

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2020-172541

(P2020-172541A)

(43) 公開日 令和2年10月22日(2020.10.22)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 Z N A N	4 C O 7 6
A 6 1 K 38/05 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 D	4 C O 8 4
A 6 1 K 31/5365 (2006.01)	A 6 1 K 38/05	4 C O 8 5
A 6 1 K 31/5513 (2006.01)	A 6 1 K 31/5365	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/5517 (2006.01)	A 6 1 K 31/5513	4 H O 4 5

審査請求 有 請求項の数 1 O L 外国語出願 (全 60 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2020-122719 (P2020-122719)	(71) 出願人	512186793
(22) 出願日	令和2年7月17日 (2020.7.17)		イミュノジェン, インコーポレイテッド
(62) 分割の表示	特願2020-82487 (P2020-82487)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2
	の分割		4 5 1, ウォルサム, ウィンター ス
原出願日	平成27年9月2日 (2015.9.2)		トリート 8 3 0
(31) 優先権主張番号	62/044, 592	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成26年9月2日 (2014.9.2)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
		(74) 代理人	100181674
			弁理士 飯田 貴敏
(特許庁注: 以下のものは登録商標)		(74) 代理人	100181641
1. T W E E N			弁理士 石川 大輔
		(74) 代理人	230113332
			弁理士 山本 健策

最終頁に続く

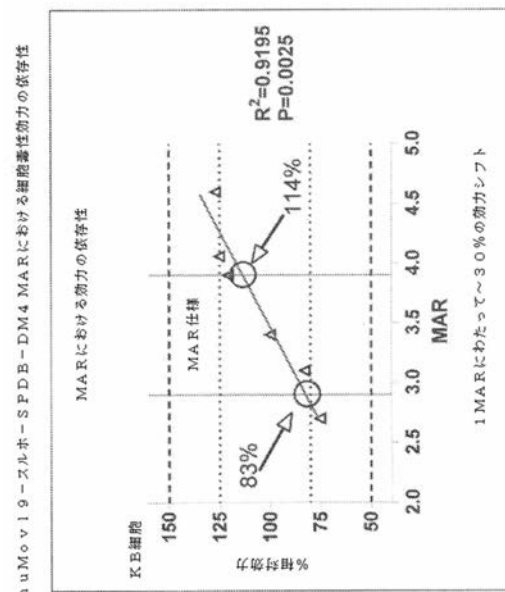
(54) 【発明の名称】 抗体薬物複合体組成物の製剤化方法

(57) 【要約】

【課題】 抗体薬物複合体組成物の製剤化方法の提供。

【解決手段】 本発明は、ADCのバッチ間で効力変動性を低下させ、意図する狭い範囲内でそのような治療用組成物を投与することを提供する、抗体薬物複合体（「ADC」）を含む治療用組成物を製剤化するための改善された方法を提供する。本発明は、薬物濃度に基づいて抗体薬物複合体（「ADC」）を含む治療用組成物を製剤化することによって、ADCのバッチ間で効力の変動性を狭め、本方法に従って製剤化された薬物の毒性を最小限にし、その有効性を増加させるための新規の方法を提供する。

【選択図】 図 1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

明細書に記載の発明。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2014年9月2日に出願された米国特許仮出願番号第62/044,592号の優先権及び利益を主張し、その内容全体を参照によって本願明細書に引用したものとする。

10

【背景技術】

【0002】

腫瘍表面抗原に特異的に結合する抗体は、細胞毒性薬を抗体薬物複合体（ADC）の形態で送達するために使用される。細胞毒性薬は、典型的には、システインまたはリジン残基で抗体にコンジュゲートされる。抗体当たりコンジュゲートした薬物の分子数は、薬物対抗体比（「DAR」）とも言われ、通常、0～8の範囲の種の分布である。ADCの製造バッチのDARは、分光光度測定を用いて経験的に決定され、ADC治療用組成物は、典型的には、薬物負荷が異なるADC種の混合物を含有する。従って、ADCバッチのDARは、バッチ内のADC種の平均DARを表す。

【0003】

20

ADCがん治療薬及び抗体がん治療薬は、両方とも微量の抗体タンパク質濃度に基づいて製剤化され、仕様に従わなければならない。製剤ラベルは「微量」または標的タンパク質濃度の情報を与えるが、バイアル中の薬物濃度は、許容基準に従いながらも、DARの許容変動により標的抗体濃度に対して変動し得る。ADCの効力は、一般的に、濃度に対して線形である。抗体とは異なり、ADCは、DARにより可変効力のさらなる可能性を有する。抗体濃度の典型的な仕様とDARとにより、患者投与が微量の抗体濃度に基づいている場合に、ADC製品バイアル中の細胞毒性薬の濃度をバッチ間で多少変動させることができる。

【0004】

患者は、安全かつ有効なADC用量を受けることが重要である。ADC組成物を製剤化する改善された方法は、バッチ間の効力、有効性、及び／または毒性の変動性を有利に低下させ、患者が意図した治療範囲内でADCを受けることを確実にする。

30

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、薬物濃度に基づいて抗体薬物複合体（「ADC」）を含む治療用組成物を製剤化することによって、ADCのバッチ間で効力の変動性を狭め、本方法に従って製剤化された薬物の毒性を最小限にし、その有効性を増加させるための新規の方法を提供する。

【0006】

本発明は、少なくとも部分的には、いくつかのADCの有効性及び毒性が抗体の用量ではなく薬物の用量によって完全にまたはほとんど引き起こされるという発見に基づいている。抗体ベースの治療薬、例えば、医薬組成物を含有するADCを製剤化する従来の方法は、抗体濃度に基づいて患者に投与することに依存していた。これは、抗体のみを含有する組成物には有利であり得るが、抗体濃度を用いてADCを製剤化することは、薬物濃度を変動させて、所望の範囲外にさせる可能性がある。ADCの効力は、一般的に、結合薬物の濃度に対して線形であり、これは、式 $[\text{薬物}] = \text{DAR} \times [\text{抗体}]$ で示されるように、抗体濃度とDARの両方によって影響を受ける。DAR、抗体、及び薬物の各々は、所与のADC仕様で定義されるように、所与の許容可能な範囲内で変動する。しかしながら、薬物と抗体は結合するため、ある成分の変動性は、他の成分に影響を及ぼす。例えば、抗体濃度における $\pm 10 \sim 20\%$ の変動性（業界基準による許容可能な範囲内である）は

40

50

、薬物濃度における±10～20%の変動を引き起こし、バイアル中の製剤の効力の±20～40%の変動性を引き起こし得る。DARの±15%変動は、薬物の濃度を15%高くまたは低くさせるため、効力をさらに変動させる。この効果は、薬物の濃度が毒性及び有効性の主なけん引役であることが実証されているADCの特定のサブセットに特に関連し得る。

【0007】

ADCは、「薬物」分子としても知られる細胞毒性剤に連結し、抗体分子当たりコンジュゲートした薬物分子の数は、用語「薬物対抗体」比（「DAR」）によって表される。ADCの製造バッチのDARは、薬物の濃度と抗体の濃度との比率を得ることによって、分光光度測定を用いて経験的に決定される。ADCの特定のバッチのDARは、そのバッチ内で各抗体分子に結合した薬物の平均数を表す。臨床開発用の典型的なDAR仕様は、±10～15%の範囲である。従来、ADC製剤化における最初のステップは、薬物と抗体の両方のモル濃度を決定し、DARを算出することである。次いで、ADCは、以下のように製造したDAR値に従って薬物濃度が変動できるように、標的抗体濃度に製剤化される：

$$[\text{薬物}] = \text{DAR} \times [\text{抗体}]。$$

【0008】

これに対し、本発明は、固定抗体濃度及び固定DARで定義された標的薬物濃度に基づいてADC組成物を製剤化することによって、効力及び毒性の変動性を最小にすることができるという発見に基づいている。従って、ADCの効力、有効性、及び／または毒性が、投与された薬物の量によって主に引き起こされることが実証されている場合には、細胞毒性薬の濃度の変動性を低下させる改善された方法は有益であろう。従って、以下に記載される製剤化方法は、固定抗体濃度及び固定DARで標的薬物濃度を決定することと、標的薬物濃度を達成するように抗体薬物複合体組成物を製剤化することを含む。そのような改善された製剤化方法により、バッチ失敗のさらなるリスクなく、意図した狭い薬物範囲内で患者に確実に投与される。

【0009】

一態様において、本発明は、一般に、抗体薬物複合体組成物における効力変動性を（例えば、少なくとも約5%、10%、20%以上まで）低下させる方法を提供する。本方法は、固定抗体濃度及び固定薬物抗体比で標的薬物濃度を決定すること；及び標的薬物濃度を達成するように抗体薬物複合体組成物を製剤化することによって、組成物における効力変動性を低下させることを含む。一実施形態において、薬物濃度の変動性は、約±10%である。種々の実施形態において、変動性は、約±5、6、7、8、または9%未満である。一実施形態において、本方法は、バッチ間の効力変動を（例えば、少なくとも約5%、10%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%以上まで）低下させる。変動を±として表す場合、特定の値よりも特定の%だけ高いまたは低い変動を説明することを意図することに留意すべきである。変動を単一の合計値（例えば、少なくとも10%）として表す場合、最大と最小の可能性のある値間の差を表すことを意図する。別の実施形態において、組成物は、最終製剤である。さらに別の実施形態において、薬物濃度は、抗体仕様濃度内で変動する。一実施形態において、抗体濃度は、標的抗体濃度±約1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10%未満に等しい。別の実施形態において、抗体濃度は、標的抗体濃度±約10%、12%、15%、または20%未満に等しい。

【0010】

別の異なる態様において、本発明は、抗体薬物複合体を含む組成物における効力変動性を低下させる方法を提供する。本方法は、抗体濃度の仕様範囲と薬物濃度の仕様範囲が重なる範囲の中間点に入る可変薬物濃度を標的化することにより抗体薬物複合体を製剤化することによって、組成物における効力変動性を低下させることを含む。この場合、本発明は、抗体薬物複合体を含有する組成物における効力変動性を低下させる方法を提供する。本方法は、

10

20

30

40

50

(a) 抗体薬物複合体組成物の D A R を測定すること；

(b) 抗体仕様の上限と抗体仕様の下限を決定することであり、抗体仕様の上限は、標的抗体濃度＋仕様が許す最大変動であり、抗体仕様の下限は、標的抗体濃度－仕様が許す最大変動である；

(c) 定義された薬物仕様の上限と定義された薬物仕様の下限を決定することであり、ここで定義された薬物仕様の上限は、標的薬物濃度＋仕様が許す最大変動であり、定義された薬物仕様の下限は、標的薬物濃度－仕様が許す最大変動である；

(d) 以下のように算出された薬物仕様の上限 (U S L (薬物)) を決定すること：

$$U S L (薬物) \mu g / mL = 抗体濃度仕様の上限 \times D A R \times 薬物分子量 \times 1000 / 抗体分子量$$

10

(e) 以下のように算出された薬物仕様の下限 (L S L (薬物)) を決定すること：

$$L S L (薬物) \mu g / mL = 抗体濃度仕様の下限 \times D A R \times 薬物分子量 \times 1000 / 抗体分子量$$

(f) ステップ (d) で算出された U S L (薬物) をステップ (c) で定義された薬物仕様の上限と比較し、2つの値のうちの低い方を薬物仕様の有効な上限として選択すること；

(g) ステップ (e) で算出された L S L (薬物) をステップ (c) で定義された薬物仕様の下限と比較し、2つの値のうちの高い方を薬物仕様の有効な下限として選択すること；及び

(h) 抗体薬物複合体組成物を、薬物仕様の有効な上限と薬物仕様の有効な下限の間の中点である標的薬物濃度に製剤化することによって、組成物における効力変動性を低下させることを含む。一実施形態において、本方法は、薬物の仕様上限と下限の範囲を約±3～9%に狭める。別の実施形態において、本方法は、薬物の仕様上限と下限の範囲を約±4%に狭める。一実施形態において、ステップ (b) における仕様が許す最大変動は、約±15%である。別の実施形態において、ステップ (b) における仕様が許す最大変動は、約±10、11、12、13、または14%未満である。一実施形態において、ステップ (c) における仕様が許す最大変動は、約±15%である。別の実施形態において、ステップ (c) における仕様が許す最大変動は、約±10、11、12、13、または14%未満である。種々の実施形態において、抗体は、非機能性抗体である。種々の実施形態において、D A R は、D A R 仕様の下限または D A R 仕様の上限である。種々の実施形態において、D A R 仕様の下限は、2.3、2.4、または2.5である。種々の実施形態において、D A R 仕様の上限は、2.9、3.0、または3.1である。

20

30

【0011】

関連する態様において、例えば、抗体が機能性抗体である場合、本発明は、抗体濃度の仕様範囲と薬物濃度の仕様範囲が重なる範囲の中点に入る可変薬物濃度を標的化することによって、A D C を製剤化する場合に薬物濃度の変動を最小限にさせる抗体濃度を標的化する、抗体薬物複合体を製剤化する方法も提供する。これにより、A D C 製剤における抗体濃度のより厳格制御が可能となる。

【0012】

別の態様において、本発明は、抗体薬物複合体組成物を製剤化する方法を提供する。本方法は、固定抗体濃度及び固定薬物抗体比で標的薬物濃度を決定すること；標的薬物濃度を達成するように抗体薬物複合体組成物を製剤化することを含む。

40

【0013】

さらに別の態様において、本発明は、抗体メイタンシノイド複合体を含む組成物における効力変動性を低下させる方法を提供する。本方法は、固定抗体濃度及び固定メイタンシノイド対抗体比で標的メイタンシノイド濃度を決定すること；及び標的メイタンシノイド濃度を達成するように抗体メイタンシノイド複合体組成物を製剤化することによって、組成物における効力変動性を低下させることを含む。

【0014】

さらに別の態様において、本発明は、抗体メイタンシノイド複合体組成物を製剤化する

50

方法を提供する。本方法は、固定抗体濃度及び固定メイタンシノイド対抗体比で標的メイタンシノイド濃度を決定すること；及び標的メイタンシノイド濃度を達成するように抗体メイタンシノイド複合体組成物を製剤化することを含む。

【0015】

さらに別の態様において、本発明は、抗体ベンゾジアゼピン（例えば、ピロロベンゾジアゼピンまたはインドリノベンゾジアゼピン）複合体組成物を製剤化する方法を提供する。本方法は、固定抗体濃度及び固定ベンゾジアゼピン対抗体比で標的ベンゾジアゼピン濃度を決定すること；及び標的ベンゾジアゼピン濃度を達成するように抗体ベンゾジアゼピン複合体組成物を製剤化することを含む。

【0016】

別の異なる態様において、本発明は、抗体ベンゾジアゼピン（例えば、ピロロベンゾジアゼピンまたはインドリノベンゾジアゼピン）複合体を含有する組成物における効力変動性を低下させる方法を提供する。本方法は、

（a）抗体ベンゾジアゼピン（例えば、ピロロベンゾジアゼピンまたはインドリノベンゾジアゼピン）複合体組成物のDARを測定すること；

（b）抗体仕様の上限と抗体仕様の下限を決定することであり、ここで抗体仕様の上限は標的抗体濃度＋仕様が許す最大変動であり、抗体仕様の下限は、標的抗体濃度－仕様が許す最大変動である；

（c）定義されたベンゾジアゼピン仕様の上限と定義されたベンゾジアゼピン仕様の下限を決定することであり、ここで定義されたベンゾジアゼピン仕様の上限は、標的ベンゾジアゼピン濃度＋仕様が許す最大変動であり、定義されたベンゾジアゼピン仕様の下限は、標的ベンゾジアゼピン濃度－仕様が許す最大変動である；

（d）以下のように算出されたベンゾジアゼピン仕様の上限（USL（薬物））を決定すること；

$$USL（薬物）\mu g/mL = \text{抗体濃度仕様の上限} \times DAR \times \text{薬物分子量} \times 1000 / \text{抗体分子量}$$

（e）以下のように算出されたベンゾジアゼピン仕様の下限（LSL（薬物））を決定すること；

$$LSL（薬物）\mu g/mL = \text{抗体濃度仕様の下限} \times DAR \times \text{薬物分子量} \times 1000 / \text{抗体分子量}$$

（f）ステップ（d）で算出されたUSL（薬物）をステップ（c）で定義されたベンゾジアゼピン仕様の上限と比較し、2つの値のうちの低い方をベンゾジアゼピン仕様の有効な上限として選択すること；

（g）ステップ（e）で算出されたLSL（薬物）をステップ（c）で定義されたベンゾジアゼピン仕様の下限と比較し、2つの値のうちの高い方をベンゾジアゼピン仕様の有効な下限として選択すること；及び

（h）抗体ベンゾジアゼピン複合体組成物を、ベンゾジアゼピン仕様の有効な上限とベンゾジアゼピン仕様の有効な下限の間の中点である標的ベンゾジアゼピン濃度に製剤化することによって、組成物における効力変動性を低下させることを含む。

【0017】

さらに別の態様において、本発明は、意図する狭い範囲内で対象に投与する方法を提供する。本方法は、任意の上述の態様の方法に従って製剤化された抗体薬物複合体組成物を提供すること、及び上述の組成物を対象に投与することを含む。

【0018】

さらに別の態様において、本発明は、上述の態様の方法に従って製剤化された抗体薬物複合体を含有する医薬組成物を提供し、微量薬物（例えば、メイタンシノイド、ベンゾジアゼピン化合物、オーリスタチン）濃度は、ラベルで提供される。

【0019】

本明細書に記載された本発明の任意の上述の態様または任意の他の態様の種々の実施形態において、薬物は、細胞毒性剤である。細胞毒性剤としては、限定されないが、チュー

10

20

30

40

50

ブリン阻害剤、DNA損傷剤、DNA架橋剤、DNAアルキル化剤、及び細胞周期または有糸分裂かく乱物質が挙げられる。細胞毒性剤の非限定例としては、メイタンシノイド；ベンゾジアゼピン化合物、例えば、ピロロベンゾジアゼピン及びインドリノベンゾジアゼピン；及びオーリスタチン）が挙げられる。上述の態様の特定の実施形態において、本方法は、バッチ間の効力変動を（例えば、少なくとも約5%、10%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%以上まで）低下させる。他の実施形態において、組成物は、最終製剤である。さらに他の実施形態において、抗体濃度は、抗体仕様濃度内で変動する。上述の態様のさらに他の実施形態において、本方法は、抗体メイタンシノイド複合体を製造する上でバッチ間の効力変動性を低下させる。上述の態様の種々の実施形態において、組成物は、約10～40%（例えば、10、15、20、25、30、35、40%）まで効力の変動を許される。上述の態様の他の実施形態において、組成物は、約10～20%（例えば、10、12、15、18、20%）まで効力の変動を許される。上述の態様のさらに他の実施形態において、抗体濃度仕様は、標的±約1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10%未満に等しい。他の実施形態において、抗体濃度仕様は、標的±約10%、12%、15%、または20%未満に等しい。上述の態様の種々の実施形態において、組成物の効力の変動性は、抗体薬物複合体組成物を抗体濃度に基づいて製剤化する場合と比べて低下する。上述の態様の種々の実施形態において、抗体濃度及び複合体薬物（例えば、メイタンシノイド、ベンゾジアゼピン化合物、オーリスタチン）濃度は、分光光度測定によって決定される。上述の態様の種々の実施形態において、薬物対抗体比は、サイズ排除クロマトグラフィー（SEC）またはSEC-質量分析法（SEC-MS）によって決定される。上述の態様の他の実施形態において、組成物の有効性または毒性は、薬物対抗体比または抗体濃度とは無関係であるが、複合体薬物（例えば、メイタンシノイド、ベンゾジアゼピン化合物、オーリスタチン）の総投与用量に依存する。上述の態様のさらに他の実施形態において、組成物の有効性は、薬物対抗体比とは無関係であるかまたはおおむね無関係である。上述の態様の種々の実施形態において、組成物の毒性は、薬物対抗体比とは無関係であるかまたはおおむね無関係である。上述の態様の種々の実施形態において、有効性または毒性は、複合体薬物（例えば、メイタンシノイド、ベンゾジアゼピン化合物、オーリスタチン）濃度に依存するかまたはおおむね依存する。上述の態様の種々の実施形態において、有効性は、複合体薬物（例えば、メイタンシノイド、ベンゾジアゼピン化合物、オーリスタチン）濃度に依存する、実質的に依存する、または少なくとも一部が依存する。上述の態様の種々の実施形態において、毒性は、複合体薬物（例えば、メイタンシノイド、ベンゾジアゼピン化合物、オーリスタチン）濃度に依存する、実質的に依存する、または少なくとも一部が依存する。上述の態様の種々の実施形態において、有効性は、抗体濃度とは無関係である、実質的に無関係である、または少なくとも一部が無関係である。上述の態様の種々の実施形態において、毒性は、抗体濃度とは無関係である、実質的に無関係である、または少なくとも一部が無関係である。上述の態様の種々の実施形態において、有効性及び毒性は、複合体薬物（例えば、メイタンシノイド、ベンゾジアゼピン化合物、オーリスタチン）濃度及び抗体濃度に依存する、実質的に依存する、または少なくとも一部が依存する。上述の態様の種々の実施形態において、有効性及び毒性は、複合体薬物（例えば、メイタンシノイド、ベンゾジアゼピン化合物、オーリスタチン）濃度よりも抗体濃度に依存しない。上述の態様の種々の実施形態において、有効性は、複合体薬物（例えば、メイタンシノイド、ベンゾジアゼピン化合物、オーリスタチン）濃度及び抗体濃度に依存する、実質的に依存する、または少なくとも一部が依存する。上述の態様の種々の実施形態において、毒性は、複合体薬物（例えば、メイタンシノイド、ベンゾジアゼピン化合物、オーリスタチン）濃度及び抗体濃度に依存する、実質的に依存する、または少なくとも一部が依存し、毒性は、複合体薬物濃度に依存する、実質的に依存する、または少なくとも一部が依存する。上述の態様の種々の実施形態において、有効性は、複合体薬物（例え

10

20

30

40

50

ば、メイタンシノイド、ベンゾジアゼピン化合物、オーリスタチン）濃度及び抗体濃度に依存する、実質的に依存する、または少なくとも一部が依存し、毒性は、抗体濃度に依存する、実質的に依存する、または少なくとも一部が依存する。上述の態様の種々の実施形態において、毒性は、複合体薬物（例えば、メイタンシノイド、ベンゾジアゼピン化合物、オーリスタチン）濃度及び抗体濃度に依存する、実質的に依存する、または少なくとも一部が依存し、有効性は、複合体薬物（例えば、メイタンシノイド、ベンゾジアゼピン化合物、オーリスタチン）濃度に依存する、実質的に依存する、または少なくとも一部が依存する。上述の態様の種々の実施形態において、毒性は、抗体濃度に依存する、実質的に依存する、または少なくとも一部が依存し、有効性は、複合体薬物（例えば、メイタンシノイド、ベンゾジアゼピン化合物、オーリスタチン）濃度に依存する、実質的に依存する、または少なくとも一部が依存する。上述の態様の種々の実施形態において、抗体薬物複合体組成物は、注入用に製剤化される。上述の態様の種々の実施形態において、抗体薬物複合体は、薬学的に許容可能な非経口ビヒクルと共に製剤化される。上述の態様の種々の実施形態において、抗体薬物複合体は、単位投与量注入可能な形態で製剤化される。

10

【0020】

本明細書に記載される本発明の任意の上述の態様または任意の他の態様の種々の実施形態において、本方法は、仕様上限（USL）及び仕様下限（LSL）を決定することを含む。特定の実施形態において、算出されたUSL及びLSLは、以下の式を用いて決定される：

$$USL（薬物）\mu g/mL = 抗体濃度仕様の上限 \times PAR \times 薬物分子量 \times 1000 / 抗体分子量$$

20

$$LSL（薬物）\mu g/mL = 抗体濃度仕様の下限 \times PAR \times 薬物分子量 \times 1000 / 抗体分子量。$$

【0021】

上述の態様のいずれかの他の実施形態において、細胞毒性化合物または薬物は、チューブリン阻害剤、DNA損傷剤、DNA架橋剤、DNAアルキル化剤、または細胞周期または有糸分裂かく乱物質である。

【0022】

上述の態様のいずれかのさらに他の実施形態において、薬物としては、メイタンシノイド及びメイタンシノイド類似体、ベンゾジアゼピン化合物（例えば、ピロロベンゾジアゼピン及びインドリノベンゾジアゼピン；表1も参照されたい：化合物D1～D10及びDGN462）、タキソイド、CC-1065及びCC-1065類似体、デュオカルマイシン及びデュオカルマイシン類似体、エンジイン、例えば、カリケアマイシン、ドラスタチン及びドラスタチン類似体、例えば、オーリスタチン、トマイマイシン誘導体、レプトマイシン誘導体、メトトレキサート、シスプラチン、カルボプラチン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、メルファラン、マイトマイシンC、クロラムブシル、及びモルホリノードキソルビシンが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0023】

上述の態様の種々の実施形態において、メイタンシノイドは、DM1、DM3、またはDM4である。上述の態様の種々の実施形態において、ベンゾジアゼピン化合物は、以下の表1に列挙されている代表的な細胞毒性剤D1～D10及びDGN462から選択される。

40

【0024】

【表 1 - 1】

表 1. ベンゾジアゼピン化合物

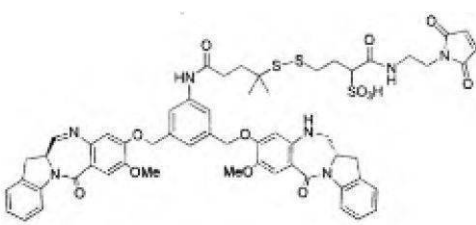
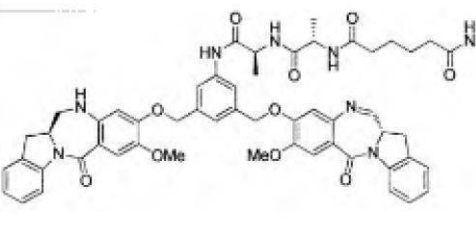
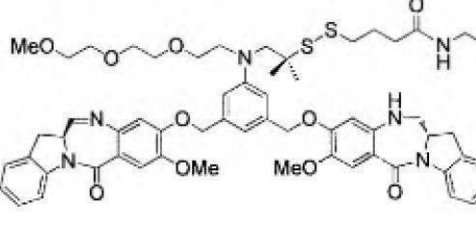
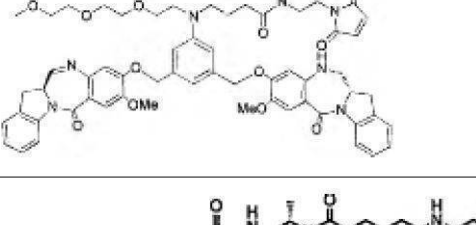
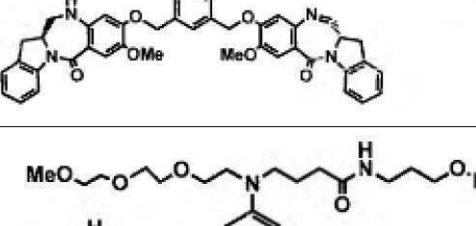
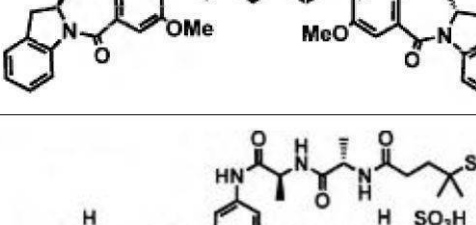
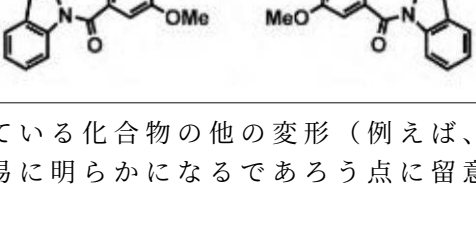
化合物番号	構造
D1	
D2	
DGN462	
D3	

10

20

30

【表 1 - 2】

D4	
D5	
D6	
D7	
D8	
D9	
D10	

10

20

30

40

表 1 に列挙されている化合物の他の変形（例えば、スルホン酸化バージョン）も考えられ、当業者には容易に明らかになるであろう点に留意されたい。

【0025】

上述の態様の種々の実施形態において、抗体は、機能性抗体または非機能性抗体であっ

50

てもよい。非機能性抗体としては、例えば、huDS6及びエフェクター媒介細胞死滅のみを有する抗体、例えば、huMov19(M9346A)、huAnti-CD123、huMy9-6(Z4681A)、及びhuB4が挙げられる。機能性抗体としては、例えば、huEGFR-7R及びhuCD37-3が挙げられる。特定の実施形態において、薬物は、ベンゾジアゼピン化合物であり、抗体は、非機能性抗体である。特定の実施形態において、薬物は、メイタンシノイドであり、抗体は、非機能性抗体である。

【0026】

上述の態様の種々の実施形態において、リンカーは、N-スクシンイミジル3-(2-ピリジルジチオ)プロピオネート(SPDP)、N-スクシンイミジル4-(2-ピリジルジチオ)ブタノエート(SPDB)、N-スクシンイミジル4-(2-ピリジルジチオ)2-スルホブタノエート(スルホ-SPDB)、またはN-スクシンイミジル4-(2-ピリジルジチオ)ペンタノエート(SPP)などの開裂可能なリンカーである。上述の態様の種々の実施形態において、リンカーは、2-イミノチオラン、無水アセチルコハク酸、スクシンイミジル4-(マレイミドメチル)シクロヘキサンカルボキシレート(SMCC)などの開裂不可能なリンカーである。一般的なリンカーである2-イミノチオラン及び無水アセチルコハク酸は、開裂可能または開裂不可能なリンカーとして使用することができる。

【0027】

上述の態様の種々の実施形態において、リンカー抗体薬物複合体は、huMov19-スルホ-SPDB-DM4、huMov19-スルホ-SPDB-D1、huMov19-D2、huMov19-スルホ-SPDB-D10、huMov19-スルホ-SPDB-DGN462、huMy9-6-スルホ-SPDB-D1、huMy9-6-D2、huMy9-6-スルホ-SPDB-D10、huMy9-6-スルホ-SPDB-DGN462、huAnti-CD123-スルホ-SPDB-D1、huAnti-CD123-D2、huAnti-CD123-スルホ-SPDB-D10、huAnti-CD123-スルホ-SPDB-DGN462、huB4-SPDB-DM4、huDS6-SPDB-DM4、huCD37-3-SMCC-DM1、huCD37-50-SMCC-DM1、またはhuEGFR-7R-SMCC-DM1である。

【0028】

本発明の他の特徴及び利点は、詳細な説明及び特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【0029】

定義

他に定義しない限り、本明細書で用いられる全ての技術的及び科学的用語は、本発明が属する分野において当業者によって通常理解される意味を有する。以下の参考文献は、当業者に本発明で使用する用語の多くの一般的な定義を提供する：Singletonら、Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2nd ed. 1994)；The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed.、1988)；The Glossary of Genetics、5th Ed.、R. Rieger et al. (eds.)、Springer Verlag (1991)；及びHale & Marham、The Harper Collins Dictionary of Biology (1991)。本明細書で用いられる場合、以下の用語は、別に指定のない限り、これらの文献で定義された意味となる。

【0030】

用語「調整理想体重(AIBW)」とは、性別、全体重、及び身長を占めるサイズ記述子を指す。AIBWは、例えば、式 $AIBW = IBW + 0.4(kg \text{ 体重} - IBW)$ を用いて算出することができ、ここで：

理想体重(IBW)

$$1. IBW^1 (\text{雄}) = 0.9H^1 - 88$$

10

20

30

40

50

2. IBW^1 (雌) = $0.9H^1 - 92$ 。

(^1H = cm身長; W = kg体重)

IBW、LBW、及びADJは、Green and Duffull、British Journal of Clinical Pharmacology 58:119-133 (2004) でより詳細に説明されており、その内容全体を参照によって本願明細書に引用したものとする。

【0031】

「細胞毒性剤」とは、細胞に毒性がある小分子化学化合物、ペプチド、または核酸分子を意味する。本明細書に記載されたいくつかの実施形態において、参照を容易にするために、用語「薬物」は、細胞毒性剤を指すために使用される。例えば、抗体薬物複合体 (ADC) において、用語「薬物」は、用語「細胞毒性剤」と交換可能に使用される。特定の実施形態において、細胞毒性剤 (または「薬物」) は、抗体にコンジュゲートされる。一つの実施形態において、細胞毒性剤は、DM1、DM3、またはDM4などのメイタンシノイドである。他の実施形態において、細胞毒性剤としては、ベンゾジアゼピン化合物 (例えば、ピロロベンゾジアゼピン及びインドリノベンゾジアゼピン; 表1も参照されたい: 化合物D1~D10及びDGN462)、タキソイド、CC-1065及びCC-1065類似体、デュオカルマイシン及びデュオカルマイシン類似体、エンジイン、例えば、カリケアマイシン、ドラスタチン及びドラスタチン類似体、例えば、オーリスタチン、トマイマイシン誘導体、レプトマイシン誘導体、メトトレキサート、シスプラチン、カルボプラチン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、メルファラン、マイトマイシンC、クロラムブシル、及びモルホリノードキソルビシンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0032】

「薬物対抗体比 (DAR)」とは、抗体当たりコンジュゲートした「薬物」 (すなわち、細胞毒性剤) 分子の平均数を意味する。DARは、限定されないが、分光法、動的光散乱、サイズ排除クロマトグラフィー (SEC)、質量分析法が併用されるサイズ排除クロマトグラフィー (SEC-MS)、及び質量分析法を含む、当該技術分野で公知の任意の方法を用いて特徴付けられる。

【0033】

「メイタンシノイド対抗体比 (MAR)」とは、抗体当たりコンジュゲートしたメイタンシノイド分子の平均数を意味する。

【0034】

「標的抗体濃度」とは、所望の抗体濃度を意味する。

【0035】

「標的薬物濃度」または「標的細胞毒性剤濃度」とは、薬物または細胞毒性剤の所望の濃度を意味する。薬物または細胞毒性剤の濃度は、薬物の複合体形態に基づいて大部分が算出されるが、試料中で見られる遊離または非複合体薬物の少量を含み得ることに留意すべきである。

【0036】

「標的メイタンシノイド濃度」とは、メイタンシノイドの所望の濃度を意味する。

【0037】

「効力変動性」とは、異なるバッチの製剤に存在する異なる効力を意味する。効力変動性は、少なくとも約5%、10%、20%、25%、30%、40%、50%以上まで低下するのが望ましい。

【0038】

「製剤」とは、医薬品有効成分を含有する最終剤形を意味する。一実施形態において、最終製剤は、本発明の抗体薬物複合体を単体または賦形剤と組み合わせて含有する容器 (例えば、バイアル) である。

【0039】

「仕様」とは、薬物または製剤がその意図する使用に適格であるように遵守しなければ

10

20

30

40

50

ならない一連の基準を意味する。仕様は、通常、製造者によって提案され、規制機関（例えば、FDA）で承認される。

【0040】

本明細書で用いられる場合、「機能性抗体」とは、アポトーシスまたは壊死などの直接的な細胞死滅機序によって細胞死に影響を及ぼす抗体を指すことを意味する。機能性抗体は、薬物にコンジュゲートされずに（「未修飾の抗体」）インビボで直接的な細胞死滅活性を有する。機能性抗体の非限定例としては、huEGFR-7R抗体及びhuCD37-3抗体が挙げられる。本明細書で用いられる場合、「非機能性抗体」とは、（i）インビボで未知の細胞死滅活性（例えば、未修飾の抗体、例えば、huDS6として非直接的または間接的な細胞死滅）を有する、または（ii）エフェクター機能、例えば、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（ADCC）、抗体依存性細胞性食作用（ADCP）及び補体依存性細胞傷害（CDC）の結果として間接的な細胞死滅活性を有する、または（iii）エフェクター機能が増加した場合にインビボで複合体活性が増している、または（i）、（ii）、及び（iii）の任意の組み合わせを有する抗体を指すことを意味する。非機能性抗体は、例えば、増殖剤（例えば、増殖因子）の結合を遮断することによって抗増殖活性を有し得る。間接的な細胞死滅活性を有する非機能性抗体の非限定例としては、huMov19、huMy9-6、及びhuB4が挙げられる。

10

【0041】

「huB4」とは、ヒトCD19などのCD19に特異的に結合するヒト化抗体またはそのエピトープ結合性断片を意味する。本発明の例示的なhuB4抗体は、以下のCDR（太字及び下線で示す）または以下の軽鎖（LC）及び重鎖（HC）配列を含み得る：

20

【化1】

huB4 LC

EIVLTQSPAIMSASPGERVTMTCSASSGVNYMHWYQQKPGTSPRRWIYDTSKLA
SGVPARFSGSGSGTDYSLTISSMEPEDAATYYCHQGRGSYTFGGGTKLEIKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

huB4 HC

QVQLVQPGAEVVKPGASVKLSCKTSGYTFTSNWMHWWKQAPGQGLEWIGEIDP
SDSYTNYNQNFQGKAKLTVDKSTSTAYMEVSSLRSDDTAVYYCARGSNPYYYA
MDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD
KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK

30

【0042】

「huB4-SPDB-DM4」とは、CD19に特異的に結合し、N-スクシンイミジル4-(2-ピリジルジチオ)ブタノエート（SPDB）リンカーを介して細胞毒性メイタンシノイドであるN²'-デアセチル-N²'-(4-メルカプト-4-メチル-1-オキソベンチル)メイタンシン（DM4）にコンジュゲートされるhuB4抗体を含む抗体薬物複合体を意味する。huB4-SPDB-DM4は、例えば、米国特許第8,435,528号及び国際特許出願公開第W02004/103272号に記載されており、それらの内容全体を参照によって本願明細書に引用したものとする。

40

【0043】

「huMov19」（「M9346A」とも言われる）とは、葉酸受容体α（葉酸受容体1または本明細書で「FOLR1」としても知られる）に特異的に結合するヒト化抗体またはそのエピトープ結合性断片を意味する。huMov19の詳細な配列は、米国特許

50

第 8, 557, 966 号及び同第 8, 709, 432 号及び国際特許出願公開第: WO 2011/106528 号に記載されており、それらの内容全体を参照によって本願明細書に引用したものとする。本発明の例示的な huMOV19 抗体は、以下の CDR (太字及び下線で示す) または以下の軽鎖 (LC) 及び重鎖 (HC) 配列を含み得る:

【化 2】

huMov19 LC v1.00

DIVLTQSPLSLAVSLGQPAIISCKASOSVSFAGTSLMHWYHQKPGQQPRLLIYRA
SNLEAGVPDRFSGSGSKTDFTLNISPVEAEDAATYYCQOSREYPYTFGGGTKLEI
 KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
 ESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

10

huMov19 LC v1.60

DIVLTQSPLSLAVSLGQPAIISCKASOSVSFAGTSLMHWYHQKPGQQPRLLIYRA
SNLEAGVPDRFSGSGSKTDFTLTISPVEAEDAATYYCQOSREYPYTFGGGTKLEI
 KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
 ESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

huMov19 HC

QVQLVQSGAEVVKPGASVKISCKASGYTFTGYFMNWVKQSPGQSLEWIGRIHP
YDGDTFYNOKFQOGKATLTVDKSSNTAHMELLSLTSEDFAVYYCTRYDGSRAM
DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
 NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK
 KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSHE
 DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
 KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
 AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPG

20

【0044】

「huMov19-スルホ-SPDB-DM4」(「IMGN853」とも言われる)とは、FOLR1に特異的に結合し、ジスルフィド含有リンカーであるN-スクシンイミ
 ジル4-(2-ピリジルジチオ)-2-スルホブタノエート(sSPDB)を介して細胞
 毒性メイトンシノイドであるN²'-デアセチル-N²'-(4-メルカプト-4-メチ
 ル-1-オキソペンチル)メイトンシン(DM4)にコンジュゲートされるhuMov1
 9抗体を含む抗体薬物複合体を意味する。ADC huMov19-スルホ-SPDB-
 DM4は、例えば、Abら、AACR; Cancer Res 2011; 71(8 S
 uppl): Abstract number 4576、及び米国特許第8, 557,
 966号及び同第8, 709, 432号及び国際特許出願公開第: WO 2011/106
 528号に記載されており、それら各々の内容全体を参照によって本願明細書に引用した
 ものとする。

30

【0045】

「huDS6」とは、がん性細胞により発現されたMuc1ムチン受容体(例えば、ヒ
 トMuc1)上のCA6シアログリコトープに特異的に結合するヒト化抗体またはそのエ
 ピトープ結合性断片を意味する。huDS6の例示的な配列は、米国特許第7, 834,
 155号及び国際特許出願公開第: WO 2005/009369号及びWO 2007/0
 24222号に記載されており、それらの内容全体を参照によって本願明細書に引用した
 ものとする。本発明の例示的なhuDS6抗体は、以下のCDR(太字及び下線で示す)
 または以下の軽鎖(LC)及び重鎖(HC)配列を含み得るかまたはからなる:

40

【化 3】

huDS6 LC

EIVLTQSPATMSASPGERVTITCSAHSSVSFMHWFQKPGTSPKLWIYSTSSLASG
 VPARFGGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCCQORSSFPLTFGAGTKLELKRTVAA
 PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
 SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

huDS6 HC

QAQLVQSGAEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWIGYIY
 PGNGATNYYNOKFOGKATLTADTSSSTAYMQISSLTSEDSAVYFCARGDSVPFA
 YWGQGTLLTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
 SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
 VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED
 PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
 VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
 VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEA
 LHNHYTQKSLSLSPGK

10

【0046】

「huMy9-6」（「Z4681A」とも言われる）とは、ヒトCD33などの白血球分化抗原CD33に特異的に結合するヒト化抗体またはそのエピトープ結合性断片を意味する。huMy9-6重鎖可変領域部分の例示的な配列は、米国特許公開第20060177455号に記載されており、その内容全体を参照によって本願明細書に引用したものとする。huMy9-6軽鎖可変領域部分の例示的な配列は、当該技術分野で公知であり、米国特許第7,557,189号、同第7,342,110号、同第8,119,787号及び同第8,337,855号に記載されており、それらの内容全体を参照によって本願明細書に引用したものとする。本発明の例示的なhuMy9-6抗体は、以下のCDR（太字及び下線で示す）または以下の軽鎖（LC）及び重鎖（HC）配列を含み得るかまたはからなる：

20

【化 4】

30

huMy9-6 LC

EIVLTQSPGSLAVSPGERVTMSCKSSQSVFFSSSQKNYLAWYQQIPGQSPRLLIY
 WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQPEDLAIIYCHQYLLSRTFGQGTKLEI
 KRTVAAPSVPFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
 ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

huMy9-6 HC

QVQLQQPAGAEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSYIHWIKQTPGQGLEWVGVIIYP
 GNDDISYNOKFOGKATLTADKSSTTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAREVRLRYFD
 YWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
 GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV
 EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDP
 EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
 SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
 EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL
 HNHYTQKSLSLSPG

40

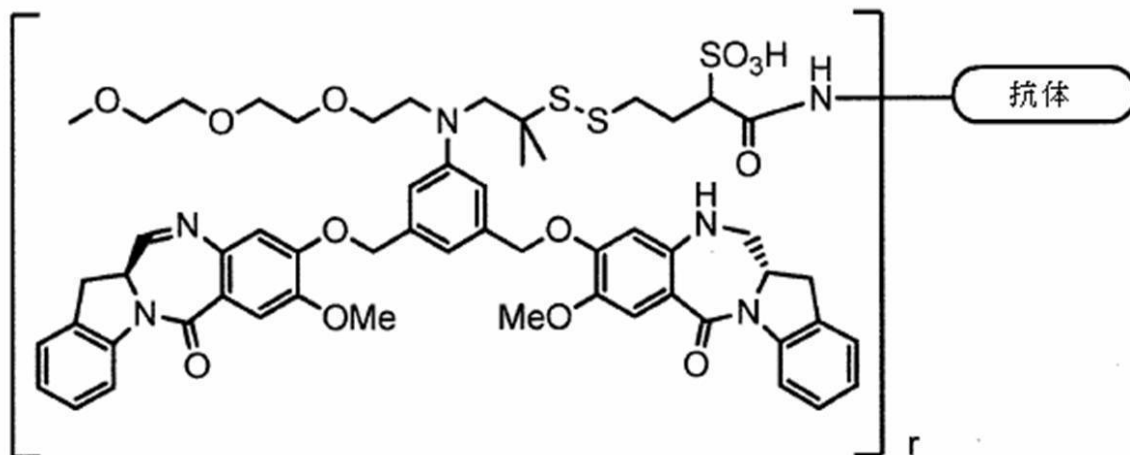
【0047】

「huMy9-6-スルホ-S-PDB-DGN462」（「IMGN779」とも言われる）とは、開裂可能なジスルフィドリンカーを介してDGN462と呼ばれるモノイミン部分を含有するインドリノベンゾジアゼピン二量体にコンジュゲートされる抗huCD

50

3 3 抗体を意味する。

【化 5】



10

【0048】

「huEGFR-7R」（「J2898A」とも言われる）とは、ヒトEGFRなどのEGFRに特異的に結合するヒト化抗体またはそのエピトープ結合性断片を意味する。本発明の例示的なhuEGFR-7R抗体は、以下のCDR（太字及び下線で示す）または以下の軽鎖（LC）及び重鎖（HC）配列を含み得るかまたはからなる：

20

【化 6】

huEGFR-7R LC v1.0

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASODINNYLAWYQHKGPGKGPKLLIHYTSTLH
PGIPSRFSGSGSGRDYSFSSISLEPEDIATYYCLOYDNLLYTFGQGTKLEIKRTVAA
 PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
 SKDSTYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

huEGFR-7R LC v1.01

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASODINNYLAWYQHKGPGKGPKLLIHYTSTL
HPGIPSRFSGSGSGRDYSFSSISLEPEDIATYYCLOYDNLLYTFGQGTKLEIKRTV
 AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE
 QDSKDSTYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

30

huEGFR-7R HC

QVQLVQSGAEVAKPGASVKLSCKASGYTFTTSYWMQWVKQRPQGLEGICGTIYP
GDGDTTYTQKFQKGATLTADKSSSTAYMQLSSLRSEDSAVYYCARYDAPGYA
MDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD
 KKVEPKSCDKTHTCTPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
 CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD
 IAEWEESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPG

40

【0049】

「huEGFR-7R-SMCC-DM1」（「IMGN289」とも言われる）とは、EGFRに特異的に結合し、N-スクシンイミジル4-（マレイミドメチル）シクロヘキサンカルボキシレート（SMCC）リンカーを介してメイタンシノイドであるN（2'）-デアセチル-N（2'）-（3-メルカプト-1-オキソプロピル）-メイタンシン（DM1）にコンジュゲートされるhuEGFR-7R抗体を含む抗体薬物複合体を意味する。ADC huEGFR-7R-SMCC-DM1は、例えば、米国特許第8,79

50

0, 649号及び国際特許出願公開第WO2012/058588号に記載されており、それらの内容全体を参照によって本願明細書に引用したものとする。

【0050】

「huCD37-3」とは、ヒトCD37などのCD37に特異的に結合するヒト化抗体またはそのエピトープ結合性断片を意味する。huCD37-3の例示的な配列は、米国特許第8,765,917号及び国際特許出願公開第WO2011/112978号に記載されており、それらの内容全体を参照によって本願明細書に引用したものとする。本発明の例示的なhuCD37-3抗体は、以下のCDR（太字及び下線で示す）または以下の軽鎖（LC）及び重鎖（HC）配列を含み得るかまたはからなる：

【化7】

10

huCD37-3 LC

DIQMTQSPSSLSVSGERVITTC**RASENIRSNLA**WYQQKPGKSPKLLVNV**VATNLA**
DGVPSRFSGSGSGTDYSLKINS**LQPEDFGTY****YCOHYWGTTWT**FGQGTKLEIKRT
 VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV**VCLLN**NFYP**REAKVQ**WKVDNALQSGNSQESV
 TEQDSK**DSTY**SL**SSTL**TL**SKADY**EKH**KVYACE**VTHQGLSPVTKSFNRGEC

huCD37-3 HC v1.0

QVQVQESGPGLVAPSQTLSITCTVSGFSL**TTSGVSWVRQPPGKGLEWLGVIWGD**
GSTNYHPSLKSRLSIKKDHSKSQVFLK**LN**SLTAADTATY**YCAKGGYSLAH**WGQ
 GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT
 SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV**VTVPSSSLGTQ**TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
 CDKTH**TCPPCPAPELLG**GPSVFLFPKPKD**TL**MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF
 NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT**VLH**QDWLN**GKEYKCKV**SNKA
 LPAPIEK**TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL**TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
 NGQPENNYK**TPPVLDSDGSFFLYSKL**TVDKSRWQ**QGNVFSCSVMHEALHNHY**
 TQKSLSLSPG

20

huCD37-3 HC v1.1

QVQVQESGPGLVAPSQTLSITCTVSGFSL**TTSGVSWVRQPPGKGLEWLGVIWGD**
GSTNYHSSLKSRLSIKKDHSKSQVFLK**LN**SLTAADTATY**YCAKGGYSLAH**WGQ
 GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT
 SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV**VTVPSSSLGTQ**TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
 CDKTH**TCPPCPAPELLG**GPSVFLFPKPKD**TL**MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF
 NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT**VLH**QDWLN**GKEYKCKV**SNKA
 LPAPIEK**TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL**TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
 NGQPENNYK**TPPVLDSDGSFFLYSKL**TVDKSRWQ**QGNVFSCSVMHEALHNHY**
 TQKSLSLSPG

30

【0051】

「huCD37-3-SMCC-DM1」（「IMGN529」とも言われる）とは、開裂不可能なマレイミド由来チオエーテルベースリンカーであるスクシンイミジル4-[N-マレイミドメチル]シクロヘキサン-1-カルボキシレート（SMCC）を介して、メイタンシノイドであるN（2'）-デアセチル-N（2'）-（3-メルカプト-1-オキソプロピル）-メイタンシン（DM1）に共有結合するCD37に特異的に結合するヒト化IgG1抗体K7153Aを含む抗体薬物複合体を意味する。

40

【0052】

「huCD37-50」とは、ヒトCD37などのCD37に特異的に結合するヒト化抗体またはそのエピトープ結合性断片を意味する。huCD37-50の例示的な配列は、米国特許第8,765,917号及び国際特許出願公開第WO2011/112978号に記載されており、それらの内容全体を参照によって本願明細書に引用したものとする。本発明の例示的なhuCD37-50抗体は、以下のCDR（太字及び下線で示す）または以下の軽鎖（LC）及び重鎖（HC）配列を含み得るかまたはからなる：

【化 8】

huCD37-50 LC

EIVLTQSPATMSASPGERVTMTCSSATSSVTYMHWYQQKPGQSPKRWIYDTSNLP
YGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEEAEDAATYYCQOWSDNPPTFGQGTKLEIKRT
 VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV
 TEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

huCD37-50 HC

QVQLQESGPGLLKPSQSLSLTCTVSGYSITSGFAWHWIRQHPGNKLEWMGYILY
SGSTVYSPSLKSRISITRDTSKNHFFLQLNSVTAADTATYYCARGYYGYGAWFA
YWGQGTILVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
 SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
 VEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED
 PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
 VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
 VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSFSVMHEA
 LHNHYTQKSLSLSPG

10

【0053】

「huAnt i-CD123」とは、ヒトCD123などのCD123に特異的に結合するヒト化抗体またはそのエピトープ結合性断片を意味する。例示的なhuAnt i-CD123抗体は、米国仮特許出願第62/186,161号に記載されており、その内容全体を参照によって本願明細書に引用したものとする。

20

【0054】

用語「抗体」は、タンパク質、ポリペプチド、ペプチド、炭水化物、ポリヌクレオチド、脂質、またはこれらの組み合わせなどの標的を、免疫グロブリン分子の可変領域内の少なくとも1つの抗原認識部位によって認識し、特異的に結合する免疫グロブリン分子を意味する。本明細書で用いられる場合、用語「抗体」は、インタクトポリクローナル抗体、インタクトモノクローナル抗体、エピトープ結合性抗体断片（Fab、Fab'、Fab'）₂、及びFv断片など）、一本鎖Fv（scFv）突然変異体、単一可変の新規抗原受容体ドメイン抗体断片（V_{NAR}、またはV_{NAR}ドメイン）を含む免疫グロブリンの新規抗原受容体抗体（IgNAR）、ヒンジ領域が除去されているユニボディ、ナノボディ、単一低分子可変抗体ドメイン（Abl ynx）からなる抗体断片、CHドメイン（Hu et al.、Cancer Res. 56:3055-3061, 1996）に結合しているscFvを含む遺伝子操作された抗体断片であるミニボディ、（i）インビボでのFabアーム交換に非許容状態である安定なヒンジ領域と、（ii）インビボでのFabアーム交換に許容状態に改変されたIgG4様CH3ドメインとを含む二重特異性改変IgG1抗体であるDuoBody（登録商標）（例えば、WO2008/119353及びWO2011/131746を参照されたい）、少なくとも2つのインタクト抗体から生成される二重特異性抗体などの多重特異性抗体、健康な組織では不活性のままであるが、疾患微小環境では特異的に活性化される（例えば、疾患微小環境におけるプロテアーゼ濃縮または特異性による開裂）組み換えマスキモノクローナル抗体であるプロボディ（Desnoyers et al.、Sci Transl Med 5:207ral44、2013を参照されたい）、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、抗体の抗原決定部分を含む融合タンパク質、及び抗体が所望の生物活性を示す、抗原認識部位を含む任意の他の修飾免疫グロブリン分子を包含する。抗体は、α、δ、ε、γ、及びμと呼ばれる重鎖定常ドメインの同一性に基づいて、免疫グロブリンの5つの主要なクラス：それぞれ、IgA、IgD、IgE、IgG、及びIgM、またはそれらのサブクラス（アイソタイプ）（例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及びIgA2）のいずれであってもよい。異なるクラスの免疫グロブリンは、異なる周知のサブユニット構造及び三次元配置を有する。抗体の「可変領域」は、抗体軽鎖の可変領域または抗体

30

40

50

重鎖の可変領域の、単独または組み合わせのいずれかを指す。重鎖及び軽鎖の可変領域はそれぞれ、超可変領域としても知られる、3つの相補性決定領域（CDR）によって結合する4つのフレームワーク領域（FR）からなる。各鎖のCDRは、FRによって非常に近接して、共に保持され、他の鎖に由来するCDRを用いて、抗体の抗原結合部位の形成に寄与する。CDRを決定するには少なくとも2つの技術がある：（1）異種間の配列変動に基づくアプローチ（すなわち、Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, (5th ed., 1991, National Institutes of Health, Bethesda Md.)）；及び（2）抗原-抗体複合体の結晶学的研究に基づくアプローチ（Al-lazikani et al. (1997) J. Molec. Biol. 273:927-948）。加えて、CDRを決定する技術分野において、これら2つのアプローチの組み合わせを使用することがある。

10

【0055】

用語「抗体断片」は、インタクト抗体の部分指し、インタクト抗体の抗原決定可変領域を指す。抗体断片の例としては、Fab、Fab'、F(ab')₂、及びFv断片、直鎖抗体、一本鎖抗体、及び抗体断片から形成される多重特異性抗体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0056】

用語「がん」及び「がん性」は、哺乳動物において、細胞集団の無秩序な細胞増殖が特徴である、生理学的状態を指すかまたは説明する。がんとしては、血液がんまたは固形腫瘍が挙げられる。より具体的には、がんは、白血病（例えば、急性骨髄性白血病（AML）、急性単球性白血病、前骨髄球性白血病、好酸球性白血病、急性リンパ性白血病（ALL）、例えば、B細胞急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性リンパ球性白血病（CLL））またはリンパ腫（例えば、非ホジキンリンパ腫）、骨髄異形成症候群（MDS）、黒色腫、肺がん（例えば、非小細胞肺がん；NSCLC）、卵巣がん、子宮内膜がん、腹膜がん、膵臓がん、乳がん、前立腺がん、頭部及び頸部の扁平上皮がん、及び頸部がんである。

20

【0057】

「類似体」とは、同一ではないが、類似の機能的または構造的特徴を有する分子を意味する。例えば、ポリペプチド類似体は、天然のポリペプチドと比較して類似体の機能を向上させる特定の生化学的修飾を有しながら、対応する天然のポリペプチドの生物活性を保持する。そのような生化学的修飾は、例えば、配位子結合を改変せずに、類似体のプロテアーゼ耐性、膜透過性、または半減期を増加し得る。類似体は、人工アミノ酸を含み得る。

30

【0058】

用語「キメラ抗体」は、免疫グロブリン分子のアミノ酸配列が、2つ以上の種に由来する抗体を指す。典型的には、軽鎖及び重鎖の両者の可変領域は、所望の特異性、親和性、及び能力を有する、哺乳動物の一種（例えば、マウス、ラット、ウサギなど）に由来する抗体の可変領域に対応し、一方、定常領域は、その種において免疫反応を引き起こすことを避けるため、別の種（通常はヒト）に由来する抗体中の配列に相同である。

40

【0059】

本開示では、「comprises（含む）」、「comprising（含む）」、「containing」（含有する）及び「having（有する）」などは、米国特許法に帰する意味を有し、「includes（含む）」、「including（含む）」などを意味し得る；「consisting essentially of（実質的に～からなる）」または「consists essentially（実質的に～から構成される）」も同様に、米国特許法に帰する意味を有し、この用語は、open-ended（非制限的な用語）であり、記載されているもの以外のものの存在も許容する。但し、記載されているものの基本的または新規な特性は、記載されているもの以外のものの存在によって変化しないが、従来技術の実施形態を除外するものとする。

50

【0060】

「検出する」とは、検出される被検物質の存在、不在、または量を特定することを指す。

【0061】

「疾病」とは、細胞、組織、または器官の正常な機能に損傷を与えるかまたは干渉する任意の状態または疾患を意味する。疾病の例としては、本発明の組成物で治療される新生物及びがんが挙げられる。

【0062】

「有効量」とは、治療していない患者と比較して疾病の症状を改善するために必要な作用物質の量を意味する。疾病の治療的処置に本発明を実施するために用いられる活性物質（複数可）（例えば、抗体薬物複合体（ADC）または薬物）の有効量は、対象者の投与様式、年齢、体重、及び総体的な健康状態によって異なる。最終的には、治療を行う医師または獣医が適切な量及び投薬計画を決定する。このような量を、「有効な」量と呼ぶ。

【0063】

用語「エピトープ」または「抗原決定基」は、本明細書で交換可能に使用され、特定の抗体によって認識され特異的に結合される能力がある抗原の一部分を指す。抗原がポリペプチドである場合、エピトープは、タンパク質の3次折り畳みによって並列する、隣接アミノ酸及び非隣接アミノ酸の両者から形成し得る。隣接アミノ酸から形成されるエピトープは、典型的には、タンパク質変性に際して保持され、一方、3次折り畳みによって形成されたエピトープは、典型的には、タンパク質変性に際して損なわれる。エピトープは、典型的には、少なくとも3つ、より一般的には、少なくとも5つまたは8～10個のアミノ酸を独特の空間構造内に含む。

【0064】

「製剤化する」とは、製剤を製造するのに使用されるプロセスを意味する。

【0065】

用語「ヒト化抗体」は、特異的な免疫グロブリン鎖、キメラ免疫グロブリン、最小非ヒト（例えば、マウス）配列を含有するそれらの断片である、非ヒト（例えば、マウス）抗体の形態を指す。典型的には、ヒト化抗体は、相補性決定領域（CDR）由来の残基が、非ヒト種（例えば、マウス、ラット、ウサギ、ハムスター）のCDRに由来し、所望の特異性、親和性、及び能力を有する残基で置換された、ヒト免疫グロブリンである（Jones et al., 1986, Nature, 321: 522-525; Riechmann et al., 1988, Nature, 332: 323-327; Verhoeven et al., 1988, Science, 239: 1534-1536）。場合によっては、ヒト免疫グロブリンのFvフレームワーク領域（FR）残基は、所望の特異性、親和性、及び能力を有する、非ヒト種由来の抗体中の対応する残基で置換される。ヒト化抗体は、Fvフレームワーク領域内及び／または置換された非ヒト残基内のいずれかにおける追加的残基の置換によってさらに修飾して、抗体の特異性、親和性、及び／または能力を改良及び最適化し得る。一般的に、ヒト化抗体は、非ヒト免疫グロブリンに対応するCDR領域の全てまたは実質的に全てを含有する、少なくとも1つ、典型的には2つか3つの可変ドメインを実質的に全て含み、一方、FR領域の全てまたは実質的に全ては、ヒト免疫グロブリン・コンセンサス配列のものである。また、ヒト化抗体は、少なくとも一部の免疫グロブリン定常領域またはドメイン（Fc）、典型的にはヒト免疫グロブリンのものも含み得る。ヒト化抗体を生成するために使用される方法の例は、米国特許5,225,539号に記載されている。

【0066】

ヒト化の目的は、完全な抗原結合親和性と抗体の特異性を維持しながら、ヒトへの導入のために、マウス抗体などの異種抗体の免疫原性を低減することである。

【0067】

ヒト化抗体は、再表面形成（resurfacing）またはCDRグラフト化などの様々な技術を用いて製造してもよい。本明細書で用いられる場合、再表面形成技術は、分

子モデル、統計解析、及び突然変異誘発の組み合わせを使用して、抗体可変領域の非CDR表面を標的宿主の既知抗体の表面に似ているように変化させる。

【0068】

抗体を再表面形成する計画と方法、及び異なる宿主内の抗体の免疫原性を低下させる他の方法は、米国特許第5,639,641号(Pedersen et al.)に開示されており、これは本明細書にその全てが参照により組み入れられる。簡単に言えば、好ましい方法において、(1)抗体重鎖及び軽鎖可変領域のプールの部位の整列は、重鎖及び軽鎖可変領域フレームワーク表面露出位置の一式を与えるために生成し、ここでの全ての可変領域のための整列部位は、少なくとも約98%同一であり；(2)アミノ酸残基を露出する重鎖及び軽鎖可変領域フレームワーク表面の一式は、げっ歯動物抗体（またはその断片）のために定義され；(3)アミノ酸残基を露出した重鎖及び軽鎖可変領域フレームワーク表面の一式は、同定されるアミノ酸残基を露出するげっ歯動物表面の一式と大部分が密接に同一であり；(4)ステップ(2)において定義されるアミノ酸残基を露出する重鎖及び軽鎖可変領域フレームワーク表面の一式は、げっ歯動物抗体の相補性決定領域の任意の残基の任意の原子の5 Å以内にあるそれらのアミノ酸残基を除き、ステップ(3)において同定されるアミノ酸残基を露出した重鎖及び軽鎖可変領域フレームワーク表面の一式に置き換えられ；(5)結合特異性を有するヒト化げっ歯動物抗体を生産する。

【0069】

抗体は、CDR-グラフト化(EP0239400;WO91/09967;米国特許第5,530,101号;及び同第5,585,089号)、ベニアリングまたは再表面形成(EP0592106;EP0519596;Padlan E. A., 1991, Molecular Immunology 28(4/5):489-498;Studnicka G. M. et al., 1994, Protein Engineering, 7(6):805-814;Roguska M. A. et al., 1994, PNAS, 91:969-973)、鎖シャッフリング(米国特許第5,565,332号)を含む種々の他の技術を用いてヒト化され得る。ヒト抗体は、ファージディスプレイ法を含む当該技術分野で公知の種々の方法により製造され得る。米国特許第4,444,887号、同第4,716,111号、同第5,545,806号、及び同第5,814,318号;及び国際特許出願公開第WO98/46645、WO98/50433、WO98/24893、WO98/16654、WO96/34096、WO96/33735及びWO91/10741号(上述の参照文献の全体を参照により本明細書に組み入れることとする)も参照されたい。

【0070】

用語「ヒト抗体」は、ヒトによって製造される抗体、または、当該技術分野で公知の任意の技術を使用してヒトによって製造された抗体に対応するアミノ酸配列を有する抗体を意味する。ヒト抗体のこの定義は、インタクトまたは全長の抗体、その断片、及び/または、例えば、マウス軽鎖及びヒト重鎖ポリペプチドを含む抗体などの、少なくとも1つのヒト重鎖及び/または軽鎖ポリペプチドを含む抗体を含む。

【0071】

用語「抗体薬物複合体」または「ADC」は、本明細書で用いられる場合、細胞結合剤(すなわち、抗体またはその断片)に結合する化合物を指す。典型的には、細胞結合剤(例えば、抗体)は、リンカーによって薬物に共有結合する。

【0072】

用語「単離された」、「精製された」、または「生物学的に純粋な」とは、その天然の状態で見いだされるとおりの、通常付随している成分から、全くないから種々の程度まで存在する物質を指す。「単離する」は、元の供給源または環境からのある程度の分離を示す。「精製する」とは、単離より高い分離の程度を示す。「精製された」または「生物学的に純粋な」タンパク質は、いかなる不純物も、タンパク質の生物学的特性にも実質的に影響を及ぼさず、他の有害な結果も引き起こさないように、他の物質を十分に含まない。すなわち、本発明の核酸またはペプチドは、これが組み換えDNA技術によって生成さ

れる場合には、細胞性物質、ウイルス物質、または培養培地を、または化学合成される場合には、化学前駆体や他の化学物質を実質的に含まれなければ、精製されている。純度及び均一性は、典型的には、分析化学技術（例えば、ポリアクリルアミドゲル電気泳動または高速液体クロマトグラフィー）を使用して決定される。用語「精製された」は、核酸またはタンパク質が電気泳動ゲル中で本質的に1本のバンドを生じることを示し得る。改変（例えば、リン酸化またはグリコシル化）に供され得るタンパク質に関しては、種々の改変が、別々に精製され得る種々の単離されたタンパク質を生じ得る。

【0073】

「リンカー」とは、化合物をタンパク質に連結することができる化学的部分である。一実施形態において、リンカーは、メイタンシノイドなどの薬物を、抗体またはその断片などの細胞結合剤に安定した共有結合で連結する。リンカーは、化合物または抗体が活性を維持する条件で、酸誘導開裂、光誘導開裂、ペプチダーゼ誘導開裂、エステラーゼ誘導開裂、及びジスルフィド結合の開裂を受け易くすること、またはそれに実質的に抵抗性にすることができる。適切なリンカーは、当該技術分野で周知であり、例えば、ジスルフィド基、チオエーテル基、酸に不安定な基、光に不安定な基、ペプチダーゼに不安定な基、及びエステラーゼに不安定な基が挙げられる。リンカーは、本明細書に記載され、かつ当該技術分野で公知の荷電リンカー及びその親水性形態も含む。

【0074】

例示的な開裂可能なリンカーとしては、N-スクシンイミジル3-(2-ピリジルジチオ)プロピオネート(SPD P)、N-スクシンイミジル4-(2-ピリジルジチオ)ブタノエート(SPD B)、N-スクシンイミジル4-(2-ピリジルジチオ)2-スルホブタノエート(スルホ-SPD B)、及びジスルフィドN-スクシンイミジル4-(2-ピリジルジチオ)ペンタノエート(SPP)が挙げられるが、これらに限定されない。例示的な開裂不可能なリンカーとしては、2-イミノチオラン、無水アセチルコハク酸、及びスクシンイミジル4-[N-マレイミドメチル]シクロヘキサン-1-カルボキシレート(SMCC)が挙げられるが、これらに限定されない。一般的なリンカーである2-イミノチオラン及び無水アセチルコハク酸は、開裂可能または開裂不可能なリンカーとして使用することができる。

【0075】

「モノクローナル抗体」とは、単一の抗原決定基、すなわちエピトープの極めて特異的な認識及び結合に関与する均一な抗体集団を指す。これは、異なる抗原決定基に向けられた異なる抗体を典型的に含むポリクローナル抗体とは対照的である。用語「モノクローナル抗体」は、インタクト及び全長のモノクローナル抗体、並びに抗体断片(Fab、Fab'、F(ab')₂、Fvなど)の両方、一本鎖(scFv)変異体、抗体部分を含む融合タンパク質、及び抗原識別部位を含む任意の他の修飾免疫グロブリン分子を包含する。さらに、「モノクローナル抗体」は、限定されないが、ハイブリドーマ、ファージ選択、組み換え体発現、及び遺伝子組み換え動物による手法を含む任意の手法によって作製されるそのような抗体を指す。

【0076】

「特異的に結合する」とは、対象のポリペプチドを認識及び結合するが、試料中、例えば、本発明のポリペプチドを自然に含む生体試料中の他の分子は実質的に認識及び結合しない化合物または抗体を意味する。

【0077】

本発明の方法において有用な核酸分子には、対象のポリペプチドまたはその断片をコードする任意の核酸分子が含まれる。そのような核酸分子は、内在性核酸配列と100%同一である必要はないが、典型的には、実質的な同一性を呈する。内在性配列と「実質的な同一性」を有するポリヌクレオチドは、典型的には、二本鎖核酸分子の少なくとも1つの鎖とハイブリダイズすることができる。本発明の方法において有用な核酸分子には、本発明のポリペプチドまたはその断片をコードする任意の核酸分子が含まれる。そのような核酸分子は、内在性核酸配列と100%同一である必要はないが、典型的には、実質的な同

10

20

30

40

50

一性を呈する。内在性配列と「実質的な同一性」を有するポリヌクレオチドは、典型的には、二本鎖核酸分子の少なくとも1つの鎖とハイブリダイズすることができる。

【0078】

「実質的に同一」とは、参照アミノ酸配列（例えば、本明細書に記載されたアミノ酸配列のうちのいずれか1つ）または核酸配列（例えば、本明細書に記載された核酸配列のうちのいずれか1つ）と少なくとも50%同一性を示すポリペプチドまたは核酸分子を意味する。好ましくは、このような配列は、比較のために使用される配列と、アミノ酸レベルまたは核酸レベルで少なくとも60%、より好ましくは、80%もしくは85%、及びより好ましくは、90%、95%またはさらに99%同一である。

【0079】

配列同一性は、通常、配列解析ソフトウェア（例えば、the Genetics Computer Groupの配列解析ソフトウェアパッケージ（Sequence Analysis Software Package）、University of Wisconsin Biotechnology Center, 1710 University Avenue, Madison, Wis. 53705, BLAST、BESTFIT、GAP、またはPILEUP/PRETTYBOXプログラム）を使用して測定される。このようなソフトウェアは、相同性の程度を種々の置換、欠失、及び／または他の改変に割り当てることによって、同一配列もしくは類似配列を適合させる。保存的置換は、典型的には、以下の群内での置換を含む：グリシン、アラニン；バリン、イソロイシン、ロイシン；アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン；セリン、スレオニン；リジン、アルギニン；及びフェニルアラニン、チロシン。同一性の程度を決定する例示的アプローチにおいて、BLASTプログラムは、密接に関連した配列を示す $e^{-3} \sim e^{-100}$ の間の確率スコアとともに使用され得る。

【0080】

「対象」とは、限定はされないが、ヒトあるいはウシ、ウマ、イヌ、ヒツジ、またはネコなどの非ヒト哺乳動物を包含する哺乳動物を意味する。

【0081】

用語「治療的有効量」は、抗体または他の薬物が、対象または哺乳動物の疾病または疾患を「治療する」ために有効な量を指す。がんの場合、治療的有効量の薬物は、がん細胞の数を低下させ、腫瘍の大きさを縮小し、がん細胞の末梢器官中への浸潤を阻害し（すなわち、ある程度遅らせる、または停止させる）、腫瘍の転移を阻害し（すなわち、ある程度遅らせる、または停止させる）、腫瘍の成長をある程度阻害し、及び／または、がんに関連する1つ以上の症状をある程度回復させることが可能である。本明細書における「治療すること」の定義を参照されたい。薬物が存在するがん細胞の成長を阻害し、及び／またはがん細胞を殺す限り、その薬物は、細胞増殖抑制性及び／または細胞毒性があり得る。「予防的有効量」とは、所望の予防結果を達成するために必要な投与量及び期間で有効な量を指す。必然ではないが、予防的投与量は、典型的には疾患の初期段階以前または早期に対象に使用するため、予防的有効量は、治療的有効量より少ないであろう。

【0082】

本明細書で提供される範囲は、範囲内の全ての値に対する省略であると理解される。例えば、1～50の範囲は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、または50からなる群からのいずれかの数、数の組み合わせ、または部分範囲を包含していると理解される。

【0083】

本明細書で用いられる場合、用語「治療する」、「治療すること」、「治療」などは、疾患及び／またはそれに付随する症状を減少することまたは改善することを指す。疾患または病態を治療することは、これを除外するものではないが、疾患、病態またはそれに付随する症状を完全に消失させることを必要としないことを理解されたい。

【0084】

具体的に述べているかまたは内容から明らかでない限り、本明細書で用いられる場合、用語、「または」は、包括的であると理解される。具体的に述べているかまたは内容から明らかでない限り、本明細書で用いられる場合、用語、「a」、「an」、及び「the」は、単数または複数であると理解される。

【0085】

具体的に述べているかまたは内容から明らかでない限り、本明細書で用いられる場合、用語「約」は、当該技術分野における通常の許容の範囲内として、例えば、平均値の2標準偏差内と理解される。「約」は、述べられた値の10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、0.05%、または0.01%以内であると理解される。内容から明確でない限り、本明細書で提供される全ての数値は、用語「約」によって修飾されている。

10

【0086】

本明細書にある可変基の任意の定義における化学基の列挙の記述は、単一の基または列挙された基の組み合わせとしてのその可変基の定義を包含する。本明細書にある可変基または態様についての実施態様の記述は、単一の実施態様のいずれか、または他のいずれかの実施態様もしくはその一部との組み合わせとしての実施態様を包含する。

【0087】

本明細書で提供される組成物または方法のいずれも、本明細書で提供される他の組成物及び方法のいずれかの1つまたはそれ以上と組み合わせることができる。

20

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目1)

抗体薬物複合体組成物における効力変動性の低下方法であって、

(a) 固定抗体濃度及び固定薬物抗体比(DAR)で標的薬物濃度を決定すること；及び

(b) 該標的薬物濃度を達成するように該抗体薬物複合体組成物を製剤化することによって、該組成物における効力変動性を低下させること

を含む、前記方法。

(項目2)

抗体薬物複合体を含む組成物における効力変動性の低下方法であって、

30

(a) 標的抗体濃度及び固定薬物抗体比(DAR)で薬物濃度を決定すること；

(b) 該抗体濃度の仕様範囲と該薬物濃度の仕様範囲が重なる範囲の中間点を同定する可変薬物濃度を標的化すること；

(c) 該抗体薬物複合体組成物を該標的変薬物濃度に製剤化することによって、該組成物における効力変動性を低下させること

を含む、前記方法。

(項目3)

前記薬物濃度の変動性が、約±10%である、項目1または2に記載の方法。

(項目4)

前記抗体濃度の変動性が、約±10%である、項目2に記載の方法。

40

(項目5)

前記変動性が、約±5、6、7、8、または9%未満である、項目3または4に記載の方法。

(項目6)

抗体薬物複合体を含む組成物における効力変動性の低下方法であって、

(a) 該抗体薬物複合体組成物のDARを測定すること；

(b) 抗体仕様の上限と抗体仕様の下限を決定すること、該抗体仕様の上限は、該仕様は、標的抗体濃度+該仕様が許す最大変動であり、該抗体仕様の下限は、標的抗体濃度-該仕様が許す最大変動である；

(c) 定義された薬物仕様の上限と定義された薬物仕様の下限を決定すること、該定義

50

された薬物仕様の上限は、標的薬物濃度＋該仕様が許す最大変動であり、該定義された薬物仕様の下限は、標的薬物濃度－該仕様が許す最大変動である；

(d) 以下のように算出された薬物仕様の上限 (USL (薬物)) を決定すること；

$USL (薬物) \mu g / mL = 抗体濃度仕様の上限 \times DAR \times 薬物分子量 \times 1000 / 抗体分子量$

(e) 以下のように算出された薬物仕様の下限 (LSL (薬物)) を決定すること；

$LSL (薬物) \mu g / mL = 抗体濃度仕様の下限 \times DAR \times 薬物分子量 \times 1000 / 抗体分子量$

(f) ステップ (d) で算出された USL (薬物) をステップ (c) で定義された薬物仕様の上限と比較し、該 2 つの値のうちの低い方を薬物仕様の有効な上限として選択すること；

10

(g) ステップ (e) で算出された LSL (薬物) をステップ (c) で定義された薬物仕様の下限と比較し、該 2 つの値のうちの高い方を薬物仕様の有効な下限として選択すること；及び

(h) 該抗体薬物複合体組成物を、該薬物仕様の有効な上限と該薬物仕様の有効な下限の間の中点である標的薬物濃度に製剤化することによって、前記組成物における効力変動性を低下させること

を含む、前記方法。

(項目 7)

前記方法が、前記薬物と前記抗体の仕様上限と下限の範囲を約 ± 3 ～ 9 % に狭める、請求項 6 に記載の方法。

20

(項目 8)

前記方法が、前記薬物の仕様上限と下限の範囲を約 ± 4 % に狭める、項目 6 に記載の方法。

(項目 9)

ステップ (b) における前記仕様が許す前記最大変動が、約 ± 15 % である、項目 6 に記載の方法。

(項目 10)

ステップ (b) における前記仕様が許す前記最大変動が、約 ± 10、11、12、13、または 14 % 未満である、項目 6 に記載の方法。

30

(項目 11)

ステップ (c) における前記仕様が許す前記最大変動が、約 ± 15 % である、項目 6 に記載の方法。

(項目 12)

ステップ (c) における前記仕様が許す前記最大変動が、約 ± 10、11、12、13、または 14 % 未満である、項目 6 に記載の方法。

(項目 13)

前記抗体が、非機能性抗体である、項目 1 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 14)

前記薬物濃度が、前記抗体仕様濃度内で変動する、項目 1 ～ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

(項目 15)

前記抗体濃度及び前記薬物濃度が、変動を許される、項目 2 ～ 14 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 16)

抗体薬物複合体組成物の製剤化方法であって、

(a) 固定抗体濃度及び固定薬物抗体比で標的薬物濃度を決定すること；及び

(b) ステップ (a) の該標的薬物濃度を達成するように該抗体薬物複合体組成物を製剤化すること

を含む、前記方法。

50

(項目 17)

前記薬物が、チューブリン阻害剤、DNA 損傷剤、DNA 架橋剤、DNA アルキル化剤、または細胞周期かく乱物質である、項目 1～16 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 18)

前記薬物が、メイタンシノイドである、項目 1～17 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 19)

前記薬物が、ベンゾジアゼピン化合物である、項目 1～17 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 20)

前記ベンゾジアゼピン化合物が、ピロロベンゾジアゼピンまたはインドリノベンゾジアゼピンである、項目 19 に記載の方法。 10

(項目 21)

前記薬物が、オーリスタチンである、項目 1～17 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 22)

前記抗体が、非機能性抗体である、項目 13～21 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 23)

前記薬物が、ベンゾジアゼピン化合物であり、前記抗体が、非機能性抗体である、項目 1～17、19、20、及び 22 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 24)

前記薬物が、メイタンシノイドであり、前記抗体が、非機能性抗体である、項目 1～18、20、及び 22 のいずれか 1 項に記載の方法。 20

(項目 25)

前記抗体が、機能性抗体である、項目 1～12 及び 14～21 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 26)

抗体メイタンシノイド複合体を含む組成物における効力変動性の低下方法であって、

(a) 固定抗体濃度及び固定メイタンシノイド対抗体比で標的メイタンシノイド濃度を決定すること；及び

(b) 該標的メイタンシノイド濃度を達成するように該抗体メイタンシノイド複合体組成物を製剤化することによって、該組成物における効力変動性を低下させること 30

を含む、前記方法。

(項目 27)

前記方法が、前記抗体薬物複合体または抗体メイタンシノイド複合体を製造する上でバッチ間の効力変動性を低下させる、項目 1～26 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 28)

前記組成物が、最終製剤である、項目 1～26 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 29)

抗体メイタンシノイド複合体組成物の製剤化方法であって、

(a) 固定抗体濃度及び固定メイタンシノイド対抗体比で標的メイタンシノイド濃度を決定すること；及び 40

(b) 該標的メイタンシノイド濃度を達成するように前記抗体メイタンシノイド複合体組成物を製剤化すること

を含む、前記方法。

(項目 30)

抗体ベンゾジアゼピン複合体を含む組成物における効力変動性の低下方法であって、

(a) 該抗体ベンゾジアゼピン複合体組成物の DAR を測定すること；

(b) 抗体仕様の上限と抗体仕様の下限を決定することであり、ここで該抗体仕様の上限は、標的抗体濃度＋該仕様が許す最大変動であり、該抗体仕様の下限は、標的抗体濃度－該仕様が許す最大変動である；

(c) 定義されたベンゾジアゼピン仕様の上限と定義されたベンゾジアゼピン仕様の下 50

限を決定することであり、該定義されたベンゾジアゼピン仕様の上限は、標的ベンゾジアゼピン濃度＋該仕様が許す最大変動であり、該定義されたベンゾジアゼピン仕様の下限は、標的ベンゾジアゼピン濃度－該仕様が許す最大変動である；

(d) 以下のように算出されたベンゾジアゼピン仕様の上限 (U S L (薬物)) を決定すること；

$U S L (薬物) \mu g / mL = 抗体濃度仕様の上限 \times D A R \times 薬物分子重量 \times 1000 / 抗体分子重量$

(e) 以下のように算出されたベンゾジアゼピン仕様の下限 (L S L (薬物)) を決定すること；

$L S L (薬物) \mu g / mL = 抗体濃度仕様の下限 \times D A R \times 薬物分子重量 \times 1000 / 抗体分子重量$

(f) ステップ (d) で算出された U S L (薬物) をステップ (c) で定義されたベンゾジアゼピン仕様の上限と比較し、該 2 つの値のうちの低い方をベンゾジアゼピン仕様の有効な上限として選択すること；

(g) ステップ (e) で算出された L S L (薬物) をステップ (c) で定義されたベンゾジアゼピン仕様の下限と比較し、該 2 つの値のうちの高い方をベンゾジアゼピン仕様の有効な下限として選択すること；及び

(h) 該抗体ベンゾジアゼピン複合体組成物を、該ベンゾジアゼピン仕様の有効な上限と該ベンゾジアゼピン仕様の有効な下限の間の中点である標的ベンゾジアゼピン濃度に製剤化することによって、前記組成物における効力変動性を低下させること

を含む、前記方法。

(項目 3 1)

前記方法が、前記薬物と前記抗体の仕様上限と下限の範囲を約 ± 3 ～ 5 % に狭める、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 2)

前記方法が、前記仕様上限と下限の範囲を約 ± 4 % に狭める、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 3)

ステップ (b) における前記仕様が許す前記最大変動が、約 ± 1 5 % である、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 4)

ステップ (b) における前記仕様が許す前記最大変動が、約 ± 1 0、1 1、1 2、1 3、または 1 4 % 未満である、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 5)

ステップ (c) における前記仕様が許す前記最大変動が、約 ± 1 5 % である、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 6)

ステップ (c) における前記仕様が許す前記最大変動が、約 ± 1 0、1 1、1 2、1 3、または 1 4 % 未満である、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 7)

前記抗体が、非機能性抗体である、項目 2 6 ～ 3 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 8)

前記 D A R が、D A R 仕様の下限または D A R 仕様の上限である、項目 6 ～ 1 5 及び 3 0 ～ 3 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 9)

前記 D A R 仕様の下限が、2. 3、2. 4、または 2. 5 である、項目 3 8 に記載の方法。

(項目 4 0)

前記 D A R 仕様の上限が、2. 9、3. 0、または 3. 1 である、項目 3 8 に記載の方法。

(項目 4 1)

前記組成物が、約 10～40%まで効力が変動する、項目 1～40 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 42)

前記組成物が、約 10～20%まで効力が変動する、項目 1～40 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 43)

前記組成物が、約 20%まで効力が変動する、項目 1～40 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 44)

組成物効力の変動性が、前記抗体薬物複合体組成物を抗体濃度のみに基づいて製剤化する場合と比べて低下する、項目 1～43 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

(項目 45)

前記抗体濃度及び薬物濃度が、分光光度測定によって決定される、項目 1～44 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 46)

薬物対抗体比が、サイズ排除クロマトグラフィー (SEC) または SEC-質量分析法 (SEC-MS) によって決定される、項目 1～44 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 47)

前記抗体薬物複合体組成物が、注入用に製剤化される、項目 1～44 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

(項目 48)

前記抗体薬物複合体が、薬学的に許容可能な非経口ビヒクルと共に製剤化される、項目 1～44 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 49)

前記抗体薬物複合体が、単位投与量注入可能な形態で製剤化される、項目 1～44 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 50)

前記メイタンシノイドが、DM1、DM3、またはDM4である、項目 18～49 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 51)

前記抗体が、非機能性抗体である、項目 38～50 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

(項目 52)

前記非機能性抗体が、huMov19、huMy9-6、またはhuB4である、項目 51 に記載の方法。

(項目 53)

前記非機能性抗体が、huDS6である、項目 51 に記載の方法。

(項目 54)

前記抗体が、機能性抗体である、項目 26～50 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 55)

前記機能性抗体が、huEGFR-7RまたはhuCD37-3である、項目 54 に記載の方法。

40

(項目 56)

前記抗体薬物複合体が、開裂可能なリンカーまたは開裂不可能なリンカーを含む、項目 1～55 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 57)

前記開裂可能なリンカーが、N-スクシンイミジル 3-(2-ピリジルジチオ) プロピオネート (SPDP)、N-スクシンイミジル 4-(2-ピリジルジチオ) ブタノエート (SPDB)、N-スクシンイミジル 4-(2-ピリジルジチオ) 2-スルホブタノエート (スルホ-SPDB)、またはジスルフィド N-スクシンイミジル 4-(2-ピリジルジチオ) ペンタノエート (SPP) である、項目 56 に記載の方法。

50

(項目 58)

前記開裂不可能なリンカーが、2-イミノチオラン、無水アセチルコハク酸、またはスクシンイミジル4-[N-マレイミドメチル]シクロヘキサン-1-カルボキシレート (SMCC) である、項目 57 に記載の方法。

(項目 59)

前記抗体薬物複合体が、huMov19-スルホ-SPDB-DM4、huMov19-スルホ-SPDB-D1、huMov19-D2、huMov19-スルホ-SPDB-D10、huMov19-スルホ-SPDB-DGN462、huMy9-6-スルホ-SPDB-D1、huMy9-6-D2、huMy9-6-スルホ-SPDB-D10、huMy9-6-スルホ-SPDB-DGN462、huAnti-CD123-スルホ-SPDB-D1、huAnti-CD123-D2、huAnti-CD123-スルホ-SPDB-D10、huAnti-CD123-スルホ-SPDB-DGN462、huB4-SPDB-DM4、huDS6-SPDB-DM4、huCD37-3-SMCC-DM1、huCD37-50-SMCC-DM1、またはhuEGFR-7R-SMCC-DM1である、項目 1、2、6、16、26、29、または30のいずれか1項に記載の方法。

(項目 60)

意図する狭い範囲内での対象への投与方法であって、

項目 1～59 のいずれか 1 項に記載の方法に従って製剤化された抗体薬物複合体組成物を前記対象に投与すること

を含む、前記方法。

(項目 61)

項目 1～18、22、24、26～29、31～52、56、及び57のいずれか1項に記載の方法に従って製剤化されたhuMov19-スルホ-SPDB-DM4抗体薬物複合体を含む医薬組成物であって、

微量メイタンシノイド濃度は、ラベルで提供される、前記医薬組成物。

(項目 62)

項目 2～17、19、20、22、23、30～49、51、52、56、及び57のいずれか1項に記載の方法に従って製剤化されたhuMy9-6-スルホ-SPDB-DGN462抗体薬物複合体を含む医薬組成物であって、

微量DGN462濃度は、ラベルで提供される、前記医薬組成物。

【図面の簡単な説明】

【0088】

【図1】huMov19-スルホ-SPDB-DM4のメイタンシノイド対抗体比(MAR)における細胞毒性効力の依存性を示すグラフである。huMov19-スルホ-SPDB-DM4は、スルホ-SPDBリンカーを介して細胞毒性メイタンシノイドDM4にコンジュゲートされたFOLR1に対してヒト化モノクローナル抗体(huMov19)を含む免疫複合体である。細胞毒性効力は、MAR3.4を有するhuMov19-スルホ-SPDB-DM4標準品と比較して測定される。効力% = $EC_{50} \text{ 参照} / EC_{50} \text{ 被験物質} \times 100\%$ 。

【図2】huMov19-スルホ-SPDB-DM4の濃度における細胞毒性効力の依存性を示すグラフである。

【図3】眼の毒性(「眼毒性」)における薬物対抗体比(DAR)の推定効果をシミュレートする2つの散布図と表を提供する。AIBWは、調整理想体重を指す。DARは、薬物投与レベルに基づいて算出された。

【図4】眼の毒性における薬物対抗体比(DAR)と濃度の推定効果をシミュレートする散布図と表を提供する。DARは算出し、対応するADCは、患者には実際に投与されなかった。

【図5】huMov19-スルホ-SPDB-DM4複合体を同じDM4用量で投与した場合の、KB及びIGROV-1ネズミ異種移植モデルにおいて腫瘍容積中央値における

DARの効果の欠如を示す2つのグラフを含む。マウスには、huMov19-sSPDB-DM4を投与した。全ての複合体は、 $25\mu\text{g}/\text{kg}$ のDM4及び可変抗体用量（低DAR複合体はより多く、高DAR複合体はより少なく）で投与した。同様の抗腫瘍活性は、可変のDAR用量及び抗体用量に関わらず観察された。

【図6】投与したDM4用量が同じであった場合に、3.6DARと比較して、9.0DARを有する複合体におけるネズミ体重に対するDM4用量の効果が同様であることを示すグラフである。全ての複合体は、 $1.4\text{mg}/\text{kg}$ のDM4及び可変抗体用量（低DAR複合体はより多く、高DAR複合体はより少なく）で投与した。

【図7】投与したDM1用量が同じであった場合に、種々のメイタンシノイド対抗体比を有する複合体における平均の体重変化に対するDM1用量の効果が同様であることを示すグラフである。全ての複合体は、 $3.0\text{mg}/\text{kg}$ のDM1及び可変抗体用量（低DAR複合体はより多く、高DAR複合体はより少なく）で投与した。毒性は、DARに関わらず全ての複合体に対して同様であった。

【図8】ADC huDS6-SPDB-DM4（「huDS6-DM4」）；huB4-SPDB-DM4（「huB4-DM4」）；及びhuMy9-6-SPDB-DM4（「huMy9-6-DM4」）を含む、種々のDARの抗体-SPDB-DM4複合体を受けたマウスにおけるインビボ毒性試験を示すグラフである。

【図9A】図9A及び9Bは、DM4濃度に基づいてADC組成物を調製する利点を示す表である。図9Aは、抗体薬物複合体を標的抗体濃度（ $5.0\pm 1.0\text{mg}/\text{ml}$ ）及びDAR 3.4 ± 0.5 （丸で囲んだ）で製剤化する場合に得られる許容可能なDM4濃度を $\mu\text{g}/\text{ml}$ で示す。DM4濃度は、 $5.0\text{mg}/\text{mL}$ 標的抗体濃度と3.4DAR標的（枠で囲んだ）で91.1である。低い効力変動（DM4濃度の枠で囲んだ領域）は、 $\pm 10\%$ 仕様によるDM4濃度に基づいて製剤化することで可能となった。標的のDAR、抗体及びDM4濃度を枠で囲む。図9Bでは、抗体濃度仕様は、高一低DAR極値（枠で囲んだ領域）で失敗である。標的のDAR、抗体及びDM4濃度を枠で囲む。

【図9B】図9A及び9Bは、DM4濃度に基づいてADC組成物を調製する利点を示す表である。図9Aは、抗体薬物複合体を標的抗体濃度（ $5.0\pm 1.0\text{mg}/\text{ml}$ ）及びDAR 3.4 ± 0.5 （丸で囲んだ）で製剤化する場合に得られる許容可能なDM4濃度を $\mu\text{g}/\text{ml}$ で示す。DM4濃度は、 $5.0\text{mg}/\text{mL}$ 標的抗体濃度と3.4DAR標的（枠で囲んだ）で91.1である。低い効力変動（DM4濃度の枠で囲んだ領域）は、 $\pm 10\%$ 仕様によるDM4濃度に基づいて製剤化することで可能となった。標的のDAR、抗体及びDM4濃度を枠で囲む。図9Bでは、抗体濃度仕様は、高一低DAR極値（枠で囲んだ領域）で失敗である。標的のDAR、抗体及びDM4濃度を枠で囲む。

【図10A】図10A乃至10Cは、標的薬物（DGN462）濃度を達成するために抗体濃度を変動させることによって抗体薬物複合体（ADC）バッチを製剤化する効果を示すグラフである。「USL」及び「LSL」は、抗体濃度の仕様上限と下限を示す。DGN462は、例示の薬物である。垂直線（細長い「I」）は、薬物濃度の上限と下限を示す。「DAR」は、薬物対抗体比を示す。

【図10B】図10A乃至10Cは、標的薬物（DGN462）濃度を達成するために抗体濃度を変動させることによって抗体薬物複合体（ADC）バッチを製剤化する効果を示すグラフである。「USL」及び「LSL」は、抗体濃度の仕様上限と下限を示す。DGN462は、例示の薬物である。垂直線（細長い「I」）は、薬物濃度の上限と下限を示す。「DAR」は、薬物対抗体比を示す。

【図10C】図10A乃至10Cは、標的薬物（DGN462）濃度を達成するために抗体濃度を変動させることによって抗体薬物複合体（ADC）バッチを製剤化する効果を示すグラフである。「USL」及び「LSL」は、抗体濃度の仕様上限と下限を示す。DGN462は、例示の薬物である。垂直線（細長い「I」）は、薬物濃度の上限と下限を示す。「DAR」は、薬物対抗体比を示す。

【図11A】図11A乃至11Cは、抗体及び薬物濃度（白い楕円）を変動させることでADC組成物を製剤化することが、標的薬物濃度（灰色の菱形）を達成するために抗体仕

10

20

30

40

50

様のみを変動させるのと比較して、抗体及び薬物の両方の許容仕様範囲を狭めることを示すグラフである。

【図 1 1 B】図 1 1 A 乃至 1 1 C は、抗体及び薬物濃度（白い楕円）を変動させることで A D C 組成物を製剤化することが、標的薬物濃度（灰色の菱形）を達成するために抗体仕様のみを変動させるのと比較して、抗体及び薬物の両方の許容仕様範囲を狭めることを示すグラフである。

【図 1 1 C】図 1 1 A 乃至 1 1 C は、抗体及び薬物濃度（白い楕円）を変動させることで A D C 組成物を製剤化することが、標的薬物濃度（灰色の菱形）を達成するために抗体仕様のみを変動させるのと比較して、抗体及び薬物の両方の許容仕様範囲を狭めることを示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0089】

本発明は、抗体薬物複合体（「A D C」）を含む治療用組成物を製剤化することによって、A D C のバッチ間で効力の変動性を狭め、及び／または、より広い薬物対抗体比（D A R）範囲にわたって薬物及び抗体の仕様を狭める改善された方法を提供する。

【0090】

一態様において、本発明は、少なくとも部分的には、いくつかの A D C の有効性及び毒性が抗体の用量ではなく薬物の用量によって完全または部分的に引き起こされるという発見に基づいている。標的薬物濃度に基づいて A D C 組成物を製剤化することは、最終製剤の効力変動を有利に最小限にし、患者が意図する狭い範囲内で投与されることを確実にする。

【0091】

従来、抗体薬物複合体治療用組成物は、抗体濃度に基づいて製剤化されている。いくつかの変動性は、所与の仕様が許容可能な範囲内のままであっても、抗体濃度に基づいて抗体薬物複合体を製剤化することに固有のものである。特に、A D C 製造プロセスの最後で、複合体中の抗体の濃度を測定し、複合体を希釈して、固定抗体濃度に基づいて標的薬物濃度に到達する。実際には、最終製剤中の抗体濃度は、標的濃度からの変動を許される。一例において、製剤化仕様は、抗体ベース濃度で $\pm 20\%$ の変動が可能である（例えば、 5.0 mg/mL の標的抗体濃度について $4.0 \sim 6.0 \text{ mg/mL}$ が可能である）。従って、D A R に応じて、最終製剤の A D C 効力は、 $\pm 35\%$ にまで変動することができ、所望の範囲外になる可能性がある。

【0092】

以下の本明細書で報告する製剤化方法は、固定抗体濃度及び固定薬物対抗体比で薬物濃度を決定すること、所望の薬物濃度を達成するように抗体薬物複合体組成物を製剤化することを含む。簡単に言えば、薬物濃度に基づいて A D C 組成物を製剤化し、例えば、 $\pm 10\%$ の薬物濃度仕様を追加することで、最終製剤に存在する効力を標的薬物濃度の $\pm 10\%$ （ $\pm 10\%$ 仕様）に著しく狭める。薬物濃度に基づいて A D C を製剤化し、薬物濃度の変動が 10% を超えないようにすることで、効力が $\pm 10\%$ しか変動しないようにさせる。従って、本発明の新規の製剤化方法は、狭い範囲の薬物濃度に製剤化することによる D A R 効力依存性を排除する。この製剤化戦略によって、抗体濃度が仕様を外れるリスクはほんの僅かしか増えないため、仕様に従わないバッチリスクはかなり低い。そのような改善された製剤化方法により、患者には、A D C のバッチが仕様に従わないリスクを実質的に加えることなく意図する狭い範囲内で投与することが確実になる。

【0093】

さらに別の態様において、本発明は、抗体薬物複合体を含む組成物における効力変動性を低下させる方法を提供する。本方法は、薬物及び抗体の両方の可変濃度を両方の仕様が重なる範囲内に標的化すること（すなわち、1つの濃度の大きな変動（ $\pm 10 \sim 15\%$ ）ではなく両方の濃度値が小さな変動（ $\pm 4 \sim 9\%$ ）を有すること）によって抗体薬物複合体を製剤化することで、組成物における効力変動性を低下させることを含む。一実施形態において、小さな変動は、約 4、5、6、7、8、または 9% である。他の実施形態にお

10

20

30

40

50

いて、大きな変動は、約 10、11、12、13、14、または 15%である。

【0094】

別の態様において、本発明は、抗体薬物複合体を含む組成物における効力変動性を低下させる方法を提供する。本方法は、薬物または抗体のいずれかの可変濃度を両方の仕様が重なる範囲内に標的化することによって抗体薬物複合体を製剤化することで、組成物における効力変動性を低下させることを含む。

【0095】

抗体薬物複合体製剤

A D Cがん治療薬は、抗体がん治療薬と同様に；すなわち、抗体タンパク質濃度に基づいて製剤化される。製剤ラベルは、投与のベースとなる「微量」または標的濃度の情報（例えば、 mg/kg または mg/m^2 ベースで）を与えるが、抗体濃度の典型的な仕様は、標的 $\pm 10\sim 20\%$ である。A D Cの効力は一般的に濃度に対して直線であるため、製剤の効力は $\pm 20\%$ まで変動し得る。A D Cは、抗体とは異なり、薬物対抗体比（D A R）により可変効力というさらなる可能性を有する。初期の臨床開発の典型的な D A R仕様は、標的 $\pm 15\%$ であり、これにより、連結した細胞毒性の量を所与の抗体濃度によって変動させることができる。ほとんどの A D Cでは、D A Rと、効力が投与された複合体薬物の濃度によって部分的または完全に指示されたことを示す効力との間には直線関係があることを実証することができる。

【0096】

多くの A D Cでは、毒性は、抗体の用量に関わらず投与した複合体薬物の用量に完全に依存することをげっ歯動物で実証することができる。従って、毒性は、投与した複合体薬物の用量が同じである限り、D A Rとは無関係である。抗体が固有の抗腫瘍活性をもたないいくつかの A D Cでは、有効性は、薬物の用量に完全に依る。そのような場合、有効性は、投与した複合体薬物の用量が同じである限り、D A Rに関わらず同じである。しかしながら、抗体濃度及び D A Rの典型的な仕様により、複合体薬物の濃度は多少変動させることができる。いくつかの A D Cでは、抗体が固有の抗腫瘍活性を有する、または、例えば、機能性抗体と見なされる場合であっても、A D C有効性は、抗体ではなく薬物の用量によってより引き起こされ得る。

【0097】

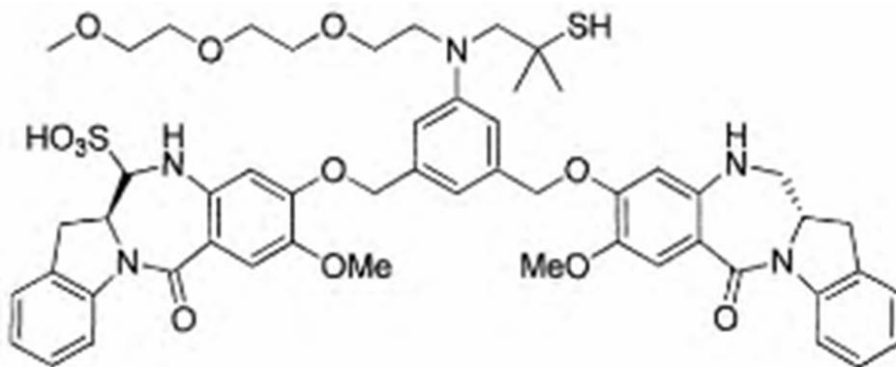
A D Cの有効性及び毒性が、投与された複合体薬物の量によって主に引き起こされることを実証することが可能な場合において、抗体ではなく複合体薬物の濃度の仕様を狭めることは有益であると立証することができる。従って、本発明は、抗体の濃度ではなく薬物の濃度に基づいて治療用組成物を製剤化するための方法を提供する。薬物の標的濃度は、固定抗体濃度及び固定 D A Rで算出された薬物濃度である。標的複合体薬物濃度近くに設定された仕様は、製剤バイアルで許容可能な効力変動を指示する。従って、 $\pm 10\%$ の薬物濃度の仕様は、許容可能な効力変動を $\pm 10\%$ に狭める。

【0098】

他の実施形態において、治療用組成物は、D A R及び抗体仕様に基づいて可変薬物濃度を標的化することで製剤化し、薬物及び抗体の両方の濃度が重なる抗体及び薬物の濃度の有効な仕様範囲の中心内に入る A D C治療用組成物を達成することができる。標的の $\pm 5\%$ 以内の D A Rで、可変薬物濃度を標的化することによって達成される有効な範囲の中心は、静的な薬物濃度を使用する場合には、最終製剤化製品と実質的に同様であり得る。D A Rが標的 D A Rの $\pm 5\sim 15\%$ で変動する場合に改善が実現される。これらの D A R上限及び下限で、可変薬物濃度を標的化することによって治療用組成物を製剤化することは、抗体濃度を約 $\pm 15\%$ まで変動させる静的な薬物濃度を標的化することに比べて、薬物（例えば、約 $\pm 4\%$ ）及び抗体濃度（例えば、約 $\pm 10\%$ ）の両方に対する変動性をより小さくすることができる。そのような範囲は、A D C組成物を製剤化するのに有用であり、その例としては、h u M y 9-6-スルホ-S P D B-D G N 4 6 2が挙げられる。一実施形態において、本発明は、h u M y 9-6-スルホ-S P D B-D G N 4 6 2を製剤化するための本明細書に記載された方法の使用を特徴とし、h u M y 9-6-スルホ-S

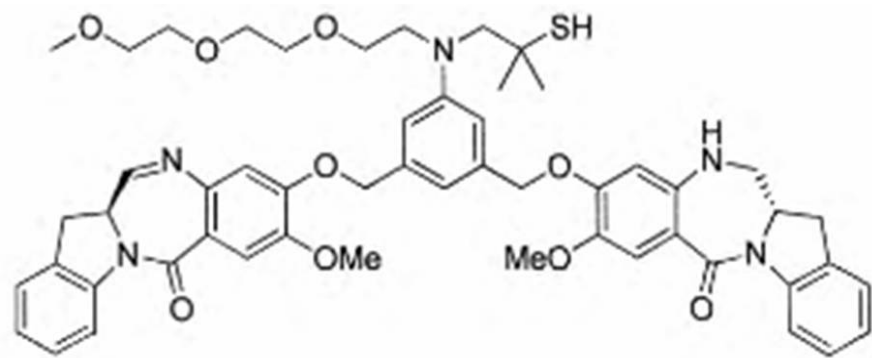
P D B - D G N 4 6 2 は、開裂可能なジスルフィドリンカーである s - S P D B を介して抗 C D 3 3 抗体である h u M y 9 - 6 にコンジュゲートされた D G N 4 6 2 を含む抗体薬物複合体である。本発明に有用な他の薬物としては、表 1 に表されたものまたはそれらの変形など、並びに以下の構造式によるベンゾジアゼピン類が挙げられる：

【化 9】



10

【化 10】



20

【0099】

抗体薬物複合体

本発明は、細胞毒性剤（例えば、薬物またはプロドラッグ）に連結またはコンジュゲートされる本明細書に開示される、抗体（例えば、腫瘍抗原に結合する抗体）または抗体断片を含む A D C、及びそれらの機能性等価物を製剤化するための改善された方法に関する。種々の抗体を本発明の方法で使用することができる。特定の実施形態において、抗体は、F O L R 1（F R α としても知られる）、C D 3 3、C D 1 2 3、C D 1 9、M U C 1、C A 6、C D 3 7、E G F R などの抗原またはリガンド、及び上に挙げたポリペプチドのいずれかの断片に特異的に結合する。特定の実施形態において、本発明としては、以下の抗体：h u M o v 1 9、h u M y 9 - 6、h u A n t i - C D 1 2 3、h u B 4、h u D S 6、h u C D 3 7 - 5 0、h u C D 3 7 - 3、及び h u E G F R - 7 R のいずれかを含有する A D C が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0100】

適当な薬物またはプロドラッグは、当該技術分野で公知である。薬物またはプロドラッグは、細胞毒性であり得る。本発明の A D C で使用される細胞毒性薬は、細胞（例えば、がん細胞）の死滅をもたらし、または細胞死を誘発し、または細胞生存をある程度減少させる任意の化合物であり、例えば、チューブリン阻害剤、D N A 損傷剤、D N A 架橋剤、D N A アルキル化剤、及び細胞周期かく乱物質が挙げられる。特定の実施形態において、適当な細胞毒性薬としては、メイタンシノイド及びメイタンシノイド類似体が挙げられる。他の適当な細胞毒性薬としては、例えば、ベンゾジアゼピン（例えば、ピロロベンゾジアゼピン及びインドリノベンゾジアゼピン；表 1 も参照されたい：化合物 D 1 ~ D 1 0 及び D G N 4 6 2）、タキソイド、C C - 1 0 6 5 及び C C - 1 0 6 5 類似体、デュオカルマイシン及びデュオカルマイシン類似体、エンジイン、例えば、カリケアマイシン、ドラスタチン及びドラスタチン類似体、例えば、オーリスタチン、トマイマイシン誘導體、レ

40

50

プトマイシン誘導体、メトトレキサート、シスプラチン、カルボプラチン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、メルファラン、マイトマイシンC、クロラムブシル、及びモルホリノードキソルビシンが挙げられる。

【0101】

A D Cは、薬物またはプロドラッグを抗体または機能性等価物に連結させるために、連結基を用いて調製することができる。適当な連結基は、当該技術分野で周知であり、例えば、ジスルフィド基、チオエーテル基、酸に不安定な基、光に不安定な基、ペプチダーゼに不安定な基、及びエステラーゼに不安定な基が挙げられる。

【0102】

薬物またはプロドラッグは、例えば、ジスルフィド結合を介して抗体またはその断片に連結し得る。リンカー分子または架橋剤は、抗体またはその断片と反応することができる反応化学基を含み得る。細胞結合剤と反応させるための反応化学基は、例えば、N-スクシンイミジルエステル及びN-スルホスクシンイミジルエステルであり得る。さらに、リンカー分子は、薬物と反応してジスルフィド結合を形成するジチオピリジル基などの反応化学基を含む。リンカー分子としては、例えば、N-スクシンイミジル3-(2-ピリジルジチオ)プロピオネート(S P D P)(例えば、Carlsson et al., Biochem. J., 173:723-737(1978)を参照のこと)、N-スクシンイミジル4-(2-ピリジルジチオ)ブタノエート(S P D B)(例えば、米国特許第4,563,304号を参照のこと)、N-スクシンイミジル4-(2-ピリジルジチオ)2-スルホブタノエート(スルホ-S P D B)(米国公開第20090274713号を参照のこと)、N-スクシンイミジル4-(2-ピリジルジチオ)ペンタノエート(S P P)(例えば、CAS Registry number 341498-08-6を参照のこと)、2-イミノチオラン、または無水アセチルコハク酸、スクシンイミジル4-[N-マレイミドメチル]シクロヘキサン-1-カルボキシレート(S M C C)が挙げられる。例えば、抗体または細胞結合剤は、架橋試薬で修飾することができるため、遊離または保護チオール基を含有する、誘導された抗体または細胞結合剤をジスルフィド含有またはチオール含有メイタンシノイドと反応させて、複合体を生成する。複合体は、限定されないが、H P L C、サイズ排除、吸着、イオン交換及び親和性捕捉を含むクロマトグラフィー、ならびに透析または接線流濾過によって精製することができる。

【0103】

本発明の一態様において、抗体は、A D Cの効力、溶解度、または有効性を強化する上で、ジスルフィド結合及びポリエチレングリコールスパーサーを介して、細胞毒性薬に連結されている。そのような開裂可能な親水性リンカーは、例えば、WO2009/0134976に記載されている。このリンカー設計の付加的な利益は、抗体薬物複合体の、所望の高い単量体比率及び最小の凝集である。この態様において具体的に意図されるのは、ポリエチレングリコールスパーサー($(CH_2CH_2O)_n$, $n=1\sim14$)を有し、薬物負荷が2~8の狭い範囲である、ジスルフィド基(-S-S-)により連結された細胞結合剤及び薬物の複合体である。これらの複合体は、がん細胞に対する比較的高い強力な生物活性を示し、最小のタンパク質凝集で、高い結合収率(conjugation yield)及び高い単量体比率という、所望の生化学的性質を有する。

【0104】

本明細書に開示されるリンカーの多くは、米国特許第7,989,598号;同第8,163,888号;同第8,198,417号;同第8,236,319号;同第8,563,509号;米国特許出願公開第:US20130029900号及び国際特許出願公開第WO2009/0134976号;WO2009/134977号;及びWO2012/177837号に詳細に記載されており、上記の特許及び出願の各々の内容の全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0105】

本発明には、例えば、メイタンシノイド、ベンゾジアゼピン化合物、オーリスタチン、DNAアルキル化剤、または他の対象化合物などの約2~約8個の薬物分子が、抗体また

はその断片に連結されており、同じ細胞結合剤に連結された、より少ないかまたはより多い数の薬物の薬物負荷と比較して、複合体の抗腫瘍作用がより一層有効である態様が含まれる。

【0106】

一態様において、薬物対抗体比は、平均約2～約8（例えば、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1）である。実質的に任意の細胞毒性薬をADCで使用することができる。特定の実施形態において、本発明に有用な細胞毒性剤は、メイタンシノイド及びメイタンシノイド類似体である。適当なメイタンシノイドの例としては、メイタンシノールのエステル及びメイタンシノール類似体が挙げられる。メイタンシノール及びメイタンシノール類似体と同様に、微小管形成を阻害し、かつ哺乳類細胞に非常に有毒な、あらゆる薬物が含まれる。

10

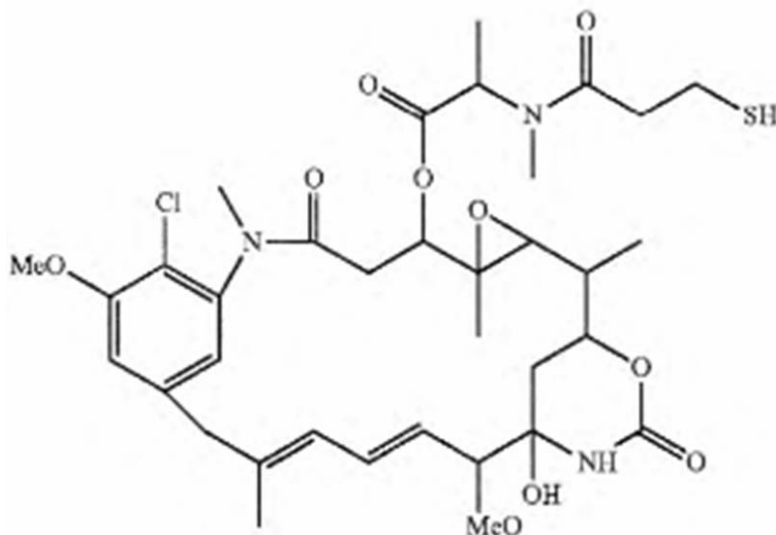
【0107】

特定の実施形態において、本発明のADCは、メイタンシノイドを含む。本発明に有用なメイタンシノイドとしては、 $N^{2'}$ -デアセチル- $N^{2'}$ -(3-メルカプト-1-オキソプロピル)-メイタンシン(DM1)、 $N^{2'}$ -デアセチル- $N^{2'}$ -(4-メルカプト-1-オキソペンチル)-メイタンシン(DM3と呼ばれる)、及び $N^{2'}$ -デアセチル- $N^{2'}$ -(4-メルカプト-4-メチル-1-オキソペンチル)-メイタンシン(DM4)が挙げられるが、これらに限定されない。

20

DM1は、以下の構造式によって表される：

【化11】



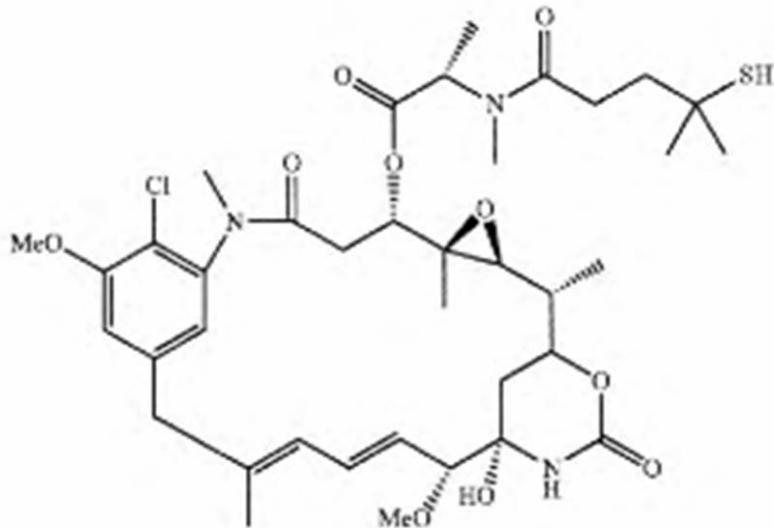
30

40

米国特許公開第20130156796号も参照されたい。

DM4は、以下の構造式によって表される：

【化 1 2】



10

米国特許公開第 2 0 1 3 0 1 5 6 7 9 6 号も参照されたい。

【0 1 0 8】

適当なメイタンシノールエステルの例としては、修飾芳香環を有するもの、他の位置で修飾を有するものが挙げられる。そのような適当なメイタンシノイドは、米国特許第 4, 4 2 4, 2 1 9 号；同第 4, 2 5 6, 7 4 6 号；同第 4, 2 9 4, 7 5 7 号；同第 4, 3 0 7, 0 1 6 号；同第 4, 3 1 3, 9 4 6 号；同第 4, 3 1 5, 9 2 9 号；同第 4, 3 3 1, 5 9 8 号；同第 4, 3 6 1, 6 5 0 号；同第 4, 3 6 2, 6 6 3 号；同第 4, 3 6 4, 8 6 6 号；同第 4, 4 5 0, 2 5 4 号；同第 4, 3 2 2, 3 4 8 号；同第 4, 3 7 1, 5 3 3 号；同第 5, 2 0 8, 0 2 0 号；同第 5, 4 1 6, 0 6 4 号；同第 5, 4 7 5, 0 9 2 号；同第 5, 5 8 5, 4 9 9 号；同第 5, 8 4 6, 5 4 5 号；同第 6, 3 3 3, 4 1 0 号；同第 7, 2 7 6, 4 9 7 号、及び同第 7, 4 7 3, 7 9 6 号に開示されている。

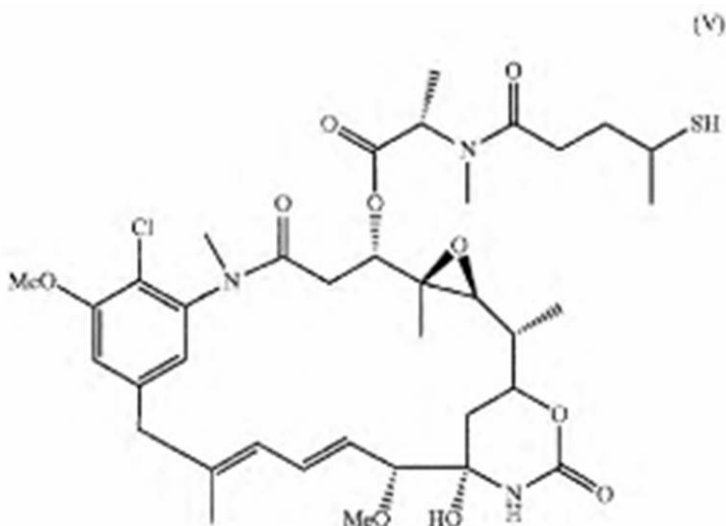
20

【0 1 0 9】

立体障害チオール結合を含有する側鎖を含む別のメイタンシノイドは、N²'-デアセチル-N²'-(4-メルカプト-1-オキシペンチル)-メイタンシン（DM3 と呼ばれる）であり、以下の構造式（V）によって表される：

30

【化 1 3】



(V)

40

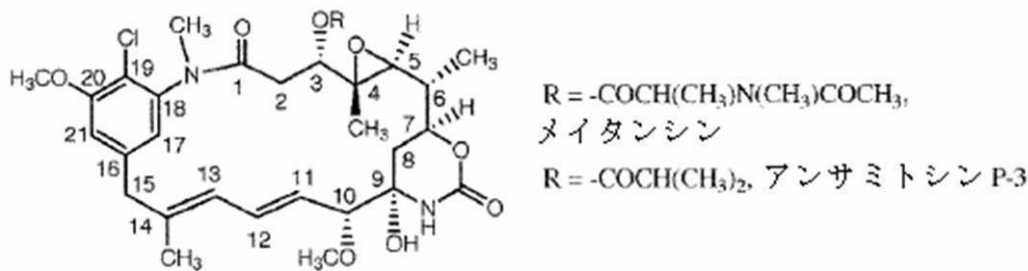
【0 1 1 0】

米国特許第 5, 2 0 8, 0 2 0 号及び同第 7, 2 7 6, 4 9 7 号で教示されているメイタンシノイドの各々は、本発明の複合体に使用することもできる。この場合、米国特許第

50

5, 208, 020号及び米国特許第7, 276, 697号の全ての開示は参照により本明細書に組み込まれる。例示のメイタンシノイド構造の炭素位は、以下に提供される：

【化14】



10

【0111】

メイタンシノイドにおける多くの位置は、連結部分を化学的に連結する位置として機能し得る。例えば、ヒドロキシル基を有するC-3位、ヒドロキシメチルで修飾されたC-14位、ヒドロキシで修飾されたC-15位、及びヒドロキシ基を有するC-20位は、全て有用であることが期待される。いくつかの実施形態において、C-3位は、連結部分を化学的に連結する位置として機能し、及びいくつかの特定の実施形態において、メイタンシノールのC-3位は、連結部分を化学的に連結する位置として機能する。

【0112】

このような抗体-メイタンシノイド複合体を生成するためのいくつかの記載が、米国特許第6, 333, 410号、同第6, 441, 163号、同第6, 716, 821号、及び同第7, 368, 565号において提供され、それら各々の全体が本明細書に組み込まれる。

20

【0113】

一般的に、水性緩衝液中の抗体の溶液を、反応性基を有するジスルフィド部分を有するモル過剰のメイタンシノイドとともに、インキュベートすることができる。反応混合物を、過剰なアミン（例えば、エタノールアミン、タウリンなど）の添加により急冷することができる。次いで、メイタンシノイド-抗体複合体は、ゲルろ過によって精製することができる。

【0114】

抗体分子当たり結合したメイタンシノイド分子の平均数は、252nm及び280nmでの吸光度を分光光度的に測定し、抗体のモル濃度及び薬物のモル濃度を決定することによって、決定することができる。huMov19-スルホ-SPDB-DM4に対する例示的な算出を本明細書で以下に示す。次いで、抗体分子当たりのメイタンシノイド分子の平均数は、薬物のモル濃度を抗体のモル濃度で割ることによって算出される。メイタンシノイド分子/抗体の平均数は、例えば、1~10個または2~5個であり得る。いくつかの実施形態において、メイタンシノイド分子/抗体の平均数は、3.4である。

30

【0115】

特定の実施形態において、本発明のADCは、ベンゾジアゼピンを含む。本発明に有用なベンゾジアゼピンとしては、例えば、ピロロベンゾジアゼピン及びインドリノベンゾジアゼピン（表1も参照されたい：化合物D1~D10及びDGN462）が挙げられる。上述の態様の種々の実施形態において、ベンゾジアゼピン化合物は、表1に列挙されている代表的な細胞毒性剤であるD1~D10及びDGN462から選択される。DGN462は、例えば、米国特許第8, 765, 740号に記載されており、その内容全体を参照によって本願明細書に引用したものとする。化合物D2は、例えば、米国仮特許出願第62/045, 236号及び「Antibody-Drug Conjugates (ADCs) of Indolino-Benzodiazepine DNA-Alkylating Agents」、2015 AACR, Abstract number 652に記載されている。化合物D2は、例えば、米国仮特許出願第62/045, 248号、及び「Antibody-Drug Conjugates (ADCs) o

40

50

f Indolino-Benzodiazepine DNA-Alkylating Agents」、2015 AACR, Abstract number 652に記載されている。

【0116】

医薬組成物

本発明は、本明細書に記載された1以上のADCを含む医薬組成物をさらに提供する。特定の実施形態において、医薬組成物は、薬学的に許容可能なビヒクルをさらに含む。これらの医薬組成物は、腫瘍増殖を阻害し、ヒト患者のがんを治療するための用途を見出す。

【0117】

本発明の医薬組成物に使用される抗体薬物複合体の例としては、限定されないが、huMov19-スルホ-SPDB-DM4、huMov19-スルホ-SPDB-D1、huMov19-D2、huMov19-スルホ-SPDB-D10、huMov19-スルホ-SPDB-DGN462、huMy9-6-スルホ-SPDB-D1、huMy9-6-D2、huMy9-6-スルホ-SPDB-D10、huMy9-6-スルホ-SPDB-DGN462、huAnti-CD123-スルホ-SPDB-D1、huAnti-CD123-D2、huAnti-CD123-スルホ-SPDB-D10、huAnti-CD123-スルホ-SPDB-DGN462、huB4-SPDB-DM4、huDS6-SPDB-DM4、huCD37-3-SMCC-DM1、huCD37-50-SMCC-DM1、またはhuEGFR-7R-SMCC-DM1が挙げられる。

【0118】

特定の実施形態において、製剤は、貯蔵及び使用のために、精製された本発明のADCを薬学的に許容されるビヒクル（例えば、担体、賦形剤）と組み合わせることによって調製される（Remington, The Science and Practice of Pharmacy 20th Edition Mack Publishing, 2000）。本発明は、薬物濃度に基づいてそのような組成物の製剤を提供する。いくつかの実施形態において、本発明のADCは、適当な担体、希釈剤及び／または賦形剤、例えば、0.9%生理食塩水（0.9%w/v NaCl）、5%（w/v）デキストロースで提供され；Tween 20などの安定化剤も含有し得る。特定の実施形態において、ADCは、IVバッグまたは薬物バイアルで提供される。

【0119】

他の適当な薬学的に許容可能なビヒクルとしては、リン酸、クエン酸、酢酸、コハク酸及び他の有機酸などの無毒な緩衝剤；塩化ナトリウムなどの塩；アスコルビン酸及びメチオニンを含む酸化防止剤；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、またはリジンなどのアミノ酸；単糖類、二糖類、グルコース、マンノース、またはデキストリンなどの炭水化物；EDTAなどのキレート剤；ショ糖、マンニトール、トレハロース、またはソルビトールなどの糖が挙げられるが、これらに限定されない。

【0120】

本発明の医薬組成物は、局所処置または全身処置のいずれかのために任意の数の方法で投与することができる。投与は、静脈内、動脈内、注入を含む非経口；経口；経皮；または頭蓋内（例えば、髄膜下または脳室内）であってもよい。

【0121】

抗体薬物複合体を含むキット

本発明は、本明細書に記載された方法を実施するために用いることができる抗体薬物複合体（ADC）を含むキットを提供する。特定の実施形態において、キットは、1以上の容器中にADCを含み、ADCの量は、薬物濃度に基づいており、ADCの量は、仕様から±10%程度まで変動する。開示されたADCが、当該技術分野において周知の確立されたキット形式の1つに容易に組み入れられ得ることを、当業者は容易に認識するであろう。所望の場合、キットは、患者を治療するためにADCを使用する説明書を含み得る。

説明書は、容器（存在するとき）に直接、または容器に貼付したラベルとして、或いは容器内にまたは容器と共に供給される別個のシート、パンフレット、カード、またはホルダーとして印刷できる。

【0122】

本発明の実施には、別段の指示がないかぎり、分子生物学（組み換え技術を含む）、微生物学、細胞生物学、生物化学、及び免疫学の従来技術を使用するが、これらは十分に当業者の理解の範囲内である。このような技術は、「Molecular Cloning: A Laboratory Manual」, Second edition (Sambrook, 1989); 「Oligonucleotide Synthesis」 (Gait, 1984); 「Animal Cell Culture」 (Freshney, 1987); 「Methods in Enzymology」 「Handbook of Experimental Immunology」 (Weir, 1996); 「Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells」 (Miller and Calos, 1987); 「Current Protocols in Molecular Biology」 (Ausbel, 1987); 「PCR: The Polymerase Chain Reaction」, (Mullis, 1994); 「Current Protocols in Immunology」 (Coligan, 1991) のような文献に十分に説明されている。これらの技術は、本発明のポリヌクレオチド及びポリペプチドの製造に適用でき、このようにして本発明を作成し実施する際に考慮できる。特定の実施態様のために特に有用な技術は、以下のセクションで検討される。

【0123】

以下の実施例は、本発明のアッセイ、スクリーニング、及び治療方法をどのように作成して用いるかについての完全な開示及び記載を当業者に提供するために提示されており、本発明者らが彼らの発明と見なしているものの範囲を限定することを意図していない。

【実施例】

【0124】

実施例1: ADCインビトロ効力は、細胞または対象に送達された薬物の量に依る huMov19-スルホ-SPDB-DM4の抗FOLR1モノクローナル抗体部分は、細胞表面抗原であるFOLR1 (FR α としても知られる) を標的にし、これと結合する。抗体と抗原が相互作用し、内在化した後、免疫複合体はDM4を放出し、DM4はチューブリンに結合し、微小管重合/分解動力学を乱すことによって、FOLR1発現腫瘍細胞の細胞分裂及び細胞増殖を阻害する。FOLR1、葉酸受容体ファミリーのメンバーは、種々の上皮由来がん細胞上で過剰発現される。

【0125】

抗体薬物複合体 (ADC) のインビトロ効力は、メイタンシノイド対抗体比 (MAR) とも言われる薬物抗体比 (DAR) に直線的に関連付けられる (図1)。図1及び2に示すデータは、例示のADCとしてhuMov19-スルホ-SPDB-DM4を用いて生成した。事実、1つのDARにわたって31%の効力シフト (すなわち、2.9~3.9) があり、DM4の用量において算出された29%の差が得られた。図2は、huMov19-スルホ-SPDB-DM4濃度の細胞毒性効力への一般的依存性を示す。複合体濃度を標準品の濃度の半分に希釈する場合、細胞毒性効力は、標準品の半分である。同様に、複合体の出発濃度が標準品の濃度の2倍である場合、細胞毒性効力は、標準品の2倍である。特異的な細胞毒性アッセイの詳細を以下の実施例6で提供する。

【0126】

標的DAR3.4で、最終製剤に存在する実際のDARの許容可能な変動性範囲は、2.9~3.9で変動することができる (図3)。

【0127】

実施例2: DM4用量は、インビボ毒性及び有効性を引き起こす

huMov19-スルホ-SPDB-DM4では、ADCレベルをできるだけ高く達成

し、眼毒性閾値に接近せずに有効性を達成することが望ましい。図3に示すように、h u M o v l 9ースルホーS P D BーD M 4 D A Rがおおよそ3.4であり、投与量が3.3~7 m g / k gの範囲である場合、32%の患者が眼毒性レベルを上回ることが分かった。h u M o v l 9ースルホーS P D BーD M 4 D A Rが2.9であり、投与量が3.3~7 m g / k gの範囲である場合、13%の患者が眼毒性レベルを上回ることが予想される。h u M o v l 9ースルホーS P D BーD M 4 D A Rが3.4であり、投与量が3.3~7 m g / k gの範囲である場合、32%の患者は、彼らが受けるD M 4用量の減少に基づいて、眼毒性レベルを上回ることが予想される。h u M o v l 9ースルホーS P D BーD M 4 D A Rが3.9であり、投与量が3.3~7 m g / k gの範囲である場合、48%の患者は、彼らが受けるD M 4用量の増加に基づいて、眼毒性レベルを上回ることが
10

【0128】

D A Rが2.9である5 m g / k gのh u M o v l 9ースルホーS P D BーD M 4（調整理想体重）では、眼毒性閾値を超える患者はいなかった。しかしながら、D A Rが5 m g / k gのh u M o v l 9ースルホーS P D BーD M 4で3.4または3.9である場合、14%及び57%の患者が、それぞれ、眼毒性閾値を超えた。3.4のD A Rコホートの実際の臨床データを（グラフ上の黒丸で）図4に示す。残りのデータは、シミュレートされた投与量分析を反映する。

【0129】

図4は、患者が意図する狭い範囲内で用量を受けることを確実にする重要性を示す。理想的には、最大有効性及び安全性を確実にするため、患者は、眼毒性閾値に接近するがそれを超えない用量のh u M o v l 9ースルホーS P D BーD M 4を受ける。
20

【0130】

実施例3及び4で述べた通り、h u M o v l 9ースルホーS P D BーD M 4に対して、毒性は、投与されたD M 4の量に依る。h u M o v l 9ースルホーS P D BーD M 4による前臨床有効性試験は、D M 4用量が同じである場合、D A Rには依存しないことを示した。さらに、h u M o v l 9ースルホーS P D BーD M 4と多くの他の複合体による前臨床毒性試験は、毒性は、D A Rに関わらず連結したD M 4の用量によって引き起こされることを示した。

【0131】

実施例3：h u M o v l 9ースルホーS P D BーD M 4の抗腫瘍活性は、D A Rに無関係であった
30

K B及びI G R O Vー1ネズミ異種移植モデル中のh u M o v l 9ースルホーS P D BーD M 4活性（図5）を分析するインビボ研究を実施した。K B細胞株は、腫瘍細胞のH e L a細胞汚染から確立した。K B細胞株は、再現性を有してヌードマウスで腫瘍を形成し、葉酸受容体を過剰発現するため、腫瘍モデルとして使用する。I G R O Vー1腫瘍モデルは、ヒト卵巣がんから得られる。

【0132】

2.5~4.1の範囲の異なるD A Rを有するH u M o v l 9ースルホーS P D BーD M 4を、25 μ g / k gのD M 4用量と可変抗体投与量とで、K BまたはI G R O Vー1腫瘍異種移植を有するマウスに投与した。図5に示すように、同じD M 4用量を投与する限り、D A Rは、有効性に影響を及ぼさなかった。この分析の結果は、D M 4投与量が、D A Rに関わらずF O L R 1ー陽性K B及びI G R O Vー1腫瘍モデルにおける有効性を決定したことを示した。
40

【0133】

実施例4：毒性は、薬物抗体比に無関係であった

薬物抗体比がh u M o v l 9ースルホーS P D BーD M 4の最大耐用量（M T D）に与える影響を評価するためにインビボ試験を実施した（図6）。マウスは、h u M o v l 9ースルホーS P D BーD M 4を1400 μ g / k gの固定D M 4用量で受けた。抗体用量は変動した。マウス体重は、毒性の尺度として監視した。投与したA D Cは、薬物対抗体
50

比（例えば、DAR 9.0 対 DAR 3.6）を大きく変動させた。興味深いことに、同じ DM4 投与量を投与する限り、DAR は、3.6～9.0 の範囲内で毒性に影響を及ぼさなかった。従って、毒性は、DAR に無関係であった。

【0134】

別のインビボ毒性分析では、ADC huEGFR-7R-SMCC-DM1 を 3.0 mg/kg の固定 DM1 用量で投与した。DAR は変動した（例えば、2.3、3.5、6.3、10.1）が、DM1 投与量は一定に保った。平均体重（BW）変化は、毒性の指標として監視した。体重減少は、異なる DAR 複合体で同様であり、毒性は、DM1 用量を一定に保つ限り、DAR に無関係であったことを示している（図 7）。

【0135】

このインビボ分析は、huDS6-SPDB-DM4、huB4-SPDB-DM4、及び huMy9-6-SPDB-DM4 を含む抗体-SPDB-DM4 複合体に拡張した（図 8）。ADC huDS6-SPDB-DM4（「huDS6-DM4」としても知られる）は、開裂可能なジスルフィド架橋剤である N-スクシンイミジル-4-2-ピリジルジチオブタン酸（SPDB）を介して強力な細胞毒性メイタンシノイドである DM4 に連結したヒト化モノクローナル抗体である huDS6 である。ADC huDS6-SPDB-DM4 は、卵巣がん、乳がん、子宮頸がん、肺がん、及び膵臓がんなどの固形腫瘍を標的にする。ADC huB4-SPDB-DM4（「huB4-DM4」としても知られる）は、開裂可能なジスルフィド架橋剤である N-スクシンイミジル-4-2-ピリジルジチオブタン酸（SPDB）を介して DM4 に結合したヒト化モノクローナル IgG1 である抗 CD19 抗体（huB4）からなる新規の抗体薬物複合体である。ADC huMy9-6-SPDB-DM4（「huMy9-6-DM4」としても知られる）は、骨髄性細胞上で主に発現されるシグレックファミリー抗原である CD33 に特異的に結合する ADC である。ADC huMy9-6-SPDB-DM4 は、急性骨髄性白血病を治療するための臨床評価を受けた。

【0136】

図 8 に示すように、特定された複合体を 3～4 の異なる用量で投与し、マウス生存率を毒性の指標として測定した。4 つの複合体の DAR 範囲は、（3.49～4.0 の範囲で）狭かったため、LD₅₀ 範囲（50% の動物が致死する用量）も狭かった（1.6～2 mg/kg の DM4 用量）。異なる DAR を有する複合体を 80 mg/kg の抗体用量で投与し、マウス生存率を毒性の指標として測定した（図 8）。全ての複合体の同様の結果は、DAR に関わらず、毒性が投与された総 DM4 用量によって引き起こされることを示す。すなわち、2.1～5.1 の DAR 範囲内では、毒性は、異なる DAR の影響を受けない。

【0137】

実施例 5：薬物濃度に基づいて ADC 治療用組成物を製剤化することは、DAR 変動から得られる効力変動を最小にする。

従来、抗体薬物複合体の治療用組成物は、抗体濃度に基づいて製剤化されている。図 9 A は、仕様の許容可能な範囲内のままであっても、抗体濃度に基づいて、抗体薬物複合体を製剤化するのに固有の変動性を示す。特に、ADC 製造プロセスの最後で、抗体の濃度を測定し、抗体を希釈して、huMov19-スルホ-SPDB-DM4 については 5.0 mg/ml である標的薬物濃度に到達する。図 9 A では、huMov19-スルホ-SPDB-DM4 に対する標的抗体濃度（5.0 mg/ml）を枠で囲み、標的 DAR（3.4）を丸で囲む。この標的抗体濃度で、DM4 濃度は 91.1 µg/ml である。実際には、最終製剤の抗体濃度は、標的濃度からの変動を許される。最終製品の抗体濃度は、4.0 mg/ml まで低下、または 6.0 mg/ml まで上昇することができた。従って、DM4 濃度の枠で囲んだ領域で示したように、DAR に応じて、最終製剤の DM4 濃度は、62.1 µg/ml まで低下、または 125.4 µg/ml まで上昇することができた。

【0138】

DM4濃度に基づいてADC組成物を製剤化し、+/-10%のDM4濃度仕様を加えることで、最終製剤に存在する効力を標的DM4濃度の+/-10%（強調して示す；+/-10%仕様）に著しく狭める。

【0139】

仕様に従わないバッチに対する傾向を図9Bに示し、標的のDM4濃度及びDARを強調表示する。DM4濃度を上に示し、DARを左に示し、得られた抗体濃度を強調表示した枠内に示す（5.0mg/mL）。抗体濃度が標的から±20%を超えて変動する場合、そのバッチは仕様外である。仕様に従わないバッチに存在する抗体の濃度を太字で示す（図9B）。仕様に従わないバッチのリスクはかなり低い。

【0140】

要するに、現在の製剤化仕様は、抗体ベース濃度（4.0～6.0mg/mL）で±20%変動することができる。従って、ADC効力は、DARに応じて±35%程度まで変動できた。DM4濃度に基づいてADCを製剤化し、DM4濃度を±10%程度変動させることによって、効力は、たった±10%だけ変動することができる。従って、新規の製剤化方法は、狭い範囲のDM4濃度に製剤化することによってDAR効力依存性を排除する。このような製剤戦略は、抗体濃度がその仕様外であることによる仕様に従わないバッチのリスクをほんの僅かしか増加させない。

【0141】

実施例6：DAR複合体製剤

huMov19抗体、SPDBリンカー、及び細胞毒性薬であるDM4を含むADC huMov19-スルホ-SPDB-DM4は、ADCの一例であり、インビトロ効力、インビボ有効性、及びインビボ毒性は、DARに無関係であり、投与されたDM4の濃度によって完全に引き起こされる。従って、huMov19-スルホ-SPDB-DM4は、huMov19濃度ではなくDM4濃度によって製剤化することが良好な候補である。これが製剤効力を狭めるという仮説を試験するために、一定範囲のDARを有する一連のhuMov19-スルホ-SPDB-DM4複合体を製造した。複合体を塩基製剤緩衝剤（10mM酢酸ナトリウム、9%（w/v）ショ糖、pH5.0）に精製し、各試料のDM4及びhuMov19抗体濃度を、それぞれ、252nm及び280nmの波長にて分光光度法で測定した。複合体を含むDM4及びhuMov19抗体のモル濃度を以下のよう

【数1】

$$C_{DM4} (M) = \frac{A_{252} - 0.348A_{280}}{24177}$$

$$C_{Ab} (M) = \frac{A_{280} - (5323)C_{DM4}}{201400}$$

【0142】

種々のDAR複合体の各々は、2つの異なる方法で製剤化した：1つは、標的huMov19抗体濃度が5.0mg/mL±20%の仕様範囲内に到達するように、塩基製剤緩衝剤で希釈した。加えて、種々のDAR複合体は、提案された91.1µg/mL±10%の仕様内の標的DM4濃度になるように製剤化した。全ての試料には、特異的な細胞毒性アッセイを施した。

【0143】

特異的な細胞毒性アッセイは、透明な底が付いた無菌の、96-ウェル、平底の黒色組織培養プレートの重複ウェル中で希釈系列のhuMov19-スルホ-SPDB-DM4薬物複合体を含有する培地の存在下で葉酸受容体1（FOLR1）陽性細胞（KB）をインキュベートすることを含む。各アッセイプレートは、KB細胞を有するウェルと培地がブランクのウェルで同一希釈の一連の標準品、対照物質、及び被験物質を含有する。37℃±2℃での4日間のインキュベーション期間後、プレートを培養器から取り除き、1時

間室温に平衡化させた後、Cell Titer-Glo (商標) Luminescent Cell Viability Reagentを加えた。プレートにさらに2時間インキュベートした後、Victor IIIプレートリーダー上の発光シグナルを分析し、記録した。Cell Titer-Glo (商標)は、固有の安定形態のルシフェラーゼを使用して、生存細胞の指標としてATPを測定する。生成された発光シグナルは、ウェルに存在する生存細胞数に正比例し、同様に、そのウェル中の薬物の細胞傷害に反比例する。ルシフェラーゼ反応はATPを要するため、生成された光の量が、生存細胞の数を反映する、存在するATPの量に比例するように条件は作成されている。3つのプレートデータファイルをPLA2.0ソフトウェアにインポートし、標準品及び被験物質のEC₅₀値は、各試料の6回繰り返し測定データ全てを用いて、制約付きの4パラメーターロジスティック曲線フィッティングから決定した。勾配の差及び平行度の許容基準を満たす試料について、被験物質の相対効力%は、制約付き4PL曲線フィッティングから導出されたIC₅₀から報告される。効力%は、以下のように算出する：

10

【数2】

$$\% \text{ 効力} = \frac{\text{EC}_{50}(\text{標準品})}{\text{EC}_{50}(\text{被験物質})} \times 100\%$$

被験物質EC₅₀が標準品EC₅₀よりも小さい場合、被験物質が標準品よりも効力が大きく、算出された%効力が100%を超えることを示す。逆に、被験物質EC₅₀が標準品EC₅₀よりも大きい場合、被験物質が標準品よりも効力が小さく、算出された%効力が100%未満であることを示す。

20

【0144】

これらの算出結果を表2及び表3(以下)に示す。表2の効力アッセイに使用した標準品は試料Aであるが、表3の効力アッセイに使用した標準品は試料Fであった。各試料の希釈系列は、ADCが臨床設定で投与される方法を模倣するために、5mg/mLのh u M o v l 9の微量濃度を想定して作成した。5mg/mLのh u M o v l 9濃度(表2)を標的にするようにh u M o v l 9-スルホ-SPDB-DM4 ADCを製剤化する場合、予想されるように広範囲の効力があり、ADCの最高と最低の効力間は、合計で~2×差の59.8~124.6%である。これは、±35%の予想範囲と十分一致している。91.0mg/mLのDM4濃度を標的にするように種々のDARのh u M o v l 9-スルホ-SPDB-DM4 ADCを製剤化する場合とは対照的に、得られた相対効力の範囲は、合計で~1×の80.9~106.5%とはるかに狭い。これは、±10%の予想範囲と十分一致している。測定した効力のほとんどは、DM4濃度に基づいて期待値の15%以内である。これは、効力及び濃度の両方の測定アッセイの組み合わせた実験誤差内である。まとめると、これらの結果は、ADCについて典型的であるように、h u M o v l 9濃度標的よりもDM4濃度標的に製剤化する利点を示す。

30

【表 2】

表 2. 種々の DAR (±15%) で製造し、種々の huMov19 濃度 (±20%) を標的にして製剤化した huMov19-スルホ-SPDB-DM4 複合体。

試料	製造標的		測定値 (UV)			予想 % 効力	測定 % 効力	% 差
	DAR	[Ab] mg/mL	[Ab] mg/mL	[DM4] µg/mL	DAR			
A	3.4	5.0	5.1	92.3	3.4	100.0	93.0	-7.0
B	2.9	4.0	4.0	63.0	2.9	68.2	59.8	-8.4
C	3.9	4.0	4.0	83.5	3.9	90.5	91.3	0.8
D	2.9	6.0	5.9	93.5	2.9	101.4	93.2	-8.2
E	3.9	6.0	6.0	126.3	3.9	136.9	124.6	-12.3

10

【表 3】

表 3. 種々の DAR (±15%) で製造し、種々の DM4 濃度 (±10%) を標的にして製剤化した huMov19-スルホ-SPDB-DM4 複合体。

試料	製造標的		測定値 (UV)			予想 % 効力	測定 % 効力	% 差
	DAR	[DM4] µg/mL	[Ab] mg/mL	[DM4] µg/mL	DAR			
F	3.4	91.0	5.2	94.1	3.4	100.0	92.2	-7.8
G	2.9	82.0	5.6	87.3	2.9	92.8	86.0	-6.8
H	3.4	82.0	4.6	84.2	3.4	89.5	86.2	-3.3
I	3.9	84.0	4.2	87.3	3.9	92.8	84.3	-8.5
J	2.9	91.0	6.1	95.9	2.9	102.0	80.9	-21.1
K	3.9	91.0	4.6	95.8	3.9	101.9	102.1	0.2
L	2.9	92.0	6.2	97.1	2.9	103.3	92.4	-10.9
M	3.4	100.0	5.8	105.4	3.4	112.1	106.5	-5.6
N	3.9	100.0	4.9	103.5	3.9	110.0	106.1	-3.9

20

30

【0145】

実施例 7：可変抗体及び薬物濃度を標的化することで、より広範囲の DAR にわたる仕様ウィンドウを狭める。

場合によっては、標的薬物濃度の変動により、非標的濃度（例えば、抗体濃度）の大きな変動よりも薬物及び抗体両方の濃度の小さな変動に到達させることが望ましいことがある。このような方法を用いて ADC 組成物を製剤化することは、抗体及び薬物の両方の濃度が特定の DAR 値で重なる範囲の真ん中を標的化することによって仕様範囲を最大にする。実際には、薬物仕様は、抗体仕様よりも狭い（例えば、薬物の ±10% 対抗体の ±15%）。従って、抗体及び薬物濃度の変動をより小さくさせることで、仕様には従わないが、完全に安全に使用されるバッチのリスクを最小限にしながら、（絶対標的よりも）強化された薬物濃度仕様を達成するためのさらなる制御戦略を提供する。

40

【0146】

上述の方法を用いて huMy9-6-スルホ-SPDB-DGN462 の ADC を製剤化する望ましさを示す。huMy9-6-スルホ-SPDB-DGN462 の ADC は、

50

開裂可能なジスルフィドリンカーであるスルホー S P D B を介して新規の D N A アルキル化剤である D G N 4 6 2 にコンジュゲートされた抗体 h u M y 9 - 6 を含む C D 3 3 標的抗体薬物複合体である。

【 0 1 4 7 】

図 1 0 A、1 0 B、及び 1 0 C の各々では、抗体仕様範囲の上限及び下限を点線で示し、X 軸は、薬物のバッチの D A R を示し、標的 D A R は 2 . 7 であり；垂直線は、所与の D A R での D G N 4 6 2 仕様範囲の上限及び下限を示し、各垂直線上の濃い灰色の菱形は、特定の D A R での D G N 4 6 2 仕様範囲と抗体仕様範囲の間の重なりを示す。図 1 1 A では、バッチの D A R が 2 . 7 である場合、D G N 4 6 2 仕様範囲の中心は、抗体範囲の中心内にきちんと収まっている。図 1 0 B では、バッチの D A R が標的 D A R に近い場合、抗体濃度を達成するのに必要な固定 D G N 4 6 2 標的濃度は、抗体の仕様上限と下限に十分に収まっている。図 1 0 C では、バッチの D A R が D A R 仕様範囲の上限及び下限、それぞれ、3 . 0 ~ 3 . 1 及び 2 . 3 ~ 2 . 4 に近づく場合、D G N 4 6 2 標的濃度を達成するのに必要な抗体の量が抗体濃度の仕様上限と下限に近づくため、固定 D G N 4 6 2 濃度は、定義された抗体濃度仕様に近いまたは該仕様を超える。従って、改善された製剤化方法は望ましい。

【 0 1 4 8 】

図 1 1 A ~ 1 1 C は、特に、D A R が D A R 仕様範囲の上限及び下限（例えば、3 . 0 ~ 3 . 1 及び 2 . 3 ~ 2 . 4 ）に近づく場合に、D G N 4 6 2 及び抗体の両方の濃度を変動させることによって得られる改善を示す。可変薬物濃度を標的化することで、抗体濃度の仕様範囲と薬物濃度の仕様範囲が重なる範囲の真ん中を同定する（図 1 1 A）。全薬物の有効範囲の中心は、抗体仕様上限を十分に下回る。従って、D A R 仕様範囲の上限及び下限で、可変 D G N 4 6 2 を標的化する方法は、標的抗体濃度を完全に ± 1 5 % 変動させる代わりに + / - 1 0 % の変動に制限することで、より一貫性のある製品が生成される。これに対し、D A R が上限及び下限に近づくバッチでは、固定 D G N 4 6 2 標的濃度を達成するために抗体濃度を変動させることは、標的抗体濃度からより大きな偏差を引き起こし、効力及び毒性変動性のリスクを増加させる（図 1 1 A 及び 1 1 B）。図 1 1 C は、D A R 仕様範囲の上限及び下限に可変薬物濃度を標的化する方法により提供される改善を示し、D G N 4 6 2 濃度及び抗体濃度は、標的薬物濃度を達成するために抗体濃度を使用する場合（灰色の菱形）（固定標的全薬物が D A R 2 . 3 で抗体の仕様上限を超える）に比べて、4 % のより狭い限界（白い楕円）間で維持される。

【 0 1 4 9 】

以下の式は、薬物の仕様上限及び仕様下限を算出するのに有用である。

【数 3】

$$USL(薬物) \mu g/mL = \frac{\text{抗体濃度仕様の上限} \times DAR \times \text{薬物分子量}}{\text{抗体分子量}} \times 1000$$

$$LSL(薬物) \mu g/mL = \frac{\text{抗体濃度仕様の下限} \times DAR \times \text{薬物分子量}}{\text{抗体分子量}} \times 1000$$

【 0 1 5 0 】

表 4 は、D G N 4 6 2（U S L D G N 4 6 2、L S L D G N 4 6 2）の仕様上限及び下限を算出するのに使用した方法を示す。抗体濃度仕様の上限は一定である。D A R は、抗体薬物複合体のバッチについて経験的に決定される。所望の仕様上限及び下限による算出は、以下のように実施した：

10

20

30

40

【数 4】

$$USL(DGN462) = \frac{2.30 \times DAR \times 1024}{146192} \times 1000 \quad \mu\text{g/mL}$$

$$LSL(DGN462) = \frac{1.70 \times DAR \times 1024}{146192} \times 1000 \quad \mu\text{g/mL}$$

【0151】

値「2.30」及び「1.70」は、抗体仕様の上限及び下限を定義する。分母は、抗体の分子量である。

【表 4】

表 4.

抗体仕様限界に基づいて算出されたDGN462濃度

	標 的								
DAR	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	2.8	2.9	3	3.1
DGN462 LSL	27.4	28.6	29.8	31.0	32.2	33.3	34.5	35.7	36.9
DGN462 USL	35.4	37.0	38.5	40.1	41.6	43.1	44.7	46.2	47.8
静的DGN462濃度に基づいた抗体濃度	2.3	2.3	2.2	2.1	2.0	1.9	1.9	1.8	1.7

DGN462による製剤化(可変標的に基づく)

DAR	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	2.8	2.9	3	3.1
DGN462 LSL	34.0	34.0	34.0	34.0	34.0	34.0	34.5	35.7	36.9
DGN462 USL	35.4	37.0	38.5	40.1	41.6	41.6	41.6	41.6	41.6
DGN462標的	34.7	35.5	36.3	37.1	37.8	37.8	38.1	38.7	39.3
標的周りの範囲	2%	4%	6%	8%	10%	10%	9%	8%	6%
得られた抗体範囲									
huMy9-6 LSL	2.1	2.0	1.9	1.9	1.8	1.7	1.7	1.7	1.7
huMy9-6 USL	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.1	2.0	2.0	1.9
可変DGN462濃度	2.2	2.1	2.1	2.0	2.0	1.9	1.9	1.8	1.8

— L S L 及び U S L を特定の点で算出する場合、これらの限界は、提案された仕様から外れる

— これらの異常値は、> または < 規則を用いて、L S L (3 4 . 0 m g / m L) または U S L (4 1 . 5 m g / m L) のいずれかに設定することができる

— 提案されるのは、製剤化の目的のため、D A R を小数点第 2 位まで報告することである

【0152】

以下の例では、A D C は、可変薬物濃度を標的化することによって製剤化される。ここでは、A D C は、標的 D A R が 2 . 7、抗体濃度が 2 . 0 m g / m L、及び細胞毒性剤濃度が 3 9 . 2 μ g / m L である D 2 (分子量 9 6 1 . 0 5 g / m o l) にコンジュゲートした非機能性抗体である h u M o v 1 9 (分子量 1 4 5 6 7 6 g / m o l) を含む。A D C は、薬物の可変濃度を標的化し、抗体濃度の標的からのオフセットを最小にするように製剤化される。図 1 1 A に示すように、可変薬物濃度を標的化することで、静的な薬物濃度を利用する場合 (図 1 1 A ; 例えば、表 4 ~ 7 を参照のこと) の ± 1 5 % に対して、得られた抗体濃度を ± 1 0 % (1 . 8 ~ 2 . 2) まで変動させる。可変薬物を標的化することで、抗体仕様範囲と薬物仕様範囲が重なる範囲の真ん中を同定する (図 1 1 A ; 例えば、表 4 ~ 7 を参照のこと)。

【0153】

表 5 は、D 2 (U S L D 2、L S L D 2) の仕様上限及び下限を算出するのに使用した方法を示す。抗体濃度仕様の上限及び下限は一定であり、D A R は経験的に決定され

る。

【表 5】

表 5.

抗体仕様限界に基づいて算出されたD2濃度

	標的								
DAR	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	2.8	2.9	3	3.1
D2 LSL	25.8	26.9	28.0	29.2	30.3	31.4	32.5	33.6	34.8
D2 USL	33.4	34.8	36.3	37.7	39.2	40.6	42.1	43.5	45.0
静的 D2 濃度 に 基づ いた抗体濃度	2.3	2.3	2.2	2.1	2.0	1.9	1.9	1.8	1.7

10

D2による製剤化(可変標的に基づく)

DAR	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	2.8	2.9	3	3.1
D2LSL	32.1	32.1	32.1	32.1	32.1	32.1	32.5	33.6	34.8
D2 USL	33.4	34.8	36.3	37.7	39.2	39.2	39.2	39.2	39.2
D2標的	32.7	33.4	34.2	34.9	35.6	35.6	35.9	36.4	37.0
標的周りの範囲	2%	4%	6%	8%	10%	10%	9%	8%	6%
得られた抗体範囲									
huMOV19 LSL	2.1	2.0	1.9	1.9	1.8	1.7	1.7	1.7	1.7
huMOV19 USL	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.1	2.0	2.0	1.9
可変 D2 濃度 に 基づ いた抗体濃度	2.2	2.1	2.1	2.0	2.0	1.9	1.9	1.8	1.8

20

【0154】

別の例では、ADCは、可変細胞毒性剤濃度を標的化することによって製剤化される。ここでは、ADCは、標的DARが2.7、抗体濃度が2.0mg/mL、及び細胞毒性剤濃度が34.3μg/mLであるD1（分子量838g/mol）にコンジュゲートした非機能性抗体であるhuEGFR-7R（分子量144975g/mol）を含む。ADCは、細胞毒性剤の可変濃度を標的化し、抗体濃度の標的からのオフセットを最小にするように製剤化される。

30

【0155】

表6は、D1（USL D1、LSL D1）の仕様上限及び下限を算出するのに使用した方法を示す。抗体濃度仕様の上限及び下限は一定であり、DARは経験的に決定される。

【表 6】

表 6.

抗体仕様限界に基づいて算出されたD1濃度

	標 的								
DAR	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	2.8	2.9	3	3.1
D1 LSL	22.6	23.6	24.6	25.5	26.5	27.5	28.5	29.5	30.5
D1 USL	29.2	30.5	31.8	33.1	34.3	35.6	36.9	38.2	39.4
静的 D1 濃度に基づいた抗体濃度	2.3	2.3	2.2	2.1	2.0	1.9	1.9	1.8	1.7

10

D1による製剤化(可変標的に基づく)

DAR	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	2.8	2.9	3	3.1
D1 LSL	28.1	28.1	28.1	28.1	28.1	28.1	28.5	29.5	30.5
D1 USL	29.2	30.5	31.8	33.1	34.3	34.3	34.3	34.3	34.3
D1標的	28.7	29.3	29.9	30.6	31.2	31.2	31.4	31.9	32.4
標的周りの範囲	2%	4%	6%	8%	10%	10%	9%	8%	6%
得られた抗体範囲									
huEGFR-7R LSL	2.1	2.0	1.9	1.9	1.8	1.7	1.7	1.7	1.7
huEGFR-7R USL	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.1	2.0	2.0	1.9
可変 D1 濃度に基づいた抗体濃度	2.2	2.1	2.1	2.0	2.0	1.9	1.9	1.8	1.8

20

【0156】

さらに別の例では、ADCは、可変細胞毒性剤濃度を標的化することによって製剤化される。ここでは、ADCは、標的DARが2.7、抗体濃度が2.0mg/mL、及び細胞毒性剤濃度が44.0μg/mLであるD10（分子量1062.22g/mol）にコンジュゲートした機能性抗体であるhuMy9-6（分子量146192g/mol）を含む。ADCは、細胞毒性剤の可変濃度を標的化し、抗体濃度の標的からのオフセットを最小にするように製剤化される。

【0157】

30

表7は、D1（USL D1、LSL D1）の仕様上限及び下限を算出するのに使用した方法を示す。抗体濃度仕様の上限及び下限は一定であり、DARは経験的に決定される。

【表 7】

表 7.

抗体仕様限界に基づいて算出されたD10濃度

	標 的								
DAR	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	2.8	2.9	3	3.1
D10 LSL	28.4	29.6	30.9	32.1	33.4	34.6	35.8	37.1	38.3
D10 USL	36.8	38.4	40.0	41.6	43.2	44.8	46.4	48.0	49.6
静的D10濃度に基づいた抗体濃度	2.3	2.3	2.2	2.1	2.0	1.9	1.9	1.8	1.7
D10による製剤化(可変標的に基づく)									
DAR	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	2.8	2.9	3	3.1
D10 LSL	35.3	35.3	35.3	35.3	35.3	35.3	35.8	37.1	38.3
D10 USL	36.8	38.4	40.0	41.6	43.2	43.2	43.2	43.2	43.2
D10標的	36.0	36.8	37.6	38.4	39.2	39.2	39.5	40.1	40.7
標的周りの範囲	2%	4%	6%	8%	10%	10%	9%	8%	6%
得られた抗体範囲									
huMy9-6 LSL	2.1	2.0	1.9	1.9	1.8	1.7	1.7	1.7	1.7
huMy9-6 USL	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.1	2.0	2.0	1.9
可変D10濃度に基づいた抗体濃度	2.2	2.1	2.1	2.0	2.0	1.9	1.9	1.8	1.8

10

20

【0158】

(他の実施形態)

前述の説明から、本明細書に記載されている本発明を、様々な使用及び条件に適用するために、改変及び修正できることは明らかであろう。このような実施態様もまた以下の特許請求の範囲の範囲内にある。

【0159】

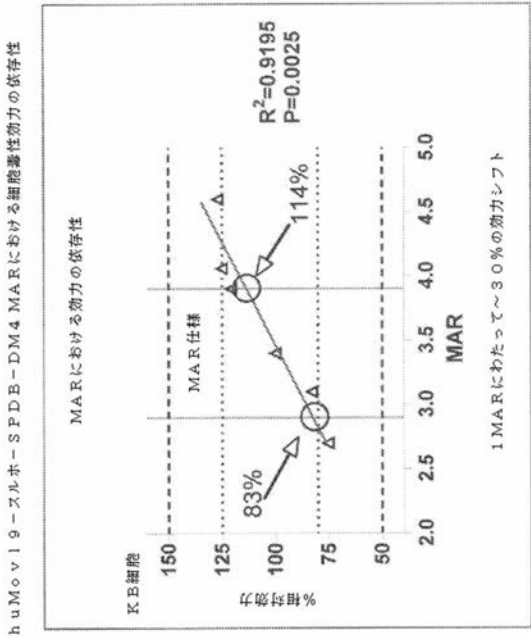
本明細書の可変部の任意の定義における構成要素のリストの記述は、単一構成要素またはリストされている構成要素の組み合わせ（または小組み合わせ）のいずれかとしてのその可変部の定義を包含している。本明細書の実施態様の記述は、単一の実施態様のいずれかとして、またはその他のいずれかの実施態様またはそれらの部分との組み合わせとしてその実施態様を包含している。

30

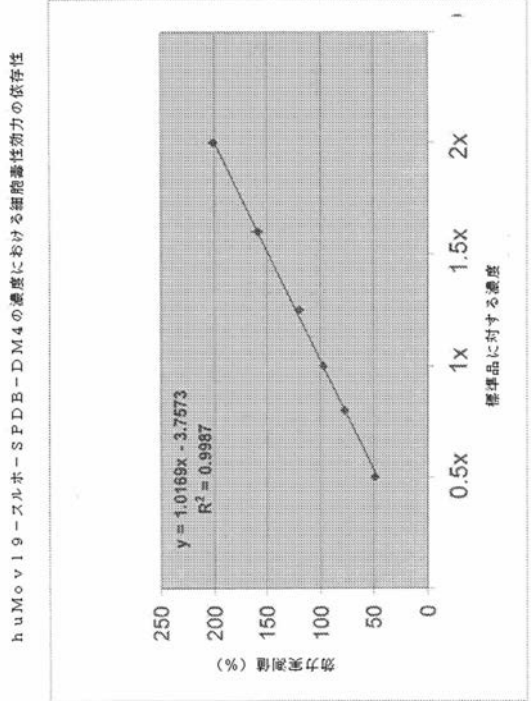
【0160】

本明細書に述べられている全ての特許及び刊行物は、それぞれの独立した特許及び刊行物が参照により取り込まれることを具体的かつ個々に示しているのと同じ程度に、参照により本明細書に取り込まれている。

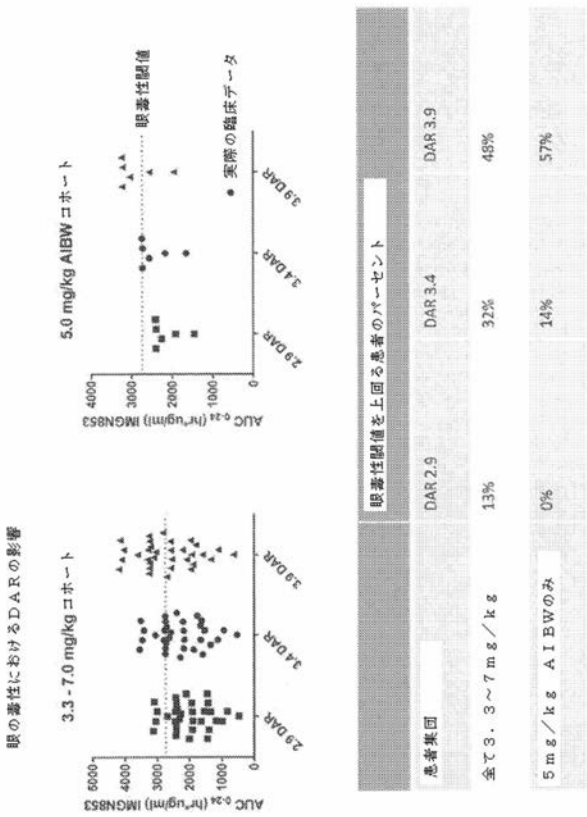
【図 1】



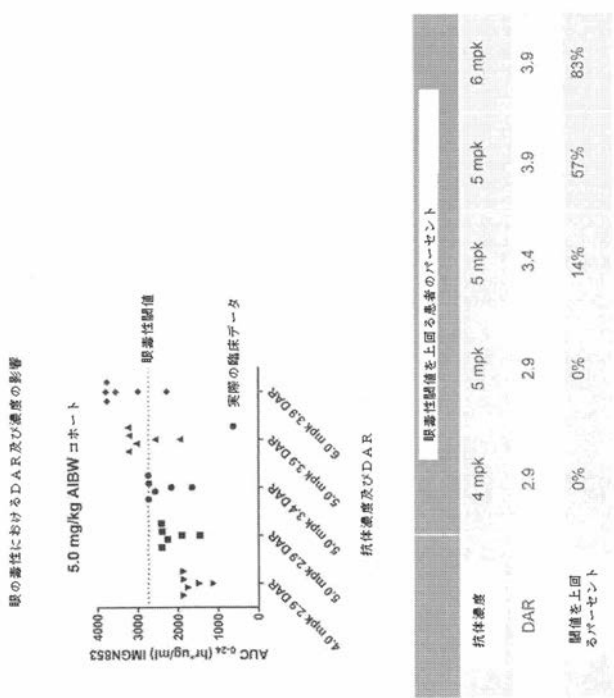
【図 2】



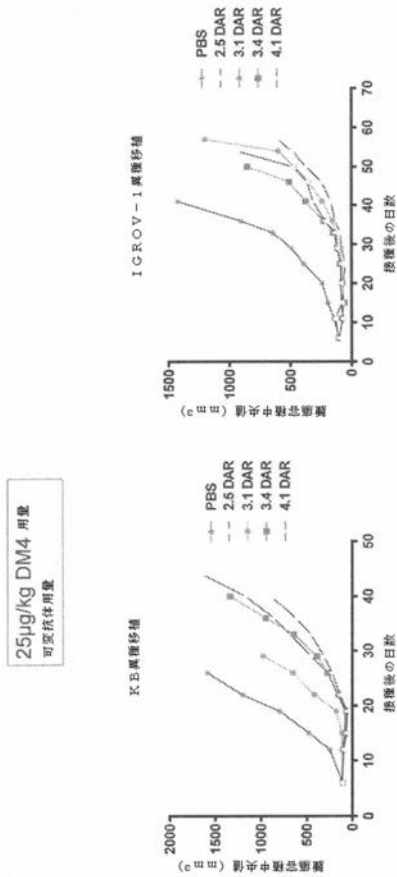
【図 3】



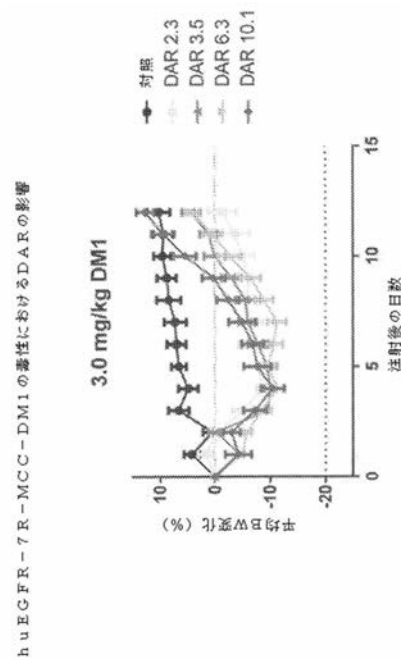
【図 4】



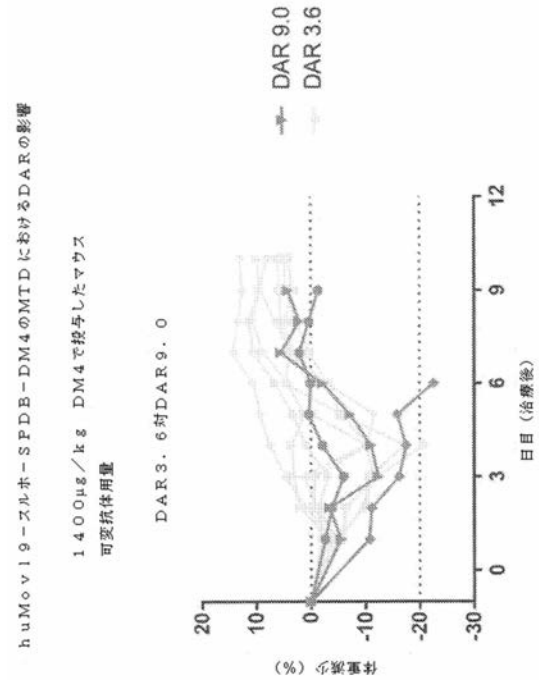
【図 5】



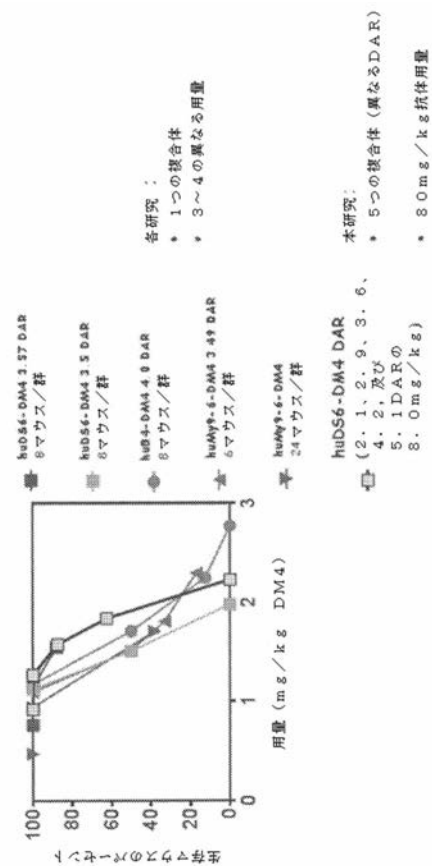
【図 7】



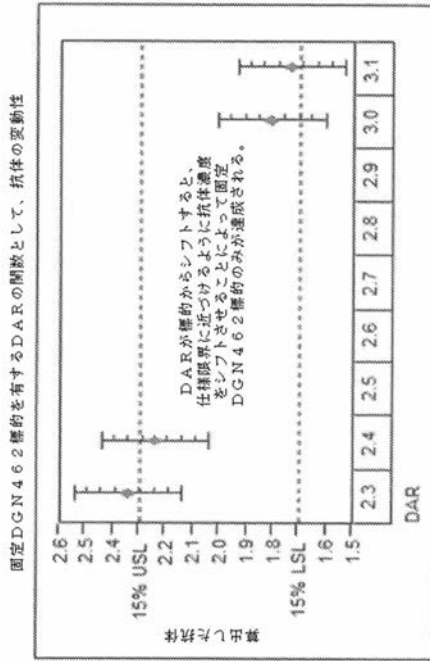
【図 6】



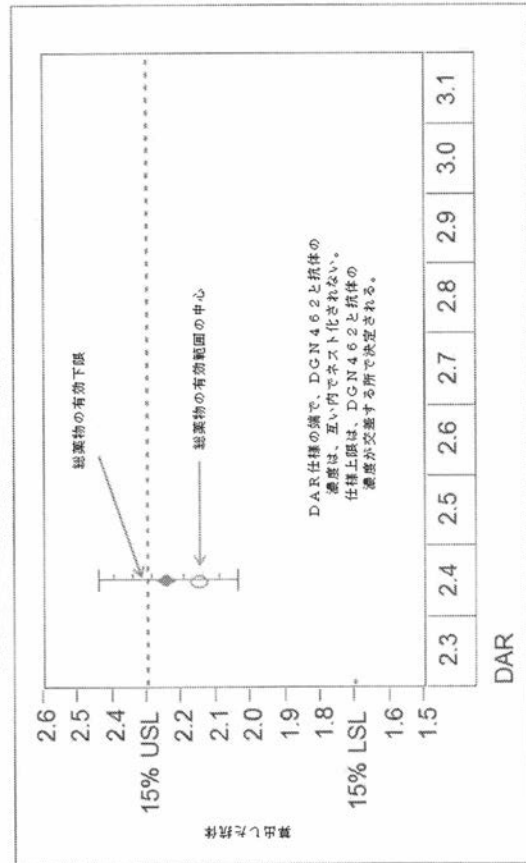
【図 8】



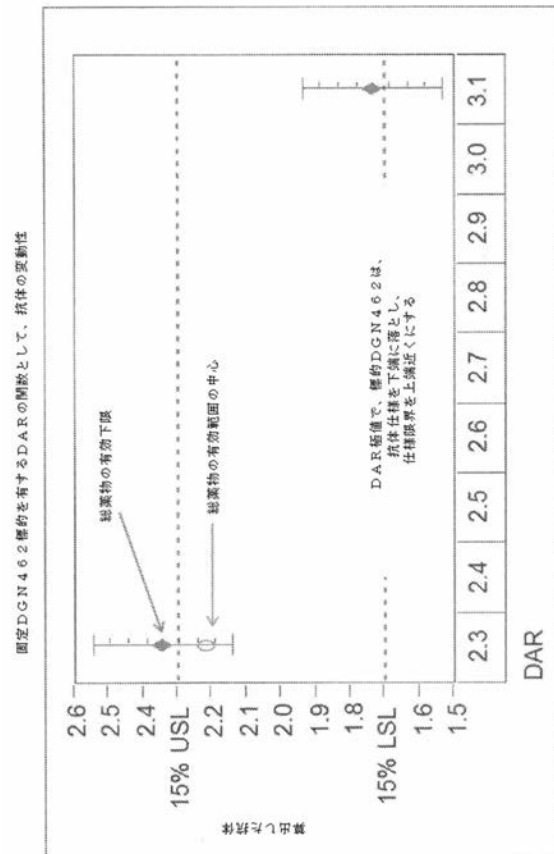
【図 1 0 C】



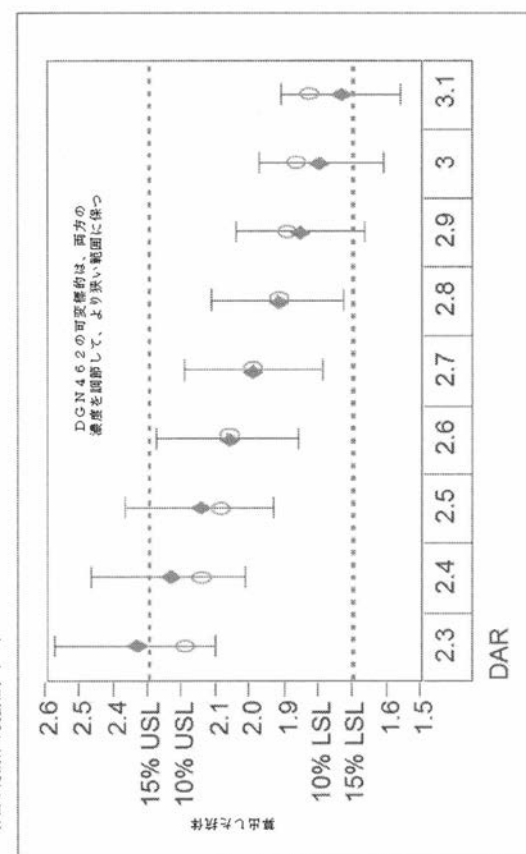
【図 1 1 A】



【図 1 1 B】



【図 1 1 C】



【配列表】

2020172541000001.app

【手続補正書】

【提出日】 令和2年7月17日 (2020.7.17)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0041

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0041】

「h u B 4」とは、ヒト C D 1 9 などの C D 1 9 に特異的に結合するヒト化抗体またはそのエピトープ結合性断片を意味する。本発明の例示的な h u B 4 抗体は、以下の C D R（太字及び下線で示す）または以下の軽鎖（L C）及び重鎖（H C）配列を含み得る：

【化 1】

huB4 LC（配列番号1）

EIVLTQSPAIMSASPGERVMTCTCSASSGVNYMH~~WYQQKPGTSPRRWIYDTSKLA~~
~~SGV~~PARFSGSGSGTDYSLTISSEMPEDAATYYCH~~Q~~RG~~SYT~~FGGGTKLEIKRTVAA
 PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
 SKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

huB4 HC（配列番号2）

QVQLVQPGAEVVKPGASVKLSCKTSGYTFTSN~~NW~~M~~H~~WVKQAPGQGLEWIG~~EIDP~~
~~SDSY~~TN~~YNQN~~FQGKAKLTVDKSTSTAYMEVSSLRSDDTAVYYCARG~~SNPY~~YYA
~~MDY~~WGQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD
 KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
 CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD
 IAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPGK

【手続補正 2】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0043

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0043】

「h u M o v 1 9」（「M 9 3 4 6 A」とも言われる）とは、葉酸受容体 α（葉酸受容体 1 または本明細書で「F O L R 1」としても知られる）に特異的に結合するヒト化抗体またはそのエピトープ結合性断片を意味する。h u M o v 1 9 の詳細な配列は、米国特許第 8, 557, 966 号及び同第 8, 709, 432 号及び国際特許出願公開第：W O 2 0 1 1 / 1 0 6 5 2 8 号に記載されており、それらの内容全体を参照によって本願明細書に引用したものとする。本発明の例示的な h u M O V 1 9 抗体は、以下の C D R（太字及び下線で示す）または以下の軽鎖（L C）及び重鎖（H C）配列を含み得る：

【化 2】

huMovl9 LC v1.00 (配列番号3)

DIVLTQSPLSLAVSLGQPAIISCKASQSVSFAGTSLMHWYHQKPGQQPRLLIYRA
SNLEAGVPDRFSGSGSKTDFTLNISPVAEADAATYYCQOSREYPYTFGGGKLEI
 KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
 ESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

huMovl9 LC v1.60 (配列番号4)

DIVLTQSPLSLAVSLGQPAIISCKASQSVSFAGTSLMHWYHQKPGQQPRLLIYRA
SNLEAGVPDRFSGSGSKTDFTLTISPVAEADAATYYCQOSREYPYTFGGGKLEI
 KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
 ESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

huMovl9 HC (配列番号5)

QVQLVQSGAEVVKPGASVKISCKASGYTFTGYFMNWVKQSPGQSLEWIGRIHP
YDGDITFYNQKFOGKATLTVDKSSNTAHMELLSTSEDFAVYYCTRYYDGSRAM
DYWGQGTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
 NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK
 KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSHE
 DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
 KVSNAKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
 AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPG

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0045

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0045】

「huDS6」とは、がん性細胞により発現されたMuc1ムチン受容体（例えば、ヒトMuc1）上のCA6シアログリコトープに特異的に結合するヒト化抗体またはそのエピトープ結合性断片を意味する。huDS6の例示的な配列は、米国特許第7,834,155号及び国際特許出願公開第：WO2005/009369号及びWO2007/024222号に記載されており、それらの内容全体を参照によって本願明細書に引用したものとする。本発明の例示的なhuDS6抗体は、以下のCDR（太字及び下線で示す）または以下の軽鎖（LC）及び重鎖（HC）配列を含み得るかまたはからなる：

【化 3】

huDS6 LC (配列番号6)

EIVLTQSPATMSASPGERVTITCSSAHSSVSFMHWFQQKPGTSPKLWIYSTSSLASG
VPAFVGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQRSSFPLTFGAGTKLELKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

huDS6 HC (配列番号7)

QAQLVQSGAEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWIGYIY
PGNGATNYNOKFOGKATLTADTSSSTAYMQISSLTSEDSAVYFCARGGDSVPEA
YWGQGTLLTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED
PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPGK

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0046

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0046】

「huMy9-6」（「Z4681A」とも言われる）とは、ヒトCD33などの白血球分化抗原CD33に特異的に結合するヒト化抗体またはそのエピトープ結合性断片を意味する。huMy9-6重鎖可変領域部分の例示的な配列は、米国特許公開第20060177455号に記載されており、その内容全体を参照によって本願明細書に引用したものとする。huMy9-6軽鎖可変領域部分の例示的な配列は、当該技術分野で公知であり、米国特許第7,557,189号、同第7,342,110号、同第8,119,787号及び同第8,337,855号に記載されており、それらの内容全体を参照によって本願明細書に引用したものとする。本発明の例示的なhuMy9-6抗体は、以下のCDR（太字及び下線で示す）または以下の軽鎖（LC）及び重鎖（HC）配列を含み得るかまたはからなる：

【化 4】

huMy9-6 LC (配列番号8)

EIVLTQSPGSLAVSPGERVTMSCKSSQSVFFSSSQKNYLAWYQQIPGQSPRLLIY
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQPEDLAIIYCHQYLSSRTFGQGTKLEI
 KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
 ESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

huMy9-6 HC (配列番号9)

QVQLQQPGAIEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSY~~Y~~IHWIKQTPGQGLEWVGVIYP
GNDDISYNOKFOGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAREVRLRYFD
YWGQGT~~T~~TVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
 GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV
 EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDP
 EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
 SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
 EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
 HNHYTQKSLSLSPG

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0048

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0048】

「huEGFR-7R」（「J2898A」とも言われる）とは、ヒトEGFRなどのEGFRに特異的に結合するヒト化抗体またはそのエピトープ結合性断片を意味する。本発明の例示的なhuEGFR-7R抗体は、以下のCDR（太字及び下線で示す）または以下の軽鎖（LC）及び重鎖（HC）配列を含み得るかまたはからなる：

【化 6】

huEGFR-7R LC v1.0 (配列番号10)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASODINNYLAWYQHKPGKGPKLLIHYTSTLH
PGIPSRFSGSGSGRDYSFSSISLEPEDIATYYCLOYDNLLYTFGQGTKLEIKRTVAA
 PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
 SKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

huEGFR-7R LC v1.01 (配列番号11)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASODINNYLAWYQHKPGKGPKLLIHYTSTL
HPGIPSRFSGSGSGRDYSFSSISLEPEDIATYYCLOYDNLLYTFGQGTKLEIKRTV
 AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE
 QDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

huEGFR-7R HC (配列番号12)

QVQLVQSGAEVAKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMQWVKQRPGQGLECIGTIYP
GDGDTTYTQKFQGKATLTADKSSSTAYMQLSSLRSEDSAVYYCARYDAPGYA
MDYWGQGT~~L~~TVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD
 KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSH
 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
 CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD
 IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPG

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0050

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0050】

「huCD37-3」とは、ヒトCD37などのCD37に特異的に結合するヒト化抗体またはそのエピトープ結合性断片を意味する。huCD37-3の例示的な配列は、米国特許第8,765,917号及び国際特許出願公開第WO2011/112978号に記載されており、それらの内容全体を参照によって本願明細書に引用したものとする。本発明の例示的なhuCD37-3抗体は、以下のCDR（太字及び下線で示す）または以下の軽鎖（LC）及び重鎖（HC）配列を含み得るかまたはからなる：

【化 7】

huCD37-3 LC（配列番号 13）

DIQMTQSPSSLSVSVGERVTITC**RASENIRSNLA**WYQQKPGKSPKLLVNV**VATNLA**
DGVPSRFSGSGSGTDYSLKINS**LQPEDFGTY****YCCOHYWGTTWT**FGQGTKLEIKRT
 VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV
 TEQDSKDSYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

huCD37-3 HC v1.0（配列番号 14）

QVQVQESGPGLVAPSQTLSITCTVSGFSL**TTSGVSWVRQPPGKGLEWLGVIWGD**
GSTNYHPSLKSRLSIKKDHSKSQVFLKLNSLTAADTATYYCAK**GGYSLAHWGQ**
 GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT
 SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
 CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF
 NQYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
 LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
 NGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY
 TQKSLSLSPG

huCD37-3 HC v1.1（配列番号 15）

QVQVQESGPGLVAPSQTLSITCTVSGFSL**TTSGVSWVRQPPGKGLEWLGVIWGD**
GSTNYHSSLKSRLSIKKDHSKSQVFLKLNSLTAADTATYYCAK**GGYSLAHWGQ**
 GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT
 SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
 CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF
 NQYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
 LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
 NGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY
 TQKSLSLSPG

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0052

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0052】

「huCD37-50」とは、ヒトCD37などのCD37に特異的に結合するヒト化抗体またはそのエピトープ結合性断片を意味する。huCD37-50の例示的な配列は、米国特許第8,765,917号及び国際特許出願公開第WO2011/112978号に記載されており、それらの内容全体を参照によって本願明細書に引用したものとする。本発明の例示的なhuCD37-50抗体は、以下のCDR（太字及び下線で示す）または以下の軽鎖（LC）及び重鎖（HC）配列を含み得るかまたはからなる：

【化 8】

huCD37-50 LC (配列番号 1 6)

EIVLTQSPATMSASPGERVMTMCSATSSVTYMHWYQQKPGQSPKRWIYDTSNLP
YGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSDNPPTFGQGTKLEIKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV
TEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

huCD37-50 HC (配列番号 1 7)

QVQLQESGPGLLKPSQSLTCTVSGYSITSGFAWHWIRQHPGNKLEWMGYILY
SGSTVYSPSLKSRISITRDTSKNHFFLQLNSVTAADTATYYCARGYYGYGAWFA
YWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED
PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPG

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K	47/68	(2017.01)	A 6 1 K 31/5517
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 K 47/68
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 0 7 K	16/28	(2006.01)	A 6 1 K 45/00
			C 0 7 K 16/28

- (72)発明者 ジリアン ペイン
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 6 8, ワバン, オークベール ロード 2 1
- (72)発明者 ロバート ダブリュー. ハーバスト
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 8 4, ブレーンツリー, ホリス アベニュー 3
 1
- (72)発明者 ジュマ ブリッジウォーター
 アメリカ合衆国 コネチカット 0 6 0 8 4, トーランド, ケイト レーン 2 1 9

Fターム(参考) 4C076 AA95 BB11 CC27 EE41 EE59 FF67
 4C084 AA02 AA03 AA17 BA01 BA14 BA44 MA05 MA52 MA55 MA56
 MA63 MA65 NA06 NA07 NA13 ZB261 ZB262
 4C085 AA13 AA14 AA21 AA26 CC22 CC23 DD59 EE01 GG01 GG02
 GG08
 4C086 AA02 BC55 CB11 CB22 GA16 MA01 MA04 NA06 NA07 NA13
 ZB26
 4H045 AA10 AA11 AA30 BA10 BA72 CA40 DA75 DA76 EA20

【外国語明細書】
2020172541000001.pdf