

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7681401号
(P7681401)

(45)発行日 令和7年5月22日(2025.5.22)

(24)登録日 令和7年5月14日(2025.5.14)

(51)国際特許分類	F I		
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	U Z N A	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00		
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/04		
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02		
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1	
請求項の数 29 (全83頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号	特願2020-555310(P2020-555310)	(73)特許権者	507316398 ジェンマブ エー/エス デンマーク王国 2 5 0 0 バルビュー カール ヤコブセンズ ヴェイ 3 0
(86)(22)出願日	平成31年4月10日(2019.4.10)	(74)代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(65)公表番号	特表2021-521143(P2021-521143 A)	(74)代理人	100160923 弁理士 山口 裕孝
(43)公表日	令和3年8月26日(2021.8.26)	(74)代理人	100119507 弁理士 刑部 俊
(86)国際出願番号	PCT/EP2019/059171	(74)代理人	100142929 弁理士 井上 隆一
(87)国際公開番号	WO2019/197506	(74)代理人	100148699 弁理士 佐藤 利光
(87)国際公開日	令和1年10月17日(2019.10.17)	(74)代理人	100128048
審査請求日	令和4年4月8日(2022.4.8)		
(31)優先権主張番号	62/655,417		
(32)優先日	平成30年4月10日(2018.4.10)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
最終頁に続く			

(54)【発明の名称】 がん処置のためのA X L 特異的抗体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

対象におけるがんの処置のための、ヒトAXLに結合する抗体を含む抗体-薬物コンジュゲート(ADC)を含む医薬であって、ここで

- 該がんが、プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤による処置に耐性である、または耐性であると予測されるもしくは耐性になると予測される;

- 該がんが、プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤による処置にตอบสนองすることができなかった、またはตอบสนองすることができないと予測される; および/あるいは

- 該対象が、プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤による処置の後に再発した、または再発すると予測され、

該ADCが、細胞毒性剤を含み、
該抗体が、以下からなる群より選択されるVH領域およびVL領域を含む少なくとも1つの結合領域を含む:

(a) それぞれSEQ ID No: 36、SEQ ID No: 37およびSEQ ID No: 38のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 39、GASおよびSEQ ID No: 40のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[107];

(b) それぞれSEQ ID No: 93、SEQ ID No: 94およびSEQ ID No: 95のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 96、GASおよびSEQ ID No: 9

7のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[613];

(c) それぞれSEQ ID No: 98、SEQ ID No: 99およびSEQ ID No: 100のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 101、DASおよびSEQ ID No: 102のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[613-08];

(d) それぞれSEQ ID No: 83、SEQ ID No: 84およびSEQ ID No: 85のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 86、GASおよびSEQ ID No: 87のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[608-01];

(e) それぞれSEQ ID No: 88、SEQ ID No: 89およびSEQ ID No: 90のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 91、GASおよびSEQ ID No: 92のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[610-01];ならびに

(f) それぞれSEQ ID No: 103、SEQ ID No: 104およびSEQ ID No: 105のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 106、GASおよびSEQ ID No: 107のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[620-06]、

該医薬。

【請求項2】

阻害剤が、PD-1に結合する抗体、PD-L1に結合する抗体、およびPD-L2に結合する抗体からなる群より選択される、請求項1記載の医薬。

【請求項3】

前記阻害剤が、モノクローナル抗体である、請求項2記載の医薬。

【請求項4】

がんが、黒色腫、癌腫、肉腫(未分化多形性肉腫、脂肪肉腫、平滑筋肉腫、滑膜肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫または軟骨肉腫など)、腺腫、神経膠腫、血液腫瘍、およびリンパ系組織の腫瘍からなる群より選択される腫瘍であるか、または

がんが固形腫瘍であり、固形腫瘍が、黒色腫、癌腫(頭頸部の扁平上皮がん(SCCHN)など)、肉腫(未分化多形性肉腫、脂肪肉腫、平滑筋肉腫、滑膜肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫もしくは軟骨肉腫など)、腺腫、および神経膠腫からなる群より選択されるか、または

がんが固形腫瘍であり、固形腫瘍が、癌腫、肉腫(未分化多形性肉腫、脂肪肉腫、平滑筋肉腫、滑膜肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫、消化管間質腫瘍(GIST)、横紋筋肉腫もしくは軟骨肉腫など)、腺腫、および神経膠腫からなる群より選択される、

請求項1～3のいずれか一項記載の医薬。

【請求項5】

がんが、子宮内膜/子宮頸がん、肺がん(小細胞肺がんまたは非小細胞肺がんなど)、甲状腺がん、結腸がん、腎臓がん、腎がん、卵巣がん、乳がん(エストロゲン受容体アルファ陰性がん、エストロゲン受容体アルファ陽性がんまたは三重陰性乳がん; すなわち検査でエストロゲン受容体陰性(ER-)、プロゲステロン受容体陰性(PR-)およびヒト表皮成長因子受容体2陰性(HER2-)と出た乳がんなど)、食道がん、皮膚がん、黒色腫(悪性黒色腫など)、膵臓がん(切除不能な進行性または転移性膵臓がんなど)、消化管間質腫瘍(GIST)、ならびに血液がん(白血病など; 例えば急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病または慢性骨髄性白血病)からなる群より選択される、請求項1～3のいずれか一項記載の医薬。

【請求項6】

がんが、非小細胞肺がん、卵巣がん、黒色腫、および悪性黒色腫からなる群より選択される、請求項1～3のいずれか一項記載の医薬。

【請求項7】

プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤による処置に対する耐性、該処置に应答できないこと、または該処置からの再発が、AXLの発現の増加に関連している、請求項1～6のいずれか一項記載の医薬。

【請求項8】

プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤が、オブジーボ/ニボルマブ(Bristol-Myers Squibb)、キートルーダ/ペンプロリズマブ(Merck &

10

20

30

40

50

Co)、Amp-514/MEDI0680 (Amplimmune)、BGB-A317 (BeiGene)、REGN2810 (Regeneron)、TSR-042 (Tesar/AnaplysBio)、CBT-501/ゲノリムズマブ(genolimzumab) (Genor Bio/CBT Pharma)、PF-06801591 (Pfizer)、JS-001 (Shanghai Junshi Bio)、SHR-1210/INCSHR-1210 (Incyte corp)、PDR001 (Novartis)、BCD-100 (BioCad)、AGEN2034 (Agenus)、IBI-308 (Innovent Biologics)、BI-754091 (Boehringer Ingelheim)からなる群より選択されるか、または

プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤が、テセントリク/RG7446; MPDL-3280A、アテゾリズマブ(Roche)、イムフィンジ/MEDI-4736/デュルバルマブ(AstraZeneca)、バベンシオ/MSB-0010718C/アベルマブ(Merck Serono /Pfizer)、KN-035- (3DMed/Alphamab Co)、CX-072 (CytomX)、LY-3300054 (Eli Lilly)、MSB0011359C^{*}/M-7824 (Merck KGaA)、FAZ053 (Novartis)、SHR-1316 (Atridia)、およびCA-170 (Aurigene/Curis)からなる群より選択される、請求項1~7のいずれか一項記載の医薬。

【請求項9】

細胞毒性剤が、リンカーにより抗体に連結されている、請求項1~8のいずれか一項記載の医薬。

【請求項10】

細胞毒性剤が、切断可能なリンカーにより、ヒトAXLに結合する抗体に連結されているか、または

細胞毒性剤が、切断不可能なリンカーにより、ヒトAXLに結合する抗体に連結されている、請求項9記載の医薬。

【請求項11】

切断可能なリンカーが、N-スクシンイミジル4-(2-ピリジルジチオ)-ペンタノエート(SSP)、マレイミドカプロイル-バリン-シトルリン-p-アミノベンジルオキシカルボニル(mc-vc-PAB)、またはAV-1 Kロックバリン-シトルリンである、請求項10に記載の医薬。

【請求項12】

切断不可能なリンカーが、スクシンイミジル-4(N-マレイミドメチル)シクロヘキサン-1-カルボキシレート(MCC)またはマレイミドカプロイル(MC)である、請求項10に記載の医薬。

【請求項13】

細胞毒性剤が、DNA標的指向剤および微小管標的指向剤からなる群より選択される、請求項1~12のいずれか一項記載の医薬。

【請求項14】

DNA標的指向剤が、DNAアルキル化剤もしくは架橋剤である、および/または微小管標的指向剤が、デュオスタチン、デュオスタチン-3、オーリスタチン、モノメチルオーリスタチンE (MMAE)、モノメチルオーリスタチンF (MMAF)、ドラスタチン、メイタンシン、N(2')-デアセチル-N(2')-(3-メルカプト-1-オキソプロピル)-メイタンシン(DM1)、もしくはチューブリシンである、
請求項13記載の医薬。

【請求項15】

DNAアルキル化剤または架橋剤が、カリケアマイシン、デュオカルマイシン、ラシエルマイシン(CC-1065)、ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン(PBD)、またはインドリノベンゾジアゼピン(IGN)である、請求項14記載の医薬。

【請求項16】

リンカーがmc-vc-PABであり、細胞毒性剤がMMAEである、請求項9~11または13のいずれか一項記載の医薬。

【請求項17】

(a)ヒトAXLに結合する抗体が、ヒトAXLへの結合について増殖停止特異的6 (Gas6)と競合しない、または

10

20

30

40

50

(b) Gas6の存在下でのヒトAXLへの最大抗体結合が、競合アッセイ法によって決定されるGas6の非存在下での結合の、少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%、例えば100%であり、ここでヒトAXLへの該抗体の結合と該Gas6との間の競合が、Gas6ありおよびGas6なしでプレインキュベートされたA431細胞において決定される、または

(c) ヒトAXLに結合する抗体が、ヒトAXLに対して 0.3×10^{-9} から 63×10^{-9} Mの範囲の結合親和性(K_D)を有し、任意によりここで結合親和性が、可溶性AXL細胞外ドメインを用いたBio-layer Interferometryを用いて測定される、または

(d) ヒトAXLに結合する抗体が、AXLに対して 9.7×10^{-5} から $4.4 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ の解離速度を有し、任意によりここで解離速度が、可溶性組み換えAXL細胞外ドメインを用いたBio-layer Interferometryにより測定される、
請求項1～16のいずれか一項記載の医薬。

10

【請求項18】

ヒトAXLに結合する抗体が、以下からなる群より選択されるVH領域およびVL領域を含む少なくとも1つの結合領域を含む、請求項1～17のいずれか一項記載の医薬：

(a) SEQ ID No: 1と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一のVH領域と、SEQ ID No: 2と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一のVL領域[107];

(b) SEQ ID No: 25と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一のVH領域と、SEQ ID No: 26と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一のVL領域[613];

20

(c) SEQ ID No: 21と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一のVH領域と、SEQ ID No: 22と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一のVL領域[608-01];

(d) SEQ ID No: 23と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一のVH領域と、SEQ ID No: 24と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一のVL領域[610-01];

(e) SEQ ID No: 27と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一のVH領域と、SEQ ID No: 28と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一のVL領域[613-08];および

30

(f) SEQ ID No: 29と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一のVH領域と、SEQ ID No: 30と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一のVL領域[620-06]。

【請求項19】

(a) 抗体が、AXL上のエピトープに結合し、該エピトープが、請求項1～18のいずれか一項に定義される抗体のいずれかによって認識される、ならびに/または

(b) ヒトAXLに結合する抗体が、AXLのIg1ドメインもしくはIg1様ドメイン内のエピトープに結合し、該エピトープが、ヒトAXLの位置L121からQ129もしくはT112からQ124に対応する1つもしくは複数のアミノ酸を含むもしくは必要とする、
請求項1～18のいずれか一項記載の医薬。

40

【請求項20】

ヒトAXLに結合する抗体が、IgG1、ヒトIgG1、アロタイプIgG1m(f)、IgG2、IgG3およびIgG4からなる群より選択されるアイソタイプの重鎖を含む、請求項1～19のいずれか一項記載の医薬。

【請求項21】

アイソタイプIgG1が、ヒトIgG1および/またはアロタイプIgG1m(f)である、請求項20記載の医薬。

【請求項22】

抗体がヒト化抗体またはヒト抗体である、請求項1～21のいずれか一項記載の医薬。

50

【請求項 2 3】

抗体がエナポタマブであり、ADCがエナポタマブベドチンである、請求項1～22のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 2 4】

ヒトAXLに結合する抗体が、請求項1～23のいずれか一項記載の抗体の第1の結合領域および第1の結合領域とは異なる標的またはエピトープに結合する第2の結合領域を含む二重特異性抗体である、請求項1～23のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 2 5】

ヒトAXLに結合する二重特異性抗体が、少なくともヒンジ領域、CH2およびCH3領域を各々が含む第1および第2の重鎖を含み、ここで第1の重鎖において、ヒトIgG1重鎖中のK409、T366、L368、K370、D399、F405およびY407からなる群より選択される位置に対応する位置におけるアミノ酸の少なくとも1つが置換されており、第2の重鎖において、ヒトIgG1重鎖中のF405、T366、L368、K370、D399、Y407およびK409からなる群より選択される位置に対応する位置におけるアミノ酸の少なくとも1つが置換されており、かつここで第1および第2の重鎖の置換が同じ位置にはない、請求項24記載の医薬。

10

【請求項 2 6】

ヒトIgG1重鎖中のK409に対応する位置におけるアミノ酸が第1の重鎖中でRであり、かつヒトIgG1重鎖中のF405に対応する位置におけるアミノ酸が第2の重鎖中でLである、またはその逆である、請求項25記載の医薬。

20

【請求項 2 7】

ADCが、製剤中にある、請求項1～26のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 2 8】

製剤が、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む、請求項27記載の医薬。

【請求項 2 9】

製剤が薬学的製剤である、請求項27または28記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

30

本発明は、AXLに結合する抗体、免疫コンジュゲート、およびそのような抗体または免疫コンジュゲートを含む組成物の使用；特に、抗PD-1/PD-L1処置に応答することができなかった、またはそのような処置に十分に応答しなかった患者の処置のための該抗体および免疫コンジュゲートの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

背景

AXLは、哺乳動物受容体チロシンキナーゼ(RTK)のTAMサブファミリーに属し、形質転換能を有する104～140 kDaの膜貫通タンパク質である(Paccez et al., 2014)。AXL細胞外ドメインは、2つの膜遠位N末端免疫グロブリン(Ig)様ドメイン(Ig1およびIg2ドメイン)ならびに2つの膜近位フィブロネクチンIII型(FNIII)リピート(FN1およびFN2ドメイン)の組み合わせから構成される(Paccez et al., 2014)。AXLの発現増強または新規発現は、胃がん、前立腺がん、卵巣がん、および肺がんを含む種々のがんでは報告されている(Paccez et al., 2014)。

40

【0003】

AXLは、そのリガンドであるビタミンK依存性増殖停止特異的因子6 (Gas6)の結合によって活性化される。Gas6がAXLに結合すると、AXL二量体化、自己リン酸化とそれに続くPI3K/AKT、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ(MAPK)、STATおよびNF- κ Bカスケードなどの、細胞内シグナル伝達経路の活性化が起こる(Leconet et al., 2013)。がん細胞において、AXLの発現は腫瘍細胞の運動性、浸潤、遊走に関連しており、上皮間葉

50

転換(EMT)に關与している(Linger et al., 2010)。

【0004】

AXLおよび/またはそのリガンドGas6を標的とする阻害は、例えば小分子または抗AXL抗体を用いる抗腫瘍療法として有効でありうる(Linger et al., 2010)。受容体発現の下方制御、腫瘍細胞増殖の低減およびアポトーシスの誘導によりインビボでNSCLCおよび乳がん異種移植片の増殖を弱める抗AXL抗体が記述されている(Li et al., 2009; Ye et al., 2010 (a); WO 2011/159980, Genentech)。抗AXL抗体およびピロロベンゾジアゼピン(PBD)二量体に基づくADC (WO 2014/174111, Pierre Fabre Medicament and Spirogen Sarl)を含め、他のさまざまな抗AXL抗体も報告されている(Leconet et al., 2013; Iida et al., 2014; WO 2012/175691, INSERM; WO 2012/175692, INSERM; WO 2013/064685, Pierre Fabre Medicaments; WO 2013/090776, INSERM; WO 2009/063965, Chugai Pharmaceuticals and WO 2010/131733)。

10

【0005】

プログラム死1 (PD-1)は、268アミノ酸のI型膜タンパク質である。PD-1はT細胞調節因子の拡張CD28/CTLA-4ファミリーのメンバーであり、PD-1とそのリガンドが免疫応答を負に調節することが示唆されている。PD-L1はPD1のリガンドである;それはいくつかのがんで高度に発現されており、がんの免疫回避におけるPD1の役割は十分に確立されている。最近、PD-1および/またはPDL-1を標的とするいくつかのがん免疫療法剤が開発された(Sunshine & Taube, 2015)。抗PD1 / PD-L1療法は、利用可能な最も効果的な抗がん免疫療法の1つであると主張されているが、そのような療法を受けている患者の60%もが一次耐性を示すことが明らかにされている。さらに、抗PD1療法に対して客観的応答を有する黒色腫患者における後天性耐性の発現も報告されている(O' Donnell et al., 2016)。抗PD1療法を受けている患者の耐性の原因となる機構に関してはほとんど知られていないため、そのような患者に利用できる効果的な治療選択肢はほとんどない。

20

【0006】

ゆえに、PD-1/PD-L1阻害剤による処置に耐性である、または耐性であると予測されるもしくは耐性になると予測されるがんを処置する改善された方法が必要である。

【発明の概要】

【0007】

プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とPD-1受容体リガンドとの間の相互作用による処置に耐性を有する対象、または耐性であるもしくは耐性になると予測される対象のためのがん療法を提供することが本発明の目的である。

30

【0008】

第1の局面において、本発明は、対象におけるがんの処置で使用するための、ヒトAXLに結合する抗体または該抗体を含む抗体-薬物コンジュゲート(ADC)を提供し、ここで

- 該がんは、プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤による処置に耐性である、または耐性であると予測されるもしくは耐性になると予測される;

- 該がんは、プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤による処置に応答することができなかった、または応答することができないと予測される; および/あるいは

40

- 該対象は、プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤による処置の後に再発した、または再発すると予測される。

【0009】

第2の局面において、本発明は、対象におけるがんを処置するための医薬の製造で使用するための、ヒトAXLに結合する抗体またはヒトAXLに結合する抗体を含む抗体-薬物コンジュゲート(ADC)を提供し、ここで

- 該がんは、プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤による処置に耐性である、または耐性であると予測されるもしくは耐性になると予測される;

50

- 該がんは、プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤による処置にตอบสนองすることができなかつた、またはตอบสนองすることができないと予測される; および/あるいは

- 該対象は、プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤による処置の後に再発した、または再発すると予測される。

【0010】

本発明の第3の局面は、対象におけるがんを処置する方法を提供し、ここで該がんは、

- プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤による処置に耐性である、または耐性であると予測されるもしくは耐性になると予測される;

- プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤による処置にตอบสนองすることができなかつた、またはตอบสนองすることができないと予測される; および/あるいは

- プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤による処置の後に再発した、または再発すると予測される。本方法は、ヒトAXLに結合する抗体またはヒトAXLに結合する抗体を含む抗体-薬物コンジュゲート(ADC)の治療的有効量を対象に投与する段階を含む。

[本発明1001]

対象におけるがんの処置で使用するための、ヒトAXLに結合する抗体または該抗体を含む抗体-薬物コンジュゲート(ADC)であつて、ここで

- 該がんが、プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤による処置に耐性である、または耐性であると予測されるもしくは耐性になると予測される;

- 該がんが、プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤による処置にตอบสนองすることができなかつた、またはตอบสนองすることができないと予測される; および/あるいは

- 該対象が、プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤による処置の後に再発した、または再発すると予測される、該抗体またはADC。

[本発明1002]

リガンドがプログラム細胞死-リガンド1 (PD-L1)またはプログラム細胞死-リガンド2 (PD-L2)である、本発明1001の使用のための抗体またはADC。

[本発明1003]

阻害剤が、PD-1に結合するモノクローナル抗体などの抗体、PD-L1に結合するモノクローナル抗体などの抗体、およびPD-L2に結合するモノクローナル抗体などの抗体からなる群より選択される、本発明1001または1002の使用のための抗体またはADC。

[本発明1004]

がんが、固形腫瘍、例えば転移性の固形腫瘍、例えば転移性の局所的に進行した腫瘍である、本発明1001の使用のための抗体またはADC。

[本発明1005]

がんが、黒色腫、癌種、肉腫(未分化多形性肉腫、脂肪肉腫、平滑筋肉腫、滑膜肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫または軟骨肉腫など)、腺腫、神経膠腫、血液腫瘍、およびリンパ系組織の腫瘍からなる群より選択される腫瘍である、本発明1001または1002の使用のための抗体またはADC。

[本発明1006]

固形腫瘍が、黒色腫、癌種(頭頸部の扁平上皮がん(SCCHN)など)、肉腫(未分化多形性肉腫、脂肪肉腫、平滑筋肉腫、滑膜肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫または軟骨肉腫など)、腺腫、および神経膠腫からなる群より選択される、本発明1001または1002の使用のための抗体またはADC。

[本発明1007]

固形腫瘍が、癌種、肉腫(未分化多形性肉腫、脂肪肉腫、平滑筋肉腫、滑膜肉腫、ユーイ

10

20

30

40

50

ング肉腫、骨肉腫、消化管間質腫瘍(GIST)、横紋筋肉腫または軟骨肉腫など)、腺腫、および神経膠腫からなる群より選択される、本発明1001または1002の使用のための抗体またはADC。

[本発明1008]

がんが、子宮内膜/子宮頸がん、肺がん(小細胞肺がんまたは非小細胞肺がんなど)、甲状腺がん、結腸がん、腎臓がん、腎がん、卵巣がん、乳がん(エストロゲン受容体アルファ陰性がん、エストロゲン受容体アルファ陽性がんまたは三重陰性乳がん; すなわち検査でエストロゲン受容体陰性(ER-)、プロゲステロン受容体陰性(PR-)およびヒト表皮成長因子受容体2陰性(HER2-)と出た乳がんなど)、食道がん、皮膚がん、黒色腫(悪性黒色腫など)、膵臓がん(切除不能な進行性または転移性膵臓がんなど)、消化管間質腫瘍(GIST)、ならび

10

[本発明1009]

がんが、黒色腫以外の転移性の固形腫瘍である、本発明1001の使用のための抗体またはADC。

[本発明1010]

対象が、プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤による最後の前処置中または前処置後に進行性疾患を示した、前記本発明のいずれかの使用のための抗体またはADC。

20

[本発明1011]

プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤による処置に対する耐性、該処置に应答できないこと、または該処置からの再発が、AXLの発現の増加に関連している、前記本発明のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1012]

プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤が、オプジーボ/ニボルマブ(Bristol-Myers Squibb)、キートルーダ/ペンブロリズマブ(Merck & Co)、Amp-514/MEDI0680 (Amplimmune)、BGB-A317 (BeiGene)、REGN2810 (Regeneron)、TSR-042 (Tesar/ApaptysBio)、CBT-501/ゲノリムズマブ(genolimzumab) (Genor Bio/CBT Pharma)、PF-06801591 (Pfizer)、JS-001 (Shanghai Junshi Bio)、SHR-1210/INCSHR-1210 (Incyte corp)、PDR001 (Novartis)、BCD-100 (BioCad)、AGEN2034 (Agenus)、IBI-308 (Innovent Biologics)、BI-754091 (Boehringer Ingelheim)からなる群より選択される、前記本発明のいずれかの使用のための抗体またはADC。

30

[本発明1013]

プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤が、テセントリク/RG7446; MPDL-3280A、アテゾリズマブ(Roche)、イムフィンジ/MEDI-4736/デュルバルマブ(AstraZeneca)、パベンシオ/MSB-0010718C/アベルマブ(Merck Serono /Pfizer)、KN-035- (3DMed/Alphamab Co)、CX-072 (CytomX)、LY-3300054 (Eli Lilly)、MSB0011359C*/M-7824 (Merck KGaA)、FAZ053 (Novartis)、SHR-1316 (Atridia)、およびCA-170 (Aurigene/Curis)からなる群より選択される、前記本発明のいずれかの使用のための抗体またはADC。

40

[本発明1014]

ヒトAXLに結合する抗体またはADCが、単剤療法として対象に提供される、前記本発明のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1015]

ヒトAXLに結合する抗体またはADCが、併用療法の一部として対象に提供される、前記本発明のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1016]

任意でリンカーにより、抗体に連結されていてもよい、細胞毒性剤、化学療法薬、また

50

は放射性同位元素である治療部分を含む、前記本発明のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1017]

治療部分が、リンカーにより任意で抗体に連結されていてもよい、細胞毒性剤である、前記本発明のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1018]

細胞毒性剤が、N-スクシンイミジル4-(2-ピリジルジチオ)-ペンタノエート(SSP)、マレイミドカプロイル-バリン-シトルリン-p-アミノベンジルオキシカルボニル(mc-vc-PAB)またはAV-1 Kロックバリン-シトルリンなどの切断可能なリンカーにより、ヒトAXLに結合する抗体に連結される、本発明1017の使用のためのADC。

[本発明1019]

細胞毒性剤が、スクシンイミジル-4(N-マレイミドメチル)シクロヘキサン-1-カルボキシルレート(MCC)またはマレイミドカプロイル(MC)などの切断不可能なリンカーにより、ヒトAXLに結合する抗体に連結される、本発明1017~1018のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1020]

細胞毒性剤が、DNA標的指向剤、例えばDNAアルキル化剤および架橋剤、例えばカリケアマイシン、デュオカルマイシン、ラシエルマイシン(CC-1065)、ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン(PBD)およびインドリノベンゾジアゼピン(IGN); 微小管標的指向剤、例えばデュオスタチン-3などのデュオスタチン、モノメチルオーリスタチンE (MMAE)およびモノメチルオーリスタチンF (MMAF)などのオーリスタチン、ドラスタチン、メイタンシン、N(2')-デアセチル-N(2')-(3-メルカプト-1-オキソプロピル)-メイタンシン(DM1)、およびチューブリシン; ならびにヌクレオシド類似体; またはその類似体、誘導體もしくはプロドラッグからなる群より選択される、本発明1017~1019のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1021]

(a) リンカーが切断可能であり、細胞毒性剤がバスタンダ死滅化能を有する;
(b) リンカーが切断可能であり、細胞毒性剤がバスタンダ死滅化能を有しない;
(c) リンカーが切断不能であり、細胞毒性剤がバスタンダ死滅化能を有する; または
(d) リンカーが切断不能であり、細胞毒性剤がバスタンダ死滅化能を有しない、
本発明1017~1020のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1022]

リンカーがmc-vc-PABであり、細胞毒性剤がMMAEである、本発明1016~1021のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1023]

リンカーがSSPであり、細胞毒性剤がDM1である、本発明1016~1022のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1024]

細胞毒性剤がデュオスタチン-3である、本発明1017~1021のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1025]

ヒトAXLに結合する抗体が、ヒトAXLへの結合について増殖停止特異的6 (Gas6)と競合しない、前記本発明のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1026]

Gas6の存在下でのヒトAXLへの最大抗体結合が、競合アッセイ法によって決定されるGas6の非存在下での結合の、少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%、例えば100%であり、ここでヒトAXLへの該抗体の結合と該Gas6との間の競合が、Gas6ありでおよびGas6なしでプレインキュベートされたA431細胞において決定される、前記本発明のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1027]

ヒトAXLに結合する抗体が、ヒトAXLに対して 0.3×10^{-9} から 63×10^{-9} Mの範囲の結合親和性(K_D)を有し、任意によりここで結合親和性が、可溶性AXL細胞外ドメインを用い

10

20

30

40

50

たBio-layer Interferometryを用いて測定される、前記本発明のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1028]

ヒトAXLに結合する抗体が、AXLに対して 9.7×10^{-5} から $4.4 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ の解離速度を有し、任意によりここで解離速度が、可溶性組み換えAXL細胞外ドメインを用いたBio-layer Interferometryにより測定される、前記本発明のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1029]

ヒトAXLのアミノ酸配列が、SEQ ID NO:130に指定されている通りである、前記本発明のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1030]

SEQ ID NO:147に指定されるカニクイザルAXLに結合する、前記本発明のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1031]

ヒトAXLに結合する抗体が、以下からなる群より選択されるVH領域およびVL領域を含む少なくとも1つの結合領域を含む、前記本発明のいずれかの使用のための抗体またはADC:

(a) それぞれSEQ ID No: 36、37および38のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 39、GASおよび40のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[107];

(b) それぞれSEQ ID No: 46、47および48のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 49、AASおよび50のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[148];

(c) それぞれSEQ ID No: 114、115および116のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 117、DASおよび118のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[733];

(d) それぞれSEQ ID No: 51、52および53のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 55、GASおよび56のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[154];

(e) それぞれSEQ ID No: 51、52および54のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 55、GASおよび56のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[154-M103L];

(f) それぞれSEQ ID No: 57、58および59のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 60、GASおよび61のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[171];

(g) それぞれSEQ ID No: 62、63および64のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 65、GASおよび66のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[172];

(h) それぞれSEQ ID No: 67、68および69のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 70、GASおよび71のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[181];

(i) それぞれSEQ ID No: 72、73および75のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 76、ATSおよび77のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[183];

(j) それぞれSEQ ID No: 72、74および75のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 76、ATSおよび77のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[183-N52Q];

(k) それぞれSEQ ID No: 78、79および80のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 81、AASおよび82のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[187];

10

20

30

40

50

(l) それぞれSEQ ID No: 83、84および85のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 86、GASおよび87のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[608-01];

(m) それぞれSEQ ID No: 88、89および90のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 91、GASおよび92のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[610-01];

(n) それぞれSEQ ID No: 93、94および95のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 96、GASおよび97のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[613];

(o) それぞれSEQ ID No: 98、99および100のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 101、DASおよび102のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[613-08];

10

(p) それぞれSEQ ID No: 103、104および105のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 106、GASおよび107のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[620-06];

(q) それぞれSEQ ID No: 108、109および110のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 112、AASおよび113のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[726];

(r) それぞれSEQ ID No: 108、109および111のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 112、AASおよび113のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[726-M101L];

20

(s) それぞれSEQ ID No: 41、42および43のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 44、AASおよび45のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[140];

(t) それぞれSEQ ID No: 93、94および95のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 128、配列中でXがDまたはGであるXASおよび129のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[613 / 613-08];

(u) それぞれSEQ ID No: 46、119および120のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 49、AASおよび50のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[148 / 140];

30

(v) それぞれSEQ ID No: 123、124および125のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 60、GASおよび61のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[171 / 172 / 181]; ならびに

(w) それぞれSEQ ID No: 121、109および122のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 112、AASおよび113のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[726 / 187]; ならびに

(x) それぞれSEQ ID No: 93、126および127のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 96、GASおよび97のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[613 / 608-01 / 610-01 / 620-06]。

[本発明1032]

40

ヒトAXLに結合する抗体が、以下を含む少なくとも1つの結合領域を含む、前記本発明のいずれかの使用のためのADC:

(a) それぞれSEQ ID No: 36、37および38のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域、ならびに

(b) それぞれSEQ ID No: 39、GASおよび40のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[107]。

[本発明1033]

ヒトAXLに結合する抗体が、以下からなる群より選択されるVH領域およびVL領域を含む少なくとも1つの結合領域を含む、前記本発明のいずれかの使用のためのADC:

(a) SEQ ID No: 1と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、

50

なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一のVL領域[613-08];

(r) SEQ ID No: 29と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、
例えば少なくとも99%同一のVH領域と、SEQ ID No: 30と少なくとも90%、例えば少
なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一のVL領域[620-06];
および

(s) SEQ ID No: 32と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%
、例えば少なくとも99%同一のVH領域と、SEQ ID No: 33と少なくとも90%、例えば少
なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一のVL領域[726-M101
L]。

[本発明1034]

抗体の少なくとも1つの結合領域が、以下からなる群より選択されるVH領域およびVL領
域を含む、前記本発明のいずれかの使用のための抗体またはADC:

(a) SEQ ID No: 1を含むVH領域およびSEQ ID No: 2を含むVL領域[107];

(b) SEQ ID No: 5を含むVH領域およびSEQ ID No: 6を含むVL領域[148];

(c) SEQ ID No: 34を含むVH領域およびSEQ ID No: 35を含むVL領域[733];

(d) SEQ ID No: 7を含むVH領域およびSEQ ID No: 9を含むVL領域[154];

(e) SEQ ID No: 10を含むVH領域およびSEQ ID No: 11を含むVL領域[171];

(f) SEQ ID No: 16を含むVH領域およびSEQ ID No: 18を含むVL領域[183];

(g) SEQ ID No: 25を含むVH領域およびSEQ ID No: 26を含むVL領域[613];

(h) SEQ ID No: 31を含むVH領域およびSEQ ID No: 33を含むVL領域[726];

(i) SEQ ID No: 3を含むVH領域およびSEQ ID No: 4を含むVL領域[140];

(j) SEQ ID No: 8を含むVH領域およびSEQ ID No: 9を含むVL領域[154-M103L];

(k) SEQ ID No: 12を含むVH領域およびSEQ ID No: 13を含むVL領域[172];

(l) SEQ ID No: 14を含むVH領域およびSEQ ID No: 15を含むVL領域[181];

(m) SEQ ID No: 17を含むVH領域およびSEQ ID No: 18を含むVL領域[183-N52Q];

(n) SEQ ID No: 19を含むVH領域およびSEQ ID No: 20を含むVL領域[187];

(o) SEQ ID No: 21を含むVH領域およびSEQ ID No: 22を含むVL領域[608-01];

(p) SEQ ID No: 23を含むVH領域およびSEQ ID No: 24を含むVL領域[610-01];

(q) SEQ ID No: 27を含むVH領域およびSEQ ID No: 28を含むVL領域[613-08];

(r) SEQ ID No: 29を含むVH領域およびSEQ ID No: 30を含むVL領域[620-06]; ならびに

(s) SEQ ID No: 32を含むVH領域およびSEQ ID No: 33を含むVL領域[726-M101L]。

[本発明1035]

ヒトAXLに結合する抗体の少なくとも1つの結合領域が、SEQ ID No: 1を含むVH領域お
よびSEQ ID No: 2を含むVL領域[107]を含む、前記本発明のいずれかの使用のための抗
体またはADC。

[本発明1036]

ヒトAXLに結合する抗体が、それぞれSEQ ID No: 36、37および38のCDR1、CDR2お
よびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 39、GASおよび40のCDR1、CD
R2およびCDR3配列を含むVL領域と[107]を含む少なくとも1つの結合領域を含む、前記
本発明のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1037]

抗体が、AXL上のエピトープに結合し、該エピトープが、本発明1031~1036のいずれ
かの定義の抗体のいずれかによって認識される、前記本発明のいずれかの使用のための抗
体またはADC。

[本発明1038]

ヒトAXLに結合する抗体が、AXLのIg1ドメインまたはIg1様ドメイン内のエピトープに
結合し、該エピトープが、ヒトAXLの位置L121からQ129またはT112からQ124に対応
する1つまたは複数のアミノ酸を含むまたは必要とする、前記本発明のいずれかの使用の
ための抗体またはADC。

[本発明1039]

10

20

30

40

50

ヒトAXLに結合する抗体が、AXLのIg2ドメインまたはIg2様ドメイン内のエピトープに結合し、該エピトープが、ヒトAXLの、位置D170に対応するアミノ酸またはD179と位置T182からR190に対応する1つまたは複数のアミノ酸との組み合わせを含むまたは必要とする、本発明1001～1037のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1040]

ヒトAXLに結合する抗体が、ヒトAXLのFN1ドメインまたはFN様ドメイン内のエピトープに結合し、該エピトープが、ヒトAXLの位置Q272からA287およびG297からP301に対応する1つまたは複数のアミノ酸を含むまたは必要とする、本発明1001～1037のいずれかの使用のためのADC。

[本発明1041]

ヒトAXLに結合する抗体が、ヒトAXLのFN2ドメイン内のエピトープに結合し、該エピトープが、ヒトAXLの、位置A359、R386に対応するアミノ酸および位置Q436からK439に対応する1つまたは複数のアミノ酸を含むまたは必要とする、本発明1001～1037のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1042]

ADCが、SKMel-147ヒト異種移植マウスモデルおよび/またはBLM黒色腫異種移植モデルにおいて腫瘍退縮を誘発することができる、前記本発明のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1043]

SKMel-147ヒト異種移植マウスモデルおよび/またはBLM黒色腫異種移植モデルが、プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤による処置などの抗PD-1処置に耐性である、本発明1042の使用のための抗体またはADC。

[本発明1044]

SKMel-147ヒト異種移植マウスモデルが、本明細書の実施例5に記述されているように、または本質的に本明細書の実施例5に記述されているように作製される、本発明1042または1043の使用のための抗体またはADC。

[本発明1045]

BLM黒色腫異種移植モデルが、本明細書の実施例6に記述されているように、または本質的に本明細書の実施例6に記述されているように作製される、本発明1042または1043の使用のための抗体またはADC。

[本発明1046]

ヒトAXLに結合する抗体が、IgG1、IgG2、IgG3およびIgG4からなる群より選択されるアイソタイプの重鎖を含む、前記本発明のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1047]

ヒトAXLに結合する抗体のアイソタイプが、IgG1、例えばヒトIgG1、任意でアロタイプIgG1m(f)である、本発明1046の使用のための抗体またはADC。

[本発明1048]

ヒトAXLに結合する抗体が、モノクローナル抗体またはその抗原結合断片、例えば完全長モノクローナル抗体、例えば完全長モノクローナルIgG1、抗体である、前記本発明のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1049]

抗体がヒト化抗体またはヒト抗体である、前記本発明のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1050]

抗体がエナポタマブである、前記本発明のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1051]

ADCがエナポタマブベドチンである、前記本発明のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1052]

ヒトAXLに結合する抗体が、エフェクタ機能欠損抗体、安定化されたIgG4抗体または一

10

20

30

40

50

価抗体である、本発明1001～1043のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1053]

ヒトAXLに結合する抗体の重鎖が、ヒンジ領域全体が欠失されるように改変されている、前記本発明のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1054]

ヒトAXLに結合する抗体の配列が、N結合型グリコシル化のためのいかなるアクセプタ部位も含まないように改変されている、前記本発明のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1055]

ヒトAXLに結合する抗体が、一本鎖抗体である、前記本発明のいずれかの使用のための抗体またはADC。

10

[本発明1056]

ヒトAXLに結合する抗体が、前記本発明のいずれかの抗体の第1の結合領域および第1の結合領域とは異なる標的またはエピトープに結合する第2の結合領域を含む二重特異性抗体である、前記本発明のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1057]

ヒトAXLに結合する二重特異性抗体が、少なくともヒンジ領域、CH2およびCH3領域を各々が含む第1および第2の重鎖を含み、ここで第1の重鎖において、ヒトIgG1重鎖中のK409、T366、L368、K370、D399、F405およびY407からなる群より選択される位置に対応する位置におけるアミノ酸の少なくとも1つが置換されており、第2の重鎖において、ヒトIgG1重鎖中のF405、T366、L368、K370、D399、Y407およびK409からなる群より選択される位置に対応する位置におけるアミノ酸の少なくとも1つが置換されており、かつここで第1および第2の重鎖の置換が同じ位置にはない、本発明1049の使用のための抗体またはADC。

20

[本発明1058]

ヒトIgG1重鎖中のK409に対応する位置におけるアミノ酸が第1の重鎖中でRであり、かつヒトIgG1重鎖中のF405に対応する位置におけるアミノ酸が第2の重鎖中でLである、またはその逆である、前記本発明のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1059]

製剤中、例えば、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む製剤中、例えば薬学的製剤中にある、前記本発明のいずれかの使用のための抗体またはADC。

30

[本発明1060]

凍結乾燥製剤中にある、前記本発明のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1061]

抗体またはADCと1つもしくは複数の賦形剤とを含む水性製剤を凍結乾燥することによって、凍結乾燥製剤が得られるまたは凍結乾燥製剤を得ることができ、ここで水性製剤がいかなる界面活性剤も含まない、本発明1053の使用のための抗体またはADC。

[本発明1062]

抗体またはADCと、

a. 水性製剤において約5から約7のpHを提供する緩衝液;

40

b. 少なくとも1つの充填剤; および

c. 固体状態の抗体またはADCとアモルファス相を形成する少なくとも1つの非還元糖とを含む水性製剤を凍結乾燥することによって、凍結乾燥製剤が得られるまたは凍結乾燥製剤を得ることができる、本発明1053～1054のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1063]

水性製剤が、いかなる界面活性剤も含まない、本発明1054～1055のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1064]

水性製剤が、ヒスチジン、クエン酸塩、2-(N-モルホリノ)エタンスルホン酸(MES)、コハク酸塩、グリコール酸塩、炭酸、およびリン酸塩、またはそれらのいずれかの組み合わせ

50

せからなる群より選択される緩衝液を含み、ここで水性製剤のpHが約5から約7の範囲内にある、本発明1054～1056のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1065]

水性製剤がヒスチジン緩衝液を含む、本発明1054～1057のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1066]

水性製剤が、約5 mMから約100 mMの濃度の緩衝液、例えば約10 mMから約50 mMの緩衝液、例えば約20 mMから約40 mM、例えば約28 mMから約32 mM、例えば約30 mMの緩衝液を含む、本発明1054～1058のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1067]

凍結乾燥製剤が、マンニトール、グリシン、およびそれらの組み合わせから選択される充填剤を含む、本発明1053～1059のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1068]

凍結乾燥製剤がマンニトールを含む、本発明1053～1060のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1069]

水性製剤が、約1% (w/v)から約5% (w/v)、例えば約2% (w/v)から約4% (w/v)、例えば約2.5% (w/v)から約3.5% (w/v)、例えば約3% (w/v)の濃度の充填剤を含む、本発明1054～1061のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1070]

水性製剤が、約50 mMから約300 mM、例えば約100 mMから約225 mM、例えば約150 mMから約180 mM、例えば約165 mMの濃度の充填剤を含む、本発明1053～1062のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1071]

前記本発明のいずれかの凍結乾燥製剤が、スクロース、トレハロース、およびそれらの組み合わせから選択される非還元糖を含む、本発明1053～1063のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1072]

凍結乾燥製剤がスクロースを含む、本発明1053～1064のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1073]

水性製剤が、約0.5% (w/v)から約7% (w/v)、例えば約0.5% (w/v)から約4% (w/v)、例えば約1% (w/v)から約3% (w/v)または約2.5%から約3.5%、例えば約3% (w/v)の濃度の非還元糖を含む、本発明1054～1065のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1074]

水性製剤が、約15 mMから約200 mM、例えば約30 mMから約150 mM、例えば80 mMから約100 mM、例えば約70から約90 mMの濃度の非還元糖、例えば約84 mMから約92 mMのスクロース、例えば約88 mMのスクロースを含む、本発明1054～1066のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1075]

水性製剤中の抗体またはADC濃度が約5 mg/mLから約30 mg/mL、例えば約7 mg/mLから約20 mg/mL、例えば約8 mg/mLから約15 mg/mL、例えば約9 mg/mLから約11 mg/mL、例えば約10 mg/mLである水性製剤を凍結乾燥することによって、凍結乾燥製剤が得られるまたは凍結乾燥製剤を得ることができる、本発明1053～1067のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1076]

pHが約5.5から6.5の範囲内、例えば約6である水性製剤を凍結乾燥することによって、凍結乾燥製剤が得られるまたは凍結乾燥製剤を得ることができる、本発明1053～1068のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1077]

10

20

30

40

50

約5から約7のpHを有し、かつ

- a. 約5 mg/mLから約30 mg/mLの抗体またはADC;
- b. 約10 mMから約50 mMのヒスチジン;
- c. 約30 mMから約150 mMのスクロースまたはトレハロース; および
- d. 約150 mMから約180 mMのマンニトールまたはグリシン

を含む水性製剤を凍結乾燥することによって、凍結乾燥製剤が得られるまたは凍結乾燥製剤を得ることができる、本発明1053~1069のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1078]

水性製剤が、

約5.5から約6.5の範囲内のpHを有し、かつ

- a. 約9 mg/mLから約11 mg/mLの抗体またはADC、例えば約10 mg/mLの抗体またはADC;
 - b. 約20 mMから約40 mMのヒスチジン、例えば約30 mMのヒスチジン;
 - c. 約80 mMから約100 mMのスクロース、例えば約88 mMのスクロース; および
 - d. 約150 mMから約180 mMのマンニトール、例えば約165 mMのマンニトール
- を含み、かつ

いかなる界面活性剤も含まない、

本発明1054~1070のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1079]

凍結乾燥製剤中の抗体またはADCが、少なくとも6ヶ月間、例えば少なくとも9ヶ月間、例えば少なくとも15ヶ月間、好ましくは少なくとも18ヶ月間、またはさらにより好ましくは少なくとも24ヶ月間、または最も好ましくは少なくとも36ヶ月間、薬学的使用向けに2~8 で、例えば5 で安定である、本発明1054~1071のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1080]

凍結乾燥製剤が、少なくとも6ヶ月間、例えば少なくとも9ヶ月間、例えば少なくとも15ヶ月間、好ましくは少なくとも18ヶ月間、またはさらにより好ましくは少なくとも24ヶ月間、または最も好ましくは少なくとも36ヶ月間5 で保存された場合に10%未満の凝集体、例えば5.0%未満の凝集体、例えば3.0%未満の凝集体、例えば2.0%未満の凝集体を有するならば、安定である、本発明1054~1072のいずれかの使用のための抗体またはADC

[本発明1081]

安定性が、サイズ排除分析、cIEF、またはその両方によって決定される、本発明1073の使用のための抗体またはADC。

[本発明1082]

凍結乾燥製剤が、3.0%未満の水分、例えば2.0%未満の水分、例えば1%未満の水分、または0.5%未満の水分を含む、本発明1053~1074のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1083]

凍結乾燥製剤がいかなる無機塩も含まない、本発明1053~1075のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1084]

無菌の水性希釈剤中で本発明1053~1075のいずれかの定義の凍結乾燥製剤を再構成することによって、薬学的製剤が得られるまたは薬学的製剤を得ることができる、本発明1052~1076のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1085]

薬学的製剤が、

約5から約7のpHを有し、かつ

水溶液中で

- a. 約5 mg/mLから約30 mg/mLの抗体またはADC;

10

20

30

40

50

- b. 約10 mMから約50 mMのヒスチジン;
c. 約30 mMから約150 mMのスクロースまたはトレハロース; および
d. 約50 mMから約300 mMのマニトールまたはグリシン
を含む、

本発明1052~1077のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1086]

- 薬学的製剤が、
約5.5から約6.5の範囲内のpHを有し、かつ
a. 約9 mg/mLから約11 mg/mLの抗体またはADC、例えば約10 mg/mLの抗体または
ADC;

10

- b. 約20 mMから約40 mMのヒスチジン、例えば約30 mMのヒスチジン;
c. 約80 mMから約100 mMのスクロース、例えば約88 mMのスクロース; および
d. 約150 mMから約180 mMのマニトール、例えば約165 mMのマニトール
を含み、

水性製剤がいかなる界面活性剤も含まない、

本発明1052~1077のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1087]

抗体またはADCが、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む水性製剤中にあり、
ここで水性製剤がいかなる界面活性剤も含まない、前記本発明のいずれかの使用のため
の抗体またはADC。

20

[本発明1088]

抗体またはADCが、緩衝液および少なくとも1つの安定剤を含む水性製剤中にあり、ここ
で水性製剤のpHが約5~約7であり、かつここで水性製剤がいかなる界面活性剤も含まな
い、前記本発明のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1089]

抗体またはADCが、ヒスチジン、クエン酸塩、MES、リン酸塩、炭酸、コハク酸塩、グ
リコール酸塩、またはそれらのいずれかの組み合わせからなる群より選択される緩衝液を
含む水性製剤中にあり、ここで水性製剤のpHが約5から約7の範囲内にある、前記本発明
のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1090]

ヒスチジン緩衝液を含む水性製剤中にある、前記本発明のいずれかの使用のための抗体
またはADC。

30

[本発明1091]

約10 mMから約50 mMの濃度の緩衝液、例えば約20 mMから約40 mMの緩衝液、例
えば約28 mMから約34 mM、例えば約29 mMから約31 mM、例えば約30 mMの緩衝液
を含む水性製剤中にある、前記本発明のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1092]

マニトール、スクロース、およびトレハロースからなる群より選択される安定剤を含
む水性製剤中にある、前記本発明のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1093]

マニトールである安定剤を含む水性製剤中にある、前記本発明のいずれかの使用のため
の抗体またはADC。

40

[本発明1094]

約20 mMから約200 mM、例えば約30 mMから約100 mM、例えば約40 mMから約8
0 mM、例えば約50 mMから約60 mM、例えば約55 mMの濃度の安定剤を含む水性製剤
中にある、前記本発明のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1095]

スクロース、トレハロース、およびそれらの組み合わせから選択される安定剤を含む水
性製剤中にある、前記本発明のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1096]

50

アルギニン、グリシン、グルタミン酸、ソルビトール、トレハロース、スクロース、および塩化ナトリウムの1つまたは複数を含み、かつ、いずれも含まない水性製剤中にある、前記本発明のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1097]

抗体またはADC濃度が約5 mg/mLから約40 mg/mL、例えば約8 mg/mLから約35 mg/mL、例えば約10 mg/mLから約30 mg/mL、例えば約15 mg/mLから約25 mg/mL、例えば約20 mg/mLである水性製剤中にある、前記本発明のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1098]

抗体またはADCが、水性製剤中にあり、ここで水性製剤のpHが約5.5から6.5の範囲内、例えば約6である、前記本発明のいずれかの使用のための抗体またはADC。

10

[本発明1099]

抗体またはADCが水性製剤中にあり、
該水性製剤が、
約5から約7のpHを有し、かつ

a. 約5 mg/mLから約40 mg/mLの抗体またはADC;および

b. 約10 mMから約50 mMのヒスチジン;

c. 約50 mMから約300 mMのマンニトール

を含む、

前記本発明のいずれかの使用のための抗体またはADC。

20

[本発明1100]

抗体またはADCが水性製剤中にあり、
該水性製剤が、

約5.5から約6.5の範囲内のpHを有し、かつ

a. 約15 mg/mLから約25 mg/mLの抗体またはADC、例えば約20 mg/mLの抗体またはADC;

b. 約20 mMから約40 mMのヒスチジン、例えば約30 mMのヒスチジン;

c. 約50 mMから約60 mMのマンニトール、例えば約55 mMのマンニトール

を含み、

該水性製剤が、いかなる添加された界面活性剤、アミノ酸賦形剤、NaClまたはそれらのいずれかの組み合わせも含まない、

前記本発明のいずれかの使用のための抗体またはADC。

30

[本発明1101]

本発明XXからXXのいずれかの定義の水性製剤を凍結することによって得られるまたは得ることができる凍結された水性製剤中にある、前記本発明のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1102]

治療的に有効な量および頻度で、例えば

- 21日間のサイクルの1日目などの、3週間に1回の投与を含む、少なくとも1回のサイクルで;または

- 28日間のサイクルの1、8および15日目などの、各サイクル時間が休止期間を含めて28日であるように、週1回連続3週間の投与とその後ADCの投与のない1週間の休止期間を含む、少なくとも1回のサイクルで

対象に投与される、前記本発明のいずれかの使用のための抗体またはADC。

40

[本発明1103]

21日間のサイクルにおける抗体またはADCの用量が、0.6 mg/kg ~ 4.0 mg/kg対象の体重、例えば0.6 mg/kg ~ 3.2 mg/kg対象の体重、例えば約0.6 mg/kgの用量または約0.8 mg/kgの用量または約1.0 mg/kgの用量または約1.2 mg/kgの用量または約1.4 mg/kgの用量または約1.6 mg/kgの用量または約1.8 mg/kgの用量または約2.0 mg/kgの用量または約2.2 mg/kgの用量または約2.4 mg/kgの用量または約2.6 mg/kgの用量また

50

は約2.8 mg/kgの用量または約3.0 mg/kgの用量または約3.2 mg/kgの用量である、本発明1095の使用のための抗体またはADC。

[本発明1104]

28日間のサイクルにおける抗体またはADCの用量が、0.45 mg/kg～2.0 mg/kg対象の体重、例えば0.45 mg/kgの用量または0.5 mg/kgの用量または0.6 mg/kgの用量または0.7 mg/kgの用量または0.8 mg/kgの用量または0.9 mg/kgの用量または1.0 mg/kgの用量または1.1 mg/kgの用量または1.2 mg/kgの用量または1.3 mg/kgの用量または1.4 mg/kgの用量または1.5 mg/kgの用量または1.6 mg/kgの用量または1.7 mg/kgの用量または1.8 mg/kgの用量または1.9 mg/kgの用量または2.0 mg/kgの用量である、本発明1095の使用のための抗体またはADC。

10

[本発明1105]

21日間のサイクルの数または28日間のサイクルの数が、2～48回、例えば2～36回、例えば2～24回、例えば2～15回、例えば2～12回、例えば2サイクル、3サイクル、4サイクル、5サイクル、6サイクル、7サイクル、8サイクル、9サイクル、10サイクル、11サイクルまたは12サイクルである、本発明1095～1097のいずれかの使用のための抗体またはADC。

[本発明1106]

抗体またはADCが、少なくとも4回の28日間の処置サイクルの間投与され、ここで各処置サイクルにおける抗体またはADCが、連続3週間、週1回、0.45 mg/kg体重の用量、例えば0.6 mg/kg体重の用量、0.8 mg/kg体重、1.0 mg/kg体重、1.2 mg/kg体重、1.4 mg/kg体重、1.6 mg/kg体重、1.8 mg/kg体重、または例えば2.0 mg/kg体重の用量で投与され、その後に抗体またはADCの投与のない休止週が続く、本発明1001～1097のいずれかの使用のための抗体またはADC。

20

[本発明1107]

約2.0～約2.4 mg/kg体重の用量で3週間に1回、または約0.6～約1.4 mg/kg体重の毎週投薬を3週間、任意でその後1週間の無処置によって、対象に投与される、前記本発明のいずれかの使用のためのコンジュゲート。

[本発明1108]

約2.2 mg/kg体重の用量で3週間に1回、または約1.0 mg/kg体重の毎週投薬を3週間、任意でその後1週間の無処置によって、対象に投与される、前記本発明のいずれかの使用のためのコンジュゲート。

30

[本発明1109]

約0.4～1.0 mg/kg体重の毎週投薬によって対象に投与される、前記本発明のいずれかの使用のためのコンジュゲート。

[本発明1110]

約0.6～1.0 mg/kg体重の毎週投薬によって対象に投与される、前記本発明のいずれかの使用のためのコンジュゲート。

[本発明1111]

約0.4～0.8 mg/kg体重の毎週投薬によって対象に投与される、前記本発明のいずれかの使用のためのコンジュゲート。

40

[本発明1112]

約0.5～0.7 mg/kg体重の毎週投薬によって対象に投与される、前記本発明のいずれかの使用のためのコンジュゲート。

[本発明1113]

約0.6 mg/kg体重の毎週投薬によって対象に投与される、前記本発明のいずれかの使用のためのコンジュゲート。

[本発明1114]

投与経路が静脈内である、前記本発明のいずれかの使用のためのコンジュゲート。

[本発明1115]

コンジュゲートの初回用量の投与後、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なく

50

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対象が経験するまで、処置が、少なくとも継続される、前記本発明のいずれかの使用のためのコンジュゲート。

[本発明11116]

処置が、疾患の進行または許容されない毒性まで継続される、前記本発明のいずれかの使用のためのコンジュゲート。

[本発明11117]

対象におけるがんを処置するための医薬の製造で使用するための、ヒトAXLに結合する抗体またはヒトAXLに結合する抗体を含む抗体-薬物コンジュゲート(ADC)であって、ここで

- 該がんが、プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤による処置に耐性である、または耐性であると予測されるもしくは耐性になると予測される;

- 該がんが、プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤による処置に応答することができなかつた、または応答することができないと予測される; および/あるいは

- 該対象が、プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤による処置の後に再発した、または再発すると予測される、
該抗体またはADC。

[本発明11118]

- リガンドが本発明1002に定義される通りであり;

- プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤が本発明1003、1012および1013のいずれかに定義される通りであり;

- がんが本発明1004~1009のいずれかに定義される通りであり;

- 対象が本発明1010~1011のいずれかに定義される通りであり;

- 抗体もしくはADCが本発明1014~1058のいずれかに定義される通りであり;

- 製剤が本発明1059~1101のいずれかに定義される通りであり; ならびに/または

- 抗体もしくはADCが対象に投与される量および頻度が本発明1102~1116のいずれかに定義される通りである、

本発明1100の医薬の製造で使用するための抗体またはADC。

[本発明11119]

対象におけるがんを処置する方法であって、ここで

- 該がんが、プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤による処置に耐性である、または耐性であると予測されるもしくは耐性になると予測される;

- 該がんが、プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤による処置に応答することができなかつた、または応答することができないと予測される; および/あるいは

- 該対象が、プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤による処置の後に再発した、または再発すると予測され;

ヒトAXLに結合する抗体またはヒトAXLに結合する抗体を含む抗体-薬物コンジュゲート(ADC)の治療的有効量を該対象に投与する段階を含む、該方法。

[本発明1120]

- リガンドが本発明1002に定義される通りであり;

- プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤が本発明1003、1012および1013のいずれかに定義される通りであり;

- がんが本発明1004~1009のいずれかに定義される通りであり;

10

20

30

40

50

- 対象が本発明1010～1011のいずれかに定義される通りであり;
- 抗体もしくはADCが本発明1014～1058のいずれかに定義される通りであり;
- 製剤が本発明1059～1101のいずれかに定義される通りであり; ならびに/または
- 抗体もしくはADCが対象に投与される量および頻度が本発明1102～1116のいずれかに定義される通りである、

本発明1102のがんを処置する方法。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】実施例5に記述されるように、腫瘍特異的ヒトT細胞の存在下での黒色腫異種移植モデルSkMe1147におけるIgG1-AXL-107-vcMMAEの抗腫瘍効力。IgG1-b12-vcMMAE (対照ADC)、IgG1-AXL-107-vcMMAEまたはIgG1-b12-vcMMAEおよび抗PD-1 (ペムプロリズマブ)と組み合わせた、対照T細胞またはMART-1 T細胞をマウスに注射した後の平均腫瘍サイズ。エラーバーは標準誤差(SEM)を示す。

10

【図2】実施例5に記述されるように、SkMe1147モデルのさまざまな群におけるマウスの生存性(500 mm³超の腫瘍サイズカットオフ)を示す Kaplan-Meier グラフ。

【図3】実施例5に記述されるように、IgG1-AXL-107-vcMMAEで順次処置された黒色腫異種移植モデルSkMe1147から選択されたマウスの腫瘍サイズ。最初に、(A) 対照T細胞および対照ADC (n=5)、(B) MART-1 T細胞および対照ADC (n=2)、ならびに(C) MART-1 T細胞、対照ADCおよび抗PD-1 (n=2)を注射し、矢印で示した日に4 mg/kg IgG1-AXL-107-vcMMAEで処置したマウスの腫瘍サイズ。マウスごとの腫瘍サイズがプロットされている。

20

【図4】実施例6に記述されるように、腫瘍特異的ヒトT細胞の存在下での黒色腫異種移植モデルBLMにおけるIgG1-AXL-107-vcMMAEの抗腫瘍効力。IgG1-b12-vcMMAE (対照ADC)、IgG1-AXL-107-vcMMAEまたはIgG1-b12-vcMMAEおよび抗PD-1 (ペムプロリズマブ)と組み合わせた、対照T細胞またはMART-1 T細胞をマウスに注射した後の平均腫瘍サイズ。エラーバーは標準誤差(SEM)を示す。

【図5】実施例6に記述されるように、BLMモデルのさまざまな群におけるマウスの生存性(500 mm³超の腫瘍サイズカットオフ)を示す Kaplan-Meier グラフ。

【図6】用量漸増および拡大を含む第2相試験のデザイン。

【図7】1Q3W投与計画のデザイン: 3週間に1回投薬。

【図8】3Q4W投与計画のデザイン: 3週間の毎週の投薬とそれに続く1週間の無処置。

【図9】対象403の病変スナップショット。

30

【発明を実施するための形態】

【0012】

詳細な説明

定義

第1の局面において、本発明は、対象におけるがんの処置で使用するための、本明細書におけるいずれかの局面または態様において定義されるヒトAXLに結合する抗体またはヒトAXLに結合する抗体を含む抗体-薬物コンジュゲート(ADC)を提供する。特に、抗体またはADCは、以前の処置が効果的でなかったがんの処置で使用するためのものである。

40

【0013】

本明細書において用いられる「AXL」または「Axl」という用語は、哺乳動物TAM受容体チロシンキナーゼ(RTK)のサブファミリーの一部である104～140 kDaの分子量を有する894アミノ酸タンパク質であり、UFOまたはJTK11ともいわれる、AXLという名称のタンパク質をいう。分子量は、タンパク質のグリコシル化における差の可能性のため可変である。AXLタンパク質は、タンパク質のN末端上の2つの細胞外免疫グロブリン様(Ig様)ドメイン、2つの膜近位の細胞外フィブロネクチンIII型(FNIII)ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内キナーゼドメインからなる。AXLは、そのリガンドGas6の結合時に、AXL細胞外ドメイン間のリガンド非依存性同種親和性相互作用により、活性酸素種の存在下での自己リン酸化により(Korshunov et al., 2012)、またはEGFRを通じたトランス活性化に

50

より(Meyer et al., 2013)活性化され、いくつかの腫瘍タイプにおいて異常に発現している。ヒトにおいて、AXLタンパク質は、SEQ ID NO:130に示されるアミノ酸配列をコードする核酸配列によってコードされている(ヒトAXLタンパク質: Swissprot P30530)。カニクイザルAXLタンパク質の場合、GenbankアクセッションHB387229.1 (SEQ ID NO:147)を参照されたい。

【0014】

本明細書において用いられる「抗体」という用語は、典型的な生理学のおよび/または腫瘍特異的条件下で、少なくとも約30分、少なくとも約45分、少なくとも約1時間、少なくとも約2時間、少なくとも約4時間、少なくとも約8時間、少なくとも約12時間、約24時間もしくはそれより長い時間、約48時間もしくはそれより長い時間、約3、4、5、6、7日もしくはそれより長い日数などのような有意な期間の半減期、または任意の他の関連する機能的に定義される期間(抗原に対する抗体結合と関連する生理学的応答を誘導、促進、増強、および/もしくは調節するのに十分な時間、ならびに/または抗体が内部移行するのに十分な時間)を伴い、抗原に特異的に結合する能力を有する、免疫グロブリン分子、免疫グロブリン分子の断片、またはそのいずれかの誘導体をいうように意図される。抗原と相互作用する結合領域(または本明細書において用いられうる結合ドメイン、両方は同じ意味を有する)は、免疫グロブリン分子の重鎖および軽鎖の両方の可変領域を含む。抗体(Ab)の定常領域は、免疫系の種々の細胞(エフェクタ細胞など)、および、補体活性化の古典経路における第1の構成要素であるC1qなどの補体系の構成要素を含む、宿主組織または因子に対する免疫グロブリンの結合を媒介しうる。上記で示されるように、本明細書において用いられる抗体という用語は、別の方法で述べられるか、または文脈によって明確に否定されない限り、抗原に対して特異的に相互作用する、例えば結合する能力を保持する抗体の断片を含む。抗体の抗原結合機能は、完全長抗体の断片によって行われうることで示されている。「抗体」という用語内に包含される結合断片の例としては、(i) VL、VH、CL、およびCH1ドメインからなる一価断片、またはWO 2007/059782に記述されている一価抗体である、Fab'またはFab断片; (ii) ヒンジ領域でジスルフィド架橋により連結されている2つのFab断片を含む二価断片である、F(ab')₂断片; (iii) VHおよびCH1ドメインから本質的になるFd断片; (iv) 抗体の単一アームのVLおよびVHドメインから本質的になるFv断片; (v) VHドメインから本質的になり、ドメイン抗体(Holt et al., 2003)とも呼ばれる、dAb断片(Ward et al., 1989); (vi) ラクダ科動物またはナノボディ(Reverts et al., 2005)、ならびに(vii) 単離された相補性決定領域(CDR)が挙げられる。さらに、Fv断片の2つのドメインであるVLおよびVHは、別々の遺伝子によりコードされているが、組み換え法を用いて、VLおよびVH領域が対形成して一価分子を形成している単一のタンパク質鎖(一本鎖抗体または一本鎖Fv(scFv)として公知である、例えばBird et al. (1988)およびHuston et al. (1988)を参照されたい)として作製されることを可能にする合成リンカーにより接続されていてもよい。そのような一本鎖抗体は、別の方法で言及されるか、または文脈によって明確に示されない限り、抗体という用語内に包含される。そのような断片は、概して、抗体の意味の内に含まれるが、それらは、集合的におよび各々独立的に、本発明の独特の特徴であり、異なる生物学的特性および有用性を呈する。本発明の文脈におけるこれらのおよび他の有用な抗体断片は、本明細書においてさらに議論される。抗体という用語は、別の方法で特定されない限り、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体(mAb)、抗体様ポリペプチド、例えばキメラ抗体およびヒト化抗体、ならびに、酵素的切断、ペプチド合成、および組み換え技法などの任意の公知の技術によって提供され、かつ毒素にコンジュゲートされる能力を保持する、抗原に特異的に結合する能力を保持する「抗体断片」または「その断片」(抗原結合断片)も含むこともまた、理解されるべきである。作製される抗体は、任意のアイソタイプを保有することができる。

【0015】

「プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤」という用語は、ヒトプログラム細胞死-1 (PD-1)受容体などの、プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドの少なくとも1つとの間の相互作用を阻害する(例えば、低減または無

10

20

30

40

50

効化する)ことができる薬剤である任意の薬剤を広くいう。特に、この用語は、Tリンパ球増殖、生存およびエフェクタ機能(細胞傷害性、サイトカイン放出)の阻害、腫瘍特異的T細胞のアポトーシスの誘導、CD4+ T細胞のFoxp3+調節性T細胞への分化の促進、および/または細胞傷害性Tリンパ球(CTL)攻撃に対する腫瘍細胞の耐性を含む、PD-1受容体の活性化に対する応答のいずれかを低減または無効化することができる、そのような薬剤を含む。

【0016】

「プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤」という用語は、一般的に使用される「PD-1/PD-L1阻害剤」という用語も含む。

【0017】

本明細書において用いられる「増殖停止特異的6」または「Gas6」という用語は、AXLを含むTAMファミリーの受容体に対するリガンドとして機能する、75~80 kDaの分子量を有する721アミノ酸タンパク質をいう。Gas6は、負に荷電したリン脂質膜との特異的相互作用を担う、複数のγ-カルボキシグルタミン酸残基(Gla)を含有するN末端領域から構成される。Glaドメインは、Gas6のAXLに対する結合には必要ではないが、AXLの活性化に必要とされる。Gas6は「AXLに対するリガンド」と称することもできる。

【0018】

本明細書において抗体およびGas6リガンドの文脈でまたは2つもしくはそれ以上の抗体の文脈で用いられる場合、「と競合する」または「と交差競合する」という用語は、抗体がそれぞれリガンドまたは別の抗体と、例えば抗原への結合で「参照」抗体と競合することを示す。WO 2016/005593 A1 (Genmab)の実施例2には、抗AXL抗体とAXLリガンドGas6との競合を試験する方法の例が記述されている。2つの抗体間の交差競合のための好ましい参照抗体は、表2に記載されているように、本明細書において107、148、733、154、171、183、613、726、140、154-M103L、172、181、183-N52Q、187、608-01、610-01、613-08、620-06または726-M101Lと指定された抗体のVH領域およびVL領域を含む結合領域を含むものである。特に好ましい参照抗体は、107と指定された抗体である。

【0019】

本明細書において用いられる「免疫グロブリン」という用語は、1対の低分子量の軽(L)鎖および1対の重(H)鎖の、2対のポリペプチド鎖からなり、4つ全てがジスルフィド結合によって潜在的に相互接続されている、構造的に関連する糖タンパク質のクラスをいうように意図される。免疫グロブリンの構造は、十分に特徴決定されている(例えばFundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989)を参照されたい)。免疫グロブリンの構造内で、2つの重鎖は、いわゆる「ヒンジ領域」においてジスルフィド結合を介して相互接続されている。重鎖と同等に、各軽鎖は、典型的に、いくつかの領域;軽鎖可変領域(本明細書においてVL領域と省略される)、および軽鎖定常領域から構成される。さらに、VHおよびVL領域は、フレームワーク領域(FR)と称される、より保存されている領域で分散される、相補性決定領域(CDR)とも称される、超可変性の領域(または、構造的に定義されたループの配列および/もしくは形態において超可変的でありうる超可変領域)にさらに細分される。各VHおよびVLは、典型的に、以下の順序でアミノ末端からカルボキシ末端へ配置される、3つのCDRおよび4つのFRから構成される: FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。CDR配列は、IMGTにしたがって定義される(Lefranc et al. (1999)およびBrochet et al. (2008)を参照されたい)。

【0020】

本明細書において用いられる「免疫グロブリン重鎖」または「免疫グロブリンの重鎖」という用語は、免疫グロブリンの重鎖のうち1つをいうように意図される。重鎖は、典型的に、重鎖可変(本明細書においてVHと省略される)領域、および免疫グロブリンのアイソタイプを定義する重鎖定常領域(本明細書においてCHと省略される)から構成される。重鎖定常領域は、典型的に、CH1、CH2、およびCH3の3つのドメインから構成される。

【0021】

本明細書において用いられる「免疫グロブリン軽鎖」または「免疫グロブリンの軽鎖」

10

20

30

40

50

という用語は、免疫グロブリンの軽鎖のうちの1つをいうように意図される。軽鎖は、典型的に、軽鎖可変(本明細書においてVLと省略される)領域および軽鎖定常領域(本明細書においてCLと省略される)から構成される。軽鎖定常領域は、典型的に、1つのドメインCLから構成される。

【0022】

本明細書において用いられる「モノクローナル抗体」、「モノクローナルAb」、「モノクローナル抗体組成物」、「mAb」などの用語は、単一分子組成物の抗体分子の調製物をいう。モノクローナル抗体組成物は、特定のエピトープに対して単一の結合特異性および親和性を提示する。したがって、「ヒトモノクローナル抗体」という用語は、ヒト生殖細胞系列免疫グロブリン配列に由来する可変領域および定常領域を有する、単一の結合特異性を提示する抗体をいう。ヒトモノクローナル抗体は、不死化細胞に融合させた、トランスジェニック非ヒト動物または染色体導入(transchromosomal)非ヒト動物、例えば、ヒト重鎖導入遺伝子および軽鎖導入遺伝子を含むゲノムを有するトランスジェニックマウスから取得されたB細胞を含むハイブリドーマによって、産生されうる。

10

【0023】

本明細書において用いられる場合の「完全長抗体」という用語は、そのアイソタイプの野生型抗体において普通に見出されるものに対応する全ての重鎖および軽鎖の定常ドメインおよび可変ドメインを含む抗体(例えば、親抗体または変種抗体)をいう。

【0024】

本明細書において用いられる場合、「アイソタイプ」は、重鎖定常領域遺伝子によりコードされる、免疫グロブリンクラス(例えばIgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgD、IgA、IgEまたはIgM)をいう。

20

【0025】

本明細書において用いられる「抗原結合領域」または「結合領域」という用語は、抗原に結合することができる抗体の領域をいう。抗原は、溶液中にあるか、表面に付着もしくは結合しているか、または例えば、細胞、細菌もしくはビリオン上に存在しうる。「抗原」および「標的」という用語は、文脈によって明確に否定されない限り、本発明の文脈において互換的に用いられうる。

【0026】

「エピトープ」という用語は、抗体に特異的に結合することができるタンパク質決定基を意味する。エピトープは、通常、アミノ酸、糖側鎖、またはそれらの組み合わせなどの分子の表面グルーピングからなり、通常、特異的な3次元構造特性、および特異的な電荷特性を有する。コンフォメーションエピトープおよび非コンフォメーションエピトープは、変性溶媒の存在下で前者に対する結合が失われるが、後者に対する結合は失われないという点で区別される。エピトープは、結合に直接関与しているアミノ酸残基、および、特異的な抗原結合ペプチドによって有効に遮断されるかまたは覆われるアミノ酸残基(換言すると、アミノ酸残基が特異的な抗原結合ペプチドの占有面積内である)などの、結合に直接関与していない他のアミノ酸残基を含みうる。

30

【0027】

本明細書において用いられる「結合」という用語は、例えばBIAcore 3000機器において抗原をリガンドとして、およびタンパク質を分析物として用いた表面プラズモン共鳴(SPR)により決定した場合に、典型的に、約 10^{-6} Mもしくはそれ以下、例えば 10^{-7} Mもしくはそれ以下、例えば約 10^{-8} Mもしくはそれ以下、例えば約 10^{-9} Mもしくはそれ以下、約 10^{-10} Mもしくはそれ以下、または約 10^{-11} Mもしくはさらにそれ以下の K_D に対応する結合親和性での、あらかじめ決定された抗原または標的に対する抗体の結合をいい、あらかじめ決定された抗原または密接に関連する抗原以外の非特異的抗原(例えばBSA、カゼイン)に対する結合のその親和性よりも少なくとも10倍低い、例えば少なくとも100倍低い、例えば少なくとも1,000倍低い、例えば少なくとも10,000倍低い、例えば少なくとも100,000倍低い K_D に対応する親和性で、あらかじめ決定された抗原に結合する。親和性がより低い量は、タンパク質の K_D に依存するため、タンパク質の K_D が非常に低い(すな

40

50

わち、タンパク質が高度に特異的である)場合、抗原に対する親和性が非特異的抗原に対する親和性より低い量は、少なくとも10,000倍でありうる。本明細書において用いられる「 K_D 」(M)という用語は、特定の抗体-抗原相互作用の解離平衡定数をいい、 k_d を k_a で割ることによって得られる。

【0028】

本明細書において用いられる「 k_d 」(秒⁻¹)という用語は、特定の抗体-抗原相互作用の解離速度定数をいう。前記値は、 k_{off} 値ともいわれる。

【0029】

本明細書において用いられる「 k_a 」(M⁻¹ × 秒⁻¹)という用語は、特定の抗体-抗原相互作用の会合速度定数をいう。

10

【0030】

本明細書において用いられる「 K_D 」(M)という用語は、特定の抗体-抗原相互作用の解離平衡定数をいう。

【0031】

本明細書において用いられる「 K_A 」(M⁻¹)という用語は、特定の抗体-抗原相互作用の会合平衡定数をいい、 k_a を k_d で割ることによって得られる。

【0032】

本明細書において用いられる「内部移行される」または「内部移行」という用語は、AXL-ADCなどの分子が、細胞膜により包み込まれて、細胞の内部中に引き込まれる生物学的プロセスをいう。それはまた「エンドサイトーシス」ともいわれうる。抗体の内部移行は、例えば、WO 2016/005593 A1の実施例16に記述されているアッセイ法にしたがって評価することができる。

20

【0033】

本明細書において用いられる「AXLに結合する抗体」、「AXL抗体」または「抗AXL抗体」という用語は、AXLの細胞外部分上のエピトープに結合する任意の抗体をいう。

【0034】

本発明の文脈において、「ADC」という用語は抗体薬物コンジュゲートをいい、これは本発明の文脈において、治療部分、例えば、本出願において記述される細胞毒性部分にカップリングされる抗AXL抗体をいう。それは、例えば、リンカーを用いて例えばシステインにまたは他のコンジュゲーション法を用いて他のアミノ酸にカップリングされうる。前記部分は、例えば、薬物または毒素などでありうる。

30

【0035】

本明細書において用いられる場合、「治療部分」は、対象に投与された場合に、特に本明細書において記述されるADCとして送達された場合に治療効果または予防効果を発揮する化合物を意味する。「細胞毒性」または「細胞増殖抑制」部分は、細胞にとって有害になる(例えば、細胞を死滅化する)化合物である。ADCで用いるためのいくつかの細胞毒性または細胞増殖抑制部分は疎水性であり、それらには水への溶解度がないか、またはごくわずかしかない、例えば、1 g/Lまたはそれ以下(非常に溶けにくい)、例えば0.8 g/Lまたはそれ以下、例えば0.6 g/Lまたはそれ以下、例えば0.4 g/Lまたはそれ以下、例えば0.3 g/Lまたはそれ以下、例えば0.2 g/Lまたはそれ以下、例えば0.1 g/Lまたはそれ以下(実質的に不溶性)であることを意味する。例示的な疎水性の細胞毒性または細胞増殖抑制部分は、オーリスタチンおよびその誘導體、例えば、MMAFおよびMMAEなどのある種のマイクロチューブリン阻害剤を含むが、これらに限定されることはない。

40

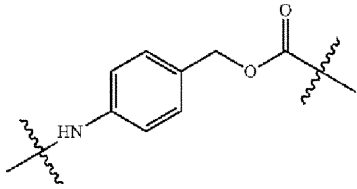
【0036】

「MMAE」という略語は、モノメチルオーリスタチンEをいう。

【0037】

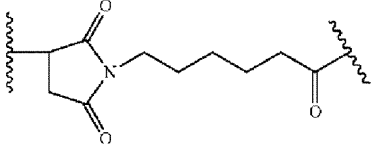
「PAB」という略語は、自己犠牲スペーサーをいう。

50



【 0 0 3 8 】

「MC」という略語はストレッチャマレイミドカプロイルをいう。



10

【 0 0 3 9 】

「処置」は、対象の症状または病状を緩和、改善、抑制または根絶(治癒)する目的で、有効量の本明細書において記述される治療的に活性な化合物の対象への投与をいう。

【 0 0 4 0 】

本明細書において用いられる場合、「対象」という用語は、典型的には、AXLに結合する抗体またはそのような抗体を含むADCを投与されるヒト、およびAXLに結合する抗体またはそのような抗体を含むADCの投与から恩恵を受けうるヒトであり、例えば、AXL発現細胞の死滅化によって直接的または間接的に処置されうるがんを有すると診断されたヒト患者を含む。

20

【 0 0 4 1 】

「有効量」または「治療的有效量」は、必要な投与量で必要な期間、所望の治療結果を達成するのに有効な量をいう。AXL-ADCの治療的有效量は、個体の病状、年齢、性別、および体重などの要因、ならびに個体において所望の応答を引き出すAXL-ADCの能力によって変化する。治療的有效量はまた、AXL-ADCの毒性または有害作用を治療的に有益な効果が上回る量でもある。

【 0 0 4 2 】

本明細書において用いられる場合、「耐性」のがん、腫瘍などは、そのがんまたは腫瘍が処置開始時から治療剤による処置に応答しなかった(本明細書において「自然耐性」といわれる)か、または治療剤による処置に初期には応答したが、処置の一定期間後に治療剤に対して非応答性もしくは低応答性になり(本明細書において「獲得耐性」といわれる)、進行性疾患をもたらす場合の、対象におけるがんまたは腫瘍を意味する。固形腫瘍の場合は、疾患の初期安定化もまた、初期応答にあたる。耐性の他の指標には、治療剤による処置にもかかわらず、がんの再発、全身腫瘍組織量の増加、新たに確認された転移などが含まれる。腫瘍またはがんが治療剤に耐性であるか、または耐性になる傾向が高いかは、当業者によって判定されうる。例えば、全米総合がんセンターネットワーク(National Comprehensive Cancer Network: NCCN, www.nccn.org)および欧州臨床腫瘍学会(European Society for Medical Oncology: ESMO, www.esmo.org/Guidelines)は、特定のがんが処置に応答するかどうかを評価するためのガイドラインを提供している。

30

40

【 0 0 4 3 】

本明細書において用いられる場合、治療剤に対して耐性であるまたは耐性になると予測されるがんは、治療剤もしくは治療剤が属する薬物のクラスによる処置に対して耐性もしくは難治性であるまたは耐性もしくは難治性になる傾向および/または頻度が高いことに関連することが知られているがんである。同様に、治療剤による処置に応答することができないと予測されるがんは、治療剤または治療剤が属する薬物のクラスによる処置に応答することができない傾向および/または頻度が高いことに関連することが知られているがんである。治療剤による処置後に再発すると予測される対象は、治療剤または治療剤が属する薬物のクラスの薬剤による処置後の再発の傾向および/または頻度が高いことに関連するこ

50

とが知られているがんを有する患者である。

【0044】

本発明はまた、1つの態様において、本明細書において記述される抗体のVL領域、VH領域、または1つもしくは複数のCDRの機能性変種を含む抗体の使用を提供する。抗AXL抗体との関連で用いられるVL、VH、またはCDRの機能性変種は、その抗体が親抗体の親和性/結合活性および/または特異性/選択性の少なくとも実質的な割合(少なくとも約50%、60%、70%、80%、90%、95%またはそれ以上)を保持することを依然として可能にし、場合によっては、そのような抗AXL抗体は、親抗体よりも高い親和性、選択性および/または特異性を伴っていることがある。

【0045】

そのような機能性変種は、典型的には、親抗体に対する顕著な配列同一性を保持する。2つの配列間の同一性%は、それらの配列によって共有される同一位置の数の関数(すなわち、 $\text{同一性\%} = \frac{\text{同一位置の数}}{\text{位置の総数}} \times 100$)であり、2つの配列の最適アライメントのために導入する必要があるギャップの数および各ギャップの長さを考慮に入れる。配列同士と比較および2つの配列間の同一性%の決定は、以下の非限定的な例において記述されるような、数学的アルゴリズムを用いて達成されうる。

【0046】

本明細書において用いられる「アイソタイプ」という用語は、重鎖定常領域遺伝子によりコードされる、免疫グロブリンクラス(例えばIgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgD、IgA、IgEもしくはIgMまたは任意のそのアロタイプ、例えばIgG1m(za)およびIgG1m(f))をいう。さらに、各重鎖アイソタイプは、カッパ()またはラムダ()軽鎖のいずれかと組み合わせることができる。

【0047】

本明細書において用いられる場合の「完全長抗体」という用語は、そのアイソタイプの野生型抗体において普通に見出されるものに対応する全ての重鎖および軽鎖の定常ドメインおよび可変ドメインを含む抗体(例えば、親抗体または変種抗体)をいう。本発明による完全長抗体は、(i) CDR配列を、完全な重鎖配列および完全な軽鎖配列を含む適切なベクター中にクローニングする段階、および(ii) 適切な発現系において完全な重鎖および軽鎖配列を発現する段階、を含む方法によって産生されうる。CDR配列または完全な可変領域配列のいずれかから出発する場合に、完全長抗体を産生することは、当業者の知識内である。したがって、当業者は、本発明による完全長抗体を生成する方法を承知しているであろう。

【0048】

2つのヌクレオチド配列間の同一性パーセントは、GCGソフトウェアパッケージ(<http://www.gcg.com>で利用可能)のGAPプログラムを使用し、NWSgapdna.CMPマトリックスおよびギャップ加重40、50、60、70または80、ギャップ長加重1、2、3、4、5または6を用いて、決定することができる。2つのヌクレオチドまたはアミノ酸配列間の同一性パーセントはまた、ALIGNプログラム(バージョン2.0)に組み込まれたE. MeyersとW. Miller (Comput. Appl. Biosci 4, 11-17 (1988))のアルゴリズムを使用し、PAM120残基質量表(weight residue table)、ギャップ長ペナルティ12およびギャップペナルティ4を用いて、決定することができる。さらに、2つのアミノ酸配列間の同一性パーセントは、GCGソフトウェアパッケージ(<http://www.gcg.com>で利用可能)のGAPプログラムに組み込まれたNeedlemanとWunsch (J. Mol. Biol. 48, 444-453 (1970))のアルゴリズムを使用し、Blossum 62マトリックスまたはPAM250マトリックスのいずれか、ギャップ加重16、14、12、10、8、6または4、ギャップ長加重1、2、3、4、5または6を用いて、決定することができる。

【0049】

「アミノ酸置換」という用語は、他の19種の天然アミノ酸のうちの任意の1種への置換、または非天然アミノ酸などの他のアミノ酸への置換を包含する。例えば、あるアミノ酸を別の保存的または非保存的アミノ酸と置換することができる。アミノ酸残基はまた、代

10

20

30

40

50

替的な物理的および機能的特性によって定義されるクラスに分類することもできる。したがって、アミノ酸のクラスは、以下のリストの一方または両方に反映されうる。

【 0 0 5 0 】

保存的クラスのアミノ酸残基:

酸性残基: DおよびE

塩基性残基: K、R、およびH

親水性非荷電性残基: S、T、N、およびQ

脂肪族非荷電性残基: G、A、V、L、およびI

無極性非荷電性残基: C、M、およびP

芳香族残基: F、Y、およびW

10

【 0 0 5 1 】

アミノ酸残基の代替の物理的および機能的分類:

アルコール基含有残基: SおよびT

脂肪族残基: I、L、VおよびM

シクロアルケニル関連残基: F、H、WおよびY

疎水性残基: A、C、F、G、H、I、L、M、R、T、V、WおよびY

負電荷を有する残基: DおよびE

極性残基: C、D、E、H、K、N、Q、R、SおよびT

正電荷を有する残基: H、KおよびR

小さな残基: A、C、D、G、N、P、S、TおよびV

非常に小さな残基: A、GおよびS

ターン形成に参与する残基: A、C、D、E、G、H、K、N、Q、R、S、PおよびT

可撓性残基: Q、T、K、S、G、P、D、EおよびR

20

【 0 0 5 2 】

「凍結乾燥された(lyophilized)」および「凍結乾燥された(freeze-dried)」という用語は、本明細書において互換的に用いられ、最初に凍結し、次に周囲圧力を下げて材料中の凍結水を昇華させることによって脱水される材料をいう。

【 0 0 5 3 】

本明細書において用いられる「緩衝液」という用語は、薬学的に許容される緩衝液を示す。「緩衝液」という用語は、溶液のpH値を、例えば許容される範囲内に維持する作用物質であって、本明細書において記述されるように、ヒスチジン、クエン酸塩、MES、リン酸塩、TRIS(登録商標)(トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン)、炭酸、コハク酸塩、グリコール酸塩などを含むが、これらに限定されない、作用物質を包含する。一般に、本明細書において用いられる「緩衝液」は、約5から約7のpH範囲、好ましくは約5.5から6.5、好ましくは約5.8から6.2のpH範囲、例えば約pH 6または約pH 6.0に適したpKaおよび緩衝能を有する。

30

【 0 0 5 4 】

「充填剤」という用語は、凍結乾燥製品に(例えば、薬学的に許容されるケーキを提供するために)さらなる構造を提供できる作用物質を含む。一般的に使用される充填剤は、マンニトール、グリシンなどを含む。薬学的に許容されるケーキを提供することに加えて、充填剤はまた、典型的に、崩壊温度の変化、凍結・融解保護の提供、長期保存にわたるタンパク質安定性のさらなる増強などのような、有用な性質を凍結乾燥組成物に付与する。これらの作用物質は、張度調整剤として機能することもできる。

40

【 0 0 5 5 】

本明細書において用いられる「安定剤」という用語は、例えば凍結中の凍結保護剤および/または(凍結)乾燥もしくは「脱水」プロセス中の溶解保護剤として機能する、タンパク質に安定性を提供する作用物質を含む。適当な安定剤は、非還元糖またはサッカリドおよび糖アルコール、例えばスクロース、トレハロース、マンニトール、キシリトールなど、ならびにアミノ酸、例えばグリシン、アラニンおよびリジンを含む。安定剤は、充填剤、張度調整剤および/または増粘剤として機能することもできる。

50

【 0 0 5 6 】

本明細書において用いられる「界面活性剤」は、表面への薬物の吸着およびまたは凝集を防ぐために薬学的製剤において典型的に用いられる化合物である。さらに、界面活性剤は、2つの液体間または液体と固体間の表面張力(または界面張力)を低下させる。例えば、例示的な界面活性剤は、非常に低い濃度(例えば、5% w/wまたはそれ以下、例えば3% w/wまたはそれ以下、例えば1% w/wまたはそれ以下)で存在する場合に表面張力を有意に低下させることができる。界面活性剤は両親媒性であり、これはそれらが通常、親水性基および疎水性または親油性基の両方から構成され、したがって水溶液中でミセルまたは類似の自己集合構造を形成することができることを意味する。薬学的利用のための公知の界面活性剤は、モノオレイン酸グリセロール、塩化ベンゼトニウム、ドキュセートナトリウム、リン脂質、ポリエチレンアルキルエーテル、ラウリル硫酸ナトリウムおよびトリカプリリン(アニオン性界面活性剤); 塩化ベンザルコニウム、シトリミド、塩化セチルピリジニウムおよびリン脂質(カチオン性界面活性剤); ならびにアルファトコフェロール、モノオレイン酸グリセロール、ミリスチルアルコール、リン脂質、ポロキサマー、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン(sorbintan)脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシエチレン、ヒドロキシステアリン酸ポリオキシシル15、ポリオキシシルグリセリド、ポリソルベート、ジラウリン酸プロピレングリコール、モノラウリン酸プロピレングリコール、パルミチン酸ソルビタンエステルスクロース、ステアリン酸スクロース、トリカプリリンおよびTPGS (非イオン性および両性イオン性界面活性剤)を含む。

10

20

【 0 0 5 7 】

本明細書における関心対象の「希釈剤」は、薬学的に許容され(ヒトへの投与に関して安全かつ非毒性であり)かつ再構成製剤の調製に有用であるものである。例示的な希釈剤は、液体、好ましくは水性であり、滅菌水、注射用静菌水(BWFI)、pH緩衝溶液(例えばリン酸緩衝生理食塩水)、滅菌生理食塩水溶液、リンゲル溶液またはデキストロース溶液を含む。

【 0 0 5 8 】

本発明の特定の局面および態様

第1の局面において、本発明は、対象におけるがんの処置で使用するための、ヒトAXLに結合する抗体または該抗体を含む抗体-薬物コンジュゲート(ADC)を提供し、ここで

- プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤による処置に対して、該がんが耐性であるか、または耐性であるもしくは耐性になると予測される;
- プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤による処置に対して、該がんが応答することができないか、または応答することができないと予測される; および/あるいは
- プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤による処置後に、該対象が再発したか、または再発すると予測される。

30

【 0 0 5 9 】

本発明の文脈において、プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤による処置に対する応答、ならびにがんがそのような処置に対して耐性であるか、またはそのような処置に応答することができなかつたかどうか、および対象がそのような処置後に再発したかどうかは、公知の方法、例えば、NCCNまたはESMOのガイドラインにしたがって当業者により評価されうる。特定の態様において、評価は以下の基準(RECIST基準第1.1版)に基づることができる。

40

【 0 0 6 0 】

(表1) 奏効性の定義(RECIST基準第1.1版)

50

	区分	基準	
標的病変に基づく	完全奏効 (CR)	全ての標的病変の消失。全てのリンパ節病変の短軸が10 mm未満に短縮した場合。	10
	部分奏効 (PR)	標的病変のLDの和が、ベースラインのLDの和と比べて30%以上減少した場合。	
	安定 (SD)	処置開始以降のLDの最小和と比べて、PRと評価するには不十分な縮小であり、PDに相当する増悪も認められない場合。	
	進行 (PD)	処置開始以降または1箇所以上の新規病変出現以降のLDの最小和と比べて、標的病変のLDの和が20%以上増加した場合。	
非標的病変に基づく	CR	全ての非標的病変の消失および腫瘍マーカー値の正常化。全てのリンパ節が、病理学的な大きさでない場合(短軸: 10 mm未満)。	20
	SD	1箇所以上の非標的病変の遷延または/および正常限界を上回る腫瘍マーカー値の持続。	
	PD	1箇所以上の新規病変の出現および/または既存の非標的病変の明らかな進行。	

【0061】

本発明によるヒトAXLに結合する抗体またはADCによる処置の有効性を評価する場合に、同じ基準が適用されうる。

30

【0062】

リガンドPD-1は、特に、プログラム細胞死-リガンド1 (PD-L1)またはプログラム細胞死-リガンド2 (PD-L2)でありうる。

【0063】

阻害剤は、PD-1に結合するモノクローナル抗体などの抗体、PD-L1に結合するモノクローナル抗体などの抗体、およびPD-L2に結合するモノクローナル抗体などの抗体からなる群より選択されうる。

【0064】

がんは固形腫瘍、例えば転移性の固形腫瘍、例えば転移性の局所的に進行した腫瘍でありうる。

40

【0065】

抗体またはADCは処置で用いるためでありえ、ここでがんは、黒色腫、癌種、肉腫(未分化多形性肉腫、脂肪肉腫、平滑筋肉腫、滑膜肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫または軟骨肉腫など)、腺腫、神経膠腫、血液腫瘍およびリンパ系組織の腫瘍からなる群より選択される腫瘍である。

【0066】

さらに、抗体またはADCは処置で用いるためでありえ、ここで固形腫瘍は、黒色腫、癌種(頭頸部の扁平上皮がん(SCCHN)など)、肉腫(未分化多形性肉腫、脂肪肉腫、平滑筋肉腫、滑膜肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫または軟骨肉腫など)、腺腫、および神経膠腫からな

50

る群より選択される。

【0067】

固形腫瘍は、特に、癌種、肉腫(未分化多形性肉腫、脂肪肉腫、平滑筋肉腫、滑膜肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫、消化管間質腫瘍(GIST)、横紋筋肉腫または軟骨肉腫など)、腺腫、および神経膠腫からなる群より選択されうる。

【0068】

がんは、子宮内膜/子宮頸がん、肺がん(小細胞肺がんまたは非小細胞肺がんなど)、甲状腺がん、結腸がん、腎臓がん、腎がん、卵巣がん、乳がん(エストロゲン受容体アルファ陰性がん、エストロゲン受容体アルファ陽性がんまたは三重陰性乳がん; すなわち検査でエストロゲン受容体陰性(ER-)、プロゲステロン受容体陰性(PR-)およびヒト表皮成長因子受容体2陰性(HER2-)と出た乳がんなど)、食道がん、皮膚がん、黒色腫(悪性黒色腫など)、膵臓がん(切除不能な進行性または転移性膵臓がんなど)、消化管間質腫瘍(GIST)、ならびに血液がん(白血病など; 例えば急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病または慢性骨髄性白血病)からなる群より選択されうる。

10

【0069】

特に、がんは黒色腫以外の転移性の固形腫瘍でありうる。

【0070】

本発明による使用のための抗体またはADCは、対象が、プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤による最後の前処置中または前処置後に進行性疾患を示した場合の使用のためでありうる。この場合も、当業者は、公知の方法; 例

20

例えばNCCNまたはESMOのガイドラインにしたがって、対象が進行性疾患を示したかどうかを評価しうる。評価は、特に、上記の表1に記載されているRECIST基準に基づきうる。

【0071】

抗体またはADCは、特に、プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤による処置に対する耐性、該処置に反応できないこと、または該処置からの再発が、AXLの発現の増加に関連している、対象を処置するために用いられうる。

【0072】

本発明に関連して、プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤は、オプジーボ/ニボルマブ(Bristol-Myers Squibb)、キートルーダ/ペンブロリズマブ(Merck & Co)、Amp-514/MEDI0680 (Amplimmune)、BGB-A317 (Bei Gene)、REGN2810 (Regeneron)、TSR-042 (Tesar/AnaplysBio)、CBT-501/ゲノリムズマブ(genolimzumab) (Genor Bio/CBT Pharma)、PF-06801591 (Pfizer)、JS-001 (Shanghai Junshi Bio)、SHR-1210/INCSHR-1210 (Incyte corp)、PDR001 (Novartis)、BCD-100 (BioCad)、AGEN2034 (Agenus)、IBI-308 (Innovent Biologics)、BI-754091 (Boehringer Ingelheim)からなる群より選択されうる。

30

【0073】

さらに、本発明によれば、プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤は、テセントリク/RG7446; MPDL-3280A、アテゾリズマブ(Roche)、イムフィンジ/MEDI-4736/デュルバルマブ(AstraZeneca)、バベンシオ/MSB-0010718C/アベルマブ(Merck Serono /Pfizer)、KN-035- (3DMed/Alphamab Co)、CX-072 (CytomX)、LY-3300054 (Eli Lilly)、MSB0011359C*/M-7824 (Merck KGaA)、FAZ053 (Novartis)、SHR-1316 (Atridia)、およびCA-170 (Aurigene/Curis)からなる群より選択されうる。

40

【0074】

ヒトAXLに結合する抗体またはADCは、単剤療法として対象に提供されうる。

【0075】

あるいは、ヒトAXLに結合する抗体またはADCは、併用療法の一部として対象に提供されうる。

【0076】

本発明によって用いられるADCは、細胞毒性剤、化学療法薬、または放射性同位元素で

50

ある治療部分を含みえ、それは、任意でリンカーにより、抗体に連結されていてもよい。

【0077】

本発明によって用いられるADCにおいて、治療部分は、細胞毒性剤でありえ、それは、リンカーにより任意でADCに連結されていてもよい。

【0078】

細胞毒性剤は、N-スクシンイミジル4-(2-ピリジルジチオ)-ペンタノエート(SSP)、マレイミドカプロイル-バリン-シトルリン-p-アミノベンジルオキシカルボニル(mc-vc-PAB)またはAV-1 Kロックバリン-シトルリンなどの切断可能なリンカーにより、ヒトAXLに結合する抗体に連結されうる。

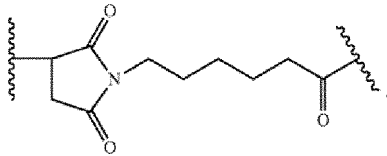
【0079】

特に、細胞毒性剤は、スクシンイミジル-4(N-マレイミドメチル)シクロヘキサン-1-カルボキシレート(MCC)またはマレイミドカプロイル(MC)などの切断不可能なリンカーにより、ヒトAXLに結合する抗体に連結されうる。

【0080】

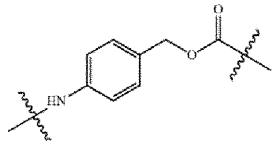
好ましくは、リンカーは式-MC-vc-PAB-を有し、式中、

a) MCは以下であり：



b) vcはジペプチドバリン-シトルリンであり、および

c) PABは以下である：



【0081】

細胞毒性剤は、DNA標的指向剤、例えばDNAアルキル化剤および架橋剤、例えばカリケアマイシン、デュオカルマイシン、ラシエルマイシン(CC-1065)、ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン(PBD)およびインドリノベンゾジアゼピン(IGN); 微小管標的指向剤、例えばデュオスタチン-3などのデュオスタチン、モノメチルオーリスタチンE (MMAE)およびモノメチルオーリスタチンF (MMAF)などの、オーリスタチン、オーリスタチンペプチド類似体、ドラスタチン、メイタンシン、N(2')-デアセチル-N(2')-(3-メルカプト-1-オキソプロピル)-メイタンシン(DM1)、およびチューブリシン、パクリタキセル、ドセタキセル、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピノレルピン、メイタンサノイド(maytansanoid)、チューブリシン; ならびにヌクレオシド類似体; またはその類似体、誘導體もしくはプロドラッグからなる群より選択されうる。

【0082】

細胞毒性剤モノメチルオーリスタチンE (MMAE)は、バリン-シトルリン(VC)リンカーおよびマレイミドカプロイル(MC)リンカーを介して抗体に結合されてもよく、ここで細胞毒性剤およびリンカーの組み合わせは以下の化学構造を有し;

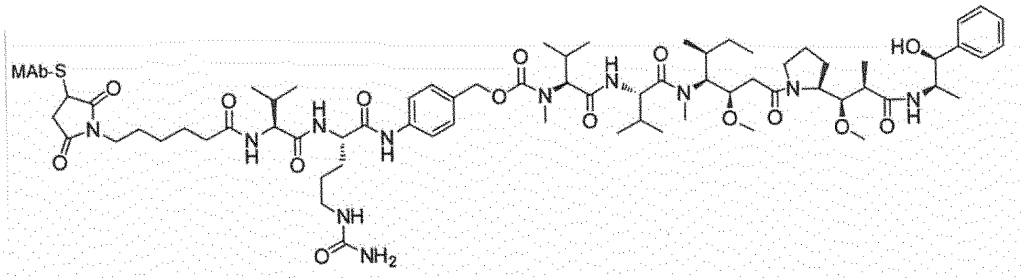
10

20

30

40

50

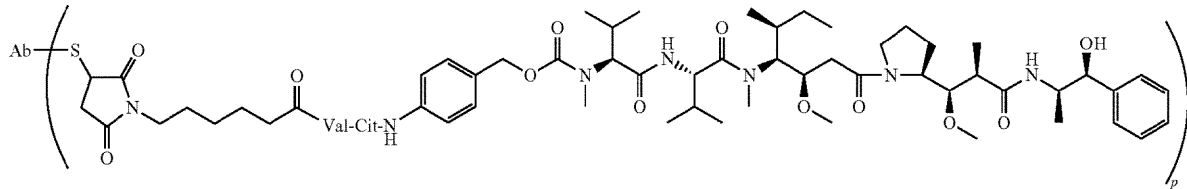


式中、MAbは抗体である。

10

【0083】

特定の態様において、リンカーはMMAE (vcMMAE)に付着され、ここでvcMMAEは以下であり：



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

20

式中、pは1から8の数字を示し、Sは抗体のスルフィド残基を表し、Abは抗体または抗原結合断片を示す。特に、pは1、2、3、4、5、6、7または8でありうる。好ましくは、pは4である。

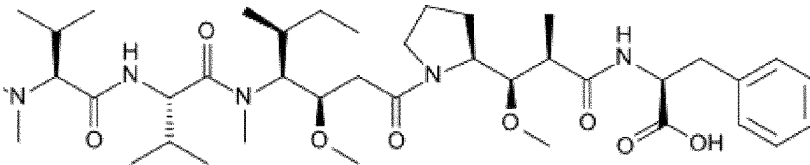
【0084】

抗体-薬物コンジュゲートの集団におけるpの平均値は、特に、約1、例えば1；約2、例えば2；約3、例えば3；約4、例えば4；約5、例えば5；約6、例えば6；約7、例えば7または約8、例えば8でありうる。好ましくは、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、例えば4である。

【0085】

特に、細胞毒性剤はモノメチルオーリスタチンF (MMAF)であってもよく；

30

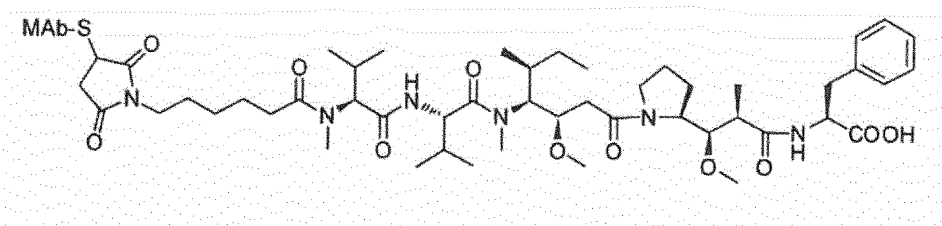


ここで抗体は、適切なリンカーにより、上記の化学構造の左側の窒素(N)の位置でMMAFに連結される。

【0086】

1つの態様において、細胞毒性剤モノメチルオーリスタチンF (MMAF)は、マレイミドカプロイル(mc)-リンカーを介して抗体に連結され、ここで細胞毒性剤およびリンカーの組み合わせは以下の化学構造を有し；

40



式中、MAbは抗体である。

50

【0087】

本発明による使用のためのADCでは、

- (a) リンカーが切断可能であり、細胞毒性剤がバスタング死滅化能を有する；
- (b) リンカーが切断可能であり、細胞毒性剤がバスタング死滅化能を有しない；
- (c) リンカーが切断不能であり、細胞毒性剤がバスタング死滅化能を有する；または
- (d) リンカーが切断不能であり、細胞毒性剤がバスタング死滅化能を有しない、

ADCでありうる。

【0088】

本発明の文脈において、「バスタング死滅化能」という用語は、「バスタング死滅化効果」、「バスタング死滅化」、または「バスタング細胞毒性」と互換的に用いられうる。この用語は、切断可能または切断不能なリンカーのいずれかによって抗体にコンジュゲートされた細胞毒性剤が、抗体からの放出後に細胞膜を横切って拡散し、それによって隣接する細胞の死滅化を引き起こす能力を有する効果をいう。細胞毒性剤が、切断可能または切断不能なリンカーによってコンジュゲートされる場合、それは、細胞毒性剤のみ、またはバスタング死滅化能を有するリンカーの一部を有する細胞毒性剤のいずれかでありうる。細胞膜を横切って拡散する能力は、細胞毒性剤または細胞毒性剤とリンカーとの組み合わせの疎水性に関連する。そのような細胞毒性剤は、プロテアーゼによって抗体から放出されたMMAEなどの、膜透過性毒素であることが有利でありうる。特に、標的発現が不均一な腫瘍および抗体の浸透が制限されうる固形腫瘍では、バスタング死滅化効果が望ましい場合がある。

【0089】

「バスタング死滅化能」を有しない細胞毒性剤は、抗体からの放出後に細胞膜を横切って拡散する能力を有しない。したがって、そのような細胞毒性剤または細胞毒性剤とリンカーとの組み合わせは、抗体からの放出時に隣接する細胞を死滅化することができないであろう。理論によって束縛されることなく、細胞毒性剤および切断可能または切断不能なリンカーのいずれかとのそのような組み合わせは、抗体が結合する標的を発現する細胞のみを死滅化するものと考えられる。

【0090】

具体的には、リンカーはmc-vc-PABであってもよく、細胞毒性剤はMMAEであってもよい。

【0091】

あるいは、リンカーはSSPであってもよく、細胞毒性剤はDM1であってもよい。

【0092】

細胞毒性剤は、具体的には、デュオスタチン-3であってもよい。

【0093】

本明細書において開示される使用のための抗体またはADCに関して、ヒトAXLに結合する抗体は、ヒトAXLへの結合について増殖停止特異的6 (Gas6)と競合しないことが好ましい。

【0094】

さらに、Gas6の存在下でのヒトAXLへの最大抗体結合は、競合アッセイ法によって決定されるGas6の非存在下での結合の、少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%、例えば100%であることが好ましく、ここでヒトAXLへの該抗体の結合と該Gas6との間の競合は、Gas6ありおよびGas6なしでプレインキュベートされたA431細胞において決定される。

【0095】

本出願において提供される使用のための抗体またはADCにおいて、ヒトAXLに結合する抗体は、特に、ヒトAXLに対して 0.3×10^{-9} から 63×10^{-9} Mの範囲の結合親和性(K_D)を有することができ、任意によりここで結合親和性は、可溶性AXL細胞外ドメインを用いたBio-layer Interferometryを用いて測定される。

【0096】

10

20

30

40

50

ヒトAXLに結合する抗体は、AXLに対して 9.7×10^{-5} から $4.4 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ の解離速度を有することができ、任意によりここで解離速度は、可溶性組み換えAXL細胞外ドメインを用いたBio-layer Interferometryにより測定される。

【0097】

本出願において提供される使用のための抗体またはADCに関して、ヒトAXLのアミノ酸配列は、SEQ ID NO:130に指定されている通りでありうる。

【0098】

本出願において提供される使用のための抗体またはADCは、SEQ ID NO:147に指定されるカニクイザルAXLに結合する抗体またはADCでありうる。

【0099】

本出願において提供される使用のための抗体またはADCは、ヒトAXLに結合する抗体が、以下からなる群より選択されるVH領域およびVL領域を含む少なくとも1つの結合領域を含む抗体またはADCでありうる：

(a) それぞれSEQ ID No: 36、37および38のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 39、GASおよび40のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[107];

(b) それぞれSEQ ID No: 46、47および48のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 49、AASおよび50のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[148];

(c) それぞれSEQ ID No: 114、115および116のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 117、DASおよび118のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[733];

(d) それぞれSEQ ID No: 51、52および53のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 55、GASおよび56のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[154];

(e) それぞれSEQ ID No: 51、52および54のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 55、GASおよび56のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[154-M103L];

(f) それぞれSEQ ID No: 57、58および59のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 60、GASおよび61のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[171];

(g) それぞれSEQ ID No: 62、63および64のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 65、GASおよび66のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[172];

(h) それぞれSEQ ID No: 67、68および69のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 70、GASおよび71のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[181];

(i) それぞれSEQ ID No: 72、73および75のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 76、ATSおよび77のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[183];

(j) それぞれSEQ ID No: 72、74および75のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 76、ATSおよび77のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[183-N52Q];

(k) それぞれSEQ ID No: 78、79および80のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 81、AASおよび82のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[187];

(l) それぞれSEQ ID No: 83、84および85のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 86、GASおよび87のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[608-01];

(m) それぞれSEQ ID No: 88、89および90のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むV

10

20

30

40

50

H領域と、それぞれSEQ ID No: 91、GASおよび92のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[610-01];

(n) それぞれSEQ ID No: 93、94および95のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 96、GASおよび97のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[613];

(o) それぞれSEQ ID No: 98、99および100のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 101、DASおよび102のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[613-08];

(p) それぞれSEQ ID No: 103、104および105のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 106、GASおよび107のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[620-06];

(q) それぞれSEQ ID No: 108、109および110のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 112、AASおよび113のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[726];

(r) それぞれSEQ ID No: 108、109および111のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 112、AASおよび113のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[726-M101L];

(s) それぞれSEQ ID No: 41、42および43のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 44、AASおよび45のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[140];

(t) それぞれSEQ ID No: 93、94および95のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 128、配列中でXがDまたはGであるXASおよび129のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[613 / 613-08];

(u) それぞれSEQ ID No: 46、119および120のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 49、AASおよび50のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[148 / 140];

(v) それぞれSEQ ID No: 123、124および125のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 60、GASおよび61のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[171 / 172 / 181]; ならびに

(w) それぞれSEQ ID No: 121、109および122のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 112、AASおよび113のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[726 / 187]; ならびに

(x) それぞれSEQ ID No: 93、126および127のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域と、それぞれSEQ ID No: 96、GASおよび97のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[613 / 608-01 / 610-01 / 620-06]。

【0100】

特に、本明細書において提供される使用のための抗体またはADCは、ヒトAXLに結合する抗体が、以下を含む少なくとも1つの結合領域を含む抗体またはADCでありうる

(a) それぞれSEQ ID No: 36、37および38のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVH領域、ならびに

(b) それぞれSEQ ID No: 39、GASおよび40のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含むVL領域[107]。

【0101】

同様に、本出願において提供される使用のための抗体またはADCは、ヒトAXLに結合する抗体が、以下からなる群より選択されるVH領域およびVL領域を含む少なくとも1つの結合領域を含む抗体またはADCでありうる:

(a) SEQ ID No: 1と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一のVH領域と、SEQ ID No: 2と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一のVL領域[107];

(b) SEQ ID No: 5と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%

10

20

30

40

50

なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一のVL領域[620-06];
および

(s) SEQ ID No: 32と少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、
例えば少なくとも99%同一のVH領域と、SEQ ID No: 33と少なくとも90%、例えば少
なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%同一のVL領域[726-M101
L]。

【0102】

さらに、本出願において開示される使用のための抗体またはADCは、抗体の少なくとも
1つの結合領域が、以下からなる群より選択されるVH領域およびVL領域を含む抗体または
ADCでありうる;

- (a) SEQ ID No: 1を含むVH領域およびSEQ ID No: 2を含むVL領域[107];
- (b) SEQ ID No: 5を含むVH領域およびSEQ ID No: 6を含むVL領域[148];
- (c) SEQ ID No: 34を含むVH領域およびSEQ ID No: 35を含むVL領域[733];
- (d) SEQ ID No: 7を含むVH領域およびSEQ ID No: 9を含むVL領域[154];
- (e) SEQ ID No: 10を含むVH領域およびSEQ ID No: 11を含むVL領域[171];
- (f) SEQ ID No: 16を含むVH領域およびSEQ ID No: 18を含むVL領域[183];
- (g) SEQ ID No: 25を含むVH領域およびSEQ ID No: 26を含むVL領域[613];
- (h) SEQ ID No: 31を含むVH領域およびSEQ ID No: 33を含むVL領域[726];
- (i) SEQ ID No: 3を含むVH領域およびSEQ ID No: 4を含むVL領域[140];
- (j) SEQ ID No: 8を含むVH領域およびSEQ ID No: 9を含むVL領域[154-M103L];
- (k) SEQ ID No: 12を含むVH領域およびSEQ ID No: 13を含むVL領域[172];
- (l) SEQ ID No: 14を含むVH領域およびSEQ ID No: 15を含むVL領域[181];
- (m) SEQ ID No: 17を含むVH領域およびSEQ ID No: 18を含むVL領域[183-N52Q];
- (n) SEQ ID No: 19を含むVH領域およびSEQ ID No: 20を含むVL領域[187];
- (o) SEQ ID No: 21を含むVH領域およびSEQ ID No: 22を含むVL領域[608-01];
- (p) SEQ ID No: 23を含むVH領域およびSEQ ID No: 24を含むVL領域[610-01];
- (q) SEQ ID No: 27を含むVH領域およびSEQ ID No: 28を含むVL領域[613-08];
- (r) SEQ ID No: 29を含むVH領域およびSEQ ID No: 30を含むVL領域[620-06]; ならびに
- (s) SEQ ID No: 32を含むVH領域およびSEQ ID No: 33を含むVL領域[726-M101L]。

【0103】

本出願において提供される使用のための抗体またはADCにおいて、ヒトAXLに結合する
抗体の少なくとも1つの結合領域は、特に、SEQ ID No: 1を含むVH領域およびSEQ ID N
o: 2を含むVL領域[107]を含みうる。

【0104】

本出願において提供される使用のための抗体またはADCにおいて、ヒトAXLに結合する
抗体は、それぞれSEQ ID No: 36、37および38のCDR1、CDR2およびCDR3配列を含む
VH領域と、それぞれSEQ ID No: 39、GASおよび40のCDR1、CDR2およびCDR3配列を
含むVL領域[107]を含む少なくとも1つの結合領域を含みうる。

【0105】

本出願において提供される使用のための抗体またはADCにおいて、抗体は、上記に定義
される抗体のいずれか、特に上記に定義されるVH領域を有する抗体によって認識される、
AXL上のエピトープに結合しうる。

【0106】

本出願において提供される使用のための抗体またはADCにおいて、ヒトAXLに結合する
抗体は、特に、AXLの、Ig1ドメインまたはIg1様ドメイン内のエピトープに結合しえ、該
エピトープは、ヒトAXLの位置L121からQ129またはT112からQ124に対応する1つまた
は複数のアミノ酸を含むまたは必要とする。

【0107】

本出願において提供される使用のための抗体またはADCにおいて、ヒトAXLに結合する
抗体は、AXLの、Ig2ドメインまたはIg2様ドメイン内のエピトープに結合しえ、該エピト

10

20

30

40

50

ープは、ヒトAXLの、位置D170に対応するアミノ酸またはD179と位置T182からR190に対応する1つまたは複数のアミノ酸との組み合わせを含むまたは必要とする。

【0108】

本出願において提供される使用のための抗体またはADCにおいて、抗体は、ヒトAXLの、FN1ドメインまたはFN様ドメイン内のエピトープに結合しえ、該エピトープは、ヒトAXLの、位置Q272からA287およびG297からP301に対応する1つまたは複数のアミノ酸を含むまたは必要とする。

【0109】

本出願において提供される使用のための抗体またはADCにおいて、ヒトAXLに結合する抗体は、ヒトAXLのFN2ドメイン内のエピトープに結合しえ、該エピトープは、ヒトAXLの、位置A359、R386に対応するアミノ酸および位置Q436からK439に対応する1つまたは複数のアミノ酸を含むまたは必要とする。

10

【0110】

本明細書において提供される使用のための抗体またはADCに関して、ACDは、SKMel-147ヒト異種移植マウスモデルおよび/またはBLM黒色腫異種移植モデルにおいて腫瘍退縮を誘発することができるものでありうる。

【0111】

SKMel-147ヒト異種移植マウスモデルおよび/またはBLM黒色腫異種移植モデルは、好ましくは、プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤による処置などの抗PD-1処置に耐性である。

20

【0112】

SKMel-147ヒト異種移植マウスモデルは、本明細書の実施例5に記述されているように、または本質的に本明細書の実施例5に記述されているように、作製されうる。

【0113】

BLM黒色腫異種移植モデルは、本明細書の実施例6に記述されているように、または本質的に本明細書の実施例6に記述されているように、作製されうる。

【0114】

本出願において提供される使用のための抗体またはADCにおいて、ヒトAXLに結合する抗体は、IgG1、IgG2、IgG3およびIgG4からなる群より選択されるアイソタイプの重鎖を含みうる。

30

【0115】

本出願において提供される使用のための抗体またはADCにおいて、ヒトAXLに結合する抗体のアイソタイプは、特に、IgG1、例えばヒトIgG1、任意でアロタイプIgG1m(f)でありうる。

【0116】

本出願において提供される使用のための抗体またはADCにおいて、ヒトAXLに結合する抗体は、モノクローナル抗体またはその抗原結合断片、例えば完全長モノクローナル抗体、例えば完全長モノクローナルIgG1、抗体でありうる。

【0117】

抗体は、好ましくは、ヒト化抗体またはヒト抗体である。

40

【0118】

現在好ましい態様において、抗体はエナポタマブである。

【0119】

同様に好ましい態様において、ADCは、エナポタマブベドチンである。

【0120】

本出願において提供される使用のための抗体またはADCにおいて、ヒトAXLに結合する抗体は、エフェクタ機能欠損抗体、安定化されたIgG4抗体または一価抗体でありうる。

【0121】

本出願において提供される使用のための抗体またはADCにおいて、ヒトAXLに結合する抗体の重鎖は、ヒンジ領域全体が欠失されるように改変されうる。

50

【0122】

本出願において提供される使用のための抗体またはADCにおいて、ヒトAXLに結合する抗体の配列は、N結合型グリコシル化のためのいかなるアクセプタ部位も含まないように改変されうる。

【0123】

本出願において提供される使用のための抗体またはADCにおいて、ヒトAXLに結合する抗体は、一本鎖抗体でありうる。

【0124】

本出願において提供される使用のための抗体またはADCにおいて、ヒトAXLに結合する抗体は、前記請求項のいずれか一項記載の抗体の第1の結合領域、および第1の結合領域とは異なる標的またはエピトープに結合する第2の結合領域を含む二重特異性抗体でありうる。

10

【0125】

本出願において提供される使用のための抗体またはADCにおいて、ヒトAXLに結合する二重特異性抗体は、各々が少なくともヒンジ領域、CH2およびCH3領域を含む第1および第2の重鎖を含むことができ、ここで第1の重鎖において、ヒトIgG1重鎖中のK409、T366、L368、K370、D399、F405およびY407からなる群より選択される位置に対応する位置におけるアミノ酸の少なくとも1つが置換されており、第2の重鎖において、ヒトIgG1重鎖中のF405、T366、L368、K370、D399、Y407およびK409からなる群より選択される位置に対応する位置におけるアミノ酸の少なくとも1つが置換されており、かつこ

20

【0126】

本出願において提供される使用のための抗体またはADCにおいて、ヒトIgG1重鎖中のK409に対応する位置におけるアミノ酸は第1の重鎖中でRであり、かつヒトIgG1重鎖中のF405に対応する位置におけるアミノ酸は第2の重鎖中でLでありえる、またはその逆である。

【0127】

上記の使用のための抗体またはADCは、薬学的製剤中、例えば、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤、担体、安定剤、充填剤、界面活性剤および/または希釈剤を含む製剤などの製剤中にありうる。

30

【0128】

上記の使用のための抗体またはADCは、特に、凍結乾燥製剤中にありうる。

【0129】

凍結乾燥製剤は、抗体またはADCと1つもしくは複数の賦形剤とを含む水性製剤を凍結乾燥することによって得ることができうるか、または得られてもよく、ここで水性製剤はいかなる界面活性剤も含まない。

【0130】

凍結乾燥製剤は、特に抗体またはADC、ならびに

- a. 水性製剤において約5から約7のpHを提供する緩衝液;
- b. 少なくとも1つの充填剤; および

40

c. 固体状態の抗体またはADCとアモルファス相を形成する少なくとも1つの非還元糖を含む水性製剤を凍結乾燥することによって得られるまたは得ることができうるものでありうる。

【0131】

水性製剤は、いかなる界面活性剤も含まないものでありうる。

【0132】

水性製剤は、ヒスチジン、クエン酸塩、2-(N-モルホリノ)エタンスルホン酸(MES)、コハク酸塩、グリコール酸塩、炭酸およびリン酸塩、またはそれらのいずれかの組み合わせからなる群より選択される緩衝液を含んでもよく、ここで水性製剤のpHは約5から約7の範囲内、例えば5から7の範囲内にある。

50

【0133】

水性製剤は、特にヒスチジン緩衝液を含みうる。

【0134】

水性製剤は、約5 mMから約100 mMの濃度、例えば5 mMから100 mMの濃度の緩衝液、例えば約10 mMから約50 mMの緩衝液、例えば10 mMから50 mMの緩衝液、例えば約20 mMから約40 mM、例えば20 mMから40 mM、例えば約28 mMから約32 mM、例えば28 mMから32 mM、例えば約30 mMの緩衝液、例えば30 mMの緩衝液を含みうる。

【0135】

凍結乾燥製剤は、マンニトール、グリシン、およびそれらの組み合わせから選択される充填剤を含みうる。

10

【0136】

凍結乾燥製剤は、特にマンニトールを含むものでありうる。

【0137】

水性製剤は、約1% (w/v)から約5% (w/v)、例えば1% (w/v)から5% (w/v)、例えば約2% (w/v)から約4% (w/v)、例えば2% (w/v)から4% (w/v)、例えば約2.5% (w/v)から約3.5% (w/v)、例えば2.5% (w/v)から3.5% (w/v)、例えば約3% (w/v)、例えば3% (w/v)の濃度の充填剤を含みうる。

【0138】

水性製剤は、約50 mMから約300 mM、例えば50 mMから300 mM、例えば約100 mMから約225 mM、例えば100 mMから225 mM、例えば約150 mMから約180 mM、例えば150 mMから180 mM、例えば約165 mM、例えば165 mMの濃度の充填剤を含みうる。

20

【0139】

凍結乾燥製剤は、スクロース、トレハロース、およびそれらの組み合わせから選択される非還元糖を含みうる。

【0140】

凍結乾燥製剤は、特にスクロースを含むものでありうる。

【0141】

水性製剤は、約0.5% (w/v)から約7% (w/v)の濃度、例えば0.5% (w/v)から7% (w/v)、例えば約0.5% (w/v)から約4% (w/v)、例えば0.5% (w/v)から4% (w/v)、例えば約1% (w/v)から約3% (w/v)、例えば1% (w/v)から3% (w/v)、または約2.5%から約3.5%、または2.5%から3.5%、例えば約3% (w/v)、例えば3% (w/v)の濃度の非還元糖を含みうる。

30

【0142】

水性製剤は、約15 mMから約200 mMの濃度、例えば15 mMから200 mM、例えば約30 mMから約150 mM、例えば30 mMから150 mM、例えば約80 mMから約100 mM、例えば80 mMから100 mM、例えば約70から約90 mM、例えば70から90 mMの濃度の非還元糖、例えば約84 mMから約92 mMのスクロース、例えば84 mMから92 mMのスクロース、例えば約88 mM、例えば88 mMのスクロースを含みうる。

【0143】

凍結乾燥製剤は、水性製剤中の抗体またはADC濃度が約5 mg/mLから約30 mg/mL、5 mg/mLから30 mg/mL、例えば約7 mg/mLから約20 mg/mL、例えば7 mg/mLから20 mg/mL、例えば約8 mg/mLから約15 mg/mL、例えば8 mg/mLから15 mg/mL、例えば約9 mg/mLから約11 mg/mL、例えば9 mg/mLから11 mg/mL、例えば約10 mg/mL、例えば10 mg/mLである水性製剤を凍結乾燥することによって得られるまたは得ることができうるものでありうる。

40

【0144】

凍結乾燥製剤は、pHが約5.5から6.5の範囲内、例えば約5.5から6.5の範囲内、例えば約6、例えば6である水性製剤を凍結乾燥することによって得られるまたは得ることができうる。

50

【0145】

凍結乾燥製剤は、約5から約7のpH、例えば5から7のpHを有する水性製剤を凍結乾燥することによって得られるまたは得ることができ、かつ

- a. 約5 mg/mLから約30 mg/mL、例えば5 mg/mLから30 mg/mLの抗体またはADC;
 - b. 約10 mMから約50 mMのヒスチジン、例えば10 mMから50 mMのヒスチジン;
 - c. 約30 mMから約150 mMのスクロースまたはトレハロース、例えば30 mMから150 mMのスクロースまたはトレハロース; および
 - d. 約150 mMから約180 mMのマニトールまたはグリシン、例えば150 mMから180 mMのマニトールまたはグリシン
- を含む製剤でありうる。

10

【0146】

水性製剤は、約5.5から約6.5の範囲内、例えば5.5から6.5の範囲内のpHを有し、かつ

- a. 約9 mg/mLから約11 mg/mLの抗体またはADC、例えば9 mg/mLから11 mg/mLの抗体またはADC、例えば約10 mg/mLの抗体またはADC、例えば10 mg/mLの抗体またはADC;
 - b. 約20 mMから約40 mMのヒスチジン、例えば20 mMから40 mMのヒスチジン、例えば約30 mMのヒスチジン、例えば30 mMのヒスチジン;
 - c. 約80 mMから約100 mMのスクロース、例えば80 mMから100 mMのスクロース、例えば約88 mMのスクロース、例えば88 mMのスクロース; および
 - d. 約150 mMから約180 mMのマニトール、例えば150 mMから180 mMのマニトール、例えば約165 mMのマニトール、例えば165 mMのマニトール
- を含み、

20

いかなる界面活性剤も含まない水性製剤でありうる。

【0147】

凍結乾燥製剤中の抗体またはADCは、好ましくは、少なくとも6ヶ月間、例えば少なくとも9ヶ月間、例えば少なくとも15ヶ月間、好ましくは少なくとも18ヶ月間、またはさらにより好ましくは少なくとも24ヶ月間、または最も好ましくは少なくとも36ヶ月間、薬学的使用向けに2~8 で、例えば5 で安定である。

【0148】

凍結乾燥製剤は、少なくとも6ヶ月間、例えば少なくとも9ヶ月間、例えば少なくとも15ヶ月間、好ましくは少なくとも18ヶ月間、またはさらにより好ましくは少なくとも24ヶ月間、または最も好ましくは少なくとも36ヶ月間5 で保存された場合に、10%未満の凝集体、例えば5.0%未満の凝集体、例えば3.0%未満の凝集体、例えば2.0%未満の凝集体を有するなら、安定であるとみなされうる。

30

【0149】

安定性は、好ましくは、サイズ排除分析、cIEF、またはその両方によって決定される。

【0150】

好ましくは、凍結乾燥製剤は、3.0%未満の水分、例えば2.0%未満の水分、例えば1%未満の水分、または0.5%未満の水分を含む。

【0151】

凍結乾燥製剤は、いかなる無機塩も含まない製剤でありうる。

40

【0152】

薬学的製剤は、無菌の水性希釈剤中で上記に定義される凍結乾燥製剤を再構成することによって得られうるか、または得ることができうる。

【0153】

薬学的製剤は、約5から約7のpH、例えば約5から約7のpHを有し、かつ水溶液中で:

- a. 約5 mg/mLから約30 mg/mLの抗体またはADC、例えば5 mg/mLから30 mg/mLの抗体またはADC;
- b. 約10 mMから約50 mMのヒスチジン、例えば10 mMから50 mMのヒスチジン;
- c. 約30 mMから約150 mMのスクロースまたはトレハロース、例えば30 mMから150

50

mMのスクロースまたはトレハロース; および

d. 約50 mMから約300 mMのマンニトールまたはグリシン、例えば50 mMから300 mMのマンニトールまたはグリシンを含む、製剤でありうる。

【0154】

薬学的製剤は、約5.5から約6.5の範囲内、例えば5.5から6.5の範囲内のpHを有し、かつ

a. 約9 mg/mLから約11 mg/mLの抗体またはADC、例えば9 mg/mLから11 mg/mLの抗体またはADC、例えば約10 mg/mLの抗体またはADC、例えば10 mg/mLの抗体またはADC;

b. 約20 mMから約40 mMのヒスチジン、例えば20 mMから40 mMのヒスチジン、例えば約30 mMのヒスチジン、例えば30 mMのヒスチジン;

c. 約80 mMから約100 mMのスクロース、例えば80 mMから100 mMのスクロース、例えば約88 mMのスクロース、例えば88 mMのスクロース; および

d. 約150 mMから約180 mMのマンニトール、例えば150 mMから180 mM、例えば約165 mM、例えば165 mMのマンニトールを含み、

いかなる界面活性剤も含まない水性製剤でありうる。

【0155】

上記の使用のための抗体またはADCは、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む水性製剤中にありえ、ここで水性製剤は、いかなる界面活性剤も含まない。

【0156】

上記の使用のための抗体またはADCは、緩衝液および少なくとも1つの安定剤を含む水性製剤中にありえ、ここで水性製剤のpHは約5~約7、例えば5~7であり、かつここで水性製剤はいかなる界面活性剤も含まない。

【0157】

上記の使用のための抗体またはADCは、ヒスチジン、クエン酸塩、MES、リン酸塩、炭酸、コハク酸塩、グリコール酸塩、またはそれらのいずれかの組み合わせからなる群より選択される緩衝液を含む水性製剤中にありえ、ここで水性製剤のpHは約5から約7、例えば5から7の範囲内にある。

【0158】

上記の使用のための抗体またはADCは、特に、ヒスチジン緩衝液を含む水性製剤中にありうる。

【0159】

上記の使用のための抗体またはADCは、約10 mMから約50 mM、例えば10 mMから50 mMの濃度の緩衝液、例えば約20 mMから約40 mMの緩衝液、例えば20 mMから40 mMの緩衝液、例えば約28 mMから約34 mM、例えば28 mMから34 mM、例えば約29 mMから約31 mM、例えば29 mMから31 mM、例えば約30 mM、例えば30 mMの緩衝液を含む水性製剤中にありうる。

【0160】

上記の使用のための抗体またはADCは、マンニトール、スクロースおよびトレハロースからなる群より選択される安定剤を含む水性製剤中にありうる。

【0161】

上記の使用のための抗体またはADCは、マンニトールである安定剤を含む水性製剤中にありうる。

【0162】

上記の使用のための抗体またはADCは、約20 mMから約200 mM、例えば20 mMから200 mM、例えば約30 mMから約100 mM、例えば30 mMから100 mM、例えば約40 mMから約80 mM、例えば40 mMから80 mM、例えば約50 mMから約60 mM、例えば50 mMから60 mM、例えば約55 mM、例えば55 mMの濃度の安定剤を含む水性製剤中

10

20

30

40

50

にありうる。

【0163】

上記の使用のための抗体またはADCは、スクロース、トレハロースおよびそれらの組み合わせから選択される安定剤を含む水性製剤中にありうる。

【0164】

上記の使用のための抗体またはADCは、アルギニン、グリシン、グルタミン酸、ソルビトール、トレハロース、スクロースおよび塩化ナトリウムの1つまたは複数を含まない水性製剤中にありうる。

【0165】

上記の使用のための抗体またはADCは、抗体またはADC濃度が約5 mg/mLから約40 mg/mL、例えば5 mg/mLから40 mg/mL、例えば約8 mg/mLから約35 mg/mL、例えば8 mg/mLから35 mg/mL、例えば約10 mg/mLから約30 mg/mL、例えば10 mg/mLから30 mg/mL、例えば約15 mg/mLから約25 mg/mL、例えば15 mg/mLから25 mg/mL、例えば約20 mg/mL、例えば20 mg/mLである水性製剤中にありうる。

10

【0166】

本出願において提供される使用のための抗体またはADCは、水性製剤中にありえ、ここで水性製剤のpHは約5.5から6.5の範囲内、例えば約5.5から6.5、例えば約6、例えば6である。

【0167】

上記の使用のための抗体またはADCは、水性製剤中にありえ、該水性製剤は、約5から約7のpHを有し、かつ

20

a. 約5 mg/mLから約40 mg/mLの抗体またはADC、例えば5 mg/mLから40 mg/mLの抗体またはADC、および

b. 約10 mMから約50 mMのヒスチジン、10 mMから50 mMのヒスチジン;

c. 約50 mMから約300 mMのマンニトール、例えば50 mMから300 mMのマンニトールを含む。

【0168】

上記に提供される使用のための抗体またはADCは、水性製剤中にありえ、該水性製剤は、約5.5から約6.5の範囲内、例えば5.5から6.5の範囲内のpHを有し、

a. 約15 mg/mLから約25 mg/mLの抗体またはADC、15 mg/mLから25 mg/mLの抗体またはADC、例えば約20 mg/mLの抗体またはADC、例えば20 mg/mLの抗体またはADC;

30

b. 約20 mMから約40 mMのヒスチジン、20 mMから40 mMのヒスチジン、例えば約30 mMのヒスチジン;

c. 約50 mMから約60 mMのマンニトール、50 mMから60 mMのマンニトール、例えば約55 mM、例えば55 mMのマンニトール

を含み、いかなる添加された界面活性剤、アミノ酸賦形剤、NaClまたはそれらのいずれかの組み合わせも含まない。

【0169】

本出願において提供される使用のための抗体またはADCは、本明細書において上記に定義される水性製剤を凍結することによって得られるまたは得ることができうる凍結された水性製剤中にありうる。

40

【0170】

上記の使用のための抗体またはADCは、治療的に有効な量および頻度で、例えば

- 21日間のサイクルの1日目などの、3週間に1回の投与を含む、少なくとも1回のサイクルで; または

- 28日間のサイクルの1、8および15日目などの、各サイクル時間が休止期間を含めて28日間であるように、週1回連続3週間の投与とその後ADCの投与のない1週間の休止期間を含む、少なくとも1回のサイクルで

対象に投与されうる。

50

【 0 1 7 1 】

本明細書において用いられる場合、「休止期間」という用語は、抗体もしくはADCが前の週に投与された用量よりも実質的に低い用量で投与されるか、または抗体もしくはADCが全く投与されない期間として理解されるべきであり、例えば、その間に抗体もしくはADCは全く投与されない。本明細書におけるいずれかの局面または態様の好ましい態様において、抗体またはADCは休止期間中に投与されず、その場合には、休止期間は代替的に「オフ期間」といわれる。1週間の休止期間またはオフ期間は、それぞれ「休止週」または「オフ週」ということもできる。

【 0 1 7 2 】

本明細書において定義される使用のために提供される場合、21日間のサイクルにおける抗体またはADCの用量は、特に、0.6 mg/kg ~ 4.0 mg/kg対象の体重、例えば0.6 mg/kg ~ 3.2 mg/kg対象の体重、例えば約0.6 mg/kgの用量、例えば0.6 mg/kgの用量、または約0.8 mg/kgの用量、例えば0.8 mg/kgの用量または約1.0 mg/kgの用量、例えば1.0 mg/kgの用量、または約1.2 mg/kgの用量、1.2 mg/kgの用量、または約1.4 mg/kgの用量、例えば1.4 mg/kgの用量、または約1.6 mg/kgの用量、例えば1.6 mg/kgの用量、または約1.8 mg/kgの用量、例えば1.8 mg/kgの用量、または約2.0 mg/kgの用量、例えば2.0 mg/kgの用量、または約2.2 mg/kgの用量、例えば2.2 mg/kgの用量、または約2.4 mg/kgの用量、例えば2.4 mg/kgの用量、または約2.6 mg/kgの用量、例えば2.6 mg/kgの用量、または約2.8 mg/kgの用量、例えば2.8 mg/kgの用量、または約3.0 mg/kgの用量、例えば約3.0 mg/kgの用量、または約3.2 mg/kgの用量、例えば3.2 mg/kgの用量でありうる。

10

20

【 0 1 7 3 】

本出願において定義される使用のために提供される場合、28日間のサイクルにおける抗体またはADCの用量は、0.45 mg/kg ~ 2.0 mg/kg対象の体重、例えば0.45 mg/kg ~ 2.0 mg/kg対象の体重、例えば約0.45 mg/kgの用量、例えば0.45 mg/kgの用量、または約0.5 mg/kgの用量、例えば0.5 mg/kgの用量、または約0.6 mg/kgの用量、例えば0.6 mg/kgの用量、または約0.7 mg/kgの用量、例えば0.7 mg/kgの用量、または約0.8 mg/kgの用量、例えば0.8 mg/kgの用量、または約0.9 mg/kgの用量、例えば0.9 mg/kgの用量、または約1.0 mg/kgの用量、例えば1.0 mg/kgの用量、または約1.1 mg/kgの用量、例えば1.1 mg/kgの用量、または約1.2 mg/kgの用量、例えば1.2 mg/kgの用量、または約1.3 mg/kgの用量、例えば1.3 mg/kgの用量、または約1.4 mg/kgの用量、例えば1.4 mg/kgの用量、または約1.5 mg/kgの用量、例えば1.5 mg/kgの用量、または約1.6 mg/kgの用量、例えば1.6 mg/kgの用量、または約1.7 mg/kgの用量、例えば1.7 mg/kgの用量、または約1.8 mg/kgの用量、例えば1.8 mg/kgの用量、または約1.9 mg/kgの用量、例えば1.9 mg/kgの用量、または約2.0 mg/kgの用量、例えば2.0 mg/kgの用量でありうる。

30

【 0 1 7 4 】

本明細書において提供される抗体またはADCの使用に関して、21日間のサイクルの数または28日間のサイクルの数は、好ましくは2 ~ 48回、例えば2 ~ 36回、例えば2 ~ 24回、例えば2 ~ 15回、例えば2 ~ 12回、例えば2サイクル、3サイクル、4サイクル、5サイクル、6サイクル、7サイクル、8サイクル、9サイクル、10サイクル、11サイクルまたは12サイクルである。

40

【 0 1 7 5 】

上記の使用のための抗体またはADCは、少なくとも4回の28日間の処置サイクルの間投与することができ、ここで各処置サイクルにおける抗体またはADCは、連続3週間、週1回、約0.45 mg/kg体重の用量、例えば0.45 mg/kg体重の用量、約0.6 mg/kg体重の用量、0.6 mg/kg体重の用量、約0.8 mg/kg体重の用量、例えば0.8 mg/kg体重の用量、約1.0 mg/kg体重の用量、例えば1.0 mg/kg体重の用量、約1.2 mg/kg体重の用量、例えば1.2 mg/kg体重の用量、約1.4 mg/kg体重の用量、例えば1.4 mg/kg体重の用量、約1.6 mg/kg体重の用量、例えば1.6 mg/kg体重の用量、約1.8 mg/kg体重の用量、例えば1.8

50

mg/kg体重の用量、または約2.0 mg/kg体重の用量、例えば2.0 mg/kg体重の用量で投与され、その後に抗体またはADCの投与のない休止週が続けられる。

【0176】

コンジュゲートは、約2.0～約2.4 mg/kg体重、例えば2.0～2.4 mg/kg体重の用量で3週間に1回、または約0.6～約1.4 mg/kg体重、例えば0.6～1.4 mg/kg体重の毎週投薬を3週間、任意でその後の1週間の無処置によって、対象に投与されうる。

【0177】

コンジュゲートは、約2.2 mg/kg体重、例えば2.2 mg/kg体重の用量で3週間に1回、または約1.0 mg/kg体重、例えば1.0 mg/kg体重の毎週投薬を3週間、任意でその後の1週間の無処置によって、対象に投与されうる。

10

【0178】

コンジュゲートは、約0.4～約1.0 mg/kg体重の毎週投薬によって、例えば0.4～1.0 mg/kg体重の毎週投薬によって対象に投与されうる。

【0179】

コンジュゲートは、約0.6～約1.0 mg/kg体重の毎週投薬によって、例えば0.6～1.0 mg/kg体重の毎週投薬によって対象に投与されうる。

【0180】

コンジュゲートは、約0.4～約0.8 mg/kg体重の毎週投薬によって、例えば0.4～0.8 mg/kg体重の毎週投薬によって対象に投与されうる。

【0181】

コンジュゲートは、約0.5～約0.7 mg/kg体重の毎週投薬によって、例えば0.5～0.7 mg/kg体重の毎週投薬によって対象に投与されうる。

20

【0182】

コンジュゲートは、約0.6 mg/kg体重の毎週投薬によって、例えば0.6 mg/kg体重の毎週投薬によって対象に投与されうる。

【0183】

投与経路は、特に静脈内でありうる。

【0184】

処置は、コンジュゲートの初回用量の投与後、少なくとも約1ヶ月、例えば少なくとも1ヶ月；少なくとも約2ヶ月、例えば少なくとも2ヶ月；少なくとも約3ヶ月、例えば少なくとも3ヶ月；少なくとも約4ヶ月、例えば少なくとも4ヶ月；少なくとも約5ヶ月、例えば少なくとも5ヶ月；少なくとも約6ヶ月、例えば少なくとも6ヶ月；少なくとも約7ヶ月、例えば少なくとも7ヶ月；少なくとも約8ヶ月、例えば少なくとも8ヶ月；少なくとも約9ヶ月、例えば少なくとも9ヶ月；少なくとも約10ヶ月、例えば少なくとも10ヶ月；少なくとも約11ヶ月、例えば少なくとも11ヶ月；少なくとも約12ヶ月、例えば少なくとも12ヶ月；少なくとも約18ヶ月、例えば少なくとも18ヶ月；少なくとも約2年、例えば少なくとも2年；少なくとも約3年、例えば少なくとも3年；少なくとも約4年、例えば少なくとも4年；または少なくとも約5年、例えば少なくとも5年の無増悪生存期間を対象が経験するまで、少なくとも継続されうる。

30

【0185】

処置は、疾患の進行または許容されない毒性まで継続されうる。

【0186】

第2の局面において、本発明は、対象におけるがんを処置するための医薬の製造で使用するための、ヒトAXLに結合する抗体またはヒトAXLに結合する抗体を含む抗体-薬物コンジュゲート(ADC)を提供し、ここで

- 該がんは、プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤による処置に耐性である、または耐性であると予測されるもしくは耐性になると予測される；

- 該がんは、プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤による処置に应答することができなかつた、または应答することができないと予測され

40

50

る; および/あるいは

- 該対象は、プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤による処置の後に再発した、または再発すると予測される。

【0187】

本発明の第1の局面に関する特徴の上記の開示は、本発明の第2の局面にも適用されることが理解されるべきである。

【0188】

特に、

- リガンドが上記に定義される通りであり;
- プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤が上記に定義される通りであり;

10

- がんが上記に定義される通りであり;
- 対象が上記に定義される通りであり;
- 抗体もしくはADCが上記に定義される通りであり;
- 製剤が上記に定義される通りであり; ならびに/または
- 抗体もしくはADCが対象に投与される量および頻度が上記に定義される通りである
医薬の製造で使用するための、抗体またはADC。

【0189】

本発明の第3の局面は、対象におけるがんを処置する方法を提供し、ここで該がんは、

- プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤による処置に耐性である、または耐性であると予測されるもしくは耐性になると予測される;

20

- プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤による処置に応答することができなかつた、または応答することができないと予測される; および/あるいは

- プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤による処置の後に再発した、または再発すると予測される。本方法は、ヒトAXLに結合する抗体またはヒトAXLに結合する抗体を含む抗体-薬物コンジュゲート(ADC)の治療的有効量を対象に投与する段階を含む。

【0190】

特に、本発明の第3の局面によるがんを処置する方法は、

30

- リガンドが上記に定義される通りであり;
- プログラム細胞死-1 (PD-1)受容体とそのリガンドとの間の相互作用の阻害剤が上記に定義される通りであり;

- がんが上記に定義される通りであり;
- 対象が上記に定義される通りであり;
- 抗体もしくはADCが上記に定義される通りであり;
- 製剤が上記に定義される通りであり; および/または
- 抗体もしくはADCが対象に投与される量および頻度が上記に定義される通りである

方法である。

【0191】

40

配列

(表2)

SEQ ID NO:	名称	アミノ酸配列	コメント
SEQ ID NO:1	107 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVR QAPGKGLEWVSTTS SG GASTYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKI WIAFDI WGQGMVT VSS	HCo12-BalbC Ig1 ドメイン結合 Ab
SEQ ID NO:2	107 VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFAVYYCQYGGSPYTFGQGTKLEIK	
SEQ ID NO:3	140 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMTWVR QAPGKGLEWVSAIS IS GASTFYADSVKGRFTISRDNK TSLQMNSLRAEDTAVYFCR GY SGYVYDAFDI WG QGT MVTVSS	
SEQ ID NO:4	140 VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGISNWLAWYQ QKPEKAPKSLIYAASLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISL QPEDFATYYCQYNSYPLTFGGGTKVEIK	
SEQ ID NO:5	148 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMTWVR QAPGKGLEWVSAIS IS GSGSTFYADSVKGRFTISRDNK TLYLQMNSLRAEDTAVYYCR GY SGYVYDAFD FW WGQT MVTVSS	HCo12-BalbC Ig2 ドメイン結合 Ab
SEQ ID NO:6	148 VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGISNWLAWYQ QKPEKAPKSLIYAASLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISL QPEDFATYYCQYNSYPLTFGGGTKVEIK	
SEQ ID NO:7	154 VH	EVQLD SG GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVR QAPGKGLEWVSAIS IS GGGNAYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAADTAVYYCAK PGFIMVRG PLDYWGQ GALVTVSS	HCo12-BalbC FN1 ドメイン結合 Ab
SEQ ID NO:8	154-M103L VH	EVQLD SG GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVR QAPGKGLEWVSAIS IS GGGNAYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAADTAVYYCAK PGFILVRG PLDYWGQ GALVTVSS	
SEQ ID NO:9	154 VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQYGGSPYTFGQGTKLEIK	
SEQ ID NO:10	171 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVR QAPGKGLEWVSDISVSGGSTYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKEGYI WFGESLSYAFDI	HCo17-BalbC Ig2 ドメイン結合 Ab

10

20

30

40

50

		WGQGTMTVTVSS	
SEQ ID NO:11	171 VL	EIVLTQSPGTL SL SPGERATL SC RASQ SV SSSYLAWYQQK PGQAPRLLIY <u>G</u> ASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTISRLEP EDFAVYYC <u>QQY</u> GRSFTFGPGTKVDIK	
SEQ ID NO:12	172 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS <u>G</u> FTFSNYAMSWVR QAPGKGLEWVSDI <u>S</u> VSGGSTYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKEGYIWFGE <u>SL</u> SYAFDI WGQGTMTVTVSS	
SEQ ID NO:13	172 VL	EIVLTQSPGTL SL SPGERATL SC RASQ SV SSSYLAWYQQK PGQAPRLLIY <u>G</u> ASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTISRLEP EDFAVYYC <u>QQY</u> GRSFTFGPGTKVDIK	
SEQ ID NO:14	181 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS <u>G</u> FTFSNYAMSWVR QAPGKGLEWVSDI <u>S</u> VSGGSTYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLHMNSLRAEDTAVYYCAKEGYIWFGE <u>SL</u> SYAFDIW GQGTMTVTVSS	
SEQ ID NO:15	181 VH	EIVLTQSPGTL SL SPGERATL SC RASQ SV SSSYLAWYQQK PGQAPRLLIY <u>G</u> ASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTISRLEP EDFAVYYC <u>QQY</u> GRSFTFGPGTKVDIK	
SEQ ID NO:16	183 VH	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGG <u>S</u> FGYYWSWI RQPPGKLEWIGE <u>I</u> NQSGSTNYNPSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTSVYYC <u>AS</u> GNWDHFFDYWGQGLTV TVSS	HCo17-BalbC FN1 ドメイン結合 Ab
SEQ ID NO:17	183-N52Q VH	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGG <u>S</u> FGYYWSWI RQPPGKLEWIGE <u>I</u> QQSGSTNYNPSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTSVYYC <u>AS</u> GNWDHFFDYWGQGLTV TVSS	
SEQ ID NO:18	183 VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISSW <u>L</u> LAWYQH KPGKAPKLLIY <u>A</u> TSSLQSGVTSRFRSGSGSGTDFLTISLQ PEDFATYYC <u>QQ</u> AKSFPWTFGQGTKVEIK	
SEQ ID NO:19	187 VH	QVPLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGG <u>S</u> FGYHWSWI RQPPGKLEWIGE <u>I</u> SHSGRTNYNPSLKSRTISIDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYC <u>AS</u> FITMIRGTIITHFDYWGQGT LTVSS	
SEQ ID NO:20	187 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSW <u>L</u> LAWYQQ KPEKAPKSLIY <u>A</u> ASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFLTISLQ PEDFATYYC <u>QQY</u> HSYPYTFGQGTKLEIK	

10

20

30

40

SEQ ID NO:21	608-01 VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV <u>SCKASGGTFSSY</u> AIWVR QAPGGLEWMGR <u>IIPIFGI</u> ANYQKFQGRVTITADKSTS TAYMELSSLRAEDTAVYYC <u>CARRGDY</u> YGGSPD <u>VFDI</u> WG QGTMVTVSS		
SEQ ID NO:22	608-01 VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSV <u>SSYLAWY</u> QQK PGQAPRL <u>LIYGASS</u> RATGIPDRFSGSGSGTDFLTISRLEP EDFAVYYC <u>QQYGSSY</u> TFGQGTKLEIK		
SEQ ID NO:23	610-01 VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV <u>SCKASGGTFSSY</u> AIWVR QAPGGLEWMGR <u>IIPIFGI</u> ANYQKFQGRVTITADKSTS TAYMELSSLRAEDTAVYYC <u>CARRGN</u> YYGGSPD <u>VFDI</u> WG QGTMVTVSS		
SEQ ID NO:24	610-01 VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSV <u>SSYLAWY</u> QQK PGQAPRL <u>LIYGASS</u> RATGIPDRFSGSGSGTDFLTISRLEP EDFAVYYC <u>QQYGSSY</u> TFGQGTKLEIK		
SEQ ID NO:25	613 VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV <u>SCKASGGTFSSY</u> AINWM RQAPGGLEWMGR <u>IIPIFGI</u> VNYAQKFQGRVTLTADKS TSTAYMELSSLRSEDTAVYYC <u>CARRGN</u> YYGGSPD <u>VFDI</u> W GQTMVTVSS	HCo20 Ig1 ドメイン結合 Ab	20
SEQ ID NO:26	613 VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSV <u>SSYLAWY</u> QQK PGQAPRL <u>LIYGASS</u> RATGIPDRFSGSGSGTDFLTISRLEP EDFAVYYC <u>QQYGSSY</u> TFGQGTKLEIK		
SEQ ID NO:27	613-08 VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV <u>SCKASGGTFSSY</u> AINWM RQAPGGLEWMGR <u>IIPIFGI</u> VNYAQKFQGRVTLTADKS TSTAYMELSSLRSEDTAVYYC <u>CARRGN</u> YYGGSPD <u>VFDI</u> W GQTMVTVSS		
SEQ ID NO:28	613-08 VL	EIVLTQSPATLSPGERATLSCRASQSV <u>SSYLAWY</u> QQK GQAPRL <u>LIYDAS</u> NRATGIPARFSGSGSGTDFLTISSEPE DFAVYYC <u>QQRSN</u> WLTFGGGTKVEIK		
SEQ ID NO:29	620-06 VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV <u>SCKASGGTFSSY</u> AIWVR QAPGGLEWMGR <u>IIPIFGI</u> ANYAQKFQGRVTITADKSTS TAYMELSSLRSEDTAVYYC <u>CARRGN</u> YYGGSPD <u>VFDI</u> WG QGTMVTVSS		
SEQ ID NO:30	620-06 VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSV <u>SSYLAWY</u> QQK PGQAPRL <u>LIYGASS</u> RATGIPDRFSGSGSGTDFLTISRLEP		

10

20

30

40

50

		EDFAVYYCQQYGSSYTFGQGTKLEIK	
SEQ ID NO:31	726 VH	QVQLQQWGAGLLKPSSETLSLTCAIDGGSFSGYYWSWIR QPPGKGLEWIGEISHSGRTNYPNPSLKRVTISIDTSKNQF SLKLSVAAADTAVYYC <u>CARFITMIRGAIITHFDYWGQGA</u> LVTVSS	HCo17-BalbC FN2 ドメイン結合 Ab
SEQ ID NO:32	726-M101L VH	QVQLQQWGAGLLKPSSETLSLTCAIDGGSFSGYYWSWIR QPPGKGLEWIGEISHSGRTNYPNPSLKRVTISIDTSKNQF SLKLSVAAADTAVYYC <u>CARFITLIRGAIITHFDYWGQGA</u> LVTVSS	
SEQ ID NO:33	726 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISWLAWYQQ KPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQ PEDFATYYCQQYHSYPYTFGQGTKLEIK	
SEQ ID NO:34	733 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSRLSCAASGFSFSTYAMHWV RQAPGKLEWVAVISYDGDNKYSADSVKGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC <u>CARGRKLIGDAFDI</u> WGQG TMVTVSS	HCo17-BalbC FN1 ドメイン結合 Ab
SEQ ID NO:35	733 VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISALAWYQQ PGKAPKLLIYDASSLESVPSRFSGSGSGTDFLTISGLQP EDFATYYCQQFNSYPPTFGPGTKVDIK	
SEQ ID NO:36	107 VH CDR1	GFTFSSYA	
SEQ ID NO:37	107 VH CDR2	TSGSGAST	
SEQ ID NO:38	107 VH CDR3	AKIWIAFDI	
SEQ ID NO:39	107 VL CDR1	QSVSSSY	
	107 VL CDR2	GAS	
SEQ ID NO:40	107 VL CDR3	QQYGSSPYT	
SEQ ID NO:41	140 VH CDR1	GFTFSSYA	
SEQ ID NO:42	140 VH CDR2	ISISGAST	
SEQ ID NO:43	140 VH CDR3	RGYSGYVYDAFDI	
SEQ ID NO:44	140 VL CDR1	QGISNW	
	140 VL CDR2	AAS	
SEQ ID NO:45	140 VL CDR3	QQYNSYPLT	
SEQ ID NO:46	148 VH CDR1	GFTFSSYA	
SEQ ID NO:47	148 VH CDR2	ISISGGST	
SEQ ID NO:48	148 VH CDR3	RGYSGYVYDAFDF	
SEQ ID NO:49	148 VL CDR1	QGISNW	
	148 VL CDR2	AAS	

10

20

30

40

50

SEQ ID NO:50	148 VL CDR3	QQYNSYPLT	
SEQ ID NO:51	154 VH CDR1	GFTFSSYA	
SEQ ID NO:52	154 VH CDR2	ISIGGGNA	
SEQ ID NO:53	154 VH CDR3	AKPGFIMVRGPLDY	
SEQ ID NO:54	154-M103L CDR3	VH AKPGFILVRGPLDY	
SEQ ID NO:55	154 VL CDR1	QSVSNSY	
	154 VL CDR2	GAS	
SEQ ID NO:56	154 VL CDR3	QQYGSSPYT	
SEQ ID NO:57	171 VH CDR1	GFTFSSYA	
SEQ ID NO:58	171 VH CDR2	ISVSGGST	
SEQ ID NO:59	171 VH CDR3	AKEGYIWFGE SLSYAFDI	
SEQ ID NO:60	171 VL CDR1	QSVSSSY	
	171 VL CDR2	GAS	
SEQ ID NO:61	171 VL CDR3	QQYGRSFT	
SEQ ID NO:62	172 VH CDR1	GFTFSNYA	
SEQ ID NO:63	172 VH CDR2	ISVSGGST	
SEQ ID NO:64	172 VH CDR3	AKEGYIWFGE SLSYAFDI	
SEQ ID NO:65	172 VL CDR1	QSVSSSY	
	172 VL CDR2	GAS	
SEQ ID NO:66	172 VL CDR3	QQYGRSFT	
SEQ ID NO:67	181 VH CDR1	GFTFSSYA	
SEQ ID NO:68	181 VH CDR2	ISVSGGST	
SEQ ID NO:69	181 VH CDR3	AKEGYIWFGE SLSYAFDI	
SEQ ID NO:70	181 VL CDR1	QSVSSSY	
	181 VL CDR2	GAS	
SEQ ID NO:71	181 VL CDR3	QQYGRSFT	
SEQ ID NO:72	183 VH CDR1	GGSFSGYY	
SEQ ID NO:73	183 VH CDR2	INQSGST	
SEQ ID NO:74	183-N52Q VH CDR2	IQQSGST	
SEQ ID NO:75	183 VH CDR3	ASGNWDHFFDY	
SEQ ID NO:76	183 VL CDR1	QGISSW	
	183 VL CDR2	ATS	

10

20

30

40

50

SEQ ID NO:77	183 VL CDR3	QQAKSFPWT	
SEQ ID NO:78	187 VH CDR1	GGSFSGYH	
SEQ ID NO:79	187 VH CDR2	ISHSGRT	
SEQ ID NO:80	187 VH CDR3	ASFITMIRGTTIHFYD	
SEQ ID NO:81	187 VL CDR1	QGISSW	
	187 VL CDR2	AAS	
SEQ ID NO:82	187 VL CDR3	QQYHSYPYT	
SEQ ID NO:83	608-01 VH CDR1	GGTFSSYA	
SEQ ID NO:84	608-01 VH CDR2	IPIFGIA	
SEQ ID NO:85	608-01 VH CDR3	ARRGDYVSGSPDVFDI	
SEQ ID NO:86	608-01 VL CDR1	QSVSSSY	
	608-01 VL CDR2	GAS	
SEQ ID NO:87	608-01 VL CDR3	QQYGSSYT	
SEQ ID NO:88	610-01 VH CDR1	GGTFSSYA	
SEQ ID NO:89	610-01 VH CDR2	IPIFGIA	
SEQ ID NO:90	610-01 VH CDR3	ARRGNYYVSGSPDVFDI	
SEQ ID NO:91	610-01 VL CDR1	QSVSSSY	
	610-01 VL CDR2	GAS	
SEQ ID NO:92	610-01 VL CDR3	QQYGSSYT	
SEQ ID NO:93	613 VH CDR1	GGTFSSYA	
SEQ ID NO:94	613 VH CDR2	IPIFGIV	
SEQ ID NO:95	613 VH CDR3	ARRGNYYVSGSPDVFDI	
SEQ ID NO:96	613 VL CDR1	QSVSSSY	
	613 VL CDR2	GAS	
SEQ ID NO:97	613 VL CDR3	QQYGSSYT	
SEQ ID NO:98	613-08 VH CDR1	GGTFSSYA	
SEQ ID NO:99	613-08 VH CDR2	IPIFGIV	
SEQ ID NO:100	613-08 VH CDR3	ARRGNYYVSGSPDVFDI	

10

20

30

40

50

SEQ ID NO:101	613-08 VL CDR1	QSVSSY	
	613-08 VL CDR2	DAS	
SEQ ID NO:102	613-08 VL CDR3	QQRSNWLT	
SEQ ID NO:103	620-06 VH CDR1	GGTFSSYA	
SEQ ID NO:104	620-06 VH CDR2	IPIFGIA	
SEQ ID NO:105	620-06 VH CDR3	ARRGNYGSGSPDVFDI	
SEQ ID NO:106	620-06 VL CDR1	QSVSSY	
	620-06 VL CDR2	GAS	
SEQ ID NO:107	620-06 VL CDR3	QQYGSSYT	
SEQ ID NO:108	726 VH CDR1	GGSFSGYY	
SEQ ID NO:109	726 VH CDR2	ISHSGRT	
SEQ ID NO:110	726 VH CDR3	ARFITMIRGAIITHFDY	
SEQ ID NO:111	726-M101L VH CDR3	ARFITLIRGAIITHFDY	
SEQ ID NO:112	726 VL CDR1	QGISSW	
	726 VL CDR2	AAS	
SEQ ID NO:113	726 VL CDR3	QQYHSYPYT	
SEQ ID NO:114	733 VH CDR1	GFSFSTYA	
SEQ ID NO:115	733 VH CDR2	ISYDGDNK	
SEQ ID NO:116	733 VH CDR3	ARGRKLGIDAFDI	
SEQ ID NO:117	733 VL CDR1	QGISSA	
	733 VL CDR2	DAS	
SEQ ID NO:118	733 VL CDR3	QQFNSYPFT	
SEQ ID NO:119	Ig2 ドメイン VH CDR2	ISISGXST – 配列中XはAまたはGである	
SEQ ID NO:120	Ig2 ドメイン VH CDR3	RGYSGYVYDAFDX – 配列中XはIまたはFである	
SEQ ID NO:121	FN2 ドメイン VH CDR1	GGSFSGYX – 配列中XはHまたはYである	
SEQ ID NO:122	FN2 ドメイン VH CDR3	AX1FITMIRGX2IITHFDY – 配列中X1はSまたはRであり、 かつX2はTまたはAである	
SEQ ID NO:123	FN1 ドメイン VH CDR1	GFTFSXYA – 配列中XはSまたはNである	

10

20

30

40

50

SEQ ID NO:124	FN1 ドメイン VH CDR2	ISVSGGST	
SEQ ID NO:125	FN1 ドメイン VH CDR3	AKEGYIWFGESLSYAFDI	
SEQ ID NO:126	Ig1 ドメイン VH CDR2	IIPIFGIX – 配列中XはAまたはVである	
SEQ ID NO:127	Ig1 ドメイン VH CDR3	ARRGXYYGSGSPDVFDI – 配列中XはDまたはNである	
SEQ ID NO:128	Ig1 ドメイン VL CDR1	QSVXSSY – 配列中XはSまたは欠失である	10
	Ig1 ドメイン VL CDR2	XAS – 配列中XはDまたはGである	
SEQ ID NO:129	Ig1 ドメイン VL CDR3	QQX1X2X3X4X5T – 配列中X1はRまたはYであり; X2はSまたはGであり; X3はNまたはSであり; X4はWまたはSであり; かつX5はLまたはYである	
SEQ ID NO:130	ヒトAXLタンパク質 (Swissprot P30530)	MAWRCPRMGRVPLAWCLALCGWACMAPRGTAQEE PFVGNPGNITGARGLTGLRCLQVQGEPPVHWLRD GQJLELADSTQTQVPLGEDEQDDWIVVSQLRITSLQLSD TGQYQCLVFLGHQTFVVSQPGYVGLLELPYFLEEPEDRTV AANTPFNLSCQAQGPPEPVDLLWLQDAVPLATAPGHG PQRS LHVPGLNKTSSFCEAHNAKGVTTSRATITVLPQ QPRNLHLVSRQPTELEVAWTPGLSGIYPLTHCTLQAVLS DDGMGIQAGEPDPPEEPLTSQASVPPHQLRGLSLPHPT PYHIRVACTSSQGPSSWTHWLPVETPEGVPLGPPENISA TRNGSQAFVHWQEPRAPLQGTLLGYRLAYQGQDTPEV LMDIGLRQEVTELELQGDGVSNTLVCVAAYTAAGDGP WSLPVPLEAWRPGQAQPVHQLVKEPSTPAFVSWPWWY VLLGAVVAAACVLILALFLVHRRKKETRYGEVFEPTVERG ELVVRVYRVRKSYSRRTEATLNSLGISEELKEKLRDVMVD RHKVALGKTLGEGEFGAVMEGQLNQDSSILKVAVKTM KIAICTRSELEDFLSEAVCMKEFDHPNVMRLIGVCFQGS ERESFPAPVVILPFMKHGDLSFLYSRLGDQPYYLPTQ MLVKFMADIASGMEYLSTKRFIHRDLAARNCMLNENM SVCVADFGLSKKIYNGDYRQGRGRIAKMPVKWIAIESLAD RVYTSKSDVWSFGVTMWEIATRGQTPYPGVENSEIYDY LRQGNRLKQPADCLDGLYALMSRCWELNPQDRPSFTE LREDLENTLKALPPAQEPDEILYVNMDEGGGYPEPPGA	20 30 40

		<p>MDIGLRQEVTLLELQGDGVSNLTVCAAYTAAGDGPW SLPVPLEAWRPGQAQPVHQLVKEPSTPAFSWPWWYV LLGAVVAAACVLILALFLVHRRKKETRYGEVFEPTVERGE LVVRYRVRKSYSRRTEATLNSLGISEELKEKLRDVMVDR HKVALGKTLGEGEFGAVMEGQLNQDDS ILKVAVKTMKIAICTRSELEDFLSEAVCMKEFDHPNVMR LIGVCFQGSERESFPAPVVILPFMKHGDLSFLLYSRLGD QPVYLPTQMLVKFMADIASGMEYLSTKRFIHRDLAARN CMLNENMSVCVADFGLSKKIYNGDYRQGRIAKMPVK WIAIESLADRVTYSKSDVWSFGVTMWEIATRGQTPYPG VENSEIYDYLQRGNRLKQPADCLDGLYALMSRCWELNP QDRPSFTELRELENTLALPPAQEPDEILYVNMDEGG GYPEPPGAAGGADPPTQDPDKDSCSCLTAAEVHPAGRY VLCPSTTPSPAQPADRGSPAAPGQEDGA</p>		10
<p>SEQ ID NO:133</p>	<p>ヒト AXL ーハツカネズミIg2 ドメイン</p>	<p>MAWRCPRMGRVPLAWCLALCGWACMAPRGTQAEES PFVGNPGNITGARGLTGLRCLQVQGEPPVHWRD GQILELADSTQTQVPLGEDEQDDWIVVSQLRITSLQSD TGQYQCLVFLGHQTFVSQPGYVGLEGLPYFLEEPEDKAV PANTPFNLSCQAQGPPEPVTLLWLQDAVPLAPVTGHSS QHSLQTPGLNKTSSFSCEAHNAKGVTTSRTATITVLPQQ PRNLHLVSRQPTELEVAWTPGLSGIYPLTHCTLQAVLSD DGMGIQAGEPDPPEEPLTSQASVPPHQLRLGSLHPHTP YHIRVACTSSQGPSSWTHWLPVETPEGVPLGPPENISAT RNGSQAFVHWQEPRAPLQGTLLGYRLAYQGQDTPEVL MDIGLRQEVTLLELQGDGVSNLTVCAAYTAAGDGPW SLPVPLEAWRPGQAQPVHQLVKEPSTPAFSWPWWYV LLGAVVAAACVLILALFLVHRRKKETRYGEVFEPTVERGE LVVRYRVRKSYSRRTEATLNSLGISEELKEKLRDVMVDR HKVALGKTLGEGEFGAVMEGQLNQDDS ILKVAVKTMKIAICTRSELEDFLSEAVCMKEFDHPNVMR LIGVCFQGSERESFPAPVVILPFMKHGDLSFLLYSRLGD QPVYLPTQMLVKFMADIASGMEYLSTKRFIHRDLAARN CMLNENMSVCVADFGLSKKIYNGDYRQGRIAKMPVK WIAIESLADRVTYSKSDVWSFGVTMWEIATRGQTPYPG VENSEIYDYLQRGNRLKQPADCLDGLYALMSRCWELNP QDRPSFTELRELENTLALPPAQEPDEILYVNMDEGG</p>		20
				30
				40

		<p>VLMDIGLTREVTLELRGDRPVANLTVSVTAYTSAGDGP WSPVPLEPWRPGQGQPLHHLVSEPPRAFSPWVWY VLLGAVVAAACVLILALFLVHRRKKETRYGEVFEPTVERG ELVVRYRVRKSYSRRTEATLNSLGISEELKEKLRDVMVD RHKVALGKTLGEGEFGAVMEGQLNQDDSIKVAVKTM KIAICTRSELEDFLSEAVCMKEFDHPNVMRLIGVCFQGS ERESFPAPVVILPFMKHGDLSFLLYSRLGDQPVYLPTQ MLVKFMADIASGMEYLSTKRFIHRDLAARNCMLNENM SVCVADFGLSKKIYNGDYRQGRIAKMPVKWIAIESLAD RVYTSKSDVWSFGVTMWEIATRGGQTPYPGVENSEIYDY LRQGNRLKQPADCLDGLYALMSRCWELNPQDRPSFTE LREDLENTLKAQEPDEILYVNMDEGGGYPEPPGA AGGADPPTQDPKDCSCLTAAEVHPAGRYVLCPSSTP SPAQPADRGSPAAPGQEDGA</p>		10
SEQ ID NO:136	511 VH	<p>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVR QAPGKGLEWVSGISGSGGHTYHADVSKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDRYDILTGYYNLLDYW GQGTLTVSS</p>	Ig2 ドメイン 結合 Ab	20
SEQ ID NO:137	511 VH CDR1	GFTFSSYA		
SEQ ID NO:138	511 VH CDR2	ISGSGGHT		
SEQ ID NO:139	511 VH CDR3	AKDRYDILTGYYNLLDY		
SEQ ID NO:140	511 VL	<p>DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSWLAWYQQ KPEEAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQ PEDFATYYCQYNSYPLTFGGGAKVEIK</p>		
SEQ ID NO:141	511 VL CDR1	QGISSW		
	511 VL CDR2	AAS		
SEQ ID NO:142	511 VL CDR3	QQYNSYPLT		30
SEQ ID NO:143	061 VH	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFTGYGISWVR QAPGQGLEWIGWISAYNGNTNYVQNLQDRVMTTDT STSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDHISMLRGIIRNYW GQGTLTVSS</p>	Ig1 ドメイン 結合 Ab	
SEQ ID NO:144	061 VL	<p>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQK GQAPRLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFLTISLEPE DFAVYYCQRSSWPRLTFGGGKVEIK</p>		
SEQ ID NO:145	137 VH	<p>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSRYAISWVR QAPGQGLEWMGRIPIVGIANYAQKFQGRVTLTADKST</p>		40

ん、子宮内膜がん、黒色腫、結腸直腸がん(CRC)、膵臓がん、腎細胞がん(RCC)、小細胞肺がん(SCLC)、肝臓がん、消化管がん、乳がん、膠芽細胞腫、中皮腫、メルケル細胞がんおよび肉腫などの、固形腫瘍を有する患者から得られた、新たに切除されたパラフィン包埋およびホルマリン固定(FFPE)腫瘍組織において評価される。染色は、手動でSequenza Slide Racks (Ted Pella Inc., Redding, CA, USA; カタログ番号36105)においてまたはVentana BenchMark Ultra (IHC Autostainer)にて抗ヒトAxlウサギポリクローナル抗体H-124 (Santa Cruz, Dallas, TX, USA)を用いて実施される。

【0194】

染色の前に、FFPE組織スライドを室温にて100%キシレン(Sigma-Aldrich, カタログ番号16446; 3回, 5分)中で脱パラフィン処理し、96%エタノール(Sigma Aldrich, カタログ番号32294; 2回, 5分)中で脱水する。その後、抗原回復を実施する。IHCスライドをクエン酸緩衝液(pH6; DAKO; カタログ番号S2369)中で5分間インキュベートし、RTにて15分間クエン酸/リン酸緩衝液(0.43 Mクエン酸, 0.35 M Na₂HPO₄·2H₂O; pH5.8)中で内因性ペルオキシダーゼについてブロックする。スライドを、一次抗体とのインキュベーションの前に、PBS中10%の正常ヒト血清(CLB/Sanquin, カタログ番号K1146)中でインキュベートする。Axl発現をRTにて60分間、2%正常ヒト血清を補充したPBS中のウサギポリクローナル抗ヒトAxl抗体H-124とのインキュベーションにより決定する。スライドを0.1% Tween-20 (2回, 3分)を補充したPBS中で洗浄し、Axlに特異的なウサギ抗体の結合を未希釈のBright VisionポリHRP抗ウサギIgGで検出する。HRPを3-アミノ-9-エチルカルバゾール(AEC)発色団(赤色; Sigma, カタログ番号A6926-100TAB)で視覚化する; 核をヘマトキシリン(DAKO, カタログ番号S3309)で対比染色した。各サンプルのAxl染色の強度と局在をスコア化する認定病理医によって、スライドを分析する。

【0195】

実施例2 - Axl発現同系マウス腫瘍モデルにおけるマウス交差反応性AXL-ADCの抗腫瘍活性
マウスAxlと交差反応するAxl抗体YW327.6S2 (Ye et al., 2010 (b))を既述の方法(WO 2016/005593)によってvcMMAEとコンジュゲートする。このマウス交差反応性AXL-ADCのインビボ抗腫瘍活性を、PD1またはPD-L1ブロック抗体による前処置後のB16-F10同系マウス腫瘍モデルにおいて決定する。B16-F10細胞(ATCC, カタログ番号CRL-6475)に全長マウスAxlをトランスフェクトし、安定してAxlを発現するB16-F10-AXL細胞を選択かつ拡張させる。

【0196】

雌性C57Bl/6マウスの右脇腹への 1×10^5 個のB16-F10野生型細胞またはB16-F10-AXL細胞の皮下注射によって、腫瘍の誘導を実施する。平均腫瘍サイズが $100 \sim 200 \text{ mm}^3$ を超え、明確な腫瘍成長が観察される場合に処置を開始する。腫瘍成長の進行が観察されるまで、週2回(3~4日ごと)、マウスに5 mg/kgの抗マウスPD-1 (Bio X Cell, West Lebanon, NH; クローンRMP1-14; カタログ番号BP0146)または5 mg/kgの抗マウスPD-L1 (Bio X Cell; クローン10F.9G2; カタログ番号BP0101)の腹腔内注射を与える。その後、マウスの静脈内または腹腔内に、示される通り、マウス交差反応性AXL-ADC (4および8 mg/kg)、対照ADC (IgG1-b12-MMAE, 8 mg/kg)または対照抗体(非コンジュゲートIgG1-b12, 8 mg/kg)の単回用量または2週間(3~4日ごと)での計4回の用量を投与する。腫瘍体積を少なくとも週2回決定する。腫瘍体積(mm^3)をキャリパ(PLEXX)測定値から $0.52 \times (\text{長さ}) \times (\text{幅})^2$ として計算する。

【0197】

実施例3 - 抗体産生

AXL特異的抗体IgG1-AXL-107 (WO 2016/005593)およびアイソタイプ対照抗体IgG1-b12 (Barbas, CF. J Mol Biol. 1993 Apr 5;230(3):812-23)をIgG1, として発現させた。抗体の重鎖および軽鎖をコードするプラスミドDNA混合物を、本質的にVinkら (Vink et al., Methods, 65 (1), 5-10 2014)によって記述されている293fectin (Life technologies)を用いてExpi293F細胞(Life technologies, USA)に一過性にトランスフェクトした。抗体を固定化プロテインGクロマトグラフィーによって精製した。タンパク

10

20

30

40

50

質バッチを、SDS-PAGE、サイズ排除クロマトグラフィーおよび内毒素レベルの測定を含むいくつかの生物分析アッセイ法によって分析した。精製された抗体を、記述(Doronina, S.O. et al. (2003) Nat. Biotechnol. 21, 778-784)のようにプロテアーゼ切断可能なバリン-シトルリンジペプチドを含むマレイミドカプロイル-バリン-シトルリン-p-アミノベンゾイルオキシカルボニル-モノメチルオーリスチンE (vcMMAE)とコンジュゲートさせた。平均的な薬物-抗体比は4:1であった。抗PD1抗体ペンプロリズマブ(KEYTRUDA (登録商標), MSD)は、SelleckChem (カタログ番号: A2005)から商業的に得られた。

【0198】

実施例4 - ヒトのMART-1特異的CD8 T細胞の単離および作製

MART-1 (1D3) T細胞受容体(TCR)レトロウイルスは、既述(Jorritsma et al. (2007) Blood; 110, 3564-3572)のようにパッケージング細胞株において産生された。末梢血単核細胞はLymphoprep (Stem Cell Technologies)を用い密度勾配遠心分離により健常ドナーバフィーコート(Sanquin, Amsterdam, the Netherlands)から単離された。CD8+ T細胞を、CD8 Dynabeads (Thermo Fisher Scientific)を用いて精製し、1ウェルあたり 2×10^6 個で、CD3およびCD28抗体(eBioscience, それぞれ16-0037-85および16-0289-85)で終夜あらかじめコーティングされた非組織培養処理24ウェルプレート上で48時間活性化した。活性化されたCD8 T細胞を収集し、TCRレトロウイルス(MART-1 T細胞)またはモックレトロウイルス(対照T細胞)と混合し、レトロネクチンコーティング(Takara, 1ウェルあたり25 μ g)非組織培養処理24ウェルプレート上にて $2000 \times g$ で2時間スピンドットした。24時間後、T細胞を収集し、10%ヒト血清(One Lambda)、100単位/mLのペニシリン、100 μ g/mLのストレプトマイシン、100単位/mLのIL-2 (Proleukin, Novartis)、10 ng/mLのIL-7 (ImmunoTools)および10 ng/mLのIL-15 (ImmunoTools)を含むRPMI (Gibco)中で維持した。

【0199】

実施例5 - 抗PD-1処置に耐性であるマウスのSkMel-147黒色腫異種移植モデルにおけるIgG1-AXL-107-vcMMAEの抗腫瘍活性

MART-1に対する黒色腫特異的T細胞受容体(TCR)を発現するように操作されたヒトT細胞を全身投与したマウスのSkMel-147ヒト黒色腫異種移植モデルにおいてIgG1-AXL-107-vcMMAE (HuMax(登録商標)-AXL-ADC) vs 抗PD-1 (ペンプロリズマブ)の抗腫瘍活性を評価した。SkMel-147細胞をマウスに接種する前に、MART-1特異的T細胞が腫瘍細胞を認識するよう細胞に抗原(MART-1)と的確なHLAハプロタイプ(HLA-A2)を形質導入した。

【0200】

細胞株および細胞培養条件

黒色腫細胞株SkMel-147を、ウシ胎児血清(Sigma)、100 U/mLのペニシリン(Gibco)および0.1 mg/mLのストレプトマイシン(Gibco)を有するDMEM (Gibco)中、標準的な条件下で培養し、マイコプラズマを含まないことをPCRにより定期的に確認した。

【0201】

SkMel-147でのHLA-A2およびMART-1形質導入

レンチウイルスコンストラクトおよびレトロウイルスコンストラクトを用いて、MART-126-35およびHLA-A2を導入した。レンチウイルスのコンストラクトを、HEK293T細胞中で2つのヘルパープラスミド(psPaxおよびMS2G, Addgene)を用いてレンチウイルスにパッケージングした。レトロウイルスのコンストラクトを、パッケージング細胞株(ハエ細胞)において産生させた。ウイルス上清を急速冷凍するか、またはすぐに感染に用いるかした。MART-126-35-KatushkaおよびHLA-A2-GFP二重陽性細胞をフローサイトメトリーによって選別し、96ウェルプレート中に1ウェルあたり1個の細胞で播種した。単一細胞が増殖した時点で、HLA-A2およびMART-Katushkaの発現をFACSによって確認した。

【0202】

SkMel-147異種移植モデルおよび処置

8~14週齢の雄性および雌性NOD-SCIDガンマ(NSG)マウス(Netherlands Cancer Ins

10

20

30

40

50

titute (NKI), Amsterdam, The Netherlandsで社内飼育)の右脇腹に 1×10^6 個のSkMel-147腫瘍細胞を皮下注射した。腫瘍をキャリパで週に3回測定し、腫瘍が 50 mm^3 になった時点で(9日後)、動物を以下の処置群にわたって無作為化した:

1. 対照T細胞 + 対照ADC (n=9)
2. MART-1 T細胞 + 対照ADC (n=10)
3. 対照T細胞 + IgG1-AXL-107-vcMMAE (n=10)
4. MART-1 T細胞 + IgG1-AXL-107-vcMMAE (n=10)
5. MART-1 T細胞 + 対照ADC + 抗PD1 (n=9)

【0203】

9日目に、マウスにIgG1-AXL-107-vcMMAEまたは対照ADC (IgG1-b12-vcMMAE)の単回用量(2 mg/kg)を静脈内注射した。同時に、マウスに 5×10^6 個の細胞/マウスの用量でMART-1または対照T細胞を静脈内注射した。注入された総量は、PBS中でマウス1匹あたり200 μL に希釈された。T細胞を支持するために、全てのマウスは連続3日間、100.00 IU IL-2 (Proleukin, Novartis; 100 μL PBS中で希釈)の腹腔内(i.p.)注射を受けた。

10

【0204】

選択された1つの群(群5)に、抗PD1(ペンブロリズマブ, SelleckChem)を5 mg/kgの用量で、9日目以降i.p.注射を介して毎週投与した。

【0205】

腫瘍体積を盲検的に、独立した動物技術者によって週3回測定した。腫瘍体積を次のように計算した: 長さ(mm) \times 幅(mm)/2。1000 mm^3 に達した時点で腫瘍を収集した。

20

【0206】

SkMel-147逐次処置

選択した複数の群(対照T細胞 + 対照ADC、MART-1 T細胞 + 対照ADC、MART+1 T細胞 + 対照ADC + 抗PD1)について、マウスのサブセットをIgG1-AXL-107-vcMMAEで順次処置した。およそ650 mm^3 の同様の腫瘍体積に基づいて逐次処置のためにマウスを選択した。IgG1-AXL-107-vcMMAEを4 mg/kgの用量で毎週静脈内注射した。

【0207】

結果

SKMel-147ヒト異種移植マウスモデルにおけるIgG1-AXL-107-vcMMAE vs 抗PD1 (ペンブロリズマブ)の抗腫瘍効果を、腫瘍特異的ヒトT細胞応答との関連で評価した。それゆえ、AXLを発現するヒト黒色腫細胞株SkMel-147を、腫瘍特異的T細胞が腫瘍細胞を認識するために、最初に抗原(MART-1)と的確なHLAハプロタイプ(HLA-A2)の両方で最初に形質導入した。その後、マウスにこれらの細胞を接種し、異種移植片の樹立後、マウスを異なる処置群に無作為に分け(上記参照)、ADCおよびT細胞の単回用量を注射したが、選択した1群は追加の抗PD-1毎週注射を受けた。

30

【0208】

対照ADCと組み合わせて腫瘍抗原特異的T細胞(MART-1 T細胞)を投与されたマウスは、対照ADCと組み合わせて対照の非特異的T細胞(対照T細胞)を投与されたマウスと比較して、腫瘍成長に関し差次的効果を示さなかった(図1)。さらに、抗原特異的T細胞(MART-1 T細胞)および対照ADCと組み合わせて抗PD1処置を受けたマウスでは腫瘍制御は認められず、このモデルがPD-1/PDL-1軸阻害に耐性であることを示していた(図1)。比較すると、IgG1-AXL-107-vcMMAEによる処置は、2 mg/kgの単回投薬後に腫瘍退縮を誘発した。この効果は、対照T細胞を投与されたマウスで観察され、MART-1 T細胞の場合にさらに増強された。MART-1 T細胞との関連でのIgG1-AXL-107-vcMMAE処置も、生存曲線で示されるように、他の全群と比較してこれらのマウスの寿命を延ばした(図2)。

40

【0209】

次に、平均腫瘍サイズがおよそ650 mm^3 に達した時点で、群1 (対照T細胞 + 対照ADC)、群2 (MART-1 T細胞 + 対照ADC)、および群5 (MART+1 T細胞 + 対照ADC + 抗PD1)のマウスの約半分を、毎週静脈内注射にて4 mg/kgの用量のIgG1-AXL-107-vcMMAEで逐次処置した。追加の処置を受けなかった腫瘍はすぐに最大腫瘍体積に達したが、IgG1

50

-AXL-107-vcMMAE処置マウスは強い腫瘍退縮を示し、腫瘍体積は2週間で900 mm³前後から100 mm³未満へと縮小した(図3)。

【0210】

これは、IgG1-AXL-107-vcMMAEが、腫瘍特異的T細胞との関連でPD-1経路阻害に耐性であるSkMel-147ヒト黒色腫モデルにおいて抗腫瘍効果および生存利益を誘発することを示している。このモデルで腫瘍特異的T細胞の存在下でのPD-1遮断は腫瘍の成長および生存に影響を与えなかったが、IgG1-AXL-107-vcMMAEは、腫瘍特異的T細胞の存在下で強力な抗腫瘍効果および生存効果を実証した。これらの結果はまた、IgG1-AXL-107-vcMMAEによる逐次処置が、腫瘍特異的T細胞の存在下で抗PD-1耐性腫瘍において単剤として利益をもたらすことを示しており、IgG1-AXL-107-vcMMAEが、PD-1阻害剤処置により進行した腫瘍において有効でありうることを示している。

10

【0211】

実施例6 - 抗PD-1処置に耐性であるBLM黒色腫異種移植モデルにおける、IgG1-AXL-107-vcMMAEの抗腫瘍活性

IgG1-AXL-107-vcMMAE vs 抗PD1 (ペンブロリズマブ)の抗腫瘍活性を、MART-1に対する黒色腫特異的T細胞受容体(TCR)を発現するように操作されたヒトT細胞を全身投与したマウスのBLMヒト黒色腫異種移植モデルにおいて評価した。マウスにBLM細胞を接種する前に、MART-1特異的T細胞が腫瘍細胞を認識するために、細胞に抗原(MART-1)および的確なHLAハプロタイプ(HLA-A2)を形質導入した。

20

【0212】

細胞株および細胞培養条件

黒色腫細胞株BLMを、ウシ胎児血清(Sigma)、100 U/mLのペニシリン(Gibco)および0.1 mg/mLのストレプトマイシン(Gibco)を有するDMEM (Gibco)中、標準的な条件下で培養し、マイコプラズマを含まないことをPCRにより定期的に確認した。

【0213】

BLMでのHLA-A2およびMART-1形質導入

レンチウイルスコンストラクトおよびレトロウイルスコンストラクトを用いて、MART-126-35およびHLA-A2を導入した。レンチウイルスのコンストラクトを、HEK293T細胞中で2つのヘルパープラスミド(psPaxおよびMS2G, Addgene)を用いてレンチウイルスにパッケージングした。レトロウイルスのコンストラクトを、パッケージング細胞株(ハエ細胞)において産生させた。ウイルス上清を急速冷凍するか、またはすぐに感染に用いるかした。MART-126-35-Katushka陽性細胞をフローサイトメトリーによって選別し、96ウェルプレート中に1ウェルあたり1個の細胞で播種した。単一細胞が増殖した時点で、MART-KatushkaおよびHLA-A2の発現をFACSによって確認した。

30

【0214】

BLM異種移植モデルおよび処置

8~14週齢の雄性および雌性NOD-SCIDガンマ(NSG)マウス(Netherlands Cancer Institute (NKI), Amsterdam, The Netherlandsで社内飼育)の右脇腹に 1×10^6 個のBLM腫瘍細胞を皮下注射した。腫瘍をキャリパで週に3回測定し、腫瘍100 mm³になった時点で(7日後)、動物を以下の処置群にわたって無作為化した:

40

1. 対照T細胞 + 対照ADC (n=7)
2. MART-1 T細胞 + 対照ADC (n=8)
3. 対照T細胞 + IgG1-AXL-107-vcMMAE (n=8)
4. MART-1 T細胞 + IgG1-AXL-107-vcMMAE (n=8)
5. MART-1 T細胞 + 対照ADC + 抗PD1 (n=10)

【0215】

7日目に、マウスにIgG1-AXL-107-vcMMAEまたは対照ADC (IgG1-b12-vcMMAE)の単回用量(4 mg/kg)を静脈内注射した。同時に、マウスに 5×10^6 個の細胞/マウスの用量でMART-1または対照T細胞を静脈内注射した。注入された総量は、PBS中でマウス1匹あたり200 μ Lに希釈された。T細胞を支持するために、全てのマウスは連続3日間、100.0

50

00 IU IL-2 (Proleukin, Novartis; 100 µL PBS中で希釈)の腹腔内(i.p.)注射を受けた。

【0216】

選択された1つの群(群5)に、抗PD1(ペンブロリズマブ, SelleckChem)を5 mg/kgの用量で、7日目以降i.p.注射を介して毎週投与した。

【0217】

腫瘍体積を盲検的に、独立した動物技術者によって週3回測定した。腫瘍体積を次のように計算した: 長さ(mm) × 幅(mm) / 2。1000 mm³に達した時点で腫瘍を収集した。

【0218】

結果

BLMヒト異種移植マウスモデルにおけるIgG1-AXL-107-vcMMAE vs 抗PD1 (ペンブロリズマブ)の抗腫瘍効果を、腫瘍特異的ヒトT細胞応答との関連で評価した。それゆえ、ヒト黒色腫細胞株BLMを、腫瘍特異的T細胞が腫瘍細胞を認識するために、最初に抗原(MART-1)および的確なHLAハプロタイプ(HLA-A2)で最初に形質導入した。その後、マウスにこれらの細胞を接種し、異種移植片の樹立後、マウスを異なる処置群に無作為に分け(上記参照)、ADCおよびT細胞の単回用量を注射したが、選択した1群は追加の抗PD-1毎週注射を受けた。

10

【0219】

対照ADCと組み合わせて抗原特異的T細胞(MART-1 T細胞)を投与されたマウスは、対照ADCと組み合わせて対照の非特異的T細胞(対照T細胞)を投与されたマウスと比較して、いくつかの腫瘍成長阻害を示した(図4)。しかしながら、抗原特異的T細胞(MART-1 T細胞)および対照ADCと組み合わせて抗PD1処置を受けたマウスでは腫瘍成長阻害の増強は認められず、このモデルがPD-1/PDL-1軸阻害に耐性であることを示していた(図4)。比較して、IgG1-AXL-107-vcMMAEによる処置は、4 mg/kgの単回投薬後に腫瘍退縮を誘発した。この効果は、対照T細胞を投与されたマウスで観察され、MART-1 T細胞の場合にさらに増強された。どちらの場合も、IgG1-AXL-107-vcMMAEによる処置は、腫瘍特異的T細胞単独または抗PD1との併用と比較して、より大きな抗腫瘍効果をもたらした。MART-1 T細胞との関連でのIgG1-AXL-107-vcMMAE処置も、生存曲線で示されるように、他の全群と比較してこれらのマウスの寿命を延ばした(図5)。

20

【0220】

これらの結果は、IgG1-AXL-107-vcMMAE処置が、腫瘍特異的T細胞の場合に抗PD1処置に耐性であるBLMヒト黒色腫モデルにおいて、有効であることを示している。腫瘍特異的T細胞の存在下でのPD-1の阻害は腫瘍の成長および生存に効果を及ぼさなかったが、IgG1-AXL-107-vcMMAEは強力な腫瘍低減および生存利益をもたらし、PD-1/PDL-1軸遮断に耐性の腫瘍での有効性と一致していた。

30

【0221】

実施例7 - 固形腫瘍患者におけるAxl特異的抗体-薬物コンジュゲート(HuMax(登録商標)-AXL-ADC; エナボタマブベドチン)の安全性を評価することを目的とした拡大コホートによるファースト・イン・ヒューマン非盲検用量漸増試験

これは、Axlを過剰発現することが文献で明らかになっている、固形腫瘍を有し、標準治療(SoC)の一環としてチューブリン阻害薬が全身投与された患者からなる混合集団を対象とした、HuMax AXL ADCの非盲検多施設共同第I/IIa相安全性試験である。当該試験は、用量漸増パート[ファースト・イン・ヒューマン(FIH)第I相試験]および拡大パート(第IIa相試験)の二部で構成された。

40

【0222】

用量漸増パートは、最適な投与レジメンを特定するため、以下の交互に投与する2つの群で構成された。

1Q3W: 3週ごとに1回投与

3Q4W: 3週間にわたって週1回投与した後、無処置期間を1週間設けた。

【0223】

当該試験の拡大パートの目的は、選択された用量の安全性、忍容性、薬物動態(PK)およ

50

び抗腫瘍活性に関するデータをさらに入手することであった。図6に、試験デザイン全体を示す。

【0224】

組み入れ基準:

当該試験への参加許可を受ける前に、以下の組み入れ基準の全てを満たすことを要件とした。

1. 用量漸増パート: 再発・難治性の卵巣がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、甲状腺がん、非小細胞肺癌(NSCLC)または黒色腫(皮膚、粘膜、末端性またはブドウ膜黒色腫)を有し、実施可能であった標準治療に失敗した、もしくは標準治療の候補とされず、治験担当医師が、HuMax-AXL-ADCを用いた実験的治療は有益となりうるとの見解を示した患者。

10

2. 拡大パート: 再発または難治性、進行および/または転移性がんを有し、標準治療の候補とされず、治験担当医師が、HuMax-AXL-ADCを用いた実験的治療は有益となりうるとの見解を示した患者。

【0225】

拡大コホートには、非小細胞肺癌(NSCLC)および黒色腫(皮膚、末端性および粘膜黒色腫を含む)などの固形腫瘍を有する患者が選択された。当該患者は、以下の基準に則って組み入れた。

直近の処置時点または処置後に進行性疾患が認められた患者

登録前の最後の処置が、PD-1/PD-L1阻害薬による処置である患者

【0226】

拡大コホートで以下の病態が認められた場合、治験依頼者の医学責任者から登録の承認を得ることを要件とした。

20

測定可能な疾患において、実証された進行がなかった場合(すなわち、症候性の進行)。

【0227】

患者は、RECIST(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)第1.1版に準じた測定可能な疾患を有することを要件とした。

非照射領域に1箇所以上認められた、最長径(LD)が10 mm以上(切片の厚さが5 mmでない場合は、切片の2倍の厚さ)の病変。

非照射領域に認められた最短径が15 mm以上のリンパ節病変。

標的病変が過去に照射した領域内に位置し、以下に該当する患者は、登録を許可した。

30

過去3ヶ月以内の照射を受けていない標的病変。

「領域内」に標的病変があり、治験依頼者が容認した進行。

【0228】

用量漸増パートでは、婦人科がん共同研究グループによるガイドラインである「Gynecologic Cancer Intergroup Guideline(Rustin et al., 2004; Rustin et al., 2011)」に準じたCA 125陽性に基づいて、処置開始前2週間以内に検体が採取され、測定値が基準範囲上限の2倍以上である卵巣がん患者のみ組み入れた。

【0229】

マウス抗体の投与を受けていた患者(使用したアッセイが、ヒト抗マウス抗体の影響を受けていないことが確認されていた場合を除く)、もしくは腹膜または胸膜に関して過去28日間に内科的および/または外科的干渉(例えば穿刺)を受けた患者は、CA 125による評価を不可とした。

40

【0230】

用量漸増パートでは、全ての患者が、保存組織または第1回来院日の1サイクル目実施前に採取した新鮮生検標本から作製した腫瘍組織標本[ホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)ブロック/切片]を提供することを要件とした(疾患進行段階での採取が好ましい)。

【0231】

拡大パートでは、全ての患者が、直近の処置失敗/中止後に採取した、腫瘍組織を含んでいる必須新鮮生検標本(FFPE組織ブロック/切片)(吸引物は不可)をスクリーニング時に提

50

供することを要件とした(治験担当医師が臨床的に実施不可能であると記録しなかった場合を除く)。新鮮FFPE生検標本の発送記録は、エナポタマブベドチン初回投与前に、適格性評価用パッケージの一部として、治験依頼者に提出することを要件とした。新鮮腫瘍生検標本に求められる基準を満たしていなかった場合は、治験依頼者の医学責任者から登録の承認を受けることを必須とした。また、直近の処置失敗/中止前に採取した最新の保存腫瘍組織標本の収集を要件とした(入手可能な場合)。

年齢は、18歳以上とした。

容認可能な腎機能の定義は、以下の通りとした。

糸球体濾過量(GFR)40 mL/分/1.73 m²以上 - Modification of Diet in Renal Disease(MDRD)簡易式などを用いて算出する。

$$GFR=186 \times (SCr^{-1.154}) \times (\text{年齢}^{-0.203})$$

(血清クレアチニン値(SCr)の単位がmg/dLである場合、女性にはこれに0.742、アフリカ系アメリカ人には1.212を乗じる)

透析を受けていない患者

容認可能な肝機能の定義は、以下の通りとした。

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)は、正常上限(ULN)の3倍以下とし、肝腫瘍/転移が認められる場合は、ULNの5倍以下とした。

ビリルビンは、ULNの1.5倍以下(ジルベール症候群と診断された患者を除く)、直接ビリルビンは、ULNの2倍以下とした。

容認可能な血液学的状態の定義は、以下の通りとした。

ヘモグロビン5.6 mmol/L(約9 g/dL)以上

好中球絶対数(ANC)1500/μL(1.5 × 10⁹/L)以上

血小板数100 × 10⁹/L以上

米国東海岸がん臨床試験グループ(Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG)パフォーマンスステータス0または1。

余命3ヶ月以上。

治験中および最終投与後6ヶ月間に十分な濃度のエナポタマブベドチンを使用することに同意した出産可能な女性患者/生殖能力を有する男性患者。

同意説明文書(ICF)に署名した患者。

【0232】

除外基準

以下のいずれかに該当する患者には、当該試験へ参加しないことを求めた。

血液

1. エナポタマブベドチン初回投与前4週間以上にわたって不安定な急性深部静脈血栓症または臨床的に重要な肺塞栓症。

2. 血栓塞栓性事象の既往歴を有し、血栓塞栓予防治療に意欲的でない患者。

心血管

3. 臨床的に重要な心疾患には、以下が含まれた。

ICF署名後6ヶ月以内に出現した不安定狭心症。

ICF署名後6ヶ月以内に出現した急性心筋梗塞。

既知のうっ血性心不全(ニューヨーク心臓協会のグレードIIIまたはIV)および/または45%未満に低下した駆出率および/またはFridericiaの式で補正したベースラインQT間隔(QTcF)が480 msec超もしくは制御不良の心房細動。

最適な内科的管理にもかかわらず、収縮期血圧が160 mmHg以上および/または拡張期血圧が100 mmHg以上を呈する制御不良の高血圧。

免疫

4. 免疫関連有害事象のリスクが示唆されている、免疫抑制薬の全身投与を要する重大な自己免疫疾患に罹患している、または最近(1年以内)まで罹患していたことを示すエビデンス

。

10

20

30

40

50

5. グレード3以上の免疫関連有害事象の既往歴を有する患者は除外した(グレード3未満の有害事象については、治験依頼者に相談することを要件とした)。

6. スクリーニング時に肺臓炎の持続が認められた患者またはステロイドを要する非感染性肺臓炎の既往歴を有する患者。

除外した薬剤または投与レジメン

7. エナポタマブベドチン初回投与の3週間前に顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)または顆粒球/マクロファージコロニー刺激因子を用いた支持療法を受けた患者。

8. エナポタマブベドチン初回投与前2週間以内のコルチコステロイド累積投与量が、150 mg超のプレドニゾン(または等価用量のコルチコステロイド)に相当する患者。

9. モノクローナル抗体療法に対するグレード3以上のアレルギー反応の既往歴があり、当該試験期間中に投与する薬剤に対するアレルギーまたは不耐性が明らかであった、もしくは疑われた患者。

10

手術/手技

10. エナポタマブベドチン投与前4週間以内に実施された大手術。

中枢神経系

11. 脳動静脈奇形、脳動脈瘤、脳転移または脳卒中の既往歴。

スクリーニングの6ヶ月以上前に発現した一過性脳虚血発作は容認した。

中枢神経系転移の症状が明らかであった、または疑われた患者には、脳および/または脊髄のコンピュータ断層撮影(CT)または磁気共鳴断層撮影を実施し、ベースラインの病態を記録することを要件とした。脊髄転移は容認可能とした。ただし、症状を呈する脊髄圧迫症が明らかであった患者、または脊髄圧迫症に対する決定的な処置を受けることなく、28日以上臨床的安定(SD)を示したエビデンスが認められなかった患者は除外した。

20

拡大コホートでは、脳転移が安定している(処置開始前14日間にわたって症状がみられなかった)患者の登録を容認した。

エナポタマブベドチン初回投与前の2週間以上にわたって制御不良であった、症状を呈する脳または軟膜転移[「制御良好」と判断する際は、中枢神経系(CNS)疾患の処置歴(例えば放射線または化学療法)があることを要件とした。CNS疾患に関連する新規または進行性の徴候または症状は容認せず、1日あたりのプレドニゾンの投与量(または等価用量)が10 mg未満であること、もしくはステロイド不投与が要件とされた]。未処置の脳転移を有するが、症状がみられない患者について、治験担当医師が当該転移に対する処置は不要であるとみなした場合は登録を許可した。脊髄圧迫症患者について、当該疾患に対して決定的な処置を受け、28日以上臨床的安定(SD)を示すエビデンスが得られた場合は、登録の検討を容認した。

30

前治療

12. 初回投与前に半減期の5倍以内であるが、最長4週間にわたって投与された抗がん剤(低分子化合物、免疫療法、化学療法薬、モノクローナル抗体またはその他のあらゆる試験薬など)。ビスホスホネート系製剤、デノスマブおよびゴナドトロピン放出ホルモン受容体作動薬/拮抗薬は例外として容認し、試験中の継続投与を許可した。

過去の抗がん剤の毒性作用で、これ以上の消失が期待されなかったグレード2以下の化学療法による疲労、脱毛症または食欲不振などの慢性的なものは、当該試験への参加を妨げなかった。

40

13. コンジュゲートした、またはコンジュゲートしていないオーリスタチン誘導体/ピンカ結合部位標的ペイロードの投与歴(ピンカアルカロイドによる処置歴は、組み入れ基準1番に合致するため容認した)。

14. エナポタマブベドチン初回投与前14日以内に実施された放射線療法(症状緩和目的の放射線療法は容認した)。

その他のがん/転移

15. 以下を除く、組み入れ基準に含まれる診断以外の悪性腫瘍の既往歴または罹患が明らかでない患者。

1B期以下の子宮頸がん。

50

皮膚の非浸潤性基底細胞がんまたは扁平上皮がん。
 非浸潤性表在性膀胱がん。
 現時点のPSA値が0.1 ng/mL未満の前立腺がん。
 BRCA1またはBRCA2陽性卵巣がん患者で確認された乳がん。
 完全奏効(CR)の持続期間が2年を超えるもので、治癒の可能性があるがん。

その他

16. LDHがULNの3倍以上の黒色腫患者。
17. 以下の持続中の重大な制御不良の内科的疾患。
 重篤な非治癒性創傷、皮膚潰瘍(全グレード)または骨折。
18. グレード2以上の末梢性ニューロパチーの存在。 10
19. 以下の処置を要した臨床的に重要な活動性ウイルス、細菌または真菌感染症。
 初回投与前2週間未満の静注用感染症治療薬による処置、または
 初回投与前1週間未満の経口感染症治療薬による処置。
 臨床症状がみられなかったが投与された感染症予防薬は容認した(例えば抜歯前の抗菌薬の予防投与)。
20. ヒト免疫不全ウイルスの血清陽性が明らかな患者。
21. B型肝炎の既往歴/血清陽性が明らかな患者(ワクチンまたは消失した自然感染による免疫もしくは免疫グロブリン療法による受動免疫を除く)。
 B型肝炎コア抗原(抗HBc)に対する抗体検査陽性、および
 B型肝炎表面抗原(抗HBs)に対する抗体検査陰性。 20
22. C型肝炎の血清陽性が明らかな患者(免疫グロブリン療法による陽性を除く)
23. 患者の治験への参加または治験結果の評価を干渉しうる物質乱用、内科的、心理的または社会的状態
24. エナポタマブドチン初回投与前3ヶ月以内の同種臓器移植歴(角膜移植を除く)、自家/同種骨髄移植歴または幹細胞レスキュー実施歴
25. 体重40 kg未満
26. 妊婦または授乳婦
27. 当該試験に参加中の患者には、他の治験への参加を許可しなかった。

NSCLCに関する特記事項

28. 6週間以内の2.5 ml超の肺出血または咯血(原因に対処し、内科的に消失した場合を除く)。 30
29. 急性肺臓炎の既往歴。

【0233】

用量漸増および投与方法

1Q3W

1Q3Wによる用量漸増では、主に7種類の用量(0.3、0.6、1.0、1.5、2.0、2.4および2.8 mg/kg)ならびに4種類の任意の中間用量(1.25、1.8、2.2および2.6 mg/kg)で投与したときのHuMax-AXL-ADCを評価した。その後、2.8 mg/kgまでMTDが判定されなかった場合は、0.4 mg/kgごとの漸増および0.2 mg/kgごとの減量を容認した。

【0234】

1Q3Wによる用量漸増では、図7の通りHuMax-AXL-ADCを3週に1回投与した。

【0235】

3Q4W

8例以上の患者に投与して用量制限毒性(DLT)を評価したところ、1Q3W群において1.5 mg/kgコホートで安全性が判定され、3Q4W群の開始用量で予想されたAUCは、事前に定めた限界を下回ったため、3Q4W群に対する試験を開始した。

【0236】

3Q4Wによる用量漸増は、(0.45)、0.6、0.8、1.0、1.2および1.4 mg/kgの用量で投与したときのHuMax-AXL-ADCを評価した標準3(+3)デザインで実施した。最大20%ずつ増量してより高用量での投与を継続することを容認し、用量が1.4 mg/kgに達しても、重

大な安全性に関する問題が認められなかった場合は、1.4 mg/kgを上回る漸増も安全と判断した。予想された開始用量は0.6 mg/kgとされ(0.45 mg/kgの追加も許可した)、その他の注意事項として、独立データモニタリング委員会(DMC)は、用量漸増中のあらゆる段階で中間用量で投与することを推奨した。

【0237】

3Q4Wによる用量漸増では、図8の通り3週間にわたって週1回投与した後、1週間の無処置期間を設けた。処置は、疾患進行または容認できない毒性が認められるまで継続した。

【0238】

投与頻度の設定根拠

用量漸増パートでは、最初の用量漸増群にはHuMax-AXL-ADCの1Q3W投与、2番目の用量漸増群には3Q4W投与を行った。カニクイザルから得られた毒性動態学および毒性学データに基づいて、投与頻度を定めたところ、好中球、血小板および赤血球パラメータの十分な回復もしくは容認可能な安全性プロファイルが示唆された。次の投与サイクルまでに、HuMax-AXL-ADCまたはMMAEの重要な蓄積が生じることは予想されなかった。

【0239】

治療薬の調製

投与分のHuMax-AXL-ADCは、実施医療機関の薬剤部が無菌操作で調製した。HuMax-AXL-ADCを、バルク支給用カートンとして実施医療機関/薬剤部に支給した。治験薬のラベルは、実施医療機関の基準および規則に準じて貼付した。

【0240】

治験薬(IMP)は、HuMax-AXL-ADC 40 mgを凍結乾燥粉末剤として含有するバイアル中で支給した。当該粉末を注射用水4 mLで溶解し、10 mg/mLの溶液を調製した。

【0241】

調製後のHuMax-AXL-ADCは、当該患者に割り付けた用量となるように、輸液バッグに入っている0.9%塩化ナトリウム100 mLで希釈した。

【0242】

HuMax-AXL-ADC(凍結乾燥バイアル)は、2 ~ 8 の冷蔵庫内で保管した。

【0243】

HuMax-AXL-ADCバイアル調製後24時間以内に、投与を完了することを要件とした。投与の際は、0.2 μmのインラインフィルタの使用を必須とした。無駄な薬剤が残ることがないように、準備した輸液バッグに入っている全量(100 mL)の薬剤を投与することを要件とした。

【0244】

治療薬の投与

HuMax-AXL-ADCは、静脈内投与した。各患者に対する用量は、当該患者の体重を最も近いキログラムの数値で四捨五入した数値に基づいて計算した[すなわち、割り付けたコホートの用量(mg/kg)に、体重(kg)を乗じて算出した]。体格指数(BMI)が30 kg/m²超の患者については、治験担当医師がBMIの最大値である30に対応する患者の身長に基づいた体重を使用することを要件とした。

体格指数(BMI)が30 kg/m²を上回る場合の用量は、以下の式を用いて算出した。

用量(mg) = x(mg/kg) * 30(kg/m²) * 身長(m) * 身長(m) [xは、該当する用量を示す]

HuMax-AXL-ADCは30分以上かけて投与し、4時間以内に投与を完了することを要件とした。投与は、輸液ラインを生理食塩水で流して完了とした。

用量漸増パートでは、それぞれの新たな用量での安全性に関する問題を考慮して、各用量コホートの最初の患者と2人目の患者との間に2晩以上の間隔を空けて試験を行った。

【0245】

処置期間:

その患者がどの用量漸増群に組み入れられたかに応じて、HuMax AXL ADCを1Q3Wまたは3Q4Wのいずれかのスケジュールで投与した。患者は、疾患進行または容認できない毒性が認められるまで、HuMax-AXL-ADCによる処置を受けた。処置終了後52週間にわ

10

20

30

40

50

たつて、追跡調査を行った。当該試験の拡大パートでは、DMCが推奨し、治験依頼者の内部安全性委員会が確認した、1Q3Wまたは3Q4Wのいずれかのスケジュールで判定された最大耐量(MTD)のHuMax AXL ADCが投与された。

【 0 2 4 6 】

評価基準:

主要評価項目

用量制限毒性(DLT)

有害事象(AE): AE、重篤な有害事象(SAE)、注射関連AE、グレード3以上のAEおよび試験中のIMP関連AE。

【 0 2 4 7 】

副次的評価項目

安全性評価用臨床検査パラメータ(血液学的および生化学的検査)。

PKパラメータ [クリアランス、分布容積および濃度時間曲線下面積(AUC_{0-C_{last}}およびAUC₀₋)、最高濃度(C_{max})、C_{max}到達時間(T_{max})、投与前の数値ならびにHuMax-AXL-ADCおよび遊離毒素モノメチルオーリスタチンE(MMAE)の半減期] 。

HuMax-AXL-ADCの免疫原性(抗薬物抗体)。

卵巣がん患者における腫瘍縮小 [コンピュータ断層撮影(CT)像評価に基づく] で測定した抗腫瘍活性およびCA 125の変化量、ならびに去勢抵抗性前立腺がん(CRPC)患者における前立腺特異抗原(PSA)の変化量。

客観的奏効率、無増悪生存期間(PFS)、奏効期間(DoR)および全生存期間(OS)。

腫瘍生検におけるAxl発現。

【 0 2 4 8 】

奏効性

奏効性は、固形がん患者の場合はRECIST基準第1.1版、卵巣がん患者の場合はRECIST基準第1.1版とGynecological Cancer Intergroupが定義するCA 125を併用して評価された(Rustin et al., 2011)。

【 0 2 4 9 】

(表5) 奏効性の定義(RECIST基準第1.1版)

10

20

30

40

50

	区分	基準	
標的病変に基づく	完全奏効 (CR)	全ての標的病変の消失。全てのリンパ節病変の短軸が10 mm未満に短縮した場合。	
	部分奏効 (PR)	標的病変のLDの和が、ベースラインのLDの和と比べて30%以上減少した場合。	
	安定 (SD)	処置開始以降のLDの最小和と比べて、PRと評価するには不十分な縮小であり、PDに相当する増悪も認められない場合。	10
	進行 (PD)	処置開始以降または1箇所以上の新規病変出現以降のLDの最小和と比べて、標的病変のLDの和が20%以上増加した場合。	
非標的病変に基づく	CR	全ての非標的病変の消失および腫瘍マーカー値の正常化。全てのリンパ節が、病理学的な大きさでない場合(短軸:10 mm未満)。	20
	SD	1箇所以上の非標的病変の遷延または/および正常限界を上回る腫瘍マーカー値の持続。	
	PD	1箇所以上の新規病変の出現および/または既存の非標的病変の明らかな進行。	30

【0250】

奏効性評価および結果報告

用量漸増パートでは、治験担当医師および治験依頼者が奏効性評価を行った。拡大パートでは、治験担当医師および治験依頼者に加えて、外部の医学専門家グループが奏効性評価を実施した。各患者を、以下の区分のいずれかに分類した。

- 1) CR、
- 2) PR、
- 3) SD、
- 4) PD、または
- 5) 評価不能。

【0251】

奏効性区分1および2の患者はレスポナーとみなし、奏効性区分4および5の患者は処置失敗(疾患進行)と判断した。奏効性区分1、2および3の患者は、病勢制御に含まれると判断した。

【0252】

個別患者データリストならびに客観的奏効率、最良総合腫瘍縮小効果(主に確定効果に基づいて評価したが、未確定効果に基づくものもある)および病勢制御の概要の記載は必須とした。

10

20

30

40

50

【0253】

卵巣がん患者については、Gynecological Cancer Intergroupの定義(Rustin et al., 2011)に準ずる、RECIST第1.1版(Eisenhauer et al., 2009)、CA 125、およびこれら2つの応答基準の組み合わせに従った評価および報告を要件とした。

【0254】

前立腺がん患者については、RECIST第1.1版(Eisenhauer et al., 2009)および「前立腺がん臨床試験研究グループ3の推奨事項改訂版(Updated Recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3)」に準ずるPSA(Scher et al, 2016)に基づく奏効性の評価および報告を要件とした。

【0255】

無増悪生存期間

PFSは、1サイクル目の第1回来院から最初のPDまたは死亡が認められるまでの日数と定義した。死亡は、直近の進行度評価後30日以内に認められた場合のみ当該解析の対象とした。この期間に死亡が認められなかった場合は、直近の進行度評価時点のPFSを精査することを要件とした。PFSは、全ての患者で評価し、生存解析法を用いて図および概要を示した。分布関数は、カプラン・マイヤー法を用いて推定し、「FDA産業向けガイダンス(FDA Guidance for Industry)」の付録3の「表A: 抗がん剤および生物製剤の承認に関する治験評価項目 [Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics(2007)]」に準じて、当該期間を精査することを要件とした。

【0256】

奏効期間

DoRは、客観的腫瘍縮小効果(CRまたはPR)が最初に記録された時点から最初のPDまたは死亡が確認された日までの日数と定義した。DoRは、PFSと同じ統計手法を用いて解析するものとした。

【0257】

全生存期間

全生存期間(OS)は、1サイクル目の第1回来院日から死亡までの日数と定義した。OSは、PFSおよびDoRと同じ統計手法を用いて解析した(ただし、来院しなかったか新たな抗がん剤治療が実施された場合に、精査を行わなかったことを除く)。

【0258】

腫瘍縮小

腫瘍縮小(CT像評価に基づく)は、ソース(放射線科医、中央読影施設)ごとに記録および要約した。

【0259】

結果:用量漸増

結果: 第I相試験(1Q3W: n = 32、3Q4W: n = 15)には、NSCLC(n = 8)、黒色腫(n = 9)、卵巣がん(n = 22)、子宮頸がん(n = 3)および子宮内膜がん(n = 5)患者が47名登録された。患者の多くは、女性(87%)、白人(94%)および65歳未満(66%)であった。最大耐量(MTD)は、1Q3W群では2.2 mg/kg、3Q4W群では1.0 mg/kgであった。第II相試験の推奨用量(RP2D)は、1Q3W投与レジメンで2.2 mg/kgであった。エナポタマブドチンの排出半減期の中央値は、全ての用量/投与計画で0.9~2.2日であった。登録患者47例に、6件のDLTが認められた(表参照)。最も多くみられた有害作用(患者の40%以上に認められたあらゆるグレード)は、疲労(64%)、悪心(57%)、便秘(57%)、下痢(47%)、嘔吐(45%)および食欲減退(43%)であった。1Q3W群の3例に部分奏効を認めた [NSCLC患者1例(2.2 mg/kg)、卵巣がん患者2例(1.5および2.4 mg/kg)]。

【0260】

結論: 処置歴のある固形腫瘍患者に対するエナポタマブドチン単剤投与時のRP2Dは、2.2 mg/kg 1Q3Wであった。エナポタマブドチンでは、予備的抗腫瘍活性の増強が認められた。

10

20

30

40

50

DLT	用量, mg/kg (n)
1Q3W	
便秘	2 (1); 2.2 (1)
嘔吐	2.2 (1)
GGT 増加	2.4 (1)
3Q4W	
発熱性好中球減少症	1.2 (1)
下痢	1.2 (1)

10

【 0 2 6 1 】

NSCLC患者、対象の例:

対象401

この71歳の白人女性患者は、GEN1021試験に登録され、2018年4月11日に英国の実施医療機関で同意説明文書に署名した。

【 0 2 6 2 】

当該患者は、2016年8月5日にIIIA期の非小細胞肺癌(ALK遺伝子再構成陰性)と診断された。

20

【 0 2 6 3 】

がん処置歴には、2016年8～9月に実施されたシスプラチン+ピノレルピン投与が含まれ、処置中の進行を認め、最良効果は進行(PD)であった。当該患者は、2016年10～11月にシスプラチン+ペメトレキセド投与を受け、最良効果は部分奏効(PR)であったが、毒性が認められたため処置は中止された。2017年6～8月にエルロチニブが投与され、最良効果はPDであった。GEN1021試験登録前に受けた最後の処置は、2018年9月～2018年1月に実施されたペムプロリズマブ投与であり、最良効果は安定(SD)であった。ペムプロリズマブによる処置は、疾患進行のため中止された。

【 0 2 6 4 】

既往歴には、小児期のポリオおよび硬膜下血腫が含まれ、いずれも登録時点で消失していることが確認された。これに加えて、末梢性ニューロパチー、咳嗽および右側白内障を有しており、登録時点でいずれも持続が認められた。当該患者は非喫煙者であり、登録時点のECOGは1であった。

30

【 0 2 6 5 】

C1D1(2018年4月20日)に、エナポタマブベドチンの初回投与を実施した。

【 0 2 6 6 】

処置下で発現した事象は、尿路感染(G2、「関連なし」)、クレアチニンキナーゼ増加(G1～G2間で変動、「関連があるかもしれない」)、筋痙攣(G1、「関連があるかもしれない」)、咳嗽増悪(G2、「関連なし」)ならびにALT増加およびAST増加(いずれもG1、「関連なし」)などであった。これらのうち、治験薬投与が変更された事象はなかった。また、発声障害および左脚脱力が出現し、いずれの事象もG1および「関連があるかもしれない」と報告され、これらの事象のため、治験薬の投与が中断された。

40

【 0 2 6 7 】

スクリーニング時に、肺の2箇所に標的病変(TL)が確認され、左下葉に認められた病変の最長径は11 mm、右上葉に認められたもう1つの病変の最長径は15 mmであった。スクリーニング時の径の和は、26 mmであった。また、肺の1箇所に非標的病変(NTL)が確認された(部位は未特定)。

【 0 2 6 8 】

C2D15(2018年5月25日)に、ベースライン後の初回スキャンが実施された。この時点

50

の左下葉に認められたTLの径は10 mm、右上葉のTLは12 mmであったため、径の和は22 mmであった。スクリーニング時と比較して、これは径の和の15%の減少に相当する結果であった。NTLの存在は認められたが(SD)、新規病変は検出されなかった。RECIST第1.1版に基づく全奏効率評価の結果は、SDであった。

【0269】

C4D15(2018年7月6日)に、ベースライン後の2回目のスキャンが実施された。この時点の左下葉に認められたTLの径は8 mm、右上葉のTLは9 mmであったため、径の和は17 mmであった。スクリーニング時と比較して、これは径の和の34.6%の減少に相当する結果であった。NTLの存在は認められたが(SD)、新規病変は検出されなかった。RECIST第1.1版に基づく全奏効率評価の結果は、PRであった。

10

【0270】

C6D15(2018年8月17日)に、ベースライン後の3回目のスキャンが実施された。この時点の左下葉に認められたTLの径は5 mm、右上葉のTLは6 mmであったため、径の和は11 mmであった。スクリーニング時と比較して、これは径の和の57.6%の減少に相当する結果であった。NTLの存在は認められたが(SD)、新規病変は検出されなかった。RECIST第1.1版に基づく全奏効率評価の結果は、PRであった。

【0271】

対象403

この63歳の白人女性患者は、GEN1021試験に登録され、2018年5月4日に英国の実施医療機関で同意説明文書に署名した。

20

【0272】

当該患者は、2017年1月19日にIV期の非小細胞肺癌(EGFR遺伝子変異およびALK遺伝子再構成陰性)と診断された。

【0273】

がん処置歴には、2017年2~3月に実施されたカルボプラチン+ペメトレキセド投与が含まれ、処置中の進行を認め、最良効果はPDであった。2017年4月に放射線療法による処置が実施され、最良効果はPRであった。GEN1021試験登録前の最後の処置は、2017年6~9月に実施されたパンプロリズマブ投与であり、最良効果はPDであった。

【0274】

既往歴には、子宮頸部上皮内腫瘍、浮動性めまい、軽度の頭痛および便秘が含まれたが、いずれも登録時点で消失していることが確認された。高血圧、頸部変形性関節症、胆石、体位性低血圧、疲労、咳嗽、間欠性左側胸痛、不安、関節痛、食欲不振および皮膚乾燥が認められ、これらの内科的病態は登録時点で持続が確認された。

30

【0275】

当該患者には喫煙歴(47年)があり、2017年1月に禁煙していた。登録時点のECOGは1であった。

【0276】

C1D1(2018年5月15日)に、エナポタマブドチンの初回投与を実施した。

【0277】

処置下で発現した事象は、2回出現した悪心(いずれもG1、「関連があるかもしれない」)、皮膚および皮下組織障害(G1、「関連なし」)、便秘(G2、「関連あり」)、2回出現した食欲不振(G1、初回エピソードは「関連なし」、2回目は「関連があるかもしれない」)、胃食道逆流(G1、「関連なし」)、脱毛症(G1、「関連あり」)およびAST増加(G1、「関連があるかもしれない」)などであった。これらのうち、治験薬の投与が変更された事象はなかった。

40

【0278】

スクリーニング時に、TLが4箇所確認された。左側腋窩リンパ節に径24 mmの腫瘍、右肺下葉に径15 mmの病変、右肺下葉に径13 mmの病変および右側腸骨に径36 mmの病変が認められた。スクリーニング時点の径の和は88 mmであった。これらに加えて、NTLが右肺中葉および左側鎖骨上窩リンパ節のそれぞれ1箇所に確認された(計2箇所)。

50

【0279】

C2D15(2018年6月19日)に、ベースライン後の初回スキャンが実施された。この時点の左側腋窩リンパ節腫瘍の径は14 mm、右肺下葉病変の径は12 mm、右肺下葉病変の径は9 mm、右側腸骨病変の径は36 mmであった。C2D15の径の和は71 mmであった。スクリーニング時と比較して、これは径の和の19.3%の減少に相当する結果であった。NTLの存在は認められたが(SD)、新規病変は検出されなかった。RECIST第1.1版に基づく全奏効率評価の結果は、SDであった。

【0280】

C4D15(2018年7月31日)に、ベースライン後の2回目のスキャンが実施された。この時点の左側腋窩リンパ節腫瘍の径は10 mm、右肺下葉病変の径は9 mm、右肺下葉病変の径は6 mm、右側腸骨病変の径は32 mmであった。C2D15の径の和は57 mmであった。スクリーニング時と比較して、これは径の和の35.2%の減少に相当する結果であった。2箇所NTLのうちの1箇所の存在が確認されたが、もう1箇所は認められず(SD)、新規病変は検出されなかった。現時点までeCRFで全奏効率評価の結果は報告されていない。

10

【0281】

C6D15(2018年9月11日)に、ベースライン後の3回目のスキャンが実施された。この時点の左側腋窩リンパ節腫瘍の径は10 mm、右肺下葉病変の径は9 mm、右肺下葉病変の径は7 mm、右側腸骨病変の径は30 mmであった。C2D15時点の径の和は56 mmであった。スクリーニング時と比較して、これは径の和の36.4%の減少に相当する結果であった。現時点までeCRFで2箇所のNTLの状態は報告されておらず、新規病変も検出されなかった。全TL評価はPR、NTL全体の状態は「評価不能」と報告されたが、この時点の全奏効率評価の結果はまだ報告されていない。

20

【0282】

図9に、病変のスナップショットを示す。

【0283】

対象406

この64歳の白人男性患者は、GEN1021試験に登録され、2018年6月11日に米国の実施医療機関で同意説明文書に署名した。

【0284】

当該患者は、2016年12月20日にIV期の非小細胞肺腺がん(EGFR遺伝子変異およびALK遺伝子再構成陰性)と診断された。

30

【0285】

がん処置歴には、2016年12月～2017年2月に実施されたカルボプラチン+ペメトレキセド投与が含まれ、処置中の進行を認め、最良効果はPDであった。2017年3～5月にデュルバルマブ+IPH-2201(抗NKG2A)による処置が実施され、最良効果はPDであった。その後の2017年5～9月に、ドセタキセル+ラムシルマブによる処置が実施され、最良効果はPDであった。2017年10月～2018年1月に、ゲムシタピンによる処置が実施された。最良効果は明らかになっていないが、PDのため処置が中止された。2018年3月に、緩和的放射線療法が実施された(処置の奏効性は報告されていない)。

【0286】

既往歴は、高血圧、高脂血症、疲労、食欲および体重変化、息切れ、うつ病ならびに背部痛などであった。登録時点に全ての病態の持続が認められた。

40

【0287】

当該患者には喫煙歴(32年)があり、2004年1月に禁煙していた。登録時点のECOGは1であった。

【0288】

C1D1(2018年6月20日)に、エナボタマブベドチンの初回投与が実施された。

【0289】

処置下で発現した事象は、2回出現した背部痛(G2およびG3、いずれも「関連なし」)、好中球減少症(G3、「関連があるかもしれない」)、疲労(G2、「関連なし」)、低血圧(G3

50

、「関連なし」)、低ナトリウム血症(G3、「関連なし」)、そう痒症(G1、「関連があるかもしれない」)、皮膚乾燥(G1、「関連があるかもしれない」)、ニューロパチー(G1、「関連なし」)、食欲不振(G2、「関連なし」)、不眠症(G1、「関連なし」)および体重減少(G2、「関連があるかもしれない」)などであった。G3の背部痛のため、投与が中断されたが、他に投与が変更された事象はなかった。

【0290】

スクリーニング時に、肺の2箇所 TL が確認され、右肺に認められた病変の径は18 mm、左肺に認められたもう1つの病変の径は14 mmであった。スクリーニング時点の径の和は32 mmであった。また、NTLが1箇所認められたため、両側の肺に病変があることが確認された。

10

【0291】

C2D15(2018年8月8日)に、ベースライン後の初回スキャンが実施された。この時点の右肺病変の径は8 mm、左肺病変の直径は9 mmであった。C2D15時点の径の和は17 mmであった。スクリーニング時と比較して、これは径の和の46.8%の減少に相当する結果であった。NTLの存在は認められたが(SD)、新規病変は検出されなかった。RECIST第1.1版に基づく全奏効率評価の結果は、PRであった。

【0292】

参考文献

Bird et al., Science 242, 423-426 (1988)

Brochet X. Nucl. Acids Res. 36, W503-508 (2008)

20

Holt et al; Trends Biotechnol. 2003 Nov; 21(11):484-90

Huston et al., PNAS USA 85, 5879-5883 (1988)

Korshunov et al, Clinical Science, 2012

Leconet *et al.*, Oncogene, 1-10 (2013)

Lefranc MP. *et al.*, Nucleic Acids Research, 27, 209-212, 1999

Li et al, Oncogene, 28, 3442-3455 (2009)

lida et al, Anticancer Research, 34:1821-1828 (2014)

30

Linger et al, Expert Opin. Ther. Targets, 14(10):1073-1090 (2010)

Meyer *et al.*, Sci Signal. 2013 Aug 6;6(287):ra66.

Meyers, E. and Miller, W., (1988) Comput. Appl. Biosci 4, 11-17

Needleman and Wunsch, J. Mol. Biol. 48, 444-453 (1970)

Paccez et al, Int. J. Cancer: 134, 1024-1033 (2013)

Reverts et al; Expert Opin Biol Ther. 2005 Jan;5(1):111-24

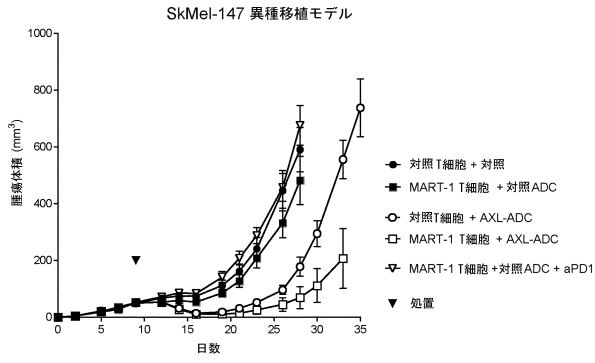
40

50

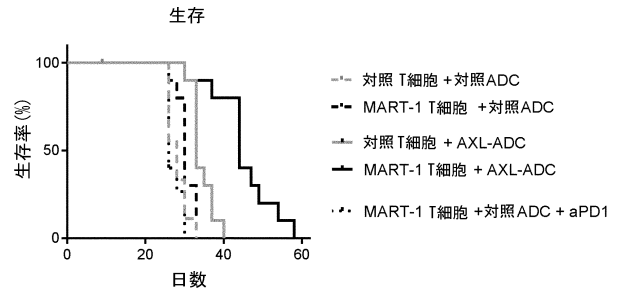
- Ward et al., *Nature* 341, 544-546 (1989)
- Ye et al., *Oncogene*, 1-11 (2010) (a)
- Ye et al., *Oncogene* (2010) 29, 5254–5264 (b)
- Sunshine, J. and Taube, J., *Curr. Opin. Pharmacol.* (2015) 23, 32-38
- O'Donnell et al., *Genome Medicine* (2016) 8:111
- Fundamental Immunology, Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989).
- Rustin GJ, Bast RC, Jr., Kelloff GJ, et al., *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research.* Jun 1 2004;10(11):3919-3926. 10
- Rustin GJ, Vergote I, Eisenhauer E, et al., *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society.* Feb 2011;21(2):419-423.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al., *Eur J Cancer.* Jan 2009;45(2):228-247.
- Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al., *J Clin Oncol.* Apr 20 2016;34(12):1402-1418.
- Barbas, CF. *J Mol Biol.* 1993 Apr 5;230(3):812-23
- Vink et al., *Methods*, 65 (1), 5-10 2014 20
- Jorritsma et al. (2007) *Blood*; 110, 3564–3572
- Doronina, S.O. et al. (2003) *Nat. Biotechnol.* 21, 778–784
- WO 2009/063965, Chugai Pharmaceuticals
- WO 2010/131733
- WO 2011/159980, Genentech
- WO 2012/175691, INSERM
- WO 2012/175692, INSERM
- WO 2013/064685, Pierre Fabré Medicaments 30
- WO 2013/090776, INSERM
- WO 2014/174111, Pierre Fabré Medicament and Spirogen Sarl
- WO 2016/005593, Genmab

【図面】

【図 1】

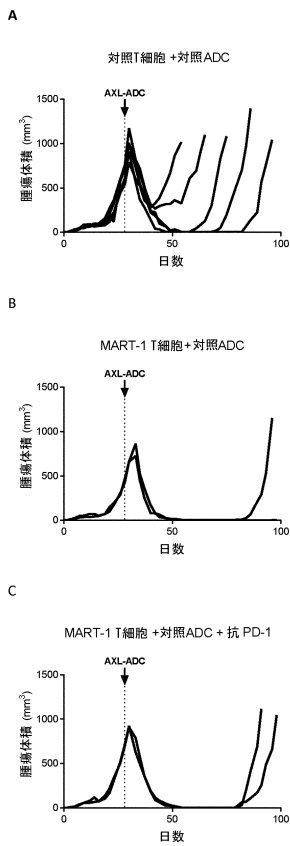


【図 2】

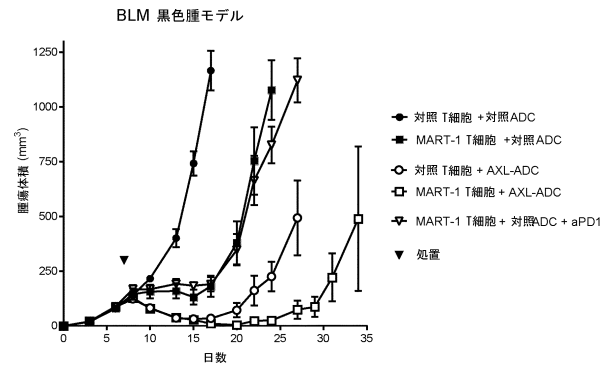


10

【図 3】



【図 4】



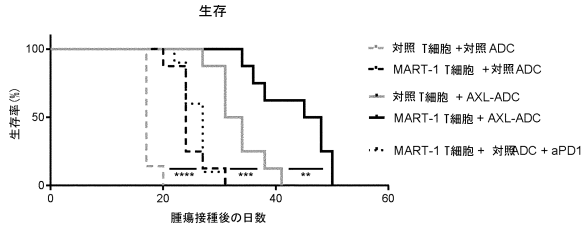
20

30

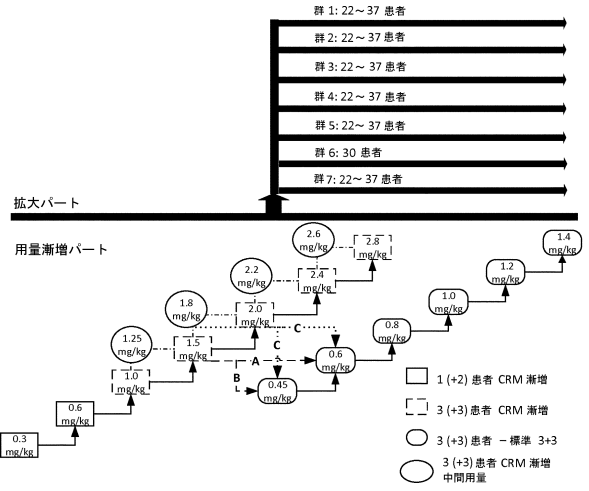
40

50

【 図 5 】

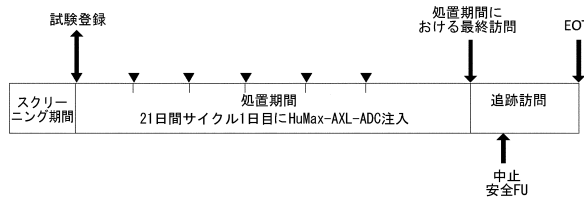


【 図 6 】

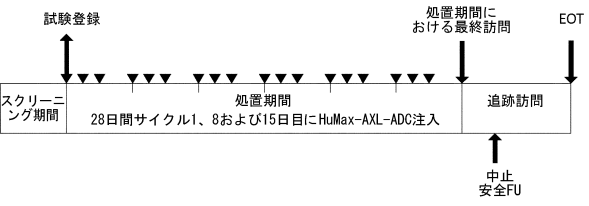


10

【 図 7 】



【 図 8 】



20

30

40







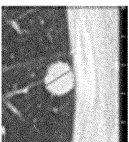
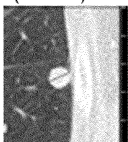
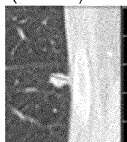
50

【 図 9 】

病変スナップショット

ベースライン (05/09/2018)	追跡 1 (06/19/2018)	追跡 2 (07/31/2018)
------------------------	----------------------	----------------------

標的病変

T01節, 腋窩リンパ節 リンパ節 左腋窩			
	SA: 23.3 mm	SA: 16.3 mm (-30.0%)	SA: 12.0 mm (-26.8%)
T02節, 右下葉 右肺			
	LA: 16.4 mm	LA: 13.2 mm (-19.5%)	LA: 10.9 mm (-17.1%)
T03節, 左下葉 左肺			
	LA: 12.2 mm	LA: 9.3 mm -23.9%)	LA: 7.7 mm (-17.3%)

10

20

【 配列表 】

0007681401000001.app

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 C 0 7 K 16/28 (2006.01)
 A 6 1 K 47/22 (2006.01)
 A 6 1 K 47/16 (2006.01)
 A 6 1 K 47/12 (2006.01)
 A 6 1 K 47/20 (2006.01)
 A 6 1 K 47/10 (2017.01)
 A 6 1 K 47/18 (2017.01)
 A 6 1 K 47/04 (2006.01)
 A 6 1 K 47/26 (2006.01)
 A 6 1 K 9/19 (2006.01)
 A 6 1 K 9/08 (2006.01)
 A 6 1 K 47/69 (2017.01)
 A 6 1 K 38/05 (2006.01)
 A 6 1 K 31/537 (2006.01)

F I

A 6 1 K 39/395 L
 A 6 1 K 39/395 T
 A 6 1 K 45/00
 C 0 7 K 16/28
 A 6 1 K 47/22
 A 6 1 K 47/16
 A 6 1 K 47/12
 A 6 1 K 47/20
 A 6 1 K 47/10
 A 6 1 K 47/18
 A 6 1 K 47/04
 A 6 1 K 47/26
 A 6 1 K 9/19
 A 6 1 K 9/08
 A 6 1 K 47/69
 A 6 1 K 38/05
 A 6 1 K 31/537

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 ヤンマート マールテン

オランダ王国 3 5 8 4 シーティー ユトレヒト ウブサララーン 1 5 ゲンマブ ビー・ブイ・内

(72)発明者 ブライ エステル

オランダ王国 3 5 8 4 シーティー ユトレヒト ウブサララーン 1 5 ゲンマブ ビー・ブイ・内

(72)発明者 フォルスマン ウルフ

ドイツ連邦共和国 3 0 5 5 9 ハノーファー カイザー - ヴィルヘルム - シュトラッセ 2 3 エイ

(72)発明者 アフマディ タハムタン

アメリカ合衆国 1 9 0 4 6 ペンシルベニア州 ライダル ライダル ロード 1 4 7 7

(72)発明者 ボスハイゼン ユリア

オランダ王国 1 0 5 8 エヌシー アムステルダム レフメールストラート 8 3 - 2

(72)発明者 ペーベル ダニエル

オランダ王国 1 1 8 3 ディーエヌ アムステルフェーン アントン デ ランゲラーン 2

(72)発明者 ペンヘヴァ ノラ

オランダ王国 3 5 8 4 シーティー ユトレヒト ウブサララーン 1 5 ゲンマブ ビー・ブイ・内

審査官 六笠 紀子

(56)参考文献 特表 2 0 1 7 - 5 2 2 8 7 1 (J P , A)

国際公開第 2 0 1 8 / 0 0 7 5 9 2 (W O , A 1)

Clin. Cancer Res. , 2017年 , 23(12) , pp.2928-2933

Cell , 2016年 , 165 , pp.35-44

Journal for ImmunoTherapy of Cancer , 2019年11月 , 7(Suppl.1) , 283, page 99-100, Abs

tract No: P693

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 3 9 / 0 0 - 3 9 / 4 4

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