(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2021-534188
(P2021-534188A)
(43)公表日　令和3年12月9日(2021.12.9)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 47/68	(2017.01)	A61K	47/68		4C076
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/00		4C084
A61P 35/04	(2006.01)	A61P	35/04		4C085
A61K 38/07	(2006.01)	A61K	38/07		4H045
A61K 39/395	(2006.01)	A61K	39/395	T	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 60 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-507982 (P2021-507982)
(86)(22)出願日　令和1年8月16日 (2019.8.16)
(85)翻訳文提出日　令和3年4月13日 (2021.4.13)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/046852
(87)国際公開番号　WO2020/037225
(87)国際公開日　令和2年2月20日 (2020.2.20)
(31)優先権主張番号　62/719,189
(32)優先日　平成30年8月17日 (2018.8.17)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)
(31)優先権主張番号　62/733,380
(32)優先日　平成30年9月19日 (2018.9.19)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

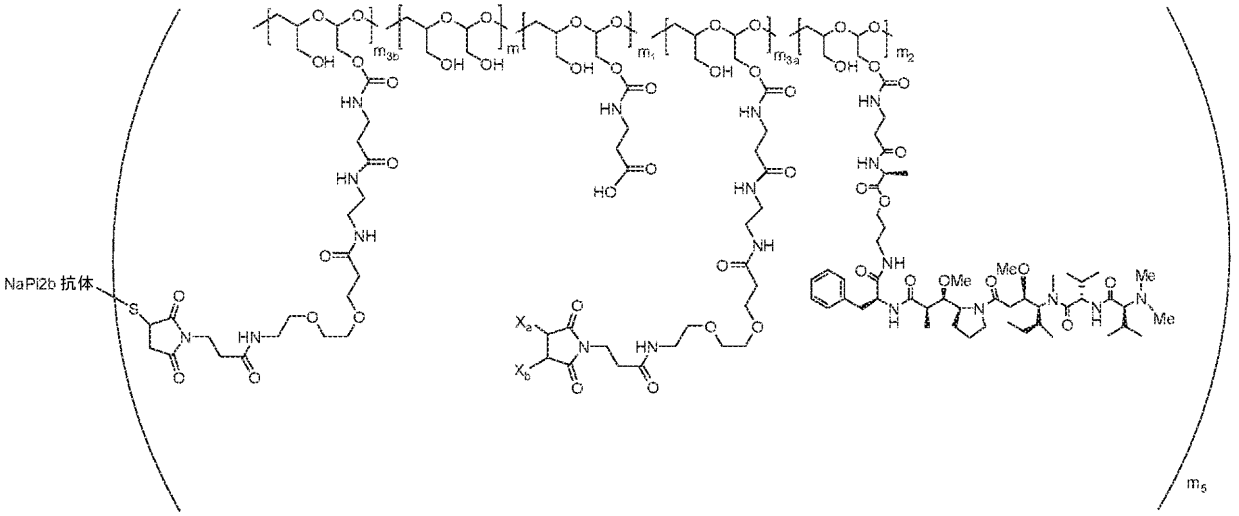
(71)出願人　506226212
メルサナ　セラピューティクス　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国、マサチューセッツ州、ケンブリッジ、メモリアル　ドライブ　８４０
(74)代理人　100102978
弁理士　清水　初志
(74)代理人　100102118
弁理士　春名　雅夫
(74)代理人　100160923
弁理士　山口　裕孝
(74)代理人　100119507
弁理士　刑部　俊

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＮａＰｉ２ｂに標的指向されたポリマー抗体－薬物コンジュゲートおよびその使用方法

(57)【要約】
がんを処置するための標的指向されたNaPi2b抗体-薬物コンジュゲートについての投与レジメンを本明細書に開示する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
それを必要とする対象におけるNaPi2b発現腫瘍を処置する方法であって、
該方法が、処置の1日目およびその後4週間毎に約10 mg/m^2～約43 mg/m^{2}の用量で注入によって、NaPi2bに標的指向された抗体ポリマー-薬物コンジュゲートを該対象へ投与する工程を含み、
ここで、該コンジュゲートが、アミノ酸配列GYTFTGYNIH (SEQ ID NO: 5)を含むCDRH1；アミノ酸配列
AIYPGNGDTSYKQKFRG (SEQ ID NO: 6)
を含むCDRH2；アミノ酸配列GETARATFAY (SEQ ID NO: 7)を含むCDRH3；アミノ酸配列SASQDIGNFLN (SEQ ID NO: 8)を含むCDRL1；アミノ酸配列YTSSLYS (SEQ ID NO: 9)を含むCDRL2；およびアミノ酸配列QQYSKLPLT (SEQ ID NO: 10)を含むCDRL3を含む、NaPi2b抗体と、
式A：



であるポリマー-薬物コンジュゲートと
を含み、
式中、
該ポリマーは、約5 kDa～約10 kDaの範囲の分子量を有するポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシメチル-ホルマール) (PHF)を含み；
mは20～75の整数であり、
m_1は約5～約35の整数であり、
m_2は約3～約10の整数であり、
m_{3a}は0～約4の整数であり、
m_{3b}は1～約5の整数であり、
m、m_1、m_2、m_{3a}、およびm_{3b}の合計は約40～約75の範囲であり、かつ
m_5は約2～約5の整数である、該方法。
【請求項２】
前記NaPi2b抗体が、SEQ ID NO: 3のアミノ酸配列を含む可変重鎖、およびSEQ ID NO: 4のアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含む、請求項1記載の方法。
【請求項３】
前記NaPi2b抗体が、SEQ ID NO: 1のアミノ酸配列を含む重鎖、およびSEQ ID NO: 2のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項1記載の方法。
【請求項４】
前記用量が約11.5 mg/m^2～約12.5 mg/m^{2}である、請求項1～3のいずれか一項記載の方法。
【請求項５】
前記用量が約12 mg/m^{2}である、請求項1～3のいずれか一項記載の方法。

【請求項６】
前記用量が約19.5 mg/m^2～約20.5 mg/m^{2}である、請求項1～3のいずれか一項記載の方法。
【請求項７】
前記用量が約20 mg/m^{2}である、請求項1～3のいずれか一項記載の方法。
【請求項８】
前記用量が約24.5 mg/m^2～約26.5 mg/m^{2}である、請求項1～3のいずれか一項記載の方法。
【請求項９】
前記用量が約25 mg/m^{2}である、請求項1～3のいずれか一項記載の方法。
【請求項１０】
前記用量が約29.5 mg/m^2～約31.5 mg/m^{2}である、請求項1～3のいずれか一項記載の方法。
【請求項１１】
前記用量が約30 mg/m^{2}である、請求項1～3のいずれか一項記載の方法。
【請求項１２】
前記用量が約32.5 mg/m^2～約33.5 mg/m^{2}である、請求項1～3のいずれか一項記載の方法。
【請求項１３】
前記用量が約33 mg/m^{2}である、請求項1～3のいずれか一項記載の方法。
【請求項１４】
前記用量が約35.5 mg/m^2～約36.5 mg/m^{2}である、請求項1～3のいずれか一項記載の方法。
【請求項１５】
前記用量が約36 mg/m^{2}である、請求項1～3のいずれか一項記載の方法。
【請求項１６】
前記用量が約42.5 mg/m^2～約43.5 mg/m^{2}である、請求項1～3のいずれか一項記載の方法。
【請求項１７】
前記用量が約43 mg/m^{2}である、請求項1～3のいずれか一項記載の方法。
【請求項１８】
前記用量が、約10 mg/m^2、約15 mg/m^2、約20 mg/m^2、約25 mg/m^2、約30 mg/m^2、約33 mg/m^2、約36 mg/m^2、約43 mg/m^2、または約45 mg/m^{2}である、請求項1～3のいずれか一項記載の方法。
【請求項１９】
前記対象がヒトである、前記請求項のいずれか一項記載の方法。
【請求項２０】
前記腫瘍が、卵巣がん、非小細胞肺がん(NSCLC)、甲状腺乳頭がん、子宮内膜がん、乳頭状腎細胞がん、胆管がん、唾液腺管がん、腎明細胞がん、乳がん、腎臓がん、または子宮頸がんからなる群より選択される、前記請求項のいずれか一項記載の方法。
【請求項２１】
前記卵巣がんが、上皮性卵巣がん、卵管がん、または原発性腹膜がんである、請求項20記載の方法。
【請求項２２】
前記上皮性卵巣がんが、高悪性度漿液性卵巣がん、低悪性度卵巣がん、または明細胞卵巣がんとしてサブタイプに分類される、請求項21記載の方法。
【請求項２３】
前記卵巣がんが白金耐性であり、かつ前記対象が3ライン以下の前治療を受けたことがある、請求項16～22のいずれか一項記載の方法。
【請求項２４】

前記対象が、卵巣がんを有し、かつ3ライン以下の前治療を受けたことがある、請求項16～23のいずれか一項記載の方法。
【請求項２５】
前記NSCLCがんが非扁平上皮のものである、請求項20記載の方法。
【請求項２６】
前記NSCLCがんが腺がんとしてサブタイプに分類される、請求項20記載の方法。
【請求項２７】
前記対象が、NSCLCを有し、かつ、白金ベースのレジメンとPD-1モノクローナル抗体またはPD-L1モノクローナル抗体とを用いる前処置を受けたことがある、請求項25または26記載の方法。
【請求項２８】
前記白金ベースのレジメンおよびPD-1モノクローナル抗体またはPD-L1モノクローナル抗体が組み合わせて投与される、請求項27記載の方法。
【請求項２９】
前記白金ベースのレジメンおよびPD-1モノクローナル抗体またはPD-L1モノクローナル抗体が連続して投与される、請求項27記載の方法。
【請求項３０】
前記白金ベースのレジメンがシスプラチンまたはカルボプラチンである、請求項27～29のいずれか一項記載の方法。
【請求項３１】
前記対象が、細胞傷害剤を用いる処置を受けたことがなく、かつ、免疫療法処置も受けたことがない、請求項27～30のいずれか一項記載の方法。
【請求項３２】
前記対象が、承認された療法が存在する公知の発がん性変異と共に不耐性または疾患進行を記録に残している、請求項27～31のいずれか一項記載の方法。
【請求項３３】
前記甲状腺乳頭がんが、進行性、放射性ヨウ素不応性、局所領域的再発性、または転移性の疾患である、請求項20記載の方法。
【請求項３４】
前記対象が甲状腺乳頭がんを有し、かつキナーゼ阻害物質療法に対して抵抗性または不耐性である、請求項33記載の方法。
【請求項３５】
前記子宮内膜がんが上皮性子宮内膜がんである、請求項20記載の方法。
【請求項３６】
前記子宮内膜がんが間質腫瘍でもがん肉腫でもない、請求項20または35記載の方法。
【請求項３７】
前記対象が、子宮内膜がんを有し、かつカルボプラチン/パクリタキセルまたは同様のレジメンによる前処置を受けたことがある、請求項20、35、または36記載の方法。
【請求項３８】
前記対象が、子宮内膜がんを有し、かつ低悪性度のホルモン受容体陽性類内膜腺がんに対する前処置を受けたことがある、請求項20、35、または36記載の方法。
【請求項３９】
前記乳頭状腎細胞がんが、主に乳頭状の増殖パターンを有する、請求項20記載の方法。
【請求項４０】
前記がんが、標準的な全身療法後に唾液腺管がんが進行しているという組織学的診断を有する、請求項20記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願

本出願は、35 USC § 119(e)の下で、2018年8月17日付けで出願された米国特許仮出願第62/719,189号；2018年9月19日付けで出願された同第62/733,380号、2019年2月21付けで出願された同第62/808,376号、および2019年5月30日付けで出願された同第62/854,701号の優先権および恩典を主張する。これらの出願の各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み入れられる。

【０００２】

配列表の参照による組み入れ

2019年8月13日に作成されかつサイズが20 KBである、「MRSN-026_001WO_SeqList.txt」という名称のテキストファイルの内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み入れられる。

【０００３】

発明の分野

本開示は、一般に、がんの処置のためのNaPi2bに標的指向されたポリマー抗体-薬物コンジュゲートを投与するための投与レジメンに関する。

【背景技術】

【０００４】

発明の背景

複数回膜貫通型ナトリウム依存性リン酸輸送体であるNaPi2b (SLC34A2、NaPiIIb、Npt2) (Xu et al. Genomics 62:281-284 (1999)(非特許文献1))は、哺乳動物小腸の刷子縁膜に通常発現され、経細胞無機リン酸(Pi)吸収に関与し、体内のリン酸ホメオスタシスの維持に寄与している。タンパク質レベルでのNaPi2bの発現は、肝臓において、乳腺、唾液腺、および気管支の上皮細胞の頂端表面で、ならびに肺、精巣、甲状腺、小腸、および子宮において検出されている。NaPi2bにおける変異は、肺胞および精巣の微石症の臨床症候群に関連付けられている。NaPi2bは、非扁平上皮非小細胞肺がん(NSCLC)、非粘液性卵巣がん、および甲状腺乳頭がんにおいて高度に発現される。NaPi2b陽性組織の免疫反応性は、NSCLCの61%、および卵巣がん標本の92%に存在する。

【０００５】

卵巣がんは、最も一般的な婦人科悪性腫瘍の1つであり、女性において5番目に最も頻発するがん死の原因である。高い致死率は一部には、進行した病期で卵巣がんが頻繁に診断されることに起因し、致死率は罹患率のおよそ65%である。卵巣の上皮腫瘍は、全ての卵巣新生物の58%および卵巣悪性腫瘍の90%超を構成している。減量手術および白金に基づく併用化学療法(タキサンを含む)は、現在の処置様式である。しかし、卵巣上皮がんが再発した患者の大半は最終的には本疾患で死亡する。モノクローナル抗体による免疫療法またはがんワクチンに基づくアプローチのような標的療法を含む、卵巣がんの新規処置様式が必要である。

【０００６】

NSCLCは、小細胞肺がん(SCLC)以外の肺上皮がんのあらゆるタイプである。NSCLCは、全ての肺がんの約85%を占める。クラスとして、NSCLCは小細胞がんと比較して、化学療法に対し比較的感受性が低い。可能である場合、NSCLCは、治癒目的の外科的切除によって主に処置されるが、術前(ネオアジュバント化学療法)および術後(アジュバント化学療法)の両方において化学療法がますます使用されている。転移性または手術不能な状況では、化学療法および/または免疫療法が使用されるが、この病期の疾患は大部分が不治であり、生存期間は依然として短い。NSCLCではモノクローナル抗体による免疫療法またはがんワクチンに基づくアプローチのような標的療法を含めて、新規の処置様式が必要である。

【０００７】

従って、NaPi2bの生物学的活性を標的とする治療が必要とされている。

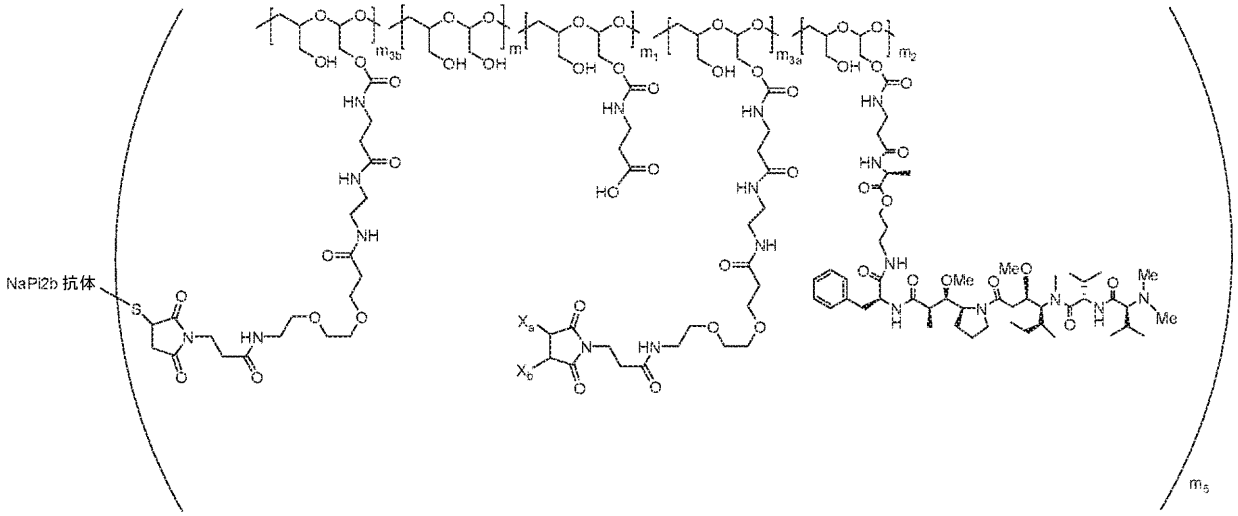
【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００８】

【非特許文献１】Xu et al. Genomics 62:281-284 (1999)

【発明の概要】
【０００９】
様々な局面において、本発明は、NaPi2bに標的指向された完全ヒトまたはヒト化抗体ポリマー-薬物コンジュゲートを対象へ投与することによって、対象におけるNaPi2b発現腫瘍を処置する方法を提供する。ポリマー薬物コンジュゲートは、処置の1日目およびその後3週間毎に約10 mg/m^2～約30 mg/m^{2}の用量で注入によって静脈内投与される。例えば、用量は、約11.5 mg/m^2～約12.5 mg/m^2、約19.5 mg/m^2～約20.5 mg/m^2、約24.5 mg/m^2～約25.5 mg/m^2、約29.5 mg/m^2～約31.5 mg/m^{2}であり、好ましくは、用量は約12 mg/m^{2}または約30 mg/m^{2}である。
【００１０】
別の局面において、本発明は、処置の1日目およびその後4週間毎に約10 mg/m^2～約30 mg/m^2、約10 mg/m^2～約36 mg/m^2、または約10 mg/m^2～約45 mg/m^{2}の用量で注入により、NaPi2bに標的指向された完全ヒトまたはヒト化抗体ポリマー-薬物コンジュゲートを、対象へ静脈内投与することによって、対象におけるNaPi2b発現腫瘍を処置する方法を提供する。例えば、用量は、約11.5 mg/m^2～約12.5 mg/m^2、約19.5 mg/m^2～約20.5 mg/m^2、約24.5 mg/m^2～約25.5 mg/m^2、約29.5 mg/m^2～約31.5 mg/m^2、約32.5 mg/m^2～約33.5 mg/m^2、約35.5 mg/m^2～約36.5 mg/m^2、約39.5 mg/m^2～約41.5 mg/m^2、約42.5 mg/m^2～約43.5 mg/m^2、または約43 mg/m^2～約45 mg/m^{2}である。好ましくは、用量は、約30 mg/m^{2}または約33 mg/m^{2}または約36 mg/m^{2}または約40 mg/m^{2}または約43 mg/m^{2}である。
【００１１】
好ましくは、用量は、約10 mg/m^2、約15 mg/m^2、約20 mg/m^2、約25 mg/m^2、約30 mg/m^2、約33 mg/m^2、約36 mg/m^2、約40 mg/m^2、約43 mg/m^2、約43 mg/m^2、約44 mg/m^2、約45 mg/m^{2}であるか、または用量は、約10 mg/m^2、約15 mg/m^2、約20 mg/m^2、約25 mg/m^2、約30 mg/m^2、約33 mg/m^2、約36 mg/m^2、約40 mg/m^{2}であるか、または用量は、約10 mg/m^2、約15 mg/m^2、約20 mg/m^2、約25 mg/m^2、約30 mg/m^2、約33 mg/m^2、約36 mg/m^{2}であるか、または用量は、約10 mg/m^2、約15 mg/m^2、約20 mg/m^2、約25 mg/m^2、もしくは約30 mg/m^2、約33 mg/m^{2}であるか、または用量は、約10 mg/m^2、約15 mg/m^2、約20 mg/m^2、約25 mg/m^2、もしくは約30 mg/m^{2}であるか、または用量は、約10 mg m^2、約15 mg/m^2、約20 mg/m^2、もしくは約25 mg/m^{2}であり、これらは4週間毎に1回静脈内注入される。
【００１２】
NaPi2b抗体は、アミノ酸配列GYTFTGYNIH (SEQ ID NO: 5)を有するCDRH1；アミノ酸配列AIYPGNGDTSYKQKFRG (SEQ ID NO: 6)
を有するCDRH2；アミノ酸配列GETARATFAY (SEQ ID NO: 7)を有するCDRH3；アミノ酸配列SASQDIGNFLN (SEQ ID NO: 8)を有するCDRL1；アミノ酸配列YTSSLYS (SEQ ID NO: 9)を有するCDRL2；およびアミノ酸配列QQYSKLPLT (SEQ ID NO: 10)を有するCDRL3を含有する。
【００１３】
ポリマー-薬物コンジュゲートは式A：



を含有し、
式中、
ポリマーは、約5 kDa～約10 kDaの範囲の分子量を有するポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシメチル-ホルマール) (PHF)を含み；
mは20～75の整数であり、
m_1は約5～約35の整数であり、
m_2は約3～約10の整数であり、
m_{3a}は0～約4の整数であり、
m_{3b}は1～約5の整数であり、
m、m_1、m_2、m_{3a}、およびm_{3b}の合計は約40～約75の範囲であり、かつ
m_5は約2～約5の整数である。

【００１４】
対象はヒト対象である。いくつかの局面において、対象は、対象から得られた試験細胞集団において行われるIHC解析によって検出される場合、NaPi2b発現を有すると同定される。他の局面において、対象は、対象から得られたサンプル中のRNA発現または遺伝子シグネチャーによって検出される場合、NaPi2b発現を有すると同定される。

【００１５】
いくつかの局面において、NaPi2b発現腫瘍は、卵巣がん、非小細胞肺がん(NSCLC)、甲状腺乳頭がん、子宮内膜がん、胆管がん、乳頭状腎細胞がん、腎明細胞がん、乳がん、腎臓がん、子宮頸がん、または唾液腺管がんである。

【００１６】
さらに別の局面において、対象は、上皮性卵巣がん、卵管がん、原発性腹膜がん、白金耐性卵巣がん、非扁平上皮NSCLCがん、進行性、放射性ヨウ素不応性、局所領域的再発性、または転移性の疾患　甲状腺乳頭がん、または上皮性子宮内膜がんを有する。

【００１７】
さらに別の局面において、上皮性卵巣がんを有する対象は、高悪性度卵巣がん、低悪性度漿液性卵巣がん、または明細胞卵巣がんとしてサブタイプに分類される。

【００１８】
さらに別の局面において、卵巣がんを有する対象は、例えば、ペグ化リポソームドキソルビシン、パクリタキセル トポテカン ゲムシタビン、PARP阻害物質などを用いる毎週処置のような、事前の単剤化学療法を受けたことがある。

【００１９】
さらに別の局面において、卵巣がんを有する対象は、例えば、化学療法組み合わせ、例えば、カルボプラチン＋パクリタキセル、ペグ化リポソームドキソルビシン、パクリタキセル、ドセタキセル、トポテカン、ゲムシタビン、PARP阻害物質などを用いる毎週処置を含むがこれらに限定されない、3ライン以下の前治療（no more than 3 lines of prior l

ines of therapy）を受けたことがある。さらなる局面において、NSCLCがんを有する対象は、腺がんとしてサブタイプに分類される。

【００２０】

別の局面において、対象は、NSCLCを有し、かつ、例えば、白金ベースの化学療法(シスプラチンまたはカルボプラチン)とPD-1モノクローナル抗体またはPD-L1モノクローナル抗体とを用いるような、前処置を受けたことがある。別の局面において、対象は、NSCLCを有し、かつ、カルボプラチン/パクリタキセル、アブラキサンnab-パクリタキセル、ドセタキセル、プレメトレキセド（premetrexed）、ゲムシタビン、またはドセタキセルおよびラムシルマブの組み合わせを用いる前処置を受けたことがある。

【００２１】

別の局面において、対象はNSCLCを有し、かつ、対象は、細胞傷害剤を用いる追加の前処置を受けたことがなく、かつ免疫療法も受けたことがない。別の局面において、NSCLCを有する対象は、承認された療法が存在する公知の発がん性変異(例えば、ALK転座、EGFR変異)と共に不耐性または疾患進行を記録に残している。

【００２２】

さらなる局面において、NSCLCがんを有する対象は、式Aのポリマー-薬物コンジュゲートとPD-1モノクローナル抗体またはPD-L1モノクローナル抗体、例えば、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、またはアベルマブとを用いて処置される。

【００２３】

別の局面において、対象は、事前のキナーゼ阻害物質療法に対して抵抗性または不耐性を有する甲状腺乳頭がんを有するか、または低悪性度のホルモン受容体陽性類内膜腺がんに対する前処置を受けたことがある。

【００２４】

別の局面において、子宮内膜がんは、間質腫瘍でも、がん肉腫でもない。

【００２５】

別の局面において、対象は、子宮内膜がんを有し、かつカルボプラチン/パクリタキセルまたは同様のレジメンによる前処置を受けたことがある。

【００２６】

別の局面において、対象は、主に乳頭状の増殖パターンを有する、乳頭状腎細胞がんまたは腎明細胞がんを有する。一局面において、対象は、標準的な全身療法後に唾液腺管がんが進行しているという組織学的診断を有する。

【００２７】

さらに別の局面において、対象は、標準的な最先端の化学療法剤を含む、化学療法に不応性である。

【００２８】

さらなる局面において、対象は、PARP阻害物質、例えば、オラパリブ、ニラパリブ、ルカパリブ、タラゾパリブなど；PD1/PDL-1阻害物質、例えば、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブなど；化学療法、例えば、例えば、カルボプラチン、シスプラチン、オキサリプラチン、ドキシル、シクロホスファミド、ゲムシタビン、トポテカン、プレメトレキセ（premetrexe）など；VEGF阻害物質、例えば、ベバシズマブ、ラムシルマブなど；チロシンキナーゼ阻害物質、例えば、ゲフィチニブ、アファチニブ、エルロチニブ、ダコミチニブ、オシメルチニブ、パゾパニブなど；ALK阻害物質、例えば、アレクチニブ、クリゾチニブ、セルチニブ（certinib）、ブリガチニブなど；またはBRAF阻害物質、例えば、ダブラフェニブ、トラメチニブなどと組み合わせて、式Aのポリマー-薬物コンジュゲートを用いて処置される。

【００２９】

別の局面において、対象は、ペンブロリズマブ、カルボプラチン、ドキシル、ベバシズマブ、またはPARP阻害物質と組み合わせて、式Aのポリマー-薬物コンジュゲートを用いて処置される。特に定義されない限り、本明細書において用いられる全ての技術的および科学的用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を

有する。本明細書において、文脈上特に明記されていない限り、単数形は複数形も含む。本明細書において記載されるものと類似または同等の方法および材料を本発明の実践または試験において用いることができるが、適切な方法および材料を以下に記載する。矛盾する場合、定義を含めて、本明細書が優先する。さらに、材料、方法、および例は、単なる例示であり、限定することを意図していない。

【００３０】

本発明の他の特徴および利点は以下の詳細な説明および特許請求の範囲から明らかとなる。

【図面の簡単な説明】

【００３１】

【図１】DL6、21日サイクルでの全ての患者(n = 19)および28日サイクルにおいて投薬された4人の患者(n = 4)についての研究における時間についての詳細を要約するスイマープロットである。

【図２】現在まで少なくとも1つのスキャンを有した、21日処置サイクルでのDL1～DL5における患者についてのRECIST基準による最良効果を示す「ウォーターフォールプロット」である。

【図３】21日処置サイクルにおける患者(n=11)についての最良総合効果を示す。図3は、21日処置サイクルにおける患者(n=11)についての最良総合効果を示す。

【図４】21日サイクルおよび28日サイクルにおいて投薬され、かつ現在まで少なくとも1つのスキャンを有した患者についてのRECIST基準による最良効果を示す「ウォーターフォールプロット」である。

【図５】DL6、21日サイクルでの患者(n=20)ならびに28日サイクルにおいて投薬されたDL4AおよびDL 5A患者(n=16)についての研究における時間についての詳細を要約する「スイマープロット」である。

【図６】34種類の患者腫瘍サンプルからのIHCによるNaPi2bタンパク質発現から得られたHスコアを示す。y軸はNaPi2b Hスコアを示し、x軸は腫瘍タイプを示す。

【図７】DL6、21日サイクルでの患者(n=20)ならびに28日サイクルにおいて投薬されたDL4AおよびDL 5A患者(n=17)についての研究における時間についての詳細を要約する「スイマープロット」である。

【図８】7用量レベル(2～40 mg/m^2)、21日サイクル、および3用量レベル(20～36 mg/m^2)、28日サイクルにわたる患者についての研究における時間についての詳細を要約する「スイマープロット」である。

【発明を実施するための形態】

【００３２】

詳細な説明

本開示は、SLC34A2の細胞外領域へ特異的に結合する、NaPi2bに標的指向されたポリマー抗体-薬物コンジュゲートを投与することによって、NaPi2b発現がんを処置する方法を提供する。具体的には、本発明は、NaPi2b発現がんの処置におけるXMT-1536についての投与レジメンを提供する。XMT-1536は、ポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシメチル-ホルマール)(PHF)足場を介してNaPi2bモノクローナル抗体(XMT-1535)のシステイン部分へコンジュゲートされた分子約10～15個のオーリスタチンF-ヒドロキシプロピルアミド(AF HPA)から構成されている。

【００３３】

NaPi2bを発現する卵巣がん、NSCLC、甲状腺乳頭がん、子宮内膜がん、乳頭状腎細胞がん、または唾液腺管がんを有する患者に、用量漸増研究において3週間毎にXMT-1536を静脈内投与した。病勢コントロール率は、RECIST、バージョン1.1により、少なくとも12 mg/m^2 XMT-1536を用いて処置された患者について67%であった。XMT-1536は、投与された最大用量(40 mg/m^2)で十分に許容された。従って、本発明は、約10～約45 mg/m^{2}の注入用量を対象、即ち、ヒトへ投与することによってNaPi2b発現腫瘍を処置する方法を特徴とする。腫瘍は、卵巣がん、非小細胞肺がん(NSCLC)、甲状腺乳頭がん、子宮内膜がん、胆管が

ん、乳頭状腎細胞がん、腎明細胞がん、乳がん、腎臓がん、子宮頸がん、または唾液腺管がんを含む。腫瘍は、原発腫瘍または転移性腫瘍である。

【００３４】

NaPi2bを発現する卵巣がん、NSCLC、甲状腺乳頭がん、子宮内膜がん、乳頭状腎細胞がん、または唾液腺管がんを有する患者に、約20～約45 mg/m^2、即ち、約20 mg/m^2、約25 mg/m^2、約30 mg/m^2、約33 mg/m^2、約36 mg/m^2、約40 mg/m^2、約43 mg/m^2、約44 mg/m^2、または約45 mg/m^2の注入用量で用量漸増研究において4週間毎にXMT-1536を静脈内投与した。対象は、がんに対する前処置を受けたことがあってもまたは受けたことがなくてもよい。例えば、対象は、白金ベースの化学療法、PD-1もしくはPD-L1のレジメン、またはパクリタキセルを受けたことがある。

【００３５】

いくつかの局面において、対象は、NaPi2b発現を有すると同定された。NaPi2b発現は、当技術分野において公知の方法によって、例えば、免疫組織化学(IHC)解析、蛍光インサイチューハイブリダイゼーション(FISH)アッセイ、またはRNA発現解析によって、検出される。

【００３６】

NaPi2b抗体

本開示の方法に適したNaPi2b抗体は、SLC34A2の細胞外領域へ特異的に結合する。本開示は、ナトリウム依存性リン酸輸送タンパク質2Bとしても公知のNaPi2bを特異的に認識する、NaPi2bに標的指向されたモノクローナル抗体をさらに提供する。本明細書に開示されるコンジュゲートにおいて使用されるNaPi2b抗体は、NaPi2bの少なくとも1つの生物学的活性を調節、例えば、遮断、阻害、低減、拮抗、中和、またはそうでなければ干渉することが可能でありかつそれに有用である。本明細書に開示される抗体はまた、可溶性NaPi2bに結合する抗体を含む。NaPi2b抗体は、ヒトNaPi2bの細胞外ドメイン(ECD)上のエピトープへ特異的に結合する。これらの抗体は、「NaPi2b」抗体と本明細書において集合的に呼ばれる。

【００３７】

本明細書に提供されるNaPi2b抗体-薬物コンジュゲートは、≦1μM、例えば≦100 nM、好ましくは≦10 nM、より好ましくは≦1 nMの平衡解離定数(K_dまたはK_D)でNaPi2bエピトープへ結合する抗体を含む。例えば、本明細書に開示される抗体-薬物コンジュゲートにおいて使用されるNaPi2b抗体は、およそ≦1 nM～約1 pMの範囲内のK_dを示す。

【００３８】

本明細書に提供されるNaPi2b抗体-薬物コンジュゲートは、NaPi2bの機能活性を調節、遮断、阻害、低減、拮抗、中和、またはそうでなければ干渉するのに役立つ抗体を含むことができる。NaPi2bの機能活性は、例えば、経細胞無機リン酸(Pi)吸収への加担、それによる体内のリン酸ホメオスタシスの維持への寄与を含む。例えば、NaPi2b抗体は、経細胞無機リン酸吸収を部分的にまたは完全に調節、遮断、阻害、低減、拮抗、中和、またはそうでなければ干渉することにより、NaPi2b機能活性を完全にまたは部分的に阻害する。経細胞無機リン酸吸収活性は、非限定的に、本明細書に開示される抗NaPi2b抗体の存在下および非存在下での経細胞無機リン酸吸収のレベルの検出を含む、経細胞無機リン酸吸収活性を検出するための任意の技術分野認識方法を用いて、評価される。

【００３９】

NaPi2b抗体は、NaPi2b抗体の存在下でのNaPi2b機能活性のレベルが、本明細書に記載されるNaPi2b抗体との結合の非存在下でのNaPi2b機能活性のレベルと比べ、少なくとも95%、例えば、96%、97%、98%、99%、または100%減少される場合に、NaPi2b機能活性を完全に調節、遮断、阻害、低減、拮抗、中和、またはそうでなければ干渉すると考えられる。NaPi2b抗体は、NaPi2b抗体の存在下でのNaPi2b活性のレベルが、本明細書に記載されるNaPi2b抗体との結合の非存在下でのNaPi2b活性のレベルと比べ、95%未満、例えば、10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、75%、80%、85%、または90%減少される場合に、NaPi2b機能活性を部分的に調節、遮断、阻害、低減、拮抗、中和、またはそうでなければ干渉すると

考えられる。

【００４０】

本明細書に開示される例示的な抗体としてはXMT-1535抗体が挙げられる。これらの抗体は、ヒトNaPi2bに対する特異性を示し、NaPi2b活性を阻害することが示された。

【００４１】

NaPi2bヒトまたはヒト化モノクローナル抗体、XMT-1535は、以下に示したアミノ酸配列および対応する核酸配列に示されるように、重鎖(HC)、重鎖可変領域(VH)、軽鎖(LC)、および軽鎖可変領域(VL)を含む。各抗体に関する可変重鎖領域および可変軽鎖領域には、以下のアミノ酸配列において影を付けている。重鎖および軽鎖の相補性決定領域(CDR)には、以下に示したアミノ酸配列において下線を付けている。XMT-1535抗体に関する相補性決定領域(CDR)を包含するアミノ酸は、E.A. Kabatらによって規定される通りであり（Kabat, E.A., et al., Sequences of Protein of immunological interest, Fifth Edition, US Department of Health and Human Services, US Government Printing Office (1991)を参照されたい）、米国特許第8,603,474号に開示されている。

【００４２】

>XMT-1535重鎖アミノ酸配列(重鎖可変領域(SEQ ID NO: 3)(斜体) + IgG1重鎖定常領域(SEQ ID NO: 11))

QVQLVQSGAEVVKPGASVKMSCKASGYTFTGYNIHWVKQAPGQGLEWIGAIYPGNGDTSYKQKFRG

*RATLTADTSTSTVYMELSSLRSEDSAVYYCARGETARATFAYWGQGTLVTVSSG*ASTKGPSVFPLA

PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT

QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC

VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA

LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT

TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* (SEQ ID

NO: 1)

CDRH1: GYTFTGYNIH (SEQ ID NO: 5)

CDRH2: AIYPGNGDTSYKQKFRG (SEQ ID NO: 6)

CDRH3: GETARATFAY (SEQ ID NO: 7)

【００４３】

>XMT-1535重鎖可変領域核酸配列

CAAGTTCAGCTGGTTCAGTCTGGCGCCGAGGTTGTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGATGAGCTGC

AAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCGGCTACAACATCCACTGGGTCAAGCAGGCCCCTGGACAGGGA

CTCGAATGGATCGGAGCCATCTATCCCGGCAACGGCGACACCAGCTACAAGCAGAAGTTCCGGGGC

AGAGCCACACTGACCGCCGATACAAGCACCAGCACCGTGTACATGGAACTGAGCAGCCTGAGAAGC

GAGGACAGCGCCGTGTACTATTGCGCCAGAGGCGAAACAGCCAGAGCCACCTTTGCCTATTGGGGC

CAGGGAACCCTGGTCACCGTTAGCTCT (SEQ ID NO: 13)

【００４４】

>XMT-1535軽鎖アミノ酸配列(軽鎖可変領域(SEQ ID NO: 4)(斜体) + 軽鎖定常領域(SEQ ID NO: 12))

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDIGNFLNWYQQKPGKTVKVLIYYTSSLYSGVPSRFSGSG

*SGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYSKLPLTFGQGTKLELKR*RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS

VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT

HQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 2)

CDRL1: SASQDIGNFLN (SEQ ID NO: 8)

CDRL2: YTSSLYS (SEQ ID NO: 9)

CDRL3: QQYSKLPLT (SEQ ID NO: 10)

【００４５】

>XMT-1535軽鎖可変領域核酸配列

GATATTCAGATGACACAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGAGACAGAGTGACCATCACC

TGTAGCGCCAGCCAGGATATCGGCAACTTCCTGAACTGGTATCAGCAGAAACCCGGCAAGACCGTG

AAGGTGCTGATCTACTACACCTCCAGCCTGTACAGCGGCGTGCCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGC

TCTGGCACCGACTACACCCTGACCATATCTAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGC

CAGCAGTACAGCAAGCTGCCCCTGACATTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAACTGAAG (SEQ ID

NO: 14)

【００４６】

また、本明細書に記載される抗体と同じエピトープに結合するかまたは同じエピトープへの結合と交差競合する抗体も、本開示に含まれる。例えば、本明細書に開示される抗体は、NaPi2bへ特異的に結合し、ここで該抗体は、ヒトNaPi2b（例えば、GenBankアクセッション番号095436.3）上の1つまたは複数のアミノ酸残基を含むエピトープへ結合する。

【００４７】

本明細書に開示される抗体は、アミノ酸配列：

1 MAPWPELGDA QPNPDKYLEG AAGQQPTAPD KSKETNKTDN TEAPVTKIEL

51 LPSYSTATLI DEPTEVDDPW NLPTLQDSGI KWSERDTKGK ILCFFQGIGR

101 LILLLGFLYF FVCSLDILSS AFQLVGGKMA GQFFSNSSIM SNPLLGLVIG

151 VLVTVLVQSS STSTSIVVSM VSSSLLTVRA AIPIIMGANI GTSITNTIVA

201 LMQVGDRSEF RRAFAGATVH DFFNWLSVLV LLPVEVATHY LEIITQLIVE

251 SFHFKNGEDA PDLLKVITKP FTKLIVQLDK KVISQIAMND EKAKNKSLVK

301 IWCKTFTNKT QINVTVPSTA NCTSPSLCWT DGIQNWTMKN VTYKENIAKC

351 QHIFVNFHLP DLAVGTILLI LSLLVLCGCL IMIVKILGSV LKGQVATVIK

401 KTINTDFPFP FAWLTGYLAI LVGAGMTFIV QSSSVFTSAL TPLIGIGVIT

451 IERAYPLTLG SNIGTTTTAI LAALASPGNA LRSSLQIALC HFFFNISGIL

501 LWYPIPFTRL PIRMAKGLGN ISAKYRWFAV FYLIIFFFLI PLTVFGLSLA

551 GWRVLVGVGV PVVFIIILVL CLRLLQSRCP RVLPKKLQNW NFLPLWMRSL

601 KPWDAVVSKF TGCFQMRCCC CCRVCCRACC LLCDCPKCCR CSKCCEDLEE

651 AQEGQDVPVK APETFDNITI SREAQGEVPA SDSKTECTAL (SEQ ID NO: 15)

を含む完全長ヒトNaPi2b上のエピトープへ特異的に結合する。

【００４８】

本明細書に開示される抗体は、ヒトNaPi2bの細胞外ドメイン(ECD)上のエピトープへ特異的に結合する。

【００４９】

当業者は、モノクローナル抗体が、本明細書に開示されるモノクローナル抗体が、天然の結合パートナーまたはNaPi2bと会合することがわかっている他の分子へ結合するのを妨害するかどうかを解明することによって、過度の実験を伴わずに、モノクローナル抗体が、本明細書に開示されるモノクローナル抗体（例えば、XMT-1535、10H1.11.4B）と同じ特異性を有するかどうかを判定することが可能であることを認識するであろう。本明細書に開示されるモノクローナル抗体による結合の減少により示されるように、試験されるモノクローナル抗体が、本明細書に開示されるモノクローナル抗体と競合するならば、これら2つのモノクローナル抗体は、同じエピトープまたは密接に関連したエピトープに結合する。

【００５０】

本明細書に開示されるモノクローナル抗体の特異性をあるモノクローナル抗体が有するかどうかを判定するための代替方法は、本明細書に開示されるモノクローナル抗体を可溶性NaPi2b(両者は通常は反応性である)とプレインキュベートし、次に、試験されるモノクローナル抗体を加えて、試験されるモノクローナル抗体のNaPi2bに結合する能力が阻害されるかどうかを判定することである。試験されるモノクローナル抗体が阻害されるならば、おそらくそれは、本明細書に開示されるモノクローナル抗体と同じまたは機能的に同等のエピトープ特異性を有する。

【００５１】

本明細書に開示されるモノクローナル抗体のスクリーニングは、例えば、NaPi2b媒介活性を測定し、試験モノクローナル抗体がNaPi2b活性を調節、遮断、阻害、低減、拮抗、中和、またはそうでなければ干渉することができるかどうかを判定することによっても実行することができる。

【００５２】

本明細書に開示される抗体は、SEQ ID NO: 3からなる群より選択される配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、またはそれ以上同一であるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、およびSEQ ID NO: 4からなる群より選択される配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、またはそれ以上同一であるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含有する。

【００５３】

いくつかの態様において、本明細書に開示される抗体は、SEQ ID NO: 1のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、またはそれ以上同一である重鎖アミノ酸配列、およびSEQ ID NO: 2のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、またはそれ以上同一である軽鎖アミノ酸配列を含有する。

【００５４】

本明細書に開示される抗体は、SEQ ID NO: 3からなる群より選択される配列と少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、またはそれ以上同一であるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、およびSEQ ID NO: 4からなる群より選択される配列と少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、またはそれ以上同一であるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含有する。

【００５５】

いくつかの態様において、本明細書に開示される抗体は、SEQ ID NO: 1のアミノ酸配列

と少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、またはそれ以上同一である重鎖アミノ酸配列、およびSEQ ID NO: 2のアミノ酸配列と少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、またはそれ以上同一である軽鎖アミノ酸配列を含有する。

【００５６】

いくつかの態様において、本明細書に開示される抗体は、SEQ ID NO: 3の重鎖可変領域アミノ酸配列、およびSEQ ID NO: 4の軽鎖可変領域アミノ酸配列を含有する。

【００５７】

いくつかの態様において、本明細書に開示される抗体は、SEQ ID NO: 1の重鎖アミノ酸配列、およびSEQ ID NO: 2の軽鎖アミノ酸配列を含有する。

【００５８】

いくつかの態様において、本明細書に開示される抗体は、SEQ ID NO: 5のCDRH1アミノ酸配列、SEQ ID NO: 6のCDRH2アミノ酸配列、SEQ ID NO: 7のCDRH3アミノ酸配列、SEQ ID NO: 8のCDRL1アミノ酸配列、SEQ ID NO: 9のCDRL2アミノ酸配列、およびSEQ ID NO: 10のCDRL3アミノ酸配列を含有する。

【００５９】

いくつかの態様において、本明細書に開示される抗体は、アミノ酸配列GYTFTGYNIH (SEQ ID NO: 5)と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、またはそれ以上同一であるアミノ酸配列；アミノ酸配列
AIYPGNGDTSYKQKFRG (SEQ ID NO: 6)
と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、またはそれ以上同一であるアミノ酸配列を含有するCDRH2；アミノ酸配列GETARATFAY (SEQ ID NO: 7)と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、またはそれ以上同一であるアミノ酸配列を含有するCDRH3；アミノ酸配列SASQDIGNFLN (SEQ ID NO: 8)と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、またはそれ以上同一であるアミノ酸配列を含有するCDRL1；アミノ酸配列YTSSLYS (SEQ ID NO: 9)と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、またはそれ以上同一であるアミノ酸配列を含有するCDRL2；およびアミノ酸配列QQYSKLPLT (SEQ ID NO: 10)と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、またはそれ以上同一であるアミノ酸配列を含有するCDRL3を含有する。

【００６０】

いくつかの態様において、本明細書に開示される抗体は、アミノ酸配列GYTFTGYNIH (SEQ ID NO: 5)と少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、またはそれ以上同一であるアミノ酸配列；アミノ酸配列
AIYPGNGDTSYKQKFRG (SEQ ID NO: 6)
と少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、またはそれ

以上同一であるアミノ酸配列を含有するCDRH2；アミノ酸配列GETARATFAY (SEQ ID NO: 7)と少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、またはそれ以上同一であるアミノ酸配列を含有するCDRH3；アミノ酸配列SASQDIGNFLN (SEQ ID NO: 8)と85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、またはそれ以上同一であるアミノ酸配列を含有するCDRL1；アミノ酸配列YTSSLYS (SEQ ID NO: 9)と少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、またはそれ以上同一であるアミノ酸配列を含有するCDRL2；およびアミノ酸配列QQYSKLPLT (SEQ ID NO: 10)と少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、またはそれ以上同一であるアミノ酸配列を含有するCDRL3を含有する。

【００６１】

ある態様において、本明細書に開示される抗体は、可変ドメイン配列中に1つまたは複数の保存的アミノ酸置換、例えば、可変ドメイン配列中に1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15個、またはそれ以上の保存的置換を含む。いくつかの態様において、これらの保存的アミノ酸置換は、CDR領域中に存在し、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15個、またはそれ以上の保存的置換が、全てのCDRにわたって累積的に作られ、いくつかの特定の態様において、最大で1、2、3、または4個の保存的アミノ酸置換が、各CDR配列、例えば、SEQ ID NO: 5～10中に存在し得る。

【００６２】

当業者は、天然の結合パートナーまたはNaPi2bと会合することがわかっている他の分子へモノクローナル抗体XMT-1535が結合するのをモノクローナル抗体が妨害するかどうかを解明することによって、過度の実験を伴わずに、モノクローナル抗体がモノクローナル抗体XMT-1535と同じ特異性を有するかどうかを判定することが可能であることを認識するであろう。本明細書に開示されるモノクローナル抗体による結合の減少により示されるように、試験されるモノクローナル抗体が、本明細書に開示されるモノクローナル抗体と競合するならば、これら2つのモノクローナル抗体は、同じエピトープまたは密接に関連したエピトープに結合する。

【００６３】

本明細書に開示されるモノクローナル抗体の特異性をあるモノクローナル抗体が有するかどうかを判定するための代替方法は、本明細書に開示されるモノクローナル抗体を可溶性NaPi2b(両者は通常は反応性である)とプレインキュベートし、次に、試験されるモノクローナル抗体を加えて、試験されるモノクローナル抗体のNaPi2bに結合する能力が阻害されるかどうかを判定することである。試験されるモノクローナル抗体が阻害されるならば、おそらくそれは、本明細書に開示されるモノクローナル抗体と同じまたは機能的に同等のエピトープ特異性を有する。

【００６４】

本明細書に開示されるモノクローナル抗体のスクリーニングは、例えば、NaPi2b媒介活性を測定し、試験モノクローナル抗体がNaPi2b活性を調節、遮断、阻害、低減、拮抗、中和、またはそうでなければ干渉することができるかどうかを判定することによっても実行することができる。

【００６５】

本明細書に開示される方法における使用に適したNaPi2b抗体は、周知の技術、例えば、WO 2009/097128、WO 2017/160754、およびUS 16/136,706によって作製および精製され得、これらの各々は参照によりその全体が本明細書に組み入れられる。

【００６６】

NaPi2bに標的指向されたポリマー抗体薬物コンジュゲート

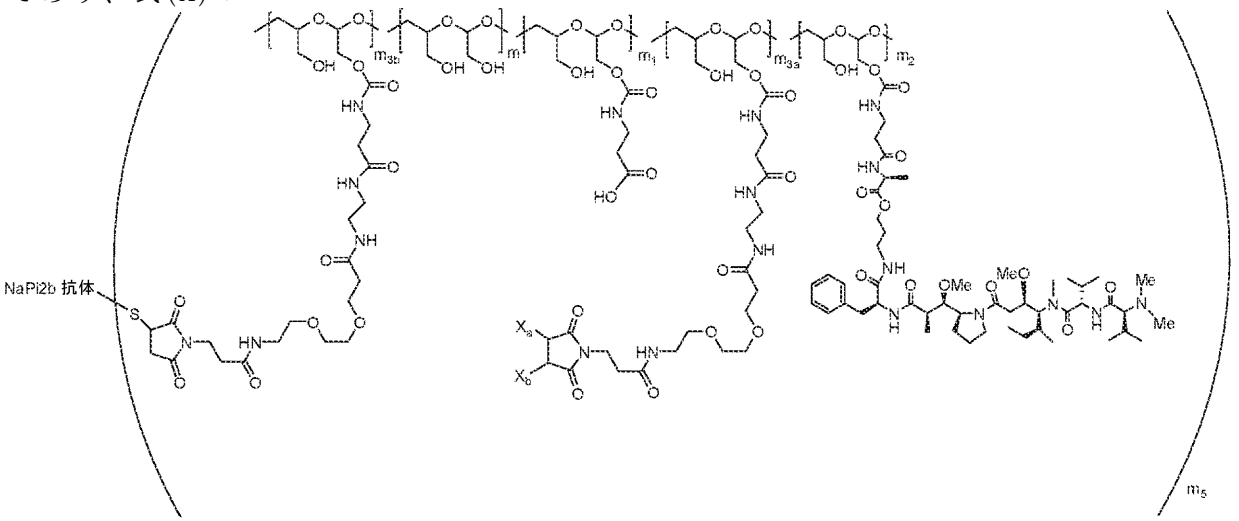
本開示はまた、ポリマー足場を介して、毒素（例えば、細菌、真菌、植物、もしくは動物起源の酵素活性毒素、またはそれらの断片）などの細胞傷害剤へコンジュゲートされた抗体を含むイムノコンジュゲートを伴う療法に関連する。

【００６７】

本明細書に記載されるコンジュゲートは、約5 kDa～約10 kDaの範囲の分子量を有するポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシメチル-ホルマール)(PHF)を独立して含む1つまたは複数のAF-HPA保有ポリマー足場へ連結されたNaPi2b抗体を含む。AF-HPA保有ポリマー足場は、NaPi2bシステイン残基を介して、NaPi2bに標的指向された抗体へコンジュゲートされる。

【００６８】

具体的には、NaPi2bに標的指向されたポリマー抗体-薬物コンジュゲートは、XMT-1536であり、式(A)：



式A

を有し、

式中、

ポリマーは、約5 kDa～約10 kDaの範囲の分子量を有するポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシメチル-ホルマール）(PHF)を含み；

mは20～75の整数であり、

m_1は約5～約35の整数であり、

m_2は約3～約10の整数であり、

m_{3a}は0～約4の整数であり、

m_{3b}は1～約5の整数であり、

m、m_1、m_2、m_{3a}、およびm_{3b}の合計は約40～約75の範囲であり、

m_5は約2～約5の整数であり、かつ

NaPi2bは、本明細書に記載される完全ヒトまたはヒト化NaPi2b抗体XMT1535である。

【００６９】

いくつかの態様において、mは約30～約75の整数である。

【００７０】

いくつかの態様において、mは約30～約40の整数である。

【００７１】

いくつかの態様において、m_1は約10～約20の整数である。

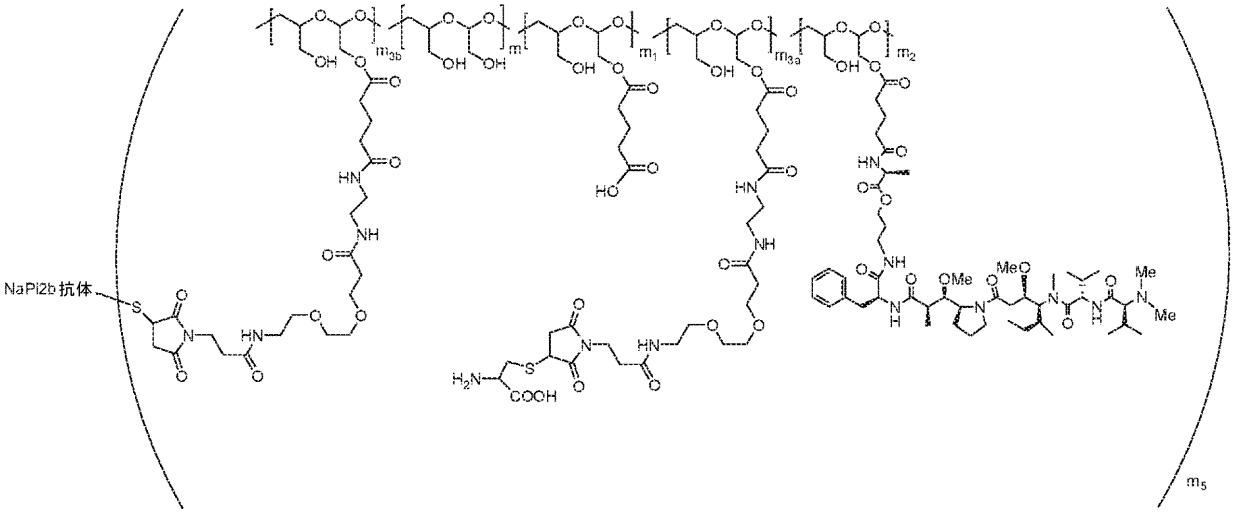
【００７２】

いくつかの態様において、m_1は約10～約12の整数である。

【００７３】

いくつかの態様において、m_2は約3～約5の整数である。

【００７４】
いくつかの態様において、m_{3a}は0～約1の整数である。
【００７５】
いくつかの態様において、m_{3b}は2～約4の整数である。
【００７６】
いくつかの態様において、m_5は約2～約4の整数である。
【００７７】
いくつかの態様において、m_5は約3～約4の整数である。
【００７８】
いくつかの態様において、NaPi2bに標的指向されたポリマー抗体-薬物コンジュゲートは、分子10～15個のAF-HPAを含む。
【００７９】
いくつかの態様において、PHFは、約6 kDa～約8 kDaの範囲の分子量を有する。
【００８０】
いくつかの態様において、PHFは、約6 kDa～約7 kDaの範囲の分子量を有する。
【００８１】
ある態様において、NaPi2bに標的指向されたポリマー抗体-薬物コンジュゲート式(A)は、式(B)：



(B)

であり、ここで、ポリマーは、約5 kDa～約10 kDaの範囲の分子量を有するPHFであり、
式中、
mは30～約35の整数であり、
m_1は8～約10の整数であり、
m_2は2～約5の整数であり、
m_{3a}は0～約1の整数であり、
m_{3b}は1～約2の整数であり、
m_{3a}およびm_{3b}の合計は1～約4の範囲であり、かつ
PHFおよび抗体間の比率は約3～約5である。
【００８２】
本明細書に開示される方法における使用に適した、NaPi2bに標的指向されたポリマー抗体-薬物コンジュゲート(即ち、XMT-1536)は、周知の技術、例えば、WO 2009/097128、WO 2017/160754、PCT/US18/38988、およびUS 16/136,706によって作製および精製され得、これらの各々は参照によりその全体が本明細書に組み入れられる。
【００８３】
投薬量および投与

NaPi2bに標的指向されたポリマー抗体-薬物コンジュゲートを含有する、本明細書に提供されるがん療法は、治療的に有用な効果を発揮するために十分な量で投与される。典型的に、活性作用物質は、処置される患者の望ましくない副作用を生じさせないか、または観察される副作用を最小限にするかもしくは減少させる、量で投与される。NaPi2b発現がんは、例えば、卵巣がん、非小細胞肺がん(NSCLC)、甲状腺乳頭がん、子宮内膜がん、胆管がん、乳頭状腎細胞がん、腎明細胞がん、乳がん、腎臓がん、子宮頸がん、および唾液腺管がんを含む。

【００８４】

対象へ投与される、NaPi2bに標的指向されたポリマー抗体-薬物コンジュゲートを含む、活性作用物質の正確な量を決定することは、当業者のレベルの範囲内にある。例えば、がんおよび固形腫瘍を処置するためのそのような作用物質および方法は、当技術分野において周知である。従って、そのような作用物質の投薬量は、所定の投与経路下でのその作用物質についての標準的な投与レジメンに基づいて選択することができる。

【００８５】

正確な投薬量および処置期間は、処置される組織または腫瘍に依存するものであり、公知の試験プロトコールを使用してまたはインビボもしくはインビトロ試験データからの外挿によって実験的に決定され得、かつ／または、特定の作用物質の公知の投与レジメンから決定され得ることが理解される。濃度および投薬量値はまた、処置される個体の年齢、個体の体重、投与経路および／または疾患の程度もしくは重症度、ならびに考慮するのが熟練した医師のレベルの範囲内にある他の因子で変動し得ることが注意されるべきである。一般に、投薬レジメンは、毒性を制限するように選択される。主治医は、毒性、または骨髄、肝臓もしくは腎臓または他の組織の機能障害に起因して投薬量を下げるためにいつどのように療法を終了、中断、または調節するかをわかっていることが注意されるべきである。逆に、主治医はまた、臨床反応が不十分である場合にレベルを上げるためにいつどのように処置を調節するかをわかっている（毒性副作用を妨げる）。任意の特定の対象について、具体的な投薬レジメンは、個々の要求ならびに製剤を投与するかまたは投与を指導する人の専門的判断に従って経時的に調節されるべきであること、ならびに本明細書に記載される濃度域は、例示的であるに過ぎず、その範囲を限定するようには意図されないことがさらに理解される。

【００８６】

例えば、NaPi2bに標的指向されたポリマー抗体-薬物コンジュゲートは、腫瘍体積を減少させるために治療有効量で投与される。

【００８７】

疾患または状態、例えばがんまたは固形腫瘍の処置のために投与される、NaPi2bに標的指向されたポリマー抗体-薬物コンジュゲートの量は、標準的な臨床技術によって決定することができる。さらに、インビトロアッセイおよび動物モデルが、最適な投薬範囲を同定するのに役立てるために用いられ得る。実験的に決定され得る、正確な投薬量は、投与経路、処置される疾患のタイプ、および疾患の重篤度に依存し得る。

【００８８】

本明細書に提供されるコンジュゲートは静脈内投与される。静脈内投与について、コンジュゲートは、プッシュもしくはボーラスによって、注入によって、またはそれらの組み合わせによって投与することができる。注入時間は、約1分間～3時間、例えば、約1分間～約2時間、もしくは約1分間～約60分間、または少なくとも10分間、少なくとも40分間、もしくは少なくとも60分間であり得る。

【００８９】

投薬の量は約10 mg/m^2～30 mg/m^{2}である。例えば、投薬量は約11.5 mg/m^2～約12.5 mg/m^{2}である。あるいは、投薬量は、約19.5 mg/m^2～約20.5 mg/m^2、約24.5 mg/m^2～約25.5 mg/m^2、約29.5 mg/m^2～約31.5 mg/m^{2}である。いくつかの態様において、投薬量は、約12 mg/m^2、約20 mg/m^2、約25 mg/m^2、または約30 mg/m^{2}である。他の態様において、投薬量は、10 mg/m^2、11 mg/m^2、12 mg/m^2、13 mg/m^2、14 mg/m^2、15 mg/m^2、16 mg/m^2、17 mg/m^2

、18 mg/m^2、19 mg/m^2、20 mg/m^2、21 mg/m^2、22 mg/m^2、23 mg/m^2、24 mg/m^2、25 mg/m^2、26 mg/m^2、27 mg/m^2、28 mg/m^2、29 mg/m^2、または30 mg/m^{2}である。これらの態様において、投薬の量は、4週間毎に1回、即ち、28日サイクルで静脈内投与される。

【００９０】

あるいは、投薬の量は約10 mg/m^2～33 mg/m^{2}である。例えば、投薬量は約11.5 mg/m^2～約12.5 mg/m^{2}である。あるいは、投薬量は、約19.5 mg/m^2～約20.5 mg/m^2、約24.5 mg/m^2～約25.5 mg/m^2、約29.5 mg/m^2～約31.5 mg/m^2、または約32.5 mg/m^2～約33.5 mg/m^{2}である。いくつかの態様において、投薬量は、約12 mg/m^2、約20 mg/m^2、約25 mg/m^2、約30 mg/m^2、または約33 mg/m^{2}である。他の態様において、投薬量は、10 mg/m^2、11 mg/m^2、12 mg/m^2、13 mg/m^2、14 mg/m^2、15 mg/m^2、16 mg/m^2、17 mg/m^2、18 mg/m^2、19 mg/m^2、20 mg/m^2、21 mg/m^2、22 mg/m^2、23 mg/m^2、24 mg/m^2、25 mg/m^2、26 mg/m^2、27 mg/m^2、28 mg/m^2、29 mg/m^2、30 mg/m^2、31 mg/m^2、32 mg/m^2、または33 mg/m^{2}である。これらの態様において、投薬の量は、4週間毎に1回、即ち、28日サイクルで静脈内投与される。

【００９１】

あるいは、投薬の量は約10 mg/m^2～36 mg/m^{2}である。例えば、投薬量は約11.5 mg/m^2～約12.5 mg/m^{2}である。あるいは、投薬量は、約19.5 mg/m^2～約20.5 mg/m^2、約24.5 mg/m^2～約25.5 mg/m^2、約29.5 mg/m^2～約31.5 mg/m^2、約32.5 mg/m^2～約33.5 mg/m2、または約35.5 mg/m^2～約36.5 mg/m^{2}である。いくつかの態様において、投薬量は、約12 mg/m^2、約20 mg/m^2、約25 mg/m^2、約30 mg/m^2、約33 mg/m^2、または約36 mg/m^{2}である。他の態様において、投薬量は、10 mg/m^2、11 mg/m^2、12 mg/m^2、13 mg/m^2、14 mg/m^2、15 mg/m^2、16 mg/m^2、17 mg/m^2、18 mg/m^2、19 mg/m^2、20 mg/m^2、21 mg/m^2、22 mg/m^2、23 mg/m^2、24 mg/m^2、25 mg/m^2、26 mg/m^2、27 mg/m^2、28 mg/m^2、29 mg/m^2、30 mg/m^2、31 mg/m^2、32 mg/m^2、33 mg/m^2、34 mg/m^2、35 mg/m^2、または36 mg/m^{2}である。これらの態様において、投薬の量は、4週間毎に1回、即ち、28日サイクルで静脈内投与される。

【００９２】

あるいは、投薬の量は約10 mg/m^2～40 mg/m^{2}である。例えば、投薬量は約11.5 mg/m^2～約12.5 mg/m^{2}である。あるいは、投薬量は、約19.5 mg/m^2～約20.5 mg/m^2、約24.5 mg/m^2～約25.5 mg/m^2、約29.5 mg/m^2～約31.5 mg/m^2、約32.5 mg/m^2～約33.5 mg/m^2、約35.5 mg/m^2～約36.5 mg/m^2、約39.5 mg/m^2～約41.5 mg/m^{2}である。いくつかの態様において、投薬量は、約12 mg/m^2、約20 mg/m^2、約25 mg/m^2、約30 mg/m^2、約33 mg/m^2、約36 mg/m^2、または約40 mg/m^{2}である。他の態様において、投薬量は、10 mg/m^2、11 mg/m^2、12 mg/m^2、13 mg/m^2、14 mg/m^2、15 mg/m^2、16 mg/m^2、17 mg/m^2、18 mg/m^2、19 mg/m^2、20 mg/m^2、21 mg/m^2、22 mg/m^2、23 mg/m^2、24 mg/m^2、25 mg/m^2、26 mg/m^2、27 mg/m^2、28 mg/m^2、29 mg/m^2、30 mg/m^2、31 mg/m^2、32 mg/m^2、33 mg/m^2、34 mg/m^2、35 mg/m^2、36 mg/m^2、37 mg/m^2、38 mg/m^2、39 mg/m^2、40 mg/m^{2}である。これらの態様において、投薬の量は、4週間毎に1回、即ち、28日サイクルで静脈内投与される。

【００９３】

あるいは、投薬の量は約10 mg/m^2～45 mg/m^{2}である。例えば、投薬量は約11.5 mg/m^2～約12.5 mg/m^{2}である。あるいは、投薬量は、約19.5 mg/m^2～約20.5 mg/m^2、約24.5 mg/m^2～約25.5 mg/m^2、約29.5 mg/m^2～約31.5 mg/m^2、約32.5 mg/m^2～約33.5 mg/m^2、約35.5 mg/m^2～約36.5 mg/m^2、約39.5 mg/m^2～約41.5 mg/m^2、約42.5 mg/m^2～約43.5 mg/m^2、約43 mg/m^2～約45 mg/m^{2}である。いくつかの態様において、投薬量は、約12 mg/m^2、約20 mg/m^2、約25 mg/m^2、約30 mg/m^2、約33 mg/m^2、約36 mg/m^2、約40 mg/m^2、約43 mg/m^2、または約45 mg/m^{2}である。他の態様において、用量は、10 mg/m^2、11 mg/m^2、12 mg/m^2、13 mg/m^2、14 mg/m^2、15 mg/m^2、16 mg/m^2、17 mg/m^2、18 mg/m^2、19 mg/m^2、20 mg/m^2、21 mg/m^2、22 mg/m^2、23 mg/m^2、24 mg/m^2、25 mg/m^2、26 mg/m^2、27 mg/m^2、28 mg/m^2、29 mg/m^2、30 mg/m^2、31 mg/m^2、32 mg/m^2、33 mg/m^2、34 mg/m^2、35 mg/m^2、36 mg/m^2、37 mg/m^2、38 mg/m^2、39 mg/m^2、40 mg/m^2、41 mg/m^2、42 mg/m^2、43 mg/m^2、44 mg/m^2、または45 mg/m^{2}である。これらの態様において、投薬の量は、4週間毎に1回、即ち、28日サイクルで静脈内投与される。

【００９４】
投与の頻度およびタイミング、ならびに投薬の量は、所望の長さの時間の間、活性作用物質の連続かつ／または長期効果を維持するために、投与サイクルにわたって周期的に投与することができる。NaPi2bに標的指向されたポリマー抗体-薬物コンジュゲートの提供される組成物は、毎時、毎日、毎週、毎月、毎年、または1回、投与することができる。投与サイクルの時間の長さは、実験的に決定することができ、処置される疾患、疾患の重症度、特定の患者、および担当医の技能のレベルの範囲内にある他の考慮事項に依存する。本明細書に提供される併用療法を用いる処置の時間の長さは、1週間、2週間、1カ月間、数カ月間、1年間、数年間、またはそれ以上であり得る。

【００９５】
例えば、NaPi2bに標的指向されたポリマー抗体-薬物コンジュゲートの投与頻度は、1日1回、一日おき、週2回、週1回、2週間毎に1回、3週間毎に1回、または4週間毎に1回である。投薬量は、処置過程中、複数の投与サイクルに分割することができる。例えば、NaPi2bに標的指向されたポリマー抗体-薬物コンジュゲートは、約1カ月間、2カ月間、3カ月間、4カ月間、5カ月間、6カ月間、1年間、またはそれ以上の期間にわたって、前記頻度で投与することができる。投与頻度は、サイクルの期間にわたって同じであってもよく、異なっていてもよい。例えば、例示的な投薬頻度は、少なくとも投与サイクルの第1週の間、週2回である。第1週後、頻度は、週2回を継続することができるか、週2回超へ増加することができるか、または週1回以下へ減少することができる。投与される特定の投薬量、処置される疾患または状態、疾患または状態の重症度、対象の年齢、および他の同様の因子に基づいて特定の投薬頻度および投与サイクルを決定することは、当業者のレベルの範囲内にある。

【００９６】
疾患症状が処置中断の非存在下で持続する場合、処置は、さらなる長さの時間の間、継続することができる。処置過程にわたって、疾患の証拠および／または処置関連毒性もしくは副作用がモニタリングされ得る。

【００９７】
NaPi2bに標的指向されたポリマー抗体-薬物コンジュゲートの投与サイクルは、作用物質への曝露からの休止期間を提供するために、処置中断の期間を加えるように調整することができる。処置の中断についての時間の長さは、既定の時間であってもよいか、または、患者がどのように反応しているかに依存してもしくは観察された副作用に依存して実験的に決定してもよい。例えば、処置は、1週間、2週間、3週間、1カ月間、または数カ月間中断され得る。一般に、処置中断の期間は、患者についての投与レジメンのサイクルに組み込まれる。

【００９８】
例示的な投与レジメンは、21日間または28日間の処置サイクルまたは投与サイクルである。好ましくは、投与レジメンは、28日間である処置サイクルまたは投与サイクルである。本明細書に開示される、NaPi2bに標的指向されたポリマー抗体-薬物コンジュゲートは、1日目に投与され、続いて20日間投与されないか、または1日目に投与され、続いて27日間投与されない。正確な投与サイクルおよび投薬スケジュールを決定することは、当業者のレベルの範囲内にある。

【００９９】
上述したように、投与サイクルは、任意の所望の長さの時間の間のものであり得る。従って、21日投与サイクルまたは28日投与サイクルは、任意の長さの時間の間、繰り返され得る。例えば、21日投与サイクルまたは28日投与サイクルは、2カ月間、3カ月間、4カ月間、5カ月間、6カ月間、7カ月間、8カ月間、9カ月間、10カ月間、11カ月間、12カ月間、1.5年間、2年間、2.5年間、3年間、またはそれ以上繰り返され得る。処置される患者および疾患に特有の個人的な考慮事項に依存して患者の要求を満たす投与サイクルおよび投与レジメンを採用することは、担当医の技能のレベルの範囲内にある。

【０１００】

NaPi2b発現の測定

様々な局面において、本発明は、患者から得られた腫瘍サンプル中におけるNaPi2b発現の状態を測定することによって、NaPi2bに標的指向された療法に適しているがん患者を同定するかまたは処置レジメンをモニタリングするための方法を提供する。

【０１０１】

いくつかの態様において、NaPi2b診断試験は、NaPi2bに標的指向されたポリマー薬物コンジュゲートを用いる処置のための対象を同定するために使用され得る。

【０１０２】

サンプルは、がんを有する対象に由来する。がん細胞のサンプルは、対象から取り出されたまたは得られた組織から切り出される。いくつかの態様において、サンプルは、新鮮な、凍結された、またはアーカイブ生検サンプルである。

【０１０３】

いくつかの態様において、試験細胞集団は、生検サンプルからの新鮮な凍結されていない組織に由来する。他の態様において、試験細胞集団は、原発性または転移性部位に由来する。いくつかの態様において、試験細胞集団は、生検もしくは外科的サンプルからの新鮮組織もしくは凍結組織、または腹水液（ascetic fluid）もしくは胸膜液に由来する。いくつかの態様において、試験細胞集団は、生検もしくは外科的サンプルからの固定(例えば、ホルマリン固定もしくはホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE))組織または流体標本に由来する細胞ブロックに由来する。組織サンプルは凍結されていてもまたは新鮮なものであってもよい。

【０１０４】

必要なNaPi2b発現のレベルは、当技術分野において公知の任意の方法によって、より具体的には本明細書において記載される方法によって同定されるものであり得る。例えば、NaPi2b発現のレベルは、NaPi2bを特異的に認識する抗体を用いるタンパク質発現についての、酵素免疫アッセイ法、放射免疫アッセイ法、競合免疫アッセイ法、二重抗体サンドイッチアッセイ法、蛍光免疫アッセイ法、ELISA、ウエスタンブロット技法、凝集アッセイ法、細胞蛍光測定法(例えばフローサイトメトリー)、蛍光インサイチューハイブリダイゼーション(FISH)、比色または免疫組織化学染色アッセイ法(IHC)といった、公知の免疫学的アッセイ法を行うことにより測定することができる。例えば、フローサイトメトリー(FC)法、免疫組織化学(IHC)法、RNA発現解析、または免疫蛍光(IF)法といった、細胞に基づくアッセイ法は、そのようなアッセイフォーマットが臨床的に適しているため、NaPi2b発現状態を測定する際には特に望ましい。

【０１０５】

フローサイトメトリー(FC)を用いて、薬物による処置前、処置中、および処置後の腫瘍サンプルにおけるNaPi2bの細胞表面発現を測定してもよい。例えば、腫瘍細胞は、要望があれば、NaPi2b発現に対するフローサイトメトリー、およびがん細胞型を同定するマーカーなどに対するフローサイトメトリーにより分析されうる。フローサイトメトリーは、標準的な方法によって実行されうる。例えば、Chow et al., Cytometry (Communications in Clinical Cytometry) 46: 72-78 (2001)を参照されたい。簡潔には、例として、サイトメトリー分析のための以下のプロトコールが使用されうる：37℃で10分間2%パラホルムアルデヒドによる細胞の固定と、それに続く氷上で30分間90%メタノール中での透過処理。次に、細胞をNaPi2b特異的抗体で染色し、洗浄し、蛍光標識した二次抗体で標識することができる。次に、使用する機器の特定のプロトコールにしたがって、細胞をフローサイトメーター(例えば、Beckman Coulter FC500)で分析する。そのような分析により、腫瘍において発現されたNaPi2bのレベルが同定されると考えられる。

【０１０６】

また、免疫組織化学(IHC)染色を用いて、薬物による処置前、処置中、および処置後の腫瘍サンプルにおけるNaPi2bの発現を判定してもよい。IHCは、周知の技法にしたがって実行されうる。例えば、ANTIBODIES; A LABORATORY MANUAL, Chapter 10, Harlow & Lane Eds., Cold Spring Harbor Laboratory (1988)を参照されたい。簡潔には、例として、

パラフィン包埋組織(例えば、生検からの腫瘍組織)は、キシレン、続いてエタノールで組織切片を脱パラフィン化し；水中、次いでPBS中で水和し；クエン酸ナトリウム緩衝液中でスライドを加熱することによって抗原を脱マスクし；過酸化水素中で切片をインキュベートし；ブロッキング溶液中でブロッキングし；一次ポリペプチド抗体および二次抗体中でスライドをインキュベートし；最後に製造元の指示にしたがってABCアビジン/ビオチン法を用いて検出することによる免疫組織化学染色のために調製される。

【０１０７】

また、免疫蛍光(IF)アッセイ法を用いて、薬物による処置前、処置中、および処置後の腫瘍サンプルのNaPi2bの発現を判定してもよい。IFは、周知の技法にしたがって実行されうる。例えば、J. M. Polak and S. Van Noorden (1997) INTRODUCTION TO IMMUNOCYTOCHEMISTRY, 2nd Ed.; ROYAL MICROSCOPY SOCIETY MICROSCOPY HANDBOOK 37, BioScientific/Springer-Verlagを参照されたい。簡潔には、例として、患者サンプルをパラホルムアルデヒド、その後にメタノール中で固定し、ウマ血清などのブロッキング溶液でブロックし、ポリペプチドに対する一次抗体、続いてAlexa 488などの蛍光色素で標識された二次抗体とともにインキュベートし、落射蛍光顕微鏡で分析することができる。

【０１０８】

上記のアッセイ法で使用される抗体は、蛍光色素(例えばAlexa488、PE)、または他のシグナル伝達(ホスホAKT、ホスホErk 1/2)および/もしくは細胞マーカー(サイトケラチン)抗体とともに多パラメータ分析で用いるための他の標識、例えば量子ドットに、有利に結合されうる。

【０１０９】

好ましい態様において、腫瘍由来のサンプルにおけるNaPi2bの発現は、免疫組織化学的に判定される。別の態様において、腫瘍由来のサンプルにおけるNaPi2bの発現は、参照によりその全体が本明細書に組み入れられる、US 16/136,706に記載される方法を用いて免疫組織化学(IHC)的に判定される。

【０１１０】

あるいは、アッセイ法は、任意でPCR (ポリメラーゼ連鎖反応)または他の分析方法論で用いるために、サンプルからRNAを調製することを含んでもよい。PCR方法論は、任意で、例えば、RT-PCR (逆転写PCR)、または例えば、リアルタイムRT-PCR、RNAseqなどの定量的PCRである。あるいは、アッセイは、例えばナノストリング技術のような、関連分野において公知であるマイクロアレイのなどのアレイの使用によって行われてもよい。

【０１１１】

患者は処置に応答するものと同定され、ここで処置がモニタリングされるか、またはサンプルにおけるNaPi2bの発現レベルを検出および/または測定することによりがんが検出される。

【０１１２】

NaPi2bの発現レベルの検出/測定は、NaPi2bスコアを計算することによって決定される。NaPi2bスコアは定量的または半定量的である。例えば、検出は病理学スコアに到達するように病理学的にスコアリングされる。当技術分野において公知の任意のスコアリング法が本発明の方法において用いられうるものと企図される。特に、当技術分野において公知の任意の組織学的スコアリング法。

【０１１３】

免疫組織化学的染色アッセイ法によって得られた測定結果を評価するための方法は、例えば、Hスコア法を含む。Hスコアは以下の計算式によって決定される(Am J Clin Pathol. 1988; 90 (3): 233-9)。Hスコア = ((1+未満の%)×0) + ((1+の%)×1) + ((2+の%)×2) + ((3+の%)×3)、ここで染色強度0は無染色であり；染色強度1は弱染色であり；染色強度2は中程度の染色であり；かつ染色強度3は強染色である。

【０１１４】

Hスコア法による評価では、がん細胞部分だけが用いられる。染色強度の陰性または陽性対照には、ホルマリン固定パラフィン包埋細胞株または異種移植片(タンパク質発現レ

ベルが事前にわかっている株)が使用されうる。対照標本がない場合は、複数の標本を同時に評価して標本の染色強度の全体的な分布を確認し、次いで染色強度を設定すればよい。

【０１１５】

Hスコア法に加えて、例えば、Allred法(Harvey, et al. Journal of Clinical Oncology 17, no. 5 (May 1999) 1474-1474)のなどの、当技術分野において公知の他のスコアリング法を用いることもできる。各方法においてカットオフポイントを設定する必要がある。Allredスコア = 陽性細胞の割合のスコア + 染色強度スコア。

【０１１６】

本開示はまた、本明細書に開示される、NaPi2bに標的指向された抗体-薬物コンジュゲートを用いる、処置の前に、対象のNaPi2bスコアを同定することにより、本明細書に開示される、NaPi2bに標的指向された抗体-薬物コンジュゲートの治療的投与に適した患者集団を、同定するかまたはそうでなければ精緻化する、例えば階層化するためのキットおよび／または方法も提供する。いくつかの態様において、試験細胞集団は、生検試料からの新鮮な、凍結されない組織に由来する。いくつかの態様において、試験細胞集団は、原発性または転移性部位に由来する。いくつかの態様において、試験細胞集団は、生検もしくは外科的サンプルからの凍結組織、または腹水液もしくは胸膜液に由来する。いくつかの態様において、試験細胞集団は、生検または外科的サンプルからの固定組織（例えば、ホルマリン固定）に由来する。IHC試験は、がん組織試料中の細胞の表面上のNaPi2b受容体タンパク質の量を測定する。

【０１１７】

定義

それ以外であると定義されている場合を除き、本開示に関連して用いられる科学的および技術的用語は、当業者によって一般的に理解される意味を有すると考えられる。さらに、本文がそれ以外であることを必要としている場合を除き、単数形は複数形を含み、複数形は単数形を含む。概して、本明細書において記述される細胞および組織培養、分子生物学、ならびにタンパク質およびオリゴまたはポリヌクレオチド化学およびハイブリダイゼーションに関連して用いられる名称、およびそれらの技法は、当技術分野において周知であり、一般的に用いられるものである。組み換えDNA、オリゴヌクレオチド合成、ならびに組織培養および形質転換に関して、標準的な技法が用いられる(例えば、エレクトロポレーション、リポフェクション)。酵素反応および精製技法は、製造元の仕様書にしたがって、または当技術分野において一般的に行われるように、または本明細書において記述されるように行われる。前述の技法および手順は一般的に、当技術分野において周知の通常の方法にしたがっておよび本明細書を通して引用および考察されるさまざまな一般的なおよびより特異的な参考文献に記述されるように行われる。例えば、Sambrook et al. Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989))を参照されたい。本明細書において記述される分析化学、合成有機化学、ならびに医化学および薬化学に関連して用いられる名称、ならびにそれらの実験手順および技法は、当技術分野において周知であり、一般的に用いられるものである。化学合成、化学分析、薬学的調製、調合、ならびに患者への送達および処置に関して、標準的な技法が用いられる。

【０１１８】

本開示にしたがって使用される場合、以下の用語は、それ以外であることを示している場合を除き、以下の意味を有すると理解されるものとする。

【０１１９】

本明細書において用いられる、「NaPi2b」(ナトリウム依存性リン酸輸送タンパク質2B、SLC34A2、NaPiIIb、Npt2、Na(+)依存性リン酸共輸送体2B；ナトリウム/リン酸共輸送体2B；Na(+)/Pi共輸送体2B；NaPi3b；溶質キャリアファミリー34メンバー2としても知られる)という用語は、本明細書において用いられる場合、ヒトNaPi2b(例えば、GenBankアクセッション番号095436.3)をいい、腫瘍細胞を含む細胞によって自然に発現される、また

はNaPi2b遺伝子をトランスフェクションされた細胞上に発現されるNaPi2bの任意の変種、アイソフォームおよび種相同体を含む。これらの用語は同義であり、互換的に用いられうる。

【０１２０】

本明細書において用いられる場合、「NaPi2b抗体」または「抗NaPi2b抗体」という用語は、SLC34A2の細胞外領域へ特異的に結合する抗体である。

【０１２１】

2つまたはそれ以上の抗体との関連で本明細書において用いられる場合、「と競合する」または「と交差競合する」という用語は、2つまたはそれ以上の抗体がNaPi2bへの結合について競合する、例えば、当技術分野において承認されている任意のアッセイ法においてNaPi2b結合について競合することを示す。抗体が1つまたは複数の他の抗体と25%またはそれ以上競合する場合、抗体は1つまたは複数の他の抗体のNaPi2bへの結合を「ブロック」または「交差ブロック」し、当技術分野において承認されている任意のアッセイ法を用いて決定されるように、25%～74%は「部分的ブロック」に相当し、75%～100%は「完全ブロック」に相当する。一部の抗体ペアでは、当技術分野において承認されている任意のアッセイ法における競合またはブロッキングは、一方の抗体がプレートにコーティングされ、もう一方が競合に使用された場合にのみ観察され、その逆ではない。文脈によって特に定義または否定されない限り、「と競合する」、「と交差競合する」、「ブロックする」または「交差ブロックする」という用語は、本明細書において用いられる場合、そのような抗体のペアを網羅することも意図される。

【０１２２】

本明細書において用いられる「抗体」という用語は、免疫グロブリン分子および免疫グロブリン(Ig)分子の免疫活性部分、すなわち、抗原に特異的に結合する(免疫反応する)抗原結合部位を含む分子を意味する。「と特異的に結合する」または「と免疫反応する」または「に対して作製された」とは、抗体が、所望の抗原の1つまたは複数の抗原性決定基と反応するが、他のポリペプチドとは反応しないか、またはかなり低い親和性($K_d > 10^{-6}$)で結合することを意味する。抗体は、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体およびキメラ抗体を含むが、これらに限定されることはない。

【０１２３】

抗体の基本構造単位は、四量体を含むことが知られている。各四量体は、各々の対が1つの「軽」鎖(約25 kDa)と1つの「重」鎖(約50～70 kDa)とを有する、ポリペプチド鎖の2つの同一の対で構成される。各鎖のアミノ末端部分は、抗原認識を主に担う約100個～110個またはそれ以上のアミノ酸の可変領域を含む。各鎖のカルボキシ末端部分は、エフェクタ機能を主に担う定常領域を定義する。一般的に、ヒトから得られる抗体分子は、分子に存在する重鎖の性質が互いに異なるIgG、IgM、IgA、IgEおよびIgDのクラスのいずれかに関連する。特定のクラスは、その上、IgG_1、IgG_2、およびその他などのサブクラスも有する。さらに、ヒトでは、軽鎖はカッパ鎖またはラムダ鎖でありうる。

【０１２４】

本明細書において用いられる「モノクローナル抗体」(mAb)または「モノクローナル抗体組成物」という用語は、独自の軽鎖遺伝子産物と独自の重鎖遺伝子産物からなる抗体分子の1つの分子種のみを含む抗体分子集団をいう。特に、モノクローナル抗体の相補性決定領域(CDR)は、その集団の全ての分子において同一である。mAbは、それに対する独自の結合親和性を特徴とする抗原の特定のエピトープと免疫反応することができる抗原結合部位を含む。

【０１２５】

一般に、ヒトから得られる抗体分子は、分子中に存在する重鎖の性質が互いに異なるIgG、IgM、IgA、IgE、およびIgDのクラスのいずれかに関連する。特定のクラスは、その上、IgG_1、IgG_2などのサブクラスも有する。さらに、ヒトでは、軽鎖はカッパ鎖またはラムダ鎖でありうる。

【０１２６】

「抗原結合部位」または「結合部分」という用語は、抗原結合に関与する免疫グロブリン分子の部分をいう。抗原結合部位は、重鎖（「H」）と軽鎖（「L」）のN-末端可変（「V」）領域のアミノ酸残基によって形成される。「超可変領域」といわれる、重鎖と軽鎖のV領域内の3つの高度に多様な伸長部が、「フレームワーク領域」または「FR」として知られるより保存された隣接伸長部の間に挿入される。このように、「FR」という用語は、免疫グロブリンの超可変領域の間に、超可変領域に隣接して天然に見出されるアミノ酸配列をいう。抗体分子において、軽鎖の3つの超可変領域および重鎖の3つの超可変領域は、三次元空間で互いに関連して配置されて抗原結合表面を形成する。抗原結合表面は、結合した抗原の三次元表面と相補的であり、重鎖および軽鎖の各々の3つの超可変領域は、「相補性決定領域」または「CDR」といわれる。各ドメインに対するアミノ酸の割付は、Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987 and 1991))、またはChothia & Lesk J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)、Chothia et al. Nature 342:878-883 (1989)の定義に従う。

【０１２７】

本明細書において用いられる場合、「エピトープ」という用語は、免疫グロブリンもしくはその断片、またはT細胞受容体に特異的に結合することができる任意のタンパク質決定基を含む。「エピトープ」という用語は、免疫グロブリンまたはT細胞受容体に特異的に結合することができる任意のタンパク質決定基を含む。エピトープ決定基は通常、アミノ酸または糖側鎖などの分子の化学的に活性な表面官能基からなり、通常、特異的三次元構造特徴ならびに特異的電荷特徴を有する。抗体は、解離定数が≦1 μM；例えば、≦100 nM、好ましくは≦10 nM、より好ましくは≦1 nMである場合に抗原に特異的に結合するといわれる。

【０１２８】

「ポリペプチド」という用語は、ポリペプチド配列の本来のタンパク質、断片、または類似体をいう総称として本明細書において用いられる。ゆえに、本来のタンパク質、断片、および類似体は、ポリペプチド属の種である。本明細書において物体に適用される場合に用いられる「天然に存在する」という用語は、物体を天然において見出すことができるという事実をいう。例えば、天然の起源から単離することができる生物(ウイルスを含む)に存在し、研究室において人為的にまたはそれ以外の方法で意図的に改変されていないポリペプチドまたはポリヌクレオチド配列は、天然に存在する。

【０１２９】

以下の用語は、2つまたはそれ以上のポリヌクレオチドまたはアミノ酸配列の配列関係を記述するために用いられる：「参照配列」、「比較ウィンドウ」、「配列同一性」、「配列同一性の百分率」、および「実質的な同一性」。「参照配列」は、配列比較のための基礎として用いられる定義された配列であり、参照配列は、より大きい配列のサブセットであってもよく、例えば配列表に与えられる完全長のcDNAもしくは遺伝子配列のセグメントであってもよいか、または完全なcDNAもしくは遺伝子配列を含んでもよい。一般的に、参照配列は、長さが少なくともヌクレオチド18個またはアミノ酸6個、しばしば長さが少なくともヌクレオチド24個またはアミノ酸8個、およびしばしば長さが少なくともヌクレオチド48個またはアミノ酸16個である。2つのポリヌクレオチドまたはアミノ酸配列は各々、(1) 2つの分子の間で類似である配列(すなわち完全なポリヌクレオチドまたはアミノ酸配列の一部)を含みうる、かつ(2) 2つのポリヌクレオチドまたはアミノ酸配列の間で異なる配列をさらに含みうることから、2つの(またはそれ以上の)分子の間の配列比較は典型的に、2つの分子の配列を「比較ウィンドウ」に対して比較して、配列類似性の局所領域を同定および比較することによって行われる。本明細書において用いられる「比較ウィンドウ」は、少なくとも連続ヌクレオチド位置18個またはアミノ酸6個の概念的セグメントをいい、ポリヌクレオチド配列またはアミノ酸配列は、少なくとも連続ヌクレオチド18個またはアミノ酸6個の配列の参照配列と比較され、比較ウィンドウにおけるポリヌクレオチド配列の部分は、2つの配列の最適なアラインメントのために参照配列(付加または欠失を含まない)と比較して20%またはそれ未満の付加、欠失、置換、およびその他(すなわ

ち、ギャップ)を含みうる。比較ウィンドウを整列させるための配列の最適なアラインメントは、Smith and Waterman Adv. Appl. Math. 2:482 (1981)のローカルホモロジーアルゴリズム、Needleman and Wunsch J. Mol. Biol. 48:443 (1970)のホモロジーアラインメントアルゴリズム、Pearson and Lipman Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.) 85:2444 (1988)の類似性検索法、これらのアルゴリズムのコンピュータによる実行(Wisconsin Genetics Software Package Release 7.0 (Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis.)、Geneworks、またはMacVectorソフトウェアパッケージにおけるGAP、BESTFIT、FASTA、およびTFASTA)によって、または検分によって行ってもよく、さまざまな方法によって得られた最善のアラインメント(すなわち、比較ウィンドウにおいて最高の相同性百分率が得られる)を選択する。

【０１３０】

「配列同一性」という用語は、2つのポリヌクレオチドまたはアミノ酸配列が比較ウィンドウにおいて同一(すなわち、ヌクレオチドごとにまたは残基ごとに)であることを意味する。「配列同一性の百分率」という用語は、2つの最適に整列させた配列を比較ウィンドウにおいて比較する段階、同一の核酸塩基(例えば、A、T、C、G、U、もしくはI)または残基が両方の配列に存在する位置の数を決定して、マッチした位置の数を得る段階、マッチした位置の数を、比較ウィンドウにおける位置の総数(すなわち、ウィンドウサイズ)で除する段階、および結果に100を乗じて配列同一性の百分率を得る段階によって計算される。本明細書において用いられる「実質的な同一性」という用語は、ポリヌクレオチドまたはアミノ酸配列の特徴を意味し、ポリヌクレオチドまたはアミノ酸は、ヌクレオチド位置少なくとも18個(アミノ酸6個)の比較ウィンドウにおいて、しばしばヌクレオチド位置少なくとも24～48個(アミノ酸8～16個)の比較ウィンドウにおいて、参照配列と比較した場合に、少なくとも85%の配列同一性、好ましくは少なくとも90から95%の配列同一性、より通常には少なくとも99%の配列同一性を有する配列を含み、配列同一性の百分率は、比較ウィンドウにおいて参照配列の20%またはそれ未満となる欠失または付加を含みうる配列と参照配列とを比較する段階によって計算される。参照配列は、より大きい配列のサブセットでありうる。

【０１３１】

本明細書において用いられる場合、20個の通常のアミノ酸およびその省略語は、慣例的用法に従う。Immunology - A Synthesis (2nd Edition, E.S. Golub and D.R. Green, Eds., Sinauer Associates, Sunderland7 Mass. (1991))を参照されたい。20個の通常のアミノ酸の立体異性体(例えば、D-アミノ酸)、α,α-二置換アミノ酸などの非天然アミノ酸、N-アルキルアミノ酸、乳酸、および他の非通常のアミノ酸も同様に、本開示のポリペプチドにとって適した成分でありうる。非通常のアミノ酸の例としては、4ヒドロキシプロリン、γ-カルボキシグルタメート、ε-N,N,N-トリメチルリジン、ε-N-アセチルリジン、O-ホスホセリン、N-アセチルセリン、N-ホルミルメチオニン、3-メチルヒスチジン、5-ヒドロキシリジン、σ-N-メチルアルギニン、および他の類似のアミノ酸およびイミノ酸(例えば、4-ヒドロキシプロリン)が挙げられる。本明細書において用いられるポリペプチドの表記において、標準的な用法および慣例にしたがって、左手方向はアミノ末端方向であり、右手方向はカルボキシ末端方向である。

【０１３２】

同様に、それ以外であると明記している場合を除き、一本鎖ポリヌクレオチド配列の左手末端は、5'末端であり、二本鎖ポリヌクレオチド配列の左手方向は、5'方向を意味する。新生RNA転写物が5'から3'に付加される方向は、転写方向といわれ、RNAと同じ配列を有し、RNA転写物の5'末端に対して5'であるDNA鎖上の配列領域は「上流配列」といわれ、RNAと同じ配列を有し、RNA転写物の3'末端に対して3'であるDNA鎖上の配列領域は、「下流配列」といわれる。

【０１３３】

ポリペプチドに適用される場合、「実質的な同一性」という用語は、2つのペプチド配列が、GAPまたはBESTFITプログラムなどによって、デフォルトのギャップの重みを用いて

最適に整列させた場合に、少なくとも80%の配列同一性、好ましくは少なくとも90%の配列同一性、より好ましくは少なくとも95%の配列同一性、および最も好ましくは少なくとも99%の配列同一性を共有することを意味する。

【０１３４】

好ましくは、同一でない残基の位置は、保存的アミノ酸置換によって異なる。

【０１３５】

保存的アミノ酸置換は、類似の側鎖を有する残基の相互交換性をいう。例えば、脂肪族側鎖を有するアミノ酸の群は、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、およびイソロイシンであり、脂肪族ヒドロキシル側鎖を有するアミノ酸の群は、セリンおよびトレオニンであり、アミド含有側鎖を有するアミノ酸の群は、アスパラギンおよびグルタミンであり、芳香族側鎖を有するアミノ酸の群は、フェニルアラニン、チロシン、およびトリプトファンであり、塩基性側鎖を有するアミノ酸の群は、リジン、アルギニン、およびヒスチジンであり、ならびに硫黄含有側鎖を有するアミノ酸の群は、システインおよびメチオニンである。好ましい保存的アミノ酸置換群は、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、グルタミン酸-アスパラギン酸、およびアスパラギン-グルタミンである。

【０１３６】

本明細書において論じられるように、抗体または免疫グロブリン分子のアミノ酸配列の軽微な変化は、アミノ酸配列の変化が、少なくとも75%、より好ましくは少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、および最も好ましくは99%を維持する限り、本開示によって包含されると企図される。特に、保存的アミノ酸交換が企図される。保存的交換は、その側鎖が関連するアミノ酸のファミリー内で起こる交換である。遺伝子コードアミノ酸は一般的に、以下のファミリーに分けられる：(1)酸性アミノ酸であるアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩；(2)塩基性アミノ酸であるリジン、アルギニン、ヒスチジン；(3)非極性アミノ酸であるアラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン、および(4)非荷電極性アミノ酸であるグリシン、アスパラギン、グルタミン、システイン、セリン、トレオニン、チロシン。親水性アミノ酸は、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸塩、グルタミン、グルタミン酸塩、ヒスチジン、リジン、セリン、およびトレオニンを含む。疎水性アミノ酸は、アラニン、システイン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、トリプトファン、チロシン、およびバリンを含む。他のアミノ酸ファミリーは、（i）脂肪族ヒドロキシファミリーであるセリンおよびトレオニン；(ii)アミド含有ファミリーであるアスパラギンおよびグルタミン；(iii)脂肪族ファミリーであるアラニン、バリン、ロイシン、およびイソロイシン；ならびに(iv)芳香族ファミリーであるフェニルアラニン、トリプトファン、およびチロシンを含む。例えば、ロイシンをイソロイシンまたはバリンに、アスパラギン酸塩をグルタミン酸塩に、トレオニンをセリンに単発的に交換しても、またはアミノ酸を、構造的に関連するアミノ酸へと同様に交換しても、特に交換がフレームワーク部位内でのアミノ酸を伴わない場合、得られた分子の結合または特性に対して主要な影響を有しないことは妥当に予想される。アミノ酸の変化によって、機能的ペプチドが得られるか否かは、ポリペプチド誘導体の比活性をアッセイすることによって容易に判定することができる。アッセイ法は、本明細書において詳細に記述される。当業者は、抗体または免疫グロブリン分子の断片または類似体を容易に調製することができる。断片または類似体の好ましいアミノおよびカルボキシ末端は、機能的ドメインの境界付近に存在する。構造および機能的ドメインは、ヌクレオチドおよび/またはアミノ酸配列データを公共または固有の配列データベースと比較することによって同定することができる。好ましくは、コンピュータ比較法を用いて、公知の構造および/または機能の他のタンパク質に存在する配列モチーフまたは予想されるタンパク質コンフォメーションドメインを同定する。公知の三次元構造に折り畳まれるタンパク質配列を同定する方法は公知である。Bowie et al. Science 253: 164 (1991)。このように、前述の例は、当業者が、本開示にしたがって構造および機能的ドメインを定義するために用いられうる配列モチーフおよび構造コン

フォメーションを認識できることを実証する。

【０１３７】

好ましいアミノ酸置換は、(1)タンパク質分解に対する感受性を低減させる、(2)酸化に対する感受性を低減させる、(3)タンパク質複合体を形成するための結合親和性を変化させる、(4)結合親和性を変化させる、および(4)そのような類似体の他の物理化学的または機能的特性を付与または改変する置換である。類似体は、天然に存在するペプチド配列以外の配列のさまざまなムテインを含むことができる。例えば、1つまたは複数のアミノ酸置換(好ましくは、保存的アミノ酸置換)を、天然に存在する配列(好ましくは分子間接触を形成するドメイン外のポリペプチドの部分において)に行ってもよい。保存的アミノ酸置換は、親配列の構造的特徴を実質的に変化させてはならない(例えば、交換アミノ酸は、親配列に存在するらせんを切断するまたは親配列を特徴付けする他のタイプの二次構造を崩壊させる傾向があってはらなない)。当技術分野において承認されているポリペプチドの二次および三次構造の例は、Proteins, Structures and Molecular Principles (Creighton, Ed., W. H. Freeman and Company, New York (1984)); Introduction to Protein Structure (C. Branden and J. Tooze, eds., Garland Publishing, New York, N.Y. (1991)); およびThornton et at. Nature 354: 105 (1991)において記述される。

【０１３８】

ペプチド類似体は、鋳型ペプチドの特性と類似した特性を有する非ペプチド薬物として製薬産業で一般に用いられている。これらの種類の非ペプチド化合物は、「ペプチド模倣物」または「ペプチド模倣体（peptidomimetic）」と言われる。Fauchere, J. Adv. Drug Res. 15:29 (1986), Veber and Freidinger TINS p.392 (1985); およびEvans et al. J. Med. Chem. 30:1229 (1987)。このような化合物は、コンピュータによる分子モデルの補助により開発されることが多い。治療に有用なペプチドに構造的に類似したペプチド模倣物を用いて等価な治療効果または予防効果を得てもよい。一般に、ペプチド模倣体は、典型ポリペプチド（すなわち、生化学特性または薬理活性を有するポリペプチド）と、例えばヒト抗体と構造的に類似するが、当技術分野において周知の方法によって、以下からなる群より選択される結合で任意で置き換えられる1つまたは複数のペプチド結合を有する：--CH_2NH--、--CH_2S-、--CH_2-CH_2--、--CH=CH--(シスおよびトランス)、--$COCH_2$--、CH(OH)CH_2--、および-CH_2SO--。共通配列の1つまたは複数のアミノ酸の、同種のD-アミノ酸（例えば、L-リジンに代わってD-リジン）による体系的置換を用いて、より安定したペプチドを生成してもよい。さらに、当技術分野において周知の方法によって（Rizo and Gierasch Ann. Rev. Biochem. 61:387 (1992)）、例えば、ペプチドを環化させる分子内ジスルフィド架橋を形成することができる内部システイン残基を付加することによって、共通配列または実質的に同一の共通配列バリエーションを含む拘束ペプチドを生成してもよい。

【０１３９】

「作用物質」という用語は、本明細書において化学化合物、化学化合物の混合物、生物学的高分子、または生物材料から作製された抽出物を意味するために用いられる。

【０１４０】

本明細書において用いられる場合、「標識」または「標識された」という用語は、例えば、印をつけたアビジン(例えば、光学または熱量測定法によって検出することができる蛍光マーカーまたは酵素活性を含むストレプトアビジン)によって検出することができる、ビオチニル部分のポリペプチドに、放射標識アミノ酸または連結部分を組み入れることによって、検出可能なマーカーを組み入れることをいう。ある状況において、標識またはマーカーはまた、治療的でありうる。ポリペプチドおよび糖タンパク質を標識するさまざまな方法が当技術分野において公知であり、用いられうる。ポリペプチドの標識の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されることはない：放射性同位元素または放射性核種(例えば、^{3}H、^{14}C、^{15}N、^{35}S、^{90}Y、^{99}Tc、^{111}In、^{125}I、^{131}I)、蛍光標識(例えば、FITC、ローダミン、ランタニド蛍光体)、酵素標識(例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼ、p-ガラクトシダーゼ、ルシフェラーゼ、アルカリホスファターゼ)、化学発光物質、

ビオチニル基、二次レポーターによって認識される既定のポリペプチドエピトープ(例えば、ロイシンジッパー対配列、二次抗体の結合部位、金属結合ドメイン、エピトープタグ)。いくつかの態様において、標識は、可能性がある立体障害を低減させるために、さまざまな長さのスペーサーアームによって結合される。本明細書において用いられる「薬剤または薬物」という用語は、患者に適切に投与した場合に、所望の治療効果を誘導することができる化学化合物または組成物をいう。

【０１４１】

本明細書における他の化学用語は、The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (Parker, S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco (1985))によって例証されるように、当技術分野における慣例的用法にしたがって用いられる。

【０１４２】

本明細書において用いられる場合、「実質的に純粋な」とは、対象となる種が、存在する優勢な種である(すなわち、モルに基づいて、組成物中の他の任意の個々の種より豊富に存在する)ことを意味し、好ましくは、実質的に精製された分画は、対象となる種が、存在する全ての高分子種の少なくとも約50% (モルに基づいて)を構成する組成物である。

【０１４３】

一般的に、実質的に純粋な組成物は、組成物に存在する全ての高分子種の約80%超、より好ましくは約85%超、約90%超、約95%超、および約99%超を構成する。最も好ましくは、対象となる種は、本質的に均一になる(通常の検出法によって組成物中に混入物質種を検出することができない)まで精製され、ここで組成物は本質的に1つの高分子種からなる。

【０１４４】

以下の記述および特許請求の範囲の両方における冠詞「1つの(a)」、「1つの(an)」、および「その(the)」の使用は、本明細書において特に示さない限りまたは文脈によって明確に矛盾しない限り、単数および複数の両方を網羅すると解釈されるべきである。「含む(comprising)」、「有する(having)」、「化学式のものである」にあるような「のものである」、「含む(including)」および「含有する(containing)」という用語は、特に断りのない限り、限定されていない用語(open term) (すなわち、「を含むが限定されることはない」を意味する)と解釈されるべきである。例えば、特定の式のポリマー足場は、式中に示されている全てのモノマー単位を含み、また式中に示されていないさらなるモノマー単位を含んでもよい。さらに「含む(comprising)」または別の制約のない(open-ended)用語が態様において用いられる場合には常に、同じ態様を、「から本質的になる」という中間的な用語または「からなる」という閉じた(closed)用語を用いて、より狭義に主張できることが理解されるべきである。

【０１４５】

「約」、「およそ」または「大体」という用語は、数値に関して用いられる場合、値の集合または範囲が含まれることを意味する。例えば、「約X」は、Xが数値である場合、Xの±20%、±10%、±5%、±2%、±1%、±0.5%、±0.2%、または±0.1%である値の範囲を含む。1つの態様において、「約」という用語は、所定値よりも5%大きいまたは5%小さい値の範囲をいう。別の態様において、「約」という用語は、所定値よりも2%大きいまたは2%小さい値の範囲をいう。別の態様において、「約」という用語は、所定値よりも1%大きいまたは1%小さい値の範囲をいう。

【０１４６】

値の範囲の列挙は、本明細書において別段の指示がない限り、範囲内にある各個別の値を個別に参照する簡単な方法として役立つことのみを意図しており、各個別の値は、本明細書において個別に記載されているかのように明細書の中に組み入れられる。本明細書において用いられる範囲は、特別の定めのない限り、その範囲の2つの端を含む。例えば、「xは1～6の整数である(x being an integer between 1 and 6)」および「xは1～6の整数である(x being an integer of 1 to 6)」という表現は、両方とも「xは1、2、3、4、5、または6である」ことを意味し、すなわち「X～Y」および「XからYの範囲」という用語は、XおよびY、およびその間の整数を含む。

【０１４７】
本明細書において記述される全ての方法は、本明細書において特に示されない限り、または文脈で明確に矛盾しない限り、任意の適切な順序で実施することができる。本明細書において提供される、任意のおよび全ての実施例、または例示する言い回し(例えば「などの」)の使用は、単に本発明をより良く説明することが意図されており、明示的に別段の主張がない限り、特許請求の範囲に関する限定と解釈されるべきではない。本明細書における言い回しは、主張されていない任意の要素が、主張されているものに不可欠であることを示すと解釈されるべきではない。
【０１４８】
「ポリマー担体または足場」： ポリマー担体または足場という用語は、本明細書において使用される場合、指定されたリンカーを伴って1つまたは複数の薬物分子および／または指定されたリンカーを伴って1つまたは複数のPBRMへの共有結合に適しているかまたはこれらへ共有結合され得る、ポリマーまたは修飾ポリマーを指す。
【０１４９】
「生理的条件」： 本明細書において使用される語句「生理的条件」は、恐らく生存組織の細胞外液体中で遭遇する、化学的条件（例えば、pH、イオン強度）および生化学的条件（例えば、酵素濃度）の範囲に関する。ほとんどの正常組織に関して、生理的pHは、約7.0～7.4の範囲にある。循環血漿および正常間隙液は、正常な生理的条件の典型例を表している。
【０１５０】
「薬物」： 本明細書において用いられる場合、「薬物」という用語は、生物学的に活性であり、それを必要とする対象への投与後に所望の生理学的効果を提供する化合物(例えば、薬学的成分)をいう。
【０１５１】
「細胞傷害性」： 本明細書において用いられる場合、「細胞傷害性」という用語は、細胞または選択された細胞集団(例えば、がん細胞)に対する毒性を意味する。毒性効果は、細胞死および／または細胞溶解をもたらしうる。特定の例において、毒性効果は、例えば細胞増殖を減速するかまたは停止する、細胞に対する亜致死的な破壊効果でありうる。細胞傷害効果を達成するために、薬物またはプロドラッグは、とりわけ、DNA損傷剤、微小管破壊剤、または細胞毒性タンパク質もしくはポリペプチドからなる群より選択されうる。
【０１５２】
「PHF」はポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシメチル-ホルマール)をいう。
【０１５３】
本明細書において用いられる場合、「ポリマー単位」、「単量体単位」、「モノマー」、「モノマー単位」、「単位」という用語は全て、ポリマー中の反復可能な構造単位をいう。
【０１５４】
本明細書において用いられる場合、ポリマーまたはポリマー担体／足場またはポリマーコンジュゲートの「分子量」または「MW」は、特別の定めのない限り、未修飾ポリマーの重量平均分子量をいう。
【０１５５】
本明細書において使用される場合、「投与レジメン」または「投薬レジメン」は、投与される作用物質の量、例えば、NaPi2bに標的指向されたポリマー抗体-薬物コンジュゲートを含有する組成物の量、および、投与頻度を指す。投与レジメンは、処置される疾患または状態に依存するものであり、従って変動し得る。
【０１５６】
本明細書において使用される場合、投与の「頻度」は、処置の連続投与間の時間を指す。例えば、頻度は、数日、数週間または数ヵ月であり得る。例えば、頻度は、週2回以上、例えば、週2回、週3回、週4回、週5回、週6回、または毎日であり得る。頻度はまた、1

、2、3、または4週間であり得る。特定の頻度は、処置される特定の疾患または状態に依存するものである。一般に、頻度は週2回以上であり、一般に週2回である。

【０１５７】

本明細書において使用される場合、「投与サイクル」とは、連続投与にわたって繰り返される酵素および／または第2の作用物質の投与の投与レジメンの反復スケジュールを指す。例えば、例示的な投与サイクルは、3週間にわたり週2回の投与、それに続く1週間の投薬の中断を伴う、28日サイクルである。好ましい投与サイクルは、21日(即ち3週間)毎に1回の投与を伴う21日サイクル、または28日(即ち4週間)毎に1回の投与を伴う28日サイクルである。

【０１５８】

本明細書において使用される場合、mg/対象のkgに基づく投薬量が言及される場合、平均ヒト対象は、約70 kg～75 kg、例えば70 kgの質量、および1.73 m^2の体表面積(BSA)有すると考えられる。

【０１５９】

本明細書において使用される場合、薬学的組成物または他の治療薬の投与などによる、処置による特定の疾患または障害の症状の改善は、症状の、または状態の有害作用の、永久的または一時的、持続性または一過性かにかかわらず、何らかの減少、例えば、NaPi2bに標的指向されたポリマー抗体-薬物コンジュゲートの投与に関連したまたはこれの投与時に生じる有害作用の軽減などを指す。

【０１６０】

本明細書において使用される場合、「体表面積」(BSA; m^2)に基づく投薬量が言及される場合、測定されたまたは計算された人体の表面積である。多くの臨床目的について、BSAは、異常な脂肪質量によってあまり影響されないため、体重と比べて代謝質量のより良い指標である。様々な計算が、直接測定無しにBSAに到達するために公表されている。以下の式において、BSAはm^2であり、Wはkgでの質量であり、Hはcmでの身長である。最も広く使用されるのはDu Boisである。Du Bois式：$BSA = 0.007184 \times W^{0.425} \times H^{0.725}$。BSAを決定するための他の方法としては、例えば、Mosteller式、Haycock式、GehanおよびGeorge式、Boyd式、Fujimoto式、Takahira式、ShuterおよびAslani式、またはSchlich式が挙げられる。

【０１６１】

本明細書において用いられる場合、「処置すること」または「処置する」は、疾患、状態もしくは障害と闘う目的での患者の管理およびケアを記述し、疾患、状態もしくは障害の症状もしくは合併症を緩和するための、または疾患、状態もしくは障害を取り除くための、免疫調節療法、例えば、免疫チェックポイント阻害物質のような免疫腫瘍学剤と組み合わせての、本開示のコンジュゲートまたはその薬学的組成物の投与を含む。

【０１６２】

本明細書において用いられる場合、「予防(prevention)」または「予防(prophylaxis)」は、疾患もしくは状態を発症するリスクの低減、または疾患、状態もしくは障害の症状もしくは合併症の発症の低減もしくは排除をいう。

【０１６３】

「有効量」または「十分な量」という用語は、それが活性作用物質に言及する場合、所望の生物学的応答を誘発するのに必要な量をいう。本明細書において用いられる場合、「治療的に有効な量」または「治療的に有効な用量」は、検出可能な治療効果を生み出すのに少なくとも十分である、作用物質、化合物、材料、または化合物を含有する組成物の量(amount)または量(quantity)をいう。効果は、当技術分野において公知の任意のアッセイ法によって検出することができる。対象にとっての正確な有効量は、対象の体重、サイズ、および健康状態；状態の性質および程度；ならびに投与のために選択された治療薬に依ると考えられる。

【０１６４】

「対象」は哺乳動物を含む。哺乳動物は、例えば、任意の哺乳動物、例えば、ヒト、霊

長類、鳥、マウス、ラット、家禽、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヤギ、ラクダ、ヒツジ、またはブタであり得る。好ましくは、哺乳動物はヒトである。

【０１６５】

本明細書において使用される場合、「単位投薬形態」または「単位剤形」とは、ヒトおよび動物対象に適している物理的に個別の単位を指し、当技術分野において公知のように個別に包装されている。

【０１６６】

本明細書において使用される場合、単回投薬製剤は、単回用量としての製剤を指す。

【０１６７】

本明細書において使用される場合、「時間的近接」は、一方の治療用物質(例えば、本明細書に開示される、NaPi2bに標的指向されたポリマー抗体-薬物コンジュゲート)の投与が、一方の治療用物質の治療効果が別の治療用物質の治療効果と重なるように、別の治療用物質(例えば、本明細書に開示される免疫チェックポイント阻害物質)の投与前または後のある期間内に生じることを指す。いくつかの態様において、一方の治療用物質の治療効果は、別の治療用物質の治療効果と完全に重なる。いくつかの態様において、「時間的近接」は、一方の治療用物質の投与が、一方の治療用物質および別の治療用物質間の相乗効果があるように、別の治療用物質の投与前または後のある期間内に生じることを意味する。「時間的近接」は、治療用物質が投与される対象の年齢、性別、体重、遺伝的背景、医学的状態、病歴、および治療歴；処置または改善される疾患または状態；達成されるべき治療成績；治療用物質の投薬量、投薬頻度、および投薬期間；治療用物質の薬物動態学および薬力学；ならびに治療用物質が投与される経路を含むがこれらに限定されない、様々な因子に従って変動し得る。いくつかの態様において、「時間的近接」は、15分間以内、30分間以内、1時間以内、2時間以内、4時間以内、6時間以内、8時間以内、12時間以内、18時間以内、24時間以内、36時間以内、2日間以内、3日間以内、4日間以内、5日間以内、6日間以内、1週間以内、2週間以内、3週間以内、4週間以内、6週間以内、または8週間以内を意味する。いくつかの態様において、一方の治療用物質の複数回投与は、別の治療用物質の単回投与に時間的に近接して生じ得る。いくつかの態様において、時間的近接は、処置サイクル中にまたは投与レジメン内において変化し得る。

【０１６８】

本明細書において用いられる場合、「キット」は、本明細書における組成物と、再構成、活性化、ならびに送達のため、投与のため、診断のため、および生物学的活性または特性の評価のための器具／装置を含むがこれらに限定されない、目的のための別のアイテムとの組み合わせなどの、構成要素の組み合わせをいう。キットは任意で使用説明書を含む。

【０１６９】

本開示は、本化合物において生じる原子の全ての同位体を含むように意図される。同位体は、同じ原子番号を有するが、異なる質量数を有する、それらの原子を含む。一般例として限定せずに、水素の同位体は、トリチウムおよびジュウテリウムを含む。炭素の同位体は、C-13およびC-14を含む。

【０１７０】

本開示は、光学異性体、および互変異性体と称されかつこれらを含む、化合物の全ての異性体を含むように意図され、ここで光学異性体は、エナンチオマーおよびジアステレオマー、キラル異性体および非キラル異性体を含み、かつ光学異性体は、単離された光学異性体、ならびにラセミ体および非ラセミ体の混合物を含む光学異性体の混合物を含み；ここで、異性体は、単離された形態、または1つまたは複数の他の異性体との混合物であってよい。

【０１７１】

他の態様

本明細書に引用された全ての刊行物および特許文献は、かかる刊行物または文献の各々が、参照により本明細書に組み入れられるように具体的にかつ個々に示されているかのよ

うに、参照により本明細書に組み入れられる。刊行物および特許文献の引用は、いずれかが先行技術に該当することを承認するとして意図するものではなく、またその内容または日付について何らかの承認を構成するものでもない。本発明は、書面の説明によりここで説明されており、当業者は、本発明は、様々な態様において実践することができること、ならびに前述の説明および以下の実施例は、例証を目的とし、下記の請求項の限定ではないことを認識するであろう。

【実施例】

【０１７２】

以下の実施例は、説明のためのものであり、限定することを意図するものではなく、他の試薬または方法が使用されてもよいことが当業者によって容易に理解される。

【０１７３】

略語

下記の略語は、以下の反応スキームおよび合成実施例において使用される。このリストは、有機合成の当業者により容易に理解される追加の標準的略語も合成スキームおよび実施例において使用することができるため、本願において使用される略語の全ての包括的リストであるようには意図されない。

AF-HPA	オーリスタチンF-ヒドロキシプロピルアミド
BSA	体表面積
CR	完全奏効
DCR	病勢コントロール率
DES	用量漸増
DLT	用量制限毒性
EXP	コホート拡大
IHC	免疫組織化学
IV	静脈内
MTD	最大耐用量
NSCLC	非小細胞肺がん
ORR	客観的奏効率
PBS	リン酸緩衝生理食塩水
PE	身体検査
PHF	ポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシルメチルホルマール)
PR	部分奏効
RP2D	推奨される第2相用量
SD	安定している疾患
SRC	安全性審査委員会
SRM	安全性審査会議
TRAE	治療関連有害事象

【０１７４】

全般的情報

XMT-1536は、米国特許出願第2017/0266311号に記載されるように調製した。

【０１７５】

AF-HPAは、米国特許第8808679(B2)号に記載されるように調製した。

【０１７６】

CDRは、Kabatナンバリングスキームによって同定した。

【０１７７】

実施例1： XMT-1536の安全性および忍容性の評価

研究設計

本明細書に示される研究は、3または4週間毎に1回静脈内注入として投与されるXMT-1536の非盲検、多施設第1b相試験である。試験の用量漸増(DES)パートは、白金耐性卵巣がんおよび非扁平上皮非小細胞肺がん(NSCLC)を有する患者を中心に、NaPi2bを発現する可能

性が高い多数の腫瘍タイプを有する患者におけるXMT-1536についての最大耐用量(MTD)または推奨される第2相用量(RP2D)を確立する。MTDは、プロトコール特異的用量制限毒性基準によって定義される許容できない毒性を引き起こさないXMT-1536の最高用量と定義される。RP2DはMTDと異なり得、RECIST 1.1に基づいてXMT-1536の忍容性、薬物動態学的および薬力学的測定、ならびに有効性を考慮し得る。第1サイクル後、患者は、薬物が十分に許容されかつ患者が研究者の意見によれば臨床的利益を受け続けるならば、疾患進行までXMT-1536を受容し続け得る。研究のDESセグメントは、加速用量設定設計を用いた。第1の3週間処置サイクルは用量制限毒性(DLT)評価期間を構成する。第1の2つの用量レベルについて、最低1人の患者を各用量レベルで処置した。この患者がグレード2またはそれ以上の治療発現有害事象を経験する場合、2人の追加の患者がこの用量レベルで追加され、研究は、その後、下記に記載されるような、3 + 3設計に従う。この患者がDLT評価期間中にグレード2またはそれ以上の治療関連事象またはDLTを経験せず、かつ、安全性審査委員会(SRC)がこれは合理的に十分に許容される用量であったと同意する場合、登録が次の用量レベルで開始する。用量レベル3から始めて、研究は標準3 + 3設計に従い、3人の患者が最初に各用量レベルで登録される。3人の患者のうちの誰も評価期間中にDLTを経験せず、かつ、SRCがこれは合理的に十分に許容される用量であったと同意する場合、3人の患者は次の用量レベルで登録される。しかし、1つのDLTの場合、3人の追加の患者が同じ用量レベルで登録される。2つまたはそれ以上のDLTを伴ういかなる用量レベルもMTDを超えていると見なされ、その後の患者はより低い用量レベルで登録される。第1サイクル後、患者は、薬物が十分に許容されかつ患者が研究者の意見によれば臨床的利益を受け続けるならば、疾患進行までXMT-1536を受容し続け得る。

【０１７８】

DESの完了後、研究のEXPセグメントを3コホートの患者においてオープンする。コホート1は白金耐性卵巣がんを有する患者を含有する。コホート2は非扁平上皮NSCLCを有する患者を含有する。コホート3は、甲状腺乳頭がん、子宮内膜がん、乳頭状腎細胞がん、または唾液腺管がんを有する患者を含有する。

【０１７９】

2018年8月プロトコール修正後、各サイクルは、4週間(28日)投与サイクルである。第1の2つの4週間処置サイクル(56日間)は、用量制限毒性(DLT)評価期間を構成する。この修正から始めて、最大10人の患者を、新しい4週間サイクル投与レジメン下での20.0 mg/m^{2}での評価について登録する。その用量がSRCによってクリアされると、その後の用量群は改変3+ 3設計に従う。3人の患者が最初に登録され、毒性問題が生じた場合、SRCは全ての関連するデータを検討し、問題の用量を十分に評価するためにより多くの患者を追加しかつ／または用量を下げることを決定し得る。用量が十分に許容され、かつ、3人の患者がDLT無しでサイクル2の終わりに達する場合、SRCはこの用量をクリアし、次の用量をオープンし得る。DLTについての観察期間は、1日目からサイクル2の終わりまでの56日間であり、これは、サイクル3用量を受ける前の投薬前評価を含む。最高10人の患者がSRM前に1用量レベル当たり登録され、これは、各レベルで投薬される少なくとも6人目の患者がサイクル2、28日目の評価を完了した後5日間以内に行われる。全ての事前において投薬された患者について利用可能なデータは、各々の適用可能な用量漸増SRMについてのデータ検討へ織り込まれる。6人またはそれ以下の処置された患者において生じる2つまたはそれ以上のDLTを伴ういかなる用量レベルもMTDを超えていると見なされ、その後の患者はより低い用量レベルで登録される。第2サイクル後、患者は、薬物が十分に許容されかつ患者が研究者の意見によれば臨床的利益を受け続けるならば、疾患進行までXMT-1536を受容し続け得る。DESの完了後、研究のEXPセグメントをオープンする。

【０１８０】

全ての有害事象をNational Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteriaバージョン(CTCAE v4.03)に従って等級付けする。DLTについての観察期間は、1日目からサイクル2の終わりまでの56日間であり、これは、サイクル3用量を受ける前の投薬前評価を含む。一般に、有害事象グレード≧3は、以下の基準についての改変を伴うDLTである：好

中球減少血液毒性、胃腸毒性、肝毒性、および電解質不均衡。2週間を超えてサイクル3の開始を遅らせるXMT-1536関連毒性、注入関連反応を処置するための入院、およびサイクル3において投与される用量の改変を促すいかなる毒性も、DLTである。採血は、XMT-1536、その放出産物オーリスタチンF-HPA、および選択される代謝産物の血漿PKパラメータを決定するために行われる。抗薬物抗体(ADA)および中和抗体(nAb)についての試験が行われる。腫瘍反応は、サイクル2の終わりにおよびその後2サイクル毎に、固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）(RECIST)、バージョン1.1を使用して研究者評価される。

【０１８１】

研究受診

研究受診が行われる。次のサイクルにおける投薬の開始前にサイクルの終わりの安全性評価からの結果が得られかつ検討されるならば、研究全体を通じて現在のサイクルの最終日は次のサイクルの開始と同日であり得る。研究者は、患者の医学的必要性に基づいて受診スケジュールを調整する。それが緊急の必要性でない限り、何らかの調節を実施する前にメディカルモニターと潜在的なスケジュール変更を議論する。研究者は、アセスメントスケジュールに記載されるようにXMT-1536の用量を開始する前に全ての患者を評価する。完全な身体検査(PE)は、頭/目/耳/鼻/喉(HEENT)、触知可能な腫瘍、神経および筋肉系、肺および心臓血管系、腹部ならびに下肢を検査することからなる。簡単な身体検査は、HEENT、肺および心臓血管系を検査することからなる。患者は、全ての受診時に新しいおよび／または悪化する毒性の発生について評価される。全ての有害事象をNational Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteriaバージョン(CTCAE v4.03)に従って等級付けする。

【０１８２】

対象の人数

DESにおいて登録される患者の正確な数は、先を見越して知ることはできず、MTDまたはRP2Dが達成される時に依存する。前臨床動物試験に基づいて、21～40人の患者の範囲がDESにおいて投薬されることを予想するのが理にかなっている。研究のEXPセグメントは、3疾患コホートにおいて各々最大30人の患者を処置するように計画される。中断率を考慮して、90～105人の患者の範囲がEXPにおいて投薬されることを予想するのが理にかなっている。

【０１８３】

適格性

研究への登録の候補である患者は、組み入れおよび除外基準が満たされていることならびに患者が参加の資格があることを保証するために、研究者によって適格性について評価される。

【０１８４】

（表１）DESおよびEXPについての組み入れ基準

No.	適格性基準
1	女性および男性、年齢≧18歳。
2	ECOGパフォーマンスステータス0または1。
3	RECIST、バージョン1.1により測定可能な疾患。
4	グレード≦1への前治療または外科手術の全ての急性毒性作用の消散(脱毛を除く)。
5	左心室駆出率(LVEF)≧50%またはエコーもしくはMUGAスキャンによる機関の正常下限。
6	以下の基準によって定義される適切な臓器機能:絶対好中球数(ANC)≧1500細胞/mm^3、血小板数≧100,000細胞/mm^3、ヘモグロビン≧9g/dL、INR、活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)、およびプロトロンビン時間(PT)全て機関の正常上限(ULN)内、血清クレアチニン≦1.5mg/dLまたは計算クレアチニンクリアランス≧60mL/分[1]、総ビリルビン≦ULN、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ASTまたはSGOT)およびアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALTまたはSGPT)≦機関の正常上限(ULN)の1.5倍、アルブミン≧3.0g/dL。[1]CockroftおよびGault法によって計算される。クレアチニンクリアランス(mL/分)＝(140-年齢)×体重(kg)/72×(血清クレアチニン(mg/dL))＝mL/分(女性については結果に0.85を乗じる)。
7	NaPi2b試験および探索評価についての腫瘍組織ブロック(強く推奨される)または新たに切断された組織スライド(Lab Manualを参照)の確認された入手可能性(サイクル1、1日目より前に)。組織標本は、治験薬の初回投与後45日以内に提出されなければならない。
8	妊娠の可能性がある女性および妊娠の可能性があるパートナーを有する男性については、患者および/またはパートナーによるホルモン避妊法の非常に効果的な形態または非ホルモン避妊法の2つの効果的な形態を使用すること、ならびに研究処置期間中および研究処置の最終投与後少なくとも6ヶ月間、避妊法の使用を継続することへの同意。パートナーが妊娠している男性患者は、妊娠期間中、コンドームを使用すべきである。
9	インフォームド・コンセントに署名することができる。

【０１８５】

最初の投薬前の血液(または血液成分)の予防的輸血は、登録基準を満たすために使用することができない。治療発現貧血または他の血球減少症を管理するための血液(または血液成分)の輸血は、許容され、併用薬として記録されるべきである。増殖因子予防は、いかなるサイクルにおいてもXMT-1536投与前に使用することができない。

【０１８６】

（表２）DESについての疾患特異的組み入れ基準

No.	適格性基準
1	標準的な療法が奏効しなかったかまたは標準的な治療選択肢が存在しない、 不治、局所進行性、または転移性の疾患を伴う、 以下に特定されるタイプの組織学的にまたは細胞学的に確認された固形腫瘍: 白金耐性卵巣がん(上皮性卵巣がん、例えば、高悪性度漿液性卵巣がん、卵管がん 、および原発性腹膜がんを含む)、非扁平上皮NSCLC、甲状腺乳頭がん、 子宮内膜がん(がん肉腫および間質腫瘍を除く)、乳頭状腎細胞がん、 唾液腺管がん。

【０１８７】

（表３）拡大セグメント(EXP)についての疾患特異的組み入れ基準

No.	適格性基準
コーホート1:白金耐性卵巣がん	
1	粘液性サブタイプを除く、高悪性度漿液性卵巣がん、上皮性卵巣がん、 卵管がん、または原発性腹膜がんの組織学的診断。
2	白金含有化学療法レジメンの完了から6カ月以内の疾患進行として定義される、 白金耐性。
3	3ライン以下の前治療
コーホート2:非扁平上皮NSCLC	
1	非扁平上皮NSCLCの腺がん組織学的診断

2	白金ベースの(シスプラチンまたはカルボプラチン)レジメンとPD-1モノクローナル抗体またはPD-L1モノクローナル抗体とを用いる(組み合わせてまたは連続的に)前処置。
3	承認された療法が存在する公知の発がん性変異(例えば、ALK転座、EGFR変異)を有する患者は、それらの変異のための承認された療法について記録に残された不耐性または疾患進行を有さなければならない。患者は、白金ベースのレジメンを用いる前処置を受けたことがなければならないが、PD-1モノクローナル抗体またはPD-L1モノクローナル抗体を用いる前処置は必要とされない。
4	細胞傷害剤または免疫療法を用いる前処置無し。
コーホート3:追加の適応症	
1	甲状腺乳頭がん患者については以下が必要である: (a)進行性、放射性ヨウ素不応性、局所領域的再発性、または転移性の疾患、および(b)事前のキナーゼ阻害物質療法(例えば、レンバチニブ、ソラフェニブ)に対する抵抗性または不耐性。 キナーゼ阻害物質療法について不適切と見なされる患者は、 メディカルモニターの承認を得て登録され得る。
2	子宮内膜がん患者については以下が必要である: (a)上皮性子宮内膜がんの診断が必要である。間質腫瘍およびがん肉腫(混合型悪性ミュラー管腫瘍)は除外され、(b)患者は、子宮内膜がんに対する、カルボプラチン/パクリタキセルまたは同様のレジメンを用いる少なくとも1つの事前の化学療法レジメンを受けたことがなければならない。患者は、適切な場合、子宮内膜がんに対して、例えば、低悪性度、ホルモン受容体陽性類内膜腺がんに対して、事前のホルモン療法を受けたことがあるべきである。
3	乳頭状腎細胞がん患者については以下が必要である: (a)主に乳頭状の増殖パターンを有する腎細胞がんについて 記録に残された局所確認、および(b)標準的な全身療法後の進行。
4	唾液腺管がん患者については以下が必要である: (a)唾液腺管がんの組織学的診断(唾液腺がんの他のサブタイプは除外される)、および(b)研究者の評価における、標準的な全身療法後の進行、または 利用可能な有効な療法の欠如。

【０１８８】

（表４）用量の漸増および拡大についての除外基準

No.	適格性基準
用量漸増および拡大についての除外基準	
1	研究処置開始から28日以内の大手術;または、研究処置開始前の前治療から28日以内もしくは5半減期以内(小分子標的療法については14日以内または5半減期以内)のうちのより短い方での全身抗がん療法;または、消散されていない毒性を伴うか、もしくは潜在的な毒性の時間ウインドウ内の、最近の放射線療法(メディカルモニターとの相談が推奨される)。
2	未処置である脳転移、進行性である脳転移、または、最初の研究処置から30日以内の脳転移由来、もしくは軟膜転移の任意の病歴由来の症状を制御するために、任意のタイプの大きな処置、例えば、全脳放射線治療、補助化学療法、ガンマナイフを必要とした脳転移。
3	HIV、B型肝炎ウイルス(HBV)、またはC型肝炎ウイルス(HCV)による現在分かっている活動性感染症。さらに、陰性の血清学がHBVおよびHCVについてのスクリーニング中に必要とされる。 a. HBV:患者はB型肝炎表面抗原(HBsAg)およびB型肝炎コア抗体(抗HBc)について陰性でなければならない。以前のHBV感染症についての証拠(陽性抗HBcおよび陰性HBsAg)を有する患者は、適格であるためにはHBV DNAについて陰性でなければならない。 b. HCV:患者はHCV抗体について陰性でなければならないか、またはHCV抗体が陽性である場合には患者はHCV RNAについて陰性PCR試験を有さなければならない。
4	パープロトコール評価を妨げ得る、現在の重度の制御不良全身性疾患(例えば、臨床的に重要な心臓血管疾患、肺疾患、もしくは代謝疾患)または併発疾患。
5	肝硬変、肝線維症、静脈瘤、または他の臨床的に重要な肝疾患の病歴。フィブロスキャン検査が、慢性肝疾患、例えば脂肪肝の病歴を有する患者について必要である場合がある。女性については1日一杯を超える、男性については現在二杯を超える定期的なアルコール摂取を有する患者は適格ではなく、試験参加中のアルコール消費はやめるべきである。
6	患者は、XMT-1536投与と同時にまたはXMT-1536の最終投与後21日間、肝毒性を伴う薬物を受容することができない。患者は、限られた期間中ではあるが1日当たり≦2gの総用量でアセトアミノフェン/パラセタモールを受容してもよい。発熱の処置についてはNSAIDまたはステロイドの使用が勧められる。
7	重篤な安静時呼吸困難に起因するか、または酸素補充療法を必要とする進行した悪性腫瘍の合併症。

8	現在活動性である肺炎または間質性肺疾患。
9	妊娠中または授乳中の女性。
10	全身抗がん処置を必要とする可能性が高い二次性悪性腫瘍の診断。
11	活動性の角膜疾患もしくは結膜疾患、または 登録前12カ月以内の角膜疾患もしくは結膜疾患の病歴。
12	強力なCYP450阻害物質の使用。
拡大についての除外基準	
10	強力なCYP450阻害物質の使用。

【０１８９】

肝毒性を伴う薬物の使用

薬物性肝障害(DILI)を恐らく引き起こす可能性が最も高い薬物のFDAによって分類される薬物は、研究参加中に使用されるべきではない。パラセタモール(アセトアミノフェン)の使用についての例外は除外基準6に記載される。FDAリスト上の薬物が適切な医療を与えるために研究中に使用されなければならず、かつ、代替物が利用可能でない場合、メディカルモニターは状況を議論する必要がある。

【０１９０】

対象離脱基準

患者はいつでも研究を自由に離脱することができる。

【０１９１】

早期に研究参加を終わらせることを望む患者は、可能であれば、安全性をモニタリングする目的で投薬後少なくとも30日間にわたって一般的な医学的フォローアップを継続するように要求される。ホスピスケアへ入ることはこの要求の代わりをする。処置受診の終わりについて記載された手順が守られる。

【０１９２】

全ての場合において、離脱の理由はeCRFに記録されなければならない。理由が最初は不明である場合、理由が有害事象であったかどうかを定めるために、患者は追跡されるべきである。そうであったならば、この事象は研究終了の理由として記録される。

【０１９３】

用量および投与

XMT-1536は、20mmアルミニウム、緑色フリップオフキャップによって覆われたバリアフィルムを有する灰色のクロロブチルゴム栓を備えた5mL円形フリントガラスチューブバイアル中の無色から黄色または褐色の液体として提供される。各々の使い捨てバイアルは、10 mg/mLの濃度およびpH 4.0～6.0でXMT-1536抗体薬物コンジュゲート2.5 mLを含有する。

【０１９４】

バイアルは頑丈な温度制御フリーザー中において-20℃(± 5℃)で保存されなければならない。XMT-1536バイアルは、研究物質の制御についての機関の標準的な薬学手順を使用して棚卸しおよび制御される。選定されたCRAは、貯蔵条件および定期的な現地視察中にこれらの条件の維持を検討する。

【０１９５】

各個々のXMT-1536バイアルは、患者の用量を調製する前に最大60分間、室温で解凍される。解凍されたバイアルを使用前に検査する：液体は、目に見える微粒子を本質的に有さず、透明から黄色から褐色であるべきである。バイアルは揺らされたりまたは直射日光中に置かれたりしてはならない。いったん注入用に用量が調製されると、それは、投与前の最長4時間、典型的な室内照明条件下で、室温で保持することができる。

【０１９６】

XMT-1536は体表面積(BSA)に従って投与される。BSA調節用量は各機関の標準的な実務に従って計算される。可能である場合、Mosteller式が使用される。開始用量は、初回投与の14日間以内に収集された身長および体重に基づいて計算された(初回投与日に収集することができる)。その後の体重測定に基づく用量調節は各機関の標準的な実務に従って行われる。標準的な実務が存在しない場合、サイクル2での投薬前におよびその後2サイクル毎に、追加の体重測定が得られ、BSAが確認または変更される。

【０１９７】

各用量は100 mL, 0.9% NS PVC注入バッグ中に調製される。用量調製は、Investigational Site手順に従って行われる。詳細な指示についてはPharmacy Manualを参照されたい。用量調製は、各患者の研究参加記録において記録に残され、品質保証検査を含む全ての機関実務に従う。

【０１９８】

研究の用量漸増パート中の計画された開始用量は、3 mg/m^2のXMT-1536 ADCである。用量漸増スキームを下記表5に示す。2018年8月の時点で、DL 5 (30 mg/m2)がSRCによってクリアされた。しかし、新たに発生した安全性データに基づいて、SRCは、この用量が許容されると分かる場合はプロトコール指針に従って用量漸増を再開することを意図して、DLT観察期間を2つの4週間サイクル(56日間)へ延長し、組み入れおよび除外基準を修正し、そしてDL 4(20 mg/m^2)で追加の患者を加えることを決定した。SRCは以下を決定し得る。(1)薬物忍容性を実証するデータに基づいて、次の計画されたレベル、または計画された増加未満であるより高い用量レベルへ、用量を漸増させる。(2)追加の評価のために現在の用量レベルへさらに最大で3人の患者を追加する。(3)さらなる評価のためにより低い用量レベルへ段階的に縮小する；以前に定められた用量レベル、または新しいより低い用量レベルが、患者安全性データに基づいて選択され得る。(4)MTDが達成され、さらなる用量漸増が生じない。少なくとも6人の患者を、研究の拡大段階がオープンされる前にMTDまたはRP2Dで処置する。SRCは、所定の用量レベルの忍容性に依存して、かつ、いずれかのまたは全ての用量レベルについての全ての関連する患者データの検討後に、表5に示されるものと比べてより小さな増加量で漸増することを決定し得る。

【０１９９】

（表５）用量漸増レベル

用量漸増	開始	100%	100%	67%	50%	20%	20%
用量レベル(DL)	*1*	*2*	*3*	*4* *4A*	*5* *5A*	*6* *6A*	*7A*
患者の 最初の人数	1	1	3	3	3	3	3
計画された用量, mg/m^2	3	6	12	20	30	40 (DL 6) 36 (DL 6A)	43

【０２００】

BSA調節用量は各機関の標準的な実務に従って計算される。可能である場合、Mosteller式が使用される。開始用量は、初回投与の14日間以内に収集された身長および体重に基づいて計算され、初回投与日に収集することができる。その後の体重測定に基づく用量調節は各機関の標準的な実務に従って行われる。標準的な実務が存在しない場合、サイクル2での投薬前におよびその後2サイクル毎に、追加の体重測定が得られ、BSAが確認または変更される。

【０２０１】

通常の支持療法薬が、投薬に関連する、同時に起こる急性状態、例えば、過敏性反応、嘔吐、下痢および発熱の処置のために使用され得る。注入反応または過敏症に対する予防

的処置は、いかなる患者の初回投与前にも推奨されないが、これらの反応が初回投与後に生じる場合、第2のおよび／またはその後の投与に先立って投与されてもよい。制吐薬および解熱薬を用いる処置は、注入後数日間示され得、患者の病歴によって示される場合は初回投与前に使用されてもよい。サイクル1後の用量調節は特定の状況下で容認される。

【０２０２】

各患者についての初回用量は90分間にわたって投与される。注入関連反応(IRR)が生じない場合、全てのその後の用量は、研究者の自由裁量で30～90分間にわたって投与される。IRRの処置は機関標準または研究指針に従うべきである。

【０２０３】

いったん患者がサイクル1(DLT評価期間)を完了すると、患者が毒性を経験するが、研究者の意見によれば、XMT-1536を用いるさらなる処置から恩恵を受ける場合は、用量調節が行われ得る。

【０２０４】

継続的な投薬についての基準

サイクル2およびそれ以上において、研究者または被指名人は、治験薬投与を続行する前に、サイクルの終わり／プレ用量臨床および検査室所見を検討すべきである。全ての肝臓酵素が、続行前に、グレード1もしくはそれ以下へ、または患者のベースラインへ、回復されているべきである。検査室データ、特に肝臓検査が、患者のベースラインと比較されるべきであり、肝機能のより完全な回復を可能にするために、または他のAE、例えば、悪心、嘔吐、食欲不振または疲労の消散を可能にするために、投薬の遅延(例えば1週間)が検討されるべきである。

【０２０５】

患者内の用量減少

いったん患者がサイクル1を完了すると、患者が毒性を経験するが、研究者の意見によれば、XMT-1536を用いるさらなる処置から恩恵を受ける場合は、用量調節が行われ得る。減少用量での処置は、観察された毒性が毒性開始後21日間または28日間以内にGr≦1またはベースラインへ消散する場合にのみ、およびメディカルモニターとの議論後に研究者の自由裁量で、開始し得る(表6)。

【０２０６】

第1の用量減少は、毒性が観察された用量レベルよりも1用量低いものである。

【０２０７】

第2の用量減少は、毒性が観察された元の用量よりも2用量低いものである。

【０２０８】

第3の用量減少が必要である場合、患者は中止される。

【０２０９】

（表６）サイクル1の完了後の用量減少

用量減少	用量[1]
第1	元の用量よりも1用量レベル低い
第2	元の用量よりも2用量レベル低い
第3	患者中止

[1] 減少用量は3 mg/m^2(DL 1)を下回ることはできない。

【０２１０】

サイクル2またはその後のサイクルにおいて、発生後21日以内にグレード≦2へ消散しないグレード≧3の末梢運動または感覚神経障害は、用量減少または処置終了を必要とする。一般に、用量調節を行う前に、議論するためにメディカルモニターに電話する。

【０２１１】

サイクル2およびそれ以上において、研究者または被指名人は、治験薬投与を続行する前に、サイクルの終わり／プレ用量臨床および検査室所見を検討すべきである。全ての肝

臓酵素が、続行前に、グレード1もしくはそれ以下へ、または患者のベースラインへ、回復されているべきである。検査室データ、特に肝臓検査が、患者のベースラインと比較されるべきであり、肝機能のより完全な回復を可能にするために、または他のAE、例えば、悪心、嘔吐、食欲不振または疲労の消散を可能にするために、投薬の遅延(例えば1週間)が検討されるべきである。

【０２１２】

肝毒性に起因するDESおよびEXPにおける用量減少

グレード≧3の肝トランスアミナーゼまたはALPレベルを経験するDESおよびEXPの両方における患者は、診療室へ戻り、最初のグレード≧3値の48～72時間以内に再検査され、そしてレベルがグレード≦1へまたはその患者のベースラインへ戻るまで、少なくとも毎週モニタリングされる。患者が戻るのが困難であるような研究施設からかなりの距離に居住する場合、地方での採血を有するようにアレンジを行うことができ、結果および局所正常範囲がモニタリングのために研究者へ戻される。

【０２１３】

グレード≧3への肝トランスアミナーゼまたはALPの1つの増加を経験し、かつ、グレード≦2 (またはベースライン)へ回復するために72時間より長く必要とする患者は、次のサイクルにおいてしかし次のより低い用量で投薬を継続し得る。

【０２１４】

患者が、1つの先の用量減少後に、グレード≦2 (またはベースライン)へ回復するために72時間より長く必要とする、グレード≧3への肝トランスアミナーゼまたはALPの第2の増加を経験する場合、患者は、次のサイクルにおいてしかし第2の上昇が生じた用量よりも低い次の用量で投薬を継続し得る。

【０２１５】

患者が、2つの先の用量減少後に、グレード≦2 (またはベースライン)へ回復するために72時間より長く必要とする、肝トランスアミナーゼまたはALPの第3のグレード≧3上昇を経験する場合、患者は研究から中止され、これらのレベルがグレード≦1(またはベースライン)へ戻るまで、少なくとも毎週モニタリングされる。

【０２１６】

XMT-1536用量は、グレード≦2 (またはベースライン)へ回復するために72時間未満が必要とされる場合、グレード≧3への肝トランスアミナーゼまたはALPの増加について改変されない。

【０２１７】

Gr 4肝トランスアミナーゼまたはALPを経験するいずれの患者も研究を中止し、用量減少を受けない。Gr 4毒性は、Gr≦1またはベースラインへ戻るまで少なくとも毎週モニタリングされる。

【０２１８】

用量減少の閾値が満たされるかどうかに関わりなく、グレード1を上回る肝トランスアミナーゼまたはALPのいかなる増加も、治験薬の次の投与前にグレード≦1またはベースラインへ戻らなければならない。

【０２１９】

処置期間

処置は、下記のもののうちの1つが生じない限り、無期限に継続する：疾患進行、処置のさらなる投与を妨げる併発疾患、許容できない有害事象または妊娠、患者のプロトコール不順守、患者が研究参加同意を撤回すること、および／または、患者の状態の全体的なもしくは特定の変化が研究者の判断で患者をさらなる処置について許容不可とすること。

【０２２０】

しかし、疾患進行が生じ、それにもかかわらず、研究者は、患者がXMT-1536への継続曝露から利益を受ける可能性を認めるならば、研究者は、メディカルモニターとの議論後、投薬を継続する選択肢を有する。

【０２２１】

主目的

用量漸増(DES)研究における主目的は、3または4週間毎に1回静脈内投与されるXMT-1536の最大耐用量(MTD)および推奨される第2相用量(RP2D)を決定し、XMT-1536の安全性および忍容性を評価することである。

【０２２２】

拡大研究における主目的は、DESにおいて同定されたMTD/RP2Dで投与されるXMT-1536の安全性および忍容性をさらに評価し、XMT-1536の予備的抗新生物活性を評価することである。

【０２２３】

副次的目的

用量漸増(DES)研究における副次的目的は、XMT-1536の予備的抗新生物活性を評価することである。

【０２２４】

DESおよび拡大研究における副次的目的は、XMT-1536、その放出産物、および選択される代謝産物の薬物動態(PK)を評価し、XMT-1536の抗薬物抗体の発生を評価し、そしてNaPi2bの腫瘍発現とXMT-1536に対する客観的腫瘍反応との関連性を評価することである。

【０２２５】

DESおよび拡大研究における探索的目的は、客観的奏効とNaPi2b以外の遺伝子の腫瘍発現、または他の腫瘍分子特徴との関連性を遡及的に評価することである。

【０２２６】

有効性の測定

研究の両方のセグメントにおいて、コンピュータ断層撮影(CT)スキャンおよびRECISTバージョン1.1基準での評価を、サイクル2の終わりにおよびその後の偶数サイクル毎の終わりに行う。患者は、いかなるサイクルにおいても、有害事象、併用薬の使用、および注入反応の発生について継続的に評価される。XMT-1536および選択される放出産物／代謝産物の薬物動態プロフィールならびに抗薬物抗体の発生が評価される。RECISTバージョン1.1が、腫瘍反応を測定するために使用される。客観的奏効率(ORR - 完全奏効[CR]および部分奏効[PR]の率)ならびに病勢コントロール率(DCR - CR、PR、および安定している疾患[SD]の率)が、各コホートについて測定される。奏効期間、無進行生存(PFS)および全生存(OS)が推定される。

【０２２７】

有効性の一次解析を、DESおよびEXPデータの両方を使用して行う。主要エンドポイントは、研究者の放射線学的検討によるORRであり、RECIST 1.1による確認されたPRまたはCRを達成する患者の割合として定義される。副次的エンドポイントは、RECIST 1.1による任意の期間の完全奏効、部分奏効、および／または安定している疾患を達成する患者の割合として定義されるDCRである。奏効または臨床的利益を達成する患者の人数およびパーセンテージが要約され、正確な95%信頼区間(CI)が提供される。

【０２２８】

奏効期間(DOR)、無進行生存(PFS)および全生存(OS)を含む、他の有効性エンドポイントの解析が、可能な限り標準的奏効基準に従って、報告される。95%CIを伴う四分位数および中央値のKaplan-Meier推定値が、これらの統計値について報告される。

【０２２９】

有効性エンドポイントは、各がんタイプコホートにおける有効性解析セットおよび有効性評価可能解析セットの両方を使用して解析される。

【０２３０】

薬物動態解析

XMT-1536の活性成分、その放出産物および選択される代謝産物のPKプロフィールが、標準PKソフトウェア(例えば、Phoenix WinNonlin)を使用してノンコンパートメント解析によって各患者について決定される。患者当たりのPKパラメータは、最高観察濃度の時間(t_{max})、最高濃度(C_{max})、および最終測定可能濃度についての濃度曲線下面積(AUC_{0-last})

を含む。最終排出相が同定されると、追加のパラメータ、例えば、排出半減期、クリアランス、および分布体積が決定される。

【０２３１】

欠落している濃度および共変量データ、外れ値、および定量限界未満の値の取り扱い、ならびに用量応答およびPKパラメータ-応答関係についてのモデリングの詳細は、PK解析計画書に提供される。

【０２３２】

統計解析

統計解析計画書(SAP)が作成され、3つのセクションを含有する：(1)DESからの、(2)EXPからの、ならびに(3)DESおよびEXPからの組み合わせデータのデータ解析。このSAPは、臨床データベースに記録されたデータならびに検査室データおよび他のデータの解析に取り組む。各セクションは、そのセクションにおける登録が完了する前に、かつ、特定の研究セグメント、即ち、DESまたはEXPについてのデータベースをロックする前に、仕上げられる。DESおよびEXPの終了後の選択された表、リストまたは図(TLFと集合的に呼ばれる)が、検討目的のために作成され、SAP中に示され、しかし解析報告書はこれらの中間報告書のために作成されない。1つの最終解析報告書が作られ、最終臨床研究に含まれる。最終TLFおよび臨床研究報告書は、両方のフェーズからのデータがロックされた後に作成される。そのセクションにおける登録が完了した後にセクションについてのSAPへ行われたいかなる変更も、研究者で共有される。計画された解析からのいかなる逸脱も最終研究報告書に記載される。

【０２３３】

PKベンダーへの臨床データは、PK解析をサポートするために移される。XMT-1536、その放出産物および代謝産物のPKプロフィールに取り組む別個の解析計画書が作成される。

【０２３４】

DESからのデータは、少なくとも、EXP投薬が始まる前に、SRCで適切に要約され検討される。DESデータの検討に基づいて、プロトコール修正が、EXPセグメントを開始する前に、承認のために作成および提出され得る。統計解析は、SASバージョン9.3またはそれ以上を使用してNovella Clinicalによって行われる。

【０２３５】

ベースライン特徴を含む、連続変数は、観察数、平均値、標準偏差、中央値、最小値および最大値を報告することによって要約される。カテゴリー/離散変数は、カテゴリー内の患者の人数およびパーセンテージを示す度数分布表を使用して要約される。事象までの時間データが、Kaplan-Meier法を使用して要約される。

【０２３６】

別段の指示がない限り、要約統計量は観察データのみについて報告される。欠測データは入力されない。ベースライン値が見当たらない場合、ベースラインからの変化は計算されない。ベースラインは、サイクル1、1日目における治験薬の初回投与前の最後の利用可能な観察として定義される。欠測データの取り扱いは、エンドポイントを報告するために使用される方法と共にSAPに明記される。

【０２３７】

結果

2019年2月の時点で、20人の患者が6用量レベル(3 mg/m^2～40 mg/m^2)、21日サイクルにわたって、16人の患者が2用量レベル(20 mg/m^2～30 mg/m^2)、28日サイクルにわたって投薬された。20人の患者のうち13人が21日DLT評価期間を完了した。16人の患者のうち16人が28日評価期間を完了した。40 mg/m^2、21日サイクルで投薬された患者において生じた1つのDLTが治験薬に起因し、30 mg/m^2、28日サイクルで投薬された患者において生じた1つのDLTが治験薬に起因した。治験薬に関連した2つのSAEが生じた：DL 4、2 mg/m^2、21日サイクルにおいてうっ血性心不全、およびDL 5、30 mg/m^2、21日サイクルにおいて発熱。治療関連有害事象(TRAE)はグレード1または2であり；現在までの最も一般的なTRAEは、貧血、関節痛、疲労、嘔吐、食欲不振、AST上昇、下痢、呼吸困難(関連しないかまたは関連す

る可能性が低い)、低アルブミン血症（hypoalbuminema）(関連しないかまたは関連する可能性が低い)、低酸素症(関連しない)、頭痛、悪心、蛋白尿および嘔吐であった。10人の患者が処置後再病期分類スキャンを有し、9人の患者について最良効果として安定している疾患(SD)であった。

【０２３８】

2019年8月の時点で、51人の患者が、9用量レベルにわたって投薬された(21日レジメンにおいて3 mg/m2～40 mg/m^2(n=20)、および28日レジメンにおいて20 mg/m^2～36 mg/m^2(n=31))。1つのDLTが、30 mg/m^2、28日サイクルで投薬された1人の患者において生じ、1つのDLTが、36 mg/m^2、28日サイクルで投薬された1人の患者において生じた。両方ともXMT-1536に関連すると考えられた。

【０２３９】

表7は、6用量レベル(2～40 mg/m^2)、21日サイクル、および2用量レベル(20～30 mg/m^2)、28日サイクルにわたって登録された患者の特徴付けを与える。

【０２４０】

（表７）

用量 レベル	用量 (mg/m^2)	サイクル 期間 (日)	腫瘍タイプ N	年齢範囲 Y/o	研究期間 最短/最長
1	3	21	N=1 卵巣	55	4サイクル
2	6	21	N=1 卵巣	54	2サイクル
3	12	21	N=7 卵巣-1 NSCLC- 2 子宮内膜- 3 乳頭状腎- 1	39～67 平均値 = 54 中央値 = 70	1～4サイクル
4	20	21	N=6 卵巣　-2 NSCLC- 1 子宮内膜- 1 卵管- 1	58～94 平均値 = 72 中央値 = 70	1～10 サイクル

用量 レベル	用量 (mg/m^2)	サイクル 期間 (日)	腫瘍タイプ N	年齢範囲 Y/o	研究期間 最短/最長
			唾液腺管- 1		
5	30	21	N=4 卵巣 - 3 NSCLC - 1	63～68 平均値 = 66 中央値 = 66	1～4サイクル
6	40	21	N=1 卵巣 登録 完了	54	1 サイクル
4A	20	28	N=8 卵巣 N=1 乳頭状腎	47～74 平均値=62 中央値=63	1～6サイクル
5A	30	28	N=7	51～76 平均値=68 中央値=71	2～3サイクル

【０２４１】

プロトコールは2018年8月に修正された。21日サイクルは28日間へ延長され、DLT評価のための観察期間は、2つの28日サイクルを含むように延長された。これは、その後に安全性審査委員会がXMT-1536に対する患者の反応を評価し、そして用量漸増が生じるべきであるかを決定する期間である。表8は、2019年2月の時点での投薬された患者の概要である。

【０２４２】

（表８）

用量レベル (DL)	投薬レジメン	患者の人数
DL 1, 3 mg/m^2	21日サイクル、DLT観察期間1サイクル	1
DL 2, 6 mg/m^2	21日サイクル、DLT観察期間1サイクル	1
DL 3, 12 mg/m^2	21日サイクル、DLT観察期間1サイクル	7
DL 4, 20 mg/m^2	21日サイクル、DLT観察期間1サイクル	6
DL 5, 30 mg/m^2	21日サイクル、DLT観察期間1サイクル	4
DL 6, 40 mg/m^2	21日サイクル、DLT観察期間1サイクル	1
DL 4A, 20 mg/m^2	28日サイクル、DLT観察期間2サイクル	9
DL 5A, 30 mg/m^2	28日サイクル、DLT観察期間2サイクル	7

【０２４３】

図1は、DL6、21日サイクルでの20人の患者(n=19)および28日サイクルにおいて投薬された4人の患者(n=4)についての研究における時間についての詳細を要約する「スイマープロット」である。プロットは、x軸上の治験薬についての時間に対して、y軸上の用量レベル

および腫瘍タイプによって患者をマッピングする。x軸は週の時間間隔によって整理されている。より低い用量では、大部分の患者は進行性疾患に起因して試験を中止したが、DL4で開始した場合、大抵の患者は安定している疾患を有した。

【０２４４】

図2は、21日サイクルにおいて投薬され、かつ現在まで少なくとも1つのスキャンを有した患者についてのRECIST基準による最良効果を示す「ウォーターフォールプロット」である。y軸はパーセントによる腫瘍サイズの変化を示す。x軸は用量レベルによる奏効を整理する。各用量での患者数は少ないが、用量反応があると考えられる。DL 5から始めて、2人の継続中の患者が、ほぼ部分寛解（ベースラインからの腫瘍サイズの30%超または30%減少と定義される）に達した。

【０２４５】

図3は、11人の患者についての総合最良効果、ならびに21日サイクルで投薬された卵巣がん患者についてのHスコアおよびCA-125レベルを示す。

【０２４６】

図4は、21日サイクルおよび28日サイクルにおいて投薬され、かつ現在まで少なくとも1つのスキャンを有した患者についてのRECIST基準による最良効果を示す「ウォーターフォールプロット」である。y軸はパーセントによる腫瘍サイズの変化を示す。x軸は用量レベルによる奏効を整理する。各用量での患者数は少ないが、用量反応があると考えられる。DL 5から始めて、2人の患者が、ほぼ部分寛解（ベースラインからの腫瘍サイズの30%超または30%減少と定義される）に達した。DL 4Aで、1人の患者が部分寛解に達した。

【０２４７】

図5は、DL6、21日サイクルでの患者(n=20)ならびに28日サイクルにおいて投薬されたDL 4AおよびDL 5A患者(n=16)についての研究における時間についての詳細を要約する「スイマープロット」である。プロットは、x軸上の治験薬についての時間に対して、y軸上の用量レベルおよび腫瘍タイプによって患者をマッピングする。x軸は週の時間間隔によって整理されている。より低い用量では、大部分の患者は進行性疾患に起因して試験を中止したが、DL4で開始した場合、大抵の患者は安定している疾患を有した。

【０２４８】

2019年5月10日の時点で、37人の患者が6用量レベル(3 mg/m^2～40 mg/m^2)、21日サイクルにわたって、17人の患者が2用量レベル(20 mg/m^2～30 mg/m^2)、28日サイクルにわたって投薬された。表9は患者特徴を要約する。処置は十分に許容され、大抵の有害事象はグレード1または2であり、グレード4または5 TRAEは報告されなかった。微小管ターゲティング剤またはADCにしばしば関連する低率の毒性、例えば、好中球減少症、眼毒性、または末梢神経障害が観察された。

【０２４９】

表10は、患者のうちの≧10%におけるTRAEを要約する。13の患者(33%)重篤有害事象(SAE)が報告された。2つの可能性のある治療関連SAEは、DL5 (30 mg/m^2)でのグレード2発熱およびDL4 (20 mg/m^2)でのグレード3心不全うっ血であった。処置に関連しないかまたは関連する可能性が低い17個のSAEが、11人の患者において生じた：腸/小腸閉塞(3)、疾患進行(2)、低酸素症(2)、胸水(2)、腹痛、急性失血貧血、ブドウ球菌性蜂巣炎、脳血管障害、出血性貧血、悪性腹水、心膜液貯留、硬膜下血腫、および膣出血。2つの用量制限毒性がDL 5A (30 mg/m^2)およびDL 6 (40 mg/m^2)で報告された。DL 5Aで、グレード3 ASTが、サイクル1、8日目で上昇し、7日以内にグレード2へ、13日以内にグレード1へ戻った。AST上昇はグレード1アルカリホスファターゼ上昇を伴ったが、ALTまたはビリルビンの上昇は報告されなかった。DL6で、グレード3 ASTが、サイクル1、8日目で上昇し、21日以内にグレード1へ戻った。AST上昇は、8日以内にグレード1へ消散したグレード2 ALT上昇、およびグレード1アルカリホスファターゼ上昇を伴ったが、ビリルビンの上昇は報告されなかった。

【０２５０】

（表９）

患者特徴 (N=37)		
年齢(歳)	中央値(範囲)	64 (39-93)
性別 – N (%)	女性 男性	32 (86) 5 (14)
ECOGパフォーマンスステータス – N (%)	0 1	11 (30) 26 (70)
腫瘍タイプ – N (%)	卵巣、卵管、 または原発性腹膜 NSCLC 子宮内膜 乳頭状腎 唾液腺管	22 (59) 4 (11) 8 (22) 2 (5) 1 (3)
転移性疾患についての前治療ライン	中央値(範囲)	4 (1-13)
前治療ライン、卵巣がんのみ(N=22)	中央値(範囲)	5 (1-11)

【０２５１】

（表１０）

優先使用語	グレード1	グレード2	グレード3	合計
悪心	12 (32)	2 (5)	0	14 (38)
疲労	4 (11)	7 (19)	0	11 (30)
頭痛	5 (14)	5 (14)	0	10 (27)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加	3 (8)	2 (5)	4 (11)	9 (24)
食欲減退	1 (3)	6 (16)	0	7 (19)
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (16)	0	0	6 (16)
嘔吐	4 (11)	1 (3)	0	5 (14)
γグルタミルトランスフェラーゼ(GGT)増加	3 (8)	1 (3)	0	4 (11)
筋肉痛	3 (8)	1 (3)	0	4 (11)
発熱	3 (8)	1 (3)	0	4 (10)

【０２５２】

分析物(トータル抗体；コンジュゲートされた薬物(AF-HPA)；遊離薬物(AF-HPA)および薬物代謝産物オーリスタチンF(AF))についての血漿PKプロフィールを、30人の患者からの血液サンプル中において決定した(3 mg/m^2, n=1; 6 mg/m^2, n=1; 12 mg/m^2, n=7; 20 mg/

m^2, n=15; 30 mg/m^2, n=5; 40 mg/m^2, n=1)。用量に対して標準化された結果は、曝露は用量の増加と共に増加し、ほぼ用量に比例したことを示した。PK特徴は、他の承認された抗体-薬物コンジュゲートまたは現在臨床開発中のものについて報告されたものと一致する。コンジュゲートされた薬物のそれと比較して、遊離薬物(AF-HPA)またはその代謝産物(AF)の低全身曝露があった。さらに、複数回用量の投与後の遊離薬物またはその代謝産物の蓄積はなかった。

【０２５３】

入手可能な場合、患者腫瘍からの切断スライドまたは全組織ブロックを、IHC発現解析のために提出した。免疫組織化学を、自動TechMate 500またはTechMate 1000 (BioTek Solutions/Ventana medical Systems)プラットホームを使用して確立し、ここで、様々な抗原検索条件および一次抗体滴定を、ハイヤースループットプロトコールを開発するために試験した。プロトコールを、対照材料の染色、およびADC処置に対する既知の反応を有する前臨床材料の染色に基づいて選択した。簡潔には、確立されたプロトコールのために、4μ切片を切断し、脱ろうし、そしてキシレンおよび一連のアルコールによって再水和した。スライドを、BioGenex AR-10検索溶液を使用して標準スチーマー中において抗原検索した。TechMateプラットホームにおいて、さらなる検索をプロテイナーゼK (DAKO)で行った。血清ブロッキングに続いて、一次抗体(抗NaPi2b/MERS67)を室温で30分間適用し、次いで、内因性ペルオキシダーゼブロックおよび非ビオチンポリマーベース検出(ウサギPolink-2 Plus検出システム、GBI)を使用し、最後に、簡単なヘマトキシリン対比染色を行った。

【０２５４】

「Hスコア」法を使用して光学顕微鏡上での手動の読み取りによって腫瘍膜染色を評価した。ヘマトキシリンおよびエオシン染色スライドならびにウサギIgGアイソタイプ対照染色スライドを、スコアリングプロセスの一部として評価した。同じスコアリング法を、全ての評価した腫瘍タイプについて使用した。Hスコアは、染色強度(0から3+までの増加する強度によって決定される)ならびに腫瘍細胞膜で陽性検出されるパーセント細胞を組み込む。Hスコア = (1+未満の%×0) + ((1+の%)×1) +((2+の%)×2) + ((%3+)×3)。低細胞標本、または原発腫瘍が提出された標本中に示されなかったものは、示されない。

【０２５５】

図6は、34種類の患者腫瘍タイプ、例えば、卵巣、NSCLC、子宮内膜、乳頭状腎、および唾液腺管における、NaPi2bタンパク質発現を示し、ここで、卵管および原発性腹膜腫瘍タイプは、卵巣腫瘍タイプと組み合わされている。y軸は、NaPi2b IHCアッセイにおける陽性腫瘍細胞数および染色強度についての範囲0～300内のHスコアである。検出可能なNaPi2bタンパク質発現が、全ての卵巣および肺腺がんサンプルにおいて観察された。

【０２５６】

図7は、DL6、21日サイクルでの患者(n=20)ならびに28日サイクルにおいて投薬されたDL4AおよびDL 5A患者(n=17)についての研究における時間についての詳細を要約する「スイマープロット」である。プロットは、x軸上の治験薬についての時間に対して、y軸上の用量レベルおよび腫瘍タイプによって患者をマッピングする。x軸は週の時間間隔によって整理されている。より低い用量では、大部分の患者は進行性疾患に起因して試験を中止したが、DL4で開始した場合、大抵の患者は安定している疾患を有した。

【０２５７】

表11は、用量レベルにわたる研究参加中止の理由を要約する。表12は、評価可能な集団についてのアウトカム奏効を与える。客観的奏効および処置期間に基づいて、臨床活性が20 mg/m^2またはそれ以上の用量で観察された。

【０２５８】

（表１１）

	DL1 3 mg/m^2 n=1	DL2 6 mg/m^2 n=1	DL3 12 mg/m^2 n=7	DL4 & 4A 20 mg/m^2 n=13	DL5 & 5A 30 mg/m^2 n=11	DL6 40 mg/m^2 n=1	合計 N=34[b]
RECISTによる進行疾患	1	1	3	7	6		18 (53%)
臨床的進行[a]			4	2	3		9 (26%)
患者選択				2	1	1	4 (12%)
医師選択				2	1		3 (9%)

[a] 10人の患者のうち3人死亡、いずれもXMT-1536に関連せず。
[b] 3人の患者が継続中である。

【０２５９】

（表１２）

アウトカム	全ての卵巣がん(OC)	全てのNSCLC	OC ≥20mg/m^2	NSCLC ≥20 mg/m^2	OC + NSCLC ≥20 mg/m^2	OC ≥30mg/m^2
N	19	3	16	2	18	7
PR*	3 (16%)	0 (0%)	3 (19%)	0 (0%)	3 (17%)	2 (28%)
SD*	8 (42%)	2 (67%)	6 (38%)	2 (100%)	8 (44%)	3 (43%)
DCR (PR + SD)	11 (58%)	2 (67%)	9 (57%)	2 (100%)	11 (61%)	5 (71%)
処置期間16週間超	8 (42%)	1 (33%)	9 (57%)	1 (50%)	10 (56%)	3 (43%)
PD*	8 (42%)	1 (33%)	7 (43%)	0 (0%)	7 (39%)	2 (28%)

* RECIST、バージョン1.1によって測定された場合。

【０２６０】

白金耐性の高悪性度漿液性卵巣がんおよび11ラインの前治療を有する70歳の女性をDL4A (20 mg/m^2)で処置した。肝周囲および中腹部転移の標的病変、それぞれ52および42 mmは、サイクル2 (4週間サイクル)の終わりに直径が40%、サイクル3の終わりに75%減少する。客観的奏効が、20 mg/m^{2}またはそれ以上の用量で観察された。≧20 mg/m^{2}で処置された卵巣がんおよび肺腺がん患者(N=18)において、3 (17%) PRおよび8 (44%) SDが観察され(ORR 17%、SD 44%、DCR 61%)、20 mg/m^{2}またはそれ以上の用量(n=18)で9人の患者(50%)が>16週間の処置期間であった。

【０２６１】

表13は、2019年8月の時点での、7用量レベル(2～40 mg/m^2)、21日サイクル、および3用量レベル(20～36 mg/m^2)、28日サイクルにわたって登録された患者の特徴付けを与える。

【０２６２】

（表１３）

用量レベル	用量 (mg/m^2)	サイクル期間（日）	腫瘍タイプ N	年齢範囲 Y/o	研究期間 最短/最長
1	3	21	N=1 卵巣	55	4サイクル
2	6	21	N=1 卵巣	54	2サイクル
3	12	21	N=7 卵巣-1 NSCLC- 2 子宮内膜- 3 乳頭状腎- 1	39～67 平均値 = 54 中央値 = 70	1～4サイクル
4	20	21	N=6 卵巣-2 NSCLC- 1 子宮内膜- 1	58～94 平均値 = 72 中央値 =	1～10 サイクル

用量 レベル	用量 (mg/m^2)	サイクル 期間 (日)	腫瘍タイプ N	年齢範囲 Y/o	研究期間 最短/最長
			卵管 - 1 唾液腺管 - 1	70	
5	30	21	N=4 卵巣 - 3 NSCLC - 1	63～68 平均値 = 66 中央値 = 66	1～4サイクル
6	40	21	N=1 卵巣 登録 完了	54	1サイクル
4A	20	28	N=8 卵巣 N=1 乳頭状腎	47～74 平均値=62 中央値=63	1～12 サイクル
5A	30	28	N=8 卵巣 - 4 子宮内膜 - 4	51～76 平均値=68 中央値=71	2～6サイクル
5A 追加	30	28	N=7 卵巣 - 6 NSCLC - 1	51～85 平均値=68 中央値=71	2サイクル
6A		28	N=7 卵巣 - 5 NSCLC - 2	47～63 平均値=54 中央値=56	2サイクル

【０２６３】

プロトコールは2019年7月に修正された。卵巣がん患者および非小細胞肺がん患者を登録するための適格性基準を加えた。表14は、2019年8月の時点での投薬された患者の要約である。

【０２６４】

（表１４）

用量レベル(DL)	投薬レジメン	患者の人数
DL 1, 3 mg/m^2	21日サイクル、DLT観察期間1サイクル	1
DL 2, 6 mg/m^2	21日サイクル、DLT観察期間1サイクル	1
DL 3, 12 mg/m^2	21日サイクル、DLT観察期間1サイクル	7
DL 4, 20 mg/m^2	21日サイクル、DLT観察期間1サイクル	6
DL 5, 30 mg/m^2	21日サイクル、DLT観察期間1サイクル	4
DL 6, 40 mg/m^2	21日サイクル、DLT観察期間1サイクル	1
DL 4A, 20 mg/m^2	28日サイクル、DLT観察期間2サイクル	9
DL 5A, 30 mg/m^2	28日サイクル、DLT観察期間2サイクル	8
DL 5A, 30 mg/m^2 追加	28日サイクル、DLT観察期間2サイクル	7
DL 6A, 36 mg/m^2	28日サイクル、DLT観察期間2サイクル	7

【０２６５】

図8は、7用量レベル(2～40 mg/m^2)、21日サイクル、および3用量レベル(20～36 mg/m^2)、28日サイクルにわたる患者についての研究における時間についての詳細を要約する「スイマープロット」である。プロットは、x軸上の治験薬についての時間に対して、y軸上の用量レベルおよび腫瘍タイプによって患者をマッピングする。x軸は週の時間間隔によって整理されている。より低い用量では、大部分の患者は進行性疾患に起因して試験を中止したが、DL4で開始した場合、大抵の患者は安定している疾患を有した。試験に継続中の患者についての最長研究期間は50週間である。

【０２６６】

結論

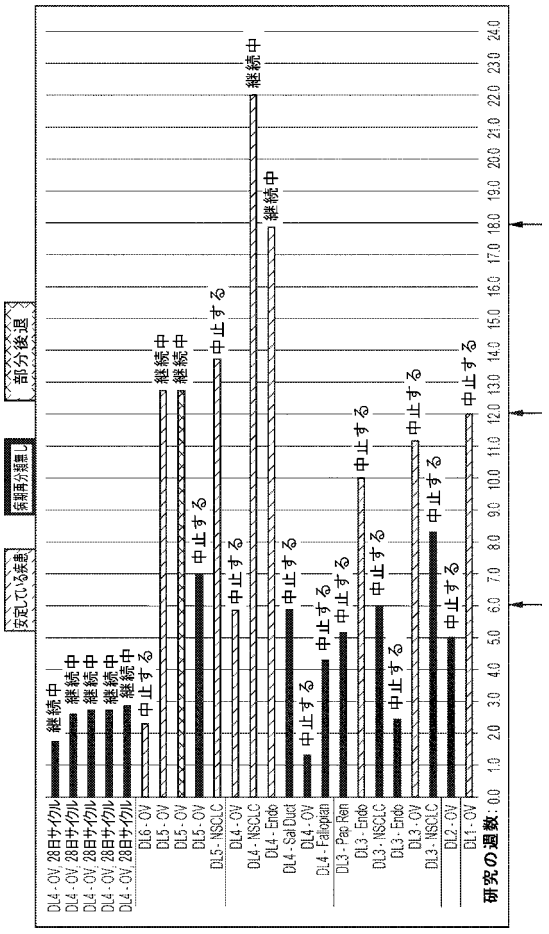
XMT-1536は、抗腫瘍活性の早期サインを伴って30 mg/m^{2}または36 mg/m^{2}または43 mg/m^{2}用量レベルまで十分に許容された。MTDもRP2Dも同定されなかった。NaPi2bを発現する卵巣がん、NSCLC、甲状腺乳頭がん、子宮内膜がん、乳頭状腎細胞がん、および唾液腺管がんを有する患者において、用量漸増は継続している。

【０２６７】

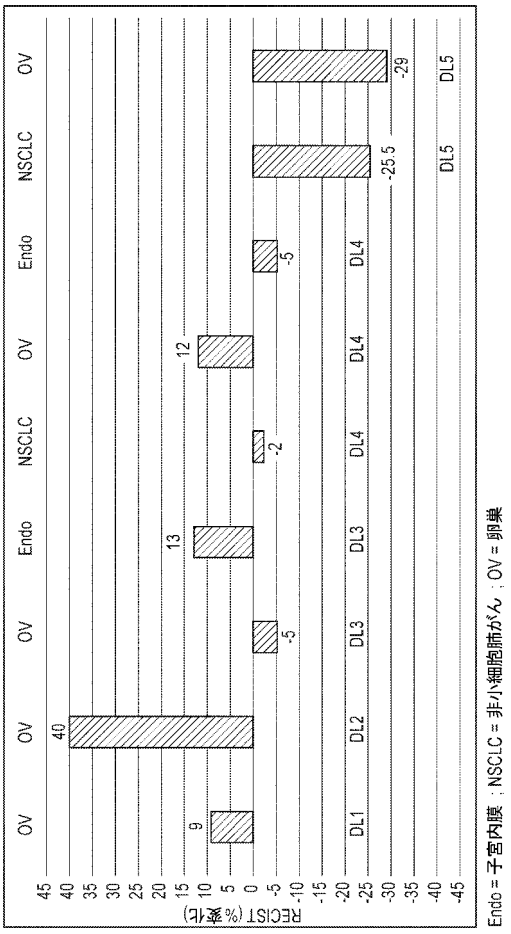
他の態様

本発明をその詳細な説明とともに記述してきたが、前述の説明は、添付の特許請求の範囲の範囲によって定義される本発明の範囲を例示することを意図しており、限定することを意図していない。他の局面、利点、および変更は、以下の特許請求の範囲の範囲内にある。

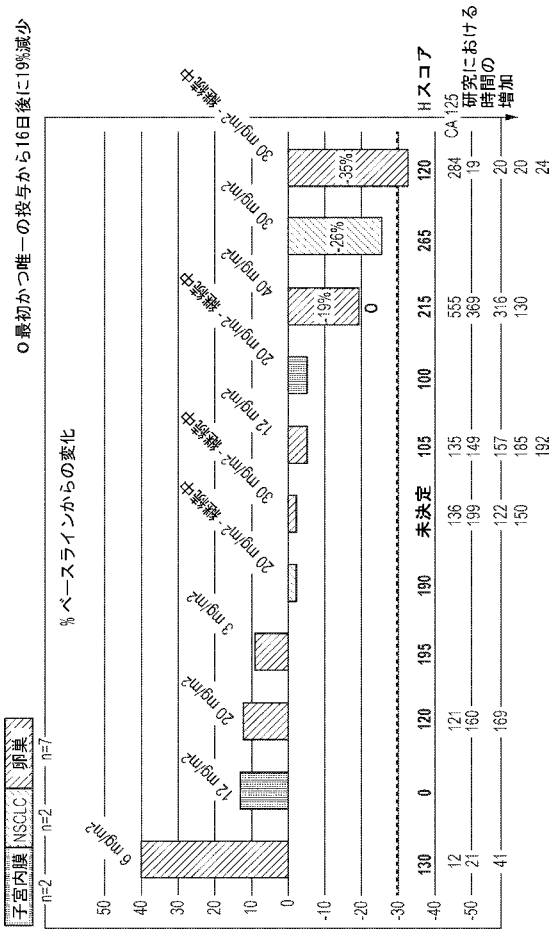
【図１】


安定している疾患
保留/分類不能
部分後退
研究の週数
継続中
中止する

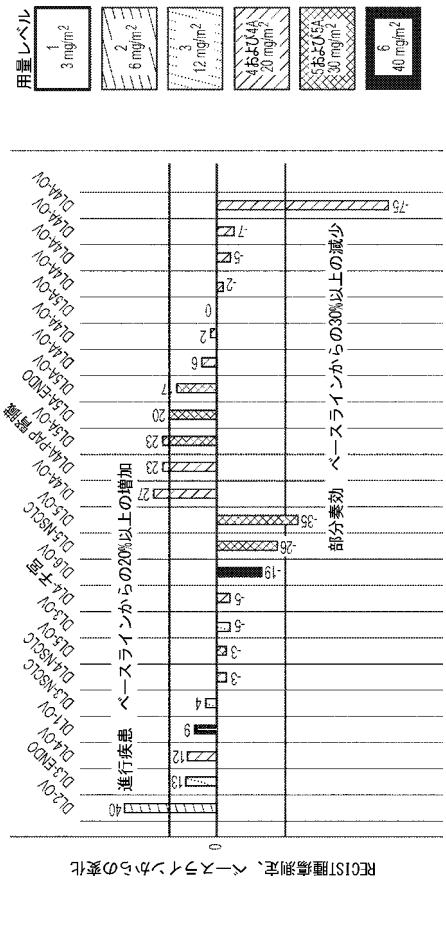
【図２】


RECIST (%変化)
Endo = 子宮内膜 ; NSCLC = 非小細胞肺がん ; OV = 卵巣

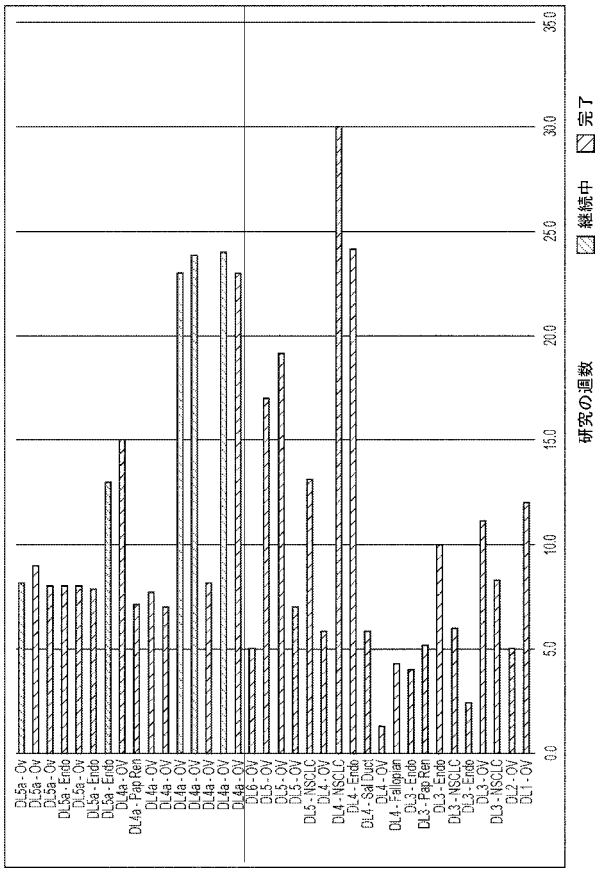
【図３】


子宮内膜
NSCLC
卵巣
○最初かつ唯一の投与から16日後に19%減少
% ベースラインからの変化
Hスコア
CA 125
研究における時間の増加
未決定
継続中

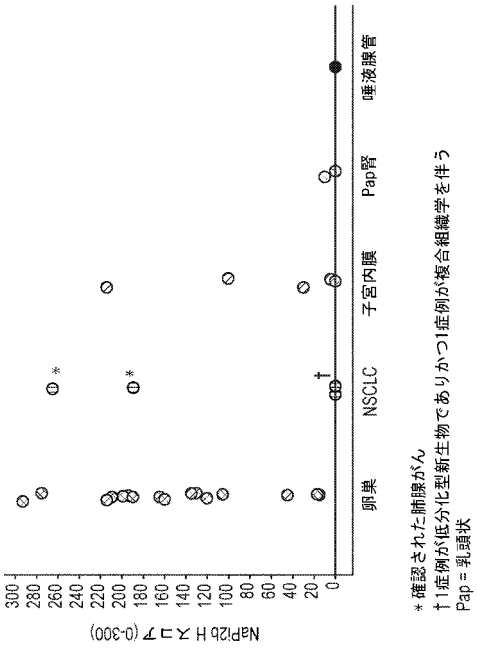
【図４】


用量レベル
RECIST腫瘍測定、ベースラインからの変化
進行疾患
ベースラインからの20%以上の増加
部分奏効
ベースラインからの30%以上の減少

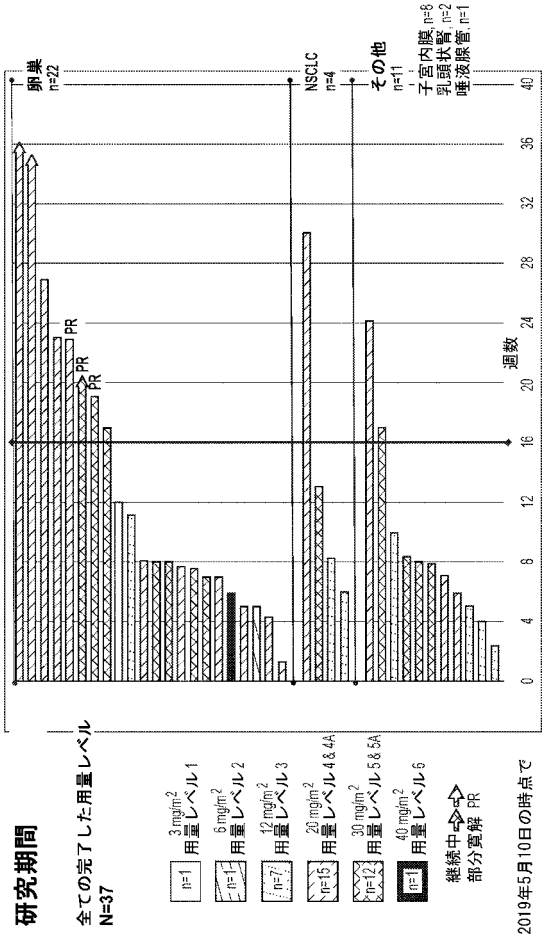
【図５】


DL5a - Ov
DL5a - Ov
DL5a - Ov
DL5a - Endo
DL5a - Ov
DL5a - Endo
DL5a - Endo
DL4a - OV
DL4a - Pap Ren
DL4a - OV
DL4a - OV
DL4a - OV
DL4a - OV
DL4a - OV
DL4a - OV
DL6 - OV
DL5 - OV
DL5 - OV
DL5 - OV
DL5 - NSCLC
DL4 - OV
DL4 - NSCLC
DL4 - Endo
DL4 - Sal Duct
DL4 - OV
DL4 - Fallopian
DL3 - Endo
DL3 - Pap Ren
DL3 - Endo
DL3 - NSCLC
DL3 - Endo
DL3 - OV
DL3 - NSCLC
DL2 - OV
DL1 - OV
0.0
5.0
10.0
15.0
20.0
25.0
30.0
35.0
研究の週数
継続中
完了

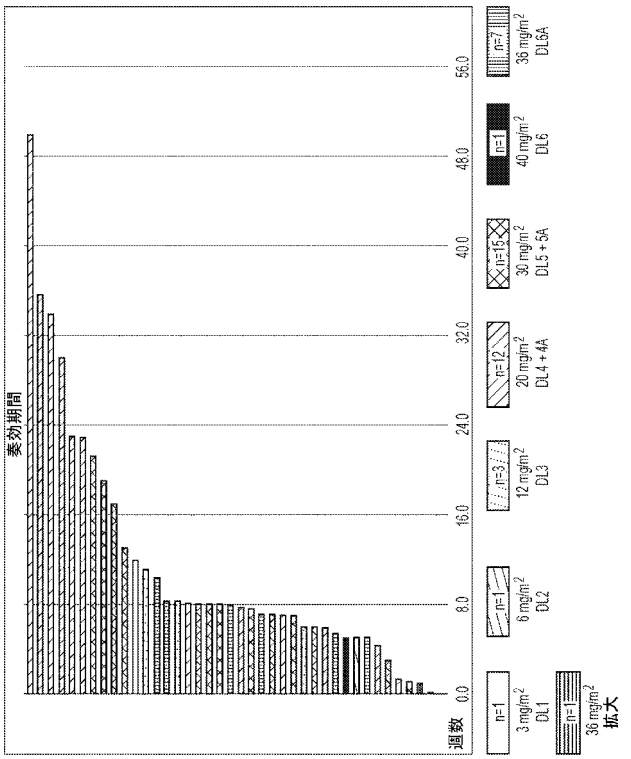
【図６】


NaPi2b H スコア (0-300)
300
280
260
240
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
卵巣
NSCLC
子宮内膜
Pap腎
唾液腺管
＊確認された肺腺がん
†1症例が低分化型新生物でありかつ1症例が複合組織学を伴う
Pap = 乳頭状

【図７】


研究期間
全ての完了した用量レベル
N=37
卵巣
n=22
NSCLC
n=4
その他
n=11
子宮内膜 n=8
乳頭状腎 n=2
唾液腺管 n=1
PR
PR
PR
n=1
3 mg/m2
用量レベル 1
n=1
6 mg/m2
用量レベル 2
n=7
12 mg/m2
用量レベル 3
n=15
20 mg/m2
用量レベル 4 & 4A
n=12
30 mg/m2
用量レベル 5 & 5A
n=1
40 mg/m2
用量レベル 6
継続中
部分寛解 PR
2019年5月10日の時点で
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
週数

【図８】


奏効期間
0.0
8.0
16.0
24.0
32.0
40.0
48.0
56.0
週数
n=1
3 mg/m2
DL1
n=1
6 mg/m2
DL2
n=3
12 mg/m2
DL3
n=12
20 mg/m2
DL4 + 4A
n=15
30 mg/m2
DL5 + 5A
n=1
40 mg/m2
DL6
n=7
36 mg/m2
DL6A
n=1
36 mg/m2
拡大

【配列表】
2021534188000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/046852

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K47/59 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 A61P

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, CHEM ABS Data, 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	US 2017/266311 A1 (BERGSTROM DONALD A [US] ET AL) 21 September 2017 (2017-09-21) cited in the application the whole document example 1 -----	1-40

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
23 October 2019	07/11/2019

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	Mooren, Nicolai

1

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2019/046852

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2017266311 A1	21-09-2017	AU 2017234163 A1	27-09-2018
		BR 112018068461 A2	22-01-2019
		CA 3016474 A1	21-09-2017
		CN 109310885 A	05-02-2019
		EP 3429693 A1	23-01-2019
		JP 2019508456 A	28-03-2019
		KR 20180118787 A	31-10-2018
		TW 201803599 A	01-02-2018
		US 2017266311 A1	21-09-2017
		WO 2017160754 A1	21-09-2017

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

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I			テーマコード（参考）
Ｃ０７Ｋ	*16/18*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	16/18	ＺＮＡ	
Ｃ１２Ｎ	*15/13*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/13		
Ｃ０７Ｋ	*16/30*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	16/30		

(31)優先権主張番号 62/808,376
(32)優先日 平成31年2月21日(2019.2.21)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/854,701
(32)優先日 令和1年5月30日(2019.5.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一
(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 ハイルマン エリック ピー.
アメリカ合衆国 ０２４２１ マサチューセッツ州 レキシントン フォーレン ロード ２１５
(72)発明者 ジャーレンスキ ドナ エム.
アメリカ合衆国 ０６５１５ コネティカット州 ニューヘブン リッチモンド アベニュー ４０
(72)発明者 バーグストロム ドナルド エー.
アメリカ合衆国 ０１８９０ マサチューセッツ州 ウィンチェスター セントラル ストリート ２４

Ｆターム(参考) 4C076 AA95 CC27 CC41 EE59 FF68
4C084 AA02 BA01 BA10 BA14 BA23 NA05 NA13 ZB261 ZB262 ZC751
4C085 AA14 BB01 EE01
4H045 AA10 AA11 AA30 BA10 CA40 DA75 DA76 EA20 FA74