

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6978409号
(P6978409)

(45) 発行日 令和3年12月8日 (2021. 12. 8)

(24) 登録日 令和3年11月15日 (2021. 11. 15)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 47/68 (2017. 01)

A 6 1 K 38/07 (2006. 01)

A 6 1 K 47/65 (2017. 01)

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 K 39/395 (2006. 01)

A 6 1 K 47/68 Z N A

A 6 1 K 38/07 Z M D

A 6 1 K 47/65

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 39/395

L

請求項の数 27 (全 42 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-512876 (P2018-512876)
 (86) (22) 出願日 平成28年9月9日 (2016. 9. 9)
 (65) 公表番号 特表2018-532715 (P2018-532715A)
 (43) 公表日 平成30年11月8日 (2018. 11. 8)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2016/071336
 (87) 国際公開番号 W02017/042352
 (87) 国際公開日 平成29年3月16日 (2017. 3. 16)
 審査請求日 令和1年9月5日 (2019. 9. 5)
 (31) 優先権主張番号 62/217, 320
 (32) 優先日 平成27年9月11日 (2015. 9. 11)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 507316398
 ゲンマブ エー/エス
 デンマーク ディーケー-1560 コペ
 ンハーゲン ブイ カルヴェボー ブリッ
 ゲ 43
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100102118
 弁理士 春名 雅夫
 (74) 代理人 100160923
 弁理士 山口 裕孝
 (74) 代理人 100119507
 弁理士 刑部 俊
 (74) 代理人 100142929
 弁理士 井上 隆一

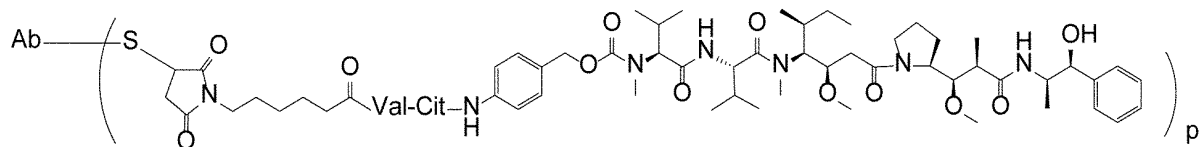
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗TF抗体薬物コンジュゲートの投薬レジメン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：



またはその薬学的に許容される塩の抗TF-ADCを含む、固形がんを処置するための医薬であ
 って、式中、mAbが抗TF抗体であり、
 Sが抗体の硫黄原子であり、
 pが3～5の数値であり、

該抗TF抗体が、SEQ ID NO:2に示すアミノ酸配列を有するCDR1領域、SEQ ID NO:3に示す
 アミノ酸配列を有するCDR2領域、およびSEQ ID NO:4に示すアミノ酸配列を有するCDR3領
 域を含むVH領域、ならびに、SEQ ID NO:18に示すアミノ酸配列を有するCDR1領域、SEQ ID
 NO:19に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域、およびSEQ ID NO:20に示すアミノ酸配列を
 有するCDR3領域を含むVL領域を有する抗TF抗体を含み、

該抗TF-ADCが、連続した3週間にわたる1週間に1回の投与、およびその後の、抗TF ADC
 のいかなる投与も伴わない1週間の休止期間を、各サイクル時間が休止期間を含んで28日
 間であるように含む処置のサイクルの投薬レジメンで、その必要がある対象へ投与される

ように用いられることを特徴とし、該抗TF-ADCの用量が、対象の体重の0.8 mg/kg～2.4 mg/kgの間である、医薬。

【請求項2】

抗TF抗体が、SEQ ID NO:1のアミノ酸配列を含むVH領域、およびSEQ ID NO:17のアミノ酸配列を含むVL領域を含む、請求項1に記載の医薬。

【請求項3】

pの平均数値が4である、請求項1に記載の医薬。

【請求項4】

抗TF-ADCが、28日間のサイクルにおいて1、8、および15日目に投与されるように用いられることを特徴とする、請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬。

10

【請求項5】

対象の体重の0.8 mg/kg～2.4 mg/kgの間である抗TF-ADCの用量が、0.9 mg/kgの用量、または1.0 mg/kgの用量、または1.1 mg/kgの用量、または1.2 mg/kgの用量、または1.3 mg/kgの用量、または1.4 mg/kgの用量、または1.5 mg/kgの用量、または1.6 mg/kgの用量、または1.7 mg/kgの用量、または1.8 mg/kgの用量、または1.9 mg/kgの用量、または2.0 mg/kgの用量、または2.1 mg/kgの用量、または2.2 mg/kgの用量、または2.3 mg/kgの用量である、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項6】

28日間のサイクルの数が2～20の間であり、好ましくは、サイクルの数が2～15の間、例えば、2～12の間、例えば、2サイクル、3サイクル、4サイクル、5サイクル、6サイクル、7サイクル、8サイクル、9サイクル、10サイクル、11サイクル、または12サイクルである、請求項1～5のいずれか一項に記載の医薬。

20

【請求項7】

抗TF-ADCが、少なくとも2回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、各処置サイクルにおける抗TF-ADCが、連続した3週間にわたって0.9 mg/kg体重の用量で1週間に1回投与され、その後、抗体薬物コンジュゲートのいかなる投与も伴わない休止週が続くように用いられることを特徴とする、請求項1～6のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項8】

抗TF-ADCが0.9 mg/kg体重の用量で投与されるように用いられることを特徴とし、かつ固形がんが、

30

- (a) 頭頸部がん、
- (b) 非小細胞肺がん、
- (c) 子宮頸がん、または
- (d) 卵巣がん

である、請求項1～6のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項9】

抗TF-ADCが1.2 mg/kg体重の用量で投与されるように用いられることを特徴とし、かつ固形がんが卵巣がんである、請求項1～6のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項10】

40

抗TF-ADCが、1.2 mg/kg体重の用量で少なくとも4回の28日間の処置サイクル、例えば、4、5、6、7、8、9、10、11、または12回の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗TF-ADCが、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続くように用いられることを特徴とする、請求項1～6および9のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項11】

抗TF-ADCが、1.5 mg/kg体重の用量で少なくとも4回の28日間の処置サイクル、例えば、4、5、6、7、8、9、10、11、または12回の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗TF-ADCが、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続くように用いられることを特徴とする、請求項1～6のいずれか一項に記載の医薬。

50

【請求項 1 2】

前記投薬レジメンでの投与の後に続く維持療法において用いられることを特徴とする、請求項1～6のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 1 3】

維持療法のために投与される抗TF-ADCの用量が、約1 mg/kg体重～約2.4 mg/kg体重、例えば、1.1 mg/kgの用量、または1.2 mg/kgの用量、または1.3 mg/kgの用量、または1.4 mg/kgの用量、または1.5 mg/kgの用量、または1.6 mg/kgの用量、または1.7 mg/kgの用量、または1.8 mg/kgの用量、または1.9 mg/kgの用量、または2.0 mg/kgの用量、または2.1 mg/kgの用量、または2.2 mg/kgの用量、または2.3 mg/kgの用量である、請求項12に記載の医薬。

10

【請求項 1 4】

維持療法において、3週間あたり1用量の投薬スケジュールで、例えば、21日間のサイクルの1日目に抗TF-ADCが投与される、請求項12または13に記載の医薬。

【請求項 1 5】

維持療法が、21日間のサイクルで実施され、サイクルの数が、2～20の間、例えば、2～15サイクルの間、例えば、2サイクル、3サイクル、4サイクル、5サイクル、6サイクル、7サイクル、8サイクル、9サイクル、10サイクル、11サイクル、または12サイクル、または13サイクル、または14サイクル、または15サイクルである、請求項14に記載の医薬。

【請求項 1 6】

固形がんが、膵臓、頭頸部、卵巣、子宮頸部、子宮内膜、膀胱、前立腺、食道、または肺のがんを含む群から選択される、請求項1～15のいずれか一項に記載の医薬。

20

【請求項 1 7】

前立腺がんが去勢抵抗性前立腺がんである、請求項16に記載の医薬。

【請求項 1 8】

肺がんが非小細胞肺がんである、請求項16に記載の医薬。

【請求項 1 9】

固形がんがTFを発現している、請求項1～18のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 2 0】

対象が、再発性または不応性のTF発現固形がんを有する、請求項1～19のいずれか一項に記載の医薬。

30

【請求項 2 1】

抗TF-ADCが単独療法として投与されるように用いられることを特徴とする、請求項1～20のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 2 2】

抗TF-ADCが併用療法の一部として投与されるように用いられることを特徴とする、請求項1～20のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 2 3】

抗TF-ADCが薬学的組成物に含まれる、請求項1～22のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 2 4】

薬学的組成物が、薬学的に許容される担体をさらに含む、請求項23に記載の医薬。

40

【請求項 2 5】

注射または注入として、好ましくは静脈内注入用である、請求項1～24のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 2 6】

SEQ ID NO:2に示すアミノ酸配列を有するCDR1領域、SEQ ID NO:3に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域、およびSEQ ID NO:4に示すアミノ酸配列を有するCDR3領域を含むVH領域、ならびに、SEQ ID NO:18に示すアミノ酸配列を有するCDR1領域、SEQ ID NO:19に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域、およびSEQ ID NO:20に示すアミノ酸配列を有するCDR3領域を含むVL領域を有し、かつMMAEにコンジュゲートされている、抗TF抗体を含む抗TF抗体薬物コンジュゲート（抗TF-ADC）を含む、請求項1～25のいずれか一項に

50

記載の、固形がんを処置するための医薬。

【請求項 27】

抗TF抗体が、SEQ ID NO:1のアミノ酸配列を含むVH領域、およびSEQ ID NO:17のアミノ酸配列を含むVL領域を含み、かつMMAEにコンジュゲートされている、請求項1～26のいずれか一項に記載の、固形がんを処置するための医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、とりわけ、約0.8 mg/kg～約1.8 mg/kgの週用量の抗TF抗体薬物コンジュゲートを対象へ投与する工程を含む、固形がんの処置において使用するための、抗TF抗体薬物コンジュゲートおよびこの抗体薬物コンジュゲートを含む薬学的組成物に関する。

10

【背景技術】

【0002】

発明の背景

トロンボプラスチン、第III因子、またはCD142とも呼ばれる組織因子(TF)は、酵素原プロトロンビンからのトロンビン形成の開始に必要な、内皮下組織、血小板、および白血球に存在するタンパク質である。トロンビン形成は、最終的に、血液の凝固につながる。組織因子は、細胞が血液凝固カスケードを開始することを可能にし、セリンプロテアーゼである凝固VII因子(FVII)に対する高親和性受容体として機能する。結果として生じた複合体は、特異的に限定されたタンパク質分解による凝固プロテアーゼカスケードの開始を担う触媒事象を提供する。この因子は、非機能的な前駆体として循環するこれらのプロテアーゼカスケードの他の補因子とは異なり、細胞表面上に発現した時に完全に機能的である、強力な開始物質である。

20

【0003】

組織因子は、セリンプロテアーゼである第VIIa因子(FVIIa)に対する細胞表面受容体である。組織因子に対するFVIIaの結合は、細胞の内側でシグナル伝達プロセスを開始し、該シグナル伝達機能は、血管新生において役割を果たす。血管新生は、成長および発生において、ならびに創傷治癒においては正常なプロセスであるが、休眠状態から悪性状態への腫瘍の移行において基礎的な段階でもあり：がん細胞が、血管新生に関与するタンパク質、いわゆる血管新生増殖因子を産生する能力を獲得した場合、これらのタンパク質は、腫瘍により近傍の組織中に放出され、既存の健康な血管から腫瘍に向かって、かつその中へ、新生血管が急成長するように刺激する。ひとたび新生血管が腫瘍に入ると、腫瘍は急速にそのサイズを拡大し、局所の組織および器官に侵入することができる。がん細胞は、新生血管を通して、さらに循環中に逃避し、他の器官にとどまって新たな腫瘍を形成する可能性がある(転移)。

30

【0004】

組織因子を発現することが公知の固形がん

組織因子(TF)は、膀胱がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、食道がん、頭頸部がん、肺がん、卵巣がん、膵臓がん、および前立腺がんを含む多くの固形がんにおいて異常に発現している。発現は、腫瘍細胞および腫瘍脈管構造上で記載されており、不良の疾患予後および転移特性の増大と関連している(Forster, 2006, Clinica Chimica Acta(非特許文献1))。

40

【0005】

膀胱がん

膀胱がんの最も一般的なタイプは、膀胱の内側に沿って並ぶ尿路上皮細胞において始まる、移行上皮癌または尿路上皮癌である。他のタイプの膀胱がんには、扁平上皮癌および腺癌が含まれる。新たに診断された膀胱がんを有する患者の70～80%は、表在性または1期の膀胱腫瘍を示すと考えられる。これらの患者は、多くの場合、治療できるが、がんが筋肉浸潤性または転移性である場合には治療できない。進行性/転移性疾患を有する大部

50

分の患者が治療を受けることになるが、標準的なゲムシタピン＋シスプラチン（GC）処置についての生存期間中央値は、わずか約14か月である。GCレジメンは、以前の標準的な処置レジメンであるメトトレキサート、ピンブラスチン、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、およびシスプラチン（MVAC）よりも耐容性が高いが、2種類のレジメンを比較する第III相治験において全生存期間を改善しなかった（Roberts, 2006, Annals of Oncology（非特許文献2））。明らかに、転移性状況において、改善の余地および有効な治療のさらなる探索の必要がある。

【0006】

子宮頸部がん

子宮頸がんの主なタイプは、扁平上皮癌および腺癌である。16型および18型のヒトパピローマウイルス（HPV）の長期にわたる感染が、子宮頸がんのほぼすべての症例を引き起こす。第一選択治療の標準は、白金＋タキサンであった。近年、ベバシズマブ（抗VEGF）が、化学療法と組み合わせた使用について米国FDAにより承認され、これは、臨床治験において全生存期間を大きく改善した。全生存期間中央値は現在1年を超えているが、IV期子宮頸がんについての5年相対生存はわずか15%であり、この疾患のためのまだ対処されていない必要が強調される。

【0007】

子宮内膜がん

子宮内膜がんは、子宮がんの主なタイプである。大部分の子宮内膜がんは、腺癌である。子宮内膜がんの管理は、他のがん（例えば、乳がんおよび卵巣がん）において有効性が判明している伝統的な化学療法の単剤および組み合わせに依拠する。子宮内膜がんを処置する主要な化学療法は、白金剤を伴うドキソルビシンまたはタキサンである。これらの治療についての全生存期間は、約1年である。明らかに、転移性状況において、改善の余地および新規治療のさらなる探索の必要がある。

【0008】

食道がん

食道がんの最も一般的なタイプは、扁平上皮癌および腺癌である。食道がんは、早期の徴候または症状がないため、多くの場合、進行期で診断される。フォリン酸（ロイコポリン）、フルオロウラシル（5-FU）、オキサリプラチン（FOLFOX）レジメンおよびプラチナダブレットが、食道がんを処置するために一般的に使用される。これらの治療は、限定された有効性を提供し、およそ11か月の生存期間中央値を達成している。したがって、第一選択状況において生存を改善することができる、より有効性が高い治療の開発の、まだ対処されていない大きな必要がある。十分に定義された標準が存在せず、医師に様々なレジメンから選択するようにさせ、最も多くの場合、第二選択において、FOLFOX、フォリン酸、フルオロウラシルおよび塩酸イリノテカン（FOLFIRI）、またはタキサンに依拠する治療のその後の方針を通して患者が進行するため、予後はさらに悪くなる。最も利用される剤としてイリノテカン、カペシタピン、およびゲムシタピンでの単独療法が、第三選択状況において典型的である。しかし、半分に満たない患者が、第二選択の治療で実際に処置されており、それはさらに、第三選択を受けるのがそれらの患者の三分の一に満たないように減少して、疾患の経過にわたるより多くの処置選択肢の必要が強調される。

【0009】

頭頸部がん

頭頸部がんには、唇および口腔、咽頭（鼻咽頭、中咽頭、および下咽頭）、ならびに喉頭のがんが含まれる。大部分の頭頸部がんは、扁平上皮細胞において始まる。局所的な進行性および転移性の頭頸部がんについては、手術または放射線療法を伴うかまたは伴わない全身療法が、一次処置様式になる。単独または5-FUと併用したシスプラチンが、全身療法の基礎である。米国においては、カルボプラチンおよび5-FUと併用したErbix（セツキシマブ）が第一選択に、Erbixが第二選択に、ErbixまたはXeloda（カペシタラビン）が第三選択に好ましい。西ヨーロッパにおいては、シスプラチン＋5-FU（フルオロウラシル）が好ましい第一選択レジメンであり、ドセタキセルが第二選択に好ましく、一方、

10

20

30

40

50

Erbituxは、第三選択患者に最も頻繁に投与される。Erbituxは最近、日本において頭頸部がんについて承認され、日本では、テガフル／ギメラシル／オテラシル（TS-1）が、再発した疾患における単独療法としてよく利用されている。IV期頭頸部がんは、概して治癒可能ではない。大部分の患者は、対症的全身療法または化学放射線療法を受ける。いくつかの症例においては、化学放射線療法が腫瘍の病期を下げることができ、したがって患者を手術可能にする。転移性／再発性頭頸部がんの予後は、概して不良であり、1年未満の生存期間中央値を有し、したがって、より有効性が高い治療が必要とされる、まだ対処されていない高い必要の分野に相当する。最後の数年における転移性状況において利用される全身療法レジメンに対しては、微妙な変化がある。選択肢の不足が、第三選択全身療法を受けるように進む患者の急激な低減に反映され：三分の一よりも多くが死去し、四分の一よりも多くが、処置の毒性または彼らの疾患の進行のいずれかから、さらなる処置に耐えることができない。

10

【 0 0 1 0 】

NSCLC

肺がんは、世界的にがん関連死の最も一般的な原因である。細胞の組織像に基づいて、2つの主なタイプの肺がん：小細胞肺がんおよび非小細胞肺がんがある。NSCLCは、肺がんの最も一般的なタイプである（すべての症例の85～90％）。NSCLCにおいて、腫瘍組織像およびバイオマーカー状態は、患者がどのレジメンを受けることになるかに強く影響を及ぼし、標準治療は、各患者区分について有意に異なる。扁平上皮組織像のNSCLC患者（NSCLCのおよそ20％に相当する）についての現在の標準治療は、白金ベースの化学療法であり、最も多くの場合、カルボプラチン＋パクリタキセル（CarboTaxol）、Abraxane（nab-パクリタキセル）、またはゲムシタピンのいずれかである。非扁平上皮腫瘍（野生型または未知のEGFR/ALK状態を有する、腺癌または大細胞組織像のいずれか）を有する患者については、白金バックボーンが依然として標準治療であるが、Alimta（ペメトレキセド）、Avastin（ベバシズマブ）、またはその両方と併用されてもよい。EGFRまたはALKの変異を有する患者については、チロシンキナーゼ阻害剤が標準治療であり、EGFR変異を有する患者についてはTarceva（エルロチニブ）およびGilotrif（ヨーロッパおよび日本においてGilotrif、アフアチニブ）；ALK変異を有する患者についてはXalkori（クリゾチニブ）およびZykadia（セリチニブ）が標準治療であり、EGFR/ALK変異のいずれかを有するこれらの患者は、典型的に、再発時には、非扁平上皮野生型患者についての上記のような第一選択全身療法レジメン、または、次世代のEGFRターゲティング薬物もしくは次世代ALKターゲティング薬物を受ける。治療における最近の進歩にもかかわらず、肺がんは相変わらず、男性および女性におけるがんによる死の主要な原因のままである。全体的に、現在の処置は、非常に早期の患者は例外である可能性があるが、大部分のNSCLC患者にとって満足のいくものと考えられていない。進行期の疾患において、化学療法は、生存期間中央値のささやかな改善を提供するが、全生存期間は不良である。化学療法は、これらの患者において生活の質を改善することが示されている。扁平上皮NSCLCの第一選択処置について承認された標的療法が欠如しているため、確かに、新たな処置選択肢の観点で、この集団におけるまだ対処されていない高い必要がある。

20

30

【 0 0 1 1 】

40

卵巣がん

卵巣がんの最も一般的なタイプは、卵巣上皮がんである。病期および処置は、卵巣上皮がん、卵管がん、および原発腹膜がんについて同じである。プラチナダブレットが、第一選択進行性卵巣がんにおいて標準治療である。進行性疾患を有するほぼすべての患者が、化学療法での最初の処置を受けることになり、大方4年の全生存期間（OS）中央値が、カルボプラチン＋パクリタキセルで処置された患者において達成され得る。多くの他の進行性腫瘍タイプよりも良好に見える生存転帰にもかかわらず、実際には、この疾患は典型的に、多数の再発および数多くの化学療法の方針を特徴とする。卵巣がんにおいてまだ対処されていない最大の必要は、白金ベースの治療に対して抵抗性であるか、または耐容できない患者に対する治療である。これらの患者は、非常に少ない処置選択肢しか有さない。

50

このサブセットの患者を処置するために使用される単剤療法には、パクリタキセル、ペグ化リポソームドキソルピシン（PLD）、およびトポテカンが含まれる。奏効率は10～15%の範囲であり、全生存期間はおよそ12か月である。2014年に、FDAは、このサブセットの患者に対する処置として、パクリタキセル、PLD、またはトポテカンと併用したavastin（ベバシズマブ）を承認した。avastinの化学療法との併用は、無進行生存時間を、化学療法単独での3.4か月から6.8か月へ増強した。

【0012】

膵臓がん

大部分の膵臓がんは、外分泌細胞において形成する。これらの腫瘍は、ホルモンを分泌せず、徴候または症状を引き起こさない。これは、このタイプの膵臓がんを早期に診断することを難しくする。外分泌膵臓がんを有する大部分の患者について、現在の処置はがんを治癒しない。ゲムシタピンは、化学療法を受けていない転移性膵臓がん患者における処置の基にする標準として、それ自体がすっかり確立されている。化学療法で処置される、新たに診断された転移性膵臓がん患者の大多数は、ゲムシタピンベースのレジメンを受ける。しかし、全生存期間中央値はわずか5.9か月で、すべての腫瘍タイプの間で最も悪い予後の1つであり、第一選択状況におけるより有効性が高い治療の開発の必要が強調される。フォリン酸、5-FU、イリノテカン、オキサリプラチン（FOLFIRINOX）レジメンの出現で、全生存期間の改善において、最近いくつかの成功があり、第一選択患者において11.1か月のOSを示した（Conroy, NEJM, 2011（非特許文献3））。しかし、ゲムシタピンが依然として、標準治療と考えられている。

【0013】

前立腺がん

前立腺がんは、皮膚がんの次の、米国の男性において2番目に一般的ながんであり、男性におけるがんによる死の2番目に主要な原因である。ほぼすべての前立腺がんが、腺癌である。前立腺がんは、多くの場合、早期の症状を有さず、通常、非常にゆっくり成長する。前立腺がんを有する大部分の男性は、65歳より高齢であり、その疾患では死亡しない。前立腺がんにおけるまだ対処されていない最大の必要は、去勢抵抗性前立腺がん（CRPC）を有する患者にとってのより良好な治療である。CRPCは、外科的去勢または黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）アゴニストでの化学的去勢後に存在するテストステロンのレベル（50ng/mL）によって、臨床的に定義される。CRPCは、以下の様々な病期を示す：非転移性、第一選択無症候性／最小症候性・転移性、第一選択症候性・転移性、第二選択ドセタキセル前処置、第二選択ドセタキセル未処置、および第三選択（例えば、以前にドセタキセルおよび次世代ホルモン療法の両方で処置された患者）。患者がこれらの状況を通るにつれて生存が減少するため、前立腺がんにおいてまだ対処されていない最大の必要は、現在、限定された選択肢を有するそれらの患者のような第三選択区分である。

【0014】

したがって、上述したがんのいずれかおよびTFを発現する他のがんを患う患者にとって、まだ対処されていない医学的必要が相変わらずある。

【0015】

TFを発現することが公知である、そのような固形がんを処置するための方法を提供することが、本発明の目的である。本発明者らは、そのような方法において使用することができる抗TF抗体および抗TF-ADCを、それぞれ国際公開公報第2010/066803号（特許文献1）および国際公開公報第2011/157741号（特許文献2）において、以前に記載して特徴決定している。しかし、有効性と安全性との間のバランスが投薬頻度によっていかに影響を受けるかを予測することは難しいため、抗体-薬物コンジュゲートの治療的投薬レジメンを選択することは簡単明瞭ではない。毎週投薬レジメンは、本発明におけるように、抗CD30抗体-薬物コンジュゲートについて有効性が示されている（米国特許出願公開第2011/0268751号（特許文献3））。しかし、CD30は、健康な組織においておよび非病的状態の休止細胞上では限定された発現を有し、活性化された血液細胞上で主に発現しており、身体の他の器官においては発現していない標的であるため、これは、TFターゲティング抗体-薬物コ

ンジュゲートの有効性があるが安全な投薬レジメンについての何かを予測しない。なぜなら、TFは、肺、胃腸管、子宮頸部、膀胱、乳房、および皮膚の上皮細胞、脳の灰白質および脊髄、脂肪組織、単核細胞、心筋細胞、平滑筋、および糸球体房飾細胞などの健康な組織において、ならびに腫瘍組織上に広く発現しているためである。加えて、TFは、急速に内部移行する標的である。これは、良好な有効性を結果としてもたらし得るが、頻繁な投薬時には、より多くの副作用を誘導する可能性もある。したがって、TFを発現する固形がんを処置するための方法を提供することが、本発明の目的である。そのようながんを処置する方法における使用のために、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの新たな投薬レジメンを提供することが、本発明のさらなる目的である。3週間ごとに1回投薬する投薬レジメンよりも有効性が高く、かつ/または安全であり、かつ/または少ない副作用を有する、抗TF

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0016】

【特許文献1】国際公開公報第2010/066803号

【特許文献2】国際公開公報第2011/157741号

【特許文献3】米国特許出願公開第2011/0268751号

【非特許文献】

【0017】

20

【非特許文献1】Forster, 2006, Clinica Chimica Acta

【非特許文献2】Roberts, 2006, Annals of Oncology

【非特許文献3】Conroy, NEJM, 2011

【発明の概要】

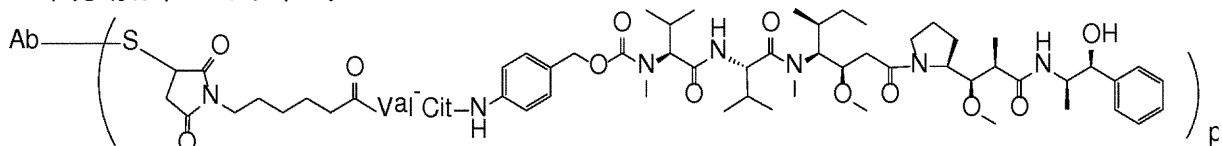
【0018】

本発明者らは、3週間ごとに1用量のレジメンと比較してより有効性が高い治療レジメンを提供し、頻繁な投薬および正常細胞における遍在性の発現にもかかわらず許容される耐容性プロファイルを有する、抗TF-ADCの連続した3週間にわたる新たな毎週投薬レジメンを開発した。したがって、本発明は、抗TF ADCが、連続した3週間にわたって1週間に1回、およびその後、1週間の休止期間が続くサイクルにおいて、その必要がある対象へ投与

30

【0019】

本発明は、さらに、式：



またはその薬学的に許容される塩の抗TF抗体-薬物コンジュゲート、および薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物であって、式中、mAbが抗TF抗体であり、Sが抗体の硫黄原子であり、pが3~5であり、該薬学的組成物が、連続した3週間にわたって週に1回、およびその後、1週間の休止期間が続くサイクルにおいて、その必要がある対象へ投与される、固形がんを処置する方法における使用のための薬学的組成物に関する。

40

[本発明1001]

(i) SEQ ID NO:2に示すアミノ酸配列を有するCDR1領域、SEQ ID NO:3に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域、およびSEQ ID NO:4に示すアミノ酸配列を有するCDR3領域を含むVH領域、ならびに、SEQ ID NO:18に示すアミノ酸配列を有するCDR1領域、SEQ ID NO:19に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域、およびSEQ ID NO:20に示すアミノ酸配列を有するCDR3領域を含むVL領域を有する、抗TF抗体、

(ii) SEQ ID NO:6に示すアミノ酸配列を有するCDR1領域、SEQ ID NO:7に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域、およびSEQ ID NO:8に示すアミノ酸配列を有するCDR3領域を含むV

50

H領域、ならびに、SEQ ID NO:22に示すアミノ酸配列を有するCDR1領域、SEQ ID NO:23に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域、およびSEQ ID NO:24に示すアミノ酸配列を有するCDR3領域を含むVL領域を有する、抗TF抗体、または

(iii) SEQ ID NO:10に示すアミノ酸配列を有するCDR1領域、SEQ ID NO:11に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域、およびSEQ ID NO:12に示すアミノ酸配列を有するCDR3領域を含むVH領域、ならびに、SEQ ID NO:26に示すアミノ酸配列を有するCDR1領域、SEQ ID NO:27に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域、およびSEQ ID NO:28に示すアミノ酸配列を有するCDR3領域を含むVL領域を有する、抗TF抗体、または

(iv) SEQ ID NO:14に示すアミノ酸配列を有するCDR1領域、SEQ ID NO:15に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域、およびSEQ ID NO:16に示すアミノ酸配列を有するCDR3領域を含むVH領域、ならびに、SEQ ID NO:30に示すアミノ酸配列を有するCDR1領域、SEQ ID NO:31に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域、およびSEQ ID NO:32に示すアミノ酸配列を有するCDR3領域を含むVL領域を有する、抗TF抗体、または

(v) (i) ~ (iv) に定義された抗体のいずれかのバリエーションであって、6つのCDR配列において、好ましくは、最大で1、2、または3個のアミノ修飾、より好ましくは、保存的アミノ酸置換などのアミノ酸置換を有するバリエーション

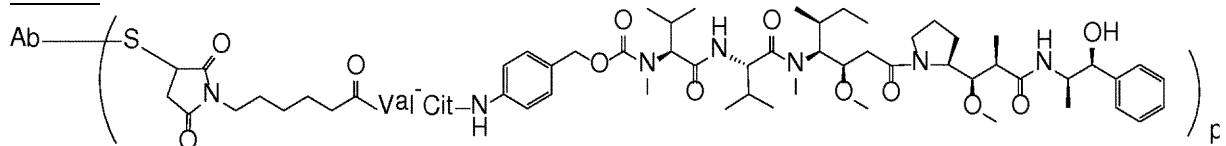
を含む群から選択される抗TF抗体を含む抗TF抗体薬物コンジュゲート（抗TF-ADC）であって、

該抗体が、リンカーを介してアウリスタチン（auristatin）またはその機能的なペプチド類似体もしくは誘導体にコンジュゲートされており、

該抗TF-ADCが、連続した3週間にわたる1週間に1回の投与、およびその後の、抗TF ADCのいかなる投与も伴わない1週間の休止期間を、各サイクル時間が休止期間を含んで28日間であるように含む少なくとも1回のサイクルにおいて、その必要がある対象へ投与される、固形がんを処置する方法における使用のための、抗TF-ADC。

[本発明1002]

式：



またはその薬学的に許容される塩の抗TF-ADCであって、式中、mAbが抗TF抗体であり、

Sが抗体の硫黄原子であり、

pが3~5の数値であり、

該抗TF-ADCが、連続した3週間にわたる1週間に1回の投与、およびその後の、抗TF ADCのいかなる投与も伴わない1週間の休止期間を、各サイクル時間が休止期間を含んで28日間であるように含む少なくとも1回のサイクルにおいて、その必要がある対象へ投与される、固形がんを処置する方法における使用のための、抗TF-ADC。

[本発明1003]

抗TF抗体が、以下を含む群から選択される、本発明1002の使用のための抗TF-ADC：

(i) SEQ ID NO:2に示すアミノ酸配列を有するCDR1領域、SEQ ID NO:3に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域、およびSEQ ID NO:4に示すアミノ酸配列を有するCDR3領域を含むVH領域、ならびに、SEQ ID NO:18に示すアミノ酸配列を有するCDR1領域、SEQ ID NO:19に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域、およびSEQ ID NO:20に示すアミノ酸配列を有するCDR3領域を含むVL領域を有する、抗TF抗体、

(ii) SEQ ID NO:6に示すアミノ酸配列を有するCDR1領域、SEQ ID NO:7に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域、およびSEQ ID NO:8に示すアミノ酸配列を有するCDR3領域を含むVH領域、ならびに、SEQ ID NO:22に示すアミノ酸配列を有するCDR1領域、SEQ ID NO:23に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域、およびSEQ ID NO:24に示すアミノ酸配列を有するCDR3領域を含むVL領域を有する、抗TF抗体、または

(iii) SEQ ID NO:10に示すアミノ酸配列を有するCDR1領域、SEQ ID NO:11に示すアミ

ノ酸配列を有するCDR2領域、およびSEQ ID NO:12に示すアミノ酸配列を有するCDR3領域を含むVH領域、ならびに、SEQ ID NO:26に示すアミノ酸配列を有するCDR1領域、SEQ ID NO:27に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域、およびSEQ ID NO:28に示すアミノ酸配列を有するCDR3領域を含むVL領域を有する、抗TF抗体、または

(iv) SEQ ID NO:14に示すアミノ酸配列を有するCDR1領域、SEQ ID NO:15に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域、およびSEQ ID NO:16に示すアミノ酸配列を有するCDR3領域を含むVH領域、ならびに、SEQ ID NO:30に示すアミノ酸配列を有するCDR1領域、SEQ ID NO:31に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域、およびSEQ ID NO:32に示すアミノ酸配列を有するCDR3領域を含むVL領域を有する、抗TF抗体、または

(v) (i) ~ (iv) に定義された抗体のいずれかのバリエーションであって、該6つのCDR配列において、好ましくは、最大で1、2、または3個のアミノ酸修飾、より好ましくは、保守的アミノ酸置換などのアミノ酸置換を有するバリエーション。

[本発明1004]

抗TF抗体が以下を含む、前記本発明のいずれかの使用のための抗TF-ADC：

(i) SEQ ID NO:1のアミノ酸配列を含むVH領域、およびSEQ ID NO:17のアミノ酸配列を含むVL領域、または

(ii) SEQ ID NO:5のアミノ酸配列を含むVH領域、およびSEQ ID NO:21のアミノ酸配列を含むVL領域、または

(iii) SEQ ID NO:9のアミノ酸配列を含むVH領域、およびSEQ ID NO:25のアミノ酸配列を含むVL領域、または

(iv) SEQ ID NO:13のアミノ酸配列を含むVH領域、およびSEQ ID NO:29のアミノ酸配列を含むVL領域。

[本発明1005]

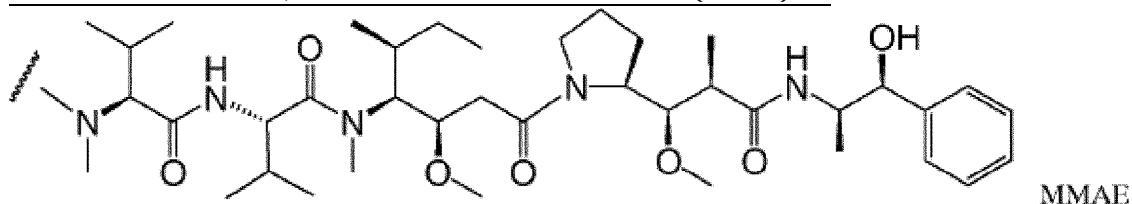
抗TF抗体が、

(i) SEQ ID NO:2に示すアミノ酸配列を有するCDR1領域、SEQ ID NO:3に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域、およびSEQ ID NO:4に示すアミノ酸配列を有するCDR3領域を含むVH領域、ならびに、SEQ ID NO:18に示すアミノ酸配列を有するCDR1領域、SEQ ID NO:19に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域、およびSEQ ID NO:20に示すアミノ酸配列を有するCDR3領域を含むVL領域

を有する抗体である、前記本発明のいずれかの使用のための抗TF-ADC。

[本発明1006]

アウリスタチンが、モノメチルアウリスタチンE (MMAE)：



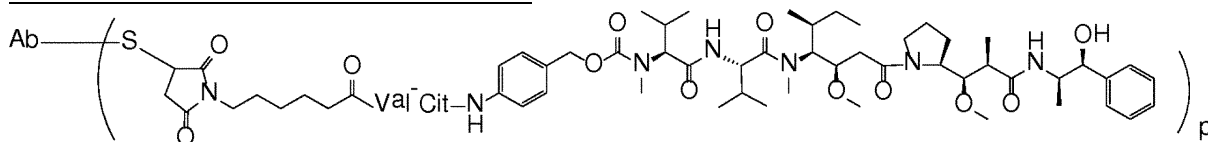
であり、式中、波線がリンカーの付着部位を示す、本発明1001、1004、および1005のいずれかの使用のための抗TF-ADC。

[本発明1007]

リンカーが、抗TF抗体の(部分的)還元によって得られた抗TF抗体のスルフヒドリル残基に付着されている、前記本発明のいずれかの使用のための抗TF-ADC。

[本発明1008]

リンカー-アウリスタチンがvcMMAE：



Ab-MC-vc-PAB-MMAE (vcMMAE)

であり、式中、pが1～8、例えば3～5、好ましくは4の数値を意味し、Sが抗TF抗体のスル
フヒドリル残基を表し、かつAbが抗TF抗体を示す、前記本発明のいずれかの使用のための
抗TF-ADC。

[本発明1009]

pの平均数値が4である、本発明1002または1008の使用のための抗TF-ADC。

[本発明1010]

抗TF-ADCが、28日間のサイクルにおいて1、8、および15日目に投与される、前記本発明
のいずれかの使用のための抗TF-ADC。

[本発明1011]

抗TF-ADCの用量が、対象の体重の0.8 mg/kg～2.4 mg/kgの間、例えば、0.9 mg/kgの用
量、または1.0 mg/kgの用量、または1.1 mg/kgの用量、または1.2 mg/kgの用量、または1
.3 mg/kgの用量、または1.4 mg/kgの用量、または1.5 mg/kgの用量、または1.6 mg/kgの
用量、または1.7 mg/kgの用量、または1.8 mg/kgの用量、または1.9 mg/kgの用量、また
は2.0 mg/kgの用量、または2.1 mg/kgの用量、または2.2 mg/kgの用量、または2.3 mg/kg
の用量である、上記本発明のいずれかの使用のための抗TF-ADC。

10

[本発明1012]

28日間のサイクルの数が2～20の間であり、好ましくは、サイクルの数が2～15の間、例
えば、2～12の間、例えば、2サイクル、3サイクル、4サイクル、5サイクル、6サイクル、
7サイクル、8サイクル、9サイクル、10サイクル、11サイクル、または12サイクルである
、上記本発明のいずれかの使用のための抗TF-ADC。

20

[本発明1013]

上記で特許請求される処置の後に維持療法が続く、上記本発明のいずれかの使用のため
の抗TF-ADC。

[本発明1014]

維持療法のために投与される抗TF-ADCの用量が、約1 mg/kg体重～約2.4 mg/kg体重、例
えば、1.1 mg/kgの用量、または1.2 mg/kgの用量、または1.3 mg/kgの用量、または1.4 m
g/kgの用量、または1.5 mg/kgの用量、または1.6 mg/kgの用量、または1.7 mg/kgの用量
、または1.8 mg/kgの用量、または1.9 mg/kgの用量、または2.0 mg/kgの用量、または2.1
mg/kgの用量、または2.2 mg/kgの用量、または2.3 mg/kgの用量である、本発明1013の使
用のための抗TF-ADC。

30

[本発明1015]

維持療法が、3週間あたり1用量の投薬スケジュールで、例えば、21日間のサイクルの1
日目に投与される、本発明1013または1014の使用のための抗TF-ADC。

[本発明1016]

維持療法が、21日間のサイクルにおいて投与され、サイクルの数が、2～20の間、例え
ば、2～15サイクルの間、例えば、2サイクル、3サイクル、4サイクル、5サイクル、6サイ
クル、7サイクル、8サイクル、9サイクル、10サイクル、11サイクル、または12サイクル
、または13サイクル、または14サイクル、または15サイクルである、本発明1015の使用
のための抗TF-ADC。

40

[本発明1017]

抗TF-ADCが、少なくとも4回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクル
において、各処置サイクルにおける抗TF-ADCが、連続した3週間にわたって0.9 mg/kg体重
の用量で1週間に1回投与され、その後、抗体薬物コンジュゲートのいかなる投与も伴わ
ない休止週が続く、上記本発明のいずれかの使用のための抗TF-ADC。

[本発明1018]

抗TF-ADCが、0.9 mg/kg体重の用量で少なくとも5回の28日間の処置サイクル、例えば、
5、6、7、8、9、10、11、または12回の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルに
おいて、抗TF-ADCが、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が
続く、上記本発明のいずれかの使用のための抗TF-ADC。

[本発明1019]

50

抗TF-ADCが、1.2 mg/kg体重の用量で少なくとも4回の28日間の処置サイクル、例えば、4、5、6、7、8、9、10、11、または12回の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗TF-ADCが、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く、上記本発明のいずれかの使用のための抗TF-ADC。

[本発明1020]

抗TF-ADCが、1.5 mg/kg体重の用量で少なくとも4回の28日間の処置サイクル、例えば、4、5、6、7、8、9、10、11、または12回の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗TF-ADCが、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く、上記本発明のいずれかの使用のための抗TF-ADC。

[本発明1021]

固形がんが、膵臓、頭頸部、卵巣、子宮頸部、子宮内膜、膀胱、前立腺、食道、または肺のがんを含む群から選択される、上記本発明のいずれかの使用のための抗TF-ADC。

[本発明1022]

前立腺がんが去勢抵抗性前立腺がんである、本発明1021の使用のための抗TF-ADC。

[本発明1023]

肺がんが非小細胞肺がんである、本発明1021の使用のための抗TF-ADC。

[本発明1024]

固形がんがTFを発現している、上記本発明のいずれかの使用のための抗TF-ADC。

[本発明1025]

対象が、再発性または不応性のTF発現固形がんを有する、上記本発明のいずれかの使用のための抗TF-ADC。

[本発明1026]

抗TF-ADCが単独療法として投与される、上記本発明のいずれかの使用のための抗TF-ADC。

[本発明1027]

抗TF-ADCが併用療法の一部として投与される、上記本発明のいずれかの使用のための抗TF-ADC。

[本発明1028]

抗TF-ADCが薬学的組成物に含まれる、上記本発明のいずれかの使用のための抗TF-ADC。

[本発明1029]

薬学的組成物が、薬学的に許容される担体をさらに含む、本発明1028の使用のための抗TF-ADC。

[本発明1030]

抗TF-ADCが、注射または注入として、好ましくは静脈内注入として投与される、上記本発明のいずれかの使用のための抗TF-ADC。

[本発明1031]

対象において固形がんを処置するための方法であって、リンカーを介してアウリスタチンまたはその機能的なペプチド類似体もしくは誘導体にコンジュゲートされている抗TF抗体を含む抗TF抗体薬物コンジュゲート（抗TF-ADC）を、連続した3週間にわたる1週間に1回の抗TF ADCの投与、およびその後の、抗TF ADCのいかなる投与も伴わない1週間の休止期間を、各サイクル時間が休止期間を含んで28日間であるように含む少なくとも1回の処置のサイクルにわたって、その必要がある対象へ投与する工程を含む、方法。

[本発明1032]

上記本発明のいずれかの抗TF ADCを、上記の投薬レジメンのいずれか1つで対象へ投与する工程を含む、本発明1031のその必要がある対象において固形がんを処置する方法。

[本発明1033]

その必要がある対象において固形がんを処置する方法であって、連続した3週間にわたる1週間に1回の抗TF ADCの投与、およびその後の、抗TF ADCのいかなる投与も伴わない1週間の休止期間を、各サイクル時間が休止期間を含んで28日間であるように含む少なくとも1回の処置のサイクルを、その必要がある対象へ投与する工程を含み、該抗TF-ADCが、

10

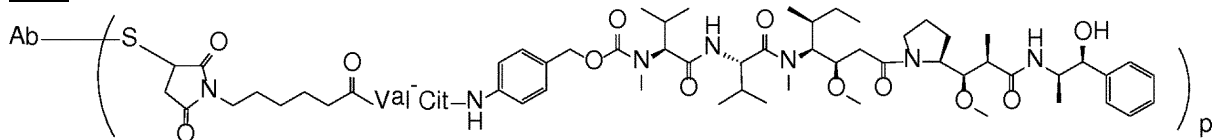
20

30

40

50

式：



のものまたはその薬学的に許容される塩であり、式中、mAbが抗TF抗体であり、Sが抗体の硫黄原子であり、pが3～5の数値であり、好ましくはpが4である、方法。

[本発明1034]

抗TF抗体が、以下を含む群から選択される、本発明1031～1033のいずれかの方法：

(i) SEQ ID NO:2に示すアミノ酸配列を有するCDR1領域、SEQ ID NO:3に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域、およびSEQ ID NO:4に示すアミノ酸配列を有するCDR3領域を含むVH領域、ならびに、SEQ ID NO:18に示すアミノ酸配列を有するCDR1領域、SEQ ID NO:19に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域、およびSEQ ID NO:20に示すアミノ酸配列を有するCDR3領域を含むVL領域を有する、抗TF抗体、

(ii) SEQ ID NO:6に示すアミノ酸配列を有するCDR1領域、SEQ ID NO:7に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域、およびSEQ ID NO:8に示すアミノ酸配列を有するCDR3領域を含むVH領域、ならびに、SEQ ID NO:22に示すアミノ酸配列を有するCDR1領域、SEQ ID NO:23に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域、およびSEQ ID NO:24に示すアミノ酸配列を有するCDR3領域を含むVL領域を有する、抗TF抗体、または

(iii) SEQ ID NO:10に示すアミノ酸配列を有するCDR1領域、SEQ ID NO:11に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域、およびSEQ ID NO:12に示すアミノ酸配列を有するCDR3領域を含むVH領域、ならびに、SEQ ID NO:26に示すアミノ酸配列を有するCDR1領域、SEQ ID NO:27に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域、およびSEQ ID NO:28に示すアミノ酸配列を有するCDR3領域を含むVL領域を有する、抗TF抗体、または

(iv) SEQ ID NO:14に示すアミノ酸配列を有するCDR1領域、SEQ ID NO:15に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域、およびSEQ ID NO:16に示すアミノ酸配列を有するCDR3領域を含むVH領域、ならびに、SEQ ID NO:30に示すアミノ酸配列を有するCDR1領域、SEQ ID NO:31に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域、およびSEQ ID NO:32に示すアミノ酸配列を有するCDR3領域を含むVL領域を有する、抗TF抗体、または

(v) (i)～(iv)に定義された抗体のいずれかのバリエーションであって、該6つのCDR配列において、好ましくは、最大で1、2、または3個のアミノ酸修飾、より好ましくは、保存的アミノ酸置換などのアミノ酸置換を有するバリエーション。

[本発明1035]

本発明1001～1030の特徴のいずれかをさらに含む、本発明1031～1034のいずれかの方法。

【発明を実施するための形態】

【0020】

発明の詳細な説明

定義

「組織因子」、「TF」、「CD142」、「組織因子抗原」、「TF抗原」、および「CD142抗原」という用語は、本明細書において互換的に使用され、別の方法で特定されない限り、細胞が天然に発現するか、または組織因子遺伝子がトランスフェクトされた細胞上に発現するヒト組織因子の任意のバリエーション、アイソフォーム、および種ホモログを含む。組織因子は、国際公開公報第2011/157741号の実施例1において使用されているGenbankアクセッションNP_001984の配列であってもよい。

【0021】

「免疫グロブリン」という用語は、1対の低分子量の軽(L)鎖および1対の重(H)鎖の、2対のポリペプチド鎖からなり、すべての4つがジスルフィド結合によって相互接続されている、構造的に関連する糖タンパク質のクラスを指す。免疫グロブリンの構造は、十分

10

20

30

40

50

に特徴決定されている。例として、Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989))を参照されたい。簡潔に言うと、各重鎖は、典型的に、重鎖可変領域（本明細書において V_H または VH と省略される）および重鎖定常領域（ C_H または CH ）から構成される。重鎖定常領域は、典型的に、 C_{H1} 、 C_{H2} 、および C_{H3} の3つのドメインから構成される。各軽鎖は、典型的に、軽鎖可変領域（本明細書において V_L または VL と省略される）および軽鎖定常領域（ C_L または CL ）から構成される。軽鎖定常領域は、典型的に、1つのドメイン C_L から構成される。 V_H および V_L 領域は、フレームワーク領域（FR）と呼ばれる、より保存されている領域で分散される、相補性決定領域（CDR）とも呼ばれる超可変性の領域（または、配列および／もしくは構造的に定義されたループの形態において超可変的であり得る超可変領域）にさらに細分され得る。各 V_H および V_L は、典型的に、以下の順序でアミノ末端からカルボキシ末端へ配置される、3つのCDRおよび4つのFRから構成される：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4（Chothia and Lesk J. Mol. Biol. 196, 901 917 (1987)も参照されたい）。典型的に、この領域におけるアミノ酸残基のナンバリングは、Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)に記載されている方法により行われる（本明細書における、KabatにおけるまたはKabatにしたがう可変ドメイン残基ナンバリングなどの語句は、重鎖可変ドメインまたは軽鎖可変ドメインについてのこのナンバリングシステムを指す）。このナンバリングシステムを用いて、ペプチドの実際の直鎖状アミノ酸配列は、可変ドメインのFRまたはCDRの短縮またはその中への挿入に対応する、より少ないアミノ酸または追加のアミノ酸を含有してもよい。例えば、重鎖可変ドメインは、 V_H CDR2の残基52の後ろに単一アミノ酸挿入（Kabatにしたがって残基52a）を、および重鎖FRの残基82の後ろに挿入された残基（例として、Kabatにしたがって残基82a、82b、および82cなど）を含んでもよい。残基のKabatナンバリングは、抗体の配列の「標準的な」Kabatナンバリングされた配列との相同性の領域でのアラインメントによって、所定の抗体について決定され得る。

【0022】

本発明の文脈における「抗体」（Ab）という用語は、典型的な生理学的条件下で、少なくとも約30分、少なくとも約45分、少なくとも約1時間、少なくとも約2時間、少なくとも約4時間、少なくとも約8時間、少なくとも約12時間、約24時間以上、約48時間以上、約3、4、5、6、7日間もしくはそれより長い日数などのような有意な期間の半減期、または任意の他の関連する機能的に定義される期間（例えば、抗原に対する抗体結合と関連する生理学的応答を誘導、促進、増強、および／もしくは調節するのに十分な時間、ならびに／または抗体がエフェクター活性を動員するのに十分な時間）を伴い、抗原に特異的に結合する能力を有する、免疫グロブリン分子、免疫グロブリン分子の断片、またはそのいずれかの誘導体を指す。免疫グロブリン分子の重鎖および軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合領域を含有する。抗体（Ab）の定常領域は、免疫系の種々の細胞（エフェクター細胞など）、および、補体活性化の古典経路における第1の構成要素であるC1qなどの補体の構成要素を含む、宿主組織または因子に対する免疫グロブリンの結合を媒介し得る。上記で示されるように、本明細書における抗体という用語は、別の方法で述べられるか、または文脈によって明らかに否定されない限り、抗原に特異的に結合する能力を保持する抗体の断片を含む。抗体の抗原結合機能は、完全長抗体の断片によって行われ得ることが示されている。「抗体」という用語内に包含される結合断片の例には、(i) V_L 、 V_H 、 C_L 、および C_{H1} ドメインからなる一価断片、または国際公開公報第2007059782号（Genmab A/S）に記載されている一価抗体である、Fab'またはFab断片；(ii) ヒンジ領域でジスルフィド架橋により連結されている2つのFab断片を含む二価断片である、 $F(ab')_2$ 断片；(iii) V_H および C_{H1} ドメインから本質的になるFd断片；(iv) 抗体の単一アームの V_L および V_H ドメインから本質的になるFv断片；(v) V_H ドメインから本質的になり、ドメイン抗体（Holt et al; Trends Biotechnol. 2003 Nov; 21(11):484-90）とも呼ばれる、dAb断片（Ward et al., Nature 341, 544 546 (1989)）；(vi) ラクダ科動物またはナノボディ（Revetts et al; Expert Opin Biol Ther. 2005 Jan; 5(1):111-24）、ならびに(vii) 単離され

た相補性決定領域（CDR）が含まれる。さらに、Fv断片の2つのドメインであるV_LおよびV_Hは、別々の遺伝子によりコードされているが、それらは、組換え法を用いて、V_LおよびV_H領域が対形成して一価分子を形成している単一のタンパク質鎖（一本鎖抗体または一本鎖Fv（scFv）として公知である、例として、Bird et al., Science 242, 423 426 (1988) およびHuston et al., PNAS USA 85, 5879 5883 (1988)を参照されたい）として作製されることを可能にする合成リンカーによって接続されていてもよい。そのような一本鎖抗体は、別の方法で言及されるか、または文脈によって明らかに示されない限り、抗体という用語内に包含される。そのような断片は、概して、抗体の意味の内に含まれるが、それらは、集合的におよび各々独立的に、本発明の固有の特徴であり、異なる生物学的特性および有用性を呈する。本発明の文脈におけるこれらのおよび他の有用な抗体断片は、本明細書においてさらに議論される。抗体という用語は、別の方法で特定されない限り、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体（mAb）、抗体様ポリペプチド、例えばキメラ抗体およびヒト化抗体、ならびに、酵素的切断、ペプチド合成、および組換え技術などの任意の公知の技術によって提供される、抗原に特異的に結合する能力を保持する抗体断片（抗原結合断片）も含むこともまた、理解されるべきである。生成される抗体は、任意のアイソタイプを所有することができる。

【0023】

本発明の文脈において、「ADC」という用語は、抗体薬物コンジュゲートを指し、これは、本発明の文脈において、本出願に記載されるような別の部分にカップリングされている抗TF抗体を指す。

【0024】

「抗TF抗体」とは、抗原組織因子または組織因子抗原に特異的に結合する、上記のような抗体である。

【0025】

本明細書において使用される「ヒト抗体」という用語は、ヒト生殖細胞系列免疫グロブリン配列に由来する可変領域および定常領域を有する抗体を含むように意図される。本発明のヒト抗体は、ヒト生殖細胞系列免疫グロブリン配列によりコードされていないアミノ酸残基（例えば、インビトロのランダムもしくは部位特異的な変異誘発によって、またはインビボの体細胞変異によって導入される変異）を含んでもよい。しかし、本明細書において使用される「ヒト抗体」という用語は、マウスなどの別の哺乳動物種の生殖細胞系列に由来するCDR配列が、ヒトフレームワーク配列上に移植されている抗体を含むようには意図されない。

【0026】

好ましい態様において、本発明の抗体薬物コンジュゲートの抗体、または抗体薬物コンジュゲートは、単離されている。本明細書において使用される「単離された抗体」または「単離された抗体薬物コンジュゲート」は、異なる抗原特異性を有する他の抗体を実質的に含まない、抗体または抗体薬物コンジュゲートを指すように意図される（例として、組織因子に特異的に結合する単離された抗体は、組織因子以外の抗原に特異的に結合する抗体を実質的に含まない）。本明細書において使用される単離された抗体薬物コンジュゲートは、「遊離毒素」も実質的に含まない抗体薬物コンジュゲートを指すように意図され、ここで「遊離毒素」とは、抗体にコンジュゲートされていない毒素を意味するように意図される。毒素に関連して使用される「実質的に含まない」という用語は、特に、国際公開公報第2011/157741号の実施例16に記載されているように決定された場合に、5%未満、例えば、4%未満、または3%未満、または2%未満、または1.5%未満、または1%未満、または0.5%未満のコンジュゲートされていない薬物が存在することを意味し得る。しかし、ヒト組織因子のエピトープ、アイソフォーム、またはバリエーションに特異的に結合する単離された抗体または単離された抗体薬物コンジュゲートは、例として他の種由来の、他の関連する抗原（組織因子の種ホモログなど）に対して交差反応性を有する可能性がある。さらに、単離された抗体または抗体薬物コンジュゲートは、他の細胞物質および/または化学物質を実質的に含み得ない。本発明の1つの態様において、異なる抗原結合特異性を

有する2種類以上の「単離された」モノクローナル抗体または抗体薬物コンジュゲートは、十分に定義された組成物において組み合わされる。

【0027】

2種類以上の抗体の文脈において本明細書中で使用される場合、「と競合する」または「と交差競合する」という用語は、2種類以上の抗体が、TFに対する結合について競合する、例えば、国際公開公報第10/066803号の実施例12に記載されているようなアッセイにおいてTF結合について競合することを示す。抗体のいくつかの対について、国際公開公報第10/066803号の実施例12のアッセイにおけるような競合は、一方の抗体をプレート上にコーティングして、他方を競合のために使用した場合にのみ観察され、逆はあてはまらない。本明細書において使用される場合の「と競合する」という用語はまた、そのような抗体の組み合わせもカバーするように意図される。

10

【0028】

本明細書において使用される「モノクローナル抗体」または「モノクローナル抗体組成物」という用語は、単一分子組成の抗体分子の調製物を指す。モノクローナル抗体またはその組成物は、本発明による薬物コンジュゲートされた抗体であってもよい。モノクローナル抗体組成物は、特定のエピトープに対して単一の結合特異性および親和性を提示する。したがって、「ヒトモノクローナル抗体」という用語は、ヒト生殖細胞系列免疫グロブリン配列に由来する可変領域および定常領域を有する、単一の結合特異性を提示する抗体を指す。ヒトモノクローナル抗体は、不死化細胞に融合させた、ヒト重鎖導入遺伝子および軽鎖導入遺伝子を含むゲノムを有するトランスジェニック非ヒト動物または染色体導入 (transchromosomal) 非ヒト動物、例えば、トランスジェニックマウスから取得されたB細胞を含むハイブリドーマによって、生成され得る。

20

【0029】

本明細書において使用される際、あらかじめ決定された抗原に対する抗体の結合の文脈における「結合」または「特異的に結合する」という用語は、典型的に、例として、BIAcore 3000機器において抗原をリガンドとして、および抗体を分析物として用いた表面プラズモン共鳴 (SPR) 技術により決定した場合に、約 10^{-7} M以下、例えば約 10^{-8} M以下、例えば約 10^{-9} M以下、約 10^{-10} M以下、または約 10^{-11} Mもしくはさらにそれより低いKDに対応する親和性での結合であり、あらかじめ決定された抗原または密接に関連する抗原以外の非特異的抗原 (例えば、BSA、カゼイン) に対する結合のその親和性よりも少なくとも10倍低い、例えば少なくとも100倍低い、例として少なくとも1,000倍低い、例えば少なくとも10,000倍低い、例として少なくとも100,000倍低いKDに対応する親和性で、あらかじめ決定された抗原に結合する。親和性がより低い量は、抗体のKDに依存するため、抗体のKDが非常に低い (すなわち、抗体が高度に特異的である) 場合、抗原に対する親和性が非特異的抗原に対する親和性よりも低い量は、少なくとも10,000倍であり得る。

30

【0030】

本明細書において使用される「 k_d 」(秒^{-1})という用語は、特定の抗体-抗原相互作用の解離速度定数を指す。前記値は、 k_{off} 値とも呼ばれる。

【0031】

本明細書において使用される「 k_a 」($\text{M}^{-1} \times \text{秒}^{-1}$)という用語は、特定の抗体-抗原相互作用の会合速度定数を指す。

40

【0032】

本明細書において使用される「 K_D 」(M)という用語は、特定の抗体-抗原相互作用の解離平衡定数を指す。

【0033】

本明細書において使用される「 K_A 」(M^{-1})という用語は、特定の抗体-抗原相互作用の会合平衡定数を指し、 k_a を k_d で割ることによって得られる。

【0034】

本明細書において使用される際、「内部移行」という用語は、TF抗体の文脈において使用される場合に、抗体が細胞表面からTF発現細胞中に内部移行する任意の機序を含む。抗

50

体の内部移行は、内部移行した抗体-毒素コンジュゲートまたは複合体の効果が測定される間接アッセイまたは直接アッセイ（例えば、国際公開公報第2011/157741号の実施例15の抗ETAアッセイ、または国際公開公報第2011/157741号の実施例18の内部移行および細胞殺傷アッセイなど）において評価することができる。概して、国際公開公報第2011/157741号の実施例18に記載されているアッセイなどの直接アッセイは、抗体薬物コンジュゲートの内部移行を測定するために使用され、他方、国際公開公報第2011/157741号の実施例15に記載されているアッセイなどの間接アッセイは、コンジュゲートされた二次抗体とその時ブレインキュベートされる抗体の内部移行を測定するために使用され得る。

【0035】

本発明はまた、1つの態様において、実施例の抗体の V_L 領域、 V_H 領域、または1つもしくは複数のCDRの機能的バリエーションを含む抗体も提供する。抗TF抗体の文脈において使用される V_L 、 V_H 、またはCDRの機能的バリエーションは、抗体が、親抗体の親和性/結合力および/または特異性/選択性の少なくとも実質的な割合（少なくとも約50%、60%、70%、80%、90%、95%、またはそれより多く）を保持することを依然として可能にし、いくつかの場合、そのような抗TF抗体は、親抗体よりも高い親和性、選択性、および/または特異性と関連し得る。

【0036】

そのような機能的バリエーションは、典型的に、親抗体に対して有意な配列同一性を保持する。2つの配列間のパーセント同一性は、配列によって共有される同一の位置の数の関数（すなわち、%相同性 = 同一位置の数 / 位置の総数 $\times 100$ ）であり、2つの配列の最適なアラインメントのために導入される必要があるギャップの数、および各ギャップの長さを考慮に入れる。2つの配列間の配列の比較およびパーセント同一性の決定は、下記の非限定的な実施例に記載されるように、数学アルゴリズムを用いて遂行され得る。

【0037】

2つのヌクレオチド配列間のパーセント同一性は、GCGソフトウェアパッケージにおけるGAPプログラム（<http://www.gcg.com>で利用可能）を使用し、NWSgapdna.CMPマトリクス、ならびに40、50、60、70、または80のギャップウェイト、および1、2、3、4、5、または6の長さウェイトを用いて決定され得る。2つのヌクレオチドまたはアミノ酸の配列間のパーセント同一性はまた、ALIGNプログラム（バージョン2.0）中に組み込まれているE. Meyers and W. Miller, Comput. Appl. Biosci 4, 11-17 (1988)のアルゴリズムを使用し、PAM120ウェイト残基の表、12のギャップ長さペナルティ、および4のギャップペナルティを用いても決定され得る。加えて、2つのアミノ酸配列間のパーセント同一性は、GCGソフトウェアパッケージにおけるGAPプログラム（<http://www.gcg.com>で利用可能）中に組み込まれているNeedleman and Wunsch, J. Mol. Biol. 48, 444-453 (1970)アルゴリズムを使用し、Blossum 62マトリクスまたはPAM250マトリクスのいずれか、ならびに16、14、12、10、8、6、または4のギャップウェイト、および1、2、3、4、5、または6の長さウェイトを用いて決定され得る。

【0038】

CDRバリエーションの配列は、主として保存的置換を通して、親抗体配列のCDRの配列から異なってもよく；例として、バリエーションにおける置換の少なくとも約35%、約50%以上、約60%以上、約70%以上、約75%以上、約80%以上、約85%以上、約90%以上、約95%以上（例えば、約65~99%、例えば約96%、97%、または98%）が、保存的アミノ酸残基の置き換えである。

【0039】

CDRバリエーションの配列は、主として保存的置換を通して、親抗体配列のCDRの配列から異なってもよく；例として、バリエーションにおける置換の少なくとも10個、例えば、少なくとも9、8、7、6、5、4、3、2、または1個が、保存的アミノ酸残基の置き換えである。1つの態様において、置換は、保存的アミノ酸残基置換のみである。1つの態様において、完全な親CDR領域にわたって3個以下の合計の保存的アミノ酸置換、例えば、 V_H および V_L CDR領域において合計で1、2、または3個の保存的アミノ酸置換が存在する。

【 0 0 4 0 】

本発明の文脈において、保存的置換は、以下の3つの表のうちの1つまたは複数において反映されるアミノ酸のクラス内の置換によって定義され得る。

【 0 0 4 1 】

保存的置換のためのアミノ酸残基のクラス

酸性残基	Asp (D) および Glu (E)
塩基性残基	Lys (K), Arg (R), および His (H)
親水性非荷電性残基	Ser (S), Thr (T), Asn (N), および Gln (Q)
脂肪族非荷電性残基	Gly (G), Ala (A), Val (V), Leu (L), および Ile (I)
無極性非荷電性残基	Cys (C), Met (M), および Pro (P)
芳香族残基	Phe (F), Tyr (Y), および Trp (W)

10

【 0 0 4 2 】

代替の保存的アミノ酸残基置換のクラス

1	A	S	T
2	D	E	
3	N	Q	
4	R	K	
5	I	L	M
6	F	Y	W

20

30

【 0 0 4 3 】

アミノ酸残基の代替の物理的および機能的な分類

アルコール基含有残基	SおよびT
脂肪族残基	I, L, V, およびM
シクロアルケニル関連残基	F, H, W, およびY
疎水性残基	A, C, F, G, H, I, L, M, R, T, V, W, およびY
負電荷を有する残基	DおよびE
極性残基	C, D, E, H, K, N, Q, R, S, およびT
正電荷を有する残基	H, K, およびR
小さな残基	A, C, D, G, N, P, S, T, およびV
非常に小さな残基	A, G, およびS
ターン形成に関与する残基	A, C, D, E, G, H, K, N, Q, R, S, P, およびT
可撓性残基	Q, T, K, S, G, P, D, E, およびR

10

20

【0044】

より保存的な置換のグルーピングは、以下を含む：バリン-ロイシン-イソロイシン、フェニルアラニン-チロシン、リジン-アルギニン、アラニン-バリン、およびアスパラギン-グルタミン。追加の群のアミノ酸がまた、例えば、Creighton (1984) *Proteins: Structure and Molecular Properties* (2d Ed. 1993), W.H. Freeman and Companyに記載されている原理を用いて製剤化され得る。

【0045】

本発明の1つの態様において、疎水性親水性 / 親水性特性および残基の重量 / サイズの観点での保存もまた、実施例の抗体のCDRと比較した際にバリエーションCDRにおいて実質的に保持されている（例えば、配列の重量クラス、疎水性親水性スコア、またはその両方は、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、またはそれより多く（例えば、約65~99%）保持されている）。例えば、保存的残基置換は、同様にまたは代替的に、当技術分野において公知である、強いまたは弱い重量に基づく保存基の置き換えに基づいてもよい。

30

【0046】

類似した残基の保持は、同様にまたは代替的に、BLASTプログラム（例えば、標準的な設定のBLOSUM62、Open Gap = 11、およびExtended Gap = 1を使用する、NCBIを通して入手可能であるBLAST 2.2.8）の使用によって決定されるような、類似性スコアによって測定され得る。適しているバリエーションは、典型的に、親ペプチドに対して少なくとも約45%、例えば、少なくとも約55%、少なくとも約65%、少なくとも約75%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、またはそれより大きい（例えば、約70~99%）類似性を呈する。

40

【0047】

本明細書において使用される際、「アイソタイプ」とは、重鎖定常領域遺伝子によりコードされる、免疫グロブリンクラス（例として、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgD、IgA、IgE、またはIgM）を指す。

【0048】

「エピトープ」という用語は、抗体に対する特異的結合が可能であるタンパク質決定基を意味する。エピトープは、通常、アミノ酸または糖側鎖などの分子の表面グルーピング

50

からなり、通常、特異的な三次元構造特性、および特異的な電荷特性を有する。コンフォメーションエピトープと非コンフォメーションエピトープとは、変性溶媒の存在下で前者に対する結合が失われるが、後者に対する結合は失われえないという点で区別される。エピトープは、結合に直接関与しているアミノ酸残基（エピトープの免疫優性構成要素とも呼ばれる）、および、特異的な抗原結合ペプチドによって有効に遮断されるアミノ酸残基（換言すると、アミノ酸残基が特異的な抗原結合ペプチドの占有面積内である）などの、結合に直接関与していない他のアミノ酸残基を含み得る。

【 0 0 4 9 】

本明細書において使用される際、抗体が、例として、ヒト免疫グロブリン遺伝子を保有するトランスジェニックマウスを免疫化することによって、またはヒト免疫グロブリン遺伝子ライブラリーをスクリーニングすることによって、ヒト免疫グロブリン配列を用いた系から取得され、選択されたヒト抗体が、生殖細胞系列免疫グロブリン遺伝子によりコードされるアミノ酸配列に対して少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例として少なくとも96%、例えば少なくとも97%、例として少なくとも98%、または例えば少なくとも99%、アミノ酸配列が同一である場合に、ヒト抗体は、特定の生殖細胞系列配列「に由来する」。典型的に、特定のヒト生殖細胞系列配列に由来するヒト抗体は、重鎖CDR3の外側で、生殖細胞系列免疫グロブリン遺伝子によりコードされるアミノ酸配列と、20個以下のアミノ酸の違い、例えば、10個以下のアミノ酸の違い、例えば9、8、7、6、または5個以下、例として4、3、2、または1個以下のアミノ酸の違いを提示するであろう。

【 0 0 5 0 】

本明細書において使用される際、「成長を阻害する」（例えば、腫瘍細胞などの細胞に言及する）という用語は、抗TF抗体薬物コンジュゲートと接触した場合の細胞成長における、抗TF抗体薬物コンジュゲートと接触していない同じ細胞の成長と比較した際の任意の測定可能な減少、例えば、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、99%、または100%の細胞培養物の成長の阻害を含むように意図される。そのような細胞成長における減少は、個々にまたは組み合わせのいずれかで、抗TF抗体および薬物によって発揮される様々な機序、例えば、抗体依存性細胞媒介性食作用（ADCP）、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（ADCC）、補体媒介性細胞傷害（CDC）、および/もしくはアポトーシス、または、例えばアウリスタチン（auristatin）のチューブリンとの相互作用により誘導され得るG2/M細胞周期停止およびアポトーシスによって起こることができる。

【 0 0 5 1 】

本明細書において使用される際、「エフェクター細胞」という用語は、免疫応答の認識相および活性化相とは対照的に、免疫応答のエフェクター相に関与している免疫細胞を指す。例示的な免疫細胞には、骨髄系起源またはリンパ系起源の細胞、例として、リンパ球（例えば、B細胞および細胞溶解性T細胞（CTL）を含むT細胞）、キラー細胞、ナチュラルキラー細胞、マクロファージ、単球、好酸球、多形核細胞、例えば、好中球、顆粒球、肥満細胞、および好塩基球が含まれる。いくつかのエフェクター細胞は、特異的なFc受容体（FcR）を発現し、特異的な免疫機能を実行する。いくつかの態様において、エフェクター細胞は、ADCCを誘導することができ、例えば、ナチュラルキラー細胞は、ADCCを誘導することができる。例えば、FcRを発現する単球、マクロファージは、標的細胞の特異的殺傷および免疫系の他の構成要素に対する抗原の提示、または抗原を提示する細胞に対する結合に関与する。いくつかの態様において、エフェクター細胞は、標的抗原または標的細胞を貪食し得る。エフェクター細胞上の特定のFcRの発現は、サイトカインなどの液性因子によって制御され得る。例えば、FcRIの発現は、インターフェロン（IFN-）および/または顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）によって上方制御されることが見出されている。この増強された発現が、標的細胞に対するFcRIを有する細胞の細胞傷害活性を増大させる。エフェクター細胞は、標的抗原または標的細胞を貪食するかまたは溶解することができる。

【 0 0 5 2 】

本明細書において使用される「ベクター」という用語は、それが連結されている別の核酸を輸送することができる核酸分子を指すように意図される。1つのタイプのベクターは「プラスミド」であり、これは、追加的なDNAセグメントがその中にライゲーションされ得る環状二本鎖DNAループを指す。別のタイプのベクターはウイルスベクターであり、ここでは追加的なDNAセグメントがウイルスゲノム中にライゲーションされ得る。ある特定のベクターは、それらがその中に導入された宿主細胞において自律複製が可能である（例として、細菌の複製起点を有する細菌ベクターおよびエピソーム哺乳動物ベクター）。他のベクター（非エピソーム哺乳動物ベクターなど）は、宿主細胞中への導入時に宿主細胞のゲノム中に組み込まれる可能性があり、それにより宿主ゲノムとともに複製される。さらに、ある特定のベクターは、それらが機能的に連結されている遺伝子の発現を指示することができる。そのようなベクターは、本明細書において「組換え発現ベクター」（または単純に「発現ベクター」）と呼ばれる。概して、組換えDNA技術において効用がある発現ベクターは、多くの場合、プラスミドの形態である。本明細書において、「プラスミド」と「ベクター」とは、プラスミドが最も一般的に使用されるベクターの形態であるため、互換的に使用されてもよい。しかし、本発明は、そのような他の形態の発現ベクター、例えば、等価の機能を供するウイルスベクター（複製欠損レトロウイルス、アデノウイルス、およびアデノ随伴ウイルスなど）を含むように意図される。

10

【0053】

本明細書において使用される「組換え宿主細胞」（または単純に「宿主細胞」）という用語は、発現ベクターがその中に導入されている細胞を指すように意図される。そのような用語は、特定の対象細胞だけではなく、そのような細胞の子孫もまた指すように意図されることが、理解されるべきである。変異または環境の影響のいずれかにより、ある特定の改変が次の世代において起こり得るため、そのような子孫は、実際のところ親細胞と同一ではない可能性があるが、本明細書において使用される「宿主細胞」という用語の範囲内に依然として含まれる。組換え宿主細胞には、例えば、CHO細胞、HEK293細胞、NS/O細胞、およびリンパ球細胞などのトランスフェクトーマが含まれる。

20

【0054】

本明細書において使用される「トランスフェクトーマ」という用語には、CHO細胞、NS/O細胞、HEK293細胞、植物細胞、または酵母細胞を含む真菌などの、抗体を発現する組換え真核生物宿主細胞が含まれる。

30

【0055】

「トランスジェニック非ヒト動物」という用語は、1種類または複数種類のヒト重鎖および/もしくは軽鎖導入遺伝子または導入染色体（transchromosome）（動物の天然のゲノムDNA中に組み込まれているかまたは組み込まれていないかのいずれか）を含むゲノムを有し、完全ヒト抗体を発現することができる非ヒト動物を指す。例えば、トランスジェニックマウスは、TF抗原および/またはTFを発現する細胞で免疫化された場合にマウスがヒト抗TF抗体を産生するように、ヒト軽鎖導入遺伝子、およびヒト重鎖導入遺伝子またはヒト重鎖導入染色体のいずれかを有することができる。トランスジェニックマウス、例として、HCo7、HCo17、HCo20、またはHCo12マウスなどのHuMAbマウスの場合のように、ヒト重鎖導入遺伝子は、マウスの染色体DNA中に組み込まれていてもよく、または、国際公開公報第02/43478号に記載されている染色体導入KMマウスの場合のように、ヒト重鎖導入遺伝子が染色体外で維持されていてもよい。そのようなトランスジェニックマウスおよび染色体導入マウス（本明細書においてまとめて「トランスジェニックマウス」と呼ばれる）は、V-D-J組換えおよびアイソタイプスイッチングを経験することにより、所定の抗原に対して複数のアイソタイプのヒトモノクローナル抗体（IgG、IgA、IgM、IgD、および/またはIgEなど）を産生することができる。トランスジェニック非ヒト動物はまた、例えば、動物のミルクにおいて発現される遺伝子への遺伝子の機能的な連結によって、そのような特異的抗体をコードする遺伝子を導入することにより、特異的抗原に対する抗体の産生のために使用することもできる。

40

【0056】

50

「処置」とは、症状または疾患状態を楽にする、緩和する、停止する、または根絶する（治癒する）目的の、本発明の治療的活性化合物の有効量の投与を指す。

【 0 0 5 7 】

「有効量」または「治療的有效量」とは、所望の治療結果を達成するために必要な投薬量でのおよび期間にわたる、有効な量を指す。抗TF抗体薬物コンジュゲートの治療的有效量は、個体の疾患状態、年齢、性別、および体重、ならびに個体において所望の応答を惹起する抗TF抗体薬物コンジュゲートの能力などの要因にしたがって変動し得る。治療的有效量はまた、抗体または抗体部分の任意の毒性効果または有害効果よりも、治療的に有益な効果が重要であるものである。

【 0 0 5 8 】

「抗イディオタイプ」(Id)抗体とは、抗体の抗原結合部位と概して会合する固有の決定基を認識する抗体である。

【 0 0 5 9 】

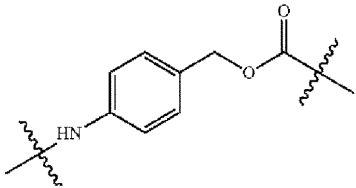
略語「MMAE」は、モノメチルアウリスタチンE (monomethyl auristatin E) を指す。

【 0 0 6 0 】

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

【 0 0 6 1 】

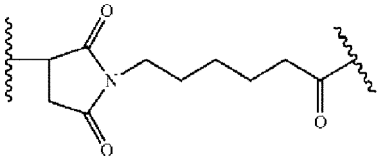
略語「PAB」は、自己犠牲スペーサー (self-immolative spacer) :



を指す。

【 0 0 6 2 】

略語「MC」は、ストレッチャーのマレイミドカプロイル :



を指す。

【 0 0 6 3 】

抗TF-MC-vc-PAB-MMAEは、MC-vc-PABリンカーを通して薬物MMAEにコンジュゲートされたヒトTF抗体を指す。

【 0 0 6 4 】

10

20

30

VH 領域		配列
SEQ ID No: 1	VH 011	EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS NYAMSWVRQA PGKGLEWVSS ISGSGDYTTY TDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARSP WGYLDLDSWGQ GTLTVTVSS
SEQ ID No: 2	VH 011, CDR1	GFTFSNYA
SEQ ID No: 3	VH 011, CDR2	ISGSGDYT
SEQ ID No: 4	VH 011, CDR3	ARSPWGYILD S
SEQ ID No: 5	VH 098	QVQLVQSGAE VRKPGSSVKV SCKASGGSFN NYPIFWVRQA PGQGFWMGR IIPILGITAY AQKFQGRVTI TADKSTSTAY MELNSLRSED TAVYYCAGGD DLDAFDIWGQ GTMVSVSS
SEQ ID No: 6	VH 098, CDR1	GGSFNNYP
SEQ ID No: 7	VH 098, CDR2	IIPILGIT
SEQ ID No: 8	VH 098, CDR3	AGGDDLDAFD I
SEQ ID No: 9	VH 111	QVQLVESGGG VVQPGSLRL SCAGSGFTFN RYAMYWVRQA PGKGLDWAV ISNDGINKYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARDH TMVRGAFDYW GQGTLTVTVSS
SEQ ID No: 10	VH 111, CDR1	GFTFNRYA
SEQ ID No: 11	VH 111, CDR2	ISNDGINK
SEQ ID No: 12	VH 111, CDR3	ARDHTMVRGA FDY
SEQ ID No: 13	VH 114	QVQLVESGGG VVQPGSLRL SCVASGFTVS NDGMHWVRQA PGKGLEWVAL IWYDGVNKNY ADSVKGRFTI SRDKSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARRP GTFYGLDVWG QGTTVTVTVSS
SEQ ID No: 14	VH 114, CDR1	GFTVSNDG
SEQ ID No: 15	VH 114, CDR2	IWYDGVNK
SEQ ID No: 16	VH 114, CDR3	ARRPGTFYGL DV
VL 領域		

10

20

30

SEQ ID No: 17	VL 011	DIQMTQSPPS LSASAGDRVT ITCRASQGIS SRLAWYQQKP EKAPKSLIYA ASSLQSGVPS RFGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YNSYPYTFGQ GTKLEIK
SEQ ID No: 18	VL 011, CDR1	QGISSR
SEQ ID No: 19	VL 011, CDR2	AAS
SEQ ID No: 20	VL 011, CDR3	QQYNSYPYT
SEQ ID No: 21	VL 098	DIQMTQSPGS LSASVGDRTV ITCRASQGIS SWLAWYQQKP EKAPKSLIYA ASSLQSGVPS RFGSGSGTD FTLTISSLQP EDFAVYYCQQ YNSYPYTFGQ GTKLEIK
SEQ ID No: 22	VL 098, CDR1	QGISSW
SEQ ID No: 23	VL 098, CDR2	AAS
SEQ ID No: 24	VL 098, CDR3	QQYNSYPYT
SEQ ID No: 25	VL 111	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD ASNRATGIPA RFGSGSGTD FTLTISSLQP EDFAVYYCQQ RSNWPLTFGG GTKVEIK
SEQ ID No: 26	VL 111, CDR1	QSVSSY
SEQ ID No: 27	VL 111, CDR2	DAS
SEQ ID No: 28	VL 111, CDR3	QQRSNWPLT
SEQ ID No: 29	VL 114	EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SSYLAWYQQK PGQAPRLLIY GASSRATGIP DRFGSGSGTD DFTLTISRLE PEDFAVYYCQ QYGSSTLTFGG GTKVEIK
SEQ ID No: 30	VL 114, CDR1	QSVSSSY
SEQ ID No: 31	VL 114, CDR2	GAS
SEQ ID No: 32	VL 114, CDR3	QQYGSSTLT

10

20

【 0 0 6 5 】

抗TF HuMab 011は、SEQ ID NO:1のVH配列およびSEQ ID NO:17のVL配列を含む、完全長の完全ヒトモノクローナルIgG1、抗体である。

30

【 0 0 6 6 】

抗TF HuMab 098は、SEQ ID NO:5のVH配列およびSEQ ID NO:21のVL配列を含む、完全長の完全ヒトモノクローナルIgG1、抗体である。

【 0 0 6 7 】

抗TF HuMab 111は、SEQ ID NO:9のVH配列およびSEQ ID NO:25のVL配列を含む、完全長の完全ヒトモノクローナルIgG1、抗体である。

【 0 0 6 8 】

抗TF HuMab 114は、SEQ ID NO:13のVH配列およびSEQ ID NO:29のVL配列を含む、完全長の完全ヒトモノクローナルIgG1、抗体である。

40

【 0 0 6 9 】

抗体およびADCの産生および特徴決定は、国際公開公報第2011/157741号にさらに記載されている。

【 0 0 7 0 】

本発明のさらなる局面

本発明は、1つの態様において、リンカーを介してアウリスタチンまたはその機能的なペプチド類似体もしくは誘導体にコンジュゲートされている抗TF抗体を含む抗TF抗体薬物コンジュゲート（抗TF-ADC）であって、該抗TF-ADCが、連続した3週間にわたる1週間に1回の投与、およびその後の、抗TF ADCのいかなる投与も伴わない1週間の休止期間を、各サイクル時間が休止期間を含んで28日間であるように含む少なくとも1回のサイクルにお

50

いて、その必要がある対象へ投与される、固形がんを処置する方法における使用のための抗TF-ADCに関する。

【0071】

さらなる態様において、本発明は、

(i) SEQ ID NO:2に示すアミノ酸配列を有するCDR1領域、SEQ ID NO:3に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域、およびSEQ ID NO:4に示すアミノ酸配列を有するCDR3領域を含むVH領域、ならびに、SEQ ID NO:18に示すアミノ酸配列を有するCDR1領域、SEQ ID NO:19に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域、およびSEQ ID NO:20に示すアミノ酸配列を有するCDR3領域を含むVL領域、

(ii) SEQ ID NO:6に示すアミノ酸配列を有するCDR1領域、SEQ ID NO:7に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域、およびSEQ ID NO:8に示すアミノ酸配列を有するCDR3領域を含むVH領域、ならびに、SEQ ID NO:22に示すアミノ酸配列を有するCDR1領域、SEQ ID NO:23に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域、およびSEQ ID NO:24に示すアミノ酸配列を有するCDR3領域を含むVL領域、または

(iii) SEQ ID NO:10に示すアミノ酸配列を有するCDR1領域、SEQ ID NO:11に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域、およびSEQ ID NO:12に示すアミノ酸配列を有するCDR3領域を含むVH領域、ならびに、SEQ ID NO:26に示すアミノ酸配列を有するCDR1領域、SEQ ID NO:27に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域、およびSEQ ID NO:28に示すアミノ酸配列を有するCDR3領域を含むVL領域、または

(iv) SEQ ID NO:14に示すアミノ酸配列を有するCDR1領域、SEQ ID NO:15に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域、およびSEQ ID NO:16に示すアミノ酸配列を有するCDR3領域を含むVH領域、ならびに、SEQ ID NO:30に示すアミノ酸配列を有するCDR1領域、SEQ ID NO:31に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域、およびSEQ ID NO:32に示すアミノ酸配列を有するCDR3領域を含むVL領域、または

(v) 該抗体のいずれかのバリエーションであって、該配列において、好ましくは、最大で1、2、または3個のアミノ酸修飾、より好ましくは、保存的アミノ酸置換などのアミノ酸置換を有するバリエーション

を含む群から選択される抗TF抗体を含む抗TF-ADCであって、該抗体が、リンカーを介してアウリスタチンまたはその機能的なペプチド類似体もしくは誘導体にコンジュゲートされており、該抗TF-ADCが、少なくとも連続した3週間にわたって単一週用量として1週間に1回、その必要がある対象へ投与され、その後、1週間の休止期間が、各サイクル時間が休止期間を含んで28日間であるように続く、固形がんを処置する方法において使用するための抗TF-ADCに関する。

【0072】

これにより、有効性がある治療レジメンを提供し、頻繁な投薬にもかかわらず許容される耐容性プロファイルを有する、抗TF ADCの新たな投薬レジメンが提供される。特に、この投薬レジメンは、同じタイプの固形がんを処置するために使用される場合、3週間あたり1用量のレジメンと比較した時により有効性が高い点で、有利であり得る。このレジメンの別の利点は、より良好な安全性プロファイルを有することであり得る。

【0073】

本発明のある特定の態様において、TF-ADCの抗体は、以下を含む：

(i) SEQ ID NO:1のアミノ酸配列を含むVH領域、およびSEQ ID NO:17のアミノ酸配列を含むVL領域、または

(ii) SEQ ID NO:5のアミノ酸配列を含むVH領域、およびSEQ ID NO:21のアミノ酸配列を含むVL領域、または

(iii) SEQ ID NO:9のアミノ酸配列を含むVH領域、およびSEQ ID NO:25のアミノ酸配列を含むVL領域、または

(iv) SEQ ID NO:13のアミノ酸配列を含むVH領域、およびSEQ ID NO:29のアミノ酸配列を含むVL領域。本発明の好ましい態様において、ADCの抗TF抗体は、(i) SEQ ID NO:2に示すアミノ酸配列を有するCDR1領域、SEQ ID NO:3に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域、

およびSEQ ID NO:4に示すアミノ酸配列を有するCDR3領域を含むVH領域、ならびに、SEQ ID NO:18に示すアミノ酸配列を有するCDR1領域、SEQ ID NO:19に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域、およびSEQ ID NO:20に示すアミノ酸配列を有するCDR3領域を含むVL領域を有する抗体である。

【0074】

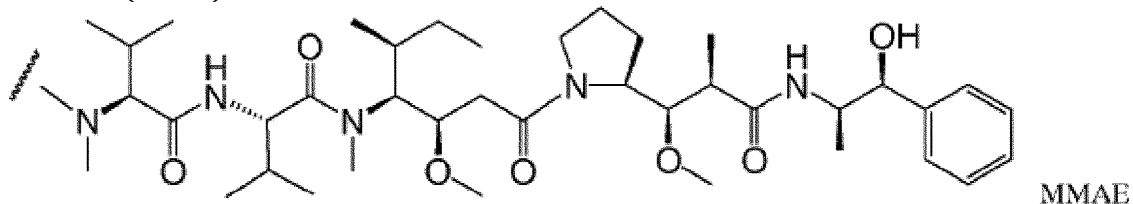
本発明の好ましい態様において、抗体は完全長抗体である。

【0075】

1つの態様において、抗体は、IgG1、などの完全ヒトモノクローナルIgG1抗体である。

【0076】

本発明のさらなる態様において、TF-ADCの薬物コンジュゲートは、モノメチルアウリスタチンE (MMAE) :



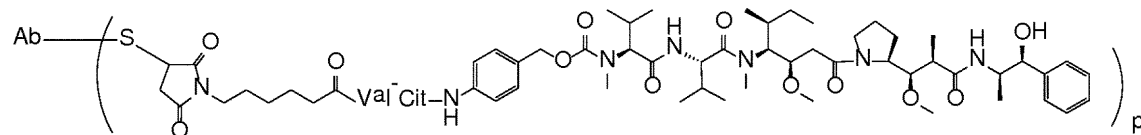
であり、式中、波線はリンカーの付着部位を示す。

【0077】

ある態様において、本発明の使用のための抗体薬物コンジュゲートのリンカーは、抗TF抗体の(部分的)還元によって得られた抗TF抗体のスルフヒドリル残基に付着されている。

【0078】

本発明のある態様において、本発明の使用のための抗体薬物コンジュゲートのリンカー-アウリスタチンは、vcMMAEである：



Ab-MC-vc-PAB-MMAE (vcMMAE)

式中、pは1~8の数値を意味し、Sは抗TF抗体のスルフヒドリル残基を表し、かつAbは抗TF抗体を示す。好ましい態様において、各抗TF抗体分子が4分子のMMAEとコンジュゲートされるように、pは4である。

【0079】

したがって、本発明の好ましい態様において、抗TF抗体は、011モノクローナル抗体であり、抗TF ADCは、抗TF HuMab 011-MC-vc-PAB-MMAEである。

【0080】

プロトコル

本発明の好ましい態様において、本発明の使用のためのTF-ADCは、28日間のサイクルにおいて、連続した3週間にわたって単一週用量として投与される。いくつかの態様において、用量は、28日間の処置サイクルの1、8、および15日目に単一週用量として投与されることになる。

【0081】

これにより、処置される対象が、連続した3週間にわたって単一週用量を投薬され、その後休止週が続く、投薬レジメンが提供される。この処置スケジュールは、本明細書において「毎週処置サイクル」と呼ばれてもよく、「4週間(28日間)の処置サイクル」と同じである。本発明は、対象が少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12回、またはそれより多いサイクルにわたって、4週間の処置サイクルにとどまる態様を包含する。別

10

20

30

40

50

の態様において、対象は、2～20サイクルの間、例えば、2～15サイクルの間、例えば、2～12サイクルの間、例えば、2サイクル、3サイクル、4サイクル、5サイクル、6サイクル、7サイクル、8サイクル、9サイクル、10サイクル、11サイクル、または12サイクルにわたって、この処置サイクルにとどまり、各サイクルは上記のように28日間である。いくつかの態様において、4週間の処置サイクルは、3回以下、4回以下、5回以下、または6回以下の4週間の処置サイクルにわたって投与される。

【0082】

本発明のある特定の態様において、本発明の使用のためのTF-ADCの週用量は、対象の体重の0.8 mg/kg～2.4 mg/kgの間、例えば、0.9 mg/kgの用量、または1.0 mg/kgの用量、または1.1 mg/kgの用量、または1.2 mg/kgの用量、または1.3 mg/kgの用量、または1.4 mg/kgの用量、または1.5 mg/kgの用量、または1.6 mg/kgの用量、または1.7 mg/kgの用量、または1.8 mg/kgの用量、または1.9 mg/kgの用量、または2.0 mg/kgの用量、または2.1 mg/kgの用量、または2.2 mg/kgの用量、または2.3 mg/kgの用量である。

10

【0083】

いくつかの態様において、抗体薬物コンジュゲートの週用量は、約0.8 mg/kg体重であろう。いくつかの態様において、抗体薬物コンジュゲートの週用量は、約0.9 mg/kg体重であろう。いくつかの態様において、抗体薬物コンジュゲートの週用量は、約1.0 mg/kg体重であろう。いくつかの態様において、抗体薬物コンジュゲートの週用量は、約1.1 mg/kg体重であろう。いくつかの態様において、抗体薬物コンジュゲートの週用量は、約1.2 mg/kg体重であろう。いくつかの態様において、抗体薬物コンジュゲートの週用量は、約1.3 mg/kg体重であろう。いくつかの態様において、抗体薬物コンジュゲートの週用量は、約1.4 mg/kg体重であろう。いくつかの態様において、抗体薬物コンジュゲートの週用量は、約1.5 mg/kg体重であろう。いくつかの態様において、抗体薬物コンジュゲートの週用量は、約1.6 mg/kg体重であろう。いくつかの態様において、抗体薬物コンジュゲートの週用量は、約1.7 mg/kg体重であろう。いくつかの態様において、抗体薬物コンジュゲートの週用量は、約1.8 mg/kg体重であろう。いくつかの態様において、抗体薬物コンジュゲートの週用量は、約1.9 mg/kg体重であろう。いくつかの態様において、抗体薬物コンジュゲートの週用量は、約2.0 mg/kg体重であろう。いくつかの態様において、抗体薬物コンジュゲートの週用量は、約2.1 mg/kg体重であろう。いくつかの態様において、抗体薬物コンジュゲートの週用量は、約2.2 mg/kg体重であろう。いくつかの態様において、抗体薬物コンジュゲートの週用量は、約2.3 mg/kg体重であろう。いくつかの態様において、抗体薬物コンジュゲートの週用量は、約2.4 mg/kg体重であろう。

20

30

【0084】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約0.9 mg/kg体重の用量で少なくとも4回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって単一用量として1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

【0085】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約0.9 mg/kg体重の用量で少なくとも5回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

40

【0086】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約0.9 mg/kg体重の用量で少なくとも6回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

【0087】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約0.9 mg/kg体重の用量で少なくとも7回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬

50

物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

【0088】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約0.9 mg/kg体重の用量で少なくとも8回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

【0089】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約0.9 mg/kg体重の用量で少なくとも9回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

10

【0090】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約0.9 mg/kg体重の用量で少なくとも10回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

【0091】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約0.9 mg/kg体重の用量で少なくとも11回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

20

【0092】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約0.9 mg/kg体重の用量で少なくとも12回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

【0093】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約1.2 mg/kg体重の用量で少なくとも4回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

30

【0094】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約1.2 mg/kg体重の用量で少なくとも5回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

【0095】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約1.2 mg/kg体重の用量で少なくとも6回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

40

【0096】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約1.2 mg/kg体重の用量で少なくとも7回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

【0097】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約1.2 mg/kg体重の用量で少なくとも8回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬

50

物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

【0098】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約1.2 mg/kg体重の用量で少なくとも9回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

【0099】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約1.2 mg/kg体重の用量で少なくとも10回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

10

【0100】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約1.2 mg/kg体重の用量で少なくとも11回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

【0101】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約1.2 mg/kg体重の用量で少なくとも12回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

20

【0102】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約1.5 mg/kg体重の用量で少なくとも4回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

【0103】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約1.5 mg/kg体重の用量で少なくとも5回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

30

【0104】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約1.5 mg/kg体重の用量で少なくとも6回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

【0105】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約1.5 mg/kg体重の用量で少なくとも7回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

40

【0106】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約1.5 mg/kg体重の用量で少なくとも8回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

【0107】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約1.5 mg/kg体重の用量で少なくとも9回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬

50

物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

【0108】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約1.5 mg/kg体重の用量で少なくとも10回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

【0109】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約1.5 mg/kg体重の用量で少なくとも11回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

10

【0110】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約1.5 mg/kg体重の用量で少なくとも12回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

【0111】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約1.8 mg/kg体重の用量で少なくとも4回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

20

【0112】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約1.8 mg/kg体重の用量で少なくとも5回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

【0113】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約1.8 mg/kg体重の用量で少なくとも6回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

30

【0114】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約1.8 mg/kg体重の用量で少なくとも7回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

【0115】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約1.8 mg/kg体重の用量で少なくとも8回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

40

【0116】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約1.8 mg/kg体重の用量で少なくとも9回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

【0117】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約1.8 mg/kg体重の用量で少なくとも10回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬

50

物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

【0118】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約1.8 mg/kg体重の用量で少なくとも11回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

【0119】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約1.8 mg/kg体重の用量で少なくとも12回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

10

【0120】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約0.9 mg/kg体重の用量で4回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって単一用量として1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

【0121】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約0.9 mg/kg体重の用量で5回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

20

【0122】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約0.9 mg/kg体重の用量で6回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

【0123】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約0.9 mg/kg体重の用量で7回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

【0124】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約0.9 mg/kg体重の用量で8回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

30

【0125】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約0.9 mg/kg体重の用量で9回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

【0126】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約0.9 mg/kg体重の用量で10回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

40

【0127】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約0.9 mg/kg体重の用量で11回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

【0128】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約0.9 mg/kg体重の用量で12回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

【0129】

50

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約1.8 mg/kg体重の用量で11回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

【0155】

本発明の1つの態様において、抗体薬物コンジュゲートは、約1.8 mg/kg体重の用量で12回の28日間の処置サイクルにわたって投与され、該サイクルにおいて、抗体薬物コンジュゲートは、連続した3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、休止週が続く。

【0156】

本発明のある特定の態様において、本発明の使用のためのTF-ADCの週用量は、50 mg ~ 200 mgの間の固定された用量、例えば、60 mgの用量、または70 mgの用量、または80 mgの用量、または90 mgの用量、または100 mgの用量、または110 mgの用量、または120 mgの用量、または130 mgの用量、または140 mgの用量、または150 mgの用量、または160 mgの用量、または170 mgの用量、または180 mgの用量、または190 mgの用量、または200 mgの用量である。

【0157】

TF-ADCは、好ましくは、単独療法として投与される。「単独療法」という用語によって、TF-ADCが、処置サイクル中に対象へ投与される唯一の抗がん剤であることが意味される。しかし、他の治療剤が、対象へ投与され得る。例えば、炎症、疼痛、体重減少、および全身の疾病を例えば含む、がんに関連するが、根源的ながん自体とは関連しない症状を処置するために、がんを有する対象へ投与される抗炎症剤または他の剤が、単独療法の期間中に投与され得る。また、TF-ADCの潜在的な副作用を処置するために投与される剤が、単独療法の期間中に投与され得る。本方法によって処置される対象は、好ましくは、TF-ADCの投与前に、抗がん剤でのいずれかの先行処置を完了しているであろう。いくつかの態様において、対象は、TF-ADCでの処置に先立って、少なくとも1週間（好ましくは、2、3、4、5、6、7、または8週間）の抗がん剤でのいずれかの先行処置を完了しているであろう。対象はまた、好ましくは、抗体薬物コンジュゲートでの最初の処置サイクルの完了後に少なくとも2週間（好ましくは、少なくとも3、4、5、6、7、または8週間）、および好ましくは、抗体薬物コンジュゲートの最後の用量の完了後に少なくとも2週間（好ましくは、少なくとも3、4、5、6、7、または8週間）、いずれかの追加の抗がん剤で処置されないであろう。

【0158】

維持療法

いくつかの態様において、対象は、4週間の処置サイクルの1回または複数回、好ましくは、2回以上の後、例えば、3もしくは4もしくは5もしくは6もしくは7もしくは8もしくは9もしくは10もしくは11回の後、または12回のサイクル後に、維持療法を始めることになる。

【0159】

いくつかの態様において、対象は、対象が少ししかがんを有さないかまたは検出可能ながんを有さないことを示す評価後、例えば、対象が完全奏効を有したことを示す評価後に、維持療法を開始することになる。

【0160】

本明細書において使用される際、維持療法とは、抗体-薬物コンジュゲートでの療法を指すが、同じ投薬量または異なる投薬量のいずれかでの低減された投与スケジュールでの療法を指す。維持療法中に、抗体-薬物コンジュゲートは、好ましくは、2週間ごとに1回、3週間ごとに1回、4週間ごとに1回、5週間ごとに1回、6週間ごとに1回、7週間ごとに1回、または8週間ごとに1回投与される。3週間ごとに1回、例えば、21日間のサイクルの1日に投与されることが好ましい。

【0161】

したがって、いくつかの態様において、28日間における3用量の毎週投薬サイクルを、最初の処置サイクルと言うことができ、その後、好ましくは、3週間ごとに1回、すなわち

10

20

30

40

50

、3週間のサイクルまたは21日間のサイクルにおいて投与される、維持療法が続く。

【 0 1 6 2 】

ある特定の態様において、維持療法中に投与されるTF-ADCの投薬量は、1日目におよびその後再び22日目に単一用量といったような21日間のサイクルにおいて、例えば、約0.5 mg/kg体重～約2.4 mg/kgの範囲であってもよい。

【 0 1 6 3 】

1つの態様において、維持療法のためのTF-ADCの用量は、約1 mg/kg体重～約2.4 mg/kg体重である。別の態様において、維持療法のためのTF-ADCの用量は、約1.1 mg/kgである。別の態様において、維持療法のためのTF-ADCの用量は、約1.2 mg/kgである。別の態様において、維持療法のためのTF-ADCの用量は、約1.3 mg/kgである。別の態様において、維持療法のためのTF-ADCの用量は、約1.4 mg/kgである。別の態様において、維持療法のためのTF-ADCの用量は、約1.5 mg/kgである。別の態様において、維持療法のためのTF-ADCの用量は、約1.6 mg/kgである。別の態様において、維持療法のためのTF-ADCの用量は、約1.7 mg/kgである。別の態様において、維持療法のためのTF-ADCの用量は、約1.8 mg/kgである。別の態様において、維持療法のためのTF-ADCの用量は、約1.9 mg/kgである。別の態様において、維持療法のためのTF-ADCの用量は、約2.0 mg/kgである。別の態様において、維持療法のためのTF-ADCの用量は、約2.1 mg/kgである。別の態様において、維持療法のためのTF-ADCの用量は、約2.2 mg/kgである。別の態様において、維持療法のためのTF-ADCの用量は、約2.3 mg/kgである。

10

【 0 1 6 4 】

ある特定の態様において、維持療法中に投与されるTF-ADCの投薬量は、1日目におよびその後再び22日目に単一用量といったような21日間のサイクルにおいて、例えば、約50 mg～約200 mgの範囲であってもよい。

20

【 0 1 6 5 】

1つの態様において、維持療法のためのTF-ADCの用量は、約50 mg～約200 mgである。別の態様において、維持療法のためのTF-ADCの用量は、約60 mgの用量である。別の態様において、維持療法のためのTF-ADCの用量は、約70 mgの用量である。別の態様において、維持療法のためのTF-ADCの用量は、約80 mgの用量である。別の態様において、維持療法のためのTF-ADCの用量は、約90 mgの用量である。別の態様において、維持療法のためのTF-ADCの用量は、約100 mgの用量である。別の態様において、維持療法のためのTF-ADCの用量は、約110 mgの用量である。別の態様において、維持療法のためのTF-ADCの用量は、約120 mgの用量である。別の態様において、維持療法のためのTF-ADCの用量は、約130 mgの用量である。別の態様において、維持療法のためのTF-ADCの用量は、約140 mgの用量である。別の態様において、維持療法のためのTF-ADCの用量は、約150 mgの用量である。別の態様において、維持療法のためのTF-ADCの用量は、約160 mgの用量である。別の態様において、維持療法のためのTF-ADCの用量は、約170 mgの用量である。別の態様において、維持療法のためのTF-ADCの用量は、約180 mgの用量である。別の態様において、維持療法のためのTF-ADCの用量は、約190 mgの用量である。別の態様において、維持療法のためのTF-ADCの用量は、約200 mgの用量である。

30

【 0 1 6 6 】

ある特定の態様において、維持療法は、21日間のサイクルにおいて投与され、サイクルの数は、2～20の間、例えば、2～15サイクルの間、例えば、2サイクル、3サイクル、4サイクル、5サイクル、6サイクル、7サイクル、8サイクル、9サイクル、10サイクル、11サイクル、または12サイクル、または13サイクル、または14サイクル、または15サイクルである。

40

【 0 1 6 7 】

別の態様において、維持療法は、がんの部分寛解もしくは完全寛解が検出されるまで、または対象の評定によりさらなる維持療法が不要であることが明らかになるまで、21日間のサイクルにおいて投与される。

【 0 1 6 8 】

50

したがって、本発明は、対象が、サイクルの数にわたる4週間の処置サイクルにおいて、その後1週間の休止期間が続く連続した3週間にわたるTF-ADCの単一週用量を投与され、およびその後、対象がサイクルの数にわたる3週間のサイクルにおいて3週間ごとに1回TF-ADCを投与される維持処置が続く、態様を含む。

【0169】

1つの態様において、本発明で処置される対象は、組織因子を発現するがんを有すると診断されている対象、またはそのような腫瘍を有する疑いがある対象である。

【0170】

本発明の1つの態様において、固形がんは頭頸部がんである。

【0171】

本発明の1つの態様において、固形がんは卵巣がんである。

【0172】

本発明の1つの態様において、固形がんは子宮頸がんである。

【0173】

本発明の1つの態様において、固形がんは子宮内膜がんである。

【0174】

本発明の1つの態様において、固形がんは膀胱がんである。

【0175】

本発明の1つの態様において、固形がんは、去勢抵抗性前立腺がんなどの前立腺がんである。

【0176】

本発明の1つの態様において、固形がんは食道がんである。

【0177】

本発明の1つの態様において、固形がんは、非小細胞肺癌などの肺がんである。

【0178】

本発明の1つの態様において、固形がんは膵臓がんである。

【0179】

他の態様において、がんは、中枢神経系の腫瘍、乳がん、特にトリプルネガティブ乳がん、胃がん (gastric or stomach cancer)、肝臓がんおよび胆道がん、膵臓がん、大腸がん、腎臓がん、悪性黒色腫、肉腫、原発不明の腫瘍、皮膚がん、神経膠腫、脳、子宮、および直腸のがんからなる群より選択される。

【0180】

本発明は、新たに診断され、TF発現がんについて以前に処置されていない対象を処置する使用のためのTF-ADCを含む。本発明の使用のためのADCはまた、不応性および/または再発性のTF発現がんを有する対象を処置するためにも使用され得る。

【0181】

不応性TF発現がんを有する対象は、以前の抗がん療法に対して応答していない対象であり、すなわち、対象は、治療にかかわらず疾患進行を経験し続けている。

【0182】

再発性TF発現がんを有する対象は、一時点では疾患のための先行抗がん療法に対して応答したが、応答後に疾患の再発またはさらなる進行を有している対象である。

【0183】

別の局面において、本発明は、上記の態様のいずれかにおいて定義されるような抗体薬物コンジュゲートを含む薬学的組成物を提供する。1つの態様において、薬学的組成物は、薬学的に許容される担体をさらに含む。

【0184】

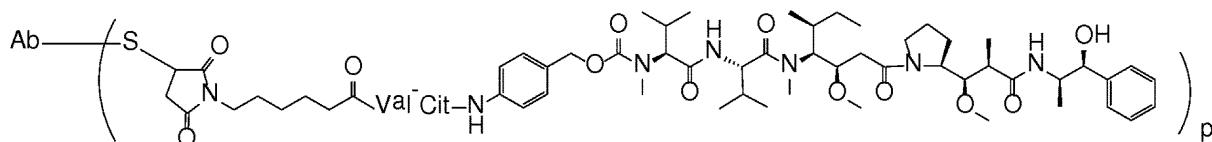
1つの態様において、本発明は、式：

10

20

30

40



またはその薬学的に許容される塩の抗体-薬物コンジュゲート、および薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物であって、式中、mAbが抗TF抗体であり、Sが抗体の硫黄原子であり、pが3~5であり、該薬学的組成物が、薬学的組成物の単一週用量として、その必要がある対象へ投与され、かつ少なくとも連続した3週間にわたって投与される、固形がんを処置する方法における使用のための薬学的組成物を提供する。好ましい態様において、pは4である。

10

【0185】

1つの態様において、薬学的組成物は、単独療法として投与される。

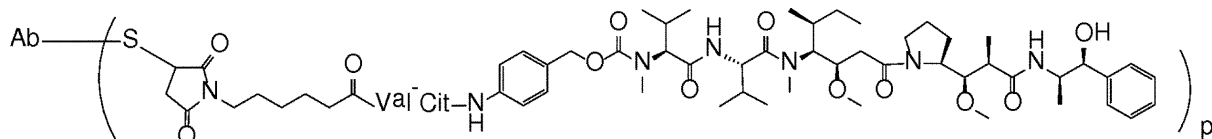
【0186】

1つの態様において、本発明は、対象において固形がんを処置するための方法であって、リンカーを介してアウリスタチンまたはその機能的なペプチド類似体もしくは誘導体にコンジュゲートされている抗TF抗体を含む抗TF抗体薬物コンジュゲート（抗TF-ADC）を、連続した3週間にわたる1週間に1回の抗TF ADCの投与、およびその後の、抗TF ADCのいかなる投与も伴わない1週間の休止期間を、各サイクル時間が休止期間を含んで28日間であるように含む少なくとも1回の処置のサイクルにわたって、その必要がある対象へ投与する工程を含む方法に関する。

20

【0187】

別の態様において、本発明は、対象において固形がんを処置するための方法であって、連続した3週間にわたる1週間に1回の抗TF ADCの投与、およびその後の、抗TF ADCのいかなる投与も伴わない1週間の休止期間を、各サイクル時間が休止期間を含んで28日間であるように含む少なくとも1回の処置のサイクルを、その必要がある対象へ投与する工程を含み、抗TF ADCが、式：



30

のものまたはその薬学的に許容される塩であり、式中、mAbが抗TF抗体であり、Sが抗体の硫黄原子であり、pが3~5の数値である方法に関する。

【0188】

好ましい態様において、平均でpは4である。

【0189】

その必要がある対象において固形がんを処置する方法は、上記のような態様のいずれかをさらに含んでもよい。

【0190】

転帰

治療に対する応答は、以下の判定規準（RECIST判定規準1.1）を含み得る。

40

	カテゴリー	判定規準
標的病変に基づくもの	完全奏効 (CR)	すべての標的病変の消失。いかなる病的リンパ節も、短軸が10 mm未満に低減しなければならない。
	部分奏効 (PR)	標的病変の最長径 (LD) の和が、ベースラインのLDの和に比して、30%以上減少。
	疾患の安定 (SD)	試験中の最小のLDの和に比して、PR に相当するのに十分な縮小がなく、PDに相当するのに十分な増大がない。
	疾患の進行 (PD)	標的病変のLDの和が、試験中に記録された最小の標的LDの和に比して、20%以上 (および5 mm以上) 増大、または、1つまたは複数の新たな病変の出現。
非標的病変に基づくもの	CR	すべての非標的病変の消失、および腫瘍マーカーレベルの正常化。すべてのリンパ節は、サイズが非病的 (短軸が10 mm未満) でなければならない。
	SD	1つまたは複数の非標的病変の残存、または／および腫瘍マーカーレベルの正常範囲を上回る維持。
	PD	1つまたは複数の新たな病変の出現、および／または既存の非標的病変の明らかな進行。

10

20

【0191】

薬学的組成物

抗TF抗体薬物コンジュゲートを精製する際に、それらは、周知の薬学的担体または賦形剤を用いて薬学的組成物に製剤化されてもよい。

30

【0192】

薬学的組成物は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995に開示されているものなどの従来の技術にしたがって、薬学的に許容される担体または希釈剤、ならびに任意の他の公知のアジュバントおよび賦形剤とともに製剤化されてもよい。

【0193】

別の態様において、薬学的組成物は、国際公開公報第2015/075201号に開示されているように製剤化される。

【0194】

薬学的に許容される担体または希釈剤、ならびに任意の他の公知のアジュバントおよび希釈剤は、本発明の抗体薬物コンジュゲート、および選択された投与の様式に適しているべきである。薬学的組成物の担体および他の構成要素の適合性は、抗原結合について、選択された本発明の化合物または薬学的組成物の望ましい生物学的特性に対して有意な負の影響がない (例えば、実質的な影響に満たない (10% 以下の相対的阻害、5% 以下の相対的阻害など)) ことに基づいて決定される。

40

【0195】

本発明の薬学的組成物はまた、希釈剤、充填剤、塩、緩衝剤、界面活性剤 (例えば、Tween-20またはTween-80などの非イオン性界面活性剤)、安定剤 (例えば、糖、またはタンパク質を含まないアミノ酸)、保存剤、組織固定剤、可溶化剤、および／または薬学的組成物中に含まれるのに適している他の材料を含んでもよい。

50

【0196】

TFを過剰発現するがん細胞は、本発明の抗TF抗体薬物コンジュゲートにとって特に良好な標的であり得、それは、より多くの抗体が細胞あたりに結合し得るためである。したがって、1つの態様において、本発明の抗TF抗体薬物コンジュゲートで処置されるがん患者は、それらの腫瘍細胞においてK-ras中の1つもしくは複数の変異、および/またはp53中の1つもしくは複数の変異を有すると診断されている患者、例えば、膵臓がん、肺がん、または大腸がんの患者である。TF発現は、MEK/マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ(MAPK)およびホスファチジルイノシトール3'-キナーゼ(PI3K)に依存した様式で、疾患進行を駆動する2つの主な形質転換事象(K-ras癌遺伝子の活性化およびp53腫瘍抑制遺伝子の不活性化)の制御下にある(Yu et al. (2005) Blood 105:1734)。

10

【0197】

薬学的組成物は、任意の適している経路および様式によって投与されてもよい。本発明の抗体薬物コンジュゲートを投与するのに適している経路は、当技術分野において周知であり、当業者により選択されてもよい。

【0198】

1つの態様において、本発明の薬学的組成物は、非経口的に投与される。

【0199】

本明細書において使用される「非経口投与」および「非経口的に投与される」という語句は、通常、注射による、経腸および局所投与以外の投与の様式を意味し、表皮、静脈内、筋肉内、動脈内、クモ膜下腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、腱内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、クモ膜下、脊髄内、頭蓋内、胸腔内、硬膜外、および胸骨内の注射および注入を含む。

20

【0200】

1つの態様において、薬学的組成物は、静脈内または皮下の注射または注入によって投与される。

【0201】

薬学的に許容される担体には、本発明の抗体薬物コンジュゲートと生理学的に適合性である、任意のおよびすべての適している溶媒、分散媒、コーティング、抗細菌剤および抗真菌剤、等張剤、抗酸化剤、ならびに吸収遅延剤などが含まれる。

【0202】

本発明の薬学的組成物において使用され得る、適している水性および非水性の担体の例には、水、生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水、エタノール、デキストロース、ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど)、およびそれらの適している混合物、オリーブ油、コーン油、落花生油、綿実油、およびゴマ油などの植物油、カルボキシメチルセルロースコロイド溶液、トラガカントガム、およびオレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステル、ならびに/または種々の緩衝剤が含まれる。他の担体が、薬学分野において周知である。

30

【0203】

薬学的に許容される担体には、無菌の注射可能な溶液または分散系の即時調製のための、無菌の水性溶液または分散系および無菌の粉末が含まれる。薬学的活性物質のためのそのような媒体および作用物質の使用は、当技術分野において公知である。いずれかの従来の媒体または作用物質が本発明の抗TF抗体薬物コンジュゲートと不適合性である限りを除いて、本発明の薬学的組成物におけるそれらの使用が企図される。

40

【0204】

妥当な流動性が、例えば、レシチンなどのコーティング材料の使用によって、分散系の場合には必要とされる粒子サイズの維持によって、および界面活性剤の使用によって維持されてもよい。

【0205】

本発明の薬学的組成物はまた、薬学的に許容される抗酸化剤、例として(1)アスコルビン酸、塩酸システイン、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウ

50

ムなどのような水溶性抗酸化剤；(2) アスコルビルパルミタート、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、レシチン、プロピルガラート、 α -トコフェロールなどのような油溶性抗酸化剤；および(3) クエン酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ソルビトール、酒石酸、リン酸などのような金属キレート剤を含んでもよい。

【0206】

本発明の薬学的組成物はまた、組成物中に、糖、ポリアルコール、例えばマンニトール、ソルビトール、グリセロール、または塩化ナトリウムなどの等張剤を含んでもよい。

【0207】

本発明の薬学的組成物はまた、薬学的組成物の貯蔵寿命または有効性を増強し得る、保存剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、保存剤、または緩衝剤などの、選択された投与の経路に適切な1つまたは複数のアジュバントを含有してもよい。本発明の抗TF抗体薬物コンジュゲートは、インプラント、経皮貼付剤、およびマイクロカプセル化送達システムを含む、制御放出製剤などの、急速な放出から化合物を保護することになる担体とともに調製されてもよい。そのような担体には、ゼラチン、グリセリルモノステアレート、グリセリルジステアレート、生分解性生体適合性のポリマー、例えばエチレンビニルアセタート、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、および単独もしくはワックスを伴うポリ乳酸、または当技術分野において周知である他の材料が含まれてもよい。そのような製剤の調製のための方法は、概して、当業者に公知である。例えば、Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978を参照されたい。

【0208】

1つの態様において、本発明の抗TF抗体薬物コンジュゲートは、インビボでの妥当な分布を確実にするように製剤化されてもよい。非経口投与のための薬学的に許容される担体には、無菌の注射可能な溶液または分散系の即時調製のための、無菌の水性溶液または分散系および無菌の粉末が含まれる。薬学的活性物質のためのそのような媒体および作用物質の使用は、当技術分野において公知である。いずれかの従来の媒体または作用物質が活性化化合物と不適合性である限りを除いて、本発明の薬学的組成物におけるそれらの使用が企図される。補足の活性化化合物がまた、組成物中に組み入れられてもよい。

【0209】

注射用の薬学的組成物は、典型的に、製造および保存の条件下で無菌かつ安定でなければならない。組成物は、溶液、マイクロエマルジョン、リポソーム、または高い薬物濃度に適している他の規則正しい構造として製剤化されてもよい。担体は、例として、水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど)、およびそれらの適している混合物、オリーブ油などの植物油、ならびに、オレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルを含有する、水性または非水性の溶媒または分散媒であってもよい。妥当な流動性が、例えば、レシチンなどのコーティングの使用によって、分散系の場合には必要とされる粒子サイズの維持によって、および界面活性剤の使用によって維持されてもよい。多くの場合に、等張剤、例えば、糖、ポリアルコール、例えばグリセロール、マンニトール、ソルビトール、または塩化ナトリウムを組成物中に含むことが、好ましいと考えられる。注射可能な組成物の長期にわたる吸収は、吸収を遅延させる作用物質、例えば、モノステアレート塩およびゼラチンを組成物中に含むことによってもたらされてもよい。無菌の注射可能な溶液は、必要とされる量の抗TF抗体薬物コンジュゲートを、例えば上記で列挙されたような成分の1つまたは組み合わせとともに適切な溶媒に組み込むこと、必要とされる際には、その後の滅菌マイクロ濾過によって調製されてもよい。概して、分散系は、抗TF抗体薬物コンジュゲートを、基本の分散媒、および、例えば上記で列挙されたものの由来の必要とされる他の成分を含有する無菌ビヒクル中に組み込むことによって調製される。無菌の注射可能な溶液の調製のための無菌の粉末の場合、調製の方法の例は、事前に滅菌濾過されたその溶液から、活性成分+任意の追加の所望の成分の粉末を生じる、真空乾燥および冷凍乾燥(凍結乾燥)である。

【 0 2 1 0 】

無菌の注射可能な溶液は、必要とされる量の抗TF抗体薬物コンジュゲートを、上記で列挙された成分の1つまたは組み合わせとともに適切な溶媒に組み込むこと、必要とされる際には、その後の滅菌マイクロ濾過によって調製されてもよい。概して、分散系は、抗TF抗体薬物コンジュゲートを、基本の分散媒、および、上記で列挙されたもの由来の必要とされる他の成分を含有する無菌ビヒクル中に組み込むことによって調製される。無菌の注射可能な溶液の調製のための無菌の粉末の場合、調製の方法の例は、事前に滅菌濾過されたその溶液から、抗TF抗体薬物コンジュゲート+任意の追加の所望の成分の粉末を生じる、真空乾燥および冷凍乾燥（凍結乾燥）である。

【配列表】

0006978409000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 0 7 K 16/32 (2006.01) C 0 7 K 16/32

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 リスバイ スティーン

デンマーク国 ディーケイ 3 1 0 0 ホーンバック ウラヌスベジ 1 6 ディー

(72)発明者 ホワイティング ナンシー チェリー

アメリカ合衆国 9 8 1 1 5 ワシントン州 シアトル サンド ポイント ウェイ ノースイ
スト 8 9 2 0

審査官 伊藤 基章

(56)参考文献 特表 2 0 1 3 - 5 3 2 1 4 8 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 4 7 / 0 0

A 6 1 K 3 9 / 3 9 5

A 6 1 K 3 8 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)