

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 2 年 2 月 20 日 (2020.2.20)

【公表番号】特表 2019-509257 (P2019-509257A)

【公表日】平成 31 年 4 月 4 日 (2019.4.4)

【年通号数】公開・登録公報 2019-013

【出願番号】特願 2018-536482 (P2018-536482)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/30 (2006.01)

C 0 7 K 5/103 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/68 (2017.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

A 6 1 K 31/44 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 31/4375 (2006.01)

A 6 1 K 31/4523 (2006.01)

A 6 1 K 31/4184 (2006.01)

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 5/062 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 16/30 Z N A

C 0 7 K 5/103

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 47/68

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/44

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 45/06

A 6 1 K 39/395 P

A 6 1 K 31/4375

A 6 1 K 31/4523

A 6 1 K 31/4184

C 1 2 N 15/13

C 0 7 K 19/00

C 0 7 K 5/062

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 1 月 8 日 (2020.1.8)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

## 【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

(i) ヒトAXLに結合する抗体を含む抗体-薬物コンジュゲート(ADC)を含み、MAPキナーゼ(MAPK)経路の1種以上の阻害剤と組み合わせることを特徴とする、

(ii) MAPキナーゼ(MAPK)経路の1種以上の阻害剤を含み、ヒトAXLに結合する抗体を含む抗体-薬物コンジュゲート(ADC)と組み合わせることを特徴とする、または

(iii)

ヒトAXLに結合する抗体を含む抗体-薬物コンジュゲート(ADC)、および

MAPキナーゼ(MAPK)経路の1種以上の阻害剤

の組み合わせを含む、

対象におけるメラノーマの治療のための医薬。

## 【請求項 2】

前記MAPK経路の1種以上の阻害剤が、B-RAF(BRAF)阻害剤、MEK阻害剤、ERK阻害剤、またはそれらのうちのいずれか2つ以上の組み合わせを含む、請求項1記載の医薬。

## 【請求項 3】

前記MAPK経路の1種以上の阻害剤が、セリン/トレオニンキナーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、または両方を含む、請求項1または2記載の医薬。

## 【請求項 4】

前記MAPK経路の1種以上の阻害剤が、BRAF阻害剤を含むか、またはBRAF阻害剤からなる、請求項1～3のいずれか一項記載の医薬。

## 【請求項 5】

前記BRAF阻害剤が、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、エンコラフェニブ、ソラフェニブ、PLX4720、GDC-0879、RAF265、SB590885、AZ628、AB-024、TAK-580、BAL-3833、BGB-283、またはそれらのうちのいずれかの治療上有効な類似体もしくは誘導体から選択され、任意で、前記メラノーマがBRAFに変異を示し、該変異が該BRAF阻害剤による変異型BRAFのキナーゼ活性の阻害をもたらす、請求項4記載の医薬。

## 【請求項 6】

前記BRAF阻害剤が、ベムラフェニブまたはその治療上有効な類似体もしくは誘導体である、請求項5記載の医薬。

## 【請求項 7】

前記BRAF阻害剤が、ダブラフェニブまたはその治療上有効な類似体もしくは誘導体である、請求項5記載の医薬。

## 【請求項 8】

前記BRAF阻害剤が、エンコラフェニブまたはその治療上有効な類似体もしくは誘導体である、請求項5記載の医薬。

## 【請求項 9】

前記BRAF阻害剤が、ソラフェニブまたはその治療上有効な類似体もしくは誘導体である、請求項5記載の医薬。

## 【請求項 10】

前記メラノーマがBRAFに変異を示す、請求項5～9のいずれか一項記載の医薬。

## 【請求項 11】

前記変異がV600、L597およびK601から選択されるBRAF残基にあり、例えばV600にある、請求項10記載の医薬。

## 【請求項 12】

BRAFにおける前記変異がV600E、V600K、V600D、L597RおよびK601Eから選択され、例えばV600Eである、請求項11記載の医薬。

## 【請求項 13】

前記メラノーマが、残基Q61、G12およびG13から選択されるNRASにおける変異を示さな

い、請求項5～12のいずれか一項記載の医薬。

【請求項14】

前記メラノーマが、NRASにおける活性化変異を示さない、請求項13記載の医薬。

【請求項15】

前記MAPK経路の1種以上の阻害剤が、MEK阻害剤を含むか、またはMEK阻害剤からなる、請求項1～3のいずれか一項記載の医薬。

【請求項16】

前記MEK阻害剤が、トラメチニブ、コビメチニブ、ビニメチニブ、セルメチニブ、レファメチニブ、ピマセルチブ、U0126-EtOH、PD184352、BIX 02189、またはそれらのうちのいずれかの治療上有効な類似体もしくは誘導体から選択される、請求項15記載の医薬。

【請求項17】

前記MEK阻害剤が、トラメチニブまたはその治療上有効な類似体もしくは誘導体である、請求項16記載の医薬。

【請求項18】

前記MEK阻害剤が、コビメチニブまたはその治療上有効な類似体もしくは誘導体である、請求項16記載の医薬。

【請求項19】

前記MEK阻害剤が、ビニメチニブまたはその治療上有効な類似体もしくは誘導体である、請求項16記載の医薬。

【請求項20】

前記MEK阻害剤が、セルメチニブまたはその治療上有効な類似体もしくは誘導体である、請求項16記載の医薬。

【請求項21】

前記メラノーマが、NRASに変異を示し、例えばQ61、G12およびG13から選択されるNRAS残基に、例えばQ61に、変異を示す、請求項15～20のいずれか一項記載の医薬。

【請求項22】

前記NRASにおける変異が、Q61R、Q61K、Q61L、G12D、G12S、G12C、G12V、G13DおよびG13Rから選択される、請求項21記載の医薬。

【請求項23】

前記MAPK経路の1種以上の阻害剤が、ERK阻害剤を含むか、またはERK阻害剤からなる、請求項1～3のいずれか一項記載の医薬。

【請求項24】

前記ERK阻害剤が、LTT-462、ウリキセルチニブ、SCH772984、VTX11E、またはそれらのうちのいずれかの治療上有効な類似体もしくは誘導体から選択される、請求項23記載の医薬。

【請求項25】

前記MAPK経路の1種以上の阻害剤が、BRAF阻害剤およびMEK阻害剤である、請求項1～24のいずれか一項記載の医薬。

【請求項26】

(a) 前記BRAF阻害剤が、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、エンコラフェニブ、ソラフェニブ、GDC-0879、RAF265、SB590885、AZ628、AB-024、TAK-580、BAL-3833、BGB-283、またはそれらのうちのいずれかの治療上有効な類似体もしくは誘導体から選択され；かつ/または

(b) 前記MEK阻害剤が、トラメチニブ、コビメチニブ、ビニメチニブ、セルメチニブ、レファメチニブ、ピマセルチブ、U0126-EtOH、PD184352、BIX 02189、またはそれらの治療上有効な類似体もしくは誘導体から選択される  
請求項25記載の医薬。

【請求項27】

前記BRAF阻害剤および前記MEK阻害剤がそれぞれ

(a) ベムラフェニブおよびトラメチニブ；

- (b) ベムラフェニブおよびコビメチニブ；
- (c) ベムラフェニブおよびビニメチニブ；
- (d) ベムラフェニブおよびセルメチニブ；
- (e) ダブラフェニブおよびトラメチニブ；
- (f) ダブラフェニブおよびコビメチニブ；
- (g) ダブラフェニブおよびビニメチニブ；
- (h) ダブラフェニブおよびセルメチニブ；
- (i) エンコラフェニブおよびトラメチニブ；
- (j) エンコラフェニブおよびコビメチニブ；
- (k) エンコラフェニブおよびビニメチニブ；
- (l) エンコラフェニブおよびセルメチニブ；
- (m) ソラフェニブおよびトラメチニブ；
- (n) ソラフェニブおよびコビメチニブ；
- (o) ソラフェニブおよびビニメチニブ；または
- (p) ソラフェニブおよびセルメチニブ

であり、任意で、前記メラノーマが、前記BRAF阻害剤による変異型BRAFのキナーゼ活性の阻害をもたらすBRAF変異を示す、請求項25または26記載の医薬。

【請求項 28】

前記BRAF阻害剤および前記MEK阻害剤がそれぞれ、ベムラフェニブおよびトラメチニブである、請求項27記載の医薬。

【請求項 29】

前記BRAF阻害剤および前記MEK阻害剤がそれぞれ、ダブラフェニブおよびトラメチニブである、請求項27記載の医薬。

【請求項 30】

前記BRAF変異が、V600、L597およびK601から選択されるBRAF残基にあり、例えばV600にある、請求項26～28のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 31】

前記BRAF変異が、V600E、V600K、V600D、L597RおよびK601Eから選択され、例えばV600Eである、請求項30記載の医薬。

【請求項 32】

前記メラノーマが、Q61、G12およびG13から選択される残基にNRAS変異を示さない、請求項26～28のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 33】

前記メラノーマが活性化NRAS変異を示さない、請求項32記載の医薬。

【請求項 34】

前記ADCおよび前記MAPK経路の1種以上の阻害剤が、同時に、別々に、または逐次的に投与されるように用いられることを特徴とする、請求項1～33のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 35】

前記メラノーマが、前記少なくとも1種の阻害剤で以前に治療されたことがない、請求項34記載の医薬。

【請求項 36】

前記メラノーマが、前記MAPK経路の1種以上の阻害剤による治療を受けている、請求項1～34のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 37】

前記メラノーマが、前記MAPK経路の1種以上の阻害剤で以前に治療されたことがある、請求項1～34のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 38】

前記メラノーマが、前記MAPK経路の1種以上の阻害剤に耐性である、請求項1～37のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 39】

前記メラノーマが、前記MAPK経路の1種以上の阻害剤に対して内因性耐性を有する、請求項38記載の医薬。

【請求項 4 0】

前記メラノーマが、前記MAPK経路の1種以上の阻害剤に対して獲得耐性を有する、請求項38記載の医薬。

【請求項 4 1】

前記メラノーマが再発したメラノーマである、請求項1～40のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 4 2】

前記メラノーマが、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、エンコラフェニブおよびソラフェニブのうちの少なくとも1つに耐性である、請求項38～41のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 4 3】

前記メラノーマが、トラメチニブ、コビメチニブ、ビニメチニブおよびセルメチニブのうちの少なくとも1つに耐性である、請求項38～41のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 4 4】

前記メラノーマが前記1種以上の阻害剤に対して耐性でない、請求項1～37のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 4 5】

前記ADCが、1週間に1回、2週間に1回、3週間に1回、または4週間にわたって3回投与されるように用いられることを特徴とする、請求項1～44のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 4 6】

前記ADCが、0.02～30mg/kg、例えば約0.05～10mg/kgの用量で投与されるように用いられることを特徴とする、請求項1～45のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 4 7】

前記ADCが、前記抗体に連結された細胞傷害性物質、化学療法剤、または放射性同位体を含む、請求項1～46のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 4 8】

前記薬物が、任意でリンカーを用いて前記ADCに連結された、細胞傷害性物質である、請求項1～47のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 4 9】

前記リンカーがmc-vc-PABであり、前記細胞傷害性物質がMMAEである、請求項48記載の医薬。

【請求項 5 0】

前記抗体が、ヒトAXLへの結合についてGrowth Arrest-Specific 6 (Gas6) と競合しない、請求項1～49のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 5 1】

ヒトAXLに結合する前記抗体とGas6との間の競合をGas6と共におよびGas6なしでプレインキュベートされたA431細胞で測定する競合アッセイによって測定した場合に、Gas6の存在下でのヒトAXLへの最大抗体結合が、Gas6の非存在下での結合の少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%、例えば100%である、請求項50記載の医薬。

【請求項 5 2】

前記抗体が、以下からなる群より選択されるVH領域およびVL領域を含む少なくとも1つの結合領域を含む、請求項1～51のいずれか一項記載の医薬：

(a) それぞれSEQ ID No:36、37および38のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No:39、GAS、およびSEQ ID No:40のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [107]；

(b) それぞれSEQ ID No:46、47および48のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No:49、AAS、およびSEQ ID No:50のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [148]；

- (c) それぞれSEQ ID No:114、115および116のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No:117、DAS、およびSEQ ID No:118のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [733]；
- (d) それぞれSEQ ID No:51、52および53のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No:55、GAS、およびSEQ ID No:56のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [154]；
- (e) それぞれSEQ ID No:51、52および54のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No:55、GAS、およびSEQ ID No:56のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [154-M103L]；
- (f) それぞれSEQ ID No:57、58および59のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No:60、GAS、およびSEQ ID No:61のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [171]；
- (g) それぞれSEQ ID No:62、63および64のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No:65、GAS、およびSEQ ID No:66のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [172]；
- (h) それぞれSEQ ID No:67、68および69のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No:70、GAS、およびSEQ ID No:71のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [181]；
- (i) それぞれSEQ ID No:72、73および75のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No:76、ATS、およびSEQ ID No:77のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [183]；
- (j) それぞれSEQ ID No:72、74および75のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No:76、ATS、およびSEQ ID No:77のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [183-N52Q]；
- (k) それぞれSEQ ID No:78、79および80のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No:81、AAS、およびSEQ ID No:82のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [187]；
- (l) それぞれSEQ ID No:83、84および85のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No:86、GAS、およびSEQ ID No:87のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [608-01]；
- (m) それぞれSEQ ID No:88、89および90のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No:91、GAS、およびSEQ ID No:92のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [610-01]；
- (n) それぞれSEQ ID No:93、94および95のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No:96、GAS、およびSEQ ID No:97のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [613]；
- (o) それぞれSEQ ID No:98、99および100のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No:101、DAS、およびSEQ ID No:102のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [613-08]；
- (p) それぞれSEQ ID No:103、104および105のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No:106、GAS、およびSEQ ID No:107のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [620-06]；
- (q) それぞれSEQ ID No:108、109および110のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No:112、AAS、およびSEQ ID No:113のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [726]；
- (r) それぞれSEQ ID No:108、109および111のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No:112、AAS、およびSEQ ID No:113のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [726-M101L]；
- (s) それぞれSEQ ID No:41、42および43のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No:44、AAS、およびSEQ ID No:45のCDR1、CDR2およびCDR3配列

を含むVL領域 [140] ;

(t) それぞれSEQ ID No:93、94および95のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域 ; ならびに、それぞれSEQ ID No:128、XAS (配列中、XはDまたはG)、およびSEQ ID No:129のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [613/613-08] ;

(u) それぞれSEQ ID No:46、119および120のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域 ; ならびに、それぞれSEQ ID No:49、AAS、およびSEQ ID No:50のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [148/140] ;

(v) それぞれSEQ ID No:123、124および125のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域 ; ならびに、それぞれSEQ ID No:60、GAS、およびSEQ ID No:61のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [171/172/181] ;

(w) それぞれSEQ ID No:121、109および122のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域 ; ならびに、それぞれSEQ ID No:112、AAS、およびSEQ ID No:113のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [726/187] ; ならびに

(x) それぞれSEQ ID No:93、126および127のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域 ; ならびに、それぞれSEQ ID No:96、GAS、およびSEQ ID No:97のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [613/608-01/610-01/620-06]。

【請求項 5 3】

前記抗体が、以下を含む少なくとも1つの結合領域を含む、請求項1~52のいずれか一項記載の医薬 :

(a) それぞれSEQ ID No:36、37および38のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域、 ならびに

(b) それぞれSEQ ID No:39、GAS、およびSEQ ID No:40のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [107]。

【請求項 5 4】

前記抗体が、以下からなる群より選択されるVH領域およびVL領域を含む少なくとも1つの結合領域を含む、請求項1~52のいずれか一項記載の医薬 :

(a) SEQ ID No: 1と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一であるVH領域、およびSEQ ID No: 2と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一であるVL領域 [107] ;

(b) SEQ ID No: 5と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一であるVH領域、およびSEQ ID No: 6と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一であるVL領域 [148] ;

(c) SEQ ID No:34と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一であるVH領域、およびSEQ ID No:35と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一であるVL領域 [733] ;

(d) SEQ ID No: 7と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一であるVH領域、およびSEQ ID No: 9と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一であるVL領域 [154] ;

(e) SEQ ID No:10と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一であるVH領域、およびSEQ ID No:11と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一であるVL領域 [171] ;

(f) SEQ ID No:16と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一であるVH領域、およびSEQ ID No:18と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一であるVL領域 [183] ;

;

•  
/

;

M1

•  
/

•  
/

N5

•  
/

01

01

08

06

例



少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一であるVL領域 [726-M101L]。

【請求項 5 5】

前記抗体が、以下からなる群より選択されるVH領域およびVL領域を含む少なくとも1つの結合領域を含む、請求項1～52のいずれか一項記載の医薬：

- (a) SEQ ID No: 1を含むVH領域およびSEQ ID No: 2を含むVL領域 [107]；
- (b) SEQ ID No: 5を含むVH領域およびSEQ ID No: 6を含むVL領域 [148]；
- (c) SEQ ID No: 34を含むVH領域およびSEQ ID No: 35を含むVL領域 [733]；
- (d) SEQ ID No: 7を含むVH領域およびSEQ ID No: 9を含むVL領域 [154]；
- (e) SEQ ID No: 10を含むVH領域およびSEQ ID No: 11を含むVL領域 [171]；
- (f) SEQ ID No: 16を含むVH領域およびSEQ ID No: 18を含むVL領域 [183]；
- (g) SEQ ID No: 25を含むVH領域およびSEQ ID No: 26を含むVL領域 [613]；
- (h) SEQ ID No: 31を含むVH領域およびSEQ ID No: 33を含むVL領域 [726]；
- (i) SEQ ID No: 3を含むVH領域およびSEQ ID No: 4を含むVL領域 [140]；
- (j) SEQ ID No: 8を含むVH領域およびSEQ ID No: 9を含むVL領域 [154-M103L]；
- (k) SEQ ID No: 12を含むVH領域およびSEQ ID No: 13を含むVL領域 [172]；
- (l) SEQ ID No: 14を含むVH領域およびSEQ ID No: 15を含むVL領域 [181]；
- (m) SEQ ID No: 17を含むVH領域およびSEQ ID No: 18を含むVL領域 [183-N52Q]；
- (n) SEQ ID No: 19を含むVH領域およびSEQ ID No: 20を含むVL領域 [187]；
- (o) SEQ ID No: 21を含むVH領域およびSEQ ID No: 22を含むVL領域 [608-01]；
- (p) SEQ ID No: 23を含むVH領域およびSEQ ID No: 24を含むVL領域 [610-01]；
- (q) SEQ ID No: 27を含むVH領域およびSEQ ID No: 28を含むVL領域 [613-08]；
- (r) SEQ ID No: 29を含むVH領域およびSEQ ID No: 30を含むVL領域 [620-06]；ならびに
- (s) SEQ ID No: 32を含むVH領域およびSEQ ID No: 33を含むVL領域 [726-M101L]。

【請求項 5 6】

前記少なくとも1つの結合領域が、SEQ ID No: 1を含むVH領域およびSEQ ID No: 2を含むVL領域 [107] を含む、請求項1～55のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 5 7】

前記抗体が、それぞれSEQ ID No: 36、37および38のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No: 39、GAS、およびSEQ ID No: 40のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [107] を含む少なくとも1つの結合領域を含み、

前記リンカーがmc-vc-PABであり、かつ

前記細胞傷害性物質がMMAEである、

請求項1～56のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 5 8】

前記抗体が、それぞれSEQ ID No: 36、37および38のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No: 39、GAS、およびSEQ ID No: 40のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [107] を含む少なくとも1つの結合領域を含み、

前記リンカーがSSPであり、かつ

前記細胞傷害性物質がDM1である、

請求項1～56のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 5 9】

前記抗体がAXL上のエピトープに結合し、該エピトープが、請求項55において定義される抗体のうちのいずれかによって認識される、請求項1～58のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 6 0】

前記抗体がAXLのIg1ドメイン内のエピトープに結合し、該エピトープが、ヒトAXLの位置L121～Q129またはT112～Q124に対応する1つまたは複数のアミノ酸を含むかまたは必要とする、請求項1～59のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 6 1】

前記抗体がAXLのIg2ドメイン内のエピトープに結合し、該エピトープが、ヒトAXLの位

置D170またはD179の組み合わせに対応するアミノ酸、および位置T182～R190に対応する1つまたは複数のアミノ酸を含むかまたは必要とする、請求項1～55のいずれか一項記載の医薬。

【請求項62】

前記抗体がヒトAXLのFN1ドメイン内のエピトープに結合し、該エピトープが、ヒトAXLの位置Q272～A287およびG297～P301に対応する1つまたは複数のアミノ酸を含むかまたは必要とする、請求項1～55のいずれか一項記載の医薬。

【請求項63】

前記抗体がヒトAXLのFN2ドメイン内のエピトープに結合し、該エピトープが、ヒトAXLの位置A359、R386に対応するアミノ酸、および位置Q436～K439に対応する1つまたは複数のアミノ酸を含むかまたは必要とする、請求項1～55のいずれか一項記載の医薬。

【請求項64】

前記抗体が、IgG1、IgG2、IgG3およびIgG4からなる群より選択されるアイソタイプの重鎖を含む、請求項1～63のいずれか一項記載の医薬。

【請求項65】

前記アイソタイプが、IgG1、任意でアロタイプIgG1m(f)である、請求項64記載の医薬。

【請求項66】

完全長モノクローナル抗体、例えば完全長モノクローナルIgG1、抗体である、請求項1～65のいずれか一項記載の医薬。

【請求項67】

前記抗体が、薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物中に含まれる、請求項1～66のいずれか一項記載の医薬。

【請求項68】

ヒトAXLに結合する抗体を含むADCを含み、BRAF阻害剤およびMEK阻害剤から選択される阻害剤と組み合わせて使用されることを特徴とする、対象におけるメラノーマの治療のための医薬であって、

該ADCが、mc-vc-PABリンカーを介してMMAEに連結された、それぞれSEQ ID No:36、37および38のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびにそれぞれSEQ ID No:39、GAS、およびSEQ ID No:40のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [107] を含む少なくとも1つの結合領域を含む抗体を含み、

該AXL-ADCおよび該阻害剤が、同時に、別々に、または逐次的に投与されるように用いられることを特徴とする、

前記医薬。

【請求項69】

ヒトAXLに結合する抗体を含むADCを含み、BRAF阻害剤およびMEK阻害剤と組み合わせて使用されることを特徴とする、対象におけるメラノーマの治療のための医薬であって、

該ADCが、MMAEにmc-vc-PABリンカーを介して連結された、それぞれSEQ ID No:36、37および38のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No:39、GAS、およびSEQ ID No:40のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [107] を含む少なくとも1つの結合領域を含む抗体を含み、

該AXL-ADC、該BRAF阻害剤、および該MEK阻害剤が、同時に、別々に、または逐次的に投与されるように用いられることを特徴とする、

前記医薬。

【請求項70】

前記BRAF阻害剤が、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、エンコラフェニブ、ソラフェニブ、およびそれらのうちのいずれかの治療上有効な類似体または誘導体からなる群より選択され、前記メラノーマが、V600、L597およびK601から選択されるBRAF残基に、例えばV600に、変異を示す、請求項68または69記載の医薬。

【請求項71】

前記メラノーマが、V600E、V600K、V600D、L597RおよびK601Eから選択されるBRAFにお

ける変異、例えばV600E、を示す、請求項70記載の医薬。

【請求項72】

前記MEK阻害剤が、トラメチニブ、コビメチニブ、ビニメチニブ、セルメチニブ、およびそれらのうちのいずれかの治療上有効な類似体または誘導体からなる群より選択される、請求項68～71のいずれか一項記載の医薬。

【請求項73】

前記BRAF阻害剤およびMEK阻害剤が、以下からなる群より選択される、請求項69～72のいずれか一項記載の医薬：

- (a) ベムラフェニブおよびトラメチニブ；
- (b) ベムラフェニブおよびコビメチニブ；
- (c) ベムラフェニブおよびビニメチニブ；
- (d) ベムラフェニブおよびセルメチニブ；
- (e) ダブラフェニブおよびトラメチニブ；
- (f) ダブラフェニブおよびコビメチニブ；
- (g) ダブラフェニブおよびビニメチニブ；
- (h) ダブラフェニブおよびセルメチニブ；
- (i) エンコラフェニブおよびトラメチニブ；
- (j) エンコラフェニブおよびコビメチニブ；
- (k) エンコラフェニブおよびビニメチニブ；
- (l) エンコラフェニブおよびセルメチニブ；
- (m) ソラフェニブおよびトラメチニブ；
- (n) ソラフェニブおよびコビメチニブ；
- (o) ソラフェニブおよびビニメチニブ；ならびに
- (p) ソラフェニブおよびセルメチニブ。

【請求項74】

前記BRAF阻害剤およびMEK阻害剤がそれぞれ、ベムラフェニブおよびトラメチニブである、請求項73記載の医薬。

【請求項75】

前記BRAF阻害剤およびMEK阻害剤がそれぞれ、ダブラフェニブおよびトラメチニブである、請求項73記載の医薬。

【請求項76】

前記メラノーマが、Q61R、Q61K、Q61L、G12D、G12S、G12C、G12V、G13DおよびG13Rから選択されるNRASにおける変異を示さない、請求項68～75のいずれか一項記載の医薬。

【請求項77】

前記メラノーマがNRASにおける活性化変異を示さない、請求項76記載の医薬。

【請求項78】

(i) ヒトAXLに結合する抗体を含むADC、および(ii) MAPK経路の1種以上の阻害剤を含むキットであって、該ADCおよび該1種以上の阻害剤が同時に、別々に、または逐次的に投与されるためのものである、前記キット。

【請求項79】

請求項1～77のいずれか一項記載の特徴をさらに含む、請求項78記載のキット。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0010】

これらおよび他の局面ならびに態様は、抗原結合特性または配列により特徴付けられる抗AXL抗体に基づくAXL-ADCの使用、該ADCに適する治療部分、該ADCと特定の阻害剤との組み合わせ、およびメラノーマを治療する関連方法を含めて、以下でさらに詳細に説明され

る。実際、本発明に従って1種以上の阻害剤と組み合わせてメラノーマの治療に使用するためのAXL-ADCに関するありとあらゆる局面または態様は、AXL-ADCと1種以上の阻害剤を投与することによってメラノーマを治療する方法に関する局面または態様と同じように適用可能であり、逆の場合も同様である。さらに、本明細書中のいずれかの局面または態様で定義されるAXL-ADCはどれも、本明細書に記載するようなMAPK経路の1種以上の阻害剤、例えばセリン/トレオニンキナーゼ阻害剤、と組み合わせて使用することができる。

[本発明1001]

MAPキナーゼ (MAPK) 経路の1種以上の阻害剤と組み合わせて対象におけるメラノーマの治療に使用するための、ヒトAXLに結合する抗体を含む抗体-薬物コンジュゲート (ADC)。

[本発明1002]

前記MAPK経路の1種以上の阻害剤が、B-RAF (BRAF) 阻害剤、MEK阻害剤、ERK阻害剤、またはそれらのうちのいずれか2つ以上の組み合わせを含む、本発明1001の使用のためのADC。

[本発明1003]

前記MAPK経路の1種以上の阻害剤が、セリン/トレオニンキナーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、または両方を含む、前記本発明のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1004]

前記MAPK経路の1種以上の阻害剤が、BRAF阻害剤を含むか、またはBRAF阻害剤からなる、本発明1001～1003のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1005]

前記BRAF阻害剤が、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、エンコラフェニブ、ソラフェニブ、PLX4720、GDC-0879、RAF265、SB590885、AZ628、AB-024、TAK-580、BAL-3833、BGB-283、またはそれらのうちのいずれかの治療上有効な類似体もしくは誘導体から選択され、任意で、前記メラノーマがBRAFに変異を示し、該変異が該BRAF阻害剤による変異型BRAFのキナーゼ活性の阻害をもたらす、本発明1004の使用のためのADC。

[本発明1006]

前記BRAF阻害剤が、ベムラフェニブまたはその治療上有効な類似体もしくは誘導体である、本発明1005の使用のためのADC。

[本発明1007]

前記BRAF阻害剤が、ダブラフェニブまたはその治療上有効な類似体もしくは誘導体である、本発明1005の使用のためのADC。

[本発明1008]

前記BRAF阻害剤が、エンコラフェニブまたはその治療上有効な類似体もしくは誘導体である、本発明1005の使用のためのADC。

[本発明1009]

前記BRAF阻害剤が、ソラフェニブまたはその治療上有効な類似体もしくは誘導体である、本発明1005の使用のためのADC。

[本発明1010]

前記メラノーマがBRAFに変異を示す、本発明1005～1009のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1011]

前記変異がV600、L597およびK601から選択されるBRAF残基にあり、例えばV600にある、本発明1010の使用のためのADC。

[本発明1012]

BRAFにおける前記変異がV600E、V600K、V600D、L597RおよびK601Eから選択され、例えばV600Eである、本発明1011の使用のためのADC。

[本発明1013]

前記メラノーマが、残基Q61、G12およびG13から選択されるNRASにおける変異を示さない、本発明1005～1012のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1014]

前記メラノーマが、NRASにおける活性化変異を示さない、本発明1013の使用のためのADC。

C。

[本発明1015]

前記MAPK経路の1種以上の阻害剤が、MEK阻害剤を含むか、またはMEK阻害剤からなる、  
本発明1001～1003のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1016]

前記MEK阻害剤が、トラメチニブ、コビメチニブ、ビニメチニブ、セルメチニブ、レフ  
アメチニブ、ピマセルチブ、U0126-EtOH、PD184352、BIX 02189、またはそれらのうちの  
いずれかの治療上有効な類似体もしくは誘導体から選択される、本発明1015の使用のため  
のADC。

[本発明1017]

前記MEK阻害剤が、トラメチニブまたはその治療上有効な類似体もしくは誘導体である  
、本発明1016の使用のためのADC。

[本発明1018]

前記MEK阻害剤が、コビメチニブまたはその治療上有効な類似体もしくは誘導体である  
、本発明1016の使用のためのADC。

[本発明1019]

前記MEK阻害剤が、ビニメチニブまたはその治療上有効な類似体もしくは誘導体である  
、本発明1016の使用のためのADC。

[本発明1020]

前記MEK阻害剤が、セルメチニブまたはその治療上有効な類似体もしくは誘導体である  
、本発明1016の使用のためのADC。

[本発明1021]

前記メラノーマが、NRASに変異を示し、例えばQ61、G12およびG13から選択されるNRAS  
残基に、例えばQ61に、変異を示す、本発明1015～1020のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1022]

前記NRASにおける変異が、Q61R、Q61K、Q61L、G12D、G12S、G12C、G12V、G13DおよびG1  
3Rから選択される、本発明1021の使用のためのADC。

[本発明1023]

前記MAPK経路の1種以上の阻害剤が、ERK阻害剤を含むか、またはERK阻害剤からなる、  
本発明1001～1003のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1024]

前記ERK阻害剤が、LTT-462、ウリキセルチニブ、SCH772984、VTX11E、またはそれらの  
うちのいずれかの治療上有効な類似体もしくは誘導体から選択される、本発明1023の使用  
のためのADC。

[本発明1025]

BRAF阻害剤およびMEK阻害剤との組み合わせでの、前記本発明のいずれかの使用のため  
のADC。

[本発明1026]

(a) 前記BRAF阻害剤が、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、エンコラフェニブ、ソラフ  
ェニブ、GDC-0879、RAF265、SB590885、AZ628、AB-024、TAK-580、BAL-3833、BGB-283、  
またはそれらのうちのいずれかの治療上有効な類似体もしくは誘導体から選択され；かつ  
/または

(b) 前記MEK阻害剤が、トラメチニブ、コビメチニブ、ビニメチニブ、セルメチニブ、  
レファメチニブ、ピマセルチブ、U0126-EtOH、PD184352、BIX 02189、またはそれらの治  
療上有効な類似体もしくは誘導体から選択される  
本発明1025の使用のためのADC。

[本発明1027]

任意で、前記メラノーマが、前記BRAF阻害剤による変異型BRAFのキナーゼ活性の阻害を  
もたらすBRAF変異を示す、

(a) ベムラフェニブおよびトラメチニブ；

- (b) ベムラフェニブおよびコビメチニブ；
- (c) ベムラフェニブおよびビニメチニブ；
- (d) ベムラフェニブおよびセルメチニブ；
- (e) ダブラフェニブおよびトラメチニブ；
- (f) ダブラフェニブおよびコビメチニブ；
- (g) ダブラフェニブおよびビニメチニブ；
- (h) ダブラフェニブおよびセルメチニブ；
- (i) エンコラフェニブおよびトラメチニブ；
- (j) エンコラフェニブおよびコビメチニブ；
- (k) エンコラフェニブおよびビニメチニブ；
- (l) エンコラフェニブおよびセルメチニブ；
- (m) ソラフェニブおよびトラメチニブ；
- (n) ソラフェニブおよびコビメチニブ；
- (o) ソラフェニブおよびビニメチニブ；または
- (p) ソラフェニブおよびセルメチニブ

との組み合わせでの、本発明1025および1026のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1028]

ベムラフェニブおよびトラメチニブとの組み合わせでの、本発明1027の使用のためのADC。

[本発明1029]

ダブラフェニブおよびトラメチニブとの組み合わせでの、本発明1027の使用のためのADC。

[本発明1030]

前記BRAF変異が、V600、L597およびK601から選択されるBRAF残基にあり、例えばV600にある、本発明1026～1028のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1031]

前記BRAF変異が、V600E、V600K、V600D、L597RおよびK601Eから選択され、例えばV600Eである、本発明1030の使用のためのADC。

[本発明1032]

前記メラノーマが、Q61、G12およびG13から選択される残基にNRAS変異を示さない、本発明1026～1028のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1033]

前記メラノーマが活性化NRAS変異を示さない、本発明1032の使用のためのADC。

[本発明1034]

前記ADCおよび前記MAPK経路の1種以上の阻害剤が、同時に、別々に、または逐次的に投与される、前記本発明のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1035]

前記メラノーマが、前記少なくとも1種の阻害剤で以前に治療されたことがない、本発明1034の使用のためのADC。

[本発明1036]

前記メラノーマが、前記MAPK経路の1種以上の阻害剤による治療を受けている、本発明1001～1034のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1037]

前記メラノーマが、前記MAPK経路の1種以上の阻害剤で以前に治療されたことがある、本発明1001～1034のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1038]

前記メラノーマが、前記MAPK経路の1種以上の阻害剤に耐性である、前記本発明のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1039]

前記メラノーマが、前記MAPK経路の1種以上の阻害剤に対して内因性耐性を有する、本

発明1038の使用のためのADC。

[本発明1040]

前記メラノーマが、前記MAPK経路の1種以上の阻害剤に対して獲得耐性を有する、本発明1038の使用のためのADC。

[本発明1041]

前記メラノーマが再発したメラノーマである、前記本発明のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1042]

前記メラノーマが、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、エンコラフェニブおよびソラフェニブのうちの少なくとも1つに耐性である、本発明1038～1041のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1043]

前記メラノーマが、トラメチニブ、コビメチニブ、ビニメチニブおよびセルメチニブのうちの少なくとも1つに耐性である、本発明1038～1041のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1044]

前記メラノーマが前記1種以上の阻害剤に対して耐性でない、本発明1001～1037のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1045]

1週間に1回、2週間に1回、3週間に1回、または4週間にわたって3回投与される、前記本発明のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1046]

0.02～30mg/kg、例えば約0.05～10mg/kgの用量で投与される、前記本発明のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1047]

前記抗体に連結された細胞傷害性物質、化学療法剤、または放射性同位体を含む、前記本発明のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1048]

治療部分が、任意でリンカーを用いて前記ADCに連結された、細胞傷害性物質である、前記本発明のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1049]

前記リンカーがmc-vc-PABであり、前記細胞傷害性物質がMMAEである、本発明1048の使用のためのADC。

[本発明1050]

前記抗体が、ヒトAXLへの結合についてGrowth Arrest-Specific 6 (Gas6) と競合しない、前記本発明のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1051]

ヒトAXLに結合する前記抗体とGas6との間の競合をGas6と共におよびGas6なしでプレインキュベートされたA431細胞で測定する競合アッセイによって測定した場合に、Gas6の存在下でのヒトAXLへの最大抗体結合が、Gas6の非存在下での結合の少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%、例えば100%である、本発明1050の使用のためのADC。

[本発明1052]

以下からなる群より選択されるVH領域およびVL領域を含む少なくとも1つの結合領域を含む、前記本発明のいずれかの使用のためのADC：

(a) それぞれSEQ ID No:36、37および38のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No:39、GAS、およびSEQ ID No:40のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [107]；

(b) それぞれSEQ ID No:46、47および48のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No:49、AAS、およびSEQ ID No:50のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [148]；

- (c) それぞれSEQ ID No:114、115および116のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No:117、DAS、およびSEQ ID No:118のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [733]；
- (d) それぞれSEQ ID No:51、52および53のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No:55、GAS、およびSEQ ID No:56のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [154]；
- (e) それぞれSEQ ID No:51、52および54のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No:55、GAS、およびSEQ ID No:56のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [154-M103L]；
- (f) それぞれSEQ ID No:57、58および59のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No:60、GAS、およびSEQ ID No:61のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [171]；
- (g) それぞれSEQ ID No:62、63および64のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No:65、GAS、およびSEQ ID No:66のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [172]；
- (h) それぞれSEQ ID No:67、68および69のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No:70、GAS、およびSEQ ID No:71のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [181]；
- (i) それぞれSEQ ID No:72、73および75のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No:76、ATS、およびSEQ ID No:77のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [183]；
- (j) それぞれSEQ ID No:72、74および75のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No:76、ATS、およびSEQ ID No:77のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [183-N52Q]；
- (k) それぞれSEQ ID No:78、79および80のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No:81、AAS、およびSEQ ID No:82のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [187]；
- (l) それぞれSEQ ID No:83、84および85のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No:86、GAS、およびSEQ ID No:87のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [608-01]；
- (m) それぞれSEQ ID No:88、89および90のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No:91、GAS、およびSEQ ID No:92のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [610-01]；
- (n) それぞれSEQ ID No:93、94および95のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No:96、GAS、およびSEQ ID No:97のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [613]；
- (o) それぞれSEQ ID No:98、99および100のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No:101、DAS、およびSEQ ID No:102のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [613-08]；
- (p) それぞれSEQ ID No:103、104および105のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No:106、GAS、およびSEQ ID No:107のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [620-06]；
- (q) それぞれSEQ ID No:108、109および110のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No:112、AAS、およびSEQ ID No:113のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [726]；
- (r) それぞれSEQ ID No:108、109および111のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No:112、AAS、およびSEQ ID No:113のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [726-M101L]；
- (s) それぞれSEQ ID No:41、42および43のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No:44、AAS、およびSEQ ID No:45のCDR1、CDR2およびCDR3配列



を含むVL領域 [140] ;

(t) それぞれSEQ ID No:93、94および95のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域 ; ならびに、それぞれSEQ ID No:128、XAS (配列中、XはDまたはG)、およびSEQ ID No:129のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [613/613-08] ;

(u) それぞれSEQ ID No:46、119および120のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域 ; ならびに、それぞれSEQ ID No:49、AAS、およびSEQ ID No:50のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [148/140] ;

(v) それぞれSEQ ID No:123、124および125のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域 ; ならびに、それぞれSEQ ID No:60、GAS、およびSEQ ID No:61のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [171/172/181] ;

(w) それぞれSEQ ID No:121、109および122のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域 ; ならびに、それぞれSEQ ID No:112、AAS、およびSEQ ID No:113のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [726/187] ; ならびに

(x) それぞれSEQ ID No:93、126および127のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域 ; ならびに、それぞれSEQ ID No:96、GAS、およびSEQ ID No:97のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [613/608-01/610-01/620-06]。

#### [本発明1053]

以下を含む少なくとも1つの結合領域を含む、前記本発明のいずれかの使用のためのADC :

(a) それぞれSEQ ID No:36、37および38のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域、 ならびに

(b) それぞれSEQ ID No:39、GAS、およびSEQ ID No:40のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [107]。

#### [本発明1054]

前記抗体が、以下からなる群より選択されるVH領域およびVL領域を含む少なくとも1つの結合領域を含む、前記本発明のいずれかの使用のためのADC :

(a) SEQ ID No: 1と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一であるVH領域、およびSEQ ID No: 2と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一であるVL領域 [107]

;

(b) SEQ ID No: 5と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一であるVH領域、およびSEQ ID No: 6と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一であるVL領域 [148]

;

(c) SEQ ID No:34と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一であるVH領域、およびSEQ ID No:35と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一であるVL領域 [733]

;

(d) SEQ ID No: 7と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一であるVH領域、およびSEQ ID No: 9と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一であるVL領域 [154]

;

(e) SEQ ID No:10と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一であるVH領域、およびSEQ ID No:11と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一であるVL領域 [171]

;

(f) SEQ ID No:16と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一であるVH領域、およびSEQ ID No:18と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一であるVL領域 [183]

;



少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一であるVL領域 [726-M101L]。

[本発明1055]

前記少なくとも1つの結合領域が、以下からなる群より選択されるVH領域およびVL領域を含む、前記本発明のいずれかの使用のためのADC：

- (a) SEQ ID No: 1を含むVH領域およびSEQ ID No: 2を含むVL領域 [107]；
- (b) SEQ ID No: 5を含むVH領域およびSEQ ID No: 6を含むVL領域 [148]；
- (c) SEQ ID No: 34を含むVH領域およびSEQ ID No: 35を含むVL領域 [733]；
- (d) SEQ ID No: 7を含むVH領域およびSEQ ID No: 9を含むVL領域 [154]；
- (e) SEQ ID No: 10を含むVH領域およびSEQ ID No: 11を含むVL領域 [171]；
- (f) SEQ ID No: 16を含むVH領域およびSEQ ID No: 18を含むVL領域 [183]；
- (g) SEQ ID No: 25を含むVH領域およびSEQ ID No: 26を含むVL領域 [613]；
- (h) SEQ ID No: 31を含むVH領域およびSEQ ID No: 33を含むVL領域 [726]；
- (i) SEQ ID No: 3を含むVH領域およびSEQ ID No: 4を含むVL領域 [140]；
- (j) SEQ ID No: 8を含むVH領域およびSEQ ID No: 9を含むVL領域 [154-M103L]；
- (k) SEQ ID No: 12を含むVH領域およびSEQ ID No: 13を含むVL領域 [172]；
- (l) SEQ ID No: 14を含むVH領域およびSEQ ID No: 15を含むVL領域 [181]；
- (m) SEQ ID No: 17を含むVH領域およびSEQ ID No: 18を含むVL領域 [183-N52Q]；
- (n) SEQ ID No: 19を含むVH領域およびSEQ ID No: 20を含むVL領域 [187]；
- (o) SEQ ID No: 21を含むVH領域およびSEQ ID No: 22を含むVL領域 [608-01]；
- (p) SEQ ID No: 23を含むVH領域およびSEQ ID No: 24を含むVL領域 [610-01]；
- (q) SEQ ID No: 27を含むVH領域およびSEQ ID No: 28を含むVL領域 [613-08]；
- (r) SEQ ID No: 29を含むVH領域およびSEQ ID No: 30を含むVL領域 [620-06]；ならびに
- (s) SEQ ID No: 32を含むVH領域およびSEQ ID No: 33を含むVL領域 [726-M101L]。

[本発明1056]

前記少なくとも1つの結合領域が、SEQ ID No: 1を含むVH領域およびSEQ ID No: 2を含むVL領域 [107] を含む、前記本発明のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1057]

前記抗体が、それぞれSEQ ID No: 36、37および38のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No: 39、GAS、およびSEQ ID No: 40のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [107] を含む少なくとも1つの結合領域を含み、

前記リンカーがmc-vc-PABであり、かつ

前記細胞傷害性物質がMMAEである、

前記本発明のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1058]

前記抗体が、それぞれSEQ ID No: 36、37および38のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No: 39、GAS、およびSEQ ID No: 40のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [107] を含む少なくとも1つの結合領域を含み、

前記リンカーがSSPであり、かつ

前記細胞傷害性物質がDM1である、

本発明1001～1056のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1059]

前記抗体がAXL上のエピトープに結合し、該エピトープが、本発明1055において定義される抗体のうちのいずれかによって認識される、前記本発明のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1060]

前記抗体がAXLのIg1ドメイン内のエピトープに結合し、該エピトープが、ヒトAXLの位置L121～Q129またはT112～Q124に対応する1つまたは複数のアミノ酸を含むかまたは必要とする、前記本発明のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1061]

前記抗体がAXLのIg2ドメイン内のエピトープに結合し、該エピトープが、ヒトAXLの位置D170またはD179の組み合わせに対応するアミノ酸、および位置T182～R190に対応する1つまたは複数のアミノ酸を含むかまたは必要とする、本発明1001～1055のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1062]

前記抗体がヒトAXLのFN1ドメイン内のエピトープに結合し、該エピトープが、ヒトAXLの位置Q272～A287およびG297～P301に対応する1つまたは複数のアミノ酸を含むかまたは必要とする、本発明1001～1055のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1063]

前記抗体がヒトAXLのFN2ドメイン内のエピトープに結合し、該エピトープが、ヒトAXLの位置A359、R386に対応するアミノ酸、および位置Q436～K439に対応する1つまたは複数のアミノ酸を含むかまたは必要とする、本発明1001～1055のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1064]

前記抗体が、IgG1、IgG2、IgG3およびIgG4からなる群より選択されるアイソタイプの重鎖を含む、前記本発明のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1065]

前記アイソタイプが、IgG1、任意でアロタイプIgG1m(f)である、本発明1064の使用のためのADC。

[本発明1066]

完全長モノクローナル抗体、例えば完全長モノクローナルIgG1、抗体である、前記本発明のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1067]

前記抗体が、薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物中に含まれる、前記本発明のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1068]

BRAF阻害剤およびMEK阻害剤から選択される阻害剤と組み合わせて対象におけるメラノーマの治療に使用するための、ヒトAXLに結合する抗体を含むADCであって、

該ADCが、mc-vc-PABリンカーを介してMMAEに連結された、それぞれSEQ ID No:36、37および38のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびにそれぞれSEQ ID No:39、GAS、およびSEQ ID No:40のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [107] を含む少なくとも1つの結合領域を含む抗体を含み、

該AXL-ADCおよび該阻害剤が、同時に、別々に、または逐次的に投与される、前記ADC。

[本発明1069]

BRAF阻害剤およびMEK阻害剤と組み合わせて対象におけるメラノーマの治療に使用するための、ヒトAXLに結合する抗体を含むADCであって、

該ADCが、MMAEにmc-vc-PABリンカーを介して連結された、それぞれSEQ ID No:36、37および38のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域；ならびに、それぞれSEQ ID No:39、GAS、およびSEQ ID No:40のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域 [107] を含む少なくとも1つの結合領域を含む抗体を含み、

該AXL-ADC、該BRAF阻害剤、および該MEK阻害剤が、同時に、別々に、または逐次的に投与される、

前記ADC。

[本発明1070]

前記BRAF阻害剤が、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、エンコラフェニブ、ソラフェニブ、およびそれらのうちのいずれかの治療上有効な類似体または誘導体からなる群より選択され、前記メラノーマが、V600、L597およびK601から選択されるBRAF残基に、例えばV600に、変異を示す、本発明1068および1069のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1071]

前記メラノーマが、V600E、V600K、V600D、L597RおよびK601Eから選択されるBRAFにおける変異、例えばV600E、を示す、本発明1070の使用のためのADC。

[本発明1072]

前記MEK阻害剤が、トラメチニブ、コビメチニブ、ビニメチニブ、セルメチニブ、およびそれらのうちのいずれかの治療上有効な類似体または誘導体からなる群より選択される、本発明1068～1071のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1073]

前記組み合わせが、以下からなる群より選択されるBRAF阻害剤およびMEK阻害剤を含む、本発明1069～1072のいずれかの使用のためのADC：

- (a) ベムラフェニブおよびトラメチニブ；
- (b) ベムラフェニブおよびコビメチニブ；
- (c) ベムラフェニブおよびビニメチニブ；
- (d) ベムラフェニブおよびセルメチニブ；
- (e) ダブラフェニブおよびトラメチニブ；
- (f) ダブラフェニブおよびコビメチニブ；
- (g) ダブラフェニブおよびビニメチニブ；
- (h) ダブラフェニブおよびセルメチニブ；
- (i) エンコラフェニブおよびトラメチニブ；
- (j) エンコラフェニブおよびコビメチニブ；
- (k) エンコラフェニブおよびビニメチニブ；
- (l) エンコラフェニブおよびセルメチニブ；
- (m) ソラフェニブおよびトラメチニブ；
- (n) ソラフェニブおよびコビメチニブ；
- (o) ソラフェニブおよびビニメチニブ；ならびに
- (p) ソラフェニブおよびセルメチニブ。

[本発明1074]

ベムラフェニブおよびトラメチニブとの組み合わせでの、本発明1073の使用のためのADC。

[本発明1075]

ダブラフェニブおよびトラメチニブとの組み合わせでの、本発明1073の使用のためのADC。

[本発明1076]

前記メラノーマが、Q61R、Q61K、Q61L、G12D、G12S、G12C、G12V、G13DおよびG13Rから選択されるNRASにおける変異を示さない、本発明1068～1075のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1077]

前記メラノーマがNRASにおける活性化変異を示さない、本発明1076の使用のためのADC。

[本発明1078]

(i) ヒトAXLに結合する抗体を含むADC、および(ii) MAPK経路の1種以上の阻害剤を含むキットであって、該ADCおよび該1種以上の阻害剤が同時に、別々に、または逐次的に投与されるためのものである、前記キット。

[本発明1079]

対象におけるメラノーマを治療する方法であって、該対象に、(i) ヒトAXLに結合する抗体を含むADC、および(ii) MAPK経路の1種以上の阻害剤を投与することを含み、該ADCおよび該1種以上の阻害剤が、治療に有効な量で同時に、別々に、または逐次的に投与される、前記方法。

[本発明1080]

前記MAPK経路の1種以上の阻害剤が、B-RAF(BRAF)阻害剤、MEK阻害剤、ERK阻害剤、またはそれらのうちのいずれか2つ以上の組み合わせを含むかまたはそれらからなる、本発明1

079の方法。

[本発明1081]

対象におけるメラノーマを治療する方法であって、該対象に、

- ヒトAXLに結合する抗体を含むADC；
- BRAF阻害剤；および
- MEK阻害剤

を投与することを含み、

該ADC、該BRAF阻害剤、および該MEK阻害剤が、治療に有効な量で同時に、別々に、または逐次的に投与される、

前記方法。

[本発明1082]

対象におけるメラノーマを治療する方法であって、該対象に、

- ヒトAXLに結合する抗体を含むADC；および
  - ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、エンコラフェニブ、ソラフェニブ、またはそれらのうちのいずれかの治療上有効な類似体もしくは誘導体から選択されるBRAF阻害剤
- を投与することを含み、

該メラノーマが、該BRAF阻害剤による変異型BRAFのキナーゼ活性の阻害をもたらすBRAFにおける変異を示し、かつ

該ADCおよびBRAF阻害剤が、治療に有効な量で同時に、別々にまたは逐次的に投与される、

前記方法。

[本発明1083]

対象におけるメラノーマを治療する方法であって、該対象に、

- ヒトAXLに結合する抗体を含むADC；
  - ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、エンコラフェニブ、ソラフェニブ、またはそれらのうちのいずれかの治療上有効な類似体もしくは誘導体から選択されるBRAF阻害剤；および
  - ترامチニブ、コビメチニブ、ビニメチニブ、セルメチニブ、またはそれらのうちのいずれかの治療上有効な類似体もしくは誘導体から選択されるMEK阻害剤
- を投与することを含み、

該メラノーマが、該BRAF阻害剤による変異型BRAFのキナーゼ活性の阻害をもたらすBRAFにおける変異を示し、かつ

該ADC、該BRAF阻害剤、および該MEK阻害剤が、治療に有効な量で同時に、別々に、または逐次的に投与される、

前記方法。

[本発明1084]

前記変異が、V600、L597およびK601から選択されるBRAF残基にあり、例えば、V600E、V600K、V600D、L597RおよびK601Eから選択される変異、例えばV600Eである、本発明1082および1083のいずれかの方法。

[本発明1085]

対象におけるメラノーマを治療する方法であって、該対象に、

- ヒトAXLに結合する抗体を含むADC；および
  - ترامチニブ、コビメチニブ、ビニメチニブ、セルメチニブ、またはそれらのうちのいずれかの治療上有効な類似体もしくは誘導体から選択されるMEK阻害剤
- を投与することを含み、

該ADCおよび該MEK阻害剤が、同時に、別々に、または逐次的に投与される、

前記方法。

[本発明1086]

前記メラノーマが、NRASに変異を示し、例えば、Q61、G12、およびG13から選択されるNRAS残基に変異を示し、例えば、Q61R、Q61K、Q61L、G12D、G12S、G12C、G12V、G13D、およびG13Rから選択されるNRASにおける変異を示す、本発明1085の方法。

[本発明1087]

前記メラノーマが、前記AXL-ADCの投与前において、少なくとも1種のBRAF阻害剤、MEK阻害剤、または両方に耐性である、本発明1079～1086のいずれかの方法。

[本発明1088]

本発明1001～1077のいずれかの特徴をさらに含む、本発明1078のキットまたは本発明1079～1087のいずれかの方法。