

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7545983号
(P7545983)

(45)発行日 令和6年9月5日(2024.9.5)

(24)登録日 令和6年8月28日(2024.8.28)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395 T
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 K	39/395 L
A 6 1 K	47/68 (2017.01)	A 6 1 P	35/00
C 0 7 K	16/24 (2006.01)	A 6 1 K	47/68
C 1 2 N	15/13 (2006.01)	C 0 7 K	16/24 Z N A
請求項の数 26 (全112頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2021-547671(P2021-547671)	(73)特許権者	507316398
(86)(22)出願日	令和1年10月28日(2019.10.28)		ジェンマブ エー／エス
(65)公表番号	特表2022-513386(P2022-513386 A)		デンマーク王国 2 5 0 0 バルビュー
			カール ヤコブセンズ ヴェイ 3 0
(43)公表日	令和4年2月7日(2022.2.7)	(74)代理人	100102978
(86)国際出願番号	PCT/US2019/058300		弁理士 清水 初志
(87)国際公開番号	WO2020/092210	(74)代理人	100205707
(87)国際公開日	令和2年5月7日(2020.5.7)		弁理士 小寺 秀紀
審査請求日	令和4年10月24日(2022.10.24)	(74)代理人	100160923
(31)優先権主張番号	62/752,904		弁理士 山口 裕孝
(32)優先日	平成30年10月30日(2018.10.30)	(74)代理人	100119507
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 刑部 俊
前置審査		(74)代理人	100142929
			弁理士 井上 隆一
		(74)代理人	100148699
最終頁に続く			

(54)【発明の名称】 抗 V E G F 抗体と抗組織因子抗体－薬物コンジュゲートとの組み合わせを用いてがんを治療する方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】
組織因子（TF）に結合する抗体-薬物コンジュゲートを含む、対象における子宮頸癌を治療するための薬学的組成物であって、抗 VEGF 抗体の投与と組み合わせて使用されることを特徴とし、該抗体-薬物コンジュゲートがチソツマブベドチンであり、かつ該抗 VEGF 抗体がベバシズマブである、薬学的組成物。

【請求項 2】
抗 VEGF 抗体を含む、対象における子宮頸癌を治療するための薬学的組成物であって、組織因子（TF）に結合する抗体-薬物コンジュゲートの投与と組み合わせて使用されることを特徴とし、該抗体-薬物コンジュゲートがチソツマブベドチンであり、かつ該抗 VEGF 抗体がベバシズマブである、薬学的組成物。

【請求項 3】
前記抗体-薬物コンジュゲートが、約 0.65mg/kg～約 2.1mg/kg の範囲の用量、例えば約 0.65mg/kg の用量、0.65mg/kg の用量、約 0.9mg/kg の用量、0.9mg/kg の用量、約 1.2mg/kg の用量、1.2mg/kg の用量、約 1.3mg/kg の用量、1.3mg/kg の用量、約 2.0mg/kg の用量、または 2.0mg/kg の用量で前記対象に投与されることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4】
前記抗体-薬物コンジュゲートが約 3 週間に 1 回投与される、または
前記抗体-薬物コンジュゲートが 3 週間に 1 回投与される、または

前記抗体-薬物コンジュゲートが、連続3週間にわたって約1週間に1回投与され、その後、該抗体-薬物コンジュゲートを投与しない約1週間の休薬期間が続き、各サイクルの期間が該休薬期間を含めて約28日である、または

前記抗体-薬物コンジュゲートが、連続3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、該抗体-薬物コンジュゲートを投与しない1週間の休薬期間が続き、各サイクルの期間が該休薬期間を含めて28日である、または

前記抗体-薬物コンジュゲートが、約4週間のサイクルの約1日目、約8日目、および約15日目に投与される、または

前記抗体-薬物コンジュゲートが、4週間のサイクルの1日目、8日目、および15日目に投与される

ことを特徴とする、請求項1～3のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項5】

前記抗VEGF抗体が、約5mg/kg～約20mg/kgの範囲の用量、約7.5mg/kgの用量、7.5mg/kgの用量、約15mg/kgの用量、または15mg/kgの用量で投与されることを特徴とする、請求項1～4のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項6】

前記抗VEGF抗体が、約3週間に1回、または3週間に1回投与されることを特徴とする、請求項1～5のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項7】

前記抗体-薬物コンジュゲートが、前記抗VEGF抗体の投与の少なくとも30分後に投与されることを特徴とする、請求項1～6のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項8】

前記対象が、1つまたは複数の治療剤で以前に治療されたことがあり、その治療に应答しなかったか、その治療後に再発したか、またはその治療中に病勢進行を経験しており、ここで、該1つまたは複数の治療剤は前記抗体-薬物コンジュゲートではない、請求項1～7のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項9】

前記1つまたは複数の治療剤が、化学療法剤、ペバシズマブ、シスプラチン、カルボプラチン、パクリタキセル、トポテカン、ペバシズマブとパクリタキセルの組み合わせ、ペバシズマブとシスプラチンの組み合わせ、ペバシズマブとカルボプラチンの組み合わせ、パクリタキセルとトポテカンの組み合わせ、ペバシズマブとトポテカンの組み合わせ、ペバシズマブとシスプラチンとパクリタキセルの組み合わせ、ペバシズマブとカルボプラチンとパクリタキセルの組み合わせ、およびペバシズマブとパクリタキセルとトポテカンの組み合わせからなる群より選択される、請求項8に記載の薬学的組成物。

【請求項10】

前記対象が根治療法の候補者ではない、請求項1～9のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項11】

根治療法が、放射線療法および/または内臓摘出術を含む、請求項10に記載の薬学的組成物。

【請求項12】

前記子宮頸癌が、腺癌、腺扁平上皮癌、または扁平上皮癌である、任意で該子宮頸癌が進行期の子宮頸癌である、任意で該進行期の子宮頸癌がステージ3またはステージ4の子宮頸癌である、任意で該進行期の子宮頸癌が転移性の子宮頸癌である、任意で該子宮頸癌が再発性の子宮頸癌である、請求項1～11のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項13】

前記抗体-薬物コンジュゲートの投与経路が静脈内であることを特徴とする、請求項1～12のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項14】

前記抗VEGF抗体の投与経路が静脈内または皮下であることを特徴とする、請求項1～13

10

20

30

40

50

のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項15】

前記抗VEGF抗体と前記抗体-薬物コンジュゲートが、逐次的にまたは同時に投与されることを特徴とする、請求項1～14のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項16】

前記対象由来の子宮頸癌細胞の少なくとも約0.1%、少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約7%、少なくとも約8%、少なくとも約9%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%が、TFを発現する、請求項1～15のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

10

【請求項17】

前記対象における1つまたは複数の治療効果が、ベースラインと比較して、前記抗体-薬物コンジュゲートおよび前記抗VEGF抗体の投与後に改善される、任意で該1つまたは複数の治療効果が、前記癌に由来する腫瘍のサイズ、客観的奏効率、奏効持続期間、奏効までの期間、無増悪生存期間、および全生存期間からなる群より選択される、請求項1～16のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項18】

前記癌に由来する腫瘍のサイズが、前記抗体-薬物コンジュゲートおよび前記抗VEGF抗体を投与する前の前記癌に由来する腫瘍のサイズと比較して、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%減少する、請求項1～17のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

20

【請求項19】

前記客観的奏効率が、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%である、請求項17または18に記載の薬学的組成物。

30

【請求項20】

前記対象が、前記抗体-薬物コンジュゲートおよび前記抗VEGF抗体を投与した後に、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、もしくは少なくとも約5年の無増悪生存期間を示す、かつ／または

前記対象が、前記抗体-薬物コンジュゲートおよび前記抗VEGF抗体を投与した後に、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、もしくは少なくとも約5年の全生存期間を示す、

40

請求項1～19のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項21】

前記抗体-薬物コンジュゲートに対する奏効持続期間が、前記抗体-薬物コンジュゲートおよび前記抗VEGF抗体を投与した後、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも

50

約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年である、請求項1～20のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項22】

前記対象が1つもしくは複数の有害事象を有し、かつ前記薬学的組成物が、該1つまたは複数の有害事象を排除するかもしくはその重症度を軽減するための追加の治療剤の投与と組み合わせて使用される、かつ／または

前記対象が1つもしくは複数の有害事象を発症するリスクを有し、かつ前記薬学的組成物が、該1つまたは複数の有害事象を予防するかもしくはその重症度を軽減するための追加の治療剤の投与と組み合わせて使用され、

任意で該1つもしくは複数の有害事象が、貧血、腹痛、出血、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、鼻血、疲労、吐き気、脱毛症、結膜炎、角膜炎、結膜潰瘍、便秘、食欲減退、下痢、嘔吐、末梢神経障害、もしくは全身の健康状態の悪化である、

請求項1～21のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項23】

前記1つもしくは複数の有害事象がグレード3以上の有害事象である、かつ／または

前記1つもしくは複数の有害事象が重篤な有害事象である、

請求項22に記載の薬学的組成物。

【請求項24】

前記1つまたは複数の有害事象が、結膜炎、結膜潰瘍、および／または角膜炎であり、かつ前記追加の薬剤が、防腐剤フリーの潤滑点眼薬、眼血管収縮薬、抗生物質、および／またはステロイド点眼薬である、請求項22に記載の薬学的組成物。

【請求項25】

前記対象がヒトである、請求項1～24のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項26】

薬学的に許容される担体をさらに含む、請求項1～25のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

この出願は、2018年10月30日に出願された米国仮特許出願第62/765,904号の優先権を主張するものであり、その内容は全体として参照により本明細書に組み入れられる。

【0002】

ASCIIテキストファイルでの配列表の提出

次のASCIIテキストファイルでの提出の内容は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる：配列表のコンピュータ可読形式（CRF）（ファイル名：761682001040SEQLIST.TXT、記録日：2019年10月14日、サイズ：17KB）。

【0003】

技術分野

本発明は、抗VEGF抗体と抗組織因子（TF）抗体-薬物コンジュゲートとの組み合わせを用いて、子宮頸癌などのがんを治療するための方法に関する。

【背景技術】

【0004】

背景

組織因子（tissue factor：TF）は、トロンボプラスチン、第III因子またはCD142とも呼ばれており、酵素前駆体（zymogen）プロトロンビンからのトロンビン形成を開始させるのに必要な、内皮下組織、血小板、および白血球に存在するタンパク質である。トロンビンの形成は、最終的に血液の凝固につながる。TFは、細胞が血液凝固カスケードを開始できるようにし、セリンプロテアーゼである凝固第VII因子（FVII）の高親和性受容体と

10

20

30

40

50

して機能する。生じる複合体は、特定のタンパク質限定分解による凝固プロテアーゼカスケードの開始に参与する触媒作用を提供する。非機能的な前駆体として循環するこれらのプロテアーゼカスケードの他の補因子とは異なり、TFは細胞表面に発現されたときに完全に機能する強力な開始因子である。

【0005】

TFはセリンプロテアーゼ第VIIa因子（FVIIa）の細胞表面受容体である。FVIIaのTFへの結合は、細胞内でシグナル伝達プロセスを開始し、前記シグナル伝達機能は血管新生（angiogenesis）における役割を担っている。血管新生は、成長および発達、ならびに創傷治癒における正常なプロセスであるが、腫瘍が休眠状態から悪性状態に移行する際の基本的な段階でもある。がん細胞が血管新生に参与するタンパク質（すなわち、血管新生増殖因子）を産生する能力を獲得すると、これらのタンパク質は腫瘍によって近くの組織に放出され、それによって、既存の健康な血管から発生して腫瘍の方へ、そして腫瘍の中に入り込むように新しい血管を刺激する。ひとたび新しい血管が腫瘍に入ると、腫瘍は急速にそのサイズを拡大して、局所組織および器官に侵入することができる。新しい血管を介して、がん細胞はさらに循環系へと逃げ込み、かつ他の器官にとどまって新しい腫瘍を形成することがあり、これは転移としても知られている。

【0006】

TFの発現は、子宮頸癌を含む多くの種類のがんで観察されており、より侵襲性の高い疾患と関連している。さらに、ヒトTFは、可溶性の選択的スプライシング型asHTFとしても存在する。asHTFは腫瘍成長を促進することが最近わかった（Hobbs et al., 2007, Thrombosis Res. 120(2):S13-S21（非特許文献1））。

【0007】

血管新生阻害剤は、多くのがん患者の治療に有効な標的療法として登場している。血管内皮細胞増殖因子に対する中和抗体であるベバシズマブは、様々なタイプの腫瘍において、様々な用量およびスケジュールで、単独または併用で承認されている。ベバシズマブは、高度に前治療された再発子宮頸癌においてほどほどの単剤活性を示した。ベバシズマブ15mg/kgで21日ごとに治療された49名の患者において観察された有効性は、ORRが10.9%、奏効持続期間の中央値が6.21ヶ月、PFSの中央値が3.4ヶ月であった。シスプラチン/パクリタキセルまたはパクリタキセル/トポテカンにベバシズマブ15mg/kg 1Q3Wを追加すると、全生存期間の大幅な改善につながり、これらのレジメンが1Lの再発性または転移性子宮頸癌患者のための標準治療として確立された。

【0008】

子宮頸癌は世界中で重大な医学的問題となっており、年間50万件を上回る新規症例が発生し、25万人が死亡すると推定されている。Tewari et al., 2014, N Engl J Med., 370:734-743（非特許文献2）を参照のこと。欧州連合では、毎年約34,000件の子宮頸癌の新規症例と13,000人の死亡が発生している。Hillemanns et al., 2016, Oncol. Res. Treat. 39:501-506（非特許文献3）を参照のこと。子宮頸癌の主なタイプは扁平上皮癌と腺癌である。ヒトパピローマウイルス（HPV）16型および18型による長期にわたる感染が、子宮頸癌のほとんどの症例の原因である。子宮頸癌のファーストライン療法の標準は、プラチナベースの療法+タキサンベースの療法であった。抗VEGF抗体であるベバシズマブは、子宮頸癌の治療のために化学療法との併用が米国食品医薬品局によって承認され、臨床試験で全生存期間を改善させてきた。進行した子宮頸癌のファーストライン（1L）治療は、パクリタキセル+プラチナ製剤（例：シスプラチンまたはカルボプラチン）またはパクリタキセル+トポテカンと組み合わせたベバシズマブで構成される。客観的奏効率（ORR）が48%で、全生存期間（OS）中央値が約18ヶ月であるにもかかわらず、残念ながら、この1L治療の後でほぼ全ての患者が再発している。Tewari et al., 2014, N Engl J Med., 370:734-743（非特許文献2）を参照のこと。セカンドライン（2L）治療については、承認された治療法がなく、患者は、ペメトレキセド、トポテカン、ドセタキセル、nab-パクリタキセル、ビノレルビン、場合によってはベバシズマブを含むがこれらに限定されない、単剤療法で治療されることが多い。単剤療法のメタ解析からは、わずか10

10

20

30

40

50

.9%（すなわち、552名の患者のうち60名の奏効者）というそこそこの奏効率と約7ヶ月という全生存期間（OS）中央値が示されている。ステージIVの子宮頸癌の5年相対生存率はわずか15%であり、子宮頸癌に対する改善された治療法の必要性が高いことを示している。

【0009】

がんの治療のための、特に子宮頸癌の治療のための、許容される安全性プロファイルおよび高い有効性を示す併用療法が依然として必要とされている。本発明は、ベバシズマブなどの抗VEGF抗体と、チソツマブベドチンなどの抗組織因子（抗TF）抗体-薬物コンジュゲートとの組み合わせを用いて、子宮頸癌などのがんを治療する方法を提供することにより、この必要性を満たすものである。

10

【0010】

特許出願、特許公開公報、および科学文献を含めて、本明細書で引用される全ての参考文献は、個々の参考文献が参照により組み込まれることが具体的かつ個別に示されているかのように、それらの全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0011】

【文献】Hobbs et al., 2007, Thrombosis Res. 120(2):S13-S21

【文献】Tewari et al., 2014, N Engl J Med., 370:734-743

【文献】Hillemanns et al., 2016, Oncol. Res. Treat. 39:501-506

20

【発明の概要】

【0012】

概要

本明細書では、対象における子宮頸癌を治療する方法が提供され、該方法は、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントと、組織因子（TF）に結合する抗体-薬物コンジュゲートとを該対象に投与する工程を含み、ここで、該抗体-薬物コンジュゲートは、モノメチルアウリスチンまたはその機能的類似体もしくはその機能的誘導体にコンジュゲートされた、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントを含む。いくつかの態様では、抗体-薬物コンジュゲートは、約0.65mg/kg～約2.1mg/kgの範囲の用量で投与される。ある態様では、抗体-薬物コンジュゲートは、約0.65mg/kgの用量で投与される。ある態様では、抗体-薬物コンジュゲートは、0.65mg/kgの用量で投与される。ある態様では、抗体-薬物コンジュゲートは、約0.9mg/kgの用量で投与される。ある態様では、抗体-薬物コンジュゲートは、0.9mg/kgの用量で投与される。ある態様では、抗体-薬物コンジュゲートは、約1.3mg/kgの用量で投与される。ある態様では、抗体-薬物コンジュゲートは、1.3mg/kgの用量で投与される。ある態様では、抗体-薬物コンジュゲートは、約2.0mg/kgの用量で投与される。ある態様では、抗体-薬物コンジュゲートは、2.0mg/kgの用量で投与される。本明細書中の任意のある態様では、抗体-薬物コンジュゲートは、約3週間に1回投与される。本明細書中の任意のある態様では、抗体-薬物コンジュゲートは、3週間に1回投与される。本明細書中の任意のある態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、約5mg/kg～約20mg/kgの範囲の用量で投与される。本明細書中の任意のある態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、約7.5mg/kgの用量で投与される。本明細書中の任意のある態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、7.5mg/kgの用量で投与される。本明細書中の任意のある態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、約15mg/kgの用量で投与される。本明細書中の任意のある態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、15mg/kgの用量で投与される。本明細書中の任意のある態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、約3週間に1回投与される。本明細書中の任意のある態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、3週間に1回投与される。本明細書中の任意のある態様では、抗体-薬物コンジュゲートは、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントの投与の少なくとも30分後に投与される。本明細書中の任意のある態様では、対象は、1つまたは複数

30

40

50

の治療剤で以前に治療されたことがあり、その治療にตอบสนองせず；ここで、該1つまたは複数の治療剤は抗体-薬物コンジュゲートではない。本明細書中の任意のある態様では、対象は、1つまたは複数の治療剤で以前に治療されたことがあり、その治療後に再発し；ここで、該1つまたは複数の治療剤は抗体-薬物コンジュゲートではない。本明細書中の任意のある態様では、対象は、1つまたは複数の治療剤で以前に治療されたことがあり、その治療中に病勢進行を経験しており；ここで、該1つまたは複数の治療剤は抗体-薬物コンジュゲートではない。本明細書中の任意のある態様では、該1つまたは複数の治療剤は、化学療法剤、ベバシズマブ、シスプラチン、カルボプラチン、パクリタキセル、トポテカン、ベバシズマブとパクリタキセルの組み合わせ、ベバシズマブとシスプラチンの組み合わせ、ベバシズマブとカルボプラチンの組み合わせ、パクリタキセルとトポテカンの組み合わせ、ベバシズマブとトポテカンの組み合わせ、ベバシズマブとシスプラチンとパクリタキセルの組み合わせ、ベバシズマブとカルボプラチンとパクリタキセルの組み合わせ、およびベバシズマブとパクリタキセルとトポテカンの組み合わせからなる群より選択される。本明細書中の任意のある態様では、対象は根治療法の候補者ではない。本明細書中の任意のある態様では、根治療法は放射線療法および/または内臓摘出術 (exenterative surgery) を含む。本明細書中の任意のある態様では、子宮頸癌は腺癌、腺扁平上皮癌、または扁平上皮癌である。本明細書中の任意のある態様では、子宮頸癌は進行期の子宮頸癌である。ある態様では、進行期の子宮頸癌はステージ3またはステージ4の子宮頸癌である。本明細書中の任意のある態様では、進行期の子宮頸癌は転移性の子宮頸癌である。本明細書中の任意のある態様では、子宮頸癌は再発性の子宮頸癌である。本明細書中の任意のある態様では、抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントは、モノクローナル抗体またはそのモノクローナル抗原結合フラグメントである。本明細書中の任意のある態様では、抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントは、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、ここで、重鎖可変領域は、

- (i) SEQ ID NO:1のアミノ酸配列を含むCDR-H1；
- (ii) SEQ ID NO:2のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および
- (iii) SEQ ID NO:3のアミノ酸配列を含むCDR-H3；

を含み、かつ軽鎖可変領域は、

- (i) SEQ ID NO:4のアミノ酸配列を含むCDR-L1；
- (ii) SEQ ID NO:5のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および
- (iii) SEQ ID NO:6のアミノ酸配列を含むCDR-L3；

を含み；ここで、抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントのCDRは、IMGTナンバリングスキームによって定義される。本明細書中の任意のある態様では、抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO:7のアミノ酸配列と少なくとも85%同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO:8のアミノ酸配列と少なくとも85%同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。本明細書中の任意のある態様では、抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO:7のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO:8のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。本明細書中の任意のある態様では、抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体はチソツマブである。本明細書中の任意のある態様では、抗体-薬物コンジュゲートは、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントとモノメチルアウリスチンとの間にリンカーをさらに含む。ある態様では、該リンカーは切断可能なペプチドリリンカーである。ある態様では、切断可能なペプチドリリンカーは式：-MC-vc-PAB-を有し、式中、

- a) MCは

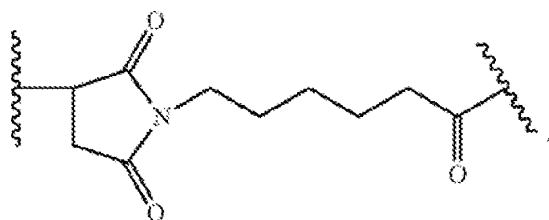
10

20

30

40

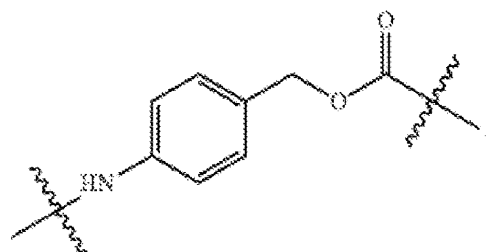
50



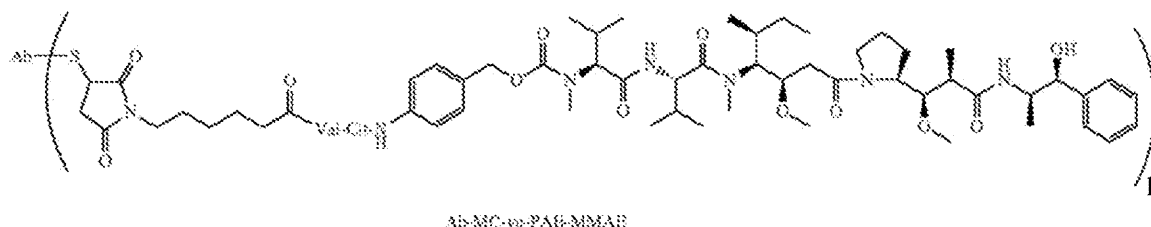
であり、

b) vcはジペプチドであるバリン-シトルリンであり、

c) PABは



である。本明細書中の任意のある態様では、該リンカーは、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントの部分還元または完全還元によって得られた抗TF抗体のスルフィドリル残基に結合している。ある態様では、該リンカーはモノメチルアウリスタチンE (MMAE) に結合しており、その場合に、抗体-薬物コンジュゲートは以下の構造：



を有し、ここで、pは1～8の数を表し、Sは抗TF抗体のスルフィドリル残基を表し、Abは抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントを表す。ある態様では、抗体-薬物コンジュゲートの集団におけるpの平均値は、約4である。本明細書中の任意のある態様では、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。本明細書中の任意のある態様では、抗体-薬物コンジュゲートの投与経路は静脈内である。本明細書中の任意のある態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、ここで、重鎖可変領域は、

- (i) SEQ ID NO:17のアミノ酸配列を含むCDR-H1；
- (ii) SEQ ID NO:18のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および
- (iii) SEQ ID NO:19のアミノ酸配列を含むCDR-H3；

を含み、かつ軽鎖可変領域は、

- (i) SEQ ID NO:20のアミノ酸配列を含むCDR-L1；
- (ii) SEQ ID NO:21のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および
- (iii) SEQ ID NO:22のアミノ酸配列を含むCDR-L3；

を含み；ここで、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントのCDRは、Kabatナンバリングスキームによって定義される。本明細書中の任意のある態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO:31のアミノ酸配列と少なくとも85%同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO:32のアミノ酸配列と少なくとも85%同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。本明細書中の任意のある態様では、抗VEGF抗体は、SEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO:32のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。本明細書中の任意のある態様では、抗VEG

F抗体は、SEQ ID NO:33のアミノ酸配列を含む重鎖、およびSEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。本明細書中の任意のある態様では、抗VEGF抗体はベバシズマブである。本明細書中の任意のある態様では、抗VEGF抗体はベバシズマブのバイオシミラー（biosimilar）である。本明細書中の任意のある態様では、ベバシズマブのバイオシミラーは、ベバシズマブ-awwb、ベバシズマブ-bvzr、FKB238、BCD-021、BCD500、Krabeva、BI 695502、CT-P16、CHS-5217、DRZ_BZ、Cizumab、Bevax、ONS-1045、PF-06439535、HD204、Bevacirel、およびSB8からなる群より選択される。本明細書中の任意のある態様では、ベバシズマブのバイオシミラーは、ベバシズマブ-awwb、ベバシズマブ-bvzr、Krabeva、Cizumab、Bevax、およびBevacirelからなる群より選択される。本明細書中の任意のある態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントの投与経路は、静脈内または皮下である。本明細書中の任意のある態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントの投与経路は静脈内である。本明細書中の任意のある態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントと抗体-薬物コンジュゲートは、逐次的に投与される。本明細書中の任意のある態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントと抗体-薬物コンジュゲートは、同時に投与される。本明細書中の任意のある態様では、がん細胞の少なくとも約0.1%、少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約7%、少なくとも約8%、少なくとも約9%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%は、TFを発現する。本明細書中の任意のある態様では、対象における1つまたは複数の治療効果は、ベースラインと比較して、抗体-薬物コンジュゲートと抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントの投与後に改善される。いくつかの態様では、1つまたは複数の治療効果は、以下からなる群より選択される：がん由来する腫瘍のサイズ、客観的奏効率、奏効持続期間、奏効までの期間、無増悪生存期間、および全生存期間。本明細書中の任意のある態様では、がん由来する腫瘍のサイズは、抗体-薬物コンジュゲートと抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントを投与する前のがんに由来する腫瘍のサイズと比較して、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%減少する。本明細書中の任意のある態様では、客観的奏効率は、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%である。本明細書中の任意のある態様では、対象は、抗体-薬物コンジュゲートと抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントを投与した後に、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年の無増悪生存期間を示す。本明細書中の任意のある態様では、対象は、抗体-薬物コンジュゲートと抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントを投与した後に、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年の全生存期間を示す。本明細書中の任意のある態様では、抗体-薬物コンジュゲートに対する奏効持続期間は、抗体-薬物コンジュゲートと抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントを投与した後、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月

10

20

30

40

50

、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年である。本明細書中の任意のある態様では、対象は、1つまたは複数の有害事象を有し、該1つまたは複数の有害事象を排除するか、またはその重症度を軽減するための追加の治療剤をさらに投与される。本明細書中の任意のある態様では、対象は、1つまたは複数の有害事象を発症するリスクを有し、該1つまたは複数の有害事象を予防するか、またはその重症度を軽減するための追加の治療剤をさらに投与される。本明細書中の任意のある態様では、該1つまたは複数の有害事象は、貧血、腹痛、出血、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、鼻血、疲労、吐き気、脱毛症、結膜炎、角膜炎、結膜潰瘍、便秘、食欲減退、下痢、嘔吐、末梢神経障害、または全身の健康状態の悪化である。本明細書中の任意のある態様では、該1つまたは複数の有害事象はグレード3以上の有害事象である。本明細書中の任意のある態様では、該1つまたは複数の有害事象は、結膜炎、結膜潰瘍、および/または角膜炎であり、追加の薬剤は防腐剤フリーの潤滑点眼薬、眼血管収縮薬、抗生物質、および/またはステロイド点眼薬である。本明細書中の任意のある態様では、対象はヒトである。本明細書中の任意のある態様では、抗体-薬物コンジュゲートは、該抗体-薬物コンジュゲートと薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物中にある。本明細書中の任意のある態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントと薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物中にある。

【0013】

本明細書では、

(a) 約5mg/kg～約20mg/kgの範囲の投与量の抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント；

(b) 約0.65mg/kg～約2.1mg/kgの範囲の投与量の、組織因子（TF）に結合する抗体-薬物コンジュゲート、ここで、該抗体-薬物コンジュゲートは、モノメチルアウリスチンまたはその機能的類似体もしくはその機能的誘導体にコンジュゲートされた、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントを含む；および

(c) 本明細書中の任意のある態様に従って抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントと抗体-薬物コンジュゲートとを使用するための説明書；

を含むキットも提供される。ある態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントはベバシズマブである。本明細書中の任意のある態様では、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1A】図1A～1Cは、子宮頸癌異種移植マウスモデルにおけるチソツマブベドチンとベバシズマブの組み合わせの抗腫瘍活性を示す一連のグラフである。図1A：4mg/kgのIgG1対照（白丸）、4mg/kgのIgG1-MMAE対照（黒丸）、2mg/kgのチソツマブベドチン（白四角）、4mg/kgのチソツマブベドチン（黒四角）、15mg/kgのベバシズマブ（白菱形）、15mg/kgのベバシズマブと組み合わせた2mg/kgのチソツマブベドチン（白三角）、または15mg/kgのベバシズマブと組み合わせた4mg/kgのチソツマブベドチン（黒三角）で治療した後のマウスの平均腫瘍サイズ。矢印は治療を行った日を示す。腫瘍量（tumor burden）はキャリパー測定により評価した。エラーバーは平均値の標準誤差を示す。

【図1B】図1B：4mg/kgのIgG1-MMAE対照（黒丸）、2mg/kgのチソツマブベドチン（白四角）、4mg/kgのチソツマブベドチン（黒四角）、15mg/kgのベバシズマブ（白菱形）、15mg/kgのベバシズマブと組み合わせた2mg/kgのチソツマブベドチン（白三角）、または15mg/kgのベバシズマブと組み合わせた4mg/kgのチソツマブベドチン（黒三角）による初回治療後21日目のマウスの平均腫瘍サイズ。

【図1C】図1C：4mg/kgのIgG1対照（白丸）、4mg/kgのIgG1-MMAE対照（黒丸）、2mg/kgのチソツマブベドチン（白四角）、4mg/kgのチソツマブベドチン（黒四角）、15mg/kgのベバシズマブ（白菱形）、15mg/kgのベバシズマブと組み合わせた2mg/kgのチソツマブベドチン（白三角）、または15mg/kgのベバシズマブと組み合わせた4mg/kg

のチソツマブベドチン（黒三角）で治療したマウスにおける腫瘍サイズカットオフ500mm³での無増悪生存率。

【図2A】図2A～2Cは、子宮頸癌異種移植マウスモデルにおけるチソツマブベドチンとベバシズマブの組み合わせの抗腫瘍活性を示す一連のグラフである。図2A：1mg/kgのIgG1対照（白丸）、1mg/kgのIgG1-MMAE対照（黒丸）、0.5mg/kgのチソツマブベドチン（白四角）、1mg/kgのチソツマブベドチン（黒四角）、15mg/kgのベバシズマブ（白菱形）、15mg/kgのベバシズマブと組み合わせた0.5mg/kgのチソツマブベドチン（白三角）、または15mg/kgのベバシズマブと組み合わせた1mg/kgのチソツマブベドチン（黒三角）で治療した後のマウスの平均腫瘍サイズ。矢印は治療を行った日を示す。腫瘍量はキャリパー測定により評価した。エラーバーは平均値の標準誤差を示す。

【図2B】図2B：1mg/kgのIgG1対照（白丸）、1mg/kgのIgG1-MMAE対照（黒丸）、0.5mg/kgのチソツマブベドチン（白四角）、1mg/kgのチソツマブベドチン（黒四角）、15mg/kgのベバシズマブ（白菱形）、15mg/kgのベバシズマブと組み合わせた0.5mg/kgのチソツマブベドチン（白三角）、または15mg/kgのベバシズマブと組み合わせた1mg/kgのチソツマブベドチン（黒三角）による初回治療後14日目のマウスの平均腫瘍サイズ。

【図2C】図2C：1mg/kgのIgG1対照（白丸）、1mg/kgのIgG1-MMAE対照（黒丸）、0.5mg/kgのチソツマブベドチン（白四角）、1mg/kgのチソツマブベドチン（黒四角）、15mg/kgのベバシズマブ（白菱形）、15mg/kgのベバシズマブと組み合わせた0.5mg/kgのチソツマブベドチン（白三角）、または15mg/kgのベバシズマブと組み合わせた1mg/kgのチソツマブベドチン（黒三角）で治療したマウスにおける腫瘍サイズカットオフ1,000mm³での無増悪生存率。

【発明を実施するための形態】

【0015】

詳細な説明

I. 定義

本開示をより容易に理解できるようにするために、最初に特定の用語を定義する。本出願で使用する場合、本明細書で別に定義しない限り、以下の各用語は、以下に示す意味を有するものとする。本出願全体を通して追加の定義が示される。

【0016】

本明細書で使用する用語「および/または」は、他方の有無にかかわらず、2つの指定された特徴または構成要素のそれぞれの具体的な開示として解釈されるべきである。したがって、本明細書で「Aおよび/またはB」などの表現で使用される「および/または」という用語は、「AおよびB」、「AまたはB」、「A」（単独）、および「B」（単独）を含むものとする。同様に、「A、B、および/またはC」などの表現で使用される「および/または」という用語は、以下の解釈のそれぞれを包含するものとする：A、B、およびC；A、B、またはC；AまたはC；AまたはB；BまたはC；AおよびC；AおよびB；BおよびC；A（単独）；B（単独）；C（単独）。

【0017】

本明細書に記載される本発明の局面および態様は、局面および態様「を含む」、「からなる」、および「から本質的になる」ことを包含することが理解されよう。

【0018】

別に定義しない限り、本明細書で使用する全ての技術用語および科学用語は、本開示が関係する技術分野の当業者によって一般的に理解されているのと同じ意味を有する。例えば、以下は本開示で使用する用語の多くの一般的な辞書を当業者に提供する：Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 第2版, 2002, CRC Press; Dictionary of Cell and Molecular Biology, 第3版, 1999, Academic Press; およびOxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, 改訂版, 2000, Oxford University Press。

【0019】

単位、接頭辞、および記号は、国際単位系 (Systeme International de Unites : SI) で承認された形式で表示される。数値範囲には、その範囲を規定する数値が含まれる。本明細書で提供される見出しは、本開示の様々な局面の限定ではなく、そうした局面は本明細書を全体として参照することにより得られる。したがって、すぐ下で定義される用語は、本明細書を全体を参照することでより完全に定義される。

【0020】

用語「組織因子」、「TF」、「CD142」、「組織因子抗原」、「TF抗原」および「CD142抗原」は、本明細書では相互交換可能に使用され、特に明記しない限り、細胞によって天然に発現されるか、または組織因子遺伝子でトランスフェクトされた細胞に発現される、ヒト組織因子のバリエーション、アイソフォーム、および種ホモログを包含する。いくつかの態様では、組織因子は、GenbankアクセッションNP_001984にて見出されるアミノ酸配列を含む。

10

【0021】

用語「免疫グロブリン」とは、1対の低分子量軽 (L) 鎖と1対の重 (H) 鎖の2対のポリペプチド鎖からなり、4本全てがジスルフィド結合によって相互に連結されている、構造的に関連する糖タンパク質のクラスを指す。免疫グロブリンの構造は十分に特徴付けられている。例えば、Fundamental Immunology 第7章 (Paul, W.編, 第2版, Raven Press, N.Y. (1989))を参照のこと。簡単に説明すると、各重鎖は、典型的には、重鎖可変領域 (本明細書では V_H または VH と略す) と重鎖定常領域 (C_H または CH) で構成される。重鎖定常領域は、一般的に、 C_{H1} 、 C_{H2} 、および C_{H3} の3つのドメインからなる。重鎖は一般に、いわゆる「ヒンジ領域」でジスルフィド結合を介して相互に連結されている。各軽鎖は、典型的には、軽鎖可変領域 (本明細書では V_L または VL と略す) と軽鎖定常領域 (C_L または CL) で構成される。軽鎖定常領域は、一般的に、1つのドメイン C_L からなる。 C_L は κ (カッパ) または λ (ラムダ) のアイソタイプであり得る。用語「定常ドメイン」および「定常領域」は、本明細書では交換可能に使用される。免疫グロブリンは、IgA、分泌型IgA、IgG、およびIgMを含むがこれらに限定されない、一般に知られているアイソタイプのいずれかに由来し得る。IgGサブクラスも当業者に周知であり、ヒトIgG1、IgG2、IgG3およびIgG4を含むがこれらに限定されない。「アイソタイプ」は、重鎖定常領域遺伝子によってコードされる抗体クラスまたはサブクラス (例えば、IgMまたはIgG1) を指す。

20

30

【0022】

用語「可変領域」または「可変ドメイン」は、抗体の抗原への結合に関与する抗体重鎖または軽鎖のドメインを指す。天然抗体の重鎖および軽鎖の可変領域 (それぞれ V_H および V_L) は、相補性決定領域 (CDR) ととも呼ばれる超可変性の領域 (つまり、配列が超可変性でありかつ/または構造的に規定されたループの形であり得る、超可変領域) にさらに分割することができ、この超可変領域には、フレームワーク領域 (FR) と呼ばれる、より保存された領域が介在する。用語「相補性決定領域」および「CDR」は、「超可変領域」または「HVR」と同義であって、抗原特異性および/または結合親和性を与える、抗体可変領域内のアミノ酸の非連続配列を指すことが当技術分野で知られている。一般に、各重鎖可変領域には3つのCDR (CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3) があり、各軽鎖可変領域には3つのCDR (CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3) がある。「フレームワーク領域」および「FR」は、重鎖および軽鎖の可変領域の非CDR部分を指すことが当技術分野で知られている。一般に、各全長重鎖可変領域には4つのFR (FR-H1、FR-H2、FR-H3、およびFR-H4) があり、各全長軽鎖可変領域には4つのFR (FR-L1、FR-L2、FR-L3、およびFR-L4) がある。各 V_H および V_L 内で、3つのCDRと4つのFRは、通常、アミノ末端からカルボキシ末端へ次の順序で配置されている: FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4 (Chothia and Lesk J. Mot. Biol., 195, 901-917 (1987)も参照のこと)。

40

【0023】

本発明との関連において用語「抗体」 (Ab) とは、免疫グロブリン分子、免疫グロブリン分子のフラグメント、またはそれらのいずれかの誘導体を指す; これらは、通常の生理

50

学的条件下で抗原に特異的に結合する能力を有し、その半減期はかなり長く、例えば、少なくとも約30分、少なくとも約45分、少なくとも約1時間、少なくとも約2時間、少なくとも約4時間、少なくとも約8時間、少なくとも約12時間、約24時間以上、約48時間以上、約3日、約4日、約5日、約6日、約7日、またはそれより多くの日数など、あるいは他の関連する機能的に定義された期間（例えば、抗原への抗体の結合に関連する生理学的応答を誘発、促進、増強および/または調節するのに十分な期間、および/または抗体がエフェクター活性をリクルートするのに十分な期間）である。免疫グロブリン分子の重鎖および軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合ドメインを含んでいる。抗体（Ab）の定常領域は、免疫系の様々な細胞（例えば、エフェクター細胞）および補体系の成分（例えば、補体活性化の古典的経路の第1成分であるC1q）を含めて、宿主組織または因子への免疫グロブリンの結合を仲介することができる。抗体はまた、二重特異性抗体、ダイアボディ、多重特異性抗体または同様の分子であってもよい。

【0024】

本明細書で使用する用語「モノクローナル抗体」は、単一の一次アミノ酸配列を有する、組換えにより産生される抗体分子の調製物を指す。モノクローナル抗体組成物は、特定のエピトープに対する単一の結合特異性と親和性を示す。したがって、用語「ヒトモノクローナル抗体」は、ヒト生殖細胞系列免疫グロブリン配列に由来する可変領域と定常領域を有する、単一の結合特異性を示す抗体を指す。ヒトモノクローナル抗体は、不死化細胞に融合された、ヒト重鎖トランスジーンと軽鎖トランスジーンを含むゲノムを有する、トランスジェニックマウスなどのトランスジェニックまたはトランスクロモソマル（transchromosomal）非ヒト動物から得られたB細胞を含む、ハイブリドーマによって作成され得る。

【0025】

「単離された抗体」は、異なる抗原特異性を有する他の抗体を実質的に含まない抗体を指す（例えば、TFに特異的に結合する単離された抗体は、TF以外の抗原に特異的に結合する抗体を実質的に含まない）。しかし、TFに特異的に結合する単離された抗体は、異なる種からのTF分子など、他の抗原に対して交差反応性を示すことがある。さらに、単離された抗体は、他の細胞物質および/または化学物質を実質的に含まない。一態様では、単離された抗体は、別の薬剤（例えば、小分子薬物）にコンジュゲートされたコンジュゲートを含む。いくつかの態様では、単離された抗TF抗体は、抗TF抗体と小分子薬物（例えば、MMAEまたはMMAF）とのコンジュゲートを含む。

【0026】

「ヒト抗体」（HuMAb）は、FRとCDRの両方がヒト生殖細胞系列の免疫グロブリン配列に由来する可変領域を有する抗体を指す。さらに、該抗体が定常領域を含む場合、その定常領域もまた、ヒト生殖細胞系列免疫グロブリン配列に由来する。本開示のヒト抗体は、ヒト生殖細胞系列免疫グロブリン配列によってコードされないアミノ酸残基（例えば、インビトロでのランダムもしくは部位特異的変異誘発によって、またはインビボでの体細胞変異によって導入された変異）を含み得る。しかし、本明細書で使用する用語「ヒト抗体」は、マウスなどの別の哺乳動物種の生殖細胞系列に由来するCDR配列がヒトフレームワーク配列にグラフトされた抗体を含むことを意図しない。「ヒト抗体」および「完全ヒト抗体」という用語は同義的に使用される。

【0027】

本明細書で使用する用語「ヒト化抗体」は、ヒト抗体定常ドメインと、ヒト可変ドメインに対する高レベルの配列相同性を含むように改変された非ヒト可変ドメインとを含む、遺伝子操作された非ヒト抗体を指す。これは、一緒になって抗原結合部位を形成する6つの非ヒト抗体相補性決定領域（CDR）を、相同なヒトアクセプターフレームワーク領域（FR）にグラフトすることによって達成され得る（WO92/22653およびEP0629240を参照）。親抗体の結合親和性と特異性を完全に再構成するために、親抗体（すなわち、非ヒト抗体）からのフレームワーク残基のヒトフレームワーク領域への置換（復帰変異（back-mutation））が必要になるかもしれない。構造的ホモロジーモデリングは、抗体の結合

特性にとって重要なフレームワーク領域のアミノ酸残基を特定するのに役立つことがある。したがって、ヒト化抗体は、非ヒトCDR配列と、任意で非ヒトアミノ酸配列への1つまたは複数のアミノ酸復帰変異を含む、主にヒトフレームワーク領域と、完全なヒト定常領域とを含むことができる。必要に応じて、親和性および生化学的特性などの、好ましい特性を有するヒト化抗体を得るために、必ずしも復帰変異ではない追加のアミノ酸改変を適用することもできる。

【0028】

本明細書で使用する用語「キメラ抗体」は、可変領域が非ヒト種（例えば、げっ歯類）に由来し、定常領域が異なる種（例えば、ヒト）に由来する抗体を指す。キメラ抗体は抗体エンジニアリングによって作成され得る。「抗体エンジニアリング」は、抗体の様々な種類の改変に対して一般的に使用される用語であり、当業者にはよく知られたプロセスである。特に、キメラ抗体は、Sambrook et al., 1989, Molecular Cloning: A laboratory Manual, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, Ch. 15に記載されるような、標準的なDNA技術を用いて作成することができる。かくして、キメラ抗体は遺伝的または酵素的に作成された組換え抗体であり得る。キメラ抗体を作成することは当業者の知識の範囲内であり、それゆえ、本発明によるキメラ抗体の作成は、本明細書に記載の方法以外の方法で行ってもよい。治療用のキメラモノクローナル抗体は、抗体の免疫原性を低下させるために開発されている。それらは、典型的には、対象となる抗原に特異的な非ヒト（例えば、マウス）可変領域と、ヒト抗体重鎖および軽鎖の定常ドメインを含み得る。キメラ抗体との関連で使用される用語「可変領域」または「可変ドメイン」は、免疫グロブリンの重鎖と軽鎖の両方のCDRおよびフレームワーク領域を含む領域を指す。

【0029】

「抗抗原抗体」は、抗原に結合する抗体を指す。例えば、抗TF抗体は、抗原TFに結合する抗体である。別の態様において、抗VEGF抗体は、抗原であるVEGFに結合する抗体である。

【0030】

抗体の「抗原結合部分」または「抗原結合フラグメント」とは、完全抗体（whole antibody）が結合する抗原に特異的に結合する能力を保持する、抗体の1つまたは複数のフラグメントを指す。抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）の例には、限定するものではないが、以下が含まれる：Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂；ダイアボディ；線形抗体；一本鎖抗体分子（例：scFv）；および抗体フラグメントから形成された多重特異性抗体。抗体のパパイン消化は、「Fab」フラグメント（それぞれが単一の抗原結合部位を有する）と呼ばれる2つの同一の抗原結合フラグメント、および残りの「Fc」フラグメント（その名称は容易に結晶化する能力を反映している）をもたらす。ペプシン処理は、F(ab')₂フラグメントを生成し、これは2つの抗原結合部位を有し、まだ抗原を架橋することができる。

【0031】

基準ポリペプチド配列に対する「配列同一性パーセント（％）」は、配列同士をアラインさせ、最大の配列同一性を達成するために（いかなる保存的置換も配列同一性の一部として考慮しない）、必要に応じて、ギャップを導入した後、基準ポリペプチド配列のアミノ酸残基と同一である、候補配列のアミノ酸残基のパーセンテージとして定義される。アミノ酸配列同一性パーセントを求めるためのアラインメントは、例えば、BLAST、BLAST-2、ALIGNまたはMegalign（DNASTAR社）ソフトウェアなどの、公開されているコンピュータソフトウェアを使用して、当業者の範囲内である様々な方法で達成することができる。当業者は、比較される配列の全長にわたって最大のアラインメントを達成するために必要とされるアルゴリズムを含めて、配列同士をアラインするのに適切なパラメータを決定することができる。例えば、所定のアミノ酸配列Aの所定のアミノ酸配列Bに対する配列同一性％（これは、特定のアミノ酸配列Bに対してある配列同一性％を有する特定のアミノ酸配列Aと言い換えることもできる）は、次のように計算される：

$$100 \times \text{分数 } X/Y$$

10

20

30

40

50

ここで、Xは、そのプログラムのAとBのアラインメントにおいて該配列による完全な一致として記録されたアミノ酸残基の数であり、YはBのアミノ酸残基の総数である。アミノ酸配列Aの長さがアミノ酸配列Bの長さに等しくない場合、AのBに対する配列同一性%は、BのAに対する配列同一性%に等しくないことが理解されよう。

【0032】

本明細書で使用する場合、所定の抗原への抗体の結合との関連において「結合」、「結合する」または「特異的に結合する」という用語は、典型的には、例えば、抗体をリガンドとして使用し、抗原をアナライトとして使用するOctet HTX機器でBioLayer Interferometry (BLI) 法により測定した場合、約 10^{-6} M以下の K_D 、例えば、約 10^{-7} M以下、約 10^{-8} M以下、約 10^{-9} M以下、約 10^{-10} M以下、または約 10^{-11} M以下の K_D に対応する親和性で結合することであり、そして抗体は、所定の抗原または密接に関連する抗原以外の非特異的抗原（例：BSA、カゼイン）への結合の K_D よりも少なくとも10倍低い K_D 、例えば、少なくとも100倍低い、少なくとも1,000倍低い、少なくとも10,000倍低い、または少なくとも100,000倍低い K_D に対応する親和性で所定の抗原に結合する。結合の K_D が低くなる量は、抗体の K_D に依存する；したがって、抗体の K_D が非常に低い場合、抗原への結合の K_D が非特異的抗原への結合の K_D よりも低くなる量は、少なくとも10,000倍であり得る（つまり、その抗体は高度に特異性である）。

【0033】

本明細書で使用する用語「 K_D 」(M)は、特定の抗体-抗原相互作用の解離平衡定数を指す。本明細書で使用する親和性と K_D は逆の関係にあり、すなわち、より高い親和性はより低い K_D を指すことが意図され、より低い親和性はより高い K_D を指すことが意図される。

【0034】

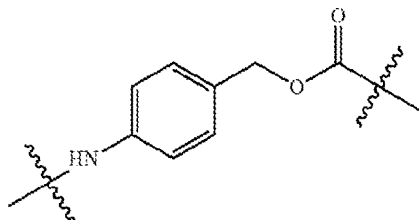
用語「ADC」は抗体-薬物コンジュゲートを指し、本発明との関連においては、本出願に記載されるような薬物部分（例：MMAEまたはMMAF）に連結されている抗TF抗体を指す。

【0035】

略語「vc」および「val-cit」は、ジペプチドであるバリン-シトルリンを指す。

【0036】

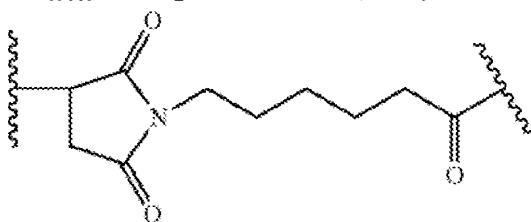
略語「PAB」は、自壊性 (self-immolative) スペーサー：



を指す。

【0037】

略語「MC」は、ストレッチャーであるマレイミドカプロイル：



を指す。

【0038】

用語「Ab-MC-vc-PAB-MMAE」は、MC-vc-PABリンカーを介して薬物MMAEにコンジュゲートされた抗体を指す。

【0039】

「がん」とは、体内の異常な細胞の無制御の増殖を特徴とする様々な疾患の幅広いグループを指す。「がん」または「がん組織」は腫瘍を含み得る。無秩序な細胞分裂と増殖は悪性腫瘍の形成をもたらし、悪性腫瘍は近隣組織に侵入しかつリンパ系または血流を通じて身体の離れた部分に転移することもできる。転移後、その遠位部の腫瘍は転移前腫瘍に「由来する」と言うことができる。例えば、子宮頸癌「に由来する腫瘍」とは、転移した子宮頸癌の結果である腫瘍を指す。

【0040】

対象の「治療」または「療法」とは、疾患に関連する症状、合併症、状態、または生化学的兆候の発生、進行、発達、重症度、または再発を逆転、緩和、改善、抑制、減速、または防止することを目的として、対象に対して行われる任意のタイプの介入もしくはプロセス、または対象への活性薬剤の投与を指す。いくつかの態様では、前記疾患はがんである。

10

【0041】

「対象」には、任意のヒトまたは非ヒト動物が含まれる。用語「非ヒト動物」は、脊椎動物、例えば、非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、およびマウス、ラット、モルモットなどのげっ歯類を含むが、これらに限定されない。いくつかの態様では、対象はヒトである。「対象」、「患者」および「個体」という用語は、本明細書では相互交換可能に使用される。

【0042】

薬物または治療剤の「有効量」、「治療有効量」または「治療上有効な投与量」は、単独で、または別の治療剤と組み合わせて使用される場合、疾患の発症から対象を保護する薬物の量、あるいは症状の重症度の低下、無症状期間の頻度と持続の増加、または病気の苦痛による機能障害（impairment）もしくは能力障害（disability）の防止により証明される疾患の退縮を促進する薬物の量である。疾患の退縮を促進する治療剤の能力は、当業者に公知の様々な方法を用いて、例えば、臨床試験中にヒト対象において、ヒトでの有効性を予測する動物モデル系において、またはインビトロアッセイで治療剤の活性をアッセイすることによって、評価することができる。

20

【0043】

腫瘍の治療例として、治療有効量の抗がん剤は、治療を受けてない対象（例えば、1つまたは複数の治療を受けてない対象）と比較して、治療を受けた対象（例えば、1つまたは複数の治療を受けた対象）において細胞増殖または腫瘍成長を少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%抑制する。ある態様では、治療有効量の抗がん剤は、治療を受けてない対象（例えば、1つまたは複数の治療を受けてない対象）と比較して、治療を受けた対象（例えば、1つまたは複数の治療を受けた対象）において細胞増殖または腫瘍成長を100%抑制する。

30

【0044】

本開示の他の態様では、腫瘍の退縮が観察され、そのような退縮は、少なくとも約20日間、少なくとも約30日間、少なくとも約40日間、少なくとも約50日間、または少なくとも約60日間継続しうる。

40

【0045】

薬物（例えば、抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたは抗VEGF抗体）の治療有効量には、「予防上有効な量」が含まれ、これは、単独でまたは抗がん剤と組み合わせて、がんを発症するリスクのある対象（例えば、前がん状態を有する対象）またはがんの再発を起こすリスクのある対象に投与した場合、がんの発生または再発を阻止する薬物の量である。いくつかの態様では、予防上有効な量は、がんの発生または再発を完全に防止する。がんの発生または再発を「阻止する」とは、がんの発生または再発の可能性を減らすか、あるいはがんの発生または再発を完全に防止することを意味する。

【0046】

50

本明細書で使用する「治療量以下」(subtherapeutic dose)とは、過剰増殖性疾患(例えば、がん)の治療のために単独で投与する場合の治療化合物(例えば、抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたは抗VEGF抗体)の常用量または通常使用量よりも低い治療化合物の用量を意味する。

【0047】

「免疫関連応答パターン」(immune-related response pattern)とは、がん特異的な免疫応答を誘発することによって、または天然の免疫過程を改変することによって抗腫瘍効果を発揮する免疫療法剤で治療されたがん患者によく見られる臨床応答パターンを指す。この応答パターンは、腫瘍量の初期増加または新たな病変の出現に続いて有益な治療効果が得られることを特徴としており、こうした腫瘍量の初期増加や新たな病変の出現は、従来の化学療法剤の評価では、病勢進行として分類されて、薬物治療の失敗と同義であったろう。したがって、免疫療法剤の適切な評価には、標的疾患に対するこれらの薬剤の効果の長期モニタリングが必要であり得る。

10

【0048】

例として、「抗がん剤」は対象におけるがんの退縮を促進する。いくつかの態様では、治療有効量の薬物は、がんを排除するくらいにがんの退縮を促進する。「がんの退縮を促進する」とは、有効量の薬物を単独でまたは抗がん剤と組み合わせて投与すると、結果的に、腫瘍の成長もしくはサイズの減少、腫瘍の壊死、少なくとも1つの症状の重症度の低下、無症状期間の頻度と持続の増加、または病気の苦痛による機能障害もしくは能力障害の防止が生じることを意味する。さらに、治療に関する「有効」および「有効性」という用語は、薬理学的有効性と生理学的安全性の両方を含む。薬理学的有効性とは、患者におけるがんの退縮を促進する薬物の能力を指す。生理学的安全性とは、薬物の投与から生じる細胞レベル、臓器レベル、および/または生物レベルでの毒性もしくは他の有害な生理学的作用(副作用)のレベルを指す。

20

【0049】

「持続的奏効」(sustained response)とは、治療の中止後に腫瘍成長を抑えることへの持続的効果を指す。例えば、腫瘍サイズは、投与期の開始時のサイズと比較して、同じかまたはそれよりも小さくなっている。いくつかの態様では、持続的奏効は、治療期間と少なくとも同じ期間、または治療期間よりも少なくとも1.5倍、2.0倍、2.5倍、もしくは3.0倍長い期間を有する。

30

【0050】

本明細書で使用する場合、「完全奏効(complete response)」または「CR」は、全ての標的病変の消失を指す;「部分奏効(partial response)」または「PR」は、ベースライン長径和(sum of the longest diameters: SLD)を基準として、標的病変の長径和の少なくとも30%減少を指す;「病勢安定(stable disease)」または「SD」は、PRの対象となるのに十分な標的病変の縮小もなく、治療開始以来の最小SLDを基準としてPDの対象となるのに十分な増加もないことを指す。

【0051】

本明細書で使用する場合、「無増悪生存期間」(progression-free survival)または「PFS」は、治療されている疾患(例えば、がん)が悪化しない治療中および治療後の期間を指す。無増悪生存期間には、患者が完全奏効または部分奏効を経験した期間、および患者が病勢安定を経験した期間を含めることができる。

40

【0052】

本明細書で使用する場合、「全奏効率」(overall response rate)または「ORR」は、完全奏効(CR)率と部分奏効(PR)率の合計を指す。

【0053】

本明細書で使用する場合、「全生存率」(overall survival)または「OS」は、特定の期間後に生存している可能性が高いグループ内の個体の割合を指す。

【0054】

本明細書で使用する用語「体重ベースの用量」は、対象に投与される用量が対象の体重

50

に基づいて計算されることを意味する。例えば、体重60kgの患者が2.0mg/kgの抗VEGF抗体または抗TF抗体-薬物コンジュゲートを必要とする場合、当該対象への投与のために抗VEGF抗体または抗TF抗体-薬物コンジュゲートの適切な量（すなわち、120mg）を計算して使用することができる。

【0055】

本開示の方法に関する「固定用量」（fixed dose）という用語の使用は、2種以上の異なる抗体（例えば、抗VEGF抗体および抗TF抗体-薬物コンジュゲート）が互いに特定の（固定の）比率で対象に投与されることを意味する。ある態様では、固定用量は、それらの抗体の量（例えば、mg）に基づいている。特定の態様では、固定用量は、それらの抗体の濃度（例えば、mg/ml）に基づいている。例えば、対象に投与される抗VEGF抗体と抗TF抗体-薬物コンジュゲートの3：1の比は、約240mgの抗VEGF抗体と約80mgの抗TF抗体-薬物コンジュゲート、または約3mg/mlの抗VEGF抗体と約1mg/mlの抗TF抗体-薬物コンジュゲートが対象に投与されることを意味する。

10

【0056】

本開示の方法および投与量に関する「一律用量」（flat dose）という用語の使用は、対象の体重または体表面積（BSA）を考慮せずに対象に投与される用量を意味する。そのため、一律用量は、mg/kgの用量としてではなく、薬剤（例えば、抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または抗VEGF抗体）の絶対量として提供される。例えば、体重60kgの対象と体重100kgの対象は、同じ用量の抗体または抗体-薬物コンジュゲート（例えば、240mgの抗TF抗体-薬物コンジュゲート、または例えば240mgの抗VEGF抗体）を受け取るであろう。

20

【0057】

「薬学的に許容される」という語句は、物質または組成物が化学的および/または毒物学的に、製剤を構成する他の成分および/またはそれで治療される哺乳動物と、適合しなければならないことを示す。

【0058】

本明細書で使用する語句「薬学的に許容される塩」とは、本発明の化合物の薬学的に許容される有機または無機塩を指す。例示的な塩には、限定するものではないが、以下が含まれる：硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、重酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩「メシル酸塩」、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、パモ酸（すなわち、4,4'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸)）塩、アルカリ金属（例：ナトリウムおよびカリウム）塩、アルカリ土類金属（例：マグネシウム）塩、およびアンモニウム塩。薬学的に許容される塩は、酢酸イオン、コハク酸イオン、または他の対イオンなどの別の分子を含むことができる。対イオンは、親化合物の電荷を安定化させる任意の有機または無機部分であり得る。さらに、薬学的に許容される塩は、その構造内に複数の荷電原子を持つことがある。複数の荷電原子が薬学的に許容される塩の一部である場合は、複数の対イオンを持つことができる。したがって、薬学的に許容される塩は、1つ以上の荷電原子および/または1つ以上の対イオンを有することができる。

30

40

【0059】

「投与する」または「投与」とは、当業者に公知の様々な方法および送達システムのいずれかを用いて、対象に治療剤を物理的に導入することを指す。抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または抗VEGF抗体の例示的な投与経路には、静脈内、筋肉内、皮下、腹腔内、脊髄または他の非経口の投与経路、例えば注射または注入（例：静脈内注入）による投与経路が含まれる。本明細書で使用する語句「非経口投与」は、経腸投与および外用以外の、通常は注射による、投与方法を意味し、限定するものではないが、以下が含まれる：静脈内、筋肉内、動脈内、くも膜下腔内、リンパ内、病巣内、嚢内、眼窩内、心臓内、

50

皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内、硬膜外および胸骨内の注射および注入、ならびにin vivoエレクトロポレーション。治療剤は、非腸管外 (non-parenteral) 経路を介して、または経口的に投与することができる。他の非腸管外経路には、局所、表皮または粘膜の投与経路、例えば、鼻腔内、腔内、直腸内、舌下または外用が含まれる。投与はまた、例えば、1回、複数回、および/または1つ以上の長期間にわたって行うこともできる。

【0060】

本明細書で交換可能に使用される用語「ベースライン」または「ベースライン値」は、治療剤（例えば、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体）の投与前または治療剤投与の開始時の症状の測定または特性評価を指すことができる。本明細書で企図されるTF関連疾患および/またはVEGF関連疾患（例えば、子宮頸癌）の症状の軽減または改善を判定するために、ベースライン値を参照値と比較することができる。本明細書で交換可能に使用される用語「参照」または「参照値」は、治療剤（例えば、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体）の投与後の症状の測定または特性評価を指すことができる。参照値は、投与レジメンまたは治療サイクルの間に1回以上、あるいは投与レジメンまたは治療サイクルの完了時に測定することができる。「参照値」は、絶対値；相対値；上限および/または下限のある値；値の範囲；平均値 (average value)；中央値；平均値 (mean value)；またはベースライン値と比較した値であり得る。

【0061】

同様に、「ベースライン値」は、絶対値；相対値；上限および/または下限のある値；値の範囲；平均値 (average value)；中央値；平均値 (mean value)；または参照値と比較した値であり得る。参照値および/またはベースライン値は、1個体から、異なる2個体から、または個体群（例えば、2、3、4、5個体またはそれ以上のグループ）から取得することができる。

【0062】

本明細書で使用する用語「単剤療法」とは、抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたは抗VEGF抗体が治療サイクルの間に対象に投与される唯一の抗がん剤であることを意味する。しかし、他の治療剤を該対象に投与することもできる。例えば、がんに伴う症状（根底にあるがん自体ではない）、例えば、炎症、疼痛、体重減少、および全身倦怠感を治療するためにがん患者に投与される抗炎症剤または他の薬剤を単剤療法の期間中に投与することができる。

【0063】

本明細書で使用する「有害事象」 (adverse event: AE) は、医療的処置の使用に伴う好ましくない、一般的に意図しないまたは望ましくない徴候（異常な検査所見を含む）、症状、または疾患である。医療的処置は1つまたは複数の関連するAEを示すことがあり、各AEの重症度は同じまたは異なるレベルであり得る。「有害事象を変える」ことができる方法への言及は、異なる治療レジメンの使用に伴う1つまたは複数のAEの発生率および/または重症度を軽減する治療レジメンを意味する。

【0064】

本明細書で使用する「重篤な有害事象」 (serious adverse event) または「SAE」とは、以下の基準の1つを満たす有害事象である：

- ・致命的であるか、または生命を脅かす（重篤な有害事象の定義で使用される場合）；「生命を脅かす」とは、患者が有害事象時に死亡のリスクがあった事象を指す；もし仮にそれがもっと重篤であったならば死を引き起こしたかもしれない事象を指すことはない。
- ・永続的または重大な能力障害/無能力をもたらす。
- ・先天性異常/先天性欠損をきたす。
- ・医学的に重大である、すなわち、患者を危険にさらすか、または上記の結果の1つを防ぐために医学的もしくは外科的介入を必要とする事象として定義される。AEが「医学的に重大」であるかどうかを決断する際には、医学的および科学的判断を下す必要がある。

・入院または現在の入院期間の延長が必要である、ただし、以下を除く：1) 状態の悪化とは関連がない、基礎疾患の定期的な治療またはモニタリング、2) 調査中の適応症とは無関係で、インフォームドコンセントにサインして以来悪化していない既存の状態に対する待機的なまたは事前に計画された治療、ならびに3) 患者の全身状態の悪化がない場合の社会的理由およびレスパイトケア (respite care)。

【0065】

代替手段 (例えば、「または」) の使用は、代替手段の一方、両方、またはそれらの任意の組み合わせを意味すると理解されたい。本明細書で使用する場合、不定冠詞「a」または「an」は、記載または列挙された構成要素の「1つまたは複数」を指すと理解されたい。

【0066】

「約」または「本質的に～からなる」という用語は、当業者によって決定された特定の値または組成の許容誤差範囲内にある値または組成を指し、これは、その値または組成がどのように測定され、決定されるか、つまり測定システムの限界、に一部依存する。例えば、「約」または「本質的に～からなる」は、当技術分野では実施ごとに1または1を超える標準偏差内を意味し得る。あるいは、「約」または「本質的に～からなる」は、最大20%の範囲を意味し得る。さらに、特に生物学的システムまたはプロセスに関して、これらの用語は、値の最大10倍または最大5倍を意味し得る。特定の値または組成が本出願および特許請求の範囲で提供される場合、特に明記しない限り、「約」または「本質的に～からなる」の意味は、その特定の値または組成の許容誤差範囲内であると見なすべきである。

【0067】

本明細書で使用する用語「約1週間に1回」、「約2週間に1回」、「約3週間に1回」、または他の同様の投与間隔用語は、およその数を意味する。「約1週間に1回」は、7日±1日ごと、つまり6日～8日ごとを含むことができる。「約2週間に1回」は、14日±2日ごと、つまり12日～16日ごとを含むことができる。「約3週間に1回」は、21日±3日ごと、つまり18日～24日ごとを含むことができる。同様の概数が、例えば、約4週間に1回、約5週間に1回、約6週間に1回、約12週間に1回などに適用される。いくつかの態様では、約6週間に1回または約12週間に1回の投与間隔は、初回量を1週目の任意の日に投与し、その後、次回量をそれぞれ6週目または12週目の任意の日に投与できることを意味する。他の態様では、約6週間に1回または約12週間に1回の投与間隔は、初回量を1週目の特定の日 (例えば、月曜日) に投与し、その後次回量をそれぞれ6週目または12週目の同じ日 (すなわち、月曜日) に投与することを意味する。

【0068】

本明細書に記載される任意の濃度範囲、パーセンテージ範囲、比率範囲、または整数範囲は、特に断りのない限り、列挙された範囲内の任意の整数の値、および適切な場合にはその分数 (整数の10分の1および100分の1など) を含むと理解されるべきである。

【0069】

本開示の様々な局面は、以下のサブセクションでさらに詳細に説明される。

【0070】

II. 併用療法

本発明の一局面は、子宮頸癌の治療に使用するための、TFに結合する抗TF抗体-薬物コンジュゲートを提供し、ここで、該抗体-薬物コンジュゲートは、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントと組み合わせて、投与するためのものであるか、または投与されるべきである；ここで、該抗体-薬物コンジュゲートは、モノメチルアウリスタチンまたはその機能的類似体もしくはその機能的誘導体にコンジュゲートされた、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントを含む。いくつかの態様では、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントは、チソツマブまたはそのバイオシミラーの相補性決定領域 (CDR) を含む。ある態様では、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントは、チソツマブの相補性決定領域 (CDR) を含む。いくつかの態様では、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントは、チソツマブまたはそのバイオシミラーの重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む。ある態様では、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントは、チソツマブの重鎖可変領域および軽鎖

10

20

30

40

50

可変領域を含む。ある態様では、抗TF抗体はチソツマブである。ある態様では、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。いくつかの態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、ベバシズマブまたはそのバイオシミラーの相補性決定領域（CDR）を含む。ある態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、ベバシズマブの相補性決定領域（CDR）を含む。いくつかの態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、ベバシズマブまたはそのバイオシミラーの重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む。ある態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、ベバシズマブの重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む。ある態様では、抗VEGF抗体はベバシズマブである。いくつかの態様では、子宮頸癌は進行期の子宮頸癌（例えば、ステージ3の子宮頸癌またはステージ4の子宮頸癌または転移性の子宮頸癌）である。ある態様では、進行した子宮頸癌は転移性のがんである。ある態様では、対象は、再発した、再発性および/または転移性の子宮頸癌を有する。

【0071】

別の局面では、本発明は、子宮頸癌の治療に使用するための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントを提供し、この場合に、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、TFに結合する抗体-薬物コンジュゲートと組み合わせて、投与するためのものであるか、または投与されるべきである；ここで、該抗体-薬物コンジュゲートは、モノメチルアウリスタチンまたはその機能的類似体もしくはその機能的誘導体にコンジュゲートされた、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントを含む。いくつかの態様では、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントは、チソツマブまたはそのバイオシミラーの相補性決定領域（CDR）を含む。ある態様では、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントは、チソツマブの相補性決定領域（CDR）を含む。いくつかの態様では、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントは、チソツマブまたはそのバイオシミラーの重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む。ある態様では、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントは、チソツマブの重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む。ある態様では、抗TF抗体はチソツマブである。ある態様では、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。いくつかの態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、ベバシズマブまたはそのバイオシミラーの相補性決定領域（CDR）を含む。ある態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、ベバシズマブの相補性決定領域（CDR）を含む。いくつかの態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、ベバシズマブまたはそのバイオシミラーの重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む。ある態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、ベバシズマブの重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む。ある態様では、抗VEGF抗体はベバシズマブである。いくつかの態様では、子宮頸癌は進行期の子宮頸癌（例えば、ステージ3の子宮頸癌またはステージ4の子宮頸癌または転移性の子宮頸癌）である。ある態様では、進行した子宮頸癌は転移性のがんである。ある態様では、対象は、再発した、再発性および/または転移性の子宮頸癌を有する。

【0072】

A. 抗TF抗体

一般に、本開示の抗TF抗体は、TF（例えばヒトTF）に結合し、子宮頸癌細胞などの悪性細胞に対して細胞増殖抑制効果および細胞傷害効果を発揮する。本開示の抗TF抗体は、好ましくはモノクローナルであり、多重特異性、ヒト、ヒト化またはキメラ抗体、一本鎖抗体、Fabフラグメント、F(ab')フラグメント、Fab発現ライブラリーによって作成されたフラグメント、および上記のいずれかのTF結合フラグメントであり得る。いくつかの態様では、本開示の抗TF抗体はTFに特異的に結合する。本開示の免疫グロブリン分子は、免疫グロブリン分子の任意のタイプ（例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、IgAおよびIgY）、クラス（例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1およびIgA2）またはサブクラスのものであり得る。

【0073】

本開示の特定の態様では、抗TF抗体は本明細書に記載の抗原結合フラグメント（例えば、ヒト抗原結合フラグメント）であり、限定するものではないが、Fab、Fab'およびF(ab')

)₂、Fd、一本鎖Fv (scFv)、一本鎖抗体、ジスルフィド結合Fv (sdFv)、およびV_LまたはV_Hドメインのいずれかを含むフラグメントが含まれる。一本鎖抗体などの、抗原結合フラグメントは、可変領域を単独で、またはヒンジ領域、CH1、CH2、CH3およびCLドメインの全体または一部と組み合わせて、含み得る。また、本開示には、可変領域とヒンジ領域、CH1、CH2、CH3およびCLドメインとの任意の組み合わせを含む抗原結合フラグメントも含まれる。いくつかの態様では、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントは、ヒト、ネズミ（例：マウスおよびラット）、ロバ、ヒツジ、ウサギ、ヤギ、モルモット、ラクダ、ウマ、またはニワトリの抗体である。

【0074】

本開示の抗TF抗体は、単一特異性、二重特異性、三重特異性、またはより高い多重特異性であり得る。多重特異性抗体は、TFの異なるエпитープに特異的であっても、TFと異種タンパク質の両方に特異的であってもよい。例えば、PCT公開公報WO 93/17715; WO 92/08802; WO 91/00360; WO 92/05793; Tutt, et al., 1991, J. Immunol. 147: 60 69; 米国特許第4,474,893号; 第4,714,681号; 第4,925,648号; 第5,573,920号; 第5,601,819号; Kostelny et al., 1992, J. Immunol. 148:1547-1553を参照のこと。

【0075】

本開示の抗TF抗体は、それらに含まれる特定のCDRの観点から説明または特定され得る。所与のCDRまたはFRの正確なアミノ酸配列の境界は、いくつかの周知のスキームのいずれかを使用して簡単に決定することができる; そうしたスキームには、以下に記載されるものが含まれる: Kabat et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 第5版, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (「Kabat」ナンバリングスキーム); Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273,927-948 (「Chothia」ナンバリングスキーム); MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996), "Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography," J. Mol. Biol. 262, 732-745 (「Contact」ナンバリングスキーム); Lefranc MP et al., "IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains," Dev Comp Immunol, 2003 Jan;27(1):55-77 (「IMGT」ナンバリングスキーム); Honegger A and Plueckthun A, "Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool," J Mol Biol, 2001 Jun 8;309(3):657-70 (「Aho」ナンバリングスキーム); およびMartin et al., "Modeling antibody hypervariable loops: a combined algorithm," PNAS, 1989, 86(23):9268-9272 (「AbM」ナンバリングスキーム)。所与のCDRの境界は、識別するために使用したスキームに応じて変化する。いくつかの態様では、所与の抗体またはその領域（例えば、その可変領域）の「CDR」つまり「相補性決定領域」または個々の特定されたCDR（例えば、CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3）は、前述のスキームのいずれかによって定義されたCDR（または特定のCDR）を包含すると理解されたい。例えば、特定のCDR（例：CDR-H3）が所与のV_HまたはV_L領域のアミノ酸配列中の対応するCDRのアミノ酸配列を含むという記述がある場合、そのようなCDRは、前述のスキームのいずれかによって定義される可変領域内の対応するCDR（例：CDR-H3）の配列を有することが理解される。例えば、Kabat、Chothia、AbM、またはIMGT法により定義されたCDRといったように、特定のCDRを識別するためのスキームを指定することができる。

【0076】

本明細書で提供される抗TF抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体のCDR配列は、Lefranc, M. P. et al., Dev. Comp. Immunol., 2003, 27, 55-77に記載のIMGTナンバリングスキームに従うものである。

【0077】

特定の態様では、本開示の抗体は、抗体011の1つまたは複数のCDRを含む。WO 2011/157741およびWO 2010/066803を参照のこと。本開示は、重鎖または軽鎖可変ドメインを含む抗体またはその誘導体を包含する; 該可変ドメインは、(a) 3つのCDRのセッ

10

20

30

40

50

ト（該CDRのセットはモノクローナル抗体011に由来する）、および（b）4つのフレームワーク領域のセット（該フレームワーク領域のセットはモノクローナル抗体011のフレームワーク領域のセットとは異なる）を含み、該抗体またはその誘導体はTFに結合する。いくつかの態様では、該抗体またはその誘導体は、TFに特異的に結合する。特定の態様では、抗TF抗体は011である。抗体011はチソツマブとしても知られている。

【0078】

一局面では、TFへの結合についてチソツマブと競合する抗TF抗体も本明細書において提供される。チソツマブと同じエピトープに結合する抗TF抗体も本明細書において提供される。

【0079】

一局面では、チソツマブのCDR配列の1、2、3、4、5、または6つを含む抗TF抗体が本明細書で提供される。

【0080】

一局面では、重鎖可変領域と軽鎖可変領域を含む抗TF抗体が本明細書で提供される；該重鎖可変領域は、（i）SEQ ID NO:1のアミノ酸配列を含むCDR-H1、（ii）SEQ ID NO:2のアミノ酸配列を含むCDR-H2、および（iii）SEQ ID NO:3のアミノ酸配列を含むCDR-H3を含み、かつ/または該軽鎖可変領域は、（i）SEQ ID NO:4のアミノ酸配列を含むCDR-L1、（ii）SEQ ID NO:5のアミノ酸配列を含むCDR-L2、および（iii）SEQ ID NO:6のアミノ酸配列を含むCDR-L3を含み、抗TF抗体のCDRはIMGTナンバリングスキームによって定義される。

【0081】

本明細書に記載される抗TF抗体は、該抗体がTF（例えば、ヒトTF）に結合する能力を保持するという条件で、どのような適切なフレームワーク可変ドメイン配列を含んでもよい。本明細書で使用する場合、重鎖フレームワーク領域は「HC-FR1～FR4」を指定され、軽鎖フレームワーク領域は「LC-FR1～FR4」を指定される。いくつかの態様では、抗TF抗体は、SEQ ID NO:9、10、11、および12（それぞれ、HC-FR1、HC-FR2、HC-FR3、およびHC-FR4）の重鎖可変ドメインフレームワーク配列を含む。いくつかの態様では、抗TF抗体は、SEQ ID NO:13、14、15、および16（それぞれ、LC-FR1、LC-FR2、LC-FR3、およびLC-FR4）の軽鎖可変ドメインフレームワーク配列を含む。

【0082】

本明細書に記載の抗TF抗体のいくつかの態様では、その重鎖可変ドメインは、以下のアミノ酸配列：

EVQLLES GGG L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S N Y A M S W V R Q A P G K G L E W V S S I S G S G D Y T
Y Y T D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R S P W G Y Y L D S W G Q G T L V T
V S S (SEQ ID NO:7)

を含み、かつその軽鎖可変ドメインは、以下のアミノ酸配列：

D I Q M T Q S P P S L S A S A G D R V T I T C R A S Q G I S S R L A W Y Q Q K P E K A P K S L I Y A A S S L Q S G V P S R
F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q Y N S Y P Y T F G Q G T K L E I K (SEQ ID NO:8)

を含む。

【0083】

本明細書に記載の抗TF抗体のいくつかの態様では、その重鎖CDR配列は、

- a) CDR-H1 (GFTFSNYA (SEQ ID NO:1));
- b) CDR-H2 (ISGSGDYT (SEQ ID NO:2)); および
- c) CDR-H3 (ARSPWGYLDS (SEQ ID NO:3))

10

20

30

40

50

を含む。

【0084】

本明細書に記載の抗TF抗体のいくつかの態様では、その重鎖FR配列は、

- a) HC-FR1 (EVQLLES G GGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO:9));
- b) HC-FR2 (MSWVRQAPGKGLEWVSS (SEQ ID NO:10));
- c) HC-FR3 (YYTDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC (SEQ ID NO:11)); および
- d) HC-FR4 (WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:12))

10

を含む。

【0085】

本明細書に記載の抗TF抗体のいくつかの態様では、その軽鎖CDR配列は、

- a) CDR-L1 (QGISSR (SEQ ID NO:4));
- b) CDR-L2 (AAS (SEQ ID NO:5)); および
- c) CDR-L3 (QQYNSYPYT (SEQ ID NO:6))

を含む。

【0086】

本明細書に記載の抗TF抗体のいくつかの態様では、その軽鎖FR配列は、

- a) LC-FR1 (DIQMTQSPPSLSASAGDRVITITCRAS (SEQ ID NO:13));
- b) LC-FR2 (LAWYQQKPEKAPKSLIY (SEQ ID NO:14));
- c) LC-FR3 (SLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:15));

および

- d) LC-FR4 (FGQGTKLEIK (SEQ ID NO:16))

20

30

を含む。

【0087】

いくつかの態様では、TF（例えば、ヒトTF）に結合する抗TF抗体が本明細書で提供される；該抗体は重鎖可変領域と軽鎖可変領域を含み、ここで、該抗体は、

- (a) (1) SEQ ID NO:9のアミノ酸配列を含むHC-FR1；
- (2) SEQ ID NO:1のアミノ酸配列を含むCDR-H1；
- (3) SEQ ID NO:10のアミノ酸配列を含むHC-FR2；
- (4) SEQ ID NO:2のアミノ酸配列を含むCDR-H2；
- (5) SEQ ID NO:11のアミノ酸配列を含むHC-FR3；
- (6) SEQ ID NO:3のアミノ酸配列を含むCDR-H3；および
- (7) SEQ ID NO:12のアミノ酸配列を含むHC-FR4；

40

を含む重鎖可変ドメイン、

および/または

- (b) (1) SEQ ID NO:13のアミノ酸配列を含むLC-FR1；
- (2) SEQ ID NO:4のアミノ酸配列を含むCDR-L1；
- (3) SEQ ID NO:14のアミノ酸配列を含むLC-FR2；
- (4) SEQ ID NO:5のアミノ酸配列を含むCDR-L2；
- (5) SEQ ID NO:15のアミノ酸配列を含むLC-FR3；
- (6) SEQ ID NO:6のアミノ酸配列を含むCDR-L3；および
- (7) SEQ ID NO:16のアミノ酸配列を含むLC-FR4；

50

を含む軽鎖可変ドメイン、
を含む。

【0088】

一局面では、SEQ ID NO:7のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含むか、またはSEQ ID NO:8のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、抗TF抗体が本明細書で提供される。一局面では、SEQ ID NO:7のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含み、かつSEQ ID NO:8のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、抗TF抗体が本明細書で提供される。

【0089】

いくつかの態様では、SEQ ID NO:7のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む、抗TF抗体が本明細書で提供される。特定の態様では、SEQ ID NO:7のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインは、参照配列に対して置換（例：保存的置換）、挿入、または欠失を含み、かつTF（例：ヒトTF）に結合する能力を保持する。特定の態様では、合計1～10個のアミノ酸がSEQ ID NO:7において置換、挿入および/または欠失されている。特定の態様では、置換、挿入、または欠失（例えば、1、2、3、4、または5個のアミノ酸）は、CDRの外側の領域（すなわち、FR）に存在する。いくつかの態様では、抗TF抗体は、その翻訳後修飾を含めて、SEQ ID NO:7の重鎖可変ドメイン配列を含む。特別の態様では、重鎖可変ドメインは、以下から選択される1つ、2つまたは3つのCDRを含む：（a）SEQ ID NO:1のアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）SEQ ID NO:2のアミノ酸配列を含むCDR-H2、および（c）SEQ ID NO:3のアミノ酸配列を含むCDR-H3。

【0090】

いくつかの態様では、SEQ ID NO:8のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、抗TF抗体が本明細書で提供される。特定の態様では、SEQ ID NO:8のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインは、参照配列に対して置換（例：保存的置換）、挿入、または欠失を含み、かつTF（例：ヒトTF）に結合する能力を保持する。特定の態様では、合計1～10個のアミノ酸がSEQ ID NO:8において置換、挿入および/または欠失されている。特定の態様では、置換、挿入、または欠失（例えば、1、2、3、4、または5個のアミノ酸）は、CDRの外側の領域（すなわち、FR）に存在する。いくつかの態様では、抗TF抗体は、その翻訳後修飾を含めて、SEQ ID NO:8の軽鎖可変ドメイン配列を含む。特別の態様では、軽鎖可変ドメインは、以下から選択される1つ、2つまたは3つのCDRを含む：（a）SEQ ID NO:4のアミノ酸配列を含むCDR-L1、（b）SEQ ID NO:5のアミノ酸配列を含むCDR-L2、および（c）SEQ ID NO:6のアミノ酸配列を含むCDR-L3。

【0091】

いくつかの態様では、抗TF抗体は、上に提供された態様のいずれかに記載の重鎖可変ドメインと、上に提供された態様のいずれかに記載の軽鎖可変ドメインを含む。一態様では、該抗体は、SEQ ID NO:7の重鎖可変ドメイン配列とSEQ ID NO:8の軽鎖可変ドメイン配列を含み、これらの配列の翻訳後修飾をも含む。

【0092】

いくつかの態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体は、i) SEQ ID NO:1のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、SEQ ID NO:2のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、SEQ ID NO:3のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3；およびii) SEQ ID NO:4のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、SEQ ID NO:5のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、SEQ ID NO:6のアミノ酸

配列を含む軽鎖CDR3を含み、抗TF抗体のCDRはIMGTナンバリングスキームによって定義される。

【0093】

いくつかの態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体は、i) SEQ ID NO:7のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と少なくとも85%の配列同一性を有するアミノ酸配列、およびii) SEQ ID NO:8のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域と少なくとも85%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0094】

いくつかの態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体は、モノクローナル抗体である。

【0095】

いくつかの態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体は、チソツマブであり、これはWO 2011/157741およびWO 2010/066803に記載される抗体011としても知られている。

【0096】

本発明の抗TF抗体はまた、TF（例えば、ヒトTF）に対するその結合親和性の観点から記載または特定され得る。好ましい結合親和性には、解離定数または K_d が $5 \times 10^{-2} \text{M}$ 、 10^{-2}M 、 $5 \times 10^{-3} \text{M}$ 、 10^{-3}M 、 $5 \times 10^{-4} \text{M}$ 、 10^{-4}M 、 $5 \times 10^{-5} \text{M}$ 、 10^{-5}M 、 $5 \times 10^{-6} \text{M}$ 、 10^{-6}M 、 $5 \times 10^{-7} \text{M}$ 、 10^{-7}M 、 $5 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 10^{-8}M 、 $5 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 10^{-9}M 、 $5 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 10^{-10}M 、 $5 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 10^{-11}M 、 $5 \times 10^{-12} \text{M}$ 、 10^{-12}M 、 $5 \times 10^{-13} \text{M}$ 、 10^{-13}M 、 $5 \times 10^{-14} \text{M}$ 、 10^{-14}M 、 $5 \times 10^{-15} \text{M}$ 、または 10^{-15}M 未満のものが含まれる。

【0097】

免疫グロブリンには、IgA、IgD、IgE、IgG、IgMの5つのクラスがあり、それぞれ α 、 δ 、 ϵ 、 γ 、 μ と指定された重鎖を有する。 γ および α クラスはさらにサブクラスに分類され、例えば、ヒトは次のサブクラスを発現する：IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1およびIgA2。IgG1抗体は、アロタイプと呼ばれる複数の多型バリエーションとして存在することができ（Jefferis and Lefranc 2009, mAbs Vol 1 Issue 4 1-7で概説）、これらはいずれも本明細書の態様のいくつかで使用するのに適している。ヒト集団における共通のアロタイプバリエーションは、a、f、n、z、またはそれらの組み合わせで指定されたものである。本明細書の態様のいずれかにおいて、該抗体は、ヒトIgG Fc領域を含む重鎖Fc領域を含み得る。さらなる態様では、ヒトIgG Fc領域はヒトIgG1を含む。

【0098】

前記抗体はまた、修飾された誘導体、すなわち、任意のタイプの分子の該抗体への共有結合により修飾された誘導体を含むが、その共有結合によって、該抗体がTFに結合したり、HD細胞に対して細胞増殖抑制効果または細胞傷害効果を発揮したりすることが妨げられないようにする。例えば、限定するものではないが、抗体誘導体には、グリコシル化、アセチル化、PEG化、リン酸化、アミド化、公知の保護基/ブロック基による誘導体化、タンパク質分解切断、細胞リガンドまたは他のタンパク質への結合などによって、修飾された抗体が含まれる。多くの化学修飾はどれも、特異的の化学切断、アセチル化、ホルミル化、ツニカマイシンの代謝合成などを含むがこれらに限定されない公知の技術により行うことができる。さらに、該誘導体は、1つまたは複数の非古典的アミノ酸を含み得る。

【0099】

B. 抗体-薬物コンジュゲートの構造

いくつかの局面では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、本明細書に記載の抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントと細胞増殖抑制性または細胞傷害性の薬物との間にリンカーを含む。いくつかの態様では、リンカーは切断不可能なリンカーである。いくつかの態様では、リンカーは切断可能なリンカーである。

【0100】

いくつかの態様では、該リンカーは、マレイミドカプロイル（MC）、ジペプチドバリン-シトルリン（vc）およびp-アミノベンジルカルバメート（PAB）を含む切断可能なペプチ

10

20

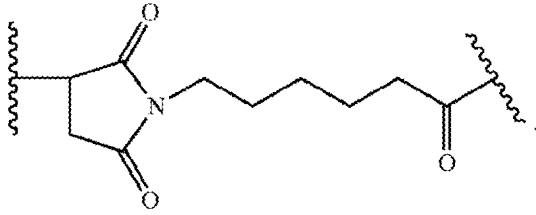
30

40

50

ドリンカーである。いくつかの態様では、該切断可能なペプチドリンカーは式：MC-vc-PAB-を有し、式中、

a) MCは

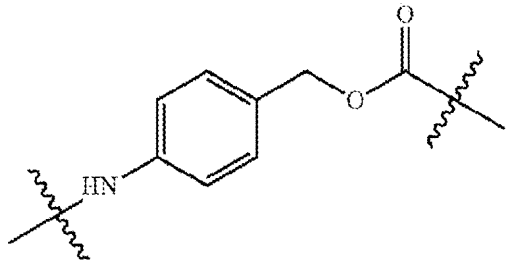


10

であり、

b) vcはジペプチドであるバリン-シトルリンであり、

c) PABは



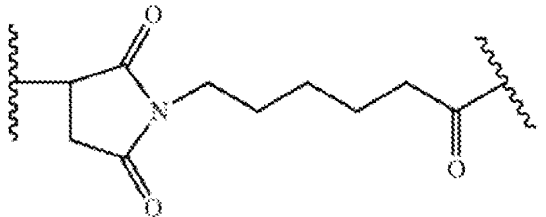
20

である。

【0101】

いくつかの態様では、該リンカーは、マレイミドカプロイル (MC) を含む切断可能なペプチドリンカーである。いくつかの態様では、該切断可能なペプチドリンカーは式：MC-を有し、式中、

a) MCは



30

である。

【0102】

いくつかの態様では、該リンカーは、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントの部分還元または完全還元によって得られた抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントのメルカプトヒドリル残基に結合する。いくつかの態様では、該リンカーは、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントの部分還元によって得られた抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントのメルカプトヒドリル残基に結合する。いくつかの態様では、該リンカーは、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントの完全還元によって得られた抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントのメルカプトヒドリル残基に結合する。

40

【0103】

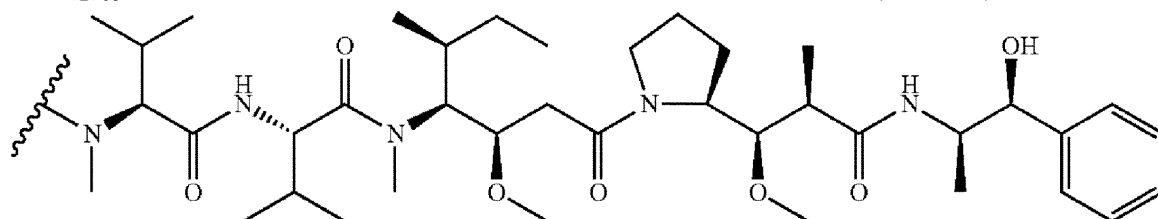
いくつかの局面では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、本明細書に記載の抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントと細胞増殖抑制性または細胞傷害性の薬物との間に本明細書に記載のリンカーを含む。アウリスチン類は微小管ダイナミクス、GTP加水分解、および核分裂と細胞分裂を妨害し (Woyke et al (2001) Antimicrob. Agents and Chemother. 45(12): 3580-3584参照)、抗がん活性 (米国特許第5663149号参照) および抗真菌活性 (Pettit et al., (1998) Antimicrob. Agents and Chem

50

other, 42: 2961-2965参照) を有することが示されている。例えば、アウリスタチンEをp-アセチル安息香酸またはベンゾイル吉草酸と反応させて、それぞれAEBおよびAEVBを生成することができる。他の典型的なアウリスタチン誘導体には、AFP、MMAF (モノメチルアウリスタチンF)、およびMMAE (モノメチルアウリスタチンE) が含まれる。適切なアウリスタチン類、アウリスタチンの類似体、誘導体およびプロドラッグ、ならびにアウリスタチンのAbへのコンジュゲーションに適したリンカーは、例えば、米国特許第5,635,483号、第5,780,588号、第6,214,345号、および国際特許出願公開公報W002088172、W02004010957、W02005081711、W02005084390、W02006132670、W003026577、W0200700860、W0207011968、W0205082023に記載されている。本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートのいくつかの態様では、細胞増殖抑制性または細胞傷害性の薬物は、アウリスタチンまたはその機能的類似体 (例: その機能的ペプチド) もしくはその機能的誘導体である。いくつかの態様では、アウリスタチンは、モノメチルアウリスタチンまたはその機能的類似体 (例: その機能的ペプチド) もしくはその機能的誘導体である。

【0104】

一態様では、アウリスタチンは、モノメチルアウリスタチンE (MMAE) :

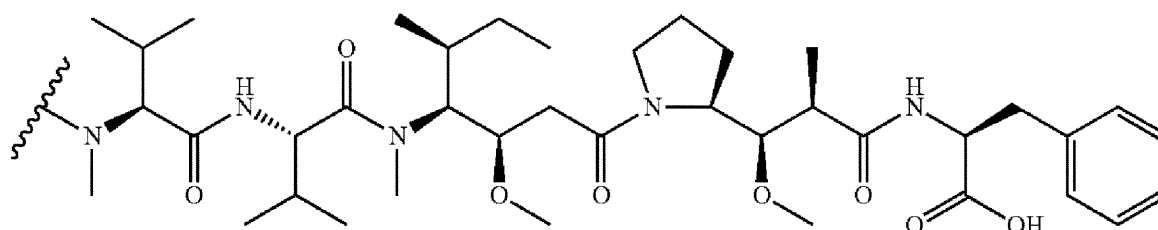


MMAE

であり、ここで、波線はリンカーへの結合部位を示す。

【0105】

一態様では、アウリスタチンは、モノメチルアウリスタチンF (MMAF) :

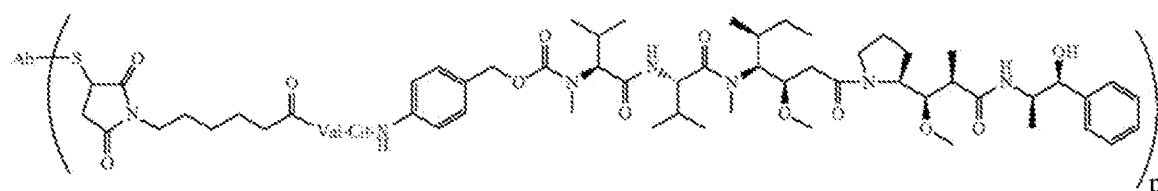


MMAF

であり、ここで、波線はリンカーへの結合部位を示す。

【0106】

一態様では、切断可能なペプチドリinkerは式: MC-vc-PAB-を有し、MMAEに結合する。結果として生じるリンカー-アウリスタチン、MC-vc-PAB-MMAEは、vcMMAEとも表される。vcMMAE薬物リンカー部分およびコンジュゲーション法は、W02004010957、US7659241、US7829531およびUS7851437に開示されている。vcMMAEが本明細書に記載の抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントに結合する場合、得られる構造は、

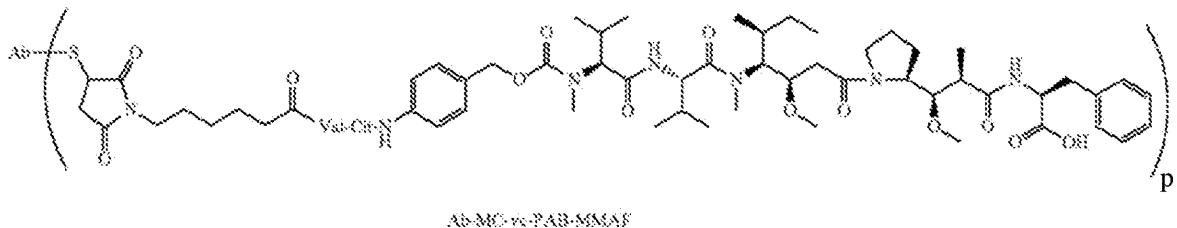


Ab-MC-vc-PAB-MMAE

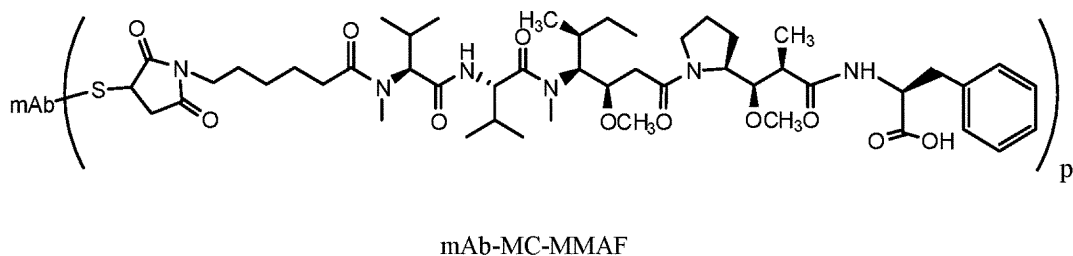
であり、ここで、pは1～8の数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、または8）を表し、例えばpは3～5であってよく、Sは抗TF抗体のスルフヒドリル残基を表し、Abは本明細書に記載の抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントを表す。一態様では、抗体-薬物コンジュゲートの集団におけるpの平均値は、約4である。いくつかの態様では、pは、疎水性相互作用クロマトグラフィー（HIC）で、例えば、疎水性の漸増に基づいて薬物負荷種を分割することによって測定され、最も疎水性の低い非コンジュゲート形態が最初に溶出し、最も疎水性の高い8薬物形態が最後に溶出する；この場合、ピークの面積百分率が特定の薬物を負荷された抗体-薬物コンジュゲート種の相対分布を表す。Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)を参照のこと。いくつかの態様では、pは、逆相高速液体クロマトグラフィー（RP-HPLC）で、例えば、ADCの重鎖と軽鎖を完全に解離させるために最初に還元反応を実施し、次にRPカラムで軽鎖と重鎖およびそれらの対応する薬物負荷形態を分離することによって測定される；この場合、ピーク百分率は軽鎖と重鎖のピークの積分から得られ、各ピークに割り当てられた薬物負荷と組み合わせて、加重平均薬物対抗体比を算出するために使用する。Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)を参照のこと。

【0107】

一態様では、切断可能なペプチドリinkerは式：MC-vc-PAB-を有し、MMAFに結合する。結果として生じるリンカー-アウリスタチン、MC-vc-PAB-MMAFは、vcMMAFとも表される。別の態様では、切断不可能なリンカーMCがMMAFに結合する。結果として生じるリンカー-アウリスタチンMC-MMAFは、mcMMAFとも表される。vcMMAFおよびmcMMAF薬物リンカー部分の両方およびコンジュゲーション法は、WO2005081711およびUS7498298に開示されている。vcMMAFまたはmcMMAFが本明細書に記載の抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントに結合する場合、得られる構造は、



または



であり、ここで、pは1～8の数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、または8）を表し、例えばpは3～5であってよく、Sは抗TF抗体のスルフヒドリル残基を表し、AbまたはmAbは本明細書に記載の抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントを表す。一態様では、抗体-薬物コンジュゲートの集団におけるpの平均値は、約4である。いくつかの態様では、pは、疎水性相互作用クロマトグラフィー（HIC）で、例えば、疎水性の漸増に基づいて薬物負荷種を分割することによって測定され、最も疎水性の低い非コンジュゲート形態が最初に溶出し、最も疎水性の高い8薬物形態が最後に溶出する；この場合、ピークの面積百分率が特定の薬物を負荷された抗体-薬物コンジュゲート種の相対分布を表す。Ouyang, J.,

2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)を参照のこと。いくつかの態様では、pは、逆相高速液体クロマトグラフィー (RP-HPLC) で、例えば、ADCの重鎖と軽鎖を完全に解離させるために最初に還元反応を実施し、次にRPカラムで軽鎖と重鎖およびそれらの対応する薬物負荷形態を分離することによって測定される；この場合、ピーク百分率は軽鎖と重鎖のピークの積分から得られ、各ピークに割り当てられた薬物負荷と組み合わせて、加重平均薬物対抗体比を算出するために使用する。Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)を参照のこと。

【0108】

一態様では、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。

10

【0109】

C. 抗VEGF抗体

一般に、本開示の抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、VEGF、例えばヒトVEGFに結合する。いくつかの態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、ベバシズマブまたはそのバイオシミラーの相補性決定領域 (CDR) を含む。ある態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、ベバシズマブの相補性決定領域 (CDR) を含む。いくつかの態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、ベバシズマブまたはそのバイオシミラーの重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む。ある態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、ベバシズマブの重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む。ある態様では、抗VEGF抗体はベバシズマブである。いくつかの態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、ここで、重鎖可変領域は、

20

- (i) SEQ ID NO:17のアミノ酸配列を含むCDR-H1；
- (ii) SEQ ID NO:18のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および
- (iii) SEQ ID NO:19のアミノ酸配列を含むCDR-H3；

を含み、かつ軽鎖可変領域は、

- (i) SEQ ID NO:20のアミノ酸配列を含むCDR-L1；
- (ii) SEQ ID NO:21のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および
- (iii) SEQ ID NO:22のアミノ酸配列を含むCDR-L3；

を含む。いくつかの態様では、抗VEGF抗体のCDRは、Kabatナンバリングスキームを用いて境界が明示される (Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版, U.S. Department of Health and Human Services, NIH発行番号91-3242)。

30

【0110】

本開示の抗VEGF抗体は、好ましくはモノクローナルであり、多重特異性抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、一本鎖抗体、Fabフラグメント、F(ab')フラグメント、Fab発現ライブラリーから得られるフラグメント、または上記のいずれかのVEGF結合フラグメントであり得る。いくつかの態様では、本明細書に記載の抗VEGF抗体は、VEGF (例えば、ヒトVEGF) に特異的に結合する。本開示の免疫グロブリン分子は、任意のタイプ (例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、IgAおよびIgY)、クラス (例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1およびIgA2) またはサブクラスの免疫グロブリン分子であり得る。

40

【0111】

本開示の特定の態様では、前記抗体は、本明細書に記載されるような抗原結合フラグメント (例えば、ヒト抗原結合フラグメント) であり、Fab、Fab'およびF(ab')₂、Fd、一本鎖Fv (scFv)、一本鎖抗体、ジスルフィド結合Fv (sdFv)、およびV_LドメインまたはV_Hドメインからなるフラグメントを含むが、これらに限定されない。一本鎖抗体などの、抗原結合フラグメントは、可変領域を単独で、またはヒンジ領域、CH1、CH2、CH3およびCLドメインの全体もしくは一部と組み合わせて、含むことができる。また、本開示には、可変領域と、ヒンジ領域、CH1、CH2、CH3およびCLドメインとの任意の組み合わせを含む抗原結合フラグメントも含まれる。いくつかの態様では、抗VEGF抗体またはその

50

抗原結合フラグメントは、ヒト、ネズミ科動物（例えば、マウスおよびラット）、ロバ、ヒツジ、ウサギ、ヤギ、モルモット、ラクダ科動物、ウマ、またはニワトリ由来である。

【0112】

本開示の抗VEGF抗体は、単一特異性、二重特異性、三重特異性、またはそれ以上の多重特異性のものであり得る。多重特異性抗体は、VEGFの異なるエピトープに特異的であっても、VEGFだけでなく異種タンパク質に特異的であってもよい。例えば、PCT公開公報WO 93/17715; WO 92/08802; WO 91/00360; WO 92/05793; Tutt, et al., 1991, J. Immunol. 147:60-69; 米国特許第4,474,893号; 第4,714,681号; 第4,925,648号; 第5,573,920号; 第5,601,819号; Kostelny et al., 1992, J. Immunol. 148:1547-1553を参照のこと。

【0113】

本開示の抗VEGF抗体は、それを構成する特定のCDRの観点から記載または特定することができる。所与のCDRまたはFRの正確なアミノ酸配列の境界は、いくつかのよく知られたスキーム、例えば以下に記載のスキームのいずれかをを用いて、容易に決定することができる: Kabat et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (「Kabat」ナンバリングスキーム); Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273,927-948 (「Chothia」ナンバリングスキーム); MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996), "Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography," J. Mol. Biol. 262, 732-745 (「Contact」ナンバリングスキーム); Lefranc MP et al., "IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains," Dev Comp Immunol, 2003 Jan;27(1):55-77 (「IMGT」ナンバリングスキーム); Honegger A and Plueckhthun A, "Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool," J Mol Biol, 2001 Jun 8;309(3):657-70 (「Aho」ナンバリングスキーム); および Martin et al., "Modeling antibody hypervariable loops: a combined algorithm," PNAS, 1989, 86(23):9268-9272 (「AbM」ナンバリングスキーム)。所与のCDRの境界は、識別に使用されるスキームによって変わることがある。いくつかの態様では、所与の抗体またはその領域（例えば、その可変領域）の「CDR」つまり「相補性決定領域」、または個々の特定されたCDR（例: CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3）は、前述のスキームのいずれかによって定義されるCDR（または特定のCDR）を包含すると理解されたい。例えば、特定のCDR（例: CDR-H3）が、所与のV_HまたはV_L領域のアミノ酸配列中の対応するCDRのアミノ酸配列を含むと記載されている場合、そのようなCDRは、前述のスキームのいずれかによって定義されるような、可変領域内の対応するCDR（例: CDR-H3）の配列を有することが理解されよう。特定のCDRを識別するためのスキームは、CDRがKabat、Chothia、AbM、またはIMGT法によって定義されるといったように、特定することができる。

【0114】

いくつかの態様では、本開示の抗VEGF抗体は、A4.6.1としても知られる抗体ベバシズマブのCDRを含む。米国特許第6,884,879号を参照のこと。ある態様では、抗体ベバシズマブのCDRは、Kabatナンバリングスキームを用いて境界が明示される（Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版, U.S. Department of Health and Human Services, NTH発行番号91-3242）。本開示は、重鎖もしくは軽鎖可変ドメインを含む抗VEGF抗体またはその誘導体を包含し、該可変ドメインは、(a) 3つのCDRのセット（該CDRのセットはモノクローナル抗体ベバシズマブに由来する）と、(b) 4つのフレームワーク領域のセット（該フレームワーク領域のセットはモノクローナル抗体ベバシズマブ中のフレームワーク領域のセットとは異なる）とを含み、この場合、該抗VEGF抗体またはその誘導体はVEGFに結合する。特定の態様では、抗VEGF抗体はベバシズマブである。抗体ベバシズマブはAVASTIN（登録商標）としても知られている。

10

20

30

40

50

【0115】

一局面において、本明細書では、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む抗VEGF抗体が提供され、ここで、重鎖可変領域は、(i) SEQ ID NO:17のアミノ酸配列を含むCDR-H1、(ii) SEQ ID NO:18のアミノ酸配列を含むCDR-H2、および(iii) SEQ ID NO:19のアミノ酸配列を含むCDR-H3を含み、かつ軽鎖可変領域は、(i) SEQ ID NO:20のアミノ酸配列を含むCDR-L1、(ii) SEQ ID NO:21のアミノ酸配列を含むCDR-L2、および(iii) SEQ ID NO:22のアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む。ある態様では、抗VEGF抗体のCDRは、Kabatナンバリングスキームを用いて境界が明示される。

【0116】

一態様では、抗VEGF抗体は、フレームワーク配列と超可変領域を含む軽鎖可変ドメインを含み、ここで、フレームワーク配列は、それぞれSEQ ID NO:27 (LC-FR1)、SEQ ID NO:28 (LC-FR2)、SEQ ID NO:29 (LC-FR3)、およびSEQ ID NO:30 (LC-FR4)のLC-FR1~LC-FR4アミノ酸配列を含む；CDR-L1はSEQ ID NO:20のアミノ酸配列を含み、CDR-L2はSEQ ID NO:21のアミノ酸配列を含み、CDR-L3はSEQ ID NO:22のアミノ酸配列を含む。ある態様では、抗VEGF抗体のCDRは、Kabatナンバリングスキームを用いて境界が明示される。

【0117】

本明細書に記載の抗VEGF抗体のある態様では、重鎖可変ドメインは、
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGE
PTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFDVWG
QGTLVTVSS (SEQ ID NO:31)

のアミノ酸配列を含み、かつ軽鎖可変ドメインは、
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIIYFTSSLHSGVPS
RFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO:32)

のアミノ酸配列を含む。

【0118】

本明細書に記載の抗VEGF抗体のある態様では、重鎖CDR配列は、以下の配列：

- a) CDR-H1 (GYTFTNYGMN (SEQ ID NO:17));
- b) CDR-H2 (WINTYTGEPTYAADFKR (SEQ ID NO:18)); および
- c) CDR-H3 (YPHYYGSSHWYFDV (SEQ ID NO:19))

を含む。ある態様では、抗VEGF抗体のCDRは、Kabatナンバリングスキームを用いて境界が明示される。

【0119】

本明細書に記載の抗VEGF抗体のある態様では、重鎖FR配列は、以下の配列：

- a) HC-FR1 (EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO:23));
- b) HC-FR2 (WVRQAPGKGLEWVG (SEQ ID NO:24));
- c) HC-FR3 (RFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAK (SEQ ID NO:25)); および
- d) HC-FR4 (WGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO:26))

を含む。

【0120】

本明細書に記載の抗VEGF抗体のある態様では、軽鎖CDR配列は、以下の配列：

- a) CDR-L1 (SASQDISNYLN (SEQ ID NO:20));
- b) CDR-L2 (FTSSLHS (SEQ ID NO:21)); および
- c) CDR-L3 (QQYSTVPWT (SEQ ID NO:22))

を含む。ある態様では、抗VEGF抗体のCDRは、Kabatナンバリングスキームを用いて境界が明示される。

【0121】

本明細書に記載の抗VEGF抗体のある態様では、軽鎖FR配列は、以下の配列：

- a) LC-FR1 (DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO:27));
- b) LC-FR2 (WYQQKPGKAPKVLII (SEQ ID NO:28));
- c) LC-FR3 (GVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:29)); および
- d) LC-FR4 (FGQGTKVEIKR (SEQ ID NO:30))

を含む。

【0122】

いくつかの態様において、本明細書では、VEGF（例えば、ヒトVEGF）に結合する、重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメインを含む抗VEGF抗体が提供され、ここで、該抗体は、

(a) 以下を含む重鎖可変ドメイン：

- (1) SEQ ID NO:23のアミノ酸配列を含むHC-FR1；
- (2) SEQ ID NO:17のアミノ酸配列を含むCDR-H1；
- (3) SEQ ID NO:24のアミノ酸配列を含むHC-FR2；
- (4) SEQ ID NO:18のアミノ酸配列を含むCDR-H2；
- (5) SEQ ID NO:25のアミノ酸配列を含むHC-FR3；
- (6) SEQ ID NO:19のアミノ酸配列を含むCDR-H3； および
- (7) SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むHC-FR4；

および/または

(b) 以下を含む軽鎖可変ドメイン：

- (1) SEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むLC-FR1；
- (2) SEQ ID NO:20のアミノ酸配列を含むCDR-L1；
- (3) SEQ ID NO:28のアミノ酸配列を含むLC-FR2；
- (4) SEQ ID NO:21のアミノ酸配列を含むCDR-L2；
- (5) SEQ ID NO:29のアミノ酸配列を含むLC-FR3；
- (6) SEQ ID NO:22のアミノ酸配列を含むCDR-L3； および
- (7) SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むLC-FR4；

を含む。ある態様では、抗VEGF抗体のCDRは、Kabatナンバリングスキームを用いて境界が明示される。

【0123】

一局面において、本明細書では、SEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含むか、またはSEQ ID NO:32のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む抗VEGF抗体が提供される。一局面において、本明細書では、SEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含み、かつSEQ ID NO:32のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む抗VEGF抗体が提供される。

【0124】

いくつかの態様において、本明細書では、SEQ ID NO:31のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む抗VEGF抗体が提供される。特定の態様では、SEQ ID NO:31のアミノ酸配列

10

20

30

40

50

に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインは、参照配列に対して置換（例えば、保存的置換）、挿入、または欠失を含み、かつVEGF（例えば、ヒトVEGF）に結合する能力を保持する。特定の態様では、合計1～10個のアミノ酸が、SEQ ID NO:31において置換、挿入、および/または欠失されている。特定の態様では、置換、挿入、または欠失（例えば、1、2、3、4または5個のアミノ酸）は、CDRの外側の領域（すなわち、FR）で起こる。いくつかの態様では、抗VEGF抗体は、SEQ ID NO:31の重鎖可変ドメイン配列を含んでおり、その配列の翻訳後修飾をも含む。特定の態様では、重鎖可変ドメインは、（a）SEQ ID NO:17のアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）SEQ ID NO:18のアミノ酸配列を含むCDR-H2、および（c）SEQ ID NO:19のアミノ酸配列を含むCDR-H3から選択される1つ、2つまたは3つのCDRを含む。ある態様では、抗VEGF抗体のCDRは、Kabatナンバリングスキームを用いて境界が明示される。

10

【0125】

いくつかの態様において、本明細書では、SEQ ID NO:32のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む抗VEGF抗体が提供される。特定の態様では、SEQ ID NO:32のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインは、参照配列に対して置換（例えば、保存的置換）、挿入、または欠失を含み、かつVEGF（例えば、ヒトVEGF）に結合する能力を保持する。特定の態様では、合計1～10個のアミノ酸が、SEQ ID NO:32において置換、挿入、および/または欠失されている。特定の態様では、置換、挿入、または欠失（例えば、1、2、3、4または5個のアミノ酸）は、CDRの外側の領域（すなわち、FR）で起こる。いくつかの態様では、抗VEGF抗体は、SEQ ID NO:32の軽鎖可変ドメイン配列を含んでおり、その配列の翻訳後修飾をも含む。特定の態様では、軽鎖可変ドメインは、（a）SEQ ID NO:20のアミノ酸配列を含むCDR-L1、（b）SEQ ID NO:21のアミノ酸配列を含むCDR-L2、および（c）SEQ ID NO:22のアミノ酸配列を含むCDR-L3から選択される1つ、2つまたは3つのCDRを含む。ある態様では、抗VEGF抗体のCDRは、Kabatナンバリングスキームを用いて境界が明示される。

20

30

【0126】

いくつかの態様では、抗VEGF抗体は、上記態様のいずれかに記載の重鎖可変ドメインと、上記態様のいずれかに記載の軽鎖可変ドメインとを含む。一態様では、該抗体は、SEQ ID NO:31の重鎖可変ドメイン配列とSEQ ID NO:32の軽鎖可変ドメイン配列とを含んでおり、これらの配列の翻訳後修飾をも含む。

【0127】

いくつかの態様では、抗VEGF抗体は、i) SEQ ID NO: 17のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、SEQ ID NO: 18のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、SEQ ID NO: 19のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3；およびii) SEQ ID NO: 20のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、SEQ ID NO: 21のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、SEQ ID NO: 22のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を含む。ある態様では、抗VEGF抗体のCDRは、Kabatナンバリングスキームを用いて境界が明示される。

40

【0128】

いくつかの態様では、抗VEGF抗体は、i) SEQ ID NO: 31のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域に対して少なくとも85%の配列同一性を有するアミノ酸配列、およびii) SEQ ID NO: 32のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域に対して少なくとも85%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0129】

本明細書に記載の抗VEGF抗体のある態様において、重鎖は、以下のアミノ酸配列：

50

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYFTFTNYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGE
PTYAADFRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYHYGSSHWYFDVWG
QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:33)

10

を含み、かつ軽鎖は、以下のアミノ酸配列：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIIYFTSSLHSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYSTVPWTFGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS
DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL
TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:34)

を含む。

20

【0130】

ある態様では、抗VEGF抗体はモノクローナル抗体である。

【0131】

ある態様では、抗VEGF抗体はベバシズマブであり、これはAVASTIN（登録商標）および抗体A.4.6.1としても知られており、米国特許第6,884,879号およびPresta et al., Cancer Res., 1997, 57:4593-4599に記載されている。

【0132】

いくつかの態様では、抗VEGF抗体はベバシズマブのバイオシミラーである。ある態様では、ベバシズマブのバイオシミラーは、ベバシズマブ-awwb (Amgen, 米国)、ベバシズマブ-bvzr (Pfizer, 米国)、FKB238 (AstraZeneca/富士フィルム協和キリンバイオロジクス, 米国/日本)、BCD-021 (Biocad, ロシア)、BCD500 (BIOCND, 韓国)、Krabeva (Biocon, インド)、BI 695502 (Boehringer Ingelheim, ドイツ)、CT-P16 (Celltrion, 韓国)、CHS-5217 (Coherus, 米国)、DRZ_BZ (Dr Reddy's Laboratories, インド)、Cizumab (Hetero (Lupin), インド)、Bevax (mAbxience, スペイン)、ONS-1045 (OncoBiologics/Viopro, 米国)、PF-06439535 (Pfizer, 米国)、HD204 (Prestige BioPharma, シンガポール)、Bevacirel (Reliance Life Sciences/Lupin, インド)、およびSB8 (Samsung Bioepis (Biogen/Samsung)/Merck, 韓国, 米国)を含む群から選択される。ある態様では、ベバシズマブのバイオシミラーは、ベバシズマブ-awwb、ベバシズマブ-bvzr、FKB238、BCD-021、BCD500、Krabeva、BI 695502、CT-P16、CHS-5217、DRZ_BZ、Cizumab、Bevax、ONS-1045、PF-06439535、HD204、Bevacirel、およびSB8からなる群より選択される。ある態様では、ベバシズマブのバイオシミラーは、ベバシズマブ-awwb、ベバシズマブ-bvzr、Krabeva、Cizumab、Bevax、およびBevacirelを含む群から選択される。ある態様では、ベバシズマブのバイオシミラーは、ベバシズマブ-awwb、ベバシズマブ-bvzr、Krabeva、Cizumab、Bevax、およびBevacirelからなる群より選択される。ベバシズマブ-awwbは、Mvasi（登録商標）およびABP 215としても知られている。ベバシズマブ-bvzrは、Zirabev（登録商標）としても知られている。

30

40

【0133】

本発明の抗VEGF抗体はまた、VEGF（例えば、ヒトVEGF）へのその結合親和性の観点からも記載または特定することができる。好ましい結合親和性は、解離定数つまりKdが5

50

$\times 10^{-2} \text{M}$ 、 10^{-2}M 、 $5 \times 10^{-3} \text{M}$ 、 10^{-3}M 、 $5 \times 10^{-4} \text{M}$ 、 10^{-4}M 、 $5 \times 10^{-5} \text{M}$ 、 10^{-5}M 、 $5 \times 10^{-6} \text{M}$ 、 10^{-6}M 、 $5 \times 10^{-7} \text{M}$ 、 10^{-7}M 、 $5 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 10^{-8}M 、 $5 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 10^{-9}M 、 $5 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 10^{-10}M 、 $5 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 10^{-11}M 、 $5 \times 10^{-12} \text{M}$ 、 10^{-12}M 、 $5 \times 10^{-13} \text{M}$ 、 10^{-13}M 、 $5 \times 10^{-14} \text{M}$ 、 10^{-14}M 、 $5 \times 10^{-15} \text{M}$ 、または 10^{-15}M 未満のものを含む。

【0134】

免疫グロブリンには、IgA、IgD、IgE、IgG、IgMの5つのクラスがあり、それぞれ α 、 δ 、 ϵ 、 γ 、 μ と指定された重鎖を有する。 γ および α クラスはさらにサブクラスに分割され、例えば、ヒトは次のサブクラスを発現する：IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1およびIgA2。IgG1抗体は、アロタイプと呼ばれる複数の多型バリエーションとして存在することができ（Jefferis and Lefranc 2009, mAbs Vol 1 Issue 4 1-7に概説）、いずれも本明細書中の態様のいくつかで使用するのに適している。ヒト集団における共通のアロタイプバリエーションは、文字a、f、n、zまたはそれらの組み合わせで指定されたものである。本明細書中の態様のいずれかにおいて、該抗体は、ヒトIgG Fc領域からなる重鎖Fc領域を含むことができる。さらなる態様では、ヒトIgG Fc領域は、ヒトIgG1からなる。

【0135】

また、前記抗体には、修飾された誘導体、すなわち、いずれかのタイプの分子を該抗体に共有結合させる（共有結合によって該抗体のVEGFへの結合が妨げられないようにする）ことにより修飾された誘導体も含まれる。例えば、限定するものではないが、抗体誘導体には、グリコシル化、アセチル化、PEG化、リン酸化、アミド化、既知の保護基/ブロッキング基による誘導体化、タンパク質分解による切断、細胞リガンドまたは他のタンパク質への結合などによって、修飾された抗体が含まれる。多くの化学的修飾はどれも、特定の化学的切断、アセチル化、ホルミル化、ツニカマイシンの代謝合成などを含むがこれらに限定されない、公知の技術によって実施することができる。さらに、該誘導体は、1つまたは複数の非古典的のアミノ酸を含んでいてもよい。

【0136】

D. 核酸、宿主細胞および作製方法

いくつかの局面では、本明細書に記載の抗TF抗体もしくはその抗原結合フラグメントまたは本明細書に記載の抗VEGF抗体もしくはその抗原結合フラグメントをコードする核酸も本明細書で提供される。本明細書に記載の抗TF抗体もしくはその抗原結合フラグメントまたは本明細書に記載の抗VEGF抗体もしくはその抗原結合フラグメントをコードする核酸を含むベクターが本明細書でさらに提供される。本明細書に記載の抗TF抗体もしくはその抗原結合フラグメントまたは本明細書に記載の抗VEGF抗体もしくはその抗原結合フラグメントをコードする核酸を発現する宿主細胞が本明細書でさらに提供される。本明細書に記載の抗TF抗体もしくはその抗原結合フラグメントまたは本明細書に記載の抗VEGF抗体もしくはその抗原結合フラグメントをコードする核酸を含むベクターを保有する宿主細胞が本明細書でさらに提供される。抗TF抗体、リンカー、および抗TF抗体-薬物コンジュゲートを作製する方法は、米国特許第9,168,314号に記載されている。

【0137】

本明細書に記載の抗TF抗体または本明細書に記載の抗VEGF抗体は、周知の発現ベクター系および宿主細胞を使用して、周知の組換え技術により作製することができる。一態様では、該抗体は、De la Cruz Edmunds et al., 2006, Molecular Biotechnology 34; 179-190; EP216846; 米国特許第5,981,216号; WO 87/04462; EP323997; 米国特許第5,591,639号; 米国特許第5,658,759号; EP338841; 米国特許第5,879,936号; および米国特許第5,891,693号に開示されるように、GS発現ベクター系を用いてCHO細胞において作製される。

【0138】

当技術分野で周知の技術を用いて細胞培地から該抗TF抗体を単離および精製した後、それらは、米国特許第9,168,314号に記載されるように、リンカーを介してアウリスチンとコンジュゲートされる。

【0139】

本明細書に記載のモノクローナル抗TF抗体または本明細書に記載の抗VEGF抗体は、例えば、Kohler et al., Nature, 256, 495 (1975)に最初に記載されたハイブリドーマ法によって作製されるか、または組換えDNA法によって作製され得る。モノクローナル抗体はまた、例えば、Clackson et al., Nature, 352, 624-628 (1991)およびMarks et al., J Mol, Biol., 222(3):581-597 (1991)に記載される技術を用いて、ファージ抗体ライブラリーから単離することもできる。モノクローナル抗体は、任意の適切な供給源から得ることができる。したがって、例えば、モノクローナル抗体は、関心対象の抗原で免疫したマウス由来のマウス脾臓B細胞から調製されたハイブリドーマから、例えば、表面上に該抗原を発現する細胞の形で、または関心対象の抗原をコードする核酸の形で、得ることができる。モノクローナル抗体はまた、免疫されたヒトまたは非ヒト哺乳動物、例えばラット、イヌ、霊長類など、の抗体発現細胞から誘導されたハイブリドーマから得ることもできる。

10

【0140】

一態様では、本発明の抗体（例えば、抗TF抗体または抗VEGF抗体）はヒト抗体である。TFまたはVEGFに対するヒトモノクローナル抗体は、マウス系ではなくヒト免疫系の一部を保有するトランスジェニックまたはトランスクロモソマル（transchromosomal：染色体導入）マウスを使用して作製することができる。そのようなトランスジェニックおよびトランスクロモソミック（transchromosomic）マウスには、本明細書でそれぞれHuMAbマウスおよびKMマウスと呼ばれるマウスが含まれ、これらは本明細書ではまとめて「トランスジェニックマウス」と呼ばれる。

20

【0141】

HuMAbマウスは、再配列されていないヒト重鎖（ μ および γ ）および κ 軽鎖免疫グロブリン配列をコードするヒト免疫グロブリン遺伝子ミニ座位（minilocus）を、内因性 μ および κ 鎖座位を不活性化する標的突然変異と一緒に含む（Lonberg, N. et al., Nature, 368, 856-859 (1994)）。その結果、このマウスはマウスIgMまたは κ の発現低下を示し、免疫化に応答して、導入されたヒト重鎖および軽鎖トランスジーンがクラススイッチおよび体細胞変異を受けて高親和性ヒトIgG、 κ モノクローナル抗体を生成する（Lonberg, N. et al. (1994), 前出; Lonberg, N. Handbook of Experimental Pharmacology 1 13, 49-101 (1994)に掲載; Lonberg, N. and Huszar, D., Intern. Rev. Immunol, Vol. 13 65-93 (1995)およびHarding, F. and Lonberg, N. Ann, N.Y. Acad. Sci 764 :536-546 (1995)）。HuMAbマウスの作製は以下の文献に詳しく説明されている：Taylor, L. et al., Nucleic Acids Research. 20:6287-6295 (1992); Chen, J. et al., International Immunology. 5:647-656 (1993); Tuailon et al., J. Immunol, 152: 2912-2920 (1994); Taylor, L. et al., International Immunology, 6:579-591 (1994); Fishwild, D. et al., Nature Biotechnology, 14:845-851 (1996)。また、米国特許第5,545,806号、第5,569,825号、第5,625,126号、第5,633,425号、第5,789,650号、第5,877,397号、第5,661,016号、第5,814,318号、第5,874,299号、第5,770,429号、第5,545,807号、WO 98/24884、WO 94/25585、WO 93/1227、WO 92/22645、WO 92/03918およびWO 01/09187も参照されたい。

30

【0142】

HCo7マウスは、その内因性軽鎖（ κ ）遺伝子のJKD破壊（Chen et al, EMBO J. 12:821-830 (1993)に記載）、その内因性重鎖遺伝子のCMD破壊（WO 01/14424の実施例1に記載）、KCo5ヒト κ 軽鎖トランスジーン（Fishwild et al., Nature Biotechnology, 14:845-851 (1996)に記載）、およびHCo7ヒト重鎖トランスジーン（米国特許第5,770,429号に記載）を有する。

40

【0143】

HCo12マウスは、その内因性軽鎖（ κ ）遺伝子のJKD破壊（Chen et al, EMBO J. 12:821-830 (1993)に記載）、その内因性重鎖遺伝子のCMD破壊（WO 01/14424の実施例1に記載）、KCo5ヒト κ 軽鎖トランスジーン（Fishwild et al., Nature Biotechnology, 14:845-851 (1996)に記載）、およびHCo12ヒト重鎖トランスジーン（WO 01/1

50

4424の実施例2に記載)を有する。

【0144】

HCo17トランスジェニックマウス系統(US 2010/0077497をも参照)は、pHC2の80kbインサート(Taylor et al. (1994) Int. Immunol., 6:579-591)、pVX6のKbインサート、およびyIgh24染色体の~460kb酵母人工染色体断片の同時注入によって作出された。この系統を(HCo17) 25950と命名した。次に、(HCo17) 25950系統を、CMD変異(PCT公開WO 01109187の実施例1に記載)、JKD変異(Chen et al, (1993) EMBO J. 12:811-820)、および(KCo5) 9272トランスジーン(Fishwild et al. (1996) Nature Biotechnology, 14:845-851)を含むマウスと交配させた。得られたマウスは、内因性マウス重鎖およびκ軽鎖座位の破壊のためにホモ接合性のバックグラウンドで、ヒト免疫グロブリン重鎖およびκ軽鎖トランスジーンを発現する。

10

【0145】

HCo20トランスジェニックマウス系統は、ミニ座位30重鎖トランスジーンpHC2、生殖細胞系列可変領域(Vh)含有YAC yIgh10、およびミニ座位構築物pVx6(WO09097006に記載)を同時注入した結果である。次に、この(HCo20)系統を、CMD変異(PCT公開WO 01/09187の実施例1に記載)、JKD変異(Chen et al, (1993) EMBO J. 12:811-820)、および(KCo5) 9272トランスジーン(Fishwild et al. (1996) Nature Biotechnology, 14:845-851)を含むマウスと交配させた。得られたマウスは、内因性マウス重鎖およびκ軽鎖座位の破壊のためにホモ接合性のバックグラウンドで、ヒト10免疫グロブリン重鎖およびκ軽鎖トランスジーンを発現する。

20

【0146】

Balb/c系統の有益な特性を備えたHuMabマウスを作製するために、KCo5系統(Fishwild et al, (1996) Nature Biotechnology, 14:845-851に記載)を野生型Balb/cマウスに戻し交配することによって作製されたKco05 [MIK] (Balb)マウスとHuMabマウスとを交雑させて、WO09097006に記載されるマウスを作出した。この交雑を用いて、HCo12、HCo17、およびHCo20系統についてのBalb/cハイブリッドを作出した。

【0147】

KMマウス系統では、内因性マウスκ軽鎖遺伝子がChen et al., EMBO J. 12:811-820 (1993)に記載されるようにホモ接合的に破壊されており、また、内因性マウス重鎖遺伝子がWO 01/09187の実施例1に記載されるようにホモ接合的に破壊されている。このマウス系統は、Fishwild et al., Nature Biotechnology, 14:845-851 (1996)に記載されるように、ヒトκ軽鎖トランスジーンを保有する。このマウス系統はまた、WO 02/43478に記載されるように、第14染色体断片hCF (SC20) からなるヒト重鎖トランスクロモソームをも保有する。

30

【0148】

これらのトランスジェニックマウス由来の脾細胞を使用すると、周知の技法に従って、ヒトモノクローナル抗体を分泌するハイブリドーマを作製することができる。本発明のヒトモノクローナルもしくはポリクローナル抗体、または他の種に由来する本発明の抗体はまた、目的の免疫グロブリン重鎖および軽鎖配列がトランスジェニックである別の非ヒト哺乳動物または植物を作出し、それから回収可能な形態で抗体を産生させることによって、遺伝子組換え的に作製することもできる。哺乳動物でのトランスジェニック産生に関連して、抗体をやぎ、ウシ、または他の哺乳動物において産生させ、その乳汁から抗体を回収することができる。例えば、米国特許第5,827,690号、第5,756,687号、第5,750,172号、および第5,741,957号を参照されたい。

40

【0149】

さらに、本発明のヒト抗体または他の種に由来する本発明の抗体は、当技術分野で周知の方法を用いて、ディスプレイ型の技術、例えば、限定するものではないが、ファージディスプレイ、レトロウイルスディスプレイ、リボソームディスプレイ、およびその他の技術によって、作製することができる；得られる分子は親和性成熟などのさらなる成熟技術に供することができ、そうした技術は当技術分野で周知である(例えば、Hoogenboom e

50

t al., J. Mol. Biol. 227(2):381-388 (1992)(ファージディスプレイ); Vaughan et al., Nature Biotech, 14:309 (1996)(ファージディスプレイ); Hanes and Plutchau, PNAS USA 94:4937-4942 (1997)(リボソームディスプレイ); Parmley and Smith, Gene, 73:305-318 (1988)(ファージディスプレイ); Scott, TIBS. 17:241-245 (1992); Cwirla et al., PNAS USA, 87:6378-6382 (1990); Russel et al., Nucl. Acids Research, 21:1081-4085 (1993); Hogenboom et al., Immunol, Reviews, 130:43-68 (1992); Chiswell and McCafferty, TIBTECH, 10:80-84 (1992); および米国特許第5,733,743号を参照のこと)。ヒト抗体ではない抗体を作製するためにディスプレイ技術を利用した場合には、そのような抗体をヒト化してもよい。

【0150】

III. 結合アッセイおよび他のアッセイ

一局面では、本発明の抗体は、その抗原結合活性について、例えば、酵素結合免疫吸着検定法 (ELISA)、イムノブロットティング (例えば、ウエスタンブロットティング)、フローサイトメトリー (例えば、FACS (商標))、免疫組織化学、免疫蛍光法などの、公知の方法で試験される。

【0151】

別の局面では、競合アッセイを使用して、TF (例えば、チソツマブ) または VEGF (例えば、ベバシズマブ) への結合について、本明細書に記載された抗体のいずれか1つと競合する抗体を同定することができる。交差競合 (cross-competing) 抗体は、Biacore 解析、ELISA アッセイ、フローサイトメトリーなどの標準的な TF または VEGF 結合アッセイで交差競合するその能力に基づいて、容易に同定できる (例えば、WO 2013/173223 を参照)。特定の態様では、そのような競合抗体は、本明細書に開示された抗体 (例えば、チソツマブまたはベバシズマブ) のいずれか1つが結合するのと同じエピトープ (例えば、線状または立体構造エピトープ) に結合する。抗体が結合するエピトープをマッピングするための詳細な例示的方法是、Methods in Molecular Biology Vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ, 1996) 中の Morris "Epitope Mapping Protocols" に提供されている。

【0152】

例示的な競合アッセイでは、固定化した VEGF を、VEGF に結合する第1の標識抗体 (例えば、ベバシズマブ) と、VEGF への結合について第1の抗体と競合する能力を試験される第2の非標識抗体とを含む溶液中でインキュベートする。第2の抗体はハイブリドーマ上清中に存在していてもよい。対照として、固定化した VEGF を、第1の標識抗体を含むが第2の非標識抗体を含まない溶液中でインキュベートする。第1の抗体の VEGF への結合を許容する条件下でインキュベートした後、過剰の未結合抗体を除去し、固定化 VEGF に結合した標識の量を測定する。固定化 VEGF に結合した標識の量が、対照サンプルと比較して、試験サンプルで大幅に減少する場合、それは、第2の抗体が VEGF への結合について第1の抗体と競合していることを示している。例えば、Harlow et al. Antibodies: A Laboratory Manual. Ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY, 1988) を参照のこと。いくつかの態様では、ある抗 VEGF 抗体が競合アッセイにおいて他の VEGF 抗体の VEGF への結合を 20% 超、25% 超、30% 超、35% 超、40% 超、45% 超、50% 超、55% 超、60% 超、65% 超、70% 超、75% 超、80% 超、85% 超、90% 超、または 95% 超ブロックする場合、その抗体は VEGF への結合について当該他の VEGF 抗体 (例えば、ベバシズマブ) と競合する。いくつかの態様では、ある抗 VEGF 抗体が競合アッセイにおいて他の VEGF 抗体の VEGF への結合を 20% 未満、15% 未満、10% 未満、9% 未満、8% 未満、7% 未満、6% 未満、5% 未満、4% 未満、3% 未満、2% 未満、または 1% 未満ブロックする場合、その抗体は VEGF への結合について当該他の VEGF 抗体 (例えば、ベバシズマブ) と競合しない。ある態様では、VEGF はヒト VEGF である。

【0153】

同様の競合アッセイを行うことで、ある抗 TF 抗体が TF への結合についてチソツマブと競合するかどうかを判定することができる。いくつかの態様では、ある抗 TF 抗体が競合アッセイにおいて他の TF 抗体の TF への結合を 20% 超、25% 超、30% 超、35% 超、40% 超、

10

20

30

40

50

45%超、50%超、55%超、60%超、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、または95%超ブロックする場合、その抗体はTFへの結合について当該他のTF抗体（例えば、チソツマブ）と競合する。いくつかの態様では、ある抗TF抗体が競合アッセイにおいて他のTF抗体のTFへの結合を20%未満、15%未満、10%未満、9%未満、8%未満、7%未満、6%未満、5%未満、4%未満、3%未満、2%未満、1%未満ブロックする場合、その抗体はTFへの結合について当該他のTF抗体（例えば、チソツマブ）と競合しない。いくつかの態様では、TFはヒトTFである。

【0154】

IV. 治療方法

A. 子宮頸癌

子宮頸癌は、スクリーニング、診断、予防、および治療が進歩したにもかかわらず、依然として女性のがん関連死の主要な原因の一つとなっている。それは、新たに診断されたがんの総患者数の約4%、がんによる総死亡者数の4%を占めている。Zhu et al., 2016, Drug Des. Devel. Ther. 10:1885-1895を参照のこと。子宮頸癌は、世界で7番目に多い女性のがんであり、欧州連合では16番目に多いがんである。最初の発現時のステージに応じて、子宮頸癌は女性の25~61%で再発する。Tempfer et al., 2016, Oncol. Res. Treat. 39:525-533を参照のこと。ほとんどの場合、再発疾患は最初の治療から2年以内に診断され、様々な部位で観察される可能性がある。これらの患者には、化学療法が標準的な治療法である。Zhu et al., 2016, Drug Des. Devel. Ther. 10:1885-1895を参照のこと。現在、全生存期間の中央値は1年を超えているが、ステージIVの子宮頸癌の5年相対生存率はわずか15%であり、子宮頸癌の改善された治療法の必要性が高いことを示している。

【0155】

本発明は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび本明細書に記載の抗VEGF抗体を用いて、対象における子宮頸癌を治療する方法を提供する。いくつかの態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、チソツマブベドチンまたはそのバイオシミラーの相補性決定領域（CDR）を含む。ある態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、チソツマブベドチンの相補性決定領域（CDR）を含む。いくつかの態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、チソツマブベドチンまたはそのバイオシミラーの重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む。ある態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、チソツマブベドチンの重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む。いくつかの態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、ここで、重鎖可変領域は、

- (i) SEQ ID NO:1のアミノ酸配列を含むCDR-H1；
- (ii) SEQ ID NO:2のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および
- (iii) SEQ ID NO:3のアミノ酸配列を含むCDR-H3；

を含み、かつ軽鎖可変領域は、

- (i) SEQ ID NO:4のアミノ酸配列を含むCDR-L1；
- (ii) SEQ ID NO:5のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および
- (iii) SEQ ID NO:6のアミノ酸配列を含むCDR-L3；

を含む。いくつかの態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートのCDRは、IMGTナンバリングスキームを用いて境界が明示される。ある態様では、該抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。いくつかの態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、ベバシズマブまたはそのバイオシミラーの相補性決定領域（CDR）を含む。ある態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、ベバシズマブの相補性決定領域（CDR）を含む。いくつかの態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、ベバシズマブまたはそのバイオシミラーの重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む。ある態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、ベバシズマブの重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む。いくつかの態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、ここで、重鎖可変領域は、

- (i) SEQ ID NO:17のアミノ酸配列を含むCDR-H1；

- (ii) SEQ ID NO:18のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および
- (iii) SEQ ID NO:19のアミノ酸配列を含むCDR-H3；

を含み、かつ軽鎖可変領域は、

- (i) SEQ ID NO:20のアミノ酸配列を含むCDR-L1；
- (ii) SEQ ID NO:21のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および
- (iii) SEQ ID NO:22のアミノ酸配列を含むCDR-L3；

を含む。いくつかの態様では、抗VEGF抗体のCDRは、Kabatナンバリングスキームを用いて境界が明示される。一局面では、抗VEGF抗体はベバシズマブである。別の局面では、抗VEGF抗体はベバシズマブのバイオシミラーである。いくつかの態様では、ベバシズマブのバイオシミラーは、ベバシズマブ-awwb、ベバシズマブ-bvzr、FKB238、BCD-021、BCD500、Krabeva、BI 695502、CT-P16、CHS-5217、DRZ_BZ、Cizumab、Bevax、ONS-1045、PF-06439535、HD204、Bevacirel、およびSB8を含む群から選択される。いくつかの態様では、ベバシズマブのバイオシミラーは、ベバシズマブ-awwb、ベバシズマブ-bvzr、FKB238、BCD-021、BCD500、Krabeva、BI 695502、CT-P16、CHS-5217、DRZ_BZ、Cizumab、Bevax、ONS-1045、PF-06439535、HD204、Bevacirel、およびSB8からなる群より選択される。いくつかの態様では、ベバシズマブのバイオシミラーは、ベバシズマブ-awwb、ベバシズマブ-bvzr、Krabeva、Cizumab、Bevax、およびBevacirelを含む群から選択される。いくつかの態様では、ベバシズマブのバイオシミラーは、ベバシズマブ-awwb、ベバシズマブ-bvzr、Krabeva、Cizumab、Bevax、およびBevacirelからなる群より選択される。ベバシズマブ-awwbは、Mvasi（登録商標）およびABP 215としても知られている。ベバシズマブ-bvzrは、Zirabev（登録商標）としても知られている。特定の態様では、対象はヒトである。

【0156】

別の局面において、本発明は、子宮頸癌の治療に使用するための、本明細書に記載のTFに結合する抗体-薬物コンジュゲートを提供し、ここで、該抗体-薬物コンジュゲートは、本明細書に記載の抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントと組み合わせて投与するためのものであるか、または投与されるべきである。いくつかの態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、チソツマブベドチンまたはそのバイオシミラーの相補性決定領域（CDR）を含む。ある態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、チソツマブベドチンの相補性決定領域（CDR）を含む。いくつかの態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、チソツマブベドチンまたはそのバイオシミラーの重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む。ある態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、チソツマブベドチンの重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む。いくつかの態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、ここで、重鎖可変領域は、

- (i) SEQ ID NO:1のアミノ酸配列を含むCDR-H1；
- (ii) SEQ ID NO:2のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および
- (iii) SEQ ID NO:3のアミノ酸配列を含むCDR-H3；

を含み、かつ軽鎖可変領域は、

- (i) SEQ ID NO:4のアミノ酸配列を含むCDR-L1；
- (ii) SEQ ID NO:5のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および
- (iii) SEQ ID NO:6のアミノ酸配列を含むCDR-L3；

を含む。いくつかの態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートのCDRは、IMGTナンバリングスキームを用いて境界が明示される。ある態様では、該抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。いくつかの態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントはVEGF活性を抑制し、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、ベバシズマブまたはそのバイオシミラーの相補性決定領域（CDR）を含む。ある態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、ベバシズマブの相補性決定領域（CDR）を含む。いくつかの態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、ベバシズマブまたはそのバイオシミラーの重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む。ある態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、ベバシズマブの重鎖可変領域および軽鎖

可変領域を含む。いくつかの態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、ここで、重鎖可変領域は、

- (i) SEQ ID NO:17のアミノ酸配列を含むCDR-H1；
- (ii) SEQ ID NO:18のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および
- (iii) SEQ ID NO:19のアミノ酸配列を含むCDR-H3；

を含み、かつ軽鎖可変領域は、

- (i) SEQ ID NO:20のアミノ酸配列を含むCDR-L1；
- (ii) SEQ ID NO:21のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および
- (iii) SEQ ID NO:22のアミノ酸配列を含むCDR-L3；

を含む。いくつかの態様では、抗VEGF抗体のCDRは、Kabatナンバリングスキームを用いて境界が明示される。一局面では、抗VEGF抗体はベバシズマブである。別の局面では、抗VEGF抗体はベバシズマブのバイオシミラーである。いくつかの態様では、ベバシズマブのバイオシミラーは、ベバシズマブ-awwb、ベバシズマブ-bvzr、FKB238、BCD-021、BCD500、Krabeva、BI 695502、CT-P16、CHS-5217、DRZ_BZ、Cizumab、Bevax、ONS-1045、PF-06439535、HD204、Bevacirel、およびSB8を含む群から選択される。いくつかの態様では、ベバシズマブのバイオシミラーは、ベバシズマブ-awwb、ベバシズマブ-bvzr、FKB238、BCD-021、BCD500、Krabeva、BI 695502、CT-P16、CHS-5217、DRZ_BZ、Cizumab、Bevax、ONS-1045、PF-06439535、HD204、Bevacirel、およびSB8からなる群より選択される。いくつかの態様では、ベバシズマブのバイオシミラーは、ベバシズマブ-awwb、ベバシズマブ-bvzr、Krabeva、Cizumab、Bevax、およびBevacirelを含む群から選択される。いくつかの態様では、ベバシズマブのバイオシミラーは、ベバシズマブ-awwb、ベバシズマブ-bvzr、Krabeva、Cizumab、Bevax、およびBevacirelからなる群より選択される。ベバシズマブ-awwbは、Mvasi（登録商標）およびABP 215としても知られている。ベバシズマブ-bvzrは、Zirabev（登録商標）としても知られている。特定の態様では、対象はヒトである。

【0157】

別の局面において、本発明は、子宮頸癌の治療に使用するための、本明細書に記載の抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントを提供し、ここで、抗VEGF抗体は、本明細書に記載のTFに結合する抗体-薬物コンジュゲートと組み合わせて投与するためのものであるか、または投与されるべきである。いくつかの態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、チソツマブベドチンまたはそのバイオシミラーの相補性決定領域（CDR）を含む。ある態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、チソツマブベドチンの相補性決定領域（CDR）を含む。いくつかの態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、チソツマブベドチンまたはそのバイオシミラーの重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む。ある態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、チソツマブベドチンの重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む。いくつかの態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、ここで、重鎖可変領域は、

- (i) SEQ ID NO:1のアミノ酸配列を含むCDR-H1；
- (ii) SEQ ID NO:2のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および
- (iii) SEQ ID NO:3のアミノ酸配列を含むCDR-H3；

を含み、かつ軽鎖可変領域は、

- (i) SEQ ID NO:4のアミノ酸配列を含むCDR-L1；
- (ii) SEQ ID NO:5のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および
- (iii) SEQ ID NO:6のアミノ酸配列を含むCDR-L3；

を含む。いくつかの態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートのCDRは、IMGTナンバリングスキームを用いて境界が明示される。ある態様では、該抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。いくつかの態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントはVEGF活性を抑制し、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、ベバシズマブまたはそのバイオシミラーの相補性決定領域（CDR）を含む。ある態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、ベバシズマブの相補性決定領域（CDR）を含む

。いくつかの態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、ペバシズマブまたはそのバイオシミラーの重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む。ある態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、ペバシズマブの重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む。いくつかの態様では、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、ここで、重鎖可変領域は、

- (i) SEQ ID NO:17のアミノ酸配列を含むCDR-H1；
- (ii) SEQ ID NO:18のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および
- (iii) SEQ ID NO:19のアミノ酸配列を含むCDR-H3；

を含み、かつ軽鎖可変領域は、

- (i) SEQ ID NO:20のアミノ酸配列を含むCDR-L1；
- (ii) SEQ ID NO:21のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および
- (iii) SEQ ID NO:22のアミノ酸配列を含むCDR-L3；

を含む。いくつかの態様では、抗VEGF抗体のCDRは、Kabatナンバリングスキームを用いて境界が明示される。一局面では、抗VEGF抗体はペバシズマブである。別の局面では、抗VEGF抗体はペバシズマブのバイオシミラーである。いくつかの態様では、ペバシズマブのバイオシミラーは、ペバシズマブ-awwb、ペバシズマブ-bvzr、FKB238、BCD-021、BCD500、Krabeva、BI 695502、CT-P16、CHS-5217、DRZ_BZ、Cizumab、Bevax、ONS-1045、PF-06439535、HD204、Bevacirel、およびSB8を含む群から選択される。いくつかの態様では、ペバシズマブのバイオシミラーは、ペバシズマブ-awwb、ペバシズマブ-bvzr、FKB238、BCD-021、BCD500、Krabeva、BI 695502、CT-P16、CHS-5217、DRZ_BZ、Cizumab、Bevax、ONS-1045、PF-06439535、HD204、Bevacirel、およびSB8からなる群より選択される。いくつかの態様では、ペバシズマブのバイオシミラーは、ペバシズマブ-awwb、ペバシズマブ-bvzr、Krabeva、Cizumab、Bevax、およびBevacirelを含む群から選択される。いくつかの態様では、ペバシズマブのバイオシミラーは、ペバシズマブ-awwb、ペバシズマブ-bvzr、Krabeva、Cizumab、Bevax、およびBevacirelからなる群より選択される。ペバシズマブ-awwbは、Mvasi（登録商標）およびABP 215としても知られている。ペバシズマブ-bvzrは、Zirabev（登録商標）としても知られている。特定の態様では、対象はヒトである。

【0158】

いくつかの態様では、対象は化学療法および/または放射線療法で以前に治療されたことがある。いくつかの態様では、対象は根治療法（curative therapy）の候補者ではない。いくつかの態様では、根治療法は放射線療法および/または内臓摘出療法（exenterative therapy）である。ある態様では、根治療法は放射線療法である。ある態様では、根治療法は内臓摘出療法である。特定の態様では、対象はヒトである。

【0159】

本明細書で提供される方法または使用または使用のための製品のいくつかの態様では、子宮頸癌は、腺癌、腺扁平上皮癌、扁平上皮癌、小細胞がん、神経内分泌腫瘍、ガラス細胞がん（glassy cell carcinoma）、または絨毛腺管状腺癌（villoglandular adenocarcinoma）である。いくつかの態様では、子宮頸癌は、腺癌、腺扁平上皮癌、または扁平上皮癌である。ある態様では、子宮頸癌は腺癌である。ある態様では、子宮頸癌は腺扁平上皮癌である。ある態様では、子宮頸癌は扁平上皮癌である。

【0160】

いくつかの態様では、対象由来の子宮頸癌細胞の少なくとも約0.1%、少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約7%、少なくとも約8%、少なくとも約9%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%は、TFを発現する。いくつかの態様では、対象由来の子宮頸癌細胞の少なくとも0.1%、少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なく

とも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、または少なくとも80%は、TFを発現する。ある態様では、TFを発現する細胞の割合は、免疫組織化学（IHC）を用いて決定される。ある態様では、TFを発現する細胞の割合は、フローサイトメトリーを用いて決定される。ある態様では、TFを発現する細胞の割合は、酵素結合免疫吸着検定法（ELISA）を用いて決定される。

【0161】

本明細書で提供される方法または使用または使用のための製品のいくつかの態様では、子宮頸癌は、ステージ0、1、2、3、または4の子宮頸癌である。いくつかの態様では、子宮頸癌は、ステージ0、1A、1B、2A、2B、3A、3B、4Aまたは4Bの子宮頸癌である。いくつかの態様では、子宮頸癌は、国際産科婦人科連合（International Federation of Gynecology and Obstetrics：FIGO）進行期分類システムによってステージが分類される。ある態様では、進行期分類は臨床検査に基づいて行われる。ある態様では、ステージ0の子宮頸癌は、がんが子宮頸部の表層（細胞ライニング）に限定されている。ある態様では、ステージ1の子宮頸癌は、がんが子宮頸部に深く成長しているが、まだ子宮頸部を超えて広がっていない。ある態様では、ステージ1Aの子宮頸癌は、浸潤がんが顕微鏡検査でのみ診断でき、最も深い浸潤が5mm未満で、最大の伸展が7mm未満である。ある態様では、ステージ1Bの子宮頸癌は、病変が臨床的に目に見えるもので、子宮頸部に限定されている。ある態様では、ステージ2の子宮頸癌は、子宮頸癌が子宮を超えて浸潤しているが、骨盤壁または膣の下部3分の1には浸潤していない。ある態様では、ステージ2Aの子宮頸癌は、子宮傍浸潤（parametrial invasion）がない。ある態様では、ステージ2Bの子宮頸癌は、子宮傍浸潤がある。ある態様では、ステージ3の子宮頸癌は、腫瘍が骨盤壁に広がっており、かつ/または膣の下部3分の1を侵しており、かつ/または水腎症もしくは無機能腎を引き起こしている。ある態様では、ステージ3Aの子宮頸癌は、腫瘍が膣の下部3分の1を侵しており、骨盤壁への進展はない。ある態様では、ステージ3Bにおいて、子宮頸癌は骨盤壁にまで進展しており、かつ/または水腎症もしくは無機能腎を引き起こしている。ある態様では、ステージ4の子宮頸癌は、がんが真骨盤を超えて進展しているか、膀胱または直腸の粘膜を侵している。ある態様では、ステージ4Aの子宮頸癌は、腫瘍が隣接臓器に広がっている。ある態様では、ステージ4Bの子宮頸癌は、腫瘍が遠隔臓器に広がっている。いくつかの態様では、子宮頸癌は進行期の子宮頸癌である。いくつかの態様では、進行期の子宮頸癌はグレード3またはグレード4の子宮頸癌である。いくつかの態様では、進行期の子宮頸癌は転移性の子宮頸癌である。いくつかの態様では、子宮頸癌は転移性および再発性の子宮頸癌である。ある態様では、子宮頸癌は転移性の子宮頸癌である。ある態様では、子宮頸癌は再発性の子宮頸癌である。

【0162】

いくつかの態様では、対象は子宮頸癌の治療を以前に受けたことがある。ある態様では、対象は1つまたは複数の治療剤で以前に治療されたことがあり、その治療に応答しなかった。ある態様では、対象は1つまたは複数の治療剤で以前に治療されたことがあり、その治療後に再発した。ある態様では、対象は1つまたは複数の治療剤で以前に治療されたことがあり、治療中に病勢進行を経験している。いくつかの態様では、1つまたは複数の治療剤は、化学療法剤、ペメトレキセド、nab-パクリタキセル、ビノレルビン、ベバシズマブ、シスプラチン、カルボプラチン、パクリタキセル、トポテカン、ベバシズマブとパクリタキセルの組み合わせ、ベバシズマブとシスプラチンの組み合わせ、ベバシズマブとカルボプラチンの組み合わせ、パクリタキセルとトポテカンの組み合わせ、ベバシズマブとトポテカンの組み合わせ、ベバシズマブとシスプラチンとパクリタキセルの組み合わせ、ベバシズマブとカルボプラチンとパクリタキセルの組み合わせ、およびベバシズマブとパクリタキセルとトポテカンの組み合わせからなる群より選択される。ある態様では、1つまたは複数の治療剤は化学療法剤である。ある態様では、1つまたは複数の治療剤はベバシズマブである。ある態様では、1つまたは複数の治療剤はシスプラチンである。ある

態様では、1つまたは複数の治療剤はカルボプラチンである。ある態様では、1つまたは複数の治療剤はパクリタキセルである。ある態様では、1つまたは複数の治療剤はトポテカンである。ある態様では、1つまたは複数の治療剤はベバシズマブとパクリタキセルの組み合わせである。ある態様では、1つまたは複数の治療剤はベバシズマブとシスプラチンの組み合わせである。ある態様では、1つまたは複数の治療剤はベバシズマブとカルボプラチンの組み合わせである。ある態様では、1つまたは複数の治療剤はパクリタキセルとトポテカンの組み合わせである。ある態様では、1つまたは複数の治療剤はベバシズマブとトポテカンの組み合わせである。ある態様では、1つまたは複数の治療剤はベバシズマブとシスプラチンとパクリタキセルの組み合わせである。ある態様では、1つまたは複数の治療剤はベバシズマブとカルボプラチンとパクリタキセルの組み合わせである。ある態様では、1つまたは複数の治療剤はベバシズマブとパクリタキセルとトポテカンの組み合わせである。いくつかの態様では、対象は化学療法および/または放射線療法で以前に治療されたことがある。ある態様では、対象は化学療法および放射線療法による治療に应答しなかった。ある態様では、対象は化学療法による子宮頸癌の治療を受け、その化学療法に应答しなかった。ある態様では、対象は照射による子宮頸癌の治療を受け、その照射に应答しなかった。ある態様では、対象は化学療法および放射線療法による治療後に再発した。ある態様では、対象は化学療法による子宮頸癌の治療を受け、その化学療法による治療後に再発した。ある態様では、対象は照射による子宮頸癌の治療を受け、その照射による治療後に再発した。いくつかの態様では、対象は化学療法および/または放射線療法による治療後に病勢進行を経験している。ある態様では、対象は化学療法による子宮頸癌の治療を受け、その化学療法による治療後に病勢進行を経験している。ある態様では、対象は照射による子宮頸癌の治療を受け、照射による治療後に病勢進行を経験している。いくつかの態様では、対象は根治療法の候補者ではない。いくつかの態様では、根治療法は放射線療法および/または内臓摘出療法である。ある態様では、根治療法は放射線療法である。ある態様では、根治療法は内臓摘出療法である。特定の態様では、対象はヒトである。

【0163】

B. 投与経路

本明細書に記載の抗VEGF抗体もしくはその抗原結合フラグメントまたは本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートもしくはその抗原結合断片は、適切な経路および方法で投与することができる。本発明の抗体および/または抗体-薬物コンジュゲートの適切な投与経路は、当技術分野でよく知られており、当業者により選択され得る。一態様では、本明細書に記載の抗VEGF抗体および/または本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、非経口的に投与される。非経口投与は、経腸投与および外用以外の、通常は注射による投与方法を指し、表皮、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、腱内、気管内、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内、頭蓋内、胸腔内、硬膜外および胸骨内の注射および注入を含む。ある態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片の投与経路は、静脈内注射または注入である。ある態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片の投与経路は、静脈内注入である。ある態様では、本明細書に記載の抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントの投与経路は、静脈内注射または注入である。ある態様では、本明細書に記載の抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントの投与経路は、静脈内注入である。

【0164】

C. 投与量および投与頻度

一局面では、本発明は、特定の用量の本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片と本明細書に記載の抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントを用いて、本明細書に記載のがんを患う対象を治療する方法を提供し、この場合、該対象は、本明細書に記載の抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片と本明細書に記載の抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントを特定の頻度で投与される。

【0165】

本明細書で提供される方法または使用または使用のための製造物品の一態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、対象の体重1kgあたり約0.65mg～約2.1mgの範囲の用量で該対象に投与される。特定の態様では、前記用量は約0.65mg/kg、約0.7mg/kg、約0.75mg/kg、約0.8mg/kg、約0.85mg/kg、約0.9mg/kg、約1.0mg/kg、約1.1mg/kg、約1.2mg/kg、約1.3mg/kg、約1.4mg/kg、約1.5mg/kg、約1.6mg/kg、約1.7mg/kg、約1.8mg/kg、約1.9mg/kg、約2.0mg/kg、または約2.1mg/kgである。一態様では、前記用量は約0.65mg/kgである。一態様では、前記用量は約0.9mg/kgである。一態様では、前記用量は約1.3mg/kgである。一態様では、前記用量は約2.0mg/kgである。特定の態様では、前記用量は0.65mg/kg、0.7mg/kg、0.75mg/kg、0.8mg/kg、0.85mg/kg、0.9mg/kg、1.0mg/kg、1.1mg/kg、1.2mg/kg、1.3mg/kg、1.4mg/kg、1.5mg/kg、1.6mg/kg、1.7mg/kg、1.8mg/kg、1.9mg/kg、2.0mg/kg、または2.1mg/kgである。一態様では、前記用量は0.65mg/kgである。一態様では、前記用量は0.9mg/kgである。一態様では、前記用量は1.3mg/kgである。一態様では、前記用量は2.0mg/kgである。いくつかの態様では、前記用量は0.65mg/kgであり、抗TF抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。いくつかの態様では、前記用量は0.9mg/kgであり、抗TF抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。いくつかの態様では、前記用量は1.3mg/kgであり、抗TF抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。いくつかの態様では、前記用量は2.0mg/kgであり、抗TF抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。いくつかの態様では、体重が100kgを超える対象の場合、投与される抗TF抗体-薬物コンジュゲートの用量は、対象が100kgの体重である場合に投与されることになる量である。いくつかの態様では、体重が100kgを超える対象の場合、投与される抗TF抗体-薬物コンジュゲートの用量は65mg、90mg、130mg、または200mgである。

【0166】

本明細書で提供される方法または使用または使用のための製造物品の一態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、約1～4週間ごとに1回、対象に投与される。特定の態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、約1週間に1回、約2週間に1回、約3週間に1回、または約4週間に1回投与される。一態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、約3週間に1回投与される。一態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、3週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.65mg/kgであり、約1週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.65mg/kgであり、約2週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.65mg/kgであり、約3週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.65mg/kgであり、約4週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.7mg/kgであり、約1週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.7mg/kgであり、約2週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.7mg/kgであり、約3週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.7mg/kgであり、約4週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.75mg/kgであり、約1週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.75mg/kgであり、約2週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.75mg/kgであり、約3週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.75mg/kgであり、約4週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.8mg/kgであり、約1週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.8mg/kgであり、約2週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.8mg/kgであり、約3週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.8mg/kgであり、約4週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.85mg/kgであり、約1週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.85mg/kgであり、約2週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.85mg/kgであり、約3週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.85mg/kgであり、約4週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用

10

20

30

40

50

50

50

g/kgであり、4週間のサイクルの1日目、8日目、および15日目に投与され、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。いくつかの態様では、前記用量は1.2mg/kgであり、約4週間のサイクルの約1日目、約8日目、および約15日目に投与され、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。いくつかの態様では、前記用量は1.2mg/kgであり、4週間のサイクルの1日目、8日目、および15日目に投与され、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。いくつかの態様では、体重が100kgを超える対象の場合、投与される抗TF抗体-薬物コンジュゲートの用量は、対象が100kgの体重である場合に投与されることになる量である。いくつかの態様では、体重が100kgを超える対象の場合、投与される抗TF抗体-薬物コンジュゲートの用量は65mg、90mg、130mg、または200mgである。

【0167】

本明細書で提供される方法または使用または使用のための製造物品の一態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、連続3週間にわたって約1週間に1回、対象に投与され、その後、抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片を投与しない約1週間の休薬期間が続き、結果的に各サイクルの期間は休薬期間を含めて約28日である。本明細書で提供される方法または使用または使用のための製造物品の一態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、連続3週間にわたって1週間に1回、対象に投与され、その後、抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片を投与しない1週間の休薬期間が続き、結果的に各サイクル期間は休薬期間を含めて28日となる。これにより、治療される対象に連続3週間にわたって1週間に1回投与し、その後1週間の休薬期間を設ける投薬レジメンが提供される。この治療スケジュールは、本明細書では「ドーズ・デンススケジュール」(dose-dense schedule)と呼ばれることもあり、「4週間(28日)サイクル」および「3Q4W」と同じである。一態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、約4週間のサイクルの約1日目、約8日目、および約15日目に対象に投与される。一態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、4週間のサイクルの1日目、8日目、および15日目に対象に投与される。本発明は、少なくとも2サイクル、3サイクル、4サイクル、5サイクル、6サイクル、7サイクル、8サイクル、9サイクル、10サイクル、11サイクル、もしくは12サイクル、またはそれより多くのサイクルの間、対象が3Q4W治療サイクルにとどまる、実施態様を包含する。別の態様では、2~48サイクルの間、例えば、2~36サイクルの間、2~24サイクルの間、2~15サイクルの間、2~12サイクルの間、例えば、2サイクル、3サイクル、4サイクル、5サイクル、6サイクル、7サイクル、8サイクル、9サイクル、10サイクル、11サイクル、12サイクルの間、対象は3Q4W治療サイクルにとどまる；ここで、各サイクルは上記のように28日間である。いくつかの態様では、12サイクル以上、例えば16サイクル以上、例えば24サイクル以上、例えば36サイクル以上の間、対象は3Q4W治療サイクルにとどまる。いくつかの態様では、3Q4W治療サイクルは、3サイクル以下、4サイクル以下、5サイクル以下、または6サイクル以下の間、4週間治療サイクルで投与される。特定の対象または対象グループに適した治療サイクルの数は、当業者、典型的には医師によって決定され得る。いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、連続3週間にわたって約1週間に1回、約1.2mg/kgの用量で対象に投与され、その後、抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片を投与しない約1週間の休薬期間が続き、結果的に各サイクルの期間は休薬期間を含めて約28日である。いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、連続3週間にわたって1週間に1回、約1.2mg/kgの用量で対象に投与され、その後、抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片を投与しない1週間の休薬期間が続き、結果的に各サイクル期間は休薬期間を含めて28日となる。いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、約4週間のサイクルの約1日目、約8日目、および約15日目に約1.2mg/kgの用量で対象に投与される。いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはそ

10

20

30

40

50

50

細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、連続3週間にわたって約1週間に1回、0.65mg/kgの用量で対象に投与され、その後、抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片を投与しない約1週間の休薬期間が続き、結果的に各サイクルの期間は休薬期間を含めて約28日である。いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、連続3週間にわたって1週間に1回、0.65mg/kgの用量で対象に投与され、その後、抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片を投与しない1週間の休薬期間が続き、結果的に各サイクル期間は休薬期間を含めて28日となる。いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、約4週間のサイクルの約1日目、約8日目、および約15日目に0.65mg/kgの用量で対象に投与される。いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、約4週間のサイクルの1日目、8日目、および15日目に0.65mg/kgの用量で対象に投与される。いくつかの態様では、前記用量は0.9mg/kgであり、約4週間のサイクルの約1日目、約8日目、および約15日目に投与され、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。いくつかの態様では、前記用量は0.9mg/kgであり、4週間のサイクルの1日目、8日目、および15日目に投与され、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。いくつかの態様では、前記用量は0.9mg/kgであり、約4週間のサイクルの約1日目、約8日目、および約15日目に投与され、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンであり、1つ以上の有害事象が発生した場合には、その用量を0.65mg/kgに減量する。いくつかの態様では、前記用量は0.9mg/kgであり、4週間のサイクルの1日目、8日目、および15日目に投与され、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンであり、1つ以上の有害事象が発生した場合には、その用量を0.65mg/kgに減量する。いくつかの態様では、前記用量は1.2mg/kgであり、約4週間のサイクルの約1日目、約8日目、および約15日目に投与され、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。いくつかの態様では、前記用量は1.2mg/kgであり、4週間のサイクルの1日目、8日目、および15日目に投与され、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。いくつかの態様では、前記用量は0.65mg/kgであり、約4週間のサイクルの約1日目、約8日目、および約15日目に投与され、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。いくつかの態様では、体重が100kgを超える対象の場合、投与される抗TF抗体-薬物コンジュゲートの用量は、対象が100kgの体重である場合に投与されることになる量である。いくつかの態様では、体重が100kgを超える対象の場合、投与される抗TF抗体-薬物コンジュゲートの用量は65mg、90mg、130mg、または200mgである。

【0168】

本明細書で提供される方法または使用または使用のための製造物品の一態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、約50mg～約200mgの範囲の一律用量（flat dose）で対象に投与され、例えば、約50mgの一律用量、約60mgの一律用量、約70mgの一律用量、約80mgの一律用量、約90mgの一律用量、約100mgの一律用量、約110mgの一律用量、約120mgの一律用量、約130mgの一律用量、約140mgの一律用量、約150mgの一律用量、約160mgの一律用量、約170mgの一律用量、約180mgの一律用量、約190mgの一律用量、または約200mgの一律用量で投与される。いくつかの態様では、約1～4週間ごとに1回、一律用量が対象に投与される。特定の態様では、約1週間に1回、約2週間に1回、約3週間に1回、または約4週間に1回、一律用量が対象に投与される。いくつかの態様では、約3週間（例えば、±3日）に1回、一律用量が対象に投与される。いくつかの態様では、3週間に1回、一律用量が対象に投与される。いくつかの態様では、3週間に1回、一律用量が対象に投与され、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。いくつかの態様では、約1週間（例えば、±1日）に1回、一律用量が対象に投与される。いくつかの態様では、1週間に1回、一律用量が対象に投与される。いくつかの態様では、連続3週間にわたって約1週間に1回、一律用量が対象

に投与され、その後、抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片を投与しない約1週間の休薬期間が続き、結果的に各サイクルの期間は休薬期間を含めて約28日である。いくつかの態様では、連続3週間にわたって1週間に1回、一律用量が対象に投与され、その後、抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片を投与しない1週間の休薬期間が続き、結果的に各サイクル期間は休薬期間を含めて28日となる。いくつかの態様では、約4週間のサイクルの約1日目、約8日目、および約15日目に一律用量が対象に投与される。いくつかの態様では、4週間のサイクルの1日目、8日目、および15日目に一律用量が対象に投与され、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。

10

【0169】

本明細書で提供される方法または使用または使用のための製造物品の一態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、50mg～200mgの範囲の一律用量で対象に投与され、例えば、50mgの一律用量、60mgの一律用量、70mgの一律用量、80mgの一律用量、90mgの一律用量、100mgの一律用量、110mgの一律用量、120mgの一律用量、130mgの一律用量、140mgの一律用量、150mgの一律用量、160mgの一律用量、170mgの一律用量、180mgの一律用量、190mgの一律用量、または200mgの一律用量で投与される。いくつかの態様では、約1～4週間ごとに1回、一律用量が対象に投与される。特定の態様では、約1週間に1回、約2週間に1回、約3週間に1回、または約4週間に1回、一律用量が対象に投与される。いくつかの態様では、約3週間（例えば、±3日）に1回、一律用量が対象に投与される。いくつかの態様では、3週間に1回、一律用量が対象に投与される。いくつかの態様では、3週間に1回、一律用量が対象に投与され、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。いくつかの態様では、約1週間（例えば、±1日）に1回、一律用量が対象に投与される。いくつかの態様では、1週間に1回、一律用量が対象に投与される。いくつかの態様では、連続3週間にわたって約1週間に1回、一律用量が対象に投与され、その後、抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片を投与しない約1週間の休薬期間が続き、結果的に各サイクルの期間は休薬期間を含めて約28日である。いくつかの態様では、連続3週間にわたって1週間に1回、一律用量が対象に投与され、その後、抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片を投与しない1週間の休薬期間が続き、結果的に各サイクル期間は休薬期間を含めて28日となる。いくつかの態様では、約4週間のサイクルの約1日目、約8日目、および約15日目に一律用量が対象に投与される。いくつかの態様では、4週間のサイクルの1日目、8日目、および15日目に一律用量が対象に投与され、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。

20

30

【0170】

本明細書で提供される方法または使用または使用のための製品の一態様では、本明細書に記載の抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、対象の体重1kgあたり約5mg～約20mgの範囲の用量で対象に投与される。特定の態様では、その用量は、約5mg/kg、約6mg/kg、約7mg/kg、約7.5mg/kg、約8mg/kg、約9mg/kg、約10mg/kg、約11mg/kg、約12mg/kg、約13mg/kg、約14mg/kg、約15mg/kg、約16mg/kg、約17mg/kg、約18mg/kg、約19mg/kgまたは約20mg/kgである。一態様では、その用量は約7.5mg/kgである。一態様では、その用量は約7.5mg/kgであり、抗VEGF抗体はベバシズマブである。一態様では、その用量は約15mg/kgであり、抗VEGF抗体はベバシズマブである。一態様では、その用量は約15mg/kgである。特定の態様では、その用量は、5mg/kg、6mg/kg、7mg/kg、7.5mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、11mg/kg、12mg/kg、13mg/kg、14mg/kg、15mg/kg、16mg/kg、17mg/kg、18mg/kg、19mg/kgまたは20mg/kgである。一態様では、その用量は7.5mg/kgである。一態様では、その用量は15mg/kgである。一態様では、その用量は7.5mg/kgであり、抗VEGF抗体はベバシズマブである。一態様では、その用量は15mg/kgであり、抗VEGF抗体はベバシズマ

40

50

【 0 1 7 1 】

[illegible]

50

用量は14mg/kgであり、約3週間に1回投与される。ある態様では、その用量は14mg/kgであり、約4週間に1回投与される。ある態様では、その用量は15mg/kgであり、約1週間に1回投与される。ある態様では、その用量は15mg/kgであり、約2週間に1回投与される。ある態様では、その用量は15mg/kgであり、約3週間に1回投与される。ある態様では、その用量は15mg/kgであり、約4週間に1回投与される。ある態様では、その用量は16mg/kgであり、約1週間に1回投与される。ある態様では、その用量は16mg/kgであり、約2週間に1回投与される。ある態様では、その用量は16mg/kgであり、約3週間に1回投与される。ある態様では、その用量は16mg/kgであり、約4週間に1回投与される。ある態様では、その用量は17mg/kgであり、約1週間に1回投与される。ある態様では、その用量は17mg/kgであり、約2週間に1回投与される。ある態様では、その用量は17mg/kgであり、約3週間に1回投与される。ある態様では、その用量は17mg/kgであり、約4週間に1回投与される。ある態様では、その用量は18mg/kgであり、約1週間に1回投与される。ある態様では、その用量は18mg/kgであり、約2週間に1回投与される。ある態様では、その用量は18mg/kgであり、約3週間に1回投与される。ある態様では、その用量は18mg/kgであり、約4週間に1回投与される。ある態様では、その用量は19mg/kgであり、約1週間に1回投与される。ある態様では、その用量は19mg/kgであり、約2週間に1回投与される。ある態様では、その用量は19mg/kgであり、約3週間に1回投与される。ある態様では、その用量は19mg/kgであり、約4週間に1回投与される。ある態様では、その用量は20mg/kgであり、約1週間に1回投与される。ある態様では、その用量は20mg/kgであり、約2週間に1回投与される。ある態様では、その用量は20mg/kgであり、約3週間に1回投与される。ある態様では、その用量は20mg/kgであり、約4週間に1回投与される。ある態様では、その用量は7.5mg/kgであり、約3週間（例えば、±3日）に1回投与される。ある態様では、その用量は7.5mg/kgであり、3週間に1回投与される。ある態様では、その用量は7.5mg/kgで、3週間に1回投与され、抗VEGF抗体はベバシズマブである。ある態様では、その用量は15mg/kgであり、約3週間（例えば、±3日）に1回投与される。ある態様では、その用量は15mg/kgであり、3週間に1回投与される。ある態様では、その用量は15mg/kgで、3週間に1回投与され、抗VEGF抗体はベバシズマブである。

【0172】

本明細書で提供される方法または使用または使用のための製品のいくつかの態様では、本明細書に記載の抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント、および本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、対象に固定用量で投与される。ある態様では、固定用量は抗体の量（例えば、mg）に基づいている。特定の態様では、固定用量は抗体の濃度（例えば、mg/ml）に基づいている。いくつかの態様では、本明細書に記載の抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントの量（例えば、mg）と、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片の量（例えば、mg）との比は、約1:1、約1:2、約1:3、約1:4、約1:5、約1:6、約1:7、約1:8、約1:9、約1:10、約1:15、約1:20、約1:30、約1:40、約1:50、約1:60、約1:70、約1:80、約1:90、約1:100、約1:120、約1:140、約1:160、約1:180、約1:200、約200:1、約180:1、約160:1、約140:1、約120:1、約100:1、約90:1、約80:1、約70:1、約60:1、約50:1、約40:1、約30:1、約20:1、約15:1、約10:1、約9:1、約8:1、約7:1、約6:1、約5:1、約4:1、約3:1、または約2:1である。いくつかの態様では、本明細書に記載の抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントの量（例えば、mg）と、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片の量（例えば、mg）との比は、1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:15、1:20、1:30、1:40、1:50、1:60、1:70、1:80、1:90、1:100、1:120、1:140、1:160、1:180、1:200、200:1、180:1、160:1、140:1、120:1、100:1、90:1、80:1、70:1、60:1、50:1、40:1、30:1、20:1、15:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、または2:1である。いくつかの態様では、本明細書に記載の抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントの濃度（例えば、mg/ml）と、

10

20

30

40

50

本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片の濃度（例えば、mg/ml）との比は、約1：1、約1：2、約1：3、約1：4、約1：5、約1：6、約1：7、約1：8、約1：9、約1：10、約1：15、約1：20、約1：30、約1：40、約1：50、約1：60、約1：70、約1：80、約1：90、約1：100、約1：120、約1：140、約1：160、約1：180、約1：200、約200：1、約180：1、約160：1、約140：1、約120：1、約100：1、約90：1、約80：1、約70：1、約60：1、約50：1、約40：1、約30：1、約20：1、約15：1、約10：1、約9：1、約8：1、約7：1、約6：1、約5：1、約4：1、約3：1、または約2：1である。いくつかの態様では、本明細書に記載の抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントの濃度（例えば、mg/ml）と、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片の濃度（例えば、mg/ml）との比は、1：1、1：2、1：3、1：4、1：5、1：6、1：7、1：8、1：9、1：10、1：15、1：20、1：30、1：40、1：50、1：60、1：70、1：80、1：90、1：100、1：120、1：140、1：160、1：180、1：200、200：1、180：1、160：1、140：1、120：1、100：1、90：1、80：1、70：1、60：1、50：1、40：1、30：1、20：1、15：1、10：1、9：1、8：1、7：1、6：1、5：1、4：1、3：1、または2：1である。

【0173】

いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートの用量は2.0mg/kgであり、約3週間（例えば、±3日）に1回投与され、本明細書に記載の抗VEGF抗体の用量は15mg/kgであり、約3週間（例えば、±3日）に1回投与される。ある態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートの用量は2.0mg/kgであり、3週間に1回投与され、本明細書に記載の抗VEGF抗体の用量は15mg/kgであり、3週間に1回投与される。ある態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの用量は2.0mg/kgで、3週間に1回投与され、かつ該抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンであり、抗VEGF抗体の用量は15mg/kgで、3週間に1回投与され、かつ抗VEGF抗体はベバシズマブである。

【0174】

いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートの用量は1.3mg/kgであり、約3週間（例えば、±3日）に1回投与され、本明細書に記載の抗VEGF抗体の用量は7.5mg/kgであり、約3週間（例えば、±3日）に1回投与される。ある態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートの用量は1.3mg/kgであり、3週間に1回投与され、本明細書に記載の抗VEGF抗体の用量は7.5mg/kgであり、3週間に1回投与される。ある態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの用量は1.3mg/kgで、3週間に1回投与され、かつ該抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンであり、抗VEGF抗体の用量は7.5mgで、3週間に1回投与され、かつ抗VEGF抗体はベバシズマブである。

【0175】

いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートの用量は1.3mg/kgであり、約3週間（例えば、±3日）に1回投与され、本明細書に記載の抗VEGF抗体の用量は15mg/kgであり、約3週間（例えば、±3日）に1回投与される。ある態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートの用量は1.3mg/kgであり、3週間に1回投与され、本明細書に記載の抗VEGF抗体の用量は15mg/kgであり、3週間に1回投与される。ある態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの用量は1.3mg/kgで、3週間に1回投与され、かつ該抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンであり、抗VEGF抗体の用量は15mgで、3週間に1回投与され、かつ抗VEGF抗体はベバシズマブである。

【0176】

いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片と、本明細書に記載の抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントは、共投与される。いくつかの態様では、共投与は同時または逐次的である。ある態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、本明細書に記載の抗VEGF抗体と同時に投与される。いくつかの態様では、同時とは、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートと本明細書に記載の抗VEGF抗体とが、約1時間未満の間隔で、例えば、約30分未満の間隔、約15分未満の間隔、約10分未満の間隔、または約5分未満の間隔で、対象に投与さ

れることを意味する。いくつかの態様では、同時とは、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートと本明細書に記載の抗VEGF抗体とが、1時間未満の間隔で、例えば、30分未満の間隔、15分未満の間隔、10分未満の間隔、または5分未満の間隔で、対象に投与されることを意味する。ある態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、本明細書に記載の抗VEGF抗体と逐次的に投与される。いくつかの態様では、逐次的投与とは、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートと本明細書に記載の抗VEGF抗体とが、少なくとも1時間の間隔で、少なくとも2時間の間隔、少なくとも3時間の間隔、少なくとも4時間の間隔、少なくとも5時間の間隔、少なくとも6時間の間隔、少なくとも7時間の間隔、少なくとも8時間の間隔、少なくとも9時間の間隔、少なくとも10時間の間隔、少なくとも11時間の間隔、少なくとも12時間の間隔、少なくとも13時間の間隔、少なくとも14時間の間隔、少なくとも15時間の間隔、少なくとも16時間の間隔、少なくとも17時間の間隔、少なくとも18時間の間隔、少なくとも19時間の間隔、少なくとも20時間の間隔、少なくとも21時間の間隔、少なくとも22時間の間隔、少なくとも23時間の間隔、少なくとも24時間の間隔、少なくとも2日の間隔、少なくとも3日の間隔、少なくとも4日の間隔、少なくとも5日の間隔、少なくとも5日の間隔、少なくとも7日の間隔、少なくとも2週間の間隔、少なくとも3週間の間隔、または少なくとも4週間の間隔で、対象に投与されることを意味する。

【0177】

いくつかの態様では、本明細書に記載される治療または使用の方法は、1つまたは複数の追加の治療剤の投与をさらに含む。ある態様では、1つまたは複数の追加の治療剤は、チソツマブドチンなどの本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片、およびベバシズマブなどの本明細書に記載の抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントと同時に投与される。ある態様では、1つまたは複数の追加の治療剤と、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片と、本明細書に記載の抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントとは逐次的に投与される。

【0178】

D. 治療成果

一局面では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片および本明細書に記載の抗VEGF抗体またはその抗原結合断片を用いて、がんを治療する方法は、ベースラインと比較して、抗体-薬物コンジュゲートの投与後に対象における1つまたは複数の治療効果の改善をもたらす。いくつかの態様では、1つまたは複数の治療効果は、がん（例えば、子宮頸癌）に由来する腫瘍のサイズ、客観的奏効率、奏効持続期間、奏効までの期間、無増悪生存期間、全生存期間、またはそれらの任意の組み合わせである。一態様では、1つまたは複数の治療効果は、上記がん由来する腫瘍のサイズである。一態様では、1つまたは複数の治療効果は腫瘍サイズの縮小である。一態様では、1つまたは複数の治療効果は病勢の安定である。一態様では、1つまたは複数の治療効果は部分奏効である。一態様では、1つまたは複数の治療効果は完全奏効である。一態様では、1つまたは複数の治療効果は客観的奏効率である。一態様では、1つまたは複数の治療効果は奏効持続期間である。一態様では、1つまたは複数の治療効果は奏効までの期間である。一態様では、1つまたは複数の治療効果は無増悪生存期間である。一態様では、1つまたは複数の治療効果は全生存期間である。一態様では、1つまたは複数の治療効果はがんの退縮である。

【0179】

本明細書で提供される方法または使用または使用のための製造物品の一態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片および本明細書に記載の抗VEGF抗体またはその抗原結合断片による治療への応答は、以下の基準（RECIST基準1.1）を含むことができる：

10

20

30

40

50

	カテゴリー	基準
標的病変に基づく	完全奏効(CR)	すべての標的病変の消失。 すべての病的リンパ節病変は、 短径が10mm未満に縮小しなくてはならない。
	部分奏効(PR)	標的病変の長径(LD)和が、 ベースラインLD和に比して30%以上減少。
	病勢安定(SD)	治験中の最小のLD和に比して、 PRに該当する縮小がなく PDに該当する増大がない。
	病勢進行(PD)	標的病変のLD和が、 治験中に記録された標的の最小LD和に比して 20%以上(かつ5mm以上)増加、 または1つ以上の新病変の出現。
非標的病変に基づく	CR	すべての非標的病変の消失かつ腫瘍マーカーレベル の正常化。すべてのリンパ節は病的とみなされない サイズ(短径が10mm未満)とならなければならない。
	SD	1つ以上の非標的病変の残存かつ/または 正常範囲を超える腫瘍マーカーレベルの維持。
	PD	1つ以上の新病変の出現かつ/または 既存の非標的病変の明らかな増悪。

10

20

【0180】

本明細書で提供される方法または使用または使用のための製造物品の一態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片および本明細書に記載の抗VEGF抗体またはその抗原結合断片による治療の有効性は、客観的奏効率を測定することによって評価される。いくつかの態様では、客観的奏効率は、最短期間で腫瘍サイズの所定量の減少を示した患者の割合である。いくつかの態様では、客観的奏効率はRECIST v1.1に基づく。一態様では、客観的奏効率は、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも約20%~80%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも約30%~80%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも約40%~80%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも約50%~80%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも約60%~80%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも約70%~80%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも約80%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも約85%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも約90%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも約95%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも約98%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも約99%である。一態様では、客観的奏効率は、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、または少なくとも80%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも20%~80%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも30%~80%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも40%~80%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも50%~80%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも60%~80%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも70%~80%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも80%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも85%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも90%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも95%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも98%である。一態様

30

40

50

では、客観的奏効率は少なくとも99%である。一態様では、客観的奏効率は100%である。

【0181】

本明細書で提供される方法または使用または使用のための製品の一態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片と本明細書に記載の抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントによる治療に対する応答は、がん（例えば、子宮頸癌）に由来する腫瘍のサイズを測定することによって評価される。一態様では、がん由来の腫瘍のサイズは、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与する前のがん由来の腫瘍のサイズと比較して、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%減少する。一態様では、がん由来の腫瘍のサイズは、少なくとも約10%～80%減少する。一態様では、がん由来の腫瘍のサイズは、少なくとも約20%～80%減少する。一態様では、がん由来の腫瘍のサイズは、少なくとも約30%～80%減少する。一態様では、がん由来の腫瘍のサイズは、少なくとも約40%～80%減少する。一態様では、がん由来の腫瘍のサイズは、少なくとも約50%～80%減少する。一態様では、がん由来の腫瘍のサイズは、少なくとも約60%～80%減少する。一態様では、がん由来の腫瘍のサイズは、少なくとも約70%～80%減少する。一態様では、がん由来の腫瘍のサイズは、少なくとも約80%減少する。一態様では、がん由来の腫瘍のサイズは、少なくとも約85%減少する。一態様では、がん由来の腫瘍のサイズは、少なくとも約90%減少する。一態様では、がん由来の腫瘍のサイズは、少なくとも約95%減少する。一態様では、がん由来の腫瘍のサイズは、少なくとも約98%減少する。一態様では、がん由来の腫瘍のサイズは、少なくとも約99%減少する。一態様では、がん由来の腫瘍のサイズは、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与する前のがん由来の腫瘍のサイズと比較して、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、または少なくとも80%減少する。一態様では、がん由来の腫瘍のサイズは、少なくとも10%～80%減少する。一態様では、がん由来の腫瘍のサイズは、少なくとも20%～80%減少する。一態様では、がん由来の腫瘍のサイズは、少なくとも30%～80%減少する。一態様では、がん由来の腫瘍のサイズは、少なくとも40%～80%減少する。一態様では、がん由来の腫瘍のサイズは、少なくとも50%～80%減少する。一態様では、がん由来の腫瘍のサイズは、少なくとも60%～80%減少する。一態様では、がん由来の腫瘍のサイズは、少なくとも70%～80%減少する。一態様では、がん由来の腫瘍のサイズは、少なくとも80%減少する。一態様では、がん由来の腫瘍のサイズは、少なくとも85%減少する。一態様では、がん由来の腫瘍のサイズは、少なくとも90%減少する。一態様では、がん由来の腫瘍のサイズは、少なくとも95%減少する。一態様では、がん由来の腫瘍のサイズは、少なくとも98%減少する。一態様では、がん由来の腫瘍のサイズは、少なくとも99%減少する。一態様では、がん由来の腫瘍のサイズは、少なくとも100%減少する。一態様では、がん由来の腫瘍のサイズは、磁気共鳴イメージング（MRI）で測定される。一態様では、がん由来の腫瘍のサイズは、コンピュータ断層撮影（CT）で測定される。ある態様では、子宮頸癌由来の腫瘍のサイズは、骨盤内診察（pelvic examination）によって測定される。Choi et al., 2008, J. Gynecol. Oncol. 19(3):205を参照のこと。ある態様では、がん由来の腫瘍のサイズは、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与する前の腫瘍のサイズと比較して減少する。ある態様では、がん由来の腫瘍のサイズは、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートを投与する前の腫瘍のサイズと比較して減少する。ある態様では、がん由来の腫瘍のサイズは、本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与する前の腫瘍のサイズと比較して減少する。

【0182】

本明細書で提供される方法または使用または使用のための製品の一態様では、例えばチソツマブベドチンなどの、本明細書に記載の抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片と、例えばベバシズマブなどの、本明細書に記載の抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントによる治療に対する応答は、がん（例えば、子宮頸癌）に由来する腫瘍の退縮を促進する。一態様では、がん由来の腫瘍は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与する前のがん由来の腫瘍のサイズと比較して、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は、少なくとも約10%～約80%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は、少なくとも約20%～約80%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は、少なくとも約30%～約80%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は、少なくとも約40%～約80%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は、少なくとも約50%～約80%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は、少なくとも約60%～約80%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は、少なくとも約70%～約80%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は、少なくとも約80%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は、少なくとも約85%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は、少なくとも約90%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は、少なくとも約95%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は、少なくとも約98%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は、少なくとも約99%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与する前のがん由来の腫瘍のサイズと比較して、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、または少なくとも80%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は、少なくとも10%～80%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は、少なくとも20%～80%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は、少なくとも30%～80%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は、少なくとも40%～80%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は、少なくとも50%～80%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は、少なくとも60%～80%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は、少なくとも70%～80%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は、少なくとも80%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は、少なくとも85%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は、少なくとも90%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は、少なくとも95%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は、少なくとも98%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は、少なくとも99%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は、100%退縮する。一態様では、腫瘍の退縮は、磁気共鳴イメージング（MRI）で腫瘍のサイズを測定することによって決定される。一態様では、腫瘍の退縮は、コンピュータ断層撮影（CT）で腫瘍のサイズを測定することによって決定される。ある態様では、腫瘍の退縮は、骨盤内診察で腫瘍のサイズを測定することによって決定される。Choi et al., 2008, J. Gynecol. Oncol. 19 (3):205を参照のこと。ある態様では、がん由来の腫瘍は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与する前の腫瘍のサイズと比較して退縮する。ある態様では、がん由来の腫瘍は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートを投与する前の腫瘍のサイズと比較して退縮する。ある態様では、がん由来の腫瘍は、本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与する前の腫瘍のサイズと比較して退縮する。

【0183】

本明細書で提供される方法または使用または使用のための製品の一態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片と本明細書に記載の抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントによる治療に対する応答は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与した後の無増悪生存期間を測定することによって評価される。いくつかの態様では、対象は、本明

細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与した後に、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年の無増悪生存期間を示す。ある態様では、対象は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与した後に、少なくとも約6ヶ月の無増悪生存期間を示す。ある態様では、対象は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与した後に、少なくとも約1年の無増悪生存期間を示す。ある態様では、対象は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与した後に、少なくとも約2年の無増悪生存期間を示す。ある態様では、対象は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与した後に、少なくとも約3年の無増悪生存期間を示す。ある態様では、対象は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与した後に、少なくとも約4年の無増悪生存期間を示す。ある態様では、対象は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与した後に、少なくとも約5年の無増悪生存期間を示す。いくつかの態様では、対象は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与した後に、少なくとも1ヶ月、少なくとも2ヶ月、少なくとも3ヶ月、少なくとも4ヶ月、少なくとも5ヶ月、少なくとも6ヶ月、少なくとも7ヶ月、少なくとも8ヶ月、少なくとも9ヶ月、少なくとも10ヶ月、少なくとも11ヶ月、少なくとも12ヶ月、少なくとも18ヶ月、少なくとも2年、少なくとも3年、少なくとも4年、または少なくとも5年の無増悪生存期間を示す。ある態様では、対象は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与した後に、少なくとも6ヶ月の無増悪生存期間を示す。ある態様では、対象は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与した後に、少なくとも1年の無増悪生存期間を示す。ある態様では、対象は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与した後に、少なくとも2年の無増悪生存期間を示す。ある態様では、対象は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与した後に、少なくとも3年の無増悪生存期間を示す。ある態様では、対象は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与した後に、少なくとも4年の無増悪生存期間を示す。ある態様では、対象は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与した後に、少なくとも5年の無増悪生存期間を示す。ある態様では、治療に対する応答は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与した後の無増悪生存期間を測定することによって評価される。ある態様では、治療に対する応答は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートを投与した後の無増悪生存期間を測定することによって評価される。ある態様では、治療に対する応答は、本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与した後の無増悪生存期間を測定することによって評価される。

【0184】

本明細書で提供される方法または使用または使用のための製品の一態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片と本明細書に記載の抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントによる治療に対する応答は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与した後の全生存期間を測定することによって評価される。いくつかの態様では、対象は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与した後に、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8

10

20

30

40

50

ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年の全生存期間を示す。ある態様では、対象は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与した後に、少なくとも約6ヶ月の全生存期間を示す。ある態様では、対象は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与した後に、少なくとも約1年の全生存期間を示す。ある態様では、対象は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与した後に、少なくとも約2年の全生存期間を示す。ある態様では、対象は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与した後に、少なくとも約3年の全生存期間を示す。ある態様では、対象は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与した後に、少なくとも約4年の全生存期間を示す。ある態様では、対象は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与した後に、少なくとも約5年の全生存期間を示す。いくつかの態様では、対象は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与した後に、少なくとも1ヶ月、少なくとも2ヶ月、少なくとも3ヶ月、少なくとも4ヶ月、少なくとも5ヶ月、少なくとも6ヶ月、少なくとも7ヶ月、少なくとも8ヶ月、少なくとも9ヶ月、少なくとも10ヶ月、少なくとも11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも18ヶ月、少なくとも2年、少なくとも3年、少なくとも4年、または少なくとも5年の全生存期間を示す。ある態様では、対象は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与した後に、少なくとも6ヶ月の全生存期間を示す。ある態様では、対象は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与した後に、少なくとも1年の全生存期間を示す。ある態様では、対象は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与した後に、少なくとも2年の全生存期間を示す。ある態様では、対象は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与した後に、少なくとも3年の全生存期間を示す。ある態様では、対象は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与した後に、少なくとも4年の全生存期間を示す。ある態様では、対象は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与した後に、少なくとも5年の全生存期間を示す。ある態様では、治療に対する応答は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与した後の全生存期間を測定することによって評価される。ある態様では、治療に対する応答は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートを投与した後の全生存期間を測定することによって評価される。ある態様では、治療に対する応答は、本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与した後の全生存期間を測定することによって評価される。

【0185】

本明細書で提供される方法または使用または使用のための製品の一態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片と本明細書に記載の抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントによる治療に対する応答は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体の投与後、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートと本明細書に記載の抗VEGF抗体に対する奏効持続期間を測定することによって評価される。いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートと本明細書に記載の抗VEGF抗体に対する奏効持続期間は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体の投与後、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、

10

20

30

40

50

または少なくとも約5年である。ある態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートと本明細書に記載の抗VEGF抗体に対する奏効持続期間は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体の投与後、少なくとも約6ヶ月である。ある態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートと本明細書に記載の抗VEGF抗体に対する奏効持続期間は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体の投与後、少なくとも約1年である。ある態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートと本明細書に記載の抗VEGF抗体に対する奏効持続期間は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体の投与後、少なくとも約2年である。ある態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートと本明細書に記載の抗VEGF抗体に対する奏効持続期間は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体の投与後、少なくとも約3年である。ある態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートと本明細書に記載の抗VEGF抗体に対する奏効持続期間は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体の投与後、少なくとも約4年である。ある態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートと本明細書に記載の抗VEGF抗体に対する奏効持続期間は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体の投与後、少なくとも約5年である。いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートと本明細書に記載の抗VEGF抗体に対する奏効持続期間は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体の投与後、少なくとも1ヶ月、少なくとも2ヶ月、少なくとも3ヶ月、少なくとも4ヶ月、少なくとも5ヶ月、少なくとも6ヶ月、少なくとも7ヶ月、少なくとも8ヶ月、少なくとも9ヶ月、少なくとも10ヶ月、少なくとも11ヶ月、少なくとも12ヶ月、少なくとも18ヶ月、少なくとも2年、少なくとも3年、少なくとも4年、または少なくとも5年である。ある態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートと本明細書に記載の抗VEGF抗体に対する奏効持続期間は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体の投与後、少なくとも6ヶ月である。ある態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートと本明細書に記載の抗VEGF抗体に対する奏効持続期間は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体の投与後、少なくとも1年である。ある態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートと本明細書に記載の抗VEGF抗体に対する奏効持続期間は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体の投与後、少なくとも2年である。ある態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートと本明細書に記載の抗VEGF抗体に対する奏効持続期間は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体の投与後、少なくとも3年である。ある態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートと本明細書に記載の抗VEGF抗体に対する奏効持続期間は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体の投与後、少なくとも4年である。ある態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートと本明細書に記載の抗VEGF抗体に対する奏効持続期間は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体の投与後、少なくとも5年である。ある態様では、奏効持続期間は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートと本明細書に記載の抗VEGF抗体の投与後に測定される。ある態様では、奏効持続期間は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートの投与後に測定される。ある態様では、奏効持続期間は、本明細書に記載の抗VEGF抗体の投与後に測定される。

【0186】

E. 有害事象

一局面では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片と本明細書に記載の抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントを用いてがん（例えば、子宮頸癌）を治療する方法は、対象が1つまたは複数の有害事象を発症することにつな

10

20

30

40

50

がる。いくつかの態様では、有害事象を排除するか、またはその重症度を軽減するために、対象に追加の治療剤が投与される。いくつかの態様では、対象が発症する1つまたは複数の有害事象は、貧血、腹痛、出血、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、鼻血、疲労、吐き気、脱毛症、結膜炎、角膜炎、結膜潰瘍、便秘、食欲減退、下痢、嘔吐、末梢神経障害、全身の健康状態の悪化、またはそれらの任意の組み合わせである。ある態様では、1つまたは複数の有害事象はグレード1以上の有害事象である。ある態様では、1つまたは複数の有害事象はグレード2以上の有害事象である。ある態様では、1つまたは複数の有害事象はグレード3以上の有害事象である。ある態様では、1つまたは複数の有害事象はグレード1の有害事象である。ある態様では、1つまたは複数の有害事象はグレード2の有害事象である。ある態様では、1つまたは複数の有害事象はグレード3の有害事象である。ある態様では、1つまたは複数の有害事象はグレード4の有害事象である。ある態様では、1つまたは複数の有害事象は重篤な有害事象である。ある態様では、1つまたは複数の有害事象は結膜炎、結膜潰瘍、および/または角膜炎であり、追加の治療剤は防腐剤フリーの潤滑点眼薬、眼血管収縮薬、抗生物質、ステロイド点眼薬、またはそれらの任意の組み合わせである。ある態様では、1つまたは複数の有害事象は結膜炎、結膜潰瘍、および角膜炎であり、追加の治療剤は防腐剤フリーの潤滑点眼薬、眼血管収縮薬、抗生物質、ステロイド点眼薬、またはそれらの任意の組み合わせである。ある態様では、1つまたは複数の有害事象は結膜炎および角膜炎であり、追加の治療剤は防腐剤フリーの潤滑点眼薬、眼血管収縮薬、抗生物質、ステロイド点眼薬、またはそれらの任意の組み合わせである。ある態様では、1つまたは複数の有害事象は結膜炎であり、追加の治療剤は防腐剤フリーの潤滑点眼薬、眼血管収縮薬、抗生物質、ステロイド点眼薬、またはそれらの任意の組み合わせである。ある態様では、1つまたは複数の有害事象は角膜炎であり、追加の治療剤は防腐剤フリーの潤滑点眼薬、眼血管収縮薬、抗生物質、ステロイド点眼薬、またはそれらの任意の組み合わせである。本明細書中の任意のある態様では、有害事象（例えば、結膜炎、結膜潰瘍、および/または角膜炎）を排除するか、またはその重症度を軽減するために、対象には追加の治療剤による治療が施される。ある態様では、その治療は、目用冷却パッド（例えば、THERA PEARLアイマスクまたは同様のもの）である。ある態様では、1つまたは複数の有害事象は再発性の輸注関連反応であり、追加の治療剤は抗ヒスタミン薬、アセトアミノフェン、および/またはコルチコステロイドである。ある態様では、1つまたは複数の有害事象は好中球減少症であり、追加の治療剤は増殖因子サポート（G-CSF）である。ある態様では、1つまたは複数の有害事象は甲状腺機能亢進症であり、追加の薬剤は非選択性β遮断薬（例えば、プロプラノロール）またはチオナミド類である。ある態様では、1つまたは複数の有害事象は甲状腺機能低下症であり、追加の薬剤は甲状腺補充ホルモン（例えば、レボチロキシンまたはリオチロニン）である。

【0187】

一局面では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片と本明細書に記載の抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントで治療された対象は、1つまたは複数の有害事象を発症するリスクがある。いくつかの態様では、有害事象の発症を予防するか、または有害事象の重症度を軽減するために、対象は追加の治療剤を投与される。いくつかの態様では、対象が発症するリスクのある1つまたは複数の有害事象は、貧血、腹痛、出血、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、鼻血、疲労、吐き気、脱毛症、結膜炎、角膜炎、結膜潰瘍、便秘、食欲減退、下痢、嘔吐、末梢神経障害、全身の健康状態の悪化、またはそれらの任意の組み合わせである。ある態様では、1つまたは複数の有害事象はグレード1以上の有害事象である。ある態様では、1つまたは複数の有害事象はグレード2以上の有害事象である。ある態様では、1つまたは複数の有害事象はグレード3以上の有害事象である。ある態様では、1つまたは複数の有害事象はグレード1の有害事象である。ある態様では、1つまたは複数の有害事象はグレード2の有害事象である。ある態様では、1つまたは複数の有害事象はグレード3の有害事象である。ある態様では、1つまたは複数の有害事象はグレード4の有害事象である。

ある態様では、1つまたは複数の有害事象は重篤な有害事象である。ある態様では、1つまたは複数の有害事象は結膜炎、結膜潰瘍、および/または角膜炎であり、追加の薬剤は防腐剤フリーの潤滑点眼薬、眼血管収縮薬、抗生物質、ステロイド点眼薬、またはそれらの任意の組み合わせである。ある態様では、1つまたは複数の有害事象は結膜炎および角膜炎であり、追加の薬剤は防腐剤フリーの潤滑点眼薬、眼血管収縮薬、抗生物質、ステロイド点眼薬、またはそれらの任意の組み合わせである。ある態様では、1つまたは複数の有害事象は結膜炎であり、追加の薬剤は防腐剤フリーの潤滑点眼薬、眼血管収縮薬、抗生物質、ステロイド点眼薬、またはそれらの任意の組み合わせである。ある態様では、1つまたは複数の有害事象は角膜炎であり、追加の薬剤は防腐剤フリーの潤滑点眼薬、眼血管収縮薬、抗生物質、ステロイド点眼薬、またはそれらの任意の組み合わせである。本明細書中の任意のある態様では、有害事象（例えば、結膜炎、結膜潰瘍、および/または角膜炎）を排除するか、またはその重症度を軽減するために、対象には追加の治療剤による治療が施される。ある態様では、その治療は、目用冷却パッド（例えば、THERA PEARLアイマスクまたは同様のもの）である。ある態様では、1つまたは複数の有害事象は再発性の輸注関連反応であり、追加の薬剤は抗ヒスタミン薬、アセトアミノフェン、および/またはコルチコステロイドである。ある態様では、1つまたは複数の有害事象は好中球減少症であり、追加の薬剤は増殖因子サポート（G-CSF）である。ある態様では、1つまたは複数の有害事象は甲状腺機能亢進症であり、追加の薬剤は非選択性 β 遮断薬（例えば、プロプラノロール）またはチオナミド類である。ある態様では、1つまたは複数の有害事象は甲状腺機能低下症であり、追加の薬剤は甲状腺補充ホルモン（例えば、レボチロキシンまたはリオチロニン）である。

10

20

【0188】

V. 組成物

いくつかの局面では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートもしくはその抗原結合断片のいずれか、および/または本明細書に記載の抗VEGF抗体もしくはその抗原結合断片のいずれかを含む組成物（例えば、薬学的組成物）も本明細書で提供される。

【0189】

治療用製剤は、所望の純度を有する有効成分を、薬学的に許容される担体、賦形剤または安定剤と混合することにより、保存用に調製される（Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第20版, Lippincott Williams & Wilkins発行, Gennaro編, フィラデルフィア, ペンシルバニア州, 2000年）。

30

【0190】

許容される担体、賦形剤または安定剤は、使用する投与量と濃度でレシピエントに無毒のものであり、以下が含まれる：緩衝剤；酸化防止剤、例えば、アスコルビン酸、メチオニン、ビタミンE、メタ重亜硫酸ナトリウム；防腐剤；等張化剤；安定剤；金属錯体（例：Zn-タンパク質錯体）；キレート剤、例えばEDTA；および/または非イオン性界面活性剤。

【0191】

緩衝剤は、特に安定性がpH依存性である場合、治療効果を最適化する範囲にpHを調整するために使用され得る。緩衝剤は、約50mM～約250mMの範囲の濃度で存在し得る。本発明での使用に適した緩衝剤には、有機酸と無機酸の両方およびそれらの塩が含まれる。例えば、クエン酸、リン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、グルコン酸、シュウ酸、乳酸、酢酸およびそれらの塩。さらに、緩衝剤は、ヒスチジンおよびトリス（Tris）などのトリメチルアミン塩で構成されてもよい。

40

【0192】

防腐剤は、微生物の増殖を防ぐために添加することができ、通常は約0.2%～1.0%（w/v）の範囲で存在する。本発明での使用に適した防腐剤には、以下が含まれる：オクタデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド；塩化ヘキサメトニウム；ハロゲン化ベンザルコニウム（例：塩化物、臭化物、ヨウ化物）、塩化ベンゼトニウム；チメロサル、フェノール、ブチルまたはベンジルアルコール；アルキルパラベン類、例えばメチルまたは

50

プロピルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール、3-ペンタノール、およびm-クレゾール。

【0193】

等張化剤は、時には「安定剤」としても知られており、組成物中の液体の浸透圧を調整または維持するために存在し得る。タンパク質および抗体などの大きな荷電生体分子と共に使用する場合、それらはアミノ酸側鎖の荷電基と相互作用し、それによって分子間および分子内相互作用の可能性を低下させるため、「安定剤」と呼ばれることが多い。等張化剤は、他の成分の相対量を考慮して、約0.1重量%～約25重量%または約1重量%～約5重量%の量で存在することができる。いくつかの態様では、等張化剤には、多価糖アルコール、三価以上の糖アルコール、例えば、グリセリン、エリスリトール、アラビトール、キシリトール、ソルビトールおよびマンニトールが含まれる。

10

【0194】

追加の賦形剤には、以下の1つ以上として機能し得る添加剤が含まれる：(1) 増量剤、(2) 溶解促進剤、(3) 安定剤、および(4) 変性または容器壁への付着を防止する添加剤。そのような賦形剤としては、以下が挙げられる：多価糖アルコール（上で列挙）；アミノ酸、例えば、アラニン、グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、リジン、オルニチン、ロイシン、2-フェニルアラニン、グルタミン酸、スレオニンなど；有機糖または糖アルコール、例えば、スクロース、ラクトース、ラクチトール、トレハロース、スタキオース、マンノース、ソルボース、キシロース、リボース、リビトール、ミオイニシトース (myoinisitose)、ミオイノシトール、ガラクトース、ガラクトール、グリセロール、シクリトール（例：イノシトール）、ポリエチレングリコール；硫黄含有還元剤、例えば、尿素、グルタチオン、チオクト酸、チオグリコール酸ナトリウム、チオグリセロール、 α -モノチオグリセロール、チオ硫酸ナトリウム；低分子量タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミン、ウシ血清アルブミン、ゼラチンまたは他の免疫グロブリン；親水性ポリマー、例えばポリビニルピロリドン；単糖類（例：キシロース、マンノース、フルクトース、グルコース）；二糖類（例：ラクトース、マルトース、スクロース）；三糖類、例えばラフィノース；多糖類、例えば、デキストリンまたはデキストラン。

20

【0195】

非イオン性界面活性剤またはデタージェント（「湿潤剤」としても知られる）は、治療剤の可溶化を助けるため、ならびに攪拌により誘発される凝集から治療用タンパク質を保護するために存在することができる、それはまた、活性治療用タンパク質または抗体の変性を引き起こすことなく製剤が剪断表面応力に曝されることを可能にする。非イオン性界面活性剤は、約0.05mg/ml～約1.0mg/mlまたは約0.07mg/ml～約0.2mg/mlの範囲で存在する。いくつかの態様では、非イオン性界面活性剤は、約0.001%～約0.1%w/vまたは約0.01%～約0.1%w/vまたは約0.01%～約0.025%w/vの範囲で存在する。

30

【0196】

適切な非イオン性界面活性剤としては、以下が挙げられる：ポリソルベート（20、40、60、65、80など）、ポリオキサマー（184、188など）、PLURONIC（登録商標）ポリオール、TRITON（登録商標）、ポリオキシエチレンソルビタンモノエーテル（TWEEN（登録商標）-20、TWEEN（登録商標）-80など）、ラウロマクロゴール400、ステアリン酸ポリオキシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油10、50および60、モノステアリン酸グリセロール、ショ糖脂肪酸エステル、メチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロース。使用できるアニオン性デタージェントには、ラウリル硫酸ナトリウム、スルホコハク酸ジオクチルナトリウムおよびスルホン酸ジオクチルナトリウムが含まれる。カチオン性デタージェントには、塩化ベンザルコニウムまたは塩化ベンゼトニウムが含まれる。

40

【0197】

本明細書で提供される治療方法で使用するための、本明細書に記載の抗TF抗体コンジュゲートを含む製剤は、W02015/075201に記載されている。いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、抗TF抗体-薬物コンジュゲート、ヒスチジン、スクロース、およびD-マンニトールを含む製剤として存在し、この製剤は約6.0のpH

50

を有する。いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、約10mg/mlの濃度の抗TF抗体-薬物コンジュゲート、約30mMの濃度のヒスチジン、約88mMの濃度のスクロース、約165mMの濃度のD-マンニトールを含む製剤として存在し、この製剤は約6.0のpHを有する。いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、10mg/mlの濃度の抗TF抗体-薬物コンジュゲート、30mMの濃度のヒスチジン、88mMの濃度のスクロース、165mMの濃度のD-マンニトールを含む製剤として存在し、この製剤は6.0のpHを有する。いくつかの態様では、この製剤は、10mg/mlの濃度のチソツマブベドチン、30mMの濃度のヒスチジン、88mMの濃度のスクロース、165mMの濃度のD-マンニトールを含み、6.0のpHを有する。

【0198】

本明細書で提供されるいくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体コンジュゲートを含む製剤は、界面活性剤を含まない（すなわち、界面活性剤フリーである）。

【0199】

製剤をインビボ投与に使用するためには、それらは無菌でなければならない。製剤は、滅菌ろ過膜を通してろ過することによって無菌にすることができる。本明細書中の治療用組成物は、一般に、無菌アクセスポートを有する容器、例えば、皮下注射針によって貫通可能なストッパーを有する静脈内輸液バッグまたはバイアルに入れられる。

【0200】

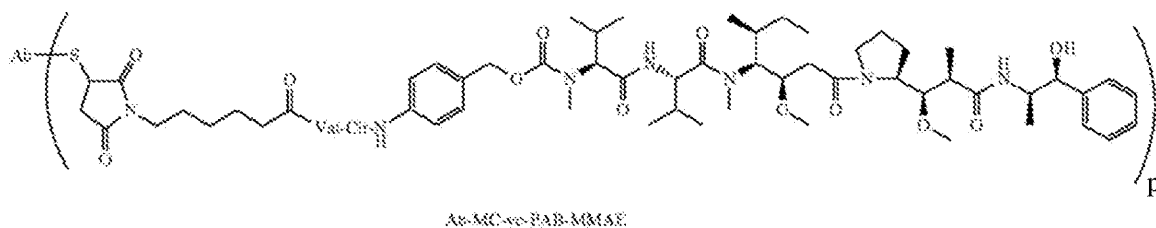
投与経路は、公知の容認された方法に従い、例えば、単回もしくは複数回のボラス投与、または適切な方法での長期間にわたる注入、例えば、皮下、静脈内、腹腔内、筋肉内、動脈内、病巣内または関節内経路による注射または注入、局所投与、吸入または持続放出もしくは徐放性手段による。

【0201】

本明細書に記載の製剤はまた、治療される特定の適応症のために必要に応じて複数の活性化合物、好ましくは互いに悪影響を及ぼさない相補的活性を有するもの、を含んでもよい。あるいは、またはさらに、該組成物は、細胞毒性薬、サイトカインまたは増殖抑制剤を含み得る。そのような分子は、意図した目的に有効な量で組み合わせて適切に存在する。

【0202】

本発明は、本明細書に記載の子宮頸癌を治療する方法で使用するための、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片の集団を含む組成物を提供する。いくつかの局面では、抗体-薬物コンジュゲートの集団を含む組成物が本明細書で提供され、ここで、該抗体-薬物コンジュゲートはMMAEに結合したリンカーを含み、該抗体-薬物コンジュゲートは以下の構造を有する：



ここで、pは1～8の数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、または8）を表し、Sは抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントのスルヒドリル残基を表し、Abは本明細書に記載の抗TF抗体またはその抗原結合フラグメント、例えばチソツマブ、を表す。いくつかの態様では、pは3～5の数を表す。いくつかの態様では、該組成物中のpの平均値は約4である。いくつかの態様では、該集団は、各抗体-薬物コンジュゲートごとにpが1から8まで変化する、抗体-薬物コンジュゲートの混合集団である。いくつかの態様では、該集団は、各抗体-薬物コンジュゲートがpについて同じ値を有する、抗体-薬物コンジュゲートの均一集団である。

【0203】

いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原

結合断片を含む組成物は、本明細書に記載の抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントを含む組成物と共投与される。いくつかの態様では、共投与は同時または逐次的である。ある態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、本明細書に記載の抗VEGF抗体と同時に投与される。いくつかの態様では、同時とは、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートと本明細書に記載の抗VEGF抗体とが、約1時間未満の間隔で、例えば、約30分未満の間隔、約15分未満の間隔、約10分未満の間隔、または約5分未満の間隔で、対象に投与されることを意味する。いくつかの態様では、同時とは、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートと本明細書に記載の抗VEGF抗体とが、1時間未満の間隔で、例えば、30分未満の間隔、15分未満の間隔、10分未満の間隔、または5分未満の間隔で、対象に投与されることを意味する。ある態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、本明細書に記載の抗VEGF抗体と逐次的に投与される。いくつかの態様では、逐次的投与とは、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートと本明細書に記載の抗VEGF抗体とが、少なくとも1時間の間隔で、少なくとも2時間の間隔、少なくとも3時間の間隔、少なくとも4時間の間隔、少なくとも5時間の間隔、少なくとも6時間の間隔、少なくとも7時間の間隔、少なくとも8時間の間隔、少なくとも9時間の間隔、少なくとも10時間の間隔、少なくとも11時間の間隔、少なくとも12時間の間隔、少なくとも13時間の間隔、少なくとも14時間の間隔、少なくとも15時間の間隔、少なくとも16時間の間隔、少なくとも17時間の間隔、少なくとも18時間の間隔、少なくとも19時間の間隔、少なくとも20時間の間隔、少なくとも21時間の間隔、少なくとも22時間の間隔、少なくとも23時間の間隔、少なくとも24時間の間隔、少なくとも2日の間隔、少なくとも3日の間隔、少なくとも4日の間隔、少なくとも5日の間隔、少なくとも5日の間隔、少なくとも7日の間隔、少なくとも2週間の間隔、少なくとも3週間の間隔、または少なくとも4週間の間隔で、対象に投与されることを意味する。いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、本明細書に記載の抗VEGF抗体の投与後に投与される。ある態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、本明細書に記載の抗VEGF抗体の投与の少なくとも30分後に投与される。ある態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、本明細書に記載の抗VEGF抗体の投与の30分後に投与される。ある態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、本明細書に記載の抗VEGF抗体の投与の約30分～約3時間後に投与される。ある態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、本明細書に記載の抗VEGF抗体の投与の約30分～約2時間後に投与される。ある態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、本明細書に記載の抗VEGF抗体の投与の約30分～約60分後に投与される。ある態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、本明細書に記載の抗VEGF抗体の投与の30分～3時間後に投与される。ある態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、本明細書に記載の抗VEGF抗体の投与の30分～2時間後に投与される。ある態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、本明細書に記載の抗VEGF抗体の投与の30分～60分後に投与される。いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を含む組成物は、1つまたは複数の有害事象を排除するか、またはその重症度を軽減するために、1つまたは複数の治療剤と共投与される。いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を含む組成物は、有害事象の発症を予防するか、または有害事象の重症度を軽減するために、1つまたは複数の治療剤と共投与される。

【0204】

いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を含む組成物は、1つまたは追加の治療剤と共投与される。いくつかの態様では、共投与は同時または逐次的である。ある態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体は、1つまたは複数の追加の治療剤と同時に投与される。いくつかの態様では、同時とは、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体と、1つま

10

20

30

40

50

たは複数の治療剤とが、約1時間未満の間隔で、例えば、約30分未満の間隔、約15分未満の間隔、約10分未満の間隔、または約5分未満の間隔で、対象に投与されることを意味する。いくつかの態様では、同時とは、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体と、1つまたは複数の治療剤とが、1時間未満の間隔で、例えば、30分未満の間隔、15分未満の間隔、10分未満の間隔、または5分未満の間隔で、対象に投与されることを意味する。ある態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体は、1つまたは複数の追加の治療剤と逐次的に投与される。いくつかの態様では、逐次的投与とは、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体と、1つまたは複数の追加の治療剤とが、少なくとも1時間の間隔で、少なくとも2時間の間隔、少なくとも3時間の間隔、少なくとも4時間の間隔、少なくとも5時間の間隔、少なくとも6時間の間隔、少なくとも7時間の間隔、少なくとも8時間の間隔、少なくとも9時間の間隔、少なくとも10時間の間隔、少なくとも11時間の間隔、少なくとも12時間の間隔、少なくとも13時間の間隔、少なくとも14時間の間隔、少なくとも15時間の間隔、少なくとも16時間の間隔、少なくとも17時間の間隔、少なくとも18時間の間隔、少なくとも19時間の間隔、少なくとも20時間の間隔、少なくとも21時間の間隔、少なくとも22時間の間隔、少なくとも23時間の間隔、少なくとも24時間の間隔、少なくとも2日の間隔、少なくとも3日の間隔、少なくとも4日の間隔、少なくとも5日の間隔、少なくとも5日の間隔、少なくとも7日の間隔、少なくとも2週間の間隔、少なくとも3週間の間隔、または少なくとも4週間の間隔で、対象に投与されることを意味する。

【0205】

いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を含む組成物は、1つまたは複数の有害事象を排除するか、またはその重症度を軽減するために、1つまたは複数の治療剤と共に投与される。いくつかの態様では、共投与は同時または逐次的である。ある態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体は、1つまたは複数の有害事象を排除するかまたはその重症度を軽減するための1つまたは複数の治療剤と同時に投与される。いくつかの態様では、同時とは、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体と、1つまたは複数の有害事象を排除するかまたはその重症度を軽減するための1つまたは複数の治療剤とが、約1時間未満の間隔で、例えば、約30分未満の間隔、約15分未満の間隔、約10分未満の間隔、または約5分未満の間隔で、対象に投与されることを意味する。いくつかの態様では、同時とは、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体と、1つまたは複数の有害事象を排除するかまたはその重症度を軽減するための1つまたは複数の治療剤とが、1時間未満の間隔で、例えば、30分未満の間隔、15分未満の間隔、10分未満の間隔、または5分未満の間隔で、対象に投与されることを意味する。ある態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体は、1つまたは複数の有害事象を排除するかまたはその重症度を軽減するための1つまたは複数の治療剤と逐次的に投与される。いくつかの態様では、逐次的投与とは、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体と、1つまたは複数の追加の治療剤とが、少なくとも1時間の間隔で、少なくとも2時間の間隔、少なくとも3時間の間隔、少なくとも4時間の間隔、少なくとも5時間の間隔、少なくとも6時間の間隔、少なくとも7時間の間隔、少なくとも8時間の間隔、少なくとも9時間の間隔、少なくとも10時間の間隔、少なくとも11時間の間隔、少なくとも12時間の間隔、少なくとも13時間の間隔、少なくとも14時間の間隔、少なくとも15時間の間隔、少なくとも16時間の間隔、少なくとも17時間の間隔、少なくとも18時間の間隔、少なくとも19時間の間隔、少なくとも20時間の間隔、少なくとも21時間の間隔、少なくとも22時間の間隔、少なくとも23時間の間隔、少なくとも24時間の間隔、少なくとも2日の間隔、少なくとも3日の間隔、少なくとも4日の間隔、少なくとも5日の間隔、少なくとも5日の間隔、少なくとも7日の間隔、少なくとも2週間の間隔、少なくとも3週間の間隔、

または少なくとも4週間の間隔で、対象に投与されることを意味する。ある態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体は、1つまたは複数の有害事象を排除するかまたはその重症度を軽減するための1つまたは複数の治療剤の前に投与される。ある態様では、1つまたは複数の有害事象を排除するかまたはその重症度を軽減するための1つまたは複数の治療剤は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体の前に投与される。

【0206】

VI. 製品およびキット

別の局面では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を含む製品またはキットが提供される。製品またはキットは、本発明の方法で本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を使用するための説明書をさらに含み得る。かくして、特定の態様では、製品またはキットは、有効量の本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を対象に投与する工程を含む、対象におけるがん（例えば、子宮頸癌）の治療方法において、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体を使用するための説明書を含む。ある態様では、がんは子宮頸癌である。ある態様では、子宮頸癌は進行期の子宮頸癌である。ある態様では、進行期の子宮頸癌は転移性の子宮頸癌である。ある態様では、進行期の子宮頸癌はステージ3またはステージ4の子宮頸癌である。ある態様では、子宮頸癌は転移性がんおよび再発がんである。ある態様では、子宮頸癌は再発がんである。ある態様では、対象は根治療法の候補者ではない。ある態様では、対象はヒトである。

【0207】

製品またはキットはさらに容器を含み得る。適切な容器には、例えば、ボトル、バイアル（例えば、デュアルチャンバーバイアル）、シリンジ（例えば、シングルまたはデュアルチャンバーシリンジ）および試験管が含まれる。ある態様では、容器はバイアルである。容器は、ガラス、プラスチックなどの様々な材料から形成され得る。容器は製剤を保持する。

【0208】

製品またはキットはさらに、容器に貼られたまたは付随するラベルまたは添付文書を含むことができ、これらは製剤の再調製（reconstitution）および/または使用に関する指示を示し得る。ラベルまたは添付文書は、製剤が、本明細書に記載の子宮頸癌（例えば、グレード3もしくはグレード4または転移性の子宮頸癌などの進行した子宮頸癌）などの対象におけるがんを治療するために、皮下投与、静脈内投与（例えば、静注）、または他の投与方法に有用であるか、またはそのような投与に向いている、ことをさらに示し得る。製剤を保持する容器は、単回使用バイアル、または再調製した製剤の反復投与を可能にする複数回使用バイアルとすることができる。製品またはキットには、適切な希釈剤を含む第2の容器をさらに含んでもよい。製品またはキットは、商業的、治療的、およびユーザーの観点から望ましい他の材料、例えば、他の緩衝剤、希釈剤、フィルター、針、シリンジ、および使用説明書を含む添付文書など、をさらに含めることができる。

【0209】

本明細書における製品またはキットは、任意で、第2の薬剤を含む容器をさらに含み、この場合、抗TF抗体-薬物コンジュゲートは第1の薬剤である；該製品またはキットは、ラベルまたは添付文書上に、有効量の第2の薬剤で対象を治療するための指示をさらに含む。ある態様では、第2の薬剤は、本明細書に記載の抗VEGF抗体である。ある態様では、ラベルまたは添付文書には、第1の薬剤と第2の薬剤を、本明細書に記載されるように、逐次的または同時に投与すべきであることが示される。

【0210】

本明細書における製品またはキットは、任意で、第3の薬剤を含む容器をさらに含み、この場合、第3の薬剤は1つまたは複数の有害事象を排除するかまたはその重症度を軽減するためのものであり、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートは第1の薬剤であり

、本明細書に記載の抗VEGF抗体は第2の薬剤である；該製品またはキットは、ラベルまたは添付文書上に、有効量の第3の薬剤で対象を治療するための指示をさらに含む。いくつかの態様では、ラベルまたは添付文書には、第1、第2、および第3の薬剤を、本明細書に記載されるように、逐次的または同時に投与すべきであることが示され、例えば、ラベルまたは添付文書には、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートを最初に投与し、続いて本明細書に記載の抗VEGF抗体を投与し、その後第3の薬剤を投与すべきであることが示される。

【0211】

いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートおよび/または本明細書に記載の抗VEGF抗体は、凍結乾燥粉末として容器内に存在する。いくつかの態様では、凍結乾燥粉末は、活性薬剤の量を示す、バイアル、アンプル、小袋などの密閉容器内にある。薬剤が注射により投与される場合には、投与前に諸成分を混合することができるように、例えば、注射用の滅菌水または生理食塩水のアンプルを、任意でキットの一部として、提供することができる。そのようなキットは、当業者には容易に明らかであるように、例えば、1つまたは複数の薬学的に許容される担体を含む容器、追加の容器などの、1つまたは複数の様々な従来の薬学的構成要素を、必要に応じて、さらに含むことができる。投与される成分の量、投与に関するガイドライン、および/または諸成分を混合するためのガイドラインを示す、添付文書またはラベルとしての、印刷された説明書を、キットに含めることもできる。

【0212】

VI. 例示的な態様

本明細書で提供される態様には、以下が含まれる：

1. 対象における子宮頸癌を治療する方法であって、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントと、組織因子（TF）に結合する抗体-薬物コンジュゲートとを該対象に投与する工程を含み、該抗体-薬物コンジュゲートが、モノメチルアウリスタチンまたはその機能的類似体もしくはその機能的誘導体にコンジュゲートされた、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントを含む、方法。

2. 前記抗体-薬物コンジュゲートが約0.65mg/kg～約2.1mg/kgの範囲の用量で投与される、態様1の方法。

3. 前記抗体-薬物コンジュゲートが約0.65mg/kgの用量で投与される、態様2の方法。

4. 前記抗体-薬物コンジュゲートが0.65mg/kgの用量で投与される、態様2の方法。

5. 前記抗体-薬物コンジュゲートが約0.9mg/kgの用量で投与される、態様2の方法。

6. 前記抗体-薬物コンジュゲートが0.9mg/kgの用量で投与される、態様2の方法。

7. 前記抗体-薬物コンジュゲートが約1.3mg/kgの用量で投与される、態様2の方法。

8. 前記抗体-薬物コンジュゲートが1.3mg/kgの用量で投与される、態様2の方法。

9. 前記抗体-薬物コンジュゲートが約2.0mg/kgの用量で投与される、態様2の方法。

10. 前記抗体-薬物コンジュゲートが2.0mg/kgの用量で投与される、態様2の方法。

11. 前記抗体-薬物コンジュゲートが約3週間に1回投与される、態様1～10のいずれか1つの方法。

12. 前記抗体-薬物コンジュゲートが3週間に1回投与される、態様1～10のいずれか1つの方法。

13. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが約5mg/kg～約20mg/kgの範囲の用量で投与される、態様1～12のいずれか1つの方法。

14. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが約7.5mg/kgの用量で投与される、態様1～13のいずれか1つの方法。

15. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが7.5mg/kgの用量で投与される、態様1～13のいずれか1つの方法。

16. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが約15mg/kgの用量で投与される、態様1～13のいずれか1つの方法。

17. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが15mg/kgの用量で投与され

10

20

30

40

50

る、態様1～13のいずれか1つの方法。

18. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが約3週間に1回投与される、態様1～17のいずれか1つの方法。

19. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが3週間に1回投与される、態様1～17のいずれか1つの方法。

20. 前記抗体-薬物コンジュゲートが、前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントの投与の少なくとも30分後に投与される、態様1～19のいずれか1つの方法。

21. 前記対象が、1つまたは複数の治療剤で以前に治療されたことがあり、その治療に
応答せず；ここで、該1つまたは複数の治療剤は前記抗体-薬物コンジュゲートではない、
態様1～20のいずれか1つの方法。

10

22. 前記対象が、1つまたは複数の治療剤で以前に治療されたことがあり、その治療後
に再発し；ここで、該1つまたは複数の治療剤は前記抗体-薬物コンジュゲートではない、
態様1～20のいずれか1つの方法。

23. 前記対象が、1つまたは複数の治療剤で以前に治療されたことがあり、その治療中
に病勢進行を経験しており；ここで、該1つまたは複数の治療剤は前記抗体-薬物コンジュ
ゲートではない、態様1～20のいずれか1つの方法。

24. 前記1つまたは複数の治療剤が、化学療法剤、ペバシズマブ、シスプラチン、カル
ボプラチン、パクリタキセル、トポテカン、ペバシズマブとパクリタキセルの組み合わせ
、ペバシズマブとシスプラチンの組み合わせ、ペバシズマブとカルボプラチンの組み合わ
せ、パクリタキセルとトポテカンの組み合わせ、ペバシズマブとトポテカンの組み合わせ
、ペバシズマブとシスプラチンとパクリタキセルの組み合わせ、ペバシズマブとカルボプ
ラチンとパクリタキセルの組み合わせ、およびペバシズマブとパクリタキセルとトポテカ
ンの組み合わせからなる群より選択される、態様21～23のいずれか1つの方法。

20

25. 前記対象が根治療法の候補者ではない、態様1～24のいずれか1つの方法。

26. 前記根治療法が、放射線療法および/または内臓摘出術を含む、態様25の方法。

27. 前記子宮頸癌が、腺癌、腺扁平上皮癌、または扁平上皮癌である、態様1～26のい
ずれか1つの方法。

28. 前記子宮頸癌が進行期の子宮頸癌である、態様1～27のいずれか1つの方法。

29. 前記進行期の子宮頸癌がステージ3またはステージ4の子宮頸癌である、態様28の
方法。

30

30. 前記進行期の子宮頸癌が転移性の子宮頸癌である、態様28または態様29の方法。

31. 前記子宮頸癌が再発性の子宮頸癌である、態様1～30のいずれか1つの方法。

32. 前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントが、モ
ノクローナル抗体またはそのモノクローナル抗原結合フラグメントである、態様1～31の
いずれか1つの方法。

33. 前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントが、重
鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、該重鎖可変領域が、

(i) SEQ ID NO:1のアミノ酸配列を含むCDR-H1；

(ii) SEQ ID NO:2のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および

(iii) SEQ ID NO:3のアミノ酸配列を含むCDR-H3；

40

を含み、かつ該軽鎖可変領域が、

(i) SEQ ID NO:4のアミノ酸配列を含むCDR-L1；

(ii) SEQ ID NO:5のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および

(iii) SEQ ID NO:6のアミノ酸配列を含むCDR-L3；

を含み；ここで、該抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメン
トのCDRがIMGTナンバリングスキームによって定義される、態様1～32のいずれか1つの
方法。

34. 前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントが、SE
Q ID NO:7のアミノ酸配列と少なくとも85%同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、お
よびSEQ ID NO:8のアミノ酸配列と少なくとも85%同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変

50

領域を含む、態様1～33のいずれか1つの方法。

35. 前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントが、SEQ ID NO:7のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO:8のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、態様1～34のいずれか1つの方法。

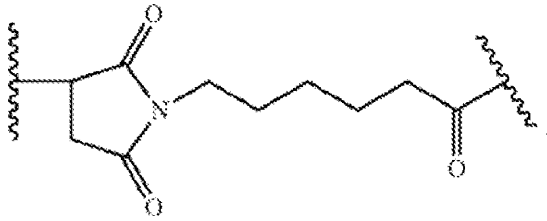
36. 前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体がチソツマブである、態様1～35のいずれか1つの方法。

37. 前記抗体-薬物コンジュゲートが、前記抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントと前記モノメチルアウリスタチンとの間にリンカーをさらに含む、態様1～36のいずれか1つの方法。

38. 前記リンカーが切断可能なペプチドリinkerである、態様37の方法。

39. 前記切断可能なペプチドリinkerが式：-MC-vc-PAB-を有し、式中、

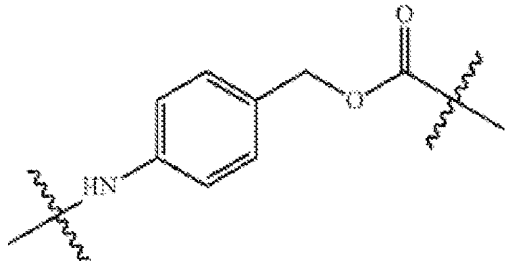
a) MCは



であり、

b) vcはジペプチドであるバリン-シトルリンであり、

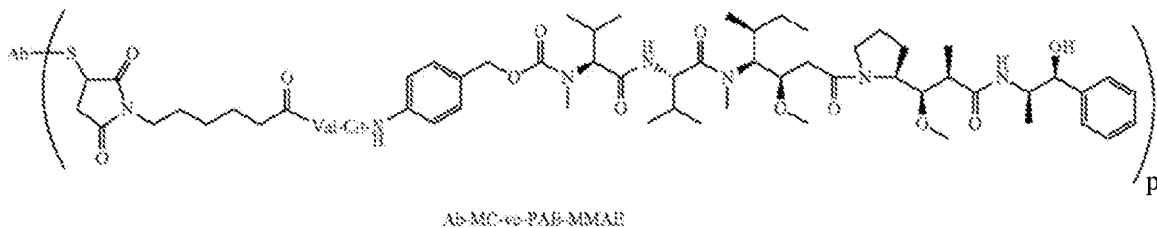
c) PABは



である、態様38の方法。

40. 前記リンカーが、前記TF抗体またはその抗原結合フラグメントの部分還元または完全還元によって得られた抗TF抗体のスルフヒドリル残基に結合している、態様37～39のいずれか1つの方法。

41. 前記リンカーがモノメチルアウリスタチンE (MMAE) に結合しており、前記抗体-薬物コンジュゲートが以下の構造：



を有し、ここで、pは1～8の数を表し、Sは前記抗TF抗体のスルフヒドリル残基を表し、Abは該抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントを表す、態様40の方法。

42. 前記抗体-薬物コンジュゲートの集団におけるpの平均値が約4である、態様41の方法。

43. 前記抗体-薬物コンジュゲートがチソツマブベドチンである、態様1～42のいずれか1つの方法。

44. 前記抗体-薬物コンジュゲートの投与経路が静脈内である、態様1～43のいずれか1

10

20

30

40

50

つの方法。

45. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、該重鎖可変領域が、

- (i) SEQ ID NO:17のアミノ酸配列を含むCDR-H1；
- (ii) SEQ ID NO:18のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および
- (iii) SEQ ID NO:19のアミノ酸配列を含むCDR-H3；

を含み、かつ該軽鎖可変領域が、

- (i) SEQ ID NO:20のアミノ酸配列を含むCDR-L1；
- (ii) SEQ ID NO:21のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および
- (iii) SEQ ID NO:22のアミノ酸配列を含むCDR-L3；

を含み；ここで、該抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントのCDRがKabatナンバリングスキームによって定義される、態様1～44のいずれか1つの方法。

46. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが、SEQ ID NO:31のアミノ酸配列と少なくとも85%同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO:32のアミノ酸配列と少なくとも85%同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、態様1～45のいずれか1つの方法。

47. 前記抗VEGF抗体が、SEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO:32のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、態様1～46のいずれか1つの方法。

48. 前記抗VEGF抗体が、SEQ ID NO:33のアミノ酸配列を含む重鎖、およびSEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、態様1～47のいずれか1つの方法。

49. 前記抗VEGF抗体がペバシズマブである、態様1～48のいずれか1つの方法。

50. 前記抗VEGF抗体がペバシズマブのバイオシミラーである、態様1～48のいずれか1つの方法。

51. 前記ペバシズマブのバイオシミラーが、ペバシズマブ-awwb、ペバシズマブ-bvzr、FKB238、BCD-021、BCD500、Krabeva、BI 695502、CT-P16、CHS-5217、DR Z_BZ、Cizumab、Bevax、ONS-1045、PF-06439535、HD204、Bevacirel、およびSB8からなる群より選択される、態様50の方法。

52. 前記ペバシズマブのバイオシミラーが、ペバシズマブ-awwb、ペバシズマブ-bvzr、Krabeva、Cizumab、Bevax、およびBevacirelからなる群より選択される、態様50の方法。

53. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントの投与経路が静脈内または皮下である、態様1～52のいずれか1つの方法。

54. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントの投与経路が静脈内である、態様53の方法。

55. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントと前記抗体-薬物コンジュゲートが、逐次的に投与される、態様1～54のいずれか1つの方法。

56. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントと前記抗体-薬物コンジュゲートが、同時に投与される、態様1～54のいずれか1つの方法。

57. 前記癌細胞の少なくとも約0.1%、少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約7%、少なくとも約8%、少なくとも約9%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%が、TFを発現する、態様1～56のいずれか1つの方法。

58. 前記対象における1つまたは複数の治療効果が、ベースラインと比較して、前記抗体-薬物コンジュゲートおよび前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントの投与後に改善される、態様1～57のいずれか1つの方法。

59. 前記1つまたは複数の治療効果が、前記癌に由来する腫瘍のサイズ、客観的奏効率、奏効持続期間、奏効までの期間、無増悪生存期間、および全生存期間からなる群より選

10

20

30

40

50

択される、態様58の方法。

60. 前記癌に由来する腫瘍のサイズが、前記抗体-薬物コンジュゲートおよび前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントを投与する前の前記癌に由来する腫瘍のサイズと比較して、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%減少する、態様1~59のいずれか1つの方法。

61. 前記客観的奏効率が、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%である、態様1~60のいずれか1つの方法。

10

62. 前記対象が、前記抗体-薬物コンジュゲートおよび前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントを投与した後に、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年の無増悪生存期間を示す、態様1~61のいずれか1つの方法。

63. 前記対象が、前記抗体-薬物コンジュゲートおよび前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントを投与した後に、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年の全生存期間を示す、態様1~62のいずれか1つの方法。

20

64. 前記抗体-薬物コンジュゲートに対する奏効持続期間が、前記抗体-薬物コンジュゲートおよび前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントを投与した後、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年である、態様1~63のいずれか1つの方法。

30

65. 前記対象が1つまたは複数の有害事象を有し、該1つまたは複数の有害事象を排除するかまたはその重症度を軽減するための追加の治療剤をさらに投与される、態様1~64のいずれか1つの方法。

66. 前記対象が1つまたは複数の有害事象を発症するリスクを有し、該1つまたは複数の有害事象を予防するかまたはその重症度を軽減するための追加の治療剤をさらに投与される、態様1~65のいずれか1つの方法。

67. 前記1つまたは複数の有害事象が、貧血、腹痛、出血、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、鼻血、疲労、吐き気、脱毛症、結膜炎、角膜炎、結膜潰瘍、便秘、食欲減退、下痢、嘔吐、末梢神経障害、または全身の健康状態の悪化である、態様65または態様66の方法。

40

68. 前記1つまたは複数の有害事象がグレード3以上の有害事象である、態様65~67のいずれか1つの方法。

69. 前記1つまたは複数の有害事象が重篤な有害事象である、態様65~67のいずれか1つの方法。

70. 前記1つまたは複数の有害事象が、結膜炎、結膜潰瘍、および/または角膜炎であり、前記追加の薬剤が、防腐剤フリーの潤滑点眼薬、眼血管収縮薬、抗生物質、および/またはステロイド点眼薬である、態様65または態様66の方法。

71. 前記対象がヒトである、態様1~70のいずれか1つの方法。

50

72. 前記抗体-薬物コンジュゲートが、該抗体-薬物コンジュゲートと薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物中にある、態様1〜71のいずれか1つの方法。

73. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが、該抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントと薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物中にある、態様1〜72のいずれか1つの方法。

74. (a) 約5mg/kg〜約20mg/kgの範囲の投与量の、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント；

(b) 約0.65mg/kg〜約2.1mg/kgの範囲の投与量の、組織因子（TF）に結合する抗体-薬物コンジュゲートであって、モノメチルアウリスタチンまたはその機能的類似体もしくはその機能的誘導体にコンジュゲートされた、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントを含む、抗体-薬物コンジュゲート；および

(c) 態様1〜73のいずれか1つの方法に従って該抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントと該抗体-薬物コンジュゲートを使用するための説明書を含む、キット。

75. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントがペバシズマブである、態様74のキット。

76. 前記抗体-薬物コンジュゲートがチソツマブベドチンである、態様74または態様75のキット。

77. 対象における子宮頸癌の治療に使用するための、組織因子（TF）に結合する抗体-薬物コンジュゲートであって、該抗体-薬物コンジュゲートが、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントと組み合わせて投与されるためのものであるか、または投与されるべきであり、該抗体-薬物コンジュゲートが、モノメチルアウリスタチンまたはその機能的類似体もしくはその機能的誘導体にコンジュゲートされた、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントを含む、方法。

78. 前記抗体-薬物コンジュゲートが約0.65mg/kg〜約2.1mg/kgの範囲の用量で投与される、態様77の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

79. 前記抗体-薬物コンジュゲートが約0.65mg/kgの用量で投与される、態様78の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

80. 前記抗体-薬物コンジュゲートが0.65mg/kgの用量で投与される、態様78の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

81. 前記抗体-薬物コンジュゲートが約0.9mg/kgの用量で投与される、態様78の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

82. 前記抗体-薬物コンジュゲートが0.9mg/kgの用量で投与される、態様78の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

83. 前記抗体-薬物コンジュゲートが約1.3mg/kgの用量で投与される、態様78の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

84. 前記抗体-薬物コンジュゲートが1.3mg/kgの用量で投与される、態様78の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

85. 前記抗体-薬物コンジュゲートが約2.0mg/kgの用量で投与される、態様78の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

86. 前記抗体-薬物コンジュゲートが2.0mg/kgの用量で投与される、態様78の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

87. 前記抗体-薬物コンジュゲートが約3週間に1回投与される、態様77〜86のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

88. 前記抗体-薬物コンジュゲートが3週間に1回投与される、態様77〜86のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

89. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが約5mg/kg〜約20mg/kgの範囲の用量で投与される、態様77〜88のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

90. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが約7.5mg/kgの用量で投与さ

10

20

30

40

50

れる、態様77～89のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

91. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが7.5 mg/kgの用量で投与される、態様77～89のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

92. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが約15 mg/kgの用量で投与される、態様77～89のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

93. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが15 mg/kgの用量で投与される、態様77～89のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

94. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが約3週間に1回投与される、態様77～93のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

95. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが3週間に1回投与される、態様77～93のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

96. 前記抗体-薬物コンジュゲートが、前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントの投与の少なくとも30分後に投与される、態様77～95のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

97. 前記対象が、1つまたは複数の治療剤で以前に治療されたことがあり、その治療に応答せず；ここで、該1つまたは複数の治療剤は前記抗体-薬物コンジュゲートではない、態様77～96のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

98. 前記対象が、1つまたは複数の治療剤で以前に治療されたことがあり、その治療後に再発し；ここで、該1つまたは複数の治療剤は前記抗体-薬物コンジュゲートではない、態様77～96のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

99. 前記対象が、1つまたは複数の治療剤で以前に治療されたことがあり、その治療中に病勢進行を経験しており；ここで、該1つまたは複数の治療剤は前記抗体-薬物コンジュゲートではない、態様77～96のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

100. 前記1つまたは複数の治療剤が、化学療法剤、ペバシズマブ、シスプラチン、カルボプラチン、パクリタキセル、トポテカン、ペバシズマブとパクリタキセルの組み合わせ、ペバシズマブとシスプラチンの組み合わせ、ペバシズマブとカルボプラチンの組み合わせ、パクリタキセルとトポテカンの組み合わせ、ペバシズマブとトポテカンの組み合わせ、ペバシズマブとシスプラチンとパクリタキセルの組み合わせ、ペバシズマブとカルボプラチンとパクリタキセルの組み合わせ、およびペバシズマブとパクリタキセルとトポテカンの組み合わせからなる群より選択される、態様97～99のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

101. 前記対象が根治療法の候補者ではない、態様77～100のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

102. 前記根治療法が、放射線療法および/または内臓摘出術を含む、態様101の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

103. 前記子宮頸癌が、腺癌、腺扁平上皮癌、または扁平上皮癌である、態様77～102のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

104. 前記子宮頸癌が進行期の子宮頸癌である、態様77～103のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

105. 前記進行期の子宮頸癌がステージ3またはステージ4の子宮頸癌である、態様104の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

106. 前記進行期の子宮頸癌が転移性の子宮頸癌である、態様104または態様105の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

107. 前記子宮頸癌が再発性の子宮頸癌である、態様77～106のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

108. 前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントが、モノクローナル抗体またはそのモノクローナル抗原結合フラグメントである、態様77～107のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

109. 前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントが、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、該重鎖可変領域が、

10

20

30

40

50

- (i) SEQ ID NO:1のアミノ酸配列を含むCDR-H1；
- (ii) SEQ ID NO:2のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および
- (iii) SEQ ID NO:3のアミノ酸配列を含むCDR-H3；

を含み、かつ該軽鎖可変領域が、

- (i) SEQ ID NO:4のアミノ酸配列を含むCDR-L1；
- (ii) SEQ ID NO:5のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および
- (iii) SEQ ID NO:6のアミノ酸配列を含むCDR-L3；

を含み；ここで、該抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントのCDRがIMGTナンバリングスキームによって定義される、態様77～108のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

10

110. 前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントが、SEQ ID NO:7のアミノ酸配列と少なくとも85%同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO:8のアミノ酸配列と少なくとも85%同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、態様77～109のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

111. 前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントが、SEQ ID NO:7のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO:8のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、態様77～110のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

112. 前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体がチソツマブである、態様77～111のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

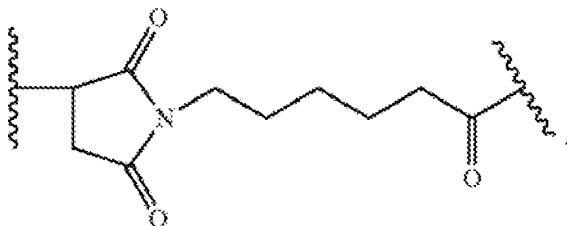
20

113. 前記抗体-薬物コンジュゲートが、前記抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントと前記モノメチルアウリスタチンとの間にリンカーをさらに含む、態様77～112のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

114. 前記リンカーが切断可能なペプチドリinkerである、態様113の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

115. 前記切断可能なペプチドリinkerが式：-MC-vc-PAB-を有し、式中、

a) MCは

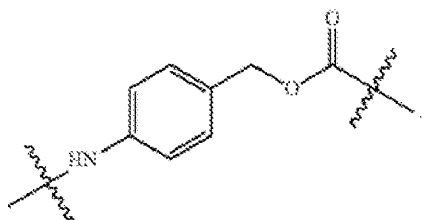


30

であり、

b) vcはジペプチドであるバリン-シトルリンであり、

c) PABは



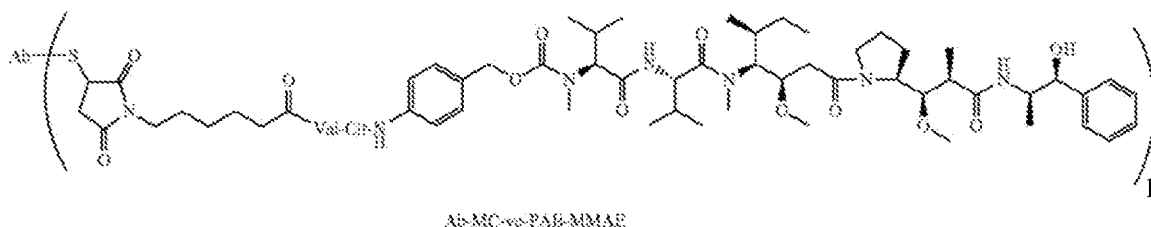
40

である、態様114の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

116. 前記リンカーが、前記TF抗体またはその抗原結合フラグメントの部分還元または完全還元によって得られた抗TF抗体のスルフヒドリル残基に結合している、態様113～115のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

117. 前記リンカーがモノメチルアウリスタチンE (MMAE) に結合しており、前記抗体-薬物コンジュゲートが以下の構造：

50



を有し、ここで、pは1～8の数を表し、Sは前記抗TF抗体のスルフヒドリル残基を表し、Abは該抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントを表す、態様116の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

118. 前記抗体-薬物コンジュゲートの集団におけるpの平均値が約4である、態様117の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

119. 前記抗体-薬物コンジュゲートがチソツマブベドチンである、態様77～118のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

120. 前記抗体-薬物コンジュゲートの投与経路が静脈内である、態様77～119のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

121. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、該重鎖可変領域が、

- (i) SEQ ID NO:17のアミノ酸配列を含むCDR-H1；
- (ii) SEQ ID NO:18のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および
- (iii) SEQ ID NO:19のアミノ酸配列を含むCDR-H3；

を含み、かつ該軽鎖可変領域が、

- (i) SEQ ID NO:20のアミノ酸配列を含むCDR-L1；
- (ii) SEQ ID NO:21のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および
- (iii) SEQ ID NO:22のアミノ酸配列を含むCDR-L3；

を含み；ここで、該抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントのCDRがKabatナンバリングスキームによって定義される、態様77～120のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

122. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが、SEQ ID NO:31のアミノ酸配列と少なくとも85%同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO:32のアミノ酸配列と少なくとも85%同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、態様77～121のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

123. 前記抗VEGF抗体が、SEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO:32のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、態様77～122のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

124. 前記抗VEGF抗体が、SEQ ID NO:33のアミノ酸配列を含む重鎖、およびSEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、態様77～123のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

125. 前記抗VEGF抗体がベバシズマブである、態様77～124のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

126. 前記抗VEGF抗体がベバシズマブのバイオシミラーである、態様77～124のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

127. 前記ベバシズマブのバイオシミラーが、ベバシズマブ-awwb、ベバシズマブ-bvzr、FKB238、BCD-021、BCD500、Krabeva、BI 695502、CT-P16、CHS-5217、DRZ_BZ、Cizumab、Bevax、ONS-1045、PF-06439535、HD204、Bevacirel、およびSB8からなる群より選択される、態様126の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

128. 前記ベバシズマブのバイオシミラーが、ベバシズマブ-awwb、ベバシズマブ-bvzr、Krabeva、Cizumab、Bevax、およびBevacirelからなる群より選択される、態様126の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

129. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントの投与経路が静脈内または皮

下である、態様77～128のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

130. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントの投与経路が静脈内である、態様129の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

131. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントと前記抗体-薬物コンジュゲートが、逐次的に投与される、態様77～130のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

132. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントと前記抗体-薬物コンジュゲートが、同時に投与される、態様77～130のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

133. 前記癌細胞の少なくとも約0.1%、少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約7%、少なくとも約8%、少なくとも約9%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%が、TFを発現する、態様77～132のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

10

134. 前記対象における1つまたは複数の治療効果が、ベースラインと比較して、前記抗体-薬物コンジュゲートおよび前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントの投与後に改善される、態様77～133のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

135. 前記1つまたは複数の治療効果が、前記癌に由来する腫瘍のサイズ、客観的奏効率、奏効持続期間、奏効までの期間、無増悪生存期間、および全生存期間からなる群より選択される、態様134の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

20

136. 前記癌に由来する腫瘍のサイズが、前記抗体-薬物コンジュゲートおよび前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントを投与する前の前記癌に由来する腫瘍のサイズと比較して、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%減少する、態様77～135のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

137. 前記客観的奏効率が、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%である、態様77～136のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

30

138. 前記対象が、前記抗体-薬物コンジュゲートおよび前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントを投与した後に、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年の無増悪生存期間を示す、態様77～137のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

139. 前記対象が、前記抗体-薬物コンジュゲートおよび前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントを投与した後に、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年の全生存期間を示す、態様77～138のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

40

140. 前記抗体-薬物コンジュゲートに対する奏効持続期間が、前記抗体-薬物コンジュゲートおよび前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントを投与した後、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9

50

ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年である、態様77～139のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

141. 前記対象が1つまたは複数の有害事象を有し、該1つまたは複数の有害事象を排除するかまたはその重症度を軽減するための追加の治療剤をさらに投与される、態様77～140のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

142. 前記対象が1つまたは複数の有害事象を発症するリスクを有し、該1つまたは複数の有害事象を予防するかまたはその重症度を軽減するための追加の治療剤をさらに投与される、態様77～141のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

143. 前記1つまたは複数の有害事象が、貧血、腹痛、出血、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、鼻血、疲労、吐き気、脱毛症、結膜炎、角膜炎、結膜潰瘍、便秘、食欲減退、下痢、嘔吐、末梢神経障害、または全身の健康状態の悪化である、態様141または態様142の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

10

144. 前記1つまたは複数の有害事象がグレード3以上の有害事象である、態様141～143のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

145. 前記1つまたは複数の有害事象が重篤な有害事象である、態様141～143のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

146. 前記1つまたは複数の有害事象が、結膜炎、結膜潰瘍、および/または角膜炎であり、前記追加の薬剤が、防腐剤フリーの潤滑点眼薬、眼血管収縮薬、抗生物質、および/またはステロイド点眼薬である、態様141または態様142の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

20

147. 前記対象がヒトである、態様77～146のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

148. 前記抗体-薬物コンジュゲートが、該抗体-薬物コンジュゲートと薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物中にある、態様77～147のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

149. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが、該抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントと薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物中にある、態様77～148のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

150. 対象における子宮頸癌を治療する医薬を製造するための、組織因子(TF)に結合する抗体-薬物コンジュゲートの使用であって、該医薬が、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントと組み合わせて使用するためのものであり、該抗体-薬物コンジュゲートが、モノメチルアウリスチンまたはその機能的類似体もしくはその機能的誘導体にコンジュゲートされた、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントを含む、使用。

30

151. 前記抗体-薬物コンジュゲートが約0.65mg/kg～約2.1mg/kgの範囲の用量で投与される、態様150の使用。

152. 前記抗体-薬物コンジュゲートが約0.65mg/kgの用量で投与される、態様151の使用。

153. 前記抗体-薬物コンジュゲートが0.65mg/kgの用量で投与される、態様151の使用。

40

154. 前記抗体-薬物コンジュゲートが約0.9mg/kgの用量で投与される、態様151の使用。

155. 前記抗体-薬物コンジュゲートが0.9mg/kgの用量で投与される、態様151の使用。

156. 前記抗体-薬物コンジュゲートが約1.3mg/kgの用量で投与される、態様151の使用。

157. 前記抗体-薬物コンジュゲートが1.3mg/kgの用量で投与される、態様151の使用。

158. 前記抗体-薬物コンジュゲートが約2.0mg/kgの用量で投与される、態様151の使用。

50

159. 前記抗体-薬物コンジュゲートが2.0mg/kgの用量で投与される、態様151の使用。
160. 前記抗体-薬物コンジュゲートが約3週間に1回投与される、態様150～159のいずれか1つの使用。
161. 前記抗体-薬物コンジュゲートが3週間に1回投与される、態様150～159のいずれか1つの使用。
162. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが約5mg/kg～約20mg/kgの範囲の用量で投与される、態様150～161のいずれか1つの使用。
163. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが約7.5mg/kgの用量で投与される、態様150～162のいずれか1つの使用。
164. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが7.5mg/kgの用量で投与される、態様150～162のいずれか1つの使用。
165. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが約15mg/kgの用量で投与される、態様150～162のいずれか1つの使用。
166. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが15mg/kgの用量で投与される、態様150～162のいずれか1つの使用。
167. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが約3週間に1回投与される、態様150～166のいずれか1つの使用。
168. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが3週間に1回投与される、態様150～166のいずれか1つの使用。
169. 前記抗体-薬物コンジュゲートが、前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントの投与の少なくとも30分後に投与される、態様150～168のいずれか1つの使用。
170. 前記対象が、1つまたは複数の治療剤で以前に治療されたことがあり、その治療に応答せず；ここで、該1つまたは複数の治療剤は前記抗体-薬物コンジュゲートではない、態様150～169のいずれか1つの使用。
171. 前記対象が、1つまたは複数の治療剤で以前に治療されたことがあり、その治療後に再発し；ここで、該1つまたは複数の治療剤は前記抗体-薬物コンジュゲートではない、態様150～169のいずれか1つの使用。
172. 前記対象が、1つまたは複数の治療剤で以前に治療されたことがあり、その治療中に病勢進行を経験しており；ここで、該1つまたは複数の治療剤は前記抗体-薬物コンジュゲートではない、態様150～169のいずれか1つの使用。
173. 前記1つまたは複数の治療剤が、化学療法剤、ベバシズマブ、シスプラチン、カルボプラチン、パクリタキセル、トポテカン、ベバシズマブとパクリタキセルの組み合わせ、ベバシズマブとシスプラチンの組み合わせ、ベバシズマブとカルボプラチンの組み合わせ、パクリタキセルとトポテカンの組み合わせ、ベバシズマブとトポテカンの組み合わせ、ベバシズマブとシスプラチンとパクリタキセルの組み合わせ、ベバシズマブとカルボプラチンとパクリタキセルの組み合わせ、およびベバシズマブとパクリタキセルとトポテカンの組み合わせからなる群より選択される、態様170～172のいずれか1つの使用。
174. 前記対象が根治療法の候補者ではない、態様150～173のいずれか1つの使用。
175. 前記根治療法が、放射線療法および/または内臓摘出術を含む、態様174の使用。
176. 前記子宮頸癌が、腺癌、腺扁平上皮癌、または扁平上皮癌である、態様150～175のいずれか1つの使用。
177. 前記子宮頸癌が進行期の子宮頸癌である、態様150～176のいずれか1つの使用。
178. 前記進行期の子宮頸癌がステージ3またはステージ4の子宮頸癌である、態様177の使用。
179. 前記進行期の子宮頸癌が転移性の子宮頸癌である、態様177または態様178の使用。
180. 前記子宮頸癌が再発性の子宮頸癌である、態様150～179のいずれか1つの使用。
181. 前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントが、モノクローナル抗体またはそのモノクローナル抗原結合フラグメントである、態様150～

10

20

30

40

50

180のいずれか1つの使用。

182. 前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントが、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、該重鎖可変領域が、

- (i) SEQ ID NO:1のアミノ酸配列を含むCDR-H1；
- (ii) SEQ ID NO:2のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および
- (iii) SEQ ID NO:3のアミノ酸配列を含むCDR-H3；

を含み、かつ該軽鎖可変領域が、

- (i) SEQ ID NO:4のアミノ酸配列を含むCDR-L1；
- (ii) SEQ ID NO:5のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および
- (iii) SEQ ID NO:6のアミノ酸配列を含むCDR-L3；

を含み；ここで、該抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントのCDRがIMGTナンバリングスキームによって定義される、態様150～181のいずれか1つの使用。

183. 前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントが、SEQ ID NO:7のアミノ酸配列と少なくとも85%同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO:8のアミノ酸配列と少なくとも85%同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、態様150～182のいずれか1つの使用。

184. 前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントが、SEQ ID NO:7のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO:8のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、態様150～183のいずれか1つの使用。

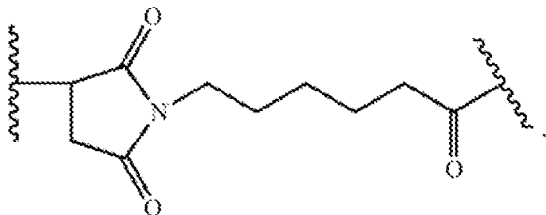
185. 前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体がチソツマブである、態様150～184のいずれか1つの使用。

186. 前記抗体-薬物コンジュゲートが、前記抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントと前記モノメチルアウリスタチンとの間にリンカーをさらに含む、態様150～185のいずれか1つの使用。

187. 前記リンカーが切断可能なペプチドリinkerである、態様186の使用。

188. 前記切断可能なペプチドリinkerが式：-MC-vc-PAB-を有し、式中、

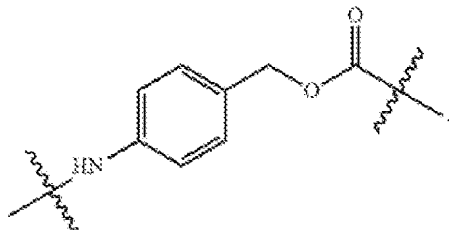
a) MCは



であり、

b) vcはジペプチドであるバリン-シトルリンであり、

c) PABは

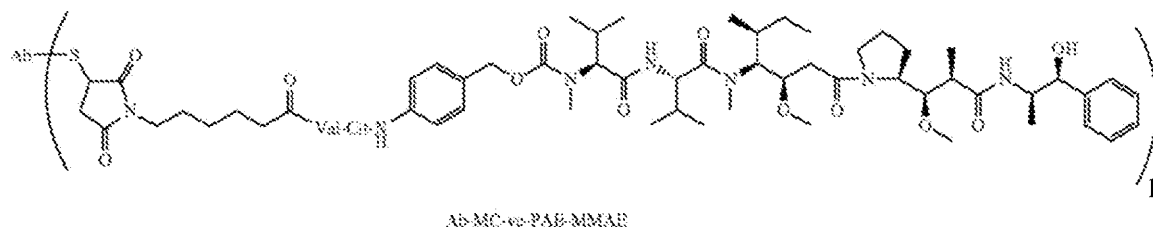


である、態様187の使用。

189. 前記リンカーが、前記TF抗体またはその抗原結合フラグメントの部分還元または完全還元によって得られた抗TF抗体のスルフヒドリル残基に結合している、態様186～188のいずれか1つの使用。

190. 前記リンカーがモノメチルアウリスタチンE (MMAE) に結合しており、前記抗

体-薬物コンジュゲートが以下の構造：



を有し、ここで、pは1～8の数を表し、Sは前記抗TF抗体のスルフヒドリル残基を表し、Abは該抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントを表す、態様189の使用。

191. 前記抗体-薬物コンジュゲートの集団におけるpの平均値が約4である、態様190の使用。

192. 前記抗体-薬物コンジュゲートがチソツマブベドチンである、態様150～191のいずれか1つの使用。

193. 前記抗体-薬物コンジュゲートの投与経路が静脈内である、態様150～192のいずれか1つの使用。

194. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、該重鎖可変領域が、

- (i) SEQ ID NO:17のアミノ酸配列を含むCDR-H1；
- (ii) SEQ ID NO:18のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および
- (iii) SEQ ID NO:19のアミノ酸配列を含むCDR-H3；

を含み、かつ該軽鎖可変領域が、

- (i) SEQ ID NO:20のアミノ酸配列を含むCDR-L1；
- (ii) SEQ ID NO:21のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および
- (iii) SEQ ID NO:22のアミノ酸配列を含むCDR-L3；

を含み；ここで、該抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントのCDRがKabatナンバリングスキームによって定義される、態様150～193のいずれか1つの使用。

195. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが、SEQ ID NO:31のアミノ酸配列と少なくとも85%同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO:32のアミノ酸配列と少なくとも85%同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、態様150～194のいずれか1つの使用。

196. 前記抗VEGF抗体が、SEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO:32のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、態様150～195のいずれか1つの使用。

197. 前記抗VEGF抗体が、SEQ ID NO:33のアミノ酸配列を含む重鎖、およびSEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、態様150～196のいずれか1つの使用。

198. 前記抗VEGF抗体がベバシズマブである、態様150～197のいずれか1つの使用。

199. 前記抗VEGF抗体がベバシズマブのバイオシミラーである、態様150～197のいずれか1つの使用。

200. 前記ベバシズマブのバイオシミラーが、ベバシズマブ-awwb、ベバシズマブ-bvzr、FKB238、BCD-021、BCD500、Krabeve、BI 695502、CT-P16、CHS-5217、DRZ_BZ、Cizumab、Bevax、ONS-1045、PF-06439535、HD204、Bevacirel、およびSB8からなる群より選択される、態様199の使用。

201. 前記ベバシズマブのバイオシミラーが、ベバシズマブ-awwb、ベバシズマブ-bvzr、Krabeve、Cizumab、Bevax、およびBevacirelからなる群より選択される、態様199の使用。

202. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントの投与経路が静脈内または皮下である、態様150～201のいずれか1つの使用。

203. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントの投与経路が静脈内である、態様202の使用。

204. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントと前記抗体-薬物コンジュゲートが、逐次的に投与される、態様150~203のいずれか1つの使用。

205. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントと前記抗体-薬物コンジュゲートが、同時に投与される、態様150~203のいずれか1つの使用。

206. 前記癌細胞の少なくとも約0.1%、少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約7%、少なくとも約8%、少なくとも約9%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%が、TFを発現する、態様150~205のいずれか1つの使用。

10

207. 前記対象における1つまたは複数の治療効果が、ベースラインと比較して、前記抗体-薬物コンジュゲートおよび前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントの投与後に改善される、態様150~206のいずれか1つの使用。

208. 前記1つまたは複数の治療効果が、前記癌に由来する腫瘍のサイズ、客観的奏効率、奏効持続期間、奏効までの期間、無増悪生存期間、および全生存期間からなる群より選択される、態様207の使用。

209. 前記癌に由来する腫瘍のサイズが、前記抗体-薬物コンジュゲートおよび前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントを投与する前の前記癌に由来する腫瘍のサイズと比較して、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%減少する、態様150~208のいずれか1つの使用。

20

210. 前記客観的奏効率が、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%である、態様150~209のいずれか1つの使用。

211. 前記対象が、前記抗体-薬物コンジュゲートおよび前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントを投与した後に、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年の無増悪生存期間を示す、態様150~210のいずれか1つの使用。

30

212. 前記対象が、前記抗体-薬物コンジュゲートおよび前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントを投与した後に、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年の全生存期間を示す、態様150~211のいずれか1つの使用。

40

213. 前記抗体-薬物コンジュゲートに対する奏効持続期間が、前記抗体-薬物コンジュゲートおよび前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントを投与した後、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年である、態様150~212のいずれか1つの使用。

214. 前記対象が1つまたは複数の有害事象を有し、該1つまたは複数の有害事象を排除するかまたはその重症度を軽減するための追加の治療剤をさらに投与される、態様150~213のいずれか1つの使用。

50

215. 前記対象が1つまたは複数の有害事象を発症するリスクを有し、該1つまたは複数の有害事象を予防するかまたはその重症度を軽減するための追加の治療剤をさらに投与される、態様150～214のいずれか1つの使用。

216. 前記1つまたは複数の有害事象が、貧血、腹痛、出血、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、鼻血、疲労、吐き気、脱毛症、結膜炎、角膜炎、結膜潰瘍、便秘、食欲減退、下痢、嘔吐、末梢神経障害、または全身の健康状態の悪化である、態様214または態様215の使用。

217. 前記1つまたは複数の有害事象がグレード3以上の有害事象である、態様214～216のいずれか1つの使用。

218. 前記1つまたは複数の有害事象が重篤な有害事象である、態様214～216のいずれか1つの使用。

10

219. 前記1つまたは複数の有害事象が、結膜炎、結膜潰瘍、および/または角膜炎であり、前記追加の薬剤が、防腐剤フリーの潤滑点眼薬、眼血管収縮薬、抗生物質、および/またはステロイド点眼薬である、態様214または態様215の使用。

220. 前記対象がヒトである、態様150～219のいずれか1つの使用。

221. 前記抗体-薬物コンジュゲートが、該抗体-薬物コンジュゲートと薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物中にある、態様150～220のいずれか1つの使用。

222. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが、該抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントと薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物中にある、態様150～221のいずれか1つの使用。

20

223. 対象における子宮頸癌の治療に使用するための、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントであって、該抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが、組織因子(TF)に結合する抗体-薬物コンジュゲートと組み合わせて投与されるためのものであるか、または投与されるべきであり、該抗体-薬物コンジュゲートが、モノメチルアウリスチンまたはその機能的類似体もしくはその機能的誘導体にコンジュゲートされた、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントを含む、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

224. 前記抗体-薬物コンジュゲートが約0.65mg/kg～約2.1mg/kgの範囲の用量で投与される、態様223の使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

225. 前記抗体-薬物コンジュゲートが約0.65mg/kgの用量で投与される、態様224の使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

30

226. 前記抗体-薬物コンジュゲートが0.65mg/kgの用量で投与される、態様224の使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

227. 前記抗体-薬物コンジュゲートが約0.9mg/kgの用量で投与される、態様224の使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

228. 前記抗体-薬物コンジュゲートが0.9mg/kgの用量で投与される、態様224の使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

229. 前記抗体-薬物コンジュゲートが約1.3mg/kgの用量で投与される、態様224の使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

230. 前記抗体-薬物コンジュゲートが1.3mg/kgの用量で投与される、態様224の使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

40

231. 前記抗体-薬物コンジュゲートが約2.0mg/kgの用量で投与される、態様224の使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

232. 前記抗体-薬物コンジュゲートが2.0mg/kgの用量で投与される、態様224の使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

233. 前記抗体-薬物コンジュゲートが約3週間に1回投与される、態様223～232のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

234. 前記抗体-薬物コンジュゲートが3週間に1回投与される、態様223～232のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

235. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが約5mg/kg～約20mg/kgの

50

範囲の用量で投与される、態様223～234のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

236. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが約7.5mg/kgの用量で投与される、態様223～235のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

237. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが7.5mg/kgの用量で投与される、態様223～235のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

238. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが約15mg/kgの用量で投与される、態様223～235のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

10

239. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが15mg/kgの用量で投与される、態様223～235のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

240. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが約3週間に1回投与される、態様223～239のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

241. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが3週間に1回投与される、態様223～239のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

20

242. 前記抗体-薬物コンジュゲートが、前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントの投与の少なくとも30分後に投与される、態様223～241のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

243. 前記対象が、1つまたは複数の治療剤で以前に治療されたことがあり、その治療にตอบสนองせず；ここで、該1つまたは複数の治療剤は前記抗体-薬物コンジュゲートではない、態様223～242のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

244. 前記対象が、1つまたは複数の治療剤で以前に治療されたことがあり、その治療後に再発し；ここで、該1つまたは複数の治療剤は前記抗体-薬物コンジュゲートではない、態様223～242のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

30

245. 前記対象が、1つまたは複数の治療剤で以前に治療されたことがあり、その治療中に病勢進行を経験しており；ここで、該1つまたは複数の治療剤は前記抗体-薬物コンジュゲートではない、態様223～242のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

246. 前記1つまたは複数の治療剤が、化学療法剤、ベバシズマブ、シスプラチン、カルボプラチン、パクリタキセル、トポテカン、ベバシズマブとパクリタキセルの組み合わせ、ベバシズマブとシスプラチンの組み合わせ、ベバシズマブとカルボプラチンの組み合わせ、パクリタキセルとトポテカンの組み合わせ、ベバシズマブとトポテカンの組み合わせ、ベバシズマブとシスプラチンとパクリタキセルの組み合わせ、ベバシズマブとカルボプラチンとパクリタキセルの組み合わせ、およびベバシズマブとパクリタキセルとトポテカンの組み合わせからなる群より選択される、態様243～245のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

40

247. 前記対象が根治療法の候補者ではない、態様223～246のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

248. 前記根治療法が、放射線療法および/または内臓摘出術を含む、態様247の使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

249. 前記子宮頸癌が、腺癌、腺扁平上皮癌、または扁平上皮癌である、態様223～248のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

250. 前記子宮頸癌が進行期の子宮頸癌である、態様223～249のいずれか1つの使用

50

のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

251. 前記進行期の子宮頸癌がステージ3またはステージ4の子宮頸癌である、態様250の使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

252. 前記進行期の子宮頸癌が転移性の子宮頸癌である、態様250または態様251の使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

253. 前記子宮頸癌が再発性の子宮頸癌である、態様223～252のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

254. 前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントが、モノクローナル抗体またはそのモノクローナル抗原結合フラグメントである、態様223～253のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

255. 前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントが、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、該重鎖可変領域が、

- (i) SEQ ID NO:1のアミノ酸配列を含むCDR-H1；
- (ii) SEQ ID NO:2のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および
- (iii) SEQ ID NO:3のアミノ酸配列を含むCDR-H3；

を含み、かつ該軽鎖可変領域が、

- (i) SEQ ID NO:4のアミノ酸配列を含むCDR-L1；
- (ii) SEQ ID NO:5のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および
- (iii) SEQ ID NO:6のアミノ酸配列を含むCDR-L3；

を含み；ここで、該抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントのCDRがIMGTナンバリングスキームによって定義される、態様223～254のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

256. 前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントが、SEQ ID NO:7のアミノ酸配列と少なくとも85%同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO:8のアミノ酸配列と少なくとも85%同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、態様223～255のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

257. 前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントが、SEQ ID NO:7のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO:8のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、態様223～256のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

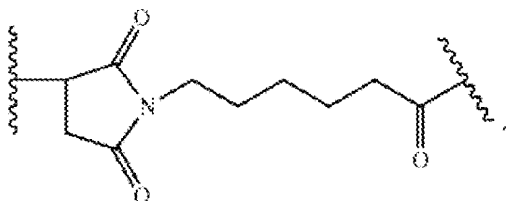
258. 前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体がチソツマブである、態様223～257のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

259. 前記抗体-薬物コンジュゲートが、前記抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントと前記モノメチルアウリスチンとの間にリンカーをさらに含む、態様223～258のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

260. 前記リンカーが切断可能なペプチドリンカーである、態様259の使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

261. 前記切断可能なペプチドリンカーが式：-MC-vc-PAB-を有し、式中、

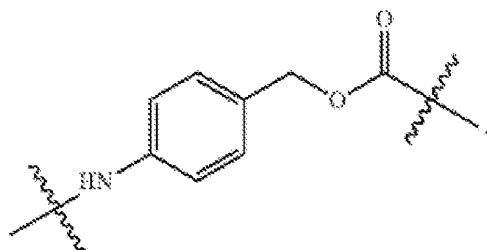
a) MCは



であり、

b) vcはジペプチドであるバリン-シトルリンであり、

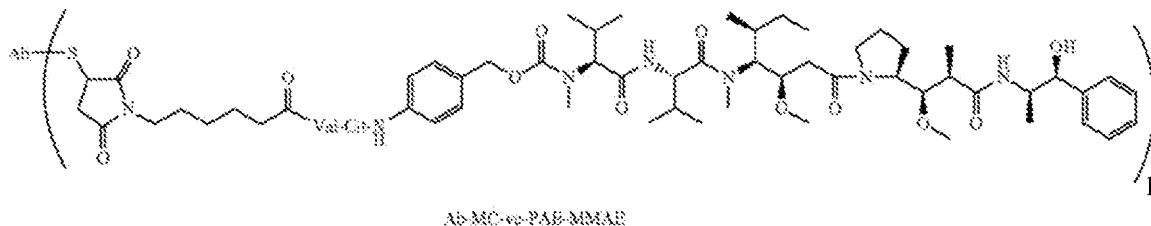
c) PABは



である、態様260の使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

262. 前記リンカーが、前記TF抗体またはその抗原結合フラグメントの部分還元または完全還元によって得られた抗TF抗体のスルフィドリル残基に結合している、態様259～261のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

263. 前記リンカーがモノメチルアウリスチンE (MMAE) に結合しており、前記抗体-薬物コンジュゲートが以下の構造：



を有し、ここで、pは1～8の数を表し、Sは前記抗TF抗体のスルフィドリル残基を表し、Abは該抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントを表す、態様262の使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

264. 前記抗体-薬物コンジュゲートの集団におけるpの平均値が約4である、態様263の使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

265. 前記抗体-薬物コンジュゲートがチソツマブベドチンである、態様223～264のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

266. 前記抗体-薬物コンジュゲートの投与経路が静脈内である、態様223～265のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

267. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、該重鎖可変領域が、

- (i) SEQ ID NO:17のアミノ酸配列を含むCDR-H1；
- (ii) SEQ ID NO:18のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および
- (iii) SEQ ID NO:19のアミノ酸配列を含むCDR-H3；

を含み、かつ該軽鎖可変領域が、

- (i) SEQ ID NO:20のアミノ酸配列を含むCDR-L1；
- (ii) SEQ ID NO:21のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および
- (iii) SEQ ID NO:22のアミノ酸配列を含むCDR-L3；

を含み；ここで、該抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントのCDRがKabatナンバリングスキームによって定義される、態様223～266のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

268. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが、SEQ ID NO:31のアミノ酸配列と少なくとも85%同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO:32のアミノ酸配列と少なくとも85%同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、態様223～267のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

269. 前記抗VEGF抗体が、SEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO:32のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、態様223～268のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

270. 前記抗VEGF抗体が、SEQ ID NO:33のアミノ酸配列を含む重鎖、およびSEQ ID

NO:34のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、態様223～269のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

271. 前記抗VEGF抗体がペバシズマブである、態様223～270のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

272. 前記抗VEGF抗体がペバシズマブのバイオシミラーである、態様223～270のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

273. 前記ペバシズマブのバイオシミラーが、ペバシズマブ-awwb、ペバシズマブ-bvzr、FKB238、BCD-021、BCD500、Krabeva、BI 695502、CT-P16、CHS-5217、DRZ_BZ、Cizumab、Bevax、ONS-1045、PF-06439535、HD204、Bevacirel、およびSB8からなる群より選択される、態様272の使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

10

274. 前記ペバシズマブのバイオシミラーが、ペバシズマブ-awwb、ペバシズマブ-bvzr、Krabeva、Cizumab、Bevax、およびBevacirelからなる群より選択される、態様272の使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

275. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントの投与経路が静脈内または皮下である、態様223～274のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

276. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントの投与経路が静脈内である、態様275の使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

277. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントと前記抗体-薬物コンジュゲートが、逐次的に投与される、態様223～276のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

20

278. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントと前記抗体-薬物コンジュゲートが、同時に投与される、態様223～276のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

279. 前記癌細胞の少なくとも約0.1%、少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約7%、少なくとも約8%、少なくとも約9%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%が、TFを発現する、態様223～278のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

30

280. 前記対象における1つまたは複数の治療効果が、ベースラインと比較して、前記抗体-薬物コンジュゲートおよび前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントの投与後に改善される、態様223～279のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

281. 前記1つまたは複数の治療効果が、前記癌に由来する腫瘍のサイズ、客観的奏効率、奏効持続期間、奏効までの期間、無増悪生存期間、および全生存期間からなる群より選択される、態様280の使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

282. 前記癌に由来する腫瘍のサイズが、前記抗体-薬物コンジュゲートおよび前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントを投与する前の前記癌に由来する腫瘍のサイズと比較して、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%減少する、態様223～281のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

40

283. 前記客観的奏効率が、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%である、態様223～282のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

50

284. 前記対象が、前記抗体-薬物コンジュゲートおよび前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントを投与した後に、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年の無増悪生存期間を示す、態様223～283のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

285. 前記対象が、前記抗体-薬物コンジュゲートおよび前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントを投与した後に、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年の全生存期間を示す、態様223～284のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

286. 前記抗体-薬物コンジュゲートに対する奏効持続期間が、前記抗体-薬物コンジュゲートおよび前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントを投与した後、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年である、態様223～285のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

287. 前記対象が1つまたは複数の有害事象を有し、該1つまたは複数の有害事象を排除するかまたはその重症度を軽減するための追加の治療剤をさらに投与される、態様223～286のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

288. 前記対象が1つまたは複数の有害事象を発症するリスクを有し、該1つまたは複数の有害事象を予防するかまたはその重症度を軽減するための追加の治療剤をさらに投与される、態様223～287のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

289. 前記1つまたは複数の有害事象が、貧血、腹痛、出血、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、鼻血、疲労、吐き気、脱毛症、結膜炎、角膜炎、結膜潰瘍、便秘、食欲減退、下痢、嘔吐、末梢神経障害、または全身の健康状態の悪化である、態様287または態様288の使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

290. 前記1つまたは複数の有害事象がグレード3以上の有害事象である、態様287～289のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

291. 前記1つまたは複数の有害事象が重篤な有害事象である、態様287～289のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

292. 前記1つまたは複数の有害事象が、結膜炎、結膜潰瘍、および/または角膜炎であり、前記追加の薬剤が、防腐剤フリーの潤滑点眼薬、眼血管収縮薬、抗生物質、および/またはステロイド点眼薬である、態様287または態様288の使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

293. 前記対象がヒトである、態様223～292のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

294. 前記抗体-薬物コンジュゲートが、該抗体-薬物コンジュゲートと薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物中にある、態様223～293のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

295. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが、該抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントと薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物中にある、態様223～294のいずれか1つの使用のための抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメント。

10

20

30

40

50

296. 対象における子宮頸癌を治療する医薬を製造するための、抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントの使用であって、該医薬が、組織因子（TF）に結合する抗体-薬物コンジュゲートと組み合わせて使用するためのものであり、該抗体-薬物コンジュゲートが、モノメチルアウリスチンまたはその機能的類似体もしくはその機能的誘導体にコンジュゲートされた、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントを含む、方法。

297. 前記抗体-薬物コンジュゲートが約0.65mg/kg～約2.1mg/kgの範囲の用量で投与される、態様296の使用。

298. 前記抗体-薬物コンジュゲートが約0.65mg/kgの用量で投与される、態様297の使用。

299. 前記抗体-薬物コンジュゲートが0.65mg/kgの用量で投与される、態様297の使用。

10

300. 前記抗体-薬物コンジュゲートが約0.9mg/kgの用量で投与される、態様297の使用。

301. 前記抗体-薬物コンジュゲートが0.9mg/kgの用量で投与される、態様297の使用。

302. 前記抗体-薬物コンジュゲートが約1.3mg/kgの用量で投与される、態様297の使用。

303. 前記抗体-薬物コンジュゲートが1.3mg/kgの用量で投与される、態様297の使用。

304. 前記抗体-薬物コンジュゲートが約2.0mg/kgの用量で投与される、態様297の使用。

20

305. 前記抗体-薬物コンジュゲートが2.0mg/kgの用量で投与される、態様297の使用。

306. 前記抗体-薬物コンジュゲートが約3週間に1回投与される、態様296～305のいずれか1つの使用。

307. 前記抗体-薬物コンジュゲートが3週間に1回投与される、態様296～305のいずれか1つの使用。

308. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが約5mg/kg～約20mg/kgの範囲の用量で投与される、態様296～307のいずれか1つの使用。

309. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが約7.5mg/kgの用量で投与される、態様296～308のいずれか1つの使用。

30

310. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが7.5mg/kgの用量で投与される、態様296～308のいずれか1つの使用。

311. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが約15mg/kgの用量で投与される、態様296～308のいずれか1つの使用。

312. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが15mg/kgの用量で投与される、態様296～308のいずれか1つの使用。

313. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが約3週間に1回投与される、態様296～312のいずれか1つの使用。

314. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが3週間に1回投与される、態様296～312のいずれか1つの使用。

40

315. 前記抗体-薬物コンジュゲートが、前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントの投与の少なくとも30分後に投与される、態様296～314のいずれか1つの使用。

316. 前記対象が、1つまたは複数の治療剤で以前に治療されたことがあり、その治療に応答せず；ここで、該1つまたは複数の治療剤は前記抗体-薬物コンジュゲートではない、態様296～315のいずれか1つの使用。

317. 前記対象が、1つまたは複数の治療剤で以前に治療されたことがあり、その治療後に再発し；ここで、該1つまたは複数の治療剤は前記抗体-薬物コンジュゲートではない、態様296～315のいずれか1つの使用。

318. 前記対象が、1つまたは複数の治療剤で以前に治療されたことがあり、その治療

50

中に病勢進行を経験しており；ここで、該1つまたは複数の治療剤は前記抗体-薬物コンジュゲートではない、態様296～315のいずれか1つの使用。

319. 前記1つまたは複数の治療剤が、化学療法剤、ベバシズマブ、シスプラチン、カルボプラチン、パクリタキセル、トポテカン、ベバシズマブとパクリタキセルの組み合わせ、ベバシズマブとシスプラチンの組み合わせ、ベバシズマブとカルボプラチンの組み合わせ、パクリタキセルとトポテカンの組み合わせ、ベバシズマブとトポテカンの組み合わせ、ベバシズマブとシスプラチンとパクリタキセルの組み合わせ、ベバシズマブとカルボプラチンとパクリタキセルの組み合わせ、およびベバシズマブとパクリタキセルとトポテカンの組み合わせからなる群より選択される、態様316～318のいずれか1つの使用。

320. 前記対象が根治療法の候補者ではない、態様296～319のいずれか1つの使用。

321. 前記根治療法が、放射線療法および/または内臓摘出術を含む、態様320の使用。

322. 前記子宮頸癌が、腺癌、腺扁平上皮癌、または扁平上皮癌である、態様296～321のいずれか1つの使用。

323. 前記子宮頸癌が進行期の子宮頸癌である、態様296～322のいずれか1つの使用。

324. 前記進行期の子宮頸癌がステージ3またはステージ4の子宮頸癌である、態様323の使用。

325. 前記進行期の子宮頸癌が転移性の子宮頸癌である、態様323または態様324の使用。

326. 前記子宮頸癌が再発性の子宮頸癌である、態様296～325のいずれか1つの使用。

327. 前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントが、モノクローナル抗体またはそのモノクローナル抗原結合フラグメントである、態様296～326のいずれか1つの使用。

328. 前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントが、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、該重鎖可変領域が、

(i) SEQ ID NO:1のアミノ酸配列を含むCDR-H1；

(ii) SEQ ID NO:2のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および

(iii) SEQ ID NO:3のアミノ酸配列を含むCDR-H3；

を含み、かつ該軽鎖可変領域が、

(i) SEQ ID NO:4のアミノ酸配列を含むCDR-L1；

(ii) SEQ ID NO:5のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および

(iii) SEQ ID NO:6のアミノ酸配列を含むCDR-L3；

を含み；ここで、該抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントのCDRがIMGTナンバリングスキームによって定義される、態様296～327のいずれか1つの使用。

329. 前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントが、SEQ ID NO:7のアミノ酸配列と少なくとも85%同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO:8のアミノ酸配列と少なくとも85%同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、態様296～328のいずれか1つの使用。

330. 前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントが、SEQ ID NO:7のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO:8のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、態様296～319のいずれか1つの使用。

331. 前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体がチソツマブである、態様296～330のいずれか1つの使用。

332. 前記抗体-薬物コンジュゲートが、前記抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントと前記モノメチルアウリスタチンとの間にリンカーをさらに含む、態様296～331のいずれか1つの使用。

333. 前記リンカーが切断可能なペプチドリinkerである、態様332の使用。

334. 前記切断可能なペプチドリinkerが式：-MC-vc-PAB-を有し、式中、

a) MCは

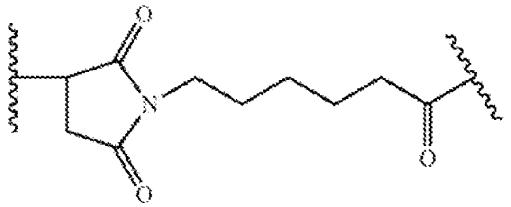
10

20

30

40

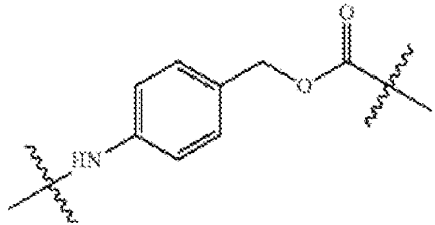
50



であり、

b) vcはジペプチドであるバリン-シトルリンであり、

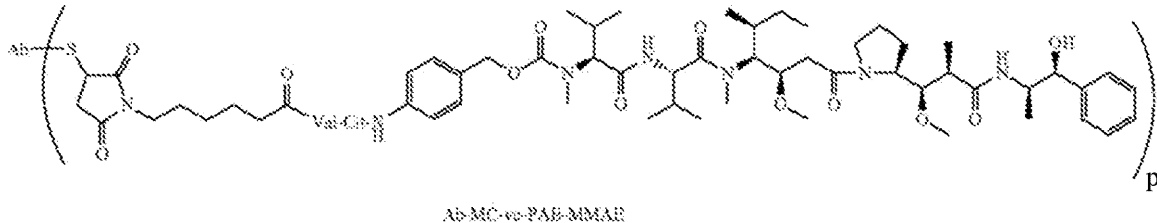
c) PABは



である、態様333の使用。

335. 前記リンカーが、前記TF抗体またはその抗原結合フラグメントの部分還元または完全還元によって得られた抗TF抗体のスルフィドリル残基に結合している、態様332～334のいずれか1つの使用。

336. 前記リンカーがモノメチルアウリスタチンE (MMAE) に結合しており、前記抗体-薬物コンジュゲートが以下の構造：



を有し、ここで、pは1～8の数を表し、Sは前記抗TF抗体のスルフィドリル残基を表し、Abは該抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントを表す、態様335の使用。

337. 前記抗体-薬物コンジュゲートの集団におけるpの平均値が約4である、態様336の使用。

338. 前記抗体-薬物コンジュゲートがチソツマブベドチンである、態様296～337のいずれか1つの使用。

339. 前記抗体-薬物コンジュゲートの投与経路が静脈内である、態様296～338のいずれか1つの使用。

340. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、該重鎖可変領域が、

- (i) SEQ ID NO:17のアミノ酸配列を含むCDR-H1；
- (ii) SEQ ID NO:18のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および
- (iii) SEQ ID NO:19のアミノ酸配列を含むCDR-H3；

を含み、かつ該軽鎖可変領域が、

- (i) SEQ ID NO:20のアミノ酸配列を含むCDR-L1；
- (ii) SEQ ID NO:21のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および
- (iii) SEQ ID NO:22のアミノ酸配列を含むCDR-L3；

を含み；ここで、該抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントのCDRがKabatナンバリングスキームによって定義される、態様296～339のいずれか1つの使用。

341. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが、SEQ ID NO:31のアミノ

酸配列と少なくとも85%同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO:32のアミノ酸配列と少なくとも85%同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、態様296~340のいずれか1つの使用。

342. 前記抗VEGF抗体が、SEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO:32のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、態様296~341のいずれか1つの使用。

343. 前記抗VEGF抗体が、SEQ ID NO:33のアミノ酸配列を含む重鎖、およびSEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、態様296~342のいずれか1つの使用。

344. 前記抗VEGF抗体がペバシズマブである、態様296~343のいずれか1つの使用。

345. 前記抗VEGF抗体がペバシズマブのバイオシミラーである、態様296~343のいずれか1つの使用。

10

346. 前記ペバシズマブのバイオシミラーが、ペバシズマブ-awwb、ペバシズマブ-bvzr、FKB238、BCD-021、BCD500、Krabeva、BI 695502、CT-P16、CHS-5217、DRZ_BZ、Cizumab、Bevax、ONS-1045、PF-06439535、HD204、Bevacirel、およびSB8からなる群より選択される、態様345の使用。

347. 前記ペバシズマブのバイオシミラーが、ペバシズマブ-awwb、ペバシズマブ-bvzr、Krabeva、Cizumab、Bevax、およびBevacirelからなる群より選択される、態様345の使用。

348. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントの投与経路が静脈内または皮下である、態様296~347のいずれか1つの使用。

20

349. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントの投与経路が静脈内である、態様348の使用。

350. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントと前記抗体-薬物コンジュゲートが、逐次的に投与される、態様296~349のいずれか1つの使用。

351. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントと前記抗体-薬物コンジュゲートが、同時に投与される、態様296~349のいずれか1つの使用。

352. 前記癌細胞の少なくとも約0.1%、少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約7%、少なくとも約8%、少なくとも約9%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%が、TFを発現する、態様296~351のいずれか1つの使用。

30

353. 前記対象における1つまたは複数の治療効果が、ベースラインと比較して、前記抗体-薬物コンジュゲートおよび前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントの投与後に改善される、態様296~352のいずれか1つの使用。

354. 前記1つまたは複数の治療効果が、前記癌に由来する腫瘍のサイズ、客観的奏効率、奏効持続期間、奏効までの期間、無増悪生存期間、および全生存期間からなる群より選択される、態様353の使用。

355. 前記癌に由来する腫瘍のサイズが、前記抗体-薬物コンジュゲートおよび前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントを投与する前の前記癌に由来する腫瘍のサイズと比較して、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%減少する、態様296~354のいずれか1つの使用。

40

356. 前記客観的奏効率が、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%である、態様296~355のいずれか1つの使用。

357. 前記対象が、前記抗体-薬物コンジュゲートおよび前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントを投与した後に、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくと

50

も約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年の無増悪生存期間を示す、態様296～356のいずれか1つの使用。

358. 前記対象が、前記抗体-薬物コンジュゲートおよび前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントを投与した後に、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年の全生存期間を示す、態様296～357のいずれか1つの使用。

10

359. 前記抗体-薬物コンジュゲートに対する奏効持続期間が、前記抗体-薬物コンジュゲートおよび前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントを投与した後、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年である、態様296～358のいずれか1つの使用。

360. 前記対象が1つまたは複数の有害事象を有し、該1つまたは複数の有害事象を排除するかまたはその重症度を軽減するための追加の治療剤をさらに投与される、態様296～359のいずれか1つの使用。

20

361. 前記対象が1つまたは複数の有害事象を発症するリスクを有し、該1つまたは複数の有害事象を予防するかまたはその重症度を軽減するための追加の治療剤をさらに投与される、態様296～360のいずれか1つの使用。

362. 前記1つまたは複数の有害事象が、貧血、腹痛、出血、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、鼻血、疲労、吐き気、脱毛症、結膜炎、角膜炎、結膜潰瘍、便秘、食欲減退、下痢、嘔吐、末梢神経障害、または全身の健康状態の悪化である、態様360または態様361の使用。

363. 前記1つまたは複数の有害事象がグレード3以上の有害事象である、態様360～362のいずれか1つの使用。

30

364. 前記1つまたは複数の有害事象が重篤な有害事象である、態様360～362のいずれか1つの使用。

365. 前記1つまたは複数の有害事象が、結膜炎、結膜潰瘍、および/または角膜炎であり、前記追加の薬剤が、防腐剤フリーの潤滑点眼薬、眼血管収縮薬、抗生物質、および/またはステロイド点眼薬である、態様360または態様361の使用。

366. 前記対象がヒトである、態様296～365のいずれか1つの使用。

367. 前記抗体-薬物コンジュゲートが、該抗体-薬物コンジュゲートと薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物中にある、態様296～366のいずれか1つの使用。

368. 前記抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントが、該抗VEGF抗体またはその抗原結合フラグメントと薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物中にある、態様296～367のいずれか1つの使用。

40

【0213】

本発明は、以下の実施例を参照することによって、より完全に理解されるであろう。しかしながら、それらは本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。本明細書に記載の実施例および態様は例示のみを目的としており、それらを踏まえて様々な修正または変更が当業者に示唆されており、そうした修正または変更も本出願の精神および範囲ならびに添付の特許請求の範囲に含まれるべきであることが理解されよう。

【実施例】

【0214】

50

実施例1：子宮頸癌マウスモデルにおけるベバシズマブと組み合わせたチソツマブベドチンの抗腫瘍活性

血管内皮細胞増殖因子（VEGF）に特異的な抗血管新生抗体であるベバシズマブは、ステージIVBの再発性または持続性の子宮頸癌の治療に使用される。Bizzarri et al. *Expert Opin. Biol. Ther.* (2016)を参照のこと。この実施例では、チソツマブベドチンとベバシズマブの組み合わせが、前臨床モデルで子宮頸癌の治療について評価された。雌BALB/cヌードマウス（Crown Bioscience [Taicang] Inc.）の患者由来異種移植（patient-derived xenograft：PDX）マウスモデルで、ベバシズマブと組み合わせたチソツマブベドチンのインビボ抗腫瘍効果を評価した。異種移植片は、がん患者から得られた腫瘍標本に由来した。BALB/cヌードマウスで連続継代した異種移植片から腫瘍断片を得た。腫瘍を直径2～4mmの断片に切り分け、皮下移植までリン酸緩衝生理食塩水（PBS）中に入れた。この実験では子宮頸癌PDXモデル（HuPrime（登録商標）子宮頸癌異種移植モデルCV2320；Crown Bioscience Inc.）を使用した。腫瘍のサイズをキャリパー測定で週に少なくとも2回測定し、腫瘍の体積を $0.5 \times \text{長さ} \times \text{幅}^2$ として算出した。腫瘍が平均 155mm^3 の体積に達した時点で、マウスを7つのグループ（治療グループにつき10匹）に無作為に分けた。無作為化した日を0日目とした。マウスに静脈内注射で以下の治療を施した：1）チソツマブベドチン単独を 2mg/kg または 4mg/kg の用量レベルで0日目、7日目、14日目、21日目に提供した；2）ベバシズマブ（Roche社、ロット番号H0158B02）単独を 15mg/kg の用量で0日目、7日目、14日目、21日目に提供した；3）チソツマブベドチンを 2mg/kg または 4mg/kg の用量レベルで0日目、7日目、14日目、21日目に提供し、これと組み合わせてベバシズマブを 15mg/kg の用量で0日目、7日目、14日目、21日目に提供した；4）IgG1アイソタイプ対照を 4mg/kg の用量で0日目、7日目、14日目、21日目に提供した；または5）IgG1-MMAE対照を 4mg/kg の用量で0日目、7日目、14日目、21日目に提供した。疾患の臨床兆候についてマウスを観察した。個別換気（IVC）ケージに、ケージあたり最大5匹のマウスを収容し、耳タグで識別した。対照グループと治療グループの腫瘍体積の間に統計的有意差があるかどうかを調べるために、治療グループの腫瘍体積を対照グループの腫瘍体積と比較し（例えば、治療グループ対IgG1-MMAE対照）、また、併用治療グループをいずれかの化合物単独で治療したグループと比較した；その際、全てのグループが無傷（intact）であった最終日に、すなわち、それぞれ21日目と32日目に、Mann-Whitney解析を用いて比較した。無増悪生存期間（腫瘍サイズカットオフ 500mm^3 ）の解析では、Kaplan-Meierプロットに対してMantel-Cox解析を行った。

【0215】

子宮頸癌のマウスPDXモデルにおいて、 4mg/kg のチソツマブベドチンと 15mg/kg のベバシズマブとの併用治療は、チソツマブベドチン単独またはベバシズマブ単独と比較して、抗腫瘍活性と無増悪生存期間（腫瘍サイズカットオフ 500mm^3 ）を効果的に向上させた（図1A～C、表1）。 4mg/kg のチソツマブベドチンと 15mg/kg のベバシズマブとの併用治療は、無増悪生存期間（腫瘍サイズカットオフ 500mm^3 ）を延長する上で、他の全ての単剤療法および併用療法よりも明らかに優れていた（図1C）。

【0216】

2mg/kg または 4mg/kg のチソツマブベドチン単独による治療は、IgG1-MMAE対照と比較して、腫瘍の成長を有意には抑制しなかった（図1A～C、表1）。 15mg/kg の用量のベバシズマブ単独による治療は、腫瘍の成長を効果的に抑制し、かつ無増悪生存期間（腫瘍サイズカットオフ 500mm^3 ）を延長した（図1A～C、表1）。

【0217】

（表1）統計分析

10

20

30

40

50

治療	平均腫瘍体積	腫瘍体積 <500mm ³ の マウスの割合
	Mann-Whitney P 値 ¹	Mantel-Cox P 値
チソツマブベドチン 2mg/kg 対 IgG1-MMAE 4mg/kg	0.4359	0.266
チソツマブベドチン 4mg/kg 対 IgG1-MMAE 4mg/kg	0.6842	0.583
ベバシズマブ 15mg/kg 対 IgG1-MMAE 4mg/kg	0.0068	0.014
チソツマブベドチン 2mg/kg+ベバシズマブ 15mg/kg 対 IgG1-MMAE 4mg/kg	0.0003	0.000
チソツマブベドチン 4mg/kg+ベバシズマブ 15mg/kg 対 IgG1-MMAE 4mg/kg	0.0003	0.000
チソツマブベドチン 2mg/kg+ベバシズマブ 15mg/kg 対 チソツマブベドチン 2mg/kg	0.0002	0.000
チソツマブベドチン 2mg/kg+ベバシズマブ 15mg/kg 対 ベバシズマブ 15mg/kg	0.0524	0.514
チソツマブベドチン 4mg/kg+ベバシズマブ 15mg/kg 対 チソツマブベドチン 4mg/kg	0.0002	0.000
チソツマブベドチン 4mg/kg+ベバシズマブ 15mg/kg 対 ベバシズマブ 15mg/kg	0.0288	0.018

¹ 21日目のデータ（治療対IgG1-MMAE対照）または32日目のデータ（併用治療対単剤療法）に対して統計分析を行った。

【0218】

実施例2：子宮頸癌マウスモデルにおけるベバシズマブと組み合わせたチソツマブベドチンの抗腫瘍活性

血管内皮細胞増殖因子（VEGF）に特異的な抗血管新生抗体であるベバシズマブは、ステージIVBの再発性または持続性の子宮頸癌の治療に使用される。Bizzarri et al. Expert Opin. Biol. Ther. (2016)を参照のこと。この実施例では、チソツマブベドチンとベバシズマブの組み合わせが、前臨床モデルで子宮頸癌の治療について評価された。雌BALB/cヌードマウス（Crown Bioscience [Taicang] Inc.）の患者由来異種移植（PDX）マウスモデルで、ベバシズマブと組み合わせたチソツマブベドチンのインビボ抗腫瘍効果を評価した。異種移植片は、がん患者から得られた腫瘍標本に由来した。BALB/cヌードマウスで連続継代した異種移植片から腫瘍断片を得た。腫瘍を直径2～3mmの断片に切り分け、皮下移植までリン酸緩衝生理食塩水（PBS）中に入れた。この実験では子宮頸癌PDXモデル（HuPrime（登録商標）子宮頸癌異種移植モデルCV1802；Crown Bioscience Inc.）を使用した。腫瘍のサイズをキャリパー測定で週に少なくとも2回測定し、腫瘍の体積を $0.5 \times \text{長さ} \times \text{幅}^2$ として算出した。腫瘍が平均170mm³の体積に達した時点で、マウスを7つのグループ（治療グループにつき10匹）に無作為に分けた。無作為化した日を0日目とした。マウスに静脈内注射で以下の治療を施した：1）チソツマブベドチン単独を0.5mg/kgまたは1mg/kgの用量レベルで0日目、7日目、14日目、21日目に提供した；2）ベ

バシズマブ（Roche社，ロット番号H0158B02）単独を15mg/kgの用量で0日目、7日目、14日目、21日目に提供した；3）チソツマブベドチンを0.5mg/kgまたは1mg/kgの用量レベルで0日目、7日目、14日目、21日目に提供し、これと組み合わせてバシズマブを15mg/kgの用量で0日目、7日目、14日目、21日目に提供した；4）IgG1アイソタイプ対照を1mg/kgの用量で0日目、7日目、14日目、21日目に提供した；または5）IgG1-MMAE対照を1mg/kgの用量で0日目、7日目、14日目、21日目に提供した。疾患の臨床兆候についてマウスを観察した。個別換気（IVC）ケージに、ケージあたり最大5匹のマウスを収容し、耳タグで識別した。対照グループと治療グループの腫瘍体積の間に統計的有意差があるかどうかを調べるために、治療グループの腫瘍体積を対照グループの腫瘍体積と比較し（例えば、治療グループ対IgG1-MMAE対照）、また、併用治療グループをいずれかの化合物単独で治療したグループと比較した；その際、全てのグループが無傷（intact）であった最終日に、すなわち、それぞれ14日目と25日目に、Mann-Whitney解析を用いて比較した。無増悪生存期間（腫瘍サイズカットオフ1,000mm³）の解析では、Kaplan-Meierプロットに対してMantel-Cox解析を行った。

【0219】

子宮頸癌のマウスPDXモデルにおいて、0.5mg/kgもしくは1mg/kgのチソツマブベドチン単独、または15mg/kgのバシズマブ単独による治療は、腫瘍の成長を効果的に抑制し、かつ無増悪生存期間（腫瘍サイズカットオフ1,000mm³）を延長した（図2A～C、表2）。0.5mg/kgまたは1mg/kgのチソツマブベドチンと15mg/kgのバシズマブとの併用治療は、いずれかの治療剤単独と比較して、無増悪生存期間（腫瘍サイズカットオフ1,000mm³）を有意に延長し（図2C、表2）、また、腫瘍の成長を抑制する上でバシズマブ単独による治療よりも効果的であった（図2A、図2B、表2）。驚いたことに、0.5mg/kgまたは1mg/kgのチソツマブベドチンと15mg/kgのバシズマブとの併用治療を施したグループでは、10匹のうちのそれぞれ2匹と8匹のマウスは、実験の最終日（81日目、図2C）まで、1,000mm³より大きい腫瘍を示さなかった。

【0220】

（表2）統計分析

10

20

30

40

50

治療	平均腫瘍体積	腫瘍体積 <1,000mm ³ の マウスの割合
	Mann-Whitney P 値 ¹	Mantel-Cox P 値
チソツマブベドチン 0.5mg/kg 対 IgG1-MMAE 1mg/kg	< 0.0001	0.000
チソツマブベドチン 1mg/kg 対 IgG1-MMAE 1mg/kg	< 0.0001	0.000
ベバシズマブ 15mg/kg 対 IgG1-MMAE 1mg/kg	< 0.0001	0.000
チソツマブベドチン 0.5mg/kg + ベバシズマブ 15mg/kg 対 IgG1-MMAE 1mg/kg	< 0.0001	0.000
チソツマブベドチン 1mg/kg + ベバシズマブ 15mg/kg 対 IgG1-MMAE 1mg/kg	< 0.0001	0.000
チソツマブベドチン 0.5mg/kg + ベバシズマブ 15mg/kg 対 チソツマブベドチン 0.5mg/kg	0.6842	0.026
チソツマブベドチン 0.5mg/kg + ベバシズマブ 15mg/kg 対 ベバシズマブ 15mg/kg	0.0288	0.033
チソツマブベドチン 1mg/kg + ベバシズマブ 15mg/kg 対 チソツマブベドチン 1mg/kg	0.2176	0.000
チソツマブベドチン 1mg/kg + ベバシズマブ 15mg/kg 対 ベバシズマブ 15mg/kg	< 0.0001	0.000

¹ 14日目のデータ（治療対IGG1-MMAE対照）または25日目のデータ（併用治療対単剤療法）に対して統計分析を行った。

【0221】

実施例3：再発またはステージIVBの子宮頸癌における抗VEGF抗体と組み合わせたチソツマブベドチンの第I/II相臨床試験

これは、再発またはステージIVBの子宮頸癌を有する対象者におけるベバシズマブと組み合わせたチソツマブベドチンの非盲検多施設共同試験である。この実施例では、再発またはステージIVBの子宮頸癌を有する対象者における抗VEGF抗体ベバシズマブと組み合わせたチソツマブベドチンの有効性、安全性および忍容性が評価される。

【0222】

方法

これは、再発またはステージIVBの子宮頸癌を有する対象者におけるベバシズマブと組み合わせたチソツマブベドチンの非盲検多施設共同試験である。この試験は、標準治療中もしくは標準治療後に進行したか、標準治療に耐えられないか、または標準治療を受ける資格がない子宮頸癌の対象者において行われる。この試験は、チソツマブベドチンとベバシズマブの両方の用量を段階的に増やすことによって実施される。対象者は3つの治療グループのいずれか1つに割り当てられる。適格な対象者は、（1）チソツマブベドチン1.3mg/kg 1Q3W + ベバシズマブ7.5mg/kg 1Q3W、（2）チソツマブベドチン1.3mg/kg 1Q3W + ベバシズマブ15mg/kg 1Q3W、または（3）チソツマブベドチン2.0mg/kg 1Q3W + ベバシズマブ1.5mg/kg 1Q3Wによる治療を受ける。治療サイクルは21日（±3日

）ごとに行われる。全ての治療成分は静脈内に投与される。対象者は、許容できない毒性、同意の撤回、またはX線画像上の進行の最初の証拠に至るまで治療を受ける。試験に登録された対象者は18歳以上である。試験の期間は約7年である。試験に登録された対象者の適格基準と除外基準を表3に示す。

【0223】

（表3）適格基準と除外基準のリスト

適格基準	- 子宮頸部の扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、または腺癌がなければならず、標準治療以降に進行したか、または再発性もしくはステージIVBの子宮頸癌の標準治療に不適格もしくは不耐性である。 - RECISTv1.1に従って、ベースラインの測定可能な疾患がなければならない。 注：以前に照射された領域にある病変において進行が示された場合、そのような病変は測定可能であると見なされる。 - インフォームドコンセントに署名する日に18歳以上でなければならない。 - 許容できるスクリーニング検査値を示す必要がある： <table border="1" data-bbox="523 797 1345 1238"> <tr> <th>検査室試験</th><th>値</th></tr> <tr> <td colspan="2">腎機能</td></tr> <tr> <td>計算された（Cockcroft-Gault）糸球体ろ過量（GFR）</td><td>> 50 mL/min</td></tr> <tr> <td colspan="2">肝機能</td></tr> <tr> <td>アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）</td><td>基準値上限（ULN）の2.5倍以下（肝腫瘍/転移が存在する場合は、ULNの5倍以下が許容される）</td></tr> <tr> <td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）</td><td>基準値上限（ULN）の2.5倍以下（肝腫瘍/転移が存在する場合は、ULNの5倍以下が許容される）</td></tr> <tr> <td>ビリルビン</td><td>直接ビリルビンが施設ULN以下ではない場合、ULNの1.5倍以下。ただし、ジルベール症候群と診断された対象者は、直接ビリルビンがULNの2倍以下。</td></tr> </table>	検査室試験	値	腎機能		計算された（Cockcroft-Gault）糸球体ろ過量（GFR）	> 50 mL/min	肝機能		アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）	基準値上限（ULN）の2.5倍以下（肝腫瘍/転移が存在する場合は、ULNの5倍以下が許容される）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）	基準値上限（ULN）の2.5倍以下（肝腫瘍/転移が存在する場合は、ULNの5倍以下が許容される）	ビリルビン	直接ビリルビンが施設ULN以下ではない場合、ULNの1.5倍以下。ただし、ジルベール症候群と診断された対象者は、直接ビリルビンがULNの2倍以下。
検査室試験	値														
腎機能															
計算された（Cockcroft-Gault）糸球体ろ過量（GFR）	> 50 mL/min														
肝機能															
アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）	基準値上限（ULN）の2.5倍以下（肝腫瘍/転移が存在する場合は、ULNの5倍以下が許容される）														
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）	基準値上限（ULN）の2.5倍以下（肝腫瘍/転移が存在する場合は、ULNの5倍以下が許容される）														
ビリルビン	直接ビリルビンが施設ULN以下ではない場合、ULNの1.5倍以下。ただし、ジルベール症候群と診断された対象者は、直接ビリルビンがULNの2倍以下。														

10

20

30

40

50

	血液学的状態*	
	絶対好中球数 (ANC)	≥ 1500/μL (1.5 X 10 ⁹ /L)
	ヘモグロビン	≥ 5.6 mmol/L (9.0 g/dL) *C1D1から2週間以内に エリスロポエチンの投与と 濃厚赤血球 (pRBC) の輸血を 行わずに、許容できる 血液学的状態を満たす必要がある。
	血小板数	≥ 100 X 10 ⁹ /L
	凝固状態 (抗凝固療法を受けていない対象者)	
	活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT)	≤ 1.25 × ULN 未分画ヘパリンを投与されている 対象者の場合:aPTT ≤ 1.5 ~ 2.0 × ULN
	国際標準比 (INR)	≤ 1.2
	凝固状態 (治験薬の初回投与から2週間以内の抗凝固療法は禁止される)	
	(抗凝固療法を受けている対象者) **	
	活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT)	≤ 1.25 X ULN
	INR	用量調整のための臨床検査を必要とする抗凝固剤 (ワルファリンまたは他のビタミンK依存性抗凝固剤)を使用している対象者は、計画されたチソツマブドチンの初回投与前4週間以上にわたり一定の用量(積極的な用量調整なし)でなければならず、1サイクル目の1日目前の5日以内にINR ≤ 2.5 である必要がある。 用量調整のための臨床検査を必要としない抗凝固剤を使用している対象者は、INRが ≤ 1.2でなければならない。対象者は、計画されたチソツマブドチンの初回投与前4週間以上にわたり安定した用量である必要はない。
	**注: いずれかのタイプの抗凝固療法を受けている対象者の場合、 予防上のアセチルサリチル酸 (ASA) (例: アスピリン) の 慢性的な同時使用は禁止される。	
	- 米国東海岸癌臨床試験グループ (Eastern Cooperative Oncology Group : ECOG) のパフォーマンスステータス (Performance Status) スコアが0または1である。 - 平均余命が3ヶ月以上である。 - 妊娠していない、母乳育児をしていない、または予定された試験期間中と最後の試験治療後少なくとも6ヶ月間は妊娠を予定しておらず、かつ以下の条件のうち少なくとも1つに該当する: - 妊娠の可能性のある女性 (WOCBP) でない。	

10

20

30

40

50

	○ WOCBPは、試験治療中と最後の試験治療後6ヶ月間、適切な避妊を使用することに同意する必要がある。女性のための適切な避妊は、非常に効果的な避妊の方法として定義される。避妊が必要とされる国では、2つの非常に効果的な避妊法を使用しなければならない。 ● 以前に照射されていない病変からの新鮮な標本を提供できない。 (例えば、アクセスできない腫瘍または安全性の懸念のために) 新鮮な標本を得られない対象者は、新鮮な標本の代わりにアーカイブ標本を提出してもよい。 注：吸引物は許容できない。 ● 以前の全身療法により全てのAEがグレード1以下に回復している必要がある。 グレード2以下の神経障害がある対象者は適格であり得る。 ● このプロトコルで指定された禁止事項と制限事項を順守する意思があり、順守できない。 ● 試験対象者が試験の目的および試験に必要な手順を理解し、かつ試験に参加する意図があることを示すインフォームドコンセントフォーム (ICF) に署名しなければならない。	10
除外基準	● 尿管ステントまたは経皮的ドレナージでは緩和できない、臨床的に重要な両側水腎症がある。 ● 胃腸閉塞の臨床症状または兆候があり、非経口水分補給および/または栄養補給を必要とする。腹部手術から4週間以内の術後閉塞は許容される。 ● 臨床的に重大な出血の問題またはリスクがある： ○ 出血のリスク増加につながる既知の過去または現在の凝固障害； ○ 血管炎からのびまん性肺出血； ○ 既知の出血素因； ○ 進行中の大量出血； ○ 生命にかかわる出血のリスクが高い外傷； ○ 試験エントリーから8週間以内の重度の頭部外傷歴または頭蓋内手術歴； ○ 対象者を出血のリスクにさらす血管への腫瘍浸潤； ○ 喀血（ティースプーン1/2杯以上）の既往歴（3ヶ月以内）または最新証拠； PRBC輸血を必要とする、最近（試験治療の初回投与から4週間以内）の臨床的に重大な胃腸または膣からの出血；	20
		30
		40

	○ 医学的介入を必要とする創傷治癒合併症の最近（試験治療の初回投与から4週間以内）の証拠。	
	● ベースライン時に活動性の眼表面疾患がある。 瘢痕性結膜炎の既往歴のある対象者は不適格である。 ● スティーブン・ジョンソン症候群の既往歴がある。 ● 心血管系の問題またはリスクがある： ○ 不安定狭心症、試験治療の初回投与から6ヶ月以内の急性心筋梗塞、または免疫療法に関連する心筋炎の既往歴を含む、臨床的に重大な心疾患； ○ うっ血性心不全（ニューヨーク心臓協会（New York Heart Association）によって分類されたグレードIIIまたはIV）の病歴； ○ 心臓駆出率が45%未満に低下した病歴； ○ QT/QTc間隔の著しいベースライン延長（例えば、450msec超のQTc間隔が繰り返し示される）； ○ 完全左脚ブロック（左脚ブロック型でQRS間隔が120msec以上と定義）または不完全左脚ブロック。	10
	● コントロールされていない臨床的に重大な高血圧の病歴がある。 ● 非浸潤性の基底細胞癌または扁平上皮癌、非浸潤性の表在性膀胱癌、およびCRが5年超の癌を除いて、適格診断以外の既知の過去または現在の悪性腫瘍。	20
	● 既知の活動性のCNS転移および/または癌性髄膜炎。以前に脳転移の治療を受けた対象者は、反復画像診断によって少なくとも28日間X線画像上安定している（つまり、進行の証拠がない）ことを条件に、参加できる（反復画像診断は試験クリーニング中に実施する必要があることに注意）。対象者は臨床的に安定しているべきであり、試験治療の初回投与前の少なくとも14日間はステロイド治療を必要としない。	30
	● 以下の基準のいずれかを満たす治療を以前に受けたことがある： ○ MMAE由来の薬物による前治療。 ○ 試験治療開始から7日以内に放射線治療を受けている。対象者は、臨床的に重大な全ての放射線関連の毒性から回復しており、コルチコステロイドを必要とせず、放射線肺炎を発症していないことが必要である	40

	● 注：この基準は、尿路感染症 (UTI) の経口抗生物質には適用されないが、UTIのIV抗生物質は、試験治療の初回投与前少なくとも7日で終了する必要がある。 ● ヒト免疫不全ウイルス (HIV) の病歴および/またはB型もしくはC型肝炎感染症の病歴が分かっているか、あるいはB型肝炎抗原 (HBsAg) /B型肝炎ウイルス (HBV) DNAまたはC型肝炎抗体もしくはRNAに陽性であることが分かっている。活動性C型肝炎は、Hep C Ab陽性の結果が分かっていること、およびアッセイの検出下限値を超える定量的HCV RNA結果が分かっていることにより定義される。 注：HIV、B型肝炎またはC型肝炎の検査は、地域の保健当局から義務付けられていない限り必要ない。 ● 対象者に選択された特定の試験治療レジメンのいずれかの部分に対してアレルギー、過敏症、または不耐性が知られている。 ● 試験担当医師の見解によると、試験の結果を混乱させる可能性があるか、試験の全期間にわたって対象者の参加を妨げるか、または対象者の参加が最善の利益にならない、病態、治療法、または臨床検査異常の履歴または最新証拠がある。 ● 試験の要件への協力を妨げるような精神疾患または薬物乱用障害が分かっている。 ● 同種異系の組織/固形臓器の移植を受けたことがある。 ● 治療前に血清妊娠検査が陽性のWOCBPである。閉経後の対象者または不妊手術を受けた対象者は、生殖能力がないと見なされる。 ● 臨床的に重要な瘻孔、または消化管穿孔の病歴がある。 ● 腸または膀胱の筋肉および/または粘膜への腫瘍浸潤がある。 ● 抗凝固療法を必要とする。	10 20 30
--	---	-------------------------------

【0224】

チソツマブベドチンは、凍結乾燥粉末としてチソツマブベドチン40mgを含むバイアルで供給される。チソツマブベドチン（凍結乾燥バイアル）は、2℃～8℃の冷蔵庫で保存する必要がある。この粉末は、4mLの注射用水で再調製して、10mg/mLの溶液にする必要がある。再調製されたチソツマブベドチンは、対象者に対して計算された用量に応じて、0.9%NaCl 100mL輸液バッグの中に希釈しなければならない。チソツマブベドチンのバイアルを再調製した後、24時間以内に注入を完了する必要がある。注入には0.2μmのインラインフィルターを使用しなければならない。準備が整った輸液バッグから全100mLの注入量を投与する必要があり、デッドボリュームは提供されない。ベバシズマブはスポンサーから提供される。

【0225】

目的および評価項目は表4に記載される。対象者は、病勢進行、毒性、または同意の撤回の時まで治療される。治療サイクルは21日（±3日）ごとに行われる。全ての治療成分は静脈内投与される。対象者は、許容できない毒性、同意の撤回、またはX線画像上の進行の最初の証拠に至るまで治療を受ける。

【0226】

画像は、用量漸増部の対象者については最初の31週間を6週ごとに、および初回投与日から計算して最初の31または37週間を6週ごとに、その後は12週ごとに取得する。試験

10

20

30

40

50

中の画像診断は、対象者がX線画像上の病勢進行を経験するか、新しい抗がん療法を開始するか、同意を撤回するか、または対象者が死亡する時まで継続する必要がある。客観的奏効率（ORR）は、無益性（futility）評価と主要有効性評価の2つの時点まで解析される。

【0227】

（表4）目的および評価項目

目的	評価項目
主要	
進行した子宮頸癌を有する対象者におけるベバシズマブと組み合わせたチソツマブベドチンの最小耐量（MTD）および第2相の推奨用量（RP2D）を確立する	試験期間中の用量制限毒性（DLT）、有害事象（AE）、重篤な有害事象（SAE）、輸注関連AE、有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード3以上のAE、および試験治療に関連するAEの発生率
副次的	
- ベバシズマブと組み合わせたチソツマブベドチンの安全性と忍容性を評価する - 抗腫瘍活性を評価する - ベバシズマブと組み合わせたチソツマブベドチンの奏効の持続性を評価する - ベバシズマブと組み合わせたチソツマブベドチンによる臨床効果を評価する	- 有害事象（AE）および安全性の検査パラメータ - RECIST v1.1に従う客観的奏効率（ORR） - RECIST v1.1に従う奏効持続期間（DOR） - RECIST v1.1に従う奏効までの期間（TTR） - RECIST v1.1に従う無増悪生存期間（PFS） - 全生存期間（OS）
ベバシズマブと組み合わせたチソツマブベドチンの薬物動態（PK）と免疫原性を評価する	チソツマブベドチンに関連するPK濃度および抗薬物抗体（ADA）
探索的	
- バイオマーカーと臨床反応の関係を探る - 潜在的な薬力学的バイオマーカーを評価する	- 腫瘍標本でのTF発現、循環TF、プロテオーム解析、およびゲノムシグネチャー - 循環TFおよびプロテオーム解析

【0228】

プロトコルで指定された投与スケジュールに耐えられない対象者の場合には、対象者がチソツマブベドチンによる治療を継続できるようにするために、チソツマブベドチンの用

量を減らすことが認められる（表5）。

【0229】

（表5）チソツマブベドチンの用量変更スケジュール

現在のチソツマブベドチンの用量	減量したチソツマブベドチンの用量
2.0 mg/kg	1.3 mg/kg
1.3 mg/kg	0.9 mg/kg

【0230】

ベバシズマブの用量は、減らすことができないものの、保持することは可能である。出血（bleeding）および出血（hemorrhage）の増加、流涙の増加、剥離性皮膚炎、鼻炎などの副作用は、ベバシズマブの投与に関連しており、チソツマブベドチンの投与によって悪化する可能性がある。

【0231】

チソツマブベドチンは、重度の過敏症またはアナフィラキシーを含む輸注関連反応（infusion-related reaction：IRR）を引き起こす可能性がある。兆候および症状は通常、薬物の注入中または注入直後に現れる。チソツマブベドチンの初回注入の終了後2時間、それ以降の全てのサイクルでは15分間、対象者全員を観察する必要がある。チソツマブベドチンの初回注入中もしくは注入後に、またはその後の治療サイクルで臨床的に重大なIRRが観察された場合は、その後の全ての注入について、チソツマブベドチン投与の終了後2時間は対象者を観察する必要がある。注入中はいつでも、施設の基準に従ったアナフィラキシー反応の即時緊急処置が保証されねばならない。起こりうるアナフィラキシー反応を治療するために、例えば、デキサメタゾン10mgとエピネフリンの1：1000希釈液または同等品を、補助換気装置と共に常備しておかなければならない。

【0232】

試験治療（全ての試験成分）の中止は、その試験からの離脱を表すものではない。対象者を引き続き監視する必要がある。対象者は、以下の基準のいずれかを満たす場合、試験治療を中止しなければならない：

- X線画像上での病勢進行
- 死亡
- 治療の中止を必要とする許容できないAE
- 治療の中止が対象者の最善の利益になるとの治験責任医師の判断
- 妊娠
- 対象者の選択
- 新たな抗がん療法の開始

【0233】

治療が中止される場合、治験責任医師は治療中止のための来院と、必要な安全性のフォローアップのための来院を行う必要がある。治療中止の来院は、試験治療の全ての試験成分を永久的に中止した後で（好ましくは、治療中止が決まった後7日以内に）、新たな抗がん治療を開始する前に、できるだけ早く行うべきである。治療が中止されると、対象者は、死亡または試験からの離脱に至るまで、治療後の評価のために引き続き追跡調査される。

10

20

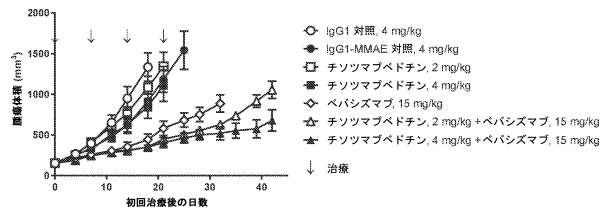
30

40

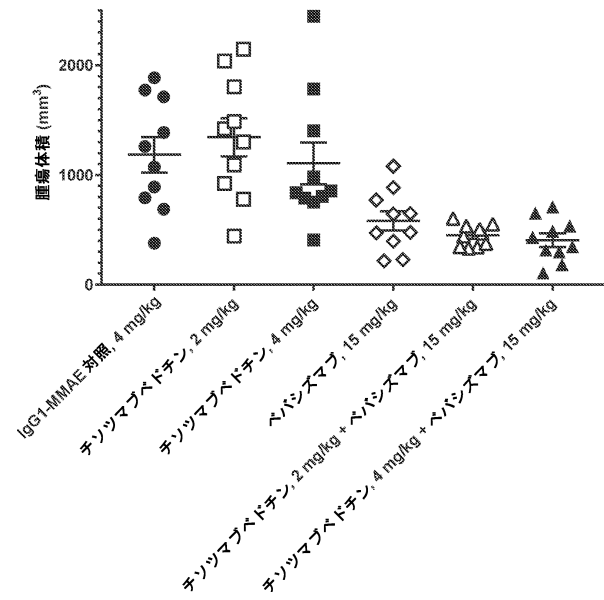
50

【図面】

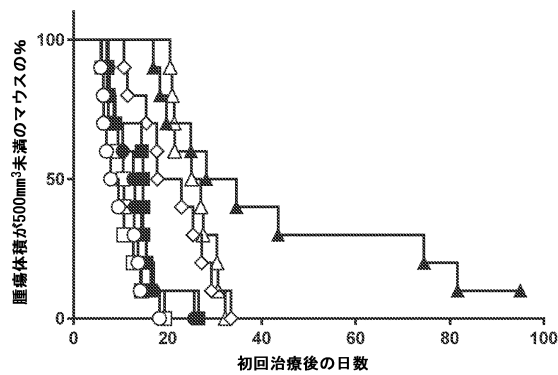
【図 1 A】



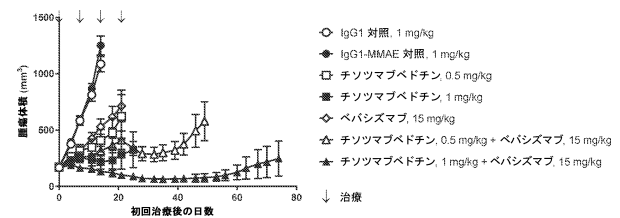
【図 1 B】



【図 1 C】



【図 2 A】



- IgG1 対照, 4 mg/kg
- IgG1-MMAE 対照, 4 mg/kg
- チソツマブドチン, 2 mg/kg
- チソツマブドチン, 4 mg/kg
- ◇ ペバシズマブ, 15 mg/kg
- ☆ チソツマブドチン, 2 mg/kg + ペバシズマブ, 15 mg/kg
- ▲ チソツマブドチン, 4 mg/kg + ペバシズマブ, 15 mg/kg

10

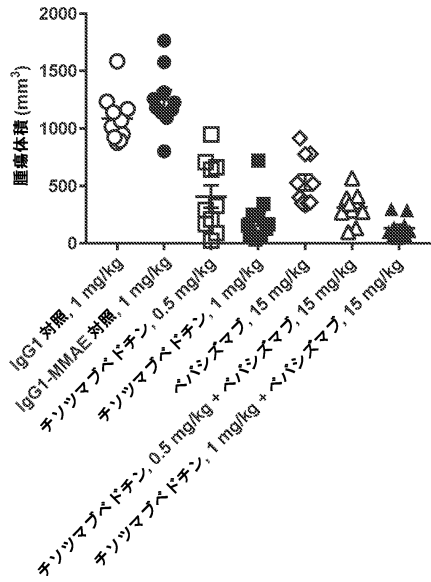
20

30

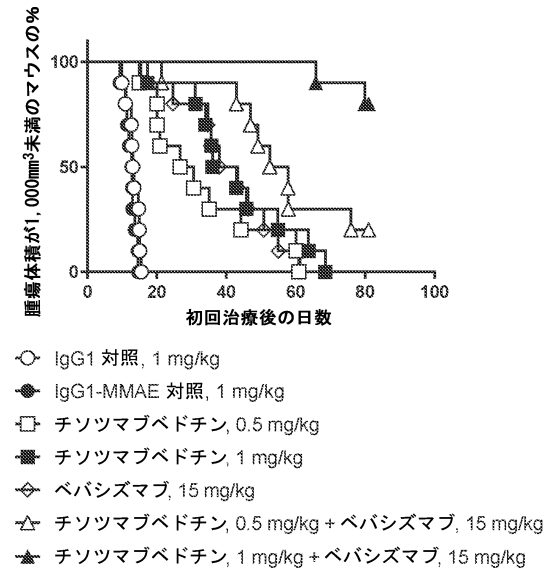
40

50

【図 2 B】



【図 2 C】



10

【配列表】

0007545983000001.app

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 38/05 (2006.01)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)

F I

C 1 2 N 15/13
A 6 1 K 38/05
A 6 1 K 45/00

- (74)代理人 弁理士 佐藤 利光
100188433
弁理士 梅村 幸輔
(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
(74)代理人 100214396
弁理士 塩田 真紀
(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
(74)代理人 100221741
弁理士 酒井 直子
(74)代理人 100114926
弁理士 枝松 義恵
(72)発明者 ラングワラ レシュマ アブダラ
アメリカ合衆国 1 9 1 1 8 ペンシルベニア州 フィラデルフィア リンカーン ドライブ 7 8 0 1
(72)発明者 フェルプルーヘン サンドラ
オランダ王国 3 5 8 4 シーティー ユトレヒト ウブサララン 1 5 ゲンマブ ビー. ブイ. 内
(72)発明者 ブレイ エステル シー. ダブリュー.
オランダ王国 3 5 8 4 シーティー ユトレヒト ウブサララン 1 5 ゲンマブ ビー. ブイ. 内
(72)発明者 アビドイエ オイウェイル オー.
アメリカ合衆国 9 8 0 0 6 ワシントン州 ベルビュー サウスイースト シックスティフォース
ストリート 1 1 0 1 2
(72)発明者 ニカシオ レオナルド ヴィアナ
アメリカ合衆国 9 8 0 5 2 ワシントン州 レドモンド ノースイースト ワンハンドレッドシックス
スティーンズ ウェイ 1 7 4 0 9

審査官 六笠 紀子

(56)参考文献

国際公開第 2 0 1 7 / 0 4 2 3 5 2 (WO, A 1)
Expert Opin. Biol. Ther., 2016年, 16(3), pp.407-419, DOI: 10.1517/14712598.2016.145208.
Annals of Oncology, 2017年, Vol. 28, Supplement 5, pp. v330-v331, Abstract Number: 9310, DOI: 10.1093/annonc/mdx372.001
International Journal of Gynecological Cancer, 2017年, Vol. 27, Supplement 4, pp. 1971, Abstract Number: ESGO7-1495, DOI: 10.1097/01.IGC.0000527296.86225.87
ClinicalTrials.gov Archive NCT03786081 on 2018_12_20, 2018年12月20日, Retrieved from the Internet: U R L , https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT03786081?V_1=View#StudyPageTop

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

A 6 1 K 3 9 / 0 0 - 3 9 / 4 4
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9
A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4
C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)