

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-521087

(P2019-521087A)

(43) 公表日 令和1年7月25日 (2019.7.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/68 (2017.01)	A 6 1 K 47/68	4 C 0 7 6
A 6 1 K 38/05 (2006.01)	A 6 1 K 38/05 Z N A	4 C 0 8 4
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 5
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 L	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	4 H 0 4 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 173 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2018-559845 (P2018-559845)	(71) 出願人	509189086
(86) (22) 出願日	平成29年5月17日 (2017.5.17)		アッヴィ・バイオセラピューティクス・インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成31年1月11日 (2019.1.11)		アメリカ合衆国, カリフォルニア 940
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/033176		63, レッドウッド シティ, シーポー
(87) 国際公開番号	W02017/201204		ト ブールバード 1500
(87) 国際公開日	平成29年11月23日 (2017.11.23)	(71) 出願人	512212195
(31) 優先権主張番号	62/337,796		アッヴィ・インコーポレイテッド
(32) 優先日	平成28年5月17日 (2016.5.17)		アメリカ合衆国, イリノイ・60064、
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ノース・シカゴ、ノース・ワウキガン・ロード・1
		(74) 代理人	110001173
			特許業務法人川口国際特許事務所
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗 c M e t 抗体薬物複合体及びその使用方法

(57) 【要約】

本開示は、ヒト c M E T に結合する抗体薬物複合体、その作製方法、及びがんを有する患者を治療するためのその使用を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

c M e t を過剰発現する固形腫瘍がんを治療する方法であって、抗 c M e t 抗体薬物複合体（「A D C」）を、治療利益をもたらすのに十分な量及び期間で前記がんを有するヒト対象に投与するステップを含む方法。

【請求項 2】

c M e t を過剰発現するがんが、c M e t が過剰発現されるがん型に属するものであり、前記がん型を有する患者集団の少なくとも約 10%において c M e t が過剰発現されている、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

対象由来の c M e t 過剰発現腫瘍組織の生検が、c M e t A B B V - A D C 染色プロトコールに従って測定された場合に、2+の I H C スコア及び／又は 150～224 の H - スコアを有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

対象由来の c M e t 過剰発現腫瘍組織の生検が、c M e t A B B V - A D C 染色プロトコールに従って測定された場合に、3+の I H C スコア及び／又は 225 を超える H - スコアを有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

c M e t を過剰発現するがんが、非小細胞肺癌（「N S C L C」）である、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

N S C L C が、非扁平上皮 N S C L C である、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

N S C L C が、扁平上皮 N S C L C である、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 8】

非扁平上皮 N S C L C が、腺癌である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 9】

がんが、結腸直腸がん（「C R C」）である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

がんが、頭頸部（「H & N」）がんである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

がんが、膀胱がんである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

c M e t を過剰発現するがんが、標的化及び／又は非標的化化学療法による以前の治療に対し抵抗性である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

c M e t を過剰発現するがんが、抗 c M e t 抗体による以前の治療に対し抵抗性である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

抗 c M e t A D C が、単独療法として投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

抗 c M e t A D C が、追加的な抗がん剤に対し補助的に投与され、追加的な薬剤が、その F D A 承認された投薬レジメンに従って投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 16】

追加的な抗がん剤が、上皮増殖因子受容体（「E G F R」）の阻害剤である、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

追加的な抗がん剤が、エルロチニブである、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

追加的な抗がん剤が、P D 1 の阻害剤である、請求項 15 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 19】

PD1の阻害剤が、抗PD1抗体である、請求項18に記載の方法。

【請求項 20】

抗PD1抗体が、ニボルマブである、請求項19に記載の方法。

【請求項 21】

抗cMet ADCが、3週間に1回、約0.15mg/kg～約3.3mg/kgの範囲の量で投与される、請求項1～20のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

抗cMet ADCが、約2.7mg/kgの量で投与される、請求項21に記載の方法。

10

【請求項 23】

抗cMet ADCが、2週間に1回、約0.15mg/kg～約3.3mg/kgの範囲の量で投与される、請求項1～20のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 24】

抗cMet ADCが、2週間に1回、約1.6mg/kgの量で投与される、請求項23に記載の方法。

【請求項 25】

抗cMet ADCが、2週間に1回、約1.9mg/kgの量で投与される、請求項23に記載の方法。

【請求項 26】

抗cMet ADCが、リンカーを介して細胞分裂阻害性及び／又は細胞傷害性薬剤に連結された抗cMet抗体を含む、請求項1～25のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 27】

抗cMet抗体が、全長抗体である、請求項26に記載の方法。

【請求項 28】

抗cMet抗体が、3個のCDR、すなわちV_H CDR番号1（配列番号112）、V_H CDR番号2（配列番号113）及びV_H CDR番号3（配列番号114）を含むV_H鎖；3個のCDR、すなわちV_L CDR番号1（配列番号115）、V_L CDR番号2（配列番号116）及びV_L CDR番号3（配列番号117）を含むV_L鎖；並びに配列番号170の修飾されたヒンジ領域を含む、請求項26に記載の方法。

30

【請求項 29】

抗cMet抗体が、配列番号78のV_H鎖；配列番号79のV_L鎖；及び配列番号170の修飾されたヒンジ領域を含む、請求項26に記載の方法。

【請求項 30】

抗cMet抗体が、IgG1である、請求項29に記載の方法。

【請求項 31】

抗cMet抗体が、配列番号86の重鎖及び配列番号87の軽鎖を含む、請求項26に記載の方法。

【請求項 32】

抗cMet抗体が、ABBV399である、請求項31に記載の方法。

40

【請求項 33】

抗cMet抗体が、配列番号171の重鎖及び配列番号172の軽鎖を含む、請求項26に記載の方法。

【請求項 34】

抗cMet抗体が、ABT-700（S238C）-PBDである、請求項33に記載の方法。

【請求項 35】

抗cMet抗体が、抗体STI-D0602／STI-0602の6個のCDRを含む、請求項26に記載の方法。

【請求項 36】

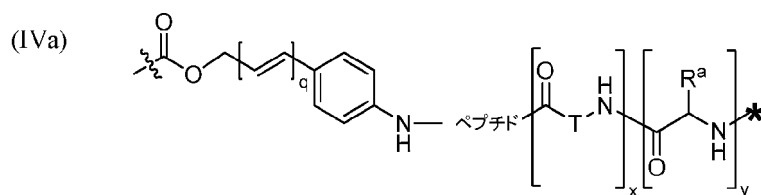
50

抗 c M e t 抗体が、S T I - D 0 6 0 2 / S T I - 0 6 0 2 の V_H 鎖及び S T I - D 0 6 0 2 / S T I - 0 6 0 2 の V_L 鎖を含む、請求項 2 6 に記載の方法。

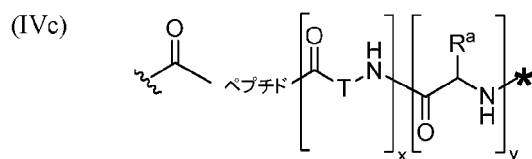
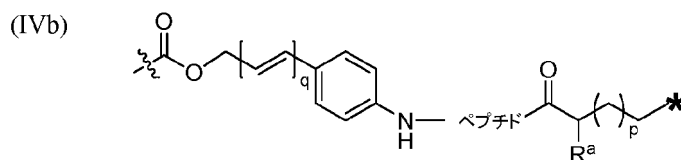
【請求項 3 7】

リンカーが、構造式 (I V a)、(I V b)、(I V c) 及び (I V d) :

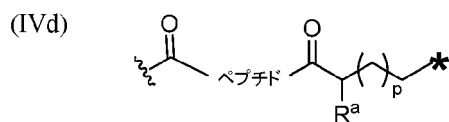
【化 1】



10



20



(式中、ペプチドは、カテプシン B によって切断可能なペプチド (C から N で図示され、カルボキシ及びアミノ「末端」は示さない) を表し；

30

T は、1 個以上のエチレングリコール単位若しくはアルキレン鎖又はこれらの組合せを含むポリマーを表し；

R^a は、水素、アルキル、スルホネート及びメチルスルホネートから選択され；

p は、0 ～ 5 の範囲の整数であり；

q は、0 又は 1 であり；

x は、0 又は 1 であり；

y は、0 又は 1 であり；

【化 2】



40

は、細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤へのリンカーの取り付けポイントを表し；

* は、リンカーの残部への取り付けポイントを表す)

の 1 種以上に従うセグメント又はその塩を含む、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 3 8】

ペプチドが、Val - Cit ; Cit - Val ; Ala - Ala ; Ala - Cit ; Cit - Ala ; Asn - Cit ; Cit - Asn ; Cit - Cit ; Val - Glu ; Glu - Val ; Ser - Cit ; Cit - Ser ; Lys - Cit ; Cit - Lys ; Asp - Cit ; Cit - Asp ; Ala - Val ; 及び Val - Ala 並びにこれらの塩からなる群から選択される、請求項 3 7 に記載の方法。

50

【請求項 39】

ペプチドが、Val-Citである、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 40】

抗cMet ADCが、0～10の範囲内の平均薬物対抗体比（「DAR」）を有する、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 41】

抗cMet ADCが、1～4の範囲内の平均薬物対抗体比（「DAR」）を有する、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 42】

抗cMet ADCが、2～4の範囲内のDARを有する、請求項 41 に記載の方法。

10

【請求項 43】

抗cMet ADCが、約3.1のDARを有する、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 44】

抗cMet ADCが、約1:1比のE2及びE4 ADCを有する、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 45】

抗cMet ADCが、3.0のDARを有する、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 46】

細胞分裂阻害性及び／又は細胞傷害性薬剤が、微小管阻害剤である、請求項 26 に記載の方法。

20

【請求項 47】

微小管阻害剤が、オーリスタチンである、請求項 46 に記載の方法。

【請求項 48】

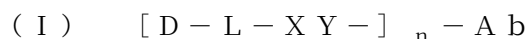
オーリスタチンが、MMAE又はMMAFである、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 49】

オーリスタチンが、MMAEである、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 50】

抗cMet ADCが、構造式（I）：



（式中、Dは、細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤であり；

30

Lは、リンカーであり；

Abは、抗cMet抗体であり；

XYは、リンカーLを抗体Abに連結する共有結合連結を表し；

nは、2～8の範囲の値を有する）

に従う化合物又はその塩である、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 51】

nが、2、3又は4の値を有する、請求項 50 に記載の方法。

【請求項 52】

XYが、抗cMet抗体Abにおけるアミノ基と形成される連結である、請求項 50 に記載の方法。

40

【請求項 53】

XYが、アミド又はチオウレアである、請求項 50 に記載の方法。

【請求項 54】

XYが、抗cMet抗体Abにおけるスルフヒドリル基と形成される連結である、請求項 50 に記載の方法。

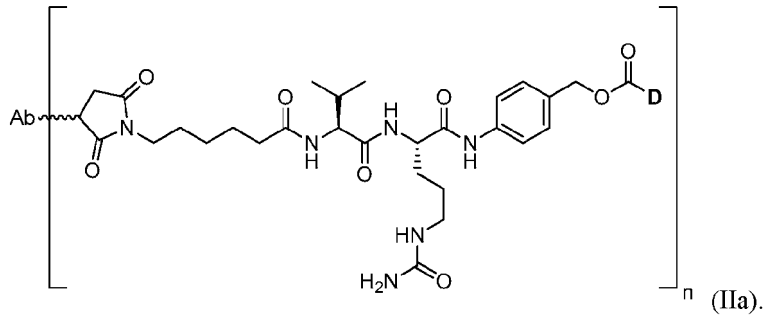
【請求項 55】

XYが、チオエーテルである、請求項 50 に記載の方法。

【請求項 56】

構造式（I）に従う化合物が、式（IIa）の構造：

【化 3】



10

を有する、請求項 50 に記載の方法。

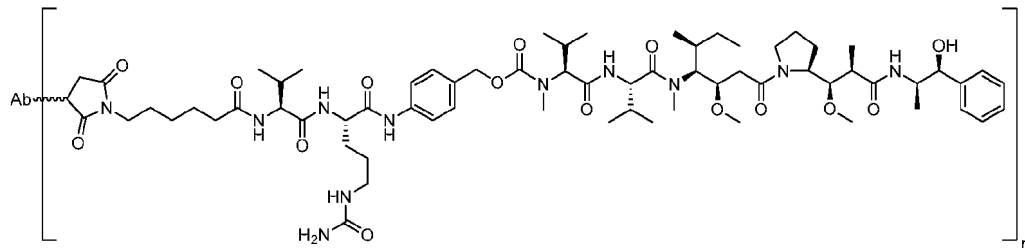
【請求項 57】

抗 c M e t 抗体が、A B T-700 である、請求項 56 に記載の方法。

【請求項 58】

構造式 (I) の化合物が、次の構造：

【化 4】



20

を有する、請求項 50 に記載の方法。

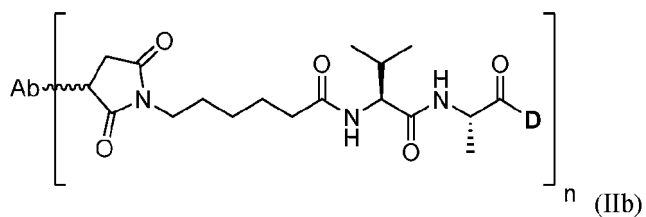
【請求項 59】

抗 c M e t 抗体が、A B T-700 である、請求項 58 に記載の方法。

【請求項 60】

構造式 (I) に従う化合物が、式 (I I b) の構造：

【化 5】



30

を有する、請求項 50 に記載の方法。

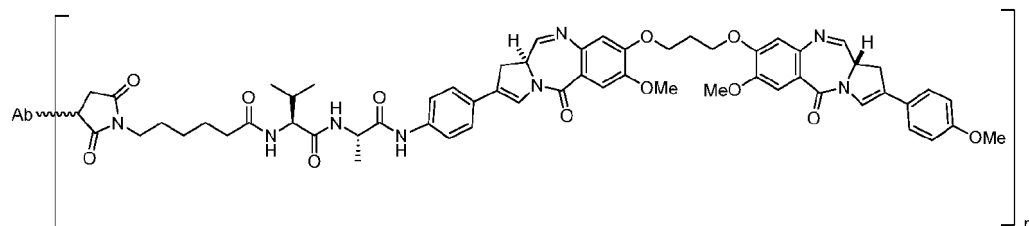
【請求項 61】

抗 c M e t 抗体が、A B T-700 である、請求項 60 に記載の方法。

【請求項 62】

構造式 (I) に従う化合物が、次の構造：

【化 6】



40

を有する、請求項 50 に記載の方法。

50

【請求項 6 3】

抗 c M e t 抗体 b が、A B T - 7 0 0 である、請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 4】

非小細胞肺癌（「N S C L C」）と診断されたヒト患者を治療する方法であって、抗 c M e t 抗体薬物複合体（「A D C」）を、治療利益をもたらすのに十分な量及び期間で前記患者に投与するステップを含む方法。

【請求項 6 5】

N S C L C 腫瘍組織が、c M e t A B B V - A D C 染色プロトコールに従って測定された場合に、1 5 0 以上の免疫組織化学的検査（「I H C」）H - スコアを有する、又は 2 + の I H C スコアを有する、請求項 6 4 に記載の方法。

10

【請求項 6 6】

N S C L C 腫瘍組織が、c M e t A B B V - A D C 染色プロトコールに従って測定された場合に、2 2 5 を超える免疫組織化学的検査（「I H C」）H - スコアを有する、又は 3 + の I H C スコアを有する、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 7】

N S C L C 腫瘍組織が、c M e t A B B V - A D C 染色プロトコールに従って測定された場合に、2 + の I H C スコア及び／又は 1 5 0 ~ 2 2 4 の H - スコアを有する、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 8】

N S C L C が、非扁平上皮癌である、請求項 6 4、6 5 及び 6 6 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 6 9】

N S C L C が、扁平上皮癌である、請求項 6 4、6 5 及び 6 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 0】

抗 c M e t A D C が、単独療法として投与される、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 7 1】

抗 c M e t A D C が、追加的な抗がん剤に対し補助的に投与され、追加的な薬剤が、その F D A 承認された投薬レジメンに従って投与される、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 7 2】

追加的な抗がん剤が、上皮増殖因子受容体（「E G F R」）の阻害剤である、請求項 7 1 に記載の方法。

30

【請求項 7 3】

追加的な抗がん剤が、1 日 1 回投与されるエルロチニブである、請求項 7 2 に記載の方法。

【請求項 7 4】

追加的な抗がん剤が、P D 1 の阻害剤である、請求項 7 1 に記載の方法。

【請求項 7 5】

P D 1 の阻害剤が、抗 P D 1 抗体である、請求項 7 4 に記載の方法。

【請求項 7 6】

抗 P D 1 抗体が、ニボルマブである、請求項 7 5 に記載の方法。

40

【請求項 7 7】

抗 c M e t A D C が、3 週間に 1 回、約 0 . 1 5 m g / k g ~ 約 3 . 3 m g / k g の範囲の量で投与される、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 7 8】

抗 c M e t A D C が、3 週間に 1 回、約 2 . 7 m g / k g の量で投与される、請求項 7 7 に記載の方法。

【請求項 7 9】

抗 c M e t A D C が、2 週間に 1 回、約 0 . 1 5 m g / k g ~ 約 3 . 3 m g / k g の範囲の量で投与される、請求項 6 4 に記載の方法。

50

【請求項 80】

抗 c M e t A D C が、2 週間に 1 回、約 1 . 6 m g / k g の量で投与される、請求項 79 に記載の方法。

【請求項 81】

抗 c M e t A D C が、2 週間に 1 回、約 1 . 9 m g / k g の量で投与される、請求項 64 に記載の方法。

【請求項 82】

抗 c M e t A D C が、リンカーを介して細胞分裂阻害性及び／又は細胞傷害性薬剤に連結された抗 c M e t 抗体を含む、請求項 64～81 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 83】

抗 c M e t 抗体が、全長抗体である、請求項 82 に記載の方法。

【請求項 84】

抗 c M e t 抗体が、3 個の C D R、すなわち V_H C D R 番号 1（配列番号 112）、V_H C D R 番号 2（配列番号 113）及び V_H C D R 番号 3（配列番号 114）を含む V_H 鎖；3 個の C D R、すなわち V_L C D R 番号 1（配列番号 115）、V_L C D R 番号 2（配列番号 116）及び V_L C D R 番号 3（配列番号 117）を含む V_L 鎖；並びに配列番号 170 の修飾されたヒンジ領域を含む、請求項 82 に記載の方法。

【請求項 85】

抗 c M e t 抗体が、配列番号 78 の V_H 鎖；配列番号 79 の V_L 鎖；及び配列番号 170 の修飾されたヒンジ領域を含む、請求項 84 に記載の方法。

【請求項 86】

抗 c M e t 抗体が、I g G 1 である、請求項 85 に記載の方法。

【請求項 87】

抗 c M e t 抗体が、配列番号 86 の重鎖及び配列番号 87 の軽鎖を含む、請求項 84 に記載の方法。

【請求項 88】

抗 c M e t 抗体が、配列番号 171 の重鎖及び配列番号 172 の軽鎖を含む、請求項 84 に記載の方法。

【請求項 89】

抗 c M e t 抗体が、抗体 S T I - D 0 6 0 2 / S T I - 0 6 0 2 の 6 個の C D R を含む、請求項 82 に記載の方法。

【請求項 90】

抗 c M e t 抗体が、I g G 1 である、請求項 89 に記載の方法。

【請求項 91】

抗 c M e t 抗体が、S T I - D 0 6 0 2 / S T I - 0 6 0 2 の V_H 鎖及び S T I - D 0 6 0 2 / S T I - 0 6 0 2 の V_L 鎖を含む、請求項 82 に記載の方法。

【請求項 92】

抗 c M e t 抗体が、I g G 1 である、請求項 91 に記載の方法。

【請求項 93】

リンカーが、リソソーム酵素によって切断可能である、請求項 82 に記載の方法。

【請求項 94】

リソソーム酵素が、カテプシン B である、請求項 93 に記載の方法。

【請求項 95】

リンカーが、構造式（I V a）、（I V b）、（I V c）及び（I V d）：

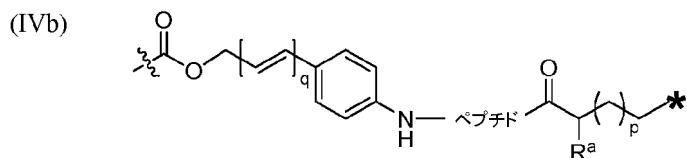
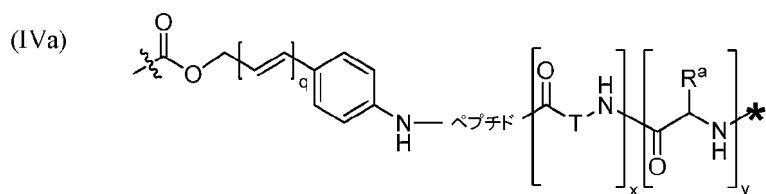
10

20

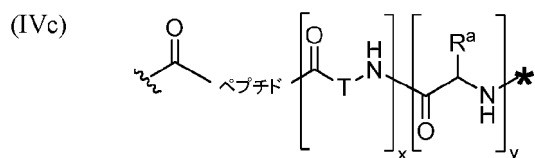
30

40

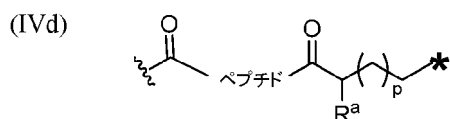
【化 7】



10



20



(式中、ペプチドは、カテプシン B によって切断可能なペプチド (C から N で図示され、カルボキシ及びアミノ「末端」は示さない) を表し；

T は、1 個以上のエチレングリコール単位若しくはアルキレン鎖又はこれらの組合せを含むポリマーを表し；

R^a は、水素、アルキル、スルホネート及びメチルスルホネートから選択され；

p は、0 ～ 5 の範囲の整数であり；

30

q は、0 又は 1 であり；

x は、0 又は 1 であり；

y は、0 又は 1 であり；

【化 8】



は、細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤へのリンカーの取り付けポイントを表し；

* は、リンカーの残部への取り付けポイントを表す)

の 1 種以上に従うセグメント又はその塩を含む、請求項 9 4 に記載の方法。

40

【請求項 9 6】

ペプチドが、Val-Cit；Cit-Val；Ala-Ala；Ala-Cit；Cit-Ala；Asn-Cit；Cit-Asn；Cit-Cit；Val-Glu；Glu-Val；Ser-Cit；Cit-Ser；Lys-Cit；Cit-Lys；Asp-Cit；Cit-Asp；Ala-Val；及び Val-Ala 並びにこれらの塩からなる群から選択される、請求項 9 5 に記載の方法。

【請求項 9 7】

ペプチドが、Val-Cit である、請求項 9 6 に記載の方法。

【請求項 9 8】

抗 cMet ADC が、0 ～ 10 の範囲内の平均薬物対抗体比 (「DAR」) を有する

50

、請求項 82 に記載の方法。

【請求項 99】

抗 c M e t A D C が、1 ～ 4 の範囲内の平均薬物対抗体比（「D A R」）を有する、請求項 82 に記載の方法。

【請求項 100】

抗 c M e t A D C が、2 ～ 4 の範囲内の D A R を有する、請求項 99 に記載の方法。

【請求項 101】

抗 c M e t A D C が、約 3. 1 の D A R を有する、請求項 99 に記載の方法。

【請求項 102】

抗 c M e t A D C が、約 1 : 1 比の E 2 及び E 4 A D C を有する、請求項 99 に記載の方法。 10

【請求項 103】

抗 c M e t A D C が、3. 0 の D A R を有する、請求項 99 に記載の方法。

【請求項 104】

細胞分裂阻害性及び／又は細胞傷害性薬剤が、微小管阻害剤である、請求項 82 ～ 103 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 105】

微小管阻害剤が、オーリスタチンである、請求項 104 に記載の方法。

【請求項 106】

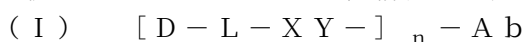
オーリスタチンが、M M A E 又は M M A F である、請求項 105 に記載の方法。 20

【請求項 107】

オーリスタチンが、M M A E である、請求項 106 に記載の方法。

【請求項 108】

抗 c M e t A D C が、構造式（I）：



（式中、D は、細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤であり；

L は、リンカーであり；

A b は、抗 c M e t 抗体であり；

X Y は、リンカー L を抗体 A b に連結する共有結合連結を表し；

n は、2 ～ 8 の範囲の値を有する） 30

に従う化合物又はその塩である、請求項 82 に記載の方法。

【請求項 109】

n が、2、3 又は 4 の値を有する、請求項 108 に記載の方法。

【請求項 110】

X Y が、抗 c M e t 抗体 A b におけるアミノ基と形成される連結である、請求項 108 に記載の方法。

【請求項 111】

X Y が、アミド又はチオウレアである、請求項 108 に記載の方法。

【請求項 112】

X Y が、抗 c M e t 抗体 A b におけるスルフヒドリル基と形成される連結である、請求項 108 に記載の方法。 40

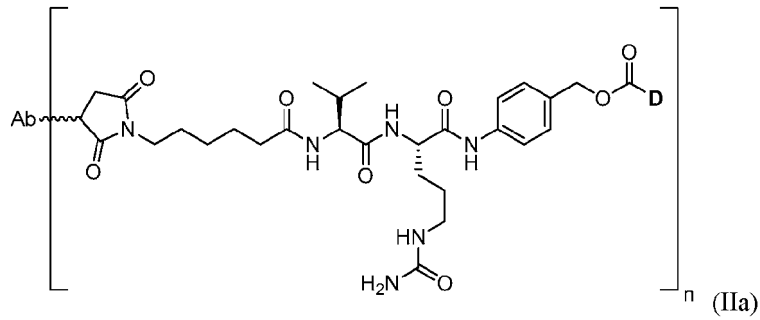
【請求項 113】

X Y が、チオエーテルである、請求項 108 に記載の方法。

【請求項 114】

構造式（I）に従う化合物が、式（I I a）の構造：

【化 9】



10

を有する、請求項 108 に記載の方法。

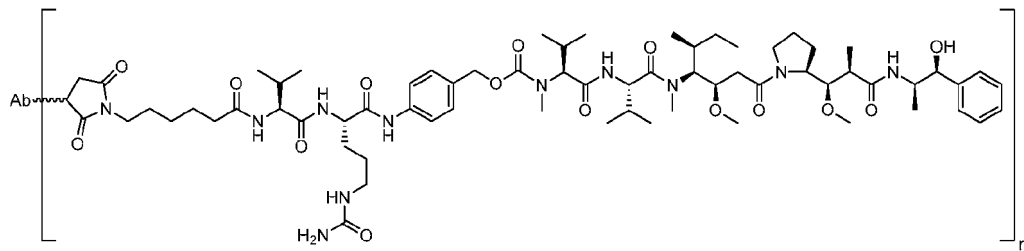
【請求項 115】

抗 c M e t 抗体が、A B T-700 である、請求項 114 に記載の方法。

【請求項 116】

構造式 (I) の化合物が、次の構造：

【化 10】



20

を有する、請求項 108 に記載の方法。

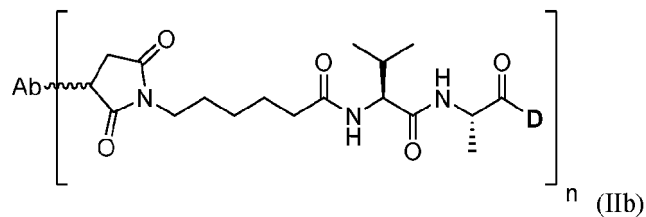
【請求項 117】

抗 c M e t 抗体が、A B T-700 である、請求項 116 に記載の方法。

【請求項 118】

構造式 (I) に従う化合物が、式 (IIb) の構造：

【化 11】



30

を有する、請求項 108 に記載の方法。

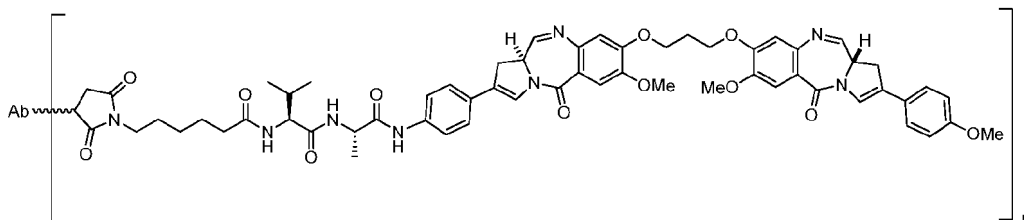
【請求項 119】

抗 c M e t 抗体が、A B T-700 である、請求項 118 に記載の方法。

【請求項 120】

構造式 (I) に従う化合物が、次の構造：

【化 12】



40

を有する、請求項 108 に記載の方法。

50

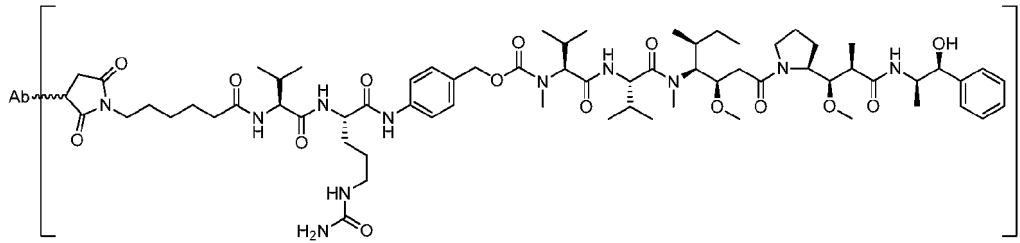
【請求項 1 2 1】

抗 c M e t 抗体が、A B T－7 0 0 である、請求項 1 2 0 に記載の方法。

【請求項 1 2 2】

対象由来の少なくとも 1 種の腫瘍生検において少なくとも 2 + の I H C スコア又は 1 5 0 以上の H スコアを有する N S C L C 腫瘍を有するヒト対象を治療する方法であって、抗 c M e t A D C を、2 週間に 1 回又は 3 週間に 1 回、約 2 . 7 m g / k g の量で対象に投与するステップを含み、抗 c M e t A D C が、次の構造：

【化 1 3】



10

(式中、n は、2 ～ 4 の範囲の値を有し、A b は、全長抗 c M e t 抗体である) に従う化合物又はその薬学的に許容される塩である、方法。

【請求項 1 2 3】

抗 c M e t 抗体が、A B T－7 0 0 である、請求項 1 2 2 に記載の方法。

【請求項 1 2 4】

抗 c M e t A D C が、単独療法として投与される、請求項 1 2 3 に記載の方法。

20

【請求項 1 2 5】

抗 c M e t A D C が、追加的な抗がん剤に対し補助的に投与される、請求項 1 2 2 に記載の方法。

【請求項 1 2 6】

追加的な抗がん剤が、エルロチニブである、請求項 1 2 5 に記載の方法。

【請求項 1 2 7】

追加的な抗がん剤が、ニボルマブである、請求項 1 2 5 に記載の方法。

【請求項 1 2 8】

薬物が、ピロロベンゾジアゼピン (P B D)、好ましくは P B D ((S) - 2 - (4 - アミノフェニル) - 7 - メトキシ - 8 - (3 - ((S) - 7 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - オキソ - 5 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 8 - イル) オキシ) プロポキシ) - 1 H - ベンゾ [e] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 5 (1 1 a H) - オン) ; S G 2 0 0 0 (S J G - 1 3 6 ; (1 1 a S , 1 1 a ' S) - 8 , 8 ' - (プロパン - 1 , 3 - ジイルビス (オキシ)) ビス (7 - メトキシ - 2 - メチレン - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 5 (1 1 a H) - オン)) (又は S G D - 1 8 8 2) である、請求項 5 0 に記載の方法。

30

【請求項 1 2 9】

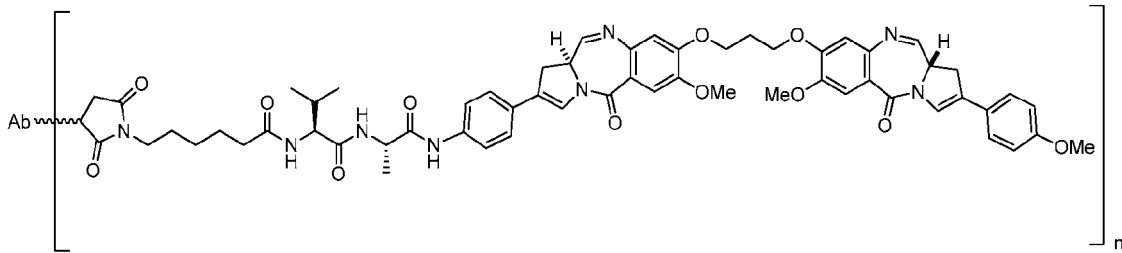
薬物が、ピロロベンゾジアゼピン (P B D)、好ましくは S G D - 1 8 8 2 である、請求項 1 2 8 に記載の方法。

40

【請求項 1 3 0】

式 I の化合物が、次の構造：

【化 1 4】



(式中、A bは抗体であり、nは2である)

を有する、請求項 5 0 に記載の方法。

10

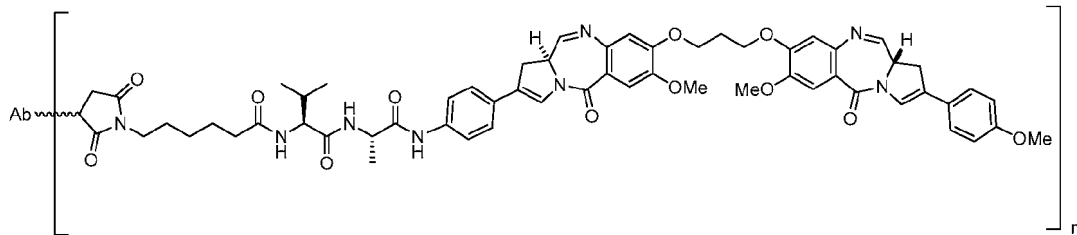
【請求項 1 3 1】

抗体が、配列番号 1 7 1 の重鎖及び配列番号 1 7 2 の軽鎖を含む、請求項 1 3 0 に記載の方法。

【請求項 1 3 2】

c M e t A D C が、式

【化 1 5】



20

の化合物であり、抗体が、配列番号 1 7 1 の重鎖及び配列番号 1 7 2 の軽鎖を含む、請求項 5 0 に記載の方法。

【請求項 1 3 3】

N S C L C 腺癌を有するヒト対象を治療する方法であって、A B B V-3 9 9 を、3 週間に 1 回、約 2. 7 m g / k g の量で前記対象に投与するステップを含み、前記腺癌が、少なくとも 2 2 5 の H-スコアを有する、方法。

【請求項 1 3 4】

N S C L C 腺癌を有するヒト対象を治療する方法であって、A B B V-3 9 9 を、3 週間に 1 回、約 2. 7 m g / k g の量で前記対象に投与するステップを含み、前記腺癌が、3 + の I H C スコアを有する、方法。

30

【請求項 1 3 5】

A B B V-3 9 9 が、エルロチニブに対し補助的に投与され、エルロチニブが、1 日 1 回 1 5 0 m g で投与される、請求項 1 3 3 及び 1 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 6】

N S C L C 扁平上皮癌を有するヒト対象を治療する方法であって、A B B V-3 9 9 を、2 週間に 1 回、約 1. 6 m g / k g 又は 1. 9 m g / k g の量で前記対象に投与するステップを含み、前記扁平上皮癌が、1 5 0 ~ 2 2 4 の H-スコアを有する、方法。

40

【請求項 1 3 7】

N S C L C 扁平上皮癌を有するヒト対象を治療する方法であって、A B B V-3 9 9 を、2 週間に 1 回、約 1. 6 又は 1. 9 m g / k g の量で前記対象に投与するステップを含み、前記扁平上皮癌が、2 + の I H C スコアを有する、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本願は、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる 2 0 1 6 年 5 月 1 7 日に出願された米国特許仮出願第 6 2 / 3 3 7, 7 9 6 号の優先権の利益を主張するものである。

50

【0002】

配列表

本願は、ASCIIフォーマットで電子的に提出された、これによりその全体が参照により本明細書に組み込まれる配列表を含有する。2017年5月17日に作成された前記ASCIIコピーは、12252__0206-00304__SL.TXTと命名され、サイズは98,306バイトである。

【0003】

1. 分野

本願は、とりわけ、抗cMet抗体薬物複合体（「ADC」）、ADCを含む組成物、ADCを作製する方法、抗cMet ADCによるがん治療のために特異的な患者集団を選択する方法、及びがんを治療するためにADCを使用する方法に関する。

10

【背景技術】

【0004】

2. 背景

cMetのような発がんタンパク質キナーゼは、がん介入のための生物学的に重要な標的のクラスを表す。MET癌原遺伝子によってコードされる十分に特徴付けられた受容体チロシンキナーゼであるcMetは、肝細胞増殖因子（HGF；Gherardi E、Birchmeier W、Birchmeier Cら、Targeting MET in cancer: rationale and progress. Nat Rev Can. 2012;12:89~103）の細胞表面受容体である。cMet過剰発現は、非小細胞肺癌（NSCLC）、結腸直腸がん（CRC）及び進行型胃食道がん（AGEC）を含む固形腫瘍のおよそ30%~50%で起こる（Spigel DR、Ervin TJ、Ramlau RAら、Randomized Phase II trial of onartuzumab in combination with erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2013;31(32):41054114; Resnick MB, Routhier J, Konkin Tら、Epidermal growth factor receptor, cMET, B-catenin, and p53 expression as prognostic indicators in stage II colon cancer: a tissue microarray study. Clin Can Res. 2004;10:3069~3075; Lee HE、Kim M A、Lee HSら、MET in gastric carcinomas: comparison between protein express and gene copy number and impact on outcome. Br J Can. 2012;107(2):325~333）。

20

30

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Gherardi E、Birchmeier W、Birchmeier Cら、Targeting MET in cancer: rationale and progress. Nat Rev Can. 2012;12:89~103

40

【非特許文献2】Spigel DR、Ervin TJ、Ramlau RAら、Randomized Phase II trial of onartuzumab in combination with erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2013;31(32):41054114

【非特許文献3】Resnick MB, Routhier J, Konkin Tら、Epidermal growth factor receptor, cMET, B-catenin, and p53 expression as prognos

50

tic indicators in stage II colon cancer: a tissue microarray study. Clin Can Res. 2004;10:3069~3075

【非特許文献4】Lee HE、Kim MA、Lee HSら、MET in gastric carcinomas: comparison between protein express and gene copy number and impact on outcome. Br J Can. 2012;107(2):325~333

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0006】

cMetの過剰発現は、不良な患者転帰との関連が示されている。よって、cMetの過剰発現によって特徴付けられる固形腫瘍がんを標的とするがん療法薬の需要が、依然としてある。

【課題を解決するための手段】

【0007】

3. 概要

本明細書に記載されている治療法は、がんを有する患者集団の少なくとも10%においてcMetが過剰発現されている固形腫瘍がんを標的とする。cMet（細胞の間葉一上皮移行因子）は、肝細胞増殖因子／HGFリガンドに結合することにより、細胞外マトリックスから細胞質へとシグナルを伝達する細胞表面受容体チロシンキナーゼである。この細胞表面受容体は、胚発生期及び成人期の両方で、肝臓、脾臓、前立腺、腎臓、筋肉及び骨髓を含む多くの臓器の上皮細胞において発現される。cMetは、細胞増殖及び生存、遊走及び散在（細胞間反発）、組織形態形成、臓器再生並びに組織リモデリングを含む多くの生理的過程を調節する。がん及び他の病理学的過程において、cMetは、突然変異、増幅又はタンパク質過剰発現を介して異常に活性化されることが多い。

20

【0008】

患者集団の少なくとも10%においてcMetが過剰発現されている固形腫瘍がんは、肺がん、結腸直腸がん、頭頸部がん、脾がん、胃がん、神経膠芽腫、卵巣、乳、前立腺、子宮頸部及び食道がんを含む。本明細書に提示されているデータは、初めて、cMet過剰発現を特異的に標的とする抗体薬物複合体（「ADC」）が、非小細胞肺がんと診断された患者における抗腫瘍活性を実証したことを実証する。単独療法又は組合せとして投与された抗cMet ADCのインビボ抗腫瘍有効性を実証するデータは、実施例10~14及び16並びに図8~図12及び図14~図18に示されている。

30

【0009】

cMet過剰発現は、実施例17のアッセイに従って測定された場合の、150以上の免疫組織化学的検査（immunohistochemistry）（IHC）Hスコアによって定義され得る。簡潔に説明すると、cMet過剰発現のためのIHC染色プロトコールは、Ventana cMet CONFIRM（SP44）キットを使用して開発された。組織試料は、Ventana抗体で染色され、次いで低~高の様々な強度レベルで染色する標的組織細胞のパーセンテージを決定することによりスコア化される。図20は、実施例17に記載されているアッセイを使用した代表的Hスコアを描写する。

40

【0010】

あるいは、実施例17に記載されている0~3+のIHCスコアを使用したcMet過剰発現腫瘍組織。図19及び図21は、実施例17に記載されているアッセイを使用した代表的IHCスコアを描写する。

【0011】

抗cMet ADCは、単一の治療剤（単独療法）として投与されても、又は他の抗がん治療及び／又は治療剤、典型的には、ただし必ずしもそうでなくてもよいが、治療され

50

ているがん型の治療に使用されるものと共に投与されても、又はそれに対し補助的に投与されてもよい。実際に、本明細書に提示されているデータは、他の標的化又は非標的化化学療法に対する抵抗性を示す腫瘍が、抗cMet ADCに対する感受性を保持することを実証する（例えば、実施例14及び図12A～図12Cを参照）。したがって、本明細書に記載されている抗cMet ADCは、cMetを過剰発現する固形腫瘍がんの治療に向けた現在の標的化及び非標的化アプローチを上回る著しい利益をもたらす。補助的治療法及び／又は治療剤は典型的に、その承認された用量、投与経路及び投与頻度で使われるが、より低い投薬量及び／又はより低頻度で使われてもよい。単独療法として投与される場合、抗cMet ADCは典型的に、治療利益をもたらすスケジュールで投与される。1週間に1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、5週間に1回、6週間に1回、7週間に1回又は8週間に1回投与される抗cMet ADCが、治療利益をもたらすが、より高頻度又は低頻度の投与が有益となる場合があることが企図される。別の治療法に対し及び／又は別の薬剤と共に、補助的に投与される場合、抗cMet ADCは、他の治療法又は薬剤の前、その後又はそれと同時発生的に投与され得る。

10

【0012】

抗cMet ADCは、静脈内注入及び／又は注射並びに皮下注射が挙げられるがこれらに限定されない、種々の投与経路又は機序により投与され得る。投与される量は、本技術分野で周知の通り、投与経路、投薬スケジュール、治療されているがんの型、治療されているがんのステージ、並びに患者の年齢及び体重のような他のパラメータに依存する。治療利益をもたらすと予想される特異的で例示的な投薬スケジュールは、詳細な説明に示されている。一般に、週1回から8週間に1回及び8週間に1回を含む、週ベースで静脈内投与された場合の約0.005～15mg/kgの範囲内の抗cMet ADCの量が、治療利益をもたらすと予想される。

20

【0013】

したがって、一態様では、本開示は、cMetに特異的に結合するADC（「抗cMet ADC」）を提供する。抗cMet ADCは、リンカーを介して、cMetに特異的に結合する抗原結合性部分に連結された細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤を含む。一部の実施形態では、抗原結合性部分は、抗体及び／又は抗原結合性断片である。

【0014】

抗cMet ADCを構成する抗体及び／又は結合性断片は、一般に、本明細書において（N→C順で）V_H CDR番号1、V_H CDR番号2及びV_H CDR番号3と称される、3個の相補性決定領域（「CDR」）を有する可変領域（V_H）を含む重鎖、並びに本明細書において（N→C順で）V_L CDR番号1、V_L CDR番号2及びV_L CDR番号3と称される、3個の相補性決定領域を有する可変領域（V_L）を含む軽鎖を含む。抗cMet ADCを構成し得る例示的な抗cMet抗体及び／又は結合性断片の重鎖及び軽鎖の、例示的なCDRのアミノ酸配列、並びにV_H及びV_L領域のアミノ酸配列が、本明細書に提供されている。抗cMet ADCの特異的な実施形態として、ABT-700及びSTI-0602が挙げられるがこれらに限定されない。

30

【0015】

治療用途のため、少なくとも100nMの親和性でcMetに結合する抗cMet ADCを利用することが望ましい場合がある。したがって、一部の実施形態では、抗cMet ADCは、少なくとも約100nM又はさらにより高い、例えば、少なくとも約90nM、80nM、70nM、60nM、50nM、40nM、30nM、25nM、20nM、15nM、10nM、7nM、6nM、5nM、4nM、3nM、2nM、1nM、0.1nM、0.01nM又はより優れた親和性でcMetに結合する抗cMet及び／又は抗cMet結合性断片を含む。抗cMet抗体及び／又は結合性断片の親和性は、例えば、ELISA、等温滴定熱量測定（ITC）、表面プラズモン共鳴、フローサイトメトリー又は蛍光分極アッセイのような、本技術分野で周知の又は本明細書に記載されている技法を使用して決定され得る。一部の実施形態では、親和性は、実施例5に従って測定された、見かけの親和性EC₅₀値を指す。一実施形態では、抗体は、実施例5に従

40

50

て決定される、約10ナノmol/L未満、好ましくは、約1ピコmol/L～10ナノmol/L、好ましくは、約0.3ナノmol/Lの見かけの親和性EC₅₀値を有する。

【0016】

抗体は、全長抗体、二特異性抗体、二重可変ドメイン抗体、多重鎖又は単鎖抗体、サロボディ(surrobody)(代替軽鎖構築物を含む)、単ドメイン抗体、ラクダ化(camelized)抗体、scFv-Fc抗体その他の形態であってもよい。抗体は、例えば、IgA(例えば、IgA₁又はIgA₂)、IgD、IgE、IgG(例えば、IgG₁、IgG₂、IgG₃又はIgG₄)、IgM又はIgYを含むいずれかのアイソタイプのものであってもよく、又はそれに由来してもよい。一部の実施形態では、抗cMet抗体は、IgG(例えば、IgG₁、IgG₂、IgG₃又はIgG₄)である。抗体は、ヒト又は非ヒト起源のものであってもよい。非ヒト起源の例として、哺乳類起源(例えば、サル、齧歯類、ヤギ及びウサギ)又は鳥類起源(例えば、ニワトリ)が挙げられるがこれらに限定されない。特異的な実施形態では、抗cMet ADCを構成する抗体は、例えば、ヒト化抗体及び/又は完全ヒト抗体のような、ヒトへの投与に適する。

10

【0017】

抗cMet ADCを構成する抗原結合性断片は、cMetに特異的に結合することができる抗体のいずれかの断片を含んでもよい。抗cMet ADCに含まれ得る抗体結合性断片の具体例として、Fab、Fab'、(Fab')₂、Fv及びscFvが挙げられるがこれらに限定されない。

20

【0018】

抗cMet ADCを構成する抗体及び/又は結合性断片は、本技術分野で公知の通り、半減期を増加させる、ADCCを増加又は減少させるもの等のような、抗体及び/又は断片の特性を変更する修飾及び/又は突然変異を含んでもよい。

【0019】

抗cMet ADCを構成する細胞傷害性及び/又は細胞分裂阻害性薬剤は、細胞の成長及び/又は複製を阻害する、及び/又は細胞を死滅させることが公知のいずれかの薬剤であってもよい。細胞傷害性及び/又は細胞分裂阻害性特性を有する多数の薬剤が、文献において公知である。細胞傷害性及び/又は細胞分裂阻害性薬剤のクラスの非限定的な例は、例であって限定ではなく、細胞周期モジュレーター、アポトーシス調節因子、キナーゼ阻害剤、タンパク質合成阻害剤、アルキル化剤、DNA架橋剤、インターカレート剤、ミトコンドリア阻害剤、核外移行阻害剤、トポイソメラーゼI阻害剤、トポイソメラーゼII阻害剤、RNA/DNA代謝拮抗薬及び有糸分裂阻害剤を含む。

30

【0020】

特異的な実施形態では、抗cMet ADCを構成する細胞傷害性及び/又は細胞分裂阻害性薬剤は、例えば、オーリスタチン(auristatin)のような細胞透過性有糸分裂阻害剤である。細胞透過性オーリスタチンの具体例として、ドラスタチン-10及びモノメチルオーリスタチンE(「MMAE」)が挙げられるがこれらに限定されない。別の特異的な実施形態では、抗cMet ADCを構成する細胞傷害性及び/又は細胞分裂阻害性薬剤は、細胞透過性副溝結合DNA架橋剤のような細胞透過性DNA架橋剤である。細胞透過性DNA副溝結合剤の具体例として、ピロロベンゾジアゼピン(「PBD」)及びPBD二量体が挙げられるがこれらに限定されない。

40

【0021】

抗cMet ADCの抗原結合性部分に細胞傷害性及び/又は細胞分裂阻害性薬剤を連結するリンカーは、長くても、短くても、可撓性であっても、剛性であっても、親水性の性質若しくは疎水性の性質であってもよく、又は可撓性のセグメント、硬直性のセグメント等のような異なる特徴を有するセグメントを含んでもよい。リンカーは、細胞外環境に対し化学的に安定であってもよく、例えば、血流中で化学的に安定であっても、又は安定ではなく、細胞外環境に細胞傷害性及び/又は細胞分裂阻害性薬剤を放出する連結を含んでもよい。一部の実施形態では、リンカーは、細胞内への抗cMet ADCの内部移行

50

後に細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤を放出するように設計された連結を含む。一部の特異的な実施形態では、リンカーは、細胞の内側で特異的に又は非特異的に切断及び／又は消滅若しくは他の方法で崩壊するように設計された連結を含む。ADCのコンテキストにおける、抗体のような抗原結合性部分への薬物の連結に有用な多種多様なリンカーは、本技術分野で公知である。上述のリンカー及び他のリンカーのいずれかが、本明細書に記載されている抗cMet ADCの抗原結合性部分への細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤の連結に使用されてよい。

【0022】

抗cMet ADCの抗原結合性部分に連結される細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤の数は、変動してもよく（「薬物対抗体比」又は「DAR」と呼ばれる）、抗原結合性部分における利用可能な取り付け部位の数及び単一のリンカーに連結される薬剤の数によってのみ限定される。典型的には、リンカーは、抗cMet ADCの抗原結合性部分に単一の細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤を連結する。複数の細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤を含む抗cMet ADCの実施形態では、各薬剤は、同一であっても又は異なってもよい。抗cMet ADCが、使用及び／又は貯蔵条件下で容認できないレベルの凝集を示さない限り、20又はさらにより高いDARを有する抗cMet ADCが企図される。一部の実施形態では、本明細書に記載されている抗cMet ADCは、約1～10、1～8、1～6又は1～4の範囲内のDARを有し得る。ある特定の特異的な実施形態では、抗cMet ADCは、2、3又は4のDARを有し得る。他の特異的な実施形態では、抗cMet ADCは、3.1の平均DARを有し得る。

10

20

【0023】

4. 図面の簡単な説明

特許又は出願ファイルは、カラーで作成された少なくとも1枚の図面を含有する。カラー図面付きの本特許又は特許出願公開のコピーは、依頼及び必要料金支払い後に当局によって提供される。

【図面の簡単な説明】

【0024】

【図1A】いくつかのcMet抗体のアミノ酸配列を示す図である。

【図1B】いくつかのcMet抗体のアミノ酸配列を示す図である。

【図1C】いくつかのcMet抗体のアミノ酸配列を示す図である。

【図1D】いくつかのcMet抗体のアミノ酸配列を示す図である。

【図1E】いくつかのcMet抗体のアミノ酸配列を示す図である。

【図2A】ABBV-399過程1を例証する図である。

【図2B】ABBV-399過程1を例証する図である。

【図3A】ABBV-399過程2を例証する図である。

【図3B】ABBV-399過程2を例証する図である。

【図4A】cMet発現細胞株におけるABBV-399細胞傷害性を描写する図である。

30

【図4B】cMet発現細胞株におけるABBV-399細胞傷害性を描写する図である。

40

【図4C】cMet発現細胞株におけるABBV-399細胞傷害性を描写する図である。

【図4D】cMet発現細胞株におけるABBV-399細胞傷害性を描写する図である。

【図5】ABBV-399及びABT-700 PBDによる増殖阻害結果を提供する図である。

【図6A】結腸直腸がん細胞株におけるABT-700 PBDのインビトロ活性を示す図である。

【図6B】結腸直腸がん細胞株におけるABT-700 PBDのインビトロ活性を示す

50

図である。

【図 7】脳がん細胞株における A B T - 7 0 0 P B D のインビトロ活性を示す図である。

【図 8】S W 4 8 異種移植片における A B T - 7 0 0 P B D 活性を示す図である。

【図 9 A】N S C L C 患者異種移植片における A B T - 7 0 0 P B D 及び A B B V - 3 9 9 の活性 (a c t i v i y) を示す図である。

【図 9 B】N S C L C 患者異種移植片における A B T - 7 0 0 P B D 及び A B B V - 3 9 9 の活性 (a c t i v i y) を示す図である。

【図 9 C】N S C L C 患者異種移植片における A B T - 7 0 0 P B D 及び A B B V - 3 9 9 の活性 (a c t i v i y) を示す図である。

【図 1 0 A】カプラン-マイヤープロットを使用して、N S C L C 患者異種移植片における A B B V - 3 9 9 の活性を示す図である。

【図 1 0 B】カプラン-マイヤープロットを使用して、N S C L C 患者異種移植片における A B B V - 3 9 9 の活性を示す図である。

【図 1 1 A】ヒト腫瘍異種移植片における A B T - 7 0 0 対 A B B V - 3 9 9 の活性を比較する図である。

【図 1 1 B】ヒト腫瘍異種移植片における A B T - 7 0 0 対 A B B V - 3 9 9 の活性を比較する図である。

【図 1 1 C】単独での、又は F O L F I R I と組み合わせた、A B B V - 3 3 9 の活性を示す図である。

【図 1 2 A】A B T - 7 0 0 に対し不応性のヒト異種移植片モデルにおける A B B V - 3 9 9 の活性を描写する図である。

【図 1 2 B】A B T - 7 0 0 に対し不応性のヒト異種移植片モデルにおける A B B V - 3 9 9 の活性を描写する図である。

【図 1 2 C】A B T - 7 0 0 に対し不応性のヒト異種移植片モデルにおける A B B V - 3 9 9 の活性を描写する図である。

【図 1 3】単独療法第 I 相試験のための A B B V - 3 9 9 用量漸増スキームを提供する図である。

【図 1 4】標的病変の最良のパーセント変化を示すウォーターフォールプロットを提供する図である。

【図 1 5】A B B V - 3 9 9 単独療法による標的病変 / c M e t レベルの最良のパーセント変化を示すウォーターフォールプロットを提供する図である。

【図 1 6】A B B V - 3 9 9 で治療した 1 6 名の患者における臨床進行前の週数を示す図である。

【図 1 7】エルロチニブと組み合わせた A B B V - 3 9 9 による標的病変の最良のパーセント変化を示すウォーターフォールプロットの図である。

【図 1 8】A B B V - 3 9 9 及びエルロチニブで治療した 6 名の患者における臨床進行前の週数を示す図である。

【図 1 9】V e n t a n a の S P 4 4 スコアリングガイドを例証する図である。

【図 2 0】c M e t 過剰発現に基づく患者選択を例証する図である。

【図 2 1】実施例 1 7 の方法を使用した例示的な I H C スコアを提供する図である。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 5 】

5. 詳細な説明

5. 1 略語

本明細書に記載されている抗体、結合性断片、A D C 及びポリヌクレオチドは、多くの実施形態では、これらそれぞれのポリペプチド又はポリヌクレオチド配列として記載される。他に断りがなければ、ポリペプチド配列は、N → C 配向性で示され；ポリヌクレオチド配列は、5' → 3' 配向性で示される。ポリペプチド配列のため、遺伝的にコードされるアミノ酸の従来の 3 又は 1 文字略語は、下表 1 に記される通りに使用され得る。

【 0 0 2 6 】

【 表 1 】

表1 コードされるアミノ酸略語		
アミノ酸	3文字略語	1文字略語
アラニン	Ala	A
アルギニン	Arg	R
アスパラギン	Asn	N
アスパラギン酸	Asp	D
システイン	Cys	C
グルタミン酸	Glu	E
グルタミン	Gln	Q
グリシン	Gly	G
ヒスチジン	His	H
イソロイシン	Ile	I
ロイシン	Leu	L
リジン	Lys	K
メチオニン	Met	M
フェニルアラニン	Phe	F
プロリン	Pro	P
セリン	Ser	S
スレオニン	Thr	T
トリプトファン	Trp	W
チロシン	Tyr	Y
バリン	Val	V

【 0 0 2 7 】

ある特定の配列は、ある特定のクラス（例えば、脂肪族、疎水性等）に属するアミノ酸残基を特定する構造式によって定義される。遺伝的にコードされるアミノ酸が属する様々なクラスは、本明細書において、下表2に記されている。いくつかのアミノ酸は、2クラス以上に属し得る。スルフヒドリル基を含有するシステイン、及び立体構造的に制約されたプロリンは、クラスを割り当てられない。

【 0 0 2 8 】

【表 2】

表2 コードされるアミノ酸クラス	
クラス	アミノ酸
脂肪族	A, I, L, V
芳香族	F, Y, W
非極性	M, A, I, L, V
極性	N, Q, S, T
塩基性	H, K, R
酸性	D, E
小型	A, G

10

【0029】

20

5. 2 定義

本明細書において他に定義がなければ、本開示に関連して使用される科学及び技術用語は、当業者に一般的に理解されている意義を有するものとする。

【0030】

5. 3 c M e t に結合する抗体薬物複合体及び c M e t 過剰発現アッセイ

本開示は、ヒト c M e t に特異的に結合する抗体薬物複合体、A D Cを含む組成物、A D Cを構成し得る抗 c M e t 抗体及び／又は結合性断片、A D Cを構成する抗 c M e t 抗体及び／又は結合性断片をコードするポリヌクレオチド、抗体及び／又は結合性断片を産生することができる宿主細胞、抗体、結合性断片及びA D Cの作製に有用な方法及び組成物、並びにがん治療においてA D Cを使用する様々な方法に関係する。

30

【0031】

本明細書に提供されるデータは、c M e t を特異的に標的化する抗体薬物複合体（「A D C」）が、単独で、並びにc M e t が過剰発現される固形腫瘍、特に、S P 4 4 抗体による免疫組織化学的検査によって測定された場合に2＋及び3＋のI H C スコアを有するものに対する他の標的化及び非標的化抗腫瘍治療法と組み合わせての両方で、強力な抗腫瘍効果を示すことを、初めて実証する。単独療法として投与されたA B B V－3 9 9 のインビボ抗腫瘍有効性を実証するデータは、実施例に示されている。

【0032】

特許請求の範囲を含む本願の目的のため、本明細書に記載されている試験において使用される特定のアッセイは、「c M e t A B B V－A D C 染色プロトコール」と称される。このプロトコールは、実施例17に詳細に記載されており、結果は、H－スコアの観点から表現されており、I H C スコア又は本技術分野で周知の他のスコアリングシステムの観点から表現されてもよい。

40

【0033】

H－スコアアプローチは、腫瘍型内及び腫瘍型間の染色の強度及び腫瘍パーセンテージの変動を決定するための最適なデータ分解能を提供する。これは、陽性染色の閾値を決定するための優れたツールも提供する。この方法において、0～3＋の範囲の染色強度を有する腫瘍内の細胞のパーセンテージ（0～100）が提供される。このプロトコールは、細胞質及び細胞表面／膜の両方におけるc M e t タンパク質の染色をもたらす。処理された腫瘍生検の固定視野内の細胞（典型的には100個の細胞）毎の染色強度が決定され、

50

個々の値は、細胞表面／膜染色に応じて、次の通りに各細胞に起因する：

0＝染色なし

1＋＝弱い染色

2＋＝中等度の染色

3＋＝強い染色

【0034】

H－スコアを得るために、腫瘍細胞のパーセンテージに各強度を乗じ、全て加算する。最大H－スコアは、腫瘍細胞の100％が3＋強度で標識された場合の300である。H－スコアは、次の通りに計算される：

H－スコア＝ $[1 \times (\%細胞\ 1+) + 2 \times (\%細胞\ 2+) + 3 \times (\%細胞\ 3+)]$

10

【0035】

このプロトコールは、細胞質及び膜cMet染色の両方をもたらす。本明細書で言及されるH－スコア計算のため、膜染色を使用した。最終腫瘍H－スコア（0～300）のスコアは、より高い強度の膜染色により多くの相対的重みを与える（3＋細胞＞2＋細胞＞1＋細胞）。図20は、「cMet ABBV－ADC染色プロトコール」により得られる様々な腫瘍H－スコア（15、90、180及び290）の例示的な染色結果を示す。

【0036】

各腫瘍は、IHC 0、IHC 1＋、IHC 2＋又はIHC 3＋のIHCスコアを与えられてもよい。IHC及びHスコアの両方に、0、1＋、2＋及び3＋値が関与するが、両者は混同されるべきではない。H－スコアに関して、0、1＋、2＋及び3＋値は、個々の細胞の染色強度を指す。IHCスコアに関して、0、1＋、2＋及び3＋値は、腫瘍試料の特定の区域の全体的染色を指す。図21は、「cMet ABBV－ADC染色プロトコール」により得られる様々な腫瘍IHC 0／1＋／2＋／3＋スコアの例示的な染色結果を示す。

20

【0037】

本開示における目的のため、また、本明細書に記載されているプロトコールに従って、固定視野内の細胞が染色されていない場合、腫瘍に起因する値は、IHC 0である。固定視野内の全体的染色レベルが低い場合、起因する値は、IHC 1＋である。固定視野内の細胞の大部分が、中等度の染色を示す場合、起因する値は、IHC 2＋である。固定視野内の細胞の大部分が、強い染色を示す場合、起因する値は、IHC 3＋である。

30

【0038】

別の実施形態では、また、本開示における目的のため、また、本明細書に記載されているプロトコールに従って、固定視野内の細胞が染色されていない場合、腫瘍に起因する値は、IHC 0である。固定視野内の全体的染色レベルが低い場合、起因する値は、IHC 1＋である。固定視野内の細胞の少なくとも15％が、中等度の染色を示す場合、起因する値は、IHC 2＋である。固定視野内の細胞の少なくとも15％が、強い染色を示す場合、起因する値は、IHC 3＋である。

【0039】

本開示の目的のため、150～224のH－スコアは、2＋のIHCスコアに等しく、225以上のH－スコアは、3＋のIHCスコアに等しい。

40

【0040】

したがって、一態様では、本開示は、cMetに特異的に結合するADC（「抗cMet ADC」）を提供する。抗cMet ADCは、リンカーを介して、cMetに特異的に結合する抗原結合性部分に連結された細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤を含む。ABBV－399の場合、抗原結合性部分（ABT－700）は、ヒトcMetのIPTドメイン1においてcMetに結合する。他の抗cMet ADCにおいて、抗原結合性部分は、cMetに特異的に結合することができるいずれかの部分であってもよい。一部の実施形態では、抗原結合性部分は、抗体及び／又は抗体結合性断片である。

【0041】

特異的な実施形態では、抗cMet ADCを構成する細胞傷害性及び／又は細胞分裂

50

阻害性薬剤は、例えば、オーリスタチンのような細胞透過性有糸分裂阻害剤である。細胞透過性オーリスタチンの具体例として、ドラスタチン-10及びモノメチルオーリスタチンE（「MMAE」）が挙げられるがこれらに限定されない。別の特異的な実施形態では、抗cMet ADCを構成する細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤は、細胞透過性副溝結合DNA架橋剤のような細胞透過性DNA架橋剤である。細胞透過性DNA副溝結合剤の具体例として、ピロロベンゾジアゼピン（「PBD」）及びPBD二量体が挙げられるがこれらに限定されない。

【0042】

当業者であれば認められる通り、抗体及び／又は結合性断片は、性質が「モジュラー」である。本開示を通して、抗体及び／又は結合性断片を構成する様々な「モジュール」の様々な特異的な実施形態が記載されている。特異的で非限定的な例として、V_H CDR、V_H 鎖、V_L CDR及びV_L 鎖の様々な特異的な実施形態が記載されている。特異的な組合せのそれぞれが個々に明確に記載されているかの如く、特異的な実施形態の全てが、互いに組み合わせられてよいことが意図される。

10

【0043】

本明細書に開示されているADCも、性質が「モジュラー」である。本開示を通して、ADCを構成する「モジュール」の様々な特異的な実施形態が記載されている。非限定的な例として、ADCを構成し得る抗体、リンカー並びに細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤の特異的な実施形態が記載されている。特異的な組合せのそれぞれが個々に明確に記載されているかの如く、記載されている特異的な実施形態の全てが、互いに組み合わせられてよいことが意図される。

20

【0044】

当業者であれば、本明細書に記載されている様々なADCが、塩の形態であってもよく、一部の特異的な実施形態では、薬学的に許容される塩の形態となり得ることも認められる。十分に酸性、十分に塩基性又は両方の官能基を保持する本開示のADCは、多数の無機塩基並びに無機及び有機酸のいずれかと反応して、塩を形成することができる。あるいは、四級窒素を有する化合物のような本質的に荷電した化合物は、適切な対イオンを有する塩、例えば、臭化物、塩化物又はフッ化物のようなハロゲン化物を形成することができる。

【0045】

酸付加塩の形成に一般的に用いられる酸は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸その他のような無機酸、及びp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、p-ブロモフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸等のような有機酸である。塩基付加塩は、アンモニウム及びアルカリ又はアルカリ土類金属水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩その他のような無機塩基に由来する塩を含む。

30

【0046】

5.4 cMetに対する抗体

特異的で例示的な実施形態では、抗原結合性部分は、抗体又は抗原結合性断片である。

【0047】

本明細書において、用語「抗体」（Ab）は、特定の抗原（この場合はcMet）に特異的に結合する、又はこれと免疫学的に反応性である、免疫グロブリン分子を指す。抗体は、軽鎖及び重鎖可変ドメインの両方に、高頻度可変領域としても公知の相補性決定領域（CDR）を含む。可変ドメインのより高度に保存された部分は、フレームワーク（FR）と呼ばれる。本技術分野で公知の通り、抗体の高頻度可変領域を描写するアミノ酸位置／境界は、本技術分野で公知の文脈及び様々な定義に応じて変動し得る。可変ドメイン内のいくつかの位置は、ある1セットの判断基準下では高頻度可変領域内にあると思われることがある一方、異なるセットの判断基準下では高頻度可変領域の外側にあると思われることがあるという点において、ハイブリッド高頻度可変性位置として考慮され得る。これらの位置のうち1種以上は、拡張された高頻度可変領域に見出されることもある。ネイティブ重鎖及び軽鎖の可変ドメインは、大部分はβ-シート立体配置を採り、3個のCDR

40

50

によって接続されている、4個のFR領域をそれぞれ含み、これら3つのCDRは、該β-シート構造に接続するか、場合によって該β-シートの一部を形成している。各鎖におけるCDRは、FR領域によって近密に接近して一体に保持され、他の鎖由来のCDRにより、抗体の抗原結合部位の形成に寄与する。Kabatら、Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institute of Health、Bethesda、Md. 1987)を参照されたい。本明細書において、免疫グロブリンアミノ酸残基のナンバリングは、他に断りがなければ、Kabatらの免疫グロブリンアミノ酸残基ナンバリングシステムに従って為される。

【0048】

抗cMet ADCを構成する抗体及び／又は結合性断片は一般に、本明細書において(N→C順で)V_H CDR番号1、V_H CDR番号2及びV_H CDR番号3と称される3個の相補性決定領域(「CDR」)を有する可変領域(V_H)を含む重鎖、並びに本明細書において(N→C順で)V_L CDR番号1、V_L CDR番号2及びV_L CDR番号3と称される3個の相補性決定領域を有する可変領域(V_L)を含む軽鎖を含む。抗cMet ADCを構成する抗原結合性部分に含まれ得る例示的な抗cMet抗体及び／又は結合性断片の重鎖及び軽鎖の例示的なCDRのアミノ酸配列、並びにV_H及びV_L領域のアミノ酸配列が、本明細書に提供される。抗cMet ADCの特異的な実施形態として、これらの例示的なCDR、及び／又はV_H及び／又はV_L配列を含む抗体及び／又は結合性断片、並びにcMet結合に関して斯かる抗体及び／又は結合性断片と競合する抗体及び／又は結合性断片を含む実施形態が挙げられるがこれらに限定されない。

【0049】

抗体は、全長抗体、二特異性抗体、二重可変ドメイン抗体、多重鎖又は単鎖抗体、サロボディ(代替軽鎖構築物を含む)、単ドメイン抗体、ラクダ化抗体、scFv-Fc抗体その他の形態であってもよい。抗体は、例えば、IgA(例えば、IgA₁又はIgA₂)、IgD、IgE、IgG(例えば、IgG₁、IgG₂、IgG₃又はIgG₄)、IgM又はIgYを含むいずれかのアイソタイプのものであってもよく、又はこれに由来してもよい。一部の実施形態では、抗cMet抗体は、IgG(例えば、IgG₁、IgG₂、IgG₃又はIgG₄)である。抗体は、ヒト又は非ヒト起源のものであってもよい。非ヒト起源の例として、哺乳類起源(例えば、サル、齧歯類、ヤギ及びウサギ)又は鳥類起源(例えば、ニワトリ)が挙げられるがこれらに限定されない。特異的な実施形態では、抗cMet ADCを構成する抗体は、例えば、ヒト化抗体及び／又は完全ヒト抗体のような、ヒトへの投与に適する。

【0050】

抗cMet ADCを構成する抗体は、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、霊長類化(primatized)抗体、単鎖抗体、二特異性抗体、二重可変ドメイン抗体等が挙げられるがこれらに限定されない、ポリクローナル、モノクローナル、遺伝子操作及び／又は他の方法で修飾された性質のものであってもよい。様々な実施形態では、抗体は、抗体の定常領域の全体又は部分を含む。一部の実施形態では、定常領域は、IgA(例えば、IgA₁又はIgA₂)、IgD、IgE、IgG(例えば、IgG₁、IgG₂、IgG₃又はIgG₄)、IgM及びIgYから選択されるアイソタイプである。特異的な実施形態では、抗cMet ADCを構成する抗体は、IgG₁定常領域アイソタイプを含む。

【0051】

用語「モノクローナル抗体」は、本明細書において、ハイブリドーマ技術により産生された抗体に限定されない。モノクローナル抗体は、本技術分野で利用できる又は公知のいずれかの手段による、いずれかの真核生物、原核生物又はファージクローンを含む単クローンに由来する。本開示により有用なモノクローナル抗体は、ハイブリドーマ、組換え及びファージディスプレイ技術又はこれらの組合せの使用を含む、本技術分野で公知の多種多様な技法を使用して調製され得る。ヒトにおける抗cMet抗体を含むADCのイン

ビボ使用を含む本開示の多くの使用において、キメラ、霊長類化、ヒト化又はヒト抗体が適切に使用され得る。

【0052】

用語「キメラ」抗体は、本明細書において、ラット又はマウス抗体のような非ヒト免疫グロブリンに由来する可変配列、及びヒト免疫グロブリン鋳型から典型的に選択されるヒト免疫グロブリン定常領域を有する抗体を指す。キメラ抗体を産生するための方法は、本技術分野で公知である。例えば、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる、Morrisson、1985、Science 229(4719):1202~7; Oira、1986、BioTechniques 4:214~221; Gilliesら、1985、J. Immunol. Methods 125:191~202; 米国特許第5,807,715号; 同第4,816,567号; 及び同第4,816,397号を参照されたい。

【0053】

「ヒト化」形態の非ヒト(例えば、マウス)抗体は、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小配列を含有するキメラ免疫グロブリンである。一般に、ヒト化抗体は、少なくとも1個、典型的には2個の可変ドメインの実質的に全てを含み、可変ドメインの実質的に全てにおいて、CDR領域の全て又は実質的に全てが、非ヒト免疫グロブリンのそれに対応し、FR領域の全て又は実質的に全てが、ヒト免疫グロブリン配列のそれである。ヒト化抗体は、免疫グロブリン定常領域(Fc)の少なくとも部分、典型的には、ヒト免疫グロブリンコンセンサス配列のそれを含むこともできる。抗体ヒト化の方法は、本技術分野で公知である。例えば、これによりこれら全ての全体が参照により本明細書に組み込まれる、Riechmannら、1988、Nature 332:323~7; 米国特許第5,530,101号; 同第5,585,089号; 同第5,693,761号; 同第5,693,762号; 及び同第6,180,370号、Queenら; EP239400; PCT公開WO91/09967; 米国特許第5,225,539号; EP592106; EP519596; Padlan、1991、Mol. Immunol.、28:489~498; Studnickaら、1994、Prot. Eng. 7:805~814; Roguskaら、1994、Proc. Natl. Acad. Sci. 91:969~973; 並びに米国特許第5,565,332号を参照されたい。

【0054】

「ヒト抗体」は、ヒト免疫グロブリンのアミノ酸配列を有する抗体であり、ヒト免疫グロブリンライブラリーから、又は1種以上のヒト免疫グロブリンに関してトランスジェニックでありかつ内在性免疫グロブリンを発現しない動物から、単離された抗体を含む。ヒト抗体は、ヒト免疫グロブリン配列に由来する抗体ライブラリーを使用したファージディスプレイ方法を含む、本技術分野で公知の種々の方法によって作製され得る。これらのそれぞれの全体が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第4,444,887号及び同第4,716,111号; 並びにPCT公開WO98/46645; WO98/50433; WO98/24893; WO98/16654; WO96/34096; WO96/33735; 及びWO91/10741を参照されたい。ヒト抗体は、機能的内在性免疫グロブリンを発現することができないが、ヒト免疫グロブリン遺伝子を発現することができるトランスジェニックマウスを使用して産生されてもよい。例えば、これらの全体が参照により本明細書に組み込まれる、PCT公開WO98/24893; WO92/01047; WO96/34096; WO96/33735; 米国特許第5,413,923号; 同第5,625,126号; 同第5,633,425号; 同第5,569,825号; 同第5,661,016号; 同第5,545,806号; 同第5,814,318号; 同第5,885,793号; 同第5,916,771号; 及び同第5,939,598号を参照されたい。加えて、Medarex(Princeton、NJ)、Astellas Pharma(Deerfield、IL)、Amgen(Thousand Oaks、CA)及びRegeneron(Tarrytown、NY)のような会社は、上述のものと同様の技術を使用して、選択された抗原に対するヒト抗体を提供するため

に従事し得る。選択されたエピトープを認識する完全ヒト抗体は、「ガイドされた選択」と称される技法を使用して生成され得る。このアプローチにおいて、選択された非ヒトモノクローナル抗体、例えば、マウス抗体は、同じエピトープを認識する完全にヒト抗体の選択のガイドに使用される（Jespersら、1988、Biotechnology 12:899~903を参照）。

【0055】

「霊長類化抗体」は、サル可変領域及びヒト定常領域を含む。霊長類化抗体を産生するための方法は、本技術分野で公知である。例えば、これらの全体が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第5,658,570号；同第5,681,722号；及び同第5,693,780号を参照されたい。

10

【0056】

抗cMet ADCは、全長（インタクト）抗体分子と共に、cMetに特異的に結合することができる抗原結合性断片を含んでもよい。抗体結合性断片の例は、例であって限定ではなく、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv断片、単鎖Fv断片及び単一ドメイン断片を含む。

【0057】

Fab断片は、軽鎖の定常ドメイン及び重鎖の第1の定常ドメイン（CH₂）を含有する。Fab'断片は、抗体ヒンジ領域由来の1個以上のシステインを含む重鎖CH₂ドメインのカルボキシル末端における数残基の付加によって、Fab断片とは異なる。F(ab')断片は、F(ab')₂ペプシン消化産物のヒンジシステインにおけるジスルフィド結合の切断によって産生される。抗体断片の追加的な化学的カップリングは、当業者にとって公知である。Fab及びF(ab')₂断片は、インタクト抗体のFc断片を欠き、動物の循環からより急速に排除され、インタクト抗体よりも少ない非特異的組織結合を有し得る（例えば、Wahlら、1983、J. Nucl. Med. 24:316を参照）。

20

【0058】

「Fv」断片は、完全標的認識及び結合部位を含有する抗体の最小断片である。この領域は、緊密に非共有結合的会合した、1個の重鎖可変ドメイン及び1個の軽鎖可変ドメインの二量体（V_H-V_L二量体）からなる。これは、各可変ドメインの3個のCDRが相互作用して、V_H-V_L二量体の表面に抗原結合部位を定義するという、このような立体配置を採る。多くの場合、6個のCDRが、抗体に抗原結合特異性を付与する。しかし、一部の事例において、単一の可変ドメイン（又は標的に特異的な3個のCDRのみを含むFvの半分）であっても、結合部位全体よりも低い親和性ではあるが、抗原を認識及び結合する能力を有し得る。

30

【0059】

「単鎖Fv」又は「scFv」抗体結合性断片は、抗体のV_H及びV_Lドメインを含み、これらのドメインは、単一ポリペプチド鎖に存在する。一般に、Fvポリペプチドは、V_H及びV_Lドメインの間にポリペプチドリinkerをさらに含み、これにより、scFvに、抗原結合のための所望の構造を形成させることが可能になる。

【0060】

抗cMet ADCを構成する抗体及び／又は結合性断片は、本技術分野で公知の通り、半減期を増加させる、ADCCを増加又は減少させるもの等のような、抗体及び／又は断片の特性を変更する修飾及び／又は突然変異を含んでもよい。

40

【0061】

「単一ドメイン抗体」は、cMetに対し十分な親和性を示す単一V_H又はV_Lドメインで構成される。特異的な実施形態では、単一ドメイン抗体は、ラクダ化抗体である（例えば、Riechmann、1999、Journal of Immunological Methods 231:25~38を参照）。

【0062】

抗cMet ADCを構成する抗体は、二特異性抗体となることもできる。二特異性抗

50

体は、同一である又は異なる抗原における２種の異なるエピトープに対し結合特異性を有するモノクローナルの、多くの場合ヒト又はヒト化抗体で構成される。本開示において、結合特異性の一方は、c M e t に向けられてよく、他方は、他のいずれかの抗原、例えば、細胞表面タンパク質、受容体、受容体サブユニット、組織特異的抗原、ウイルス由来のタンパク質、ウイルスにコードされるエンベロープタンパク質、細菌由来のタンパク質又は細菌表面タンパク質等に対するものであってもよい。

【００６３】

抗c M e t A D Cを構成する抗体は、誘導体化され得る。誘導体化抗体は典型的に、グリコシル化、アセチル化、ペグ化、リン酸化、アミド化、公知保護／遮断基による誘導体化、タンパク分解性切断、細胞リガンド又は他のタンパク質への連結によって修飾される。多数の化学修飾のいずれかは、特異的化学的切断、アセチル化、ホルミル化、ツニカマイシンの代謝合成等が挙げられるがこれらに限定されない、公知技法によって行われ得る。その上、誘導体は、例えば、a m b r x技術を使用して、１個以上の非天然アミノ酸を含有し得る。例えば、W o l f s o n、2006、Chem. Biol. 13 (10) : 1011～2を参照されたい。

【００６４】

抗c M e t A D Cを構成する抗体又は結合性断片は、その配列が少なくとも１種の定常領域媒介性生物学的エフェクター機能を変更するように修飾された、抗体又は断片であってもよい。例えば、一部の実施形態では、抗c M e t 抗体は、無修飾抗体と比べて少なくとも１種の定常領域媒介性生物学的エフェクター機能を低下させるように修飾され得る、例えば、F c 受容体 (F c γ R) への結合を低下され得る。F c γ R 結合は、F c γ R 相互作用に必要な特定の領域における抗体の免疫グロブリン定常領域セグメントを突然変異させることにより低下され得る（例えば、C a n f i e l d 及び M o r r i s o n、1991、J. Exp. Med. 173: 1483～1491；並びに L u n d r a、1991、J. Immunol. 147: 2657～2662を参照）。F c γ R 結合の低下は、オプソニン化、ファゴサイトーシス及び抗原依存性細胞性細胞傷害（「A D C C」）のような、F c γ R 相互作用に頼る他のエフェクター機能を低下させることもできる。

【００６５】

抗c M e t A D Cに含まれる抗体は、低レベルのフコースを有することができる、又はフコースを欠くことができる。フコースを欠く抗体は、特に低用量の抗体において、A D C C 活性増強と相関付けられてきた。S h i e l d s ら、2002、J. Biol. Chem. 277: 26733～26740；S h i n k a w a ら、2003、J. Biol. Chem. 278: 3466～73を参照されたい。フコースレス抗体を調製する方法は、ラット骨髄腫 Y B 2 / 0 細胞 (A T C C C R L 1662) における成長を含む。Y B 2 / 0 細胞は、ポリペプチドのフコシル化に必要な酵素である α - 1, 6 - フコシルトランスフェラーゼをコードする F U T 8 m R N A を低レベルで発現する。

【００６６】

抗c M e t A D Cを構成する抗体又は結合性断片は、例えば、F c R n 相互作用に関与する特定の領域における免疫グロブリン定常領域セグメントを突然変異させることにより、新生児 F c 受容体 F c R n に対するその結合親和性を増加又は減少させる修飾を含むことができる（例えば、W O 2005 / 123780を参照）。特定の実施形態では、I g G クラスの抗c M e t 抗体は、重鎖定常領域のアミノ酸残基 250、314 及び 428 のうち少なくとも１個が、単独で、又は位置 250 及び 428、若しくは位置 250 及び 314、若しくは位置 314 及び 428、若しくは位置 250、314 及び 428 のようなこれらのいずれかの組合せで置換されるように突然変異され、位置 250 及び 428 における置換が、特異的な組合せである。位置 250 に関して、置換アミノ酸残基は、アラニン、システイン、アスパラギン酸、グルタミン酸、フェニルアラニン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、リジン、ロイシン、メチオニン、アスパラギン、プロリン、グルタミン、アルギニン、セリン、バリン、トリプトファン又はチロシンが挙げられるがこれらに限定されない、スレオニン以外のいずれかのアミノ酸残基であってもよい。位置 31

10

20

30

40

50

4 に関して、置換アミノ酸残基は、アラニン、システイン、アスパラギン酸、グルタミン酸、フェニルアラニン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、リジン、メチオニン、アスパラギン、プロリン、グルタミン、アルギニン、セリン、スレオニン、バリン、トリプトファン又はチロシンが挙げられるがこれらに限定されない、ロイシン以外のいずれかのアミノ酸残基であってもよい。位置 428 に関して、置換アミノ酸残基は、アラニン、システイン、アスパラギン酸、グルタミン酸、フェニルアラニン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、リジン、ロイシン、アスパラギン、プロリン、グルタミン、アルギニン、セリン、スレオニン、バリン、トリプトファン又はチロシンが挙げられるがこれらに限定されない、メチオニン以外のいずれかのアミノ酸残基であってもよい。適したアミノ酸置換の特異的な組合せは、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第 7, 217, 797 号の表 1 に同定されている。斯かる突然変異は、FcRn への結合を増加させ、これは、分解から抗体を保護し、その半減期を増加させる。

10

【0067】

抗 cMet 抗体及び／又は結合性断片は、例えば、Jung & Pluckthun、1997、Protein Engineering 10: 9、959～966；Yazaki ら、2004、Protein Eng. Des. Sel. 17 (5): 481～9；及び米国特許出願公開第 2007/0280931 号に記載されている通り、その高頻度可変領域のうち 1 個以上に挿入された 1 個以上のアミノ酸を有し得る。

【0068】

cMet に対し高い親和性を有する抗 cMet 抗体及び／又は結合性断片は、治療用途に望ましくなり得る。したがって、本開示は、cMet に対し高い結合親和性を有する抗 cMet 抗体及び／又は結合性断片を含む ADC を企図する。特異的な実施形態では、抗体及び／又は結合性断片は、少なくとも約 100 nM の親和性で cMet に結合するが、より高い、例えば、少なくとも約 90 nM、80 nM、70 nM、60 nM、50 nM、40 nM、30 nM、25 nM、20 nM、15 nM、10 nM、7 nM、6 nM、5 nM、4 nM、3 nM、2 nM、1 nM、0.1 nM、0.01 nM 又はさらにより高い親和性を示し得る。一部の実施形態では、抗体は、約 1 pM～約 100 nM の範囲内の親和性、又は前述の値のいずれかの間の範囲の親和性で cMet に結合する。

20

【0069】

cMet に対する抗体及び／又は結合性断片の親和性は、例えばであって、限定としては、ELISA、等温滴定熱量測定 (ITC)、表面プラズモン共鳴、フローサイトメトリー又は蛍光分極アッセイのような、本技術分野で周知の又は本明細書に記載されている技法を使用して決定され得る。一実施形態では、親和性は、実施例 5 に従って測定された見かけの親和性 EC50 値を指す。

30

【0070】

本開示の文脈において、抗 cMet 抗体は、少なくとも 2 つの異なる目的を果たすことができる。一部の実施形態では、抗 cMet 抗体は、診断目的に使用され、患者選択に役立ち、患者選択をガイドする。例えば、このような抗 cMet 抗体は、治療されるべき又は治療中の患者から得られる腫瘍生検の免疫組織化学的検査アッセイに使用され得る。当業者は、腫瘍生検における cMet タンパク質発現のレベルに関してアッセイするために、診断目的のための特定の抗体を選択するための技法に精通している。典型的には、試料は、IHC スコア 0/1+/2+/3+ 又は H-スコアを含む、1 種以上のスコアリングガイドの下でスコア化される。本開示は、Ventana から市販されている斯かる診断アッセイの一例を詳述する。Ventana 抗体 SP44 及び同様の特性を有する抗体は、他のベンダーから、及び方法が Ventana アッセイと同じ又はより優れた診断力を有するように調整されたプロトコルから作製又は取得され得る。加えて、SP44 以外の抗 cMet 抗体が、この目的に使用されてもよい。当業者であれば、cMet 発現レベルに関する診断検査を得るために、新たな抗体に対しプロトコルを適切に調整する方法が分かる。コンパニオン診断は、種々の他の FDA 承認されたがん治療のために存在し、当業者の技能水準範囲内にある。FDA は、例えば、www.fda.gov/ に FD

40

50

A 承認されたコンパニオン診断検査のリストを維持する。

【 0 0 7 1 】

使用され得る抗 c M e t 抗体の例として、例えば、米国特許第 8, 6 7 3, 3 0 2 号 (2 2 4 D 1 0 及び 2 2 1 C 9) 及び米国特許第 9, 1 2 0, 8 5 2 号 (2 2 7 D 3 及び 2 0 5 A 5) に開示されている診断用抗体が挙げられる。C D R、重鎖 (完全及び可変領域) 及び軽鎖 (完全及び可変領域) のアミノ酸配列を含む、これらの特許それぞれの開示は、十分に参照により本明細書に組み込まれる。一実施形態では、抗体は、2 2 7 D 3 である。

【 0 0 7 2 】

2 2 7 D 3 は、2 0 0 9 年 1 1 月 1 8 日に番号 I - 4 2 4 7 にて C N C M に寄託されたハイブリドーマによって分泌される。

【 0 0 7 3 】

【表 3】

抗体	CDR ナンバ リング	重鎖	軽鎖	配列番号
227D3	IMGT		CDR-L1	159
			CDR-L2	160
			CDR-L3	161
		CDR-H1		162
		CDR-H2		163
		CDR-H3		164
抗体	CDR ナンバ リング	重鎖	軽鎖	配列番号
227D3	Kabat		CDR-L1	165
			CDR-L2	166
			CDR-L3	161
		CDR-H1		167
		CDR-H2		168
		CDR-H3		169

【 0 0 7 4 】

他の実施形態では、抗 c M e t 抗体は、抗体薬物複合体 (A D C) の構成成分として、又は A D C 投与の前／後／同時発生的に、のいずれかで、治療目的で投与される。

【 0 0 7 5 】

5. 6. 1 治療目的のための A B T - 7 0 0 及び関連抗体

本セクションの抗体の目的のため、I M G T ナンバリリングシステムに従って C D R が同

定された。

【0076】

ABBV-399は、バリシトルリン（vc）リンカーを介して強力な細胞毒MMAEにコンジュゲートされたcMet標的化抗体ABT-700（PR-1266688、h224G11）で構成されたADCである。ADCは、腫瘍細胞の表面においてcMetに結合し、内部移行され、次いでMMAEを放出して、微小管機能の阻害及び決定的な細胞過程の破壊及び死をもたらす。ABBV-399は、cMet過剰発現又は増幅されたMETを有するがん細胞に対し強力に細胞傷害性であり、ヒト腫瘍異種移植片における抗腫瘍活性を実証する。ABT-700不応性腫瘍に対するABBV-399の活性も実証された（例えば、実施例14を参照）。

10

【0077】

ABT-700

ABT-700は、米国特許第8,329,173号において最初に開示及び具体化された、ヒト化バージョンのマウスモノクローナル抗体224G11である。ABT-700は、免疫グロブリン-プレキシ-転写因子相同（IPT）ドメイン1内に位置するcMetの特有のエピトープを標的とし、HGF依存性及びHGF非依存性cMetシグナリングの両方の遮断をもたらす、「ヒト化」組換えIgG1κ（米国特許第8,741,290号において224G11[TH7 Hz3]として開示）である。ABT-700は、cMetへの結合に関して、SEMA b1ade5に対する抗体と競合する（逆もまた同じ）が、b1ade1~3又はIPT2~3に対する抗体とは競合しない。対照的に、5D5（一アームのオナルツズマブの二価前駆体、後述）は、SEMAドメインのb1ade5に結合する。

20

【0078】

本開示のcMet-ADCは、米国特許第8,741,290号に従って、アミノ酸配列配列番号1、2及び3をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3を含む重鎖；並びにアミノ酸配列配列番号5、6及び7をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2及びCDR-L3を含む軽鎖を含むいずれかの抗体を包含する。これらは、IMGTナンバリングシステムに従って定義される、本来のマウス224G11抗体のCDRである。

【0079】

IMGT命名法の下に定義される通り、ABT-700のCDR配列は、次の配列を含む：

30

【0080】

【化1】

CDR-H1: GYIFTAYT (配列番号72)

【0081】

【化2】

CDR-H2: IKPNNGLA (配列番号73)

40

【0082】

【化3】

CDR-H3: ARSEITTEFDY (配列番号74)

【0083】

【化 4】

CDR-L1: ESVDSYANSF (配列番号75)

【 0 0 8 4】

【化 5】

CDR-L2: RAS (配列番号76)

【 0 0 8 5】

【化 6】

CDR-L3: QQSKEDPLT (配列番号77)

【 0 0 8 6】

一実施形態では、224G11 [TH7 Hz3] の重鎖可変領域は、米国特許第8, 741, 290号の配列番号4を含み：

【 0 0 8 7】

【化 7】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGGLEWMG
WIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSEITTEFDYWGG
GTLVTVSS (配列番号78);

軽鎖可変領域は、米国特許第8, 741, 290号の配列番号10を含む：

【 0 0 8 8】

【化 8】

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVDYANSFLHWYQQKPGQPPK
LLIYRASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQSKED PLTFGGGTKVEIKR
(配列番号79)

【 0 0 8 9】

別の実施形態では、224G11 [TH7 Hz3] の重鎖可変領域は、

【 0 0 9 0】

【化 9】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGGLEWMG
WIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAR
SEITTEFDYWGGTLVTVSS (配列番号80);

を含み、軽鎖可変領域は、

【 0 0 9 1】

【化 10】

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVDYANSFLHWYQQKPGQPPK
LLIYRASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQSKED PLTFGGGTKVEIK
(配列番号81)

を含む。別の実施形態では、抗体 [224G11] [TH7 Hz3] は、米国特許第8, 741, 290号のアミノ酸配列配列番号37を含む完全重鎖、及び米国特許第8, 741, 290号のアミノ酸配列配列番号40を含む完全軽鎖を含む。修飾されたヒンジ領域は、配列番号170の配列を有する。

【 0 0 9 2】

10

20

30

40

50

一部の実施形態では、抗 c M e t 抗体は、いずれかの重鎖定常領域に連結された米国特許第 8, 7 4 1, 2 9 0 号の配列番号 4 を含む重鎖可変領域：

【 0 0 9 3 】

【 化 1 1 】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMG
WIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAR
SEITTEFDYWGQGLTVTVSS (配列番号 78)

；及びいずれかの軽鎖定常領域に連結された米国特許第 8, 7 4 1, 2 9 0 号の配列番号 1 0 を含む軽鎖可変領域：

【 0 0 9 4 】

【 化 1 2 】

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVDSYANSFLHWYQQKPGQPPK
LLIYRASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKED PLTFGGGTKVEIKR
(配列番号 79)

を含む。適した重鎖及び軽鎖定常領域の例は、下に示されている。

【 0 0 9 5 】

一部の実施形態では、抗 c M e t 抗体は、いずれかの重鎖定常領域に連結された米国特許第 8, 7 4 1, 2 9 0 号の配列番号 4 を含む重鎖可変領域：

【 0 0 9 6 】

【 化 1 3 】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMG
WIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAR
SEITTEFDYWGQGLTVTVSS (配列番号 80)

；及びいずれかの軽鎖定常領域に連結された：

【 0 0 9 7 】

【 化 1 4 】

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVDSYANSFLHWYQQKPGQPPK
LLIYRASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKED PLTFGGGTKVEIK
(配列番号 81)

を含む軽鎖可変領域を含む。適した重鎖及び軽鎖定常領域の例は、下に示されている。

【 0 0 9 8 】

一部の実施形態では、抗 c M e t A D C を構成する抗 c M e t 抗体及び／又は結合性断片は、I g G₁ である。

【 0 0 9 9 】

一部の実施形態では、抗 c M e t A D C を構成する抗 c M e t 抗体は、

【 0 1 0 0 】

【 化 1 5 】

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELL
GGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVELTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号 82)

10

20

30

40

50

を含む又はこれからなる定常領域を有する重鎖を含む。

【0101】

一部の実施形態では、抗cMet ADCを構成する抗cMet抗体は、

【0102】

【化16】

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番
号83)

を含む又はこれからなる定常領域を有する軽鎖を含む。

10

【0103】

一部の実施形態では、抗cMet ADCを構成する抗cMet抗体は、

【0104】

【化17】

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSEFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号84)

20

を含む又はこれからなる定常領域を有する重鎖、及び

【0105】

【化18】

TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番
号85)

30

を含む又はこれからなる定常領域を有する軽鎖を含む。

【0106】

一部の実施形態では、抗cMet ADCを構成する抗cMet抗体 (ABT-700)
の重鎖は、(定常領域は太字; CDRは下線が引かれる (Kabata ナンバリングされ
たCDR配列は、出現順にそれぞれ配列番号112~114として開示)):

【0107】

【化19】

QVQLVQSGAE	VKKPGASVKV	SCKASGYIFT	AYTMHWVRQA	PGQGLEWMGW	050
IKPNNGLAN	AQKFQGRVTM	TRDTSISTAY	MELSRRLSDD	TAVYYCARSE	100
ITTEFDYWGQ	GTLVTVSSAS	TKGPSVFPLA	PSSKSTSGGT	AALGCLVKDY	150
FPEPVTVSWN	SGALTSGVHT	FPAVLQSSGL	YSLSSVVTVP	SSSLGTQTYI	200
CNVNHKPSNT	KVDKRVEPKS	CDCHCPPCPA	PELLGGPSVF	LFPPKPKDTL	250
MISRTPEVTC	VVDVSHEDP	EVKFNWYVDG	VEVHNAKTKP	REEQYNSTYR	300
VVSVLTVLHQ	DWLNGKEYKC	KVSNKALPAP	IEKTISKAKG	QPREPQVYTL	350
PPSREEMTKN	QVSLTCLVKG	FYPYSDIAVEW	ESNGQPENNY	KTTTPVLDS	400
GSFFLYSKLT	VDKSRWQQGN	VFSCSVMHEA	LHNHYTQKSL	SLSPG	445

40

(全長配列は、配列番号86として開示)

を含む又はこれからなり、軽鎖は、(CDR配列は、出現順にそれぞれ配列番号115~
117として開示):

【0108】

50

【化 2 0】

DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSESVD SYANSFLHWY QQKPGQPPKL 050
 LIYRASTRES GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCQQSKEDPL 100
 TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV 150
 QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLs STLTLKADY EKHKVYACEV 200
 THQGLSSPVT KSFNRGEC 218

(全長配列は、配列番号 8 7 として開示)

を含む又はこれからなる。

【0 1 0 9】

一部の実施形態では、抗 c M e t A D C を構成する抗 c M e t 抗体の重鎖は、可変領域 (配列番号 8 8 のアミノ酸 1 ~ 1 1 8)、定常領域 (太字で示される) 及び C D R (下線が引かれる; C D R 配列は、出現順にそれぞれ配列番号 1 1 8 ~ 1 2 0 として開示):

【0 1 1 0】

【化 2 1】

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYIFT AYTMMHWVRQA PGQGLEWMGW 050
 IKPNNGLAN Y AQKFQGRVTM TRDTSISTAY MELSRRLSDD TAVYYCARSE 100
 ITTEFDYWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150
 FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI 200
 CNVNHKPSNT KVDKRVPEPKS CDCHCPPCPA PELLGGPSVF LFPPKPKDTL 250
 MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR 300
 VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL 350
 PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDSD 400
 GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMEHA LHNHYTQKSL SLSPGK 446

20

(全長重鎖配列は、配列番号 8 8 として開示)

を含む又はこれからなり、軽鎖は、可変領域 (配列番号 8 9 におけるアミノ酸 1 ~ 1 1 0)、定常領域 (太字で示される) 及び C D R 配列 (下線が引かれ、出現順にそれぞれ配列番号 1 2 1 ~ 1 2 3 として開示):

【0 1 1 1】

【化 2 2】

DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSESVD SYANSFLHWY QQKPGQPPKL 050
 LIYRASTRES GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCQQSKEDPL 100
 TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV 150
 QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLs STLTLKADY EKHKVYACEV 200
 THQGLSSPVT KSFNRGEC 218

30

(全長軽鎖配列は、配列番号 8 9 として開示)

を含む又はこれからなる。

【0 1 1 2】

一実施形態では、抗体は、A B T - 7 0 0 であり、重鎖は、次のヌクレオチド配列 (全長配列は、配列番号 9 0 として開示) によってコードされる:

【0 1 1 3】

【化 2 3】

ATGGGATGGTCTTGATCTTTCTGCTGTTTCTGTCTGGTACTGCTGGTGTGCTGAGC
 caggtccagctggtgcaatccggcgagaggtgaagaagccaggcgctccgtgaaggtgagctgtaaggcctctgctacatcttcacagcata
 caccatgcactgggtgaggcaagctcctggcgaggactggagtggatggatggattaaaccaaatggctggccaactacgcccagaa
 attccagggtagggtcactatgacaaggataccagcatcagcaccgcataatggagctgagcaggctgaggtctgacgacactgctgtctattat
 tgcgccaggagcgaaattacaacagaattcgattactgggggcagggcaccctgggtgaccgtgtcctctgccagcacaaggggccaagcgtg
 tccccctggccccagcagcaagagcaccagcggcgccacagcggccctgggctgctggtgaaggactacttccccgagcccgtagcc
 gtgtcctggaacagcggagccctcacttctggagttcataccttcccagcagtattgcagagcagtgccctgtattcactgttctccgtcgta
 acagttccatctccagcctcgggacacagacttacatttgaacgtgaatcacaaagcctagcaacaccaaggtcgacaagagagttgaa
 ccaaagagttgtgattgccactgtctcctgccagctcctgagctgcttggcggtccagtgcttcttcttccccctaaaccaaagaca
 ccctgatgatctcaaggactccccaggtgacatgcgtggtggtggatgtgtctcatgaggacccagaggtgaagttcaactggtacgtgga
 cggcggtggaggtgcacaagccaagaccaagcccagagaggagcagtaaacagcacctacaggggtgctgctgacccgtgctg
 caccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgaaggtgtccaaagccctgccagcccaatcgaaaagaccatcagcaagg
 ccaagggccagccaagagagccccaggtgtacacctgccaccagcagggaggagatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgtct
 ggtgaagggttctaccaagcgacatcgccgtggagtgaggagagcaacggccagccgagaacaactacaagaccacccccagtg
 ctggacagcgacggcagcttcttctgtacagcaagctgaccgtggacaagagcagatggcagcagggaacgtgttcagctgtccctg
 atgcacgagccctgcacaaccactacaccagaagagcctgagcctgtccccaggtga

10

20

【0 1 1 4】

分泌シグナルペプチドは太字の大文字。

【0 1 1 5】

最終終止コドン（TGA）を含む。

【0 1 1 6】

定常領域は太字。

【0 1 1 7】

C D R は下線が引かれる（C D R 配列は、出現順にそれぞれ配列番号 1 2 4 ～ 1 2 6 と
 して開示））。

【0 1 1 8】

30

一実施形態では、抗体は、A B T-7 0 0 であり、軽鎖は、次のヌクレオチド配列（全
 長配列は、配列番号 9 1 として開示）によってコードされる：

【0 1 1 9】

【化 2 4】

ATGGAACTGATACTGCTGCTGTGGGTCCTGCTGCTGTGGGTCCC
 TGGAAACACAGGGgacattgtgatgaccagctctccgatagcctggccgtgtccctggcgagagggtaccatcaactgtaaaa
 gctccgaatctgtggactcttacgcaaacgcttctgcactgggtatcagcaaaagccaggccaacctccaaagctgctgatttacagggttctacc
 agggagagcggcggtgcccgataggttcagcggtatctggcagcggcaccgacttactgacctatccagcctgcaggccgaagatgtggcag
 tctattactgccagcagtcgaaggaggacccccgacttctgggggtgtactaaagtggagatcaagcgtacggtggccgctccagcgtgttc
 atcttcccccaagcgacgagcagctgaagagcggcaccgccagcgtggtgtgtgtgaacaacttctacccagggaggccaaggtg
 cagtggaaggtggacaacgcctgcagagcggcaacagccaggagagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacctacagctg
 agcagcaccctgacctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgctgtgaggtgaccaccaggccgtgtccagcccg
 gaccaagagcttcaacagggcgagtgctga

40

【0 1 2 0】

分泌シグナルペプチドは太字の大文字。

【0 1 2 1】

最終終止コドン（tga）を含む。

【0 1 2 2】

50

定常領域は太字。

【0123】

C D Rは下線が引かれる（C D R配列は、出現順にそれぞれ配列番号127～129として開示））。

【0124】

一実施形態では、本明細書においてA B B V 3 9 9と称される抗体重鎖配列は、配列番号88によって表され、軽鎖配列は、バリンシトルリン（v c）リンカーを介してモノメチルオーリスタチンE（M M A E）にコンジュゲートされた配列番号89によって表される。

【0125】

K a b a tナンバリングに従ってS 2 3 8 C突然変異を保有するA B T－7 0 0の配列を含むA B T－7 0 0 P B D（本明細書において、A B T－7 0 0（S 2 3 8 C）－P B Dとも称される）の配列を次に示す（C D Rは下線が引かれ、ナンバリングシステムはK a b a tであり；S 2 3 8 C突然変異は、C（太字、斜体かつ下線）によって表される）：

【0126】

アミノ酸配列（1群当たり10AA、1行当たり5群）

重鎖（配列番号171）（下線が引かれる；C D R配列は、出現順にそれぞれ配列番号173～175として開示）：

【0127】

【化25】

```

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYIFT AYTMHWVRQA PGQGLEWMGW 50
IKPNNGLAN Y AQKFQGRVTM TRDTSISTAY MELSR LRSDD TAVYYCARSE 100
ITTEFDYWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI 200
CNVNHKPSNT KVDKRVEPKS CDCHCPPCPA PELLGGP C V F LFPPKPKDTL 250
MISRTPPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR 300
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL 350
PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNQGPENNY KTTTPVLDS 400
GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMEHA LHNHYTQKSL SLSPG 445

```

【0128】

軽鎖（配列番号172）（下線が引かれる；C D R配列は、出現順にそれぞれ配列番号176～178として開示）：

【0129】

【化26】

```

DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSESVD SYANSFLHWY QQKPGQPPKL 50
LIYRASTRES GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCQQSKEDPL 100
TFGGGTKEVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SG TASVVC LL NNFYPREAKV 150
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL S TLTL SKADY EKHKVYACEV 200
THQGLSSPVT KSFNRGEC 218

```

【0130】

したがって、抗体A B T－7 0 0 P B Dは、c y s操作されたm A b A B T－7 0 0（S 2 3 8 C）にコンジュゲートされた2個のP B D薬物－リンカー分子を含み、配列番号171の重鎖及び配列番号172の軽鎖を有する。

【0131】

一実施形態では、2 2 4 G 1 1 [T H 7 H z 3]の重鎖におけるC末端リジンアミノ酸は、リジンの不完全切断によるC末端における不均一性を排除するように操作された。A B T－7 0 0において、重鎖は、アスパラギン－2 9 6へのN結合型グリカンの付加によって翻訳後修飾される。主なグリカンは、ゼロ、1又は2個のガラクトース残基を含有するフコシル化された二分岐オリゴ糖である。加えて、重鎖のN末端には、自発的環化を起こしてピログルタミン酸塩残基を形成し得る、グルタミン残基がある。

10

20

30

40

50

【0132】

本来のマウス224G11抗体は、さらにキメラ化及びヒト化された。キメラ化及びヒト化過程は、米国特許第8,741,290号に詳細に記載されており、これらの過程は、この特許に記載されている全抗体の生物学的及び構造的特性の記載と同様に、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。マウス224G11抗体のヒト化過程において、ヒト定常ドメインIgG1／カップーと組み合わせたm224G11由来の可変ドメイン（VH＋VL）を意味する、キメラ形態の224G11 Mab（224G11 chim／IgG1）は、低下したアンタゴニスト有効性（HGF最大効果の75%阻害を生じるm224G11と比較した、HGF最大効果の54%阻害）を伴う強い（最大HGF効果の17%）アゴニスト活性を生じた。ヒトIgG1／カップー骨格に同様に構築された、3種のヒト化形態の224G11 Mab、[224G11]Hz1／IgG1、[224G11]Hz2／IgG1及び[224G11]Hz3／IgG1は、マウス224G11と比較して、同様に減少したアンタゴニスト有効性及び著しいアゴニスト活性（最大HGFレベルの11～24%）を生じた。

10

【0133】

米国特許第8,741,290号に詳細に記載されている通り、ヒト化形態の224G11抗体のうちいくつかのヒンジが修飾されており、これを参照により本明細書に組み込んだ。その結果得られる抗体は、そのADCも本開示の範囲内であり、224G11 [TH7Hz3]を含んでいた。

【0134】

抗体h224G11／ABT-700は、ヒト化形態224G11 [TH7 Hz3]を指す。この抗体は、本開示のABBV-399の一部であるABT-700抗体を表す。抗体ABT-700又はh224G11の生物学的活性は、米国特許第8,741,290号において広範に特徴付けられた。この特許におけるその生物学的特徴付けは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。米国特許第8,741,290号の記載全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0135】

本開示の範囲内に収まる例示的なバージョンの他のキメラ化及びヒト化バージョンの224G11抗体薬物複合体は、米国特許第8,741,290号で、抗体[224G11] [IgG2Hz1]、[224G11] [IgG2Hz2]；[224G11] [IgG2Hz3]；[224G11] [TH7Hz1]；[224G11] [TH7z2]；[224G11] [TH7Hz3]；[224G11] [IgG2chim]；[224G11] [TH7chim]；[224G11] [C1]；[224G11] [C2]；[224G11] [C3]；[224G11] [C5]；[224G11] [C6]；[224G11] [C7]；[224G11] [C8]；及び[224G11] [C9]として言及される複合体である。

30

【0136】

他の例として、抗体[224G11] [Δ1-3]；[224G11] [C7Δ6]；[224G11] [C6Δ9]；[224G11] [C2Δ5-7]；[224G11] [C5Δ2-6]；[224G11] [C9Δ2-7]；[224G11] [Δ5-6-7-8]；[224G11] [IgG1／IgG2]；[224G11] [IgG2Hz1]；[224G11] [IgG2Hz2]；[224G11] [IgG2Hz3]；[224G11] [TH7Hz1]；[224G11] [TH7Hz2]；[224G11] [TH7Hz3]；[224G11] [TH7chim]；[224G11] [MHchim]；[224G11] [MUP9Hchim]；及び[224G11] [MMCHchim]が挙げられる。

40

【0137】

これらの一連の抗体の両方において、第1の角括弧は、修飾される抗体の名称（すなわち、224G11）を指し、第2の角括弧は、抗体の特異的修飾を同定し、その大部分は、CドメインのIMGT特有ナンバリングに従う、ヒンジ領域に対する変化に対応する

50

。記号 Δ は、欠失を意味する。各修飾の特異的な詳細は、米国特許第 8, 741, 290 号に見出すことができる。

【0138】

したがって、一部の実施形態では、抗 cMet ADC を構成する抗 cMet 抗体及び／又は結合性断片は、ヒトへの投与に適する。特異的な実施形態では、抗 cMet 抗体は、ヒト化されている。

【0139】

一部の実施形態では、抗抗 cMet ADC を構成する抗 cMet 抗体及び／又は結合性断片は、cMet 若しくはヒト cMet の免疫グロブリン-プレキシ-転写因子相同 (IPT) を発現する細胞における、又はインビトロアッセイにおける固相における Met-Fc 若しくは操作された／組換え cMet に対する cMet 結合に関して、参照抗体と競合する。参照抗体は、ヒト cMet の免疫グロブリン-プレキシ-転写因子相同 (IPT) に特異的に結合するいずれかの抗体であってもよい。特異的な一実施形態では、参照抗体は、マウス 224G11 である。別の特異的な実施形態では、参照抗体は、ABT-700 である。

【0140】

競合のためのアッセイとして、放射性材料標識イムノアッセイ (RIA)、酵素結合免疫吸着測定法 (ELISA)、サンドイッチ ELISA、フローサイトメトリーアッセイ及び表面プラズモン共鳴アッセイが挙げられるがこれらに限定されない。好まれる方法は、Basilio C、Hultberg A、Blanchetot C、de Jonge N、Festjens E、Hanssens V、Osepa SI、De Boeck G、Mira A、Cazzanti M、Morello V、Drier T、Saunders M、de Haard H、Michieli P、Four individually druggable MET hotspots mediate HGF-driven tumor progression、J Clin Invest、2014 年 7 月；124 (7)：3172～86、doi：10.1172/JCI72316、Epub 2014 年 5 月 27 日に記載されている方法である。

【0141】

参照抗体及び被験抗体（種又はアイソタイプに無関係）の間で抗体競合アッセイを行う例示的な一実施形態では、先ず、フルオロフォア、ビオチン又は酵素若しくは放射性標識のような検出可能標識で参照を標識して、その後の検出を可能にすることができる。この場合、cMet 又は cMet の細胞外ドメイン（又はその下位部分）を発現する細胞が、非標識被験抗体と共にインキュベートされ、標識参照抗体が添加され、結合した標識の強度が測定される。被験抗体が、同じ、近位の又は重複するエピトープに結合することによって標識参照抗体と競合する場合、検出シグナルの強度は、被験抗体なしで行われる対照反応と比べて減少される。

【0142】

本アッセイの特異的な実施形態では、アッセイ条件（例えば、指定密度の細胞又は指定濃度の cMet/cMet 細胞外ドメイン又はその下位部分）下で最大結合の 80% を生じる標識参照抗体の濃度（「 $conc_{80\%}$ 」）が先ず決定され、 $10 \times$ 濃度 $conc_{80\%}$ の非標識被験抗体及び $conc_{80\%}$ の標識参照抗体により競合アッセイが行われる。

【0143】

フローサイトメトリー競合アッセイを行う別の例示的な実施形態では、cMet を発現する細胞が、増加濃度の非標識被験抗体、対、蛍光標識された抗 cMet 参照抗体を含む用量設定系列の抗体と共にインキュベートされる。標識された参照抗 cMet 抗体は、固定濃度 X（例えば、 $X = 1 \mu g/ml$ ）で使用され、非標識被験抗体は、ある範囲の濃度（例えば、 $10^{-4} X \sim 100 X$ ）で使用される。細胞又は cMet/cMet 細胞外ドメイン若しくはその下位部分は、非標識被験抗体及び標識参照抗体の両方と共に同時発生的にインキュベートされる。フローサイトメトリーデータは、蛍光標識参照抗体単独と比

べて正規化され、これによると、非標識被験抗体なしで行われた試料の蛍光強度は、100%結合を割り当てられる。被験抗体が、cMet結合に関して標識参照抗体と競合する場合、等濃度のそれぞれ（例えば、 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ の非標識被験抗体及び $1\mu\text{g}/\text{mL}$ の標識参照抗体）により行われたアッセイは、100%対照と比較して、蛍光強度のおよそ50%低下を生じ、およそ（approximately）50%結合を示す。濃度Xの標識参照抗体及び10X濃度のcMet結合に関して競合する非標識被験抗体の使用は、100%対照と比較して、結合のおよそ90%低下を生じ、およそ10%結合を示す。

【0144】

阻害は、阻害定数又は K_i として表現することができ、これは、次式：

$$K_i = IC_{50} / (1 + [\text{参照Ab濃度}] / K_d)$$

に従って計算され、式中、 IC_{50} は、参照抗体の結合の50%低下を生じる被験抗体の濃度であり、 K_d は、cMetに対するその親和性の尺度である、参照抗体の解離定数である。参照cMet抗体と競合する抗体は、本明細書に記載されているアッセイ条件下で10pM～100nMの K_i を有し得る。

【0145】

様々な実施形態では、使用した特異的アッセイ条件下での最大結合の80%である参照抗体濃度、及び参照抗体濃度の10倍の被験抗体濃度において、cMetを発現する細胞又はcMet/cMet細胞外ドメイン若しくはその下位部分への参照抗体の結合を、少なくとも約20%以上、例えば、少なくとも約20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%若しくはさらにそれ以上、又は前述の値のいずれかの間の範囲のパーセンテージだけ減少させる場合、被験抗体は、参照抗体と競合すると考慮される。

【0146】

フローサイトメトリー競合アッセイの様々な実施形態では、参照抗体の10×の被験抗体の濃度において、cMetを発現する細胞への参照抗体の結合を、少なくとも約20%以上、例えば、少なくとも約20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%若しくはさらにそれ以上、又は前述の値のいずれかの間の範囲のパーセンテージだけ減少させる場合、被験抗体は、参照抗体と競合すると考慮される。

【0147】

cMetの発現の検出は一般に、1種以上の抗cMet抗体（任意選択的に、検出可能部分にコンジュゲートされた）と生物学的試料（個体の細胞、組織又は体液）との接触、及び試料がcMet発現に対し陽性であるか否か、又は試料が、対照試料と比較して変更された（例えば、低下又は増加された）発現を有するかについての検出が関与する。これを行うための方法は、当業者に周知であり、実施例に記載されている方法を含む。

【0148】

5. 6. 2. 数例の他の例示的なcMet抗体

本開示に従って使用され得る別の抗cMet抗体は、227H1と命名され、米国特許第8,329,173号のアミノ酸配列配列番号4、5及び6をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3を含む重鎖；並びにアミノ酸配列配列番号13、11及び14をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2及びCDR-L3を含む軽鎖を含む（本願のそれぞれ配列番号4、5、6、13、11及び14）。これらの抗体は、米国特許第8,329,173号に詳細に記載されており、これらの記載は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。本願と同時発生的に提出された配列表は、米国特許第8,329,173号由来の配列番号1～71を、配列番号1～71として含む。

【0149】

一実施形態では、抗体227H1は、米国特許第8,329,173号のアミノ酸配列配列番号19を含む重鎖及びアミノ酸配列配列番号22を含む軽鎖を含む（本願のそれぞれ配列番号19及び20）。これらの抗体は、米国特許第8,329,173号に詳細に記載されており、これらの記載は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0150】

本開示に従って使用され得る別の抗cMet抗体は、223C4と命名され、米国特許第8,329,173号のアミノ酸配列配列番号7、8及び9をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3を含む重鎖；並びにアミノ酸配列配列番号15、16及び17をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2及びCDR-L3を含む軽鎖を含む（本願のそれぞれ配列番号7、8、9、15、16及び17）。これらの抗体は、米国特許第8,329,173号に詳細に記載されており、これらの記載は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0151】

一実施形態では、抗体223C4は、米国特許第8,329,173号のアミノ酸配列配列番号20を含む重鎖及びアミノ酸配列配列番号23を含む軽鎖を含む（それぞれ配列番号20及び23）。これらの抗体は、米国特許第8,329,173号に詳細に記載されており、これらの記載は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0152】

本開示に従って使用され得る別の抗cMet抗体は、11E1と命名され、米国特許第8,329,173号のアミノ酸配列配列番号56、57及び58をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3を含む重鎖；並びにアミノ酸配列配列番号59、60及び61をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2及びCDR-L3を含む軽鎖を含む（それぞれ配列番号56、57、58、59、60及び61）。これらの抗体は、米国特許第8,329,173号に詳細に記載されており、これらの記載は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0153】

一実施形態では、抗体11E1は、米国特許第8,329,173号のアミノ酸配列配列番号62を含む重鎖及びアミノ酸配列配列番号63を含む軽鎖を含む（それぞれ配列番号62及び63）。これらの抗体は、米国特許第8,329,173号に詳細に記載されており、これらの記載は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0154】

上に開示されているこれらの最初のモノクローナル抗体又はその機能的断片若しくは誘導体の1種は、前記抗体が、03/14/2007に番号CNCM I-3724（11E1に対応）、I-3731（224G11に対応）、I-3732（227H1に対応）にて、07/06/2007に番号I-3786（223C4に対応）にてCollection Nationale de Cultures de Microorganismes（CNCM、National Collection of Microorganism Cultures）（Institut Pasteur、Paris、France）に寄託されたハイブリドーマによって分泌されることを特徴とする。これらのハイブリドーマは、骨髓腫細胞株（Sp20 Ag14）と免疫化マウス脾細胞との細胞融合に起因するマウスハイブリドーマからなる。

【0155】

よって、米国特許第8,329,173号にその全てが本来開示されており、いくつかの特許に網羅されている、これらの第1の抗体は、次の通りに要約されている（配列番号は、'173特許及び本願におけるものと同じ）：

【0156】

10

20

30

40

【表 4】

	224G11 I-3731		227H1 I-3732		223C4 I-3786		11E1 I-3724	
	タンパク質 配列番号	核酸配列 番号	タンパク質 配列番号	核酸配列 番号	タンパク質 配列番号	核酸配列 番号	タンパク質 配列番号	核酸配列 番号
CDR-H1	1	24	4	27	7	30	56	64
CDR-H2	2	25	5	28	8	31	57	65
CDR-H3	3	26	6	29	9	32	58	66
H鎖	18	41	19	42	20	43	62	70
CDR-L1	10	33	13	36	15	38	59	67
CDR-L2	11	34	11	34	16	39	60	68
CDR-L3	12	35	14	37	17	40	61	69
L鎖	21	44	22	45	23	46	63	71

10

【0157】

抗体224G11、227H1及び223C4は、cMet受容体のSEMAドメインに結合しない。11E1は、SEMAドメインに結合することができる。

【0158】

一実施形態では、抗cMet抗体は、抗体STI-D0602又はSTI-0602 (Sorrento Therapeutics) のCDRを含む。別の実施形態では、抗cMet抗体は、Lingna Li、Cathrine Fells、Julia Guo、Pia Muyot、Edwige Gros、Yanliang Zhang、Yingqing Sun、Hong、Zhang、Yanwen Fu、Tong Zhu、Jian Cao、Gunnar Kaufmann、Gang Chen、Zhenwei Miao、A novel cMet targeting antibody drug conjugate for NSCLC、要旨番号3897、AACR年会、4月16～20日、New Orleans、USAに記載されているSTI-D0602又はSTI-0602である。

20

【0159】

一実施形態では、抗cMet抗体は、抗体5D5 (Genentech) 又は一アームの(一価)誘導体オナルツズマブのCDRを含む。一実施形態では、抗cMet抗体は、抗体5D5 (Genentech) 又は一アームの(一価)誘導体オナルツズマブ(図1B)である。オナルツズマブに関する追加情報を次に示す：

30

【0160】

【化 2 7】

重鎖(配列番号92):

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFSTSYWLHWVRQAPGKGL
 EWVGMIDPSNSDTRFNPENFKDRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAED
 TAVYYCATYRSYVTPLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK
 STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
 LYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
 HTCPCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSH
 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW
 LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM
 TKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS
 FFLVSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

軽鎖(配列番号93):

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYTSSQKNYLAWYQQK
 PGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA
 TYYCQQYYAYPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT
 ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYS
 LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

20

ヒンジーCH2-CH3(配列番号94):

DKTHTCPCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVD
 VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
 QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
 EEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD
 DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSP
 GK

30

【0161】

一実施形態では、抗cMet抗体は、抗体エミベツズマブ(emibetuzumab)／LY2875358のCDRを含む。一実施形態では、抗cMet抗体は、エミベツズマブ／LY2875358(Eli Lilly and Company、CAS番号1365287-97-3)である(図1A)。エミベツズマブに関する追加情報を次に示す：

40

【0162】

【化 28】

重鎖(配列番号95):

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWRQAPGQGL
 EWMGRVNPNNRRGTTYNQKFEGRVMTTDTSTSTAYMELRSLRSD
 TAVYYCARANWLDYWGQGTFTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE
 STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPCCPCP
 APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQF
 NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
 CKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL
 TCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRL
 TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGL

10

軽鎖(配列番号96)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSVSSIYLNHWYQQKPGKAP
 KLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ
 VYSGYPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC
 LLNNFYFPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTL
 TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

20

【0163】

一実施形態では、抗cMet抗体は、抗体AbF46又はSAIT301 (Samsung Electronics) のCDRを含む。一実施形態では、抗体は、AbF46である(図1C)。別の実施形態では、抗cMet抗体は、SAIT301である(図1E)。

30

【0164】

一実施形態では、抗cMet抗体は、抗体ARGX-111 (36C4) (argEN-X BV) のCDRを含む。別の実施形態では、抗cMet抗体は、ARGX-111である(図1D)。

【0165】

一実施形態では、抗cMet抗体は、Sym015 (Hu9006、Hu9338) (Symphogen A/S) における抗体のうち1種のCDRを含む。別の実施形態では、抗cMet抗体は、Hu9006である。別の実施形態では、抗cMet抗体は、Hu9338である。そのCDRを含むこれらの抗体のアミノ酸配列は、WO2016042412に開示されている。

40

【0166】

5. 5 発現系及び抗体作製方法

抗cMet抗体は、当業者に周知の方法により、宿主細胞における免疫グロブリン軽鎖及び重鎖遺伝子の組換え発現によって調製され得る。組換えにより抗体を発現させるために、軽鎖及び重鎖が宿主細胞において発現され、任意選択的に、宿主細胞が培養されている培地中に分泌され、この培地から抗体が回収され得るように、抗体の免疫グロブリン軽鎖及び重鎖をコードするDNA断片を保有する1種以上の組換え発現ベクターを宿主細胞にトランスフェクトする。Molecular Cloning; A Laboratory

50

ry Manual、第2版 (Sambrook、Fritsch及びManiatis (編)、Cold Spring Harbor、N. Y.、1989)、Current Protocols in Molecular Biology (Ausubel、F. M. ら編、Greene Publishing Associates、1989) 及び米国特許第4, 816, 397号に記載されているもののような、標準組換えDNA方法論が使用されて、抗体重鎖及び軽鎖遺伝子を得て、これらの遺伝子を組換え発現ベクターに取り込み、ベクターを宿主細胞に導入する。

【0167】

斯かる抗cMet抗体をコードする核酸を生成するために、軽鎖及び重鎖可変領域をコードするDNA断片が先ず得られる。これらのDNAは、例えば、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) を使用して、軽鎖及び重鎖可変配列をコードする生殖系列DNA又はcDNAの増幅及び修飾によって得ることができる。ヒト重鎖及び軽鎖可変領域遺伝子の生殖系列DNA配列は、本技術分野で公知である (例えば、「VBASE」ヒト生殖系列配列データベースを参照; また、Kabatra、1991、Sequences of Proteins of Immunological Interest、第5版、米国保健社会福祉省、NIH出版番号91-3242; Tomlinsonら、1992、J. Mol. Biol.、227: 116-198; 及びCoxら、1994、Eur. J. Immunol.、24: 827-836を参照; これらのそれぞれの内容が参照により本明細書に組み込まれる)。抗体224G11、227H1、223C4及び11E11をコードするヌクレオチドは、米国特許第8, 329, 173号に詳細に記載されており、これらの記載は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0168】

抗cMet抗体関連の V_H 及び V_L セグメントをコードするDNA断片が得られると、これらのDNA断片は、標準組換えDNA技法によってさらに操作されて、例えば、可変領域遺伝子を、全長抗体鎖遺伝子に、Fab断片遺伝子に又はscFv遺伝子に変換することができる。このような操作において、 V_L 又は V_H コードDNA断片は、抗体定常領域又は可撓性リンカーのような別のタンパク質をコードする別のDNA断片に作動可能に連結される。用語「作動可能に連結される」は、この文脈において使用される場合、2個のDNA断片にコードされるアミノ酸配列がインフレームに維持されるように、2個のDNA断片が接続されることを意味するように意図される。

【0169】

V_H 領域をコードする単離されたDNAは、 V_H コードDNAを、重鎖定常領域 (CH_1 、 CH_2 、 CH_3 及び任意選択的に CH_4) をコードする別のDNA分子に作動可能に連結することにより、全長重鎖遺伝子に変換され得る。ヒト重鎖定常領域遺伝子の配列は、本技術分野で公知であり (例えば、Kabatra、1991、Sequences of Proteins of Immunological Interest、第5版、米国保健社会福祉省、NIH出版番号91-3242を参照)、これらの領域を包含するDNA断片は、標準PCR増幅によって得ることができる。重鎖定常領域は、IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA、IgE、IgM又はIgD定常領域となることができるが、ある特定の実施形態では、IgG₁ 又はIgG₄ 定常領域である。Fab断片重鎖遺伝子のため、 V_H コードDNAは、重鎖 CH_1 定常領域のみをコードする別のDNA分子に作動可能に連結され得る。

【0170】

V_L 領域をコードする単離されたDNAは、 V_L コードDNAを、軽鎖定常領域CLをコードする別のDNA分子に作動可能に連結することにより、全長軽鎖遺伝子 (及びFab軽鎖遺伝子) に変換され得る。ヒト軽鎖定常領域遺伝子の配列は、本技術分野で公知であり (例えば、Kabatra、1991、Sequences of Proteins of Immunological Interest、第5版、米国保健社会福祉省、NIH出版番号91-3242を参照)、これらの領域を包含するDNA断片は、標準PCR増幅によって得ることができる。軽鎖定常領域は、カッパー又はラムダ定常領域と

なることができるが、ある特定の実施形態では、カップー定常領域である。s c F v 遺伝子を作製するために、V_L 及び V_H 領域が可撓性リンカーによって接続されながら、V_H 及び V_L 配列が近接単鎖タンパク質として発現され得るように、V_H 及び V_L コード DNA 断片は、可撓性リンカーをコードする、例えば、アミノ酸配列 (Gly₄ ~ Ser)₃ (配列番号 97) をコードする別の断片に作動可能に連結される (例えば、Bird ら、1988、Science 242: 423 ~ 426; Huston ら、1988、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879 ~ 5883; McCafferty ら、1990、Nature 348: 552 ~ 554 を参照)。

【0171】

抗 c M e t 抗体を発現させるために、遺伝子が、転写及び翻訳制御配列に作動可能に連結されるように、上述の通りに得られる部分的又は全長軽鎖及び重鎖をコードする DNA は、発現ベクターに挿入される。この文脈において、用語「作動可能に連結される」は、ベクター内の転写及び翻訳制御配列が、抗体遺伝子の転写及び翻訳を調節するその意図される機能を果たすように、抗体遺伝子が、ベクターにライゲーションされることを意味するように意図される。発現ベクター及び発現制御配列は、使用した発現宿主細胞と適合性となるように選択される。抗体軽鎖遺伝子及び抗体重鎖遺伝子は、別々のベクターに挿入されてもよく、又はより典型的には、両方の遺伝子は、同じ発現ベクターに挿入される。

【0172】

抗体遺伝子は、標準方法 (例えば、抗体遺伝子断片及びベクターにおける相補的制限部位のライゲーション、又は制限部位が存在しない場合は平滑断端ライゲーション) によって発現ベクターに挿入される。抗 c M e t 抗体関連の軽鎖又は重鎖配列の挿入に先立ち、発現ベクターは、抗体定常領域配列を既に保有してよい。例えば、抗 c M e t モノクローナル抗体関連の V_H 及び V_L 配列を全長抗体遺伝子に変換するための一アプローチは、V_H セグメントが、ベクター内の C H セグメントに作動可能に連結され、V_L セグメントが、ベクター内の C L セグメントに作動可能に連結されるように、これらを、それぞれ重鎖定常及び軽鎖定常領域を既にコードする発現ベクターに挿入することである。その上又はそれに代えて、組換え発現ベクターは、宿主細胞からの抗体鎖の分泌を容易にするシグナルペプチドをコードし得る。シグナルペプチドが、抗体鎖遺伝子のアミノ末端にインフレームで連結されるように、抗体鎖遺伝子は、ベクターにクローニングされてよい。シグナルペプチドは、免疫グロブリンシグナルペプチド又は異種シグナルペプチド (すなわち、非免疫グロブリンタンパク質由来のシグナルペプチド) であってもよい。

【0173】

抗体鎖遺伝子に加えて、組換え発現ベクターは、宿主細胞における抗体鎖遺伝子の発現を制御する調節配列を保有する。用語「調節配列」は、抗体鎖遺伝子の転写又は翻訳を制御する、プロモーター、エンハンサー及び他の発現制御エレメント (例えば、ポリアデニル化シグナル) を含むように意図される。斯かる調節配列は、例えば、Goeddel、Gene Expression Technology: Methods in Enzymology 185、Academic Press、San Diego、CA、1990 に記載されている。当業者であれば、調節配列の選択を含む発現ベクターの設計が、形質転換されるべき宿主細胞の選択、所望のタンパク質発現レベル等のような因子に依存し得ることが認められる。哺乳類宿主細胞発現に適した調節配列は、サイトメガロウイルス (CMV) (CMV プロモーター/エンハンサーのような)、サルウイルス 40 (SV40) (SV40 プロモーター/エンハンサーのような)、アデノウイルス (例えば、アデノウイルス主要後期プロモーター (AdMLP)) 及びポリオーマに由来するプロモーター及び/又はエンハンサーのような、哺乳類細胞における高レベルのタンパク質発現を導くウイルスエレメントを含む。ウイルス調節エレメント及びその配列のさらなる記載については、例えば、Stinski による米国特許第 5,168,062 号、Bell らによる米国特許第 4,510,245 号及び Schaffner らによる米国特許第 4,968,615 号を参照されたい。

【0174】

本開示の組換え発現ベクターは、宿主細胞におけるベクターの複製を調節する配列（例えば、複製起点）及び選択可能マーカー遺伝子のような配列を、抗体鎖遺伝子及び調節配列に加えて保有し得る。選択可能マーカー遺伝子は、ベクターが導入された宿主細胞の選択を容易にする（例えば、全て A x e l らによる、米国特許第 4, 3 9 9, 2 1 6 号、同第 4, 6 3 4, 6 6 5 号及び同第 5, 1 7 9, 0 1 7 号を参照）。例えば、典型的には、選択可能マーカー遺伝子は、G 4 1 8、ハイグロマイシン又はメトトレキセートのような薬物に対する抵抗性を、ベクターが導入された宿主細胞に付与する。適した選択可能マーカー遺伝子は、ジヒドロ葉酸レダクターゼ（DHFR）遺伝子（メトトレキセート選択／増幅による DHFR－宿主細胞における使用のため）及び neo 遺伝子（G 4 1 8 選択のため）を含む。軽鎖及び重鎖の発現のため、重鎖及び軽鎖をコードする発現ベクターは、標準技法によって宿主細胞にトランスフェクトされる。様々な形態の用語「トランスフェクション」は、原核生物又は真核生物の宿主細胞への外因的 DNA の導入に一般的に使用される多種多様な技法、例えば、エレクトロポレーション、リポフェクション、リン酸カルシウム沈殿、DEAE－デキストラントランスフェクションその他を包含するように意図される。

10

【0175】

原核生物又は真核生物の宿主細胞のいずれかにおいて抗 c M e t A D C を構成する抗 c M e t 抗体を発現させることが可能である。ある特定の実施形態では、抗体の発現は、適切にフォールドされた免疫学的に活性な抗体の最適分泌の真核細胞、例えば、哺乳類宿主細胞において行われる。本開示の組換え抗体を発現させるための例示的な哺乳類宿主細胞は、チャイニーズハムスター卵巣（CHO 細胞）（例えば K a u f m a n 及び S h a r p, 1 9 8 2, M o l. B i o l. 1 5 9 : 6 0 1 ~ 6 2 1 に記載されている DHFR 選択可能マーカーと共に使用される、U r l a u b 及び C h a s i n, 1 9 8 0, P r o c. N a t l. A c a d. S c i. U S A 7 7 : 4 2 1 6 ~ 4 2 2 0 に記載されている DHFR－CHO 細胞を含む）、N S 0 骨髓腫細胞、C O S 細胞及び S P 2 細胞を含む。抗体遺伝子をコードする組換え発現ベクターが、哺乳類宿主細胞に導入されると、宿主細胞における抗体の発現又は宿主細胞が育成されている培養培地への抗体の分泌を可能にするのに十分な期間宿主細胞を培養することにより、抗体が産生される。抗体は、標準タンパク質精製方法を使用して培養培地から回収され得る。宿主細胞は、F a b 断片又は s c F v 分子のような、インタクト抗体の部分の産生に使用されてもよい。上述の手順における変動が、本開示の範囲内であることが理解される。例えば、宿主細胞に、抗 c M e t 抗体の軽鎖又は重鎖のいずれか一方（両方ではなく）をコードする DNA をトランスフェクトすることが望ましい場合がある。

20

30

【0176】

組換え DNA 技術は、c M e t への結合に必要なでない軽鎖及び重鎖のいずれか一方又は両方をコードする DNA の一部又は全ての除去に使用されてもよい。斯かるトランケートされた DNA 分子から発現される分子も、本開示の抗体によって包含される。

【0177】

抗 c M e t 抗体の組換え発現のため、宿主細胞は、2 種の発現ベクターをコトランスフェクトされてよく、そのうち、第 1 のベクターは、重鎖由来のポリペプチドをコードし、第 2 のベクターは、軽鎖由来のポリペプチドをコードする。2 種のベクターは、同一の選択可能マーカーを含有することができる、又はそれぞれ、別々の選択可能マーカーを含有し得る。あるいは、重鎖及び軽鎖ポリペプチドの両方をコードする単一のベクターが使用され得る。

40

【0178】

抗 c M e t 抗体の 1 種以上の部分をコードする核酸が得られたら、さらに別の変更又は突然変異が、コード配列に導入されて、例えば、異なる C D R 配列を有する抗体、F c 受容体に対する親和性が低下した抗体、又は異なるサブクラスの抗体をコードする核酸を生成し得る。

【0179】

50

抗cMet ADCを構成する抗体及び／又は結合性断片は、化学合成によって產生されてもよい（例えば、Solid Phase Peptide Synthesis、第2版、1984 The Pierce Chemical Co.、Rockford、Ill.に記載されている方法によって）。バリエーション抗体は、無細胞プラットフォームを使用して生成されてもよく、例えば、Chura、Biochemia No. 2、2001（Roche Molecular Biologicals）及びMurrayら、2013、Current Opinion in Chemical Biology、17：420～426を参照されたい。

【0180】

抗cMet 抗体及び／又は結合性断片は、組換え発現によって產生されたら、免疫グロブリン分子の精製のための本技術分野で公知のいずれかの方法、例えば、クロマトグラフィー（例えば、イオン交換、親和性及びサイズ決定（sizing）カラムクロマトグラフィー）、遠心分離、差次的溶解度、又はタンパク質精製のための他のいずれかの標準技法によって精製され得る。さらに、抗cMet 抗体及び／又は結合性断片は、本明細書に記載されている異種ポリペプチド配列又は精製を容易にするための本技術分野で公知のその他に融合され得る。

【0181】

単離されたら、抗cMet 抗体及び／又は結合性断片は、必要に応じて、例えば、カラムクロマトグラフィー（例えば、Fisher、Laboratory Techniques In Biochemistry And Molecular Biology、Work及びBurdon編、Elsevier、1980を参照）又はSuperdex（商標）75カラム（Pharmacia Biotech AB、Uppsala、Sweden）におけるゲル濾過クロマトグラフィーによってさらに精製され得る。

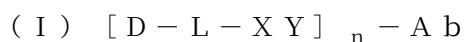
【0182】

5. 6 特異的抗cMet 抗体薬物複合体

言及されている通り、抗cMet ADCは一般に、同一であっても異なってもよい1個以上のリンカーを介してそこに連結された、同様に同一であっても異なってもよい1個以上の細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤を有する抗cMet 抗体及び／又は結合性断片のような抗cMet 抗原結合性部分を含む。複数の異なる細胞傷害性／細胞分裂阻害性薬剤が、各Abに取り付けられて、ADCを作製することができる。これらの薬剤は、2種以上の経路を標的として腫瘍細胞を死滅若しくは成長停止させることができる、同じ経路の複数のノードを標的とすることができる、又は同じ標的において併殺することができる（すなわち、2種以上の異なる機構により細胞を成長阻害及び／又は死滅させることができる）。

【0183】

特異的な実施形態では、抗cMet ADCは、構造式（I）：



に従う化合物又はその塩であり、式中、各「D」は、他のものとは独立に、細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤（「薬物」）を表し；各「L」は、他のものとは独立に、リンカーを表し；「Ab」は、抗cMet 抗体又は結合性断片のような抗cMet 抗原結合性部分を表し；各「XY」は、リンカーにおける官能基R^x及び抗原結合性部分における「相補的」官能基R^yの間に形成された連結を表し；nは、ADCのAbに連結された薬物の数を表す。

【0184】

構造式（I）に従うADCを構成し得る様々な抗体又は結合性断片（Ab）の特異的な実施形態は、上述の抗cMet 抗体及び／又は結合性断片の様々な実施形態を含む。

【0185】

構造式（I）のADC又は塩の一部の特異的な実施形態では、各Dは同じである、及び／又は各Lは同じである。

【0186】

抗 c M e t A D C を構成し得る細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤（D）及びリンカー（L）並びに抗 c M e t A D C に連結された細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤の数の特異的な実施形態は、より詳細に後述されている。

【0187】

特異的で例示的な実施形態では、抗 c M e t A D C は、構造式（I）に従う化合物であり、式中、各「D」は、同じであり、細胞透過性オーリスチン（例えば、ドラスタチン-10又はMMAE）又は細胞透過性副溝結合DNA架橋剤（例えば、PBD又はPBD二量体）のいずれかであり；各「L」は、同じであり、リソソーム酵素によって切断可能なリンカーであり；各「XY」は、マレイミド及びスルフヒドリル（s u l f y d r y l）基の間に形成された連結であり；「Ab」は、抗体ABT-700（224G11）の6個のCDRに対応する6個のCDRを含む抗体、又はc M e t 結合に関して斯かる抗体と競合する抗体であり；nは、2、3又は4である。この例示的な実施形態又は構造式（I）の抗 c M e t A D C の特異的な実施形態では、「Ab」は、ヒト化抗体、例えば、抗体5D5のV_H及びV_L鎖に対応するV_H及びV_L鎖を含むヒト化抗体である。構造式（I）の抗 c M e t A D C の別の特異的な実施形態では、Abは、抗体STI-D0602（Sorrento）である。

10

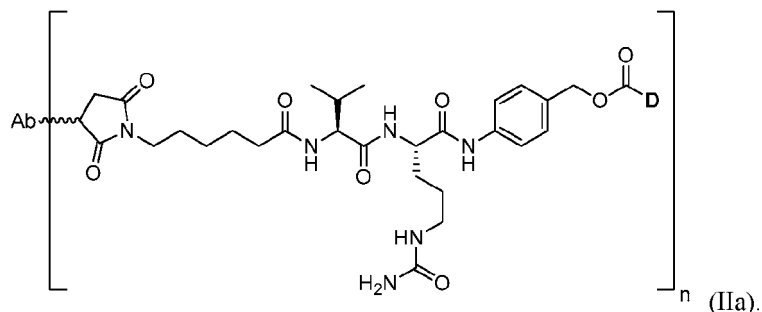
【0188】

特異的で例示的な実施形態では、構造式（I）に従う化合物は、式（IIa）の構造：

【0189】

【化29】

20



を有する。

30

【0190】

一実施形態では、式（IIa）の化合物におけるAbは、ABT-700である。

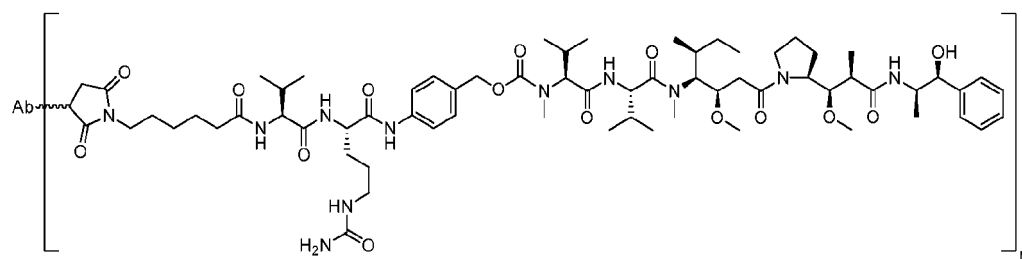
【0191】

特異的で例示的な実施形態では、構造式（I）の化合物は、次の構造：

【0192】

【化30】

40



又はその薬学的に許容される塩を有し、式中、nは、2～4の範囲の平均値を有し、Abは、全長抗 c M e t 抗体である。

【0193】

特異的な実施形態では、この特定の式の化合物におけるAbは、ABT-700である。

【0194】

50

特異的な実施形態では、nは、2～4の範囲の平均値を有し、Abは、全長抗cMet抗体である。

【0195】

5. 6. 1. 細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤

細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤は、細胞、特にがん及び／又は腫瘍細胞の成長及び／又は複製を阻害する、及び／又はこれを死滅させることが公知のいずれかの薬剤であってもよい。細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性特性を有する多数の薬剤が、文献において公知である。細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤のクラスの新規的な例は、例であって限定ではなく、放射性核種、アルキル化剤、DNA架橋剤、DNAインターカレート剤（例えば、副溝結合剤のような溝結合薬剤）、細胞周期モジュレーター、アポトーシス調節因子、キナーゼ阻害剤、タンパク質合成阻害剤、ミトコンドリア阻害剤、核外移行阻害剤、トポイソメラーゼI阻害剤、トポイソメラーゼII阻害剤、RNA/DNA代謝拮抗薬及び有糸分裂阻害剤を含む。

【0196】

これらの様々なクラスのある特定内の薬剤の特異的で新規的な例は、下に示されている。

【0197】

アルキル化剤：アサレイ (asaley) (L-ロイシン, N-[N-アセチル-4-[ビス-(2-クロロエチル)アミノ]-DL-フェニルアラニル]-, エチルエステル) ; AZQ (1, 4-シクロヘキサジエン-1, 4-ジカルバミン酸, 2, 5-ビス(1-アジリジニル)-3, 6-ジオキソ-, ジエチルエステル) ; BCNU (N, N'-ビス(2-クロロエチル)-N-ニトロソウレア) ; ブスルファン (1, 4-ブタンジオールジメタンスルホネート) ; (カルボキシフタレート)白金 ; CBDCA (シス-(1, 1-シクロブタンジカルボキシレート)ジアミン (diammine)白金 (II)) ; CCNU (N-(2-クロロエチル)-N'-シクロヘキシル-N-ニトロソウレア) ; CHIP (イプロプラチン (iproplatin) ; NSC256927) ; クロラムブシル ; クロロゾトシン (2-[[(2-クロロエチル)ニトロソアミノ]カルボニル]アミノ]-2-デオキシ-D-グルコピラノース) ; シス-白金 (シスプラチン) ; クロメゾン (clomesone) ; シアノモルフォリノドキソルビシン ; シクロジソン (cyclodisone) ; ジアンヒドロガラクトール (5, 6-ジエポキシズルシトール (diepoxydulcitol)) ; フルオロドーパン (fluorodopan) ((5-[(2-クロロエチル)-(2-フルオロエチル)アミノ]-6-メチル-ウラシル) ; ヘプスルファム (hepsulfam) ; ヒカントン ; インドリノベンゾジアゼピン二量体 DGN462 ; メルファラン ; メチルCCNU ((1-(2-クロロエチル)-3-(トランス-4-メチルシクロヘキサン)-1-ニトロソウレア) ; マイトマイシンC ; ミトゾラミド (mitozolamide) ; ナイトロジェンマスタード ((ビス(2-クロロエチル)メチルアミン塩酸塩) ; PCNU ((1-(2-クロロエチル)-3-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1-ニトロソウレア)) ; ピペラジンアルキル化薬 ((1-(2-クロロエチル)-4-(3-クロロプロピル)-ピペラジン二塩酸塩)) ; ピペラジンジオン ; ピボプロマン (N, N'-ビス(3-プロモプロピオニル)ピペラジン) ; ポルフィロマイシン (N-メチルマイトマイシンC) ; スピロヒダントインマスタード ; テロキシロン (teroxirone) (イソシアヌル酸トリグリシジル (triglycidylisocyanurate)) ; テトラプラチン ; チオテパ (N, N', N''-トリ-1, 2-エタンジイルチオホスホラミド) ; トリエチレンメラミン ; ウラシルナイトロジェンマスタード (デスメチルドーパン) ; Yoshi-864 ((ビス(3-メチルオキシプロピル)アミン塩酸塩)) 。

【0198】

DNAアルキル化様薬剤：シスプラチン ; カルボプラチン ; ネダプラチン ; オキサリプラチン ; サトラプラチン ; トリプラチン (Triplatin) 四硝酸塩 ; プロカルバジン ; アルトレタミン ; ダカルバジン ; ミトゾロミド (mitozolomide) ; テモ

10

20

30

40

50

ゾロミド。

【0199】

アルキル化抗悪性腫瘍剤：カルボコン；カルムスチン；クロルナファジン（Chlor naphazine）；クロロゾトシン；デュオカルマイシン；エボホスファミド；ホテムスチン；グルホスファミド（Glufosfamide）；ロムスチン；マンノスルファン；ニムスチン；フェナントリプラチン（Phenanthriplatin）；ピポブロマン；ラニムスチン；セムスチン；ストレプトゾトシン；チオテバ；トレオスルファン；トリアジコン；トリエチレンメラミン；トリプラチン四硝酸塩。

【0200】

DNA複製及び修復阻害剤：アルトレタミン；ブレオマイシン；ダカルバジン；ダクチノマイシン；ミトブロニトール；マイトマイシン；ピンヤンマイシン（Pingyangmycin）；プリカマイシン；プロカルバジン；テモゾロミド；ABT-888（ベリパリブ）；オラパリブ；KU-59436；AZD-2281；AG-014699；BSI-201；BGP-15；INO-1001；ONO-2231。

【0201】

細胞周期モジュレーター：パクリタキセル；Nab-パクリタキセル；ドセタキセル；ビンクリスチン；ビンブラスチン；ABT-348；AZD-1152；MLN-8054；VX-680；オーロラA特異的キナーゼ阻害剤；オーロラB特異的キナーゼ阻害剤及び汎オーロラキナーゼ阻害剤；AZD-5438；BMI-1040；BMS-032；BMS-387；CVT-2584；フラボピリドール（flavopyridol）；GPC-286199；MCS-5A；PD0332991；PHA-690509；セリシクリブ（seliciclib）（CYC-202、R-ロスコビチン）；ZK-304709；AZD4877、ARRY-520；GSK923295A。

【0202】

アポトーシス調節因子：AT-101（（-）ゴシポール）；G3139又はオブリメルセン（Bcl-2標的化アンチセンスオリゴヌクレオチド）；IPI-194；IPI-565；N-（4-（4-（（4'-クロロ（1，1'-ビフェニル）-2-イル）メチル）ピペラジン-1-イルベンゾイル）-4-（（（1R）-3-（ジメチルアミノ）-1-（（フェニルスルファニル）メチル）プロピル）アミノ）-3-ニトロベンゼンスルホンアミド）；N-（4-（4-（（2-（4-クロロフェニル）-5，5-ジメチル-1-シクロヘキサ-1-エン-1-イル）メチル）ピペラジン-1-イル）ベンゾイル）-4-（（（1R）-3-（モルフォリン-4-イル）-1-（（フェニルスルファニル）メチル）プロピル）アミノ）-3-（（トリフルオロメチル）スルホニル）ベンゼンスルホンアミド；GX-070（オバトクラックス（登録商標）；1H-インドール、2-（2-（（3，5-ジメチル-1H-ピロール-2-イル）メチレン）-3-メトキシ-2H-ピロール-5-イル）-））；HGS1029；GDC-0145；GDC-0152；LCL-161；LBW-242；ベネトクラクス；ETR2-ST01、GDC0145、HGS-1029、LBY-135、PRO-1762のような、TRAIL又はデスレセプター（例えば、DR4及びDR5）を標的とする薬剤；カスパーゼ、カスパーゼ調節因子、BCL-2ファミリーメンバー、デスドメインタンパク質、TNFファミリーメンバー、Tollファミリーメンバー及び／又はNF-カッパー-Bタンパク質を標的とする薬物。

【0203】

血管新生阻害剤：ABT-869；AEE-788；アキシチニブ（AG-13736）；AZD-2171；CP-547，632；IM-862；ペガブタニブ（pegaptamib）；ソラフェニブ；BAY43-9006；パゾパニブ（GW-786034）；パタラニブ（PTK-787、ZK-222584）；スニチニブ；SU-11248；VEGFトラップ；バンデタニブ；ABT-165；ZD-6474；DLL4阻害剤。

【0204】

10

20

30

40

50

プロテアソーム阻害剤：ボルテゾミブ；カルフィルゾミブ；エボキシミシン；イキサゾミブ；サリノスポラミドA。

【0205】

キナーゼ阻害剤：アフアチニブ；アキシチニブ；ボスチニブ；クリゾチニブ；ダサチニブ；エルロチニブ；フォスタマチニブ（Fostamatini b）；ゲフィチニブ；イブルチニブ；イマチニブ；ラパチニブ；レンパチニブ；ムブリチニブ（Mubritinib）；ニロチニブ；パゾパニブ；ペガブタニブ；ソラフェニブ；スニチニブ；SU6656；バンデタニブ；ベムラフェニブ；CEP-701（レスタウルチニブ（lesaurtinib））；XL019；INCB018424（ルキシロチニブ）；ARRY-142886（セレメチニブ（selemetinib））；ARRY-438162（ビニメチニブ（binimetinib））；PD-325901；PD-98059；AP-23573；CCI-779；エベロリムス；RAD-001；ラパマイシン；テムシロリムス；PI-103、PP242、PP30、Torin 1を含むATP競合的TORC1／TORC2阻害剤；LY294002；XL-147；CAL-120；ONC-21；AEZS-127；ETP-45658；PX-866；GDC-0941；BGT226；BEZ235；XL765。

【0206】

タンパク質合成阻害剤：ストレプトマイシン；ジヒドロストレプトマイシン；ネオマイシン；フラマイセチン；パロモマイシン；リボスタマイシン；カナマイシン；アミカシン；アルベカシン；ベカナマイシン；ジベカシン；トブラマイシン；スペクチノマイシン；ハイグロマイシンB；パロモマイシン；ゲンタマイシン；ネチルマイシン；シソマイシン；イセパマイシン；ベルダマイシン（Verdamycin）；アストロマイシン；テトラサイクリン；ドキシサイクリン；クロルテトラサイクリン；クロモサイクリン；デメクロサイクリン；リメサイクリン；メクロサイクリン；メタサイクリン；ミノサイクリン；オキシテトラサイクリン；ペニメピサイクリン；ロリテトラサイクリン；テトラサイクリン；グリシルサイクリン（Glycylcycline）；チゲサイクリン；オキサゾリジノン；エペレゾリド（Eperezolid）；リネゾリド；ボシゾリド（Posizolid）；ラデゾリド（Radezolid）；ランベゾリド（Ranbezolid）；ステゾリド（Sutezolid）；テジゾリド；ペプチジルトランスフェラーゼ阻害剤；クロラムフェニコール；アジダムフェニコール；チアンフェニコール；フロルフエニコール；プレウロムチリン（Pleuromutilin）；レタパムリン；チアムリン（Tiamulin）；バルネムリン（Valnemulin）；アジスロマイシン；クラリスロマイシン；ジリスロマイシン；エリスロマイシン；フルリスロマイシン；ジョサマイシン；ミデカマイシン；ミオカマイシン；オレアンドマイシン；ロキタマイシン；ロキシスロマイシン；スピラマイシン；トロレアンドマイシン；タイロシン；ケトライド；テリスロマイシン；セスロマイシン；ソリスロマイシン（Solithromycin）；クリンダマイシン；リンコマイシン；ピルリマイシン；ストレプトグラミン；プリスチナマイシン；キヌプリスチン／ダルホプリスチン；ヴァージニアマイシン。

【0207】

ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤：ポリノスタット；ロミデプシン；チダミド（Chidamide）；パノビノスタット；バルプロ酸；ベリノスタット；モセチノスタット；アベキシノスタット（Abexinostat）；エンチノスタット；SB939（プラシノスタット（pracinostat））；レスミノスタット（Resminostat）；ジビノスタット（Givinostat）；キシノスタット（Quisinostat）；チオウレイドブチロニトリル（Kevetrin（商標））；CUDC-10；CHR-2845（テフィノスタット（tefinostat））；CHR-3996；4SC-202；CG200745；ACY-1215（ロシリノスタット（rocilinosostat））；ME-344；スルホラファン。

【0208】

トポイソメラーゼI阻害剤：カンプトテシン；様々なカンプトテシン誘導体及びアナロ

グ（例えば、NSC100880、NSC603071、NSC107124、NSC643833、NSC629971、NSC295500、NSC249910、NSC606985、NSC74028、NSC176323、NSC295501、NSC606172、NSC606173、NSC610458、NSC618939、NSC610457、NSC610459、NSC606499、NSC610456、NSC364830及びNSC606497）；モルフォリンイソキソルビシン（morpholinisoxorubicin）；SN-38。

【0209】

トポイソメラーゼII阻害剤（Inhibitor）：ドキソルビシン；アモナフィド（amonafide）（ベンゾイソキノリンジオン）；m-AMSA（4'-（9-アクリジニルアミノ）-3'-メトキシメタンスルホンアニリド）；アントラピラゾール誘導体（（NSC355644）；エトポシド（VP-16）；ピラゾロアクリジン（（ピラゾロ[3, 4, 5-kl]アクリジン-2（6H）-プロパンアミン（propanamine）, 9-メトキシ-N, N-ジメチル-5-ニトロ-, モノメタンスルホネート）；ビスアントレン塩酸塩；ダウノルビシン；デオキシドキソルビシン；ミトキサントロン；メノガリル；N, N-ジベンジルダウノマイシン；オキサントラゾール（oxanthrazole）；ルビダゾン（rubidazone）；テニポシド。

【0210】

DNAインターカレート剤：アントラマイシン；チカマイシン（chicamycin）A；トマイマイシン（tomaymycin）；DC-81；シビロマイシン（sibirromycin）；ピロロベンゾジアゼピン誘導体；SGD-1882（（S）-2-（4-アミノフェニル）-7-メトキシ-8-（3-（（S）-7-メトキシ-2-（4-メトキシフェニル）-5-オキソ-5, 11a-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-8-イル）オキシ）プロボキシ）-1H-ベンゾ[e]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-5（11aH）-オン）；SG2000（SJG-136；（11aS, 11a'S）-8, 8'-（プロパン-1, 3-ジイルビス（オキシ））ビス（7-メトキシ-2-メチレン-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-5（11aH）-オン））。

【0211】

RNA/DNA代謝拮抗薬：L-アラノシン；5-アザシチジン；5-フルオロウラシル；アシビシン；アミノプテリン誘導体N-[2-クロロ-5-[[（2, 4-ジアミノ-5-メチル-6-キナゾリニル）メチル]アミノ]ベンゾイル]L-アスパラギン酸（NSC132483）；アミノプテリン誘導体N-[4-[[（2, 4-ジアミノ-5-エチル-6-キナゾリニル）メチル]アミノ]ベンゾイル]L-アスパラギン酸；アミノプテリン誘導体N-[2-クロロ-4-[[（2, 4-ジアミノ-6-プテリジニル）メチル]アミノ]ベンゾイル]L-アスパラギン酸一水和物；葉酸代謝拮抗薬PT523（（N^a-（4-アミノ-4-デオキシプテロイル）-N^y-ヘミフタロイル（hemiphthaloyl）-L-オルニチン））；ベーカーの可溶性葉酸代謝拮抗薬（antifol）（NSC139105）；ジクロルアリルローソン（lawsone）（（2-（3, 3-ジクロルアリル）-3-ヒドロキシ-1, 4-ナフトキノン）；ブレキナル；フトラフル（ftorafur）（（プロドラッグ；5-フルオロ-1-（テトラヒドロ-2-フリル）-ウラシル）；5, 6-ジヒドロ-5-アザシチジン；メトトレキセート；メトトレキセート誘導体（N-[4-[[（2, 4-ジアミノ-6-プテリジニル）メチル]メチルアミノ]-1-ナフタレニル]カルボニル]L-グルタミン酸）；PALA（（N-（ホスホノアセチル）-L-アスパルテート）；ピラゾフェーリン；トリメトトレキセート。

【0212】

DNA代謝拮抗薬：3-HP；2'-デオキシ-5-フルオロウリジン；5-HP；α-TGDR（α-2'-デオキシ-6-チオグアノシン）；アフィディコリングリシン酸塩；ara-C（シトシンアラビノシド）；5-アザ-2'-デオキシシチジン；β-T

10

20

30

40

50

GDR (β -2'-デオキシ-6-チオグアノシン) ; シクロシチジン ; グアナゾール ; ヒドロキシウレア ; イノシングリコジアルデヒド ; マクベシン (macbecin) II ; ピラゾロイミダゾール ; チオグアニン ; チオプリン。

【0213】

ミトコンドリア阻害剤 : パンクラチスタチン (pancratistatin) ; フェンパンスタチン (phenpanstatin) ; ローダミン-123 ; エデルフォシン (edelfosine) ; d-アルファートコフェロールスクシネート ; 化合物 11 β ; アスピリン ; エリプチシン ; ベルベリン ; セルレニン ; GX015-070 (オパトクラックス (登録商標) ; 1H-インドール, 2-(2-(3, 5-ジメチル-1H-ピロール-2-イル) メチレン) -3-メトキシ-2H-ピロール-5-イル)) ; セラストロール (トリプテリン) ; メトホルミン ; ブリリアントグリーン ; ME-344。

10

【0214】

有糸分裂阻害剤 : アロコルヒチン ; MMAE (モノメチルオーリスタチンE) 及び MMAF (モノメチルオーリスタチンF) のようなオーリスタチン ; ハリコンドリニンB ; セマドチン ; コルヒチン ; コルヒチン (cholchicine) 誘導体 (N-ベンゾイル-デアセチル (deacetyl) ベンズアミド) ; ドラスタチン-10 ; ドラスタチン-15 ; マイタンシン ; DM1 (N₂'-デアセチル-N₂'-(3-メルカプト-1-オキソプロピル)-マイタンシン) のようなマイタンシノイド ; ロゾキシシン (rhozoxin) ; パクリタキセル ; パクリタキセル誘導体 ((2'-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル] グルタラメート (glutaramate) パクリタキセル) ; ドセタキセル ; チオコルヒチン ; トリチルシステイン ; ビンブラスチン硫酸塩 ; ビンクリスチン硫酸塩。

20

【0215】

核外移行阻害剤 : カリスタチン (callystatin) A ; デラクトンマイシン (delactonmycin) ; KPT-185 (プロパン-2-イル (Z) -3-[3-[3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル) フェニル] -1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] プロパ-2-エノエート) ; カズサマイシン (kazusamycin) A ; レプトルスタチン (leptolstatin) ; レプトフラニン (leptofuranin) A ; レプトマイシンB ; ラトジャドン (ratjadone) ; ベルジネクスール (Verdinexor) ((Z)-3-[3-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] -1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -N'-ピリジン-2-イルプロパ-2-エンヒドラジド) 。

30

【0216】

ホルモン療法 : アナストロゾール ; エキセメスタン ; アルゾキシフェン ; ビカルタミド ; セトロレリクス ; デガレリクス ; デスロレリン (deslorelin) ; トリロスタン ; デキサメタゾン ; フルタミド ; ラロキシフェン ; ファドロゾール ; トレミフェン ; フルベストラント ; レトロゾール ; ホルメスタン ; グルココルチコイド ; ドキセルカルシフェロール ; セベラマー炭酸塩 ; ラソフォキシフェン ; リュープロリド酢酸塩 ; メゲストロール (megesterol) ; ミフェプリストン ; ニルタミド ; タモキシフェンクエン酸塩 ; アバレリックス ; プレドニゾン ; フィナステリド ; トリロスタン (rilostane) ; ブセレリン ; 黄体ホルモン放出ホルモン (LHRH) ; ヒストレリン ; トリロスタン又はモドラスタン (modrastane) ; フォスレリン (fosrelin) ; ゴセレリン。

40

【0217】

抗体及び／又は結合性断片への取り付け部位を含む、又はこれを含むように修飾され得るこれらの薬剤のいずれかが、抗cMet ADCに含まれてよい。

【0218】

当業者は、上述の作用機構が、相互排他的ではなく、一部の実施形態では、2種以上の作用機構を介してcMet発現 (本明細書において、cMet+腫瘍と称される) 又はcMet過剰発現腫瘍に対する抗腫瘍活性を発揮することができる抗cMet ADCを利

50

用することが望ましい場合があることも認める。具体例として、斯かる抗cMet ADCは、切断可能リンカーを介して抗cMet抗体に連結されたcMet＋／過剰発現腫瘍及びcMet陰性腫瘍細胞の両方に対して細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性である、細胞透過性細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤を含んでもよい。

【0219】

したがって、一部の実施形態では、抗cMet ADCに含まれる細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤は、ADCの切断後に、細胞膜を横断することができるようになる（「細胞透過性細胞分裂阻害性及び／又は細胞傷害性薬剤」）。目的の特異的な細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤、及び／又は斯かる薬剤を含むADCの切断産物は、当業者にとって公知の慣例的な方法を使用して、細胞膜を横断する能力に関して検査されてよい。膜を渡る分子の透過性（P）は、 $P = KD / \Delta x$ （式中、Kは、分配係数であり、Dは、拡散係数であり、 Δx は、細胞膜の厚さである）として表現され得る。拡散係数（D）は、分子量又は分子サイズに応じた細胞質への進入速度の尺度である。Kは、脂質における物質の溶解度の尺度である。低いK値は、脂質に可溶性でない水のような分子を説明する。図表で表すと、D及び Δx が定数である場合、分配係数（K）の関数としての透過性（P）が、直線的に増加することが予想される（Walter & Gutknecht、1986「Permeability of small nonelectrolytes through lipid bilayer membranes」Journal of Membrane Biology 90:207～217；Diamond & Katz、1974「Interpretation of nonelectrolyte partition coefficients between dimyristoyl lecithin and water」Journal of Membrane Biology 17:121～154）。

【0220】

特異的な実施形態では、細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤は、細胞透過性有糸分裂阻害剤である。

【0221】

別の特異的な実施形態では、細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤は、例えば、ドラスタチン-10又はMMAEのような細胞透過性オーリスタチンである。

【0222】

別の特異的な実施形態では、細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤は、例えば、ピロロベンゾジアゼピン（「PBD」）二量体のような細胞透過性副溝結合DNA架橋剤である。

【0223】

5. 6. 2. リンカー

本明細書に記載されている抗cMet ADCにおいて、細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤は、リンカーを介して抗原結合性部分に連結される。リンカーは、短い、長い、疎水性、親水性、可撓性若しくは硬直してよい、又はリンカーが、異なる特性を有するセグメントを含むことができるように、上述の特性の1種以上をそれぞれ独立して有するセグメントで構成されていてよい。リンカーは、抗体における単一部位に2個以上の薬剤を共有結合により連結するように、多価であってもよく、又は抗体における単一部位に単一薬剤を共有結合により連結するように、一価であってもよい。

【0224】

当業者であれば認められる通り、リンカーは、ある一位置に細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤への共有結合連結を形成し、別の位置に抗原結合性部分への共有結合連結を形成することにより、抗原結合性部分に細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤を連結する。共有結合連結は、リンカーにおける官能基並びに薬剤及び抗原結合性部分における官能基の間の反応によって形成される。本明細書において、表現「リンカー」は、（i）細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤にリンカーを共有結合により連結することができる官能基、並びに抗体のような抗原結合性部分にリンカーを共有結合により連結するこ

とができる官能基を含む、コンジュゲートされていない形態のリンカー；(i i) 抗体のような抗原結合性部分にリンカーを共有結合により連結することができる官能基を含み、細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤に共有結合により連結されている（又は逆もまた同じ）、部分的にコンジュゲートされた形態のリンカー；並びに(i i i) 細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤並びに抗体のような抗原結合性部分の両方に共有結合により連結された、十分にコンジュゲートされた形態のリンカーを含むことが意図される。本明細書に記載されているリンカー及びADC並びに抗体へのリンカー－薬剤のコンジュゲートに使用されるシントンの一部の特異的な実施形態では、リンカーにおける官能基を含む部分、並びにリンカー及び抗体の間に形成される共有結合連結は、それぞれR^x及びXYとして特異的に例証される。

10

【0225】

抗cMet ADCの抗原結合性部分に細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤を連結するリンカーは、長い、短い、可撓性、剛性、親水性若しくは疎水性の性質であってもよく、又は可撓性のセグメント、硬直性のセグメント等のような異なる特徴を有するセグメントを含んでもよい。リンカーは、細胞外環境に対し化学的に安定することができる、例えば、血流中で化学的に安定することができる、又は安定ではなく、細胞外環境で細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤を放出する連結を含んでもよい。一部の実施形態では、リンカーは、細胞内への抗cMet ADCの内部移行後に細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤を放出するように設計された連結を含む。一部の特異的な実施形態では、リンカーは、細胞の内側で特異的に又は非特異的に切断及び／又は消滅若しくは他の方法で崩壊するように設計された連結を含む。ADCの文脈において抗体のような抗原結合性部分に薬剤を連結するのに有用な多種多様なリンカーは、本技術分野で公知である。これらのリンカーのいずれかと共に他のリンカーが、本明細書に記載されている抗cMet

20

ADCの抗原結合性部分への細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤の連結に使用されてもよい。

【0226】

抗cMet ADCの抗原結合性部分に連結される細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤の数は、変動することができ（「薬物対抗体比」又は「DAR」と呼ばれる）、抗原結合性部分における利用できる取り付け部位の数及び単一のリンカーに連結される薬剤の数によってのみ限定される。典型的には、リンカーは、抗cMet ADCの抗原結合性部分に単一の細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤を連結する。複数の細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤を含む抗cMet ADCの実施形態では、各薬剤は、同一であっても異なってもよい。抗cMet ADCが、使用及び／又は貯蔵条件下で容認できないレベルの凝集を示さない限りにおいて、20又はさらにより高いDARを有する抗cMet ADCが企図される。一部の実施形態では、本明細書に記載されている抗cMet ADCは、約1～10、1～8、1～6又は1～4の範囲内のDARを有し得る。ある特定の特異的な実施形態では、抗cMet ADCは、2、3又は4のDARを有し得る。ある特定の実施形態では、抗Cmet ADCは、3.1の平均DARを有する。

30

【0227】

リンカーは、好ましくは、ただし必ずしもそうでなくてもよいが、細胞の外側の条件に対し化学的に安定であり、細胞の内側で切断、消滅及び／又は他の方法で特異的に分解するように設計され得る。あるいは、細胞の内側で特異的に切断又は分解するように設計されていないリンカーが使用されていてもよい。安定対不安定リンカーの選択は、細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤の毒性に依存し得る。ADCの文脈における抗体への薬剤の連結に有用な多種多様なリンカーは、本技術分野で公知である。これらのリンカーのいずれかと共に、他のリンカーが、本明細書に記載されているADCの抗体への細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤の連結に使用され得る。

40

【0228】

単一の抗体分子への多くの細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤の連結に使用され

50

得る例示的な多価リンカーは、例えば、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる、WO2009/073445; WO2010/068795; WO2010/138719; WO2011/120053; WO2011/171020; WO2013/096901; WO2014/008375; WO2014/093379; WO2014/093394; WO2014/093640に記載されている。例えば、Mersanaらによって開発されたFleximerリンカー技術は、優れた物理化学的特性を有する高DAR ADCを可能にする潜在力を有する。下に示す通り、Mersanaの技術は、一連のエステル結合を介した可溶化ポリアセタール骨格への薬物分子の取り込みに基づく。この方法論は、優れた物理化学的特性を維持しつつ、高度にロードされたADC（最大20のDAR）を可能にする。

10

【0229】

樹状型リンカーの追加的な例は、US2006/116422; US2005/271615; de Grootら(2003) Angew. Chem. Int. Ed. 42: 4490~4494; Amirら(2003) Angew. Chem. Int. Ed. 42: 4494~4499; Shamisら(2004) J. Am. Chem. Soc. 126: 1726~1731; Sunら(2002) Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 12: 2213~2215; Sunら(2003) Bioorganic & Medicinal Chemistry 11: 1761~1768; Kingら(2002) Tetrahedron Letters 43: 1987~1990に見出すことができ、これらのそれぞれが参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0230】

使用され得る例示的な一価リンカーは、例えば、Nolting、2013、Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology 1045: 71~100; Kitsonら、2013、CROs/CMOs - Chemical Oggi - Chemistry Today 31(4): 30~38; Ducryら、2010、Bioconjugate Chem. 21: 5~13; Zhaoら、2011、J. Med. Chem. 54: 3606~3623; 米国特許第7, 223, 837号; 米国特許第8, 568, 728号; 米国特許第8, 535, 678号; 及びWO2004010957に記載されており、これらのそれぞれが参照により本明細書に組み込まれる。

30

【0231】

例であって限定ではなく、本明細書に記載されている抗cMet ADCに含まれ得るいくつかの切断可能及び切断不能リンカーは、下に記載されている。

【0232】

5. 6. 2. 1. 切断可能リンカー

ある特定の実施形態では、選択されるリンカーは、インビボで切断可能である。切断可能リンカーは、化学的又は酵素的に不安定又は分解性の連結を含んでもよい。切断可能リンカーは一般に、細胞質における還元、リソソームにおける酸性条件への曝露、又は細胞内の特異的プロテアーゼ若しくは他の酵素による切断のような、薬物を遊離させる細胞の内側の過程に頼る。切断可能リンカーは一般に、化学的又は酵素的のいずれかで切断可能な1個以上の化学結合を取り込むが、リンカーの残部は切断不能である。ある特定の実施形態では、リンカーは、ヒドラゾン及び/又はジスルフィド基のような化学的に非安定的な基を含む。化学的に非安定的な基を含むリンカーは、血漿及びいくつかの細胞質区画の間の差次的特性を活用する。ヒドラゾン含有リンカーのために薬物放出を容易にするための細胞内条件は、エンドソーム及びリソソームの酸性環境であるが、ジスルフィド含有リンカーは、高いチオール濃度、例えば、グルタチオンを含有するサイトゾルで還元される。ある特定の実施形態では、化学的に非安定的な基を含むリンカーの血漿安定性は、化学的に非安定的な基の付近に置換基を使用して立体障害を導入することにより増加され得る。

40

50

【0233】

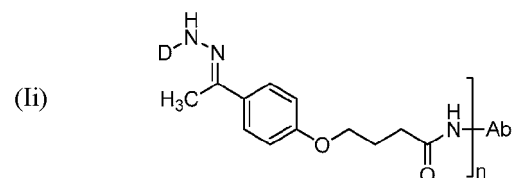
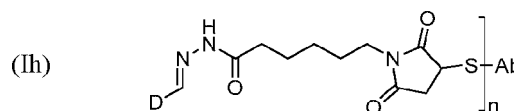
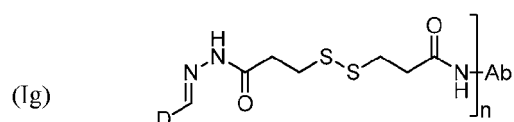
ヒドラゾンのような酸に非不安定な基は、血液の中性pH環境（pH 7.3～7.5）における全身性循環の間インタクトなままであり、ADCが細胞の弱酸性エンドソーム（pH 5.0～6.5）及びリソソーム（pH 4.5～5.0）区画に内部移行すると、薬物の加水分解及び放出を起こす。このpH依存性放出機構は、薬物の非特異的放出に関連付けられてきた。リンカーのヒドラゾン基の安定性を増加させるために、リンカーは、循環における損失を最小化しつつ、リソソームにおけるより効率的な放出を達成するための調整を可能にする化学修飾、例えば、置換によって変動され得る。

【0234】

ヒドラゾン含有リンカーは、追加的な酸に非不安定な切断部位及び／又は酵素的に非不安定な切断部位のような追加的な切断部位を含有し得る。例示的なヒドラゾン含有リンカーを含むADCは、次の構造：

【0235】

【化31】



（式中、D及びAbは、それぞれ細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤（薬物）及び抗体を表し、nは、抗体に連結された薬物－リンカーの数を表す）を含む。リンカー（Ig）のようなある特定のリンカーにおいて、リンカーは、2個の切断可能基、すなわちジスルフィド部分とヒドラゾン部分を含む。斯かるリンカーのため、無修飾遊離薬物の有効な放出は、酸性pH又はジスルフィド還元及び酸性pHを要求する。（Ih）及び（Ii）のようなリンカーは、単一ヒドラゾン切断部位により有効であると示された。

【0236】

リンカーに含まれ得る他の酸に非不安定な基は、シス－アコニチル（aconityl）含有リンカーを含む。シス－アコニチル化学は、アミド結合に並置されたカルボン酸を使用して、酸性条件下でのアミド加水分解を加速させる。

【0237】

切断可能リンカーは、ジスルフィド基を含むこともできる。ジスルフィドは、生理的pHで熱力学的に安定であり、細胞の内側に内部移行後に薬物を放出するように設計され、そこで、サイトゾルは、細胞外環境と比較して、有意により還元性の環境を提供する。ジスルフィド含有リンカーが、循環において合理的に安定であり、サイトゾルにおいて薬物を選択的に放出するように、ジスルフィド結合の分断は一般に、（還元型）グルタチオン（GSH）のような細胞質チオール補助因子の存在を要求する。ジスルフィド結合を切断することができる細胞内酵素タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ又は同様の酵素も、細胞の内側でのジスルフィド結合の優先的切断に寄与し得る。およそ5 μMの循環における

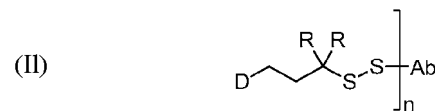
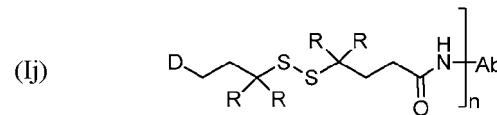
有意により低い濃度の G S H 又はシステイン（最も豊富な低分子量チオール）と比較して、G S H は、0.5～10 mM の濃度範囲で細胞に存在することが報告される。不規則な血流が低酸素状態をもたらす腫瘍細胞は、還元的酵素の活性増強、したがって、さらにより高いグルタチオン濃度を生じる。ある特定の実施形態では、ジスルフィド含有リンカーのインビボ安定性は、リンカーの化学修飾、例えば、ジスルフィド結合に隣接する立体障害（h i n d e r a n c e）の使用によって増強され得る。

【0238】

例示的なジスルフィド含有リンカーを含む A D C は、次の構造：

【0239】

【化32】



（式中、D 及び A b は、それぞれ薬物及び抗体を表し、n は、抗体に連結された薬物ーリンカーの数を表し、R は、各出現において、例えば水素又はアルキルから独立して選択される）を含む。ある特定の実施形態では、ジスルフィド結合に隣接する立体障害の増加は、リンカーの安定性を増加させる。1 個以上の R 基が、メチルのような低級アルキルから選択される場合、（I j）及び（I l）のような構造は、インビボ安定性増加を示す。

【0240】

使用され得る別の種類の切断可能リンカーは、酵素によって特異的に切断されるリンカーである。斯かるリンカーは典型的に、酵素の基質として作用するペプチドに基づく又はペプチド性領域を含む。ペプチドに基づくリンカーは、血漿及び細胞外環境において、化学的に非不安定的なリンカーよりも安定となる傾向がある。リソソームと比較して血液の内在性阻害剤及び都合悪く高い pH 値により、リソソームのタンパク分解性酵素は、血液において非常に低い活性を有するため、ペプチド結合は一般に、優れた血清安定性を有する。抗体からの薬物の放出は、リソソームのプロテアーゼ、例えば、カテプシン及びプラスミンの作用により特異的に起こる。これらのプロテアーゼは、ある特定の腫瘍細胞において上昇したレベルで存在し得る。

【0241】

例示的な実施形態では、切断可能ペプチドは、G l y - P h e - L e u - G l y（配列番号 98）、A l a - L e u - A l a - L e u（配列番号 99）のようなテトラペプチド又は V a l - C i t、V a l - A l a、M e t -（D）L y s、A s n -（D）L y s、V a l -（D）A s p、P h e - L y s、I l e - V a l、A s p - V a l、H i s - V a l、N o r V a l -（D）A s p、A l a -（D）A s p、M e t - L y s、A s n - L y s、I l e - P r o、M e 3 L y s - P r o、フェニル G l y -（D）L y s、M e t -（D）L y s、A s n -（D）L y s、P r o -（D）L y s、M e t -（D）L y s、A s n -（D）L y s、M e t -（D）L y s、A s n -（D）L y s のようなジペプチドから選択される。ある特定の実施形態では、より長いペプチドの疎水性のため、ジペプチドが、より長いポリペプチドよりも好まれる。

【0242】

抗体へのドキソルビシン、マイトマイシン、カンプトテシン (campothecin)、タリソマイシン (tallysomycin) 及びオーリスタチン/オーリスタチンファミリーメンバーのような薬物の連結に有用な種々のジペプチドに基づく切断可能リンカーが記載されている (これらのそれぞれが参照により本明細書に組み込まれる、Dubowchikら、1998、J. Org. Chem. 67:1866~1872; Dubowchikら、1998、Bioorg. Med. Chem. Lett. 8(21):3341~3346; Walkerら、2002、Bioorg. Med. Chem. Lett. 12:217~219; Walkerら、2004、Bioorg. Med. Chem. Lett. 14:4323~4327; 及びFranciscoら、2003、Blood 102:1458~1465、Dorninaら、2008、Bioconjugate Chemistry 19:1960~1963を参照)。これらのジペプチドリンカー又は修飾バージョンのこれらのジペプチドリンカーは全て、本明細書に記載されているADCにおいて使用され得る。使用され得る他のジペプチドリンカーは、Seattle GeneticsのBrentuximab Vendotin SGN-35 (Adcetris (商標))、Seattle Genetics SGN-75 (抗CD-70、Val-Cit-MMAF)、Celldex Therapeutics グレンバツムマブ (glembatumumab) (CDX-011) (抗NMB、Val-Cit-MMAE) 及びCytogen PSMA-ADC (PSMA-ADC-1301) (抗PSMA、Val-Cit-MMAE) のようなADCに見出されるものを含む。

10

20

【0243】

酵素的に切断可能なリンカーは、酵素切断の部位から薬物を空間的に分離するために、自己消滅的スペーサーを含んでもよい。ペプチドリンカーへの薬物の直接的取り付けは、薬物のアミノ酸付加物のタンパク分解性放出をもたらし、これにより、その活性を損なう場合がある。自己消滅的スペーサーの使用は、アミド結合加水分解後に、十分に活性化化学的に無修飾の薬物の脱離を可能にする。

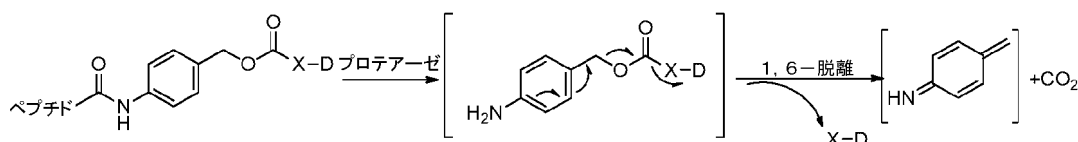
【0244】

自己消滅的スペーサーの1つは、アミド結合を形成しつつ、アミノ基を介してペプチドに連結された、二官能性パラアミノベンジルアルコール基である一方、アミン含有薬物は、カルバメート官能性を介して、リンカー (PABC) のベンジリックヒドロキシル基に取り付けられてよい。その結果得られるプロドラッグは、無修飾薬物、二酸化炭素及びリンカー基のレムナントを放出する1, 6-脱離反応をもたらすプロテアーゼ媒介性切断後に活性化される。次のスキームは、p-アミドベンジルエーテルの断片化及び薬物の放出を描写する：

30

【0245】

【化33】



40

式中、X-Dは、無修飾薬物を表す。

【0246】

この自己消滅基の複素環バリエーションも記載されている。例えば、参照により本明細書に組み込まれるUS 7, 989, 434を参照されたい。

【0247】

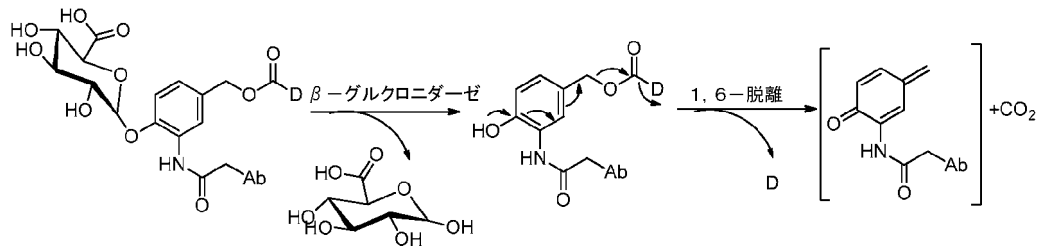
一部の実施形態では、酵素的に切断可能なリンカーは、β-グルクロン酸に基づくリンカーである。薬物の容易な放出は、リソソーム酵素β-グルクロニダーゼによるβ-グルクロニドグリコシド結合の切断により実現され得る。この酵素は、リソソーム内に豊富に

50

存在し、一部の腫瘍型において過剰発現される一方、細胞の外側での酵素活性は低い。 β -グルクロン酸に基づくリンカーは、 β -グルクロニドの親水性性質により、凝集を起こすADCの傾向の回避に使用され得る。一部の実施形態では、 β -グルクロン酸に基づくリンカーは、疎水性薬物に連結されるADCのリンカーとして好まれる。次のスキームは、 β -グルクロン酸に基づくリンカーを含有するADCからの薬物の放出を描写する：

【0248】

【化34】



10

抗体へのオーリスタチン、カンプトテシン及びドキシソルビシンアナログ、CBI副溝結合剤及びシンベリン (psymberin) のような薬物の連結に有用な、種々の切断可能な β -グルクロン酸に基づくリンカーが、記載されている（これらのそれぞれが参照により本明細書に組み込まれる、Nolting、第5章「Linker Technology in Antibody-Drug Conjugates」In: Antibody-Drug Conjugates: Methods in Molecular Biology、1045巻、71~100頁、Laurent Ducry (編)、Springer Science & Business Media、LLC、2013；Jeffreyら、2006、Bioconjug. Chem. 17:831~840；Jeffreyら、2007、Bioorg. Med. Chem. Lett. 17:2278~2280；及びJiangら、2005、J. Am. Chem. Soc. 127:11254~11255を参照）。これらの β -グルクロン酸に基づくリンカーは全て、本明細書に記載されている抗cMet ADCにおいて使用され得る。

20

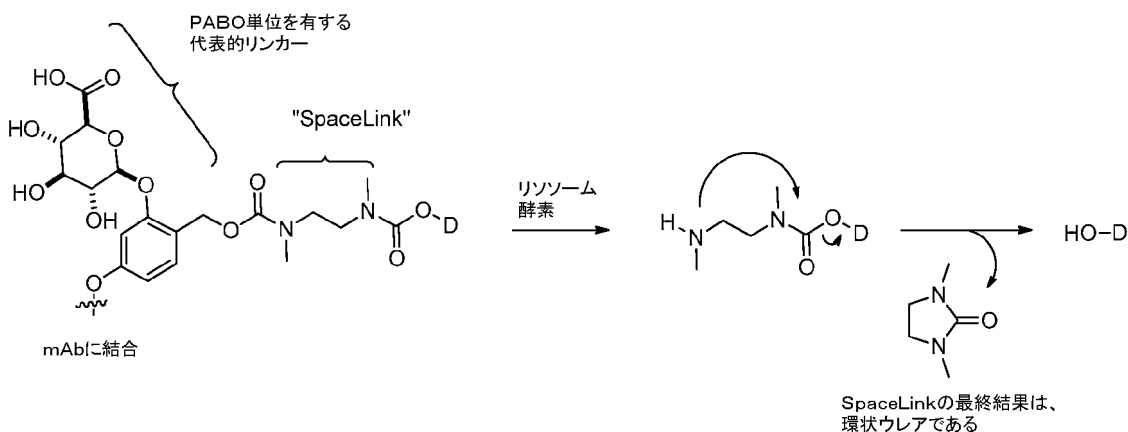
【0249】

その上、フェノール基を含有する細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤は、フェノールの酸素を介してリンカーに共有結合により結合され得る。WO2007/089149に記載されている斯かるリンカーの1つは、ジアミノエタン「SpaceLink」が、伝統的な「PABO」に基づく自己消滅基と併せて使用されて、フェノールを送達する、方法論に頼る。リンカーの切断が下に模式的に描写されており、図中、Dは、フェノールのヒドロキシル基を有する細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤を表す。

30

【0250】

【化35】



40

切断可能リンカーは、切断不能部分若しくはセグメントを含むことができる、及び／又は切断可能セグメント若しくは部分は、そうでなければ切断不能なリンカーに含まれて、

50

これを切断可能にし得る。単なる例として、ポリエチレングリコール（P E G）及び関連ポリマーは、ポリマー骨格に切断可能基を含んでもよい。例えば、ポリエチレングリコール又はポリマーリンカーは、ジスルフィド、ヒドラゾン又はジペプチドのような1個以上の切断可能基を含んでもよい。

【0251】

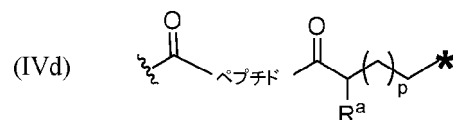
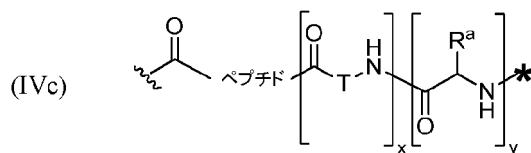
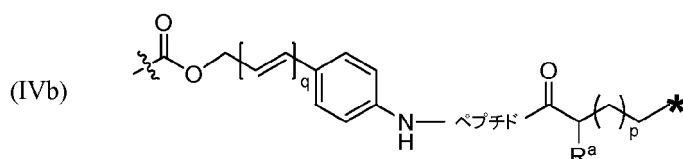
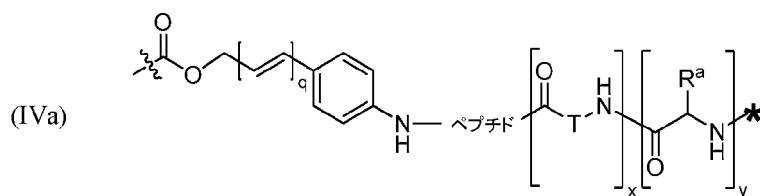
リンカーに用いることができる他の分解性連結として、生物学的に活性な薬剤におけるアルコール基とP E Gカルボン酸又は活性化P E Gカルボン酸との反応によって形成されるエステル連結が挙げられるがこれに限定されず、斯かるエステル基は一般に、生理的条件下で加水分解して、生物学的に活性な薬剤を放出する。加水分解的に分解性の連結として、炭酸塩連結；アミン及びアルデヒドの反応に起因するイミン連結；リン酸基とアルコールとの反応によって形成されるリン酸エステル連結；アルデヒド及びアルコールの反応産物であるアセタール連結；ギ酸塩及びアルコールの反応産物であるオルトエステル連結；並びにポリマーの末端及びオリゴヌクレオチドの5'-ヒドロキシル基が挙げられるがこれらに限定されない、ホスホラミダイト基によって形成されるオリゴヌクレオチド連結が挙げられるがこれらに限定されない。

【0252】

ある特定の実施形態では、リンカーは、酵素的に切断可能なペプチド部分、例えば、構造式（I V a）、（I V b）、（I V c）若しくは（I V d）：

【0253】

【化36】



又はその塩を含むリンカーを含み、式中、

ペプチドは、リソソーム酵素によって切断可能なペプチド（CからNで図示され、カルボキシ及びアミノ「末端」は示さない）を表し；

Tは、1個以上のエチレングリコール単位若しくはアルキレン鎖又はこれらの組合せを含むポリマーを表し；

R^aは、水素、アルキル、スルホネート及びメチルスルホネートから選択され；

pは、0～5の範囲の整数であり；

qは、0又は1であり；

10

20

30

40

50

x は、0 又は 1 であり；

y は、0 又は 1 であり；

【0 2 5 4】

【化 3 7】



は、細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤へのリンカーの取り付けポイントを表し；

* は、リンカーの残部への取り付けポイントを表す。

【0 2 5 5】

10

ある特定の実施形態では、リソソーム酵素は、カテプシン B 及び β -グルクロニダーゼ (glucuronidase) から選択される。

【0 2 5 6】

ある特定の実施形態では、ペプチドは、トリペプチド又はジペプチドから選択される。

特定の実施形態では、ジペプチドは、Val-Cit；Cit-Val；Ala-Ala；Ala-Cit；Cit-Ala；Asn-Cit；Cit-Asn；Cit-Cit；Val-Glu；Glu-Val；Ser-Cit；Cit-Ser；Lys-Cit；Cit-Lys；Asp-Cit；Cit-Asp；Ala-Val；Val-Ala；Phe-Lys；Val-Lys；Ala-Lys；Phe-Cit；Leu-Cit；Ile-Cit；Phe-Arg；及び Trp-Cit から選択される。ある特定の実施形態では、ペプチドは、Val-Cit；Cit-Val；Ala-Ala；Ala-Cit；Cit-Ala；Asn-Cit；Cit-Asn；Cit-Cit；Val-Glu；Glu-Val；Ser-Cit；Cit-Ser；Lys-Cit；Cit-Lys；Asp-Cit；Cit-Asp；Ala-Val；及び Val-Ala 並びにこれらの塩から選択される。

20

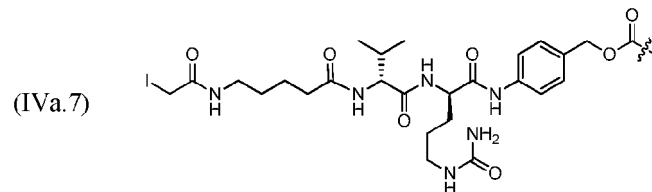
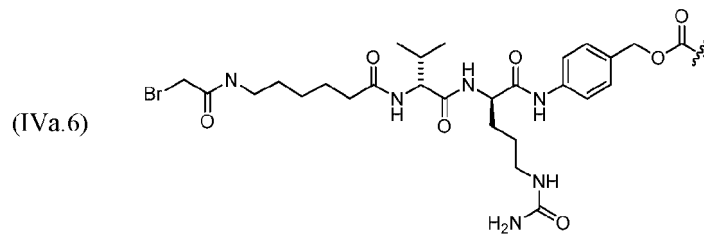
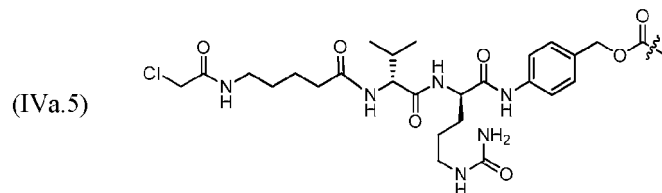
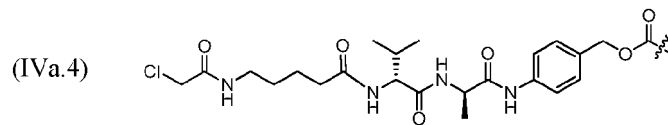
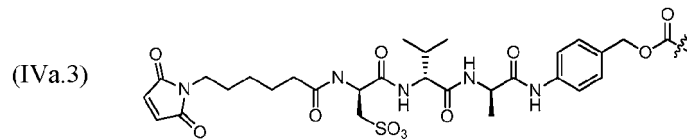
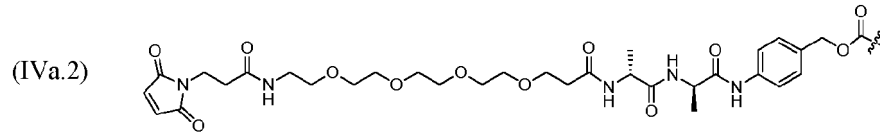
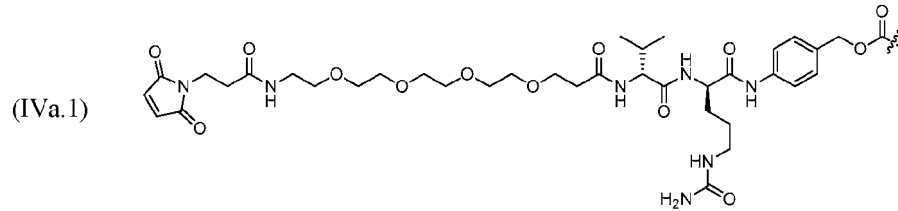
【0 2 5 7】

本明細書に記載されている ADC に含まれ得る構造式 (I V a) に従うリンカーの特異的で例示的な実施形態は、下に例証されているリンカーを含む（例証されている通り、リンカーは、抗体へのリンカーの共有結合による連結に適した基を含む）：

【0 2 5 8】

30

【化 3 8】



10

20

30

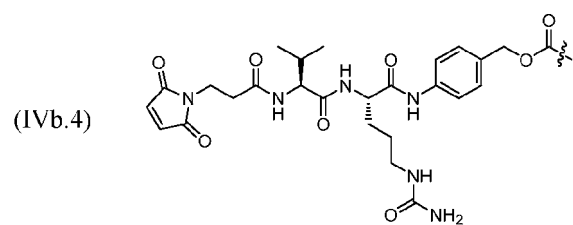
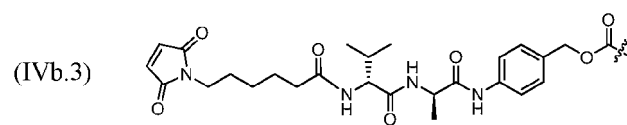
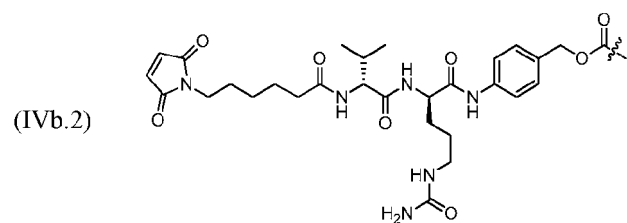
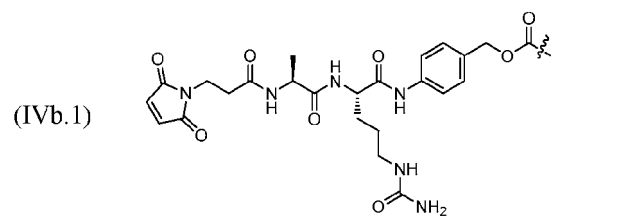
40

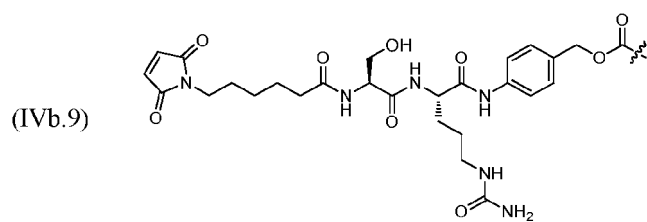
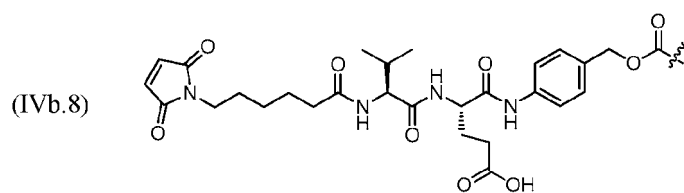
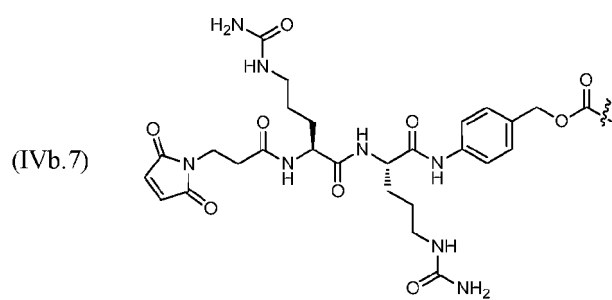
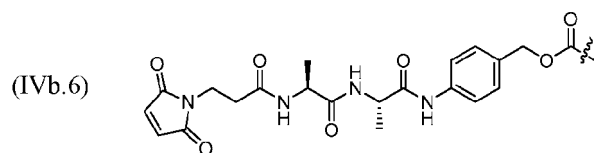
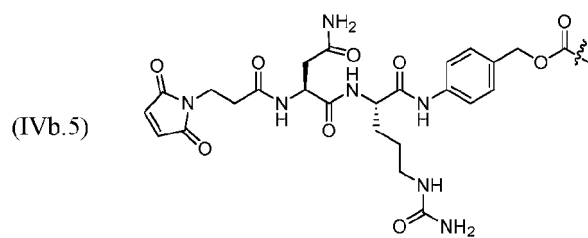
【0259】

本明細書に記載されているADCに含まれ得る構造式(IVb)に従うリンカーの特異的で例示的な実施形態は、下に例証されているリンカーを含む(例証されている通り、リンカーは、抗体へのリンカーの共有結合による連結に適した基を含む)：

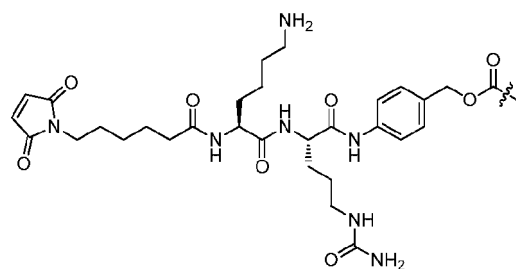
【0260】

【化 3 9】

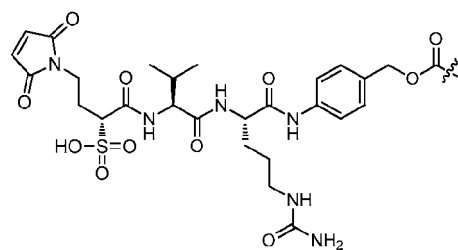




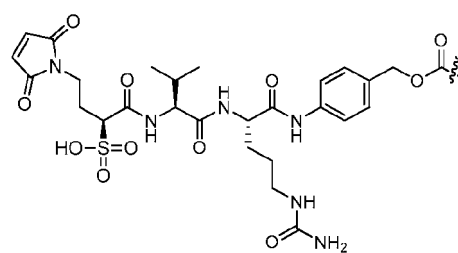
(IVb.10)



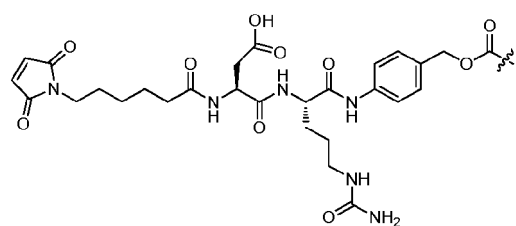
(IVb.11)



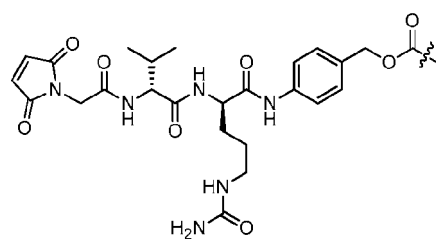
(IVb.12)



(IVb.13)



(IVb.14)

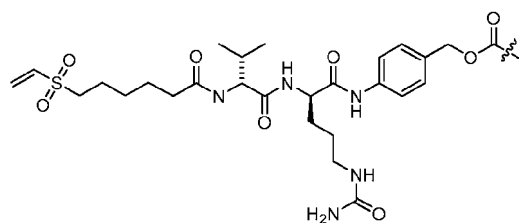


10

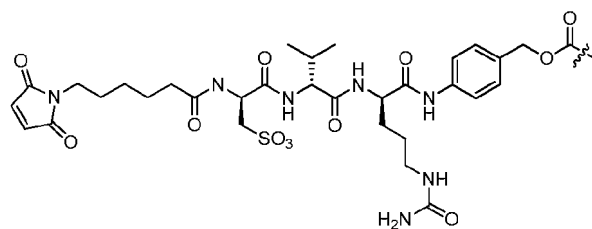
20

30

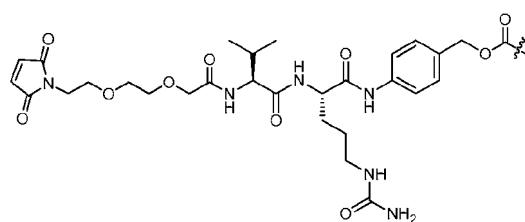
(IVb.15)



(IVb.16)



(IVb.17)



10

20

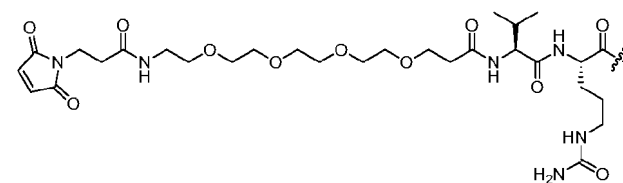
【 0 2 6 1 】

本明細書に記載されているADCに含まれ得る構造式（IVc）に従うリンカーの特異的で例示的な実施形態は、下に例証されているリンカーを含む（例証されている通り、リンカーは、抗体へのリンカーの共有結合による連結に適した基を含む）：

【 0 2 6 2 】

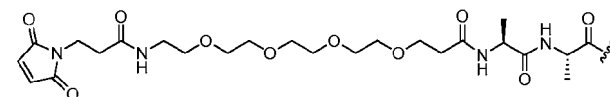
【 化 4 0 】

(IVc.1)

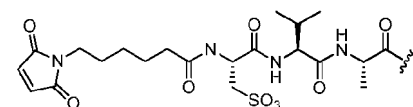


30

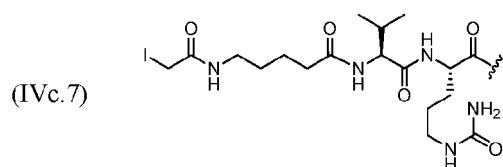
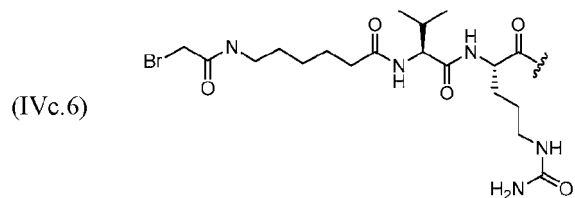
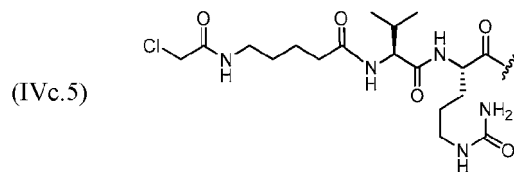
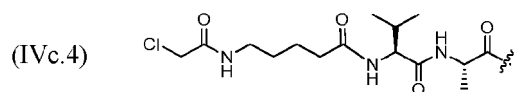
(IVc.2)



(IVc.3)



40



10

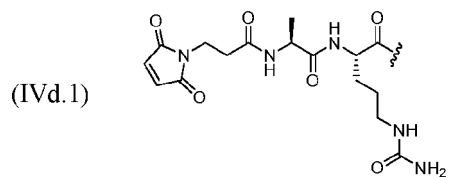
20

【 0 2 6 3 】

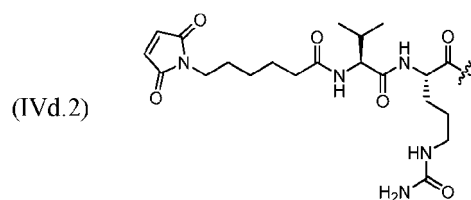
本明細書に記載されているADCに含まれ得る構造式（IVd）に従うリンカーの特異的で例示的な実施形態は、下に例証されているリンカーを含む（例証されている通り、リンカーは、抗体へのリンカーの共有結合による連結に適した基を含む）：

【 0 2 6 4 】

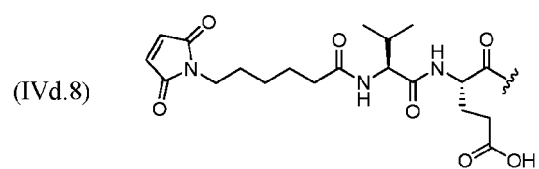
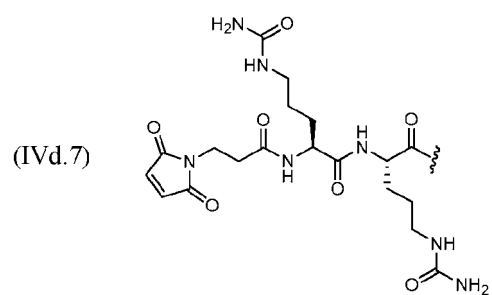
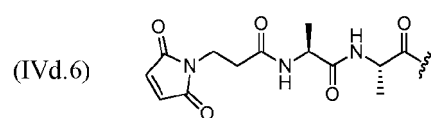
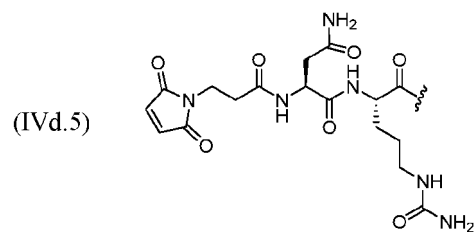
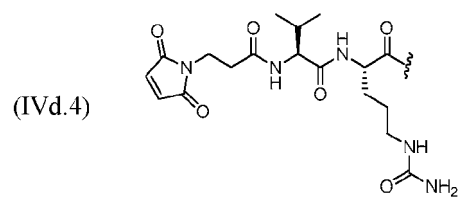
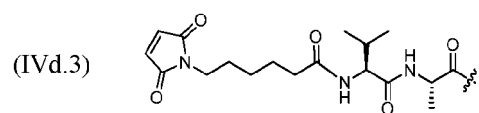
【 化 4 1 】



30



40

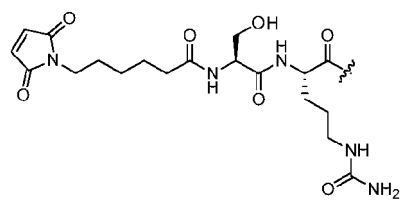


10

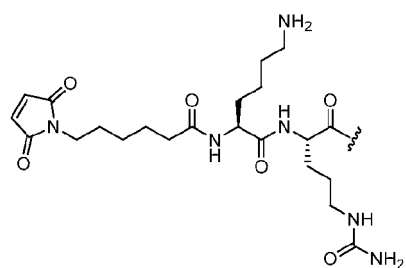
20

30

(IVd.9)

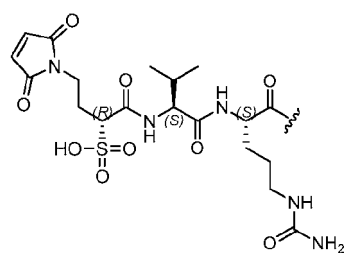


(IVd.10)



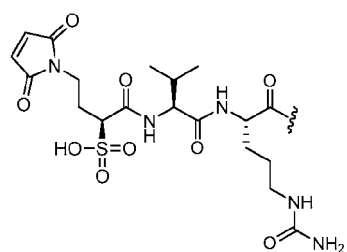
10

(IVd.11)



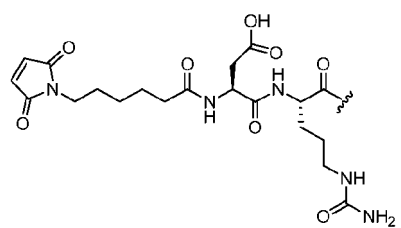
20

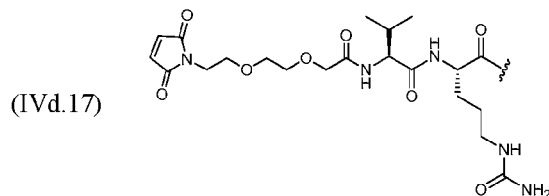
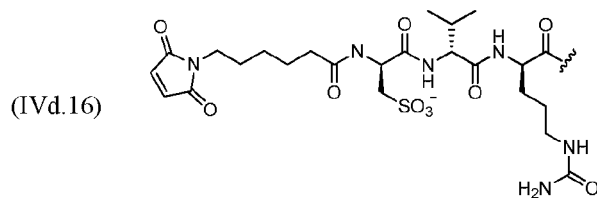
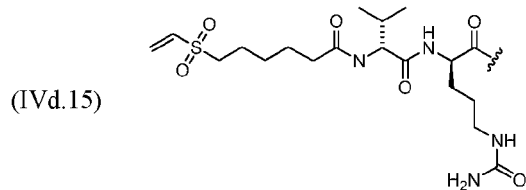
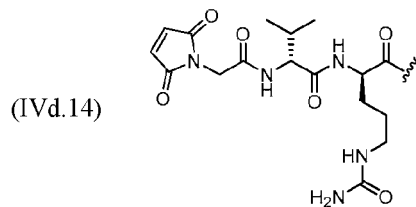
(IVd.12)



30

(IVd.13)





10

20

【0265】

ある特定の実施形態では、構造式 (IVa)、(IVb)、(IVc) 又は (IVd) を含むリンカーは、酸性培地への曝露によって切断可能な炭酸塩部分をさらに含む。特定の
30 実施形態では、リンカーは、酸素を介して、細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤に取り付けられる。

【0266】

5. 6. 2. 2. 切断不能リンカー

切断可能リンカーは、ある特定の利点を提供することができるが、本明細書に記載されているADCを構成するリンカーは、切断可能である必要はない。切断不能リンカーのため、薬物の放出は、血漿及びいくつかの細胞質区画の間の差次的特性に依存しない。薬物の放出は、抗原媒介性エンドサイトーシスを介したADCの内部移行及びリソソーム区画への送達後に起こると推論され、そこで、抗体は、細胞内タンパク分解性分解によりアミノ酸レベルまで分解される。この過程は、薬物、リンカー、及びリンカーが共有結合により
40 取り付けられたアミノ酸残基によって形成された薬物誘導体を放出する。切断不能リンカーを有するコンジュゲート由来のアミノ酸薬物代謝物は、切断可能リンカーを有するコンジュゲートと比較して、より親水性であり、一般に膜透過性が低く、これにより、バイスタンダー効果が低く、非特異的毒性が低くなる。一般に、切断不能リンカーを有するADCは、切断可能リンカーを有するADCよりも優れた循環中安定性を有する。切断不能リンカーは、アルキレン鎖であってもよく、又は例えば、ポリアルキレングリコールポリマー、アミドポリマーに基づくもののような、ポリマーの性質であってもよく、又はアルキレン鎖、ポリアルキレングリコール及び／又はアミドポリマーのセグメントを含んでもよい。

【0267】

50

抗体への薬物の連結に使用される種々の切断不能リンカーが記載されている。これらのそれぞれが参照により本明細書に組み込まれる、Jeffreyら、2006、Bioconj. Chem. 17; 831~840; Jeffreyら、2007、Bioorg. Med. Chem. Lett. 17: 2278~2280; 及びJiangら、2005、J. Am. Chem. Soc. 127: 11254~11255を参照されたい。これらのリンカーは全て、本明細書に記載されているADCに含まれ得る。

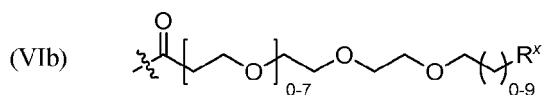
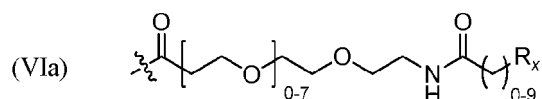
【0268】

ある特定の実施形態では、リンカーは、インビボで切断不能であり、例えば、構造式(VIa)、(VIb)、(VIc)若しくは(VId)(例証されている通り、リンカーは、抗体へのリンカーの共有結合による連結に適した基を含む)又はその塩に従うリンカーである：

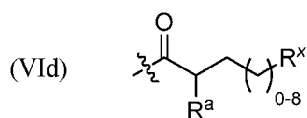
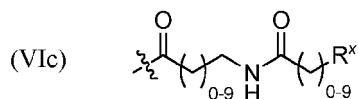
10

【0269】

【化42】



20



30

式中、R^aは、水素、アルキル、スルホネート及びメチルスルホネートから選択され；
R^xは、抗体にリンカーを共有結合により連結することができる官能基を含む部分であり；

【0270】

【化43】



40

は、細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤へのリンカーの取り付けポイントを表す。

【0271】

本明細書に記載されているADCに含まれ得る構造式(VIa)~(VId)に従うリンカーの特異的で例示的な実施形態は、下に例証されているリンカーを含む(例証されている通り、リンカーは、抗体へのリンカーの共有結合による連結に適した基を含み、「

【0272】

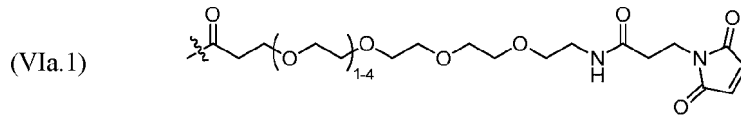
【化 4 4】



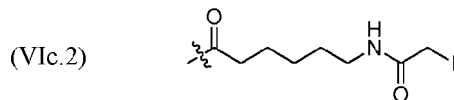
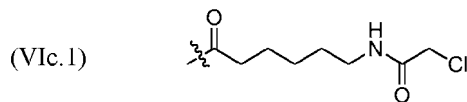
」は、細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤への取り付けポイントを表す）：

【 0 2 7 3】

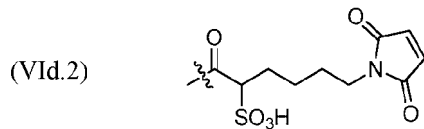
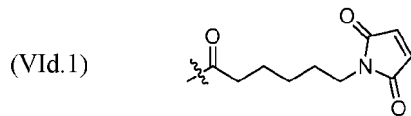
【化 4 5】



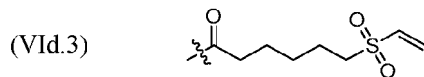
10



20



30



【 0 2 7 4】

5. 6. 2. 3. 抗体へのリンカーの取り付けに使用される基

種々の基が、抗体へのリンカー-薬物シントンの取り付けに使用されて、ADCを生じ得る。取り付け基は、求電子性の性質となることができ、マレイミド基、活性化 (activated) ジスルフィド、NHSエステル及びHOBtエステルのような活性エステル、ハロギ酸塩 (haloformate)、酸ハロゲン化物、ハロアセトアミドのようなアルキル及びベンジルハロゲン化物を含む。後述する通り、本開示に従って使用され得る「自己安定化」マレイミド及び「架橋ジスルフィド」に関する新興技術も存在する。使用される特異的な基は、一部には、抗体への取り付け部位に依存する。

40

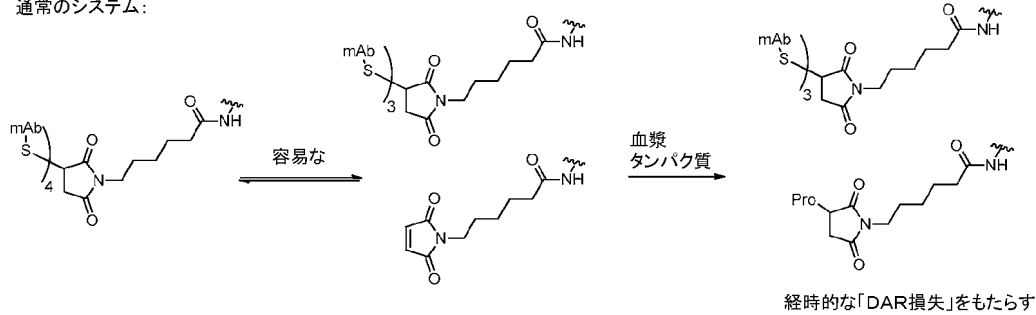
【 0 2 7 5】

抗体コンジュゲーション条件下で自発的に加水分解して、安定性が改善されたADC種を生じる「自己安定化」マレイミド基の一例は、下の模式図に描写されている。US 20130309256 (A1)；また、Lyonら、Nature Biotechオンライン公開、doi: 10.1038/nbt.2968)を参照されたい。

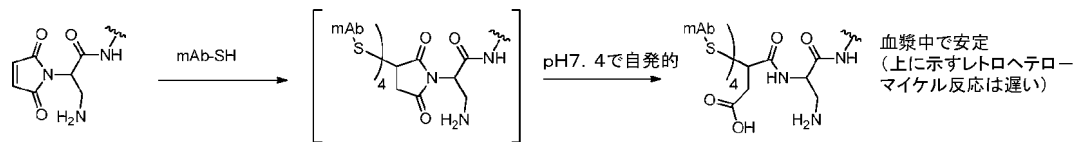
【 0 2 7 6】

【化 4 6】

通常のシステム:



SGN MaIDPR(マレイミドジプロピルアミノ)システム:



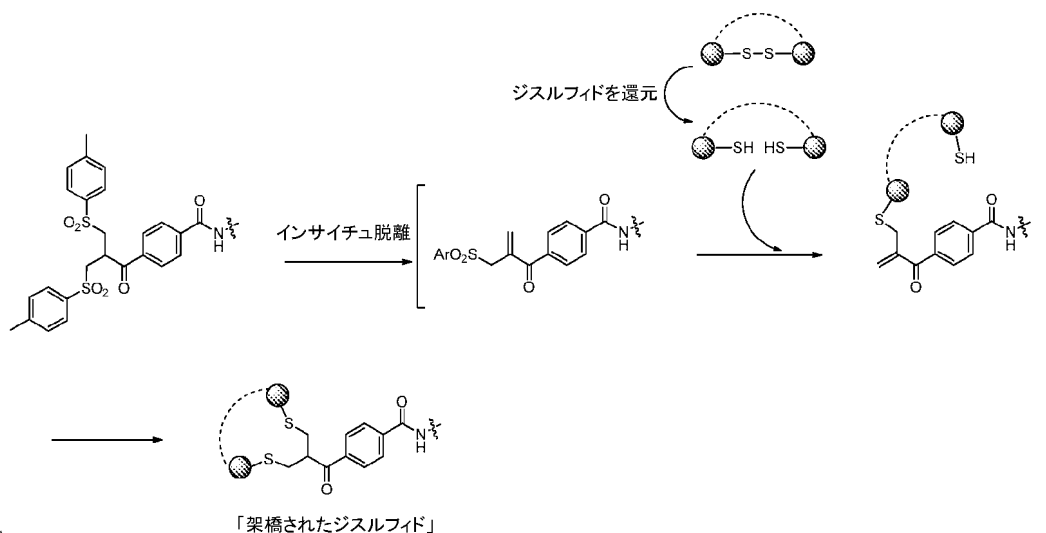
US20130309256A1

【 0 2 7 7 】

Polythericsは、ネイティブヒンジジスルフィド結合の還元由来する1対のスルフィドリル基を架橋するための方法を開示した。Badescuら、2014、Bioconjugate Chem. 25:1124~1136を参照されたい。反応は、下の模式図に描写されている。この方法論の利点は、IgGの完全還元（これにより4対のスルフィドリルを得る）と、続く4当量のアルキル化剤との反応によって均一なDAR4 ADCを合成する能力である。「架橋されたジスルフィド」を含有するADCも、増加した安定性を有するように具現化される。

【 0 2 7 8 】

【化 4 7】

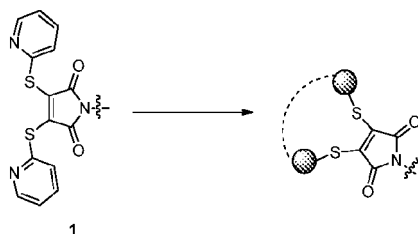


【 0 2 7 9 】

同様に、下に描写される通り、1対のスルフィドリル基を架橋することができるマレイミド誘導体（下の1）が開発された。WO2013/085925を参照されたい。

【 0 2 8 0 】

【化 48】



【0281】

5. 6. 2. 4. リンカー選択の考察

10

当業者にとって公知の通り、特定のADCのために選択されたリンカーは、抗体への取り付け部位（例えば、Lys、Cys又は他のアミノ酸残基）、薬物ファルマコフォアの構造的制約及び薬物の親油性が挙げられるがこれらに限定されない、種々の因子によって影響され得る。ADCのために選択された特異的リンカーは、特異的抗体／薬物組合せのためにこれらの異なる因子の平衡を保つように努めるべきである。ADCにおけるリンカーの選択によって影響される因子の総説については、Nolting、第5章「Linker Technology in Antibody-Drug Conjugates」In: Antibody-Drug Conjugates: Methods in Molecular Biology、1045巻、71～100頁、Laurent Ducry（編）、Springer Science & Business Media、LLC、2013を参照されたい。

20

【0282】

例えば、抗cMet ADCは、cMet発現がん細胞の近傍に存在するバースタンダーcMet陰性腫瘍細胞の死滅をもたらすことができる。ADCによるバースタンダー細胞死滅の機構は、ADCの細胞内プロセッシングにおいて形成された代謝産物が、ある役割を果たし得ることを示した。cMet発現細胞におけるADCの代謝によって生成された細胞透過性細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性代謝物は、バースタンダー細胞死滅における役割を果たすものと思われるが、細胞膜を横断し、培地に拡散することができない非細胞透過性代謝物は、バースタンダー死滅をもたらすことができない。ある特定の実施形態では、リンカーは、抗cMet ADCのバースタンダー死滅効果をもたらす、増強する又は増加させるように選択される。

30

【0283】

リンカーの特性は、使用及び／又は貯蔵条件下でのADCの凝集に影響することもできる。典型的には、文献において報告されたADCは、抗原結合性部分、例えば、抗体分子につき3～4個以下の薬物分子を含有する（例えば、Charl、2008、Acc Chem Res 41: 98～107を参照）。特に、ADCの凝集により、薬物及びリンカーの両方が疎水性であった場合、より高い薬物対抗体比（「DAR」）を得る試みは、多くの場合失敗した（Kingら、2002、J Med Chem 45: 4336～4343；Hollanderら、2008、Bioconjugate Chem 19: 358～361；Burkeら、2009 Bioconjugate Chem 20: 1242～1250）。多くの事例において、3～4よりも高いDARは、効力増加の手段として有益となることができた。細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤が疎水性の性質である事例において、ADC凝集低下の手段として相対的に親水性のリンカーを選択することが望ましい場合があり、これは特に、3～4を超えるDARが望まれる事例において当てはまる。よって、ある特定の実施形態では、リンカーは、貯蔵及び／又は使用におけるADCの凝集を低下させる化学的部分を取り込む。リンカーは、荷電基又は生理的pH下で荷電されるようになる基のような極性又は親水性基を取り込んで、ADCの凝集を低下させることができる。例えば、リンカーは、生理的pHで脱プロトン化させる塩若しくは基、例えば、カルボン酸塩、又はプロトン化させる塩若しくは基、例えば、アミンのような荷電基を取り込むことができる。

40

50

【0284】

抗体への多数の細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤の連結に使用され得る、20もの高さのDARを生じることが報告された例示的な多価リンカーは、WO2009/073445；WO2010/068795；WO2010/138719；WO2011/120053；WO2011/171020；WO2013/096901；WO2014/008375；WO2014/093379；WO2014/093394；WO2014/093640に記載されており、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0285】

特定の実施形態では、貯蔵又は使用におけるADCの凝集は、分子ふるいクロマトグラフィー（SEC）によって決定される場合、約10%未満である。特定の実施形態では、貯蔵又は使用におけるADCの凝集は、分子ふるいクロマトグラフィー（SEC）によって決定される場合、約5%未満、約4%未満、約3%未満、約2%未満、約1%未満、約0.5%未満、約0.1%未満又はさらにより低い値のような、10%未満である。

【0286】

5.6.3. ABBV-399

本明細書を通して記載されている通り、ABBV-399は、バリンシトルリン（vc）リンカーを介して強力な細胞毒モノメチルオーリスタチンE（MMAE）にコンジュゲートされたcMet標的抗体ABT-700（PR-1266688、h224G11）で構成されるADCである。ABBV-399は、3.1のDARにより、第1相臨床試験（実施例16を参照）において使用された。

【0287】

代替的な実施形態では、ABBV-399は、3.0の平均DARに対応する、1:1のE2/E4比で使用され得る。換言すると、ABBV-399は、1:1比のE2及びE4精製画分の抗体薬物複合体を含む組成物として使用される。

5.6.4. ABT-700 PBD

ABT-700（S238C）-PBD（Kabataナンバリング）は、ABT-700（S239C）-PBD（Euナンバリング）と同じであり、cys操作されたmAb ABT-700にコンジュゲートされた2個のPBD薬物-リンカー分子で構成される。コンジュゲーション過程は、操作された鎖間ジスルフィドの定量的還元からなる。次いで、還元混合物が精製されて、過剰な試薬及びその副産物を除去し、続いて鎖間ジスルフィドの定量的酸化、次いで過剰なPBD薬物-リンカーとのコンジュゲーションが為される。クエンチング後に、反応混合物は精製され、バッファー交換されて、ABT-700（S238C）-PBDを生じる。反応パラメータが同定されて、>80%DAR2薬物ローディングを有するコンジュゲートをもたらした。

【0288】

S238C突然変異（Kabataナンバリング）（EuナンバリングでのS239C突然変異に等しい）を保有するABT-700 PBDの配列を次に示す（CDRは下線が引かれ、ナンバリングシステムはKabataである；S238C突然変異は、C（太字、下線及び斜体）によって表される：

【0289】

アミノ酸配列（1群当たり10AA、1行当たり5群）

重鎖（配列番号171）（下線が引かれる；CDR配列は、出現順にそれぞれ配列番号173～175として開示）：

【0290】

10

20

30

40

【化 4 9】

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYIFT AYTMHWVRQA PGQGLEWMGW 50
 IKPNNGLAN Y AQKFQGRVTM TRDTSISTAY MELSRLRSDD TAVYYCARSE 100
 ITTEFDYWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150
 FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI 200
 CNVNHKPSNT KVDKRVEPKS CDCHCPPCPA PELLGGP C V F LFPPKPKDTL 250
 MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR 300
 VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL 350
 PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDSD 400
 GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMEHA LHNHYTQKSL SLSPG 445

【0 2 9 1】

10

軽鎖（配列番号 1 7 2）（下線が引かれる；C D R 配列は、出現順にそれぞれ配列番号 1 7 6～1 7 8 として開示）：

【0 2 9 2】

【化 5 0】

DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSESVD SYANSFLHWY QQKPGQPPKL 50
 LIYRASTRES GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCQQSKEDPL 100
 TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVCLL NNFYPREAKV 150
 QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL S TLTLSKADY EKHKVYACEV 200
 THQGLSSPVT KSFNRGEC 218

【0 2 9 3】

20

5. 7. 抗 c M e t 抗体薬物複合体を作製する方法

本明細書に記載されている A D C は、周知の化学を使用して合成され得る。選択される化学は、とりわけ、細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤、リンカー、及び抗体へのリンカーの取り付けに使用される基の同一性に依存する。一般に、式（I）に従う A D C は、次のスキームに従って調製され得る：



（式中、D、L、Ab、XY 及び n は、以前に定義された通りであり、R^x 及び R^y は、上に記す通り、互いと共有結合連結を形成することができる相補的な基を表す）。

【0 2 9 4】

基 R^x 及び R^y の同一性は、抗体へのシントンドー Lー R^x の連結に使用された化学に依存する。一般に、使用される化学は、抗体の統合性、例えば、その標的に結合するその能力を変更するべきではない。好ましくは、コンジュゲートされた抗体の結合特性は、コンジュゲートされていない抗体の結合特性に密接に似ている。抗体のような生物学的分子に分子をコンジュゲートするための種々の化学及び技法は、本技術分野で公知であり、特に、抗体に対するものは周知である。例えば、Amonら「Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy」in: Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy、Reisfeldら編、Alan R. Liss、Inc.、1985；Hellstromら「Antibodies For Drug Delivery」in: Controlled Drug Delivery、Robinsonら編、Marcel Dekker、Inc.、第2版、1987；Thorpe「Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review」in: Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications、Pincheraら編、1985；「Analysis, Results, and Future Prospective of the Therapeutic Use of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy」in: Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy、Baldwinら編、Academic Press、1985；Thorpe

30

40

50

ら、1982、Immunol. Rev. 62:119~58; PCT公開WO89/12624を参照されたい。これらの化学のいずれが、抗体へのシントンの連結に使用されてもよい。

【0295】

アクセスできるリジン残基へのシントンの連結に有用な多数の官能基 R^x 及び化学は、公知であり、例であって限定ではなく、NH₂-エステル及びイソチオシアネートを含む。

【0296】

システイン残基のアクセスできる遊離スルフヒドリル基へのシントンの連結に有用な多数の官能基 R^x 及び化学は、公知であり、例であって限定ではなく、ハロアセチル及びマレイミドを含む。

10

【0297】

しかし、コンジュゲーション化学は、利用できる側鎖基に限定されない。アミンのような側鎖は、アミンに適切な小分子を連結することにより、ヒドロキシルのような他の有用な基に変換され得る。この戦略は、抗体のアクセスできるアミノ酸残基の側鎖に多機能性小分子をコンジュゲートすることにより、抗体における利用できる連結部位の数の増加に使用され得る。そこで、このような「変換された」官能基へのシントンの共有結合による連結に適した官能基 R^x は、シントンに含まれる。

【0298】

抗体は、コンジュゲーションのためのアミノ酸残基を含むように操作されてもよい。ADCの文脈において薬物のコンジュゲートに有用な非遺伝的コードアミノ酸残基を含むように抗体を操作するためのアプローチは、非コードアミノ酸へのシントンの連結に有用な化学及び官能基と同様に、Axupら、2012、Proc Natl Acad Sci USA. 109(40):16101~16106に記載されている。

20

【0299】

典型的には、シントンは、例えば、アクセスできるリジン残基の一級アミノ基又はアクセスできるシステイン残基のスルフヒドリル基を含む、抗体のアミノ酸残基の側鎖に連結される。遊離スルフヒドリル基は、鎖間ジスルフィド結合を還元することにより得ることができる。

【0300】

R^y がスルフヒドリル基である（例えば、 R^x がマレイミドである場合）連結のため、抗体は一般に先ず、十分に又は部分的に還元されて、システイン残基間の鎖間ジスルフィド架橋を破壊する。例示的な抗体ABT-700のために、スルフヒドリル基へのコンジュゲーションに適した基を含む薬物-リンカー-シントンの取り付けのために還元され得る特異的システイン残基及び鎖間ジスルフィド架橋は、例であって限定ではなく、本明細書に開示されているABT-700のヒトIgG₁重鎖における残基C221、C223、C225及びC228、並びにヒトIgG₁軽鎖における残基C218を含む。

30

【0301】

ジスルフィド架橋に関与しないシントン取り付けのためのシステイン残基は、1個以上のコドンの突然変異によって、抗体において操作され得る。このような不對システインは、コンジュゲーションに適したスルフヒドリル基をもたらし。操作されたシステインの取り込みに好まれる位置は、例であって限定ではなく、ヒトIgG₁重鎖における位置S112C、S113C、A114C、S115C、A176C、S180C、S252C、V286C、V292C、S357C、A359C、S398C、S428C（Kabattナンバリング）、及びヒトIgG₁軽鎖における位置V110C、S114C、S121C、S127C、S168C、V205C（Kabattナンバリング）を含む（例えば、米国特許第7,521,541号、米国特許第7,855,275号及び米国特許第8,455,622号を参照）。

40

【0302】

当業者であれば認められる通り、調製物中の一部の抗体が1個の連結された薬剤を含有

50

し、一部は2個、一部は3個等（また、一部は0個）を含有するよう、ADC調製物が不均一な性質となるように、抗体分子に連結される細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤の数は変動し得る。不均一性の程度は、とりわけ、細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤の連結に使用される化学に依存する。例えば、抗体が還元されて、取り付けのためのスルフヒドリル基を生じる場合、1分子当たりゼロ、2、4、6又は8個の連結された薬剤を有する抗体の不均一混合物が産生されることが多い。さらに、取り付け化合物のモル比を限定することにより、1分子当たりゼロ、1、2、3、4、5、6、7又は8個の連結された薬剤を有する抗体が産生されることが多い。よって、文脈に応じて、記述された薬物抗体比（DAR）が、一群の抗体の平均となり得ることが理解される。例えば、「DAR4」は、特異的DARピークを単離するための精製に付されていないADC調製物を指し、抗体当たりの取り付けられた異なる数の細胞分裂阻害性及び／又は細胞傷害性薬剤（例えば、抗体当たり0、2、4、6、8個の薬剤）を有するADC分子の不均一混合物を含むが、4の平均薬物対抗体比を有する。同様に、「DAR8」は、平均薬物対抗体比が8である、不均一ADC調製物を指す。

10

【0303】

不均一ADC調製物は、例えば、疎水性相互作用クロマトグラフィー（「HIC」）によって処理されて、目的の指定のDAR（又は2種以上の指定のDARの混合物）を有するADCが濃縮された調製物を生じ得る。斯かる濃縮された調製物は、本明細書において、「EX」として設計され、式中、「E」は、ADC調製物が処理されており、特異的DARを有するADCが濃縮されていることを示し、「X」は、ADC分子当たりの連結された細胞分裂阻害性及び／又は細胞傷害性薬剤の数を表す。2種の特異的DARを有するADCの混合物が濃縮された調製物は、「EX／EY」と命名され、3種の特異的DARの場合は「EX／EY／EZ」等と命名され、式中、「E」は、ADC調製物が、指定のDARを濃縮するように処理されていることを示し、「X」、「Y」及び「Z」は、濃縮されたDARを表す。具体例として、「E2」は、ADC分子当たりの連結された2個の細胞分裂阻害性及び／又は細胞傷害性薬剤を有するADCを主に含有するように濃縮されたADC調製物を指す。「E4」は、ADC分子当たりの連結された4個の細胞分裂阻害性及び／又は細胞傷害性薬剤を有するADCを主に含有するように濃縮されたADC調製物を指す。「E2／E4」は、一方がADC分子当たりの連結された2個の細胞分裂阻害性及び／又は細胞傷害性薬剤を有し、もう一方がADC分子当たりの連結された4個の細胞分裂阻害性及び／又は細胞傷害性薬剤を有する、2種のADC集団を主に含有するように濃縮されたADC調製物を指す。

20

30

【0304】

本明細書において、濃縮された「E」調製物は一般に、記述されたDAR ADCにおいて少なくとも約80%純粋であるが、少なくとも約85%、90%、95%、98%又はさらにより高い純度のような、より高いレベルの純度が入手可能で望ましい場合がある。例えば、「EX」調製物は一般に、ADC分子当たりの連結されたX個の細胞分裂阻害性及び／又は細胞傷害性薬剤を有するADCにおいて少なくとも約80%純粋である。例えば、「EX／EY」調製物のような「高次」濃縮調製物のため、ADC分子当たりの連結されたX及びY個の細胞分裂阻害性及び／又は細胞傷害性薬剤を有するADCの合計は一般に、調製物における総ADCの少なくとも約80%を含む。同様に、濃縮された「EX／EY／EZ」調製物において、ADC分子当たりの連結されたX、Y及びZ個の細胞分裂阻害性及び／又は細胞傷害性薬剤を有するADCの合計は、調製物における総ADCの少なくとも約80%を含む。

40

【0305】

純度は、本技術分野で公知の通り、種々の方法によって評価され得る。具体例として、ADC調製物は、HPLC又は他のクロマトグラフィーにより解析され、純度は、結果としてのピークの曲線下面積を解析することにより評価され得る。ADC調製物の純度の評価に用いられ得る特異的クロマトグラフィー方法は、実施例6に提供されている。

【0306】

50

図 2 は、3. 1 の D A R を得るために使用される過程 I を例証する。図 3 は、1 : 1 の E 2 / E 4 比を得るために使用された過程 I I を例証する。

【0307】

4 の平均 D A R を有するヒト化抗体 h u M 2 5 を含む A D C の不均一混合物、並びに 2 及び 4 個の連結された薬剤を含有する高度に精製された調製物を得るための特異的方法は、実施例セクションに提供されている。このような特異的方法は、他の抗 c M e t 抗体、リンカー、及び／又は細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤を含む、不均一及び／又は均一 A D C を得るための慣例的な技能を使用して修飾され得る。

【0308】

A B T - 7 0 0 への v c M M A E のコンジュゲーション後に、追加的な過程ステップが使用されて、およそ 5 からおよそ 3 へと平均薬物対抗体比 (D A R) を低下させ、これにより、より少ない M M A E 分子が抗体にコンジュゲートされたより均一な薬物産物を生じる。この戦略が実行されて、A B B V - 3 9 9 に取り付けられた薬物分子の数を低下させたが、高次の薬物分子は、毒性に不釣り合いに寄与し得るため、このような低下は、その忍容性を改善し得る。

【0309】

5. 8. 組成物

本明細書に記載されている A D C は、A D C 並びに 1 種以上の担体、賦形剤及び／又は希釈剤を含む組成物の形態であってもよい。組成物は、獣医学用途又はヒトにおける医薬品用途のような特異的用途のために製剤化され得る。組成物の形態 (例えば、乾燥粉末、液体製剤等) 並びに使用される賦形剤、希釈剤及び／又は担体は、抗体及び／又は A D C の意図される用途に、また、治療用途では投与機序に依存する。

【0310】

治療用途のため、組成物は、薬学的に許容される担体を含む滅菌された医薬組成物の一部として供給され得る。この組成物は、いずれか適した形態となることのできる (患者へのその所望の投与方法に応じて)。医薬組成物は、経口、経皮的、皮下、鼻腔内、静脈内、筋肉内、腫瘍内、くも膜下腔内、外用又は局所的のような種々の経路によって患者に投与され得る。いずれか所与の事例における投与に最も適した経路は、特定の抗体及び／又は A D C、対象、並びに疾患の性質及び重症度、並びに対象の身体的状態に依存する。典型的には、医薬組成物は、静脈内又は皮下投与される。

【0311】

医薬組成物は、用量当たりの所定量の本明細書に記載されている抗体及び／又は A D C を含有する単位剤形で簡便に提示され得る。単位用量に含まれる抗体及び／又は A D C の含量は、治療されている疾患と共に、本技術分野で周知の通りの他の因子に依存する。斯かる単位投薬量は、単一投与に適した抗体及び／又は A D C の量を含有する凍結乾燥された乾燥粉末の形態であってもよく、又は液体の形態であってもよい。乾燥粉末単位剤形は、投与に有用なシリンジ、適した含量の希釈剤及び／又は他の構成成分を有するキットに包装され得る。液体形態の単位投薬量は、単一投与に適した抗体及び／又は A D C の含量を予め充填したシリンジの形態で簡便に供給され得る。

【0312】

医薬組成物は、複数投与に適した A D C の含量を含有するバルク形態で供給されてもよい。

【0313】

医薬組成物は、所望の程度の純度を有する抗体及び／又は A D C を、本技術分野で典型的に用いられる任意選択的な薬学的に許容される担体、賦形剤又は安定剤 (これらは全て本明細書において、「担体」と称される)、すなわち、緩衝剤、安定化剤、保存料、等張化剤 (i s o t o n i f i e r)、非イオン性洗剤、抗酸化剤及び他の多種多様な添加剤と混合することにより、凍結乾燥された製剤又は水溶液としての貯蔵のために調製され得る。R e m i n g t o n ' s P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s、第 1 6 版 (O s o l 編、1 9 8 0) 及び R e m i n g t o n : T h e S c i e n c e a

10

20

30

40

50

nd Practice of Pharmacy、第22版(Allen、Lloyd V. Jr. 編集、2012)を参照されたい。斯かる添加剤は、用いられる投薬量及び濃度において、レシピエントにとって無毒性となるべきである。

【0314】

緩衝剤は、タンパク質を安定化する範囲内でのpHの維持に役立つ。緩衝剤は、多種多様な濃度で存在し得るが、典型的に、約2mM～約50mMの範囲の濃度で存在する。本開示による使用に適した緩衝剤は、クエン酸塩バッファー(例えば、クエン酸一ナトリウム-クエン酸二ナトリウム混合物、クエン酸-クエン酸三ナトリウム混合物、クエン酸-クエン酸一ナトリウム混合物等)、コハク酸塩バッファー(例えば、コハク酸-コハク酸一ナトリウム混合物、コハク酸-水酸化ナトリウム混合物、コハク酸-コハク酸二ナトリウム混合物等)、酒石酸塩バッファー(例えば、酒石酸-酒石酸ナトリウム混合物、酒石酸-酒石酸カリウム混合物、酒石酸-水酸化ナトリウム混合物等)、フマル酸塩バッファー(例えば、フマル酸-フマル酸一ナトリウム混合物、フマル酸-フマル酸二ナトリウム混合物、フマル酸一ナトリウム-フマル酸二ナトリウム混合物等)、グルコン酸塩バッファー(例えば、グルコン酸-グルコン酸ナトリウム混合物、グルコン酸-水酸化ナトリウム混合物、グルコン酸-グルコン酸カリウム混合物等)、シュウ酸塩バッファー(例えば、シュウ酸-シュウ酸ナトリウム混合物、シュウ酸-水酸化ナトリウム混合物、シュウ酸-シュウ酸カリウム混合物等)、乳酸塩バッファー(例えば、乳酸-乳酸ナトリウム混合物、乳酸-水酸化ナトリウム混合物、乳酸-乳酸カリウム混合物等)及び酢酸塩バッファー(例えば、酢酸-酢酸ナトリウム混合物、酢酸-水酸化ナトリウム混合物等)のような、有機及び無機酸の両方並びにそれらの塩を含む。その上、リン酸塩バッファー、ヒスチジンバッファー及びTrisのようなトリメチルアミン塩が使用され得る。

【0315】

保存料が添加されて微生物成長を遅らせることができ、保存料は、約0.2%～1%(w/v)の範囲の量で添加され得る。本開示による使用に適した保存料は、フェノール、ベンジルアルコール、メタクレゾール、メチルパラベン、プロピルパラベン、オクタデシルジメチルベンジルアンモニウムクロライド、ベンザルコニウム(benzalconium)ハライド(例えば、塩化物、臭化物及びヨウ化物)、ヘキサメトニウムクロライド、及びメチル又はプロピルパラベンのようなアルキルパラベン、カテコール、レゾルシノール、シクロヘキサノール及び3-ペンタノールを含む。「安定剤」として公知の場合がある等張化剤(Isotonicifier)が添加されて、本開示の液体組成物の等張性を確実にすることができ、等張化剤は、多価糖アルコール、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、ソルビトール及びマンニトールのような三価又はより高級の糖アルコールを含む。安定剤は、機能が増量剤から、治療剤を可溶化する又は変性若しくは容器壁への粘着性の防止に役立つ添加剤に及び得る賦形剤の広範なカテゴリーを指す。典型的な安定剤は、多価糖アルコールとなることができる(上に列挙)；アルギニン、リジン、グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アラニン、オルニチン、L-ロイシン、2-フェニルアラニン、グルタミン酸、スレオニン等のようなアミノ酸、イノシトールのようなシクリトールを含む、ラクトース、トレハロース、スタキオース、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、リビトール、ミオイノシトール、ガラクトース、グリセロールその他のような有機糖又は糖アルコール；ポリエチレングリコール；アミノ酸ポリマー；ウレア、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及びチオ硫酸ナトリウムのような含硫還元剤；低分子量ポリペプチド(例えば、10残基以下のペプチド)；ヒト血清アルブミン、ウシ血清アルブミン、ゼラチン又は免疫グロブリンのようなタンパク質；ポリビニルピロリドン単糖(キシロース、マンノース、フルクトース、グルコースのような)；二糖(ラクトース、マルトース、スクロース及びトレハロースのような)；及び三糖(trisaccharide)(ラフィノースのような)；及び多糖(デキストランのような)のような親水性ポリマー。安定剤は、ADCの重量当たり0.5～10重量%の範囲の量で存在し得る。

10

20

30

40

50

【0316】

非イオン性界面活性物質又は洗剤（「湿潤剤」としても公知）が添加されて、表面への吸着を低下させ、糖タンパク質の可溶化に役立つと共に、タンパク質を変性させることなく製剤を剪断面ストレスにも曝露させる、攪拌誘導性凝集から糖タンパク質を保護することができる。適した非イオン性界面活性物質は、ポリソルベート（20、80等）、ポロキサマー（184、188等）及びプルロニックポリオールを含む。非イオン性界面活性物質は、約0.05mg/mL～約1.0mg/mL、例えば、約0.07mg/mL～約0.2mg/mLの範囲内で存在し得る。

【0317】

追加的な多種多様な賦形剤は、増量剤（例えば、デンプン）、キレート剤（例えば、EDTA）、抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸、メチオニン、ビタミンE）及び共溶媒を含む。

【0318】

静脈内注入による投与に適した水性組成物の特異的で例示的な実施形態は、20mg/mL抗cMet ADC、10mMヒスチジンバッファー、pH6.0、7%（w/v）スクロース、0.03%（w/v）ポリソルベート80を含む。組成物は、5.2mLの滅菌水又は注射若しくは注入に適した他の溶液（例えば、0.9%生理食塩水、リンゲル溶液、乳酸リンゲル溶液等）による再構成後に、上述の水性組成物をもたらす、凍結乾燥された粉末の形態であってもよい。組成物のこの実施形態又は他の実施形態は、抗cMet ADCの単一投与に適した組成物の含量を予め充填された、注射及び／又は注入に適したシリンジ又は他のデバイスの形態となることもできる。

【0319】

一実施形態では、組成物は、1：1比の精製されたE1及びE4画分においてABBV-399を含む。斯かる画分は、実施例2及び3の方法を含む、ADCを精製するための本技術分野で公知のいずれかの方法によって得ることができる。一実施形態では、組成物は、0～10の範囲内のDARを有するABBV-399を含む。別の実施形態では、組成物は、1～4の範囲内のDARを有するABBV-399を含む。別の実施形態では、組成物は、2～4の範囲内のDARを有するABBV-399を含む。別の実施形態では、組成物は、約3.1のDARを有するABBV-399を含む。別の実施形態では、組成物は、約3.0のDARを有するABBV-399を含む。

【0320】

5.9. 使用方法

以前に記述された通り、種々の固形腫瘍に関して、cMetは発現／過剰発現される。本明細書に提供されるデータは、抗cMet ADCが、インビボでcMet発現／過剰発現腫瘍に対し強力な抗腫瘍活性を発揮することを実証する。したがって、ADC及び／又はADCを含む医薬組成物は、治療的に使用されて、cMet発現（すなわち、cMet＋腫瘍）及びcMet過剰発現腫瘍（すなわち、cMet＋／過剰発現腫瘍）を治療することができる。

【0321】

一般に、この方法は、治療利益をもたらすのに有効な抗cMet ADCの量を、cMet発現又はcMet過剰発現腫瘍を有するヒト患者に投与するステップが関与する。細胞におけるcMet受容体タンパク質の存在及び／又は発現レベルを評価するための、当業者に公知のいずれかの方法が使用され得る。一実施形態では、cMetレベルは膜性である。別の実施形態では、cMetレベルは細胞質性である。別の実施形態では、全体的cMet発現レベルが測定される。cMet発現レベルを決定するための好まれる方法は、実施例17に詳細に記載されており、本明細書において、「cMet ABBV-ADC染色プロトコール」と称される。H-スコア（0～300）及びIHCスコア（0、1＋、2＋及び3＋）は、本技術分野の当業者である病理学者にとって公知の方法に基づき評価される。一実施形態では、H-スコア<150及び／又はIHCスコア0及び1＋を有する患者が、治療に選択される。一実施形態では、H-スコア≥150及び／又はIHC

Cスコア2+及び3+を有する患者が、治療に選択される。

【0322】

本開示のADC治療に選択される患者は、cMet発現腫瘍を有する患者及びcMet過剰発現腫瘍を有する患者を含み、そのような腫瘍として、いずれかの固形腫瘍（HGFを過剰発現する、及び／又はHGF／cMetシグナリング若しくは発現の異常活性化を有する腫瘍も含む）が挙げられるがこれに限定されない。さらなる具体例として、次のものが挙げられる：肺がん；乳がん（例えば、浸潤性腺管癌）；頭頸部がん；膵がん；胃癌；結腸直腸がん（結腸直腸がん肺転移を含む）；卵巣がん（例えば、漿液性腺癌）；胃がん；腎臓がん（例えば、乳頭状腎細胞癌、明細胞がん、遺伝性乳頭状腎細胞癌のような腎細胞がん）；副腎がん；胃／食道がん；髄芽腫；神経膠腫；肝臓がん（例えば、肝細胞癌（進行型、切除不能HCCを含む））；前立腺がん（転移性又は非転移性）；黒色腫；唾液腺腫瘍；肉腫；子宮頸部がん；粘液性脂肪肉腫；副甲状腺（parathyroid）の腺癌；子宮内膜がん；類上皮細胞中皮腫；虫垂癌；杯細胞癌；印環特色を有する転移性拡散型胃腺癌；未分化大細胞リンパ腫（ALCL）；本明細書に記載されているがんの進行型、再発型、不応性サブタイプが挙げられるがこれらに限定されない、いずれかの進行型悪性病変。

10

【0323】

肺がんは、異なるシステムを使用して分類され得る。あるシステムにおいて、肺がんは、腺癌（混合型、腺房、乳頭状、固形、微小乳頭状（micropapillary）、鱗状非粘液性及び鱗状粘液性）、扁平上皮癌、大細胞癌（例えば、非小細胞肺がん又はNSCLC（例えば、進行型又は非進行型、LCNEC、LCNEM、NSCLC-特定不能（NOS）／腺扁平上皮癌、肉腫様癌、腺扁平上皮癌及び大細胞神経内分泌癌）；及び小細胞肺がん／癌又はSCLC））を含む。

20

【0324】

あるいは、異なるシステムにおいて、肺がんは、前浸潤性病変、最小浸潤性腺癌及び浸潤性腺癌（浸潤性粘液性腺癌、粘液性BAC、コロイド、胎児（低及び高グレード）及び腸内）へと分類され得る。

【0325】

より頻繁には、肺がんは、小細胞肺がん（「SCLC」）又は非小細胞肺がん（「NSCLC」）のいずれかとしてカテゴリー化され得る。NSCLCは、扁平上皮又は非扁平上皮としてさらにカテゴリー化され得る。非扁平上皮NSCLCの例は、腺癌である。

30

【0326】

がんは、新たに診断され、治療に対しナイーブとなり得る、又は再発型、不応性、若しくは再発型かつ不応性、若しくは転移若しくは転移性形態のcMet発現若しくはcMet過剰発現腫瘍となり得る。本開示の実施例14に実証される通り、他の標的化又は非標的化化学療法に対し抵抗性を示すcMet過剰発現腫瘍は、ABBV-399に対する感受性を保持する。

【0327】

さらに、図12Cに示す通り、抗cMet抗体ABT-700による治療後に最終的に再成長したcMet過剰発現腫瘍は、抗cMet ADC、ABBV-399による再治療に対する感受性を維持した。したがって、本明細書に記載されている抗cMet ADCは、cMet過剰発現腫瘍の治療に向けた現在の標的化及び非標的化アプローチを上回る著しい利益をもたらす。

40

【0328】

抗cMet ADCは、単独で（単独療法）投与されてもよく、又は他の抗がん療法及び／又は標的化に対し補助的に投与されても、若しくは他の非標的化抗がん剤と共に投与されてもよい。抗cMet ADC単独療法として投与される場合、1種以上の抗cMet ADCが使用され得る。ある特定の実施形態では、抗cMet ADCは、cMetにおけるADCによって認識されるエピトープとは異なるエピトープを認識する抗cMet抗体と併せて投与される。これを行って、例えば、cMet受容体の内部移行を刺激す

50

ることができる。あるいは、正常組織における ABBV-399 の活性に伴う可能な毒性を低下させる試みにおいて、正常組織における内在性 cMet を「遮断」するために、ABBV-700 は、ABBV-399（又は別の抗 cMet ADC）に先立ち与えられてよい。

【0329】

別の実施形態では、抗 cMet ADC は、cMet 内の 2 種の異なる非重複エピトープを認識する。二価バイパトープ抗体を保有する ADC としても公知の斯かる ADC は、一価抗体を上回るいくつかの利点を有し得る。例えば、斯かる ADC は、cMet 受容体クラスター形成を誘導することができ、これは次いで、頑強な内部移行、リソソーム輸送及び分解を促進し、これにより、細胞質への ADC の薬物部分の放出と共に、バスター効果のためのその利用能を改善することができる。

10

【0330】

単独療法として投与されるか、又は他の治療法に対し補助的に投与されるか若しくは他の薬剤と共に投与されるかにかかわらず、全体的治療レジメンが治療利益をもたらすように、抗 cMet ADC の量が投与される。治療利益とは、患者におけるがんを治療するための抗 cMet ADC の使用が、治療法なし（適切な場合）又は公知標準治療と比較して、いずれか実証される臨床利益をもたらすことを意味する。臨床利益は、当業者にとって公知のいずれかの方法によって評価され得る。一実施形態では、臨床利益は、客観的奏効率（ORR）（RECIST バージョン 1.1 を使用して決定）、応答の持続時間（DOR）、無増悪生存（PFS）及び／又は全生存（OS）に基づき評価される。一部の
実施形態では、完全奏効が、治療利益を示す。一部の実施形態では、部分応答が、治療利益を示す。一部の実施形態では、安定疾患が、治療利益を示す。一部の実施形態では、全生存の増加が、治療利益を示す。一部の実施形態では、治療利益は、疾患進行までの時間における改善及び／又は症状若しくはクオリティオブライフにおける改善を構成し得る。他の実施形態では、治療利益は、疾患管理の期間増加と言い換えることができないが、むしろ、改善されたクオリティオブライフをもたらす著しく低下した症状負荷と言い換えることができる。当業者には明らかな通り、治療利益は、単独で（単独療法）、又は他の抗がん療法及び／又は標的化若しくは非標的化抗がん剤に対し補助的に又はこれと共に、抗 cMet ADC を使用して観察され得る。治療利益を評価するための優先的方法は、ABBV-399 による第 1 相臨床試験において使用される通り、実施例に詳細に記載されて
いる。

20

30

【0331】

典型的には、治療利益は、がんのための新たな治療に対する応答を測定するように設計された標準臨床検査を使用して評価される。本明細書に記載されている抗 cMet ADC の治療利益を評価するため、次の検査の 1 種又は組合せが使用され得る：（1）固形癌効果判定基準（RECIST）バージョン 1.1（詳細については、実施例 16 を参照）、（2）米国東海岸がん臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group）（ECOG）活動状態、（3）免疫関連の応答判断基準（irRC）、（4）腫瘍抗原の評価によって評価可能な疾患、（5）検証される患者報告転帰尺度、及び／又は（6）全生存及び無増悪生存のためのカプランマイヤー推定。

40

【0332】

表 3 に示す活動状態の ECOG 尺度は、自分自身の面倒を見るその能力、日常の活動及び身体能力の観点からの患者の機能レベルを表すために使用される。尺度は、現在は ECOG-ACRIN がん研究グループの一部である米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）によって開発され、1982 年に発表された。

【0333】

【表 5】

表 3	
グレード	ECOG 活動状態
0	十分に活動でき、発病前の動作が全て制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能であり、軽作業又は座って行う作業、例えば軽い家事、事務作業は行うことができる。
	歩行可能で、自分の身の回りのことは全て可能だが、いかなる作業活動もできない。覚醒時間の 50%超は起き上がって動き回れる
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。覚醒時間の 50%超をベッド又は椅子で過ごす。
4	まったく動けない。自分の身の回りのことはまったくできない。完全にベッド又は椅子で過ごす。
5	死亡

10

20

【0334】

腫瘍負荷の変化の評価は、がん療法薬の臨床評価の重要な特色である。腫瘍縮小（客観的応答）及び疾患進行発生までの時間の両方が、がん臨床治験における重要なエンドポイントである。RECIST（固形癌効果判定基準）として公知の標準化応答判断基準は、2000年に発表された。アップデート（RECIST 1.1）は、2009年に公開された。RECIST判断基準は典型的に、客観的応答が一次試験エンドポイントである臨床治験と共に、安定疾患、腫瘍進行又は進行までの時間解析の評価が行われる治験において使用されるが、その理由として、これらの転帰尺度が、解剖学的腫瘍負荷及び治験経過にわたるその変化の評価に基づくことが挙げられる。表4は、本明細書に記載されている抗cMet ADCのような試験薬物に対する客観的腫瘍応答の決定に使用される応答判断基準の定義を提供する。

30

【0335】

【表 6】

表 4	
応答	判断基準
完全奏効 (CR)	全標的病変の消失。いかなる病理学的リンパ節(標的であれ非標的であれ)も、<10mm まで短軸が低下していなければならない。
部分応答 (PR)	参照としてベースライン和直径を用いた、標的病変の直径の和の少なくとも 30%減少。
進行性疾患 (PD)	参照として試験における最小和(これは、試験における最小である場合、ベースライン和を含む)を用いた、標的病変の直径の和の少なくとも 20%増加。20%の相対的増加に加えて、和は、少なくとも 5mm の絶対的増加も実証しなければならない(注記:1 個以上の新たな病変の出現も、進行と考慮される)。
安定疾患 (SD)	参照として試験最中の最小和直径を用いた、PR の認定に十分な縮小も、PD の認定に十分な増加もない。

10

20

【0336】

本明細書に記載されている抗 c M e t A D C の治療利益の決定に使用され得る二次転帰尺度は、客観的奏効率 (O R R)、無増悪生存 (P F S)、全体応答期間 (D O R) 及び応答深度 (D p R) を含む。O R R は、完全奏功 (C R) 又は部分応答 (P R) を達成する参加者の比率として定義される。P F S は、抗 c M e t A D C の第 1 の用量の日付から、疾患進行又は死亡のどちらか先に起こる方までの時間として定義される。D O R は、参加者の初期 C R 又は P R から、疾患進行時までの時間として定義される。D p R は、ベースライン腫瘍量と比較した、最大応答ポイントで観察される腫瘍縮小のパーセンテージとして定義される。O R R 及び P F S の両方のための臨床エンドポイントは、上述の R E C I S T 1. 1 判断基準に基づき決定され得る。

30

【0337】

抗体に基づくがん療法のような免疫療法剤に対する応答の十分な特徴付け及び決定に使用され得る判断基準の別のセットは、2009年に固形腫瘍の測定のために開発され、2013年にアップデートされた、免疫関連の応答判断基準 (i r R C) である (これらのそれぞれの全体が参照により本明細書に組み込まれる、W o l c h o k ら、C l i n . C a n c e r R e s . 2009 ; 15 (23) : 7412 ~ 7420 及び N i s h i n o ら、C l i n . C a n c e r R e s . 2013 ; 19 (14) : 3936 ~ 3943)。アップデートされた i r R C 判断基準は典型的に、免疫療法剤 (例えば、抗 P D 1 抗体) の効果の評価に使用され、表 5 に従って応答を定義する。

40

【0338】

【表 7】

表5	
応答	判断基準
完全奏効 (CR)	4週間以上あげた2回連続した観察における全標的病変の消失
部分応答 (PR)	参照としてベースライン和直径を用いた、標的病変の最長直径の和の少なくとも30%減少。
進行性疾患 (PD)	参照として試験における最小和(これは、試験における最小である場合、ベースライン和を含む)を用いた、標的病変の直径の和の少なくとも20%増加(注記:1個以上の新たな病変の出現は、進行と考慮されない。新たな病変の測定は、測定の和に含まれる)。
安定疾患 (SD)	参照として試験最中の最小和直径を用いた、PRの認定に十分な縮小も、PDの認定に十分な増加もない。

10

20

【0339】

本明細書に記載されている抗cMet ADCの治療利益の評価に使用され得る腫瘍抗原は、Apoe、CD11c、CD40、CD45 (PTPRC)、CD49D (ITGA4)、CD80、CSF1R、CTSD、GZMB、Ly86、MS4A7、PIK3AP1、PIK3CD、CD74、CCL5、CCR5、CXCL10、IFNG、IL10RA1、IL-6、ACTA2、COL7A1、LOX、LRRC15、MCPT8、MMP10、NOG、SERPINE1、STAT1、TGFB1、CTSS、PGF、VEGFA、C1QA、C1QB、ANGPTL4、EGLN、ANGPTL4、EGLN3、BNIP3、AIF1、CCL5、CXCL10、CXCL11、IFI6、PLOD2、KISS1R、STC2、DDIT4、PFKFB3、PGK1、PDK1、AKR1C1、AKR1C2、CADM1、CDH11、COL6A3、CTGF、HMOX1、KRT33A、LUM、WNT5A、IGFBP3、MMP14、CDCP1、PDGFRA、TCF4、TGF、TGFB1、TGFB2、CD11b、ADGRE1 (EMR1、F4/80)、CD86、CD68、MHC-クラスII、CD3、HLA-DR、CD4、CD3、CD5、CD19、CD7、CD8、CD16、TCRαβ、TCRγδ、PD-1、PDL-1、CTLA-4、酸性ホスファターゼ、ACTH、アルカリホスファターゼ、アルファーフェトプロテインCA-125、CA15-3、CA19-9、CA-195、C-212、CA-549、カルシトニン、カテコールアミン、カテプシン-D、CEA、ERBB2 (HER2/neu)、クロモグラニン (chromogranin) -A、c-Myc、EGFR、ERA (エストロゲン受容体アッセイ)、フェリチン、ガストリン、5-HIAA、hCG、アルファーHCG、ベーターHCG、HVA、LDH1-5、NSE (ニューロン特異的エノラーゼ)、腓ポリペプチド、PLAP、PLP、PRA (プロゲステロン受容体A)、プロインスリンC-ペプチド、PSA、SMA、SCC、サイログロブリン、TDT、TPA及びアルファーTSHを含む。これらの抗原は、当業者にとって公知の通り、DNA配列決定技法、RNA配列決定技法、遺伝子チップマイクロアレイ、PCRに基づく方法、フローサイトメトリー又は免疫組織化学的検査方法を使用して、DNA、RNA又はタンパク質レベルで評価され得る。

30

40

50

【0340】

単独療法として、又は他の治療法若しくは薬剤に対し補助的に又はそれと共に投与されるかにかかわらず、cMet 発現及びcMet 過剰発現腫瘍を治療するための本明細書に記載されている抗cMet ADCの使用に起因する1つの例示的な治療利益は、完全奏功である。単独療法として、又は他の治療法若しくは薬剤に対し補助的に又はそれと共に投与されるかにかかわらず、cMet 過剰発現腫瘍に対する本明細書に記載されている抗cMet ADCの使用に起因する別の例示的な治療利益は、部分応答である。

【0341】

検証された患者報告転帰尺度が、特異的報告システムによる各患者によって提示される応答の表示に使用されてもよい。着目される疾患よりもむしろ、斯かる転帰尺度は、慢性状態を管理しながら、保持される機能と関係付けられる。検証された患者報告転帰尺度の非限定的な一例は、米国国立保健研究所のPROMIS（登録商標）（Patient Reported Outcomes Measurement Information System）である。例えば、成人がん患者のためのPROMIS（登録商標）Physical Function Instrumentは、上肢（例えば、器用さ）、下肢（例えば、歩行又は可撓性）及び中心領域（例えば、首、背中の可撓性）が機能するための自己報告された能力を評価することができ、用事を済ますような慣例的な日常の活動も含む。

【0342】

カプラーン-マイヤー曲線（Kaplan及びMeier, J. Am. Stat. Assoc. 1958; 53 (282): 457~481）が、標準治療と比較した、抗cMet 抗体又はADC治療法を受けているがん患者の全生存及び無増悪生存の推定に使用されてもよい。

【0343】

5. 9. 1. 補助的療法

抗cMet ADCは、抗がん特性を有する他の薬剤又は治療に対し補助的に又はそれと共に使用され得る。補助的に使用される場合、抗cMet 及び他の薬剤は、単一の医薬製剤中に一体に製剤化されてもよく、又は製剤化され、単一の協調的投薬レジメン若しくは異なる投薬レジメンのいずれかにおいて別々に投与されてもよい。抗cMet ADCと共に補助的に投与される薬剤は典型的に、ADC及び他の薬剤が有害に影響し合わないように、抗cMet ADCに対し相補的活性を有する。

【0344】

抗cMet ADCと共に補助的に使用され得る薬剤として、アルキル化剤、血管新生阻害剤、抗体、代謝拮抗薬、有糸分裂阻害薬、抗増殖薬、抗ウイルス薬、オーロラキナーゼ阻害剤、ALKキナーゼ阻害剤（例えば、クリゾチニブ（XALKORI（登録商標））、セリチニブ（ZYGADIA（登録商標））及びアレクチニブ（ALECENSA（登録商標））、アポトーシスプロモーター（例えば、Bcl-2ファミリー阻害剤）、デスレセプター経路の活性化因子、Bcr-Ablキナーゼ阻害剤、BiTE（二特異性T細胞誘導）抗体、抗体薬物複合体、生物学的応答修飾因子、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤、細胞周期阻害剤、シクロオキシゲナーゼ2阻害剤、DVD、白血病ウイルス癌遺伝子ホモログ（Erbb2）受容体阻害剤、増殖因子阻害剤、熱ショックタンパク質（HSP）-90阻害剤、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤、ホルモン療法、免疫学的薬、アポトーシスタンパク質の阻害剤（IAP）の阻害剤、インターカレート抗生物質、キナーゼ阻害剤、キネシン阻害剤、Jak2阻害剤、哺乳類ラパマイシン標的阻害剤、マイクロRNA、マイトジェン活性化細胞外シグナル調節キナーゼ阻害剤、多価結合タンパク質、非ステロイド性抗炎症性薬（NSAID）、ポリADP（アデノシン二リン酸）-リボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤、白金化学療法薬、polo様キナーゼ（Plk）阻害剤、ホスホイノシチド-3キナーゼ（PI3K）阻害剤、プロテアソーム阻害剤、プリンアナログ、ピリミジンアナログ、受容体チロシンキナーゼ阻害剤、レチノイド/デルトイド（deltoid）、植物アルカロイド、低分子阻害性リボ核酸（si

RNA)、トポイソメラーゼ阻害剤、ユビキチンリガーゼ阻害剤その他、及びこれらの薬剤の1種以上の組合せが挙げられるがこれらに限定されない。

【0345】

BiTE抗体は、T細胞及びがん細胞に同時に結合することにより、T細胞にがん細胞を攻撃させる二特異性抗体である。続いてT細胞は、標的がん細胞を攻撃する。BiTE抗体の例として、アデカツムマブ(adecatumumab)(Micromet MT201)、ブリナツモマブ(BLINCYTO(登録商標)、Amgen及びOnyx Pharmaceuticals)その他が挙げられる。理論に限定されることなく、T細胞が標的がん細胞のアポトーシスを誘発する機構の1つは、パーフォリン及びグランザイムBを含む細胞溶解性顆粒構成成分のエキソサイトーシスによるものである。

10

【0346】

siRNAは、内在性RNA塩基又は化学修飾されたヌクレオチドを有する分子である。修飾は、細胞活性を消失させないどころか、増加した安定性及び／又は増加した細胞効力を与える。化学修飾の例として、ホスホロチオエート基、2'-デオキシヌクレオチド、2'-OCH₃含有リボヌクレオチド、2'-F-リボヌクレオチド、2'-メトキシエチルリボヌクレオチド、これらの組合せその他が挙げられる。siRNAは、変動的な長さ(例えば、10~200bp)及び構造(例えば、ヘアピン、一本鎖／二本鎖、バルジ、ニック／ギャップ、ミスマッチ)を有することができ、細胞において、活性遺伝子サイレンシングをもたらすようにプロセッシングされる。二本鎖siRNA(dsRNA)は、各鎖に同数のヌクレオチドを有することができる(平滑断端)又は非対称的な末端となることができる(オーバーハング)。1~2ヌクレオチドのオーバーハングは、センス及び／又はアンチセンス鎖に存在することができると共に、所与の鎖の5'及び／又は3'端に存在し得る。

20

【0347】

多価結合タンパク質は、2個以上の抗原結合部位を含む結合タンパク質である。多価結合タンパク質は、3個以上の抗原結合部位を有するように操作され、一般に、天然起源の抗体ではない。用語「多特異性結合タンパク質」は、2個以上の関係した又は無関係の標的に結合することができる結合タンパク質を意味する。二重可変ドメイン(DVD)結合タンパク質は、2個以上の抗原結合部位を含む四価又は多価結合タンパク質結合タンパク質である。斯かるDVDは、単一特異性(すなわち、1種の抗原に結合することができる)であっても、又は多特異性(すなわち、2種以上の抗原に結合することができる)であってもよい。2個の重鎖DVDポリペプチド及び2個の軽鎖DVDポリペプチドを含むDVD結合タンパク質は、DVD Igと称される。DVD Igの各半分は、重鎖DVDポリペプチド、軽鎖DVDポリペプチド及び2個の抗原結合部位を含む。各結合部位は、抗原結合部位につき抗原結合に関与する総計6個のCDRを有する重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含む。

30

【0348】

アルキル化剤として、アルトレタミン、AMD-473、AP-5280、アパジコン、ベンダムスチン、ブロスタリシン(brostalicin)、ブスルファン、カルボコン、カルムスチン(BCNU)、クロラムブシル、CLORETAZINE(登録商標)(ラロムスチン(laromustine)、VNP 40101M)、シクロホスファミド、ダカルバジン、エストラムスチン、ホテムスチン、グルホスファミド、イホスファミド、KW-2170、ロムスチン(CCNU)、マホスファミド、メルファラン、ミトブロニトール、ミトラクトール、ニムスチン、ナイトロジェンマスタード、N-オキシド、ラニムスチン、テモゾロミド、チオテバ、TREANDA(登録商標)(ベンダムスチン)、トレオスルファン及びトロホスファミドが挙げられるがこれらに限定されない。

40

【0349】

血管新生阻害剤として、内皮特異的受容体チロシンキナーゼ(Tie-2)阻害剤、上皮増殖因子受容体(EGFR)阻害剤、インスリン増殖因子-2受容体(IGFR-2)

50

阻害剤、マトリックスメタロプロテイナーゼ-2 (MMP-2) 阻害剤、マトリックスメタロプロテイナーゼ-9 (MMP-9) 阻害剤、血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) 阻害剤、トロンボスポンジンアナログ及び血管内皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ (VEGFR) 阻害剤が挙げられるがこれらに限定されない。

【0350】

代謝拮抗薬として、ALIMTA (登録商標) (ペメトレキセド二ナトリウム、LY231514、MTA)、5-アザシチジン、XELODA (登録商標) (カペシタビン)、カルモフル、LEUSTAT (登録商標) (クラドリビン)、クロファラビン、シタラビン、シタラビンオクホスフェート、シトシンアラビノシド、デシタビン、デフェロキサミン、ドキシフルリジン、エフロルニチン、EICAR (5-エチニル-1-β-D-リボフラノシルイミダゾール-4-カルボキサミド)、エノシタビン、エチニル (ethnyl) シチジン、フルダラビン、5-フルオロウラシル単独で又はロイコボリンと組み合わせて、GEMZAR (登録商標) (ゲムシタビン)、ヒドロキシウレア、ALKERAN (登録商標) (メルファラン)、メルカプトプリン、6-メルカプトプリンリボシド、メトトレキセート、ミコフェノール酸、ネララビン、ノラトレキセド (nolatrexed)、オクホスフェート、ペリトレキソール (pelitrexol)、ペントスタチン、ラルチトレキセド、リバビリン、トリアピン (triapine)、トリメトレキセート、S-1、チアゾフリン、テガフル、TS-1、ビダラビン及びUFTが挙げられるがこれらに限定されない。

【0351】

抗ウイルス薬として、リトナビル、アシクロビル、シドホビル、ガンシクロビル、ホスカルネット、ジドブジン、リバビリン及びヒドロキシクロロキンが挙げられるがこれらに限定されない。

【0352】

オーロラキナーゼ阻害剤として、ABT-348、AZD-1152、MLN-8054、VX-680、オーロラA特異的キナーゼ阻害剤、オーロラB特異的キナーゼ阻害剤及び汎オーロラキナーゼ阻害剤が挙げられるがこれらに限定されない。

【0353】

Bcl-2タンパク質阻害剤として、AT-101 ((-)ゴシポール)、GENASENSE (登録商標) (G3139又はオブリメルセン (Bcl-2 標的化アンチセンスオリゴヌクレオチド))、IPI-194、IPI-565、N-(4-(4-(4'-クロロ(1, 1'-ビフェニル)-2-イル)メチル)ピペラジーン-1-イル)ベンゾイル)-4-(4-(1R)-3-(ジメチルアミノ)-1-(フェニルスルファニル)メチル)プロピル)アミノ)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド、N-(4-(4-(2-(4-クロロフェニル)-5, 5-ジメチル-1-シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジーン-1-イル)ベンゾイル)-4-(4-(1R)-3-(モルフォリン-4-イル)-1-(フェニルスルファニル)メチル)プロピル)アミノ)-3-(トリフルオロメチル)スルホニル)ベンゼンスルホンアミド、ベネトクラクス及びGX-070 (オバトクラックス) が挙げられるがこれらに限定されない。

【0354】

Bcr-Ablキナーゼ阻害剤として、ダサチニブ (登録商標) (BMS-354825) 及びGLEEVEC (登録商標) (イマチニブ) が挙げられるがこれらに限定されない。

【0355】

CDK阻害剤として、AZD-5438、BMI-1040、BMS-032、BMS-387、CVT-2584、フラボピリドール、GPC-286199、MCS-5A、PD0332991、PHA-690509、セリシクリブ (CYC-202、R-ロスコビチン) 及びZK-304709が挙げられるがこれらに限定されない。

【0356】

COX-2 阻害剤として、ABT-963、ARCOXIA (登録商標) (エトリコキ

シブ)、BEXTRA(登録商標)(バルデコキシブ)、BMS347070、CELEBREX(登録商標)(セレコキシブ)、COX-189(ルミラコキシブ)、CT-3、DERAMAXX(登録商標)(デラコキシブ)、JTE-522、4-メチル-2-(3,4-ジメチルフェニル)-1-(4-スルファモイルフェニル-1H-ピロール)、MK-663(エトリコキシブ)、NS-398、パレコキシブ、RS-57067、SC-58125、SD-8381、SVT-2016、S-2474、T-614及びVIOXX(登録商標)(ロフェコキシブ)が挙げられるがこれらに限定されない。

【0357】

EGFR阻害剤として、アフアチニブ(GILOTRIF(登録商標))、ABX-EGF、抗EGFRイムノリポソーム(immunoliposome)、EGF-ワクチン、EMD-7200、ERBITUX(登録商標)(セツキシマブ)、HR3、IgA抗体、IRESSA(登録商標)(ゲフィチニブ)、TARCEVA(登録商標)(エルロチニブ又はOSI-774)、TP-38、EGFR融合タンパク質、PORTRAZZA(登録商標)(ネシツムマブ)、TAGRISSO(登録商標)(オシメルチニブ)、TYKERB(登録商標)(ラパチニブ)、TARCEVA(登録商標)(エルロチニブ)及びTAGRISSO(登録商標)(オシメルチニブ)が挙げられるがこれらに限定されない。

【0358】

Erbb2受容体阻害剤として、CP-724-714、CI-1033(カネルチニブ)、HERCEPTIN(登録商標)(トラスツズマブ)、TYKERB(登録商標)(ラパチニブ)、OMNITARG(登録商標)(2C4、ベルツズマブ)、TAK-165、GW-572016(イオナファーニブ(ionafarnib))、GW-282974、EKB-569、PI-166、dHER2(HER2ワクチン)、APC-8024(HER-2ワクチン)、抗HER/2neu二特異性抗体、B7.her2IgG3、AS HER2三機能性二特異性抗体、mAB AR-209及びmAB 2B-1が挙げられるがこれらに限定されない。

【0359】

ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤として、デブシペプチド、LAQ-824、MS-275、トラボキシシン、スベロイルアニリドヒドロキサム酸(SAHA)、TSA及びバルプロ酸が挙げられるがこれらに限定されない。

【0360】

HSP-90阻害剤として、17-AAG-nab、17-AAG、CNF-101、CNF-1010、CNF-2024、17-DMAG、ゲルダナマイシン、IPI-504、KOS-953、MYCOGRAB(登録商標)(HSP-90に対するヒト組換え抗体)、NCS-683664、PU24FC1、PU-3、ラディシコール、SNX-2112、STA-9090及びVER49009が挙げられるがこれらに限定されない。

【0361】

アポトーシスタンパク質の阻害剤として、HGS1029、GDC-0145、GDC-0152、LCL-161及びLBW-242が挙げられるがこれらに限定されない。

【0362】

デスレセプター経路の活性化因子として、TRAIL、アポマブ(Apomab)、コナツムマブ(conatumumab)、ETR2-ST01、GDC0145(レクサツムマブ)、HGS-1029、LBY-135、PRO-1762及びトラスツズマブのようなTRAIL又はデスレセプター(例えば、DR4及びDR5)を標的とする抗体又は他の薬剤が挙げられるがこれらに限定されない。

【0363】

キネシン阻害剤として、AZD4877、ARRY-520のようなEg5阻害剤；及びGSK923295AのようなCENPE阻害剤が挙げられるがこれらに限定されない。

。

10

20

30

40

50

【0364】

JAK-2 阻害剤として、CEP-701（レスタウルチニブ）、XL019 及び INCB018424 が挙げられるがこれらに限定されない。

【0365】

MEK 阻害剤として、ARRY-142886、ARRY-438162、PD-325901、PD-98059 及びトラメチニブが挙げられるがこれらに限定されない。

【0366】

mTOR 阻害剤として、AP-23573、CCI-779、エベロリムス、RAD-001、ラパマイシン、テムシロリムス、PI-103、PP242、PP30 及び Torin 1 を含む ATP 競合的 TORC1 / TORC2 阻害剤が挙げられるがこれらに限定されない。

10

【0367】

非ステロイド性抗炎症性薬として、AMIGESIC（登録商標）（サルサラート）、DOLOBID（登録商標）（ジフルニサル）、MOTRIN（登録商標）（イブプロフェン）、ORUDIS（登録商標）（ケトプロフェン）、RELAFFEN（登録商標）（ナブメトン）、FELDENNE（登録商標）（ピロキシカム）、イブプロフェンクリーム、ALEVE（登録商標）（ナプロキセン）及び NAPROSYN（登録商標）（ナプロキセン）、VOLTAREN（登録商標）（ジクロフェナク）、INDOCIN（登録商標）（インドメタシン）、CLINORIL（登録商標）（スリンダク）、TOLECTIN（登録商標）（トルメチン）、LODINE（登録商標）（エトドラク）、TORADOL（登録商標）（ケトロラク）及び DAYPRO（登録商標）（オキサプロジン）が挙げられるがこれらに限定されない。

20

【0368】

PDGFR 阻害剤として、C-451、CP-673 及び CP-868596 が挙げられるがこれらに限定されない。

【0369】

白金化学療法薬として、シスプラチン、ELOXATIN（登録商標）（オキサリプラチン）エプタプラチン（eptaplatin）、ロバプラチン、ネダプラチン、PARAPLATIN（登録商標）（カルボプラチン）、サトラプラチン及びピコプラチンが挙げられるがこれらに限定されない。

30

【0370】

Polo 様キナーゼ阻害剤として、BI-2536 が挙げられるがこれらに限定されない。

【0371】

BRAF 阻害剤ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、コビメチニブ。

【0372】

ホスホイノシチド-3 キナーゼ（PI3K）阻害剤として、ワートマニン、LY294002、XL-147、CAL-120、ONC-21、AEZS-127、ETP-45658、PX-866、GDC-0941、BGT226、BEZ235 及び XL765 が挙げられるがこれらに限定されない。

40

【0373】

トロンボスポンジンアナログとして、ABT-510、ABT-567、ABT-898 及び TSP-1 が挙げられるがこれらに限定されない。

【0374】

VEGFR 阻害剤として、AVASTIN（登録商標）（ベバシズマブ）、ABT-869、AEE-788、ANGIOZYME（商標）（血管新生を阻害するリボザイム（Ribozyme Pharmaceuticals（Boulder, CO）及び Chiron（Emeryville, CA））、アキシチニブ（AG-13736）、AZD-2171、CP-547, 632、IM-862、MACUGEN（登録商標）（ペガブタニブ）、NEXAVAR（登録商標）（ソラフェニブ、BAY43-9006）、

50

パゾパニブ（GW-786034）、パタラニブ（PTK-787、ZK-222584）、SUTENT（登録商標）（スニチニブ、SU-11248）、VEGFトラップ及びZACTIMA（商標）（バンデタニブ、ZD-6474）、カボザンチニブ（cabozantinib）（VEGFR2及びcMet阻害剤）、ラムシルマブ（抗VEGFR2阻害mAb）が挙げられるがこれらに限定されない。

【0375】

抗生物質として、インターカレート抗生物質アクリルピシシ、アクチノマイシシD、アムルピシシ、アンナマイシシ（annamycin）、アドリアマイシシ、BLENOXANE（登録商標）（ブレオマイシシ）、ダウノルピシシ、CAELYX（登録商標）又はMYOCET（登録商標）（リボソームドキシソルピシシ）、エルサミトルシシ（elsamitrucin）、エピルブシシ（epirubicin）、グラルブイシシ（glarubicin）、ZAVEDOS（登録商標）（イダルピシシ）、マイトマイシシC、ネモルピシシ（nemorubicin）、ネオカルチノスタチン、ペプロマイシシ、ピラルピシシ、レベッカマイシシ（rebeccamycin）、スチマラマー（stimalamer）、ストレプトゾシシ、VALSTAR（登録商標）（バルルピシシ）及びジノスタチンが挙げられるがこれらに限定されない。

【0376】

トポイソメラーゼ阻害剤として、アクリルピシシ、9-アミノカンプトテシシ、アモナフィド、アムサクリン、ベカテカリシ（becatocarzin）、ベロテカン（belotecan）、BN-80915、CAMPTOSAR（登録商標）（イリノテカン塩酸塩）、カンプトテシシ、CARDIOXANE（登録商標）（デクスラゾキシシ（dexrazoxine））、ジフロモテカン（diflomotecan）、エドテカリシ（edotecarin）、ELLENCE（登録商標）又はPHARMORUBICIN（登録商標）（エピルピシシ）、エトボシド、エクサテカン（exatecan）、10-ヒドロキシカンプトテシシ、ジマテカン（gimatecan）、ルルトテカン（lurtotecan）、ミトキサントロン、Onivyde（商標）（リボソームイリノテカン）、オラセシシ（orathecin）、ピラルブシシ（pirarubicin）、ピクサントロン、ルビテカン（rubitecan）、ソブゾキサシ、SN-38、タフルボシド（tafluposide）及びトボテカンが挙げられるがこれらに限定されない。

【0377】

抗体として、AVASTIN（登録商標）（ベバシズマブ）、CD40特異的抗体、chTNT-1/B、デノスマブ、ERBITUX（登録商標）（セツキシマブ）、HUMAX-CD4（登録商標）（ザノリムマブ）、IGF1R特異的抗体、リンツズマブ、PANOREX（登録商標）（エドレコロマブ）、RENCAREX（登録商標）（WXG250）、RITUXAN（登録商標）（リツキシマブ）、チシリムマブ（ticilimumab）、トラスツズマブ、ペルツズマブ、VECTIBIX（登録商標）（パニツムマブ）並びにCD20抗体I及びII型が挙げられるがこれらに限定されない。

【0378】

ホルモン療法として、ARIMIDEX（登録商標）（アナストロゾール）、AROMASIN（登録商標）（エキセメスタン）、アルゾキシフェン、CASODEX（登録商標）（ビカルタミド）、CETROTIDE（登録商標）（セトロレリクス）、デガレリクス、デスロレリン、DESOPAN（登録商標）（トリロスタン）、デキサメタゾン、DROGENIL（登録商標）（フルタミド）、EVISTA（登録商標）（ラロキシフェン）、AFEMA（商標）（ファドロゾール）、FARESTON（登録商標）（トレミフェン）、FASLODEX（登録商標）（フルベストラント）、FEMARA（登録商標）（レトロゾール）、ホルメスタン、グルココルチコイド、HECTOROL（登録商標）（ドキシセルカルシフェロール）、RENAGEL（登録商標）（セベラマー炭酸塩）、ラソフォキシフェン、リユープロリド酢酸塩、MEGACE（登録商標）（メゲストロール）、MIFEPREX（登録商標）（ミフェプリストン）、NILANDRON（

10

20

30

40

50

商標) (ニルタミド)、NOLVADEX (登録商標) (タモキシフェンクエン酸塩)、PLENAXIS (商標) (アバレリックス)、プレドニゾン、PROPECIA (登録商標) (フィナステリド)、トリロスタン、SUPREFACT (登録商標) (ブセレリン)、TRELISTAR (登録商標) (黄体ホルモン放出ホルモン (LHRH))、VANTAS (登録商標) (ヒストレリンインプラント)、VETORYL (登録商標) (トリロスタン又はモドラスタン)、XTANDI (登録商標) (エンザルタミド)、ZOLADEX (登録商標) (フォスレリン、ゴセレリン) 及び ZYTIGA (登録商標) (アピラテノン (abiratenone)) が挙げられるがこれらに限定されない。

【0379】

デルトイド及びレチノイドとして、セオカルシトール (seocalcitol) (EB1089、CB1093)、レキサカルシトロール (lexacalcitrol) (KH1060)、フェンレチニド、PANRETIN (登録商標) (アリレチノイン (aliretinoin))、ATRAGEN (登録商標) (リボソームトレチノイン)、TARGRETIN (登録商標) (ベキサロテン) 及び LGD-1550 が挙げられるがこれらに限定されない。

【0380】

PARP 阻害剤として、ABT-888 (ベリパリブ)、オラパリブ、KU-59436、AZD-2281、AG-014699、BSI-201、BGP-15、INO-1001 及び ONO-2231 が挙げられるがこれらに限定されない。

【0381】

植物アルカロイドとして、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン及びビノレルビンが挙げられるがこれらに限定されない。

【0382】

プロテアソーム阻害剤として、VELCADE (登録商標) (ボルテゾミブ)、KYPROLIS (登録商標) (カルフィルゾミブ)、MG132、NPI-0052 及び PR-171 が挙げられるがこれらに限定されない。

【0383】

免疫学的薬の例として、インターフェロン、免疫チェックポイント阻害剤、共刺激剤及び他の免疫強化剤が挙げられるがこれらに限定されない。インターフェロンは、インターフェロンアルファ、インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2b、インターフェロンベータ、インターフェロンガンマー1a、ACTIMMUNE (登録商標) (インターフェロンガンマー1b) 又はインターフェロンガンマー-n1、これらの組合せその他を含む。免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1 (例えば、ペンブロリズマブ、ニボルマブ及びピディリズマブ)、PD-L1 (例えば、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、MED14736、MSB0010718C 及び MPDL3280A) 及び CTLA4 (細胞傷害性リンパ球抗原4; 例えば、イピリムマブ、トレメリムマブ) を標的とする抗体を含む。共刺激剤として、CD3、CD40、CD40L、CD27、CD28、CSF1R、CD137 (例えば、ウレルマブ)、B7H1、GITR、ICOS、CD80、CD86、OX40、OX40L、CD70、HLA-DR、LIGHT、LIGHT-R、TIM3、A2AR、NKG2A、TIGIT (Ig 及び ITIMドメインを有するT細胞免疫受容体)、VISTA (T細胞活性化のVドメイン Ig サプレッサー)、B7-H3、B7-H4、CD47、CD73、CD39、KIR (例えば、リリルマブ (lirilumab))、TGF- β (例えば、フレソリムマブ (fresolimumab)) に対する抗体及びこれらの組合せが挙げられるがこれらに限定されない。

【0384】

他の薬剤として、ALFAFERONE (登録商標) (IFN- α)、BAM-002 (酸化型グルタチオン)、BEROMUN (登録商標) (タソネルミン)、BEXXAR (登録商標) (トシツモマブ)、CAMPATH (登録商標) (アレムツズマブ)、ダカルバジン、デニロイキン、エブラツズマブ、GRANOCYTE (登録商標) (レノグラ

10

20

30

40

50

スチム)、レンチナン、白血球アルファインターフェロン、イミキモド、黒色腫ワクチン、ミツモマブ(mitumomab)、モルグラモスチム、MYLOTARG(商標)(ゲムツズマブオゾガマイシン)、NEUPOGEN(登録商標)(フィルグラスチム)、OncoVAC-CL、OVAREX(登録商標)(オレゴボマブ)、ペムツモマブ(pemtumomab)(Y-muHMFGL)、PROVENGE(登録商標)(シプロイセル-T)、サルガラモスチム(sargaramostim)、シゾフィラン(sizofilan)、テセロイキン、THERACYS(登録商標)(カルメット・ゲラン桿菌)、ウベニメクス、VIRULIZIN(登録商標)(免疫療法薬、Lorus Pharmaceuticals)、Z-100(丸山ワクチン(SSM))、WF-10(テトラクロロデカオキシド(TCDO))、PROLEUKIN(登録商標)(アルデスロイキン)、ZADAXIN(登録商標)(サイマルファシン)、ZINBRYTA(登録商標)(ダクリズマブ高収率過程)及びZEVALIN(登録商標)(⁹⁰Y-イブリツモマブチウキセタン)が挙げられるがこれらに限定されない。

10

【0385】

生物学的応答修飾因子は、抗腫瘍活性を有するように導くために、生体の防御機構又は組織細胞の生存、成長若しくは分化のような生物学的応答を修飾する薬剤であり、そのようなものとして、クレスチン、レンチナン、シゾフィラン、ピシバニールPF-3512676(CpG-8954)及びウベニメクスが挙げられるがこれらに限定されない。

【0386】

ピリミジンアナログとして、シタラビン(ara C又はアラビノシドC)、シトシンアラビノシド、ドキシフルリジン、FLUDARA(登録商標)(フルダラビン)、5-FU(5-フルオロウラシル)、フロクスウリジン、GEMZAR(登録商標)(ゲムシタビン)、TOMUDEX(登録商標)(ラチトレキセド(ratitrexed))及びTROXATYL(商標)(トリアセチルウリジントロキサシタビン)が挙げられるがこれらに限定されない。

20

【0387】

プリンアナログとして、LANVIS(登録商標)(チオグアニン)及びPURINE THOL(登録商標)(メルカプトプリン)が挙げられるがこれらに限定されない。

【0388】

有糸分裂阻害剤として、ベタブリン(batabulin)、エポチロンD(KOS-862)、N-(2-((4-ヒドロキシフェニル)アミノ)ピリジン-3-イル)-4-メトキシベンゼンスルホンアミド、イクサベピロン(BMS 247550)、TAXOL(登録商標)(パクリタキセル)、TAXOTERE(登録商標)(ドセタキセル)、PNU100940(109881)、パツピロン(patupilone)、XR P-9881(ラロタキセル(larotaxel))、ビンフルニン及びZK-EPO(合成エポチロン)が挙げられるがこれらに限定されない。

30

【0389】

ユビキチンリガーゼ阻害剤として、ヌツリン(nutlin)のようなMDM2阻害剤及びMLN4924のようなNEDD8阻害剤が挙げられるがこれらに限定されない。

【0390】

チロシンキナーゼ阻害剤は、イマチニブ(GLEEVEC(登録商標))、ダサチニブ(SPRYCE(登録商標))、ニロチニブ(TASIGNA(登録商標))、ボスチニブ(BOSULIF(登録商標))、ボナチニブ(ICLUSIG(登録商標))、アフアチニブ(GIOTRIF(登録商標))、アキシチニブ(INLYTA(登録商標))、クリゾチニブ(XALKORI(登録商標))、エルロチニブ(TARCEVA(登録商標))、ゲフィチニブ(IRESSA(登録商標))、ラパチニブ(TYVERB(登録商標))、ニロチニブ(TASIGNA(登録商標))、パゾパニブ(VOTRIENT(登録商標))、レゴラフェニブ(STIVARGA(登録商標))、ソラフェニブ(NEXAVAR(登録商標))、スニチニブ(SUTENT(登録商標))、トセラニブ(toceranib)(PALLADIA(登録商標))、バタラニブ及びラドチニブ

40

50

(radotinib) (SUPECT (登録商標)) を含む。

【0391】

抗cMet ADCは、放射線療法の有効性の増強に使用されてもよい。放射線療法の例として、外部照射放射線療法、内照射放射線療法（すなわち、ブラキセラピー）及び全身性放射線療法が挙げられる。

【0392】

抗cMet ADCは、ABRAXANE (商標) (ABI-007)、ABT-100 (ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤)、ADVEXIN (登録商標) (Ad5CMV-p53ワクチン)、ALTOCOR (登録商標) 又はMEVACOR (登録商標) (ロバスタチン)、AMPLIGEN (登録商標) (ポリI：ポリC12U、合成RNA)、APTOSYN (登録商標) (エクシスリンド)、AREDIA (登録商標) (パミドロン酸)、アルグラビン (arglabin)、L-アスパラギナーゼ、アタメスタン (atamestane) (1-メチル-3, 17-ジオン-アンドロスター-1, 4-ジエン)、AVAGE (登録商標) (タザロテン)、AVE-8062 (コンブレタスタチン (combrestatin) 誘導体) BEC2 (ミツモマブ)、カケクチン又はカヘキシ (cachexin) (腫瘍壊死因子)、カンバキシ (canvaxin) (ワクチン)、CEAVAC (登録商標) (がんワクチン)、CELEUK (登録商標) (セルモロイキン)、CEPLENE (登録商標) (ヒスタミン二塩酸塩)、CERVARIX (登録商標) (ヒトパピローマウイルスワクチン)、CHOP (登録商標) (C：CYTOXAN (登録商標) (シクロホスファミド)；H：ADRIAMYCIN (登録商標) (ヒドロキシドキシソルビシン)；O：ビンクリスチン (ONCOVIN (登録商標))；P：プレドニゾン)、CYPAT (商標) (シプロテロン酢酸エステル)、コンブレタスタチン (combrestatin) A4P、DAB (389) EGF (His-Alaリンカーを介してヒト上皮増殖因子に融合されたジフテリア毒素の触媒及び転位置ドメイン) 又はTransMID-107R (商標) (ジフテリア毒素)、ダカルバジン、ダクチノマイシン、5, 6-ジメチルキサンテノン-4-酢酸 (DMXAA)、エニルウラシル、EVIZON (商標) (スクアラミン乳酸塩)、DIMERICINE (登録商標) (T4N5リポソームローション)、ディスコデルモリド、DX-8951f (エクサテカンメシル酸塩)、エンザスタウリン、EPO906 (エピチロン (epithilone) B)、GARDASIL (登録商標) (四価ヒトパピローマウイルス (6, 11, 16, 18型) 組換えワクチン)、GASTRIMMUNE (登録商標)、GENASENSE (登録商標)、GMK (ガングリオシドコンジュゲートワクチン)、GVAX (登録商標) (前立腺がんワクチン)、ハロフジノン、ヒストレリン、ヒドロキシカルバミド、イバンドロン酸、IGN-101、IL-13-PE38、IL-13-PE38QQR (シントレデキンベスドトクス (cintredekin besudotox))、IL-13-シュードモナス外毒素、インターフェロン-α、インターフェロン-γ、JUNOVAN (商標) 又はMEPACT (商標) (ミファムルチド)、ロナファエニブ、5, 10-メチレンテトラヒドロフォレート、ミルテホシン (ヘキサデシルホスホコリン)、NEOVASTAT (登録商標) (AE-941)、NEUTREXIN (登録商標) (トリメトレキセートグルクロン酸塩)、NIPENT (登録商標) (ペントスタチン)、ONCONASE (登録商標) (リボヌクレアーゼ酵素)、ONCOPHAGE (登録商標) (黒色腫ワクチン治療)、ONCOVAX (登録商標) (IL-2 ワクチン)、ORATHECIN (商標) (ルビテカン)、OSIDEM (登録商標) (抗体に基づく細胞薬)、OVAREX (登録商標) MA b (マウスモノクローナル抗体)、パクリタキセル、PANDIMEX (商標) (20 (S) プロトパナクサジオール (protopanaxadiol) (aPPD) 及び20 (S) プロトパナクサトリオール (aPPT) を含む朝鮮人参由来のアグリコンサポニン)、パニツムマブ、PANVAC (登録商標) -VF (治験用がんワクチン)、ペグアスパルガーゼ、PEGインターフェロンA、フェノキシジオール (phenoxodiol)、プロカルバジン、レビマスタット (rebimastat)、REMOVAB (登録商標) (カツマキソマブ)、REVLIMI

10

20

30

40

50

D（登録商標）（レナリドミド）、RSR13（エファプロキシラル）、SOMATULINE（登録商標）LA（ランレオチド）、SORIATANE（登録商標）（アシトレチン）、スタウロスポリン（ストレプトマイセス・スタウロスポレス（*Streptomyces staurospores*））、タラボスタット（*talabostat*）（PT100）、TARGRETIN（登録商標）（ベキサロテン）、TAXOPREXIN（登録商標）（DHA-パクリタキセル）、TELCYTA（登録商標）（カンホスファミド、TLK286）、テミリフェン（*temilifene*）、TEMODAR（登録商標）（テモゾロミド）、テスミリフェン（*tesmilifene*）、サリドマイド、THERATOPE（登録商標）（STn-KLH）、チミタク（*thymitaq*）（2-アミノ-3,4-ジヒドロ-6-メチル-4-オキソ-5-（4-ピリジルチオ）キナゾリン二塩酸塩）、TNFERADE（商標）（アデノベクター：腫瘍壊死因子- α の遺伝子を含むDNA担体）、TRACLEER（登録商標）又はZAVESCA（登録商標）（ボセンタン）、トレチノイン（*Retin-A*）、テトランドリン、TRISENOX（登録商標）（三酸化ヒ素）、VIRULIZIN（登録商標）、ウクライン（*ukrain*）（クサノオウ（*greater celandine*）植物由来のアルカロイドの誘導体）、ビタキシン（*vitaxin*）（抗アルファ ν ベータ3抗体）、XCYTRIN（登録商標）（モテクサフィンガドリニウム）、XINLAY（商標）（アトラセンタン）、XYOTAX（商標）（パクリタキセルポリグルメクス（*poliglumex*））、YONDELIS（登録商標）（トラベクテジン）、ZD-6126、ZINECARD（登録商標）（デクスラゾキサソ）、ZOMETA（登録商標）（ゾレドロン酸（*zoledronic acid*））及びゾルピシン、並びにこれらの薬剤のいずれかの組合せのような、他の化学療法剤に対し補助的に又はそれと共に投与され得る。

10

20

【0393】

補助的療法及び／又は治療剤は典型的に、その承認された用量、投与経路及び投与頻度で使用されるが、より低い投薬量及び／又はより低頻度で使用されてもよい。単独療法として投与される場合、抗cMet ADCは典型的に、治療利益を生じるスケジュールで投与される。1週間に1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、5週間に1回、6週間に1回、7週間に1回又は8週間に1回投与される抗cMet ADCが、治療利益をもたらすが、より高頻度又は低頻度の投与も有益となり得ることが企図される。別の治療法及び／又は薬剤に対し補助的に又はそれと共に投与される場合、抗cMet ADCは、他の治療法又は薬剤による治療前、治療後又は治療と同時発生的に投与され得る。

30

【0394】

5. 10. 投薬量及び投与レジメン

投与される抗cMet ADCの量は、治療される特定の種類のcMet+／過剰発現腫瘍、治療されているcMet+／過剰発現腫瘍のステージ、投与機序、投与頻度、所望の治療利益、ADCの薬物構成成分（例えば、MMAE対PBD）、並びに患者の年齢、体重及び他の特徴のような他のパラメータ等が挙げられるがこれらに限定されない、種々の因子に依存する。投与の特異的機序及び頻度のための治療利益をもたらすのに有効な投薬量の決定は、当業者の技能範囲内である。

40

【0395】

治療利益をもたらすのに有効な投薬量は、インビボ動物モデル又は臨床から最初に推定され得る。多種多様な疾患に適した動物モデルは、本技術分野で公知である。

【0396】

抗cMet ADCは、治療されるべき状態に適切ないずれかの経路によって投与され得る。抗cMet ADCは典型的に、非経口的に投与、すなわち、注入、皮下、筋肉内、静脈内（IV）、皮内、くも膜下腔内、ボーラス、腫瘍内注射又は硬膜外投与される（（Shireら、2004、*J. Pharm. Sciences* 93（6）：1390～1402））。一実施形態では、抗cMet ADCは、バイアル内の凍結乾燥された

50

粉末として提供される。バイアルは、例えば、0.5 mg、1 mg、5 mg、10 mg、50 mg、100 mg又は200 mgの抗cMet ADCを含有し得る。一実施形態では、投与に先立ち、凍結乾燥された粉末は、注射用滅菌水（SWFI）又は他の適した培地で再構成されて、20 mg/mL抗cMet ADCを含有する溶液を提供する。その結果得られる再構成された溶液は、生理食塩水又は他の適した培地でさらに希釈され、7日に1回、14日に1回、21日に1回又は28日に1回、IV注入により投与される。一部の実施形態では、第1のサイクルのため、注入は、180分間にわたり起こり、その後の注入は、90分間にわたる。他の実施形態では、注入は、60分間にわたり起こる。一部の実施形態では、サイクル毎の全注入は、30分間にわたり起こる。

【0397】

例示的な一実施形態では、抗cMet ADCは、14日に1回、0.15 mg/kg、0.3 mg/kg、0.6 mg/kg、0.9 mg/kg、1.2 mg/kg、1.5 mg/kg、1.6 mg/kg、1.8 mg/kg、1.9 mg/kg、2.1 mg/kg、2.2 mg/kg、2.4 mg/kg、2.7 mg/kg、3.0 mg/kg、3.3 mg/kg、3.6 mg/kg、3.9 mg/kg、4.2 mg/kg、4.5 mg/kg、4.8 mg/kg、5.1 mg/kg、5.4 mg/kg、又は6.0 mg/kg対象体重で投与される。一実施形態では、抗cMet ADCは、14日に1回、1.6 mg/kgで投与される。一実施形態では、抗cMet ADCは、14日に1回、1.9 mg/kgで投与される。一実施形態では、抗cMet ADCは、14日に1回、2.2 mg/kgで投与される。一実施形態では、抗cMet ADCは、14日に1回、2.5 mg/kgで投与される。一実施形態では、投与は、疾患進行又は容認できない毒性が生じるまで進む。

【0398】

一実施形態では、がんは、NSCLC腺癌であり、抗cMet ADCは、14日毎に1.6又は1.9 mg/kgで投与されるABBV-399であり、患者は、225以上のHスコア又は3+のIHCスコアを有する。別の実施形態では、がんは、NSCLC扁平上皮癌であり、抗cMet ADCは、14日毎に1.6又は1.9 mg/kgで投与されるABBV-399であり、患者は、150～224のHスコア又は2+のIHCスコアを有する。

【0399】

別の例示的な実施形態では、抗cMet ADCは、7日に1回、0.15 mg/kg、0.3 mg/kg、0.45 mg/kg、0.6 mg/kg、0.9 mg/kg、1.2 mg/kg、1.5 mg/kg、1.8 mg/kg、2.1 mg/kg、2.4 mg/kg、2.7 mg/kg又は3.0 mg/kgで投与される。一実施形態では、投与は、疾患進行又は容認できない毒性が生じるまで進む。

【0400】

別の例示的な実施形態では、抗cMet ADCは、28日に1回、0.15 mg/kg、0.3 mg/kg、0.6 mg/kg、0.9 mg/kg、1.2 mg/kg、1.5 mg/kg、1.8 mg/kg、2.1 mg/kg、2.4 mg/kg、2.7 mg/kg、3.0 mg/kg、3.3 mg/kg、3.6 mg/kg、3.9 mg/kg、4.2 mg/kg、4.5 mg/kg、4.8 mg/kg、5.1 mg/kg、5.4 mg/kg、5.7 mg/kg又は6.0 mg/kgで投与される。一実施形態では、投与は、疾患進行又は容認できない毒性が生じるまで進む。

【0401】

別の例示的な実施形態では、抗cMet ADCは、28日に1回、2.7 mg/kgで投与される。一実施形態では、投与は、疾患進行又は容認できない毒性が生じるまで進む。

【0402】

別の例示的な実施形態では、抗cMet ADCは、21日に1回、0.15 mg/kg、0.3 mg/kg、0.6 mg/kg、0.9 mg/kg、1.2 mg/kg、1.5 mg/kg、1.8 mg/kg、2.1 mg/kg、2.4 mg/kg、2.7 mg/kg、3.0 mg/kg、3.3 mg/kg、3.6 mg/kg、3.9 mg/kg、4.2 mg/kg、4.5 mg/kg、4.8 mg/kg、5.1 mg/kg、5.4 mg/kg、5.7 mg/kg又は6.0 mg/kgで投与される。一実施形態では、投与は、疾患進行又は容認できない毒性が生じるまで進む。

5 mg/kg、1.8 mg/kg、2.1 mg/kg、2.4 mg/kg、2.7 mg/kg、3.0 mg/kg、3.3 mg/kg、3.6 mg/kg、3.9 mg/kg、4.2 mg/kg、4.5 mg/kg、4.8 mg/kg、5.1 mg/kg、5.4 mg/kg、5.7 mg/kg又は6.0 mg/kgで投与される。一実施形態では、投与は、疾患進行又は容認できない毒性が生じるまで進む。

【0403】

別の例示的な実施形態では、抗cMet ADC（例えば、ABBV-399）は、21日に1回、2.7 mg/kgで投与される。一実施形態では、投与は、疾患進行又は容認できない毒性が生じるまで進む。一実施形態では、がんは、NSCLC腺癌であり、抗cMet ADCは、21日毎に2.7 mg/kgで投与されるABBV-399であり、患者は、225以上のHスコア又は3+のIHCスコアを有する。別の実施形態では、がんは、NSCLC扁平上皮癌であり、21日毎に2.7 mg/kgで投与される抗cMet ADCは、ABBV-399であり、患者は、少なくとも150以上のHスコア及び少なくとも2+のIHCスコアを有する。

【0404】

別の例示的な実施形態では、抗cMet PBD ADC（例えば、ABT-700 PBD）は、14日に1回、21日に1回又は28日に1回、1.0 µg/kg～1.0 mg/kg、1.0 µg/kg～500.0 µg/kg又は5.0 µg/kg～200.0 µg/kg対象体重の用量で投与される。他のいずれかのADCと同様に、投薬量は、例えば、投与頻度、患者の状態及びあるとすれば先の治療に対する応答に依存する。液体製剤におけるADCの濃度は、例えば、1.0 mg/mlのような0.01～10 mg/mlであってもよい。

【0405】

一実施形態では、抗cMet PBD ADC（例えば、ABT-700 PBD）は、14日に1回、21日に1回又は28日に1回、10 µg/kg、50 µg/kg、75 µg/kg、100 µg/kg、110 µg/kg、120 µg/kg、130 µg/kg、140 µg/kg、150 µg/kg、160 µg/kg、170 µg/kg、180 µg/kg、190 µg/kg、200 µg/kg、250 µg/kg、300 µg/kg、350 µg/kg、400 µg/kg、450 µg/kg、又は500 µg/kgで投与される。一実施形態では、抗cMet PBD ADC（例えば、ABT-700 PBD）は、100 µg/kgで投与される。一実施形態では、抗cMet PBD ADC（例えば、ABT-700 PBD）は、200 µg/kgで投与される。一実施形態では、抗cMet PBD ADC（例えば、ABT-700 PBD）は、300 µg/kgで投与される。一実施形態では、抗cMet PBD ADC（例えば、ABT-700 PBD）は、400 µg/kgで投与される。

【0406】

他の化学療法剤のような他の薬剤に対し補助的に又はそれと共に投与される場合、ADCは、他の薬剤と同じスケジュールで又は異なるスケジュールで投与され得る。同じスケジュールで投与される場合、ADCは、他の薬剤の前、その後又はそれと同時発生的に投与され得る。標準治療に対し補助的に又はそれと共にADCが投与される一部の実施形態では、ADCは、標準治療法の開始に先立ち、例えば、標準治療法の開始の1日、数日、1週間、数週間、1ヶ月又はさらには数ヶ月前に始めることができる。

【0407】

1セットの例示的な実施形態では、追加的な抗がん剤は、カバジタキセル、コルセミド、コルヒチン、クリプトフィシン、デメコルチン（democolcine）、ドセタキセル、ノコダゾール、パクリタキセル、タッカロノリド（taccalonolide）、タキサン及びビンブラスチンからなる群から選択される。

【0408】

例示的な一実施形態では、抗cMet ADCは、アフアチニブ（GILOTRIF（登録商標））に対し補助的に使用されて、NSCLCを治療する。抗cMet ADC（

例えば、ABBV-399)は、IV注入により14日又は21日に1回、0.15mg/kg、0.3mg/kg、0.6mg/kg、0.9mg/kg、1.2mg/kg、1.5mg/kg、1.8mg/kg、2.1mg/kg、2.4mg/kg、2.7mg/kg、3.0mg/kg、3.3mg/kg、3.6mg/kg、3.9mg/kg、4.2mg/kg、4.5mg/kg、4.8mg/kg、5.1mg/kg、5.4mg/kg、5.7mg/kg又は6.0mg/kgで、好ましくは、21日に1回、2.7mg/kgで投与される。GILOTRIF(登録商標)は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで1日1回40mgで経口投与される。一実施形態では、患者は、腫瘍検体におけるEGFRエクソン19欠失又はエクソン21(L858R)置換突然変異の存在に基づき、GILOTRIF(登録商標)による転移性NSCLCの第一選択治療に選択される。

10

【0409】

さらに別の例示的な実施形態では、抗cMet ADCは、TARCEVA(登録商標)(エルロチニブ)に対し補助的に使用されて、非小細胞肺癌(NSCLC)を治療する。抗cMet ADC(例えば、ABBV-399)は、IV注入により14日又は21日に1回、0.15mg/kg、0.3mg/kg、0.6mg/kg、0.9mg/kg、1.2mg/kg、1.5mg/kg、1.8mg/kg、2.1mg/kg、2.4mg/kg、2.7mg/kg、3.0mg/kg、3.3mg/kg、3.6mg/kg、3.9mg/kg、4.2mg/kg、4.5mg/kg、4.8mg/kg、5.1mg/kg、5.4mg/kg、5.7mg/kg又は6.0mg/kgで、好ましくは、21日に1回、2.7mg/kgで投与される。エルロチニブに推奨される用量及びスケジュールは、150mg経口、1日1回である。補助的抗cMet ADC/エルロチニブ治療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

20

【0410】

一実施形態では、がんは、NSCLCであり、抗cMet ADCは、21日毎に2.7mg/kgで投与されるABBV-399であり、エルロチニブは、1日1回150mgで経口投与される。補助的抗cMet ADC/エルロチニブ治療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。一実施形態では、がんは、NSCLC EGFR突然変異腺癌であり、抗cMet ADCは、21日毎に2.7mg/kgで投与されるABBV-399であり、エルロチニブは、1日1回150mgで経口投与され、患者は、225以上のHスコア又は3+のIHCスコアを有する。

30

【0411】

さらに別の例示的な実施形態では、抗cMet ADCは、IRESSA(登録商標)(ゲフィチニブ)に対し補助的に使用されて、非小細胞肺癌(NSCLC)を治療する。抗cMet ADC(例えば、ABBV-399)は、IV注入により14日又は21日に1回、0.15mg/kg、0.3mg/kg、0.6mg/kg、0.9mg/kg、1.2mg/kg、1.5mg/kg、1.8mg/kg、2.1mg/kg、2.4mg/kg、2.7mg/kg、3.0mg/kg、3.3mg/kg、3.6mg/kg、3.9mg/kg、4.2mg/kg、4.5mg/kg、4.8mg/kg、5.1mg/kg、5.4mg/kg、5.7mg/kg又は6.0mg/kgで、好ましくは、21日に1回、2.7mg/kgで投与される。ゲフィチニブに推奨される用量及びスケジュールは、250mg経口、1日1回である。補助的抗cMet ADC/ゲフィチニブ治療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

40

【0412】

さらに別の例示的な実施形態では、抗cMet ADCは、アファチニブに対し補助的に使用されて、非小細胞肺癌(NSCLC)を治療する。抗cMet ADC(例えば、ABBV-399)は、IV注入により14日又は21日に1回、0.15mg/kg、0.3mg/kg、0.6mg/kg、0.9mg/kg、1.2mg/kg、1.5mg/kg、1.8mg/kg、2.1mg/kg、2.4mg/kg、2.7mg/kg、3.0mg/kg、3.3mg/kg、3.6mg/kg、3.9mg/kg、4.

50

2 mg/kg、4.5 mg/kg、4.8 mg/kg、5.1 mg/kg、5.4 mg/kg、5.7 mg/kg又は6.0 mg/kgで、好ましくは、21日に1回、2.7 mg/kgで投与される。アファチニブに推奨される用量及びスケジュールは、40 mg経口、1日1回である。補助的抗cMet ADC/アファチニブ治療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

【0413】

さらに別の例示的な実施形態では、抗cMet ADCは、OPDIVO（登録商標）（ニボルマブ）に対し補助的に使用されて、非小細胞肺癌（NSCLC）を治療する。抗cMet ADC（例えば、ABBV-399）は、IV注入により14日又は21日に1回、0.15 mg/kg、0.3 mg/kg、0.6 mg/kg、0.9 mg/kg、1.2 mg/kg、1.5 mg/kg、1.8 mg/kg、2.1 mg/kg、2.4 mg/kg、2.7 mg/kg、3.0 mg/kg、3.3 mg/kg、3.6 mg/kg、3.9 mg/kg、4.2 mg/kg、4.5 mg/kg、4.8 mg/kg、5.1 mg/kg、5.4 mg/kg、5.7 mg/kg又は6.0 mg/kgで、好ましくは、21日に1回、2.7 mg/kgで投与される。ニボルマブは、2週間毎に60分間にわたる3 mg/kgの静脈内注入を投与される。補助的抗cMet ADC/ニボルマブ治療は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

10

【0414】

さらに別の例示的な実施形態では、抗cMet ADCは、OPDIVO（登録商標）（ニボルマブ）及びYERVOY（登録商標）（イピリムマブ）に対し補助的に使用されて、非小細胞肺癌（NSCLC）を治療する。抗cMet ADC（例えば、ABBV-399）は、IV注入により14日又は21日に1回、0.15 mg/kg、0.3 mg/kg、0.6 mg/kg、0.9 mg/kg、1.2 mg/kg、1.5 mg/kg、1.8 mg/kg、2.1 mg/kg、2.4 mg/kg、2.7 mg/kg、3.0 mg/kg、3.3 mg/kg、3.6 mg/kg、3.9 mg/kg、4.2 mg/kg、4.5 mg/kg、4.8 mg/kg、5.1 mg/kg、5.4 mg/kg、5.7 mg/kg又は6.0 mg/kgで、好ましくは、21日に1回、2.7 mg/kgで4用量イピリムマブと共に、次いで14日毎に0.15 mg/kg、0.3 mg/kg、0.6 mg/kg、0.9 mg/kg、1.2 mg/kg、1.8 mg/kg、2.1 mg/kg、2.4 mg/kg、2.7 mg/kg、3.0 mg/kg、3.3 mg/kg、3.6 mg/kg、3.9 mg/kg、4.2 mg/kg、4.5 mg/kg、4.8 mg/kg、5.1 mg/kg、5.4 mg/kg、5.7 mg/kg又は6.0 mg/kgでイピリムマブなしで投与される。ニボルマブは、2週間毎の60分間にわたる3 mg/kgの静脈内注入として投与される。イピリムマブは、最初の4用量において3週間毎に90分間にわたり3 mg/kgで静脈内投与される。補助的抗cMet ADC/ニボルマブ治療は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

20

30

【0415】

さらに別の例示的な実施形態では、抗cMet ADCは、ペンブロリズマブ（KEYTRUDA（登録商標））に対し補助的に使用されて、NSCLCを治療し得る。抗cMet ADC（例えば、ABBV-399）は、IV注入により14日又は21日に1回、0.15 mg/kg、0.3 mg/kg、0.6 mg/kg、0.9 mg/kg、1.2 mg/kg、1.5 mg/kg、1.8 mg/kg、2.1 mg/kg、2.4 mg/kg、2.7 mg/kg、3.0 mg/kg、3.3 mg/kg、3.6 mg/kg、3.9 mg/kg、4.2 mg/kg、4.5 mg/kg、4.8 mg/kg、5.1 mg/kg、5.4 mg/kg、5.7 mg/kg又は6.0 mg/kgで、好ましくは、21日に1回、2.7 mg/kgで投与される。ペンブロリズマブは、3週間毎の30分間にわたる2 mg/kgの静脈内注入として投与される。補助的抗cMet ADC及びペンブロリズマブ治療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

40

【0416】

さらに別の例示的な実施形態では、抗cMet ADCは、シスプラチンに対し補助的

50

に使用されて、NSCLCを治療する。抗cMet ADC（例えば、ABBV-399）は、IV注入により14日又は21日に1回、0.15mg/kg、0.3mg/kg、0.6mg/kg、0.9mg/kg、1.2mg/kg、1.5mg/kg、1.8mg/kg、2.1mg/kg、2.4mg/kg、2.7mg/kg、3.0mg/kg、3.3mg/kg、3.6mg/kg、3.9mg/kg、4.2mg/kg、4.5mg/kg、4.8mg/kg、5.1mg/kg、5.4mg/kg、5.7mg/kg又は6.0mg/kgで、好ましくは、21日に1回、2.7mg/kgで投与される。シスプラチンは、3～4週間毎に1回、20mg/m²以上で投与される。補助的抗cMet ADC/シスプラチン治療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

10

【0417】

さらに別の例示的な実施形態では、抗cMet ADCは、カルボプラチンに対し補助的に使用されて、NSCLCを治療する。抗cMet ADCは、IV注入により14日に1回、0.15mg/kg、0.3mg/kg、0.6mg/kg、0.9mg/kg、1.2mg/kg、1.5mg/kg、1.8mg/kg、2.1mg/kg、2.4mg/kg、2.7mg/kg、3.0mg/kg、3.3mg/kg、3.6mg/kg、3.9mg/kg、4.2mg/kg、4.5mg/kg、4.8mg/kg、5.1mg/kg、5.4mg/kg、5.7mg/kg又は6.0mg/kgで投与される。カルボプラチンは、4週間毎に1回、300mg/m²以上で投与される。補助的抗cMet ADC/カルボプラチン治療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

20

【0418】

さらに別の例示的な実施形態では、抗cMet ADCは、ベリパリブに対し補助的に使用されて、NSCLCを治療する。抗cMet ADC（例えば、ABBV-399）は、IV注入により14日又は21日に1回、0.15mg/kg、0.3mg/kg、0.6mg/kg、0.9mg/kg、1.2mg/kg、1.5mg/kg、1.8mg/kg、2.1mg/kg、2.4mg/kg、2.7mg/kg、3.0mg/kg、3.3mg/kg、3.6mg/kg、3.9mg/kg、4.2mg/kg、4.5mg/kg、4.8mg/kg、5.1mg/kg、5.4mg/kg、5.7mg/kg又は6.0mg/kgで、好ましくは、21日に1回、2.7mg/kgで投与される。ベリパリブは、1日2回、経口投与される。補助的抗cMet ADC/ベリパリブ治療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

30

【0419】

さらに別の例示的な実施形態では、抗cMet ADCは、ベリパリブ及びペメトレキセドに対し補助的に使用されて、NSCLCを治療する。抗cMet ADC（例えば、ABBV-399）は、IV注入により14日又は21日に1回、0.15mg/kg、0.3mg/kg、0.6mg/kg、0.9mg/kg、1.2mg/kg、1.5mg/kg、1.8mg/kg、2.1mg/kg、2.4mg/kg、2.7mg/kg、3.0mg/kg、3.3mg/kg、3.6mg/kg、3.9mg/kg、4.2mg/kg、4.5mg/kg、4.8mg/kg、5.1mg/kg、5.4mg/kg、5.7mg/kg又は6.0mg/kgで、好ましくは、21日に1回、2.7mg/kgで投与される。ベリパリブは、1日2回、経口投与される。ペメトレキセドは、21日毎に500mg/m²で静脈内投与される。補助的抗cMet ADC/ベリパリブ/ペメトレキセド治療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

40

【0420】

さらに別の例示的な実施形態では、抗cMet ADCは、セツキシマブに対し補助的に使用されて、NSCLCを治療する。抗cMet ADC（例えば、ABBV-399）は、IV注入により14日又は21日に1回、0.15mg/kg、0.3mg/kg、0.6mg/kg、0.9mg/kg、1.2mg/kg、1.5mg/kg、1.8mg/kg、2.1mg/kg、2.4mg/kg、2.7mg/kg、3.0mg/kg

50

g、3. 3 mg/kg、3. 6 mg/kg、3. 9 mg/kg、4. 2 mg/kg、4. 5 mg/kg、4. 8 mg/kg、5. 1 mg/kg、5. 4 mg/kg、5. 7 mg/kg又は6. 0 mg/kgで、好ましくは、21日に1回、2. 7 mg/kgで投与される。セツキシマブは、120分間静脈内注入にわたる400 mg/m²の初期用量と、続く60分間にわたる250 mg/m²の毎週注入で投与される。補助的抗cMet ADC/セツキシマブ治療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

【0421】

さらに別の例示的な実施形態では、抗cMet ADCは、イピリムマブ（YERVOY（登録商標））に対し補助的に使用されて、NSCLCを治療する。抗cMet ADC（例えば、ABBV-399）は、IV注入により14日又は21日に1回、0. 15 mg/kg、0. 3 mg/kg、0. 6 mg/kg、0. 9 mg/kg、1. 2 mg/kg、1. 5 mg/kg、1. 8 mg/kg、2. 1 mg/kg、2. 4 mg/kg、2. 7 mg/kg、3. 0 mg/kg、3. 3 mg/kg、3. 6 mg/kg、3. 9 mg/kg、4. 2 mg/kg、4. 5 mg/kg、4. 8 mg/kg、5. 1 mg/kg、5. 4 mg/kg、5. 7 mg/kg又は6. 0 mg/kgで、好ましくは、21日に1回、2. 7 mg/kgで投与される。イピリムマブは、3ヶ月間、3週間毎に90分間にわたり3 mg/kgで静脈内投与される。抗cMet ADC治療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

10

【0422】

さらに別の例示的な実施形態では、抗cMet ADCは、放射線照射に対し補助的に使用されて、NSCLCを治療する。抗cMet ADC（例えば、ABBV-399）は、IV注入により14日又は21日に1回、0. 15 mg/kg、0. 3 mg/kg、0. 6 mg/kg、0. 9 mg/kg、1. 2 mg/kg、1. 5 mg/kg、1. 8 mg/kg、2. 1 mg/kg、2. 4 mg/kg、2. 7 mg/kg、3. 0 mg/kg、3. 3 mg/kg、3. 6 mg/kg、3. 9 mg/kg、4. 2 mg/kg、4. 5 mg/kg、4. 8 mg/kg、5. 1 mg/kg、5. 4 mg/kg、5. 7 mg/kg又は6. 0 mg/kgで、好ましくは、21日に1回、2. 7 mg/kgで投与される。典型的には、外部照射放射線療法は、5～7週間、1週間に数分間～最大5日間適用されるが、これは、使用される外部照射放射線療法の種類に応じて変動する。補助的抗cMet ADC/放射線療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

20

30

【0423】

また別の例示的な実施形態では、抗cMet ADCは、AVASTIN（登録商標）（ベバシズマブ）に対し補助的に使用されて、NSCLCを治療する。抗cMet ADC（例えば、ABBV-399）は、IV注入により14日又は21日に1回、0. 15 mg/kg、0. 3 mg/kg、0. 6 mg/kg、0. 9 mg/kg、1. 2 mg/kg、1. 5 mg/kg、1. 8 mg/kg、2. 1 mg/kg、2. 4 mg/kg、2. 7 mg/kg、3. 0 mg/kg、3. 3 mg/kg、3. 6 mg/kg、3. 9 mg/kg、4. 2 mg/kg、4. 5 mg/kg、4. 8 mg/kg、5. 1 mg/kg、5. 4 mg/kg、5. 7 mg/kg又は6. 0 mg/kgで、好ましくは、21日に1回、2. 7 mg/kgで投与される。ベバシズマブに推奨される用量及びスケジュールは、14日毎に10 mg/kg又は21日毎に15 mg/kgである。補助的抗cMet ADC/ベバシズマブ治療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

40

【0424】

例示的な一実施形態では、抗cMet ADCは、ゲムシタビン（GEMZAR（登録商標））に対し補助的に使用されて、NSCLCがんを治療する。抗cMet ADC（例えば、ABBV-399）は、IV注入により14日又は21日に1回、0. 15 mg/kg、0. 3 mg/kg、0. 6 mg/kg、0. 9 mg/kg、1. 2 mg/kg、1. 5 mg/kg、1. 8 mg/kg、2. 1 mg/kg、2. 4 mg/kg、2. 7 mg/kg、3. 0 mg/kg、3. 3 mg/kg、3. 6 mg/kg、3. 9 mg/kg、4. 2 mg/kg、4. 5 mg/kg、4. 8 mg/kg、5. 1 mg/kg、5. 4

50

mg/kg、5.7 mg/kg又は6.0 mg/kgで、好ましくは、21日に1回、2.7 mg/kgで投与される。ゲムシタピンは、4週間毎のスケジュールにわたる1、8及び15日目における、30分間にわたる1000 mg/m²の用量の静脈内注入により投与される。ゲムシタピン注入後1日目に100 mg/m²でシスプラチンを静脈内投与。別の実施形態では、ゲムシタピンは、3週間毎のスケジュールにわたる1及び8日目における、30分間にわたる1250 mg/m²の用量の静脈内注入によって投与される。ゲムシタピン注入後1日目に100 mg/m²でシスプラチンを静脈内投与。骨髄抑制が観察される場合、ゲムシタピンの処方情報に提示されている用量改変が使用されてもよい。補助的抗cMet ADC/ゲムシタピン治療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

10

【0425】

例示的な一実施形態では、抗cMet ADCは、ゲムシタピン（GEMZAR（登録商標））に対し補助的に使用されて、膵がん、卵巣がん、乳がん又はNSCLCがんを治療する。抗cMet ADC（例えば、ABBV-399）は、IV注入により14日又は21日に1回、0.15 mg/kg、0.3 mg/kg、0.6 mg/kg、0.9 mg/kg、1.2 mg/kg、1.5 mg/kg、1.8 mg/kg、2.1 mg/kg、2.4 mg/kg、2.7 mg/kg、3.0 mg/kg、3.3 mg/kg、3.6 mg/kg、3.9 mg/kg、4.2 mg/kg、4.5 mg/kg、4.8 mg/kg、5.1 mg/kg、5.4 mg/kg、5.7 mg/kg又は6.0 mg/kgで、好ましくは、21日に1回、2.7 mg/kgで投与される。膵がんの治療において、ゲムシタピンは、最大7週間、週1回の30分間にわたる1000 mg/m²の用量の静脈内注入によって投与され、続いて1週間の治療休止が行われる。8週目の後：28日間サイクルの1、8及び15日目に毎週投薬。卵巣がんの治療において、ゲムシタピンは、各21日間サイクルの1日目のGemzar投与後の静脈内カルボプラチンAUC₄と組み合わせ、各21日間サイクルの1及び8日目に、30分間にわたる1000 mg/m²の用量の静脈内注入によって投与される。追加情報についてはカルボプラチン処方情報を参照。乳がんの治療において、ゲムシタピンは、パクリタキセルを含む各21日間サイクルの1及び8日目に、30分間にわたる静脈内1250 mg/m²の用量の静脈内注入によって投与される。パクリタキセルは、Gemzar投与前の3時間静脈内注入として1日目に175 mg/m²で投与されるべきである。骨髄抑制が観察される場合、ゲムシタピンの処方情報に提示されている用量改変が使用されてよい。その後のサイクルは、4週間毎の中から3連続週の、週1回の注入からなるべきである。補助的抗cMet ADC/ゲムシタピン治療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

20

30

【0426】

別の例示的な実施形態では、抗cMet ADCは、パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤（ABRAXANE（登録商標））に対し補助的に使用されて、乳がん又は肺がんを治療する。抗cMet ADC（例えば、ABBV-399）は、IV注入により14日又は21日に1回、0.15 mg/kg、0.3 mg/kg、0.6 mg/kg、0.9 mg/kg、1.2 mg/kg、1.5 mg/kg、1.8 mg/kg、2.1 mg/kg、2.4 mg/kg、2.7 mg/kg、3.0 mg/kg、3.3 mg/kg、3.6 mg/kg、3.9 mg/kg、4.2 mg/kg、4.5 mg/kg、4.8 mg/kg、5.1 mg/kg、5.4 mg/kg、5.7 mg/kg又は6.0 mg/kgで、好ましくは、21日に1回、2.7 mg/kgで投与される。パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤に推奨される用量及びスケジュールは、各28日間サイクルの1、8及び15日目の、30～40分間にわたる静脈内注入として投与される125 mg/m²である。補助的抗cMet ADC/ABRAXANE（登録商標）治療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

40

【0427】

別の例示的な実施形態では、抗cMet ADCは、パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤（ABRAXANE（登録商標））プラスゲムシタピン（GEMZAR（登

50

録商標)) に対し補助的に使用されて、膵がんを治療する。抗 c M e t A D C (例えば、A B B V - 3 9 9) は、I V 注入により 1 4 日又は 2 1 日に 1 回、0. 1 5 m g / k g、0. 3 m g / k g、0. 6 m g / k g、0. 9 m g / k g、1. 2 m g / k g、1. 5 m g / k g、1. 8 m g / k g、2. 1 m g / k g、2. 4 m g / k g、2. 7 m g / k g、3. 0 m g / k g、3. 3 m g / k g、3. 6 m g / k g、3. 9 m g / k g、4. 2 m g / k g、4. 5 m g / k g、4. 8 m g / k g、5. 1 m g / k g、5. 4 m g / k g、5. 7 m g / k g 又は 6. 0 m g / k g で、好ましくは、2 1 日に 1 回、2. 7 m g / k g で投与される。パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤に推奨される用量及びスケジュールは、各 2 8 日間サイクルの 1、8 及び 1 5 日目の 3 0 ~ 4 0 分間にわたる静脈内注入として投与される 1 2 5 m g / m² である。ゲムシタビンは、最大 7 週間 (又は用量を低下若しくは保持する毒性まで)、週 1 回 3 0 分間にわたる 1 0 0 0 m g / m² の用量の静脈内注入によって投与され、続いて 1 週間の治療休止が行われる。その後のサイクルは、4 週間毎の中から 3 連続週、週 1 回の注入からなるべきである。補助的抗 c M e t A D C / A B R A X A N E (登録商標) / G E M Z A R (登録商標) 治療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

10

【0428】

また別の例示的な実施形態では、抗 c M e t A D C は、A V A S T I N (登録商標) (ベバシズマブ) に対し補助的に使用されて、結腸直腸がん又は肺又は卵巣を治療する。抗 c M e t A D C (例えば、A B B V - 3 9 9) は、I V 注入により 1 4 日又は 2 1 日に 1 回、0. 1 5 m g / k g、0. 3 m g / k g、0. 6 m g / k g、0. 9 m g / k g、1. 2 m g / k g、1. 5 m g / k g、1. 8 m g / k g、2. 1 m g / k g、2. 4 m g / k g、2. 7 m g / k g、3. 0 m g / k g、3. 3 m g / k g、3. 6 m g / k g、3. 9 m g / k g、4. 2 m g / k g、4. 5 m g / k g、4. 8 m g / k g、5. 1 m g / k g、5. 4 m g / k g、5. 7 m g / k g 又は 6. 0 m g / k g で、好ましくは、2 1 日に 1 回、2. 7 m g / k g で投与される。ベバシズマブに推奨される用量及びスケジュールは、1 4 日毎に 1 0 m g / k g 又は 2 1 日毎に 1 5 m g / k g である。補助的抗 c M e t A D C / ベバシズマブ治療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

20

【0429】

さらに別の例示的な実施形態では、抗 c M e t A D C は、F O L F I R I N O X (又は F O L F I R I 又は F O L F O X 又はイリノテカン又は 5 - F U 又はカペシタビン) に対し補助的に使用されて、結腸直腸がんを治療する。抗 c M e t A D C (例えば、A B B V - 3 9 9) は、I V 注入により 1 4 日又は 2 1 日に 1 回、0. 1 5 m g / k g、0. 3 m g / k g、0. 6 m g / k g、0. 9 m g / k g、1. 2 m g / k g、1. 5 m g / k g、1. 8 m g / k g、2. 1 m g / k g、2. 4 m g / k g、2. 7 m g / k g、3. 0 m g / k g、3. 3 m g / k g、3. 6 m g / k g、3. 9 m g / k g、4. 2 m g / k g、4. 5 m g / k g、4. 8 m g / k g、5. 1 m g / k g、5. 4 m g / k g、5. 7 m g / k g 又は 6. 0 m g / k g で、好ましくは、2 1 日に 1 回、2. 7 m g / k g で投与される。F O L F I R I N O X は、4 種の化学療法薬剤：フルオロウラシル [5 - F U]、ロイコボリン、イリノテカン及びオキサリプラチンの組合せである。一部の実施形態では、F O L F I R I N O X は、次の通りに投与される：ポーラスとして与えられるオキサリプラチン、8 5 m g / m²；イリノテカン、1 8 0 m g / m²；ロイコボリン、4 0 0 m g / m²；及びフルオロウラシル、4 0 0 m g / m² に続いて、2 週間毎に 4 6 時間持続注入として与えられる 2 4 0 0 m g / m²。補助的抗 c M e t A D C / F O L F I R I N O X 治療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

30

40

【0430】

さらに別の例示的な実施形態では、抗 c M e t A D C は、O n i v y d e (登録商標) に対し補助的に使用されて、膵がんを治療する。抗 c M e t A D C (例えば、A B B V - 3 9 9) は、I V 注入により 1 4 日又は 2 1 日に 1 回、0. 1 5 m g / k g、0. 3 m g / k g、0. 6 m g / k g、0. 9 m g / k g、1. 2 m g / k g、1. 5 m g / k

50

g、1. 8 mg/kg、2. 1 mg/kg、2. 4 mg/kg、2. 7 mg/kg、3. 0 mg/kg、3. 3 mg/kg、3. 6 mg/kg、3. 9 mg/kg、4. 2 mg/kg、4. 5 mg/kg、4. 8 mg/kg、5. 1 mg/kg、5. 4 mg/kg、5. 7 mg/kg又は6. 0 mg/kgで、好ましくは、21日に1回、2. 7 mg/kgで投与される。Onivyde（登録商標）は、リポソームイリノテカン製剤である。一部の実施形態では、Onivyde（登録商標）は、2週間毎に90分間にわたる静脈内注入によって70 mg/m²で投与される。補助的抗cMet ADC/Onivyde（登録商標）治療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

【0431】

さらに別の例示的な実施形態では、抗cMet ADCは、Onivyde（登録商標）、フルオロウラシル及びロイコボリンに対し補助的に使用されて、腭を治療する。抗cMet ADC（例えば、ABBV-399）は、IV注入により14日又は21日に1回、0. 15 mg/kg、0. 3 mg/kg、0. 6 mg/kg、0. 9 mg/kg、1. 2 mg/kg、1. 5 mg/kg、1. 8 mg/kg、2. 1 mg/kg、2. 4 mg/kg、2. 7 mg/kg、3. 0 mg/kg、3. 3 mg/kg、3. 6 mg/kg、3. 9 mg/kg、4. 2 mg/kg、4. 5 mg/kg、4. 8 mg/kg、5. 1 mg/kg、5. 4 mg/kg、5. 7 mg/kg又は6. 0 mg/kgで、好ましくは、21日に1回、2. 7 mg/kgで投与される。Onivyde（登録商標）は、リポソームイリノテカン製剤である。一部の実施形態では、Onivyde（登録商標）は、2週間毎に46時間にわたるロイコボリン400 mg/m²及びフルオロウラシル2400 mg/m²と共に、2週間毎に90分間にわたる静脈内注入によって70 mg/m²で投与される。補助的抗cMet ADC/Onivyde（登録商標）/ロイコボリン/フルオロウラシル治療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

【0432】

さらに別の例示的な実施形態では、抗cMet ADCは、ニボルマブ（OPDIVO（登録商標））に対し補助的に使用されて、肺がん及びニボルマブが利用される他のがんを治療する。抗cMet ADC（例えば、ABBV-399）は、IV注入により14日又は21日に1回、0. 15 mg/kg、0. 3 mg/kg、0. 6 mg/kg、0. 9 mg/kg、1. 2 mg/kg、1. 5 mg/kg、1. 8 mg/kg、2. 1 mg/kg、2. 4 mg/kg、2. 7 mg/kg、3. 0 mg/kg、3. 3 mg/kg、3. 6 mg/kg、3. 9 mg/kg、4. 2 mg/kg、4. 5 mg/kg、4. 8 mg/kg、5. 1 mg/kg、5. 4 mg/kg、5. 7 mg/kg又は6. 0 mg/kgで、好ましくは、21日に1回、2. 7 mg/kgで投与される。ニボルマブは、2週間毎に60分間にわたる3 mg/kgの静脈内注入を投与される。補助的抗cMet ADC/ニボルマブ治療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

【0433】

さらに別の例示的な実施形態では、抗cMet ADCは、ペンブロリズマブ（KEYTRUDA（登録商標））に対し補助的に使用されて、結腸直腸がんを治療し得る。抗cMet ADC（例えば、ABBV-399）は、IV注入により14日又は21日に1回、0. 15 mg/kg、0. 3 mg/kg、0. 6 mg/kg、0. 9 mg/kg、1. 2 mg/kg、1. 5 mg/kg、1. 8 mg/kg、2. 1 mg/kg、2. 4 mg/kg、2. 7 mg/kg、3. 0 mg/kg、3. 3 mg/kg、3. 6 mg/kg、3. 9 mg/kg、4. 2 mg/kg、4. 5 mg/kg、4. 8 mg/kg、5. 1 mg/kg、5. 4 mg/kg、5. 7 mg/kg又は6. 0 mg/kgで、好ましくは、21日に1回、2. 7 mg/kgで投与される。ペンブロリズマブは、3週間毎に30分間にわたる2 mg/kgの静脈内注入として投与される。補助的抗cMet ADC/ペンブロリズマブ治療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

【0434】

一実施形態では、がんは、腭がんであり、抗cMet ADCは、21日毎に2. 7 mg/kgで投与されるABBV-399であり、エルロチニブは、1日1回150 mgで

10

20

30

40

50

経口投与される。補助的抗cMet ADC／エルロチニブ治療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

【0435】

さらに別の例示的な実施形態では、抗cMet ADCは、ドキソルビシンに対し補助的に使用されて、乳がんを治療する。抗cMet ADC（例えば、ABBV-399）は、IV注入により14日又は21日に1回、0.15mg/kg、0.3mg/kg、0.6mg/kg、0.9mg/kg、1.2mg/kg、1.5mg/kg、1.8mg/kg、2.1mg/kg、2.4mg/kg、2.7mg/kg、3.0mg/kg、3.3mg/kg、3.6mg/kg、3.9mg/kg、4.2mg/kg、4.5mg/kg、4.8mg/kg、5.1mg/kg、5.4mg/kg、5.7mg/kg又は6.0mg/kgで、好ましくは、21日に1回、2.7mg/kgで投与される。他の薬物と補助的に使用される場合、ドキソルビシンの最も一般的に使用される投薬量は、21～28日毎に単一静脈内注射として与えられる40～60mg/m²である。補助的抗cMet ADC／ドキソルビシン治療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

10

【0436】

また別の例示的な実施形態では、抗cMet ADCは、AVASTIN（登録商標）（ペバシズマブ）に対し補助的に使用されて、乳がんを治療する。抗cMet ADC（例えば、ABBV-399）は、IV注入により14日又は21日に1回、0.15mg/kg、0.3mg/kg、0.6mg/kg、0.9mg/kg、1.2mg/kg、1.5mg/kg、1.8mg/kg、2.1mg/kg、2.4mg/kg、2.7mg/kg、3.0mg/kg、3.3mg/kg、3.6mg/kg、3.9mg/kg、4.2mg/kg、4.5mg/kg、4.8mg/kg、5.1mg/kg、5.4mg/kg、5.7mg/kg又は6.0mg/kgで、好ましくは、21日に1回、2.7mg/kgで投与される。ペバシズマブに推奨される用量及びスケジュールは、14日毎に10mg/kg又は21日毎に15mg/kgである。補助的抗cMet ADC／ペバシズマブ治療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

20

【0437】

さらに別の例示的な実施形態では、抗cMet ADCは、ゲムシタビンに対し補助的に使用されて、乳がんを治療する。抗cMet ADC（例えば、ABBV-399）は、IV注入により14日又は21日に1回、0.15mg/kg、0.3mg/kg、0.6mg/kg、0.9mg/kg、1.2mg/kg、1.5mg/kg、1.8mg/kg、2.1mg/kg、2.4mg/kg、2.7mg/kg、3.0mg/kg、3.3mg/kg、3.6mg/kg、3.9mg/kg、4.2mg/kg、4.5mg/kg、4.8mg/kg、5.1mg/kg、5.4mg/kg、5.7mg/kg又は6.0mg/kgで、好ましくは、21日に1回、2.7mg/kgで投与される。ゲムシタビンは、最大7週間（又は用量を低下若しくは保持する毒性まで）、週1回30分間にわたる1000mg/m²の用量の静脈内注入によって投与され、続いて1週間の治療休止が行われる。その後のサイクルは、4週間毎の中から3連続週、週1回の注入からなるべきである。補助的抗cMet ADC／ゲムシタビン治療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

30

40

【0438】

さらに別の例示的な実施形態では、抗cMet ADCは、トラスツズマブ（HERCEPTIN（登録商標））に対し補助的に使用されて、乳がんを治療する。抗cMet ADC（例えば、ABBV-399）は、IV注入により14日又は21日に1回、0.15mg/kg、0.3mg/kg、0.6mg/kg、0.9mg/kg、1.2mg/kg、1.5mg/kg、1.8mg/kg、2.1mg/kg、2.4mg/kg、2.7mg/kg、3.0mg/kg、3.3mg/kg、3.6mg/kg、3.9mg/kg、4.2mg/kg、4.5mg/kg、4.8mg/kg、5.1mg/kg、5.4mg/kg、5.7mg/kg又は6.0mg/kgで、好ましくは、21日に

50

1回、2.7 mg/kgで投与される。トラスツズマブに推奨される初回負荷用量は、90分間注入として投与される4 mg/kgである。トラスツズマブに推奨される毎週維持用量は、初回負荷用量が十分に耐えられる場合、30分間注入として投与され得る2 mg/kgである。補助的抗cMet ADC/トラスツズマブ治療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

【0439】

さらに別の例示的な実施形態では、抗cMet ADCは、カペシタビン（XELODA（登録商標））に対し補助的に使用されて、乳がんを治療する。抗cMet ADC（例えば、ABBV-399）は、IV注入により14日又は21日に1回、0.15 mg/kg、0.3 mg/kg、0.6 mg/kg、0.9 mg/kg、1.2 mg/kg、1.5 mg/kg、1.8 mg/kg、2.1 mg/kg、2.4 mg/kg、2.7 mg/kg、3.0 mg/kg、3.3 mg/kg、3.6 mg/kg、3.9 mg/kg、4.2 mg/kg、4.5 mg/kg、4.8 mg/kg、5.1 mg/kg、5.4 mg/kg、5.7 mg/kg又は6.0 mg/kgで、好ましくは、21日に1回、2.7 mg/kgで投与される。カペシタビンは、3週間サイクルにおいて、2週間、1日2回1250 mg/m²で投与され、続いて1週間の休止期間となり得る。補助的抗cMet ADC/カペシタビン治療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

10

【0440】

さらに別の例示的な実施形態では、抗cMet ADCは、ニボルマブ（OPDIVO（登録商標））に対し補助的に使用されて、乳がんを治療する。抗cMet ADC（例えば、ABBV-399）は、IV注入により14日又は21日に1回、0.15 mg/kg、0.3 mg/kg、0.6 mg/kg、0.9 mg/kg、1.2 mg/kg、1.5 mg/kg、1.8 mg/kg、2.1 mg/kg、2.4 mg/kg、2.7 mg/kg、3.0 mg/kg、3.3 mg/kg、3.6 mg/kg、3.9 mg/kg、4.2 mg/kg、4.5 mg/kg、4.8 mg/kg、5.1 mg/kg、5.4 mg/kg、5.7 mg/kg又は6.0 mg/kgで、好ましくは、21日に1回、2.7 mg/kgで投与される。ニボルマブは、2週間毎に60分間にわたる3 mg/kgの静脈内注入を投与される。補助的抗cMet ADC/ニボルマブ治療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

20

30

【0441】

さらに別の例示的な実施形態では、抗cMet ADCは、ペンブロリズマブ（KEYTRUDA（登録商標））に対し補助的に使用されて、乳がんを治療し得る。抗cMet ADC（例えば、ABBV-399）は、IV注入により14日又は21日に1回、0.15 mg/kg、0.3 mg/kg、0.6 mg/kg、0.9 mg/kg、1.2 mg/kg、1.5 mg/kg、1.8 mg/kg、2.1 mg/kg、2.4 mg/kg、2.7 mg/kg、3.0 mg/kg、3.3 mg/kg、3.6 mg/kg、3.9 mg/kg、4.2 mg/kg、4.5 mg/kg、4.8 mg/kg、5.1 mg/kg、5.4 mg/kg、5.7 mg/kg又は6.0 mg/kgで、好ましくは、21日に1回、2.7 mg/kgで投与される。ペンブロリズマブは、3週間毎に30分間にわたる2 mg/kgの静脈内注入として投与される。補助的抗cMet ADC/ペンブロリズマブ治療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

40

【0442】

さらに別の例示的な実施形態では、抗cMet ADCは、TARCEVA（登録商標）（エルロチニブ）に対し補助的に使用されて、頭頸部がんを治療する。抗cMet ADC（例えば、ABBV-399）は、IV注入により14日又は21日に1回、0.15 mg/kg、0.3 mg/kg、0.6 mg/kg、0.9 mg/kg、1.2 mg/kg、1.5 mg/kg、1.8 mg/kg、2.1 mg/kg、2.4 mg/kg、2.7 mg/kg、3.0 mg/kg、3.3 mg/kg、3.6 mg/kg、3.9 mg/kg、4.2 mg/kg、4.5 mg/kg、4.8 mg/kg、5.1 mg/kg、5.4 mg/kg、5.7 mg/kg又は6.0 mg/kgで、好ましくは、21日に1回、2.7 mg/kgで投与される。TARCEVAは、3週間毎に30分間にわたる2 mg/kgの静脈内注入として投与される。補助的抗cMet ADC/TARCEVA治療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

50

5. 4 mg/kg、5. 7 mg/kg又は6. 0 mg/kgで、好ましくは、21日に1回、2. 7 mg/kgで投与される。エルロチニブに推奨される用量及びスケジュールは、150 mg経口、1日1回である。補助的抗cMet ADC/エルロチニブ治療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

【0443】

一実施形態では、がんは、頭頸部がんであり、抗cMet ADCは、21日毎に2. 7 mg/kgで投与されるABBV-399であり、エルロチニブは、1日1回150 mgで経口投与される。補助的抗cMet ADC/エルロチニブ治療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

【0444】

さらに別の例示的な実施形態では、抗cMet ADCは、放射線照射に対し補助的に使用されて、頭頸部がんを治療する。抗cMet ADC（例えば、ABBV-399）は、IV注入により14日又は21日に1回、0. 15 mg/kg、0. 3 mg/kg、0. 6 mg/kg、0. 9 mg/kg、1. 2 mg/kg、1. 5 mg/kg、1. 8 mg/kg、2. 1 mg/kg、2. 4 mg/kg、2. 7 mg/kg、3. 0 mg/kg、3. 3 mg/kg、3. 6 mg/kg、3. 9 mg/kg、4. 2 mg/kg、4. 5 mg/kg、4. 8 mg/kg、5. 1 mg/kg、5. 4 mg/kg、5. 7 mg/kg又は6. 0 mg/kgで、好ましくは、21日に1回、2. 7 mg/kgで投与される。典型的には、外部照射放射線療法は、5～7週間、1週間に数分間～最大5日間適用されるが、これは、使用される外部照射放射線療法の種類に応じて変動する。補助的抗cMet ADC/放射線療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

【0445】

また別の例示的な実施形態では、抗cMet ADCは、AVASTIN（登録商標）（ペバシズマブ）に対し補助的に使用されて、頭頸部がんを治療する。抗cMet ADC（例えば、ABBV-399）は、IV注入により14日又は21日に1回、0. 15 mg/kg、0. 3 mg/kg、0. 6 mg/kg、0. 9 mg/kg、1. 2 mg/kg、1. 5 mg/kg、1. 8 mg/kg、2. 1 mg/kg、2. 4 mg/kg、2. 7 mg/kg、3. 0 mg/kg、3. 3 mg/kg、3. 6 mg/kg、3. 9 mg/kg、4. 2 mg/kg、4. 5 mg/kg、4. 8 mg/kg、5. 1 mg/kg、5. 4 mg/kg、5. 7 mg/kg又は6. 0 mg/kgで、好ましくは、21日に1回、2. 7 mg/kgで投与される。ペバシズマブに推奨される用量及びスケジュールは、14日毎に10 mg/kg又は21日毎に15 mg/kgである。補助的抗cMet ADC/ペバシズマブ治療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

【0446】

さらに別の例示的な実施形態では、抗cMet ADCは、セツキシマブに対し補助的に使用されて、頭頸部がんを治療する。抗cMet ADC（例えば、ABBV-399）は、IV注入により14日又は21日に1回、0. 15 mg/kg、0. 3 mg/kg、0. 6 mg/kg、0. 9 mg/kg、1. 2 mg/kg、1. 5 mg/kg、1. 8 mg/kg、2. 1 mg/kg、2. 4 mg/kg、2. 7 mg/kg、3. 0 mg/kg、3. 3 mg/kg、3. 6 mg/kg、3. 9 mg/kg、4. 2 mg/kg、4. 5 mg/kg、4. 8 mg/kg、5. 1 mg/kg、5. 4 mg/kg、5. 7 mg/kg又は6. 0 mg/kgで、好ましくは、21日に1回、2. 7 mg/kgで投与される。セツキシマブは、120分間静脈内注入にわたる400 mg/m²の初期用量と、続く60分間にわたる250 mg/m²毎週の注入で投与される。補助的抗cMet ADC/セツキシマブ治療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

【0447】

さらに別の例示的な実施形態では、抗cMet ADCは、カルボプラチンに対し補助的に使用されて、頭頸部がんを治療する。抗cMet ADC（例えば、ABBV-399）は、IV注入により14日又は21日に1回、0. 15 mg/kg、0. 3 mg/kg、0. 6 mg/kg、0. 9 mg/kg、1. 2 mg/kg、1. 5 mg/kg、1. 8 mg/kg、2. 1 mg/kg、2. 4 mg/kg、2. 7 mg/kg又は6. 0 mg/kgで、好ましくは、21日に1回、2. 7 mg/kgで投与される。カルボプラチンは、120分間静脈内注入にわたる400 mg/m²の初期用量と、続く60分間にわたる250 mg/m²毎週の注入で投与される。補助的抗cMet ADC/カルボプラチン治療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

8 mg/kg、2.1 mg/kg、2.4 mg/kg、2.7 mg/kg、3.0 mg/kg、3.3 mg/kg、3.6 mg/kg、3.9 mg/kg、4.2 mg/kg、4.5 mg/kg、4.8 mg/kg、5.1 mg/kg、5.4 mg/kg、5.7 mg/kg又は6.0 mg/kgで、好ましくは、21日に1回、2.7 mg/kgで投与される。カルボプラチンは、4週間毎に1回、300 mg/m²以上で投与される。補助的抗cMet ADC/カルボプラチン治療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

【0448】

さらに別の例示的な実施形態では、抗cMet ADCは、ニボルマブ（OPDIVO（登録商標））に対し補助的に使用されて、頭頸部がんを治療する。抗cMet ADC（例えば、ABBV-399）は、IV注入により14日又は21日に1回、0.15 mg/kg、0.3 mg/kg、0.6 mg/kg、0.9 mg/kg、1.2 mg/kg、1.5 mg/kg、1.8 mg/kg、2.1 mg/kg、2.4 mg/kg、2.7 mg/kg、3.0 mg/kg、3.3 mg/kg、3.6 mg/kg、3.9 mg/kg、4.2 mg/kg、4.5 mg/kg、4.8 mg/kg、5.1 mg/kg、5.4 mg/kg、5.7 mg/kg又は6.0 mg/kgで、好ましくは、21日に1回、2.7 mg/kgで投与される。ニボルマブは、2週間毎に60分間にわたる3 mg/kgの静脈内注入を投与される。補助的抗cMet ADC/ニボルマブ治療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

【0449】

さらに別の例示的な実施形態では、抗cMet ADCは、ペンブロリズマブ（KEYTRUDA（登録商標））に対し補助的に使用されて、頭頸部がんを治療し得る。抗cMet ADC（例えば、ABBV-399）は、IV注入により14日又は21日に1回、0.15 mg/kg、0.3 mg/kg、0.6 mg/kg、0.9 mg/kg、1.2 mg/kg、1.5 mg/kg、1.8 mg/kg、2.1 mg/kg、2.4 mg/kg、2.7 mg/kg、3.0 mg/kg、3.3 mg/kg、3.6 mg/kg、3.9 mg/kg、4.2 mg/kg、4.5 mg/kg、4.8 mg/kg、5.1 mg/kg、5.4 mg/kg、5.7 mg/kg又は6.0 mg/kgで、好ましくは、21日に1回、2.7 mg/kgで投与される。ペンブロリズマブは、3週間毎に30分間にわたる2 mg/kgの静脈内注入として投与される。補助的抗cMet ADC/ペン

【0450】

さらに別の例示的な実施形態では、抗cMet ADCは、シスプラチンに対し補助的に使用されて、頭頸部がんを治療する。抗cMet ADC（例えば、ABBV-399）は、IV注入により14日又は21日に1回、0.15 mg/kg、0.3 mg/kg、0.6 mg/kg、0.9 mg/kg、1.2 mg/kg、1.5 mg/kg、1.8 mg/kg、2.1 mg/kg、2.4 mg/kg、2.7 mg/kg、3.0 mg/kg、3.3 mg/kg、3.6 mg/kg、3.9 mg/kg、4.2 mg/kg、4.5 mg/kg、4.8 mg/kg、5.1 mg/kg、5.4 mg/kg、5.7 mg/kg又は6.0 mg/kgで、好ましくは、21日に1回、2.7 mg/kgで投与される。補助的抗LRRC15 ADC/シスプラチン治療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

【0451】

さらに別の例示的な実施形態では、抗cMet ADCは、TARCEVA（登録商標）（エルロチニブ）に対し補助的に使用されて、頭頸部がんを治療する。抗cMet ADC（例えば、ABBV-399）は、IV注入により14日又は21日に1回、0.15 mg/kg、0.3 mg/kg、0.6 mg/kg、0.9 mg/kg、1.2 mg/kg、1.5 mg/kg、1.8 mg/kg、2.1 mg/kg、2.4 mg/kg、2.7 mg/kg、3.0 mg/kg、3.3 mg/kg、3.6 mg/kg、3.9 mg/kg、4.2 mg/kg、4.5 mg/kg、4.8 mg/kg、5.1 mg/kg、

5. 4 mg/kg、5. 7 mg/kg 又は 6. 0 mg/kg で、好ましくは、21 日に 1 回、2. 7 mg/kg で投与される。エルロチニブに推奨される用量及びスケジュールは、150 mg 経口、1 日 1 回である。補助的抗 cMet ADC/エルロチニブ治療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

【0452】

一実施形態では、がんは、頭頸部がんであり、抗 cMet ADC は、21 日毎に 2. 7 mg/kg で投与される ABBV-399 であり、エルロチニブは、1 日 1 回 150 mg で経口投与される。補助的抗 cMet ADC/エルロチニブ治療法は、疾患進行又は患者が耐えられなくなるまで続けられる。

【0453】

当業者であれば認められる通り、上述の様々な薬剤に推奨される投薬量は、患者応答を最適化し、治療利益を最大化するように調整される必要がある場合がある。

【0454】

代替実施形態では、本開示において使用される、成分の含量、%純度その他を表現する全ての数字は、用語「約」によって修飾される。

【0455】

5. 11. 患者選択

本開示の ADC 治療に選択された患者は、Met 発現腫瘍を有する患者及び cMet 過剰発現腫瘍を有する患者を含み、そのような腫瘍として、いずれかの固形腫瘍（HGF を過剰発現する、及び/又は HGF/cMet シグナリング若しくは発現の異常活性化を有する腫瘍も含む）が挙げられるがこれに限定されない。患者は、免疫組織化学的検査（IHC）H スコアの観点から分類されるその cMet レベルに基づいて、本開示の ADC 治療による治療に選択され得る。cMet 過剰発現のレベルを定量化及び定性的評価（qualify）する方法に関する詳細は、詳細な説明（セクション 5. 3.）及び実施例 17 に示されている。cMet 過剰発現は、実施例 17 「cMet ABBV-ADC 染色プロトコール」のアッセイに従って測定された場合の、150 以上の IHC H スコアによって定義され得る。簡潔に説明すると、cMet 過剰発現のための IHC 染色プロトコールは、Ventana cMet CONFIRM (SP44) キットを使用して開発された。組織試料は、Ventana 抗体により染色され、次いで低～高の様々な強度レベルで染色する標的組織細胞のパーセンテージを決定することによりスコア化される。図 20 は、実施例 17 に記載されているアッセイを使用して代表的 H スコアを描写する。あるいは、0～3+ の IHC スコアを使用した cMet 過剰発現腫瘍組織が、実施例 21 に記載されている。図 19 は、実施例 21 に記載されているアッセイを使用した代表的 IHC スコアを描写する。

【0456】

本開示の目的のため、150～224 の H スコアは、2+ の IHC スコアに等しく、225 以上の H スコアは、3+ の IHC スコアに等しい。一例において、患者のがんが、少なくとも 150～224 の H スコア又は 2+ の IHC スコアを有する場合、NSCLC 扁平上皮癌患者は、治療に選択され得る。別の例において、患者のがんが、225 以上の H スコア又は 3+ の IHC スコアを有する場合、NSCLC 腺癌患者は、治療に選

【0457】

がんは、新たに診断され、治療に対しナイーブであってもよく、又は再発性、不応性、又は再発性かつ不応性、又は転移若しくは転移性形態の cMet 発現（本明細書において、cMet+腫瘍と称される）又は cMet 過剰発現腫瘍、すなわち、cMet+/過剰発現腫瘍であってもよい。本開示の実施例において実証される通り、他の標的化又は非標的化化学療法に対し抵抗性を示す cMet+/過剰発現腫瘍は、ABBV-399 に対する感受性を保持する。

【0458】

抗 cMet ADC は、種々の用途を有し、一実施形態では、ヒトにおける cMet 過

10

20

30

40

50

剰発現腫瘍、MET遺伝子が増幅された腫瘍；及びとりわけMET遺伝子のエクソン14中に又はその周囲に突然変異を保有する腫瘍の治療に治療的に有用である。別の実施形態では、抗cMet ADCは、cMetが過剰発現されていないが、依然として発現されている、ヒトにおけるcMet発現腫瘍の治療に治療的に有用である。

【0459】

EGFRエクソン19欠失又はEGFRエクソン21突然変異（L858R）を保有する腫瘍も、本開示の範囲内である。MET遺伝子の増幅は、EGFR突然変異体NSCLCにおける獲得された抵抗性のより一般的な原因の1つと考慮される。

【0460】

ABBV-399及び本明細書に開示されている他のcMet-ADCに対する応答は、タンパク質及びゲノムレベル（例えば、増幅、エクソン14突然変異）の両方でのcMetの発現に相関し得る。これらのバイオマーカーの両方を測定するための優先的方法は、実施例に詳細に記載されている。しかし、当業者であれば、他の方法を使用して、これを評価する方法が分かり、このような方法は、本開示の範囲内である。

【0461】

異なる結果が、異なる方法により得られる場合、実施例に記載されている方法により得られる結果が、特定の実施形態が実施形態の範囲内に収まるか否かに関する決定において、使用されるべき結果である。例えば、cMetタンパク質の発現を評価するため、「cMet ABBV-ADC染色プロトコル」を使用する。このプロトコルにおいて使用されるVentana試薬が、利用できなくなった場合、IHCによるcMet発現レベルの評価のための別のFDA承認されたプロトコルが使用されてよい。MET遺伝子コピー数を評価するため、「MET/CEP7 cMET増幅方法」を使用する。

【0462】

METは、選択的スプライシングに付される。異なるサイズの複数のMET転写物が、ヒト細胞株及び組織において同定された。少なくとも3種の8kbバリエーションについて記載されており、選択的スプライシングによって生成されると推定される。細胞外領域（エクソン10）における18アミノ酸を欠くcMetアイソフォームについて記載されており、これは、種々の組織及び細胞株において最も豊富な形態である。エクソン14の選択的スプライシングは、受容体の膜近傍細胞質ドメインにおける47アミノ酸のインフレーム欠失を有する別のバリエーションを生成する。選択的スプライシングの可能な機構は、悪性筋骨格腫瘍に見出される85kDaのN末端トランケート形態のMETの起源に存在し得るが、この短い形態は、選択的転写開始又はタンパク分解性（proteolitic）切断に起源をもつ可能性もある。

【0463】

エクソン14の欠失が関与するMET突然変異体が、cMet受容体を安定化し、機能活性を増加させることが実証された。METエクソン14は、チロシン残基1003（Y1003）にCblユビキチンリガーゼ部位を含有し、ここで、ユビキチンが、チロシン残基に変異がなければ正常に取り付けられ、cMetタンパク質のリソソーム分解をもたらす。したがって、Y1003残基のミスセンス突然変異又はMETエクソン14によってコードされるタンパク質領域の「スキッピング」は、METタンパク質の相対的過剰発現、cMet活性化増強及びその後の発がんをもたらす。METチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）による阻害は、少なくとも、これらのMETエクソン14変更を有するNSCLC患者における臨床利益をもたらすことができる。これらの突然変異のいずれかを保有する患者は、本明細書に開示されている治療から利益を得ることができる。

【0464】

したがって、患者は、MET遺伝子のエクソン14に突然変異を有する細胞を保有し、その結果が、このようながん細胞におけるcMetタンパク質のレベル増加である場合、治療に選択されてもよい。実施例は、このバイオマーカーを評価するための様々な方法も提供する。

【0465】

10

20

30

40

50

MET増幅は、EGFR-TKIに対するEGFR突然変異NSCLCにおける獲得された抵抗性の潜在的分子機構の1つとして認識される。本明細書に開示されているADCによる治療に特定の患者を選択するか否かに関する決定は、患者のがんが、上皮増殖因子受容体(EGFR)のエクソン19における欠失、エクソン21における置換(L858R)又はその両方を保有するかに関する決定を包含することもできる。そのがんが、その細胞の少なくとも一部においてこれらのゲノム変更の一方又は両方を保有する患者は、ABBV-399又は本明細書に開示されている他のいずれかのADCによる治療に優先的に選択される。これら2種のバイオマーカーを評価するための方法は、後述する実施例に示される。

【実施例】

【0466】

6. 実施例

抗cMet ADC及び患者を治療するためのこのようなADSを使用する方法の例示的な実施形態のある特定の特色及び特性を強調する次の実施例は、限定ではなく例証目的で提供されている。

【0467】

〔実施例1〕

ABT-700の調製

ABBV-399(ABT-700-vcMMAE)は、切断可能バリナーシトルリン(vc)リンカーを介して細胞傷害性微小管阻害剤モノメチルオーリスタチンE(MMAE)にコンジュゲートされた抗体ABT-700で構成される抗体薬物複合体(ADC)である。ABT-700は、HGF依存性及びHGF非依存性cMetシグナリングの両方の遮断をもたらす、cMetの特有のエピトープを標的とする「ヒト化」組換え免疫グロブリンGカップー(IgG₁κ)である。

【0468】

ABT-700は、cMetに対するヒト化組換えモノクローナル抗体である。抗体は、218アミノ酸の2個の同一軽鎖とペア形成した、445アミノ酸の2個の同一IgG1重鎖からなる。重鎖は、位置223に余分なシステイン、並びにCys-223に先行するリジン残基の欠失及びHis-224を挟む2個のスレオニン残基の欠失を導入するように操作した。加えて、重鎖におけるC末端リジンアミノ酸は、リジンの不完全切断によるC末端における不均一性を排除するように操作した。抗体は、各重鎖のアスパラギン296においてグリコシル化されている。

【0469】

重鎖は、12個のシステイン残基を含有し、軽鎖は、5個のシステイン残基を含有する。各重鎖は、4個の鎖内ジスルフィド架橋を含有し、各軽鎖は、2個の鎖内ジスルフィド架橋を含有する。加えて、2個の重鎖は、3個の鎖間ジスルフィド架橋によって共有結合により連結されている。各軽鎖は、重鎖との1個のジスルフィド結合に参与する。

【0470】

後述するインビトロ試験のためのABT-700を、米国特許第8,741,290号に基本的に記載されている通り、慣例的な技法によって調製した。簡潔に説明すると、懸濁に適応されたHEK293 EBNA細胞(In Vitrogen、US)を、軌道振盪機(110rpm回転スピード)において、250mlフラスコ内で、6mMグルタミンを補充した50mlの無血清培地Excel 293(SAFC Biosciences)において慣例的に育成した。最終濃度1mg/mlになるよう水で調製され混合された直鎖状25kDaポリエチレンイミン(PEI)(Polysciences)及びプラスミドDNA(重鎖対軽鎖プラスミド比1:1に対し、最終濃度1.25µg/ml)を使用して、 2×10^6 細胞/mlにより一過性トランスフェクションを行った。トランスフェクション後4時間目に、培養物を1容量の新鮮培養培地で希釈して、最終細胞密度 10^6 細胞/mlを達成した。細胞生存率及びMab産生に基づいて培養過程をモニターした。典型的には、培養物を4~5日間維持した。プロテインA樹脂(GE He

10

20

30

40

50

although care、US)における従来のクロマトグラフィーアプローチを使用して、ABT-700を精製した。

【0471】

後述する臨床試験のためのABT-700は、次に基本的に記載されている通りに調製した。まず、グルタミンシンテターゼGS-CHO技術を使用して、CHO細胞におけるABT-700モノクローナル抗体の高レベル発現のため、プラスミドpConPlusγ1fΔK/κ-hz224G11[TH7]を構築した。重鎖及び軽鎖配列を、それぞれベクターpConPlusγ1fΔK-hz224G11/TH7VH0及びpConPlusκ2-hz224G11/VL4(4-39-84)にクローニングし、単一遺伝子ベクター(SGV)を作製した。次に、重鎖及び軽鎖遺伝子を含むSGVを、グルタミンシンテターゼ(GS)選択遺伝子と共に組み合わせて、最終二重遺伝子ベクター(DGV): pConPlusγ1fΔK/κ-hz224G11[TH7]を生成した。

10

【0472】

pConPlusγ1fΔK/κ-hz224G11[TH7]の主な構成成分は、次の遺伝子又は調節エレメントを次の順序で含む: hCMV-MIEプロモーター、イントロンを有する5'UTR、ABT-700軽鎖コード配列[224G11(HzVL)]、SV40ポリアデニル化配列、hCMV-MIEプロモーター、イントロンを有する5'UTR、ABT-700重鎖コード配列[224G11(HzVH)]、SV40ポリアデニル化配列、プラスミド複製起点、ベクターラクタマーゼ、及びその調節配列を有するグルタミンシンテターゼcDNA。

20

【0473】

ABT-700薬物物質の産生に使用した発現系は、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞におけるLonza Biologicsに所有権のあるグルタミンシンテターゼ(GS)遺伝子発現系であった。宿主細胞株は、269-W3と命名されたCHO-K1SV宿主作業用細胞バンク(宿主マスター細胞バンク269-Mから調製)に由来した。

【0474】

二重遺伝子ベクターpConPlusγ1fΔK/κ-hz224G11[TH7]をエレクトロポレーションによりCHO-K1SV細胞にトランスフェクトし、次いで96ウェルプレートに分布させた。タンパク質・フリー及びグルタミン・フリー培地における成長により、GSを発現している細胞、したがって、発現ベクターを含む細胞を選択した。トランスフェクトされた細胞の焦点が出現し始めるまで、プレートをインキュベートした。単一コロニーを含むウェル由来の細胞株のみ(目視評価によって決定)を進行させた。単一コロニーを含むウェル由来の培養上清を、アセンブルした抗体に対するELISAを使用して、抗体産生に関してスクリーニングした。いくつかのクローナル細胞株を確立し、最も一貫した性能を示す株を、ABT-700産生に選択した。細胞を検査して、mRNAの品質及びコード転写物の忠実度を確認した。

30

【0475】

振盪機培養又は細胞バッグのいずれかにより、単一の凍結した細胞バイアルを増やす。より大容量の培養培地に、増やした培養物を接種し、5%CO₂、36°Cインキュベーター内のバイオリアクター(メチオニンスルホキシミド(sulphoximide)を補充した成長培地を含む)において、この培養物をさらに増やした。培養物を収集し、細胞及びデブリの除去のために濾過する。ABT-700は、プロテインAカラムと、続くアニオン交換膜クロマトグラフィー、カチオン交換カラムクロマトグラフィー、ウイルス濾過、限外濾過及び最終バルク濾過により精製される。全溶液は、cGMPに従って調製される。

40

【0476】

[実施例2]

不均一DAR ABT700-vcMMAE ADCの調製

50

ABBV-399は、vcリンカーを介してMMAEにコンジュゲートされたABT-700（抗cMet IgG1抗体）で構成されるADCである。

【0477】

ABBV399は、スルフヒドリル基への穏やかな還元後のABT-700における鎖間ジスルフィド結合へのvcMMAEのコンジュゲーションに由来する。高次DAR種を除去するための追加的な過程ステップ後に、ABBV-399の平均DARは、およそ3である。

【0478】

2種の異なる過程である過程I（図2A及び図2B）及び過程II（図3A及び図3B）を使用して、ABBV-399不均一DAR組成物を作製した。

10

【0479】

DARが不均一なABBV399組成物を、二段階化学過程によって調製した：下に例証する通り、ABT-700のジスルフィド還元と、続くマレイミドカプロイルバリナーシトルリン（「val-cit」）パラアミノベンジルアルコール（「PABA」）モノメチルオーリスチンE（本明細書において、「vcMMAE」と称される）によるアルキル化（コンジュゲーション）。

第1のステップにおいて、ABT700の限られた数の鎖間ジスルフィド結合が、tris（2-カルボキシエチル）ホスフィン（「TCEP」）（ ≥ 0.8 当量）により還元される。次に、部分的に還元されたABT700は、DMSOにおいてvcMMAE（ ≥ 1.8 当量）にコンジュゲートされる。残渣未反応vcMMAEは、N-アセチル-L-システインによりクエンチされる。

20

【0480】

図2A及び図3Aは、過程I（図2A）又は過程II（図3A）から得られる結果としての粗ADC調製物のクロマトグラフィー分解能を示す。図示する通り、結果としてのADC調製物は、ゼロ個のMMAE分子が取り付けられた（「E0」ピーク）、2個のMMAE分子が取り付けられた（「E2」ピーク）、4個のMMAE分子が取り付けられた（「E4」ピーク）、6個のMMAE分子が取り付けられた（「E6」ピーク）、8個のMMAE分子が取り付けられた（「E8」ピーク）及び10個のMMAE分子が取り付けられた（「E10」ピーク）抗体を含有する不均一混合物である。過程Iに関して、粗産物調製物の平均DARは、およそ4.3である。過程IIに関して、粗産物調製物の平均DARは、およそ3.2である。

30

【0481】

[実施例3]

DAR3.1が濃縮されたABT700-vcMMAE ADC及び1:1のE2/E4比で濃縮されたABBV-399の調製

過程Iを使用してDAR3.1が濃縮されたABBV-399の調製

図2Bに描写されている通り、3.1の平均DARを得るために、バッチクロマトグラフィー過程を使用した。ABBV-399粗産物溶液（図2A）は、リン酸カリウムバッファーで希釈され、HIC樹脂で処理されて、DARをおよそ3に低下させる。濾過によってHIC樹脂が除去され、リン酸緩衝食塩水溶液で洗浄され、洗浄は、ABBV-399 DAR 3.1産物溶液と任意選択的に組み合わせられる。

40

【0482】

図2Bは、HIC樹脂による処理後の過程Iの最終産物の分析HICクロマトグラムを示す（図示する通り、結果としてのADC調製物は、ゼロ個のMMAE分子が取り付けられた（「E0」ピーク）、2個のMMAE分子が取り付けられた（「E2」ピーク）、4個のMMAE分子が取り付けられた（「E4」ピーク）及び6個のMMAE分子が取り付けられた（「E6」ピーク）抗体を含有する不均一混合物であり、3.1の平均DARを有する。

【0483】

1:1のE2/E4比で濃縮されたABBV-399の調製

50

図 Y B に描写されている通り、1 : 1 の E 2 / E 4 比を得るために、カラムクロマトグラフィー過程を使用した。A B B V - 3 9 9 粗産物溶液 (図 3 A) は、硫酸アンモニウム / リン酸ナトリウム溶液で標的結合濃度まで希釈される。この材料は、カラムにロードされ、H I C 樹脂に結合する。硫酸アンモニウム / リン酸ナトリウムバッファーを使用したステップ勾配溶出が使用されて、抗体薬物複合体を濃縮し、2 又は 4 個の v c M M A E 分子が取り付けられた A D C 種を単離する。これらは、1 個のピークにおいてカラムから溶出される。

【0484】

図 3 B は、H I C クロマトグラフィーカラムを使用した、濃縮後の過程 I I の最終産物の分析 H I C クロマトグラムを示す。図示する通り、結果としての A D C 調製物は、ゼロ個の M M A E 分子が取り付けられた (「E 0」ピーク)、2 個の M M A E 分子が取り付けられた (「E 2」ピーク) 及び 4 個の M M A E 分子が取り付けられた (「E 4」ピーク) 抗体を含有する不均一混合物であり、3. 0 の平均 D A R を有する。

【0485】

実施例 1 6 に後述する通り、A B B V - 3 9 9 は、2. 7 m g / k g Q 3 W の用量で、第 I 相臨床治験において抗がん効果を示した。3 m g / k g への用量漸増も、本明細書において提案されて、第 I I 相試験の最大耐用量を同定し、これは、ブレンツキシマブベドチン及び D C D T 2 9 8 0 S (C D 2 2 を標的とする M M A E A D C) が、それぞれ 1. 8 及び 2. 4 m g / k g において耐えられたが、2. 7 又は 3. 2 m g / k g は耐えられなかったことを留意する。薬物抗体比 (D A R ; 抗体分子当たりの M M A E ローディング) の考察に基づき、3. 1 の D A R を有する A B B V - 3 9 9 は潜在的に、4 のおよその D A R を有するブレンツキシマブベドチンよりも許容できる可能性がある。

【0486】

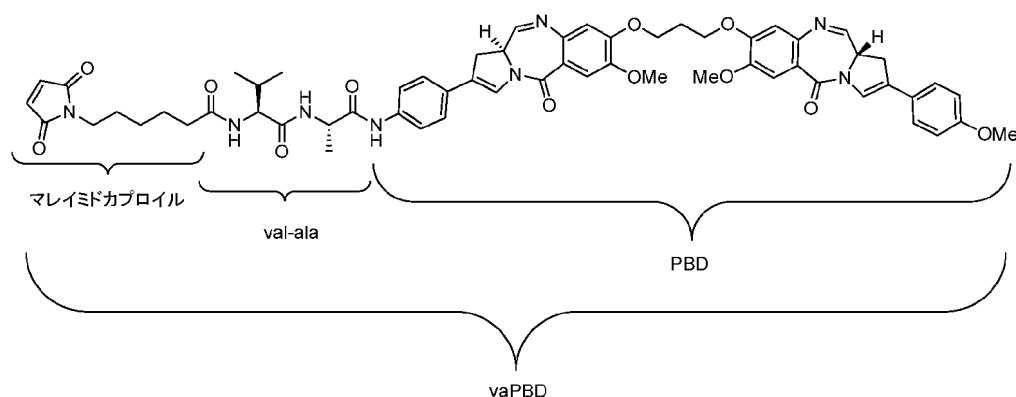
[実施例 4]

A B T 7 0 0 - P B D 抗体薬物複合体の調製

A B T - 7 0 0 (S 2 3 8 C) - P B D は、c y s 操作された m A b A B T - 7 0 0 にコンジュゲートされた 2 個の P B D 薬物-リンカー分子で構成される。P B D シントニ v a P B D を、A B T - 7 0 0 (K a b a t を使用した場合は S 2 3 8 C、E U ナンバリングシステムを使用した場合は S 2 3 9 C) 抗体にコンジュゲートした。コンジュゲーション過程は、操作された鎖間ジスルフィドの定量的還元からなる。これは、鎖間ジスルフィドの還元、定量的酸化、及び過剰 P B D 薬物リンカーとのコンジュゲーションにより行われる。次に、還元混合物が精製されて、過剰な試薬及びその副産物を除去し、続いて鎖間ジスルフィドの定量的酸化、次いで過剰な P B D 薬物-リンカーとのコンジュゲーションが行われる。クエンチング後に、反応混合物が精製され、バッファー交換されて、A B T - 7 0 0 (S 2 3 8 C) - P B D を得る。反応パラメータが同定されて、> 8 0 % D A R 2 薬物ローディングを有するコンジュゲートをもたらした。

【0487】

【化 5 1】



【0488】

〔実施例 5〕

ABBV-399 は、インビトロで組換え及び細胞 cMet に結合する結合 ELISA、細胞結合アッセイ及び蛍光標識細胞分取 (FACS) 解析

96 ウェルプレート (Costar #3369) を、PBS pH7.4 における $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ の $100 \mu\text{L}$ /ウェルのマウス抗 His 抗体 (Invitrogen #37-2900) で 4°C にて一晚コーティングし、次いで、Superblock (Pierce、#37535) を使用して1時間室温でブロッキングした。プレートを PBST で4回洗浄し、次いで PBST 中 10% Superblock における $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ の $100 \mu\text{L}$ の組換えヒト cMet 細胞外ドメイン (rh-cMet ECD-6His) (配列番号 100 として開示されている「6His」) と共に1時間室温でインキュベートした。プレートを PBST で4回洗浄し、次いで3回複製したウェルにて、10% Superblock における系列希釈の ABT-700 又は対照ヒト IgG と共に室温で1時間インキュベートした。プレートを PBST で4回洗浄し、次いで $100 \mu\text{L}$ の 1:15, 000 ヤギ抗ヒト IgG-HRP (Thermo-scientific Pierce、カタログ番号 31412) と共に室温で1時間インキュベートした。プレートを PBST において4回洗浄し、 $100 \mu\text{L}$ の TMB (Pierce、#34028) を各ウェルに添加し、室温で発色するまで (およそ10分間) インキュベートした。2N 硫酸 (Mallinckrodt chemicals、カタログ番号 H381-05) の添加により反応を停止し、450nm で光学密度 (OD) を読み取った。

10

【0489】

20

蛍光支援細胞選別 (FACS) 解析により、ヒトがん細胞のパネルにおける表面 cMet への ABBV-399 の結合を決定した。細胞 cMet 結合試験のため、細胞解離バッファー (Invitrogen #13151-014 又は #13150-016) を使用して、およそ 80% コンフルエント時に、フラスコから細胞を収集した。細胞を PBS/1% FBS (FACS バッファー) において1回洗浄し、FACS バッファーにおいて $1.5 \sim 2 \times 10^6$ 細胞/ mL にて再懸濁し、 $100 \mu\text{L}$ /ウェルで丸底 96 ウェルプレート (BD Falcon #3910) に移した。 $10 \mu\text{L}$ の 10×濃度の ABT-700、ABBV-399 又は対照を添加し、プレートを 4°C で2時間インキュベートした。ウェルを FACS バッファーで2回洗浄し、FACS バッファーに希釈した $50 \mu\text{L}$ の 1:500 抗ヒト IgG Ab (Alexa Fluor 488、Invitrogen #11013) に再懸濁した。プレートを 4°C で1時間インキュベートし、FACS バッファーで2回洗浄した。細胞を $100 \mu\text{L}$ の PBS/1% ホルムアルデヒドに再懸濁し、Beckton Dickinson LSRII フローサイトメーターにて解析した。

30

【0490】

ABBV-399 は、当業者に公知かつ利用できる、見かけの親和性測定のための慣例的な方法を使用した酵素結合免疫吸着測定法 (ELISA) によって決定される通り、組換え型のヒト cMet 細胞外ドメイン (ECD、残基 25~932) と反応性である。ABBV-399 は、ABT-700 (0.22 nM の EC_{50}) (表6) と同様に、 0.30 nM の見かけの親和性 (EC_{50}) でヒト cMet ECD に結合する (表6)。

【0491】

40

ABBV-399 は、NCI-H441、NCI-H292 及び NCI-H1650 肺がん細胞並びに Hs746T、IM-95 及び SNU-5 胃がん系統を含む腫瘍細胞に対し、 $0.2 \sim 1.5 \text{ nM}$ (表6) の結合親和性を呈した。当業者に公知かつ利用できる、見かけの親和性測定のための慣例によってこのアッセイを行った。

【0492】

【表 8】

表 6.組換え及び細胞 cMet に対する ABBV-399 の結合親和性

	ABBV-399 (EC ₅₀ nmol/L)	ABT-700 (EC ₅₀ nmol/L)
ELISA ^b による cMet ECD ^a	0.30	0.22
FACS ^c による細胞 cMet		
Hs746T	0.4 +/- 0.1	0.4 +/- 0.1
SNU-5	1.4 +/- 0.4	1.6 +/- 1.1
IM-95	1.5 +/- 0.9	1.8 +/- 0.4
NCI-H820	0.2 +/- 0.1	0.3 +/- 0.2
NCI-H441	1.0 +/- 0.6	1.1 +/- 1.1
NCI-H1573	0.6 +/- 0.1	0.4 +/- 0.1
NCI-H1650	0.3 +/- 0.2	0.4 +/- 0.2

^a 細胞外ドメイン(cMet の残基 25～932)^b cMet ECD が His タグを介してプレートに捕捉された ELISA に由来する EC₅₀ 値。値は、6 回の実験の平均である。^c がん細胞株における ABBV-399 の FACS 解析に由来する EC₅₀ 値。値は、少なくとも 2 回の実験の平均 +/- 標準偏差である。

【0493】

〔実施例 6〕

腫瘍細胞株に対する ABBV-399 のインビトロ効力
細胞傷害性アッセイ

96 ウェルプレートにおいて、10% FBS を含有する 180 μL 成長培地に 2000～5000 細胞／ウェルで腫瘍細胞を蒔き、5% CO₂ による加湿インキュベーター内 37℃ で培養した。翌日、20 μL における抗体又は ADC の用量設定系列を添加し、細胞を 6 日間インキュベートした。製造業者の説明書に従って Cell Titer - Glo Luminescent 細胞生存率アッセイ (Promega) を使用して、細胞生存率を決定した。MMAE にコンジュゲートされた非結合性の無関係陰性対照 ADC も全アッセイに含まれて、細胞死滅が抗原依存性であったことを確認した。

【0494】

ABBV-399 は、MET 増幅細胞株 Hs746T 及び SNU-5 胃がん細胞を含む、cMet を過剰発現するがん細胞の増殖を阻害した (図 4)。比較として、ABT-700 は、MET 増幅を有する細胞の増殖を阻害した (図 4A 及び図 4B) が、MET 増幅がない細胞株、すなわち、NCI-H820 及び NCI-H441 を阻害しなかった (図 4C 及び図 4D)。

【0495】

受容体密度の決定

QIFIKIT (Dako) を使用して、培養細胞における細胞表面抗原の間接免疫蛍

10

20

30

40

50

光染色により、c M e t 細胞表面密度（細胞当たりの抗原結合能力）を決定した。簡潔に説明すると、F A C S 解析のため、上述の培養フラスコから細胞を収集し、100 μ L / ウェルで丸底96ウェルプレートに添加し、3 μ g / m L c M e t 抗体m224G11と共に4 $^{\circ}$ Cでインキュベートした。3 μ g / m L の同じアイソタイプm I g G 1 の無関係マウスモノクローナル (m o n o c l o n a l) 抗体で処理したウェルが、対照として含まれた。一次抗体との1時間インキュベーション後に、細胞を3分間300 $\times$ g で遠心分離し、F A C S バッファーで2回洗浄し、F A C S バッファーに1 : 50希釈した100 μ L の Q I F I T 提供 F I T C コンジュゲート抗体と共に1時間4 $^{\circ}$ Cでインキュベートした。細胞を3分間300 $\times$ g で遠心分離し、F A C S バッファーで2回洗浄し、100 μ L / ウェルの P B S 中1%ホルムアルデヒドで固定した。Q I F I K I T ビーズの間接免疫蛍光染色のため、バイアル1及びバイアル2から100 μ L の再懸濁ビーズを別々のウェルに添加し、3分間300 $\times$ g で遠心分離し、F A C S バッファーで1回洗浄し、100 μ L / ウェルの P B S 中1%ホルムアルデヒドで固定した。B e c t o n D i c k i n s o n L S R I I フローサイトメーターにおいてデータを取得し、5種のビーズ集団の G e o m e a n 値を記録し、ビーズ当たりのロット特異的抗体分子に基づく検量線の計算に使用した。検量線を使用して、A B C （抗体結合能力又は受容体の数）を染色細胞試料に割り当てた。

10

【0496】

A B B V - 399 は、c M e t を過剰発現するがん細胞に対し細胞傷害性である。A B B V - 399 に対する感受性への c M e t 発現レベルの相関を決定するために、インビトロ解析を、16種の細胞株のパネルを含むように拡大した。これらは、6種の N S C L C 系統 (A549、N C I - H 1573、N C I - H 820、N C I - H 441 及び N C I - H 1650)、4種の胃食道がん系統 (H s 746 T、S N U - 5、S N U - 620 及び I M - 95)、2種の C R C 系統 (S W - 48 及び H T - 29)、2種の乳がん系統 (M D A - M B - 231 及び M C F - 7)、K P 4 腺がん系統及び U - 87 M G 神経膠芽腫がん系統を含んでいた。追加的な N S C L C 細胞株 (E B C - 1、N C I - H 226、S W 900、H C C 15、S K - M E S - 1 及び N C I - H 1702) も検査し、これを表7Aに示す。

20

【0497】

【表 9】

表7A

NSCLC細胞株	cMet受容体／細胞	細胞傷害性IC ₅₀ (nM)		
		ABBV-399	ABT 700-PBD	MMAE/PBD
H820{ 腺 }	320,000	0.1	0.02	5
H441{ 腺 }	197,000	0.06	0.003	20
H1573{ 腺 }	116,000	18.3	0.07	261
H1650{ 腺 }	55,000	47.9	0.4	120
A549{ 腺 }	43,000	1.6	0.1	16
EBC-1{ 扁平上皮, amp}	233,000	0.06	0.085	0.6
H226{ 扁平上皮 }	114,000	対照と同じ	0.04	n/a
SW900{ 扁平上皮 }	63,000	7.5	0.02	375
HCC15{ 扁平上皮 }	59,000	対照と同じ	0.003	n/a
SK-MES-1{ 扁平上皮 }	39,000	対照と同じ	0.17	n/a
H1703{ 扁平上皮 }	23,000	対照と同じ	0.7	n/a
他の細胞株				
Hs746T{Ga, amp}	350,000	0.11	0.018	6.1
BT-20{Br}	41,000	0.23	0.1	2.3
U87MG{GBM}	22,000	1.9	0.21	9
M059J{GBM}	87,000	3.6	0.03	120
U118MG{GBM}	12,500	0.54	0.2	2.7
KP4{Pa}	15,000	2.9	0.02	145
SW48{CRC}	26,000	対照と同じ	0.0029	>1000
NHBE{正常気管支 上皮}	40,000	なし	なし	n/a

10

20

【0498】

FACS解析は、これらの細胞株が、細胞表面cMet分子の数を表すcMet抗体結合能力により定量化される、ある範囲のcMet発現レベルを保持することを実証した（表7B）。細胞増殖アッセイにおけるABBV-399に対する感受性を、最大死滅及びIC₅₀として定量化した（表7B）。これらのデータは、ABBV-399による著しい死滅に要求されるcMet発現の閾値レベルが存在することを示唆する。これに対する例外は、IM95、KP4及びU-87MGのような、自己分泌HGFループを有することが公知の細胞株であり、これらにおいて、より低いcMet発現レベルが、ABBV-399が著しい細胞傷害性を発揮するのに十分であった。

30

【0499】

【表 10】

表 7B. インビトロでの腫瘍細胞における cMet 発現及び ABBV-399 に対する感受性

	cMet 発現 ^a	最大死滅 ^b	ABBV-399 IC ₅₀ ^c	
肺がん				
A549	43,000	22%	1.6 +/- 1.1	10
NCI-H1573	115,667	18%	18 +/- 14	
NCI-H820	320,000	87%	0.20 +/- 0.07	
NCI-H441	197,000	56%	0.06 +/- 0.05	
NCI-H1650	4,500	13%	47.9 +/- 8.5	
EBC-1	233,231	96%	0.06 +/- 0.03	20
胃がん				
Hs746T	350,000	87%	0.11 +/- 0.06	
SNU-620	230,000	80%	0.17 +/- 0.08	
SNU-5	291,000	85%	0.28 +/- 0.07	
IM-95	21,500	53%	1.7 +/- 0.9	
結腸直腸がん				
SW48	25,500	0%	NA	30
HT-29	161,438	70%	9.0 +/- 1.4	
乳がん				
MDA-MB-231	30,500	0%	NA	
MCF-7	8,300	0%	NA	40
膵がん				
KP4	15,300	53%	2.9 +/- 1.9	

神経膠芽腫

U-87MG	22,000	30%	1.9 +/- 0.1
--------	--------	-----	-------------

非腫瘍細胞株

NHBE (気管支上皮)	40,085	10%	NA
HUVEC (血管内皮)	15,790	6%	NA
HMEC (乳腺上皮)	ND	0%	NA
PrEC (前立腺上皮)	64,853	0%	NA
NHDF (真皮線維芽細胞)	1,602	0%	NA

10

^a10 μ g/mLにおけるm224G11(ABT-700のマウス親)結合に対する抗体結合能力としての、FACS解析によって決定される細胞表面におけるcMet分子の概数。

20

^b6日間増殖における $\leq 1 \mu$ g/mLでの無処置対照と比べた。

【0500】

[実施例7]

ABT700-PBD ADCは、細胞株の広範なパネルにおける腫瘍細胞増殖を阻害する

96ウェルプレートにおいて、10%FBSを含有する180 μ L成長培地に2000~5000細胞/ウェルで腫瘍細胞を蒔き、5%CO₂による加湿インキュベーター内37℃で培養した。翌日、20 μ LにおけるADCの用量設定系列を添加し、細胞を6日間インキュベートした。製造業者の説明書に従ってCell Titer-Glo Luminescent細胞生存率アッセイ(Promega)を使用して、細胞生存率を決定した。MMAEにコンジュゲートされた非結合性の無関係陰性対照ADCも全アッセイに含まれて、細胞死滅が抗原依存性であったことを確認した。

30

【0501】

結果を図5に示す。両方のcMet ADCが、変動レベルのcMet発現(高/低)及び遺伝子増幅(amp)を有する、腫瘍型の多様なパネルに対し活性であった。MMAE/PBD欄は、PBD ADCにより達成されるものと同じ細胞傷害性活性を得るために、さらにどれほど多くのMMAE ADCが要求されるかを示す。大部分の細胞株において、PBD ADCは、MMAEコンジュゲートよりも有意に強力である。

【0502】

40

[実施例8]

ABT700-PBD ADCは、ヒト結腸直腸がん細胞株に対しインビトロで活性である

96ウェルプレートにおいて、10%FBSを含有する180 μ L成長培地に2000~5000細胞/ウェルで腫瘍細胞を蒔き、5%CO₂による加湿インキュベーター内37℃で培養した。翌日、20 μ LにおけるADC及び遊離薬物(PBD及びMMAE)の用量設定系列を添加し、細胞を6日間インキュベートした。製造業者の説明書に従ってCell Titer-Glo Luminescent細胞生存率アッセイ(Promega)を使用して、細胞生存率を決定した。MMAFにコンジュゲートされた非結合性の無関係陰性対照ADC(Ab095 MMAF)も全アッセイに含まれて、細胞死滅が抗原

50

依存性であったことを確認した。セツキシマブ-MMAE ADCは、陽性対照である。実施例6に記載されている通りに、受容体密度レベルを計算した。

【0503】

結果を図6A及び図6Bに示す。ABT700-PBDは、細胞表面に低レベルのcMet受容体を有する細胞株を含む、種々の結腸直腸がん細胞株に対し活性である（例えば、SW48、図6B）。cMet遺伝子増幅細胞株は平均して、細胞当たり200～300K個の受容体を有する。ABBV-399 ADCの活性も比較目的で示す。結果が記入されていない場合、活性は観察されなかった。一般に、ABT700-PBDは、結腸直腸がん細胞株においてABBV-300よりも活性である。

【0504】

[実施例9]

ABT700-PBD ADCは、ヒト脳がん細胞株に対しインビトロで活性である

96ウェルプレートにおいて、10%FBSを含有する180μL成長培地に2000～5000細胞/ウェルで腫瘍細胞を蒔き、5%CO₂による加湿インキュベーター内37℃で培養した。翌日、20μLにおけるADC及び遊離薬物（PBD及びMMAE）の用量設定系列を添加し、細胞を6日間インキュベートした。製造業者の説明書に従ってCellTiter-Glo Luminescent細胞生存率アッセイ（Promega）を使用して、細胞生存率を決定した。MMAFにコンジュゲートされた非結合性の無関係陰性対照ADC（Ab095 MMAF）も全アッセイに含まれて、細胞死滅が抗原依存性であったことを確認した。実施例6に記載されている通りに、受容体密度レベルを計算した。cMet遺伝子増幅細胞株は平均して、細胞当たり200～300K個の受容体を有する。

【0505】

結果を図7に示す。ABT700-PBDは、細胞表面に低レベルのcMet受容体を有する細胞株を含む、種々の脳がん細胞株に対し活性である（例えば、SW48、図6B）。ABBV-399 ADCの活性も比較目的で示す。結果が記入されていない場合、活性は観察されなかった。一般に、ABT700-PBDは、脳がん細胞株においてABBV-300よりも活性である。

【0506】

[実施例10]

ABT700-PBD ADCは、ヒト結腸直腸腫瘍異種移植片に対しインビボで活性である

SW-48結腸直腸細胞（cMet IHC 1+）を移植したマウスにおいて、ABT-700、ABBV-399及びABT-700 PBDのインビボ有効性を評価した。後述する実施例13に基本的に記載されている通りに実験を行った。

【0507】

示されている用量（mg/kg）のADC又は抗体を7日毎に投与した。ABT-700 PBDは、低cMet発現体SW-48異種移植片においてABBV-399よりも優れている。図8を参照されたい。

【0508】

[実施例11]

ABBV-399及びABT700-PBD ADCは、ヒトNSCLC患者由来の異種移植片に対しインビボで活性である

非小細胞肺及び結腸直腸がん患者に由来する異種移植片におけるABBV-399 ABT700-PBD ADCの有効性を決定した。継代3（P3）の3～5mm³の腫瘍断片を、トロカールによりNSGマウス（The Jackson Laboratory）の右後方の側腹部の皮下に植え込んだ。ABBV-399及びABT-700 PBDを7日毎に総計6用量投与した。括弧内の数字は、mg/kg単位の投与された用量を表す。全群に関して、腫瘍体積は、全セットの動物が試験に残ることができた持続時間に対してのみプロットした。動物を試験から除く必要があった場合、残っている動物を、定

10

20

30

40

50

義されるエンドポイントに達するまで腫瘍成長に関してモニターした。腫瘍成長遅延（TGD）結果を表8に示す。

【0509】

【表11】

#	徴候	PDX モデル	TGD ¹ (%) ABBV-399	TGD (%) ABT-700 PBD
1	結腸直腸	CTG-0440	12	0
2	結腸直腸	CTG-0084	0	0
3	結腸直腸	CTG-0419	54	54
4	結腸直腸	CTG-0117	0	54
5	結腸直腸	CTG-0387	0	63
6	結腸直腸	CTG-0058	71	80
7	結腸直腸	CTG-0115	114	114
8	結腸直腸	CTG-0796	78	122
9	結腸直腸	CTG-0382	126	126
10	結腸直腸	CTG-0062	0	186
11	結腸直腸	CTG-0358	94	250
12	結腸直腸	CTG-0406	0	271
13	結腸直腸	CTG-0652	350	350
14	NSCL	CTG-0176	71	79
15	NSCL	CTG-0363	0	125
16	NSCL	CTG-0164	25	136
17	NSCL	CTG-0165	170	170
18	NSCL	CTG-0178	0	200
19	NSCL	CTG-0162	88	288
20	NSCL	CTG-0159	288	288
21	NSCL	CTG-0170	336	336
22	NSCL	CTG-0167	0	445

¹パーセンテージとして表現される腫瘍成長遅延(TGD)は、対照群と比較した、1cm³に達するまでの被験物質処置群腫瘍の中位時間の差である。

【0510】

グラフは、細胞表面におけるcMetタンパク質レベルの代替である、cMet mRNA発現の相対的に低（CTG-0363）、中間（CTG-0159）及び高（CTG-0170）レベルを有する3種の異なるヒト腫瘍異種移植片について示されている（それぞれ図9A、図9B及び図9C）。各ADCに対する腫瘍応答は、cMetレベルに依存する。ABT700-PBD ADCは、用量の約1/10においてABBV-399よりも活性である。

【0511】

〔実施例12〕

ABBV-399は、ヒトNSCLC患者由来の異種移植片に対しインビボで活性であるLG0703及びLG1049患者由来の異種移植片モデル（The Jackson Laboratory、Sacramento、CA）に関して、非小細胞肺癌患者に由来する異種移植片におけるABBV-399の有効性を決定した。継代3（P3）の3～5mm³の腫瘍断片を、トロカールによりNSGマウス（The Jackson Laboratory）の右後方の側腹部の皮下に植え込んだ。全群に関して、腫瘍体積は、全セットの動物が試験に残ることができた持続時間に対してのみプロットした。動物を試験から除く必要があった場合、残っている動物を、定義されるエンドポイントに達するまで腫瘍成長に関してモニターした。有効性は、治療法後に示されている腫瘍体積に達

する画分として、(A) LG0703及び(B) LG1049モデルのカプラン－マイヤープロットにおいて描写されている。両方のモデルにおいて、ABBV-399及び対照薬剤を4日毎に総計6用量投与した。LG1049モデルにおいて、ABT-700を7日毎に総計6用量投与した。括弧内の数字は、mg/kg単位の投与された用量を表す。

【0512】

ABBV-399 ADCは、ABT-700単独よりも活性である。図10を参照されたい。

【0513】

[実施例13]

ABBV399単独及び組合せは、動物モデルのcMet過剰発現腫瘍における腫瘍成長を阻害する

ABBV-399は、胃がん、NSCLC及び多形神経膠芽腫モデルを含む種々の異種移植片モデルにおける頑強で再現性のある抗腫瘍効果を示した。腫瘍における活性は、一部には、MMAE細胞傷害性ペイロードの送達に基づく。加えて、ABBV-399は、HGF依存性及び非依存性cMetシグナリング並びに抗体媒介性エフェクター機能の両方の阻害による抗腫瘍活性を有することもできる。

【0514】

(図11A) Hs746T胃がん、(図11B) NCI-H441肺がん細胞及び(図11C) SW-40結腸直腸がん細胞を移植したマウスにおける、ABBV-399のインビボ有効性を評価した。雌SCID、SCID-Beige及びヌードマウスをCharles River (Wilmington, MA) から得て、ケージ当たり10匹のマウスで収容した。到着後の体重は、20~22gであった。食物及び水は、自由に利用できた。マウスは、実験開始に先立ち少なくとも1週間の期間、動物施設に順化された。動物は、12時間の明：12時間の暗スケジュール(06:00の時間に点灯)の光期で検査した。AbbVieのInstitutional Animal Care and Use Committee、及びAssociation for the Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Careによって認定された施設におけるNational Institutes of Health Guide for Care and Use of Laboratory Animals Guidelinesを順守して、全実験を行った。

【0515】

異種移植片を生成するために、等量のマトリゲル(BD Biosciences)と混合した生存可能腫瘍細胞の懸濁液を、6~8週齢マウスの側腹部に皮下注射した。注射容量は、S-MEM及びマトリゲル(BD Biosciences)の1:1混合物で構成された0.2mLであった。腫瘍は、他に断りがなければ、およそ200~250mm³にサイズ適合させた。治療法は、腫瘍のサイズ適合の日には又はその24時間後に始めた。マウスは、治療法開始時におよそ25gの重さであった。各実験群は、8~10匹の動物を含んでいた。腫瘍を週に2~3回測定した。腫瘍の長さ(L)及び幅(W)の測定値を電子ノギスにより得て、次の等式に従って体積を計算した： $V = L \times W^2 / 2$ 。腫瘍体積が、最大3,000mm³に達したら、又は皮膚潰瘍若しくは他の病的状態の提示後に、どちらが先に起きたにしても、マウスを安楽死させた。Hs746Tのため、ABT-700を7日毎に投与したが、ABBV-399は4日毎に投与した。NCI-H441異種移植片のため、ABT-700及びABBV-399の両方を4日毎に総計6用量投与した。括弧内の数字は、mg/kg単位の投与された用量を表し、矢印は、投与日を示す。両方のがん型において、ABBV-399 ADCは、ABT-700単独よりも活性であり、効果は用量依存性である(図11A及び図11B)。

【0516】

(図11C) SW-48ヒト結腸直腸がん異種移植片を使用して、ABBV-399及びFOLFIRIの組合せ有効性を決定した。5-フルオロウラシル(APP Phar

10

20

30

40

50

m a c e u t i c a l s、S c h a u m b u r g、I L)、イリノテカン (H o s p i r a、L a k e F o r e s t、I L) は、溶液として得て、注射用 0.9% 塩化ナトリウム (U S P) で希釈し、ロイコボリンカルシウム (F l u k a C h e m i c a l C o r p.、M i l w a u k e e、W I) は、塩として得て、投薬前に生理食塩水で再構成した。Q 7 D x 5 レジメン (F O L F I R I) において、標準治療薬剤 5-フルオロウラシル (50 mg/kg) 及びイリノテカン (30 mg/kg) は静脈内投与し、ロイコボリン (25 mg/kg) は経口投与した。I g G 対照、I g M M A E 及び A B B V-399 を 7 日毎に腹腔内投与した。括弧内の数字は、mg/kg 単位の投与された用量を表し、矢印は、投与日を示す。A B B V-399 + F O L F I R I 組合せは、S W-48 結腸がん異種移植片において有効である。

10

【0517】

[実施例 14]

A B T-700 に対し不応性のヒト腫瘍異種移植片モデルに対する A B B V-399 有効性

親 H s 7 4 6 T 単独を異種移植したマウスにおける (図 12 B)、又は A B T-700 処理後の再発後に (図 12 A 及び図 12 B)、A B B V-399 有効性を評価した。図 12 C は、E B C-1 異種移植片腫瘍を移植 (t r a n s p l a t e d) したマウス異種移植片 (s e n o g r a f t) における A B T-700 処理後の再発後の A B B V-399 有効性を評価する。括弧内の数字は、mg/kg 単位の投与された用量を表し、矢印は、投与日を示す。腫瘍体積は、平均 ± S. E. M. として描写される。

20

【0518】

インビボで抗体への反復曝露によって A B T-700 に対し不応性にされた (H s 7 4 6 T A B T-700 R 及び E B C-1 A B T-700 R)、胃癌モデル (H s 7 4 6 T) 及び肺扁平上皮癌モデル (E B C-1) における A B B V-399 の有効性を評価した。最初に、A B T-700 による親 H s 7 4 6 T に由来する異種移植片の処理は、腫瘍うっ滞に続く再発をもたらした (図 12 A; 青線)。A B B V-399 によるこのような再発した腫瘍 (赤線) の処理は、退縮をもたらした (図 12 A、赤線)。対照的に、H s 7 4 6 T A B T-700 R 異種移植片は、A B T-700 処理に対し不応性であり、治療法において急速腫瘍過成長を伴った (図 12 B; 青線)。このような不応性腫瘍が、およそ 1,000 mm³ の平均コホートサイズに達した場合、A B B V-399 による処理は、腫瘍退縮 (図 12 B; 赤線) に続く最終的過成長をもたらした。A B B V-399 によるおよそ 300 mm³ の H s 7 4 6 T A B T-700 R の処理は、完全腫瘍退縮をもたらした (図 12 B)。A B T-700 と続く A B B V-399 による A B T-700-抵抗性細胞株 E B C-1 の処理の後に、同様の結果が観察された。これらの結果は、少なくとも増幅 c M e t を有する細胞株に関して、A B B V-399 の有効性が、A B T-700 に対する応答に依存しないことを示唆する。

30

【0519】

[実施例 15]

臨床使用のための A B B V-399 の製剤

A B B V-399 薬物製品は、再構成のための滅菌凍結乾燥粉末として提供される。各バイアルは、100 mg の A B B V-399 を含有する。5.0 mL の注射用滅菌水による再構成後に、A B B V-399 の最終濃度は、20 mg/mL である。A B B V-399 に加えて、製剤は、スクロース、ポリソルベート 80 を含有し、ヒスチジンバッファー中に存在する。投与に先立ち、A B B V-399 は、対象の体重に応じて 1~10 mg/mL の濃度範囲まで生食水にさらに希釈される。

40

【0520】

[実施例 16]

進行型固形腫瘍を有する患者 (p t) における、c M e t を標的とする抗体薬物複合体 (A D C) である A B B V-399 の第 I 相オープンラベル、用量漸増及び拡張試験

16.1. 概要

50

進行中の第1／1b相オープンラベル試験は、進行型固形腫瘍を有する対象におけるABBV-399の安全性、薬物動態（PK）及び予備的有効性を評価している。試験は二相からなる：（1）用量漸増／拡張相（単独療法）及び併用療法相。NSCLC、食道／胃、CRC又は頭頸部がんがおそらく挙げられるがこれらに限定されない、cMet過剰発現、METエクソン14突然変異又はMET増幅を有する進行型固形腫瘍を有する対象が、試験の用量拡張及び併用療法相において登録され得る。

【0521】

試験の単独療法相は、図13に描写される用量漸増スキームに従って、およそ24～42名の対象において、静脈内投与されたときの、ABBV-399の安全性及び薬物動態プロファイルの評価した。21日間投薬サイクルにおいて0.15mg/kgから始まる漸増用量レベルでABBV-399を投与した。21日毎の投薬の安全性及びPKデータに基づき、ABBV-399は、28日間スケジュールにおける14日毎でも投与される。各コホートにおいて3～6名の対象が登録され、疾患進行又は容認できない毒性が生じるまで、21（21日間サイクル当たり1用量）又は14（28日間サイクル当たり2用量）日に1回投薬されて、最大耐用量（MTD）又は最大投与用量（MAD）を決定する。用量規制毒性（DLT）定義が使用されて、用量漸増に関して決断する。利用できる安全性、PK及び薬力学的（PDx）データに基づき、MTD又はMAD以下の用量レベルでABBV-399をさらに評価する拡張コホートにおいて、最大40名の対象が登録される。用量拡張において、cMet過剰発現、METエクソン14突然変異又はMET増幅を有する進行型固形腫瘍を有する対象が登録される。

【0522】

併用療法相において、後述する併用療法治療群（arm）のそれぞれに、最大18名の対象が登録される：

- ・ 組合せコホートA：ABBV-399プラスエルロチニブを受けることが適格な対象
- ・ 組合せコホートB：ABBV-399プラスセツキシマブを受けることが適格な対象
- ・ 組合せコホートC：ABBV-399プラスベバシズマブを受けることが適格な対象
- ・ 組合せコホートD：ABBV-399プラスニボルマブを受けることが適格な対象

【0523】

全対象が、レジメンの安全性及び忍容性、ABBV-399のPKプロファイル、並びに有効性の予備的証拠に関して評価される。併用療法治療群において、cMet過剰発現、METエクソン14突然変異又はMET増幅を有する進行型固形腫瘍を有する対象が登録され得る。組合せ治療群A、B又はCにおける対象は、14日間又は21日間ABBV-399投薬スケジュールに割り当てられる一方、治療群Dにおける対象は、14日間スケジュールでABBV-399を受けて、ニボルマブ14日毎投薬と一致させる。

【0524】

アーカイブ腫瘍組織が、本試験における登録に要求される。腫瘍組織は、cMetタンパク質、METコピー数及び他のバイオマーカーに関して解析される。cMetの発現は、免疫組織化学的検査アッセイによって決定される；METの増幅は、蛍光インサイチュハイブリダイゼーション（FISH）又は腫瘍若しくは循環腫瘍DNAのDNA配列決定によって決定される。

【0525】

16. 2. 患者選択：診断及び主な算入／除外判断基準

ABBV-399単独療法用量漸増／拡張のための算入判断基準の一部：

- ・ 対象は、 ≥ 18 歳でなければならない。

【0526】

・ 非小細胞肺癌（NSCLC）、結腸直腸、乳、卵巣、食道／胃及び頭頸部がんが挙げられるがこれらに限定されない、進行型固形腫瘍を有する対象。

【0527】

・ 対象は、外科的切除又は実証された臨床利益を有する他の承認された治療選択肢に適していない進行型固形腫瘍を有していなければならない。

【0528】

○ 用量拡張のため：対象は、c M e t 過剰発現、M E T エクソン14突然変異又はM E T 増幅を有する腫瘍を有していなければならない。

【0529】

・ 対象は、0～2の米国東海岸がん臨床試験グループ（E C O G）活動状態を有する
・ 対象は、R E C I S T バージョン1.1による測定可能疾患を有していなければならない。

10

【0530】

併用療法相に登録された対象のための追加的な算入判断基準

・ 併用療法治療群における対象は、上述の算入判断基準を満たし、最新の処方情報により、又は治験責任医師の裁量において、エルロチニブ、セツキシマブ、ペバシズマブ又はニボルマブを受けることが適格でなければならない。

【0531】

主な除外判断基準：

全コホート用：

・ 対象は、A B B V－399の第1の用量に先立ち、21日間の期間内に化学療法、免疫療法、放射線療法、免疫療法、生物学的又はいずれかの治験用治療法を含む抗がん療法を受けた、又は7日以内には薬草療法を受けた。

20

【0532】

・ 10分割以下の有痛性の骨、皮膚又は皮下転移のための対症的放射線療法は、休薬期間の対象ではない。

【0533】

・ 承認された標的化小分子のため、5半減期の休薬期間が適切である（現在エルロチニブ中の対象には休薬期間が要求されない）。

【0534】

・ 対象は、中枢神経系（C N S）への公知の制御されない転移を有する。A B B V－399の第1の用量に先立ち少なくとも2週間、無症候性でステロイド及び抗痙攣薬を使用しない場合、脳転移を有する対象は、根治的療法後に適格である。

30

【0535】

・ 対象は、脱毛症又は貧血を除いて、以前の抗がん療法に由来する未解決の臨床的に有意な有害事象≧グレード2を有する。

【0536】

・ 対象は、A B B V－399の第1の用量に先立つ21日以内に大手術を行った。

【0537】

併用療法相に登録された対象のための追加的な除外判断基準

・ 併用療法相に登録された対象は、上述の除外判断基準と共に次の項目を満足させなければならない：

40

○ 治験責任医師の意見において、組合せによる容認しがたく高い毒性リスクに対象を晒すいずれかの医学的状态を有する場合、対象は、エルロチニブ、セツキシマブ、ペバシズマブ又はニボルマブと組み合わせてA B B V－399を受けることができない。

【0538】

・ 対象は、K－r a s 突然変異を有する場合、セツキシマブを受けることができない。

【0539】

・ 対象は、扁平上皮N S C L Cを有する場合、ペバシズマブを受けることができない。

【0540】

50

本明細書に開示されている抗 c M e t A D C のある特定の試験において、また、将来の臨床使用のため、患者が、その c M e t 発現レベル（遺伝子増幅、膜 c M e t ）及び M E T エクソン 1 4 突然変異に基づいて選択されることも計画される。これらのマーカーのそれぞれを評価するための方法は、下に示されている。

【 0 5 4 1 】

1 6 . 3 . 投薬レジメン

用量漸増／拡張相：

疾患進行又は耐えられない毒性が生じるまで、A B B V - 3 9 9 を静脈内注入として 2 1 日に 1 回投与した。投薬は、0 . 1 5 m g / k g から始め、耐えられる限りその後のコホートにおいて 0 . 3 、 0 . 6 、 1 . 2 、 1 . 8 、 2 . 4 、 3 . 0 及び 3 . 3 m g / k g へと漸増させた。臨床安全性及び P K データに基づき、代替的用量（中間又はより高い用量）又は投薬スケジュールが用いられてもよい。臨床安全性及び P K データに基づき、2 . 7 m g / k g の用量も利用した。2 1 日毎の投薬からの安全性及び P K データに基づき、A B B V - 3 9 9 は、2 8 日間スケジュールにおける 1 4 日毎でも投与される（開始用量 1 . 6 m g / k g ）。A B B V - 3 9 9 は、3 0 ± 1 0 分間にわたり与えられた。これは、静脈内プッシュ又はボラスとして投与されない。

10

【 0 5 4 2 】

併用療法相：

A B B V - 3 9 9 は、M T D 又は M A D を下回る A B B V - 3 9 9 用量レベルから始まり、標準用量のエルロチニブ、セツキシマブ、ベバシズマブ又はニボルマブと組み合わせられ、次いで単独療法用量漸増／拡張において決定される M T D 又は M A D 以下に漸増される。用量規制毒性定義は、各組合せの用量漸増部分に適用される。

20

【 0 5 4 3 】

【表 1 2】

治験用製品:	ABBV-399
用量:	21 日間投薬毎に現在の用量 2.7mg/kg の ABBV-399 14 日間投薬毎に 1.6mg/kg 開始用量の ABBV-399 体重>100kg の対象の用量は、100kg に対して計算されるものとする
投与機序:	IV 注入
投与頻度	21 日毎(21 日間サイクル)又は 14 日毎(28 日間サイクル)
参照療法:	エルロチニブ
用量:	150 mg
投与機序:	経口
投与頻度	毎日
参照療法:	セツキシマブ
用量:	120 分間にわたる 400mg/m ² 初期用量;続いて 60 分間にわたる 250mg/m ²
投与機序:	IV 注入
投与頻度	7 日毎
参照療法:	ベバシズマブ
用量:	10~15mg/kg
投与機序:	IV 注入
投与頻度	21 日毎(15mg/kg)又は 14 日毎(10mg/kg)
参照療法:	ニボルマブ
用量:	3 mg/kg
投与機序:	IV 注入
投与頻度	14 日毎
処置持続時間:臨床利益(CR、PR 又は SD)を有する対象は、疾患進行、耐えられない副作用又は最大 24 ヶ月間まで、ABBV-399 による試験処置を続けることが許可される。24 ヶ月間越えて臨床利益を有し、薬物に耐えることができる対象は、延長試験において処置を続けることができる。	

10

20

30

【0 5 4 4】

1 6 . 4 . 評価

試験来診及び評価は、スクリーニング時に、並びに第 1 のサイクルにおける少なくとも毎週及びその後のサイクルのそれぞれの 1 日目に行われる。評価は、全試験薬物投薬に先立つ及び最終来診時の限定的な身体検査、血液学及び化学検査を含む。E C G は、スクリーニング時、サイクル 1 の 1 日目、サイクル 2 の 1 日目及び最終来診時に収集される。有害事象、実験室データ及びバイタルサインは、試験を通じて評価される。

【0 5 4 5】

頭部、胸部、腹部及び骨盤の C T (又は M R I) によるベースライン X 線腫瘍評価は、サイクル 1 の 1 日目に先立つ 2 8 日間以内に得られる。次いで、C T スキャン (又は M R I) は、治療法開始後およそ 6 週間毎に反復されて、腫瘍負荷の程度を評価する。X 線腫瘍評価は、イメージングによって実証される疾患進行、新たな抗がん療法の開始、死亡又は同意撤回まで続ける。応答評価は、R E C I S T バージョン 1 . 1 に基づく。加えて、治験責任医師は、各来診時に臨床疾患進行の証拠に関して対象を評価する。

40

【0 5 4 6】

1 6 . 4 . 1 . バイオマーカー評価

アーカイブ腫瘍組織 (好ましくは最新の試料である) が、本試験の登録に要求される。対象が、c M e t 過剰発現、M E T エクソン 1 4 突然変異又は M E T 増幅を示す地域又は中央研究室データを有し、アーカイブ腫瘍組織が利用できない場合、対象は、医学的モニターによる考察後に適格となる場合がある。任意選択的な治療前及び治療中の生検 (治療

50

法開始後の任意の時点)は、治験責任医師の判断においてこれを行うことが安全である場合、自発的に同意する対象から得ることができる。機関の順に従って、新鮮に収集された組織を固定及びパラフィン包埋するべきである。腫瘍組織は、c M e t タンパク質、M E T コピー数及び他のバイオマーカーに関して解析される。

【0547】

c M e t の発現は、免疫組織化学的検査アッセイによって決定される(実施例17を参照); M E T の増幅は、蛍光インサイチュハイブリダイゼーション(F I S H)又は腫瘍若しくは循環腫瘍D N A のD N A 配列決定によって決定される(実施例18を参照)。生物検体は、試験を通じて指定の時点で収集されて、対象転帰に関連するバイオマーカーを同定する意図で研究を行う、又は疾患をより十分に特徴付ける。

10

【0548】

16.4.2 評価のための判断基準

【0549】

【表13】

有効性: 有効性エンドポイントは、客観的奏効率(ORR)(RECIST バージョン1.1を使用して決定)、無増悪生存(PFS)及び全体応答期間(DOR)を含む。放射線学的評価は、CT スキャン(又は造影剤に耐えられない対象ではMRI)からなり、治療法開始後におよそ6週間毎に行われて、腫瘍負荷の程度を評価する。イメージングによって実証される疾患進行、新たな抗がん療法の開始、死亡又は同意撤回まで、X線腫瘍評価が続けられる。応答評価は、固形癌効果判定基準(RECIST)1.1に基づく。Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts B ら、New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline(バージョン1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228~47。

20

薬物動態: ABBV-399のアッセイのための血液試料; 総ABT-700及び遊離MMAE薬物レベルが使用されて、PKパラメータを評価する。抗薬物抗体(ADA)及び中和ADA(nADA)のための血液試料は、試験を通して指定の時点で収集され、ADA/nADAは、PK及び安全性転帰と相関付けられる。

安全性: 有害事象、実験室プロファイル、身体検査及びバイタルサインは、試験を通して評価される。有害事象は、国立がん研究所有害事象共通用語規準(NCI CTCAE)、バージョン4.03に従ってグレード分類される。

30

統計的方法:

有効性: ORR、PFS及びDORの解析は、全ての評価可能な投薬対象に対して行われる。

薬物動態: ABBV-399の血清濃度及びPKパラメータ値は、対象毎及びレジメン毎に作表され、要約統計量が、サンプリング時間毎及びパラメータ毎にコンピュータ処理される。

安全性: ABBV-399の安全性は、試験薬物曝露、有害事象、重篤有害事象、全死亡、並びに実験室決定及びバイタルサインパラメータの変化を評価することにより評価される。

【0550】

有効性

全有効性解析は、探索性の性質である。探索性有効性エンドポイントは、客観的奏効率(ORR)(RECIST バージョン1.1を使用して決定)、無増悪生存(PFS)及び応答の持続時間(DOR)を含む。

40

【0551】

客観的奏効率

客観的奏効率(ORR)は、治療に対し確認された部分又は完全奏功を有する対象の比率として定義される。治療コホート毎のORRは、プールした全部位により推定される。ORR並びにCR及びPR率の両側性80%信頼区間は、Clopper-Pearson(正確)方法に基づき提供される。

【0552】

無増悪生存

対象毎に、PFS時間は、ABBV-399の対象の第1の用量から、どちらが先に起

50

こるにしても、対象の疾患進行又は死亡のいずれかまでの時間として定義される。どちらの事象も起こらない状況下で、P F S 時間は、最後の疾患評価の日付で打ち切られる。全対象が、試験薬物を続ける者は疾患進行又は最大 2 4 ヶ月間まで追跡される。

【0553】

治療コホートのための P F S 時間は、カプラン–マイヤー推定によって要約される。両側性 8 0 % 信頼区間による平均及び中位時間が計算されて、事象までの時間 (t i m e – t o – e v e n t) 分布を表す。

【0554】

応答の持続時間

対象のための応答の持続時間 (D O R) は、試験薬物治療法に対する対象の初期客観的
10 応答から、どちらが先に起こるにしても、疾患進行又は死亡までの時間として定義される。疾患進行又は死亡の日付が利用できない場合、D O R は、最後の腫瘍評価の日付で打ち切られる。D O R は、P F S と同じ様式で解析される。

【0555】

腫瘍評価

ベースライン X 線腫瘍評価は、サイクル 1 の 1 日目に先立つ 2 8 日以内に行われる必要があり、頭部、胸部、腹部及び骨盤（及び臨床的に必要とされる他の腫瘍関与領域）の C T （又は造影剤に耐えられない対象における M R I 若しくは非造影 C T ）からなる。一般に、A B B V – 3 9 9 による治療法の最中のイメージングは、およそ 6 週間毎に起こる（イメージングは、薬物の次の用量に先立つ最大 7 日間まで得ることができる）。ニボルマ
20 ブとの A B B V – 3 9 9 組合せのため、最初の計画された治療法中イメージングは、およそ 9 週間毎に起こり、その後のイメージングは、およそ 6 週間毎である。イメージングは、A B B V – 3 9 9 の次にスケジュールされた用量の投与に先立ち行われる必要がある。イメージングによって実証される進行性疾患以外のいずれかの理由で試験薬物を中断する対象は、イメージングによって実証される進行性疾患を有するまで、又は新たな抗がん療法の開始、死亡若しくは同意撤回まで追跡される。イメージングは、臨床的に保証される場合、R E C I S T 1 . 1 判断基準によって実証される X 線進行がなかった対象の最終来診時でも行われる。試験責任医師が腫瘍進行を疑う場合、イメージングは、他の時点で行われてもよい。転移性疾患のための脳のイメージングは、臨床的に必要な場合にのみ反復される。可能であれば試験を通じて同じイメージング技法が使用されるべきである。スク
30 リーニング時に行われる腫瘍評価は、臨床評価のためのベースラインとして機能する。治療法の経過にわたる測定可能病変の変化は、後述する R E C I S T バージョン 1 . 1 を使用して評価される。

【0556】

腫瘍応答のための R E C I S T （バージョン 1 . 1 ）判断基準

応答判断基準は、R E C I S T （バージョン 1 . 1 ）を使用して評価される。治療法の経過にわたる測定可能病変の変化は、下に収載されている判断基準を使用して評価されなければならない。

【0557】

a . 適格性

ベースライン時に測定可能疾患を有する対象は、R E C I S T 判断基準によって評価される客観的腫瘍応答を有し得る。測定可能疾患は、少なくとも 1 個の測定可能病変の存在によって定義される。測定可能疾患が、孤立性病変に制限される場合、その新生物的性質は、可能であれば細胞学／組織学によって確認されるべきである。

【0558】

b . 測定可能性

【0559】

10

20

30

40

【表 1 4】

測定可能病変	次の最小サイズを有する少なくとも1つの寸法において正確に測定された病変: • 最長直径$\geq 10\text{mm}$(CT スキャンスライス厚さ 5mm 以下) • 臨床検査による 10mm ノギス測定
測定不能病変	小型の病変(最長直径 $<10\text{mm}$)及び真に測定不能な病変を含む他の全病変。真に測定不能と考慮される病変は、次のものを含む:軟髄膜疾患、腹水、胸水/心膜液貯留、炎症性乳房疾患、皮膚又は肺のリンパ管性関与、また、イメージング技法によって確認及び追跡されない腹部腫瘍。
測定可能悪性リンパ節	病理学的に拡大され測定可能であると考慮されるために、CT スキャン(5mm 以下であることが推奨される CT スキャンスライス厚さ)によって評価されるときに、リンパ節は、短軸が $\geq 15\text{mm}$ でなければならない。ベースライン及び経過観察において、短軸のみが、測定及び追跡される。
測定不能悪性リンパ節	$\geq 10 \sim < 15\text{mm}$ 短軸を有する病理学的リンパ節

10

20

【0 5 6 0】

全測定値は、臨床的に評価される場合、ノギスを使用して計量記号で収集及び記録されるべきである。全ベースライン評価は、治療の始まりの可能な限り近くで、治療の始まりの4週間前を超えずに行われるべきである。

【0 5 6 1】

同じ評価方法及び同じ技法が使用されて、ベースライン及び経過観察における同定及び報告された病変のそれぞれを特徴付けるべきである。

【0 5 6 2】

臨床病変は、表層性（例えば、皮膚小結節及び触知できるリンパ節）であり、ノギスを使用して評価される $\geq 10\text{mm}$ 直径である場合のみ測定可能と考慮される。皮膚病変の症例に関して、病変のサイズを推定するための定規を含めたカラー写真による実証が推奨される。

30

【0 5 6 3】

c. 測定方法

近接したスライス厚さにおける5mm以下のカットによる従来のCTが行われるべきである。これは、胸部及び腹部の腫瘍に適用される。尺度は、全X線測定に取り込まれるべきである。

【0 5 6 4】

細胞学及び組織学を使用して、稀な症例における部分応答（PR）及び完全奏功（CR）の間を区別することができる。

40

【0 5 6 5】

d. 「標的」及び「非標的」病変のベースライン実証

臓器当たり最大2個の病変及び全関与臓器を代表する全体で5個の病変までの全測定可能病変は、標的病変として同定され、ベースライン時に記録及び測定されるべきである。以前に照射された区域又は他の局所領域療法に付された区域に位置する腫瘍病変は通常、病変に実証された進行がない限り、測定可能と考慮されない。

【0 5 6 6】

リンパ節は、腫瘍に関与されない場合であってもイメージングによって目に見ることができる正常解剖学的構造であるため、特筆に値する。測定可能として定義され、標的病変

50

として同定され得る病理学的結節は、C T スキャンによる $\geq 15 \text{ mm}$ の短軸の判断基準を満たさなければならない。このような結節の短軸のみが、ベースライン和に寄与する。結節の短軸は、結節が固形腫瘍に関与されているか判断するために放射線科医によって通常使用される直径である。結節サイズは、画像が得られる平面の二次元として通常報告される (C T スキャンのため、これはほぼ常に軸平面である)。これらの尺度の小さい方が短軸である。例えば、 $20 \text{ mm} \times 30 \text{ mm}$ であると報告される腹部結節は、 20 mm の短軸を有し、悪性の測定可能結節として認定する。この例において、結節測定値として 20 mm が記録されるべきである。他の全病理学的結節 (短軸 $\geq 10 \text{ mm}$ ただし $< 15 \text{ mm}$ を有する) は、非標的病変と考慮されるべきである。短軸 $< 10 \text{ mm}$ を有する結節は、非病理学的と考慮され、記録又は追跡されるべきではない。

10

【0567】

全標的病変の直径の和が計算され、直径のベースライン和として報告される。リンパ節が、和に含まれるべきである場合、上に記す通り、短軸のみが和に加えられる。ベースライン和直径は、客観的腫瘍応答を特徴付けるための参照として使用される。

【0568】

病理学的リンパ節を含む他の全病変 (又は疾患部位) は、非標的病変として同定されるべきであり、ベースライン時に記録されるべきでもある。これらの病変の測定は要求されないが、それぞれの存在 (安定、増加又は減少) 又は非存在は、経過観察を通じて記されるべきである。

20

【0569】

e. 標的病変の評価

完全奏功 (CR) :

全標的病変の消失。任意の病理学的リンパ節 (標的であれ非標的であれ) は、短軸が $< 10 \text{ mm}$ まで低下していなければならない。

【0570】

部分応答 (PR) :

参照としてベースライン和直径を用いた、標的病変の直径の和の少なくとも 30% 減少。

【0571】

進行性疾患 (PD) :

治療開始 (ベースライン又はそれ以降) 又は 1 個以上の新たな病変の出現から記録された直径の最小和を参照として用いた、標的病変の直径の和の少なくとも 20% 増加。 20% の相対的増加に加えて、和は、少なくとも 5 mm の絶対的増加も実証しなければならない。

30

【0572】

安定疾患 (SD) :

治療開始 (ベースライン又はそれ以降) からの直径の最小和を参照として用いた、PR の認定に十分な縮小も PD の認定に十分な増加もない。

【0573】

標的病変の評価 :

結節が、試験において 10 mm を下回るまで退縮する場合であっても、標的病変として同定されたリンパ節は常に、記録された実際の短軸測定 (ベースライン試験と同じ解剖学的平面において測定) を有するべきである。これは、リンパ節が標的病変として含まれる場合、正常リンパ節は、 $< 10 \text{ mm}$ の短軸を有するものと定義されるため、完全奏功判断基準を満たした場合であっても、病変の「和」がゼロになることができないことを意味する。PR、SD 及び PD に関して、結節の実際の短軸測定値は、標的病変の和に含まれるべきである。

40

【0574】

ベースライン時に記録される全病変 (結節及び非結節) は、非常に小さい ($< 5 \text{ mm}$) 場合であっても、その後の評価のそれぞれにおいて記録されたその実際の測定値を有する

50

べきである。しかし、標的病変又はリンパ節は、小さすぎて測定できなくなることもある。放射線科医の意見において、病変が消失した可能性がある場合、測定値は、0 mmとして記録されるべきである。病変が存在するが、測定するには小さすぎると考えられる場合、5 mmのデフォルト値が割り当てられるべきである（5 mmのCTスライス厚さに由来する）。このような病変の測定は、再現性がない可能性がある；したがって、このデフォルト値の提供は、測定誤差に基づく偽応答又は進行を防止する。

【0575】

f. 非標的病変の評価

完全奏功（CR）：

全非標的病変の消失及び腫瘍マーカーレベルの正常化。全リンパ節は、非病理学的なサイズ（＜10 mm短軸）でなければならない。

【0576】

非CR／非PD：

正常限界を上回る、1種以上の非標的病変の持続及び／又は腫瘍マーカーレベルの維持。

【0577】

進行性疾患（PD）：

現存している非標的病変の明解な進行。

【0578】

この設定において、非標的疾患に基づいて「明解な進行」を達成するために、標的疾患におけるSD又はPRの存在下であっても、全体的腫瘍負荷が、治療法の中断に値するのに十分に増加したような、非標的疾患における実質的悪化の全体的レベルが存在しなければならない。1種以上の非標的病変のサイズの中程度の「増加」は通常、明解な進行状態の認定に十分ではない。標的疾患のSD又はPRにもかかわらず非標的疾患の変化に単に基づいた全体的進行の命名は、したがって極めて珍しい。

【0579】

注記：対象が、症候性増悪のために治療を中断する場合、治療の中断後であっても客観的進行を実証するためのあらゆる試みが為されるべきである。

【0580】

新たな病変

新たな悪性病変の出現は、疾患進行を表示する。新たなX線病変の同定のための特異的な判断基準は存在しないが、新たな病変の発見は、明解なものとなるべきである、すなわち、スキヤニング技法の差、スキヤニングのタイミング、造影剤投与の時期、イメージングモダリティの変化、又は腫瘍以外の何かを表すと考えられる発見（例えば、一部の「新たな」骨病変は、単純に治癒又は既存の病変の再燃である場合がある）に起因するべきではない。ベースライン時にスキヤンされなかった解剖学的位置において経過観察試験で同定された病変は、新たな病変と考慮され、疾患進行を示す。その例は、ベースライン時に内臓疾患を有し、試験最中にCT又はMRI脳を指示した対象であり、これにより転移が明らかになる。対象の脳転移は、ベースライン時に脳イメージングがない場合であっても、進行性疾患の証拠と考慮される。

【0581】

新たな病変が多義的である（すなわち、測定に小さすぎる）場合、続けた治療法及び経過観察評価は、これが真に新たな疾患を表すか否かを明らかにする。反復スキヤンが、新たな病変の存在を確認する場合、初期スキヤンの日付を使用して進行を告知するべきである。

【0582】

16. 5. 結果

16. 5. 1. ABBV-399単独療法用量漸増／拡張相（第1相）：

3+3用量漸増設計において、転移性固形腫瘍を有するpt（NCT02099058）に、0.15～3.3 mg/kgの範囲の用量でABBV-399を21日に1回投与

10

20

30

40

50

した。図13に描写されている通り、疾患進行又は耐えられない毒性が生じるまで、21日に1回の静脈内注入としてABBV-399を投与した。投薬は、0.15mg/kgから始め、耐えられる限りその後のコホートにおいて、0.3、0.6、1.2、1.8、2.4、3.0及び3.3mg/kgへと漸増した。21日毎に与えた2.7mg/kgの用量のABBV-399も評価し、安全性及びPKに基づき、拡張コホートの用量として選択した。21日毎の投薬の安全性及びPKデータに基づき、ABBV-399は、28日間スケジュールにおける14日毎でも投与される（0.3mg/kg増分増加で開始用量1.6mg/kg～2.5mg/kg、すなわち、1.6、1.9、2.2及び2.5mg/kg）。14又は21日目の投与のため、ABBV-399は30±10分間にわたり与えられる。これは、静脈内プッシュ又はボラスとして投与されない。

10

【0583】

2016年3月31日時点で、48名のptは、少なくとも1用量のABBV-399を受けた。単一用量投与後に、ABBV-399及び総抗体の曲線下面積の用量比例的増加が観察された。ABBV-399及び総抗体の半減期は、およそ2～4日間であった。3mg/kgにおいて1名のptで、3.3mg/kgにおいて1名のptで（敗血症性ショックによる）、発熱性好中球減少症の用量規制毒性が起こった。少なくとも1回のベースライン後腫瘍評価による患者における標的病変の最良のパーセント変化を図14に示す。図14に示す通り（及び図示されていないデータから）、全治療患者におけるABBV-399単独療法に対する最良の応答を次に示す：3/40（7.5%）部分応答、20/40（50%）安定疾患患者及び17/40（42.5%）進行性疾患患者。RECISTデータは、臨床進行（4）、有害事象（2）、同意撤回（1）及び肺炎による死亡（1）のため、8（eight）名の患者に利用できなかった。部分応答を有する3名の患者は、cMet過剰発現非小細胞肺癌（NSCLC）を有した。

20

【0584】

安全性及び忍容性に主にに基づき、2.7mg/kgの用量を用量拡張に選択した。試験のこの相における登録のため、Ventanaから購入したCONFIRM抗総cMet（SP44）ウサギモノクローナル一次抗体キット（REF#790-4430）を利用するIHCアッセイを使用して、cMet過剰発現に関してNSCLC対象をスクリーニングした。低～高の様々な強度レベルで染色する標的組織細胞のパーセンテージ、すなわち、IHCスコア0、1+、2+若しくは3+又はH-スコア0～149、150～224若しくは225～300を決定することにより、組織試料をスコア化した。スコアリングは、手作業で、又はコンピュータの助けにより行われ得る。IHCアッセイ及びスコアリングの詳細は、実施例17に記載されている。次表は、前向きにスクリーニングされたNSCLC患者の数及びcMet過剰発現の評価に使用したH-スコアを示す。

30

【0585】

【表15】

スクリーニング される	H-スコア 0-149 N (%)	H-スコア 150-224 N (%)	H-スコア 225-300 N (%)	総cMet H-スコア ≥150 N (%)
91	39 (43%)	35 (38%)	17 (19%)	52 (57%)

40

【0586】

治療関連死は存在しなかった。ptの≥10%で起こる治療関連有害事象（全用量レベル及び全グレードを含む）は、疲労（22.9%）、悪心（20.8%）、ニューロパチー（14.6%）、食欲減少（12.5%）、嘔吐（12.5%）及び低アルブミン血症

50

(10.4%)であった。ABBV-399で治療したcMet+NSCLCを有する16名の患者のうち、11名の結果を図15に示す。図15は、X線データに基づく、ABBV-399単独療法に応答した標的病変の最良のパーセント変化を示すウォーターフォールプロットである。図15に示す通り(及び図示されていないデータから)、3/16名の部分応答を有する治療患者(19%)、6/16名の安定疾患を有する治療患者(37.5%)、2/16名のX線進行性疾患を有する治療患者(12.5%)及び臨床進行(3)、同意撤回(1)及び肺炎による死亡(1)のため利用できるイメージングがない5名の患者。

【0587】

図16は、16名の患者が臨床進行前に試験された週数を示す。

10

16.5.2. 併用療法相(第1b相):

21日に1回の2.7mg/kgのABBV-399及び毎日経口投与したエルロチニブ150mgを使用したNSCLC併用療法治験の結果を図17及び図18に示す。図17は、ABBV-399及びエルロチニブで治療した6名の患者の標的病変の最良のパーセント変化を示すウォーターフォールプロットである。図17に示す通り、2/6名の患者が部分応答を達成し、1/6名が新たな病変によって証明される進行性疾患を有した。図18は、6名の患者が臨床進行前に試験された週数を示す。

【0588】

16.5.3. IHC2+/3+スコア又はH-スコア $\geq$ 150を有するcMet+腫瘍を保有する患者の治療前選択は、治療転帰を有意に改善し得る

20

細胞株及び異種移植片モデルによる前臨床結果は、cMet IHC2+/IHC3+スコアを有する腫瘍が、IHC0/1+を有する腫瘍よりも応答性となることを示唆する。cMet IHC2/3+又はH-スコア $\geq$ 150がんを有する患者の治療前選択に役立つコンパニオン診断の使用は、全体的治療転帰を有意に改善し、無効であることが予測される治療から患者を免除する。本明細書において、用語cMet+は、cMetが過剰発現されるか否かに関係なく、cMetを発現するあらゆる腫瘍を包含する。一部のcMet+実施形態では、cMetは過剰発現される。一部のcMet+実施形態では、cMetは過剰発現されない。

【0589】

同様に、この進行中の第1相臨床試験の結果は、150以上のH-スコアが、ABBV-399を含む抗cMet ADCによる治療に対する応答に関連付けられ、これを予測することができることを示唆する。

30

【0590】

いかなる理論にも制約されないが、予備的結果は、腫瘍不均一性が、ABBV-399の有効性における制限因子となり得ることを示唆する。IHC2+及びIHC3+スコアを有するcMet+腫瘍の中に、cMet発現なし〜低cMet発現を示すがん細胞が存在する。これらのうち、「バイスタンダー効果」によって死滅されない細胞の少なくともいくつかは、腫瘍を再増殖させ、腫瘍応答を妨害することができる。ABBV-399は、エルロチニブのような標的化薬剤及びニボルマブのような免疫療法に限定されず、非重複毒性を好ましくは有する標準治療化学療法も含む、低cMet発現腫瘍細胞を阻害又は死滅させる標準治療処置と組み合わせることができる。

40

【0591】

表9は、2(Q2W)若しくは3(Q3W)週間に1回の単独療法としてのABBV-399、又はエルロチニブと組み合わせたABBV-399で治療したNSCLC患者におけるHスコアと全体応答とを相関させる、進行中の第1相試験の臨床結果を提供する。実施例17に記載されているプロトコルを使用してIHCスコアを得た。

【0592】

【表 16】

表9_

対象	用量(mg/kg)及び投与頻度	腫瘍組織学	IHC スコア	全体応答
1	2.7 Q3W プラスエルロチニブ(150 mg QD)	腺癌	295	PR
2	2.7 Q3W プラスエルロチニブ(150 mg QD)	腺癌	250	PR
3	2.7 Q3W プラスエルロチニブ(150 mg QD)	腺癌	270	PR
4	1.6 Q2W	腺癌	280	PR
5	1.9 Q2W	腺癌	250	CR
6	2.7 Q3W プラスエルロチニブ(150 mg QD)	腺癌	250	PR
7	2.7 MG/KG Q3W	扁平上皮癌	165	PR
8	2.7 MG/KG Q3W	扁平上皮癌	185	PR
9	2.7 MG/KG Q3W	扁平上皮癌	170	PR

【0593】

表9に示す通り、225以上のIHCスコアを有する、3週間に1回（Q3W）の2.7 mg/kg ABBV-399及びエルロチニブで治療したNSCLC腺癌を有する4名の患者は、部分応答（PR）を達成した。225以上のIHCスコアを有する、ABBV-399で2週間に1回治療したNSCLC腺癌を有する2名の患者は、部分応答又は完全奏功のいずれかを達成した。150～224のIHCスコアを有する、3週間に1回2.7 mg/kg ABBV-399で治療したNSCLC扁平上皮癌を有する3名の患者は、部分応答を達成した。

【0594】

[実施例17]

cMet免疫組織化学的検査アッセイ及びHスコア：「cMet ABBV-ADC染色プロトコール」

免疫組織化学的検査（IHC）によってcMetタンパク質発現レベルを評価するための様々な方法が本技術分野で利用できる。当業者であれば、これを使用し、これをその特定の試験に適応させる方法を慣例的に認識している。いくつかのベンダーは、出来高払いでcMet染色を提供している（例えば、Flagship Biosciences L. L. C.、ARUP Laboratories、PathGroup Inc.を参照）。この第I相試験において、cMet発現レベルは、Ventana Medical Systems製のSP44抗cMet mAb、より具体的には、Ventana（登録商標）自動スライド染色機（BenchMark ULTRA（登録商標））及

びVentana ultraView（登録商標）Universal DAB検出キット（カタログ番号760-500）と組み合わせたVentanaのCONFIRM（登録商標）抗総cMetウサギモノクローナル抗体（Ventana Medical Systems、Inc；カタログ番号790-4430）を使用して評価した。染色及び結果は、ARUP Laboratoriesと協力したFlagship Biosciences L. L. C. によって処理した。陽性対照組織は、結腸腺癌及び肺腺癌を含む。陰性対照組織は、乳房ER100対照、乳房ER13781対照及びホジキンリンパ腫CD15-5対照を含む。特許請求の範囲を含む本願の目的のため、この第1相試験において使用される特定のアッセイは、本明細書において、「cMet ABBV-ADC染色プロトコール」と称される。

10

【0595】

患者腫瘍生検をPBS中のホルマリンに固定し、パラフィンに包埋した。スライドを4ミクロンでカットし、乾燥させ、次いで60分間60℃でベーキングした。スライドは、カットの2週間以内に使用した。スライドをBenchMark ULTRA（登録商標）装置に移し、次のパラメータを選択した：

手順：ultraView（登録商標）DAB

名称：cMet CONFIRM（登録商標）

パラフィン〔選択〕

脱パラフィン〔選択〕

細胞順化〔選択〕

20

コンディショナー#1〔選択〕

〔短い — 8分間順化〕

穏やかなCC1〔選択〕

〔厳しい — 95分間順化〕

Abインキュベーション温度〔選択〕

36℃ Ab〔選択〕

抗体〔選択〕

PREP KIT#〔4430〕**0時間16分間

対比染色〔選択〕

ヘマトキシリン（HEMATOXYLIN）〔2021〕4分間

30

後対比染色〔選択〕

ブルーイング試薬〔2037〕4分間

染色が完了したら、装置からスライドを取り出し、水道水でリンスした。次の通りにスライドを脱水した：

70%エタノールにスライドを浸す、2回交換、各1～2分間。

【0596】

95%エタノールにスライドを浸す、1～2分間。

【0597】

99%（又は無水）エタノールにスライドを浸す、3～5分間。

【0598】

キシレンで透徹する、3回交換、各3～5分間。

40

【0599】

脱水後に、ガラス製カバーガラスを使用して、スライドに非水性マウント培地と共にカバーガラスをのせた。

【0600】

この自動システムにおいて次の試薬を使用した：

Ventana（登録商標）cMet CONFIRM（登録商標）カタログ番号790-4430（インキュベーションおよそ16分間、36℃）

CONFIRM（登録商標）抗総cMetの1個の5mlディスペンサーは、およそ48.75µgの組換えウサギモノクローナル抗体SP44を含有する（他の商業的ベンダ

50

一から入手できる)。抗体は、1%担体タンパク質及び0.10%ProClin 300(登録商標)(保存料)を含有する0.05M Tris-HClに希釈されている。試薬の総タンパク質濃度は、およそ10mg/mLである。特異的抗体濃度は、およそ9.75µg/mLである。この製品において公知の非特異的抗体反応性は観察されていない。

【0601】

Ventana Ultra CC1バッファー、カタログ番号950-224

Ultra CC1溶液における細胞順化は、64℃で95分間行った。

【0602】

Ventana ultraView(登録商標)Universal検出キット、
カタログ番号760-500

VentanaヘマトキシリンII、カタログ番号760-2021

Ventanaブルーイング試薬、カタログ番号760-2037

【0603】

H-スコア及びIHCスコア決定

処理されたスライドは、有資格のMD病理学者によって解析された。製造業者によって提供されるスコアリングガイドを使用した(例えば、図19を参照)。各スライドの10~12個の代表的区域を使用して、スコアを推論した。cMet染色の評価後に、H-スコアアプローチが、cMet発現の定量化に最良のアプローチであることが決定された。H-スコアアプローチは、腫瘍型内及び腫瘍型間の染色の強度及び腫瘍パーセンテージの変動を決定するための最適データ分解能を提供する。これは、陽性染色の閾値を決定するための優れたツールも提供する。この方法において、0~3+の範囲の染色強度を有する腫瘍内の細胞のパーセンテージ(0~100)が提供される。このプロトコルは、細胞質及び細胞表面/膜の両方におけるcMetタンパク質の染色をもたらす。処理された腫瘍生検の固定視野内の細胞毎の染色強度が決定され、個々の値は、細胞表面/膜染色に応じて、次の通りに各細胞に起因する：

0 = 染色なし

1+ = 弱い染色

2+ = 中等度の染色

3+ = 強い染色

【0604】

H-スコアを得るために、腫瘍細胞のパーセンテージに各強度を乗じ、全て加算する。腫瘍細胞の100%が3+強度で標識する場合、最大H-スコアは300である。H-スコアは、次の通りに計算される：

H-スコア = $[1 \times (\% \text{細胞 } 1+) + 2 \times (\% \text{細胞 } 2+) + 3 \times (\% \text{細胞 } 3+)]$

このプロトコルは、細胞質及び膜cMet染色の両方をもたらす。本明細書で言及されるH-スコア計算のため、膜染色を使用した。最終腫瘍H-スコア(0~300)スコアは、より高い強度の膜染色により多くの相対的重みを与える(3+細胞>2+細胞>1+細胞)。

【0605】

図20は、「cMet ABBV-ADC染色プロトコル」により得られる様々な腫瘍H-スコア(15、90、180及び290)の例示的な染色結果を示す。

【0606】

各腫瘍は、IHCスコアのIHC 0、IHC 1+、IHC 2+又はIHC 3+を与えることもできる。両方のIHCスコアに0、1+、2+及び3+値が関与するが、混同してはならない。H-スコアに関して、0、1+、2+及び3+値は、特定の個々の細胞の染色強度を指す。IHCスコアに関して、0、1+、2+及び3+値は、腫瘍試料の特定の区域の全体的染色を指す。図21は、「cMet ABBV-ADC染色プロトコル」により得られる様々な腫瘍IHC 0/1+/2+/3+スコアの例示的な染色結果を示す。

10

20

30

40

50

【0607】

本開示における目的のため、また、本明細書に記載されているプロトコールに従って、固定視野内の細胞が染色されていない場合、腫瘍に起因する値は、IHC 0である。固定視野内の全体的染色レベルが低い場合、起因する値は、IHC 1+である。固定視野内の細胞の大部分が、中等度の染色を示す場合、起因する値は、IHC 2+である。固定視野内の細胞の大部分が、強い染色を示す場合、起因する値は、IHC 3+である。

【0608】

別の実施形態では、また、本開示における目的のため、また、本明細書に記載されているプロトコールに従って、固定視野内の細胞が染色されていない場合、腫瘍に起因する値は、IHC 0である。固定視野内の全体的染色レベルが低い場合、起因する値は、IHC 1+である。固定視野内の細胞の少なくとも15%が、中等度の染色を示す場合、起因する値は、IHC 2+である。固定視野内の細胞の少なくとも15%が、強い染色を示す場合、起因する値は、IHC 3+である。

【0609】

[実施例18]

MET遺伝子コピー数増幅の測定

MET遺伝子の増幅は、本明細書に開示されている治療を含むcMet阻害剤に対する患者応答を改善することができる。MET遺伝子増幅を測定するための種々の方法は、本技術分野で記載されている。例えば、Cappuzzo F、Marchetti A、Skokan M、Rossi E、Gajapathy S、Felicioni Lら、Increased MET gene copy number negatively affects survival of surgically resected non-small-cell lung cancer patients. J Clin Oncol 2009; 27:1667~74; Koeppe H、Yu W、Zha J、Pandita A、Penuel E、Rangell Lら、Biomarker analyses from a placebo-controlled phase II study evaluating erlotinib {+/-} onartuzumab in advanced non-small-cell lung cancer: MET expression levels are predictive of patient benefit. Clin Cancer Res 2014; 20:4488~98を参照されたい。

J Clin Oncol 2009; 27:1667~74; Koeppe H、Yu W、Zha J、Pandita A、Penuel E、Rangell Lら、Biomarker analyses from a placebo-controlled phase II study evaluating erlotinib {+/-} onartuzumab in advanced non-small-cell lung cancer: MET expression levels are predictive of patient benefit. Clin Cancer Res 2014; 20:4488~98を参照されたい。

【0610】

好まれる方法は、次に記載されており、本明細書において、「MET/CEP7 cMET増幅方法」と称される。簡潔に説明すると、ホルマリン固定されパラフィン包埋された組織ブロックは、MET DNA (RP 11-95120 BACクローン) プローブを用いて調製されたMET/CEP7プローブカクテルを使用した、又はSpectrumRed及びSpectrumGreen CEP7 (Abbott Molecular) で標識された、7q31.1におけるMET遺伝子全体の範囲の3種の細菌人工染色体 (BAC) クローンから構築された319 kbプローブを使用した、二色FISHアッセイに付することができる。FISHアッセイは、例えば、以前に記載されたプロトコールに従って行うことができる (Cappuzzo F、Hirsch FR、Rossi Eら (2005) Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 97:643~655)、これは、各7~15分間の、75℃における2×塩化ナトリウム-クエン酸ナトリウムバッファー及びプロテイナーゼK消化による前処理、85℃15分間の同時変性、およそ36時間のハイブリダイゼーション、並びに2×塩化ナトリウム-クエン酸ナトリウムバッファー/0.4%ニルフェノキシルーポリエトキシルエタノールによる迅速なポストハイブリダイゼーション洗浄を含む。緑色 (FITC)、赤色 (テキサスレッド) 及び青色 (DAPI) のための単一干

渉フィルターセット並びに二重（赤色／緑色）及び三重（青色、赤色、緑色）バンドパスフィルターを備える落射蛍光顕微鏡を使用して、コア当たり少なくとも50個の腫瘍核におけるシグナルを数える。コア毎に、各被験DNA配列の細胞当たりのコピー数の平均及び標準偏差、 ≤ 2 、3及び ≥ 4 コピーのMET遺伝子を有する細胞のパーセンテージ、並びにMET／CEP7（同じ染色体のセントロソーム付近に位置する遺伝子）の比。3種の被験コアの間で不均一な結果が検出された場合、最高の平均コピー数を有するコアを使用して、統計解析における患者を表した。実証のため、CCDカメラを使用して画像を捕捉し、専用のソフトウェア（Cytovision；Genetix USA、Boston、MA）を使用して統合した。以前の試験に基づくMD Anderson Pathology Departmentによって確立された判断基準に従って、METは、MET：CEP7シグナル比が ≥ 2.0 である場合又はこの比が < 2.0 であるが、計数した腫瘍核の10%超で > 20 コピーのMETシグナルが存在する場合、増幅されたと考慮することができる。Zeng, ZS, Weiser MR, Kuntz E, Chen CT, Khan SA, Forslund A, ら、cMet gene amplification is associated with advanced stage colorectal cancer and liver metastases. Cancer Lett 2008；265：258～69。いくつかの試験において、CEP7に対するMET遺伝子のコピー数が、 $2.05 \sim 16.14$ （中央値3.48）に及んだことが報告された。

10

【0611】

20

別のcMET増幅（amplification）検査は、血液に基づく検査である。これは、例えば、Biocept液体生検MET増幅（Amplification）検査（Biocept）、MET Detect-R（登録商標）（Personal Genome Diagnostics）及びGuardant 360（登録商標）（Guardant Health（登録商標））のような種々の市販の試薬のいずれか1種により行うことができる。

【0612】

[実施例19]

MET遺伝子のエクソン14突然変異／スキッピングの存在の評価

METエクソン14は、チロシン残基1003（Y1003）にCblユビキチンリガーゼ部位を含有し、ここで、ユビキチンが、チロシン残基に変異がなければ正常に取り付けられて、cMetタンパク質のリソソーム分解をもたらす。したがって、Y1003残基のミスセンス突然変異又はMETエクソン14によってコードされるタンパク質領域の「スキッピング」は、METタンパク質の相対的過剰発現、cMet活性化増強及びその後の発がんをもたらす。METチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）による阻害は、少なくとも、これらのMETエクソン14変更を有するNSCLC患者における臨床利益をもたらすことができる。これらの突然変異のいずれかを保有する患者は、本明細書に開示されている治療から利益を得ることができる。

30

【0613】

MET遺伝子における突然変異を検出するために、いくつかの方法が当業者に利用できる。突然変異は、存在するか存在しないかのいずれかであるため（すなわち、これは絶対値であり、程度の問題ではない）、その検出は、アッセイ依存性ではなく、いずれかの方法を使用して、腫瘍試料におけるこれを検出することができる。複数の突然変異が、MET遺伝子のエクソン14において記載されており、その多くが、Impaired cMet Receptor Degradation Mediated by MET Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer、Mark M. Awad JCO Mar 10、2016：879－881；2016年1月19日にオンライン公開；10.1200/JCO.2015.64.2777に要約されている。がん試料のエクソン14における追加的な突然変異を同定するための、本方法及びその中で引用されている参考文献において使用される方法

40

50

は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。これらの方法は、がん試料におけるこれらの特定の突然変異の同定に使用され得る。また、本開示は、エクソン14遺伝子におけるいずれか公知の突然変異を対象にしており、本明細書に例証されているものに限定されない。

【0614】

エクソン14のいくつかのスプライス突然変異が、肺腺癌において同定された。例えば：

MET amplification, protein expression, and mutations in pulmonary adenocarcinoma. Park S, Koh J, Kim DW, Kim M, Keam B, Kim 10
TM, Jeon YK, Chung DH, Heo DS. Lung Cancer.

2015 Dec; 90(3): 381~7. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.10.022. Epub 2015 Oct 27. PMID: 26791796。がん試料のエクソン14における追加的な突然変異を同定するための、本方法及びその中で引用されている参考文献において使用される方法は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。これらの方法は、がん試料におけるこれらの特定の突然変異の同定に使用され得る。

【0615】

Responses to the multitargeted MET/ALK/ROS1 inhibitor crizotinib and co-occurring mutations in lung adenocarcinomas with MET amplification or MET exon 14 skipping mutation. Jorge SE, Schulman S, Freed JA, VanderLaan PA, Rangachari D, Kobayashi SS, Huberman MS, Costa DB. Lung Cancer. 2015 Dec; 90(3): 369~74. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.10.028. Epub 2015 Oct 31。がん試料のエクソン14における追加的な突然変異を同定するための、本方法及びその中で引用されている参考文献において使用される方法は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。これらの方法は、がん試料におけるこれらの特定の突然変異の同定に使用され得る 30

【0616】

NSCLCにおける追加的なエクソン14突然変異は、次の参考文献に記載されている方法によって検出され得る：

Next-Generation Sequencing of Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma Reveals High Frequency of Actionable MET Gene Mutations Exon 14 Xuwen Liu, Yuxia Jia, Mark B. Stoopler, Yufeng Shen, Haiying Cheng, Jinli Chen, Mahesh Mansukhani, Sanjay Koul, Balazs Halmos及びAlain C. Borczuk, JCO Mar 10, 2016: 794~802; 2015年7月27日にオンライン公開。がん試料のエクソン14における追加的な突然変異を同定するための、本方法及びその中で引用されている参考文献において使用される方法は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。これらの方法は、がん試料におけるこれらの特定の突然変異の同定に使用され得る。 40

【0617】

MET Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer Are Associated With Advanced Age and Stage-Dependent MET Genomic Amplification and cMet Overexpression. Awa 50

d MM、Oxnard GR、Jackman DM、Savukoski DO、Hall D、Shivdasani P、Heng JC、Dahlberg SE、Janne PA、Verma S、Christensen J、Hammerman PS、Sholl LM. J Clin Oncol. 2016 Mar 1; 34 (7) : 721~30. doi: 10.1200/JCO.2015.63.4600. Epub 2016 Jan 4。がん試料のエクソン14における追加的な突然変異を同定するための、本方法及びその中で引用されている参考文献において使用される方法は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。これらの方法は、がん試料におけるこれらの特定の突然変異の同定に使用され得る。

【0618】

別のMETエクソン14欠失は、胃腸管悪性病変において報告された。Oncotarget. 2015 Sep 29; 6 (29) : 28211~22. doi: 10.18632/oncotarget.4721. Gastrointestinal malignancies harbor actionable MET exon 14 deletions. Lee J、Ou SH3、Lee JM、Kim HC5、Hong M6、Kim SY1、Jang J1、Ahn S6、Kang SY6、Lee S1、Kim ST1、Kim B4、Choi J4、Kim KA4、Lee J、Park C Park SH、Park JO、Lim HY、Kang WK、Park K、Park YS、Kim KM。がん試料のエクソン14における追加的な突然変異を同定するための、本方法及びその中で引用されている参考文献において使用される方法は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。これらの方法は、がん試料におけるこれらの特定の突然変異の同定に使用され得る。

【0619】

〔実施例20〕

がん患者のEGFR遺伝子におけるエクソン19欠失及びエクソン21 (L858R) 置換の存在の評価

2種の最も一般的なEGFR体細胞突然変異であるエクソン19欠失及びL858Rミスセンス突然変異は、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI) ゲフィチニブ及びエルロチニブによる処理に対するインビトロ及びインビボ感受性に関連付けられてきた。これら2種の異なる種類の突然変異は、NSCLC患者において同定された全EGFR体細胞突然変異のほぼ85%を占める。本明細書に開示されている治療の利益は、エクソン19欠失及びエクソン21 L858R置換を有する患者において観察され得る。

【0620】

がん試料におけるエクソン19欠失の検出のために、いくつかの方法が本技術分野において記載されている。当業者に利用できる斯かる方法の例は、下に示されている。突然変異は、存在するか存在しないかのいずれかであるため (すなわち、これは絶対値であり、程度の問題ではない)、その検出は、アッセイ依存性ではなく、いずれかの方法を使用して、腫瘍試料におけるこれを検出することができる。

【0621】

がん患者におけるこれらの突然変異の効果について報告する文献の最近の総説は、進行型非小細胞肺癌並びに同時発生的エクソン19及び21 EGFR突然変異を有する患者におけるEGFR-TKIEGFR-チロシンキナーゼ阻害剤治療における総説である：文献の症例報告及び総説。Yang Y、Zhang B、Li R、Liu B、Wang L. Oncol Lett. 2016 May; 11 (5) : 3546~3550. Epub 2016 Apr 5。患者のがん試料におけるEGFR遺伝子におけるエクソン19欠失及びエクソン21 (L858R) 置換を同定するための、この報告において使用される方法及びその中で引用されている参考文献において使用される方法は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0622】

NSCLC及びEGFREクソン19欠失を有する患者が、L858R突然変異を有す

る患者と比較して、ゲフィチニブ又はエルロチニブによる治療後により長い生存期間を有することが報告された。Jackman DM、Yeap BY、Sequist LVら(2006) Exon 19 deletion mutations of epidermal growth factor receptor are associated with prolonged survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib. Clin Cancer Res 12:3908~3914. この参考文献は、EGFRエクソン19欠失及びL858R突然変異を検出するための2種の異なる方法を提供する。患者のがん試料におけるEGFR遺伝子におけるエクソン19欠失及びエクソン21(L858R)置換を同定するための、これらの方法及びその中で引用されている参考文献において使用される方法は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0623】

あたかも個々の刊行物、特許、特許出願又は他の文書のそれぞれが、あらゆる目的のために参照により本明細書に組み込まれていると個々に示されているのと同じ程度まで、本願において引用されているあらゆる刊行物、特許、特許出願及び他の文書は、これにより、あらゆる目的のため、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0624】

様々な特異的な実施形態が例証及び記載され、そのいくつかを下に表すが、本発明の精神及び範囲から逸脱することなく様々な変更を行ってよいことが認められる。

20

1. cMetを過剰発現する固形腫瘍がんを治療する方法であって、抗cMet抗体薬物複合体(「ADC」)を、治療利益をもたらすのに十分な量及び期間で前記がんを有するヒト対象に投与するステップを含む方法。

2. cMetを過剰発現するがんが、cMetが過剰発現されるがん型に属するものであり、前記がん型を有する患者集団の少なくとも約10%においてcMetが過剰発現されている、実施形態1に記載の方法。

3. 対象由来のcMet過剰発現腫瘍組織の生検が、cMet ABBV-ADC染色プロトコールに従って測定された場合に、2+のIHCスコア及び／又は150~224のHスコアを有する、実施形態1に記載の方法。

4. 対象由来のcMet過剰発現腫瘍組織の生検が、cMet ABBV-ADC染色プロトコールに従って測定された場合に、3+のIHCスコア及び／又は225を超えるHスコアを有する、実施形態1に記載の方法。

30

5. cMetを過剰発現するがんが、非小細胞肺癌(「NSCLC」)である、実施形態1~4のいずれか1種に記載の方法。

6. NSCLCが、非扁平上皮NSCLCである、実施形態5に記載の方法。

7. NSCLCが、扁平上皮NSCLCである、実施形態5に記載の方法。

8. NSCLCの組織学が、NSCLC-特定不能(NSCLC-NOS)である、実施形態5に記載の方法。

9. がんが、結腸直腸がん(「CRC」)である、実施形態1に記載の方法。

10. CRCの組織学が、指定されていない、実施形態9に記載の方法。

40

11. CRCが、腺癌である、実施形態10に記載の方法。

12. がんが、頭頸部(「H&N」)がんである、実施形態1に記載の方法。

13. H&Nがんの組織学が、指定されていない、実施形態12に記載の方法。

14. がんが、膵がんである、実施形態1に記載の方法。

15. 膵がんが、腺癌である、実施形態14に記載の方法。

16. cMetを過剰発現するがんが、FDA承認された検査によって検出される、上皮増殖因子受容体(「EGFR」)エクソン19欠失又はエクソン21(L858R)置換を有する、実施形態5に記載の方法。

17. cMetを過剰発現するがんが、標的化及び／又は非標的化化学療法による以前の治療に対し抵抗性である、実施形態1に記載の方法。

50

18. c M e t を過剰発現するがんが、抗 c M e t 抗体による以前の治療に対し抵抗性である、実施形態 1 に記載の方法。
19. 抗 c M e t A D C が、単独療法として投与される、実施形態 1 に記載の方法。
20. 抗 c M e t A D C が、追加的な抗がん剤に対し補助的に投与され、追加的な薬剤が、その F D A 承認された投薬レジメンに従って投与される、実施形態 1 に記載の方法。
21. 追加的な抗がん剤が、上皮増殖因子受容体（「E G F R」）の阻害剤である、実施形態 20 に記載の方法。
22. 追加的な抗がん剤が、エルロチニブである、実施形態 21 に記載の方法。
23. c M e t を過剰発現するがんが、F D A 承認された検査によって検出される、E G F R エクソン 19 欠失又はエクソン 21（L 8 5 8 R）置換を有し、追加的な抗がん剤が、斯かる欠失又は置換を有する E G F R の阻害剤である、実施形態 20 に記載の方法。 10
24. 追加的な抗がん剤が、アファチニブである、実施形態 23 に記載の方法。
25. がんが、N S C L C である、実施形態 20 に記載の方法。
26. 追加的な抗がん剤が、イマチニブ（G L E E V E C（登録商標））、ダサチニブ（S P R Y C E（登録商標））、ニロチニブ（T A S I G N A（登録商標））、ボスチニブ（B O S U L I F（登録商標））、ボナチニブ（I C L U S I G（登録商標））、アファチニブ（G I O T R I F（登録商標））、アキシチニブ（I N L Y T A（登録商標））、クリゾチニブ（X A L K O R I（登録商標））、エルロチニブ（T A R C E V A（登録商標））、ゲフィチニブ（I R E S S A（登録商標））、ラパチニブ（T Y V E R B（登録商標））、ニロチニブ（T A S I G N A（登録商標））、バゾパニブ（V O T R I E N T（登録商標））、レゴラフェニブ（S T I V A R G A（登録商標））、ソラフェニブ（N E X A V A R（登録商標））、スニチニブ（S U T E N T（登録商標））、トセラニブ（P A L L A D I A（登録商標））、バタラニブ及びラドチニブ（S U P E C T（登録商標））から選択される、実施形態 25 に記載の方法。 20
27. 追加的な抗がん剤が、P D 1 の阻害剤である、実施形態 26 に記載の方法。
28. P D 1 の阻害剤が、抗 P D 1 抗体である、実施形態 27 に記載の方法。
29. 抗 P D 1 抗体が、ニボルマブである、実施形態 28 に記載の方法。
30. 抗 c M e t A D C が、3 週間に 1 回、約 0. 1 5 m g / k g ～約 3. 3 m g / k g の範囲の量で投与される、実施形態 1 ～ 29 のいずれか 1 種に記載の方法。 30
31. 抗 c M e t A D C が、約 2. 7 m g / k g の量で投与される、実施形態 30 に記載の方法。
32. 抗 c M e t A D C が、2 週間に 1 回、約 0. 1 5 m g / k g ～約 3. 3 m g / k g の範囲の量で投与される、実施形態 1 ～ 29 のいずれか 1 種に記載の方法。
33. 抗 c M e t A D C が、2 週間に 1 回、約 1. 6 m g / k g の量で投与される、実施形態 32 に記載の方法。
34. 抗 c M e t A D C が、2 週間に 1 回、約 1. 9 m g / k g の量で投与される、実施形態 32 に記載の方法。
35. 抗 c M e t A D C が、リンカーを介して細胞分裂阻害性及び／又は細胞傷害性薬剤に連結された抗 c M e t 抗体を含む、実施形態 1 ～ 34 のいずれか 1 種に記載の方法 40
36. 抗 c M e t 抗体が、全長抗体である、実施形態 35 に記載の方法。
37. 抗 c M e t 抗体が、内部移行され、約 10 ナノ m o l / L 未満、好ましくは、約 1 ピコ m o l / L ～ 10 ナノ m o l / L の見かけの親和性 E C ₅₀ 値を有する、実施形態 35 に記載の方法。
38. 抗 c M e t 抗体が、約 0. 3 n m o l / L の見かけの親和性 E C ₅₀ 値で、インビトロでヒト c M e t に結合する、実施形態 35 に記載の方法。
39. 抗 c M e t 抗体が、3 個の C D R、すなわち V_H C D R 番号 1（配列番号 112）、V_H C D R 番号 2（配列番号 113）及び V_H C D R 番号 3（配列番号 114）を含む V_H 鎖；3 個の C D R、すなわち V_L C D R 番号 1（配列番号 115）、V_L 50

C D R 番号 2 (配列番号 1 1 6) 及び V_L C D R 番号 3 (配列番号 1 1 7) を含む V_L 鎖; 並びに配列番号 1 7 0 の修飾されたヒンジ領域を含む、実施形態 3 5 ~ 3 8 のいずれか 1 種に記載の方法。

4 0. 抗 c M e t 抗体が、I g G 1 である、実施形態 3 9 に記載の方法。

4 1. 抗 c M e t 抗体が、配列番号 7 8 の V_H 鎖; 配列番号 7 9 の V_L 鎖; 及び配列番号 1 7 0 の修飾されたヒンジ領域を含む、実施形態 3 8 に記載の方法。

4 2. 抗 c M e t 抗体が、I g G 1 である、実施形態 4 1 に記載の方法。

4 3. 抗 c M e t 抗体が、配列番号 8 6 の重鎖及び配列番号 8 7 の軽鎖を含む、実施形態 3 9 に記載の方法。

4 4. 抗 c M e t 抗体が、A B B V 3 9 9 である、実施形態 3 9 に記載の方法。

4 5. 抗 c M e t 抗体が、配列番号 1 7 1 の重鎖及び配列番号 1 7 2 の軽鎖を含む、実施形態 3 9 に記載の方法。

4 6. 抗 c M e t 抗体が、A B T - 7 0 0 (S 2 3 8 C) - P B D である、実施形態 3 9 に記載の方法。

4 7. 抗 c M e t 抗体が、抗体 S T I - D 0 6 0 2 / S T I - 0 6 0 2 の 6 個の C D R を含む、実施形態 3 8 に記載の方法。

4 8. 抗 c M e t 抗体が、I g G 1 である、実施形態 4 7 に記載の方法。

4 9. 抗 c M e t 抗体が、S T I - D 0 6 0 2 / S T I - 0 6 0 2 の V_H 鎖及び S T I - D 0 6 0 2 / S T I - 0 6 0 2 の V_L 鎖を含む、実施形態 3 5 に記載の方法。

5 0. 抗 c M e t 抗体が、I g G 1 である、実施形態 4 9 に記載の方法。

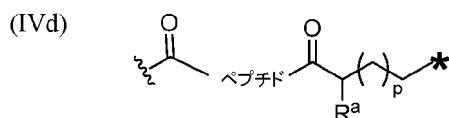
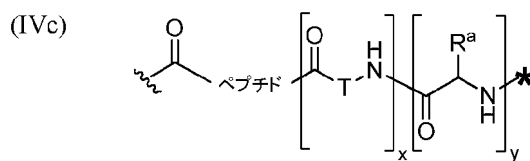
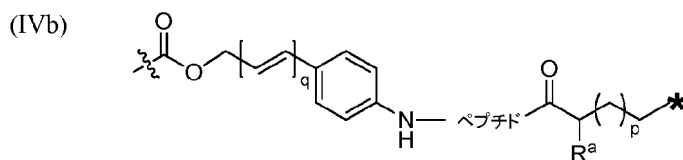
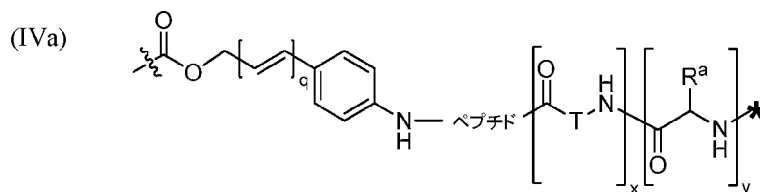
5 1. リンカーが、リソソーム酵素によって切断可能である、実施形態 3 5 に記載の方法。

5 2. リソソーム酵素が、カテプシン B である、実施形態 5 1 に記載の方法。

5 3. リンカーが、構造式 (I V a)、(I V b)、(I V c) 及び (I V d) :

【 0 6 2 5 】

【 化 5 2 】



(式中、ペプチドは、カテプシン B によって切断可能なペプチド (C から N で図示され、

10

20

30

40

50

カルボキシ及びアミノ「末端」は示さない)を表し；

Tは、1個以上のエチレングリコール単位若しくはアルキレン鎖又はこれらの組合せを含むポリマーを表し；

R^aは、水素、アルキル、スルホネート及びメチルスルホネートから選択され；

pは、0～5の範囲の整数であり；

qは、0又は1であり；

xは、0又は1であり；

yは、0又は1であり；

【0626】

【化53】

10



は、細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤へのリンカーの取り付けポイントを表し；

*は、リンカーの残部への取り付けポイントを表す)

の1種以上に従うセグメント又はその塩を含む、実施形態52に記載の方法。

54. ペプチドが、Val-Cit；Cit-Val；Ala-Ala；Ala-Cit；Cit-Ala；Asn-Cit；Cit-Asn；Cit-Cit；Val-Glu；Glu-Val；Ser-Cit；Cit-Ser；Lys-Cit；Cit-Lys；Asp-Cit；Cit-Asp；Ala-Val；及びVal-Ala並びにこれらの塩からなる群から選択される、実施形態53に記載の方法。

20

55. リソソーム酵素が、β-グルクロニダーゼである、実施形態51に記載の方法。

56. 抗cMet ADCが、0～10の範囲内の平均薬物対抗体比(「DAR」)を有する、実施形態35に記載の方法。

57. 抗cMet ADCが、1～4の範囲内の平均薬物対抗体比(「DAR」)を有する、実施形態35に記載の方法。

58. 抗cMet ADCが、2～4の範囲内のDARを有する、実施形態57に記載の方法。

59. 抗cMet ADCが、約3.1のDARを有する、実施形態57に記載の方法。

30

60. 抗cMet ADCが、約1:1比のE2及びE4 ADCを有する、実施形態57に記載の方法。

61. 抗cMet ADCが、3.0のDARを有する、実施形態57に記載の方法。

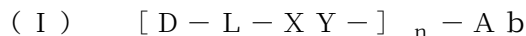
62. 細胞分裂阻害性及び／又は細胞傷害性薬剤が、微小管阻害剤である、実施形態35に記載の方法。

63. 微小管阻害剤が、オーリスタチンである、実施形態62に記載の方法。

64. オーリスタチンが、MMAE又はMMAFである、実施形態63に記載の方法。

65. オーリスタチンが、MMAEである、実施形態63に記載の方法。

66. 抗cMet ADCが、構造式(I)：



40

(式中、Dは、細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤であり；

Lは、リンカーであり；

Abは、抗cMet抗体であり；

XYは、リンカーLを抗体Abに連結する共有結合連結を表し；

nは、2～8の範囲の値を有する)

に従う化合物又はその塩である、実施形態35に記載の方法。

67. nが、2、3又は4の値を有する、実施形態66に記載の方法。

68. XYが、抗cMet抗体Abにおけるアミノ基により形成される連結である、実施形態66に記載の方法。

69. XYが、アミド又はチオウレアである、実施形態66に記載の方法。

50

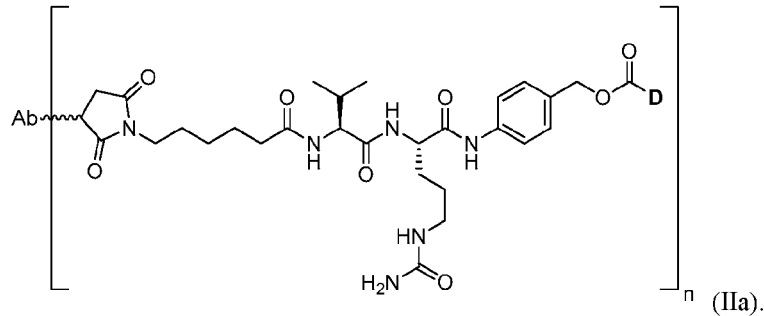
70. XYが、抗cMet抗体Abにおけるスルフヒドリル基により形成される連結である、実施形態66に記載の方法。

71. XYが、チオエーテルである、実施形態66に記載の方法。

72. 構造式(I)に従う化合物が、式(IIa)の構造：

【0627】

【化54】



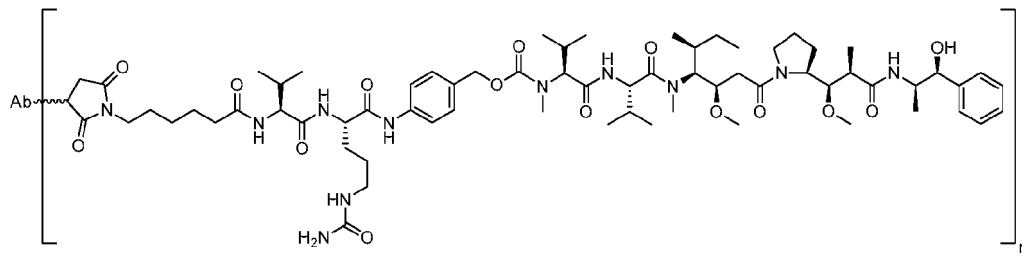
を有する、実施形態66に記載の方法。

73. 抗cMet抗体Abが、ABT-700である、実施形態72に記載の方法。

74. 構造式(I)の化合物が、次の構造：

【0628】

【化55】



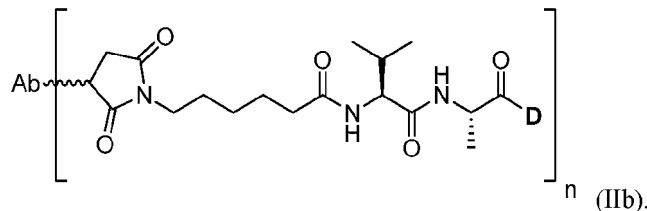
を有する、実施形態66に記載の方法。

75. 抗cMet抗体Abが、ABT-700である、実施形態74に記載の方法。

76. 構造式(I)に従う化合物が、式(IIb)の構造：

【0629】

【化56】



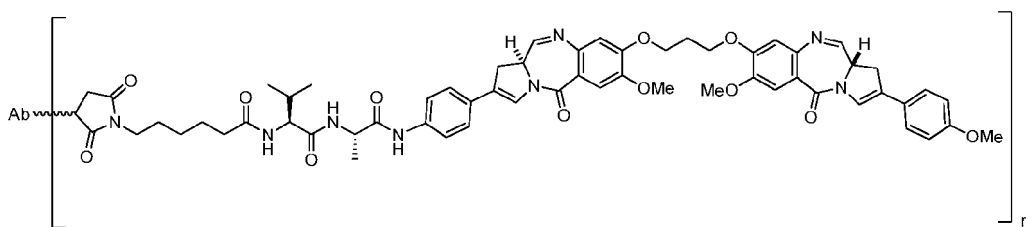
を有する、実施形態66に記載の方法。

77. 抗cMet抗体Abが、ABT-700である、実施形態76に記載の方法。

78. 構造式(I)に従う化合物が、次の構造：

【0630】

【化57】



を有する、実施形態 66 に記載の方法。

79. 抗 c M e t 抗体 A b が、A B T-700 である、実施形態 78 に記載の方法。

80. 非小細胞肺癌（「N S C L C」）と診断されたヒト患者を治療する方法であって、抗 c M e t 抗体薬物複合体（「A D C」）を、治療利益をもたらすのに十分な量及び期間で前記患者に投与するステップを含む方法。

81. N S C L C 腫瘍組織が、c M e t A B B V-A D C 染色プロトコールに従って測定された場合に、150 以上の免疫組織化学的検査（「I H C」）H-スコアを有する、又は 2+ の I H C スコアを有する、実施形態 80 に記載の方法。

82. N S C L C 腫瘍組織が、c M e t A B B V-A D C 染色プロトコールに従って測定された場合に、225 超の免疫組織化学的検査（「I H C」）H-スコアを有する、又は 3+ の I H C スコアを有する、実施形態 80 に記載の方法。

83. N S C L C 腫瘍組織が、c M e t A B B V-A D C 染色プロトコールに従って測定された場合に、2+ の I H C スコア及び／又は 150～224 の H-スコアを有する、実施形態 80 に記載の方法。

84. N S C L C 腫瘍組織が、c M e t A B B V-A D C 染色プロトコールに従って測定された場合に、3+ の I H C スコア及び／又は 225 を超える H-スコアを有する、実施形態 80 に記載の方法。

85. N S C L C が、非扁平上皮癌である、実施形態 80、81 及び 94 のいずれか 1 種に記載の方法。

86. N S C L C が、扁平上皮癌である、実施形態 80、81 及び 83 のいずれか 1 種に記載の方法。

87. N S C L C の組織学が、N S C L C-特定不能（N S C L C-N O S）である、実施形態 80 に記載の方法。

88. N S C L C 腫瘍が、c o b a s（登録商標）E G F R 突然変異検査 v2 又は t h e r a s c r e e n（登録商標）E G F R R G Q P C R キットのよう F D A 承認された検査によって検出される、上皮増殖因子受容体（「E G F R」）エクソン 19 欠失又はエクソン 21（L858R）置換を有する、実施形態 80 に記載の方法。

89. N S C L C 腫瘍が、微小管阻害剤による以前の治療に対し抵抗性である、実施形態 80～88 のいずれか 1 種に記載の方法。

90. N S C L C 腫瘍が、抗 c M e t 抗体による以前の治療に対し抵抗性である、実施形態 80～89 のいずれか 1 種に記載の方法。

91. 抗 c M e t A D C が、単独療法として投与される、実施形態 80～90 のいずれか 1 種に記載の方法。

92. 抗 c M e t A D C が、追加的な抗がん剤に対し補助的に投与され、追加的な薬剤が、その F D A 承認された投薬レジメンに従って投与される、実施形態 80～91 のいずれか 1 種に記載の方法。

93. 追加的な抗がん剤が、上皮増殖因子受容体（「E G F R」）の阻害剤である、実施形態 92 に記載の方法。

94. 追加的な抗がん剤が、1日1回投与されるエルロチニブである、実施形態 93 に記載の方法。

95. N S C L C 腫瘍が、F D A 承認された検査によって検出される、E G F R エクソン 18 欠失又はエクソン 21（L858R）置換を有し、追加的な抗がん剤が、斯かる欠失又は置換を有する E G F R の阻害剤である、実施形態 92 に記載の方法。

96. 追加的な抗がん剤が、アファチニブである、実施形態 95 に記載の方法。

97. 追加的な抗がん剤が、微小管阻害剤である、実施形態 92 に記載の方法。

98. 追加的な抗がん剤が、カバジタキセル、コルセミド、コルヒチン、クリプトフィシン、デメコルチン、ドセタキセル、ノコダゾール、パクリタキセル、タツカロノリド、タキサン及びビンブラスチンからなる群から選択される、実施形態 97 に記載の方法。

99. 追加的な抗がん剤が、P D 1 の阻害剤である、実施形態 92 に記載の方法。

100. P D 1 の阻害剤が、抗 P D 1 抗体である、実施形態 99 に記載の方法。

10

20

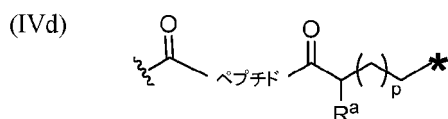
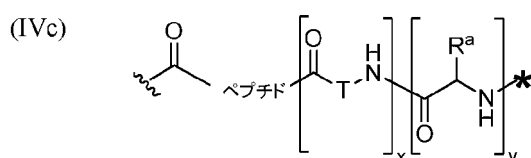
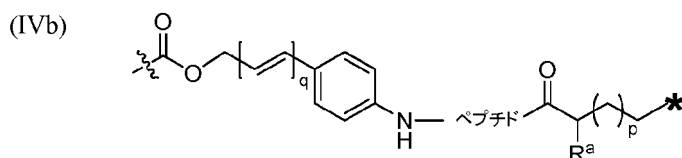
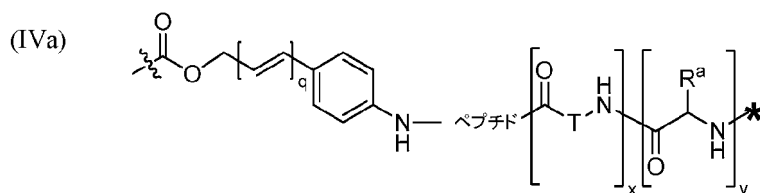
30

40

50

101. 抗PD1抗体が、ニボルマブである、実施形態100に記載の方法。
102. 抗cMet ADCが、3週間に1回、約0.15mg/kg～約3.3mg/kgの範囲の量で投与される、実施形態80～101のいずれか1種に記載の方法。
103. 抗cMet ADCが、3週間に1回、約2.7mg/kgの量で投与される、実施形態102に記載の方法。
104. 抗cMet ADCが、2週間に1回、約0.15mg/kg～約3.3mg/kgの範囲の量で投与される、実施形態80～101のいずれか1種に記載の方法。
105. 抗cMet ADCが、2週間に1回、約1.6mg/kgの量で投与される、実施形態104に記載の方法。1.9に応じて追加。
106. 抗cMet ADCが、2週間に1回、約1.9mg/kgの量で投与される、実施形態104に記載の方法。 10
107. 抗cMet ADCが、リンカーを介して細胞分裂阻害性及び／又は細胞傷害性薬剤に連結された抗cMet抗体を含む、実施形態80～105のいずれか1種に記載の方法。
108. 抗cMet抗体が、全長抗体である、実施形態107に記載の方法。
109. 抗cMet抗体が、内部移行され、約10ナノmol/L未満、好ましくは、約1ピコmol/L～10ナノmol/Lの見かけの親和性EC₅₀値を有する、実施形態109に記載の方法。
110. 抗cMet抗体が、約0.3nmol/Lの見かけの親和性EC₅₀値で、インビトロでヒトcMetに結合する、実施形態109に記載の方法。 20
111. 抗cMet抗体が、3個のCDR、すなわちV_H CDR番号1（配列番号112）、V_H CDR番号2（配列番号113）及びV_H CDR番号3（配列番号114）を含むV_H鎖；3個のCDR、すなわちV_L CDR番号1（配列番号115）、V_L CDR番号2（配列番号116）及びV_L CDR番号3（配列番号117）を含むV_L鎖；並びに配列番号170の修飾されたヒンジ領域を含む、実施形態107～110のいずれか1種に記載の方法。
112. 抗cMet抗体が、IgG1である、実施形態111に記載の方法。
113. 抗cMet抗体が、配列番号78のV_H鎖；配列番号79のV_L鎖；及び配列番号170の修飾されたヒンジ領域を含む、実施形態111に記載の方法。
114. 抗cMet抗体が、IgG1である、実施形態113に記載の方法。 30
115. 抗cMet抗体が、配列番号86の重鎖及び配列番号87の軽鎖を含む、実施形態111に記載の方法。
116. 抗cMet抗体が、配列番号171の重鎖及び配列番号172の軽鎖を含む、実施形態111に記載の方法。
117. 抗cMet抗体が、抗体STI-D0602/STI-0602の6個のCDRを含む、実施形態110に記載の方法。
118. 抗cMet抗体が、IgG1である、実施形態117に記載の方法。
119. 抗cMet抗体が、STI-D0602/STI-0602のV_H鎖及びSTI-D0602/STI-0602のV_L鎖を含む、実施形態104に記載の方法。
120. 抗cMet抗体が、IgG1である、実施形態119に記載の方法。 40
121. リンカーが、リソソーム酵素によって切断可能である、実施形態107に記載の方法。
122. リソソーム酵素が、カテプシンBである、実施形態121に記載の方法。
123. リンカーが、構造式（IVa）、（IVb）、（IVc）及び（IVd）：
【0631】

【化 5 8】



(式中、ペプチドは、カテプシン B によって切断可能なペプチド (C から N で図示され、カルボキシ及びアミノ「末端」は示さない) を表し；

T は、1 個以上のエチレングリコール単位若しくはアルキレン鎖又はこれらの組合せを含むポリマーを表し；

R^a は、水素、アルキル、スルホネート及びメチルスルホネートから選択され；

p は、0 ～ 5 の範囲の整数であり；

q は、0 又は 1 であり；

x は、0 又は 1 であり；

y は、0 又は 1 であり；

【0 6 3 2】

【化 5 9】



は、細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤へのリンカーの取り付けポイントを表し；

* は、リンカーの残部への取り付けポイントを表す)

の 1 種以上に従うセグメント又はその塩を含む、実施形態 1 2 2 に記載の方法。

1 2 4. ペプチドが、Val-Cit；Cit-Val；Ala-Ala；Ala-Cit；Cit-Ala；Asn-Cit；Cit-Asn；Cit-Cit；Val-Glu；Glu-Val；Ser-Cit；Cit-Ser；Lys-Cit；Cit-Lys；Asp-Cit；Cit-Asp；Ala-Val；及び Val-Ala 並びにこれらの塩からなる群から選択される、実施形態 1 2 3 に記載の方法。

1 2 5. リソソーム酵素が、β-グルクロニダーゼである、実施形態 1 2 1 に記載の方法。

1 2 6. 抗 cMet ADC が、0 ～ 1 0 の範囲内の平均薬物対抗体比 (「DAR」) を有する、実施形態 1 0 7 に記載の方法。

127. 抗cMet ADCが、1～4の範囲内の平均薬物対抗体比（「DAR」）を有する、実施形態107に記載の方法。

128. 抗cMet ADCが、2～4の範囲内のDARを有する、実施形態127に記載の方法。

129. 抗cMet ADCが、約3.1のDARを有する、実施形態127に記載の方法。

130. 抗cMet ADCが、約1:1比のE2及びE4 ADCを有する、実施形態127に記載の方法。

131. 抗cMet ADCが、3.0のDARを有する、実施形態127に記載の方法。

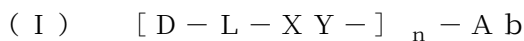
132. 細胞分裂阻害性及び／又は細胞傷害性薬剤が、微小管阻害剤である、実施形態107～131のいずれか1種に記載の方法。

133. 微小管阻害剤が、オーリスタチンである、実施形態132に記載の方法。

134. オーリスタチンが、MMAE又はMMAFである、実施形態133に記載の方法。

135. オーリスタチンが、MMAEである、実施形態134に記載の方法。

136. 抗cMet ADCが、構造式（I）：



（式中、Dは、細胞傷害性及び／又は細胞分裂阻害性薬剤であり；

Lは、リンカーであり；

Abは、抗cMet抗体であり；

XYは、リンカーLを抗体Abに連結する共有結合連結を表し；

nは、2～8の範囲の値を有する）

に従う化合物又はその塩である、実施形態107～135のいずれか1種に記載の方法。

137. nが、2、3又は4の値を有する、実施形態136に記載の方法。

138. XYが、抗cMet抗体Abにおけるアミノ基により形成される連結である、実施形態136に記載の方法。

139. XYが、アミド又はチオウレアである、実施形態136に記載の方法。

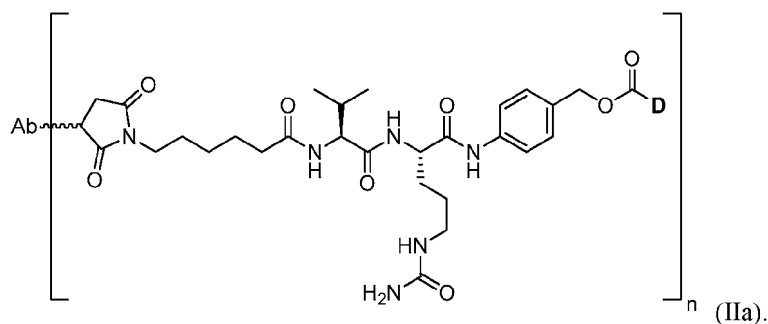
140. XYが、抗cMet抗体Abにおけるスルフヒドリル基により形成される連結である、実施形態136に記載の方法。

141. XYが、チオエーテルである、実施形態136に記載の方法。

142. 構造式（I）に従う化合物が、式（IIa）の構造：

【0633】

【化60】



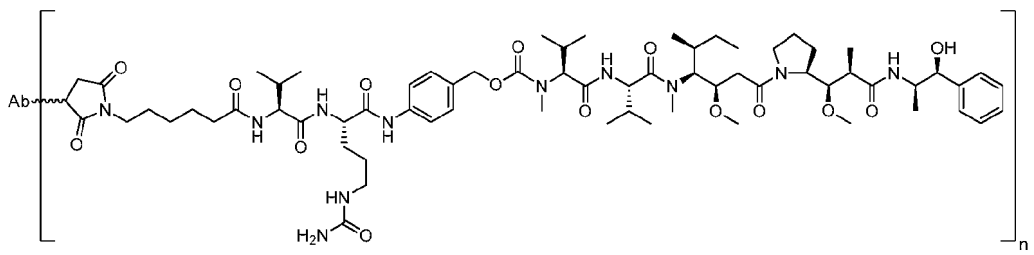
を有する、実施形態136に記載の方法。

143. 抗cMet抗体Abが、ABT-700である、実施形態142に記載の方法。

144. 構造式（I）の化合物が、次の構造：

【0634】

【化 6 1】



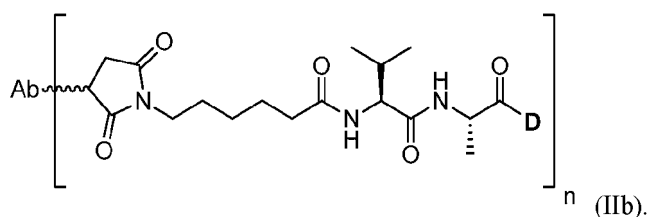
を有する、実施形態 136 に記載の方法。

145. 抗 c M e t 抗体 A b が、A B T-700 である、実施形態 144 に記載の方法 10

146. 構造式 (I) に従う化合物が、式 (I I b) の構造：

【0635】

【化 6 2】



20

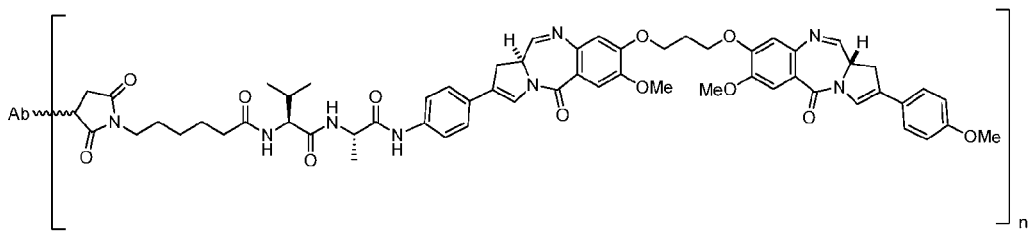
を有する、実施形態 136 に記載の方法。

147. 抗 c M e t 抗体 A b が、A B T-700 である、実施形態 146 に記載の方法

148. 構造式 (I) に従う化合物が、次の構造：

【0636】

【化 6 3】



30

を有する、実施形態 136 に記載の方法。

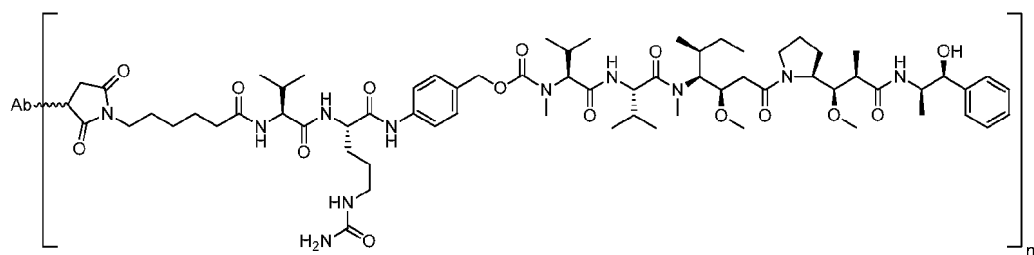
149. 抗 c M e t 抗体 A b が、A B T-700 である、実施形態 148 に記載の方法

150. 対象由来の少なくとも 1 種の腫瘍生検において少なくとも 2+ の I H C スコアを有する N S C L C 腫瘍を有するヒト対象を治療する方法であって、抗 c M e t A D C を、2 週間に 1 回又は 3 週間に 1 回、約 2.7 m g / k g の量で対象に投与するステップを含み、抗 c M e t A D C が、次の構造：

40

【0637】

【化 6 4】



(式中、n は、2 ~ 4 の範囲の値を有し、A b は、全長抗 c M e t 抗体である)

50

に従う化合物又はその薬学的に許容される塩である、方法。

151. 抗cMet抗体が、ABT-700である、実施形態150に記載の方法。

152. 抗cMet ADCが、単独療法として投与される、実施形態151に記載の方法。

153. 抗cMet ADCが、追加的な抗がん剤に対し補助的に投与される、実施形態150に記載の方法。

154. 追加的な抗がん剤が、エルロチニブである、実施形態153に記載の方法。

155. 追加的な抗がん剤が、ニボルマブである、実施形態153に記載の方法。

156. NSCLC腫瘍が、FDA承認された検査によって検出される、EGFRエクソン19欠失又はエクソン21(L858R)置換を有し、追加的な抗がん剤が、アファチニブである、実施形態153に記載の方法。

157. 薬物が、ピロロベンゾジアゼピン(PBD)、好ましくはPBD((S)-2-(4-アミノフェニル)-7-メトキシ-8-(3-((S)-7-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-5-オキソ-5,11a-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-8-イル)オキシ)プロボキシ)-1H-ベンゾ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-5(11aH)-オン); SG2000(SJG-136; (11aS, 11a'S)-8,8'-(プロパン-1,3-ジイルビス(オキシ))ビス(7-メトキシ-2-メチレン-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-5(11aH)-オン)) (又はSGD-1882)である、実施形態1~34のいずれか1種に記載の方法。

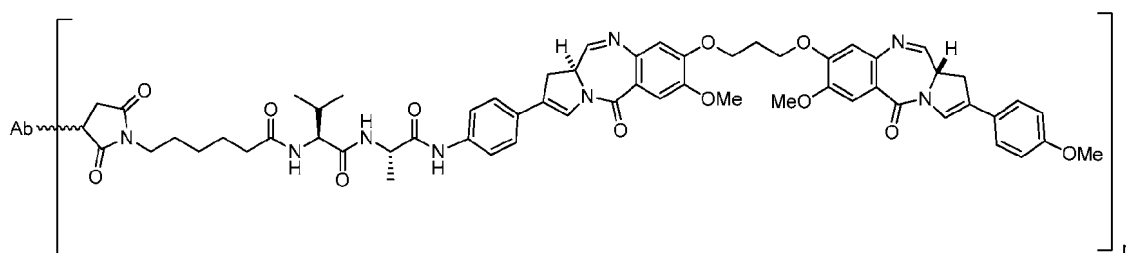
158. 薬物が、ピロロベンゾジアゼピン(PBD)、好ましくはSGD-1882である、実施形態35~56及び62のいずれか1種に記載の方法。

159. 薬物が、ピロロベンゾジアゼピン(PBD)、好ましくはSGD-1882である、実施形態66~71及び76~78のいずれか1種に記載の方法。

160. 式Iの化合物が、次の構造:

【0638】

【化65】



(式中、Abは抗体であり、nは2である)

を有する、実施形態66に記載の方法。

161. 抗体が、ABT-700又はABT-700(S238C)である、実施形態160に記載の方法。

162. 薬物が、ピロロベンゾジアゼピン(PBD)、好ましくはSGD-1882である、実施形態80~131のいずれか1種に記載の方法。

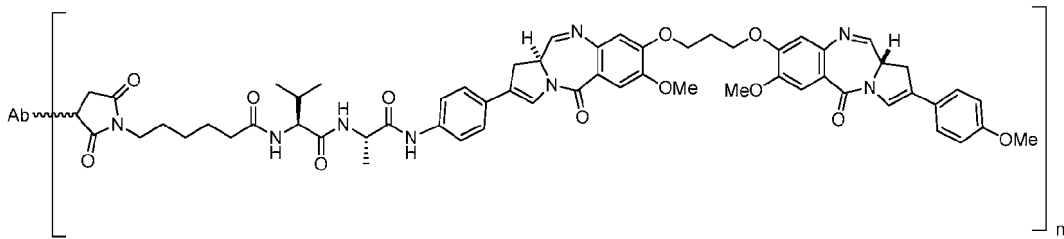
163. 細胞分裂阻害性及び/又は細胞傷害性薬剤が、DNA副溝(groove)結合架橋剤である、実施形態107に記載の方法。

164. DNA副溝(groove)結合架橋剤が、ピロロベンゾジアゼピン(PBD)、好ましくはSGD-1882である、実施形態163に記載の方法。

165. cMet ADCが、式

【0639】

【化 6 6】



(式中、Abは、ABT-700又はABT-700 (S238C)であり、nは、2である)

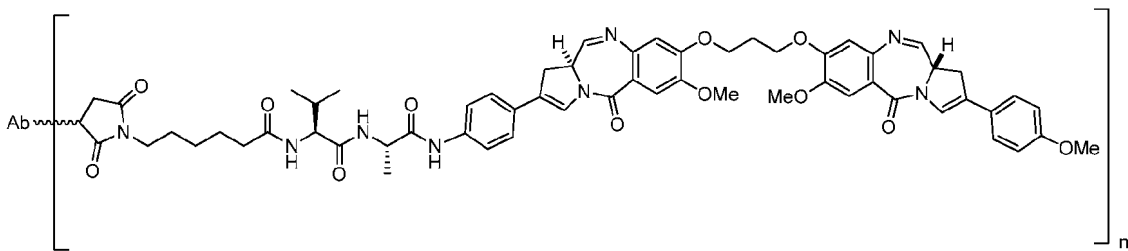
10

の化合物である、実施形態107に記載の方法。

166. 対象由来の少なくとも1種の腫瘍生検において少なくとも2+のIHCスコアを有するNSCLC腫瘍を有するヒト対象を治療する方法であって、抗cMet ADCを、2週間に1回又は3週間に1回、約2.7mg/kgの量で対象に投与するステップを含み、抗cMet ADCが、次の構造：

【0640】

【化 6 7】



20

(式中、nは、2であり、Abは、全長抗cMet抗体である)

に従う化合物又はその薬学的に許容される塩である、方法。

167. 抗cMet抗体が、ABT-700又はABT-700 (S238C)である、実施形態166に記載の方法。

168. 抗cMet ADCが、単独療法として投与される、実施形態167に記載の方法。

30

169. 抗cMet ADCが、追加的な抗がん剤に対し補助的に投与される、実施形態166に記載の方法。

170. 追加的な抗がん剤が、エルロチニブである、実施形態169に記載の方法。

171. 追加的な抗がん剤が、ニボルマブである、実施形態169に記載の方法。

172. NSCLC腫瘍が、FDA承認された検査によって検出される、EGFRエクソン19欠失又はエクソン21 (L858R)置換を有し、追加的な抗がん剤が、アファチニブである、実施形態169に記載の方法。

173. NSCLC腺癌を有するヒト対象を治療する方法であって、ABBV-399を、3週間に1回、約2.7mg/kgの量で前記対象に投与するステップを含み、前記腺癌が、少なくとも225のHスコアを有する、方法。

40

174. NSCLC腺癌を有するヒト対象を治療する方法であって、ABBV-399を、3週間に1回、約2.7mg/kgの量で前記対象に投与するステップを含み、前記腺癌が、3+のIHCスコアを有する、方法。

175. ABBV-399が、エルロチニブに対し補助的に投与され、エルロチニブが、1日1回150mgで投与される、実施形態173及び174のいずれか1種に記載の方法。

176. NSCLC扁平上皮癌を有するヒト対象を治療する方法であって、ABBV-399を、2週間に1回、約1.6mg/kgの量で前記対象に投与するステップを含み、前記扁平上皮癌が、150~224のHスコアを有する、方法。

177. NSCLC腺癌を有するヒト対象を治療する方法であって、ABBV-399

50

を、2週間に1回、約1.6 mg/kgの量で前記対象に投与するステップを含み、前記腺癌が、2+のIHCスコアを有する、方法。

178. NSCLC扁平上皮癌を有するヒト対象を治療する方法であって、ABBV-399を、2週間に1回、約1.9 mg/kgの量で前記対象に投与するステップを含み、前記扁平上皮癌が、150~224のHスコアを有する、方法。

179. NSCLC扁平上皮癌を有するヒト対象を治療する方法であって、ABBV-399を、2週間に1回、約1.9 mg/kgの量で前記対象に投与するステップを含み、前記扁平上皮癌が、2+のIHCスコアを有する、方法。

180. NSCLC腺癌を有するヒト対象を治療する方法であって、ABT-700 (S238C)-PBDを、3週間に1回、約2.7 mg/kgの量で前記対象に投与するステップを含み、前記腺癌が、少なくとも225のHスコアを有する、方法。

181. NSCLC腺癌を有するヒト対象を治療する方法であって、ABT-700 (S238C)-PBDを、3週間に1回、約2.7 mg/kgの量で前記対象に投与するステップを含み、前記腺癌が3+のIHCスコア、を有する、方法。

182. ABT-700 (S238C)-PBDが、エルロチニブに対し補助的に投与され、エルロチニブが、1日1回150 mgで投与される、実施形態180及び181のいずれか1種に記載の方法。

183. NSCLC扁平上皮癌を有するヒト対象を治療する方法であって、ABT-700 (S238C)-PBDを、2週間に1回、約1.6 mg/kgの量で前記対象に投与するステップを含み、前記扁平上皮癌が、150~224のHスコアを有する、方法。

184. NSCLC扁平上皮癌を有するヒト対象を治療する方法であって、ABT-700 (S238C)-PBDを、2週間に1回、約1.6 mg/kgの量で前記対象に投与するステップを含み、前記扁平上皮癌が、2+のIHCスコアを有する、方法。

185. NSCLC扁平上皮癌を有するヒト対象を治療する方法であって、ABT-700 (S238C)-PBDを、2週間に1回、約1.6 mg/kgの量で前記対象に投与するステップを含み、前記扁平上皮癌が、150~224のHスコアを有する、方法。

186. NSCLC扁平上皮癌を有するヒト対象を治療する方法であって、ABT-700 (S238C)-PBDを、2週間に1回、約1.9 mg/kgの量で前記対象に投与するステップを含み、前記扁平上皮癌が、2+のIHCスコアを有する、方法。

10

20

30

【図 1 A】

エリベツズマブ(Elibetuzumab)(ヒト化IgG4)
(US8217148の配列番号17及び5)

アミノ酸配列(1群当たり10AA、1行当たり5群)

重鎖可変領域(全長配列は、配列番号101として開示)：
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTF DYIMHWVRQA PGQGLEWMGR 050
VNPNRRTTY NQKFEGRVTM TDTSTSTAY MELRSLSRDD TAVYYCARAN 100
WLDYWGQGT VTVSS 115

軽鎖可変領域(全長配列は、配列番号102として開示)：
DIQMTQSPSS LSASVGDRTV ITCSVSSSV SIYLHWYQK PGKAPKLLIY 050
STSNLASGVP SRFSGSGSGT DFTLTISLQ PEDFATYYCQ VYSGYPLTFG 100
GGTKVEIKR 109

CDRに下線を引く(CDR配列は、出現順にそれぞれ配列番号130～135として開示)

FIG. 1A

【図 1 B】

オナルツズマブ(ヒト化IgG1ノカッパー、一腕)
(特許US7476724の配列番号14及び12)

アミノ酸配列(1群当たり10AA、1行当たり5群)

重鎖可変領域(全長配列は、配列番号103として開示)：
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTF SYLHWVRQA PGKGLEWVGM 050
IDPSNDTRF NPNFKDRFTI SADTSKNFAY LQMNSLRAD TAVYYCATYR 100
SYVTPLDYWG QGTLVTVSS 119

軽鎖可変領域(全長配列は、配列番号104として開示)：
DIQMTQSPSS LSASVGDRTV ITCKSSQSL YTSQKNYLA WYQKPKGKAP 050
KLLIYWASTR ESGVPSRFSG SGSGTDFTLT ISSLPEDFA TYQCQYYAY 100
PWTFGQGTKV EIKR 114

CDRに下線を引く(CDR配列は、出現順にそれぞれ配列番号136～141として開示)

FIG. 1B

【図 1 E】

SAIT-301

アミノ酸配列(1群当たり10AA、1行当たり5群)

重鎖可変領域(全長配列は、配列番号109として開示)：
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTF DYISWVRQA PGKGLEWVGF 050
IRNKANGYTT EYSASVKGRF TISRDDSKNS LYLMNSLKT EDTAVYYCAR 100
DNWFAYWGQ TLVTVSS 117

軽鎖可変領域(全長配列は、配列番号110として開示)：
DIVMTQSPFLS LPVTGPGEPA ISCKSSQSL ANSNQNNYLA WYLOKPGQSP 050
QMLIIWAITR VGVPPDRFSG SGSGTDFTLK ISRVEAEDVG VYQCQSYSR 100
PYTFGQGTKL EIKRT 115

CDRに下線を引く(CDR配列は、出現順にそれぞれ配列番号154～158及び111として開示)

FIG. 1E

【図 2 A】

ABBV-399過程I: バッチHIC処置材料による粗コンジュゲーション
反応混合物の比較

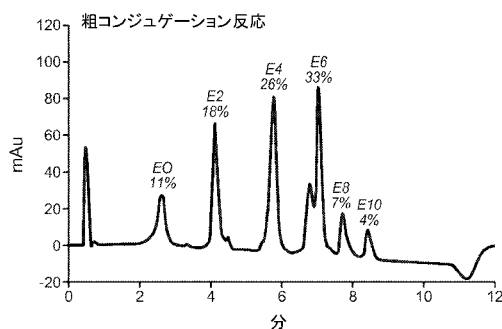


FIG. 2A

【図 1 C】

huAbF46-H4(ヒト化IgG1ノカッパー)
(US20130089557の配列番号83及び84)

アミノ酸配列(1群当たり10AA、1行当たり5群)

重鎖可変領域(全長配列は、配列番号105として開示)：
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTF DYIMHWVRQA PGKGLEWLG 050
IRNKANGYTT EYSASVKGRF TISRDNKNT LYLMNSLRA EDTAVYYCAR 100
DNWFAYVVGQ GTLVTVSS 118

軽鎖可変領域(全長配列は、配列番号106として開示)：
DIQMTQSPSS LSASVGDRTV ITCKSSQSL ASGNQNNYLA WHQKPKGKAP 050
KMLIIWASTR VSGVPSRFSG SGSGTDFTLT ISSLPEDFA TYQCQSYSA 100
PLTFGQGTKV EIKR 114

CDRに下線を引く(CDR配列は、出現順にそれぞれ配列番号142～147として開示)

FIG. 1C

【図 1 D】

ARGX-111(36C4)(ヒトIgG1ノラムダ)
(US8,637,027の配列番号51及び55)

アミノ酸配列(1群当たり10AA、1行当たり5群)

重鎖可変領域(全長配列は、配列番号107として開示)：
QVQLVESGGG LVKPSQTLRL TCAVSGGSIT TNYIYWSWIR QSPGKGLEWM 050
GVIAVDGSTD YSPSLKSRFS ISRDTSKNQF SLQLSSVTFE DTAVYYCARD 100
VRVIATGWAT ANALDAWGQ TLVTVSS 127

軽鎖可変領域(全長配列は、配列番号108として開示)：
QSVLTQPSV SGSPGKTIVT SCAGTSSDVG YGNVSWYQQ LPGTAPKLLI 050
FAVSYRASGI PDRFSGSKSG NTAFLTISGL QSEDEADYYC ASYRSSNNAA 100
VFGGGTHLTV L 111

CDRに下線を引く(CDR配列は、出現順にそれぞれ配列番号148～153として開示)

FIG. 1D

【図 2 B】

ABBV-399過程I: バッチHIC処置材料による粗コンジュゲーション
反応混合物の比較

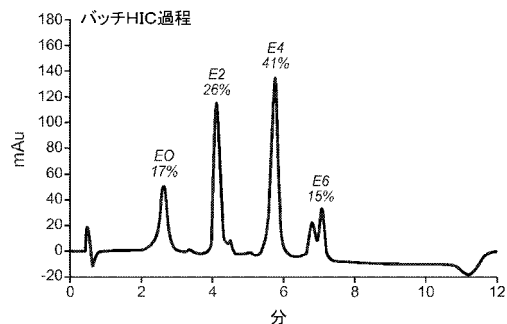


FIG. 2B

【図 3 A】

ABBV-399過程II: カラムHIC処置材料による粗コンジュゲーション
反応混合物の比較

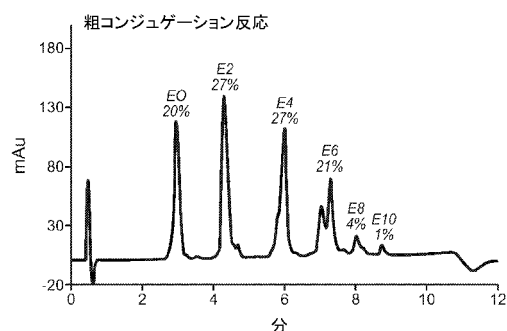


FIG. 3A

【図 3 B】

ABBV-399過程II: カラムHIC処置材料による粗コンジュゲーション
反応混合物の比較

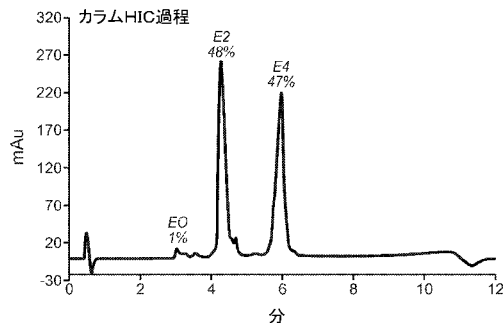


FIG. 3B

【図 4 B】

c-Met発現腫瘍細胞株に対するABBV-399細胞傷害性

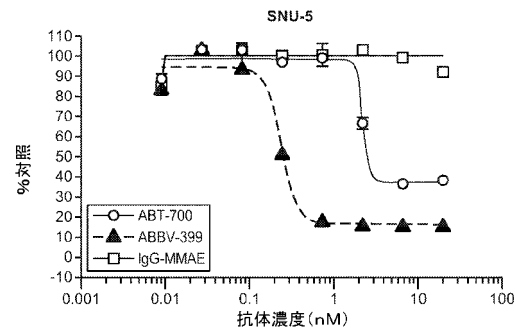


FIG. 4B

【図 4 A】

c-Met発現腫瘍細胞株に対するABBV-399細胞傷害性

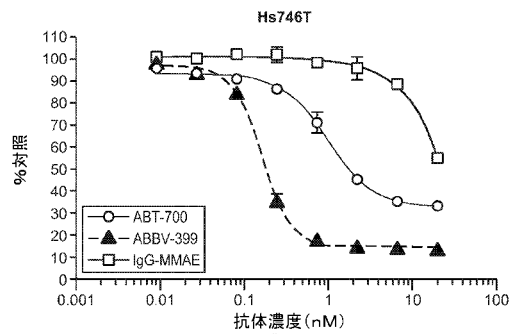


FIG. 4A

【図 4 C】

c-Met発現腫瘍細胞株に対するABBV-399細胞傷害性

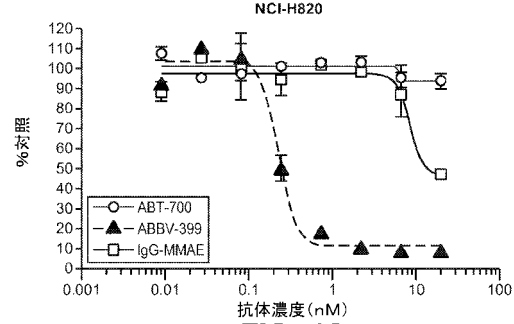


FIG. 4C

【図 4 D】

c-Met発現腫瘍細胞株に対するABBV-399細胞傷害性

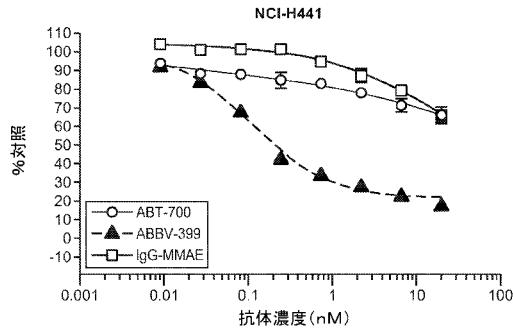


FIG. 4D

【図 5】

ABT-700-PBDによる増殖阻害結果

細胞株	細胞傷害性IC ₅₀ (nM)		
	ABBV-399	ABT-700-PBD	MMAE/PBD
Hs746T (Ga, amp, 高)	0.073	0.018	4.1
EBC-1 (Lu, amp, 高)	0.079	0.095	0.8
H441 (Lu, 高)	0.09	0.01	9
BT-20 (Br, 低)	0.23	0.1	2.3
A549 (Lu, 低)	1.36	0.1	13.6
U87MG (GBM, 低)	18.76	0.21	89.3
M059J (GBM, 低)	3.6	0.02	180
U118MG (GBM, 低)	0.54	0.2	2.7
KP4 (Pa, 低)	3.84	0.02	192
SW48 (CRC, 低)	>20	0.0029	>1000
NHEK (ケラチノサイト)	なし	なし	n/a

FIG. 5

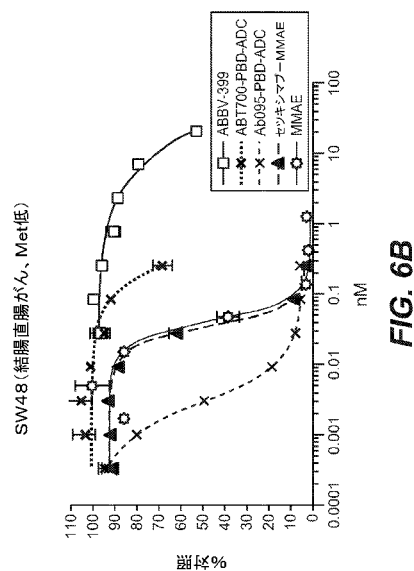
【図 6 A】

結腸直腸腫瘍系統におけるABT-700 PBDのインビトロ活性

CRC系統	ADC及び遊離薬物IC ₅₀ (nM)			ABBV-399結果	
	ABT-700 PBD	Ab095 MMAE	Ab095 PBD	最大阻害 (20nM)	受容体/細胞
SW1116	0.03	>133	37.4	対照と同じ	~75K
HCT-116	0.005	>133	42.6	対照と同じ	68K
LoVo	0.074	>133	41.2	対照と同じ	~100K
SK-CO-1	~0.001	>133	9.85	対照と同じ	43K
SW620	0.005	>133	21.3	対照と同じ	105K
CaCO2	0.004	>133	41.1	対照と同じ	4K
DLD-1	0.004	>133	21.3	対照と同じ	161K
Colo 201	0.007	>133	19	対照と同じ	
HCT-15	>67 (酸味)	>133	>133	70%	
RKO	0.01	>133	28.1	対照と同じ	
HT-29	0.004	>133	26.2	対照と同じ	
Colo 205	0.02	>133	27.4	対照と同じ	
T84	0.1	>133	53	対照と同じ	
SW403	0.006	>133	11.4	対照と同じ	
SW1463	0.013	>133	10.3	対照と同じ	
LS1034	0.04	>133	43.6	対照と同じ	
Colo320 DM	0.02	>133	58.1	対照と同じ	
Colo320 HSR	0.04	>133	>133	対照と同じ	
LS174T	0.001	>133	4.6	対照と同じ	
SW48	<0.001	>133	1.9	対照と同じ	
SW480	26	>133	56.4	対照と同じ	
WDr	0.01	>133	34.8	対照と同じ	

FIG. 6A

【図 6 B】

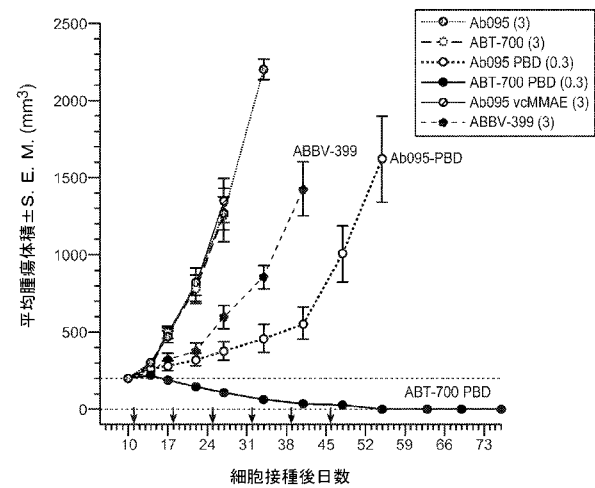


【図 7】

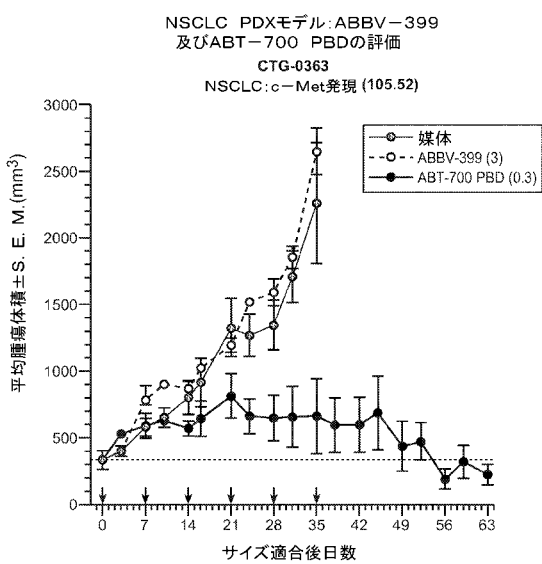
脳腫瘍系統におけるABT-700 PBDのインビトロ活性					ABBV-399結果		
脳がん系統	ADC及び遊離薬物IC ₅₀ (nM)				最大阻害(20nM)	IC ₅₀ (nM)	受容体/細胞
	ABT-700 PBD	PBD	MMAE	Ab095 PBD	Ab095 MMAE		
U87MG	0.08	0.13	1.2	32.9	54.4	18	21K
U138MG	< 0.001	0.18	0.54	23.3	22.8	0.1	31K
T98G	141	0.34	2.1	> 133	> 133		
U251	< 0.007	< 0.002	1.47	9.2	> 133		
MO59J	< 0.001	0.05	2.3	26	> 133	3.6	87K
MO59K	< 0.001	0.072	3.5	12.2	> 133		
A172	> 67 (酸珠)	0.41	2.1	36.4	> 133		
PFSK-1	2.45	0.2	0.68	49.7	48.7		
DBTRG-G5MG	< 0.001	0.21	2.1	26	> 133	8	66K
SNB-19	0.006	0.017	1.5	39.2	59.3		
SNB-75	28.2	0.015	1.8	42.6	91.9		
SF-539	0.035	0.015	3.8	50	> 133		
SF-264	0.005	0.023	3	24.3	103		
CHLA-03-AA	0.97	0.045	2.8	14.8	51.5		

【図 8】

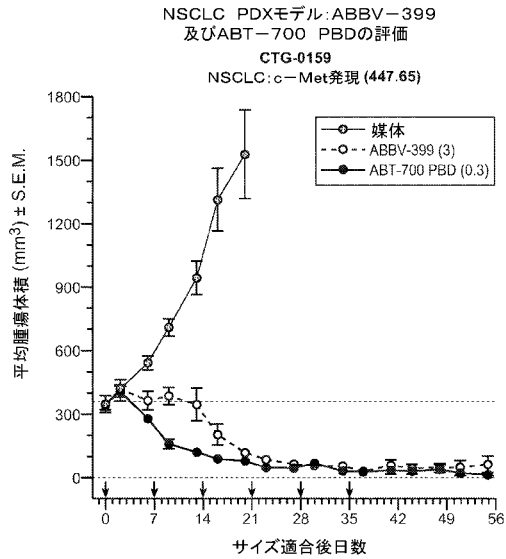
SW-48異種移植片(CRC, IHC 1+)におけるインビボでのABT-700-PBD活性



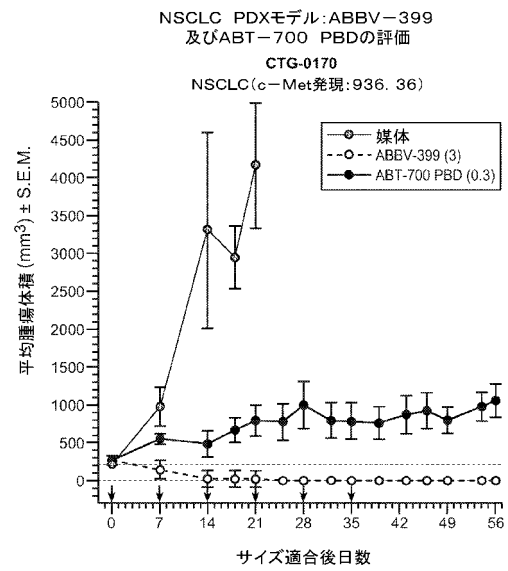
【図 9 A】



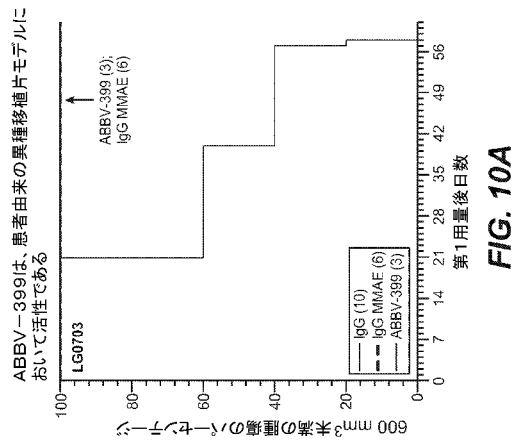
【図 9 B】



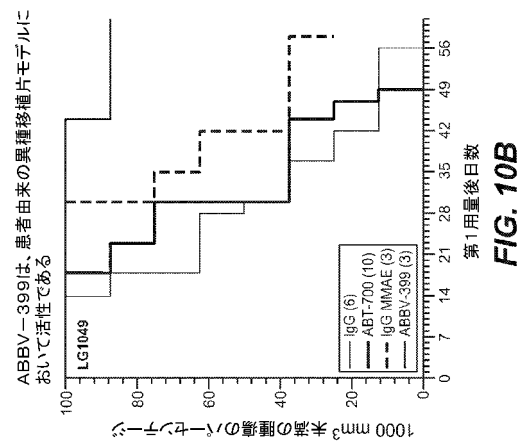
【図 9 C】



【図 10 A】



【図 10 B】



【図 1 1 A】

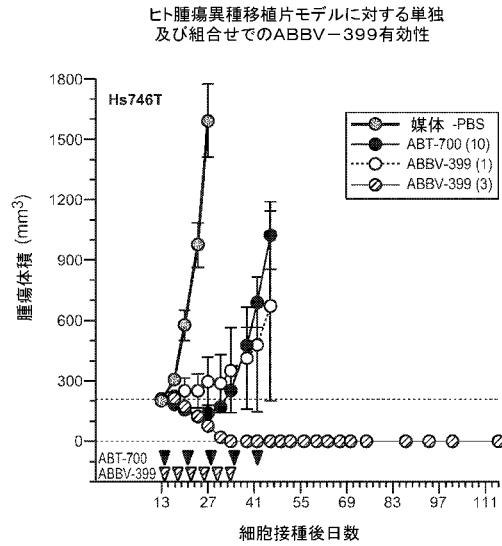


FIG. 11A

【図 1 1 B】

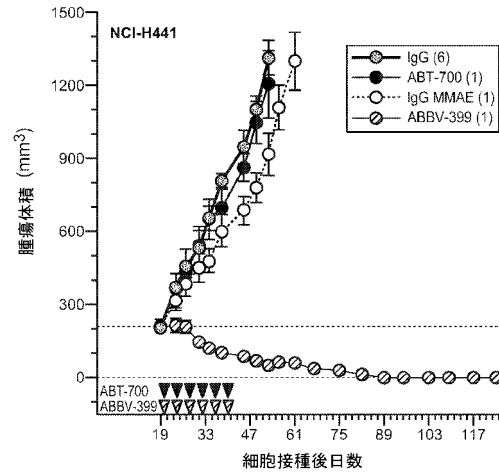


FIG. 11B

【図 1 1 C】

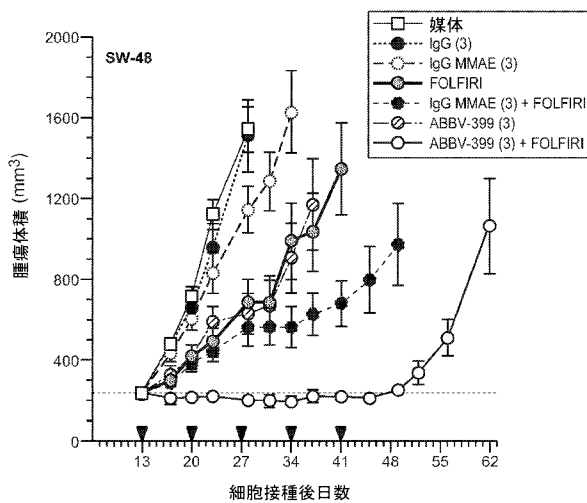


FIG. 11C

【図 1 2 A】

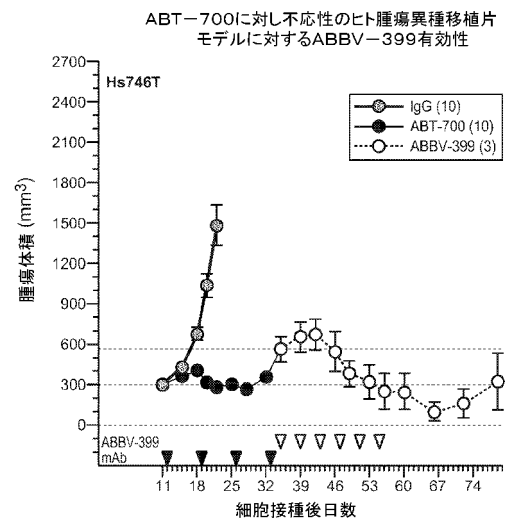


FIG. 12A

【図 1 2 B】

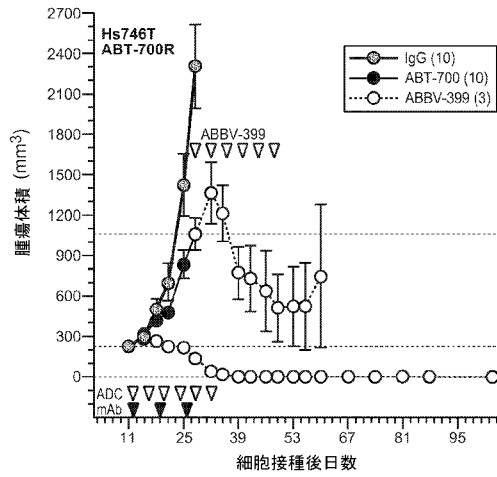


FIG. 12B

【図 1 2 C】

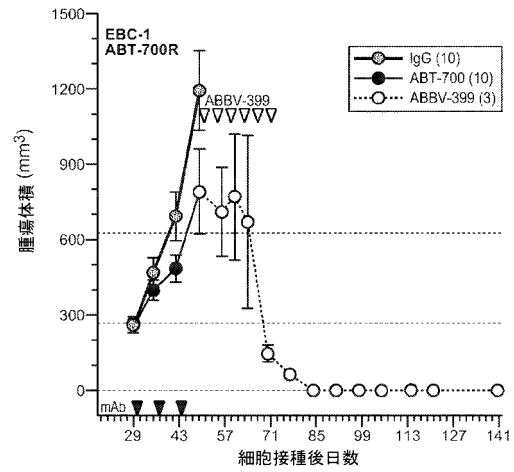


FIG. 12C

【図 1 3】

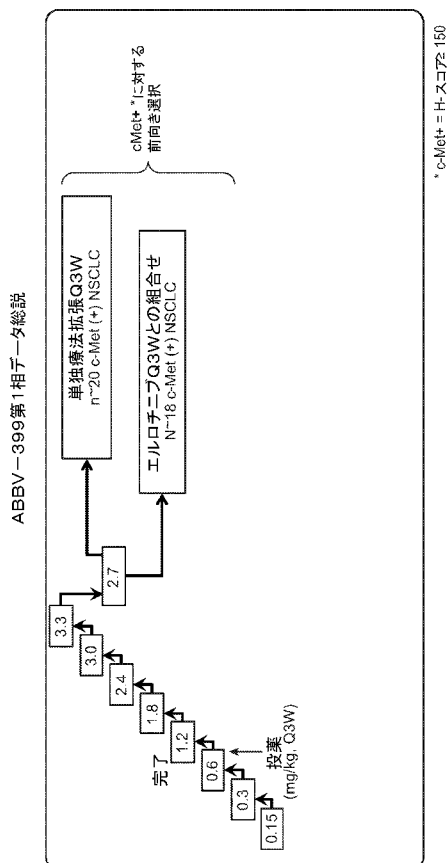


FIG. 13

【図 1 4】

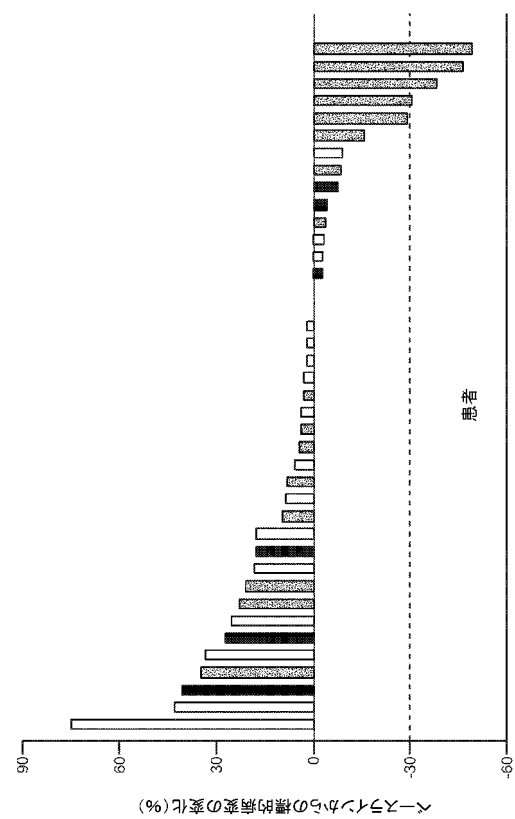
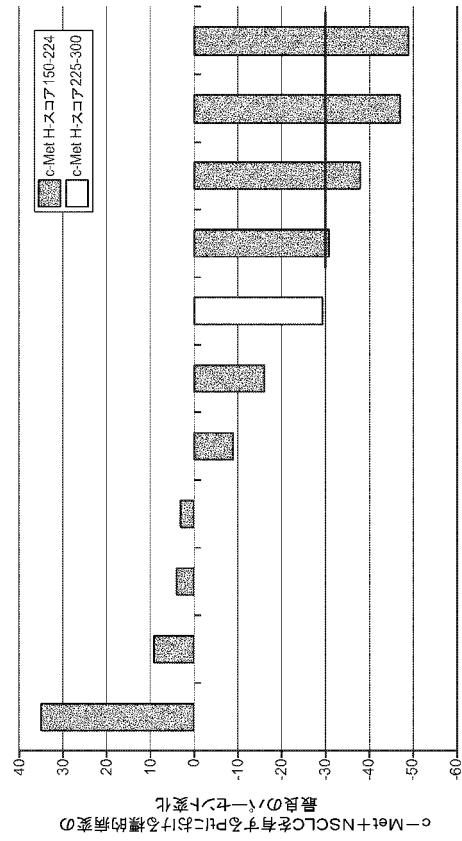
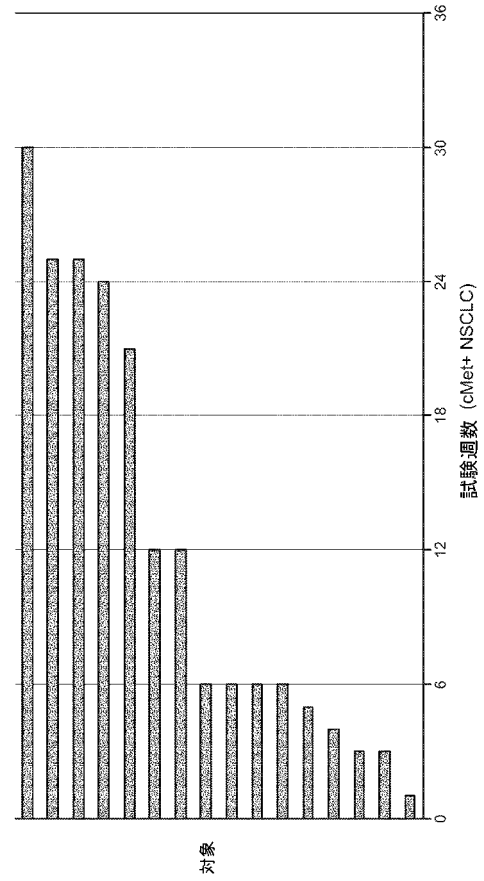


FIG. 14

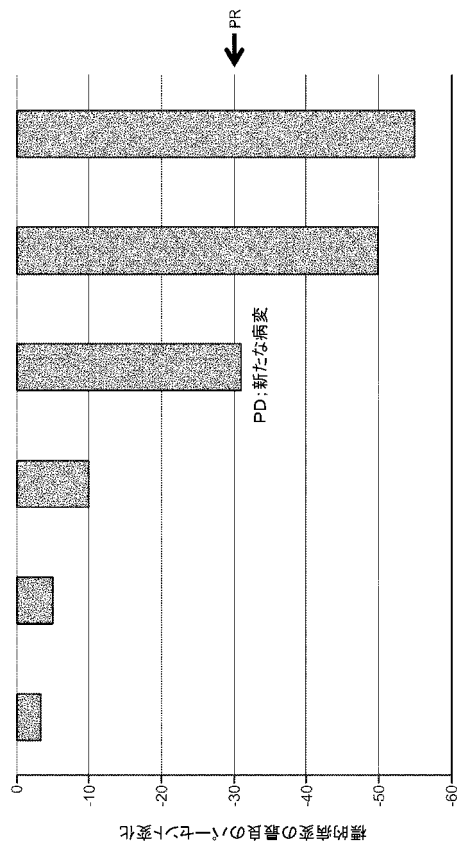
【図 15】



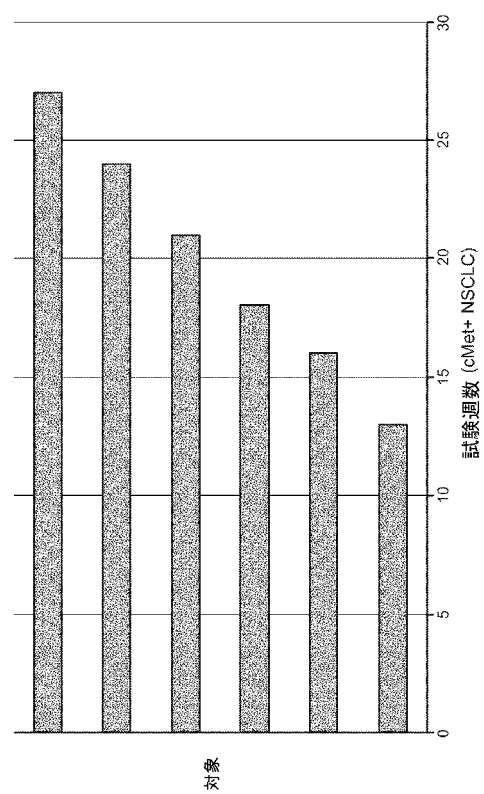
【図 16】



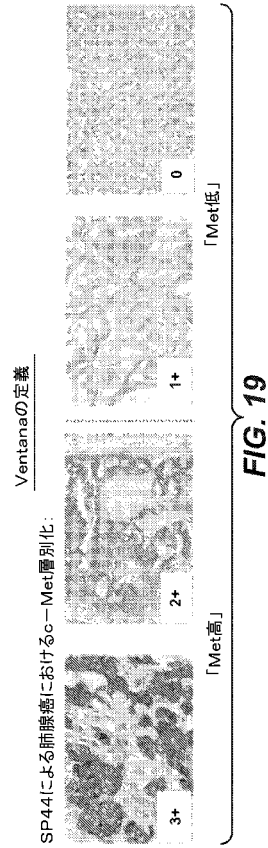
【図 17】



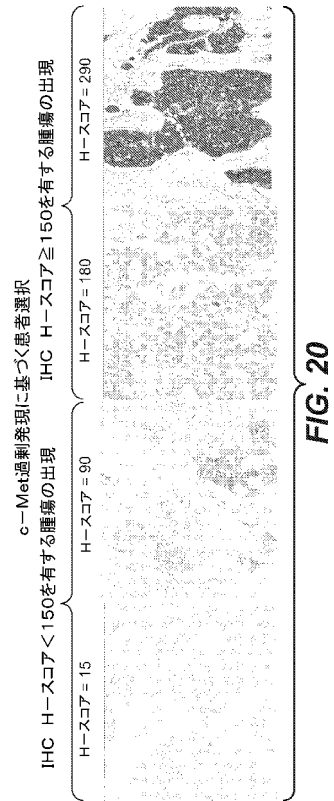
【図 18】



【図 19】

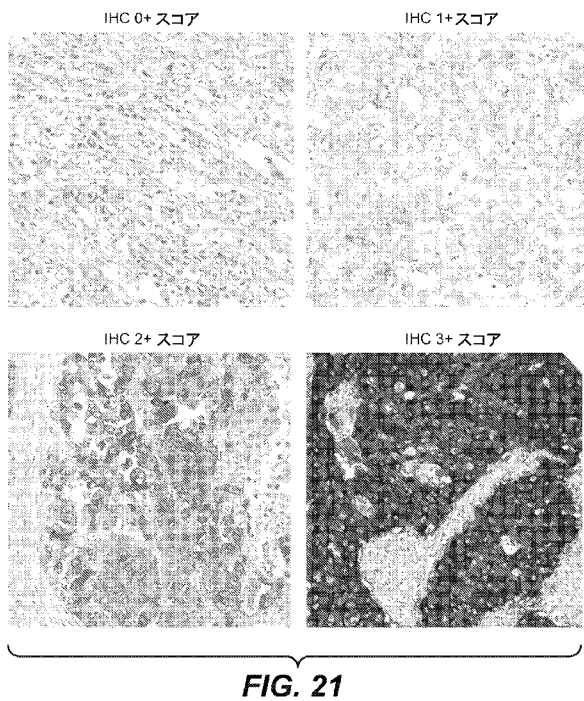


【図 20】



【図 21】

「cMet ABBV-ADC染色プロトコール」により得られる代表的IHCスコア



【配列表】

2019521087000001.app

【手続補正書】

【提出日】平成31年1月16日(2019.1.16)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

リンカーによって抗cMe t抗体に連結した有糸分裂阻害剤を含む、抗cMe t抗体薬物複合体(「ADC」)であって、ADCが構造式(I)：

$$(I) \quad [D-L-XY]_n - Ab$$

(式中、Dは、有糸分裂阻害剤であり；

Lは、リンカーであり；

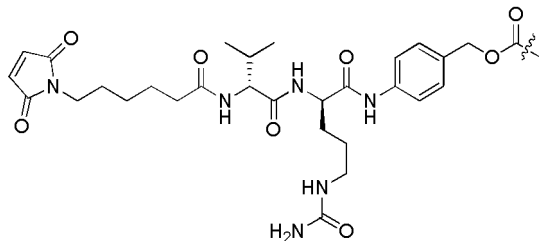
Abは、抗cMe t抗体であり；

XYは、リンカーLを抗体Abに連結する共有結合連結を表し；

nは、2～8の範囲の整数であり、

ここで、Lは、バリシトルリン(v c)リンカーを含み、構造式(IVb. 2)：

【化1】



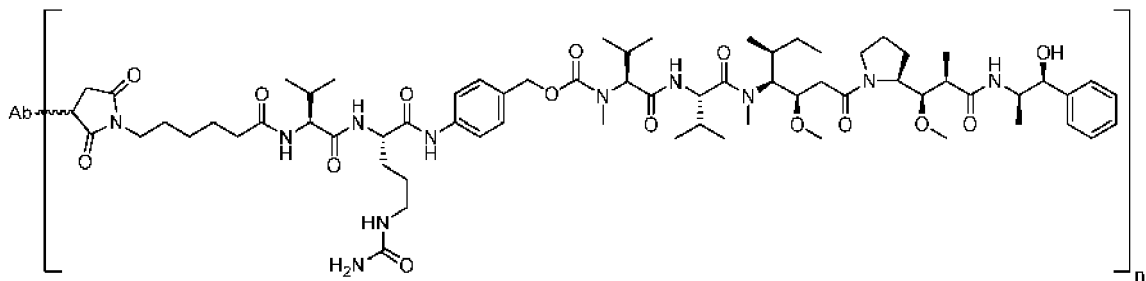
(IVb. 2)

を有し、

Dは、モノメチルオーリスタチンE(MMAE)であり、

構造式(I)のADCは、以下の構造を有し、

【化2】



Abは、(i) 3つのCDRを含むVH鎖、(ii) 3つのCDRを含むVL鎖、及び(ii i) PKSCDCHCPPCP(配列番号170)の amino 酸配列を有する修飾されたヒンジ領域を含む、抗cMe t抗体を含み、ここで、

VHのCDR1は、GYIFTAYTMH(配列番号112)の amino 酸配列を有し、

VHのCDR2は、WIKPNGLANYAQKFQG(配列番号113)の amino 酸配列を有し、

VHのCDR3は、SEITTEFDY(配列番号114)の amino 酸配列を有し、

VLのCDR1は、KSSESVDSYANSFLH(配列番号115)の amino 酸配列を有し、

VLのCDR2は、RASTRES(配列番号116)の amino 酸配列を有し、及び

VLのCDR3は、QQSKEDPLT(配列番号117)の amino 酸配列を有する)

又はその塩を有するADC。

【請求項 2】

抗 c M e t 抗体が、配列番号 78 の V H 鎖、及び配列番号 79 又は 81 の V L 鎖を含む、請求項 1 に記載の A D C。

【請求項 3】

抗 c M e t 抗体が、配列番号 86 又は 88 の重鎖、及び配列番号 87 の軽鎖を含む、請求項 1 に記載の A D C。

【請求項 4】

請求項 3 に記載の A D C 及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 5】

薬物対抗体比（「D A R」）が約 3. 1 である、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

リンカーによって抗 c M e t 抗体に連結した D N A 架橋剤を含む、抗 c M e t 抗体薬物複合体（「A D C」）であって、A D C が構造式（I）：



（式中、D は、D N A 架橋剤であり；

L は、リンカーであり；

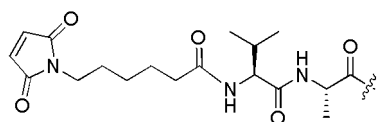
A b は、抗 c M e t 抗体であり；

X Y は、リンカー L を抗体 A b に連結する共有結合連結を表し；

n は、2 ～ 8 の範囲の整数であり、

ここで、L は、バリンアラニン（v a）リンカーを含み、構造式（I V d. 3）：

【化 3】



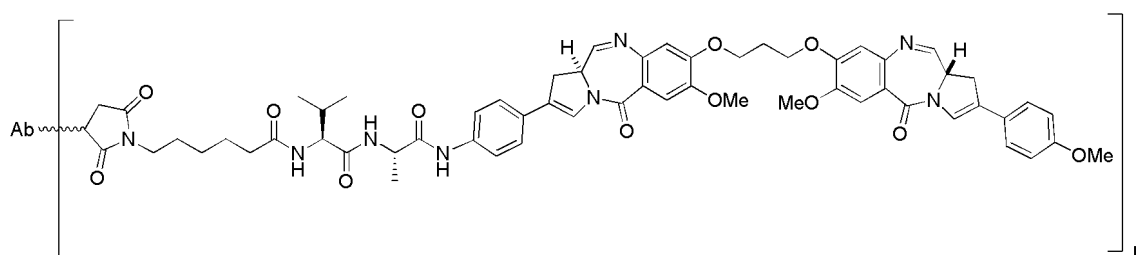
(I V d. 3)

を有し、

D は、ピロロベンゾジアゼピン（「P B D」）二量体であり、

構造式（I）の A D C は、以下の構造を有し、

【化 4】



A b は、（i）3つの C D R を含む V H 鎖、（i i）3つの C D R を含む V L 鎖、及び（i i i）PKSCDCHCPPCP（配列番号 170）のアミノ酸配列を有する修飾されたヒンジ領域を含む、抗 c M e t 抗体を含み、ここで、

V H の C D R 1 は、GYIFTAYTMH（配列番号 173）のアミノ酸配列を有し、

V H の C D R 2 は、WIKPNGLANYAQKFQG（配列番号 174）のアミノ酸配列を有し、

V H の C D R 3 は、SEITTEFDY（配列番号 175）のアミノ酸配列を有し、

V L の C D R 1 は、KSSESVDSYANSFLH（配列番号 176）のアミノ酸配列を有し、

V L の C D R 2 は、RASTRES（配列番号 177）のアミノ酸配列を有し、及び

V L の C D R 3 は、QQSKEDPLT（配列番号 178）のアミノ酸配列を有する）

又はその塩を有する A D C。

【請求項 7】

抗 c M e t 抗体が、配列番号 78 の V H 鎖、及び配列番号 79 又は 81 の V L 鎖を含む、請求項 6 に記載の A D C。

抗 c M e t 抗体が、配列番号 7 8 の V H 鎖、及び配列番号 7 9 又は 8 1 の V L 鎖を含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 1】

抗 c M e t 抗体が、配列番号 8 6 又は 8 8 の重鎖、及び配列番号 8 7 の軽鎖を含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 2】

c M e t を過剰発現するがんが、非小細胞肺癌（「N S C L C」）である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 3】

N S C L C が、扁平上皮 N S C L C 又は腺癌である、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

扁平上皮 N S C L C の生検が、2 + から 3 + の I H C スコアを有する、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

腺癌組織の生検が、3 + の I H C スコア及び／又は 2 2 5 を超える H - スコアを有する、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 6】

抗 c M e t A D C が、追加的な抗がん剤に対し補助的に投与される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 7】

追加的な抗がん剤が、上皮増殖因子受容体（「E G F R」）の阻害剤である、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

追加的な抗がん剤が、エルロチニブである、請求項 1 7 に記載の方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2017/033176

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K47/68
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2015/110815 A1 (PARK YOUNG WOO [KR] ET AL) 23 April 2015 (2015-04-23) [0012], [0035], [0041], [0046], [0123]; claims 1-17; figure 6 -----	1-58, 60-62, 64-116, 118-120, 125-132
X	US 2015/071950 A1 (CHAE SU YOUNG [KR] ET AL) 12 March 2015 (2015-03-12) [0043], [0130], [0054], [0196], [0201] ----- -/--	1-58, 60-62, 64-116, 118-120, 125-132

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 August 2017

Date of mailing of the international search report

08/08/2017

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Johnson, Claire

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2017/033176

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DORONINA S O ET AL: "Development of potent monoclonal antibody auristatin conjugates for cancer therapy", NATURE BIOTECHNOLOGY, GALE GROUP INC, US, vol. 21, no. 7, 1 July 2003 (2003-07-01), pages 778-784, XP002280966, ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/NBT832 the whole document	1-58, 60-62, 64-116, 118-120, 125-132
Y	SCOTT C. JEFFREY ET AL: "A Potent Anti-CD70 Antibody-Drug Conjugate Combining a Dimeric Pyrrolobenzodiazepine Drug with Site-Specific Conjugation Technology", BIOCONJUGATE CHEMISTRY, vol. 24, no. 7, 17 July 2013 (2013-07-17), pages 1256-1263, XP055124636, ISSN: 1043-1802, DOI: 10.1021/bc400217g the whole document	1-58, 60-62, 64-116, 118-120, 125-132
X,P	JIEYI WANG ET AL: "ABBV-399, a c-Met Antibody-Drug Conjugate that Targets Both MET -Amplified and c-Met-Overexpressing Tumors, Irrespective of MET Pathway Dependence", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 23, no. 4, 29 August 2016 (2016-08-29), pages 992-1000, XP055394339, US ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1568 the whole document	1-137

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2017/033176

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2015110815 A1	23-04-2015	KR 20130059114 A US 2015110815 A1 WO 2013081379 A1	05-06-2013 23-04-2015 06-06-2013
US 2015071950 A1	12-03-2015	KR 20150030829 A US 2015071950 A1	23-03-2015 12-03-2015

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K	45/06	(2006.01)	A 6 1 K 45/06
C 0 7 K	16/28	(2006.01)	C 0 7 K 16/28
C 1 2 N	15/13	(2006.01)	C 1 2 N 15/13

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. ブルロニック

- (72)発明者 ライリー, エドワード・ビー
アメリカ合衆国、イリノイ・60048、リバティビル、ウィナーズ・サークル・1136
- (72)発明者 ナウモフスキ, ルーイ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94022、ロス・アルトス、ジェイ・ストリート・570
- (72)発明者 アラン, クリスティアン・ビー
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94403、サン・マテオ、グレンドラ・ドライブ・3434
- (72)発明者 ワン, ジェイ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94002、ベルモント、ヘイスティングス・ドライブ・2317
- (72)発明者 アンダーソン, マーク・ジー
アメリカ合衆国、イリノイ・60030、グレイズレイク、サマーセット・ドライブ・410
- (72)発明者 アファール, ダニエル・イー
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94022、ロス・アルトス・ヒルズ、ロブレイ・ベネノ・レーン・12682

Fターム(参考) 4C076 AA95 CC27 EE59
4C084 AA02 AA03 AA19 BA01 BA08 BA14 BA23 BA32 BA41 CA59
NA05 NA13 ZB26
4C085 AA25 BB11 EE01 EE03
4C086 AA01 AA02 BC45 MA02 MA04 NA05 ZB26
4H045 AA11 AA30 BA72 CA40 DA76 EA20 FA74