

(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2021-534165

(P2021-534165A)

(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)
A 6 1 K 47/68 (2017.01)	A 6 1 K 47/68	4 C 0 7 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K 47/65 (2017.01)	A 6 1 K 47/65	4 C 0 8 5
A 6 1 K 38/07 (2006.01)	A 6 1 K 38/07	4 H 0 4 5
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 L	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 86 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2021-507775 (P2021-507775)	(71) 出願人	507316398
(86) (22) 出願日	令和1年8月14日 (2019.8.14)		ゲンマブ エー/エス
(85) 翻訳文提出日	令和3年4月7日 (2021.4.7)		デンマーク ディーケー-1560 コペ
(86) 国際出願番号	PCT/US2019/046467		ンハーゲン ブイ カルヴェボー ブリッ
(87) 国際公開番号	W02020/037024		ゲ 43
(87) 国際公開日	令和2年2月20日 (2020.2.20)	(74) 代理人	100102978
(31) 優先権主張番号	62/765,093		弁理士 清水 初志
(32) 優先日	平成30年8月16日 (2018.8.16)	(74) 代理人	100102118
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		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】 抗組織因子抗体-薬物コンジュゲートおよびがんの治療におけるその使用

(57) 【要約】

本発明は、例えば、組織因子 (TF) に結合する抗体-薬物コンジュゲートを投与することにより、対象における卵巣癌、腹膜癌、および卵管癌などのがんを治療するための方法および組成物を提供する。本発明はまた、がん (例えば、卵巣癌、腹膜癌、および卵管癌) の治療に使用するための、TFに結合する前記抗体-薬物コンジュゲートを含む製造物品および組成物を提供する。

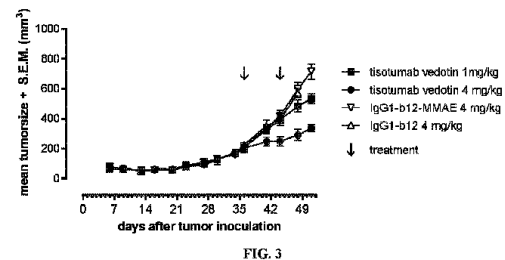
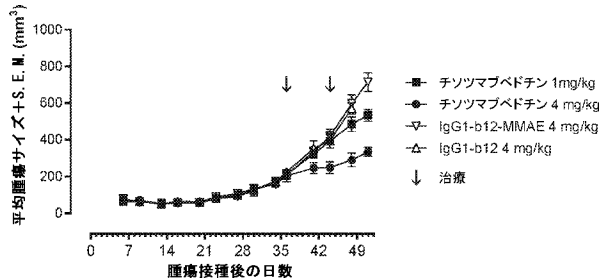


FIG. 3



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象における卵巣癌、腹膜癌、または卵管癌を治療する方法であって、組織因子（TF）に結合する抗体-薬物コンジュゲートを該対象に投与する工程を含み、該抗体-薬物コンジュゲートが、モノメチルアウリスタチンまたはその機能的類似体もしくはその機能的誘導体にコンジュゲートされた、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントを含み、該抗体-薬物コンジュゲートが約0.65mg/kg～約2.1mg/kgの範囲の用量で投与される、方法。

【請求項 2】

前記用量が約2.0mg/kgである、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記用量が2.0mg/kgである、請求項1に記載の方法。

【請求項 4】

前記抗体-薬物コンジュゲートが約3週間に1回投与される、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記抗体-薬物コンジュゲートが3週間に1回投与される、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記用量が約0.65mg/kgである、請求項1に記載の方法。

【請求項 7】

前記用量が0.65mg/kgである、請求項1に記載の方法。

【請求項 8】

前記用量が約0.9mg/kgである、請求項1に記載の方法。

【請求項 9】

前記用量が0.9mg/kgである、請求項1に記載の方法。

【請求項 10】

前記抗体-薬物コンジュゲートが約1週間に1回投与される、請求項1または6～9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記抗体-薬物コンジュゲートが1週間に1回投与される、請求項1または6～9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記抗体-薬物コンジュゲートが、連続3週間にわたって約1週間に1回投与され、その後、該抗体-薬物コンジュゲートを投与しない約1週間の休薬期間が続く、請求項1または6～9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記抗体-薬物コンジュゲートが、連続3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、該抗体-薬物コンジュゲートを投与しない1週間の休薬期間が続く、請求項1または6～9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記抗体-薬物コンジュゲートが、約4週間のサイクルの約1日目、約8日目、および約15日目に投与される、請求項1または6～9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

前記抗体-薬物コンジュゲートが、4週間のサイクルの1日目、8日目、および15日目に投与される、請求項1または6～9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

前記対象が、1つまたは複数の治療剤で以前に治療されたことがあり、その治療に应答しなかった；ここで、該1つまたは複数の治療剤が前記抗体-薬物コンジュゲートではない、請求項1～15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

10

20

30

40

50

前記対象が、1つまたは複数の治療剤で以前に治療されたことがあり、その治療後に再発した；ここで、該1つまたは複数の治療剤が前記抗体-薬物コンジュゲートではない、請求項1～15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項18】

前記対象が、1つまたは複数の治療剤で以前に治療されたことがあり、その治療中に病勢進行を経験している；ここで、該1つまたは複数の治療剤が前記抗体-薬物コンジュゲートではない、請求項1～15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項19】

前記対象が、プラチナベース療法で以前に治療されたことがある、請求項1～18のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項20】

前記癌がプラチナ抵抗性である、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

前記対象が、前記プラチナベース療法による治療の2ヶ月以上後に病勢進行または再発を経験している、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

前記対象が、前記プラチナベース療法による治療後6ヶ月以内に病勢進行または再発を経験している、請求項20に記載の方法。

【請求項23】

前記対象が、前記プラチナベース療法による治療後2ヶ月から6ヶ月の間に病勢進行または再発を経験している、請求項20に記載の方法。

20

【請求項24】

前記癌がプラチナ不応性ではない、請求項19～23のいずれか一項に記載の方法。

【請求項25】

前記対象が、前記プラチナベース療法による治療後2ヶ月以内は病勢進行または再発を経験していない、請求項19～24のいずれか一項に記載の方法。

【請求項26】

前記対象が、VEGFアンタゴニストで以前に治療されたことがある、請求項1～25のいずれか一項に記載の方法。

【請求項27】

前記VEGFアンタゴニストが抗VEGF抗体である、請求項26に記載の方法。

30

【請求項28】

前記抗VEGF抗体がベバシズマブである、請求項27に記載の方法。

【請求項29】

前記対象が、以前の全身療法を受け、該全身療法以降に病勢進行を経験している、請求項1～28のいずれか一項に記載の方法。

【請求項30】

前記対象が、以前の全身療法を1、2、3、4または5ラウンド受けた、請求項1～29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項31】

前記以前の全身療法が化学療法レジメンであり、ここで、ポリADPリボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤は化学療法剤ではない、請求項30に記載の方法。

40

【請求項32】

前記癌が卵巣癌である、請求項1～31のいずれか一項に記載の方法。

【請求項33】

前記卵巣癌が上皮性卵巣癌である、請求項32に記載の方法。

【請求項34】

前記癌が腹膜癌である、請求項1～31のいずれか一項に記載の方法。

【請求項35】

前記腹膜癌が原発性腹膜癌である、請求項34に記載の方法。

50

【請求項 3 6】

前記癌が卵管癌である、請求項1～31のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記癌が進行期癌である、請求項1～36のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記進行期癌がステージ3またはステージ4の癌である、請求項37に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記進行期癌が転移性癌である、請求項37または請求項38に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記癌が再発癌である、請求項1～39のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 4 1】

前記モノメチルアウリスタチンがモノメチルアウリスタチンE (MMAE) である、請求項1～40のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントが、モノクローナル抗体またはそのモノクローナル抗原結合フラグメントである、請求項1～41のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントが重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、該重鎖可変領域が、

20

(i) SEQ ID NO:1のアミノ酸配列を含むCDR-H1；

(ii) SEQ ID NO:2のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および

(iii) SEQ ID NO:3のアミノ酸配列を含むCDR-H3；

を含み、かつ該軽鎖可変領域が、

(i) SEQ ID NO:4のアミノ酸配列を含むCDR-L1；

(ii) SEQ ID NO:5のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および

(iii) SEQ ID NO:6のアミノ酸配列を含むCDR-L3；

を含む、請求項1～42のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントが、SEQ ID NO:7のアミノ酸配列と少なくとも85%同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO:8のアミノ酸配列と少なくとも85%同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項1～43のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 4 5】

前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントが、SEQ ID NO:7のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO:8のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項1～44のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体がチソツマブである、請求項1～45のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 4 7】

前記抗体-薬物コンジュゲートが、前記抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントと前記モノメチルアウリスタチンとの間にリンカーをさらに含む、請求項1～46のいずれか一項に記載の方法。

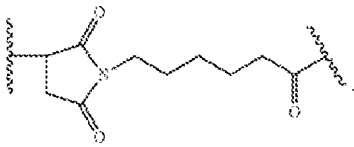
【請求項 4 8】

前記リンカーが、切断可能なペプチドリinkerである、請求項47に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記切断可能なペプチドリinkerが式：-MC-vc-PAB-を有し、式中、

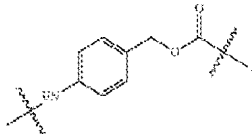
a) MCは



であり、

b) vcはジペプチドであるパリン-シトルリンであり、

c) PABは



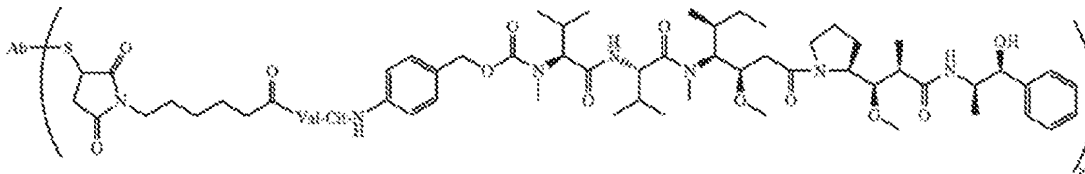
である、請求項48に記載の方法。

【請求項50】

前記リンカーが、前記抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントの部分還元または完全還元によって得られた抗TF抗体のスルフィドリル残基に結合している、請求項47～49のいずれか一項に記載の方法。

【請求項51】

前記リンカーがモノメチルアウリスタチンE (MMAE) に結合しており、その場合に、前記抗体-薬物コンジュゲートが以下の構造：



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

を有し、ここで、pは1～8の数を表し、Sは前記抗TF抗体のスルフィドリル残基を表し、Abは該抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントを表す、請求項50に記載の方法。

【請求項52】

前記抗体-薬物コンジュゲートの集団におけるpの平均値が約4である、請求項51に記載の方法。

【請求項53】

前記抗体-薬物コンジュゲートがチソツマブベドチンである、請求項1～52のいずれか一項に記載の方法。

【請求項54】

前記抗体-薬物コンジュゲートの投与経路が静脈内である、請求項1～53のいずれか一項に記載の方法。

【請求項55】

前記癌細胞の少なくとも約0.1%、少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約7%、少なくとも約8%、少なくとも約9%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%が、TFを発現する、請求項1～54のいずれか一項に記載の方法。

【請求項56】

前記対象における1つまたは複数の治療効果が、ベースラインと比較して、前記抗体-薬物コンジュゲートの投与後に改善される、請求項1～55のいずれか一項に記載の方法。

【請求項57】

前記1つまたは複数の治療効果が、前記癌に由来する腫瘍のサイズ、客観的奏効率、奏効持続期間、奏効までの期間、無増悪生存期間、全生存期間、およびCA-125レベルからなる群より選択される、請求項56に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 5 8】

前記癌に由来する腫瘍のサイズが、前記抗体-薬物コンジュゲートの投与前の該癌に由来する腫瘍のサイズと比較して、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%減少する、請求項1~57のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 9】

客観的奏効率が、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%である、請求項1~58のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 6 0】

前記対象が、前記抗体-薬物コンジュゲートの投与後に、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年の無増悪生存期間を示す、請求項1~59のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 1】

前記対象が、前記抗体-薬物コンジュゲートの投与後に、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年の全生存期間を示す、請求項1~60のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 6 2】

前記抗体-薬物コンジュゲートに対する奏効持続期間が、該抗体-薬物コンジュゲートの投与後の少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年である、請求項1~61のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 6 3】

前記対象が、前記抗体-薬物コンジュゲートの投与前に該対象から得られた血液サンプル中のCA-125レベルと比較して、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%の、該対象由来の血液サンプル中のCA-125レベルの低下を示す、請求項1~62のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 4】

前記対象が、1つまたは複数の有害事象を有し、該1つまたは複数の有害事象を排除するかまたはその重症度を軽減するために、追加の治療剤をさらに投与される、請求項1~63のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 6 5】

前記対象が、1つまたは複数の有害事象を発症するリスクを有し、該1つまたは複数の有害事象を予防するかまたはその重症度を軽減するために、追加の治療剤をさらに投与される、請求項1~64のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 6】

前記1つまたは複数の有害事象が、アナフィラキシー、貧血、腹痛、低カリウム血症、低ナトリウム血症、重度の過敏症、鼻血、輸注関連反応、疲労、吐き気、脱毛症、結膜炎

50

、角膜炎、眼瞼癒着、便秘、食欲減退、下痢、嘔吐、末梢神経障害、または全身健康状態悪化である、請求項64または請求項65に記載の方法。

【請求項 67】

前記1つまたは複数の有害事象がグレード3以上の有害事象である、請求項64～66のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 68】

前記1つまたは複数の有害事象が重篤な有害事象である、請求項64～66のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 69】

前記1つまたは複数の有害事象が結膜炎および/または角膜炎であり、前記追加の薬剤が防腐剤フリーの潤滑点眼薬、眼科用血管収縮薬、および/またはステロイド点眼薬である、請求項64～68のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 70】

前記抗体-薬物コンジュゲートが単剤療法として投与される、請求項1～69のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 71】

前記対象がヒトである、請求項1～70のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 72】

前記抗体-薬物コンジュゲートが、該抗体-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中に存在する、請求項1～71のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 73】

(a) 約0.65mg/kg～約2.1mg/kgの範囲の投与量の、組織因子(TF)に結合する抗体-薬物コンジュゲートであって、モノメチルアウリスタチンまたはその機能的類似体もしくはその機能的誘導体にコンジュゲートされた、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントを含む、抗体-薬物コンジュゲート；および

(b) 請求項1～72のいずれか一項に記載の方法に従って該抗体-薬物コンジュゲートを使用するための説明書を含む、キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

関連出願の相互参照

この出願は、2018年8月16日に提出された米国仮特許出願第62/765,093号の優先権を主張するものであり、その内容は全体として参照により本明細書に組み入れられる。

【0002】

ASCIIテキストファイルでの配列表の提出

次のASCIIテキストファイルでの提出の内容は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる：配列表のコンピュータ可読形式(CRF)(ファイル名：761682000940SEQLIST.TXT、記録日：2019年8月13日、サイズ：6KB)。

【0003】

40

技術分野

本発明は、抗組織因子(TF)抗体-薬物コンジュゲート、ならびに卵巣癌、腹膜癌、および卵管癌などのがんを治療するためのその使用方法に関する。

【背景技術】

【0004】

背景

組織因子(tissue factor:TF)は、トロンボプラスチン、第III因子またはCD142とも呼ばれており、酵素前駆体(zymogen)プロトロンビンからのトロンビン形成を開始させるのに必要な、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。トロンビンの形成は、最終的に血液の凝固につながる。TFは、細胞が血液凝固カスケードを開始

50

できるようにし、セリンプロテアーゼである凝固第VIIa因子 (FVIIa) の高親和性受容体として機能する。生じる複合体は、特定のタンパク質限定分解による凝固プロテアーゼカスケードの開始に関与する触媒作用を提供する。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、TFは細胞表面に発現されたときに完全に機能する強力な開始因子である。

【0005】

TFはセリンプロテアーゼ第VIIa因子 (FVIIa) の細胞表面受容体である。FVIIaのTFへの結合は、細胞内でシグナル伝達プロセスを開始し、前記シグナル伝達機能は血管新生 (angiogenesis) における役割を担っている。血管新生は、成長および発達、ならびに創傷治癒における正常なプロセスであるが、腫瘍が休眠状態から悪性状態に移行する際の基本的な段階でもある。がん細胞が血管新生に関与するタンパク質 (すなわち、血管新生増殖因子) を産生する能力を獲得すると、これらのタンパク質は腫瘍によって近くの組織に放出され、それによって、既存の健康な血管から発生して腫瘍の方へ、そして腫瘍の中に入り込むように新しい血管を刺激する。ひとたび新しい血管が腫瘍に入ると、腫瘍は急速にそのサイズを拡大して、局所組織および器官に侵入することができる。新しい血管を介して、がん細胞はさらに循環系へと逃げ込み、かつ他の器官にとどまって新しい腫瘍を形成することがあり、これは転移としても知られている。

10

【0006】

TFの発現は、多くの種類のがんで観察されており、より侵襲性の高い疾患と関連している。さらに、ヒトTFは、可溶性の選択的スプライシング型asHTFとしても存在する。asHTFは腫瘍成長を促進することがわかった (Hobbs et al., 2007, Thrombosis Res. 120(2):S13-S21 (非特許文献1))。

20

【0007】

卵巣癌の中で最も一般的なタイプは、上皮性卵巣癌である。上皮性卵巣癌には、漿液性、粘液性、類内膜、明細胞などを含めて、さまざまなタイプがある。上皮性卵巣癌、卵管癌、および原発性腹膜癌は、病期 (ステージ) および治療法が同じである。プラチナダブレットは、進行卵巣癌のファーストライン標準治療である。ほぼ全ての進行がん患者は化学療法による初期治療を受けることになり、カルボプラチン + パクリタキセルの併用治療を受けた患者では、4年近くの全生存期間 (OS) 中央値が達成され得る。他の多くの進行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、この疾患は一般的に複数回の再発と多くのラインの化学療法によって特徴付けられる。卵巣癌での最大のアンメットニーズは、プラチナベースの治療に抵抗性であるかまたは耐えられない患者に対する治療である。このような患者は治療の選択肢が非常に少ない。この患者サブセットの治療に使用される単剤療法には、パクリタキセル、ペグ化リボソームドキソルビシン (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、全生存期間は約12ヶ月である。2014年に、FDAは、この患者サブセットのための治療法として、アバスチン (ペバシズマブ) と、パクリタキセル、PLDまたはトポテカンとの併用を承認した。アバスチンと化学療法剤を併用することで、無増悪生存期間 (PFS) が化学療法剤単独の場合の3.4ヶ月から6.8ヶ月に延びた。PFSと全生存期間 (OS) により測定される臨床的ベネフィットは、治療のライン数が増加するにつれて、ファーストライン治療が予後不良であってさえもそれ以下に大幅に減少する。したがって、プラチナ抵抗性卵巣癌 (PROC) の治療のためのより効果的な治療法が緊急に必要とされている。

30

40

【0008】

本発明は、非常に特異的かつ効果的な抗TF抗体-薬物コンジュゲートを提供することによって卵巣癌、腹膜癌、および卵管癌の改善された治療法のニーズを満たすものである。

【0009】

特許出願、特許公開公報、および科学文献を含めて、本明細書で引用される全ての参考文献は、個々の参考文献が参照により組み込まれることが具体的かつ個別に示されているかのように、全体として参照により本明細書に組み入れられる。

【先行技術文献】

50

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】Hobbs et al., 2007, Thrombosis Res. 120(2):S13-S21

【発明の概要】

【0011】

概要

本明細書では、対象における卵巣癌、腹膜癌、または卵管癌を治療する方法であって、組織因子（TF）に結合する抗体-薬物コンジュゲートを該対象に投与する工程を含み、該抗体-薬物コンジュゲートが、モノメチルアウリスタチンまたはその機能的類似体もしくはその機能的誘導体にコンジュゲートされた、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントを含み、該抗体-薬物コンジュゲートが約0.65mg/kg～約2.1mg/kgの範囲の用量で投与される、方法が提供される。いくつかの態様では、前記用量は約2.0mg/kgである。いくつかの態様では、前記用量は2.0mg/kgである。本明細書中の任意のいくつかの態様では、抗体-薬物コンジュゲートは約3週間に1回投与される。本明細書中の任意のいくつかの態様では、抗体-薬物コンジュゲートは3週間に1回投与される。本明細書中の任意のいくつかの態様では、前記用量は約0.65mg/kgである。本明細書中の任意のいくつかの態様では、前記用量は0.65mg/kgである。本明細書中の任意のいくつかの態様では、前記用量は約0.9mg/kgである。本明細書中の任意のいくつかの態様では、前記用量は0.9mg/kgである。本明細書中の任意のいくつかの態様では、抗体-薬物コンジュゲートは1週間に1回投与される。本明細書中の任意のいくつかの態様では、抗体-薬物コンジュゲートは約1週間に1回投与される。本明細書中の任意のいくつかの態様では、抗体-薬物コンジュゲートは、連続3週間にわたって約1週間に1回投与され、その後、該抗体-薬物コンジュゲートを投与しない約1週間の休薬期間が続く。本明細書中の任意のいくつかの態様では、抗体-薬物コンジュゲートは、連続3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、該抗体-薬物コンジュゲートを投与しない1週間の休薬期間が続く。本明細書中の任意のいくつかの態様では、抗体-薬物コンジュゲートは約4週間のサイクルの約1日目、約8日目、および約15日目に投与される。本明細書中の任意のいくつかの態様では、抗体-薬物コンジュゲートは4週間のサイクルの1日目、8日目、および15日目に投与される。本明細書中の任意のいくつかの態様では、対象は、前記抗体-薬物コンジュゲートではない1つまたは複数の治療剤で以前に治療されたことがあり、その治療に応答しなかった。本明細書中の任意のいくつかの態様では、対象は、前記抗体-薬物コンジュゲートではない1つまたは複数の治療剤で以前に治療されたことがあり、その治療後に再発した。本明細書中の任意のいくつかの態様では、対象は、前記抗体-薬物コンジュゲートではない1つまたは複数の治療剤で以前に治療されたことがあり、その治療中に病勢進行を経験している。本明細書中の任意のいくつかの態様では、対象は、プラチナベース療法で以前に治療されたことがある。本明細書中の任意のいくつかの態様では、前記がんはプラチナ抵抗性である。本明細書中の任意のいくつかの態様では、対象は、プラチナベース療法による治療から2ヶ月以上後に病勢進行または再発を経験している。本明細書中の任意のいくつかの態様では、対象は、プラチナベース療法による治療後6ヶ月以内に病勢進行または再発を経験している。本明細書中の任意のいくつかの態様では、対象は、プラチナベース療法による治療後2ヶ月から6ヶ月の間に病勢進行または再発を経験している。本明細書中の任意のいくつかの態様では、がんはプラチナ不応性ではない。本明細書中の任意のいくつかの態様では、対象は、プラチナベース療法による治療後2ヶ月以内は病勢進行または再発を経験していない。本明細書中の任意のいくつかの態様では、対象は、VEGFアンタゴニストで以前に治療されたことがある。本明細書中の任意のいくつかの態様では、VEGFアンタゴニストは抗VEGF抗体である。本明細書中の任意のいくつかの態様では、抗VEGF抗体はベバシズマブである。本明細書中の任意のいくつかの態様では、対象は、以前の全身療法を受けており、該全身療法以降に病勢進行を経験している。本明細書中の任意のいくつかの態様では、対象は、以前の全身療法を1、2、3、4または5ラウンド受けた。本明細書中の任意のいくつかの態様では、以前の全身療法のラウンドはプラチナ抵抗性の状況にある。本明細書中の任意のいくつかの態様では、

10

20

30

40

50

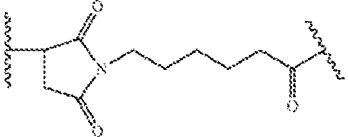
以前の全身療法は化学療法レジメンであり、ここで、ポリADPリボースポリメラーゼ (PARP) 阻害剤は化学療法剤ではない。本明細書中の任意のいくつかの態様では、前記がんは卵巣癌である。本明細書中の任意のいくつかの態様では、卵巣癌は上皮性卵巣癌である。本明細書中の任意のいくつかの態様では、前記がんは腹膜癌である。本明細書中の任意のいくつかの態様では、腹膜癌は原発性腹膜癌である。本明細書中の任意のいくつかの態様では、前記がんは卵管癌である。本明細書中の任意のいくつかの態様では、前記がんは進行期がんである。本明細書中の任意のいくつかの態様では、進行期がんはステージ3またはステージ4のがんである。本明細書中の任意のいくつかの態様では、進行期がんは転移性のがんである。本明細書中の任意のいくつかの態様では、前記がんは再発がんである。本明細書中の任意のいくつかの態様では、モノメチルアウリスタチンはモノメチルアウリスタチンE (MMAE) である。本明細書中の任意のいくつかの態様では、抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントは、モノクローナル抗体またはそのモノクローナル抗原結合フラグメントである。本明細書中の任意のいくつかの態様では、抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントは、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、ここで、重鎖可変領域は、

- (i) SEQ ID NO:1のアミノ酸配列を含むCDR-H1；
 - (ii) SEQ ID NO:2のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および
 - (iii) SEQ ID NO:3のアミノ酸配列を含むCDR-H3；
- を含み、軽鎖可変領域は、

- (i) SEQ ID NO:4のアミノ酸配列を含むCDR-L1；
- (ii) SEQ ID NO:5のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および
- (iii) SEQ ID NO:6のアミノ酸配列を含むCDR-L3；

を含む。本明細書中の任意のいくつかの態様では、抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO:7のアミノ酸配列と少なくとも85%同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、SEQ ID NO:8のアミノ酸配列と少なくとも85%同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。本明細書中の任意のいくつかの態様では、抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO:7のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、SEQ ID NO:8のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。本明細書中の任意のいくつかの態様では、抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体はチソツマブである。本明細書中の任意のいくつかの態様では、抗体-薬物コンジュゲートは、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントとモノメチルアウリスタチンとの間にリンカーをさらに含む。本明細書中の任意のいくつかの態様では、該リンカーは切断可能なペプチドリinkerである。本明細書中の任意のいくつかの態様では、切断可能なペプチドリinkerは式：-MC-vc-PAB-を有し、式中、

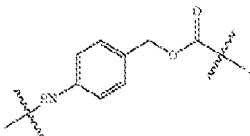
a) MCは



であり、

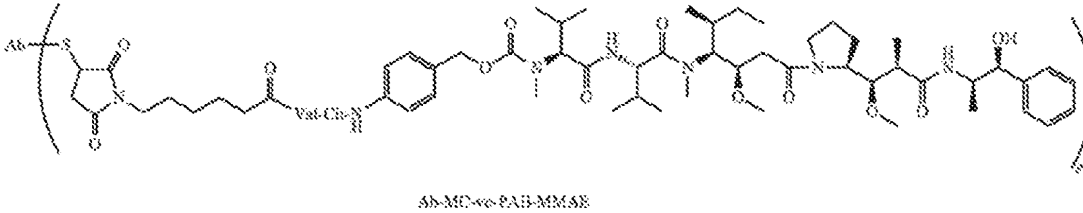
b) vcはジペプチドであるバリン-シトルリンであり、

c) PABは



である。本明細書中の任意のいくつかの態様では、該リンカーは、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントの部分還元または完全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結合している。本明細書中の任意のいくつかの態様では、該リンカーはモノメチルアウリスタチンE (MMAE) に結合しており、その場合に、該抗体-薬物コンジュゲートが

以下の構造：



を有し、ここで、pは1～8の数を表し、Sは抗TF抗体のスルフィドリル残基を表し、Abは抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントを表す。本明細書中の任意のいくつかの態様では、抗体-薬物コンジュゲートの集団におけるpの平均値は約4である。本明細書中の任意のいくつかの態様では、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。本明細書中の任意のいくつかの態様では、抗体-薬物コンジュゲートの投与経路は静脈内である。本明細書中の任意のいくつかの態様では、がん細胞の少なくとも約0.1%、少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約7%、少なくとも約8%、少なくとも約9%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%が、TFを発現する。本明細書中の任意のいくつかの態様では、対象における1つまたは複数の治療効果は、ベースラインと比較して、抗体-薬物コンジュゲートの投与後に改善される。本明細書中の任意のいくつかの態様では、1つまたは複数の治療効果は、がん由来する腫瘍のサイズ、客観的奏効率、奏効持続期間、奏効までの期間、無増悪生存期間、全生存期間、およびCA-125レベルからなる群より選択される。本明細書中の任意のいくつかの態様では、がん由来する腫瘍のサイズは、抗体-薬物コンジュゲートの投与前のがん由来する腫瘍のサイズと比較して、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%減少する。本明細書中の任意のいくつかの態様では、客観的奏効率は、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%である。本明細書中の任意のいくつかの態様では、対象は、抗体-薬物コンジュゲートの投与後に、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年の無増悪生存期間を示す。本明細書中の任意のいくつかの態様では、対象は、抗体-薬物コンジュゲートの投与後に、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年の全生存期間を示す。本明細書中の任意のいくつかの態様では、抗体-薬物コンジュゲートに対する奏効持続期間は、抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年である。本明細書中の任意のいくつかの態様では、対象は、抗体-薬物コンジュゲートの投与前に該対象から得られた血液サンプル中のCA-125レベルと比較して、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少

なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%の、該対象由来の血液サンプル中のCA-125レベルの低下を示す。本明細書中の任意のいくつかの態様では、対象は1つまたは複数の有害事象を有し、該1つまたは複数の有害事象を排除するかまたはその重症度を軽減するために、追加の治療剤をさらに投与される。本明細書中の任意のいくつかの態様では、対象は1つまたは複数の有害事象を発症するリスクを有し、該1つまたは複数の有害事象を予防するかまたはその重症度を軽減するために、追加の治療剤をさらに投与される。本明細書中の任意のいくつかの態様では、1つまたは複数の有害事象は、アナフィラキシー、貧血、腹痛、低カリウム血症、低ナトリウム血症、重度の過敏症、鼻血、輸注関連反応、疲労、吐き気、脱毛症、結膜炎、角膜炎、眼瞼癒着、便秘、食欲減退、下痢、嘔吐、末梢神経障害、または全身健康状態悪化である。本明細書中の任意のいくつかの態様では、1つまたは複数の有害事象はグレード3以上の有害事象である。本明細書中の任意のいくつかの態様では、1つまたは複数の有害事象は重篤な有害事象である。本明細書中の任意のいくつかの態様では、1つまたは複数の有害事象は結膜炎および/または角膜炎であり、追加の薬剤は防腐剤フリーの潤滑点眼薬、眼科用血管収縮薬、および/またはステロイド点眼薬である。本明細書中の任意のいくつかの態様では、抗体-薬物コンジュゲートは単剤療法として投与される。本明細書中の任意のいくつかの態様では、対象はヒトである。本明細書中の任意のいくつかの態様では、抗体-薬物コンジュゲートは、該抗体-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中に存在する。

10

20

30

40

50

【0012】

本明細書では、以下を含むキットも提供される：

(a) 約0.65mg/kg～約2.1mg/kgの範囲の用量の、組織因子(TF)に結合する抗体-薬物コンジュゲートであって、モノメチルアウリスチンまたはその機能的類似体もしくはその機能的誘導体にコンジュゲートされた、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントを含む、抗体-薬物コンジュゲート；および

(b) 本明細書中の態様のいずれかの方法に従って該抗体-薬物コンジュゲートを使用するための説明書。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】図1は、抗体-薬物コンジュゲートであるチソツマブベドチンの作用機序(MOA)を示す図である。

【図2】図2は、チソツマブベドチンを3週間に1回投与する(Q3Wレジメン)またはそれぞれ28日間のサイクルの1日目、8日目、および15日目に投与する(ドーズ・デンス(dose-dense)レジメン)臨床試験の試験デザインの概要を示す。

【図3】図3は、SCIDマウスのSKOV-3異種移植モデルにおけるチソツマブベドチンのインビボ抗腫瘍活性を示す。チソツマブベドチン(1または4mg/kg)、アイソタイプ対照ADC(IgG1-b12-MMAE、4mg/kg)またはアイソタイプ対照IgG(IgG1-b12、4mg/kg)で治療した後のSCIDマウスのSKOV-3異種移植モデルにおける平均腫瘍サイズ。腫瘍サイズはキャリパー測定で評価した。エラーバーは平均の標準誤差(S.E.M.)を示す。

【図4】図4は、ヌードマウスの卵巣癌患者由来異種移植モデルにおけるチソツマブベドチンのインビボ抗腫瘍活性を示す。チソツマブベドチン(4mg/kg)、アイソタイプ対照ADC(IgG1-b12-MMAE、4mg/kg)またはアイソタイプ対照IgG(IgG1-b12、4mg/kg)で治療した後の無胸腺ヌードマウスのOVFX 1993患者由来異種移植モデルにおける平均腫瘍サイズ。腫瘍サイズはキャリパー測定で評価した。エラーバーは平均の標準誤差(S.E.M.)を示す。

【図5】図5Aは、ヌードマウスの卵巣癌患者由来異種移植モデルにおけるチソツマブベドチンのインビボ抗腫瘍活性を示す。チソツマブベドチン(2mg/kg)またはアイソタイプ対照(2mg/kg)で治療した後の無胸腺ヌードマウスのCTG-0956患者由来異種移植モデルにおける平均腫瘍サイズ。腫瘍サイズはキャリパー測定で評価した。エラーバーは平均の標準誤差(S.E.M.)を示す。図5Bは、チソツマブベドチン(2mg/kg)またはアイソタイプ対照(2mg/kg)で治療した後のマウスの体重を示す。

【図6】図6Aは、ヌードマウスの卵巣癌患者由来異種移植モデルにおけるチソツマブベドチンのインビボ抗腫瘍活性を示す。チソツマブベドチン(2mg/kg)またはアイソタイプ対照(2mg/kg)で治療した後の無胸腺ヌードマウスのCTG-1086患者由来異種移植モデルにおける平均腫瘍サイズ。腫瘍サイズはキャリパー測定で評価した。エラーバーは平均の標準誤差(S.E.M.)を示す。図6Bは、チソツマブベドチン(2mg/kg)またはアイソタイプ対照(2mg/kg)で治療した後のマウスの体重を示す。

【発明を実施するための形態】

【0014】

詳細な説明

I. 定義

本開示をより容易に理解できるようにするために、最初に特定の用語を定義する。本出願で使用する場合、本明細書で別に定義しない限り、以下の各用語は、以下に示す意味を有するものとする。本出願全体を通して追加の定義が示される。

【0015】

本明細書で使用する用語「および/または」は、他方の有無にかかわらず、2つの指定された特徴または構成要素のそれぞれの具体的な開示として解釈されるべきである。したがって、本明細書で「Aおよび/またはB」などの表現で使用する「および/または」という用語は、「AおよびB」、「AまたはB」、「A」(単独)、および「B」(単独)を含むものとする。同様に、「A、B、および/またはC」などの表現で使用する「および/または」という用語は、以下の解釈のそれぞれを包含するものとする：A、B、およびC；A、B、またはC；AまたはC；AまたはB；BまたはC；AおよびC；AおよびB；BおよびC；A(単独)；B(単独)；C(単独)。

【0016】

本明細書に記載される本発明の局面および態様は、局面および態様「を含む」、「からなる」、および「から本質的になる」ことを包含することが理解されよう。

【0017】

別に定義しない限り、本明細書で使用する全ての技術用語および科学用語は、本開示が関係する技術分野の当業者によって一般的に理解されているのと同じ意味を有する。例えば、以下は本開示で使用する用語の多くの一般的な辞書を当業者に提供する：Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 第2版, 2002, CRC Press; Dictionary of Cell and Molecular Biology, 第3版, 1999, Academic Press; およびOxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, 改訂版, 2000, Oxford University Press。

【0018】

単位、接頭辞、および記号は、国際単位系(Système International de Unites: SI)で承認された形式で表示される。数値範囲には、その範囲を規定する数値が含まれる。本明細書で提供される見出しは、本開示の様々な局面の限定ではなく、そうした局面は本明細書を全体として参照することにより得られる。したがって、すぐ下で定義される用語は、本明細書全体を参照することでより完全に定義される。

【0019】

用語「組織因子」、「TF」、「CD142」、「組織因子抗原」、「TF抗原」および「CD142抗原」は、本明細書では相互交換可能に使用され、特に明記しない限り、細胞によって天然に発現されるか、または組織因子遺伝子でトランスフェクトされた細胞に発現される、ヒト組織因子のバリエーション、アイソフォーム、および種ホモログを包含する。いくつかの態様では、組織因子は、GenbankアクセッションNP_001984にて見出されるアミノ酸配列を含む。

【0020】

用語「免疫グロブリン」とは、1対の低分子量軽(L)鎖と1対の重(H)鎖の2対のポリペプチド鎖からなり、4本全てがジスルフィド結合によって相互に連結されている、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に特徴付けられ

10

20

30

40

50

ている。例えば、Fundamental Immunology 第7章 (Paul, W. 編, 第2版, Raven Press, N. Y. (1989))を参照のこと。簡単に説明すると、各重鎖は、典型的には、重鎖可変領域 (本明細書では V_H または VH と略す) と重鎖定常領域 (C_H または CH) で構成される。重鎖定常領域は、一般的に、 C_H1 、 C_H2 、および C_H3 の3つのドメインからなる。重鎖は一般に、いわゆる「ヒンジ領域」でジスルフィド結合を介して相互に連結されている。各軽鎖は、典型的には、軽鎖可変領域 (本明細書では V_L または VL と略す) と軽鎖定常領域 (C_L または CL) で構成される。軽鎖定常領域は、一般的に、1つのドメイン C_L からなる。 CL は (カッパ) または (ラムダ) のアイソタイプであり得る。用語「定常ドメイン」および「定常領域」は、本明細書では交換可能に使用される。特に明記しない限り、定常領域のアミノ酸残基の番号付けは、Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991) に記載されるEUインデックスに従う。免疫グロブリンは、IgA、分泌型IgA、IgG、およびIgMを含むがこれらに限定されない、一般に知られているアイソタイプのいずれかに由来し得る。IgGサブクラスも当業者に周知であり、ヒトIgG1、IgG2、IgG3およびIgG4を含むがこれらに限定されない。「アイソタイプ」は、重鎖定常領域遺伝子によってコードされる抗体クラスまたはサブクラス (例えば、IgMまたはIgG1) を指す。

10

20

30

40

50

【0021】

用語「可変領域」または「可変ドメイン」は、抗体の抗原への結合に関与する抗体重鎖または軽鎖のドメインを指す。天然抗体の重鎖および軽鎖の可変領域 (それぞれ V_H および V_L) は、相補性決定領域 (CDR) ととも呼ばれる超可変性の領域 (つまり、配列が超可変性でありかつ/または構造的に規定されたループの形であり得る、超可変領域) にさらに分割することができ、この超可変領域には、フレームワーク領域 (FR) と呼ばれる、より保存された領域が介在する。用語「相補性決定領域」および「CDR」は、「超可変領域」または「HVR」と同義であって、抗原特異性および/または結合親和性を与える、抗体可変領域内のアミノ酸の非連続配列を指すことが当技術分野で知られている。一般に、各重鎖可変領域には3つのCDR (CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3) があり、各軽鎖可変領域には3つのCDR (CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3) がある。「フレームワーク領域」および「FR」は、重鎖および軽鎖の可変領域の非CDR部分を指すことが当技術分野で知られている。一般に、各全長重鎖可変領域には4つのFR (FR-H1、FR-H2、FR-H3、およびFR-H4) があり、各全長軽鎖可変領域には4つのFR (FR-L1、FR-L2、FR-L3、およびFR-L4) がある。各 V_H および V_L 内で、3つのCDRと4つのFRは、通常、アミノ末端からカルボキシ末端へ次の順序で配置されている：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4 (Chothia and Lesk J. Mol. Biol., 195, 901-917 (1987)も参照のこと)。

【0022】

本発明との関連において用語「抗体」(Ab)とは、免疫グロブリン分子、免疫グロブリン分子のフラグメント、またはそれらのいずれかの誘導体を指す；これらは、通常の生理学的条件下で抗原に特異的に結合する能力を有し、その半減期はかなり長く、例えば、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日、約4日、約5日、約6日、約7日、またはそれより多くの日数など、あるいは他の関連する機能的に定義された期間 (例えば、抗原への抗体の結合に関連する生理学的応答を誘発、促進、増強および/または調節するのに十分な期間、および/または抗体がエフェクター活性をリクルートするのに十分な期間) である。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ドメインを含んでいる。抗体 (Ab) の定常領域は、免疫系の様々な細胞 (例えば、エフェクター細胞) および補体系の成分 (例えば、補体活性化の古典的経路の第1成分であるC1q) を含めて、宿主組織または因子への免疫グロブリンの結合を仲介することができる。抗体はまた、二重特異性抗体、ダイアボディ、多重特異性抗体または同様の分子であってもよい。

【0023】

本明細書で使用する用語「モノクローナル抗体」は、単一の一次アミノ酸配列を有する

、組換えにより産生される抗体分子の調製物を指す。モノクローナル抗体組成物は、特定のエピトープに対する単一の結合特異性と親和性を示す。したがって、用語「ヒトモノクローナル抗体」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と定常領域を有する、単一の結合特異性を示す抗体を指す。ヒトモノクローナル抗体は、不死化細胞に融合された、ヒト重鎖トランスジーンと軽鎖トランスジーンを含むゲノムを有する、トランスジェニックマウスなどのトランスジェニックまたはトランスクロモソーマル (transchromosomal) 非ヒト動物から得られたB細胞を含む、ハイブリドーマによって作成され得る。

【0024】

「単離された抗体」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を指す (例えば、TFに特異的に結合する単離された抗体は、TF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)。しかし、TFに特異的に結合する単離された抗体は、異なる種からのTF分子など、他の抗原に対して交差反応性を示すことがある。さらに、単離された抗体は、他の細胞物質および/または化学物質を実質的に含まない。一態様では、単離された抗体は、別の薬剤 (例えば、小分子薬物) にコンジュゲートされたコンジュゲートを含む。いくつかの態様では、単離された抗TF抗体は、抗TF抗体と小分子薬物 (例えば、MMAEまたはMMAF) とのコンジュゲートを含む。

【0025】

「ヒト抗体」 (HuMAb) は、FRとCDRの両方がヒト生殖細胞系列の免疫グロブリン配列に由来する可変領域を有する抗体を指す。さらに、該抗体が定常領域を含む場合、その定常領域もまた、ヒト生殖細胞系列免疫グロブリン配列に由来する。本開示のヒト抗体は、ヒト生殖細胞系列免疫グロブリン配列によってコードされないアミノ酸残基 (例えば、インビトロでのランダムもしくは部位特異的変異誘発によって、またはインビボでの体細胞変異によって導入された変異) を含み得る。しかし、本明細書で使用する用語「ヒト抗体」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にグラフトされた抗体を含むことを意図しない。「ヒト抗体」および「完全ヒト抗体」という用語は同義的に使用される。

【0026】

本明細書で使用する用語「ヒト化抗体」は、ヒト抗体定常ドメインと、ヒト可変ドメインに対する高レベルの配列相同性を含むように改変された非ヒト可変ドメインとを含む、遺伝子操作された非ヒト抗体を指す。これは、一緒になって抗原結合部位を形成する6つの非ヒト抗体相補性決定領域 (CDR) を、相同なヒトアクセプターフレームワーク領域 (FR) にグラフトすることによって達成され得る (WO92/22653およびEP0629240を参照)。親抗体の結合親和性と特異性を完全に再構成するために、親抗体 (すなわち、非ヒト抗体) からのフレームワーク残基のヒトフレームワーク領域への置換 (復帰変異 (back-mutation)) が必要になるかもしれない。構造的ホモロジーモデリングは、抗体の結合特性にとって重要なフレームワーク領域のアミノ酸残基を特定するのに役立つことがある。したがって、ヒト化抗体は、非ヒトCDR配列と、任意で非ヒトアミノ酸配列への1つまたは複数のアミノ酸復帰変異を含む、主にヒトフレームワーク領域と、完全なヒト定常領域とを含むことができる。必要に応じて、親和性および生化学的特性などの、好ましい特性を有するヒト化抗体を得るために、必ずしも復帰変異ではない追加のアミノ酸改変を適用することもできる。

【0027】

本明細書で使用する用語「キメラ抗体」は、可変領域が非ヒト種 (例えば、げっ歯類) に由来し、定常領域が異なる種 (例えば、ヒト) に由来する抗体を指す。キメラ抗体は抗体エンジニアリングによって作成され得る。「抗体エンジニアリング」は、抗体の様々な種類の改変に対して一般的に使用される用語であり、当業者にはよく知られたプロセスである。特に、キメラ抗体は、Sambrook et al., 1989, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, Ch. 15に記載されるような、標準的なDNA技術を用いて作成することができる。かくして、キメラ抗体は遺伝的また

10

20

30

40

50

は酵素的に作成された組換え抗体であり得る。キメラ抗体を作成することは当業者の知識の範囲内であり、それゆえ、本発明によるキメラ抗体の作成は、本明細書に記載の方法以外の方法で行ってもよい。治療用のキメラモノクローナル抗体は、抗体の免疫原性を低下させるために開発されている。それらは、典型的には、対象となる抗原に特異的な非ヒト（例えば、マウス）可変領域と、ヒト抗体重鎖および軽鎖の定常ドメインを含み得る。キメラ抗体との関連で使用される用語「可変領域」または「可変ドメイン」は、免疫グロブリンの重鎖と軽鎖の両方のCDRおよびフレームワーク領域を含む領域を指す。

【0028】

「抗抗原抗体」は、抗原に結合する抗体を指す。例えば、抗TF抗体は、抗原TFに結合する抗体である。

【0029】

抗体の「抗原結合部分」または「抗原結合フラグメント」とは、完全抗体（whole antibody）が結合する抗原に特異的に結合する能力を保持する、抗体の1つまたは複数のフラグメントを指す。抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）の例には、限定するものではないが、以下が含まれる：Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂；ダイアボディ；線形抗体；一本鎖抗体分子（例：scFv）；および抗体フラグメントから形成された多重特異性抗体。抗体のパパイン消化は、「Fab」フラグメント（それぞれが単一の抗原結合部位を有する）と呼ばれる2つの同一の抗原結合フラグメント、および残りの「Fc」フラグメント（その名称は容易に結晶化する能力を反映している）をもたらす。ペプシン処理は、F(ab')₂フラグメントを生成し、これは2つの抗原結合部位を有し、まだ抗原を架橋することができる。

【0030】

基準ポリペプチド配列に対する「配列同一性パーセント（％）」は、配列同士をアラインさせ、最大の配列同一性を達成するために（いかなる保存的置換も配列同一性の一部として考慮しない）、必要に応じて、ギャップを導入した後、基準ポリペプチド配列のアミノ酸残基と同一である、候補配列のアミノ酸残基のパーセンテージとして定義される。アミノ酸配列同一性パーセントを求めるためのアラインメントは、例えば、BLAST、BLAST-2、ALIGNまたはMegalign（DNASTAR社）ソフトウェアなどの、公開されているコンピュータソフトウェアを使用して、当業者の範囲内である様々な方法で達成することができる。当業者は、比較される配列の全長にわたって最大のアラインメントを達成するために必要とされるアルゴリズムを含めて、配列同士をアラインするのに適切なパラメータを決定することができる。例えば、所定のアミノ酸配列Aの所定のアミノ酸配列Bに対する配列同一性％（これは、特定のアミノ酸配列Bに対してある配列同一性％を有する特定のアミノ酸配列Aと言い換えることもできる）は、次のように計算される：

$$100 \times \text{分数} X/Y$$

ここで、Xは、そのプログラムのAとBのアラインメントにおいて該配列による完全な一致として記録されたアミノ酸残基の数であり、YはBのアミノ酸残基の総数である。アミノ酸配列Aの長さがアミノ酸配列Bの長さに等しくない場合、AのBに対する配列同一性％は、BのAに対する配列同一性％に等しくないことが理解されよう。

【0031】

本明細書で使用する場合、所定の抗原への抗体の結合との関連において「結合」、「結合する」または「特異的に結合する」という用語は、典型的には、例えば、抗体をリガンドとして使用し、抗原をアナライトとして使用するOctet HTX機器でBioLayer Interferometry（BLI）法により測定した場合、約 10^{-6} M以下の K_D 、例えば、約 10^{-7} M以下、約 10^{-8} M以下、約 10^{-9} M以下、約 10^{-10} M以下、または約 10^{-11} M以下の K_D に対応する親和性で結合することであり、そして抗体は、所定の抗原または密接に関連する抗原以外の非特異的抗原（例：BSA、カゼイン）への結合の K_D よりも少なくとも10倍低い K_D 、例えば、少なくとも100倍低い、少なくとも1,000倍低い、少なくとも10,000倍低い、または少なくとも100,000倍低い K_D に対応する親和性で所定の抗原に結合する。結合の K_D が低くなる量は、抗体の K_D に依存する；したがって、抗体の K_D が非常に低い場合、抗原への結合の K_D が非特異的抗原へ

10

20

30

40

50

の結合の K_D よりも低くなる量は、少なくとも10,000倍であり得る（つまり、その抗体は高度に特異性である）。

【0032】

本明細書で使用する用語「 K_D 」(M)は、特定の抗体-抗原相互作用の解離平衡定数を指す。本明細書で使用する親和性と K_D は逆の関係にあり、すなわち、より高い親和性はより低い K_D を指すことが意図され、より低い親和性はより高い K_D を指すことが意図される。

【0033】

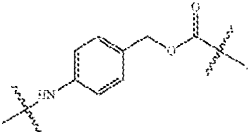
用語「ADC」は抗体-薬物コンジュゲートを指し、本発明との関連においては、本出願に記載されるような薬物部分（例：MMAEまたはMMAF）に連結されている抗TF抗体を指す。

【0034】

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

【0035】

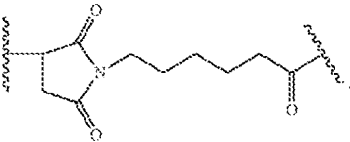
略語「PAB」は、自壊性 (self-immolative) スペーサー：



を指す。

【0036】

略語「MC」は、ストレッチャーであるマレイミドカプロイル：



を指す。

【0037】

用語「Ab-MC-vc-PAB-MMAE」は、MC-vc-PABリンカーを介して薬物MMAEにコンジュゲートされた抗体を指す。

【0038】

「プラチナベース療法」は、プラチナベースの薬剤による治療を指す。「プラチナベースの薬剤」は、化学元素白金を含む配位錯体を含有する、化学療法剤として有用な分子または該分子を含む組成物を指す。プラチナベースの薬剤は、一般にDNA合成を阻害することによって作用し、一部はアルキル化活性を有する。プラチナベースの薬剤には、化学療法レジメンの一部として現在使用されている薬剤、現在開発中の薬剤、および将来開発される薬剤が含まれる。プラチナベース療法には、非限定的に、カルボプラチン、シスプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチン、四硝酸トリプラチン、フェナントリプラチン、ピコプラチン、およびサトラプラチンが含まれ得る。

【0039】

「がん」とは、体内の異常な細胞の無制御の増殖を特徴とする様々な疾患の幅広いグループを指す。「がん」または「がん組織」は腫瘍を含み得る。無秩序な細胞分裂と増殖は悪性腫瘍の形成をもたらす、悪性腫瘍は近隣組織に侵入しかつリンパ系または血流を通じて身体の離れた部分に転移することもできる。転移後、その遠位部の腫瘍は転移前腫瘍に「由来する」と言うことができる。

【0040】

対象の「治療」または「療法」とは、疾患に関連する症状、合併症、状態、または生化学的兆候の発生、進行、発達、重症度、または再発を逆転、緩和、改善、抑制、減速、または防止することを目的として、対象に対して行われる任意のタイプの介入もしくはプロセス、または対象への活性薬剤の投与を指す。いくつかの態様では、前記疾患はがんである。

【0041】

10

20

30

40

50

「対象」には、任意のヒトまたは非ヒト動物が含まれる。用語「非ヒト動物」は、脊椎動物、例えば、非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、およびマウス、ラット、モルモットなどのげっ歯類を含むが、これらに限定されない。いくつかの態様では、対象はヒトである。「対象」、「患者」および「個体」という用語は、本明細書では相互交換可能に使用される。

【0042】

薬物または治療剤の「有効量」、「治療有効量」または「治療上有効な投与量」は、単独で、または別の治療剤と組み合わせて使用される場合、疾患の発症から対象を保護する薬物の量、あるいは症状の重症度の低下、無症状期間の頻度と持続の増加、または病気の苦痛による機能障害（impairment）もしくは能力障害（disability）の防止により証明される疾患の退縮を促進する薬物の量である。疾患の退縮を促進する治療剤の能力は、当業者に公知の様々な方法を用いて、例えば、臨床試験中にヒト対象において、ヒトでの有効性を予測する動物モデル系において、またはインビトロアッセイで治療剤の活性をアッセイすることによって、評価することができる。

10

【0043】

薬物（例えば、抗TF抗体-薬物コンジュゲート）の治療有効量には、「予防上有効な量」が含まれ、これは、単独でまたは抗がん剤と組み合わせて、がんを発症するリスクのある対象（例えば、前がん状態を有する対象）またはがんの再発を起こすリスクのある対象に投与した場合、がんの発生または再発を阻止する薬物の量である。いくつかの態様では、予防上有効な量は、がんの発生または再発を完全に防止する。がんの発生または再発を「阻止する」とは、がんの発生または再発の可能性を減らすか、あるいはがんの発生または再発を完全に防止することを意味する。

20

【0044】

本明細書で使用する「治療量以下」（subtherapeutic dose）とは、過剰増殖性疾患（例えば、がん）の治療のために単独で投与する場合の治療化合物（例えば、抗TF抗体-薬物コンジュゲート）の常用量または通常使用量よりも低い治療化合物の用量を意味する。

【0045】

例として、「抗がん剤」は対象におけるがんの退縮を促進する。いくつかの態様では、治療有効量の薬物は、がんを排除するくらいにがんの退縮を促進する。「がんの退縮を促進する」とは、有効量の薬物を単独でまたは抗がん剤と組み合わせて投与すると、結果的に、腫瘍の成長もしくはサイズの減少、腫瘍の壊死、少なくとも1つの症状の重症度の低下、無症状期間の頻度と持続の増加、または病気の苦痛による機能障害もしくは能力障害の防止が生じることを意味する。さらに、治療に関する「有効」および「有効性」という用語は、薬理学的有効性と生理学的安全性の両方を含む。薬理学的有効性とは、患者におけるがんの退縮を促進する薬物の能力を指す。生理学的安全性とは、薬物の投与から生じる細胞レベル、臓器レベル、および/または生物レベルでの毒性もしくは他の有害な生理学的作用（副作用）のレベルを指す。

30

【0046】

「持続的奏効」（sustained response）とは、治療の中止後に腫瘍成長を抑えることへの持続的効果を指す。例えば、腫瘍サイズは、投与期の開始時のサイズと比較して、同じかまたはそれよりも小さくなっている。いくつかの態様では、持続的奏効は、治療期間と少なくとも同じ期間、または治療期間よりも少なくとも1.5倍、2.0倍、2.5倍、もしくは3.0倍長い期間を有する。

40

【0047】

本明細書で使用する場合、「完全奏効（complete response）」または「CR」は、全ての標的病変の消失を指す；「部分奏効（partial response）」または「PR」は、ベースライン長径和（sum of the longest diameters：SLD）を基準として、標的病変の長径和の少なくとも30%減少を指す；「病勢安定（stable disease）」または「SD」は、PRの対象となるのに十分な標的病変の縮小もなく、治療開始以来の最小SLDを基準としてPD（病勢進行：progressive disease）の対象となるのに十分な増加もないことを指す。

50

【0048】

本明細書で使用する場合、「無増悪生存期間」(progression-free survival)または「PFS」は、治療されている疾患(例えば、がん)が悪化しない治療中および治療後の期間を指す。無増悪生存期間には、患者が完全奏効または部分奏効を経験した期間、および患者が病勢安定を経験した期間を含めることができる。

【0049】

本明細書で使用する場合、「全奏効率」(overall response rate)または「ORR」は、完全奏効(CR)率と部分奏効(PR)率の合計を指す。

【0050】

本明細書で使用する場合、「全生存率」(overall survival)または「OS」は、特定の期間後に生存している可能性が高いグループ内の個体の割合を指す。

10

【0051】

本明細書で使用する用語「体重ベースの用量」は、患者に投与される用量が患者の体重に基づいて計算されることを意味する。例えば、体重60kgの患者が2mg/kgの抗TF抗体-薬物コンジュゲートを必要とする場合、投与のために抗TF抗体-薬物コンジュゲートの適切な量(すなわち、120mg)を計算して使用することができる。

【0052】

本開示の方法および投与量に関する用語「均一用量」(flat dose)の使用は、患者の体重または体表面積(BSA)に関係なく患者に投与される用量を意味する。したがって、均一用量は、mg/kg用量としてではなく、薬剤(例えば、抗TF抗体-薬物コンジュゲート)の絶対量として提供される。例えば、60kgの人と100kgの人は、同じ用量の抗体-薬物コンジュゲート(例えば、240mgの抗TF抗体-薬物コンジュゲート)を受け取るだろう。

20

【0053】

「薬学的に許容される」という語句は、物質または組成物が化学的および/または毒物学的に、製剤を構成する他の成分および/またはそれで治療される哺乳動物と、適合しなければならないことを示す。

【0054】

本明細書で使用する語句「薬学的に許容される塩」とは、本発明の化合物の薬学的に許容される有機または無機塩を指す。例示的な塩には、限定するものではないが、以下が含まれる：硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、重酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩「メシル酸塩」、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、パモ酸(すなわち、4,4'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸))塩、アルカリ金属(例：ナトリウムおよびカリウム)塩、アルカリ土類金属(例：マグネシウム)塩、およびアンモニウム塩。薬学的に許容される塩は、酢酸イオン、コハク酸イオン、または他の対イオンなどの別の分子を含むことができる。対イオンは、親化合物の電荷を安定化させる任意の有機または無機部分であり得る。さらに、薬学的に許容される塩は、その構造内に複数の荷電原子を持つことがある。複数の荷電原子が薬学的に許容される塩の一部である場合は、複数の対イオンを持つことができる。したがって、薬学的に許容される塩は、1つ以上の荷電原子および/または1つ以上の対イオンを有することができる。

30

40

【0055】

「投与する」とは、当業者に公知の様々な方法および送達システムのいずれかを用いて、対象に治療剤を物理的に導入することを指す。抗TF抗体-薬物コンジュゲートの例示的な投与経路には、静脈内、筋肉内、皮下、腹腔内、脊髄または他の非経口の投与経路、例えば注射または注入(例：静脈内注入)による投与経路が含まれる。本明細書で使用する語句「非経口投与」は、経腸投与および外用以外の、通常は注射による、投与方法を意味

50

し、限定するものではないが、以下が含まれる：静脈内、筋肉内、動脈内、くも膜下腔内、リンパ内、病巣内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内、硬膜外および胸骨内の注射および注入、ならびにin vivoエレクトロポレーション。治療剤は、非腸管外（non-parenteral）経路を介して、または経口的に投与することができる。他の非腸管外経路には、局所、表皮または粘膜の投与経路、例えば、鼻腔内、膈内、直腸内、舌下または外用が含まれる。投与はまた、例えば、1回、複数回、および/または1つ以上の長期間にわたって行うこともできる。

【0056】

本明細書で交換可能に使用される用語「ベースライン」または「ベースライン値」は、治療剤（例えば、本明細書に記載の抗体-薬物コンジュゲート）の投与前または治療剤投与の開始時の症状の測定または特性評価を指すことができる。本明細書で企図されるTF関連疾患（例えば、卵巣癌、腹膜癌、または卵管癌）の症状の軽減または改善を判定するために、ベースライン値を参照値と比較することができる。本明細書で交換可能に使用される用語「参照」または「参照値」は、治療剤（例えば、本明細書に記載の抗体-薬物コンジュゲート）の投与後の症状の測定または特性評価を指すことができる。参照値は、投与レジメンまたは治療サイクルの間に1回以上、あるいは投与レジメンまたは治療サイクルの完了時に測定することができる。「参照値」は、絶対値；相対値；上限および/または下限のある値；値の範囲；平均値（average value）；中央値；平均値（mean value）；またはベースライン値と比較した値であり得る。

10

【0057】

同様に、「ベースライン値」は、絶対値；相対値；上限および/または下限のある値；値の範囲；平均値（average value）；中央値；平均値（mean value）；または参照値と比較した値であり得る。参照値および/またはベースライン値は、1個体から、異なる2個体から、または個体群（例えば、2、3、4、5個体またはそれ以上のグループ）から取得することができる。

20

【0058】

本明細書で使用する用語「単剤療法」とは、抗体-薬物コンジュゲートが治療サイクルの間に対象に投与される唯一の抗がん剤であることを意味する。しかし、他の治療剤を該対象に投与することもできる。例えば、がんに伴う症状（根底にあるがん自体ではない）、例えば、炎症、疼痛、体重減少、および全身倦怠感を治療するためにがん患者に投与される抗炎症剤または他の薬剤を単剤療法の期間中に投与することができる。

30

【0059】

本明細書で使用する「有害事象」（adverse event：AE）は、医療的処置の使用に伴う好ましくない、一般的に意図しないまたは望ましくない徴候（異常な検査所見を含む）、症状、または疾患である。医療的処置は1つまたは複数の関連するAEを示すことがあり、各AEの重症度は同じまたは異なるレベルであり得る。「有害事象を変える」ことができる方法への言及は、異なる治療レジメンの使用に伴う1つまたは複数のAEの発生率および/または重症度を軽減する治療レジメンを意味する。

【0060】

本明細書で使用する「重篤な有害事象」（serious adverse event）または「SAE」とは、以下の基準の1つを満たす有害事象である：

40

- ・致命的であるか、または生命を脅かす（重篤な有害事象の定義で 사용되는場合）；「生命を脅かす」とは、患者が有害事象時に死亡のリスクがあった事象を指す；もし仮にそれがもっと重篤であったならば死を引き起こしたかもしれない事象を指すことはない。
- ・永続的または重大な能力障害/無能力をもたらす。
- ・先天性異常/先天性欠損をきたす。
- ・医学的に重大である、すなわち、患者を危険にさらすか、または上記の結果の1つを防ぐために医学的もしくは外科的介入を必要とする事象として定義される。AEが「医学的に重要」であるかどうかを判断する際には、医学的および科学的判断を下す必要がある。
- ・入院または現在の入院期間の延長が必要である、ただし、以下を除く：1）状態の悪化

50

とは関連がない、基礎疾患の定期的な治療またはモニタリング、2) 調査中の適応症とは無関係で、インフォームドコンセントにサインして以来悪化していない既存の状態に対する待機的なまたは事前に計画された治療、ならびに患者の全身状態の悪化がない場合の社会的理由およびレスパイトケア (respite care)。

【0061】

代替手段 (例えば、「または」) の使用は、代替手段の一方、両方、またはそれらの任意の組み合わせを意味すると理解されたい。本明細書で使用する場合、不定冠詞「a」または「an」は、記載または列挙された構成要素の「1つまたは複数」を指すと理解されたい。

【0062】

「約」または「本質的に～からなる」という用語は、当業者によって決定された特定の値または組成の許容誤差範囲内にある値または組成を指し、これは、その値または組成がどのように測定され、決定されるか、つまり測定システムの限界、に一部依存する。例えば、「約」または「本質的に～からなる」は、当技術分野では実施ごとに1または1を超える標準偏差内を意味し得る。あるいは、「約」または「本質的に～からなる」は、最大20%の範囲を意味し得る。さらに、特に生物学的システムまたはプロセスに関して、これらの用語は、値の最大10倍または最大5倍を意味し得る。特定の値または組成が本出願および特許請求の範囲で提供される場合、特に明記しない限り、「約」または「本質的に～からなる」の意味は、その特定の値または組成の許容誤差範囲内であると見なすべきである。

10

20

【0063】

本明細書で使用する用語「約1週間に1回」、「約2週間に1回」、「約3週間に1回」、または他の同様の投与間隔用語は、およその数を意味する。「約1週間に1回」は、7日±1日ごと、つまり6日～8日ごとを含むことができる。「約2週間に1回」は、14日±2日ごと、つまり12日～16日ごとを含むことができる。「約3週間に1回」は、21日±3日ごと、つまり18日～24日ごとを含むことができる。同様の概数が、例えば、約4週間に1回、約5週間に1回、約6週間に1回、約12週間に1回などに適用される。いくつかの態様では、約6週間に1回または約12週間に1回の投与間隔は、初回量を1週目の任意の日に投与し、その後、次回量をそれぞれ6週目または12週目の任意の日に投与できることを意味する。他の態様では、約6週間に1回または約12週間に1回の投与間隔は、初回量を1週目の特定の日 (例えば、月曜日) に投与し、その後次回量をそれぞれ6週目または12週目の同じ日 (すなわち、月曜日) に投与することを意味する。

30

【0064】

本明細書に記載される任意の濃度範囲、パーセンテージ範囲、比率範囲、または整数範囲は、特に断りのない限り、列挙された範囲内の任意の整数の値、および適切な場合にはその分数 (整数の10分の1および100分の1など) を含むと理解されるべきである。

【0065】

本開示の様々な局面は、以下のサブセクションでさらに詳細に説明される。

【0066】

II. 抗体-薬物コンジュゲート

40

本発明は、対象における卵巣癌、腹膜癌、または卵管癌の治療に使用するための、TFに結合する抗TF抗体-薬物コンジュゲートであって、モノメチルアウリスタチンまたはその機能的類似体もしくはその機能的誘導体にコンジュゲートされた、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントを含む、抗体-薬物コンジュゲートを提供する。いくつかの態様では、前記がんは卵巣癌である。いくつかの態様では、卵巣癌は上皮性卵巣癌である。いくつかの態様では、前記がんは腹膜癌である。いくつかの態様では、腹膜癌は原発性腹膜癌である。いくつかの態様では、前記がんは卵管癌である。いくつかの態様では、卵巣癌、腹膜癌、または卵管癌は転移性のがんである。いくつかの態様では、対象は、再発した、再発性の、および/または転移性の卵巣癌、腹膜癌、または卵管癌を有する。いくつかの態様では、対象は、プラチナベース療法で以前に治療されたことがある。いくつかの態様では、

50

は、前記がんはプラチナ抵抗性であり、ここで、プラチナ抵抗性のがんとは、対象がプラチナベース療法による治療後2ヶ月から6ヶ月の間に病勢進行または再発を経験していることを意味する。いくつかの態様では、前記がんはプラチナ不応性ではなく、ここで、プラチナ不応性とは、対象がプラチナベース療法による治療後2ヶ月以内に病勢進行または再発を経験していることを意味する。

【0067】

A. 抗TF抗体

一般に、本開示の抗TF抗体は、TF（例えばヒトTF）に結合し、卵巣癌細胞などの悪性細胞に対して細胞増殖抑制効果および細胞傷害効果を発揮する。本開示の抗TF抗体は、好ましくはモノクローナルであり、多重特異性、ヒト、ヒト化またはキメラ抗体、一本鎖抗体、Fabフラグメント、F(ab')フラグメント、Fab発現ライブラリーによって作成されたフラグメント、および上記のいずれかのTF結合フラグメントであり得る。いくつかの態様では、本開示の抗TF抗体はTFに特異的に結合する。本開示の免疫グロブリン分子は、免疫グロブリン分子の任意のタイプ（例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、IgAおよびIgY）、クラス（例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1およびIgA2）またはサブクラスのものであり得る。

【0068】

本開示の特定の態様では、抗TF抗体は本明細書に記載の抗原結合フラグメント（例えば、ヒト抗原結合フラグメント）であり、限定するものではないが、Fab、Fab'およびF(ab')₂、Fd、一本鎖Fv（scFv）、一本鎖抗体、ジスルフィド結合Fv（sdFv）、およびV_LまたはV_Hドメインのいずれかを含むフラグメントが含まれる。一本鎖抗体などの、抗原結合フラグメントは、可変領域を単独で、またはヒンジ領域、CH1、CH2、CH3およびCLドメインの全体または一部と組み合わせて、含み得る。また、本開示には、可変領域とヒンジ領域、CH1、CH2、CH3およびCLドメインとの任意の組み合わせを含む抗原結合フラグメントも含まれる。いくつかの態様では、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントは、ヒト、ネズミ（例：マウスおよびラット）、ロバ、ヒツジ、ウサギ、ヤギ、モルモット、ラクダ、ウマ、またはニワトリの抗体である。

【0069】

本開示の抗TF抗体は、単一特異性、二重特異性、三重特異性、またはより高い多重特異性であり得る。多重特異性抗体は、TFの異なるエピトープに特異的であっても、TFと異種タンパク質の両方に特異的であってもよい。例えば、PCT公開公報WO 93/17715; WO 92/08802; WO 91/00360; WO 92/05793; Tutt, et al., 1991, J. Immunol. 147:60-69; 米国特許第4,474,893号; 第4,714,681号; 第4,925,648号; 第5,573,920号; 第5,601,819号; Kostelny et al., 1992, J. Immunol. 148:1547-1553を参照のこと。

【0070】

本開示の抗TF抗体は、それらに含まれる特定のCDRの観点から説明または特定され得る。所与のCDRまたはFRの正確なアミノ酸配列の境界は、いくつかの周知のスキームのいずれかを使用して簡単に決定することができる; そうしたスキームには、以下に記載されるものが含まれる: Kabat et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 第5版, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (「Kabat」ナンバリングスキーム); Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273,927-948 (「Chothia」ナンバリングスキーム); MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996), "Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography," J. Mol. Biol. 262, 732-745 (「Contact」ナンバリングスキーム); Lefranc MP et al., "IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains," Dev Comp Immunol, 2003 Jan;27(1):55-77 (「IMGT」ナンバリングスキーム); Honegger A and Plueckthun A, "Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool," J Mol Biol, 2001 Jun 8;309(3):657-70 (「Aho」ナンバリングスキーム); およびMartin et al., "Modeling antibody hypervariable loops: a combined algorithm," PNAS, 1989, 86(23):9268-9272 (「AbM」ナンバリングスキーム)。所与

のCDRの境界は、識別するために使用したスキームに応じて変化しうる。いくつかの態様では、所与の抗体またはその領域（例えば、その可変領域）の「CDR」つまり「相補性決定領域」または個々の特定されたCDR（例えば、CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3）は、前述のスキームのいずれかによって定義されたCDR（または特定のCDR）を包含すると理解されたい。例えば、特定のCDR（例：CDR-H3）が所与の V_H または V_L 領域のアミノ酸配列中の対応するCDRのアミノ酸配列を含むという記述がある場合、そのようなCDRは、前述のスキームのいずれかによって定義される可変領域内の対応するCDR（例：CDR-H3）の配列を有することが理解される。例えば、Kabat、Chothia、AbM、またはIMGT法により定義されたCDRといったように、特定のCDRを識別するためのスキームを指定することができる。

【0071】

本明細書で提供されるCDR配列は、Lefranc, M. P. et al., Dev. Comp. Immunol., 2003, 27, 55-77に記載のIMGT法に従うものである。

【0072】

特定の態様では、本開示の抗体は、抗体011の1つまたは複数のCDRを含む。WO 2011/157741およびWO 2010/066803を参照のこと。本開示は、重鎖または軽鎖可変ドメインを含む抗体またはその誘導体を包含する；該可変ドメインは、(a) 3つのCDRのセット（該CDRのセットはモノクローナル抗体011に由来する）、および(b) 4つのフレームワーク領域のセット（該フレームワーク領域のセットはモノクローナル抗体011のフレームワーク領域のセットとは異なる）を含み、該抗体またはその誘導体はTFに結合する。いくつかの態様では、該抗体またはその誘導体は、TFに特異的に結合する。特定の態様では、抗TF抗体は011である。抗体011はチソツマブとしても知られている。

【0073】

一局面では、TFへの結合についてチソツマブと競合する抗TF抗体も本明細書において提供される。チソツマブと同じエピトープに結合する抗TF抗体も本明細書において提供される。

【0074】

一局面では、チソツマブのCDR配列の1、2、3、4、5、または6つを含む抗TF抗体が本明細書で提供される。

【0075】

一局面では、重鎖可変領域と軽鎖可変領域を含む抗TF抗体が本明細書で提供される；該重鎖可変領域は、(i) SEQ ID NO:1のアミノ酸配列を含むCDR-H1、(ii) SEQ ID NO:2のアミノ酸配列を含むCDR-H2、および(iii) SEQ ID NO:3のアミノ酸配列を含むCDR-H3を含み、かつ/または該軽鎖可変領域は、(i) SEQ ID NO:4のアミノ酸配列を含むCDR-L1、(ii) SEQ ID NO:5のアミノ酸配列を含むCDR-L2、および(iii) SEQ ID NO:6のアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む。

【0076】

本明細書に記載される抗TF抗体は、該抗体がTF（例えば、ヒトTF）に結合する能力を保持するという条件で、どのような適切なフレームワーク可変ドメイン配列を含んでもよい。本明細書で使用する場合、重鎖フレームワーク領域は「HC-FR1～FR4」を指定され、軽鎖フレームワーク領域は「LC-FR1～FR4」を指定される。いくつかの態様では、抗TF抗体は、SEQ ID NO:9、10、11、および12（それぞれ、HC-FR1、HC-FR2、HC-FR3、およびHC-FR4）の重鎖可変ドメインフレームワーク配列を含む。いくつかの態様では、抗TF抗体は、SEQ ID NO:13、14、15、および16（それぞれ、LC-FR1、LC-FR2、LC-FR3、およびLC-FR4）の軽鎖可変ドメインフレームワーク配列を含む。

【0077】

本明細書に記載の抗TF抗体のいくつかの態様では、その重鎖可変ドメインは、以下のアミノ酸配列：

10

20

30

40

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGDYT
YYTDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPWGYYLDSWGQGT
LVTVSS (SEQ ID NO:7)

を含み、かつその軽鎖可変ドメインは、以下のアミノ酸配列：

DIQMTQSPPSLSASAGDRVTTTCRASQGISSRLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:8)

を含む。

【 0 0 7 8 】

10

本明細書に記載の抗TF抗体のいくつかの態様では、その重鎖CDR配列は、

- a) CDR-H1 (GFTFSNYA (SEQ ID NO:1));
- b) CDR-H2 (ISGSGDYT (SEQ ID NO:2)); および
- c) CDR-H3 (ARSPWGYYLDS (SEQ ID NO:3))

を含む。

【 0 0 7 9 】

本明細書に記載の抗TF抗体のいくつかの態様では、その重鎖FR配列は、

- a) HC-FR1 (EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO:9));
- b) HC-FR2 (MSWVRQAPGKGLEWVSS (SEQ ID NO:10));
- c) HC-FR3 (YYTDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC (SEQ ID NO:11)); および
- d) HC-FR4 (WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:12))

20

を含む。

【 0 0 8 0 】

本明細書に記載の抗TF抗体のいくつかの態様では、その軽鎖CDR配列は、

- a) CDR-L1 (QGISSR (SEQ ID NO:4));
- b) CDR-L2 (AAS (SEQ ID NO:5)); および
- c) CDR-L3 (QQYNSYPYT (SEQ ID NO:6))

30

を含む。

【 0 0 8 1 】

本明細書に記載の抗TF抗体のいくつかの態様では、その軽鎖FR配列は、

- a) LC-FR1 (DIQMTQSPPSLSASAGDRVTTTCRAS (SEQ ID NO:13));
- b) LC-FR2 (LAWYQQKPEKAPKSLIY (SEQ ID NO:14));
- c) LC-FR3 (SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:15));
- d) LC-FR4 (FGQGTKLEIK (SEQ ID NO:16))

および

40

を含む。

【 0 0 8 2 】

いくつかの態様では、TF（例えば、ヒトTF）に結合する抗TF抗体が本明細書で提供される；該抗体は重鎖可変領域と軽鎖可変領域を含み、ここで、該抗体は、

- (a) (1) SEQ ID NO:9のアミノ酸配列を含むHC-FR1；
- (2) SEQ ID NO:1のアミノ酸配列を含むCDR-H1；
- (3) SEQ ID NO:10のアミノ酸配列を含むHC-FR2；
- (4) SEQ ID NO:2のアミノ酸配列を含むCDR-H2；

50

- (5) SEQ ID NO:11のアミノ酸配列を含むHC-FR3 ;
- (6) SEQ ID NO:3のアミノ酸配列を含むCDR-H3 ; および
- (7) SEQ ID NO:12のアミノ酸配列を含むHC-FR4 ;

を含む重鎖可変ドメイン、
および/または

- (b) (1) SEQ ID NO:13のアミノ酸配列を含むLC-FR1 ;
- (2) SEQ ID NO:4のアミノ酸配列を含むCDR-L1 ;
- (3) SEQ ID NO:14のアミノ酸配列を含むLC-FR2 ;
- (4) SEQ ID NO:5のアミノ酸配列を含むCDR-L2 ;
- (5) SEQ ID NO:15のアミノ酸配列を含むLC-FR3 ;
- (6) SEQ ID NO:6のアミノ酸配列を含むCDR-L3 ; および
- (7) SEQ ID NO:16のアミノ酸配列を含むLC-FR4 ;

を含む軽鎖可変ドメイン、

を含む。

【0083】

一局面では、SEQ ID NO:7のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含むか、またはSEQ ID NO:8のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、抗TF抗体が本明細書で提供される。一局面では、SEQ ID NO:7のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含み、かつSEQ ID NO:8のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、抗TF抗体が本明細書で提供される。

【0084】

いくつかの態様では、SEQ ID NO:7のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む、抗TF抗体が本明細書で提供される。特定の態様では、SEQ ID NO:7のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインは、参照配列に対して置換（例：保存的置換）、挿入、または欠失を含み、かつTF（例：ヒトTF）に結合する能力を保持する。特定の態様では、合計1~10個のアミノ酸がSEQ ID NO:7において置換、挿入および/または欠失されている。特定の態様では、置換、挿入、または欠失（例えば、1、2、3、4、または5個のアミノ酸）は、CDRの外側の領域（すなわち、FR）に存在する。いくつかの態様では、抗TF抗体は、その翻訳後修飾を含めて、SEQ ID NO:7の重鎖可変ドメイン配列を含む。特別の態様では、重鎖可変ドメインは、以下から選択される1つ、2つまたは3つのCDRを含む：(a) SEQ ID NO:1のアミノ酸配列を含むCDR-H1、(b) SEQ ID NO:2のアミノ酸配列を含むCDR-H2、および(c) SEQ ID NO:3のアミノ酸配列を含むCDR-H3。

【0085】

いくつかの態様では、SEQ ID NO:8のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、抗TF抗体が本明細書で提供される。特定の態様では、SEQ ID NO:8のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインは、参照配列に対して置換（例：保存的置換）、挿入、または欠失を含み、かつTF（例：ヒトTF）に結合する能力を保持する。特定の態様では、合計1~10個のアミノ酸がSEQ ID NO:8において置換、挿入および/または欠失されている。特定の態様では、置換、挿入、または欠失（例えば、1、2、3、4、または5個のアミノ酸）は、CDRの外側の領域（すなわち、FR）に存在する。いくつかの態様では、抗TF抗体は、その翻訳後修飾を含めて、SEQ ID NO:8の軽鎖可変ドメイン配列を含む。特別の態様では、軽鎖可変ドメインは、以下から選択される1つ、2つまたは3つのCDRを含む：(a) SEQ ID NO:4のアミノ酸配列を含むCDR-L1、(b) SEQ ID

NO:5のアミノ酸配列を含むCDR-L2、および(c)SEQ ID NO:6のアミノ酸配列を含むCDR-L3。

【0086】

いくつかの態様では、抗TF抗体は、上に提供された態様のいずれかに記載の重鎖可変ドメインと、上に提供された態様のいずれかに記載の軽鎖可変ドメインを含む。一態様では、該抗体は、SEQ ID NO:7の重鎖可変ドメイン配列とSEQ ID NO:8の軽鎖可変ドメイン配列を含み、これらの配列の翻訳後修飾をも含む。

【0087】

いくつかの態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体は、i)SEQ ID NO:1のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、SEQ ID NO:2のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、SEQ ID NO:3のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3；およびii)SEQ ID NO:4のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、SEQ ID NO:5のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、SEQ ID NO:6のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を含む。

【0088】

いくつかの態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体は、i)SEQ ID NO:7のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と少なくとも85%の配列同一性を有するアミノ酸配列、およびii)SEQ ID NO:8のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域と少なくとも85%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0089】

いくつかの態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体は、モノクローナル抗体である。

【0090】

いくつかの態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体は、チソツマブであり、これはWO 2011/157741およびWO 2010/066803に記載される抗体011としても知られている。

【0091】

本発明の抗TF抗体はまた、TF(例えば、ヒトTF)に対するその結合親和性の観点から記載または特定され得る。好ましい結合親和性には、解離定数または K_D が $5 \times 10^{-2}M$ 、 $10^{-2}M$ 、 $5 \times 10^{-3}M$ 、 $10^{-3}M$ 、 $5 \times 10^{-4}M$ 、 $10^{-4}M$ 、 $5 \times 10^{-5}M$ 、 $10^{-5}M$ 、 $5 \times 10^{-6}M$ 、 $10^{-6}M$ 、 $5 \times 10^{-7}M$ 、 $10^{-7}M$ 、 $5 \times 10^{-8}M$ 、 $10^{-8}M$ 、 $5 \times 10^{-9}M$ 、 $10^{-9}M$ 、 $5 \times 10^{-10}M$ 、 $10^{-10}M$ 、 $5 \times 10^{-11}M$ 、 $10^{-11}M$ 、 $5 \times 10^{-12}M$ 、 $10^{-12}M$ 、 $5 \times 10^{-13}M$ 、 $10^{-13}M$ 、 $5 \times 10^{-14}M$ 、 $10^{-14}M$ 、 $5 \times 10^{-15}M$ 、または $10^{-15}M$ 未満のものが含まれる。

【0092】

免疫グロブリンには、IgA、IgD、IgE、IgG、IgMの5つのクラスがあり、それぞれ、 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 、 μ と指定された重鎖を有する。およびクラスはさらにサブクラスに分類され、例えば、ヒトは次のサブクラスを発現する：IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1およびIgA2。IgG1抗体は、アロタイプと呼ばれる複数の多型バリエーションとして存在することができ(Jefferis and Lefranc 2009. mAbs Vol 1 Issue 4 1-7で概説)、これらはいずれも本明細書の態様のいくつかで使用するのに適している。ヒト集団における共通のアロタイプバリエーションは、a、f、n、z、またはそれらの組み合わせで指定されたものである。本明細書の態様のいずれかにおいて、該抗体は、ヒトIgG Fc領域を含む重鎖Fc領域を含み得る。さらなる態様では、ヒトIgG Fc領域はヒトIgG1を含む。

【0093】

前記抗体はまた、修飾された誘導体、すなわち、任意のタイプの分子の該抗体への共有結合により修飾された誘導体を含むが、その共有結合によって、該抗体がTFに結合したり、HD細胞に対して細胞増殖抑制効果または細胞傷害効果を発揮したりすることが妨げられないようにする。例えば、限定するものではないが、抗体誘導体には、グリコシル化、アセチル化、PEG化、リン酸化、アミド化、公知の保護基/ブロック基による誘導体化、タンパク質分解切断、細胞リガンドまたは他のタンパク質への結合などによって、修飾された抗体が含まれる。多くの化学修飾はどれも、特異的化学切断、アセチル化、ホルミル

化、ツニカマイシンの代謝合成などを含むがこれらに限定されない公知の技術により行うことができる。さらに、該誘導体は、1つまたは複数の非古典的アミノ酸を含み得る。

【0094】

B. 抗体-薬物コンジュゲートの構造

いくつかの局面では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、本明細書に記載の抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントと細胞増殖抑制性または細胞傷害性の薬物との間にリンカーを含む。いくつかの態様では、リンカーは切断不可能なリンカーである。いくつかの態様では、リンカーは切断可能なリンカーである。

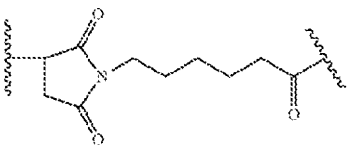
【0095】

いくつかの態様では、該リンカーは、マレイミドカプロイル (MC)、ジペプチドバリン-シトルリン (vc) およびp-アミノベンジルカルバメート (PAB) を含む切断可能なペプチドリナーである。いくつかの態様では、該切断可能なペプチドリナーは式：MC-vc-PA

10

B-を有し、式中、

a) MCは

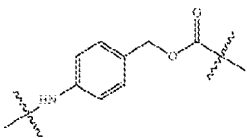


であり、

b) vcはジペプチドであるバリン-シトルリンであり、

20

c) PABは



である。

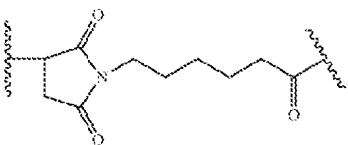
【0096】

いくつかの態様では、該リンカーは、マレイミドカプロイル (MC) を含む切断可能なペプチドリナーである。いくつかの態様では、該切断可能なペプチドリナーは式：MC-

30

を有し、式中、

a) MCは



である。

【0097】

いくつかの態様では、該リンカーは、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントの部分還元または完全還元によって得られた抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントのスルフィドリル残基に結合する。いくつかの態様では、該リンカーは、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントの部分還元によって得られた抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントのスルフィドリル残基に結合する。いくつかの態様では、該リンカーは、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントの完全還元によって得られた抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントのスルフィドリル残基に結合する。

40

【0098】

いくつかの局面では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、本明細書に記載の抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントと細胞増殖抑制性または細胞傷害性の薬物との間に本明細書に記載のリンカーを含む。アウリスタチン類は微小管ダイナミクス、GTP加水分解、および核分裂と細胞分裂を妨害し (Woyke et al (2001) Antimicrob. Agents and Chemother. 45(12): 3580-3584参照)、抗がん活性 (米国特許第5663149号参照)

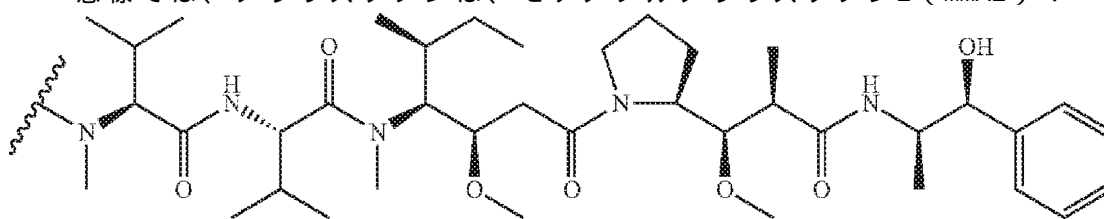
50

および抗真菌活性 (Pettit et al., (1998) Antimicrob. Agents and Chemother. 42: 2961-2965参照) を有することが示されている。例えば、アウリスタチンEをp-アセチル安息香酸またはベンゾイル吉草酸と反応させて、それぞれAEBおよびAEVBを生成することができる。他の典型的なアウリスタチン誘導体には、AFP、MMAF (モノメチルアウリスタチンF)、およびMMAE (モノメチルアウリスタチンE) が含まれる。適切なアウリスタチン類、アウリスタチンの類似体、誘導体およびプロドラッグ、ならびにアウリスタチンのAbへのコンジュゲーションに適したリンカーは、例えば、米国特許第5,635,483号、第5,780,588号、第6,214,345号、および国際特許出願公開公報WO02088172、WO2004010957、WO2005081711、WO2005084390、WO2006132670、WO03026577、WO200700860、WO207011968、WO205082023に記載されている。本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートのいくつかの態様では、細胞増殖抑制性または細胞傷害性の薬物は、アウリスタチンまたはその機能的類似体 (例: その機能的ペプチド) もしくはその機能的誘導体である。いくつかの態様では、アウリスタチンは、モノメチルアウリスタチンまたはその機能的類似体 (例: その機能的ペプチド) もしくはその機能的誘導体である。

10

【0099】

一態様では、アウリスタチンは、モノメチルアウリスタチンE (MMAE) :



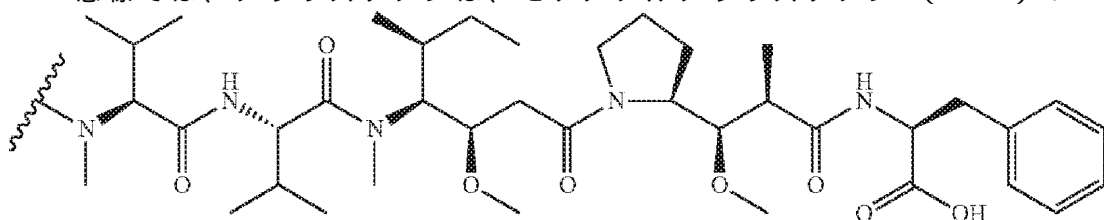
MMAE

20

であり、ここで、波線はリンカーへの結合部位を示す。

【0100】

一態様では、アウリスタチンは、モノメチルアウリスタチンF (MMAF) :



MMAF

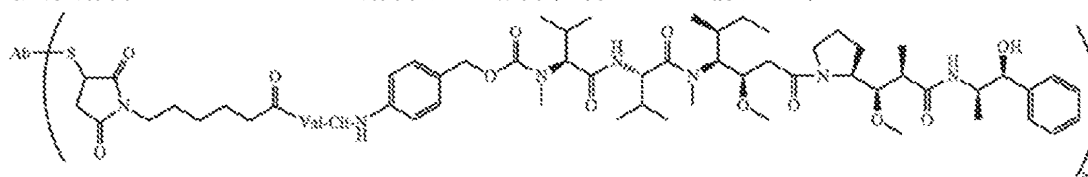
30

であり、ここで、波線はリンカーへの結合部位を示す。

【0101】

一態様では、切断可能なペプチドリinkerは式: MC-vc-PAB-を有し、MMAEに結合する。結果として生じるリンカー-アウリスタチン、MC-vc-PAB-MMAEは、vcMMAEとも表される。vcMMAE薬物リンカー部分およびコンジュゲーション法は、WO2004010957、US7659241、US7829531およびUS7851437に開示されている。vcMMAEが本明細書に記載の抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントに結合する場合、得られる構造は、

40



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

であり、ここで、pは1~8の数 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、または8) を表し、例えばpは3~5であってよく、Sは抗TF抗体のスルフィドリル残基を表し、Abは本明細書に記載の抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントを表す。一態様では、抗体-薬物コンジュゲートの集団におけるpの平均値は、約4である。いくつかの態様では、pは、疎水性相互作用

50

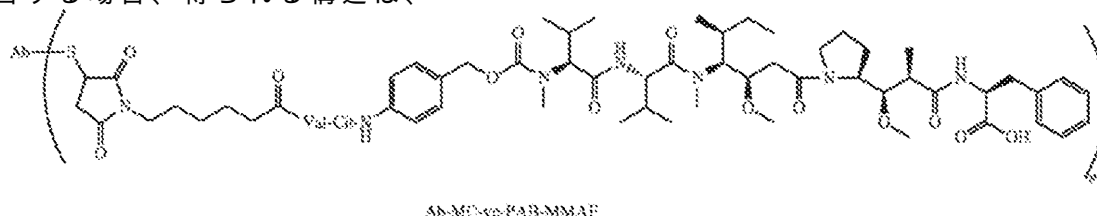
用クロマトグラフィー（HIC）で、例えば、疎水性の漸増に基づいて薬物負荷種を分割することによって測定され、最も疎水性の低い非コンジュゲート形態が最初に溶出し、最も疎水性の高い8薬物形態が最後に溶出する；この場合、ピークの面積百分率が特定の薬物を負荷された抗体-薬物コンジュゲート種の相対分布を表す。Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)を参照のこと。いくつかの態様では、pは、逆相高速液体クロマトグラフィー（RP-HPLC）で、例えば、ADCの重鎖と軽鎖を完全に解離させるために最初に還元反応を実施し、次にRPカラムで軽鎖と重鎖およびそれらの対応する薬物負荷形態を分離することによって測定される；この場合、ピーク百分率は軽鎖と重鎖のピークの積分から得られ、各ピークに割り当てられた薬物負荷と組み合わせて、加重平均薬物対抗体比を算出するために使用する。Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)を参照のこと。

10

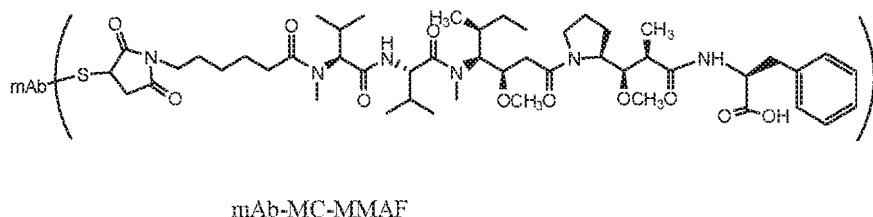
【 0 1 0 2 】

一態様では、切断可能なペプチドリinkerは式：MC-vc-PAB-を有し、MMAFに結合する。結果として生じるリンカー-アウリスタチン、MC-vc-PAB-MMAFは、vcMMAFとも表される。別の態様では、切断不可能なリンカーMCがMMAFに結合する。結果として生じるリンカー-アウリスタチンMC-MMAFは、mcMMAFとも表される。vcMMAFおよびmcMMAF薬物リンカー部分の両方およびコンジュゲーション法は、WO2005081711およびUS7498298に開示されている。vcMMAFまたはmcMMAFが本明細書に記載の抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントに結合する場合、得られる構造は、

20



または



30

であり、ここで、pは1～8の数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、または8）を表し、例えばpは3～5であってよく、Sは抗TF抗体のスルフィドリル残基を表し、AbまたはmAbは本明細書に記載の抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントを表す。一態様では、抗体-薬物コンジュゲートの集団におけるpの平均値は、約4である。いくつかの態様では、pは、疎水性相互作用クロマトグラフィー（HIC）で、例えば、疎水性の漸増に基づいて薬物負荷種を分割することによって測定され、最も疎水性の低い非コンジュゲート形態が最初に溶出し、最も疎水性の高い8薬物形態が最後に溶出する；この場合、ピークの面積百分率が特定の薬物を負荷された抗体-薬物コンジュゲート種の相対分布を表す。Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)を参照のこと。いくつかの態様では、pは、逆相高速液体クロマトグラフィー（RP-HPLC）で、例えば、ADCの重鎖と軽鎖を完全に解離させるために最初に還元反応を実施し、次にRPカラムで軽鎖と重鎖およびそれらの対応する薬物負荷形態を分離することによって測定される；この場合、ピーク百分率は軽鎖と重鎖のピークの積分から得られ、各ピークに割り当てられた薬物負荷と組み合わせて、加重平均薬物対抗体比を算出するために使用する。Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Me

40

50

thods and Protocols)を参照のこと。

【0103】

一態様では、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。

【0104】

C. 核酸、宿主細胞および作製方法

いくつかの局面では、本明細書に記載の抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする核酸も本明細書で提供される。本明細書に記載の抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする核酸を含むベクターが本明細書でさらに提供される。本明細書に記載の抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする核酸を発現する宿主細胞が本明細書でさらに提供される。本明細書に記載の抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする核酸を含むベクターを保有する宿主細胞が本明細書でさらに提供される。抗TF抗体、リンカー、および抗TF抗体-薬物コンジュゲートを作製する方法は、米国特許第9,168,314号に記載されている。

10

【0105】

本明細書に記載の抗TF抗体は、周知の発現ベクター系および宿主細胞を使用して、周知の組換え技術により作製することができる。一態様では、該抗体は、De la Cruz Edmunds et al., 2006, Molecular Biotechnology 34; 179-190; EP216846; 米国特許第5,981,216号; WO 87/04462; EP323997; 米国特許第5,591,639号; 米国特許第5,658,759号; EP338841; 米国特許第5,879,936号; および米国特許第5,891,693号に開示されるように、GS発現ベクター系を用いてCHO細胞において作製される。

20

【0106】

当技術分野で周知の技術を用いて細胞培地から該抗TF抗体を単離および精製した後、それらは、米国特許第9,168,314号に記載されるように、リンカーを介してアウリスタチンとコンジュゲートされる。

【0107】

本明細書に記載のモノクローナル抗TF抗体は、例えば、Kohler et al., Nature, 256, 495 (1975)に最初に記載されたハイブリドーマ法によって作製されるか、または組換えDNA法によって作製され得る。モノクローナル抗体はまた、例えば、Clackson et al., Nature, 352, 624-628 (1991)およびMarks et al., J Mol, Biol., 222(3):581-597 (1991)に記載される技術を用いて、ファージ抗体ライブラリーから単離することもできる。モノクローナル抗体は、任意の適切な供給源から得ることができる。したがって、例えば、モノクローナル抗体は、関心対象の抗原で免疫したマウス由来のマウス脾臓B細胞から調製されたハイブリドーマから、例えば、表面上に該抗原を発現する細胞の形で、または関心対象の抗原をコードする核酸の形で、得ることができる。モノクローナル抗体はまた、免疫されたヒトまたは非ヒト哺乳動物、例えばラット、イヌ、霊長類など、の抗体発現細胞から誘導されたハイブリドーマから得ることもできる。

30

【0108】

一態様では、本発明の抗体（例えば、抗TF抗体）はヒト抗体である。TFに対するヒトモノクローナル抗体は、マウス系ではなくヒト免疫系の一部を保有するトランスジェニックまたはトランスクロモソーマル（transchromosomal：染色体導入）マウスを使用して作製することができる。そのようなトランスジェニックおよびトランスクロモソミック（transchromosomic）マウスには、本明細書でそれぞれHuMAbマウスおよびKMマウスと呼ばれるマウスが含まれ、これらは本明細書ではまとめて「トランスジェニックマウス」と呼ばれる。

40

【0109】

HuMAbマウスは、再配列されていないヒト重鎖（ μ および κ ）および軽鎖免疫グロブリン配列をコードするヒト免疫グロブリン遺伝子ミニ座位（minilocus）を、内因性 μ および κ 鎖座位を不活性化する標的突然変異と一緒に含む（Lonberg, N. et al., Nature, 368, 856-859 (1994)）。その結果、このマウスはマウスIgMまたは κ の発現低下を示し、免疫化に応答して、導入されたヒト重鎖および軽鎖トランスジーンがクラススイッチおよ

50

び体細胞変異を受けて高親和性ヒトIgG, モノクローナル抗体を生成する (Lonberg, N. et al. (1994), 前出; Lonberg, N. Handbook of Experimental Pharmacology 113, 49-101 (1994)に掲載; Lonberg, N. and Huszar. D., Intern. Rev. Immunol, Vol. 13 65-93 (1995)およびHarding, F. and Lonberg, N. Ann, N.Y. Acad. Sci 764:536-546 (1995))。HuMAbマウスの作製は以下の文献に詳しく説明されている: Taylor, L. et al., Nucl eic Acids Research. 20:6287-6295 (1992); Chen, J. et al., International Immunol ogy. 5:647-656 (1993); Tuailon et al., J. Immunol, 152:2912-2920 (1994); Taylor , L. et al., International Immunology, 6:579-591 (1994); Fishwild, D. et al., Na ture Biotechnology, 14:845-851 (1996)。また、米国特許第5,545,806号、第5,569,825号、第5,625,126号、第5,633,425号、第5,789,650号、第5,877,397号、第5,661,016号、第5,814,318号、第5,874,299号、第5,770,429号、第5,545,807号、WO 98/24884、WO 94/25585、WO 93/1227、WO 92/22645、WO 92/03918およびWO 01/09187も参照されたい。

10

【 0 1 1 0 】

HCo7マウスは、その内因性軽鎖 () 遺伝子のJKD破壊 (Chen et al, EMBO J. 12:821-830 (1993)に記載)、その内因性重鎖遺伝子のCMD破壊 (WO 01/14424の実施例1に記載)、KCo5ヒト 軽鎖トランスジーン (Fishwild et al., Nature Biotechnology, 14:845-851 (1996)に記載)、およびHCo7ヒト重鎖トランスジーン (米国特許第5,770,429号に記載)を有する。

【 0 1 1 1 】

HCo12マウスは、その内因性軽鎖 () 遺伝子のJKD破壊 (Chen et al, EMBO J. 12:821-830 (1993)に記載)、その内因性重鎖遺伝子のCMD破壊 (WO 01/14424の実施例1に記載)、KCo5ヒト 軽鎖トランスジーン (Fishwild et al., Nature Biotechnology, 14:845-851 (1996)に記載)、およびHCo12ヒト重鎖トランスジーン (WO 01/14424の実施例2に記載)を有する。

20

【 0 1 1 2 】

HCo17トランスジェニックマウス系統 (US 2010/0077497をも参照) は、pHC2の80kbインサート (Taylor et al. (1994) Int. Immunol., 6:579-591)、pVX6のKbインサート、およびylgH24染色体の~460kb酵母人工染色体断片の同時注入によって作出された。この系統を(HCo17) 25950と命名した。次に、(HCo17) 25950系統を、CMD変異 (PCT公開WO 01109187の実施例1に記載)、JKD変異 (Chen et al, (1993) EMBO J. 12:811-820)、および(KCo5) 9272トランスジーン (Fishwild et al. (1996) Nature Biotechnology, 14:845-851)を含むマウスと交配させた。得られたマウスは、内因性マウス重鎖および 軽鎖座位の破壊のためにホモ接合性のバックグラウンドで、ヒト免疫グロブリン重鎖および 軽鎖トランスジーンを発現する。

30

【 0 1 1 3 】

HCo20トランスジェニックマウス系統は、ミニ座位30重鎖トランスジーンpHC2、生殖細胞系列可変領域 (Vh) 含有YAC ylgH10、およびミニ座位構築物pVx6 (WO09097006に記載)を同時注入した結果である。次に、この(HCo20)系統を、CMD変異 (PCT公開WO 01/09187の実施例1に記載)、JKD変異 (Chen et al, (1993) EMBO J. 12:811-820)、および(KCo5) 9272トランスジーン (Fishwild et al. (1996) Nature Biotechnology, 14:845-851)を含むマウスと交配させた。得られたマウスは、内因性マウス重鎖および 軽鎖座位の破壊のためにホモ接合性のバックグラウンドで、ヒト10免疫グロブリン重鎖および 軽鎖トランスジーンを発現する。

40

【 0 1 1 4 】

Balb/c系統の有益な特性を備えたHuMAbマウスを作製するために、KCo5系統 (Fishwild et al, (1996) Nature Biotechnology, 14:845-851に記載)を野生型Balb/cマウスに戻し交配することによって作製されたKco05 [MIK] (Balb)マウスとHuMAbマウスとを交雑させて、WO09097006に記載されるマウスを作出した。この交雑を用いて、HCo12、HCo17、およびHCo20系統についてのBalb/cハイブリッドを作出した。

【 0 1 1 5 】

50

KMマウス系統では、内因性マウス 軽鎖遺伝子がChen et al., EMBO J. 12:811-820 (1993)に記載されるようにホモ接合的に破壊されており、また、内因性マウス重鎖遺伝子がWO 01/09187の実施例1に記載されるようにホモ接合的に破壊されている。このマウス系統は、Fishwild et al., Nature Biotechnology, 14:845-851 (1996)に記載されるように、ヒト 軽鎖トランスジーンを保有する。このマウス系統はまた、WO 02/43478に記載されるように、第14染色体断片hCF (SC20) からなるヒト重鎖トランスクロモソームをも保有する。

【0116】

これらのトランスジェニックマウス由来の脾細胞を使用すると、周知の技法に従って、ヒトモノクローナル抗体を分泌するハイブリドーマを作製することができる。本発明のヒトモノクローナルもしくはポリクローナル抗体、または他の種に由来する本発明の抗体はまた、目的の免疫グロブリン重鎖および軽鎖配列がトランスジェニックである別の非ヒト哺乳動物または植物を作出し、それから回収可能な形態で抗体を産生させることによって、遺伝子組換え的に作製することもできる。哺乳動物でのトランスジェニック産生に関連して、抗体をやぎ、ウシ、または他の哺乳動物において産生させ、その乳汁から抗体を回収することができる。例えば、米国特許第5,827,690号、第5,756,687号、第5,750,172号、および第5,741,957号を参照されたい。

【0117】

さらに、本発明のヒト抗体または他の種に由来する本発明の抗体は、当技術分野で周知の方法を用いて、ディスプレイ型の技術、例えば、限定するものではないが、ファージディスプレイ、レトロウイルスディスプレイ、リボソームディスプレイ、およびその他の技術によって、作製することができる；得られる分子は親和性成熟などのさらなる成熟技術に供することができ、そうした技術は当技術分野で周知である（例えば、Hoogenboom et al., J. Mol. Biol. 227(2):381-388 (1992)(ファージディスプレイ)；Vaughan et al., Nature Biotech, 14:309 (1996)(ファージディスプレイ)；Hanes and Plutchau, PNAS USA 94:4937-4942 (1997)(リボソームディスプレイ)；Parmley and Smith, Gene, 73:305-318 (1988)(ファージディスプレイ)；Scott, TIBS. 17:241-245 (1992)；Cwirla et al., PNAS USA, 87:6378-6382 (1990)；Russell et al., Nucl. Acids Research, 21:1081-4085 (1993)；Hogenboom et al., Immunol. Reviews, 130:43-68 (1992)；Chiswell and McCafferty, TIBTECH, 10:80-84 (1992)；および米国特許第5,733,743号を参照のこと）。ヒト抗体ではない抗体を作製するためにディスプレイ技術を利用した場合には、そのような抗体をヒト化してもよい。

【0118】

III. 治療方法

卵巣癌の中で最も一般的なタイプは、上皮性卵巣癌である。上皮性卵巣癌には、漿液性、粘液性、類内膜、明細胞などを含めて、さまざまなタイプがある。女性の卵巣、卵管、および腹膜に由来するがんは、臨床的特徴および挙動が類似している。上皮性卵巣癌、卵管癌、および原発性腹膜癌の場合、病期および治療法は同じである。2015年には、120万人の女性が卵巣癌と共に生きていと推定され、卵巣癌は世界中で161,100人の死亡をもたらした。化学療法、典型的にはプラチンと非プラチンとの併用からなる治療法は、数十年もの間、卵巣癌の一般的な標準治療となっている。初期治療にもかかわらず、卵巣癌の女性の大多数は再発し、その後の治療が必要となる。プラチナ含有療法後6ヶ月以内に再発した患者は、プラチナ抵抗性疾患の患者として分類される。初回再発では、患者の約25%がプラチナ抵抗性卵巣癌（PROC）を有し、再発疾患を有する患者の大多数は最終的にPROCを発症する。ほとんどのPROC患者にとって、ファーストライン治療では併用療法ではなく単剤化学療法が有利である。PROCのために承認された単剤は、全RECIST奏効率が約12%、無増悪生存期間（PFS）が約3.4ヶ月である。PROCのファーストライン治療後に再発し、その後の治療を受けるのに十分な健康状態にある患者の場合には、標準治療が存在しない。PFSおよび全生存期間（OS）により測定される臨床的ベネフィットは、治療のライン数が増加するにつれて、ファーストライン治療が予後不良であってさえもそれ以下に大幅に

減少する。

【0119】

本発明は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートを用いて対象におけるがんを治療するための方法を提供し、ここで、前記がんは、卵巣癌、腹膜癌、または卵管癌である。いくつかの態様では、前記がんは卵巣癌である。いくつかの態様では、卵巣癌は上皮性卵巣癌である。いくつかの態様では、前記がんは腹膜癌である。いくつかの態様では、腹膜癌は原発性腹膜癌である。いくつかの態様では、前記がんは卵管癌である。いくつかの態様では、卵巣癌、腹膜癌、または卵管癌は転移性のがんである。いくつかの態様では、対象は、再発した、再発性の、および/または転移性の卵巣癌、腹膜癌、または卵管癌を有する。一局面では、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。特定の態様では、対象はヒトである。

10

【0120】

別の局面では、本発明は、がんの治療に使用するための、TFに結合する抗体-薬物コンジュゲートを提供し、ここで、該抗体-薬物コンジュゲートは、モノメチルアウリスタチンまたはその機能的類似体もしくはその機能的誘導体にコンジュゲートされた、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントを含み、前記がんは、卵巣癌、腹膜癌、または卵管癌である。いくつかの態様では、前記がんは卵巣癌である。いくつかの態様では、卵巣癌は上皮性卵巣癌である。いくつかの態様では、前記がんは腹膜癌である。いくつかの態様では、腹膜癌は原発性腹膜癌である。いくつかの態様では、前記がんは卵管癌である。いくつかの態様では、卵巣癌、腹膜癌、または卵管癌は転移性のがんである。いくつかの態様では、対象は、再発した、再発性の、および/または転移性の卵巣癌、腹膜癌、または卵管癌を有する。一局面では、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。特定の態様では、対象はヒトである。

20

【0121】

いくつかの態様では、対象は、卵巣癌、腹膜癌、または卵管癌について以前に治療されたことがある。いくつかの態様では、対象は治療にตอบสนองしなかった（例えば、対象は治療中に病勢進行を経験している）。いくつかの態様では、対象は治療後に再発した。いくつかの態様では、対象は治療後に病勢進行を経験している。いくつかの態様では、対象に以前に施された治療は、本明細書に記載されている抗TF抗体-薬物コンジュゲートではなかった。

30

【0122】

本発明は、本明細書に記載の抗体-薬物コンジュゲートを用いて、卵巣癌、腹膜癌、または卵管癌を治療するための方法を提供する。一局面では、本明細書に記載の抗体-薬物コンジュゲートは、対象における卵巣癌、腹膜癌、または卵管癌を治療する方法で使用するものである。一局面では、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。いくつかの態様では、対象は、卵巣癌、腹膜癌、または卵管癌について以前に治療されたことがない。いくつかの態様では、前記がんは卵巣癌である。いくつかの態様では、卵巣癌は上皮性卵巣癌である。いくつかの態様では、前記がんは腹膜癌である。いくつかの態様では、腹膜癌は原発性腹膜癌である。いくつかの態様では、前記がんは卵管癌である。いくつかの態様では、卵巣癌、腹膜癌、または卵管癌は転移性のがんである。いくつかの態様では、対象は、再発した、再発性の、および/または転移性の卵巣癌、腹膜癌、または卵管癌を有する。いくつかの態様では、対象は卵巣癌、腹膜癌、または卵管癌の前治療を少なくとも1回受けたことがある。いくつかの態様では、対象は卵巣癌、腹膜癌、または卵管癌の全身療法を以前に受けている。いくつかの態様では、対象は全身療法以降に病勢進行を経験している。いくつかの態様では、対象は以前の全身療法を5ラウンド以下受けた。いくつかの態様では、対象は以前の全身療法を1、2、3、4または5ラウンド受けた。いくつかの態様では、対象は、プラチナ抵抗性の状況において以前の全身療法を1、2、3、4または5ラウンド受けた。いくつかの態様では、以前の全身療法のラウンドは、プラチナ抵抗性卵巣癌（PROC）を治療するためのものであった。いくつかの態様では、対象は以前の全身療法を1ラウンド受けた。いくつかの態様では、対象は以前の全身療法を2

40

50

ラウンド受けた。いくつかの態様では、対象は以前の全身療法を3ラウンド受けた。いくつかの態様では、対象は以前の全身療法を4ラウンド受けた。いくつかの態様では、対象は以前の全身療法を5ラウンド受けた。いくつかの態様では、以前の全身療法は化学療法レジメンである。いくつかの態様では、ポリADPリボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤レジメンによる治療は、化学療法レジメンではない。いくつかの態様では、対象は、プラチナベース療法で以前に治療されたことがある。いくつかの態様では、前記がんはプラチナ抵抗性であり、対象は、プラチナベース療法による治療後2ヶ月から6ヶ月の間に病勢進行または再発を経験している。いくつかの態様では、前記がんはプラチナ不応性ではなく、対象はプラチナベース療法による治療後2ヶ月以内に病勢進行または再発を経験している。いくつかの態様では、対象はVEGFアンタゴニストで以前に治療されたことがある。いくつかの態様では、対象はペバシズマブで以前に治療されたことがある。いくつかの態様では、卵巣癌、腹膜癌、または卵管癌は進行期がんである。いくつかの態様では、進行期がんはステージ3またはステージ4のがんである。いくつかの態様では、進行期がんは転移性のがんである。いくつかの態様では、卵巣癌、腹膜癌、または卵管癌は再発がんである。特定の態様では、対象はヒトである。

10

20

30

40

50

【0123】

いくつかの態様では、対象由来の卵巣癌細胞の少なくとも約0.1%、少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約7%、少なくとも約8%、少なくとも約9%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%が、TFを発現する。いくつかの態様では、対象由来の卵巣癌、腹膜癌、または卵管癌の細胞の少なくとも0.1%、少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、または少なくとも80%が、TFを発現する。いくつかの態様では、TFを発現する細胞の割合は免疫組織化学（IHC）を用いて決定される。いくつかの態様では、TFを発現する細胞の割合はフローサイトメトリーを用いて決定される。いくつかの態様では、TFを発現する細胞の割合は酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）を用いて決定される。

【0124】

A. 投与経路

本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、適切な経路および方法で投与することができる。本発明の抗体-薬物コンジュゲートの適切な投与経路は当技術分野で周知であり、当業者によって選択され得る。一態様では、抗体-薬物コンジュゲートは非経口的に投与される。非経口投与は、経腸投与および外用以外の、通常は注射・注入による投与方法を指し、表皮、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、腱内、気管内、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内、頭蓋内、胸腔内、硬膜外および胸骨内の注射・注入を含む。いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片の投与経路は、静脈内注射または注入である。いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片の投与経路は、静脈内注入である。

【0125】

B. 投与量と投与頻度

一局面では、本発明は、特定の用量の本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片を用いて、本明細書に記載の、卵巣癌、腹膜癌、または卵管癌を有する対象を治療する方法を提供し、ここで、該対象は、本明細書に記載の抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片を特定の頻度で投与される。

【0126】

本明細書で提供される方法または使用または使用のための製造物品の一態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、対象の体重1kgあたり約0.65mg～約2.1mgの範囲の用量で該対象に投与される。特定の態様では、前記用量は約0.65mg/kg、約0.7mg/kg、約0.75mg/kg、約0.8mg/kg、約0.85mg/kg、約0.9mg/kg、約1.0mg/kg、約1.1mg/kg、約1.2mg/kg、約1.3mg/kg、約1.4mg/kg、約1.5mg/kg、約1.6mg/kg、約1.7mg/kg、約1.8mg/kg、約1.9mg/kg、約2.0mg/kg、または約2.1mg/kgである。一態様では、前記用量は約0.65mg/kgである。一態様では、前記用量は約0.9mg/kgである。一態様では、前記用量は約1.3mg/kgである。一態様では、前記用量は約2.0mg/kgである。特定の態様では、前記用量は0.65mg/kg、0.7mg/kg、0.75mg/kg、0.8mg/kg、0.85mg/kg、0.9mg/kg、1.0mg/kg、1.1mg/kg、1.2mg/kg、1.3mg/kg、1.4mg/kg、1.5mg/kg、1.6mg/kg、1.7mg/kg、1.8mg/kg、1.9mg/kg、2.0mg/kg、または2.1mg/kgである。一態様では、前記用量は0.65mg/kgである。一態様では、前記用量は0.9mg/kgである。一態様では、前記用量は1.3mg/kgである。一態様では、前記用量は2.0mg/kgである。いくつかの態様では、前記用量は0.65mg/kgであり、抗TF抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。いくつかの態様では、前記用量は0.9mg/kgであり、抗TF抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。いくつかの態様では、前記用量は1.3mg/kgであり、抗TF抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。いくつかの態様では、前記用量は2.0mg/kgであり、抗TF抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。いくつかの態様では、体重が100kgを超える対象の場合、投与される抗TF抗体-薬物コンジュゲートの用量は、対象が100kgの体重である場合に投与されることになる量である。いくつかの態様では、体重が100kgを超える対象の場合、投与される抗TF抗体-薬物コンジュゲートの用量は65mg、90mg、130mg、または200mgである。

【0127】

本明細書で提供される方法または使用または使用のための製造物品の一態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、約1～4週間ごとに1回、対象に投与される。特定の態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、約1週間に1回、約2週間に1回、約3週間に1回、または約4週間に1回投与される。一態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、約3週間に1回投与される。一態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、3週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.65mg/kgであり、約1週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.65mg/kgであり、約2週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.65mg/kgであり、約3週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.65mg/kgであり、約4週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.7mg/kgであり、約1週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.7mg/kgであり、約2週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.7mg/kgであり、約3週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.7mg/kgであり、約4週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.75mg/kgであり、約1週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.75mg/kgであり、約2週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.75mg/kgであり、約3週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.75mg/kgであり、約4週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.8mg/kgであり、約1週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.8mg/kgであり、約2週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.8mg/kgであり、約3週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.8mg/kgであり、約4週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.85mg/kgであり、約1週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.85mg/kgであり、約2週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.85mg/kgであり、約3週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.85mg/kgであり、約4週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.9mg/kgであり、約1週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は約0.9mg/kgであり、約2週間に1回投与される。いく

50

[illegible]

kgであり、約3週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は1.9mg/kgであり、約4週間に1回投与される。いく

つかの態様では、前記用量は2.0mg/kgであり、約1週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は2.0mg/kgであり、約2週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は2.0mg/kgであり、約3週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は2.0mg/kgであり、約4週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は2.1mg/kgであり、約1週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は2.1mg/kgであり、約2週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は2.1mg/kgであり、約3週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は2.1mg/kgであり、約4週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は2.0mg/kgであり、約3週間（例えば、±3日）に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は2.0mg/kgであり、3週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は2.0mg/kgであり、3週間に1回投与され、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。いくつかの態様では、前記用量は2.0mg/kgであり、3週間に1回投与され、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンであり、1つ以上の有害事象が発生した場合には、その用量を1.3mg/kgに減量する。いくつかの態様では、前記用量は1.3mg/kgであり、3週間に1回投与される。いくつかの態様では、前記用量は1.3mg/kgであり、3週間に1回投与され、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。いくつかの態様では、前記用量は1.3mg/kgであり、3週間に1回投与され、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンであり、1つ以上の有害事象が発生した場合には、その用量を0.9mg/kgに減量する。いくつかの態様では、前記用量は約0.9mg/kgであり、約1週間に1回投与され、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。いくつかの態様では、前記用量は0.9mg/kgであり、1週間に1回投与され、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。いくつかの態様では、前記用量は0.9mg/kgであり、約4週間のサイクルの約1日目、約8日目、および約15日目に投与され、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。いくつかの態様では、前記用量は0.9mg/kgであり、4週間のサイクルの1日目、8日目、および15日目に投与され、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。いくつかの態様では、前記用量は0.9mg/kgであり、約4週間のサイクルの約1日目、約8日目、および約15日目に投与され、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンであり、1つ以上の有害事象が発生した場合には、その用量を0.65mg/kgに減量する。いくつかの態様では、前記用量は0.9mg/kgであり、4週間のサイクルの1日目、8日目、および15日目に投与され、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンであり、1つ以上の有害事象が発生した場合には、その用量を0.65mg/kgに減量する。いくつかの態様では、前記用量は約0.65mg/kgであり、約1週間に1回投与され、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。いくつかの態様では、前記用量は0.65mg/kgであり、1週間に1回投与され、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。いくつかの態様では、前記用量は0.65mg/kgであり、約4週間のサイクルの約1日目、約8日目、および約15日目に投与され、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。いくつかの態様では、前記用量は0.65mg/kgであり、4週間のサイクルの1日目、8日目、および15日目に投与され、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。いくつかの態様では、体重が100kgを超える対象の場合、投与される抗TF抗体-薬物コンジュゲートの用量は、対象が100kgの体重である場合に投与されることになる量である。いくつかの態様では、体重が100kgを超える対象の場合、投与される抗TF抗体-薬物コンジュゲートの用量は65mg、90mg、130mg、または200mgである。

【0128】

本明細書で提供される方法または使用または使用のための製造物品の一態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、連続3週間にわたって約1週間に1回、対象に投与され、その後、抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片の投与を行わない約1週間の休薬期間が続き、結果的に各サイクル期間は休薬期間を含めて約28日となる。本明細書で提供される方法または使用または使用のための製造物品の一態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原

10

20

30

40

50

結合断片は、連続3週間にわたって1週間に1回、対象に投与され、その後、抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片の投与を行わない1週間の休薬期間が続き、結果的に各サイクル期間は休薬期間を含めて28日となる。これにより、治療される対象に連続3週間にわたって1週間に1回投与し、その後1週間の休薬期間を設ける投薬レジメンが提供される。この治療スケジュールは、本明細書では「ドーズ・デンススケジュール」(dose-dense schedule)と呼ばれることもあり、「4週間(28日)サイクル」および「3Q4W」と同じである。一態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、約4週間のサイクルの約1日目、約8日目、および約15日目に対象に投与される。一態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、4週間のサイクルの1日目、8日目、および15日目に対象に投与される。本発明は、少なくとも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、もしくは12サイクル、またはそれより多くのサイクルの間、対象が3Q4W治療サイクルにとどまる、実施態様を包含する。別の態様では、2~48サイクルの間、例えば、2~36サイクルの間、2~24サイクルの間、2~15サイクルの間、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、12サイクルの間、対象は3Q4W治療サイクルにとどまる；ここで、各サイクルは上記のように28日間である。いくつかの態様では、12サイクル以上、例えば16サイクル以上、例えば24サイクル以上、例えば36サイクル以上の間、対象は3Q4W治療サイクルにとどまる。いくつかの態様では、3Q4W治療サイクルは、3サイクル以下、4サイクル以下、5サイクル以下、または6サイクル以下の間、4週間治療サイクルで投与される。特定の対象または対象グループに適した治療サイクルの数は、当業者、典型的には医師によって決定され得る。いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、連続3週間にわたって約1週間に1回、約0.9mg/kgの用量で対象に投与され、その後、抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片を投与しない約1週間の休薬期間が続き、結果的に各サイクル期間は休薬期間を含めて約28日となる。いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、連続3週間にわたって1週間に1回、約0.9mg/kgの用量で対象に投与され、その後、抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片を投与しない1週間の休薬期間が続き、結果的に各サイクル期間は休薬期間を含めて28日となる。いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、約4週間のサイクルの約1日目、約8日目、および約15日目に約0.9mg/kgの用量で対象に投与される。いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、約4週間のサイクルの1日目、8日目、および15日目に約0.9mg/kgの用量で対象に投与される。いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、連続3週間にわたって約1週間に1回、0.9mg/kgの用量で対象に投与され、その後、抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片を投与しない約1週間の休薬期間が続き、結果的に各サイクル期間は休薬期間を含めて約28日となる。いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、連続3週間にわたって1週間に1回、0.9mg/kgの用量で対象に投与され、その後、抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片を投与しない1週間の休薬期間が続き、結果的に各サイクル期間は休薬期間を含めて28日となる。いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、約4週間のサイクルの約1日目、約8日目、および約15日目に0.9mg/kgの用量で対象に投与される。いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、約4週間のサイクルの1日目、8日目、および15日目に0.9mg/kgの用量で対象に投与される。いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、連続3週間にわたって約1週間に1回、約0.65mg/kgの用量で対象に投与され、その後、抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片を投与しない約1週間の休薬期間が続き、結果的に各サイクル期間は休薬期間を含めて約28日となる。いくつかの態様では、本明細書に記載の

10

20

30

40

50

抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、連続3週間にわたって1週間に1回、約0.65mg/kgの用量で対象に投与され、その後、抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片を投与しない1週間の休薬期間が続き、結果的に各サイクル期間は休薬期間を含めて28日となる。いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、約4週間のサイクルの約1日目、約8日目、および約15日目に約0.65mg/kgの用量で対象に投与される。いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、約4週間のサイクルの1日目、8日目、および15日目に約0.65mg/kgの用量で対象に投与される。いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、連続3週間にわたって約1週間に1回、0.65mg/kgの用量で対象に投与され、その後、抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片を投与しない約1週間の休薬期間が続き、結果的に各サイクル期間は休薬期間を含めて約28日となる。いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、連続3週間にわたって1週間に1回、0.65mg/kgの用量で対象に投与され、その後、抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片を投与しない1週間の休薬期間が続き、結果的に各サイクル期間は休薬期間を含めて28日となる。いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、約4週間のサイクルの約1日目、約8日目、および約15日目に0.65mg/kgの用量で対象に投与される。いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、約4週間のサイクルの1日目、8日目、および15日目に0.65mg/kgの用量で対象に投与される。いくつかの態様では、前記用量は0.9mg/kgであり、約4週間のサイクルの約1日目、約8日目、および約15日目に投与され、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。いくつかの態様では、前記用量は0.9mg/kgであり、4週間のサイクルの1日目、8日目、および15日目に投与され、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。いくつかの態様では、前記用量は0.9mg/kgであり、約4週間のサイクルの約1日目、約8日目、および約15日目に投与され、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンであり、1つ以上の有害事象が発生した場合には、その用量を0.65mg/kgに減量する。いくつかの態様では、前記用量は0.9mg/kgであり、4週間のサイクルの1日目、8日目、および15日目に投与され、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンであり、1つ以上の有害事象が発生した場合には、その用量を0.65mg/kgに減量する。いくつかの態様では、前記用量は0.65mg/kgであり、約4週間のサイクルの約1日目、約8日目、および約15日目に投与され、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。いくつかの態様では、前記用量は0.65mg/kgであり、4週間のサイクルの1日目、8日目、および15日目に投与され、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。いくつかの態様では、体重が100kgを超える対象の場合、投与される抗TF抗体-薬物コンジュゲートの用量は、対象が100kgの体重である場合に投与されることになる量である。いくつかの態様では、体重が100kgを超える対象の場合、投与される抗TF抗体-薬物コンジュゲートの用量は65mg、90mg、130mg、または200mgである。

【0129】

本明細書で提供される方法または使用または使用のための製造物品の一態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、約50mg～約200mgの範囲の均一用量（flat dose）で対象に投与され、例えば、約50mgの均一用量、約60mgの均一用量、約70mgの均一用量、約80mgの均一用量、約90mgの均一用量、約100mgの均一用量、約110mgの均一用量、約120mgの均一用量、約130mgの均一用量、約140mgの均一用量、約150mgの均一用量、約160mgの均一用量、約170mgの均一用量、約180mgの均一用量、約190mgの均一用量、または約200mgの均一用量で投与される。いくつかの態様では、約1～4週間ごとに1回、均一用量が対象に投与される。特定の態様では、約1週間に1回、約2週間に1回、約3週間に1回、または約4週間に1回、均一用量が対象に投与される。いくつかの態様では、約3週間（例えば、 ± 3 日）に1回、均一用量が対象に投与される。いくつかの態様では、3週間に1回、均一用量が対象に投与され、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。

いくつかの態様では、約1週間（例えば、 ± 1 日）に1回、均一用量が対象に投与される。いくつかの態様では、1週間に1回、均一用量が対象に投与される。いくつかの態様では、連続3週間にわたって約1週間に1回、均一用量が対象に投与され、その後、抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片を投与しない約1週間の休薬期間が続き、結果的に各サイクル期間は休薬期間を含めて約28日となる。いくつかの態様では、連続3週間にわたって1週間に1回、均一用量が対象に投与され、その後、抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片を投与しない1週間の休薬期間が続き、結果的に各サイクル期間は休薬期間を含めて28日となる。いくつかの態様では、約4週間のサイクルの約1日目、約8日目、および約15日目に均一用量が対象に投与される。いくつかの態様では、4週間のサイクルの1日目、8日目、および15日目に均一用量が対象に投与される。いくつかの態様では、4週間のサイクルの1日目、8日目、および15日目に均一用量が対象に投与され、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。

10

【0130】

本明細書で提供される方法または使用または使用のための製造物品の一態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、50mg～200mgの範囲の均一用量で対象に投与され、例えば、50mgの均一用量、60mgの均一用量、70mgの均一用量、80mgの均一用量、90mgの均一用量、100mgの均一用量、110mgの均一用量、120mgの均一用量、130mgの均一用量、140mgの均一用量、150mgの均一用量、160mgの均一用量、170mgの均一用量、180mgの均一用量、190mgの均一用量、または200mgの均一用量で投与される。いくつかの態様では、約1～4週間ごとに1回、均一用量が対象に投与される。特定の態様では、約1週間に1回、約2週間に1回、約3週間に1回、または約4週間に1回、均一用量が対象に投与される。いくつかの態様では、約3週間（例えば、 ± 3 日）に1回、均一用量が対象に投与される。いくつかの態様では、3週間に1回、均一用量が対象に投与される。いくつかの態様では、3週間に1回、均一用量が対象に投与され、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。いくつかの態様では、約1週間（例えば、 ± 1 日）に1回、均一用量が対象に投与される。いくつかの態様では、1週間に1回、均一用量が対象に投与される。いくつかの態様では、連続3週間にわたって約1週間に1回、均一用量が対象に投与され、その後、抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片を投与しない約1週間の休薬期間が続き、結果的に各サイクル期間は休薬期間を含めて約28日となる。いくつかの態様では、連続3週間にわたって1週間に1回、均一用量が対象に投与され、その後、抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片を投与しない1週間の休薬期間が続き、結果的に各サイクル期間は休薬期間を含めて28日となる。いくつかの態様では、約4週間のサイクルの約1日目、約8日目、および約15日目に均一用量が対象に投与される。いくつかの態様では、4週間のサイクルの1日目、8日目、および15日目に均一用量が対象に投与される。いくつかの態様では、4週間のサイクルの1日目、8日目、および15日目に均一用量が対象に投与され、抗体-薬物コンジュゲートはチソツマブベドチンである。

20

30

【0131】

いくつかの態様では、本明細書に記載の治療方法または使用または使用のための製造物品は、1つまたは複数の追加の治療剤の投与をさらに含む。いくつかの態様では、1つまたは複数の追加の治療剤は、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片、例えばチソツマブベドチン、と同時に投与される。いくつかの態様では、1つまたは複数の追加の治療剤と本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片は、逐次的に投与される。いくつかの態様では、同時とは、抗TF抗体-薬物コンジュゲートと1つまたは複数の追加の治療剤とが、1時間未満の間隔で、例えば、約30分未満の間隔、約15分未満の間隔、約10分未満の間隔、または約5分未満の間隔で、対象に投与されることを意味する。いくつかの態様では、逐次的投与とは、抗TF抗体-薬物コンジュゲートと1つまたは複数の追加の治療剤とが、少なくとも1時間の間隔で、少なくとも2時間の間隔、少なくとも3時間の間隔、少なくとも4時間の間隔、少なくとも5時間の間隔、少なくとも6時間の間隔、少なくとも7時間の間隔、少なくとも8時間の間隔、少な

40

50

くとも9時間の間隔、少なくとも10時間の間隔、少なくとも11時間の間隔、少なくとも12時間の間隔、少なくとも13時間の間隔、少なくとも14時間の間隔、少なくとも15時間の間隔、少なくとも16時間の間隔、少なくとも17時間の間隔、少なくとも18時間の間隔、少なくとも19時間の間隔、少なくとも20時間の間隔、少なくとも21時間の間隔、少なくとも22時間の間隔、少なくとも23時間の間隔、少なくとも24時間の間隔、少なくとも2日の間隔、少なくとも3日の間隔、少なくとも4日の間隔、少なくとも5日の間隔、少なくとも5日の間隔、少なくとも7日の間隔、少なくとも2週間の間隔、少なくとも3週間の間隔、または少なくとも4週間の間隔で、対象に投与されることを意味する。

【0132】

C. 治療成果

一局面では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片、例えばチソツマブドチンを用いて、卵巣癌、腹膜癌、または卵管癌を治療する方法は、ベースラインと比較して、抗体-薬物コンジュゲートの投与後に対象における1つまたは複数の治療効果の改善をもたらす。いくつかの態様では、1つまたは複数の治療効果は、がん由来する腫瘍のサイズ、客観的奏効率、奏効持続期間、奏効までの期間、無増悪生存期間、全生存期間、CA-125レベル、またはそれらの任意の組み合わせである。一態様では、1つまたは複数の治療効果は、上記癌由来する腫瘍のサイズである。一態様では、1つまたは複数の治療効果は腫瘍サイズの縮小である。一態様では、1つまたは複数の治療効果は病勢の安定である。一態様では、1つまたは複数の治療効果は部分奏効である。一態様では、1つまたは複数の治療効果は完全奏効である。一態様では、1つまたは複数の治療効果は客観的奏効率である。一態様では、1つまたは複数の治療効果は奏効持続期間である。一態様では、1つまたは複数の治療効果は奏効までの期間である。一態様では、1つまたは複数の治療効果は無増悪生存期間である。一態様では、1つまたは複数の治療効果は全生存期間である。一態様では、1つまたは複数の治療効果はがんの退縮である。一態様では、1つまたは複数の治療効果はCA-125レベルである。

【0133】

本明細書で提供される方法または使用または使用のための製造物品の一態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片による治療への応答は、以下の基準（RECIST基準1.1）を含むことができる：

	カテゴリー	基準
標的病変に基づく	完全奏効 (CR)	すべての標的病変の消失。すべての病的リンパ節病変は、短径が10mm未満に縮小しなくてはならない。
	部分奏効 (PR)	標的病変の長径 (LD) 和が、ベースラインLD和に比して30%以上減少。
	病勢安定 (SD)	治験中の最小のLD和に比して、PRに該当する縮小がなくPDに該当する増大がない。
	病勢進行 (PD)	標的病変のLD和が、治験中に記録された標的の最小LD和に比して20%以上（かつ5mm以上）増加、または1つ以上の新病変の出現
非標的病変に基づく	CR	すべての非標的病変の消失かつ腫瘍マーカーレベルの正常化。すべてのリンパ節は病的とみなされないサイズ（短径が10mm未満）とならなければならない。
	SD	1つ以上の非標的病変の残存かつ/または正常範囲を超える腫瘍マーカーレベルの維持。
	PD	1つ以上の新病変の出現かつ/または既存の非標的病変の明らかな増悪。

【0134】

本明細書で提供される方法または使用または使用のための製造物品の一態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片、例えばチソツマブベドチン、による治療の有効性は、客観的奏効率を測定することによって評価される。いくつかの態様では、客観的奏効率は、最短期間で腫瘍サイズの所定量の減少を示した患者の割合である。いくつかの態様では、客観的奏効率はRECIST v1.1に基づく。一態様では、客観的奏効率は、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも約20%~80%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも約30%~80%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも約40%~80%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも約50%~80%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも約60%~80%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも約70%~80%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも約80%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも約85%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも約90%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも約95%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも約98%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも約99%である。一態様では、客観的奏効率は、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、または少なくとも80%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも20%~80%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも30%~80%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも40%~80%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも50%~80%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも60%~80%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも70%~80%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも80%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも85%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも90%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも95%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも98%である。一態様では、客観的奏効率は少なくとも99%である。一態様では、客観的奏効率は100%である。

10

20

【0135】

本明細書で提供される方法または使用または使用のための製造物品の一態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片（例えばチソツマブベドチン）による治療への応答は、卵巣癌、腹膜癌、または卵管癌に由来する腫瘍のサイズを測定することによって評価される。一態様では、がん由来する腫瘍のサイズは、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの投与前のがん由来する腫瘍のサイズと比較して、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%減少する。一態様では、がん由来する腫瘍のサイズは少なくとも約10%~80%減少する。一態様では、がん由来する腫瘍のサイズは少なくとも約20%~80%減少する。一態様では、がん由来する腫瘍のサイズは少なくとも約30%~80%減少する。一態様では、がん由来する腫瘍のサイズは少なくとも約40%~80%減少する。一態様では、がん由来する腫瘍のサイズは少なくとも約50%~80%減少する。一態様では、がん由来する腫瘍のサイズは少なくとも約60%~80%減少する。一態様では、がん由来する腫瘍のサイズは少なくとも約70%~80%減少する。一態様では、がん由来する腫瘍のサイズは少なくとも約80%減少する。一態様では、がん由来する腫瘍のサイズは少なくとも約85%減少する。一態様では、がん由来する腫瘍のサイズは少なくとも約90%減少する。一態様では、がん由来する腫瘍のサイズは少なくとも約95%減少する。一態様では、がん由来する腫瘍のサイズは少なくとも約98%減少する。一態様では、がん由来する腫瘍のサイズは少なくとも約99%減少する。一態様では、がん由来する腫瘍のサイズは、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの投与前のがん由来する腫瘍のサイズと比較して、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なく

30

40

50

とも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、または少なくとも80%減少する。一態様では、がん由来する腫瘍のサイズは少なくとも10%~80%減少する。一態様では、がん由来する腫瘍のサイズは少なくとも20%~80%減少する。一態様では、がん由来する腫瘍のサイズは少なくとも30%~80%減少する。一態様では、がん由来する腫瘍のサイズは少なくとも40%~80%減少する。一態様では、がん由来する腫瘍のサイズは少なくとも50%~80%減少する。一態様では、がん由来する腫瘍のサイズは少なくとも60%~80%減少する。一態様では、がん由来する腫瘍のサイズは少なくとも70%~80%減少する。一態様では、がん由来する腫瘍のサイズは少なくとも80%減少する。一態様では、がん由来する腫瘍のサイズは少なくとも85%減少する。一態様では、がん由来する腫瘍のサイズは少なくとも90%減少する。一態様では、がん由来する腫瘍のサイズは少なくとも95%減少する。一態様では、がん由来する腫瘍のサイズは少なくとも98%減少する。一態様では、がん由来する腫瘍のサイズは少なくとも99%減少する。一態様では、がん由来する腫瘍のサイズは100%減少する。一態様では、がん由来する腫瘍のサイズは磁気共鳴イメージング(MRI)により測定される。一態様では、がん由来する腫瘍のサイズはコンピュータ断層撮影(CT)により測定される。一態様では、がん由来する腫瘍のサイズはポジトロン断層撮影(PET)により測定される。一態様では、がん由来する腫瘍のサイズは超音波により測定される。

10

【0136】

本明細書で提供および記載される方法または使用または使用のための製造物品の一態様では、本明細書に記載の抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片(例えばチソツマブベドチン)による治療への応答は、卵巣癌、腹膜癌、または卵管癌由来する腫瘍の退縮を促進する。一態様では、がん由来の腫瘍は、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの投与前のがん由来する腫瘍のサイズと比較して、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は少なくとも約10%~約80%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は少なくとも約20%~約80%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は少なくとも約30%~約80%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は少なくとも約40%~約80%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は少なくとも約50%~約80%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は少なくとも約60%~約80%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は少なくとも約70%~約80%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は少なくとも約80%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は少なくとも約85%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は少なくとも約90%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は少なくとも約95%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は少なくとも約98%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は少なくとも約99%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの投与前のがん由来する腫瘍のサイズと比較して、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、または少なくとも80%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は少なくとも10%~80%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は少なくとも20%~80%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は少なくとも30%~80%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は少なくとも40%~80%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は少なくとも50%~80%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は少なくとも60%~80%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は少なくとも70%~80%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は少なくとも80%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は少なくとも85%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は少なくとも90%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は少なくとも95%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は少なくとも98%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は少なくとも99%退縮する。一態様では、がん由来の腫瘍は100%退縮する。一態様では、腫瘍の退縮は、磁気共鳴イメージング(MRI)で

20

30

40

50

腫瘍のサイズを測定することにより決定される。一態様では、腫瘍の退縮は、コンピュータ断層撮影（CT）で腫瘍のサイズを測定することにより決定される。一態様では、腫瘍の退縮は、ポジトロン断層撮影（PET）で腫瘍のサイズを測定することにより決定される。一態様では、腫瘍の退縮は、超音波で腫瘍のサイズを測定することにより決定される。

【0137】

本明細書に記載される方法または使用または使用のための製造物品の一態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片、例えばチソツマブベドチン、による治療への応答は、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの投与後の無増悪生存期間を測定することにより評価される。いくつかの態様では、対象は、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、
10 少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年の無増悪生存期間を示す。いくつかの態様では、対象は、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも約6ヶ月の無増悪生存期間を示す。いくつかの態様では、対象は、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも約1年の無増悪生存期間を示す。いくつかの態様では、対象は、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも約2年の無増悪生存期間を示す。いくつかの態様では、対象は、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも約3年の無増悪生存期間を示す。いくつかの態様では、対象は、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも約4年の無増悪生存期間を示す。
20 いくつかの態様では、対象は、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも約5年の無増悪生存期間を示す。いくつかの態様では、対象は、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年の無増悪生存期間を示す。いくつかの態様では、対象は、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも約6ヶ月の無増悪生存期間を示す。いくつかの態様では、対象は、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも約1年の無増悪生存期間を示す。いくつかの態様では、対象は、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも約2年の無増悪生存期間を示す。
30 いくつかの態様では、対象は、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも約3年の無増悪生存期間を示す。いくつかの態様では、対象は、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも約4年の無増悪生存期間を示す。いくつかの態様では、対象は、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも約5年の無増悪生存期間を示す。

【0138】

本明細書に記載される方法または使用または使用のための製造物品の一態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片、例えばチソツマブベドチン、による治療への応答は、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの投与後の全生存期間を測定することにより評価される。いくつかの態様では、対象は、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、
40 少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年の全生存期間を示す。いくつかの態様では、対象は、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも約6ヶ月の全生存期間を示す。いくつかの態様では、対象は、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも約1年の全生存期間を示す。いくつかの態様では、対象は、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも約2年の全生存期間を示す。いくつかの態様では、対象は、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも約3年の全生存期間を示す。いくつかの態様では、対象は、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも約4年の全生存期間を示す。いくつかの態
50

様では、対象は、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも約5年の全生存期間を示す。いくつかの態様では、対象は、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも1ヶ月、少なくとも2ヶ月、少なくとも3ヶ月、少なくとも4ヶ月、少なくとも5ヶ月、少なくとも6ヶ月、少なくとも7ヶ月、少なくとも8ヶ月、少なくとも9ヶ月、少なくとも10ヶ月、少なくとも11ヶ月、少なくとも12ヶ月、少なくとも18ヶ月、少なくとも2年、少なくとも3年、少なくとも4年、または少なくとも5年の全生存期間を示す。いくつかの態様では、対象は、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも6ヶ月の全生存期間を示す。いくつかの態様では、対象は、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも1年の全生存期間を示す。いくつかの態様では、対象は、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも2年の全生存期間を示す。いくつかの態様では、対象は、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも3年の全生存期間を示す。いくつかの態様では、対象は、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも4年の全生存期間を示す。いくつかの態様では、対象は、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも5年の全生存期間を示す。

10

20

30

40

50

【0139】

本明細書に記載される方法または使用または使用のための製造物品の一態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片、例えばチソツマブベドチン、による治療への応答は、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの投与後、抗TF抗体-薬物コンジュゲートへの奏効持続期間を測定することにより評価される。いくつかの態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートへの奏効持続期間は、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年である。いくつかの態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートへの奏効持続期間は、該抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも約6ヶ月である。いくつかの態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートへの奏効持続期間は、該抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも約1年である。いくつかの態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートへの奏効持続期間は、該抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも約2年である。いくつかの態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートへの奏効持続期間は、該抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも約3年である。いくつかの態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートへの奏効持続期間は、該抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも約4年である。いくつかの態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートへの奏効持続期間は、該抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも約5年である。いくつかの態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートへの奏効持続期間は、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも1ヶ月、少なくとも2ヶ月、少なくとも3ヶ月、少なくとも4ヶ月、少なくとも5ヶ月、少なくとも6ヶ月、少なくとも7ヶ月、少なくとも8ヶ月、少なくとも9ヶ月、少なくとも10ヶ月、少なくとも11ヶ月、少なくとも12ヶ月、少なくとも18ヶ月、少なくとも2年、少なくとも3年、少なくとも4年、または少なくとも5年である。いくつかの態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートへの奏効持続期間は、該抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも6ヶ月である。いくつかの態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートへの奏効持続期間は、該抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも1年である。いくつかの態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートへの奏効持続期間は、該抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも2年である。いくつかの態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートへの奏効持続期間は、該抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも3年である。いくつかの態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートへの奏効持続期間は、該抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも4年である。いくつかの態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートへの奏効持続期間は、該抗体-薬物コンジュゲートの投与後、少なくとも5年である。

【0140】

本明細書に記載される方法または使用または使用のための製造物品の一態様では、本明

細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片、例えばチソツマブベドチン、による治療への応答は、対象由来の血液サンプル中のがん抗原-125 (CA-125) レベルを測定することにより評価される。いくつかの態様では、CA-125奏効率はGynecologic Cancer Intergroup (GCIg)の基準に従う。Rustin et al., 2011, Int. J. Gynecol. Cancer 21(2)413-23を参照のこと。いくつかの態様では、対象は、該抗体-薬物コンジュゲートの投与前に得られた対象由来の血液サンプル中のCA-125レベルと比較して、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%の、対象由来の血液サンプル中のCA-125レベルの低下を示す。

10

【0141】

D. 有害事象

一局面では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片、例えばチソツマブベドチン、を用いて卵巣癌を治療する方法は、対象が1つまたは複数の有害事象を発症することにつながる。いくつかの態様では、有害事象を排除するか、またはその重症度を軽減するために、対象に追加の治療剤が投与される。いくつかの態様では、対象が発症する1つまたは複数の有害事象は、アナフィラキシー、貧血、腹痛、低カリウム血症、低ナトリウム血症、重度の過敏症、鼻血、輸注関連反応、疲労、吐き気、脱毛症、結膜炎、瞼球癒着、便秘、食欲減退、下痢、嘔吐、末梢神経障害、全身健康状態悪化、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの態様では、1つまたは複数の有害事象はグレード1以上の有害事象である。いくつかの態様では、1つまたは複数の有害事象はグレード2以上の有害事象である。いくつかの態様では、1つまたは複数の有害事象はグレード3以上の有害事象である。いくつかの態様では、1つまたは複数の有害事象はグレード1の有害事象である。いくつかの態様では、1つまたは複数の有害事象はグレード2の有害事象である。いくつかの態様では、1つまたは複数の有害事象はグレード3の有害事象である。いくつかの態様では、1つまたは複数の有害事象はグレード4の有害事象である。いくつかの態様では、1つまたは複数の有害事象は重篤な有害事象である。いくつかの態様では、1つまたは複数の有害事象は結膜炎、結膜潰瘍、および/または角膜炎であり、追加の治療剤は防腐剤フリーの潤滑点眼薬、眼科用血管収縮薬、抗生物質、ステロイド点眼薬、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの態様では、1つまたは複数の有害事象は結膜炎、結膜潰瘍、および角膜炎であり、追加の治療剤は防腐剤フリーの潤滑点眼薬、眼科用血管収縮薬、抗生物質、ステロイド点眼薬、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの態様では、1つまたは複数の有害事象は結膜炎および角膜炎であり、追加の治療剤は防腐剤フリーの潤滑点眼薬、眼科用血管収縮薬、抗生物質、ステロイド点眼薬、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの態様では、1つまたは複数の有害事象は結膜炎であり、追加の治療剤は防腐剤フリーの潤滑点眼薬、眼科用血管収縮薬、抗生物質、ステロイド点眼薬、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの態様では、1つまたは複数の有害事象は角膜炎であり、追加の治療剤は防腐剤フリーの潤滑点眼薬、眼科用血管収縮薬、抗生物質、ステロイド点眼薬、またはそれらの任意の組み合わせである。本明細書中の任意のいくつかの態様では、有害事象（例えば、結膜炎、結膜潰瘍、および/または角膜炎）を排除するか、またはその重症度を軽減するために、対象には追加の治療剤による治療が施される。いくつかの態様では、該治療は、目用冷却パッド（例えば、THERA PEARLアイマスクまたは同様のもの）である。いくつかの態様では、1つまたは複数の有害事象は再発性の輸注関連反応であり、追加の治療剤は抗ヒスタミン薬、アセトアミノフェン、および/またはコルチコステロイドである。いくつかの態様では、1つまたは複数の有害事象は好中球減少症であり、追加の治療剤は増殖因子サポート (G-CSF) である。

20

30

40

【0142】

一局面では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片、例えばチソツマブベドチン、で治療された対象は、1つまたは複数の有害事象を発症す

50

るリスクを有する。いくつかの態様では、有害事象の発症を予防するか、または有害事象の重症度を軽減するために、対象は追加の治療剤を投与される。いくつかの態様では、対象が発症するリスクのある1つまたは複数の有害事象は、アナフィラキシー、貧血、腹痛、低カリウム血症、低ナトリウム血症、重度の過敏症、鼻血、輸注関連反応、疲労、吐き気、脱毛症、結膜炎、角膜炎、瞼球癒着、便秘、食欲減退、下痢、嘔吐、末梢神経障害、全身健康状態悪化、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの態様では、1つまたは複数の有害事象はグレード1以上の有害事象である。いくつかの態様では、1つまたは複数の有害事象はグレード2以上の有害事象である。いくつかの態様では、1つまたは複数の有害事象はグレード3以上の有害事象である。いくつかの態様では、1つまたは複数の有害事象はグレード1の有害事象である。いくつかの態様では、1つまたは複数の有害事象はグレード2の有害事象である。いくつかの態様では、1つまたは複数の有害事象はグレード3の有害事象である。いくつかの態様では、1つまたは複数の有害事象はグレード4の有害事象である。いくつかの態様では、1つまたは複数の有害事象は重篤な有害事象である。いくつかの態様では、1つまたは複数の有害事象は結膜炎、結膜潰瘍、および/または角膜炎であり、追加の治療剤は防腐剤フリーの潤滑点眼薬、眼科用血管収縮薬、抗生物質、ステロイド点眼薬、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの態様では、1つまたは複数の有害事象は結膜炎、結膜潰瘍、および角膜炎であり、追加の治療剤は防腐剤フリーの潤滑点眼薬、眼科用血管収縮薬、抗生物質、ステロイド点眼薬、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの態様では、1つまたは複数の有害事象は結膜炎および角膜炎であり、追加の治療剤は防腐剤フリーの潤滑点眼薬、眼科用血管収縮薬、抗生物質、ステロイド点眼薬、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの態様では、1つまたは複数の有害事象は結膜炎および角膜炎であり、追加の治療剤は防腐剤フリーの潤滑点眼薬、眼科用血管収縮薬、抗生物質、ステロイド点眼薬、またはそれらの任意の組み合わせである。本明細書中の任意のいくつかの態様では、有害事象（例えば、結膜炎、結膜潰瘍、および/または角膜炎）を排除するか、またはその重症度を軽減するために、対象には追加の治療剤による治療が施される。いくつかの態様では、該治療は、目用冷却パッド（例えば、THERA PEARLアイマスクまたは同様のもの）である。いくつかの態様では、1つまたは複数の有害事象は再発性の輸注反応であり、追加の治療剤は、抗ヒスタミン薬、アセトアミノフェン、および/またはコルチコステロイドである。いくつかの態様では、1つまたは複数の有害事象は好中球減少であり、追加の治療剤は増殖因子サポート（G-CSF）である。

10

20

30

【0143】

IV. 組成物

いくつかの局面では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片のいずれか、例えばチソツマブベドチン、を含む組成物（例えば、薬学的組成物）も本明細書で提供される。

【0144】

治療用製剤は、所望の純度を有する有効成分を、薬学的に許容される担体、賦形剤または安定剤と混合することにより、保存用に調製される（Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第20版, Lippincott Williams & Wiklins発行, Gennaro編, フィラデルフィア, ペンシルバニア州, 2000年）。

40

【0145】

許容される担体、賦形剤または安定剤は、使用する投与量と濃度でレシピエントに無毒のものであり、以下が含まれる：緩衝剤；酸化防止剤、例えば、アスコルビン酸、メチオニン、ビタミンE、メタ重亜硫酸ナトリウム；防腐剤；等張化剤；安定剤；金属錯体（例：Zn-タンパク質錯体）；キレート剤、例えばEDTA；および/または非イオン性界面活性剤。

【0146】

50

緩衝剤は、特に安定性がpH依存性である場合、治療効果を最適化する範囲にpHを調整するために使用され得る。緩衝剤は、約50mM～約250mMの範囲の濃度で存在し得る。本発明での使用に適した緩衝剤には、有機酸と無機酸の両方およびそれらの塩が含まれる。例えば、クエン酸、リン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、グルコン酸、シュウ酸、乳酸、酢酸およびそれらの塩。さらに、緩衝剤は、ヒスチジンおよびトリス (Tris) などのトリメチルアミン塩で構成されてもよい。

【0147】

防腐剤は、微生物の増殖を防ぐために添加することができ、通常は約0.2%～1.0% (w/v) の範囲で存在する。本発明での使用に適した防腐剤には、以下が含まれる：オクタデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド；塩化ヘキサメトニウム；ハロゲン化ベンザルコニウム（例：塩化物、臭化物、ヨウ化物）、塩化ベンゼトニウム；チメロサル、フェノール、ブチルまたはベンジルアルコール；アルキルパラベン類、例えばメチルまたはプロピルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール、3-ペンタノール、およびm-クレゾール。

10

【0148】

等張化剤は、時には「安定剤」としても知られており、組成物中の液体の浸透圧を調整または維持するために存在し得る。タンパク質および抗体などの大きな荷電生体分子と共に使用する場合、それらはアミノ酸側鎖の荷電基と相互作用し、それによって分子間および分子内相互作用の可能性を低下させるため、「安定剤」と呼ばれることが多い。等張化剤は、他の成分の相対量を考慮して、約0.1重量%～約25重量%または約1重量%～約5重量%の量で存在することができる。いくつかの態様では、等張化剤には、多価糖アルコール、三価以上の糖アルコール、例えば、グリセリン、エリスリトール、アラビトール、キシリトール、ソルビトールおよびマンニトールが含まれる。

20

【0149】

追加の賦形剤には、以下の1つ以上として機能し得る添加剤が含まれる：(1) 増量剤、(2) 溶解促進剤、(3) 安定剤、および(4) 変性または容器壁への付着を防止する添加剤。そのような賦形剤としては、以下が挙げられる：多価糖アルコール（上で列挙）；アミノ酸、例えば、アラニン、グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、リジン、オルニチン、ロイシン、2-フェニルアラニン、グルタミン酸、スレオニンなど；有機糖または糖アルコール、例えば、スクロース、ラクトース、ラクチトール、トレハロース、スタキオース、マンノース、ソルボース、キシロース、リボース、リビトール、ミオイニシトース (myoinisitose)、ミオイノシトール、ガラクトース、ガラクトール、グリセロール、シクリトール（例：イノシトール）、ポリエチレングリコール；硫黄含有還元剤、例えば、尿素、グルタチオン、チオクト酸、チオグリコール酸ナトリウム、チオグリセロール、 α -モノチオグリセロール、チオ硫酸ナトリウム；低分子量タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミン、ウシ血清アルブミン、ゼラチンまたは他の免疫グロブリン；親水性ポリマー、例えばポリビニルピロリドン；単糖類（例：キシロース、マンノース、フルクトース、グルコース）；二糖類（例：ラクトース、マルトース、スクロース）；三糖類、例えばラフィノース；多糖類、例えば、デキストリンまたはデキストラン。

30

40

【0150】

非イオン性界面活性剤またはデタージェント（「湿潤剤」としても知られる）は、治療剤の可溶化を助けるため、ならびに攪拌により誘発される凝集から治療用タンパク質を保護するために存在することができ、それはまた、活性治療用タンパク質または抗体の変性を引き起こすことなく製剤が剪断表面応力に曝されることを可能にする。非イオン性界面活性剤は、約0.05mg/ml～約1.0mg/mlまたは約0.07mg/ml～約0.2mg/mlの範囲で存在する。いくつかの態様では、非イオン性界面活性剤は、約0.001%～約0.1%w/vまたは約0.01%～約0.1%w/vまたは約0.01%～約0.025%w/vの範囲で存在する。

【0151】

適切な非イオン性界面活性剤としては、以下が挙げられる：ポリソルベート（20、40、

50

60、65、80など）、ポリオキサマー（184、188など）、PLURONIC（登録商標）ポリオール、TRITON（登録商標）、ポリオキシエチレンソルビタンモノエーテル（TWEEN（登録商標）-20、TWEEN（登録商標）-80など）、ラウロマクロゴール400、ステアリン酸ポリオキシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油10、50および60、モノステアリン酸グリセロール、ショ糖脂肪酸エステル、メチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロース。使用できるアニオン性デタージェントには、ラウリル硫酸ナトリウム、スルホコハク酸ジオクチルナトリウムおよびスルホン酸ジオクチルナトリウムが含まれる。カチオン性デタージェントには、塩化ベンザルコニウムまたは塩化ベンゼトニウムが含まれる。

【0152】

本明細書で提供される治療方法で使用するための、本明細書に記載の抗TF抗体コンジュゲートを含む製剤は、WO2015/075201に記載されている。いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、抗TF抗体-薬物コンジュゲート、ヒスチジン、スクロース、およびD-マンニトールを含む製剤として存在し、この製剤は約6.0のpHを有する。いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、約10mg/mlの濃度の抗TF抗体-薬物コンジュゲート、約30mMの濃度のヒスチジン、約88mMの濃度のスクロース、約165mMの濃度のD-マンニトールを含む製剤として存在し、この製剤は約6.0のpHを有する。いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、10mg/mlの濃度の抗TF抗体-薬物コンジュゲート、30mMの濃度のヒスチジン、88mMの濃度のスクロース、165mMの濃度のD-マンニトールを含む製剤として存在し、この製剤は6.0のpHを有する。いくつかの態様では、この製剤は、10mg/mlの濃度のチソツマブベドチン、30mMの濃度のヒスチジン、88mMの濃度のスクロース、165mMの濃度のD-マンニトールを含み、6.0のpHを有する。

【0153】

本明細書で提供されるいくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体コンジュゲートを含む製剤は、界面活性剤を含まない（すなわち、界面活性剤フリーである）。

【0154】

製剤をインビボ投与に使用するためには、それらは無菌でなければならない。製剤は、滅菌ろ過膜を通してろ過することによって無菌にすることができる。本明細書中の治療用組成物は、一般に、無菌アクセスポートを有する容器、例えば、皮下注射針によって貫通可能なストッパーを有する静脈内輸液バッグまたはバイアルに入れられる。

【0155】

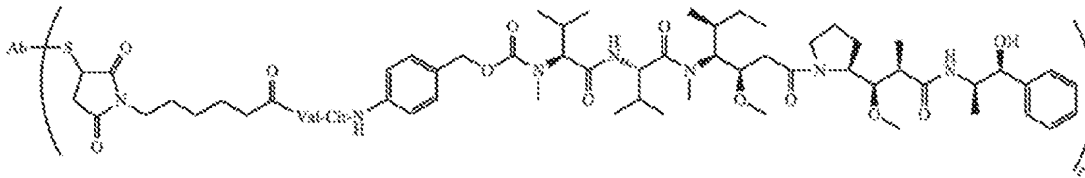
投与経路は、公知の容認された方法に従い、例えば、単回もしくは複数回のボーラス投与、または適切な方法での長期間にわたる注入、例えば、皮下、静脈内、腹腔内、筋肉内、動脈内、病巣内または関節内経路による注射または注入、局所投与、吸入または持続放出もしくは徐放性手段による。

【0156】

本明細書に記載の製剤はまた、治療される特定の適応症のために必要に応じて複数の活性化合物、好ましくは互いに悪影響を及ぼさない相補的活性を有するもの、を含んでもよい。あるいは、またはさらに、該組成物は、細胞毒性薬、サイトカインまたは増殖抑制剤を含み得る。そのような分子は、意図した目的に有効な量で組み合わせて適切に存在する。

【0157】

本発明は、本明細書に記載の卵巣癌を治療する方法で使用するための、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートまたはその抗原結合断片の集団を含む組成物を提供する。いくつかの局面では、抗体-薬物コンジュゲートの集団を含む組成物が本明細書で提供され、ここで、該抗体-薬物コンジュゲートはMMAEに結合したリンカーを含み、該抗体-薬物コンジュゲートは以下の構造を有する：

Ab-NC-*vs*-PAB-MMSE

ここで、 p は1～8の数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、または8）を表し、 S は抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントのスルフヒドリル残基を表し、 Ab は本明細書に記載の抗TF抗体またはその抗原結合フラグメント、例えばチソツマブ、を表す。いくつかの態様では、 p は3～5の数を表す。いくつかの態様では、該組成物中の p の平均値は約4である。いくつかの態様では、該集団は、各抗体-薬物コンジュゲートごとに p が1から8まで変化する、抗体-薬物コンジュゲートの混合集団である。いくつかの態様では、該集団は、各抗体-薬物コンジュゲートが p について同じ値を有する、抗体-薬物コンジュゲートの均一集団である。

【0158】

いくつかの態様では、本明細書に記載されるチソツマブベドチンなどの抗TF抗体-薬物コンジュゲートを含む組成物は、1つまたは複数の追加の治療剤と共投与される。いくつかの態様では、共投与は同時または逐次的である。いくつかの態様では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、1つまたは複数の追加の治療剤と同時に投与される。いくつかの態様では、同時とは、抗TF抗体-薬物コンジュゲートと1つまたは複数の追加の治療剤とが、約1時間未満の間隔で、例えば、約30分未満の間隔、約15分未満の間隔、約10分未満の間隔、または約5分未満の間隔で、対象に投与されることを意味する。いくつかの態様では、同時とは、抗TF抗体-薬物コンジュゲートと1つまたは複数の追加の治療剤とが、1時間未満の間隔で、例えば、30分未満の間隔、15分未満の間隔、10分未満の間隔、または5分未満の間隔で、対象に投与されることを意味する。いくつかの態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、1つまたは複数の追加の治療剤と逐次的に投与される。いくつかの態様では、逐次的投与とは、抗TF抗体-薬物コンジュゲートと1つまたは複数の追加の治療剤とが、少なくとも1時間の間隔で、少なくとも2時間の間隔、少なくとも3時間の間隔、少なくとも4時間の間隔、少なくとも5時間の間隔、少なくとも6時間の間隔、少なくとも7時間の間隔、少なくとも8時間の間隔、少なくとも9時間の間隔、少なくとも10時間の間隔、少なくとも11時間の間隔、少なくとも12時間の間隔、少なくとも13時間の間隔、少なくとも14時間の間隔、少なくとも15時間の間隔、少なくとも16時間の間隔、少なくとも17時間の間隔、少なくとも18時間の間隔、少なくとも19時間の間隔、少なくとも20時間の間隔、少なくとも21時間の間隔、少なくとも22時間の間隔、少なくとも23時間の間隔、少なくとも24時間の間隔、少なくとも2日の間隔、少なくとも3日の間隔、少なくとも4日の間隔、少なくとも5日の間隔、少なくとも5日の間隔、少なくとも7日の間隔、少なくとも2週間の間隔、少なくとも3週間の間隔、または少なくとも4週間の間隔で投与されることを意味する。

【0159】

いくつかの態様では、本明細書に記載されるチソツマブベドチンなどの抗TF抗体-薬物コンジュゲートを含む組成物は、1つまたは複数の有害事象を排除するかまたはその重症度を軽減するための1つまたは複数の治療剤と共投与される。いくつかの態様では、共投与は同時または逐次的である。いくつかの態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、1つまたは複数の有害事象を排除するかまたはその重症度を軽減するための1つまたは複数の治療剤と同時に投与される。いくつかの態様では、同時とは、抗TF抗体-薬物コンジュゲートと、1つまたは複数の有害事象を排除するかまたはその重症度を軽減するための1つまたは複数の治療剤とが、約1時間未満の間隔で、例えば、約30分未満の間隔、約15分未満の間隔、約10分未満の間隔、または約5分未満の間隔で、対象に投与されることを意味する。いくつかの態様では、同時とは、抗TF抗体-薬物コンジュゲートと、1つまたは複数の有害事象を排除するかまたはその重症度を軽減するための1つまたは複数の治療剤とが

、1時間未満の間隔で、例えば、30分未満の間隔、15分未満の間隔、10分未満の間隔、または5分未満の間隔で、対象に投与されることを意味する。いくつかの態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、1つまたは複数の有害事象を排除するかまたはその重症度を軽減するための1つまたは複数の治療剤と逐次的に投与される。いくつかの態様では、逐次的投与とは、抗TF抗体-薬物コンジュゲートと1つまたは複数の治療剤とが、少なくとも1時間の間隔で、少なくとも2時間の間隔、少なくとも3時間の間隔、少なくとも4時間の間隔、少なくとも5時間の間隔、少なくとも6時間の間隔、少なくとも7時間の間隔、少なくとも8時間の間隔、少なくとも9時間の間隔、少なくとも10時間の間隔、少なくとも11時間の間隔、少なくとも12時間の間隔、少なくとも13時間の間隔、少なくとも14時間の間隔、少なくとも15時間の間隔、少なくとも16時間の間隔、少なくとも17時間の間隔、少なくとも18時間の間隔、少なくとも19時間の間隔、少なくとも20時間の間隔、少なくとも21時間の間隔、少なくとも22時間の間隔、少なくとも23時間の間隔、少なくとも24時間の間隔、少なくとも2日の間隔、少なくとも3日の間隔、少なくとも4日の間隔、少なくとも5日の間隔、少なくとも5日の間隔、少なくとも7日の間隔、少なくとも2週間の間隔、少なくとも3週間の間隔、または少なくとも4週間の間隔で投与されることを意味する。いくつかの態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、1つまたは複数の有害事象を排除するかまたはその重症度を軽減するための1つまたは複数の治療剤の前に投与される。いくつかの態様では、1つまたは複数の有害事象を排除するかまたはその重症度を軽減するための1つまたは複数の治療剤は、抗TF抗体-薬物コンジュゲートの前に投与される。

10

20

【0160】

V. 製造物品およびキット

別の局面では、本明細書に記載の抗TF抗体-薬物コンジュゲート、例えばチソツマブベドチン、を含む製造物品またはキットが提供される。該製造物品またはキットは、本発明の方法で抗TF抗体-薬物コンジュゲートを使用するための説明書をさらに含み得る。かくして、特定の態様では、該製造物品またはキットは、有効量の抗TF抗体-薬物コンジュゲートを対象に投与することを含む、対象の卵巣癌を治療する方法において、抗TF抗体-薬物コンジュゲートを使用するための説明書を含む。いくつかの態様では、対象はヒトである。

【0161】

製造物品またはキットはさらに容器を含み得る。適切な容器には、例えば、ボトル、バイアル（例えば、デュアルチャンバーバイアル）、シリンジ（例えば、シングルまたはデュアルチャンバーシリンジ）および試験チューブが含まれる。いくつかの態様では、容器はバイアルである。容器は、ガラス、プラスチックなどの様々な材料から形成することができる。容器は製剤を保持する。

30

【0162】

製造物品またはキットはさらに、容器上にあるかまたは容器に付随するラベルまたは添付文書を含むことができ、製剤の再調製および/または使用に関する指示を示し得る。ラベルまたは添付文書は、製剤が皮下、静脈内（例えば、静注）、または本明細書に記載されるような対象における卵巣癌を治療するための他の投与方法に有用であるか、またはそのような投与に向いていることをさらに示し得る。製剤を保持する容器は、単回使用バイアル、または再調製した製剤の反復投与を可能にする複数回使用バイアルであり得る。製造物品またはキットは、適切な希釈剤を含む第2の容器をさらに含んでもよい。製造物品またはキットは、他の緩衝剤、希釈剤、フィルター、針、シリンジ、および使用説明書付きの添付文書など、商業的、治療的、およびユーザーの観点から望ましい他の材料をさらに含んでもよい。

40

【0163】

本明細書中の製造物品またはキットは、任意で、第2の薬剤を含む容器をさらに含み、ここで、抗TF抗体-薬物コンジュゲートは第1の薬剤である；該製造物品またはキットは、有効量の第2の薬剤で対象を治療するための、ラベルまたは添付文書上の指示をさらに含む。いくつかの態様では、ラベルまたは添付文書には、第1の薬剤と第2の薬剤を、本明細

50

書に記載されるように、逐次的または同時に投与すべきであることが示される。いくつかの態様では、ラベルまたは添付文書には、第1の薬剤を第2の薬剤の投与前に投与すべきであることが示される。いくつかの態様では、ラベルまたは添付文書には、第2の薬剤を第1の薬剤の前に投与すべきであることが示される。

【0164】

本明細書中の製造物品またはキットは、任意で、第2の薬剤を含む容器をさらに含み、ここで、第2の薬剤は、1つまたは複数の有害事象を排除するか、またはその重症度を軽減するためのものであり、抗TF抗体-薬物コンジュゲートは第1の薬剤である；該製造物品またはキットは、有効量の第2の薬剤で対象を治療するための、ラベルまたは添付文書上の指示をさらに含む。いくつかの態様では、ラベルまたは添付文書には、第1の薬剤と第2の薬剤を、本明細書に記載されるように、逐次的または同時に投与すべきであることが示される。いくつかの態様では、ラベルまたは添付文書には、第1の薬剤を第2の薬剤の投与前に投与すべきであることが示される。いくつかの態様では、ラベルまたは添付文書には、第2の薬剤を第1の薬剤の前に投与すべきであることが示される。

10

【0165】

いくつかの態様では、抗TF抗体-薬物コンジュゲートは、凍結乾燥粉末として容器内に存在する。いくつかの態様では、凍結乾燥粉末は、活性薬剤の量を示す、バイアル、アンプル、小袋などの密閉容器内にある。薬剤が注射により投与される場合には、投与前に諸成分を混合することができるよう、例えば、注射用の滅菌水または生理食塩水のアンプルを、任意でキットの一部として、提供することができる。そのようなキットは、当業者には容易に明らかであるように、例えば、1つまたは複数の薬学的に許容される担体を含む容器、追加の容器などの、1つまたは複数の様々な従来の薬学的構成要素を、必要に応じて、さらに含むことができる。投与される成分の量、投与に関するガイドライン、および/または諸成分を混合するためのガイドラインを示す、添付文書またはラベルとしての、印刷された説明書を、キットに含めることもできる。

20

【0166】

VI. 例示的な態様

本明細書で提供される態様には、以下が含まれる：

1. 対象における卵巣癌、腹膜癌、または卵管癌を治療する方法であって、組織因子（TF）に結合する抗体-薬物コンジュゲートを該対象に投与する工程を含み、該抗体-薬物コンジュゲートが、モノメチルアウリスタチンまたはその機能的類似体もしくはその機能的誘導体にコンジュゲートされた、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントを含み、該抗体-薬物コンジュゲートが約0.65mg/kg～約2.1mg/kgの範囲の用量で投与される、方法。

30

2. 前記用量が約2.0mg/kgである、態様1の方法。

3. 前記用量が2.0mg/kgである、態様1の方法。

4. 前記抗体-薬物コンジュゲートが約3週間に1回投与される、態様1～3のいずれか1つの方法。

5. 前記抗体-薬物コンジュゲートが3週間に1回投与される、態様1～3のいずれか1つの方法。

6. 前記用量が約0.65mg/kgである、態様1の方法。

40

7. 前記用量が0.65mg/kgである、態様1の方法。

8. 前記用量が約0.9mg/kgである、態様1の方法。

9. 前記用量が0.9mg/kgである、態様1の方法。

10. 前記抗体-薬物コンジュゲートが約1週間に1回投与される、態様1または6～9のいずれか1つの方法。

11. 前記抗体-薬物コンジュゲートが1週間に1回投与される、態様1または6～9のいずれか1つの方法。

12. 前記抗体-薬物コンジュゲートが、連続3週間にわたって約1週間に1回投与され、その後、該抗体-薬物コンジュゲートを投与しない約1週間の休薬期間が続く、態様1または6～9のいずれか1つの方法。

50

13. 前記抗体-薬物コンジュゲートが、連続3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、該抗体-薬物コンジュゲートを投与しない1週間の休薬期間が続く、態様1または6～9のいずれか1つの方法。

14. 前記抗体-薬物コンジュゲートが、約4週間のサイクルの約1日目、約8日目、および約15日目に投与される、態様1または6～9のいずれか1つの方法。

15. 前記抗体-薬物コンジュゲートが、4週間のサイクルの1日目、8日目、および15日目に投与される、態様1または6～9のいずれか1つの方法。

16. 前記対象が、1つまたは複数の治療剤で以前に治療されたことがあり、その治療に応答しなかった；ここで、該1つまたは複数の治療剤が前記抗体-薬物コンジュゲートではない、態様1～15のいずれか1つの方法。

10

17. 前記対象が、1つまたは複数の治療剤で以前に治療されたことがあり、その治療後に再発した；ここで、該1つまたは複数の治療剤が前記抗体-薬物コンジュゲートではない、態様1～15のいずれか1つの方法。

18. 前記対象が、1つまたは複数の治療剤で以前に治療されたことがあり、その治療中に病勢進行を経験している；ここで、該1つまたは複数の治療剤が前記抗体-薬物コンジュゲートではない、態様1～15のいずれか1つの方法。

19. 前記対象が、プラチナベース療法で以前に治療されたことがある、態様1～18のいずれか1つの方法。

20. 前記癌がプラチナ抵抗性である、態様19の方法。

21. 前記対象が、前記プラチナベース療法による治療の2ヶ月以上後に病勢進行または再発を経験している、態様20の方法。

20

22. 前記対象が、前記プラチナベース療法による治療後6ヶ月以内に病勢進行または再発を経験している、態様20の方法。

23. 前記対象が、前記プラチナベース療法による治療後2ヶ月から6ヶ月の間に病勢進行または再発を経験している、態様20の方法。

24. 前記癌がプラチナ不応性ではない、態様19～23のいずれか1つの方法。

25. 前記対象が、前記プラチナベース療法による治療後2ヶ月以内は病勢進行または再発を経験していない、態様19～24のいずれか1つの方法。

26. 前記対象が、VEGFアンタゴニストで以前に治療されたことがある、態様1～25のいずれか1つの方法。

30

27. 前記VEGFアンタゴニストが抗VEGF抗体である、態様26の方法。

28. 前記抗VEGF抗体がベバシズマブである、態様27の方法。

29. 前記対象が、以前の全身療法を受け、該全身療法以降に病勢進行を経験している、態様1～28のいずれか1つの方法。

30. 前記対象が、以前の全身療法を1、2、3、4または5ラウンド受けた、態様1～29のいずれか1つの方法。

31. 前記以前の全身療法が化学療法レジメンであり、ここで、ポリADPリボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤は化学療法剤ではない、態様30の方法。

32. 前記癌が卵巣癌である、態様1～31のいずれか1つの方法。

33. 前記卵巣癌が上皮性卵巣癌である、態様32の方法。

40

34. 前記癌が腹膜癌である、態様1～31のいずれか1つの方法。

35. 前記腹膜癌が原発性腹膜癌である、態様34の方法。

36. 前記癌が卵管癌である、態様1～31のいずれか1つの方法。

37. 前記癌が進行期癌である、態様1～36のいずれか1つの方法。

38. 前記進行期癌がステージ3またはステージ4の癌である、態様37の方法。

39. 前記進行期癌が転移性癌である、態様37または態様38の方法。

40. 前記癌が再発癌である、態様1～39のいずれか1つの方法。

41. 前記モノメチルアウリスタチンがモノメチルアウリスタチンE（MMAE）である、態様1～40のいずれか1つの方法。

42. 前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントが、モ

50

ノクローナル抗体またはそのモノクローナル抗原結合フラグメントである、態様1~41のいずれか1つの方法。

43. 前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントが重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、該重鎖可変領域が、

- (i) SEQ ID NO:1のアミノ酸配列を含むCDR-H1；
- (ii) SEQ ID NO:2のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および
- (iii) SEQ ID NO:3のアミノ酸配列を含むCDR-H3；

を含み、かつ該軽鎖可変領域が、

- (i) SEQ ID NO:4のアミノ酸配列を含むCDR-L1；
- (ii) SEQ ID NO:5のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および
- (iii) SEQ ID NO:6のアミノ酸配列を含むCDR-L3；

を含む、態様1~42のいずれか1つの方法。

44. 前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントが、SEQ ID NO:7のアミノ酸配列と少なくとも85%同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO:8のアミノ酸配列と少なくとも85%同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、態様1~43のいずれか1つの方法。

45. 前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントが、SEQ ID NO:7のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO:8のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、態様1~44のいずれか1つの方法。

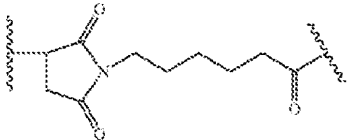
46. 前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体がチソツマブである、態様1~45のいずれか1つの方法。

47. 前記抗体-薬物コンジュゲートが、前記抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントと前記モノメチルアウリスタチンとの間にリンカーをさらに含む、態様1~46のいずれか1つの方法。

48. 前記リンカーが、切断可能なペプチドリinkerである、態様47の方法。

49. 前記切断可能なペプチドリinkerが式：-MC-vc-PAB-を有し、式中、

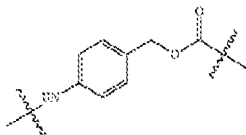
a) MCは



であり、

b) vcはジペプチドであるバリン-シトルリンであり、

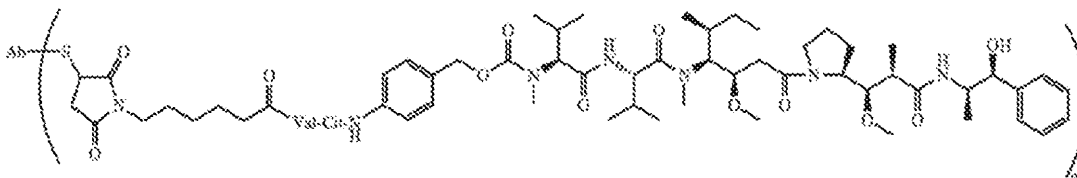
c) PABは



である、態様48の方法。

50. 前記リンカーが、前記抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントの部分還元または完全還元によって得られた抗TF抗体のスルフィドリル残基に結合している、態様47~49のいずれか1つの方法。

51. 前記リンカーがモノメチルアウリスタチンE (MMAE) に結合しており、その場合に、前記抗体-薬物コンジュゲートが以下の構造：



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

10

20

30

40

50

を有し、ここで、 p は1～8の数を表し、 S は前記抗TF抗体のスルフヒドリル残基を表し、 Ab は該抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントを表す、態様50の方法。

52. 前記抗体-薬物コンジュゲートの集団における p の平均値が約4である、態様51の方法。

53. 前記抗体-薬物コンジュゲートがチソツマブドチンである、態様1～52のいずれか1つの方法。

54. 前記抗体-薬物コンジュゲートの投与経路が静脈内である、態様1～53のいずれか1つの方法。

55. 前記癌細胞の少なくとも約0.1%、少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約7%、少なくとも約8%、少なくとも約9%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%が、TFを発現する、態様1～54のいずれか1つの方法。

10

56. 前記対象における1つまたは複数の治療効果が、ベースラインと比較して、前記抗体-薬物コンジュゲートの投与後に改善される、態様1～55のいずれか1つの方法。

57. 前記1つまたは複数の治療効果が、前記癌に由来する腫瘍のサイズ、客観的奏効率、奏効持続期間、奏効までの期間、無増悪生存期間、全生存期間、およびCA-125レベルからなる群より選択される、態様56の方法。

58. 前記癌に由来する腫瘍のサイズが、前記抗体-薬物コンジュゲートの投与前の該癌に由来する腫瘍のサイズと比較して、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%減少する、態様1～57のいずれか1つの方法。

20

59. 客観的奏効率が、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%である、態様1～58のいずれか1つの方法。

60. 前記対象が、前記抗体-薬物コンジュゲートの投与後に、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年の無増悪生存期間を示す、態様1～59のいずれか1つの方法。

30

61. 前記対象が、前記抗体-薬物コンジュゲートの投与後に、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年の全生存期間を示す、態様1～60のいずれか1つの方法。

40

62. 前記抗体-薬物コンジュゲートに対する奏効持続期間が、該抗体-薬物コンジュゲートの投与後の少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年である、態様1～61のいずれか1つの方法。

63. 前記対象が、前記抗体-薬物コンジュゲートの投与前に該対象から得られた血液サンプル中のCA-125レベルと比較して、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少

50

なくとも約80%の、該対象由来の血液サンプル中のCA-125レベルの低下を示す、態様1~62のいずれか1つの方法。

64. 前記対象が、1つまたは複数の有害事象を有し、該1つまたは複数の有害事象を排除するかまたはその重症度を軽減するために、追加の治療剤をさらに投与される、態様1~63のいずれか1つの方法。

65. 前記対象が、1つまたは複数の有害事象を発症するリスクを有し、該1つまたは複数の有害事象を予防するかまたはその重症度を軽減するために、追加の治療剤をさらに投与される、態様1~64のいずれか1つの方法。

66. 前記1つまたは複数の有害事象が、アナフィラキシー、貧血、腹痛、低カリウム血症、低ナトリウム血症、重度の過敏症、鼻血、輸注関連反応、疲労、吐き気、脱毛症、結膜炎、角膜炎、眼瞼癒着、便秘、食欲減退、下痢、嘔吐、末梢神経障害、または全身健康状態悪化である、態様64または態様65の方法。

67. 前記1つまたは複数の有害事象がグレード3以上の有害事象である、態様64~66のいずれか1つの方法。

68. 前記1つまたは複数の有害事象が重篤な有害事象である、態様64~66のいずれか1つの方法。

69. 前記1つまたは複数の有害事象が結膜炎および/または角膜炎であり、前記追加の薬剤が防腐剤フリーの潤滑点眼薬、眼科用血管収縮薬、および/またはステロイド点眼薬である、態様64~68のいずれか1つの方法。

70. 前記抗体-薬物コンジュゲートが単剤療法として投与される、態様1~69のいずれか1つの方法。

71. 前記対象がヒトである、態様1~70のいずれか1つの方法。

72. 前記抗体-薬物コンジュゲートが、該抗体-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中に存在する、態様1~71のいずれか1つの方法。

73. (a) 約0.65mg/kg~約2.1mg/kgの範囲の投与量の、組織因子(TF)に結合する抗体-薬物コンジュゲートであって、モノメチルアウリスタチンまたはその機能的類似体もしくはその機能的誘導体にコンジュゲートされた、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントを含む、抗体-薬物コンジュゲート;および

(b) 態様1~72のいずれか1つの方法に従って該抗体-薬物コンジュゲートを使用するための説明書

を含む、キット。

74. 対象における卵巣癌、腹膜癌、または卵管癌の治療に使用するための、TFに結合する抗体-薬物コンジュゲートであって、該抗体-薬物コンジュゲートが、モノメチルアウリスタチンまたはその機能的類似体もしくはその機能的誘導体にコンジュゲートされた、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントを含み、該抗体-薬物コンジュゲートが約0.65mg/kg~約2.1mg/kgの範囲の用量で投与される、抗体-薬物コンジュゲート。

75. 前記用量が約2.0mg/kgである、態様74の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

76. 前記用量が2.0mg/kgである、態様74の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

77. 前記抗体-薬物コンジュゲートが約3週間に1回投与される、態様74~76のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

78. 前記抗体-薬物コンジュゲートが3週間に1回投与される、態様74~76のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

79. 前記用量が約0.65mg/kgである、態様74の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

80. 前記用量が0.65mg/kgである、態様74の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

81. 前記用量が約0.9mg/kgである、態様74の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

82. 前記用量が0.9mg/kgである、態様74の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

83. 前記抗体-薬物コンジュゲートが約1週間に1回投与される、態様74または79~82のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

84. 前記抗体-薬物コンジュゲートが1週間に1回投与される、態様74または79~82のい

10

20

30

40

50

いずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

85. 前記抗体-薬物コンジュゲートが、連続3週間にわたって約1週間に1回投与され、その後、該抗体-薬物コンジュゲートを投与しない約1週間の休薬期間が続く、態様74または79~82のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

86. 前記抗体-薬物コンジュゲートが、連続3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、該抗体-薬物コンジュゲートを投与しない1週間の休薬期間が続く、態様74または79~82のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

87. 前記抗体-薬物コンジュゲートが、約4週間のサイクルの約1日目、約8日目、および約15日目に投与される、態様74または79~82のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

88. 前記抗体-薬物コンジュゲートが、4週間のサイクルの1日目、8日目、および15日目に投与される、態様74または79~82のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

89. 前記対象が、1つまたは複数の治療剤で以前に治療されたことがあり、その治療に応答しなかった；ここで、該1つまたは複数の治療剤が前記抗体-薬物コンジュゲートではない、態様74~88のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

90. 前記対象が、1つまたは複数の治療剤で以前に治療されたことがあり、その治療後に再発した；ここで、該1つまたは複数の治療剤が前記抗体-薬物コンジュゲートではない、態様74~88のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

91. 前記対象が、1つまたは複数の治療剤で以前に治療されたことがあり、その治療中に病勢進行を経験している；ここで、該1つまたは複数の治療剤が前記抗体-薬物コンジュゲートではない、態様74~88のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

92. 前記対象が、プラチナベース療法で以前に治療されたことがある、態様74~91のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

93. 前記癌がプラチナ抵抗性である、態様92の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

94. 前記対象が、前記プラチナベース療法による治療の2ヶ月以上後に病勢進行または再発を経験している、態様93の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

95. 前記対象が、前記プラチナベース療法による治療後6ヶ月以内に病勢進行または再発を経験している、態様93の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

96. 前記対象が、前記プラチナベース療法による治療後2ヶ月から6ヶ月の間に病勢進行または再発を経験している、態様93の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

97. 前記癌がプラチナ不応性ではない、態様92~96のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

98. 前記対象が、前記プラチナベース療法による治療後2ヶ月以内は病勢進行または再発を経験していない、態様92~97のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

99. 前記対象が、VEGFアンタゴニストで以前に治療されたことがある、態様74~98のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

100. 前記VEGFアンタゴニストが抗VEGF抗体である、態様99の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

101. 前記抗VEGF抗体がベパシズマブである、態様100の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

102. 前記対象が、以前の全身療法を受け、該全身療法以降に病勢進行を経験している、態様74~101のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

103. 前記対象が、以前の全身療法を1、2、3、4または5ラウンド受けた、態様74~102のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

104. 前記以前の全身療法が化学療法レジメンであり、ここで、ポリADPリボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤は化学療法剤ではない、態様103の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

10

20

30

40

50

105. 前記癌が卵巣癌である、態様74～104のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

106. 前記卵巣癌が上皮性卵巣癌である、態様105の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

107. 前記癌が腹膜癌である、態様74～104のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

108. 前記腹膜癌が原発性腹膜癌である、態様107の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

109. 前記癌が卵管癌である、態様74～104のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

110. 前記癌が進行期癌である、態様74～109のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

111. 前記進行期癌がステージ3またはステージ4の癌である、態様110の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

112. 前記進行期癌が転移性癌である、態様110または態様111の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

113. 前記癌が再発癌である、態様74～112のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

114. 前記モノメチルアウリスタチンがモノメチルアウリスタチンE (MMAE) である、態様74～113のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

115. 前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントが、モノクローナル抗体またはそのモノクローナル抗原結合フラグメントである、態様74～114のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

116. 前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントが重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、該重鎖可変領域が、

- (i) SEQ ID NO:1のアミノ酸配列を含むCDR-H1；
- (ii) SEQ ID NO:2のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および
- (iii) SEQ ID NO:3のアミノ酸配列を含むCDR-H3；

を含み、かつ該軽鎖可変領域が、

- (i) SEQ ID NO:4のアミノ酸配列を含むCDR-L1；
- (ii) SEQ ID NO:5のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および
- (iii) SEQ ID NO:6のアミノ酸配列を含むCDR-L3；

を含む、態様74～115のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

117. 前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントが、SEQ ID NO:7のアミノ酸配列と少なくとも85%同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO:8のアミノ酸配列と少なくとも85%同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、態様74～116のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

118. 前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントが、SEQ ID NO:7のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO:8のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、態様74～117のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

119. 前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体がチソツマブである、態様74～118のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

120. 前記抗体-薬物コンジュゲートが、前記抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントと前記モノメチルアウリスタチンとの間にリンカーをさらに含む、態様74～119のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

121. 前記リンカーが、切断可能なペプチドリinkerである、態様120の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

122. 前記切断可能なペプチドリinkerが式：-MC-vc-PAB-を有し、式中、

a) MCは

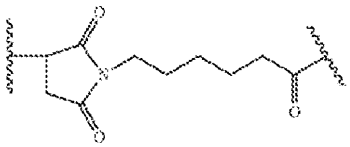
10

20

30

40

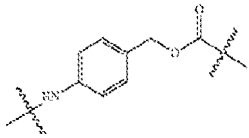
50



であり、

b) vcはジペプチドであるパリン-シトルリンであり、

c) PABは

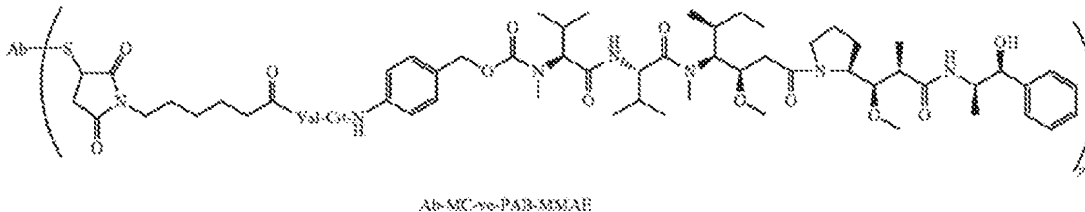


10

である、態様121の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

123. 前記リンカーが、前記抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントの部分還元または完全還元によって得られた抗TF抗体のスルフィド残基に結合している、態様120～122のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

124. 前記リンカーがモノメチルアウリスタチンE (MMAE) に結合しており、その場合に、前記抗体-薬物コンジュゲートが以下の構造：



20

を有し、ここで、pは1～8の数を表し、Sは抗TF抗体のスルフィド残基を表し、Abは抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントを表す、態様123の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

125. 前記抗体-薬物コンジュゲートの集団におけるpの平均値が約4である、態様124の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

126. 前記抗体-薬物コンジュゲートがチソツマブドチンである、態様74～125のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

30

127. 前記抗体-薬物コンジュゲートの投与経路が静脈内である、態様74～126のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

128. 前記癌細胞の少なくとも約0.1%、少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約7%、少なくとも約8%、少なくとも約9%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%がTFを発現する、態様74～127のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

129. 前記対象における1つまたは複数の治療効果が、ベースラインと比較して、前記抗体-薬物コンジュゲートの投与後に改善される、態様74～128のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

40

130. 前記1つまたは複数の治療効果が、前記癌に由来する腫瘍のサイズ、客観的奏効率、奏効持続期間、奏効までの期間、無増悪生存期間、全生存期間、およびCA-125レベルからなる群より選択される、態様129の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

131. 前記癌に由来する腫瘍のサイズが、前記抗体-薬物コンジュゲートの投与前の該癌に由来する腫瘍のサイズと比較して、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%減少する、態様74～130のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジ

50

ュゲート。

132. 客観的奏効率が、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%である、態様74~131のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

133. 前記対象が、前記抗体-薬物コンジュゲートの投与後に、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年の無増悪生存期間を示す、態様74~132のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

10

134. 前記対象が、前記抗体-薬物コンジュゲートの投与後に、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年の全生存期間を示す、態様74~133のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

135. 前記抗体-薬物コンジュゲートに対する奏効持続期間が、該抗体-薬物コンジュゲートの投与後の少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年である、態様74~134のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

20

136. 前記対象が、前記抗体-薬物コンジュゲートの投与前に該対象から得られた血液サンプル中のCA-125レベルと比較して、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%の、該対象由来の血液サンプル中のCA-125レベルの低下を示す、態様74~135のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

30

137. 前記対象が、1つまたは複数の有害事象を有し、該1つまたは複数の有害事象を排除するかまたはその重症度を軽減するために、追加の治療剤をさらに投与される、態様74~136のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

138. 前記対象が、1つまたは複数の有害事象を発症するリスクを有し、該1つまたは複数の有害事象を予防するかまたはその重症度を軽減するために、追加の治療剤をさらに投与される、態様74~137のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

139. 前記1つまたは複数の有害事象が、アナフィラキシー、貧血、腹痛、低カリウム血症、低ナトリウム血症、重度の過敏症、鼻血、輸注関連反応、疲労、吐き気、脱毛症、結膜炎、角膜炎、眼瞼癒着、便秘、食欲減退、下痢、嘔吐、末梢神経障害、または全身健康状態悪化である、態様137または態様138の使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

40

140. 前記1つまたは複数の有害事象がグレード3以上の有害事象である、態様137~139のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

141. 前記1つまたは複数の有害事象が重篤な有害事象である、態様137~139のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

142. 前記1つまたは複数の有害事象が結膜炎および/または角膜炎であり、前記追加の薬剤が防腐剤フリーの潤滑点眼薬、眼科用血管収縮薬、および/またはステロイド点眼薬である、態様137~141のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

143. 前記抗体-薬物コンジュゲートが単剤療法として投与される、態様74~142のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

144. 前記対象がヒトである、態様74~143のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コ

50

ンジュゲート。

145. 前記抗体-薬物コンジュゲートが、該抗体-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中に存在する、態様74～144のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

146. 対象における卵巣癌、腹膜癌、または卵管癌を治療する医薬を製造するための、組織因子(TF)に結合する抗体-薬物コンジュゲートの使用であって、該抗体-薬物コンジュゲートがモノメチルアウリスタチンまたはその機能的類似体もしくはその機能的誘導体にコンジュゲートされた、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントを含み、該抗体-薬物コンジュゲートが約0.65mg/kg～約2.1mg/kgの範囲の用量で投与される、使用。

147. 前記用量が約2.0mg/kgである、態様146の使用。

148. 前記用量が2.0mg/kgである、態様146の使用。

149. 前記抗体-薬物コンジュゲートが約3週間に1回投与される、態様146～148のいずれか1つの使用。

150. 前記抗体-薬物コンジュゲートが3週間に1回投与される、態様146～148のいずれか1つの使用。

151. 前記用量が約0.65mg/kgである、態様146の使用。

152. 前記用量が0.65mg/kgである、態様146の使用。

153. 前記用量が約0.9mg/kgである、態様146の使用。

154. 前記用量が0.9mg/kgである、態様146の使用。

155. 前記抗体-薬物コンジュゲートが約1週間に1回投与される、態様146または151～154のいずれか1つの使用。

156. 前記抗体-薬物コンジュゲートが1週間に1回投与される、態様146または151～154のいずれか1つの使用。

157. 前記抗体-薬物コンジュゲートが、連続3週間にわたって約1週間に1回投与され、その後、該抗体-薬物コンジュゲートを投与しない約1週間の休薬期間が続く、態様146または151～154のいずれか1つの使用。

158. 前記抗体-薬物コンジュゲートが、連続3週間にわたって1週間に1回投与され、その後、該抗体-薬物コンジュゲートを投与しない1週間の休薬期間が続く、態様146または151～154のいずれか1つの使用。

159. 前記抗体-薬物コンジュゲートが、約4週間のサイクルの約1日目、約8日目、および約15日目に投与される、態様146または151～154のいずれか1つの使用。

160. 前記抗体-薬物コンジュゲートが、4週間のサイクルの1日目、8日目、および15日目に投与される、態様146または151～154のいずれか1つの使用。

161. 前記対象が、1つまたは複数の治療剤で以前に治療されたことがあり、その治療に应答しなかった；ここで、該1つまたは複数の治療剤が前記抗体-薬物コンジュゲートではない、態様146～160のいずれか1つの使用。

162. 前記対象が、1つまたは複数の治療剤で以前に治療されたことがあり、その治療後に再発した；ここで、該1つまたは複数の治療剤が前記抗体-薬物コンジュゲートではない、態様146～160のいずれか1つの使用。

163. 前記対象が、1つまたは複数の治療剤で以前に治療されたことがあり、その治療中に病勢進行を経験している；ここで、該1つまたは複数の治療剤が前記抗体-薬物コンジュゲートではない、態様146～160のいずれか1つの使用。

164. 前記対象が、プラチナベース療法で以前に治療されたことがある、態様146～163のいずれか1つの使用。

165. 前記がんがプラチナ抵抗性である、態様164の使用。

166. 前記対象が、前記プラチナベース療法による治療の2ヶ月以上後に病勢進行または再発を経験している、態様165の使用。

167. 前記対象が、前記プラチナベース療法による治療後6ヶ月以内に病勢進行または再発を経験している、態様165の使用。

168. 前記対象が、前記プラチナベース療法による治療後2ヶ月から6ヶ月の間に病勢進

10

20

30

40

50

行または再発を経験している、態様165の使用。

169. 前記がんがプラチナ不応性ではない、態様164～168のいずれか1つの使用。

170. 前記対象が、前記プラチナベース療法による治療後2ヶ月以内は病勢進行または再発を経験していない、態様164～169のいずれか1つの使用。

171. 前記対象が、VEGFアンタゴニストで以前に治療されたことがある、態様146～170のいずれか1つの使用。

172. 前記VEGFアンタゴニストが抗VEGF抗体である、態様171の使用。

173. 前記抗VEGF抗体がベバシズマブである、態様172の使用。

174. 前記対象が、以前の全身療法を受け、該全身療法以降に病勢進行を経験している、態様146～173のいずれか1つの使用。

175. 前記対象が、以前の全身療法を1、2、3、4または5ラウンド受けた、態様146～174のいずれか1つの使用のための抗体-薬物コンジュゲート。

176. 前記以前の全身療法が化学療法レジメンであり、ここで、ポリADPリボースポリメラーゼ (PARP) 阻害剤は化学療法剤ではない、態様175の使用。

177. 前記がんが卵巣癌である、態様146～176のいずれか1つの使用。

178. 前記卵巣癌が上皮性卵巣癌である、態様177の使用。

179. 前記がんが腹膜癌である、態様146～176のいずれか1つの使用。

180. 腹膜がんが原発性腹膜癌である、態様179の使用。

181. 前記がんが卵管癌である、態様146～176のいずれか1つの使用。

182. 前記がんが進行期がんである、態様146～181のいずれか1つの使用。

183. 前記進行期がんがステージ3またはステージ4のがんである、態様182の使用。

184. 前記進行期がんが転移性がんである、態様182または態様183の使用。

185. 前記がんが再発がんである、態様146～184のいずれか1つの使用。

186. 前記モノメチルアウリスタチンがモノメチルアウリスタチンE (MMAE) である、態様146～185のいずれか1つの使用。

187. 前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントが、モノクローナル抗体またはそのモノクローナル抗原結合フラグメントである、態様146～186のいずれか1つの使用。

188. 前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントが重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、該重鎖可変領域が、

(i) SEQ ID NO:1のアミノ酸配列を含むCDR-H1；

(ii) SEQ ID NO:2のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および

(iii) SEQ ID NO:3のアミノ酸配列を含むCDR-H3；

を含み、かつ該軽鎖可変領域が、

(i) SEQ ID NO:4のアミノ酸配列を含むCDR-L1；

(ii) SEQ ID NO:5のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および

(iii) SEQ ID NO:6のアミノ酸配列を含むCDR-L3；

を含む、態様146～187のいずれか1つの使用。

189. 前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントが、SEQ ID NO:7のアミノ酸配列と少なくとも85%同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO:8のアミノ酸配列と少なくとも85%同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、態様146～188のいずれか1つの使用。

190. 前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントが、SEQ ID NO:7のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO:8のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、態様146～189のいずれか1つの使用。

191. 前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体がチソツマブである、態様146～190のいずれか1つの使用。

192. 前記抗体-薬物コンジュゲートが、前記抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントと前記モノメチルアウリスタチンとの間にリンカーをさらに含む、態様146～191のいずれか1つの使用。

10

20

30

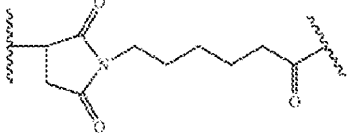
40

50

193. 前記リンカーが、切断可能なペプチドリinkerである、態様192の使用。

194. 前記切断可能なペプチドリinkerが式：-MC-vc-PAB-を有し、式中、

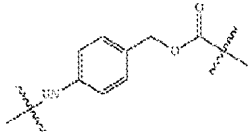
a) MCは



であり、

b) vcはジペプチドであるバリン-シトルリンであり、

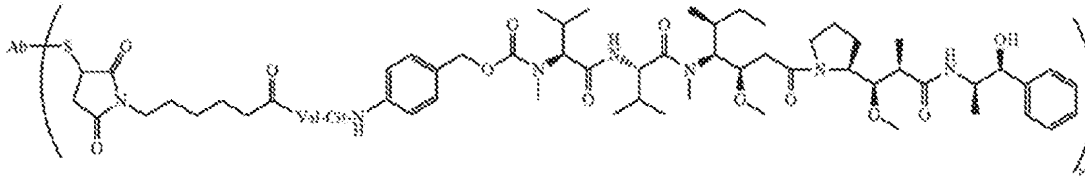
c) PABは



である、態様193の使用。

195. 前記リンカーが、前記抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントの部分還元または完全還元によって得られた抗TF抗体のスルフィドリル残基に結合している、態様192～194のいずれか1つの使用。

196. 前記リンカーがモノメチルアウリスタチンE (MMAE) に結合しており、その場合に、前記抗体-薬物コンジュゲートが以下の構造：



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

を有し、ここで、pは1～8の数を表し、Sは抗TF抗体のスルフィドリル残基を表し、Abは抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントを表す、態様195の使用。

197. 前記抗体-薬物コンジュゲートの集団におけるpの平均値が約4である、態様196の使用。

198. 前記抗体-薬物コンジュゲートがチソツマブベドチンである、態様146～197のいずれか1つの使用。

199. 前記抗体-薬物コンジュゲートの投与経路が静脈内である、態様146～198のいずれか1つの使用。

200. 前記癌細胞の少なくとも約0.1%、少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約7%、少なくとも約8%、少なくとも約9%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%がTFを発現する、態様146～199のいずれか1つの使用。

201. 前記対象における1つまたは複数の治療効果が、ベースラインと比較して、前記抗体-薬物コンジュゲートの投与後に改善される、態様146～200のいずれか1つの使用。

202. 前記1つまたは複数の治療効果が、前記癌に由来する腫瘍のサイズ、客観的奏効率、奏効持続期間、奏効までの期間、無増悪生存期間、全生存期間、およびCA-125レベルからなる群より選択される、態様201の使用。

203. 前記癌に由来する腫瘍のサイズが、前記抗体-薬物コンジュゲートの投与前の該癌に由来する腫瘍のサイズと比較して、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%減少する、態様146～202のいずれか1つの使用。

204. 客観的奏効率が、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%である、態様146~203のいずれか1つの使用。

205. 前記対象が、前記抗体-薬物コンジュゲートの投与後に、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年の無増悪生存期間を示す、態様146~204のいずれか1つの使用。

206. 前記対象が、前記抗体-薬物コンジュゲートの投与後に、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年の全生存期間を示す、態様146~205のいずれか1つの使用。

207. 前記抗体-薬物コンジュゲートに対する奏効持続期間が、該抗体-薬物コンジュゲートの投与後の少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年である、態様146~206のいずれか1つの使用。

208. 前記対象が、前記抗体-薬物コンジュゲートの投与前に該対象から得られた血液サンプル中のCA-125レベルと比較して、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%の、該対象由来の血液サンプル中のCA-125レベルの低下を示す、態様146~207のいずれか1つの使用。

209. 前記対象が、1つまたは複数の有害事象を有し、該1つまたは複数の有害事象を排除するかまたはその重症度を軽減するために、追加の治療剤をさらに投与される、態様146~208のいずれか1つの使用。

210. 前記対象が、1つまたは複数の有害事象を発症するリスクを有し、該1つまたは複数の有害事象を予防するかまたはその重症度を軽減するために、追加の治療剤をさらに投与される、態様146~209のいずれか1つの使用。

211. 前記1つまたは複数の有害事象が、アナフィラキシー、貧血、腹痛、低カリウム血症、低ナトリウム血症、重度の過敏症、鼻血、輸注関連反応、疲労、吐き気、脱毛症、結膜炎、角膜炎、眼瞼癒着、便秘、食欲減退、下痢、嘔吐、末梢神経障害、または全身健康状態悪化である、態様209または態様210の使用。

212. 前記1つまたは複数の有害事象がグレード3以上の有害事象である、態様209~211のいずれか1つの使用。

213. 前記1つまたは複数の有害事象が重篤な有害事象である、態様209~211のいずれか1つの使用。

214. 前記1つまたは複数の有害事象が結膜炎および/または角膜炎であり、前記追加の薬剤が防腐剤フリーの潤滑点眼薬、眼科用血管収縮薬、および/またはステロイド点眼薬である、態様209~213のいずれか1つの使用。

215. 前記抗体-薬物コンジュゲートが単剤療法として投与される、態様146~214のいずれか1つの使用。

216. 前記対象がヒトである、態様146~215のいずれか1つの使用。

217. 前記抗体-薬物コンジュゲートが、該抗体-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中に存在する、態様146~216のいずれか1つの使用。

10

20

30

40

50

【実施例】

【0167】

実施例1：再発した、進行した、および/または転移性のがんを有する対象におけるチソツマブベドチン治療の第I/II相臨床試験

チソツマブベドチンは、ドラスタチン10アナログである薬物モノメチルアウリスタチンE (MMAE) に、プロテアーゼにより切断可能なバリン-シトルリンリンカーを介して結合している、TFを標的とするヒトモノクローナル免疫グロブリンG1 (サブタイプ) からなる、抗体-薬物コンジュゲートである。多くのがんでは、腫瘍細胞の膜上だけでなく、腫瘍関連内皮にも、様々に異なった高レベルのTFが観察されている。チソツマブベドチンは、TFを選択的に標的として、臨床的に検証された毒性ペイロードを腫瘍細胞に送達する (図1)。Breij EC et al. Cancer Res. 2014;74(4):1214-1226およびChu AJ. Int J Inflam. 2011, 2011: Article ID 367284; doi: 10.4061/2011/367284を参照のこと。ドラスタチン類とアウリスタチン類は、微小管破壊薬として作用する化学療法剤のクラスに属する。

10

【0168】

方法

単群多施設共同第I/II相臨床試験では、再発した、進行した、および/または転移性のがんを有する患者において、2.0mg/kg Q3Wのチソツマブベドチンの有効性、安全性、および忍容性を検討した。合計170名の患者が登録され、そのうちの36名の患者 (n=36) に卵巣癌があり、チソツマブベドチンを少なくとも1回投与した。各適格患者は、それぞれ21日間のサイクルの1日目に2.0mg/kgの用量でチソツマブベドチンの静脈内 (IV) 注入を受けた (すなわち、各治療サイクルは3週間 (Q3W) であった)。

20

【0169】

チソツマブベドチン40mgを含む凍結乾燥バイアルを2~8 °Cの冷蔵庫に保管した。チソツマブベドチンを水4mL中で再調製すると、10mg/mLのチソツマブベドチン、30mMヒスチジン、88mMスクロース、および165mM D-マンニトールを含む再調製溶液が得られた。抗体-薬物コンジュゲートの再調製溶液のpHは6.0であった。再調製チソツマブベドチンを、患者が2.0mg/kgのチソツマブベドチンを受け取るように計算された用量に従って、0.9%NaCl 100mL輸液バッグの中で希釈した。チソツマブベドチンバイアルを再調製してから24時間以内に静脈内注入を完了した。静脈内注入には0.2μmのインラインフィルターを使用した。準備が整った輸液バッグから全100mL量を投与した。デッドボリューム (dead volume) は生じなかった。

30

【0170】

この試験の主な目的は、チソツマブベドチンの安全性と忍容性を評価することであった。有害事象 (AE) の重症度は、CTCAEバージョン4.03に従ってグレード分けされた。この試験の副次的な目的は以下を含む：(1) 単回および複数回の注入後 (例えば、初回の3週間の治療サイクル後、および期待平均6ヶ月間の試験の終了時) のチソツマブベドチンの薬物動態プロファイルの評価、および(2) 腫瘍サイズおよび/またはCA-125レベルに基づくチソツマブベドチンの抗腫瘍活性の予備的評価。腫瘍の評価はCTスキャンで行った。

【0171】

以下の対象はこの試験に適格であった：(1) 再発した、進行した、および/または転移性のがんを有し、利用可能な標準治療に失敗したか、または標準療法の候補ではなかった対象；(2) 測定可能な疾患のある対象；(3) 18歳以上の対象；(4) 許容される腎機能、肝機能、血液学的状態 (血液学的サポートなし)、および許容される凝固状態を示す対象；(5) 米国東海岸癌臨床試験グループ (ECOG) のパフォーマンスステータスが0または1の対象；(6) 平均余命が3ヶ月以上の対象；(7) 対象が女性で、18~55歳である場合、血清妊娠検査結果が陰性対象；(8) 妊娠していないか、または授乳中の女性ではない対象；(9) チソツマブベドチンの注入の間および最終注入後6ヶ月間、適切な避妊を使用することに同意した、生殖能力のある男女の対象；および(10) 署名入りのインフォームドコンセントを提供した対象。

40

【0172】

50

以下の対象はこの試験から除外された：（１）過去または現在の凝固障害が知られている対象；（２）大量出血が継続していた対象；（３）臨床的に重大な心疾患のある対象；（４）Fridericiaの式で補正されたベースラインQT間隔（QTcF）が450msec超であり、完全左脚ブロック（左脚ブロックフォームでQRS間隔 120msecとして定義）または不完全左脚ブロックがあった対象；（５）スクリーニング受診前の1週間以内に顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）もしくは顆粒球/マクロファージコロニー刺激因子のサポートを受けていたか、または2週間以内にペグ化G-CSFのサポートを受けていた対象；（６）初回注入前の2週間以内に少なくとも100mgのコルチコステロイドの累積投与量（プレドニゾンまたは同等量のコルチコステロイド剤）を投与されていた対象；（７）薬物注入前の6週間以内に大手術を受けたか、14日以内に切開生検（open biopsy）を受けたか、または治療期間中に大手術の予定があった対象；（８）脳内動静脈奇形、脳動脈瘤、脳転移または脳卒中の病歴のある対象；（９）初回注入前の4週間または5半減期のいずれか長い方の期間内に、小分子、免疫療法、化学療法モノクローナル抗体または他の実験薬を含む抗がん療法を受けた対象；（１０）初回注入前の12週間以内にベパシズマブによる前治療を受けた対象；（１１）初回投与前28日以内に放射線療法を受けた対象；（１２）スクリーニング手順の開始時に放射線療法の症候的副作用から回復しなかった対象；（１３）ステージ1B以下の子宮頸癌、非浸潤性の基底細胞癌もしくは扁平上皮癌、非浸潤性の表在性膀胱癌、現在のPSAレベルが0.1ng/mL未満の前立腺癌、または5年超の期間の完全奏効（CR）を有する治療可能ながんを除いて、適格診断以外の過去または現在の悪性腫瘍が知られている対象；（１４）ヒト免疫不全ウイルスの血清反応陽性が知られている対象；（１５）B型肝炎の血清反応が陽性（ワクチン接種またはIg療法による受動免疫による場合を除く）の対象；（１６）スクリーニング時の検査でC型肝炎の血清反応が陽性の対象；（１７）クローン病および潰瘍性大腸炎を含む炎症性腸疾患のある対象；（１８）中等度および重度の喘息ならびに慢性閉塞性肺疾患（COPD）を含む炎症性肺疾患があり、長期の医学的治療を必要とする対象；または（１９）進行中の急性または慢性の炎症性皮膚疾患のある対象。

10

20

30

40

50

【0173】

結果

チソツマブベドチンで治療された36名の卵巢癌患者の間で、客観的奏効率（ORR）は17%（6例）であり、奏効が確認されたのは3例（8%）であった。

【0174】

実施例2：再発した、進行した、および/または転移性のがんを有する対象におけるドーズ・デンスチソツマブベドチン治療の第I/II相臨床試験

方法

単群多施設共同第I/II相臨床試験では、再発性、進行性、および/または転移性のがんを有する患者において1.2mg/kg 3Q4Wのチソツマブベドチンの有効性、安全性、および忍容性を検討した。合計24名の患者が登録され、そのうちの12名の患者（n=12）に卵巢癌があり、チソツマブベドチンを少なくとも1回投与した。各適格患者は、それぞれ28日間のサイクルの1日目、8日目、および15日目に1.2mg/kgの用量でチソツマブベドチンの静脈内（IV）注入を受けた（すなわち、各治療サイクルは4週間（3Q4W）であった；本明細書では「ドーズ・デンススケジュール」とも呼ばれる）。1名の患者は、彼女の応答を記録した後、サイクル6で開始する2.0mg/kgのチソツマブベドチンQ3Wに切り替えた。

【0175】

チソツマブベドチン40mgを含む凍結乾燥バイアルを2~8℃の冷蔵庫に保管した。チソツマブベドチンを水4mL中に再調製すると、10mg/mLのチソツマブベドチン、30mMヒスチジン、88mMスクロース、および165mM D-マンニトールを含む再調製溶液が得られた。抗体-薬物コンジュゲートの再調製溶液のpHは6.0であった。再調製チソツマブベドチンを、患者が1.2mg/kgのチソツマブベドチンを受け取るように計算された用量に従って、0.9%NaCl 100mL輸液バッグの中に希釈した。チソツマブベドチンバイアルを再調製してから24時間以内に静脈内注入を完了した。静脈内注入には0.2μmのインラインフィルターを使用した。準備が整った輸液バッグから全100mL量を投与した。デッドボリュームは生じなかった。

。

【0176】

この試験の主な目的は、チソツマブベドチンの安全性と忍容性を評価することであった。初回治療から試験終了まで、試験全体を通して有害事象を測定した。有害事象（AE）の重症度は、CTCAEバージョン4.03に従ってグレード分けされた。この試験の副次的目的は、チソツマブベドチンの薬物動態プロファイルの評価と、卵巣癌を治療する際のチソツマブベドチンのドーズ・デンスレジメンの有効性の予備的評価を含んでいた。副次的な評価基準は以下を含んでいた：1）チソツマブベドチンの曲線下面積（AUC）；2）チソツマブベドチンの最大血漿濃度；3）チソツマブベドチンの半減期；4）遊離トキシンレベル（すなわちMMAE）；5）RECISTバージョン1.1基準に従った対象の臨床応答；および6）CA125レベルに基づく応答評価。

10

【0177】

以下の対象はこの試験に適格であった：（1）再発した、進行した、および/または転移性のがんを有し、利用可能な標準治療に失敗したか、または標準療法の候補ではなかった対象；（2）測定可能な疾患のある対象；（3）18歳以上の対象；（4）許容される腎機能、肝機能、血液学的状態（血液学的サポートなし）、および許容される凝固状態を示す対象；（5）ECOGのパフォーマンスステータスが0または1の対象；（6）平均余命が3ヶ月以上の対象；（7）対象が女性で、18～55歳である場合、血清妊娠検査結果が陰性対象；（8）妊娠していないか、または授乳中の女性ではない対象；（9）チソツマブベドチンの注入の間および最終注入後6ヶ月間、適切な避妊を使用することに同意した、生殖能力のある男女の対象；および（10）署名入りのインフォームドコンセントを提供した対象。

20

【0178】

以下の対象はこの試験から除外された：（1）過去または現在の凝固障害が知られている対象；（2）大量出血が継続していた対象；（3）臨床的に重大な心疾患のある対象；（4）Fridericiaの式で補正されたベースラインQT間隔（QTcF）が450msec超であり、完全左脚ブロック（左脚ブロックフォームでQRS間隔 120msecとして定義）または不完全左脚ブロックがあった対象；（5）治療的抗凝固療法または長期抗血小板療法を受けていた対象；（6）スクリーニング受診前の1週間以内に顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）もしくは顆粒球/マクロファージコロニー刺激因子のサポートを受けていたか、または2週間以内にペグ化G-CSFのサポートを受けていた対象；（7）初回注入前2週間以内に少なくとも100mgのコルチコステロイドの累積投与量（プレドニゾンまたは同等量のコルチコステロイド剤）を投与されていた対象；（8）マルチビタミン、ビタミンDおよびカルシウムを除いて、栄養補助食品を試験期間中に摂取していた対象；（9）薬物注入前6週間以内に大手術を受けたか、14日以内に切開生検を受けたか、または治療期間中に大手術の予定があった対象；（10）脳内動静脈奇形、脳動脈瘤、脳転移または脳卒中の病歴のある対象；（11）初回注入前の4週間または5半減期のいずれか長い方の期間内に、小分子、免疫療法、化学療法モノクローナル抗体または他の実験薬を含む抗がん療法を受けた対象；（12）初回注入前12週間以内にベパシズマブによる前治療を受けた対象；（13）コンジュゲート化または非コンジュゲート化アウリスタチン誘導体による前治療を受けた対象；（14）初回投与前28日以内に放射線療法を受けた対象；（15）スクリーニング手順の開始時に放射線療法の症候的副作用から回復しなかった対象；（16）ステージ1B以下の子宮頸癌、非浸潤性の基底細胞癌もしくは扁平上皮癌、非浸潤性の表在性膀胱癌、現在のPSAレベルが0.1ng/mL未満の前立腺癌、BRCA1もしくはBRCA2陽性卵巣癌での乳癌、または5年超の期間の完全奏効（CR）を有する治療可能ながんを除いて、適格診断以外の過去または現在の悪性腫瘍が知られている対象；（17）スポンサーの承認がある場合を除いて、空洞化している肺病変および大血管に隣接または浸潤している腫瘍のX線写真による証拠がある対象；（18）進行中の、重大な、制御不能な医学的状态のある対象；（19）末梢神経障害のある対象；（20）初回投与前4週間より後に開始する抗菌療法による静脈内治療を必要とする活動性のウイルス、細菌、または真菌感染症がある対象；（21）初回投与前2週間より後に開始する抗菌療法による経口治療を受けた対象；（22）ヒト免疫不全ウイルスの血清反応陽性が知られ

30

40

50

ている対象；(22) B型肝炎の血清反応が陽性（ワクチン接種またはIg療法による受動免疫による場合を除く）の対象；(23) スクリーニング時の検査でC型肝炎の血清反応が陽性の対象；(24) クロウン病および潰瘍性大腸炎を含む炎症性腸疾患のある対象；(25) 中等度および重度の喘息ならびに慢性閉塞性肺疾患(COPD)を含む炎症性肺疾患があり、長期の医学的治療を必要とする対象；または(26) 進行中の急性または慢性的炎症性皮膚疾患のある対象。

【0179】

結果

ドーズ・デンススケジュールでチソツマブベドチンを投与された12名の卵巢癌患者の間で、客観的奏効率（ORR）は33%（4例）であった。これらの4例のうち2例で奏効が確認された。患者が2.0mg/kg Q3Wのチソツマブベドチン治療を受けた実施例1に記載の臨床試験の結果と比較すると、この臨床試験の限られたデータは、卵巢癌患者におけるチソツマブベドチンの有効性がQ3Wスケジュールと比較してドーズ・デンススケジュールにより改善され得ることを示唆している。

【0180】

実施例3：プラチナ抵抗性卵巢癌を有する対象におけるチソツマブベドチンの第II相試験

この試験では、プラチナベースの治療の終了後6ヶ月以内に再発した上皮性卵巢癌、原発性腹膜癌、または卵管癌の患者においてチソツマブベドチン2.0mg/kg Q3Wおよび0.9mg/kg 3Q4W（「ドーズ・デンスレジメン」）の有効性、安全性、および忍容性を評価する。

【0181】

初期治療にもかかわらず、卵巢癌の女性の大多数は再発し、その後の治療が必要となる。プラチナ製剤フリー期間（platinum-free interval）は、再発性卵巢癌の治療が成功する上での強力な予測因子である（Pujade-Lauraine E. and Alexandre J., Ann. Oncol. 22 Suppl. 8: viii 61-4 (2011)）。プラチナ含有療法後6ヶ月以内に再発した患者は、プラチナ抵抗性疾患を有するとして分類される。初回再発時に、患者の約25%はプラチナ抵抗性卵巢癌（PROC）を有しており、再発疾患を有する患者の大多数は最終的にPROCを発症する（Slaughter K. et al., Gynecol. Oncol. 142(2): 225-30 (2016)）。ほとんどのPROC患者にとって、ファーストライン治療では併用療法ではなく単剤化学療法が有利である。PROCのために承認された単剤は、全RECIST奏効率が約12%、無増悪生存期間（PFS）が約3.4ヶ月である（Pujade-Lauraine E. et al., J. Clin. Oncol. 32(13): 1302-8 (2014)）。PROCのファーストライン治療後に再発し、その後の治療を受けるのに十分な健康状態にある患者の場合には、標準治療が存在しない。PFSおよび全生存期間（OS）により測定される臨床的ベネフィットは、治療のライン数が増加するにつれて、ファーストライン治療が予後不良であってさえもそれ以下に大幅に減少する（Hanker LC et al., Ann. Oncol. 23(10): 2605-12 (2012)）。

【0182】

方法

この無作為化非盲検多施設共同試験は、さまざまなタイプのプラチナ抵抗性卵巢癌の治療のために3週間ごとに投与された（Q3W）または4週間のサイクルの1日目、8日目、および15日目に投与された（3Q4W [ドーズ・デンスレジメン]）チソツマブベドチン（TV）の安全性、抗腫瘍活性および薬物動態を評価するようにデザインされる。この試験は、初期の安全性導入期間（safety run-in period）と、後続の第2相期間を有する。

【0183】

適格患者は18歳以上で、PROCを有し、単剤化学療法の対象となる必要があり、かつ該当する場合は、卵巢癌のペバシズマブ含有治療レジメンを以前に受けている必要がある。安全性導入期の患者は、卵巢癌の以前の全身治療レジメンを最大5回まで受けていてよい。第2相の患者は、PROCの状況で以前の細胞毒性化学療法レジメンを最大でも1回受けている必要がある。この試験には約142名の患者が登録され得る。これは、安全性導入期に6~12名の患者、ならびに2つの第2相コホートのそれぞれに約30名の患者を含む；ただし、2つの第2相コホートのうちの1つで最大約70名の患者を追加する可能性がある。

【 0 1 8 4 】

試験に登録される患者の適格基準および除外基準を表1に示す。

【 0 1 8 5 】

(表1) 適格基準と除外基準のリスト

適格基準	(癌肉腫、粘液性、および低悪性度の漿液性の組織像を除く) 上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌、または卵管癌 (以後「卵巣癌」と呼ぶ) の組織学的記録。	
	<p>適格である場合、患者は卵巣癌に対するベバシズマブ含有レジメンによる治療を以前に受けている必要がある。以前のベバシズマブは、どの治療ラインで投与されていてもよい。</p>	10
	<p>安全性導入期の患者のみ：プラチナ抵抗性卵巣癌 (PROC) ；当該癌は、以前のプラチナ含有化学療法後6ヶ月以内に進行または再発したと定義され、当該癌には単剤化学療法が適切である。進行または再発は、RECIST v1.1基準を用いて、X線写真で実証されなければならない。患者は、卵巣癌に対して5回までの全身治療レジメンを以前に受けていてもよい。</p> <p>第2相の患者のみ：PROC。患者は、PROCの状況で以前の細胞毒性化学療法レジメンを最大でも1回受けている必要がある。PARP阻害剤投与に適格である患者は、そのような治療を受けていてもよい；この試験の目的では、PARP阻害剤は細胞毒性化学療法レジメンとみなされない。</p>	20
	<p>治験責任医師により評価される、RECIST v1.1に基づく測定可能な疾患。</p> <p>a. 非照射部位から最長径10mm以上の非結節性病変が最低1つ。以前に照射された部位内にのみ標的病変が存在する場合は、「照射野内」 (in field) 病変の進行が証明されており、かつスポンサーのメディカルモニターの承認が得られた場合にのみ、患者を登録することができる。</p> <p>b. 非照射部位から最短径15mm以上のリンパ節病変。</p>	30
	18歳以上。	
	米国東海岸癌臨床試験グループ (ECOG) のパフォーマンスステータススコアが0または1。	
	以下のベースライン検査データ：	
	<ul style="list-style-type: none"> 絶対好中球数 (ANC) $\geq 1500/\mu\text{L}$ (該当する場合、増殖因子の支持的投与後は少なくとも2週間経過してから評価) 血小板数 $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ (血液製剤注入後は少なくとも2週間経過してから評価) ； ヘモグロビン $\geq 5.6\text{mmol/L}$ (9.0g/dL) (血液製剤注入後は少なくとも2週間経過してから評価) ； 血清ビリルビン $\leq 1.5 \times$ 正常値上限 (ULN) 。Gilbert症候群と診断された患者は直接ビリルビン $\leq 2 \times$ ULN。 	40

	<ul style="list-style-type: none"> ● 推定糸球体ろ過率 (eGFR) $\geq 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (該当する場合、MDRD (Modification of Diet in Renal Disease:腎疾患における食事療法の改変) 計算式を使用する) ● アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ (肝腫瘍/転移が存在する場合は、$< 5 \times \text{ULN}$が許容される)。 <p>許容できる凝固状態：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 抗凝固療法なしで $\text{INR} \leq 1.2$； ● $\text{aPTT} \leq 1.25 \text{ULN}$ <p>平均余命が少なくとも3ヶ月。</p> <p>以下の条件下での、妊娠する可能性のある患者：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● チソツマブベドチンの初回投与前7日以内に、血清または尿の妊娠検査 (β ヒト絨毛性ゴナドトロピン [β-hCG] の最小検出感度 25 mIU/mL または同等ユニット) の結果が陰性でなければならない。偽陽性の結果が出ても妊娠していないことを文書で証明された患者は、参加適格性がある。 ● 試験中および治験薬の最終投与後少なくとも6ヶ月間は妊娠しようとしないうことに同意する必要がある。 ● インフォームドコンセントの時点から開始し、治験薬の最終投与後6ヶ月まで継続して、授乳または卵子提供を行わないことに同意する必要がある。 ● 妊娠につながり得る性的活動のある場合は、インフォームドコンセントの時点から開始し、試験期間中および治験薬の最終投与後少なくとも6ヶ月間継続して、2つの非常に効果的な避妊方法を一貫して使用する必要がある。 <p>新たに得られた腫瘍病変のコア検体または切除検体からバイオマーカー解析用の新鮮組織を提供することができる。利用可能であれば、アーカイブ腫瘍組織も追加のバイオマーカー解析のために要求される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 注：新鮮なサンプルが得られない患者（例えば、アクセス不能な腫瘍または患者の安全性に懸念がある場合）は、スポンサーのメディカルモニターの同意を得て、ベースライン時の新鮮組織の代わりにアーカイブ標本を提出してもよい。 <p>患者の法定代理人は、書面によるインフォームドコンセントを提供しなければならない。</p>	10
除外基準	<p>1. 原発性プラチナ不応性疾患（プラチナベースのファーストライン療法の終了から2ヶ月以内の病勢進行として定義される）。</p> <p>過去6ヶ月以内に胃腸閉塞の臨床症状または兆候がある患者、または現在、経静脈栄養を必要としている患者。</p> <p>血液系：出血のリスク増加につながる既知の過去または現在の凝固障害；血管炎からのびまん性肺泡出血；既知の出血素因；進行中の大量出血；生命にかかわる出血のリスクが高い外傷、または重度の頭部外傷歴もしくは頭蓋内手術歴（試験参加8週間以内）。</p>	40

	<p>心血管系：臨床的に重大な心疾患、例えば、コントロールされていない高血圧（収縮期血圧>150mmHgまたは拡張期血圧>90mmHg）、不安定狭心症、スクリーニング前6ヶ月以内の急性心筋梗塞、投薬治療を必要とする重篤な心不整脈（心拍数がコントロールされている無症候性の心房細動を含まない）；うっ血性心不全の病歴（ニューヨーク心臓協会によって分類されたクラスII以上、エラー！参照元が見つからない）、または心室駆出率が<45%に低下した病歴。</p> <p>眼科系：ベースライン時の活動性の眼表面疾患。眼の評価はスクリーニング時に眼科医によって確認されるべきである。 （治験責任医師によって評価される）瘢痕性結膜炎またはスティーブ・ジョンソン症候群の既往歴のある患者は不適格である。</p> <p>治験薬の初回投与前3年以内の別の悪性腫瘍の病歴、または以前に診断された悪性腫瘍からの残存疾患の証拠。例外は、転移または死亡のリスクがごくわずかである悪性腫瘍（例えば、5年全生存率≥90%）、例えば、適切に治療された子宮頸部上皮内癌、非黒色腫皮膚癌、非浸潤性乳管癌、またはステージIの子宮癌である。</p> <p>炎症性腸疾患、例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎。</p> <p>進行中の急性または慢性の炎症性皮膚疾患。</p> <p>コントロールされていない腫瘍関連疼痛。</p> <p>炎症性肺疾患、例えば、長期の医学的治療を必要とする、中等度および重度の喘息、慢性閉塞性肺疾患。</p> <p>原発性悪性腫瘍とは無関係のグレード3以上の肺疾患。</p> <p>重大な末梢血管疾患のある患者。</p> <p>コントロールされていない胸水または心嚢液貯留。</p> <p>投薬または治療レジメン：</p> <ul style="list-style-type: none"> 治療的抗凝固療法は許容されない。最初の16名の患者がチソツマブベドチン治療を2サイクル受けた後、SMCおよびスポンサーの医薬品安全性部門が安全性データを審査した上で、特定の条件の下で抗凝固療法が認められる場合がある。 冠動脈疾患、脳血管障害、同様の症状などの血管疾患に必要とされる抗血小板療法（ASA [アスピリン]、クロピドグレル、および同様の薬剤）の慢性使用は、この試験では許容されない。 チソツマブベドチンの初回投与から2週間以内は、累積投与量≥150mgのコルチコステロイド（プレドニゾンまたは同等量のコルチコステロイド剤）が禁止される。 	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
--	---	---

	<p>手術/処置：治験薬の初回投与前4週間以内の大手術（少なくとも48時間の入院を必要とする手術として定義される）または7日以内の切除生検。治療期間中に大手術を予定している患者はこの試験から除外する必要がある。</p> <p>試験治療の初回投与前30日以内の生ワクチンの接種。生ワクチンの例としては、はしか、おたふくかぜ、風疹、水痘・带状疱疹（水疱瘡）、黄熱病、狂犬病、カルメット・グラネ桿菌、および腸チフスワクチンが挙げられるが、これらに限定されない。注射用の季節性インフルエンザワクチンは一般的には死滅ウイルスワクチンであり、許容される；しかし、鼻腔内インフルエンザワクチン（例：FLUMIST（登録商標））は弱毒生ワクチンであり、許容されない。</p> <p>あらゆる原因によるグレード1よりも重度の末梢神経障害。</p> <p>以前の治療：</p> <ul style="list-style-type: none"> • MMAE由来の薬物による以前の治療。 • 治験薬の初回投与前21日以内の放射線療法。患者は全ての放射線関連毒性から回復している必要がある。化学放射線療法の最後の実施から少なくとも42日が経過している必要がある。 • 治験薬の初回投与前21日以内の低分子、化学療法、免疫療法、生物学的製剤、実験薬、または他の抗腫瘍療法。治療中に基礎疾患が進行している場合、患者はスポンサーのメディカルモニターの承認を得てから21日以内に登録することができる。これらの患者は、あらゆる関連毒性から回復している必要がある。 <p>チソツマブベドチンの初回投与前2週間以内の、コントロールされていないグレード3以上（NCI CTCAE v5.0による）のウイルス、細菌、または真菌感染。通常の抗菌予防は許容される。</p> <p>ヒト免疫不全ウイルスの血清反応陽性が分かっている；B型またはC型肝炎感染の既往歴。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 注：ヒト免疫不全ウイルス、B型肝炎、C型肝炎の検査は、地域の保健所により命じられる場合を除き、必要でない。 <p>未治療の脳転移または活動性の脳転移の既往歴。脳転移の症状のある患者は、登録前にこの状態について審査される必要がある。</p> <p>授乳中であるか、妊娠しているか、またはインフォームドコンセントの時点から治験薬の最終投与後6ヶ月までの間に妊娠を計画している患者。</p> <p>チソツマブベドチンの製剤に含まれる賦形剤に対する過敏症が分かっている。</p> <p>治験責任医師の見解上、計画された治療および追跡調査を受けるまたはそれらに耐える患者の能力を低下させると考えられる、その他の重篤な基礎病態。</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
--	--	---

【 0 1 8 6 】

図2は、試験デザインの概略図を示す。安全性導入期間では、少なくとも6名の患者を対 50

象としてドーズ・デンスレジメンの安全性を評価する。ドーズ・デンススケジュールで0.9mg/kgを投与された全ての安全性導入期の患者の中でDLTを経験する患者が1人しかいない場合には、患者を第II相部で無作為化して、チソツマブベドチン2.0mg/kgを静脈内（IV）に3週間ごとに（Q3Wレジメン）、または0.9mg/kgを4週間のサイクルの1日目、8日目および15日目に（ドーズ・デンスレジメン）投与する。安全性導入パートの間に0.9mg/kgで2人以上の患者が用量制限DLTを経験する場合には、チソツマブベドチンの用量を0.65mg/kgに減量し、6人以上の患者をこの用量でドーズ・デンススケジュールに登録する。0.65mg/kgチソツマブベドチンのドーズ・デンスレジメンでさらに2人以上の患者がDLTを経験する場合には、この試験の第2相パートがQ3Wレジメンの単群試験となる。

【0187】

治療開始から60日以内に収集された安全性データに基づいて、上記のようにDLTが発生したり、その他の許容できない毒性が観察されたりしない限り、この試験は第II相部で無作為化に進むことになる。全てのグレード3以上の非眼科的有害事象（AE）は、チソツマブベドチンの忍容性と安全性を評価するために、安全性モニタリング委員会（SMC）で審査される。ドーズ・デンススケジュールの忍容性が確認された場合は、患者を1:1の比率で無作為化して、3週間ごとに2.0mg/kg TV（Q3W）を投与するか、または安全性導入期の間に決定されたドーズ・デンスレジメン（4週間のサイクルの1日目、8日目および15日目に0.9mg/kgまたは0.65mg/kg）で投与する。無作為化は、ファーストラインPROC対セカンドラインPROCおよび組織像（漿液性対非漿液性）によって層別化される。チソツマブベドチンの投与は、全てのコホートにおいて100kg患者体重の等価量で上限が定められる。安全性導入パートの後にドーズ・デンススケジュールの忍容性が確認されない場合は、第2相パートがQ3W投与レジメンの単群試験からなるものとする。

【0188】

チソツマブベドチン40mgを含む凍結乾燥バイアルを2～8℃の冷蔵庫に保管する。チソツマブベドチンを水4mL中に再調製すると、10mg/mLのチソツマブベドチン、30mMヒスチジン、88mMスクロース、および165mM D-マンニトールを含む再調製溶液が得られる。抗体-薬物コンジュゲートの再調製溶液のpHは6.0である。再調製チソツマブベドチンを、患者について計算された用量に従って、0.9%NaCl 100mL輸液バッグの中に希釈する。チソツマブベドチンバイアルを再調製してから24時間以内に静脈内注入を完了する。静脈内注入には0.2μmのインラインフィルターを使用する。準備が整った輸液バッグから全100mL量を投与する。デッドボリュームは生じない。輸注関連反応（infusion-related reaction: IRR）の不在下で約30分かけて注入する。

【0189】

プロトコルで指定された投与スケジュールに耐えられない患者に対しては、表2の用量変更スキームに従って患者がチソツマブベドチン治療を継続できるように、減量が許可される。

【0190】

（表2）用量変更スキーム

ドーズ・デンスレジメン		Q3Wレジメン	
以前の用量	減量した用量	以前の用量	減量した用量
D1、D8及びD15に0.9mg/kg（最大総用量90mg）	D1、D8及びD15に0.65mg/kg（最大総用量65mg）	2.0mg/kg（最大総用量200mg）	1.3mg/kg（最大総用量130mg）
D1、D8及びD15に0.65mg/kg（最大総用量65mg）	D1及びD8に0.65 [#] mg/kg（最大総用量65mg）	1.3mg/kg（最大総用量130mg）	0.9 [*] mg/kg（最大総用量90mg）

[#] 患者がD1およびD8にチソツマブベドチン0.65mg/kgですでに治療されている場合には、チソツマブベドチンをそれ以上減量してはならない。

^{*} 患者がチソツマブベドチン0.9mg/kgですでに治療されている場合には、チソツマブベドチンをそれ以上減量しない。

【 0 1 9 1 】

目的および評価項目を表3に記載する。確定された客観的奏効率（ORR）は、治験責任医師が評価するRECIST v1.1に従って、確定CRまたは確定PRを達成する患者の割合として定義される。ベースライン後の応答評価（初期の応答および確認スキャン）を少なくとも2回有しない患者は、不応答者（non-responder）としてカウントされる。

【 0 1 9 2 】

確定および未確定ORRは、治験責任医師が評価するRECIST v1.1に従って、CRまたはPRを達成する患者の割合として定義される。これらには、奏効（応答）が確定された患者と、奏効が確定されなかったか、確定についてまだ評価されていなかった患者が含まれる。DORは、客観的奏効（その後に確定されるCRまたはPR）の最初の記録から、PDまたは何らかの原因による死亡のいずれか早い方の最初の記録までの期間として定義される。ベースライン後の応答評価を少なくとも1回有しない患者は、不応答者としてカウントされる。

【 0 1 9 3 】

CA-125奏効率は、CA-125値がベースラインから少なくとも50%減少した患者の割合として定義される。奏効は、以前のサンプルから28日以上後に収集された後続のサンプルで確認する必要がある。確認サンプルの絶対値は、以前のサンプルの110%でなければならない。治験薬の初回投与前2週間以内にベースラインCA-125値が $2 \times \text{ULN}$ に上昇した患者のみがこの解析に含まれる。RECIST/CA-125複合評価による全奏効は、婦人科癌インターグループ（Gynecological Cancer Intergroup：GCIG）のRECIST基準とCA-125基準に従って複合的に、最高奏効がCRまたはPRである患者の割合として定義される（Rustin GJ. et al., Int. J. Gynecol. Cancer 21(2): 419-23 (2011)）。

【 0 1 9 4 】

DCRは、治験責任医師が評価するRECIST v1.1に従って、CRもしくはPRを達成する患者の割合、または12週間（-1週ウィンドウ）の最小間隔で試験治療開始後少なくとも1回SD基準を満たす患者の割合として定義される。ベースライン後の応答評価を少なくとも1回有しない患者は、不応答者としてカウントされる。

【 0 1 9 5 】

DORは、客観的奏効（その後に確定されるCRまたはPR）の最初の記録から、PDまたは何らかの原因による死亡のいずれか早い方の最初の記録までの期間として定義される。DORは、治験責任医師が評価するRECIST v1.1に従って、確定CRまたは確定PRを達成する患者に対してのみ算出される。

【 0 1 9 6 】

TTRは、試験治療の開始から客観的奏効（その後に確定されるCRまたはPR）の最初の記録までの期間として定義される。TTRは、確定CRまたはPRを達成する患者に対してのみ算出され、記述統計学を用いてまとめられる。

【 0 1 9 7 】

PFSは、試験治療の開始から、PDまたは何らかの原因による死亡のいずれか早い方の最初の記録までの期間として定義される。死亡したことが分かっている患者で、治験薬の初回投与後に腫瘍応答の評価を受けていない患者は、1日目で打ち切られる。

【 0 1 9 8 】

OSは、試験治療の開始から、何らかの原因による死亡の日までの期間として定義される。死亡していない場合、生存期間は、患者が生存していることがわかった最後の日（すなわち、最後の接触日）で打ち切られる。

【 0 1 9 9 】

Clopper-Pearson法を用いた両側95%正確信頼区間（CI）は、該当する場合の奏効率（例えば、ORR）について算出される。事象発生までの期間（time-to-event）の評価項目については、生存期間の中央値がKaplan-Meier法を用いて推定される；関連する95%CIは、補対数-対数（complementary log-log）変換に基づいて算出される。

【 0 2 0 0 】

（表3）目的および評価項目

10

20

30

40

50

主要目的	対応する主要評価項目	
・（安全性導入期）チソツマブベドチンの ドーズ・デンスレジメンの安全性と 忍容性を評価する	・ DLTまたは他の許容できない毒性の発生率	
・（第2相）チソツマブベドチンの 抗腫瘍活性を評価する	・ 治験責任医師により判定される、RECIST v1.1で測定された確定ORR	
副次目的（第2相）	対応する副次評価項目	
・ チソツマブベドチンの安全性と 忍容性を評価する	・ AEの種類、発生率、重症度、深刻度、 および関連性	10
・ チソツマブベドチンの予備的な抗腫瘍 活性を評価する	・ 治験責任医師により判定される、RECIST v1.1で測定された確定および未確定ORR （全奏効）	
・ チソツマブベドチンの抗腫瘍活性を 評価する	・ CA-125奏効率 ・ RECIST/CA-125複合評価による全奏効率	
・ チソツマブベドチンに応答する患者に おける応答の持続性を評価する	・ 治験責任医師により判定される、RECIST v1.1で測定された奏効持続期間（DOR）	20
・ 疾患の安定性とコントロールを評価する	・ 治験責任医師により判定される、RECIST v1.1で 測定された病勢コントロール率（DCR）	
・ 奏効のタイミングを評価する	・ 治験責任医師により判定される、RECIST v1.1で 測定された奏効までの期間（TTR）。	
・ チソツマブベドチンで治療された患者の 無増悪生存期間（PFS）を評価する	・ 治験責任医師により判定される、RECIST v1.1で測定されたPFS	
・ チソツマブベドチンで治療された患者の 生存を評価する	・ 全生存期間（OS）	
・ チソツマブベドチンの薬物動態を評価する	・ チソツマブベドチンとMMAEの選択された PKパラメータ	30
・ チソツマブベドチンの免疫原性を評価する	・ チソツマブベドチンに対する抗治療薬抗体 （ATA）の出現率	
追加の目的（第2相）	対応する追加の評価項目	
・ 組織因子発現と応答性の関係を評価する	・ チソツマブベドチン治療後のTF発現と 応答性の関係	
・ 生物学的活性および抵抗性のバイオ マーカーならびに応答性の予測バイオ マーカーを評価する	・ 血液中および腫瘍組織中のバイオ マーカーと、チソツマブベドチン治療後の 有効性、安全性または他のバイオマーカー 評価項目との関係	40
・ 患者が報告したアウトカム	・ 眼科症状、出血、および消化器症状に 焦点を当ててカスタマイズされたPROMIS およびNCI PRO-CTCAE質問票、ならびに スポンサーによって追加されたその他の 質問	

【0201】

患者は、病勢進行、許容できない毒性、治験責任医師の判断、同意書の撤回、後続の抗がん治療の開始、スポンサーによる試験終了、妊娠、または死亡のいずれか早い方に至るまで、チソツマブベドチン治療を継続する。応答は、最初の6ヶ月間は6週間ごと、次の6

ヶ月間は12週間ごと、その後は6ヶ月ごとに評価される。RECIST v1.1は、主要および副次評価項目ならびに進行状況への応答をスコアリングするために治験責任医師によって使用される。客観的奏効は、奏効の最初の記録から4～6週間後に繰り返しスキャンを行うことで確定される。この試験は、最後の患者が登録されてから3年後、または長期追跡調査に残っている患者がいなくなる場合のいずれか早い方で終了する。さらに、スポンサーはいつでもこの試験を終わらせることができる。

【0202】

バイオマーカー解析は、患者の選択のために利用すべきでない。腫瘍組織中のバイオマーカーの評価には、TFタンパク質の測定、mRNAの発現、疾患サブタイプ、腫瘍免疫微小環境、腫瘍突然変異負荷 (tumor mutational load) が含まれるが、これらに限定されない。血液中の評価には、CA-125などのがんマーカー、サイトカイン測定、免疫細胞サブセットの存在量および表現型、循環する核酸が含まれるが、これらに限定されない。解析方法としては、免疫組織化学 (IHC)、PCRおよびT細胞受容体 鎖シーケンシング、多重免疫組織蛍光、突然変異および遺伝子発現プロファイリング、次世代シーケンシング、フローサイトメトリー、ならびに酵素結合免疫吸着アッセイ (ELISA) およびマイクロベシクル評価などのプロテオミクス方法論が挙げられる。

10

【0203】

安全性評価には、AEの監視と記録、身体検査所見、眼科検査、バイタルサイン、心電図 (ECG)、併用薬、妊娠検査、および臨床検査が含まれる。安全性評価は、患者が治療を継続している間に実施する。試験治療の中止後は、後続のがん治療および生存について患者を12週間ごとに追跡調査する。

20

【0204】

この試験の主要解析は、治療を受けた全ての患者が少なくとも6ヶ月間追跡調査されているとき、または試験から外れた場合のいずれか早い方で行われる。この試験の安全性導入パートと第2相パートに登録された患者は、別々にまとめられる。安全性の測定は、安全性解析セットに基づく記述統計学によってまとめられる。安全性解析セットには、何らかの量の試験治療を受けた全ての患者が含まれる。

【0205】

探索的解析として、サブグループ解析が選択された評価項目について実施され得る。サブグループには、プラチナ製剤フリー期間、組織像、ファーストライン対セカンドライン PROC、TF発現、チェックポイント阻害剤 (CPI) による前治療、およびPARP阻害剤による前治療が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0206】

特に注目すべき有害事象には、眼の有害事象、輸注関連反応、出血の増加、出血、肝酵素の上昇、粘膜炎、好中球減少症、および末梢神経障害が含まれる。眼のAEを予防するために、以下の眼の前投薬ガイドラインに従う：(1) 注入前の局所眼科用血管収縮薬 (酒石酸プリモジジンまたはそれに類するもの) を各注入後合計72時間 (3日間) 投与する。各注入の開始直前に、各眼に3滴ずつ投与する必要がある。次の2日間は、各眼に1滴ずつ、1日3回投与するか、さもなければ、それらを製品処方情報に従って使用する。患者が有害反応のために眼科用血管収縮薬に耐えられない場合は、スポンサーのメディカルモニターとの話し合いの後に、治験責任医師の判断でこれらの点滴薬による治療の継続を中止することができる。(2) 各注入の前後にステロイド点眼薬 (デキサメタゾン0.1%点眼薬またはそれに相当するもの) を合計3日間適用する。最初の点眼は、注入開始の24時間前に行うべきである。その後治療を48時間継続する。ステロイド点眼薬は、各眼に1滴ずつ、1日3回投与するか、製品処方情報に従って使用する。(3) 注入中に目の冷却パッド、例えば、Cardinal Health社のコールドバック、冷蔵庫で冷やして使うTHERA PEARLアイマスク、またはそれに類するものを使用する。目冷却パッドに付属する説明書に従って、注入開始の5分前に適用すべきである。冷却パッドは、全30分の注入の間と、その後30分間は患者の目に留めておく必要がある。(4) この試験の全治療期の間 (すなわち、治験薬の初回投与から治験薬の最終投与後30日まで) 潤滑点眼薬を使用する。化学療法を受けている

40

50

患者の標準治療に沿って潤滑点眼薬を頻繁に使用することが推奨される。潤滑点眼薬は製品処方情報に従って投与すべきである。(5) 治験薬の初回投与から最終投与後30日まで、チソツマブベドチンによる治療中はコンタクトレンズを装着しないことが推奨される。

【0207】

チソツマブベドチンは、重度の過敏症またはアナフィラキシーなどの、輸注関連反応を引き起こす可能性がある。兆候と症状は通常、薬物注入中または注入直後に発生する。何らかの臨床的に重大なIRRがチソツマブベドチンの初回注入中もしくは注入後にまたは後続の治療サイクルで観察された場合には、後続の全ての注入においてチソツマブベドチンの投与終了後2時間にわたって、患者を観察する必要がある。注入中は常に、施設の基準に従ったアナフィラキシー反応の即時緊急治療が保証されねばならない。起こりうるアナフィラキシー反応を治療するために、例えば、デキサメタゾン10mgとエピネフリンの1:1000希釈液または同等品を、補助換気装置と共に、いつでも利用できるようにしておかなければならない。

【0208】

実施例4：卵巣癌の異種移植モデルにおけるチソツマブベドチンの抗腫瘍活性

チソツマブベドチンのインビボ抗腫瘍効果は、ヒト卵巣癌細胞株(SKOV-3モデル)またはヒト卵巣癌腫瘍標本(患者由来異種移植モデルOVFX 1993)のいずれかに由来する、卵巣癌の異種移植マウスモデルにおいて試験された。

【0209】

SKOV-3異種移植モデルでは、雌の免疫不全SCIDマウスに、200 μ lのリン酸緩衝生理食塩水(PBS)に懸濁させた 5×10^6 個のSKOV-3腫瘍細胞(ヒト卵巣癌細胞株、ATCCカタログ番号HTB-77)を皮下注射した。腫瘍の接種日を0日目と指定した。腫瘍体積を、デジタルキャリパー(PLEXX)を用いて1週間に少なくとも2回測定した。腫瘍体積(mm^3)は次のように計算した：腫瘍体積 = $0.52 \times (\text{長さ}) \times (\text{幅})^2$ 。36日目に、腫瘍が200~400 mm^3 のサイズに達した時点で、腫瘍サイズ分布が等しい7匹のマウスのグループにマウスを無作為に分け、PBS(最終容量100 μ l)で希釈したチソツマブベドチン(1または4mg/kg)、MMAEとコンジュゲート化したアイソタイプ対照抗体(HIV gp120特異的ヒトIgG1抗体IgG1-b12)(IgG1-b12-MMAE、4mg/kg)、または非コンジュゲート化アイソタイプ対照IgG1(IgG1-b12、4mg/kg)の腹腔内注射で治療した。44日目に治療を繰り返した。

【0210】

用量レベル4mg/kgのチソツマブベドチンは、IgG1-b12対照と比較してチソツマブベドチンで治療した動物の腫瘍サイズの減少によって示されるように、腫瘍の成長を有意に抑制した($p < 0.01$, Mann-Whitney)が、アイソタイプ対照ADC(IgG1-b12-MMAE)は抑制しなかった(図3)。

【0211】

患者由来異種移植(PDX)卵巣癌モデルOVFX 1993は、Oncotest GmbH(ドイツ)で実施された。腫瘍片をドナーマウスから取り出し、4~5mmの断片に切断し、イソフルラン麻酔下で無胸腺ヌード(NMRI nu/nu)マウスの脇腹に皮下移植した。50~250 mm^3 の腫瘍体積で、マウスを無作為化し、PBSで希釈した4mg/kgのチソツマブベドチン、アイソタイプ対照ADC IgG1-b12-MMAE、または非コンジュゲート化アイソタイプ対照抗体IgG1-b12で静脈内治療した。無作為化と初回治療の日を0日目と指定した。7日目に2回目の治療を行った。腫瘍の成長は、キャリパーを用いた二次元測定により3~4日ごとに評価した。腫瘍体積は、次式に従って計算した：[腫瘍体積(mm^3) = $0.5 \times (a \times b^2)$]、式中、「a」は最大腫瘍径を表し、「b」は垂直腫瘍径を表す。

【0212】

チソツマブベドチンは、IgG1-b12対照と比較して、OVFX 1993卵巣癌異種移植モデルにおいて有意な抗腫瘍活性を誘導した($p < 0.01$, Dunnの多重比較)のに対し、アイソタイプ対照ADC(IgG1-b12-MMAE)は腫瘍の成長を抑制しなかった(図4)。

【0213】

実施例5：卵巣癌の異種移植モデルにおけるチソツマブベドチンの抗腫瘍活性

チソツマブベドチンのインビボ抗腫瘍効果は、ヒト卵巣癌腫瘍標本由来の卵巣癌の2つの異種移植マウスモデル（患者由来異種移植モデルCTG-0956およびCTG-1086）で試験された。

【0214】

ストック動物で腫瘍が $1.0 \sim 1.5 \text{ cm}^3$ のサイズに達するまで腫瘍を成長させ、その時点で腫瘍を取り出して、試験前の動物に再移植した。試験前の動物には、ストック動物から取り出した腫瘍片を左脇腹に片側移植した。移植後7～10日で始まる各実験につき、試験前の腫瘍の体積を記録した。腫瘍が $150 \sim 300 \text{ mm}^3$ の平均腫瘍体積に達したとき、動物を腫瘍体積で治療グループまたは対照グループにマッチングさせた。投与を0日目に開始した。各動物モデルにつき、8匹のマウスを、PBSで希釈した 2 mg/kg のチソツマブベドチンまたは 2 mg/kg のアイソタイプ対照抗体で7日ごとに4回治療した。マウスの体重を1週間に2回測定し、7日間で $>20\%$ の正味体重減少を示すか、または0日目と比較して $>30\%$ の正味体重減少を示すマウスを安楽死させた。試験の終点は、対照グループの平均腫瘍体積が 1500 mm^3 に達したときであった。0日目に開始して、動物を毎日観察し、腫瘍の寸法をデジタルキャリパーで1週間に2回測定し、個々のおよび平均の推定腫瘍体積（平均腫瘍体積 \pm 標準誤差（SEM））を含むデータを各グループについて記録した。腫瘍体積は、式 $TV = \text{幅}^2 \times \text{長さ} \times 0.52$ を用いて計算した。

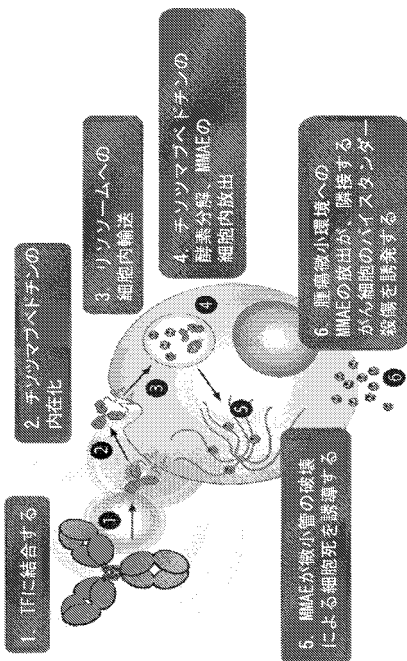
10

【0215】

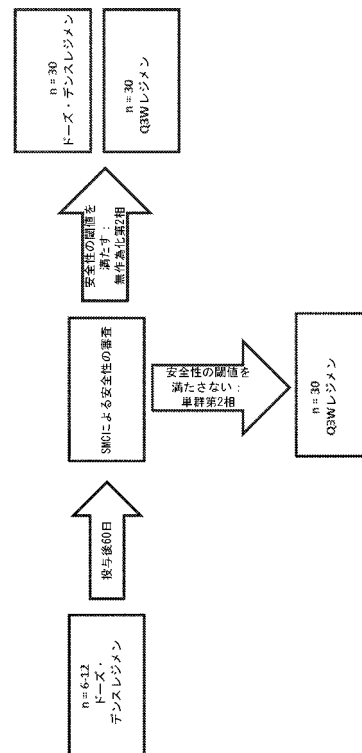
2 mg/kg の用量レベルで、チソツマブベドチンは、アイソタイプ対照抗体と比較してチソツマブベドチンで治療した動物の腫瘍サイズの減少によって示されるように、CTG-0956およびCTG-1086患者由来異種移植モデルの両方において、腫瘍の成長を有意に抑制した（図5Aおよび図6A）。 2 mg/kg のチソツマブベドチンによる治療は、アイソタイプ対照抗体で治療したマウスと比較して、CTG-0956およびCTG-1086患者由来異種移植モデルのいずれにおいても、マウスの体重に有意な影響を与えなかった（図5Bおよび図6B）。

20

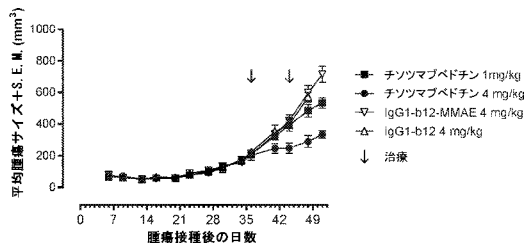
【図1】



【図2】

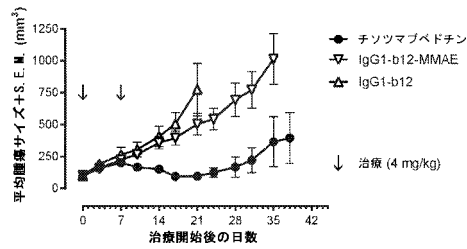


【図3】

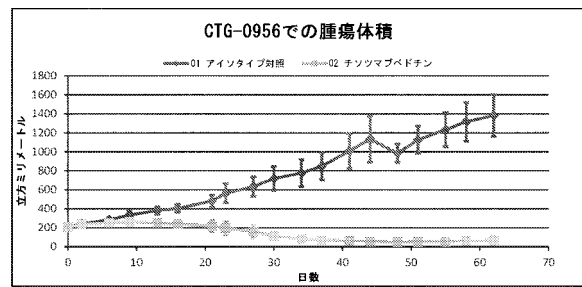


【図4】

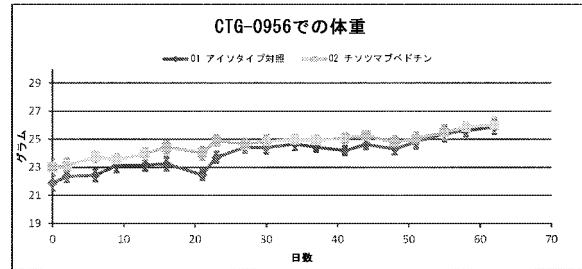
卵巣癌患者由来異種移植モデルにおけるチソツマブドチンの抗腫瘍活性



【図5】

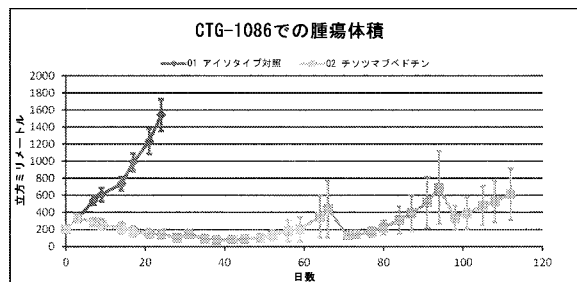


A

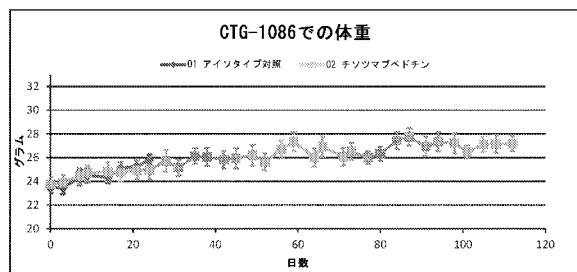


B

【図6】



A



B

【配列表】

2021534165000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 19/46467

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 47/48 (2019.01)
CPC - A61K 38/07; A61K 47/6803; A61K 47/6817

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)

See Search History Document

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

See Search History Document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History Document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 9,492,565 B2 (GENMAB A/S) 15 November 2016 (15.11.2016) entire document, esp col 19 ln 40-45, col 38 ln 1-40, col 39 ln 45-61, and col 49 ln 55-60	1-15
A	US 2011/0300156 A1 (Verploegen et al) 8 December 2011 (08.12.2011) entire document	1-15
A	US 2017/0080103 A1 (Synthon Biopharmaceutical B.V.) 23 March 2017 (23.03.2017) entire document	1-15
A	US 2016/0279258 A1 (Genmad A/S) 29 September 2016 (29.09.2016) entire document	1-15
A	WO 2017/042352 A1 (Genmad A/S) 16 March 2017 (16.03.2017) entire document	1-15
A/E	WO 2019/089973 A1 (Genmad A/S) 09 May 2019 (09.05.2019) entire document	1-15

☐ 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

25 September 2019

Date of mailing of the international search report

22 NOV 2019

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 19/46467

Box No. 1 Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

- a. ☒ forming part of the international application as filed:
☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
☐ on paper or in the form of an image file.
- b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 19/46467

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 16-73
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	T
C 0 7 K 16/18 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 0 7 K 16/18	
	C 1 2 N 15/13	Z N A

(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 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 ラングワラ レシュマ エイ .

アメリカ合衆国 1 9 1 1 8 ペンシルベニア州 フィラデルフィア リンカーン ドライブ 7 8 0 1

(72)発明者 ブレイ エステル シー . ダブリュ .

オランダ王国 3 5 8 4 シーティー ユトレヒト ウプサララン 1 5 ゲンマブ ビー . ブイ . 内

(72)発明者 フェルプルーヘン サンドラ

オランダ王国 3 5 8 4 シーティー ユトレヒト ウプサララン 1 5 ゲンマブ ビー . ブイ . 内

(72)発明者 デ ゴージ パート

オランダ王国 3 5 8 4 シーティー ユトレヒト ウプサララン 1 5 ゲンマブ ビー . ブイ . 内

(72)発明者 アビドイエ オイウェイル オー .

アメリカ合衆国 9 8 0 0 6 ワシントン州 ベルビュー サウスイースト シックスティフォー ス ストリート 1 1 0 1 2

(72)発明者 ニカシオ レオナルド ブイ .

アメリカ合衆国 9 8 0 5 2 ワシントン州 レドモンド ノースイースト ワンハンドレッドシックスティーンズ ウェイ 1 7 4 0 9

(72)発明者 アリー スティーブン シー .

アメリカ合衆国 9 8 0 2 1 ワシントン州 ボゼル サウス イースト サーティース ドライブ 2 1 8 2 3 シアトル ジェネティクス インコーポレイテッド内

F ターム(参考) 4C076 AA95 BB13 CC27 EE59

4C084	AA02	AA19	BA01	BA08	BA16	BA23	BA41	MA66	NA05	NA13
	ZB26									
4C085	AA14	AA21	AA26	BB31	CC23	EE01	GG02			
4H045	AA11	AA20	AA30	BA10	BA72	CA42	DA76	DA83	EA28	FA74