

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-531387
(P2024-531387A)

(43)公表日 令和6年8月29日(2024.8.29)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	45/06 (2006.01)	A 6 1 K	45/06		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 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	4 C 0 8 6
A 6 1 P	35/04 (2006.01)	A 6 1 P	35/04		4 H 0 4 5
A 6 1 K	51/10 (2006.01)	A 6 1 K	51/10	1 0 0	
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全94頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-510331(P2024-510331)	(71)出願人	522003486
(86)(22)出願日	令和4年8月17日(2022.8.17)		テリックス ファーマシューティカルズ
(85)翻訳文提出日	令和6年4月19日(2024.4.19)		(イノベーションズ) ピーティーワイ
(86)国際出願番号	PCT/AU2022/050911		リミテッド
(87)国際公開番号	WO2023/019308		オーストラリア国 3 0 5 1 ヴィクトリ
(87)国際公開日	令和5年2月23日(2023.2.23)		ア州 ノース メルボルン、フレミントン
(31)優先権主張番号	2021902557		ロード 5 5、レベル 4
(32)優先日	令和3年8月17日(2021.8.17)	(71)出願人	591032596
(33)優先権主張国・地域又は機関	オーストラリア(AU)		メルク パテント ゲゼルシャフト ミット
(31)優先権主張番号	2021902582		ベシュレンクテル ハフツング
(32)優先日	令和3年8月18日(2021.8.18)		Merck Patent Gesell
(33)優先権主張国・地域又は機関	オーストラリア(AU)		schaft mit beschräe
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		nkter Haftung
	最終頁に続く		ドイツ連邦共和国 デー 6 4 2 9 3 ダ
			ルムシュタット フランクフルター シュ
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 併用放射線療法

(57)【要約】
本発明は、DNA修復阻害剤と分子標的放射免疫治療剤との組み合わせを投与することを含む、異常な細胞増殖を特徴とする疾患及び状態（例えば、がん）を治療する方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象における異常な細胞増殖及び細胞機能の特徴とする疾患又は障害を治療するための方法であって、

i) DNA-PK 阻害剤 (DNA-PK i)、

ii) 細胞内在化及び／又は前記対象の血液循環中に保持することが可能な分子標的放射線治療薬

を含む併用療法を、治療を必要とする対象に施すことを含み、

前記放射線治療薬が、ベータ放射体である放射性核種を含み、

それによって、前記対象における異常な細胞増殖及び細胞機能の特徴とする前記疾患又は障害を治療する、方法。

10

【請求項 2】

対象における異常な細胞増殖及び細胞機能の特徴とする疾患又は障害を治療するための方法であって、

i) (S) - [2-クロロ-4-フルオロ-5-(7-モルホリン-4-イル-キナゾリン-4-イル)-フェニル] - (6-メトキシピリダジン-3-イル) - メタノール (M3814) 又はその薬学的に許容される塩、

ii) 細胞内在化及び／又は前記対象の血液循環中に保持することが可能な分子標的放射線治療薬

を含む併用療法を、治療を必要とする対象に施すことを含み、

それによって、前記対象における異常な細胞増殖及び細胞機能の特徴とする前記疾患又は障害を治療することを含む、方法。

20

【請求項 3】

前記分子標的放射線治療薬が、放射免疫複合体 (radioimmunoconjugate) である、好ましくは、放射性核種が複合体化された、治療が必要な前記疾患又は障害に関連する抗原に結合するための抗体又はその抗原結合断片である、請求項 1 又は請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記分子標的放射線治療薬が、治療が必要な前記疾患又は障害に関連する抗原に結合するための抗体であり、前記抗体が放射性核種に複合体化されており、好ましくは前記抗体が IgG1、IgG2、IgG3、及び IgG4 から選択される免疫グロブリン、特に主に肝クリアランスを受ける抗体である、請求項 1～請求項 3 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 5】

前記疾患又は障害ががんであり、前記分子標的放射線治療薬が、前記がんによって発現される腫瘍関連抗原又は腫瘍特異的抗原に結合するための抗体又はその抗原結合断片を含み、任意に (optionally)、前記がんが転移性がんである、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記疾患又は障害が非がん性増殖性細胞障害であり、前記分子標的放射線治療薬が前記増殖細胞によって発現される抗原に結合するための抗体又はその抗原結合断片を含む、請求項 4 に記載の方法。

40

【請求項 7】

治療される前記疾患又は障害が炭酸脱水酵素 IX (CAIX) の発現を特徴とするがんであり、前記分子標的放射線治療薬が CAIX に特異的に結合可能な抗体又はその抗原結合断片を含む、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 8】

治療される前記疾患又は障害が前立腺特異的膜抗原 (PSMA) の発現を特徴とするがんであり、前記分子標的放射線治療薬が PSMA に特異的に結合可能な抗体又はその抗原結合断片を含む、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 9】

50

前記放射性核種がアルファ放射体であり、好ましくは、アスタチン-211 (^{211}At)、ビスマス-212 (^{212}Bi)、ビスマス-213 (^{213}Bi)、アクチニウム-225 (^{225}Ac)、ラジウム-223 (^{223}Ra)、鉛-212 (^{212}Pb)、トリウム-227 (^{227}Th)、及びテルビウム-149 (^{149}Tb) からなる群から選択され、より好ましくは、前記放射性核種がアスタチン-211 (^{211}At) 又はアクチニウム-225 (^{225}Ac) である、請求項2～請求項8のいずれか一項に記載の方法。

【請求項10】

前記放射性核種がベータ放射体又はベータ／ガンマ放射体であり、好ましくは、ルテチウム-177 (^{177}Lu)、イットリウム-90 (^{90}Y)、ヨウ素-131 (^{131}I)、サマリウム-153 (^{153}Sm)、ホルミウム-166 (^{166}Ho)、レニウム-186 (^{186}Re)、又はレニウム-188 (^{188}Re) からなる群から選択され、より好ましくは、前記放射性核種がルテチウム-177 (^{177}Lu) 又はレニウム-188 (^{188}Re) である、請求項1～請求項8のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項11】

C A I X の発現を特徴とするがんを治療するための方法であって、

i) (S) - [2-クロロ-4-フルオロ-5-(7-モルホリン-4-イル-キナゾリン-4-イル)-フェニル] - (6-メトキシピリダジン-3-イル) - メタノール (M3814) 又はその薬学的に許容される塩、

ii) C A I X に結合するための抗体又はその抗原結合断片、ここで、前記抗体又はその抗原結合断片は、前記がん放射線治療用量を送達するための放射性核種に複合体化されている、

20

を含む併用療法を、治療を必要とする対象に施すことを含み、

それによって前記対象の前記がんを治療する、方法。

【請求項12】

C A I X に結合するための前記抗体又は抗原結合断片が、G250抗体を含むか、又は本明細書の表2で定義される抗原結合ドメインを含む抗体である、請求項11に記載の方法。

【請求項13】

前記抗原結合ドメインが、

a) 配列番号49、配列番号65、配列番号81、配列番号97、及び配列番号113のいずれかに示されるアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号50、配列番号66、配列番号82、配列番号98及び配列番号114のいずれかに示されるアミノ酸配列を含むCDR2、並びに配列番号51、配列番号67、配列番号83、配列番号99、及び配列番号115のいずれかに示されるアミノ酸配列を含むCDR3を含む重鎖可変領域、並びに、

30

b) 配列番号129、配列番号145、配列番号161、配列番号177、配列番号193、及び配列番号209のいずれかに示されるアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号130、配列番号146、配列番号162、配列番号178、配列番号194、及び配列番号210のいずれかに示されるアミノ酸配列を含むCDR2、並びに配列番号131、配列番号147、配列番号163、配列番号179、配列番号195、及び配列番号211のいずれかに示されるアミノ酸配列を含むCDR3を含む軽鎖可変領域

40

を含む、請求項11に記載の方法。

【請求項14】

前記抗原結合ドメインが、配列番号52、配列番号68、配列番号84、配列番号100、及び配列番号116のいずれか1つに定義されたアミノ酸配列と80%以上同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、並びに配列番号132、配列番号148、配列番号164、配列番号180、配列番号196、及び配列番号212のいずれか1つに定義されたアミノ酸配列と80%以上同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項11に記載の方法。

50

【請求項 15】

前記抗体が、配列番号 225～配列番号 228 のいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含み、好ましくは配列番号 229 と組み合わせて含み、最も好ましくは、配列番号 231 及び配列番号 234 に示されるアミノ酸配列を含む、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 16】

C A I X の発現を特徴とする前記がんが、腎細胞癌（淡明細胞型腎細胞癌を含む）、結腸がん、乳がん、肺がん、子宮頸がん、及び黒色腫からなる群から選択され、好ましくは前記がんが腎臓がんである、請求項 11～請求項 15 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

前記がんが転移性がんであり、任意に、転移性腎細胞癌である、請求項 16 に記載の方法。

10

【請求項 18】

P S M A の発現を特徴とするがんを治療するための方法であって、

i) (S) - [2-クロロ-4-フルオロ-5-(7-モルホリン-4-イル-キナゾリン-4-イル)-フェニル] - (6-メトキシピリダジン-3-イル) - メタノール (M3814) 又はその薬学的に許容される塩、

ii) P S M A に結合するための抗体又はその抗原結合断片、ここで、前記抗体又はその抗原結合断片は、前記がん放射線治療用量を送達するための放射性核種に複合体化されている、

を含む併用療法を、治療を必要とする対象に施すことを含み、

それによって前記対象の前記がんを治療する、方法。

20

【請求項 19】

P S M A に結合するための前記抗体又は抗原結合断片が、J591 抗体又はそのバリエーション若しくはヒト化形態、あるいは本明細書の表 1 に定義される抗原結合ドメインを含む抗体を含む、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記抗体又は抗原結合断片が、

a) 配列番号 1、配列番号 17、又は配列番号 244 のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 2 又は配列番号 18 のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 3 又は配列番号 19 のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む重鎖可変領域、並びに、

30

b) 配列番号 33 に示されるアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 34 に示されるアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 35 に示されるアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む軽鎖可変領域

を含む、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 21】

前記抗原結合ドメインが、配列番号 4 及び配列番号 20 のいずれか 1 つに定義されたアミノ酸配列と 80% 以上同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、並びに配列番号 36 に定義されたアミノ酸配列と 80% 以上同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 18 に記載の方法。

40

【請求項 22】

前記抗体が、配列番号 239～配列番号 242 のいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含み、好ましくは、配列番号 239 及び配列番号 243 のアミノ酸配列を含む、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 23】

P S M A の発現を特徴とする前記がんが、前立腺がん、膀胱がん、精巣胚性がん、神経内分泌がん、腎細胞癌、及び乳がんからなる群から選択され、好ましくは、前記がんが前立腺がんである、請求項 18～請求項 22 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 24】

前記がんが転移性前立腺がんであり、任意に、転移性去勢抵抗性前立腺がん (m C R P

50

C)である、請求項23に記載の方法。

【請求項25】

前記放射性核種がアルファ放射体であり、好ましくは、アスタチン-211 (211At)、ビスマス-212 (212Bi)、ビスマス-213 (213Bi)、アクチニウム-225 (225Ac)、ラジウム-223 (223Ra)、鉛-212 (212Pb)、トリウム-227 (227Th)、及びテルビウム-149 (149Tb) からなる群から選択され、より好ましくは、前記放射性核種がアスタチン-211 (211At)、又はアクチニウム-225 (225Ac) である、請求項11～請求項24のいずれか一項に記載の方法。

【請求項26】

前記放射性核種がベータ又はベータ／ガンマ放射体であり、好ましくは、ルテチウム-177 (177Lu)、イットリウム-90 (90Y)、ヨウ素-131 (131I)、サマリウム-153 (153Sm)、ホルミウム-166 (166Ho)、レニウム-186 (186Re)、及びレニウム-188 (188Re) からなる群から選択される、請求項11～請求項24のいずれか一項に記載の方法。

【請求項27】

前記放射性核種が、ルテチウム-177 (177Lu) 又はレニウム-188 (188Re) である、請求項26に記載の方法。

【請求項28】

前記分子標的放射線治療薬及び前記DNA-PKiが、いずれかの順序で順次投与されるか、又は同時投与される、請求項1～請求項27のいずれか一項に記載の方法。

【請求項29】

前記DNA-PKi、好ましくはM3814が、前記分子標的放射線治療薬の投与後に投与される、請求項1～請求項27のいずれか一項に記載の方法。

【請求項30】

前記DNA-PKi、好ましくはM3814が、前記分子標的放射線治療薬の投与後、1日間以上、2日間以上、3日間以上、4日間以上、5日間以上、6日間以上、7日間以上、又はそれを超える期間にわたって投与される、請求項29に記載の方法。

【請求項31】

前記DNA-PKi、好ましくはM3814が、前記分子標的放射線治療薬の投与後、7日間以下、6日間以下、5日間以下、4日間以下、3日間以下、2日間以下、又は1日間以下投与される、請求項25に記載の方法。

【請求項32】

前記DNA-PKi、好ましくはM3814が、前記分子標的放射線治療薬の投与後、24時間以内に投与される、請求項29に記載の方法。

【請求項33】

前記対象における異常な細胞増殖又は細胞機能の特徴とする疾患又は障害を治療するための、前記分子標的放射線治療薬の単回用量のみの投与を含む、請求項1～請求項32のいずれか一項に記載の方法。

【請求項34】

前記方法が1又は複数の治療サイクルを施すことを含み、各治療サイクルが、前記分子標的放射線治療薬の投与、及びそれに続く、前記DNA-PKi、好ましくはM3814の、7日間以上、14日間以上、21日間以上、又はそれを超える期間にわたる投与を含む、請求項1～請求項32のいずれか一項に記載の方法。

【請求項35】

前記方法が2回以上の治療サイクルを含み、治療サイクル間に治療休止があり、好ましくは、前記治療休止が7日間以上、14日間以上、21日間以上、28日間以上、35日間以上、42日間以上、49日間以上、56日間以上、63日間以上、又はそれを超える期間であり、より好ましくは、前記治療休止が100日間以下である、請求項34に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 36】

前記放射線治療薬の用量が、前記放射線治療薬での単独療法に必要な治療用量よりも、約 25% 以上、約 30% 以上、約 35% 以上、約 40% 以上、約 45% 以上、又は約 50% 以上少ない、請求項 1～請求項 35 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 37】

投与される前記 DNA-PK の用量、好ましくは M3814 の用量が、最大耐用量レベルを下回る用量レベルであり、任意に、前記最大耐用量レベルの 90% 以下、85% 以下、80% 以下、75% 以下、60% 以下、65% 以下、60% 以下、若しくは 55% 以下の用量、及び／又は前記併用の最大耐用量レベルの 10% 以上、20% 以上、30% 以上、40% 以上、若しくは 50% 以上の用量である、請求項 1～請求項 36 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 38】

iii) 免疫チェックポイント調節剤、化学療法剤、及び放射線増感剤からなる群から選択される追加の抗がん療法の投与をさらに含む、請求項 1～請求項 37 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 39】

前記追加の抗がん療法が免疫チェックポイント調節剤を含む、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 40】

前記免疫チェックポイント調節剤が、PD-1 の阻害剤、PD-L1 の阻害剤、及び CTLA-4 の阻害剤、又は本明細書に記載される任意の他の免疫チェックポイント阻害剤から選択される免疫チェックポイント阻害剤である、請求項 39 に記載の方法。

20

【請求項 41】

前記免疫チェックポイント阻害剤が、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、セミプリマブ、スパルタリズマブ、カンレリズマブ、シンチリマブ、チスレリズマブ、トリパリマブ、ドスタリマブ、INCMGA00012、AMP-224、及び AMP-514 から選択される PD-1 の阻害剤である、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】

前記免疫チェックポイント阻害剤が、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、KN035、CK-301、AUNP12、CA-170、及び BMS-986189 から選択される PD-L1 の阻害剤である、請求項 40 に記載の方法。

30

【請求項 43】

前記免疫チェックポイント阻害剤が、イピリムマブ及びトレメリムマブから選択される CTLA-4 の阻害剤である、請求項 40 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、DNA プロテインキナーゼ (DNA-PK) の阻害剤の投与及び分子標的化放射線療法を含む、がんの治療のための併用療法に関する。

【0002】

40

関連出願

本出願は、豪国仮特許出願第 2021902557 号及び同第 2021902582 号の優先権を主張し、これらの内容全体が参照により本明細書に取り込まれる。

【背景技術】

【0003】

遺伝情報の正確な維持及び子孫への伝達を確実にするために、哺乳動物細胞は、DNA 損傷を感知し、その修復を調整し、潜在的な腫瘍形成作用を防止する高度な機構を進化させており、これはまとめて DNA 損傷応答 (DDR) として知られている。DDR の欠陥は、ゲノムの不安定性の一因となり、がんの重要な特徴の 1 つである。

【0004】

50

DNAは、複数の内因性因子及び外因性因子によって損傷され得る。がん細胞DNAを攻撃する放射線療法及び化学療法などの多くの確立された治療法が臨床で使用されているが、がんを有する患者に提供される利益は限られている。これは、少なくとも部分的には、DNA損傷に対処する腫瘍細胞の能力に起因する。

【0005】

塩基修飾から鎖切断にまで及ぶ多様な種類の損傷がDNAに生じ、大きな欠失又はゲノム再編成をもたらす可能性がある。これらのうち、二本鎖切断(DSB)は最も有害であると考えられており、修復されないままにしておくと、細胞及び生物に致命的な結果をもたらす可能性がある。DSB修復は、2つの主要な経路である相同組換え誘導修復(HR)及び非相同末端結合(NHEJ)によって達成される。HRは、切断修復のための鋳型としてインタクトなDNA鎖を必要とし、細胞周期のS期及びG2期に限定される。したがって、HRはNHEJよりもエラーが起こりにくいと考えられる。逆に、NHEJは鋳型の非存在下でDSBを修復し、修復されたDNAの変化をもたらす。とは言え、NHEJは、細胞周期のすべての期で機能的であり、がん細胞において電離放射線(IR)によって誘導されるDSBの80%超の修復に関与すると考えられている。

10

【0006】

DNA依存性プロテインキナーゼ(DNA-PK)は、セリン／スレオニンキナーゼであり、他の5つの因子である、Ku70、Ku80、XRCC4、リガーゼIV、及びArtemisと協働して働くNHEJ修復の重要な促進因子である。Ku70及びKu80からなるヘテロ二量体は、DSBに特異的に結合し、触媒サブユニットDNA-PKcを動員して活性化し、次いで、切断の再封鎖に関与するXRCC4／リガーゼIVヘテロ二量体を動員する。DSB末端のトリミングは、修復媒介DNA重合に特化したArtemis及び他のDNAポリメラーゼを必要とし得る。自己リン酸化によるDNA-PKの活性化は、修復プロセスの適切な実行に不可欠である。

20

【0007】

DNA損傷修復を阻害することによる放射線療法及び化学療法の増強は、例えば、固形腫瘍を有する患者の転帰を改善するための治療戦略として提案されている。しかしながら、そのような併用療法の成功は、しばしば毒性の問題によって妨げられてきた。

【0008】

異常な細胞機能及び細胞増殖を特徴とするがん及び他の障害の治療の改善が依然として必要とされている。特に、そのような治療の有効性を高め、それと同時に、好ましい毒性及び副作用プロファイルを維持することが必要とされている。

30

【0009】

本明細書における任意の先行技術への言及は、この先行技術が任意の管轄権における共通の一般知識の一部を形成すること、又はこの先行技術が当業者によって理解され、関連性があると思われ、及び／又は他の先行技術と組み合わせられると合理的に予想され得ることを承認するものではなく、又は示唆するものではない。

【発明の概要】

【0010】

第1の態様では、本発明は、対象における異常な細胞増殖及び細胞機能の特徴とする疾患又は障害を治療するための方法であって、

40

i) DNA-PK阻害剤(DNA-PKi)、

ii) 細胞内在化及び／又は対象の血液循環中に保持することが可能な分子標的放射線治療薬

を含む併用療法を、治療を必要とする対象に施すことを含み、

前記放射線治療薬が、ベータ放射体である放射性核種を含み、

それによって、前記対象における異常な細胞増殖及び細胞機能の特徴とする前記疾患又は障害を治療する、方法を提供する。

【0011】

第2の態様では、本発明は、対象における異常な細胞増殖及び細胞機能の特徴とする疾

50

患又は障害を治療するための方法であって、

i) (S) - [2-クロロ-4-フルオロ-5-(7-モルホリン-4-イル-キナゾリン-4-イル)-フェニル] - (6-メトキシピリダジン-3-イル) - メタノール (M3814) 又はその薬学的に許容される塩、

ii) 細胞内在化及び／又は対象の血液循環中に保持することが可能な分子標的放射線治療薬

を含む併用療法を、治療を必要とする対象に施すことを含み、

それによって、前記対象における異常な細胞機能の特徴とする前記疾患又は障害を治療することを含む、方法を提供する。

【0012】

本発明の任意の態様の好ましい実施形態では、分子標的放射線治療薬は放射免疫複合体 (radioimmunoconjugate) である。好ましくは、放射免疫複合体は、放射性核種に複合体化された、治療が必要な疾患又は障害に関連する抗原に結合するための抗体又はその抗原結合断片を含む。

【0013】

抗体は、それ自体が特定の細胞又はタンパク質に結合し、次いでそれらの細胞を攻撃する患者の免疫系を刺激する免疫療法剤である抗体 (例えば、モノクローナル抗体) であってもよい。この場合、放射線治療薬は抗体の免疫治療効果と並行して作用する。あるいは、抗体は、標的剤としてのみ作用してもよく、それ自体ではいかなる免疫治療効果も引き起こさない。この場合、抗体に複合体化された放射性核種のみが、本明細書に記載される DNA-PK i によって本発明の併用療法方法において支持される活性な細胞破壊剤として作用する。

【0014】

本発明の任意の態様の特に好ましい実施形態では、分子標的放射線治療薬は、治療が必要な疾患又は障害に関連する抗原に結合するための抗原結合ドメインを含むモノクローナル抗体であり、ここで、前記モノクローナル抗体は、抗原を発現する細胞に放射線治療用量を提供するための放射性核種に複合体化されている。

【0015】

本発明の任意の態様では、異常な細胞増殖又は細胞機能の特徴とする疾患又は障害はがんである。ただし、本発明は、本明細書にさらに詳しく記載されるように、細胞複製が抑制されない他の疾患又は状態の治療にも適用されることが理解されるであろう。

【0016】

治療される疾患又は障害ががんである場合、分子標的放射線治療薬、好ましくは放射標識抗体は、治療されるがん細胞によって発現される腫瘍特異的抗原又は腫瘍関連抗原に結合することが理解されるであろう。

【0017】

本発明の任意の態様の好ましい実施形態では、治療される疾患又は障害が、炭酸脱水酵素 IX (CAIX) の発現を特徴とするがんである。したがって、そのような実施形態では、分子標的放射線治療薬は、好ましくは CAIX に特異的に結合可能な抗体又はその抗原結合断片を含む。それにより治療され得るがんの例としては、腎細胞癌 (淡明細胞型腎細胞癌を含む)、結腸がん、乳がん、肺がん、子宮頸がん、及び黒色腫が挙げられる。

【0018】

本発明の任意の態様の好ましい実施形態では、治療される疾患又は障害は、前立腺特異的膜抗原 (PSMA) の発現を特徴とするがんである。したがって、そのような実施形態では、分子標的放射線治療薬は、好ましくは PSMA に特異的に結合可能な抗体又はその抗原結合断片を含む。それにより治療され得るがんの例としては、前立腺がん、膀胱がん、精巣胚性がん、神経内分泌がん、腎細胞癌、及び乳がんが挙げられる。

【0019】

本発明の任意の態様によれば、放射免疫療法剤、好ましくは放射標識モノクローナル抗体は、細胞に治療線量の放射線を供給するために使用することができ任意の適切な放射

10

20

30

40

50

性核種で標識することができる。適切な治療用放射性核種の例としては、アスタチン- $^{211}_{81}\text{At}$ （ $^{211}_{81}\text{At}$ ）、ビスマス- $^{212}_{83}\text{Bi}$ （ $^{212}_{83}\text{Bi}$ ）、ビスマス- $^{213}_{83}\text{Bi}$ （ $^{213}_{83}\text{Bi}$ ）、アクチニウム- $^{225}_{89}\text{Ac}$ （ $^{225}_{89}\text{Ac}$ ）、ラジウム- $^{223}_{88}\text{Ra}$ （ $^{223}_{88}\text{Ra}$ ）、鉛- $^{212}_{82}\text{Pb}$ （ $^{212}_{82}\text{Pb}$ ）、トリウム- $^{227}_{90}\text{Th}$ （ $^{227}_{90}\text{Th}$ ）、及びテルビウム- $^{149}_{65}\text{Tb}$ （ $^{149}_{65}\text{Tb}$ ）からなる群から選択されるアルファ放射体が挙げられる。いくつかの実施形態では、放射性核種は $^{225}_{89}\text{Ac}$ である。他の実施形態では、放射性核種は、 $^{211}_{81}\text{At}$ アスタチンである。

【0020】

本発明の好ましい態様では、放射性核種は、ルテチウム- $^{177}_{67}\text{Lu}$ （ $^{177}_{67}\text{Lu}$ ）、イットリウム- $^{90}_{39}\text{Y}$ （ $^{90}_{39}\text{Y}$ ）、ヨウ素- $^{131}_{53}\text{I}$ （ $^{131}_{53}\text{I}$ ）、サマリウム- $^{153}_{62}\text{Sm}$ （ $^{153}_{62}\text{Sm}$ ）、ホルミウム- $^{166}_{64}\text{Ho}$ （ $^{166}_{64}\text{Ho}$ ）、レニウム- $^{186}_{75}\text{Re}$ （ $^{186}_{75}\text{Re}$ ）、又はレニウム- $^{188}_{75}\text{Re}$ （ $^{188}_{75}\text{Re}$ ）からなる群から選択されるベータ放射体又はベータ／ガンマ放射体である。いくつかの実施形態では、放射性核種は、 $^{177}_{67}\text{Lu}$ ルテチウムである。他の実施形態では、放射性核種は、 $^{188}_{75}\text{Re}$ レニウムである。

【0021】

本発明の任意の態様の特に好ましい実施形態では、治療を必要とする疾患又は障害は、CAIXの発現を特徴とするがんである。したがって、CAIXの発現を特徴とするがんを治療するための方法であって、

i) (S) - [2-クロロ-4-フルオロ-5-(7-モルホリン-4-イル-キナゾリン-4-イル)-フェニル] - (6-メトキシピリダジン-3-イル) - メタノール (M3814) 又はその薬学的に許容される塩、

ii) CAIXに結合するための抗体又はその抗原結合断片、ここで、前記抗体又はその抗原結合断片は、前記がん放射線治療用量を送達するための放射性核種に複合体化されている、

を含む併用療法を、治療を必要とする対象に施すことを含み、

それによって前記対象の前記がんを治療する、方法が提供される。好ましくは、放射性核種はベータ放射体又はベータ／ガンマ放射体であり、CAIXに結合するための抗体又は抗原結合断片は、本明細書に記載のもの、好ましくは配列番号52、配列番号68、配列番号84、配列番号100、及び配列番号116のいずれかで定義されるアミノ酸配列、並びに配列番号132、配列番号148、配列番号164、配列番号180、配列番号196、及び配列番号212のいずれかで定義されるアミノ酸配列を含む抗原結合ドメインを含むものであり、最も好ましくは、抗体は、本明細書に記載の配列番号231及び配列番号234に示されるアミノ酸配列を含む。

【0022】

特に好ましい実施形態では、治療を必要とする疾患又は障害は、PSMAの発現を特徴とするがんである。したがって、本発明はまた、PSMAの発現を特徴とするがんを治療するための方法であって、

i) (S) - [2-クロロ-4-フルオロ-5-(7-モルホリン-4-イル-キナゾリン-4-イル)-フェニル] - (6-メトキシピリダジン-3-イル) - メタノール (M3814) 又はその薬学的に許容される塩、

ii) PSMAに結合するための抗体又はその抗原結合断片、ここで、前記抗体又はその抗原結合断片は、前記がん放射線治療用量を送達するための放射性核種に複合体化されている、

を含む併用療法を、治療を必要とする対象に施すことを含み、

それによって前記対象の前記がんを治療する、方法を提供する。好ましくは、前記放射性核種はベータ放射体又はベータ／ガンマ放射体である。好ましくは、PSMAに結合するための抗体又は抗原結合断片は、本明細書に記載のもの、好ましくは本明細書に記載の抗体J591のCDRを有する抗体である。好ましい実施形態では、抗体は、配列番号1、配列番号17、及び配列番号244のいずれかに示されるCDR1、配列番号2又は配列番号18に示されるCDR2、並びに配列番号3又は配列番号19に示されるCDR3である重鎖、並びに配列番号33に示されるCDR1、配列番号34に示されるCDR2

10

20

30

40

50

、及び配列番号 35 に示される CDR3 である軽鎖を含む。さらに好ましい実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 4 又は配列番号 20 のいずれかで定義される重鎖可変ドメインの CDR、及び配列番号 36 で定義される軽鎖可変ドメインの CDR を含む、抗原結合ドメインを含む。特定の実施形態では、抗体は、本明細書の配列番号 239 及び配列番号 243 に記載のアミノ酸配列を含む。

【0023】

本発明の任意の態様では、分子標的放射線治療薬及び DNA-PKi は、いずれかの順序で順次投与されてもよく、又は同時投与されてもよい。特定の実施形態では、放射線治療薬及び DNA-PKi は、いずれかの順序で順次投与される。他の実施形態では、放射線治療薬は、DNA-PKi の前に投与されてもよい。この場合、DNA-PKi は、放射線治療薬と同じ日の後の時点で投与されてもよい。好ましくは、DNA-PKi は、放射線治療薬の投与後 15 日間以下、例えば、放射線治療薬の投与後、1～15 日間以下、好ましくは 4～10 日間以下、より好ましくは 2～8 日間以下、最も好ましくは 1～5 日間以下で投与される。好ましい例では、DNA-PKi は、放射線治療薬の投与の 1 日後に投与される。この状況における DNA-PKi の投与は、DNA-PKi の単回投与、又は DNA-PKi の 1 日若しくは複数日にわたる投与、例えば、以下に記載されるような期間にわたる投与を含み得る。

【0024】

DNA-PKi 及び放射線治療薬は、同じ投与経路又は異なる投与経路を介して投与されてもよいことも理解されるであろう。例えば、好ましい実施形態では、放射線治療薬は静脈内投与されてもよく、一方で DNA-PKi は経口投与されてもよい。

【0025】

本発明の任意の態様の好ましい実施形態では、分子標的放射線治療薬は、単剤療法応答に必要なレベル未満の用量レベルで投与される。これは、分子標的放射線治療薬と DNA-PKi との間の相乗効果を示す。好ましくは、分子標的放射線治療薬は、単剤療法応答（すなわち、分子標的放射線治療薬のみの投与を含む治療）と比較して 10% 超、好ましくは 20% 超少ない放射能、好ましくは単剤療法応答と比較して 20～50% 少ない放射能の用量で投与される。選択的に、又は最も好ましくは、分子標的放射線治療薬の用量に加えて、DNA-PKi は、最大耐用量レベルを下回る用量レベル、例えば、最大耐用量レベルの 90% 以下、85% 以下、80% 以下、75% 以下、60% 以下、65% 以下、60% 以下、若しくは 55% 以下、及び／又は併用の最大耐用量レベルの 10% 以上、又は 20% 以上、30% 以上、40% 以上、若しくは 50% 以上の用量で投与される。

【0026】

DNA-PKi は、0.02 mg～100 mg/kg 体重、好ましくは 0.02 mg～50 mg/kg 体重の用量で投与されてもよい。具体的には、1日用量は、0.02 mg～100 mg/kg 体重、例えば、1 mg/kg 体重以上、2 mg/kg 体重以上、3 mg/kg 体重以上、4 mg/kg 体重以上、又は 5 mg/kg 体重以上であってもよく、25 mg/kg 体重以下、30 mg/kg 体重以下、40 mg/kg 体重以下、45 mg/kg 体重以下、50 mg/kg 体重以下、60 mg/kg 体重以下、70 mg/kg 体重以下、80 mg/kg 体重以下、90 mg/kg 体重以下、又は 100 mg/kg 体重以下であってもよい。DNA-PKi は、例えば、1 mg～800 mg、例えば、50 mg～400 mg、50 mg～500 mg、5 mg～600 mg、より好ましくは 100 mg～400 mg、100 mg～300 mg、100 mg～250 mg、100 mg～200 mg の用量で、好ましくは 1 日 1 回投与されてもよい。あるいは、DNA-PKi は、1 日 2 回（b.i.d）の投与によって 150 mg～400 mg の用量で投与されてもよい。

【0027】

DNA-PKi は、投与単位当たり 0.01 mg～1 g、好ましくは 1 mg～700 mg、特に好ましくは 5 mg～200 mg の用量で投与されてもよい。

【0028】

代替的な実施形態では、DNA-PK i は、治療の過程を通して毎日投与されてもよい。他の実施形態では、DNA-PK i は、放射線治療薬の投与の翌日から開始して毎日投与されてもよい。例えば、DNA-PK i は、毎日、7日間以上、10日間以上、14日間以上、21日間以上、28日間以上、又はそれを超える期間にわたって投与されてもよい。

【0029】

特に好ましい実施形態では、DNA-PK i はM3814であり、投薬レジメンは、25mg~600mg、50mg~600mg、100mg~600mg、150mg~600mg、175mg~500mg、200mg~500mg、300mg~400mg、50mg~300mg、75mg~275mg、100mg~250mg、若しくは100~200mg、又はこれらの組み合わせのうちの1つの範囲内である。特に好ましい実施形態では、前述の用量は1日1回投与されるが、有利には1日2回(b.i.d)投与されてもよい。M3814は、例えば、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、250mg、275mg又は300mg、350mg、又は400mgの用量で、好ましくは1日1回で投与されてもよいが、好適にはまた、1日2回で投与されてもよく、1日2回投与は300mg以上の用量が最も好ましい。

10

【0030】

本発明の1つの利点、及び放射線療法を送達するためのEBRTアプローチとの違いは、放射線治療薬を治療プロトコルで毎日欠かさずに投与する必要がないことである。したがって、本発明の任意の実施形態では、放射線治療薬は、約1週間に1回、約2週間に1回、約3週間に1回、約4週間に1回の間隔、又はより長い投与間隔で投与されてもよい。好ましい実施形態では、放射線治療薬は、7日間以上、10日間以上、14日間以上、21日間以上、若しくは28日間以上、35日間以上、42日間以上、49日間以上、56日間以上、若しくはそれを超える期間を空けて2回投与され、又は、7日間以上、10日間以上、14日間以上、21日間以上、28日間以上、35日間以上、42日間以上、49日間以上、56日間以上、若しくはそれを超える期間を空けて3回投与される。放射線治療薬の追加の投与が必要とされる場合があることが理解されるであろう。特定の実施形態では、治療の成功のためには、放射線治療薬の単回投与だけで済む場合があり、したがって、本発明は、本明細書に記載のDNA-PK i の投与と共に、放射線治療薬を1回のみ投与する治療レジメンを企図している。

20

30

【0031】

いくつかの実施形態では、治療は、1又は複数の治療サイクルを含み、ここで、治療サイクルは、そのサイクルの初日における放射線治療薬の投与、及びそれに続いて、そのサイクルの2日目、3日目、4日目、5日目、6日目、又は7日目に開始し、7日間以上、例えば、14日間のDNA-PK i の投与を含み、例えば、14日間又は15日間のサイクルになる。いくつかの実施形態では、治療サイクルは、そのサイクルの初日における放射線治療薬の投与、及びそれに続いて、そのサイクルの2日目、3日目、4日目、5日目、6日目、又は7日目に開始し、20日間以上のDNA-PK i の投与を含み、例えば、21日間又は22日間のサイクルになる。サイクルの2日目にDNA-PK i 治療を開始することが好ましい。治療は、例えば、1回、2回、3回、又はそれを超える回数のそのような治療サイクルを、所望により治療の中断を伴って含み得る。

40

【0032】

治療が2回以上の治療サイクルを含む実施形態では、後続の治療サイクルは、最初の治療サイクルの完了直後(例えば、最初の治療サイクルの完了の数日後)に開始してもよく、又は最初の治療サイクルの完了の数日後若しくは数週間後であって、放射線治療薬又はDNA-PK i が投与されない期間(すなわち治療休止)の経過後に開始してもよい。治療休止期間は、1日以上であってもよく、又は1週間以上、2週間以上、3週間以上であってもよい。

【0033】

いくつかの実施形態では、治療は、2回以上の治療サイクル又は3回以上の治療サイク

50

ルを含むことができ、ここで、各治療サイクルは、サイクルの初日の放射線治療薬の投与、及びそれに続いて、治療サイクルの後続の日における（例えば、2日目、3日目、又は4日目に開始する）DNA-PKiの投与を含み、また、治療サイクルの少なくとも7日目、少なくとも14日目、又は少なくとも21日目までのDNA-PKiの投与を含むか、又は7日間以上、14日間以上、若しくは21日間以上の期間にわたるDNA-PKiの投与を含む。第1の治療サイクルの終了と第2の治療サイクルの開始との間の期間（すなわち、DNA-PKi及び放射線治療薬が投与されない期間）は、7日間以上、14日間以上、21日間以上、28日間以上、35日間以上、42日間以上、49日間以上、56日間以上、又はそれを超える期間であってもよい。

【0034】

例えば、治療サイクルは、そのサイクルの初日における放射線治療薬の投与、及びそれに続いて、そのサイクルの2日目に開始し、7日間以上、14日間以上、又は20日間以上の期間にわたるDNA-PKiの投与を含んでもよく、例えば、21日間のサイクルになる。第2の治療サイクルの開始は、2日間以上、5日間以上、7日間、14日間以上、21日間以上、28日間以上、35日間以上、42日間以上、49日間以上、56日間以上、又はそれを超える期間にわたって遅延させることができ、その結果、第2の治療サイクルの開始が、例えば、放射線治療薬の最初の投与の56日間後以降になる。そのような実施形態では、第2の治療サイクルは、第1の治療サイクルを実質的に繰り返すことができ、例えば、第2の治療サイクルの初日に放射線治療薬の投与を開始し、続いて、第2のサイクルの2日目にDNA-PKiを投与を開始し、7日間以上、14日間以上、又は21日間以上投与し、その結果、全体的な処置期間は、例えば、77日間以上になる。

【0035】

別の例では、治療サイクルは、そのサイクルの初日における放射線治療薬の投与、及びそれに続いて、そのサイクルの4日目に開始し、7日間以上、14日間以上、17日間以上、又は20日間以上の期間にわたるDNA-PKiの投与を含み得、例えば、21日間のサイクルになる。第2の治療サイクルの開始は、2日間以上、5日間、7日間以上、14日間以上、21日間以上、28日間以上、35日間以上、42日間以上、49日間以上、56日間以上、63日間以上、又はそれを超える期間にわたって遅延させることができ、その結果、第2の治療サイクルの開始が、例えば、放射線治療薬の最初の投与の少なくとも85日間後になる（例えば、最初の投薬が1日目である場合、DNA-PKi治療は4日目から21日目までであり、任意に、治療休止は22日目から84日目までである）。そのような実施形態では、第2の治療サイクルは、第1の治療サイクルを実質的に繰り返すことができ、例えば、第2の治療サイクルの初日に放射線治療薬の投与を開始し、続いて、第2のサイクルの4日目にDNA-PKiを投与を開始し、7日間以上、14日間以上、17日間以上、又は20日間以上投与し、その結果、全体的な処置期間は、例えば、84日間以上になる。

【0036】

他の実施形態では、治療は、3回以上の治療サイクルを含み得、例えば、各治療サイクルは、サイクルの初日における放射線治療薬の投与、及びそれに続いて、後続の日における、7日間以上又は14日間以上にわたるDNA-PKiの投与を含む。治療休止は、第1の治療サイクルの終了と第2の治療サイクルの開始との間、また同様に、第2の治療サイクルの終了と第3の治療サイクルの開始との間に含まれてもよく、任意に、各治療休止は、2日間以上、5日間以上、7日間以上、10日間以上、14日間以上又は21日間以上、28日間以上、35日間以上、42日間以上、49日間以上、56日間以上、63日間以上、又はそれを超える期間であり、最も好ましくは、治療休止は、7日間以上である。

【0037】

治療又は治療サイクルに適したタイムスケジュールも実施例に記載されている。これらのタイムスケジュールは、一般に、他のDNA-PKiと放射線治療薬の組み合わせ、及び他の種類のがん又は腫瘍にも適している。

10

20

30

40

50

【0038】

本発明の併用療法は、単独で、又は他の治療様式、例えば、外科手術、外部ビーム放射線療法、化学療法、他の放射性核種、若しくは組織温度調整などと組み合わせて使用することができる。これは、本発明の方法の他の好ましい実施形態を形成し、製剤／薬剤は、それに対応して、別の放射性薬剤又は化学療法剤などの少なくとも1つの追加の治療活性剤を含み得る。

【0039】

本発明の任意の態様では、任意に、前記療法は、iii) 免疫チェックポイント調節剤、化学療法剤、放射線増感剤、及びEBRTからなる群から選択される追加の抗がん療法をさらに含み得る。

10

【0040】

任意の実施形態では、追加の抗がん療法は、免疫チェックポイント調節剤を含み得る。免疫チェックポイント調節剤は、PD-1、PD-L1、及びCTLA-4の阻害剤から選択される免疫チェックポイント阻害剤、又は本明細書に記載の任意の他の免疫チェックポイント阻害剤であり得る。

【0041】

任意に、免疫チェックポイント阻害剤は、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、セミプリマブ、スパルタリズマブ、カンレリズマブ、シンチリマブ、チスレリズマブ、トリパリマブ、ドスタリマブ、INCMGA00012、AMP-224、及びAMP-514から選択されるPD-1の阻害剤である。

20

【0042】

任意に、免疫チェックポイント阻害剤は、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、KN035、CK-301、AUNP12、CA-170、及びBMS-986189から選択されるPD-L1の阻害剤である。

【0043】

免疫チェックポイント阻害剤は、イピリマブ及びトレメリマブから選択されるCTLA-4の阻害剤であり得る。

【0044】

任意の実施形態では、他の抗がん療法は、本明細書にさらに詳しく記載されるように、化学療法剤である。

30

【0045】

本発明の第1の態様のいずれかの実施形態では、DNA-PK ι は、M3814、N-メチル-8-[(2S)-1-{ [2'-メチル(4', 6²H2)-[4, 5'-ビピリミジン]-6-イル] アミノ} プロパン-2-イル] キノリン-4-カルボキサミド、7, 9-ジヒドロ-7-メチル-2-[(7-メチル[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-6-イル) アミノ]-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-8H-プリン-8-オン(AZD7648)、4-エチル-N-[4-[2-(4-モルホリニル)-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-8-イル]-1-ジベンゾチエニル]-1-ビペラジンアセトアミド(KU-0060648)、2-(4-モルホリニル)-4H-ナフト[1, 2-b]ピラン-4-オン(NU7026)、8-(4-ジベンゾチエニル)-2-(4-モルホリニル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン(NU7441、KU-57788)、3-[4-(4-モルホリニル)ピリド[3', 2':4, 5]フロ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル]-フェノール(PI-103)、2-メチル-5-ニトロ-2-[(6-プロモイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)メチレン]-1-メチルヒドラジド-ベンゼンスルホン酸、一塩酸塩(PIK-75HCl)、1-シクロペンチル-3-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-アミン(PP121)、SF2523、及びこれらの類似体から選択される。

40

【0046】

好ましくは、DNA-PK ι は、(S)-[2-クロロ-4-フルオロ-5-(7-モ

50

ルホリン-4-イル-キナゾリン-4-イル)-フェニル]- (6-メトキシピリダジン-3-イル)-メタノール (M3814) 又はその薬学的に許容される塩である。

【0047】

本発明の任意の態様によれば、本明細書に記載の治療方法で使用するための、(S)-[2-クロロ-4-フルオロ-5-(7-モルホリン-4-イル-キナゾリン-4-イル)-フェニル]- (6-メトキシピリダジン-3-イル)-メタノール (M3814) 又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【0048】

本発明の任意の態様によれば、本明細書に記載の治療方法に使用するための

i) CAIXに結合するための抗体又はその抗原結合断片、好ましくは本明細書に記載のもの、ここで、前記抗体は抗体放射性核種に複合体化されている、又は

ii) PSMAに結合するための抗体又はその抗原結合断片、好ましくは本明細書に記載のもの、ここで、前記抗体は放射性核種に複合体化されている、

が提供される。

【0049】

さらにまた、本発明の第2の態様によれば、CAIXに結合するための抗体又はその抗原結合断片、好ましくは本明細書に記載のものと組み合わせて治療において投与される場合の、本明細書に記載の治療方法における使用のための(S)-[2-クロロ-4-フルオロ-5-(7-モルホリン-4-イル-キナゾリン-4-イル)-フェニル]- (6-メトキシピリダジン-3-イル)-メタノール (M3814) 又はその薬学的に許容される塩が提供され、ここで、前記抗体は放射性核種に複合体化されている。

【0050】

さらにまた、本発明の第2の態様によれば、PSMAに結合するための抗体又はその抗原結合断片、好ましくは本明細書に記載のものと組み合わせて治療において投与される場合の、本明細書に記載の治療方法で使用するための(S)-[2-クロロ-4-フルオロ-5-(7-モルホリン-4-イル-キナゾリン-4-イル)-フェニル]- (6-メトキシピリダジン-3-イル)-メタノール (M3814) 又はその薬学的に許容される塩が提供され、ここで、前記抗体は放射性核種に複合体化されている。

【0051】

本発明の任意の態様によれば、本明細書に記載の治療方法で使用するための医薬品の製造における、

i) CAIXに結合するための抗体又はその抗原結合断片、好ましくは本明細書に記載のもの、ここで、前記抗体は放射性核種に複合体化されている、又は

ii) PSMAに結合するための抗体又はその抗原結合断片、好ましくは本明細書に記載のもの、ここで、前記抗体は放射性核種に複合体化されている、

の使用が提供される。

【0052】

本発明の第2の態様によれば、本明細書に記載の疾患又は状態の治療に使用するための医薬品又はパーツのキット (kit of parts) の製造における、(S)-[2-クロロ-4-フルオロ-5-(7-モルホリン-4-イル-キナゾリン-4-イル)-フェニル]- (6-メトキシピリダジン-3-イル)-メタノール (M3814) 又はその薬学的に許容される塩の使用も提供され、ここで、前記治療は、CAIXに結合するための抗体又はその抗原結合断片、好ましくは本明細書に記載のものの投与を含み、前記抗体は放射性核種に複合体化されている。

【0053】

さらにまた、本発明の第2の態様によれば、本明細書に記載の疾患又は状態の治療に使用するための医薬品又はパーツのキットの製造における、(S)-[2-クロロ-4-フルオロ-5-(7-モルホリン-4-イル-キナゾリン-4-イル)-フェニル]- (6-メトキシピリダジン-3-イル)-メタノール (M3814) 又はその薬学的に許容される塩の使用が提供され、ここで、前記治療は、PSMAに結合するための抗体又はその

抗原結合断片、好ましくは本明細書に記載のものの投与を含み、前記抗体は放射性核種に複合体化されている。

【0054】

本発明はまた、第1の医薬の製造における、

i) CAIXに結合するための抗体又はその抗原結合断片、好ましくは本明細書に記載のもの、ここで、前記は放射性核種に複合体化されている、又は

ii) PSMAに結合するための抗体又はその抗原結合断片、好ましくは本明細書に記載のもの、ここで、前記抗体又はその抗原結合断片は、抗体が放射性核種に複合体化されている、

の使用、及び、

第2の医薬の製造における、DNA-PK α 、好ましくは(S)-[2-クロロ-4-フルオロ-5-(7-モルホリン-4-イル-キナゾリン-4-イル)-フェニル]-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-メタノール(M3814)の使用

を提供し、前記第1の医薬及び第2の医薬が、本明細書に記載の任意の治療方法に従って投与される。

【0055】

本発明はまた、本明細書に記載される本発明の任意の方法で使用するためのキットを提供する。好ましくは、キットは、DNA-PK α 、好ましくは(S)-[2-クロロ-4-フルオロ-5-(7-モルホリン-4-イル-キナゾリン-4-イル)-フェニル]-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-メタノール(M3814)又はその薬学的に許容される塩と共に、本明細書に記載される抗体を含み、任意に、本発明の方法に従って使用するための説明書を含む。

【0056】

本明細書で使用される場合、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、「含む」という用語、及びこの用語の変形、例えば、「含んでいる」、「含む」、及び「含まれる」は、追加の添加剤、成分、整数、又は工程を排除することを意図しない。

【0057】

本発明の他の態様及び先の段落に記載された態様の他の実施形態は、例示目的である以下の説明から、及び添付の図面を参照して、明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0058】

【図1】転移性腎細胞癌SK-RC-52異種移植モデルにおける¹⁷⁷Lu-抗CAIX抗体SPECTイメージング。

【図2】¹⁷⁷Lu-抗CAIX抗体+M3814による併用治療。14日間の治療後の100日超にわたる平均腫瘍体積(mm³)を示す。腫瘍体積の変化率も併せて示す。試験の100日目に示された6MBq投与についてのカプランマイヤー生存曲線。

【図3】LNCaP(PSMA^{high})異種移植モデルにおける¹⁷⁷Lu-抗PSMA抗体SPECTイメージング。

【図4】¹⁷⁷Lu-抗PSMA抗体+M3814による併用治療。14日間の治療後の100日超にわたる平均腫瘍体積(mm³)を示す。腫瘍体積の変化率も併せて示す。120日目までのカプランマイヤー生存曲線。

【発明を実施するための形態】

【0059】

本明細書で開示及び定義される本発明は、本文又は図面から言及され又は明らかな個々の特徴の2つ以上のすべての代替的な組み合わせに及ぶことが理解されるであろう。これらの異なる組み合わせはすべて、本発明の様々な代替態様を構成する。

【0060】

ここで、本発明の特定の実施形態を詳細に参照する。本発明を実施形態と併せて説明するが、本発明をこれらの実施形態に限定することを意図するものではないことが理解されるであろう。それどころか、本発明は、特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲

10

20

30

40

50

内に含まれ得るすべての代替物、改変物、及び均等物を網羅することを意図している。

【0061】

本発明は、DNA-PKの阻害剤と、細胞内移行及び／又は対象の血液循環中での保持が可能な分子標的放射線治療薬との組み合わせを含む新しい治療法に関する。

【0062】

DNA損傷修復阻害剤(DDRi)を使用するがんの従来の治療は、DDRiの投与と外部ビーム放射線(EBRT)療法を同時に行うことを含んでいた。そのような治療法は、有効であるが、投与されたDDRiの毒性の増加をもたらす。さらに、この治療方法は複雑であり、EBRTを受けるために頻繁な外来診療を必要とする。例えば、一連のEBRT過程は、通常、数日から数週間にわたって数回の毎日の治療(分割)を含み、その間、患者は放射線治療を受ける。放射線ビームは腫瘍を含む身体の特定の領域を標的とするが、放射線は非特異的であり、健康な組織も治療の過程で放射線にさらされる。

10

【0063】

本発明者らは、EBRTを分子標的化放射線療法で代用する利点、例えば、高分子(例えば、抗体)放射線治療薬の場合のように、特に、放射線治療薬が、内在化及び患者の血液循環中で保持することが可能な場合の利点に気付いた。

【0064】

本発明者らは、放射線療法とDNA-PKiとの併用治療の成功が、放射免疫複合体のわずか一回の投与を用いて達成され得ることを実証した。このことは、臨床現場において、患者がEBRTを受けるために長期間にわたって頻繁に受診するのではなく、注射による単回用量の放射線療法を施すだけで済むという大きな利点を提供する。さらに、分子標的化放射線の使用は、外部放射線ビームが健康な組織を通過することを必要とするのではなく、治療を必要とする組織に放射線治療線量を直接送達する。したがって、分子標的放射線により、健康な組織の放射線への不必要な曝露が低減される。

20

【0065】

さらにまた、巨大分子放射免疫複合体の使用は、同じ分子標的に結合して放射線治療薬の用量を送達するために使用することができる小分子又はペプチドの使用と比較して、有意な利点を提供する。理論に拘束されることを望むものではないが、本発明者らは、抗体などの大きな分子のより遅い肝臓による分解と比較して、放射線標識小分子又はペプチドが迅速に尿中排泄されることは、患者に投与される放射線量をより少なくすることができることを意味すると考える。これは、腎臓を介して排泄される放射線複合体の使用によって起こり得る腎毒性のリスクを低減する利点を有する。

30

【0066】

さらに、放射免疫複合体は、EBRTと比較してより著しく標的化された態様で放射線療法を送達し、腫瘍発現抗原に機能的に特異的であるように設計することができる。例えば、同じ抗原(例えば、PSMA)を標的とするために使用される小分子及びペプチドは、通常、同じ抗原を発現する非がん性組織(PSMAの場合、涙腺／唾液腺、神経節、及び小腸)も標的化し、不快な副作用をもたらす。したがって、放射線療法の送達のための抗体ベースの方式の使用は、オンターゲットの腫瘍外結合から生じる望ましくない副作用を有意に減少させる。

40

【0067】

さらに、抗体及びその断片は、(例えば、FcRnに対する結合部位を修飾し、血清半減期を減少させることによって)血液循環における持続性を増加又は減少させるように改変することができる。

【0068】

したがって、本発明者らは、抗体送達放射線療法とDNA-PKiとの特定の組み合わせが、放射線線量の低減及び放射線療法の送達のための臨床設定の改善に関して顕著な利点を提供し、場合によっては分子標的化放射線の単一投与のみを要すると考える。

【0069】

本発明者らはまた、DNA-PKiを長距離放射性同位体(ベータ放出放射性核種など

50

）に複合体化された放射免疫療法剤と組み合わせて使用することが、例えば、より短距離の粒子（アルファ放出放射性核種など）を使用することよりも、追加の利点を提供すると考えている。理論に束縛されることを望むものではないが、ベータ放射体から生じるクロスファイア効果は、特に大きな腫瘍塊を有する患者において、改善された治療転帰をもたらし得ると考えられる。

【0070】

概略及び定義

本明細書を通して、特に明記しない限り、又は文脈上他の意味に解すべき場合を除き、単一の工程、物質の組成物、工程群又は物質の組成物群への言及は、これらの工程、物質の組成物、工程群、又は物質の組成物群の1つ及び複数（すなわち、1又は複数）を包含すると解釈するものとする。したがって、本明細書で使用される場合、単数形「a」、「an」及び「the」は、文脈上他に明確に指示されない限り、複数の態様を含み、その逆も同様である。例えば、「a」への言及は、単一及び2つ以上を含み、「an」への言及は、単一及び2つ以上を含み、「the」への言及は、単一及び2つ以上を含むなどである。

10

【0071】

当業者は、本発明が具体的に記載されたもの以外の変形及び改変を受けやすいことを理解するであろう。本発明は、すべてのそのような変形及び改変を含むことを理解されたい。本発明はまた、本明細書で言及又は指示される工程、機能、組成物、及び化合物のすべてを個別に又は集合的に含み、工程又は機能のありとあらゆる組み合わせ又は任意の2つ以上を含む。

20

【0072】

当業者は、本発明の実施に使用することができる、本明細書に記載されたものと類似又は同等の多くの方法及び材料を理解するであろう。本発明は、記載された方法及び材料に決して限定されない。

【0073】

本明細書で言及されるすべての特許及び刊行物は、その全体が参照により取り込まれる。

【0074】

本発明は、例示のみを目的とする本明細書に記載の具体例によって範囲が限定されるものではない。機能的に等価な生成物、組成物及び方法は、明らかに本発明の範囲内である。

30

【0075】

本明細書における本発明の任意の例又は実施形態は、特に明記しない限り、本発明の任意の他の例又は実施形態に準用されると解釈するものとする。

【0076】

特に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語及び科学用語は、（例えば、診断技術、ラジオイメージング、細胞培養、分子遺伝学、免疫学、免疫組織化学、タンパク質化学、及び生化学における）当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有すると解釈するものとする。

40

【0077】

「及び／又は」という用語、例えば、「X及び／又はY」は、「X及びY」又は「X又はY」のいずれかを意味すると理解されるものとし、両方の意味又はいずれかの意味を明示的に支持すると解釈するものとする。

【0078】

本明細書で使用される場合、「由来する」という用語は、特定の整数が、特定の供給源から、必ずしもその供給源から直接的とは限らないが、得られる可能性があることを示すと解釈するものとする。

【0079】

本明細書で使用される場合、「抗原結合ドメイン」という用語は、抗原に特異的に結合

50

することができる抗体の領域、すなわち、 V_H 若しくは V_L 、又は V_H と V_L の両方を含む F_v を意味すると解釈するものとする。抗原結合ドメインは、抗体全体である必要はなく、例えば、それは分離した状態のもの（例えば、ドメイン抗体）であってもよく、又は別の形態、例えば、本明細書に記載されるような形態、例えば、 $scFv$ であってもよい。

【0080】

本開示において、「抗体」という用語は、 F_v 内に含まれる抗原結合ドメインによって、1つ又は少数の密接に関連する抗原に特異的に結合可能なタンパク質を含む。この用語には、4本鎖抗体（例えば、2本の軽鎖及び2本の重鎖）、組換え抗体又は改変抗体（例えば、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、CDR移植抗体、霊長類化抗体、脱免疫化抗体、合成ヒト化抗体、半抗体、二重特異性抗体）が含まれる。

10

【0081】

抗体は、一般に、定常領域又は定常断片若しくは結晶化可能断片（ F_c ）に配置することができる定常ドメインを含む。例示的な形態の抗体は、それらの基本単位として4本鎖構造を含む。全長抗体は、共有結合した2本の重鎖（約50kD～約70kD）、及び2本の軽鎖（それぞれ約23kDa）を含む。軽鎖は、通常、可変領域（存在する場合）及び定常ドメインを含み、哺乳動物では κ 軽鎖又は λ 軽鎖のいずれかである。重鎖は、通常、可変領域、及びヒンジ領域によって他の定常ドメインに連結された1つ又は2つの定常ドメインを含む。哺乳動物の重鎖は、 α 型、 δ 型、 ϵ 型、 γ 型、又は μ 型のうちの1つである。各軽鎖はまた、重鎖のうちの1つに共有結合している。例えば、2本の重鎖、及び重鎖と軽鎖とは、鎖間ジスルフィド結合及び非共有結合相互作用によって結合している。鎖間ジスルフィド結合の数は、異なる種類の抗体間で異なり得る。各鎖は、N末端の可変領域（ V_H 又は V_L 、それぞれ約110アミノ酸長）を有し、C末端に1又は複数の定常ドメインを有する。軽鎖の定常ドメイン（約110アミノ酸長である C_L ）は、重鎖の第1の定常ドメイン（330～440アミノ酸長である C_{H1} ）と整列されてジスルフィド結合されている。軽鎖可変領域は、重鎖の可変領域と整列されている。抗体重鎖は、2つ以上の追加の C_H ドメイン（例えば、 C_{H2} 、 C_{H3} など）を含んでいてもよく、 C_{H1} 定常ドメインと C_{H2} 定常ドメインとの間にヒンジ領域を含んでいてもよい。抗体は、任意のタイプ（例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、IgA、及びIgY）、クラス（例えば、IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁、及びIgA₂）、又はサブクラスであり得る。ある例では、抗体は、ネズミ（マウス又はラット）抗体又は霊長類（例えば、ヒト）抗体である。ある例では、抗体重鎖は、C末端リジン残基を欠いている。ある例では、抗体は、ヒト化、合成ヒト化、キメラ、CDR移植、又は脱免疫化されている。

20

30

【0082】

「全長抗体」、「インタクトな抗体」、又は「全抗体」という用語は、抗体の抗原結合断片とは対照的な、実質的にインタクトな形態の抗体を指すために互換的に使用される。具体的には、全抗体には、 F_c 領域を含む重鎖及び軽鎖を有するものが含まれる。定常ドメインは、野生型配列定常ドメイン（例えば、ヒト野生型配列定常ドメイン）又はそのアミノ酸配列バリエーションであってもよい。

40

【0083】

本明細書で使用される場合、「可変領域」は、抗原に特異的に結合可能であり、相補性決定領域（CDR）、すなわち、CDR₁、CDR₂、及びCDR₃、並びにフレームワーク領域（FR）のアミノ酸配列を含む、本明細書で定義される抗体の軽鎖及び／又は重鎖の部分を目指す。例えば、可変領域は、3つのCDRと共に3つ又は4つのFR（例えば、FR₁、FR₂、FR₃、及び任意にFR₄）を含む。 V_H は、重鎖の可変領域を指す。 V_L は、軽鎖の可変領域を指す。

【0084】

本明細書で使用される場合、「相補性決定領域」（別名CDR、すなわち、CDR₁、CDR₂、及びCDR₃）という用語は、その存在が特異的抗原結合に対する主要な寄与

50

因子である抗体可変領域のアミノ酸残基を指す。各可変領域ドメイン (V_H 又は V_L) は、通常、 CDR_1 、 CDR_2 、及び CDR_3 として同定される3つの CDR を有する。 V_H の CDR は、本明細書ではそれぞれ CDR_H1 、 CDR_H2 、及び CDR_H3 とも呼ばれ、 CDR_H1 は V_H の CDR_1 に対応し、 CDR_H2 は V_H の CDR_2 に対応し、 CDR_H3 は V_H の CDR_3 に対応する。同様に、 V_L の CDR は、本明細書ではそれぞれ CDR_L1 、 CDR_L2 、及び CDR_L3 と呼ばれ、 CDR_L1 は V_L の CDR_1 に対応し、 CDR_L2 は V_L の CDR_2 に対応し、 CDR_L3 は V_L の CDR_3 に対応する。ある例では、 CDR 及び FR に割り当てられるアミノ酸位置は、Kab at Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1987 and 1991 (本明細書では「K a b a tナンバリングシステム」とも呼ばれる) に従って定義される。別の例では、 CDR 及び FR に割り当てられるアミノ酸位置は、改良されたC h o t h i aナンバリングスキーム (<http://www.bioinfo.org.uk/mdex.html>) に従って定義される。本発明は、K a b a tナンバリングシステムによって定義される FR 及び CDR に限定されず、標準的なナンバリングシステム、又はChothia and Lesk J. Mol. Biol. 196: 901-917, 1987、Chothia et al., Nature 342: 877-883, 1989、及び／若しくは、Al-Lazikani et al., J. Mol. Biol. 273: 927-948, 1997のナンバリングシステム、Honnegher and Plukthun J. Mol. Biol. 309: 657-670, 2001のナンバリングシステム、あるいは、Giudicelli et al., Nucleic Acids Res. 25: 206-211 1997で論じられているI M G Tシステムなどのすべてのナンバリングシステムを含む。

10

20

【0085】

ある例では、 CDR はK a b a tナンバリングシステムに従って定義される。任意に、K a b a tナンバリングシステムによる重鎖 CDR_2 は、本明細書に列挙される5つのC末端アミノ酸を含まないか、又はそれらのアミノ酸のいずれか1又は複数が別の天然に存在するアミノ酸で置換されている。これに関して、Padlan et al., FASEB J., 9: 133-139, 1995は、重鎖 CDR_2 の5つのC末端アミノ酸が通常は抗原結合に関与しないことを立証した。

【0086】

「フレームワーク領域」(FR) は、 CDR 残基以外の可変領域残基である。 V_H の FR は、本明細書ではそれぞれ FR_H1 、 FR_H2 、 FR_H3 、及び FR_H4 とも呼ばれ、 FR_H1 は V_H の FR_1 に対応し、 FR_H2 は V_H の FR_2 に対応し、 FR_H3 は V_H の FR_3 に対応し、 FR_H4 は V_H の FR_4 に対応する。同様に、 V_L の FR は、本明細書ではそれぞれ FR_L1 、 FR_L2 、 FR_L3 、及び FR_L4 と呼ばれ、 FR_L1 は V_L の FR_1 に対応し、 FR_L2 は V_L の FR_2 に対応し、 FR_L3 は V_L の FR_3 に対応し、 FR_L4 は V_L の FR_4 に対応する。

30

【0087】

本明細書で使用される場合、「Fv」という用語は、複数のポリペプチド又は単一のポリペプチドから構成されるかどうかにかかわらず、 V_L 及び V_H が会合し、抗原結合ドメインを有する複合体を形成する、すなわち抗原に特異的に結合可能な任意のタンパク質を意味すると解釈するものとする。抗原結合ドメインを形成する V_H 及び V_L は、単一のポリペプチド鎖又は異なるポリペプチド鎖であり得る。さらに、本発明のFv (並びに本発明の任意のタンパク質) は、同じ抗原に結合し得るか又は同じ抗原に結合しない場合もある複数の抗原結合ドメインを有し得る。この用語は、抗体に直接由来する断片、並びに組換え手段を使用して産生されたそのような断片に対応するタンパク質を包含すると理解されるものとする。いくつかの例では、 V_H は重鎖定常ドメイン(C_H) 1に連結されており、及び／又は V_L は軽鎖定常ドメイン(C_L) に連結されていない。例示的なFv含有ポリペプチド又はタンパク質としては、F a b断片、F a b'断片、F (a b')断片、s c F v、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、若しくは高次複合体、又は定常領域若しくはそのドメイン (例えば、 CH_2 ドメイン若しくは CH_3 ドメイン、例えば、ミニボディ) に連結された前述のいずれかが挙げられる。

40

50

【0088】

「F a b 断片」は、免疫グロブリンの一価抗原結合断片からなり、全抗体を酵素パパイ
ンで消化して、インタクトな軽鎖及び重鎖の一部からなる断片を生成することによって作
製することができ、又は組換え手段を用いて作製することができる。抗体の「F a b ' 断
片」は、全抗体をペプシンで処理し、続いて還元して、インタクトな軽鎖、及びV_H及び
単一の定常ドメインを含む重鎖の一部からなる分子を生成することによって得ることがで
きる。このようにして処理された抗体1つにつき2つのF a b ' 断片が得られる。F a b ' 断片はまた、組換え手段によって作製することができる。抗体の「F (a b ')₂ 断片」
は、2つのジスルフィド結合によって結合された2つのF a b ' 断片の二量体からなり、
全抗体分子を酵素ペプシンで処理することによって、その後還元することなく得られる。

10

「F a b 2」断片は、例えば、ロイシンジッパー又はC H₃ドメインを使用して連結され
た2つのF a b 断片を含む組換え断片である。「一本鎖F v」又は「s c F v」は、軽鎖
の可変領域と重鎖の可変領域とが適切な柔軟なポリペプチドリinkerによって共有結合し
ている抗体の可変領域断片（F v）を含む組換え分子である。

【0089】

本明細書で使用される場合、抗原結合タンパク質又はその抗原結合ドメインと抗原との
相互作用に関する「結合する」という用語は、その相互作用が抗原上の特定の構造（例え
ば、抗原決定基又はエпитープ）の存在に依存することを意味する。例えば、抗体は、タ
ンパク質全体ではなく、特定のタンパク質構造を認識して結合する。抗体がエпитープ
「A」に結合する場合、標識された「A」及びタンパク質を含有する反応において、エピ
トープ「A」を含む分子（又は遊離の標識されていない「A」）が存在すると、抗体に結
合している標識された「A」の量が減少する。

20

【0090】

本明細書で使用される場合、「特異的結合」又は「特異的に結合する」という用語は、
本発明の抗原結合タンパク質が特定の抗原又はそれを発現する細胞と、それが別の抗原又
は細胞と反応するよりも、高い頻度で、より迅速に、より長い期間で、及び／又はより高
い親和性で、反応又は会合することを意味すると解釈するものとする。一般に、ただし必
ずしもそうとは限らないが、結合への言及は特異的結合を意味し、各用語は他の用語の明
示的なサポートを提供すると理解されるものとする。

【0091】

本明細書で使用される場合、「検出可能なほどには結合しない」という用語は、抗原結
合タンパク質、例えば、抗体が、バックグラウンドを10%未満、又は8%未満、又は6
%未満、又は5%未満超えるレベルで候補抗原に結合することを意味すると理解されるも
のとする。バックグラウンドは、タンパク質の非存在下及び／又は陰性対照タンパク質（
例えば、アイソタイプ対照抗体）の存在下で検出された結合シグナルのレベル、及び／又
は陰性対照抗原の存在下で検出された結合のレベルであり得る。結合のレベルは、抗原結
合タンパク質を固定化して、抗原と接触させるバイオセンサ分析（例えば、B i a c o r e
e）を使用して検出される。

30

【0092】

本明細書で使用される場合、「有意に結合しない」という用語は、本発明の抗原結合タ
ンパク質のポリペプチドへの結合レベルが、バックグラウンド、例えば、抗原結合タン
パク質の非存在下及び／又は陰性対照タンパク質（例えば、アイソタイプ対照抗体）の存在
下で検出される結合シグナルのレベル、及び／又は陰性対照ポリペプチドの存在下で検出
される結合レベルよりも統計的に有意に高くないことを意味すると理解されるものとする
。結合のレベルは、抗原結合タンパク質を固定化して、抗原と接触させるバイオセンサ分
析（例えば、B i a c o r e 又はB l i t z）を使用して検出される。

40

【0093】

本明細書で使用される場合、「エпитープ」（別名「抗原決定基」）という用語は、抗
体の抗原結合ドメインを含む抗原結合タンパク質が結合する抗原の領域を意味すると理解
されるものとする。別段の定めがない限り、この用語は、抗原結合タンパク質が接触する

50

特定の残基又は構造に必ずしも限定されない。例えば、この用語は、抗原結合タンパク質によって接触されるアミノ酸にまたがる領域、及びこの領域の外側の5個～10個（又はそれ以上）のアミノ酸又は2個～5個又は1個～3個のアミノ酸を含む。いくつかの例では、エピトープは、抗原結合タンパク質が折り畳まれたときに互いに近接して配置される一連の不連続なアミノ酸、すなわち「立体構造エピトープ」を含む。当業者はまた、「エピトープ」という用語がペプチド又はポリペプチドに限定されないことを知っているであろう。例えば、「エピトープ」という用語は、糖側鎖、ホスホリル側鎖、又はスルホニル側鎖などの分子の化学的に活性な表面基を含み、特定の例では、特定の三次元構造特性及び／又は特定の電荷特性を有し得る。

【0094】

本明細書で使用される場合、「予防すること」、「予防する」又は「予防」という用語は、本発明の抗原結合タンパク質を投与し、それによってある状態の少なくとも1つの症状の発症を停止又は妨げることを含む。この用語はまた、寛解状態の対象において再発を予防するか又は妨げるための治療を包含する。

【0095】

本明細書で使用される場合、「治療すること」、「治療する」又は「治療」という用語は、本明細書に記載の抗原結合タンパク質を投与し、それによって特定の疾患又は状態の少なくとも1つの症状を軽減又は排除することを含む。

【0096】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、ヒトを含む任意の動物、例えば、哺乳動物を意味すると解釈するものとする。例示的な対象としては、ヒト及び非ヒト霊長類が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、対象はヒトである。

【0097】

細胞及びDNAの損傷修復の阻害剤

本発明の方法によれば、DNA-PK阻害剤（DNA-PK_i）及び放射免疫複合体を含む併用療法が提供される。この種の併用療法は、がんの治療において予想外の改善をもたらすことがわかっている。

【0098】

DNA依存性プロテインキナーゼ（DNA-PK）は、DNAと併せて活性化されるセリン／スレオニンプロテインキナーゼである。生化学的データ及び遺伝子データは、DNA-PKが、（a）DNA-PKcsと呼ばれる触媒サブユニット、及び（b）2つの調節成分（Ku70及びKu80）からなることを示す。機能的には、DNA-PKは、一方ではDNA二本鎖切断（DSB）の修復の重要な構成要素であり、他方では体細胞組換え又はV（D）J組換えの重要な構成要素である。さらに、DNA-PK及びその構成成分は、クロマチン構造の調節及びテロメア維持などの多くの他の生理学的プロセスと関連している（Smith & Jackson (1999) Genes and Dev 13: 916; Goytisolo et al. (2001) Mol. Cell. Biol. 21: 3642; Williams et al. (2009) Cancer Res. 69: 2100）。

【0099】

本発明は、DNA-PKの活性を阻害することができる化合物の使用に関する。本明細書で使用される場合、「阻害」又は「阻害する」という用語は、本明細書に記載される特定の化合物が、認識、結合、及び遮断が可能になるように標的分子と相互作用することができるという点で、本明細書に記載される特定の化合物の作用に基づいた活性の任意の減少に関する。化合物は、少なくとも1つのセリン／スレオニンプロテインキナーゼに対する高親和性によって区別され、確実な結合及び好ましくはキナーゼ活性の完全な遮断を保証する。化合物は、選択されたキナーゼの排他的且つ直接的な認識を保証するために、特に好ましくは単一特異性である。「認識」という用語は、ここでは、化合物と標的分子との間の任意の種類の相互作用に関し、具体的には、共有結合又は非共有結合、例えば、共有結合、疎水性／親水性相互作用、ファンデルワールス力、イオン引力、水素結合、リガンド／受容体相互作用、ヌクレオチドの塩基対、又はエピトープと抗体結合部位との間の

10

20

30

40

50

相互作用などに関する。

【0100】

本明細書で使用される場合、DNA-PK ι は、DNA-PKを実質的に阻害する分子を含むと理解されるべきである。好ましくは、DNA-PK ι は、 K_m ($10\ \mu M$)に近いATP濃度で、 $500\ nM$ 未満、好ましくは $250\ nM$ 未満、 $100\ nM$ 未満、 $50\ nM$ 未満、 $10\ nM$ 未満、又は $1\ nM$ 未満の IC_{50} (半数阻害濃度)でDNA-PKを阻害する。 IC_{50} 値は、例えば、以下にさらに詳しく記載される生化学的アッセイによって決定され得る。

【0101】

好ましくは、DNA-PK ι は、特に、他の関連するキナーゼ、例えば、PI3Kファミリーのキナーゼよりも、5倍以上、10倍以上、15倍以上、又は20倍以上大きいDNA-PKに対する選択性 (すなわち、特異性) を有する。最も好ましくは、DNA-PK ι は、関連するセリン/スレオニン、チロシンキナーゼ、又は脂質キナーゼに対する特異性よりも10倍以上大きいDNA-PKに対する選択性 (特異性) を有する。好ましい実施形態では、DNA-PK ι は、ATR、ATM、及びmTORを実質的に阻害しない。好ましい実施形態では、PI3Kアルファ、PI3Kベータ、PI3Kガンマ、PI3Kデルタ、mTOR、ATM、及び/又はATRに対するDNA-PK ι の選択性は、10倍以上、より好ましくは50倍以上又は100倍以上である。選択性は、生化学的 IC_{50} 値 (例えば、 IC_{50} PI3Kアルファ/ IC_{50} DNA-PKの比) に基づいて計算することができる。

【0102】

DNA-PKを阻害する分子の能力は、先行技術における公知の方法によって測定することができる。例えば、そのような方法は、参照により本明細書に取り込まれる国際公開第2014/183850号に記載されている。手短に言えば、阻害は、キナーゼ活性レベルの変化を介して測定することができる。キナーゼ活性の測定は、当業者に周知の技術である。基質、例えば、ヒストン (Alessi et al. (1996) FEBS Lett. 399(3): 333) 又は塩基性ミエリタンパク質を使用してキナーゼ活性を決定するための一般的な試験システムは、文献 (Campos-Gonzalez & Glenney (1992) JBC 267: 14535) に記載されている。キナーゼ阻害剤の同定には様々なアッセイシステムを利用することができる。シンチレーション近接アッセイ (Sorg et al. (2002) J Biomolecular Screening 7: 11) 及びフラッシュプレートアッセイでは、基質としてのタンパク質又はペプチドの放射性リン酸化がATPを使用して測定される。阻害性化合物の存在下では、検出され得る放射性シグナルが減少するか、又は全く検出されない。さらに、均一時間分解蛍光共鳴エネルギー移動 (HTR-FRET) 及び蛍光偏光 (FP) 技術は、アッセイ方法として有用である (Sills et al. (2002) J Biomolecular Screening 191)。他の非放射性ELISA法は、特異的ホスホ抗体 (ホスホ-AB) を使用する。ホスホ-ABは、リン酸化基質のみに結合する。この結合は、ペルオキシダーゼ結合抗ヒツジ二次抗体を用いた化学発光によって検出することができる。

【0103】

本発明に係る化合物による処理に対する特定の細胞の感受性は、インビトロ試験によって測定することができる。通常、細胞の培養物を、活性薬剤が細胞死を誘導することを可能にするか、又は細胞増殖、細胞の活力、若しくは遊走を阻害することを可能にするのに十分な期間、通常、約1時間から最大9日間の期間にわたって、種々の濃度で本発明に係る化合物と共にインキュベートする。インビトロ試験のために、生検試料由来の培養細胞を使用することができる。次いで、処理後に残っている細胞の量を決定する。インビトロでの使用は、特に、がん、腫瘍、又は腫瘍転移を有する哺乳動物種の試料に対して行われる。宿主又は患者は、任意の哺乳動物種、例えば、霊長類種、特にヒトに属する場合があるが、げっ歯類 (マウス、ラット、及びハムスターを含む)、ウサギ、ウマ、ウシ、イヌ、ネコなどにも属する場合もある。動物モデルは、実験研究にとって興味深いものであり、ヒト疾患の治療のためのモデルを提供する。

【0104】

より詳細には、DNA-PK活性を評価するための生化学的方法は、Kashishian et al. (2003) Molecular Cancer Therapeutics 1257に記載されている通りであり得る。手短かに言えば、このアッセイは、ストレプトアビジンコートされた348ウェルマイクロタイターフラッシュプレート中で実施することができる。この目的のために、1.5 μ gのDNA-PK/タンパク質複合体及び100 ngのビオチン化基質、例えば、PESQEAFA DLWK K-ビオチン-NH₂（「ビオチン-DNA-PKペプチド」）を、1ウェル当たり500 ngのウシ胸腺由来のDNA、0.1 μ Ciの33P-ATP、及び1.8%のDMSOと共に、総体積36.5 μ l（34.25 mMのHEPES/KOH、7.85 mMのトリスHCl、68.5 mMのKCl、5 μ MのATP、6.85 mMのMgCl₂、0.5 mMのEDTA、0.14 mMのEGTA、0.69 mMのDTT、pH 7.4）で、試験化合物と共に、また、試験化合物なしで、室温で90分間インキュベートすることができる。次いで、50 μ l/ウェルの200 mMのEDTAを用いて反応を停止する。室温でさらに30分間インキュベートした後、液体を除去する。各ウェルを100 μ lの0.9%生理食塩水で3回洗浄する。10 μ Mの天然キナーゼ阻害剤を用いて非特異的反応（ブランク値）を測定する。放射能測定は、Top Countを用いて実行することができる。IC₅₀値をRS1で計算した。

10

【0105】

DNA-PK活性を評価するための細胞ベースのアッセイを使用することもできる。ある例では、HCT116細胞を、10%ウシ胎児血清及び2 mMのグルタミンを含むMEMアルファ培地中、37℃及び10%のCO₂で培養する。細胞をトリプシン/EDTAを用いて培養容器の基部から分離し、遠心管で遠心分離し、新鮮な培地に取り、細胞密度を決定する。100,000個の細胞を、24ウェル細胞培養プレートの1キャビティ当たり1 mlの培養培地に播種し、一晚培養する。翌日、新鮮な培養培地中の10 μ Mのブレオマイシン（DNA二本鎖切断のDNAインターカレーター及び誘導物質）及び試験物質を細胞に添加し、これらをさらに6時間培養する。続いて、細胞溶解を行い、細胞溶解物を、DNA-PK特異的抗体（Sigma-Aldrich WH0005591M2：全DNA-PK、Abcam ab18192又はEpitomics EM09912：ホスホセリン2056 DNA-PK）でコーティングしたブロッキングされた96ウェルELISAプレートに添加し、4℃で一晩インキュベートする。その後、96ウェルELISAプレートを検出抗体（Abcam ab79444：全DNA-PK）及びストレプトアビジン-HRP複合体で処理する。化学発光試薬を用いて酵素反応を進行させ、化学発光をMithras LB940を用いて測定することができる。ホスホDNA-PK特異的抗体によるシグナルは、総タンパク質DNA-PKcに対する抗体によるシグナルに標準化される。IC₅₀値又はパーセンテージ値の決定は、ブレオマイシン治療ビヒクル対照群のシグナルレベル（対照の100%）を参照することによって行われた。DMSO対照をブランクとして使用することができる。

20

30

【0106】

DNA-PK阻害剤の非限定的な例としては、(S)-[2-クロロ-4-フルオロ-5-(7-モルホリン-4-イル-キナゾリン-4-イル)-フェニル]-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-メタノール(M3814)、N-メチル-8-[(2S)-1-{[2'-メチル(4',6'-H₂)-[4,5'-ビピリミジン]-6-イル]アミノ}プロパン-2-イル]キノリン-4-カルボキサミド、7,9-ジヒドロ-7-メチル-2-[(7-メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)アミノ]-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-8H-プリン-8-オン(AZD7648)、4-エチル-N-[4-[2-(4-モルホリニル)-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-8-イル]-1-ジベンゾチエニル]-1-ピペラジンアセトアミド(KU-0060648)、2-(4-モルホリニル)-4H-ナフト[1,2-b]ピラン-4-オン(NU7026)、8-(4-ジベンゾチエニル)-2-(4-モルホリニル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン(NU7441、KU-57788

40

50

）、３－〔４－（４－モルホリニル）ピリド〔３′，２′：４，５〕フロ〔３，２－ｄ〕ピリミジン－２－イル〕－フェノール（ＰＩ－１０３）、２－メチル－５－ニトロ－２－〔（６－プロモイミダゾ〔１，２－ａ〕ピリジン－３－イル）メチレン〕－１－メチルヒドラジド－ベンゼンスルホン酸、一塩酸塩（ＰＩＫ－７５ＨＣｌ）、１－シクロペンチル－３－（１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－５－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン－４－アミン（ＰＰ１２１）、ＳＦ２５２３（ＣＡＳ Ｎ°１１７４４２８－４７－７）、及びそれらの類似体から選択される。好ましくは、ＤＮＡ－ＰＫは、（Ｓ）－〔２－クロロ－４－フルオロ－５－（７－モルホリン－４－イル－キナゾリン－４－イル）－フェニル〕－（６－メトキシピリダジン－３－イル）－メタノール（Ｍ３８１４）又はその薬学的に許容される塩である。

10

【０１０７】

本発明の第２の態様、及び本発明の第１の態様の好ましい実施形態によれば、ＤＮＡ－ＰＫは、（Ｓ）－〔２－クロロ－４－フルオロ－５－（７－モルホリン－４－イル－キナゾリン－４－イル）－フェニル〕－（６－メトキシピリダジン－３－イル）－メタノール（Ｍ３８１４）又はその薬学的に許容される塩である。

【０１０８】

本明細書で使用される場合、（Ｓ）－〔２－クロロ－４－フルオロ－５－（７－モルホリン－４－イル－キナゾリン－４－イル）－フェニル〕－（６－メトキシピリダジン－３－イル）－メタノールはＤＮＡ－ＰＫ阻害剤であり、Ｍ３８１４及びペポセルチブという名称でも知られている。Ｍ３８１４は、その全体が参照により本明細書に取り込まれる米国特許出願公開第２０１６／００８３４０１号に詳細に記載されている。Ｍ３８１４は、米国特許出願公開第２０１６／００８３４０１号の表４において化合物１３６と命名されている。Ｍ３８１４は、ＤＮＡ－ＰＫの阻害を実証する様々なアッセイ及び治療モデルにおいて活性である。Ｍ３８１４は、結晶学的試験及び酵素動態試験によって実証されるように、経口で生物学的に利用可能な強力且つ選択的なＤＮＡ－ＰＫのＡＴＰ競合阻害剤である。ＤＮＡ－ＰＫは、５つの他のタンパク質因子（Ｋｕ７０、Ｋｕ８０、ＸＲＣＣ４、リガーゼⅣ、及びＡｒｔｅｍｉｓ）と共に、ＮＨＥＪを介したＤＳＢの修復において重要な役割を果たす。ＤＮＡ－ＰＫのキナーゼ活性は、適切且つ適時のＤＮＡ修復及びがん細胞の長期生存に不可欠である。いかなる特定の理論にも拘束されることを望むものではないが、Ｍ３８１４の主な効果は、ＤＮＡ－ＰＫ活性及びＤＮＡ二本鎖切断（ＤＳＢ）修復の抑制であり、ＤＮＡの修復の変化、及びＤＮＡ損傷剤の抗腫瘍活性の増強をもたらすと考えられる。

20

30

【０１０９】

放射線治療薬

放射標識された標的化部分（放射免疫複合体としても知られている）は、疾患状態で上方制御され、及び／又は疾患細胞（例えば、腫瘍細胞）に特異的なタンパク質又は受容体を標的化して、放射性ペイロードを送達し、目的の細胞を損傷及び死滅させるように設計されている。「放射免疫療法」は、標的化部分が抗体、通常、モノクローナル抗体を含む場合のこのような療法を指す。

【０１１０】

ペイロードの放射性崩壊は、ＤＮＡへの直接的な影響（一本鎖ＤＮＡ切断若しくは二本鎖ＤＮＡ切断など）又はバイスタンダー（by-stander）効果若しくはクロスファイア（crossfire）効果などの間接的な影響を引き起こし得るアルファ粒子、ベータ粒子、若しくはガンマ粒子、又はオージェ電子を生じさせる。

40

【０１１１】

放射免疫複合体は、通常、生物学的標的化部分（例えば、腫瘍上に又は腫瘍によって発現される分子、例えば、ＣＡＩＸ又はＰＳＭＡに特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片）、キレート化部分又はキレート化部分の金属錯体（例えば、放射性同位体を含む）、及びリンカーを含有する。複合体は、標的親和性を維持しながら構造変化が最小限になるように、生物学的標的化分子に二官能性キレートが付加することによって形成され得る

50

。放射免疫複合体は、そのような複合体を放射標識することによって形成され得る。

【0112】

二官能性キレートは、構造的に、キレート、リンカー、及び架橋基を含む。新しい二官能性キレートを開発する場合、ほとんどの努力は分子のキレート化部分に集中する。二官能性キレートのいくつかの例は、標的部分に複合体化した様々な環状及び非環状の構造を用いて記載されてきた。

【0113】

本明細書で使用される「放射複合体」という用語は、放射性同位体又は放射性核種（例えば、本明細書に記載の放射性同位体又は放射性核種）を含む任意の複合体を指す。

【0114】

本明細書で使用される「放射免疫複合体」という用語は、放射性同位体又は放射性核種（例えば、本明細書に記載の放射性同位体又は放射性核種）を含む任意の免疫複合体を指す。本明細書で使用される「免疫複合体」という用語は、標的化部分（抗体又はその抗原結合断片など）を含む複合体を指す。いくつかの実施形態では、免疫複合体は、標的化部分1個当たり、平均で0.10個以上の複合体（例えば、標的化部分1個当たり、平均で0.2個以上、0.3個以上、0.4個以上、0.5個以上、0.6個以上、0.7個以上、0.8個以上、0.9個以上、1個以上、2個以上、4個以上、5個以上、又は8個以上の複合体）を含む。

【0115】

本明細書で使用される「放射免疫療法」という用語は、治療効果をもたらすために放射免疫複合体を使用する方法を指す。いくつかの実施形態では、放射免疫療法は、治療を必要とする対象への放射免疫複合体の投与を含み得、放射免疫複合体の投与は、対象において治療効果をもたらす。いくつかの実施形態では、放射免疫療法は、細胞への放射免疫複合体の投与を含み得、放射免疫複合体の投与は細胞を死滅させる。放射免疫療法が細胞の選択的死滅を伴う場合、いくつかの実施形態では、細胞は、がんを有する対象のがん細胞である。

【0116】

本明細書で使用される場合、「放射性核種」という用語は、放射性崩壊（例えば、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{47}Sc 、 ^{55}Co 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{89}Zr 、 ^{86}Y 、 ^{87}Y 、 ^{90}Y 、 ^{97}Ru 、 ^{99}Tc 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{105}Rh 、 ^{109}Pd 、 ^{111}In 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{149}Pm 、 ^{149}Tb 、 ^{153}Sm 、 ^{166}Ho 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 ^{203}Pb 、 ^{211}At 、 ^{212}Pb 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{223}Ra 、 ^{225}Ac 、 ^{227}Th 、 ^{229}Th 、 ^{66}Ga 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{82}Rb 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{201}Tl)を受け取ることができる原子を指す。

【0117】

放射性核種、放射性同位体、又は放射性同位体という用語は、放射性核種を説明するために使用される場合もある。上記のように、放射性核種を検出剤として使用することができる。いくつかの実施形態では、放射性核種はアルファ放出放射性核種である。

【0118】

抗体

本明細書で使用される場合、「抗体」は、そのアミノ酸配列が、指定された抗原又はその断片に特異的に結合する免疫グロブリン及びその断片を含むポリペプチドを指す。抗体は、任意のタイプ（例えば、IgA、IgD、IgE、IgG、又はIgM）又はサブタイプ（例えば、IgA1、IgA2、IgG1、IgG2、IgG3、又はIgG4）であり得る。当業者は、抗体の特徴的な配列又は部分が、抗体の1又は複数の領域（例えば、可変領域、超可変領域、定常領域、重鎖、軽鎖、及びそれらの組み合わせ）に見出されるアミノ酸配列を含み得ることを理解するであろう。さらに、当業者は、抗体の特徴的な配列又は部分が1又は複数のポリペプチド鎖を含み得、同じポリペプチド鎖又は異なるポ

10

20

30

40

50

リペプチド鎖に見られる配列要素を含み得ることを理解するであろう。抗体は、通常、ジスルフィド結合によって互いに連結された2つの同一の軽ポリペプチド鎖及び2つの同一の重ポリペプチド鎖を含む。各鎖のアミノ末端に位置する第1のドメインは、アミノ酸配列が可変であり、個々の抗体それぞれの抗体結合特異性を提供する。これらは、可変重（VH）領域及び可変軽（VL）領域として知られている。各鎖の他のドメインは、アミノ酸配列が比較的不变であり、定常重（CH）領域及び定常軽（CL）領域として知られている。軽鎖は、通常、1つの可変領域（VL）及び1つの定常領域（CL）を含む。IgG重鎖は、可変領域（VH）、第1の定常領域（CH1）、ヒンジ領域、第2の定常領域（CH2）、及び第3の定常領域（CH3）を含む。IgE抗体及びIgM抗体では、重鎖は追加の定常領域（CH4）を含む。

10

【0119】

抗体を作製するための方法は、当該分野で公知であり、及び／又はHarlow and Lane (editors) Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, (1988)に記載されている。一般に、そのような方法では、機能不全のP2X₇受容体若しくはその領域（例えば、細胞外領域）又はその免疫原性断片若しくはエピトープ、又はそれを発現及び提示する細胞（すなわち、免疫原）であって、所望により、任意の適切な又は所望の担体、アジュバント、又は薬学的に許容される賦形剤と共に製剤化したものを、非ヒト動物、例えば、マウス、ニワトリ、ラット、ウサギ、モルモット、イヌ、ウマ、ウシ、ヤギ、又はブタに投与する。免疫原は、鼻腔内、筋肉内、皮下、静脈内、皮内、腹腔内、又は他の公知の経路によって投与することができる。

20

【0120】

ポリクローナル抗体の産生は、免疫化後の様々な時点で免疫化動物の血液をサンプリングすることによってモニタリングすることができる。所望の抗体価を達成するために必要であれば、1回又は複数回の追加の免疫化を行ってもよい。追加免疫及び力価測定のプロセスは、適切な力価が達成されるまで繰り返される。所望のレベルの免疫原性が得られたら、免疫化動物から採血し、血清を単離して保存し、及び／又は動物を使用してモノクローナル抗体（mAb）を生成する。

【0121】

モノクローナル抗体は、本発明によって企図される抗体の1つの例示的な形態である。「モノクローナル抗体」又は「mAb」という用語は、（1又は複数の）同じ抗原、例えば、抗原内の同じエピトープに結合することができる均一な抗体集団を指す。この用語は、抗体の供給源又はそれが作製される方法に関して限定されることを意図しない。

30

【0122】

mAbの産生のために、いくつかの公知の技術のいずれか、例えば、上記の米国特許第4196265号又はHarlow and Lane (1988)に例示されている手順などを使用することができる。

【0123】

例えば、適切な動物を、抗体産生細胞を刺激するのに十分な条件下で免疫原で免疫する。ウサギ、マウス、及びラットなどの齧歯動物が例示的な動物である。例えば、マウス抗体を発現せずにヒト抗体を発現するように遺伝子操作されたマウスも、本発明の抗体を作製するために使用することができる（例えば、国際公開第2002/066630号に記載されているように）。

40

【0124】

免疫化後、抗体を産生する潜在能力がある体細胞、具体的にはBリンパ球（B細胞）が、mAb生成プロトコルにおける使用のために選択される。これらの細胞は、脾臓、扁桃腺、若しくはリンパ節の生検から、又は末梢血試料から得ることができる。次いで、免疫化動物由来のB細胞を、通常は免疫原で免疫化された動物と同じ種に由来する不死化骨髄腫細胞の細胞と融合させる。

【0125】

ハイブリッドは、組織培養培地中のヌクレオチドのデノボ合成を遮断する薬剤を含む選

50

択培地中での培養によって増幅される。例示的な薬剤は、アミノプテリン、メトトレキサート、及びアザセリンである。

【0126】

増幅されたハイブリドーマは、例えば、フローサイトメトリー、及び／又は免疫組織化学、及び／又は免疫アッセイ（例えば、ラジオイムノアッセイ、酵素イムノアッセイ、細胞毒性アッセイ、ブランクアッセイ、及びドットイムノアッセイなど）などによって、抗体特異性及び／又は力価の機能的選択に供される。

【0127】

あるいは、A B L - M Y C 技術（N e o C l o n e、マディソン、ウィスコンシン州 5 3 7 1 3、米国）を使用して、M A b を分泌する細胞株を作製する（例えば、Largae spada et al, J. Immunol. Methods. 197: 85-95, 1996に記載されているように）。

【0128】

抗体はまた、例えば、米国特許第 6 3 0 0 0 6 4 号及び／又は米国特許第 5 8 8 5 7 9 3 号に記載されているように、ディスプレイライブラリー（例えば、ファージディスプレイライブラリー）をスクリーニングすることによって作製又は単離することもできる。例えば、本発明者らは、ファージディスプレイライブラリーから完全ヒト抗体を単離した。

【0129】

本発明の方法で使用するための抗体は、合成抗体であってもよい。例えば、抗体は、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体合成ヒト化抗体、霊長類化抗体、又は脱免疫化抗体である。

【0130】

本明細書に記載の抗体としては、例えば、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、ラクダ抗体、キメラ抗体、一本鎖 F v (s c F v)、ジスルフィド結合 F v (s d F v)、及び抗イディオタイプ（抗 I d）抗体、並びに上記のいずれかのものの抗原結合断片が挙げられる。いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片はヒト化されている。いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片はキメラである。抗体は、任意のタイプ（例えば、I g G、I g E、I g M、I g D、I g A 及び I g Y）、クラス（例えば、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g A 1 及び I g A 2）、又はサブクラスであってもよい。

【0131】

好ましくは、抗体は、その抗体が実質的に腎クリアランスを受けず、むしろ主に肝クリアランスを受けることを確実にするフォーマット及びサイズのものである。

【0132】

抗体の「抗原結合断片」という用語は、本明細書で使用される場合、抗原に特異的に結合する能力を保持する抗体の 1 又は複数の断片を指す。抗体の「抗原結合断片」という用語に包含される結合断片の例としては、F a b 断片、F (a b ') 2 断片、F d 断片、F v 断片、s c F v 断片、d A b 断片（Ward et al., (1989) Nature 341 :544-546）、及び単離された相補性決定領域（C D R）が挙げられる。いくつかの実施形態では、「抗原結合断片」は重鎖可変領域と軽鎖可変領域とを含む。これらの抗体断片は、当業者に公知の従来技術を使用して得ることができ、その断片は、インタクトな抗体と同じ方法で有用性についてスクリーニングすることができる。

【0133】

本明細書に記載の抗体又は断片は、抗体の合成のための当技術分野で公知の任意の方法（例えば、Harlow et al., Antibodies: A Laboratory Manual, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988)、Brinkman et al., 1995, J. Immunol. Methods 182:41-50、国際公開第 9 2 / 2 2 3 2 4 号、国際公開第 9 8 / 4 6 6 4 5 号を参照されたい）によって産生することができる。キメラ抗体は、例えば、Morrison, 1985, Science 229:1202に記載されている方法を使用して作製することができ、ヒト化抗体は、例えば、米国特許第 6 , 1 8 0 , 3 7 0 号に記載されている方法によって作製することができる。

10

20

30

40

50

【0134】

本明細書に記載される他の抗体は、例えば、Segal et al., J. Immunol. Methods 248:1-6 (2001)、及びTutt et al., J. Immunol. 147: 60 (1991)に記載されているような二重特異性抗体及び多価抗体である。

【0135】

本発明は、抗体の定常領域を含む本明細書に記載の抗原結合タンパク質及び／又は抗体を包含する。これには、Fcに融合した抗体の抗原結合断片が含まれる。

【0136】

本発明のタンパク質を産生するのに有用な定常領域の配列は、いくつかの異なる供給源から得ることができる。いくつかの例では、タンパク質の定常領域又はその一部はヒト抗体に由来する。定常領域又はその一部は、IgM、IgG、IgD、IgA及びIgEを含む任意の抗体クラス、並びにIgG₁、IgG₂、IgG₃、及びIgG₄などの任意の抗体アイソタイプに由来し得る。ある例では、定常領域はヒトアイソタイプIgG₄又は安定化IgG₄定常領域である。

【0137】

ある例では、定常領域のFc領域は、例えば、天然又は野生型のヒトIgG₁Fc領域又はヒトIgG₃Fc領域と比較して、エフェクター機能を誘導する能力が低下している。ある例では、エフェクター機能は、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害(ADCC)、及び／又は抗体依存性細胞媒介性食作用(ADCP)、及び／又は補体依存性細胞傷害(CDC)である。Fc領域含有タンパク質のエフェクター機能のレベルを評価するための方法は、当技術分野で公知であり、及び／又は本明細書に記載されている。

【0138】

ある例では、Fc領域はIgG₄Fc領域(すなわち、IgG₄定常領域から)、例えば、ヒトIgG₄Fc領域である。適切なIgG₄Fc領域の配列は当業者に明らかであり、及び／又は公的に利用可能なデータベース(例えば、National Center for Biotechnology Informationから入手可能)で利用可能である。

【0139】

ある例では、定常領域は、安定化されたIgG₄定常領域である。「安定化されたIgG₄定常領域」という用語は、Fabアーム交換若しくはFabアーム交換を受ける傾向、又は半抗体の形成若しくは半抗体を形成する傾向を減少させるように修飾されたIgG₄定常領域を意味すると理解される。「Fabアーム交換」は、IgG₄重鎖及び結合軽鎖(半分子)が別のIgG₄分子由来の重鎖軽鎖対と交換されている、ヒトIgG₄のタンパク質修飾のタイプを指す。したがって、IgG₄分子は、2つの異なる抗原を認識する2つの異なるFabアームを獲得し得る(二重特異性分子をもたらす)。Fabアーム交換はインビボで天然に起こり、精製血球又は還元型グルタチオンなどの還元剤によってインビトロで誘導することができる。「半抗体」は、IgG₄抗体が解離して、各々が単一の重鎖及び単一の軽鎖を含む2つの分子を形成する場合に形成される。

【0140】

ある例では、安定化されたIgG₄定常領域は、Kabatatのシステムによるヒンジ領域の位置241にプロリンを含む(Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest Washington DC United States Department of Health and Human Services, 1987 and/or 1991)。この位置は、EUNanbaringシステム(Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest Washington DC United States Department of Health and Human Services, 2001、及びEdelman et al., Proc. Natl. Acad. USA, 63, 78-85, 1969)によるヒンジ領域の位置228に対応する。ヒトIgG₄では、この残基は通常セリンである。セリンがプロリンに置換された後、IgG₄ヒンジ領域は配列CPPCを含む。これに関して、当業者は、「ヒンジ領域」が、抗体の2つのFabアームに可動性を付与する、Fc領域とFab領域とを連結する抗体重鎖定常領域のプロリンリッチ部分であることに気付くであろう。ヒンジ領域は、重鎖間ジスルフィド結合に関与するシステイン残基を含む。

これは、一般に、K a b a tのナンバリングシステムによるヒトI g G₁のG l u 2 2 6からP r o 2 4 3への伸長として定義される。他のI g Gアイソタイプのヒンジ領域は、重鎖間ジスルフィド（S－S）結合を形成する最初と最後のシステイン残基を同じ位置に配置することによってI g G₁配列と整列させることができる（例えば、国際公開第2 0 1 0 / 0 8 0 5 3 8号を参照されたい）。

【0141】

安定化されたI g G₄抗体の他の例は、ヒトI g G₄の重鎖定常領域の4 0 9位のアルギニン（E Uナンバリングシステムによる）が、リジン、スレオニン、メチオニン、又はロイシンで置換された抗体である（例えば、国際公開第2 0 0 6 / 0 3 3 3 8 6号に記載されているように）。定常領域のF c領域は、追加的又は代替的に、（E Uナンバリングシステムによる）4 0 5に対応する位置にアラニン、バリン、グリシン、イソロイシン、及びロイシンからなる群から選択される残基を含み得る。任意に、ヒンジ領域は、（上記のように）位置2 4 1（すなわち、C P P Cシーケンス）にプロリンを含む。

10

【0142】

別の例では、F c領域は、低下したエフェクター機能を有するように修飾された領域、すなわち「非免疫刺激性F c領域」である。例えば、F c領域は、2 6 8、3 0 9、3 3 0及び3 3 1からなる群より選択される1又は複数の位置に置換を含むI g G₁F c領域である。別の例では、F c領域は、E 2 3 3 Pの変化、L 2 3 4 Vの変化、L 2 3 5 Aの変化、及びG 2 3 6の欠失のうちの1又は複数、及び／又はA 3 2 7 Gの変化、A 3 3 0 Sの変化、及びP 3 3 1 Sの変化のうちの1又は複数を含むI g G₁F c領域である（A r m o u r et al., Eur J Immunol. 29:2613-2624, 1999; Shields et al., J Biol Chem. 276(9):6591-604, 2001）。非免疫賦活性F c領域の他の例は、例えば、D a l l'Acqua et al., J Immunol. 177 : 1129-1138 2006、及び／又はH e z a r e h J Virol ;75: 12161-12168, 2001）に記載されている。

20

【0143】

別の例では、F c領域は、例えば、I g G₄抗体由来の少なくとも1つのC H₂ドメイン及びI g G₁抗体由来の少なくとも1つのC H₃ドメインを含むキメラF c領域であり、F c領域は、2 4 0、2 6 2、2 6 4、2 6 6、2 9 7、2 9 9、3 0 7、3 0 9、3 2 3、3 9 9、4 0 9、及び4 2 7（E Uナンバリング）からなる群より選択される1又は複数のアミノ酸位置に置換を含む（例えば、国際公開第2 0 1 0 / 0 8 5 6 8 2号に記載されているように）。例示的な置換としては、2 4 0 F、2 6 2 L、2 6 4 T、2 6 6 F、2 9 7 Q、2 9 9 A、2 9 9 K、3 0 7 P、3 0 9 K、3 0 9 M、3 0 9 P、3 2 3 F、3 9 9 S、及び4 2 7 Fが挙げられる。

30

【0144】

追加の修飾

本発明はまた、F c領域又は定常領域を含む抗体又は抗原結合タンパク質に対する追加の修飾も企図する。

【0145】

例えば、抗体は、タンパク質の半減期を増加させる1又は複数のアミノ酸置換を含む。例えば、抗体は、新生児F c領域（F c R n）に対するF c領域の親和性を増加させる1又は複数のアミノ酸置換を含むF c領域を含む。例えば、F c領域は、エンドソームにおけるF c / F c R n結合を促進するために、より低いp H（例えば、約p H 6 . 0）におけるF c R nに対する親和性が増加している。ある例では、F c領域は、約p H 6におけるF c R nに対する親和性が、約p H 7 . 4におけるその親和性と比較して増加しており、細胞リサイクル後の血液へのF cの再放出を促進する。これらのアミノ酸置換は、血液からのクリアランスを減少させることによって、タンパク質の半減期を延長するのに有用である。

40

【0146】

例示的なアミノ酸置換としては、E UナンバリングシステムによるT 2 5 0 Q及び／又はM 4 2 8 L又はT 2 5 2 A、T 2 5 4 S及びT 2 6 6 F又はM 2 5 2 Y、S 2 5 4 T及

50

び T 2 5 6 E 又は H 4 3 3 K 及び N 4 3 4 F が挙げられる。追加又は代替のアミノ酸置換は、例えば、米国特許出願公開第 2 0 0 7 0 1 3 5 6 2 0 号又は米国特許出願公開第 7 0 8 3 7 8 4 号に記載されている。

【0147】

C A I X に結合するための抗体

本明細書で使用される場合、C A I X は、二酸化炭素の炭酸への可逆的水和を触媒して pH の低下をもたらす能力を共有する炭酸脱水酵素の大きなファミリーのメンバーである、膜貫通タンパク質炭酸脱水酵素 I X (C A I X) を指す。C A I X 遺伝子発現の上方制御は、低酸素誘導性因子-1 アルファ (H I F - 1 α) による直接的な転写活性化を介して低酸素に応答して起こり、低酸素細胞 (特に、腫瘍の低酸素領域内の低酸素細胞) の酸性環境を感知し維持することに関与すると考えられている。

10

【0148】

「炭酸脱水酵素 I X」及び「C A I X」、「C A 9」、「M N」、及び「G 2 5 0」という用語は、互換的に使用され得る。

【0149】

C A I X は様々な腫瘍型で高度に発現され、正常組織では比較的低い発現を有し、腫瘍の増悪、酸性化、及び転移において重要な役割を有し、細胞膜の細胞外表面に位置し、抗体又は小分子阻害剤による効率的な標的化を可能にする。

【0150】

免疫組織化学又は免疫イメージング技術で使用するための放射標識小分子、抗体、及び抗体断片などの、C A I X に結合するための様々な分子が知られている。

20

【0151】

抗 C A I X 抗体、そのバリエーション及び断片は、例えば、欧州特許第 6 3 7 3 3 6 号、国際公開第 9 3 / 1 8 1 5 2 号、国際公開第 9 5 / 3 4 6 5 0 号、国際公開第 0 0 / 2 4 9 1 3 号、国際公開第 0 2 / 0 6 3 0 1 0 号、国際公開第 0 4 / 0 2 5 3 0 2 号、国際公開第 0 5 / 0 3 7 0 8 3 号、国際公開第 2 0 1 1 / 1 3 9 3 7 5 号、国際公開第 2 0 1 4 / 0 9 6 1 6 3 号、国際公開第 2 0 1 9 / 1 2 2 0 2 5 号、及びこれらの外国の対応文献に記載されている。さらに、国際公開第 0 2 / 0 6 2 9 7 2 号には、モノクローナル抗体 G 2 5 0 を産生するハイブリドーマ細胞株 D S M A C C 2 5 2 6 が記載されている。モノクローナル抗体 G 2 5 0 は、好ましくは腎細胞がん細胞 (R C C) の膜上に発現されるが、正常な近位尿細管上皮では発現されない抗原を認識する。

30

【0152】

別の好ましい実施形態では、抗体及び／又はその抗体断片は、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、F (a b ') 2、F a b '、s F v、d s F v などのその抗原結合断片並びにそれらのキメラ化バリエーション、ヒト化バリエーション、及び完全ヒトバリエーションからなる群から選択される。さらに好ましい実施形態によれば、この抗 C A I X 抗体又はそのエピトープ結合断片は、アミノ酸配列 L S T A F A R V 及び／又は A L G P G R E Y R A L に結合する。

【0153】

さらに特に好ましい実施形態によれば、C A I X 標的化化合物は、(例えば、欧州特許第 0 6 3 7 3 3 6 号に記載されているような) 抗体 c G 2 5 0 及び／又はそのエピトープ結合断片である。好ましくは、C A I X 標的化分子は、キメラ又はヒト化 G 2 5 0 抗体及び／又はその断片である。本発明で使用するための抗体は、限定するものではないが、国際出願 P C T / E P 0 2 / 0 1 2 8 2 号及び国際出願 P C T / E P 0 2 / 0 1 2 8 3 号 (これらは参照により本明細書に取り込まれる) に記載される方法などの当技術分野で公知の任意の適切な方法によって作製することができる。

40

【0154】

特に好ましい抗体は c G 2 5 0、好ましくはジレンツキシマブ (I N N) であり、本明細書では G m A b とも呼ばれる。別の特に好ましい実施形態は、ハイブリドーマ細胞株 D S M A C C 2 5 2 6 によって産生されるモノクローナル抗体 G 2 5 0 である。抗体 c

50

G 2 5 0 は、元々はマウスモノクローナル抗体 m G 2 5 0 の I g G 1 カップ軽鎖キメラバージョンである。

【 0 1 5 5 】

特に好ましい実施形態では、C A I X に結合するための抗体は、その内容が参照により本明細書に取り込まれる国際公開第 2 0 2 1 / 0 0 0 0 1 7 号に記載されているもの（例えば、G m A b、及び放射標識複合体形態である D O T A - G m A b）である。C A I X に結合するための放射免疫複合体も、C A I X に結合するための放射免疫複合体と同様に国際公開第 2 0 2 1 / 0 0 0 0 1 7 号に記載されており、減少した血清半減期（すなわち、増加した血清クリアランスの速度）を有する。

【 0 1 5 6 】

特に好ましい実施形態では、C A I X に結合するための抗体は、

F R 1 - C D R 1 - F R 2 - C D R 2 - F R 3 - C D R 3 - F R 4

及び

F R 1 a - C D R 1 a - F R 2 a - C D R 2 a - F R 3 a - C D R 3 a - F R 4 a

を含み、ここで、

F R 1、F R 2、F R 3、及び F R 4 は、それぞれフレームワーク領域であり、

C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 は、それぞれ相補性決定領域であり、

F R 1 a、F R 2 a、F R 3 a、及び F R 4 a は、それぞれフレームワーク領域であり

、

C D R 1 a、C D R 2 a、及び C D R 3 a は、それぞれ相補性決定領域であり、

前記相補性決定領域のいずれかの配列は、下記の表 2 に記載されるアミノ酸配列を有する。好ましくは、フレームワーク領域は、各抗体に由来する様々なフレームワーク領域をアラインメントすることによって決定することができる特定の残基におけるアミノ酸変異を含む、以下の表 2 にも記載されるアミノ酸配列を有する。本発明はまた、C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 が V H 由来の配列であり、C D R 1 a、C D R 2 a、及び C D R 3 a が V L 由来の配列である場合、又は C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 が V L 由来の配列であり、C D R 1 a、C D R 2 a、及び C D R 3 a は V H 由来の配列である場合を含む。

【 0 1 5 7 】

好ましくは、抗体は、F R 1 - C D R 1 - F R 2 - C D R 2 - F R 3 - C D R 3 - F R 4 - リンカー - F R 1 a - C D R 1 a - F R 2 a - C D R 2 a - F R 3 a - C D R 3 a - F R 4 a、又は F R 1 a - C D R 1 a - F R 2 a - C D R 2 a - F R 3 a - C D R 3 a - F R 4 a - F R 1 - C D R 1 - F R 2 - C D R 2 - F R 3 - C D R 3 - F R 4 の形式である。

【 0 1 5 8 】

本明細書で定義されるように、リンカーは、化学物質、1 又は複数のアミノ酸、又は 2 つのシステイン残基間に形成されたジスルフィド結合であり得る。好ましい実施形態では、リンカーは 1 又は複数のアミノ酸残基からなる。

【 0 1 5 9 】

C A I X に特異的に結合するための抗体は、好ましくは、（N 末端から C 末端の順又は C 末端から N 末端の順で）配列番号 5 2、配列番号 6 8、配列番号 8 4、配列番号 1 0 0、又は配列番号 1 1 6 のアミノ酸配列から本質的になるか又はそのようなアミノ酸配列からなる抗原結合部位を含む。

【 0 1 6 0 】

他の実施形態では、C A I X に特異的に結合する抗体は、

（i）配列番号 4 9、配列番号 6 5、配列番号 8 1、配列番号 9 7、又は配列番号 1 1 3 に示される配列と約 8 0 % 以上、約 8 5 % 以上、約 9 0 % 以上、約 9 2 % 以上、約 9 5 % 以上、約 9 7 % 以上、約 9 9 % 以上同一である配列を含む相補性決定領域（C D R）1、配列番号 5 0、配列番号 6 6、配列番号 8 2、配列番号 9 8、又は配列番号 1 1 4 に示される配列と約 8 0 % 以上、約 8 5 % 以上、約 9 0 % 以上、約 9 2 % 以上、約 9 5 % 以上

10

20

30

40

50

、約 97%以上、約 99%以上同一である配列を含む CDR2、及び配列番号 51、配列番号 67、配列番号 83、配列番号 99、又は配列番号 115 に示される配列と約 80%以上、約 85%以上、約 90%以上、約 92%以上、約 95%以上、約 97%以上、約 99%以上同一である配列を含む CDR3 を含む VH、

(ii) 配列番号 52、配列番号 68、配列番号 84、配列番号 100、及び配列番号 116 に示される配列と約 95%以上、約 96%以上、約 97%以上、約 98%以上、又は約 99%以上同一である配列を含む VH、

(iii) 配列番号 129、配列番号 145、配列番号 161、配列番号 177、配列番号 193、又は配列番号 209 に示される配列と約 80%以上、約 85%以上、約 90%以上、約 92%以上、約 95%以上、約 97%以上、約 99%以上同一である配列を含む CDR1、配列番号 130、配列番号 146、配列番号 162、配列番号 178、配列番号 194、又は配列番号 210 に示される配列と約 80%以上、約 85%以上、約 90%以上、約 92%以上、約 95%以上、約 97%以上、約 99%以上同一である配列を含む CDR2、及び配列番号 131、配列番号 147、配列番号 163、配列番号 179、配列番号 195、又は配列番号 211 に示される配列と約 80%以上、約 85%以上、約 90%以上、約 92%以上、約 95%以上、約 97%以上、約 99%以上同一である配列を含む CDR3 を含む VL、

(iv) 配列番号 132、配列番号 148、配列番号 164、配列番号 180、配列番号 196、又は配列番号 212 に示される配列と約 95%以上同一である配列を含む VL、

(v) 配列番号 49、配列番号 65、配列番号 81、配列番号 97、又は配列番号 113 に示される配列を含む CDR1、配列番号 50、配列番号 66、配列番号 82、配列番号 98、又は配列番号 114 に示される配列を含む CDR2、及び配列番号 51、配列番号 67、配列番号 83、配列番号 99、又は配列番号 115 に示される配列を含む CDR3 を含む VH、

(vi) 配列番号 52、配列番号 68、配列番号 84、配列番号 100、及び配列番号 116 に示される配列を含む VH、

(vii) 配列番号 129、配列番号 145、配列番号 161、配列番号 177、配列番号 193、又は配列番号 209 に示される配列を含む CDR1、配列番号 130、配列番号 146、配列番号 162、配列番号 178、配列番号 194、又は配列番号 210 に示される配列を含む CDR2、及び配列番号 131、配列番号 147、配列番号 163、配列番号 179、配列番号 195、又は配列番号 211 に示される配列を含む CDR3 を含む VL、

(viii) 配列番号 132、配列番号 148、配列番号 164、配列番号 180、配列番号 196、又は配列番号 212 に示される配列を含む VL、

(ix) 配列番号 49、配列番号 65、配列番号 81、配列番号 97、又は配列番号 113 に示される配列を含む CDR1、配列番号 50、配列番号 66、配列番号 82、配列番号 98、又は配列番号 114 に示される配列を含む CDR2、及び配列番号 51、配列番号 67、配列番号 83、配列番号 99、又は配列番号 115 に示される配列を含む CDR3 を含む VH、並びに配列番号 129、配列番号 145、配列番号 161、配列番号 177、配列番号 193、又は配列番号 209 に示される配列を含む CDR1、配列番号 130、配列番号 146、配列番号 162、配列番号 178、配列番号 194、又は配列番号 210 に示される配列を含む CDR2、及び配列番号 131、配列番号 147、配列番号 163、配列番号 179、配列番号 195、又は配列番号 211 に示される配列を含む CDR3 を含む VL、又は

(x) 配列番号 52、配列番号 68、配列番号 84、配列番号 100、及び配列番号 116 に示される配列を含む VH、並びに配列番号 132、配列番号 148、配列番号 164、配列番号 180、配列番号 196、又は配列番号 212 に示される配列を含む VL のうちの少なく 1 つを含む。

【0161】

好ましくは、重鎖定常領域は、H i s 3 1 0 及び H i s 4 3 5 の両方にアミノ酸置換を含む。抗体はまた、定常重鎖領域の S e r 2 2 8 及び L e u 2 3 5 と同等の残基にアミノ酸置換を含み得る。

【0162】

好ましくは、抗体は、配列番号225～配列番号228のいずれか1つに示される配列、好ましくは配列番号226に示される配列を含む重鎖定常領域を含む。

【0163】

さらに他の実施形態では、抗体は、好ましくは、配列番号230～配列番号233のいずれか1つに示される配列、好ましくは配列番号231に示される配列を含む重鎖を含む。

10

【0164】

任意の実施形態では、抗体は、配列番号229に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖定常領域を含む。好ましくは、抗体は、配列番号234に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0165】

特定の好ましい実施形態では、抗体は、配列番号231に示される配列及び配列番号234に示される配列を含む。

【0166】

P S M A に結合するための抗体

本明細書で使用される場合、P S M A は「前立腺特異的膜抗原」を指す。

20

【0167】

好ましくは、P S M A に結合するための抗体は、P S M A の細胞外ドメイン、例えば、ヒト P S M A のアミノ酸44～750（アミノ酸残基は、米国特許第5,538,866号に開示されるヒト P S M A 配列に対応する）におおよそ位置するヒト P S M A の細胞外ドメインと相互作用（例えば、結合）する。いくつかの実施形態では、抗体は、P S M A の二量体に結合し、例えば、薬剤は、P S M A の二量体及び P S M A のモノマーの両方において露出した P S M A の一部に結合するか、又は薬剤は、P S M A モノマーではなく P S M A 二量体に露出した P S M A の一部に結合する。好ましくは、相互作用（例えば、結合）は、高い親和性及び特異性で起こる。好ましくは、P S M A 結合剤は、細胞、例えば、P S M A 発現細胞（例えば、がん性細胞又は血管内皮細胞）を処理し、例えば、消失又は死滅させる。P S M A 結合剤が細胞を処理する、例えば、消失又は死滅させる機構は、本発明の実施にとって重要ではない。いくつかの実施形態では、P S M A 結合剤は、細胞において、及び／又は細胞に近接する血管内皮細胞で発現される P S M A に結合し、内在化され得る。それらの実施形態では、結合剤を使用して、第2の部分（例えば、細胞傷害剤）を細胞に標的化することができる。他の実施形態では、P S M A 結合剤は、P S M A の細胞外ドメインに結合すると、細胞及び／又はそれに近接する血管細胞の宿主媒介性殺傷（例えば、相補性又は A D C C 媒介性の殺傷）を媒介し得る。細胞は、細胞（例えば、がん性細胞に対して）又はそれに近接する血管内皮細胞に直接結合する P S M A 結合剤によって直接死滅させることができる。あるいは、P S M A 結合剤は、それが結合する血管内皮細胞を処置する、例えば、死滅若しくは消失させることができ、又はそうでなければその特性を変化させることができ、その結果、その近傍の細胞への血流が減少し、それによって近傍の細胞を死滅又は消失させる。

30

40

【0168】

「抗 P S M A 抗体」は、P S M A （好ましくは、ヒト P S M A ）タンパク質と相互作用する（例えば、結合する）抗体である。抗体は、任意の P S M A 特異的抗体（例えば、単一特異性抗体、又は組換え若しくは修飾抗体）であり得、その抗原結合断片を含む。

【0169】

高い親和性及び特異性で P S M A 、好ましくはヒト P S M A に結合する抗体を含む抗 P S M A 抗体及びその断片が知られている。いくつかの実施形態では、抗体は、J 5 9 1 抗体、J 4 1 5 抗体、J 5 3 3 抗体、若しくは E 9 9 抗体由来の、又はこれらの抗体のうち

50

の1つと競合する抗体若しくはこれらの抗体のうちの1つと重複するエピトープを有する抗体由来の、1又は複数の相補性決定領域（CDR）を有する抗体である。抗体J591は、Liu et al., Cancer Res 1997; 57: 3629-34に記載されている。本発明の任意の実施形態では、抗PSMA結合抗体又はその抗原結合断片は、J591、J415、J533、及びE99からなる群から選択されるモノクローナル抗体由来の、又はこれらの抗体のうちの1つと競合する抗体若しくはこれらの抗体のうちの1つと重複するエピトープを有する抗体由来の、1又は複数の相補性決定領域（CDR）を含む軽鎖可変領域、及び／又はJ591、J415、J533、及びE99からなる群から選択されるモノクローナル抗体由来の、又はこれらの抗体のうちの1つと競合する抗体若しくはこれらの抗体のうちの1つと重複するエピトープを有する抗体由来の、1又は複数のCDRを含む重鎖可変領域を有し得る。いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合部分は、マウスJ591由来の6つすべてのCDR、又はマウスJ415由来の6つすべてのCDRを含む。他の実施形態では、抗体は、4A3、7F12、8A11、8C12、16F9 026、若しくはPSMA 4.40抗体由来の、又はこれらの抗体のうちの1つと競合する抗体若しくはこれらの抗体のうちの1つと重複するエピトープを有する抗体由来の、1又は複数の相補性決定領域（CDR）を有する抗体、例えば、4A3、7F12、8A11、8C12、16F9 026、及びPSMA 4.40からなる群から選択されるモノクローナル抗体由来の、又はこれらの抗体のうちの1つと競合する抗体若しくはこれらの抗体のうちの1つと重複するエピトープを有する抗体由来の、1又は複数の相補性決定領域（CDR）を有する軽鎖可変領域、及び／又は4A3、7F12、8A11、8C12、16F9 026、及びPSMA mAb 4.40からなる群から選択されるモノクローナル抗体由来の、又はこれらの抗体のうちの1つと競合する抗体若しくはこれらの抗体のうちの1つと重複するエピトープを有する抗体由来の、1又は複数のCDRを含む重鎖可変領域を有する重鎖可変領域を有する抗体である。いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合部分は、前述の抗体のうちの1つに由来する6つすべてのCDRを含む。

10

20

30

40

50

【0170】

PSMAに結合するための他の抗体であって、本発明に従って使用するために企図される抗体としては、米国特許第20190022205号に開示されている抗体（「10B3」抗体）が挙げられ、その内容、その特定の抗体配列が参照により本明細書に開示されている。

【0171】

いくつかの実施形態では、抗PSMA単一特異性抗体は、モノクローナル抗体、キメラ抗体、CDR移植抗体、ヒト化抗体（例えば、ヒト化マウス抗体）、脱免疫化抗体（例えば、脱免疫化マウス抗体）、又はヒト抗体、又はこれらの抗原結合断片である。抗PSMA抗体（例えば、組換え抗体又は修飾抗体）は、完全長（例えば、IgG（例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4）、IgM、IgA（例えば、IgA1、IgA2）、IgD及びIgEであるが、好ましくはIgG）であり得、又は抗原結合断片（例えば、Fab、F(ab')₂若しくはscFv断片、又は1又は複数のCDR）のみを含み得る。抗体又はその抗原結合断片は、2つの重鎖免疫グロブリン及び2つの軽鎖免疫グロブリンを含み得、又は単鎖抗体であり得る。抗体は、任意に、カッパ定常領域遺伝子、ラムダ定常領域遺伝子、アルファ定常領域遺伝子、ガンマ定常領域遺伝子、デルタ定常領域遺伝子、イプシロン定常領域遺伝子、又はミュー定常領域遺伝子から選択される定常領域を含み得る。好ましい抗PSMA抗体は、実質的にヒト抗体由来の重鎖定常領域及び／又は軽鎖定常領域（例えば、ヒトIgG1定常領域）又はその一部を含む。いくつかの実施形態では、抗PSMA抗体はヒト抗体である。

【0172】

抗体（又はその断片）は、マウス抗体又はヒト抗体であり得る。使用され得るマウスモノクローナル抗体の例としては、E99、J415、J533、及びJ591抗体が挙げられ、これらはそれぞれ、ATCCアクセッション番号がHB-12101、HB-12109、HB-12127、及びHB-12126であるハイブリドーマ細胞株によって

産生される。本明細書に開示される抗PSMA抗体のPSMAへの結合について重複エпитープに結合するか又は当該PSMAへの結合を競合的に阻害する抗体又はその抗原結合断片（例えば、モノクローナル抗体E99、J415、J533、J591、4A3、7F12、8A11、8C12、16F9 026、又はPSMA 4.40のうちの1又は複数のPSMAへの結合について重複エпитープに結合するか又は当該PSMAへの結合を競合的に阻害する抗体）を使用する方法及び組成物も本発明の範囲内である。抗PSMA抗体の任意の組み合わせ、例えば、PSMAの異なる領域に結合する2つ以上の抗体、例えば、PSMAの細胞外ドメイン上の2つの異なるエпитープに結合する抗体を使用することができる。

【0173】

いくつかの実施形態では、結合剤は、本明細書に記載の抗体のエпитープの全部又は一部に結合する抗PSMA抗体、例えば、J591、E99、J415、J533、4A3、7F12、8A11、8C12、16F9 026、及びPSMA 4.40抗体である。抗PSMA抗体は、本明細書に記載の抗体、例えば、J591、E99、J415、J533、4A3、7F12、8A11、8C12、16F9 026、及びPSMA 4.40抗体のヒトPSMAへの結合を阻害（例えば、競合的に阻害）し得る。抗PSMA抗体は、エпитープ（例えば、立体構造エпитープ又は直鎖状エпитープ）に結合し得、このエпитープは、結合されると、本明細書に記載の抗体、J591、E99、J415、J533、4A3、7F12、8A11、8C12、16F9 026、及びPSMA 4.40抗体の結合を妨げる。エпитープは、空間的にごく近接しているか、又は機能的に関連していてもよく、例えば、J591、E99、J415、J533、4A3、7F12、8A11、8C12、16F9 026、又はPSMA 4.40抗体によって認識されるものに対して、直鎖状配列において又は立体構造的に重複又は隣接するエпитープであってもよい。

【0174】

ある実施形態では、抗PSMA抗体は、ヒトPSMAの約アミノ酸の120～500（例えば、130～450、134～437、又は153～347）の領域内に全体的又は部分的に位置するエпитープに結合する。通常、エпитープは、少なくとも1つのグリコシル化部位、例えば、少なくとも1つのN結合型グリコシル化部位（例えば、ヒトPSMAの約アミノ酸190～200、好ましくは約アミノ酸195に位置するN結合型グリコシル化部位）を含む。

【0175】

他の実施形態では、抗体（又はその抗原結合断片）は、例えば、キメラ抗体、CDR移植抗体、ヒト化抗体、脱免疫化抗体、又はインビトロ生成抗体（又はその抗原結合断片）から選択される組換え抗PSMA抗体又は修飾抗PSMA抗体である。本明細書で論じられるように、修飾抗体は、CDR移植抗体、ヒト化抗体、脱免疫化抗体、又は、より一般的には、非ヒト抗体（例えば、マウスJ591抗体、マウスJ415抗体、マウスJ533抗体、又はマウスE99抗体）由来のCDR、及びヒトにおいてより免疫原性が低い（例えば、マウスCDRに天然に存在するマウスフレームワークよりも抗原性が低い）フレームワークとして選択されるフレームワークを有する抗体であり得る。ある実施形態では、修飾抗体は、脱免疫化抗PSMA抗体、例えば、E99、J415、J533、又はJ591の脱免疫化形態（例えば、それぞれATCCアクセッション番号HB-12101、HB-12109、HB-12127、及びHB-12126を有するハイブリドーマ細胞株によって産生される抗体の脱免疫化形態）である。

【0176】

通常、抗体は、J591又はJ415の脱免疫化形態（本明細書では、それぞれ「de J591」又は「de J415」と呼ばれる）である。最も好ましくは、抗体はJ591の脱免疫化形態である。抗体は、ヒト抗体、例えば、非ヒト動物（例えば、マウス）で作製されたヒト抗体であり得る。

【0177】

抗体又はその抗原結合断片は、マウス J 5 9 1 の重鎖可変領域（配列番号 1、2、及び 3 に定義され、参照により本明細書に取り込まれる米国特許出願公開第 2 0 0 6 0 0 8 8 5 3 9 号の図 1 A に示される）、及びマウス J 5 9 1 の軽鎖可変領域（参照により本明細書に取り込まれる米国特許出願公開第 2 0 0 6 0 0 8 8 5 3 9 号の図 1 B に示される配列番号 4、5、及び 6 を参照されたい）からなる 1 つ以上、2 つ以上、好ましくは 3 つの C D R を有する。抗体又はその抗原結合断片は、米国特許出願公開第 2 0 0 6 0 0 8 8 5 3 9 号の図 1 A 及び図 1 B に記載されているように、J 5 9 1 抗体又はその任意の修飾形態の重鎖可変鎖及び軽鎖を有し得る。抗体又はその抗原結合断片は、米国特許出願公開第 2 0 0 6 0 0 8 8 5 3 9 号の図 2 A 及び図 2 B に記載されているように、脱免疫化 J 5 9 1 抗体又はその任意の修飾形態の重鎖可変鎖及び軽鎖を有し得る。

10

【0178】

本明細書で使用される場合、A N T 4 0 4 4 及び A N T 4 0 4 4 - A 2 は、それぞれ J 5 9 1 抗体のヒト化型及び親和性成熟ヒト化型を指し、これらの配列を本明細書の表 1 に示す。

【0179】

特に好ましい実施形態では、P S M A に結合するための抗体は、国際公開第 2 0 2 1 / 0 0 0 0 1 7 号に記載されているものであり、その内容は参照により本明細書に取り込まれる。P S M A に結合するための放射免疫複合体もまた、国際公開第 2 0 2 1 / 0 0 0 0 1 7 号に記載されている。

【0180】

抗体が前立腺特異的膜抗原（P S M A）に特異的に結合する好ましい実施形態では、抗体は、

FR 1 - C D R 1 - FR 2 - C D R 2 - FR 3 - C D R 3 - FR 4

及び

FR 1 a - C D R 1 a - FR 2 a - C D R 2 a - FR 3 a - C D R 3 a - FR 4 a

を含み、ここで、

FR 1、FR 2、FR 3、及び FR 4 は、それぞれフレームワーク領域であり、

C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 は、それぞれ相補性決定領域であり、

FR 1 a、FR 2 a、FR 3 a、及び FR 4 a は、それぞれフレームワーク領域であり

30

、C D R 1 a、C D R 2 a、及び C D R 3 a は、それぞれ相補性決定領域であり、

いずれかの相補性決定領域の配列は、下記の表 1 に記載されるアミノ酸配列を有する。好ましくは、フレームワーク領域は、各抗体に由来する様々なフレームワーク領域をアラインメントすることによって決定することができる特定の残基におけるアミノ酸変異を含む、以下の表 1 にも記載されるアミノ酸配列を有する。本発明はまた、C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 が V H 由来の配列であり、C D R 1 a、C D R 2 a、及び C D R 3 a が V L 由来の配列である場合、又は C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 が V L 由来の配列であり、C D R 1 a、C D R 2 a、及び C D R 3 a は V H 由来の配列である場合を含む。

【0181】

好ましくは、抗体は、FR 1 - C D R 1 - FR 2 - C D R 2 - FR 3 - C D R 3 - FR 4 - リンカー - FR 1 a - C D R 1 a - FR 2 a - C D R 2 a - FR 3 a - C D R 3 a - FR 4 a、又は FR 1 a - C D R 1 a - FR 2 a - C D R 2 a - FR 3 a - C D R 3 a - FR 4 a - FR 1 - C D R 1 - FR 2 - C D R 2 - FR 3 - C D R 3 - FR 4 の形式である。

40

【0182】

本明細書で定義されるように、リンカーは、化学物質、1 又は複数のアミノ酸、又は 2 つのシステイン残基間に形成されたジスルフィド結合であり得る。好ましい実施形態では、リンカーは 1 又は複数のアミノ酸残基からなる。

【0183】

より好ましくは、P S M A を結合させるための抗体は、（N 末端から C 末端の順又は C

50

末端からN末端の順で) 配列番号4又は配列番号20、及び／又は配列番号36のアミノ酸配列から本質的になるか又はそのアミノ酸配列からなる抗原結合部位を含む。

【0184】

他の実施形態では、PSMAに特異的に結合する抗体は、

(i) 配列番号1、配列番号17、又は配列番号244に示される配列と約80%以上、約85%以上、約90%以上、約92%以上、約95%以上、約97%以上、約99%以上同一である配列を含む相補性決定領域(CDR)1、配列番号2又は配列番号18に示される配列と約80%以上、約85%以上、約90%以上、約92%以上、約95%以上、約97%以上、約99%以上同一である配列を含むCDR2、及び配列番号3又は配列番号19に示される配列と約80%以上、約85%以上、約90%以上、約92%以上、約95%以上、約97%以上、約99%以上同一である配列を含むCDR3を含むVH、

10

(ii) 配列番号4、配列番号20、又は配列番号245に示される配列と約95%以上、約96%以上、約97%以上、約98%以上、又は約99%以上同一である配列を含むVH、

(iii) 配列番号33に示される配列と約80%以上、約85%以上、約90%以上、約92%以上、約95%以上、約97%以上、約99%以上同一である配列を含むCDR1、配列番号34に示される配列と約80%以上、約85%以上、約90%以上、約92%以上、約95%以上、約97%以上、約99%以上同一である配列を含むCDR2、及び配列番号35に示される配列と約80%以上、約85%以上、約90%以上、約92%以上、約95%以上、約97%以上、約99%以上同一である配列を含むCDR3を含むVL、

20

(iv) 配列番号36又は配列番号246に示される配列と約95%以上同一である配列を含むVL、

(v) 配列番号1、配列番号17、又は配列番号244に示される配列を含むCDR1、配列番号2又は配列番号18に示される配列を含むCDR2、及び配列番号3又は配列番号19に示される配列を含むCDR3を含むVH、

(vi) 配列番号4、配列番号20、又は配列番号245に示される配列を含むVH、

(vii) 配列番号33に示される配列を含むCDR1、配列番号34に示される配列を含むCDR2、及び配列番号45に示される配列を含むCDR3を含むVL、

30

(viii) 配列番号36又は配列番号246に示される配列を含むVL、

(ix) 配列番号1又は配列番号17に示される配列を含むCDR1、配列番号2又は配列番号18に示される配列を含むCDR2、及び配列番号3又は配列番号19に示される配列を含むCDR3を含むVH、並びに配列番号33に示される配列を含むCDR1、配列番号34に示される配列を含むCDR2、及び配列番号35に示される配列を含むCDR3とを含むVL、又は

(x) 配列番号4、配列番号20、又は配列番号245に示される配列を含むVH、及び配列番号36又は配列番号246に示される配列を含むVL、

のうちの少なく1つを含む。

【0185】

好ましい実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号244、配列番号18、及び配列番号19に示されるアミノ酸配列を有する重鎖CDR、及び配列番号33、配列番号34、及び配列番号35に示される軽鎖CDRを含む。

40

【0186】

さらに好ましい実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号1、配列番号18、及び配列番号19に示されるアミノ酸配列を有する重鎖CDR、及び配列番号33、配列番号34、及び配列番号35に示される軽鎖CDRを含む。

【0187】

特定の実施形態では、重鎖定常領域は、His310及びHis435の両方にアミノ酸置換を含む。抗体はまた、定常重鎖領域のSer228及びLeu235と同等の残基

50

にアミノ酸置換を含み得る。

【0188】

任意の実施形態では、抗体は、配列番号235～配列番号237のいずれか1つに記載のアミノ酸配列を含む重鎖定常領域を含み、好ましくは、重鎖定常領域は、配列番号236に記載の配列を含む。

【0189】

さらに他の実施形態では、抗体の重鎖は、配列番号239～配列番号242のいずれか1つに示される配列、好ましくは配列番号239に示される配列、より好ましくは配列番号245に示される配列を含む。

【0190】

さらに、好ましい実施形態では、抗体の軽鎖定常領域は、配列番号238に示される配列を含む。より好ましくは、抗体は、配列番号243に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。最も好ましくは、抗体は、配列番号246に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0191】

特に好ましい実施形態では、抗体は、配列番号239に示されるアミノ酸配列、及び配列番号243に示される配列を含む。

【0192】

他の腫瘍関連抗原又は腫瘍特異的抗原に結合するための抗体

本発明の任意の態様によれば、放射免疫複合体は、治療を必要とするがんによって発現される抗原に結合するための抗体又はその断片を含むことが理解されるであろう。任意の所与のがんの治療に使用するのに適した抗体を同定することは、十分に当業者の理解の範囲内である。

【0193】

本発明の文脈において、「腫瘍抗原」又は「過剰増殖性障害抗原」又は「過剰増殖性障害関連抗原」は、がんなどの特定の過剰増殖性障害に共通の抗原を指す。本明細書で論じられる抗原は、単なる例として含まれる。そのリストは排他的であることを意図するものではなく、他の例は当業者にはすぐにわかるであろう。

【0194】

腫瘍抗原は、免疫応答（特に、T細胞媒介性免疫応答）を誘発する腫瘍細胞によって産生されるタンパク質である。本発明の抗原結合部分の選択は、治療されるがんの特定の種類に依存し、腫瘍抗原は当技術分野で周知であり、例えば、神経膠腫関連抗原、がん胎児性抗原（CEA）、 β -ヒト絨毛性ゴナドトロピン、アルファフェトプロテイン（AFP）、レクチン反応性AFP、チログロブリン、RAGE-1、MN-CAIX、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素、RU1、RU2（AS）、腸カルボキシエステラーゼ、mut h s p 7 0 - 2、M-CSF、プロスターゼ、前立腺特異的抗原（PSA）、PAP、N Y - E S O - 1、L A G E - 1 a、p 5 3、プロステイン、PSMA、Her 2 / neu、サバイビン及びテロメラーゼ、前立腺癌腫瘍抗原-1（PCTA-1）、MAGE、ELF2M、好中球エラスターゼ、エフリンB2、CD22、インスリン成長因子（IGF）-I、IGF-II、IGF-I受容体、及びメソテリンが挙げられる。

【0195】

ある実施形態では、腫瘍抗原は、悪性腫瘍に関連する1又は複数の抗原性がんエпитープを含む。悪性腫瘍は、免疫攻撃の標的抗原として働くことができるいくつかのタンパク質を発現する。これらの分子としては、組織特異的抗原、例えば、メラノーマにおけるMART-1、チロシナーゼ及びGP 100、並びに前立腺がんにおける前立腺酸性ホスファターゼ（PAP）及び前立腺特異的抗原（PSA）が挙げられるが、これらに限定されない。他の標的分子は、がん遺伝子HER-2 / Neu / ErbB-2などの形質転換関連分子の群に属する。標的抗原のさらに別の群は、がん胎児性抗原（CEA）などのがん胎児性抗原である。B細胞リンパ腫では、腫瘍特異的イディオタイプ免疫グロブリンは、個々の腫瘍に固有の真に腫瘍特異的な免疫グロブリン抗原を構成する。CD19、CD

10

20

30

40

50

20及びCD37などのB細胞分化抗原は、B細胞リンパ腫における標的抗原の他の候補である。

【0196】

本発明で言及される腫瘍抗原の種類はまた、腫瘍特異的抗原(TSA)又は腫瘍関連抗原(TAA)であり得る。TSAは腫瘍細胞に固有であり、体内の他の細胞には存在しない。TAA関連抗原は腫瘍細胞に固有のものではなく、代わりに、抗原に対する免疫寛容の状態を誘導できない条件下で正常細胞上にも発現される。腫瘍上の抗原の発現は、免疫系が抗原に応答することを可能にする条件下で起こり得る。TAAは、免疫系が未熟で応答することができない胎児生育期に正常細胞上に発現される抗原であり得、又はそれは、正常細胞上には通常極めて低レベルで存在するが、腫瘍細胞上でははるかに高レベルで発現される抗原であり得る。

10

【0197】

TSA又はTAA抗原の非限定的な例としては、MART-1/MelanA(MART-1)、gp100(Pmel17)、チロシナーゼ、TRP-1、TRP-2、及び腫瘍特異的多系統抗原(例えば、MAGE-1、MAGE-3、BAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15)などの分化抗原；CEAなどの過剰発現胚性抗原；p53、Ras、HER-2/neuなどの過剰発現がん遺伝子及び変異腫瘍抑制遺伝子；BCR-ABL、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RARなどの染色体転座から生じる固有の腫瘍抗原、；並びに、エプスタイン・バーウイルス抗原EBVA、及びヒトパピローマウイルス(HPV)抗原E6及びE7などのウイルス抗原が挙げられる。他の大きなタンパク質系抗原としては、TSP-180、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、RAGE、NY-ESO、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72、CA19-9、CA72-4、CAM17.1、NuMa、K-ras、ベータ-カテニン、CDK4、Mum-1、p15、p16、43-9F、5T4、791Tgp72、アルファ-フェトプロテム、ベータ-HCG、BCA225、BTAA、CA125、CA15-3、CA27.2、9\BCAA、CA195、CA242、CA-50、CAM43、CD68、P1、CO-029、FGF-5、G250、Ga733、EpCAM、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB/70K、NY-CO-1、RCA S1、SDCCAG16、TA-90、Mac-2結合タンパク質、シクロフィリンC関連タンパク質、TAAL6、TAG72、TLP、及びTPSが挙げられる。

20

30

【0198】

他の実施形態では、放射免疫複合体に使用するための抗体は、抗体の血清半減期を減少させるように修飾されていてもよい。これは、国際公開第2021/000017号に記載されているように、FcRn結合親和性が低下するように抗体を修飾することによって達成することができる。

【0199】

特定の好ましい実施形態では、1又は複数のアミノ酸置換は、IgGの残基His310、His433、His435、His436、又はIle253のうちの1又は複数であり得る。好ましくは、アミノ酸置換は、重鎖定常領域において、His310位又はHis435位に置換を含む。より好ましくは、FcRnに対する抗体の親和性を低下させるアミノ酸置換は、His310及びHis435の両方である。

40

【0200】

特定の実施形態では、修飾抗体は、1又は複数のFc-ガンマ受容体に結合する能力を保持し、したがって、特定の実施形態では、修飾抗体は、エフェクター応答(ADCCを含む)を刺激する能力を保持している。

【0201】

代替的な実施形態では、FcRn受容体に対する親和性を低下させる1又は複数のアミノ酸修飾はまた、Fcガンマ受容体に対する親和性も低下させる。修飾抗体は、クラスIgGの野生型抗体と比較して1又は複数のアミノ酸置換をさらに含み得、アミノ酸置換は

50

、1又は複数のFcガンマ受容体に対する抗体の親和性をさらに低下させる。

【0202】

他の実施形態では、修飾抗体は、クラスIgGの野生型抗体と比較して1又は複数のアミノ酸置換をさらに含み、アミノ酸置換は、クラスIgGの野生型抗体と比較して修飾抗体のCH1-CH2ヒンジ領域の安定性を増加させる。

【0203】

クラスIgGの未修飾抗体と比較してFcRn結合親和性が低下したクラスIgGの修飾抗体は、診断薬又は治療薬を生物学的部位に標的化するのに有用な任意の抗体であり得る。抗体は、IgG1（ヒト又はマウス）、IgG2、IgG4、マウスIgG2aなどの任意のIgGクラスであり得る。

10

【0204】

リンカー及び架橋

本発明の任意の態様では、抗体又はその断片は、放射性核種に複合体化される。放射性核種は、例えば、アミノ酸残基のハロゲン化によって、直接的又は間接的に抗体に複合体化され得る。好ましくは、放射性核種薬剤は、リンカー又はキレート剤部分を介して抗体に間接的に複合体化される。

【0205】

別の例では、抗体は、二官能性リンカー（例えば、プロモアセチル、チオール、スクシンイミドエステル、TFPエステル、マレイミド）に複合体化されるか、又は当技術分野で公知の任意のアミン若しくはチオール修飾化学を使用して複合体化される。

20

【0206】

本明細書で使用される「キレート」という用語は、2箇所以上の位置で中心金属又は放射性金属原子に結合することができる有機化合物又はその一部を指す。

【0207】

本明細書で使用される「複合体」という用語は、キレート基又はその金属錯体、リンカー基を含み、任意に、治療部分、標的化部分、又は架橋基を含む分子を指す。

【0208】

適切なキレート化部分の例としては、DOTA（1，4，7，10-テトラアザシクロドデカン-1，4，7，10四酢酸）、DOTMA（1R，4R，7R，10R）-α，α'，α''，α'''-テトラメチル-1，4，7，10-テトラアザシクロドデカン-130
4，7，10四酢酸、DOTAM（1，4，7，10-テトラキス（カルバモイルメチル）-1，4，7，10-テトラアザシクロドデカン）、DOTPA（1，4，7，10-テトラアザシクロドデカン-1，4，7，10-テトラプロピオン酸）、D03AM-酢酸（2-（4，7，10-トリス（2-アミノ-2-オキソエチル）-1，4，7，10-テトラアザシクロドデカン-1-イル）酢酸）、DOTA-GA無水物（2，2'，2''，2'''-（10-（2，6-ジオキソテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル）-1，4，7，10-テトラアザシクロドデカン-1，4，7-トリイル）三酢酸、DOTP（1，4，7，10-テトラアザシクロドデカン-1，4，7，10-テトラ（メチレンホスホン酸））、DOTMP（1，4，6，10-テトラアザシクロドデカン-1，4，7，10-テトラメチレンホスホン酸、DOTA-4AMP（1，4，7，10-テトラアザシクロドデカン-1，4，7，10-テトラキス（アセトアミド-メチレンホスホン酸））、CB-TE2A（1，4，8，11-テトラアザビシクロ[6.6.2]ヘキサデカン-4，11-二酢酸）、NOTA（1，4，7-トリアザシクロノナン-1，4，7-三酢酸）、NOTP（1，4，7-トリアザシクロノナン-1，4，7-トリ（メチレンホスホン酸））、TETPA（1，4，8，11-テトラアザシクロテトラデカン-1，4，8，11-テトラプロピオン酸）、TETA（1，4，8，11-テトラアザシクロテトラデカン-1，4，8，11-四酢酸）、HEHA（1，4，7，10，13，16-ヘキサアザシクロヘキサデカン-1，4，7，10，13，16-ヘキサ酢酸）、PEPA（1，4，7，10，13-ペンタアザシクロペンタデカン-N，N'，N''，N'''，N''''，N'''''-酢酸）、H4オクタパ（N，N'-ビス（6-カルボキシ-2-ピリジルメチル）-エチ 40
50

レンジアミン-N, N'-二酢酸)、H₂dedpa (1, 2-[[6-(カルボキシ)-ピリジン-2-イル]-メチルアミノ] エタン)、H₆ホスパ (N, N'-(メチレンホスホネート)-N, N'-[6-(メトキシカルボニル)ピリジン-2-イル]-メチル-1, 2-ジアミノエタン)、TTHA (トリエチレンテトラミン-N, N, N', N', N', N', N'-ヘキサ酢酸)、DO₂P (テトラアザシクロドデカンジメタンホスホン酸)、HP-DO₃A (ヒドロキシプロピルテトラアザシクロドデカン三酢酸)、EDTA (エチレンジアミン四酢酸)、デフェロキサミン、DTPA (ジエチレントリアミン五酢酸)、DTPA-BMA (ジエチレントリアミン五酢酸ビスメチルアミド)、HOPPO (八座ヒドロキシピリジノン)、又はポルフィリンが挙げられる。

【0209】

いくつかの実施形態では、放射免疫複合体は、キレート化部分の金属錯体を含む。例えば、キレート基は、マンガン、鉄、及びガドリニウムなどの金属と、本明細書で論じられる放射性同位体及び放射性核種のいずれかなどの同位体（例えば、60 keV～4,000 keVの一般エネルギー範囲の同位体）との金属キレートの組み合わせで 사용할ことができる。

【0210】

いくつかの実施形態では、放射免疫複合体は、架橋基を含む。架橋基は、共有結合によって2つ以上の分子を結合することができる反応性基である。架橋基は、リンカー及びキレート化部分を治療部分又は標的化部分に結合させるために使用され得る。架橋基はまた、リンカー及びキレート化部分をインビボで標的に結合させるために使用され得る。いくつかの実施形態では、架橋基は、アミノ反応性架橋基、メチオニン反応性架橋基、若しくはチオール反応性架橋基、又はソルターゼ媒介カップリングである。

【0211】

いくつかの実施形態では、アミノ反応性架橋基又はチオール反応性架橋基は、ヒドロキシスクシンイミドエステル、2, 3, 5, 6-テトラフルオロフェノールエステル、4-ニトロフェノールエステル又はイミデート、無水物、チオール、ジスルフィド、マレイミド、アジド、アルキン、歪みアルキン、歪みアルケン、ハロゲン、スルホネート、ハロアセチル、アミン、ヒドラジド、ジアジリン、ホスフィン、テトラジン、イソチオシアネート又はオキサジリジンなどの活性化エステルを含む。いくつかの実施形態では、ソルターゼ認識配列は、末端グリシン-グリシン-グリシン (GGG) 及び／又はLP TXGアミノ酸配列 (Xは任意のアミノ酸である) を含んでいてもよい。当業者は、架橋基の使用が本明細書に開示される特定の構築物に限定されるのではなく、他の公知の架橋基を含み得ることを理解するであろう。

【0212】

他の治療薬

任意の実施形態では、本発明の方法は、抗増殖剤、放射線増感剤、又は免疫調節剤若しくは免疫調節剤を投与する追加の工程 (iii) を含む。

【0213】

本明細書で使用される場合、「抗増殖剤」は、任意の抗がん化学療法剤を指す。「抗増殖剤」という用語は、「抗新生物剤」又は「細胞傷害剤」という用語と互換的に使用され得る。抗増殖剤は、アルキル化剤、白金剤、代謝拮抗剤、トポイソメラーゼ阻害剤、アントラサイクリン抗生物質、有糸分裂阻害剤、アロマターゼ阻害剤、チミジル酸シンターゼ阻害剤、DNAアンタゴニスト、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、ポンプ阻害剤、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ阻害剤、メタロプロテイナーゼ阻害剤、リボヌクレオシドレダクターゼ剤、TNF α アゴニスト／アンタゴニスト、エンドセリンA受容体アナトアゴニスト、キナーゼ阻害剤であり得る。

【0214】

そのような薬剤としては、有機白金誘導体、ナフトキノン誘導体及びベンゾキノン誘導体、クリソファン酸及びそのアントロキノン誘導体を挙げることができる。

【0215】

本明細書で使用される場合、本明細書で互換的に使用される「免疫制御剤」、「免疫調節剤」、又は「免疫調節」は、インターフェロン、オンカファージ、ニボルマブ、アバタセプト、ペンブロリズマブ、イピリムマブ、及びアテゾリズマブからなる群から選択されるものなどの、任意の免疫調節剤を指す。

【0216】

本明細書で使用される場合、「放射線増感剤」は、放射線療法に対するがん細胞の感受性を増加させる任意の薬剤を指す。放射線増感剤としては、5-フルオロウラシル、白金の類似体（例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン）、ゲムシタビン、EGFRアンタゴニスト（例えば、セツキシマブ、ゲフィチニブ）、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、COX-2阻害剤、bFGFアンタゴニスト、及びVEGFアンタゴニストを挙げることができるが、これらに限定されない。

10

【0217】

本明細書で使用される場合、「化学療法剤」という用語は、腫瘍増殖を阻害するのに有効な化学化合物を指す。化学療法剤の例としては、チオテパ及びシクロホスファミドなどのアルキル化剤；ブスルファン、インプロスルファン、及びピボスルファンなどのアルキルスルホネート；ベンゾドパ、カルボコン、メトレドパ、及びウレドパなどのアジリジン；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスファアルニド、及びトリメチロメラミンなどのエチレンイミン及びメチルアメラミン；アセトゲニン（特にプラタシン及びプラタシノン）；カルンプトテシン（合成類似体トポテカンを含む）；プリオスタチン；カリストアチン；CC-1065（そのアドゼレシン成類似体、カルゼレシン成類似体、及びビゼレシン合成類似体を含む）；クリプトフィシン（特にクリプトフィシン1及びクリプトフィシン8）；ドラスタチン；デュオカルマイシン（合成類似体であるKW-2189及びCBI-TMIを含む）；エレウテロピン；パンクラティスタチン；サルコジクチン；スポンジスタチン；クロラムブシル、クロマファジン、クロロホスファミド、エストラルヌスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベンピチン、フェネスチリン、プレドニムスチン、トロフォスファミド、ウラシルマスタードなどのナイトロジェンマスタード；カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチンなどのニトロソ尿素；エンジイン抗生物質（例えば、カリケアマイシン）などの抗生物質；ダイネマイシンAを含むダイネマイシン；エスペラマイシン；並びに、ネオカルジノスタチンクロモフォア、及び関連する色素タンパク質エンジインアンチバイオティッククロモフォア）、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オースラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カンニノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトレビシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ドキシソルビシン（モルホリノードキシソルビシン、シアノモルホリノードキシソルビシン、2-ピロリジンードキシソルビシン、及びデオキシドキシソルビシンなど）、エビルビシン、エソルビシン、イダニルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラルマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルビシン、ストレプトムグリニン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメックス、ジノスタチン、ゾルビシン；メトトレキサート、5-フルオロウラシル（5-FU）などの代謝拮抗剤；デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトトレキサートなどの葉酸類似体；フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンなどのプリン類似体；アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン、5-FUなどのピリミジン類似体；カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトンなどのアンドロゲン；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンなどの抗アドレナリン；フロリン酸などの葉酸補充剤；アセグラトン；アルドホスファルニドグリコシド；アミノレブリン酸；アムサクリン；ベストラブシル；ピサントレン；エダトラキサート；デフォファミン；デメコルシン；ジアジコン；エルホルニチン；酢

20

30

40

50

酸エリブチニウム；エボチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダミン；メイタンシン及びアンサミトシンなどのメイタンシノイド；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モビダモール；ニトラクリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルピシン；ポドフィリン酸；2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；PSK（登録商標）；ラゾキサニ；リゾキシニ；シゾフィラン；スピロゲンナニウム；テヌアゾン酸；トリアジコン；2, 2', 2''-トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン（特にT-2毒素、ベラクリンA、ロリジンA、及びアングジン）；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロムトール；ミトラクトール；ピポブロマン；ガシトシン；アラビノシド（「Ara-C」）；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド、例えば、パクリタキセル（TAXOL（登録商標）、Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J. に記載されている）及びドキセタキセル（TAXOTERE（登録商標）、Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France）；クロラムブシル；ゲムシタピン；6-チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；白金類似体、例えば、シスプラチン、及びカルボプラチン；ビンブラスチン；白金；エトポシド（VP-16）；イホスファミド；マイトマイシンC；ミトキサントロン；ビンクリスチン；ビノレルビン；ナベルビン；ノバントロン；テニポシド；ダウノマイシン；アミノプテリン；ゼロダ；イバンドロネート；CPT-11；トポイソメラーゼ阻害剤RFS2000；ジフルオロメチルオルニチン（DMFO）；レチノイン酸；カベシタピン；並びに、これらのいずれかの薬学的に許容される塩、酸、又は誘導体が挙げられる。腫瘍に対するホルモン作用を調節又は阻害するように作用する抗ホルモン剤、例えば、タモキシフェン、ラロキシフェン、アロマターゼ阻害4（5）-イミダゾール、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストン、及びトレミフェン（Fareston）を含む抗エストロゲン、及び、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、ロイプロリド、及びゴセレリンなどの抗アンドロゲン剤、；並びに、これらのいずれかの薬学的に許容される塩、酸、又は誘導体もこの定義に含まれる。

10

20

30

40

50

【0218】

任意の態様において、本方法は、免疫調節剤を投与する追加の工程を含む。免疫調節剤は、免疫チェックポイント調節剤、好ましくはPD-1、PD-L1、及びCTLA-4の阻害剤、又は本明細書に記載の任意の他の免疫チェックポイント阻害剤から選択されるものであり得る。

【0219】

任意に、免疫チェックポイント阻害剤は、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、セミプリマブ、スパルタリズマブ、カンレリズマブ、シンチリマブ、チスレリズマブ、トリパリマブ、ドスタリマブ、INCMGA00012、AMP-224、及びAMP-514から選択されるPD-1の阻害剤である。

【0220】

任意に、免疫チェックポイント阻害剤は、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、KN035、CK-301、AUNP12、CA-170、及びBMS-986189から選択されるPD-L1の阻害剤である。

【0221】

免疫チェックポイント阻害剤は、イピリムマブ及びトレメリムマブから選択されるCTLA-4の阻害剤であり得る。

【0222】

治療されるべき適応症

本発明は、異常な細胞機能の特徴とする疾患又は状態を治療する方法に関する。通常、そのような疾患及び状態にはがんが含まれるが、異常な細胞増殖を特徴とする他の増殖状態も含まれ得ることが理解されるであろう。

【0223】

本明細書で使用される場合、「がん」という用語は、細胞の制御されない分裂から生じ

る悪性増殖又は腫瘍を指す。「がん」という用語は、原発腫瘍及び転移性腫瘍を含み、通常、腫瘍、新生物、癌腫、肉腫、白血病、及びリンパ腫などの悪性新生物細胞の増殖によって引き起こされる任意の疾患を指す。「固形腫瘍がん」は、異常な組織塊を含むがん、例えば、肉腫、癌腫、及びリンパ腫である。本明細書で互換的に使用される「血液がん」又は「液体がん」は、体液中に存在するがん、例えば、リンパ腫及び白血病である。

【0224】

本明細書の任意の実施形態では、がんは転移性がんであり得る。

【0225】

本発明の方法に従って治療され得るがんの例としては、前新生物疾患及び新生物疾患が挙げられる。広範な例としては、乳房腫瘍、結腸直腸腫瘍、腺癌、中皮腫、膀胱腫瘍、前立腺腫瘍、生殖細胞腫瘍、肝癌／胆管腫瘍、癌腫、神経内分泌腫瘍、下垂体新生物、小20円形細胞腫瘍、扁平上皮がん、黒色腫、非定型線維黄色腫、セミノーマ、非セミノーマ、間質性レイディッヒ細胞腫瘍、セルトリ細胞腫瘍、皮膚腫瘍、腎腫瘍、精巣腫瘍、脳腫瘍、卵巣腫瘍、胃腫瘍、口腔腫瘍、膀胱腫瘍、骨腫瘍、子宮頸部腫瘍、食道腫瘍、喉頭腫瘍、肝臓腫瘍、肺腫瘍、膣腫瘍、及びウィルムス腫瘍が挙げられる。

【0226】

さらに、がんは、これらに限定するものではないが、具体的には以下の組織型、すなわち、新生物、悪性；癌腫；癌腫、未分化；巨細胞癌及び紡錘細胞癌；小細胞癌；乳頭状癌；扁平上皮癌；リンパ上皮癌；基底細胞癌；毛母腫性癌腫；移行細胞癌；乳頭状移行細胞癌；腺癌；ガストリノーマ、悪性；胆管癌；肝細胞癌；混合型肝細胞癌及び胆管癌；骨梁腺癌；腺様嚢胞癌；腺腫性ポリープにおける腺癌；腺癌、家族性大腸ポリポーシス；固形癌；カルチノイド腫瘍、悪性；分枝肺腺癌；乳頭状腺癌；色素嫌性癌腫；好酸球癌；好酸球腺癌；好塩基球癌；明細胞腺癌；顆粒細胞癌；濾胞腺癌；乳頭腺癌及び濾胞腺癌；非被包性硬化性癌；副腎皮質癌；子宮内膜癌；皮膚付属器癌；アポクリン腺癌；脂腺癌；耳垢腺癌；粘膜表皮癌；嚢胞腺癌；乳頭状嚢胞腺癌；乳頭状漿液性嚢胞腺癌；粘液性嚢胞腺癌；粘液性腺癌；印環細胞癌；浸潤性乳管癌；髄様癌；小葉癌；炎症性癌腫；パジェット病、乳房腺房細胞癌；腺扁平上皮癌；扁平上皮化生を伴う腺癌；悪性胸腺腫；悪性卵巣間質腫瘍；悪性髄膜腫；悪性顆粒膜細胞腫瘍；及び悪性芽細胞腫；セルトリ細胞癌；悪性レイディッヒ細胞腫；悪性脂質細胞腫；悪性傍神経節腫；悪性乳房外傍神経節腫；褐色細胞腫；グロムス肉腫；悪性黒色腫；無色素性黒色腫；表在拡大型黒色腫；巨大色素性母斑における悪性黒色腫；上皮様細胞メラノーマ；悪性青色母斑；肉腫；線維肉腫；悪性線維性組織球腫；粘液肉腫；脂肪肉腫；平滑筋肉腫；横紋筋肉腫；胎児横紋筋肉腫；肺胞横紋筋肉腫；間質肉腫；悪性混合腫瘍；ミューラー管混合腫瘍；腎芽細胞腫；肝芽腫；癌肉腫；悪性間葉腫；悪性ブレンナー腫瘍；悪性葉状腫瘍；滑膜肉腫；悪性中皮腫；未分化胚細胞腫；胚性癌腫；悪性奇形腫；悪性卵巣ストロマ；絨毛癌；悪性中腎腫；ヘマンギオ肉腫；悪性血管内皮腫；カボジ肉腫；悪性血管周囲細胞腫；リンパ管肉腫；骨肉腫；傍皮質性骨肉腫；軟骨肉腫；悪性軟骨芽細胞腫；間葉性軟骨肉腫；骨の巨細胞腫瘍；ユーイング肉腫；悪性歯原性腫瘍；エナメル芽細胞性歯肉腫；悪性エナメル芽腫；エナメル芽細胞線維肉腫；悪性松果体腫；脊索腫；悪性神経膠腫；上衣腫；星状細胞腫；原形質性星状細胞腫；線維性星細胞腫；星状芽細胞腫；神経膠芽腫；乏突起神経膠腫；乏突起膠芽細胞腫；原始神経外胚葉性腫瘍；小脳肉腫；神経節芽細胞腫；神経芽細胞腫；網膜芽細胞腫；嗅覚神経原性腫瘍；悪性髄膜腫；神経線維肉腫；悪性神経鞘腫；悪性顆粒状細胞腫瘍；悪性リンパ腫；ホジキン病；ホジキンリンパ腫；側肉芽腫；悪性リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫；びまん性大細胞悪性リンパ腫；濾胞性悪性リンパ腫；菌状息肉症；他の特定の非ホジキンリンパ腫；悪性組織球増殖症；多発性骨髄腫；肥満細胞肉腫；免疫増殖性小腸疾患；白血病；リンパ性白血病；形質細胞性白血病；赤白血病；リンパ肉腫細胞白血病；骨髄性白血病；好塩基球性白血病；好酸球性白血病；単球性白血病；肥満細胞白血病；巨核芽球性白血病；骨髄性肉腫；及び有毛細胞白血病であってもよい。

【0227】

特定の実施形態では、がんは腎臓癌である。本明細書で使用される場合、「腎臓癌」、

10

20

30

40

50

「腎癌」、又は「腎細胞癌」という用語は、腎臓から生じた癌のことを指す。本明細書で使用される「腎細胞がん」又は「腎細胞癌」(RCC)という用語は、近位曲尿細管の内層に由来する癌を指す。より具体的には、RCCは、いくつかの比較的一般的な組織学的サブタイプ、すなわち、淡明細胞型腎細胞癌、乳頭状(色素性)、色素嫌性、集合管癌、及び髓様癌を包含する。淡明細胞型腎細胞癌(ccRCC)は、RCCの最も一般的なサブタイプである。特定の実施形態では、癌は転移性腎細胞癌である。

【0228】

好ましい実施形態では、がんは、CAIXの発現を特徴とするがんである。CAIXの発現を特徴とするがんは、淡明細胞型腎細胞がん、頭頸部がん、子宮頸がん、膵臓がん、非小細胞肺がん、胃食道がん、及び肝細胞がんであってもよいが、これらに限定されると解釈されるべきではない。特に好ましい実施形態では、CAIXの発現を特徴とするがんは、淡明細胞型腎がん、任意に、転移性腎細胞がんである。そのような実施形態では、がんの治療に使用するための放射線治療薬は、CAIXに結合するための抗体、好ましくは本明細書に記載の抗体を含み、最も好ましくは、抗体はベータ放出放射性リガンドに複合体化されている。

10

【0229】

特定の実施形態では、がんは前立腺がんである。本明細書で使用される場合、「前立腺がん」という用語は、前立腺から生じたがんを指す。特定の実施形態では、がんは転移性前立腺がんである。特定の実施形態では、がんは、転移性去勢抵抗性前立腺がん(mCRPC)である。

20

【0230】

特定の実施形態では、がんは、PSMAの発現を特徴とし、前立腺がん、膀胱がん、精巣胚がん、神経内分泌がん、腎細胞癌、及び乳がんから選択されてもよい。特に好ましい実施形態では、PSMAの発現を特徴とするがんは、前立腺がん、任意に、転移性前立腺がん、例えば、転移性去勢抵抗性前立腺がんである。そのような実施形態では、がんの治療に使用するための放射線治療薬は、PSMAに結合するための抗体、好ましくは本明細書に記載の抗体を含み、最も好ましくは、抗体はベータ放出放射性リガンドに複合体化されている。

【0231】

任意の実施形態では、組み合わせによって治療されることになるがんは、最も好ましくは、そのがん細胞がDNA-PK、それぞれのDNA-PKAcSの触媒サブユニットを発現するがん、又は異なるように発現し、そのがん細胞がDNA-PK、それぞれのDNA-PKAcS活性を示すがんである。

30

【0232】

他の疾患及び状態には、様々な炎症状態が含まれる。例としては、増殖性成分を挙げることができる。具体的な例としては、ざ瘡、狭心症、関節炎、誤嚥性肺炎、疾患、膿胸、胃腸炎、炎症、腸インフルエンザ、膝、壊死性腸炎、骨盤内炎症性疾患、咽頭炎、PID、胸膜炎、喉の痛み、赤み、発赤、咽頭痛、胃インフルエンザ及び尿路感染症、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、慢性炎症性脱髄性多発神経炎又は慢性炎症性脱髄性多発根神経炎が挙げられる。

40

【0233】

治療方法及び投与方法

いくつかの開示される方法では、治療(例えば、治療剤を含む)が対象に施される。いくつかの実施形態では、対象は、哺乳動物、例えば、ヒトである。

【0234】

いくつかの実施形態では、対象は、がんを有するか、又はがんを発症するリスクがある。例えば、対象は、がんと診断されている場合がある。がんは、原発性がん又は転移性がんであり得る。対象は、例えば、リンパ節浸潤を有しているか又は有していない、転移を有しているか又は有していない、ステージI、ステージII、ステージIII、又はステージIVの任意のステージのがんを有していてもよい。提供される組成物は、がんのさら

50

なる増殖を予防又は低減し、及び／又はがんを改善（例えば、転移を予防又は軽減）し得る。いくつかの実施形態では、対象はがんを有さないが、例えば、環境曝露、1又は複数の遺伝子変異又は変異体の存在、家族歴などの1又は複数の危険因子の存在のために、がんを発症するリスクがあると判定されている。いくつかの実施形態では、対象はがんと診断されていない。

【0235】

いくつかの実施形態では、がんは固形腫瘍である。固形腫瘍がんは、乳がん、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、膵臓がん、頭頸部がん、前立腺がん、結腸直腸がん、肉腫、副腎皮質がん、神経内分泌がん、ユーイング肉腫、多発性骨髄腫、又は急性骨髄性白血病であってもよい。

【0236】

好ましい実施形態では、固形腫瘍がんは、CAIXの発現を特徴とする固形腫瘍がん、例えば、淡明細胞型腎細胞がん、頭頸部がん、子宮頸がん、膵臓がん、非小細胞肺がん、胃食道がん、及び肝細胞がんであってもよい。特に好ましい実施形態では、CAIXの発現を特徴とするがんは、淡明細胞型腎細胞がんである。

【0237】

さらに好ましい実施形態では、がんは、PSMAの発現を特徴とするがん、例えば、前立腺がん、膀胱がん、精巣胚がん、神経内分泌がん、腎細胞癌、及び乳がんであってもよい。特定の実施形態では、がんは転移性前立腺がんである。特定の実施形態では、がんは、転移性去勢抵抗性前立腺がん（mCRPC）である。

【0238】

いくつかの実施形態では、がんは非固形（例えば、液体（例えば、血液））がんである。

【0239】

本明細書で使用される薬剤（例えば、前述の複合体のいずれか）の「有効量」という用語は、臨床結果などの有益な又は所望の結果をもたらすのに十分な量であり、したがって「有効量」は、それが適用される状況によって異なる。

【0240】

本明細書で使用される場合、「組み合わせて投与される」、「併用投与」、又は「同時投与される」という用語は、2つ以上の薬剤が同時に、又は患者に対する各薬剤の効果が重複し得る間隔内で対象に投与されることを意味する。したがって、組み合わせて投与される2つ以上の薬剤を一緒に投与する必要はない。いくつかの実施形態では、それらは互いに、90日以内（例えば、80日以内、70日以内、60日以内、50日以内、40日以内、30日以内、20日以内、10日以内、5日以内、4日以内、3日以内、2日以内、又は1日以内）、28日以内（例えば、14日以内、7日以内、6日以内、5日以内、4日以内、3日以内、2日、又は1日以内、24時間以内（例えば、12時間以内、6時間以内、5時間以内、4時間以内、3時間以内、2時間以内、又は1時間以内、あるいは約60分以内、約30分以内、約15分以内、約10分以内、約5分以内、又は約1分以内）に投与される。いくつかの実施形態では、薬剤の投与は、組み合わせ効果が達成されるように、互いに十分に近い間隔を空けてなされる。

【0241】

好ましい実施形態では、放射免疫療法剤は、DNA-PKiの投与前に投与される。好ましくは、DNA-PKiは、放射免疫療法剤から28日（例えば、14日、7日、6日、5日、4日、3日、2日、又は1日）以内、最も好ましくは放射免疫療法剤から1日以内、2日以内、3日以内、4日以内、又は5日以内、特に放射免疫療法剤から1日以内に投与される。

【0242】

本明細書で使用される場合、対象に薬剤を「投与する」ことは、対象の細胞を薬剤と接触させることを含む。

【0243】

10

20

30

40

50

本開示は、各治療薬の量が、それ自体で治療上有効であってもよい、又はそれ自体で治療上有効でなくてもよい、併用療法を提供する。例えば、第1の療法及び第2の療法を、障害（例えば、がん）を治療又は改善するために全体で有効な量で施すことを含む方法が提供される。いくつかの実施形態では、第1の療法及び第2の療法の少なくとも1つは、低有効用量で対象に施される。いくつかの実施形態では、第1の療法及び第2の療法の両方が低有効用量で施される。

【0244】

薬剤（例えば、治療剤）と組み合わせて用語として使用される場合の「低有効用量」という用語は、本発明の併用療法において治療的に有効であり、その薬剤が参照実験において単独療法として又は他の治療ガイドンスによって使用される場合に治療的に有効であると決定されている用量よりも低い薬剤の投与量を指す。

10

【0245】

いくつかの実施形態では、第1の療法は放射免疫複合体を含み、第2の療法はDNA-PK阻害剤（DNA-PKi）を含む。

【0246】

いくつかの実施形態では、第1の治療はDNA-PKiを含み、第2の治療は放射免疫複合体を含む。

【0247】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される治療的組み合わせは、障害及びその合併症の症状を治療又は少なくとも部分的に停止させるのに十分な方式（例えば、投与量及びタイミング）で対象に投与される。単一の治療（「単剤療法」）の文脈では、この目的を達成するのに十分な量は、疾患又は病状に関連する少なくとも1つの症状を実質的に改善するのに十分な化合物の量である「治療有効量」として定義される。「治療有効量」は、通常、治療薬に応じて異なる。既知の治療薬の場合、関連する治療有効量は、当業者に知られているか、又は当業者が容易に決定することができる。

20

【0248】

例えば、がんの治療において、疾患又は状態の任意の症状を減少させる、予防する、遅延させる、抑制する、又は停止させる薬剤又は化合物が治療上有効であろう。薬剤又は化合物の治療有効量とは、疾患又は状態の治療が要求されるものではなく、疾患又は状態の発症が遅延され、妨げられ、若しくは防止され、又は疾患若しくは状態の症状が改善され、又は疾患若しくは状態の期間が変更され、又は例えば、個体において重症度が低下し、若しくは回復が加速されるように、疾患又は状態の治療を提供するものである。例えば、治療は、がんを退行させるか、がんの増殖を停止させるか又は遅延させる場合、治療的に有効であり得る。

30

【0249】

これらの使用に有効な投薬レジメン（例えば、各治療薬の量、治療薬の相対的なタイミングなど）は、疾患又は状態の重症度並びに対象の体重及び全身状態によって異なり得る。例えば、当業者は、哺乳動物（例えば、ヒト）に適用される治療剤を含む特定の組成物の治療有効量を、哺乳動物の年齢、体重、及び状態の個体差を考慮して決定することができる。

40

【0250】

当業者は、治療有効量及び／又は最適量を経験的に決定することもできる。したがって、当業者は、低有効用量を決定することもできる。

【0251】

組成物（例えば、治療剤を含む医薬組成物）の単回投与又は複数回投与は、治療医によって選択される用量レベル及びパターンで行うことができる。用量及び投与スケジュールは、対象の疾患又は状態の重症度に基づいて決定及び調整することができ、一般に臨床医によって実施される方法又は本明細書に記載される方法に従って治療の過程をモニタリングすることができる。

【0252】

50

いくつかの実施形態では、組成物（放射免疫複合体を含む組成物など）は、放射線治療計画又は診断目的で投与される。放射線治療計画又は診断目的のために投与される場合、組成物は、診断有効用量及び／又は治療有効用量を決定するのに有効な量で対象に投与されてもよい。

【0253】

いくつかの実施形態では、開示される放射免疫複合体又はその組成物（例えば、医薬組成物）の第1の用量を、放射線治療計画に有効な量で投与し、続いて、本明細書に開示される複合体及び別の治療薬を含む併用療法を施す。

【0254】

開示された併用療法方法では、第1の療法及び第2の療法は、対象に順次投与又は同時投与されてもよい。例えば、第1の治療薬を含む第1の組成物及び第2の治療薬を含む第2の組成物は、対象に順次投与又は同時投与されてもよい。別法として又はこれに加えて、第1の治療剤と第2の治療剤との組み合わせを含む組成物を対象に投与してもよい。

【0255】

いくつかの実施形態では、放射免疫複合体は単回用量で投与される。いくつかの実施形態では、放射免疫複合体は複数回投与される。放射免疫複合体が複数回投与される場合、各投与の用量は同じであっても異なってもよい。

【0256】

いくつかの実施形態では、DNA-PK ι は単回用量で投与される。いくつかの実施形態では、DNA-PK ι は、1回より多く、例えば、2回以上、3回以上など投与される。いくつかの実施形態では、DNA-PK ι は、規則的スケジュール又は半規則的スケジュールに従って複数回、例えば、おおよそ2週間に1回、1週間に1回、1週間に2回、1週間に3回、又は1週間に3回超投与される。DNA-PK ι が複数回投与される場合、各投与の用量は同じであっても異なってもよい。例えば、DNA-PK ι は、初期用量で投与されてもよく、次いで、後続のDNA-PK ι の用量は、初期用量より多くても少なくてもよい。

【0257】

いくつかの実施形態では、DNA-PK ι の第1の用量は、放射免疫複合体の第1の用量と同時に投与される。いくつかの実施形態では、DNA-PK ι の第1の服用量は、放射免疫複合体の第1の用量の前に投与される。いくつかの実施形態では、DNA-PK ι の第1の服用量は、放射免疫複合体の第1の用量の後に投与される。いくつかの実施形態では、後続の用量のDNA-PK ι が投与される。

【0258】

いくつかの実施形態では、放射免疫複合体（又はその組成物）及びDNA-PK ι s（又はその組成物）は、互いに28日以内（例えば、14日以内、7日以内、6日以内、5日以内、4日以内、3日以内、2日以内、又は1日以内）に投与される。様々な実施形態では、DNA-PK ι は、放射免疫複合体と同時に投与される。

【0259】

いくつかの実施形態では、放射免疫複合体（又はその組成物）及びDNA-PK ι s（又はその組成物）は、互いに90日以内（例えば、80日以内、70日以内、60日以内、50日以内、40日以内、30日以内、20日以内、10日以内、5日以内、4日以内、3日以内、2日以内、又は1日以内）に投与される。最も好ましくは、DNA-PK ι は、放射免疫複合体から、1日以内、2日以内、3日以内、4日以内、又は5日以内、特に、少なくとも1日以内に投与される。

【0260】

様々な実施形態では、DNA-PK ι は、放射免疫複合体の最初の投与後に複数回投与される。例えば、DNA-PK ι は、治療の過程を通して毎日投与されてもよい。例えば、DNA-PK ι は、治療レジメンの期間にわたって、7日間以上、10日間以上、14日間以上、21日間、28日間以上、又はそれを超える期間、毎日投与されてもよい。

【0261】

例えば、特に好ましい治療プロトコルによれば、患者は、本明細書に記載されるように、治療計画の1日目に放射免疫療法剤を投与される。2日目には、DNA-PKi、好ましくはM3814による治療を開始し、ここで、DNA-PKiは、治療レジメンの過程において毎日投与される。治療レジメンは、初回用量の放射免疫療法の投与後、例えば、約7日間以上、約14日間以上、約21日間以上、約28日間以上、約35日間以上、約42日間以上、又はそれを超える期間の1回又は2回、またはそれ以上の後続の放射免疫療法剤の投与を含み得る。

【0262】

様々な実施形態では、治療は、血算値が正常値又はほぼ正常値への回復を可能にするため、治療サイクルの相互間にウォッシュアウト（「治療休止」）の期間を含む2回以上の治療サイクルを含み得る。そのような実施形態では、治療は、2回以上のサイクルの治療、任意に、第3サイクル又は第4サイクルを含んでいてもよく、ここで、各治療サイクルは、サイクルの初日に放射線治療薬を投与し、続いて、治療サイクルの後続の日（例えば、2日目、3日目、又は4日目に、好ましくは2日目に開始する）にDNA-PKiを投与することを含み、DNA-PKiを治療サイクルの少なくとも7日目、少なくとも14日目又は少なくとも21日目まで投与することを含む。第1の治療サイクルの終了と第2の治療サイクルの開始との間の期間（すなわち、DNA-PKi及び放射線治療薬が投与されない期間）は、7日間以上、14日間以上、21日間以上、28日間以上、35日間以上、42日間以上、又はそれを超える期間であり得る。第2の治療サイクルは、第1の治療サイクルと実質的に同じであっても同一であってもよい（例えば、第2の治療サイクルの1日目に放射線治療薬を投与し、続いてサイクルの後日にDNA-PKiを投与し、好ましくは2日目に開始し、7日間以上、14日間以上、21日間以上、又はそれを超える期間にわたって継続することを含む）。

【0263】

第2の治療サイクルは、第2の治療サイクルが、放射線治療薬の投与後により短い期間わたるDNA-PKiの投与を含むか又は放射線治療薬の投与後により長い期間にわたるDNA-PKiの投与を含み得る限りにおいて、第1の治療サイクルと異なってもよい。

【0264】

本発明の任意の態様では、分子標的放射線治療薬は、単剤療法応答に必要なレベル未満の用量レベルで投与される。これは、分子標的放射線治療薬とDNA-PKiとの間の相乗効果を示す。好ましくは、分子標的放射線治療薬は、単剤療法応答（すなわち、分子標的放射線治療薬のみの投与を含む治療）と比較して10%超、好ましくは20%超少ない放射能、好ましくは単剤療法応答と比較して20～50%少ない放射能の用量で投与される。好ましい実施形態では、放射免疫療法剤の投与量は、単剤療法として投与される場合、治療効果に必要な投与量の約50%以上である。

【0265】

例えば、放射免疫療法剤は、約500MBq/m²～約3000MBq/m²、好ましくは約800MBq/m²～約2000MBq/m²、約1000MBq/m²～約1800MBq/m²、より好ましくは約1000MBq/m²～約1500MBq/m²、最も好ましくは約1100MBq/m²～約1500MBq/m²のオーダーの放射線の線量を対象に供給するように投与することができ、特に放射線はベータ放出放射性核種（¹⁷⁷Luテチウム又は¹⁸⁸Reニウムなど）の形で供給される。

【0266】

別の例では、放射免疫療法剤は、約10mCi/m²～約80mCi/m²、約20mCi/m²～約60mCi/m²、約25mCi/m²～約70mCi/m²、約20mCi/m²～約50mCi/m²、好ましくは約25mCi/m²～約40mCi/m²のオーダーの放射線の線量を供給するように投与することができ、特に放射線はベータ放出放射性核種（¹⁷⁷Luテチウム又は¹⁸⁸Reニウムなど）の形で供給される。

【0267】

当業者は、標準的な 1.7 m^2 成人個体について上記放射線量を MBq/m^2 に変換する方法に精通しているであろう。例えば、いくつかの例では、放射免疫療法剤は、 1887 MBq （標準的な 1.7 m^2 成人個体における $1110 \text{ MBq}/\text{m}^2$ 用量に相当）、又は 2516 MBq （標準的な 1.7 m^2 成人個体における $1480 \text{ MBq}/\text{m}^2$ 用量に相当）、又は 3145 MBq （標準的な 1.7 m^2 成人個体における $1850 \text{ MBq}/\text{m}^2$ 用量に相当）で投与されるであろう。

【0268】

そのような実施形態では、DNA-PKi は、所望により毎日、 $0.02 \text{ mg} \sim 100 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重、好ましくは $0.02 \text{ mg} \sim 50 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重の用量で投与されてもよい。1日用量は、具体的には、 $0.02 \text{ mg} \sim 100 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重であってもよい。DNA-PKi は、 $50 \text{ mg} \sim 400 \text{ mg}$ 、より好ましくは $100 \text{ mg} \sim 200 \text{ mg}$ の用量で1日1回投与されてもよい。あるいは、DNA-PKi は、 $150 \text{ mg} \sim 400 \text{ mg}$ の用量で1日2回（b.i.d）投与されてもよい。

10

【0269】

DNA-PKi は、1投与単位当たり $0.01 \text{ mg} \sim 1 \text{ g}$ 、好ましくは1単位あたり $1 \text{ mg} \sim 700 \text{ mg}$ 、特に好ましくは1単位あたり $5 \text{ mg} \sim 200 \text{ mg}$ 、例えば、1単位あたり 50 mg 又は 100 mg の用量で投与されてもよい。

【0270】

特に好ましい実施形態では、DNA-PKi はM3814であり、投薬レジメンは約 $150 \text{ mg} \sim 600 \text{ mg}$ 、好ましくは $200 \text{ mg} \sim 500 \text{ mg}$ 、より好ましくは $300 \text{ mg} \sim 400 \text{ mg}$ であり、この用量は、毎日、1日2回投与される。

20

【0271】

代替的に又は最も好ましくは、分子標的放射線治療薬の前記用量に加えて、DNA-PKi は、最大耐用量レベルを下回る用量レベル、例えば、最大耐用量レベルの90%以下、85%以下、80%以下、75%以下、60%以下、65%以下、60%以下、若しくは55%以下、及び／又は併用の最大耐用量レベルの10%以上、又は20%以上、30%以上、40%以上、若しくは50%以上の用量で投与される。

【0272】

特に好ましい実施形態では、DNA-PKi はM3814であり、投薬レジメンは、以下の範囲、すなわち、 $25 \text{ mg} \sim 600 \text{ mg}$ 、 $50 \text{ mg} \sim 600 \text{ mg}$ 、 $100 \text{ mg} \sim 600 \text{ mg}$ 、 $150 \text{ mg} \sim 600 \text{ mg}$ 、 $175 \text{ mg} \sim 500 \text{ mg}$ 、 $200 \text{ mg} \sim 500 \text{ mg}$ 、 $300 \text{ mg} \sim 400 \text{ mg}$ 、 $50 \text{ mg} \sim 300 \text{ mg}$ 、 $75 \text{ mg} \sim 275 \text{ mg}$ 、 $100 \text{ mg} \sim 250 \text{ mg}$ 、又はそれらの組み合わせのうちの1つの範囲内である。特に好ましい実施形態では、前述の用量は1日1回投与されるが、有利には1日2回（b.i.d）投与されてもよい。M3814は、例えば、 75 mg 、 100 mg 、 125 mg 、 150 mg 、 175 mg 、 200 mg 、 250 mg 、 275 mg 又は 300 mg 、 350 mg 、又は 400 mg の用量で、好ましくは1日1回で投与されてもよいが、好適にはまた、b.i.dで投与されてもよく、 300 mg 以上の用量については1日2回投与が最も好ましい。

30

【0273】

本発明の1つの利点、及び放射線療法を送達するためのEBRTアプローチとの違いは、放射線治療薬を治療プロトコルで毎日欠かさずに投与する必要がないことである。したがって、本発明の任意の実施形態では、放射線治療薬は、約1週間に1回、約2週間に1回、約3週間に1回、約4週間に1回の間隔、又はより長い投与間隔で投与されてもよい。好ましい実施形態では、放射線治療薬は、7日間以上、10日間以上、14日間以上、21日間以上、若しくは28日間以上空けて2回投与され、又は、7日間以上、10日間以上、14日間以上、21日間以上、若しくは28日間以上空けて3回投与される。追加の投与が必要とされる場合があることが理解されるであろう。特定の実施形態では、放射線治療薬の単回投与だけで済む場合がある。

40

【0274】

1又は複数の薬剤（例えば、放射免疫複合体及び／又はDNA-PKi）を含む医薬組

50

成物は、開示された方法及びシステムに従って使用するために様々な薬物送達システムに製剤化することができる。適切な製剤化のために、1又は複数の生理学的に許容される賦形剤又は担体を組成物に含めることもできる。適切な製剤の例は、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA, 17th ed., 1985に見られる。薬物送達のための方法の簡単な総説については、例えば、Langer (Science 249:1527-1533, 1990)を参照されたい。

【0275】

経口投与に適したM3814を含む組成物は、参照により本明細書に組み込まれる国際公開第2018/178134号に記載されている。

【0276】

10

キット

本発明はさらに、本明細書に記載の治療方法で使用するための1又は複数の成分を含むキットを提供する。

【0277】

好ましくは、キットは、本明細書に記載されるような過形成性疾患又は新生物性疾患の治療における同時使用、別個使用、又は順次使用のための分子標的化放射線治療薬及びDNA-PK阻害剤を含む。

【0278】

キットは、2つの成分の混合物が存在する容器（例えば、ボトル）を含んでいてもよく、又はキットは、各々が2つの成分のうちの1つを含む2つの別個の容器を含んでいてもよい。

20

【0279】

配列情報

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1：本発明で使用するための P S M A 結合抗体のアミノ酸配列の概要

抗体 I D	領域	配列 番号	アミノ酸又はヌクレオチド配列
ANT4044 Variable Heavy chain (HuJ591)	HCDR1 (protein)	1	EYTIH
	HCDR2 (protein)	2	NINPNNGGTTYNQKFED
	HCDR3 (protein)	3	GWNFDY
	VH (protein)	4	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFEYTIH WVRQAPGKGLEWIGNINPNNGGTTYNQKFEDRVTI TVDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAAGWNFDYW GQGTTVTVSS
	HCDR1 (DNA)	5	GAATACACCATCCAC
	HCDR2 (DNA)	6	AACATTAATCCTAACAATGGTGGTACTACCTACAAC CAGAAGTTCGAGGAC
	HCDR3 (DNA)	7	GGTTGGAAC TTTGACTAC
	VH (DNA)	8	GAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTG AAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCA AGGCTTCTGGATACACATTCACTGAATACACCATC CACTGGGTGAGGCAGGCCCTGGAAAGGGCCTT GAGTGGATTGGAAACATTAATCCTAACAATGGTGG TACTACCTACAACCAGAAGTTCGAGGACAGAGTCA CAATCACTGTAGACAAGTCCACCAGCACAGCCTA CATGGAGCTCAGCAGCCTGAGATCTGAGGATACT GCAGTCTATTACTGTGCAGCTGGTTGGAAC TTTGA CTACTGGGGCCAAGGCACCACGGTCACCGTCTCC TCA
	HFR1 (protein)	9	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT
	HFR2 (protein)	10	WVRQAPGKGLEWIG
	HFR3 (protein)	11	RVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAA
	HFR4 (protein)	12	WGQGTTVTVSS
	HFR1 (DNA)	12	GAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTG AAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCA AGGCTTCTGGATACACATTCACT
	HFR2 (DNA)	14	TGGGTGAGGCAGGCCCTGGAAAGGGCCTTGAG TGGATTGGA

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

抗体 I D	領域	配列 番号	アミノ酸又はヌクレオチド配列
	HFR3 (DNA)	15	AGAGTCACAATCACTGTAGACAAGTCCACCAGCA CAGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGAGATCTGA GGATACTGCAGTCTATTACTGTGCAGCT
	HFR4 (DNA)	16	TGGGGCCAAGGCACCACGGTCACCGTCTCCTCA
ANT4044-A2 Variable Heavy chain	HCDR1 (protein)	17	EYTIH
	HCDR2 (protein)	18	NINPNNGGTTYNQKFED
	HCDR3 (protein)	19	YWLFDY
	VH (protein)	20	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFEYTIH WVRQAPGKGLEWIGNINPNNGGTTYNQKFEDRVTI TVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAAYWLFDYW GQGTTVTVSS
	HCDR1 (DNA)	21	GAATACACCATCCAC
	HCDR2 (DNA)	22	AACATTAATCCTAACAATGGTGGTACTACCTACAAC CAGAAGTTCGAGGAC
	HCDR3 (DNA)	23	TACTGGCTGTTCGACTAC
	VH (DNA)	24	GAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTG AAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCA AGGCTTCTGGATACACATTCACTGAATACCATC CACTGGGTGAGGCAGGCCCTGGAAGGGCCTT GAGTGGATTGGAACATTAATCCTAACAATGGTGG TACTACCTACAACCAGAAGTTCGAGGACAGAGTCA CAATCACTGTAGACAAGTCCACCAGCACAGCCTA CATGGAGCTCAGCAGCCTGAGATCTGAGGATACT GCAGTCTATTACTGTGCAGCTTACTGGCTGTTTCA CTACTGGGGCCAAGGCACCACGGTCACCGTCTCC TCA
	HFR1 (protein)	25	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT
	HFR2 (protein)	26	WVRQAPGKGLEWIG
	HFR3 (protein)	27	RVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAA
	HFR4 (protein)	28	WGQGTTVTVSS
	HFR1 (DNA)	29	GAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTG AAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCA AGGCTTCTGGATACACATTCACT

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

抗体 I D	領域	配列 番号	アミノ酸又はヌクレオチド配列
	HFR2 (DNA)	30	TGGGTGAGGCAGGCCCTGGAAAGGGCCTTGAG TGGATTGGA
	HFR3 (DNA)	31	AGAGTCACAATCACTGTAGACAAGTCCACCAGCA CAGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGAGATCTGA GGATACTGCAGTCTATTACTGTGCAGCT
	HFR4 (DNA)	32	TGGGGCCAAGGCACCACGGTCACCGTCTCCTCA
ANT4044/ ANT4044-A2 Variable Light chain	LCDR1 (protein)	33	KASQDVGTAVD
	LCDR2 (protein)	34	WASTRHT
	LCDR3 (protein)	35	QQYNSYPLT
	VL (protein)	36	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITICKASQDVGTAVDWY QQKPGQAPKLLIYWASTRHTGVPDRFSGSGSGTDFT LTISRLQPEDFAVYYCQQYNSYPLTFGQGTVKVDIK
	LCDR1 (DNA)	37	AAGGCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGAC
	LCDR2 (DNA)	38	TGGGCATCCACCCGGCACACT
	LCDR3 (DNA)	39	CAGCAATATAACAGCTATCCTCTCACG
	VL (DNA)	40	GACATTCAGATGACCCAGTCTCCCAGCACCCCTGT CCGCATCAGTAGGAGACAGGGTCACCATCACTTG CAAGGCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGAC TGGTATCAACAGAAACCAGGGCAAGCTCCTAAACT ACTGATTTACTGGGCATCCACCCGGCACACTGGA GTCCCTGATCGCTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGA CAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGCAGCCT GAAGACTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATAAC AGCTATCCTCTCACGTTCTGGCCAGGGGACCAAGG TGGATATCAAA
	LFR1 (protein)	41	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITIC
	LFR2 (protein)	42	WYQQKPGQAPKLLIY
	LFR3 (protein)	43	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLQPEDFAVYYC
	LFR4 (protein)	44	FGQGTVKVDIK
	LFR1	45	GACATTCAGATGACCCAGTCTCCCAGCACCCCTGT CCGCATCAGTAGGAGACAGGGTCACCATCACTTG

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

抗体 I D	領域	配列 番号	アミノ酸又はヌクレオチド配列
	(DNA)		C
	LFR2(DNA)	46	TGGTATCAACAGAAACCAGGGCAAGCTCCTAAACT ACTGATTTAC
	LFR3 (DNA)	47	GGAGTCCCTGATCGCTTCAGCGGCAGTGGATCTG GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGCA GCCTGAAGACTTTGCAGTTTATTACTGT
	LFR4 (DNA)	48	TTCGGCCAGGGGACCAAGGTGGATATCAAA
ANT4044/ANT4044-A2_unmodified human IgG1 heavy chain constant region	IgG1 HC (protein)	235	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
ANT4044/ANT4044-A2 modified human IgG1 heavy chain constant region	IgG1 H310A H435Q HC (protein)	236	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLAQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNQY TQKSLSLSPGK
ANT4044/ANT4044-A2_modified human IgG4 constant chain region	IgG4 S228P L235E H310A H435Q HC (protein)	237	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGKTYTCNVNHDHPSNTKVDKRVEPKYGP PCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLAQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNQY TQKSLSLGK

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

抗体 I D	領域	配列 番号	アミノ酸又はヌクレオチド配列
ANT4044/ANT4044-A2 kappa light chain constant region	Human κ LC constant region	238	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
ANT4044 RADmAb IgG1 heavy chain (HuX592r)	FcRn-null, IgG1 allotype G1m(3) H310A H435Q	239	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTEYTIH WVRQAPGKGLEWIGNINPNNGGTTYNQKFEDRVTI TVDKSTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCAAGWNFDYW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLAQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNQYTKQKSLSLSPGK
ANT4044 RADmAb IgG4 heavy chain	FcRn+FcRγ- null, IgG4 S228P L235E H310A H435Q	240	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTEYTIH WVRQAPGKGLEWIGNINPNNGGTTYNQKFEDRVTI TVDKSTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCAAGWNFDYW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPCCPAPCFEGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLAQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNQYTKQKSLSLSLGK
ANT4044-A2 RADmAb IgG1 heavy chain	FcRn-null, IgG1 H310A H435Q	241	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTEYTIH WVRQAPGKGLEWIGNINPNNGGTTYNQKFEDRVTI TVDKSTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCAAYWLFQDYW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLAQDWLNGKEYKC

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

抗体 I D	領域	配列 番号	アミノ酸又はヌクレオチド配列
			KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNQYTKQSLSLSPGK
ANT4044-A2 RADmAb IgG4 heavy chain	FcRn+FcRy-null IgG4 S228P L235E H310A H435Q	242	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTEYTIH WVRQAPGKGLEWIGNINPNNGGTTYNQKFEDRVTI TVDKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCAAYWLFDYW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVWTVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVSVLTVLAQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNQYTKQSLSLSPGK
<u>ANT4044-</u> <u>ANT4044-A2 Vk</u> <u>Light chain</u>	Vk Light chain	243	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVDWY QQKPGQAPKLLIYWASTRHTGVPDRFSGSGSGTDF TLTISRLQPEDFAVYYCQQYNSYPLTFGQGTKVDIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
Murine J591 Variable Heavy chain	HCDR1 (protein)	244	GYTFTEYTIH
Alternative J591 Variable Heavy chain	Heavy chain variable	245	EVQLVQSGPEVKKPGATVKISCKTSGYTFTEYTIHW VKQAPGKGLEWIGNINPNNGGTTYNQKFEDKATLTV DKSTD TAYMELSSLRSED TAVYYCAAGWNFDYWGQ GTLTIVSS
Alternative J591 Variable Light chain	Light chain variable sequence	246	DIQMTQSPSSLSSTSVGDRVTLTCKASQDVGTAVDW YQQKPGPSPKLLIYWASTRHTGIPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFADYYCQQYNSYPLTFGPGTKVDIK

【 0 2 8 0 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2：本発明に従って使用するための C A I X 結合抗体のアミノ酸及びヌクレオチド配列の概要

抗体 I D	領域	配列 番号	アミノ酸又はヌクレオチド配列
Girentuximab chimeric VHO Variable Heavy chain	HCDR1 (protein)	49	NYYMS
	HCDR2 (protein)	50	AINSDGGITYYLDTVKG
	HCDR3 (protein)	51	HRSGYFSMDY
	VH (protein)	52	DVKLVESGGGLVKLGSLKLSAASGFTFSNYMSW VRQTPEKRLELVAAINSDGGITYYLDTVKGRFTISRDN AKNTLYLQMSSLKSEDTALFYCARHRSGYFSMDYW GQGTSVTVSS
	HCDR1 (DNA)	53	AACTATTACATGTCT
	HCDR2 (DNA)	54	GCCATTAATAGTGATGGTGGTATCACCTACTATCTA GACACTGTGAAGGGC
	HCDR3 (DNA)	55	CACCGCTCGGGCTACTTTTCTATGGACTAC
	VH (DNA)	56	GACGTGAAGCTCGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAG TGAAGCTTGGAGGATCCCTGAACTCTCCTGTGCA GCCTCTGGATTCACTTTCAGTAACTATTACATGTCTT GGGTTCGCCAGACTCCAGAGAAGAGGCTGGAGTT GGTCGACGCCATTAATAGTGATGGTGGTATCACCTA CTATCTAGACACTGTGAAGGGCCGATTCAACATTTT AAGAGACAATGCCAAGAACACCCTGTACCTGCAAA TGAGCAGTCTGAAGTCTGAGGACACAGCCTTGTTT TACTGTGCAAGACACCGCTCGGGCTACTTTTCTAT GGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTC TCCTCA
	HFR1 (protein)	57	DVKLVESGGGLVKLGSLKLSAASGFTFS
	HFR2 (protein)	58	WVRQTPEKRLELVA
	HFR3 (protein)	59	RFTISRDNKNTLYLQMSSLKSEDTALFYCAR
	HFR4 (protein)	60	WGQGTSTVTVSS
	HFR1 (DNA)	61	GACGTGAAGCTCGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAG TGAAGCTTGGAGGATCCCTGAACTCTCCTGTGCA GCCTCTGGATTCACTTTCAGT

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

抗体 I D	領域	配列 番号	アミノ酸又はヌクレオチド配列
	HFR2 (DNA)	62	TGGGTTCGCCAGACTCCAGAGAAGAGGCTGGAGT TGGTCGCA
	HFR3 (DNA)	63	CGATTCACCATTTC AAGAGACAATGCCAAGAACAC CCTGTACCTGCAAATGAGCAGTCTGAAGTCTGAGG ACACAGCCTTGTTTTACTGTGCAAGA
	HFR4 (DNA)	64	TGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA
Girentuximab humanised VH1 Variable Heavy chain	HCDR1 (protein)	65	NYYMS
	HCDR2 (protein)	66	AINSDGGITYYLDTVKG
	HCDR3 (protein)	67	HRSGYFSMDY
	VH (protein)	68	DVKLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNYYMS WVRQAPGKGLELVA AINSDGGITYYLDTVKGRFTISR DNAKNTLYLQMSSLKSEDTALYYCARHRSGYFSMDY WGQGTSTVTVSS
	HCDR1 (DNA)	69	AACTACTACATGAGC
	HCDR2 (DNA)	70	GCCATTAAACAGTGACGGTGGCATCACCTACTACCT GGACACCGTGAAGGGC
	HCDR3 (DNA)	71	CACAGGAGCGGCTACTTCTCTATGGACTAC
	VH (DNA)	72	GACGTGAAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTG GTCAAGCCTGGAGGATCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAACTACTACATGA GCTGGGTGCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGG AGCTGGTTGCCGCCATTAAACAGTGACGGTGGCATC ACCTACTACCTGGACACCGTGAAGGGCCGATTAC CATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACACCCTGTATC TGCAAATGAGCAGCCTGAAGAGCGAGGACACGGC CCTGTATTACTGTGCGAGACACAGGAGCGGCTACT TCTCTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCAGCGT CACTGTCTCCTCA
	HFR1 (protein)	73	DVKLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS
	HFR2 (protein)	74	WVRQAPGKGLELVA
	HFR3 (protein)	75	RFTISRDNKNTLYLQMSSLKSEDTALYYCAR
	HFR4 (protein)	76	WGQGTSTVTVSS
	HFR1 (DNA)	77	GACGTGAAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTG GTCAAGCCTGGAGGATCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTACCTTCAGT

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

抗体 1 D	領域	配列 番号	アミノ酸又はヌクレオチド配列
	HFR2 (DNA)	78	TGGGTGCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAG CTGGTTGCC
	HFR3 (DNA)	79	CGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACAC CCTGTATCTGCAAATGAGCAGCCTGAAGAGCGAGG ACACGGCCCTGTATTACTGTGCGAGA
	HFR4 (DNA)	80	TGGGGCCAGGGCACCAGCGTCACTGTCTCCTCA
Girentuximab humanised VH3 Variable Heavy chain	HCDR1 (protein)	81	NYYMS
	HCDR2 (protein)	82	AINSDGGITYYLDTVKG
	HCDR3 (protein)	83	HRSGYFSMDY
	VH (protein)	84	DVKLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNYYMS WVRQAPGKGLELVAAINSDDGGITYYLDTVKGRFTISR DNAKNTLYLQMNSLRAEDTALYYCARHRSGYFSMDY WGQGTLLTVSS
	HCDR1 (DNA)	85	AACTACTACATGAGC
	HCDR2 (DNA)	86	CCATTAAACAGTGACGGTGGCATCACCTACTACCTG GACACCGTGAAGGGC
	HCDR3 (DNA)	87	CACAGGAGCGGCTACTTCTCTATGGACTAC
	VH (DNA)	88	GACGTGAAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTG GTCAAGCCTGGAGGATCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAACTACTACATGA GCTGGGTGCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGG AGCTGGTTGCCGCCATTAAACAGTGACGGTGGCATC ACCTACTACCTGGACACCGTGAAGGGCCGATTAC CATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACACCCTGTATC TGCAAATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACGGC CCTGTATTACTGTGCGAGACACAGGAGCGGCTACT TCTCTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGT CACTGTCTCCTCA
	HFR1 (protein)	89	DVKLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS
	HFR2 (protein)	90	WVRQAPGKGLELVA
	HFR3 (protein)	91	RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTALYYCAR
	HFR4 (protein)	92	WGQGTLLTVSS
	HFR1 (DNA)	93	GACGTGAAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTG GTCAAGCCTGGAGGATCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTACCTTCAGT

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

抗体 I D	領域	配列 番号	アミノ酸又はヌクレオチド配列
	HFR2 (DNA)	94	TGGGTGCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAG CTGGTTGCC
	HFR3 (DNA)	95	CGATTACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACAC CCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGGGCCGAG GACACGGCCCTGTATTACTGTGCGAGA
	HFR4 (DNA)	96	TGGGGCCAGGGCACCTGGTCACTGTCTCCTCA
Girentuximab humanised VH4 Variable Heavy chain	HCDR1 (protein)	97	NYYMS
	HCDR2 (protein)	98	AINSDGGITYYLDTVKG
	HCDR3 (protein)	99	HRSGYFSMDY
	VH (protein)	100	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNYYMS WVRQAPGKGLELVAAINSDDGGITYYLDTVKGRFTISR DNAKNTLYLQMNSLRAEDTALYYCARHRSGYFSMDY WGQGTLLTVSS
	HCDR1 (DNA)	101	AACTACTACATGAGC
	HCDR2 (DNA)	102	GCCATTAACAGTGACGGTGGCATCACCTACTACCT GGACACCGTGAAGGGC
	HCDR3 (DNA)	103	CACAGGAGCGGCTACTTCTCTATGGACTAC
	VH (DNA)	104	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTG GTCAAGCCTGGAGGATCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAACTACTACATGA GCTGGGTGCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGG AGCTGGTTGCCGCCATTAACAGTGACGGTGGCATC ACCTACTACCTGGACACCGTGAAGGGCCGATTAC CATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACACCCTGTATC TGCAAATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACGGC CCTGTATTACTGTGCGAGACACAGGAGCGGCTACT TCTCTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGT CACTGTCTCCTCA
	HFR1 (protein)	105	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS
	HFR2 (protein)	106	WVRQAPGKGLELVA
	HFR3 (protein)	107	RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTALYYCAR
	HFR4 (protein)	108	WGQGTLLTVSS
	HFR1 (DNA)	109	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTG GTCAAGCCTGGAGGATCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTACCTTCAGT

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

抗体 I D	領域	配列 番号	アミノ酸又はヌクレオチド配列
	HFR2 (DNA)	110	TGGGTGCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAG CTGGTTGCC
	HFR3 (DNA)	111	CGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACAC CCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGGGCCGAG GACACGGCCCTGTATTACTGTGCGAGA
	HFR4 (DNA)	112	TGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACTGTCTCCTCA
Girentuximab humanised VH5 Variable Heavy chain	HCDR1 (protein)	113	NYYS
	HCDR2 (protein)	114	AINSDGGITYYLDTVKG
	HCDR3 (protein)	115	HRSGYFSMDY
	VH (protein)	116	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNYYS WVRQAPGKGLEWVAIAINSDGGITYYLDTVKGRFTIS RDNANKNTLYLQMNSLRAEDTALYYCARHRSGYFSMD YWGGTGLTVSS
	HCDR1 (DNA)	117	AACTACTACATGAGC
	HCDR2 (DNA)	118	GCCATTAAACAGTGACGGTGGCATCACCTACTACCT GGACACCGTGAAGGGC
	HCDR3 (DNA)	119	CACAGGAGCGGCTACTTCTCTATGGACTAC
	VH (DNA)	120	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTG GTCAAGCCTGGAGGATCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAACTACTACATGA GCTGGGTGCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGG AGTGGGTTGCCGCCATTAAACAGTGACGGTGGCATC ACCTACTACCTGGACACCGTGAAGGGCCGATTAC CATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACACCCTGTATC TGCAAATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACGGC CCTGTATTACTGTGCGAGACACAGGAGCGGCTACT TCTCTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGT CACTGTCTCCTCA
	HFR1 (protein)	121	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS
	HFR2 (protein)	122	WVRQAPGKGLEWVA
	HFR3 (protein)	123	RFTISRDNANKNTLYLQMNSLRAEDTALYYCAR
	HFR4 (protein)	124	WGQGTGLTVSS
	HFR1 (DNA)	125	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTG GTCAAGCCTGGAGGATCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTACCTTCAGT

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

抗体 I D	領域	配列 番号	アミノ酸又はヌクレオチド配列
	HFR2 (DNA)	126	TGGGTGCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAG TGGGTTGCC
	HFR3 (DNA)	127	CGATTACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACAC CCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGGGCCGAG GACACGGCCCTGTATTACTGTGCGAGA
	HFR4 (DNA)	128	TGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACTGTCTCCTCA
Girentuximab Chimeric Vk0 Variable light chain	LCDR1 (protein)	129	KASQNVVSAVA
	LCDR2 (protein)	130	SASNRYT
	LCDR3 (protein)	131	QQYSNYPWT
	VL (protein)	132	DIVMTQSQRFMSTTVGDRVSITCKASQNVVSAVAWY QQKPGQSPKLLIYSASNRYTGVDPDRFTGSGSGTDF LTISNMQSEDLADFFCQQYSNYPWTFGGGTKLEIK
	LCDR1 (DNA)	133	AAGGCCAGTCAGAATGTGGTTTCTGCTGTTGCC
	LCDR2 (DNA)	134	TCAGCATCCAATCGGTACACT
	LCDR3 (DNA)	135	CAACAATATAGCAACTATCCGTGGACG
	VL (DNA)	136	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAGATTCATGTCC ACAACAGTAGGAGACAGGGTCAGCATCACCTGCA AGGCCAGTCAGAATGTGGTTTCTGCTGTTGCCTGG TATCAACAGAAACCAGGACAATCTCCTAAACTACTG ATTTACTCAGCATCCAATCGGTACACTGGAGTCCCT GATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATTAGCAATATGCAGTCTGAAGACCT GGCTGATTTTTTCTGTCAACAATATAGCAACTATCC GTGGACGTTCCGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATC AAA
	LFR1 (protein)	137	DIVMTQSQRFMSTTVGDRVSITC
	LFR2 (protein)	138	WYQQKPGQSPKLLIY
	LFR3 (protein)	139	GVDPDRFTGSGSGTDFLTISNMQSEDLADFFC
	LFR4 (protein)	140	FGGGTKLEIK
	LFR1 (DNA)	141	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAGATTCATGTCC ACAACAGTAGGAGACAGGGTCAGCATCACCTGC
	LFR2 (DNA)	142	TGGTATCAACAGAAACCAGGACAATCTCCTAAACTA CTGATTAC

10

20

30

40

50

【表 2 - 7】

抗体 I D	領域	配列 番号	アミノ酸又はヌクレオチド配列
	LFR3 (DNA)	143	GGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTG GGACAGATTTCACTCTCACCATTAGCAATATGCAGT CTGAAGACCTGGCTGATTTTTTCTGT
	LFR4 (DNA)	144	TTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA
Girentuximab Humanised Vk1 Variable light chain	LCDR1 (protein)	145	KASQNVVSAVA
	LCDR2 (protein)	146	SASNRYT
	LCDR3 (protein)	147	QQYSNYPWT
	VL (protein)	148	DIVMTQSPSFLSASVGDRVITICKASQNVVSAVAWY QQKPGQAPKLLIYSASNRYTGVPDRFTGSGSGTDF LTISSLQSEDLADYFCQQYSNYPWTFGGGTKVEIK
	LCDR1 (DNA)	149	AAGGCAAGTCAGAACGTGGTGAGTGCTGTGGCC
	LCDR2 (DNA)	150	AGCGCCTCCAACAGGTACACC
	LCDR3 (DNA)	151	CAACAGTACAGCAATTACCCCTGGACG
	VL (DNA)	152	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCATCCTTCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA AGGCAAGTCAGAACGTGGTGAGTGCTGTGGCCTG GTATCAGCAGAAACCAGGGCAGGCTCCTAAGCTCC TGATCTATAGCGCCTCCAACAGGTACACCGGGGTC CCAGACAGGTTACCGGCAGTGGATCTGGGACAG ATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGAGCGAA GATCTGGCAGACTATTTCTGTCAACAGTACAGCAAT TACCCCTGGACGTTTCGGCGGCGGGACCAAGGTGG AAATCAAA
	LFR1 (protein)	153	DIVMTQSPSFLSASVGDRVITIC
	LFR2 (protein)	154	WYQQKPGQAPKLLIY
	LFR3 (protein)	155	GVPDRFTGSGSGTDFLTISSLQSEDLADYFC
	LFR4 (protein)	156	FGGGTKVEIK
	LFR1 (DNA)	157	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCATCCTTCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA
	LFR2 (DNA)	158	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGGCTCCTAAGCT CCTGATCTAT

10

20

30

40

50

【表 2 - 8】

抗体 I D	領域	配列 番号	アミノ酸又はヌクレオチド配列
	LFR3 (DNA)	159	GGGGTCCCAGACAGGTTACCGGCAGTGGATCTG GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAG AGCGAAGATCTGGCAGACTATTTCTGT
	LFR4 (DNA)	160	TTCGGCGGGCGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
Girentuximab Humanised Vk2 Variable light chain	LCDR1 (protein)	161	KASQNVVSAVA
	LCDR2 (protein)	162	SASNRYT
	LCDR3 (protein)	163	QQYSNYPWT
	VL (protein)	164	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVVSAVAWY QQKPGQAPRLLIYSASNRYTGVPDRFTGSGSGTDFT LTISSLQAEDLADYFCQQYSNYPWTFGGGTKVEIK
	LCDR1 (DNA)	165	AAGGCAAGTCAGAACGTGGTGAGTGCTGTGGCC
	LCDR2 (DNA)	166	AGCGCCTCCAACAGGTACACC
	LCDR3 (DNA)	167	CAACAGTACAGCAATTACCCTTGGACG
	VL (DNA)	168	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCATCCAGCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA AGGCAAGTCAGAACGTGGTGAGTGCTGTGGCCTG GTATCAGCAGAAACCAGGGCAGGCTCCTAGGCTC CTGATCTATAGCGCTCCAACAGGTACACCGGGGT CCCAGACAGGTTACCGGCAGTGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCCGA AGATCTGGCAGACTATTTCTGTCAACAGTACAGCAA TTACCCTTGGACGTTTCGGCGGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
	LFR1 (protein)	169	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITC
	LFR2 (protein)	170	WYQQKPGQAPRLLIY
	LFR3 (protein)	171	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQAEDLADYFC
	LFR4 (protein)	172	FGGGTKVEIK
	LFR1 (DNA)	173	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCATCCAGCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGC
	LFR2 (DNA)	174	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGGCTCCTAGGC TCCTGATCTAT

10

20

30

40

50

【表 2 - 9】

抗体 I D	領域	配列 番号	アミノ酸又はヌクレオチド配列
	LFR3 (DNA)	175	GGGGTCCCAGACAGGTTACCCGGCAGTGGATCTG GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAG GCCGAAGATCTGGCAGACTATTTCTGT
	LFR4 (DNA)	176	TTCGGCGGCGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
Girentuximab Humanised Vk3 Variable light chain	LCDR1 (protein)	177	KASQNVVSAVA
	LCDR2 (protein)	178	SASNRYT
	LCDR3 (protein)	179	QQYSNYPWT
	VL (protein)	180	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICKASQNVVSAVAWY QQKPGQAPRLLIYSASNRYTGVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDLADYFCQQYSNYPWTFGGGTKVEIK
	LCDR1 (DNA)	181	AAGGCAAGTCAGAACGTGGTGAGTGCTGTGGCC
	LCDR2 (DNA)	182	AGCGCCTCCAACAGGTACACC
	LCDR3 (DNA)	183	CAACAGTACAGCAATTACCCTTGGACG
	VL (DNA)	184	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCAGCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA AGGCAAGTCAGAACGTGGTGAGTGCTGTGGCCTG GTATCAGCAGAAACCAGGGCAGGCTCCTAGGCTC CTGATCTATAGCGCCTCCAACAGGTACACCGGGGT CCCAGACAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCCGA AGATCTGGCAGACTATTTCTGTCAACAGTACAGCAA TTACCCTTGGACGTTTCGGCGGCGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
	LFR1 (protein)	185	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITIC
	LFR2 (protein)	186	WYQQKPGQAPRLLIY
	LFR3 (protein)	187	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDLADYFC
	LFR4 (protein)	188	FGGGTKVEIK
	LFR1 (DNA)	189	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCAGCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA
	LFR2 (DNA)	190	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGGCTCCTAGGC TCCTGATCTAT

10

20

30

40

50

【表 2 - 10】

抗体 1 D	領域	配列 番号	アミノ酸又はヌクレオチド配列
	LFR3 (DNA)	191	GGGGTCCCAGACAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTG GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAG GCCGAAGATCTGGCAGACTATTTCTGT
	LFR4 (DNA)	192	TTCGGCGGCGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
Girentuximab Humanised Vk4 Variable light chain	LCDR1 (protein)	193	KASQNVVSAVA
	LCDR2 (protein)	194	SASNRYT
	LCDR3 (protein)	195	QQYSNYPWT
	VL (protein)	196	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICKASQNVVSAVAWY QQKPGQAPRLLIYSASNRYTGVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDLADYYCQQYSNYPWTFGGGKVEIK
	LCDR1 (DNA)	197	AAGGCAAGTCAGAACGTGGTGAGTGCTGTGGCC
	LCDR2 (DNA)	198	AGCGCCTCCAACAGGTACACC
	LCDR3 (DNA)	199	CAACAGTACAGCAATTACCCTTGGACG
	VL (DNA)	200	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCAGCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA AGGCAAGTCAGAACGTGGTGAGTGCTGTGGCCTG GTATCAGCAGAAACCAGGGCAGGCTCCTAGGCTC CTGATCTATAGCGCCTCCAACAGGTACACCGGGGT CCCAGACAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCCGA AGATCTGGCAGACTATTACTGTCAACAGTACAGCAA TTACCCTTGGACGTTTCGGCGGGCGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
	LFR1 (protein)	201	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITIC
	LFR2 (protein)	202	WYQQKPGQAPRLLIY
	LFR3 (protein)	203	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDLADYYC
	LFR4 (protein)	204	FGGGTKVEIK
	LFR1 (DNA)	205	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCAGCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGC
	LFR2 (DNA)	206	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGGCTCCTAGGC TCCTGATCTAT

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

抗体 I D	領域	配列 番号	アミノ酸又はヌクレオチド配列
	LFR3 (DNA)	207	GGGGTCCCAGACAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTG GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAG GCCGAAGATCTGGCAGACTATTACTGT
	LFR4 (DNA)	208	TTCGGCGGGCGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
Girentuximab Humanised Vk5 Variable light chain	LCDR1 (protein)	209	KASQNVVSAVA
	LCDR2 (protein)	210	SASNRYT
	LCDR3 (protein)	211	QQYSNYPWT
	VL (protein)	212	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCASQNVVSAVAWY QQKPGQAPRRLIYSASNRYTGVPDRFSGSGSGTDF TLTISSLQAEDLADYYCQQYSNYPWTFGGGTKVEIK
	LCDR1 (DNA)	213	AAGGCAAGTCAGAACGTGGTGAGTGCTGTGGCC
	LCDR2 (DNA)	214	AGCGCCTCCAACAGGTACACC
	LCDR3 (DNA)	215	CAACAGTACAGCAATTACCCCTTGACG
	VL (DNA)	216	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCAGCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA AGGCAAGTCAGAACGTGGTGAGTGCTGTGGCCTG GTATCAGCAGAAACCAGGGCAGGCTCCTAGGAGG CTGATCTATAGCGCCTCCAACAGGTACACCGGGGT CCCAGACAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCCGA AGATCTGGCAGACTATTACTGTCAACAGTACAGCAA TTACCCTTGACGTTTCGGCGGGCGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
	LFR1 (protein)	217	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTC
	LFR2 (protein)	218	WYQQKPGQAPRRLIY
	LFR3 (protein)	219	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDLADYYC
	LFR4 (protein)	220	FGGGTKVEIK
	LFR1 (DNA)	221	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCAGCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGC
	LFR2 (DNA)	222	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGGCTCCTAGGA GGCTGATCTAT

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 2】

抗体 I D	領域	配列 番号	アミノ酸又はヌクレオチド配列
	LFR3 (DNA)	223	GGGGTCCCAGACAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTG GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAG GCCGAAGATCTGGCAGACTATTACTGT
	LFR4 (DNA)	224	TTCGGCGGCGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
Girentuximab unmodified human IgG1 constant chain region	IgG1 HC (protein)	225	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
Girentuximab modified human IgG1 constant chain region	IgG1 H310A H435Q HC (protein)	226	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLAQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNQYTQKSLS LSPGK
Girentuximab modified human IgG4 constant chain region	IgG4 S228P L235E HC (protein)	227	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKYGPCCPPC PAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG K

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 3】

抗体 I D	領域	配列 番号	アミノ酸又はヌクレオチド配列
Girentuximab modified human IgG4 constant chain region	IgG4 S228P L235E H310A H435Q HC (protein)	228	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPC PAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVELTVLAQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNQYTKLSLSLGLG K
Girentuximab kappa light chain constant region	Human κ LC constant region	229	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
Girentuximab native IgG1 allotype Gm (1,17) VH4 heavy chain	IgG1 VH4 heavy chain	230	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNYYMS WVRQAPGKGLELVAAINSDDGGITYYLDTVKGRFTISR DNAKNTLYLQMNSLRAEDTALYYCARHRSGYFSMDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT KNQVSLTCLVKGFYPVDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 4】

抗体 I D	領域	配列 番号	アミノ酸又はヌクレオチド配列
hGirentuximab IgG1 allotype Gm (1,17) RADmAb VH4 heavy chain	FcRn-null IgG1 allotype H130A H435Q	231	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNYYMS WVRQAPGKGLELVAAINSDGGITYYLDTVKGRFTISR DNAKNTLYLQMNSLRAEDTALYYCARHRSGYFSMDY WGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKHTCPCPCAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLAQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNQYTKQSLSLSPGK
hGirentuximab IgG4 RADmAb VH4 heavy chain	FcR _Y -null IgG4 S228P L235E	232	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNYYMS WVRQAPGKGLELVAAINSDGGITYYLDTVKGRFTISR DNAKNTLYLQMNSLRAEDTALYYCARHRSGYFSMDY WGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVNHHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPCAPFE ~~EG~~ GPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTKQSLSLSLGK
hGirentuximab IgG4 RADmAb VH4 heavy chain	FcRn+FcR _Y - null IgG4 S228P L235E H310A H435Q	233	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNYYMS WVRQAPGKGLELVAAINSDGGITYYLDTVKGRFTISR DNAKNTLYLQMNSLRAEDTALYYCARHRSGYFSMDY WGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVNHHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPCAPFE ~~EG~~ GPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLAQDWLNGKEYKCKV NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NQYTKQSLSLSLGK

10

20

30

40

50

【表 2－15】

抗体 I D	領域	配列 番号	アミノ酸又はヌクレオチド配列
<u>hGirentuximab</u> <u>Vκ Light Chain</u>	<u>Vκ Light Chain</u>	234	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQNVVSAVAWY QQKPGQAPRLLIYSASNRYTGVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDLADYYCQQYSNYPWTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

10

【実施例】

【0281】

実施例 1：転移性腎細胞癌異種移植モデルにおける¹⁷⁷Lu－抗CAIX抗体＋DNA－PKiのインビボ有効性

確立されたSK－RC－52異種移植片（約100mm³）を有する雌BALB／cヌードマウスをこの試験に使用した。マウスを以下の3つの群のうちの1つに分割した。

- ・ビヒクル対照（経口）n＝4
- ・¹⁷⁷Lu－抗CAIX抗体のみ（本明細書に記載のDOTA－GmAb、162μCi／6MBq）n＝4
- ・経口投与した50mg／kgのM3814 DNA－PKi、及び¹⁷⁷Lu－抗CAIX抗体（162μCi／6MBq）n＝4

20

【0282】

動物を以下のように処置した。

- ・－14日目：60匹の雌マウスに、マトリゲル中のRK－RC－52転移性RCC細胞を注射
- ・0日目：¹⁷⁷Lu－抗CAIX抗体を静脈内投与、単回投与、1回のみ
- ・1～7日目：ビヒクル／M3814を50mg／kgで毎日経口投与

30

【0283】

3日目及び6日目にSPECT／MRIイメージングを行って体内分布を調べた。

【0284】

腫瘍成長曲線をマウスにおいて最大6ヶ月間又は倫理的限界までモニタリングした。

【0285】

図1は、前記マウスにおける¹⁷⁷Lu－抗CAIX抗体のSPECTイメージングの結果を示す。¹⁷⁷Lu－抗CAIX抗体の単回投与は、長期間にわたって細胞傷害性放射線を腫瘍に特異的に送達する。

【0286】

図2は、143日間超にわたる腫瘍体積（mm³）及び腫瘍体積の変化率を示す。¹⁷⁷Lu－抗CAIX抗体及びM3814で処置したマウスは、抗体単独で処置したマウスと比較して、143日後に有意に小さい腫瘍サイズを有していた。

40

【0287】

50

【表 3】

¹⁷⁷Lu-抗CAIX抗体とM3814による併用治療を受けたすべてのマウスは、試験の終了時に完全寛解していた。

治療群	進行性疾患	完全寛解	合計
ビヒクル	4	—	4
¹⁷⁷ Lu-抗CAIX抗体 6MBq	3 (75%)	1 (25%)	4
¹⁷⁷ Lu-抗CAIX抗体 6MBq+M3814	0	4 (100%)	4
¹⁷⁷ Lu-抗CAIX抗体 3MBq+M3814	2 (50%)	2 (50%)	4

10

【0288】

実施例2：PSMA^{high}前立腺がん異種移植モデルにおける¹⁷⁷Lu-抗PSMA抗体+DNA-PKiのインビボ有効性

確立されたLNCaP異種移植片（約200mm³）を有する雄BALB/cヌードマウス（5～6週齢）をこの試験に使用した。マウスを以下の3つの群のうちの1つに分割した。

20

- ・ビヒクル対照（経口）n=3
- ・¹⁷⁷Lu-抗PSMA抗体のみ（本明細書に記載のDOTA-HuJ501、162μCi/6MBq）n=4
- ・経口投与した50mg/kgのM3814 DNA-PKi及び¹⁷⁷Lu-抗PSMA抗体（162μCi/6MBq）n=4

【0289】

動物を以下のように処置した。

- ・-20日目：雄マウスに5×10⁶個のLNCaP細胞を注射
- ・0日目：¹⁷⁷Lu-抗PSMA抗体を静脈内投与、単回投与、1回のみ
- ・1～14日目：ビヒクル/M3814を50mg/kgで毎日経口投与

【0290】

3日目及び7日目にSPECT/MRIイメージングを行って体内分布を調べた。

30

【0291】

腫瘍成長曲線をマウスにおいて最大6ヶ月間又は倫理的限界までモニタリングした。

【0292】

図3は、前記マウスにおける¹⁷⁷Lu-抗PSMA抗体のSPECTイメージングの結果を示す。¹⁷⁷Lu-抗PSMA抗体及びM3814で処置したマウスは、抗体単独で治療したマウスと比較して、治療開始から112日後に有意に小さい腫瘍を有していた。

【0293】

図4は、110日間超にわたる腫瘍体積（mm³）及び腫瘍体積の変化率を示す。

40

【0294】

50

【表 4】

¹⁷⁷Lu-抗PSMA抗体とM3814による併用治療を受けたマウスは、かなりの割合で、試験の終了時に完全寛解しており、この結果は、継続的寛解の所見をさらに示した。

治療群	進行性疾患	完全寛解	継続的寛解	合計
ビヒクル	3	—	—	3
¹⁷⁷ Lu-抗PSMA抗体 6MBq	3 (75%)	1 (25%)	—	4
¹⁷⁷ Lu-抗PSMA抗体 6MBq+M3814	0	3 (75%)	1 (25%)	4

10

【0295】

実施例 3：¹⁷⁷Lu-ジレンツキシマブ及びペポセルチブ（M3814）とCAIX発現腎腫瘍との組み合わせの臨床試験

目的

主要目的：

- ・ペポセルチブと組み合わせた¹⁷⁷Lu-ジレンツキシマブの最大耐用量（MTD）を求める
- ・治療下で発生した有害事象（TEAE）：MedDRA（Medical Dictionary for Regulatory Activities）によるタイプ、頻度、NCI CTCAE V5.0による重症度、重篤度、及び試験治療の関係が評価されるであろう。臨床検査異常は、NCI CTCAE v. 5.0 Eventsに従って評価されるであろう。

20

【0296】

副次目的：

- ・RECIST v1.1による、併用ペポセルチブにおける¹⁷⁷Lu-ジレンツキシマブの全奏効率
- ・無増悪生存期間（PFS）を推定する
- ・全生存期間（OS）を推定する
- ・応答持続時間を推定する
- ・併用療法の安全性及び忍容性を評価する
- ・EORTC QLQ-C30アンケートを使用して決定される生活の質

30

【0297】

探索的目的：

- ・PFSとCAIX発現との相関
- ・OSとCAIX発現との相関
- ・ジルコニウム-89（⁸⁹Zr）-ジレンツキシマブを使用してPET/CTにより放射線応答を評価する。
- ・全身平面イメージング及びSPECTを使用して、投与後の¹⁷⁷Lu標識ジレンツキシマブの分布、病変取り込み、及び線量測定評価を評価し、結果を患者転帰（例えば、応答、PFS）と相関させる。

40

【0298】

方法：

第Ⅰ相の試験デザイン：

再発性／難治性CAIX発現腎腫瘍を有する患者においてペポセルチブと組み合わせて静脈内投与される¹⁷⁷Lu-ジレンツキシマブの漸増放射性用量レベルを評価するために、非盲検、単一群、無作為化、並行群、多施設用量設定試験を実施する。

【0299】

このプロトコルは、3+3デザインを使用した安全性導入期から開始して、1日目から

50

、PETイメージングによって判定される増悪まで、最大400mgの1日2回投与のペポセルチブと組み合わせた ^{177}Lu 標識ジレンツキシマブの最大耐用量（MTD）を確立する。 ^{177}Lu 標識ジレンツキシマブの初回開始投与量は $1110\text{MBq}/\text{m}^2$ であり、これは以前の研究で確立された単剤用量の50%未満であり、以下のスキーマに示すように進行する。MTDが確立されると、Simonの2段階最適デザインが開始する。

【0300】

10人の患者が第1期に登録され、応答が観察されない場合、試験は終了する。安全導入期にMTDで治療された患者は、第II相に含まれる。安全導入と第II相の合計患者数は60人である。

【表5】

10

用量レベルー1	$1110\text{MBq}/\text{m}^2+300\text{mg}$ ペポセルチブ
用量レベル1	$1110\text{MBq}/\text{m}^2+400\text{mg}$ ペポセルチブ
用量レベル2	$1480\text{MBq}/\text{m}^2+400\text{mg}$ ペポセルチブ
用量レベル3	$1850\text{MBq}/\text{m}^2+400\text{mg}$ ペポセルチブ

【0301】

あるいは、 ^{177}Lu 標識ジレンツキシマブ及びペポセルチブを以下の用量に従って投与し、この場合、 ^{177}Lu 標識ジレンツキシマブを3週間間隔で3回投与する。

20

【表6】

用量レベルー1	$1110\text{MBq}/\text{m}^2+100\text{mg}$ ペポセルチブ
用量レベル1	$1110\text{MBq}/\text{m}^2+175\text{mg}$ ペポセルチブ
用量レベル2	$1480\text{MBq}/\text{m}^2+250\text{mg}$ ペポセルチブ
用量レベル3	$1480\text{MBq}/\text{m}^2+\text{DLT}$ 投与なしのペポセルチブより一段階低い
用量レベル4	$1480\text{MBq}/\text{m}^2+\text{DLT}$ 投与なしペポセルチブ
用量レベル5	$1850\text{MBq}/\text{m}^2+\text{DLT}$ 投与なしのペポセルチブより一段階低い
用量レベル6	$1480\text{MBq}/\text{m}^2+\text{DLT}$ 投与なしペポセルチブ

30

【0302】

すべての患者は、標準的なケア撮像として、FDGPETスキャン、CT、又はMRIを受ける。これらは、疾患の程度の評価に使用される。

【0303】

すべての患者は、 ^{177}Lu ージレンツキシマブの投与の度にその前に ^{89}Zr ージレンツキシマブPET/CTスキャンを受け、 ^{177}Lu ージレンツキシマブの各投与の後に ^{177}Lu 全身(WB)平面スキャン及びSPECT/CTスキャンが行われる。試験に適格であるためには、ベースラインで ^{89}Zr ージレンツキシマブPET/CTが陽性（少なくとも1つの転移性病変内の ^{89}Zr 取り込みを示す）でなければならない。ただし、2回目及び3回目の ^{177}Lu ージレンツキシマブの投与より前には、 ^{89}Zr ージレンツキシマブPET/CT陽性は必要とされない。MTDで処置され、追加のイメージングに同意した最初の10人の患者は、 ^{177}Lu ージレンツキシマブの最初の用量投与後、3回の全身平面スキャン（0～4時間、48～72時間±6時間、及び96～144時間±6時間）、及び48～72時間（±6時間）にSPECT/CTスキャンを受ける。

40

【0304】

50

最初の10人の患者における ^{177}Lu -ジレンツキシマブの追加の投与（2回目及び3回目）、及び残りの患者に対する ^{177}Lu -ジレンツキシマブの全ての投与について、 ^{177}Lu -ジレンツキシマブの各用量投与後48～72時間（+/-6時間）に1回のWB平面スキャン及び1回のSPECT/CTを実施する。これを以下の表1にまとめる。

【表7】

表1：試験のイメージング

	最初の10人の患者 ¹	残りのすべての患者
^{89}Zr -ジレンツキシマブ PET/CT	・ベースライン(スクリーニング) ・ ^{177}Lu -ジレンツキシマブの2回目投与及び3回目投与の前	・ベースライン(スクリーニング) ・ ^{177}Lu -ジレンツキシマブの2回目投与及び3回目投与の前
全身平面スキャン	・ ^{177}Lu -ジレンツキシマブ ² の1回目投与の後の3つの時点 ・ ^{177}Lu -ジレンツキシマブ ³ の2回目投与及び3回目投与の後の1つの時点	・ ^{177}Lu -ジレンツキシマブ ³ の全3回の投与後の1つの時点
SPECT/CTスキャン	・ ^{177}Lu -ジレンツキシマブ ³ の全3回の投与後の1つの時点	・ ^{177}Lu -ジレンツキシマブ ³ の全3回の投与後の1つの時点

¹MTDで処置され、追加のイメージングに同意した最初の10人の患者

²最初の ^{177}Lu -ジレンツキシマブの投与の0～4時間後、48～72時間±6時間後、及び96～144時間±6時間後

10

20

【0305】

提案された投与スケジュール：

- ・1日目： ^{177}Lu -ジレンツキシマブ
- ・2日目～15日目：ペポセルチブ
- ・16日目～21日目：処置休止
- ・22日目： ^{177}Lu -ジレンツキシマブ
- ・23日目～37日目：ペポセルチブ
- ・38日目～45日目：処置休止
- ・46日目： ^{177}Lu -ジレンツキシマブ
- ・47日目～61日目：ペポセルチブ

30

【0306】

試験対象患者基準：

スクリーニング時に以下の基準のすべてを満たす患者が試験に参加する資格がある。

1. 既に承認されているすべての標準治療で治療された組織学的に確認された腎がん。
2. ジルコニウム-89 (^{89}Zr)-ジレンツキシマブ PET/CTでRECIST 1.1によって定義された腎組織における少なくとも1つの評価可能なCAIX陽性転移病変。

40

3. 年齢18歳以上。

4. カルノフスキーパフォーマンスステータスが70以上。

5. スクリーニング時に以下の十分な臓器機能を有する。

・骨髄：白血球3,000/mL以上、絶対好中球数1500/mL以上、血小板100,000/mL以上、ヘモグロビン9g/dL以上。

・AST、ALT、及びアルカリホスファターゼが2.5×ULN以下、ただし、以下の例外を除く：

a) 肝転移が実証されている患者：AST及び／又はALTが5×ULN以下

b) 肝臓又は骨転移が実証されている患者：アルカリホスファターゼが5

×ULN以下

50

・血清ビリルビンが $2 \times \text{ULN}$ 以下（既知のギルバート病を患い、血清ビリルビン値が $3 \times \text{ULN}$ 以下である患者は登録され得る）

・INR及びaPTTが $1.5 \times \text{ULN}$ 以下（治療的抗凝固療法を受けていない患者にのみ適用し、治療的抗凝固療法を受けている患者は継続して服用している必要がある）

6．試験を理解する能力があり、すべてのプロトコル要件を遵守することができ、またその意思がある。

7．経口薬を受けて維持する能力。

8．患者の接触及び一般公衆を保護するために治療機関によって適用される放射線防護ガイドライン（入院及び隔離を含む）に従う。

9．胎児への放射線被曝に関連する潜在的な問題を回避するために、妊娠を防ぐための十分な予防措置を講じることに同意する（Clinical Trials Facilitation Group, 2020: Recommendations related to contraception and pregnancy testing in clinical trials Version 1.1, CTFG, 2020を参照されたい）。

【0307】

除外基準：

以下の基準のいずれかを満たす患者は、試験に参加する資格がない。177Lu-ジレンツキシマブによる過去の治療、ジレンツキシマブ又はDOTAリンカーに対する既知の過敏症；過去5年以内のマウス抗体又はキメラ抗体への曝露；CYP3A又はCYP2C19の強力な阻害剤又は誘導剤であることが知られている医薬品／薬草サプリメントの投与；10半減期が以内であるの任意の放射性核種の過去の投与；自己免疫併存症に関して過去2年間に1日当たり10mg超のプレドニゾンであるステロイドを必要とする病歴；登録前2週間以内の抗がん療法；キメラ抗体若しくはヒト化抗体又は融合タンパク質に対する重度のアレルギー反応、アナフィラキシー反応、又は他の過敏反応の病歴；HIV感染症、進行中又は慢性のB型肝炎感染症又はC型肝炎感染症の病歴；ニューヨーク心臓病学会心疾患（クラスII以上）、過去3ヶ月以内の心筋梗塞、不安定不整脈、不安定狭心症、又は50%未満のEF、既知の冠動脈疾患、上記の基準を満たさないうっ血性心不全などの重大な心血管疾患は、必要に応じて心臓専門医に相談して、治療医師の意見で最適化された安定した医療レジメンでなければならない；サイクル1の1日目の前の6ヶ月以内の脳卒中又は一過性虚血発作の病歴；サイクル1の1日目の前の6ヶ月以内の重大な血管疾患（例えば、外科的修復を必要とする大動脈瘤又は最近の末梢動脈血栓症）；（治療的抗凝固療法の非存在下での）出血性素因又は重大な凝固障害の所見；胃腸閉塞の臨床徴候若しくは症状、又は日常的な非経口的水分補給、非経口的栄養、若しくは経管栄養の必要性；重篤な難治癒性又は離開性の創傷、進行中の潰瘍、又は未治療の骨折；登録前4週間以内の大手術（生検又はライン留置は登録前24時間まで行うことができる）；妊娠中及び授乳中の女性。

【0308】

試験薬、投与量、及び投与様式：

DOTAリンカーを介して放射性金属ルテウム-177を放出する陽電子で放射標識された、CAIX（炭酸脱水酵素9）抗原に特異的なキメラモノクローナル抗体（INN名：ジレンツキシマブ（GTx）、別名：cG250、TLX250）である、 ^{177}Lu -TLX250。

【0309】

処置期間：

およそ9週間又はおよそ36週間。

【0310】

患者の試験参加期間：

患者は、最大36週間又は最大58週間、試験に参加すると予想される。

【0311】

併用療法、投与量、及び投与様式：

該当なし。支持療法は許容される。

10

20

30

40

50

【0312】

実施例4：転移性去勢抵抗性前立腺がん（mCRPC）を発現する前立腺特異的膜抗原（PSMA）を有する患者における ^{177}Lu -ロソパタマブとペポセルチブとの組み合わせの臨床試験

目的

主要目的

第Ⅰ相：

- ・ペポセルチブと組み合わせた ^{177}Lu -ロソパタマブ（ ^{177}Lu -J591）の最大耐用量（MTD）を求めること
- ・治療下緊急有害事象の発生率

第Ⅱ相：

- ・ペポセルチブと組み合わせた ^{177}Lu -ロソパタマブの客観的奏効率

【0313】

副次的目的：

- ・PSAレベル、腫瘍フリー循環DNA腫瘍（ctDNA）の変化、アルカリホスファターゼ（ALP）、CD4／CD8サブセット分析、及び乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）レベルによって示される生化学的応答
- ・生物学的無増悪生存期間
- ・X線画像による無増悪生存期間
- ・全生存期間
- ・RECIST基準によって定義される最良全奏効率（BORR）
- ・安全性プロファイル

【0314】

方法：

第Ⅰ相の試験デザイン

これは、PSMAを発現するmCRPCを有する再発性／難治性患者においてペポセルチブと組み合わせて静脈内投与される ^{177}Lu -ロソパタマブの漸増放射性用量レベルを評価するための非盲検、単一群、無作為化、並行群、多施設用量設定試験である。 ^{177}Lu -ロソパタマブは、14日間空けて2回用量として投与される。あるいは、 ^{177}Lu -ロソパタマブは、6週間間隔で2回用量で投与してもよい。

【0315】

患者は、以下に定義される用量レベルで3＋3試験デザインに従ってコホートで治療される。

【0316】

ペポセルチブを、1日目からPETイメージングによって判定される増悪まで最大400mgを、1日2回、毎日投与する。

【0317】

400mg、1日2回のペポセルチブの用量は、用量制限毒性がない限り同じ量に維持される。

【0318】

初回投与量での用量制限毒性の場合、 ^{177}Lu -ロソパタマブ及びペポセルチブの用量の漸減を行ってもよい。

【表8】

用量レベルー1	30mCi／m ² ＋300mg ペポセルチブ
用量レベル1	30mCi／m ² ＋400mg ペポセルチブ
用量レベル2	40mCi／m ² ＋400mg ペポセルチブ
用量レベル3	45mCi／m ² ＋400mg ペポセルチブ

10

20

30

40

50

【0319】

あるいは、投与は以下の通りであり得る。

【表9】

用量レベルー1	30mCi/m ² +100mg ペポセルチブ
用量レベル1	30mCi/m ² +175mg ペポセルチブ
用量レベル2	30mCi/m ² +250mg ペポセルチブ
用量レベル3	45mCi/m ² +DLT投与なしのペポセルチブより一段階低い
用量レベル4	45mCi/m ² +DLT投与なし ペポセルチブ

10

【0320】

次の用量レベルに移る前に、安全性審査委員会は、最初のサイクルについての現在の用量レベルから得られた安全性データを審査する。

【0321】

第2相の試験デザイン：

32人の患者を、この試験の第1相コンポーネントで決定された推奨投与量の¹⁷⁷Lu-ロソパタマブを推奨投与量のペポセルチブと共に用いて増悪するまで治療する。

【0322】

(計画された)患者数：

20

第1相：用量設定：推定12～18人の患者

患者は、少なくとも4つの用量漸増コホート及び任意の用量漸減コホートを用いて、3+3試験デザインに従ってコホートで治療される。

【0323】

第2相：有効性の予備的判定：32名の患者

患者は、試験の第1相コンポーネントで決定された推奨用量で¹⁷⁷Lu-ロソパタマブ及びペポセルチブを投与される。

【0324】

提案された投与スケジュール：

- ・1日目：¹⁷⁷Lu-ロソパタマブ
- ・2日目～22日目：ペポセルチブ
- ・23日目～60日目：治療休止
- ・61日目：¹⁷⁷Lu-ロソパタマブ
- ・62日目～82日目：ペポセルチブ

30

【0325】

試験対象患者基準：

スクリーニング時に以下の基準のすべてを満たす患者が試験に参加する資格がある。

1. 再発した／すべての標準治療に対して難治性である、組織学的に確認されたmCRPC。

2. Ga-PsMAを用いたPETイメージングによる画像化によって定義されるPSMA陽性。

40

3. 年齢18歳以上。

4. カルノフスキーパフォーマンスステータスが60以上。

5. スクリーニング時に以下の十分な臓器機能を有する。

・骨髄：白血球3,000/mL以上、絶対好中球数1500/mL以上、血小板100,000以上/mL、ヘモグロビン9g/dL以上。

・肝機能：総ビリルビンが1.5×正常値上限(ULN)以下。既知のギルバート症候群患者については、3×ULN以下が許容される。アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)が2.5×ULN以下。

50

・腎機能血清／血漿クレアチニンが $1.5 \times \text{ULN}$ 以下、又はクレアチンクリアランスが $50 \text{ mL} / \text{分}$ 以上。

6. 試験を理解する能力があり、すべてのプロトコル要件を遵守することができ、またその意思がある。

7. 試験を理解する能力があり、すべてのプロトコル要件を遵守することができ、またその意思がある。

8. 経口薬を受けて維持する能力を有する。

9. 患者の接触及び一般公衆を保護するために治療機関によって適用される放射線防護ガイドライン（入院及び隔離を含む）に従う。

10. 胎児への放射線被曝に関連する潜在的な問題を回避するために、パートナーの妊娠を防ぐための十分な予防措置を講じることに同意する（Clinical Trials Facilitation Group, 2020: Recommendations related to contraception and pregnancy testing in clinical trials Version 1.1, CTFG, 2020を参照されたい）。

【0326】

除外基準：

以下の基準のいずれかを満たす患者は、試験に参加する資格がない。MRIイメージング又はPETイメージングを受けることができない；¹⁷⁷ルテチウムベースの過去の治療（外部放射線は許容される）；CYP3A又はCYP2C19の強力な阻害剤又は誘導剤であることが知られている医薬品／薬草サプリメントの投与；全身性コルチコイド治療下で悪化する可能性がある遅延型過敏症（DTH）依存性慢性感染症（例えば、結核、全身性真菌感染症、又は全身性寄生虫感染症）の病歴又は所見；試験薬中の任意の非薬効成分又は任意の他の静脈内投与されたヒトタンパク質／ペプチド／抗体に対する既知のアレルギー歴；カテーテル挿入又は侵襲的治療を妨げる止血学的状態； $45 \text{ mL} / \text{分}$ 未満のクレアチンクリアランス又は 1.5 ULN 超の血清クレアチニンによって示される慢性的な腎機能障害；試験者の意見において、患者が試験に参加することを望ましくないものとする、又はプロトコルの遵守を危うくする可能性がある任意の重大な合併症；進行中の大うつ病エピソードの医学的に記録された病歴、双極性障害（I型はII型）、強迫性障害、統合失調症、自殺未遂若しくは念慮の病歴、又は殺人念慮の病歴（例えば、自己又は他者に害を及ぼすリスク）、又は進行中の重度の人格障害を有する患者；試験治療の投与の3週間以内の大手術（腹部／心臓／胸部手術など）を含む大外傷；妊娠又は授乳；高用量コルチコステロイド又は他の免疫抑制薬の長期投与の必要性；対象は、化学放射線療法の開始前の7日間に、コルチコステロイドを休止したか、又はデキサメタゾン（又は同等物）を $4 \text{ mg} / \text{日}$ 以下の安定用量若しくは減量用量で服用した必要がある。急性有害反応を治療又は予防するためのコルチコステロイドの限定的又は随時使用は、除外基準とは見なされない、併用抗レトロウイルス療法中のHIV陽性参加者は、バビツキシマブとの薬物動態学的相互作用の可能性があるため不適格である。さらに、これらの参加者は、骨髄抑制療法で治療された場合、致死的な感染症のリスクが高い。指摘される場合には、併用抗レトロウイルス療法を受けている参加者において適切な試験が行われる。試験者の意見では、患者を過度のリスクにさらすか、又は研究を妨害するであろう、進行中の制御されていない感染又は他の重篤な併発疾患の存在；患者が、2年以上の間、重篤な非治療性の創傷、潰瘍、又は骨折の介入を伴わずに疾患を発症していない場合を除く、同時性悪性腫瘍；試験薬以外の他の抗がん剤治療又は薬剤の同時使用の必要性；支持療法は許容される；治療の前4週間以内の任意の直近の生ワクチン接種、又は試験中にワクチン接種を受ける計画。

【0327】

処置期間：

約36週間。

【0328】

患者の試験参加期間：

患者は最大58週間試験に参加すると予想される。

【0329】

併用療法、投与量、及び投与様式：

該当なし。支持療法は許容される。

【0330】

評価基準：

第1相の主要エンドポイント：

・ペポセルチブと組み合わせた¹⁷⁷Lu-ロソパタマブの最大耐用量（MTD）を求めること

・治療下緊急有害事象（TEAE）：MedDRA（Medical Dictionary for Regulatory Activities）によるタイプ、頻度、NCI CTCAE V5.0による重症度、重篤度、及び試験治療の関係が評価される。臨床検査異常は、NCI CTCAE v.5.0 Eventsに従って評価される。

【0331】

第1相の副次エンドポイント

・全身生体内分布及び線量測定（安全線量測定）
 ・識別可能な臓器での滞留時間（MBq＊h）
 ・臓器吸収線量及び全身吸収線量（μGy／MBq）
 ・全身投与後の¹⁷⁷Lu-ロソパタマブの腫瘍線量測定（治療線量測定）
 ・Cmax（腫瘍中の最大活性濃度、Bq／cm³）
 ・tmax（腫瘍中の最大活性濃度の時点）
 ・腫瘍吸収線量（μGy／MBq）
 ・腎臓、肝臓、肺、脾臓、骨髄／赤色骨髄、消化管への吸収放射線量（投与された¹⁷⁷Lu-ロソパタマブのGy／MBqとして表される）、及びARPANSAによって定義される許容以下の安全限界（放射線リスク評価を参照されたい）。

【0332】

第2相の主要エンドポイント：

・RECISTによって定義される全奏効率

【0333】

第2相の副次エンドポイント：

・PSAレベル、腫瘍フリー循環DNA腫瘍（ctDNA）の変化、アルカリホスファターゼ（ALP）、CD4／CD8サブセット分析、及び乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）レベルによって示される生化学的応答
 ・生物学的無増悪生存期間
 ・X線画像による無増悪生存期間
 ・全生存期間
 ・RECIST基準によって定義される最良全奏効率（BORR）
 ・安全性プロファイル

【0334】

実施例5：¹⁷⁷Lu-ジレンツキシマブ及びペポセルチブ（M3814）とCAIX発現転移性又は切除不能なccRCCとの組み合わせの臨床試験

方法：

すべての患者は、¹⁷⁷Lu-ジレンツキシマブの各投与の前に、⁸⁹Zr-ジレンツキシマブPET／CTスキャンを受ける。この試験に適格であるためには、ベースライン⁸⁹Zr-TLX250CDx PET／CTは陽性でなければならず、すなわち、全病変面積又は全病変体積の75％以上で⁸⁹Zr-ジレンツキシマブの取り込みを示し、強度は正常肝臓よりも有意に大きい（すなわち、標準化取り込み値[SUV]_{max}が正常肝臓のSUVの1.5倍以上である）必要がある。

【0335】

¹⁷⁷Lu-ジレンツキシマブ及びペポセルチブによる再治療（すなわち、サイクル2及びサイクル3、又は応答の場合はそれ以降）に適格な患者については、再投与前10日以

内に陽性⁸⁹Zr-ジレンツキシマブPET/CTスキャンも取得する必要がある。患者は、RECIST 1.1基準に従って腫瘍評価及び評価を受ける。胸部、腹部、及び骨盤の造影増強CT及び／又はMRIは、スクリーニング中（サイクル1の1日目の前の4週間以内）、その後、最初の6ヶ月間は8週間ごと、その後の6ヶ月間は12週間ごとに実施される。1年目が経過した後、患者を6ヶ月ごとにスキャンする必要がある。これらの時点で、患者はさらに臨床的に必要とされるFDG-PETを受ける。

【0336】

疾患の悪化以外の理由で試験治療を中断している患者は、疾患の悪化、新しい抗がん療法の開始、又は追跡不能になるまで、この評価スケジュールに従う必要がある。

【0337】

パート1は、¹⁷⁷Lu-ジレンツキシマブの3つの異なる活性と3つの異なる用量レベルのペポセルチブとの組み合わせを評価する。CAIX陽性腎がんを有する患者は、2～4人の患者（開始用量レベルの3人の患者）のコホートの所与の用量レベルに登録される。初期用量レベルでは、患者は、1887 MBqの活性（標準的な1.7 m²成人個体における1110 MBq/m²用量に相当する）の¹⁷⁷Lu-ジレンツキシマブを投与される。

【0338】

サイクル1～3は、150 mg、1日2回（D4～D21）の用量のペポセルチブとの組み合わせである。治療サイクルは84日間の固定期間を有する。患者は、最大3回の投与にわたって、又は臨床的に有意な増悪若しくは許容できない毒性に至るまで治療される。サイクル2及びサイクル3における¹⁷⁷Lu-ジレンツキシマブの用量は、前のサイクルの活性の75%で与えられる。奏効患者は、サイクル3以降、84日ごとに治療を受けることができる。

【0339】

第I相の試験デザイン：

¹⁷⁷Lu-ジレンツキシマブは、以下の用量レベル／活性で投与される。

【表10】

用量レベルA	1887 MBq
用量レベルB	2516 MBq
用量レベルC	3145 MBq

【0340】

ペポセルチブを以下の用量レベルで投与する。

【表11】

用量レベル1	100mgのペポセルチブ、1日2回（錠剤）
用量レベル2	150mgのペポセルチブ、1日2回（錠剤）
用量レベル3	200mgのペポセルチブ、1日2回（錠剤）

【0341】

漸増期の開始時に、患者は用量レベルA 2、すなわち、150 mg、1日2回のペポセルチブと組み合わせた1887 MBqを投与される。

【0342】

各用量レベルが完了した後、SRCは、PO-BLRM出力のサポートにより、試験薬物のうちのどれが次の用量レベルに対して不変であるか、漸増するか、又は漸減するかを決定する。両方の試験薬の同時漸増は許容されない。

【0343】

安全性データ及び／又は有効性データに応じて、SRCは、追加の用量スケジュールを試験すること、例えば、ペポセルチブの開始を7日目まで遅らせること、又はペポセルチブ投与期間を短縮することを推奨し得る。

【0344】

患者治療、疾患の悪化、並びに選択基準及び排除基準の評価は、実施例3と同様である。

【0345】

提案された投与スケジュール（サイクルは84日間の期間に固定される）

サイクル1、サイクル2、及びサイクル3：

- ・ 28日目～1日目： ^{177}Lu -ジレンツキシマブイメージング+CT/MRI + / - FDG-PET
- ・ 1日目： ^{177}Lu -ジレンツキシマブ注射
- ・ 4日目～21日目：ペポセルチブ PO、1日2回
- ・ 22日目～84日目：治療休止

【0346】

治験薬、投与量及び投与様式：

DOTAリンカーを介して放射性金属ルテウム-177を放出する陽電子で放射標識された、CAIX（炭酸脱水酵素9）抗原に特異的なキメラモノクローナル抗体（INN名：ジレンツキシマブ（GTx）、別名：cG250、TLX250）である、 ^{177}Lu -TLX250（ ^{177}Lu -DOTA-ジレンツキシマブ）。

【0347】

10mL中に1700～4080MBqの ^{177}Lu -TLX250を含有し、これは、 ^{177}Lu -TLX250の提案された単回臨床用量を2405MBq/m²まで引き上げるのに十分であり、投与時の総抗体質量用量は10mgである。

【0348】

非放射性部分は、10mgの総抗体用量を有する免疫複合体DOTA-ジレンツキシマブである（すなわち、非複合体化ジレンツキシマブは存在しないであろう）。 ^{177}Lu -TLX250（ ^{177}Lu -DOTA-ジレンツキシマブ）は、低速IVプッシュによるIV投与を意図している。最終的な ^{177}Lu -ジレンツキシマブ製品は、10mL中に1700～4080MBqの ^{177}Lu -ジレンツキシマブを含有し、これは、 ^{177}Lu -ジレンツキシマブの患者用量を2405MBq/m²まで引き上げるのに十分であり、投与時の総抗体質量用量は10mgである。注入物は、高い放射化学的純度（90%以上）を有し、10%未満の ^{177}Lu 及び ^{177}Lu -DOTAの両方を含む。

【0349】

意図された投与スケジュールは、84日毎（サイクル1～3の1日目）に投与される最大3回の反復投与として計画され、その後の投与は先の投与量の75%である。この投与レジメンは、MTDが2405MBq/m²であると決定された先の臨床試験に基づいており、先の投与量の75%での後続の投与は忍容性が高かった。合計で最大で3回分が投与されることが意図されているが、投与相互間の間隔が4週間を超えるので、3回分の投与のそれぞれは単回用量投与と考えることができる。

【0350】

DOTA-ジレンツキシマブに関連する化学毒性の蓄積は、12～14週間の間隔を空けた投与からは予想することができない。

【0351】

化学名（S）- [2-クロロ-4-フルオロ-5-（7-モルホリン-4-イルキナゾリン-4-イル）-フェニル]-（6-メトキシピリダジン-3-イル）-メタノールを有するペポセルチブ（M3814）は、固形腫瘍及び血液悪性腫瘍における重要なDNA損傷修復機構を阻害することによって腫瘍細胞増殖及び生存を標的化する、DNA-PKの強力且つ選択的な小分子アデノシン三リン酸競合阻害剤である。この臨床試験のため

10

20

30

40

50

に、50mgの原薬を含有するペポセルティブフィルム被覆錠剤が利用可能である。ペポセルティブフィルム被覆錠剤は、経口投与のための製剤を表す。

【0352】

^{89}Zr －ジレンツキシマブは治験薬であり、すぐに注入できる溶液として供給される。スクリーニング中、 ^{89}Zr －ジレンツキシマブの診断的投与とそれに続く ^{89}Zr －ジレンツキシマブの4～7日後のPET/CTスキャンを含む、非治療的評価を試験に含めることが義務付けられる。 ^{89}Zr －ジレンツキシマブは、GTXのリジン残基に結合して、 ^{89}Zr －DFOTFP－GTXを生じる陽電子放出放射性金属ジルコニウム－89（NSuc－DFO－TFP ester（DFO－TFP）を介した ^{89}Zr ）で放射標識された、CAIX（炭酸脱水酵素9）抗原に対する特異性を有するキメラモノクローナル抗体（INN名：ジレンツキシマブ（GTX）、別名：cG250、TLX250）である。

10

【0353】

10mgのジレンツキシマブの質量用量を含有する37MBq（±10%） ^{89}Zr －TLX250の単回投与を、最低3分間にわたって、ゆっくりとした静脈内（IV）投与によって投与する。投与前後に安全性評価を行う。 ^{89}Zr －ジレンツキシマブは、単回静脈内使用のために公称投与量強度37MBq（±10%）で静脈内投与するための溶液としてガラスバイアルの形で調製される。選択された用量レベルは、第I相試験の先の安全性、生体内分布、及び線量測定の見解に基づく。

【0354】

^{89}Zr －ジレンツキシマブ製剤は、「すぐに使用できる」形で製造される。投与前の食事制限は不要である。全身PET/CTスキャン（頭蓋底から大腿中央まで）は、 ^{89}Zr －ジレンツキシマブの投与の4～7日後の単一時点で、6～8床位置を使用し、低用量CTを使用して、1床位置当たり5～10分の取得時間で取得する。 ^{89}Zr －ジレンツキシマブ標準取り込み値（SUV）を各腫瘍病変について求める。ベースライン及び後続の177Lu－ジレンツキシマブ投与前（例えば、およそC2D1及びC3D1において）にスキャンを実施する。

20

【0355】

処置期間

約7ヶ月追跡調査は、投与完了後約6ヶ月となる。

30

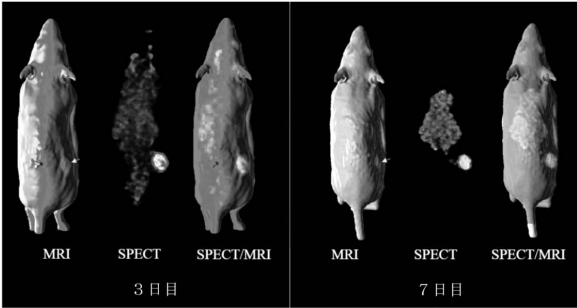
【0356】

本明細書で開示及び定義される本発明は、本文又は図面から言及され又は明らかな個々の特徴の2つ以上のすべての代替的な組み合わせに及ぶことが理解されるであろう。これらの異なる組み合わせはすべて、本発明の様々な代替態様を構成する。

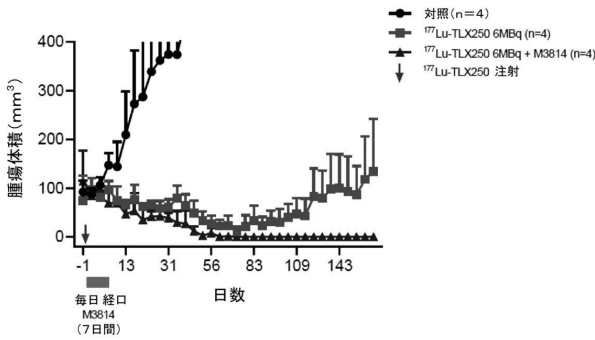
40

50

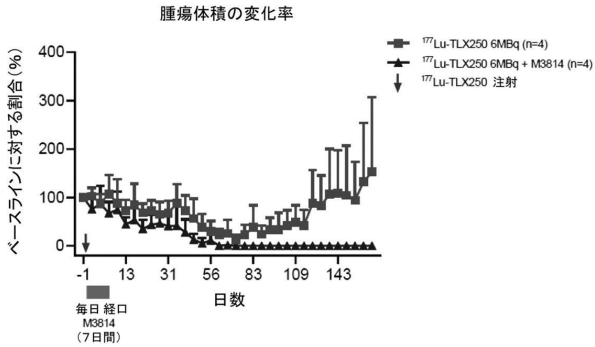
【図面】
【図 1】



【図 2 - 1】

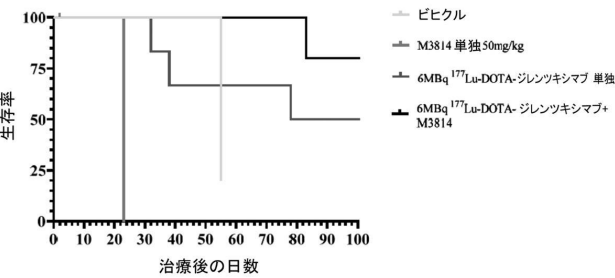


10

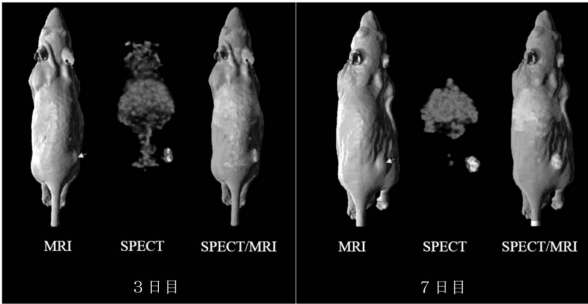


20

【図 2 - 2】



【図 3】

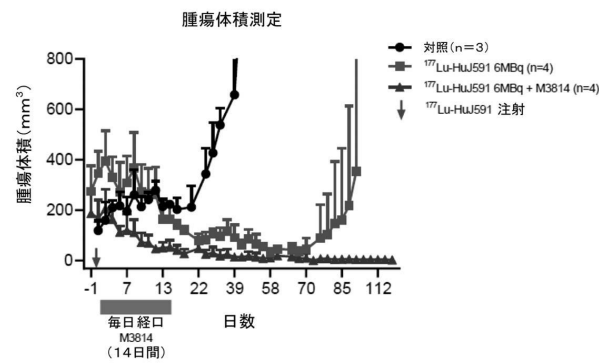


30

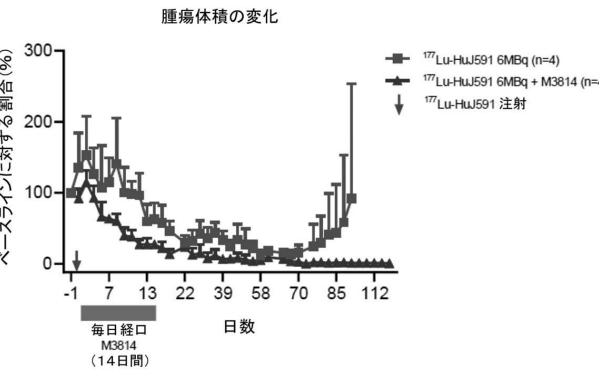
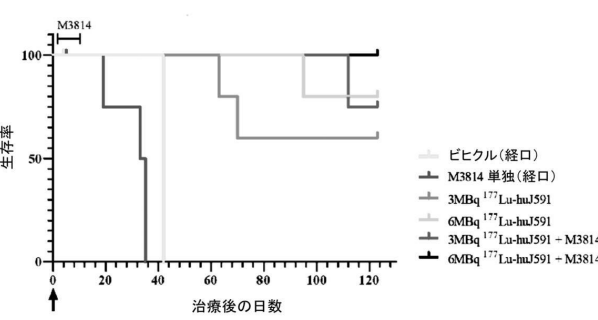
40

50

【図 4 - 1】



【図 4 - 2】



【配列表】

2024531387000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU2022/050911
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 39/395 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01) A61K 51/10 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01) C07K 16/30 (2006.01) C07K 16/40 (2006.01)		
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)		
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) PATENW (EPOQUE); REGISTRY, CAPLUS, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS (STN); Peposertib, M3814, DNA PK inhibitor, various alpha or beta radionuclides (for example, lutetium 177 or astatine 211), prostate specific membrane antigen, PSMA, Carbonic anhydrase IX, CAIX, antigen binding domains and common artificial proteins known in the art (for example, Anticalin) and like terms, CPC/IPC marks A61K51/10 and A61K41/0038 also searched. CAS Registry number: 1637542-33-6. Google and ClinicalTrials.gov; Peposertib. ESPACENET, AUSPAT; Inventor and Applicant name searches – TELIX INTERNATIONAL PTY LTD & MERCK PATENT GMBH; WHEATCROFT, Michael Paul; YAN, Edwin Bingbing; SCOTT, Andrew Mark; JOHNSTONE, Cameron; ZIMMERMANN, Astrid; and ZENKE, Frank.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	
☒ 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 "D" document cited by the applicant in the international application "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 5 October 2022		Date of mailing of the international search report 05 October 2022
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaaustralia.gov.au		Authorised officer Anthony Carroll AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61 2 6283 2242

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/AU2022/050911
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	National Cancer Institute (NCI): "Radiation Medication (Radium-223 Dichloride) Versus Radium-223 Dichloride Plus Radiation Enhancing Medication (M3814) Versus Radium-223 Dichloride Plus M3814 Plus Avelumab (a Type of Immunotherapy) for Advanced Prostate Cancer Not Responsive to Hormonal Therapy", ClinicalTrials.gov, NCT04071236 version 23, 12 August, 2021, <URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT04071236?V_23 > [retrieved online 19 September 2022] See whole document including: Official title, and Arms.	1-5, 8-10, 18-39, and 41-43
X	National Cancer Institute (NCI): "Testing the Addition of An Anti-cancer Drug, M3814 (Peposertib), to the Usual Radiation-Based Treatment (Lutetium Lu 177 Dotatate) for Neuroendocrine Tumors", ClinicalTrials.gov, NCT04750954 version 3, 16 June, 2021, < https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT04750954?V_3 > [retrieved online 19 September 2022] See whole document including: Title, Brief summary, Primary objective, Arms and Experimental.	1-5, 8-10, 18-23, 25-39 and 41-43
X	WO 2018/153975 A1 (BAYER AS) 30 August 2018 See: abstract figure; page 4, first and fourth paragraph; page 24, paragraph 3; and page 39, claim 1.	1-39, and 41-43
X	WO 2018/178040 A1 (MERCK PATENT GMBH; PFIZER INC.) 04 October 2018 See: page 20, lines 11-31; page 36, lines 1-9; page 67, example 5; page 69, lines 19-29; and page 78, claim 32	1-39, and 41-43
X	WO 2019/211489 A1 (MERCK PATENT GMBH) 07 November 2019 See: page 20, lines 11-31; page 46, lines 1-14; page 73, examples 2 and 3; and page 88, claim 38.	1-39, and 41-43
X	WO 2021/022078 A1 (XRAD THERAPEUTICS, INC.) 04 February 2021 See: page 1, line 20; compound of formula (I); page 4, lines 25-40; page 17, line 26; page 18, lines 30-42; page 20, lines 15-20 and lines 35-36; page 52, lines 35-36; and page 61, claim 32.	1-39, and 41-43
A	ZENKE F T., <i>et al.</i> , "Pharmacologic Inhibitor of DNA-PK, M3814, Potentiates Radiotherapy and Regresses Human Tumors in Mouse Models." Mol Cancer Ther, (2020); vol. 19, 1091-1101.	
A	SARTOR O., <i>et al.</i> , "Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer", N Engl J Med, (epub Jul 2021), vol. 385, 1091-1103.	
P,X	BERGER M., <i>et al.</i> , "BAY-8400: A Novel Potent and Selective DNA-PK Inhibitor which Shows Synergistic Efficacy in Combination with Targeted Alpha Therapies", J Med Chem, (Aug 2021), vol. 64, 12723-12737. See whole document including: abstract, and page 12728.	1, 4-6, 8, 9, 28-30 and 32-34
Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU2022/050911
Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)		
1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing: a. ☐ forming part of the international application as filed. b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13~~ter~~.1(a)). ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed. 2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing. 3. Additional comments: There was a sequence listing originally filed but it was not used for the purposes of this search and opinion.		

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/AU2022/050911

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
the subject matter listed in Rule 39 on which, under Article 17(2)(a)(i), an international search is not required to be carried out, including
2. ☒ Claims Nos.: 40
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
See Supplemental Box
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/AU2022/050911
Supplemental Box	
Continuation of Box II The claim does not comply with Rule 6.2(a) because it relies on references to the description.	
Form PCT/ISA/210 (Supplemental Box) (July 2019)	

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/AU2022/050911	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2018/153975 A1	30 August 2018	WO 2018153975 A1	30 Aug 2018
		CA 3054248 A1	30 Aug 2018
		EP 3585436 A1	01 Jan 2020
		TW 201840341 A	16 Nov 2018
		US 2020016283 A1	16 Jan 2020
WO 2018/178040 A1	04 October 2018	WO 2018178040 A1	04 Oct 2018
		AU 2018241774 A1	14 Nov 2019
		BR 112019019939 A2	28 Apr 2020
		CA 3058276 A1	04 Oct 2018
		CN 110494161 A	22 Nov 2019
		EP 3600410 A1	05 Feb 2020
		IL 269718 A	28 Nov 2019
		JP 2020515609 A	28 May 2020
		KR 20190135028 A	05 Dec 2019
		MX 2019011657 A	18 Nov 2019
		RU 2019133787 A	30 Apr 2021
		SG 10202110707U A	29 Nov 2021
		SG 11201909064R A	30 Oct 2019
		US 2020048352 A1	13 Feb 2020
		WO 2019/211489 A1	07 November 2019
AU 2019264229 A1	03 Dec 2020		
BR 112020022145 A2	26 Jan 2021		
CA 3099079 A1	07 Nov 2019		
CN 112512576 A	16 Mar 2021		
EP 3787683 A1	10 Mar 2021		
JP 2021522298 A	30 Aug 2021		
KR 20210006405 A	18 Jan 2021		
SG 11202010423V A	27 Nov 2020		
TW 202014201 A	16 Apr 2020		
US 2021246208 A1	12 Aug 2021		
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)			

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/AU2022/050911	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2021/022078 A1	04 February 2021	WO 2021022078 A1	04 Feb 2021
		AU 2020322026 A1	03 Feb 2022
		BR 112022001067 A2	24 May 2022
		CA 3147111 A1	04 Feb 2021
		CN 112300159 A	02 Feb 2021
		CN 114258301 A	29 Mar 2022
		EP 4003345 A1	01 Jun 2022
		IL 289542 A	01 Mar 2022
		KR 20220047290 A	15 Apr 2022
		US 2022142995 A1	12 May 2022
End of Annex			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/5377(2006.01)
 A 6 1 K 39/395(2006.01)
 C 0 7 K 16/00 (2006.01)
 C 0 7 K 16/28 (2006.01)
 C 1 2 N 15/13 (2006.01)
 A 6 1 K 103/00 (2006.01)
 A 6 1 K 103/40 (2006.01)
 A 6 1 K 103/32 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 39/395
 A 6 1 K 39/395
 A 6 1 K 39/395
 C 0 7 K 16/00
 C 0 7 K 16/28
 C 1 2 N 15/13
 A 6 1 K 103:00
 A 6 1 K 103:40
 A 6 1 K 103:32

T
 N
 U
 Z N A

,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,D
 K,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),O
 A(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,B
 B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB
 ,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,W
 S,ZA,ZM,ZW

トラーセ 2 5 0

Frankfurter Str. 250, D-64293 Darmstadt, Federal Republic of Germany

(74)代理人 110001519

弁理士法人太陽国際特許事務所

(72)発明者 ウィートクロフト、マイケル ポール

オーストラリア国 3 0 5 1 ヴィクトリア州、ノース メルボルン フレミントン ロード 5 5 レ
 ベル 4 内

(72)発明者 ヤン、エドウィン ピンピン

オーストラリア国 3 0 5 1 ヴィクトリア州、ノース メルボルン フレミントン ロード 5 5 レ
 ベル 4 内

(72)発明者 スコット、アンドリュー マーク

オーストラリア国 3 0 8 4 ヴィクトリア州、ハイデルバーグ スタッドリー ロード 1 4 5 内

(72)発明者 ジョンストーン、キャメロン

オーストラリア国 3 0 8 4 ヴィクトリア州、ハイデルバーグ スタッドリー ロード 1 4 5 内

(72)発明者 ツィーママン、アストリッド

ドイツ連邦共和国 6 4 3 6 7 ミュールタール プファッフエンガッセ 1 2

(72)発明者 ツェンケ、フランク

ドイツ連邦共和国 6 4 2 9 1 ダルムシュタット シュルツェンガッセ 7

F ターム (参考) 4C084 AA12 AA20 MA02 NA05 ZB26 ZC75

4C085 AA14 AA26 BB01 BB11 BB36 EE03

4C086 AA01 AA02 BC73 GA07 MA02 MA03 MA04 NA05 ZB26 ZC75

4H045 AA10 AA30 BA09 CA40 DA76 EA20 EA50 FA74