

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-534765

(P2023-534765A)

(43)公表日 令和5年8月10日(2023.8.10)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	Y	4 C 0 7 6
A 6 1 K	47/68 (2017.01)	A 6 1 K	47/68		4 C 0 8 4
A 6 1 K	38/08 (2019.01)	A 6 1 K	38/08		4 C 0 8 5
A 6 1 K	47/18 (2017.01)	A 6 1 K	47/18		4 C 0 8 6
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26		4 H 0 4 5
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全99頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-513918(P2023-513918)				
(86)(22)出願日	令和3年8月5日(2021.8.5)				
(85)翻訳文提出日	令和5年2月24日(2023.2.24)				
(86)国際出願番号	PCT/US2021/044832				
(87)国際公開番号	WO2022/032020				
(87)国際公開日	令和4年2月10日(2022.2.10)				
(31)優先権主張番号	63/062,740				
(32)優先日	令和2年8月7日(2020.8.7)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く				
(71)出願人	523067676 フォーティス セラピューティクス, イ ンク. アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォル ニア州 ラ・ホーヤ ノース・トーリー・ パインズ・ロード 1 1 0 9 9 スイート 2 9 0 (74)代理人 110003797 弁理士法人清原国際特許事務所 (72)発明者 ネソフ, マルク アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォル ニア州 ラ・ホーヤ ノース・トーリー・ パインズ・ロード 1 1 0 9 9 スイート 2 9 0 (72)発明者 ドール, アンドリュー 最終頁に続く				

(54)【発明の名称】 免疫複合体を標的とするCD46およびその使用方法

(57)【要約】

CD46結合ドメインおよびエフェクター剤を含む免疫複合体が本明細書に開示される。癌を患う対象にCD46結合ドメインおよびエフェクター剤を含む免疫複合体を含む医薬組成物を投与する工程を含む、癌を処置する方法がさらに本明細書に提供される。

【選択図】図5A

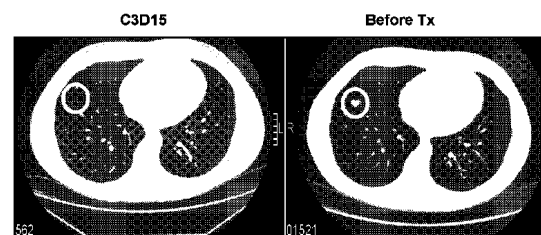


FIG. 5A

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アセンブリであって、該アセンブリは：組み換えに抗体を含むこと：配列番号を含む第 1 の重鎖：9 配列番号を含むファーストライト鎖：10 配列番号を含む別の重鎖：9 と、配列番号を含む別の軽鎖：10；およびある、2、3 または 4 組の付加物；そこでは、各付加物、ある、2、3 または 4 組の付加物は言った、マレイミドカプロイル・バリン・シトルリン傍アミノのベンジルオキシカルボニル (mc-vc-PAB) リンカーを介して上述の組み換えの抗体に変化する monomethylauristatin E (MMAE) を含む；そこでは、各々、上述の組み換えの抗体（そこでは上述の組のシステイン残基は以下から選択される）の 1 組のシステイン残基に 1 つ、2、3 または 4 組の付加物が変化すると言った。最初の重鎖の C 2 1 9 とファーストライト鎖の C 2 1 4；第 2 の重鎖の C 2 1 9 と第 2 の軽鎖の C 2 1 4；最初の重鎖の C 2 2 5 と第 2 の軽鎖の C 2 2 5；および最初の重鎖の C 2 2 8 と第 2 の軽鎖の C 2 2 8。

10

【請求項 2】

2 組の上述の付加物を含む 請求項 1 の免疫複合体。

【請求項 3】

pH 6.0 での 20 の mM ヒスチジン緩衝剤に関して、約 10.0 ± 1.0 mg/mL の濃縮で 請求項 1 の免疫複合体を含む医薬組成物、約 8.0 % の精製白糖、および約 0.01 % のポリソルベート 80。

20

【請求項 4】

約 10.0 ± 1.0 mg/mL、約 20 の mM ヒスチジン緩衝剤、約 8.0 % の精製白糖、約 0.01 % のポリソルベート 80 の濃縮で免疫複合体を含む医薬組成物；および、そこでは上述の免疫複合体は次のものを含みます：(a) 3 つの相補性決定領域 (CDR) を含む重鎖 (HC) 可変領域を含む CD 4 6 を特に拘束する、組み換えの抗体：3 つの CDR を含む HC CDR 1、HC CDR 2 と HC CDR 3 と、軽鎖 (LC) 可変領域：LC CDR 1、LC CDR 2 と LC CDR 3、そこで、HC CDR 1 は言う、HC CDR 2、HC CDR 3 は、配列番号のアミノ酸配列順序を含みます：SEQ ID NO：SEQ ID NO：3、それぞれ、および LC CDR 1、LC CDR 2 と LC CDR 3 が配列番号のアミノ酸配列順序を含むとった：SEQ ID NO：SEQ ID NO：第 5, 371, 241 号、第 5, 391, 723 号；ベンジルオキシカルボニルおよび、変化される monomethylauristatin E (MMAE) は (b) (mc-vc-PAB) リンカーを介して組み換えの抗体を言いました (マレイミドカプロイル-バリン-シトルリン-傍-アミノ)。

30

【請求項 5】

免疫複合体、薬学的に許容可能な緩衝剤と薬学的に許容可能な安定化剤を含む医薬組成物；そこでは、上述の免疫複合体は、(a) 3 つの相補性決定領域 (CDR) を含む重鎖 (HC) 可変領域を含む CD 4 6 を特に拘束する、組み換えの抗体を含みます：3 つの CDR を含む HC CDR 1、HC CDR 2 と HC CDR 3 と、軽鎖 (LC) 可変領域：LC CDR 1、LC CDR 2 と LC CDR 3、そこで、HC CDR 1 は言う、HC CDR 2、HC CDR 3 は、配列番号のアミノ酸配列順序を含みます：SEQ ID NO：SEQ ID NO：3、それぞれ、および LC CDR 1、LC CDR 2 と LC CDR 3 が配列番号のアミノ酸配列順序を含むとった：SEQ ID NO：SEQ ID NO：第 5, 371, 241 号、第 5, 391, 723 号；(b) 上述の組み換えの抗体に変化するエフェクター作用薬。

40

【請求項 6】

請求項 5 の医薬組成物（そこでは上述の医薬組成物は約 5.0 から約 7.0 に pH を持っている）。

【請求項 7】

請求項 5-6 のうちのいずれか 1 つ（そこでは緩衝剤はシトラート、リン酸塩、酢酸塩、トロメタミン、ヒスチジン、琥珀酸塩、リンゴ酸エステルまたは α-ケトグルタル酸を

50

含む)の医薬組成物。

【請求項 8】

請求項 5-7 のうちのいずれか 1 つ (そこでは約 10 mM から約 30 mM ヒスチジンに緩衝剤は含み、pH が約 5 ~ 約 7 にある) の医薬組成物。

【請求項 9】

請求項 7 の医薬組成物 (そこでは緩衝剤は約 20 mM ヒスチジンを含み、pH が約 6.0 である)。

【請求項 10】

請求項 5-9 のうちのいずれか 1 つの医薬組成物 (そこで安定化剤は上述の組み換えの抗体の変性を防ぐ) は、上述の免疫複合体の凝集、または両方を防ぎます。

10

【請求項 11】

耳科用薬剤は多微粒子を含む、ことを特徴とする請求項 1 乃至 18 の何れか 1 つに記載の医薬組成物。

【請求項 12】

ポリペプチドはリンカーを更に含む、ことを特徴とする請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 13】

請求項 12 の医薬組成物 (そこでは安定化剤は約 0.01 % のポリソルベート 80 である)。

【請求項 14】

薬学的に許容可能な担体を更に含む、請求項 1 乃至 15 の何れか 1 つに記載の眼用組成物。

20

【請求項 15】

前記医薬組成物が、化合物 2 を含むことを特徴とする、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

請求項 15 の医薬組成物 (そこでは糖類は約 10 % の精製白糖またはトレハロースに約 6 % を含む)。

【請求項 17】

疼痛は外傷疼痛である、ことを特徴とする請求項 86 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

請求項 5-17 のうちのいずれか 1 つ (そこでは上述のエフェクター作用薬が薬物 (またはそのプロドラッグ)、ペプチド、タンパク質、検知できるラベル、薬物 (またはそのプロドラッグ) を含んでいるリポソーム、放射性核種、ウィルス粒子またはキレート化合物を含むエフェクター作用薬に上述の組み換えの抗体は変化する) の医薬組成物。

30

【請求項 19】

前記エフェクターは放射性核種を含む、ことを特徴とする請求項 50 に記載の方法。

【請求項 20】

前記薬物は抗癌剤である、ことを特徴とする請求項 60 に記載の方法。

【請求項 21】

請求項 19 または請求項 20 の医薬組成物 (そこでは上述の薬物は化学療法剤である)。

40

【請求項 22】

請求項 19 の請求項 20、または請求項 21 の医薬組成物 (そこでは上述の薬物は微小管阻害剤、DNA を有害な作用薬またはポリメラーゼ阻害剤である)。

【請求項 23】

請求項 22 の医薬組成物 (そこでは上述の薬物は微小管阻害剤である)。

【請求項 24】

請求項 23 の医薬組成物 (そこでは上述の微小管阻害剤は auristatin (またはその誘導体)、ドラスチン-10 (またはその誘導体) または maytansine (またはその誘導体) である)。

【請求項 25】

50

請求項 22 または請求項 23 の医薬組成物（そこでは上述の微小管阻害剤は *monomethylauristatin F* (MMAF)、*auristatin E* (AE)、*monomethylauristatin E* (MMAE)、バリン・シトルリン MMAE (*vcMMAE*) またはバリン・シトルリン MMAF (*vcMMAF*) である)。

【請求項 26】

請求項 25 の医薬組成物（そこでは上述の微小管阻害剤は *monomethylauristatin E* (MMAE) である)。

【請求項 27】

請求項 5-26 のうちのいずれか 1 つ（そこでは免疫複合体の上述の集団への上述の組み換えの抗体に対する上述のエフェクター作用薬の比率は、約 3 ~ 約 5 にある）の医薬組成物。

【請求項 28】

請求項 27 の医薬組成物（そこでは免疫複合体の上述の集団への上述の組み換えの抗体に対する上述のエフェクター作用薬の比率は、約 4 である)。

【請求項 29】

請求項 5-28 のうちのいずれか 1 つ（そこでは上述のエフェクター作用薬はリンカーを介して上述の組み換えの抗体に変化する）の医薬組成物。

【請求項 30】

請求項 29 の医薬組成物（そこでは上述のリンカーはペプチドと小さな分子を含むペプチド・リンカー、小さな分子リンカーまたはリンカーである)。

【請求項 31】

請求項 29 または請求項 30 の医薬組成物（そこでは（マレイミドカプロイル-バリン-シトルリン-傍-アミノ）ベンジルオキシカルボニル (*mc-vc-PAB*) ことを上述のリンカーは含む)。

【請求項 32】

その必要性のあるヒト対象の CD46 を示す細胞を含む癌を処置する方法、上述の対象に免疫複合体を含むことを投与することを含む方法は言った：組み換えに抗体を含むこと：配列番号を含む第 1 の重鎖：9 配列番号を含むファーストライト鎖：10 配列番号を含む別の重鎖：9 と、配列番号を含む別の軽鎖：10；およびある、2、3 または 4 組の付加物；そこでは、各付加物、ある、2、3 または 4 組の付加物は言った、マレイミドカプロイル-バリン-シトルリン-傍-アミノを介して上述の組み換えの抗体に変化する *monomethylauristatin E* (MMAE) を含む。（ベンジルオキシカルボニル (*mc-vc-PAB*) リンカー；）そこでは、各々、上述の組み換えの抗体（そこでは上述の組のシステイン残基は以下から選択される）の 1 組のシステイン残基に 1 つ、2、3 または 4 組の付加物が変化すると言った。最初の重鎖の C219 とファーストライト鎖の C214；第 2 の重鎖の C219 と第 2 の軽鎖の C214；最初の重鎖の C225 と第 2 の軽鎖の C225；および最初の重鎖の C228 と第 2 の軽鎖の C228。

【請求項 33】

請求項 32 の方法（そこでは上述の癌は再発されたか難治性の多発性骨髄腫 (RRMM) である)。

【請求項 34】

請求項 32 の方法（そこでは上述の癌は転移の耐去勢性の前立腺癌 (mCRPC) である)。

【請求項 35】

請求項 32-34 のうちのいずれか 1 つ（そこでは上述の免疫複合体は 2 組の上述の付加物を含む）の方法。

【請求項 36】

請求項 32-35 のうちのいずれか 1 つの方法、上述の細胞のさらに含む検知する上述の CD46。

【請求項 37】

10

20

30

40

50

請求項 36 の方法（そこでは上述の検知は免疫蛍光顕微鏡検査法または免疫組織化学を含む）。

【請求項 38】

CTCL は菌状息肉腫を含む、ことを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 39】

請求項 36 の方法（そこでは上述の検知は染色体位置 1 q 21 の増幅を検出することを含む）。

【請求項 40】

請求項 32 - 39 のうちのいずれか 1 つ（そこでは上述の免疫複合体は静脈注射を介して上述の人間対象に投与される）の方法。

【請求項 41】

請求項 32 - 40 のうちのいずれか 1 つ（そこでは上述の免疫複合体は 7 日ごとに上述の人間対象に投与される）、14 日ごと、18 日ごと、21 日ごとまたは 30 日ごとの方法。

【請求項 42】

請求項 41 の方法（そこでは上述の免疫複合体は 21 日ごとに少なくとも 3 つのサイクルの間上述の人間対象に投与される）。

【請求項 43】

請求項 32 - 42 のうちのいずれか 1 つ（そこでは約 1.2 から約 3.0 mg / kg までの用量で上述の免疫複合体は投与される）の方法。

【請求項 44】

請求項 43 の方法（そこでは服量約 1.8、2.4（約）、約 2.7、または約 3.0 mg / kg で上述の組み換えの抗体は投与される）。

【請求項 45】

請求項 43 - 44 のうちのいずれか 1 つ（そこでは重量は kg の中で、上述の人間対象に実際の体重である）の方法。

【請求項 46】

請求項 43 - 44 のうちのいずれか 1 つ（そこでは重量は kg の中で、上述の人間対象に調整された体重である）の方法。

【請求項 47】

請求項 43 - 44 のうちのいずれか 1 つ（そこでは重量は kg の中で、上述の人間対象である）の方法：上述の人間対象の実際の体重が上述の対象の調整された体重未満である場合、上述の人間対象の実際の体重；上述の人間対象の実際の体重が上述の対象の調整された体重以上である場合、上述の人間対象の調整された体重と上述の人間対象の調整された体重は、100 kg 未満です；または上述の人間対象の調整された体重が 100 kg 48 以上である場合、100 kg。

【請求項 48】

その必要性のあるヒト対象の転移の耐去勢性の前立腺癌を処置する方法、方法は言った、含むこと、上述の対象に投与すること、免疫複合体を含むこと、(i) 組み換えの抗体、特に、CD46 を拘束する、それは重鎖 (HC) 可変領域を含む、それは 3 つの相補性決定領域 (CDR) を含む：HC CDR1 と HC の CDR2 (軽鎖) および HC の CDR3 は、3 つの CDR を含む軽鎖 (LC) 可変領域を含みます：LC CDR1、LC CDR2 と LC CDR3、そこで、HC CDR1 は言う、HC CDR2、HC CDR3 は、配列番号のアミノ酸配列順序を含みます：SEQ ID NO: 3、それぞれ、および、LC CDR1、LC CDR2 と LC CDR3 は、配列番号のアミノ酸配列順序を含みます：SEQ ID NO: 5、371、241 号、第 5、391、723 号；リンカーを介して (ii) monomethylauristatin E (MMAE) に変化しました。そこでは上述のリンカーは (マレイミドカプロイル-バリニン-シトルリン-傍-アミノ) ベンジルオキシカルボニル (mc-vc-PAB) (そこで服量約 1.2 ~ 約 3.0 mg / kg で上述の免疫複

10

20

30

40

50

合体は投与される) ことを含みます。

【請求項 49】

その必要性のあるヒト対象の緩んでいるか難治性の多発性骨髄腫を処置する方法、方法は言った、含むこと、上述の対象に投与すること、免疫複合体を含むこと、(i) 組み換えの抗体、特に、CD46を拘束する、それは重鎖(HC)可変領域を含む、それは3つの相補性決定領域(CDR)を含む: HC CDR1とHCのCDR2(軽鎖)およびHCのCDR3は、3つのCDRを含む軽鎖(LC)可変領域を含みます: LC CDR1、LC CDR2とLC CDR3、そこで、HC CDR1は言う、HC CDR2、HC CDR3は、配列番号のアミノ酸配列順序を含みます: SEQ ID NO: SEQ ID NO: 3、それぞれ、および、LC CDR1、LC CDR2とLC CDR3は、配列番号のアミノ酸配列順序を含みます: SEQ ID NO: SEQ ID NO: 第5, 371, 241号、第5, 391, 723号; ベンジルオキシカルボニルリンカーを介して(ii) monomethyl auristatin E (MMAE) に変化しました(マレイミドカプロイル-バリン-シトルリン-傍-アミノ)。そこでは上述のリンカーは(mc-vc-PAB)(そこで服量約1.8~約3.0mg/kgで上述の免疫複合体は投与される)を含みます。

10

【請求項 50】

請求項48-49のうちのいずれか1つ(そこでは重量はkgの中で、上述の人間対象に実際の体重である)の方法。

【請求項 51】

20

請求項48-49のうちのいずれか1つ(そこでは計算された重量はkgの中で、上述の人間対象に調整された体重である)の方法。

【請求項 52】

請求項48-49のうちのいずれか1つ(そこでは計算された重量はkgの中で、上述の人間対象である)の方法: 上述の人間対象の実際の体重が上述の対象の調整された体重未満である場合、上述の人間対象の実際の体重; 上述の人間対象の実際の体重が上述の対象の調整された体重以上である場合、上述の人間対象の調整された体重と上述の人間対象の調整された体重は、100kg未満です; または上述の人間対象の調整された体重が100kg 53以上である場合、100kg。

30

【請求項 53】

請求項48-52のうちのいずれか1つの方法、上述の細胞のさらに含む検知する上述のCD46。

【請求項 54】

請求項53の方法(そこでは上述の検知は免疫蛍光顕微鏡検査法または免疫組織化学を含む)。

【請求項 55】

CTCLは菌状息肉腫を含む、ことを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項 56】

請求項53の方法(そこでは上述の検知は染色体位置1q21の増幅を検出することを含む)。

40

【請求項 57】

請求項48-56のうちのいずれか1つ(そこでは上述の免疫複合体は静脈注射を介して上述の人間対象に投与される)の方法。

【請求項 58】

請求項48-57のうちのいずれか1つ(そこでは上述の免疫複合体は7日ごとに上述の人間対象に投与される)、14日ごと、18日ごと、21日ごとまたは30日ごとの方法。

【請求項 59】

請求項58の方法(そこでは上述の免疫複合体は21日ごとに少なくとも3つのサイクルの間上述の人間対象に投与される)。

50

【請求項 60】

その必要性のあるヒト対象の癌を処置する方法、上述の人間対象に次のものを含む免疫複合体を投与することを含む方法は言った。(a) 3つの相補性決定領域(CDR)を含む重鎖(HC)可変領域を含むCD46を特に拘束する、組み換えの抗体：3つのCDRを含むHC CDR1、HC CDR2とHC CDR3と、軽鎖(LC)可変領域：LC CDR1、LC CDR2とLC CDR3、そこで、HC CDR1は言う、HC CDR2、HC CDR3は、配列番号のアミノ酸配列順序を含みます：SEQ ID NO：SEQ ID NO：3、それぞれ、およびLC CDR1、LC CDR2とLC CDR3が配列番号のアミノ酸配列順序を含むと言った：SEQ ID NO：SEQ ID NO：第5, 371, 241号、第5, 391, 723号；(b) 上述の組み換えの抗体に変化するエフェクター作用薬；および、そこでは上述の免疫複合体は、約1.0から約5.0mg/kgまでの用量で投与されます。

10

【請求項 61】

癌は血液癌である、ことを特徴とする請求項67に記載の方法。

【請求項 62】

癌は固形腫瘍癌である、ことを特徴とする請求項67に記載の方法。

【請求項 63】

癌は血液癌である、ことを特徴とする請求項67に記載の方法。

【請求項 64】

多発性骨髄腫は再発性又は難治性の多発性骨髄腫である、ことを特徴とする請求項27に記載の方法。

20

【請求項 65】

請求項60-64のうちのいずれか1つの方法、上述の癌の細胞のさらに含む検知するCD46発現。

【請求項 66】

請求項65の方法（そこでは上述の検知は免疫蛍光顕微鏡検査法または免疫組織化学を含む）。

【請求項 67】

CTCLは菌状息肉腫を含む、ことを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項 68】

請求項65の方法（そこでは上述の検知は染色体位置1q21の増幅を検出することを含む）。

30

【請求項 69】

請求項60-68のうちのいずれか1つ（そこでは上述の癌は対象、または健康な個体から同じ組織型の非ガン組織よりCD46発現をより高くしている）の方法。

【請求項 70】

請求項60-68のうちのいずれか1つ（そこでは上述の癌はクロモソームバンド1q21のコピー数増加を含む）の方法。

【請求項 71】

請求項60-70のうちのいずれか1つの方法、そこでは上述の免疫複合体は、約1.0から約4.5mg/kgまでの用量で投与されます、約1.0から約4.0mg/kg、約1.0から約3.5mg/kg、約1.0から約3.0mg/kg、約1.0から約2.7mg/kg、約1.0から約2.5mg/kg、約1.0から約2.4mg/kg、1.8～約4.5mg/kgに関する1.5～約2.0mg/kgに関する1.5～約2.4mg/kgに関する1.5～約2.5mg/kgに関する1.5～約2.7mg/kgに関する1.5～約3.0mg/kgに関する1.5～約3.5mg/kgに関する1.5～約4.0mg/kgに関する約1.5から約4.5mg/kg、1.8～約2.4mg/kgに関する1.8～約2.5mg/kgまたは約1.8～約2.0mg/kgに関する1.8～約2.7mg/kgに関する1.8～約3.0mg/kgに関する1.8～約3.5mg/kgに関する約1.8から約4.0mg/kg。

40

50

【請求項 7 2】

請求項 7 1 の方法（そこでは服量約 1. 2 ～約 3. 0 m g / k g で上述の免疫複合体は投与される）。

【請求項 7 3】

請求項 6 0 - 7 0 のうちのいずれか 1 つの方法、そこでは上述の免疫複合体は、約 1. 0 の用量で投与されます、約 1. 1、約 1. 2、約 1. 3、約 1. 4、約 1. 5、約 1. 6、約 1. 7、約 1. 8、約 1. 9、約 2. 0、約 2. 1、約 2. 2、約 2. 3、約 2. 4、約 2. 5、約 2. 6、約 2. 7、約 2. 8、約 2. 9、約 3. 0、約 3. 1、約 3. 2、約 3. 3、約 3. 4、3. 5（約）、約 3. 6、約 3. 7、約 3. 8、約 3. 9、または約 4. 0 m g / k g。

10

【請求項 7 4】

請求項 7 3 の方法（そこでは服量約 1. 8、2. 4（約）、約 2. 7、または約 3. 0 m g / k g で上述の免疫複合体は投与される）。

【請求項 7 5】

請求項 7 4 の方法（そこでは上述の免疫複合体は服量約 1. 8 m g / k g で投与される）。

【請求項 7 6】

請求項 7 4 の方法（そこでは上述の免疫複合体は服量約 2. 4 m g / k g で投与される）。

【請求項 7 7】

請求項 7 4 の方法（そこでは上述の免疫複合体は服量約 2. 7 m g / k g で投与される）。

20

【請求項 7 8】

請求項 7 4 の方法（そこでは上述の免疫複合体は服量約 3. 0 m g / k g で投与される）。

【請求項 7 9】

請求項 7 1 - 7 8 のうちのいずれか 1 つ（そこでは重量は k g の中で、上述の人間対象に実際の体重である）の方法。

【請求項 8 0】

請求項 7 1 - 7 8 のうちのいずれか 1 つ（そこでは重量は k g の中で、上述の人間対象に調整された体重である）の方法。

30

【請求項 8 1】

請求項 7 1 - 7 8 のうちのいずれか 1 つ（そこでは重量は k g の中で、上述の人間対象である）の方法：上述の人間対象の実際の体重が上述の対象の調整された体重未満である場合、上述の人間対象の実際の体重；上述の人間対象の実際の体重が上述の対象の調整された体重以上である場合、上述の人間対象の調整された体重と上述の人間対象の調整された体重は、1 0 0 k g 未満です；または上述の人間対象の調整された体重が 1 0 0 k g 8 2 以上である場合、1 0 0 k g。

【請求項 8 2】

請求項 6 0 - 8 1 のうちのいずれか 1 つ（そこでは上述の組み換えの抗体は静脈注射を介して上述の人間対象に投与される）の方法。

40

【請求項 8 3】

請求項 6 0 - 8 2 のうちのいずれか 1 つ（そこでは上述の組み換えの抗体は 7 日ごとに上述の人間対象に投与される）、1 4 日ごと、1 8 日ごと、2 1 日ごとまたは 3 0 日ごとの方法。

【請求項 8 4】

請求項 8 3 の方法（そこでは上述の組み換えの抗体は 2 1 日ごとに少なくとも 3 つのサイクルの間上述の人間対象に投与される）。

【請求項 8 5】

請求項 6 0 - 8 4 のうちのいずれか 1 つ（そこでは上述のエフェクター作用薬は薬物（

50

またはそのプロドラッグ)、ペプチド、タンパク質、検知できるラベル、薬物(またはそのプロドラッグ)を含んでいるリポソーム、放射性核種、ウィルス粒子またはキレート化合物を含む)の方法。

【請求項86】

前記エフェクターは放射性核種を含む、ことを特徴とする請求項50に記載の方法。

【請求項87】

前記薬物は抗癌剤である、ことを特徴とする請求項86に記載の方法。

【請求項88】

請求項86または請求項87の方法(そこでは上述の薬物は化学療法剤である)。

【請求項89】

請求項86の請求項87、または請求項88の方法(そこでは上述の薬物は微小管阻害剤、DNAを有害な作用薬またはポリメラーゼ阻害剤である)。

【請求項90】

前記標識は蛍光標識である、ことを特徴とする請求項60に記載の方法。

【請求項91】

請求項90の方法(そこでは上述の微小管阻害剤はauristatin(またはその誘導体)、ドラスチン-10(またはその誘導体)またはmaytansine(またはその誘導体)である)。

【請求項92】

請求項90または91の方法(そこでは上述の微小管阻害剤はmonomethylauristatin F(MMAF)、auristatin E(AE)、monomethylauristatin E(MMAE)、バリン・シトルリンMMAE(vcMMAE)またはバリン・シトルリンMMAF(vcMMAF)である)。

【請求項93】

請求項92の方法(そこでは上述の微小管阻害剤はmonomethylauristatin E(MMAE)である)。

【請求項94】

請求項60-93のうちのいずれか1つ(そこでは上述の組み換えの抗体に対する上述のエフェクター作用薬の比率は約3~約5にある)の方法。

【請求項95】

請求項94の方法(そこでは上述の組み換えの抗体に対する上述のエフェクター作用薬の比率は約4である)。

【請求項96】

請求項60-95のうちのいずれか1つ(そこでは上述のエフェクター作用薬はリンカーを介して上述の組み換えの抗体に変化する)の方法。

【請求項97】

請求項96の方法(そこでは上述のリンカーはペプチドと小さな分子を含むペプチド・リンカー、小さな分子リンカーまたはリンカーである)。

【請求項98】

請求項97の方法(そこでは上述のリンカーはマレイミドカプロイル-バリン-シトルリン-傍-アミノを含む)(ベンジルオキシカルボニル。(mc-vc-PAB))

【請求項99】

請求項60-98のうちのいずれか1つ(そこでは上述の免疫複合体は細胞の表面の上で示されたCD46を拘束し、上述の細胞へ内部調達される)の方法。

【請求項100】

請求項99の方法(そこでは上述の免疫複合体はマクロピノサイトーシスを介して上述の細胞へ内部調達される)。

【請求項101】

アセンブリであって、該アセンブリは：組み換えに抗体を含むこと：配列番号を含む第1の重鎖：9 配列番号を含むファーストライト鎖：10 配列番号を含む別の重鎖：9と

10

20

30

40

50

、配列番号を含む別の軽鎖：10；およびある、2、3または4組の付加物；そこでは、各付加物、ある、2、3または4組の付加物は言った、マレイミドカプロイルーバリニールリシンー傍アミノを介して上述の組み換えの抗体に変化するmonomethylauristatin E (MMAE) を含む。(ベンジルオキシカルボニル (mc-v-c-PAB) リンカー；) そこでは、各々、上述の組み換えの抗体（そこでは上述の組のシステイン残基は以下から選択される）の1組のシステイン残基に1つ、2、3または4組の付加物に変化すると言った。最初の重鎖のC219と、ファーストライト鎖のC214、第2の重鎖、第2の軽鎖のC214、第2の軽鎖の最初の重鎖とC225のC225と最初の重鎖のC228のC219と第2の軽鎖のC228；CD46を示す細胞を含むヒト対象の癌の処置の中で使用するために。

10

【請求項102】

請求項101の免疫複合体（そこでは上述の癌は再発されたか難治性の多発性骨髄腫（RRMM）である）。

【請求項103】

請求項101の免疫複合体（そこでは上述の癌は転移の耐去勢性の前立腺癌（mCRPC）である）。

【請求項104】

請求項101-103のうちのいずれか1つ（そこでは上述の免疫複合体は2組の上述の付加物を含む）の免疫複合体。

【請求項105】

請求項101-104のうちのいずれか1つの免疫複合体、そこでは上述の細胞は免疫蛍光顕微鏡検査法または免疫組織化学による測定されるようなCD46を含みます。

20

【請求項106】

請求項101-104のうちのいずれか1つ（そこでは上述の細胞はフローサイトメトリによる測定されるようなCD46を含む）の免疫複合体。

【請求項107】

請求項101-104のうちのいずれか1つ（そこでは上述の細胞は染色体位置1q21の増幅を含む）の免疫複合体。

【請求項108】

請求項101-107のうちのいずれか1つ（そこでは上述の免疫複合体は静脈注射のための処方される）の免疫複合体。

30

【請求項109】

請求項101-108のうちのいずれか1つ（そこでは上述の免疫複合体は7日ごとに上述の人間対象に投与される）、14日ごと、18日ごと、21日ごと、28日または毎月ごとの免疫複合体。

【請求項110】

請求項109の免疫複合体（そこでは上述の免疫複合体は21日ごとに上述の人間対象に投与される）。

【請求項111】

請求項101-110のうちのいずれか1つ（そこでは約1.2から約3.0mg/kgまでの用量で上述の免疫複合体は投与される）の免疫複合体。

40

【請求項112】

請求項111の免疫複合体（そこでは服量約1.8、2.4（約）、約2.7、または約3.0mg/kgで上述の組み換えの抗体は投与される）。

【請求項113】

請求項111-112のうちのいずれか1つ（そこでは重量はkgの中で、上述の人間対象に実際の体重である）の免疫複合体。

【請求項114】

請求項111-112のうちのいずれか1つ（そこでは重量はkgの中で、上述の人間対象に調整された体重である）の免疫複合体。

50

【請求項 115】

請求項 111-112 のうちのいずれか 1 つ（ここでは重量は kg の中で、上述の人間対象である）の免疫複合体：上述の人間対象の実際の体重が上述の対象の調整された体重未満である場合、上述の人間対象の実際の体重；上述の人間対象の実際の体重が上述の対象の調整された体重以上である場合、上述の人間対象の調整された体重と上述の人間対象の調整された体重は、 100 kg 未満です；または上述の人間対象の調整された体重が 100 kg 116 以上である場合、 100 kg 。

【請求項 116】

その必要性のあるヒト対象の転移の耐去勢性の前立腺癌の処置の免疫複合体、含むこと、（i）3 つの相補性決定領域（CDR）を含む重鎖（HC）可変領域を含む CD46 を特に拘束する、組み換えの抗体：HC CDR1 と HC の CDR2（軽鎖）および HC の CDR3 は、3 つの CDR を含む軽鎖（LC）可変領域を含みます：LC CDR1、LC CDR2 と LC CDR3、そこで、HC CDR1 は言う、HC CDR2、HC CDR3 は、配列番号のアミノ酸配列順序を含みます：SEQ ID NO：SEQ ID NO：3、それぞれ、および、LC CDR1、LC CDR2 と LC CDR3 は、配列番号のアミノ酸配列順序を含みます：SEQ ID NO：SEQ ID NO：第 5，371，241 号、第 5，391，723 号；ベンジルオキシカルボニルリンカーを介して（ii）monomethylauristatin E（MMAE）に変化しました（マレイミドカプロイル-バリニン-シトルリン-傍-アミノ）。ここでは上述のリンカーは（mc-vc-PAB）（そこで服量約 $1.2 \sim 3.0\text{ mg/kg}$ で上述の免疫複合体は投与される）を含みます。

【請求項 117】

その必要性のあるヒト対象の難治性の多発性骨髄腫の治療の免疫複合体、含むこと、（i）3 つの相補性決定領域（CDR）を含む重鎖（HC）可変領域を含む CD46 を特に拘束する、組み換えの抗体：HC CDR1 と HC の CDR2（軽鎖）および HC の CDR3 は、3 つの CDR を含む軽鎖（LC）可変領域を含みます：LC CDR1、LC CDR2 と LC CDR3、そこで、HC CDR1 は言う、HC CDR2、HC CDR3 は、配列番号のアミノ酸配列順序を含みます：SEQ ID NO：SEQ ID NO：3、それぞれ、および、LC CDR1、LC CDR2 と LC CDR3 は、配列番号のアミノ酸配列順序を含みます：SEQ ID NO：SEQ ID NO：第 5，371，241 号、第 5，391，723 号；ベンジルオキシカルボニルリンカーを介して（ii）monomethylauristatin E（MMAE）に変化しました（マレイミドカプロイル-バリニン-シトルリン-傍-アミノ）。ここでは上述のリンカーは（mc-vc-PAB）（そこで服量約 $1.8 \sim 3.0\text{ mg/kg}$ で上述の免疫複合体は投与される）を含みます。

【請求項 118】

請求項 116-117 のうちのいずれか 1 つ（ここでは重量は kg の中で、上述の人間対象に実際の体重である）の免疫複合体。

【請求項 119】

請求項 116-117 のうちのいずれか 1 つ（ここでは計算された重量は kg の中で、上述の人間対象に調整された体重である）の免疫複合体。

【請求項 120】

請求項 116-117 のうちのいずれか 1 つ（ここでは計算された重量は kg の中で、上述の人間対象である）の免疫複合体：上述の人間対象の実際の体重が上述の対象の調整された体重未満である場合、上述の人間対象の実際の体重；上述の人間対象の実際の体重が上述の対象の調整された体重以上である場合、上述の人間対象の調整された体重と上述の人間対象の調整された体重は、 100 kg 未満です；または上述の人間対象の調整された体重が 100 kg 以上である場合、 100 kg 。

【請求項 121】

請求項 116-120 のうちのいずれか 1 つの免疫複合体、ここでは上述の細胞は免疫

蛍光顕微鏡検査法または免疫組織化学による測定されるようなCD46を含みます。

【請求項122】

請求項116-120のうちのいずれか1つ（そこでは上述の細胞はフローサイトメトリによる測定されるようなCD46を含む）の免疫複合体。

【請求項123】

請求項116-120のうちのいずれか1つ（そこでは上述の細胞は染色体位置1q21の増幅を含む）の免疫複合体。

【請求項124】

請求項116-123のうちのいずれか1つ（そこでは上述の免疫複合体は静脈注射のための処方される）の免疫複合体。

【請求項125】

請求項116-124のうちのいずれか1つ（そこでは上述の免疫複合体は7日ごとに上述の人間対象に投与される）、14日ごと、18日ごと、21日ごと、28日または毎月ごとの免疫複合体。

【請求項126】

請求項125の免疫複合体（そこでは上述の免疫複合体は21日ごとに少なくとも3つのサイクルの間上述の人間対象に投与される）。

【請求項127】

被験体の癌を処置する方法であって：（a） 3つの相補性決定領域（CDR）を含む重鎖（HC）可変領域を含むCD46を特に拘束する、組み換えの抗体：3つのCDRを含むHC CDR1、HC CDR2とHC CDR3と、軽鎖（LC）可変領域：LC CDR1、LC CDR2とLC CDR3、そこで、HC CDR1は言う、HC CDR2、HC CDR3は、配列番号のアミノ酸配列順序を含みます：SEQ ID NO：SEQ ID NO：3、それぞれ、およびLC CDR1、LC CDR2とLC CDR3が配列番号のアミノ酸配列順序を含むと言った：SEQ ID NO：SEQ ID NO：第5，371，241号、第5，391，723号；（b） 上述の組み換えの抗体に変化するエフェクター作用薬；および、そこでは上述の免疫複合体は、約1.0から約5.0mg/kgまでの用量で投与されます。

【請求項128】

癌は血液癌である、ことを特徴とする請求項67に記載の方法。

【請求項129】

請求項128の免疫複合体（そこでは上述の前立腺癌は転移の耐去勢性の前立腺癌である）。

【請求項130】

癌は血液癌である、ことを特徴とする請求項67に記載の方法。

【請求項131】

多発性骨髄腫は再発性又は難治性の多発性骨髄腫である、ことを特徴とする請求項27に記載の方法。

【請求項132】

請求項127-131のうちのいずれか1つの免疫複合体、そこでは上述の癌は、免疫蛍光顕微鏡検査法または免疫組織化学による測定されるようなCD46を示す細胞を含みます。

【請求項133】

請求項127-131のうちのいずれか1つ（そこでは上述の癌はフローサイトメトリによる測定されるようなCD46を示す細胞を含む）の免疫複合体。

【請求項134】

請求項127-131のうちのいずれか1つ（そこでは上述の癌は染色体位置1q21の増幅を含む）の免疫複合体。

【請求項135】

請求項127-131のうちのいずれか1つ（そこでは上述の癌は対象、または健康な

10

20

30

40

50

個体から同じ組織型の非ガン組織よりCD46発現をより高くしている)の免疫複合体。

【請求項136】

請求項127-135のうちのいずれか1つの免疫複合体、上述の免疫複合体は、1.0から4.5mg/kgまでの用量で投与される、1.0から4.0mg/kg、1.0から3.5mg/kg、1.0から3.0mg/kg、1.0から2.7mg/kg、1.0から2.5mg/kg、1.0から2.4mg/kg、1.5から4.5mg/kg、1.5から4.0mg/kg、1.5から3.5mg/kg、1.5~3.0mg/kg、1.5~2.7mg/kg、1.5~2.5mg/kg、1.5~2.4mg/kg、1.5~2.0mg/kg、1.8~4.5mg/kg、1.8~4.0mg/kg、1.8~3.5mg/kg、1.8~3.0mg/kg、1.8~2.7mg/kg、1.8~2.5mg/kg、1.8~2.4mg/kgまたは1.8~2.0mg/kg。

10

【請求項137】

請求項136の免疫複合体(そこでは服量約1.2~約3.0mg/kgで上述の免疫複合体は投与される)。

【請求項138】

請求項127-137のうちのいずれか1つ(そこでは1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9または4.0mg/kgの用量で上述の免疫複合体は投与される)の免疫複合体。

20

【請求項139】

請求項138の免疫複合体(そこでは服量1.8、2.4、2.7、または3.0mg/kgで上述の免疫複合体は投与される)。

【請求項140】

硫酸コンドロイチンは、約1mg/mlの濃度で加えられる、ことを特徴とする請求項16に記載のプロセス。

【請求項141】

硫酸コンドロイチンは、約1mg/mlの濃度で加えられる、ことを特徴とする請求項16に記載のプロセス。

30

【請求項142】

硫酸コンドロイチンは、約1mg/mlの濃度で加えられる、ことを特徴とする請求項16に記載のプロセス。

【請求項143】

硫酸コンドロイチンは、約1mg/mlの濃度で加えられる、ことを特徴とする請求項16に記載のプロセス。

【請求項144】

請求項136-143のうちのいずれか1つ(そこでは重量はkgの中で、上述の人間対象に実際の体重である)の免疫複合体。

【請求項145】

請求項136-143のうちのいずれか1つ(そこでは重量はkgの中で、上述の人間対象に調整された体重である)の免疫複合体。

40

【請求項146】

請求項136-143のうちのいずれか1つ(そこでは重量はkgの中で、上述の人間対象である)の免疫複合体：上述の人間対象の実際の体重が上述の対象の調整された体重未満である場合、上述の人間対象の実際の体重；上述の人間対象の実際の体重が上述の対象の調整された体重以上である場合、上述の人間対象の調整された体重と上述の人間対象の調整された体重は、100kg未満です；または上述の人間対象の調整された体重が100kg以上である場合、100kg

【請求項147】

50

請求項 1 3 6 - 1 4 6 のうちのいずれか 1 つ（そこでは上述の組み換えの抗体は静脈注射のための処方される）の免疫複合体。

【請求項 1 4 8】

請求項 1 3 6 - 1 4 7 のうちのいずれか 1 つ（そこでは上述の組み換えの抗体は 7 日ごとに上述の人間対象に投与される）、1 4 日ごと、1 8 日ごと、2 1 日ごとまたは 3 0 日ごとの免疫複合体。

【請求項 1 4 9】

請求項 1 4 8 の免疫複合体（そこでは上述の組み換えの抗体は 2 1 日ごとに上述の人間対象に投与される）。

【請求項 1 5 0】

請求項 1 3 6 - 1 4 9 のうちのいずれか 1 つ（そこでは上述のエフェクター作用薬は薬物（またはそのプロドラッグ）、ペプチド、タンパク質、検知できるラベル、薬物（またはそのプロドラッグ）を含んでいるリポソーム、放射性核種、ウィルス粒子またはキレート化合物を含む）の免疫複合体。

【請求項 1 5 1】

前記エフェクターは放射性核種を含む、ことを特徴とする請求項 5 0 に記載の方法。

【請求項 1 5 2】

前記薬物は抗癌剤である、ことを特徴とする請求項 6 0 に記載の方法。

【請求項 1 5 3】

請求項 1 5 0 または請求項 1 5 1 の免疫複合体（そこでは上述の薬物は化学療法剤である）。

【請求項 1 5 4】

請求項 1 5 0 の請求項 1 5 1、または請求項 1 5 2 の免疫複合体（そこでは上述の薬物は微小管阻害剤、DNA を有害な作用薬またはポリメラーゼ阻害剤である）。

【請求項 1 5 5】

前記薬物はチューブリン阻害剤を含む、ことを特徴とする請求項 3 0 に記載の免疫複合体。

【請求項 1 5 6】

請求項 1 5 5 の免疫複合体（そこでは上述の微小管阻害剤は *auristatin*（またはその誘導体）、ドラスチン-1 0（またはその誘導体）または *maytansine*（またはその誘導体）である）。

【請求項 1 5 7】

請求項 1 5 5 または 1 5 6 の免疫複合体（そこでは上述の微小管阻害剤は *monomethylauristatin F* (MMAF)、*auristatin E* (AE)、*monomethylauristatin E* (MMAE)、バリン・シトルリン MMAE (vcMMAE) またはバリン・シトルリン MMAF (vcMMAF) である）。

【請求項 1 5 8】

請求項 1 5 7 の免疫複合体（そこでは上述の微小管阻害剤は *monomethylauristatin E* (MMAE) である）。

【請求項 1 5 9】

(1 2 7 -) 請求項 1 5 8（そこでは上述の組み換えの抗体に対する上述のエフェクター作用薬の比率は約 3 ~ 約 5 にある）のうちのいずれか 1 つの免疫複合体。

【請求項 1 6 0】

請求項 1 5 9 の免疫複合体（そこでは上述の組み換えの抗体に対する上述のエフェクター作用薬の比率は約 4 である）。

【請求項 1 6 1】

(1 2 7 -) 請求項 1 6 0（そこでは上述のエフェクター作用薬はリンカーを介して上述の組み換えの抗体に変化する）のうちのいずれか 1 つの免疫複合体。

【請求項 1 6 2】

請求項 1 6 1 の免疫複合体（そこでは上述のリンカーはペプチドと小さな分子を含むペ

10

20

30

40

50

プチド・リンカー、小さな分子リンカーまたはリンカーである)。

【請求項 163】

請求項 162 の免疫複合体 (そこでは上述のリンカーはマレイミドカプロイル-バリン-シトルリン-傍-アミノを含む) (ベンジルオキシカルボニル (mc-vc-PAB))

【請求項 164】

(127-) 請求項 163 (そこでは上述の免疫複合体は細胞の表面の上で示された CD46 を拘束し、上述の細胞へ内面化される) のうちのいずれか 1 つの免疫複合体。

【請求項 165】

請求項 164 の免疫複合体 (そこでは上述の免疫複合体はマクロピノサイトーシスを介して上述の細胞へ内部調達される)。

【請求項 166】

その免疫複合体を含む必要性へのヒト対象の転移の耐去勢性の前立腺癌の処置の医薬製剤、約 $10.0 \pm 1.0 \text{ mg/mL}$ (そこでは免疫複合体は次のものを含む:) の濃縮組み換えに抗体を含むこと: 配列番号を含む第 1 の重鎖: 9 配列番号を含むファーストライト鎖: 10 配列番号を含む別の重鎖: 9 と、配列番号を含む別の軽鎖: 10; およびある、2、3 または 4 組の付加物; そこでは、各付加物、ある、2、3 または 4 組の付加物は言った、マレイミドカプロイル-バリン-シトルリン-傍-アミノを介して上述の組み換えの抗体に変化する monomethylauristatin E (MMAE) を含む。(ベンジルオキシカルボニル (mc-vc-PAB) リンカー;) そこでは、各々、上述の組み換えの抗体 (そこでは上述の組のシステイン残基は以下から選択される) の 1 組のシステイン残基に 1 つ、2、3 または 4 組の付加物に変化すると行った。最初の重鎖の C219 とファーストライト鎖の C214; 第 2 の重鎖の C219 と第 2 の軽鎖の C214; 最初の重鎖の C225 と第 2 の軽鎖の C225; および最初の重鎖の C228 と第 2 の軽鎖の C228。pH 6.0 での約 20 の mM ヒスチジン緩衝剤、約 8.0 % の精製白糖、および約 0.01 % のポリソルベート 80。

【請求項 167】

その免疫複合体を含む必要性へのヒト対象の難治性の多発性骨髄腫の治療の医薬製剤、約 $10.0 \pm 1.0 \text{ mg/mL}$ (そこでは免疫複合体は次のものを含む:) の濃縮組み換えに抗体を含むこと: 配列番号を含む第 1 の重鎖: 9 配列番号を含むファーストライト鎖: 10 配列番号を含む別の重鎖: 9 と、配列番号を含む別の軽鎖: 10; およびある、2、3 または 4 組の付加物; そこでは、各付加物、ある、2、3 または 4 組の付加物は言った、マレイミドカプロイル-バリン-シトルリン-傍-アミノを介して上述の組み換えの抗体に変化する monomethylauristatin E (MMAE) を含む。(ベンジルオキシカルボニル (mc-vc-PAB) リンカー;) そこでは、各々、上述の組み換えの抗体 (そこでは上述の組のシステイン残基は以下から選択される) の 1 組のシステイン残基に 1 つ、2、3 または 4 組の付加物に変化すると行った。最初の重鎖の C219 とファーストライト鎖の C214; 第 2 の重鎖の C219 と第 2 の軽鎖の C214; 最初の重鎖の C225 と第 2 の軽鎖の C225; および最初の重鎖の C228 と、pH 6.0 での 20 の mM ヒスチジン緩衝剤に関する第 2 の軽鎖の C228、約 8.0 % の精製白糖、および約 0.01 % のポリソルベート 80。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、2020 年 8 月 7 日に出願の、米国仮特許出願第 63/062,740 号; 各出願はその全体を引用することによって本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

CD46 補体調節蛋白質、分化 46 のクラスタと膜補助因子タンパク質として知られる

10

20

30

40

50

C D 4 6 は、抑制する補体受容体です。C D 4 6 の過剰発現は、乳癌、結腸直腸癌、肝臓癌、肺癌または前立腺癌などのいくつかの癌の中で観測されました。ある場合には、C D 4 6 の過剰発現が負の予後因子であると特徴でした。例えば、C D 4 6 の過剰発現は、乳癌患者と卵巣癌患者におけるより短い進行自由時間とより短い粗生存率時間に関連しています。C D 4 6 を癌の処置のために向ける新しい治療と処置レジメンは必要です。

【発明の概要】

【0003】

本の開示は、転移の耐去勢性の前立腺癌と多発性骨髄腫などの細胞表面 C D 4 6 発現を特徴とした治療条件のための免疫複合体を提供します。

【0004】

いくつかの実施形態では、免疫複合体は、約 1.0 から約 4.5 mg / kg までの用量で上述の人間対象に約 1.0 ~ 約 4.0 mg / kg 約 1.0 ~ 約 3.5 mg / kg 約 1.0 ~ 約 3.0 mg / kg 投与されます (約 1.0 ~ 約 2.57 mg / kg)、1.5 ~ 約 4.5 mg / kg に関する 1.0 ~ 約 2.4 mg / kg に関する約 1.0 から約 2.5 mg / kg、1.8 から約 4.5 に関する 1.5 ~ 約 2.0 mg / kg に関する 1.5 ~ 約 2.4 mg / kg に関する 1.5 ~ 約 2.5 mg / kg に関する 1.5 ~ 約 2.57 mg / kg に関する 1.5 ~ 約 3.0 mg / kg に関する 1.5 ~ 約 3.5 mg / kg、と 1.8 から約 4.0 に関する mg / kg に関する約 1.5 から約 4.0 mg / kg と mg / kg、約 1.8、1.8 から約 3.0 に関する mg / kg、1.8 から約 2.5 に関する mg / kg、1.8 ~ 約 2.4 mg / kg に関する 2.0 a b o u t 2.5 mg / kg または約 1.8 ~ 約 2.0 mg / kg に対して 1.8 に関する o r 7 mg / kg から約 3.5。いくつかの実施形態では、免疫複合体は、約 1.5 から約 2.5 mg / kg までの用量で上述の人間対象に投与されます。いくつかの実施形態では、免疫複合体は 1.4 に関して、1.3 に関して、1.2 に関して、1.1 に関して、約 1.0 の用量で上述の人間対象に投与されます、約 1.5、約 1.6、約 1.7、約 1.8、約 1.9、約 2.0、約 2.1、約 2.2、約 2.3、約 2.4、約 2.5、約 2.6、約 2.7、約 2.8、約 2.9、約 3.0、約 3.1、約 3.2、約 3.3、約 3.4、3.5 (約)、約 3.6、約 3.7、約 3.8、約 3.9、または約 4.0 mg / kg。いくつかの実施形態では、免疫複合体は、服量約 1.8、2.4 (約) または約 3.2 mg / kg で上述の人間対象に投与されます。いくつかの実施形態では、免疫複合体は服量約 1.8 mg / kg で上述の人間対象に投与されます。いくつかの実施形態では、免疫複合体は服量約 2.4 mg / kg で上述の人間対象に投与されます。いくつかの実施形態では、免疫複合体は服量約 3.2 mg / kg で上述の人間対象に投与されます。

【0005】

いくつかの実施形態では、免疫複合体は静脈注射を介して上述の人間対象に投与されます。いくつかの実施形態では、免疫複合体は 7 日ごとに 14 日ごとに上述の人間対象に投与されます (18 日ごとに、21 日ごとに)、または 30 日ごと。いくつかの実施形態では、免疫複合体は 21 日ごとに上述の人間対象に投与されます。

【0006】

いくつかの実施形態では、組み換えの抗体は、上述のエフェクター作用薬が薬物 (またはそのプロドラッグ)、ペプチド、タンパク質、検知できるラベル、薬物 (またはそのプロドラッグ) を含んでいるリポソーム、放射性核種、ウィルス粒子またはキレート化合物を含むエフェクター作用薬に変化します。幾つかの実施形態では、組成物はリポソームを含む。幾つかの実施形態において、免疫療法剤は抗癌抗体である。幾つかの実施形態において、安定剤は錯化剤である。いくつかの実施形態では、薬物は、微小管阻害剤、D N A を有害な作用薬またはポリメラーゼ阻害剤です。幾つかの実施形態において、T E C 阻害剤は B T K 阻害剤である。いくつかの実施形態では、微小管阻害剤は、a u r i s t a t i n (またはその誘導体)、ドラスチン-10 (またはその誘導体) または m a y t a n s i n e (またはその誘導体) です。いくつかの実施形態では、微小管阻害剤は、m o n o m e t h y l a u r i s t a t i n F (M M A F)、a u r i s t a t i n E

10

20

30

40

50

(A E)、monomethylauristatin E (MMAE)、バリン・シトルリンMMAE (vcMMAE) またはバリン・シトルリンMMAF (vcMMAF) です。いくつかの実施形態では、オートタキシン阻害剤はリゾホスファチジン酸 (LPA) である。

【0007】

いくつかの実施形態では、上述の組み換えの抗体に対する上述のエフェクター作用薬の比率が約3～約5にあります。いくつかの実施形態では、上述の組み換えの抗体に対する上述のエフェクター作用薬の比率は約4です。

【0008】

いくつかの実施形態では、エフェクター作用薬はリンカーを介して上述の組み換えの抗体に変化します。いくつかの実施形態では、リンカーは、ペプチドと小さな分子を含むペプチド・リンカー、小さな分子リンカーまたはリンカーです。いくつかの実施形態では、リンカーは (マレイミドカプロイル-バリン-シトルリン-傍-アミノ) ベンジルオキシカルボニル (mc-vc-PAB) ことを含みます。

【0009】

幾つかの実施形態において、癌は前立腺癌である。幾つかの実施形態において、前立腺癌は去勢耐性の前立腺癌である。いくつかの実施形態では、癌は多発性骨髄腫である。幾つかの実施形態において、被験体は再発性又は難治性の多発性骨髄腫を患う。

【0010】

いくつかの実施形態では、免疫複合体は、細胞の表面の上で示されたCD46を拘束し、細胞へ内面化されます。いくつかの実施形態では、免疫複合体はマクロピノサイトーシスを介して上述の細胞へ内面化されます。

【0011】

別の態様では、開示は、その必要性のあるヒト対象の癌を処置する方法を提供する、と上述の対象に次のものを含む免疫複合体を投与することを含む方法が言いました：(a) 3つの相補性決定領域 (CDR) を含む重鎖 (HC) 可変領域を含むCD46を特に拘束する、組み換えの抗体：3つのCDRを含むHC CDR1、HC CDR2とHC CDR3と、軽鎖 (LC) 可変領域：LC CDR1、LC CDR2とLC CDR3、そこで、HC CDR1は言う、HC CDR2、HC CDR3は、配列番号のアミノ酸配列順序を含みます：SEQ ID NO：3、それぞれ、およびLC CDR1、LC CDR2とLC CDR3が配列番号のアミノ酸配列順序を含むと言った：SEQ ID NO：SEQ ID NO：第5, 371, 241号、第5, 391, 723号；および(b) マレイミドカプロイル-バリン-シトルリン-傍-アミノを介して上述の組み換えの抗体に変化するmonomethylauristatin E (MMAE) (ベンジルオキシカルボニル (mc-vc-PAB) リンカー；) ここでは、上述の免疫複合体は、約1.0から約4.0mg/kgまでの用量で投与されます。

【0012】

別の態様では、開示は、約10.0±5.0mg/mLの濃縮で(a) 免疫複合体を含む医薬組成物と(b) ヒスチジン緩衝剤を提供します；およびそこで、次のものを含む上述の免疫複合体(a) 3つの相補性決定領域 (CDR) を含む重鎖 (HC) 可変領域を含むCD46を特に拘束する、組み換えの抗体：3つのCDRを含むHC CDR1、HC CDR2とHC CDR3と、軽鎖 (LC) 可変領域：LC CDR1、LC CDR2とLC CDR3、そこで、HC CDR1は言う、HC CDR2、HC CDR3は、配列番号のアミノ酸配列順序を含みます：SEQ ID NO：SEQ ID NO：3、それぞれ、およびLC CDR1、LC CDR2とLC CDR3が配列番号のアミノ酸配列順序を含むと言った：SEQ ID NO：SEQ ID NO：第5, 371, 241号、第5, 391, 723号；および、変化されるエフェクター作用薬は(b) 組み換えの抗体を言いました。

【0013】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は約 10 から約 30 の mM ヒスチジン緩衝剤から含みます。いくつかの実施形態では、医薬組成物は約 10 から約 20 の mM ヒスチジン緩衝剤から含みます。幾つかの実施形態において、医薬組成物は更に、デキサメタゾン及びレナリドミドを含む。幾つかの実施形態では、ポリオールは、糖類である。いくつかの実施形態、精製白糖またはトレハロースにおける。幾つかの実施形態において、医薬組成物はベータラクタム系抗生物質を更に含む。いくつかの実施形態では、安定化剤は、上述の組み換えの抗体の変性を防ぎます、上述の免疫複合体の凝集、または両方を防ぎます。幾つかの実施形態において、抗癌剤はグルココルチコイドである。幾つかの実施形態において、下剤薬剤は PEG-3350 である。いくつかの実施形態では、組成物は約 7.0 ~ 約 8.0 の pH を有する。

10

【0014】

幾つかの実施形態において、抗癌剤はグルココルチコイドである。いくつかの実施形態では、組成物は、固体または半固体である。ポリマーはポビドンまたはポリビニルアルコールなどの線状重合体かもしれません。ポリマーは PVA-PEG グラフト共重合体などのコポリマーかもしれません。ポリマーは、カルボキシメチルセルロース・ナトリウム、アルギン酸ナトリウム、キトサンまたはポリエチレングリコールのようなイオニアかもしれません。半合成のポリマーは、HPMC、HPC または HEC などの非イオンのポリマーかもしれません。幾つかの実施形態において、抗癌剤はグルココルチコイドである。酸化物-ポリエチレン界面活性剤は、ドキュセートナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムまたはポリエチレン・イミンなどのイオン性界面活性剤またはトゥイーン、poloxamers、D- α -tocopheryl、ポリエチレングリコール琥珀酸塩、ポリエチレン酸化物のブロック共同ポリマーなどの非イオンの界面活性剤かもしれません（酸化物-ポリエチレン）。いくつかの実施形態では、安定化剤は食物タンパク質、アミノ酸または共同ポリマーです。いくつかの実施形態では、安定化剤は Captisol、Monos teol、Microcrystallin セルロースと carboxymethyl cellulose です、ソルビトール、またはセルロース・ゲル。

20

【0015】

幾つかの実施形態において、眼用組成物は緩衝剤を更に含む。緩衝薬は、酢酸塩、シトラート、酒石酸塩、ヒスチジン、グルタメート、リン酸塩、トリス、グリシン、重炭酸塩、琥珀酸塩、硫酸塩または硝酸塩から選択されるかもしれません。幾つかの実施形態では、組成物はリポソームを含む。張度変更遺伝子は、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、デキストロース、トレハロース、塩化ナトリウム、塩化カリウム、グリセロールとグリセリンから選択されるかもしれません。いくつかの実施形態では、注入可能な組成物は処方薬を含む。充填剤は、sucrose、trehalose ブドウ糖、ラクトース、ソルビトール、マンニトールとグリセロールから選択された砂糖またはポリオールかもしれません。充填剤は、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、プロリン、グリシン、ヒスチジン、メチオニンとアラニンから selected されたアミノ酸かもしれません。充填剤は、ゼラチン、PVP、PLGA、PEG、デキストラン、シクロデキストリンと誘導体から選択されたポリマーまたはタンパク質、デンプン誘導体、HSA と BSA かもしれません。いくつかの実施形態では、組成物は開口部を含む。抗酸化剤は、ヒスタミン、メチオニン、アスコルビン酸、グルタチオン、ビタミン E またはポリ（エチレンイミン）から選択されるかもしれません。いくつかの実施形態では、組成物は開口部を含む。製薬の防腐剤はベンジルアルコール、メタクレゾール、フェノールと 2-フェノキシエタノールから選択されるかもしれません。いくつかの実施形態では、医薬組成物はキレート化および／または錯化剤を含むかもしれません。キレート剤は、エドト酸 2 ナトリウム、ジエチレントリアミン・ペンタ酢酸、クエン酸、ヘキサホスファート、チオグリコール酸または亜鉛かもしれません。

30

40

【0016】

いくつかの実施形態では、組み換えの抗体は、上述のエフェクター作用薬が薬物（またはそのプロドラッグ）、ペプチド、タンパク質、検知できるラベル、薬物（またはそのプ

50

ロドラッグ)を含んでいるリボソーム、放射性核種、ウィルス粒子またはキレート化合物を含むエフェクター作用薬に変化します。幾つかの実施形態では、組成物はリボソームを含む。幾つかの実施形態において、免疫療法剤は抗癌抗体である。幾つかの実施形態において、安定剤は錯化剤である。いくつかの実施形態では、薬物は、微小管阻害剤、DNAを有害な作用薬またはポリメラーゼ阻害剤です。幾つかの実施形態において、TEC阻害剤はBTK阻害剤である。いくつかの実施形態では、微小管阻害剤は、auristatin (またはその誘導体)、ドラスチン-10 (またはその誘導体)またはmaytansine (またはその誘導体)です。いくつかの実施形態では、微小管阻害剤は、monomethylauristatin F (MMAF)、auristatin E (AE)、monomethylauristatin E (MMAE)、バリン・シトルリンMMAE (vcMMAE)またはバリン・シトルリンMMAF (vcMMAF)です。いくつかの実施形態では、オートタキシン阻害剤はリゾホスファチジン酸 (LPA)である。いくつかの実施形態では、免疫複合体の上述の集団への上述の組み換えの抗体に対する上述のエフェクター作用薬の比率が、約3~約5にあります。いくつかの実施形態では、免疫複合体の上述の集団への上述の組み換えの抗体に対する上述のエフェクター作用薬の比率は、約4です。

10

20

30

40

50

【0017】

いくつかの実施形態では、上述のエフェクター作用薬は、リンカーを介して上述の組み換えの抗体に変化します。いくつかの実施形態では、リンカーは、ペプチドと小さな分子を含むペプチド・リンカー、小さな分子リンカーまたはリンカーです。いくつかの実施形態では、リンカーは (マレイミドカプロイル-バリン-シトルリン-傍-アミノ) ベンジルオキシカルボニル (mc-vc-PAB) ことを含みます。

【0018】

別の態様では、開示は提供します、約10.0±1.0mg/mL、約20のmMヒスチジン緩衝剤、約8.0%の精製白糖、約0.01%のポリソルベート80の濃縮で免疫複合体を含む医薬組成物;および、そこでは上述の免疫複合体は次のものを含みます: (a) 3つの相補性決定領域 (CDR) を含む重鎖 (HC) 可変領域を含むCD46を特に拘束する、組み換えの抗体: 3つのCDRを含むHC CDR1、HC CDR2とHC CDR3と、軽鎖 (LC) 可変領域: LC CDR1、LC CDR2とLC CDR3、そこで、HC CDR1は言う、HC CDR2、HC CDR3は、配列番号のアミノ酸配列順序を含みます: SEQ ID NO: 3、それぞれ、およびLC CDR1、LC CDR2とLC CDR3が配列番号のアミノ酸配列順序を含むと言った: SEQ ID NO: 5, 371, 241号、第5, 391, 723号; (b) ベンジルオキシカルボニル変化されるmonomethylauristatin E (MMAE) は (mc-vc-PAB) リンカーを介して組み換えの抗体を言いました (マレイミドカプロイル-バリン-シトルリン-傍-アミノ)。

【0019】

別の態様では、開示は、その必要性のあるヒト対象における再発されたか難治性の多発性骨髄腫 (RRMM) を処置する方法を提供します、方法は言った、含むこと、上述の対象に投与すること、組み換えの抗体、特に、CD46を拘束する、それは重鎖 (HC) 可変領域を含む、それは3つの相補性決定領域 (CDR) を含む: 3つのCDRを含むHC CDR1、HC CDR2とHC CDR3と、軽鎖 (LC) 可変領域: LC CDR1、LC CDR2とLC CDR3、そこで、HC CDR1は言う、HC CDR2、HC CDR3は、配列番号のアミノ酸配列順序を含みます: SEQ ID NO: 3、各々0から3つのアミノ酸変異を備えた、それぞれ、およびLC CDR1、LC CDR2とLC CDR3が配列番号のアミノ酸配列順序を含むと言った: SEQ ID NO: 6、各々0から3つのアミノ酸変異を備えた、それぞれ。

【0020】

別の態様では、開示は、その必要性のあるヒト対象における再発されたか難治性の多発性骨髄腫（RRMM）を処置する方法を提供します、方法は言った、含むこと、上述の対象に投与すること、組み換えの抗体、特に、CD46を拘束する、それは重鎖（HC）可変領域を含む、それは3つの相補性決定領域（CDR）を含む：3つのCDRを含むHC CDR1、HC CDR2とHC CDR3と、軽鎖（LC）可変領域：LC CDR1、LC CDR2とLC CDR3、そこで、HC CDR1は言う、HC CDR2、HC CDR3は、配列番号のアミノ酸配列順序を含みます：SEQ ID NO：3、それぞれ、およびLC CDR1、LC CDR2とLC CDR3が配列番号のアミノ酸配列順序を含むと言った：SEQ ID NO：45は重度であり、

10

【0021】

別の態様では、開示は、その必要性のあるヒト対象の転移の耐去勢性の前立腺癌を処置する方法を提供します、上述の対象に3つの相補性決定領域（CDR）を含む重鎖（HC）可変領域を含むCD46を特に拘束する組み換えの抗体を投与することを含む方法は言った：3つのCDRを含むHC CDR1、HC CDR2とHC CDR3と、軽鎖（LC）可変領域：LC CDR1、LC CDR2とLC CDR3、そこで、HC CDR1は言う、HC CDR2、HC CDR3は、配列番号のアミノ酸配列順序を含みます：SEQ ID NO：3、各々0から3つのアミノ酸変異を備えた、それぞれ、およびLC CDR1、LC CDR2とLC CDR3が配列番号のアミノ酸配列順序を含むと言った：SEQ ID NO：6、各々0から3つのアミノ酸変異を備えた、それぞれ。

20

【0022】

別の態様では、開示は、その必要性のあるヒト対象の転移の耐去勢性の前立腺癌を処置する方法を提供します、上述の対象に3つの相補性決定領域（CDR）を含む重鎖（HC）可変領域を含むCD46を特に拘束する組み換えの抗体を投与することを含む方法は言った：3つのCDRを含むHC CDR1、HC CDR2とHC CDR3と、軽鎖（LC）可変領域：LC CDR1、LC CDR2とLC CDR3、そこで、HC CDR1は言う、HC CDR2、HC CDR3は、配列番号のアミノ酸配列順序を含みます：SEQ ID NO：3、それぞれ、およびLC CDR1、LC CDR2とLC CDR3が配列番号のアミノ酸配列順序を含むと言った：SEQ ID NO：45は重度であり、

30

【0023】

いくつかの実施形態では、再発されたか難治性の多発性骨髄腫または耐去勢性の前立腺癌を処置する方法の組み換えの抗体は、上述のエフェクター作用薬が薬物（またはそのプロドラッグ）、ペプチド、タンパク質、検知できるラベル、薬物（またはそのプロドラッグ）を含んでいるリポソーム、放射性核種、ウィルス粒子またはキレート化合物を含むエフェクター作用薬に変化します。幾つかの実施形態では、組成物はリポソームを含む。幾つかの実施形態において、免疫療法剤は抗癌抗体である。幾つかの実施形態において、安定剤は錯化剤である。いくつかの実施形態では、薬物は、微小管阻害剤、DNAを有害な作用薬またはポリメラーゼ阻害剤です。幾つかの実施形態において、TEC阻害剤はBTK阻害剤である。いくつかの実施形態では、微小管阻害剤は、auristatin（またはその誘導体）、ドラスチン-10（またはその誘導体）またはmaytansine（またはその誘導体）です。いくつかの実施形態では、微小管阻害剤は、monomethylauristatin F（MMAF）、auristatin E（AE）、monomethylauristatin E（MMAE）、バリン・シトルリンMMAE（vcMMAE）またはバリン・シトルリンMMAF（vcMMAF）です。いくつかの実施形態では、オートタキシン阻害剤はリゾホスファチジン酸（LPA）である。いくつかの実施形態では、上述の組み換えの抗体に対する上述のエフェクター作用薬の比率が約3～約5にあります。いくつかの実施形態では、上述の組み換えの抗体に対する上述のエフェクター作用薬の比率は約4です。

40

50

【0024】

いくつかの実施形態では、再発されたか難治性の多発性骨髄腫または耐去勢性の前立腺癌を処置する方法のエフェクター作用薬は、リンカーを介して上述の組み換えの抗体に変化します。いくつかの実施形態では、リンカーは、ペプチドと小さな分子を含むペプチド・リンカー、小さな分子リンカーまたはリンカーです。いくつかの実施形態では、リンカーは（マレイミドカプロイル-バリニン-シトルリン-傍-アミノ）ベンジルオキシカルボニル（mc-vc-PAB）ことを含みます。

【0025】

【0024】 【0025】 いくつかの実施形態では、再発されたか難治性の多発性骨髄腫または耐去勢性の前立腺癌を処置する方法の組み換えの抗体は、約1.0から約4.5 mg/kgまでの用量で約1.0～約4.0 mg/kg 約1.0～約3.5 mg/kg 約1.0～約3.0 mg/kg 投与されます（約1.0～約2.7 mg/kg）、約1.0から約2.5 mg/kg、1.5～約3.0 mg/kg に関する1.5～約3.5 mg/kg に関する1.5～約4.0 mg/kg に関する1.5～約4.5 mg/kg に関する約1.0から約2.4 mg/kg、2.に1.5に関して約2.7 mg/kg 約1.5 mg/kg、1 to、1.5～約2.0 mg/kg に関する1.5～約2.4 mg/kg に関する約2.5 mg/kg、約1.8、1.8から約4.0に関するmg/kg、1.8から約3.5に関するmg/kg、1.8から約3.0に関するmg/kg、1.8から約2.5に関するmg/kg、or 7 mg/kg から約4.5、2.0.に1.8に関して約2.5 mg/kg、約1.8から約2.4 mg/kg、または約1.8～約2.0 mg/kg。いくつかの実施形態では、組み換えの抗体は、約1.5から約2.5 mg/kgまでの用量で投与されます。いくつかの実施形態では、組み換えの抗体は1.4に関して、1.3に関して、1.2に関して、1.1に関して、約1.0の用量で投与されず、約1.5、約1.6、約1.7、約1.8、約1.9、約2.0、約2.1、約2.2、約2.3、約2.4、約2.5、約2.6、約2.7、約2.8、約2.9、約3.0、約3.1、約3.2、約3.3、約3.4、3.5（約）、約3.6、約3.7、約3.8、約3.9、または約4.0 mg/kg。いくつかの実施形態では、組み換えの抗体は、服量約1.8、2.4（約）または約3.2 mg/kgで投与されます。いくつかの実施形態では、組み換えの抗体は服量約1.8 mg/kgで投与されます。いくつかの実施形態では、組み換えの抗体は服量約2.4 mg/kgで投与されます。いくつかの実施形態では、組み換えの抗体は服量約3.2 mg/kgで投与されます。

【0026】

いくつかの実施形態では、再発されたか難治性の多発性骨髄腫または耐去勢性の前立腺癌を処置する方法の組み換えの抗体は、静脈注射を介して上述の人間対象に投与されます。いくつかの実施形態では、組み換えの抗体は7日ごとに14日ごとに上述の人間対象に投与されます（18日ごとに、21日ごとに）、28日ごと、または毎月。いくつかの実施形態では、組み換えの抗体は21日ごとに上述の人間対象に投与されます。

【0027】

別の態様では、開示は、その必要性のあるヒト対象における再発されたか難治性の多発性骨髄腫（RRMM）を処置する方法を提供します、方法は言った、含むこと、上述の対象に投与すること、免疫複合体、そこでは上述の免疫複合体は、（i）3つの相補性決定領域（CDR）を含む重鎖（HC）可変領域を含むCD46を特に拘束する、組み換えの抗体を含みます：HC CDR1とHCのCDR2（軽鎖）およびHCのCDR3は、3つのCDRを含む軽鎖（LC）可変領域を含みます：LC CDR1、LC CDR2とLC CDR3、そこで、HC CDR1は言う、HC CDR2、HC CDR3は、配列番号のアミノ酸配列順序を含みます：SEQ ID NO：SEQ ID NO：3、それぞれ、および、LC CDR1、LC CDR2とLC CDR3は、配列番号のアミノ酸配列順序を含みます：SEQ ID NO：SEQ ID NO：第5, 371, 241号、第5, 391, 723号；ベンジルオキシカルボニルリンカーを介して（ii）monomethylauristatin E（MMAE）に変化した、上述のリ

ンカーはどこでマレイミドカプロイルーバリニン-*c i*を含むか、*t r u l l i n e*-傍アミノ (*m c - v c - P A B*)。

【0028】

別の態様では、開示は免疫複合体を含むことを提供します：組み換えに抗体を含むこと：配列番号を含む第1の重鎖：9 配列番号を含むファーストライト鎖：10 配列番号を含む別の重鎖：9と、配列番号を含む別の軽鎖：10；およびある、2、3または4組の付加物；そこでは、各付加物、ある、2、3または4組の付加物は言った、マレイミドカプロイルーバリニン-シトルリン-傍-アミノを介して上述の組み換えの抗体に変化する *m o n o m e t h y l a u r i s t a t i n E* (MMAE)を含む。(ベンジルオキシカルボニル (*m c - v c - P A B*) リンカー；) そこでは、各々、上述の組み換えの抗体 (そこでは上述の組のシステイン残基は以下から選択される) の1組のシステイン残基に1つ、2、3または4組の付加物が増加すると言った。最初の重鎖のC219とファーストライト鎖のC214；第2の重鎖のC219と第2の軽鎖のC214；最初の重鎖のC225と第2の軽鎖のC225；および最初の重鎖のC228と第2の軽鎖のC228。いくつかの実施形態では、免疫複合体は2組の上述の付加物を含みます。

10

【0029】

別の態様では、開示は、免疫複合体を含むことを含む医薬組成物を提供します：組み換えに抗体を含むこと：配列番号を含む第1の重鎖：9 配列番号を含むファーストライト鎖：10 配列番号を含む別の重鎖：9と *a n d a* は、配列番号を含む軽鎖を支持します：10；およびある、2、3または4組の付加物；そこでは、各付加物、ある、2、3または4組の付加物は言った、マレイミドカプロイルーバリニン-シトルリン-傍-アミノを介して上述の組み換えの抗体に変化する *m o n o m e t h y l a u r i s t a t i n E* (MMAE)を含む。(ベンジルオキシカルボニル (*m c - v c - P A B*) リンカー；) そこでは、各々、上述の組み換えの抗体 (そこでは上述の組のシステイン残基は以下から選択される) の1組のシステイン残基に1つ、2、3または4組の付加物が増加すると言った。最初の重鎖のC219とファーストライト鎖のC214；第2の重鎖のC219と第2の軽鎖のC214；最初の重鎖のC225と第2の軽鎖のC225；および最初の重鎖のC228と第2の軽鎖のC228；pH 6.0での20のmMヒスチジン緩衝剤に関して、約10.0±1.0mg/mLの濃縮で約8.0%、精製白糖、および約0.01%のポリソルベート80。

20

30

【0030】

別の態様では、開示は、約10.0±1.0mg/mL、約20のmMヒスチジン緩衝剤、約8.0%の精製白糖、約0.01%のポリソルベート80の濃縮で免疫複合体を含む医薬組成物を提供します；および、そこでは上述の免疫複合体は次のものを含みます：

(a) 3つの相補性決定領域 (CDR) を含む重鎖 (HC) 可変領域を含むCD46を特に拘束する、組み換えの抗体：3つのCDRを含むHC CDR1、HC CDR2とHC CDR3と、軽鎖 (LC) 可変領域：LC CDR1、LC CDR2とLC CDR3、そこで、HC CDR1は言う、HC CDR2、HC CDR3は、配列番号のアミノ酸配列順序を含みます：SEQ ID NO：3、それぞれ、およびLC CDR1、LC CDR2とLC CDR3が配列番号のアミノ酸配列順序を含むと言った：SEQ ID NO：5, 371, 241号、第5, 391, 723号；ベンジルオキシカルボニルおよび、変化される *m o n o m e t h y l a u r i s t a t i n E* (MMAE) は (b) *e*-傍アミノの (*m c - v c - P A B*) リンカーを介して組み換えの抗体を言いました (マレイミドカプロイルーバリニン-*c i t r u l l i n*)。

40

【0031】

別の態様では、開示は、免疫複合体、薬学的に許容可能な緩衝剤と薬学的に許容可能な安定化剤を含む医薬組成物を提供します；そこでは、上述の免疫複合体は、(a) 3つの相補性決定領域 (CDR) を含む重鎖 (HC) 可変領域を含むCD46を特に拘束する、組み換えの抗体を含みます：3つのCDRを含むHC CDR1、HC CDR2とHC

50

CDR3と、軽鎖（LC）可変領域：LC CDR1、LC CDR2とLC CDR3、そこで、HC CDR1は言う、HC CDR2、HC CDR3は、配列番号のアミノ酸配列順序を含みます：SEQ ID NO：SEQ ID NO：3、それぞれ、およびLC CDR1、LC CDR2とLC CDR3が配列番号のアミノ酸配列順序を含むと言った：SEQ ID NO：SEQ ID NO：第5，371，241号、第5，391，723号；（b） 上述の組み換えの抗体に変化するエフェクター作用薬。いくつかの実施形態では、組成物は約7.0～約8.0のpHを有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、薬学的に許容可能な担体を含む。そこでは、緩衝剤はシトラート、リン酸塩、酢酸塩、トロメタミン、ヒスチジン、琥珀酸塩、リンゴ酸エステルまたは α -ケトグルタル酸を含みます。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、薬学的に許容可能な担体を含む。そこでは、緩衝剤は約10 mMから約30 mMヒスチジンに含みます。そして、pHは約5～約7にあります。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、薬学的に許容可能な担体を含む。そこでは、緩衝剤はシトラート、リン酸塩、酢酸塩、トロメタミン、ヒスチジン、琥珀酸塩、リンゴ酸エステルまたは α -ケトグルタル酸を含みます；そこでは、緩衝剤は約20 mMヒスチジンを含みます。そして、pHは約6.0です。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、薬学的に許容可能な担体を含む。そこでは、安定化剤は、上述の組み換えの抗体の変性を防ぎます、上述の免疫複合体の凝集、または両方を防ぎます。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、薬学的に許容可能な担体を含む。そこでは、安定化剤は非イオンの界面活性剤を含みます。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、薬学的に許容可能な担体を含む。そこでは、安定化剤はポリソルベートを含みます。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、薬学的に許容可能な担体を含む。そこでは、安定化剤は約0.01%のポリソルベート80を含みます。いくつかの実施形態、免疫複合体を含む医薬組成物、薬学的に許容可能な緩衝剤と、さらに薬学的に許容可能な凍結防止剤を含む薬学的に許容可能な安定化剤における。いくつかの実施形態、免疫複合体を含む医薬組成物、薬学的に許容可能な緩衝剤と、さらに薬学的に許容可能な凍結防止剤を含む薬学的に許容可能な安定化剤における；そこでは、凍結防止のものは糖類を含みます。いくつかの実施形態、免疫複合体を含む医薬組成物、薬学的に許容可能な緩衝剤と、さらに薬学的に許容可能な凍結防止剤を含む薬学的に許容可能な安定化剤における；そこでは、凍結防止のものは、約10%の精製白糖またはトレハロースに約6%を含む糖類を含みます。いくつかの実施形態、免疫複合体を含む医薬組成物、薬学的に許容可能な緩衝剤と、さらに薬学的に許容可能な凍結防止剤を含む薬学的に許容可能な安定化剤における；そこでは、凍結防止剤は約8.0%の精製白糖です。

10

20

30

40

50

【0032】

いくつかの実施形態、免疫複合体を含む医薬組成物、薬学的に許容可能な緩衝剤と薬学的に許容可能な安定化剤における；そこでは、上述の免疫複合体は、（a）3つの相補性決定領域（CDR）を含む重鎖（HC）可変領域を含むCD46を特に拘束する、組み換えの抗体を含みます：3つのCDRを含むHC CDR1、HC CDR2とHC CDR3と、軽鎖（LC）可変領域：LC CDR1、LC CDR2とLC CDR3、そこで、HC CDR1は言う、HC CDR2、HC CDR3は、配列番号のアミノ酸配列順序を含みます：SEQ ID NO：SEQ ID NO：3、それぞれ、およびLC CDR1、LC CDR2とLC CDR3が配列番号のアミノ酸配列順序を含むと言った：SEQ ID NO：SEQ ID NO：第5，371，241号、第5，391，723号；（b） 上述の組み換えの抗体に変化するエフェクター作用薬；そこでは、上述の組み換えの抗体は、上述のエフェクター作用薬が薬物（またはそのプロドラッグ）、ペプチド、タンパク質、検知できるラベル、薬物（またはそのプロドラッグ）を含んでいるリポソーム、放射性核種、ウィルス粒子またはキレート化合物を含むエフェクター作用薬に変化します。いくつかの実施形態では、注入可能な組成物は等張剤を含む。そこでは、上述のエフェクター作用薬は薬物を含みます。いくつかの実施形態では、注入可能な組成物は等張剤を含む。そこでは、上述のエフェクター作用薬は抗癌剤を含みます

。幾つかの実施形態では、組成物はリポソームを含む。そこでは、上述の薬物は化学療法剤です。幾つかの実施形態では、組成物はリポソームを含む。そこでは、上述の薬物は、微小管阻害剤、DNAを有害な作用薬またはポリメラーゼ阻害剤です。いくつかの実施形態における、微小管阻害剤である薬物を含む医薬組成物；そこでは、上述の微小管阻害剤は、auristatin（またはその誘導体）、ドラスチン-10（またはその誘導体）またはmaytansine（またはその誘導体）です。いくつかの実施形態における、微小管阻害剤である薬物を含む医薬組成物；そこでは、上述の微小管阻害剤は、monomethylauristatin F (MMAF)、auristatin E (AE)、monomethylauristatin E (MMAE)、バリン・シトルリンMMAE (vcMMAE) またはバリン・シトルリンMMAF (vcMMAF) です。いくつかの実施形態、組み換えの抗体を含む免疫複合体を含む医薬組成物、と上に記載されるようなエフェクター作用薬における；そこでは、免疫複合体の集団への上述の組み換えの抗体に対する上述のエフェクター作用薬の比率は、約3～約5にあります。いくつかの実施形態、組み換えの抗体を含む免疫複合体を含む医薬組成物、と上に記載されるようなエフェクター作用薬における；そこでは、免疫複合体の集団への上述の組み換えの抗体に対する上述のエフェクター作用薬の比率は、約4です。いくつかの実施形態、組み換えの抗体を含む免疫複合体を含む医薬組成物、と上に記載されるようなエフェクター作用薬における；そこでは、上述のエフェクター作用薬は、リンカーを介して上述の組み換えの抗体に変化します。いくつかの実施形態では、エフェクター作用薬を含む医薬組成物は、上に記載されるようなリンカーを介して組み換えの抗体に変化しました；そこでは、上述のリンカーは、ペプチドと小さな分子を含むペプチド・リンカー、小さな分子リンカーまたはリンカーです。いくつかの実施形態では、エフェクター作用薬を含む医薬組成物は、上に記載されるようなリンカーを介して組み換えの抗体に変化しました；ベンジルオキシカルボニルそこでは、上述のリンカーはtrulline-傍アミノで、含みます（マレイミドカプロイル-バリン-cis）(mc-vc-PAB)。別の態様では、開示は、その必要性のあるヒト対象のCD46を示す細胞を含む癌を処置する方法を提供する、と上述の対象に次のものを含む組み換えの抗体を含む免疫複合体を投与することを含む方法が言いました：配列番号を含む第1の重鎖：9 配列番号を含むファーストライト鎖：10 配列番号を含む別の重鎖：9と、配列番号を含む別の軽鎖：10；およびある、2、3、または4組の付加物；そこでは、各付加物、1つ、2、3または4組の付加物がマレイミドカプロイル-バリン-シトルリン-傍アミノを介して上述の組み換えの抗体に変化するmonomethylauristatin E (MMAE) を含むと言った。（ベンジルオキシカルボニル（mc-vc-PAB））（リンカー；）そこでは、各々の上述のある、2、3、または4組の付加物は、上述の組み換えの抗体の1組のシステイン残基に変化します；そこでは、上述の組のシステイン残基は以下から選択されます：最初の重鎖のC219とファーストライト鎖のC214；第2の重鎖のC219と第2の軽鎖のC214；最初の重鎖のC225と第2の軽鎖のC225；および最初の重鎖のC228と第2の軽鎖のC228。いくつかの実施形態における、癌を処置する方法；そこでは、上述の癌は再発されたか難治性の多発性骨髄腫（RRMM）です。いくつかの実施形態における、癌を処置する方法；そこでは、上述の癌は転移の耐去勢性の前立腺癌（mCRPC）です。いくつかの実施形態における、対象への免疫複合体を投与することを含む癌を処置する方法；そこでは、上述の免疫複合体は2組の上述の付加物を含みます。いくつかの実施形態では、検知する上述のCD46をさらに中へ含んで、上に記載されるような癌を処置する方法は、細胞を言いました。いくつかの実施形態では、検知する上述のCD46をさらに中へ含んで、上に記載されるような癌を処置する方法は、細胞を言いました；そこでは、上述の検知は免疫蛍光顕微鏡検査法または免疫組織化学を含みます。いくつかの実施形態では、検知する上述のCD46をさらに中へ含んで、上に記載されるような癌を処置する方法は、細胞を言いました；そこでは、上述の検知はフローサイトメトリーを含みます。いくつかの実施形態では、検知する上述のCD46をさらに中へ含んで、上に記載されるような癌を処置する方法は、細胞を言いました；そこでは、上述の検知は染色体位

10

20

30

40

50

置 1 q 2 1 の増幅を検出することを含みます。いくつかの実施形態における、癌を処置する方法、として、記載された、の上に、そこでは免疫複合体は静脈注射を介してヒト対象に投与されます。いくつかの実施形態における、癌を処置する方法、として、記載された、の上に、そこでは免疫複合体は 7 日ごとにヒト対象に投与されます、14 日ごと、18 日ごと、21 日ごと、または 30 日ごと。いくつかの実施形態における、癌を処置する方法、として、記載された、の上に、そこでは免疫複合体は 21 日ごとに少なくとも 3 つのサイクルの間ヒト対象に投与されます。いくつかの実施形態における、癌を処置する方法、として、記載された、の上に、そこでは免疫複合体は、約 1.2 から約 3.0 mg / kg までの用量で投与されます。いくつかの実施形態における、癌を処置する方法、として、記載された、の上に、そこでは組み換えの抗体は、服量約 1.8、2.4 (約)、約 2.7、または約 3.0 mg / kg で投与されます。いくつかの実施形態における、癌を処置する方法、として、記載された、の上に、そこでは重量は、kg の中で、必要性へのヒト対象です：上述の人間対象の実際の体重が上述の対象の調整された体重未満である場合、上述の人間対象の実際の体重；上述の人間対象の実際の体重が上述の対象の調整された体重以上である場合、上述の人間対象の調整された体重と上述の人間対象の調整された体重は、100 kg 未満です；または上述の人間対象の調整された体重が 100 kg 以上である場合、100 kg。いくつかの実施形態における、癌を処置する方法、として、記載された、の上に、そこでは重量は、kg の中で、必要性へのヒト対象に実際の体重です。いくつかの実施形態における、癌を処置する方法、として、記載された、の上に、そこでは重量は、kg の中で、必要性へのヒト対象に調整された体重です。

10

20

【0033】

別の態様では、開示は、その必要性のあるヒト対象の転移の耐去勢性の前立腺癌を処置する方法を提供する、と上述の対象に次のものを含む免疫複合体を投与することを含む方法が言いました：(i) 3 つの相補性決定領域 (CDR) を含む重鎖 (HC) 可変領域を含む CD46 を特に拘束する、組み換えの抗体：HC CDR1 と HC の CDR2 (軽鎖) および HC の CDR3 は、3 つの CDR を含む軽鎖 (LC) 可変領域を含みます：LC CDR1、LC CDR2 と LC CDR3、そこで、HC CDR1 は言う、HC CDR2、HC CDR3 は、配列番号のアミノ酸配列順序を含みます：SEQ ID NO: SEQ ID NO: 3、それぞれ、および、LC CDR1、LC CDR2 と LC CDR3 は、配列番号のアミノ酸配列順序を含みます：SEQ ID NO: SEQ ID NO: 第 5, 371, 241 号、第 5, 391, 723 号；リンカーを介して (ii) monomethylauristatin E (MMAE) に変化しました；そこでは、上述のリンカーはマレイミドカプロイル-バリニン-シトルリン-傍-アミノを含みます。(ベンジルオキシカルボニル；(mc-vc-PAB)) そこでは、上述の免疫複合体は、服量約 1.2 ~ 約 3.0 mg / kg で投与されます。

30

【0034】

別の態様では、開示は、その必要性のあるヒト対象の緩んでいるか難治性の多発性骨髄腫を処置する方法を提供する、と上述の対象に次のものを含む免疫複合体を投与することを含む方法が言いました：(i) 3 つの相補性決定領域 (CDR) を含む重鎖 (HC) 可変領域を含む CD46 を特に拘束する、組み換えの抗体：HC CDR1 と HC の CDR2 (軽鎖) および HC の CDR3 は、3 つの CDR を含む軽鎖 (LC) 可変領域を含みます：LC CDR1、LC CDR2 と LC CDR3、そこで、HC CDR1 は言う、HC CDR2、HC CDR3 は、配列番号のアミノ酸配列順序を含みます：SEQ ID NO: SEQ ID NO: 3、それぞれ、および、LC CDR1、LC CDR2 と LC CDR3 は、配列番号のアミノ酸配列順序を含みます：SEQ ID NO: SEQ ID NO: 第 5, 371, 241 号、第 5, 391, 723 号；リンカーを介して (ii) monomethylauristatin E (MMAE) に変化しました。そこでは上述のリンカーはマレイミドカプロイル-バリニン-シトルリン-傍-アミノを含む。(ベンジルオキシカルボニル；(mc-vc-PAB)) そこでは、上述の免疫複合体は、服量約 1.8 ~ 約 3.0 mg / kg で投与されます。いくつかの実施形

40

50

態、転移の耐去勢性の前立腺癌を処置する方法またはヒト対象の緩んでいるか難治性の多発性骨髄腫を処置する方法における；そこでは、計算された重量は、 kg の中で、上述の人間対象です：上述の人間対象の実際の体重が上述の対象の調整された体重未満である場合、上述の人間対象の実際の体重；上述の人間対象の実際の体重が上述の対象の調整された体重以上である場合、上述の人間対象の調整された体重と上述の人間対象の調整された体重は、 100 kg 未満です；または上述の人間対象の調整された体重が 100 kg 以上である場合、 100 kg 。いくつかの実施形態、転移の耐去勢性の前立腺癌を処置する方法またはヒト対象の緩んでいるか難治性の多発性骨髄腫を処置する方法における；そこでは、計算された重量は、 kg の中で、上述の人間対象に調整された体重です。いくつかの実施形態、転移の耐去勢性の前立腺癌を処置する方法またはヒト対象の緩んでいるか難治性の多発性骨髄腫を処置する方法における；そこでは、重量は、 kg の中で、上述の人間対象に実際の体重です。

10

【0035】

いくつかの実施形態、転移の耐去勢性の前立腺癌を処置する方法またはさらに検知を含むヒト対象の緩んでいるか難治性の多発性骨髄腫を処置する方法における、言われていた、上述の細胞のCD46。いくつかの実施形態、転移の耐去勢性の前立腺癌を処置する方法またはさらに検知を含むヒト対象の緩んでいるか難治性の多発性骨髄腫を処置する方法における、言われていた、上述の細胞のCD46；そこでは、上述の検知は免疫蛍光顕微鏡検査法または免疫組織化学を含みます。いくつかの実施形態、転移の耐去勢性の前立腺癌を処置する方法またはさらに検知を含むヒト対象の緩んでいるか難治性の多発性骨髄腫を処置する方法における、言われていた、上述の細胞のCD46；そこでは、上述の検知はフローサイトメトリーを含みます。いくつかの実施形態、転移の耐去勢性の前立腺癌を処置する方法またはさらに検知を含むヒト対象の緩んでいるか難治性の多発性骨髄腫を処置する方法における、言われていた、上述の細胞のCD46；そこでは、上述の検知は染色体位置1q21の増幅を検出することを含みます。いくつかの実施形態、転移の耐去勢性の前立腺癌を処置する方法または上に記載されるようなヒト対象の緩んでいるか難治性の多発性骨髄腫を処置する方法における；そこでは、免疫複合体は静脈注射を介して上述の人間対象に投与されます。いくつかの実施形態、転移の耐去勢性の前立腺癌を処置する方法または上に記載されるようなヒト対象の緩んでいるか難治性の多発性骨髄腫を処置する方法における；そこでは、免疫複合体は7日ごとに14日ごとに上述の人間対象に投与されます（18日ごとに、21日ごとに）、または30日ごと。いくつかの実施形態、転移の耐去勢性の前立腺癌を処置する方法または上に記載されるようなヒト対象の緩んでいるか難治性の多発性骨髄腫を処置する方法における；そこでは、免疫複合体は21日ごとに少なくとも3つのサイクルの間上述の人間対象に投与されます。

20

30

【0036】

別の態様では、開示は、その必要性のあるヒト対象の癌を処置する方法を提供する、と上述の人間対象に次のものを含む免疫複合体を投与することを含む方法が言いました：3つの相補性決定領域（CDR）を含む重鎖（HC）可変領域を含むCD46を特に拘束する組み換えの抗体：3つのCDRを含むHC CDR1、HC CDR2とHC CDR3と、軽鎖（LC）可変領域：LC CDR1、LC CDR2とLC CDR3、そこで、HC CDR1は言う、HC CDR2、HC CDR3は、配列番号のアミノ酸配列順序を含みます：SEQ ID NO：3、それぞれ、およびLC CDR1、LC CDR2とLC CDR3が配列番号のアミノ酸配列順序を含むと言った：SEQ ID NO：5、371、241号、第5、391、723号；上述の組み換えの抗体に変化するエフェクター作用薬；および、そこでは上述の免疫複合体は、約 1.0 から約 5.0 mg/kg までの用量で投与されるか、または約 1.0 から約 4.0 mg/kg までの用量で投与されます。いくつかの実施形態、処置する癌の方法における；そこでは、上述の癌は前立腺癌です。いくつかの実施形態、処置する前立腺癌の方法における；そこでは、上述の前立腺癌は転移の耐去勢性の前立腺癌です。いくつかの実施形態、処置する癌の方法における；そこでは、上述の癌は多発性

40

50

骨髄腫です。いくつかの実施形態、処置する多発性骨髄腫の方法における；そこでは、多発性骨髄腫は再発されたか難治性の多発性骨髄腫です。いくつかの実施形態における、処置する癌の方法、として、上述の癌の細胞のさらに含む検知するCD46発現上に記載されました。いくつかの実施形態における、処置する癌の方法、として、上述の癌の細胞のさらに含む検知するCD46発現上に記載された、そこでは上述の検知は免疫蛍光顕微鏡検査法または免疫組織化学を含みます。いくつかの実施形態における、処置する癌の方法、として、上述の癌の細胞のさらに含む検知するCD46発現上に記載された、そこでは上述の検知はフローサイトメトリーを含みます。いくつかの実施形態における、処置する癌の方法、として、上述の癌の細胞のさらに含む検知するCD46発現上に記載された、そこでは上述の検知は染色体位置1q21の増幅を検出することを含みます。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、上述の癌は対象、または健康な個体から同じ組織型の非ガン組織よりCD46発現をより高くしています。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、上述の癌は、クロモソームバンド1q21のコピー数増加を含みます。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、免疫複合体は、約1.0から約4.5mg/kgまでの用量で約1.0～約4.0mg/kg約1.0～約3.5mg/kg約1.0～約3.0mg/kg投与されます（約1.0～約2.7mg/kg）、1.5～約4.5mg/kgに関する1.0～約2.4mg/kgに関する約1.0から約2.5mg/kg、1.8～約4.0mg/kgに関する1.8～約4.5mg/kgに関する1.5～約2.0mg/kgに関する1.5～約2.4mg/kgに関する1.5～約2.5mg/kgに関する1.5～約2.7mg/kgに関する1.5～約3.0mg/kgに関する1.5～約3.5mg/kgに関する約1.5から約4.0mg/kg、1.8～約2.4mg/kgに関する1.8～約2.5mg/kgまたは約1.8～約2.0mg/kgに関する1.8～約2.7mg/kgに関する1.8～約3.0mg/kgに関する約1.8から約3.5mg/kg。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、免疫複合体は、服量約1.2～約3.0mg/kgで投与されます。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、免疫複合体は1.4に関して、1.3に関して、1.2に関して、1.1に関して、約1.0の用量で投与されます、約1.5、約1.6、約1.7、約1.8、約1.9、約2.0、約2.1、約2.2、約2.3、約2.4、約2.5、約2.6、約2.7、約2.8、約2.9、約3.0、約3.1、約3.2、約3.3、約3.4、3.5（約）、約3.6、約3.7、約3.8、約3.9、または約4.0mg/kg。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、免疫複合体は、服量約1.8、2.4（約）、約2.7、または約3.0mg/kgで投与されます。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、免疫複合体は服量約1.8mg/kgで投与されます。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、免疫複合体は服量約2.4mg/kgで投与されます。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、免疫複合体は服量約2.7mg/kgで投与されます。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、免疫複合体は服量約3.0mg/kgで投与されます。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、重量は、kgの中で、上述の人間対象です：上述の人間対象の実際の体重が上述の対象の調整された体重未満である場合、上述の人間対象の実際の体重；上述の人間対象の実際の体重が上述の対象の調整された体重以上である場合、上述の人間対象の調整された体重と上述の人間対象の調整された体重は、100kg未満です；または上述の人間対象の調整された体重が100kg以上である場合、100kg。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、重量は、kgの中で、上述の人間対象に実際の体重です。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、重量は、kgの中で、上述の人間

10

20

30

40

50

対象に調整された体重です。いくつかの実施形態における、ヒト対象の癌を処置する方法、上述の人間対象に上に記載されるような組み換えの抗体を含む免疫複合体を投与することを含む方法は言った；そこでは、組み換えの抗体は静脈注射を介して上述の人間対象に投与されます。いくつかの実施形態における、ヒト対象の癌を処置する方法、上述の人間対象に上に記載されるような組み換えの抗体を含む免疫複合体を投与することを含む方法は言った；そこでは、組み換えの抗体は7日ごとに14日ごとに上述の人間対象に投与されます（18日ごとに、21日ごとに）、または30日ごと。いくつかの実施形態における、ヒト対象の癌を処置する方法、上述の人間対象に上に記載されるような組み換えの抗体を含む免疫複合体を投与することを含む方法は言った；そこでは、組み換えの抗体は21日ごとに少なくとも3つのサイクルの間上述の人間対象に投与されます。いくつかの実施形態における、ヒト対象の癌を処置する方法、上述の人間対象に上に記載されるようなエフェクター作用薬を含む免疫複合体を投与することを含む方法は言った；そこでは、上述のエフェクター作用薬は薬物（またはそのプロドラッグ）、ペプチド、タンパク質、検知できるラベル、薬物（またはそのプロドラッグ）を含んでいるリポソーム、放射性核種、ウィルス粒子またはキレート化合物を含みます。いくつかの実施形態における、ヒト対象の癌を処置する方法、上述の人間対象に上に記載されるようなエフェクター作用薬を含む免疫複合体を投与することを含む方法は言った；そこでは、上述のエフェクター作用薬は薬物を含みます。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、エフェクター作用薬は抗癌剤を含みます。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、エフェクター作用薬は薬物を含みます；そこでは、上述の薬物は化学療法剤です。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、エフェクター作用薬は薬物を含みます；そこでは、上述の薬物は、微小管障害剤、DNAを有害な作用薬またはポリメラーゼ障害剤です。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、エフェクター作用薬は薬物を含みます；そこでは、上述の薬物は微小管障害剤です。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、微小管障害剤は、auristatin（またはその誘導体）、ドラスチン-10（またはその誘導体）またはmaytansine（またはその誘導体）です。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、微小管障害剤は、monomethylauristatin F（MMAF）、auristatin E（AE）、monomethylauristatin E（MMAE）、バリン・シトルリンMMAE（vcMMAE）またはバリン・シトルリンMMAF（vcMMAF）です。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、微小管障害剤はmonomethylauristatin E（MMAE）です。いくつかの実施形態における、ヒト対象の処置する癌の方法、方法は言った、含むこと、上述の人間対象に投与すること、免疫複合体、エフェクター作用薬と組み換えの抗体を含むこと、として、記載された、の上に；そこでは、上述の組み換えの抗体に対する上述のエフェクター作用薬の比率は約3～約5にあります。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、上述の組み換えの抗体に対する上述のエフェクター作用薬の比率は約4です。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、上述のエフェクター作用薬は、リンカーを介して上述の組み換えの抗体に変化します。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、上述のリンカーは、ペプチドと小さな分子を含むペプチド・リンカー、小さな分子リンカーまたはリンカーです。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、上述のリンカーは（マレイミドカプロイル-バリン-シトルリン-傍-アミノ）ベンジルオキシカルボニル（mc-vc-PAB）ことを含みます。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、上述の免疫複合体は、細胞の表面の上で示されたCD46を拘束し、上述の細胞へ内部調達されます。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：前記抗

10

20

30

40

50

体は、マクロピノサイトーシスを介して前記細胞に内在化される。

【0037】

別の態様では、開示は免疫複合体を含むことを提供します：組み換えに抗体を含むこと：配列番号を含む第1の重鎖：9 配列番号を含むファーストライト鎖：10 配列番号を含む別の重鎖：9と、配列番号を含む別の軽鎖：10；およびある、2、3または4組の付加物；そこでは、各付加物、ある、2、3または4組の付加物は言った、マレイミドカプロイル-バリニン-シトルリン-傍-アミノを介して上述の組み換えの抗体に変化する monomethylauristatin E (MMAE) を含む。(ベンジルオキシカルボニル (mc-vc-PAB) リンカー；) そこでは、各々、上述の組み換えの抗体 (そこでは上述の組のシステイン残基は以下から選択される) の1組のシステイン残基に1つ、2、3または4組の付加物が増加すると言った。最初の重鎖のC219と、ファーストライト鎖のC214、第2の重鎖、第2の軽鎖のC214、第2の軽鎖の最初の重鎖とC225のC225と最初の重鎖のC228のC219と第2の軽鎖のC228；CD46を示す細胞を含むヒト対象の癌の処置の中で使用するために。いくつかの実施形態における、ヒト対象の癌の処置で使われる免疫複合体、として、記載された、の上に、そこでは上述の癌は再発されるか難治性です、多発性骨髄腫 (RRMM)。いくつかの実施形態における、上に記載されるようなヒト対象の癌 (そこでは上述の癌は転移の耐去勢性の前立腺癌 (mCRPC) である) の処置で使われる免疫複合体。いくつかの実施形態における、上に記載されるようなヒト対象の癌 (そこでは上述の免疫複合体は2組の上述の付加物を含む) の処置で使われる免疫複合体。いくつかの実施形態における、ヒト対象の癌の処置で使われる免疫複合体、細胞を含むこと、発現するCD46、として、記載された、の上に、そこでは上述の細胞は免疫蛍光顕微鏡検査法または免疫組織化学による測定されるようなCD46を含みます。いくつかの実施形態における、ヒト対象の癌の処置で使われる免疫複合体、細胞を含むこと、発現するCD46、として、記載された、の上に、そこでは上述の細胞はフローサイトメトリーによる測定されるようなCD46を含みます。いくつかの実施形態における、ヒト対象の癌の処置で使われる免疫複合体、細胞を含むこと、発現するCD46、として、記載された、の上に、そこでは上述の細胞は、染色体位置1q21の増幅を含みます。いくつかの実施形態における、上に記載されるようなヒト対象の癌 (そこでは上述の免疫複合体は静脈注射のための処方される) の処置で使われる免疫複合体。いくつかの実施形態における、ヒト対象の癌の処置で使われる免疫複合体、として、記載された、の上に、そこでは上述の免疫複合体は、7日ごとに上述の人間対象に投与されます、14日ごと、18日ごと、21日ごと、28日ごと、または毎月。いくつかの実施形態における、上に記載されるようなヒト対象の癌 (そこでは上述の免疫複合体は21日ごとに上述の人間対象に投与される) の処置で使われる免疫複合体。いくつかの実施形態における、ヒト対象の癌の処置で使われる免疫複合体、として、記載された、の上に、そこでは上述の免疫複合体は、約1.2から約3.0 mg/kgまでの用量で投与されます。いくつかの実施形態における、免疫複合体、ヒト対象の癌の処置で使われる組み換えの抗体を含むこと、として、記載された、の上に、そこでは上述の組み換えの抗体は、服量約1.8、2.4 (約)、約2.7、または約3.0 mg/kgで投与されます。いくつかの実施形態における、上に記載されるようなヒト対象の癌の処置で使われる免疫複合体；そこでは、重量は、kgの中で、上述の人間対象です：上述の人間対象の実際の体重が上述の対象の調整された体重未満である場合、上述の人間対象の実際の体重；上述の人間対象の実際の体重が上述の対象の調整された体重以上である場合、上述の人間対象の調整された体重と上述の人間対象の調整された体重は、100kg未満です；または上述の人間対象の調整された体重が100kg以上である場合、100kg。いくつかの実施形態における、上に記載されるようなヒト対象の癌の処置で使われる免疫複合体；そこでは、重量は、kgの中で、上述の人間対象に実際の体重です。いくつかの実施形態における、上に記載されるようなヒト対象の癌の処置で使われる免疫複合体；そこでは、重量は、kgの中で、上述の人間対象に調整された体重です。

10

20

30

40

50

【0038】

別の態様では、開示は、その必要性のあるヒト対象の転移の耐去勢性の前立腺癌の処置のために免疫複合体を提供します、含むこと、(i) 3つの相補性決定領域(CDR)を含む重鎖(HC)可変領域を含むCD46を特に拘束する、組み換えの抗体：HC CDR1とHCのCDR2(軽鎖)およびHCのCDR3は、3つのCDRを含む軽鎖(LC)可変領域を含みます：LC CDR1、LC CDR2とLC CDR3、そこで、HC CDR1は言う、HC CDR2、HC CDR3は、配列番号のアミノ酸配列順序を含みます：SEQ ID NO: SEQ ID NO: 3、それぞれ、および、LC CDR1、LC CDR2とLC CDR3は、配列番号のアミノ酸配列順序を含みます：SEQ ID NO: SEQ ID NO: 第5, 371, 241号、第5, 391, 723号；ベンジルオキシカルボニルリンカーを介して(ii) monomethyl auristatin E (MMAE)に変化しました(マレイミドカプロイル-バリン-シトルリン-傍-アミノ)。そこでは上述のリンカーは(mc-vc-PAB)(そこで服量約1.2~約3.0mg/kgで上述の免疫複合体は投与される)を含みます。

10

【0039】

別の態様では、開示は、その必要性のあるヒト対象の難治性の多発性骨髄腫の治療のために免疫複合体を提供します、含むこと、(i) 3つの相補性決定領域(CDR)を含む重鎖(HC)可変領域を含むCD46を特に拘束する、組み換えの抗体：HC CDR1とHCのCDR2(軽鎖)およびHCのCDR3は、3つのCDRを含む軽鎖(LC)可変領域を含みます：LC CDR1、LC CDR2とLC CDR3、そこで、HC CDR1は言う、HC CDR2、HC CDR3は、配列番号のアミノ酸配列順序を含みます：SEQ ID NO: SEQ ID NO: 3、それぞれ、および、LC CDR1、LC CDR2とLC CDR3は、配列番号のアミノ酸配列順序を含みます：SEQ ID NO: SEQ ID NO: 第5, 371, 241号、第5, 391, 723号；ベンジルオキシカルボニルリンカーを介して(ii) monomethyl auristatin E (MMAE)に変化しました(マレイミドカプロイル-バリン-シトルリン-傍-アミノ)。そこでは上述のリンカーは(mc-vc-PAB)(そこで服量約1.8~約3.0mg/kgで上述の免疫複合体は投与される)を含みます。

20

【0040】

いくつかの実施形態における、転移の耐去勢性の前立腺癌の処置の免疫複合体、またはヒト対象の難治性の多発性骨髄腫の処置のための、そこでは計算された重量は、kgの中で、上述の人間対象です：上述の人間対象の実際の体重が上述の対象の調整された体重未満である場合、上述の人間対象の実際の体重；上述の人間対象の実際の体重が上述の対象の調整された体重以上である場合、上述の人間対象の調整された体重と上述の人間対象の調整された体重は、100kg未満です；または上述の人間対象の調整された体重が100kg以上である場合、100kg。いくつかの実施形態における、転移の耐去勢性の前立腺癌の処置、または重量がkgの中で、上述の人間対象に調整された体重であるヒト対象の難治性の多発性骨髄腫の処置の免疫複合体。いくつかの実施形態における、転移の耐去勢性の前立腺癌の処置、または重量がkgの中で、上述の人間対象に調整された体重であるヒト対象の難治性の多発性骨髄腫の処置の免疫複合体。いくつかの実施形態における、転移の耐去勢性の前立腺癌の処置、または細胞を含むヒト対象の難治性の多発性骨髄腫の処置の免疫複合体；そこでは、上述の細胞は免疫蛍光顕微鏡検査法または免疫組織化学による測定されるようなCD46を含みます。いくつかの実施形態における、転移の耐去勢性の前立腺癌の処置、または細胞を含むヒト対象の難治性の多発性骨髄腫の処置の免疫複合体；そこでは、上述の細胞はフローサイトメトリーによる測定されるようなCD46を含みます。いくつかの実施形態における、転移の耐去勢性の前立腺癌の処置、または細胞を含むヒト対象の難治性の多発性骨髄腫の処置の免疫複合体；そこでは、上述の細胞は、染色体位置1q21の増幅を含みます。いくつかの実施形態における、転移の耐去勢性の前立腺癌の処置、またはヒト対象の難治性の多発性骨髄腫の処置の免疫複合体；そこでは、上述の免疫複合体は、静脈注射のための処方されます。いくつかの実施形態における、転

30

40

50

移の耐去勢性の前立腺癌の処置、またはヒト対象の難治性の多発性骨髄腫の処置の免疫複合体；そこでは、上述の免疫複合体は、7日ごとに14日ごとに上述の人間対象に投与されます（18日ごとに、21日ごとに）、28日ごと、または毎月。いくつかの実施形態における、転移の耐去勢性の前立腺癌の処置、またはヒト対象の難治性の多発性骨髄腫の処置の免疫複合体；そこでは、上述の免疫複合体は、21日ごとに少なくとも3つのサイクルの間上述の人間対象に投与されます。

【0041】

別の態様では、開示は、その次のものを含む必要性へのヒト対象の癌を処置するために免疫複合体を提供します：(a) 3つの相補性決定領域(CDR)を含む重鎖(HC)可変領域を含むCD46を特に拘束する、組み換えの抗体：3つのCDRを含むHC CDR1、HC CDR2とHC CDR3と、軽鎖(LC)可変領域：LC CDR1、LC CDR2とLC CDR3、そこで、HC CDR1は言う、HC CDR2、HC CDR3は、配列番号のアミノ酸配列順序を含みます：SEQ ID NO: SEQ ID NO: 3、それぞれ、およびLC CDR1、LC CDR2とLC CDR3が配列番号のアミノ酸配列順序を含むと言った：SEQ ID NO: SEQ ID NO: 第5, 371, 241号、第5, 391, 723号；(b) 上述の組み換えの抗体に変化するエフェクター作用薬；および、そこでは上述の免疫複合体は、約1.0から約5.0 mg/kgまでの用量で投与されます。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、上述の癌は前立腺癌です。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、上述の前立腺癌は転移の耐去勢性の前立腺癌です。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、上述の前立腺癌は多発性骨髄腫です。いくつかの実施形態における、ヒト対象の多発性骨髄腫を処置するための免疫複合体；そこでは、上述の多発性骨髄腫は再発されたか難治性の多発性骨髄腫です。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、上述の癌は、免疫蛍光顕微鏡検査法または免疫組織化学による測定されるようなCD46を示す細胞を含みます。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、上述の癌は、フローサイトメトリーによる測定されるようなCD46を示す細胞を含みます。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、上述の癌は、染色体位置1q21の増幅を含みます。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、上述の癌は対象、または健康な個体から同じ組織型の非ガン組織よりCD46発現をより高くしています。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、上述の免疫複合体は、約1.0から約4.5 mg/kgまでの用量で約1.0~約4.0 mg/kg約1.0~約3.5 mg/kg約1.0~約3.0 mg/kg投与されます(約1.0~約2.7 mg/kg)、1.5~約4.5 mg/kgに関する1.0~約2.4 mg/kgに関する約1.0から約2.5 mg/kg、1.8~約4.0 mg/kgに関する1.8~約4.5 mg/kgに関する1.5~約2.0 mg/kgに関する1.5~約2.4 mg/kgに関する1.5~約2.5 mg/kgに関する1.5~約2.7 mg/kgに関する1.5~約3.0 mg/kgに関する1.5~約3.5 mg/kgに関する約1.5から約4.0 mg/kg、1.8~約2.4 mg/kgに関する1.8~約2.5 mg/kgまたは約1.8~約2.0 mg/kgに関する1.8~約2.7 mg/kgに関する1.8~約3.0 mg/kgに関する約1.8から約3.5 mg/kg。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、上述の免疫複合体は、約1.2から約3.0 mg/kgまでの用量で投与されます。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、上述の免疫複合体は、1.4に関して、1.3に関して、1.2に関して、1.1に関して、約1.0の用量で投与されます、約1.5、約1.6、約1.7、約1.8、約1.9、約2.0、約2.1、約2.2、約2.3、約2.4、約2.5、約2.6、約2.7、約2.8、約2.9、約3.0、約3.1、約3.2、約3.3、約3.4、3.5(約)

10

20

30

40

50

、約 3.6、約 3.7、約 3.8、約 3.9、または約 4.0 mg / kg。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、上述の免疫複合体は、服量約 1.8、2.4（約）、約 2.7、または約 3.0 mg / kg で投与されます。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、上述の免疫複合体は、服量約 1.8、2.4（約）、約 2.7、または約 3.0 mg / kg で投与されます。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、上述の免疫複合体は、服量約 1.8 mg / kg で投与されます。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、上述の免疫複合体は、服量約 2.4 mg / kg で投与されます。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、上述の免疫複合体は、服量約 2.7 mg / kg で投与されます。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、上述の免疫複合体は、服量約 3.0 mg / kg で投与されます。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、重量は、kg の中で、上述の人間対象です：上述の人間対象の実際の体重が上述の対象の調整された体重未満である場合、上述の人間対象の実際の体重；上述の人間対象の実際の体重が上述の対象の調整された体重以上である場合、上述の人間対象の調整された体重と上述の人間対象の調整された体重は、100 kg 未満です；または上述の人間対象の調整された体重が 100 kg 以上である場合、100 kg。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、重量は、kg の中で、上述の人間対象に実際の体重です。いくつかの実施形態では、ヒトの癌を処置する方法は以下の工程を含んでいる：そこでは、重量は、kg の中で、上述の人間対象に調整された体重です。いくつかの実施形態における、ヒト対象の癌を処置するための組み換えの抗体を含む免疫複合体；そこでは、上述の組み換えの抗体は、静脈注射のための処方されます。いくつかの実施形態における、ヒト対象の癌を処置するための組み換えの抗体を含む免疫複合体；そこでは、上述の組み換えの抗体は、7 日ごとに 14 日ごとに上述の人間対象に投与されます（18 日ごとに、21 日ごとに）、または 30 日ごと。いくつかの実施形態における、ヒト対象の癌を処置するための組み換えの抗体を含む免疫複合体；そこでは、上述の組み換えの抗体は、21 日ごとに上述の人間対象に投与されます。いくつかの実施形態における、ヒト対象の癌を処置するためのエフェクター作用薬を含む免疫複合体；そこでは、上述のエフェクター作用薬は薬物（またはそのプロドラッグ）、ペプチド、タンパク質、検知できるラベル、薬物（またはそのプロドラッグ）を含んでいるリボソーム、放射性核種、ウィルス粒子またはキレート化合物を含みます。いくつかの実施形態における、ヒト対象の癌を処置するためのエフェクター作用薬を含む免疫複合体；そこでは、上述のエフェクター作用薬は薬物を含みます。いくつかの実施形態における、ヒト対象の癌を処置するためのエフェクター作用薬を含む免疫複合体；そこでは、上述のエフェクター作用薬は抗癌剤を含みます。いくつかの実施形態における、エフェクター作用薬を含む免疫複合体；そこでは、上述のエフェクター作用薬は化学療法剤を含みます。いくつかの実施形態における、エフェクター作用薬を含む免疫複合体；そこでは、上述のエフェクター作用薬は薬物を含みます；そこでは、上述の薬物は、微小管阻害剤、DNA を有害な作用薬またはポリメラーゼ阻害剤です。いくつかの実施形態、微小管阻害剤（そこで上述の微小管阻害剤は auristatin（またはその誘導体）である）を含む免疫複合体、ドラスチン-10（またはその誘導体）または maytansine（またはその誘導体）における。いくつかの実施形態における、免疫複合体、微小管阻害剤を含むこと、そこでは上述の微小管阻害剤は、monomethylauristatin F (MMAF)、auristatin E (AE)、monomethylauristatin E (MMAE)、バリン・シトルリン MMAE (vcMMAE) またはバリン・シトルリン MMAF (vcMMAF) です。いくつかの実施形態における、エフェクター作用薬を含む免疫複合体；そこでは、上述のエフェクター作用薬は薬物を含みます；そこでは、上述の薬物は微小管阻害剤です。そこでは上述の微小管阻害剤は monomethylauristatin E (MMAE) です。いくつかの実施形態、

10

20

30

40

50

エフェクター作用薬を含む免疫複合体と組み換えの抗体における；そこでは、上述の組み換えの抗体に対する上述のエフェクター作用薬の比率は約3～約5にあります。いくつかの実施形態、エフェクター作用薬を含む免疫複合体と組み換えの抗体における；そこでは、上述の組み換えの抗体に対する上述のエフェクター作用薬の比率は約4からです。いくつかの実施形態、エフェクター作用薬を含む免疫複合体と組み換えの抗体における；そこでは、上述のエフェクター作用薬は、リンカーを介して上述の組み換えの抗体に変化します。いくつかの実施形態では、エフェクター作用薬を含む免疫複合体は、リンカーを介して組み換えの抗体に変化しました；そこでは、上述のリンカーは、ペプチドと小さな分子を含むペプチド・リンカー、小さな分子リンカーまたはリンカーです。いくつかの実施形態では、エフェクター作用薬を含む免疫複合体は、リンカーを介して組み換えの抗体に変化しました；そこでは、上述のリンカーは（マレイミドカプロイルーバリニンシトルリンー傍アミノ）ベンジルオキシカルボニル（mc-vc-PAB）ことを含みます。いくつかの実施形態、エフェクター作用薬を含む免疫複合体と組み換えの抗体における；そこでは、上述の免疫複合体は、細胞の表面の上で示されたCD46を拘束し、上述の細胞へ内部調達されます。いくつかの実施形態、エフェクター作用薬を含む免疫複合体と組み換えの抗体における；前記抗体は、マクロピノサイトーシスを介して前記細胞に内在化される。

10

【0042】

別の態様では、開示は、その免疫複合体を含む必要性へのヒト対象の転移の耐去勢性の前立腺癌の処置のために医薬製剤を提供します、約10.0±1.0mg/mL、約20のmMヒスチジン緩衝剤、約8.0%の精製白糖、約0.01%のポリソルベート80の濃縮；および、そこでは上述の免疫複合体は次のものを含みます：組み換えに抗体を含むこと：配列番号を含む第1の重鎖：9 配列番号を含むファーストライト鎖：10 配列番号を含む別の重鎖：9と、配列番号を含む別の軽鎖：10；およびある、2、3または4組の付加物；そこでは、各付加物、ある、2、3または4組の付加物は言った、マレイミドカプロイルーバリニンシトルリンー傍アミノを介して上述の組み換えの抗体に変化するmonomethylauristatin E（MMAE）を含む。（ベンジルオキシカルボニル（mc-vc-PAB）リンカー；）そこでは、各々、上述の組み換えの抗体（そこでは上述の組のシステイン残基は以下から選択される）の1組のシステイン残基に1つ、2、3または4組の付加物に変化すると行った。最初の重鎖のC219とファーストライト鎖のC214；第2の重鎖のC219と第2の軽鎖のC214；最初の重鎖のC225と第2の軽鎖のC225；および最初の重鎖のC228と第2の軽鎖のC228。

20

30

【0043】

別の態様では、開示は、その免疫複合体を含む必要性へのヒト対象の難治性の多発性骨髄腫の治療のために医薬製剤を提供します、約10.0±1.0mg/mL、約20のmMヒスチジン緩衝剤、約8.0%の精製白糖、約0.01%のポリソルベート80の濃縮；および、そこでは上述の免疫複合体は次のものを含みます：組み換えに抗体を含むこと：配列番号を含む第1の重鎖：9 配列番号を含むファーストライト鎖：10 配列番号を含む別の重鎖：9と、配列番号を含む別の軽鎖：10；およびある、2、3または4組の付加物；そこでは、各付加物、ある、2、3または4組の付加物は言った、マレイミドカプロイルーバリニンシトルリンー傍アミノを介して上述の組み換えの抗体に変化するmonomethylauristatin E（MMAE）を含む。（ベンジルオキシカルボニル（mc-vc-PAB）リンカー；）そこでは、各々、上述の組み換えの抗体（そこでは上述の組のシステイン残基は以下から選択される）の1組のシステイン残基に1つ、2、3または4組の付加物に変化すると行った。最初の重鎖のC219とファーストライト鎖のC214；第2の重鎖のC219と第2の軽鎖のC214；最初の重鎖のC225と第2の軽鎖のC225；および最初の重鎖のC228と第2の軽鎖のC228。

40

【図面の簡単な説明】

【0044】

50

【図 1】図 1 は、前立腺細胞に Y S 5 F L 結合を案内するフローサイトメトリー跡を表します。

【図 2】図 2 は、多発性骨髄腫細胞に Y S 5 F L 結合を案内するフローサイトメトリー跡を表します。

【図 3】図 3 は、本明細書に記載された F O R 4 6 免疫複合体の構造を示す図形です。

【図 4】図 4 は、F O R 4 6 における Y S 5 F L に M M A E 接合の化学量論を示す疎水性相互作用クロマトグラフィー跡です。

【図 5 A】図 5 A は、サイクル 3 デイ 1 5 で、と処置の前に耐去勢性の前立腺癌患者 0 0 1 - 0 9 - 2 8 (2 . 7 m g / k g の F O R 4 6 で投薬された) の転移性病巣を示す C T スキャンです。

【図 5 B】図 5 B は、患者 0 0 1 - 0 9 - 2 8 における漿液 P S A の低減を説明するグラフです。

【図 6】図 6 は、前立腺癌段階的線量増加治験の中で患者のステータスを示す水泳選手プロットです。P R : 部分応答 ; E O S : 研究の終了 ; E O T : 治療の終了 ; P D : 進行性の疾患。

【図 7 A】図 7 A は、1 . 8 m g / k g の F O R 4 6 を有する処置に対する多発性骨髄腫患者 0 0 6 - 0 5 - 0 0 8 の反応を示すグラフです。

【図 7 B】図 7 B は、2 . 4 m g / k g の F O R 4 6 を有する処置に対する多発性骨髄腫患者 0 0 1 - 0 6 - 0 1 2 の反応を示すグラフです。

【図 7 C】図 7 C は、2 . 4 m g / k g の F O R 4 6 を有する処置に対する多発性骨髄腫患者 0 0 3 - 0 6 - 0 1 4 の反応を示すグラフです。

【図 8】図 8 は、多発性骨髄腫段階的線量増加と伸展治験における患者のステータスを示す水泳選手プロットです。E O S : 研究の終了 ; E O T : 治療の終了 ; P D : 進行性の疾患。

【発明を実施するための形態】

【0045】

C D 4 6 補体調節蛋白質、分化 4 6 のクラスタと膜補助因子タンパク質として知られる C D 4 6 は、抑制する補体受容体です。C D 4 6 の過剰発現は、乳癌、結腸直腸癌、肝癌、肺癌または前立腺癌などのいくつかの癌の中で観測されました。ある場合には、C D 4 6 の過剰発現が負の予後因子であると特徴でした。例えば、C D 4 6 の過剰発現は、乳癌患者と卵巣癌患者におけるより短い進行自由時間とより短い粗生存率時間に関連しています。本明細書には、癌の処置のための組成物及び方法が提供される。さらに本明細書に提供した、その必要性のある人間対象の抗体と免疫複合体を標的とする C D 4 6 を投与するための特有の薬を飲み投与摂生法です。さらに本明細書に提供した、抗体および免疫複合体をその必要性のある対象への投与のために向ける C D 4 6 の製剤である、それは提供する、例えば十分な安定性 (c r y o p r o t e c t i o n など) 定義

【0046】

他に定義されていない限り、本明細書で使用されているすべての技術的および科学的用語は、主張された主題が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されているものと同じ意味を有する。前述の一般的な記載と以下の詳細な記載は典型的で説明的なものに過ぎず、任意の主題に限定されるものではないことが理解されよう。本明細書に使用されるセクションの見出しは、単に構成上の目的のためであり、記載される主題を制限すると解釈されるものではない。本出願では、単数形の使用は、特に明記されない限り、複数形を含む。本明細書および添付の特許請求の範囲で使用する、単数形「a」、「an」、および「the」は、前後関係から明らかでない限り、複数の指示対象を含むことに留意されたい。本出願では、「または」の使用は、特に明記されない限り、「および／または」を意味する。さらに、「含むこと (i n c l u d i n g) 」という用語に加えて、「含む (i n c l u d e) 」、「含む (i n c l u d e s) 」、「含まれる (i n c l u d e d) 」などの他の形態の使用には、制限はない。

【0047】

10

20

30

40

50

本明細書で使用されるように、範囲と量は、「約」特定の値または範囲として表現可能である。「約」は正確な量も含んでいる。したがって、「約 5 μ L」は、「約 5 μ L」と「5 μ L」も意味する。一般に、「約」という用語は、実験誤差内であると予想されることになる量を含んでいる。

【0048】

「抗体」、「免疫グロブリン」という用語は交換可能に本明細書に用いられ、最も広い意味における用いられ、および完全に組み立てられた抗体を覆う、抗体フラグメント、それは抗原を拘束することができる、例えば、Fab、F(ab)₂、Fv、単一の鎖抗体(scFv)、二重特異性抗体、抗体キメラ、ハイブリッド抗体、二重特異性抗体、等。

10

【0049】

本明細書で使用されるように、用語「モノクローナル抗体」及び「mAb」は、抗体の実質的に均質な集団から得られる抗体を指し、即ち、集団を含む個々の抗体は、少量で存在する可能な自然発生の変異体を除いては、同一である。

【0050】

「天然の(Native)抗体」及び「天然の免疫グロブリン」は通常、2つの同一の軽(L)鎖と2つの同一の重(H)鎖で構成される、約150,000ダルトンのヘテロ四量体糖タンパク質である。各軽鎖は1つの共有結合のジスルフィド結合により重鎖に結合する一方で、ジスルフィド結合の数は、異なる免疫グロブリンのアイソタイプの重鎖の中で変動する。重鎖と軽鎖は各々、規則的に間隔を空けた鎖内のジスルフィド架橋も有する。各重鎖は、一端に可変ドメイン(VH)、その後ろに多くの不変ドメインを有している。各軽鎖は、一端に可変ドメイン(VL)を、他端に不変ドメインを有しおり；軽鎖の不変ドメインは重鎖の第1の不変ドメインと位置合わせされ、軽鎖の可変ドメインは重鎖の可変ドメインと位置合わせされる。特定のアミノ酸残基は、軽鎖及び重鎖の可変ドメインの間に界面を形成すると考えられる。

20

【0051】

本明細書で使用されるように、用語「超可変領域」は、本明細書で使用される時、抗原結合に起因する抗体のアミノ酸残基を指す。超変異部は、「補足的に決定する領域」または「CDR」(すなわち重鎖変数領域の軽鎖変数領域と31-35(H1)、50-65の(H2)と95-102(H3)の残基24-34(L1)、50-56(L2)と89-97(L3)；)からアミノ酸残基を含みます。Duricら(1991)免疫学に興味のあるタンパク質に5番目の版、米国保健社会福祉省、NIH出版番号を順番に並べます。91-3242(本明細書に「カバット」らと呼ばれた)および／または「超可変のループ」(すなわち残基26-32、50-52(L2)、および軽鎖変数領域の91-96の(L3)、および(H1)53-55(H2)と重鎖変数領域の96-101(13)；Chothia、(1987)J.mol.生物学、196:901-917(L1))からそれらの残基。「フレームワーク」又は「FR」残基は、本明細書で考慮されるように、超可変領域残基以外の可変ドメイン残基である。

30

【0052】

いくつかの例における、抗体のCDR(i)カバット番号方式カバットらに依拠して測定される。(1991)免疫学に興味のあるタンパク質に5番目の版、米国保健社会福祉省、NIH出版91-3242番を順番に並べます；または(ii)Chothia番号付けするスキーム；(それは「Chothia CDR」(参照、例えばChothia、Lesk、1987年、J.mol.生物学、196:901-917；アル=Lazikanira、1997年、J.mol.生物学、273:927-948；Chothiaら、1992年、J.mol.生物学、227:799-817；Tramontano、1つの、ら、1990年、J.mol.生物学、215(ある):175-82；および米国、7,709,226番の特許を取る)と本明細書に呼ばれるだろう)または例えば(iii)ImmunoGenetics(IMGt)番号方式、Lefrancの記載されたようにM.P、1999年、免疫学者(7):132-136とL

40

50

e f r a n c、M. P. ら、1999年と核酸事実、27:209-212 (「IMGT CDR」);) または (i v) M a c C a l l u m、1996年、J. m o l ら。生物学者、262:732-745。また見る、例えばマーティン、A。抗体工学、K o n t e r m a n n と D i i b e l の「タンパク質シーケンスと抗体可変的な領域の構造解析」、編集者、31章、スプリングスパンニエル Ver l a g、ベルリン(2001)の p p. 422-439。

【0053】

カバットの番号方式に関して、抗体重鎖分子内のCDRは、アミノ酸位置31から35 (それは、35 (カバット番号付けするスキームの中で35のAと35Bと呼ばれた) (CDR1) に続いて、あるつまたは2つの追加のアミノ酸を任意に含むことができる)、アミノ酸位置50から65 (CDR2) とアミノ酸位置95から102 (CDR3) で典型的に存在します。カバットの番号方式を用いて、抗体軽鎖分子内のCDRは、アミノ酸位置24から34 (CDR1)、アミノ酸位置50から56 (CDR2) とアミノ酸位置89から97 (CDR3) で典型的に存在します。カバットの番号方式を用いて、芸術の技術のものによく知られているように、抗体可変的な領域の実際の線状のアミノ酸配列順序は、短縮またはFRおよび/またはCDRの延長によりより少数か追加のアミノ酸を含むことができます。そして、そういうものとして、アミノ酸のカバットの番号は必ずしもその線状のアミノ酸番号と同じではありません。

【0054】

本明細書に用いられるように、用語「抗原結合部位」は抗原決定基群に特に結合する抗原結合分子の部分を表します。特に、用語「抗原結合部位」は、特に結合し、抗原の一部またはすべてに補足的なエリアを含む抗体の部分に委託します。抗原が大きい場合には、抗原結合分子は単に抗原の特定の部分に結合するかもしれません。その部分はエピトープと名付けられます。抗原結合部位は例えばあるつ以上の可変的な領域 (呼ばれた可変領域) による提供されるかもしれません。むしろ、抗原結合部位は抗体軽鎖可変領域 (VL) と抗体重鎖可変領域 (VH) を含みます。

【0055】

「特異的結合」による、意味される、結合は抗原には選択的で、望まれないか非特異性の相互作用とを識別することができます。抗原結合分子が特異性抗原に結合する能力は、酵素結合免疫吸着定量法 (ELISA) または芸術の技術のうちの1つによく知られている他の技術のいずれかを介して測定することができます、例えば表面プラズモン共鳴 (SPR) 技術 (BIAcore 道具の上で分析された) (L i l j e b l a d ら、G l y c o J 17、323-329 (2000))、および従来、結合は分析します (H e e l e y、E n d o c r 事実28、217-229 (2002))。一実施形態において、無関係なタンパク質への抗原結合分子の結合の範囲は、測定されるような抗原への抗原結合分子の結合の約10%未満です、例えば、SPRによる。特定の実施形態では、抗原に結合する分子には解離定数 (Kd) があります、のある μM 、 $\leq 100\text{ nM}$ 、 $\leq 10\text{ nM}$ 、 $\leq$ ある nM 、 $\leq 0.1\text{ nM}$ 、 $\leq 0.01\text{ nM}$ 、または $\leq 0.001\text{ nM}$ (例えば、 $10 \leq 7\text{ M}$ 、またはより少ない、例えば、 $10 \leq 7\text{ M}$ から (例えば、 $10 \leq 9\text{ M}$ から $10 \leq 13\text{ M}$ に) $10 \leq 13\text{ M}$ に)。

【0056】

重鎖の不変領域のアミノ酸配列に依存し、免疫グロブリンは異なる種類に割り当てることができる。5つの主要なクラスのヒト免疫グロブリン: IgA、IgD、IgE、IgG、及びIgM、並びにこれらの幾つかはさらに、サブクラス (アイソタイプ) (例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、IgA2) に分けることができる。異なるクラスの免疫グロブリンに相当する重鎖不変ドメインは、それぞれアルファ、デルタ、イプシロン、ガンマ、及びミューと称される。異なるクラスの免疫グロブリンのサブユニット構造及び三次元配置は、周知である。異なるアイソタイプは異なるエフェクター機能を有している。例えば、ヒトIgG1とIgG3のアイソタイプは、ADCC (抗体依存性細胞媒介細胞障害) 活性を有している。[00294] 任意の脊椎動物種の抗

10

20

30

40

50

体（免疫グロブリン）の「軽鎖」は、不変領域のアミノ酸配列に基づき、カップ（κ）及びラムダ（λ）と呼ばれる、2つの明らかに異なるタイプの1つに割り当てることができる。

【0057】

用語「キメラ抗体」、本明細書に用いられたように、重くおよび／または軽鎖の一部が、特定の出所（例えばタンパク質）または種類から誘導した抗体を参照し、重くおよび／または軽鎖の残りは、異なる出所（例えばタンパク質）または種類から誘導しています。

【0058】

用語「組み換えのヒト化抗体」は、本明細書に用いられたように、組み換えの方法による調製されているか、示されるか、作出されるか、分離されるNSOまたはCHOの細胞などの宿主細胞、または宿主細胞へトランスフェクトされた組み換えの発現ベクトルを用いて発現した、ヒト免疫グロブリン遺伝子または抗体には遺伝子組み換えの動物（例えばマウス）から分離された抗体などのヒト化抗体をすべて含むように意図されます。そのような組み換えのヒト化抗体は再整理された形において変数および不変部領域を持っています。ある場合には、組み換えのヒト化抗体が生体内の身体の超変異にさらされました。したがって、組み換えの抗体のVHおよびVLの部分のアミノ酸配列順序は、ヒト生殖細胞系列VHとVLシーケンスから誘導して、関連した一方、ヒト化抗体生殖細胞系列レパートリー内に自然に生体内で存在しないかもしれないシーケンスです。

【0059】

本明細書に用いられるような用語「valent」は、抗原結合分子への結合部位の指定された数の存在を示します。「二価の」、「4価で」、「6価である」用語、抗原結合分子における、2つの結合部位、4つの結合部位と6つの結合部位の存在をそれぞれ示します。発明による二重特異性抗体は少なくとも「二価で」、「三価かもしれない」、「多価性かもしれない」（例えば、「4価で」、「6価の」）。特定の態様では、本の発明の抗体は2つ以上の結合部位を持っており、両特有です。すなわち、抗体は、2つを超える結合部位（つまり、抗体は三価です、または多価染色体群）がある時がさえ両はっきりしているかもしれません。特に、その発明は、彼らが特に結合する各抗原につきあるつの結合部位があって、両特有の二価抗体に関します。

【0060】

「単一特異的な」用語、本明細書に用いられるような抗体は、同じ抗原の同じエピトープに各々が結合するあるつ以上の結合部位がある抗体を示します。

【0061】

用語「個体（s）」、「対象（s）」と「患者（s）」は、交換可能に本明細書に用いられ、あらゆる哺乳動物を表します。いくつかの実施形態では、哺乳動物はヒトである。いくつかの実施形態では、哺乳動物は非ヒトである。いかなる用語も、保健従事者（例えば、医師、正看護師、臨床看護師、医師助手、看護助手、またはホスピスの職員）の監督（例えば、常時または断続的）を特徴とする状況に限定されない。

【0062】

本明細書で使用されるように、配列に対する「パーセント（%）アミノ酸配列同一性」との用語は、配列を整列させ、ギャップを導入して、必要に応じて最大のパーセント配列同一性を達成した後に、かつ、配列同一性の一部としてのいかなる保存的置換を考慮せずに、特定の配列中のアミノ酸残基と同一である候補配列中のアミノ酸残基の割合として定義される。パーセントアミノ酸配列同一性を決定する目的のための整列は、当該技術分野内の様々な方法で、例えば、BLAST、BLAST-2、ALIGN、またはMegalign（DNASTAR）ソフトウェアなどの公開されている利用可能なコンピューター・ソフトウェアを用いて達成可能である。当業者は、比較されている配列の全体にわたる最大の整列を達成するために必要とされる任意のアルゴリズムを含む整列を測定するための、適切なパラメーターを測定することができる。

【0063】

「癌」、「腫瘍」という用語は交換可能に本明細書に用いられます、すべての型の腫瘍

10

20

30

40

50

形成性の手順および／または癌腫瘍を包含します。実施形態では、癌には、原発腫瘍、および転移組織または悪性形質転換細胞、組織または器官が含まれる。実施形態では、癌は、癌の全ての病理組織診断およびステージ、例えば侵襲性／重症度のステージを包含する。実施形態では、癌は、再発癌および／または耐性癌を含む。

【0064】

本明細書に用いられるように、「処置」（およびその「もてなし」などの文法の変異または「処置する」こと）は、処置されている個体の自然経過を変更しようとして、臨床の介入を表し、予防のための、または臨床病理学の間に果たすことができます。望ましい治療効果は、疾患の発生又は再発の予防、症状の緩和、疾患の直接又は間接的な病理学的影響の減少、転移の予防、疾患進行の速度の減少、病状の回復又は軽減、及び寛解又は改善した予後を含む。いくつかの実施形態では、発明の分子は、疾患の発現を遅らせるかまたは疾患の進行を遅くするために用いられます。

【0065】

本明細書に用いられるように、「標準体重」（「IBW」）は、雌のための雄の50 kgの+ 2.3 kgのx（実際の高さ－60、における）と45.5 kgの+ 2.3 kgのx（実際の高さ－60、における）です。

【0066】

本明細書に用いられるように、「調整された体重」（「AJBW」）は $IBW + 0.4 \times (\text{実際の重量} - IBW)$ です。抗CD46の組み換えの抗体

【0067】

いくつかの実施形態では、特にCD46を拘束する組み換えの抗体（またはその抗原結合フラグメント）が本明細書に開示されます。いくつかの実施形態では、その抗体または抗原結合フラグメントまたは、変異体は単クローン抗体です。いくつかの実施形態では、その抗体または抗原結合フラグメントまたは、変異体は、ヒト化抗体、ネズミ科の抗体、ヒト化抗体またはキメラ抗体です。いくつかの実施形態では、抗体は、短縮していない抗体（例えば短縮していない抗体の抗原結合フラグメント）の機能破片に含むか構成されます、のような、1つの、1価、驚くべき、二価のFab'2、単一の連鎖変項の破片（scFv）、または機能性フラグメントまたはその変異体。いくつかの実施形態では、組み換えの抗体（またはその抗原結合フラグメント）は免疫グロブリン変数重鎖領域（VH）を含みます。いくつかの実施形態では、組み換えの抗体（またはその抗原結合フラグメント）は免疫グロブリン変数軽鎖領域（VL）を含みます。いくつかの実施形態では、組み換えの抗体（またはその抗原結合フラグメント）はVHおよびVLを含みます。

【0068】

いくつかの実施形態では、組み換えの抗体（またはその抗原結合フラグメント）はFc領域を含みます。いくつかの実施形態では、組み換えの抗体（またはその抗原結合フラグメント）は短縮していない抗体です。いくつかの実施形態では、組み換えの抗体（またはその抗原結合フラグメント）は、軽鎖可変領域と軽鎖不変部領域を含むファーストライト鎖を含みます；重鎖可変領域と重鎖不変部領域を含む、第1の重鎖；軽鎖可変領域と軽鎖不変部領域を含む、別の軽鎖；および重鎖可変領域と重鎖不変部領域を含む、別の重鎖。いくつかの実施形態では、1番目および2番目軽鎖には少なくとも95%、96%、97%、98%、99%または100%のシーケンス同一性があります。いくつかの実施形態では、第1および第2の経路は同じである。いくつかの実施形態では、1番目および2番目重鎖には少なくとも95%、96%、97%、98%、99%または100%のシーケンス同一性があります。いくつかの実施形態では、第1および第2の経路は同じである。

【0069】

いくつかの実施形態では、組み換えの抗体（またはその抗原結合フラグメント）は人類以外の（例えばウサギまたはマウス）抗体から誘導しています。いくつかの例では、人類以外の抗体のヒト化形は、原文の抗原特異性を維持するために最小限の人類以外のシーケンスを含んでいます。ある場合には、ヒト化抗体がヒト免疫グロブリン（受容体抗体）です。そこでは受容体抗体のCDRは、ラット、ウサギまたは希望の特異性、親和性、熱意

10

20

30

40

50

、結合動力学および／または容量を持っているマウス・ドナーなどの人類以外の免疫グロブリン（ドナー抗体）のCDRの残基と取り替えられます。幾つかの例において、ヒト免疫グロブリンのフレームワーク領域（FR）残基は、対応する非ヒト残基により置換される。相補性決定領域（CDR）

【0070】

いくつかの実施形態における、組み換えの抗体が含むCD46結合、表あるまたは実質的に、それに（例えば少なくとも90%、95%、96%、97%、98%または99%のシーケンス同一性があるシーケンス）同一のシーケンスの中で開示された少なくともあるつ、2つのまたは3相補性決定領域（CDR）を含む免疫グロブリン変数重鎖領域（VH）。

10

【0071】

いくつかの実施形態における、組み換えの抗体が含むCD46結合、表2または実質的に、それに（例えば少なくとも90%、95%、96%、97%、98%または99%のシーケンス同一性があるシーケンス）同一のシーケンスの中で開示された少なくともあるつ、2つのまたは3相補性決定領域（CDR）を含む免疫グロブリン変数軽鎖領域（VL）。

【0072】

いくつかの実施形態における、組み換えの抗体が含むCD46結合、表あるの開示された少なくともあるつ、2つのまたは3相補性決定領域（CDR）を含むVHまたは実質的に、それに（例えば少なくとも90%、95%、96%、97%、98%または99%のシーケンス同一性があるシーケンス）同一のシーケンス；および表2の開示された少なくともあるつ、2つのまたは3相補性決定領域（CDR）を含むVLまたは実質的に、それに（例えば少なくとも90%、95%、96%、97%、98%または99%のシーケンス同一性があるシーケンス）同一のシーケンス。

20

【0073】

いくつかの実施形態では、組み換えの抗体を拘束するCD46は、配列番号のCDR1を含むVHを含みます：ある 配列番号のCDR2：2と配列番号のCDR3：

【0074】

いくつかの実施形態では、組み換えの抗体を拘束するCD46は、配列番号のCDR1を含むVLを含みます：4 配列番号のCDR2：5と配列番号のCDR3：

30

【0075】

いくつかの実施形態では、組み換えの抗体を拘束するCD46は、配列番号のCDR1を含むVHを含みます：ある 配列番号のCDR2：2と配列番号のCDR3：3；および配列番号のCDR1を含むVL：4 配列番号のCDR2：5と配列番号のCDR3：

【0076】

【表1】

Table 1. VH CDR amino acid sequences of anti-CD46 antibodies as defined by Kabat et al.

Antibody	SEQ ID NO	CDR1	SEQ ID NO	CDR2	SEQ ID NO	CDR3
YS5FL	1	GLTVNNYA	2	ISYDGNK	3	AKGGGYFDL

40

【0077】

【表2】

Table 2. VL CDR amino acid sequences of anti-CD46 antibodies as defined by Kabat et al.

Antibody	SEQ ID NO	CDR1	SEQ ID NO	CDR2	SEQ ID NO	CDR3
YS5FL	4	SSNIGAGYD	5	GNN	6	SSYTS GTWL

【0078】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されたCDRはあるつ、2つのまたは3アミ

50

ノ酸変異を含みます。いくつかの実施形態では、上述の変異は置換、付加または欠失です。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されたCDRはあるつ、2つのまたは3保守的なアミノ酸置換を含みます。いくつかの実施形態では、1つ、2または3つのアミノ酸変異は、実質的にヒトCD46への結合を修飾しません。いくつかの実施形態では、1つ、2または3つのアミノ酸変異は、ヒトCD46への結合を修飾します。いくつかの実施形態では、VH-CDR3および／またはVL-CDR3は、ヒトCD46、免疫原性または他のいくつかの形質への結合を修飾するアミノ酸置換を含みます。いくつかの実施形態では、アミノ酸置換はアラニン（A）です。重い変数と可変的な明るい領域

【0079】

いくつかの実施形態における、組み換えの抗体が含むCD46結合、表3の開示されたアミノ酸配列順序または実質的に、それに（例えば少なくとも90%、95%、96%、97%、98%または99%のシーケンス同一性があるシーケンス）同一のシーケンスを含むVH。

10

【0080】

いくつかの実施形態における、組み換えの抗体が含むCD46結合、表4の開示されたアミノ酸配列順序または実質的に、それに（例えば少なくとも90%、95%、96%、97%、98%または99%のシーケンス同一性があるシーケンス）同一のシーケンスを含むVL。

【0081】

いくつかの実施形態における、組み換えの抗体が含むCD46結合、表3の開示されたアミノ酸配列順序または実質的に、それに（例えば少なくとも90%、95%、96%、97%、98%または99%のシーケンス同一性があるシーケンス）同一のシーケンスを含むVH；および表4の開示されたアミノ酸配列順序または実質的に、それに（例えば少なくとも90%、95%、96%、97%、98%または99%のシーケンス同一性があるシーケンス）同一のシーケンスを含むVL。

20

【0082】

いくつかの実施形態では、組み換えの抗体を拘束するCD46は、配列番号のアミノ酸配列順序を含むVHを含みます：7、または実質的に、それに（例えば少なくとも90%、95%、96%、97%、98%または99%のシーケンス同一性があるシーケンス）同一のシーケンス。

30

【0083】

いくつかの実施形態では、組み換えの抗体を拘束するCD46は、配列番号のアミノ酸配列順序を含むVLを含みます：8、または実質的に、それに（例えば少なくとも90%、95%、96%、97%、98%または99%のシーケンス同一性があるシーケンス）同一のシーケンス。

【0084】

いくつかの実施形態では、組み換えの抗体を拘束するCD46は、配列番号のアミノ酸配列順序を含むVHを含みます：7、または実質的に、それに（例えば少なくとも90%、95%、96%、97%、98%または99%のシーケンス同一性があるシーケンス）同一のシーケンス；および配列番号のアミノ酸配列順序を含むVL：8、または実質的に、それに（例えば少なくとも90%、95%、96%、97%、98%または99%のシーケンス同一性があるシーケンス）同一のシーケンス。

40

【0085】

【表 3】

Table 3. Amino acid sequence of the anti-CD46 variable heavy chain binding domains.

Name	SEQ ID NO	Amino Acid Sequence
YS5FL	7	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLACAASGLTVNNYAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAKGGGYFDLWGRGTLVTVSS

【0086】

10

【表 4】

Table 4. Amino acid sequence of the anti-CD46 variable light chain binding domains.

Name	SEQ ID NO	Amino Acid Sequence
YS5FL	8	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGT APKLLIYGNNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADY YCSSYTSGTWLFGGGTKLTVL

【0087】

20

重鎖および軽鎖

いくつかの実施形態における、組み換えの抗体が含むCD46結合、表5の開示されたアミノ酸配列順序または実質的に、それに（例えば少なくとも90%、95%、96%、97%、98%または99%のシーケンス同一性があるシーケンス）同一のシーケンスを含む重鎖。

【0088】

いくつかの実施形態における、組み換えの抗体が含むCD46結合、表6の開示されたアミノ酸配列順序または実質的に、それに（例えば少なくとも90%、95%、96%、97%、98%または99%のシーケンス同一性があるシーケンス）同一のシーケンスを含む軽鎖。

30

【0089】

いくつかの実施形態における、組み換えの抗体が含むCD46結合、表5の開示されたアミノ酸配列順序または実質的に、それに（例えば少なくとも90%、95%、96%、97%、98%または99%のシーケンス同一性があるシーケンス）同一のシーケンスを含む重鎖；および表6の開示されたアミノ酸配列順序または実質的に、それに（例えば少なくとも90%、95%、96%、97%、98%または99%のシーケンス同一性があるシーケンス）同一のシーケンスを含む軽鎖。

【0090】

いくつかの実施形態では、組み換えの抗体を拘束するCD46は、配列番号のアミノ酸配列順序を含む重鎖を含みます：9、または実質的に、それに（例えば少なくとも90%、95%、96%、97%、98%または99%のシーケンス同一性があるシーケンス）同一のシーケンス。

40

【0091】

いくつかの実施形態では、組み換えの抗体を拘束するCD46は、配列番号のアミノ酸配列順序を含む軽鎖を含みます：10、または実質的に、それに（例えば少なくとも90%、95%、96%、97%、98%または99%のシーケンス同一性があるシーケンス）同一のシーケンス。

【0092】

いくつかの実施形態では、組み換えの抗体を拘束するCD46は、配列番号のアミノ酸配列順序を含む重鎖を含みます：9、または実質的に、それに（例えば少なくとも90%

50

、 95%、96%、97%、98%または99%のシーケンス同一性があるシーケンス) 同一のシーケンス；および配列番号のアミノ酸配列順序を含む軽鎖：10、または実質的に、それに（例えば少なくとも90%、95%、96%、97%、98%または99%のシーケンス同一性があるシーケンス）同一のシーケンス。

【0093】

【表5】

Table 5. Amino acid sequence of the anti-CD46 heavy chain.

Name	SEQ ID NO	Amino Acid Sequence
YS5FL	9	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLACAASGLTVNNYAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAKGGGYFDLWGRGTLTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK

【0094】

【表6】

Table 6. Amino acid sequence of the anti-CD46 light chain.

Name	SEQ ID NO	Amino Acid Sequence
YS5FL	10	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGT APKLLIYGNNNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADY YCSSYTSGTWLFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANK ATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPSKQSNNKYA ASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

【0095】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示された a a n t i - C D 4 6 抗体は免疫グロブリン不変部領域（例えば F c 領域）を含みます。典型的な F c 領域は、I g G 1、I g G 2、I g G 3 または I g G 4 の重鎖不変部領域から選ぶことができます；特に、ヒト I g G 1 または I g G 4 の重鎖不変部領域。いくつかの実施形態では、免疫グロブリン不変部領域（例えば F c 領域）は変更されます、例えば、次の1つ以上を増加するか減少させるために変化させられた。F c 受容体結合、抗体グリコシレーション、システイン残基の数、効果細胞作用または補体作用。エフェクター作用薬

【0096】

本明細書に開示されて、いくつかの実施形態における、抗 C D 4 6 を含む免疫複合体である、エフェクター作用薬（またはそのプロドラッグ）に付けられた抗体。いくつかの実施形態では、エフェクター薬剤は、薬物（またはそのプロドラッグ）、小さな分子、タンパク質、ペプチド、抗体、リガンド、レセプタ、細胞毒性薬、細胞増殖抑制性の薬剤、リポソーム、ナノ粒子、放射性核種、サイトカイン、ケモカイン、毒素、検知できるラベル、ウイルス粒子またはキレート化合物です。

【0097】

いくつかの実施形態では、エフェクター作用薬は薬物（またはそのプロドラッグ）です。いくつかの実施形態では、エフェクター作用薬は抗ガン剤（またはそのプロドラッグ）

です。いくつかの実施形態では、エフェクター作用薬は化学療法剤（またはそのプロドラッグ）です。いくつかの実施形態では、エフェクター作用薬は、微小管阻害剤（またはそのプロドラッグ）、DNAを有害な作用薬（またはそのプロドラッグ）またはポリメラーゼ阻害剤（またはそのプロドラッグ）です。

【0098】

いくつかの実施形態では、エフェクター作用薬は微小管阻害剤（またはそのプロドラッグ）です。いくつかの実施形態では、微小管阻害剤は、auristatin（またはその誘導体）、ドラスチン-10（またはその誘導体）またはmaytansine（またはその誘導体）です。いくつかの実施形態では、微小管阻害剤は、monomethylauristatin F (MMAF)、auristatin E (AE)、monomethylauristatin E (MMAE)、バリン・シトルリンMMAE (vcMMAE) またはバリン・シトルリンMMAF (vcMMAF) です。いくつかの実施形態では、オートタキシン阻害剤はリゾホスファチジン酸 (LPA) である。

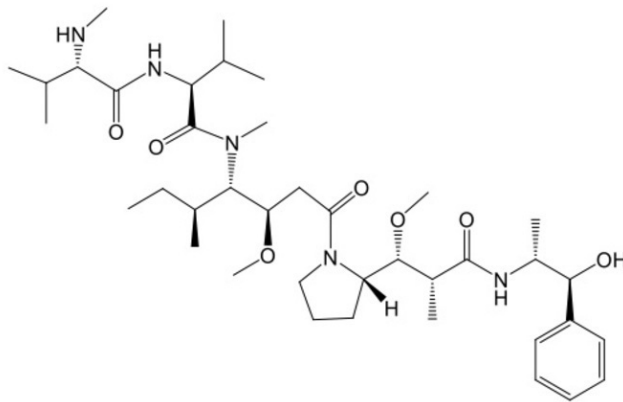
10

【0099】

いくつかの実施形態では、エフェクター作用薬は式Aの化合物に含むか構成されます：

【0100】

【化1】



20

(Formula A)

Molecular formula: C₃₉H₆₇N₅O₇

30

【0101】

特定の実施形態において、エフェクターは検知可能なラベルを含む。適切な検知可能なラベルは、限定されないが、放射線不透過性ラベル、ナノ粒子、PETラベル、MRIラベル、放射性ラベルなどを含む。放射性核種の中で、及び本発明の様々な実施形態において有用な、γ放射体、陽電子放射体、X線放射体、及び蛍光放射体は、局在化、診断、及び／又は段階分け、及び／又は治療に適しているが、β及びα放射体、電子、並びに、ホウ素及びウランウムなどの中性子捕捉剤も、治療のために使用され得る。免疫共役

【0102】

あるつの態様では、抗CD46抗体とエフェクター作用薬を含む免疫複合体が本明細書に提供されます。いくつかの実施形態では、本明細書に記載された方法はこれらの免疫複合体を利用します。

40

【0103】

いくつかの実施形態では、免疫複合体は、本明細書に記載された抗CD46抗体（またはその抗原結合フラグメント）を含みます。いくつかの実施形態では、免疫複合体はY55FL抗体（またはその抗原結合フラグメント）を含みます。

【0104】

いくつかの実施形態では、エフェクター作用薬は抗CD46抗体に変化します。いくつかの実施形態では、エフェクター作用薬はlikerを介して抗CD46抗体に愛情を持

50

っています。いくつかの実施形態では、リンカーは、ペプチドと小さな分子を含むペプチド・リンカー、小さな分子リンカーまたはリンカーです。典型的なペプチド・リンカーは含みます、しかし制限されない、グリシン、セリンまたはグリシンとセリンを含むペプチド・リンカー。

【0105】

幾つかの実施形態において、リンカーは置換される。いくつかの実施形態では、リンカーは細胞へ内在化でのみ開裂されます。いくつかの実施形態では、切断可能なリンカーは、癌細胞へ内在化で単に切断可能です。いくつかの実施形態では、リンカーの切断可能な部分はペプチド（例えばジペプチド（例えばValCit））です。いくつかの実施形態では、切断可能なリンカーはカテプシンによる切断可能です。いくつかの実施形態では、ゲルは水を含む。幾つかの実施形態において、ローション剤はオレイン酸を含む。いくつかの実施形態では、リンカーはマレイミドとcaproicな酸を含みます。いくつかの実施形態では、リンカーはマレイミド、caproicな酸と切断可能なジペプチドを含みます。

10

【0106】

いくつかの実施形態では、リンカーは含むか構成されます、マレイミドカプロイルーバリニンシトルリンー傍アミノである。（ベンジルオキシカルボニル（mc-vc-PAB））（。）

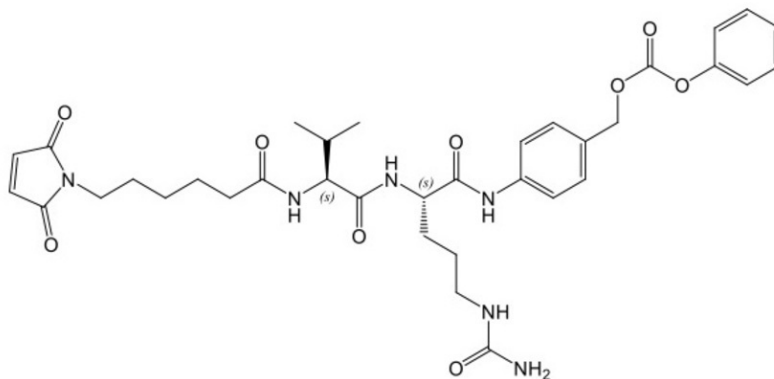
【0107】

いくつかの実施形態では、リンカーは化学式Bの化合物に含むか構成されます：（式B）

20

【0108】

【化2】



30

(Formula B)

【0109】

いくつかの実施形態では、エフェクター作用薬は抗CD46抗体の軽鎖に愛情を持っています。いくつかの実施形態では、エフェクター作用薬は、抗CD46抗体の軽鎖不変部領域に愛情を持っています。いくつかの実施形態では、エフェクター作用薬は抗CD46抗体の重鎖に愛情を持っています。いくつかの実施形態では、エフェクター作用薬は、抗CD46抗体の重鎖不変部領域に愛情を持っています。

40

【0110】

いくつかの実施形態では、エフェクター部分は抗CD46抗体のシステイン残基に付けられています。いくつかの実施形態では、intrachainジスルフィド結合が低減されない間に、1-4のインターチェーンのジスルフィド結合が低減されるように、抗CD46抗体はエフェクター部分に接合に先立って部分的に低減されます。局部減圧は、mc-vc-PAB-MMAEなどの付加物にそれらを接合に入手可能にして、組のシステイン残基を露出します。いくつかの実施形態では、YS5FLの次のインターチェーンのシステイン・ペアが露出されます：最初の重鎖のC219とファーストライト鎖のC21

50

4 ; 第 2 の重鎖の C 2 1 9 と第 2 の軽鎖の C 2 1 4 ; 最初の重鎖の C 2 2 5 と第 2 の軽鎖の C 2 2 5 ; および最初の重鎖の C 2 2 8 と第 2 の軽鎖の C 2 2 8 。いくつかの実施形態では、m c - v c - P A B - M M A E などのエフェクターは、Y S 5 F L の上の 0 、ある、2、3、または 4 組のシステイン残基に変化します。

【0111】

いくつかの実施形態では、抗 C D 4 6 抗体に対するエフェクター作用薬の比率は c です。いくつかの実施形態では、抗 C D 4 6 抗体に対するエフェクター作用薬の比率は 2 : 1、4 : 1、6 : 1 または 8 : 1 です。いくつかの実施形態では、抗 C D 4 6 抗体に対するエフェクター作用薬の比率が 4 : 1 ごろあります。いくつかの実施形態では、抗 C D 4 6 抗体に対するエフェクター作用薬の平均比率が 3 . 7 : 1 ごろあります。いくつかの実施形態で、免疫複合体が 2 つ以上のエフェクター作用薬を含む場合、エフェクター作用薬は各々同じです。いくつかの実施形態で、免疫複合体が 2 つ以上のエフェクター作用薬を含む場合、少なくとも 2 つのエフェクター作用薬が異なります。いくつかの実施形態では、抗 C D 4 6 抗体に対するエフェクター作用薬の比率が 4 : 1 ごろあります。そして、エフェクター作用薬は各々同じです。典型的な免疫複合体

10

【0112】

本明細書に提供される典型的な免疫複合体は、マレイミドカプロイルーバリニンシトルリンー傍アミノを介してモノメチル a u r i s t a t i n E (M M A E) エフェクター作用薬にリンクされた抗 C D 4 6 Y S 5 F L 抗体を含みます。(ベンジルオキシカルボニル (m c - v c - P A B)) (。) いくつかの実施形態では、Y S F L 抗体に対する M M A E の比率が 4 : 1 ごろあります。

20

【0113】

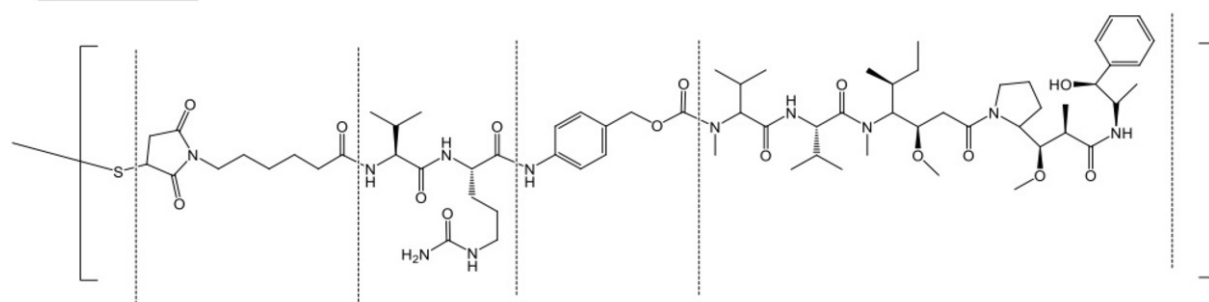
いくつかの実施形態では、免疫複合体は、化学式 C の中で抗体複合体を下に含みます、そこで、配列番号の c o m p r i s e s 重鎖 : 9 ; および配列番号の軽鎖 : この免疫複合体も本明細書に F O R 4 6 と呼ばれ、m c - v c - P A B リンカーを介して M M A E に付けられた Y S 5 F L 抗体を含みます。

【0114】

【化 3】

Full
YS5FL
Antibody

30



Formula C

40

【0115】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載された抗 C D 4 6 免疫複合体は、免疫グロブリンのジスルフィド結合に低減または局部減圧を含む手順による製造されます。いくつかの実施形態では、本明細書に記載された抗 C D 4 6 免疫複合体は、免疫グロブリンのインターチェーンのジスルフィド結合に低減または局部減圧を含む手順による製造されます。いくつかの実施形態では、還元剤はジチオスレイトール (D T T) またはトリス (2 - カルボキシエチル) ホスフィン (T C E P) です。いくつかの実施形態では、マレイミドの

50

反応的な群を含むエフェクター・リンカー複合体は、免疫グロブリンの組の低減されたシステインに変化します。いくつかの実施形態では、エフェクター・リンカー複合体はm c - v c - P A B - M M A Eです。

【0116】

いくつかの実施形態では、エフェクター・リンカー複合体はC 2 1 9、C 2 2 5またはC 2 2 8で変化します、1つの、重い（配列番号： 9）Y S 5 F LまたはY S 5 F L 軽鎖（配列番号： 10）、またはそのあらゆる組み合わせのC 2 1 4。いくつかの実施形態では、エフェクター・リンカー複合体は、Y S 5 F L 軽鎖のY S 5 F L 重鎖とC 2 1 4のC 2 1 9に変化します。いくつかの実施形態では、抗C D 4 6免疫複合体は2つのY S 5 F L 重鎖と2つのY S 5 F L 軽鎖を含みます。そして、エフェクター・リンカー複合体はY S 5 F LのC 2 1 9に変化します、第1の重鎖、第1のY S 5 F L 軽鎖のC 2 1 4、Y S 5 F LのC 2 1 9、第2の重鎖と別のY S 5 F L 軽鎖のC 2 1 4。いくつかの実施形態では、抗C D 4 6免疫複合体は2つのY S 5 F L 重鎖を含みます。そして、エフェクター・リンカー複合体は、第1のY S 5 F L 重鎖のC 2 2 5と別のY S 5 F L 重鎖のC 2 2 5に変化します。いくつかの実施形態では、抗C D 4 6免疫複合体は2つのY S 5 F L 重鎖を含みます。そして、エフェクター・リンカー複合体は、第1のY S 5 F L 重鎖のC 2 2 8と別のY S 5 F L 重鎖のC 2 2 8に変化します。いくつかの実施形態では、免疫複合体は2つ、4つの、6、または8エフェクターを含みます。そして、エフェクターは次の組のシステインに、あらゆるある、2、3、または4にそれぞれ変化します：H C 1のC 2 1 9とL C 1のC 2 1 4；H C 2のC 2 1 9とL C 2のC 2 1 4；H C 1のC 2 2 5とH C 2のC 2 2 5；およびH C 1のC 2 2 8とH C 2のC 2 2 8。標的細胞と標的細胞に対して活動への免疫複合体結合

【0117】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載された抗C D 4 6抗体または免疫複合体は、標的細胞（例えば癌細胞）の表面の上で示されたC D 4 6に結合し、細胞による内面化されます。いくつかの実施形態では、抗体または免疫複合体はマクロピノサイトーシスを介して標的細胞へ内面化されます。いくつかの実施形態では、抗体または免疫複合体は内在化上の細胞のリソソームに標的とされます。いくつかの実施形態では、抗体または免疫複合体は交差結合せずに、細胞へ内在化を引き起こします。

【0118】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載された抗C D 4 6抗体または免疫複合体は、内在化上の標的細胞（例えば癌細胞）の殺害を調停します。いくつかの実施形態では、抗C D 4 6抗体または免疫複合体は、内在化で標的細胞（例えば癌細胞）のアポトーシスを引き起こします。いくつかの実施形態では、抗C D 4 6抗体または免疫複合体は、内在化で標的細胞（例えば癌細胞）の細胞分裂を阻害します。いくつかの実施形態では、抗C D 4 6抗体または免疫複合体は、選択的に内在化上の癌細胞の細胞分裂を阻害し、内在化上の非癌細胞の細胞分裂を阻害しません。抗体またはその抗原結合フラグメントの産生

【0119】

いくつかの実施形態では、抗体（およびその抗原結合フラグメント）は、当技術で抗体の合成のために、特に、化学合成、または組み換えの発現技術による役立つと知られていたいかなる方法も用いて生成されます。

【0120】

いくつかの実施形態では、抗体（またはその抗原結合フラグメント）は組み換えに示されます。いくつかの実施形態では、抗体（またはその抗原結合フラグメント）をエンコードする核酸は、化学上合成されたオリゴヌクレオチドから組み立てられます。いくつかの実施形態では、抗体をエンコードする核酸分子は、シーケンスの3'および5'の終了へ交配させることができる合成入門書を用いるPCR増幅による、または特定の遺伝子配列には特有のオリゴヌクレオチド・プローブを用いてクローンを作ることによる適切な出所（例えば抗体c D N Aライブラリ、または免疫グロブリンを示すあらゆる組織または細胞から生成されたc D N Aライブラリ）から生成されます。

10

20

30

40

50

【0121】

いくつかの実施形態では、抗体（またはその抗原結合フラグメント）は、多クローンまたは単クローン抗体を生成するためにマウスなどの動物を免疫にすることにより作られます。

【0122】

いくつかの実施形態では、抗体のヌクレオチド配列または抗体のヌクレオチド配列を含む発現ベクトルは、従来の技術（例えばエレクトロポレーション、リポソーム・トランスフェクションとリン酸カルシウム沈澱反応）による宿主細胞に移されます。そして、トランスフェクトされた細胞は、抗体を生成するために従来の技術による次に培養されます。いくつかの実施形態では、抗体の発現はそばに規制されます、1つの、構成する、1つの、誘導可能、または組織（特有のプロモーター）。

10

【0123】

様々な宿主発現ベクトル・システムは本明細書に記載された抗体（またはその抗原結合フラグメント）を示すために利用することができます。これらは含みます、しかし制限されない、抗体またはその結合破片暗号配列を含んでいる、組み換えのバクテリオファージDNA、プラスミドDNAまたはコスミドDNA発現ベクトルを有する変質した細菌（例えば大腸菌および枯草菌）などの微生物；抗体またはその結合破片暗号配列を含んでいる組み換えのイースト発現ベクトルを有する変質したイースト（例えばサッカロミセス・ピチア属）；抗体またはその結合破片暗号配列を含んでいる、組み替えウィルス発現ベクトル（例えばバキュロウィルス）に感染した昆虫細胞システム；組み替えウィルス発現ベクトル（例えばカリフラワーモザイクウイルス（CaMV）とタバコモザイクウイルス（TMV））に感染したか、抗体またはその結合破片暗号配列を含んでいる、組換えプラスミド発現ベクトル（例えばTiプラスミド）を有する変質した植物細胞システム；または組み換えの発現を保護する哺乳動物細胞システム（例えばCOS（CHO、BH、293、293T、3T3細胞））構築する、哺乳動物細胞（例えばメタロチオネイン・プロモーター）のゲノムまたは哺乳類ウィルス（例えばアデノウイルス後期プロモーター；ワクシニアウイルス7.5Kプロモーター）から誘導したプロモーターの牽制。

20

【0124】

組み換えタンパクの長期と核出力の高い産生のために、安定した発現は好まれるかもしれませんが。いくつかの実施形態では、安定して抗体を示す細胞系統は作られます。外来性DNAの導入に続くこと、細胞を操作した、その後、富化する媒体で1-2日間成長するために許可され、次に、ある、切り替える、に、1つの、選択培地。組換えプラスミドへの選択可能なマーカーは選択に対する耐性を与えるために用いられてもよい。

30

【0125】

いくつかの実施形態では、抗体の浄化の技術で既知のいかなる方法も、クロマトグラフィー（例えばイオン交換、特にプロテインAの後の特異性抗原に対して類似性による類似性とサイジング・カラムクロマトグラフィー）、遠心分離、差異の溶解度、または他の標準技法によるタンパク質の浄化のために例えば用いることができます。発現ベクター

【0126】

ベクターは、真核生物か原核生物の出所から誘導したいかなる適切なベクターも含むことができます。ある場合には、ベクターが、細菌（例えば大腸菌）、昆虫、イースト（例えばピチア属 *pastoris*）、藻類または哺乳類の出所から得られます。典型的な細菌ベクトルはpACYC177、pASK75、pBADベクター・シリーズ、pBAD Mベクター・シリーズ、pETベクター・シリーズ、pETMベクター・シリーズ、pGEXベクター・シリーズ、pHAT、pHAT2、pMalなc2、pMalなp2、pQEベクター・シリーズ、pRSET A、pRSET B、pRSET C、pTrc His2シリーズ、pZA31-Luc、pZE21-MCS-ある、pFLAG ATS、pFLAG CTS、pFLAG MAC、pFLAG変更-12c、pTAC-MAT-ある、pFLAG CTCまたはpTAC-MAT-2を含みます。

40

【0127】

50

典型的な媒介昆虫は pFastBac1 を含む、pFastBac DUAL、pFastBac ET、pFastBac HTa、pFastBac HTb、pFastBac HTc、pFastBac M30a、pFastBact M30b、pFastBac、M30c、pVL1392、pVL1393、pVL1393 M10、pVL1393 M11、pVL1393 M12、FLAG は pPolh-FLAG1 または pPolh-MAT 2 のような電波誘導する、または MAT は pPolh-MAT 1 のような電波誘導する、または pPolh-MAT 2。

【0128】

ある場合には、酵母ベクターがゲートウェイ (r) pDEST (tm) 14 ベクターとゲートウェイ (r) pDEST (tm) 15 ベクター、ゲートウェイ (r) pDEST (tm) 17 ベクター、ゲートウェイ (r) pDEST (tm) 24 ベクター、ゲートウェイ (r) pYES-DEST52 ベクター、pBAD-DEST49 ゲートウェイ (r) 目的地ベクター、pAO815 ピチア属ベクター、pFLD1 *Pichia pastoris* ベクター、pGAPZA、B を含みます。& C ピチア属 *pastoris* ベクター、pPIC3.5K ピチア属ベクター、pPIC6 A、B、& C ピチア属ベクター、pPIC9K ピチア属ベクター、pTEF1/Zeo、pYES2 酵母ベクター、pYES2/CT 酵母ベクター、pYES2/NT A、B、& C 酵母ベクター、または pYES3/CT 酵母ベクター。

10

【0129】

典型的な藻類ベクターは pChlamy-4、ベクターまたは MCS ベクターを含みます。

20

【0130】

哺乳類ベクターの例は一時的発現ベクターまたは安定した発現ベクトルを含みます。哺乳類一時的発現ベクターは pRK5、p3xFLAG-CMV 8、pFLAG-Myc-CMV 19、pFLAG-Myc-CMV 23、pFLAG-CMV 2、pFLAG-CMV 6a、b、c、pFLAG-CMV 5.1、pFLAG-CMV 5a、b、c、p3xFLAG-CMV 7.1、pFLAG-CMV 20、p3xFLAG-Myc-CMV 24、pCMV-FLAG-MAT1、pCMV-FLAG-MAT2、pBICEP-CMV 3 または pBICEP-CMV 4 を含むかもしれません。哺乳類安定した発現ベクトルは pFLAG-CMV 3、p3xFLAG-CMV 9、p3xFLAG-CMV 13、pFLAG-Myc-CMV 21、p3xFLAG-Myc-CMV 25、pFLAG-CMV 4、p3xFLAG-CMV 10、p3xFLAG-CMV 14、pFLAG-Myc-CMV 22、p3xFLAG-Myc-CMV 26、pBICEP-CMV あるまたは pBICEP-CMV 2 を含むかもしれません。

30

【0131】

いくつかの例では、無細胞系は、細胞から、細胞質の構成要素および／または核構成要素の混合物で、生体外の核酸合成のために用いられます。ある場合には、無細胞系が原核細胞構成要素または真核細胞構成要素のいずれかを利用します。時々、核酸合成は上に例えば基づいた無細胞系の中で得られます、ショウジョウバエ細胞、ツメガエル卵子または HeLa 細胞。典型的な無細胞系は含みます、しかし制限されない、大腸菌 S30 抽出物システム、大腸菌 T7 S30 システムまたは PURExpress (r)。ホスト細胞

40

【0132】

宿主細胞は、自然に派生した細胞または遺伝子組み換えの細胞などのあらゆる適切な細胞になりえます。いくつかの例では、宿主細胞は産生宿主細胞です。いくつかの例では、宿主細胞は真核細胞です。他の例では、宿主細胞は原核細胞です。ある場合には、真核細胞が菌類（例えば酵母菌）、動物細胞または植物細胞を含みます。ある場合には、原核細胞が細菌細胞です。細菌細胞の例はグラム陽性菌またはグラム陰性菌を含みます。時々、グラム陰性菌、嫌気性である、桿状体形である、または両方。

【0133】

50

いくつかの例では、グラム陽性菌は *Actinobacteria*、ファーミキューテスまたはテネリキューテスを含みます。ある場合には、グラム陰性菌が *Aquificae*、*Deinococcus-Thermus* と *Fibrobacteres-Chlorobi/Bacteroidetes* (FCB群)、*Fusobacterium*、*Gemmatimonadetes*、*Nitrospirae*、*Planctomycetes-Verrucomicrobia* / クラミジア (PVC群)、*Proteobacteria*、スピロヘータまたは *Synergistetes* を含みます。他の細菌は、*Acidobacteria*、*Chloroflexi*、*Chrysiogenetes*、シアノバクテリア、*Deferribacteres*、*Dictyoglomi*、*Thermodesulfobacteria* または *Thermotogae* になりえます。細菌細胞は大腸菌、ボツリヌス菌または大腸菌になりえます。

10

【0134】

典型的な原核生物のホスト細胞は含みます、しかし制限されない、BL21、Mach1 (tm)、DH10B (tm)、TOP10、DH5 α 、DH10Bac (tm)、OmniMax (tm)、Megax (tm)、DH12S (tm)、INV110、TOP10F、INV α F、TOP10/P3、ccdB生存、PIR1、PIR2、Stbl2 (tm)、Stbl3 (tm)、または Stbl4 (tm)。

【0135】

いくつかの例では、動物細胞は脊椎動物、または無脊椎動物から細胞を含みます。ある場合には、動物細胞が、海の無脊椎動物、魚、昆虫、両生動物、爬虫類または哺乳動物から細胞を含みます。ある場合には、真菌細胞が、醸造酵母、パン酵母またはワイン酵母などの酵母菌を含みます。

20

【0136】

菌類は、イースト、カビ、糸状菌、担子菌または接合菌類などの子囊菌を含みます。いくつかの例では、イーストは *Ascomycota* または *Basidiomycota* を含みます。ある場合には、*Ascomycota* が *Saccharomycotina* (真正イースト (例えば *Saccharomyces cerevisiae*) (パン酵母)) または *Taphrinomycotina* (例えば *Schizosaccharomycetes* (分裂酵母)) を含みます。ある場合には、*Basidiomycota* が *Agaricomycotina* (例えば *Tremellomycetes*) または *Pucciniomycotina* (例えば *Microbotryomycetes*) を含みます。

30

【0137】

典型的なイーストまたは糸状菌は例えば、類を含みます：サッカロミセス、カンディダ、ピチア属、ハンゼヌラ、*Kluyveromyces*、チゴサッカロミセス、*Yarrowia*、毛芽胞菌属、*Rhodospiridi*、アスペルギルス属、フザリウム属またはトリコデルマ属。典型的なイーストまたは糸状菌は例えば、種類を含みます：サッカロミセス *cerevisiae*、分裂酵母、カンジダーユチリス、カンディダ *boioidini*、驚口瘡カンジダ、カンジダートロピカリス、カンジダーステラトイデア、カンディダ *glabrata*、カンジダークルセイ、カンジダーパラシローシス、カンジダーギリエルモンジイ、カンディダ *viswanathii*、カンディダ *lusitaniae*、ロードトルラ *mucilaginosus*、ピチア属 *metanolica*、ピチア属 *angusta*、ピチア属 *pastoris*、ピチア属 *anomala*、ハンゼヌラ *polymorpha*、*Kluyveromyces lactis*、チゴサッカロミセス *rouxii*、*Yarrowia lipolytica*、毛芽胞菌属ブルラン、*Rhodospiridium* 属 *torul* - 黒色アスペルギルス、アスペルギルス属 *nidulans*、アスペルギルス属 *awamori*、アスペルギルスオリゼー、トリコデルマ属 *reesei*、*Yarrowia lipolytica*、*Brettanomyces* 属 *bruxellensis*、カンディダ *stellata*、分裂酵母、*Torulaspora delbrueckii*、チゴサッカロミセス *baillyi*、クリプトコックス・ネオフォルマンス、クリプトコッカス・ガッティまたはサッカロミセス *boula*

40

50

r d i i。

【0138】

典型的なイースト・ホスト細胞は含みます、しかし制限されない、GS115、KM71H、SMD1168、SMD1168HとX-33などのピチア属 *pastoris* 酵母菌株；およびサッカロミケス *cerevisiae* イースト、INVSclのような引っ張ります。

【0139】

いくつかの例では、追加の動物細胞は、軟体動物、節足動物、環形動物またはスポンジから得られた細胞を含みます。ある場合には、追加の動物細胞が哺乳動物細胞です、例えば、霊長類から、類人猿、ウマ、牛、ブタ、犬歯、ネコ、またはげっ歯動物。ある場合には、げっ歯動物がマウス、ラット、ハムスター、アレチネズミ、ハムスター、チンチラ、装飾的なラットまたはモルモットを含みます。

【0140】

典型的な哺乳類のホスト細胞は含みます、しかし制限されない、293A細胞系統、293FT細胞系統、293Fの細胞、293Hの細胞、CHO DG44細胞、CHO-S細胞、CHO-K1細胞、FUT8 KO CHOK1、Exp1293F(tm)細胞、Flp-イン(tm) T-REx(tm) 293細胞系統、Flp-イン(tm) - 293の細胞系統、Flp-イン(tm) - 3T3細胞株、Flp-イン(tm) - BHK細胞系統、Flp-イン(tm) - CHO細胞系統、Flp-イン(tm) - CV-ある細胞系統、Flp-イン(tm) - Jurkat細胞系統、FreeStyle(tm) 293Fの細胞、FreeStyle(tm) CHO-S細胞、GripTite(tm) 293 MSR細胞系統、GS-CHO細胞系統、HepaRG(tm)細胞、T-REx(tm) Jurkat細胞系統、Per.C6細胞、T-REx(tm) - 293の細胞系統、T-REx(tm) - CHO細胞系統とT-REx(tm) - ヒーラー細胞株。

【0141】

いくつかの例では、哺乳類の宿主細胞は、それ自身のゲノムへ興味のある遺伝物質を組み入れており、細胞分裂の多くの世代の後に遺伝物質の生成物を示す能力を持っている、安定した細胞系統、または細胞系統です。ある場合には、哺乳類の宿主細胞が、それ自身のゲノムへ興味のある遺伝物質を組み入れておらず、細胞分裂の多くの世代の後に遺伝物質の生成物を示す能力を持っていない、一時的な細胞系統、または細胞系統です。

【0142】

典型的な昆虫ホスト細胞は含みます、しかし制限されない、ショウジョウバエ S2細胞、Sf9細胞、Sf21細胞、高い5個の(tm)細胞とexpressSF+(r)細胞。

【0143】

いくつかの例では、植物細胞は藻類から細胞を含みます。典型的な昆虫細胞系統は含みます、しかし制限されない、クラミドモナス属から株は137c、またはSynechococcus elongatus PPC 7942をreinhardtiiします。

【0144】

治療方法

あるつの態様では、本明細書に記載された抗CD46抗体または免疫複合体の投与により、癌を処置する方法が本明細書に提供されます。

【0145】

幾つかの実施形態において、癌は白血病である。いくつかの実施形態では、癌は多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態では、癌は多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態では、癌は多発性骨髄腫である。

【0146】

幾つかの実施形態において、癌は前立腺癌である。幾つかの実施形態において、前立腺癌は去勢耐性の前立腺癌である。幾つかの実施形態において、前立腺癌は、転移性の前立

10

20

30

40

50

腺癌である。

【0147】

あるつの態様では、抗CD46抗体が本明細書に提供されます。または、使用のための薬物と本明細書に評された免疫複合体が提供されます。あるつの態様では、抗CD46抗体が本明細書に提供されます。または、疾患の処置の使用のための本明細書に記載された免疫複合体は、癌の処置に特に提供されます。あるつの態様では、抗CD46抗体が本明細書に提供されます。または、癌を処置する方法の使用のための本明細書に記載された免疫複合体が提供されます。あるつの態様では、その必要性のある個体における疾患の処置の使用のための本明細書に記載された抗CD46抗体または免疫複合体が本明細書に提供されます。あるつの態様では、個体に本明細書に記載された治療上有効な量の抗CD46抗体または免疫複合体を投与することを含む癌にかかっている個体を処置する方法の使用のための本明細書に記載された抗CD46抗体または免疫複合体が本明細書に提供されます。あるつの態様では、その必要性のある個体における疾患の処置の薬物の製造または調製の明細書に以前に記載された抗CD46抗体または免疫複合体が本明細書に提供されます。本明細書に提供されて、あるつの態様における、薬物である、投与を含む癌を処置する方法の中で使用する向けである、に、1つの、個体、癌を持っていること、治療上有効な量の薬物。投薬および投与

10

【0148】

治療の方法の中で使用するために、本明細書に記載された抗CD46抗体または免疫複合体は処方し、投薬することができ、よい医療に一致する様式の中で投与しました。このコンテキストへの考察のための要素は特定の障害を含む、処置、特定の哺乳動物、処置、個体の患者の臨床症状、障害の原因、作用薬の送達のサイト、投与の方法、投与の予定、および他の要素、医師に知られていました。

20

【0149】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載された抗体または免疫複合体は、静脈注射を介してヒト対象に投与されます。いくつかの実施形態では、抗体または免疫複合体は、7日ごと従属する人間、14日ごと、18日ごと、21日ごとまたは30日ごとに投与されます。いくつかの実施形態では、抗体または免疫複合体は21日ごとにヒト対象に投与されます。

【0150】

いくつかの実施形態では、抗体または免疫複合体は、約1.0から約5.0mg/kgまでの用量でヒト対象に投与されます。いくつかの実施形態、抗体または免疫複合体における、に、1.5～約4.5mg/kgに関する1.0～約2.4mg/kgに関する1.0～約2.5mg/kgに関する1.0～約2.7mg/kgに関する1.0～約3.0mg/kgに関する1.0～約3.5mg/kgに関する1.0～約4.0mg/kgに関する約1.0から約4.5mg/kgまでの用量で、1.8～約4.0mg/kgに関する1.8～約4.5mg/kgに関する1.5～約2.0mg/kgに関する1.5～約2.4mg/kgに関する1.5～約2.5mg/kgに関する1.5～約2.7mg/kgに関する1.5～約3.0mg/kgに関する1.5～約3.5mg/kgに関する約1.5から約4.0mg/kg、1.8～約2.4mg/kgに関する1.8～約2.5mg/kgまたは約1.8～約2.0mg/kgに関する1.8～約2.7mg/kgに関する1.8～約3.0mg/kgに関する約1.8から約3.5mg/kg。いくつかの実施形態では、抗体または免疫複合体は、約1.5から約2.5mg/kgまでの用量でヒト対象に投与されます。いくつかの実施形態では、抗体または免疫複合体は、約1.2から約3.0mg/kgまでの用量でヒト対象に投与されます。

30

40

【0151】

いくつかの実施形態では、抗体または免疫複合体は1.4に関して、1.3に関して、1.2に関して、1.1に関して、約1.0の用量でヒト対象に投与されます、約1.5、約1.6、約1.7、約1.8、約1.9、約2.0、約2.1、約2.2、約2.3、約2.4、約2.5、約2.6、約2.7、約2.8、約2.9、約3.0、約3.1

50

、約 3.2、約 3.3、約 3.4、3.5 (約)、約 3.6、約 3.7、約 3.8、約 3.9、または約 4.0 mg / kg。いくつかの実施形態では、抗体または免疫複合体は、服量約 1.8、2.4 (約)、約 2.7、約 3.0、または約 3.2 mg / kg でヒト対象に投与されます。いくつかの実施形態では、抗体または免疫複合体は服量約 1.8 mg / kg でヒト対象に投与されます。いくつかの実施形態では、抗体または免疫複合体は服量約 2.4 mg / kg でヒト対象に投与されます。いくつかの実施形態では、抗体または免疫複合体は服量約 2.7 mg / kg でヒト対象に投与されます。いくつかの実施形態では、抗体または免疫複合体は服量約 3.0 mg / kg でヒト対象に投与されます。いくつかの実施形態では、抗体または免疫複合体は服量約 3.2 mg / kg でヒト対象に投与されます。いくつかの実施形態では、抗体または免疫複合体は服量約 1.5 mg / kg でヒト対象に投与されます。いくつかの実施形態では、抗体または免疫複合体は服量約 2.5 mg / kg でヒト対象に投与されます。いくつかの実施形態では、抗体または免疫複合体は服量約 3.0 mg / kg でヒト対象に投与されます。いくつかの実施形態では、選択はインビトロで行われる。いくつかの実施形態では、ヒト対象の重量は実際の体重です。いくつかの実施形態では、選択はインビトロで行われる。いくつかの実施形態では、ヒト対象の重量は調整された体重 (AJBW) です。CD46 発現の測定

10

【0152】

あるつの態様では、癌が CD46 を含むことを (1) 決めて (2) 本明細書に記載された抗 CD46 抗体または免疫複合体を投与することにより、対象の癌を処置する方法が本明細書に提供されます。いくつかの実施形態では、CD46 を示す癌は抗 CD46 抗体または免疫複合体による処置に高感度です。いくつかの実施形態では、癌が CD46 を示すか、非癌の抑制より CD46 の高位レベルを示す時、抗 CD46 抗体または免疫複合体はより有能な抗ガン剤です。いくつかの実施形態では、非癌の抑制は、対象から一致した非癌抑制組織または癌を伴わない個体です。例えば、癌が前立腺癌である場合、非癌抑制組織は健康な前立腺かもしれません。

20

【0153】

いくつかの実施形態では、抗 CD46 抗体は癌による CD46 発現を測定するために用いられます。癌 (例えば癌細胞、癌の病変、転移の細胞) による CD46 発現は、免疫蛍光顕微鏡検査法、免疫組織化学またはフローサイトメトリーなどの様々な方法による検出されるかもしれません。

30

【0154】

別の実施形態では、CD46 遺伝子のコピー数は癌の中で測定されます。CD46 遺伝子はバンド 32 (1q32) で染色体あるの q 腕に集中されます。いくつかの実施形態では、1q 増幅は、CD46 がより高度に示されることを示します。いくつかの実施形態では、1q 増幅は、1q32 の増幅を含みます。いくつかの実施形態では、1q 増幅は、1q21 の増幅を含みます。そして、1q32 の増幅は 1q21 の増幅から推論されます。いくつかの実施形態では、遺伝子増幅は、CD46 遺伝子のコピー数の増加を含みます。いくつかの実施形態では、CD46 遺伝子のコピー数は 3 以上です。いくつかの実施形態では、CD46 遺伝子のコピー数は 4、5、6、7、または 8 です。医薬組成物 / 製剤

40

【0155】

一層の態様では、発明は、抗 CD46 抗体を含む医薬組成物を提供します。または、免疫複合体は本明細書に記述しました、例えば、上記の治療の方法のうちのどれもの中で使用するために。一実施形態において、医薬組成物は抗 CD46 抗体を含みます。または、免疫複合体はあるつの薬学的に許容可能な賦形剤を本明細書に少なくとも提供しました。レミングトンの薬学、18 番目のエドによる例証されるように、本明細書に記載された抗 CD46 抗体または免疫複合体を含んでいる医薬組成物の調製は、本の開示に照らして芸術の技術のものに知られるでしょう。参照による本明細書に合併したマック・プリンティング会社 (1990 年)。

【0156】

いくつかの実施形態では、水性の医薬組成物は緩衝液を含んでいる。いくつかの実施形

50

態では、緩衝剤はトロメタミンを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約 10 から約 40 mM から、10 から約 30 mM、または 10 から約 20 の mM ヒスチジン緩衝剤に関して含みます。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、15 mM、約 20 mM、約 25 mM、約 30 mM、約 35 mM、または 40 の mM ヒスチジン緩衝剤に関して、約 10 mM を含みます。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、化合物 2 を含む。

【0157】

幾つかの実施形態において、医薬組成物は、化合物 2 を含む。いくつかの *embodiments* では、凍結防止のものは糖類を含みます。いくつかの実施形態では、凍結防止のものは精製白糖またはトレハロースを含みます。いくつかの実施形態では、ゲルは水を含む。いくつかの実施形態における、医薬組成物は約 4 % から約 12 % に含む、約 4 % から約 11 %、約 4 % から約 10 %、約 4 % から約 9 %、約 4 % から約 8 %、約 5 % から約 12 %、約 5 % から約 11 %、約 5 % から約 10 %、約 5 % から約 9 %、約 5 % から約 60 %、... 約 5 % から約 55 %、... 約 5 % から約 50 % ... 約 5 % から約 45 % ... 約 5 % から約 40 % ... 約 5 % から約 35 %、... 約 5 % から約 30 %、... 約 5 % から約 25 %、... 約 5 % から約 20 %、... 約 5 % から約 15 %、... 約 10 % から約 100 %、幾つかの実施形態において、軟膏剤は、約 50 % のペトロラタムを含む。

【0158】

幾つかの実施形態において、眼用組成物は緩衝剤を更に含む。いくつかの実施形態では、安定化剤は、上述の組み換えの抗体の変性を防ぎます、上述の免疫複合体の凝集、または両方を防ぎます。幾つかの実施形態において、抗癌剤はグルココルチコイドである。幾つかの実施形態において、抗癌剤は JNJ-20 である。幾つかの実施形態において、下剤薬剤は PEG-3350 である。いくつかの実施形態における、医薬組成物は約 0.001 % から 0.1 % にポリソルベート（例えばポリソルベート 80）を含む、0.001 % から 0.05 %、0.001 % から 0.04 %、0.001 % から 0.03 %、0.001 % から 0.02 %、または 0.001 % から 0.01 %。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約 0.01 %、0.02 %、0.03 %、0.04 %、0.05 %、0.06 %、0.07 %、0.08 %、0.09 % または 0.1 % でポリソルベート（例えばポリソルベート 80）を含みます。いくつかの実施形態では、医薬組成物は約 0.01 % でポリソルベート（例えばポリソルベート 80）を含みます。

【0159】

幾つかの実施形態において、眼用組成物は、約 4 ~ 約 8 の pD を有している。いくつかの実施形態では、医薬組成物には約 5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、または 7.5 の pH があります。いくつかの実施形態では、溶液は約 4 の pH を有する。

【0160】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約 5.0 mg/mL から 15.0 mg/mL に濃縮で本明細書に記載された抗 CD46 抗体または免疫複合体を 5.0 mg/mL から 14.0 mg/mL、5.0 mg/mL から 13.0 mg/mL、5.0 mg/mL から 12.0 mg/mL 含みます（5.0 mg/mL から 11.0 mg/mL、5.0 mg/mL から 10.0 mg/mL）、6.0 mg/mL あるいは 7.0 mg/mL または 8.0 mg/mL または 9.0 mg/mL または 10.0 mg/mL から 15.0 mg/mL から 15.0 mg/mL から 15.0 mg/mL から 15.0 mg/mL。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約 5.0 mg/mL、6.0 mg/mL、7.0 mg/mL、8.0 mg/mL、9.0 mg/mL、10.0 mg/mL、11.0 mg/mL、12.0 mg/mL、13.0 mg/mL、14.0 mg/mL または 15.0 mg/mL の濃縮で本明細書に記載された抗 CD46 抗体または免疫複合体を含みます。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約 5.0 mg/mL の土の濃縮で本明細書に 1.0 mg/mL 記載された抗 CD46 抗体または免疫複合体を 6.0 mg/mL $\pm$ 1.0 mg/mL、7.0 mg/mL 含みます（ $\pm$ 1.0 mg/mL、8.0 mg/mL） $\pm$ 1.0 mg/mL、9.0 mg/mL $\pm$ 1.0 mg/mL、10.0 mg/mL

l ± 1.0 mg/mL、11.0 mg/mL ± 1.0 mg/mL、12.0 mg/mL ± 1.0 mg/mL、13.0 mg/mL ± 1.0 mg/mL、14.0 mg/mL ± 1.0 mg/mL または 15.0 mg/mL ± 1.0 mg/mL。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約 10.0 mg/mL の土の濃縮で本明細書に 1.0 mg/mL 記載された抗 CD46 抗体または免疫複合体を含みます。例示的な製剤

【0161】

本明細書に記載された抗 CD46 抗体または免疫複合体の典型的な製剤は、約 10.0 mg/mL の土の濃縮で本明細書に 1.0 mg/mL 記載された、抗 CD46 抗体または免疫複合体に関して含みます；約 20 の mM ヒスチジン緩衝剤、約 8.0 % の精製白糖、約 0.01 % のポリソルベート 80、pH 6.0。＜製造品＞

10

【0162】

発明の別の態様では、上に記載された癌の処置のために役立つ物質を含んでいる 1 個の製造は提供されます。キットは、容器と、容器上に、または容器に関連付けて、ラベルまたは添付文書とを含み得る。適切な容器は、例えば、ボトル、バイアル、シリンジなどを含む。容器は、ガラスまたはプラスチックなどの様々な材料から形成されてもよい。包装容器は、それ自体によるか、症状の処置のために有効な別の組成物に結合した組成物を占めて、無菌のアクセス・ポート（例えば、包装容器は、皮下注射針による貫通可能な栓がある静脈用注射液バッグまたはバイアルかもしれません）があってもよい。

【0163】

ラベルまたは添付文書は、選択の条件の処置のための、組成物が用いられることを示します。製品は、(a) 本明細書に開示されるような mTA を含む組成物を中に含んでいる第 1 の容器；及び (b) 追加の治療剤を含む組成物を中に含んでいる第 2 の容器を含んでもよい。本明細書に開示されるこの実施形態における製品は更に、第 1 及び第 2 の組成物が特定の疾病を処置するために使用され得ることを示す添付文書を含んでもよい。

20

【0164】

代替的に又は付加的に、製品は更に、制菌性の注射用水 (BWF I)、リン酸緩衝生理食塩水、リンガー溶液、及びデキストロース溶液などの薬学的に許容可能なバッファーを含む、第 2 (又は第 3) の容器を含んでもよい。製品は更に、他のバッファー、希釈剤、フィルタ、針、及びシリンジを含む、商業上及びユーザの観点から望ましい他の材料を含んでもよい。

30

【実施例】

【0165】

これらの実施例は説明目的のために提供されるにすぎず、請求項の範囲を制限するものではない。

【0166】

実施例 1：癌細胞の表面への YS5FL 結合

細胞表面 CD46 はフローサイトメトリーによる検出されました。細胞は 1×10^6 細胞/mL の濃縮で FACS 緩衝剤 (PBS + 2 % の FBS) における収穫され、遠心分離機にかけられ、再中断されました。細胞懸濁液の $100 \mu\text{L}$ が、各々へよく投薬されました、1 つの、96-よく、プレート、 $10 \mu\text{g/mL}$ の YS5FL の $100 \mu\text{L}$ がウェルに付加で、 4°C である時間かえされました。細胞は、FACS 緩衝剤を有する 3 倍洗浄されました。3 番目の洗濯の後、細胞は $100 \mu\text{L}$ あるの再中断されました：500 の薄められた Alexa Fluor-488 マウス、抗ヒト IgG1 の Fc の第 2 の抗体、および暗やみの 4°C である時間かえされました。細胞は、5 分間 2000 年の RPM で遠心分離機にかけることにより $200 \mu\text{L}$ PBS に 3 倍洗浄されました。最後のものが洗った後、細胞は $300 \mu\text{L}$ 冷たい PBS の中で再中断され、FACS Verse TM (BD バイオサイエンス) フロー血球計を上分析しました。YS5FL は、特に非腫瘍 BPH1 細胞へではなく LnCap C4-2B、LnCap-C4、DU145、PC3-luc と Hs27 前立腺癌細胞の表面へ結合しました。図 1 同様に、YS5FL は、特に RPMI 8226、MM.1S、MM.1R と INA6 多発性骨髄腫細胞

40

50

の表面へ結合しました。図 2

【0167】

実施例 2：FOR 46 免疫複合体の調製

m c - v c - P A B リンカーを介して M M A E エフェクターに変化する Y S 5 F L の構造は、図 3 の示されます。精製された Y S 5 F L m A b (1 0 m g / m l) は、リン酸ナトリウム緩衝剤を有する 6 . 8 の p H に調節され、次に、2 2 ° C で 2 時間 T C E P (2 . 1 の T C E P / m A b 比率) を有する処置されます。1 5 分間 9 % のジメチルアセトアミドにおける m c - v c - P A B - M M A E (6 の薬物 / m A b 比率) を有する低減された m A b を反応させます。m A b は低減されます、ある時間のための 2 回目、6 0 m i n のための 2 回目と反応を変化させた、疎水性相互作用クロマトグラフィーによる測定されるように、約 3 . 7 の抗体比率への薬物を有する F O R 4 6 免疫複合体をもたらして、1 M 酢酸を有する 5 . 0 に p H を低下させることによりクエンチされます。図 4

10

【0168】

実施例 3：FOR 46 製剤

ヒト対象にそれを投与することができたように、F O R 4 6 免疫複合体は製剤へ処方されました。その製剤は 1 0 . 0 ± 1 . 0 m g / m L の F O R 4 6 薬物原料を含んでいます；2 0 の m M L - ヒスチジン緩衝剤、8 . 0 % (w / v) の精製白糖と 0 . 0 1 % (w / v) のポリソルベート 8 0 、p H 6 . 0 。その製剤は適切な安定性（凝集の抗体と予防の変性の予防）、バッファすること、および - 2 0 ° C での貯蔵の c r y o p r o t e c t i o n を提供するとわかりました。あるか月のための貯蔵の後、5 ° C では、製剤は > 9 0 % の結合潜在能力と細胞に基づいた活動を保持しました；> 9 0 % モノマーでした；< 1 5 μ g / m L の残余 M M A E を持ちます；および、可視の粒子が本質的にはありませんでした。

20

【0169】

実施例 4：FOR 46 を有する転移の耐去勢性の前立腺癌の用量漸増デザインー処置

段階的線量増加試験は処置を含む転移の耐去勢性の前立腺癌 (m C R P C) が ある ヒト対象の F O R 4 6 の最大耐用量（または、最大値は用量をテストしました）が小さな細胞 / 神経内分泌前立腺癌 (t S C N C) を関連させたと断定するために行なわれています。適格患者はあるつ以上のアンドロゲン・シグナリング阻害剤の上で進歩しました、維持された去勢体テストステロン・レベル (< 5 0 n g / d L) を示した；および次のヘモグロビン (H g b) による > 8 g / d L 定義された器官作用を示す、絶対好中球数 (A N C) 1 5 0 0 / μ L ；血小板 (P l t s) 1 0 0 k ；アラニン・トランスアミナーゼ比率 (A L T / A S T) へのアスパラギン酸トランスアミナーゼ、通常のこと (U L N) の < 2 . 5 の x 上限；ビリルビン (B i l i) < 1 . 5 m g / d L ；およびクレアチニン < 1 . 5 の x U L N 。 m C R P C の先の化学療法は許可されませんでした。適格患者は受け取ったか、または 2 1 日ごとに I V 注入を介して F O R 4 6 を受け入れるために考えられます。3 3 の対象が 0 . 1 から 3 . 0 m g / k g に 1 0 用量レベルで登録されました。中央の時代は 6 6 (4 2 - 8 1 を並べる) でした；中央の基線 P S A は 4 1 歳 (0 . 2 - 1 6 2 7 を並べる) でした；および、7 つの対象には内臓転移がありました。結果を表 1 6 に示す。

30

40

【0170】

【表 7】

Table 7. Demographics of patients in the prostate cancer dose escalation trial.

Characteristic (N = 33)	Current Data
Median age (range)	67.5 (42-81)
Gender	33 Males
Race – White/Asian/Other/Black/American Indian	26/1/1/4/1
Median number of prior regimens (range)	3 (2-8)
Type of disease progression at study entry	
PSA	13
Nodal only (no bone disease)	3
Bone (± nodal disease)	16
Visceral (lung, liver, adrenal, CNS) disease ± other sites	4
Number of patients with visceral disease	7

10

【0171】

3 + 3つの段階的線量増加設計が後続する、加速された滴定は用いられました。高い体容量指数（BMI）を有する対象における超過毒性（好中球減少症および疲労）に続いて、薬注は実際の体重から調整された体重に変更されました。G-C-S-Fの第2の予防はグレードを経験する対象のための指定されました？先の治療サイクル中の3つの好中球減少症。超過毒性がない状態の中で、潜在的な臨床の利益があることを調査者が決めれば、処置が継続されます。漿液前立腺特異性抗原（PSA）レベルの50%の減少は、治療に対する反応の予備客観的証拠を提供します。

20

【0172】

33の対象は異なる用量を受け入れる10のコホートへグループ化されました。コホートと忍耐強いステータスは表8の要約されます。PSAおよび全身腫瘍組織量の低減は表9の要約されます。1. 2 mg / kgで、または高く（n = 24）、9つの対象（38%）にはPSAのレベル（PSA 50反応）の50%の低減がありました。そして、15（63%）はPSAの中でいかなる衰退も持っていませんでした。測定可能な疾患を有する8つの対象のうち、3つの目的部分応答（PR）が報告されました。そして、RECIST基準による測定されるように、6には9から39週に永続する安定した疾患がありました。Eisenhauer、固体の腫瘍への新しい反応評価基準ら：改訂されたRECISTガイドライン（バージョン1.1）（癌45（2009）228–249のヨーロッパのジャーナル）。治療サイクルの中央の数は進行中の11を有する6（あるー28を並べる）です。

30

【0173】

各注入サイクルの後のPSAのレベルとRECIST結果はコホート4–10のための示されます、表10–16のそれぞれ示されます。すべての患者の結果は図6の要約されます。

【0174】

患者12は、全身腫瘍組織量の最も大幅な低減を持っていました。2. 7 mg / kgを有する治療の3つのサイクルの後のCTスキャンは、最大の腫瘍の完成した収縮を明らかにしました。図6a 標的病変（肺小結節とペリ直腸の軟組織維多量を含むSLD）の中で最大の直径の合計は、5. 7 cmから2. 0 cm（65%の低減）にサイクル6の後に基線で減らされました。これには、漿液PSAの71%の低減と、RP結節を含む標的としな

40

【0175】

好中球減少症は、表17の示されるような絶対好中球数（ANC）の測定により分析されました。グレード2以上好中球減少症は、少なくとも1. 8 mg / kgのFOR46を有する処置された16人の患者のうちの12人における観測されました。

50

【 0 1 7 6 】
【表 8】

Table 8. Cohorts, Patient ID's and current status of subject in the prostate cancer dose escalation trial. EOT: end of treatment; C: course; D: day; * dose increase to 2.1 mg/kg.

	Patient ID	Status
Cohort 4 (1.2 mg/kg)	003-04-008	EOT due to disease progression (C9) after COVID-19 treatment pause
	004-04-009*	Ongoing C26D1
	001-04-010	EOT due to disease progression (C3)
Cohort 5 (1.8 mg/kg)	004-05-011	EOT due to disease progression (C13)
	001-05-012	EOT due to disease progression (C3)
	004-05-013	EOT due to increased neuropathy (C11)
	004-05-014*	EOT due to disease progression (C15)
	002-05-015	EOT due to disease progression (C5)
	004-05-016	EOT due to disease progression (C9)
	004-05-017	EOT due to increased neuropathy (C10)
Cohort 6 (2.4 mg/kg)	001-06-018	Ongoing C17D1
	004-06-019	EOT due to disease progression (C6)
Cohort 7 (2.1 mg/kg)	004-06-020	Pt deceased prior to C2D1 – Not evaluable for response
	004-07-021	EOT due to disease progression (C3)
	003-07-022	EOT due to disease progression (C3)
	003-07-023	EOT patient withdrawn (C1) - axillary adenopathy; RUE swelling
	001-08-024	EOT due to disease progression (C9)
Cohort 8 (2.4 mg/kg w/AJBW)	004-08-025	EOT due to disease progression (C10)
	001-08-026	Ongoing C10D1 – no dose reduction through C10 (165 mg)
	001-08-027	Ongoing C9D1 – no dose reduction through C9 (191 mg)
	001-09-028	Ongoing C7D1 – no dose reduction through C7 (183 mg)
Cohort 9 (2.7 mg/kg) AJBW	005-09-029	Ongoing C5D1 – dose reduced to 2.4mg/kg at C2 and 1.8 mg/kg at C3
	004-09-030	Ongoing C6D1 – no dose reduction through C6 (173.9 mg)
Cohort 10 (3.0 mg/kg) AJBW	003-10-031	C4D1 – C2 dose reduced to 2.4 mg/kg; C3 dose reduced to 2.1 mg/kg C4 delayed due to colitis and dose reduced to 1.8 mg/kg
	004-10-032	Death due to disease progression (C1)
	001-10-033	C3D1 – dose reduced to 2.7 mg/kg
Dose Expansion	003-09-101	C1D1

【 0 1 7 7 】

10

20

30

40

50

Table 9. Summary of responses to FOR46 in the prostate cancer dose escalation trial. PR: partial response

Patient ID	Dose (mg/kg)	% PSA Change	PSA Change	RECIST	# Cycles
003-04-008	1.2	+37			9
004-04-009	1.2	-94	≥50%		26+
001-04-010	1.2	-51	≥50%		3
004-05-011	1.8	+75			14
001-05-012	1.8	+34			3
004-05-013	1.8	-56	≥50%		13
004-05-014	1.8	-31	Red		14
002-05-015	1.8	-14	Red		2
004-05-016	1.8	-50	≥50%		9
004-05-017	1.8	-79	≥50%		9
001-06-018	2.4	-51	≥50%		18+
004-06-019	2.4	+76			6
004-07-021	2.1	+55			3
003-07-022	2.1	-34	Red		5
001-08-024	2.4 AJBW	-12	Red		9
004-08-025	2.4 AJBW	+27			10
001-08-026	2.4 AJBW	-3	Red		4
001-08-027	2.4 AJBW	+20			9
001-09-028	2.7 AJBW	-71	≥50%	PR	10+
004-09-030	2.7 AJBW	-79	≥50%		7+
003-10-031	3.0 AJBW	34		PR	4+
001-10-033	3.0 AJBW	-74	≥50%	PR	4+

【表 1 0】

Table 10. Serum PSA (mg/ml) levels and tumor dimensions (RECIST) in Cohort 4 metastatic castration resistant prostate cancer patients treated with 1.2 mg/kg FOR46. SCR: screen; C: course; D: day; N/N: Non-complete response, non-progressive disease; SD: stable disease; PD: progressive disease; * dose increased to 2.1 mg/kg AJBW at C17.

Patient ID	SCR	C1	C2	C3	C4	C7	C10	C14	C18	C22	C26
003-04-008 RECIST	399 98 mm	352.9	419.3	414.2	484.0 SD -6.1% 92 mm	507 SD -9.8% 88 mm	EOT PD	--	--	--	
004-04-009*	78.7 NM	9.4	2.4	0.58	0.66 N/N	1.17 N/N	4.13 N/N	10.4 N/N	14.2 N/N	17.37 N/N	19.33 N/N
001-04-010 RECIST	1603 18mm	1626	>149	794.6	1502 PD	--	--	--	--		

【 0 1 7 9 】

10

20

30

40

50

Table 11 (part 1). Serum PSA (mg/ml) levels and tumor dimensions (RECIST) in Cohort 5 metastatic castration resistant prostate cancer patients treated with 1.8 mg/kg FOR46. SCR: screen; C: course; D: day; SD: stable disease; PD: progressive disease; *004-05-014 discontinued after cycle 15 due to peripheral neuropathy and fatigue/weakness; AE: adverse event.

Patient ID	SCR	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10
004-05-011 RECIST	45.6 43	55.0	78.8	95.0	96.1 SD 47	98.9	126.7	146.4 SD 51	163.5	171.5	221 SD 52
001-05-012 RECIST	382 134	545. 5	623.6	731.8	1027 PD 174	--	--	--	--	--	--
004-05-013 RECIST	57.7 63	57.5	28.4	25.4	26.6 SD -14.2% 54	31.6	42.2	59.0 SD -9.5% 57	66.2	55.0	53.4 SD -6.77% 59
004-05-014 RECIST	129 40	152. 7	198.4	141.1	150.1 SD -7.5% 37	109	106.2	111 SD -17.5% 33	113.9	104.9	127.7 SD -14.2% 35
002-05-015 RECIST	685 NM	884	758	991	1179 N/N	1136	1147	--	--	--	--
004-05-016 RECIST	91.2 NM	71.5	81.7	54.6	49.1 N/N	35.7	48	54.8 N/N	54.7	77.5	99.1 PD new lesion
004-05-017 RECIST	1.49 NM	1.44	0.8	0.66	1.0 N/N	0.4	0.3	0.3 N/N	0.4	0.73	1.8 EOT N/N

【表 1 2】

Table 11 (continued). Serum PSA (mg/ml) levels and tumor dimensions (RECIST) in Cohort 5 metastatic castration resistant prostate cancer patients treated with 1.8 mg/kg FOR46. C: course; D: day; SD: stable disease; PD: progressive disease; *004-05-014 discontinued after cycle 15 due to peripheral neuropathy and fatigue/weakness; AE: adverse event.

Patient ID	C11	C12	C13	C14	C15
004-05-011 RECIST	235	254	250.8	312.6 53	--
001-05-012 RECIST	--	--	--	--	--
004-05-013 RECIST	60.6	48.27	53.79	64.27 PD	--
004-05-014 RECIST	135.5	173.3	212.5	256.9 SD -17.5% 33	297.3 Off due to AE*
002-05-015 RECIST					
004-05-016 RECIST					
004-05-017 RECIST					

【 0 1 8 1】

10

20

30

40

50

Table 12. Serum PSA (mg/ml) levels and tumor dimensions (RECIST) in Cohort 6 metastatic castration resistant prostate cancer patients treated with 2.4 mg/kg FOR46. SCR: screen; C: course; D: day; SD: stable disease; N/N: Non-complete response, non-progressive disease; NE: inevaluable.

Patient ID	SCR	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8
001-06-018* RECIST	47.6 NM	16.4	14.5	8.1	9.8 N/N	16.5	19.2	22. 3 N/ N	28.9
004-06-019* RECIST	3.53 NM	6.93	15.3	12.2	15.3 N/N	18.7	25.3	43. 6	--
004-06-020 RECIST (mm)	7.5 179	5.6 NE	--	--	--	--	--	--	--

Patient ID	C9	C10	C11	C12	C13	C14	C15	C16	C17
001-06-018* RECIST	25.2	21.2 N/N	17.8	14.2	17.5	16.1 N/N	17.8	21. 7	19.1
004-06-019* RECIST	--	--	--	--	--	--	--	--	
004-06-020 RECIST (mm)	--	--	--	--	--	--	--	--	

【表 1 4】

Table 13. Serum PSA (mg/ml) levels and tumor dimensions (RECIST) in Cohort 7 metastatic castration resistant prostate cancer patients treated with 2.1 mg/kg FOR46. SCR: screen; C: course; PD: progressive disease; NE: inevaluable; * Dose reduced from C2 on to 1.8 mg/kg actual body weight; # Dosed according to AJBW.

Patient ID	SCR	C1	C2	C3	C4	C5
004-07-021 RECIST	3.88 104	4.2	5.5	6.5	-- 113	--
003-07-022 RECIST (mm)	24.7 NM	34.1	31.4	27.7	20.7 PD	22.7
003-07-023# RECIST (mm)	119.5	138	487 NE	--	--	--

【 0 1 8 3 】

10

20

30

40

50

【表 1 5】

Table 14. Serum PSA (mg/ml) levels and tumor dimensions (RECIST) in Cohort 8 metastatic castration resistant prostate cancer patients treated with 2.4 mg/kg (adjusted body weight) FOR46. SCR: screen; C: course; NM: Not measurable; SD: Stable disease; N/N: Non-complete response, non-progressive disease.

Patient ID	SCR	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11
001-08-024 RECIST	5.8 52 mm	5.8	5.1	5.3	5.9 SD 50 mm	7.1	9.5	13.5 SD 55 mm	14.2	15.2	21.75 PD 67 mm	
004-08-025 RECIST	164 61 mm	130	186	181	222 SD 63 mm	167	217	206 SD	229.8	250.5	301	357 EOT
001-08-026 RECIST	0.68 NM	0.62	0.60	0.64	0.75 N/N	0.98	1.4	0.7 N/N	2.1	1.6	1.921 N/N	
001-08-027 RECIST	82.6 NM	79.5	97.8	95.4	117 N/N	135	160	153.8 N/N	170.7	190.8		

【 0 1 8 4 】

10

20

30

40

50

【表 1 6】

Table 15. Serum PSA (mg/ml) levels and tumor dimensions (RECIST) in Cohort 9 metastatic castration resistant prostate cancer patients treated with 2.7 mg/kg (adjusted body weight) FOR46. SCR: screen; C: course; PR: partial response; NM: Not measurable; N/N: Non-complete response, non-progressive disease.

Patient ID	SCR	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8
001-09-028 RECIST	22.4 57 mm	24.9	10.9	10.9	15.5 25 mm PR	31.0	33.97	54.5 20 mm PR	
005-09-029 RECIST	0.2 NM	0.20	0.21	0.20	0.20 N/N				
004-09-030 RECIST	134 NM	162	96	52	34.2 N/N	34.7	30.81		

【 0 1 8 5 】

10

20

30

40

50

【表 1 7】

Table 16. Serum PSA (mg/ml) levels and tumor dimensions (RECIST) in Cohort 10 metastatic castration resistant prostate cancer patients treated with 3.0 mg/kg (adjusted body weight) FOR46. SCR: screen; C: course; PR: partial response; D/C: discontinued care; *C2 dose reduced to 2.4 mg/kg (adjusted body weight); #C2 dose reduced to 2.7 mg/kg (adjusted body weight).

Patient ID	SCR	C1	C2	C3	C4
003-10-031* RECIST	5.80 24 mm	2.58	1.7	1.78	2.09 13 mm
004-10-032 RECIST	51.32	65.99	D/C Hospice		
001-10-033# RECIST	188.9 16 cm	221.6	65.4	57.3	50.8 8.5 cm PR

【 0 1 8 6 】

【表 18】

Table 17. Absolute neutrophil counts ($\times 10^9/L$) in metastatic castration resistant prostate cancer patients treated with FOR46. Neutropenia ($\wedge$ grade 2; $\wedge\wedge$ grade 3; $\wedge\wedge\wedge$ grade 4); * G-CSF; ** adjusted body weight; *** adjusted body weight - did not receive full dose due to infusion reaction; D/C: discontinued care.

Patient ID	SCR	Wt	AJBW	Ht	BMI	Dose	C1D1	C1D8 or 9	C1D15	C2D1	C2D8	C2D15
001-06-018	6.54	114.7		185	33.5	275	2.83	$\wedge\wedge\wedge$ 0.19	$\wedge$ 1.04	5.63	3.46	$\wedge$ 1.17
004-06-019	2.34	126.8		182.9	37.9	304.3	2.47	$\wedge\wedge\wedge$ 0.1*	--	2.37	4.6	4.1
004-06-020	7.00	123.6		177.8	39.1	296.6	4.86	$\wedge\wedge\wedge$ 0.21*	--	--	--	--
004-07-021	4.09	76.6		179.1	23.9	160.9	3.52	2.72	2.98	4.8	1.63	$\wedge$ 1.47
003-07-022	6.2	68		166	24.7	141.5	4.6	2.3	$\wedge\wedge$ 0.7	6.4	13.7	7.0
003-07-023	8.0	112.4		180.3	34.6	189.2**	7.8	3.1	2.2	--	--	--
001-08-024	2.96	112.6		176.5	36.1	213***	2.60	2.47	3.31	1.98	2.61	1.93
004-08-025	4.43	71.7		169	25.1	172.6**	4.70	$\wedge$ 1.42	$\wedge\wedge\wedge$ 0.31	4.37	8.18	7.40
001-08-026	4.12	73.9		169.5	25.7	165**	2.28	$\wedge$ 1.11	$\wedge$ 1.31	3.81	$\wedge$ 1.16	$\wedge\wedge$ 0.76
001-08-027	4.67	94.5		172.7	31.9	191**	3.60	2.39	3.45	4.88	3.40	3.95
001-09-028	2.53	75	68	167	26.9	183	2.50	$\wedge\wedge$ 0.65	$\wedge\wedge$ 0.70	2.80	5.50	4.29
005-09-029	10.68	90.9	80	178	28.7	217.1	4.98	$\wedge\wedge\wedge$ 0.39	3.23	10.90	1.95	$\wedge\wedge$ 0.8
004-09-030	4.02	64.1	-	172.7	21.5	173.9	5.10	1.89	$\wedge$ 1.38	2.90	$\wedge$ 1.33	$\wedge\wedge\wedge$ 0.09
003-10-031	2.4	80.8	73	172.7	27.1	220.2	2.2	$\wedge\wedge\wedge$ 0.1	0.4	1.8	5.4	6.6
004-10-032	4.8	95.6	87	186.5	27.5	261	4.14	$\wedge\wedge\wedge$ 0.23 0.1 (Day 11)	D/C Hospice			
001-10-033	2.16	85.2		191.2	23.3	255	3.53	2.02 .895 (Day 6)	1.45	1.30	2.70	3.15
003-09-101	2.6	83		164.5	30.7	186.6	3.1					

【0187】

用量制限毒性は、実際の体重による投薬された 2.4 mg/kg での3つの高い体容量指数 (BMI) 対象のうちの3つと、調整された体重による投薬された 3.0 mg/kg での3つの対象のうちの2つのグレード4好中球減少症でした。最大耐用量 (MTD) は調整された体重 (AJBW) による 2.7 mg/kg でした。最も一般的な関連する有害事象は、あるつのグレード3 IRRを備えた、14 (42%) の33の対象 (33%) のうちの11のグレード4好中球減少症、6 (18%) のグレード3好中球減少症と、注入に関連する反応 (IRR) でした。いかなるグレード神経障害もある (3%) のグレード3神経障害を含む7つの対象 (21%) の生じました。最も頻繁な有害事象が表18の

示されます。

【 0 1 8 8 】

【 表 1 9 】

Table 18. Adverse event observed in at least two prostate cancer subjects treated with FOR46.

Adverse Event	Number of Patients n (%) n = 35		
	Worst Grade by Patient		
	Any Grade	3	4
Infusion related reaction	14 (40)	1 (3)	-
Neutropenia	12 (34)	3 (9)	5 (14)
Neutrophil count decreased	10 (29)	3 (9)	6 (17)
White blood cell count decreased	8 (23)	3 (9)	1 (3)
Fatigue	7 (20)	1 (3)	-
Neuropathy peripheral	7 (20)	1 (3)	-
Diarrhea	6 (17)	1 (3)	-
Anemia	5 (14)	1 (3)	-
Lymphocyte count decreased	5 (14)	1 (3)	1 (3)
Nausea	5 (14)	-	-
Alopecia	5 (14)	-	-
Hypokalemia	4 (11)	-	-
ALT increased	3 (9)	-	-
Constipation	3 (9)	-	-
Decreased appetite	3 (9)	-	-
Hypomagnesaemia	3 (9)	-	-
Leukopenia	2 (6)	-	1 (3)
Lymphopenia	2 (6)	-	-
AST increased	2 (6)	-	-
Hepatic enzyme increased	2 (6)	-	-
Chills	2 (6)	-	-
Pyrexia	2 (6)	-	-
Headache	2 (6)	-	-
Hyponatremia	2 (6)	1 (3)	-
Hypophosphatemia	2 (6)	-	-
Dyspnea	2 (6)	-	-

10

20

30

40

【 0 1 8 9 】

用量拡張研究は対象のための前立腺腺癌を有する発生させられました。C D 4 6 発現は免疫蛍光顕微鏡検査法による登録で測定されます。中程度か、強く肯定的なC D 4 6 発現を持った3人の患者が登録されました。C D 4 6 発現には負の4番めの対象は登録されませんでした。

【 0 1 9 0 】

この実施例は、F O R 4 6 が調整された体重薬注を用いて、許容可能な毒性プロファイ

50

ルを持っており耐障害剤性のmC R P C対象を示すアンドロゲンにおける有効性の予備証拠を促進することを提供することを実証します。FOR 46は、2つのmC R P C拡張コホートの中で現在評価されています：腺癌とt-S C N C。

【0191】

実施例5：FOR 46を有する再発されたか難治性の多発性骨髄腫の用量漸増デザインー治療

段階的線量増加試験は実施例2の記載されたFOR 46製剤を有する再発されたか難治性の多発性骨髄腫があるヒト対象を処置するために進行中です。適格のために、患者の先の治療はプロテアソーム阻害剤、免疫調節剤のイミド薬物（イミド）とCD 38に指図された治療を含んだに違いありません。適格患者はまた次の器官機能指示薬を持っています：ヘモグロビン？ $8\text{ g} / \text{dL}$ 、ANC？ $100,000 / \text{mm}^3$ ；血小板？ 100 k ；中高音／AST？クレアチニン $>1.5\times$ 制度上の正常上限（ULN）；ビリルビン？ $\geq 1.5\text{ mg} / \text{dL}$ の空腹時血漿グルコース濃度、およびクレアチニン？ $1.5\times\text{ ULN}$ 。FOR 46は、30－60分間IV注入による注入関連の反応予防を有する3週ごとに一度投与されました。

【0192】

最初のプロトコルは $2.4\text{ mg} / \text{kg}$ を実際にしておきました、最高用量としての重量。調整された体重薬注を用いて、MTDが定義されなかった時、段階的拡大はより高用量を許可する保持された未決のプロトコル改正でした。

【0193】

$2.4\text{ mg} / \text{kg}$ を調整された体重でFOR 46を与えられた10人の患者で用量拡張試験は、また進行中です。用量拡張試験の適格基準はANC以外の段階的線量増加試験でのもと同じ物でした？ $1000 / \mu\text{L}$ および血小板？ 75 k 。

【0194】

段階的線量増加試験のために、15の対象が、0.1、0.3と $0.6\text{ mg} / \text{kg}$ である人の患者に0.1から $2.4\text{ mg} / \text{kg}$ に6あらかじめ定義された用量レベルで各々登録されました、 $2.4\text{ mg} / \text{kg}$ でレベル、1.2と $1.8\text{ mg} / \text{kg}$ での3と6に投薬します。中央の時代は4つの雌に68（33－79を並べる）でした。利得1qは、9 p t s（5 p t sにおいて不在で・あるにおいて未知の）においてありました。治療の先のラインの中央の数は6（3－17を並べる）でした。段階的線量増加と用量拡張試験のための薬を飲むことは表19の示されます。忍耐強い特性は表20と21の示されます。

【0195】

10

20

30

40

50

【表 2 0】

Table 19. Dosing for the dose escalation and dose expansion trials of FOR46 for relapsing or refractory multiple myeloma

Dose Level (mg/kg q 3 weeks)	N (25)
0.1	1
0.3	1
0.6	1
1.2	3
1.8	3
2.4 (Escalation – Actual / AJBW Dosing)	6 (3 / 3)
2.4 (Expansion – AJBW)	10

10

【 0 1 9 6】

【表 2 1】

20

Table 20. Demographics of subjects in dose escalation and dose expansion trials of FOR46 for relapsing or refractory multiple myeloma

Characteristic	Escalation (n = 15) and Expansion (n = 10)
Median age (range)	67 (33-79)
Gender F / M	7 / 18
Race – White / Black / Hispanic / Unknown	19 / 2 / 1 / 2
Myeloma Light Chain	
Kappa LC	18 (2 light chain only)
Lambda LC	6
Immunoglobulin	
IgA	6
IgG	15
IgM	1

30

【 0 1 9 7】

40

50

【表 2 2】

Table 21. Prior therapies for subjects in dose escalation and dose expansion trials of FOR46 for relapsing or refractory multiple myeloma

Prior Therapies, n (%)	Escalation (n=15) and Expansion (n =10)
Median (range)	8 (3-19)
Received ≥ 5 lines of therapy	21 (84)
Proteasome Inhibitor, received/refractory	25 (100) / 21 (84)
IMiD, received/refractory	25 (100) / 22 (88)
Pomalidomide, received/refractory	20 (80) / 18 (72)
Anti-CD38 therapy, received/refractory	25 (100) / 23 (92)
Carfilzomib, received/refractory	23 (92) / 23 (92)

10

【0198】

3 + 3つの段階的線量増加設計が後続する、加速された滴定は、段階的線量増加試験において進行中です。FOR46は、プロトコルに指定された用量で、21日間のサイクルの最初の上で30 – 60分間静脈内で注がれました。高い体容量指数（BMI）を有する対象における超過毒性（好中球減少症および疲労）に続いて、薬注は実際の重量（AW）から調整された体重（AJBW）に変更されました。G-CSFの第2の予防はグレード

20

【0199】

？先の治療サイクル中の3つの好中球減少症。

毒性を、有害事象共通用語規準（CTCAE）v4.03を使用して類別した。デキサメサゾン単に注入反応予防のための許可されました。CD46抗原密度はフローサイトメトリーを介して忍耐強いMM細胞の上で測定されました。治療有効性は、IgA、 λ 軽鎖（ λ ）、 κ 軽鎖（ κ ）とMスパイク・タンパク質を含む漿液または尿における免疫グロブリン・レベル（M蛋白）を測定することによりモニターされました。

【0200】

ただ一つの用量制限毒性は、AWによる投薬されたある人の高いBMI患者におけるグレード4好中球減少症でした。これは、AW（n = 3）とAJBW（n = 3）のミックスによる投薬された2.4 mg / kgでの6 ptsの中のただ一つの用量制限毒性でした。3のうちの1つは2.4 mg / kgのAJBWで非用量制限的なグレード4好中球減少症を持っていました。最も一般的な関連する有害事象は3人の患者（20%）におけるグレード4好中球減少症でした。あるつの患者（6.7%）に持たれていたグレード4血小板減少症とあるは各々（（6.7%））、グレード3 AST隆起、好中球減少症、貧血、吐き気と末梢神経障害（PN）をしていました。その結果を表22に示す。

30

【0201】

40

50

【表 2 3】

Table 22. Adverse Events in for subjects in dose escalation and dose expansion trials of FOR46 for relapsing or refractory multiple myeloma

Adverse Reaction	Number of Patients n (%) n = 25		
	Any Grade	Grade 3	Grade 4
Neutropenia	6 (24)	2 (8%)	1 (4%)
Anemia	5 (20)	4 (16%)	-
AST increased	4 (16)	2 (8%)	-
Neutrophil count decreased	4 (16)	2 (8%)	2 (8%)
Platelet count decreased	3 (12)	1 (4%)	1 (4%)
Weight decreased	3 (12)	-	-
Constipation	3 (12)	-	-
Nausea	3 (12)	1 (4%)	-
Fatigue	3 (12)	-	-
White blood cell count decreased	2 (8)	2 (8%)	-
Diarrhea	2 (8)	-	-
Vomiting	2 (8)	-	-
Pyrexia	2 (8)	-	-
Arthralgia	2 (8)	-	-
Headache	2 (8)	-	-
Peripheral neuropathy	2 (8)	-	-
Alopecia	2 (8)	-	-

10

20

30

40

【0 2 0 2】

予備的評価では、1.8 mg（未満）／kg（すなわち0.1 mg／kg、0.3 mg／kg、0.6 mg／kgと1.2 mg／kg）に持たれていた処置の用量でFOR46を投与されたすべての患者は、疾患進行により終了しました。処置は1.8 mg／kgの群における患者のための発生させられました。患者8は、漿液IgG、漿液K軽鎖、漿液λ軽鎖と尿のMスパイク・タンパク質の低減を有するFOR46処置に対する反応を実証しました。この反応は、1.8 mg／kgの用量で抗腫瘍活動の予備証拠を提供しました。

【0 2 0 3】

4人の患者がIMWG基準につき部分的な緩解（PR）を有するFOR46に反応しました。BGM Durieら多発性骨髄腫のための国際的な一定の反応基準。白血病（2006）1－7.表23を参照。

【0 2 0 4】

50

【表 2 4】

Table 23. Multiple myeloma patients responding to FOR46

Patient ID	1q gain	C1D1/ # Cycles	Ig	Serum FLC (mg/dL)	Serum M- spike (g/dL)	Urine M-spike (g/24 hrs)	Best IMWG Response
006-05-008	Neg	2/5/20	4002	573	2.84	20.35	PR
IgG Kappa 1.8 mg/kg		7 cycles	1193	12.4	0.44	IFE+; no M-spike	
001-06-012	Pos	6/29/20	1440	21.2	1.4	-	PR
IgA Kappa 2.4 mg/kg ABW		12	353	10.7	0.3	-	
003-06-014	Pos	10/21/20	187 (wnl)	68.1	det	540	PR
IgA Kappa		9	168	34.8	det	95	
001-06-102	Pos	2/3/21	3520	131.6	2.5	-	PR
IgG Lambda		7	2300	56.7	1.1	-	

10

20

【0205】

1. 8と2. 4 mg / kg の段階的線量増加コホートの6人の反応検討できる患者のうち、3人は、21、30と15週続く部分応答（PR）をそれぞれ持っていました。PRのうち、ある人の患者は、1q21の利得を持っていませんでした。用量拡張では、10人の患者のうちの3人は検討できませんでした。7人の検討できる患者のうち、一つは、18週続くPRを持っており、末梢神経障害の有害事象による部分応答のいる間、中止されました。2人の患者が3つと6つのサイクルを介して進行中の安定した疾患を持っています。4人の患者が、進行性の疾患の最良の反応を持っていました。

【0206】

患者006-05-008は1. 8 mg / kg のFOR46を有する処置されました。この患者は、2009年7月のIgGカップMMを有する分析された62歳の白人男子です。患者は1q利得否定で、先に（1）daratumumab、pomalidomideとデキサメサゾンに有する処置されました；（2）pomalidomideとデキサメサゾン；（3）lenalidomide；（4）lenalidomideとbortezomib；および（5）carfilzomibとpomalidomide。IgG、K軽鎖と漿液Mスパイク結果は図7Aにおける示されます。

30

【0207】

患者001-06-012は2. 4 mg / kg のFOR46を有する処置されました。この患者は2013年1月のIgAカップMMを有する分析した70歳の白人男子です；患者は陽性の1q利得で、先に（1）シクロホスファミド、bortezomibとデキサメサゾンに有する処置されました；（2）lenalidomide、bortezomibとデキサメサゾン；（3）carfilzomib、シクロホスファミドとデキサメサゾン；および（4）daratumumab、pomalidomideとデキサメサゾン。IgA、K軽鎖と漿液Mスパイク結果は図7Bにおける示されます。

40

【0208】

患者003-06-014は2. 4 mg / kg（AJBW）のFOR46を有する処置されました。この患者は、2015年12月のIgAカップ骨髄腫を有する分析された、56歳の雄です。患者は陽性の1q21利得で、先に（1）シクロホスファミド、bortezomibとデキサメサゾンに有する処置されました；（2）ixazomib維持

50

を有する、carfilzomib、lenalidomide、デキサメサゾン、メルファランとASCT；（3）carfilzomib、daratumumabとデキサメサゾン；および（4）CART試験。IgA、K軽鎖と尿Mスパイク結果は、図における7C示されます。

【0209】

段階的線量増加試験においてすべての患者の結果は表24の示されます。用量拡張試験においてすべての患者の結果は表25の示されます。両方の試験から結果は図8の要約されます。

【0210】

要約すると、FOR46は調整可能な体重薬注を用いて、許容可能な毒性プロファイルを実証します。3倍の難治性の多発性骨髄腫の有効性の有望な証拠があります。段階的線量増加試験は調整された体重による2.7mg/kgに延長されています。

【0211】

10

20

30

40

50

Table 24. Biomarker results for refractory multiple myeloma patients treated with FOR46 in the dose escalation trial. Dose in mg/kg; C: course; D: day; EOT: end of treatment; K: kappa light chain; λ: lambda light chain. M-spike levels were measured in serum unless otherwise indicated.

Patient (Dose)	Analyte	Reference Range	Screen	C1 D1	C2 D1	C3 D1	C4 D1	C5 D1	C6 D1	C7 D1	C8 D1	C9 D1	C10	C11	C12	EOT or Status
1 (0.1)	IgA	672-1760 mg/dL		2230												EOT 3750
	K	5.7-26.3 mg/L	1718.9 4	1772.												EOT 3330.2
	M-spike	Not detected	1.5	2.1												2.5
2 (0.3)	K	3.3 - 19.4 mg/L	179.9	201.4												EOT 648.7
	M-spike	Not detected	0													
3 (0.6)	IgG	672-1760 mg/dL	3570	3560	3710											EOT 3560
	K	3.3 - 19.4 mg/L	9.3	11.3	9.5											EOT 12.6
	M-spike	Not detected	2.8		2.7											EOT 2.8
4 (1.2)	IgG	672-1760 mg/dL	1160	1230	1250	1380	1570	1690								EOT 1980
	K	3.3 - 19.4 mg/L	107.9	137.3	185.8	203.8	293.5	318.3								EOT 452.4
	M-Spike	0 g/dL	0.9	1.0	1.2	1.2	1.4	1.5								
5 (1.2)	IgG	700-1600 mg/dL	1551	1539	1762	-	-	-								EOT 2012
	λ	5.7 - 26.3 mg/L	281.8	331.7	415.1	-	-	-								427.7
	M-Spike	0 g/dL	1.11	1.07	1.25	-	-	-								EOT 1.43

【表 2 5 - 2】

6 (1.2)	K	3.3 – 19.4 mg/L	3780.3	7915. 0	3874.6 C2D8	8919.2												EOT 14833. 4
	M-spike	0 gm/dL	0.24	0.45	0.47	0.69												EOT 0.86
	M-spike (urine)	0 gm/dL	268.1															
7 (1.8) 1q21 pos	IgG	635-1741 mg/dL	2910	2990	3288	3596												
	K	0.33-19.4 mg/dL	258.00	290.0	398.0	EOT 1183												EOT 1183
	M-Spike	Not detected g/dL	2.30	2.27	2.35													
8 (1.8) 1q21 neg	IgG	610-1616 mg/dL	3049	4002	1899	1233	1193	1231	1373	1573	1594	1681						
	K	0.33-19.4 mg/dL	296.2	573.0	14.1	16.3	12.4	12.9	14.2	21.1	36.6	79.2						
	M-Spike	Not detected g/dL	1.86	2.84	0.87	0.44	0.50	0.56	0.60	0.72	1.01	0.96						
	M-Spike (urine, 24 hour)	Not detected g/dL	1.1			IFE+; No M- spike												
	IMWG Response						PR			PR		PD EOT						
9 (1.8) 1q21 neg	IgA	66-433 mg/dL	945	1309	1328	1285	1450	1436	1566	1510	1556							
	K	0.33-1.94 mg/dL	3.33	3.93	4.66	5.11	5.17	5.62	6.50	7.67	8.65							
	M-spike	0 g/dL	Det		Det	Det	Det	Det	Det	Det	Det							
	M-Spike (urine, 24 hour)						N/D	Det	Det	N/D								
	IMWG Response						SD			SD								
10 (2.4)	K		1037.5	1074	1485													
	M-spike	0 g/dL		0.06	0													

【 0 2 1 3 】

10

20

30

40

50

40

[illegible]

50

【表 2 5 - 4】

1q21 neg	K	.33 – 1.94 mg/L	2.61	3.67	5.39			
	Serum M-Spike IMWG Response	0 g/dL		det	Not done NE			

10

20

30

40

【 0 2 1 5】

Table 25. Biomarker results for refractory multiple myeloma patients treated with FOR46 in the 2.4 mg/kg (adjusted body weight) dose expansion trial. C: course; D: day; EOT: end of treatment; K: kappa light chain; λ: lambda light chain; PR: partial response; PD: progressive disease; D/C: discontinued care. M-spike levels were measured in serum unless otherwise indicated.

Patient ID	Test Name	Reference Range	Screen	C1D1	C1D15	C2D1	C3D1	C4D1	C5D1	C6D1
005-06-101 1q gain pos	IgG	610 – 1616 mg/dL	3079	3361		3301	4029			
	Serum Lambda light chain	5.7 – 26.3 mg/dL	129	142.7		191.9	303.6			
	Serum M-spike	0 g/dL	2.14	2.22		2.6	3.21			
	IMWG Response						PD			
001-06-102 1q gain pos (87%)	IgG	672-1760 mg/dL	3440	3520		2300	1770	1310	1220	1530
	Serum Lambda light chain	5.7-26.3 mg/dL	131.6	156		56.7	31.6	59.4	97.7	128
	Serum M-spike	0 g/dL	2.4	2.5		1.6	1.5	1.1	1.0	pending
	IMWG Response							PR		

【表 2 6 - 2 】

Patient ID	Test Name	Reference Range	Screen	C1D1	C1D15	C2D1	C3D1	C4D1	C5D1	C6D1
006-06-103 lq gain pos	IgG	610-1616 mg/dL	8132	8441		8949	8949	D/C		
	Serum Lambda light chain	5.7-26.3 mg/L	384.1	328.1		477.4	442.2			
	Serum M- spike	0 g/dL	6.35	6.53		7.98	7.54	PD		
	IMWG Response									
005-06-104 lq gain?	IgG	672 – 1760 mg/dL	1872	1706		1357				
	Serum Lambda light chain	3.3 – 19.4 mg/dL	1790	838		1113				
	Serum M- spike	0 g/dL	1.33	1.37		1.31				
	IMWG Response									
001-06-105 lq gain neg	IgG	672-1760 mg/dL	7350	7800		7150				
	Serum Lambda light chain	3.3 – 19.4 mg/dL	141	106.7		131.9				
	Serum M- spike	0 g/dL	4.7	5.0		5.0				
	IMWG Response									
006-06-106 lq gain pos	IgG	35 – 242 mg/dL	3548	2820		2687	2992			

【 0 2 1 7 】

10

20

30

40

50

【表 2 6 - 3】

Patient ID	Test Name	Reference Range	Screen	C1D1	C1D15	C2D1	C3D1	C4D1	C5D1	C6D1
88% of cells 3 copies	Serum Lambda light chain	5.7 – 26.3 mg/dL	49.4	46.5		77.7	82.0			
	Serum M- spike (M1+M2)	0 g/dL	1.79	1.43		1.42	1.44			
	IMWG Response									
001-06-107 Iq gain pos	IgG	672 – 1760 mg/dL	3870	3900		3940	4990 EOT			
	Serum Lambda light chain	3.3 – 19.4 mg/dL	121.2	106.6		174.1	272.7			
	Serum M- spike	0 g/dL	3.2	3.5		3.6				
	IMWG Response									
001-06-108 Iq gain pos	IgG	672 – 1760 mg/dL	5250	5550	5430	5630	5280 EOT			
	Serum Lambda light chain	3.3 – 19.4 mg/dL	963.8	1022.5	643.1	1162	1247			
	Serum M- spike	0 g/dL	3.9	3.9	3.7	3.6	3.4			
	IMWG Response									
001-06-109 Iq gain pos	IgG	672-1760 mg/dL	3430	5050						
	Serum Lambda light chain	3.3 – 19.4 mg/dL	15.9							

【表 2 6 - 4】

Patient ID	Test Name	Reference Range	Screen	C1D1	C1D15	C2D1	C3D1	C4D1	C5D1	C6D1
	Serum M-spike	0 g/dL	2.9							
	LDH	125-243 U/L	710							
	IMWG Response									
002-06-110 1q gain pos	IgG	35 - 242 mg/dL	660	611						
	Serum Lambda light chain	5.7 - 26.3 mg/dL	2.09							
	Serum M-spike (M1+M2)	0 g/dL								
	IMWG Response									

10

20

30

40

【 0 2 1 9】

実施例 6：FOR 4 6 の製剤

この研究の目的はFOR 4 6 の最適化された製剤を開発することでした。熱安定性研究、凍解安定性研究と激越研究は、製剤開発手順の中で果たされました。製剤の安定性は一般的な外観を含むアッセイによる評価されました、タンパク濃度、SEC-HPLC、cIEF、カリパスSDS __ R／NRとMFI分析と同様に pH も、最適な製剤を選択するために

【 0 2 2 0】

分析法

50

外観

明瞭さ、色と可視の粒子を含むすべての試料の外観は、Y B - 2 ライトボックスを用いて、黒く白い背景に対して調査されました。

【0221】

pH

試料 pH は、In l a b (r) 微小電極を有する 7 台のマルチ S 4 . 0 pH 計を用いて測定されました。pH 計は毎時間使用に先立って測定されました。

【0222】

タンパク濃度

タンパク濃度は Nano D r o p 2000 分光光度計を用いて、UV 280 読書による測定されました。すべての評価研究における用いられる吸光係数は $1.571 AU * mL * mg^{-1} * cm^{-1}$ あるでした、測定はすべて、毎時間 2.5 の μL 試料を有する 2 度繰り返されました。そして、平均結果が報告されました。

【0223】

SEC-HPLC

サイズ排除クロマトグラフィーは、25 ° C で T S K G e l G 3000 SWXL サイズ排除クロマトグラフィー・カラム (300 × 7.8 mm、5 gm) を有する A g i l e n t 1260 インフィニティ・システムを用いて果たされました。流速は万民等権政治の勾配における $1.0 mL / min$ で設定されました。移動相は構成されました、50 の mM リン酸ナトリウム緩衝剤 (各試料のための pH 6.8 ± 0.1 を有する 300 の mM N a C l)。100 μg 試料の負荷量は 280 nm で UV 検出器を注入され検出されました。データは常水を用いて、分析されました、権限を与えます。

【0224】

cIEF

c I E F は F C を上塗り を施した c I E F カートリッジを有する P r o t e i n S i m p l e i C E 3 設備の上で果たされました。製剤発育段階では、各試料の 50 μg が、構成された 100 11 ポンドのマスター・ミックスに混合されていました、p I マーカー 4.22 / 7.46、S e r v a l y t、S e r v a l y t 3-5 およびある % メチルセルロース溶液と 8 M 尿素溶液 2-9。混合の後、試料は 1500 V である分間集中しました。そして、3000 の V. 検知波長での 8 分間、異なる p I 範囲への電荷変異体分布を評価するセット 280 nm がありました。強制的な低下研究では、マスター・ミックスへの p I マーカーは 4.22 / 7.05 に変更されました。

【0225】

カリパス SDS _ R & NR

試料がテストされる前に、試料緩衝剤、SDS と N - エチルマレイミド (の、低減されなかった、または NR) を有する培養または 10 min のための 70 ° C でのジチオスレイトール (の、低減された、または R) などの前処理は必要でした。その後、42 μL (0.045 mg / mL の最終タンパク濃度) の最少量を有する負荷ミックスは、635 と 700 nm の励起 / 放射波長での L a b C h i p G X I I タッチによる試験でした。目標達成は商業のソフトウェアによる分析されました：L a b C h i p G X 評者。

【0226】

CE-SDS _ R / NR

低減されていない C E - S D S は、増強されたベックマン・クルター P A 800 またはフォトダイオードアレイ検出器を装備した道具と P A 800 を用いて果たされました。試料は希釈解決 (P B - C A) による 4 mg / mL に希釈され、次に、低減されていない C E - S D S のための 10 min のための 60 ° C で 75 の μL S D S 試料緩衝剤と 5 μL 100 mM N E M が存在する状態の中で加熱されました。試料は、+5 k V を 30 分間 +11 k V で分離が後続する 15 の s のために用いて注入されました。検知は 220 nm で果たされました。

【0227】

10

20

30

40

50

D S C 分析

D S C 分析は、G E のヘルスケア、モデル A S 1 2 - 0 0 1 C から M i c r o C a l T M の V P 毛状の D S C システムによる果たされました。タンパク質試料は、分析の前に製剤緩衝剤を有するある m g / m L に最初に希釈されました。信頼できるタンパク質試料の 3 0 0 μ L が 9 6 のウェル・プレートに付加でした。そして、その対応する緩衝剤の 3 0 0 μ L が参照として付加でした。試料は、毛状の D S C システムにおいて 2 0 0 の ° C / h の加熱速度で 1 0 ° C から 1 1 0 ° C に加熱されました。試料は 2 度テストされました。そして、D S C 結果 (T m 発症と T m 値) は起源 7 . 0 D S C 自動分析法ソフトウェアによる分析されました。

【 0 2 2 8 】

3 . 賦形剤スクリーニング

3 . 1 研究目的

この研究は、N a C l 、 A r g - H C l 、精製白糖と、選択された緩衝剤への F O R 4 6 を安定させることについてのトレハロースの影響を評価することでした。

【 0 2 2 9 】

3 . 2 研究パラメータ

F O R 4 6 は、2 0 m M ヒスチジン緩衝剤 p H 6 . 0 への 1 0 m g / m L の濃縮で処方されました。表あるの与えられるように、各製剤のために、1 4 0 m M N a C l 、1 5 0 の m M A r g - H C l 、8 % (w / v) の精製白糖またはトレハロースが、スタビライザーとしてそれぞれ付加でした。そして、加えることはブランクとして設定されませんでした。

【 0 2 3 0 】

各製剤において試料は、凍結 / 雪解けストレスと熱応力 (4 0 ° C および 2 5 ° C) の 5 つまでのサイクルにさらされました。各製剤において F O R 4 6 の安定性は表 2 6 の与えられるような異なるアッセイを有する評価されました。

【 0 2 3 1 】

【表 2 7 】

Table 26. Formulation options.

F#	Buffer	pH	Excipients
F1	20mM Histidine	6.0	140 mM NaCl
F2	20mM Histidine	6.0	150 mM Arg-HCl
F3	20mM Histidine	6.0	8% Sucrose
F4	20mM Histidine	6.0	8% Trehalose
F5	20mM Histidine	6.0	/

【 0 2 3 2 】

10

20

30

40

50

【表 28】

Table 27. Stability study plan for excipient screening.

F #	Stress	Condition	T 0	Sampling points and Assay		
F1, F2, F3, F4 and F5	Thermal	25°C	X		2W	4W
					X	X
		40°C		1W	2W	4W
				X	X	X
	Freeze and Thaw	-40°C to RT		3C	5C	
				X	X	

X= Appearance, pH, protein concentration, SEC-HPLC, cIEF, Caliper-SDS, DAR

【0233】

3.4 試料調製

FOR46は、限外濾過法を介してpH 6.0で20mMヒスチジンに交換された緩衝剤でした。適切な量の精製白糖、トレハロース、ArgHC1またはNaClを付加した後、タンパク濃度はそのとき10mg/mLに調節されました、試料はすべて、0.22のμm PESメンブランフィルターを有する無菌的にろ過。各製剤試料のために、8つの(8)2Rグラス・バイアルがろ過DSのあるmLを有する満たされました。あるつの(1)バイアルは、凍結と雪解けストレスの3つと5つのサイクルにそれぞれさらされました。各サイクルの、結氷期は-40°C冷凍装置において少なくとも12時間でした。試料は室温で溶かされました。3つの(3)バイアルが40°Cでかえされました。2つのバイアルが25°Cでかえされました。各研究条件からあるつのバイアルは指定の時間点で分析のためのサンプリングされました。あるつの(1)バイアルはT0として役立ちました。

【0234】

3.5 結果と議論

3.5.1 外観、タンパク濃度とpH結果

明白な沈澱反応は5°Cで短い記憶の直後にF1およびF2における観測されました。それは製剤において高いイオン強度に帰することができました。従って、F1およびF2は研究から除外されました。試料の残りはすべて無色で、わずかにオパールのように、研究の初めの可視の粒子がありませんでした。

【0235】

4週以内の間の40sと同様に25°Cでの培養の後、F5は可視の粒子がありませんでした。そして、多くの粒子がF3およびF4の両方における観測されました。それは、砂糖を有する製剤のより高い表面張力による引き起こされた蛋白質変性に帰することができ、終了した製剤において界面活性剤の付加による参照する悪影響を除去することができます。

【0236】

外観の本質的な変化は凍結と雪解けストレスの5つまでのサイクルの後にF3、F4とF5の中で発見されませんでした。

【0237】

pHおよびタンパク濃度の本質的な変化は40°Cで発見されませんでした、25°C、および凍結の5つのサイクルの後に、および溶けます。

【0238】

SECの純度

SEC純度データは表28の要約されました。25℃で、と凍結および雪解けの5つまでのサイクルの後にSECのデータに基づいて、本質的な変化はあらゆる試料の中で発見されませんでした。4週間の培養の後、40℃では、F5のSECの純度はF3およびF4より明らかに低かった。そのため、ADCへの精製白糖とトレハロースの安定効果が不意に本質的で比較可能だった、と結論付けることができるかもしれません。

【0239】

【表29】

Table 28. SEC purity results of FOR46 excipient screening study.

Sample information		T0	FT		25℃		40℃		
			3C	5C	2W	4W	1W	2W	4W
F3	Main peak%	97.9	98.6	98.5	97.5	98.1	96.0	93.2	94.9
	HMW%	2.0	1.3	1.3	2.3	1.6	3.8	4.6	4.22
	LMW%	0.1	0.2	0.2	0.1	0.3	0.2	2.1	0.92
F4	Main peak%	97.9	98.6	98.5	97.5	98.1	95.9	93.2	94.6
	HMW%	2.0	1.2	1.3	2.3	1.6	3.9	4.8	4.4
	LMW%	0.1	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	2.0	0.9
F5	Main peak%	97.5	98.4	98.4	96.8	97.8	94.7	90.8	92.6
	HMW%	2.4	1.4	1.4	3.0	1.9	4.9	6.3	6.2
	LMW%	0.1	0.2	0.2	0.2	0.4	0.4	2.9	1.2

10

20

30

40

50

【0240】

カリパスSDS_R/NR純度

カリパスSDS_R/NR純度の本質的な変化は、40℃でも25℃でも4週間凍結および雪解けの5つまでのサイクルと培養の後にあらゆる試料の中で発見されませんでした。

【0241】

cIEF

cIEFデータに基づいて、25℃と同様に40℃での4週間の培養と減少速度が、F3-F5の中に比較可能だった後、主なピーク純度への実質的減少はすべての試料の中で発見されました。本質的な変化は凍結および雪解けの5つまでのサイクルの後に発見されませんでした。

【0242】

抗体比率(DAR)への薬物

DARの本質的な変化は、25℃と、凍結および雪解けの5つまでのサイクルでも40℃でも4週間培養の後にすべての試料の中で発見されませんでした。

【0243】

結論

たとえより悪い外観がトレハロースおよび精製白糖を有する緩衝剤における観測されたとしても、より高い表面張力による引き起こされた悪影響は界面活性剤の付加による可逆的でしょう。驚いたことに、SEC純度結果は、熱応力に対するFOR46を安定させることにおいて、精製白糖およびトレハロースが顕著で比較可能な実行を示すことを示しま

した。商業原価を考えれば、精製白糖は最適化された製剤において賦形剤として選択されました。界面活性剤スクリーニング研究は、8 % (w / v) の精製白糖 (F 3) を有する pH 6.0 の 20 mM ヒスチジン緩衝剤における果たされるでしょう。

【0244】

4. 界面活性剤スクリーニング

この研究は、8 % (w / v) の精製白糖を有する 20 mM ヒスチジン緩衝剤への 3 含有量レベルで 2 つの異なる界面活性剤 (PS-80 と PS-20) の安定効果を評価することでした。DAR データ (表 34 の与えられた) に基づいて、DAR の本質的な変化は、25 °C と、凍結および雪解けの 5 つまでのサイクルでも 40 °C でも 4 週間培養の後にすべての試料の中で発見されませんでした。

10

【0245】

研究パラメータ

FOR46 は、表 29 の与えられるような 7 つの製剤において 8 % (w / v) の精製白糖を有する pH 6.0 の 20 mM ヒスチジン緩衝剤への 10 mg / mL で処方されました。3 含有量レベルを有する、PS-80 または PS-20 は、各製剤にそれぞれ付加でした。そして、界面活性剤を伴わない製剤はブランクとして含まれていました。各製剤において試料は、凍結と雪解け、熱応力 (40 °C) と激越ストレス (300 rpm、2 日) の 5 つまでのサイクルにさらされました。指定の時間点での ADC の安定性は異なるアッセイを有する評価されました。

20

【0246】

【表 30】

Table 29. Formulation option of FOR46 excipient screening.

Formulation No.	pH/buffer	Excipients	Surfactant Comments
1	20 mM His, pH6.0	8% sucrose	NA
2			0.01% PS-80
3			0.02% PS-80
4			0.03% PS-80
5			0.015% PS-20
6			0.02% PS-20
7			0.03% PS-20

30

【0247】

40

50

【表 3 1】

Table 30. Formulation option of FOR46 excipient screening.

Attributes	Condition	T0	Sampling Points and Assay	
Thermal	40° C	X,Y, Z	2W	4W
			X	X, Z
Freeze/Thaw	-40°C to RT		5 Cycles	
			X,Y, Z	
Agitation	25°C,300 rpm		2D	
			X,Y, Z	

X=Appearance, pH, protein concentration SEC-HPLC, cIEF, SDS caliper_R; Y=MFI;
Z=binding antigen

【0248】

4.3 薬物物質

8% (w/v) の精製白糖を有する pH 6.0 の 20 mM ヒスチジン緩衝剤における処方された FOR46 は、界面活性剤スクリーニング研究の前に 2-8 °C で貯蔵されました。

【0249】

サンプル調製

計画的な量の PS-80 または PS-20 を付加だった後に、WBP2095 ADC DS は、0.22 の μm PES メンブランフィルターを有する無菌的にろ過。各製剤試料のために、8 つの (8) 2 R グラス・バイアルが、ろ過 DS のある mL を有するそれぞれ満たされました。2 つの (2) バイアル、凍結の 5 つのサイクルにさらされ、ストレスを溶かす。各サイクルの、結氷期は -40 °C 冷凍装置において少なくとも 12 時間でした。試料は室温で溶かされました。2 つの (2) バイアルが 40 °C でかえされました。2 つの (2) バイアルが周囲温度で 300 rpm の速度で 2 日間激越にさらされました。40 °C からあるつのバイアルと凍結から 2 つのバイアル、および激越ストレスと同様にストレスも溶かす、指定の時間点で分析のためのサンプリングされました。2 つの (2) バイアルが T0 として役立ちました。

【0250】

4.5 結果と議論

4.5.1 外観、タンパク濃度と pH 結果

凍結および雪解けの 5 つのサイクルの後、外観の本質的な変化はすべての試料中で発見されませんでした。40 °C の 4 週間の 300 rpm と培養の速度での 2 日の間の激越、粒子とファイバーが、F1 (界面活性剤を伴わない) における観測された後。それは、界面活性剤の存在が熱とおよび激越ストレス状態の ADC を防御するのに重要かもしれないことを示しました。

【0251】

本質的な変化は pH およびタンパク濃度の中で発見されませんでした。

【0252】

4.5.2 SEC の純度

凍結および雪解けの 5 つのサイクルと 2 日の間の激越の後、SEC の純度の本質的な変化は発見されませんでした。4 週間の 40 °C の培養の後、主なピーク純度の 6 % の下落は 7 つの製剤すべての中で発見されました。SEC 純度データに基づいて、製剤はすべてすべての状態の中で比較可能でした。

【 0 2 5 3 】

4 . 5 . 3 C E - S D S _ R 純 度

C E - S D S _ R 純 度 の 本 質 的 な 変 化 は 熱 応 力 の 中 で 発 見 さ れ ま せ ん で し た 、 凍 結 し 溶 け る 、 お よ び 激 越 ス ト レ ス 条 件 。

【 0 2 5 4 】

4 . 5 . 4 c I E F

凍 結 お よ び 雪 解 け の 5 つ の サ イ ク ル と 2 日 の 間 の 激 越 の 後 、 c I E F の 本 質 的 な 変 化 は 発 見 さ れ ま せ ん で し た 。 熱 応 力 で は 、 主 な ピ ー ク 純 度 は か な り 減 少 し ま し た 。 そ の 一 方 で 酸 性 の ピ ー ク 純 度 は 従 っ て 増 加 し ま し た 。 し か し な が ら 、 す べ て の 製 剤 中 の 変 化 は 比 較 可 能 で し た 。

10

【 0 2 5 5 】

4 . 5 . 5 潜 在 能 力

先 の デ ー タ に 基 づ い て 、 3 つ の 主 要 な 製 剤 (F 2 、 F 3 と F 4) が 結 合 効 力 検 定 を 果 た す た め に 選 択 さ れ ま し た 。 熱 応 力 (激 越 ス ト レ ス) に お け る 、 お よ び ス ト レ ス を 凍 結 し 溶 か す 、 拘 束 力 の あ る 潜 在 能 力 の 本 質 的 な 変 化 は 発 見 さ れ ま せ ん で し た 。

【 0 2 5 6 】

4 . 5 . 6 M F I

驚 い た こ と に 、 M F I 結 果 に 基 づ い て 、 F 1 に お け る 1 0 倍 以 上 の 粒 子 は 休 息 製 剤 に 比 較 さ れ た と 分 か り ま し た 。 そ れ は 、 他 の 製 剤 よ り F 1 に お け る サ ブ 目 に 見 え る 粒 子 を 示 唆 し ま し た 。

20

【 0 2 5 7 】

30

40

50

【表 3 2】

Table 31. MFI results of FOR46 in surfactant screening study.

Sample		T0	FT	Agitation
F1	2~5um	7085	2561	4874
	5~10um	1340	523	1337
	10~25um	194	79	478
	≥25um	15	4	69
F2	2~5um	542	368	404
	5~10um	104	51	33
	10~25um	22	9	5
	≥25um	0	0	0
F3	2~5um	1467	340	258
	5~10um	379	35	15
	10~25um	94	10	4
	≥25um	2	0	0
F4	2~5um	545	969	332
	5~10um	53	109	56
	10~25um	7	12	10
	≥25um	4	0	2
F5	2~5um	692	716	1050
	5~10um	84	60	99
	10~25um	10	9	4
	≥25um	0	0	0
F6	2~5um	550	337	294
	5~10um	63	30	25
	10~25um	20	12	10
	≥25um	5	2	4
F7	2~5um	813	965	689
	5~10um	114	171	130
	10~25um	30	33	78
	≥25um	30	33	78

10

20

30

40

【 0 2 5 8 】

4. 6 結論

外観およびMFIの結果に基づいて、界面活性剤は熱および激越ストレス状態のADCを防御するにおいて不意に重要な役割を果たしました。しかしながら、違いは、3含有量レベルで2つの異なる界面活性剤（PS-80とPS-20）を有する6つの製剤中で発見されませんでした。PS-20（それは界面活性剤のより低い有効な濃縮を示唆した）に比較されたPS-80のより低いCMC（臨界ミセル濃度）と、高含有量レベルにPS-80の低下で導入されたありそうな悪影響を考えれば、0.01%（w/v）のPS-80は最終製剤の中で選択されました。

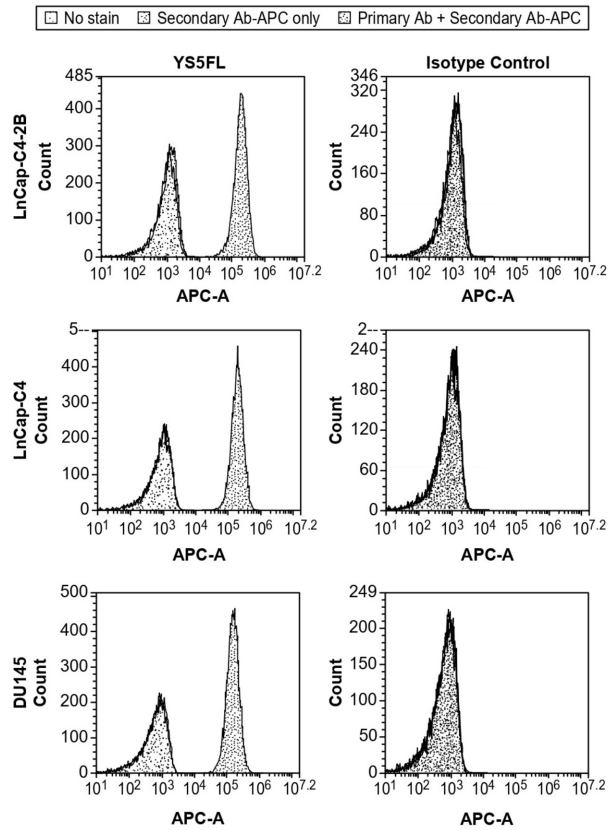
50

【 0 2 5 9 】

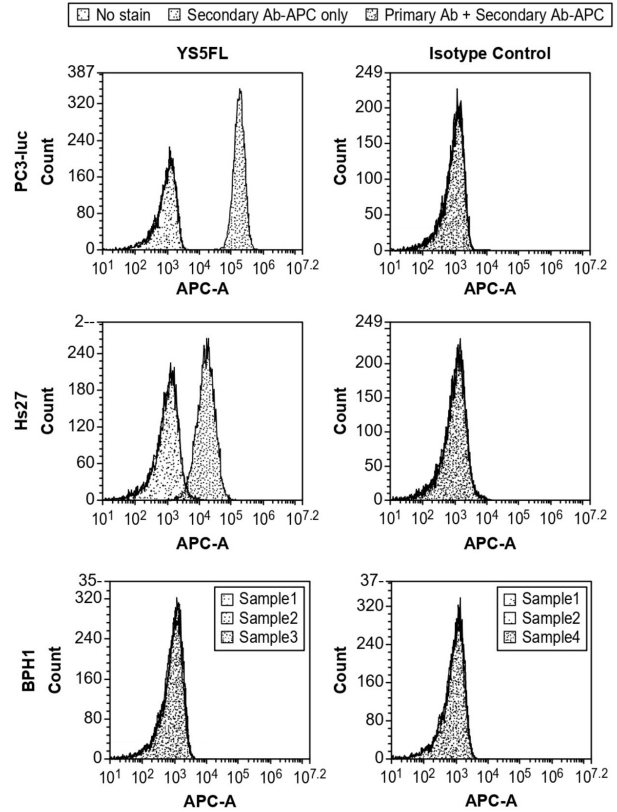
8 % (w / v) の精製白糖と 0 . 0 1 % (w / v) の P S - 8 0 を有する p H 6 . 0 での 2 0 の m M ヒスチジン緩衝剤への F O R 4 6 (1 0 m g / m L) は、最終製剤として選択されました。

【 図 面 】

【 図 1 - 1 】



【 図 1 - 2 】



10

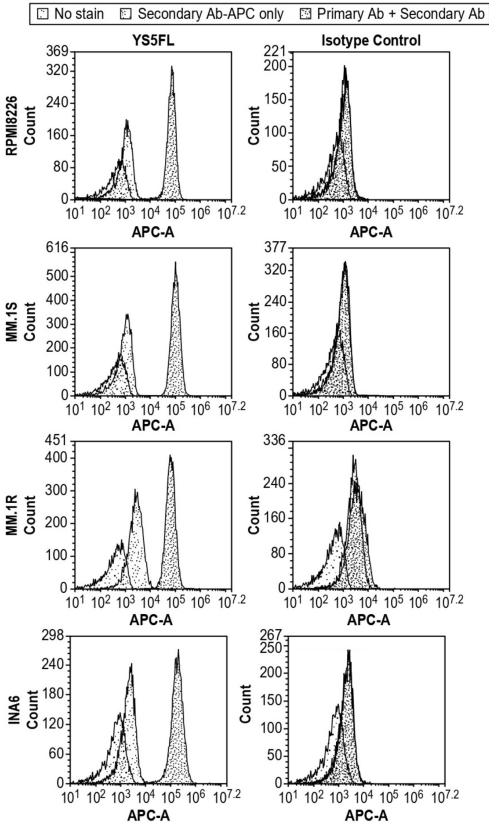
20

30

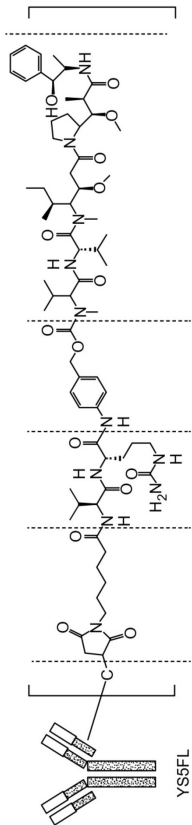
40

50

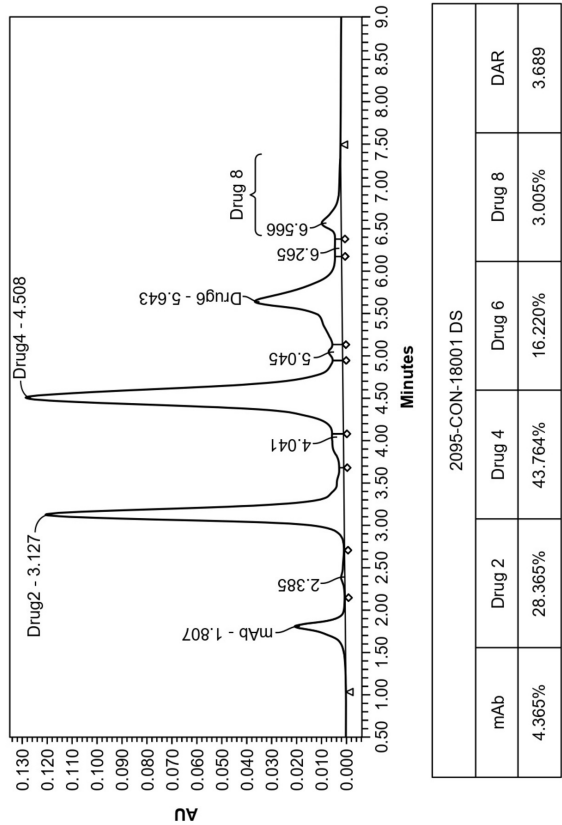
【 図 2 】



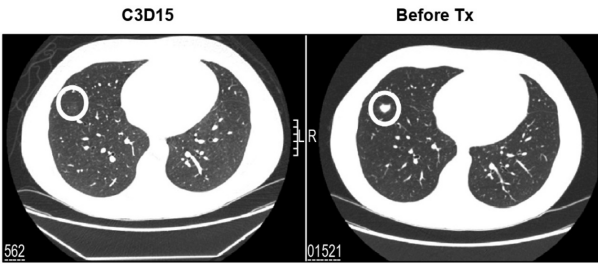
【 図 3 】



【 図 4 】



【 図 5 A 】



10

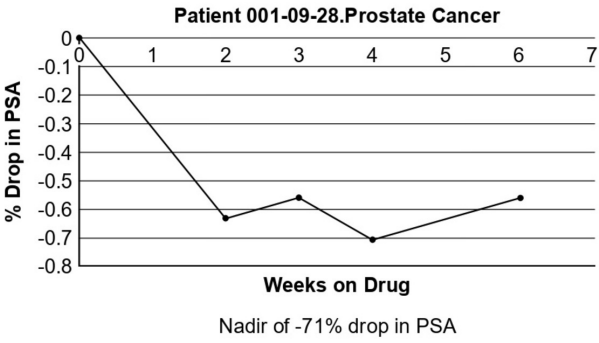
20

30

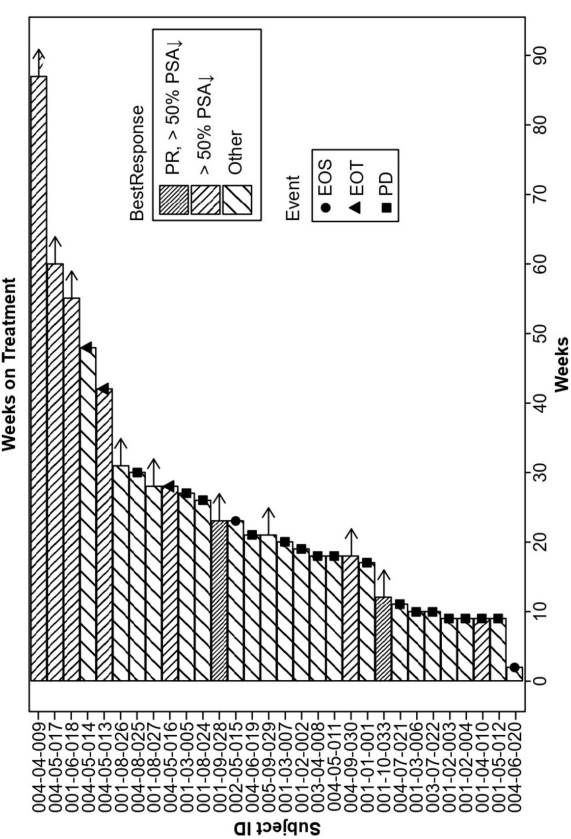
40

50

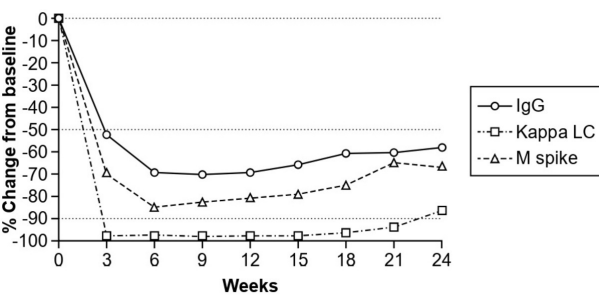
【 図 5 B 】



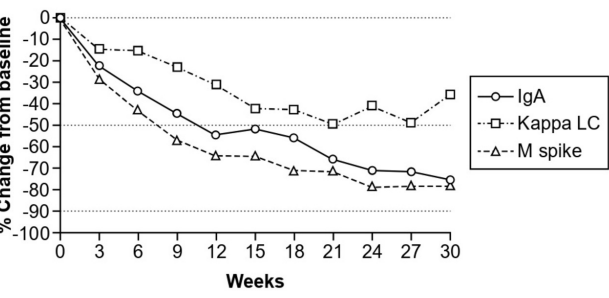
【 図 6 】



【 図 7 A 】



【 図 7 B 】



10

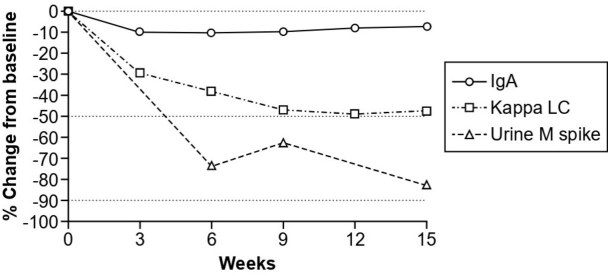
20

30

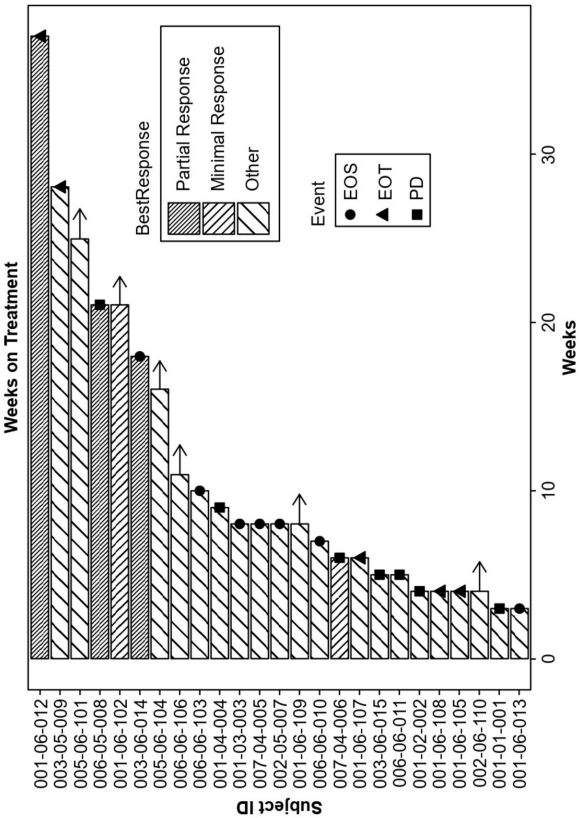
40

50

【 図 7 C 】



【 図 8 】



【 配列表 】

2023534765000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/044832

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K47/68 A61K9/00 A61K47/18 A61K47/26 A61P35/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2018/089807 A2 (UNIV CALIFORNIA [US]) 17 May 2018 (2018-05-17) example 1 paragraph [0253] paragraph [0291] paragraph [0324] ----- -/--	5-31, 49-59, 63-100, 117-127, 130-165 1-4, 32-47, 101-115, 166,167
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
10 November 2021		22/11/2021
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Monami, Amélie

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/044832

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016/040683 A1 (UNIV CALIFORNIA [US]) 17 March 2016 (2016-03-17)	5-31, 48, 50-55, 57-62, 65-67, 69, 71-100, 116, 118-122, 124-129, 132, 133, 135-165
A	examples 1-2 paragraph [0511] paragraph [0538] paragraph [0569] -----	1-4, 32-47, 101-115, 166, 167

1

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

page 2 of 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2021/044832

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☐ forming part of the international application as filed:
- ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- ☐ on paper or in the form of an image file.
- b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
- ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
- ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2021/044832

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018089807 A2	17-05-2018	CA 3043277 A1 EP 3538153 A2 US 2019276553 A1 WO 2018089807 A2	17-05-2018 18-09-2019 12-09-2019 17-05-2018
WO 2016040683 A1	17-03-2016	AU 2015315006 A1 AU 2021211989 A1 BR 112017005002 A2 CA 2960282 A1 CN 107135654 A EP 3191524 A1 IL 251045 A JP 6730260 B2 JP 2017534254 A JP 2020178700 A KR 20170052648 A US 2017362330 A1 US 2020199245 A1 WO 2016040683 A1 ZA 201701545 B	20-04-2017 26-08-2021 07-08-2018 17-03-2016 05-09-2017 19-07-2017 29-04-2021 29-07-2020 24-11-2017 05-11-2020 12-05-2017 21-12-2017 25-06-2020 17-03-2016 29-09-2021

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	47/10	(2017.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/02	(2006.01)	A 6 1 K	47/02
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 K	31/537	(2006.01)	A 6 1 K	31/537
A 6 1 K	31/444	(2006.01)	A 6 1 K	31/444
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00
C 0 7 K	16/30	(2006.01)	C 0 7 K	16/30
C 1 2 N	15/13	(2006.01)	C 1 2 N	15/13

Z N A

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

アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州 ラ・ホーヤ ノース・トーリー・パインズ・ロード

1 1 0 9 9 スイート 2 9 0

F ターム (参考)

4C076 AA95 CC27 CC41 EE41 EE59 FF70
4C084 AA02 AA17 BA17 NA13 NA14 ZA81 ZB26
4C085 AA26 BB11 EE01
4C086 AA01 AA02 CB05 CB22 MA01 MA04 NA13 NA14 ZA81 ZB26
4H045 AA11 DA76 EA28 FA74