

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-508786

(P2025-508786A)

(43)公表日 令和7年4月10日(2025.4.10)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 38/16 (2006.01)	A 6 1 K 38/16	4 C 0 8 4
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	Z N A 4 C 0 8 5
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	D 4 C 0 8 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	E 4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/282 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N 4 H 0 4 5

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全71頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2024-549495(P2024-549495)
 (86)(22)出願日 令和5年2月22日(2023.2.22)
 (85)翻訳文提出日 令和6年8月21日(2024.8.21)
 (86)国際出願番号 PCT/US2023/063010
 (87)国際公開番号 WO2023/164474
 (87)国際公開日 令和5年8月31日(2023.8.31)
 (31)優先権主張番号 63/313,119
 (32)優先日 令和4年2月23日(2022.2.23)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)
 (31)優先権主張番号 63/429,311
 (32)優先日 令和4年12月1日(2022.12.1)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)
 (81)指定国・地域 AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ
 最終頁に続く

(71)出願人 500203709
 アムジェン インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 3
 2 0 , サウザンド オークス , ワン ア
 ムジェン センター ドライブ
 (74)代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74)代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74)代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74)代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔
 (74)代理人 230113332
 弁護士 山本 健策
 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 D L L 3 を標的とする癌治療

(57)【要約】

本明細書に開示される発明は、D L L 3 陽性癌又は S C L C の治療を必要とする対象に抗 D L L 3 剤を単独で、又は抗 P D - L 1 抗体及び / 又は化学療法剤と組み合わせて投与することを含む、D L L 3 陽性癌又は S C L C を治療する方法を提供する。抗 D L L 3 剤の段階的投与又は延長された I V 注入も開示される。

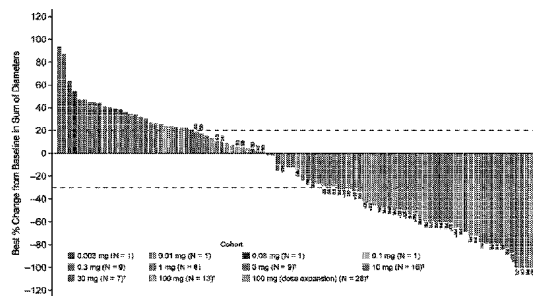


Figure 1A

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

D L L 3 陽性癌を治療する方法であって、それを必要とする対象に配列番号 1 3 及び 2 3 のアミノ酸配列を含む抗 D L L 3 剤を投与することを含み、前記抗 D L L 3 剤が、1 0 m g ~ 1 0 0 m g の用量で 3 週間ごとに 2 回投与される、D L L 3 陽性癌を治療する方法。

【請求項 2】

前記抗 D L L 3 剤が、1 0 m g、3 0 m g、又は 1 0 0 m g の用量で、3 週間ごとに 2 回投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記抗 D L L 3 剤が、2 1 日サイクルの 1 日目及び 8 日目に投与される、請求項 1 又は請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

D L L 3 陽性癌を治療する方法であって、それを必要とする対象に配列番号 1 3 及び 2 3 のアミノ酸配列を含む抗 D L L 3 剤を投与することを含み、前記抗 D L L 3 剤が、2 0 m g ~ 2 0 0 m g の用量で 3 週間ごとに 1 回投与される、D L L 3 陽性癌を治療する方法。

【請求項 5】

前記抗 D L L 3 剤が、2 0 m g ~ 1 0 0 m g の用量で 3 週間ごとに 1 回投与される、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記抗 D L L 3 剤が、1 0 0 m g ~ 2 0 0 m g の用量で 3 週間ごとに 1 回投与される、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 7】

前記抗 D L L 3 剤が、2 0 m g、6 0 m g、1 0 0 m g、又は 2 0 0 m g の用量で投与される、請求項 4 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記抗 D L L 3 剤が、2 1 日サイクルの 1 日目に投与される、請求項 4 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

D L L 3 陽性癌を治療する方法であって、それを必要とする対象に、配列番号 1 3 及び 2 3 のアミノ酸配列を含む抗 D L L 3 剤を投与することを含み、前記抗 D L L 3 剤が、以下のレジメン：

a) (i) 前記抗 D L L 3 剤が、1 m g ~ 2 0 0 m g の用量で 2 日間 ~ 7 日間にわたる連続静脈内注入によって投与され、及び (i i) 連続静脈内注入の後、前記抗 D L L 3 剤が、ボラス静脈内注入によって 8 日目、1 5 日目、又は 8 日目と 1 5 日目の両方に投与される、第 1 のサイクルで前記抗 D L L 3 剤を投与することと、

b) 以下の i) ~ i i i)

i) 前記抗 D L L 3 剤の 1 0 m g ~ 1 0 0 m g の用量で、2 9 日目に開始し、その後は 2 週間ごとに 1 回の 1 つ以上のその後の用量を投与すること、

i i) 前記抗 D L L 3 剤の 1 0 m g ~ 1 0 0 m g の用量で、2 2 日目に開始し、その後は 3 週間ごとに 2 回の 1 つ以上のその後の用量を投与すること、

i i i) 前記抗 D L L 3 剤の 2 0 m g ~ 2 0 0 m g の用量で、2 2 日目に開始し、その後は 3 週間ごとに 1 回の 1 つ以上のその後の用量を投与すること、

のいずれか 1 つに従って前記抗 D L L 3 剤を投与することと、

に従って投与される、D L L 3 陽性癌を治療する方法。

【請求項 1 0】

a) 前記抗 D L L 3 剤が、3 0 m g ~ 1 0 0 m g の用量で、2 日間、3 日間、5 日間又は 7 日間にわたる連続静脈内注入によって投与される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 1】

前記抗 D L L 3 剤が、1 0 m g ~ 1 0 0 m g の用量で、2 日間、3 日間、5 日間又は 7 日間にわたる連続静脈内注入によって投与される、請求項 9 に記載の方法。

10

20

30

40

50

a) 前記抗 D L L 3 剤が、30 mg、50 mg、又は 100 mg の用量で、2 日間、3 日間、5 日間又は 7 日間にわたる連続静脈内注入によって投与される、請求項 9 又は 10 に記載の方法。

【請求項 12】

a) 前記抗 D L L 3 剤が、30 mg、50 mg、又は 100 mg の用量で、3 日間、5 日間又は 7 日間にわたる連続静脈内注入によって投与される、請求項 9 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

a) 前記抗 D L L 3 剤が、3 日間にわたる連続静脈内注入によって 30 mg、又は 100 mg の用量で投与される、請求項 12 に記載の方法。

10

【請求項 14】

D L L 3 陽性癌を治療する方法であって、それを必要とする対象に、配列番号 13 及び 23 のアミノ酸配列を含む抗 D L L 3 剤、抗 P D - L 1 抗体、及び場合により 1 つ以上の化学療法剤を投与することを含み、前記抗 D L L 3 剤が、下記の a) ~ c) :

a) 前記抗 D L L 3 剤を 10 mg ~ 100 mg の用量で 2 週間ごとに 1 回投与することと

b) 前記抗 D L L 3 剤を 10 mg ~ 100 mg の用量で 3 週間ごとに 2 回投与することと

c) 前記抗 D L L 3 剤を 20 mg ~ 200 mg の用量で 3 週間ごとに 1 回投与することと

20

のいずれか 1 つに従って投与される、D L L 3 陽性癌を治療する方法。

【請求項 15】

前記抗 D L L 3 剤が、10 mg ~ 100 mg の用量で 2 週間ごとに 1 回投与される、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記抗 D L L 3 剤が、10 mg、30 mg、50 mg、又は 100 mg の用量で 2 週間ごとに 1 回投与される、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記抗 D L L 3 剤が、28 日サイクルの 1 日目及び 15 日目に投与される、請求項 15 又は 16 に記載の方法。

30

【請求項 18】

前記抗 D L L 3 剤が、10 mg ~ 100 mg の用量で 3 週間ごとに 2 回投与される、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 19】

前記抗 D L L 3 剤が、10 mg、30 mg、又は 100 mg の用量で、3 週間ごとに 2 回投与される、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記抗 D L L 3 剤が、21 日サイクルの 1 日目及び 8 日目に投与される、請求項 18 又は 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記抗 D L L 3 剤が、20 mg ~ 100 mg の用量で 3 週間ごとに 1 回投与される、請求項 14 に記載の方法。

40

【請求項 22】

前記抗 D L L 3 剤が、100 mg ~ 200 mg の用量で 3 週間ごとに 1 回投与される、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 23】

前記抗 D L L 3 剤が、20 mg、60 mg、100 mg、又は 200 mg の用量で 3 週間ごとに 1 回投与される、請求項 21 又は 22 に記載の方法。

【請求項 24】

前記抗 D L L 3 剤が、21 日サイクルの 1 日目に投与される、請求項 21 ~ 23 のい

50

れか一項に記載の方法。

【請求項 25】

a) ~ c) のいずれか 1 つの前に、前記抗 D L L 3 剤が、以下のレジメン：1 日目に 0 m g 又は 1 m g の第 1 の用量、8 日目に 1 m g ~ 1 0 0 m g の第 2 の用量、及び 1 5 日目に 1 0 m g ~ 2 0 0 m g の第 3 の用量に従って 2 1 日サイクルで投与される、請求項 1 4 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 26】

前記第 1 の用量が 1 日目に 1 m g であり、前記第 2 の用量が 8 日目に 1 0 m g ~ 1 0 0 m g であり、前記第 3 の用量が 1 5 日目に 1 0 m g ~ 1 0 0 m g である、請求項 2 5 に記載の方法。

10

【請求項 27】

前記第 1 の用量が 1 日目に 1 m g であり、前記第 2 の用量が 8 日目に 1 0 ~ 1 0 0 m g であり、前記第 3 の用量が 1 5 日目に 2 0 ~ 2 0 0 m g である、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 28】

a) ~ c) のいずれか 1 つの前に、前記抗 D L L 3 剤が、2 1 日サイクルで以下のレジメン：

(i) 1 日目に 1 m g の第 1 の用量、8 日目に 1 0 m g ~ 1 0 0 m g の第 2 の用量、又は (i i) 8 日目に 1 m g の第 1 の用量、1 5 日目に 1 0 m g ~ 1 0 0 m g の第 2 の用量、に従って投与される、請求項 1 4 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 29】

前記 2 1 日サイクルが第 1 のサイクルであり、前記抗 D L L 3 が前記対象に投与され、(i) 又は (i i) の前記第 2 の用量が 1 0 m g ~ 5 0 m g 、好ましくは 1 0 m g 又は 2 0 m g である、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 30】

前記抗 P D - L 1 抗体が P D - L 1 遮断抗体である、請求項 1 4 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 31】

前記抗 P D - L 1 抗体がアテゾリズマブ又はデュルバルマブである、請求項 3 0 に記載の方法。

30

【請求項 32】

前記 1 つ以上の化学療法剤が、白金系化学療法剤、エトポシド、又はその両方を含む、請求項 1 4 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 33】

前記白金系化学療法剤がカルボプラチン又はシスプラチンである、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 34】

前記抗 D L L 3 剤が、同日に投与する場合に、前記抗 P D - L 1 抗体及び前記 1 つ以上の化学療法剤を投与した後投与される、請求項 1 4 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 35】

D L L 3 陽性癌を治療する方法であって、それを必要とする対象に、配列番号 1 3 及び 2 3 のアミノ酸配列を含む抗 D L L 3 剤とアルキル化剤とを投与することを含み、前記抗 D L L 3 剤が、前記対象に 1 0 m g ~ 2 0 0 m g の用量で 3 週間ごとに 1 回投与される、D L L 3 陽性癌を治療する方法。

40

【請求項 36】

前記抗 D L L 3 剤が、1 0 m g ~ 1 0 0 m g の用量で 3 週間ごとに 1 回投与される、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 37】

前記抗 D L L 3 剤が、1 0 0 m g ~ 2 0 0 m g の用量で 3 週間ごとに 1 回投与される、請求項 3 6 に記載の方法。

50

【請求項 38】

前記抗 D L L 3 剤が、10 mg、20 mg、60 mg、100 mg、又は 200 mg の用量で投与される、請求項 35 ~ 37 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 39】

前記抗 D L L 3 剤が、21 日サイクルの 1 日目に投与される、請求項 35 ~ 38 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 40】

D L L 3 陽性癌を治療する方法であって、それを必要とする対象に、配列番号 13 及び 23 のアミノ酸配列を含む抗 D L L 3 剤と、アルキル化剤とを投与することを含み、前記抗 D L L 3 剤が、以下：1 日目に 0 mg 又は 1 mg の第 1 の用量、8 日目に 10 mg ~ 100 mg の第 2 の用量、15 日目に 10 mg ~ 200 mg の第 3 の用量、及び 22 日目に開始し、その後 3 週間ごとに 1 回の 10 mg ~ 200 mg の 1 つ以上のその後の用量に従って前記対象に投与される、D L L 3 陽性癌を治療する方法。

10

【請求項 41】

前記第 1 の用量が 1 mg であり、前記第 2 の用量が 10 mg ~ 100 mg であり、前記第 3 の用量が 10 mg ~ 200 mg であり、前記 1 つ以上のその後の用量が同じであり、前記第 3 の用量と同じである、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】

前記第 1 の用量が 1 mg であり、前記第 2 の用量が 20 mg、60 mg、又は 100 mg であり、前記第 3 の用量が 20 mg、60 mg、又は 200 mg であり、前記 1 つ以上のその後の用量が同じであり、それぞれ 20 mg、60 mg、又は 200 mg である、請求項 40 に記載の方法。

20

【請求項 43】

前記 1 つ以上のその後の用量が、21 日サイクルの 1 日目に投与される、請求項 40 ~ 42 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 44】

前記アルキル化剤が白金系薬剤である、請求項 35 ~ 43 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 45】

前記白金系薬剤がルルビネクテジンである、請求項 44 に記載の方法。

30

【請求項 46】

ルルビネクテジンが、3 週間ごとに 1 回、 $2.0 \text{ mg} / \text{m}^2 \sim 3.2 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で投与される、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 47】

前記抗 D L L 3 剤が、同じ日に投与される場合、アルキル化剤の投与後に投与される、請求項 35 ~ 46 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 48】

前記抗 D L L 3 剤が、配列番号 14、27 又は 32 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 47 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 49】

前記方法が、前記対象に 1 つ以上の追加の治療剤を投与することを更に含む、請求項 1 ~ 48 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 50】

前記 1 つ以上の追加の治療剤が、コルチコステロイド、生理食塩水、又は抗 I L 6 抗体である、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 51】

前記コルチコステロイドが、デキサメタゾンである、請求項 50 に記載の方法。

【請求項 52】

前記 1 つ以上の追加の治療剤が、前記抗 D L L 3 剤を投与する 1 サイクル目で投与される、請求項 49 ~ 51 のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 5 3】

前記癌が、小細胞肺癌（SCLC）である、請求項 1～5 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記癌が、再発性 / 難治性 SCLC（RR SCLC）又は進展型 SCLC（ED SCLC）である、請求項 1～5 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記対象が、ヒトである、請求項 1～5 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記対象が、前記癌の少なくとも 1 つの事前治療を受けており、再発した、請求項 5 5 に記載の方法。 10

【請求項 5 7】

前記癌の前記少なくとも 1 つの事前治療が、白金化学療法、エトポシド、及び場合により抗 PD-L1 抗体である、請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 5 8】

前記対象が、前記癌の以前の全身治療を受けていなかった、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 9】

前記抗 DLL3 剤がタルラタマブである、請求項 1～5 8 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】 20

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、それぞれ 2022 年 2 月 23 日及び 2022 年 12 月 1 日に出願された米国仮特許出願第 63 / 313, 119 号明細書及び同第 63 / 429, 311 号明細書の利益を主張する。それらの内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

XML ファイルの配列の提出

以下の XML ファイルの提出の文脈は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。 “10009 - WO01 - SEC__SequenceListing” という名称の 43, 375 バイトの XML ファイル；2023 年 2 月 13 日作成。 30

【0003】

本出願は、PD-L1 を標的とする薬剤及び / 又は化学療法剤との併用療法を含む、DLL3 を標的とする癌療法の投与量及び投与に関する。

【背景技術】

【0004】

デルタ様 3（DLL3）は、1 型膜貫通タンパク質及び非標準 Notch リガンドである。DLL3 は、神経内分泌腫瘍の細胞表面での発現が高く、正常組織では主に細胞質への局在が最小限であるため、T 細胞療法の開発のための有望な目標である（Owen et al., J Hematol Oncol., 12:61 (2019)）。神経内分泌腫瘍は、典型的には、神経内分泌細胞において始まり、器官、例えば、肺、虫垂、小腸、直腸及び膵臓において生じ得る。小細胞肺癌（SCLC）は、DLL3 が差次的に発現される神経内分泌癌である。免疫組織化学（IHC）を使用して、SCLC 腫瘍の 85% が、膜及び細胞質の両方での発現と一致するパターンで、DLL3 に関して陽性に染色された。対照的に、低レベルの DLL3 タンパク質発現は、細胞質染色パターンにより、正常な脳、膵島、及び下垂体で検出された（Saunders et al., Sci Transl Med., 7:302ra136 (2015)）。 40

【0005】

SCLC は、予後が不良であり且つ治療選択肢が限られている侵襲性の肺癌であり、肺癌の約 10～15% を占めている。生存率は、数十年にわたり低いままであり、5 年生存 50

する SCLC 患者はわずか 5% であり、この大きな原因は、この形態の肺癌に対抗する新たな治療法がないことである。SCLC は、神経内分泌分化、高い増殖率、急速な倍加時間、及び広範囲の転移病巣の早期確立を特徴とする。約 3 分の 1 の患者は、限局期疾患を呈している。ほとんどの患者は、進行期疾患を呈する。これらの病期は、利用可能な治療レジメンに影響を及ぼし、化学療法及び放射線により治療される病期が限定され、進展期疾患は化学療法のみにより治療される。

【0006】

SCLC 患者は、エトポシド及びシスプラチンを含む一次治療化学療法及びまた、放射線療法に対する高い奏効率を有するが、常に急速に再発する。再発性疾患のための承認された治療法があるが、治療選択肢が利用できない化学療法抵抗性が発生する。再発性難治性状況における予後は極めて不良であり、急速な疾患進行及び患者が三次治療を受けてから 6 ヶ月未満の短い生存期間中央値を伴う。広範な病期の SCLC (ES-SCLC) を有する患者は、薬物耐性を発症し、診断から 10 ヶ月～12 ヶ月の中央時間で疾患の結果として死亡する。

10

AMG 757 (タルラタマブとしても公知) は、癌細胞上の DLL3 及び T 細胞上の CD3 を標的とする二重特異性 T 細胞エンゲージャー (BiTE (登録商標)) 分子である。それは、SCLC 及び神経内分泌前立腺癌 (NEPC) 等の DLL3 陽性癌の治療のために開発され、臨床試験で評価されている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

20

【0007】

【非特許文献 1】Owen et al., J Hematol Oncol., 12: 61 (2019)

【非特許文献 2】Saunders et al., Sci Transl Med., 7: 302ra136 (2015)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

SCLC 等の DLL3 陽性癌の治療のための治療法を開発する努力がなされてきたが、全生存は依然として不十分である。SCLC 等の DLL3 陽性癌の治療のための治療法の開発に対する満たされていない医学的必要性がある。

30

【課題を解決するための手段】

【0009】

本明細書に提供される開示に基づき、当業者であれば、単なる日常的な実験により、本明細書に記載した本発明の特定の実施形態に対する多くの均等物を認識又は確認することができるであろう。このような均等物は、以下の実施形態 (E) に包含されることが意図される。

【0010】

E1: DLL3 陽性癌を治療する方法であって、それを必要とする対象に抗 DLL3 剤を投与することを含み、抗 DLL3 剤が、10 mg ~ 100 mg の用量で 3 週間ごとに 2 回投与される、DLL3 陽性癌を治療する方法。

40

【0011】

E2: DLL3 陽性癌を治療する方法であって、それを必要とする対象に抗 DLL3 剤を投与することを含み、抗 DLL3 剤が、20 mg ~ 200 mg の用量で 3 週間ごとに 1 回投与される、DLL3 陽性癌を治療する方法。

【0012】

E3: DLL3 陽性癌を治療する方法であって、それを必要とする対象に抗 DLL3 剤を投与することを含み、抗 DLL3 剤が、下記のレジメン: a) (i) 抗 DLL3 剤が、1 mg ~ 200 mg の用量で 2 日間～7 日間にわたる連続静脈内注入によって投与され、及び (ii) 連続静脈内注入の後、抗 DLL3 剤が、ポラス静脈内注入によって 8 日目

50

、15日目、又は8日目と15日目の両方に投与される、第1のサイクルで抗DLL3剤を投与することと、b) i) ~ i i i) : i) 抗DLL3剤の10mg ~ 100mgの用量で、29日目に開始し、その後は2週間ごとに1回、1つ以上のその後の用量を投与すること、i i) 22日目に開始して10mg ~ 100mgの用量で、その後3週間ごとに2回、抗DLL3剤の1つ以上のその後の用量を投与すること、及びi i i) 22日目に開始して20mg ~ 200mgの用量で、その後、3週間ごとに1回、抗DLL3剤の1つ以上のその後の用量を投与すること、のうちのいずれか1つに従って、抗DLL3剤を投与することと、に従って投与される、DLL3陽性癌を治療する方法。

【0013】

E4: DLL3陽性癌を治療する方法であって、それを必要とする対象に、抗DLL3剤、抗PD-L1抗体、及び場合により1つ以上の化学療法剤を投与することを含み、抗DLL3剤が、a) ~ c) : a) 抗DLL3剤を10mg ~ 100mgの用量で2週間ごとに1回投与すること、b) 抗DLL3剤を10mg ~ 100mgの用量で3週間ごとに2回投与すること、c) 抗DLL3剤を20mg ~ 200mgの用量で3週間ごとに1回投与すること、のうちのいずれか1つに従って投与される、DLL3陽性癌を治療する方法。

10

【0014】

E5: 抗DLL3陽性癌は、小細胞肺癌(SCLC)である、E1 ~ E4のいずれか1つに記載の方法。

【0015】

E6: 抗DLL3陽性癌は、再発性/難治性(RR)SCLC又は進展型(ED)SCLCである、E1 ~ E5のいずれか1つに記載の方法。

20

【0016】

E7: 抗DLL3剤が、2つの結合ドメイン: ヒトDLL3に結合する第1のドメイン、及びヒトCD3に結合する第2のドメインを含む二重特異性T細胞誘導抗原結合ポリペプチドである、E1 ~ E6のいずれか1つに記載の方法。

【0017】

E8: DLL3結合ドメインが、配列番号29のアミノ酸配列内に含まれるヒトDLL3のエピトープに結合する、E7に記載の方法。

【0018】

E9: DLL3結合ドメインが、(a) 重鎖可変領域(VH)であって、(i) 配列番号1のアミノ酸配列を含むVH相補性決定領域1(CDR-H1); (i i) 配列番号2のアミノ酸配列を含むCDR-H2; 及び(i i i) 配列番号3のアミノ酸配列を含むCDR-H3を含むVHと、(b) 軽鎖可変領域(VL)であって、(i) 配列番号4のアミノ酸配列を含むVL相補性決定領域1(CDR-L1); (i i) 配列番号5のアミノ酸配列を含むCDR-L2; 及び(i i i) 配列番号6のアミノ酸配列を含むCDR-L3を含むVLと、を含む、E7又はE8に記載の方法。

30

【0019】

E10: DLL3結合ドメインが、(1) 配列番号7のアミノ酸配列を含むVHと、配列番号8のアミノ酸配列を含むVLとを含むか、又は(2) 配列番号11のアミノ酸配列を含むVHと、配列番号12のアミノ酸配列を含むVLとを含む、E7 ~ E9のいずれか1つに記載の方法。

40

【0020】

E11: DLL3結合ドメインのVH及びVLが、リンカーにより連結されて一本鎖Fv(scFv)を形成する、E7 ~ E10のいずれか1つに記載の方法。

【0021】

E12: DLL3結合ドメインが、配列番号9又は配列番号13のアミノ酸配列を含む、E7 ~ E11のいずれか1つに記載の方法。

【0022】

E13: CD3結合ドメインが、(a) 配列番号18のアミノ酸配列を含むCDR-H

50

1、配列番号19のアミノ酸配列を含むCDR-H2、及び配列番号20のアミノ酸配列を含むCDR-H3を含むVHと；配列番号15のアミノ酸配列を含むCDR-L1、配列番号16のアミノ酸配列を含むCDR-L2、及び配列番号17のアミノ酸配列を含むCDR-L3を含むVLとを含む、E7~12のいずれか1つに記載の方法。

【0023】

E14：CD3結合ドメインが、配列番号21のアミノ酸配列を含むVHと、配列番号22のアミノ酸配列を含むVLとを含む、E7~E13のいずれか1つに記載の方法。

【0024】

E15：CD3結合ドメインのVH及びVLが、リンカーにより連結されて一本鎖Fv(scFv)を形成する、E13又はE14に記載の方法。

【0025】

E16：CD3結合ドメインが、配列番号23のアミノ酸配列を含む、E13~E15のいずれか1つに記載の方法。

【0026】

E17：DLL3結合ドメイン及びCD3結合ドメインが、リンカーにより連結されている、E7~E16のいずれか1つに記載の方法。

【0027】

E18：抗DLL3剤が、DLL3結合ドメイン及びCD3結合ドメインを含む二重特異性T細胞誘導抗原結合ポリペプチドである、E7~E17のいずれか1つに記載の方法。DLL3結合ドメインは、(a)重鎖可変領域(VH)であって、(i)配列番号1のアミノ酸配列を含むVH相補性決定領域1(CDR-H1)；(ii)配列番号2のアミノ酸配列を含むCDR-H2；及び(iii)配列番号3のアミノ酸配列を含むCDR-H3を含むVHと、(b)軽鎖可変領域(VL)であって、(i)配列番号4のアミノ酸配列を含むVL相補性決定領域1(CDR-L1)；(ii)配列番号5のアミノ酸配列を含むCDR-L2；及び(iii)配列番号6のアミノ酸配列を含むCDR-L3を含むVLとを含む。CD3結合ドメインは、(a)(i)配列番号18のアミノ酸配列を含むCDR-H1、(ii)配列番号19のアミノ酸配列を含むCDR-H2、及び(iii)配列番号20のアミノ酸配列を含むCDR-H3を含むVHと、(b)(i)配列番号15のアミノ酸配列を含むCDR-L1、(ii)配列番号16のアミノ酸配列を含むCDR-L2、及び(iii)配列番号17のアミノ酸配列を含むCDR-L3を含むVLとを含む。

【0028】

E19：DLL3結合ドメインは、配列番号7のアミノ酸配列を含むVHと、配列番号8のアミノ酸配列を含むVLとを含み、CD3結合ドメインは、配列番号21のアミノ酸配列を含むVHと、配列番号22のアミノ酸配列を含むVLとを含む、E7~E18のいずれか1つに記載の方法。

【0029】

E20：DLL3結合ドメインは、配列番号11のアミノ酸配列を含むVHと、配列番号12のアミノ酸配列を含むVLとを含み、CD3結合ドメインは、配列番号21のアミノ酸配列を含むVHと、配列番号22のアミノ酸配列を含むVLとを含む、E7~E18のいずれか1つに記載の方法。

【0030】

E21：DLL3結合ドメインは、配列番号9のアミノ酸を含み、CD3結合ドメインは、配列番号23のアミノ酸を含む、E7~E19のいずれか1つに記載の方法。

【0031】

E22：DLL3結合ドメインは、配列番号13のアミノ酸を含み、CD3結合ドメインは、配列番号23のアミノ酸を含む、E7~E18又はE20のいずれか1つに記載の方法。

【0032】

E23：抗DLL3剤が配列番号10又は配列番号14のアミノ酸配列を含む、E21

10

20

30

40

50

又は E 2 2 に記載の方法。

【 0 0 3 3 】

E 2 4 : 抗 D L L 3 剤が配列番号 2 7 又は配列番号 3 2 のアミノ酸を含む、E 7 ~ E 2 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 0 3 4 】

E 2 5 : 方法が、対象に 1 つ以上の追加の治療剤を投与することを更に含む、E 1 ~ E 2 4 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 0 3 5 】

E 2 6 : 1 つ以上の追加の治療剤がコルチコステロイド (例えば、デキサメタゾン)、生理食塩水、又は抗 I L - 6 抗体である、E 2 5 に記載の方法。

10

【 0 0 3 6 】

E 2 7 : 1 つ以上の追加の治療剤が、抗 D L L 3 剤が投与される 1 回目のサイクルで、対象に投与される、E 2 5 又は E 2 6 に記載の方法。

【 0 0 3 7 】

E 2 8 : 抗 D L L 3 剤が、E 7 ~ E 2 4 のいずれか 1 つに記載の抗 D L L 3 剤をコードする核酸を含む宿主細胞を、抗 D L L 3 剤の発現を可能にする条件下で培養し、次いで発現した抗 D L L 3 剤を細胞培養物から回収するプロセスによって調製される、E 1 ~ E 2 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 0 3 8 】

E 2 9 : 対象が、ヒトである、E 1 ~ E 2 8 のいずれか 1 つに記載の方法。E 3 0 : 対象が癌の少なくとも 1 つの事前治療を受け、再発した、例えば 2 つ以上の事前治療を受け、再発した、E 2 9 に記載の方法。E 3 1 : 癌の少なくとも 1 つの事前治療が、白金、化学療法、エトポシド、及び場合により抗 P D - L 1 抗体である、E 3 0 に記載の方法。E 3 2 : 対象が、癌の以前の全身治療を受けていなかった、E 2 9 に記載の方法。E 3 3 : 抗 D L L 3 剤がタルラタマブである、E 1 ~ E 3 2 のいずれか 1 つに記載の方法。E 3 4 : 抗 P D - L 1 抗体がアテゾリズマブ若しくはデュルバルマブである、E 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

20

【 0 0 3 9 】

E 3 3 : D L L 3 陽性癌 (例えば S C L C) の治療での使用のための抗 D L L 3 剤であって、抗 D L L 3 剤が、実施形態 E 1 ~ E 2 9 のいずれか 1 つに記載されているように投与される、抗 D L L 3 剤。

30

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 4 0 】

【 図 1 A 】 データカットオフ日が最初の投与日の少なくとも 9 週間後であり、ベースライン後の腫瘍データが利用可能であった 9 4 名の患者における腫瘍負荷量 (全ての標的病変の最長直径 (S L D) の合計によって定義される) のベースラインからの最大のパーセント変化を示すグラフである。C R は、完全奏効、P R は、部分奏効、S D は、安定疾患、及び N E は、評価不能を示す。S D ^ は、患者が初期応答を有したが、その後のスキャンで応答が確認されなかったことを示し、P R * * は、患者が初期 P R を有し、なお将来の確定的なスキャンの可能性を有することを示す。コホート 3 0 の 1 名の確認された対象は、病変測定のための直径の合計が欠けており、プロットに含まれなかった。† 段階的投与 (すなわち、導入用量 1 m g) をこれらのコホートで使用した。

40

【 図 1 B 】 奏効が確認された全ての患者 (N = 2 5) についてのタルラタマブの用量によるデータカットオフ日の奏効時間、治療期間、及び患者の状態を示すグラフである。

【 図 2 A 】 データカットオフ日が最初の投与日の少なくとも 9 週間後であった患者 (N = 1 0 7) の無増悪生存期間のカプラン・マイヤー曲線を示す図である。

【 図 2 B 】 データカットオフ日が最初の投与日の少なくとも 9 週間後であった患者 (N = 1 0 7) の全生存期間のカプラン・マイヤー曲線を示す図である。

【 図 3 A - B 】 ピークサイトカインレベル (6 A : I L - 6 ; 6 B : I L - 8 ; 6 C : I L - 1 0 ; 6 D : T N F -) は、C R S を有さない患者と比較して、C R S を有する患

50

者においてより高い傾向があったことを示すグラフである。バイオマーカ評価可能患者 (N = 86) ; サイクル1で何らかのグレードのCRSを有する患者 (n = 45) ; CRSを有さない患者 (n = 40) 。C1、サイクル1 ; CRS、サイトカイン放出症候群 ; G、グレード。

【図3C-D】ピークサイトカインレベル (6A : IL-6 ; 6B : IL-8 ; 6C : IL-10 ; 6D : TNF-) は、CRSを有さない患者と比較して、CRSを有する患者においてより高い傾向があったことを示すグラフである。バイオマーカ評価可能患者 (N = 86) ; サイクル1で何らかのグレードのCRSを有する患者 (n = 45) ; CRSを有さない患者 (n = 40) 。C1、サイクル1 ; CRS、サイトカイン放出症候群 ; G、グレード。

10

【図4】実施例1に記載される第I相試験からの患者におけるIL-10発現の長期分析を示すグラフである。IL-10は、基準正常範囲を上回る有意な上昇を示し、CRS患者においてより高かった。JT傾向テスト調整済みP値 = 0.049 (95%信頼度で有意) ; 会合調整P値のKW検定 = 0.096 (90%の信頼度で有意 ; 95%信頼度で有意ではない)。黄色の点線は、基準正常範囲を示す。

【図5A-B】実施例1に記載される第I相試験からの患者におけるIFN- 発現の分析を示すグラフである。IFN- 誘導は生理学的範囲を超えており、誘導は、サイクル1 CRSありとなしで類似していた。JT傾向テスト調整済みP値 = 0.234 (95%信頼度で有意ではない) ; 会合調整P値のKW検定 = 0.317 (90%又は95%信頼度で有意ではない)。黄色の点線は、基準正常範囲を示す。

20

【図6】実施例5に記載される臨床試験の概略図である。

【発明を実施するための形態】

【0041】

AMG 757は、SCLC等のDLL3陽性癌の治療のために開発された半減期延長BiTE (登録商標) (二重特異性T細胞エンゲージャー) 分子である。AMG 757の活性には、標的細胞 (DLL3+細胞) 及びT細胞の両方に同時に結合することが必要である。AMG 757の薬理効果は、DLL3+細胞を死滅させるために、既にプライミングされた細胞傷害性CD8+又はCD4+Tリンパ球の特異的な再指示により媒介される。AMG 757を、SCLCの対象においてファースト・イン・ヒューマン試験で評価し (試験20160323)、2週間ごとに1回 (Q2W)、0.3mgの用量レベルで開始する抗腫瘍活性を有し、Q2W、最大100mgの用量で許容可能な安全性を有することを見出した。

30

【0042】

前臨床試験では、AMG 757による治療は、T細胞上のPD-1及びプログラム死リガンド1 (PD-L1) の上方制御を誘導する。AMG 757及び抗PD-1抗体の組合せは、AMG 757単独と比較して、T細胞を介したDLL3を発現する腫瘍細胞の再誘導溶解が増加する (Amgen Study Report R20190104)。腫瘍微小環境におけるPD1/PD-L1の上方制御は、抗PD1又は抗PD-L1療法による治療が軽減し得るBiTE療法に対する耐性の機構であり得る。

【0043】

BiTE分子及び細胞傷害性化学療法を含む併用療法は、固形腫瘍の治療に新規である。本明細書に開示及び例示されるように、DLL3を標的とする薬剤 (例えば、AMG 757) を単独で、又は抗PD-L1剤及び/若しくは化学療法剤と組み合わせて使用して、SCLCの治療のための第1相臨床試験を行った。本明細書に開示される方法は、2週間に1回の投与レジメンと比較して、改善された利便性、柔軟性及び有効性を提供し、及び/又は患者への有害作用を低減することができる。

40

【0044】

1. 定義

本明細書で開示されている例示的な二重特異性抗DLL3剤の一部 (BiTE (登録商標) 分子等) は、二重特異性T細胞誘導抗原結合ポリペプチドである。これらのポリペプ

50

チドは、2つの結合ドメインを含む組み換えタンパク質であり、各ドメインは、完全長抗体の抗原結合断片に由来する。そのような抗原結合断片は、(好ましくは、実質的に同一の結合親和性で)抗原に特異的に結合する能力を保持する。抗原結合断片の例として、下記が挙げられる：(i)VLドメイン、VHドメイン、CLドメイン、及びCH1ドメインからなる一価断片であるFab断片；(ii)ヒンジ領域でジスルフィド架橋により連結されている2つのFab断片を含む二価断片であるF(ab')₂断片；(iii)VHドメイン及びCH1ドメインからなるFd断片；(iv)抗体のシングルアームのVLドメイン及びVHドメインからなるFv断片；並びに(v)VHドメインからなるdAb断片(Ward et al., 1989 Nature 341:544-546)。更に、Fv断片の2つのドメインであるVL及びVHは、別々の遺伝子によりコードされるが、これらを、VL領域及びVH領域が対形成して一価分子(一本鎖Fv(scFv)として既知である)を形成する単一のタンパク質鎖としてこれらが作製されることを可能にする合成リンカーにより、組み換え法を使用して結合させ得；例えば、Bird et al. Science 242:423-426(1988)及びHouston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883を参照されたい。

10

【0045】

「可変ドメイン」は、抗体軽鎖の可変領域(VL)又は抗体重鎖の可変領域(VH)の単体又は組み合わせたもののいずれかを指す。当該技術分野で知られているように、重鎖及び軽鎖の可変領域は、各々、3つの相補性決定領域(CDR)により連結されている4つのフレームワーク領域(FR)からなり、抗体の抗原結合部位の形成に寄与している。

20

【0046】

DLL3を標的とする例示的な薬剤の「相補性決定領域」(CDR)を、配列表に記載する。CDRは、Kabata、Chothia、Kabata及びChothiaの両方の蓄積、AbM、contact、North、並びに/若しくはコンフォメーションによる定義、又は当該技術分野でよく知られたCDRを決定する任意の方法に従って定義することができる。例えば、Kabata et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed. (超可変領域)；Chothia et al., 1989, Nature 342:877-883(構造的ループ構造)を参照されたい。CDRのAbMによる定義は、KabataとChothiaとの折衷案であり、Oxford Molecular's AbM抗体モデリングソフトウェア(Accelrys(登録商標))を使用する。CDRを構成する特定の抗体のアミノ酸残基の同一性は、当該技術分野でよく知られた方法を使用して判断することができる。

30

【0047】

「治療」という用語は、予防的治療及び/又は治療的処置を含む。病態の臨床徴候の前に投与される場合には、治療は、予防的治療とみなされる。治療的処置には、例えば、疾患の重症度の改善若しくは低減、又は疾患期間の短縮が含まれる。また、「治療する」という用語及びそれに関連する語は、100%又は完全な治療を必ずしも意味しない。むしろ、当業者が潜在的な利益又は治療効果を有すると認識する治療の様々な程度が存在する。これに関して、本開示の癌を治療する方法は、いずれかの量又はいずれかのレベルの治療を提供することができる。更に、本開示の方法によって提供される治療は、治療される癌の1つ以上の病態又は症状又は徴候の治療を含み得る。また、本開示の方法によって提供される治療は、癌の進行を遅らせることを含み得る。例えば、本方法は、癌に対するT細胞活性又は免疫応答を増強すること、腫瘍又は癌の増殖を低減すること、腫瘍細胞の転移を低減すること、腫瘍又は癌細胞の細胞死を増加させること等によって、癌を治療することができる。例示的な態様では、本方法は、癌の発症又は再発を、1日、2日、4日、6日、8日、10日、15日、30日、2カ月、4カ月、6カ月、1年、2年、4年、又はそれ以上遅延させるために治療する。例示的な態様では、本方法は、対象の生存期間を延長するために治療する。様々な態様では、本開示の方法によって提供される治療は、R

40

50

response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 又は他の同様の基準に従って治療奏効を提供する。RECIST は、National Cancer Institute of the United States、National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group及びEuropean Organisation for Research and Treatment of Cancerによって共同で作成された、腫瘍及び/又は癌細胞の進行、安定化又は奏効性を評価するための一連の判定基準である。RECISTによれば、薬物での治療後に比較するためのベースラインを提供するために、特定の腫瘍が、評価(例えば臨床治験)の開始時に測定される。腫瘍に対する奏効評価及び評価基準は、Eisenhauer et al., Eur J Cancer 45:228-247(2009)及びLitiere et al., Journal of Clinical Oncology 37(13):1102-1110(2019) DOI:10.1200/JCO.18.01100で公開されている。様々な事例では、本開示の方法によって提供される治療は、以下のように、修正されたRECIST腫瘍奏効評価に従って治療奏効が得られる。

10

20

30

40

50

【0048】

【表1】

修正されたRECIST 1.1に基づく測定及び腫瘍応答評価の概要			
測定可能な病変	<ul style="list-style-type: none"> 非結節性病変$\geq 10\text{mm}$(1次元的測定) 病理学的リンパ節:最長直径短軸$\geq 15\text{mm}$ 		
各病変の測定	<ul style="list-style-type: none"> 非結節性病変:軸面における最長直径(mm) 病理学的リンパ節:短軸(mm) 		
腫瘍負荷	<ul style="list-style-type: none"> 全ての指標病変の最長直径の合計(SLD) 臓器当たり最大5の病変、合計で最大10 		
応答評価: 指標病変 (腫瘍負荷における 変化%から計算される)	<ul style="list-style-type: none"> CR:全ての病変の消失 <ul style="list-style-type: none"> 病理学的リンパ節の短軸$< 10\text{mm}$ PR:ベースラインからの30%以上の減少 SD:CR、PR又は進行性疾患の評価基準を満たさない 進行性疾患:最下点からの20%以上の増加(及び5mm以上の絶対的増加) 		
応答評価: 非指標病変	<ul style="list-style-type: none"> CR:全ての病変の消失 <ul style="list-style-type: none"> 病理学的リンパ節の短軸$< 10\text{mm}$ SD:1つ以上の非指標病変の持続 進行性疾患:存在する非指標病変の明白な進行 		
新たな病変	進行を定義する新たな病変の存在		
確認	CR、PR及び進行性疾患に必要とされる4週間以上後にその後の評価によって確認		
修正されたRECIST 1.1全奏効率評価の概要			
指標病変(腫瘍負荷) ^a 、%	非指標病変	新たな病変	修正されたRECIST 1.1を使用した全奏効率
↓100%	非存在	非存在	CR ^b
なし ^d	非存在	非存在	CR ^b
↓100%	存在	非存在	PR ^b
↓ $\geq 30\%$	非存在/存在	非存在	PR ^b
↓ $< 30\%$ ~↑ $< 20\%$	非存在/存在	非存在	SD
なし ^d	存在	非存在	SD
↑ $\geq 20\%$	任意	任意	進行性疾患 ^c
任意	明白な進行	任意	進行性疾患 ^c
任意	任意	存在	進行性疾患 ^c
NA/ND/UE	非存在/存在	非存在	UE
なし ^d	NA/ND/UE	非存在	UE

CR=完全奏効;NA=利用できず;ND=行われず;PR=部分奏効;RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors;UE=評価不能
^aベースラインに対して評価された減少。最下点に対して評価された増加
^b奏効;CR及びPRは、4週間以上後に確認評価を必要とし、また、次のスケジュールされたイメージングまで待機してもよい
^c進行;進行性疾患は、最初のX線写真の進行性疾患が観察された4~6週間後の確認評価を必要とする
^d非指標病変のみを有する対象

【0049】

したがって、対象のDLL3陽性癌の進行を遅らせる、対象のDLL3陽性癌に対する

T細胞活性若しくは免疫応答を増強する、対象のDLL3陽性腫瘍若しくはDLL3陽性癌の成長を低減する、対象のDLL3陽性腫瘍細胞の転移を低減する、対象のDLL3陽性腫瘍若しくはDLL3陽性癌細胞の細胞死を増加させる、対象のDLL3陽性癌の発症若しくは再発を遅らせる、及び/又は対象の生存を延長する方法が本明細書に提供される。また、修正されたRECIIST 1.1に従って、対象において完全奏効(CR)、部分奏効(PR)、又は安定疾患(SD)をもたらすようにDLL3陽性癌を治療する方法が提供される。様々な態様では、本方法は、本開示に従って、抗DLL3剤を単独で、又は抗PD-L1抗体及び/又は1つ以上の化学療法剤と組み合わせて対象に投与することを含む。例えば、様々な態様では、本方法は、配列番号13及び23のアミノ酸配列を含む抗DLL3剤を単独で、又は抗PD-L1抗体及び/又は化学療法剤と組み合わせて投与することを含む。

10

【0050】

「約(about)」又は「約(approximately)」は、測定可能な数値変数に関連して使用される場合、この変数の示された値と、この示された値の実験誤差内(例えば、平均の95%信頼区間内)又はこの示された値の±10%のどちらか大きい方である変数の全ての値とを指す。数値範囲には、この範囲を規定する数値が含まれる。

【0051】

「第1段階用量」又は「導入用量」は、癌(例えば、SCLC)の治療のための抗DLL3剤の投与に関連して使用される場合には、段階用量スケジュール又はレジメンにおける抗DLL3剤の初期用量を指す。典型的には、第1段階用量又は導入用量は、1回目の用量効果(例えばサイトカイン放出症候群(CRS))が観察される用量以下に相当する。当該技術分野で既知であるように、第1段階用量は、安全性及び薬物動態のデータのモデリング及びシミュレーションにより決定され得る。例えば、第1段階用量は、CRSが観察されないか又はある特定のグレード(例えばグレード2)未満のCRSが観察される抗DLL3剤の最大耐量(MTD)であり得る。

20

【0052】

「目標用量」は、癌(例えばSCLC)の治療のための抗DLL3剤の投与に関連して使用される場合には、抗DLL3剤の標的効果(例えば、SCLCの重症度の寛解若しくは低下、又はSCLC期間の短縮)が達成される用量を指す。

【0053】

「段階用量」は、癌(例えばSCLC)の治療のための抗DLL3剤の投与に関連して使用される場合には、抗DLL3剤が投与されるこれまでの用量と比べて高い段階用量スケジュール又はレジメンの用量を指す。段階用量は、目標用量に到達するまで第1段階用量から増加する1回以上の用量を含む。

30

【0054】

2. DLL3を標的とする薬剤

DLL3は、体節形成中に機能する胚発生中に主に発現される非標準Notchリガンドである。DLL3は正常組織のゴルジ体に蓄積する(Geffers et al, J Cell Biol. 178:465-476(2007))。DLL3は、28個のSCLC腫瘍及び大きいパネルの正常組織におけるこの標的の様々な発現を分析することにより、腫瘍関連抗原として及びT細胞ベースの治療の有力な標的として同定された(試験123658)。

40

【0055】

ヒトDLL3タンパク質は、いくつかの細胞外ドメイン:シグナルペプチド、N末端、DSL、EGF1、EGF2、EGF3、EGF4、EGF5、EGF6、及び膜近位ドメインを含む。ヒトDLL3、EGF3ドメイン、EGF4ドメイン、EGF3とEGF4の組合せドメイン、及び膜近位ドメインのアミノ酸配列を、それぞれ配列番号28、29、30、31、及び33として配列表に示す。

【0056】

DLL3を標的とする例示的な薬剤は、BiTE(登録商標)分子等の、DLL3及び

50

CD3を結合する二重特異性T細胞誘導抗原結合ポリペプチドである。BiTE（登録商標）分子は、2つのフレキシブルに連結された結合ドメインから形成されている組み換えタンパク質であり、各ドメインが抗体に由来するものである。BiTE（登録商標）分子の1つの結合ドメインは、腫瘍関連表面抗原（例えばDLL3）に特異的であり、第2の結合ドメインは、T細胞上のT細胞受容体複合体のサブユニットであるCD3に特異的である。これらの設計により、BiTE（登録商標）分子は、T細胞と標的細胞とを一時的に結合させると同時に、T細胞の本来の標的細胞に対する細胞傷害能を強力に活性化させるのに比類なく適したものとなっている。例えば、国際公開第99/54440号パンフレット、同第2005/040220号パンフレット、及び同第2008/119567号パンフレットを参照されたい。

10

【0057】

したがって、いくつかの実施形態では、記載されるDLL3を標的とする薬剤は、2つの結合ドメイン：DLL3（好ましくはヒトDLL3）に結合する第1のドメイン、及びCD3（好ましくはヒトCD3）に結合する第2のドメインを含む。好ましくは、第1のドメインは、配列番号31のアミノ酸配列に含まれるDLL3のエピトープに結合する。より好ましくは、第1のドメインは、配列番号29のアミノ酸配列に含まれるDLL3のエピトープに結合する。

【0058】

ある種の実施形態では、DLL3結合ドメインは、(a)重鎖可変領域(VH)であって、(i)配列番号1のアミノ酸配列を含むVH相補性決定領域1(CDR-H1)；(ii)配列番号2のアミノ酸配列を含むCDR-H2；及び(iii)配列番号3のアミノ酸配列を含むCDR-H3を含むVHと、(b)軽鎖可変領域(VL)であって、(i)配列番号4のアミノ酸配列を含むVL相補性決定領域1(CDR-L1)；(ii)配列番号5のアミノ酸配列を含むCDR-L2；及び(iii)配列番号6のアミノ酸配列を含むCDR-L3を含むVLを含む。

20

【0059】

ある種の実施形態では、DLL3結合ドメインは、配列番号7のアミノ酸配列を含むVHと、配列番号8のアミノ酸配列を含むVLとを含む。特定の好ましい実施形態では、DLL3結合ドメインは、配列番号11のアミノ酸配列を含むVHと、配列番号12のアミノ酸配列を含むVLとを含む。

30

【0060】

いくつかの実施形態では、VH及びVLは、リンカーにより連結されて一本鎖Fc(scfv)を形成している。ある種の実施形態では、DLL3結合ドメインは、配列番号9のアミノ酸配列を含む。ある種の好ましい実施形態では、DLL3結合ドメインは、配列番号13のアミノ酸配列を含む。

【0061】

ある種の実施形態では、CD3結合ドメインは、(a)配列番号18のアミノ酸配列を含むCDR-H1、配列番号19のアミノ酸配列を含むCDR-H2、及び配列番号20のアミノ酸配列を含むCDR-H3を含むVHと、配列番号15のアミノ酸配列を含むCDR-L1、配列番号16のアミノ酸配列を含むCDR-L2、及び配列番号17のアミノ酸配列を含むCDR-L3を含むVLと、を含む。

40

【0062】

ある種の実施形態では、CD3結合ドメインは、配列番号21のアミノ酸配列を含むVHと、配列番号22のアミノ酸配列を含むVLとを含む。ある種の実施形態では、CD3結合ドメインは、配列番号23のアミノ酸配列を含む。

【0063】

ある種の実施形態では、本明細書で開示されている抗DLL3剤は、2つのドメインを含む。第1のドメインは、DLL3（好ましくはヒトDLL3）に結合し、且つ(a)重鎖可変領域(VH)であって、(i)配列番号1のアミノ酸配列を含むVH相補性決定領域1(CDR-H1)；(ii)配列番号2のアミノ酸配列を含むCDR-H2；及び(

50

i i i) 配列番号 3 のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 を含む V H と ; (b) 軽鎖可変領域 (V L) であって、(i) 配列番号 4 のアミノ酸配列を含む V L 相補性決定領域 1 (C D R - L 1) ; (i i) 配列番号 5 のアミノ酸配列を含む C D R - L 2 ; 及び (i i i) 配列番号 6 のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 を含む V L を含む。第 2 のドメインは、C D 3 (好ましくはヒト C D 3) に結合し、且つ (a) (i) 配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む C D R - H 1 、(i i) 配列番号 1 9 のアミノ酸配列を含む C D R - H 2 、及び (i i i) 配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 を含む V H と、(b) (i) 配列番号 1 5 のアミノ酸配列を含む C D R - L 1 、(i i) 配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む C D R - L 2 、及び (i i i) 配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 を含む V L とを含む。

10

【 0 0 6 4 】

ある種の実施形態では、本明細書で記載される抗 D L L 3 剤は、下記の 2 つのドメイン : (a) D L L 3 (好ましくはヒト D L L 3) に結合し、且つ配列番号 7 のアミノ酸配列を含む V H と、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む V L とを含む第 1 のドメインと、(b) C D 3 (好ましくはヒト C D 3) に結合し、且つ配列番号 2 1 のアミノ酸配列を含む V H と、配列番号 2 2 のアミノ酸配列を含む V L とを含む、第 2 のドメインと、を含む。ある種の好ましい実施形態では、本明細書で記載される抗 D L L 3 剤は、下記の 2 つのドメイン : (a) D L L 3 (好ましくはヒト D L L 3) に結合し、且つ配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む V H と、配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む V L とを含む第 1 のドメインと、(b) C D 3 (好ましくはヒト C D 3) に結合し、且つ配列番号 2 1 のアミノ酸配列を含む V H と、配列番号 2 2 のアミノ酸配列を含む V L とを含む第 2 のドメインと、を含む。

20

【 0 0 6 5 】

ある種の実施形態では、本明細書で記載される抗 D L L 3 剤は、下記の 2 つのドメイン : (a) D L L 3 (好ましくはヒト D L L 3) に結合し、且つ配列番号 9 のアミノ酸配列を含む第 1 のドメインと、(b) C D 3 (好ましくはヒト C D 3) に結合し、且つ配列番号 2 3 のアミノ酸を含む第 2 のドメインとを含む。ある種の実施形態では、本明細書で記載される抗 D L L 3 剤は、下記の 2 つのドメイン : (a) D L L 3 (好ましくはヒト D L L 3) に結合し、且つ配列番号 1 3 のアミノ酸配列を含む第 1 のドメインと、(b) C D 3 (好ましくはヒト C D 3) に結合し、且つ配列番号 2 3 のアミノ酸を含む第 2 のドメインとを含む。

30

【 0 0 6 6 】

ある種の実施形態では、本明細書で記載される抗 D L L 3 剤は、配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む。ある種の実施形態では、本明細書で記載される抗 D L L 3 剤は、配列番号 1 4 のアミノ酸配列を含む。

【 0 0 6 7 】

ある種の実施形態では、本明細書に記載の抗 D L L 3 剤は、配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含むか又はこれからなる。ある種の実施形態では、本明細書に記載の抗 D L L 3 剤は、配列番号 3 3 のアミノ酸配列を含むか又はこれからなる。

【 0 0 6 8 】

本明細書で記載される抗 D L L 3 剤は、当該技術分野で公知の組み換え D N A 技術により生成することができる。例えば、抗 D L L 3 剤は、本明細書で記載される抗 D L L 3 剤をコードする核酸を含む宿主細胞 (例えば、チャイニーズハムスター卵巣細胞) を、抗 D L L 3 剤の発現を可能にする条件下で培養し、次いで、発現した抗 D L L 3 剤を、細胞培養物から回収するプロセスによって製造することができる。様々な実施形態では、抗 D L L 3 剤は、タルラタマブ (医薬品原料のための国際一般名 (I N N) : 提案された I N N : L i s t 1 2 3 , W H O D r u g I n f o r m a t i o n 3 4 (2) : 3 9 5 - 3 9 7 (2 0 2 0)) 、 A M G 7 5 7 としても知られる。タルラタマブは、免疫グロブリン s c F v - s c F v - s c F c 、抗 [ホモ・サピエンス (H o m o s a p i e n s) D L L 3 (デルタ様リガンド 3)] 及び抗 [ホモ・サピエンス (H o m o s a p i e n s) C D 3 E (C D 3 、 L e u - 4)] 、モノクローナル抗体単鎖 (s c F v) 2

40

50

- s c F c、二重特異性；I G 単鎖 s c F v - s c F v - s c F c、抗 D L L 3 及び抗 C D 3 E (1 - 9 8 2) [s c F v - V H - V - 抗 D L L 3 (1 - 2 4 1) [V H (ホモ・サピエンス (H o m o s a p i e n s) I G H V 4 - 5 9 * 0 1 G 4 9 > C (4 4) (9 6 . 9 %) - (I G H D) - I G H J 4 * 0 1 (1 0 0 %)) C D R - I M G T [8 . 7 . 1 2] (2 6 - 3 3 . 5 1 - 5 7 . 9 6 - 1 0 7) (1 - 1 1 8) - 1 5 - m e r トリス (テトラグリシル - セリル) リンカー (1 1 9 - 1 3 3) - V - (ホモ・サピエンス (H o m o s a p i e n s) I G K V 3 - 2 0 * 0 1 (9 1 . 7 %) - I G K J 2 * 0 1 Q 1 2 0 > C (2 3 4) (9 0 . 9 %)) C D R I M G T [7 . 3 . 9] (1 6 0 - 1 6 6 . 1 8 4 - 1 8 6 . 2 2 3 - 2 3 1) (1 3 4 - 2 4 1)] - 6 - m e r セリル - テトラグリシル - セリルリンカー (2 4 2 - 2 4 7) - s c F v - V H - V - 抗 C D 3 E (2 4 8 - 4 9 6) [V H (ハツカネズミ (M u s m u s c u l u s) I G H V 1 0 - 1 * 0 2 (9 1 . 9 %) - (I G H D) - I G H J 3 * 0 1 (8 6 . 7 %) / ホモ・サピエンス (H o m o s a p i e n s) I G H V 3 - 7 3 * 0 1 (8 7 . 0 %) - (I G H D) - I G H J 5 * 0 1 (1 0 0 %)) C D R - I M G T [8 . 1 0 . 1 6] (2 7 3 - 2 8 0 . 2 9 8 - 3 0 7 . 3 4 6 - 3 6 1) (2 4 8 - 3 7 2) - 1 5 - m e r - トリス (テトラグリシル - セリル) リンカー (3 7 3 - 3 8 7) - V - (ホモ・サピエンス (H o m o s a p i e n s) I G L V 7 - 4 3 * 0 1 (8 5 . 1 %) - I G L J 3 * 0 2 (1 0 0 %)) C D R - I M G T [9 . 3 . 9] (4 1 3 - 4 2 1 . 4 3 9 - 4 4 1 . 4 7 8 - 4 8 6) (3 8 8 - 4 9 6)] - 4 - m e r - テトラグリシルリンカー (4 9 7 - 5 0 0) - s c F c (h - C H 2 - C H 3) - (h - C H 2 - C H 3) (5 0 1 - 9 8 2) [ホモ・サピエンス (H o m o s a p i e n s) I G H G 1 * 0 3 h - C H 2 - C H 3、n G 1 m 1 (ヒンジ 6 - 1 5 (5 0 1 - 5 1 0)、C H 2 R 8 3 > C (5 7 2)、N 8 4 . 4 > G (5 7 7)、V 8 5 > C (5 8 2) (5 1 1 - 6 2 0)、C H 3 E 1 2 (6 3 6)、M 1 4 (6 3 8) (6 2 1 - 7 2 5)、C H S > d e l) (5 0 1 - 7 2 5) - 3 0 - m e r ヘキサキス (テトラグリシル - セリル) リンカー (7 2 6 - 7 5 5) - ホモ・サピエンス (H o m o s a p i e n s) I G H G 1 * 0 3 h - C H 2 - C H 3、n G 1 m 1 (ヒンジ 6 - 1 5 (7 5 6 - 7 6 5)、C H 2 R 8 3 > C (8 2 7)、N 8 4 . 4 > G (8 3 2)、V 8 5 > C (8 3 7) (7 6 6 - 8 7 5)、C H 3 E 1 2 (8 9 1)、M 1 4 (8 9 3) (8 7 6 - 9 8 0)、C H S (9 8 1 - 9 8 2)) (7 5 6 - 9 8 2)]]、非グリコシル化、チャイニーズハムスター卵巣 (C H O) 細胞で生成；免疫調節剤、抗新生物剤である。

【 0 0 6 9 】

ある種の実施形態では、例示的な抗 D L L 3 剤は、例えば、国際公開第 2 0 1 9 2 3 4 2 2 0 号パンフレット、国際公開第 2 0 2 0 / 0 6 9 0 2 8 号パンフレット、国際公開第 2 0 1 9 / 1 3 1 9 8 8 号パンフレット、国際公開第 2 0 2 1 / 2 0 0 8 9 8 号パンフレット及び国際公開第 2 0 2 1 / 1 5 5 3 8 0 号パンフレットに開示されているもの等の D L L 3 (例えば、ヒト D L L 3) 結合分子であり、これらは全てその全体が参照により本明細書に組み込まれる。ある種の実施形態では、抗 D L L 3 剤は、(a) ヒト C D 3 に特異的に結合する一本鎖可変断片である第 1 のドメイン；(b) ヒト血清アルブミンタンパク質に特異的に結合する単ドメイン抗体である第 2 のドメイン；及び(c) D L L 3 タンパク質に特異的に結合する単ドメイン抗体である第 3 のドメインを含むタンパク質である。ある種の実施形態では、抗 D L L 3 剤が、配列番号 3 4 又は 3 5 のアミノ酸配列を含むか又はこれからなる。ある種の実施形態では、抗 D L L 3 剤が、(a) ヒト D L L 3 に特異的に結合する第 1 の抗原結合ドメイン；(b) ヒト C D 3 に特異的に結合する第 2 の抗原結合ドメイン、並びに(c) 第 1 及び第 2 の F c ドメインであって、第 1 の F c ドメインが第 1 の抗原結合ドメインに共有結合しており、第 2 の F c ドメインが第 2 の抗原結合ドメインに共有結合している、第 1 及び第 2 の F c ドメインを含むタンパク質である。ある種の実施形態では、第 1 の結合ドメインは、ヒト D L L 3 の膜近位領域 (例えば、配列番号 3 3) に特異的に結合する。ある種の実施形態では、第 1 の結合ドメインは、その N 末端から C 末端に向かって、第 1 の軽鎖可変ドメイン、第 1 の軽鎖定常ドメイン、第

1のペプチドリナー、第1の重鎖可変ドメイン及び第1の重鎖定常CH1ドメインを含み、第2の結合ドメインは、そのN末端からC末端に向かって、第2の軽鎖可変ドメイン、第2の軽鎖定常ドメイン、第2のペプチドリナー、第2の重鎖可変ドメイン及び第2の重鎖定常CH1ドメインを含む。ある種の実施形態では、抗DLL3剤は第1の抗原結合ドメイン及び第2の抗原結合ドメインを含み、第1の抗原結合ドメインは配列番号36のアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、第2の結合ドメインは配列番号37のアミノ酸配列を含むか又はそれからなる。ある種の実施形態では、抗DLL3剤が、第1の結合ドメイン及び第2の結合ドメインを含み、第1及び第2のドメインの少なくとも一方がヒトCD3に結合し、第3の結合ドメインがヒトDLL3に結合する。ある種の実施形態では、第1又は第2の結合ドメインの一方がヒトCD3に結合し、第1又は第2の結合ドメインの一方がヒトCD137に結合し、第3の結合ドメインがヒトDLL3に結合する。ある種の実施形態では、第1及び第2の結合ドメインは同一であり、ヒトCD3に結合し、第3の結合ドメインはヒトDLL3に結合する。ある種の実施形態では、第1及び第2の結合ドメインは同一であり、ヒトCD137に結合し、第3の結合ドメインはヒトDLL3に結合する。そのような抗DLL3剤の例は、国際公開第2021200898号パンフレットに開示されている。

10

【0070】

本明細書に開示されるDLL3を標的とする薬剤は、単独で、又は本明細書に開示される他の抗癌剤と組み合わせて、DLL3陽性癌（例えば、肺癌、小細胞肺癌）の治療に使用することができる。

20

【0071】

3. 他の抗癌剤

a. PD-L1を標的とする薬剤

CD279、SLEB2、及びhSLE1としても知られているプログラムされた細胞死タンパク質1（PD-1）は、活性化されたT、ナチュラルキラー（NK）及びBリンパ球、マクロファージ、樹状細胞（DC）、及び単核細胞上で発現される膜貫通タンパク質である。特に、PD-1は、腫瘍特異的T細胞で高度に発現される（Han et al., *Am J Cancer Res* 10(3): 727-742 (2020)）。PD-1は、B7タンパク質ファミリーメンバー、PD-1リガンド1（PD-L1; CD279及びB7-H1とも称される）、及びPD-1リガンド2（PD-L2、CD273、及びB7-DCとしても知られている）に結合する。PD-L1は、T細胞及びB細胞、マクロファージ、及び樹状細胞で構成的に発現されるが、PD-L2の発現は、典型的には、活性化されたDC及びマクロファージに限定される（Xing et al., *Oncoimmunology* 7(3): e1356144 (2017) (doi: 10.1080/2162402X.2017.1356144)）。PD-1は、適応免疫応答と自然免疫応答の両方を阻害する。PD-1/PD-L1軸は、癌におけるT細胞免疫応答の抑制に関与する。この経路のアンタゴニストは、多くの固形腫瘍適応症で臨床的に検証されている。PD-1阻害剤、例えばニボルマブ、ペンブロリズマブ、及びセミプリマブ、並びにPD-L1阻害剤、例えばアテゾリズマブ、アベルマブ、及びデュルバルマブは、PD-1/PD-L1経路を標的とし、それぞれが様々な癌の治療のために米国食品医薬品局（FDA）によって承認されている。様々な実施形態では、PD-L1を標的とする薬剤（例えば、PD-L1ブロック剤）を、DLL3陽性癌を治療するために本明細書に開示の方法において使用することができる。PD-L1を標的とする例示的な薬剤としては、アテゾリズマブ、アベルマブ、及びデュルバルマブ等の抗PD-L1抗体が挙げられる。

30

40

【0072】

ある種の実施形態では、抗PD-L1抗体は、アテゾリズマブである（医薬品原料のための国際一般名（INN）、WHO Drug Information, Vol. 29, No. 3, 2015, Recommended INN: List 74）。アテゾリズマブは、ヒト化PD-L1遮断抗体である。これは、免疫グロブリンG1 - 抗[ホモ

50

・サピエンス (Homo sapiens) CD274 (プログラム死リガンド1、PDL1、PD-L1、B7ホモログ1、B7H1)] ヒト化モノクローナル抗体； 1重鎖 (1-448) [ヒト化VH (ホモ・サピエンス (Homo sapiens)IGHV3-23*04 (86.70%) - (IGHD) - IGHJ4*01) [8.8.11] (1-118) - ホモ・サピエンス (Homo sapiens)IGHG1*03 (CH1R120>K (215) (119~216)、ヒンジ (217~231)、CH2N84.4>A (298) (232~341)、CH3 (342~446)、CHS (447~448)) (119-448)]、(221-214') - 軽鎖を有するジスルフィド (1'-214') [ヒト化V - (ホモ・サピエンス (Homo sapiens)IGKV1-5*01 (87.90%) - IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') - ホモ・サピエンス (Homo sapiens)IGKC*01 (108'-214')]；二量体 (227-227" : 230-230") - ビスジスルフィドである。アテゾリズマブは市販されており、例えば、Tecentriq (登録商標)として市販されている。

10

【0073】

ある種の実施形態では、抗PD-L1抗体がアベルマブである (医薬品原料のための国際一般名 (INN)、WHO Drug Information Vol.30, No.1, 2016, Recommended INN: List 75)。アベルマブは、CHO細胞で産生されるPD-L1遮断モノクローナル抗体である。これは、免疫グロブリンG1-1、抗 [ホモ・サピエンス (Homo sapiens)CD274 (プログラム死リガンド1、PDL1、PD-L1、B7ホモログ1、B7H1)]、ホモ・サピエンス (Homo sapiens)モノクローナル抗体； 1重鎖 (1-450) [ホモ・サピエンス (Homo sapiens)VH (IGHV3-23*01 (90.80%) - (IGHD) - IGHJ4*01) [8.8.13] (1-120) - IGHG1*01、Gm17、1 (CH1 (121-218)、ヒンジ (219-233)、CH2 (234-343)、CH3 (344-448)、CHS (449-450) (121-450)]、1軽鎖を有する (223-215') - ジスルフィド (1'-216') [ホモ・サピエンス (Homo sapiens)V - (IGLV2-14*01 (99.00%) - IGLJ1*01) [9.3.10] (1'-110') - IGLC*102 (111'-216')]；ダイマー (229-229'' : 232-232'') - ビスジスルフィドである。アベルマブは市販されており、例えば、Bavencio (登録商標)として市販されている。

20

30

【0074】

ある種の実施形態では、抗PD-L1抗体は、デュルバルマブである (医薬品原料のための国際一般名 (INN)、WHO Drug Information, Vol.29, No.3, 2015, Recommended INN: List 74)。デュルバルマブは、CHO細胞で産生されるPD-L1遮断モノクローナル抗体である。これは、免疫グロブリンG1-抗 [ホモ・サピエンス (Homo sapiens)CD274 (プログラム死リガンド1、PDL1、PD-L1、B7ホモログ1、B7H1)]、ホモ・サピエンス (Homo sapiens)モノクローナル抗体； 1重鎖 (1-451) [ホモ・サピエンス (Homo sapiens)VH (IGHV3-7*01 (99.00%) - (IGHD) - IGHJ4*01) [8.8.14] (1-121) - IGHG1*03 (CH1 (122-219)、ヒンジ (220-234)、CH2 (235-344) L1.3>F (238)、L1.2>E (239)、P116>S (335)、CH3 (345-449)、CHS (450-451)) (122-451)]、(224-215') - 軽鎖を有するジスルフィド (1'-215') [ホモ・サピエンス (Homo sapiens)V - (IGKV3-20*01 (96.90%) - IGKJ1*01) [7.3.9] (1'-108') - IGKC*01 (109'-215')]；ダイマー (230-230" : 233-233") - ビスジスルフィドである。デュルバルマブは市販されており、例えば、Imfinzi (登録商標)として市販されている

40

50

。【0075】

b. 化学療法剤

抗新生物剤とも呼ばれる「化学療法剤」には、癌の治療に有用な化合物が含まれる。化学療法剤は、その作用機序に従って分類することができ、各クラス内のサブグループに更に分割することができる。化学療法剤の例示的なクラスには、アルキル化剤、代謝拮抗物質、トポイソメラーゼ阻害剤、抗腫瘍抗生物質、有糸分裂阻害剤、及びプロテインキナーゼ阻害剤が含まれる。アルキル化剤には、オキサザホスホリン、ナイトロジェンマスタード、イミダゾテトラジン、ニトロソ尿素、アルキルスルホナート、ヒドラジン、及び白金系薬剤等のサブグループが含まれる。白金系薬剤としては、シスプラチン、カルボプラチン、及びオキサリプラチンが挙げられる。トポイソメラーゼ阻害剤には、トポイソメラーゼI阻害剤及びトポイソメラーゼII阻害剤が含まれる。有糸分裂阻害剤には、ピンカアルカロイド、タキサン、及びノタキサン微小管阻害剤が含まれる。抗腫瘍抗生物質としては、ブレオマイシン、アクチノマイシンD（ダクチノマイシン）、及びマイトマイシンが挙げられる。プロテインキナーゼ阻害剤には、BCR-ABL及びc-KITチロシンキナーゼ阻害剤、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤、ALKチロシンキナーゼ阻害剤、V600E変異BRAF癌遺伝子阻害剤、MEK阻害剤、ブルトンキナーゼ阻害剤、ヤヌスキナーゼ阻害剤、及びCDK阻害剤が含まれる。

10

【0076】

ある種の実施形態では、本明細書に開示する方法において使用することができる化学療法剤は、アルキル化剤である。ある種の実施形態では、アルキル化剤は、シスプラチン、カルボプラチン又はオキサリプラチン等の白金系薬剤である。ある種の実施形態では、アルキル化剤は、ルルビネクテジンである。ルルビネクテジンは市販されており、例えばZepzelca（商標）として市販されている。ある種の実施形態では、本明細書に開示される方法において使用され得る化学療法剤は、トポイソメラーゼ阻害剤、例えば、トポイソメラーゼII阻害剤（例えば、エトポシド）である。ある種の実施形態では、本明細書に開示される方法で使用することができる化学療法剤は、白金系薬剤（シスプラチン、カルボプラチン又はオキサリプラチン）、トポイソメラーゼII阻害剤（エトポシド）、又は白金系薬剤とトポイソメラーゼII阻害剤との組合せを含む。

20

【0077】

4. DLL3を標的とする癌治療のための投与レジメン

DLL3を標的とする薬剤、又はDLL3及びPD-L1を標的とする薬剤及び/又は化学療法剤の組み合わせを、それを必要とする対象に投与することを含む、DLL3陽性癌（例えば、肺癌、SCLC、神経内分泌前立腺癌（NEPC））を治療する方法を本明細書に開示する。方法は、それを必要とする対象に、本明細書に開示される特定の用量/レジメンによるDLL3標的化剤を単独で、又はPD-L1標的化剤及び/又は化学療法剤と組み合わせて投与することを含む。ある種の実施形態では、方法が、DLL3標的化剤の投与に関連する有害作用のリスクを予防、低減又は緩和する1つ以上の追加の治療剤を対象に投与することを更に含む。様々な実施形態では、DLL3標的化剤は、非経口投与によって投与される。様々な実施形態では、DLL3標的化剤は、静脈内（IV）注入によって投与される。本明細書で別段の指定がない限り、DLL3標的化剤はボラスIV注入（例えば、約60分間にわたる注入）によって投与される。同様に、PD-L1を標的とする薬剤は、特に明記しない限り、ボラスIV注入によって投与される。

30

40

【0078】

a. DLL3を標的とする薬剤の投与レジメン

一態様では、DLL3を標的化する薬剤を、それを必要とする対象に投与することを含む、DLL3陽性癌を治療する方法が本明細書に開示される。DLL3を標的とする薬剤としては、上に開示した抗DLL3剤が挙げられる。ある種の実施形態では、DLL3陽性癌を治療する方法であって、それを必要とする対象に抗DLL3剤を約3mg～約100mgの用量で3週間（21日間）ごとに2回投与することを含む方法が本明細書に開示

50

される。ある種の実施形態では、抗DLL3剤が、約10mg～約100mgの用量で3週間ごとに2回投与される。ある種の実施形態では、抗DLL3剤が、約3mg、約10mg、約30mg、50mg、約80mg、又は約100mg、特に約10mg、約30mg、又は約100mgの用量で、3週間ごとに2回投与される。ある種の実施形態では、抗DLL3剤は、21日サイクルの1日目及び8日目に投与される。

【0079】

ある種の実施形態では、DLL3陽性癌を治療する方法であって、それを必要とする対象に抗DLL3剤を約6mg～約200mgの用量で3週間ごとに1回(21日、Q3W)投与することを含む方法が本明細書に開示される。ある種の実施形態では、抗DLL3剤が、3週間ごとに1回、約6mg～約50mg、又は約20mg～約100mg、又は約80mg～約150mg、又は約100mg～約200mgの範囲の用量で投与される。ある種の実施形態では、抗DLL3剤が、約6mg、約20mg、約60mg、約100mg、約180mg、又は約200mg、特に約20mg、約60mg、又は約200mgの用量で、3週間ごとに1回投与される。ある種の実施形態では、抗DLL3剤が、約20mgの用量で3週間ごとに1回投与される。ある種の実施形態では、抗DLL3剤が、21日サイクルの1日目に投与される。

10

【0080】

対象は、その作用機序のために、抗DLL3剤(例えば、上に開示されるDLL3標的薬剤)による治療の開始中にサイトカイン放出症候群(CRS)のリスクが増加する可能性があり、段階的投与アプローチが実施され得る。したがって、ある種の実施形態では、抗DLL3剤は、抗DLL3剤が上記の3週間ごとに2回又は3週間ごとに1回のレジメンに従って投与される前に、薬剤の治療開始中(例えば、治療の第1のサイクル)に段階的投与アプローチを使用して投与される。このような実施形態では、抗DLL3が、以下の一段階用量レジメンに従って、治療の開始中(サイクル1)に21日サイクルで投与される: 1日目の第1段階用量又は導入用量、8日目の目標用量に等しい段階用量、及び15日目の目標用量。或いは、抗DLL3剤が、以下に従って治療の開始中(サイクル1)に21日サイクルで投与される: 1日目の第1の用量又は導入用量、8日目の目標用量に等しい段階用量、及び抗DLL3剤を15日目に投与しない段階用量; 又は抗DLL3剤を1日目に投与せず、8日目に第1の用量又は導入用量、15日目の目標用量に等しい段階用量。

20

30

【0081】

ある種の実施形態では、抗DLL3剤が、以下のスケジュールに従って21日サイクルで投与される。a) サイクル1: 1日目に0mg又は1mgの第1の用量、8日目に第2の用量、及び15日目に第3の用量、b) 21日サイクルのサイクル2から開始し、その後、サイクルごとに2回投与される1つ以上のその後の用量であって、第2、第3及び1つ以上のその後の用量の各々が同じであり、約3mg～約100mgである、1つ以上のその後の用量。ある種の実施形態では、抗DLL3剤が、以下のスケジュールに従って21日サイクルで投与される。a) サイクル1: 1日目に1mgの第1の用量、8日目に第2の用量、及び15日目に第3の用量、b) 21日サイクルのサイクル2から開始し、その後、サイクルごとに2回投与される1つ以上のその後の用量であって、第2、第3、及び1つ以上のその後の用量の各々が同じであり、約10mg～約100mg(例えば、10mg、30mg、又は100mg)である、1つ以上のその後の用量。ある種の実施形態では、抗DLL3剤が、サイクル2以降の1日目及び8日目に投与される。

40

【0082】

ある種の実施形態では、抗DLL3剤が、以下のスケジュールに従って21日サイクルで投与される: a) サイクル1: 1日目に0mg又は1mgの第1の用量、8日目に第2の用量、及び15日目に第3の用量、b) 21日サイクルのサイクル2から開始し、その後、サイクルごとに1回投与される1つ以上のその後の用量であって、第2、第3及び1つ以上のその後の用量の各々が同じであり、約6mg～約200mgである、1つ以上のその後の用量。ある種の実施形態では、抗DLL3剤が、以下のスケジュールに従って2

50

1日サイクルで投与される：a) サイクル1：1日目に1mgの第1の用量、8日目に第2の用量、及び15日目に第3の用量、b) 21日サイクルのサイクル2から開始し、その後、サイクルごとに1回投与される1つ以上のその後の用量であって、第2、第3、及び1つ以上のその後の用量の各々が同じであり、約20mg～約200mg（例えば、20mg、60mg、又は200mg）である、1つ以上のその後の用量。ある種の実施形態では、抗DLL3剤は、サイクル2の1日目及びその後投与される。

【0083】

ある種の実施形態では、抗DLL3剤が、以下のスケジュールに従って21日サイクルで投与される：a) サイクル1：1日目に1mgの第1の用量、8日目に第2の用量、b) 21日サイクルのサイクル2から開始し、その後、サイクルごとに1回投与される1つ以上のその後の用量であって、第2の用量及び1つ以上のその後の用量の各々が同じであり、約6mg～約100mg（例えば、20mg）である、1つ以上のその後の用量。そのような実施形態では、抗DLL3剤をサイクル1の15日目に投与しない。

10

【0084】

ある種の実施形態では、抗DLL3剤が、以下のスケジュールに従って21日サイクルで投与される：a) サイクル1：8日目に1mgの第1の用量、15日目に第2の用量、b) 21日サイクルのサイクル2から開始し、その後、サイクルごとに1回投与される1つ以上のその後の用量であって、第2の用量及び1つ以上のその後の用量の各々が同じであり、約6mg～約100mg（例えば、20mg）である、1つ以上のその後の用量。そのような実施形態では、抗DLL3剤をサイクル1の1日目で投与しない。

20

【0085】

上記の様々な実施形態では、抗DLL3剤は、非経口投与、例えばボラスIV注入（例えば、約60分間にわたる注入）によって投与される。上記の3週間ごとに2回及び3週間ごとに1回の投与レジメンは、2週間に2回の投与レジメンと比較して、患者に改善された利便性及び柔軟性を提供することができ、抗DLL3剤の活性を改善することができる。

【0086】

段階投与アプローチに加えて、抗DLL3剤は、薬剤の治療開始中（例えば、治療のサイクル1）に、長期間（eIV）にわたって、例えば2～7日間にわたってIV注入によって投与することができる。ボラスIV投与（例えば、約60分間にわたるIV注入）と比較して、eIVは、より低いCmaxで抗DLL3剤の同様又はより高い累積血清曝露を達成することができる。したがって、eIVを使用すると、同様の又は増強された薬力学的活性（例えば、有効性）を達成しながら、CRSに関連する症状の強度及び/又は頻度を減少させることができる。eIVは、本明細書では連続静脈内注入とも呼ばれる。

30

【0087】

ある種の実施形態では、抗DLL3剤は、抗DLL3剤が上記の3週間ごとに2回又は3週間ごとに1回のレジメンに従って投与される前に、薬剤の治療開始（治療の第1サイクル）中にeIVアプローチを使用して投与される。そのような実施形態では、抗DLL3を21日サイクルで投与し、ここで、抗DLL3剤は、サイクル1において、1日目に開始して、約1mg～約200mgの用量で2日間～7日間にわたって連続静脈内注入することによって、場合により、8日目、15日目、又は8日目と15日目の両方に、約10mg～約200mgの用量でボラス静脈内注入することによって投与される。

40

【0088】

ある種の実施形態では、抗DLL3剤を、以下のレジメン：a) 1日目のサイクル1から開始して、抗DLL3剤を約1mg～約200mgの用量で2日間～7日間にわたる連続静脈内注入によって投与することと、b) サイクル2から開始して、その後、以下：i) 約10mg～約100mgの用量で3週間ごとに2回、又はii) 約20mg～約200mgの用量で3週間ごとに1回のように抗DLL3剤をボラス静脈内注入によって投与することと、に従って21日サイクルで投与される。ある種の実施形態では、抗DLL3剤は、a) で、約10mg～約100mg、又は約30mg～約100mgの用量で、

50

2日間、3日間、5日間又は7日間にわたって投与される。ある種の実施形態では、抗DLL3剤が、a)で2日間、3日間、5日間又は7日間にわたって約100mg～約200mgの用量で投与される。ある種の実施形態では、抗DLL3剤が、a)で3日間、5日間又は7日間にわたって30mg、50mg、又は100mgの用量で投与される。ある種の実施形態では、抗DLL3剤が、a)で3日間にわたって30mg又は100mgの用量で投与される。ある種の実施形態では、本方法は、a)サイクル1の8日目、15日目、又は8日目及び15日目に、抗DLL3剤を約10mg～約200mgの用量でボラスIV注入によって投与することを更に含む。

【0089】

ある種の実施形態では、抗DLL3剤が、以下のレジメン：a)1日目のサイクル1から開始して、抗DLL3剤を約1mg～約100mgの用量で、2日間～7日間にわたる連続静脈内注入によって投与し、b)サイクル2から開始して、その後、抗DLL3剤をボラス静脈内注入によって、約10mg～約100mgの用量で、2週間ごとに1回投与する、に従って28日サイクルで投与される。ある種の実施形態では、抗DLL3剤は、a)で、約10mg～約100mg、又は約30mg～約100mgの用量で、2日間、3日間、5日間又は7日間にわたって投与される。ある種の実施形態では、抗DLL3剤が、a)で3日間、5日間又は7日間にわたって30mg、50mg、又は100mgの用量で投与される。ある種の実施形態では、抗DLL3剤が、a)で3日間にわたって30mg又は100mgの用量で投与される。ある種の実施形態では、本方法は、a)サイクル1の8日目、15日目、又は8日目及び15日目に、抗DLL3剤を約10mg～約100mgの用量でボラスIV注入によって投与することを更に含む。

【0090】

抗DLL3剤は、上記のDLL3標的化剤のいずれかを含む。例えば、抗DLL3剤は、配列番号13及び23のアミノ酸配列を含むか、又は配列番号14、27若しくは32のアミノ酸配列を含むか若しくはそれからなる。様々な実施形態では、抗DLL3剤はAMG757である。様々な実施形態では、DLL3陽性癌には、SCLC又はNEPC等の肺癌が含まれる。ある種の実施形態では、SCLCは、再発性/難治性SCLC(RR SCLC)又は進展型SCLC(ED SCLC)又は限局型SCLCである。ある種の実施形態では、対象は、SCLC(例えば、RR SCLC又はED SCLC)を有するヒトである。

【0091】

b. DLL3及びPD-L1を標的とする薬剤の投与レジメン

DLL3及びPD-L1を標的とする薬剤の組合せを、それを必要とする対象に投与することを含む、DLL3陽性癌を治療する方法を本明細書に開示する。DLL3を標的とする薬剤としては、本明細書に開示の抗DLL3剤が挙げられ、PD-L1を標的とする薬剤としては、本明細書に開示の抗PD-L1抗体が挙げられる。一態様では、それを必要とする対象に抗DLL3剤、抗PD-L1抗体、及び場合により1つ以上の化学療法剤を投与することを含む、DLL3陽性癌を治療する方法であって、抗DLL3剤を約10mg～約100mgの用量で2週間ごとに1回投与する方法が本明細書に開示される。ある種の実施形態では、抗DLL3剤が、約10mg、約30mg、約50mg、又は約100mgの用量で2週間ごとに1回投与される。ある種の実施形態では、抗DLL3剤が、28日サイクルの1日目及び15日目に投与される。

【0092】

一態様では、それを必要とする対象に抗DLL3剤、抗PD-L1抗体、及び場合により1つ以上の化学療法剤を投与することを含むDLL3陽性癌を治療する方法であって、抗DLL3剤が、約10mg～約100mgの用量で3週間ごとに2回、又は約20mg～約200mgの用量で3週間ごとに1回投与される、方法が本明細書に開示される。ある種の実施形態では、抗DLL3剤は、約10mg、約30mg、約50mg、又は約100mgの用量で、3週間ごとに2回、例えば、21日サイクルの1日目及び8日目に投与される。ある種の実施形態では、抗DLL3剤が、約20mg～約100mg(例えば

、約20mg、約60mg、又は約100mg)の用量で3週間ごとに1回、例えば、21日サイクルの1日目に投与される。ある種の実施形態では、抗DLL3剤が、約100mg～約200mg(例えば、約120mg、又は約200mg)の用量で3週間ごとに1回、例えば、21日サイクルの1日目に投与される。

【0093】

抗DLL3剤が抗PD-L1抗体及び場合により1つ以上の化学療法剤と一緒に投与される様々な実施形態では、抗DLL3剤は、抗DLL3剤に関連する潜在的有害作用(例えば、CRS)を最小限に抑えるために、治療開始(例えば、サイクル1)中の段階用量レジメンに従って投与することができる。したがって、ある種の実施形態では、抗DLL3剤は、治療のサイクル1で以下のレジメンに従って21日サイクルで投与される：1日目に0mg又は約1mgの第1の用量、8日目に約1mg～約100mgの第2の用量、及び15日目に約10mg～約200mgの第3の用量。ある種の実施形態では、抗DLL3剤は、サイクル1の以下のレジメンに従って投与される：1日目に約1mgの第1の用量、8日目に約10mg～約100mgの第2の用量、及び15日目に約10mg～約100mgの第3の用量。ある種の実施形態では、抗DLL3剤は、サイクル1の以下のレジメンに従って投与される：1日目に約1mgの第1の用量、8日目に約10mg～約100mgの第2の用量、及び15日目に約20mg～約200mgの第3の用量。サイクル1レジメンの各々は、上記の抗DLL3剤の2週間ごとに1回、3週間ごとに2回、又は3週間ごとに1回のレジメンの前に使用することができる。

10

【0094】

抗DLL3剤が抗PD-L1剤及び任意選択の化学療法と組み合わせて投与される特定の好ましい実施形態では、抗DLL3剤は、治療のサイクル1で以下のレジメンに従って21日サイクルで投与される：1日目に約1mgの第1の用量、8日目に約10mg～約100mgの第2の用量(例えば、20mg)を投与し、15日目に抗DLL3剤を投与しない。或いは、抗DLL3剤が、治療のサイクル1で以下のレジメンに従って21日サイクルで投与される：抗DLL3剤を1日目に投与せず、8日目に約1mgの第1の用量を投与し、15日目に約10mg～約100mgの第2の用量を投与する(例えば、20mg)。そのような実施形態では、抗PD-L1剤(デュルバルマブ又はアテゾリズマブ)が最初に投与され、続いて1つ以上の化学療法剤及び同日に投与される場合は抗DLL3剤が投与される。

20

30

【0095】

ある種の実施形態では、DLL3陽性癌を治療する方法であって、それを必要とする対象に抗DLL3剤、抗PD-L1抗体、及び場合により1つ以上の化学療法剤を投与することを含み、抗DLL3剤を以下のレジメンに従って投与する方法が本明細書に開示される：a)サイクル1(21日間)：1日目に約1mgの第1の用量、8日目に第2の用量、15日目に第3の用量、b)サイクル2及びサイクル3(各サイクルは21日間)：各サイクルの1日目の第4の用量及び8日目の第5の用量、並びにc)サイクル4から開始してその後の28日サイクルで2週間ごとに1回の1つ以上のその後の用量であって、第2、第3、第4、第5及び1つ以上のその後の用量が同じであり、それぞれ約10mg～約100mg(例えば、約10mg、約30mg、又は約100mg)である、その後の用量。

40

【0096】

ある種の実施形態では、DLL3陽性癌を治療する方法であって、それを必要とする対象に抗DLL3剤、抗PD-L1抗体、及び場合により1つ以上の化学療法剤を投与することを含み、抗DLL3剤が以下のレジメンに従って21日サイクルで投与される、方法が本明細書に開示される：a)サイクル1：1日目に約1mgの第1の用量、8日目に第2の用量、15日目に第3の用量、b)サイクル2及びサイクル3：各サイクルの1日目に第4の用量及び8日目に第5の用量、並びにc)サイクル4から開始してその後、3週間ごとに1回の1つ以上のその後の用量であって、第2、第3、第4、及び第5の用量が同じであり、それぞれ約10mg～約100mg(例えば、約10mg、約30mg、又

50

は約 100 mg) であり、1つ以上のその後の用量が同じであり、それぞれ約 20 mg ~ 約 200 mg (例えば、約 20 mg、約 60 mg、又は約 200 mg) である、その後の用量。

【0097】

ある種の実施形態では、DLL3 陽性癌を治療する方法であって、それを必要とする対象に抗 DLL3 剤、抗 PD-L1 抗体、及び場合により1つ以上の化学療法剤を投与することを含み、抗 DLL3 剤が、以下のレジメンに従って21日サイクルで投与される、方法が本明細書に開示される：a) サイクル1：1日目に約 1 mg の第1の用量、8日目に約 10 mg ~ 約 100 mg の第2の用量、15日目に第3の用量、b) サイクル2 及び サイクル3：各サイクルの1日目に第4の用量、並びにc) サイクル4 から開始してその後、3週間ごとに1回の1つ以上のその後の用量であって、第3、第4、及び1つ以上のその後の用量が同じであり、それぞれ約 20 mg ~ 約 200 mg (例えば、約 20 mg、約 60 mg、又は約 200 mg) である、その後の用量。

10

【0098】

ある種の実施形態では、DLL3 陽性癌を治療する方法であって、それを必要とする対象に抗 DLL3 剤、抗 PD-L1 抗体、及び場合により1つ以上の化学療法剤を投与することを含み、抗 DLL3 剤が以下のレジメンに従って21日サイクルで投与される、方法が本明細書に開示される：a) サイクル1：1日目に約 1 mg の第1の用量、8日目に約 10 mg ~ 約 100 mg の第2の用量(例えば、20 mg)、b) サイクル2 及び サイクル3：各サイクルの1日目に第3の用量、並びにc) サイクル4 から開始してその後、3週間ごとに1回の1つ以上のその後の用量であって、第3及び1つ以上のその後の用量は同じであり、それぞれ約 10 mg ~ 約 100 mg である(例えば、約 20 mg)、その後の用量。

20

【0099】

ある種の実施形態では、DLL3 陽性癌を治療する方法であって、それを必要とする対象に抗 DLL3 剤、抗 PD-L1 抗体、及び場合により1つ以上の化学療法剤を投与することを含み、抗 DLL3 剤が以下のレジメンに従って21日サイクルで投与される、方法が本明細書に開示される。a) サイクル1：8日目に約 1 mg の第1の用量、15日目に約 10 mg ~ 約 100 mg の第2の用量(例えば、20 mg)、b) サイクル2 及び サイクル3：各サイクルの1日目に第3の用量、並びにc) サイクル4 から開始してその後、3週間ごとに1回の1つ以上のその後の用量であって、第3及び1つ以上のその後の用量は同じであり、それぞれ約 10 mg ~ 約 100 mg である(例えば、約 20 mg)、その後の用量。

30

【0100】

抗 DLL3 剤が抗 PD-L1 抗体及び場合により1つ以上の化学療法剤と一緒に投与される様々な実施形態では、抗 PD-L1 抗体は PD-L1 遮断抗体である。そのような抗 PD-L1 抗体の例としては、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、及びアベルマブが挙げられる。ある種の実施形態では、抗 PD-L1 抗体がアテゾリズマブ又はデュルバルマブである。ある種の実施形態では、抗 PD-L1 抗体がデュルバルマブである。本明細書に開示される方法で使用される場合、抗 PD-L1 抗体の用量及びレジメンは、規制当局によって承認されたものと同じである(例えば、FDA)。例えば、アテゾリズマブは、2週間ごとに約 840 mg、又は3週間ごとに約 1200 mg、又は4週間ごとに約 1680 mg の用量で投与することができる。例えば、デュルバルマブは、2週間ごとに約 10 mg / kg、又は3週間ごとに約 1500 mg、又は4週間ごとに約 1500 mg の用量で投与することができる。

40

【0101】

抗 DLL3 剤が抗 PD-L1 抗体及び場合により1つ以上の化学療法剤と一緒に投与される様々な実施形態では、1つ以上の化学療法剤は、アルキル化剤、トポイソメラーゼ阻害剤又はそれらの組合せを含む。ある種の実施形態では、1つ以上の化学療法剤は、白金系薬剤(例えば、シスプラチン、カルボプラチン、又はオキサリプラチン)、トポイソメ

50

ラーゼII阻害剤（例えば、エトポシド）又はそれらの組合せを含む。ある種の実施形態では、1つ以上の化学療法剤は、シスプラチン又はカルボプラチン及びエトポシドを含む。ある種の実施形態では、1つ以上の化学療法剤は、エトポシドである。様々な実施形態では、1つ以上の化学療法剤は、規制機関（例えば、FDA）によって承認された用量及び/又はレジメンに従って投与される。例えば、様々な実施形態では、カルボプラチンは、AUC = 5 mg / ml / 分を達成するのに十分な用量で投与され、エトポシドは、100 mg / m²の用量で投与される。

【0102】

抗DLL3剤は、上記のDLL3標的化剤のいずれかを含む。例えば、抗DLL3剤は、配列番号13及び23のアミノ酸配列を含むか、又は配列番号14、27若しくは32のアミノ酸配列を含むか若しくはそれからなる。様々な実施形態では、DLL3陽性癌には、SCLC又はNEPC等の肺癌が含まれる。ある種の実施形態では、SCLCは、再発性/難治性SCLC（RR SCLC）又は進展型SCLC（ED SCLC）又は限局型SCLCである。ある種の実施形態では、対象は、SCLC、例えばRR SCLC若しくはED SCLC又は限局型SCLCを有するヒトである。

10

【0103】

様々な実施形態では、抗DLL3剤、抗PD-L1抗体及び任意の1つ以上の化学療法剤は、それぞれIV注入によって投与される。ある種の実施形態では、抗DLL3剤は、同日に投与される場合、抗PD-L1抗体及び1つ以上の化学療法剤を投与した後に投与される。

20

【0104】

本明細書に開示される様々な実施形態では、「併用療法」又は「と組み合わせて」は、DLL3陽性癌を有する対象（例えば、ヒト）への別の治療モダリティ（例えば、抗PD-L1抗体及び場合により1つ以上の化学療法剤）に加えて1つの治療モダリティ（例えば、抗DLL3剤）の投与を指す。抗DLL3剤及び抗PD-L1抗体が関与する併用療法では、1つの治療モダリティを、他の治療モダリティの対象への投与前、投与中、又は投与後に投与することができる。しかしながら、そのような併用療法は、ある治療モダリティの投与終了から別の治療モダリティの投与開始までの間に28日以上が経過している状況を含まない。

【0105】

30

c. 抗DLL3剤及び化学療法剤による投与レジメン

抗DLL3剤と1つ以上の化学療法剤との組合せを、それを必要とする対象に投与することを含む、DLL3陽性癌を治療する方法を本明細書に開示する。DLL3を標的とする薬剤としては、本明細書に開示の抗DLL3剤が挙げられ、化学療法剤としては、本明細書に開示のアルキル化剤が挙げられる。ある種の実施形態では、アルキル化剤は、ルルビネクテジンである。

【0106】

ある種の実施形態では、DLL3陽性癌を治療する方法であって、それを必要とする対象に抗DLL3剤及びアルキル化剤を投与することを含み、抗DLL3剤が、約10 mg ~ 約200 mg（例えば、10 mg、20 mg、60 mg、又は100 mg）の用量で2週間ごとに1回対象に投与される、方法が、本明細書に開示される。ある種の実施形態では、抗DLL3剤が、約10 mg ~ 約100 mg（例えば、10 mg、20 mg、60 mg、又は100 mg）の用量で3週間ごとに2回投与される。ある種の実施形態では、抗DLL3剤が、約20 mg ~ 約200 mg（例えば、20 mg、60 mg、100 mg、又は200 mg）の用量で3週間ごとに1回投与される。ある種の実施形態では、抗DLL3剤が、21日サイクルの1日目に投与される。様々な実施形態では、アルキル化剤は、ルルビネクテジンである。

40

【0107】

ある種の実施形態では、方法は、それを必要とする対象に抗DLL3剤及びアルキル化剤を投与することを含み、抗DLL3剤は、以下に従って21日サイクルで対象に投与さ

50

れる：1日目に0mg又は約1mgの第1の用量、8日目に約10mg～約100mgの第2の用量、15日目に約10mg～約200mgの第3の用量、及び22日目に開始し、その後3週間ごとに1回、約10mg～約200mgの1つ以上のその後の用量。ある種の実施形態では、第1の用量は1mgであり、第2の用量は10mg～100mg（例えば、10mg、20mg、60mg、又は100mg）であり、第3の用量は10mg～200mg（例えば、10mg、20mg、60mg、100mg、又は200mg）であり、1つ以上のその後の用量は同じであり、第3の用量（例えば、10mg、20mg、60mg、100mg、又は200mg）と同じである。ある種の実施形態では、方法は、サイクル1及びサイクル2でアルキル化剤のみを投与し、サイクル3以降でアルキル化剤及び抗DLL3剤を投与することを含む。様々な実施形態では、アルキル化剤は、ルルビネクテジンである。様々な実施形態では、ルルビネクテジンは、規制機関（例えば、FDA）によって承認された用量及び/又はレジメンに従って、例えば3週間ごとに1回、約3.2mg/m²、2.6mg/m²、又は2mg/m²の用量で投与することができる。

10

【0108】

抗DLL3剤は、上記のDLL3標的化剤のいずれかを含む。例えば、抗DLL3剤は、配列番号13及び23のアミノ酸配列を含むか、又は配列番号14、27若しくは32のアミノ酸配列を含むか若しくはそれからなる。

【0109】

様々な実施形態では、DLL3陽性癌には、SCLC等の肺癌が含まれる。ある種の実施形態では、SCLCは、再発性/難治性SCLC（RR SCLC）又は進展型SCLC（ED SCLC）である。ある種の実施形態では、対象は、SCLC（例えば、RR SCLC又はED SCLC）を有するヒトである。

20

【0110】

様々な実施形態では、抗DLL3剤及びアルキル化剤（例えば、ルルビネクテジン）が、それぞれIV注入によって投与される。ある種の実施形態では、抗DLL3剤は、同じ日に投与される場合、アルキル化剤の投与後に投与される。

【0111】

本明細書に開示される様々な実施形態では、「併用療法」又は「と組み合わせて」は、DLL3陽性癌を有する対象（例えば、ヒト）への別の治療モダリティ（例えば、ルルビネクテジン等のアルキル化剤）に加えて1つの治療モダリティ（例えば、抗DLL3剤）の投与を指す。抗DLL3剤及びルルビネクテジンが関与する併用療法では、1つの治療モダリティを、他の治療モダリティを対象に投与する前、投与中、又は投与した後に投与することができる。しかしながら、そのような併用療法は、ある治療モダリティの投与終了から別の治療モダリティの投与開始までの間に28日以上が経過している状況を含まない。

30

【0112】

5. 追加の治療剤

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、抗DLL3剤の単独での投与、又は抗PD-L1抗体及び/若しくは化学療法剤との組合せでの投与に伴う有害作用の危険性を防止するための、低減するための、又は軽減するための1つ以上の追加の治療剤の使用を更に含む。抗DLL3剤の使用に伴う主な有害作用はCRSである。CRSのリスクを予防、低減又は緩和するのに有用な1つ以上の追加の治療剤には、コルチコステロイド（例えば、デキサメタゾン）、流体（例えば、生理食塩水）、及び抗IL6抗体（例えば、トシリズマブ又はシルツキシマブ）が含まれる。デキサメタゾンは、全ての段階用量を含む全てのサイクル1用量の抗DLL3剤（例えば、AMG 757）の前にIV投与によって投与され得、生理食塩水（例えば、1リットル）は、サイクル1の全ての抗DLL3（例えば、AMG 757）用量の後にIV投与され得、抗IL6抗体（例えば、トシリズマブ又はシルツキシマブ）は、必要に応じて（例えば、IV流体に反応しない対象に）投与され得る。経口デキサメタゾンによる更なるコルチコステロイド予防が必要に

40

50

応じて実施され得る。デキサメタゾンの例示的な用量には、8 mg / 投与（最大 24 mg / 日）が含まれる。トシリズマブの例示的な用量としては、8 mg / kg（800 mg を超えない）が挙げられる。CRS の症状としては、発熱、吐き気、疲労、頭痛、筋肉痛、倦怠感が挙げられ、これらの症状の治療に有用な治療剤（例えば、発熱に対するパラセタモール / アセトアミノフェン）も使用され得る。ある種の実施形態では、抗DLL3 剤治療に関連する有害作用を軽減又は緩和するためにも使用され得る1つ以上の追加の治療剤として、顆粒球コロニー刺激因子（例えば、フィルグラスチム又はペグフィルグラスチム）が挙げられる。

【0113】

したがって、ある種の実施形態では、本明細書に開示される方法は、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾン、ヒドロコルチゾン、及びデキサメタゾン）、流体（生理食塩水）、及び抗IL6 抗体（例えば、トシリズマブ又はシルツキシマブ）から選択される1つ以上の追加の治療剤を投与することを更に含む。ある種の実施形態では、方法は、コルチコステロイド（例えば、デキサメタゾン）、流体（生理食塩水）、及びトシリズマブ又はシルツキシマブから選択される1つ以上の追加の治療剤を更に含む。ある種の実施形態では、コルチコステロイド、流体及びトシリズマブの1つ以上は、抗DLL3 剤（例えば、AMG 757）が投与されるサイクル1で投与される。

10

【0114】

1つ以上の追加の治療剤を投与する方法のいずれか1つのある種の実施形態では、対象はヒトである。

20

【0115】

6. 治療奏効

DLL3 陽性癌（SCLC 等）を治療するための開示された方法の有効性は、様々な臨床成績、エンドポイント、及び / 又は測定によって評価され得る。これに関して、評価され得る臨床転帰には、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）、客観的奏効（ORR）、病勢制御率（DCR）、奏効期間（DOR）が含まれるが、これらに限定されない。本明細書で使用される「無増悪生存期間（PFS）」という用語は、無作為化から疾患の進行又は死亡の最初の証拠までの時間を指す。本明細書で使用される「全生存期間（OS）」という用語は、無作為化から死亡までの時間を指す。本明細書で使用される「客観的奏効率（ORR）」という用語は、特定の治療が固形腫瘍の病歴を有する患者の腫瘍負荷にどのように影響するかの尺度であり、治療に部分的又は完全に反応する患者の割合を指す。本明細書で使用される「奏効期間（DOR）」という用語は、無作為化から完全奏効又は部分奏効を達成する患者の疾患進行又は死亡までの時間を指す。本明細書で使用される「病勢制御率（DCR）」という用語は、治療的介入が完全奏効、部分奏効、又は安定疾患をもたらした進行癌を有する患者の割合を表す。癌治療に関する臨床エンドポイントは、例えば、De l g a d o A . a n d G u d d a t i , A . K . , e t a l . , A m J C a n c e r R e s 2 0 2 1 ; 1 1 (4) : 1 1 2 1 - 1 1 3 1 に更に記載されている。

30

【0116】

いくつかの態様では、開示される方法は、望ましくは、標準治療（SOC）と比較して、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）、客観的奏効率（ORR）、及び / 又は病勢制御率（DCR）及び奏効期間（DOR）のうちの1つ以上を増大させる。例えば、抗DLL3 剤をSCLC の一次治療として使用する場合（例えば、抗DLL3 剤を抗PD L1 と併用し、場合により、事前の全身治療を受けていない患者を治療する化学療法剤）、開示の方法は、望ましくは、少なくとも約65%のORR（例えば、約65% ~ 約70%）、約5ヶ月を超えるPFS 中央値（例えば、7ヶ月以上）、及び少なくとも約13ヶ月、例えば約13 ~ 15ヶ月又は約16 ~ 18ヶ月のOS 中央値をもたらす。抗DLL3 剤をSCLC に対する三次治療として投与する場合（例えば、2つ以上の事前治療を受けており、再発した患者を治療する抗DLL3 剤単独療法）、この方法は、望ましくは、少なくとも約20%のORR（例えば、約24%以上）、約6ヶ月を超えるPFS 中央

40

50

値、及び少なくとも約7.5ヶ月のOS中央値（例えば、8ヶ月以上）をもたらす。

【0117】

7. 製造物品

本明細書で開示されているのは、(a)抗DLL3剤（例えば、AMG 757）を含む容器；及び(b)抗DLL3剤（例えば、AMG 757）を投与することによって対象のDLL3陽性癌を治療する（又はSCLC若しくはNEPCを治療する）ための説明書を有する添付文書を含む製造物品であって、説明書が、抗DLL3剤を約10mg～約100mg（例えば、10mg、30mg、又は100mg）の用量で3週間ごとに2回、例えば21日サイクルの1日目及び8日目に対象に投与することを規定している、製造物品である。ある種の実施形態では、説明書が、抗DLL3剤を約20mg～約200mg（例えば、20mg、60mg、100mg、160mg、又は200mg）の用量で3週間ごとに1回、例えば21日サイクルの1日目に対象に投与することを規定する。ある種の実施形態では、説明書は、抗DLL3剤が対象に投与される第1のサイクルにおいて、抗DLL3剤が2～7日間にわたって（例えば、3日間にわたって）延長された静脈内注入によって投与されることを更に規定する。ある種の実施形態では、説明書は、抗DLL3剤を1段階投与レジメン：1日目に1mg、8日目に第2の用量、及び15日目に第3の用量に従ってサイクル1（21日サイクル）で投与することを更に規定し、第2及び第3の用量は同じであり、それぞれ約10mg～約100mgである。

10

【0118】

ある種の実施形態では、製造物品は、(a)抗DLL3剤（例えば、AMG 757）を含む容器；及び(b)抗DLL3剤（例えば、AMG 757）を抗PD-L1抗体（例えば、アテゾリズマブ又はデュルバルマブ）と組み合わせて対象に投与することによって、対象のDLL3陽性癌を治療する（又はSCLCを治療する）ための説明書を有する送付文書を含み、説明書は、抗DLL3剤を約20mg～約200mg（例えば、20mg、60mg、100mg、160mg、又は200mg）の用量で3週間ごとに1回、例えば21日サイクルの1日目に、対象に投与することを規定している。ある種の実施形態では、説明書は、抗DLL3剤を約10mg～約100mgの用量で3週間ごとに2回、例えば21日サイクルの1日目及び8日目に対象に投与することを規定する。ある種の実施形態では、説明書は、抗DLL3剤を約10mg～約100mgの用量で2週間ごとに1回、例えば28日サイクルの1日目及び15日目に対象に投与することを規定する。ある種の実施形態では、説明書は、1つ以上の化学療法剤（例えば、カルボプラチン又はシスプラチン及び/又はエトポシド）が、抗DLL3剤及び抗PD-L1剤と組み合わせて対象に投与されることを更に規定する。様々な実施形態では、添付文書は、抗DLL3剤（例えば、AMG 757）を化学免疫療法と組み合わせて投与し、続いて抗DLL3剤+抗PD-L1剤の維持サイクルを行うことを規定し得る。或いは、添付文書は、抗DLL3剤（例えば、AMG 757）を、標準治療化学免疫療法後の維持療法のみとして抗PD-L1剤と組み合わせて投与することを規定し得る。抗DLL3剤及び抗PD-L1剤が維持療法のみとして使用される実施形態では、添付文書は、少なくとも4サイクル（例えば、4～6サイクル）の白金系化学療法、エトポシド及び抗PD-L1剤を受けたことがあり、疾患進行を経験していない対象が適格であること、並びに一次治療抗PD-L1剤にアクセスすることがなく、白金系化学療法及びエトポシドを4～6サイクル受けた対象も適格であることを更に規定し得る。更に、維持療法のためのために、添付文書は、化学療法の最後のサイクルの開始から8週間以内に治療のサイクル1の1日目を開始することを更に指定し得る。添付文書は、抗DLL3剤が投与されるサイクル1の1日目の少なくとも7日前に放射線が完了し、対象が中枢神経系（CNS）症状の管理のためにステロイドを必要としていない場合、予防的頭蓋放射線が許容されることを更に指定し得る。

20

30

40

【0119】

様々な実施形態では、添付文書は、サイクル1及び/又はサイクル2で抗DLL3剤（例えば、AMG 757）を投与した後、最大約48時間（例えば、約24時間、12時間、又は8時間）にわたって対象を入院させ、モニタリングするように更に指示すること

50

ができる。例えば、添付文書は、サイクル1での抗DLL3剤の最初の2回又は3回の投与後、最大約48時間（例えば、約24時間、12時間、又は8時間）にわたって対象を入院させ、モニタリングするように指示し得る。様々な実施形態では、添付文書は、サイクル1での抗DLL3剤（例えば、AMG 757）の投与後の対象のIL-6、IL-8、IL-10、TNF-及びIFN-g等の1つ以上のサイトカイン（例えば、対象の血液又は血清中の1つ以上のサイトカインのレベル）を測定又は試験し、サイトカインのいずれかのレベルのいずれかが正常な基準レベルを上回る場合、対象を最大約48時間（例えば、約24時間、12時間、又は8時間）入院させ、モニタリングすることを更に指示し得る。例えば、添付文書は、サイクル1での抗DLL3剤（例えば、AMG 757）の投与後に対象のIL-10を測定又は試験し、IL-10のレベルが正常な基準レ

10

【0120】

ある種の実施形態では、製造物品は、(a)抗DLL3剤（例えば、AMG 757）を含む容器；及び(b)抗DLL3剤（例えば、AMG 757）をアルキル化剤（例えば、ルルビネクテジン）と組み合わせて投与することによって、対象のDLL3陽性癌を治療する（又はSCLCを治療する）ための説明を有する添付文書を含み、説明書は、抗DLL3剤が、3週間ごとに1回、例えば21日サイクルの1日目に、約20mg～約200mg（例えば、20mg、60mg、100mg、160mg、又は200mg）の

20

【0121】

様々な実施形態では、容器は、約1mg、5mg、10mg、又は25mgの量の抗DLL3剤（例えば、AMG 757）を含み、例えば、抗DLL3剤は、容器（例えば、バイアル）当たり1、5、10、又は25mgの抗DLL3剤を含有する滅菌された単回使用の保存料を含まない凍結乾燥製剤として供給される。様々な実施形態では、説明書は、凍結乾燥製剤が注射用滅菌水で再構成されることを規定する。様々な実施形態では、命令は、対象がヒト（例えば、SCLCを有するヒト）であることを規定する。

【0122】

8. 対象

30

本明細書に開示される方法の様々な場合において、対象は、ヒト対象である。例示的な実施形態では、ヒト対象はDLL3陽性癌を有する。例示的な実施形態では、DLL3陽性癌が小細胞肺癌（SCLC）又は神経内分泌前立腺癌（NEPC）である。例示的な場合では、ヒト対象は、SCLC、場合により、組織学的又は細胞学的に確認されたSCLCを有する。様々な態様では、ヒトは、男性若しくは女性であり、且つ/又はSCLCを有する18歳以上である。例示的な態様では、ヒト対象は、白金系化学療法を受けている。例示的な態様では、ヒト対象は、PD-L1阻害剤を伴う、又は伴わない少なくとも1つの白金系化学療法後に進行又は再発したRR SCLCを場合により有する。例示的な態様では、ヒト対象は、ES-SCLC、場合により組織学的又は細胞学的に確認されたES SCLCを有する。例示的な態様では、ヒト対象は、ES-SCLCを有し、ES-SCLCに対する事前の全身治療を受けていない。例示的な事例では、ヒト対象は、0～1のEastern Cooperative Oncology Group (ECOG) パフォーマンスステータスを有する (Oken et al., Am J Clin Oncol 5: 649-655 (1982))。様々な態様では、ヒト対象は、治療を受けている1つ以上の脳転移を有している。様々な態様では、ヒト対象は、肝転移を有している。様々な態様では、白金系化学療法は、カルボプラチン又はシスプラチン又は白金-イリノテカンを含む。他の例示的な例では、ヒト対象は、転移性デノボ又は治療下で発現するNEPC等のNEPCを有する。場合により、対象は、デノボNEPCのための白金含有レジメン（NEPC診断時、前立腺癌の事前の診断又は治療を有していなかった）又は治療下で発現した場合はアンドロゲンシグナル伝達阻害剤（例えば、アピラテロン、エ

40

50

ンザルタミド、ダロルタミド及び/又はアパルタミド) (NEPC診断の前に前立腺癌の以前の診断を有していた)を含む事前の全身治療の少なくとも1種類を受けている。

【0123】

9. 癌

様々な態様では、本開示の方法によって治療される癌は、DLL3陽性癌(例えば、SCLC及びNEPC)である。様々な例において、本開示の方法によって治療される癌は、小細胞肺癌(SCLC)等の肺癌である。例示的な態様では、SCLCは、組織学的又は細胞学的に確認されたSCLCである。場合により、SCLCは、修正されたResponse Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1により測定可能であり、ここで、測定可能な病変には、(a)軸面の一次元で正確且つ連続的に測定できる明確な境界を有する非結節性病変(スキャンスライス厚 5 mmの磁気共鳴画像法/コンピュータ断層撮影(MRI/CT)によって測定された最長直径 10 mm)及び/若しくは(b)MRI/CT上で長軸(短軸)に垂直な最長直径 15 mmの結節性病変が含まれ、並びに/又は単純な嚢胞、胸水/心嚢水及び腹水は除外される。様々な実施形態では、本開示の方法によって治療される癌は、転移性デノボ又は治療下で発現するNEPC等の神経内分泌前立腺癌(NEPC)である。例示的な実施形態では、NEPCは、組織学的に診断される小細胞NEPC、又は大部分の腫瘍試料中のクロモグラニン及び/若しくはシナプトフィジンに対する陽性免疫組織化学染色、又は免疫組織化学(IHC)若しくはベースライン腫瘍組織若しくは循環腫瘍DNA(ctDNA)のゲノム分析によるTp53、RB1、及び/若しくはPTENの2以上の変化によって定義される神経内分泌分化を伴う前立腺癌である。

【実施例】

【0124】

実施例1 AMG 757を用いた臨床実験

試験20160232は、SCLCを有する対象におけるAMG 757を評価する非盲検、漸増、複数回用量の第1相試験である。この試験には、下記の2つの適応症が存在する：A：再発性/難治性の小細胞肺癌(RR SCLC)、及びB：進展型SCLC(ED SCLC)。

【0125】

主要エンドポイント：用量制限毒性(DLT)、治療上緊急性の有害事象(AE)、治療に関連するAE、並びにバイタルサイン、ECG、身体検査、及び臨床検査における臨床的に有意な変化。

【0126】

副次的エンドポイント：適応症A及びBの場合：(1)静脈内投与後のAMG 757のPKパラメータ、例えば、限定されないが、最大観察濃度(C_{max})、最小観察濃度(C_{min})、2週間の投与間隔にわたる濃度-時間曲線下面積(AUC)、複数回投与後の蓄積、及び可能な場合には半減期(t_{1/2})、(2)修正Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1に従った客観的奏効(OR)、(3)奏効期間(DOR)、並びに(4)1年間の無増悪生存期間(PFS)、並びに(5)1年間の全生存期間(OS)。適応症Bの場合のみ：無再発生存期間(RFS)。

【0127】

探索的エンドポイント：適応症A及びBの場合：(1)抗AMG 757抗体形成の発生、(2)血液中のタンパク質、核酸及び細胞バイオマーカー(例えば、サイトカイン、リンパ球の状態、CTC、sDLL3)の変化、(3)ベースラインでの腫瘍組織中における細胞表面タンパク質発現(例えばDLL3)及び腫瘍浸潤リンパ球の状態。適応症Bの場合のみ：AMG 757治療前のT細胞サイトカイン産生に対する以前の化学療法の効果。CRSの発生率(CRS緩和戦略を評価する部分のみ)。

【0128】

試験20160323の重要な適格基準を以下の表3に要約する。

【 0 1 2 9 】

【 表 3 - 1 】

表 3 主要な適格基準

主要な組入れ基準	主要な除外基準
組織学的又は細胞学的に小細胞肺癌 (SCLC)が確認される 18 歳以上の男性又は女性	AMG 757 の初回投与前の過去 2 年以内の他の悪性腫瘍の病歴(例外あり)
パート A:白金系化学療法後に進行又は再発した RR SCLC	AMG 757 の最初の投与から 28 日以内の大手術
パート B:試験 1 日目の 28 日前以上の化学療法の最終用量を用いた 6 サイクル以下の第 1 治療の白金系化学療法後に進行中の臨床的利益(安定疾患[SD]、部分奏効[PR]、又は完全奏効[CR])を有する ED SCLC(第 1 治療の強化設定)	未治療又は症候性の脳転移及び軟髄膜疾患
Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG)パフォーマンスステータス 0~2	事前の抗癌療法:任意の事前の抗癌療法と AMG 757 の初回投与との間に少なくとも 28 日間が経過していなければならない
治療された脳転移を有する対象は、定義された基準を満たす限り適格である。	
プロトコルで定義された適切な臓器機能	

10

20

【 0 1 3 0 】

AMG 757 (0.003 ~ 100.0 mg) を、1 回以上の白金系レジメン後に進行した SCLC 患者に 2 週間ごと ± 段階投与で静脈内投与した。抗腫瘍活性を、修正 RECIST 1.1 を使用して評価した。無増悪生存期間 (PFS) 及び全生存期間 (OS) を、カプラン・マイヤー法を用いて推定した。腫瘍 DLT 3 発現を免疫組織化学によって評価した。T 細胞活性化及びサイトカインプロファイルの評価した。AMG 757 又はタルタマブの投与は、疾患の進行、許容できない副作用、又は同意の撤回まで継続した。

30

【 0 1 3 1 】

分析には、漸増コホート及び拡大コホートに登録された患者が含まれた。データカットオフは 2022 年 7 月 19 日であった。2 パラメータベイズロジスティック回帰モデル (BLRM) モデルが線量探索を誘導した。安全性データは継続的に検討された。用量レベル検討会議 (DLRM) において、治験依頼者は、現場の治験責任医師と相談して、用量漸増決定を行う前に、BLRM 推奨用量レベル及びコホート別の全ての利用可能な累積データを検討した。全ての対象で観察された AE 及び DLT を、全ての DLRM に継続的且つ完全に統合して評価した。100 mg の全体的な利益 - リスクプロファイルに基づいて、これを拡大用量として更に評価することにした。選択された人口統計、安全性、薬物動態 (PK)、薬力学、及びバイオマーカーデータについて記述統計を提供する。カプラン・マイヤー法を使用して、ブルックマイヤー及びクローリー法を使用して計算された信頼区間 (CI) を用いて、事象エンドポイントまでの時間の中央値及びパーセンタイルを推定した。

40

【 0 1 3 2 】

最大耐量 (MTD) は、ベイズロジスティック回帰モデル (BLRM) を考慮して治験責任医師及び試験チームが共同で決定した安全と考えられる最大用量である。

50

【0133】

有害事象は、有害事象共通用語規準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (CTCAE)、バージョン4.0を使用して等級付けした。CRS事象を、Lee基準を使用して等級付けした。

【0134】

更に、サイトカイン放出症候群 (CRS)、好中球減少症、及び神経学的事象を、Amgen MedDRA Query narrow (AMQN) 検索アプローチを使用してこの試験において関心のある事象としてモニタリングした。全ての事象を、MedDRAバージョン24.1を使用してコード化した。AMQN探索によるサイトカイン放出症候群には、サイトカイン異常、サイトカイン放出症候群、サイトカインストーム、及びサイトカイン試験が含まれる。CRS事象を、CRS Lee et al. (2014) 基準を使用して等級付けした。好中球減少症は、AMQN探索に基づき、CTCAEバージョン4.0を使用して等級付けした。神経学的事象は、「直接神経毒性による中枢神経精神医学的事象」AMQN探索に基づき、CTCAEバージョン4.0を用いて等級付けした。

10

【0135】

本明細書に開示される有効性データは、現地の治験責任医師の評価に基づいた。データカットオフ日が評価のための時間を与えるために第1の投与日の少なくとも9週間後であった場合、患者を有効性について評価可能であると定義した。

【0136】

T細胞及び末梢サイトカインの探索的分析を、連続的に採取した血液試料に対して行った。

20

【0137】

免疫原性評価のために、タルラタマブを受けた患者からの血液試料を、試験1日目 (投与前) 及び検証された電気化学発光架橋免疫アッセイを用いた抗タルラタマブ結合抗体の検出のための試験中の複数の時点で採取した。

【0138】

免疫細胞及びサイトカイン分析

EDTAチューブに採取した全血試料を、試験プロトコルで指定された評価スケジュールに従って採取した。フローサイトメトリ検証パネルを使用して、蛍光標識抗体CD4 BV510 (クローンSK3、BD Biosciences)、CD8 BV605 (クローンSK1、BD Biosciences)、CD3 Alexa Fluor 700 (クローンSK7、BioLegend)、及びCD279 (PD-1) BB515 (クローンEH12.1、BD Biosciences) を使用して全血試料を染色した。データは、BD FACSCantoフローサイトメータでQ2 Solutions Laboratories Europeで一元的に取得した。サイトカイン産生を評価するために、血清試料を採取し、IFN レベルを、Meso Scale Discovery (MSD) V-plex炎症促進パネル1を使用して評価した。アッセイは、製造者の説明書に従って実施した。簡単に記載すると、試料を希釈剤2 (MSD) で1:2に希釈した。希釈した試料及び標準を、10個の規定スポットに独立してプレコートした捕捉抗体を含む96ウェルプレートに二連で添加し、周囲温度で2時間インキュベートした。プレートを洗浄緩衝液で3回洗浄し、検出抗体混合物を各ウェルに添加し、プレートを周囲温度で2時間インキュベートした。プレートを洗浄緩衝液で3回洗浄し、2x Read Buffer T (MSD) を各ウェルに添加し、MSDプレートリーダーで読み取った。濃度は、2.61~542,720 pg/mLの確立された範囲内の標準曲線から外挿した。

30

40

【0139】

サイトカイン放出症候群 (CRS) の特性決定

タルラタマブの初回投与後24時間以内のサイトカインレベルとサイクル1でのCRSの発生との相関を調べるために、分析を行った。タルラタマブの第1の用量として1mg

50

及びサイクル1のその後の用量で1～100mgを投与されたコホートをこの分析に含めた。

【0140】

サイトカイン分析のために24時間までの時点で血清を採取した。CRSの発生率、発症までの時間、重症度、管理、及び再発を評価した。タルラタマブの初回投与後24時間以内の血清ピークレベル及び上昇速度を、サイクル1でCRSを有する患者対CRSを有さない患者における一連の可溶性因子について評価した。1mgの初期投与コホートからの患者を含めた。

【0141】

偽発見率補正を用いたKruskal Wallis (KW) ランクベースの試験を使用して、CRSカテゴリー及びCRSカテゴリーなしからの分析物値が異なる分布に由来するかどうかを同定した。偽発見率補正と共にJonckheere-terpstra (JT) 傾向検定を利用して、CRSなしからCRSバケットへの分析物値の増加傾向を同定した。単変量ロジスティック回帰を利用して、各分析物の拡大速度及びピークが投与後のサイクル1でのCRSの発生を予測するかどうかを決定した。

10

【0142】

結果

2022年7月19日現在、107名の患者が、用量漸増(0.003～100mg; n=73)コホート及び拡大(100mg; n=34)コホートにおいてタルラタマブを投与されている(図1)。段階的投与を、以前のコホートにおいて観察されたサイトカイン放出症候群(CRS)のために、3mgコホート(導入用量として1mgを使用し、その後、8日目、15日目、及びその後のQ2Wに目標用量を使用)から開始して利用した。サイトカイン放出症候群(CRS)は、その作用機序(MOA)によるタルラタマブの予想されるリスクである。

20

【0143】

ベースライン特性を表3に要約する。年齢中央値は63歳(範囲、32～80)であった。ECOGパフォーマンスステータスは、患者の99%において0～1であった。70%を超える患者が2種類以上の事前治療を受けており、25%が白金抵抗性であり、50%が事前のPD-1/PD-L1阻害剤を受けていた。

【0144】

追跡調査の中央値は8.7ヶ月(範囲、0.2～31.8)であった。治療は、疾患進行のために最も一般的には92名の患者(86%)で中止された(n=77[72%])。データカットオフ時に、47名の患者(43.9%)が死亡のため試験を終了していた。開始した治療サイクルの中央値は3であった(四分位範囲[IQR]: 1, 8)及び投与されたタルラタマブの用量数の中央値は6(IQR: 3, 16)であった。

30

【0145】

40

50

【表 3 - 2】

表 3 患者の人口統計及びベースライン特性

	全患者 (N=107)
年齢、歳	
中央値(IQR)	63.0 (58.0, 69.0)
性別、n(%)	
男性	61 (57%)
女性	46 (43%)
人種、n(%)	
白人	86 (80%)
アジア系	13 (12%)
黒人/アフリカ系アメリカ人	3 (3%)
その他	5 (5%)
民族性、n(%)	
ヒスパニック系/ラテンアメリカ系	2 (2%)
非ヒスパニック系/ラテンアメリカ系	105 (98%)
喫煙歴、n(%)	
なし	10 (9%)
現在	14 (13%)
以前	81 (76%)
欠落	2 (2%)
ECOG パフォーマンスステータス、n(%)	
0	40 (37%)
1	66 (62%)
2	1 (1%)

10

20

【 0 1 4 6 】

30

40

50

【表 3 - 3】

	全患者 (N=107)
治療の先行ライン	
中央値(IQR)	2.0 (1.0, 3.0)
1, n(%)	30 (28%)
2, n(%)	45 (42%)
≥3, n(%)	32 (30%)
最近のラインの白金治療患者、n(%)	
白金感受性	54 (51%)
白金耐性	22 (21%)
白金不応性	26 (25%)
評価不能/欠落	4 (4%)
事前の放射線療法、n(%)	
あり	85 (79%)
なし	22 (21%)
事前の抗 PD-1 又は抗 PD-L1、n(%)	
あり	53 (50%)
なし	54 (51%)
ベースラインにおける転移性、n(%)	
あり	100 (94%)
脳転移	27 (25%)
肝転移	54 (51%)
なし	7 (7%)
治療された脳転移の病歴	
あり	39 (36%)
なし	68 (64%)
進行期疾患、n(%)*	
	100 (94%)
ベースラインでの標的病変の直径の合計、mm	
中央値(IQR)	75.0 (43.0, 108.0)

*ベースラインで 1 名の患者について疾患の病期が不明である。

ECOG、Eastern Cooperative Oncology Group、IQR、四分位範囲;PD-1、プログラム細胞死タンパク質 1;PD-L1、プログラム細胞死リガンド 1。

【 0 1 4 7 】

上記のように、新鮮な生検又は保管された生検に対して、遡及的 D L L 3 免疫組織化学分析を行った。D L L 3 を 9 0 名の評価可能な患者のうち 8 5 名 (9 4 %) において発現させた (1 % 以上) 。 Hスコアの中央値は 1 8 6 (範囲、 0 ~ 3 0 0) であり、腫瘍細胞陽性の中央値は 9 5 % (範囲、 0 ~ 1 0 0 %) であった。

【 0 1 4 8 】

安全性と忍容性

D L T は、肺臓炎 (n = 1 [前回投与量 0 . 3 m g]) 、アラニンアミノトランスフェラーゼの増加 (n = 1 [1 m g]) 、 C R S (n = 1 [1 m g]) 、脳症 (n = 1 [1 0 m g]) 、悪寒、発熱、及び好中球減少症 (各 n = 1 [1 0 0 m g]) を含む 6 名の患者で発生した。最大耐量 (M T D) に達せず、最大用量 (1 0 0 m g) を拡大コホートにおいて評価した。 4 名の患者 (3 . 7 %) が脳症 (n = 1) 、免疫エフェクター細胞関連神経毒性 (I C A N S) (n = 1) 及び肺臓炎 (n = 2) の A E のためにタルラタマブを中止し、これらは全て治療関連であった。以前のカルボプラチン / エトポシド化学療法、慢性閉塞性肺疾患、並びに肺及び胸膜結節への放射線の病歴を有する 7 0 歳の男性において、単一の G 5 肺臓炎事象が記録された。事象の発症は、 2 回目のタルラタマブ治療 (両方と

10

20

30

40

50

も 0.3 mg の用量) の 3 日後のサイクル 1 の 18 日目であり、肺及び脊髄圧迫を引き起こす胸部脊椎の軟組織塊への緊急の緩和的放射線を必要とする肺臓炎時の臨床的に有意な疾患進行によって混乱した。死亡原因は、治験責任医師によって疾患進行及び肺臓炎に起因するとされた。肺臓炎の更なる G 3 及び 3 つの更なる G 2 T E A E が観察された (肺臓炎の全発生率 5 / 107 [4.7%])。G 2 肺臓炎を有する患者のうちで、1 名の患者は神経毒性 (肺臓炎ではない) のために治療を終了し、1 名の患者は、P D のための中断前に肺臓炎の消散を有し、1 名の患者は、用量を変更することなく治療を再開した。

【 0 1 4 9 】

何らかの原因 / グレードの T E A E が 107 名の患者で発生した (100%)。最も一般的なものは、C R S (56 名の患者 [52.3%])、発熱 (43 [40.2%])、便秘 (33 [30.8%]) 及び疲労 (32 [29.9%]) であった。グレード 3 以上の A E が 61 名の患者 (57.0%) で発生し、最も一般的なものは好中球減少症 (8.4%)、リンパ球数の減少 (6.5%)、及び高血圧 (5.6%) であった。重篤な有害事象 (S A E) が 55 名の患者 (51.4%) で発生した。T E A E は、9 名の患者 (8.4%) において用量減少をもたらし、4 名 (3.7%) が C R S 関連減少を有した。用量中断は 20 名の患者 (18.7%) で起こり、最も一般的には好中球減少症及び好中球数の減少であった。任意のグレード及びグレード 3 以上の T R A E が、それぞれ 97 名 (90.7%) 及び 33 名 (30.8%) の患者で発生した。

【 0 1 5 0 】

C R S、好中球減少症、及び神経学的事象を、タルラタマブ、他の B i T E (商標) 分子、及び他の T 細胞関連療法による前臨床、臨床、及び機構データに基づいて関心のある事象としてモニタリングした。Amgen MedDRA Query narrow (A M Q N) 検索を行って、標準的なシステム器官クラスの単一の好ましい用語の安全性報告 (上で定義され、表 4 に要約される) を補足した。C R S の可能性を改善するための措置には、一部の患者における予防的コルチコステロイド (サイクル 1 のみ) 及び I V 水和が含まれた。グレード 2 以上の治療下で発現した C R S が 15 名の患者 (14.0%) で報告され、グレード 3 の C R S が 1 名の患者 (0.9%) で報告され、グレード 4 又は 5 の C R S は報告されていない。任意のグレードの C R S (n = 56) について、最初の発症までの時間の中央値は、記録された日付に基づいて最初の投与の 2 日後 (範囲、1 ~ 30 日) であり、より正確な時間ベースの報告を実施して C R S をより良好に特徴付け、時間毎のデータが利用可能な患者のサブセットにおいて発症までの時間の中央値は 17.5 時間であった (n = 47)。C R S は一過性 (持続期間の中央値、3 日間 [I Q R : 2 ~ 4 日]) であり、全ての場合において消散した。8 名の患者 (7.5%) が C R S のためにトシリズマブを受けた。C R S は主にサイクル 1 に限定されていた。合計 5 名の患者 (4.7%) がサイクル 2 で C R S を有しており、これらの患者のうち 4 名はサイクル 1 でも C R S を有していたが、1 名の患者はサイクル 2 以降で初めて C R S を経験した。任意のグレードの治療下で発現した神経学的 A E が 75 名の患者 (70.1%) で発生し、ほとんどがグレード 1 であり、味覚異常 (29.0%)、頭痛 (19.6%)、及びめまい (10.3%) が最も一般的であった。グレード 3 以上の治療下で発現した神経学的事象が 12 名の患者 (11.2%) で発生し、これには錯乱状態 (4.7%)、せん妄 (1.9%) 及び脳症 (1.9%) が含まれる。1 名の対象はグレード 4 の神経学的事象 (錯乱) を有し、グレード 5 を有していなかった。グレード 3 以上の神経学的 A E は全て消散し、1 名の対象は G 3 脳症のためにタルラタマブを中止し、2 名の他の対象は低用量で治療を継続した。G 2 I C A N S は、1 名の対象において中断をもたらす他の神経学的原因であった。何らかの悪性度の神経学的事象の最初の発症は、ほとんどが治療の最初の 30 日間 (中央値、9 日 [I Q R、2 ~ 29 日]) 以内であり、持続期間の中央値は 5 日間 (I Q R、2 ~ 15 日) であった。グレード 3 以上の好中球減少症が 11 名の患者 (10.3%) で発生した。最初のタルラタマブ投与後 30 日 (I Q R、21 ~ 31 日) の中央値で何らかのグレードの好中球減少症の発症が起こり、持続期間の中央値は 7 日 (I Q R、4 ~ 13) であり、全体で、10 名の患者 (9.3%) が G - C S F を受けた。発熱性好中

10

20

30

40

50

球減少症が1名の患者で発生し、治療に関連するとは考えられなかった。

【0151】

【表4-1】

表4.治療下で発現した有害事象(選択された用語については、好ましい用語及びAMQ)

	全患者 (N=107)				
	任意のグ レード	グレード ≥2	グレード ≥3	グレード ≥4	グレード5
治療中に生じたあらゆる原因の 有害事象*					
任意	107 (100%)	94 (88%)	61 (57%)	13 (12%)	1 (1%)
重度	55 (51%)	44 (41%)	30 (28%)	7 (7%)	1 (1%)
結果として中断	4 (4%)	4 (4%)	3 (3%)	0 (0.0)	0 (0.0)
治療中に発生したあらゆる原因 の有害事象(患者の10%超でい ずれかのグレード又は5%超で 3以上のグレード)*					
サイトカイン放出症候群	56 (52%)	15 (14%)	1 (1%)	0	0
発熱	43 (40%)	11 (10%)	2 (2%)	0	0
便秘	33 (31%)	8 (8%)	0	0	0
疲労	32 (30%)	15 (14%)	4 (4%)	0	0
悪心	31 (29%)	6 (6%)	1 (1%)	0	0
味覚異常	31 (29%)	6 (6%)	0	0	0
食欲の低下	29 (27%)	15 (14%)	0	0	0

10

20

30

40

50

【0152】

【表 4 - 2】

	全患者 (N=107)				
	任意の グレード	グレード ≥2	グレード ≥3	グレード ≥4	グレード 5
貧血	22 (21%)	17 (16%)	4 (4%)	0	0
頭痛	21 (20%)	1 (1%)	0	0	0
体重減少	19 (18%)	8 (8%)	1 (1%)	0	0
呼吸困難	18 (17%)	8 (8%)	4 (4%)	0	0
無力	17 (16%)	11 (10%)	2 (2%)	0	0
嘔吐	16 (15%)	3 (3%)	1 (1%)	0	0
関節痛	15 (14%)	2 (2%)	0	0	0
背部痛	14 (13%)	7 (7%)	0	0	0
低血圧	14 (13%)	7 (7%)	0	0	0
咳	14 (13%)	2 (2%)	0	0	0
高血圧	13 (12%)	9 (8%)	6 (6%)	0	0
好中球減少症	12 (11%)	11 (10%)	9 (8%)	3 (3%)	0
低ナトリウム血症	12 (11%)	7 (7%)	5 (5%)	0	0
白血球数減少	11 (10%)	9 (8%)	5 (5%)	1 (1%)	0
下痢	11 (10%)	3 (3%)	1 (1%)	0	0
めまい	11 (10%)	2 (2%)	0	0	0
リンパ球数減少	10 (9%)	8 (8%)	7 (7%)	3 (3%)	0
あらゆる原因の関心のある有害事象†					
神経学的事象	75 (70%)	29 (27%)	12 (11%)	1 (1%)	0
CRS	56 (52%)	15 (14%)	1 (1%)	0	0
好中球減少症	17 (16%)	16 (15%)	11 (10%)	4 (4%)	0

* 単一の好ましい発生率に基づく。MedDRA バージョン:25.0 を使用してコード化された。CTCAE バージョン 4.0 を使用して等級付けされた有害事象及び Lee et al.(2014)基準を使用して等級付けされた CRS 事象。

† サイトカイン異常、サイトカイン放出症候群、サイトカインストーム、サイトカイン試験を含む AMQ 絞込み検索に基づく CRS。AMQ 絞込み検索に基づく好中球減少症。「直接的な神経毒性による中枢神経精神医学的事象」 AMQ 絞込み検索に基づく神経学的事象。MedDRA バージョン:25.0 を使用してコード化された。CRS Lee et al.(2014)基準を使用して等級付けされた CRS 事象。CTCAE バージョン 4.0 を使用して等級付けされた好中球減少症及び神経学的事象。

AMQ、Amgen MedDRA Query。

【 0 1 5 3 】

有効性

確認された ORR は 23.4% (95% 信頼区間 [CI] : 15.7、32.5) であり、2 例の完全奏効及び 23 例の部分奏効を含む (表 5)。

【 0 1 5 4 】

10

20

30

40

50

【表 5】

表 5. 治験責任医師の評価によるタルラタマブに対する腫瘍応答

応答	中間有効性分析セット* (N = 107)
客観的奏効率、%(95% CI)	
確認された	23% (15.7–32.5)
確認及び未確認	25% (17.3–34.6)
病勢制御率、%(95% CI)	51% (41.5–61.2)
最良総合奏効、n(%)	
確認された完全奏効	2 (2%)
確認された部分奏効	23 (22%)
安定疾患	30 (28%)
進行性疾患	9 (8%)
評価できなかった [†]	34 (32%)
評価なし [‡]	9 (8%)
奏効期間の中央値(IQR)、月	1.81 (1.68–1.91)
客観的奏効期間の中央値(95% CI)、月	12.3 (6.6–14.9)

10

* 中間有効性分析セットは、安全性分析セットのサブセットである。中間有効性分析セットは、データカットオフ日が最初の投与日から少なくとも9週間後である患者を含む。

20

[†]これには、ベースライン後のスキャンでPDを有していたが、更なる確認スキャンを有さなかった32名の患者が含まれる(修正されたRECIST 1.1による未確認PD)。

[‡]画像評価を行わない理由には、同意の撤回(n=5)、死亡(n=2)、臨床PD(n=1)、及び新たな抗癌療法の開始(n=1)が含まれた。

【0155】

図1Aは、評価可能なベースライン後評価を有する患者(n=94)の直径の合計におけるベースラインからの最良の変化率を示す。病勢制御率は51.4%(95%CI: 41.5、61.2)であった。0.3mgの用量から応答が見られ、一般に、3mg以上の用量でより高い応答率が観察された。ベースライン後の評価で標的病変における少なくとも30%の腫瘍縮小が39名の患者(36.4%)で観察された。確認されたレスポナーの中で、TTRの中央値は1.8ヶ月(範囲、1.2~7.4)であり、DORの中央値は12.3ヶ月(95%CI: 6.6、14.9)であった(図1B)。最も長い奏効期間は14.9ヶ月であり、11名の患者(レスポナーの44%)がデータカットオフで継続中の奏効を示した。PFSの中央値はそれぞれ3.7ヶ月(95%CI: 2.1、5.4)であり、OSの中央値は13.2ヶ月(95%CI: 10.5、NE)であった(図2)。合計28名の患者(26.2%)がタルラタマブ後にその後の抗癌療法を受けた。

30

40

【0156】

臨床薬物動態

2022年4月15日現在、用量漸増コホート及び用量拡大コホートからの予備的薬物動態データが101名の患者について利用可能であった。簡潔には、タルラタマブは、血清曝露量のおおよその用量比例的増加を示した。血清タルラタマブ曝露のおおよその定常状態は、隔週の標的レジメン開始の4週間以内に達成され、蓄積は最小限であった。評価された目標用量範囲にわたって定常状態で推定された平均(±SD)終末排出半減期は約5.7(±2.2)日であり、これは非HLE BiTE(商標)分子に対するHLEプラットフォームの意図された半減期延長と一致する。

【0157】

50

免疫原性

入手可能な試料を有する患者のうち、97名中10名(10.3%)が、タルラタマブ投与後に抗タルラタマブ抗体を発現した。99名中2名(2.0%)の患者がベースラインで既存の抗体を有していた。これらの患者では、タルラタマブ曝露又は安全性プロファイルに対する明らかな抗薬物抗体(ADA)の影響はなかった。

【0158】

薬力学

タルラタマブ注入の第1の用量後の薬学的応答は、初期T細胞再分布、T細胞活性化、及び一過性IFN- γ 上昇によって特徴付けられた。段階用量コホートの場合、薬学的応答は、1mg段階用量の最初の投与後に最大であり、目標用量の投与では超えなかった。

10

【0159】

臨床CRSの概要

CRSはほとんどがグレード1(39%)であり、サイクル1で発生し、全ての患者で可逆的であった(表6参照)。CRSは臨床的に管理可能であった。

【0160】

20

30

40

50

【表 6】

表 6

臨床 CRS*要約	全患者 (N = 106)
CRS、n(%)	56 (53)
グレード 1	41 (39)
グレード 2	14 (13)
グレード 3	1 (1)
サイクル 1 で発生†	55 (98)
サイクル 2 以上で発生†	5 (9)
CRS に対して受けた酸素†	3 (5)
CRS 中の低血圧症に対する静脈内輸液の使用†	8 (14)
CRS 中の低血圧症に対する昇圧薬の使用†	2 (4)
CRS に対して受けたトシリズマブ†	8 (14)
分解能‡	56 (100)
CRS 発症の時間の中央値(範囲)、h‡	17.5 (3, 683)
CRS の持続期間の中央値(範囲)、d	3 (1, 22)

CRS のリスクを軽減するために、以下の予防措置のうちの 1 つ以上をサイクル 1 中に使用することができた:経口デキサメタゾンによる追加のコルチコステロイド予防、トシリズマブ、エタネルセプト、又はアセトアミノフェンの投与。

*CRS には、サイトカイン異常、サイトカイン放出症候群、サイトカインストーム、サイトカイン試験が含まれる。

†あらゆるグレードの CRS を有する患者の総数に基づく百分率。

‡発症日時データを有する患者の発症時間(n=47)。

データカットオフ:2022 年 6 月 15 日。

CRS、サイトカイン放出症候群。

【 0 1 6 1 】

サイトカイン及び CRS 分析

バイオマーカー評価可能患者では、IL - 6、IL - 8、IL - 10 及び TNF - についてのベースラインレベルに対する 24 時間以内のピークレベルの比は、サイクル 1 の CRS を有する患者では、有さない患者よりも高い傾向があった(図 3 A ~ 図 3 D)。IL - 10 は、基準正常範囲を上回る有意な上昇を示し、CRS 患者においてより高かった(図 4)。エフェクターサイトカイン IFN - は、前臨床実験におけるその強力な誘導のために調査された(例えば、Gifford MJ, et al. Clin Cancer Res. 2021; 27: 1526 - 1537)。タルラタマブの作用機序から予想され

10

20

30

40

50

るように、IFN- γ 誘導は生理学的範囲を超えており、サイクル1のCRSを有するものとサイクル1のCRSを有しないものとの間で誘導は類似していた(図5A及び5B)。

【0162】

考察

タルタマブは、100mgの拡大用量を通じて広い用量範囲にわたって管理可能な安全性プロファイルを示し、SCLC患者の重度に前治療された集団における有望な奏効率に関連していた。確認された応答は永続的であり、OSは有望であるようであった。全用量(N=107)にわたって、タルタマブを4名の患者(3.7%)のみで中止し、AEのために9名の患者について用量減少を実施した。MTDに達しておらず、最大用量(100mg)を用量拡大コホートにおいて更に評価した。

10

【0163】

CRSは、タルタマブのMOAに基づいて予想された。CRSは、この試験で観察された最も頻繁なTEAEであったが(患者の56%)、一般に低悪性度で一過性であり、典型的には最初のサイクルで発生した。CRSは典型的には可逆的であり、ステロイド、IV輸液、及び解熱薬で管理され、トシリズマブは、タルタマブを投与された107名の患者のうち8名(7.5%)においてCRSを治療するために使用された。好中球減少症は、この試験で観察されたタルタマブに関連するリスクであり、前臨床データに基づいて予想外であり、機序は理解されていない。試験プロトコルは、具体的なモニタリング及び管理のために適宜更新された。好中球減少症の更なる評価は、他の骨髄抑制療法と組み合わせたタルタマブの使用の試験に関連するであろう。免疫エフェクター細胞療法との既知の関連性のために、CRS及び/又は神経AEについて試験患者を評価するために、頻繁な臨床評価の一部として神経学的評価を行った。ほとんどの神経学的AEは軽度であり、治療の中止又は用量の減少を必要とせず自己限定的であったが、グレード3以上の神経学的AEを有する患者は12名(11.2%)であった。神経AEのためにタルタマブを中止した患者が2人いた(脳症、ICANS)。神経学的AEの慎重な評価は、これらの事象をより良好に特徴付け、管理を特に改善し得る危険因子又は介入を特定するために進行中である。

20

【0164】

一次治療後のSCLCに対する承認された治療法はほとんどない。二次治療SCLCにおけるルルビネクテジンの第2相試験では、35%のORR及び5.3ヶ月のDOR中央値が見出された。再発性SCLCにおけるトポテカン対併用化学療法の無作為化試験では、トポテカンORRは24%であり、DORの中央値は3.3ヶ月であった。三次治療以降のSCLCに対するニボルマブ及びペンブロリズマブの米国FDAによる事前の条件付き承認は、それぞれ12%及び19%の奏効率に基づいており、奏効患者の60%超において12ヶ月以上で永続的な奏効が見られた。これらの承認は、その後、生存利益が実証されなかったために取り消された。タルタマブの23%のORR及び12.3ヶ月のDOR中央値は、特に患者の70%超が少なくとも2種類の事前治療を有していたことを考慮すると、他の治療法と十分に比較される。この試験の患者の半数(50%)は、一次治療SCLCにおける現在の診療を表す事前のPD-1/PD-L1療法を受けていた。タルタマブで見られたPFS中央値(3.7ヶ月)にもかかわらず、OS中央値(13.2ヶ月)は比較的高く、以前にルルビネクテジンで報告された9.3ヶ月のOS中央値又はトポテカンによる約6ヶ月のOSと有利に比較されるが、比較の値は試験設計及び患者集団の違いによって制限される。有望なOS利益は、タルタマブに应答する者においてこれまで見られた応答の長い持続性を反映し得るが、より大きな無作為化試験では更なる追跡調査が必要である。短いPFSを有する比較的長いOSの代替的な説明は、タルタマブ後の治療から得られるOS利益であり得るが、これは、この重度に前治療されたコホートでは患者の26.2%しかそのような治療を受けなかったため、主要な要因である可能性は低い。応答及び/又は毒性を予測する臨床的、人口統計学的、及び生物学的因子(例えば、事前治療、DLL3発現)を特定する努力は現在進行中である。DLL3発現の

30

40

50

増加は、臨床的利益のより大きな規模で傾向があるようである。

【0165】

この実施例の結果は、満たされていない医学的ニーズが高い患者におけるタルラタマブの有望な活性を実証し、SCLC及び他の神経内分泌癌における単剤療法としてのタルラタマブのいくつかの進行中の試験につながった。

【0166】

実施例2 小細胞肺癌患者におけるAMG 757の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する第1相試験におけるAMG 757の延長された静脈内注入の試験設計

試験20160232は、SCLCを有する対象におけるAMG 757を評価する非盲検、漸増、複数回用量の第1相試験である。この試験には、下記の2つの適応症が存在する：A：再発性/難治性の小細胞肺癌(RR SCLC)、及びB：進展型SCLC(ED SCLC)。

【0167】

試験の主要、副次的、探索的エンドポイント及び主要な組み入れ基準及び除外基準を実施例1に列挙する。

【0168】

CRSの発生率を低下させるために、サイクル1の投与スケジュールは、本明細書に記載のより長期間の注入期間にわたってAMG 757を投与するように適合される。具体的には、AMG 757は、CRSの発生率及び/又は重症度を低下させるために、サイクル1の1日目の用量の持続静脈内(eIV)注入(例えば、注入期間は2~7日間の範囲である)によって投与される。eIV注入投与は、2、3、5、又は7日間のeIV注入を介して投与される導入用量又は目標用量、引き続いて8日目の段階用量(目標用量に等しい)及び15日目の目標用量のボラスIV注入(例えば、60分間のIV注入)、又は引き続いて15日目の目標用量のボラスIV注入を含む。サイクル1の1日目で開始するeIVアプローチの用量レベルは、72時間にわたって注入した後、8日目及び15日目又は15日目にのみボラスIV注入した約1mg~約200mg(例えば、30mg、又は100mg)の用量を含む。その後、AMG 757は、Q2W(例えば、29日目に開始する)、3週間ごとに2回(例えば、22日目に開始する)、又はQ3W(例えば、22日目に開始する)投与される。eIV用量スケジュール(サイクル1のみ)の概要を以下の表に示す。

【0169】

【表A】

	サイクル1の1日目	サイクル1の8日目	サイクル1の15日目
延長したIV注入	導入又は目標用量 2、3、5又は7日間 延長されたIV注入	段階用量(標的用量に 等しい)	目標用量
8日目の投与を伴わない延長されたIV注入	導入又は目標用量 2、3、5又は7日間 延長されたIV注入	N/A	目標用量

【0170】

実施例3 SCLC及び結果を有する患者への延長されたIV投与

SCLC患者は、AMG 757単独療法の用量探索及び拡大のためにeIVコホートに登録された。2023年1月3日現在、31名(31)の患者がeIVコホートに登録された。サイクル1の1日目から開始して、30mg、又は100mgのAMG 757をeIV注入によって3日間(72時間)投与し、これに続いてサイクル1の8日目及び15日目に100mgの用量でAMG 757をボラス注入し、次いでその後2週間ごとに1回100mgを投与した。31名の患者のうち、6名は30mgのeIV投与を受け(コホート26)、25名は100mgのeIV投与を受けた(コホート27及び31)。サイクル1の1日目に、デキサメタゾン8mg IV(又は同等物)をAMG 75

10

20

30

40

50

7 注入の開始の 1 時間前に投与した。更に、生理食塩水 (1 L) を、サイクル 1 の 1 日目の A M G 7 5 7 注入の開始から 4 ~ 5 時間にわたって投与した。治療結果を以下の表 7 に要約する。

【 0 1 7 1 】

【 表 7 - 1 】

表 7.eIV 投与に対する客観的奏効及び腫瘍縮小の概要

	コホート 26 (N = 6)	コホート 27 及び 31 (N = 25)	
確認された部分奏効(PR)	2 (33.3)	10 (40.0)	10
安定疾患(SD)	2 (33.3)	2 (8.0)	
進行性疾患(PD)	0 (0.0)	2 (8.0)	
評価不能	2 (33.3)	7 (28.0)	
PD 未確認 ^b	2 (33.3)	7 (28.0)	
ベースライン後スキャンなし	0 (0.0)	4 (16.0)	
確認スキャンを待つ未確認応答-n(%)	0 (0.0)	0 (0.0)	
未確認 CR	0 (0.0)	0 (0.0)	
未確認 PR	0 (0.0)	0 (0.0)	
未確認応答及び次のスキャンで未確認-n(%)	1 (16.7)	0 (0.0)	20
未確認 CR	0 (0.0)	0 (0.0)	
未確認 PR	1 (16.7)	0 (0.0)	

【 0 1 7 2 】

30

40

50

【表 7 - 2】

	コホート 26 (N = 6)	コホート 27 及び 31 (N = 25)
客観的奏効率(ORR)		
確認-n(%)	2 (33.3)	10 (40.0)
95% CI ^C	(4.3, 77.7)	(21.1, 61.3)
確認済み及び未確認の確認待ちスキャン- n(%)	2 (33.3)	10 (40.0)
95% CI ^C	(4.3, 77.7)	(21.1, 61.3)
病勢制御率(DCR)-n(%)	4 (66.7)	12 (48.0)
DCR の 95% CI ^C	(22.3, 95.7)	(27.8, 68.7)
あらゆる腫瘍縮小 ^d		
あり	4 (66.7)	13 (52.0)
少なくとも 30%の腫瘍縮小率 ^e	2 (33.3)	10 (40.0)
なし	2 (33.3)	8 (32.0)
直径のベースライン後合計の欠落	0 (0.0)	4 (16.0)

CI=信頼区間;N=中間有効性分析セットの対象数;KM=カプランマイヤー;N1=確認されたレスポンスの数;N2=病勢制御の数(CR+PR+SD)。

中間有効性分析セットは、安全性分析セットのサブセットである。中間有効性分析セットは、データカットオフ日が最初の投与日から少なくとも 9 週間後である対象を含む。

^a 疾患応答の評価は、修正された RECIST 1.1 ガイドラインに基づいて決定される。

^b 「PD 未確認」は、ベースライン後のスキャンで PD を有していたが更なる確認スキャンは有していなかった対象を分類する。

^c 正確な 95%信頼区間は、Clopper Pearson 法を用いて計算される。

^d ベースライン後の評価で標的病変に何らかの腫瘍縮小を有する対象を含める。

^e ベースライン後の評価で標的病変において少なくとも 30%の腫瘍縮小を有する対象を含める。

^f 応答期間中の最大及び最小は、事象観察のみを使用し、打ち切り観察を除外した。

スナップショット日:2023 年 1 月 3 日。データカットオフ日:2023 年 1 月 3 日。

10

20

30

【 0 1 7 3 】

任意のグレードの治療下で発現した有害事象が e I V コホートの全患者で観察された。有害事象は、コホート 2 7 及び 3 1 において、1 名の患者 (3 . 8 %) で A M G 7 5 7 の用量減少をもたらし、1 名の患者 (3 . 8 %) で薬物の中止をもたらした。それらは、コホート 2 6 のいずれの患者においても用量の減少又は中止をもたらさなかった。

【 0 1 7 4 】

実施例 4 小細胞肺癌の対象における A M G 7 5 7 の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する第 1 相試験における A M G 7 5 7 の 3 週間投与レジメン

試験 2 0 1 6 0 2 3 2 は、S C L C を有する対象における A M G 7 5 7 を評価する非盲検、漸増、複数回用量の第 1 相試験である。この試験には、下記の 2 つの適応症が存在する：A：再発性 / 難治性の小細胞肺癌 (R R S C L C)、及び B：進展型 S C L C (E D S C L C)。

40

【 0 1 7 5 】

試験の主要、副次的、探索的エンドポイント及び主要な組み入れ基準及び除外基準を実施例 1 に列挙する。

【 0 1 7 6 】

S C L C を有する対象において、A M G 7 5 7 の 2 つの 2 1 日間用量レジメンを調査する。対象は、サイクル 2 から開始して、2 1 日サイクルの 3 週間ごとに 2 回 (例えば、2 1 日サイクルの 1 日目及び 8 日目) 又は 2 1 日サイクルの 3 週間ごとに 1 回 (例えば、2 1 日サイクルの 1 日目)、A M G 7 5 7 が投与される。段階用量、例えば 1 日目の最

50

初の段階用量、8日目の目標用量に等しい段階用量、及び15日目の目標用量は、サイクル1で実施される。

【0177】

21日サイクルの1日目及び8日目(D1/D8)：対象に、1日目にAMG 757の1mgが投与され、引き続いて8日目及び15日目に目標用量100mgが投与される。サイクル2の1日目以降から開始して、対象は、1日目及び8日目にAMG 757目標用量が投与される。AMG 757の開始目標用量は100mgである。

【0178】

3週間ごとに1回投与(Q3W)：対象は、サイクル1の1日目でAMG 757の1mgを投与され、続いて8日目に段階用量を投与され、15日目に目標用量が投与される。サイクル2の1日目以降から開始して、対象は目標用量Q3Wが投与される。開始Q3W目標用量は200mgである。Q3W投与スケジュールは、患者及び医療従事者に改善された利便性及び柔軟性を提供することができる。また、リソース利用率(例えば、治療センターでの1ヶ月の日数を少なくする)にも良い影響を与える。200mgのQ3Wコホートの対象は、サイクル1の8日目にAMG 757の100mgが投与される。AMG 757のQ3W投与の用量漸増目標用量には、100mg Q3W及び60mg Q3Wが含まれる。

10

【0179】

2023年1月3日現在、11名の患者がQ3W投与コホートで治療され(コホート37)、1名の患者が21日サイクルコホートの1日目及び8日目に治療された(コホート38)。簡潔には、Q3W投与のために、1mgのAMG 757をサイクル1の1日目に投与し、続いて100mgをサイクル1の8日目に投与し、200mgをサイクル1の15日目に投与した。サイクル2の1日目以降、200mgのAMG 757をQ3Wで投与した。D1/D8投与のために、1mgのAMG 757をサイクル1の1日目に投与し、続いて100mgをサイクル1の8日目及び15日目に投与した。サイクル2の1日目以降、100mgのAMG 757を21日サイクルのD1/D8で投与した。D1/D8投与を受けた患者の応答は安定疾患であった。Q3W投与を受けた患者の治療結果を以下の表8に要約する。

20

【0180】

【表8-1】

30

表8.AMG 757 Q3W 投与の客観的奏効及び腫瘍縮小の要約

	Q3W 投与 (N = 11)
最良総合効果 ^a -n(%)	
確認された完全奏効(CR)	0 (0.0)
確認された部分奏効(PR)	3 (27.3)
安定疾患(SD)	3 (27.3)
進行性疾患(PD)	0 (0.0)
評価不能	2 (18.2)
PD 未確認 ^b	2 (18.2)
ベースライン後スキャンなし	3 (27.3)

40

【0181】

50

【表 8 - 2】

	Q3W 投与 (N = 11)
確認スキャンを待つ未確認応答-n(%)	0 (0.0)
未確認 CR	0 (0.0)
未確認 PR	0 (0.0)
未確認応答及び次のスキャンで未確認-n(%)	1 (9.1)
未確認 CR	0 (0.0)
未確認 PR	1 (9.1)
客観的奏効率(ORR)	
確認-n(%)	3 (27.3)
95% CI ^C	(6.0, 61.0)
確認済み及び未確認の確認待ちスキャン-n(%)	3 (27.3)
95% CI ^C	(6.0, 61.0)
病勢制御率(DCR)-n(%)	6 (54.5)
DCR の 95% CI ^C	(23.4, 83.3)
あらゆる腫瘍縮小 ^d	
あり	6 (54.5)
少なくとも 30%の腫瘍縮小率 ^e	4 (36.4)
なし	3 (27.3)
直径のベースライン後合計の欠落	2 (18.2)

10

20

CI=信頼区間;N=中間有効性分析セットの対象数;KM=カプランマイヤー;N1=確認されたレスポナーの数;N2=病勢制御の数(CR+PR+SD)。

中間有効性分析セットは、安全性分析セットのサブセットである。中間有効性分析セットは、データカットオフ日が最初の投与日から少なくとも9週間後である対象を含む。

^a疾患応答の評価は、修正された RECIST 1.1 ガイドラインに基づいて決定される。

^b「PD 未確認」は、ベースライン後のスキャンで PD を有していたが更なる確認スキャンは有していなかった対象を分類する。

^c正確な 95%信頼区間は、Clopper Pearson 法を用いて計算される。

^dベースライン後の評価で標的病変に何らかの腫瘍縮小を有する対象を含める。

^eベースライン後の評価で標的病変において少なくとも 30%の腫瘍縮小を有する対象を含める。

^f応答期間中の最大及び最小は、事象観察のみを使用し、打ち切り観察を除外した。

スナップショット日:2023 年 1 月 3 日。データカットオフ日:2023 年 1 月 3 日。

30

【 0 1 8 2 】

任意のグレードの治療下で発現した有害事象がコホート 37 では 10 名の患者 (83 . 3 %) で観察され、AMG 757 の用量は 1 名の患者で減少し、薬物は有害事象のために 1 名の患者で中止された。コホート 38 では、任意のグレードの治療下で発現した有害事象が 3 名の患者 (100 %) で観察され、用量の減少も中断も行われなかった。

40

【 0 1 8 3 】

実施例 5 進行期の小細胞肺癌の対象における、カルボプラチン、エトポシド、及び PD - L 1 阻害剤と組み合わせた一次治療のタルラタマブ (AMG 757) の安全性及び有効性を評価する第 1 B 相試験

この試験 (試験 20200469) は、ES - SCLC を有する対象において、化学免疫療法の標準治療と組み合わせた一次治療のタルラタマブの安全性、忍容性、PK、薬物動態 (PD)、及び予備的有效性を評価する第 1 b 相の多施設非盲検試験である。タルラタマブは、誘導化学療法 + 抗 PD - L 1 (例えば、アテゾリズマブ) とそれに続くタルラタマブ + 抗 PD - L 1 (例えば、アテゾリズマブ) の維持サイクルと組み合わせて、また標準治療化学免疫療法後に抗 PD - L 1 (例えば、アテゾリズマブ) と組み合わせて投与

50

されるタルラタマブによる単なる維持療法として評価される。この試験の適応症はSCLCである。

【0184】

試験の目的及びエンドポイントを以下の表9に列挙する。

【0185】

【表9 - 1】

表9

目的	エンドポイント
主要	
<ul style="list-style-type: none"> 安全性、忍容性を評価し、化学療法の有無にかかわらず、プログラム死リガンド1(PD-L1)阻害と組み合わせたタルラタマブの第2相推奨用量(RP2D)及び/又は最大耐量(MTD)を決定すること 	<ul style="list-style-type: none"> 用量制限毒性(DLT)、治療下及び治療関連有害事象、バイタルサインの変化、心電図(ECG)、及び臨床検査
副次的	
<ul style="list-style-type: none"> PD-L1 阻害及び化学療法と組み合わせたタルラタマブの6ヶ月無増悪生存期間(PFS)、客観的奏効率(ORR)、奏効期間(DOR)、病勢制御、及び全生存期間(OS)を評価すること 	<ul style="list-style-type: none"> PFS は、治験薬(IP)の最初の投与から、その後の抗癌療法の非存在下でいずれかの原因による放射線学的疾患の進行又は死亡のうちの最初に起こるものの最初の文書化までの時間として定義される。PFS は、その後の抗癌療法の前の最後の評価可能なベースライン後の腫瘍評価時に、そうでなければ、IPの第1の用量に、打ち切りされるであろう。進行は、修正された Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1(RECIST v1.1)に基づく。 客観的奏効は、修正された RECIST v1.1 に基づく完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)の最良総合効果(BOR)として定義される。 DOR は、客観的奏効の最初の文書化から、いずれかの原因による疾患進行又は死亡のいずれか最初に起こるものの最初の文書化までの時間として定義される。客観的奏効を達成した対象のみが DOR について評価される。進行打ち切り規則はプロトコルに従っている 病勢制御は、修正された RECIST v1.1 による客観的奏効又は安定疾患として定義される。 OS
<ul style="list-style-type: none"> 誘導及び維持中のタルラタマブの薬物動態(PK)を特徴付けること 	<ul style="list-style-type: none"> タルラタマブの血清濃度

10

20

30

40

【0186】

50

【表 9 - 2】

探索的	
<ul style="list-style-type: none"> 血液及び/又は腫瘍試料の生化学的及び/又は遺伝子分析による探索的バイオマーカーの調査 	<ul style="list-style-type: none"> 必要に応じたタンパク質、RNA 及び DNA レベルでのバイオマーカー発現の定量化
<ul style="list-style-type: none"> 化学療法を伴う又は伴わない PD-L1 阻害と組み合わせたタルラタマブの免疫原性を特徴付けること 	<ul style="list-style-type: none"> 抗タルラタマブ抗体形成の発生率

10

【 0 1 8 7 】

主要な組み入れ基準及び除外基準を以下に要約する。

主要な組み入れ基準

- ・年齢 18 歳以上
- ・組織学的又は細胞学的に確認された E S S C L C を有し、且つ、下記で記載される一次治療療法以外の E S - S C L C のための事前の全身治療を受けていない対象。限局型 S C L C の事前治療を受けている対象は許可される。
- ・パート 1 ~ 4 及び 7 : 対象は、1 サイクルの白金化学療法、エトポシド、及び P D - L 1 阻害剤を受けていなければならない。P D - L 1 阻害剤にアクセスしなかった対象を適格とする。

20

- ・パート 5、6、8 及び 9 : 対象は、4 ~ 6 サイクルの一次治療の白金化学療法、エトポシド、及び P D - L 1 阻害剤を受けていなければならない、疾患の進行を経験していない。一次治療 P D - L 1 阻害剤へのアクセスがない場合、4 ~ 6 サイクルの白金化学療法 + エトポシドを受けた対象が適格である。

- ・修正された Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 による測定可能な疾患 (パート 5、パート 6、パート 8 及びパート 9 を除く)。

- ・米国東海岸癌臨床試験グループ (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 ~ 1

- ・治療された無症候性脳転移を有する対象は、プロトコルによる基準を満たす限り適格である。

30

- ・以下のように定義される、局所検査室ごとの適切な臓器機能 :

- ・絶対好中球数 $1.5 \times 10^9 / L$
- ・血小板数 $100 \times 10^9 / L$
- ・ヘモグロビン $9 g / dL$
- ・腎疾患における食餌の修正計算に基づく推定糸球体濾過量 $> 60 mL / 分 / 1.73 m^2$

- ・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼが正常値の上限 (ULN) の 3 倍以下 (又は肝臓が関与している対象では ULN の 5 倍以下) である。

40

- ・総ビリルビン $1.5 \times ULN$ (又は肝転移を有する対象では $2 \times ULN$)

- ・プロトロンビン時間 (PT) / 国際標準化比及び部分トロンボプラスチン時間又は活性化部分トロンボプラスチン時間 $1.5 \times$ 施設 ULN

- ・肺機能 :

- ・試験 1 日目に臨床的に有意な胸水はなかった。適格性を満たすための胸水の治療は許容される。

- ・室内空気でのベースライン酸素飽和度 $> 90\%$ 。

- ・心機能 :

- ・心臓駆出率 50%

主要な除外基準

50

以下の基準のいずれかが適用される場合、対象は試験から除外される。

- ・未治療又は症候性の脳転移及び／又は軟髄膜疾患
- ・間質性肺疾患又は活動性非感染性肺炎の病歴又は証拠
- ・試験治療の最初の用量の前の7日以内に、免疫不全の診断を受けているか、又は全身ステロイド療法若しくは任意の他の形態の免疫抑制療法を受けている。
- ・免疫関連大腸炎の病歴
- ・試験治療の最初の用量の前の7日以内に急性及び／又は制御されない活動性全身感染を示す症状及び／又は臨床徴候及び／又は放射線学的徴候を有する対象。下垂体炎又は下垂体機能不全の病歴
- ・登録から6ヶ月以内の動脈血栓症（例えば、脳卒中又は一過性虚血発作）の病歴
- ・試験1日目の6ヶ月以内の心筋梗塞及び／又は症候性鬱血性心不全（New York Heart Association>クラスII）又は不安定狭心症。試験1日目の3ヶ月以内の不安定な心不整脈。臨床的に有意な心膜滲出液
- ・過去2年以内に全身治療（補充療法を除く）を必要とした活動性自己免疫疾患、又は試験中に免疫抑制療法を必要とするあらゆる他の疾患。免疫抑制療法を必要としないI型糖尿病、白斑、乾癬、甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症の対象は許容される。
- ・試験薬投与前4週間以内の生ワクチン療法
- ・固形臓器移植の病歴
- ・治験責任医師又はAmgenの医師の見解において、相談された場合、対象の安全性に対するリスクをもたらすか、又は試験の評価、手順又は完了を妨げる他の臨床的に重要な障害、状態又は疾患の病歴又は証拠

10

20

【0188】

実施例6 試験設計及び試験2020469の結果

全体設計：これは、ES-SCLCを有する対象において、化学免疫療法の標準治療と組み合わせた一次治療のタルラタマブの安全性、忍容性、PK、薬物動態（PD）、及び予備有効性を評価する第1b相の多施設非盲検試験である。タルラタマブは、誘導化学療法+抗PD-L1（例えば、アテゾリズマブ）とそれに続くタルラタマブ+抗PD-L1（例えば、アテゾリズマブ）の維持サイクルと組み合わせて、また標準治療化学免疫療法後に抗PD-L1（例えば、アテゾリズマブ）と組み合わせて投与されるタルラタマブによる単なる維持療法として評価される。

30

【0189】

タルラタマブは、60分間にわたる短期間の静脈内（IV）注入とそれに続くフラッシュとして投与される。サイトカイン放出症候群（CRS）のリスクを軽減するために、各パートにおけるタルラタマブ投与の最初のサイクル中に段階的投与アプローチが実施される。タルラタマブの3つの異なる投与スケジュールを評価する。2週間に1回（Q2W）、21日サイクルの1日目及び8日目（D1/D8）、並びに3週間ごとに1回（Q3W）。全ての投与スケジュールで、タルラタマブ投与は、サイクル1の1日目で1mgを投与して開始し、その後、目標用量に達するように1回以上の段階用量が投与される。デキサメタゾン8mg IV（又は等価用量の他のコルチコステロイド）による前投与が、タルラタマブの全ての第1サイクル用量の1時間以内に投与される。予防的IV水和（例えば、約4～5時間にわたって投与される500～1000mLの生理食塩水）も、全てのタルラタマブのサイクル1の投与後に投与される。

40

【0190】

この試験は9パートからなり、用量漸増（パート1、2、3、及び5）及び用量拡大（パート4、6、7、8、及び9）を含む。

【0191】

パート1（誘導タルラタマブD1/D8及び維持タルラタマブQ2W）：タルラタマブは、アテゾリズマブ、カルボプラチン、及びエトポシドと組み合わせてサイクル1で段階的投与を開始し、その後、アテゾリズマブ、カルボプラチン、及びエトポシドと組み合わせてサイクル2及び3でタルラタマブD1/D8を開始する。サイクル4以降、対象は4

50

週間ごとにタルラタマブ Q 2 W + アテゾリズマブの維持サイクルを受ける (Q 4 W)。

【 0 1 9 2 】

パート 1 の治療レジメンを以下に列挙する。

【 0 1 9 3 】

誘導：サイクル 1 (2 1 日サイクル) : アテゾリズマブ 1 2 0 0 m g I V、引き続きカルボプラチンを濃度 - 時間曲線下面積 (A U C) 5 I V に合わせ、次いで 1 日目にエトポシド 1 0 0 m g / m ² I V。化学療法の完了後にタルラタマブが投与される。タルラタマブ D 1 / D 8 を、サイクル 1 の 1 日目でタルラタマブ 1 m g I V で 1 段階投与することによって開始する。2 日目及び 3 日目に、エトポシド 1 0 0 m g / m ² が静脈内投与される。タルラタマブ D 1 / D 8 目標用量が、サイクル 1 の 8 日目及び 1 5 日目に投与される。

10

【 0 1 9 4 】

サイクル 2 及び 3 (2 1 日サイクル) : アテゾリズマブ 1 2 0 0 m g I V、引き続きカルボプラチンを 1 日目の A U C 5 I V 及びエトポシド 1 0 0 m g / m ² I V と一致させる。タルラタマブ目標用量は、1 日目の化学療法の完了後に投与される。2 日目及び 3 日目に、エトポシド 1 0 0 m g / m ² I V も投与される。タルラタマブ目標用量も 8 日目に投与される。

【 0 1 9 5 】

維持：サイクル 4 + (2 8 日サイクル) : タルラタマブ Q 2 W の 1 日目及び 1 5 日目の目標用量 I V。1 日目にアテゾリズマブ 1 6 8 0 m g I V Q 4 W。

20

【 0 1 9 6 】

パート 1 には、一定用量のアテゾリズマブ、並びに標準ケアに従って投与されるカルボプラチン及びエトポシドと組み合わせた以下の用量レベルのタルラタマブ (表 1 0 - 1) の 1 つ以上が含まれる。

【 0 1 9 7 】

【 表 1 0 - 1 】

表 10-1. パート 1 タルラタマブ投与

用量コホートレベル	サイクル 1 ^a 1 日目 mg(IV)	サイクル 1 ^a 8 日目 mg(IV)	サイクル 1 ^a 15 日目 mg(IV)	サイクル 2 及び 3 ^a 1 日目及び 8 日目 mg(IV)	サイクル 4 ^{+b} 1 日目及び 15 日目 mg(IV)
-1.1 ^c	N/A	1	10	10	10
1.1	1	10	10	10	10
1.2	1	30	30	30	30
1.3	1	100	100	100	100

30

IV: 静脈内; N/A: 該当なし

a 21 日サイクル

b 28 日サイクル

c 用量コホートレベル-1.1 タルラタマブは、サイクル 1 の 8 日目に 1mg の第 1 段階用量で開始し、サイクル 1 の 15 日目に 10mg の目標用量が続く。

40

【 0 1 9 8 】

パート 2 (誘導タルラタマブ Q 3 W 及び維持タルラタマブ Q 3 W) : タルラタマブは、アテゾリズマブ、カルボプラチン及びエトポシドと組み合わせたサイクル 1 での段階的投与から始まり、その後、アテゾリズマブ、カルボプラチン、及びエトポシドと組み合わせたサイクル 2 及び 3 でのタルラタマブ Q 3 W から始まる。サイクル 4 以降、対象は、タルラタマブ Q 3 W + アテゾリズマブ Q 3 W の維持サイクルを受ける。

【 0 1 9 9 】

50

パート2の治療レジメンを以下に列挙する。

【0200】

誘導：サイクル1（21日サイクル）：アテゾリズマブ1200mg IV、引き続いてカルボプラチンを1日目のAUC5 IV及び次いでエトポシド100mg/m² IVと一致させる。化学療法の完了後にタルラタマブが投与される。タルラタマブQ3Wを、サイクル1の1日目でタルラタマブの第1段階用量（1mg）で開始する。エトポシド100mg/m² IVが、サイクル1の2日目及び3日目に静脈内投与される。タルラタマブQ3W目標用量を第1サイクルの8日目及び第1サイクルの15日目に投与する（表10-2参照）。或いは、タルラタマブQ3W目標用量をサイクル1の8日目に投与し、サイクル1の15日目には治療を行わない（表10-2参照）。

10

【0201】

サイクル2及び3（21日サイクル）：アテゾリズマブ1200mg IV、引き続いてカルボプラチンを1日目のAUC5及び次いでエトポシド100mg/m² IVと一致させる。タルラタマブQ3W目標用量は、1日目の化学療法の完了後に投与される。2日目及び3日目に、エトポシド100mg/m² IVも投与される。

【0202】

維持：サイクル4+（21日サイクル）：アテゾリズマブ1200mg IVを1日目、引き続いてタルラタマブQ3Wを21日サイクルの1日目に目標用量とした。

【0203】

【表10-2】

20

表10-2.パート2 タルラタマブ投与

用量コホートレベル	サイクル1の1日目(mg)IV	サイクル1の8日目(mg)IV	サイクル1の15日目(mg)IV	サイクル2+1日目(mg)IV
-2.1 ^a	N/A	1	20	20
2.1	1	20	20 又は治療なし	20
2.2	1	60	60mg 又は治療なし	60
2.3 ^b	1	100	200mg 又は治療なし	200 ^c

IV:静脈内;N/A:該当なし;Q3W:3週間ごと

30

a 用量レベル-2.1 タルラタマブが、1mgのサイクル1の8日目の第1段階用量、20mgのサイクル1の15日目の目標用量、及び20mgのサイクル2の1日目に与えられるQ3W目標用量で開始する。

b 用量レベル2.3 タルラタマブは、1日目に1mgの第1段階用量、8日目に100mgの第2段階用量、及び15日目に200mgの目標用量で開始する。

c タルラタマブ100mg Q3Wは、200mg Q3Wが安全であると考えられない場合、代替用量レベルとして検討され得る。タルラタマブは、1日目に1mg、8日目に100mg、15日目に100mg、及びサイクル2の1日目に100mg投与される。

40

【0204】

パート1及び2では、観察された安全性データに応じて、以下のことが起こり得る。1) 次の最低用量コホートレベルへの用量漸増解除、2) 現在の用量コホートレベルへの追加登録、又は3) 次の最高用量コホートレベルへの用量漸増又は用量拡大への登録の開始。必要に応じて、次のより高い用量コホートレベルへの再上昇が許容される。再漸増が起こる場合、タルラタマブの用量の調整又はタルラタマブ投与日の調整を含む代替（中間）用量コホートのレベルを、用量レベル検討会議（DLRM）の勧告に従って調査する。1000mgのD1/D8及び2000mgのQ3Wのタルラタマブ単剤療法用量が安全であると考えられる場合、パート1用量レベル1.3及びパート2用量レベル2.3を調べる。

50

【 0 2 0 5 】

パート3（誘導タルラタマブD1/D8及び維持タルラタマブQ3W）：タルラタマブは、アテゾリズマブ、カルボプラチン、及びエトポシドと組み合わせてサイクル1で段階的投与を開始し、その後、アテゾリズマブ、カルボプラチン、及びエトポシドと組み合わせてサイクル2及び3でタルラタマブD1/D8を開始する。サイクル4以降、対象は、タルラタマブQ3W+アテゾリズマブQ3Wの維持サイクルを受ける。

【 0 2 0 6 】

パート3の治療レジメンを以下に列挙する。

【 0 2 0 7 】

誘導：サイクル1（21日サイクル）：アテゾリズマブ1200mg IV、引き続いてカルボプラチンを1日目のAUC5 IV及び次いでエトポシド100mg/m² IVと一致させる。化学療法の完了後にタルラタマブが投与される。タルラタマブD1/D8の安全性及び忍容性が最も高い用量は、サイクル1の1日目で1mgの段階的投与で開始される。エトポシド100mg/m²が、2日目及び3日目に投与される。タルラタマブが、サイクル1の8日目及び15日目に投与される。

10

【 0 2 0 8 】

サイクル2及び3（21日サイクル）：アテゾリズマブ1200mg IV、引き続いてカルボプラチンを1日目のAUC5 IV及び次いでエトポシド100mg/m² IVと一致させる。タルラタマブD1/D8目標用量は、1日目の化学療法の完了後に投与される。2日目及び3日目に、エトポシド100mg/m² IVも投与される。タルラタマブ目標用量も8日目に投与される。

20

【 0 2 0 9 】

維持：サイクル4+（21日サイクル）：アテゾリズマブ1200mg IVを1日目に、引き続いて各21日サイクルの1日目にタルラタマブQ3W目標用量が投与される。

【 0 2 1 0 】

【表10-3】

表10-3.パート3 タルラタマブ投与

用量コホートレベル	サイクル1~3 (mg)IV	サイクル4+1日目 (mg)IV
3.1	パート1からの選択された タルラタマブD1/D8用量 レベル	20
3.2		60
3.3		200

30

【 0 2 1 1 】

パート4（パート1、パート2、又はパート3の拡大）

【 0 2 1 2 】

パート5（維持タルラタマブQ2W+アテゾリズマブ）：タルラタマブは、アテゾリズマブと組み合わせたサイクル1の段階投与で開始する。サイクル2以降、対象にタルラタマブQ2W+アテゾリズマブQ4Wが投与される。

40

【 0 2 1 3 】

パート5は、タルラタマブ用量レベル5.1で始まる（表10-4）。より低用量レベルの組合せがパート1又はパート2で安全であると宣言されている場合、登録は、用量レベル5.2又は5.3で開始することができる。

【 0 2 1 4 】

パート5の治療レジメンを以下に列挙する。

【 0 2 1 5 】

サイクル1（28日サイクル）：アテゾリズマブ1680mg IVを1日目に、その後、タルラタマブを投与した。タルラタマブをサイクル1で開始し、サイクル1の1日目に1mgのタルラタマブをIVで段階的に投与し、続いて8日目及び15日目にタルラ

50

マブ Q 2 W 目標用量を I V で投与する。

【 0 2 1 6 】

サイクル 2 + (2 8 日サイクル) : アテゾリズマブ 1 6 8 0 m g I V を Q 4 W で 1 日目に投与し、その後、タルラタマブの目標用量をサイクル 2 以降の 1 日目及び 1 5 日目に投与した。

【 0 2 1 7 】

【 表 1 0 - 4 】

表 10-4.タルラタマブ投与

用量コホートレベル	サイクル 1 の 1 日目(mg)IV	サイクル 1 の 8 日目(mg)IV	サイクル 1 の 15 日目 (mg)IV	サイクル 2+ 1 及び 15 日目 (mg)IV
5.1	1	10	10	10
5.2	1	30	30	30
5.3	1	100	100	100

10

【 0 2 1 8 】

パート 6 (パート 5 の拡大)

【 0 2 1 9 】

パート 7 : P D - L 1 阻害剤としてデュルバルマブを使用したパート 1、2、又は 3 からの拡大のために選択された併用用量の拡大である。デュルバルマブは、4 週間に 1 回の 1 5 0 0 m g I V 又は 3 週間に 1 回の 1 5 0 0 m g の用量で投与される。

20

【 0 2 2 0 】

パート 8 : P D - L 1 阻害剤としてデュルバルマブを使用したパート 5 からの拡大のために選択された併用用量コホートの拡大である。デュルバルマブは、4 週間に 1 回、1 5 0 0 m g I V の用量で投与される。

【 0 2 2 1 】

パート 9 : それぞれ 3 週間ごとに投与される維持タルラタマブ + デュルバルマブの拡大コホートとなる。タルラタマブ Q 3 W 用量は、表 1 0 - 2 の用量レベルの 1 つから選択される。デュルバルマブは、3 週間ごとに 1 5 0 0 m g の用量で投与される。

30

【 0 2 2 2 】

用量漸増 / 用量漸減の推奨は、修正毒性確率間隔 - 2 (m T P I - 2) モデル (G u o e t a l , 2 0 1 7) によって導かれ、標的毒性確率は 3 0 %、等価毒性間隔は (2 5 %、3 5 %)、過剰投与の確率は 9 5 % である。事前分布としてベータ (1 , 1) を使用する。

【 0 2 2 3 】

結果

2 0 2 3 年 1 月 3 日現在、合計 1 5 名の患者が登録された (パート 2 コホート 2 . 1 の 5 名の患者、コホート - 2 . 1 の 2 名の対象、及びコホート 5 . 1 の 8 名の患者)。1 4 名の患者が試験のパート 2 及び 5 用量探索 (パート 2 コホート 2 . 1 の 5 名の患者、パート 2 コホート - 2 . 1 の 1 名の患者、及びパート 5 コホート 5 . 1 の 8 名の患者) でタルラタマブを受けた。段階的投与を両方のパートで利用した。具体的には、パート 2 コホート 2 . 1 では、1 m g (導入用量) を 1 日目、サイクル 1 で患者に投与し、引き続いて 2 0 m g (目標用量) をサイクル 1 の 8 日目及び 1 5 日目に投与し、その後 2 0 m g を Q 3 W で投与した。パート 2 コホート - 2 . 1 の場合、1 m g (導入用量) を 8 日目に患者に投与し、サイクル 1、引き続いてサイクル 1 の 1 5 日目に 2 0 m g (目標用量)、その後 2 0 m g を Q 3 W で投与した。コホート - 2 . 1 の 1 名の対象は、サイクル 1 の 1 日目に化学療法及びアテゾリズマブを受けたが、無関係の感染のためにタルラタマブを受けず、試験を終了した。パート 5 については、1 m g (導入用量) をサイクル 1 の 1 日目に患者に投与し、続いて 1 0 m g (目標用量) をサイクルの 8 日目及び 1 5 日目に投与し、その

40

50

後 10 mg を Q 2 W で投与した。アテゾリズマブ及び化学療法を上記のように投与した。

【 0 2 2 4 】

パート 2 では、コホート 2 . 1 においてタルラタマブを投与された 5 名の対象のうち、5 名の対象が奏効について画像評価を受けた。2 名の患者は確認された部分奏効 (P R) を有し、1 名の対象は未確認の P R を有し、2 名の患者は安定疾患 (S D) を有していた。コホート - 2 . 1 でタルラタマブを投与された 1 名の対象は、未確認の P R を有していた。パート 2 に対する全奏効は、2 / 6 の確認された P R (3 3 %)、2 / 6 の未確認の P R (3 3 %) 及び 2 S D (3 3 %) であった。

【 0 2 2 5 】

パート 5 では、タルラタマブを投与された 8 名の対象のうち、5 名の対象が応答について画像評価を行った。これら 5 名の対象のうち、3 名の対象は S D (6 0 %) を有し、2 名の対象は疾患進行 (4 0 %) を有していた。3 名の対象はまだ画像評価を受けていなかった。

10

【 0 2 2 6 】

初期標準治療に対する既知の高い奏効率のために、タルラタマブと化学療法及び P D - L 1 阻害剤との組合せの一次奏効評価は、6 ヶ月の無増悪生存期間及び全生存期間となり、これらの尺度を評価するには早すぎる。全体として、これまでの応答は、タルラタマブ併用レジメンにとって有望である。

【 0 2 2 7 】

登録した 1 5 名の患者のうち、1 4 名 (9 3 . 3 %) の患者で治療下で発現した有害事象が観察された。グレード 2 以上の治療関連緊急有害事象が 1 3 名 (8 6 . 7 %) の患者で観察された。パート 2 コホート 2 . 1 では、2 名の対象が治療関連有害事象のために治療を中止した。1 名の対象は発作のグレード 3 の I C A N S 事象を経験し、1 名の対象は化学療法に関連するグレード 4 の血小板減少症を経験した。サイトカイン放出症候群は、1 5 名の対象のうち 7 名 (4 6 . 7 %) で発生した。6 名の対象がグレード 1 の C R S を経験し、1 名の対象がグレード 2 の C R S を経験した。

20

【 0 2 2 8 】

以下の表 1 1 は、本出願で参照される配列を列挙する。

【 0 2 2 9 】

本明細書は、本明細書内で引用される参考文献の教示に照らして最もよく理解される。明細書内の実施形態は本発明の実施形態の説明を提供するものであり、本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。当業者であれば、多くの他の実施形態が本発明に包含されることを容易に認識する。本開示で引用される全ての刊行物、特許、及び配列は、その全体が参照により組み込まれる。参照により組み込まれる資料が本明細書と矛盾するか又は不一致となる範囲において、本明細書がそのようないずれの資料よりも優先される。本明細書中のいかなる参考文献の引用も、そのような参考文献が本発明の先行技術であることを容認するものではない。

30

【 0 2 3 0 】

当業者は、本明細書に記載の本発明の具体的な実施形態に対する多くの均等物を、単なる定型的な実験を使用して認識又は確認することができる。そのような均等物は、上記の実施形態に包含されることが意図されている。

40

【 0 2 3 1 】

【表 1 1 - 1】

配列番号	名称	フォーマット/ 供給源	配列
1	DLL 3-4	VH CDR1	SYYSWS
2	DLL 3-4	VH CDR2	YVYYSGTTNYPNPSLKS
3	DLL 3-4	VH CDR3	IAVTGFYFDY
4	DLL 3-4	VL CDR1	RASQRVNNNYLA
5	DLL 3-4	VL CDR2	GASSRAT
6	DLL 3-4	VL CDR3	QQYDRSPLT
7	DLL 3-4	VH	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGY VYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCASIAV TGFYFDYWGGQTLVTVSS
8	DLL 3-4	VL	EIVLTQSPGTLSPGERVTLSRASQRVNNNYLAWYQQRPGQAPRLLIY GASSRATGIPDRFSGSGSDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRSPLTFGG GTKLEIK
9	DLL 3-4	scFv	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGY VYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCASIAV TGFYFDYWGGQTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPG ERVTLSCRASQRVNNNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSG SGSDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRSPLTFGGGTKLEIK
10	DLL 3-4 x12C	二重 特異性	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGY VYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCASIAV TGFYFDYWGGQTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPG ERVTLSCRASQRVNNNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSG SGSDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRSPLTFGGGTKLEIKSGGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHGNFGNSYISYWAYWGQTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGQTV VTQEPSTLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIG TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLVSGVQPEDEAEYCVLWYSNRWVF GGGTKLTVL
11	DLL 3-4- 001 (G44 C)	VH	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKCLEWIGY VYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCASIAV TGFYFDYWGGQTLVTVSS
12	DLL 3-4- 001 (G23 4C)	VL	EIVLTQSPGTLSPGERVTLSRASQRVNNNYLAWYQQRPGQAPRLLIY GASSRATGIPDRFSGSGSDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRSPLTFGC GTKLEIK
13	DLL 3-4- 001	scFv	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKCLEWIGY VYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCASIAV TGFYFDYWGGQTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPG

10

20

30

40

【 0 2 3 2 】

【表 1 1 - 2】

	(G44 C-G243 C)		ERVTLSCRASQRVNNNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRSPLTFGCGTKLEIK
14	DLL 3-4-001 (CC) xI2C	二重特異性	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKCLEWIGY VYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASIAV TGFYFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLTSLSPG ERVTLSCRASQRVNNNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRSPLTFGCGTKLEIKSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVA RIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVV TQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG GGTKLTVL
15	CDR -L1 of I2C	人工	GSSTGAVTSGNYPN
16	CDR -L2 of I2C	人工	GTKFLAP
17	CDR -L3 of I2C	人工	VLWYSNRWV
18	CDR -H1 of I2C	人工	KYAMN
19	CDR -H2 of I2C	人工	RIRSKYNNYATYYADSVKD
20	CDR -H3 of I2C	人工	HGNFGNSYISYWAY
21	VH of I2C	人工	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEW VARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSS
22	VL of I2C	人工	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGL IGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
23	VH-VL of I2C	人工	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEW VARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIG GTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGGGTKLTVL
24	DLL 3-4	二重特異性	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGY VYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASIAV

10

20

30

40

【 0 2 3 3】

【表 1 1 - 3】

	xI2C -scFc	HLE 分子	TGFYFDYWGGQTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTL _{SL} SPG ERVTLSCRASQRVNNNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYDRSPLTFGGGT _{KLEIK} SGGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGK _{GLEWV} ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN _{NLKT} EDTAVY YCVRHGNFGNSYISYWAYWGQTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTV VTQEPSLTVSPGGTVLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL _{TL} SGVQPEDEAEY _{CVL} WYSNRWVF GGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVT _{CVVVDV} SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY _{GSTYRCVS} VLT _{VLH} QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK _{TISKAK} GQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK _{TTTPV} LDS SFFLYSKLTVDKSRWQQGNV _{FSC} VMHEALHNHYTQ _{KSL} SLSPGKGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDK _{THTCPPCPAPELLGGPSVFL} FPPKPKDTLMISRTPEVTCV _{VVDV} SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PCEEQY _{GSTYRCVS} VLT _{VLH} QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK _{TISKA} KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYK _{TTTPV} LDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV _{FSC} VMHEALHNHY TQKSL _{SL} SPGK	10
25	DLL 3-4 xI2C - scFc _del GK	二重 特異性 HLE 分子	QVQLQESGPGLVKPKSETLSLTCTVSGGSISSY _Y WSWIRQPPGK _{GLEWIGY} VYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLK _{LSVTAADTAVYYC} CASIAV TGFYFDYWGGQTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTL _{SL} SPG ERVTLSCRASQRVNNNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYDRSPLTFGGGT _{KLEIK} SGGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGK _{GLEWV} ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN _{NLKT} EDTAVY YCVRHGNFGNSYISYWAYWGQTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTV VTQEPSLTVSPGGTVLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL _{TL} SGVQPEDEAEY _{CVL} WYSNRWVF GGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVT _{CVVVDV} SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY _{GSTYRCVS} VLT _{VLH} QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK _{TISKAK} GQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK _{TTTPV} LDS SFFLYSKLTVDKSRWQQGNV _{FSC} VMHEALHNHYTQ _{KSL} SLSPGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDK _{THTCPPCPAPELLGGPSVFLFP} PKPKDTLMISRTPEVTCV _{VVDV} SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPC EEQY _{GSTYRCVS} VLT _{VLH} QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK _{TISKAK} QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN YK _{TTTPV} LDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV _{FSC} VMHEALHNHYTQ KSL _{SL} SPGK	20 30
26	DLL 3-4- 001 (CC) xI2C -scFc	二重 特異性 HLE 分子	QVQLQESGPGLVKPKSETLSLTCTVSGGSISSY _Y WSWIRQPPGK _{CLEWIGY} VYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLK _{LSVTAADTAVYYC} CASIAV TGFYFDYWGGQTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTL _{SL} SPG ERVTLSCRASQRVNNNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYDRSPLTFGCGTKLEIKSGGGGSE QLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGK _{GLEWVA} RIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN _{NLKT} EDTAVYY CVRHGNFGNSYISYWAYWGQTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVV TQEPSLTVSPGGTVLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL _{TL} SGVQPEDEAEY _{CVL} WYSNRWVFG GGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCV _{VVDV} SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY _{GSTYRCVS} LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK _{TISKAK} GQPREPQVYTLPPS	40

【 0 2 3 4】

【表 1 1 - 5】

31	Hu DLL 3 EGF- 3+4	ヒト	SGVTCADGPCFNGGLCVGGADPDSAYICHCPPGFQGSNCEKRVDRCSLQ PCRNGLCLDLGHALRCRCRAGFAGPRCE
32	DLL 3-4- 001 (CC) xI2C -scFc _del GK	二重 特異性 HLE 分子	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKCLEWIGY VYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCASIAY TGFYFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPG ERVTLSRASQRVNNNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRSPLTFGCGTKLEIKSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVA RIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVV TQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGVPQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG GGTKLTVLGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQK SLSLSPG
33		人工	FPVHPDGASALPAAPPGLRPGDPQRYL
34	二重 特異性 分子	人工	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly 1 5 10 15 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr 20 25 30 Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val 35 40 45 Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp 50 55 60 Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr 65 70 75 80 Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr 85 90 95 Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp 100 105 110 Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly 115 120 125 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val 130 135 140 Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu 145 150 155 160 Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn 165 170 175 Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly 180 185 190 Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu

10

20

30

40

【 0 2 3 6】

【表 1 1 - 6】

			<p>195 200 205</p> <p>Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp 210 215 220</p> <p>Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe 225 230 235 240</p> <p>Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly 245 250 255</p> <p>Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro 260 265 270</p> <p>Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser 275 280 285</p> <p>Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu 290 295 300</p> <p>Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Asp 305 310 315 320</p> <p>Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr 325 330 335</p> <p>Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr 340 345 350</p> <p>Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu 355 360 365</p> <p>Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val 370 375 380</p> <p>Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu 385 390 395 400</p> <p>Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ser Ser Ser Val Ser Leu Leu Ser Leu 405 410 415</p> <p>Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Lys Arg Glu Leu Val Ala Gly 420 425 430</p> <p>Ile Ser Asp Asp Gly Ser Ile Val Tyr Met Asp Ser Val Lys Gly Arg 435 440 445</p> <p>Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Val Tyr Leu Gln Met 450 455 460</p> <p>Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Ala Tyr 465 470 475 480</p> <p>Ser Trp Ile Thr Arg Ser Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr 485 490 495</p> <p>Val Ser Ser His His His His His His 500 505</p>	10
				20
35	二重 特異性 分子	人工	<p>Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly 1 5 10 15</p> <p>Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ser Ser Ser Val Ser Leu Leu 20 25 30</p> <p>Ser Leu Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Lys Arg Glu Leu Val 35 40 45</p> <p>Ala Gly Ile Ser Asp Asp Gly Ser Ile Val Tyr Met Asp Ser Val Lys 50 55 60</p> <p>Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Val Tyr Leu 65 70 75 80</p> <p>Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr 85 90 95</p> <p>Ala Tyr Ser Trp Ile Thr Arg Ser Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu 100 105 110</p>	30
				40

【 0 2 3 7 】

【表 1 1 - 7】

	Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val 115 120 125	
	Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu 130 135 140	
	Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met 145 150 155 160	
	Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser 165 170 175	
	Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly 180 185 190	
	Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln 195 200 205	10
	Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile 210 215 220	
	Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser 225 230 235 240	
	Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu 245 250 255	
	Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys 260 265 270	
	Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg 275 280 285	
	Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys 290 295 300	20
	Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe 305 310 315 320	
	Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn 325 330 335	
	Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala 340 345 350	
	Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly 355 360 365	
	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly 370 375 380	
	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu 385 390 395 400	
	Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr 405 410 415	30
	Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro 420 425 430	
	Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro 435 440 445	
	Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala 450 455 460	
	Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys 465 470 475 480	
	Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu 485 490 495	
	Thr Val Leu His His His His His His 500 505	40

【 0 2 3 8 】

【表 1 1 - 8】

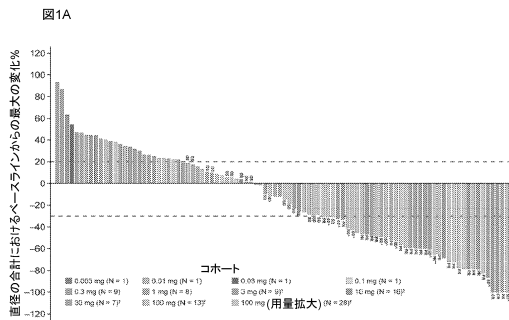
36		人工	DIQMTQSPSAMSASVGDVRTITCRASQGISNYLVWFQQKPKGKAPKRLIYAVSSL YSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSSLQPEDFATYYCLQHDSYPYTFGQGTKLEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGG GGSEGKSSGSGSESKSTEGKSSGSGSESKSTGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASV KVCKASGYTFTSYVHWRQAPGGLEWMVIINPGGGTTSYAQKFLGRVTMTR DTSTNTVYMELEKSLRSEDTAVYYCARGEAVTGNFYFYGMVDVWGQGTITVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKHTHTCP PCPAPEAAGGSPVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKLSLS SPG
37		人工	EAVVTQEPESLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQLPRGLIGGTN KRAPWVPARFSGSLLGGKAALTLGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTV LGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVKVAWKADGSPVNTGV ETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPAQWKSRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPAECG GGGSEGKSSGSGSESKSTEGKSSGSGSESKSTGGGSEVQLVESGGGLVQPGGS LKLSCAASGFTFNTYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFT ISRDDSKNTAYLQMNLIKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLLVTVSA ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPA AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKHTHT CPPCPAPEAAGGSPVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI E KTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSEFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNRFTQKLS SLSPG

10

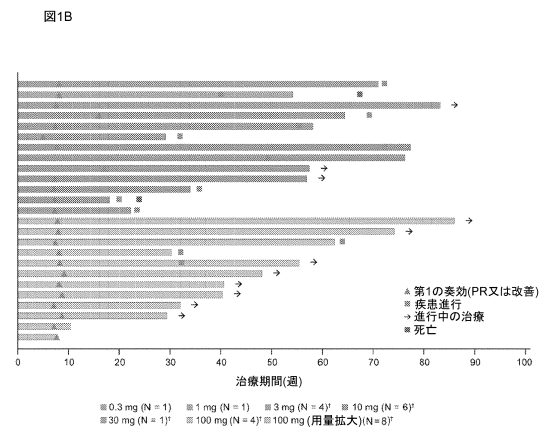
20

【図面】

【図 1 A】



【図 1 B】

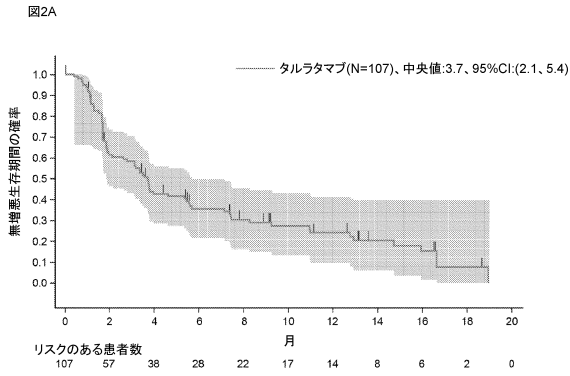


30

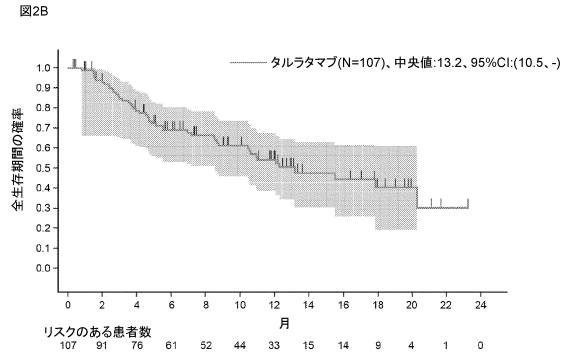
40

50

【 図 2 A 】



【 図 2 B 】



10

【 図 3 A - B 】

図3A

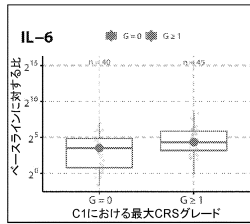
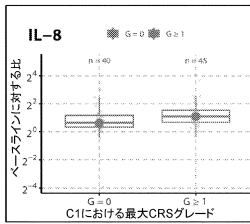


図3B



【 図 3 C - D 】

図3C

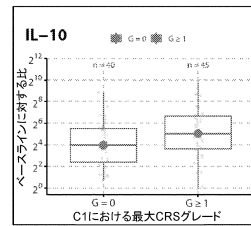
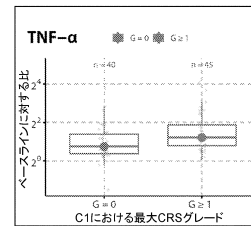


図3D



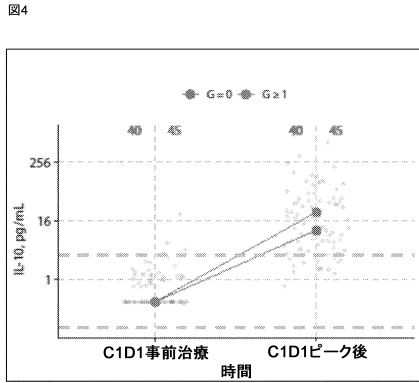
20

30

40

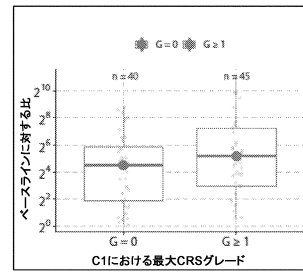
50

【 図 4 】



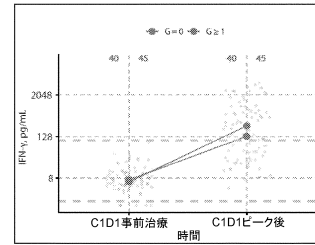
【 図 5 A - B 】

図5A



10

図5B

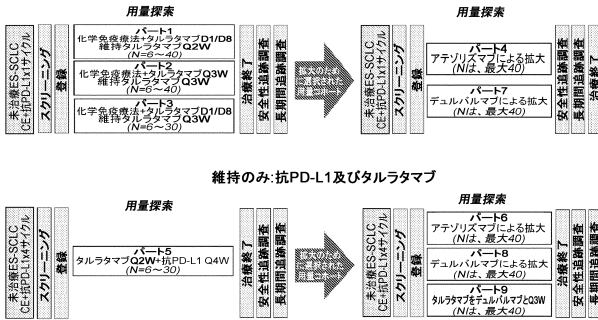


20

【 図 6 】

図6

併用化学免疫療法及び維持:カルボプラチン、エトポシド、抗PD-L1、及びタラタマブ



30

【 配列表 】

2025508786000001.xml

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/063010

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61P35/00 A61K47/68 C07K16/28 A61K39/00		
ADD.		
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) A61P A61K C07K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, Sequence Search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 3 819 312 A1 (AMGEN INC [US]) 12 May 2021 (2021-05-12)	1-29, 48-59
Y	paragraphs [0006], [0008], [0009], [0035] - [0051]	30-47

Y	WO 2017/031458 A2 (ABBVIE STEMCENTRX LLC [US]) 23 February 2017 (2017-02-23)	30-47
A	page 2, line 13 - page 5, line 11 page 6, line 16 - page 7, line 22 page 51, line 23 - page 53, line 19 page 110, line 8 - page 122, line 21 page 123, line 2 - page 128, line 22 page 156, line 5 - page 158, line 17	1-29, 48-59
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
4 July 2023	13/07/2023	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3018	Authorized officer Page, Michael	

10

20

30

40

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/063010

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	L. R. SAUNDERS ET AL: "A DLL3-targeted antibody-drug conjugate eradicates high-grade pulmonary neuroendocrine tumor-initiating cells in vivo", SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE, vol. 7, no. 302, 26 August 2015 (2015-08-26), pages 1-15, XP055288294, ISSN: 1946-6234, DOI: 10.1126/scitranslmed.aac9459 abstract page 3, left-hand column, paragraph 4 - right-hand column, paragraph 1 page 4, left-hand column, paragraph 2 - page 5, right-hand column, paragraph 2	1-59
A	Anonymous: "Study Evaluating Safety, Tolerability and PK of AMG 757 in Adults With Small Cell Lung Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov", 24 October 2017 (2017-10-24), XP055693766, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T03319940 [retrieved on 2020-05-11] the whole document	1-59
Y	DWIGET H. OWEN ET AL: "DLL3: an emerging target in small cell lung cancer", JOURNAL OF HEMATOLOGY & ONCOLOGY, vol. 12, no. 1, 18 June 2019 (2019-06-18), XP055693469, DOI: 10.1186/s13045-019-0745-2	35-47
A	abstract page 2, right-hand column, paragraph 3; tables 1,2	1-34, 48-59
X,P	WO 2022/240688 A1 (AMGEN INC [US]) 17 November 2022 (2022-11-17)	1-34, 48-59
Y,P	paragraphs [0008] - [0011], [0043] - [0063], [0074], [0101] - [0126], [0131] - [0134]	35-47

10

20

30

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2023/063010

Box No. 1 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

Information on patent family members

International application No.
PCT/US2023/063010

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
EP 3819312	A1	12-05-2021	AR 120399 A1	09-02-2022
			AU 2020377981 A1	26-05-2022
			CA 3156229 A1	14-05-2021
			CN 114746117 A	12-07-2022
			EP 3819312 A1	12-05-2021
			EP 4054636 A1	14-09-2022
			IL 292463 A	01-06-2022
			JP 2023501375 A	18-01-2023
			KR 20220097470 A	07-07-2022
			TW 202128762 A	01-08-2021
			US 2023174643 A1	08-06-2023
			UY 38948 A	31-05-2021
			WO 2021092134 A1	14-05-2021
			WO 2017031458	A2
BR 112018003269 A2	25-09-2018			
CA 2996165 A1	23-02-2017			
CL 2018000458 A1	13-07-2018			
CL 2018003758 A1	15-03-2019			
CN 108136015 A	08-06-2018			
CO 2018001624 A2	19-07-2018			
EA 201890530 A1	28-09-2018			
EP 3337517 A2	27-06-2018			
HK 1257056 A1	11-10-2019			
IL 257645 A	30-04-2018			
JP 2018529656 A	11-10-2018			
KR 20180041717 A	24-04-2018			
PE 20181292 A1	07-08-2018			
PH 12018500380 A1	03-09-2018			
TW 201718026 A	01-06-2017			
US 2018243435 A1	30-08-2018			
UY 36862 A	31-03-2017			
WO 2017031458 A2	23-02-2017			
ZA 201801401 B	28-08-2019			
WO 2022240688	A1	17-11-2022	TW 202309092 A	01-03-2023
			WO 2022240688 A1	17-11-2022

10

20

30

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 K 33/243 (2019.01)	A 6 1 K 39/395	T
A 6 1 K 31/4995(2006.01)	A 6 1 K 39/395	U
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/573 (2006.01)	A 6 1 K 31/282	
A 6 1 K 33/14 (2006.01)	A 6 1 K 33/243	
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	A 6 1 K 31/4995	
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
	A 6 1 K 31/573	
	A 6 1 K 33/14	
	C 0 7 K 16/28	
	C 1 2 N 15/13	

,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
,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ハシェミ サドラエイ, ノーシン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 3 2 0 - 1 7 9 9, サウザンド オークス, ワン アムジ
ェン センター ドライブ, アムジェン インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ミノチャ, ムクル

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 3 2 0 - 1 7 9 9, サウザンド オークス, ワン アムジ
ェン センター ドライブ, アムジェン インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ゴールドリック, アマンダ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 3 2 0 - 1 7 9 9, サウザンド オークス, ワン アムジ
ェン センター ドライブ, アムジェン インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 チェン, シー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 3 2 0 - 1 7 9 9, サウザンド オークス, ワン アムジ
ェン センター ドライブ, アムジェン インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 キスラー, ミラ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 3 2 0 - 1 7 9 9, サウザンド オークス, ワン アムジ
ェン センター ドライブ, アムジェン インコーポレイテッド 気付

F ターム (参考) 4C084 AA02 AA19 AA22 BA01 BA08 BA22 BA23 NA05 NA14 ZA591
ZA592 ZB261 ZB262
4C085 AA13 AA14 BB01 BB11 BB17
4C086 AA01 AA02 CB14 DA10 HA02 HA12 HA24 HA26 HA28 MA03
MA04 NA05 ZA59 ZB26
4C206 AA01 AA02 JB16 MA03 MA04 NA05 ZA59 ZB26
4H045 AA10 AA30 BA09 CA40 DA76 EA20 EA50 FA74