(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公表特許公報(A)　　(11)公表番号
特表2025-512327
(P2025-512327A)
(43)公表日　令和7年4月17日(2025.4.17)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/357(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/357		４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*39/395(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｄ	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*47/68　(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/68		４Ｃ０８５
Ａ６１Ｋ	*31/573(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/573		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*35/00　(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		４Ｈ０４５

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全82頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-559530(P2024-559530)
(86)(22)出願日　令和5年4月11日(2023.4.11)
(85)翻訳文提出日　令和6年10月7日(2024.10.7)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/018214
(87)国際公開番号　WO2023/200814
(87)国際公開日　令和5年10月19日(2023.10.19)
(31)優先権主張番号　63/362,882
(32)優先日　令和4年4月12日(2022.4.12)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/366,029
(32)優先日　令和4年6月8日(2022.6.8)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ
最終頁に続く

(71)出願人　506137147
エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社
東京都文京区小石川四丁目６番１０号
(74)代理人　100088155
弁理士　長谷川 芳樹
(74)代理人　100128381
弁理士　清水 義憲
(74)代理人　100126653
弁理士　木元 克輔
(72)発明者　安田 早苗
アメリカ合衆国， ニュージャージー州，ナットリー， メトロ ブールバード ２００， ケアオブ エーザイ インコーポレイテッド
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　エリブリンベースの抗体－薬物コンジュゲート及び使用方法

(57)【要約】
【課題】ＦＲＡ発現癌を有する対象を抗ＦＲＡ　ＡＤＣ、例えばＭＯＲＡｂ－２０２で治療するための、例えば治療の副作用が低減するような一層有効な方法及び用量設定レジメンが依然として必要とされている。
【解決手段】葉酸受容体アルファなどのヒト腫瘍学抗原標的に結合し、且つ／又は抗チューブリン薬物活性を提供するリンカー毒素及び抗体－薬物コンジュゲートが開示される。このリンカー毒素及び抗体－薬物コンジュゲートは、エリブリン薬物部分を含み、且つ標的抗原発現細胞にインターナライズされ得る。本開示は、本明細書で提供される抗体－薬物コンジュゲートを投与することによる癌の治療における使用のための方法及び組成物に更に関する。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
葉酸受容体アルファ（ＦＲＡ）発現癌を治療する方法であって、それを必要とする対象に、式（Ｉ）：
Ａｂ－（Ｌ－Ｄ）ｐ　（Ｉ）
（式中、
（ｉ）Ａｂは、Ｋａｂａｔ番号付け方式によって定義される、配列番号１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２（ＨＣＤＲ２）及び配列番号３（ＨＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ）；並びに配列番号４（ＬＣＤＲ１）、配列番号５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号６（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ）；又はＩＭＧＴ番号付け方式によって定義される、配列番号７（ＨＣＤＲ１）、配列番号８（ＨＣＤＲ２）及び配列番号９（ＨＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ）；並びに配列番号１０（ＬＣＤＲ１）、配列番号１１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ）を含むインターナリゼーション性抗葉酸受容体アルファ抗体又はそのインターナリゼーション性抗原結合断片であり；
（ｉｉ）Ｄは、エリブリンであり；
（ｉｉｉ）Ｌは、Ｍａｌ－（ＰＥＧ）$_2$－Ｖａｌ－Ｃｉｔ－ｐＡＢを含む切断可能リンカーであり；及び
（ｉｖ）ｐは、１～８の整数である）
の抗体－薬物コンジュゲートを投与することを含み、前記抗体－薬物コンジュゲートは、前記対象に、１平方メートル（ｍ^2）の前記対象の体表面積（ＢＳＡ）当たり８ｍｇ～５０ｍｇの前記抗体－薬物コンジュゲートの用量で投与される、方法。
【請求項２】
ＦＲＡ発現癌について治療されている対象の間質性肺疾患（ＩＬＤ）のリスクを低減する方法であって、前記対象に、式（Ｉ）：
Ａｂ－（Ｌ－Ｄ）ｐ　（Ｉ）
（式中、
（ｉ）Ａｂは、Ｋａｂａｔ番号付け方式によって定義される、配列番号１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２（ＨＣＤＲ２）及び配列番号３（ＨＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ）；並びに配列番号４（ＬＣＤＲ１）、配列番号５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号６（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ）；又はＩＭＧＴ番号付け方式によって定義される、配列番号７（ＨＣＤＲ１）、配列番号８（ＨＣＤＲ２）及び配列番号９（ＨＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ）；並びに配列番号１０（ＬＣＤＲ１）、配列番号１１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ）を含むインターナリゼーション性抗葉酸受容体アルファ抗体又はそのインターナリゼーション性抗原結合断片であり；
（ｉｉ）Ｄは、エリブリンであり；
（ｉｉｉ）Ｌは、Ｍａｌ－（ＰＥＧ）$_2$－Ｖａｌ－Ｃｉｔ－ｐＡＢを含む切断可能リンカーであり；及び
（ｉｖ）ｐは、１～８の整数である）
の抗体－薬物コンジュゲートを投与することを含み、前記抗体－薬物コンジュゲートは、前記対象に、１平方メートル（ｍ^2）の前記対象の体表面積（ＢＳＡ）当たり８ｍｇ～５０ｍｇの前記抗体－薬物コンジュゲートの用量で投与される、方法。
【請求項３】
前記抗体又は抗原結合断片は、配列番号１３のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１又は２に記載の方法。
【請求項４】
前記抗体又は抗原結合断片は、配列番号１５のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１

６のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５】
前記抗体－薬物コンジュゲートは、ＭＯＲＡｂ－２０２である、請求項１～４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６】
ｐは、３～５である、請求項１～５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７】
前記用量は、１ｍ^{2}の前記対象のＢＳＡ当たり８ｍｇ～４４ｍｇである、請求項１～６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８】
前記用量は、１ｍ^{2}の前記対象のＢＳＡ当たり３３ｍｇである、請求項１～７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９】
前記用量は、１ｍ^{2}の前記対象のＢＳＡ当たり２５ｍｇである、請求項１～７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０】
前記用量は、１ｍ^{2}の前記対象のＢＳＡ当たり１７ｍｇである、請求項１～７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１】
前記用量は、１ｍ^{2}の前記対象のＢＳＡ当たり１５ｍｇである、請求項１～７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２】
前記用量は、１ｍ^{2}の前記対象のＢＳＡ当たり８ｍｇ～１０ｍｇである、請求項１～７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１３】
毒性を低減するために、１ｍ^{2}の前記対象のＢＳＡ当たりより低い用量を投与することを更に含む、請求項８又は９に記載の方法。
【請求項１４】
前記より低い用量は、１ｍ^{2}の前記対象のＢＳＡ当たり１７ｍｇ、１５ｍｇ又は８ｍｇ～１０ｍｇである、請求項１３に記載の方法。
【請求項１５】
前記抗体－薬物コンジュゲートは、３週間毎に１回投与される、請求項１～１４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６】
前記抗体－薬物コンジュゲートは、２週間毎に１回投与される、請求項１～１４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７】
前記抗体－薬物コンジュゲートは、１週間に１回投与される、請求項１～１４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１８】
前記対象は、体重に関する上位四分位群にある体重値を有する、請求項１～１７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１９】
前記抗体－薬物コンジュゲートの投与後、前記抗体－薬物コンジュゲートが体重換算用量、例えば１キログラムの前記対象の体重（ＢＷ）当たり０．５～２ｍｇの用量、例えば１キログラムのＢＷ当たり０．９ｍｇ～１．２ｍｇの用量で投与される治療と比較して、ＩＬＤのリスクは、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも１６％、少なくとも１７％、少なくとも１８％、少なくとも１９％又は少なくとも２０％低減される、請求項１～１８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２０】

コルチコステロイドを投与することを更に含む、請求項１～１９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２１】
前記コルチコステロイドは、予防的に投与される、請求項２０に記載の方法。
【請求項２２】
前記コルチコステロイドは、前記抗体－薬物コンジュゲートと同時又は逐次的に投与される、請求項２０又は２１に記載の方法。
【請求項２３】
前記コルチコステロイドは、前記抗体－薬物コンジュゲートが投与される前又はその後に投与される、請求項２０～２２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２４】
前記コルチコステロイドは、デキサメタゾンである、請求項２０～２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２５】
前記デキサメタゾンは、４ｍｇデキサメタゾンの用量で投与される、請求項２４に記載の方法。
【請求項２６】
前記デキサメタゾンは、少なくとも１日１回投与される、請求項２４又は２５に記載の方法。
【請求項２７】
前記デキサメタゾンは、１日２回投与される、請求項２６に記載の方法。
【請求項２８】
前記デキサメタゾンは、前記抗体－薬物コンジュゲートによる治療の開始時に少なくとも３日間にわたって投与される、請求項２６又は２７に記載の方法。
【請求項２９】
前記デキサメタゾンは、経口投与される、請求項２４～２８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３０】
前記コルチコステロイドは、プレドニゾンである、請求項２０～２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３１】
前記プレドニゾンは、０．５ｍｇプレドニゾンの用量で投与される、請求項３０に記載の方法。
【請求項３２】
前記プレドニゾンは、１ｍｇプレドニゾンの用量で投与される、請求項３０に記載の方法。
【請求項３３】
前記プレドニゾンは、２ｍｇプレドニゾンの用量で投与される、請求項３０に記載の方法。
【請求項３４】
前記プレドニゾンは、少なくとも１日１回投与される、請求項３０～３３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３５】
前記プレドニゾンは、前記抗体－薬物コンジュゲートによる治療の開始前の少なくとも１４日間にわたって投与される、請求項３０～３４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３６】
前記プレドニゾンは、経口投与される、請求項３０～３５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３７】
前記コルチコステロイドは、メチルプレドニゾロンである、請求項２０～２３のいずれ

か一項に記載の方法。
【請求項３８】
前記メチルプレドニゾロンは、５００～１０００ｍｇプレドニゾンの用量で投与される、請求項３７に記載の方法。
【請求項３９】
前記メチルプレドニゾロンは、少なくとも１日１回投与される、請求項３７又は３８に記載の方法。
【請求項４０】
前記メチルプレドニゾロンは、前記抗体－薬物コンジュゲートによる治療の開始前の少なくとも３日間にわたって投与される、請求項３７～３９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４１】
前記メチルプレドニゾロンは、静脈内投与される、請求項３７～４０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４２】
前記抗体－薬物コンジュゲートは、静脈内投与される、請求項１～４１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４３】
前記対象は、３３ｍｇ／ｍ^{2}の用量を投与され、且つ続いて２５ｍｇ／ｍ^{2}の低減された用量を投与される、請求項１～４２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４４】
前記対象は、２５ｍｇ／ｍ^{2}の用量を投与され、且つ続いて１７ｍｇ／ｍ^{2}の低減された用量を投与される、請求項１～４２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４５】
前記対象は、２５ｍｇ／ｍ^{2}の用量を投与され、且つ続いて１５ｍｇ／ｍ^{2}の低減された用量を投与される、請求項１～４２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４６】
前記対象は、１５ｍｇ／ｍ^{2}の用量を投与され、且つ続いて８ｍｇ／ｍ^2～１０ｍｇ／ｍ^{2}の低減された用量を投与される、請求項１～４２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４７】
前記ＦＲＡ発現癌は、胃癌、卵巣癌、漿液性卵巣癌、漿液性高悪性度卵巣癌、明細胞性卵巣癌、プラチナ抵抗性卵巣癌、肺癌、非小細胞肺癌、転移性非小細胞肺癌、肺カルチノイド、結腸直腸癌、乳癌、トリプルネガティブ乳癌、ホルモン受容体（ＨＲ）陽性及びＨＥＲ２低発現乳癌、子宮内膜癌、漿液性子宮内膜癌、腹膜癌、原発性腹膜癌、卵管癌、膵癌、腎癌、腎細胞癌、子宮頸癌、食道癌及び骨肉腫から選択される、請求項１～４６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４８】
前記ＦＲＡ発現癌は、卵巣癌である、請求項４７に記載の方法。
【請求項４９】
前記卵巣癌は、プラチナ抵抗性卵巣癌（ＰＲＯＣ）である、請求項４８に記載の方法。
【請求項５０】
前記ＰＲＯＣは、漿液性卵巣癌である、請求項４９に記載の方法。
【請求項５１】
前記漿液性卵巣癌は、高悪性度漿液性卵巣癌である、請求項５０に記載の方法。
【請求項５２】
前記ＦＲＡ発現癌は、プラチナ抵抗性原発性腹膜癌である、請求項４７に記載の方法。
【請求項５３】
前記ＦＲＡ発現癌は、プラチナ抵抗性卵管癌である、請求項４７に記載の方法。
【請求項５４】
前記ＦＲＡ発現癌は、乳癌である、請求項４７に記載の方法。
【請求項５５】

前記乳癌は、トリプルネガティブ乳癌（ＴＮＢＣ）である、請求項５４に記載の方法。
【請求項５６】
前記ＦＲＡ発現癌は、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）である、請求項４７に記載の方法。
【請求項５７】
前記ＦＲＡ発現癌は、子宮内膜癌（ＥＣ）である、請求項４７に記載の方法。
【請求項５８】
前記ＦＲＡ発現癌は、転移性癌である、請求項４７～５７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５９】
前記転移性癌は、ゲノム変化を有しない、請求項５８に記載の方法。
【請求項６０】
前記転移性癌は、以下の遺伝子：ＥＧＦＲ、ＡＬＫ、ＰＩ３Ｋ、ＡＫＴ、ｍＴＯＲ、ＲＥＴ、ＭＥＴ、ＢＲＡＦ、ＮＴＲＫ、ＲＯＳ１及びＲＡＳ－ＭＡＰＫ経路に関わる任意の遺伝子のいずれかの少なくとも１つに少なくとも１つの既知のゲノム変化を有する、請求項５８に記載の方法。
【請求項６１】
前記転移性癌は、非小細胞肺癌である、請求項５８～６０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６２】
前記ＦＲＡ発現癌は、難治性癌である、請求項４７～６１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６３】
前記難治性癌は、標的型治療に対して不応性である、請求項６２に記載の方法。
【請求項６４】
前記標的型治療は、以下の遺伝子又はその変異体：ＥＧＦＲ、ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＲＥＴ、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ及びＲＯＳ１のいずれか１つに対する標的型治療である、請求項６３に記載の方法。
【請求項６５】
前記難治性癌は、プラチナベースの治療及び免疫療法ベースの治療に対して不応性であり、前記治療は、同時又は逐次的に投与される、請求項６２に記載の方法。
【請求項６６】
前記プラチナベースの治療は、プラチナダブレット化学療法であり、前記免疫療法ベースの治療は、ＰＤ－１阻害薬又はＰＤ－Ｌ１阻害薬である、請求項６５に記載の方法。
【請求項６７】
治療開始時の前記対象は、間質性肺疾患（ＩＬＤ）及び／又は肺臓炎、ＩＬＤ及び／又は肺臓炎の既往歴、肺特有の臨床的に重大な疾病、胸水貯留、心膜液貯留、肺摘除術による前治療歴、過去２年以内の胸部放射線療法歴、肺病変を伴う自己免疫障害、肺病変を伴う結合組織障害又は肺病変を伴う炎症性障害の１つ以上を有しない、請求項１～６６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６８】
前記対象は、前記ＦＲＡ発現癌に対する４つ以上の療法による前治療歴、高い好中球対リンパ球比又は３ｇ／ｄＬ未満の治療開始時の血清アルブミン値の１つ以上を有しない、請求項１～６６のいずれか一項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本願は、２０２２年４月１２日に出願された米国仮特許出願第６３／３６２，８８２号明細書及び２０２２年６月８日に出願された同第６３／３６６，０２９号明細書の利益を主張し、これらの仮特許出願は、参照により本明細書に援用される。

【０００２】
本開示は、葉酸受容体アルファと結合し、且つ抗チューブリン薬物活性を提供する抗体薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）を使用して、葉酸受容体アルファ（ＦＲＡ）発現癌を治療する方法に関する。本開示は、治療されている対象の副作用、例えば間質性肺疾患（ＩＬＤ）のリスクを低減する方法に更に関する。
【背景技術】
【０００３】
癌は、世界的に罹病及び死亡の主な原因の１つであり、２０１２年には約１４００万例の新規症例及び８２０万例の癌関連死があった。癌による死亡の最もよく見られる原因は、肺癌（１５９万例の死亡）；肝癌（７４万５，０００例の死亡）；胃癌（７２万３，０００例の死亡）；結腸直腸癌（６９万４，０００例の死亡）；乳癌（５２万１，０００例の死亡）；及び食道癌（４０万例の死亡）である。新規癌症例数は、次の２０年で約７０％上昇し、年間の新規癌症例数は、約２２００万例に達するものと予想される（Ｗｏｒｌｄ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｐｏｒｔ　２０１４）。
【０００４】
微小管は、動的な繊維状の細胞骨格タンパク質であり、細胞内遊走及び輸送、細胞シグナル伝達及び細胞形状の維持を含む種々の細胞機能に関与している。微小管は、有糸細胞分裂においても、染色体を２つの娘細胞に分離するのに必要な紡錘体を形成することによって決定的な役割を果たす。あらゆる細胞において、微小管の生物学的機能は、α及びβチューブリン二量体が微小管の両端に可逆的に非共有結合的に付加することによって起こるその重合ダイナミクスによって主に調節される。この動的挙動及び結果として生じる微小管長さの制御は、紡錘体が適切に機能するのに極めて重要である。微小管ダイナミクスの僅かな変化でも、紡錘体チェックポイントが会合し、有糸分裂時の細胞周期進行が止まり、続いて細胞死につながり得る（Ｍｕｋｈｔａｒ　ｅｔ　ａｌ．（２０１４）Ｍｏｌ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｔｈｅｒ．１３：２７５－８４）。癌細胞は、急速に細胞分裂するため、概して、正常細胞と比較すると、チューブリンに結合してその正常機能を破壊する化合物への感受性が高い。このため、チューブリン阻害薬及び他の微小管標的化薬剤は、癌の治療に有望な薬物クラスとなっている（Ｄｕｍｏｎｔｅｔ　ａｎｄ　Ｊｏｒｄａｎ（２０１０）Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｄｒｕｇ　Ｄｉｓｃｏｖ．９：７９０－８０３）。
【０００５】
葉酸受容体アルファ（ＦＲＡ）は、葉酸を結合するグリコホスファチジルイノシトール（ＧＰＩ）結合型膜タンパク質である。正常組織及び癌性組織の生物学におけるＦＲＡの役割は、十分に解明されていないが、それは、高い割合の上皮由来卵巣癌（Ｏ’Ｓｈａｎｎｅｓｓｙ　ｅｔ　ａｌ．（２０１３）Ｉｎｔ．Ｊ．Ｇｙｎｅｃｏｌ．Ｐａｔｈｏｌ．３２（３）：２５８－６８）並びにある割合の非小細胞肺癌（Ｃｈｒｉｓｔｏｐｈ　ｅｔ　ａｌ．（２０１４）Ｃｌｉｎ．Ｌｕｎｇ　Ｃａｎｃｅｒ　１５（５）：３２０－３０）で高度に過剰発現する。ＦＲＡは、正常組織における発現も限られている。これらの特性により、ＦＲＡは、癌免疫療法の標的として魅力的となっている。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００６】
本発明者らは、ＦＲＡ発現腫瘍細胞に対する生物学的活性を有する化合物、例えばＡＤＣ、例えば抗ＦＲＡ　ＡＤＣ、例えばＭＯＲＡｂ－２０２を使用した葉酸受容体アルファ（ＦＲＡ）発現癌の有効な治療を以前に実証した。しかしながら、ＦＲＡ発現癌を有する対象を抗ＦＲＡ　ＡＤＣ、例えばＭＯＲＡｂ－２０２で治療するための、例えば治療の副作用が低減するような一層有効な方法及び用量設定レジメンが依然として必要とされている。
【課題を解決するための手段】
【０００７】
本開示は、抗ＦＲＡ　ＡＤＣ、例えばＭＯＲＡｂ－２０２を使用して葉酸受容体アルフ

ァ（ＦＲＡ）発現癌を治療するための改良された方法及び用量設定レジメンを提供する。
【０００８】
様々な実施形態では、本開示は、葉酸受容体アルファ（ＦＲＡ）発現癌を治療する方法であって、それを必要とする対象に、式（Ｉ）：
Ａｂ－（Ｌ－Ｄ）ｐ　（Ｉ）
（式中、
Ａｂは、Ｋａｂａｔ番号付け方式によって定義される、配列番号１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２（ＨＣＤＲ２）及び配列番号３（ＨＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ）；並びに配列番号４（ＬＣＤＲ１）、配列番号５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号６（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ）；又はＩＭＧＴ番号付け方式によって定義される、配列番号７（ＨＣＤＲ１）、配列番号８（ＨＣＤＲ２）及び配列番号９（ＨＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ）；並びに配列番号１０（ＬＣＤＲ１）、配列番号１１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ）を含むインターナリゼーション性抗葉酸受容体アルファ抗体又はそのインターナリゼーション性抗原結合断片であり；
Ｄは、エリブリンであり；
Ｌは、Ｍａｌ－（ＰＥＧ）$_2$－Ｖａｌ－Ｃｉｔ－ｐＡＢを含む切断可能リンカーであり；及び
ｐは、１～８の整数である）
によって表される抗体－薬物コンジュゲート化合物を投与することを含み、抗体－薬物コンジュゲートは、前記対象に、１平方メートル（ｍ^2）の対象の体表面積（ＢＳＡ）当たり８ｍｇ～５０ｍｇの抗体－薬物コンジュゲートの用量で投与される、方法に関する。
【０００９】
様々な実施形態では、本開示は、ＦＲＡ発現癌について治療されている対象の間質性肺疾患（ＩＬＤ）のリスクを低減する方法であって、対象に、式（Ｉ）：
Ａｂ－（Ｌ－Ｄ）ｐ　（Ｉ）
（式中、
Ａｂは、Ｋａｂａｔ番号付け方式によって定義される、配列番号１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２（ＨＣＤＲ２）及び配列番号３（ＨＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ）；並びに配列番号４（ＬＣＤＲ１）、配列番号５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号６（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ）；又はＩＭＧＴ番号付け方式によって定義される、配列番号７（ＨＣＤＲ１）、配列番号８（ＨＣＤＲ２）及び配列番号９（ＨＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ）；並びに配列番号１０（ＬＣＤＲ１）、配列番号１１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ）を含むインターナリゼーション性抗葉酸受容体アルファ抗体又はそのインターナリゼーション性抗原結合断片であり；
Ｄは、エリブリンであり；
Ｌは、Ｍａｌ－（ＰＥＧ）$_2$－Ｖａｌ－Ｃｉｔ－ｐＡＢを含む切断可能リンカーであり；及び
ｐは、１～８の整数である）
の抗体－薬物コンジュゲートを投与することを含み、抗体－薬物コンジュゲートは、前記対象に、１平方メートル（ｍ^2）の対象の体表面積（ＢＳＡ）当たり８ｍｇ～５０ｍｇの抗体－薬物コンジュゲートの用量で投与される、方法に関する。
【００１０】
一部の実施形態では、抗体又は抗原結合断片は、配列番号１３のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗体又は抗原結合断片は、配列番号１５のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１６のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。一部の実施形態では、抗体－薬物コンジュゲートは

、ＭＯＲＡｂ－２０２である。
【００１１】
一部の実施形態では、ｐは、３～４の整数である。
【００１２】
一部の実施形態では、ＡＤＣの用量は、１ｍ^{2}の対象のＢＳＡ当たり８ｍｇ～４４ｍｇである。一部の実施形態では、ＡＤＣの用量は、１ｍ^{2}の対象のＢＳＡ当たり１１ｍｇ～４４ｍｇである。一部の実施形態では、用量は、１ｍ^{2}の対象のＢＳＡ当たり８ｍｇ～１０ｍｇである。一部の実施形態では、用量は、１ｍ^{2}の対象のＢＳＡ当たり３３ｍｇである。一部の実施形態では、用量は、１ｍ^{2}の対象のＢＳＡ当たり２５ｍｇである。一部の実施形態では、用量は、１ｍ^{2}の対象のＢＳＡ当たり１７ｍｇである。一部の実施形態では、用量は、１ｍ^{2}の対象のＢＳＡ当たり１５ｍｇである。一部の実施形態では、用量は、１ｍ^{2}の対象のＢＳＡ当たり１０ｍｇである。一部の実施形態では、用量は、１ｍ^{2}の対象のＢＳＡ当たり８ｍｇである。
【００１３】
一部の実施形態では、ＡＤＣは、対象に３週間毎に１回投与される。一部の実施形態では、ＡＤＣは、対象に２週間毎に１回投与される。一部の実施形態では、ＡＤＣは、対象に１週間に１回投与される。
【００１４】
一部の実施形態では、対象は、体重に関する上位四分位群にある体重値を有する。
【００１５】
一部の実施形態では、本明細書に開示される方法は、ＡＤＣの投与後、ＡＤＣが体重換算用量、例えば１キログラムの対象の体重（ＢＷ）当たり０．５～２ｍｇの用量、例えば１キログラムのＢＷ当たり０．９ｍｇ～１．２ｍｇの用量で投与される治療と比較して、対象のＩＬＤのリスクを少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも１６％、少なくとも１７％、少なくとも１８％、少なくとも１９％又は少なくとも２０％低減する。
【００１６】
一部の実施形態では、本明細書に開示される方法は、コルチコステロイドの投与を更に含む。一部の実施形態では、コルチコステロイドは、予防的に投与される。一部の実施形態では、コルチコステロイドは、抗体－薬物コンジュゲートと同時又は逐次的に投与される。一部の実施形態では、コルチコステロイドは、ＡＤＣが投与される前又はその後に投与される。一部の実施形態では、コルチコステロイドは、デキサメタゾンである。一部の実施形態では、デキサメタゾンは、４ｍｇデキサメタゾンの用量で投与される。一部の実施形態では、デキサメタゾンは、少なくとも１日１回又は１日２回投与される。一部の実施形態では、デキサメタゾンは、ＡＤＣによる治療の開始時に少なくとも３日間にわたって投与される。一部の実施形態では、デキサメタゾンは、経口投与される。一部の実施形態では、コルチコステロイドは、プレドニゾンである。一部の実施形態では、プレドニゾンは、少なくとも０．５ｍｇ、少なくとも１ｍｇ又は少なくとも２ｍｇプレドニゾンの用量で投与される。一部の実施形態では、プレドニゾンは、０．５ｍｇの用量で投与される。一部の実施形態では、プレドニゾンは、１ｍｇの用量で投与される。一部の実施形態では、プレドニゾンは、２ｍｇの用量で投与される。一部の実施形態では、プレドニゾンは、少なくとも１日１回投与される。一部の実施形態では、プレドニゾンは、ＡＤＣによる治療の開始前に少なくとも１４日間にわたって投与される。一部の実施形態では、プレドニゾンは、経口投与される。一部の実施形態では、コルチコステロイドは、メチルプレドニゾロンである。一部の実施形態では、メチルプレドニゾロンは、５００～１０００ｍｇメチルプレドニゾロンの用量で投与される。一部の実施形態では、メチルプレドニゾロンは、少なくとも１日１回投与される。一部の実施形態では、プレドニゾンは、ＡＤＣによる治療の開始前に少なくとも３日間にわたって投与される。一部の実施形態では、プレドニゾンは、静脈内投与される。
【００１７】

一部の実施形態では、ＡＤＣは、静脈内投与される。

【００１８】

一部の実施形態では、本明細書に開示される方法によって治療される葉酸受容体アルファ発現癌は、卵巣癌、乳癌、非小細胞肺癌又は子宮内膜癌である。一部の実施形態では、卵巣癌は、プラチナ抵抗性卵巣癌である。一部の実施形態では、乳癌は、トリプルネガティブ乳癌である。一部の実施形態では、非小細胞肺癌は、転移性非小細胞肺癌である。

【００１９】

一部の実施形態では、本明細書に開示される方法によって治療されるＦＲＡ発現癌は、転移性癌である。一部の実施形態では、転移性癌は、ゲノム変化を有しない。一部の実施形態では、転移性癌は、少なくとも１つのゲノム変化を有する。一部の実施形態では、少なくとも１つのゲノム変化は、以下の遺伝子：ＥＧＦＲ、ＡＬＫ、ＰＩ３Ｋ、ＡＫＴ、ｍＴＯＲ、ＲＥＴ、ＭＥＴ、ＢＲＡＦ、ＮＴＲＫ、ＲＯＳ１及びＲＡＳ－ＭＡＰＫ経路に関わる任意の遺伝子のいずれかの少なくとも１つである。一部の実施形態では、転移性癌は、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）である。一部の実施形態では、ＦＲＡ発現癌は、難治性癌である。一部の実施形態では、難治性癌は、少なくとも１つの前治療、例えば既承認の治療、例えば標的型治療に対して不応性である。本明細書で使用されるとき、「標的型治療」とは、癌細胞の成長及び／又は生存に関わる特定の遺伝子及び／又はタンパク質を標的とする癌治療である。一部の実施形態では、標的型治療は、以下の遺伝子又はその変異体：ＥＧＦＲ、ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＲＥＴ、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ及びＲＯＳ１のいずれか１つに対する標的型治療である。一部の実施形態では、難治性癌は、既承認の治療、例えばプラチナベースの治療及び／又は免疫療法ベースの治療（例えば、チェックポイント阻害薬療法）に対して不応性である。一部の実施形態では、難治性癌は、プラチナベースの治療及び免疫療法ベースの治療（例えば、チェックポイント阻害薬療法）に対して不応性であり、これらの治療は、同時又は逐次的に投与される。一部の実施形態では、プラチナベースの治療は、プラチナダブレット化学療法であり、及び免疫療法ベースの治療は、ＰＤ－１阻害薬又はＰＤ－Ｌ１阻害薬である。様々な実施形態では、難治性癌は、抗ＣＴＬＡ４阻害薬に対して不応性である。様々な実施形態では、難治性癌は、放射線療法に対して不応性である。様々な実施形態では、難治性癌は、手術に対して不応性である。様々な実施形態では、難治性癌は、化学療法に対して不応性である。様々な実施形態では、難治性癌の対象は、３つ以下の全身療法による前治療、例えば２つ以下の全身療法による前治療に対して不応性である。一部の実施形態では、難治性癌の対象は、１つ以下の化学療法による前治療に対して不応性である。

【００２０】

一部の実施形態では、本明細書に開示される方法によって治療されている対象は、間質性肺疾患（ＩＬＤ）及び／又は肺臓炎、ＩＬＤ及び／又は肺臓炎の既往歴、肺特有の臨床的に重大な疾病、胸水貯留、心膜液貯留、肺摘除術による前治療歴、過去２年以内の胸部放射線療法歴、肺病変を伴う自己免疫障害、肺病変を伴う結合組織障害又は肺病変を伴う炎症性障害の１つ以上を有しない。一部の実施形態では、治療されている対象は、ＦＲＡ発現癌に対する４つ以上の療法による前治療歴、高い好中球対リンパ球比又は３ｇ／ｄＬ未満の治療開始時の血清アルブミン値の１つ以上を有しない。

【図面の簡単な説明】

【００２１】

【図１】プラチナ抵抗性卵巣癌（ＰＲＯＣ）の対象におけるＯＲＲに関する曝露量－反応（Ｅ－Ｒ）分析の結果を示す。対象を曝露量四分位群に層別化した。点は、四分位群毎の曝露量の実測中央値及びＯＲＲを表す。縦の棒は、正確９０％信頼区間を表す。上側のパネル中、実線の曲線は、ロジスティック回帰の当てはめを表す。上側のパネル中、網掛けの帯状領域は、当てはめ曲線の９０％信頼区間を表す。

【図２】ＰＲＯＣの対象及び各腫瘍型におけるＩＬＤについての曝露量－反応（Ｅ－Ｒ）分析の結果を示す。対象を曝露量四分位群に層別化した。点は、四分位群毎の曝露量の実測中央値及びＯＲＲを表す。縦の棒は、正確９０％信頼区間を表す。上側のパネル中、実

線の曲線は、年齢中央値６０歳の参照対象についてのロジスティック回帰の当てはめを表す。上側のパネル中、網掛けの帯状領域は、当てはめ曲線の９０％信頼区間を表す。
【図３Ａ】ＭＯＲＡｂ－２０２の様々な異なる用量設定レジメンのシミュレーション結果を示す。ＡＩＢＷ＝調整理想体重；ＢＷ＝体重；ＢＳＡ＝体表面積。上段のパネル中、オレンジ色の線は、ＬＯＥＳＳ当てはめ誤差線である。ＢＷ四分位群は、下段のパネルのｘ軸上の括弧に囲まれた値によって指示される。
【図３Ｂ】ＭＯＲＡｂ－２０２の様々な異なる用量設定レジメンのシミュレーション結果を示す。ＡＩＢＷ＝調整理想体重；ＢＷ＝体重；ＢＳＡ＝体表面積。上段のパネル中、オレンジ色の線は、ＬＯＥＳＳ当てはめ誤差線である。ＢＷ四分位群は、下段のパネルのｘ軸上の括弧に囲まれた値によって指示される。
【図４】ＢＷ換算用量設定レジメン及びＢＳＡ換算用量設定レジメンによる時間の経過に伴うＭＯＲＡｂ－２０２濃度中央値予測値を示す。
【図５】卵巣癌（ＯＣ）及び／又は子宮内膜癌（ＥＣ）の対象についてのＢＳＡ換算用量設定レジメンを使用した研究デザインを示す。
【図６】転移性非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）の対象についてのＢＳＡ換算用量設定レジメンを使用した研究デザインを示す。
【図７】プラチナ抵抗性高悪性度漿液性卵巣癌、原発性腹膜癌又は卵管癌の対象についてのＢＳＡ換算用量設定レジメンを使用した研究デザインを示す。
【発明を実施するための形態】
【００２２】
本開示の方法は、本開示の一部を形成する添付図に関連して解釈される以下の詳細な説明を参照することによってより容易に理解され得る。本開示は、本明細書に記載及び／又は図示される具体的な方法に限定されず、本明細書で使用される用語法は、詳細な実施形態を単に例として記載することを目的とし、特許請求される方法を限定することを意図しないことを理解されたい。
【００２３】
本明細書全体を通して、本明細書の記載は、組成物、例えば抗ＦＲＡ　ＡＤＣ、例えばＭＯＲＡｂ－２０２の使用方法を参照するものである。本開示が、前記組成物の使用方法に関連する特徴又は実施形態を記載又は特許請求する場合、かかる特徴又は実施形態は、その組成物にも等しく適用可能である。
【００２４】
値の範囲が表されるとき、それは、その範囲内にある任意の特定の値を使用した実施形態を含む。更に、範囲で記述される値への言及は、その範囲内にあるあらゆる値を含む。全ての範囲は、その端点を含み、且つ組み合わせされ得る。先行詞「約」の使用によって値が近似値として表されるとき、その特定の値が別の実施形態を形成することが理解されるであろう。特定の数値への言及は、文脈上特に明確に指示されない限り、少なくともその特定の値を含む。「又は」の使用は、それが使用される具体的な文脈上特に指示されない限り、「及び／又は」を意味するものとする。本明細書に引用する全ての参考文献は、あらゆる目的のために参照により援用される。参考文献と本明細書とが矛盾する場合、本明細書が優先するものとする。
【００２５】
明確にするため、本明細書に別々の実施形態に関連して説明される本開示の方法の特定の特徴は、単一の実施形態に組み合わせても提供され得ることを理解されたい。逆に、簡略にするため、単一の実施形態に関連して説明される本開示の方法の様々な特徴は、別々に又は任意の部分的な組み合わせでも提供され得る。
【００２６】
本明細書及び特許請求の範囲全体を通して、本記載の態様に関する様々な用語が用いられる。特に指示されない限り、かかる用語には、当技術分野におけるその通常の意味が与えられるべきである。他の具体的に定義される用語は、本明細書に提供される定義と整合するように解釈されるべきである。

【００２７】
本明細書で使用されるとき、単数形「１つの（ａ）」、「１つの（ａｎ）」及び「その」は、文脈上特に明確に指示されない限り、複数形を含む。
【００２８】
数的な値及び範囲に関連して、用語「約」又は「近似的に」は、本明細書に含まれる教示から当業者に明らかなとおり、反応混合物中に所望の量の核酸又はポリペプチドを有するなど、実施形態が意図したとおりに機能し得るような、記載される値又は範囲を近似するか又はそれに近い値又は範囲を指す。これは、少なくとも一部には、核酸組成、年齢、人種、性別、解剖学的及び生理学的ばらつき並びに生体系の不正確についての様々な特性に起因する。従って、これらの用語は、系統誤差から生じる値を超える値を包含する。「約」のこの定義は、特定の文脈で特に指定されない限り、例えば個別の抗体部分当たりの又はＡＤＣの混合物中にある薬物部分の数の平均値の記載で本開示全体に適用されることを理解されたい。
【００２９】
用語「薬剤」は、本明細書では、化学的化合物、化学的化合物の混合物、生物学的巨大分子、生物学的材料から作られる抽出物又はこれらの組み合わせを指して使用される。用語「治療用薬剤」、「薬物」又は「薬物部分」は、生物学的過程を調節する能力があり、且つ／又は生物学的活性を有する薬剤を指す。
【００３０】
用語「抗体」は、最も広義には、免疫グロブリン分子の可変領域内にある少なくとも１つの抗原認識部位を介してタンパク質、ポリペプチド、炭水化物、ポリヌクレオチド、脂質又は前述の組み合わせなどの標的を認識し、それに特異的に結合する免疫グロブリン分子を指して使用される。抗体の重鎖は、重鎖可変ドメイン（V_H）と重鎖定常領域（C_H）とを含む。軽鎖は、軽鎖可変ドメイン（V_L）と軽鎖定常ドメイン（C_L）とを含む。本願の目的上、成熟重鎖及び軽鎖可変ドメインは、各々が３つの相補性決定領域（ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３）を４つのフレームワーク領域（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３及びＦＲ４）内において、Ｎ末端からＣ末端に並んでＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３及びＦＲ４に含む。「抗体」は、天然に存在するものであるか、又は従来のハイブリドーマ技術によって作製されるモノクローナル抗体など、人工的なものであり得る。用語「抗体」には、完全長モノクローナル抗体及び完全長ポリクローナル抗体並びにＦａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ及び単鎖抗体などの抗体断片が含まれる。抗体は、５つの主要な免疫グロブリンクラス：ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ及びＩｇＭ又はそのサブクラス（例えば、アイソタイプＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４）のいずれか１つであり得る。この用語は、ヒト抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体及び所望の生物学的活性を示す限り、抗原認識部位を含有する任意の修飾免疫グロブリン分子を更に包含する。
【００３１】
用語「キメラ抗体」は、本明細書で使用されるとき、免疫グロブリン分子のアミノ酸配列が２つ以上の種に由来する抗体を指す。一部の例では、重鎖及び軽鎖の両方の可変領域は、所望の特異性、親和性及び活性を有する１つの種に由来する抗体の可変領域に対応する一方、定常領域は、別の種（例えば、ヒト）に由来する抗体と相同であり、それにより後者の種における免疫応答が最小限に抑えられる。
【００３２】
用語「ヒト抗体」は、本明細書で使用されるとき、ヒトが産生する抗体又はヒトが産生する抗体のアミノ酸配列を有する抗体を指す。
【００３３】
本明細書で使用されるとき、用語「ヒト化抗体」は、非ヒト（例えば、マウス）抗体並びにヒト抗体からの配列を含む抗体の形態を指す。かかる抗体は、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小限の配列を含むキメラ抗体である。概して、ヒト化抗体は、少なくとも１つ及び典型的には２つの可変ドメインの実質的に全てを含むことになり、超可変ループの

全て又は実質的に全てが非ヒト免疫グロブリンのものに対応し、フレームワーク（ＦＲ）領域の全て又は実質的に全てがヒト免疫グロブリン配列のものである。ヒト化抗体は、任意選択で、免疫グロブリン定常領域（Ｆｃ）、典型的にはヒト免疫グロブリンのＦｃの少なくとも一部分も含むことになる。ヒト化抗体は、抗体特異性、親和性及び／又は活性の精密化及び最適化のため、Ｆｖフレームワーク領域及び／又は置き換えられた非ヒト残基内のいずれかにある残基の置換によって更に修飾され得る。

【００３４】

用語「モノクローナル抗体」は、本明細書で使用されるとき、実質的に均質な抗体の集団から得られる抗体を指し、即ち、その集団を占める個々の抗体は、少量で存在し得る可能性のある天然に存在する突然変異を除いて同一である。モノクローナル抗体は高度に特異的であり、単一の抗原エピトープを対象とする。対照的に、従来の（ポリクローナル）抗体製剤は、典型的には、異なるエピトープを対象とする（又はそれに特異的な）多数の抗体を含む。修飾語句「モノクローナル」は、その抗体が実質的に均質な抗体集団から得られているという性格を指示するものであり、その抗体が任意の特定の方法によって作製されている必要があると解釈されてはならない。例えば、本開示で使用されることになるモノクローナル抗体は、Ｋｏｈｌｅｒ　ｅｔ　ａｌ．（１９７５）Ｎａｔｕｒｅ　２５６：４９５によって最初に記載されたハイブリドーマ法によって作製され得るか、又は組換えＤＮＡ法によって作製され得る（例えば、米国特許第４，８１６，５６７号明細書を参照されたい）。モノクローナル抗体は、例えば、Ｃｌａｃｋｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．（１９９１）Ｎａｔｕｒｅ　３５２：６２４－８及びＭａｒｋｓ　ｅｔ　ａｌ．（１９９１）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２２：５８１－９７に記載される技法を用いてもファージ抗体ライブラリから単離され得る。

【００３５】

本明細書に記載されるモノクローナル抗体は、特に、重鎖及び／又は軽鎖の一部分が、特定の種に由来するか又は特定の抗体クラス若しくはサブクラスに属する抗体中の対応する配列と同一又は相同である一方、１つ以上の鎖の残りの部分が、別の種に由来するか又は別の抗体クラス若しくはサブクラスに属する抗体中の対応する配列と同一又は相同である「キメラ」抗体並びに標的抗原に特異的に結合し及び／又は所望の生物学的活性を呈する限り、かかる抗体の断片を含む。

【００３６】

用語「抗体－薬物コンジュゲート」、「抗体コンジュゲート」、「コンジュゲート」、「イムノコンジュゲート」及び「ＡＤＣ」は、同義的に使用され、化合物（例えば、エリブリン）又はその誘導体が抗体（例えば、抗ＦＲＡ抗体）に連結しているものを指し、一般式：Ａｂ－（Ｌ－Ｄ）$_{p}$（式Ｉ）（式中、Ａｂ＝抗体部分（即ち抗体又は抗原結合断片）、Ｌ＝リンカー部分、Ｄ＝薬物部分及びｐ＝各抗体部分当たりの薬物部分の数）によって定義される。

【００３７】

抗体の「抗原結合断片」又は「抗原結合部分」という用語は、本明細書で使用されるとき、抗原（例えば、ＦＲＡ）に特異的に結合する能力を保持している抗体の１つ以上の断片を指す。抗原結合断片は、好ましくは、抗原発現細胞にインターナライズする能力も保持する。一部の実施形態では、抗原結合断片は、免疫エフェクター活性も保持する。完全長抗体の断片が完全長抗体の抗原結合機能を果たし得ることは示されている。抗体の「抗原結合断片」又は「抗原結合部分」という用語の範囲内に包含される結合断片の例としては、（ｉ）V_{L}、V_{H}、C_{L}及びC_{H1}ドメインからなる一価の断片であるＦａｂ断片；（ｉｉ）ヒンジ領域でジスルフィド架橋によって連結された２つのＦａｂ断片を含む二価の断片であるＦ（ａｂ’）$_{2}$断片；（ｉｉｉ）V_{H}及びC_{H1}ドメインからなるＦｄ断片；（ｉｖ）抗体の単一のアームのV_{L}及びV_{H}ドメインからなるＦｖ断片；（ｖ）単一の可変ドメイン、例えばV_{H}ドメインを含むｄＡｂ断片（例えば、Ｗａｒｄ　ｅｔ　ａｌ．（１９８９）Ｎａｔｕｒｅ　３４１：５４４－６；及びＷｉｎｔｅｒ　ｅｔ　ａｌ．、国際公開第９０／０５１４４号パンフレットを参照されたい）；及び（ｖｉ）単離された相補

性決定領域（ＣＤＲ）が挙げられる。更に、Ｆｖ断片の２つのドメイン、$Ｖ_Ｌ$及び$Ｖ_Ｈ$は別個の遺伝子によってコードされるが、組換え方法を用いると、これらを合成リンカーによってつなぎ合わせることができ、$Ｖ_Ｌ$及び$Ｖ_Ｈ$領域が対になって一価分子を形成する単一のタンパク質鎖（単鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）として知られる）として作製することが可能となる。例えば、Ｂｉｒｄ ｅｔ ａｌ．（１９８８）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４２：４２３－６；及びＨｕｓｔｏｎ ｅｔ ａｌ．（１９８８）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８５：５８７９－８３を参照されたい。かかる単鎖抗体も抗体の「抗原結合断片」又は「抗原結合部分」という用語の範囲内に包含されることが意図され、当技術分野では、結合時に細胞内にインターナライズすることのできる例示的なタイプの結合断片として公知である。例えば、Ｚｈｕ ｅｔ ａｌ．（２０１０）９：２１３１－４１；Ｈｅ ｅｔ ａｌ．（２０１０）Ｊ．Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．５１：４２７－３２；及びＦｉｔｔｉｎｇ ｅｔ ａｌ．（２０１５）ＭＡｂｓ ７：３９０－４０２を参照されたい。特定の実施形態では、ｓｃＦｖ分子は、融合タンパク質に組み込まれ得る。ダイアボディなどの他の形態の単鎖抗体も包含される。ダイアボディは、$Ｖ_Ｈ$及び$Ｖ_Ｌ$ドメインが単一のポリペプチド鎖上に発現するが、同じ鎖上の２つのドメイン間での対合を許容しないほど短いリンカーを使用するため、従ってそれらのドメインが強制的に別の鎖の相補ドメインと対合して２つの抗原結合部位を作り出す二価の二重特異性抗体である（例えば、Ｈｏｌｌｉｇｅｒ ｅｔ ａｌ．（１９９３）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０：６４４４－８；及びＰｏｌｊａｋ ｅｔ ａｌ．（１９９４）Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ２：１１２１－３を参照されたい）。抗原結合断片は、当業者に公知の従来技法を用いて得られ、そうした結合断片は、インタクトな抗体と同じ方法で有用性（例えば、結合親和性、インターナリゼーション）に関してスクリーニングされる。抗原結合断片は、インタクトなタンパク質を例えばプロテアーゼ又は化学的切断によって切断することによって調製され得る。

【００３８】

「体表面積」又は「ＢＳＡ」は、本明細書で使用されるとき、本明細書に開示される方法によって治療されている対象の総表面積を指す。対象の体表面積を計算することにより、化合物、例えば抗体－薬物コンジュゲート、例えば抗ＦＲＡ ＡＤＣについての対象に投与するのに最適な投薬量を決定し得る。一般に、対象の体表面積の値は、対象の体重に基づく計算から求めることになり得る。

【００３９】

用語「癌」は、細胞集団が無秩序な細胞成長によって特徴付けられる哺乳類における生理的条件を指す。癌の例としては、限定されないが、癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、白血病、卵巣癌（例えば、プラチナ抵抗性卵巣癌）、乳癌（例えば、トリプルネガティブ乳癌）、非小細胞肺癌、子宮内膜癌、腹膜癌及び卵管癌が挙げられる。トリプルネガティブ乳癌とは、エストロゲン受容体（ＥＲ）、プロゲステロン受容体（ＰＲ）及びＨｅｒ２／ｎｅｕに関して遺伝子の発現が陰性の乳癌を指す。かかる癌の更に詳細な例としては、扁平上皮癌、小細胞肺癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、腹膜癌、肝細胞癌、消化管癌、膵癌、膠芽腫、子宮頸癌、肝癌、膀胱癌、肝細胞癌、骨肉腫、黒色腫、結腸癌、結腸直腸癌、子宮癌、唾液腺癌、腎癌、肝癌、前立腺癌、外陰癌、甲状腺癌、肝癌、腹膜癌、卵管癌及び各種の頭頸部癌が挙げられる。

【００４０】

用語「癌細胞」及び「腫瘍細胞」は、非腫瘍原性細胞及び癌幹細胞の両方を含め、腫瘍に由来する個々の細胞又は全細胞集団を指す。本明細書で使用されるとき、用語「腫瘍細胞」は、単に再生・分化能を欠いている腫瘍細胞を指す場合には用語「非腫瘍原性」で修飾され、癌幹細胞からの腫瘍細胞と区別されることになる。

【００４１】

用語「化学療法剤」又は「抗癌剤」は、本明細書では、作用機序に関わらず、癌の治療に有効なあらゆる化学的化合物を指して使用される。転移又は血管新生の阻害が、往々にして化学療法剤の特性である。化学療法剤の非限定的な例としては、アルキル化剤、例え

ばナイトロジェンマスタード、エチレンイミン化合物及びスルホン酸アルキル；代謝拮抗薬、例えば葉酸、プリン又はピリミジン拮抗薬；抗有糸分裂剤、例えばエリブリン又はエリブリンメシル酸塩（Ｈａｌａｖｅｎ（商標））などの抗チューブリン剤又はその誘導体、ビンカアルカロイド類及びアウリスタチン類；細胞傷害性抗生物質；ＤＮＡ発現又は複製に損傷を与えるか又は干渉する化合物、例えばＤＮＡ副溝結合剤；及び成長因子受容体拮抗薬が挙げられる。加えて、化学療法剤には、抗体、生体分子及び小分子が含まれる。化学療法剤は、細胞傷害剤又は細胞増殖抑制剤であり得る。用語「細胞増殖抑制剤」は、細胞成長及び／又は細胞の増大を阻害又は抑制する薬剤を指す。

【００４２】

用語「共投与」又は１つ以上の治療用薬剤と「組み合わせた」投与には、同時に行われる投与及びいずれの順序であれ連続的な投与が含まれる。

【００４３】

「コルチコステロイド」は、本明細書で使用されるとき、典型的には脊椎動物の副腎皮質で産生されるステロイドホルモンの一クラスに属する任意の化合物である。この用語は、本明細書で使用されるとき、かかるホルモンの合成類似体、例えば天然に存在するコルチコステロイド類の作用を模倣する医薬組成物も包含する。デキサメタゾンは、コルチコステロイドの例示的実施形態である。プレドニゾンもコルチコステロイドの例示的実施形態である。メチルプレドニゾロンは、コルチコステロイドの別の例示的実施形態である。

【００４４】

用語「細胞傷害剤」は、主に細胞の発現活性及び／又は機能に干渉することによって細胞死を生じさせる物質を指す。細胞傷害剤の例としては、限定されないが、エリブリン、アウリスタチン類（例えば、モノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）、モノメチルアウリスタチンＦ（ＭＭＡＦ））、メイタンシノイド類（例えば、メイタンシン）、ドラスタチン類、デュオスタチン類、クリプトフィシン類、ビンカアルカロイド類（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン）、タキサン類、タキソール類及びコルヒチン類などの抗有糸分裂剤；アントラサイクリン類（例えば、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ジヒドロキシアントラセンジオン）；細胞傷害性抗生物質（例えば、マイトマイシン類、アクチノマイシン類、デュオカルマイシン類（例えば、ＣＣ－１０６５）、オーレオマイシン類、デュオマイシン類、カリケアマイシン類、エンドマイシン類、フェノマイシン類）；アルキル化剤（例えば、シスプラチン）；インターカレート剤（例えば、臭化エチジウム）；トポイソメラーゼ阻害薬（例えば、エトポシド、テニポシド）；At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}又は^{213}、P^{32}などの放射性同位体及びルテチウムの放射性同位体（例えば、Lu^{177}）；及び細菌、真菌、植物又は動物起源の毒素（例えば、リシン（例えば、リシンＡ鎖）、ジフテリア毒素、シュードモナス属（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）外毒素Ａ（例えば、ＰＥ４０）、エンドトキシン、ミトゲリン、コンブレスタチン、レストリクトシン、ゲロニン、αサルシン、アブリン（例えば、アブリンＡ鎖）、モデシン（例えば、モデシンＡ鎖）、クリシン、クロチン、サボンソウ（Ｓａｐａｏｎａｒｉａ　ｏｆｆｉｃｉｎａｌｉｓ）阻害薬、グルココルチコイド）が挙げられる。

【００４５】

本明細書に開示されるとおりのＡＤＣの「有効量」は、具体的に記載される目的を果たすのに十分である、例えば投与後に腫瘍成長速度又は腫瘍容積の低減、癌の症状又は他の何らかの治療有効性指標の低減など、治療効果をもたらすのに十分な量である。有効量は、記載される目的に関連した慣用の方法で決定され得る。用語「治療有効量」は、対象の疾患又は障害を治療するのに有効なＡＤＣの量を指す。癌の場合、ＡＤＣの治療有効量は、癌細胞数を低減し、腫瘍サイズを低減し、腫瘍転移を阻害し（例えば、遅らせるか又は止める）、腫瘍成長を阻害し（例えば、遅らせるか又は止める）、且つ／又は１つ以上の症状を緩和することができる。治療及び治療の治療有効量とは、完全な治療を包含するが、必須ではない。例えば、この用語は、腫瘍成長を完全に止めることを包含するが、必須ではない。

【００４６】
用語「エピトープ」は、抗体によって認識され、且つ特異的に結合される能力を有する抗原の一部分を指す。抗原がポリペプチドであるとき、エピトープは、連続するアミノ酸で形成され得るか、又はポリペプチドが三次構造に折り畳まれることによって隣り合って並ぶ不連続なアミノ酸で形成され得る。抗体によって結合されるエピトープは、抗原－抗体複合体の直接的な視覚化によるエピトープ同定のためのＸ線結晶構造解析並びに抗体による抗原の断片又は突然変異変種への結合のモニタリング又は抗体及び抗原の種々の部分の溶媒露出度のモニタリングを含め、当技術分野で公知の任意のエピトープマッピング技法を用いて同定され得る。抗体エピトープのマッピングに使用される例示的戦略としては、限定されないが、アレイベースのオリゴペプチドスキャニング、タンパク質限定分解、部位特異的突然変異誘発、ハイスループット突然変異誘発マッピング、水素－重水素交換及び質量分析法が挙げられる（例えば、Ｇｅｒｓｈｏｎｉ ｅｔ ａｌ．（２００７）２１：１４５－５６；及びＨａｇｅｒ－Ｂｒａｕｎ ａｎｄ Ｔｏｍｅｒ（２００５）Ｅｘｐｅｒｔ Ｒｅｖ．Ｐｒｏｔｅｏｍｉｃｓ ２：７４５－５６を参照されたい）。

【００４７】
用語「エリブリン」は、本明細書で使用されるとき、当初は海洋性海綿動物クロイソカイメン（Ｈａｌｉｃｈｏｎｄｒｉａ ｏｋａｄａｉｓ）から分離された大環状化合物であるハリコンドリンＢの合成類似体を指す。用語「エリブリン薬物部分」は、エリブリンの構造を有する、そのＣ－３５アミンでＡＤＣのリンカーに結び付いているＡＤＣの成分を指す。エリブリンは微小管動態阻害薬であり、チューブリンに結合し、有糸分裂紡錘体集合を阻害することによってＧ２／Ｍ期の細胞周期停止を誘導すると考えられている。用語「エリブリンメシレート」は、商品名Ｈａｌａｖｅｎ（商標）で販売されているエリブリンのメシル酸塩を指す。

【００４８】
用語「葉酸受容体アルファ」又は「ＦＲＡ」は、本明細書で使用されるとき、任意の天然形態のヒトＦＲＡを指す。この用語は、完全長ＦＲＡ（例えば、ＮＣＢＩ参照配列：ＮＰ＿０００７９３；配列番号３７）、並びに細胞プロセシングによって生じる任意の形態のヒトＦＲＡを包含する。この用語は、限定されないが、スプライス変異体、アレル変異体及びアイソフォームを含め、ＦＲＡの天然に存在する変異体も包含する。ＦＲＡは、ヒトから単離され得るか又は組換え若しくは合成方法によって作製され得る。

【００４９】
用語「抗ＦＲＡ抗体」又は「ＦＲＡに特異的に結合する抗体」は、ＦＲＡに特異的に結合する任意の形態の抗体又はその断片を指し、モノクローナル抗体（完全長モノクローナル抗体を含む）、ポリクローナル抗体及びＦＲＡに特異的に結合する限り、生物学的に機能性の抗体断片を包含する。好ましくは、本明細書に開示されるＡＤＣに使用される抗ＦＲＡ抗体は、インターナリゼーション性抗体又はインターナリゼーション性抗体断片である。ＭＯＲＡｂ－００３は、本開示では、例えば抗ＦＲＡ ＡＤＣの一部として使用し得る例示的インターナリゼーション性抗ヒトＦＲＡ抗体である。本明細書で使用されるとき、用語「特異的」、「特異的に結合する（ｓｐｅｃｉｆｉｃａｌｌｙ ｂｉｎｄｓ）」及び「特異的に結合する（ｂｉｎｄｓ ｓｐｅｃｉｆｉｃａｌｌｙ）」は、抗体が標的抗原エピトープに選択的に結合することを指す。抗体は、結合の特異性に関して、所与の一組の条件下で適切な抗原への結合を無関係な抗原又は抗原混合物への結合と比較することによって試験され得る。抗体が、無関係な抗原又は抗原混合物と比べて少なくとも２、５、７及び好ましくは１０倍高い親和性で適切な抗原に結合する場合、それは、特異的であると見なされる。一実施形態では、特異的抗ＦＲＡ抗体は、ＦＲＡ抗原にのみ結合し、他の抗原に結合しない（又は最小限の結合を呈する）ものである。

【００５０】
「インターナリゼーション性」は、抗体又は抗原結合断片に関連して本明細書で使用されるとき、細胞への結合時に細胞の脂質二重層膜を通って細胞の内部コンパートメント、好ましくは分解性コンパートメント中に取り込まれる（即ち「インターナライズされる」

）能力を有する抗体又は抗原結合断片を指す。例えば、インターナリゼーション性抗ＦＲＡ抗体は、細胞膜上のＦＲＡへの結合後に細胞内に取り込まれる能力を有するものである。

【００５１】

用語「間質性肺疾患」は、肺線維化につながり得るような炎症を特徴とする一群の肺疾患のいずれか１つを指す。間質性肺疾患（ＩＬＤ）は、免疫療法治療に関連した潜在的な有害作用であることが公知である。「有害作用」又は「ＡＥ」とは、化合物を投与した対象における任意の都合の悪い医学的出来事であり、必ずしも投与された化合物との因果関係を含意するか、又はその化合物を治療に使用できないことを指示するものではないが、化合物の使用に制限を課し得る。間質性肺疾患を同定し及び診断する方法は、例えば、パルスオキシメトリを使用して酸素飽和を評価すること、及び胸部コンピュータ断層撮影法（ＣＴ）スキャンを使用してＩＬＤ関連の肺損傷を判定することなど、当技術分野で周知である。

【００５２】

「リンカー」又は「リンカー部分」は、化合物、通常、化学療法剤などの薬物部分を抗体部分などの別の部分に共有結合的につなぎ合わせる能力を有する任意の化学的部分である。リンカーは、化合物又は抗体が活性のままであることを条件として、酸誘導切断、ペプチダーゼ誘導切断、光に基づく切断、エステラーゼ誘導切断及び／又はジスルフィド結合切断を受け易いか又はそれに対して実質的に抵抗性であり得る。

【００５３】

用語「ｐ」又は「抗体：薬物比」又は「薬物対抗体比」又は「ＤＡＲ」は、各抗体部分当たりの薬物部分の数、即ち薬物負荷量又は式ＩのＡＤＣ中にある各抗体又は抗原結合断片（Ａｂ）当たりの－Ｌ－Ｄ部分の数を指す。式ＩのＡＤＣの複数のコピーを含む組成物では、「ｐ」は、各抗体又は抗原結合断片当たりの－Ｌ－Ｄ部分の数の平均を指し、平均薬物負荷量とも称される。

【００５４】

「薬学的に許容可能」は、動物、より詳細にはヒトにおける使用が連邦政府若しくは州政府の規制機関によって承認済み若しくは承認見込みであること又は米国薬局方若しくは他の一般に認められている薬局方に収載されていることを意味する。

【００５５】

「医薬組成物」は、投与を可能にし、続いて１つ以上の活性成分の意図した生物学的活性を提供するような形態及び／又は治療効果を実現するような形態の調製物であって、その製剤が投与されるであろう対象にとって許容し難いほど毒性の高い追加の構成成分を含有しない調製物を指す。医薬組成物は、無菌であり得る。

【００５６】

「医薬賦形剤」は、佐剤、担体、ｐＨ調整剤及び緩衝剤、等張化剤、湿潤剤、保存剤などの材料を含む。

【００５７】

「タンパク質」とは、本明細書で使用されるとき、少なくとも２つの共有結合的に結び付いたアミノ酸を意味する。この用語は、ポリペプチド、オリゴペプチド及びペプチドを包含する。一部の実施形態では、２つ以上の共有結合的に結び付いたアミノ酸は、ペプチド結合によって結び付いている。例えば、タンパク質が発現システム及び宿主細胞を使用して組換えで作られるとき、タンパク質は、天然に存在するアミノ酸及びペプチド結合で構成され得る。代わりに、タンパク質は、合成アミノ酸（例えば、ホモフェニルアラニン、シトルリン、オルニチン及びノルロイシン）又はペプチドミメティクス構造、即ちペプトイドなどの「ペプチド又はタンパク質類似体」を含み得る。

【００５８】

アミノ酸配列について、配列同一性及び／又は類似性は、限定されないが、Ｓｍｉｔｈ ａｎｄ Ｗａｔｅｒｍａｎ（１９８１）Ａｄｖ．Ａｐｐｌ．Ｍａｔｈ．２：４８２の局所的配列同一性アルゴリズム、Ｎｅｅｄｌｅｍａｎ ａｎｄ Ｗｕｎｓｃｈ（１９７０）Ｊ

．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．４８：４４３の配列同一性アラインメントアルゴリズム、Ｐｅａｒｓｏｎ ａｎｄ Ｌｉｐｍａｎ（１９８８）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８５：２４４４の類似性検索法、これらのアルゴリズムのコンピュータ化された実装（Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｓｏｆｔｗａｒｅ Ｐａｃｋａｇｅ、Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｃｏｍｐｕｔｅｒ Ｇｒｏｕｐ、５７５ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｄｒｉｖｅ，Ｍａｄｉｓｏｎ，Ｗｉｓ．におけるＧＡＰ、ＢＥＳＴＦＩＴ、ＦＡＳＴＡ及びＴＦＡＳＴＡ）、Ｄｅｖｅｒｅｕｘ ｅｔ ａｌ．（１９８４）Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄ Ｒｅｓ．１２：３８７－９５によって記載されるＢｅｓｔ Ｆｉｔシーケンスプログラムであって、好ましくはデフォルト設定を使用するもの又は目視検査によることを含め、当技術分野で公知の標準技法を用いて決定され得る。好ましくは、パーセント同一性は、ＦａｓｔＤＢにより、以下のパラメータ：ミスマッチペナルティ１；ギャップペナルティ１；ギャップサイズペナルティ０．３３；及びジョイニングペナルティ３０に基づいて計算される（“Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ｃｏｍｐａｒｉｓｏｎ ａｎｄ Ａｎａｌｙｓｉｓ，” Ｍａｃｒｏｍｏｌｅｃｕｌｅ Ｓｅｑｕｅｎｃｉｎｇ ａｎｄ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｓｅｌｅｃｔｅｄ Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，ｐｐ．１２７－１４９（１９８８），Ａｌａｎ Ｒ．Ｌｉｓｓ，Ｉｎｃ）。

【００５９】

有用なアルゴリズムの例は、ＰＩＬＥＵＰである。ＰＩＬＥＵＰは、一群の関連性のある配列から漸進的ペアワイズアラインメントを用いて多重配列アラインメントを作成する。これは、アラインメントの作成に使用されたクラスタリング関係を示すツリーもプロットすることができる。ＰＩＬＥＵＰは、Ｆｅｎｇ＆Ｄｏｏｌｉｔｔｌｅ（１９８７）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｅｖｏｌ．３５：３５１－６０の漸進的アラインメント法の単純化を用いる；この方法は、Ｈｉｇｇｉｎｓ ａｎｄ Ｓｈａｒｐ（１９８９）ＣＡＢＩＯＳ ５：１５１－３によって記載されるものと同様である。デフォルトギャップ重み付け３．００、デフォルトギャップ長さ重み付け０．１０及び重み付き末端ギャップを含む有用なＰＩＬＥＵＰパラメータ。

【００６０】

有用なアルゴリズムの別の例は、Ａｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．（１９９０）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１５：４０３－１０；Ａｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．（１９９７）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２５：３３８９－４０２；及びＫａｒｉｎ ｅｔ ａｌ．（１９９３）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０：５８７３－８７に記載されるＢＬＡＳＴアルゴリズムである。特に有用なＢＬＡＳＴプログラムはＷＵ－ＢＬＡＳＴ－２プログラムであり、これは、Ａｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．（１９９６）Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ ２６６：４６０－８０から得られたものである。ＷＵ－ＢＬＡＳＴ－２は幾つかの検索パラメータを使用し、そのほとんどがデフォルト値に設定される。調整可能なパラメータは以下の値：オーバーラップ幅＝ｌ、オーバーラップ率＝０．１２５、ワード閾値（Ｔ）＝ＩＩを用いて設定される。ＨＳＰＳ及びＨＳＰ Ｓ２パラメータは動的な値であり、特定の配列の組成及び目的の配列の検索が行われている特定のデータベースの組成に応じてプログラム自体によって確立される。しかしながら、感度を高めるため、これらの値が調整され得る。

【００６１】

更なる有用なアルゴリズムは、Ａｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．（１９９３）Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２５：３３８９－４０２によって報告されるとおりのギャップ付きＢＬＡＳＴである。ギャップ付きＢＬＡＳＴは、ＢＬＯＳＵＭ－６２置換スコア；９に設定された閾値Ｔパラメータ；２ヒット法によるギャップなし伸長の開始、ｋのギャップ長に１０＋ｋのコストを課し；１６に設定されたＸｕ及びデータベース検索段階について４０に設定され、アルゴリズムの出力段階について６７に設定されたＸｇを使用する。ギャップ付きアラインメントは約２２ビットに対応するスコアによって開始される。

【００６２】

概して、ＦＲＡの変異体及び抗体可変ドメインの変異体（個々の変異体ＣＤＲを含む）

を含めた、本明細書に開示されるタンパク質及びその変異体の間のアミノ酸相同性、類似性又は同一性は、本明細書に示される配列と少なくとも８０％であり、より典型的には好ましくは、少なくとも８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％及びほぼ１００％又は１００％のより高い相同性又は同一性である。

【００６３】

同じように、本明細書に特定される抗体及び他のタンパク質の核酸配列に関する「パーセント（％）核酸配列同一性」は、抗原結合タンパク質のコード配列中のヌクレオチド残基と同一である候補配列中にあるヌクレオチド残基のパーセンテージとして定義される。具体的な方法は、デフォルトパラメータに設定した、オーバーラップ幅及びオーバーラップ率をそれぞれ１及び０．１２５に設定したＷＵ－ＢＬＡＳＴ－２のＢＬＡＳＴＮモジュールを利用する。

【００６４】

用語「対象」、「患者」及び「参加者」は、本明細書では、限定されないが、ヒト、非ヒト霊長類、げっ歯類などを含めた任意の哺乳類など、任意の動物を指して同義的に使用される。一部の実施形態では、哺乳類は、マウスである。一部の実施形態では、哺乳類は、ヒトである。

【００６５】

用語「腫瘍」及び「新生物」は、前癌病変を含め、良性又は悪性いずれかの、過剰な細胞成長又は増殖によって生じる任意の組織塊を指す。

【００６６】

本明細書で使用されるとき、「治療すること」又は「療法的」及び文法的に関連する用語は、生存期間の延長、低い罹患率及び／又は代替的な治療モダリティの副産物である副作用の軽減など、疾患の任意の帰結の任意の改善を指す。当技術分野で容易に理解されるとおり、疾患の完全な根絶が好ましいが、とはいえ治療行為に必須というわけではない。「治療」又は「治療する」は、本明細書で使用されるとき、対象、例えば患者への、例えば記載されるＡＤＣの投与を指す。治療とは、例えば、癌などの障害、障害の症状又は障害になり易い素因を根治すること、治癒すること、緩和すること、軽減すること、変化させること、改善すること、寛解させること、緩和すること、好転させること又はそれに影響を及ぼすことであり得る。用語「治療」及び「療法」は、本明細書では同義的に使用される。

【００６７】

様々な実施形態では、抗ＦＲＡ　ＡＤＣで治療される対象の間質性肺疾患（ＩＬＤ）のリスクを低減する方法が本明細書に提供される。「リスクを低減する」は、本明細書で使用されるとき、比較治療と比べたＩＬＤの発生率の変化（例えば、ＩＬＤを有する対象の数の変化）を指す。例えば、ＢＳＡ換算用量設定レジメンを用いた本明細書に開示される抗ＦＲＡ　ＡＤＣによる治療は、所与の期間にわたって等価な体重換算用量で抗ＦＲＡ　ＡＤＣを投与した同様の対象と比較すると、ある種の対象のＩＬＤのリスクを低減し得る。

【００６８】

用語「体重の上位四分位群」は、本明細書で使用されるとき、所与の一群の対象、例えば一般集団中の成人の群又はＦＲＡ発現癌を患っている対象の群について全ての体重値の上位２５％の範囲内に入る体重値を指す。本明細書で使用されるとき、この用語は、上位２５％の境界を表す値を含む。例えば、所与の一群の対象について体重の上位四分位群は、初めに対象の体重値を昇順で並べ、次にその値の集合を４分の１ずつに分け（四分位群としても知られる）、最後に３番目の四分位群と４番目の四分位群との間の値を決定することによって決定され得る。体重に関して上位四分位群にある対象は、３番目の四分位群と４番目の四分位群との間の値よりも大きいとは言わないまでも、少なくともそれに等しい体重値を有する。一部の実施形態では、所与の一群の対象について３番目の四分位群と４番目の四分位群との間の値は、ほぼ又は約８０キログラムである。

【００６９】
抗体－薬物コンジュゲート
本開示の方法には、抗癌活性のある化合物の使用が含まれる。詳細には、本化合物には、薬物部分にコンジュゲートした（即ちリンカーによって共有結合的に結び付いた）抗体部分（その抗原結合断片を含む）が含まれ、薬物部分は、例えば、抗体部分にコンジュゲートしていないとき、細胞傷害効果又は細胞増殖抑制効果を有する。様々な実施形態では、薬物部分は、コンジュゲートに結合しているときに細胞傷害性の低下を呈するか、又はそれを呈しないが、リンカー及び抗体部分からの切断後に細胞傷害性を取り戻す。
【００７０】
一部の実施形態では、ＡＤＣは、エリブリンを抗ＦＲＡ　ＡＤＣに結び付けるペプチド切断可能リンカーを含む。一部の実施形態では、このリンカーは、ｖａｌ－ｃｉｔ部分を含む。一部の実施形態では、リンカーは、ＰＥＧスペーサーを含む。一部の実施形態では、リンカーは、エリブリンを抗ＦＲＡ抗体（例えば、ＭＯＲＡｂ－００３などの抗ＦＲＡ抗体）につなぎ合わせるＭａｌ－（ＰＥＧ）$_2$－Ｖａｌ－Ｃｉｔ－ｐＡＢリンカーを含む。一部の実施形態では、抗ＦＲＡ　ＡＤＣは、ＭＯＲＡｂ－２０２である。「ＭＯＲＡｂ－２０２」とは、抗ＦＲＡ抗体又は抗原結合断片が配列番号１５の重鎖アミノ酸配列と配列番号１６の軽鎖アミノ酸配列とを含む抗ＦＲＡ　ＡＤＣを指し、リンカー部分は、Ｍａｌ－（ＰＥＧ）$_2$－Ｖａｌ－Ｃｉｔ－ｐＡＢを含み、リンカーは、Ｃ－３５アミンを介してエリブリンに結び付けられる。一部の実施形態では、ＭＯＲＡｂ－２０２の構造（ＡＤＣにおける抗ＦＲＡ抗体部分の配列を含む）は、ＰＣＴ出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１７／０２０５２９号明細書（国際公開第２０１７／１５１９７９号パンフレットとして公開されている）（これは、全体として参照により本明細書に援用される）に開示されている。
【００７１】
一部の実施形態では、抗ＦＲＡ　ＡＤＣ（例えば、ＭＯＲＡｂ－２０２）は、（ｉ）抗体及び薬物部分が単独で呈する１つ以上の治療特性を保持する能力、（ｉｉ）抗体部分の特異的結合特性を維持する能力；（ｉｉｉ）最適な薬物負荷量及び薬物対抗体比；（ｉｖ）抗体部分との安定した結び付きを介して薬物部分の送達、例えば細胞内送達を可能にする能力；（ｖ）標的部位への輸送又は送達時までインタクトなコンジュゲートとしてのＡＤＣ安定性を保持する能力；（ｖｉ）投与前又は投与後のＡＤＣの凝集が最小限であること；（ｖｉｉ）細胞環境で切断後に薬物部分の治療効果、例えば細胞傷害効果を実現する能力；（ｖｉｉｉ）抗体及び薬物部分単独と同等の又はそれより優れたインビボ抗癌治療有効性；（ｉｘ）薬物部分によるオフターゲット殺傷が最小限であること；及び／又は（ｘ）望ましい薬物動態及び薬力学特性、製剤化し易さ及び毒物学的／免疫学的プロファイルなど、様々なカテゴリーで特に有利な特性を呈する。
【００７２】
本開示のＡＤＣ化合物は、有効用量の細胞傷害剤又は細胞増殖抑制剤をＦＲＡ発現癌細胞又はＦＲＡ発現腫瘍組織に選択的に送達し得る。開示されるＡＤＣは、ＦＲＡを発現する細胞に対して強力な細胞傷害活性及び／又は細胞増殖抑制活性を有することが発見された。例示的ＦＲＡ発現癌としては、限定されないが、卵巣癌（例えば、漿液性卵巣癌、明細胞性卵巣癌又はプラチナ抵抗性卵巣癌）、肺癌（例えば、非小細胞肺癌、例えば転移性非小細胞肺癌）、乳癌（例えば、トリプルネガティブ乳癌）及び子宮内膜癌が挙げられる。
【００７３】
例示的ＡＤＣは、式Ｉ：
Ａｂ－（Ｌ－Ｄ）$_p$　（Ｉ）
（式中、Ａｂ＝インターナリゼーション性抗葉酸受容体アルファ抗体又はそのインターナリゼーション性抗原結合断片、Ｌ＝切断可能リンカー部分、Ｄ＝薬物部分及びｐ＝各抗体部分当たりの薬物部分の数）
を有する。
【００７４】

抗体

式Ｉの抗体部分（Ａｂ）は、その範囲内において、癌細胞上のＦＲＡに特異的に結合する任意の抗体又は抗原結合断片を含む。抗体又は抗原結合断片は、例えば、ＢＩＡｃｏｒｅ（登録商標）分析によって測定したとき、≦１ｍＭ、≦１００ｎＭ又は≦１０ｎＭ又はその間にある任意の大きさの解離定数（K_D）でＦＲＡに結合し得る。特定の実施形態では、K_Dは、１ｐＭ～５００ｐＭである。一部の実施形態では、K_Dは、５００ｐＭ～１μＭ、１μＭ～１００ｎＭ又は１００ｍＭ～１０ｎＭである。

【００７５】

一部の実施形態では、抗体部分は、４本鎖抗体（免疫グロブリンとも称される）であり、２本の重鎖と２本の軽鎖とを含む。一部の実施形態では、抗体部分は、２本鎖の半抗体（１本の軽鎖及び１本の重鎖）であるか、又は免疫グロブリンの抗原結合断片である。

【００７６】

一部の実施形態では、抗体部分は、インターナリゼーション性抗体又はそのインターナリゼーション性抗原結合断片である。一部の実施形態では、インターナリゼーション性抗体は、細胞の表面に発現するＦＲＡに結合し、結合に伴い細胞に侵入する。一部の実施形態では、ＦＲＡターゲティング抗体部分は、ＭＯＲＡｂ－００３である。一部の実施形態では、ＡＤＣの薬物部分は、標的癌抗原を発現する細胞にＡＤＣが侵入し、そこに存在するようになった後（即ちＡＤＣがインターナライズされた後）、ＡＤＣの抗体部分から放出される。

【００７７】

本明細書に開示されるＡＤＣに使用し得る例示的抗体のアミノ酸及び核酸配列を表１～表９に示す。

【００７８】

【表１】

表1. 抗体

mAb	クラス/アイソタイプ	標的
MORAb-003	ヒト化	ヒト葉酸受容体アルファ

【００７９】

【表２】

表2. mAb可変領域のアミノ酸配列

	mAb	IgG鎖	配列番号	アミノ酸配列
1	MORAb-003	重鎖	13	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSAS GFTFSGYGLSWVRQAPGKGLEWVAM ISSGGSYTYYADSVKGRFAISRDNA KNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCARHG DDPAWFAYWGQGTPVTVSS
2	MORAb-003	軽鎖	14	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSV SSSISSNNLHWYQQKPGKAPKPWIY GTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTFT ISSLQPEDIATYYCQQWSSYPYMYT FGQGTKVEIK

【００８０】

【表３】

表3. mAb可変領域をコードする核酸配列

	mAb	IgG鎖	配列番号	核酸配列
1	MORAb-003	重鎖	29	GAGGTCCAACTGGTGGAGAGCGGTG GAGGTGTTGTGCAACCTGGCCGGTC CCTGCGCCTGTCCTGCTCCGCATCT GGCTTCACCTTCAGCGGCTATGGGT TGTCTTGGGTGAGACAGGCACCTGG AAAAGGTCTTGAGTGGGTTGCAATG ATTAGTAGTGGTGGTAGTTATACCT ACTATGCAGACAGTGTGAAGGGTAG ATTTGCAATATCGCGAGACAACGCC AAGAACACATTGTTCCTGCAAATGG ACAGCCTGAGACCCGAAGACACCGG GGTCTATTTTTGTGCAAGACATGGG GACGATCCCGCCTGGTTCGCTTATT GGGGCCAAGGGACCCCGGTCACCGT CTCCTCA
2	MORAb-003	軽鎖	30	GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCAA GCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGTGA CAGAGTGACCATCACCTGTAGTGTC AGCTCAAGTATAAGTTCCAACAACT TGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGG TAAGGCTCCAAAGCCATGGATCTAC GGCACATCCAACCTGGCTTCTGGTG TGCCAAGCAGATTCAGCGGTAGCGG TAGCGGTACCGACTACACCTTCACC ATCAGCAGCCTCCAGCCAGAGGACA TCGCCACCTACTACTGCCAACAGTG GAGTAGTTACCCGTACATGTACACG TTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAA TCAAA

【００８１】

【表４】

表4. mAb Kabat CDRのアミノ酸配列

	mAb	IgG鎖	配列番号	アミノ酸配列
1	MORAb-003	HC CDR1	1	GYGLS
2	MORAb-003	HC CDR2	2	MISSGGSYTYYADSVKG
3	MORAb-003	HC CDR3	3	HGDDPAWFAY
4	MORAb-003	LC CDR1	4	SVSSSISSNNLH
5	MORAb-003	LC CDR2	5	GTSNLAS
6	MORAb-003	LC CDR3	6	QQWSSYPYMYT

【００８２】

【表５】

表5. mAb Kabat CDRをコードする核酸配列

	mAb	IgG鎖	配列番号	核酸配列
1	MORAb-003	HC CDR1	17	GGCTATGGGTTGTCT
2	MORAb-003	HC CDR2	18	ATGATTAGTAGTGGTGGTAGTTATACCTAC TATGCAGACAGTGTGAAGGGT
3	MORAb-003	HC CDR3	19	CATGGGGACGATCCCGCCTGGTTCGCTTAT
4	MORAb-003	LC CDR1	20	AGTGTCAGCTCAAGTATAAGTTCCAACAAC TTGCAC
5	MORAb-003	LC CDR2	21	GGCACATCCAACCTGGCTTCT
6	MORAb-003	LC CDR3	22	CAACAGTGGAGTAGTTACCCGTACATGTAC ACG

【００８３】

【表６】

表6. mAb IMGT CDRのアミノ酸配列

	mAb	IgG鎖	配列番号	アミノ酸配列
1	MORAb-003	HC CDR1	7	GFTFSGYG
2	MORAb-003	HC CDR2	8	ISSGGSYT
3	MORAb-003	HC CDR3	9	ARHGDDPAWFAY
4	MORAb-003	LC CDR1	10	SSISSNN
5	MORAb-003	LC CDR2	11	GTS
6	MORAb-003	LC CDR3	12	QQWSSYPYMYT

【００８４】

【表７】

表7. mAb IMGT CDRをコードする核酸配列

	mAb	IgG鎖	配列番号	核酸配列
1	MORAb-003	HC CDR1	23	GGCTTCACCTTCAGCGGCTATGGG
2	MORAb-003	HC CDR2	24	ATTAGTAGTGGTGGTAGTTATACC
3	MORAb-003	HC CDR3	25	GCAAGACATGGGGACGATCCCGCCTGGTTC GCTTAT
4	MORAb-003	LC CDR1	26	TCAAGTATAAGTTCCAACAAC
5	MORAb-003	LC CDR2	27	GGCACATCC
6	MORAb-003	LC CDR3	28	CAACAGTGGAGTAGTTACCCGTACATGTAC ACG

【００８５】

【表８】

表8. 完全長mAb Ig鎖のアミノ酸配列

	mAb	IgG鎖	配列番号	アミノ酸配列
1	MORAb-003	重鎖	15	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFTF SGYGLSWVRQAPGKGLEWVAMISSGGSYT YYADSVKGRFAISRDNAKNTLFLQMDSLR PEDTGVYFCARHGDDPAWFAYWGQGTPVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
2	MORAb-003	軽鎖	16	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSI SSNNLHWYQQKPGKAPKPWIYGTSNLASG VPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATY YCQQWSSYPYMYTFGQGTKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC

【００８６】

【表９】

表9. 完全長mAb Ig鎖をコードする核酸配列+

	mAb	IgG鎖	配列番号	核酸配列
1	MORAb-003	重鎖	31	GAGGTCCAACTGGTGGAGAGCGGTGGAGGT GTTGTGCAACCTGGCCGGTCCCTGCGCCTG TCCTGCTCCGCATCTGGCTTCACCTTCAGC GGCTATGGGTTGTCTTGGGTGAGACAGGCA CCTGGAAAAGGTCTTGAGTGGGTTGCAATG ATTAGTAGTGGTGGTAGTTATACCTACTAT GCAGACAGTGTGAAGGGTAGATTTGCAATA TCGCGAGACAACGCCAAGAACACATTGTTC CTGCAAATGGACAGCCTGAGACCCGAAGAC ACCGGGGTCTATTTTTGTGCAAGACATGGG GACGATCCCGCCTGGTTCGCTTATTGGGGC CAAGGGACCCCGGTCACCGTCTCCTCAGCC TCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTG GCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGC ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGG AACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCAC ACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTG CCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTAC ATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAAC ACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAA TCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCG

【００８７】

【表１０】

				TCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAG GACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC GAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG ACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTC CTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTC CCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTG ACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTG GTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG GACTCCGACGGCTCCTTCTTCTTATATTCA AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATG CATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAG AAGAGCCTCTCCCTGTCTCCCGGGAAATGA
2	MORAb-003	軽鎖	32	GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCAAGCAGC CTGAGCGCCAGCGTGGGTGACAGAGTGACC ATCACCTGTAGTGTCAGCTCAAGTATAAGT TCCAACAACTTGCACTGGTACCAGCAGAAG CCAGGTAAGGCTCCAAAGCCATGGATCTAC GGCACATCCAACCTGGCTTCTGGTGTGCCA AGCAGATTCAGCGGTAGCGGTAGCGGTACC GACTACACCTTCACCATCAGCAGCCTCCAG CCAGAGGACATCGCCACCTACTACTGCCAA CAGTGGAGTAGTTACCCGTACATGTACACG TTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA CGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAG

【００８８】

【表１１】

				TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT AACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGAC AGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAG AAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAG AGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAA

+ 挙げられる核酸配列はリーダー配列を含まない。

【００８９】
様々な実施形態では、本明細書に開示されるＡＤＣは、上記の表に挙げられる一組のＭＯＲＡｂ－００３重鎖及び軽鎖可変ドメイン又は上記の表に挙げられる重鎖及び軽鎖からの一組の６つのＭＯＲＡｂ－００３　ＣＤＲ配列（Ｋａｂａｔ及び／又はＩＭＧＴ）を含み得る。一部の実施形態では、ＡＤＣは、ヒト重鎖及び軽鎖定常ドメイン又はその断片を更に含む。例えば、ＡＤＣは、ヒトＩｇＧ重鎖定常ドメイン（ＩｇＧ１など）及びヒトκ又はλ軽鎖定常ドメインを含み得る。様々な実施形態では、記載されるＡＤＣの抗体部分は、ヒト免疫グロブリンＧサブタイプ１（ＩｇＧ１）重鎖定常ドメインをヒトＩｇκ軽鎖定常ドメインと共に含む。一部の実施形態では、ＡＤＣの抗ＦＲＡ抗体部分は、上記の表に挙げられる完全重鎖及び軽鎖配列を含む。

【００９０】
様々な実施形態では、抗ＦＲＡ抗体又はその抗原結合断片は、以下のとおりの３つの重鎖ＣＤＲ及び３つの軽鎖ＣＤＲを含む：Ｋａｂａｔ番号付け方式によって定義される（Ｋａｂａｔ，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ　ｏｆ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｉｎｔｅｒｅｓｔ（Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ　ｏｆ　Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．（１９８７　ａｎｄ　１９９１））），配列番号１を含む重鎖ＣＤＲ１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２を含む重鎖ＣＤＲ２（ＨＣＤＲ２）、配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３（ＨＣＤＲ３）；配列番号４を含む軽鎖ＣＤＲ１（ＬＣＤＲ１）、配列番号５を含む軽鎖ＣＤＲ２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３（ＬＣＤＲ３）。

【００９１】
一部の実施形態では、抗ＦＲＡ抗体又はその抗原結合断片は、以下のとおりの３つの重鎖ＣＤＲ及び３つの軽鎖ＣＤＲを含む：ＩＭＧＴ番号付け方式によって定義される（Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ　ＩｍＭｕｎｏＧｅｎｅＴｉｃｓ　Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ　Ｓｙｓｔｅｍ（ＩＭＧＴ（登録商標））），配列番号７を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号８を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号９を含む重鎖ＣＤＲ３；配列番号１０を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１１を含む軽鎖ＣＤＲ２及び配列番号１２を含む軽鎖ＣＤＲ３。

【００９２】
様々な実施形態では、抗ＦＲＡ抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１３のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗ＦＲＡ抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１３の重鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号１４の軽鎖可変領域アミノ酸配列又は上述の配列と少なくとも９５％同一の配列を含む。一部の実施形態では、抗ＦＲＡ抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１３と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％又は少なくとも９９％同一の重鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号１４と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％又は少なくとも９９％同一の軽鎖可変領域アミノ酸配列を有する。

【００９３】
様々な実施形態では、抗ＦＲＡ抗体は、ヒトＩｇＧ１重鎖定常ドメインをヒトＩｇκ軽

鎖定常ドメインと共に含む。

【００９４】

様々な実施形態では、抗ＦＲＡ抗体は、配列番号１５の重鎖アミノ酸配列又は配列番号１５と少なくとも９５％同一の配列及び配列番号１６の軽鎖アミノ酸配列又は配列番号１６と少なくとも９５％同一の配列を含む。詳細な実施形態では、抗体は、配列番号１５の重鎖アミノ酸配列及び配列番号１６の軽鎖アミノ酸配列又は上述の配列と少なくとも９５％同一の配列を含む。一部の実施形態では、抗ＦＲＡ抗体は、配列番号１５と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％又はと少なくとも９９％同一の重鎖アミノ酸配列及び／又は配列番号１６と少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％又はと少なくとも９９％同一の軽鎖アミノ酸配列を有する。一部の実施形態では、抗ＦＲＡ抗体は、配列番号１５の重鎖アミノ酸配列及び配列番号１６の軽鎖アミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、抗ＦＲＡ抗体は、配列番号３５（リーダー配列をコードするヌクレオチドを含む）又は配列番号３１（リーダー配列をコードするヌクレオチドを含まない）のヌクレオチド配列によってコードされる重鎖；及び配列番号３６（リーダー配列をコードするヌクレオチドを含む）又は配列番号３２（リーダー配列をコードするヌクレオチドを含まない）のヌクレオチド配列によってコードされる軽鎖を含む。一部の実施形態では、重鎖アミノ酸配列は、Ｃ端側リジンを欠いている。様々な実施形態では、抗ＦＲＡ抗体は、ブダペスト条約の条項に基づき、Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（ＡＴＣＣ，１０８０１　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　Ｂｌｖｄ．，Ｍａｎａｓｓａｓ，Ｖａ．２０１１０－２２０９）に受託番号ＰＴＡ－７５５２として２００６年４月２４日に寄託された細胞株によって産生される抗体のアミノ酸配列又は重鎖Ｃ端側リジンを欠いているかかる配列を有する。様々な実施形態では、抗ＦＲＡ抗体は、ＭＯＲＡｂ－００３（ＵＳＡＮ名：ファルレツズマブ）（Ｅｂｅｌ　ｅｔ　ａｌ．（２００７）Ｃａｎｃｅｒ　Ｉｍｍｕｎｉｔｙ　７：６）又はその抗原結合断片である。

【００９５】

様々な実施形態では、アミノ酸置換は、単一の残基である。挿入は、通常、約１～約２０アミノ酸残基の大きさとなるが、抗ＦＲＡの生物学的機能が保持される限り、それよりかなり大きい挿入も許容される。欠失は、通常、約１～約２０アミノ酸残基の範囲であるが、ある場合には、欠失は、はるかに大きくなり得る。置換、欠失、挿入又はこれらの任意の組み合わせを使用して、最終的な誘導体又は変異体に至り得る。概して、これらの変更は、分子の変化、特に抗原結合タンパク質の免疫原性及び特異性の変化を最小限に抑えるため数個のアミノ酸に対して行われる。しかしながら、特定の状況によっては、それより大きい変更も許容され得る。概して、表１０として示される以下の図表に従う保存的置換が行われる。

【００９６】

【表１２】

表 10

元の残基	例示的置換
Ala	Ser
Arg	Lys
Asn	Gln, His
Asp	Glu
Cys	Ser
Gln	Asn
Glu	Asp
Gly	Pro
His	Asn, Gln
Ile	Leu, Val
Leu	Ile, Val
Lys	Arg, Gln, Glu
Met	Leu, Ile
Phe	Met, Leu, Tyr
Ser	Thr
Thr	Ser
Trp	Tyr
Tyr	Trp, Phe
Val	Ile, Leu

【００９７】

一部の実施形態では、ＦＲＡターゲティング抗体部分は、ＭＯＲＡｂ－００３である。一部の実施形態では、ＭＯＲＡｂ－００３などのＦＲＡターゲティング抗体部分は、特に向上した薬物：抗体比、腫瘍ターゲティング、バイスタンダー殺傷、治療有効性及び低下したオフターゲット殺傷を提供する。向上した治療有効性は、インビトロ又はインビボで測定することができ、腫瘍成長速度の減少及び／又は腫瘍容積の減少を含み得る。

【００９８】

リンカー

様々な実施形態では、抗ＦＲＡ　ＡＤＣのリンカーは、治療上有効となるのに十分な形態において細胞外で安定している。一部の実施形態では、リンカーが細胞の外部で安定しているため、ＡＤＣは、細胞外条件に存在するときにも（例えば、ＦＲＡ発現細胞に輸送又は送達される前）、インタクトなまま保たれることになる。ＡＤＣに関連して使用される用語「インタクト」とは、抗体部分が薬物部分に結び付いたままであることを意味する。本明細書で使用されるとき、「安定している」は、リンカー又はリンカーを含むＡＤＣに関連して、ＡＤＣが細胞外条件に存在するとき、ＡＤＣの試料中で切断される（又はＡＤＣ全体の場合に他にインタクトでない）リンカーが２０％以下、約１５％以下、約１０％以下、約５％以下、約３％以下又は約１％以下（又はその間にある任意の割合）であることを意味する。

【００９９】

リンカーが細胞外で安定しているかどうかは、例えば、抗ＦＲＡ　ＡＤＣを血漿中に所

定の時間（例えば、２、４、６、８、１６又は２４時間）にわたって入れ、次に血漿中に存在する遊離している薬物部分の量を定量化することによって決定され得る。安定性は、ＡＤＣが標的腫瘍細胞に局在化する時間を与え、正常組織及び腫瘍組織の両方に無差別に損傷を与えることにより、ＡＤＣの治療指数を下げる恐れのある薬物の時期尚早な放出を防ぎ得る。一部の実施形態では、リンカーは標的細胞の外部で安定しており、細胞の内部に入るとＡＤＣから薬物部分を放出させるため、薬物部分がその標的に（例えば、微小管に）結合できるようになる。このように、有効なリンカーは、（ｉ）抗体部分の特異的結合特性を維持する；（ｉｉ）抗体部分との安定した結び付きを介した薬物部分の送達、例えば細胞内送達を可能にする；（ｉｉｉ）ＡＤＣがその標的部位に輸送又は送達されるまで安定してインタクトなままである；及び（ｉｖ）切断後に薬物部分の治療効果、例えば細胞傷害効果を実現するものとなることになる。

【０１００】

リンカーは、「切断可能」又は「切断不可能」であり得る（Ｄｕｃｒｙ ａｎｄ Ｓｔｕｍｐ，Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ Ｃｈｅｍ．（２０１０）２１：５－１３）。切断可能なリンカーは、特定の環境因子に供されたとき、例えば標的細胞内にインターナライズされたときに薬物を放出するように設計される一方、切断不可能なリンカーは、概して、抗体部分自体の分解に依存する。

【０１０１】

一部の実施形態では、リンカーは、切断可能なリンカーである。切断可能なリンカーとは、切断可能な部分を含む任意のリンカーを指す。本明細書で使用されるとき、用語「切断可能な部分」は、切断され得る任意の化学結合を指す。好適な切断可能な化学結合は、当技術分野で周知であり、限定されないが、酸不安定性結合、プロテアーゼ／ペプチダーゼ不安定性結合、光不安定性結合、ジスルフィド結合及びエステラーゼ不安定性結合が挙げられる。切断可能な部分を含むリンカーは、リンカーの特定の部位における切断により、ＡＤＣからの薬物部分の放出を可能にし得る。様々な実施形態では、抗ＦＲＡ抗体が連結された毒素から切断されると、毒素の活性が活性化又は増加する。

【０１０２】

一部の実施形態では、リンカーは、細胞内環境（例えば、リソソーム又はエンドソーム又はカベオラ中）に存在する切断剤、例えば酵素によって切断可能である。リンカーは、例えば、細胞内ペプチダーゼ又は限定されないがリソソーム若しくはエンドソームプロテアーゼを含めたプロテアーゼ酵素によって切断されるペプチドリンカーであり得る。一部の実施形態では、リンカーは、切断可能なペプチドリンカーである。本明細書で使用されるとき、切断可能なペプチドリンカーとは、切断可能なペプチド部分を含む任意のリンカーを指す。用語「切断可能なペプチド部分」は、細胞内環境に存在する薬剤によって切断され得る任意の化学結合連結型アミノ酸（天然又は合成アミノ酸誘導体）を指す。例えば、リンカーは、カテプシン、例えばカテプシンＢなどのペプチダーゼによって切断可能なバリン－シトルリン（Ｖａｌ－Ｃｉｔ）配列を含み得る。

【０１０３】

一部の実施形態では、リンカーは、酵素切断可能なリンカーであり、リンカー中の切断可能なペプチド部分は酵素によって切断可能である。一部の実施形態では、切断可能なペプチド部分は、カテプシンＢによって切断可能である。カテプシンＢによって切断され得る例示的ジペプチドは、バリン－シトルリン（Ｖａｌ－Ｃｉｔ）である（Ｄｕｂｏｗｃｈｉｋ ｅｔ ａｌ．（２００２）Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ Ｃｈｅｍ．１３：８５５－６９）。

【０１０４】

一部の実施形態では、リンカー又はリンカー中の切断可能なペプチド部分は、アミノ酸単位を含む。一部の実施形態では、アミノ酸単位は、プロテアーゼによるリンカーの切断を可能にし、そのため、１つ以上のリソソーム酵素など、１つ以上の細胞内プロテアーゼへの曝露時にＡＤＣから薬物部分を放出させることが容易になる（Ｄｏｒｏｎｉｎａ ｅｔ ａｌ．（２００３）Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２１：７７８－８４；Ｄｕｂｏ

ｗｃｈｉｋ ａｎｄ Ｗａｌｋｅｒ（１９９９）Ｐｈａｒｍ．Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ８３：６７－１２３）。例示的アミノ酸単位としては、限定されないが、ジペプチドが挙げられる。例示的ジペプチドとしては、限定されないが、バリン－シトルリン（Ｖａｌ－Ｃｉｔ）が挙げられる。一部の実施形態では、リンカー中のアミノ酸単位は、Ｖａｌ－Ｃｉｔを含む。アミノ酸単位は、天然に存在するアミノ酸残基及び／又は微量アミノ酸及び／又は天然に存在しないアミノ酸類似体、例えばシトルリンなどを含み得る。

【０１０５】

一部の実施形態では、本明細書に開示される抗ＦＲＡ ＡＤＣ中のリンカーは、抗体部分を薬物部分につなぎ合わせる少なくとも１つのスペーサー単位を含む。一部の実施形態では、スペーサー単位は、リンカー中の切断部位（例えば、切断可能なペプチド部分）を抗体部分につなぎ合わせる。一部の実施形態では、リンカーは、１つ以上のポリエチレングリコール（ＰＥＧ）部分、例えば１、２、３、４、５又は６つのＰＥＧ部分を含む。一部の実施形態では、リンカーは、２つのＰＥＧ部分を含む。

【０１０６】

一部の実施形態では、リンカー中のスペーサー単位は、１つ以上のＰＥＧ部分を含む。一部の実施形態では、スペーサー単位は、－（ＰＥＧ）$_m$－を含み、ｍは、２である。一部の好ましい実施形態では、スペーサー単位は、（ＰＥＧ）$_2$を含む。

【０１０７】

一部の実施形態では、スペーサー単位は、抗体部分を薬物部分に間接的に連結する。一部の実施形態では、スペーサー単位は、抗体部分を薬物部分に、切断可能なペプチド部分と、スペーサー単位を抗体部分、例えばマレイミド部分につなぎ合わせるための結び付ける部分とを通して間接的に連結する。

【０１０８】

スペーサー単位は、様々な実施形態では、抗ＦＲＡ抗体部分（即ち抗ＦＲＡ抗体又はその抗原結合断片）にマレイミド部分（Ｍａｌ）を介して結び付く。

【０１０９】

抗体又は抗原結合断片にＭａｌを介して結び付くスペーサー単位は、本明細書では「Ｍａｌ－スペーサー単位」と称される。用語「マレイミド部分」は、本明細書で使用されるとき、マレイミド基を含む、且つスルフヒドリル基、例えば抗体部分にあるシステイン残基のスルフヒドリル基と反応性の化合物を意味する。一部の実施形態では、Ｍａｌ－スペーサー単位は、抗体又は抗原結合断片のシステイン残基と反応性がある。一部の実施形態では、Ｍａｌ－スペーサー単位は、抗体又は抗原結合断片にシステイン残基を介してつなぎ合わされる。一部の実施形態では、Ｍａｌ－スペーサー単位は、（ＰＥＧ）$_2$部分を含む。

【０１１０】

特定の実施形態では、リンカーは、Ｍａｌ－スペーサー単位と切断可能なペプチド部分とを含む。一部の実施形態では、切断可能なペプチド部分は、アミノ酸単位を含む。一部の実施形態では、アミノ酸単位は、Ｖａｌ－Ｃｉｔを含む。一部の実施形態では、リンカーは、Ｍａｌ－（ＰＥＧ）$_2$とＶａｌ－Ｃｉｔとを含む。

【０１１１】

一部の実施形態では、Ｍａｌ－スペーサー単位は、抗ＦＲＡ抗体部分（即ち抗ＦＲＡ抗体又はその抗原結合断片）をリンカー中の切断可能な部分に結び付ける。一部の実施形態では、Ｍａｌ－スペーサー単位は、抗体又は抗原結合断片を切断可能なペプチド部分に結び付ける。一部の実施形態では、切断可能なペプチド部分は、アミノ酸単位を含む。一部の実施形態では、リンカーは、Ｍａｌ－スペーサー単位－アミノ酸単位を含む。一部の実施形態では、Ｍａｌ－スペーサー単位は、ＰＥＧ部分を含む。一部の実施形態では、アミノ酸単位は、Ｖａｌ－Ｃｉｔを含む。

【０１１２】

一部の実施形態では、リンカーは、構造：Ｍａｌ－スペーサー単位－Ｖａｌ－Ｃｉｔを含む。一部の実施形態では、リンカーは、構造：Ｍａｌ－（ＰＥＧ）$_2$－Ｖａｌ－Ｃｉｔ

を含む。一部の実施形態では、リンカーは、構造：Ｍａｌ－（ＰＥＧ）$_2$－Ｖａｌ－Ｃｉｔ－ｐＡＢを含む。

【０１１３】

一部の実施形態では、別のスペーサー単位を使用してリンカー中の切断可能な部分が薬物部分、例えばエリブリンに結び付けられる。一部の実施形態では、エリブリンは、自己犠牲性スペーサー単位によってリンカー中の切断可能な部分に結び付けられる。特定の実施形態では、エリブリンは、自己犠牲性スペーサー単位によってリンカー中の切断可能な部分に結び付けられ、切断可能な部分は、Ｖａｌ－Ｃｉｔを含み、且つ（ＰＥＧ）$_2$を含む更なるスペーサー単位が切断可能な部分を抗ＦＲＡ抗体部分につなぎ合わせる。特定の実施形態では、エリブリンは、Ｖａｌ－Ｃｉｔ切断可能な部分及びｐＡＢ自己犠牲性スペーサー単位につなぎ合わされたリンカー中のＭａｌ－スペーサー単位を介して抗ＦＲＡ抗体につなぎ合わされる。

【０１１４】

スペーサー単位は、「自己犠牲性」又は「非自己犠牲性」であり得る。「非自己犠牲性」スペーサー単位は、リンカーの切断を受けてもスペーサー単位の一部又は全てが薬物部分に結合したまま残るものである。非自己犠牲性スペーサー単位の例としては、限定されないが、グリシンスペーサー単位及びグリシン－グリシンスペーサー単位が挙げられる。非自己犠牲性スペーサー単位は、時間が経つと最終的に分解し得るが、細胞条件下でも連結した未変性薬物全体を直ちに放出しない。「自己犠牲性」スペーサー単位は、細胞内条件下で未変性薬物部分の放出を可能にする。「未変性薬物」は、スペーサー単位の切断／分解後にスペーサー単位の一部又は他の化学修飾が残らないものである。

【０１１５】

自己犠牲化学は、当技術分野で公知であり、開示されるＡＤＣのために容易に選択され得る。様々な実施形態では、リンカー中の切断可能な部分を薬物部分（例えば、エリブリン）に結び付けるスペーサー単位は、自己犠牲性であり、細胞内条件下で切断可能な部分の切断と同時又はその直前／直後に自己犠牲を起こす。

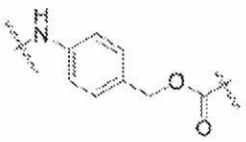
【０１１６】

特定の実施形態では、リンカー中の自己犠牲性スペーサー単位は、ｐ－アミノベンジル単位を含む。一部の実施形態では、ｐ－アミノベンジルアルコール（ｐＡＢＯＨ）は、アミド結合を介してアミノ酸単位又はリンカー中の他の切断可能な部分に結び付けられ、ｐＡＢＯＨと薬物部分との間にカルバミン酸塩、メチルカルバミン酸塩又は炭酸塩が作られる（Ｈａｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．（２００５）Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ．Ｔｈｅｒ．Ｐａｔｅｎｔｓ １５：１０８７－１０３）。一部の実施形態では、自己犠牲性スペーサー単位は、ｐ－アミノベンジルオキシカルボニル（ｐＡＢ）であるか又はそれを含む。理論によって拘束されるものではないが、ｐＡＢの自己犠牲には自発的１，６－脱離反応が関わるものと思われる（Ｊａｉｎ ｅｔ ａｌ．（２０１５）Ｐｈａｒｍ Ｒｅｓ ３２：３５２６－４０）。

【０１１７】

様々な実施形態において、開示されるＡＤＣに使用されるｐ－アミノベンジルオキシカルボニル（ｐＡＢ）の構造を以下に示す。

【化１】



p-アミノベンジルオキシカルボニル

【０１１８】

様々な実施形態では、自己犠牲性スペーサー単位は、リンカー中の切断可能な部分をエ

リブリンのＣ－３５アミンに結び付ける。一部の実施形態では、自己犠牲性スペーサー単位は、ｐＡＢである。一部の実施形態では、ｐＡＢは、リンカー中の切断可能な部分をエリブリンのＣ－３５アミンに結び付ける。一部の実施形態では、ｐＡＢは、切断可能な部分の切断時に自己犠牲を起こし、エリブリンがＡＤＣからその未変性の活性形態で放出される。一部の実施形態では、抗ＦＲＡ抗体（例えば、ＭＯＲＡｂ－００３）は、Ｍａｌ－（ＰＥＧ）$_2$－Ｖａｌ－Ｃｉｔ－ｐＡＢを含むリンカーによってエリブリンのＣ－３５アミンにつなぎ合わされる。

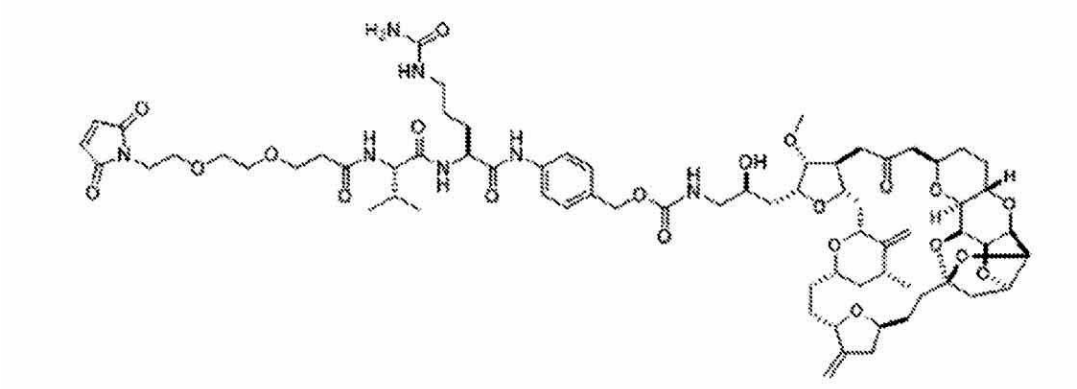
【０１１９】

一部の実施形態では、ｐＡＢは、リンカー中の切断可能なペプチド部分の切断時に自己犠牲を起こす。一部の実施形態では、切断可能なペプチド部分は、アミノ酸単位を含む。一部の実施形態では、リンカーは、アミノ酸単位－ｐＡＢを含む。一部の実施形態では、アミノ酸単位は、Ｖａｌ－Ｃｉｔである。一部の実施形態では、リンカーは、Ｖａｌ－Ｃｉｔ－ｐＡＢ（ＶＣＰ）を含む。様々な態様では、ＡＤＣの抗体部分は、薬物部分にリンカーを介してコンジュゲートされ、リンカーは、Ｍａｌ－スペーサー単位、切断可能なアミノ酸単位及びｐＡＢを含む。一部の実施形態では、スペーサー単位は、ＰＥＧ部分を含む。一部の実施形態では、リンカーは、Ｍａｌ－（ＰＥＧ）$_2$－Ｖａｌ－Ｃｉｔ－ｐＡＢを含む。

【０１２０】

一部の実施形態では、抗体部分は、マレイミド部分（Ｍａｌ）、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）部分、バリンシトルリン（Ｖａｌ－Ｃｉｔ又は「ｖｃ」）及びｐＡＢを含むリンカーを介して薬物部分にコンジュゲートされる。これらの実施形態では、マレイミド部分がリンカー－薬物部分を抗体部分に共有結合的に結び付け、ｐＡＢが自己犠牲性スペーサー単位としての役割を果たす。かかるリンカーは、「ｍ－ｖｃ－ｐＡＢ」リンカー、「Ｍａｌ－ＶＣＰ」リンカー、「Ｍａｌ－（ＰＥＧ）$_2$－ＶＣＰ」リンカー又は「Ｍａｌ－（ＰＥＧ）$_2$－Ｖａｌ－Ｃｉｔ－ｐＡＢ」リンカーと称され得る。一部の実施形態では、薬物部分は、エリブリンである。Ｍａｌ－（ＰＥＧ）$_2$－Ｖａｌ－Ｃｉｔ－ｐＡＢ－エリブリンの構造を以下に提供する。Ｍａｌ－（ＰＥＧ）$_2$－Ｖａｌ－Ｃｉｔ－ｐＡＢリンカーのｐＡＢは、エリブリンのＣ－３５アミンに結び付けられる。

【化２】



【０１２１】

Ｍａｌ－（ＰＥＧ）$_2$－Ｖａｌ－Ｃｉｔ－ｐＡＢ－エリブリンを含むＡＤＣは、特にＭＯＲＡｂ－００３などの抗ＦＲＡ抗体又はその抗原結合断片と対にしたとき、望ましい特性の特定の組み合わせを実証することが発見された。これらの機能特性については、ＰＣＴ出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１７／０２０５２９号明細書（国際公開第２０１７／１５１９７９号パンフレットとして公開されている）（これは、全体として参照により本明細書に援用される）に提供される実施例にも例示されている。

【０１２２】

一部の実施形態では、ＡＤＣは、Ｍａｌ－（ＰＥＧ）$_2$－Ｖａｌ－Ｃｉｔ－ｐＡＢ－エリブリンと、腫瘍細胞を標的化してインターナライズする能力を保持しているインターナ

リゼーション性抗ＦＲＡ抗体又はその抗原結合断片を含む抗体部分とを含む。一部の実施形態では、ＡＤＣは、Ｍａｌ－（ＰＥＧ）$_2$－Ｖａｌ－Ｃｉｔ－ｐＡＢ－エリブリンと、ＦＲＡ発現腫瘍細胞を標的化するインターナリゼーション性抗ＦＲＡ抗体又はそのインターナリゼーション性抗原結合断片とを含む。一部の実施形態では、ＦＲＡ発現腫瘍細胞を標的化するインターナリゼーション性抗体又はそのインターナリゼーション性抗原結合断片は、Ｋａｂａｔ番号付け方式によって定義される、配列番号１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２（ＨＣＤＲ２）及び配列番号３（ＨＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ）；並びに配列番号４（ＬＣＤＲ１）、配列番号５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号６（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ）；又はＩＭＧＴ番号付け方式によって定義される、配列番号７（ＨＣＤＲ１）、配列番号８（ＨＣＤＲ２）及び配列番号９（ＨＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ）；並びに配列番号１０（ＬＣＤＲ１）、配列番号１１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ）を含む。一部の実施形態では、ＦＲＡ発現腫瘍細胞を標的化するインターナリゼーション性抗体又はそのインターナリゼーション性抗原結合断片は、配列番号１３のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、ＦＲＡ発現腫瘍細胞を標的化するインターナリゼーション性抗体又はそのインターナリゼーション性抗原結合断片は、ヒトＩｇＧ１重鎖定常ドメインとＩｇκ軽鎖定常ドメインとを含む。

【０１２３】

一部の実施形態では、ＡＤＣは、式Ｉ：

Ａｂ－（Ｌ－Ｄ）$_p$　（Ｉ）

（式中、

（ｉ）Ａｂは、Ｋａｂａｔ番号付け方式によって定義される、配列番号１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２（ＨＣＤＲ２）及び配列番号３（ＨＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ）；並びに配列番号４（ＬＣＤＲ１）、配列番号５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号６（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ）；又はＩＭＧＴ番号付け方式によって定義される、配列番号７（ＨＣＤＲ１）、配列番号８（ＨＣＤＲ２）及び配列番号９（ＨＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ）；並びに配列番号１０（ＬＣＤＲ１）、配列番号１１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ）を含むインターナリゼーション性抗葉酸受容体アルファ（ＦＲＡ）抗体又はそのインターナリゼーション性抗原結合断片であり；

（ｉｉ）Ｄは、エリブリンであり；

（ｉｉｉ）Ｌは、Ｍａｌ－（ＰＥＧ）$_2$－Ｖａｌ－Ｃｉｔ－ｐＡＢを含む切断可能リンカーであり；及び

（ｉｖ）ｐは、１～２０の整数である）

を有する。

【０１２４】

一部の実施形態では、インターナリゼーション性抗体又はそのインターナリゼーション性抗原結合断片は、配列番号１３のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、インターナリゼーション性抗体は、ＭＯＲＡｂ－００３である。一部の実施形態では、ｐは、１～８又は１～６である。一部の実施形態では、ｐは、２～８又は２～５である。一部の実施形態では、ｐは、３～４である。一部の実施形態では、ｐは、４である。

【０１２５】

薬物部分

本明細書に記載されるＡＤＣの薬物部分（Ｄ）は、抗チューブリン剤、例えばエリブリンである。

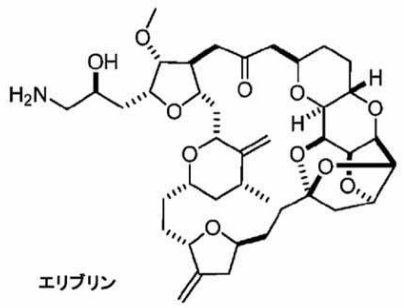
【０１２６】

一部の実施形態では、薬物部分は、エリブリンであり、ＡＤＣのリンカーは、エリブリンのＣ－３５アミンを介して結び付けられる。

【０１２７】

様々な実施形態において、リンカー及び抗体部分につなぎ合わせるために使用される天然形態のエリブリンを以下に示す。

【化３】



【０１２８】

特定の実施形態では、ＡＤＣは、リンカーの前駆体である中間体をエリブリンと適切な条件下で反応させることによって調製される。特定の実施形態では、エリブリン上及び／又は中間体又はリンカー上の反応基が使用される。続いてエリブリンと中間体との間の反応の生成物を抗ＦＲＡ抗体又は抗原結合断片と適切な条件下で反応させる。代わりに、初めにリンカー又は中間体を抗体又は誘導体化した抗体と反応させた後、次にエリブリンと反応させ得る。

【０１２９】

エリブリン及び／又はリンカーを抗体部分に共有結合的に結び付けるには、幾つもの異なる反応が利用可能である。これは、多くの場合、抗体分子の１つ以上のアミノ酸残基、例えばシステインのスルフヒドリル基の反応によって達成される。例えば、非特異的に共有結合的に結び付けることは、化合物上のカルボキシ基（又はアミノ基）を抗体部分上のアミノ基（又はカルボキシ基）に連結するカルボジイミド反応を用いて行われ得る。加えて、ジアルデヒド類又はイミドエステル類などの二官能性薬剤も、化合物上のアミノ基を抗体部分上のアミノ基に連結するために使用され得る。薬物を結合剤に結び付けるためにシッフ塩基反応も利用可能である。この方法には、グリコール基又はヒドロキシ基を含有する薬物の過ヨウ素酸酸化が関わり、従ってアルデヒドが形成され、次にそれが結合剤と反応する。結び付きは、結合剤のアミノ基とのシッフ塩基の形成によって起こる。イソチオシアン酸塩も、薬物を結合剤に共有結合的に結び付けるためのカップリング剤として使用され得る。他の技法が当業者に公知であり、本開示の範囲内にある。

【０１３０】

薬物負荷量

薬物負荷量は、ｐによって表され、本明細書では薬物対抗体比（ＤＡＲ）とも称される。薬物負荷量は、各抗体部分当たり１～２０個の薬物部分の範囲であり得る。一部の実施形態では、ｐは、１～２０の整数である。一部の実施形態では、ｐは、１～１０、１～９、１～８、１～７、１～６、１～５、１～４、１～３又は１～２の整数である。一部の実施形態では、ｐは、２～１０、２～９、２～８、２～７、２～６、２～５、２～４又は２～３の整数である。一部の実施形態では、ｐは、３～４の整数である。他の実施形態では、ｐは、１、２、３、４、５又は６、好ましくは３又は４である。

【０１３１】

薬物負荷量は、抗体部分上にある結び付ける部位の数によって制限され得る。一部の実施形態では、ＡＤＣのリンカー部分（Ｌ）は、抗体部分上の１つ以上のアミノ酸残基上の化学的に活性な基を通して抗体部分に結び付く。例えば、リンカーは、遊離アミノ、イミノ、ヒドロキシル、チオール又はカルボキシル基を介して抗体部分（例えば、Ｎ末端又は

Ｃ末端、１つ以上のリジン残基のεアミノ基、１つ以上のグルタミン酸又はアスパラギン酸残基の遊離カルボン酸基又は１つ以上のシステイン残基のスルフヒドリル基）に結び付けられ得る。リンカーが結び付く部位は、抗体部分のアミノ酸配列中の天然残基であり得るか、又はそれは、例えば、ＤＮＡ組換え技術（例えば、アミノ酸配列にシステイン残基を導入すること）若しくはタンパク質生化学によって（例えば、還元、ｐＨ調整若しくは加水分解によって）抗体又は抗原結合断片に導入され得る。

【０１３２】

一部の実施形態では、抗ＦＲＡ抗体部分にコンジュゲートすることのできる薬物部分の数は、遊離システイン残基の数によって制限される。例えば、結び付きがシステインチオール基である場合、抗ＦＲＡ抗体部分がシステインチオール基を１個又は数個のみ有し得るか、又はリンカーを結び付け得る十分な反応性のあるチオール基を１個又は数個のみ有し得る。概して、抗体は、薬物部分に連結し得る遊離及び反応性システインチオール基をあまり多く含まない。実際、抗体中のほとんどのシステインチオール残基は、ジスルフィド架橋として存在する。リンカー－毒素を抗体に過剰に結び付けると、ジスルフィド架橋の形成に利用可能なシステイン残基が還元されることによって抗体が不安定になり得る。従って、最適な薬物：抗体比は、抗体部分を不安定にすることなくＡＤＣの効力を（各抗体当たりに結び付く薬物部分の数を増加させることにより）増加させなければならない。一部の実施形態では、最適な比は、約３～４であり得る。

【０１３３】

一部の実施形態では、リンカーをＭａｌ部分で抗体部分に結び付けると、約３～４の比がもたらされる。一部の実施形態では、リンカーが短いスペーサー単位（例えば、$(PEG)_2$などの短いＰＥＧスペーサー単位）を含むと、約３～４の比がもたらされる。一部の実施形態では、リンカーがペプチド切断可能部分を含むと、約３～４の比がもたらされる。一部の実施形態では、ＭＯＲＡｂ－００３などの抗ＦＲＡ抗体につなぎ合わされたＭａｌ－$(PEG)_2$－Ｖａｌ－Ｃｉｔ－ｐＡＢ－エリブリンを含むＡＤＣは、約３～４の比を有する。

【０１３４】

一部の実施形態では、１つ以上の遊離システイン残基を生じさせるため、抗体部分、例えばＭＯＲＡｂ－００３はコンジュゲーション前に還元条件に曝露される。一部の実施形態では、抗体は、ジチオスレイトール（ＤＴＴ）又はトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン（ＴＣＥＰ）などの還元剤によって部分的又は完全還元条件下で還元され得、それにより反応性システインチオール基が生じ得る。特定の実施形態では、抗体は、リジン又はシステインなど、アミノ酸残基上の反応性求核基を露出させるために変性条件に供され得る。

【０１３５】

複数のコピーの抗体部分及びリンカー部分を含む反応混合物中において、２つ以上の求核基が薬物－リンカー中間体又はリンカー部分試薬、続いて薬物部分試薬と反応する場合、そこで得られる生成物は、混合物中の抗体部分の各コピーに結び付いた１つ以上の薬物部分の分布を有するＡＤＣ化合物の混合物であり得る。一部の実施形態では、コンジュゲーション反応から得られるＡＤＣの混合物の薬物負荷量は、各抗体部分当たりに結び付いた薬物部分１～２０個の範囲である。各抗体部分当たりの平均薬物部分数（即ち平均薬物負荷量又は平均ｐ）は、当技術分野で公知の任意の従来方法、例えば質量分析（例えば、逆相ＬＣ－ＭＳ）及び／又は高速液体クロマトグラフィー（例えば、ＨＩＣ－ＨＰＬＣ）によって計算され得る。一部の実施形態では、各抗体部分当たりの平均薬物部分数は、疎水性相互作用クロマトグラフィー－高速液体クロマトグラフィー（ＨＩＣ－ＨＰＬＣ）によって決定される。一部の実施形態では、各抗体部分当たりの平均薬物部分数は、逆相液体クロマトグラフィー質量分析（ＬＣ－ＭＳ）によって決定される。一部の実施形態では、各抗体部分当たりの平均薬物部分数は、約３～約４；約３．１～約３．９；約３．２～約３．８；約３．２～約３．７；約３．２～約３．６；約３．３～約３．８；又は約３．３～約３．７である。一部の実施形態では、各抗体部分当たりの平均薬物部分数は、約３

．２～約３．８である。一部の実施形態では、各抗体部分当たりの平均薬物部分数は、約３．８である。一部の実施形態では、各抗体部分当たりの平均薬物部分数は、３～４；３．１～３．９；３．２～３．８；３．２～３．７；３．２～３．６；３．３～３．８；又は３．３～３．７である。一部の実施形態では、各抗体部分当たりの平均薬物部分数は、３．２～３．８である。一部の実施形態では、各抗体部分当たりの平均薬物部分数は、３．８である。

【０１３６】

一部の実施形態では、各抗体部分当たりの平均薬物部分数は、約３．５～約４．５；約３．６～約４．４；約３．７～約４．３；約３．７～約４．２；又は約３．８～約４．２である。一部の実施形態では、各抗体部分当たりの平均薬物部分数は、約３．６～約４．４である。一部の実施形態では、各抗体部分当たりの平均薬物部分数は、約４．０である。一部の実施形態では、各抗体部分当たりの平均薬物部分数は、３．５～４．５；３．６～４．４；３．７～４．３；３．７～４．２；又は３．８～４．２である。一部の実施形態では、各抗体部分当たりの平均薬物部分数は、３．６～４．４である。一部の実施形態では、各抗体部分当たりの平均薬物部分数は、４．０である。

【０１３７】

様々な実施形態では、用語「約」は、個々の抗体部分当たりの又はＡＤＣの混合物中にある平均薬物部分数に関して使用されるとき、±１０％を意味する。この「約」の定義は、本開示の範囲内で、個々の抗体部分当たりの又はＡＤＣの混合物中にある平均薬物部分数についての全ての記載に適用されることを理解されたい。

【０１３８】

特定のＤＡＲ比を有する個々のＡＤＣ化合物、即ち「種」は、混合物中に質量スペクトル法によって同定し、ＵＰＬＣ又はＨＰＬＣ、例えば疎水性相互作用クロマトグラフィー（ＨＩＣ－ＨＰＬＣ）によって分離し得る。特定の実施形態では、例えば電気泳動法又はクロマトグラフィーにより、コンジュゲーション混合物から単一の負荷量値の均一な又はほぼ均一なＡＤＣを分離し得る。

【０１３９】

一部の実施形態では、ＡＤＣの（例えば、ＭＯＲＡｂ－２０２の）薬物負荷量及び／又は平均薬物負荷量は、約４である。一部の実施形態では、約４の薬物負荷量及び／又は平均薬物負荷量は、有益な特性を提供する。例えば、ＰＣＴ／ＵＳ２０１７／０２０５２９号明細書（国際公開第２０１７／１５１９７９号パンフレットとして公開されている）（これは、全体として参照により本明細書に援用される）を参照されたい。

【０１４０】

一部の実施形態では、ＡＤＣは、式Ｉ：

Ａｂ－（Ｌ－Ｄ）$_{p}$　（Ｉ）

（式中、

（ｉ）Ａｂは、配列番号１３のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、配列番号１４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含むインターナリゼーション性抗葉酸受容体アルファ抗体又はその抗原結合断片であり；

（ｉｉ）Ｄは、エリブリンであり；

（ｉｉｉ）Ｌは、Ｍａｌ－（ＰＥＧ）$_{2}$－Ｖａｌ－Ｃｉｔ－ｐＡＢを含む切断可能リンカーであり；及び

（ｉｖ）ｐは、１～８の整数である）

を有する。

【０１４１】

一部の実施形態では、ＡＤＣは、式Ｉ：

Ａｂ－（Ｌ－Ｄ）$_{p}$　（Ｉ）

（式中、

（ｉ）Ａｂは、配列番号１５の重鎖アミノ酸配列と、配列番号１６の軽鎖アミノ酸配列とを含むインターナリゼーション性抗葉酸受容体アルファ抗体又はその抗原結合断片であ

り；
（ｉｉ）Ｄは、エリブリンであり；
（ｉｉｉ）Ｌは、Ｍａｌ－（ＰＥＧ）$_2$－Ｖａｌ－Ｃｉｔ－ｐＡＢを含む切断可能リンカーであり；及び
（ｉｖ）ｐは、約４の整数である）
を有する。

【０１４２】

治療的使用

様々な実施形態では、対象を障害、例えば腫瘍学的障害、例えばＦＲＡ発現癌に関して治療することにおいて、開示される抗ＦＲＡ　ＡＤＣ、例えばＭａｌ－（ＰＥＧ）$_2$－Ｖａｌ－Ｃｉｔ－ｐＡＢを含むリンカーに結び付けられたＭＯＲＡｂ－００３の６つのＣＤＲアミノ酸配列を含むＡＤＣ、例えばＭＯＲＡｂ－２０２を使用する方法が本明細書に開示される。ＡＤＣは、単独で又は第２の治療用薬剤（例えば、コルチコステロイド、例えばデキサメタゾン、プレドニゾン又はメチルプレドニゾロン）と併せて（例えば、同時又は逐次的に）投与され得、任意の薬学的に許容可能な製剤で投与され得る。詳細には、本明細書に開示される方法は、ＦＲＡ発現癌を有する対象の治療のための開示される抗ＦＲＡ　ＡＤＣの使用を提供し、ＡＤＣの投薬量は、対象の体表面積（ＢＳＡ）を基準とする。一部の実施形態では、ＢＳＡ用量設定を用いる治療方法では、抗ＦＲＡ　ＡＤＣによる治療を必要とする対象の間質性肺疾患（ＩＬＤ）のリスクが低下し得る。一部の実施形態では、本明細書に開示される方法は、少なくとも１つの全身性抗癌療法（例えば、細胞傷害剤又は標的型抗癌剤）の投与を受けたことのある対象の治療のための開示される抗ＦＲＡ　ＡＤＣの使用を提供する。一部の実施形態では、本明細書に開示される方法は、転移性癌、例えば転移性非小細胞肺癌を有する対象の治療のための開示される抗ＦＲＡ　ＡＤＣの使用を提供する。一部の実施形態では、本開示の方法によって治療される転移性非小細胞肺癌を有する対象は、ゲノム変化を有しない。一部の実施形態では、転移性ＦＲＡ発現癌（例えば、転移性非小細胞肺癌）を有する対象は、少なくとも１つのゲノム変化（例えば、少なくとも１つの未知の又は既知のゲノム変化）を有する。既知のゲノム変化の例としては、限定されないが、以下の遺伝子：ＥＧＦＲ、ＡＬＫ、ＰＩ３Ｋ、ＡＫＴ、ｍＴＯＲ、ＲＥＴ、ＭＥＴ、ＢＲＡＦ、ＮＴＲＫ、ＲＯＳ１及びＲＡＳ－ＭＡＰＫ経路に関わる任意の遺伝子のいずれか１つにおけるゲノム変化が挙げられる。一部の実施形態では、転移性ＦＲＡ発現癌を有する対象は、前述の遺伝子のいずれかの少なくとも１つに少なくとも１つの既知のゲノム変化を有する。本明細書で使用されるとき、「ゲノム変化」とは、限定されないが、体細胞突然変異、コピー数変異及び遺伝子融合を含むゲノムの任意の変化を指す。一部の実施形態では、本明細書に開示される方法は、難治性癌の対象の治療のための開示される抗ＦＲＡ　ＡＤＣの使用を提供する。本明細書で使用されるとき、「難治性癌」は、少なくとも１つの前治療療法に不応性の、即ちそれが奏効しなかった癌である。一部の実施形態では、難治性癌の対象は、標的型治療、例えば以下の遺伝子のいずれか１つ又はその変異体：上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）、未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）、ｖ－ｒａｆマウス肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ１（ＢＲＡＦ）、ｒｅｔ癌原遺伝子（ＲＥＴ）、ＭＥＴ癌原遺伝子、受容体型チロシンキナーゼ（ＭＥＴ）、神経栄養受容体チロシンキナーゼ（ＮＴＲＫ）及び受容体チロシンキナーゼ（ＲＯＳ１）に対して特異的に標的化される治療に対して不応性である。本明細書で使用されるとき、「標的型治療」とは、癌細胞の成長及び／又は生存に関わる特定の遺伝子及び／又はタンパク質を標的とする癌治療である。本明細書で使用されるとき、用語「変異体」は、限定されないが、スプライス変異体、アレル変異体、アイソフォーム及びホモログ（例えば、パラログ又はオルソログ）を含め、遺伝子の任意の天然に存在する変異体を指して使用される。ゲノム変化を含む遺伝子と対照的に、遺伝子の変異体は、疾患又は障害、例えば癌と関係付けられないか又はそれに関連しない。一部の実施形態では、標的型治療が特異的に標的化される前述の遺伝子（又はその変異体）のいずれか１つは、少なくとも１つのゲノム変化を含み得る。例えば、標的型治療は、ＮＴＲＫ１の突然変異に対して特異的であり得る一

方、別の標的型治療は、ＮＴＲＫ２の突然変異に対して特異的であり得る。
【０１４３】
一部の実施形態では、難治性癌の対象は、プラチナベースの治療（例えば、プラチナダブレット化学療法）及び／又は免疫療法ベースの治療（例えば、免疫チェックポイント阻害薬、例えばＰＤ－１阻害薬又はＰＤ－Ｌ１阻害薬）に対して不応性である。一部の実施形態では、難治性癌の対象は、プラチナダブレット化学療法及び免疫チェックポイント阻害薬（例えば、ＰＤ－１阻害薬又はＰＤ－Ｌ１阻害薬）による治療に対して不応性であり、プラチナダブレット化学療法及び免疫チェックポイント阻害薬は、同時又は逐次的に投与される。様々な実施形態では、難治性癌の対象は、３つ以下の全身療法による前治療、例えば２つ以下の全身療法による前治療に対して不応性である。一部の実施形態では、難治性癌の対象は、１つ以下の化学療法による前治療に対して不応性である。
【０１４４】
様々な実施形態では、ＡＤＣ治療有効性は、毒性並びに有効性の指標に関して評価され得、それに応じて調整され得る。有効性尺度としては、限定されないが、客観的奏効率（ＯＲＲ）が挙げられる。ＯＲＲは、治療後所与の時間が経った後、例えば治療開始後２４週間以降に測定され得る。ＯＲＲは、ＲＥＣＩＳＴ、例えばＲＥＣＩＳＴ １．１に従う腫瘍判定に基づいて決定され得る。本明細書で使用されるとき、「ＲＥＣＩＳＴ」は、癌患者が治療にいかによく反応するかを測定するために使用される一組の標準化されたガイドラインである固形癌効果判定基準（Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ Ｃｒｉｔｅｒｉａ ｉｎ Ｓｏｌｉｄ Ｔｕｍｏｒｓ：ＲＥＣＩＳＴ）を指す（Ｔｈｅｒａｓｓｅ ｅｔ ａｌ．（２０００）Ｊ Ｎａｔｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔ．９２：２０５－１６）。本明細書で使用されるとき、「ＲＥＣＩＳＴ １．１」はＲＥＣＩＳＴの第１．１版を指し、同版ではこのガイドラインが旧版のＲＥＣＩＳＴと比べて改訂され、更新されている（Ｅｉｓｅｎｈａｕｅｒ ｅｔ ａｌ．（２００９）Ｅｕｒ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ．４５：２２８－４７）。
【０１４５】
一部の実施形態では、ＦＲＡ発現癌を治療するための本明細書に開示される方法は、それを必要とする対象に、本明細書に開示されるとおりの式（Ｉ）のＡＤＣ、例えばＭＯＲＡｂ－２０２の治療有効量を投与することを含み、ＡＤＣは、対象の体表面積（ＢＳＡ）を基準とした用量で対象に投与される。
【０１４６】
一部の実施形態では、ＦＲＡ発現癌について治療されている対象のＩＬＤのリスクを低減するための本明細書に開示される方法は、対象に、本明細書に開示されるとおりの式（Ｉ）のＡＤＣ、例えばＭＯＲＡｂ－２０２を投与することを含み、ＡＤＣは、対象のＢＳＡを基準とした用量で対象に投与される。
【０１４７】
一部の実施形態では、ＡＤＣは、１平方メートル（m^2）の対象のＢＳＡ当たり８ｍｇ～５０ｍｇの用量で投与される。一部の実施形態では、ＡＤＣは、１平方メートル（m^2）の対象のＢＳＡ当たり８ｍｇ～４４ｍｇの用量で投与される。一部の実施形態では、ＡＤＣは、１平方メートル（m^2）の対象のＢＳＡ当たり１１ｍｇ～４４ｍｇの用量で投与される。一部の実施形態では、ＡＤＣは、１平方メートル（m^2）の対象のＢＳＡ当たり８ｍｇ～１０ｍｇの用量で投与される。一部の実施形態では、用量は、１平方メートル（m^2）の対象のＢＳＡ当たり５～７５、１０～６０、１５～４５、又は２０～４０、又は２５～３５ｍｇである。一部の実施形態では、ＡＤＣは、１平方メートル（m^2）の対象のＢＳＡ当たり３３ｍｇの用量で投与される。一部の実施形態では、ＡＤＣは、１平方メートル（m^2）の対象のＢＳＡ当たり２５ｍｇの用量で投与される。一部の実施形態では、ＡＤＣは、１平方メートル（m^2）の対象のＢＳＡ当たり１７ｍｇの用量で投与される。一部の実施形態では、ＡＤＣは、１平方メートル（m^2）の対象のＢＳＡ当たり１５ｍｇの用量で投与される。一部の実施形態では、ＡＤＣは、１平方メートル（m^2）の対象のＢＳＡ当たり１０ｍｇの用量で投与される。一部の実施形態では、ＡＤＣは、１平方メ

ートル（m^2）の対象のＢＳＡ当たり８ｍｇの用量で投与される。これらの用量のいずれも１週間に１回、２週間毎に１回又は３週間毎に１回投与され得る。

【０１４８】

ＢＳＡは、当技術分野で公知の一般に認められている任意の方法を用いて計算され得る。対象の体表面積（ＢＳＡ）を計算する式としては、例えば、デュボア・デュボア式（又はその任意の変種）（Ｄｕｂｏｉｓ Ｄ，Ｄｕｂｏｉｓ ＥＦ．（１９１６）Ａｒｃｈ Ｉｎｔｅｒｎ Ｍｅｄ．１９１６；１７：８６３－８７１）、モステラー式（又はその任意の変種）（Ｍｏｓｔｅｌｌｅｒ ＲＤ．（１９８７）Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ．２２；３１７（１７）：１０９８）又はヘイコック式（Ｈａｙｃｏｃｋ ＧＢ ｅｔ ａｌ．（１９７８）Ｊ Ｐｅｄｉａｔｒ．Ｊｕｌ；９３（１）：６２－６）が挙げられる。例示的なＢＳＡ計算式を以下に提供する：

（ＩＩ）ＢＳＡ（m^2）＝０．２０２４７×身長（ｍ）$^{0.725}$×体重（ｋｇ）$^{0.425}$（デュボア・デュボア）；

（ＩＩＩ）ＢＳＡ（m^2）＝０．００７１８４×身長（ｃｍ）$^{0.725}$×体重（ｋｇ）$^{0.425}$（デュボア・デュボアの変種）；

（ＩＶ）ＢＳＡ（m^2）＝（［身長（ｃｍ）×体重（ｋｇ）］／３６００）$^{1/2}$（モステラー）；又は

（Ｖ）ＢＳＡ（m^2）＝０．０２４２６５×身長（ｃｍ）$^{0.3964}$×ＢＷ（ｋｇ）$^{0.5378}$（ヘイコック）。

【０１４９】

一部の実施形態では、対象に投与されるＡＤＣの実際の用量は、以下に示すとおり計算し得る：

（ＶＩ）予定された用量（ｍｇ／m^2）×体表面積（ＢＳＡ）（m^2）＝実際の用量（ｍｇ）

本明細書で使用されるとき、「予定された用量」とは、対象に投与されるものとして上記に提供される用量範囲、例えば８ｍｇ～５０ｍｇから選択される用量を指す。例えば、１６０ｃｍの身長及び８０ｋｇのＢＷという仮想の値を用いて上記の式ＩＩＩによって計算したとき、１．８平方メートル（m^2）の例示的ＢＳＡを有する対象に対して、ＡＤＣは、３３ｍｇ／m^2の予定された用量で投与され得る。この特定の例では、上記に提供される式ＶＩによれば、対象に投与されるＡＤＣの量又は実際の用量は、６０．５ｍｇである。

【０１５０】

一部の実施形態では、治療用量は、各治療サイクルの第１日目に、摂取時に測定した対象の身長及び各治療サイクルの第１日目又はそれより前、例えば各治療サイクルの第１日目の２日前に測定した対象の体重を用いて再計算され得る。

【０１５１】

一部の実施形態では、ＡＤＣは、毎週、２週間毎、３週間毎、毎月又はその間の任意の期間に投与される。一部の実施形態では、ＡＤＣは、３週間毎に１回投与される。一部の実施形態では、ＡＤＣは、２１日サイクルで投与され得る。３週間毎に１回又は２１日サイクルの治療サイクルは、「Ｑ３Ｗ」とも称され得る。一部の実施形態では、ＡＤＣは、２週間毎に１回投与される。一部の実施形態では、ＡＤＣは、１４日サイクルで投与され得る。２週間毎に１回又は１４日サイクルの治療サイクルは、「Ｑ２Ｗ」とも称され得る。一部の実施形態では、ＡＤＣは、１週間に１回投与される。一部の実施形態では、ＡＤＣは、７日サイクルで投与され得る。１週間に１回又は７日サイクルの治療サイクルは、「ＱＷ」とも称され得る。

【０１５２】

一部の実施形態では、ＡＤＣは、８ｍｇ／m^2～５０ｍｇ／m^2のＢＳＡ換算用量で３週間毎に１回投与される。一部の実施形態では、ＡＤＣは、８ｍｇ／m^2～５０ｍｇ／m^2のＢＳＡ換算用量で２週間毎に１回投与される。一部の実施形態では、ＡＤＣは、８ｍｇ／m^2～５０ｍｇ／m^2のＢＳＡ換算用量で１週間に１回投与される。一部の実施形態

では、ＡＤＣは、３３ｍｇ／ｍ^{2}のＢＳＡ換算用量で３週間毎に１回投与される。一部の実施形態では、ＡＤＣは、３３ｍｇ／ｍ^{2}のＢＳＡ換算用量で２週間毎に１回投与される。一部の実施形態では、ＡＤＣは、３３ｍｇ／ｍ^{2}のＢＳＡ換算用量で１週間に１回投与される。一部の実施形態では、ＡＤＣは、１７ｍｇ／ｍ^{2}のＢＳＡ換算用量で３週間毎に１回投与される。一部の実施形態では、ＡＤＣは、１７ｍｇ／ｍ^{2}のＢＳＡ換算用量で２週間毎に１回投与される。一部の実施形態では、ＡＤＣは、１７ｍｇ／ｍ^{2}のＢＳＡ換算用量で１週間に１回投与される。一部の実施形態では、ＡＤＣは、１５ｍｇ／ｍ^{2}のＢＳＡ換算用量で３週間毎に１回投与される。一部の実施形態では、ＡＤＣは、１５ｍｇ／ｍ^{2}のＢＳＡ換算用量で２週間毎に１回投与される。一部の実施形態では、ＡＤＣは、１５ｍｇ／ｍ^{2}のＢＳＡ換算用量で１週間に１回投与される。一部の実施形態では、ＡＤＣは、８ｍｇ／ｍ^2～１０ｍｇ／ｍ^{2}のＢＳＡ換算用量で３週間毎に１回投与される。一部の実施形態では、ＡＤＣは、８ｍｇ／ｍ^2～１０ｍｇ／ｍ^{2}のＢＳＡ換算用量で２週間毎に１回投与される。一部の実施形態では、ＡＤＣは、８ｍｇ／ｍ^2～１０ｍｇ／ｍ^{2}のＢＳＡ換算用量で１週間に１回投与される。一部の実施形態では、ＡＤＣは、１０ｍｇ／ｍ^{2}のＢＳＡ換算用量で３週間毎に１回投与される。一部の実施形態では、ＡＤＣは、１０ｍｇ／ｍ^{2}のＢＳＡ換算用量で２週間毎に１回投与される。一部の実施形態では、ＡＤＣは、１０ｍｇ／ｍ^{2}のＢＳＡ換算用量で１週間に１回投与される。一部の実施形態では、ＡＤＣは、８ｍｇ／ｍ^{2}のＢＳＡ換算用量で３週間毎に１回投与される。一部の実施形態では、ＡＤＣは、８ｍｇ／ｍ^{2}のＢＳＡ換算用量で２週間毎に１回投与される。一部の実施形態では、ＡＤＣは、８ｍｇ／ｍ^{2}のＢＳＡ換算用量で１週間に１回投与される。

【０１５３】

理論によって拘束されるものではないが、本明細書に開示されるとおりのＢＳＡ換算用量設定では、例えば、開示されるＡＤＣを投与したときの体重（ＢＷ）が重い対象ほど、曝露量レベルが下がり得るが、これはＩＬＤリスクを低減する助けとなり得る。理論によって拘束されるものではないが、ＢＷ換算用量設定では、体重が上位四分位群にある対象について、体重が軽い対象と比較すると曝露量が多くなり得る。治療される対象の総用量及び曝露負荷量を低減し得る他の例示的用量設定レジメンとしては、最大総用量上限又は調整理想体重（ＡＩＢＷ）によるＢＷを用いた用量設定が挙げられる。一部の実施形態では、ＢＳＡ換算用量設定が、その使い勝手がよいこと、実務者が熟知したものであること及び投薬過誤が生じる可能性が低くなることが理由で好ましいものであり得る。

【０１５４】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるとおりの抗ＦＲＡ　ＡＤＣで治療される対象は、体重の上位四分位群にある体重値を有する。一部の実施形態では、本明細書に開示されるとおりの抗ＦＲＡ ＡＤＣで治療される対象は、少なくとも８０ｋｇの体重である。

【０１５５】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるとおりの抗ＦＲＡ　ＡＤＣで治療される対象におけるＩＬＤのリスクは、ＢＳＡ換算用量のＡＤＣの投与後、ＡＤＣが体重（ＢＷ）換算用量で投与される治療と比較して、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも１６％、少なくとも１７％、少なくとも１８％、少なくとも１９％又は少なくとも２０％低減される。一部の実施形態では、比較の治療は、１キログラムの対象の体重（ＢＷ）当たり０．５～２ｍｇの用量、例えば１キログラムのＢＷ当たり０．９ｍｇ～１．２ｍｇの用量で投与される。例えば、一部の実施形態では、比較の治療は、１キログラムの対象のＢＷ当たり０．９ｍｇの用量で投与され得、これは、１平方メートルの対象のＢＳＡ当たり３３ｍｇの用量と同等である。一部の実施形態では、例示的な８０ｋｇのＢＷの対象に０．９ｍｇ／ｋｇのＢＷ換算用量のＡＤＣを投与すると、実際の用量が７２ｍｇになることになる。比較として、同じ対象に３３ｍｇ／ｍ^{2}のＢＳＡ換算用量のＡＤＣを投与すると、実際の用量は、５９．４ｍｇになることになる。

【０１５６】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるとおりの方法は、１つ以上の追加の治療用薬剤、例えば１つ以上の追加の腫瘍学的薬剤の投与を更に含み得る。一部の実施形態では

、追加の薬剤は、コルチコステロイドを含む。理論によって拘束されるものではないが、ＩＬＤの潜在的な機序には、本明細書に開示されるとおりの抗ＦＲＡ　ＡＤＣと前炎症性肺微小環境における肺マクロファージとの間のＦＲＡ非依存的相互作用が関与し得ると仮定される。「ＦＲＡ非依存的相互作用」とは、細胞上のＦＲＡ抗原の認識及び結合によって引き起こされない抗ＦＲＡ　ＡＤＣと細胞との間の相互作用、例えば結合を指す。この相互作用により、対象の肺組織内でサイトカインが誘導されることになり得る。更に、理論によって拘束されるものではないが、抗ＦＲＡ　ＡＤＣがマクロファージにインターナライズされると、続いて対象の肺組織に遊離エリブリンが放出され得る。理論によって拘束されるものではないが、遊離エリブリンが肺組織に放出されると、本明細書に開示されるＡＤＣのバイスタンダー効果に起因して組織損傷が起こり得る。従って、免疫介在性機構によってＩＬＤの発症がドライブされる。理論によって拘束されるものではないが、コルチコステロイドの投与は、その免疫調節効果及び抗炎症効果のため、ＩＬＤの症状を軽減するか又はまとめてその発症を予防し得る。

【０１５７】

一部の実施形態では、コルチコステロイドは、予防的に投与され得る。本明細書で使用されるとき、「予防的に投与される」とは、対象がＩＬＤの症状を呈するか又は発症する前に対象に治療、例えばコルチコステロイドを投与することを指す。一部の実施形態では、コルチコステロイドは、ＡＤＣと同時又は逐次的に投与される。一部の実施形態では、コルチコステロイドは、ＡＤＣが投与される前又はその後に投与される。一部の実施形態では、コルチコステロイドは、デキサメタゾンである。一部の実施形態では、コルチコステロイドは、プレドニゾンである。一部の実施形態では、コルチコステロイドは、メチルプレドニゾロンである。一部の実施形態では、コルチコステロイド（例えば、デキサメタゾン、プレドニゾン又はメチルプレドニゾロン）は、経口投与又は静脈投与され得る。一部の実施形態では、コルチコステロイド（例えば、デキサメタゾン又はプレドニゾン）が経口投与されるとき、それは、１～１０ｍｇ、例えば０．５～２ｍｇ、例えば２～５ｍｇの量、例えば０．５ｍｇ、１ｍｇ、２ｍｇ又は４ｍｇで投与され得る。一部の実施形態では、デキサメタゾンは、治療上有効であると決定される用量、例えば４ｍｇのデキサメタゾンで投与される。一部の実施形態では、デキサメタゾンは、少なくとも１日１回、例えば１日２回投与される。一部の実施形態では、デキサメタゾンは、ＡＤＣによる治療の開始前又は開始時に数日間（例えば、１、２、３、４、５又はそれを超える）にわたって投与される。一部の実施形態では、デキサメタゾンは、ＡＤＣによる治療の開始時に少なくとも３日間にわたって投与される。一部の実施形態では、デキサメタゾンは、経口投与される。一部の実施形態では、プレドニゾンは、治療上有効であると決定される用量、例えば０．５ｍｇ、１ｍｇ又は２ｍｇのプレドニゾンで投与される。一部の実施形態では、プレドニゾンは、０．５ｍｇのプレドニゾンで投与される。一部の実施形態では、プレドニゾンは、１ｍｇのプレドニゾンで投与される。一部の実施形態では、プレドニゾンは、２ｍｇのプレドニゾンで投与される。一部の実施形態では、プレドニゾンは、少なくとも１日１回投与される。一部の実施形態では、プレドニゾンは、ＡＤＣによる治療の開始前又は開始時に数日間（例えば、１０、１１、１２、１３、１４又はそれを超える）にわたって投与される。一部の実施形態では、プレドニゾンは、ＡＤＣによる治療の開始前に少なくとも１４日間にわたって投与される。一部の実施形態では、プレドニゾンは、経口投与される。一部の実施形態では、コルチコステロイド（例えば、メチルプレドニゾロン）が静脈内投与されるとき、それは、３００～１２００ｍｇ、例えば４００～１１００ｍｇ、例えば５００～１０００ｍｇの量、例えば５００ｍｇ、７５０ｍｇ又は１０００ｍｇで投与され得る。一部の実施形態では、メチルプレドニゾロンは、３０～１３０ｍｇ、例えば４０～１２５ｍｇの量で投与される。一部の実施形態では、メチルプレドニゾロンは、１ｋｇの対象の体重当たり１ｍｇで投与される。一部の実施形態では、メチルプレドニゾロンは、１ｋｇの対象の体重当たり２ｍｇで投与される。一部の実施形態では、メチルプレドニゾロンは、静脈内投与される。一部の実施形態では、メチルプレドニゾロンは、経口投与される。一部の実施形態では、メチルプレドニゾロンが経口投与されるとき、それは

、５～１００ｍｇ、例えば５～９０ｍｇ、例えば５～８０ｍｇ、例えば１０～８０ｍｇ、例えば１０～７０ｍｇ、例えば１０～６０ｍｇの量で投与され得る。一部の実施形態では、メチルプレドニゾロンは、１ｋｇの対象の体重当たり０．５～１．５ｍｇで経口投与される。一部の実施形態では、メチルプレドニゾロンは、１ｋｇの対象の体重当たり０．５ｍｇで経口投与される。一部の実施形態では、メチルプレドニゾロンは、１ｋｇの対象の体重当たり１ｍｇで経口投与される。一部の実施形態では、メチルプレドニゾロンは、１ｋｇの対象の体重当たり１．５ｍｇで経口投与される。一部の実施形態では、メチルプレドニゾロンは、少なくとも１日１回投与される。一部の実施形態では、メチルプレドニゾロンは、ＡＤＣによる治療の開始前又は開始時に数日間（例えば、１、２、３、４、５又はそれを超える）にわたって投与される。一部の実施形態では、メチルプレドニゾロンは、ＡＤＣによる治療の開始前に少なくとも３日間にわたって投与される。

【０１５８】

本開示の方法は、治療を必要としているヒト対象、例えば癌、例えばＦＲＡ発現癌に罹患している対象に適用され得る。一部の実施形態では、本明細書に開示される方法は、ＦＲＡ発現癌を有する非ヒト哺乳類に獣医学的目的で又はヒト疾患の動物モデルとして適用され得る。後者に関して、かかる動物モデルは、本開示の方法の治療有効性（例えば、投薬量の試験及び投与の時間経過）を評価するのに有用であり得る。

【０１５９】

本明細書に開示されるＡＤＣは、治療効果を及ぼすのに好適な任意の投与経路によって対象に投与され得る。一部の実施形態では、ＡＤＣは、対象に静脈内投与される。

【０１６０】

一部の実施形態では、本開示は、ＦＲＡを発現する癌を治療する方法を特徴とする。本方法は、ＦＲＡ発現癌、例えばチューブリンの破壊が治療利益をもたらすものを有する任意のヒト又は非ヒト哺乳類対象の治療に使用され得る。ＦＲＡを発現する癌を有する対象の同定方法は、当技術分野で公知であり、開示されるＡＤＣによる治療に好適な対象の同定に使用され得る。ＦＲＡ発現癌は、原発性若しくは転移性ＦＲＡ発現癌又はプラチナベース療法に抵抗性のＦＲＡ発現癌、例えばプラチナ抵抗性癌であり得る。ＦＲＡ発現癌の非限定的な例としては、胃癌、卵巣癌（例えば、漿液性卵巣癌、明細胞性卵巣癌又はプラチナ抵抗性卵巣癌）、肺癌（例えば、非小細胞肺癌、例えば転移性非小細胞肺癌）、肺カルチノイド、結腸直腸癌、乳癌（例えば、トリプルネガティブ乳癌又はホルモン受容体（ＨＲ）陽性及びＨＥＲ２低発現乳癌）、子宮内膜癌（例えば、漿液性子宮内膜癌）、腹膜癌（例えば、原発性腹膜癌）、卵管癌、膵癌、腎癌（例えば、腎細胞癌）、子宮頸癌、食道癌及び骨肉腫が挙げられる。一部の実施形態では、ＦＲＡ発現癌は、卵巣癌、例えばプラチナ抵抗性卵巣癌である。一部の実施形態では、ＦＲＡ発現癌は、乳癌、例えばトリプルネガティブ乳癌（ＴＮＢＣ）である。一部の実施形態では、ＦＲＡ発現癌は、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば転移性非小細胞肺癌である。一部の実施形態では、ＦＲＡ発現癌は、子宮内膜癌である。

【０１６１】

一部の実施形態では、本開示は、ＦＲＡ発現癌を有する対象におけるＩＬＤのリスクを低減する方法を特徴とし、対象は、治療を必要としている。本方法は、ＩＬＤリスクの低減を目的として、ＦＲＡ発現癌を有する任意のヒト又は非ヒト哺乳類対象で使用され得る。ＦＲＡ発現癌は、原発性若しくは転移性ＦＲＡ発現癌又はプラチナベース療法に抵抗性のＦＲＡ発現癌、例えばプラチナ抵抗性癌であり得る。ＦＲＡ発現癌の非限定的な例としては、胃癌、卵巣癌（例えば、漿液性卵巣癌、明細胞性卵巣癌又はプラチナ抵抗性卵巣癌）、肺癌（例えば、非小細胞肺癌、例えば転移性非小細胞肺癌）、肺カルチノイド、結腸直腸癌、乳癌（例えば、トリプルネガティブ乳癌又はホルモン受容体（ＨＲ）陽性及びＨＥＲ２低発現乳癌）、子宮内膜癌（例えば、漿液性子宮内膜癌）、腹膜癌（例えば、原発性腹膜癌）、卵管癌、膵癌、腎癌（例えば、腎細胞癌）、子宮頸癌、食道癌及び骨肉腫が挙げられる。一部の実施形態では、ＦＲＡ発現癌は、卵巣癌、例えばプラチナ抵抗性卵巣癌である。一部の実施形態では、ＦＲＡ発現癌は、乳癌、例えばトリプルネガティブ乳癌

（ＴＮＢＣ）である。一部の実施形態では、ＦＲＡ発現癌は、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば転移性非小細胞肺癌である。一部の実施形態では、ＦＲＡ発現癌は、子宮内膜癌である。

【０１６２】

様々な実施形態では、本明細書に開示される方法、例えばＭＯＲＡｂ－２０２などの抗ＦＲＡ　ＡＤＣを例えば８～５０ｍｇ／ｍ^{2}のＢＳＡ換算用量で使用するＢＳＡ換算用量投与は、卵巣癌、プラチナ抵抗性卵巣癌、乳癌、トリプルネガティブ乳癌、非小細胞肺癌又は子宮内膜癌の治療に使用される。一部の実施形態では、本明細書に開示される方法は、原発性腹膜癌又は卵管癌の治療に使用される。一部の実施形態では、３週間毎に１回（Ｑ３Ｗ）投与される３３ｍｇ／ｍ^{2}のＢＳＡ換算用量がプラチナ抵抗性卵巣癌（ＰＲＯＣ）の治療に使用される。一部の実施形態では、Ｑ３Ｗで投与される２５ｍｇ／ｍ^{2}のＢＳＡ換算用量がＰＲＯＣの治療に使用される。一部の実施形態では、Ｑ３Ｗで投与される１７ｍｇ／ｍ^{2}のＢＳＡ換算用量がＰＲＯＣの治療に使用される。一部の実施形態では、２週間毎に１回（Ｑ２Ｗ）投与される１５ｍｇ／ｍ^{2}のＢＳＡ換算用量がＰＲＯＣの治療に使用される。一部の実施形態では、１週間に１回（ＱＷ）投与される８ｍｇ／ｍ^2～１０ｍｇ／ｍ^{2}のＢＳＡ換算用量がＰＲＯＣの治療に使用される。一部の実施形態では、ＰＲＯＣは、漿液性卵巣癌である。一部の実施形態では、ＰＲＯＣは、高悪性度漿液性卵巣癌である。一部の実施形態では、３３ｍｇ／ｍ^2　Ｑ３ＷのＢＳＡ換算用量が原発性腹膜癌の治療に使用される。一部の実施形態では、２５ｍｇ／ｍ^2　Ｑ３ＷのＢＳＡ換算用量が原発性腹膜癌の治療に使用される。一部の実施形態では、１７ｍｇ／ｍ^2　Ｑ３ＷのＢＳＡ換算用量が原発性腹膜癌の治療に使用される。一部の実施形態では、１５ｍｇ／ｍ^2　Ｑ２ＷのＢＳＡ換算用量が原発性腹膜癌の治療に使用される。一部の実施形態では、８ｍｇ／ｍ^2～１０ｍｇ／ｍ^2　ＱＷのＢＳＡ換算用量が原発性腹膜癌の治療に使用される。一部の実施形態では、３３ｍｇ／ｍ^2　Ｑ３ＷのＢＳＡ換算用量が卵管癌の治療に使用される。一部の実施形態では、２５ｍｇ／ｍ^2　Ｑ３ＷのＢＳＡ換算用量が卵管癌の治療に使用される。一部の実施形態では、１７ｍｇ／ｍ^2　Ｑ３ＷのＢＳＡ換算用量が卵管癌の治療に使用される。一部の実施形態では、１５ｍｇ／ｍ^2　Ｑ２ＷのＢＳＡ換算用量が卵管癌の治療に使用される。一部の実施形態では、８ｍｇ／ｍ^2～１０ｍｇ／ｍ^2　ＱＷのＢＳＡ換算用量が卵管癌の治療に使用される。一部の実施形態では、本明細書に開示される方法によって治療される対象は、プラチナベース療法を受けてから６ヵ月以内に再発した癌を有する。

【０１６３】

一部の実施形態では、治療関連有害事象（ＴＲＡＥ）が認められる対象は、続いて低減された用量レベルのＭＯＲＡｂ－２０２を投与され得る。一部の実施形態では、３３ｍｇ／ｍ^{2}のＢＳＡ換算用量が投与される対象であって、ＴＲＡＥが認められる対象は、続いて２５ｍｇ／ｍ^{2}の低減された用量を投与され得る。一部の実施形態では、２５ｍｇ／ｍ^{2}のＢＳＡ換算用量が投与される対象であって、ＴＲＡＥが認められる対象は、続いて１７ｍｇ／ｍ^{2}の低減された用量を投与され得る。一部の実施形態では、２５ｍｇ／ｍ^{2}のＢＳＡ換算用量が投与される対象であって、ＴＲＡＥが認められる対象は、続いて１５ｍｇ／ｍ^{2}の低減された用量を投与され得る。一部の実施形態では、２５ｍｇ／ｍ^{2}のＢＳＡ換算用量が投与される対象であって、ＴＲＡＥが認められる対象は、続いて８ｍｇ／ｍ^2～１０ｍｇ／ｍ^{2}の低減された用量を投与され得る。一部の実施形態では、１５ｍｇ／ｍ^{2}のＢＳＡ換算用量が投与される対象であって、ＴＲＡＥが認められる対象は、続いて８ｍｇ／ｍ^2～１０ｍｇ／ｍ^{2}の低減された用量を投与され得る。一部の実施形態では、ＴＲＡＥは、ＮＣＩ　ＣＴＣＡＥ　ｖ５に従って判定され、特定のグレードレベルに割り付けられる。本明細書で使用されるとき、ＮＣＩ　ＣＴＣＡＥ　ｖ５とは、国立癌研究所（Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ）有害事象共通用語規準（Ｃｏｍｍｏｎ　Ｔｅｒｍｉｎｏｌｏｇｙ　Ｃｒｉｔｅｒｉａ　ｆｏｒ　Ａｄｖｅｒｓｅ　Ｅｖｅｎｔｓ）の第５版を指し、これは有害事象の報告に利用される記述用語であって、各有害事象の用語についてのグレード分類（重症度）尺度が提供される。一部の実施形態では

、ＴＲＡＥは、グレード１以上（例えば、グレード２、３又は４）のインフュージョンリアクションである。一部の実施形態では、ＴＲＡＥは、グレード１以上（例えば、グレード２、３、４）の間質性肺疾患（ＩＬＤ）又は肺臓炎である。一部の実施形態では、ＴＲＡＥは、グレード３若しくは４又は対象の血液試料の１０００細胞／μｌ以下の好中球数の低下である。一部の実施形態では、ＴＲＡＥは、グレード３以上の発熱性好中球減少症である。一部の実施形態では、ＴＲＡＥは、グレード２以上又は対象の血液試料の７５，０００細胞／μｌ以下の血小板数の低下である。一部の実施形態では、ＴＲＡＥは、グレード３以上の任意の症候性又は無症候性の臨床検査結果である。一部の実施形態では、ＴＲＡＥは、グレード３以上の任意の非血液学的毒性である。

【０１６４】

一部の実施形態では、本明細書に開示される方法、例えばＭＯＲＡｂ－２０２などの抗ＦＲＡ　ＡＤＣを例えば８～５０ｍｇ／ｍ^{2}のＢＳＡ換算用量で使用するＢＳＡ換算用量設定によれば、ＩＬＤのリスクが減少する。

【０１６５】

治療開始前に、ある種の臨床判定基準によって対象を判定して、重症呼吸器合併症のリスクが潜在的に高まっている対象を同定し得る。対象の重症呼吸器合併症のリスクが潜在的に高まっていると決定される場合、その対象は、本明細書に開示される方法による治療から除外され得る。一部の実施形態では、前述の方法によって治療される対象は、治療前に肺機能検査（ＰＦＴ）によって判定される。一部の実施形態では、ＰＦＴによって判定され、続いて治療される対象は、以下の結果の１つ以上を有しない：０．７未満のＦＥＶ１／ＦＶＣ比、８０％未満のＦＥＶ１（一秒量）、８０％未満のＦＶＣ（努力肺活量）又は８０％未満のＤＬＣＯ（肺一酸化炭素拡散能）。一部の実施形態では、前述の方法によって治療される対象は、治療開始時に以下の１つ以上を有しない：間質性肺疾患（ＩＬＤ）及び／又は肺臓炎、ＩＬＤ及び／又は肺臓炎の既往歴、肺特有の臨床的に重大な疾病、胸水貯留、心膜液貯留、肺摘除術による前治療歴、過去２年以内の胸部放射線療法歴、肺病変を伴う自己免疫障害、肺病変を伴う結合組織障害又は肺病変を伴う炎症性障害。例示的な肺特有の臨床的に重大な疾病としては、限定されないが、任意の基礎肺障害（例えば、肺塞栓症）、喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、拘束性肺疾患又は任意の他の肺特有の炎症性疾患若しくは病態が挙げられる。

【０１６６】

一部の実施形態では、前述の方法によって治療される対象は、以下の１つ以上を有しない：ＦＲＡ発現癌に対する４つ以上の療法による前治療歴、高い好中球対リンパ球比又は３ｇ／ｄＬ未満の治療開始時の血清アルブミン値。本明細書で使用されるとき、「高い好中球対リンパ球比」とは、対象の血液試料における好中球細胞のリンパ球細胞に対する比又は「好中球対リンパ球比」（ＮＬＲ）が、比較対照となる集団、例えば一般集団中の成人の一群又はＦＲＡ発現癌を患っている対象の一群の平均ＮＬＲと比べて高いことを指す。一部の実施形態では、ＮＬＲ高値は、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８又は少なくとも９であり得る。ＮＬＲは、当技術分野で公知の任意の方法を用いて計算され得る。例えば、ＮＬＲは、好中球数をリンパ球数で除すことによって計算され得る。好中球数及びリンパ球数は、対象の末梢血試料から測定される。ＮＬＲは、好中球及び／若しくはリンパ球の絶対細胞数又は好中球及び／若しくはリンパ球の相対的割合を用いて計算し得る。

【０１６７】

医薬組成物及び製剤

前述の方法の実施で使用されるＡＤＣは、対象、例えばヒト対象への投与に好適な医薬組成物に製剤化され得る。一部の実施形態では、医薬組成物は、ＡＤＣと、所望の送達方法に好適な薬学的に許容可能な担体とを含む。好適な担体としては、本明細書に開示されるＡＤＣと組み合わせたとき、そのＡＤＣがその抗腫瘍機能を保持していることを可能にする、且つ概して対象の免疫系と非反応性の任意の材料が挙げられる。薬学的に許容可能な担体には、生理的に適合性のあるあらゆる溶媒、分散媒、コーティング、抗細菌剤及び

抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤などが含まれ得る。薬学的に許容可能な担体の例としては、水、生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水、デキストロース、グリセロール、エタノール、メシル酸塩など、並びにこれらの組み合わせの１つ以上が挙げられる。一部の実施形態では、製剤は、１つ以上の等張剤、例えば糖類、マンニトール、ソルビトールなどの多価アルコール類又は塩化ナトリウムを含む。薬学的に許容可能な担体は、湿潤剤又は乳化剤、保存剤又は緩衝液など、ＡＤＣの貯蔵寿命又は有効性を亢進させる少量の補助物質を含み得る。

【０１６８】

本明細書に記載される医薬組成物は、種々の形態であり得る。それらとしては、例えば、液体、半固体及び固体投薬形態、例えば液体溶液（例えば、注射用及び注入用溶液）、分散液又は懸濁液、錠剤、丸薬、散剤、リポソーム及び坐薬などが挙げられる。好ましい形態は、意図される投与様式及び治療上の適用に依存する。

【０１６９】

医薬組成物は、可溶化され、組成物を腫瘍部位に送達可能な任意の経路によって投与され得る。潜在的に有効な投与経路としては、限定されないが、静脈内、非経口、腹腔内、筋肉内、腫瘍内、皮内、臓器内、同所性などが挙げられる。医薬組成物は凍結乾燥し、滅菌粉末として好ましくは真空下で保存し、次に注射前に静菌水中（例えば、ベンジルアルコール保存剤を含有する）又は滅菌水中に再構成することができる。投与は、全身投与又は局所投与のいずれでもあり得る。医薬組成物は、ＡＤＣ又はその薬学的に許容可能な塩、例えばメシル酸塩を含み得る。医薬組成物は、コルチコステロイド、例えばデキサメタゾン、プレドニゾン又はメチルプレドニゾロンを更に含み得る。代わりに、一部の実施形態では、コルチコステロイドは、別個の包装に提供され得る。

【０１７０】

様々な実施形態では、本明細書に記載される治療適用における使用のためのキットが本開示の範囲内にある。かかるキットは、本明細書に開示されるＡＤＣ及び担体、包装又は容器を含み得る。担体、包装又は容器は、バイアル、チューブなどの１つ以上の容器であって、その各々が、本明細書に開示される方法で使用されることになる別個の要素の１つ及び／又は本明細書に記載される使用など、使用に関する説明書を含む表示又は添付文書を含む１つ以上の容器を受け入れるように区画に分けられ得る。担体、包装又は容器は、コルチコステロイドのための区画も含み得る。

【０１７１】

キットは、それと関連付けられた１つ以上の他の容器であって、緩衝液、希釈剤、フィルタ、針、シリンジ；内容物の一覧を載せる担体、包装、容器、バイアル及び／又はチューブの表示及び／又は使用説明書並びに使用説明書を含む添付文書を含めた、商業的観点及び使用者の観点から望ましい材料を含む他の容器を更に含み得る。

【０１７２】

本組成物が特定の治療法又は予後判定、予防、診断若しくは臨床検査適用などの非治療適用に使用されることを指示するために、容器上又は容器と共に表示が存在し得る。表示は、本明細書に記載されるものなど、インビボ又はインビトロのいずれかの使用についての指図も指示し得る。指図及び／又は他の情報は、キットと共に又はキット上に含まれる１つ若しくは複数の添付文書又は１つ若しくは複数の表示に含まれ得る。表示は、容器上にあるか又はそれに付随し得る。表示は、表示を形成する英字、数字又は他の文字が容器自体に成形又はエッチングされているとき、容器上にあるとし得る。表示は、それが同時に容器も保持する入れ物又は担体内に例えば添付文書として存在するとき、容器に付随するとし得る。表示は、本組成物が本明細書に記載される癌などの病態の診断又は治療に使用されることを指示し得る。

【０１７３】

本明細書に記載される本発明の方法の他の好適な変形形態及び応用形態は、当業者に自明であり、本発明の範囲又は本明細書に開示される実施形態から逸脱することなく、好適な均等物を使用してなされ得ることが容易に明らかであろう。ここで、本発明を詳細に説

明したが、説明のために含まれるに過ぎず、且つ限定することを意図しない以下の例を参照して、それが更に明確に理解されるであろう。

【実施例】

【０１７４】

実施例１

１．１　ＰＲＯＣの対象におけるＯＲＲに関する用量－反応関係

ＭＯＲＡｂ－２０２を０．３～１．２ｍｇ／ｋｇの体重（ＢＷ）換算用量範囲でプラチナ抵抗性卵巣癌（ＰＲＯＣ）の対象（Ｎ＝５８）に投与した。用量は、全てＱ３Ｗで投与した。用量－反応判定を行うことにより、この用量範囲での用量と客観的奏効率（ＯＲＲ）との間の関係を計算した。

【０１７５】

１．２　各腫瘍型におけるＩＬＤに関する用量－反応関係

ＭＯＲＡｂ－２０２を０．３～１．２ｍｇ／ｋｇの体重（ＢＷ）換算用量範囲で、ＰＲＯＣ、子宮内膜癌（ＥＣ）、トリプルネガティブ乳癌（ＴＮＢＣ）及び非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）の対象（Ｎ＝８２）に投与した。用量は、全てＱ３Ｗで投与した。用量－反応判定を行うことにより、この用量範囲での用量とＩＬＤ率との間の関係を計算した。

【０１７６】

１．２．１　結果

臨床薬理学判定を行い、ＭＯＲＡｂ－２０２と客観的奏効率（ＯＲＲ）又はＩＬＤとの間の用量関係を評価した。用量－反応関係は、ロジスティック回帰分析を用いて計算した。これらの分析の結果を以下の表１１及び表１２に提示する。

【０１７７】

【表１３】

表 11. PROC における ORR に関する用量-反応

BW 換算用量	0.3 mg/kg, N=1	0.45 mg/kg, N=3	0.68 mg/kg, N=2	0.9 mg/kg, N=28	1.2 mg/kg, N=24
ORR, N (%)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	9 (32.1)	13 (54.2)

【０１７８】

【表１４】

表 12. 各腫瘍型における ILD に関する用量-反応

BW 換算用量	0.3 mg/kg, N=3	0.45 mg/kg, N=3	0.68 mg/kg, N=6	0.9 mg/kg, N=46	1.2 mg/kg, N=24
ILD, N (%)	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	9 (37.0)	13 (58.3)

【０１７９】

０．６８～１．２ｍｇ／ｋｇの用量範囲でＰＲＯＣの対象においてＭＯＲＡｂ－２０２とＯＲＲとの間に用量－反応関係が見出された。同様に、０．６８～１．２ｍｇ／ｋｇの用量範囲で各腫瘍型（ＰＲＯＣ、ＥＣ、ＴＮＢＣ、ＮＳＣＬＣ）の対象においてＭＯＲＡｂ－２０２とＩＬＤとの間に用量－反応関係が見出された。１．２ｍｇ／ｋｇの最も高い用量で、ＰＲＯＣの対象のＯＲＲが最も高く、各腫瘍型の対象のＩＬＤ率が最も高かった。０．９ｍｇ／ｋｇの次に低い用量は、両方の対象群で、より低いＯＲＲ及びＩＬＤ率に対応した。０．９ｍｇ／ｋｇの用量ではＩＬＤ率が低くなったものの、治療的に意味のある有益性（即ちＯＲＲ＞３０％）がなおももたらされたことを所与として、この用量を続くシミュレーション実験の出発用量として選択した。

【０１８０】

１．２．２　ＰＲＯＣの対象におけるＯＲＲに関する曝露量－反応（Ｅ－Ｒ）分析
　０．３～１．２ｍｇ／ｋｇ　Ｑ３Ｗの用量範囲にわたるＥ－Ｒ有効性（ＯＲＲ）分析をＰＲＯＣ対象（Ｎ＝５８）で行った。ＰＲＯＣにおける２１例の対象がＰＲ（部分奏効）を有し、２例の対象はＣＲ（完全奏効）を有し、全用量範囲で３９．７％（２３／５８）のＯＲＲであった。曝露量（ＡＵＣ）は、多変量解析で客観的奏効の確率の唯一有意な予測因子であった（図１に示されるとおり）。年齢、体重、非高悪性度漿液性ＯＣ（対高悪性度漿液性ＯＣ）、ＥＣＯＧ－ＰＳ（１対０）及び拡大（対用量漸増）は客観的奏効（ＯＲ）の有意な予測因子ではなかった。線形ＰＫ及び現在の用量範囲でＯＲが飽和していないことを所与とすれば、１．２ｍｇ／ｋｇ　Ｑ３Ｗを上回る更に高い用量であれば、ＯＲの確率は高くなると予想し得る。このＥ－Ｒ分析の結果に基づき、０．６８～１．２ｍｇ／ｋｇの用量範囲で臨床的に有意味な有効性が予想される。しかしながら、第１．２．３節に記載されるとおり、ＩＬＤに対する重複するＡＵＣ依存性が観察される。

【０１８１】

１．２．３　ＰＲＯＣ及び各腫瘍型の対象におけるＩＬＤに関する曝露量－反応（Ｅ－Ｒ）分析
　０．３～１．２ｍｇ／ｋｇ　Ｑ３Ｗの用量範囲のＰＲＯＣの対象並びに０．９～１．２ｍｇ／ｋｇ　Ｑ３Ｗの用量範囲の各腫瘍型（ＰＲＯＣ、ＥＣ、ＴＮＢＣ及びＮＳＣＬＣ）の対象からのデータで、ＩＬＤに関するＥ－Ｒ分析を行った（合計Ｎ＝９６）。専門家審査によって４８例の対象でＩＬＤが同定され、両方の対象群及び用量範囲で５０％（４８／９６）のＩＬＤ率であった。多変量解析では、ＡＵＣ及び年齢が有意な予測因子であり、より高いＡＵＣ及びより高い年齢の両方で、ＩＬＤの確率は高くなると予測された。体重、アルブミン、ＥＣＯＧ－ＰＳ（１対０）、研究及び腫瘍型（ＯＣ対その他）は有意な予測因子ではなかった。ＡＵＣによるＩＬＤの確率を年齢中央値（６０歳）で予測し、各曝露量四分位群について観察されるＩＬＤ率と共にプロットした（図２に示されるとおり）。

【０１８２】

１．３　用量設定レジメンのシミュレーション
　様々な異なる用量設定レジメンをシミュレートして、高いＯＲＲを維持しつつＩＬＤ率を最小限に抑えるであろうＭＯＲＡｂ－２０２の用量を選択した。表１３に示すＭＯＲＡｂ－２０２母集団薬物動態（ＰＰＫ）モデルを使用して確率的シミュレーションを実行することにより、様々な異なる用量設定レジメンのＡＵＣ及びC_{max}を予測した。ＭＯＲＡｂ－２０２曝露量は用量比例的であることが判明し、ＰＫは、ゼロ次静脈内注入及び１次消失の２コンパートメントモデルによって記述された。ＣＬ（総クリアランス）に対するＢＷ及び血清アルブミン及び分布容積に対するＢＷが有意な共変量であった。５つの用量設定レジメンをシミュレートした：１）６３ｍｇの一定用量；２）０．９ｍｇ／ｋｇのＢＷ換算用量；３）０．９ｍｇ／ｋｇのＢＷ換算用量で、最大総用量上限が７０ｍｇ；４）１．０ｍｇ／ｋｇの調整理想体重（ＡＩＢＷ）換算用量；及び５）３３ｍｇ／m^2のＢＳＡ換算用量（０．９ｍｇ／ｋｇのＢＷ換算用量に相当）。用量設定レジメンは、いずれもＱ３Ｗ治療サイクルでシミュレートした。

【０１８３】

【表１５】

表13. 最終PPKモデルのMORAb-202パラメータ推定値

パラメータ	推定値	%RSE	95% CI
CL (L/hr)	0.01595	3.03	0.01500-0.01689
V1 (L)	2.482	1.75	2.397-2.567
Q (L/hr)	0.008039	4.66	0.007304-0.008773
V2 (L)	1.875	8.35	1.568-2.183
CLに対するBW (指数)	0.534	23.1	0.2919-0.7761
V1に対するBW (指数)	0.559	14.5	0.4056-0.7173
CLに対するアルブミン(指数)	-0.7834	36.6	-1.348- -0.2212
個人間変動			
CL (CV%)	26.7	8.11	22.0-30.6
V1 (CV%)	15.5	6.83	13.2-17.4
V2 (CV%)	59.3	13.5	40.7-73.3
R CL-V1	0.577	10.9	0.468-0.686
残差			
比例(CV%)	13.7	3.58	12.8-14.7
加法(SD, ug/mL)	0.0992	24.2	0.0521-0.1463

Eta縮小(%): ETA_CL: 2.3%; ETA_V1: 7.7%; ETA_V2: 20.6%:EPS縮小(%): 9.2%

%RSE = 推定値のパーセント相対標準誤差

【０１８４】

１．３．１　結果

シミュレーションの結果を図３に示す。一定用量に基づく用量設定は、最下位のＢＷ四分位群の対象と比較して、最上位のＢＷ四分位群の対象でＡＵＣ中央値が２７％低くなることが予測された。ＢＷに基づく用量設定は、最下位のＢＷ四分位群の対象と比較して、最上位のＢＷ四分位群の対象でＡＵＣ中央値が２８％高くなることが予測された。ＢＷ換算用量の上限を７０ｍｇに定めるか、ＡＩＢＷ換算用量を使用するか又はＢＳＡ換算用量を使用するなどの用量設定レジメンは、体重に非依存的なＡＵＣとなり、従って体重が重い対象でＭＯＲＡｂ－２０２の曝露量レベルを低減し得ることが予測された。臨床的に評価される範囲のＢＷ換算用量（第１．１節及び第１．２節に記載される）及び等価なＢＳＡ換算用量についてのＡＵＣ、C_{max}、ＯＲＲ及びＩＬＤの予測を表６に提供する。３３ｍｇ／m^2のＢＳＡ換算用量が、０．９ｍｇ／ｋｇのＢＷ換算用量と同程度の曝露量レベル中央値を提供すると予測された。２５ｍｇ／m^2のＢＳＡ換算用量が、約２４％の予測されるＯＲＲという潜在的な治療利益はなおも提供しつつ、０．６８ｍｇ／ｋｇのＢＷ換算用量と同程度の曝露量レベル中央値を提供すると予測された。

【０１８５】

【表１６】

表 14. 体重換算用量及び等価な体表面積換算用量での MORAb-202 の AUC, C_{max}, ORR, 及び ILD 予測値

用量設定レジメン	用量	AUC (μg*h/mL) 中央値 (90% PI)	C_{max} (μg/mL) 中央値 (90% PI)	ORR (90% PI)	ILD (90% PI)
体重換算用量設定	1.2 mg/kg	4750 (2930,7590)	32.1 (24,43.7)	0.666 (0.313,0.952)	0.768 (0.34,0.973)
	0.9 mg/kg	3560 (2200,5690)	24.1 (18,32.7)	0.432 (0.201,0.811)	0.547 (0.21,0.88)
	0.68 mg/kg	2690 (1660,4300)	18.2 (13.6,24.7)	0.273 (0.14,0.581)	0.367 (0.138,0.722)
	0.45 mg/kg	1780 (1100,2850)	12 (8.98,16.4)	0.152 (0.0935,0.299)	0.213 (0.0812,0.469)
体表面積換算用量設定	44 mg/m^2	4400 (2690,6860)	29.8 (22.6,39.5)	0.601 (0.273,0.917)	0.704 (0.315,0.956)
	33 mg/m^2	3310 (2020,5150)	22.4 (17,29.5)	0.383 (0.179,0.734)	0.49 (0.193,0.844)
	25 mg/m^2	2500 (1530,3900)	16.9 (12.8,22.3)	0.244 (0.128,0.5)	0.332 (0.129,0.665)
	17 mg/m^2	1660 (1010,2570)	11.2 (8.42,14.8)	0.14 (0.0874,0.254)	0.194 (0.0779,0.415)

AUC = 曲線下面積; C_{max} = 投与後の血中 MORAb-202 最高濃度; ORR = 客観的奏効率; ILD = 間質性肺疾患; PI = 予測区間。

シミュレーションに基づく値 (各用量設定シナリオにおいて 1 用量当たり N=1000)。

【０１８６】

１．４　ＢＳＡ換算及びＢＷ換算用量設定の比較

評価したＢＷ換算用量の臨床薬理学判定（第１．１節及び１．２節に記載される）及び様々な異なる用量設定レジメンのシミュレーション結果（第１．３節に記載される）に基づき、Ｑ３Ｗで３３ｍｇ／ｍ^{2}のＢＳＡ換算用量を選択し、これは、この用量であれば治療的に意味のある利益（即ちＯＲＲ＞３０％）が維持されつつＩＬＤ率が低下するであろうことを示すシミュレーション分析の結果に基づいた。更なるシミュレーションを実施して、３３ｍｇ／ｍ^{2}のＢＳＡ換算用量の予測される臨床アウトカムを０．９ｍｇ／ｋｇのＢＷ換算用量と比較した。シミュレートした比較は、全てＱ３Ｗ治療サイクルに基づいた

。

【０１８７】

１．４１．　結果

　３３ｍｇ／ｍ^{2}のＢＳＡ換算用量での時間の経過に伴うＭＯＲＡｂ－２０２の濃度中央値予測値は、０．９ｍｇ／ｋｇのＢＷ換算用量での同じ時間にわたるＭＯＲＡｂ－２０２の濃度中央値と同様であることが分かった（図４）。各体重四分位群のＡＵＣ、C_{max}、ＯＲＲ及びＩＬＤの予測も両方の用量設定レジメンについて同様であった（表１５）。注目すべきことに、３３ｍｇ／ｍ^{2}のＢＳＡ換算は、０．９ｍｇ／ｋｇのＢＷ換算用量と比較して各ＢＷ四分位群の対象におけるＭＯＲＡｂ－２０２の曝露量レベルをより均等にスケーリングすると予測された。ＢＳＡ換算用量設定手法では、下位ＢＷ四分位群の対象でＢＷ換算用量設定手法と同様の曝露量が維持された一方、最上位のＢＷ四分位群の対象では曝露量が低下した。結果として、３３ｍｇ／ｍ^{2}のＢＳＡ換算用量は、最上位のＢＷ四分位群の対象について、等価な０．９ｍｇ／ｋｇのＢＷ換算用量と比較してＩＬＤ率が１８．４％低下することになると予測された。

【０１８８】

【表１７】

表 15. 全体及び各体重四分位群の 0.9 mg/kg Q3W 及び 33 mg/m^2 Q3W についての MORAb-202 AUC, C_{max}, ORR, 及び ILD 予測値

	0.9 mg/kg Q3W (BW 換算用量)				*33 mg/m^2 Q3W (BSA 換算用量)*			
	AUC (µg*h/mL) 中央値 (90% PI)	C_{max} (µg/mL) 中央値 (90% PI)	ORR (90% PI)	ILD (90% PI)	AUC (µg*h/mL) 中央値 (90% PI)	C_{max} (µg/mL) 中央値 (90% PI)	ORR (90% PI)	ILD (90% PI)
全体 (N=1000)	3560 (2200,5690)	24.1 (18,32.7)	0.432 (0.201,0.811)	0.547 (0.21,0.887)	3310 (2020,5150)	22.4 (17,29.5)	0.383 (0.179,0.734)	0.490 (0.193,0.844)
BW Q1*	3140 (1800,4990)	21.5 (16.4,29.8)	0.35 (0.155,0.708)	0.430 (0.171,0.817)	3270 (1910,5310)	22.5 (17.6,31.3)	0.376 (0.166,0.759)	0.458 (0.181,0.844)
BW Q2*	3530 (2220,5260)	23.6 (18.2,29.9)	0.426 (0.204,0.751)	0.533 (0.224,0.866)	3390 (2150,5060)	22.8 (17.6,29.2)	0.398 (0.195,0.719)	0.505 (0.202,0.846)
BW Q3*	3820 (2330,5730)	25.1 (18.6,32.8)	0.484 (0.219,0.815)	0.625 (0.264,0.901)	3410 (2030,5180)	22.5 (17,29.1)	0.402 (0.181,0.74)	0.542 (0.222,0.841)
BW Q4*	4010 (2480,6170)	27.5 (20,36.3)	0.523 (0.24,0.864)	0.641 (0.262,0.935)	3250 (2000,4750)	21.6 (16.1,28.1)	0.371 (0.176,0.667)	0.457 (0.197,0.842)

AUC = 曲線下面積; C_{max} = 投与後の血中 MORAb-202 最高濃度; ORR = 客観的奏効率; ILD = 間質性肺疾患; PI = 予測区間; BW = 体重; BSA = 体表面積。
* BW Q1 (34.2, 59 kg); Q2 (>59, 67.5 kg); Q3 (>67.5, 80 kg); Q4 (>80, 144 kg)

【０１８９】
実施例２
２．１　研究詳細
葉酸受容体アルファ（ＦＲＡ）ターゲティング抗体－薬物コンジュゲートであるＭＯＲＡｂ－２０２の安全性、忍容性及び有効性を評価する多施設非盲検第１／２相試験を、選択の腫瘍型を有する対象で行うことになる。この第１／２相研究の推定される期間は約２年であり、登録期間は約１５ヵ月である。
【０１９０】
２．１．１　目的

本試験には、２つのパート：用量漸増パート及び用量確認パートがあることになる。
【０１９１】
２．１．１．１　主要目的
用量漸増パートの主要目的は、選択の腫瘍型（卵巣癌（ＯＣ）、子宮内膜癌（ＥＣ）、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、トリプルネガティブ乳癌（ＴＮＢＣ））を有する対象におけるＭＯＲＡｂ－２０２の安全性及び忍容性を評価し、第２相推奨用量（ＲＰ２Ｄ）を決定することになる。
【０１９２】
用量確認パートの主要目的は、選択の用量でのＯＣ及びＥＣを有する対象におけるＭＯＲＡｂ－２０２の安全性及び忍容性を更に評価し、ＭＯＲＡｂ－２０２の客観的奏効率（ＯＲＲ）によって測定される予備的有効性を評価することになる。
【０１９３】
２．１．１．２　副次的目的
本試験の副次的目的は、（ｉ）奏効期間（ＤＯＲ）、病勢コントロール率（ＤＣＲ）及び臨床的有用率（ＣＢＲ）を評価すること、（ｉｉ）無増悪生存（ＰＦＳ）及び全生存（ＯＳ）を評価すること、（ｉｉｉ）血清又は血漿中のＭＯＲＡｂ－２０２、全抗体及び放出されたエリブリンの薬物動態（ＰＫ）プロファイルを決定すること、及び（ｉｖ）葉酸受容体アルファ（ＦＲＡ）発現レベルと臨床アウトカム尺度との間の関係を評価して適切なＦＲＡカットオフ時点の同定を裏付けることである。
【０１９４】
２．１．１．３　探索的目的
本試験の探索的目的は、（ｉ）間質性肺疾患（ＩＬＤ）の検出及びモニタリングのためパルスオキシメトリを使用して酸素飽和を評価すること、（ｉｉ）潜在的な血液及び腫瘍薬力学（ＰＤ）バイオマーカー（例えば、可溶性ＦＲＡ）を探索し、ＰＫ、ファーマコゲノミクス（ＰＧ）、安全性及び有効性を含めた臨床アウトカム尺度と相関付けること、（ｉｉｉ）ＭＯＲＡｂ－２０２が心室再分極に及ぼす効果を調べること（用量漸増パートのみ）、（ｉｖ）前治療の療法ライン数と臨床アウトカム尺度との間の関係を評価すること（ＯＣのみ）、及び（ｖ）素因となる可能性のある病変、初期ＩＬＤを指示する変化、並びにＩＬＤの消失に関連する変化の検出のため、高分解能肺ＣＴ画像でＩＬＤと一致する肺実質パターン（例えば、蜂巣化、スリガラス影）を客観的に検出するコンピュータベースのアルゴリズムの有用性を評価することである。
【０１９５】
２．２　研究デザイン
ＭＯＲＡｂ－２０２は、静脈内（ＩＶ）注入として３週間毎に１回投与されることになる（２１日サイクル）。治療は、耐容できない毒性、病勢進行又は何らかの理由による対象の離脱があり次第、中止することになる。
【０１９６】
２．２．１　葉酸受容体アルファ（ＦＲＡ）発現解析
選択の腫瘍型は、全て腫瘍ＦＲＡ発現レベルとは無関係に登録することになる。しかしながら、ＦＲＡ発現レベルは、ＦＲＡレベルを有効性アウトカムと相関付ける分析のため、予め決定することになる。研究登録には、ＦＲＡ発現レベルを（第２．２．５節の組入れ基準に記載されるとおり）評価するための腫瘍試料が必要である。用量確認パートの完了後、臨床的に有意味なＦＲＡカット時点を同定するため分析を行うことになる。
【０１９７】
２．２．２　用量漸増
用量漸増パートについては、３用量：０．９、１．２及び１．６ｍｇ／ｋｇが計画される。ローリング６デザインを用いて各用量レベルにつき最大６例の対象を集めることになる。対象は、４つの腫瘍型：ＯＣ、ＥＣ、ＮＳＣＬＣ及びＴＮＢＣのいずれかを有することになる。
【０１９８】

各用量レベルにつき約１０例のかかる対象を実現するため、ＯＣを有する追加の対象を集めることになる。これらの追加の対象は、用量漸増判断には使用されないことになるが、その安全性及び有効性データはＲＰ２Ｄの決定に寄与することになる。

【０１９９】

必要に応じて、ＲＰ２Ｄの決定のために選択の用量レベルで他の追加の対象を集め得る。

【０２００】

２．２．２．１　ローリング６デザイン

用量レベルの割り付けは、現在そのコホートに登録している対象の数、用量制限毒性（ＤＬＴ）の観測数及びＤＬＴ発症リスクがある対象（即ち登録されているが、毒性に関する判定が依然として可能でない対象）の数に基づく。用量の割り付け規則については、ローリング６デザインの用量決定の表に示す。

【０２０１】

ＤＬＴに関して評価不能の対象は、次の利用可能な対象を本研究に登録する時点で漸増又は漸減規則が満たされていなければ、次の利用可能な対象に入れ替えることになる。

【０２０２】

２．２．２．２　ＲＰ２Ｄの選択

ＲＰ２Ｄは、安全性、有効性、ＰＫ及びＰＤデータの総合的な判定に基づいて決定されることになる。ＤＬＴ及びＲＰ２Ｄの決定は、治験依頼者と治験責任医師との間で合意が得られたものとなる。

【０２０３】

本研究の用量確認パートの間（第２．２．３節に記載される）、独立データ監視委員会（ＩＤＭＣ）と共に毒性を継続的にモニタすることになる。任意の時点で、毒性に関して懸念がある場合、ＩＤＭＣ、治験責任医師及び治験依頼者がＭＯＲＡｂ－２０２用量を再評価し、適切な措置を検討することになる。

【０２０４】

２．２．３　用量確認

用量確認パートは、ＯＣ及びＥＣの対象で選択の用量レベルのＭＯＲＡｂ－２０２の安全性及び予備的有効性を評価することになる。研究デザインの概要を図５に示す。

【０２０５】

４つの研究治療コホートがある用量確認パートの対象は約３０例となる。任意の時点でグレード３以上のＩＬＤ／肺臓炎（国立癌研究所有害事象共通用語規準［ＮＣＩ　ＣＴＣＡＥ　ｖ５．０］）事象が２例以上観察された場合、治験依頼者は、ＩＤＭＣ審査の結果が出るまで登録を一時中止することになる。当初のコホートには、２５ｍｇ／ｍ２のＭＯＲＡｂ－２０２で６例の対象が登録することになる。

【０２０６】

２５ｍｇ／ｍ２コホートの６例の対象全員がＣ１Ｄ１（サイクル１の１日目）後の最低６週間にわたるＩＬＤについての評価（臨床的及び放射線学的）を終えた後、グレード３以上のＩＬＤ事象が観察されない場合、６例の対象を３３ｍｇ／ｍ２の第２のコホートに登録することになる。３３ｍｇ／ｍ２コホートの６例の対象全員がＣ１Ｄ１後の最低６週間にわたるＩＬＤについての評価（臨床的及び放射線学的）を終えた後、観察されるグレード３以上のＩＬＤ事象が２例未満である場合、本研究は、２つのコホート、２５ｍｇ／ｍ２及び３３ｍｇ／ｍ２で進めることになり、９例の対象を各コホートに無作為に割り付けることになる。

【０２０７】

２５ｍｇ／ｍ２コホートの６例の対象全員に投与した後にグレード３以上のＩＬＤ事象が１例ある場合、このコホートを拡大して更に９例の対象を登録することになる（合計１５例となる）。１５例の対象全員について６週間にわたるＩＬＤの評価のための観察を終えた後、グレード３以上のＩＬＤ事象が２例未満である場合、６例の対象についての３３ｍｇ／ｍ２用量レベルの登録を開始することになる。それらの６例の対象についてグレー

ド３以上のＩＬＤ事象が２例未満である場合、このコホートを拡大して合計１５例の対象を登録することになる。

【０２０８】

データを分析して、更なる調査を許容できる１つ以上のレジメンを決定することになる。それらのコホートを本研究の継続期間にわたってＩＬＤ発生率及び重症度に関して観察することになる。有効性は、２４週目にＯＲＲによって評価することになる。

【０２０９】

この研究の用量設定レジメンは、体表面積（ＢＳＡ）換算用量設定である。本研究のこの部分で使用されることになる用量レベルは、０．９ｍｇ／ｋｇ及び０．６８ｍｇ／ｋｇの体重用量で、それぞれ３３ｍｇ／ｍ２及び２５ｍｇ／ｍ２のＢＳＡ用量に対応したものであった。ＢＳＡ用量の等価量は、ＭＯＲＡｂ－２０２母集団ＰＫモデル（実施例１に記載される）からの予測を用いて確認した。これの改訂した用量設定レジメンは、ＭＯＲＡｂ－２０２の治療指数の範囲内の用量を使用する一方、体重が重い対象ほどＩＬＤリスクが減少する可能性に起因して本研究の用量確認パートで実施したものである。

【０２１０】

２．２．３．１　研究期間

各対象につき３つの期間：前治療期間、治療期間及びフォローアップ期間があることになる。

【０２１１】

前治療期間：－２８日目から－１日目まで、研究薬投与前の２８日以内にＣＴ／磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）スキャンを実施しなければならない。適格性を決定するための臨床及び検査室検査結果の全ては、特に指示されない限り、研究薬投与前の７日以内に実施しなければならない。

【０２１２】

治療期間：ＭＯＲＡｂ－２０２は、静脈内注入として３週間毎に１回投与されることになり（２１日サイクル）、これは、別名Ｑ３Ｗとして知られる。対象は、耐容できない毒性、病勢進行又は何らかの理由による対象の離脱が起こるまで治療を続け得る。

【０２１３】

フォローアップ期間：研究薬の中断後（中断の判定基準については治療期間の節を参照されたい）、無治療時来院を行うことになり、その後、全ての対象を１２週間毎に最長３年間、生存に関して追跡することになる。病勢進行（ＰＤ）以外の理由で研究治療を止めた対象については、最終回の判定日から、病勢進行が文書に記録されるまで又は対象が別の抗癌療法を開始するまでのいずれかが先に起こるときまで、本研究が終了とならない限り又は対象がフォローアップへの同意を撤回しない限り、判定スケジュールに従って腫瘍判定を実施しなければならない。続く抗癌療法に関するデータを収集することになる。対象がＩＬＤに起因して研究治療を中断する場合又は治療中断時点で（例えば、ＰＤ又は有害事象［ＡＥ］があったときに）ＩＬＤが進行中であることに伴い、ＩＬＤの消失又は安定化（胸部ＣＴスキャン上３回連続で悪化がない）まで、胸部ＣＴスキャンを継続しなければならない（プロトコルＩＬＤ判定時点に従う）。

【０２１４】

対象が同意を撤回した場合又は治験依頼者が一次研究分析の完了後に生存フォローアップを止めることを選択した場合を除いて、全ての対象を３年間にわたって生存に関して追跡することになる。

【０２１５】

研究終了：本研究の終了は、最後の対象／最後の来院又は治験依頼者が本研究を打ち切った時点として定義されることになる。早期のデータカットオフは、一次治験総括報告書の作成のために行われることがある。

【０２１６】

２．２．４　対象の数

本研究の用量漸増パートには、約３６例の対象が登録することになる。本研究の用量確

認パートには、約３０例の対象が登録することになる。
【０２１７】
２．２．５　組入れ基準
　本研究に組み入れる対象は、以下の基準を全て満たさなければならない：
１．年齢１８歳以上；
２．用量漸増について：
　・女性（ＴＮＢＣ、ＥＣ及びＯＣ）又は男性／女性（ＮＳＣＬＣ腺癌）。以下の疾患特徴を有する対象：
　〇ＴＮＢＣ：組織学的に診断が確定している転移性ＴＮＢＣ（即ちエストロゲン受容体［ＥＲ］陰性／プロゲステロン受容体陰性／ヒト上皮成長因子受容体２［ＨＥＲ２］陰性（ＩＨＣ＜２＋又は蛍光インサイチュハイブリダイゼーション［ＦＩＳＨ］陰性）乳癌として定義される）。転移性のセッティングで少なくとも１ラインの全身性抗癌療法（細胞傷害剤又は標的型抗癌剤）による過去の治療歴がある。
　〇ＮＳＣＬＣ腺癌：組織学的又は細胞学的に確定している転移性ＮＳＣＬＣ腺癌：転移性疾患の過去の治療が失敗した、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）ターゲット、ＡＬＫターゲット、ＢＲＡＦターゲット又はＲＯＳ１ターゲット療法が適応とならなかったか又は失敗し、且つ代替の標準療法が存在しない対象。
　〇ＥＣ：組織学的に診断が確定している進行性、再発性又は転移性ＥＣ。再発したか、又は少なくとも１つのプラチナベースのレジメン又は１つの免疫療法ベースのレジメンが失敗した。
　〇卵巣癌又は原発性腹膜癌又は卵管癌：組織学的に診断が確定している高悪性度漿液性上皮性ＯＣ又は原発性腹膜癌若しくは卵管癌。対象は以下を有しなければならない：
　■プラチナ抵抗性疾患（少なくとも４サイクルにわたる最後のプラチナ含有化学療法レジメンの最終回用量投与後６ヵ月以内の進行として定義される）
　■プラチナ抵抗性の発症後に最大４ラインの全身療法を受けた。
用量確認について：
　・卵巣癌又は原発性腹膜癌又は卵管癌：
　〇以下として定義されるプラチナ抵抗性疾患：
　■１ラインのプラチナ含有療法歴のある参加者について：初回プラチナ含有化学療法レジメン（少なくとも４サイクルの）の最終回用量投与後１ヵ月より後且つ６ヵ月以内のＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１進行
　■２～３ラインのプラチナ含有療法歴のある参加者について：２回目又は３回目のプラチナ含有化学療法レジメンの最終回用量投与中又は投与後６ヵ月以内におけるＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１進行。
　〇最大３ラインの全身療法による前治療歴があり、且つ次ラインの療法として単剤療法が適切である。対象は、プラチナ抵抗性の決定後に最大１ラインの療法で治療されたことがあり得る。
　■ネオアジュバント±アジュバントは１ラインの療法と見なされることになる。
　■維持療法（例えば、ベバシズマブ、ＰＡＲＰ阻害薬）は、先行する療法ラインの一部と見なされることになる（独立した療法ラインとしては数えないことになる）。
　■ホルモン療法は、それが維持として与薬されたのでない限り、別個の療法ラインとして数えることになる。
　■進行を伴わない、毒性に起因した療法の変更は、同じラインの一部と見なされることになる。
　〇対象は、進行性、再発性又は転移性ＥＣの診断が組織学的に確定していなければならない。全ての組織学（癌肉腫を含む［１用量レベル当たりただ１例のみの対象］）及び分子サブタイプを組み入れることになる。対象は免疫チェックポイント阻害薬（ＩＣＩ）含有レジメンで治療されたことがあり得（又はＩＣＩ治療に不適格であり得）、且つ２つより多い前治療レジメンを受けたことあってはならない（最終回のアジュバント療法サイクルの完了後６ヵ月を超える後に進行又は再発性／転移性疾患が起こった場合、アジュバン

ト療法は含まない）。
〇注記：ホルモン療法による前治療に関して制限はない。
３．販売業者によって判定されるとおりのＩＨＣ分析によるＦＲＡ発現率（％）について利用可能な腫瘍組織。ＦＲＡ発現率（％）に最小要件はない。しかしながら、腫瘍試料は、ＩＨＣ分析用に評価可能（即ち十分な質及び量）でなければならない。組織結果が「評価不能」である、他の点では適格な対象については、試料の再提出が許可されることになる。腫瘍試料の提出は、アーカイブのホルマリン固定パラフィン包埋（ＦＦＰＥ）組織ブロックであるか、又は最も新しいＦＦＰＥブロックから若しくはスクリーニング時、但し研究治療の開始前に入手された新鮮生検試料から４５日以内に切片化した未染色のスライドでなければならない。
４．治験責任医師の判定に従う直近の療法の最中又はその後の放射線学的病勢進行。
５．以下の基準を満たす測定可能な疾患（用量確認パートのみ、Ｘ線像の中央審査によって確定しているもの）：
・固形癌効果判定基準（ＲＥＣＩＳＴ）ｖ１．１に従ってＣＴ又はＭＲＩのいずれかを用いて経時的に測定可能である、非リンパ節について長軸径が１．０ｃｍより大きいか、又はリンパ節について短軸径が１．５ｃｍより大きい少なくとも１つの病変。
・外照射療法（ＥＢＲＴ）又は高周波（ＲＦ）アブレーションなどの局所領域療法を受けたことがある病変は、標的病変と見なされるには、ＲＥＣＩＳＴ　１．１に基づき、放射線療法後のＰＤのエビデンスを示さなければならない。
６．０又は１の米国東海岸癌臨床試験グループ（Ｅａｓｔｅｒｎ　Ｃｏｏｐｅｒａｔｉｖｅ　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ　Ｇｒｏｕｐ）パフォーマンスステータス（ＥＣＯＧ　ＰＳ）。
７．研究薬の初回投与後最低３ヵ月は生存すると予想される対象。
８．血清クレアチニン≦１．５ｍｇ／ｄＬ又は１２時間又は２４時間採尿法によるクレアチニンクリアランス計算値≧５０ｍＬ／分がエビデンスとなるとおりの十分な腎機能。
９．以下がエビデンスとなるとおりの、十分な骨髄機能：
・好中球絶対数（ＡＮＣ）≧１．０×１０^{9}／Ｌ
・ヘモグロビン（Ｈｇｂ）≧９．０ｇ／ｄＬ
・血小板数≧７５×１０^{9}／Ｌ
上記の値を達成するための施設内実践に従う成長因子又は輸血は、必要に応じて許容される。研究治療の開始から７日以内は、成長因子及び血小板輸血を用いてはならない。
１０．以下がエビデンスとなるとおりの、十分な肝機能：
・総ビリルビン≦１．５×正常上限（ＵＬＮ）、但し、非抱合型高ビリルビン血症（例えば、ジルベール症候群）を除く
・アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）≦３×ＵＬＮ（肝転移の場合には≦５×ＵＬＮ）、但し、骨転移はこの限りでない。アルカリホスファターゼ（ＡＬＰ）≦３×ＵＬＮの対象、但し、対象が骨転移を有することが分かっている場合にはこの限りでなく、その場合、更に高いＡＬＰ値も許容されることになる。
・アルブミン＞３．０ｇ／ｄＬ。
１１．対象は、前治療の終了から研究薬の初回投与まで要求されるウォッシュアウト期間を経なければならず、この期間は、以下のとおりとなることになる：
抗癌療法による前治療：
・化学療法、外科的療法、放射線療法による前治療：＞３週間。胸部放射線療法又は肺摘除術による前治療歴は除外である（第２．２．６節の除外基準を参照されたい）。
・抗体及び他の生物学的治療剤：≧４週間。
・内分泌療法又は小分子ターゲット療法：＞２週間。
・免疫療法：≧４週間。
１２．過去３ヵ月以内に深部静脈血栓症（ＤＶＴ）の既往歴のある患者は、研究治療の開始前少なくとも１ヵ月にわたる抗凝固法を完了していなければならない。抗凝固法は、研究治療中にある間は継続しなければならない。

１３．中心静脈カテーテルに続発するＤＶＴのリスクがあるか、又はＤＶＴ又はＤＶＴを示唆する臨床症状の病歴を過去に有する患者は、スクリーニング期間中及び研究治療の開始前に静脈ドップラー超音波検査を受けてＤＶＴを除外しなければならない。
１４．対象が大手術を受けたことがある場合、対象は研究治療の開始前に、介入からの毒性及び／又は合併症から十分に回復していなければならない。
１５．抗癌療法関連又は放射線関連毒性のグレード１以下の重症度への解消、但し、安定している感覚性ニューロパチー（グレード≦２）、貧血症（Ｈｇｂ≧９．０ｇ／ｄＬ）及び脱毛症（任意のグレード）は除く。
１６．対象は、プロトコルに全面的に従う意思及び能力がなければならない。
１７．対象は、任意の研究に特有のスクリーニング手順の前に、書面によるインフォームドコンセントを提供しなければならない。
【０２１８】
２．２．６　除外基準
以下の基準のいずれかを満たす対象は、本研究から除外されることになる：
１．子宮内膜平滑筋肉腫、子宮内膜間質肉腫又は高悪性度肉腫を有する対象。
２．任意の葉酸受容体標的化剤による治療を過去に受けたことがある対象。
３．プラチナ不応性ＯＣ（初期プラチナベースの化学療法治療の最終回用量の投与中又はそれから４週間以内の病勢進行として定義される）を有する対象。
４．現在別の臨床試験に登録しているか、又はインフォームドコンセントに先行する過去２８日以内若しくは任意の治験薬の半減期の５倍以内に（薬物療法による前治療が組入れ基準の項目１１のパラメータに該当する場合、それらの組入れ基準に従うべきである）、治験依頼者の意見によれば研究治療の妨げとなり得る任意の治験薬若しくは治験用医療機器を使用した。
５．脳又は硬膜下転移を有する対象は適格でないが、但し、対象が局所療法を完了していて、本研究の治療開始前の少なくとも２週間にわたってこの適応疾患に対するコルチコステロイド薬の使用を中断している場合、この限りでない。研究治療開始前の少なくとも４週間にわたって脳転移の任意の徴候（例えば、放射線学的）又は症状が安定していなければならない。
６．髄膜癌腫症と診断されている。
７．研究治療の開始前２年間における治療（根治手術以外）が必要であるか又は再発／進行のエビデンスを示している（非黒色腫皮膚癌又は上皮内癌の組織学的に確定した完全切除を除く）任意の他の浸潤性悪性腫瘍。
８．重大な心血管機能障害。研究薬の初回用量前６ヵ月以内の、ニューヨーク心臓協会（ＮＹＨＡ）クラスＩＩより高いうっ血性心不全；不安定狭心症；心筋梗塞；脳卒中；血行動態不安定に関連する心不整脈の既往歴。
９．フリデリシア式を用いて補正したときの顕著なベースラインＱＴ延長（ＱＴｃＦ）（ＱＴｃＦ間隔＞５００ｍｓが繰り返し示される）を含めた、臨床的に重大なＥＣＧ異常。トルサード・ド・ポアントのリスク要因（例えば、心不全、低カリウム血症、ＱＴ延長症候群の家族歴）の既往歴又はＱＴｃＦを延長させる併用薬の使用。
１０．ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）陽性であることが分かっている。登録時の検査は不要である。
１１．活動性のウイルス性肝炎（血清学陽性によって実証されるとおりのＢ型又はＣ型）。登録時の検査は、症状又は既往歴がない場合、各施設の要件に従うのでない限り不要である。
１２．スクリーニング時又はベースライン時に授乳中又は妊娠中の女性（最低２５ＩＵ／Ｌの感度での陽性ベータヒト絨毛性ゴナドトロピン（β－ｈＣＧ）若しくはヒト絨毛性ゴナドトロピン（ｈＣＧ）又はβ－ｈＣＧ（若しくはｈＣＧ）の等価な単位の文書記録があるとおり。スクリーニング妊娠検査陰性が研究薬初回投与の７２時間より前に達成された場合、別のベースライン判定が必要である。
１３．妊娠の可能性がある女性であって、

〇研究登録前の２８日以内に、以下のいずれかを含む極めて有効な避妊法を使用しなかった：
■全禁欲（それがその好ましい通常の生活様式である場合）＊
■子宮内避妊器具又は子宮内ホルモン放出システム（ＩＵＳ）
■避妊インプラント
■経口避妊薬（対象は、投与前少なくとも２８日間にわたって、並びに研究全体を通して及び研究薬中断後９０日間にわたって同じ経口避妊薬製品の安定用量の服用を継続しなければならない）
■精管切除を行った、無精子が確認されているパートナーを有する
〇研究期間全体を通して且つ研究薬中断後９０日間にわたって極めて有効な避妊法（上記に記載されるとおり）を用いることに同意しない。
欧州域外にある施設については、極めて有効な避妊法が対象にとって適切でない又は容認できない場合、対象は、医学的に許容可能な避妊法、即ちラテックス製又は合成コンドーム＋ペッサリー又は子宮頸部／膣円蓋キャップと殺精子薬など、ダブルバリア避妊法の使用に同意しなければならないことが許容される。注記：女性は、全て妊娠の可能性があると見なされることになり、但し、その女性が閉経後である（少なくとも１２ヵ月間連続して無月経であり、適切な年齢層にあり、且つ他の既知の又は疑わしい原因がない）又は不妊手術（即ち両側卵管結紮術、子宮全摘出術又は両側卵巣摘出術、いずれも手術は投与の少なくとも１ヵ月より前）を受けている場合、この限りでない。
＊禁欲は、研究介入に関連するリスクがある期間全体にわたって異性間性交を控えることとして定義される場合に限り、極めて有効な方法と見なされる。禁欲の信頼性は、研究継続期間及び対象の好ましい通常の生活様式との関係で評価する必要がある。
１４．用量漸増についてのみ：精管切除術が成功しなかった（無精子が確認されていない）男性又は男性及び男性の女性パートナーが、上記の基準（即ち妊娠の可能性がないか又は全研究期間を通して且つ研究薬中断後９０日間にわたって極めて有効な避妊を実践する）を満たさない。女性パートナーが妊娠中である場合、全研究期間を通して且つ研究薬中断後９０日間にわたってラテックス製又は合成コンドームを使用することに同意しない男性。研究期間中及び研究薬中断後９０日間は、精子提供は許可されない。
１５．肺機能検査（ＰＦＴ）異常：ＦＥＶ１／ＦＶＣ＜０．７、ＦＥＶ１又はＦＶＣ＜８０％、ＤＬＣＯ＜８０％。
１６．現病のＩＬＤ／肺臓炎又はスクリーニング時にＩＬＤ／肺臓炎が疑われるか又は抗癌療法による前治療からのＩＬＤ／肺臓炎を含め、任意の重症度の間質性肺疾患（ＩＬＤ）／肺臓炎の既往歴。
１７．現病の感染性肺炎、ウイルス性肺炎の既往歴。
１８．限定されないが、任意の基礎肺障害（例えば、肺塞栓症）、喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）及び拘束性肺疾患を含めた、肺特有の臨床的に重大な疾病。
１９．臨床的に重大な胸水又は心膜液貯留。
２０．肺摘除術の前治療歴。
２１．胸部放射線療法歴。胸部放射線療法歴を有する対象は、胸部放射線療法が研究治療開始の２年より前に行われた記録がある場合には許容される。
２２．肺病変を伴う任意の自己免疫障害、結合組織障害又は炎症性障害。
２３．活動性のＴＢ（結核菌）の既知の既往歴。
２４．本研究中に、研究治療を遅らせることにはならないであろう小手術以外の手術が予定された。
２５．研究薬の初回用量前２週間以内の全身療法が必要な活動性の（治験責任医師の意見によれば）臨床的に重大な感染症。
２６．研究薬の初回用量前４週間以内における生ワクチン、弱毒化ワクチンの投与又は本研究中にかかる弱毒生ワクチンが必要になるであろうという見通し。本研究中、不活化ワクチン（Ａ型肝炎又はポリオワクチンなど）は許容される。生ウイルスを含有しない季節性インフルエンザ及びＣＯＶＩＤ－１９ワクチンは許容される。

２７．モノクローナル抗体に対する過敏症の既往歴があるか、又はコルチコステロイド薬若しくは賦形剤のいずれかの投与が禁忌である（治験責任医師は選択のコルチコステロイドに関する処方情報を照会しなければならない）。
２８．研究薬の成分のいずれかに対する既知の不耐性。
２９．治験責任医師の意見によれば臨床試験への対象の参加が不可能となるであろう医学的又は他の病態がある。
３０．エリブリンの製品表示に記載されるとおりの、１つ以上の研究治療との組み合わせで禁止されている任意の薬物療法を受けている、但し、登録前７日以内に薬物療法を中止した場合、この限りでない。
３１．試験の要求事項への協力の妨げとなるであろう既知の精神医学的障害又は物質乱用障害。

【０２１９】

２．２．７　研究治療

投与スケジュール：ＭＯＲＡｂ－２０２は、静脈内注入として３週間毎に１回投与されることになる。１投与サイクルは２１日間として定義される（Ｑ３Ｗとしても知られる）。バイアル中の研究薬の濃度は１０ｍｇ／ｍＬである。ＭＯＲＡｂ－２０２の初回注入は、６０分以上かけて与薬されることになる。インフュージョンリアクションが観察されない場合、続く注入を忍容されるものとして注入することができ、但し３０分以上かけて与薬する。

【０２２０】

２．２．８　併用薬／併用療法

院内感染の予防治療、ＤＬＴ事象に対する許容可能な治療又はＡＥの合併症に対する連続治療は許容され、但し、本研究中、併用治療は最小限に抑えるべきであることを条件とする。治験責任医師の裁量により、施設内又は全国的ガイドラインに従ってＧ－ＣＳＦ又は同等製剤を使用し得る。

【０２２１】

治験依頼者と相談した後で、研究治療中にある間の症候性孤立性非標的病変に対する放射線療法は（最大２回まで）許容され得る。放射線照射が必要な脳病変があれば、それは病勢進行を指し示すものであり得る。

【０２２２】

有害事象、例えばＩＬＤに対する許容可能な治療又は有害事象、例えばＩＬＤの合併症に対する連続治療は許容される。許容可能な治療としては、コルチコステロイド、例えばデキサメタゾンの投与が挙げられる。デキサメタゾンは、ＭＯＲＡｂ－２０２の各サイクルの１日目から３日目まで４ｍｇで１日２回経口投与されることになる。

【０２２３】

２．２．９　判定

有効性、安全性、ＰＫ及びＰＤについて判定を行うことになる。

【０２２４】

２．２．１０　生物学的分析方法

血清ＭＯＲＡｂ－２０２濃度は、毒素コンジュゲート抗体（ＤＡＲ≧１）を特異的に定量化するように設計された薬物抗体比（ＤＡＲ）耐容リガンド結合アッセイフォーマットを用いて測定することになり、少なくとも１のＤＡＲの任意のインタクトな分子が検出される。血清総抗体濃度は、存在するリンカー－毒素コンジュゲーションのレベルとは無関係に（ＤＡＲ≧０）、ファルレツズマブを検出するように設計されたバリデートされたリガンド結合アッセイフォーマットを用いて測定することになる。総エリブリン濃度は、バリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析（ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ）方法を用いて測定することになる。抗薬物抗体（ＡＤＡ）は、バリデートされたリガンド結合アッセイを用いて測定されることになる。

【０２２５】

２．２．１１　独立データ監視委員会（ＩＤＭＣ）

安全性モニタリングがＩＤＭＣによって行われることになる。ＩＤＭＣの機能及び委員については、ＩＤＭＣ設立条項に記載されることになる。

【０２２６】

最初のＩＤＭＣは、最初の６例の対象を治療し終えた（第１のコホート）、６週間にわたって観察した後に行われることになり（最初の研究中の腫瘍判定時点及び最初の予定されたＩＬＤ評価のための判定時点）、次に各コホートの後に行われる。研究治療の最初の６週間の完了前に対象が薬物関連毒性以外の何らかの理由で研究治療を中断する場合、対象を入れ替えることになる。本研究でグレード３以上のＩＬＤ／肺臓炎事象が２例以上観察された場合、治験依頼者は、ＩＤＭＣ審査の結果が出るまで登録を一時中止することになる。治験依頼者の進行中の安全性モニタリングによって正当であると見なされた場合、ＩＤＭＣ審査の時点も調整することができるか又は更に頻繁に開催することができる。

【０２２７】

２．２．１２　標本サイズの理論的根拠

用量漸増パートの主要目的は、選択の腫瘍型（ＯＣ、ＥＣ、ＮＳＣＬＣ、ＴＮＢＣ）を有する対象におけるＭＯＲＡｂ－２０２の安全性及び忍容性を評価し、ＲＰ２Ｄを決定することである。このパートにおける標本サイズは、観察されるＤＬＴの数に応じて約３６例の対象となることになる。各用量レベル当たりのＯＣを有する対象が約１０例となるのを実現するため、バックフィルとして、ＯＣを有する追加の対象を集めることになる。

【０２２８】

本研究の用量確認パートの主要目的は、ＯＣ及びＥＣを有する対象におけるＭＯＲＡｂ－２０２の安全性及び予備的有効性を評価することである。計画される対象の数は、約３０例となることになる。このパートは６例又は９例対象のコホートからなり、２５ｍｇ／ｍ２及び３３ｍｇ／ｍ２のＭＯＲＡｂ－２０２の各用量レベルにつき約１５例の対象である。コホートを実行する順序は、グレード３以上のＩＬＤ事象が観察される数に依存する。初期のコホートはＯＣ及びＥＣの両方の対象を登録することになり、１つ以上の最後のコホートはＥＣ対象のみを登録することになる（研究の概要を参照されたい）。

【０２２９】

更なる調査に許容可能な１つ以上のレジメンを決定するため、これらのコホートからのデータを分析することになる。許容可能なレジメンは、本明細書に記載される方法によって治療したこれらのコホートでＩＬＤがいかによく管理されるかに基づいて決定されることになる。

【０２３０】

実施例３

３．１　研究デザイン

転移性ＮＳＣＬＣ　ＡＣ（腺癌）を有する参加者におけるＭＯＲＡｂ－２０２の安全性、有効性及び忍容性を判定する第２相非盲検無作為化多施設研究を行う。参加者を２つのアームに１：１比で無作為化し、アームＡは３３ｍｇ／ｍ^{2}及びアームＢは２５ｍｇ／ｍ^{2}のＭＯＲＡｂ－２０２の投与を３週間毎に受けることになる。

【０２３１】

本研究には、以下の参加者を登録することになる。

【０２３２】

・同時又は逐次的のいずれかで与薬される、プラチナダブレット化学療法及び抗ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１による前治療

・２ラインを超えない全身療法（１ラインを超えない前化学療法）

を受けた後の転移性のセッティングにあるゲノム変化を有しないか、又はゲノム変化が未知の参加者。

【０２３３】

・少なくとも１つの既承認のターゲット療法

・３ラインを超えない全身療法（１ラインを超えない化学療法）

を受けた後の転移性のセッティングにある既知のゲノム変化を有する参加者。

【０２３４】
約６０例の参加者を、ＥＣＯＧ　ＰＳが０か１かによって層別化される１：１の比で以下の治療群の１つに無作為化することになる。
・アームＡ（Ｎ＝３０）：ＭＯＲＡｂ－２０２　３３ｍｇ／ｍ^2　Ｑ３Ｗ
・アームＢ（Ｎ＝３０）：ＭＯＲＡｂ－２０２　２５ｍｇ／ｍ^2　Ｑ３Ｗ
【０２３５】
全ての参加者を、治験責任医師によって判定されるとおりのＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１基準に従う病勢進行、許容できない毒性、研究治療を受けることに関する参加者による同意の撤回、死亡又は研究終了のいずれかが最初に起こるまで治療することになる。最大治療期間は、最長２年であることになる。しかしながら、参加者に臨床的有益性が確定した場合、継続的な安全性及び腫瘍判定評価を指針として、２年を超える追加的な研究療法サイクルで参加者を治療することが決定されることになる。
【０２３６】
選択の用量での安全性及び有効性を更に特徴付けるため、各コホートに少なくとも３０例のＦＲＡについて評価可能な参加者が登録され、及び約２５％のＦＲＡ高値発現者が登録されることを確実にするため、アームＡ又はアームＢに最大３０例の追加の参加者を登録し得る。全ての関連性のあるデータ（安全性、有効性、ＰＫ及びＰＤ）が、拡大コホートに追加の参加者を登録することによるプロトコル修正を通したＦＲＡ発現との関係の判定又は別個の研究における継続的な開発を含めた、続く臨床開発に関する治験依頼者の意思決定のための情報を与えることになる。
【０２３７】
各アームの全ての参加者を治療し終えて最低６ヵ月間フォローアップするとき又は治療を早期に中止するとき、一次分析を実施することになる。一次分析では、ＭＯＲＡｂ－２０２の１つの用量レベルを選択して、更なる評価を継続することになる。この用量選択は、有効性及び安全性データの全体に基づくことになる。最終回の研究薬投与から３０日後に安全性フォローアップ来院を行うことになる。進行中の治療関連ＳＡＥ及びＩＬＤ／肺臓炎事象は、全て消失又は安定化するまで追跡することになる。病勢進行以外の理由で治療を中断した全ての参加者は、治験責任医師の判定に従い、ＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１に従う病勢進行、死亡又は腫瘍判定に関する同意の撤回のいずれかが最初に起こるまで、継続される腫瘍イメージング判定について追跡することになる。全ての無作為化された参加者が２年間の生存フォローアップを完了するまで、参加者は、全員が生存に関して３ヵ月毎に追跡されることになる。
【０２３８】
研究デザインの概要を図６に提示する。
【０２３９】
３．１．１　目的
３．１．１．１　主要目的及び評価項目
本研究の主要目的は、（ｉ）過去に治療した非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）腺癌（ＡＣ）を有する参加者でＭＯＲＡｂ－２０２の安全性及び忍容性を判定すること、及び（ｉｉ）過去に治療したＮＳＣＬＣ　ＡＣを有する参加者でＭＯＲＡｂ－２０２の腫瘍応答を判定することである。
【０２４０】
本研究の主要評価項目は、（ｉ）有害事象（ＡＥ）／重篤なＡＥ（ＳＡＥ）の発生率及び重症度、治療関連ＡＥ／ＳＡＥ、中断につながるＡＥ、特に注目すべきＡＥ（ＡＥＳＩ）、死亡及び検査所見の異常を評価すること、並びに（ｉｉ）治験責任医師の判定に従い、固形癌効果判定基準（ＲＥＣＩＳＴ）ｖ１．１による客観的奏効率（ＯＲＲ）を評価することである。
【０２４１】
３．１．１．２　副次的目的及び評価項目
本研究の副次的目的は、（ｉ）過去に治療したＮＳＣＬＣ　ＡＣを有する参加者でＭＯ

ＲＡｂ－２０２の無増悪生存（ＰＦＳ）を評価すること；（ｉｉ）過去に治療したＮＳＣＬＣ　ＡＣを有する参加者でＭＯＲＡｂ－２０２のＤＣＲを評価すること；及び（ｉｉｉ）過去に治療したＮＳＣＬＣ　ＡＣを有するＣＲ又はＰＲを達成した参加者でＭＯＲＡｂ－２０２の奏効期間（ＤｏＲ）を評価することである。

【０２４２】

本研究の副次的評価項目は、（ｉ）治験責任医師の判定に従うＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１によるＰＦＳを評価すること；（ｉｉ）治験責任医師の判定に従うＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１によるＤＣＲを評価すること；及び（ｉｉｉ）治験責任医師の判定に従うＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１によるＤｏＲを評価することである。

【０２４３】

３．２　対象の数

約６０例の参加者を、各アーム約３０例の参加者とする２つの治療群の一方に１：１の比で無作為化することになる。スクリーニング不適合率を約４０％と仮定して、約１００例の参加者が登録することにより、約６０例の無作為化された参加者が実現することになると推定される。無作為化した参加者であって、ＭＯＲＡｂ－２０２のその初回用量の投与を受ける前に中断した参加者は、入れ替えることになる。

【０２４４】

３．３　組入れ基準

参加者は、以下の基準の全てが該当する場合に限り、本研究に組み入れるのに適格である：

１）書面によるインフォームドコンセントに署名した

ａ）参加者又は法的に許容可能な代理人（ＬＡＲ；各地域のガイドラインに従って許容可能な場合）は、規制当局、地域及び施設のガイドラインに従って治験審査委員会（ＩＲＢ）／独立倫理委員会（ＩＥＣ）が承認した書面によるＩＣＦに署名し、日付を記入しなければならない。これは、通常の患者管理の一部でない任意のプロトコル関連手順を実施する前に入手しなければならない。

ｂ）参加者は、予定された来院、治療スケジュール、臨床検査及び本研究の他の要件に従う意思及び能力がなければならない。

２）参加者のタイプ及び標的疾患特徴

ａ）組織学的又は細胞学的記録がある転移性ＮＳＣＬＣ　ＡＣ（第８回国際肺癌研究学会分類によって定義されるとおり）。

ｂ）以下を受けた後の転移性のセッティングにあるゲノム変化を有しないか、又はゲノム変化が未知の参加者：

ｉ）同時又は逐次的のいずれかで与薬される、プラチナダブレット化学療法及び抗ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１による前治療

ｉｉ）２ラインを超えない全身療法（１ラインを超えない前化学療法）

ｃ）転移性のセッティングで既知のゲノム変化を有する参加者：

ｉ）少なくとも１つの既承認のターゲット療法

ｉｉ）３ラインを超えない全身療法（１ラインを超えない化学療法）

ｄ）最後の治療中又はその後の治験責任医師の判定による放射線学的記録のある病勢進行

ｅ）ＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１に従って治験責任医師によって判定される測定可能な標的疾患。

ｆ）外照射療法（ＥＢＲＴ）又は高周波（ＲＦ）アブレーションなどの局所領域療法を受けたことがある病変は、標的病変と見なされるには、ＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１に基づいた病勢進行のエビデンスを示さなければならない。

ｇ）ＥＣＯＧ　ＰＳが０又は１

ｈ）研究薬の投与前における抗癌療法による前治療からの毒性のグレード１（ＮＣＩ　ＣＴＣＡＥ　ｖ５．０）以下の重症度への解消、但し、研究治療の妨げにはならないものと思われる安定している感覚性ニューロパチー（グレード≦２）、貧血症（ヘモグロビン

［Ｈｇｂ］≧９．０ｇ／ｄＬ）及び長期にわって持続する続発症（脱毛症、疲労など）は除く。

ｉ）無作為化前の中央検査室でのＩＨＣによる判定に、ＦＦＰＥ組織又は入手したばかりの新鮮な生検のいずれかが利用可能でなければならない。腫瘍試料（組織ブロック［好ましい］又は１５枚の未染色スライド）が無作為化の適格性判定基準を満たすためのＩＨＣ分析に評価可能でなければならない（即ち十分な質及び量がある）。組織の質及び量が不十分であるが、他の点では適格である参加者については、試料の再提出が許可されることになる。

３）参加者の年齢

・参加者（男性又は女性）は、インフォームドコンセントへの署名時点で１８歳以上でなければならない。

４）生殖状態

・治験責任医師は、妊娠の可能性がある女性（ＷＯＣＢＰ）及びＷＯＣＢＰとの性的活動がある男性参加者に対し、妊娠予防の重要性、予期しない妊娠の影響及び参加者が受けた精管切除術が成功している場合又はパートナーが妊娠中である場合でも、発育中の胎児に精液中に存在する研究介入が伝染することに起因して起こる胎児毒性の可能性に関して助言するものとする。

・治験責任医師は、研究介入の初回用量との関係で避妊法の有効性を評価するものとする。

・地域の法律及び規制によっては、代替的な及び／又は追加の避妊法を用いることが必要となり得る。

ａ）女性参加者：

ｉ）女性参加者は、その医療文書に妊娠の可能性がないという証拠の記録を有しなければならない。

ｉｉ）妊娠の可能性がない女性は、避妊要件が免除される。

ｉｉｉ）ＷＯＣＢＰは、研究介入開始前の２４時間以内に高感度血清又は尿妊娠検査が陰性でなければならない（最小感度２５ＩＵ／Ｌ又は等価単位のＨＣＧ）。

（１）尿検査で陰性と確認できない場合（例えば、曖昧な結果）、血清妊娠検査が必要となる。そのような場合、血清妊娠検査結果が陽性である場合、その参加者は、参加から除外しなければならない。

（２）治験責任医師は、妊娠初期の見逃しのある女性を組み入れるリスクを低下させるため、病歴、月経歴及び最近の性的活動の審査に責任を負う。

ｉｖ）ＷＯＣＢＰは、以下に記載し、且つＩＣＦに含まれる１つ以上の避妊法に関する指示に従うことに同意しなければならない。

〇ＷＯＣＢＰは、ホルモン避妊法の使用が許可される。

ｖ）女性参加者は、妊娠中又は授乳中でなく、且つ以下の条件の少なくとも１つが該当する場合、参加が適格である：

（１）ＷＯＣＢＰでない、又は

（２）ＷＯＣＢＰであり、介入期間中及び投与前の少なくとも２８日間及び本研究全体を通して及びＭＯＲＡｂ－２０２中断後９０日間は、使用者依存性の低い、極めて有効な（年間失敗率が１％未満の）避妊法を用いて、同じ期間に生殖目的で卵（卵子、卵母細胞）を提供しないことに同意している。

ｂ）男性参加者：

ＷＯＣＢＰとの性的活動のある男性は、以下に記載するとおりの１つ以上の避妊法に関する指示に従うことに同意しなければならない。

ｉ）無精子症男性は避妊要件を免除されず、参加者が受けた精管切除術が成功している場合又はパートナーが妊娠中の場合でも、ＷＯＣＢＰとの任意の性的活動時（例えば、膣、肛門、口腔）にラテックス製又は他の合成コンドームを使用することが求められることになる。

ｉｉ）男性参加者は、参加者が受けた精管切除術が成功している場合又はそのパートナ

ーが既に妊娠中又は授乳中の場合でも、ＷＯＣＢＰとの任意の性的活動時（例えば、膣、肛門、口腔）に常にラテックス製又は他の合成コンドームを使用することが求められることになる。男性は、介入期間中及び投与前の少なくとも２８日間及び本研究全体を通して及びＭＯＲＡｂ－２０２中断後９０日間はコンドームの使用を継続しなければならない。

ｉｉｉ）本研究に参加する男性の女性パートナーは、男性参加者における介入期間中及び研究介入の最終回用量投与後少なくとも９０日間は極めて有効な避妊法を使用するよう勧める助言を受け入れなければならない。

ｉｖ）妊娠中又は授乳中のパートナーを有する男性参加者は、参加者が受けた精管切除術が成功している場合でも、介入期間中及び研究介入の最終回用量投与後少なくとも９０日間は性的活動について禁欲したままであること又は任意の性的活動時（例えば、膣、肛門、口腔）に男性用コンドームを使用することに同意しなければならない。

ｖ）男性参加者は、介入期間中及び研究介入の最終回用量投与後少なくとも９０日間は精子提供を控えなければならない。

ｖｉ）授乳中のパートナーは、参加者がコンドームを使用するよう求められる期間中は適切な極めて有効な避妊を使用することに関して、その医療提供者に相談するよう勧める助言を受け入れなければならない。

【０２４５】

３．４　除外基準

参加者は、以下の基準のいずれかが該当する場合、本研究から除外される：

１）医学的状態

ａ）ＡＣ以外のＮＳＣＬＣ組織学（即ち扁平上皮細胞癌；大細胞癌）。

ｂ）肺機能検査（ＰＦＴ）異常：一秒量（ＦＥＶ１）＜７０％又は努力肺活量（ＦＶＣ）＜６０％、肺一酸化炭素拡散能（ＤＬＣＯ）＜８０％。

ｃ）限定されないが、任意の基礎肺障害（例えば、肺塞栓症）、喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）及び拘束性肺疾患を含めた、薬物療法によって管理されない肺特有の臨床的に重大な疾病。

ｄ）ドレナージが必要な臨床的に重大な胸水若しくは心膜液貯留又は腹膜シャント若しくはＣＡＲＴ（腹水濾過濃縮再静注法）が必要な腹水

ｅ）肺摘除術の既往歴。治療の１２ヵ月より前の肺葉切除術及び区域切除術の既往歴は許容される。

ｆ）最近の胸部放射線療法。胸部照射又は胸壁照射の参加者は、胸部照射の記録が研究治療開始の１２ヵ月より前の場合には許容され得る。

ｇ）現病の感染性肺炎、持続性の放射線学的異常のエビデンスを伴うウイルス性肺炎の既往歴（ＣＯＶＩＤ－１９関連感染を含む）。

ｉ）無作為化前の４週間以内における疑われるか又は確定しているかのいずれかのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染歴。加えて、急性症状は完全に消失していなければならず、且つＢＭＳメディカルモニター（又は被指名者）と協議した上での治験責任医師の判定に基づき、治験中の治療を受けている参加者に高いリスクをもたらし得るような続発症がない。

ｉｉ）現在新型コロナウイルス感染症（ＣＯＶＩＤ－１９）の介入試験中の参加者は、特定のウォッシュアウト期間が達成されるまでＢＭＳ臨床試験に参加しないものとし得る。研究参加者がスクリーニング前にＣＯＶＩＤ－１９を治療又は予防するように設計された治験ＣＯＶＩＤ－１９ワクチン又は他のＩＰの投与を受けたことがある場合、治験責任医師とメディカルモニター（又は被指名者）との間での文書に記録された協議によって決定されるとおり、ワクチン又はＩＰの生物学的影響が安定化するまでは、登録は延期しなければならない。

注記：特定の国／地域のガイドラインに基づいて、無作為化前にＣＯＶＩＤ－１９ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）ウイルス検査が求められ得、この検査の結果は、研究参加に影響を与え得る。検査結果についてＢＭＳメディカルモニター（又は被指名者）と協議することにより、適格性を確認しなければならない。

ｈ）治験責任医師の判定による現病のＩＬＤ／肺臓炎又はスクリーニング時にＩＬＤ／

肺臓炎が疑われるか、又は抗癌療法による前治療からのＩＬＤ／肺臓炎を含め、任意の重症度のＩＬＤ／肺臓炎の既往歴。

ｉ）脊髄圧迫又は未治療の症候性中枢神経系（ＣＮＳ）転移（脳又は軟髄膜）。ＣＮＳ転移が無症候性で、即時の治療が必要でない場合又は治療済みであり、治療の完了後少なくとも４週間及び研究治療の初回用量投与前の２８日以内に進行のＭＲＩ又はＣＴエビデンスがなく、且つ参加者が神経学的にベースラインに戻っている場合（ＣＮＳ治療に関係する残存徴候又は症状を除く）、参加者は適格である。加えて、参加者は抗痙攣療法を中断していなければならず、且つコルチコステロイド薬を中断しているか、又は治療前の少なくとも２週間は服用中のプレドニゾン（又は同等薬）は１日１０ｍｇ以下の安定又は減量用量でなければならない。治療前の２８日以内に実施された画像法は、Ｘ線像上でＣＮＳ病変の安定性が記録された、任意のＣＮＳ特異的療法の完了後に実施されたものでなければならない。

ｊ）研究治療投与から１４日以内に１日１０ｍｇを超えるプレドニゾン相当量のコルチコステロイド薬又は他の免疫抑制薬治療のいずれかによる全身的治療が必要な病態を有する参加者、但し、活動性自己免疫疾患がない場合に１日１０ｍｇを超える用量のプレドニゾン相当量が許容される副腎ステロイド補充療法は除く。

ｉ）研究治療開始の７日前までの短期間（５日未満）のステロイドコースによる治療は許容される。

ｋ）治療前１４日以内の結核を含めた活動性感染及び全身性抗細菌、抗ウイルス又は抗真菌療法が必要なコントロール不良の感染のエビデンス。

ｉ）限定されないが、以下のいずれかを含めた、登録前６ヵ月以内のコントロール不良の又は重大な心血管病態：心血管形成術又はステント術、心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈バイパスグラフト術、症候性末梢血管疾患、クラスＩＩＩ又はＩＶうっ血性心不全（ニューヨーク心臓協会によって定義されるとおり）、心膜炎又は心筋炎。

ｉｉ）進行中の症候性不整脈、臨床的に重大な不整脈（心室頻拍、心室細動又はトルサード・ド・ポアントなど）の既往歴。

ｌ）顕著なベースラインＱＴｃＦ延長（５００ｍｓｅｃを超えるＱＴｃＦ間隔が繰り返し示される）を含めた、臨床的に重大なＥＣＧ異常。トルサード・ド・ポアントのリスク要因（例えば、心不全、低カリウム血症、ＱＴ延長症候群の家族歴）の既往歴又はＱＴｃＦを延長させる併用薬の使用。

ｍ）登録前３ヵ月以内の活動性出血又は医学的に重大な出血のエビデンス。

ｎ）登録前６週間以内の深部静脈血栓症（ＤＶＴ）の既往歴。研究治療の開始前少なくとも１ヵ月にわたる抗凝固法を完了し、研究参加中はそれを継続する参加者は、適格である。

ｉ）中心静脈カテーテルに続発するＤＶＴのリスクがあるか、又はＤＶＴ又はＤＶＴを示唆する臨床症状の病歴が過去にある参加者は、スクリーニング期間中及び研究治療の開始前に静脈ドップラー超音波検査を受けてＤＶＴを除外しなければならない。

ｏ）肺病変の記録のある（又はそれが疑われる）任意の自己免疫障害、結合組織障害又は炎症性障害（例えば、関節リウマチ、シェーグレン症候群、サルコイドーシス等）。

ｐ）治療が必要な併発悪性腫瘍（スクリーニング時に存在する）又は無作為化前２年以内に活動性の過去の悪性腫瘍の既往歴、研究中のＮＳＣＬＣは除く（即ち、過去の悪性腫瘍の既往歴を有する参加者は、無作為化の少なくとも２年前に治療が完了していて、参加者に疾患のエビデンスがない場合には適格である）。任意の時点で決定的治療を行った過去の初期段階の基底細胞／扁平上皮細胞皮膚癌又は非浸潤癌若しくは上皮内癌（即ち表在性膀胱癌、前立腺、頸部又は乳房上皮内癌）の既往歴を有する参加者も適格である。

ｑ）治験責任医師の意見によれば、参加者がプロトコルを遵守する妨げとなり得るか、又は研究参加若しくは研究薬投与に関連するリスクを高めるか、又は安全性結果の解釈を妨害し得る、医学的、情緒的、精神医学的又は論理的病態を含めた、任意の病態。

２）前治療／併用療法

ａ）ＦＲＡターゲティング剤又はＭＯＲＡｂ－２０２を含むＦＲＡターゲティングＡＤ

Ｃによる治験中の前治療を受けた参加者。
ｂ）葉酸補充が必要な任意の病態（例えば、葉酸欠乏症）。
ｃ）研究薬の成分に対して既知の不耐性を有する参加者。
ｄ）現在別の臨床試験に登録しているか、又は研究治療の開始前の過去２８日又は治験薬の半減期の５倍以内（いずれか長い方）に、治験依頼者の意見によれば研究治療の妨げとなり得る任意の治験薬若しくは治験用医療機器を使用した。
ｅ）研究治療の初回用量から４週間以内の任意の大手術。参加者は、研究治療の初回用量投与の少なくとも１４日前には、大手術の影響又は重大な外傷から回復していなければならない。
ｆ）初回研究治療から３０日以内の任意の生ワクチン／弱毒化ワクチンによる治療。
３）理学的検査及び臨床検査所見
ａ）臓器機能不全のエビデンス又は理学的検査、バイタルサイン、ＥＣＧ若しくは臨床検査室決定について、標的集団と一致するものを超える任意の臨床的に重大な正常からの逸脱
ｉ）血清クレアチニン＞１．５ｍｇ／ｄＬ又は１２時間又は２４時間採尿法によるクレアチニンクリアランス計算値（ＣｒＣＬ）＜５０ｍＬ／分がエビデンスとなるとおりの腎機能不全。
ｉｉ）以下がエビデンスとなるとおりの、骨髄機能不全：
（１）好中球絶対数（ＡＮＣ）＜１．０×１０８Ｔ^{9}８Ｔ／Ｌ
（２）Ｈｇｂ＜９．０ｇ／ｄＬ
（３）血小板数＜７５×１０^{9}／Ｌ
注記：上記の値を達成するために必要な血液／血小板輸血、顆粒球コロニー刺激因子（Ｇ－ＣＳＦ）製剤を含めた造血刺激剤としての支持療法は、研究治療の１週間以上前に与薬される場合、施設内実践のとおり許容される。
ｉｉｉ）以下がエビデンスとなるとおりの、肝機能不全：
（１）総ビリルビン＞１．５×正常上限（ＵＬＮ）、但し、非抱合型高ビリルビン血症（例えば、ジルベール症候群、これは総ビリルビン＜３×ＵＬＮを有しなければならない）は除く。
（２）ＡＬＴ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）＞３×ＵＬＮ（肝転移の場合＞５×ＵＬＮ）、但し、骨転移はこの限りでない。アルカリホスファターゼ（ＡＬＰ）＞３×ＵＬＮの参加者、但し、対象が骨転移を有することが分かっている場合にはこの限りでなく、その場合、更に高いＡＬＰ値も許容されることになる。
ｉｖ）血清アルブミン＜３．０ｇ／ｄＬ。
ｂ）ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）陽性が分かっていて、過去１年以内にＡＩＤＳを定義する日和見感染症を有するか、又は現在ＣＤ４数が３５０細胞／μＬ未満である。ＨＩＶの参加者は、以下の場合には適格である：
ｉ）参加者は、研究登録中に臨床的に指示されるとおり、無作為化前の少なくとも４週間にわたって抗レトロウイルス療法（ＡＲＴ）を受けたことがある
ｉｉ）参加者は、研究登録中に臨床的に指示されるとおり、ＡＲＴを継続する
ｉｉｉ）ＣＤ４数及びウイルス負荷量が、地域の医療提供者による標準治療に従ってモニタされる
注記：ＨＩＶ検査は、その地域で義務付けられている施設で実施しなければならない。ＨＩＶ陽性参加者は、その地域で義務付けられている場合、除外されなければならない。
ｃ）以下がエビデンスとなるとおりの活動性ウイルス性Ｂ型又はＣ型肝炎：
ｉ）ウイルスの存在を指示するＢ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）についての任意の陽性試験結果、例えばＢ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ、オーストラリア抗原）陽性。
ｉｉ）活動性ウイルス複製の存在を指示するＣ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）についての任意の陽性試験結果（検出可能なＨＣＶ－リボ核酸［ＲＮＡ］）。注記：ＨＣＶ抗体陽性且つＨＣＶ　ＲＮＡ検出不能の参加者は、登録が適格である。
ｉｉｉ）感染を除外するための施設内ガイドラインに従う追加の検査又は代替検査は許

可される。
４）アレルギー及び薬物有害反応
ａ）モノクローナル抗体又はエリブリンに対する重篤な過敏症（グレード３以上）の任意の既往歴を有するか、又はコルチコステロイド薬若しくは賦形剤のいずれかの投与が禁忌である。
５）他の除外基準
ａ）囚人又は強制的に収監されている参加者。（注記：特定の状況下で且つ地域の法令上容認される国に限り、刑務所の収容者を組み入れ得るか、又は参加者として継続することが許可される。厳格な条件が適用され、ＢＭＳの承認が必要である）。
ｂ）精神医学的又は身体的疾患（例えば、感染性疾患）のいずれかの治療のため強制的に拘留されている参加者。

【０２４６】
３．５　研究介入
ＭＯＲＡｂ－２０２は、以下の表１６に従って対象に投与されることになる。

【０２４７】
【表１８】

表 16. CA116003 における研究介入

名称	アームA	アームB
介入名/ 単位用量強度	MORAb-202/ 10 mg/ml	MORAb-202/ 10 mg/ml
種類	薬物	薬物
用量製剤化	使い捨てバイアルに入った凍結乾燥粉末	使い捨てバイアルに入った凍結乾燥粉末
投薬量レベル	33 mg/m^2 Q3W	25 mg/m^2 Q3W
投与経路	静脈内注入	静脈内注入
使用	実験用	実験用
IMP及びNIMP/AxMP	IMP	IMP
調達	治験依頼者により中央から提供される	治験依頼者により中央から提供される

AxMP, 補助医薬品; IMP, 治験医薬品; IV, 静脈内; NIMP, 非治験医薬品; Q3W, 3 週間毎。

【０２４８】
３．６　投薬量修正
毒性が認められるが、用量修正の基準は満たしている参加者については、次回のＭＯＲＡｂ－２０２投与は１用量低いレベルに減量すべきである。詳細を表１７に示す。用量減量の前に、研究メディカルモニターとの協議が必要である。用量を下げた後、それを再び増量することはできない。

【０２４９】
【表１９】

表 17. 毒性が認められる対象についての投薬量修正

用量レベル	MORAb-202	
	アームA	アームB
出発用量	33 mg/m^2	25 mg/m^2
初回の用量減量 (用量レベル -1)	25 mg/m^2	17 mg/m^2

【０２５０】
実施例４

４．１　研究詳細
　プラチナ抵抗性高悪性度漿液性（ＨＧＳ）卵巣癌、原発性腹膜癌又は卵管癌を有する女性参加者におけるＭＯＲＡｂ－２０２の安全性、有効性及び忍容性を評価する第２相非盲検無作為化多施設研究を行うことになる。本研究の研究仮説は、ＭＯＲＡｂ－２０２が、３３ｍｇ／ｍ^{2}又は２５ｍｇ／ｍ^{2}のいずれでも、プラチナ抵抗性高悪性度漿液性卵巣癌、原発性腹膜癌又は卵管癌を有する参加者の全奏効率（ＯＲＲ）及び安全性プロファイルによって測定したとき、ＩＣ化学療法と比較して有利なベネフィット－リスクプロファイルを有することになるというものである。研究期間は、約４年となることになる。
【０２５１】
４．１．１　目的
４．１．１．１　主要目的
　本研究の主要目的は、（ｉ）ＭＯＲＡｂ－２０２の客観的奏効率を治験責任医師が選択した（ＩＣ）化学療法と比較すること（無作為化された全ての参加者において）；及び（ｉｉ）治療した全ての参加者で研究薬投与の初回用量から６ヵ月以内に各アームで中断につながる治療関連有害事象（ＴＲＡＥ）があった参加者の比率を評価することである。
【０２５２】
　上記に記載される主要目的の評価項目は、（ｉ）治験責任医師の判定に従うＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１による客観的奏効率（ＯＲＲ）；及び（ｉｉ）中断につながるＴＲＡＥである。
【０２５３】
４．１．１．２　副次的目的
　本研究の副次的目的は、（ｉ）無作為化された全ての参加者でＭＯＲＡｂ－２０２及びＩＣ化学療法の病勢コントロール率（ＤＣＲ）を評価すること；（ｉｉ）無作為化された全ての参加者でＭＯＲＡｂ－２０２及びＩＣ化学療法の奏効期間（ＤｏＲ）を評価すること；及び（ｉｉｉ）無作為化された全ての参加者でＭＯＲＡｂ－２０２及びＩＣ化学療法の無増悪生存（ＰＦＳ）を評価することである。上記に記載される副次的目的の評価項目は、（ｉ）治験責任医師の判定に従うＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１によるＤＣＲ；（ｉｉ）治験責任医師の判定に従うＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１によるＤｏＲ；及び（ｉｉｉ）治験責任医師の判定に従うＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１によるＰＦＳである。
【０２５４】
４．２　研究デザイン
　参加者は、２：２：１比で以下の治療群に無作為化されることになる：
　・アームＡ（Ｎ＝６０）：ＭＯＲＡｂ－２０２を３３ｍｇ／ｍ^2（２５ｍｇ／ｍ^{2}への用量減量の選択肢がある）で３週間毎に１回投与（２１日サイクル）。
　・アームＢ（Ｎ＝６０）：ＭＯＲＡｂ－２０２を２５ｍｇ／ｍ^2（１７ｍｇ／ｍ^{2}への用量減量の選択肢がある）で３週間毎に１回投与（２１日サイクル）。
　・アームＣ（Ｎ＝３０）：以下から選択されるＩＣ単剤化学療法の投与：
　〇パクリタキセルを８０ｍｇ／ｍ^2　ＩＶで２８日サイクルの１、８、１５及び２２日目に投与；又は
　〇ペグ化リポソームドキソルビシン（ＰＬＤ）を４０ｍｇ／ｍ^2　ＩＶで２８日サイクルの１日目に投与；又は
　〇トポテカンを４ｍｇ／ｍ^2　ＩＶで２８日サイクルの１、８及び１５日目に投与又は１．２５ｍｇ／ｍ^{2}を２１日サイクルの１～５日目に５日間連日投与。
【０２５５】
　ＭＯＲＡｂ－２０２は、静脈内注入として投与されることになる。
【０２５６】
　参加者は、ＦＲＡ発現（≧７５％腫瘍染色対＜７５％腫瘍染色）及び過去の療法ライン数（１対２～３）によって無作為化されることになる。
【０２５７】
　全ての参加者は、ＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１に従う治験責任医師によって判定されるとお

りの病勢進行、許容できない毒性、研究治療を受けることに関する参加者による同意の撤回、死亡又は研究終了のいずれかが最初に起こるまで治療することになる。最大治療期間は、最長２年であることになる。しかしながら、参加者に確定的な臨床的有益性が認められる場合、継続的な安全性及び腫瘍判定評価を指針として、２年を超える追加的な研究療法サイクルで参加者を治療することが決定されることになる。

【０２５８】

研究デザインの概要を図７に示す。

【０２５９】

４．３　参加者の数

約１５０例の参加者は、２：２：１比で３つの治療群の１つに無作為化されることになり、約６０例の参加者は、ＭＯＲＡｂ－２０２アーム（アームＡ及びＢ）に従い、３０例の参加者は、化学療法アーム（アームＣ）である。スクリーニング不適合率を約２５％と仮定して、約２００例の参加者が登録することにより、約１５０例の無作為化された参加者が実現することになると推定される。

【０２６０】

４．４　組入れ基準

本研究の参加者についての主要な組入れ基準は、以下のとおりである。参加者が本研究への組み入れに適格となるには、以下の全てが該当しなければならない：

・ＨＧＳ卵巣癌、原発性腹膜癌又は卵管癌の診断が組織学的に確定している女性参加者。

・以下として定義される、プラチナ抵抗性疾患：

・プラチナベース療法を１ラインのみ受けた参加者について：少なくとも４サイクルのプラチナベース療法の最終回用量投与後１ヵ月を超えて６ヵ月以内における進行。

・プラチナベース療法を２又は３ラインを受けた参加者について：プラチナベース療法の最終回用量投与後６ヵ月以内における進行。

・参加者は過去に１ライン以上３ライン以下の全身療法を受けたことがあり、次ラインの療法として単剤療法が適切である。参加者は、プラチナ抵抗性の決定後に最大１ラインまでの療法で治療されたことがあり得る。

・参加者はベバシズマブによる前治療を受けたことがなければならず、又はベバシズマブの投与を受けるのは医学的に不適切又は不適格／不耐性であると見なされるか、ベバシズマブの投与が拒絶されるか、又は入手できなかったためベバシズマブの投与を受けることができなかった者でなければならない。

・注記：（ｉ）ネオアジュバント±アジュバント化学療法は１ラインの療法と見なされることになる。（ｉｉ）維持療法（例えば、ベバシズマブ、ＰＡＲＰ阻害薬）は、先行する療法ラインの一部と見なされることになる。（ｉｉｉ）進行がないときに変更された療法は、同じラインの一部と見なされることになる。

・直近の療法中又はその後の少なくとも１つの測定可能な病変のＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１に従う病勢進行（治験責任医師の判定による）。無作為化前のＦＲＡ判定には、ホルマリン固定パラフィン包埋（ＦＦＰＥ）組織（最長５年経過したもの）又は新規に入手された生検のいずれかが利用可能でなければならない。適格性判定基準を満たすためのＦＲＡＩＨＣ分析用に、腫瘍試料（好ましくは組織ブロック又は最低１５枚の未染色スライド）が評価可能でなければならない。他の点では適格な、評価不能なＦＲＡ　ＩＨＣの参加者については、試料の再提出が許可されることになる。

・米国東海岸癌臨床試験グループ（Ｅａｓｔｅｒｎ　Ｃｏｏｐｅｒａｔｉｖｅ　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ　Ｇｒｏｕｐ）パフォーマンスステータス（ＥＣＯＧ　ＰＳ）が０又は１。

・参加者は、インフォームドコンセント用紙（ＩＣＦ）への署名時点で１８歳（又は本研究が行われる法域における法定同意年齢）以上でなければならない。

【０２６１】

４．５　除外基準

参加者は、以下のいずれかが該当する場合、本研究から除外される：

・明細胞、粘液性、類内膜若しくは肉腫組織像又はこれらの組織像のいずれかの成分を含む混合型腫瘍又は低悪性度若しくは境界型卵巣癌。
・第一選択のプラチナ含有レジメンの最終回用量投与から１ヵ月以内の病勢進行として定義される原発性プラチナ不応性卵巣癌。
・肺機能検査（ＰＦＴ）異常：ＦＥＶ１＜７０％又はＦＶＣ＜６０％及びＤＬＣＯ＜８０％。
・治験責任医師の判定による現病のＩＬＤ／肺臓炎又はスクリーニング時に疑われるＩＬＤ／肺臓炎又は抗癌療法による前治療からのＩＬＤ／肺臓炎を含め、任意の重症度のＩＬＤ／肺臓炎の既往歴。
・現病の感染性肺炎、持続性の放射線学的異常のエビデンスを伴うウイルス性肺炎の既往歴（ＣＯＶＩＤ－１９関連感染を含む）。
・繰り返しのドレナージを必要とする重大なサードスペース体液貯留（例えば、腹水又は胸水貯留）。
・ドレナージが必要な臨床的に重大な心膜液貯留。
・肺摘除術による前治療歴。治療の１２ヵ月より前の肺葉切除術及び区域切除術による前治療歴は許容される。
・最近の胸部放射線療法。胸部又は胸壁照射（例えば、乳癌の既往歴）を有する参加者は、研究治療開始の６ヵ月より前の記録にその照射がある場合には許容され得る。
・肺病変の記録（又はその疑い）がある任意の自己免疫障害、結合組織障害又は炎症性障害（例えば、関節リウマチ、シェーグレン症候群、サルコイドーシス等）。
・脊髄圧迫又は未治療の症候性中枢神経系（ＣＮＳ）転移。ＣＮＳ転移が無症候性で、即時の治療が必要でない場合又は治療済みであり、参加者が神経学的にベースラインに戻っている場合（ＣＮＳ治療に関係する残存徴候又は症状を除く）、参加者は適格である。加えて、参加者は抗痙攣療法を中断しており、コルチコステロイド薬を休薬中であるか、又は治療前の少なくとも２週間は服用中のプレドニゾン（又は同等薬）は１日１０ｍｇ以下の安定又は減量用量であるかのいずれかでなければならない。治療前の２８日以内に実施された画像法は、Ｘ線像上でＣＮＳ病変の安定性が記録された、任意のＣＮＳ特異的療法の完了後に実施されたものでなければならない
・治療が必要な併発悪性腫瘍（スクリーニング時に存在する）又は無作為化前２年以内に活動性の過去の悪性腫瘍の既往歴（即ち過去の悪性腫瘍の既往歴を有する参加者は、無作為化の少なくとも２年前に治療が完了していて、患者に疾患のエビデンスがない場合には適格である）。任意の時点で決定的治療を行った過去の初期段階の基底細胞／扁平上皮細胞皮膚癌又は非浸潤癌若しくは上皮内癌の既往歴を有する参加者も適格である。
・研究治療投与から１４日以内に１日１０ｍｇを超えるプレドニゾン相当量のコルチコステロイド薬又は他の免疫抑制薬治療のいずれかによる全身的治療が必要な病態を有する参加者、但し、活動性自己免疫疾患がない場合に１日１０ｍｇを超える用量のプレドニゾン相当量が許容される副腎ステロイド補充療法は除く。
〇研究治療開始の７日前までの短期コース（５日未満）のステロイドによる治療は許容される。

【０２６２】

４．６　研究介入

化合物は、以下の表１８に従って参加者に投与されることになる。

【０２６３】

【表２０】

表 18. CA116001 の研究介入

介入名	単位用量強度	IMP/非IMP/AxMP
使い捨てバイアルに入った MORAb-202 凍結乾燥粉末	10 mg/mL	IMP
パクリタキセル	6 mg/mL	IMP
ペグ化リポソームドキソルビシン (PLD)	2 mg/mL	IMP
トポテカン	1 mg/mL	IMP

略語: AxMP, 補助医薬品; IMP, 治験医薬品; PLD, ペグ化リポソームドキソルビシン。

【０２６４】

実施例５

５．１　第１／２相試験（実施例２）の予備的結果

本研究の用量評価パートは、２５ｍｇ／ｍ^{2}及び３３ｍｇ／ｍ^{2}の２つの逐次コホートで設計した。これらの２つの逐次コホートの登録は完了している。合計１４例の対象が登録し、各コホートに７例の対象としてＭＯＲＡｂ－２０２で治療した。２５ｍｇ／ｍ^{2}Ｑ３Ｗで更なる調査を継続することになる。このレジメンで、許容可能な安全性及び初期抗腫瘍活性が実証されている。ＭＯＲＡｂ－２０２、全抗体及び放出されたエリブリンについての２５ｍｇ／ｍ^{2}の平均ＰＫプロファイルは、０．６８ｍｇ／ｋｇ用量と同等であった。ＢＳＡ換算用量設定では、ほとんどの対象でＢＷベースの推定総用量と比較して薬物の総量（ｍｇ）が低下した。２週間毎及び１週間に１回の用量設定レジメンについて、追加の試験を計画する。

【０２６５】

選択の配列：

配列番号１（ＭＯＲＡｂ－００３　ＨＣ　ＣＤＲ１；Ｋａｂａｔ）：ＧＹＧＬＳ

配列番号２（ＭＯＲＡｂ－００３　ＨＣ　ＣＤＲ２；Ｋａｂａｔ）：ＭＩＳＳＧＧＳＹＴＹＹＡＤＳＶＫＧ

配列番号３（ＭＯＲＡｂ－００３　ＨＣ　ＣＤＲ３；Ｋａｂａｔ）：ＨＧＤＤＰＡＷＦＡＹ

配列番号４（ＭＯＲＡｂ－００３　ＬＣ　ＣＤＲ１；Ｋａｂａｔ）：ＳＶＳＳＳＩＳＳＮＮＬＨ

配列番号５（ＭＯＲＡｂ－００３　ＬＣ　ＣＤＲ２：Ｋａｂａｔ）：ＧＴＳＮＬＡＳ

配列番号６（ＭＯＲＡｂ－００３　ＬＣ　ＣＤＲ３；Ｋａｂａｔ）：ＱＱＷＳＳＹＰＹＭＹＴ

配列番号７（ＭＯＲＡｂ－００３　ＨＣ　ＣＤＲ１；ＩＭＧＴ）：ＧＦＴＦＳＧＹＧ

配列番号８（ＭＯＲＡｂ－００３　ＨＣ　ＣＤＲ２；ＩＭＧＴ）：ＩＳＳＧＧＳＹＴ

配列番号９（ＭＯＲＡｂ－００３　ＨＣ　ＣＤＲ３；ＩＭＧＴ）：ＡＲＨＧＤＤＰＡＷＦＡＹ

配列番号１０（ＭＯＲＡｂ－００３　ＬＣ　ＣＤＲ１；ＩＭＧＴ）：ＳＳＩＳＳＮＮ

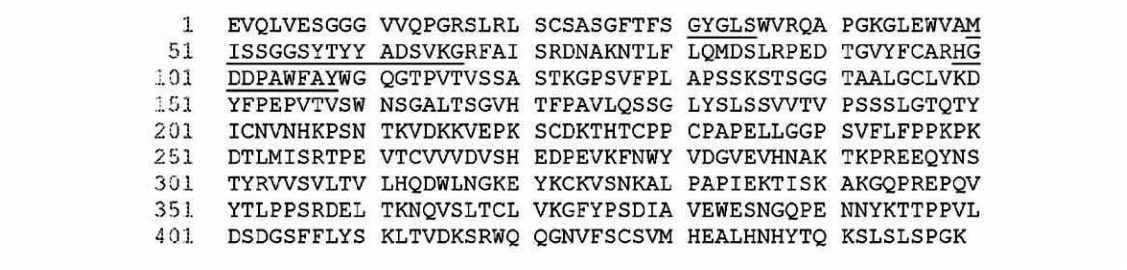
配列番号１１（ＭＯＲＡｂ－００３　ＬＣ　ＣＤＲ２；ＩＭＧＴ）：ＧＴＳ

配列番号１２（ＭＯＲＡｂ－００３　ＬＣ　ＣＤＲ３；ＩＭＧＴ）：ＱＱＷＳＳＹＰＹＭＹＴ

【０２６６】

配列番号１５（ＭＯＲＡｂ－００３重鎖（ＨＣ））

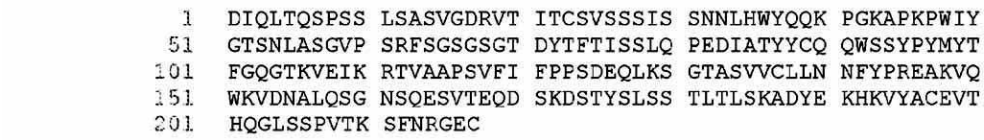
【化４】



【０２６７】

配列番号１６（ＭＯＲＡｂ－００３軽鎖（ＬＣ））

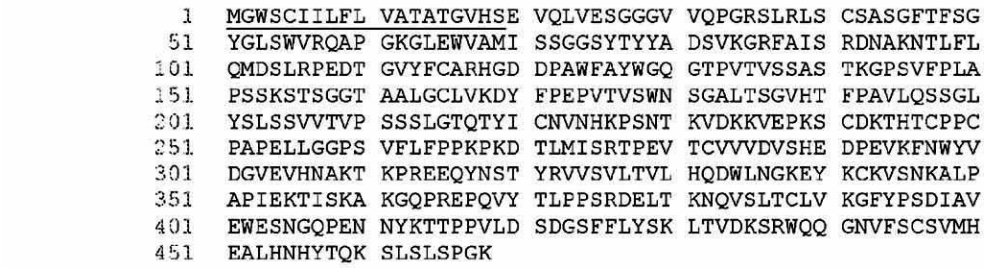
【化５】



【０２６８】

配列番号３３（ＭＯＲＡｂ－００３重鎖完全長プレタンパク質アミノ酸配列；リーダー配列に下線を付す）

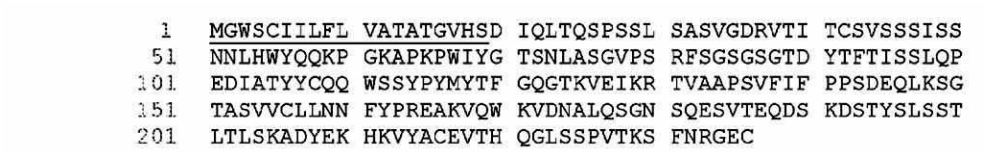
【化６】



【０２６９】

配列番号３４（ＭＯＲＡｂ－００３軽鎖完全長プレタンパク質アミノ酸配列（リーダー配列に下線を付す））

【化７】



【０２７０】

配列番号３５（ＭＯＲＡｂ－００３　ＨＣ　ｎｔ）

【化８】

```
   1  ATGGGATGGA GCTGTATCAT CCTCTTCTTG GTAGCAACAG CTACAGGTGT
  51  CCACTCCGAG GTCCAACTGG TGGAGAGCGG TGGAGGTGTT GTGCAACCTG
 101  GCCGGTCCCT GCGCCTGTCC TGCTCCGCAT CTGGCTTCAC CTTCAGCGGC
 151  TATGGGTTGT CTTGGGTGAG ACAGGCACCT GGAAAAGGTC TTGAGTGGGT
 201  TGCAATGATT AGTAGTGGTG GTAGTTATAC CTACTATGCA GACAGTGTGA
 251  AGGGTAGATT TGCAATATCG CGAGACAACG CCAAGAACAC ATTGTTCCTG
 301  CAAATGGACA GCCTGAGACC CGAAGACACC GGGGTCTATT TTTGTGCAAG
 351  ACATGGGGAC GATCCCGCCT GGTTCGCTTA TTGGGGCCAA GGGACCCCGG
 401  TCACCGTCTC CTCAGCCTCC ACCAAGGGCC CATCGGTCTT CCCCCTGGCA
 451  CCCTCCTCCA AGAGCACCTC TGGGGGCACA GCGGCCCTGG GCTGCCTGGT
 501  CAAGGACTAC TTCCCCGAAC CGGTGACGGT GTCGTGGAAC TCAGGCGCCC
 551  TGACCAGCGG CGTGCACACC TTCCCGGCTG TCCTACAGTC CTCAGGACTC
 601  TACTCCCTCA GCAGCGTGGT GACCGTGCCC TCCAGCAGCT TGGGCACCCA
 651  GACCTACATC TGCAACGTGA ATCACAAGCC CAGCAACACC AAGGTGGACA
 701  AGAAAGTTGA GCCCAAATCT TGTGACAAAA CTCACACATG CCCACCGTGC
 751  CCAGCACCTG AACTCCTGGG GGGACCGTCA GTCTTCCTCT TCCCCCCAAA
 801  ACCCAAGGAC ACCCTCATGA TCTCCCGGAC CCCTGAGGTC ACATGCGTGG
 851  TGGTGGACGT GAGCCACGAA GACCCTGAGG TCAAGTTCAA CTGGTACGTG
 901  GACGGCGTGG AGGTGCATAA TGCCAAGACA AAGCCGCGGG AGGAGCAGTA
 951  CAACAGCACG TACCGTGTGG TCAGCGTCCT CACCGTCCTG CACCAGGACT
1001  GGCTGAATGG CAAGGAGTAC AAGTGCAAGG TCTCCAACAA AGCCCTCCCA
1051  GCCCCCATCG AGAAAACCAT CTCCAAAGCC AAAGGGCAGC CCCGAGAACC
1101  ACAGGTGTAC ACCCTGCCCC CATCCCGGGA TGAGCTGACC AAGAACCAGG
1151  TCAGCCTGAC CTGCCTGGTC AAAGGCTTCT ATCCCAGCGA CATCGCCGTG
1201  GAGTGGGAGA GCAATGGGCA GCCGGAGAAC AACTACAAGA CCACGCCTCC
1251  CGTGCTGGAC TCCGACGGCT CCTTCTTCTT ATATTCAAAG CTCACCGTGG
1301  ACAAGAGCAG GTGGCAGCAG GGGAACGTCT TCTCATGCTC CGTGATGCAT
1351  GAGGCTCTGC ACAACCACTA CACGCAGAAG AGCCTCTCCC TGTCTCCCGG
1401  GAAATGA
```

【０２７１】

配列番号３６（ＭＯＲＡｂ－００３　ＬＣ　ｎｔ）

【化９】

```
   1  ATGGGATGGA GCTGTATCAT CCTCTTCTTG GTAGCAACAG CTACAGGTGT
  51  CCACTCCGAC ATCCAGCTGA CCCAGAGCCC AAGCAGCCTG AGCGCCAGCG
 101  TGGGTGACAG AGTGACCATC ACCTGTAGTG TCAGCTCAAG TATAAGTTCC
 151  AACAACTTGC ACTGGTACCA GCAGAAGCCA GGTAAGGCTC CAAAGCCATG
 201  GATCTACGGC ACATCCAACC TGGCTTCTGG TGTGCCAAGC AGATTCAGCG
 251  GTAGCGGTAG CGGTACCGAC TACACCTTCA CCATCAGCAG CCTCCAGCCA
 301  GAGGACATCG CCACCTACTA CTGCCAACAG TGGAGTAGTT ACCCGTACAT
 351  GTACACGTTC GGCCAAGGGA CCAAGGTGGA AATCAAACGA ACTGTGGCTG
 401  CACCATCTGT CTTCATCTTC CCGCCATCTG ATGAGCAGTT GAAATCTGGA
 451  ACTGCCTCTG TTGTGTGCCT GCTGAATAAC TTCTATCCCA GAGAGGCCAA
 501  AGTACAGTGG AAGGTGGATA ACGCCCTCCA ATCGGGTAAC TCCCAGGAGA
 551  GTGTCACAGA GCAGGACAGC AAGGACAGCA CCTACAGCCT CAGCAGCACC
 601  CTGACGCTGA GCAAAGCAGA CTACGAGAAA CACAAAGTCT ACGCCTGCGA
 651  AGTCACCCAT CAGGGCCTGA GCTCGCCCGT CACAAAGAGC TTCAACAGGG
 701  GAGAGTGTTA A
```

【０２７２】

配列番号３７（ヒトＦＲＡ）

【化１０】

```
  1 maqrmttqll lllvwvavvg eaqtriawar tellnvcmna khhkekpgpe
dklheqcrpw
 61 rknaccstnt sqeahkdvsy lyrfnwnhcg emapackrhf iqdtclyecs
pnlgpwiqqv
121 dqswrkervl nvplckedce qwwedcrtsy tcksnwhkgw nwtsgfnkca
vgaacqpfhf
181 yfptptvlcn eiwthsykvs nysrgsgrci qmwfdpaqgn pneevarfya
aamsgagpwa
241 awpfllslal mllwlls
```

【０２７３】

配列番号３８（ヒトＦＲＡヌクレオチド）

【化１１】

```
  1 cattccttgg tgccactgac cacagctctt tcttcaggga cagacatggc
tcagcggatg
 61 acaacacagc tgctgctcct tctagtgtgg gtggctgtag taggggaggc
tcagacaagg
121 attgcatggg ccaggactga gcttctcaat gtctgcatga acgccaagca
ccacaaggaa
181 aagccaggcc ccgaggacaa gttgcatgag cagtgtcgac cctggaggaa
gaatgcctgc
241 tgttctacca acaccagcca ggaagcccat aaggatgttt cctacctata
tagattcaac
301 tggaaccact gtggagagat ggcacctgcc tgcaaacggc atttcatcca
ggacacctgc
361 ctctacgagt gctcccccaa cttggggccc tggatccagc aggtggatca
gagctggcgc
421 aaagagcggg tactgaacgt gcccctgtgc aaagaggact gtgagcaatg
gtgggaagat
481 tgtcgcacct cctacacctg caagagcaac tggcacaagg gctggaactg
gacttcaggg
541 tttaacaagt gcgcagtggg agctgcctgc caacctttcc atttctactt
ccccacaccc
601 actgttctgt gcaatgaaat ctggactcac tcctacaagg tcagcaacta
cagccgaggg
661 agtggccgct gcatccagat gtggttcgac ccagcccagg gcaaccccaa
tgaggaggtg
721 gcgaggttct atgctgcagc catgagtggg gctgggccct gggcagcctg
gcctttcctg
781 cttagcctgg ccctaatgct gctgtggctg ctcagctgac ctccttttac
cttctgatac
841 ctggaaatcc ctgccctgtt cagccccaca gctcccaact atttggttcc
tgctccatgg
901 tcgggcctct gacagccact ttgaataaac cagacaccgc acatgtgtct
tgagaattat
961 ttggaaaaaa aaaaaaaaaa aa
```

【図面】

【図１】

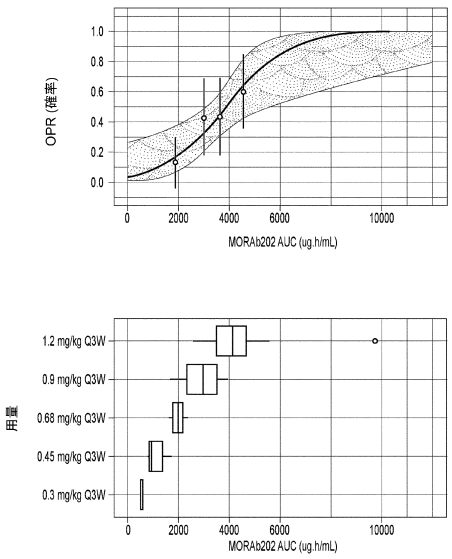


図1

【図２】

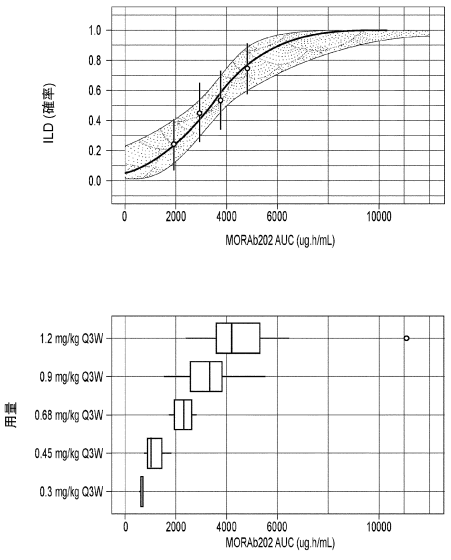


図2

【図３Ａ】

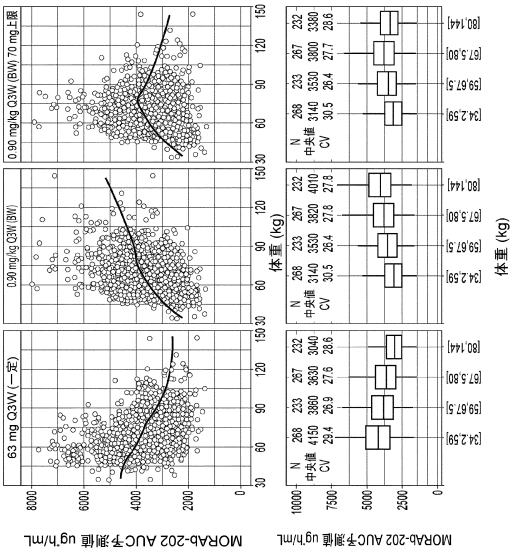


図3

【図３Ｂ】

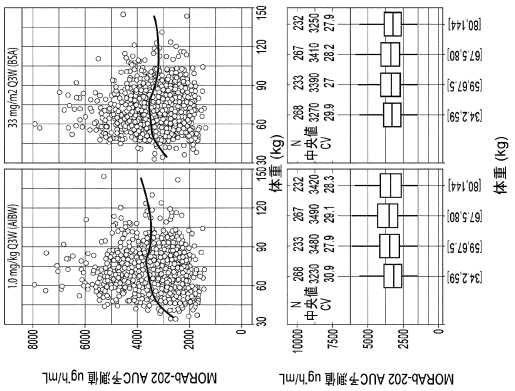


図3（続き）

【図４】

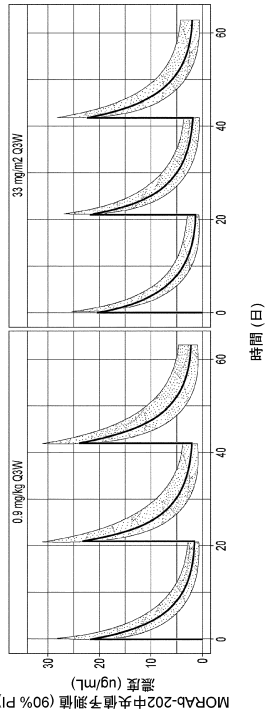


図4

【図５】

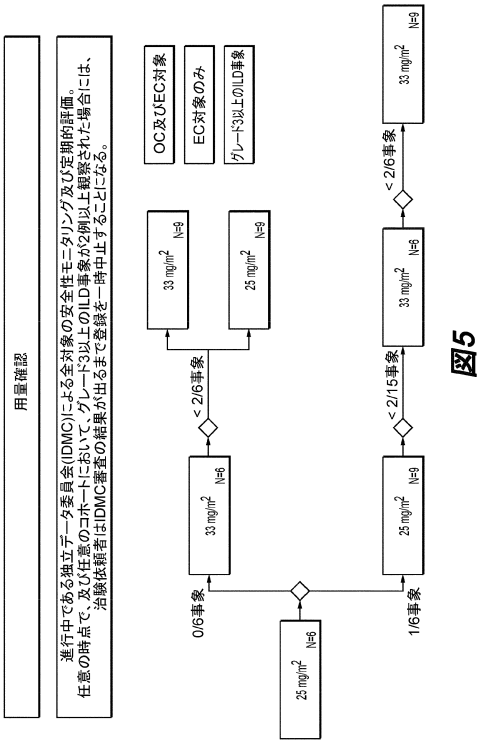


図5

【図６】

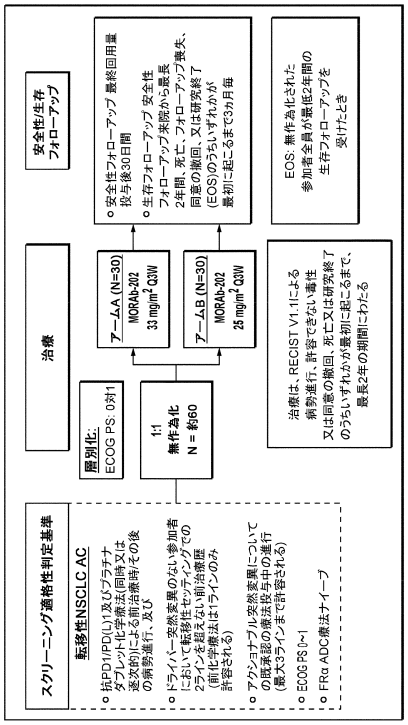


図6

【図７】

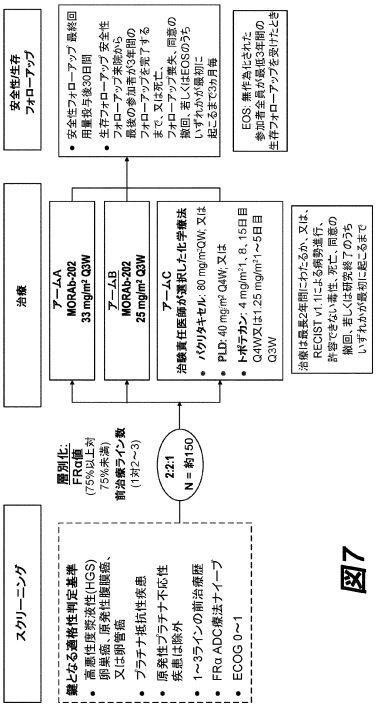


図7

【配列表】

<u>20255123270000001.xml</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/018214

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K47/68 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SHIMIZU TOSHIO ET AL: "First-in-Human Phase 1 Study of MORAb-202, an Antibody-Drug Conjugate Comprising Farletuzumab Linked to Eribulin Mesylate, in Patients with Folate Receptor-[alpha]-Positive Advanced Solid Tumors", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 27, no. 14, 29 April 2021 (2021-04-29), pages 3905-3915, XP093062241, US ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4740 Retrieved from the Internet: URL:https://aacrjournals.org/clincancerres/article-pdf/27/14/3905/3283726/3905.pdf> Abstract, table 1, page 3910, right column, middle paragraph -/--	1-68

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C.
[x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
10 July 2023	18/07/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Burema, Shiri

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/018214

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 10 548 986 B2 (EISAI R&D MAN CO LTD [JP]) 4 February 2020 (2020-02-04) claim 1 and table 2, col. 9, line 55	1-68
A	Anonymous: "A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of MORAb-202, a Folate Receptor Alpha (FR[alpha])-Targeting Antibody-drug Conjugate (ADC) in Participants With Selected Tumor Types", , 19 October 2021 (2021-10-19), XP093062240, Retrieved from the Internet: URL:https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04300556 [retrieved on 2023-07-10] the whole document	1-68
X,P	Anonymous: "A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of MORAb-202 (Herein Referred to as Farletuzumab Ecteribulin), a Folate Receptor Alpha (FR[alpha])-Targeting Antibody-drug Conjugate (ADC) in Participants With Selected Tumor Types", , 30 January 2023 (2023-01-30), XP093062238, Retrieved from the Internet: URL:https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04300556 [retrieved on 2023-07-10] the whole document	1-68

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/018214

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:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/018214

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 10548986 B2	04-02-2020	AR 107787 A1	06-06-2018
		AR 121301 A2	04-05-2022
		AR 121302 A2	04-05-2022
		AU 2017225982 A1	16-08-2018
		BR 112018067379 A2	15-01-2019
		CA 3013791 A1	08-09-2017
		CL 2018002456 A1	21-12-2018
		CL 2021000048 A1	28-05-2021
		CL 2021000049 A1	28-05-2021
		CN 108883198 A	23-11-2018
		CN 114191428 A	18-03-2022
		CN 114191563 A	18-03-2022
		CN 114272389 A	05-04-2022
		CO 2018008667 A2	31-08-2018
		DK 3423105 T3	26-07-2021
		EP 3423105 A1	09-01-2019
		EP 3824909 A1	26-05-2021
		ES 2880402 T3	24-11-2021
		HR P20211125 T1	15-10-2021
		HU E054726 T2	28-09-2021
		IL 261428 A	31-10-2018
		IL 292946 A	01-07-2022
		JO P20170053 B1	17-08-2021
		JP 6599019 B2	30-10-2019
		JP 6870051 B2	12-05-2021
		JP 7254861 B2	10-04-2023
		JP 2019516664 A	20-06-2019
		JP 2020019787 A	06-02-2020
		JP 2020128413 A	27-08-2020
		JP 2021185176 A	09-12-2021
		JP 2023082096 A	13-06-2023
		KR 20180115330 A	22-10-2018
		KR 20220101203 A	19-07-2022
		KR 20220101204 A	19-07-2022
		LT 3423105 T	10-09-2021
		MA 45280 A	09-01-2019
		MD 3423105 T2	31-10-2021
		PE 20181953 A1	17-12-2018
		PH 12018501847 A1	15-05-2019
		PL 3423105 T3	25-10-2021
		PT 3423105 T	19-07-2021
		RU 2018134331 A	02-04-2020
		RU 2021125492 A	05-04-2022
		SG 10202007520W A	29-09-2020
		SG 11201806515R A	27-09-2018
		SI 3423105 T1	31-12-2021
		TW 201800110 A	01-01-2018
		TW 202241524 A	01-11-2022
		UA 125024 C2	29-12-2021
		US 2017252458 A1	07-09-2017
		US 2018193478 A1	12-07-2018
		US 2020297860 A1	24-09-2020
		WO 2017151979 A1	08-09-2017

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	111	
A61P	*15/00*	*(2006.01)*	A61P	15/00		
A61P	*11/00*	*(2006.01)*	A61P	11/00		
A61P	*35/04*	*(2006.01)*	A61P	35/04		
A61K	*45/00*	*(2006.01)*	A61K	39/395	N	
C07K	*16/28*	*(2006.01)*	A61K	45/00		
C12N	*15/13*	*(2006.01)*	A61P	43/00	121	
			C07K	16/28	ZNA	
			C12N	15/13		

,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,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,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ハムロ， ローラ エル．
アメリカ合衆国， ニュージャージー州， ローレンスビル， スプリングウッド ドライブ ５
(72)発明者 シャンカル， サダナ
アメリカ合衆国， ペンシルベニア州， エクストン， ウェルシュ プール ロード ２１０， ケアオブ エーザイ インコーポレイテッド
(72)発明者 大竹 洋平
東京都文京区小石川４丁目６番１０号 エーザイ株式会社内
(72)発明者 スコット， レイチェル
英国， ハットフィールド ハートフォードシャー エーエル１０ ９エスエヌ， モスキート ウェイ， イーエムイーエー ナレッジ センター， ケアオブ エーザイ ヨーロッパ リミテッド
(72)発明者 ドゥミトル， カリン
アメリカ合衆国， ニュージャージー州， ナットリー， メトロ ブールバード ２００， ケアオブ エーザイ インコーポレイテッド
(72)発明者 早戸 誠一
東京都文京区小石川４丁目６番１０号 エーザイ株式会社内

Ｆターム（参考） 4C076 AA95 CC27 CC41 EE41 EE59 FF67
4C084 AA20 MA02 NA05 NA06 NA13 ZA811 ZA812 ZB261 ZB262 ZC751
4C085 AA13 AA14 AA21 AA26 BB01 BB11 EE01 GG01
4C086 AA01 AA02 BA16 CA02 DA10 GA16 MA01 MA02 MA04 NA05
NA06 NA13 ZA59 ZA81 ZB26 ZC11 ZC41 ZC75
4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 BA72 CA40 DA76 EA28 FA74