID CES1c-KO マウス（Charles River Laboratories）の脇腹に皮下移植した。16 日目に腫瘍の体積がおよ

そ50～180mm³（平均105mm³）に達した時にマウスをランダム化し、MGC018又は対照ビヒクルを静脈内に投与した。これらの研究では、マウスは、単回用量（1mg/kg若しくは3mg/kg、QW×1）のMGC018を、又は分割用量のMGC018（0.3mg/kg若しくは1mg/kg）を4週間にわたって週1回（QW×4W）、投与された。16日目に対照としてビヒクルを投与した。電子キャリパーを用いた直交測定によって、腫瘍を1週間に2回測定し、腫瘍体積を（長さ×幅×高さ）／2として算出した。（対照に対する）腫瘍体積を決定した（「T／C」）。処置済みの動物の腫瘍体積が研究期間中に≤5mm³まで減少するという発見は、完全退縮（Complete Regression：「CR」）を意味するものと考えられた。部分退縮（Partial Regression：「PR」）は、腫瘍が、研究中のいずれの時点において投薬日から50％以上減少している場合として定義された。抗腫瘍活性は、以下の米国立癌研究所（National Cancer Institute：NCI）の基準に従って評価された：T／C≤42％が抗腫瘍活性の最低レベルであり、>42％のT／C値は不活性である。T／C<10％は高活性とみなされる。

10

【0355】

皮下移植されたCalu-6細胞に対するこの研究の結果を表3及び図3C～3Dに提示する。この研究の結果は、試験した両濃度の分割用量のMGC018（0.3mg/kg及び1mg/kg；QW×4W）が、単回用量のMGC018（1mg/kg又は3mg/kg、QW×1）とほとんど同等の、Calu-6細胞に対する抗腫瘍活性をもたらすことを示している。

20

【0356】

【表3】

表3：SCID CES1c-KO マウスモデルにおける Calu-6 細胞に対する MGC018 の抗腫瘍活性						
治療	用量 (mg/kg)	投与スケジュール	50 日目の% T/C	PR	CR	抗腫瘍活性
MGC018	3	QW×1	25	0/6	0/6	活性
MGC018	1	QW×1	49	0/6	0/6	非活性
MGC018	1	QW×4W	17	0/6	0/6	活性
MGC018	0.3	QW×4W	61	0/6	0/6	非活性

30

表3内の略語：QW：1週目の単回用量；QW×4W：4週間にわたる毎週1回の投与；T／C：対照と比較した腫瘍体積；PR：部分退縮；CR：完全退縮。

【0357】

2.3 MDA-MB-468トリプルネガティブ乳癌細胞の研究

簡潔に述べると、約5×10⁶個の腫瘍細胞（1：1培地及びMATRIGEL（登録商標）中に懸濁）を、メスSCID CES1c-KOマウス（Charles River Laboratories）の脇腹に皮下移植した。54日目に腫瘍の体積がおおよそ45～135mm³（平均73mm³）に達した時にマウスをランダム化し、MGC018又は対照ビヒクルを静脈内に投与した。これらの研究では、マウスは、単回用量（1mg/kg若しくは3mg/kg、QW×1）のMGC018を、又は分割用量のMGC018（0.3mg/kg若しくは1mg/kg）を4週間にわたって週1回（QW×4W）、投与された。54日目に対照としてビヒクルを投与した。電子キャリパーを用いた直交測定によって、腫瘍を1週間に2回測定し、腫瘍体積を（長さ×幅×高さ）／2として算出した。（対照に対する）腫瘍体積を決定した（「T／C」）。処置済みの動物の腫瘍体積が研究期間中に≤5mm³まで減少するという発見は、完全退縮（Complete Regression：「CR」）を意味するものと考えられた。部分退縮（Partial Regression

40

50

：「PR」）は、腫瘍が、研究中のいずれの時点において投薬日から50%以上減少している場合として定義された。抗腫瘍活性は、以下の米国立癌研究所（National Cancer Institute：NCI）の基準に従って評価された： $T/C \leq 42\%$ が抗腫瘍活性の最低レベルであり、 $> 42\%$ の T/C 値は不活性である。 $T/C < 10\%$ は高活性とみなされる。

【0358】

皮下移植されたMDA-MB-468細胞に対するこの研究の結果を表4及び図3E～3Fに提示する。この研究の結果は、試験した両濃度の分割用量のMGC018（0.3 mg/kg及び1 mg/kg；QW×4W）が、単回用量のMGC018（1 mg/kg又は3 mg/kg、QW×1）とほとんど同等の、MDA-MB-468細胞に対する抗腫瘍活性をもたらすことを示している。

【0359】

【表4】

表4：SCID CES1c-KO マウスモデルにおける MDA-MB-468 細胞に対する MGC018 の抗腫瘍活性						
治療	用量 (mg/kg)	投与スケジュール	70 日目の% T/C	PR	CR	抗腫瘍活性
MGC018	3	QW×1	12	5/5	5/5	活性
MGC018	1	QW×1	26	4/5	0/5	活性
MGC018	1	QW×4W	22	5/5	3/5	活性
MGC018	0.3	QW×4W	64	2/5	0/5	非活性

表4内の略語：QW：1週目の単回用量；QW×4W：4週間にわたる毎週1回の投与； T/C ：対照と比較した腫瘍体積；PR：部分退縮；CR：完全退縮。

【0360】

実施例3

ヒト被験者におけるMGC018の単回及び分割用量投与に関する予想薬物動態

MGC018の単回及び分割用量投与の薬物動態を分析するために、MGC018の用量漸増試験からの臨床PKデータに対して集団薬物動態（population pharmacokinetic：PPK）モデリングを実施した。最初のモデルは52人の患者（516のADC観察結果、495のペイロード観察結果）に基づくものであり、その後、合計122人の患者からのデータを用いて更新された。定量限界未満（below quantification limit：BQL）のMGC018濃度値は分析から除外したが、データセット内には保持した（コメントアウトされた）。

【0361】

PPK分析は、NONMEMソフトウェアのバージョン7.5.0（ICON Development Solutions）を用いて、INTERACTIONオプションを含めた非線形混合効果モデリング（FOCEI）法によって実施した。標的介在性薬物消失（target-mediated drug disposition：TMDD）モデルの準定常状態（quasi-steady-state：QSS）近似を用いて、観察されたADCデータを記述した。全てのクリアランス及びパラメータを相対的にスケールした。適合度プロット及び診断（推定値の標準誤差を含む）を用いて、モデルの適合を評価した。サンプルのサイズが小さい（被験者52人）ため、正式な共変量分析は試行しなかったが、体重、用量、及び性別に対するモデルパラメータの依存性を、診断プロットを用いて又はモデルに含めることによって調査した。モデルによって識別される強い共変量関係を記述するモデルの能力を、診断プロット及びモデル評価手順を関心対照の共変量によって階層化することによって試験した。具体的には、診断及び予測チェック手順を、用量（コホート）によって階層化した

。

【0362】

3.1 結果

評価したモデルのうち、クリアランス (CL)、中心容積 (V_c)、末梢容積 (V_p)、コンパートメント間クリアランス (Q)、及び比例残差変動に対する個別のランダム効果を持つ線形2コンパートメントが、観察されたADCデータを最もよく記述しており、これらから、複合ADCフリーペイロードモデルの更なる開発に進んだ。フリーペイロードは、中心コンパートメント及び遅延コンパートメントの両方への入力 (ADCから) によるフリーペイロードクリアランス (CL_{TOX}) 及び容積 (V_{TOX}) パラメータに対するランダム効果を持つ1コンパートメントモデルによって記述され、遅延速度定数 K_{tr} 、 CL_{TOX} 、及び V_{TOX} に対するランダム効果を持つ。最終モデル (モデル151) を診断及び適合度に基づいて選択し、MGC018 PKパラメータの推定に使用した。このモデルによると、ADCからの排出は、フリーペイロードコンパートメント、遅延フリーペイロードコンパートメント、及び中心フリーペイロードコンパートメントを対象とするものであった。略等しい割合のADC排出がこれらのコンパートメントそれぞれに送られた。遅延速度定数は 0.128 1/日 (5.4 日の半減期に相当) と推定され、フリーペイロード排出速度定数 $K_{TOX} = CL_{TOX} / V_{TOX}$ は、 $K_{TOX} = 52.5 \text{ 1/日}$ (約20分の半減期に相当) と推定された。従って、フリーペイロードの動態は、ADCの動態と、ADC排出とフリーペイロード中心コンパートメントへのインプットとの間の遅延とによって画定された。

10

20

【0363】

75 kg の典型的な被験者について、クリアランス、中心容積、コンパートメント間クリアランス、及び末梢容積は、それぞれ $CL = 1.68 \text{ L/日}$ 、 $V = 3.72 \text{ L}$ 、 $Q = 0.0549 \text{ L/日}$ 、及び $V_p = 0.700 \text{ L}$ と推定された。従って末梢半減期及び分布半減期は、それぞれ $t_{1/2}^{term} = 9.18 \text{ 日}$ 、及び $t_{1/2}^{dist} = 1.48 \text{ 日}$ と推定された。モデルパラメータのうち、ADCの中心及び末梢容積だけが体重と共に増加した (係数 0.41) が、この依存性の推定は不十分であった ($RSE = 41\%$)。

【0364】

モデル予測によるMGC018曝露パラメータが表5にまとめられており、これは、分割用量レジメン、3週間にわたって毎週 1 mg/kg ($QW \text{ for } 3W$)、並びに1週目及び2週目に 1 mg/kg かつ3週目及び4週目に投与なし ($2Q4W$) を含む、様々な用量での、濃度時間経過のシミュレーションに基づくものである。 1 mg/kg を超える用量について、ADC AUC値及び C_{max} 値はおおよそ用量に比例して増加した。

30

【0365】

40

50

【表 5】

表 5：モデル予測による MGC018 曝露パラメータ						
用量 (mg/kg)	平均(SD)			中央値(範囲)		
	AUC ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{day}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{trough} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ($\text{ng/mL}\cdot\text{日}$)	C _{max} (ng/mL)	C _{trough} (ng/mL)
3mg/kg Q3W	153 (47.3)	61.3(11.7)	0.172(0.21)	145 (23.1-298)	60.7 (34.4-96.3)	0.117 (0.00218- 2.02)
2mg/kg Q4W	102 (32)	40.9 (7.8)	0.06(0.068)	96.8 (15.4-205)	40.5 (23-64.2)	0.0432 (0.000911- 0.66)
1mg/kg QW for 3W	152 (46.9)	21.9 (4.28)	0.259 (0.299)	144 (23.1-294)	21.8 (11.9-35.1)	0.169 (0.00234- 2.7)
2mg/kg 2Q4W	102 (31.8)	21.7(4.22)	0.0873(0.104)	96.6 (15.4-202)	21.7 (11.9-34.7)	0.0602 (0.00118-1)

表 5 内の略語：Q 3 W：3 週間に 1 回；Q 4 W：4 週間に 1 回；Q W f o r 3 W：4 週間のサイクルのうちの 3 週間にわたって週 1 回、4 週目は投与なし；2 Q 4 W：4 週間のサイクルのうちの 1 週目及び 2 週目に 1 mg / k g を投与、3 週目及び 4 週目は投与なし。

【0366】

要約すると、表 5 に示されているように、28 日（4 週間）のサイクル中の 3 週間にわたって週 1 回 1 mg / k g を投与する分割投薬スケジュールは、3 週間に 1 回の 3 mg / k g の投与と比較して C_{max} は低くなるものの、AUC は同等である。更に、4 週間のサイクルのうちの 1 週目及び 2 週目に週 1 回 1 mg / k g を投与する分割投薬スケジュールは、4 週間に 1 回の 2 mg / k g の投与と比較して C_{max} は低くなるものの、AUC は同等である。即ち、分割投与レジメン（Q W f o r 3 W、及び 2 Q 4 W）は、それぞれ M G C 0 1 8 の 3 mg / k g Q 3 W 又は 2 mg / k g Q 4 W の単回投与の適切な代替手段となる。

【0367】

実施例 4

M G C 0 1 8 とロリゲルリマブとの組み合わせの、用量漸増研究

ロリゲルリマブと組み合わされた B 7 - H 3 - A D C に対する患者の忍容性を判断するために、第 I 相臨床研究を実施する。以下のプロトコルは、ロリゲルリマブと組み合わされた M G C 0 1 8 の使用について詳述するものであるが、本明細書に記載のいずれの B 7 - H 3 - A D C 及びいずれの P D - 1 × C T L A - 4 二重特異性分子を用いて同様の併用プロトコルを設計できることが、ここでの教示に照らして理解されるだろう。

【0368】

用量漸増研究を実施して、6 mg / k g の用量のロリゲルリマブと組み合わせて投与される M G C 0 1 8 の漸増用量の、最大忍容用量（Maximum Tolerated Dose：M T D）又は（M T D が定義されない場合には）最大投与用量（Maximum Administered Dose：M A D）を決定する。用量の漸増は、従来の 3 + 3 設計に従うものとし、即ち：順次漸増用量コホートにおいて、3 ～ 6 人の参加者の連続したコホートがそれぞれ評価される（表 6）。

【0369】

10

20

30

40

50

【表 6】

表 6：第 I 相用量漸増スキーム				
用量レベル コホート	MGC018 用量 (mg/kg)	ロリゲルリマブ用 量(mg/kg)	投薬間隔	参加者の人数
コホート-1	0.5	3	3 週間ごと	3~6
コホート 1	1.0	6	3 週間ごと	3~6
コホート 2	2.0	6	3 週間ごと	3~6
コホート 3	2.7	6	3 週間ごと	3~6
コホート 4	3.0	6	3 週間ごと	3~6

10

【0370】

コホート 1 において MGC018 及び／又はロリゲルリマブの MTD を超過していると判断される場合、用量低減コホート（コホート-1）を利用して、MGC018 のより低い用量（0.5 mg/kg）を評価できる。更に、ロリゲルリマブの中間用量レベル（3 mg/kg 又は 1 mg/kg）への低減を考慮することもできる。

【0371】

MGC018 及びロリゲルリマブの両方は、単回用量として 3 週間に 1 回投与される。MGC018 及びロリゲルリマブの両方は同日に投与され、MGC018 を最初に投与した後、ロリゲルリマブを投与する。各治療サイクルは 3 週間と定義され、MGC018 及びロリゲルリマブは 1 日目（±3 日）に投与される。MGC018 はおよそ 60 分にわたって IV 投与される。ロリゲルリマブはおよそ 30 分にわたって IV 投与される。腫瘍の評価は、治療の最初の 6 か月にわたり 6 週間（±7 日）ごとに実施でき、その後、病態進行（progressive disease: PD）まで、12 週間（±21 日）ごとに実施できる。MGC018 及び／又はロリゲルリマブの用量漸増試験からの臨床 PK データに対して（実施例 3 のような）PPK モデリングを実施することにより、MTD 又は（MTD が定義されない場合には）MAD の決定を補助できる。更に、上記モデリングを用いて、MGC018 及び／又はロリゲルリマブの中間用量を特定でき、これらの中間用量のコホートを含めることができる。例えば、中間用量での MGC018 の投与は、2.0 mg/kg ~ 2.7 mg/kg であってよい。

20

30

【0372】

用量漸増研究の後に、用量漸増研究で確立された MGC018 を用いたコホート拡大段階を続けることにより、様々な癌における上記組み合わせの安全性及び予備的な抗腫瘍効力を更に画定できる（表 7）。

【0373】

40

50

【表 7】

表 7：コホート拡大段階の登録者数	
腫瘍特異的コホート	参加者の総数
転移性去勢抵抗性前立腺癌	18~40
黒色腫	14~37
膵臓癌	20~42
肝細胞癌	19~40
卵巣癌	20~41
腎細胞癌（Renal cell carcinoma）	17~42
総数	108~242

10

【0374】

用量漸増研究及びコホート拡大段階は、（例えば表 8 に示されているように）MGC018 及び／又はロリゲルリマブが単回用量として 4 週間ごとに投与される更なるコホートを追加するために適用できる。MGC018 及びロリゲルリマブは同一日に投与でき、MGC018 を最初に投与した後ロリゲルリマブを投与するか、ロリゲルリマブを最初に投与した後 MGC018 を投与する。各治療サイクルは 4 週間と定義でき、MGC018 及びロリゲルリマブは 1 日目（±3 日）に投与される。MGC018 はおよそ 60 分にわたって IV 投与される。ロリゲルリマブはおよそ 30 分にわたって IV 投与される。上述のように、例えば PPK モデリングデータに基づいて、別のコホートを導入してもよい。

20

【0375】

【表 8】

表 8：例示的な用量漸増スキーム				
用量レベル コホート	MGC018 用量 (mg/kg)	ロリゲルリマブ用 量(mg/kg)	投薬間隔	参加者の人数
コホート-1	0.5	3	4 週間ごと	3~6
コホート 1	1.0	6	4 週間ごと	3~6
コホート 2	2.0	6	4 週間ごと	3~6
コホート 3 [^]	2.7	6	4 週間ごと	3~6
コホート 4	3.0	6	4 週間ごと	3~6

30

【0376】

本明細書中で言及されている全ての刊行物及び特許は、これらの個々の刊行物又は特許出願がそれぞれ、その全体が参照により援用されることが具体的かつ個別に指示されているかのように、参照により本出願に援用される。本開示について、その具体的な実施形態に関連して説明したが：更なる修正が可能であること；並びに本出願が、本開示の原理に基本的に従い、かつ本開示が属する技術分野内での公知の又は慣例的な慣行の範囲内であるような、及びこれ以前に記載されている本質的な特徴に適合し得るような、本開示からの発展を含む、本開示のいずれの変更、使用又は改変を包含することを意図したものであることが、理解されるだろう。

40

【図面】

【図 1 A】

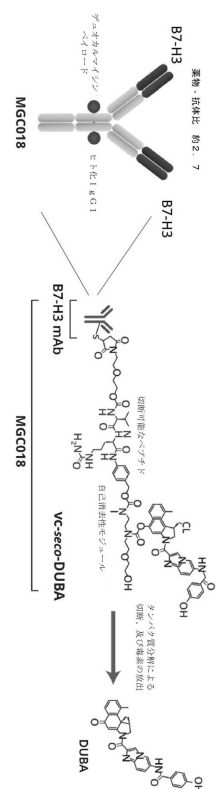


Figure 1A

【図 1 B】

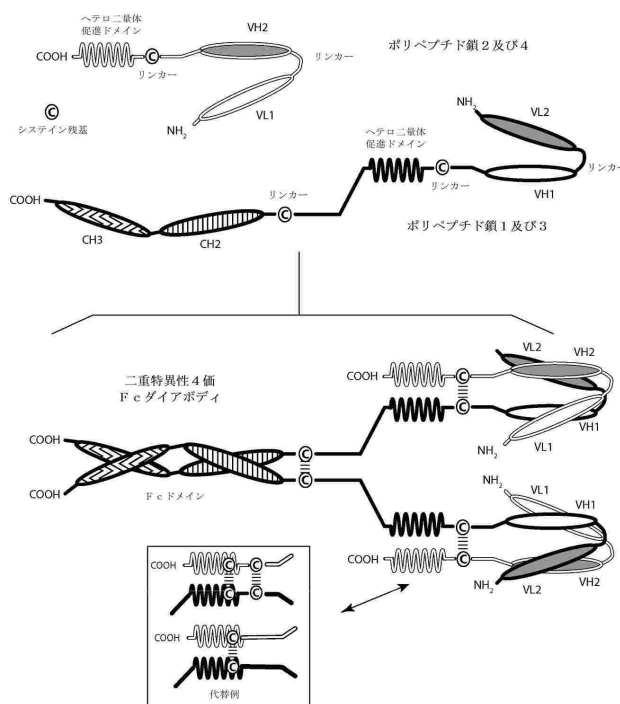


Figure 1B

【図 2】

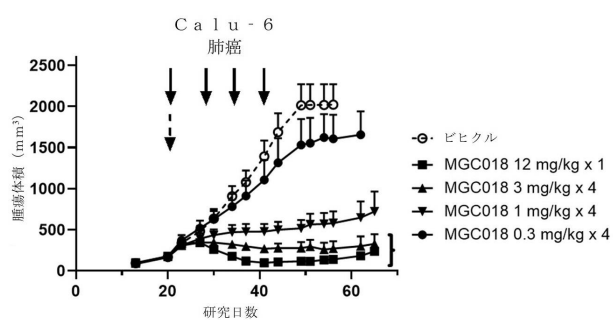


Figure 2

【図 3 A】

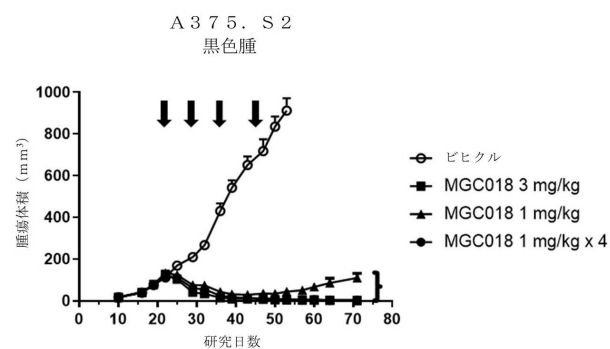


Figure 3A

【図 3 B】

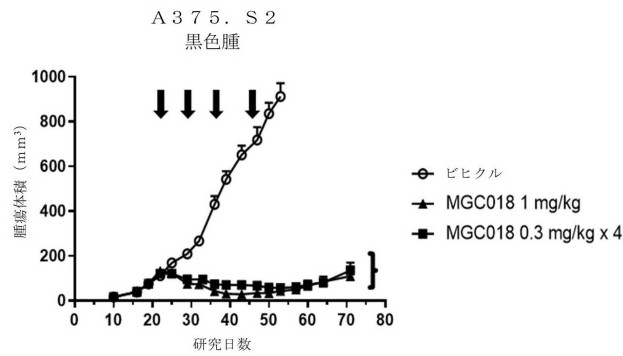


Figure 3B

【図 3 C】

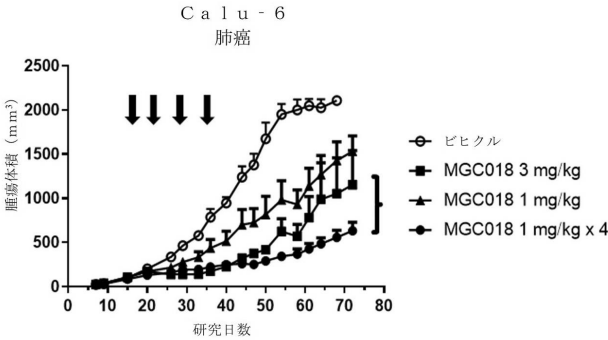


Figure 3C

【図 3 D】

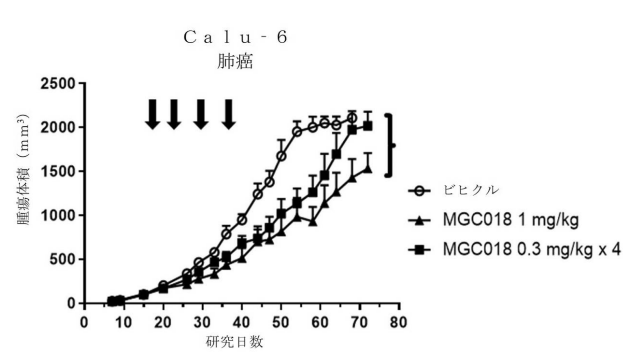


Figure 3D

【図 3 E】

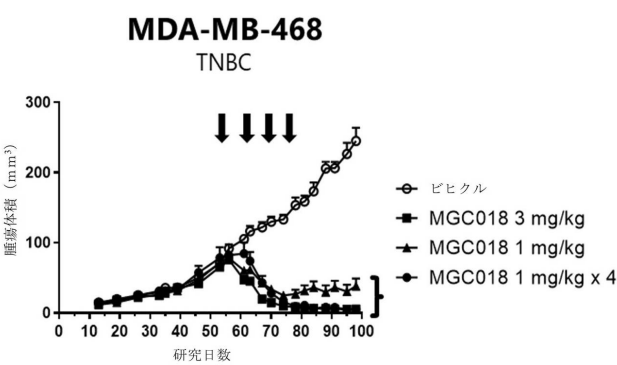


Figure 3E

10

20

30

40

50

【図 3 F】

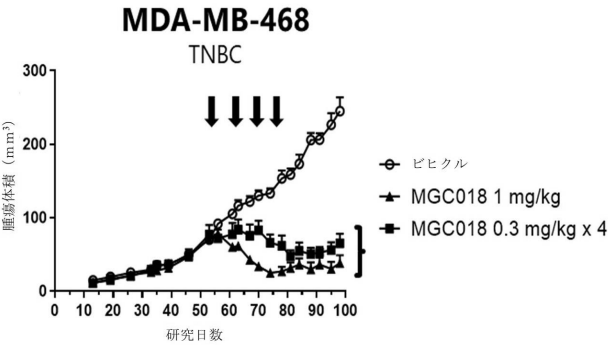


Figure 3F

【配列表】

2025506142000001.xml

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US23/62265

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC - INV. C07K 16/28; A61K 39/395; A61K 47/68; A61P 35/00; C07K 16/46 (2023.01)		
ADD.		
CPC - INV. A61P 35/00; C07K 16/2827; A61K 39/39558; A61K 47/6803; A61K 47/6809; A61K 47/6851; A61K 47/6869; A61K 2039/506; C07K 16/2818; C07K 16/468		
ADD. A61K 2300/00; C07K 2317/24; C07K 2317/55		
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 database consulted during the international search (name of database 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.
Y	US 2019/0127471 A1 (MACROGENICS INC.) 02 May 2019; paragraphs [0014], [0237], [0404]-[0405], [0489], [0519]	1-4
Y	US 2019/0161548 A1 (MACROGENICS INC.) 30 May 2019; paragraphs [0021]-[0023]	1-4
A	WO 2021/247794 A3 (REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MINNESOTA) 09 December 2021; entire document	1-4
☐ 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 27 April 2023 (27.04.2023)		Date of mailing of the international search report JUN 22 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US23/62265

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed.
- b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),
☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US23/62265

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.: 6-81
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

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.:

20

30

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.

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)
A 6 1 P 35/04 (2006.01)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)
A 6 1 K 31/337 (2006.01)
A 6 1 K 33/243 (2019.01)
A 6 1 K 31/407 (2006.01)
A 6 1 K 31/437 (2006.01)
C 0 7 K 16/28 (2006.01)

A 6 1 K 47/65
A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 35/04
A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 31/337
A 6 1 K 33/243
A 6 1 K 31/407
A 6 1 K 31/437
C 0 7 K 16/28

Z N A

,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,D
E,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,S
M,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,
AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,
ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,L
A,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,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,V
N,WS,ZA,ZM,ZW

5 0, ロックヴィル, メディカル センター ドライブ 9 7 0 4 マクロジェニクス, インコーポ
レーテッド内

(72)発明者 スムラウ, ブラッドレイ, ジェームズ

アメリカ合衆国 メリーランド州 2 0 8 5 0, ロックヴィル, メディカル センター ドライブ 9
7 0 4 マクロジェニクス, インコーポレーテッド内

(72)発明者 ルー, デリク

アメリカ合衆国 メリーランド州 2 0 8 5 0, ロックヴィル, メディカル センター ドライブ 9
7 0 4 マクロジェニクス, インコーポレーテッド内

(72)発明者 スクリブナー, ジュニペル, エー

アメリカ合衆国 メリーランド州 2 0 8 5 0, ロックヴィル, メディカル センター ドライブ 9
7 0 4 マクロジェニクス, インコーポレーテッド内

(72)発明者 ジェームズ, アンジェラ, ジュベール

アメリカ合衆国 メリーランド州 2 0 8 5 0, ロックヴィル, メディカル センター ドライブ 9
7 0 4 マクロジェニクス, インコーポレーテッド内

F ターム (参考)

4C076 AA12 AA95 BB13 BB17 CC27 CC41 EE41 EE59 FF11
 4C084 AA22 NA05 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZC751
 4C085 AA14 AA22 AA23 AA25 BB36 CC23 EE03 GG02
 4C086 AA01 AA02 BA01 CB03 CB05 CB40 GA16 HA12 MA02 MA03
 MA05 MA17 MA66 NA05 ZB26 ZB27 ZC75
 4H045 AA11 BA09 BA72 DA76 EA20