

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7657774号
(P7657774)

(45)発行日 令和7年4月7日(2025.4.7)

(24)登録日 令和7年3月28日(2025.3.28)

(51)国際特許分類	F I	
A 6 1 K 47/68 (2017.01)	A 6 1 K 47/68	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	Z N A
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	U
A 6 1 K 33/243 (2019.01)	A 6 1 K 33/243	
請求項の数 29 (全138頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2022-508480(P2022-508480)	(73)特許権者	500553659 アジェンシス, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 6 0 0 6 2 イリノイ州 ノースブルック アステラス ウエイ 1
(86)(22)出願日	令和2年8月10日(2020.8.10)	(73)特許権者	507154181 シージェン インコーポレイテッド アメリカ合衆国 ワシントン州 ポセル サウス イースト 3 0 ス ドライブ 2 1 8 2 3
(65)公表番号	特表2022-544227(P2022-544227 A)	(74)代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(43)公表日	令和4年10月17日(2022.10.17)	(74)代理人	100160923 弁理士 山口 裕孝
(86)国際出願番号	PCT/US2020/045567	(74)代理人	100119507 弁理士 刑部 俊
(87)国際公開番号	WO2021/030240		
(87)国際公開日	令和3年2月18日(2021.2.18)		
審査請求日	令和5年8月7日(2023.8.7)		
(31)優先権主張番号	62/886,270		
(32)優先日	令和1年8月13日(2019.8.13)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
最終頁に続く			

(54)【発明の名称】 1 9 1 P 4 D 1 2 タンパク質に結合する抗体薬物コンジュゲート (A D C) による癌の治療方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象において局所進行性または転移性頭頸部癌を予防または治療するための医薬であつて、抗体薬物コンジュゲート (A D C) を含み、

該抗体薬物コンジュゲートが、モノメチルアウリスチンE (M M A E) の1つまたは複数の単位にコンジュゲートされた、191P4D12に結合する抗体またはその抗原結合断片を含み、該抗体またはその抗原結合断片が、SEQ ID NO:22に示される重鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含む相補性決定領域 (C D R) を含む重鎖可変領域と、SEQ ID NO:23に示される軽鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含むCDRを含む軽鎖可変領域とを含み、かつ

- (i) 対象が、白金ベースの療法後に進行または再発した、
- (ii) 対象が、プログラム細胞死タンパク質-1 (P D - 1) の阻害剤またはプログラム細胞死-リガンド1 (P D - L 1) の阻害剤による治療を以前に受けたことがある、または
- (iii) 対象が、白金ベースの療法後に進行または再発した、およびプログラム細胞死タンパク質-1 (P D - 1) の阻害剤またはプログラム細胞死-リガンド1 (P D - L 1) の阻害剤による治療を以前に受けたことがある、

医薬。

【請求項 2】

対象が、白金ベースの療法後6ヶ月以内に進行または再発した、請求項1記載の医薬。

【請求項 3】

P D - 1 の阻害剤が、ニボルマブである、請求項1記載の医薬。

【請求項 4】

PD-L1の阻害剤が、アテゾリズマブ、アベルマブ、およびデュルバルマブからなる群より選択される、請求項1記載の医薬。

【請求項 5】

抗体またはその抗原結合断片が、SEQ ID NO:9のアミノ酸配列を含むCDR H1、SEQ ID NO:10のアミノ酸配列を含むCDR H2、SEQ ID NO:11のアミノ酸配列を含むCDR H3;SEQ ID NO:12のアミノ酸配列を含むCDR L1、SEQ ID NO:13のアミノ酸配列を含むCDR L2、およびSEQ ID NO:14のアミノ酸配列を含むCDR L3を含むか、または

抗体またはその抗原結合断片が、SEQ ID NO:16のアミノ酸配列を含むCDR H1、SEQ ID NO:17のアミノ酸配列を含むCDR H2、SEQ ID NO:18のアミノ酸配列を含むCDR H3;SEQ ID NO:19のアミノ酸配列を含むCDR L1、SEQ ID NO:20のアミノ酸配列を含むCDR L2、およびSEQ ID NO:21のアミノ酸配列を含むCDR L3を含む、請求項1～4のいずれか一項記載の医薬。

10

【請求項 6】

抗体またはその抗原結合断片が、SEQ ID NO:22のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、SEQ ID NO:23のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む、請求項1～4のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 7】

抗体が、SEQ ID NO:7の20番目のアミノ酸（グルタミン酸）から466番目のアミノ酸（リジン）までの範囲のアミノ酸配列を含む重鎖と、SEQ ID NO:8の23番目のアミノ酸（アスパラギン酸）から236番目のアミノ酸（システイン）までの範囲のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む、請求項1～4のいずれか一項記載の医薬。

20

【請求項 8】

抗原結合断片が、Fab、F(ab')₂、FvまたはscFv断片である、請求項1～7のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 9】

抗体が、完全ヒト抗体である、請求項1～8のいずれか一項記載の医薬。

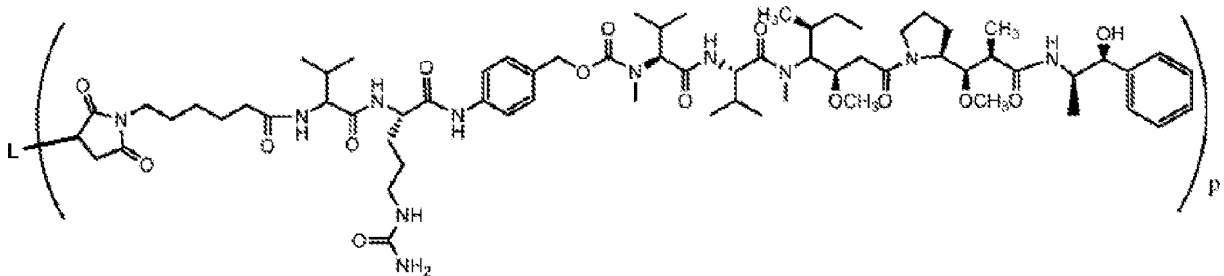
【請求項 10】

抗体またはその抗原結合断片が、組換え産生される、請求項1～9のいずれか一項記載の医薬。

30

【請求項 11】

抗体薬物コンジュゲートが、以下の構造：



40

を有し、ここで、L-が抗体またはその抗原結合断片を表し、pが1～10である、請求項1～10のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 12】

pが2～8である、請求項11記載の医薬。

【請求項 13】

pが3～5である、請求項11記載の医薬。

【請求項 14】

抗体または抗原結合断片が、リンカーを介してモノメチルアウリスチンE (MMAE) の各単位に連結されている、請求項1～13のいずれか一項記載の医薬。

50

【請求項 15】

リンカーが、酵素切断可能なリンカーであり、抗体またはその抗原結合断片の硫黄原子と結合を形成する、請求項14記載の医薬。

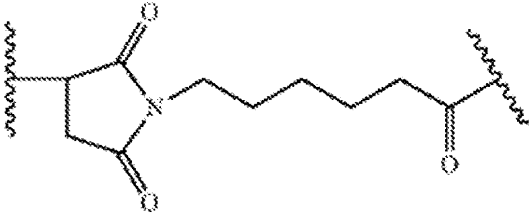
【請求項 16】

リンカーが $-A_a-W_w-Y_y-$ の式を有し、式中、 $-A-$ は伸長単位であり、 a は0または1であり、 $-W-$ はアミノ酸単位であり、 w は0~12の範囲の整数であり、 $-Y-$ はスペーサ単位であり、 y は0、1、または2である、請求項14記載の医薬。

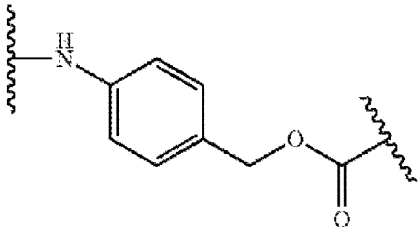
【請求項 17】

伸長単位が、以下の式(1)の構造を有し、アミノ酸単位がバリンシトルリンであり；スペーサ単位が以下の式(2)の構造を含むPAB基である、請求項16記載の医薬：

10



式(1)



式(2)

20

【請求項 18】

伸長単位が、抗体またはその抗原結合断片の硫黄原子と結合を形成し、スペーサ単位がカルバメート基を介してMMAEに連結されている、請求項16記載の医薬。

30

【請求項 19】

抗体薬物コンジュゲートが、抗体またはその抗原結合断片当たり1~10単位のMMAEを含む、請求項1~10のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 20】

抗体薬物コンジュゲートが、抗体またはその抗原結合断片当たり2~8単位のMMAEを含む、請求項1~10のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 21】

抗体薬物コンジュゲートが、抗体またはその抗原結合断片当たり3~5単位のMMAEを含む、請求項1~10のいずれか一項記載の医薬。

40

【請求項 22】

抗体薬物コンジュゲートが1~10mg/kg対象体重、1~5mg/kg対象体重、1~2.5mg/kg対象体重、または1~1.25mg/kg対象体重の用量で投与されるように用いられる、請求項1~21のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 23】

抗体薬物コンジュゲートが約1mg/kg対象体重の用量で投与されるように用いられる、請求項22記載の医薬。

【請求項 24】

抗体薬物コンジュゲートが約1.25mg/kg対象体重の用量で投与されるように用いられる、請求項22記載の医薬。

50

【請求項 25】

抗体薬物コンジュゲートが静脈内（IV）注射または注入によって投与されるように用いられる、請求項1～24のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 26】

抗体薬物コンジュゲートが3週間に2回のサイクルで約30分かけて静脈内（IV）注射または注入によって投与されるように用いられる、請求項1～24のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 27】

抗体薬物コンジュゲートが3週間のサイクルごとの第1日および第8日に約30分かけて静脈内（IV）注射または注入によって投与されるように用いられる、請求項1～24のいずれか一項記載の医薬。

10

【請求項 28】

抗体薬物コンジュゲートが4週間に3回のサイクルで約30分かけて静脈内（IV）注射または注入によって投与されるように用いられる、請求項1～24のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 29】

抗体薬物コンジュゲートが4週間のサイクルごとの第1日、第8日および第15日に約30分かけて静脈内（IV）注射または注入によって投与されるように用いられる、請求項1～24のいずれか一項記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2019年8月13日に出願された米国仮特許出願第62/886,270号に対する優先権の恩典を主張し、その開示は参照によりその全体が本明細書に組み入れられる。

【0002】

1. 分野

191P4D12タンパク質に結合する抗体薬物コンジュゲート（ADC）により癌を治療する方法が本明細書で提供される。

【背景技術】

30

【0003】

2. 背景

癌は、米国では35歳から65歳の人々の主要な死因であり、世界中で2番目に多い死因である。2019年には、米国ではおよそ170万例の新規癌症例およびおよそ61万例の癌による死亡があると推定された（National Cancer Institute.2019.Cancer Stat Facts:Cancer of Any Site.https://seer.cancer.gov/statfacts/html/all.html.2019年6月5日にアクセス）。世界的には、2018年の新規癌症例は1810万例と推定されており、2018年には約960万例の死亡が癌によるものであった（World Health Organization.Press Release.Sept 2018.https://www.who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf.2019年6月5日にアクセス）。現在、ほとんどの死亡は、転移性癌を有する患者で起こっている。実際に、過去20年間で、手術、放射線療法および補助化学療法を含む治療の進歩により、限局性癌を有する患者のほとんどが治癒した。癌が転移性疾患として現れたかまたは再発した患者は、全生存期間（OS）に関して、従来の治療法から得られる利益はわずかであり、治癒することは稀であった。

40

【0004】

転移性癌の新しい治療戦略には、癌細胞の生存に重要な分子経路の標的化および新規細胞傷害性化合物が含まれる。これらの新規薬物の利益は長期生存に反映される；しかしながら、遠隔転移を有するほとんどの患者の転帰は依然として不良であり、新規治療法が必要とされている。

【0005】

50

191P4D12 (ネクチン-4としても公知である)は、I型膜貫通タンパク質であり、細胞間接着に關与する關連免疫グロブリン様接着分子のファミリーのメンバーである。191P4D12は接着分子のネクチンファミリーに屬する。191P4D12は、3つのIg様サブドメインを含む細胞外ドメイン (ECD)、膜貫通ヘリックス、および細胞内領域から構成される (Takai Y et al., *Annu Rev Cell Dev Biol* 2008;24:309-42)。ネクチンは、カドヘリンを動員し、細胞骨格再編成を調節することができる接着結合部での同種親和性および異種親和性トランス相互作用の両方によってCa²⁺非依存性細胞間接着を媒介すると考えられている (Rikitake & Takai, *Cell Mol Life Sci*.2008;65(2):253-63)。他のネクチンファミリーメンバーに対する191P4D12の配列同一性は低く、ECDにおいて25%~30%の範囲である (Reymond N et al, *J Biol Chem* 2001;43205-15)。ネクチン促進性接着は、免疫調節、宿主-病原体相互作用、および免疫回避などのいくつかの生物学的プロセスを支援する (Sakisaka T et al., *Current Opinion in Cell Biology* 2007;19:593-602)。

【0006】

乳癌

世界的には、2018年に新たに診断される女性乳癌症例は約210万例に上り、女性の癌症例4例中ほぼ1例を占めるであろう。この疾患は、大多数の国で最も頻繁に診断される癌であり、女性の癌關連死の主な原因でもある。転移診断後、予後は不良であり、5年生存率は約15%である。

【0007】

転移性乳癌に対する適切な治療法の選択は、多くの治療選択肢および疾患の生物学的不均一性のために複雑である。潜在的な治療選択肢は、エストロゲンおよびプロゲステロン受容体ならびに腫瘍のヒト上皮成長因子受容体2 (HER2) の状態によって影響を受ける。転移性乳癌を呈する対象の治療選択肢はまた、どの補助療法が使用されたか、補助療法後どれくらいで対象が再発するか、および転移の部位によっても影響され得る。

【0008】

ホルモン受容体陽性、ヒト上皮成長因子受容体2陰性乳癌

ホルモン受容体陽性 (HR+) /HER2陰性乳癌は、最も一般的な乳癌サブタイプであり (>70%)、主に閉経後の女性に発生する。転移性疾患を有する女性の初期治療は、主に内分泌療法からなる。これは通常、単独で、CDK4/6阻害剤と組み合わせて、または二重内分泌遮断として投与される。内分泌抵抗性の女性または症候性内臓疾患を有する女性には、全身化学療法が推奨される。

【0009】

アントラサイクリン、タキサン、ゲムシタピン、カペシタピン、ピノレルピン、エリブリンおよびイキサベピロンを含むいくつかの細胞傷害性化学療法剤が転移性乳癌において活性を示している。これらの剤による奏効率は、それまでの治療法の種類および乳癌サブタイプに応じて変動する。一般に、アントラサイクリンに基づく併用療法ならびにパクリタキセルおよびドセタキセルなどのタキサンが最も有効であると考えられている (Piccart M, *Clin Breast Cancer* 2008;100-13)。補助療法におけるアントラサイクリンの広範な使用および心毒性のリスク増加を考慮すると、転移状況でのアントラサイクリンの使用は制限される。タキサンは、特に一次治療の状況で、局所進行性または転移性疾患を有する患者に最も一般的に使用される剤である (Greene & Hennessy, *J Oncol Pharm Pract* 2015;201-12)。毒性が低く、生存利益が限られているため、併用よりも連続単剤療法が推奨される。HR+ /HER2陰性乳癌を有する患者の、一般的に使用される単剤化学療法に対する応答は、主にサブグループ分析に限定され、これらは11%~36%の範囲であった (Robson M et al, *N Engl J Med*.2017;377(18):1792-3; Kaufman PA et al, *J Clin Onco*.2015;33(6):594-601; Cortes J et al, *Lancet*.2011;377:914-23)。一般に、応答は、治療歴のある患者においてより低い傾向があり、10%~13%の範囲と報告された (Perez EA et al, *J Clin Oncol*.2007;25:3407-14; Jones S et al, *J Clin Oncol*.1995;13(10):2567-74)。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 0 】

トリプルネガティブ乳癌

トリプルネガティブ乳癌 (TNBC) は、エストロゲン受容体 (ER)、プロゲステロン受容体 (PR) およびHER2に対する免疫染色の非存在によって定義される。全体として、乳癌の約15%~20%がTNBCとして分類される。TNBCは、浸潤性腫瘍生物学、内臓転移、および予後不良に関連する (Plasilova ML et al, *Medicine (Baltimore)* 2016;95 (35):e4614)。

【 0 0 1 1 】

タキサンに基づくレジメンは、TNBCを含む転移性乳癌患者の第一選択療法における標準治療と考えられている。より最近になって、FDAは、腫瘍がプログラム死リガンド1 (PD-L1) を発現する切除不能な局所進行性または転移性TNBC (無増悪生存期間 [PFS] の中央値7.5ヶ月対5.0ヶ月;客観的奏効率 (ORR) 56%対46%) を有する患者の治療のためのnab-パクリタキセルと組み合わせたアテゾリズマブの迅速承認を認めた (Schmid P et al, *N Engl J Med.*2019;380 (10):987-988)。二次治療またはそれ以降の治療のための標準的なアプローチは存在せず、化学療法の選択肢は他のサブタイプの選択肢と同じである。単剤細胞傷害性化学療法剤は、侵襲性疾患および内臓病変の状況を除いて、生存利益の欠如および毒性の増加のために、一般に併用化学療法よりも好ましい (Cardoso F et al, *Ann Oncol.*2017;28 (2):208-217;National Comprehensive Cancer Network, 2017,Non-small cell lung cancer,NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines)、http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.2019年6月5日にアクセス)。治療歴のある患者における標準的な化学療法は、低い奏効率 (10%~15%) および短い無増悪生存期間 (2~3ヶ月) に関連する (Hurvitz & Mead, *Curr Opin Obstet Gynecol.*2016;28 (1):59-69)。

【 0 0 1 2 】

非小細胞肺癌

肺癌 (小細胞および非小細胞の両方) は、米国における癌死の主要原因である (American Cancer Society.Key Statistics for Lung Cancer.8 Jan 2019a.<https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/key-statistics.html>.2019年6月5日にアクセス)。肺癌と診断される患者のほとんどは65歳以上であり、診断時の平均年齢は約70歳である。

【 0 0 1 3 】

非小細胞肺癌 (NSCLC) は、全肺癌の約85%を占め (Tan & Huq,Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC),April 13,2019,<https://emedicine.medscape.com/article/279960-overview>、2019年6月5日にアクセス;American Cancer Society:What is non-small cell lung cancer,16 May 2016,<https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/what-is-non-small-cell-lung-cancer.html>、2019年6月5日にアクセス)、扁平上皮 (NSCLC症例の約30%) および非扁平上皮 (NSCLC症例の約40%) の組織型に細分することができる (American Cancer Society.Non-Small Cell Lung Cancer.2019b.<http://www.cancer.org/Cancer/LungCancer-Non-SmallCell/DetailedGuide/lung-cancer--non-small-cell--non-small-cell-lung-cancer.2019年6月5日にアクセス>)。

【 0 0 1 4 】

扁平上皮非小細胞肺癌

扁平上皮NSCLCは、高齢、診断時の転移性 (悪性または転移性悪性を含む) 疾患、併存疾患、および腫瘍の中心位置を含む、特定の患者および疾患特性の結果として治療が困難なNSCLCの明確な組織学的サブタイプである (Socinski M et al, *Cell Lung Cancer* 2018;165-183)。これらの特徴は、転移性 (悪性または転移性悪性を含む) 扁平上皮NSCLCにおける治療転帰に関連しており、他のNSCLCサブタイプを有する患者よりも約30%短い生存期間中央値をもたらす。

【 0 0 1 5 】

10

20

30

40

50

特に転移性（悪性または転移性悪性を含む）扁平上皮NSCLCの一次治療のための治療選択肢は限られており、結果として生存転帰に影響を及ぼす（National Comprehensive Cancer Network.2017,Non-small cell lung cancer,NCCN clinical practice guidelines in oncology（NCCN guidelines）,http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf、2019年6月5日にアクセス;Novello S et al,Ann Oncol 2016;27（Supple 5）:v1-v27;Masters GA et al,J Clin Oncol 2015;33（30）:3488-3515）。転移性（悪性または転移性悪性を含む）NSCLCに対する標的療法および免疫療法の最近の承認ならびに肺癌治療の個別化への継続を考えると、転移性（悪性または転移性悪性を含む）扁平上皮NSCLCに対するこれらの新しい治療の有効性も評価する必要がある。

10

【0016】

非扁平上皮非小細胞肺癌

非扁平上皮NSCLCは、病期分類、転移の存在、および他の考慮事項の中でも併存症の存在を含む患者因子に依存して複数の治療選択肢がある、不均一な疾患である。したがって、現在の治療選択肢には、外科的切除、化学療法、放射線、免疫療法、および標的療法が含まれる。現在、標的化可能な遺伝子異常を有さない転移性（悪性または転移性悪性を含む）非扁平上皮NSCLC患者に対する第一選択療法は、プラチナ製剤を含む2剤併用化学療法である。ペバシズマブを除いて、また複数の標的化剤および細胞傷害剤の広範な研究にもかかわらず、プラチナ製剤を含む2剤併用化学療法への第3の剤の追加は、ランダム化試験においてプラチナ製剤を含む2剤併用化学療法単独よりも無増悪期間またはOSを改善することは示されていない（Reck M et al,Ann Oncol 2010;1804-09;Sandler A et al, N Engl J Med 2006;355:2542-50）。

20

【0017】

頭頸部癌

頭頸部癌は、口、鼻、喉、喉頭、副鼻腔、または唾液腺から始まる癌のグループである（National Cancer Institute,Head and Neck Cancers,29 Mar 2017,https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/head-neck-fact-sheet、2019年6月5日にアクセス）。世界中で、550万人を超える人々が頭頸部癌に罹患しており（口240万人、喉170万人、および喉頭140万人）、379000人を超える死亡を引き起こしている（GBD.2016 a.Global,regional,and national incidence,prevalence,and years lived with disability for 310 diseases and injuries,1990-2015:a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015、2019年6月5日にアクセス、https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)31678-6/fulltext; GBD.2016b.Global,regional,and national life expectancy,all-cause mortality,and cause-specific mortality for 249 causes of death,1980-2015:a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015,https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673616310121、2019年6月5日にアクセス）。世界中で、約60万例の頭頸部癌が今年発生し、患者の40%～60%しか5年間生存しないであろう（Rene Leemans C,et al.The molecular biology of head and neck cancer,Nature Reviews Cancer,16 Dec 2011、2019年6月5日にアクセス、https://www.nature.com/articles/nrc2982）。

30

40

【0018】

最も重要なリスク因子は、喫煙およびアルコール摂取であり、これらは相乗作用を有するようである（Decker & Goldstein,N Engl J Med.1982;1151-1155）。頭頸部癌のサブグループ、特に中咽頭癌のサブグループは、高リスク型のヒトパピローマウイルス（HPV）による感染によって引き起こされる（Rene Leemans C et al,The molecular biology of head and neck cancer,Nature Reviews Cancer,16 Dec 2011、2019年6月5日にアクセス、https://www.nature.com/articles/nrc2982）。

【0019】

治療は、主に症状発現時のステージによって決定されるが、手術、放射線療法、化学療

50

法、および標的療法の組合せを含み得る (National Cancer Institute, 2019, Cancer Statistics at Facts: Cancer of Any Site, <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/all.html>, 2019年6月5日にアクセス)。しかしながら、患者はしばしば局所領域再発、遠隔転移および続発性原発腫瘍を発症するため、生存率はこの数十年間著しく改善されてはいない。頭頸部癌の分子発癌機構、ならびにこの疾患の遺伝的および生物学的不均一性に関して利用可能な情報は限られており、新しい治療戦略の開発を妨げている。

【0020】

胃癌または食道癌

2019年に、米国では推定17650人の成人患者が胃癌と診断され、約16080人がこの疾患で死亡するであろう (American Cancer Society, Survival Rates for Esophageal Cancer, 31 Jan 2019c, <https://www.cancer.org/cancer/esophagus-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>, 2019年6月6日にアクセス)。2019年に、米国では推定27510人の成人が食道癌と診断され、約11140人がこの疾患で死亡するであろう (American Cancer Society, Key Statistics About Stomach Cancer, 09 Jan 2019 d, <https://www.cancer.org/cancer/stomach-cancer/about/key-statistics.html>, 2019年6月6日にアクセス)。食道腺癌および胃噴門部腺癌の割合は増加しているが、一方、食道扁平上皮癌および胃非噴門部腺癌の割合は減少しており、病因が異なることを示唆している (Crew & Neugut, World J Gastroenterol. 2016; 354-362)。

【0021】

化学療法は、切除不能疾患、局所進行性疾患または転移性疾患を有する患者の症状の有意な減少を提供することができる。部分奏効 (PR) 率をもたらす単剤 (シスプラチン、ドキソルビシンおよびマイトマイシン) は、胃腸 (GI) 癌において最も活性であると考えられている (Preusser P et al, Oncology 1998; 99-102)。これらの剤を使用する併用レジメンは、単剤療法と比較して、より高い奏効率 (30% ~ 50%) をもたすが、より大きな程度の毒性に関連し、同様のOS (6 ~ 10ヶ月の範囲) をもたらず (Preusser P et al, Oncology 1998; 99-102)。したがって、新しい剤の同定は、患者の生存期間の延長が達成されるべき場合に不可欠である。

【0022】

癌のためのさらなる治療方法が強く必要とされている。これらには、治療様式としての抗体および抗体薬物コンジュゲートの使用が含まれる。

【発明の概要】

【0023】

3. 概要

一局面では、対象において癌を予防または治療する方法であって、有効量の抗体薬物コンジュゲートを対象に投与する工程を含む方法が本明細書で提供され、ここで、抗体薬物コンジュゲートは、モノメチルアウリスタチンE (MMAE) の1つまたは複数の単位にコンジュゲートされた、191P4D12に結合する抗体またはその抗原結合断片を含み、抗体またはその抗原結合断片は、SEQ ID NO:22に示される重鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含む相補性決定領域 (CDR) を含む重鎖可変領域と、SEQ ID NO:23に示される軽鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含むCDRを含む軽鎖可変領域とを含み、対象は、ホルモン受容体陽性かつヒト上皮成長因子受容体2陰性 (HR+ / HER2-) 乳癌を有する。

【0024】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、HR+ / HER2-乳癌は、エストロゲン受容体 (ER) 陽性および/またはプロゲステロン受容体 (PR) 陽性であり、かつHER2陰性である。

【0025】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、対象は局所進行癌または転移癌を有する。

【0026】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、対象は、転移性または局所進行性の

10

20

30

40

50

状況で少なくとも1種類の内分泌療法およびサイクリン依存性キナーゼ（CDK）4/6阻害剤を以前に受けている。

【0027】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、対象は、タキサンまたはアントラサイクリンによる治療を以前に受けている。

【0028】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、対象は、有害な生殖細胞系突然変異を乳癌感受性遺伝子（BRCA）1またはBRCA2に有し、ポリADPリボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤で以前に治療されている。

【0029】

ある局面では、対象において癌を予防または治療する方法であって、有効量の抗体薬物コンジュゲートを対象に投与する工程を含む方法が本明細書で提供され、ここで、抗体薬物コンジュゲートは、モノメチルアウリスタチンE（MMAE）の1つまたは複数の単位にコンジュゲートされた、191P4D12に結合する抗体またはその抗原結合断片を含み、抗体またはその抗原結合断片は、SEQ ID NO:22に示される重鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含む相補性決定領域（CDR）を含む重鎖可変領域と、SEQ ID NO:23に示される軽鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含むCDRを含む軽鎖可変領域とを含み、対象は、ER陰性、PR陰性、かつHER2陰性（ER-/PR-/HER2-）乳癌を有する。

【0030】

本明細書で提供される方法、例えば、限定されることなく、本段落の1つ前の段落（段落[0036]）に記載される方法のいくつかの態様では、対象は局所進行癌または転移癌を有する。

【0031】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、対象は、少なくとも2種類の全身療法を以前に受けている。

【0032】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、対象は、タキサンによる治療を以前に受けている。

【0033】

本明細書で提供される方法、例えば、限定されることなく、本段落の1つ前から4つ前の段落（段落[0036]～[0039]）に記載される方法のいくつかの態様では、対象は、有害な生殖細胞系突然変異を乳癌感受性遺伝子（BRCA）1またはBRCA2に有し、以前にポリADPリボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤で治療されている。

【0034】

ある局面では、対象において癌を予防または治療する方法であって、有効量の抗体薬物コンジュゲートを対象に投与する工程を含む方法が本明細書で提供され、ここで、抗体薬物コンジュゲートは、モノメチルアウリスタチンE（MMAE）の1つまたは複数の単位にコンジュゲートされた、191P4D12に結合する抗体またはその抗原結合断片を含み、抗体またはその抗原結合断片は、SEQ ID NO:22に示される重鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含む相補性決定領域（CDR）を含む重鎖可変領域と、SEQ ID NO:23に示される軽鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含むCDRを含む軽鎖可変領域とを含み、対象は、扁平上皮非小細胞肺癌（NSCLC）を有する。

【0035】

本明細書で提供される方法、例えば、限定されることなく、本段落の1つ前の段落（段落[0041]）に記載される方法のいくつかの態様では、対象は局所進行癌または転移癌を有する。

【0036】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、対象は、白金ベースの療法後に進行または再発した。

【0037】

10

20

30

40

50

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、対象は、白金ベースの療法後12ヶ月以内に進行または再発した。

【0038】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、対象は、プログラム細胞死タンパク質-1 (PD-1) の阻害剤またはプログラム細胞死-リガンド1 (PD-L1) の阻害剤による治療を以前に受けたことがあり、任意でPD-1の阻害剤はニボルマブであり、任意でPD-L1の阻害剤は、アテゾリズマブ、アベルマブ、およびデュルバルマブからなる群より選択される。

【0039】

ある局面では、対象において癌を予防または治療する方法であって、有効量の抗体薬物コンジュゲートを対象に投与する工程を含む方法が本明細書で提供され、ここで、抗体薬物コンジュゲートは、モノメチルアウリスタチンE (MMAE) の1つまたは複数の単位にコンジュゲートされた、191P4D12に結合する抗体またはその抗原結合断片を含み、抗体またはその抗原結合断片は、SEQ ID NO:22に示される重鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含む相補性決定領域 (CDR) を含む重鎖可変領域と、SEQ ID NO:23に示される軽鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含むCDRを含む軽鎖可変領域とを含み、対象は、非扁平上皮NSCLCを有する。

10

【0040】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、対象は、野生型上皮成長因子受容体 (EGFR) および野生型未分化リンパ腫キナーゼ (ALK) を有する。

20

【0041】

本明細書で提供される方法、例えば、限定されることなく、本段落の1つ前から2つ前の段落 (段落 [0046] ~ [0047])、に記載される方法のいくつかの態様では、対象は局所進行癌または転移癌を有する。

【0042】

本明細書で提供される方法、例えば、限定されることなく、本段落の1つ前から3つ前の段落 (段落 [0046] ~ [0048]) に記載される方法のいくつかの態様では、対象は、白金ベースの療法後に進行または再発した。

【0043】

本明細書で提供される方法、例えば、限定されることなく、本段落の1つ前から4つ前の段落 (段落 [0046] ~ [0049]) に記載される方法のいくつかの態様では、対象は、白金ベースの療法後12ヶ月以内に進行または再発した。

30

【0044】

本明細書で提供される方法、例えば、限定されることなく、本段落の1つ前から5つ前の段落 (段落 [0046] ~ [0050]) に記載される方法のいくつかの態様では、対象は、プログラム細胞死タンパク質-1 (PD-1) の阻害剤またはプログラム細胞死-リガンド1 (PD-L1) の阻害剤による治療を以前に受けたことがあり、任意でPD-1の阻害剤はニボルマブであり、任意でPD-L1の阻害剤は、アテゾリズマブ、アベルマブ、およびデュルバルマブからなる群より選択される。

【0045】

ある局面では、対象において癌を予防または治療する方法であって、有効量の抗体薬物コンジュゲートを対象に投与する工程を含む方法が本明細書で提供され、ここで、抗体薬物コンジュゲートは、モノメチルアウリスタチンE (MMAE) の1つまたは複数の単位にコンジュゲートされた、191P4D12に結合する抗体またはその抗原結合断片を含み、抗体またはその抗原結合断片は、SEQ ID NO:22に示される重鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含む相補性決定領域 (CDR) を含む重鎖可変領域と、SEQ ID NO:23に示される軽鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含むCDRを含む軽鎖可変領域とを含み、対象は、局所進行性または転移性頭頸部癌を有する。

40

【0046】

本明細書で提供される方法、例えば、限定されることなく、本段落の1つ前の段落 (段

50

落 [0 0 5 2]) に記載される方法のいくつかの態様では、対象は、白金ベースの療法後に進行または再発した。

【 0 0 4 7 】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、対象は、白金ベースの療法後6ヶ月以内に進行または再発した。

【 0 0 4 8 】

本明細書で提供される方法、例えば、限定されることなく、本段落の1つ前から3つ前の段落 (段落 [0 0 5 2] ~ [0 0 5 4]) に記載される方法のいくつかの態様では、対象は、プログラム細胞死タンパク質-1 (PD-1) の阻害剤またはプログラム細胞死-リガンド1 (PD-L1) の阻害剤による治療を以前に受けたことがあり、任意でPD-1の阻害剤はニボルマブであり、任意でPD-L1の阻害剤は、アテゾリズマブ、アベルマブ、およびデュルバルマブからなる群より選択される。

10

【 0 0 4 9 】

ある局面では、対象において癌を予防または治療する方法であって、有効量の抗体薬物コンジュゲートを対象に投与する工程を含む方法が本明細書で提供され、ここで、抗体薬物コンジュゲートは、モノメチルアウリスチンE (MMAE) の1つまたは複数の単位にコンジュゲートされた、191P4D12に結合する抗体またはその抗原結合断片を含み、抗体またはその抗原結合断片は、SEQ ID NO:22に示される重鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含む相補性決定領域 (CDR) を含む重鎖可変領域と、SEQ ID NO:23に示される軽鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含むCDRを含む軽鎖可変領域とを含み、対象は、胃癌または食道癌を有する。

20

【 0 0 5 0 】

本明細書で提供される方法、例えば、限定されることなく、本段落の1つ前の段落 (段落 [0 0 5 6]) に記載される方法のいくつかの態様では、対象は局所進行癌または転移癌を有する。

【 0 0 5 1 】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、対象は、白金ベースの療法またはフルオロピリミジンを含む化学療法後に進行または再発した。

【 0 0 5 2 】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、対象は、白金ベースの療法またはフルオロピリミジンを含む化学療法後6ヶ月以内に進行または再発した。

30

【 0 0 5 3 】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、胃癌または食道癌はHER2陽性癌であり、対象は、以前にHER2指向性療法を受けている。

【 0 0 5 4 】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、抗体またはその抗原結合断片は、SEQ ID NO:9のアミノ酸配列を含むCDR H1、SEQ ID NO:10のアミノ酸配列を含むCDR H2、SEQ ID NO:11のアミノ酸配列を含むCDR H3;SEQ ID NO:12のアミノ酸配列を含むCDR L1、SEQ ID NO:13のアミノ酸配列を含むCDR L2、およびSEQ ID NO:14のアミノ酸配列を含むCDR L3を含む。

40

【 0 0 5 5 】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、抗体またはその抗原結合断片は、SEQ ID NO:16のアミノ酸配列を含むCDR H1、SEQ ID NO:17のアミノ酸配列を含むCDR H2、SEQ ID NO:18のアミノ酸配列を含むCDR H3;SEQ ID NO:19のアミノ酸配列を含むCDR L1、SEQ ID NO:20のアミノ酸配列を含むCDR L2、およびSEQ ID NO:21のアミノ酸配列を含むCDR L3を含む。

【 0 0 5 6 】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、抗体またはその抗原結合断片は、SEQ ID NO:22のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、SEQ ID NO:23のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む。

50

【0057】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、抗体は、SEQ ID NO:7の20番目のアミノ酸（グルタミン酸）から466番目のアミノ酸（リジン）までの範囲のアミノ酸配列を含む重鎖と、SEQ ID NO:8の23番目のアミノ酸（アスパラギン酸）から236番目のアミノ酸（システイン）までの範囲のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む。

【0058】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、抗原結合断片は、Fab、F(ab')₂、FvまたはscFv断片である。

【0059】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、抗体は完全ヒト抗体である。

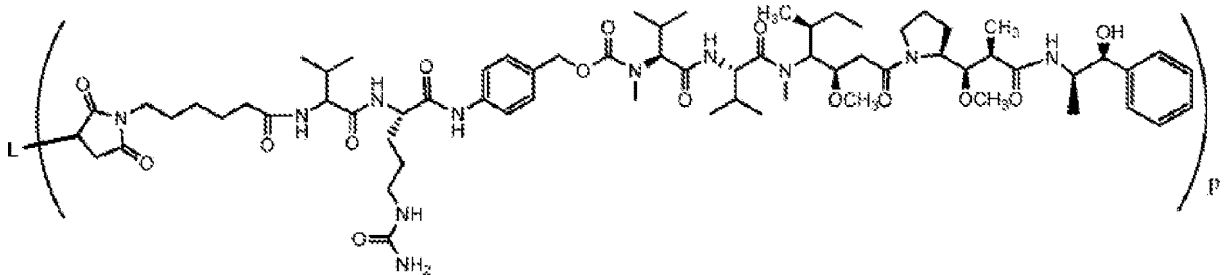
10

【0060】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、抗体またはその抗原結合断片は組換え産生される。

【0061】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、抗体薬物コンジュゲートは以下の構造:



20

を有し、ここで、L-は抗体またはその抗原結合断片を表し、pは1~10である。

【0062】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、pは2~8である。

【0063】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、pは3~5である。

30

【0064】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、抗体または抗原結合断片は、リンカーを介してモノメチルアウリスタチンE (MMAE) の各単位に連結されている。

【0065】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、リンカーは酵素切断可能なリンカーであり、抗体またはその抗原結合断片の硫黄原子と結合を形成する。

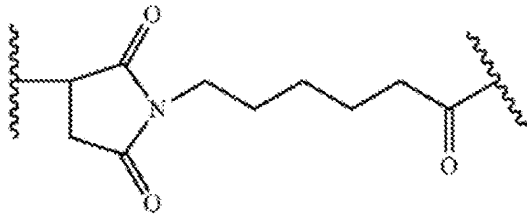
【0066】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、リンカーは、-Aa-Ww-Yy-の式を有し、式中、-A-は伸長単位であり、aは0または1であり、-W-はアミノ酸単位であり、wは0~12の範囲の整数であり、-Y-はスペーサ単位であり、yは0、1、または2である。

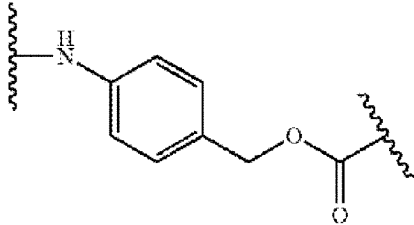
40

【0067】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、伸長単位は、以下の式(1)の構造を有し、アミノ酸単位はパリンシトルリンであり、スペーサ単位は以下の式(2)の構造を含むPAB基である。



式 (1)



式 (2)

【 0 0 6 8 】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、伸長単位は、抗体またはその抗原結合断片の硫黄原子と結合を形成し、スペーサ単位は、カルバメート基を介してMMAEに連結されている。

【 0 0 6 9 】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、抗体薬物コンジュゲートは、抗体またはその抗原結合断片当たり1~10単位のMMAEを含む。

【 0 0 7 0 】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、抗体薬物コンジュゲートは、抗体またはその抗原結合断片当たり2~8単位のMMAEを含む。

【 0 0 7 1 】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、抗体薬物コンジュゲートは、抗体またはその抗原結合断片当たり3~5単位のMMAEを含む。

【 0 0 7 2 】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、抗体薬物コンジュゲートは、L-ヒスチジン、ポリソルベート-20 (TWEEN-20)、およびトレハロース二水和物とスクロースの少なくとも一方を含む、薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物へと製剤化される。

【 0 0 7 3 】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、薬学的組成物は、1~20mg/mL、5~15mg/mL、8~12mg/mLの濃度の抗体薬物コンジュゲートを含む。

【 0 0 7 4 】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、抗体薬物コンジュゲートは約10mg/mLの濃度である。

【 0 0 7 5 】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、L-ヒスチジンは、5~50mM、10~40mM、15~35mM、15~30mM、または15~25mMの範囲で存在する。

【 0 0 7 6 】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、L-ヒスチジンは約20mMで存在する。

【 0 0 7 7 】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、TWEEN-20の濃度は、0.001~0.1% (v/v)、0.0025~0.075% (v/v)、0.005~0.05% (v/v)、または0.01~0.03% (v/v)の範囲である。

【 0 0 7 8 】

10

20

30

40

50

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、TWEEN-20の濃度は約0.02% (v/v) である。

【0079】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、薬学的組成物はトレハロース二水和物を含む。

【0080】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、トレハロース二水和物は、1~20% (w/v)、2~15% (w/v)、3~10% (w/v)、または4~6% (w/v) の範囲で存在する。

【0081】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、トレハロース二水和物は約5.5% (w/v) で存在する。

10

【0082】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、トレハロース二水和物は、50mM~300mM、75mM~250mM、100mM~200mM、または130mM~150mMの範囲で存在する。

【0083】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、トレハロース二水和物は約146mMで存在する。

【0084】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、薬学的組成物はスクロースを含む。

20

【0085】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、スクロースは、1~20% (w/v)、2~15% (w/v)、3~10% (w/v)、または4~6% (w/v) の範囲で存在する。

【0086】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、スクロースは約5.5% (w/v) で存在する。

【0087】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、スクロースは、50mM~300mM、75mM~250mM、100mM~200mM、または130mM~150mMの範囲で存在する。

30

【0088】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、スクロースは約146mMで存在する。

【0089】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、薬学的組成物は、5.5~6.5または5.7~6.3の範囲のpHを有する。

【0090】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、薬学的組成物は約6.0のpHを有する。

【0091】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、pHは、室温、15~27、約4、または約25 で測定される。

40

【0092】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、薬学的組成物は、塩酸(HCl)またはコハク酸を含む。

【0093】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、薬学的組成物は、約20mMのL-ヒスチジン、約0.02% (w/v) のTWEEN-20、約5.5% (w/v) のトレハロース二水和物、およびHClを含み、pHは25 で約6.0である。

【0094】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、薬学的組成物は、約20mMのL-ヒス

50

チジン、約0.02% (w/v) のTWEEN-20、約5.5% (w/v) のトレハロース二水和物、およびコハク酸を含み、pHは25 で約6.0である。

【0095】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、薬学的組成物は、約20mMのL-ヒスチジン、約0.02% (w/v) のTWEEN-20、約5.5% (w/v) のスクロース、およびHClを含み、pHは25 で約6.0である。

【0096】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、薬学的組成物は、約20mMのL-ヒスチジン、約0.02% (w/v) のTWEEN-20、約5.5% (w/v) のスクロース、およびコハク酸を含み、pHは25 で約6.0である。

【0097】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、抗体薬物コンジュゲートは、1~10 mg/kg対象体重、1~5mg/kg対象体重、1~2.5mg/kg対象体重、または1~1.25mg/kg対象体重の用量で投与される。

【0098】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、抗体薬物コンジュゲートは、約1mg/kg対象体重の用量で投与される。

【0099】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、抗体薬物コンジュゲートは、約1.25 mg/kg対象体重の用量で投与される。

【0100】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、抗体薬物コンジュゲートは、静脈内 (IV) 注射または注入によって投与される。

【0101】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、抗体薬物コンジュゲートは、3週間に2回のサイクルで約30分かけて静脈内 (IV) 注射または注入によって投与される。

【0102】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、抗体薬物コンジュゲートは、3週間のサイクルごとの第1日および第8日に約30分かけて静脈内 (IV) 注射または注入によって投与される。

【0103】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、抗体薬物コンジュゲートは、4週間に3回のサイクルで約30分かけて静脈内 (IV) 注射または注入によって投与される。

【0104】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、薬学的組成物へと製剤化された抗体薬物コンジュゲートは、4週間のサイクルごとの第1日、第8日および第15日に約30分かけて静脈内 (IV) 注射または注入によって投与される。

[本発明1001]

対象において癌を予防または治療する方法であって、有効量の抗体薬物コンジュゲートを該対象に投与する工程を含み、

該抗体薬物コンジュゲートが、モノメチルアウリスタチンE (MMAE) の1つまたは複数の単位にコンジュゲートされた、191P4D12に結合する抗体またはその抗原結合断片を含み、該抗体またはその抗原結合断片が、SEQ ID NO:22に示される重鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含む相補性決定領域 (CDR) を含む重鎖可変領域と、SEQ ID NO:23に示される軽鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含むCDRを含む軽鎖可変領域とを含み、かつ該対象が、ホルモン受容体陽性かつヒト上皮成長因子受容体2陰性 (HR+/HER2-) 乳癌を有する、

方法。

[本発明1002]

HR+/HER2-乳癌が、エストロゲン受容体 (ER) 陽性および/またはプロゲステロン受容

10

20

30

40

50

体（PR）陽性であり、かつHER2陰性である、本発明1001の方法。

[本発明1003]

対象が局所進行癌または転移癌を有する、本発明1001または本発明1002の方法。

[本発明1004]

対象が、転移性または局所進行性の状況で少なくとも1種類の内分泌療法およびサイクリン依存性キナーゼ（CDK）4/6阻害剤を以前に受けている、本発明1001～1003のいずれかの方法。

[本発明1005]

対象が、タキサンまたはアントラサイクリンによる治療を以前に受けている、本発明1001～1004のいずれかの方法。

10

[本発明1006]

対象が、有害な生殖細胞系突然変異を乳癌感受性遺伝子（BRCA）1またはBRCA2に有し、ポリADPリボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤で以前に治療されている、本発明1001～1005のいずれかの方法。

[本発明1007]

対象において癌を予防または治療する方法であって、有効量の抗体薬物コンジュゲートを該対象に投与する工程を含み、

該抗体薬物コンジュゲートが、モノメチルアウリスタチンE（MMAE）の1つまたは複数の単位にコンジュゲートされた、191P4D12に結合する抗体またはその抗原結合断片を含み、該抗体またはその抗原結合断片が、SEQ ID NO:22に示される重鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含む相補性決定領域（CDR）を含む重鎖可変領域と、SEQ ID NO:23に示される軽鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含むCDRを含む軽鎖可変領域とを含み、かつ該対象が、ER陰性、PR陰性、かつHER2陰性（ER-/PR-/HER2-）乳癌（トリプルネガティブ乳癌-TNBC）を有する、

20

方法。

[本発明1008]

対象が局所進行癌または転移癌を有する、本発明1007の方法。

[本発明1009]

対象が、少なくとも2種類の全身療法を以前に受けている、本発明1007または本発明1008の方法。

30

[本発明1010]

対象がタキサンによる治療を以前に受けている、本発明1009の方法。

[本発明1011]

対象が、有害な生殖細胞系突然変異を乳癌感受性遺伝子（BRCA）1またはBRCA2に有し、ポリADPリボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤で以前に治療されている、本発明1007～1010のいずれかの方法。

[本発明1012]

対象において癌を予防または治療する方法であって、有効量の抗体薬物コンジュゲートを該対象に投与する工程を含み、

該抗体薬物コンジュゲートが、モノメチルアウリスタチンE（MMAE）の1つまたは複数の単位にコンジュゲートされた、191P4D12に結合する抗体またはその抗原結合断片を含み、該抗体またはその抗原結合断片が、SEQ ID NO:22に示される重鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含む相補性決定領域（CDR）を含む重鎖可変領域と、SEQ ID NO:23に示される軽鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含むCDRを含む軽鎖可変領域とを含み、かつ該対象が扁平上皮非小細胞肺癌（NSCLC）を有する、

40

方法。

[本発明1013]

対象が局所進行癌または転移癌を有する、本発明1012の方法。

[本発明1014]

対象が、白金ベースの療法後に進行または再発した、本発明1012または本発明1013の方

50

法。

[本発明1015]

対象が、白金ベースの療法後12ヶ月以内に進行または再発した、本発明1014の方法。

[本発明1016]

対象が、プログラム細胞死タンパク質-1 (PD-1) の阻害剤またはプログラム細胞死-リガンド1 (PD-L1) の阻害剤による治療を以前に受けたことがあり、任意でPD-1の阻害剤がニボルマブであり、任意でPD-L1の阻害剤が、アテゾリズマブ、アベルマブ、およびデュルバルマブからなる群より選択される、本発明1012~1015のいずれかの方法。

[本発明1017]

対象において癌を予防または治療する方法であって、有効量の抗体薬物コンジュゲートを該対象に投与する工程を含み、

10

該抗体薬物コンジュゲートが、モノメチルアウリスタチンE (MMAE) の1つまたは複数の単位にコンジュゲートされた、191P4D12に結合する抗体またはその抗原結合断片を含み、該抗体またはその抗原結合断片が、SEQ ID NO:22に示される重鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含む相補性決定領域 (CDR) を含む重鎖可変領域と、SEQ ID NO:23に示される軽鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含むCDRを含む軽鎖可変領域とを含み、かつ該対象が非扁平上皮NSCLCを有する、

方法。

[本発明1018]

対象が、野生型上皮成長因子受容体 (EGFR) および野生型未分化リンパ腫キナーゼ (ALK) を有する、本発明1017の方法。

20

[本発明1019]

対象が局所進行癌または転移癌を有する、本発明1017または本発明1018の方法。

[本発明1020]

対象が、白金ベースの療法後に進行または再発した、本発明1017~1019のいずれかの方法。

[本発明1021]

対象が、白金ベースの療法後12ヶ月以内に進行または再発した、本発明1020の方法。

[本発明1022]

対象が、プログラム細胞死タンパク質-1 (PD-1) の阻害剤またはプログラム細胞死-リガンド1 (PD-L1) の阻害剤による治療を以前に受けたことがあり、任意でPD-1の阻害剤がニボルマブであり、任意でPD-L1の阻害剤が、アテゾリズマブ、アベルマブ、およびデュルバルマブからなる群より選択される、本発明1017~1021のいずれかの方法。

30

[本発明1023]

対象において癌を予防または治療する方法であって、有効量の抗体薬物コンジュゲートを該対象に投与する工程を含み、

該抗体薬物コンジュゲートが、モノメチルアウリスタチンE (MMAE) の1つまたは複数の単位にコンジュゲートされた、191P4D12に結合する抗体またはその抗原結合断片を含み、該抗体またはその抗原結合断片が、SEQ ID NO:22に示される重鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含む相補性決定領域 (CDR) を含む重鎖可変領域と、SEQ ID NO:23に示される軽鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含むCDRを含む軽鎖可変領域とを含み、かつ該対象が局所進行性または転移性頭頸部癌を有する、

40

方法。

[本発明1024]

対象が、白金ベースの療法後に進行または再発した、本発明1023の方法。

[本発明1025]

対象が、白金ベースの療法後6ヶ月以内に進行または再発した、本発明1024の方法。

[本発明1026]

対象が、プログラム細胞死タンパク質-1 (PD-1) の阻害剤またはプログラム細胞死-リガンド1 (PD-L1) の阻害剤による治療を以前に受けたことがあり、任意でPD-1の阻害剤が

50

ニボルマブであり、任意でPD-L1の阻害剤が、アテゾリズマブ、アベルマブ、およびデュルバルマブからなる群より選択される、本発明1023～1025のいずれかの方法。

[本発明1027]

対象において癌を予防または治療する方法であって、有効量の抗体薬物コンジュゲートを該対象に投与する工程を含み、

該抗体薬物コンジュゲートが、モノメチルアウリスタチンE (MMAE) の1つまたは複数の単位にコンジュゲートされた、191P4D12に結合する抗体またはその抗原結合断片を含み、該抗体またはその抗原結合断片が、SEQ ID NO:22に示される重鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含む相補性決定領域 (CDR) を含む重鎖可変領域と、SEQ ID NO:23に示される軽鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含むCDRを含む軽鎖可変領域とを含み、かつ該対象が胃癌または食道癌を有する、方法。

10

[本発明1028]

対象が局所進行癌または転移癌を有する、本発明1027の方法。

[本発明1029]

対象が、白金ベースの療法および/またはフルオロピリミジンを含む化学療法後に進行または再発した、本発明1027または本発明1028の方法。

[本発明1030]

対象が、白金ベースの療法またはフルオロピリミジンを含む化学療法後6ヶ月以内に進行または再発した、本発明1029の方法。

20

[本発明1031]

胃癌または食道癌がHER2陽性癌であり、対象がHER2指向性療法を以前に受けている、本発明1027～1030のいずれかの方法。

[本発明1032]

抗体またはその抗原結合断片が、SEQ ID NO:9のアミノ酸配列を含むCDR H1、SEQ ID NO:10のアミノ酸配列を含むCDR H2、SEQ ID NO:11のアミノ酸配列を含むCDR H3; SEQ ID NO:12のアミノ酸配列を含むCDR L1、SEQ ID NO:13のアミノ酸配列を含むCDR L2、およびSEQ ID NO:14のアミノ酸配列を含むCDR L3を含むか、または抗体またはその抗原結合断片が、SEQ ID NO:16のアミノ酸配列を含むCDR H1、SEQ ID NO:17のアミノ酸配列を含むCDR H2、SEQ ID NO:18のアミノ酸配列を含むCDR H3; SEQ ID NO:19のアミノ酸配列を含むCDR L1、SEQ ID NO:20のアミノ酸配列を含むCDR L2、およびSEQ ID NO:21のアミノ酸配列を含むCDR L3を含む、本発明1001～1031のいずれかの方法。

30

[本発明1033]

抗体またはその抗原結合断片が、SEQ ID NO:22のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、SEQ ID NO:23のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む、本発明1001～1031のいずれかの方法。

[本発明1034]

抗体が、SEQ ID NO:7の20番目のアミノ酸 (グルタミン酸) から466番目のアミノ酸 (リジン) までの範囲のアミノ酸配列を含む重鎖と、SEQ ID NO:8の23番目のアミノ酸 (アスパラギン酸) から236番目のアミノ酸 (システイン) までの範囲のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む、本発明1001～1031のいずれかの方法。

40

[本発明1035]

抗原結合断片がFab、F(ab')₂、FvまたはscFv断片である、本発明1001～1034のいずれかの方法。

[本発明1036]

抗体が完全ヒト抗体である、本発明1001～1035のいずれかの方法。

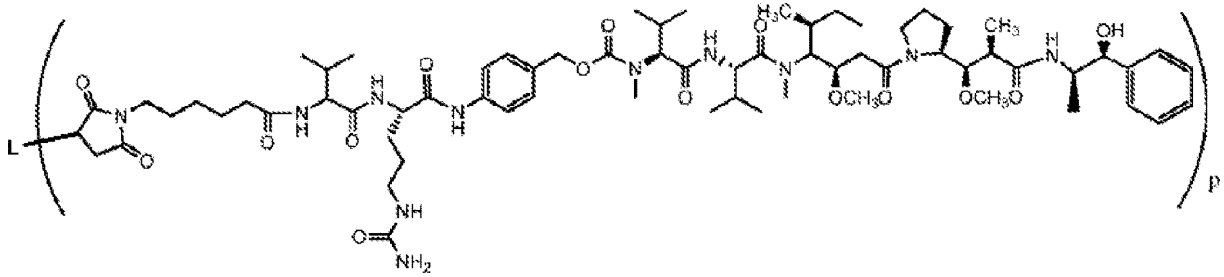
[本発明1037]

抗体またはその抗原結合断片が組換え産生される、本発明1001～1036のいずれかの方法

50

[本発明1038]

抗体薬物コンジュゲートが以下の構造:



10

を有し、ここで、L-が抗体またはその抗原結合断片を表し、pが1~10である、
本発明1001~1037のいずれかの方法。

[本発明1039]

pが2~8である、本発明1038の方法。

[本発明1040]

pが3~5である、本発明1038の方法。

[本発明1041]

抗体または抗原結合断片が、リンカーを介してモノメチルアウリスタチンE (MMAE) の
各単位に連結されている、本発明1001~1040のいずれかの方法。

20

[本発明1042]

リンカーが、酵素切断可能なリンカーであり、抗体またはその抗原結合断片の硫黄原子と
結合を形成する、本発明1041の方法。

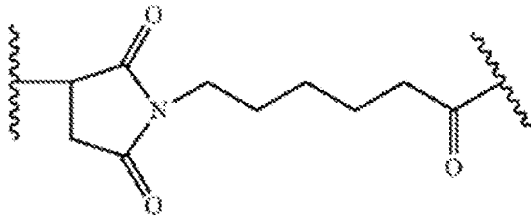
[本発明1043]

リンカーが $-A_a-W_w-Y_y-$ の式を有し、式中、-A-は伸長単位であり、aは0または1であり、-
W-はアミノ酸単位であり、wは0~12の範囲の整数であり、-Y-はスペーサ単位であり、y
は0、1、または2である、本発明1041の方法。

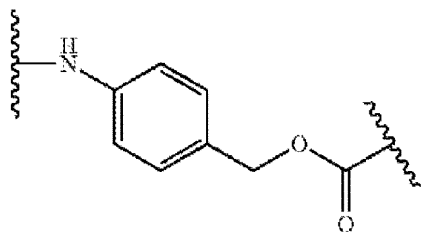
[本発明1044]

伸長単位が以下の式(1)の構造を有し、アミノ酸単位がバリンシトルリンであり；スペー
サ単位が以下の式(2)の構造を含むPAB基である、本発明1043の方法：

30



式(1)



式(2)

40

[本発明1045]

伸長単位が抗体またはその抗原結合断片の硫黄原子と結合を形成し、スペーサ単位がカル

50

バメート基を介してMMAEに連結されている、本発明1043の方法。

[本発明1046]

抗体薬物コンジュゲートが、抗体またはその抗原結合断片当たり1~10単位のMMAEを含む、本発明1001~1037のいずれかの方法。

[本発明1047]

抗体薬物コンジュゲートが、抗体またはその抗原結合断片当たり2~8単位のMMAEを含む、本発明1001~1037のいずれかの方法。

[本発明1048]

抗体薬物コンジュゲートが、抗体またはその抗原結合断片当たり3~5単位のMMAEを含む、本発明1001~1037のいずれかの方法。

[本発明1049]

抗体薬物コンジュゲートが、1~10mg/kg対象体重、1~5mg/kg対象体重、1~2.5mg/kg対象体重、または1~1.25mg/kg対象体重の用量で投与される、本発明1001~1048のいずれかの方法。

[本発明1050]

抗体薬物コンジュゲートが、約1mg/kg対象体重の用量で投与される、本発明1049の方法。

[本発明1051]

抗体薬物コンジュゲートが、約1.25mg/kg対象体重の用量で投与される、本発明1049の方法。

[本発明1052]

抗体薬物コンジュゲートが静脈内(IV)注射または注入によって投与される、本発明1001~1051のいずれかの方法。

[本発明1053]

抗体薬物コンジュゲートが、3週間に2回のサイクルで約30分かけて静脈内(IV)注射または注入によって投与される、本発明1001~1051のいずれかの方法。

[本発明1054]

抗体薬物コンジュゲートが、3週間のサイクルごとの第1日および第8日に約30分かけて静脈内(IV)注射または注入によって投与される、本発明1001~1051のいずれかの方法。

[本発明1055]

抗体薬物コンジュゲートが、4週間に3回のサイクルで約30分かけて静脈内(IV)注射または注入によって投与される、本発明1001~1051のいずれかの方法。

[本発明1056]

薬学的組成物へと製剤化された抗体薬物コンジュゲートが、4週間のサイクルごとの第1日、第8日および第15日に約30分かけて静脈内(IV)注射または注入によって投与される、本発明1001~1051のいずれかの方法。

【図面の簡単な説明】

【0105】

4. 図面の簡単な説明

【図1A-1】191P4D12タンパク質のヌクレオチドおよびアミノ酸配列を示す。

【図1A-2】191P4D12タンパク質のヌクレオチドおよびアミノ酸配列を示す。

【図1B】Ha22-2(2.4)6.1の重鎖のヌクレオチドおよびアミノ酸配列を示す。

【図1C】Ha22-2(2.4)6.1の軽鎖のヌクレオチドおよびアミノ酸配列を示す。

【図1D】Ha22-2(2.4)6.1の重鎖のアミノ酸配列を示す。

【図1E】Ha22-2(2.4)6.1の軽鎖のアミノ酸配列を示す。

【図2】SCIDマウスの皮下に確立されたヒト肺癌異種移植片AG-L4におけるHa22-2(2,4)6.1-vcMMAEの有効性を示す。結果は、Ha22-2(2,4)6.1-vcMMAEによる処置が、処置対照および未処置対照の両方と比較して、ヌードマウスの皮下に移植されたAG-L4肺癌異種移植片の成長を有意に障害したことを示す。

【図3】SCIDマウスの皮下に確立されたヒト乳癌異種移植片BT-483におけるHa22-2(2

10

20

30

40

50

,4) 6.1-vcMMAEの有効性を示す。結果は、Ha22-2(2,4) 6.1-vcMMAEによる処置が、処置および未処置対照ADCと比較して、SCIDマウスの皮下に移植されたBT-483乳房腫瘍異種移植片の成長を有意に阻害したことを示す。

【図4-1】IHCによる癌患者標本における191P4D12タンパク質の検出。図4Aおよび4Bは乳癌標本を示す。図4Cおよび4Dは肺癌標本を示す。

【図4-2】IHCによる癌患者標本における191P4D12タンパク質の検出。図4Eおよび4Fは食道癌標本を示す。図4Gおよび4Hは頭頸部癌標本を示す。

【発明を実施するための形態】

【0106】

5. 詳細な説明

本開示をさらに説明する前に、本開示は本明細書に記載される特定の態様に限定されないことが理解されるべきであり、また、本明細書で使用される用語は、特定の態様を説明することのみを目的としており、限定することを意図しないことも理解されるべきである。

【0107】

5.1 定義

本明細書に記載または参照される技術および手順には、例えば、Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (3d ed.2001); *Current Protocols in Molecular Biology* (Ausubel et al. eds., 2003); *Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic* (An ed.2009); *Monoclonal Antibodies: Methods and Protocols* (Albitar ed.2010); および *Antibody Engineering Vols 1 and 2* (Kontermann and Dubel eds., 2d ed.2010) に記載されている広く利用されている方法などの、当業者によって従来の方法論を使用して一般によく理解されているおよび/または一般に採用されているものが含まれる。

【0108】

本明細書で特に定義されない限り、本説明で使用される技術用語および科学用語は、当業者によって一般的に理解される意味を有する。本明細書を解釈する目的で、以下の用語の説明が適用され、必要に応じて、単数形で使用される用語は複数形も含み、その逆も同様である。記載される用語の説明が参照により本明細書に組み入れられる文書と矛盾する場合、以下に記載される用語の説明が優先されるものとする。

【0109】

「抗体」、「免疫グロブリン」または「Ig」という用語は、本明細書では互換的に使用され、最も広い意味で使用され、具体的には、例えば、以下に記載されるように、モノクローナル抗体(アゴニスト、アンタゴニスト、中和抗体、完全長または無傷のモノクローナル抗体を含む)、ポリエピトープ特異性またはモノエピトープ特異性を有する抗体組成物、ポリクローナル抗体または一価抗体、多価抗体、少なくとも2つの無傷の抗体から形成される多重特異性抗体(例えば、所望の生物学的活性を示す限り、二重特異性抗体)、一本鎖抗体、およびそれらの断片を包含する。抗体は、ヒト、ヒト化、キメラおよび/または親和性成熟抗体、ならびに他の種、例えば、マウスおよびウサギ由来の抗体などであり得る。「抗体」という用語は、特定の分子抗原に結合することができ、ポリペプチド鎖の2つの同一の対から構成され、各対が1本の重鎖(約50~70kDa)と1本の軽鎖(約25kDa)とを有し、各鎖の各アミノ末端部分が約100個~約130個またはそれ以上のアミノ酸の可変領域を含み、各鎖の各カルボキシ末端部分が定常領域を含む、免疫グロブリンクラスのポリペプチド内のB細胞のポリペプチド産物を含むことが意図されている。例えば、*Antibody Engineering* (Borrebaeck ed., 2d ed.1995); および *Kuby, Immunology* (3d ed.1997) を参照。具体的な態様では、特定の分子抗原は、ポリペプチドまたはエピトープを含む、本明細書で提供される抗体によって結合され得る。抗体には、合成抗体、組換え産生抗体、ラクダ化抗体、イントラボディ、抗イデオタイプ(抗Id)抗体、および上記のいずれかの機能的断片(例えば、抗原結合断片)も含まれるが、これらに限定されず、機能的断片とは、断片が由来する抗体の結合活性の一部または全部を保持する抗体の重鎖または軽鎖ポリペプチドの一部を指す。機能的断片(例えば、抗原結合断片)の非限定

10

20

30

40

50

的な例としては、単鎖Fv (scFv) (例えば、単一特異性、二重特異性などを含む)、Fab断片、F(ab')断片、F(ab)₂断片、F(ab')₂断片、ジスルフィド結合Fv (dsFv)、Fd断片、Fv断片、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、およびミニボディが挙げられる。特に、本明細書で提供される抗体は、免疫グロブリン分子および免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分、例えば、抗原結合ドメインまたは抗原に結合する抗原結合部位を含む分子(例えば、抗体の1つまたは複数のCDR)を含む。そのような抗体断片は、例えば、Harlow and Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual* (1989); *Mol. Biology and Biotechnology: A Comprehensive Desk Reference* (Myers ed., 1995); *Hu ston et al., 1993, Cell Biophysics 22:189-224*; *Pluckthun and Skerra, 1989, Meth .Enzymol. 178:497-515*; および *Day, Advanced Immunochemistry (2d ed. 1990)* に見出すことができる。本明細書で提供される抗体は、免疫グロブリン分子の任意のクラス(例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、およびIgA)または任意のサブクラス(例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、およびIgA2)のものであり得る。抗体は、アゴニスト抗体またはアンタゴニスト抗体であり得る。

【0110】

「モノクローナル抗体」という用語は、実質的に均一な抗体の集団から得られる抗体を指し、すなわち、集団を構成する個々の抗体は、少量存在し得る天然に存在する可能性のある変異を除いて同一である。モノクローナル抗体は非常に特異的であり、単一の抗原部位に向けられる。異なる決定基(エピトープ)に対する異なる抗体を含むことができるポリクローナル抗体調製物とは対照的に、各モノクローナル抗体は、抗原上の単一の決定基に向けられる。

【0111】

「抗原」は、抗体が選択的に結合することができる構造体である。標的抗原は、ポリペプチド、炭水化物、核酸、脂質、ハプテン、または他の天然または合成化合物であり得る。いくつかの態様では、標的抗原はポリペプチドである。特定の態様では、抗原は、細胞と会合し、例えば細胞上または細胞内、例えば癌細胞上または癌細胞内に存在する。

【0112】

「無傷の」抗体は、抗原結合部位ならびにCLならびに少なくとも重鎖定常領域、CH1、CH2およびCH3を含むものである。定常領域は、ヒト定常領域またはそのアミノ酸配列変異体を含み得る。特定の態様では、無傷の抗体は1つまたは複数のエフェクタ機能を有する。

【0113】

「抗原結合断片」、「抗原結合ドメイン」、「抗原結合領域」という用語および同様の用語は、抗原と相互作用し、抗原に対する特異性および親和性を結合物質に付与するアミノ酸残基を含む抗体の部分(例えば、CDR)を指す。本明細書で使用される「抗原結合断片」には、無傷の抗体の一部、例えば、無傷の抗体の抗原結合領域または可変領域を含む「抗体断片」が含まれる。抗体断片の例としては、限定されることなく、Fab、Fab'、F(ab')₂、およびFv断片;ダイアボディおよびジ-ダイアボディ(例えば、*Holliger et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. 90:6444-48*; *Lu et al., 2005, J. Biol. Chem. 280:19665-72*; *Hudson et al., 2003, Nat. Med. 9:129-34*; 国際公開公報第93/11161号; および米国特許第5,837,242号および同第6,492,123号を参照); 一本鎖抗体分子(例えば、米国特許第4,946,778号; 同第5,260,203号; 同第5,482,858号; および同第5,476,786号を参照); 二重可変ドメイン抗体(例えば、米国特許第7,612,181号を参照); 単一可変ドメイン抗体(sdAb)(例えば、*Woolven et al., 1999, Immunogenetics 50:98-101*; および *Str eltsov et al., 2004, Proc Natl Acad Sci USA. 101:12444-49*を参照); ならびに抗体断片から形成された多重特異性抗体が挙げられる。

【0114】

「結合する」または「結合すること」という用語は、例えば複合体を形成することを含む、分子間の相互作用を指す。相互作用は、例えば、水素結合相互作用、イオン結合相互作用、疎水性相互作用、および/またはファンデルワールス相互作用を含む非共有結合相互

10

20

30

40

50

作用であり得る。複合体はまた、共有結合もしくは非共有結合、相互作用、または力によって一緒に保持された2つまたはそれ以上の分子の結合を含み得る。抗体上の単一の抗原結合部位と抗原などの標的分子の単一のエピトープとの間の全非共有結合相互作用の強度が、そのエピトープに対する抗体または機能的断片の親和性である。一価抗原に対する結合分子（例えば、抗体）の解離速度（ k_{off} ）と会合速度（ k_{on} ）の比（ k_{off}/k_{on} ）が解離定数 K_D であり、これは親和性に反比例する。 K_D 値が低いほど、抗体の親和性が高い。 K_D の値は、抗体と抗原の異なる複合体で異なり、 k_{on} と k_{off} の両方に依存する。本明細書で提供される抗体の解離定数 K_D は、本明細書で提供される任意の方法または当業者に周知の任意の他の方法を使用して決定することができる。1つの結合部位における親和性は、必ずしも抗体と抗原との間の相互作用の真の強度を反映するとは限らない。多価抗原などの複数の反復抗原決定基を含む複合抗原が、複数の結合部位を含む抗体と接触する場合、1つの部位での抗体と抗原との相互作用は、第2の部位での反応の確率を高める。多価抗体と抗原との間のそのような複数の相互作用の強度は、アビディティと呼ばれる。

【0115】

本明細書に記載の抗体またはその抗原結合断片に関連して、「に結合する」、「に特異的に結合する」などの用語および類似の用語もまた、本明細書では互換的に使用され、ポリペプチドなどの抗原に特異的に結合する抗原結合ドメインの結合分子を指す。抗原に結合するまたは抗原に特異的に結合する抗体または抗原結合断片は、関連する抗原と交差反応性であり得る。特定の態様では、抗原に結合するまたは抗原に特異的に結合する抗体または抗原結合断片は、他の抗原と交差反応しない。抗原に結合するまたは抗原に特異的に結合する抗体または抗原結合断片は、例えば、イムノアッセイ、Octet（登録商標）、Biacore（登録商標）、または当業者に公知の他の技術によって同定することができる。いくつかの態様では、抗体または抗原結合断片は、ラジオイムノアッセイ（RIA）および酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）などの実験技術を使用して決定される任意の交差反応性抗原よりも高い親和性で抗原に結合する場合、抗原に結合するまたは抗原に特異的に結合する。典型的には、特異的または選択的な反応は、バックグラウンドシグナルまたはノイズの少なくとも2倍であり、バックグラウンドの10倍を上回る場合もある。結合特異性に関する考察については、例えば、Fundamental Immunology 332-36（Paul ed., 2d ed. 1989）を参照。特定の態様では、「非標的」タンパク質への抗体または抗原結合断片の結合の程度は、例えば、蛍光活性化細胞選別（FACS）分析またはRIAによって決定される場合、その特定の標的抗原への結合分子または抗原結合ドメインの結合の約10%未満である。「特異的結合」、「に特異的に結合する」、または「に特異的である」などの用語は、非特異的相互作用と測定可能な程度に異なる結合を意味する。特異的結合は、例えば、一般に結合活性を有さない類似の構造の分子である対照分子の結合と比較して分子の結合を決定することによって測定することができる。例えば、特異的結合は、標的に類似する対照分子、例えば過剰の非標識標的との競合によって決定することができる。この場合、プローブへの標識標的の結合が過剰の非標識標的によって競合的に阻害される場合、特異的結合が示される。抗原に結合する抗体または抗原結合断片は、結合分子が、例えば抗原を標的とする際の診断薬として有用であるように、十分な親和性で抗原に結合することができるものを含む。特定の態様では、抗原に結合する抗体または抗原結合断片は、100

【0116】

「結合親和性」は、一般に、分子（例えば、抗体などの結合タンパク質）の単一の結合

部位とその結合パートナー（例えば、抗原）との間の非共有結合相互作用の総和の強度を指す。特に指示されない限り、本明細書で使用される場合、「結合親和性」は、結合対のメンバー（例えば、抗体および抗原）間の1:1相互作用を反映する固有の結合親和性を指す。結合分子Xのその結合パートナーYに対する親和性は、一般に、解離定数（ K_D ）によって表すことができる。親和性は、本明細書に記載されるものを含む、当技術分野で公知の一般的な方法によって測定することができる。低親和性抗体は、一般に抗原にゆっくりと結合し、容易に解離する傾向があるのに対し、高親和性抗体は、一般に抗原により速く結合し、より長く結合したままである傾向がある。結合親和性を測定する様々な方法が当技術分野で公知であり、そのいずれもが本開示の目的のために使用できる。具体的な例示的態様は、以下を含む。一態様では、「 K_D 」または「 K_D 値」は、当技術分野で公知のアッセイ、例えば結合アッセイによって測定され得る。 K_D は、例えば、目的の抗体のFabバージョンおよびその抗原を用いて行われるRIAで測定され得る（Chen et al., 1999, J. Mol. Biol. 293:865-81）。 K_D または K_D 値はまた、例えばOctet（登録商標）QK384システムを使用するOctet（登録商標）による、または例えばBiacore（登録商標）TM-2000もしくはBiacore（登録商標）TM-3000を使用するBiacore（登録商標）による、バイオレイヤー干渉法（BLI）または表面プラズモン共鳴（SPR）アッセイを使用することによって測定され得る。「オンレート」または「会合の速度」または「会合速度」または「 k_{on} 」もまた、例えば、Octet（登録商標）QK384、Biacore（登録商標）TM-2000、またはBiacore（登録商標）TM-3000システムを使用して、上述したのと同じバイオレイヤー干渉法（BLI）または表面プラズモン共鳴（SPR）技術を用いて決定され得る。

10

20

【0117】

特定の態様では、抗体または抗原結合断片は、重鎖および/または軽鎖の一部が、特定の種に由来するかまたは特定の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体中の対応する配列と同一または相同であるが、鎖（1本または複数）の残りが、別の種に由来するかまたは別の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体中の対応する配列と同一または相同である「キメラ」配列、ならびに、所望の生物学的活性を示す限り、そのような抗体の断片を含むことができる（米国特許第4,816,567号;およびMorrison et al., 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-55を参照）。

【0118】

特定の態様では、抗体または抗原結合断片は、天然CDR残基が、所望の特異性、親和性および能力を含む、マウス、ラット、ウサギ、または非ヒト霊長動物などの非ヒト種の対応するCDR（例えば、ドナー抗体）からの残基で置き換えられたヒト免疫グロブリン（例えば、レシピエント抗体）を含むキメラ抗体である非ヒト（例えば、マウス）抗体の「ヒト化」形態の部分を含むことができる。場合によっては、ヒト免疫グロブリンの1つまたは複数のFR領域残基が、対応する非ヒト残基によって置き換えられる。さらに、ヒト化抗体は、レシピエント抗体またはドナー抗体には見られない残基を含むことができる。これらの修飾は、抗体性能をさらに洗練するために行われる。ヒト化抗体の重鎖または軽鎖は、少なくとも1つまたは複数の可変領域の実質的にすべてを含むことができ、CDRのすべてまたは実質的にすべてが非ヒト免疫グロブリンのCDRに対応し、FRのすべてまたは実質的にすべてがヒト免疫グロブリン配列のFRである。特定の態様では、ヒト化抗体は、免疫グロブリン定常領域（Fc）の少なくとも一部、典型的にはヒト免疫グロブリンの定常領域（Fc）の少なくとも一部を含む。さらなる詳細については、Jones et al., 1986, Nature 321:522-25; Riechmann et al., 1988, Nature 332:323-29; Presta, 1992, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-96; Carter et al., 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:4285-89; 米国特許第6,800,738号; 同第6,719,971号; 同第6,639,055号; 同第6,407,213号; および同第6,054,297号を参照。

30

40

【0119】

特定の態様では、抗体または抗原結合断片は、「完全ヒト抗体」または「ヒト抗体」の一部を含むことができ、これらの用語は、本明細書では互換的に使用され、ヒト可変領域および、例えばヒト定常領域を含む抗体を指す。具体的な態様では、これらの用語は、ヒ

50

ト起源の可変領域および定常領域を含む抗体を指す。「完全ヒト」抗体は、特定の態様では、ポリペプチドに結合し、ヒト生殖系列免疫グロブリン核酸配列の天然に存在する体細胞変異体である核酸配列によってコードされる抗体も包含し得る。「完全ヒト抗体」という用語は、Kabat et al. (Kabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No.91-3242を参照)によって記載されているヒト生殖系列免疫グロブリン配列に対応する可変領域および定常領域を含む抗体を含む。「ヒト抗体」は、ヒトによって産生される抗体のアミノ酸配列に対応するアミノ酸配列を有するもの、および/またはヒト抗体を作製するための技術のいずれかを使用して作製されたものである。ヒト抗体のこの定義は、具体的には、非ヒト抗原結合残基を含むヒト化抗体を除外する。ヒト抗体は、ファージディスプレイライブラリ (Hoogenboom and Winter, 1991, J. Mol. Biol. 227:381; Marks et al., 1991, J. Mol. Biol. 222:581) および酵母ディスプレイライブラリ (Chao et al., 2006, Nature Protocols 1:755-68) を含む、当技術分野で公知の様々な技術を使用して産生することができる。Cole et al., Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy 77 (1985); Boerner et al., 1991, J. Immunol. 147 (1):86-95; および van Dijk and van de Winkel, 2001, Curr. Opin. Pharmacol. 5:368-74に記載されている方法も、ヒトモノクローナル抗体の調製に利用可能である。ヒト抗体は、抗原チャレンジにตอบสนองしてそのような抗体を産生するように改変されているが、その内因性遺伝子座が無効化されているトランスジェニック動物、例えばマウスに抗原を投与することによって調製することができる (例えば、Jakobovits, 1995, Curr. Opin. Biotechnol. 6 (5):561-66; Bruggemann and Taussing, 1997, Curr. Opin. Biotechnol. 8 (4):455-58; および XENOMOUSE (商標) 技術に関する米国特許第6,075,181号および同第6,150,584号を参照)。また、例えば、ヒトB細胞ハイブリドーマ技術を介して生成されたヒト抗体に関するLi et al., 2006, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103:3557-62も参照のこと。

【0120】

特定の態様では、抗体または抗原結合断片は、「組換えヒト抗体」の一部を含むことができ、この語句は、組換え手段によって調製、発現、作製または単離されるヒト抗体、例えば、宿主細胞にトランスフェクトされた組換え発現ベクターを使用して発現される抗体、組換えコンビナトリアルヒト抗体ライブラリから単離される抗体、ヒト免疫グロブリン遺伝子についてトランスジェニックおよび/もしくはトランスクロモソーマルである動物 (例えば、マウスもしくはウシ) から単離される抗体 (例えば、Taylor, L.D. et al. (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295を参照)、またはヒト免疫グロブリン遺伝子配列の他のDNA配列へのスプライシングを含む任意の他の手段によって調製、発現、作製もしくは単離される抗体を含む。そのような組換えヒト抗体は、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列に由来する可変領域および定常領域を有することができる (Kabat, E.A. et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No.91-3242を参照)。しかしながら、特定の態様では、そのような組換えヒト抗体は、インビトロ突然変異誘発 (または、ヒトIg配列についてトランスジェニックな動物を使用する場合、インビボ体細胞突然変異誘発) に供され、したがって、組換え抗体のVHおよびVL領域のアミノ酸配列は、ヒト生殖系列VHおよびVL配列に由来し、それらに関連するが、インビボでヒト抗体生殖系列レパートリ内に天然には存在し得ない配列である。

【0121】

特定の態様では、抗体または抗原結合断片は、「モノクローナル抗体」の一部を含むことができ、本明細書で使用されるこの用語は、実質的に均一な抗体の集団から得られる抗体を指し、例えば、集団を構成する個々の抗体は、少量存在し得る天然に存在する可能性のある変異を除いて同一であり、各モノクローナル抗体は、典型的には抗原上の単一のエピトープを認識する。具体的な態様では、本明細書で使用される「モノクローナル」は、単一のハイブリドーマまたは他の細胞によって産生される抗体である。「モノクローナル」という用語は、抗体を作製するための特定の方法に限定されない。例えば、本開示

において有用なモノクローナル抗体は、Kohler et al., 1975, Nature 256:495によって最初に記載されたハイブリドーマ法によって調製され得るか、または細菌もしくは真核動物もしくは植物細胞において組換えDNA法を使用して作製され得る（例えば、米国特許第4,816,567号を参照）。「モノクローナル抗体」はまた、例えば、Clackson et al., 1991, Nature 352:624-28およびMarks et al., 1991, J. Mol. Biol. 222:581-97に記載されている技術を使用して、ファージ抗体ライブラリから単離され得る。クローン細胞株およびそれによって発現されるモノクローナル抗体を調製するための他の方法は、当技術分野で周知である。例えば、Short Protocols in Molecular Biology (Ausubel et al. eds., 5th ed. 2002) を参照。

【0122】

典型的な4鎖抗体単位は、2本の同一の軽(L)鎖と2本の同一の重(H)鎖で構成されるヘテロ四量体糖タンパク質である。IgGの場合、4鎖単位は一般に約150,000ダルトンである。各L鎖は、1つの共有ジスルフィド結合によってH鎖に連結され、2本のH鎖は、H鎖アイソタイプに応じて1つまたは複数のジスルフィド結合によって互いに連結される。各H鎖およびL鎖はまた、規則的な間隔の鎖内ジスルフィド架橋を有する。各H鎖は、N末端に可変ドメイン(VH)を有し、続いて鎖および鎖のそれぞれについて3つの定常ドメイン(CH)、 μ アイソタイプおよびアイソタイプについて4つのCHドメインを有する。各L鎖は、N末端に可変ドメイン(VL)を有し、続いて他方の末端に定常ドメイン(CL)を有する。VLはVHと整列し、CLは重鎖の第1の定常ドメイン(CH1)と整列する。特定のアミノ酸残基が、軽鎖可変ドメインと重鎖可変ドメインの接触面を形成すると考えられている。VHとVLとの対形成は、単一の抗原結合部位を形成する。様々なクラスの抗体の構造および特性については、例えば、Basic and Clinical Immunology 71 (Stites et al. eds., 8th ed. 1994); および Immunobiology (Janeway et al. eds., 5th ed. 2001) を参照。

【0123】

「Fab」または「Fab領域」という用語は、抗原に結合する抗体領域を指す。従来のIgGは、通常、それぞれがY字型IgG構造の2つのアームの一方に存在する、2つのFab領域を含む。各Fab領域は、典型的には、重鎖および軽鎖のそれぞれの1つの可変領域と1つの定常領域で構成される。より具体的には、Fab領域における重鎖の可変領域および定常領域はVHおよびCH1領域であり、Fab領域における軽鎖の可変領域および定常領域はVLおよびCL領域である。Fab領域内のVH、CH1、VL、およびCLは、本開示による抗原結合能力を付与するために様々な方法で配置することができる。例えば、従来のIgGのFab領域と同様に、VHおよびCH1領域は1つのポリペプチド上にあり得、VLおよびCL領域は別個のポリペプチド上にあり得る。あるいは、VH、CH1、VLおよびCL領域はすべて同じポリペプチド上にあり得、以下のセクションでより詳細に説明するように異なる順序で配向され得る。

【0124】

「可変領域」、「可変ドメイン」、「V領域」または「Vドメイン」という用語は、一般に軽鎖または重鎖のアミノ末端に位置し、重鎖では約120アミノ酸～約130アミノ酸、軽鎖では約100アミノ酸～約110アミノ酸の長さを有し、その特定の抗原に対する各特定の抗体の結合および特異性に使用される、抗体の軽鎖または重鎖の一部を指す。重鎖の可変領域は、「VH」と称され得る。軽鎖の可変領域は、「VL」と称され得る。「可変」という用語は、可変領域の特定のセグメントが抗体間で配列が大きく異なるという事実を指す。V領域は、抗原結合を媒介し、特定の抗原に対する特定の抗体の特異性を規定する。しかしながら、可変性は、可変領域の110アミノ酸スパンにわたって均一に分布していない。代わりに、V領域は、それぞれが約9～12アミノ酸長である「超可変領域」と呼ばれるより大きな可変性（例えば、極端な可変性）のより短い領域によって分離された、約15アミノ酸～約30アミノ酸のフレームワーク領域(FR)と呼ばれるより可変性の低い（例えば、比較的不变の）ストレッチからなる。重鎖および軽鎖の可変領域はそれぞれ、シート構造を接続し、場合によってはシート構造の一部を形成するループを形成する3つの超可変領域によって接続された、主にシート形状を採用する4つのFRを含む。各鎖の超可

10

20

30

40

50

変領域は、FRによって近接して一緒に保持され、他方の鎖の超可変領域と共に、抗体の抗原結合部位の形成に寄与する（例えば、Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest (5th ed.1991)を参照）。定常領域は、抗原への抗体の結合には直接関与しないが、抗体依存性細胞傷害（ADCC）および補体依存性細胞傷害（CDC）への抗体の関与などの様々なエフェクタ機能を示す。可変領域は、異なる抗体間で配列が大きく異なる。具体的な態様では、可変領域はヒト可変領域である。

【0125】

「Kabatによる可変領域残基ナンバリング」または「Kabatにおけるようなアミノ酸位置ナンバリング」という用語、およびその変形は、Kabat et al.前出における抗体の編集物の重鎖可変領域または軽鎖可変領域に使用されるナンバリングシステムを指す。このナンバリングシステムを使用すると、実際の線状アミノ酸配列は、可変ドメインのFRもしくはCDRの短縮またはFRもしくはCDRへの挿入に対応するより少ないまたは追加のアミノ酸を含み得る。例えば、重鎖可変ドメインは、残基52の後に単一のアミノ酸挿入物（Kabatによる残基52a）および残基82の後に3つの挿入された残基（例えば、Kabatによる残基82a、82bおよび82cなど）を含み得る。残基のKabatナンバリングは、抗体の配列と「標準的な」Kabatナンバリング配列との相同性領域でのアラインメントによって、所与の抗体について決定され得る。Kabatナンバリングシステムは、一般に、可変ドメイン中の残基（およそ軽鎖の残基1～107および重鎖の残基1～113）を指す場合に使用される（例えば、Kabat et al.前出）。「EUナンバリングシステム」または「EUインデックス」は、一般に、免疫グロブリン重鎖定常領域内の残基を指す場合に使用される（例えば、Kabat et al.前出に報告されているEUインデックス）。「KabatにおけるようなEUインデックス」は、ヒトIgG1 EU抗体の残基ナンバリングを指す。他のナンバリングシステムは、例えば、AbM、Chothia、Contact、IMGT、およびAHonによって記載されている。

【0126】

「重鎖」という用語は、抗体に関して使用される場合、約50～70kDaのポリペプチド鎖を指し、アミノ末端部分は約120～130個またはそれ以上のアミノ酸の可変領域を含み、カルボキシ末端部分は定常領域を含む。定常領域は、重鎖定常領域のアミノ酸配列に基づいて、アルファ（ α ）、デルタ（ δ ）、イプシロン（ ϵ ）、ガンマ（ γ ）、およびミュー（ μ ）と称される5つの異なるタイプ（例えば、アイソタイプ）のうちの1つであり得る。異なる重鎖はサイズが異なり、 α および δ は約450個のアミノ酸を含み、 μ および ϵ は約550個のアミノ酸を含む。軽鎖と組み合わせると、これらの異なるタイプの重鎖は、IgGの4つのサブクラス、すなわちIgG1、IgG2、IgG3およびIgG4を含む、それぞれ5つの周知のクラス（例えば、アイソタイプ）の抗体、IgA、IgD、IgE、IgG、およびIgMを生じる。

【0127】

「軽鎖」という用語は、抗体に関して使用される場合、約25kDaのポリペプチド鎖を指し、アミノ末端部分は約100個～約110個またはそれ以上のアミノ酸の可変領域を含み、カルボキシ末端部分は定常領域を含む。軽鎖のおおよその長さは、211アミノ酸～217アミノ酸である。定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、カッパ（ κ ）またはラムダ（ λ ）と称される2つの異なるタイプがある。

【0128】

本明細書で使用される場合、「超可変領域」、「HVR」、「相補性決定領域」、および「CDR」という用語は互換的に使用される。「CDR」は、免疫グロブリン（Igまたは抗体）VH シートフレームワークの非フレームワーク領域内の3つの超可変領域（H1、H2もしくはH3）のうちの1つ、または抗体VL シートフレームワークの非フレームワーク領域内の3つの超可変領域（L1、L2またはL3）のうちの1つを指す。したがって、CDRは、フレームワーク領域配列内に散在する可変領域配列である。

【0129】

CDR領域は当業者に周知であり、周知のナンバリングシステムによって定義されている。例えば、Kabat相補性決定領域（CDR）は配列の可変性に基づいており、最も一般的に

10

20

30

40

50

使用される（例えば、Kabat et al.前出を参照）。代わりに、Chothiaは構造ループの位置を指す（例えば、Chothia and Lesk,1987,J.Mol.Biol.196:901-17を参照）。Kabatのナンバリング規則を使用して番号付けした場合のChothia CDR-H1ループの末端は、ループの長さに応じてH32とH34の間で異なる（これは、KabatナンバリングスキームがH35AおよびH35Bに挿入を配置するためであり;35Aも35Bも存在しない場合、ループは32で終了し;35Aのみが存在する場合、ループは33で終了し;35Aと35Bの両方が存在する場合、ループは34で終了する）。AbM超可変領域は、Kabat CDRとChothia構造ループとの間の妥協点を表し、Oxford MolecularのAbM抗体モデリングソフトウェアによって使用される（例えば、Antibody Engineering Vol.2 (Kontermann and Dubel eds.,2 d ed.2010)を参照）。「接触」超可変領域は、利用可能な複雑な結晶構造の分析に基づいている。開発され、広く採用されている別のユニバーサルナンバリングシステムは、Im MunoGeneTics (IMGT) Information System (登録商標) (Lafranc et al.,2003,D ev.Comp.Immunol.27 (1):55-77)である。IMGTは、ヒトおよび他の脊椎動物の免疫グロブリン (IG)、T細胞受容体 (TCR)、および主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) に特化した統合情報システムである。本明細書では、CDRは、アミノ酸配列および軽鎖または重鎖内の位置の両方に関して言及される。免疫グロブリン可変ドメインの構造内のCDRの「位置」は種間で保存され、ループと呼ばれる構造内に存在するので、構造的特徴に従って可変ドメイン配列を整列させるナンバリングシステムを使用することによって、CDRおよびフレームワーク残基が容易に同定される。この情報は、1つの種の免疫グロブリンからのCDR残基を、典型的にはヒト抗体からのアクセプタフレームワークに移植および置換する際に使用することができる。さらなるナンバリングシステム (AHon) が、Honegger and Pluckthun,2001,J.Mol.Biol.309:657-70によって開発されている。例えば、KabatナンバリングおよびIMGT固有のナンバリングシステムを含むナンバリングシステム間の対応は、当業者に周知である（例えば、Kabat前出;Chothia and Lesk,前出;Martin,前出;Lefranc et al.前出を参照）。これらの超可変領域またはCDRのそれぞれからの残基を以下に示す。

【0130】

(表1)

	Kabat	AbM	Chothia	Contact	IMGT
CDR L1	L24--L34	L24--L34	L24--L34	L30--L36	L27--L38
CDR L2	L50--L56	L50--L56	L50--L56	L46--L55	L56--L65
CDR L3	L89--L97	L89--L97	L89--L97	L89--L96	L105- L117
CDR H1	H31--H35B (Kabat ナンバリング)	H26-- H35B	H26-- H32..34	H30-- H35B	H27--H38
CDR H1	H31--H35 (Chothia ナンバリング)	H26--H35	H26--H32	H30--H35	
CDR H2	H50--H65	H50--H58	H52--H56	H47--H58	H56--H65
CDR H3	H95--H102	H95-- H102	H95-- H102	H93-- H101	H105- H117

【0131】

所与のCDRの境界は、同定のために使用されるスキームによって異なり得る。したがって、特に指定されない限り、所与の抗体またはその領域、例えば可変領域の「CDR」および「相補性決定領域」という用語、ならびに抗体またはその領域の個々のCDR（例えば、「CDR-H1、CDR-H2」）は、本明細書中上記に記載される公知のスキームのいずれかによ

って定義される相補性決定領域を包含すると理解されるべきである。場合によっては、Kabats、Chothia、またはContact法によって定義されるCDRなどの、特定の1つまたは複数のCDRを同定するためのスキームが指定される。他の場合には、CDRの特定のアミノ酸配列が与えられる。

【0132】

超可変領域は、以下のような「拡張超可変領域」を含み得る:VLにおける24~36または24~34(L1)、46~56または50~56(L2)、および89~97または89~96(L3)、ならびにVHにおける26~35または26~35A(H1)、50~65または49~65(H2)、および93~102、94~102、または95~102(H3)。

【0133】

「定常領域」または「定常ドメイン」という用語は、抗原への抗体の結合には直接関与しないが、Fc受容体との相互作用などの様々なエフェクタ機能を示す軽鎖および重鎖のカルボキシ末端部分を指す。この用語は、抗原結合部位を含む免疫グロブリンの他の部分、可変領域と比較してより保存されたアミノ酸配列を含む免疫グロブリン分子の部分の部分を指す。定常領域は、重鎖のCH1、CH2、およびCH3領域ならびに軽鎖のCL領域を含み得る。

【0134】

「フレームワーク」または「FR」という用語は、CDRに隣接する可変領域残基を指す。FR残基は、例えば、キメラ、ヒト化、ヒト、ドメイン抗体、ダイアボディ、直鎖抗体、および二重特異性抗体に存在する。FR残基は、超可変領域残基またはCDR残基以外の可変ドメイン残基である。

【0135】

本明細書における「Fc領域」という用語は、例えば、天然配列Fc領域、組換えFc領域、および変異体Fc領域を含む、免疫グロブリン重鎖のC末端領域を定義するために使用される。免疫グロブリン重鎖のFc領域の境界は変化し得るが、ヒトIgG重鎖Fc領域は、多くの場合、Cys226位のアミノ酸残基またはPro230位のアミノ酸残基からそのカルボキシル末端までに及ぶと定義される。Fc領域のC末端リジン(EUナンバリングシステムによる残基447)は、例えば、抗体の産生もしくは精製中に、または抗体の重鎖をコードする核酸を組換え操作することによって除去し得る。したがって、無傷の抗体の組成物は、すべてのK447残基が除去された抗体集団、K447残基が除去されていない抗体集団、およびK447残基を有する抗体と有さない抗体の混合物を含む抗体集団を含み得る。「機能的Fc領域」は、天然配列Fc領域の「エフェクタ機能」を有する。例示的な「エフェクタ機能」には、C1q結合;CDC;Fc受容体結合;ADCC;食作用;細胞表面受容体(例えば、B細胞受容体)の下方制御などが含まれる。そのようなエフェクタ機能は、一般に、Fc領域が結合領域または結合ドメイン(例えば、抗体可変領域または抗体可変ドメイン)と組み合わせられることを必要とし、当業者に公知の様々なアッセイを使用して評価することができる。「変異体Fc領域」は、少なくとも1つのアミノ酸修飾(例えば、置換、付加、または欠失)によって天然配列Fc領域のアミノ酸配列とは異なるアミノ酸配列を含む。特定の態様では、変異体Fc領域は、天然配列Fc領域または親ポリペプチドのFc領域と比較して少なくとも1つのアミノ酸置換、例えば、天然配列Fc領域または親ポリペプチドのFc領域中に約1個~約10個のアミノ酸置換、または約1個~約5個のアミノ酸置換を有する。本明細書における変異体Fc領域は、天然配列Fc領域および/または親ポリペプチドのFc領域と少なくとも約80%の相同性、またはそれらと少なくとも約90%の相同性、例えば、それらと少なくとも約95%の相同性を有し得る。

【0136】

本明細書で使用される場合、「エピトープ」は当技術分野の用語であり、結合分子(例えば、抗体)が特異的に結合することができる抗原の局所領域を指す。エピトープは、線状エピトープ、立体配座エピトープ、非線状エピトープ、または不連続エピトープであり得る。ポリペプチド抗原の場合、例えば、エピトープは、ポリペプチドの連続するアミノ酸であり得るか(「線状」エピトープ)、またはエピトープは、ポリペプチドの2つまたはそれ以上の不連続な領域由来のアミノ酸を含み得る(「立体配座」、「非線状」または

10

20

30

40

50

「不連続」エピトープ)。一般に、線状エピトープは、二次、三次、または四次構造に依存しても依存しなくてもよいことが当業者には理解されるであろう。例えば、いくつかの態様では、結合分子は、天然の三次元タンパク質構造に折り畳まれているかどうかにかかわらず、アミノ酸の群に結合する。他の態様では、結合分子は、エピトープを認識して結合するために、特定の立体配座(例えば、屈曲、ねじれ、回転、または折り畳み)を示すようにエピトープを構成するアミノ酸残基を必要とする。

【0137】

「ポリペプチド」および「ペプチド」および「タンパク質」という用語は、本明細書では互換的に使用され、任意の長さのアミノ酸のポリマーを指す。ポリマーは直鎖または分岐鎖であり得、修飾アミノ酸を含んでもよく、非アミノ酸によって中断されてもよい。この用語はまた、天然にまたは介入によって、例えば、ジスルフィド結合の形成、グリコシル化、脂質化、アセチル化、リン酸化、または任意の他の操作もしくは修飾によって修飾されたアミノ酸ポリマーを包含する。非天然アミノ酸を含むがこれらに限定されるわけではないアミノ酸の1つまたは複数の類似体、ならびに当技術分野で公知の他の修飾を含むポリペプチドも定義に含まれる。本開示のポリペプチドは、抗体または免疫グロブリンスーパーファミリーの他のメンバーに基づき得るので、特定の態様では、「ポリペプチド」は、一本鎖として、または2つもしくはそれ以上の関連鎖として存在することができることが理解される。

10

【0138】

本明細書で使用される「薬学的に許容される」という用語は、連邦もしくは州政府の規制機関によって承認されていること、または動物、より具体的にはヒトでの使用について米国薬局方、欧州薬局方、もしくは他の一般に認められている薬局方に記載されていることを意味する。

20

【0139】

「賦形剤」は、液体または固体の充填剤、希釈剤、溶媒、または封入材料などの薬学的に許容される材料、組成物、またはビヒクルを意味する。賦形剤には、例えば、吸収促進剤、酸化防止剤、結合剤、緩衝剤、担体、コーティング剤、着色剤、希釈剤、崩壊剤、乳化剤、増量剤、充填剤、香味剤、保湿剤、潤滑剤、香料、防腐剤、噴射剤、放出剤、滅菌剤、甘味料、可溶化剤、湿潤剤およびそれらの混合物などの封入材料または添加剤が含まれる。「賦形剤」という用語は、希釈剤、アジュバント(例えば、フロイントアジュバント(完全もしくは不完全)またはビヒクルを指すこともできる。

30

【0140】

一態様では、各成分は、薬学的製剤の他の成分と適合性であり、合理的な利益/リスク比に見合っており、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、免疫原性、または他の問題もしくは合併症なしにヒトおよび動物の組織または器官と接触して使用するのに適しているという意味で「薬学的に許容される」。例えば、Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009を参照。いくつかの態様では、薬学的に許容される賦形剤は、使用される投与量および濃度で、それに曝露される細胞または哺乳動物に対して非毒性である。いくつかの態様では、薬学的に許容される賦形剤は、pH緩衝水溶液である。

40

【0141】

「MMAE」という略語は、モノメチルアウリスタチンEを指す。

【0142】

特に明記されない限り、「アルキル」という用語は、約1個～約20個の炭素原子(ならびにその中の範囲および特定の数の炭素原子のすべての組合せおよび部分的組合せ)を含む飽和直鎖または分岐鎖炭化水素を指し、約1個～約8個の炭素原子が好ましい。アルキル

50

基の例は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、イソ-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、2-メチル-2-ブチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、*n*-デシル、3-メチル-2-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-1-ブチル、1-ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、3-メチル-3-ペンチル、2-メチル-3-ペンチル、2,3-ジメチル-2-ブチル、および3,3-ジメチル-2-ブチルである。アルキル基は、単独でまたは別の基の一部としてのいずれでも、-ハロゲン、-O-(C₁~C₈アルキル)、-O-(C₂~C₈アルケニル)、-O-(C₂~C₈アルキニル)、-アリール、-C(O)R'、-OC(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NH₂、-C(O)NHR'、-C(O)N(R')₂、-NHC(O)R'、-SR'、-SO₃R'、-S(O)₂R'、-S(O)R'、-OH、=O、-N₃、-NH₂、-NH(R')、-N(R')₂および-CNを含むが、これらに限定されるわけではない1個または複数の基、好ましくは1個~3個の基(およびハロゲンから選択される任意のさらなる置換基)で置換されていてもよく、ここで、各R'は、-H、-C₁~C₈アルキル、-C₂~C₈アルケニル、-C₂~C₈アルキニル、または-アリールから独立して選択され、前記-O-(C₁~C₈アルキル)、-O-(C₂~C₈アルケニル)、-O-(C₂~C₈アルキニル)、-アリール、-C₁~C₈アルキル、-C₂~C₈アルケニル、および-C₂~C₈アルキニル基は、-C₁~C₈アルキル、-C₂~C₈アルケニル、-C₂~C₈アルキニル、-ハロゲン、-O-(C₁~C₈アルキル)、-O-(C₂~C₈アルケニル)、-O-(C₂~C₈アルキニル)、-アリール、-C(O)R''、-OC(O)R''、-C(O)OR''、-C(O)NH₂、-C(O)NHR''、-C(O)N(R'')₂、-NHC(O)R''、-SR''、-SO₃R''、-S(O)₂R''、-S(O)R''、-OH、-N₃、-NH₂、-NH(R'')、-N(R'')₂および-CNを含むが、これらに限定されるわけではない1個または複数の基でさらに置換されていてもよく、ここで、各R''は、-H、-C₁~C₈アルキル、-C₂~C₈アルケニル、-C₂~C₈アルキニル、または-アリールから独立して選択される。

【0143】

特に明記されない限り、「アルケニル」および「アルキニル」という用語は、約2個~約20個の炭素原子(ならびにその中の範囲および特定の数の炭素原子のすべての組合せおよび部分的組合せ)を含む直鎖および分岐炭素鎖を指し、約2個~約8個の炭素原子が好ましい。アルケニル鎖は、鎖中に少なくとも1つの二重結合を有し、アルキニル鎖は、鎖中に少なくとも1つの三重結合を有する。アルケニル基の例としては、エチレンまたはビニル、アリル、-1-ブテニル、-2-ブテニル、-イソブチレニル、-1-ペンテニル、-2-ペンテニル、-3-メチル-1-ブテニル、-2-メチル-2-ブテニル、および-2,3-ジメチル-2-ブテニルが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。アルキニル基の例としては、アセチレン、プロパルギル、アセチレニル、プロピニル、-1-ブチニル、-2-ブチニル、-1-ペンチニル、-2-ペンチニルおよび-3-メチル-1-ブチニルが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。アルケニル基およびアルキニル基は、単独でまたは別の基の一部としてのいずれでも、-ハロゲン、-O-(C₁~C₈アルキル)、-O-(C₂~C₈アルケニル)、-O-(C₂~C₈アルキニル)、-アリール、-C(O)R'、-OC(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NH₂、-C(O)NHR'、-C(O)N(R')₂、-NHC(O)R'、-SR'、-SO₃R'、-S(O)₂R'、-S(O)R'、-OH、=O、-N₃、-NH₂、-NH(R')、-N(R')₂および-CNを含むが、これらに限定されるわけではない1個または複数の基、好ましくは1個~3個の基(およびハロゲンから選択される任意のさらなる置換基)で置換されていてもよく、ここで、各R'は、-H、-C₁~C₈アルキル、-C₂~C₈アルケニル、-C₂~C₈アルキニル、または-アリールから独立して選択され、前記-O-(C₁~C₈アルキル)、-O-(C₂~C₈アルケニル)、-O-(C₂~C₈アルキニル)、-アリール、-C₁~C₈アルキル、-C₂~C₈アルケニル、および-C₂~C₈アルキニル基は、-C₁~C₈アルキル、-C₂~C₈アルケニル、-C₂~C₈アルキニル、-ハロゲン、-O-(C₁~C₈アルキル)、-O-(C₂~C₈アルケニル)、-O-(C₂~C₈アルキニル)、-アリール、-C(O)R''、-OC(O)R''、-C(O)OR''、-C(O)NH₂、-C(O)NHR''、-C(O)N(R'')₂、-NHC(O)R''、-SR''、-SO₃R''、-S(O)₂R''、-S(O)R''、-OH、-N₃、-NH₂、-NH(R'')、-N(R'')₂および-CNを含むが、これらに限定されるわけではない1個または複数の置換基でさらに置換されていてもよく、ここで、各R''は、-H、-C₁~C₈アル

10

20

30

40

50

キル、 $-C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $-C_2 \sim C_8$ アルキニル、または-アリールから独立して選択される。

【0144】

特に明記されない限り、「アルキレン」という用語は、約1～約20個の炭素原子（ならびにその中の範囲および特定の数の炭素原子のすべての組合せおよび部分的組合せ）を含む飽和分岐鎖または直鎖炭化水素ラジカルを指し、約1個～約8個の炭素原子が好ましく、親アルカンの同じまたは2個の異なる炭素原子から2個の水素原子を除去することによって誘導される2つの一価ラジカル中心を有する。典型的なアルキレンには、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、ヘプチレン、オクチレン、ノニレン、デカレン、1,4-シクロヘキシレンなどが含まれるが、これらに限定されるわけではない。アルキレン基は、単独でまたは別の基の一部としてのいずれでも、-ハロゲン、 $-O-(C_1 \sim C_8$ アルキル)、 $-O-(C_2 \sim C_8$ アルケニル)、 $-O-(C_2 \sim C_8$ アルキニル)、-アリール、 $-C(O)R'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-NHC(O)R'$ 、 $-SR'$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R')$ 、 $-N(R')_2$ および-CNを含むが、これらに限定されるわけではない1個または複数の基、好ましくは1個～3個の基（およびハロゲンから選択される任意のさらなる置換基）で置換されていてもよく、ここで、各 R' は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $-C_2 \sim C_8$ アルキニル、または-アリールから独立して選択され、前記 $-O-(C_1 \sim C_8$ アルキル)、 $-O-(C_2 \sim C_8$ アルケニル)、 $-O-(C_2 \sim C_8$ アルキニル)、-アリール、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-C_2 \sim C_8$ アルケニル、および $-C_2 \sim C_8$ アルキニル基は、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $-C_2 \sim C_8$ アルキニル、-ハロゲン、 $-O-(C_1 \sim C_8$ アルキル)、 $-O-(C_2 \sim C_8$ アルケニル)、 $-O-(C_2 \sim C_8$ アルキニル)、-アリール、 $-C(O)R''$ 、 $-OC(O)R''$ 、 $-C(O)OR''$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR''$ 、 $-C(O)N(R'')_2$ 、 $-NHC(O)R''$ 、 $-SR''$ 、 $-SO_3R''$ 、 $-S(O)_2R''$ 、 $-S(O)R''$ 、 $-OH$ 、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R'')$ 、 $-N(R'')_2$ および-CNを含むが、これらに限定されるわけではない1個または複数の置換基でさらに置換されていてもよく、ここで、各 R'' は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $-C_2 \sim C_8$ アルキニル、または-アリールから独立して選択される。

【0145】

特に明記されない限り、「アルケニレン」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む、置換されていてもよいアルキレン基を指す。例示的なアルケニレン基としては、例えば、エテニレン($-CH=CH-$)およびプロペニレン($-CH=CHCH_2-$)が挙げられる。

【0146】

特に明記されない限り、「アルキニレン」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含む、置換されていてもよいアルキレン基を指す。例示的なアルキニレン基としては、例えば、アセチレン($-C \equiv C-$)、プロパルギル($-CH_2C \equiv C-$)、および4-ペンチニル($-CH_2CH_2CH_2C \equiv CH-$)が挙げられる。

【0147】

特に明記されない限り、「アリール」という用語は、親芳香環系の1個の炭素原子から1個の水素原子を除去することによって誘導される6個～20個の炭素原子（ならびにその中の範囲および特定の数の炭素原子のすべての組合せおよび部分的組合せ）の一価芳香族炭化水素ラジカルを指す。いくつかのアリール基は、例示的な構造において「Ar」として表される。典型的なアリール基には、ベンゼン、置換ベンゼン、フェニル、ナフタレン、アントラセン、ピフェニルなどから誘導されるラジカルが含まれるが、これらに限定されるわけではない。

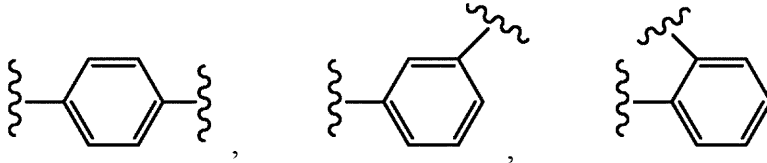
【0148】

アリール基は、単独でまたは別の基の一部としてのいずれでも、-ハロゲン、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $-C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $-O-(C_1 \sim C_8$ アルキル)、 $-O-(C_2 \sim C_8$ アルケニル)、 $-O-(C_2 \sim C_8$ アルキニル)、-アリール、 $-C(O)R'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-NHC(O)R'$ 、 $-SR'$ 、

-SO₃R', -S(O)₂R', -S(O)R', -OH, -NO₂, -N₃, -NH₂, -NH(R'), -N(R')₂ および-CNを含むが、これらに限定されるわけではない1個または複数、好ましくは1個～5個、さらには1個～2個の基で置換されていてもよく、ここで、各R'は、-H、-C₁～C₈アルキル、-C₂～C₈アルケニル、-C₂～C₈アルキニル、または-アリールから独立して選択され、前記-C₁～C₈アルキル、-C₂～C₈アルケニル、-C₂～C₈アルキニル、O-(C₁～C₈アルキル)、-O-(C₂～C₈アルケニル)、-O-(C₂～C₈アルキニル)、および-アリール基は、-C₁～C₈アルキル、-C₂～C₈アルケニル、-C₂～C₈アルキニル、-ハロゲン、-O-(C₁～C₈アルキル)、-O-(C₂～C₈アルケニル)、-O-(C₂～C₈アルキニル)、-アリール、-C(O)R'', -OC(O)R'', -C(O)OR'', -C(O)NH₂, -C(O)NHR'', -C(O)N(R'')₂, -NHC(O)R'', -SR'', -SO₃R'', -S(O)₂R'', -S(O)R'', -OH, -N₃, -NH₂, -NH(R''), -N(R'')₂ および-CNを含むが、これらに限定されるわけではない1個または複数の置換基でさらに置換されていてもよく、ここで、各R''は、-H、-C₁～C₈アルキル、-C₂～C₈アルケニル、-C₂～C₈アルキニル、または-アリールから独立して選択される。

【0149】

特に明記されない限り、「アリーレン」という用語は、二価（すなわち、親芳香環系の同じまたは2個の異なる炭素原子から2個の水素原子を除去することによって誘導される）である、置換されていてもよいアリール基を指し、例示的なアリール基としてフェニルを有する以下の構造に示されるようにオルト、メタ、またはパラ配置であり得る。



典型的な「-(C₁～C₈アルキレン)アリール」、「-(C₂～C₈アルケニレン)アリール」、「および-(C₂～C₈アルキニレン)アリール」基には、ベンジル、2-フェニルエタン-1-イル、2-フェニルエテン-1-イル、ナフチルメチル、2-ナフチルエタン-1-イル、2-ナフチルエテン-1-イル、ナフトベンジル、2-ナフトフェニルエタン-1-イルなどが含まれるが、これらに限定されるわけではない。

【0150】

特に明記されない限り、「複素環」という用語は、3個～14個の環原子（環員とも称される）を有する単環式、二環式、または多環式環系を指し、少なくとも1つの環の少なくとも1つの環原子は、N、O、P、またはSから選択されるヘテロ原子（ならびにその中の範囲および特定の数の炭素原子およびヘテロ原子のすべての組合せおよび部分的組合せ）である。複素環は、N、O、P、またはSから独立して選択される1個～4個の環ヘテロ原子を有することができる。複素環中の1個または複数のN、C、またはS原子は酸化され得る。単環式複素環は、好ましくは3個～7個の環員（例えば、2個～6個の炭素原子およびN、O、P、またはSから独立して選択される1個～3個のヘテロ原子）を有し、二環式複素環は、好ましくは5個～10個の環員（例えば、4個～9個の炭素原子およびN、O、P、またはSから独立して選択される1個～3個のヘテロ原子）を有する。ヘテロ原子を含む環は、芳香族または非芳香族であり得る。特に明記されない限り、複素環は、安定な構造をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子でそのペンダント基に結合している。複素環は、Paquette, "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A.Benjamin, New York, 1968)、特に第1、3、4、6、7、および9章; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950～現在)、特に第13、14、16、19、および28巻; ならびにJ. Am. Chem. Soc. 82:5566 (1960)に記載されている。「複素環」基の例には、例として、限定されることなく、ピリジル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル（ピペリジル）、チアゾリル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ベンゾフラニル、チアナフタレニル、インドリル、インドレニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミ

ダゾリル、ペペリジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、2-ピロリドニル、ピロリニル、テトラヒドロフラニル、ビス-テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ビス-テトラヒドロピラニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、アゾシニル、トリアジニル、6H-1,2,5-チアジアジニル、2H,6H-1,5,2-ジチアジニル、チエニル、チアントレニル、ピラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサントニル、フェノキサチニル、2H-ピロリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、3H-インドリル、1H-インダゾリル、プリニル、4H-キノリジニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、4H-カルバゾリル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ピリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フラザニル、フェノキサジニル、イソクロマニル、クロマニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ペペラジニル、インドリニル、イソインドリニル、キヌクリジニル、モルホリニル、オキサゾリジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、オキシインドリル、ベンゾオキサゾリニル、およびイサチノイルが含まれる。好ましい「複素環」基には、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル、ベンゾピラゾリル、クマリニル、イソキノリニル、ピロリル、チオフェニル、フラニル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、キノリニル、ピリミジニル、ピリジニル、ピリドニル、ピラジニル、ピリダジニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリルおよびテトラゾリルが含まれるが、これらに限定されるわけではない。複素環基は、単独でまたは別の基の一部としてのいずれでも、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $-C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $-\text{ハロゲン}$ 、 $-\text{O}- (C_1 \sim C_8 \text{アルキル})$ 、 $-\text{O}- (C_2 \sim C_8 \text{アルケニル})$ 、 $-\text{O}- (C_2 \sim C_8 \text{アルキニル})$ 、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{R}')$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ および $-\text{CN}$ を含むが、これらに限定されるわけではない1個または複数の基、好ましくは1個~2個の基で置換されていてもよく、ここで、各 R' は、 $-\text{H}$ 、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $-C_2 \sim C_8$ アルキニル、または $-\text{アリール}$ から独立して選択され、前記 $-\text{O}- (C_1 \sim C_8 \text{アルキル})$ 、 $-\text{O}- (C_2 \sim C_8 \text{アルケニル})$ 、 $-\text{O}- (C_2 \sim C_8 \text{アルキニル})$ 、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $-C_2 \sim C_8$ アルキニル、および $-\text{アリール}$ 基は、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $-C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $-\text{ハロゲン}$ 、 $-\text{O}- (C_1 \sim C_8 \text{アルキル})$ 、 $-\text{O}- (C_2 \sim C_8 \text{アルケニル})$ 、 $-\text{O}- (C_2 \sim C_8 \text{アルキニル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}'')_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{SR}''$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{R}'')$ 、 $-\text{N}(\text{R}'')_2$ および $-\text{CN}$ を含むが、これらに限定されるわけではない1個または複数の置換基でさらに置換されていてもよく、ここで、各 R'' は、 $-\text{H}$ 、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $-C_2 \sim C_8$ アルキニル、または $-\text{アリール}$ から独立して選択される。

【0151】

限定ではなく例として、炭素結合複素環は、以下の位置:ピリジンの2位、3位、4位、5位もしくは6位;ピリダジンの3位、4位、5位もしくは6位;ピリミジンの2位、4位、5位もしくは6位;ピラジンの2位、3位、5位もしくは6位;フラン、テトラヒドロフラン、チオフラン、チオフェン、ピロールもしくはテトラヒドロピロールの2位、3位、4位もしくは5位;オキサゾール、イミダゾールもしくはチアゾールの2位、4位もしくは5位;イソオキサゾール、ピラゾールもしくはイソチアゾールの3位、4位もしくは5位;アジリジンの2位もしくは3位;アゼチジンの2位、3位もしくは4位;キノリンの2位、3位、4位、5位、6位、7位もしくは8位;またはイソキノリンの1位、3位、4位、5位、6位、7位、もしくは8位で結合することができる。さらにより典型的には、炭素結合複素環には、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、5-ピリジル、6-ピリジル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、5-ピリダジニル、6-ピリダジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル、2-ピラジニル、3-ピラジニル、5-ピラジニル、6-ピラジニル、2-チアゾリル

10

20

30

40

50

、4-チアゾリル、または5-チアゾリルが含まれる。

【0152】

限定ではなく例として、窒素結合複素環は、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、2-ピロリン、3-ピロリン、イミダゾール、イミダゾリジン、2-イミダゾリン、3-イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、2-ピラゾリン、3-ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドール、インドリン、または1H-インダゾールの1位;イソインドールまたはイソインドリンの2位;モルホリンの4位;およびカルバゾールまたは -カルボリンの9位で結合することができる。さらにより典型的には、窒素結合複素環には、1-アジリジル、1-アゼテジル、1-ピロリル、1-イミダゾリル、1-ピラゾリル、および1-ピペリジニルが含まれる。

10

【0153】

特に明記されない限り、「炭素環」という用語は、3個～14個の環原子を有する飽和または不飽和の非芳香族単環式、二環式、または多環式環系（ならびにその中の範囲および特定の数の炭素原子のすべての組合せおよび部分的組合せ）を指し、すべての環原子は炭素原子である。単環式炭素環は、好ましくは3個～6個の環原子、さらにより好ましくは5個または6個の環原子を有する。二環式炭素環は、好ましくは、例えば、ビシクロ[4,5]、[5,5]、[5,6]もしくは[6,6]系として配置された7個～12個の環原子、またはビシクロ[5,6]もしくは[6,6]系として配置された9個もしくは10個の環原子を有する。「炭素環」という用語は、例えば、アリール環に縮合した単環式炭素環（例えば、ベンゼン環に縮合した単環式炭素環）を含む。炭素環は、好ましくは3個～8個の炭素環原子を有する。炭素環基は、単独でまたは別の基の一部としてのいずれでも、例えば、-ハロゲン、-C₁～C₈アルキル、-C₂～C₈アルケニル、-C₂～C₈アルキニル、-O-(C₁～C₈アルキル)、-O-(C₂～C₈アルケニル)、-O-(C₂～C₈アルキニル)、-アリール、-C(O)R'、-OC(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NH₂、-C(O)NHR'、-C(O)N(R')₂、-NHC(O)R'、-SR'、-SO₃R'、-S(O)₂R'、-S(O)R'、-OH、=O、-N₃、-NH₂、-NH(R')、-N(R')₂および-CNを含むが、これらに限定されるわけではない1個または複数の基、好ましくは1個または2個の基（およびハロゲンから選択される任意のさらなる置換基）で置換されていてもよく、ここで、各R'は、-H、-C₁～C₈アルキル、-C₂～C₈アルケニル、-C₂～C₈アルキニル、または-アリールから独立して選択され、前記-C₁～C₈アルキル、-C₂～C₈アルケニル、-C₂～C₈アルキニル、-O-(C₁～C₈アルキル)、-O-(C₂～C₈アルケニル)、-O-(C₂～C₈アルキニル)、および-アリール基は、-C₁～C₈アルキル、-C₂～C₈アルケニル、-C₂～C₈アルキニル、-ハロゲン、-O-(C₁～C₈アルキル)、-O-(C₂～C₈アルケニル)、-O-(C₂～C₈アルキニル)、-アリール、-C(O)R''、-OC(O)R''、-C(O)OR''、-C(O)NH₂、-C(O)NHR''、-C(O)N(R'')₂、-NHC(O)R''、-SR''、-SO₃R''、-S(O)₂R''、-S(O)R''、-OH、-N₃、-NH₂、-NH(R'')、-N(R'')₂および-CNを含むが、これらに限定されるわけではない1個または複数の置換基でさらに置換されていてもよく、ここで、各R''は、-H、-C₁～C₈アルキル、-C₂～C₈アルケニル、-C₂～C₈アルキニル、または-アリールから独立して選択される。

20

30

【0154】

単環式炭素環式置換基の例としては、-シクロプロピル、-シクロブチル、-シクロペンチル、-1-シクロペンタ-1-エニル、-1-シクロペント-2-エニル、-1-シクロペント-3-エニル、シクロヘキシル、-1-シクロヘキス-1-エニル、-1-シクロヘキス-2-エニル、-1-シクロヘキス-3-エニル、-シクロヘプチル、-シクロオクチル、-1,3-シクロヘキサジエニル、-1,4-シクロヘキサジエニル、-1,3-シクロヘプタジエニル、-1,3,5-シクロヘプタトリエニル、および-シクロオクタジエニルが挙げられる。

40

【0155】

「カルボシクロ」は、単独で使用されるか別の基の一部として使用されるかにかかわらず、二価（すなわち、親炭素環系の同じまたは2個の異なる炭素原子から2個の水素原子を除去することによって誘導される）である、上記で定義された置換されていてもよい炭素環基を指す。

50

【0156】

文脈上特に指示されない限り、ハイフン(-)はペンダント分子への結合点を指定する。したがって、「-(C₁~C₈アルキレン)アリール」または「-C₁~C₈アルキレン(アリール)」という用語は、本明細書で定義されるC₁~C₈アルキレンラジカルを指し、アルキレンラジカルは、アルキレンラジカルの炭素原子のいずれかでペンダント分子に結合しており、アルキレンラジカルの炭素原子に結合した水素原子の1つは、本明細書で定義されるアリールラジカルで置き換えられている。

【0157】

特定の基が「置換されて」いる場合、その基は、置換基のリストから独立して選択される1個または複数の置換基、好ましくは1個~5個の置換基、より好ましくは1個~3個の置換基、最も好ましくは1個~2個の置換基を有し得る。しかしながら、基は、一般に、八口ゲンから選択される任意の数の置換基を有することができる。置換されている複数の基もそのように示される。分子内の特定の位置における任意の置換基または変数の定義は、その分子内の他の場所におけるその定義とは無関係であることが意図されている。本発明の化合物上の置換基および置換パターンは、化学的に安定であり、当技術分野で公知の技術および本明細書に記載の方法によって容易に合成することができる化合物を提供するために、当業者によって選択され得ることが理解される。

【0158】

本明細書で使用される保護基は、多官能性化合物中の1つの反応部位を一時的または永続的に、選択的にブロックする基を指す。本発明で使用するための適切なヒドロキシ保護基は、薬学的に許容され、化合物が活性であるために、対象への投与後に親化合物から切断される必要があってもよくまたは必要がなくてもよい。切断は、体内の正常な代謝過程によるものである。ヒドロキシ保護基は当技術分野で周知であり、その全体がすべての目的のために参照により本明細書に組み入れられる、Protective Groups in Organic Synthesis by T.W.Greene and P.G.M.Wuts (John Wiley & sons, 3rd Edition) を参照されたく、ならびに、例えば、エーテル(例えば、ジアルキルシリルエーテル、トリアルキルシリルエーテル、ジアルキルアルコキシシリルエーテルを含む、アルキルエーテルおよびシリルエーテル)、エステル、カーボネート、カルバメート、スルホネート、およびホスフェート保護基を含む。ヒドロキシ保護基の例としては、メチルエーテル;メトキシメチルエーテル、メチルチオメチルエーテル、(フェニルジメチルシリル)メトキシメチルエーテル、ベンジルオキシメチルエーテル、p-メトキシベンジルオキシメチルエーテル、p-ニトロベンジルオキシメチルエーテル、o-ニトロベンジルオキシメチルエーテル、(4-メトキシフェノキシ)メチルエーテル、グアヤコールメチルエーテル、t-ブトキシメチルエーテル、4-ペンテニルオキシメチルエーテル、シロキシメチルエーテル、2-メトキシエトキシメチルエーテル、2,2,2-トリクロロエトキシメチルエーテル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルエーテル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルエーテル、メントキシメチルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、1-メトキシシクロヘキシルエーテル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニルエーテル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニルエーテルS,S-ジオキシド、1-[(2-クロロ-4-メチル)フェニル]-4-メトキシピペリジン-4-イルエーテル、1-(2-フルオロフェニル)-4-メトキシピペリジン-4-イルエーテル、1,4-ジオキサソ-2-イルエーテル、テトラヒドロフラニルエーテル、テトラヒドロチオフラニルエーテル;置換エチルエーテル、例えば1-エトキシエチルエーテル、1-(2-クロロエトキシ)エチルエーテル、1-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]エチルエーテル、1-メチル-1-メトキシエチルエーテル、1-メチル-1-ベンジルオキシエチルエーテル、1-メチル-1-ベンジルオキシ-2-フルオロエチルエーテル、1-メチル-1-フェノキシエチルエーテル、2-トリメチルシリルエーテル、t-ブチルエーテル、アリルエーテル、プロパルギルエーテル、p-クロロフェニルエーテル、p-メトキシフェニルエーテル、ベンジルエーテル、p-メトキシベンジルエーテル、3,4-ジメトキシベンジルエーテル、トリメチルシリルエーテル、トリエチルシリルエーテル、トリプロピルシリルエーテル、ジメチルイソプロピルシリルエーテル、ジエチルイソプロピルシリルエーテル、ジメチルヘキシルシリルエーテル、t-ブチルジ

10

20

30

40

50

メチルシリルエーテル、ジフェニルメチルシリルエーテル、ベンゾイルホルメートエステル、アセテートエステル、クロロアセテートエステル、ジクロロアセテートエステル、トリクロロアセテートエステル、トリフルオロアセテートエステル、メトキシアセテートエステル、トリフェニルメトキシアセテートエステル、フェニルアセテートエステル、ベンゾエートエステル、アルキルメチルカーボネート、アルキル9-フルオレニルメチルカーボネート、アルキルエチルカーボネート、アルキル2,2,2,-トリクロロエチルカーボネート、1,1,-ジメチル-2,2,2-トリクロロエチルカーボネート、アルキルスルホネート、メタンスルホネート、ベンジルスルホネート、トシレート、メチレンアセタール、エチリデンアセタール、およびt-ブチルメチリデンケタールが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。好ましい保護基は、式- R^a , Si(R^a)(R^a)(R^a), -C(O) R^a , -C(O)OR a , -C(O)NH(R^a), -S(O) $_2R^a$, -S(O) $_2$ OH, P(O)(OH) $_2$, および-P(O)(OH)OR a によって表され、ここで、 R^a は、 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル、 $-C_1 \sim C_{20}$ アルキレン(炭素環)、 $-C_2 \sim C_{20}$ アルケニレン(炭素環)、 $-C_2 \sim C_{20}$ アルキニレン(炭素環)、 $-C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $-C_1 \sim C_{20}$ アルキレン(アリール)、 $-C_2 \sim C_{20}$ アルケニレン(アリール)、 $-C_2 \sim C_{20}$ アルキニレン(アリール)、 $-C_1 \sim C_{20}$ アルキレン(複素環)、 $-C_2 \sim C_{20}$ アルケニレン(複素環)、または $-C_2 \sim C_{20}$ アルキニレン(複素環)であり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリール、炭素環、および複素環ラジカルは、単独でまたは別の基の一部としてのいずれでも、置換されていてもよい。

【0159】

「化学療法剤」という用語は、腫瘍増殖を阻害するのに有効なすべての化学化合物を指す。化学療法剤の非限定的な例としては、アルキル化剤、例えば、ナイトロジェンマスタード、エチレンイミン化合物およびアルキルスルホネート;代謝拮抗剤、例えば、葉酸、プリンまたはピリミジンアンタゴニスト;有糸分裂阻害剤、例えば、ピンカアルカロイド、アウリスタチンおよびポドフィロトキシンの誘導体などの抗チューブリン剤;細胞傷害性抗生物質;DNAの発現または複製を損傷または妨害する化合物、例えば、DNA副溝結合剤;ならびに成長因子受容体アンタゴニストが挙げられる。さらに、化学療法剤には、細胞傷害剤(本明細書で定義されるような)、抗体、生物学的分子および小分子が含まれる。

【0160】

「化合物」という用語は、化学化合物自体、ならびに、明示的に述べられているか否かにかかわらず、また以下のものが排除されるべきであることが文脈から明らかにならない限り、以下のものを指し、包含する:混合物の一部でもよくまたは単離されていてもよい、多形体を含む化合物の非晶質および結晶形態;典型的には本明細書で提供される構造において示される形態である、化合物の遊離酸および遊離塩基形態;光学異性体および互変異性体を指す、化合物の異性体、ここで、光学異性体には、エナンチオマーおよびジアステロマー、キラル異性体および非キラル異性体が含まれ、これらの光学異性体には、単離された光学異性体ならびにラセミおよび非ラセミ混合物を含む光学異性体の混合物が含まれる;ここで、異性体は、単離された形態であってもよく、または1つもしくは複数の他の異性体との混合物であってもよい;重水素含有化合物およびトリチウム含有化合物を含み、ならびに治療上および診断上有効な放射性同位体を含む放射性同位体含有する化合物を含む、化合物の同位体;二量体、三量体などの形態を含む、化合物の多量体形態;酸付加塩および塩基付加塩を含み、有機対イオンおよび無機対イオンを有する塩を含み、ならびに双性イオン形態を含む、化合物の塩、好ましくは薬学的に許容される塩、ここで、化合物が2つまたはそれ以上の対イオンと会合している場合、2つまたはそれ以上の対イオンは同じであっても異なってもよい;ならびに有機溶媒和物および水和物を含む無機溶媒和物を含む、ヘミソルベート、モノソルベート、ジソルベートなどを含む化合物の溶媒和物;ここで、化合物が2つまたは以上の溶媒分子と会合している場合、2つまたはそれ以上の溶媒分子は同じであっても異なってもよい。いくつかの例では、本発明の化合物に対して本明細書でなされる言及は、上記形態の1つまたは複数、例えば塩および/または溶媒和物への明示的な言及を含む;しかしながら、この言及は単なる強調のためであり、上記で特定さ

10

20

30

40

50

れた上記形態の他のものを排除すると解釈されるべきではない。

【0161】

本明細書で使用される場合、「保存的置換」という用語は、当業者に公知であり、一般に、得られる分子の生物学的活性を変化させることなく行われ得るアミノ酸の置換を指す。当業者は、一般に、ポリペプチドの非必須領域における単一アミノ酸置換が生物学的活性を実質的に変化させないことを認識する（例えば、Watson et al., MOLECULAR BIOLOGY OF THE GENE, The Benjamin/Cummings Pub.Co., p.224 (4th Edition 1987) を参照）。そのような例示的な置換は、好ましくは、表2および表3に示される置換に従って行われる。例えば、そのような変化には、イソロイシン（I）、バリン（V）およびロイシン（L）のいずれかをこれらの疎水性アミノ酸のいずれか他のもので置換すること; グルタミン酸（E）をアスパラギン酸（D）で置換することおよびその逆; アスパラギン（N）をグルタミン（Q）で置換することおよびその逆; ならびにトレオニン（T）をセリン（S）で置換することおよびその逆が含まれる。他の置換もまた、特定のアミノ酸の環境およびタンパク質の三次元構造におけるその役割に応じて、保存的であると考えられることができる。例えば、アラニン（A）およびバリン（V）と同様に、グリシン（G）およびアラニン（A）はしばしば交換可能であり得る。比較的疎水性であるメチオニン（M）は、ロイシンおよびイソロイシンとしばしば交換され得、時にバリンとも交換され得る。リジン（K）およびアルギニン（R）は、アミノ酸残基の重要な特徴がその電荷であり、これらの2つのアミノ酸残基の異なるpKが重要ではない位置においてしばしば交換可能である。さらに他の変化は、特定の環境では「保存的」と考えることができる（例えば、本明細書の表3; page s 13-15 "Biochemistry" 2nd ED. Lubert Stryer ed (Stanford University); Henikoff et al., PNAS 1992 Vol 89 10915-10919; Lei et al., J Biol Chem 1995 May 19; 270 (20): 11882-11886 を参照）。他の置換も許容され、経験的にまたは公知の保存的置換に従って決定され得る。

【0162】

(表2) アミノ酸の略語

1文字	3文字	正式名称
F	Phe	フェニルアラニン
L	Leu	ロイシン
S	Ser	セリン
Y	Tyr	チロシン
C	Cys	システイン
W	Trp	トリプトファン
P	Pro	プロリン
H	His	ヒスチジン
Q	Gln	グルタミン
R	Arg	アルギニン
I	Ile	イソロイシン
M	Met	メチオニン
T	Thr	トレオニン
N	Asn	アスパラギン
K	Lys	リジン
V	Val	バリン
A	Ala	アラニン
D	Asp	アスパラギン酸
E	Glu	グルタミン酸
G	Gly	グリシン

10

20

30

40

50

【 0 1 6 3 】

(表3) アミノ酸置換または類似性マトリックス

GCGソフトウェア9.0 BLOSUM62アミノ酸置換マトリックス(ブロック置換マトリックス)から適合。値が高いほど、関連する天然タンパク質において置換が見出される可能性が高い。

A	C	D	E	F	G	H	I	K	L	M	N	P	Q	R	S	T	V	W	Y	.	
4	0	-2	-1	-2	0	-2	-1	-1	-1	-1	-2	-1	-1	-1	1	0	0	-3	-2	A	
	9	-3	-4	-2	-3	-3	-1	-3	-1	-1	-3	-3	-3	-3	-1	-1	-1	-2	-2	C	
		6	2	-3	-1	-1	-3	-1	-4	-3	1	-1	0	-2	0	-1	-3	-4	-3	D	
			5	-3	-2	0	-3	1	-3	-2	0	-1	2	0	0	-1	-2	-3	-2	E	
				6	-3	-1	0	-3	0	0	-3	-4	-3	-3	-2	-2	-1	1	3	F	
					6	-2	-4	-2	-4	-3	0	-2	-2	-2	0	-2	-3	-2	-3	G	
						8	-3	-1	-3	-2	1	-2	0	0	-1	-2	-3	-2	2	H	
							4	-3	2	1	-3	-3	-3	-3	-2	-1	3	-3	-1	I	
								5	-2	-1	0	-1	1	2	0	-1	-2	-3	-2	K	
									4	2	-3	-3	-2	-2	-2	-1	1	-2	-1	L	
										5	-2	-2	0	-1	-1	-1	1	-1	-1	M	
											6	-2	0	0	1	0	-3	-4	-2	N	
												7	-1	-2	-1	-1	-2	-4	-3	P	
													5	1	0	-1	-2	-2	-1	Q	
														5	-1	-1	-3	-3	-2	R	
															4	1	-2	-3	-2	S	
																5	0	-2	-2	T	
																	4	-3	-1	V	
																			11	2	W
																				7	Y

【 0 1 6 4 】

「相同性」または「相同な」という用語は、2つのポリヌクレオチド間または2つのポリペプチド間の配列類似性を意味することを意図している。類似性は、比較の目的で整理させることができる、各配列における位置を比較することによって決定することができる。2つのポリペプチド配列の所与の位置が同一でない場合、その位置の類似性または保存性は、例えば表3に従ってその位置のアミノ酸の類似性を評価することによって決定することができる。配列間の類似性の程度は、配列によって共有される一致する位置または相同な位置の数の関数である。配列類似性パーセントを決定するための2つの配列のアライメントは、例えば、Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, Baltimore, MD (1999)に記載されているものなどの、当技術分野で公知のソフトウェアプログラムを使用して行うことができる。好ましくは、アライメントにはデフォルトパラメータが使用され、その例を以下に示す。使用できる当技術分野で周知の1つのアライメントプログラムは、デフォルトパラメータに設定したBLASTである。特に、プログラムは、以下のデフォルトパラメータを使用するBLASTNおよびBLASTPである: 遺伝暗号 = 標準; フィルタ = なし; 鎖 = 両方; カットオフ = 60; 期待値 = 10; マトリックス = BLOSUM62; 説明 = 50配列; ソート順 = ハイスコア; データベース = 非冗長、GenBank + EMBL + DDBJ + PDB + GenBank CDS翻訳 + SwissProtein + SPupdate + PIR。これら

のプログラムの詳細は、National Center for Biotechnology Informationで見ることができる。

【0165】

所与のアミノ酸配列または核酸配列の「ホモログ」という用語は、所与のアミノ酸配列または核酸配列に対して実質的な同一性または相同性を有する「ホモログ」の対応する配列を示すことを意図している。

【0166】

2つの配列（例えば、アミノ酸配列または核酸配列）間の同一性パーセントの決定は、数学的アルゴリズムを使用して達成することができる。2つの配列の比較に利用される数学的アルゴリズムの好ましい非限定的な例は、Karlin and Altschul, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90:5873-5877におけるように修正された、Karlin and Altschul, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 87:2264-2268のアルゴリズムである。そのようなアルゴリズムは、Altschul et al., 1990, J. Mol. Biol. 215:403のNBLASTおよびXBLASTプログラムに組み込まれている。BLASTヌクレオチド検索は、本明細書に記載の核酸分子に相同なヌクレオチド配列を得るために、例えば、スコア = 100、ワード長 = 12に設定したNBLASTヌクレオチドプログラムパラメータを用いて実施することができる。BLASTタンパク質検索は、本明細書に記載のタンパク質分子に相同なアミノ酸配列を得るために、例えば、スコア50、ワード長 = 3に設定したXBLASTプログラムパラメータを用いて実施することができる。比較のためにギャップのあるアラインメントを得るには、Altschul et al., 1997, Nucleic Acids Res. 25:3389-3402に記載されているようにGapped BLASTを利用することができる。あるいは、PSI-BLASTを使用して、分子間の遠隔関係を検出する反復検索を実施することができる（同上）。BLAST、Gapped BLAST、およびPSI-BLASTプログラムを利用する場合、それぞれのプログラムの（例えば、XBLASTおよびNBLASTの）デフォルトパラメータを使用することができる（例えば、ワールドワイドウェブ、ncbi.nlm.nih.govのNational Center for Biotechnology Information (NCBI)を参照）。配列の比較のために利用される数学的アルゴリズムの別の非限定的な例は、Myers and Miller, 1988, CABIOS 4:11-17のアルゴリズムである。そのようなアルゴリズムは、GC/G配列アラインメントソフトウェアパッケージの一部であるALIGNプログラム（バージョン2.0）に組み込まれている。アミノ酸配列を比較するためにALIGNプログラムを利用する場合、PAM120加重残基表、ギャップ長ペナルティ12、およびギャップペナルティ4を使用することができる。

【0167】

2つの配列間の同一性パーセントは、ギャップを許容してまたは許容せずに、上記と同様の技術を用いて決定することができる。同一性パーセントの計算では、典型的には、正確な一致のみがカウントされる。

【0168】

「細胞傷害剤」という用語は、細胞の発現活性、細胞の機能を阻害もしくは防止し、および/または細胞の破壊を引き起こす物質を指す。この用語は、放射性同位体、化学療法剤、ならびに断片および/またはバリエーションを含む、細菌、真菌、植物または動物起源の小分子毒素または酵素的に活性な毒素などの毒素を含むことを意図している。細胞傷害剤の例としては、アウリスタチン（例えば、アウリスタチンE、アウリスタチンF、MMAEおよびMMAF）、オーレオマイシン、メイタンシノイド、リシン、リシンA鎖、コンプレスタチン、デュオカルマイシン、ドラスタチン、ドキシソルピシン、ダウノルピシン、タキソール、シスプラチン、cc1065、臭化エチジウム、マイトマイシン、エトポシド、テノポシド、ピンクリスチン、ピンブラスチン、コルヒチン、ジヒドロキシアントラシンジオン、アクチノマイシン、ジフテリア毒素、シュードモナス外毒素 (PE) A、PE40、アブリン、アブリンA鎖、モデシンA鎖、 β -サルシン、ゲロニン、ミトゲリン、レストリクトシン、フェノマイシン、エノマイシン、キュリシン、クロチン、カリケアマイシン、サボンソウ (*Sapaonaria officinalis*) 阻害剤、およびグルココルチコイドならびに他の化学療法剤、ならびにAt²¹¹、I¹³¹、I¹²⁵、Y⁹⁰、Re¹⁸⁶、Re¹⁸⁸、Sm¹⁵³、Bi²¹²またはBi²¹³、P³²

10

20

30

40

50

およびLu¹⁷⁷を含むLuの放射性同位体が挙げられるが、これらに限定されるわけではない。抗体はまた、プロドラッグをその活性形態に変換することができる抗癌プロドラッグ活性化酵素にコンジュゲートされ得る。

【0169】

本明細書で使用される「有効量」または「治療有効量」という用語は、所望の結果をもたらすのに十分な、本明細書で提供される結合分子（例えば、抗体）または薬学的組成物の量を指す。

【0170】

「対象」および「患者」という用語は、互換的に使用され得る。本明細書で使用される場合、特定の態様では、対象は、非霊長動物（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ネコ、イヌ、ラットなど）または霊長動物（例えば、サルおよびヒト）などの哺乳動物である。特定の態様では、対象はヒトである。一態様では、対象は、状態または障害と診断された哺乳動物、例えばヒトである。別の態様では、対象は、状態または障害を発症するリスクがある哺乳動物、例えばヒトである。

10

【0171】

「投与する」または「投与」は、粘膜、皮内、静脈内、筋肉内送達、および/または本明細書に記載されているもしくは当技術分野で公知の任意の他の物理的送達方法などによって、体外に存在する物質を患者に注射または他の方法で物理的に送達する行為を指す。

【0172】

本明細書で使用される場合、「治療する」、「治療」および「治療すること」という用語は、1つまたは複数の治療法の投与に起因する疾患または状態の進行、重症度、および/または持続期間の減少または改善を指す。治療は、患者が依然として基礎疾患に罹患している可能性があるにもかかわらず、患者に関して改善が観察されるように、基礎疾患に関連する1つまたは複数の症状の減少、緩和および/または軽減があったかどうかを評価することによって決定され得る。「治療すること」という用語は、疾患の管理と改善の両方を含む。「管理する」、「管理すること」、および「管理」という用語は、対象が必ずしも疾患の治癒をもたらさない治療法から得る有益な効果を指す。

20

【0173】

「予防する」、「予防すること」、および「予防」という用語は、疾患、障害、状態、または関連する1つもしくは複数の症状（例えば、癌）の発症（または再発）の可能性を低減することを指す。

30

【0174】

「癌」または「癌細胞」という用語は、本明細書では、正常な組織または組織細胞からそれを区別する特性を有する、新生物に見られる組織または細胞を示すために使用される。そのような特性には、退形成の程度、形状の不規則性、細胞輪郭の不明瞭さ、核の大きさ、核または細胞質の構造の変化、他の表現型の変化、癌または前癌状態を示す細胞タンパク質の存在、有糸分裂の数の増加、および転移する能力が含まれるが、これらに限定されるわけではない。「癌」に関連する単語には、癌腫、肉腫、腫瘍、上皮腫、白血病、リンパ腫、ポリープ、および硬性癌、形質転換、新生物などが含まれる。

【0175】

「約」および「およそ」という用語は、所与の値または範囲の20%以内、15%以内、10%以内、9%以内、8%以内、7%以内、6%以内、5%以内、4%以内、3%以内、2%以内、1%以内、またはそれ未満を意味する。

40

【0176】

本開示および特許請求の範囲で使用される場合、単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」、および「その(the)」は、文脈上明らかに別段の指示がない限り、複数形を含む。

【0177】

態様が「含む」という用語を用いて本明細書で説明される場合は常に、「からなる」および/または「から本質的になる」に関して説明される他の類似の態様も提供されることが理解される。また、態様が「から本質的になる」という語句を用いて本明細書で説明され

50

る場合は常に、「からなる」に関して説明される他の類似の態様も提供されることが理解される。

【0178】

本明細書で「Aおよび/またはB」などの語句で使用される「および/または」という用語は、AとBの両方;AまたはB;A(単独);およびB(単独)を含むことが意図されている。同様に、「A、B、および/またはC」などの語句で使用される「および/または」という用語は、以下の態様:A、B、およびC;A、B、またはC;AまたはC;AまたはB;BまたはC;AおよびC;AおよびB;BおよびC;A(単独);B(単独);およびC(単独)のそれぞれを包含することが意図されている。

【0179】

「バリエント」という用語は、具体的に記載されたタンパク質(例えば図1に示す191P4D12タンパク質)の対応する位置(1つまたは複数)に1つまたは複数の異なるアミノ酸残基を有するタンパク質などの、記載されたタイプまたは基準からの変異を示す分子を指す。類似体はバリエントタンパク質の一例である。スプライスアイソフォームおよび一塩基多型(SNP)は、バリエントのさらなる例である。

【0180】

本発明の「191P4D12タンパク質」および/または「191P4D12関連タンパク質」には、本明細書で具体的に特定されるもの(図1を参照)、ならびに本明細書に概説される方法または当技術分野で容易に利用可能な方法に従って過度の実験をすることなく単離/生成および特性評価することができる対立遺伝子バリエント、保存的置換バリエント、類似体およびホモログが含まれる。異なる191P4D12タンパク質の一部またはその断片を組み合わせる融合タンパク質、および191P4D12タンパク質と異種ポリペプチドとの融合タンパク質も含まれる。そのような191P4D12タンパク質は、集散的に191P4D12関連タンパク質、本発明のタンパク質、または191P4D12と呼ばれる。「191P4D12関連タンパク質」という用語は、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、もしくは25を超えるアミノ酸、または少なくとも30、少なくとも35、少なくとも40、少なくとも45、少なくとも50、少なくとも55、少なくとも60、少なくとも65、少なくとも70、少なくとも80、少なくとも85、少なくとも90、少なくとも95、少なくとも100、少なくとも105、少なくとも110、少なくとも115、少なくとも120、少なくとも125、少なくとも130、少なくとも135、少なくとも140、少なくとも145、少なくとも150、少なくとも155、少なくとも160、少なくとも165、少なくとも170、少なくとも175、少なくとも180、少なくとも185、少なくとも190、少なくとも195、少なくとも200、少なくとも225、少なくとも250、少なくとも275、少なくとも300、少なくとも325、少なくとも330、少なくとも335、少なくとも339もしくはそれ以上のアミノ酸のポリペプチド断片または191P4D12タンパク質配列を指す。

【0181】

5.2 癌を治療する方法

191P4D12に結合する抗体薬物コンジュゲート(ADC)を使用して、乳癌(例えば、HER+/HER2-乳癌ならびにER陰性、PR陰性かつHER2陰性であるトリプルネガティブ乳癌(ER-/PR-/HER2-))、肺癌(例えば、扁平上皮肺癌、非扁平上皮肺癌、扁平上皮非小細胞肺癌、および非扁平上皮非小細胞肺癌)、頭頸部癌、ならびに胃癌または食道癌を含む様々な癌を治療する方法が本明細書で提供される。いくつかの態様では、ADCは、エンフォルツマブドチン(抗191P4D12-ADC、Ha22-2(2,4)6.1vcMMAE、ASG-22CE、またはAGS-22M6Eとしても公知)である。

【0182】

一局面では、対象において癌を予防または治療する方法であって、有効量の抗体薬物コンジュゲートを対象に投与する工程を含む方法が本明細書で提供され、ここで、抗体薬物コンジュゲートは、モノメチルアウリスタチンE(MMAE)の1つまたは複数の単位にコンジュゲートされた、191P4D12に結合する抗体またはその抗原結合断片を含み、抗体また

10

20

30

40

50

はその抗原結合断片は、SEQ ID NO:22に示される重鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含む相補性決定領域（CDR）を含む重鎖可変領域と、SEQ ID NO:23に示される軽鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含むCDRを含む軽鎖可変領域とを含み、対象は、ホルモン受容体陽性かつヒト上皮成長因子受容体2陰性（HR+/HER2-）乳癌を有する。

【0183】

ある局面では、対象において癌を予防または治療する方法であって、有効量の抗体薬物コンジュゲートを対象に投与する工程を含む方法が本明細書で提供され、ここで、抗体薬物コンジュゲートは、モノメチルアウリスタチンE（MMAE）の1つまたは複数の単位にコンジュゲートされた、191P4D12に結合する抗体またはその抗原結合断片を含み、抗体またはその抗原結合断片は、SEQ ID NO:22に示される重鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含む相補性決定領域（CDR）を含む重鎖可変領域と、SEQ ID NO:23に示される軽鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含むCDRを含む軽鎖可変領域とを含み、対象は、ER陰性、PR陰性、かつHER2陰性（ER-/PR-/HER2-）乳癌を有する。

10

【0184】

別の局面では、対象において癌を予防または治療する方法であって、有効量の抗体薬物コンジュゲートを対象に投与する工程を含む方法が本明細書で提供され、ここで、抗体薬物コンジュゲートは、モノメチルアウリスタチンE（MMAE）の1つまたは複数の単位にコンジュゲートされた、191P4D12に結合する抗体またはその抗原結合断片を含み、抗体またはその抗原結合断片は、SEQ ID NO:22に示される重鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含む相補性決定領域（CDR）を含む重鎖可変領域と、SEQ ID NO:23に示される軽鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含むCDRを含む軽鎖可変領域とを含み、対象は、扁平上皮非小細胞肺癌（NSCLC）を有する。

20

【0185】

さらなる局面では、対象において癌を予防または治療する方法であって、有効量の抗体薬物コンジュゲートを対象に投与する工程を含む方法が本明細書で提供され、ここで、抗体薬物コンジュゲートは、モノメチルアウリスタチンE（MMAE）の1つまたは複数の単位にコンジュゲートされた、191P4D12に結合する抗体またはその抗原結合断片を含み、抗体またはその抗原結合断片は、SEQ ID NO:22に示される重鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含む相補性決定領域（CDR）を含む重鎖可変領域と、SEQ ID NO:23に示される軽鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含むCDRを含む軽鎖可変領域とを含み、対象は、扁平上皮NSCLCを有する。

30

【0186】

ある局面では、対象において癌を予防または治療する方法であって、有効量の抗体薬物コンジュゲートを対象に投与する工程を含む方法が本明細書で提供され、ここで、抗体薬物コンジュゲートは、モノメチルアウリスタチンE（MMAE）の1つまたは複数の単位にコンジュゲートされた、191P4D12に結合する抗体またはその抗原結合断片を含み、抗体またはその抗原結合断片は、SEQ ID NO:22に示される重鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含む相補性決定領域（CDR）を含む重鎖可変領域と、SEQ ID NO:23に示される軽鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含むCDRを含む軽鎖可変領域とを含み、対象は、局所進行性または転移性頭頸部癌を有する。

40

【0187】

特定の局面では、対象において癌を予防または治療する方法であって、有効量の抗体薬物コンジュゲートを対象に投与する工程を含む方法が本明細書で提供され、ここで、抗体薬物コンジュゲートは、モノメチルアウリスタチンE（MMAE）の1つまたは複数の単位にコンジュゲートされた、191P4D12に結合する抗体またはその抗原結合断片を含み、抗体またはその抗原結合断片は、SEQ ID NO:22に示される重鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含む相補性決定領域（CDR）を含む重鎖可変領域と、SEQ ID NO:23に示される軽鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含むCDRを含む軽鎖可変領域とを含み、対象は、胃癌または食道癌を有する。

【0188】

50

本明細書で提供されるすべての方法、具体的には前の7つの段落（段落 [0 0 1 8 8] ~ [0 0 1 9 4] ）に記載されている方法では、使用され得る治療薬はセクション5.3に記載され、治療のための患者の選択は本明細書に記載されかつセクション5.2およびセクション6に例示され、治療薬を投与するための投与レジメンおよび薬学的組成物は下記のセクション5.4およびセクション6に記載され、治療薬を同定する、患者を選択する、これらの方法の転帰を決定する、および/またはこれらの方法について任意の方法で基準とするために使用できるバイオマーカは本明細書に記載されかつセクション5.2およびセクション6に例示され、本明細書で提供される方法の治療転帰は、本明細書に記載されるバイオマーカ、例えばセクション5.2およびセクション6に記載されかつ例示されるバイオマーカの改善であり得る。したがって、当業者は、本明細書で提供される方法が、上記および下記のような患者、治療薬、投与レジメン、バイオマーカ、および治療転帰のすべての順列および組合せを含むことを理解するであろう。

10

【 0 1 8 9 】

特定の態様では、本明細書で提供される方法は、対象における乳癌の治療のために使用される。いくつかの態様では、乳癌は、ホルモン受容体陽性かつヒト上皮成長因子受容体2陰性（HR+ /HER2-）乳癌である。いくつかの態様では、乳癌は、エストロゲン受容体（ER）陽性および/またはプロゲステロン受容体（PR）陽性、かつHER2陰性である。いくつかの態様では、乳癌は、ER陽性、PR陽性、かつHER2陰性である。いくつかの態様では、乳癌は、ER陽性かつHER2陰性である。いくつかの態様では、乳癌は、PR陽性かつHER2陰性である。いくつかの態様では、例えば、HR+ /HER2-乳癌、ER陽性、PR陽性かつHER2陰性乳癌、ER陽性かつHER2陰性乳癌、PR陽性かつHER2陰性乳癌を含む乳癌は、組織学的に、細胞学的に、または組織学的および細胞学的の両方で確認される。いくつかの態様では、組織学的、細胞学的、または組織学的および細胞学的の両方の確認は、直近に分析された組織に基づき米国臨床腫瘍学会/米国病理学会（ASCO/CAP）ガイドラインに従って行われる。

20

【 0 1 9 0 】

いくつかの態様では、ホルモン受容体陽性かつヒト上皮成長因子受容体2陰性（HR+ /HER2-）乳癌は、局所進行性または転移性乳癌である。いくつかの態様では、ER陽性および/またはプロゲステロン受容体（PR）陽性、かつHER2陰性乳癌は、局所進行性または転移性乳癌である。いくつかの態様では、ER陽性、PR陽性、かつHER2陰性の乳癌は、局所進行性または転移性乳癌である。いくつかの態様では、ER陽性かつHER2陰性乳癌は、局所進行性または転移性乳癌である。いくつかの態様では、PR陽性かつHER2陰性乳癌は、局所進行性または転移性乳癌である。いくつかの態様では、例えば、HR+ /HER2-乳癌、ER陽性、PR陽性かつHER2陰性乳癌、ER陽性かつHER2陰性乳癌、PR陽性かつHER2陰性乳癌を含む局所進行性または転移性乳癌は、組織学的に、細胞学的に、または組織学的および細胞学的の両方で確認される。いくつかの態様では、そのような組織学的、細胞学的、または組織学的および細胞学的の両方の確認は、直近に分析された組織に基づき米国臨床腫瘍学会/米国病理学会（ASCO/CAP）ガイドラインに従って行われる。

30

【 0 1 9 1 】

いくつかの態様では、乳癌を有し、本明細書で提供される方法で治療される対象は、転移性または局所進行性の状況で1種類またはそれ以上の内分泌療法およびサイクリン依存性キナーゼ（CDK）4/6阻害剤を受けている。いくつかの態様では、乳癌を有し、本明細書で提供される方法で治療される対象は、任意の状況でタキサンまたはアントラサイクリンによる以前の治療を受けている。いくつかの態様では、乳癌を有し、本明細書で提供される方法で治療される対象は、乳癌感受性遺伝子（BRCA）1または2に有害な生殖細胞系突然変異を有し、ポリADPリボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤で治療されていなければならない。

40

【 0 1 9 2 】

いくつかの具体的な態様では、本明細書で提供される方法で治療される対象は、直近に分析された組織に基づき米国臨床腫瘍学会/米国病理学会（ASCO/CAP）のガイドライン

50

に従ってER陽性および/もしくはプロゲステロン受容体（PR）陽性かつHER2陰性と定義される、組織学的もしくは細胞学的に確認されたHR+/HER2-乳癌を有し、局所進行性もしくは転移性疾患を有し、転移性もしくは局所進行性の状況で1種類もしくはそれ以上の内分泌療法およびサイクリン依存性キナーゼ（CDK）4/6阻害剤を受けており、任意の状況でタキサンもしくはアントラサイクリンによる以前の治療を受けており、ならびに/または乳癌感受性遺伝子（BRCA）1もしくは2に有害な生殖細胞系突然変異を有し、ポリADPリボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤で治療されていなければならない。

【0193】

特定の態様では、本明細書で提供される方法は、対象におけるトリプルネガティブ乳癌（TNBC）の治療のために使用される。いくつかの態様では、TNBCは、組織学的および/または細胞学的に確認されたTNBCである。いくつかの態様では、TNBCは、直近に分析された組織に基づきASCO/CAPガイドラインによるTNBC組織学（ER陰性/PR陰性/HER2陰性）に従って決定される。いくつかの態様では、TNBCは局所進行性または転移性である。いくつかの態様では、TNBCを有し、本明細書で提供される方法で治療される対象は、2種類またはそれ以上の全身療法を受けている。いくつかの態様では、TNBCを有し、本明細書で提供される方法で治療される対象は、任意の状況でタキサンを含む2種類またはそれ以上の全身療法を受けている。いくつかの態様では、TNBCを有し、本明細書に提供される方法で治療される対象は、BRCA1、BRCA2、またはBRCA1とBRCA2の両方に有害な生殖細胞系突然変異を有する。いくつかの態様では、TNBCを有し、本明細書で提供される方法で治療される対象は、PARP阻害剤で治療されている。いくつかの態様では、TNBCのために本明細書で提供される方法によって治療される対象は、この段落に記載される特徴の任意の順列または組合せを有する。

【0194】

いくつかの具体的な態様では、本明細書で提供される方法で治療される対象は、直近に分析された組織に基づきASCO/CAPガイドラインに従って明確なTNBC組織学（ER陰性/PR陰性/HER2陰性）として定義される、組織学的もしくは細胞学的に確認されたTNBCを有し、局所進行性もしくは転移性疾患を有し、任意の状況でのタキサンを含む2種類もしくはそれ以上の全身療法を受けており、BRCA1もしくはBRCA2もしくはその両方に有害な生殖細胞系突然変異を有しており、および/またはPARP阻害剤で治療されている。

【0195】

特定の態様では、本明細書で提供される方法は、対象における扁平上皮非小細胞肺癌（NSCLC）の治療のために使用される。いくつかの態様では、扁平上皮NSCLCは、組織学的および/または細胞学的に確認された扁平上皮NSCLCである。いくつかの態様では、扁平上皮NSCLCは局所進行性または転移性である。いくつかの態様では、扁平上皮NSCLCを有し、本明細書で提供される方法で治療される対象は、例えば補助療法として投与された白金療法を含む白金ベースの療法の完了後12ヶ月以内に再発が起こった場合、白金ベースの療法後に進行または再発した。いくつかの態様では、扁平上皮NSCLCを有し、本明細書で提供される方法で治療される対象は、対象の腫瘍PD-1またはPD-L1発現および地域の治療ガイドラインに基づいて適格である場合、抗プログラム細胞死タンパク質-1（PD-1）または抗プログラム細胞死-リガンド1（PD-L1）による以前の治療を受けている。

【0196】

いくつかの具体的な態様では、本明細書で提供される方法で治療される対象は、組織学的もしくは細胞学的に確認された扁平上皮NSCLCを有し、局所進行性もしくは転移性疾患を有し、例えば補助療法として投与された白金療法を含む白金ベースの療法の完了後12ヶ月以内に再発が起こった場合、白金ベースの療法後に進行または再発しており、レジメンとしてカウントされ、ならびに/または対象の腫瘍PD-1もしくはPD-L1発現および地域の治療ガイドラインに基づいて適格である場合、抗プログラム細胞死タンパク質-1（PD-1）もしくは抗プログラム細胞死-リガンド1（PD-L1）による以前の治療を受けている。

【0197】

特定の態様では、本明細書で提供される方法は、対象における非扁平上皮NSCLCの治療

のために使用される。いくつかの態様では、扁平上皮NSCLCは、組織学的および/または細胞学的に確認された扁平上皮NSCLCである。いくつかの態様では、扁平上皮NSCLCは、上皮成長因子受容体（EGFR）野生型および未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）野生型である。いくつかの態様では、扁平上皮NSCLCは、地域の実験室標準によるEGFR野生型およびALK野生型である。いくつかの態様では、非扁平上皮NSCLCは局所進行性または転移性である。いくつかの態様では、扁平上皮NSCLCを有し、本明細書で提供される方法で治療される対象は、例えば補助療法として投与された白金療法を含む転移性または局所進行性の状況での白金ベースの療法の完了後12ヶ月以内に再発が起こった場合、白金ベースの療法後に進行または再発した。いくつかの態様では、扁平上皮NSCLCを有し、本明細書で提供される方法で治療される対象は、対象の腫瘍PD-1またはPD-L1発現および地域の治療ガイドラインに基づいて適格である場合、抗PD-1または抗PD-L1療法を受けている。

10

【0198】

いくつかの具体的な態様では、本明細書で提供される方法で治療される対象は、地域の実験室標準によってEGFR野生型およびALK野生型である、組織学的または細胞学的に確認された非扁平上皮NSCLCを有し、局所進行性または転移性疾患を有し、例えば補助療法として投与された白金療法を含む、転移性または局所進行性の状況での白金ベースの療法の完了後12ヶ月以内に再発が起こった場合、白金ベースの療法後に進行または再発しており、対象の腫瘍PD-1またはPD-L1発現および地域の治療ガイドラインに基づいて適格である場合、抗PD-1または抗PD-L1療法を受けている。

【0199】

特定の態様では、本明細書で提供される方法は、対象における頭頸部癌の治療のために使用される。いくつかの態様では、頭頸部癌は、組織学的におよび/または細胞学的に確認された頭頸部癌である。いくつかの態様では、頭頸部癌は局所進行性または転移性である。いくつかの態様では、頭頸部癌を有し、本明細書で提供される方法で治療される対象は、転移性または局所進行性の状況で白金含有レジメン後に進行または再発しており、この白金含有レジメンは、対象が完了後6ヶ月以内に再発または進行しない限り、治癒的状況での集学的治療の一部として投与される白金レジメンを含まない。いくつかの態様では、頭頸部癌を有し、本明細書で提供される方法で治療される対象は、対象の腫瘍PD-1またはPD-L1発現および地域の治療ガイドラインに基づいて適格である場合、抗PD-1または抗PD-L1療法を受けている。

20

30

【0200】

いくつかの具体的な態様では、本明細書で提供される方法で治療される対象は、組織学的または細胞学的に確認された頭頸部癌を有し、局所進行性または転移性疾患を有し、転移性または局所進行性の状況での白金含有レジメン後に進行または再発しており、これは、対象が完了後6ヶ月以内に再発または進行しない限り、治癒的状況での集学的療法の一部として投与される白金レジメンを含まず、対象の腫瘍PD-1またはPD-L1発現および地域の治療ガイドラインに基づいて適格である場合、抗PD-1または抗PD-L1療法を受けている。

【0201】

特定の態様では、本明細書で提供される方法は、対象における胃癌または食道癌の治療のために使用される。いくつかの態様では、胃癌または食道癌は、組織学的および/または細胞学的に確認された胃癌または食道癌である。いくつかの態様では、胃癌または食道癌は局所進行性または転移性である。いくつかの態様では、頭頸部癌を有し、本明細書で提供される方法で治療される対象は、転移性または局所進行性疾患のためのフルオロピリミジンおよび白金を含む化学療法レジメン後に進行または再発しており、この化学療法レジメンは、対象が完了後6ヶ月以内に再発または進行しない限り、ネオアジュバントまたはアジュバントレジメンを含まない。いくつかの態様では、頭頸部癌を有し、本明細書で提供される方法で治療される対象は、HER2陽性癌を有する場合、HER2指向性療法を受けている。いくつかの態様では、頭頸部癌を有し、本明細書で提供される方法で治療される対象は、HER2陽性癌を有し、HER2指向性療法を受けている。

40

50

【0202】

いくつかの具体的な態様では、本明細書で提供される方法で治療される対象は、組織学的または細胞学的に確認された胃癌または食道癌を有し、局所進行性または転移性疾患を有し、転移性または局所進行性疾患のためのフルオロピリミジンおよび白金を含む化学療法レジメン後に進行または再発しており、この化学療法レジメンは、対象が完了後6ヶ月以内に再発または進行しない限り、ネオアジュバントまたはアジュバントレジメンを含まず、HER2陽性癌を有し、HER2指向性療法を受けている。別の具体的な態様では、本明細書で提供される方法で治療される対象は、組織学的または細胞学的に確認された胃癌または食道癌を有し、局所進行性または転移性疾患を有し、転移性または局所進行性疾患のためのフルオロピリミジンおよび白金を含む化学療法レジメン後に進行または再発しており、この化学療法レジメンは、対象が完了後6ヶ月以内に再発または進行しない限り、ネオアジュバントまたはアジュバントレジメンを含まない。

10

【0203】

特定の態様では、本明細書で提供される方法は、191P4D12 RNAを発現する、191P4D12タンパク質を発現する、または191P4D12 RNAと191P4D12タンパク質の両方を発現する癌を有する対象を治療するために使用される。特定の態様では、本明細書で提供される方法は、例えば、扁平上皮NSCLC、非扁平上皮NSCLC、胃（GEJ）癌、食道癌、HNSCC、NSCLC腺癌、頭頸部癌（例えば頭頸部癌扁平上皮癌）、ならびに乳癌（HR+/HER2-乳癌およびTNBCを含む）を含む、191P4D12 RNAおよび191P4D12タンパク質の両方を発現する癌を有する対象を治療するために使用される。いくつかの態様では、癌における191P4D12 RNA発現は、ポリヌクレオチドハイブリダイゼーション、配列決定（配列の相対的存在量を評価する）、および/またはPCR（RT-PCRを含む）によって決定される。いくつかの態様では、癌における191P4D12タンパク質発現は、IHC、蛍光活性化細胞選別（FACS）における分析、および/またはウェスタンブロッティングによって決定される。いくつかの態様では、癌における191P4D12タンパク質発現は、IHCの2つの方法によって決定される。

20

【0204】

特定の態様では、本明細書で提供される方法は、癌を有する対象を治療するために使用され、癌は、191P4D12 RNAを発現するか、191P4D12タンパク質を発現するか、または191P4D12 RNAと191P4D12タンパク質の両方を発現し、また癌は、微小管重合を遮断する細胞傷害剤（VincaおよびMMAEなど）に感受性である。特定の態様では、本明細書で提供される方法は、191P4D12 RNAおよび191P4D12タンパク質の両方を発現し、微小管重合を遮断する細胞傷害剤（VincaおよびMMAEなど）に感受性である癌を有する対象を治療するために使用され、癌には、例えば、扁平上皮NSCLC、非扁平上皮NSCLC、胃（GEJ）癌、食道癌、HNSCC、NSCLC腺癌、頭頸部癌（例えば頭頸部癌扁平上皮癌）、ならびに乳癌（HR+/HER2-乳癌およびTNBCを含む）が含まれる。

30

【0205】

いくつかの態様では、本明細書で提供される方法で治療することができる対象は、例えば、ホルモン受容体陽性かつヒト上皮成長因子受容体2陰性（HR+/HER2-）乳癌を有する対象、ER陰性、PR陰性かつHER2陰性（ER-/PR-/HER2-）乳癌を有する対象、NSCLCを有する対象、非扁平上皮NSCLCを有する対象、頭部癌を有する対象、頸部癌を有する対象、頭頸部癌を有する対象、胃癌を有する対象、食道癌を有する対象、および/または胃癌もしくは食道癌を有する対象を含む、固形腫瘍を有する対象である。

40

【0206】

特定の態様では、本明細書で提供される方法で治療することができる対象には、局所進行性の固形腫瘍、転移性の固形腫瘍（転移性悪性腫瘍を含む）、および局所進行性かつ転移性の固形腫瘍を有する対象がさらに含まれる。いくつかの態様では、本明細書で提供される方法で治療することができる固形腫瘍は、局所進行性HR+/HER2-乳癌、局所進行性ER-/PR-/HER2-乳癌、局所進行性NSCLC、局所進行性非扁平上皮NSCLC、局所進行性頭部癌、局所進行性頸部癌、局所進行性頭頸部癌、局所進行性胃癌、局所進行性食道癌、お

50

よび/または局所進行性胃食道癌である。他の態様では、本明細書で提供される方法で治療することができる固形腫瘍は、転移性（悪性または転移性悪性を含む）HR+/HER2-乳癌、転移性（悪性または転移性悪性を含む）ER-/PR-/HER2-乳癌、転移性（悪性または転移性悪性を含む）NSCLC、転移性（悪性または転移性悪性を含む）非扁平上皮NSCLC、転移性（悪性または転移性悪性を含む）頭部癌、転移性（悪性または転移性悪性を含む）頸部癌、転移性（悪性または転移性悪性を含む）頭頸部癌、転移性（悪性または転移性悪性を含む）胃癌、転移性（悪性または転移性悪性を含む）食道癌、および/または転移性（悪性または転移性悪性を含む）胃食道癌である。

【0207】

いくつかの態様では、局所進行性、転移性（転移性悪性を含む）、および局所進行性かつ転移性の固形腫瘍は、組織学的に、細胞学的に、または組織学的および細胞学的の両方で確認される。

10

【0208】

いくつかの態様では、本明細書で提供される方法で治療することができる対象は、癌に対する1つまたは複数の他の治療後に進行または再発した。対象がその後に進行または再発した1つまたは複数の治療には、例えば、内分泌療法、サイクリン依存性キナーゼ（CDK）4/6阻害剤（転移性もしくは局所進行性状況を含む）、タキサンによる治療、アントラサイクリンによる治療、ポリADPリボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤、白金ベースの療法、プログラム細胞死タンパク質-1の阻害剤（PD-1）による療法、プログラム細胞死-リガンド1の阻害剤（PD-L1）、フルオロピリミジンを含む化学療法、HER2指向性療法、ならびに/またはこの段落で提供される療法および本明細書に記載される療法のうちの2つもしくはそれ以上の任意の順列もしくは組合せの1種類または複数が含まれる。

20

【0209】

特定の態様では、本明細書で提供される方法で治療することができる対象は、少なくとも2、3、4、5、または6種類の全身療法を以前に受けている。そのような全身療法は、血流を通して移動し、全身の細胞に到達して、影響を及ぼす物質を使用する任意の治療であり得る。そのような全身療法は、前の段落（段落[00215]）に記載されているものであり得る。一態様では、そのような全身療法はタキサンである。

【0210】

特定の態様では、本明細書で提供される方法で治療することができる対象は、例えば、限定されることなく、本段落の2つ前の段落（段落[00215]）に記載されている治療のいずれかまたは任意の組合せを含む、他の治療後1ヶ月以内、2ヶ月以内、3ヶ月以内、4ヶ月以内、5ヶ月以内、6ヶ月以内、7ヶ月以内、8ヶ月以内、9ヶ月以内、10ヶ月以内、11ヶ月以内、12ヶ月以内、13ヶ月以内、14ヶ月以内、15ヶ月以内、16ヶ月以内、17ヶ月以内、18ヶ月以内、19ヶ月以内、20ヶ月以内、21ヶ月以内、22ヶ月以内、23ヶ月以内、または24ヶ月以内に進行または再発した。いくつかの特定の態様では、対象は、白金ベースの療法またはフルオロピリミジンを含む化学療法後6ヶ月以内に進行または再発した。他の特定の態様では、対象は、白金ベースの療法後6ヶ月以内に進行または再発した。さらなる態様では、対象は、白金ベースの療法後12ヶ月以内に進行または再発した。

30

【0211】

いくつかの態様では、本明細書で提供される方法で治療することができる対象は、癌に対する1つまたは複数の他の治療を既に受けている。対象が受けた1つまたは複数の治療には、例えば、内分泌療法、サイクリン依存性キナーゼ（CDK）4/6阻害剤（転移性もしくは局所進行性状況を含む）、タキサンによる治療、アントラサイクリンによる治療、ポリADPリボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤、白金ベースの療法、プログラム細胞死タンパク質-1の阻害剤（PD-1）による療法、プログラム細胞死-リガンド1の阻害剤（PD-L1）、フルオロピリミジンを含む化学療法、HER2指向性療法、ならびに/またはこの段落で提供される療法および本明細書に記載される療法のうちの2つもしくはそれ以上の任意の順列もしくは組合せの1種類または複数が含まれる。

40

【0212】

50

いくつかの態様では、本明細書で提供される方法で治療することができる対象は、前の段落（段落 [0 0 2 1 8] ）に記載されているような1つまたは複数の他の癌治療を受けていること、および本段落の4つ前の段落（段落 [0 0 2 1 5] ）に記載されているような1つまたは複数の他の癌治療後に進行または再発したことの任意の組合せまたは順序を有する。

【 0 2 1 3 】

いくつかの態様では、本明細書で提供される方法で治療することができる対象は、特定の表現型または遺伝子型の特徴を有する。一態様では、対象は、エストロゲン受容体（ER）陽性かつHER2陰性でもあるHR+/HER2-乳癌を有する。一態様では、対象は、プロゲステロン受容体（PR）陽性かつHER2陰性でもあるHR+/HER2-乳癌を有する。一態様では、対象は、エストロゲン受容体（ER）陽性、プロゲステロン受容体（PR）陽性かつHER2陰性でもあるHR+/HER2-乳癌を有する。一態様では、対象は、乳癌感受性遺伝子（BRCA）1、BRCA2、またはBRCA1とBRCA2の両方に有害な生殖細胞系突然変異を有する。一態様では、対象は、ER陰性、PR陰性、かつHER2陰性（ER-/PR-/HER2-）乳癌を有する。一態様では、対象は、野生型上皮成長因子受容体（EGFR）を有する。一態様では、対象は、野生型未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）を有する。一態様では、対象は、野生型上皮成長因子受容体（EGFR）および野生型未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）の両方を有する。いくつかの態様では、対象は、本明細書に記載される表現型または遺伝子型の特徴の任意の順序および組合せを有する。

【 0 2 1 4 】

いくつかの態様では、表現型または遺伝子型の特徴は、組織学的に、細胞学的に、または組織学的および細胞学的の両方で決定される。一態様では、エストロゲン受容体（ER）陽性かつHER2陰性でもあるHR+/HER2-乳癌は、組織学的に、細胞学的に、または組織学的および細胞学的の両方で決定される。一態様では、プロゲステロン受容体（PR）陽性かつHER2陰性でもあるHR+/HER2-乳癌は、組織学的に、細胞学的に、または組織学的および細胞学的の両方で決定される。一態様では、エストロゲン受容体（ER）陽性、プロゲステロン受容体（PR）陽性かつHER2陰性でもあるHR+/HER2-乳癌は、組織学的に、細胞学的に、または組織学的および細胞学的の両方で決定される。一態様では、乳癌感受性遺伝子（BRCA）1、BRCA2、またはBRCA1とBRCA2の両方における有害な生殖細胞系突然変異は、組織学的に、細胞学的に、または組織学的および細胞学的の両方で決定される。一態様では、ER陰性、PR陰性、かつHER2陰性（ER-/PR-/HER2-）乳癌は、組織学的に、細胞学的に、または組織学的および細胞学的の両方で決定される。一態様では、野生型上皮成長因子受容体（EGFR）は、組織学的に、細胞学的に、または組織学的および細胞学的の両方で決定される。一態様では、野生型未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）は、組織学的に、細胞学的に、または組織学的および細胞学的の両方で決定される。一態様では、野生型上皮成長因子受容体（EGFR）および野生型未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）の両方が、組織学的に、細胞学的に、または組織学的および細胞学的の両方で決定される。

【 0 2 1 5 】

本明細書で提供される方法のいくつかの態様では、表現型および/または遺伝子型の特徴の組織学的および/または細胞学的決定は、直近に分析された組織に基づき米国臨床腫瘍学会/米国病理学会（ASCO/CAP）ガイドラインに記載されているように行われ、このガイドラインは、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【 0 2 1 6 】

いくつかの態様では、表現型または遺伝子型の特徴は、次世代シーケンシング（例えばIllumina, Inc.のNGS）、DNAハイブリダイゼーション、および/またはRNAハイブリダイゼーションを含むシーケンシングによって決定される。一態様では、エストロゲン受容体（ER）陽性かつHER2陰性でもあるHR+/HER2-乳癌は、次世代シーケンシング（例えばIllumina, Inc.のNGS）、DNAハイブリダイゼーション、および/またはRNAハイブリダイゼーションを含むシーケンシングによって決定される。一態様では、プロゲステロン受容体（PR）陽性かつHER2陰性でもあるHR+/HER2-乳癌は、次世代シーケンシング（例え

ばIllumina,Inc.のNGS)、DNAハイブリダイゼーション、および/またはRNAハイブリダイゼーションを含むシーケンシングによって決定される。一態様では、エストロゲン受容体(ER)陽性、プロゲステロン受容体(PR)陽性かつHER2陰性でもあるHR+/HER2-乳癌は、次世代シーケンシング(例えばIllumina,Inc.のNGS)、DNAハイブリダイゼーション、および/またはRNAハイブリダイゼーションを含むシーケンシングによって決定される。一態様では、乳癌感受性遺伝子(BRCA)1、BRCA2、またはBRCA1とBRCA2の両方における有害な生殖細胞系突然変異は、次世代シーケンシング(例えばIllumina,Inc.のNGS)、DNAハイブリダイゼーション、および/またはRNAハイブリダイゼーションを含むシーケンシングによって決定される。一態様では、ER陰性、PR陰性、かつHER2陰性(ER-/PR-/HER2-)乳癌は、次世代シーケンシング(例えばIllumina,Inc.のNGS)、DNAハイブリダイゼーション、および/またはRNAハイブリダイゼーションを含むシーケンシングによって決定される。一態様では、野生型上皮成長因子受容体(EGFR)は、次世代シーケンシング(例えばIllumina,Inc.のNGS)、DNAハイブリダイゼーション、および/またはRNAハイブリダイゼーションを含むシーケンシングによって決定される。一態様では、野生型未分化リンパ腫キナーゼ(ALK)は、次世代シーケンシング(例えばIllumina,Inc.のNGS)、DNAハイブリダイゼーション、および/またはRNAハイブリダイゼーションを含むシーケンシングによって決定される。一態様では、野生型上皮成長因子受容体(EGFR)および野生型未分化リンパ腫キナーゼ(ALK)の両方が、次世代シーケンシング(例えばIllumina,Inc.のNGS)、DNAハイブリダイゼーション、および/またはRNAハイブリダイゼーションを含むシーケンシングによって決定される。

10

20

【0217】

いくつかの態様では、対象が受けた、またはそこから対象の癌が進行したもしくは再発した、癌に対する1つまたは複数の他の治療は、PD-1阻害剤またはPD-L1阻害剤である。特定の態様では、PD-1阻害剤は、ペムプロリズマブまたはニボルマブである。他の態様では、PD-L1阻害剤は、アテゾリズマブ、アベルマブ、およびデュルバルマブからなる群より選択される。PD-1/PD-L1阻害剤の他の例としては、米国特許第7,488,802号;同第7,943,743号;同第8,008,449号;同第8,168,757号;同第8,217,149、ならびにPCT国際公開公報第2003042402号、同第2008156712号、同第2010089411号、同第2010036959号、同第2011066342号、同第2011159877号、同第2011082400号、および同第2011161699号に記載されているものが挙げられるが、これらに限定されるわけではなく、これらはすべて、その全体が本明細書に組み入れられる。

30

【0218】

特定の態様では、PD-1阻害剤は抗PD-1抗体である。一態様では、抗PD-1抗体は、BGB-A317、ニボルマブ(ONO-4538、BMS-936558、もしくはMDX1106としても公知)またはペムプロリズマブ(MK-3475、SCH 900475、もしくはラムプロリズマブとしても公知)である。一態様では、抗PD-1抗体はニボルマブである。ニボルマブは、ヒトIgG4抗PD-1モノクローナル抗体であり、Opdivo(商標)の商品名で市販されている。別の態様では、抗PD-1抗体はペムプロリズマブである。ペムプロリズマブは、ヒト化モノクローナルIgG4抗体であり、Keytruda(商標)の商品名で市販されている。さらに別の態様では、抗PD-1抗体は、ヒト化抗体であるCT-011である。さらに別の態様では、抗PD-1抗体は、融合タンパク質であるAMP-224である。別の態様では、PD-1抗体はBGB-A317である。BGB-A317は、Fc受容体Iに結合する能力が特異的に操作されており、PD-1に対する高い親和性と優れた標的的特異性を備えた独特の結合シグネチャを有するモノクローナル抗体である。

40

【0219】

さらなる態様では、PD-L1阻害剤は抗PD-L1抗体である。一態様では、抗PD-L1抗体はMEDI4736(デュルバルマブ)である。別の態様では、抗PD-L1抗体はBMS-936559(MDX-1105-01としても公知)である。さらに別の態様では、PD-L1阻害剤はアテゾリズマブ(MPDL3280A、およびTecentriq(登録商標)としても公知)である。

【0220】

50

いくつかの態様では、本明細書で提供される方法で治療することができる対象は哺乳動物である。いくつかの態様では、本明細書で提供される方法で治療することができる対象はヒトである。

【0221】

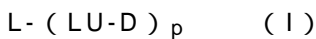
5.3 抗191P4D12抗体薬物コンジュゲート

一般に、本明細書で提供される方法は、本明細書および/または参照によりその全体が本明細書に組み入れられる米国特許第8,637,642号に記載されている抗191P4D12 ADCを利用する。本明細書で提供される抗191P4D12抗体薬物コンジュゲートは、細胞傷害剤（または薬物単位）の1つまたは複数の単位にコンジュゲートされた、191P4D12に結合する抗体またはその抗原結合断片を含む。細胞傷害剤（または薬物単位）は、直接またはリンカー単位（LU）を介して共有結合され得る。

10

【0222】

いくつかの態様では、抗体薬物コンジュゲート化合物は、以下の式を有するか、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である：



式中、

Lは、抗体単位、例えば、下記のセクション5.3.1で提供される抗191P4D12抗体またはその抗原結合断片であり、

(LU-D)は、リンカー単位-薬物単位部分であり、

ここで、

LU-はリンカー単位であり、

Dは、標的細胞に対して細胞増殖抑制活性または細胞傷害活性を有する薬物単位であり、pは1~20の整数である。

20

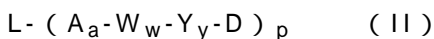
【0223】

いくつかの態様では、pは、1~10、1~9、1~8、1~7、1~6、1~5、1~4、1~3、または1~2の範囲である。いくつかの態様では、pは、2~10、2~9、2~8、2~7、2~6、2~5、2~4、または2~3の範囲である。他の態様では、pは約1である。他の態様では、pは約2である。他の態様では、pは約3である。他の態様では、pは約4である。他の態様では、pは約5である。他の態様では、pは約6である。他の態様では、pは約7である。他の態様では、pは約8である。他の態様では、pは約9である。他の態様では、pは約10である。

30

【0224】

いくつかの態様では、抗体薬物コンジュゲート化合物は、以下の式を有するか、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である：



式中、

Lは、抗体単位、例えば、下記のセクション5.3.1で提供される抗191P4D12抗体またはその抗原結合断片であり；および

-A_a-W_w-Y_y-はリンカー単位（LU）であり、ここで、

-A-は伸長単位であり、

aは0または1であり、

各-W-は独立してアミノ酸単位であり、

wは0~12の範囲の整数であり、

-Y-は自己犠牲スペーサ単位であり、

yは、0、1または2であり、

Dは、標的細胞に対する細胞増殖抑制活性または細胞傷害活性を有する薬物単位であり、pは1~20の整数である。

40

【0225】

いくつかの態様では、aは0または1であり、wは0または1であり、yは0、1または2である。いくつかの態様では、aは0または1であり、wは0または1であり、yは0または1で

50

ある。いくつかの態様では、 p は、1~10、1~9、1~8、1~7、1~6、1~5、1~4、1~3、または1~2の範囲である。いくつかの態様では、 p は、2~8、2~7、2~6、2~5、2~4、または2~3の範囲である。他の態様では、 p は1、2、3、4、5または6である。いくつかの態様では、 p は2または4である。いくつかの態様では、 w が0でない場合、 y は1または2である。いくつかの態様では、 w が1~12である場合、 y は1または2である。いくつかの態様では、 w は2~12であり、 y は1または2である。いくつかの態様では、 a は1であり、 w および y は0である。

【0226】

複数の抗体またはその抗原結合断片を含む組成物の場合、薬物負荷は、抗体単位当たりの薬物分子の平均数である p によって表される。薬物負荷は、抗体当たり薬物(D)1~20の範囲であり得る。コンジュゲーション反応の調製物中の抗体当たりの薬物の平均数は、質量分析、ELISAアッセイ、およびHPLCなどの従来的手段によって特徴付けることができる。 p に関する抗体薬物コンジュゲートの定量的分布も決定し得る。場合によっては、他の薬物負荷を有する抗体薬物コンジュゲートからの、 p が特定の値である均一な抗体薬物コンジュゲートの分離、精製および特徴付けは、逆相HPLCまたは電気泳動などの手段によって達成し得る。例示的な態様では、 p は2~8である。

10

【0227】

5.3.1 抗191P4D12抗体または抗原結合断片

一態様では、191P4D12関連タンパク質に結合する抗体またはその抗原結合断片は、SEQ ID NO:2のアミノ酸配列を含む191P4D12タンパク質に特異的に結合する抗体または抗原結合断片である(図1Aを参照)。191P4D12タンパク質をコードする対応するcDNAは、SEQ ID NO:1の配列を有する(図1Aを参照)。

20

【0228】

SEQ ID NO:2のアミノ酸配列を含む191P4D12タンパク質に特異的に結合する抗体には、他の191P4D12関連タンパク質に結合することができる抗体が含まれる。例えば、SEQ ID NO:2のアミノ酸配列を含む191P4D12タンパク質に結合する抗体は、191P4D12変異体およびそのホモログまたは類似体などの191P4D12関連タンパク質に結合することができる。

【0229】

いくつかの態様では、本明細書で提供される抗191P4D12抗体はモノクローナル抗体である。

30

【0230】

いくつかの態様では、抗体は、図1Bおよび1Cに示すように、SEQ ID NO:4のアミノ酸配列(SEQ ID NO:3のcDNA配列)を含む重鎖、および/またはSEQ ID NO:6のアミノ酸配列(SEQ ID NO:5のcDNA配列)を含む軽鎖を含む。

【0231】

いくつかの態様では、抗191P4D12抗体またはその抗原結合断片は、SEQ ID NO:22(これはSEQ ID NO:7の20番目のアミノ酸(グルタミン酸)から136番目のアミノ酸(セリン)までの範囲のアミノ酸配列である)に示される重鎖可変領域の相補性決定領域(CDR)のアミノ酸配列を含むCDRを含む重鎖可変領域と、SEQ ID NO:23(これはSEQ ID NO:8の23番目のアミノ酸(アスパラギン酸)から130番目のアミノ酸(アルギニン)までのアミノ酸配列である)に示される軽鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含むCDRを含む軽鎖可変領域とを含む。SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:7およびSEQ ID NO:8は、図1Dおよび図1Eに示され、以下に列挙される通りである。

40

SEQ ID NO:22

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYNMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIY
 YADSVKGRFTISRDNANKNSLSLQMNSLRDEDTAVYYCARAYYYGMDVWGQGTTVTVS
 S

SEQ ID NO:23

DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQGIGWLAWYQQKPGKAPKFLIYAASLQSGVPS
 RFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPPTFGGGTKVEIKR

10

SEQ ID NO:7

MELGLCWFVFLVAILEGVQCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYNMNWVRQ
 APGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNANKNSLSLQMNSLRDEDTAVYYCAR
 AYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTV
 SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV
 EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
 WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
 KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
 TTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

20

SEQ ID NO:8

MDMRVPAQLLGLLLLWFPGRCDIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQGIGWLAWY
 QQKPGKAPKFLIYAASLQSGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPPT
 FGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
 GNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

30

【 0 2 3 2 】

CDR配列は、周知のナンバリングシステムに従って決定することができる。上記のよう
 に、CDR領域は当業者に周知であり、周知のナンバリングシステムによって定義されてい
 る。例えば、Kabat相補性決定領域（CDR）は配列の可変性に基づいており、最も一般的
 に使用される（例えば、Kabat et al.前出を参照）。代わりに、Chothiaは構造ループの
 位置を指す（例えば、Chothia and Lesk,1987,J.Mol.Biol.196:901-17を参照）。Ka
 batのナンバリング規則を使用して番号付けした場合のChothia CDR-H1ループの末端は
 、ループの長さに応じてH32とH34の間で異なる（これは、Kabatナンバリングスキーム
 がH35AおよびH35Bに挿入を配置するためであり;35Aも35Bも存在しない場合、ループ
 は32で終了し;35Aのみが存在する場合、ループは33で終了し;35Aと35Bの両方が存在す
 る場合、ループは34で終了する）。AbM超可変領域は、Kabat CDRとChothia構造ルー
 プとの間の妥協点を表し、Oxford MolecularのAbM抗体モデリングソフトウェアによっ
 て使用される（例えば、Antibody Engineering Vol.2（Kontermann and Dubel eds.
 ,2d ed.2010）を参照）。「接触」超可変領域は、利用可能な複雑な結晶構造の分析に基
 づいている。開発され、広く採用されている別のユニバーサルナンバリングシステムは、I

40

50

mMunoGeneTics (IMGT) Information System (登録商標) (Lafranc et al., 2003, Dev. Comp. Immunol. 27 (1):55-77) である。IMGTは、ヒトおよび他の脊椎動物の免疫グロブリン (IG)、T細胞受容体 (TCR)、および主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) に特化した統合情報システムである。本明細書では、CDRは、アミノ酸配列および軽鎖または重鎖内の位置の両方に関して言及される。免疫グロブリン可変ドメインの構造内のCDRの「位置」は種間で保存され、ループと呼ばれる構造内に存在するので、構造的特徴に従って可変ドメイン配列を整列させるナンバリングシステムを使用することによって、CDRおよびフレームワーク残基が容易に同定される。この情報は、1つの種の免疫グロブリンからのCDR残基を、典型的にはヒト抗体からのアクセプタフレームワークに移植および置換する際に使用することができる。さらなるナンバリングシステム (AHon) が、Honegger and Pluckthun, 2001, J. Mol. Biol. 309:657-70によって開発されている。例えば、KabatナンバリングおよびIMGT固有のナンバリングシステムを含むナンバリングシステム間の対応は、当業者に周知である (例えば、Kabat前出; Chothia and Lesk, 前出; Martin, 前出; Lefranc et al. 前出を参照)。これらの超可変領域またはCDRのそれぞれからの残基は、上記の表1に示されている。

【0233】

いくつかの態様では、抗191P4D12抗体またはその抗原結合断片は、KabatナンバリングによるSEQ ID NO:22に示される重鎖可変領域の相補性決定領域 (CDR) のアミノ酸配列を含むCDRを含む重鎖可変領域と、KabatナンバリングによるSEQ ID NO:23に示される軽鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含むCDRを含む軽鎖可変領域とを含む。

【0234】

いくつかの態様では、抗191P4D12抗体またはその抗原結合断片は、AbMナンバリングによるSEQ ID NO:22に示される重鎖可変領域の相補性決定領域 (CDR) のアミノ酸配列を含むCDRを含む重鎖可変領域と、AbMナンバリングによるSEQ ID NO:23に示される軽鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含むCDRを含む軽鎖可変領域とを含む。

【0235】

他の態様では、抗191P4D12抗体またはその抗原結合断片は、ChothiaナンバリングによるSEQ ID NO: 22に示される重鎖可変領域の相補性決定領域 (CDR) のアミノ酸配列を含むCDRを含む重鎖可変領域と、ChothiaナンバリングによるSEQ ID NO: 23に示される軽鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含むCDRを含む軽鎖可変領域とを含む。

【0236】

他の態様では、抗191P4D12抗体またはその抗原結合断片は、ContactナンバリングによるSEQ ID NO: 22に示される重鎖可変領域の相補性決定領域 (CDR) のアミノ酸配列を含むCDRを含む重鎖可変領域と、ContactナンバリングによるSEQ ID NO: 23に示される軽鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含むCDRを含む軽鎖可変領域とを含む。

【0237】

さらに他の態様では、抗191P4D12抗体またはその抗原結合断片が、IMGTナンバリングによるSEQ ID NO: 22に示される重鎖可変領域の相補性決定領域 (CDR) のアミノ酸配列を含むCDRを含む重鎖可変領域と、IMGTナンバリングによるSEQ ID NO: 23に示される軽鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列を含むCDRを含む軽鎖可変領域とを含む。

【0238】

上記のように、異なるナンバリングシステムによるCDR配列は、例えば抗原受容体ナンバリングおよび受容体分類 (Antigen receptor Numbering And Receptor Classification) (ANARCI) によって提供されるものなどのオンラインツールを使用して容易に決定することができる。例えば、ANARCIによって決定されたKabatナンバリングによるSEQ ID NO: 22内の重鎖CDR配列、およびSEQ ID NO: 23内の軽鎖CDR配列を以下の表4に列挙する。

【0239】

(表4)

10

20

30

40

50

	SEQ ID NO:22のVH	SEQ ID NO:23のVL
CDR1	SYNMN (SEQ ID NO:9)	RASQGISGWLA (SEQ ID NO:12)
CDR2	YISSSSSTIYYADSVKG (SEQ ID NO:10)	AASTLQS (SEQ ID NO:13)
CDR3	AYYYGMDV (SEQ ID NO:11)	QQANSFPPT (SEQ ID NO:14)

【0240】

別の例として、ANARCIによって決定されたIMGTナンバリングによるSEQ ID NO:22内の重鎖CDR配列、およびSEQ ID NO:23内の軽鎖CDR配列を以下の表5に列挙する。

【0241】

(表5)

	SEQ ID NO:22のVH	SEQ ID NO:23のVL
CDR1	GFTFSSYN (SEQ ID NO:16)	QGISGW (SEQ ID NO:19)
CDR2	ISSSSSTI (SEQ ID NO:17)	AAS (SEQ ID NO:20)
CDR3	ARAYYYGMDV (SEQ ID NO:18)	QQANSFPPT (SEQ ID NO:21)

【0242】

いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合断片は、SEQ ID NO:9のアミノ酸配列を含むCDR H1、SEQ ID NO:10のアミノ酸配列を含むCDR H2、SEQ ID NO:11のアミノ酸配列を含むCDR H3、SEQ ID NO:12のアミノ酸配列を含むCDR L1、SEQ ID NO:13のアミノ酸配列を含むCDR L2、およびSEQ ID NO:14のアミノ酸配列を含むCDR L3を含む。

【0243】

いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合断片は、SEQ ID NO:16のアミノ酸配列を含むCDR H1、SEQ ID NO:17のアミノ酸配列を含むCDR H2、SEQ ID NO:18のアミノ酸配列を含むCDR H3、SEQ ID NO:19のアミノ酸配列を含むCDR L1、SEQ ID NO:20のアミノ酸配列を含むCDR L2、およびSEQ ID NO:21のアミノ酸配列を含むCDR L3を含む。

【0244】

いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合断片は、SEQ ID NO:22のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、SEQ ID NO:23のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む。

【0245】

いくつかの態様では、抗体は、SEQ ID NO:7の20番目のアミノ酸（グルタミン酸）から466番目のアミノ酸（リジン）までの範囲のアミノ酸配列を含む重鎖と、SEQ ID NO:8の23番目のアミノ酸（アスパラギン酸）から236番目のアミノ酸（システイン）までの範囲のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む。

【0246】

いくつかの態様では、本明細書に記載される抗体のアミノ酸配列修飾（1つまたは複数）が企図される。例えば、特異性、熱安定性、発現レベル、エフェクタ機能、グリコシル化、免疫原性の低下、または溶解度を含むがこれらに限定されるわけではない、抗体の結合親和性および/または他の生物学的特性を最適化することが望ましい場合がある。したがって、本明細書に記載の抗体に加えて、抗体変異体が調製され得ることが企図される。例えば、抗体変異体は、適切なヌクレオチド変化をコードDNAに導入することによって、および/または所望の抗体もしくはポリペプチドの合成によって調製することができる。アミノ酸変化が抗体の翻訳後プロセスを変化させ得ること、例えばグリコシル化部位の数もしくは位置を変化させ得ること、または膜固定特性を変化させ得ることを認識する当業者。

【0247】

10

20

30

40

50

いくつかの態様では、本明細書で提供される抗体は、例えば、抗体への任意の種類の子の共有結合によって化学的に修飾される。抗体誘導体には、例えば、グリコシル化、アセチル化、ペグ化、リン酸化、アミド化、公知の保護基/ブロッキング基による誘導体化、タンパク質分解切断、細胞リガンドまたは他のタンパク質への結合などによって化学修飾された抗体が含まれ得る。多くの化学修飾のいずれもが、特異的な化学的切断、アセチル化、製剤化、ツニカマイシンの代謝合成などを含むがこれらに限定されるわけではない公知の技術によって実施され得る。さらに、抗体は、1つまたは複数の非古典的アミノ酸を含み得る。

【0248】

変異は、元の抗体またはポリペプチドと比較してアミノ酸配列の変化をもたらす、単一ドメイン抗体またはポリペプチドをコードする1つまたは複数のコドンの置換、欠失または挿入であり得る。アミノ酸置換は、ロイシンのセリンによる置換などの、1つのアミノ酸を類似の構造的および/または化学的特性を含む別のアミノ酸で置換した結果、例えば保存的アミノ酸置換であり得る。当業者に公知の標準的な技術を使用して、例えば、アミノ酸置換をもたらす部位特異的突然変異誘発およびPCR媒介突然変異誘発を含む、本明細書で提供される分子をコードするヌクレオチド配列に突然変異を導入することができる。挿入または欠失は、約1~5アミノ酸の範囲であってもよい。特定の態様では、置換、欠失、または挿入は、元の分子と比較して、25未満のアミノ酸置換、20未満のアミノ酸置換、15未満のアミノ酸置換、10未満のアミノ酸置換、5未満のアミノ酸置換、4未満のアミノ酸置換、3未満のアミノ酸置換、または2未満のアミノ酸置換を含む。具体的な態様では、置換は、1つまたは複数の予測される非必須アミノ酸残基で行われる保存的アミノ酸置換である。許容される変異は、配列中のアミノ酸の挿入、欠失または置換を体系的に行い、得られた変異体を親抗体によって示される活性について試験することによって決定され得る。

【0249】

アミノ酸配列挿入には、1つの残基から複数の残基を含むポリペプチドまでの長さに及びアミノ末端および/またはカルボキシル末端融合、ならびに単一または複数のアミノ酸残基の配列内挿入が含まれる。末端挿入の例としては、N末端メチオニル残基を有する抗体が挙げられる。

【0250】

保存的アミノ酸置換によって生成された抗体は、本開示に含まれる。保存的アミノ酸置換では、アミノ酸残基は、同様の電荷を有する側鎖を含むアミノ酸残基で置換される。上記のように、類似の電荷を有する側鎖を含むアミノ酸残基のファミリーが当技術分野で定義されている。これらのファミリーには、塩基性側鎖（例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、非荷電極性側鎖（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン）、非極性側鎖（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン）、ベータ分岐側鎖（例えば、トレオニン、バリン、イソロイシン）および芳香族側鎖（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）を有するアミノ酸が含まれる。あるいは、飽和突然変異誘発などによって、突然変異をコード配列の全部または一部に沿ってランダムに導入することができ、得られた突然変異体を生物学的活性についてスクリーニングして、活性を保持する突然変異体を同定することができる。突然変異誘発後、コードされたタンパク質を発現させることができ、タンパク質の活性を決定することができ、特性を維持するかまたは有意に変化させないように保存的（例えば、類似の特性および/または側鎖を有するアミノ酸のグループ内での）置換を行い得る。

【0251】

アミノ酸は、それらの側鎖の特性の類似性に従ってグループ化し得る（例えば、Lehninger, Biochemistry 73-75 (2d ed. 1975) を参照）: (1) 非極性: Ala (A)、Val (V)、Leu (L)、Ile (I)、Pro (P)、Phe (F)、Trp (W)、Met (M); (2) 非荷電極性: Gly (G)、Ser (S)、Thr (T)、Cys (C)、Tyr (Y)、Asn (N)、Gln (Q); (3)

10

20

30

40

50

) 酸性: Asp (D)、Glu (E); および (4) 塩基性: Lys (K)、Arg (R)、His (H)。あるいは、天然に存在する残基は、共通の側鎖特性に基づいてグループに分けられ得る: (1) 疎水性: ノルロイシン、Met、Ala、Val、Leu、Ile; (2) 中性親水性: Cys、Ser、Thr、Asn、Gln; (3) 酸性: Asp、Glu; (4) 塩基性: His、Lys、Arg; (5) 鎖の配向に影響を及ぼす残基: Gly、Pro; および (6) 芳香族: Trp、Tyr、Phe。

【0252】

例えば、抗体の適切な立体配座の維持に関与しない任意のシステイン残基を、例えば、アラニンまたはセリンなどの別のアミノ酸で置換して、分子の酸化安定性を改善し、異常な架橋を防止することもできる。

【0253】

変形は、オリゴヌクレオチド媒介 (部位特異的) 突然変異誘発、アラニンスキャニング および PCR 突然変異誘発などの当技術分野で公知の方法を使用して行うことができる。部位特異的突然変異誘発 (例えば、Carter, 1986, Biochem J. 237:1-7; および Zoller et al., 1982, Nucl. Acids Res. 10:6487-500 を参照)、カセット突然変異誘発 (例えば、Wells et al., 1985, Gene 34:315-23 を参照)、または他の公知の技術をクローン化 DNA に対して実施して、抗抗 MSLN 抗体変異体 DNA を産生することができる。

【0254】

抗体の共有結合修飾は、本開示の範囲内に含まれる。共有結合修飾には、抗体の標的アミノ酸残基を、抗体の選択された側鎖または N 末端もしくは C 末端残基と反応することができる有機誘導体化剤と反応させることが含まれる。他の修飾には、グルタミン残基およびアスパラギン残基のそれぞれ対応するグルタミン残基およびアスパルチル残基への脱アミド化、プロリンおよびリジンのヒドロキシル化、セリル残基またはトレオニル残基のヒドロキシル基のリン酸化、リジン、アルギニンおよびヒスチジン側鎖の -アミノ基のメチル化 (例えば、Creighton, Proteins: Structure and Molecular Properties 79-86 (1983) を参照)、N 末端アミンのアセチル化、ならびに任意の C 末端カルボキシル基のアミド化が含まれる。

【0255】

本開示の範囲内に含まれる抗体の他の種類の共有結合修飾には、抗体またはポリペプチドの天然のグリコシル化パターンを変化させること (例えば、Beck et al., 2008, Curr. Pharm. Biotechnol. 9:482-501; および Walsh, 2010, Drug Discov. Today 15:773-80 を参照)、および抗体を様々な非タンパク質性ポリマー、例えば、ポリエチレングリコール (PEG)、ポリプロピレングリコール、またはポリオキシアリキレンの 1 つに、例えば、米国特許第 4,640,835 号; 同第 4,496,689 号; 同第 4,301,144 号; 同第 4,670,417 号; 同第 4,791,192 号; または同第 4,179,337 号に記載されている方法で連結することが含まれる。

【0256】

いくつかの態様では、本明細書で提供される抗体または抗原結合断片は、SEQ ID NO: 7 に示される重鎖と 70% を超える相同性または同一性を有する重鎖を含む。いくつかの態様では、本明細書で提供される抗体または抗原結合断片は、SEQ ID NO: 7 に示される重鎖と 75% を超える相同性または同一性を有する重鎖を含む。いくつかの態様では、本明細書で提供される抗体または抗原結合断片は、SEQ ID NO: 7 に示される重鎖と 80% を超える相同性または同一性を有する重鎖を含む。いくつかの態様では、本明細書で提供される抗体または抗原結合断片は、SEQ ID NO: 7 に示される重鎖と 85% を超える相同性または同一性を有する重鎖を含む。いくつかの態様では、本明細書で提供される抗体または抗原結合断片は、SEQ ID NO: 7 に示される重鎖と 90% を超える相同性または同一性を有する重鎖を含む。いくつかの態様では、本明細書で提供される抗体または抗原結合断片は、SEQ ID NO: 7 に示される重鎖と 95% を超える相同性または同一性を有する重鎖を含む。

【0257】

いくつかの態様では、本明細書で提供される抗体または抗原結合断片は、SEQ ID NO: 8 に示される軽鎖と 70% を超える相同性または同一性を有する軽鎖を含む。いくつかの態様では、本明細書で提供される抗体または抗原結合断片は、SEQ ID NO: 8 に示される軽鎖と

10

20

30

40

50

75%を超える相同性または同一性を有する軽鎖を含む。いくつかの態様では、本明細書で提供される抗体または抗原結合断片は、SEQ ID NO:8に示される軽鎖と80%を超える相同性または同一性を有する軽鎖を含む。いくつかの態様では、本明細書で提供される抗体または抗原結合断片は、SEQ ID NO:8に示される軽鎖と85%を超える相同性または同一性を有する軽鎖を含む。いくつかの態様では、本明細書で提供される抗体または抗原結合断片は、SEQ ID NO:8に示される軽鎖と90%を超える相同性または同一性を有する軽鎖を含む。いくつかの態様では、本明細書で提供される抗体または抗原結合断片は、SEQ ID NO:8に示される軽鎖と95%を超える相同性または同一性を有する軽鎖を含む。

【0258】

いくつかの態様では、本明細書で提供される抗191P4D12抗体は、American Type Culture Collection (ATCC) アクセション番号PTA-11267の下に寄託されたハイブリドーマによって産生されるHa22-2(2,4)6.1と称される抗体の重鎖および軽鎖CDR領域、またはHa22-2(2,4)6.1の重鎖および軽鎖CDR領域のアミノ酸配列と相同であるアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖CDR領域を含み、ここで、抗体は、American Type Culture Collection (ATCC) アクセション番号PTA-11267の下に寄託されたハイブリドーマによって産生されるHa22-2(2,4)6.1と称される抗191P4D12抗体の所望の機能的特性を保持する。

10

【0259】

いくつかの態様では、本明細書で提供される抗体またはその抗原結合断片は、ヒト化重鎖可変領域およびヒト化軽鎖可変領域を含み、ここで、

20

(a) 重鎖可変領域は、American Type Culture Collection (ATCC) アクセション番号PTA-11267の下に寄託されたハイブリドーマによって産生される抗体に示される重鎖可変領域CDRのアミノ酸配列を含むCDRを含み;

(b) 軽鎖可変領域は、American Type Culture Collection (ATCC) アクセション番号PTA-11267の下に寄託されたハイブリドーマによって産生される抗体に示される軽鎖可変領域CDRのアミノ酸配列を含むCDRを含む。

【0260】

いくつかの態様では、本明細書で提供される抗191P4D12抗体は、American Type Culture Collection (ATCC) アクセション番号PTA-11267の下に寄託されたハイブリドーマによって産生されるHa22-2(2,4)6.1と称される抗体(図3を参照)の重鎖および軽鎖可変領域、またはHa22-2(2,4)6.1の重鎖および軽鎖可変領域のアミノ酸配列と相同であるアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖可変領域を含み、ここで、抗体は、本明細書で提供される抗191P4D12抗体の所望の機能的特性を保持する。本発明の抗体の定常領域として、任意のサブクラスの定常領域を選択することができる。一態様では、重鎖定常領域としてヒトIgG1定常領域を、軽鎖定常領域としてヒトIg 定常領域を使用することができる。

30

【0261】

いくつかの態様では、本明細書で提供される抗191P4D12抗体は、American Type Culture Collection (ATCC) アクセション番号PTA-11267の下に寄託されたハイブリドーマによって産生されるHa22-2(2,4)6.1と称される抗体(図3を参照)の重鎖および軽鎖、またはHa22-2(2,4)6.1の重鎖および軽鎖のアミノ酸配列と相同であるアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖を含み、ここで、抗体は、本明細書で提供される抗191P4D12抗体の所望の機能的特性を保持する。

40

【0262】

いくつかの態様では、本明細書で提供される抗体またはその抗原結合断片は、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、ここで、

(a) 重鎖可変領域は、American Type Culture Collection (ATCC) アクセション番号PTA-11267の下に寄託されたハイブリドーマによって産生される抗体の重鎖可変領域アミノ酸配列と少なくとも80%相同なまたは同一のアミノ酸配列を含み;および

(b) 軽鎖可変領域は、American Type Culture Collection (ATCC) アクセシヨ

50

ン番号PTA-11267の下に寄託されたハイブリドーマによって産生される抗体の軽鎖可変領域アミノ酸配列と少なくとも80%相同なまたは同一のアミノ酸配列を含む。

【0263】

いくつかの態様では、重鎖可変領域は、American Type Culture Collection (ATCC) アクセション番号PTA-11267の下に寄託されたハイブリドーマによって産生される抗体の重鎖可変領域アミノ酸配列と少なくとも85%相同なまたは同一のアミノ酸配列を含む。他の態様では、重鎖可変領域は、American Type Culture Collection (ATCC) アクセション番号PTA-11267の下に寄託されたハイブリドーマによって産生される抗体の重鎖可変領域アミノ酸配列と少なくとも90%相同なまたは同一のアミノ酸配列を含む。さらに他の態様では、重鎖可変領域は、American Type Culture Collection (ATCC) アクセション番号PTA-11267の下に寄託されたハイブリドーマによって産生される抗体の重鎖可変領域アミノ酸配列と少なくとも95%相同なまたは同一のアミノ酸配列を含む。他の態様では、重鎖可変領域は、American Type Culture Collection (ATCC) アクセション番号PTA-11267の下に寄託されたハイブリドーマによって産生される抗体の重鎖可変領域アミノ酸配列と85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%相同または同一であり得る。

10

【0264】

いくつかの態様では、軽鎖可変領域は、American Type Culture Collection (ATCC) アクセション番号PTA-11267の下に寄託されたハイブリドーマによって産生される抗体の軽鎖可変領域アミノ酸配列と少なくとも85%相同なまたは同一のアミノ酸配列を含む。他の態様では、軽鎖可変領域は、American Type Culture Collection (ATCC) アクセション番号PTA-11267の下に寄託されたハイブリドーマによって産生される抗体の軽鎖可変領域アミノ酸配列と少なくとも90%相同なまたは同一のアミノ酸配列を含む。さらに他の態様では、軽鎖可変領域は、American Type Culture Collection (ATCC) アクセション番号PTA-11267の下に寄託されたハイブリドーマによって産生される抗体の軽鎖可変領域アミノ酸配列と少なくとも95%相同なまたは同一のアミノ酸配列を含む。他の態様では、軽鎖可変領域は、American Type Culture Collection (ATCC) アクセション番号PTA-11267の下に寄託されたハイブリドーマによって産生される抗体の軽鎖可変領域アミノ酸配列と85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%相同または同一であり得る。

20

30

【0265】

他の態様では、本明細書で提供される抗体またはその抗原結合断片は、重鎖および軽鎖を含み、ここで、

(a) 重鎖は、American Type Culture Collection (ATCC) アクセション番号PTA-11267の下に寄託されたハイブリドーマによって産生される抗体の重鎖アミノ酸配列と少なくとも80%相同なまたは同一のアミノ酸配列を含み;および

(b) 軽鎖は、American Type Culture Collection (ATCC) アクセション番号PTA-11267の下に寄託されたハイブリドーマによって産生される抗体の軽鎖アミノ酸配列と少なくとも80%相同なまたは同一のアミノ酸配列を含む。

【0266】

いくつかの態様では、重鎖は、American Type Culture Collection (ATCC) アクセション番号PTA-11267の下に寄託されたハイブリドーマによって産生される抗体の重鎖アミノ酸配列と少なくとも85%相同なまたは同一のアミノ酸配列を含む。他の態様では、重鎖は、American Type Culture Collection (ATCC) アクセション番号PTA-11267の下に寄託されたハイブリドーマによって産生される抗体の重鎖アミノ酸配列と少なくとも90%相同なまたは同一のアミノ酸配列を含む。さらに他の態様では、重鎖は、American Type Culture Collection (ATCC) アクセション番号PTA-11267の下に寄託されたハイブリドーマによって産生される抗体の重鎖アミノ酸配列と少なくとも95%相同なまたは同一のアミノ酸配列を含む。他の態様では、重鎖は、American Type Culture Collection (ATCC) アクセション番号PTA-11267の下に寄託されたハイブリドーマによ

40

50

って産生される抗体の重鎖アミノ酸配列と85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%相同または同一であり得る。

【0267】

いくつかの態様では、軽鎖は、American Type Culture Collection (ATCC) アクセション番号PTA-11267の下に寄託されたハイブリドーマによって産生される抗体の軽鎖アミノ酸配列と少なくとも85%相同なまたは同一のアミノ酸配列を含む。他の態様では、軽鎖は、American Type Culture Collection (ATCC) アクセション番号PTA-11267の下に寄託されたハイブリドーマによって産生される抗体の軽鎖アミノ酸配列と少なくとも90%相同なまたは同一のアミノ酸配列を含む。さらに他の態様では、軽鎖は、American Type Culture Collection (ATCC) アクセション番号PTA-11267の下に寄託されたハイブリドーマによって産生される抗体の軽鎖アミノ酸配列と少なくとも95%相同なまたは同一のアミノ酸配列を含む。他の態様では、軽鎖は、American Type Culture Collection (ATCC) アクセション番号PTA-11267の下に寄託されたハイブリドーマによって産生される抗体の軽鎖アミノ酸配列と85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%相同または同一であり得る。

10

【0268】

本明細書で提供される操作された抗体には、VHおよび/またはVL内のフレームワーク残基に修飾が行われたものが含まれる(例えば、抗体の特性を改善するために)。典型的には、そのようなフレームワーク修飾は、抗体の免疫原性を低下させるために行われる。例えば、1つのアプローチは、1つまたは複数のフレームワーク残基を対応する生殖系列配列に「復帰突然変異」させることである。より具体的には、体細胞突然変異を受けた抗体は、抗体が由来する生殖系列配列とは異なるフレームワーク残基を含み得る。そのような残基は、抗体フレームワーク配列を、抗体が由来する生殖系列配列と比較することによって同定することができる。フレームワーク領域配列をそれらの生殖系列配置に戻すために、体細胞突然変異を、例えば部位特異的突然変異誘発またはPCR媒介突然変異誘発によって生殖系列配列に「復帰突然変異」させることができる(例えば、ロイシンからメチオニンに「復帰突然変異」させる)。そのような「復帰突然変異」された抗体も本発明に含まれることが意図されている。

20

【0269】

別の種類のフレームワーク修飾は、T細胞エпитープを除去し、それによって抗体の潜在的な免疫原性を低下させるために、フレームワーク領域内、またはさらには1つもしくは複数のCDR領域内の1つまたは複数の残基を変異させる工程を含む。このアプローチは、「脱免疫化」とも称され、Carr et al.による米国特許出願公開第2003/0153043号にさらに詳細に記載されている。

30

【0270】

フレームワーク領域またはCDR領域内で行われる修飾に加えて、またはその代わりに、本発明の抗体は、典型的には血清半減期、補体結合、Fc受容体結合、および/または抗原依存性細胞傷害などの抗体の1つまたは複数の機能的特性を改変するために、Fc領域内に修飾を含むように操作され得る。さらに、本明細書で提供される抗191P4D12抗体は、やはり抗体の1つまたは複数の機能的特性を改変するために、化学的に修飾され得る(例えば、1つもしくは複数の化学部分を抗体に結合させることができる)か、またはそのグリコシル化を改変するように修飾され得る。これらの態様のそれぞれを以下でさらに詳細に説明する。

40

【0271】

一態様では、CH1のヒンジ領域は、ヒンジ領域内のシステイン残基の数が変化する、例えば増加または減少するように修飾される。このアプローチは、Bodmer et al.による米国特許第5,677,425号にさらに記載されている。CH1のヒンジ領域内のシステイン残基の数は、例えば、軽鎖および重鎖の組み立てを容易にするために、または抗191P4D12抗体

50

の安定性を増加もしくは減少させるために変更される。

【0272】

別の態様では、抗体のFcヒンジ領域は、抗191P4D12抗体の生物学的半減期を減少させるように変異される。より具体的には、抗体が天然のFc-ヒンジドメインSpA結合と比較して低下したブドウ球菌 (*Staphylococcyll*) プロテインA (SpA) 結合を有するように、Fc-ヒンジ断片のCH2-CH3ドメイン界面領域に1つまたは複数のアミノ酸変異が導入される。このアプローチは、Ward et al.による米国特許第6,165,745号にさらに詳細に記載されている。

【0273】

別の態様では、抗191P4D12抗体は、その生物学的半減期を増加させるように修飾される。様々なアプローチが可能である。例えば、Wardの米国特許第6,277,375号に記載されているように変異を導入することができる。あるいは、生物学的半減期を増加させるために、Presta et al.による米国特許第5,869,046号および同第6,121,022号に記載されているように、IgGのFc領域のCH2ドメインの2つのループから得られるサルベージ受容体結合エピトープを含むように、抗体をCH1またはCL領域内で変化させることができる。

10

【0274】

さらに他の態様では、Fc領域は、抗体のエフェクタ機能(1つまたは複数)を改変するために、少なくとも1つのアミノ酸残基を異なるアミノ酸残基で置き換えることによって改変される。例えば、アミノ酸特異的残基から選択される1つまたは複数のアミノ酸を、抗体がエフェクタリガンドに対して変化した親和性を有するが、親抗体の抗原結合能を保持するように、異なるアミノ酸残基で置き換えることができる。親和性が変化するエフェクタリガンドは、例えば、Fc受容体または補体のC1成分であり得る。このアプローチは、どちらもWinter et al.による米国特許第5,624,821号および同第5,648,260号にさらに詳細に記載されている。

20

【0275】

抗191P4D12抗体と191P4D12関連タンパク質との反応性は、必要に応じて191P4D12関連タンパク質、191P4D12発現細胞またはその抽出物を使用して、ウェスタンブロット、免疫沈降、ELISA、およびFACS分析を含む多くの周知の手段によって確立することができる。191P4D12抗体またはその断片は、検出可能なマーカで標識され得るか、または第2の分子にコンジュゲートされ得る。適切な検出可能なマーカには、放射性同位体、蛍光化合物、生物発光化合物、化学発光化合物、金属キレート剤または酵素が含まれるが、これらに限定されるわけではない。さらに、2つまたはそれ以上の191P4D12エピトープに特異的な二重特異性抗体は、当技術分野で一般的に公知の方法を使用して生成される。ホモ二量体抗体はまた、当技術分野で公知の架橋技術によって生成することができる(例えば、Wolff et al., *Cancer Res.* 53:2560-2565)。

30

【0276】

さらに別の具体的な態様では、本明細書で提供される抗191P4D12抗体は、Ha22-2(2,4)6.1と称される抗体の重鎖および軽鎖を含む抗体である。Ha22-2(2,4)6.1の重鎖は、SEQ ID NO:7の20番目のE残基から466番目のK残基までの範囲のアミノ酸配列からなり、Ha22-2(2,4)6.1の軽鎖は、SEQ ID NO:8の配列の23番目のD残基から236番目のC残基までの範囲のアミノ酸配列からなる。

40

【0277】

Ha22-2(2,4)6.1と称される抗体を産生するハイブリドーマは、2010年8月18日にAmerican Type Culture Collection (ATCC), P.O.Box 1549, Manassas, VA 20108に送付され(Federal Expressを介して)、アクセッション番号PTA-11267が割り当てられた。

【0278】

5.3.2 細胞傷害剤(薬物単位)

いくつかの態様では、ADCは、ドラスタチンまたはドロスタチンのペプチド類似体および誘導体であるアウリスタチン(米国特許第5,635,483号;同第5,780,588号)にコンジ

50

ユゲートされた抗体またはその抗原結合断片を含む。ドラスタチンおよびアウリスタチンは、微小管の動態、GTP加水分解、ならびに核および細胞分裂を妨げ（Woyke et al (2001) *Antimicrob. Agents and Chemother.* 45 (12) :3580-3584）、抗癌活性（米国特許第5,663,149号）および抗真菌活性（Pettit et al (1998) *Antimicrob. Agents Chemother.* 42:2961-2965）を有することが示されている。ドラスタチンまたはアウリスタチン薬物単位は、ペプチド性薬物単位のN（アミノ）末端またはC（カルボキシル）末端を介して抗体に結合され得る（国際公開公報第02/088172号）。

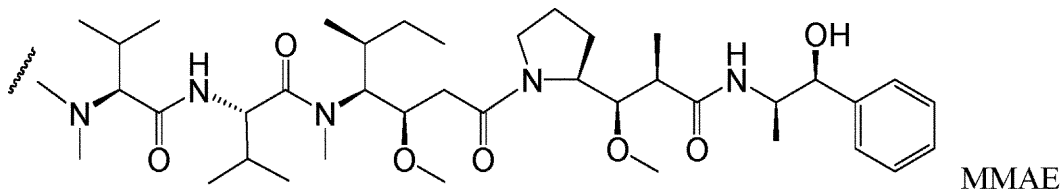
【0279】

例示的なアウリスタチンの態様は、2004年3月28日に発表されたSenter et al, *Proceedings of the American Association for Cancer Research*, Volume 45, Abstract Number 623に開示され、米国特許出願公開第2005/0238649号に記載されているN末端結合モノメチルアウリスタチン薬物単位DEおよびDFを含み、その開示は参照によりその全体が明示的に組み入れられる。

10

【0280】

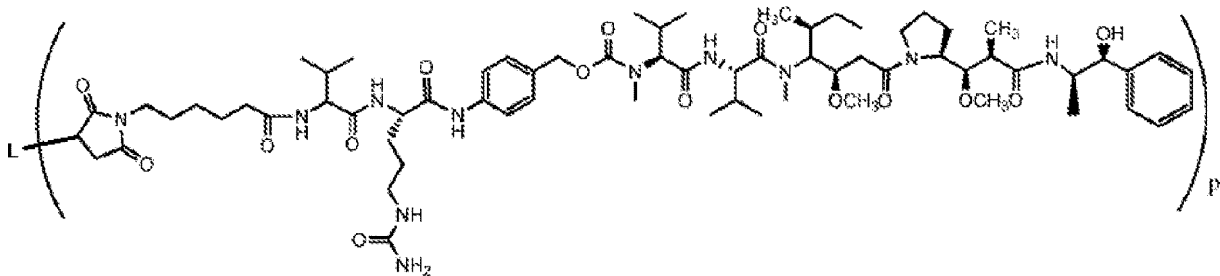
いくつかの態様では、アウリスタチンはMMAEである（ここで、波線は抗体薬物コンジュゲートのリンカーへの共有結合を示す）。



20

【0281】

いくつかの態様では、MMAEおよびリンカー成分（本明細書でさらに説明される）を含む例示的な態様は、以下の構造を有する（ここで、Lは抗体を表し、pは1～12の範囲である）。



30

【0282】

典型的には、ペプチドベースの薬物単位は、2つまたはそれ以上のアミノ酸および/またはペプチド断片の間にペプチド結合を形成することによって調製することができる。そのようなペプチド結合は、例えば、ペプチド化学の分野で周知の液相合成法（E. Schroder and K. Lubke, "The Peptides", volume 1, pp 76-136, 1965, Academic Pressを参照）に従って調製することができる。アウリスタチン/ドラスタチン薬物単位は、米国特許第5635483号;米国特許第5780588号;Pettit et al (1989) *J. Am. Chem. Soc.* 111:5463-5465;Pettit et al (1998) *Anti-Cancer Drug Design* 13:243-277;Pettit, G.R., et al. *Synthesis*, 1996, 719-725;Pettit et al (1996) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 5:859-863;およびDoronina (2003) *Nat Biotechnol* 21 (7) :778-784の方法に従って調製し得る。

40

【0283】

5.3.3 リンカー

典型的には、抗体薬物コンジュゲートは、薬物単位（例えば、MMAE）と抗体単位（例えば、抗191P4D12抗体またはその抗原結合断片）との間にリンカー単位を含む。いくつ

50

かの態様では、リンカーは、リンカーの切断が細胞内環境で抗体から薬物単位を放出するように、細胞内条件下で切断可能である。さらに他の態様では、リンカー単位は切断可能ではなく、薬物は、例えば抗体分解によって放出される。

【0284】

いくつかの態様では、リンカーは、細胞内環境（例えば、リソソームまたはエンドソームまたはカベオラ内）に存在する切断剤によって切断可能である。リンカーは、例えば、リソソームまたはエンドソームプロテアーゼを含むがこれらに限定されるわけではない細胞内ペプチダーゼまたはプロテアーゼ酵素によって切断されるペプチジルリンカーであり得る。いくつかの態様では、ペプチジルリンカーは、少なくとも2アミノ酸長または少なくとも3アミノ酸長である。切断剤には、カセプシンBおよびDならびにプラスミンが含まれ得、これらはすべて、ジペプチド薬物誘導体を加水分解して標的細胞内で活性薬物を放出させることが公知である（例えば、Dubowchik and Walker, 1999, Pharm. Therapeutics 83:67-123を参照）。最も典型的なのは、191P4D12発現細胞に存在する酵素によって切断可能なペプチジルリンカーである。例えば、癌性組織で高度に発現されるチオール依存性プロテアーゼであるカテプシンBによって切断可能なペプチジルリンカーを使用することができる（例えば、Phe-LeuまたはGly-Phe-Leu-Glyリンカー（SEQ ID NO:15））。そのようなリンカーの他の例は、例えば、その全体があらゆる目的のために参照により本明細書に組み入れられる、米国特許第6,214,345号に記載されている。具体的な態様では、細胞内プロテアーゼによって切断可能なペプチジルリンカーは、Val-CitリンカーまたはPhe-Lysリンカーである（例えば、Val-Citリンカーを用いたドキシソルピシンの合成を記載する、米国特許第6,214,345号を参照）。治療薬の細胞内タンパク質分解放出を使用することの1つの利点は、剤がコンジュゲートされると典型的には減弱され、コンジュゲートの血清安定性が典型的には高いことである。

【0285】

他の態様では、切断可能なリンカーはpH感受性であり、すなわち、特定のpH値で加水分解に感受性である。典型的には、pH感受性リンカーは酸性条件下で加水分解可能である。例えば、リソソーム中で加水分解可能な酸不安定性リンカー（例えば、ヒドラゾン、セミカルバゾン、チオセミカルバゾン、シスアコニットアミド、オルトエステル、アセタール、ケタールなど）を使用することができる（例えば、米国特許第5,122,368号;同第5,824,805号;同第5,622,929号;Dubowchik and Walker, 1999, Pharm. Therapeutics 83:67-123;Neville et al., 1989, Biol. Chem. 264:14653-14661を参照）。そのようなリンカーは、血液中のような中性pH条件下では比較的安定であるが、リソソームのおおよそのpHであるpH5.5未満またはpH5.0未満では不安定である。特定の態様では、加水分解性リンカーは、チオエーテルリンカー（例えば、アシルヒドラゾン結合を介して治療薬に結合されたチオエーテルなど）である（例えば、米国特許第5,622,929号を参照）。

【0286】

さらに他の態様では、リンカーは還元条件下で切断可能である（例えば、ジスルフィドリンカー）。例えば、SATA（N-スクシンイミジル-S-アセチルチオアセテート）、SPDP（N-スクシンイミジル-3-（2-ピリジルジチオ）プロピオネート）、SPDB（N-スクシンイミジル-3-（2-ピリジルジチオ）ブチレート）およびSMPT（N-スクシンイミジル-オキシカルボニル-アルファ-メチル-アルファ-（2-ピリジル-ジチオ）トルエン）、SPDBおよびSMPTを使用して形成することができるものを含む、様々なジスルフィドリンカーが当技術分野で公知である（例えば、Thorpe et al., 1987, Cancer Res. 47:5924-5931; Wawrzynczak et al., In Immunoconjugates: Antibody Conjugates in Radioimaging and Therapy of Cancer (C.W. Vogel ed., Oxford U. Press, 1987を参照。米国特許第4,880,935号も参照のこと）。

【0287】

さらに他の具体的な態様では、リンカーは、マロネートリンカー（Johnson et al., 1995, Anticancer Res. 15:1387-93）、マレイミドベンゾイルリンカー（Lau et al., 1995, Bioorg-Med-Chem. 3(10):1299-1304）、または3'-N-アミド類似体（Lau et al., 1

10

20

30

40

50

995, Bioorg-Med-Chem.3 (10):1305-12) である。

【0288】

さらに他の態様では、リンカー単位は切断可能ではなく、薬物は抗体分解によって放出される(その全体があらゆる目的のために参照により本明細書に組み入れられる、米国特許出願公開第2005/0238649号を参照)。

【0289】

典型的には、リンカーは細胞外環境に対して実質的に感受性ではない。本明細書で使用される場合、リンカーの文脈において「細胞外環境に対して実質的に感受性ではない」とは、抗体薬物コンジュゲートが細胞外環境(例えば、血漿中)に存在するときに、抗体薬物コンジュゲートの試料中のリンカーの約20%以下、典型的には約15%以下、より典型的には約10%以下、さらにより典型的には約5%以下、約3%以下、または約1%以下が切断されることを意味する。リンカーが細胞外環境に対して実質的に感受性でないかどうかは、例えば、抗体-薬物コンジュゲート化合物を血漿と共に所定の時間(例えば、2時間、4時間、8時間、16時間、または24時間)インキュベートし、次いで、血漿中に存在する遊離薬物の量を定量することによって決定することができる。

10

【0290】

他の相互に排他的でない態様では、リンカーは細胞の内在化を促進する。特定の態様では、リンカーは、治療薬にコンジュゲートされた場合(すなわち、本明細書に記載される抗体-薬物コンジュゲート化合物のリンカー-治療薬部分の環境において)、細胞の内在化を促進する。さらに他の態様では、リンカーは、アウリスタチン化合物および抗191P4D 12抗体またはその抗原結合断片の両方にコンジュゲートされた場合、細胞の内在化を促進する。

20

【0291】

本発明の組成物および方法と共に使用することができる様々な例示的なリンカーは、国際公開公報第2004-010957号、米国特許出願公開第2006/0074008号、米国特許出願公開第20050238649号、および米国特許出願公開第2006/0024317号に記載されている(それぞれ、その全体があらゆる目的のために参照により本明細書に組み入れられる)。

【0292】

「リンカー単位」(LU)は、薬物単位と抗体単位とを連結して抗体薬物コンジュゲートを形成するために使用することができる二官能性化合物である。いくつかの態様では、リンカー単位は、式:

30



を有し、

式中、-A-は伸長単位であり、

aは0または1であり、

各-W-は独立してアミノ酸単位であり、

wは0~12の範囲の整数であり、

-Y-は自己犠牲スペーサ単位であり、

yは0、1または2である。

【0293】

40

いくつかの態様では、aは0または1であり、wは0または1であり、yは0、1または2である。いくつかの態様では、aは0または1であり、wは0または1であり、yは0または1である。いくつかの態様では、wが1~12である場合、yは1または2である。いくつかの態様では、wは2~12であり、yは1または2である。いくつかの態様では、aは1であり、wおよびyは0である。

【0294】

5.3.3.1 伸長単位

伸長単位(A)は、存在する場合、抗体単位を、アミノ酸単位(-W-)が存在する場合はアミノ酸単位(-W-)に、スペーサ単位(-Y-)が存在する場合はスペーサ単位(-Y-)に、または薬物単位(-D)に連結することができる。天然にまたは化学的操作を介して、抗

50

191P4D12抗体またはその抗原結合断片（例えば、Ha22-2（2,4）6.1）上に存在することができる有用な官能基には、スルフヒドリル、アミノ、ヒドロキシル、炭水化物のアノマーヒドロキシル基、およびカルボキシルが含まれるが、これらに限定されるわけではない。適切な官能基は、スルフヒドリルおよびアミノである。一例では、スルフヒドリル基は、抗191P4D12抗体またはその抗原結合断片の分子内ジスルフィド結合の還元によって生成することができる。別の態様では、スルフヒドリル基は、抗191P4D12抗体または抗原結合断片のリジン部分のアミノ基と、2-イミノチオラン（トラウト試薬）または他のスルフヒドリル生成試薬との反応によって生成することができる。特定の態様では、抗191P4D12抗体またはその抗原結合断片は組換え抗体であり、1つまたは複数のリジンを担持するように操作される。特定の他の態様では、組換え抗191P4D12抗体は、さらなるスルフヒドリル基、例えばさらなるシステインを担持するように操作される。

10

【0295】

一態様では、伸長単位は、抗体単位の硫黄原子と結合を形成する。硫黄原子は、抗体のスルフヒドリル基に由来し得る。この態様の代表的な伸長単位は、以下の式IIIaおよびIIIbの角括弧内に示されており、式中、L-、-W-、-Y-、-D、wおよびyは上記で定義された通りであり、R¹⁷は、-C₁~C₁₀アルキレン-、-C₁~C₁₀アルケニレン-、-C₁~C₁₀アルキニレン-、カルボシクロ-、-O-(C₁~C₈アルキレン)-、O-(C₁~C₈アルケニレン)-、-O-(C₁~C₈アルキニレン)-、-アリーレン-、-C₁~C₁₀アルキレン-アリーレン-、-C₂~C₁₀アルケニレン-アリーレン-、-C₂~C₁₀アルキニレン-アリーレン-、-アリーレン-C₁~C₁₀アルキレン-、-アリーレン-C₂~C₁₀アルケニレン-、-アリーレン-C₂~C₁₀アルキニレン-、-C₁~C₁₀アルキレン-(カルボシクロ)-、-C₂~C₁₀アルケニレン-(カルボシクロ)-、-C₂~C₁₀アルキニレン-(カルボシクロ)-、-(カルボシクロ)-C₁~C₁₀アルキレン-、-(カルボシクロ)-C₂~C₁₀アルケニレン-、-(カルボシクロ)-C₂~C₁₀アルキニレン-、-ヘテロシクロ-、-C₁~C₁₀アルキレン-(ヘテロシクロ)-、-C₂~C₁₀アルケニレン-(ヘテロシクロ)-、-C₂~C₁₀アルキニレン-(ヘテロシクロ)-、-(ヘテロシクロ)-C₁~C₁₀アルキレン-、-(ヘテロシクロ)-C₂~C₁₀アルケニレン-、-(ヘテロシクロ)-C₁~C₁₀アルキニレン-、-(CH₂CH₂O)_r-、または-(CH₂CH₂O)_r-CH₂-であり、rは1~10の範囲の整数であり、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルキニクレン、アリール、炭素環、カルボシクロ、ヘテロシクロ、およびアリーレンラジカルは、単独でまたは別の基の一部としてのいずれでも、置換されていてもよい。いくつかの態様では、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリール、炭素環、カルボシクロ、ヘテロシクロおよびアリーレンラジカルは、単独でまたは別の基の一部としてのいずれでも、非置換である。

20

30

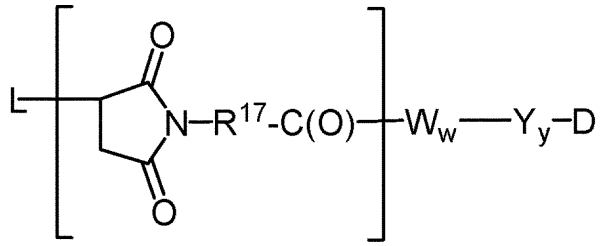
【0296】

いくつかの態様では、R¹⁷は、-C₁~C₁₀アルキレン-、-カルボシクロ-、-O-(C₁~C₈アルキレン)-、-アリーレン-、-C₁~C₁₀アルキレン-アリーレン-、-アリーレン-C₁~C₁₀アルキレン-、-C₁~C₁₀アルキレン-(カルボシクロ)-、-(カルボシクロ)-C₁~C₁₀アルキレン-、-C₃~C₈ヘテロシクロ-、-C₁~C₁₀アルキレン-(ヘテロシクロ)-、-(ヘテロシクロ)-C₁~C₁₀アルキレン-、-(CH₂CH₂O)_r-、および-(CH₂CH₂O)_r-CH₂-から選択され、rは1~10の範囲の整数であり、ここで、前記アルキレン基は非置換であり、残りの基は置換されていてもよい。

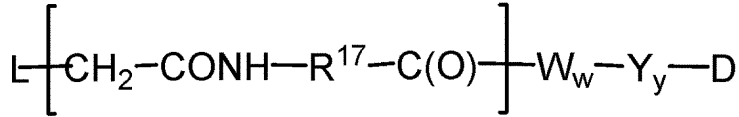
40

【0297】

すべての例示的な態様から、明示的に示されていない場合でも、1個~20個の薬物単位（p=1~20）が抗体単位に連結され得ることが理解されるべきである。



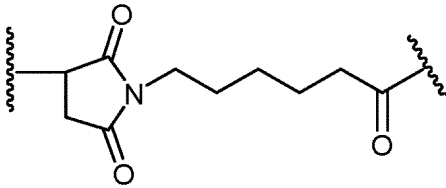
IIIa



IIIb

【0298】

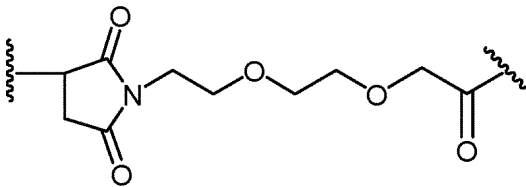
例示的な伸長単位は、 R^{17} が $-(\text{CH}_2)_5-$ である式IIIaの伸長単位である。



20

【0299】

別の例示的な伸長単位は、 R^{17} が $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r-\text{CH}_2-$ であり、 r が2である式IIIaの伸長単位である。



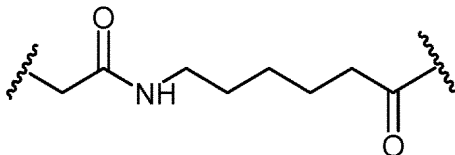
30

【0300】

例示的な伸長単位は、 R^{17} がアリーレン-またはアリーレン- $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレン-である式IIIaの伸長単位である。いくつかの態様では、アリール基は非置換フェニル基である。

【0301】

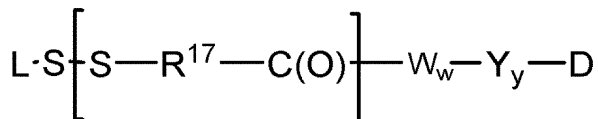
さらに別の例示的な伸長単位は、 R^{17} が $-(\text{CH}_2)_5-$ である式IIIbの伸長単位である。



40

【0302】

特定の態様では、伸長単位は、抗体単位の硫黄原子と伸長単位の硫黄原子との間のジスルフィド結合を介して抗体単位に連結される。この態様の代表的な伸長単位は式IVの角括弧内に描かれており、式中、 R^{17} 、 L 、 $-\text{W}-$ 、 $-\text{Y}-$ 、 $-\text{D}$ 、 w および y は上記で定義された通りである。

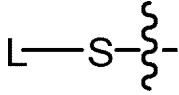


IV

50

【0303】

本出願を通して、以下の式中のS部分は、文脈上特に指示されない限り、抗体単位の硫黄原子を指すことに留意すべきである。



【0304】

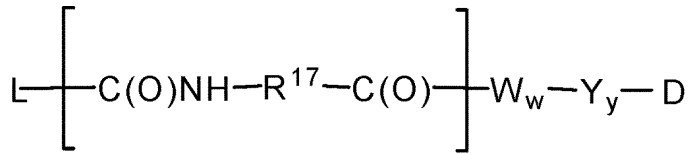
本明細書における硫黄結合ADCの特定の構造的説明では、抗体は「L」として表される。「Ab-S」と表示することもできる。「S」を含むことは、単に硫黄結合の特徴を示しており、特定の硫黄原子が複数のリンカー-薬物部分を有することを示すわけではない。「Ab-S」の表示を使用する構造の左括弧はまた、AbとSとの間の硫黄原子の左側に配置されてもよく、これは本明細書全体を通して記載される本発明のADCの等価表記である。

10

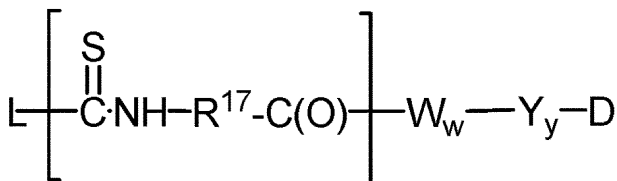
【0305】

さらに他の態様では、伸長部は、抗体単位の第一級または第二級アミノ基と結合を形成することができる反応部位を含む。これらの反応部位の例としては、活性化エステル、例えばスクシンイミドエステル、4-ニトロフェニルエステル、ペンタフルオロフェニルエステル、テトラフルオロフェニルエステル、無水物、酸塩化物、塩化スルホニル、イソシアネートおよびイソチオシアネートが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。この態様の代表的な伸長単位は、式VaおよびVbの角括弧内に描かれており、式中、-R¹⁷-、L-、-W-、-Y-、-D、wおよびyは上記で定義された通りである。

20



Va



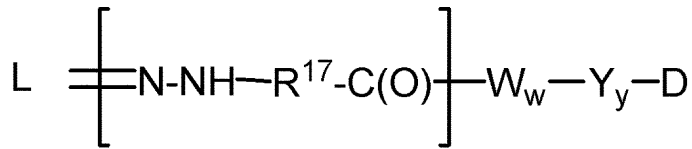
Vb

30

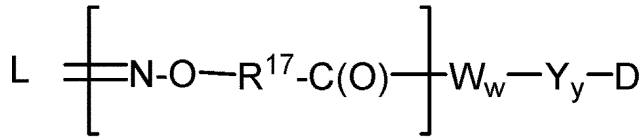
【0306】

いくつかの態様では、伸長部は、抗体単位上に存在し得る修飾炭水化物(-CHO)基に対して反応性である反応部位を含む。例えば、炭水化物は、過ヨウ素酸ナトリウムなどの試薬を使用して穏やかに酸化することができ、酸化された炭水化物の得られた(-CHO)単位は、ヒドラジド、オキシム、第一級または第二級アミン、ヒドラジン、チオセミカルバゾン、ヒドラジンカルボキシレート、およびKaneko et al., 1991, Bioconjugate Chem. 2: 133-41に記載されているようなアリールヒドラジドなどの官能基を含む伸長部と縮合させることができる。この態様の代表的な伸長単位は、式VIa、VIb、およびVIcの角括弧内に描かれており、式中、-R¹⁷-、L-、-W-、-Y-、-D、wおよびyは上記で定義された通りである。

40

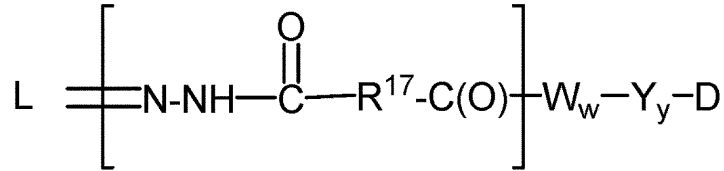


VIa



VIb

10



Vic

【0307】

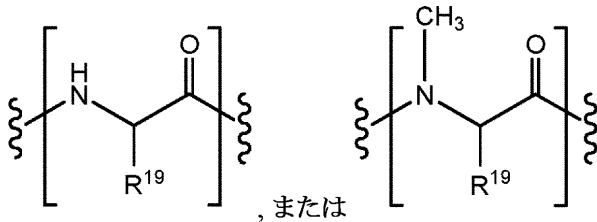
5.3.3.2 アミノ酸単位

アミノ酸単位 (-W-) は、存在する場合、スペーサ単位が存在する場合は伸長単位をスペーサ単位に連結し、スペーサ単位が存在しない場合は伸長単位を薬物単位に連結し、伸長単位およびスペーサ単位が存在しない場合は抗体単位を薬物単位に連結する。

20

【0308】

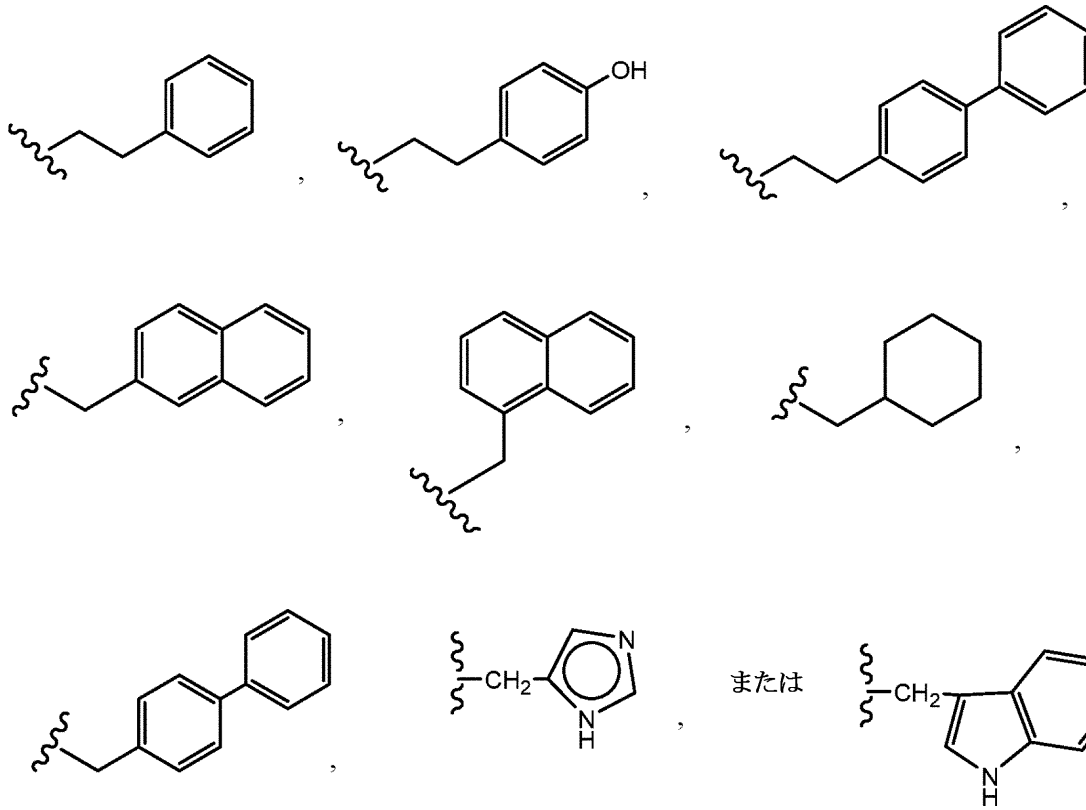
W_w-は、例えば、モノペプチド、ジペプチド、トリペプチド、テトラペプチド、ペントペプチド、ヘキサペプチド、ヘプタペプチド、オクタペプチド、ノナペプチド、デカペプチド、ウンデカペプチドまたはドデカペプチド単位であり得る。各-W-単位は、独立して、角括弧内に以下に示す式を有し、wは0~12の範囲の整数であり：



30

式中、R¹⁹は、水素、メチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、ベンジル、p-ヒドロキシベンジル、-CH₂OH、-CH(OH)CH₃、-CH₂CH₂SCH₃、-CH₂CONH₂、-CH₂COOH、-CH₂CH₂CONH₂、-CH₂CH₂COOH、-(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂、-(CH₂)₃NH₂、-(CH₂)₃NHCOCH₃、-(CH₂)₃NHCHO、-(CH₂)₄NHC(=NH)NH₂、-(CH₂)₄NH₂、-(CH₂)₄NHCOCH₃、-(CH₂)₄NHCHO、-(CH₂)₃NHCONH₂、-(CH₂)₄NHCONH₂、-CH₂CH₂CH(OH)CH₂NH₂、2-ピリジルメチル-、3-ピリジルメチル-、4-ピリジルメチル-、フェニル、シクロヘキシル、

40



10

20

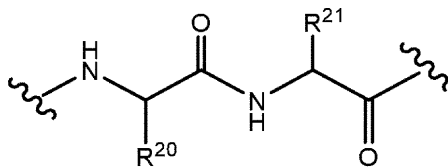
である。

【0309】

いくつかの態様では、アミノ酸単位は、癌または腫瘍関連プロテアーゼを含む1つまたは複数の酵素によって酵素的に切断されて薬物単位(-D)を遊離させることができ、一態様では、薬物単位(-D)は、放出されるとインピボでプロトン化されて薬物(D)を提供する。

【0310】

特定の態様では、アミノ酸単位は天然アミノ酸を含む。他の態様では、アミノ酸単位は非天然アミノ酸を含む。例示的なWw単位は、以下の式VII~IXによって表される：

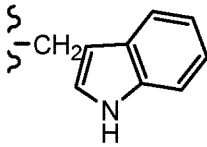


VII

式中、 R^{20} および R^{21} は以下の通りである：

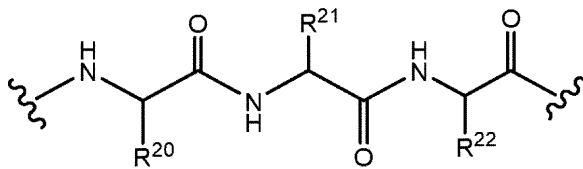
40

50

R ²⁰	R ²¹
ベンジル	(CH ₂) ₄ NH ₂ ;
メチル	(CH ₂) ₄ NH ₂ ;
イソプロピル	(CH ₂) ₄ NH ₂ ;
イソプロピル	(CH ₂) ₃ NHCONH ₂ ;
ベンジル	(CH ₂) ₃ NHCONH ₂ ;
イソブチル	(CH ₂) ₃ NHCONH ₂ ;
sec-ブチル	(CH ₂) ₃ NHCONH ₂ ;
	(CH ₂) ₃ NHCONH ₂ ;
ベンジル	メチル;
ベンジル	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂ ;

10

20



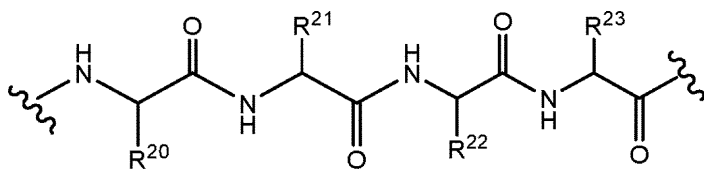
VIII

30

式中、R²⁰、R²¹およびR²²は以下の通りである：

R ²⁰	R ²¹	R ²²
ベンジル	ベンジル	(CH ₂) ₄ NH ₂ ;
イソプロピル	ベンジル	(CH ₂) ₄ NH ₂ ; および
H	ベンジル	(CH ₂) ₄ NH ₂ ;

40



IX

式中、R²⁰、R²¹、R²²およびR²³は以下の通りである：

50

R ²⁰	R ²¹	R ²²	R ²³
H	ベンジル	イソブチル	H; および
メチル	イソブチル	メチル	イソブチル

。【0311】

例示的なアミノ酸単位には、R²⁰がベンジルであり、R²¹が-(CH₂)₄NH₂である;R²⁰がイソプロピルであり、R²¹が-(CH₂)₄NH₂であるか;または、R²⁰がイソプロピルであり、R²¹が-(CH₂)₃NHCONH₂である、上記の式VIIの単位が含まれるが、これらに限定されるわけではない。

10

【0312】

別の例示的なアミノ酸単位は、R²⁰がベンジルであり、R²¹がベンジルであり、R²²が-(CH₂)₄NH₂である式VIIIの単位である。

【0313】

特定の酵素、例えば腫瘍関連プロテアーゼによる酵素的切断のために、有用な-W_w-単位を設計し、それらの選択性を最適化することができる。一態様では、-W_w-単位は、その切断がカテプシンB、CおよびD、またはプラスミンプロテアーゼによって触媒されるものである。

20

【0314】

一態様では、-W_w-は、ジペプチド、トリペプチド、テトラペプチドまたはペンタペプチドである。R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²またはR²³が水素以外である場合、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²またはR²³が結合している炭素原子はキラルである。

【0315】

R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²またはR²³が結合している各炭素原子は、独立して、(S)または(R)配置である。

【0316】

1つの具体的な態様では、アミノ酸単位はバリン-シトルリン(vcまたはVal-Cit)である。別の具体的な態様では、アミノ酸単位はフェニルアラニン-リジン(すなわち、fk)である。さらに別の具体的な態様では、アミノ酸単位はN-メチルバリン-シトルリンである。さらに別の具体的な態様では、アミノ酸単位は、5-アミノ吉草酸、ホモフェニルアラニンリジン、テトライソキノリンカルボキシレートリジン、シクロヘキシルアラニンリジン、イソネペコチン酸リジン、-アラニンリジン、グリシンセリンバリングルタミンおよびイソネペコチン酸である。

30

【0317】

5.3.3.3 スペーサ単位

スペーサ単位(-Y-)は、存在する場合、アミノ酸単位が存在する場合はアミノ酸単位を薬物単位に連結する。あるいは、スペーサ単位は、アミノ酸単位が存在しない場合は伸長単位を薬物単位に連結する。スペーサ単位はまた、アミノ酸単位および伸長単位の両方が存在しない場合は、薬物単位を抗体単位に連結する。

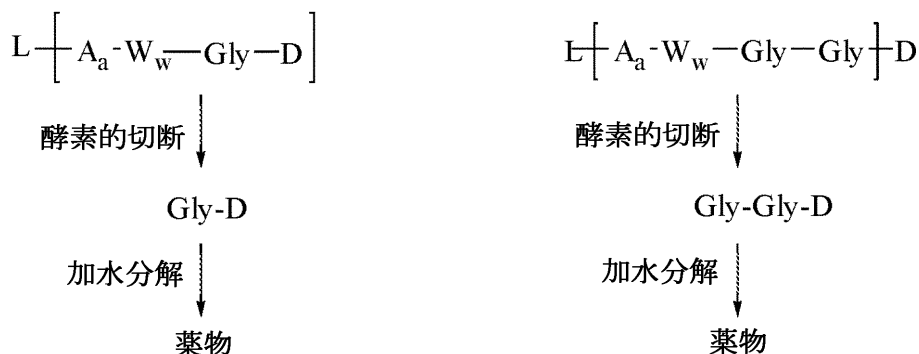
40

【0318】

スペーサ単位は、2つの一般的なタイプ:非自己犠牲型または自己犠牲型である。非自己犠牲スペーサ単位は、抗体薬物コンジュゲートからのアミノ酸単位の切断、特に酵素的切断後に、スペーサ単位の一部または全部が薬物単位に結合したままであるものである。非自己犠牲スペーサ単位の例としては、(グリシン-グリシン)スペーサ単位およびグリシンスペーサ単位(両方ともスキーム1に描かれている)(下記)が挙げられるが、これらに限定されるわけではない。グリシン-グリシンスペーサ単位またはグリシンスペーサ単位を含むコンジュゲートが酵素(例えば、腫瘍細胞関連プロテアーゼ、癌細胞関連プロテアー

50

ぜまたはリンパ球関連プロテアーゼ)による酵素的切断を受けると、グリシン-グリシン-薬物単位またはグリシン-薬物単位はL-Aa-W_w-から切断される。一態様では、標的細胞内で独立した加水分解反応が起こり、グリシン-薬物単位結合を切断し、薬物を遊離させる。
スキーム1



【0319】

いくつかの態様では、非自己犠牲スペーサ単位(-Y-)は-Gly-である。いくつかの態様では、非自己犠牲スペーサ単位(-Y-)は-Gly-Gly-である。

【0320】

一態様では、スペーサ単位は存在しない(y=0である-Y_y-)。

20

【0321】

あるいは、自己犠牲スペーサ単位を含む抗体薬物コンジュゲートは、-Dを放出することができる。本明細書で使用される場合、「自己犠牲スペーサ」という用語は、2つの間隔のあいた化学部分を一緒に共有結合的に連結して安定な三部分分子にすることができる二官能性化学部分を指す。これは、第1の部分への結合が切断されると、第2の化学的部分から自然に分離する。

【0322】

いくつかの態様では、-Y_y-は、フェニレン部分がQ_mで置換されているp-アミノベンジルアルコール(PAB)単位(スキーム2および3を参照)であり、ここで、Qは、-C₁~C₈アルキル、-C₁~C₈アルケニル、-C₁~C₈アルキニル、-O-(C₁~C₈アルキル)、-O-(C₁~C₈アルケニル)、-O-(C₁~C₈アルキニル)、-ハロゲン、-ニトロまたは-シアノであり、mは0~4の範囲の整数である。アルキル基、アルケニル基およびアルキニル基は、単独でまたは別の基の一部としてのいずれでも、置換されていてもよい。

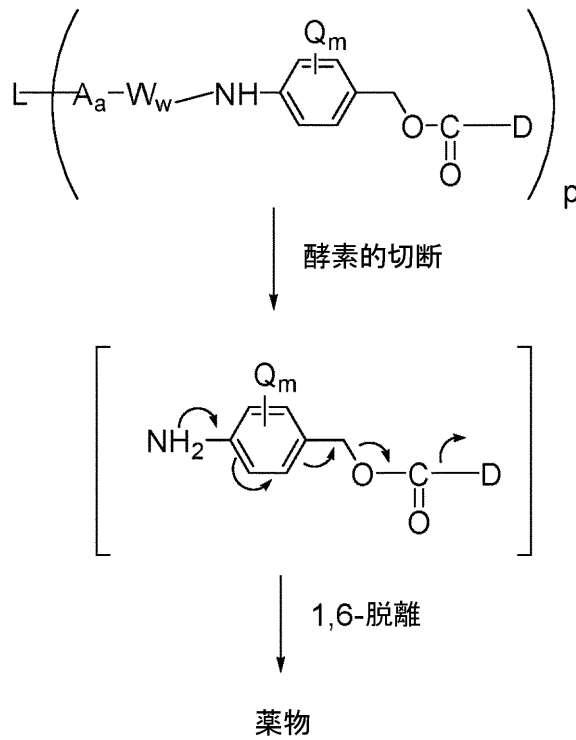
30

【0323】

いくつかの態様では、-Y-は、PAB基のアミノ窒素原子を介して-W_w-に連結され、カーボネート、カルバメートまたはエーテル基を介して-Dに直接結合されているPAB基である。特定の理論または機構に拘束されるものではないが、スキーム2は、Toki et al., 2002, J.Org.Chem. 67:1866-1872によって記載されているように、カルバメートまたはカーボネート基を介して-Dに直接結合しているPAB基の可能性のある薬物放出機構を表示する。

40

スキーム2



10

20

【0324】

スキーム2において、Qは、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-C_1 \sim C_8$ アルケニル、 $-C_1 \sim C_8$ アルキニル、 $-O-(C_1 \sim C_8$ アルキル)、 $-O-(C_1 \sim C_8$ アルケニル)、 $-O-(C_1 \sim C_8$ アルキニル)、 $-ハロゲン$ 、 $-ニトロ$ または $-シアノ$ であり、 m は0～4の範囲の整数であり、 p は1～約20の範囲である。アルキル基、アルケニル基およびアルキニル基は、単独でまたは別の基の一部としてのいずれでも、置換されていてもよい。

【0325】

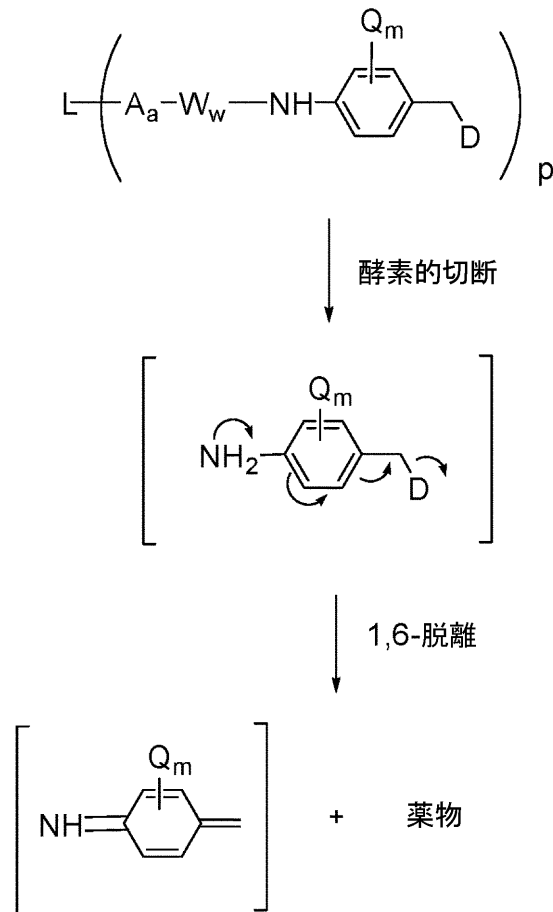
特定の理論または機構に拘束されるものではないが、スキーム3は、エーテルまたはアミン結合を介して-Dに直接結合しているPAB基の可能性のある薬物放出機構を表示しており、Dは薬物単位の一部である酸素または窒素基を含む。

30

40

50

スキーム3



10

20

【0326】

スキーム3において、Qは、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-C_1 \sim C_8$ アルケニル、 $-C_1 \sim C_8$ アルキニル、 $-O-(C_1 \sim C_8$ アルキル)、 $-O-(C_1 \sim C_8$ アルケニル)、 $-O-(C_1 \sim C_8$ アルキニル)、 $-$ ハロゲン、 $-$ ニトロまたは $-$ シアノであり、 m は0~4の範囲の整数であり、 p は1~約20の範囲である。アルキル基、アルケニル基およびアルキニル基は、単独でまたは別の基の一部としてのいずれでも、置換されていてもよい。

30

【0327】

自己犠牲スペーサの他の例としては、2-アミノイミダゾール-5-メタノール誘導体 (Hay et al., 1999, Bioorg. Med. Chem. Lett. 9:2237) およびオルトまたはパラ-アミノベンジルアセタールなどの、PAB基と電子的に類似する芳香族化合物が挙げられるが、これらに限定されるわけではない。置換および非置換4-アミノ酪酸アミド (Rodrigues et al., 1995, Chemistry Biology 2:223)、適切に置換されたピシクロ [2.2.1] およびピシクロ [2.2.2] 環系 (Storm et al., 1972, J. Amer. Chem. Soc. 94:5815)、ならびに2-アミノフェニルプロピオン酸アミド (Amsberry et al., 1990, J. Org. Chem. 55:5867) などの、アミド結合の加水分解時に環化を受けるスペーサを使用することができる。グリシンの位で置換されたアミン含有薬物の脱離 (Kingsbury et al., 1984, J. Med. Chem. 27:1447) も、自己犠牲スペーサの例である。

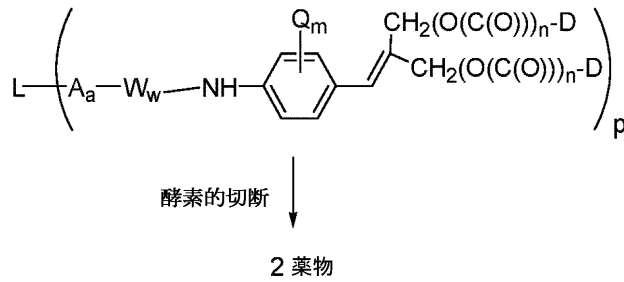
40

【0328】

一態様では、スペーサ単位は、スキーム4に表示されるような分岐ビス(ヒドロキシメチル)-スチレン(BHMS)単位であり、これは、複数の薬物を組み込み、放出するために使用することができる。

50

スキーム4



10

【0329】

スキーム4において、Qは、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-C_1 \sim C_8$ アルケニル、 $-C_1 \sim C_8$ アルキニル、 $-O-(C_1 \sim C_8$ アルキル)、 $-O-(C_1 \sim C_8$ アルケニル)、 $-O-(C_1 \sim C_8$ アルキニル)、 $-ハロゲン$ 、 $-ニトロ$ または $-シアノ$ であり、mは0~4の範囲の整数であり、nは0または1であり、pは1~約20の範囲である。アルキル基、アルケニル基およびアルキニル基は、単独でまたは別の基の一部としてのいずれでも、置換されていてもよい。

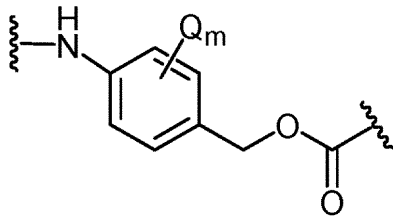
【0330】

いくつかの態様では、-D単位は同じである。さらに別の態様では、-D部分は異なる。

【0331】

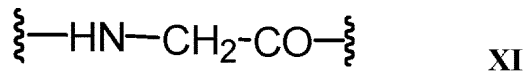
一局面では、スペーサ単位(-Y_y-)は、式X~XIIによって表される：

20

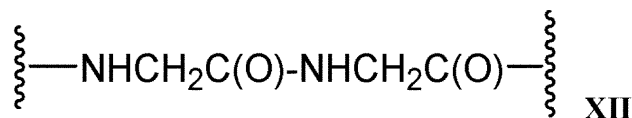


式中、Qは、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-C_1 \sim C_8$ アルケニル、 $-C_1 \sim C_8$ アルキニル、 $-O-(C_1 \sim C_8$ アルキル)、 $-O-(C_1 \sim C_8$ アルケニル)、 $-O-(C_1 \sim C_8$ アルキニル)、 $-ハロゲン$ 、 $-ニトロ$ または $-シアノ$ であり、mは0~4の範囲の整数である。アルキル基、アルケニル基およびアルキニル基は、単独でまたは別の基の一部としてのいずれでも、置換されていてもよい。

30



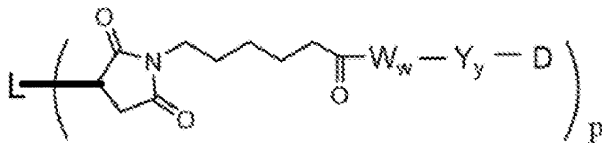
および



40

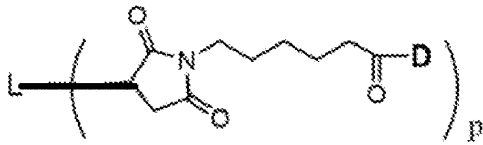
【0332】

抗体-薬物コンジュゲート化合物を含む式IおよびIIの態様は、以下を含むことができる：

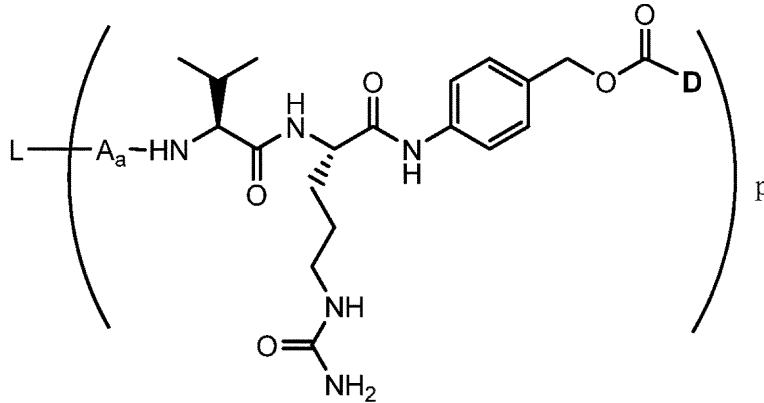


(式中、wおよびyはそれぞれ0、1または2である)、

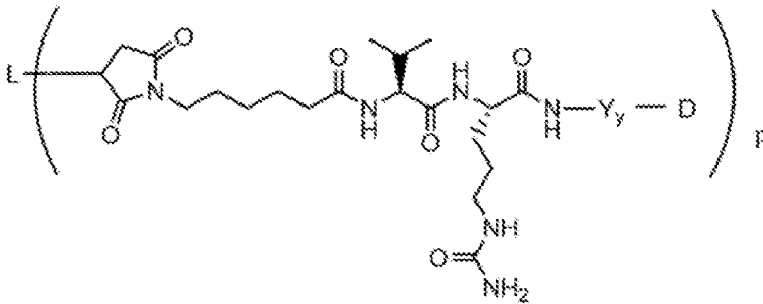
50



(式中、wおよびyはそれぞれ0である)、

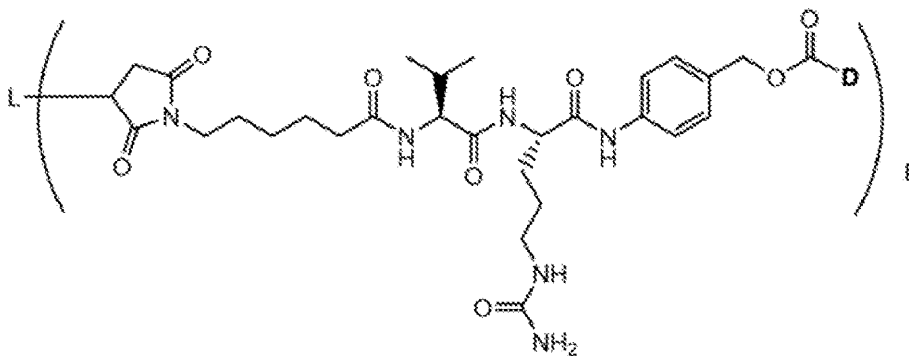


10



20

, および



30

40

【0333】

5.3.3.4 薬物負荷

薬物負荷はpによって表され、分子中の抗体当たりの薬物単位の平均数である。薬物負荷は、抗体当たり1~20薬物単位(D)の範囲であり得る。本明細書で提供されるADCは、例えば1~20の範囲の薬物単位とコンジュゲートした抗体または抗原結合断片の集合を含む。コンジュゲーション反応からのADCの調製物中の抗体当たりの薬物単位の平均数は、質量分析およびELISAアッセイなどの従来の手段によって特徴付けることができる。pに関するADCの定量的分布も決定し得る。場合によっては、他の薬物負荷を有するADCからの、pが特定の値である均一なADCの分離、精製および特徴付けは、電気泳動などの手段

50

によって達成し得る。

【0334】

特定の態様では、本明細書で提供されるADCの薬物負荷は、1～20の範囲である。特定の態様では、本明細書で提供されるADCの薬物負荷は、1～18の範囲である。特定の態様では、本明細書で提供されるADCの薬物負荷は、1～15の範囲である。特定の態様では、本明細書で提供されるADCの薬物負荷は、1～12の範囲である。特定の態様では、本明細書で提供されるADCの薬物負荷は、1～10の範囲である。特定の態様では、本明細書で提供されるADCの薬物負荷は、1～9の範囲である。特定の態様では、本明細書で提供されるADCの薬物負荷は、1～8の範囲である。特定の態様では、本明細書で提供されるADCの薬物負荷は、1～7の範囲である。特定の態様では、本明細書で提供されるADCの薬物負荷は、1～6の範囲である。特定の態様では、本明細書で提供されるADCの薬物負荷は、1～5の範囲である。特定の態様では、本明細書で提供されるADCの薬物負荷は、1～4の範囲である。特定の態様では、本明細書で提供されるADCの薬物負荷は、1～3の範囲である。特定の態様では、本明細書で提供されるADCの薬物負荷は、2～12の範囲である。特定の態様では、本明細書で提供されるADCの薬物負荷は、2～10の範囲である。特定の態様では、本明細書で提供されるADCの薬物負荷は、2～9の範囲である。特定の態様では、本明細書で提供されるADCの薬物負荷は、2～8の範囲である。特定の態様では、本明細書で提供されるADCの薬物負荷は、2～7の範囲である。特定の態様では、本明細書で提供されるADCの薬物負荷は、2～6の範囲である。特定の態様では、本明細書で提供されるADCの薬物負荷は、2～5の範囲である。特定の態様では、本明細書で提供されるADCの薬物負荷は、2～4の範囲である。特定の態様では、本明細書で提供されるADCの薬物負荷は、3～12の範囲である。特定の態様では、本明細書で提供されるADCの薬物負荷は、3～10の範囲である。特定の態様では、本明細書で提供されるADCの薬物負荷は、3～9の範囲である。特定の態様では、本明細書で提供されるADCの薬物負荷は、3～8の範囲である。特定の態様では、本明細書で提供されるADCの薬物負荷は、3～7の範囲である。特定の態様では、本明細書で提供されるADCの薬物負荷は、3～6の範囲である。特定の態様では、本明細書で提供されるADCの薬物負荷は、3～5の範囲である。特定の態様では、本明細書で提供されるADCの薬物負荷は、3～4の範囲である。

10

20

【0335】

特定の態様では、本明細書で提供されるADCの薬物負荷は、1～約8、約2～約6、約3～約5、約3～約4、約3.1～約3.9、約3.2～約3.8、約3.2～約3.7、約3.2～約3.6、約3.3～約3.8、または約3.3～約3.7の範囲である。

30

【0336】

特定の態様では、本明細書で提供されるADCの薬物負荷は、約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、またはそれ以上である。特定の態様では、本明細書で提供されるADCの薬物負荷は、約3.1、約3.2、約3.3、約3.4、約3.5、約3.6、約3.7、約3.8、または約3.9である。

【0337】

特定の態様では、コンジュゲーション反応中に、理論上の最大値よりも少ない薬物単位が抗体にコンジュゲートされる。抗体は、例えば、薬物-リンカー中間体ともリンカー試薬とも反応しないリジン残基を含み得る。一般に、抗体は、薬物単位に連結され得る多くの遊離および反応性システインチオール基を含まない;実際に、抗体中のほとんどのシステインチオール残基はジスルフィド架橋として存在する。特定の態様では、抗体は、部分的または完全な還元条件下で、ジチオスレイトール(DTT)またはトリカルボニルエチルホスフィン(TCEP)などの還元剤で還元されて、反応性システインチオール基を生成し得る。特定の態様では、抗体を変性条件に供して、リジンまたはシステインなどの反応性求核基を露出させる。いくつかの態様では、リンカー単位または薬物単位は、抗体単位上のリジン残基を介してコンジュゲートされる。いくつかの態様では、リンカー単位または薬物単位は、抗体単位上のシステイン残基を介してコンジュゲートされる。

40

【0338】

50

いくつかの態様では、リンカー単位または薬物単位に結合するアミノ酸は、抗体またはその抗原結合断片の重鎖にある。いくつかの態様では、リンカー単位または薬物単位に結合するアミノ酸は、抗体またはその抗原結合断片の軽鎖にある。いくつかの態様では、リンカー単位または薬物単位に結合するアミノ酸は、抗体またはその抗原結合断片のヒンジ領域にある。いくつかの態様では、リンカー単位または薬物単位に結合するアミノ酸は、抗体またはその抗原結合断片のFc領域にある。他の態様では、リンカー単位または薬物単位に結合するアミノ酸は、抗体またはその抗原結合断片の定常領域（例えば、重鎖のCH1、CH2もしくはCH3、または軽鎖のCH1）にある。さらに他の態様では、リンカー単位または薬物単位に結合するアミノ酸は、抗体またはその抗原結合断片のVHフレームワーク領域にある。さらに他の態様では、リンカー単位または薬物単位に結合するアミノ酸は、抗体またはその抗原結合断片のVLフレームワーク領域にある。

10

【0339】

ADCの負荷（薬物/抗体比）は、様々な方法で、例えば、(i) 抗体に対する薬物-リンカー中間体またはリンカー試薬のモル過剰を制限すること、(ii) コンジュゲーションの反応時間または温度を制限すること、(iii) システインチオール修飾のための部分的または制限的な還元条件、(iv) システイン残基の数および位置がリンカー-薬物結合の数および/または位置の制御のために改変されるように、抗体のアミノ酸配列を組換え技術によって操作すること（本明細書および国際公開公報第2006/034488号（その全体が参照により本明細書に組み入れられる））に開示されるように調製されたチオMabまたはチオFabなど）によって、制御され得る。

20

【0340】

複数の求核基が薬物-リンカー中間体またはリンカー試薬と反応し、続いて薬物単位試薬と反応する場合、得られる生成物は、抗体単位に結合した1つまたは複数の薬物単位が分布しているADC化合物の混合物であることが理解されるべきである。抗体当たりの薬物の平均数は、抗体に特異的にかつ薬物に特異的な二重ELISA抗体アッセイによって混合物から計算され得る。個々のADC分子は、質量分析によって混合物中で同定され、HPLC、例えば疎水性相互作用クロマトグラフィによって分離され得る（例えば、Hamblett, K.J., et al. "Effect of drug loading on the pharmacology, pharmacokinetics, and toxicity of an anti-CD30 antibody-drug conjugate," Abstract No.624, American Association for Cancer Research, 2004 Annual Meeting, March 27-31, 2004, Proceedings of the AACR, Volume 45, March 2004; Alley, S.C., et al. "Controlling the location of drug attachment in antibody-drug conjugates," Abstract No.627, American Association for Cancer Research, 2004 Annual Meeting, March 27-31, 2004, Proceedings of the AACR, Volume 45, March 2004）。特定の態様では、単一の負荷値を有する均一なADCは、電気泳動またはクロマトグラフィによってコンジュゲーション混合物から単離され得る。

30

【0341】

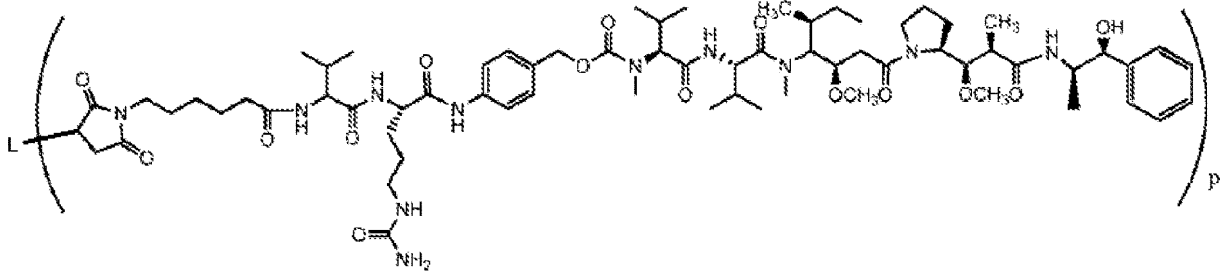
抗体薬物コンジュゲートを調製、スクリーニングおよび特徴付けるための方法は、例えば、参照によりその全体が本明細書に組み入れられる米国特許第8,637,642号に記載されているように、当業者に公知である。

40

【0342】

いくつかの態様では、本明細書で提供される方法のための抗体薬物コンジュゲートは、米国特許第8,637,642号に記載される方法に従って調製され、以下の式を有するAGS-22 M6Eである：

50



式中、LはHa22-2(2,4)6.1であり、pは1~20である。

10

【0343】

いくつかの態様では、pは、1~20、1~10、1~9、1~8、1~7、1~6、1~5、1~4、1~3、または1~2の範囲である。いくつかの態様では、pは、2~10、2~9、2~8、2~7、2~6、2~5、2~4、または2~3の範囲である。他の態様では、pは約1である。他の態様では、pは約2である。他の態様では、pは約3である。他の態様では、pは約4である。他の態様では、pは約5である。他の態様では、pは約6である。他の態様では、pは約7である。他の態様では、pは約8である。他の態様では、pは約9である。他の態様では、pは約10である。いくつかの態様では、pは約3.1である。いくつかの態様では、pは約3.2である。いくつかの態様では、pは約3.3である。いくつかの態様では、pは約3.4である。いくつかの態様では、pは約3.5である。他の態様では、pは約3.6である。いくつかの態様では、pは約3.7である。いくつかの態様では、pは約3.8である。いくつかの態様では、pは約3.9である。いくつかの態様では、pは約4.0である。いくつかの態様では、pは約4.1である。いくつかの態様では、pは約4.2である。いくつかの態様では、pは約4.3である。いくつかの態様では、pは約4.4である。いくつかの態様では、pは約4.5である。他の態様では、pは約4.6である。いくつかの態様では、pは約4.7である。いくつかの態様では、pは約4.8である。いくつかの態様では、pは約4.9である。いくつかの態様では、pは約5.0である。

20

【0344】

いくつかの態様では、本明細書で提供される方法において使用されるADCは、エンフォルトツマブペドチンである。エンフォルトツマブペドチンは、プロテアーゼ切断可能リンカーを介して微小管破壊剤(MMAE)にコンジュゲートされた完全ヒト免疫グロブリンG1 kappa(IgG1)抗体から構成されるADCである(Challita-Eid PM et al, Cancer Res. 2016; 76(10):3003-13)。エンフォルトツマブペドチンは、細胞表面の191P4D12タンパク質に結合してADC-191P4D12複合体の内在水をもたらし、次いで、これがリソソーム区画に輸送され、そこでリンカーのタンパク質分解切断を介してMMAEが放出されることによって、抗腫瘍活性を誘導する。MMAEの細胞内放出は、その後、チューブリン重合を破壊し、G2/M期細胞周期停止およびアポトーシス細胞死をもたらす(Francisco JA et al, Blood. 2003 Aug 15; 102(4):1458-65)。

30

【0345】

上記および米国特許第8,637,642号に記載されているように、AGS-22M6Eは、マウスハイブリドーマ細胞株に由来するADCである。エンフォルトツマブペドチンは、AGS-22M6E ADCのチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞株由来等価物であり、ヒト治療のために使用される例示的な生成物である。エンフォルトツマブペドチンは、AGS-22M6Eと同じアミノ酸配列、リンカーおよび細胞傷害性薬物を有する。エンフォルトツマブペドチンとAGS-22M6Eとの間の同等性は、191P4D12に対する結合親和性、インビトロ細胞傷害性、およびインビボ抗腫瘍活性などの広範な分析的および生物学的特性評価試験を通して確認された。

40

【0346】

5.4 薬学的組成物

本明細書で提供される方法の特定の態様では、本方法で使用されるADCは、「薬学的組

50

成物」として提供される。そのような薬学的組成物は、本明細書で提供される抗体薬物コンジュゲート、および1つまたは複数の薬学的に許容されるまたは生理学的に許容される賦形剤を含む。特定の態様では、抗体薬物コンジュゲートは、1つもしくは複数のさらなる剤と組み合わせて、またはそれとは別個に提供される。そのような1つまたは複数のさらなる剤、および1つまたは複数の薬学的に許容されるまたは生理学的に許容される賦形剤を含む組成物も提供される。特定の態様では、抗体薬物コンジュゲートおよびさらなる剤（1つまたは複数）は、治療上許容される量で存在する。薬学的組成物は、本明細書で提供される方法および使用に従って使用され得る。したがって、例えば、薬学的組成物は、本明細書で提供される治療方法および使用を実施するために、対象にエクスピボまたはインピボで投与することができる。本明細書で提供される薬学的組成物は、意図される方法または投与経路と適合するように製剤化することができ、例示的な投与経路は本明細書に記載されている。

10

【0347】

いくつかの態様では、癌または腫瘍を調節する抗体薬物コンジュゲートの薬学的組成物が提供される。

【0348】

本明細書で提供される方法の特定の態様では、ADCを含む薬学的組成物は、本明細書に記載の様々な疾患および障害（例えば、癌）の治療または予防に使用することができる、本明細書に開示されるまたは当業者に公知の他の治療活性作用物質または化合物をさらに含み得る。上記のように、さらなる治療活性物質または化合物は、別個の薬学的組成物（1つまたは複数）中に存在してもよい。

20

【0349】

薬学的組成物は、典型的には、治療有効量の明細書で提供される抗体薬物コンジュゲートの少なくとも1つ、および1つまたは複数の薬学的に許容される製剤化剤を含む。特定の態様では、薬学的組成物は、本明細書に記載の1つまたは複数のさらなる剤をさらに含む。

【0350】

一態様では、薬学的組成物は、本明細書で提供される抗体薬物コンジュゲートを含む。いくつかの態様では、薬学的組成物は、治療有効量の明細書で提供される抗体薬物コンジュゲートを含む。特定の態様では、薬学的組成物は、薬学的に許容される賦形剤を含む。

30

【0351】

いくつかの態様では、本明細書で提供される薬学的組成物中の抗体薬物コンジュゲートは、以下のセクション5.3に記載される抗体薬物コンジュゲートから選択される。

【0352】

特定の態様では、薬学的組成物は、0.1mg/mL～100mg/mLの濃度の抗体薬物コンジュゲートを含む。いくつかの態様では、薬学的組成物は、1mg/mL～20mg/mLの濃度の抗体薬物コンジュゲートを含む。他の態様では、薬学的組成物は、5mg/mL～15mg/mLの濃度の抗体薬物コンジュゲートを含む。他の態様では、薬学的組成物は、8mg/mL～12mg/mLの濃度の抗体薬物コンジュゲートを含む。他の態様では、薬学的組成物は、9mg/mL～11mg/mLの濃度の抗体薬物コンジュゲートを含む。いくつかの態様では、薬学的組成物は、約9.5mg/mLの濃度の抗体薬物コンジュゲートを含む。いくつかの態様では、薬学的組成物は、約9.6mg/mLの濃度の抗体薬物コンジュゲートを含む。いくつかの態様では、薬学的組成物は、約9.7mg/mLの濃度の抗体薬物コンジュゲートを含む。いくつかの態様では、薬学的組成物は、約9.8mg/mLの濃度の抗体薬物コンジュゲートを含む。いくつかの態様では、薬学的組成物は、約9.9mg/mLの濃度の抗体薬物コンジュゲートを含む。さらに他の態様では、薬学的組成物は、約10mg/mLの濃度の抗体薬物コンジュゲートを含む。さらに他の態様では、薬学的組成物は、約10.1mg/mLの濃度の抗体薬物コンジュゲートを含む。いくつかの態様では、薬学的組成物は、約10.2mg/mLの濃度の抗体薬物コンジュゲートを含む。いくつかの態様では、薬学的組成物は、約10.3mg/mLの濃度の抗体薬物コンジュゲートを含む。いくつかの態様では、薬学的組成物は、約10.3mg/m

40

50

Lの濃度の抗体薬物コンジュゲートを含む。いくつかの態様では、薬学的組成物は、約10.4mg/mLの濃度の抗体薬物コンジュゲートを含む。いくつかの態様では、薬学的組成物は、約10.5mg/mLの濃度の抗体薬物コンジュゲートを含む。

【0353】

いくつかの態様では、本明細書で提供される薬学的組成物は、L-ヒスチジン、TWEEN-20、およびトレハロース二水和物またはスクロースの少なくとも一方を含む。いくつかの態様では、本明細書で提供される薬学的組成物は、塩酸(HCl)またはコハク酸をさらに含む。

【0354】

いくつかの態様では、本明細書で提供される薬学的組成物において有用なL-ヒスチジンの濃度は、5mM~50mMの範囲である。いくつかの態様では、本明細書で提供される薬学的組成物中のL-ヒスチジンの濃度は、10mM~40mMの範囲である。いくつかの態様では、本明細書で提供される薬学的組成物中のL-ヒスチジンの濃度は、15mM~35mMの範囲である。いくつかの態様では、本明細書で提供される薬学的組成物中のL-ヒスチジンの濃度は、15mM~30mMの範囲である。いくつかの態様では、本明細書で提供される薬学的組成物中のL-ヒスチジンの濃度は、15mM~25mMの範囲である。いくつかの態様では、本明細書で提供される薬学的組成物中のL-ヒスチジンの濃度は、15mM~35mMの範囲である。いくつかの態様では、本明細書で提供される薬学的組成物中のL-ヒスチジンの濃度は約16mMである。いくつかの態様では、本明細書で提供される薬学的組成物中のL-ヒスチジンの濃度は約17mMである。いくつかの態様では、本明細書で提供される薬学的組成物中のL-ヒスチジンの濃度は約18mMである。いくつかの態様では、本明細書で提供される薬学的組成物中のL-ヒスチジンの濃度は約19mMである。いくつかの態様では、本明細書で提供される薬学的組成物中のL-ヒスチジンの濃度は約20mMである。いくつかの態様では、本明細書で提供される薬学的組成物中のL-ヒスチジンの濃度は約21mMである。いくつかの態様では、本明細書で提供される薬学的組成物中のL-ヒスチジンの濃度は約22mMである。いくつかの態様では、本明細書で提供される薬学的組成物中のL-ヒスチジンの濃度は約23mMである。いくつかの態様では、本明細書で提供される薬学的組成物中のL-ヒスチジンの濃度は約24mMである。いくつかの態様では、本明細書で提供される薬学的組成物中のL-ヒスチジンの濃度は約25mMである。

【0355】

いくつかの態様では、本明細書で提供される薬学的組成物に有用なTWEEN-20の濃度は、0.001%~0.1%(v/v)の範囲である。別の態様では、TWEEN-20の濃度は、0.0025%~0.075%(v/v)の範囲である。一態様では、TWEEN-20の濃度は、0.005%~0.05%(v/v)の範囲である。別の態様では、TWEEN-20の濃度は、0.0075%~0.025%(v/v)の範囲である。別の態様では、TWEEN-20の濃度は、0.0075%~0.05%(v/v)の範囲である。別の態様では、TWEEN-20の濃度は、0.01%~0.03%(v/v)の範囲である。特定の一態様では、TWEEN-20の濃度は約0.01%(v/v)である。特定の一態様では、TWEEN-20の濃度は約0.015%(v/v)である。特定の一態様では、TWEEN-20の濃度は約0.016%(v/v)である。特定の一態様では、TWEEN-20の濃度は約0.017%(v/v)である。特定の一態様では、TWEEN-20の濃度は約0.018%(v/v)である。特定の一態様では、TWEEN-20の濃度は約0.019%(v/v)である。特定の一態様では、TWEEN-20の濃度は約0.02%(v/v)である。特定の一態様では、TWEEN-20の濃度は約0.021%(v/v)である。特定の一態様では、TWEEN-20の濃度は約0.022%(v/v)である。特定の一態様では、TWEEN-20の濃度は約0.023%(v/v)である。特定の一態様では、TWEEN-20の濃度は約0.024%(v/v)である。特定の一態様では、TWEEN-20の濃度は約0.025%(v/v)である。

【0356】

一態様では、本明細書で提供される薬学的組成物に有用なトレハロース二水和物の濃度は、1%~20%(w/v)の範囲である。別の態様では、トレハロース二水和物の濃度は、2%~15%(w/v)の範囲である。一態様では、トレハロース二水和物の濃度は、3%~10

10

20

30

40

50

～7% (w/v) の範囲である。別の態様では、スクロースの濃度は、4%～6% (w/v) の範囲である。別の態様では、スクロースの濃度は、4.5%～6% (w/v) の範囲である。別の態様では、スクロースの濃度は約4.6% (w/v) である。別の態様では、スクロースの濃度は約4.7% (w/v) である。別の態様では、スクロースの濃度は約4.8% (w/v) である。別の態様では、スクロースの濃度は約4.9% (w/v) である。別の態様では、スクロースの濃度は約5.0% (w/v) である。別の態様では、スクロースの濃度は約5.1% (w/v) である。別の態様では、スクロースの濃度は約5.2% (w/v) である。別の態様では、スクロースの濃度は約5.3% (w/v) である。別の態様では、スクロースの濃度は約5.4% (w/v) である。別の態様では、スクロースの濃度は約5.5% (w/v) である。別の態様では、スクロースの濃度は約5.6% (w/v) である。別の態様では、スクロースの濃度は約5.7% (w/v) である。別の態様では、スクロースの濃度は約5.8% (w/v) である。別の態様では、スクロースの濃度は約5.9% (w/v) である。別の態様では、スクロースの濃度は約6.0% (w/v) である。別の態様では、スクロースの濃度は約6.1% (w/v) である。別の態様では、スクロースの濃度は約6.2% (w/v) である。別の態様では、スクロースの濃度は約6.3% (w/v) である。別の態様では、スクロースの濃度は約6.4% (w/v) である。別の態様では、スクロースの濃度は約6.5% (w/v) である。

10

【0359】

特定の態様では、スクロースのモル濃度は、50mM～300mMである。他の態様では、スクロースのモル濃度は、75mM～250mMである。いくつかの態様では、スクロースのモル濃度は、100mM～200mMである。他の態様では、スクロースのモル濃度は、130mM～150mMである。いくつかの態様では、スクロースのモル濃度は、135mM～150mMである。特定の態様では、スクロースのモル濃度は約135mMである。特定の態様では、スクロースのモル濃度は約136mMである。特定の態様では、スクロースのモル濃度は約137mMである。特定の態様では、スクロースのモル濃度は約138mMである。特定の態様では、スクロースのモル濃度は約139mMである。特定の態様では、スクロースのモル濃度は約140mMである。特定の態様では、スクロースのモル濃度は約141mMである。特定の態様では、スクロースのモル濃度は約142mMである。特定の態様では、スクロースのモル濃度は約143mMである。特定の態様では、スクロースのモル濃度は約144mMである。特定の態様では、スクロースのモル濃度は約145mMである。特定の態様では、スクロースのモル濃度は約146mMである。特定の態様では、スクロースのモル濃度は約150mMである。特定の態様では、スクロースのモル濃度は約151mMである。特定の態様では、スクロースのモル濃度は約152mMである。特定の態様では、スクロースのモル濃度は約153mMである。特定の態様では、スクロースのモル濃度は約154mMである。特定の態様では、スクロースのモル濃度は約155mMである。

20

30

【0360】

いくつかの態様では、本明細書に提供される薬学的組成物はHClを含む。他の態様では、本明細書で提供される薬学的組成物はコハク酸を含む。

【0361】

いくつかの態様では、本明細書で提供される薬学的組成物は、5.5～6.5の範囲のpHを有する。他の態様では、本明細書で提供される薬学的組成物は、5.7～6.3の範囲のpHを有する。いくつかの態様では、本明細書で提供される薬学的組成物は、約5.7のpHを有する。いくつかの態様では、本明細書で提供される薬学的組成物は、約5.8のpHを有する。いくつかの態様では、本明細書で提供される薬学的組成物は、約5.9のpHを有する。いくつかの態様では、本明細書で提供される薬学的組成物は、約6.0のpHを有する。いくつかの態様では、本明細書で提供される薬学的組成物は、約6.1のpHを有する。いくつかの態様では、本明細書で提供される薬学的組成物は、約6.2のpHを有する。いくつかの態様では、本明細書で提供される薬学的組成物は、約6.3のpHを有する。

40

【0362】

いくつかの態様では、pHは室温で測定される。他の態様では、pHは15～27で測定

50

体的な態様では、薬学的組成物はコハク酸を含み、薬学的組成物は15 ~ 27 で約6.0のpHを有する。いくつかのより具体的な態様では、薬学的組成物はコハク酸を含み、薬学的組成物は15 ~ 27 で約6.1のpHを有する。いくつかのより具体的な態様では、薬学的組成物はコハク酸を含み、薬学的組成物は15 ~ 27 で約6.2のpHを有する。いくつかのより具体的な態様では、薬学的組成物はコハク酸を含み、薬学的組成物は15 ~ 27 で約6.3のpHを有する。

【0367】

いくつかの特定の態様では、本明細書で提供される薬学的組成物は、約20mMのL-ヒスチジン、約0.02% (w/v) のTWEEN-20、および約5.5% (w/v) のトレハロース二水和物または約5% (w/v) のスクロースの少なくとも一方を含む。いくつかの態様では、本明細書で提供される薬学的組成物は、HClまたはコハク酸をさらに含む。いくつかの態様では、pHは室温で約6.0である。いくつかの態様では、pHは25 で約6.0である。

10

【0368】

いくつかの具体的な態様では、本明細書で提供される薬学的組成物は、約20mMのL-ヒスチジン、約0.02% (w/v) のTWEEN-20、約5.5% (w/v) のトレハロース二水和物およびHClを含む。いくつかの態様では、pHは室温で約6.0である。いくつかの態様では、pHは25 で約6.0である。

【0369】

いくつかの特定の態様では、本明細書で提供される薬学的組成物は、約20mMのL-ヒスチジン、約0.02% (w/v) のTWEEN-20、約5% (w/v) のスクロースおよびHClを含む。いくつかの態様では、pHは室温で約6.0である。いくつかの態様では、pHは25 で約6.0である。

20

【0370】

他の特定の態様では、本明細書で提供される薬学的組成物は、約20mMのL-ヒスチジン、約0.02% (w/v) のTWEEN-20、約5.5% (w/v) のトレハロース二水和物およびコハク酸を含む。いくつかの態様では、pHは室温で約6.0である。いくつかの態様では、pHは25 で約6.0である。

【0371】

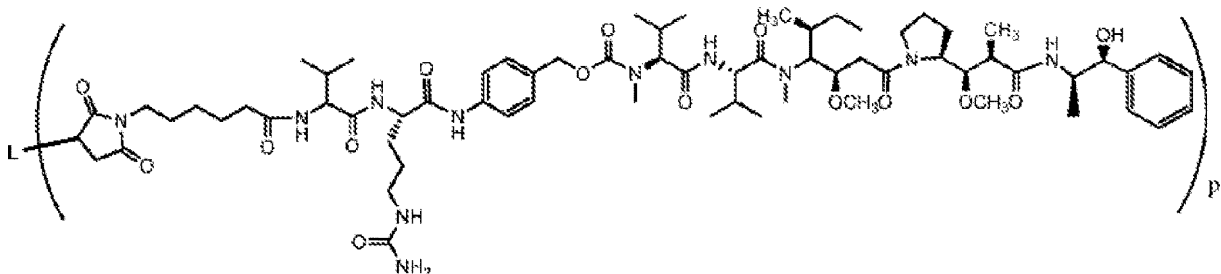
いくつかの特定の態様では、本明細書で提供される薬学的組成物は、約20mMのL-ヒスチジン、約0.02% (w/v) のTWEEN-20、約5% (w/v) のスクロースおよびコハク酸を含む。いくつかの態様では、pHは室温で約6.0である。いくつかの態様では、pHは25 で約6.0である。

30

【0372】

具体的な態様では、本明細書で提供されるものは、

(a) 以下の構造:



40

を有し、ここで、L-は抗体またはその抗原結合断片を表し、pは1~10である、抗体薬物コンジュゲート;ならびに

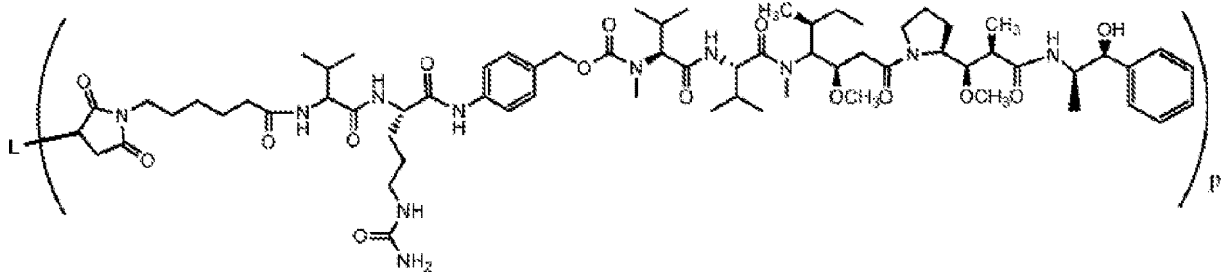
(b) 約20mMのL-ヒスチジン、約0.02% (w/v) のTWEEN-20、約5.5% (w/v) のトレハロース二水和物、およびHClを含む、薬学的に許容される賦形剤を含み、ここで、抗体薬物コンジュゲートは約10mg/mLの濃度であり、pHは25 で約6.0である。

50

【0373】

別の具体的な態様では、本明細書で提供される薬学的組成物は、

(a) 以下の構造:



10

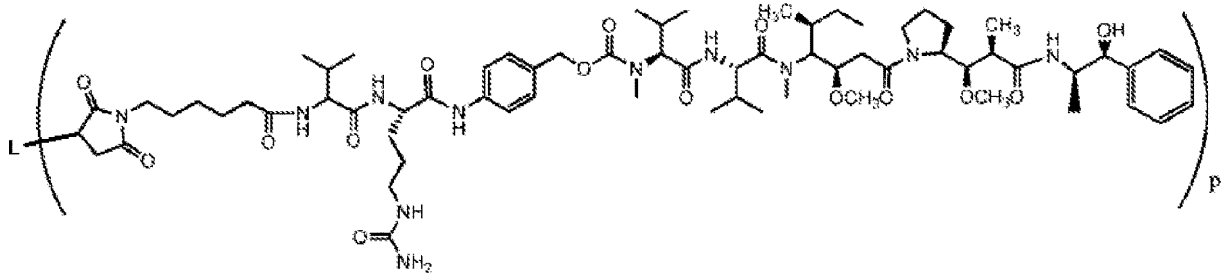
を含み、ここで、L-は抗体またはその抗原結合断片を表し、pは1~10である、抗体薬物コンジュゲート;ならびに

(b) 約20mMのL-ヒスチジン、約0.02% (w/v) のTWEEN-20、約5.5% (w/v) のトレハロース二水和物、およびコハク酸を含む、薬学的に許容される賦形剤を含み、ここで、抗体薬物コンジュゲートは約10mg/mLの濃度であり、pHは25 で約6.0である。

【0374】

さらに別の特定の態様では、本明細書で提供される薬学的組成物は、

(a) 以下の構造:



20

を含み、ここで、L-は抗体またはその抗原結合断片を表し、pは1~10である、抗体薬物コンジュゲート;ならびに

(b) 約20mMのL-ヒスチジン、約0.02% (w/v) のTWEEN-20、約5.0% (w/v) のスクロース、およびHClを含む、薬学的に許容される賦形剤を含み、ここで、抗体薬物コンジュゲートは約10mg/mLの濃度であり、pHは25 で約6.0である。

【0375】

特定の数(およびその数値範囲)が提供されているが、特定の態様では、前記数(または数値範囲)の例えば2%、5%、10%、15%または20%以内の数値も企図されることが理解される。他の例示的な薬学的組成物は、下記の実験のセクションで提供される。

30

40

【0376】

ビヒクル中の一次溶媒は、本質的に水性または非水性のいずれかであり得る。さらに、ビヒクルは、薬学的組成物のpH、オスモル濃度、粘度、無菌性または安定性を改変または維持するための他の薬学的に許容される賦形剤を含み得る。特定の態様では、薬学的に許容されるビヒクルは水性緩衝液である。他の態様では、ビヒクルは、例えば、塩化ナトリウムおよび/またはクエン酸ナトリウムを含む。

【0377】

本明細書で提供される薬学的組成物は、本明細書に記載されるように、抗体薬物コンジュゲートおよび/またはさらなる剤の放出速度を改変または維持するためのさらに他の薬学的に許容される製剤化剤を含み得る。そのような製剤化剤には、徐放性製剤の調製におい

50

て当業者に公知の物質が含まれる。薬学および生理学的に許容される製剤化剤に関するさらなる参考文献については、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. (1990, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 18042) pages 1435-1712、The Merck Index, 12th Ed. (1996, Merck Publishing Group, Whitehouse, NJ) ; および Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms (1993, Technomic Publishing Co., Inc., Lancaster, Pa.) を参照。投与に適したさらなる薬学的組成物は当技術分野で公知であり、本明細書で提供される方法および組成物に適用可能である。

【0378】

いくつかの態様では、本明細書で提供される薬学的組成物は液体形態である。他の態様では、本明細書で提供される薬学的組成物は凍結乾燥されている。

10

【0379】

薬学的組成物は、その意図される投与経路と適合するように製剤化することができる。したがって、薬学的組成物は、非経口（例えば、皮下（s.c.）、静脈内、筋肉内、または腹腔内）、皮内、経口（例えば、摂取）、吸入、腔内、頭蓋内、および経皮（局所）を含む経路による投与に適した賦形剤を含む。他の例示的な投与経路は本明細書に記載されている。

【0380】

薬学的組成物は、滅菌注射用の水性または油性の懸濁液の形態であり得る。この懸濁液は、本明細書に開示されているかまたは当業者に公知の適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して製剤化され得る。滅菌注射用調製物はまた、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液のような、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射用溶液または懸濁液であり得る。使用され得る許容される希釈剤、溶媒および分散媒には、水、リンガー液、等張塩化ナトリウム溶液、Cremophor EL（商標）（BASF, Parsippany, NJ）またはリン酸緩衝生理食塩水（PBS）、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコール）、ならびにそれらの適切な混合物が含まれる。さらに、滅菌固定油は、溶媒または懸濁媒として従来から使用されている。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性固定油を使用し得る。さらに、オレイン酸などの脂肪酸は、注射剤の調製に使用される。特定の注射用製剤の長期吸収は、吸収を遅延させる剤（例えば、モノステアリン酸アルミニウムまたはゼラチン）を含めることによって達成することができる。

20

30

【0381】

一態様では、本明細書で提供される薬学的組成物は、局所または全身投与のために、注射、注入、または埋め込みによって非経口投与され得る。本明細書で使用される非経口投与には、静脈内、動脈内、腹腔内、髄腔内、脳室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、滑液包内、および皮下投与が含まれる。

【0382】

一態様では、本明細書で提供される薬学的組成物は、注射前の液体中の溶液または懸濁液に適した溶液、懸濁液、エマルジョン、ミセル、リポソーム、ミクロスフェア、ナノシステム、および固体形態を含む、非経口投与に適した任意の剤形で製剤化され得る。そのような剤形は、薬学の当業者に公知の従来の方法に従って調製することができる（例えば、Remington, The Science and Practice of Pharmacy、前出を参照）。

40

【0383】

一態様では、非経口投与を意図した薬学的組成物は、水性ビヒクル、水混和性ビヒクル、非水性ビヒクル、微生物の増殖に対する抗菌剤または防腐剤、安定剤、溶解促進剤、等張剤、緩衝剤、酸化防止剤、局所麻酔剤、懸濁化剤および分散剤、湿潤剤または乳化剤、錯化剤、金属イオン封鎖剤またはキレート剤、凍結保護剤、凍結乾燥保護剤、増粘剤、pH調整剤、および不活性ガスを含むが、これらに限定されるわけではない1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含み得る。

【0384】

一態様では、適切な水性ビヒクルには、水、生理食塩水、食塩水またはリン酸緩衝生理

50

食塩水（PBS）、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、等張デキストロース注射液、滅菌水注射液、デキストロースおよび乳酸加リンゲル注射液が含まれるが、これらに限定されるわけではない。非水性ビヒクルには、植物起源の固定油、ヒマシ油、トウモロコシ油、綿実油、オリーブ油、落花生油、ペパーミント油、ベニバナ油、ゴマ油、大豆油、硬化植物油、硬化大豆油、およびココナッツ油の中鎖トリグリセリド、およびパーム種子油が含まれるが、これらに限定されるわけではない。水混和性ビヒクルには、エタノール、1,3-ブタンジオール、液体ポリエチレングリコール（例えば、ポリエチレングリコール300およびポリエチレングリコール400）、プロピレングリコール、グリセリン、N-メチル-2-ピロリドン、N,N-ジメチルアセトアミド、およびジメチルスルホキシドが含まれるが、これらに限定されるわけではない。

10

【0385】

一態様では、適切な抗菌剤または防腐剤には、フェノール、クレゾール、水銀、ベンジルアルコール、クロロブタノール、p-ヒドロキシ安息香酸メチルおよびプロピル、チメロサル、塩化ベンザルコニウム（例えば、塩化ベンゼトニウム）、メチル-およびプロピル-パラベン、ならびにソルビン酸が含まれるが、これらに限定されるわけではない。適切な等張剤には、塩化ナトリウム、グリセリンおよびデキストロースが含まれるが、これらに限定されるわけではない。適切な緩衝剤には、リン酸塩およびクエン酸塩が含まれるが、これらに限定されるわけではない。適切な酸化防止剤は、重亜硫酸塩およびメタ重亜硫酸ナトリウムを含む、本明細書に記載されるものである。適切な局所麻酔剤にはプロカイン塩酸塩が含まれるが、これに限定されるわけではない。適切な懸濁化剤および分散剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびポリビニルピロリドンを含む、本明細書に記載されるものである。適切な乳化剤には、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート80、およびトリエタノールアミンオレートを、本明細書に記載されるものが含まれる。適切な金属イオン封鎖剤またはキレート剤には、EDTAが含まれるが、これに限定されるわけではない。適切なpH調整剤には、水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸、および乳酸が含まれるが、これらに限定されるわけではない。適切な錯化剤には、シクロデキストリン、例えば α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル- β -シクロデキストリン、およびスルホブチルエーテル7- β -シクロデキストリン（CAPTISOL（登録商標）、CyDex、Lenexa、KS）が含まれるが、これらに限定されるわけではない。

20

30

【0386】

一態様では、本明細書で提供される薬学的組成物は、単回投与または複数回投与用に製剤化され得る。単回投与製剤は、アンプル、バイアル、またはシリンジに包装される。複数回投与非経口製剤は、静菌濃度または静真菌濃度の抗菌剤を含み得る。すべての非経口製剤は、当技術分野で公知でありかつ実施されているように、無菌でなければならない。

【0387】

一態様では、薬学的組成物は、すぐに使用できる滅菌溶液として提供される。別の態様では、薬学的組成物は、使用前にビヒクルで再構成される、凍結乾燥粉末および皮下注射用錠剤を含む滅菌乾燥可溶性製品として提供される。さらに別の態様では、薬学的組成物は、すぐに使用できる滅菌懸濁液として提供される。さらに別の態様では、薬学的組成物は、使用前にビヒクルで再構成される滅菌乾燥不溶性製品として提供される。さらに別の態様では、薬学的組成物は、すぐに使用できる滅菌エマルジョンとして提供される。

40

【0388】

一態様では、本明細書で提供される薬学的組成物は、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出、およびプログラム放出形態を含む、即時放出または改変放出剤形として製剤化され得る。

【0389】

水の添加による水性懸濁液の調製に適した分散性粉末および顆粒は、分散剤または湿潤剤、懸濁化剤および1つもしくは複数の防腐剤と混合された活性成分を提供する。適切な

50

分散剤または湿潤剤および懸濁化剤が本明細書に例示される。

【0390】

薬学的組成物はまた、インプラント、リポソーム、ヒドロゲル、プロドラッグおよびマイクロカプセル化送達システムを含む制御放出製剤などの、急速な分解または身体からの排出から組成物を保護するための賦形剤を含むことができる。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料を単独で、またはワックスと組み合わせて使用し得る。注射用薬学的組成物の長期吸収は、吸収を遅延させる剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムまたはゼラチンを含めることによって達成することができる。微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルなどによって達成することができる。

10

【0391】

本明細書で提供される薬学的組成物は、-80、4、25 または37 で保存し得る。

【0392】

凍結乾燥組成物は、本明細書で提供される液体薬学的組成物を凍結乾燥することによって作製することができる。具体的な態様では、本明細書で提供される薬学的組成物は、凍結乾燥薬学的組成物である。いくつかの態様では、薬学的製剤は凍結乾燥粉末であり、溶液、エマルジョンおよび他の混合物として投与するために再構成することができる。それらはまた、固体またはゲルとして再構成および製剤化され得る。

【0393】

いくつかの態様では、本明細書で提供される凍結乾燥製剤の調製は、凍結乾燥、無菌濾過、バイアルへの充填、凍結乾燥チャンバ内でのバイアルの凍結のための製剤化されたバルク溶液のバッチ処理、その後の凍結乾燥、栓締めおよびキャッピングを含む。

20

【0394】

凍結乾燥製剤の調製には、凍結乾燥機を使用することができる。例えば、VirTis Genesis Model ELパイロットユニットを使用することができる。ユニットは、3つの作業棚（使用可能な全棚面積は約0.4平方メートル）を有するチャンバ、外部コンデンサ、および機械式真空ポンプシステムを組み込んでいる。カスケード式の機械的冷凍により、棚を-70 またはそれ以下に、外部コンデンサを-90 またはそれ以下に冷却することができる。棚温度およびチャンバ圧力は、それぞれ ± 0.5 および ± 2 ミクロン (milliTorr) に自動的に制御された。ユニットは、キャパシタンスマノメータ真空計、ピラニ真空計、圧力変換器（0~1気圧を測定するため）、および相対湿度センサを備えていた。

30

【0395】

凍結乾燥粉末は、本明細書で提供される抗体薬物コンジュゲートまたはその薬学的に許容される誘導体を適切な溶媒に溶解することによって調製することができる。いくつかの態様では、凍結乾燥粉末は滅菌されている。溶液のその後の滅菌濾過、続いて当業者に公知の標準条件下での凍結乾燥により、所望の製剤が提供される。一態様では、得られた溶液は、凍結乾燥のためにバイアルに分配される。各バイアルは、単回投与量または複数回投与量の抗体薬物コンジュゲートを含む。凍結乾燥粉末は、適切な条件下、例えば約4から室温で保存することができる。

40

【0396】

この凍結乾燥粉末を注射用水で再構成することにより、非経口投与に使用するための製剤が提供される。再構成のために、凍結乾燥粉末を滅菌水または他の適切な賦形剤に添加する。そのような量は、経験的に決定し、特定のニーズに応じて調整することができる。

【0397】

例示的な再構成手順を以下に示す：(1) 5mLまたは3mLのシリンジに18または20ゲージの針を取り付け、注射用水(WFI)グレードの水をシリンジに充填する；(2) シリンジに気泡がないことを確保しながら、シリンジの目盛を使用して適切な量のWFIを測定する；(3) ゴム栓に針を挿入する；(4) シリンジの内容物全体をバイアル壁から容器に分注し、シリンジおよび針を取り外し、シャープコンテナに入れる；(4) バイアルを連続的に旋

50

回させて、バイアルの内容物全体を完全に再構成されるまで慎重に可溶化し（例えば、約20秒～約40秒）、発泡をもたらし得るタンパク質溶液の過度の攪拌を最小限に抑える。

【0398】

5.5 組合せ療法における本薬学的組成物の使用方法

本明細書で提供される薬学的組成物を化学療法または放射線またはその両方と組み合わせ用いた、腫瘍細胞の増殖を阻害する方法は、化学療法または放射線療法の開始前、開始中、または開始後に、ならびにそれらの任意の組合せ（すなわち、化学療法および/または放射線療法の開始前と開始中、開始前と開始後、開始中と開始後、または開始前、開始中および開始後）に本薬学的組成物を投与する工程を含む。治療プロトコルおよび特定の患者の必要性に応じて、この方法は、最も有効な治療を提供し、最終的に患者の寿命を延ばすように実施される。

10

【0399】

化学療法剤の投与は、非経口および経腸経路による全身投与を含む様々な方法で達成することができる。一態様では、化学療法剤は別々に投与される。化学療法剤または化学療法の特定の例としては、シスプラチン、ダカルバジン（DTIC）、ダクチノマイシン、メクロレタミン（ナイトロジェンマスタード）、ストレプトゾシン、シクロホスファミド、カルムスチン（BCNU）、ロムスチン（CCNU）、ドキソルピシン（アドリアマイシン）、ダウノルピシン、プロカルバジン、マイトマイシン、シタラビン、エトポシド、メトトレキサート、5-フルオロウラシル、ピンブラスチン、ピンクリスチン、プレオマイシン、パクリタキセル（タキソール）、ドセタキセル（タキソテール）、アルデスロイキン、アスパラギナーゼ、ブスルファン、カルボプラチン、クラドリピン、ダカルバジン、フロクスウリジン、フルダラビン、ヒドロキシ尿素、イホスファミド、インターフェロン、ロイプロリド、メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、プリカマイシン、ミトタン、ペガスパルガーゼ、ペントスタチン、ピボプロマン、プリカマイシン、ストレプトゾシン、タモキシフェン、テニポシド、テストラクトン、チオグアニン、チオテバ、ウラシルマスタード、ピノレルピン、ゲムシタピン、クロラムブシル、タキソールおよびそれらの組合せが挙げられる。

20

【0400】

本明細書で提供される薬学的組成物と組み合わせて使用される放射線源は、治療される患者の外部または内部のいずれかであり得る。線源が患者の体外にある場合、治療は体外照射療法（EBRT）として公知である。放射線源が患者の体内にある場合、治療は近接照射療法（BT）と呼ばれる。

30

【0401】

上記の治療レジメンを、さらなる癌治療薬および/またはレジメン、例えばさらなる化学療法、癌ワクチン、シグナル伝達阻害剤、異常な細胞増殖または癌を治療するのに有用な剤、IGF-1Rに結合することによって腫瘍成長を阻害する抗体（例えば、国際公開公報第2005/092380号（Pfizer）に記載されている抗CTLA-4抗体）または他のリガンド、およびサイトカインとさらに組み合わせ得る。

【0402】

哺乳動物がさらなる化学療法を受ける場合、上記の化学療法剤が使用され得る。さらに、成長因子阻害剤、生物学的応答調節剤、抗ホルモン療法、選択的エストロゲン受容体調節剤（SERM）、血管新生阻害剤、および抗アンドロゲン剤を使用し得る。例えば、抗ホルモン剤、例えば、Nolvadex（タモキシフェン）などの抗エストロゲン剤、またはCaso dex（4'-シアノ-3-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2-ヒドロキシ-2-メチル-3'-(トリフルオロメチル)プロピオンアニリド）などの抗アンドロゲン剤を使用し得る。

40

【0403】

いくつかの態様では、本明細書で提供される薬学的組成物は、例えば癌を治療するために、第2の治療薬と組み合わせて使用される。

【0404】

いくつかの態様では、第2の治療薬は免疫チェックポイント阻害剤である。本明細書で

50

使用される場合、「免疫チェックポイント阻害剤」または「チェックポイント阻害剤」という用語は、1つまたは複数のチェックポイントタンパク質を全体的または部分的に減少させる、阻害する、妨げるまたは調節する分子を指す。特定の理論に限定されることなく、チェックポイントタンパク質は、T細胞の活性化または機能を調節する。CTLA-4とそのリガンドであるCD80およびCD86;ならびにPD-1とそのリガンドであるPD-L1およびPD-L2などの多数のチェックポイントタンパク質が公知である (Pardoll, Nature Reviews Cancer, 2012, 12, 252-264)。これらのタンパク質は、T細胞応答の共刺激相互作用または阻害性相互作用に関与するようである。免疫チェックポイントタンパク質は、自己寛容ならびに生理学的免疫応答の持続期間および大きさを調節し、維持するようである。免疫チェックポイント阻害剤は、抗体を含むか、または抗体に由来する。

10

【0405】

一態様では、チェックポイント阻害剤はCTLA-4阻害剤である。一態様では、CTLA-4阻害剤は抗CTLA-4抗体である。抗CTLA-4抗体の例としては、米国特許第5,811,097号;同第5,811,097号;同第5,855,887号;同第6,051,227号;同第6,207,157号;同第6,682,736号;同第6,984,720号;および同第7,605,238号に記載されているものが挙げられるが、これらに限定されるわけではなく、これらはすべて、その全体が本明細書に組み入れられる。一態様では、抗CTLA-4抗体はトレメリムマブ(チシリムマブまたはCP-675,206としても公知)である。別の態様では、抗CTLA-4抗体はイピリムマブ(MDX-010またはMDX-101としても公知)である。イピリムマブは、CTLA-4に結合する完全ヒトモノクローナルIgG抗体である。イピリムマブは、Yervoy(商標)の商品名で市販されている。

20

【0406】

一態様では、チェックポイント阻害剤はPD-1/PD-L1阻害剤である。PD-1/PD-L1阻害剤の例としては、米国特許第7,488,802号;同第7,943,743号;同第8,008,449号;同第8,168,757号;同第8,217,149、ならびにPCT国際公開公報第2003042402号、同第2008156712号、同第2010089411号、同第2010036959号、同第2011066342号、同第2011159877号、同第2011082400号、および同第2011161699号に記載されているものが挙げられるが、これらに限定されるわけではなく、これらはすべて、その全体が本明細書に組み入れられる。

【0407】

一態様では、チェックポイント阻害剤はPD-1阻害剤である。一態様では、PD-1阻害剤は抗PD-1抗体である。一態様では、抗PD-1抗体は、BGB-A317、ニボルマブ(ONO-4538、BMS-936558、もしくはMDX1106としても公知)またはペムプロリズマブ(MK-3475、SCH 900475、もしくはラムプロリズマブとしても公知)である。一態様では、抗PD-1抗体はニボルマブである。ニボルマブは、ヒトIgG4抗PD-1モノクローナル抗体であり、Opdivo(商標)の商品名で市販されている。別の態様では、抗PD-1抗体はペムプロリズマブである。ペムプロリズマブは、ヒト化モノクローナルIgG4抗体であり、Keytruda(商標)の商品名で市販されている。さらに別の態様では、抗PD-1抗体は、ヒト化抗体であるCT-011である。単独で投与されたCT-011は、再発時の急性骨髄性白血病(AML)の治療において応答を示すことができなかった。さらに別の態様では、抗PD-1抗体は、融合タンパク質であるAMP-224である。別の態様では、PD-1抗体はBGB-A317である。

30

40

【0408】

一態様では、チェックポイント阻害剤はPD-L1阻害剤である。一態様では、PD-L1阻害剤は抗PD-L1抗体である。一態様では、抗PD-L1抗体はMEDI4736(デュルバルマブ)である。別の態様では、抗PD-L1抗体はBMS-936559(MDX-1105-01としても公知)である。さらに別の態様では、PD-L1阻害剤はアテゾリズマブ(MPDL3280A、およびTecentriq(登録商標)としても公知)である。

【0409】

50

一態様では、チェックポイント阻害剤はPD-L2阻害剤である。一態様では、PD-L2阻害剤は抗PD-L2抗体である。一態様では、抗PD-L2抗体はrHlgM12B7Aである。

【0410】

一態様では、チェックポイント阻害剤は、リンパ球活性化遺伝子3 (LAG-3) 阻害剤である。一態様では、LAG-3阻害剤は、可溶性Ig融合タンパク質であるIMP321である (Brignone et al., J. Immunol., 2007, 179, 4202-4211)。別の態様では、LAG-3阻害剤はBMS-986016である。

【0411】

一態様では、チェックポイント阻害剤はB7阻害剤である。一態様では、B7阻害剤は、B7-H3阻害剤またはB7-H4阻害剤である。一態様では、B7-H3阻害剤は、抗B7-H3抗体であるMGA271である (Loo et al., Clin. Cancer Res., 2012, 3834)。

10

【0412】

一態様では、チェックポイント阻害剤は、TIM3 (T細胞免疫グロブリンドメインおよびムチンドメイン3) 阻害剤である (Fourcade et al., J. Exp. Med., 2010, 207, 2175-86; Sakuishi et al., J. Exp. Med., 2010, 207, 2187-94)。

【0413】

一態様では、チェックポイント阻害剤はOX40 (CD134) アゴニストである。一態様では、チェックポイント阻害剤は抗OX40抗体である。一態様では、抗OX40抗体は抗OX-40である。別の態様では、抗OX40抗体はMEDI6469である。

【0414】

一態様では、チェックポイント阻害剤はGITRアゴニストである。一態様では、チェックポイント阻害剤は抗GITR抗体である。一態様では、抗GITR抗体はTRX518である。

20

【0415】

一態様では、チェックポイント阻害剤はCD137アゴニストである。一態様では、チェックポイント阻害剤は抗CD137抗体である。一態様では、抗CD137抗体はウレルマブである。別の態様では、抗CD137抗体はPF-05082566である。

【0416】

一態様では、チェックポイント阻害剤はCD40アゴニストである。一態様では、チェックポイント阻害剤は抗CD40抗体である。一態様では、抗CD40抗体はCF-870,893である。

30

【0417】

一態様では、チェックポイント阻害剤は、組換えヒトインターロイキン-15 (rhIL-15) である。

【0418】

一態様では、チェックポイント阻害剤はIDO阻害剤である。一態様では、IDO阻害剤はINCB024360である。別の態様では、IDO阻害剤はインドキシモドである。

【0419】

特定の態様では、本明細書で提供される併用療法は、本明細書に記載のチェックポイント阻害剤の2つまたはそれ以上 (同じまたは異なるクラスのチェックポイント阻害剤を含む) を含む。さらに、本明細書に記載の併用療法は、本明細書に記載され、当技術分野で理解されている疾患を治療するために適切である場合、本明細書に記載の1つまたは複数の第2の活性剤と組み合わせて使用することができる。

40

【0420】

いくつかの態様では、チェックポイント阻害剤は、本薬学的組成物の投与前に投与される。他の態様では、チェックポイント阻害剤は、本明細書で提供される薬学的組成物と同時に (例えば、同じ投与期間に) 投与される。さらに他の態様では、チェックポイント阻害剤は、本明細書で提供される薬学的組成物の投与後に投与される。

【0421】

いくつかの態様では、チェックポイント阻害剤の量は、標準的な臨床技術によって決定することができる。

50

【0422】

チェックポイント阻害剤の投与量は、約0.1 µg/ml～約450 µg/mlの血清力価をもたらす、いくつかの態様では、少なくとも0.1 µg/ml、少なくとも0.2 µg/ml、少なくとも0.4 µg/ml、少なくとも0.5 µg/ml、少なくとも0.6 µg/ml、少なくとも0.8 µg/ml、少なくとも1 µg/ml、少なくとも1.5 µg/ml、例えば少なくとも2 µg/ml、少なくとも5 µg/ml、少なくとも10 µg/ml、少なくとも15 µg/ml、少なくとも20 µg/ml、少なくとも25 µg/ml、少なくとも30 µg/ml、少なくとも35 µg/ml、少なくとも40 µg/ml、少なくとも50 µg/ml、少なくとも75 µg/ml、少なくとも100 µg/ml、少なくとも125 µg/ml、少なくとも150 µg/ml、少なくとも200 µg/ml、少なくとも250 µg/ml、少なくとも300 µg/ml、少なくとも350 µg/ml、少なくとも400 µg/ml、または少なくとも450 µg/mlを、癌の予防および/または治療のためにヒトに投与することができる。使用されるチェックポイント阻害剤の正確な用量は、投与経路、および対象における癌の重症度にも依存し、診療医の判断および各患者の状況に従って決定されるべきであることが理解されるべきである。

10

【0423】

いくつかの態様では、患者に投与されるチェックポイント阻害剤（例えば、PD-1阻害剤またはPD-L1阻害剤）の投与量は、典型的には0.1mg/kg対象体重～100mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、約1mg/kg対象体重～約75mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、1mg/kg対象体重～20mg/kg対象体重、例えば1mg/kg対象体重～5mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、約1mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、約1.5mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、約2mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、約2.5mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、約3mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、約3.5mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、約4mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、約4.5mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、約5mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、約5.5mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、約6mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、約6.5mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、約7mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、約7.5mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、約8mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、約8.5mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、約9.0mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、約10.0mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、約15.0mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、約20.0mg/kg対象体重である。

20

30

【0424】

いくつかの態様では、本明細書で提供される薬学的組成物は、密閉容器中の乾燥滅菌凍結乾燥粉末または水不含濃縮物として供給され、例えば、水または生理食塩水を用いて対象への投与のために適切な濃度に再構成することができる。特定の態様では、抗体薬物コンジュゲートは、少なくとも0.1mg、少なくとも0.5mg、少なくとも1mg、少なくとも2mg、または少なくとも3mg、例えば少なくとも5mg、少なくとも10mg、少なくとも15mg、少なくとも25mg、少なくとも30mg、少なくとも35mg、少なくとも45mg、少なくとも50mg、少なくとも60mg、少なくとも75mg、少なくとも80mg、少なくとも85mg、少なくとも90mg、少なくとも95mg、または少なくとも100mgの単位投与量で、密閉容器中の乾燥滅菌凍結乾燥粉末として供給される。凍結乾燥抗体薬物コンジュゲートは、その元の容器中で2～8 で保存することができ、抗体薬物コンジュゲートは、再構成後

40

50

12時間以内、例えば6時間以内、5時間以内、3時間以内、または1時間以内に投与することができる。代替的な態様では、本明細書で提供される抗体薬物コンジュゲートを含む薬学的組成物は、抗体薬物コンジュゲートの量および濃度を示す密閉容器中の液体形態で供給される。特定の態様では、液体形態の抗体薬物コンジュゲートは、密封容器中で、少なくとも0.1mg/ml、少なくとも0.5mg/ml、または少なくとも1mg/ml、例えば少なくとも5mg/ml、少なくとも10mg/ml、少なくとも15mg/ml、少なくとも25mg/ml、少なくとも30mg/ml、少なくとも40mg/ml、少なくとも50mg/ml、少なくとも60mg/ml、少なくとも70mg/ml、少なくとも80mg/ml、少なくとも90mg/ml、または少なくとも100mg/mlで供給される。

【0425】

10

5.6 本方法のためのADCの用量

いくつかの態様では、癌の予防および/または治療に有効な本明細書で提供される予防薬もしくは治療薬（例えば、本明細書で提供される抗体薬物コンジュゲート）、または薬学的組成物の量は、標準的な臨床技術によって決定することができる。

【0426】

したがって、約0.1 $\mu\text{g/ml}$ ~ 約450 $\mu\text{g/ml}$ 、いくつかの態様では、少なくとも0.1 $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも0.2 $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも0.4 $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも0.5 $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも0.6 $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも0.8 $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも1 $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも1.5 $\mu\text{g/ml}$ 、例えば少なくとも2 $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも5 $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも10 $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも15 $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも20 $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも25 $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも30 $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも35 $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも40 $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも50 $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも75 $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも100 $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも125 $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも150 $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも200 $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも250 $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも300 $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも350 $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも400 $\mu\text{g/ml}$ 、または少なくとも450 $\mu\text{g/ml}$ の血清力価をもたらす薬学的組成物中の抗体薬物コンジュゲートの投与量を、癌の予防および/または治療のためにヒトに投与することができる。製剤に使用される正確な用量は、投与経路、および対象における癌の重症度にも依存し、診療医の判断および各患者の状況に従って決定されるべきであることが理解されるべきである。

20

【0427】

有効用量は、インビトロまたは動物モデル試験系から得られた用量反応曲線から外挿され得る。

30

【0428】

本明細書で提供される抗体薬物コンジュゲートを含む薬学的組成物の場合、患者に投与される抗体薬物コンジュゲートの投与量は、典型的には、0.1mg/kg対象体重 ~ 100mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、約1mg/kg対象体重 ~ 約75mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、1mg/kg対象体重 ~ 20mg/kg対象体重、例えば1mg/kg対象体重 ~ 5mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、約0.5mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、約0.75mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、約1mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、約1.25mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、約1.5mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、約2mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、約2.5mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、約3mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、約3.5mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、約4mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、約4.5mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、約5mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、約5.5mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、約6mg/kg対象体重である。いくつかの態様では

40

50

、患者に投与される投与量は、約6.5mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、約7mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、約7.5mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、約8mg/kg対象体重である。いくつかの態様では、患者に投与される投与量は、約8.5mg/kg対象体重である。

【0429】

いくつかの態様では、本明細書で提供される薬学的組成物へと製剤化された抗体薬物コンジュゲートは、ベースラインでの患者の実際の体重に基づいて投与され、患者の体重が前のサイクルのベースラインから10%変化するか、または用量調整基準が満たされない限り、用量は変化しない。いくつかの態様では、体重が100kgを超える患者を除いて、実際の体重が使用され、そのような場合、用量は100kgの体重に基づいて計算される。いくつかの態様では、最大用量は、1.00mg/kgの用量レベルを受ける患者については100mgであり、1.25mg/kgの用量レベルを受ける患者については125mgである。

10

【0430】

一態様では、癌を治療するために、約100mg/kgもしくは約100mg/kg以下、約75mg/kgもしくは約75mg/kg以下、約50mg/kgもしくは約50mg/kg以下、約25mg/kgもしくは約25mg/kg以下、約10mg/kgもしくは約10mg/kg以下、約5mg/kgもしくは約5mg/kg以下、約1.5mg/kgもしくは約1.5mg/kg以下、約1.25mg/kgもしくは約1.25mg/kg以下、約1mg/kgもしくは約1mg/kg以下、約0.75mg/kgもしくは約0.75mg/kg以下、約0.5mg/kgもしくは約0.5mg/kg以下、または約0.1mg/kgもしくは約0.1mg/kg以下の本薬学的組成物へと製剤化された抗体薬物コンジュゲートを、5回、4回、3回、2回、または1回投与する。いくつかの態様では、本明細書で提供される抗体薬物コンジュゲートを含む薬学的組成物は、約1~12回投与され、用量は、医師によって決定されるように、必要に応じて、例えば、週に1回、2週間に1回、月に1回、2ヶ月に1回、3ヶ月に1回などで投与され得る。いくつかの態様では、より低い用量（例えば、0.1mg/kg~15mg/kg）をより頻繁に（例えば、3回~6回）投与することができる。他の態様では、より高い用量（例えば、25mg/kg~100mg/kg）をより低い頻度（例えば、1回~3回）で投与することができる。

20

【0431】

いくつかの態様では、本明細書で提供される薬学的組成物へと製剤化された抗体薬物コンジュゲートの単回用量は、癌を予防および/または治療するために、一定期間（例えば、1年）にわたって2週間（例えば、約14日）に1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、11回、12回、13回、14回、15回、16回、17回、18回、19回、20回、21回、22回、23回、24回、25回、または26回のサイクルで患者に投与され、用量は、約0.1mg/kg、約0.5mg/kg、約0.75mg/kg、約1mg/kg、約1.25mg/kg、約1.5mg/kg、約2mg/kg、約2.5mg/kg、約3mg/kg、約4mg/kg、約5mg/kg、約10mg/kg、約15mg/kg、約20mg/kg、約25mg/kg、約30mg/kg、約35mg/kg、約40mg/kg、約45mg/kg、約50mg/kg、約55mg/kg、約60mg/kg、約65mg/kg、約70mg/kg、約75mg/kg、約80mg/kg、約85mg/kg、約90mg/kg、約95mg/kg、約100mg/kg、またはそれらの組合せ（すなわち、各投与の毎月の用量は同一であっても同一でなくてもよい）からなる群より選択される。

30

40

【0432】

いくつかの態様では、本明細書で提供される薬学的組成物へと製剤化された抗体薬物コンジュゲートの単回用量は、癌を予防および/または治療するために、一定期間（例えば、1年）にわたって3週間（例えば、約21日）に1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、11回、12回、13回、14回、15回、16回、17回、18回、19回、20回、21回、22回、23回、24回、25回、または26回のサイクルで患者に投与され、用量は、約0.1mg/kg、約0.5mg/kg、約0.75mg/kg、約1mg/kg、約1.25mg/kg、約1.5mg/kg、約2mg/kg、約2.5mg/kg、約3mg/kg、約4mg/kg、約5mg/kg、約10mg/kg、約15mg/kg、約20mg/kg、約25mg/kg、約30mg/kg、約35mg/kg、約40mg/kg、約4

50

5mg/kg、約50mg/kg、約55mg/kg、約60mg/kg、約65mg/kg、約70mg/kg、約75mg/kg、約80mg/kg、約85mg/kg、約90mg/kg、約95mg/kg、約100mg/kg、またはそれらの組合せ（すなわち、各投与の毎月の用量は同一であっても同一でなくてもよい）からなる群より選択される。

【0433】

いくつかの態様では、本明細書で提供される薬学的組成物へと製剤化された抗体薬物コンジュゲートの単回用量は、癌を予防および/または治療するために、一定期間（例えば、1年）にわたって4週間（例えば、約28日）に1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、11回、12回、13回、14回、15回、16回、17回、18回、19回、20回、21回、22回、23回、24回、25回、または26回のサイクルで患者に投与され、用量は、約0.1mg/kg、約0.5mg/kg、約0.75mg/kg、約1mg/kg、約1.25mg/kg、約1.5mg/kg、約2mg/kg、約2.5mg/kg、約3mg/kg、約4mg/kg、約5mg/kg、約10mg/kg、約15mg/kg、約20mg/kg、約25mg/kg、約30mg/kg、約35mg/kg、約40mg/kg、約45mg/kg、約50mg/kg、約55mg/kg、約60mg/kg、約65mg/kg、約70mg/kg、約75mg/kg、約80mg/kg、約85mg/kg、約90mg/kg、約95mg/kg、約100mg/kg、またはそれらの組合せ（すなわち、各投与の毎月の用量は同一であっても同一でなくてもよい）からなる群より選択される。

10

【0434】

別の態様では、本明細書で提供される薬学的組成物へと製剤化された抗体薬物コンジュゲートの単回用量は、癌を予防および/または治療するために、一定期間（例えば、1年）にわたっておよそ月に1回（例えば、約30日）の間隔で1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、11回、または12回、患者に投与され、用量は、約0.1mg/kg、約0.5mg/kg、約0.75mg/kg、約1mg/kg、約1.25mg/kg、約1.5mg/kg、約2mg/kg、約2.5mg/kg、約3mg/kg、約4mg/kg、約5mg/kg、約10mg/kg、約15mg/kg、約20mg/kg、約25mg/kg、約30mg/kg、約35mg/kg、約40mg/kg、約45mg/kg、約50mg/kg、約55mg/kg、約60mg/kg、約65mg/kg、約70mg/kg、約75mg/kg、約80mg/kg、約85mg/kg、約90mg/kg、約95mg/kg、約100mg/kg、またはそれらの組合せ（すなわち、各投与の毎月の用量は同一であっても同一でなくてもよい）からなる群より選択される。

20

【0435】

別の態様では、本明細書で提供される薬学的組成物へと製剤化された抗体薬物コンジュゲートの単回用量は、癌を予防および/または治療するために、一定期間（例えば、1年）にわたっておよそ2ヶ月に1回（例えば、約60日）の間隔で1回、2回、3回、4回、5回、または6回、患者に投与され、用量は、約0.1mg/kg、約0.5mg/kg、約0.75mg/kg、約1mg/kg、約1.25mg/kg、約1.5mg/kg、約2mg/kg、約2.5mg/kg、約3mg/kg、約4mg/kg、約5mg/kg、約10mg/kg、約15mg/kg、約20mg/kg、約25mg/kg、約30mg/kg、約35mg/kg、約40mg/kg、約45mg/kg、約50mg/kg、約55mg/kg、約60mg/kg、約65mg/kg、約70mg/kg、約75mg/kg、約80mg/kg、約85mg/kg、約90mg/kg、約95mg/kg、約100mg/kg、またはそれらの組合せ（すなわち、各投与の毎月の用量は同一であっても同一でなくてもよい）からなる群より選択される。

30

40

【0436】

さらに別の態様では、本明細書で提供される薬学的組成物へと製剤化された抗体薬物コンジュゲートの単回用量は、癌を予防および/または治療するために、一定期間（例えば、1年）にわたっておよそ3ヶ月に1回（例えば、約120日）の間隔で1回、2回、3回、または4回、患者に投与され、用量は、約0.1mg/kg、約0.5mg/kg、約0.75mg/kg、約1mg/kg、約1.25mg/kg、約1.5mg/kg、約2mg/kg、約2.5mg/kg、約3mg/kg、約4mg/kg、約5mg/kg、約10mg/kg、約15mg/kg、約20mg/kg、約25mg/kg、約30mg/kg、約35mg/kg、約40mg/kg、約45mg/kg、約50mg/kg、約55mg/kg、約60mg/kg、約65mg/kg、約70mg/kg、約75mg/kg、約80mg/kg、約85mg/kg、約90mg/kg、約95mg/kg、約100mg/kg、またはそれらの組合せ（すなわち、各投与の毎月の用量は同一

50

であっても同一でなくてもよい) からなる群より選択される。

【0437】

特定の態様では、本明細書で提供される薬学的組成物へと製剤化された抗体薬物コンジュゲートの用量の患者への投与経路は、鼻腔内、筋肉内、静脈内、またはそれらの組合せであるが、本明細書に記載の他の経路も許容される。各用量は、同一の投与経路によって投与されてもよく、同一の投与経路によって投与されなくてもよい。いくつかの態様では、本明細書で提供される薬学的組成物へと製剤化された抗体薬物コンジュゲートは、複数の投与経路を介して、1つまたは複数のさらなる治療薬の他の用量と同時にまたはそれに続いて投与され得る。

【0438】

いくつかのより具体的な態様では、本明細書で提供される薬学的組成物へと製剤化された抗体薬物コンジュゲートは、静脈内(IV)注射または注入によって、約0.5mg/kg体重、約0.75mg/kg体重、約1mg/kg対象体重、約1.25mg/kg対象体重、または約1.5mg/kg対象体重の用量で投与される。

【0439】

いくつかのより具体的な態様では、本明細書で提供される薬学的組成物へと製剤化された抗体薬物コンジュゲートは、約0.5mg/kg体重、約0.75mg/kg体重、約1mg/kg対象体重、約1.25mg/kg対象体重、または約1.5mg/kg対象体重の用量で、3週間に2回のサイクルで、約30分かけて静脈内(IV)注射または注入によって投与される。いくつかの態様では、薬学的組成物へと製剤化された抗体薬物コンジュゲートは、3週間のサイクルごとの第1日および第8日に約30分かけて静脈内(IV)注射または注入によって投与される。いくつかの態様では、この方法は、各3週間に1回または複数回のサイクルで、静脈内(IV)注射または注入によって免疫チェックポイント阻害剤を投与する工程をさらに含む。いくつかの態様では、この方法は、3週間のサイクルごとの第1日に静脈内(IV)注射または注入によって免疫チェックポイント阻害剤を投与する工程をさらに含む。いくつかの態様では、免疫チェックポイント阻害剤はペムプロリズマブであり、ペムプロリズマブは、約30分かけて約200mgの量で投与される。他の態様では、免疫チェックポイント阻害剤はアテゾリズマブであり、アテゾリズマブは、約60分または約30分かけて約1200mgの量で投与される。いくつかの態様では、抗体薬物コンジュゲートは、免疫チェックポイント阻害剤による治療中または治療後に疾患の進行または再発を示した尿路上皮癌の患者に投与される。いくつかの態様では、抗体薬物コンジュゲートは、免疫チェックポイント阻害剤による治療中または治療後に疾患の進行または再発を示した転移性尿路上皮癌の患者に投与される。

【0440】

他のより具体的な態様では、本明細書で提供される薬学的組成物へと製剤化された抗体薬物コンジュゲートは、約0.5mg/kg体重、約0.75mg/kg体重、約1mg/kg対象体重、約1.25mg/kg対象体重、または約1.5mg/kg対象体重の用量で、4週間に3回のサイクルで、約30分かけて静脈内(IV)注射または注入によって投与される。いくつかの態様では、薬学的組成物へと製剤化された抗体薬物コンジュゲートは、28日間(4週間)のサイクルごとの第1日、第8日および第15日に投与される。いくつかの態様では、薬学的組成物へと製剤化された抗体薬物コンジュゲートは、28日間(4週間)のサイクルごとの第1日、第8日および第15日に約30分かけて静脈内(IV)注射または注入によって投与される。いくつかの態様では、この方法は、各4週間に1回または複数回のサイクルで、静脈内(IV)注射または注入によって免疫チェックポイント阻害剤を投与する工程をさらに含む。いくつかの態様では、免疫チェックポイント阻害剤はペムプロリズマブである。他の態様では、免疫チェックポイント阻害剤はアテゾリズマブである。いくつかの態様では、抗体薬物コンジュゲートは、免疫チェックポイント阻害剤による治療中または治療後に疾患の進行または再発を示した尿路上皮癌の患者に投与される。いくつかの態様では、抗体薬物コンジュゲートは、免疫チェックポイント阻害剤による治療中または治療後に疾患の進行または再発を示した転移性尿路上皮癌の患者に投与される。

10

20

30

40

50

【0441】

本発明は、一般に、多数の態様を説明するために断定的な文言を使用して本明細書に開示される。本発明はまた、具体的には、物質または材料、方法工程および条件、プロトコル、手順、アッセイまたは分析などの特定の主題が完全にまたは部分的に除外される態様を含む。したがって、本発明は、一般に、本発明が含まないものに関して本明細書では表現されていないが、それにもかかわらず、本発明に明示的に含まれない局面が本明細書に開示される。

【0442】

本発明を実施するための本発明者らに公知の最良の形態を含む、本発明の特定の態様を本明細書に記載する。前述の説明を読むと、開示された態様の変形が当業者に明らかになる可能性があり、当業者はそのような変形を適切に使用し得ると予想される。したがって、本発明は、本明細書に具体的に記載されている以外の方法で実施されること、本発明は、適用法によって許容されるように、本明細書に添付される特許請求の範囲に列挙される主題のすべての修正および等価物を含むことが意図されている。さらに、本明細書で特に指示されない限り、または文脈と明らかに矛盾しない限り、そのすべての可能な変形における上述の要素の任意の組合せが本発明に包含される。

10

【0443】

本明細書で引用されるすべての刊行物、特許出願、アクセッション番号、および他の参考文献は、あたかも各個々の刊行物または特許出願が参照により組み入れられることが具体的かつ個別に示されているかのごとくに、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。本明細書で論じられる刊行物は、本出願の出願日前のそれらの開示のためにのみ提供される。本明細書のいかなる内容も、本発明が先行発明によってそのような刊行物に先行する権利がないことの承認と解釈されるべきではない。さらに、提供される公開日は、独立して確認する必要があり得る実際の公開日とは異なる場合がある。

20

【0444】

本発明のいくつかの態様を説明してきた。それにもかかわらず、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、様々な修正を行い得ることが理解されるであろう。したがって、実験のセクションにおける説明は、特許請求の範囲に記載される発明の範囲を例示することを意図しているが、限定することを意図していない。

【実施例】

30

【0445】

6. 実施例

以下は、試験で使用された様々な方法および材料の説明であり、当業者に本発明を作成および使用する方法の完全な開示および説明を提供するために提示されており、本発明者らが自らの発明とみなすものの範囲を限定することを意図するものではなく、以下の実験が実施されたこと、および実施され得るすべての実験であることを表すことを意図するものでもない。現在形で書かれた例示的な説明は必ずしも実施されたわけではなく、むしろ、本発明の教示に関連するデータなどを生成するために説明が実施され得ることが理解されるべきである。使用される数（例えば、量、温度など）に関して正確性を確保するように努めてきたが、いくらかの実験誤差および偏差が考慮されるべきである。

40

【0446】

6.1 実施例1 Ha22-2 (2,4) 6.1vcMMAEはインビボで腫瘍の成長を阻害する

腫瘍組織の細胞表面における191P4D12の有意な発現は、正常組織でのその限定的な発現と合わさって、191P4D12を抗体療法および同様にADCを介した療法のための良好な標的とする。したがって、ヒト膀胱癌、肺癌、乳癌および膵臓癌異種移植マウスモデルにおけるHa22-2 (2,4) 6.1vcMMAEの治療有効性を評価する。

【0447】

腫瘍成長および転移形成に対する抗体薬物コンジュゲートの有効性を、マウス癌異種移植モデル（例えば皮下および同所性）において検討する。

【0448】

50

Matrigel (Collaborative Research) と1:1希釈で混合した $5 \times 10^4 \sim 5 \times 10^6$ 個の癌細胞を雄性SCIDマウスの右側腹部へ注射することによって、皮下 (s.c.) 腫瘍を作製する。腫瘍形成に対するADCの有効性を試験するために、腫瘍細胞注射と同じ日にADC注射を開始する。対照として、精製ヒトIgGもしくはPBSのいずれか、またはヒト細胞で発現されない無関係な抗原を認識する精製MAbをマウスに注射する。予備試験では、腫瘍成長に関する対照IgGまたはPBS間の差は見られない。腫瘍サイズはカリパス測定によって決定し、腫瘍体積は幅² × 長さ/2として計算し、幅は最小寸法であり、長さは最大寸法である。直径1.5cmを超える皮下腫瘍を有するマウスは犠死させる。

【 0 4 4 9 】

異種移植癌モデルの利点は、血管新生および血管形成を検討できることである。腫瘍成長は、新しい血管の発達に部分的に依存する。毛細血管系および発達中の血液ネットワークは宿主起源であるが、新生血管の開始および構造は異種移植腫瘍によって調節される (Davidoff et al., Clin Cancer Res. (2001) 7:2870; Solesvik et al., Eur J Cancer Clin Oncol. (1984) 20:1295)。血管新生に対する抗体および小分子の効果は、腫瘍組織およびその周囲の微小環境のIHC分析などの当技術分野で公知の手順に従って検討される。

10

【 0 4 5 0 】

Ha22-2 (2,4) 6.1ADCは、肺癌異種移植片および乳癌異種移植片の形成を阻害する。これらの結果は、例えば肺癌および乳癌を含む癌の局所および転移 (悪性または転移性悪性を含む) 段階の治療におけるHa22-2 (2,4) 6.1ADCの有用性を示す。

20

【 0 4 5 1 】

191P4D12 ADC:

191P4D12に対するモノクローナル抗体およびMMAEへのそのコンジュゲーションは上述されている。Ha22-2 (2,4) 6.1vcMMAEは、FACS、および191P4D12に結合するその能力を決定するための当技術分野で公知の他の方法によって特徴付けられる。

【 0 4 5 2 】

細胞株および異種移植片:

BT-483およびHPAC細胞を、当技術分野で公知のように、L-グルタミンおよび10% FBSを添加したDMEM中で維持する。AG-L4異種移植片は、SCIDマウスにおける連続増殖によって維持する。

30

【 0 4 5 3 】

SCIDマウスの皮下に確立されたヒト肺癌異種移植片AG-L4におけるHa22-2 (2,4) 6.1-vcMMAEの有効性

別の実験では、患者由来の肺癌異種移植片AG-L4をSCIDマウスにおいて連続継代によって維持した。ストック腫瘍を無菌的に採取し、 1 mm^3 の細片に切り刻んだ。6つの細片を個々のSCIDマウスの側腹部に移植した。腫瘍を、およそ 200 mm^3 の体積に達するまで未処置で成長させた。Ha22-2 (2,4) 6.1vcMMAEおよび対照ADCを、静脈内ボラス注射によって 10 mg/kg で7日ごとに2回投与した。投与されたADCの量は、投与直前に得られた各動物の個々の体重に基づいた。腫瘍成長を、3~4日ごとにカリパス測定を使用して監視した。腫瘍体積は、幅² × 長さ/2として計算し、幅は最小寸法であり、長さは最大寸法である。

40

【 0 4 5 4 】

結果は、Ha22-2 (2,4) 6.1-vcMMAEによる処置が、対照ADCと比較して、ヌードマウスの皮下に移植されたAG-L4肺癌異種移植片の成長を有意に阻害したことを示す (図2)。さらに、他の191P4D12 MAbをこの試験において利用した。結果は示していない。

【 0 4 5 5 】

SCIDマウスの皮下に確立されたヒト乳癌異種移植片BT-483におけるHa22-2 (2,4) 6.1-vcMMAEの有効性

この実験では、ヒト乳癌BT-483細胞を使用してストック異種移植片を作製し、これをSCIDマウスにおける連続継代によって維持した。ストック腫瘍を無菌的に採取し、 1 mm^3

50

の細片に切り刻んだ。6つの細片を個々のSCIDマウスの側腹部に移植した。腫瘍を、およそ100mm³の体積に達するまで未処置で成長させた。Ha22-2(2,4)6.1vcMMAEおよび対照ADCを、静脈内ボラス注射によって5mg/kgで4日ごとに4回投与した。投与されたADCの量は、投与直前に得られた各動物の個々の体重に基づいた。腫瘍成長を、3~4日ごとにカリパス測定を使用して監視した。腫瘍体積は、幅²×長さ/2として計算し、幅は最小寸法であり、長さは最大寸法である。

【0456】

結果は、Ha22-2(2,4)6.1vcMMAEによる処置が、対照ADCと比較して、SCIDマウスの皮下に移植されたBT-483乳房腫瘍異種移植片の成長を有意に阻害したことを示す(図3)。さらに、他の191P4D12 MAbをこの試験において利用した。結果は示していない。

10

【0457】

結論

要約すると、図2および図3は、Ha22-2(2,4)6.1vcMMAEと名付けられた191P4D12 ADCが、対照ADCと比較した場合、191P4D12を発現する腫瘍細胞の成長を有意に阻害したことを示す。したがって、Ha22-2(2,4)6.1vcMMAEは、例えば乳癌および肺癌を含む様々な癌を治療および管理するために治療目的で使用することができる。

【0458】

6.2 実施例2 IHCによる癌患者標本中の191P4D12タンパク質の検出

免疫組織化学による191P4D12タンパク質の発現を、(i)乳癌、(ii)肺癌、(iii)食道癌、および(iv)頭頸部癌患者からの患者腫瘍標本において試験した。簡単に述べると、ホルマリン固定パラフィンワックス包埋組織を4ミクロン切片に切断し、ガラススライドの上に載せた。切片を脱ろうし、再水和し、EZ-Retrieverマイクロウェーブ(BioGenex, San Ramon, CA)中で、EDTA抗原賦活化溶液(BioGenex, San Ramon, CA)を用いて95℃で30分間処理した。次いで、切片を3%過酸化水素溶液で処理して、内因性ペルオキシダーゼ活性を不活性化した。無血清タンパク質ブロック(Dako, Carpinteria, CA)を使用して非特異的結合を阻害した後、モノクローナルマウス抗191P4D12抗体またはアイソタイプ対照とインキュベートした。その後、Super Enhancer(商標)試薬中でのインキュベーションと、それに続くポリマー-HRP二次抗体コンジュゲート(BioGenex, San Ramon, CA)とのインキュベーションからなるSuper Sensitive(商標)ポリマー-ホースラディッシュペルオキシダーゼ(HRP)検出システムで切片を処理した。次いで、DABキット(BioGenex, San Ramon, CA)を使用して切片を発色させた。ヘマトキシリンを用いて核を染色し、明視野顕微鏡法によって分析した。褐色染色によって示されたように、191P4D12免疫反応性抗体を使用して患者標本において特異的染色が検出された。(図4A、図4C、図4E、および図4Gを参照)。対照的に、対照抗体はいずれの患者標本も染色しなかった(図4B、図4D、図4F、および図4Hを参照)。

20

30

【0459】

結果は、患者の膀胱癌、乳癌、膵臓癌、肺癌、卵巣癌、食道癌、および頭頸部癌組織の腫瘍細胞における191P4D12の発現を示す。これらの結果は、191P4D12がヒト癌において発現され、この抗原に対する抗体およびHa22-2(2,4)6.1vcMMAE)と命名された抗体薬物コンジュゲートが診断および治療目的に有用であることを示す(図4A~図4H)。

40

【0460】

6.3 実施例3 本方法によって治療することができる例示的な癌

本明細書で提供される方法によって治療することができる特定の例示的な癌を選択するために、癌標本中のRNAおよびタンパク質レベルでネクチン-4発現の有病率を決定した。簡単に述べると、RNAレベルでのネクチン-4発現の有病率を、最初に、The Cancer Genome Atlas(TCGA)データベースからの患者試料データを使用して決定した。2つの別個のIHC法を使用して、癌患者からの組織試料でのネクチン-4タンパク質発現を決定した。表6に示されるように、ネクチン-4 RNA発現の有病率は、タンパク質レベルでのネクチン-4発現の有病率と同様である。ネクチン-4 RNAおよびネクチン-4タンパク質の両方を広

50

く発現すると同定された異なる腫瘍を、MMAEに対するそれらの感受性に関して、またはMMAEのデータが利用可能でない場合、微小管重合を遮断することによってMMAEと同じ機構を介して細胞傷害性を発揮するVincaに対する感受性に関して評価した。

【0461】

(表6):RNAによるネクチン-4発現の有病率は、腫瘍型全体にわたってIHCにおけるネクチン-4有病率と類似している

	IHC 方法1	TCGA RNA	IHC 方法2
乳房	78% (512/654)	93% (1036/1114)	90% (199/220)
NSCLC-扁平上皮	62% (145/235)	90% (451/501)	
NSCLC- 腺癌	64% (136/212)	88% (466/530)	
頭頸部-扁平上皮	59% (79/135)	96% (501/522)	77% (98/128)
胃(GEJ)		26% (108/416)	66% (94/143)

10

【0462】

これらの結果は、表6において、扁平上皮NSCLC、胃(GEJ)癌、HNSCC、NSCLC腺癌、頭頸部癌扁平上皮癌および乳癌(HR+/HER2-乳癌およびTNBCを含む)が、RNAレベルおよびタンパク質レベルの両方でネクチン-4を広く発現したことを実証する。これらの癌は、MMAE、Vinca、またはMMAEとVincaの両方からの細胞傷害性にも感受性であり、これらは両方とも微小管重合を遮断する機構を介して細胞傷害性を発揮する。したがって、扁平上皮NSCLC、胃(GEJ)癌、HNSCC、NSCLC腺癌、頭頸部癌扁平上皮癌、および乳癌(HR+/HER2-乳癌およびTNBCを含む)は、本明細書で提供される方法によって治療することができ、下記の実施例に記載されるヒト試験で試験される。

20

【0463】

6.4 実施例4 以前に治療された局所進行性または転移性悪性固形腫瘍を有する対象における抗191P4D12-ADCを評価するための非盲検多施設マルチコホート第2相試験

30

6.4.1. 試験の概要

6.4.1.1. 概括

40

50

<p>化合物名: 抗191P4D12-ADC (Ha22-2(2,4)6.1vcMMAE; ASG-22CE; エンフォルトツマブベドチン)</p>	<p>開発段階: 第2相</p>
<p>試験名: 以前に治療された局所進行性または転移性悪性固形腫瘍を有する対象における エンフォルトツマブベドチンを評価するための非盲検多施設マルチコホート第2相試験</p>	
<p>試験の目的 (1つまたは複数) および評価項目 (1つまたは複数) :</p>	
<p>目的 (1つまたは複数)</p>	<p>評価項目 (1つまたは複数)</p>
<p>主要</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ● 確認された客観的奏効率 (ORR) によって測定されるエンフォルトツマブベドチンの抗腫瘍活性を決定すること 	<ul style="list-style-type: none"> ● 盲検独立中央判定 (BICR) によって決定される固形腫瘍治療効果判定基準 (RECIST) バージョン1.1による確認されたORR (完全奏効 [CR] + 部分奏効 [PR])
<p>副次</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ● エンフォルトツマブベドチンの奏効期間 (DOR) を評価すること ● エンフォルトツマブベドチンの病勢制御率 (DCR) を評価すること ● エンフォルトツマブベドチンの無増悪生存期間 (PFS) を評価すること ● 全生存期間 (OS) を評価すること ● エンフォルトツマブベドチンの安全性および忍容性を評価すること 	<ul style="list-style-type: none"> ● 治験責任医師の評価によるRECISTバージョン1.1に従って確認されたORR ● BICR評価によるRECISTバージョン1.1に従ったDOR ● 治験責任医師の評価によるRECISTバージョン1.1に従ったDOR ● BICR評価によるRECISTバージョン1.1に従ったDCR (CR+PR+安定疾患 [SD]) ● 治験責任医師の評価によるRECISTバージョン1.1に従ったDCR ● BICRの評価によるPFS ● 治験責任医師の評価によるPFS ● OS ● 安全性変数 <ul style="list-style-type: none"> ● 有害事象 (AE) ● 臨床検査 ● 生命徴候の測定 ● 12誘導心電図 ● 米国東海岸癌臨床試験グループ (ECOG) パフォーマンスステータス
<p>追加</p>	

10

20

30

40

50

<ul style="list-style-type: none"> ● 191P4D12発現を含む、治療転帰と相関し得る潜在的なゲノムおよび/または他のバイオマーカーを評価すること。 ● エンフォルトマブベドチンおよびモノメチルアウリスタチンE(MMAE)の薬物動態を評価すること ● エンフォルトマブベドチンの免疫原性を評価すること ● 生活の質 (QOL) に対するエンフォルトマブベドチンの治療効果を評価すること 	<ul style="list-style-type: none"> ● 191P4D12発現を含む、治療転帰と相関し得るゲノムおよび/または他のバイオマーカー ● エンフォルトマブベドチンおよびMMAEの選択された薬物動態パラメータ (すなわち、C_{max} [注入終了時の濃度] および C_{trough} [投与前の濃度]) ● エンフォルトマブベドチンに対する抗治療抗体 (ATA) の発生率 ● EuroQOL 5次元 (EQ-5D-5L) および疼痛評価による患者報告転帰 (PRO)
--	--

10

試験施設および場所 (1つまたは複数) の計画された総数:
北米および日本の約50の試験施設

試験集団:

以下を含む、以前に治療された局所進行性または転移性悪性固形腫瘍を有する対象:

- ホルモン受容体陽性/ヒト上皮成長因子受容体2陰性 (HR+/HER2-) 乳癌
- トリプルネガティブ乳癌 (TNBC)
- 扁平上皮非小細胞肺癌 (SQNSCLC)
- 非扁平上皮非小細胞肺癌 (NSCLC)
- 頭頸部癌
- 胃癌または食道癌

登録/無作為化される対象の数:

6つのコホートにおける悪性固形腫瘍を有する約240人の対象;各コホートに約40人の対象

20

試験計画の概要:

これは、局所進行性または転移性悪性固形腫瘍を有する成人対象における単剤としてのエンフォルトマブベドチンの抗腫瘍活性および安全性を評価するために設計された非盲検多施設マルチコホート第2相試験である。約40人の対象を以下の6つのコホートのそれぞれに登録する。

- コホート 1: HR+/HER2- 乳癌;または
- コホート 2: TNBC;または
- コホート 3: SQNSCLC;または
- コホート 4: NSCLC;または
- コホート 5: 頭頸部癌;または
- コホート 6: 胃癌もしくは食道癌

30

各コホートの抗腫瘍活性を評価するために1つの計画された中間解析がある。中間解析は、20人の対象が治療され、腫瘍応答について評価可能になった後に、所与のコホートに対して行う。第2相についてのベイズ最適設計 (BOP2) (Zhou et al, 2017) を、中間決定規則を導くために使用する。各コホートについて、2段階BOP2設計に基づいて、確認された奏効 (CRおよびPR) を有する対象の数が段階1の予め指定された最小奏効者数未満である場合、コホートの登録を停止し得る;そうでなければ、コホートの計画されたサイズに達するまで登録を継続する。

各コホートにおいて、対象は、28日のサイクルごとの第1日、第8日および第15日に静脈内 (IV) 注入として 1.25mg/kgの用量のエンフォルトマブベドチンを投与される。

この試験は、スクリーニング/ベースライン、治療および追跡調査の3つの期間からなる。

スクリーニング/ベースライン期間は、試験治療の最初の投与の28日前までに行われる。治療期間では、サイクル1から開始して、対象は、治療中止基準の1つに該当するまで、28日のサイクルごとの第1日、第8日および第15日にエンフォルトマブベドチンを投与される。

40

<p>疾患評価は、スクリーニング/ベースラインで実施し、対象が放射線学的に確認された疾患の進行を有する、新たなその後の抗癌療法を開始する、死亡する、同意を取り下げる、追跡調査不能になる、または試験が終了することのいずれかが最初に起こるまで、試験全体を通して試験治療の最初の投与から8週間ごと（56日間±7日間）に繰り返す。</p> <p>RECISTバージョン1.1による放射線学的に確認された疾患進行以外の理由で試験治療を中止した対象は、治療後追跡調査期間に入り、放射線学的に確認された疾患進行を有する、新たな抗癌療法を開始する、死亡する、同意を取り下げる、追跡調査不能になる、または試験が終了することのいずれかが最初に起こるまで、8週間ごと（56日間±7日間）にイメージングスキャンを受け続ける。</p>	10
<p>試験治療の1年後、疾患評価の頻度を12週間ごと（84日間±7日間）に減少させる。</p> <p>放射線学的に確認された疾患進行またはその後の抗癌療法の開始のいずれか早い方の後、対象は、死亡、同意の取り下げ、追跡調査不能または試験の終了のいずれかが最初に起こるまで、生存状態について長期追跡調査期間中12週間ごとに連絡を受ける。</p> <p>確認されたORRが主要評価項目である。確認されたORRは、客観的奏効がRECISTバージョン1.1に従ってCRまたはPRと確認された対象の割合として定義される。奏効（CRまたはPR）は、最初の応答の4週間後（28日間+7日間の時間枠）に反復イメージングスキャンで確認しなければならない。</p>	10
<p>薬物動態および抗治療抗体（ATA）のための血液試料をプロトコルで指定された時点で収集する。検証されたアッセイを使用して、血清または血漿中のエンフォルツマブベドチンおよびMMAEの濃度を測定し、ATAを評価する。バイオマーカの試料をプロトコルで指定された時点で収集する。バイオマーカの評価は、対象の選択には使用されない。</p> <p>以下は、個々の対象の試験治療からの中止基準である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 対象が、記録された放射線学的疾患進行を発症する ● 対象が新しい抗癌療法を開始する ● 対象が許容できない毒性を発現する ● 女性対象が妊娠する ● 治験責任医師が、中止することが対象にとって最良の利益であると判断する ● 対象が治療の停止を求める ● 対象が、治験責任医師または医療モニタの評価に基づきプロトコルを順守していない 	20
<p>試験治療を中止するすべての対象は、プロトコルで指定された追跡調査手順のために試験に留まり、追跡調査を継続されなければならない。対象は、以下の理由のいずれかのために試験を中止することができる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 追跡調査不能 ● 死亡 ● 対象の同意の取り下げ <p>独立データモニタリング委員会（IDMC）は、試験の安全性データを定期的に検討する。IDMCは、試験の安全性データの進行中の検討に基づいて、試験を終了すべきか、変更すべきか、または変更せずに継続すべきかを推奨することができる。</p>	30
<p>選択/除外基準:</p> <p>選択基準: 対象は、以下のすべてが当てはまる場合、試験に適格である。 コホート1~6のすべての対象について:</p>	40

1. 治験審査委員会 (IRB) / 独立倫理委員会 (IEC) により承認された書面によるインフォームドコンセントおよび国内規制に従ったプライバシーに関する文言 (例えば、米国の治験施設に対する医療保険の相互運用性と説明責任に関する法律の認可 (Health Insurance Portability and Accountability Act Authorization)) を、試験に関する手順 (該当する場合には、禁止薬剤の使用中止を含む) の前に対象から得なければならない。
 2. 対象は、インフォームドコンセント用紙 (ICF) に署名する時点で地域の規制に従って成人とみなされる。
 3. 対象は、RECISTバージョン1.1により測定可能な疾患を有する。
 4. 対象は、原発性腫瘍または転移部位から入手可能な保管腫瘍組織を有し、その供給源および利用可能性は試験治療前に確認されている。保管腫瘍組織が利用可能でない場合、対象は、試験治療の前に腫瘍組織を得るための生検を受ける。対象が安全上の懸念のために生検を受けることができない場合、試験への登録をメディカルモニターと話し合わなければならない。
 5. 対象は0または1のECOGパフォーマンスステータスを有する。
 6. 対象は以下のベースライン検査データを有する:
 - 絶対好中球数 (ANC) $\geq 1.0 \times 10^9/L$
 - 血小板数 $\geq 100 \times 10^9/L$
 - ヘモグロビン $\geq 9g/dL$
 - 血清総ビリルビン $\leq 1.5 \times$ 正常値の上限 (ULN) またはギルバート病を有する対象については $\leq 3 \times$ ULN
 - 施設基準に従って推定されるか、または24時間の尿収集によって測定されるクレアチニンクリアランス (CrCl) $\geq 30ml/分$ (糸球体濾過率 [GFR] もCrClの代わりに使用できる)。
 - アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) $\leq 3 \times$ ULN
 7. 女性対象は妊娠しておらず、以下の条件の少なくとも1つに該当する:
 - a. 妊娠の可能性のある女性 (WOCBP) ではない
 - b. インフォームドコンセントの時点から試験治療投与の最後の用量の少なくとも6ヶ月後まで避妊指導に従うことに同意するWOCBP
 8. 女性対象は、スクリーニング時に開始し、試験期間を通して、および試験治療投与の最後の用量後6ヶ月間、母乳を与えないことに同意しなければならない。
 9. 女性対象は、試験治療の最初の用量から開始し、試験期間を通して、および試験治療投与の最後の用量後6ヶ月間、卵子を提供してはならない。
 10. 妊娠の可能性のある女性パートナー (母乳を与えているパートナーを含む) (1人または複数) を有する男性対象は、治療期間を通して、および試験治療投与の最後の用量後6ヶ月間、避妊法を使用することに同意しなければならない。
 11. 男性対象は、治療期間中、および試験治療投与の最後の用量後6ヶ月間、精子を提供してはならない。
 12. 妊娠中のパートナー (1人または複数) を有する男性対象は、試験期間を通して妊娠期間中、および試験治療投与の最後の用量後6ヶ月間、禁欲したままであるかまたはコンドームを使用することに同意しなければならない。
 13. 対象は、本試験において試験治療を受けている間は別の介入試験に参加しないことに同意する。
- 疾患特異的選択基準:
- コホート1: HR+/HER2-乳癌
14. 対象は、直近に分析された組織に基づき米国臨床腫瘍学会/米国病理学会 (ASCO/CAP) ガイドラインに従ってエストロゲン受容体 (ER) 陽性および/またはプロゲステロン受容体 (PR) 陽性、かつHER2陰性として定義される、組織学的または細胞学的に確認されたHR+/HER2-乳癌を有する。
 15. 対象は局所進行性または転移性疾患を有する。

10

20

30

40

50

<p>16. 対象は、転移性または局所進行性の状況で、1種類またはそれ以上の内分泌療法およびサイクリン依存性キナーゼ (CDK) 4/6阻害剤を受けていなければならない。</p> <p>17. 対象は、任意の状況でタキサンまたはアントラサイクリンによる以前の治療を受けていなければならない。乳癌感受性遺伝子 (BRCA) 1または2に有害な生殖細胞系突然変異を有する対象は、ポリADPリボースポリメラーゼ (PARP) 阻害剤で治療されていなければならない。</p> <p>コホート2:トリプルネガティブ乳癌</p> <p>18. 対象は、直近に分析された組織に基づきASCO/CAPガイドラインに従って明確なTNBC組織学 (ER陰性/PR陰性/HER2-陰性) として定義される、組織学的または細胞学的に確認されたTNBCを有する。</p> <p>19. 対象は、局所進行性または転移性疾患を有する。</p> <p>20. 対象は、任意の状況でタキサンを含む2種類またはそれ以上の全身療法を受けていなければならない。BRCA1または2に有害な生殖細胞系突然変異を有する対象は、PARP阻害剤で治療されていなければならない。</p>	10
<p>コホート3:扁平上皮非小細胞肺癌</p> <p>21. 対象は、組織学的または細胞学的に確認された扁平上皮NSCLCを有する。</p> <p>22. 対象は、局所進行性または転移性疾患を有する。</p> <p>23. 対象は、白金ベースの療法後に進行または再発していなければならない;補助療法として投与された白金療法は、完了後12ヶ月以内に再発が起こった場合、レジメンとしてカウントする。</p> <p>24. 対象は、対象の腫瘍PD-1またはPD-L1発現および地域の治療ガイドラインに基づいて適格である場合、抗プログラム細胞死タンパク質1 (PD-1) または抗プログラム細胞死リガンド1 (PD-L1) による以前の治療を受けていなければならない。</p>	20
<p>コホート4:非扁平上皮非小細胞肺癌</p> <p>25. 対象は、組織学的または細胞学的に確認された非扁平上皮NSCLC (地域の実験室標準による上皮成長因子受容体 [EGFR] 野生型および未分化リンパ腫キナーゼ [ALK] 野生型) を有する。</p> <p>26. 対象は、局所進行性または転移性疾患を有する。</p> <p>27. 対象は、転移性または局所進行性の状況で白金ベースの療法後に進行または再発していなければならない;補助療法として投与された白金療法は、完了後12ヶ月以内に再発が起こった場合、レジメンとしてカウントする。</p> <p>28. 対象は、対象の腫瘍PD-1またはPD-L1発現および地域の治療ガイドラインに基づいて適格である場合、抗PD-1または抗PD-L1を受けていなければならない。</p>	30
<p>コホート5:頭頸部癌</p> <p>29. 対象は、組織学的または細胞学的に確認された頭頸部癌を有する。</p> <p>30. 対象は、局所進行性または転移性疾患を有する。</p> <p>31. 対象は、転移性または局所進行性の状況で白金含有レジメン後に進行または再発していなければならない。治癒的状况において集学的療法の一部として投与される白金レジメンは、対象が完了後6ヶ月以内に再発または進行しない限り、以前のレジメンとしてカウントしない。</p> <p>32. 対象は、対象の腫瘍PD-1またはPD-L1発現および地域の治療ガイドラインに基づいて適格である場合、抗PD-1または抗PD-L1を受けていなければならない。</p>	40
<p>コホート6:胃癌または食道癌</p> <p>33. 対象は、組織学的または細胞学的に確認された胃癌または食道癌を有する。</p> <p>34. 対象は、局所進行性または転移性疾患を有する。</p> <p>35. 対象は、転移性疾患または進行性疾患のためのフルオロピリミジンおよび白金を含む化学療法レジメン後に進行または再発していなければならない。ネオアジュバントまたはアジュバントレジメンは、対象が完了後6ヶ月以内に再発または進行しない限り、以前のレジメンとしてカウントしない。HER2陽性癌を有する対象は、HER2指向性療法を受けていなければならない。</p>	50

除外基準:

対象は、次のいずれかに該当する場合、参加対象から除外される:

コホート1~6のすべての対象について:

1. 対象は、転移性疾患のための3種類またはそれ以上の以前の化学療法を含むレジメンを受けている (非化学療法レジメンに制限はない)。
2. 対象は、既存の感覚神経障害または運動神経障害グレード ≥ 2 を有する。
3. 対象は、活動性中枢神経系 (CNS) 転移を有する。治療されたCNS転移を有する対象は、以下のすべてが当てはまる場合、試験を許可される。
 - CNS転移は、スクリーニング前の6週間またはそれ以上、臨床的に安定している
 - CNS転移のためにステロイド治療を必要とする場合、対象は、プレドニゾンまたは等価物の $\leq 20\text{mg/日}$ の安定用量を2週間またはそれ以上投与される。
 - ベースラインイメージングスキャンは、新たなまたは拡大した脳転移の証拠を示さない
 - 対象は軟膜疾患を有していない
4. 対象は、以前の治療 (全身療法、放射線療法または外科手術を含む) に関連する進行中の臨床的に有意な毒性 (脱毛症を除いてグレード2またはそれ以上) を有する。
5. \leq グレード2の免疫療法関連の甲状腺機能低下症または下垂体機能低下症を有する対象は、(適応される場合) 安定用量のホルモン補充療法で十分に維持/制御されている場合、登録され得る。進行中の \geq グレード3の免疫療法関連の甲状腺機能低下症または下垂体機能低下症を有する対象は除外される。進行中の免疫療法関連の大腸炎、ブドウ膜炎、心筋炎もしくは肺臓炎を有する対象、または高用量のステロイド ($>20\text{mg/日}$ のプレドニゾンまたは等価物) を必要とする他の免疫療法関連AEを有する対象は除外される。
6. 対象は、試験治療の初回投与の3ヶ月以内に制御されない糖尿病の病歴を有する。制御されない糖尿病は、他の説明されない関連糖尿病症状 (多尿症または多飲症) を伴う、ヘモグロビンA1c (HbA1c) $\geq 8\%$ または $7\sim 8\%$ のHbA1cと定義される。
7. 対象は、エンフォルトマブベドチンまたは他のモノメチルアウリスタチンE (MMAE) ベースの抗体-薬物コンジュゲート (ADC) による以前の治療を受けている。
8. 対象は、試験薬の初回投与前3年以内に診断された第2の悪性腫瘍、または以前に診断された悪性腫瘍からの残存疾患の証拠を有する。非黒色腫皮膚癌、進行の証拠がない、治癒を意図して治療された限局性前立腺癌、治療を意図しない積極的監視/経過観察下の低リスクもしくは非常に低リスク (標準ガイドラインによる) の限局性前立腺癌、または任意の種類の上皮内癌 (完全切除が実施された場合) を有する対象は許容される。
9. 対象は、試験治療の初回投与の時点で、ウイルス、細菌または真菌感染症に対する全身抗菌治療を現在受けている。定期的な抗菌予防は許可される。
10. 対象は、既知の活動性B型肝炎 (例えば、B型肝炎表面抗原 [HBsAg] 反応性) または活動性C型肝炎 (例えば、C型肝炎ウイルス [HCV] RNA [定性的] が検出される) を有する。
11. 対象は、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染 (HIV1または2) の既知の病歴を有する。
12. 対象は、試験薬の初回投与前6ヶ月以内に、ニューヨーク心臓病学会クラスIII~IVと一致する脳血管事象 (脳卒中または一過性虚血発作)、不安定狭心症、心筋梗塞または心臓症状 (うっ血性心不全を含む) の記録された病歴を有する。
13. 対象は、試験薬の初回投与前4週間以内に大きな手術を受ける。
14. 対象は、試験薬の初回投与の2週間前に完了していない放射線療法、化学療法、生物製剤、治験薬、および/または免疫療法による抗腫瘍治療を受けていた。
15. 対象は、エンフォルトマブベドチンまたはエンフォルトマブベドチンの製剤に含まれる賦形剤 (ヒスチジン、トレハロース二水和物およびポリソルベート20を含む) に対する既知の過敏症を有するか、または対象は、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生された生物製剤に対する既知の過敏症を有する。

10

20

30

40

- 16. 対象は、既知の活動性角膜炎または角膜潰瘍を有する。表在性点状角膜炎を有する対象は、治験責任医師の意見で障害が適切に治療されている場合は許容される。
- 17. 対象は、治験責任医師の意見で、対象を試験参加に不適切にする何らかの状態を有する。

治療薬 (1つまたは複数) :
 名称:
 エンフォルツマブベドチン

用量、投与方法および用量変更:
 1. 25mg/kgの用量のエンフォルツマブベドチンを、28日のサイクルごとの第1、8および15日目にIV注入として投与する。エンフォルツマブベドチンは、体重が100kgを超える対象を除いて、対象の実際の体重に基づいて投与される;体重が100kgを超える場合、用量は、100kgの最大体重に基づいて計算される。エンフォルツマブベドチンは、約30分間かけて静脈内投与される。

10

毒性の種類および重症度に応じて、1、0.75または0.5mg/kgへの用量減少が許容される。用量減少を必要とする対象は、毒性が試験薬の中止を必要とせず、ベースラインまたは \leq グレード1に戻っているならば、1用量レベル再増量され得る (すなわち、0.75mg/kgに減量された対象は、1mg/kgにのみ再増量され得る)。毒性が再発する場合、再増量は許可されない。 \geq グレード2の角膜AEを有する対象は、用量を再増量することを許可されない。エンフォルツマブベドチン関連毒性についての用量変更推奨を以下の表に提示する。

他のエンフォルツマブベドチン関連毒性のための投与中断は、治験責任医師の裁量で許可される。投与の中断は、最大8週間 (2サイクル) 継続し得る。治療から臨床的利益を得ている対象に対する投与中断は、対象の毒性が永続的な中止を必要としない場合、8週間を超えて延長され得る。投与の中断中、奏効評価のためのスケジュールは調整されない。

20

1. エンフォルツマブベドチンに関連する血液学的毒性のための推奨される用量変更*			
グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4
同じ用量レベルで継続する。	同じ用量レベルで継続する。 グレード2の血小板減少症については、毒性が \leq グレード1になるかまたはベースラインに戻るまで投与を保留し、その後同じ用量レベルで治療を再開する。	毒性が \leq グレード1になるかまたはベースラインに戻るまで投与を保留し、その後同じ用量レベルで治療を再開するか、または1用量レベルの用量減少を考慮する。 施設のガイドラインによって指示されるように、輸血または成長因子は使用され得る。	毒性が \leq グレード1になるかまたはベースラインに戻るまで投与を保留し、その後治験責任医師の裁量で用量を1用量レベル減少させて治療を再開するかまたは中止する。 施設のガイドラインによって指示されるように、輸血または成長因子は使用され得る。 貧血については、治療の中止を強く考慮すべきである。
*血液学的毒性は、貧血、血小板減少症、好中球減少症および発熱性好中球減少症を指す。			

30

40

50

2. エンフォルトツマブドチンに関連する非血液学的毒性についての推奨される用量変更			
グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
<p>同じ用量レベルで継続する。</p> <p>眼の症状 および/または視力の変化が同定された場合、対象は眼科検査で評価されるべきである。*</p>	<p>グレード2の神経障害または角膜AEの場合を除いて、同じ用量レベルで継続する。</p> <p>グレード2の神経障害または角膜AEについては、毒性が≤グレード1になるかまたはベースラインに戻るまで投与を保留し、その後同じ用量レベルで治療を再開する。グレード2の神経障害または角膜AEの2回目の発生については、毒性が≤グレード1になるまで投与を保留し、その後用量を1用量レベル減少させ、治療を再開する。</p> <p>眼の症状および/または視力の変化が同定された場合、対象は眼科検査で評価されるべきである。*</p>	<p>毒性が≤グレード1になるかまたはベースラインに戻るまで投与を保留し、その後同じ用量レベルで治療を再開するか、または1用量レベルの用量減少を考慮する。*</p> <p>グレード3の神経障害または角膜AEについては、治療を中止する。</p> <p>グレード3の高血糖/血糖上昇については、試験治療を保留する。高血糖/血糖上昇が≤グレード2に改善し、対象が臨床的および代謝的に安定したら、治療を再開する。</p> <p>眼の症状および/または視力の変化が同定された場合、対象は眼科検査で評価されるべきである。*</p>	<p>グレード4のAEについては、治療を中止する。*</p> <p>支持的管理により72時間以内に≤グレード2に改善するグレード4の嘔吐および/または下痢は、中止を必要としない。</p>
<p>AE: 有害事象</p> <p>* 眼科検査は眼科医によって行われるべきである。検眼医が検査を行い、薬剤を処方することができる国では、代わりに検眼医が利用されてもよい。</p> <p>** 臨床的続発症に関連しない、および/または発症から72時間以内に補充/適切な管理で矯正されるグレード3/4の電解質不均衡/検査値異常は、中止を必要としない（例えば、グレード4の高尿酸血症）。日常生活の自立活動を制限しない、または全身抗生物質を必要とする感染症に関連するグレード3の発疹は、症状が重度でなく、支持治療で管理できるならば、治療の中断を必要としない。</p>			
<p>併用治療（薬物療法および非薬物療法）の制限または要件:</p> <p>試験責任医師が、対象に十分な医学的支援を提供するために以下の薬物療法のいずれかが必要であると判断した場合、対象は試験治療のさらなる投与を中止しなければならない:</p> <ul style="list-style-type: none"> 他の治療薬 抗腫瘍活性を意図した化学療法または他の薬物。これは、内分泌療法を受けている対象、または骨転移の治療を意図した剤（例えば、ビスホスホネート、または核因子$\alpha\beta$ [RANK] リガンド阻害剤の受容体活性化剤）を受けている対象には適用されない。 承認されている非標的病変に対する緩和放射線を除く放射線療法。注: 症候性の孤立性病変または骨に対する放射線療法は、例外的な場合ごとに考慮され得る。放射される病変は、RECISTバージョン1.1による非標的病変でなければならない、対象は、放射される領域外に明確な測定可能な疾患を有していなければならない。 			

10

20

30

40

50

エンフォルトマブベドチンは、放射線療法と同時に投与されなくてもよい。

- エンフォルトマブベドチンと同時に強力なシトクロムP450 (CYP) 3A4阻害剤を投与されている対象は、有害反応について注意深く監視されるべきである。

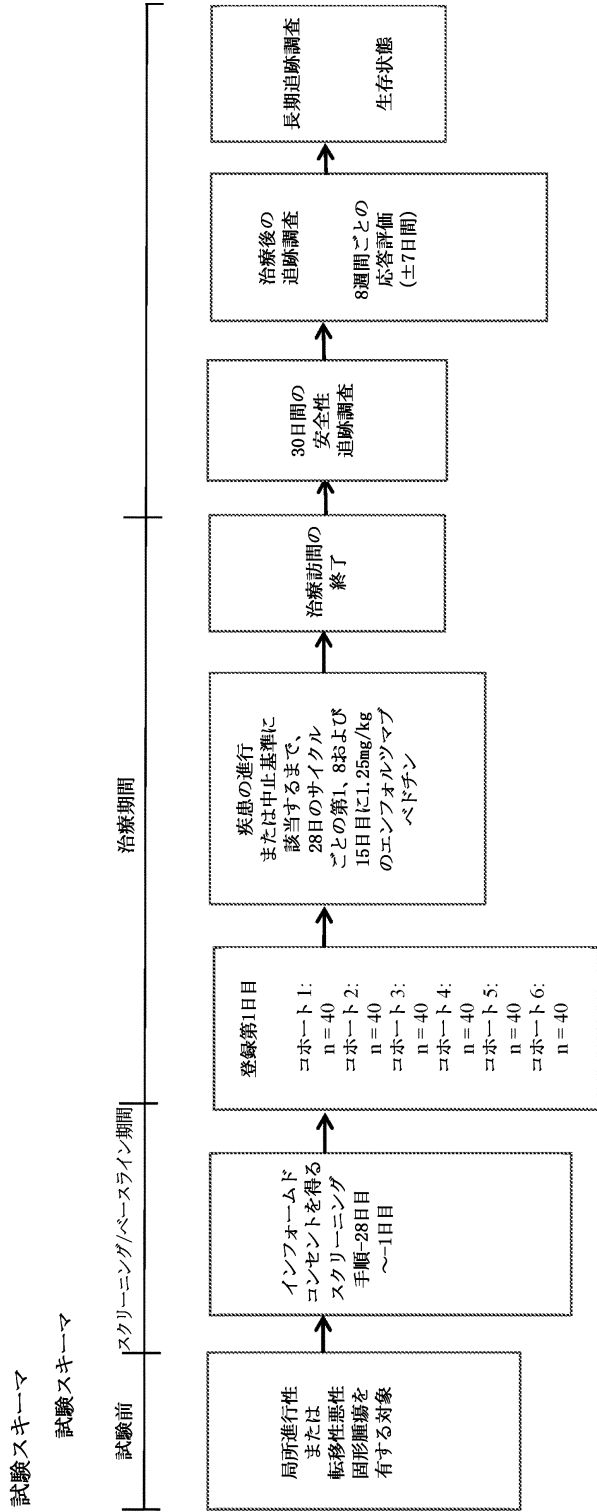
治療期間:
対象は、治療中止基準に該当するまでエンフォルトマブベドチンを投与される。

有効性:
RECISTバージョン1.1による確認されたORR (CR+PR) およびDCR (CR+PR+SD) を計算し、各腫瘍タイプについてClopper-Pearson法に基づいて対応する95%信頼区間を構築する。DOR、PFSおよびOSを含む他の有効性評価項目を、Kaplan-Meier法を用いて要約する。有効性分析は、治療され、分析カットオフ日に評価可能な腫瘍応答データを有するすべての対象を含む。

バイオマーカー:
該当する場合はいつでも、バイオマーカーパラメータについて記述統計を提供する。バイオマーカー測定値と対象における薬物動態、有効性、安全性プロファイルとの間の関係の分析を実施し得る。

中間解析:
各コホートについて、20人の対象が治療され、評価可能な腫瘍応答データが得られた後、確認されたORRを評価するために1つの計画された中間解析を実施する。2段階BOP2設計を、中間決定規則を導くために使用する。コホートは、段階1からの最小数の奏効者（以下の表を参照）が観察された場合、段階2に進む; そうでなければ、コホートはさらなる登録のために閉じられ得る。コホートの登録を中止する最終決定は、抗腫瘍活性および対象の191P4D12発現データを含む安全性データの全体的な評価に基づいて行われる。

3. 客観的奏効率に基づく決定規則			
コホート	癌型	中間時点での計画された評価可能な対象の数	段階2に進むための奏効者の最小数
コホート 1	HR+/HER2-乳癌	20	4
コホート 2	トリプルネガティブ乳癌	20	3
コホート 3	扁平上皮非小細胞肺癌	20	2
コホート 4	非扁平上皮非小細胞肺癌	20	3
コホート 5	頭頸部癌	20	2
コホート 6	胃癌または食道癌	20	2



疾患評価は、スクリーニング/ベースラインで実施し、対象が放射線学的に確認された疾患の進行を有する、新たなその後の抗腫瘍療法を開始する、死亡する、同意を取り下げる、追跡調査不能になる、または試験が終了するこのいずれかが最初に起こるまで、試験全体を通して試験治療の最初の投与から8週間ごと（56日間±7日間）に繰り返す。確認イメージングスキャンは、最初の応答の4週間後（28日間±7日間の時間枠）に必要である。
試験治療の1年後、応答評価の頻度を12週間ごと（84日間±7日間）に減少させる。

NAI-1515932027v1

【 0 4 6 4 】

6.4.2. 試験について

6.4.2.1. 非臨床試験および臨床試験におけるエンフォルツマブベドチンおよびその有効性

6.4.2.1.1. エンフォルツマブベドチン

エンフォルツマブベドチンは、プロテアーゼ切断可能リンカーを介して微小管破壊剤（MMAE）にコンジュゲートされた完全ヒト免疫グロブリンG1カップ（IgG1）抗体から構成されるADCである（Challita-Eid PM et al, Cancer Res.2016;76（10）:3003-13）。エンフォルツマブベドチンは、細胞表面の191P4D12タンパク質に結合してADC-191P4D12複合体の内在化をもたらし、次いで、これがリソソーム区画に輸送され、そこ

10

20

30

40

50

でリンカーのタンパク質分解切断を介してMMAEが放出されることによって、抗腫瘍活性を誘導する。MMAEの細胞内放出は、その後、チューブリン重合を破壊し、G2/M期細胞周期停止およびアポトーシス細胞死をもたらす (Francisco JA et al, Blood. 2003 Aug 15; 102 (4): 1458-65)。

【0465】

6.4.2.1.2. 非臨床データおよび臨床データ

薬理学

AGS-22M6Eは、薬理試験および毒性試験、ならびに完了した第I相試験で使用されたマウスハイブリドーマ細胞株に由来するADCである。チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞株由来のAGS-22M6E ADCであるエンフォルツマブベドチンは、臨床開発に使用される最終生成物である。エンフォルツマブベドチンは、AGS-22M6Eと同じアミノ酸配列、リンカーおよび細胞傷害性薬物を有する。エンフォルツマブベドチンとAGS-22M6Eとの間の同等性は、191P4D12に対する結合親和性、インビトロ細胞傷害性、およびインビボ抗腫瘍活性などの広範な分析的および生物学的特性評価試験を通して確認された。

【0466】

インビトロ薬理試験では、AGS-22M6Eは、ヒト191P4D12を発現するように操作された細胞株およびヒト191P4D12を内因性に発現するT47D乳癌細胞株において細胞生存を阻害したが、AGS-22M6 (非コンジュゲート抗体) は、191P4D12を発現する細胞株のいずれの細胞増殖にも影響を及ぼさなかった。

【0467】

AGS-22M6Eの抗腫瘍活性を、191P4D12の発現が実証されている様々な癌適応症を表す腫瘍異種移植モデルのパネルで評価した。AGS-22M6Eは、患者由来の膀胱癌の異種移植片における腫瘍成長を用量依存的に有意に阻害した。ヒトHR+乳癌細胞株の異種移植片において、4日ごとに5mg/kgの4回の投与。AGS-22M6Eはまた、ヒト肺腺癌細胞株および患者由来の肺腺癌の異種移植片における腫瘍成長を有意に阻害した。エンフォルツマブベドチンおよびAGS-22M6Eは、患者由来のTNBC細胞異種移植モデルにおいて同等の薬理的抗腫瘍活性を示した。この試験では、開始腫瘍サイズに対する腫瘍退縮パーセントは、2mg/kgのエンフォルツマブベドチンおよびAGS-22M6Eについて、21日目にそれぞれ68%および70%であった。

【0468】

毒性学

AGS-22M6Eおよびエンフォルツマブベドチンの安全性プロファイルおよび薬物動態は、カニクイザルにおいて同等であった。

【0469】

皮膚病変は、ラット (5mg/kg; ヒト全身曝露量の1倍) およびサル (1mg/kg; ヒト全身曝露量の0.7倍) における医薬品安全性試験実施基準に準拠した毒性試験で認められた。皮膚の変化は、6週間の回復期間の終了までに完全に可逆的であった。

【0470】

臨床試験で報告された高血糖は、ラットおよびサルの両方の毒性試験で存在せず、それぞれの種の臓器に病理組織学的所見はなかった。

【0471】

AGS-22M6Eは、雄性および雌性ラットならびにカニクイザルにおいて中程度に免疫原性であった。AGS-22M6Eおよびエンフォルツマブベドチンは、カニクイザルにおいて同等の免疫原性を示した。

【0472】

遺伝毒性試験は、MMAEが、細菌での復帰突然変異試験 (Ames試験) またはL5178Y TK+/-マウスリンパ腫突然変異アッセイにおいて識別可能な遺伝毒性の可能性を有さないことを示した。MMAEは、微小管破壊剤の薬理的な作用と一致する、ラットの小核試験での染色体異常を誘発した。

【0473】

10

20

30

40

50

MMAEは、290nm～700nmの範囲の吸光度を有さず、バリンシトルリンリンカー-MMAE (vc-MMAE)の吸光度は、ICH S10ガイダンスで定義された光毒性試験の基準を満たさなかった。したがって、エンフォルツマブドチンは、直接的な光毒性をもたらすほど十分に光反応性であるとは考えられなかった。

【0474】

精巣毒性はラットでのみ認められた。所見には、精巣上体の精細管変性および精子減少症が含まれた(2.0mg/kg;臨床推奨用量でのヒト全身曝露量の約1倍)。これらの所見は、24週間の回復期間の終了までに部分的に逆転した。エンフォルツマブドチンを6mg/kg(臨床推奨用量でのヒト全身曝露量の6倍)までの用量で投与された性的に未熟な雄性サルでは、精巣毒性は観察されなかった。

【0475】

6.4.2.1.3. 臨床データ

エンフォルツマブドチンは現在、単独療法として、およびいくつかの抗癌療法と組み合わせて、第1相、第2相、および第3相試験を含む複数の試験で試験されている。以下に要約する安全性および有効性データの多くは、単剤療法データからのものであり、第1相および第2相試験に限定される。

【0476】

EV-101は、以前に抗PD-(L)1療法を受けた転移性尿路上皮癌(UC)を有する患者のコホートを含む、1つまたはそれ以上の以前の化学療法レジメンの際に進行した191P4D12を発現する固形腫瘍(例えば、転移性UC)を有する患者を登録した第1相用量漸増/拡大試験である。

【0477】

EV-101は、191P4D12発現固形腫瘍を有する患者を登録したので、この試験に関連するいくつかの異なる癌型を有する患者について191P4D12発現データが得られた。検証された191P4D12 IHC試験(Quest Diagnostics)を使用して、191P4D12に0～300の範囲のHスコアを割り当てた。NSCLC(扁平上皮および非扁平上皮を含む)患者の98%が191P4D12を発現し(n=50)、Hスコアの中央値は260であった。EV-101のために事前スクリーニングされた3人の乳癌患者はすべて191P4D12を発現し、Hスコアは140、230および290であった。2人の胃癌患者および1人の鼻咽頭癌患者は、それぞれ140、230および290のHスコアで191P4D12を発現した。EV-101で得られた191P4D12発現データを補うために、異なる癌型の組織マイクロアレイ(TMA)で191P4D12 IHC試験を実施した。191P4D12は、評価した組織の大部分で発現していた:乳癌組織(トリプルネガティブおよびHR+/HER2を含む;91%、n=220)、胃癌組織(66%、n=143)、頭頸部癌組織(77%、n=128)および食道癌組織(88%、n=96)。

【0478】

6.4.2.2. 試験の理論的根拠

現在、化学療法は、比較的低い奏効率、短い奏効期間および有意な毒性をもたらしている標準治療である。局所進行癌または転移癌を有する患者に対する承認された治療法がないこと、および第二選択化学療法で観察される活性が限られていることは、この集団が重要なアンメットメディカルニーズを有することを十分に実証している。

【0479】

転移性尿路上皮癌および他の悪性固形腫瘍を有する患者でのエンフォルツマブドチン単剤療法を用いた第1相用量漸増および拡大試験(EV-101)は、転移性尿路上皮癌を有する患者において有望な抗腫瘍活性を実証した。この試験では、転移性尿路上皮癌を有する患者において腫瘍の減少が見られた。エンフォルツマブドチンは、高いアンメットメディカルニーズを有する集団において、抗PD-(L)-1療法後に患者に持続的な奏効および有意な生存結果を提供した。確認されたORRは、エンフォルツマブドチン1.25mg/kgで治療された患者において中央判定により45%であった。全生存期間(OS)中央値12.3ヶ月は、従来OS中央値が10.3ヶ月であること(Bellmunt J et al, N Eng J Med. 2017;376(11):1015-1026)を考えると、有望である。

10

20

30

40

50

【0480】

枢要な第2相試験（EV-201）では、患者は白金含有化学療法による以前の治療を受けていたか、または白金未経験でかつシスプラチン治療に不適格でなければならない。この試験の結果は、エンフォルツマブベドチンが、白金化学療法およびPD-1/L1阻害剤の後に進行した患者において実質的な臨床活性を実証するための最初の新規治療薬であることを明らかにした。確認されたORRは、エンフォルツマブベドチン1.25mg/kgで治療された患者において44%であった。OS中央値は11.7ヶ月であり、奏効期間中央値は7.6ヶ月であった。これらの結果は、同じ患者集団における第1相EV-101試験と極めて一致する。

【0481】

本試験のために選択された腫瘍（乳癌、肺癌、頭頸部癌、胃癌、および食道癌）はすべて、中程度から高い191P4D12発現を有し、転移性（悪性または転移性悪性を含む）および治療不応性の状況での転帰を改善する必要がある腫瘍を代表する。さらに、エンフォルツマブベドチンに対する支持的な前臨床感受性は、臨床データおよび公開されている文献に基づく証拠と共に、本試験の裏付けを提供する。

10

【0482】

6.4.2.3. リスクベネフィット評価

この試験のために選択された局所進行癌または転移癌を有する対象は、標準治療後に再発または進行した癌を有し、治療選択肢が限られている。現在までの臨床データは、尿路上皮癌患者におけるエンフォルツマブベドチンの好ましいベネフィット-リスク比を裏付けている。さらに、非臨床データおよび臨床データは、尿路上皮癌以外の選択された191P4D12発現腫瘍におけるエンフォルツマブベドチンの使用を裏付けている。

20

【0483】

最近の治療の進歩にもかかわらず、患者の約80%は、白金含有療法が転移性（悪性または転移性悪性を含む）疾患の初期治療として失敗した後の標準治療であるPD-1/L1阻害剤に応答しない（Alhalabi O et al *Oncology (Williston Park)* 2019;33(1):11-8;Kim & Seo *Investig Clin Urol.* 2018;59(5):285-296;National Comprehensive Cancer Network, 2017 (Non-small cell lung cancer, NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines), http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf; National Comprehensive Cancer Network (Bladder Cancer (Version 3, 2019) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf))。これらの患者は治療選択肢がほとんどなく、新しい治療法が緊急に必要とされている。

30

【0484】

6.4.3. 試験の目的（1つまたは複数）および評価項目（1つまたは複数）

この試験の主要、副次および追加の目的および評価項目を表7に列挙する。

【0485】

（表7）試験の目的（1つまたは複数）および評価項目（1つまたは複数）

40

50

コホート3:SQNSCLC;または
 コホート4:NSCLC;または
 コホート5:頭頸部癌;または
 コホート6:胃癌または食道癌。

【0487】

各コホートの抗腫瘍活性を評価するために1つの計画された中間解析がある。中間解析は、評価可能な腫瘍応答データを有する20人の対象が治療された後に、所与のコホートに対して行う。第2相についてのベイズ最適設計(BOP2)(Zhou H et al, Stat Med. 2017; 36(21):3302-3314)を、中間決定規則を導くために使用する。各コホートについて、2段階BOP2設計に基づいて、確認された奏効(CRおよびPR)を有する対象の数が、段階1の予め指定された最小奏効者数未満である場合、コホートの登録を停止し得る;そうでなければ、コホートの計画されたサイズに達するまで登録を継続する。

10

【0488】

この試験は、スクリーニング/ベースライン、治療および追跡調査の3つの期間からなる。

【0489】

スクリーニング/ベースライン期間は、試験治療の最初の投与の28日前までに行われる。治療期間では、サイクル1から開始して、対象は、治療中止基準の1つに該当するまで、28日のサイクルごとの第1日、第8日および第15日にエンフォルツマブベドチンを投与される。疾患評価は、スクリーニング/ベースラインで実施し、対象が、以下:放射線学的に確認された疾患の進行を有する、新たなその後の抗癌療法を開始する、死亡する、同意を取り下げる、追跡調査不能になる、または試験が終了することのいずれかを最初に起こすまで、試験全体を通して試験治療の最初の投与から8週間ごと(56日間±7日間)に繰り返す。

20

【0490】

エンフォルツマブベドチンの最終投与後もしくは治療中止の決定後、または別の抗癌療法の開始前のいずれか早い方から7日以内に治療終了(EOT)来院を行う。これに続いて、エンフォルツマブベドチンの最後の投与または治療中止の決定から30日間(+7日間の時間枠)を完了するための30日間の安全性追跡調査を行うが、これには、薬物関連AEの消失を確認するために何らかの評価を繰り返さなければならない場合を除き、対象との電話連絡で十分である。

30

【0491】

RECISTバージョン1.1による放射線学的に確認された疾患進行以外の理由で試験治療を中止した対象は、治療後追跡調査期間に入り、以下:放射線学的に確認された疾患進行を有する、新たな抗癌療法を開始する、死亡する、同意を取り下げる、追跡調査不能になる、または試験が終了することのいずれかが最初に起こるまで、8週間ごと(56日間±7日間)にイメージングスキャンを受け続ける。

【0492】

試験治療の1年後、疾患評価の頻度を12週間ごと(84日間±7日間)に減少させる。

【0493】

放射線学的に確認された疾患進行またはその後の抗癌療法の開始のいずれか早い方の後、対象は、以下:死亡、同意の取り下げ、追跡調査不能または試験の終了のいずれかが最初に起こるまで、生存状態について長期追跡調査期間中12週間ごとに連絡を受ける。

40

【0494】

確認されたORRが主要評価項目である。確認されたORRは、客観的奏効がRECISTバージョン1.1に従ってCRまたはPRと確認された対象の割合として定義される。奏効(CRまたはPR)は、最初の応答の4週間後(28日間+7日間の時間枠)に反復イメージングスキャンで確認しなければならない。

【0495】

薬物動態およびATAのための血液試料をプロトコルで指定された時点で収集する。検証

50

されたアッセイを使用して、血清または血漿中のエンフォルツマブドチンおよびMMAEの濃度を測定し、ATAを評価する。バイオマーカの試料をプロトコルで指定された時点で収集する。

【0496】

6.4.4.2. 用量

各コホートにおいて、対象は、28日のサイクルごとの第1日、第8日および第15日に静脈内（IV）注入として1.25mg/kgの用量のエンフォルツマブドチンを投与される。

【0497】

6.4.5. 患者集団

患者集団は、以下を含む、以前に治療された局所進行性または転移性悪性固形腫瘍を有する対象からなる。

HR+ /HER2-乳癌;または

TNBC;または

SQNSCLC;または

NSCLC;または

頭頸部癌;または

胃癌または食道癌。

【0498】

潜在的な対象がすべての適格基準を満たすことを確認するために、すべてのスクリーニング評価を完了し、治験責任医師が検討しなければならない。適格基準に対するプロトコル逸脱の前向き承認（プロトコル放棄または免除としても公知）は認められない。

【0499】

6.4.5.1. 選択基準

対象は、以下のすべてが当てはまる場合、試験への参加に適格である。

【0500】

コホート1～6のすべての対象について:

治験審査委員会（IRB）/独立倫理委員会（IEC）で承認された書面によるインフォームドコンセントおよび国内規制に従ったプライバシーに関する文言（例えば、米国の治験施設に対する医療保険の相互運用性と説明責任に関する法律の認可）を、試験に関する手順（該当する場合には、禁止薬剤の使用中止を含む）の前に対象から得なければならない。

【0501】

対象は、インフォームドコンセント用紙（ICF）に署名する時点で現地の規制に従って成人とみなされる。

【0502】

対象は、RECISTバージョン1.1によって測定可能な疾患を有する。

【0503】

対象は、原発性腫瘍または転移部位から入手可能な保管腫瘍組織を有し、その供給源および利用可能性は試験治療前に確認されている。保管腫瘍組織が利用可能でない場合、対象は、試験治療の前に腫瘍組織を得るための生検を受ける。対象が安全上の懸念のために生検を受けることができない場合、試験への登録をメディカルモニターと話し合わなければならない。

【0504】

対象は0または1のECOGパフォーマンスステータスを有する。

【0505】

対象は以下のベースライン検査データを有する:

絶対好中球数（ANC） $1.0 \times 10^9/L$

血小板数 $100 \times 10^9/L$

ヘモグロビン 9g/dL

血清総ビリルビン $1.5 \times$ 正常値の上限（ULN）またはギルバート病を有する対象に

ついては $3 \times$ ULN

10

20

30

40

50

施設基準に従って推定されるか、または24時間の尿収集によって測定されるクレアチニンクリアランス (CrCl) 30mL/分 (糸球体濾過率 [GFR] もCrClの代わりに使用できる)

アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 3 × ULN

【0506】

女性対象は妊娠しておらず、以下の条件の少なくとも1つに該当する:

妊娠の可能性のある女性 (WOCBP) ではない。

インフォームドコンセントの時点から試験治療投与の最後の用量の少なくとも6ヶ月後まで避妊指導に従うことに同意するWOCBP。

10

【0507】

女性対象は、スクリーニング時に開始し、試験期間を通して、および試験治療投与の最後の用量後6ヶ月間、母乳を与えないことに同意しなければならない。

【0508】

女性対象は、試験治療の最初の用量から開始し、試験期間を通して、および試験治療投与の最後の用量後6ヶ月間、卵子を提供してはならない。

【0509】

妊娠の可能性のある女性パートナー (母乳を与えているパートナーを含む) (1人または複数) を有する男性対象は、治療期間を通して、および試験治療投与の最後の用量後6ヶ月間、避妊法を使用することに同意しなければならない。

20

【0510】

男性対象は、治療期間中、および試験治療投与の最後の用量後6ヶ月間、精子を提供してはならない。

【0511】

妊娠中のパートナー (1人または複数) を有する男性対象は、試験期間を通して妊娠期間中、および試験治療投与の最後の用量後6ヶ月間、禁欲を維持するかまたはコンドームを使用することに同意しなければならない。

【0512】

対象は、本試験において試験治療を受けている間は別の介入試験に参加しないことに同意する。

30

【0513】

疾患特異的選択基準:

コホート1:HR+/HER2-乳癌

対象は、直近に分析された組織に基づき米国臨床腫瘍学会/米国病理学会 (ASCO/CAP) ガイドラインに従ってER陽性および/またはプロゲステロン受容体 (PR) 陽性、かつHER2陰性として定義される、組織学的または細胞学的に確認されたHR+/HER2-乳癌を有する。

【0514】

対象は、局所進行性または転移性疾患を有する。

【0515】

対象は、転移性または局所進行性の状況で、1種類またはそれ以上の内分泌療法およびサイクリン依存性キナーゼ (CDK) 4/6阻害剤を受けていなければならない。

40

【0516】

対象は、任意の状況で、タキサンまたはアントラサイクリンによる以前の治療を受けていなければならない。乳癌感受性遺伝子 (BRCA) 1または2に有害な生殖細胞系突然変異を有する対象は、ポリADPリボースポリメラーゼ (PARP) 阻害剤で治療されていなければならない。

【0517】

コホート2:トリプルネガティブ乳癌

対象は、直近に分析された組織に基づきASCO/CAPガイドラインに従って明確なTNBC

50

組織学（ER陰性/PR陰性/HER2陰性）として定義される、組織学的または細胞学的に確認されたTNBCを有する。

【0518】

対象は、局所進行性または転移性疾患を有する。

【0519】

対象は、任意の状況で、タキサンを含む2種類またはそれ以上の全身療法を受けていなければならない。BRCA1または2に有害な生殖細胞系突然変異を有する対象は、PARP阻害剤で治療されていなければならない。

【0520】

コホート3:扁平上皮非小細胞肺癌

対象は、組織学的または細胞学的に確認された扁平上皮NSCLCを有する。

【0521】

対象は、局所進行性または転移性疾患を有する。

【0522】

対象は、白金ベースの療法後に進行または再発していなければならない;補助療法として投与された白金療法は、完了後12ヶ月以内に再発が起こった場合、レジメンとしてカウントする。

【0523】

対象は、対象の腫瘍PD-1またはPD-L1発現および地域の治療ガイドラインに基づいて適格である場合、抗プログラム細胞死タンパク質-1（PD-1）または抗プログラム細胞死-リガンド1（PD-L1）による以前の治療を受けていなければならない。

【0524】

コホート4:非扁平上皮非小細胞肺癌

対象は、組織学的または細胞学的に確認された非扁平上皮NSCLC（地域の実験室標準による上皮成長因子受容体 [EGFR] 野生型および未分化リンパ腫キナーゼ [ALK] 野生型）を有する。

【0525】

対象は、局所進行性または転移性疾患を有する。

【0526】

対象は、転移性または局所進行性の状況で白金ベースの療法後に進行または再発していなければならない;補助療法として投与された白金療法は、完了後12ヶ月以内に再発が起こった場合、レジメンとしてカウントする。

【0527】

対象は、対象の腫瘍PD-1またはPD-L1発現および地域の治療ガイドラインに基づいて適格である場合、抗PD-1または抗PD-L1を受けていなければならない。

【0528】

コホート5:頭頸部癌

対象は、組織学的または細胞学的に確認された頭頸部癌を有する。

【0529】

対象は、局所進行性または転移性疾患を有する。

【0530】

対象は、転移性または局所進行性の状況で白金含有レジメン後に進行または再発していなければならない。治癒的状況において集学的療法の一部として投与される白金レジメンは、対象が完了後6ヶ月以内に再発または進行しない限り、以前のレジメンとしてカウントしない。

【0531】

対象は、対象の腫瘍PD-1またはPD-L1発現および地域の治療ガイドラインに基づいて適格である場合、抗PD-1または抗PD-L1を受けていなければならない。

【0532】

コホート6:胃癌または食道癌

10

20

30

40

50

対象は、組織学的または細胞学的に確認された胃癌または食道癌を有する。

【0533】

対象は、局所進行性または転移性疾患を有する。

【0534】

対象は、フルオロピリミジンおよび転移性疾患または進行性疾患のための白金を含む化学療法レジメン後に進行または再発していなければならない。ネオアジュバントまたはアジュバントレジメンは、対象が完了後6ヶ月以内に再発または進行しない限り、以前のレジメンとしてカウントしない。HER2陽性癌を有する対象は、HER2指向性療法を受けていなければならない。

【0535】

10

6.4.5.2. 除外基準:

対象は、以下のいずれかに該当する場合、試験への参加から除外される。

【0536】

コホート1~6のすべての対象について:

対象は、転移性疾患のための3種類またはそれ以上の以前の化学療法を含むレジメンを受けている（非化学療法レジメンに制限はない）。

【0537】

対象は、既存の感覚神経障害または運動神経障害グレード 2を有する。

【0538】

対象は、活動性中枢神経系（CNS）転移を有する。治療されたCNS転移を有する対象は、以下のすべてが当てはまる場合、試験を許可される。

20

【0539】

CNS転移は、スクリーニング前の6週間またはそれ以上、臨床的に安定している。

【0540】

CNS転移のためにステロイド治療を必要とする場合、対象は、プレドニゾンまたは等価物の 20mg/日の安定用量を2週間またはそれ以上投与される。

【0541】

ベースラインイメージングスキャンは、新たなまたは拡大した脳転移の証拠を示さない。

【0542】

対象は軟膜疾患を有していない。

30

【0543】

対象は、以前の治療（全身療法、放射線療法または外科手術を含む）に関連する進行中の臨床的に有意な毒性（脱毛症を除いてグレード2またはそれ以上）を有する。

【0544】

グレード 2の免疫療法関連の甲状腺機能低下症または汎下垂体機能低下症を有する対象は、（適応される場合）安定用量のホルモン補充療法で十分に維持/制御されている場合、登録され得る。進行中のグレード 3の免疫療法関連の甲状腺機能低下症または汎下垂体機能低下症を有する対象は除外される。進行中の免疫療法関連の大腸炎、ブドウ膜炎、心筋炎もしくは肺臓炎を有する対象、または高用量のステロイド（>20mg/日のプレドニゾンまたは等価物）を必要とする他の免疫療法関連AEを有する対象は除外される。

40

【0545】

対象は、試験治療の初回投与の3ヶ月以内に制御されない糖尿病の病歴を有する。制御されない糖尿病は、他の説明されない関連糖尿病症状（多尿症または多飲症）を伴う、ヘモグロビンA1c（HbA1c） 8%または7~<8%のHbA1cと定義される。

【0546】

対象は、エンフォルツマブドチンまたは他のモノメチルアウリスタチンE（MMAE）ベースのADCによる以前の治療を受けている。

【0547】

対象は、試験薬の初回投与前3年以内に診断された第2の悪性腫瘍、または以前に診断された悪性腫瘍からの残存疾患の証拠を有する。非黒色腫皮膚癌、進行の証拠がない、治癒

50

を意図して治療された限局性前立腺癌、治療を意図しない積極的監視/経過観察下の低リスクもしくは非常に低リスク（標準ガイドラインによる）の限局性前立腺癌、または任意の種類の上皮内癌（完全切除が実施された場合）を有する対象は許容される。

【0548】

対象は、試験治療の初回投与の時点で、ウイルス、細菌または真菌感染症に対する全身抗菌治療を現在受けている。定期的な抗菌予防は許可される。

【0549】

対象は、既知の活動性B型肝炎（例えば、B型肝炎表面抗原 [HBsAg] 反応性）または活動性C型肝炎（例えば、C型肝炎ウイルス [HCV] RNA [定性的] が検出される）を有する。

10

【0550】

対象は、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染（HIV1または2）の既知の病歴を有する。

【0551】

対象は、試験薬の初回投与前6ヶ月以内に、ニューヨーク心臓病学会クラスIII~IVと一致する脳血管事象（脳卒中または一過性虚血発作）、不安定狭心症、心筋梗塞または心臓症状（うっ血性心不全を含む）の記録された病歴を有する。

【0552】

対象は、試験薬の初回投与前4週間以内に大きな手術を受ける。

【0553】

対象は、試験薬の初回投与の2週間前に完了していない放射線療法、化学療法、生物製剤、治療薬、および/または免疫療法による抗腫瘍治療を受けていた。

20

【0554】

対象は、エンフォルツマブベドチンまたはエンフォルツマブベドチンの製剤に含まれる賦形剤（ヒスチジン、トレハロース二水和物およびポリソルベート20を含む）に対する既知の過敏症を有するか、または対象は、CHO細胞で産生された生物製剤に対する既知の過敏症を有する。

【0555】

対象は、既知の活動性角膜炎または角膜潰瘍を有する。表在性点状角膜炎を有する対象は、治療責任医師の意見で障害が適切に治療されている場合は許容される。

【0556】

対象は、治療責任医師の意見で、対象を試験参加に不適切にする何らかの状態を有する。

30

【0557】

6.4.6. 治療薬

6.4.6.1. 投与される治療薬

治療薬エンフォルツマブベドチン（ASG-22CE）は、滅菌で、保存料を含まず、静脈内投与のために再構成される白色からオフホワイト色の凍結乾燥粉末である。治療薬は、各バイアルに20mgまたは30mgのエンフォルツマブベドチンを含有する使い捨てガラスバイアルで供給される。治療薬は2 ~ 8 で保存する。

【0558】

6.4.6.1.1. 治療薬の投与量および投与

40

1.25mg/kgの用量のエンフォルツマブベドチンを、28日のサイクルごとの第1、8および15日目に約30分かけて静脈内注入として投与する。注入に関連する反応（IRR）がない場合、約30分の注入期間を達成するためにすべての対象について注入速度を計算する。エンフォルツマブベドチンは、静脈内プッシュまたはポーラスとして投与してはならない。エンフォルツマブベドチンは、他の薬剤と混合すべきではない。エンフォルツマブベドチンの投与の間に少なくとも7日が経過しなければならない。

【0559】

評価のスケジュールに記載されているすべての関連する評価時点の間に対象の体重を測定しなければならない。体重に基づく投与量は、対象の実際の体重を使用して計算する。体重に基づく投与量の例外は、体重が100kgを超える対象に対して行われる;これらの個人

50

については、用量は100kgに基づく。この試験で許容される最大用量は125mgである。

【0560】

エンフォルツマブベドチン投与中および最初の3サイクルの注入後少なくとも60分間、対象を観察する。最適な対象のケアと一致するすべての支援策が、施設基準に従って試験全体を通して与えられる。

【0561】

投与中および投与後随時、注射部位を発赤、腫脹、疼痛、および感染症について注意深く監視する。対象は、投与時または注入後に発赤または不快感を直ちに報告するように勧められる。

【0562】

6.4.6.2. 無作為化および盲検化

これは非盲検試験である。エンフォルツマブベドチンの対象登録および割付は、双方向応答技術（IRT）システムを介して実施する。試験治療の開始前に、試験施設の職員は、IRTシステムから対象番号および薬剤割付を取得する。具体的なIRT手順は当業者に公知である。

【0563】

6.4.6.3. 用量の変更

毒性の種類および重症度に応じて、1、0.75または0.5mg/kgへの用量減少が許容される。用量減少を必要とする対象は、毒性が試験薬の中止を必要とせず、ベースラインまたはグレード 1に戻っているならば、1用量レベル再増量され得る（すなわち、0.75mg/kgに減量された対象は、1mg/kgにのみ再増量され得る）。毒性が再発する場合、再増量は許可されない。グレード 2の角膜AEを有する対象は、用量を再増量することを許可されない。エンフォルツマブベドチン関連毒性についての用量変更推奨を表8および表9に示す。

【0564】

他のエンフォルツマブベドチン関連毒性のための投与中断は、治験責任医師の裁量で許可される。投与の中断は、最大8週間（2サイクル）継続し得る。治療から臨床的利益を得ている対象に対する投与中断は、対象の毒性が永続的な中止を必要としない場合、8週間を超えて延長され得る。投与の中断中、奏効評価のためのスケジュールは調整されない。

【0565】

（表8）エンフォルツマブベドチンに関連する血液学的毒性のための推奨される用量変更*

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
同じ用量レベルで継続する。	同じ用量レベルで継続する。 グレード2の血小板減少症については、毒性が≤グレード1になるかまたはベースラインに戻るまで投与を保留し、その後同じ用量レベルで治療を再開する。	毒性が≤グレード1になるかまたはベースラインに戻るまで投与を保留し、その後同じ用量レベルで治療を再開するか、または1用量レベルの用量減少を考慮する。 施設のガイドラインによって指示されるように、輸血または成長因子は使用され得る。	毒性が≤グレード1になるかまたはベースラインに戻るまで投与を保留し、その後治験責任医師の裁量で用量を1用量レベル減少させて治療を再開するかまたは中止する。 施設のガイドラインによって指示されるように、輸血または成長因子は使用され得る。 貧血については、治療の中止を強く考慮すべきである。

*血液学的毒性は、貧血、血小板減少症、好中球減少症および発熱性好中球減少症を指す。

【0566】

（表9）エンフォルツマブベドチンに関連する非血液学的毒性のための推奨される用量変更

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
同じ用量レベルで継続する。	グレード2の神経障害または角膜AEの場合を除いて、同じ用量レベルで継続する。	毒性が≤グレード1になるかまたはベースラインに戻るまで投与を保留し、その後同じ用量レベルで治療を再開するか、または1用量レベルの用量減少を考慮する。**	グレード4のAEについては、治療を中止する。**
眼の症状 および/または視力の変化が同定された場合、対象は眼科検査で評価されるべきである。*	グレード2の神経障害または角膜AEについては、毒性が≤グレード1になるかまたはベースラインに戻るまで投与を保留し、その後同じ用量レベルで治療を再開する。グレード2の神経障害または角膜AEの2回目の発生については、毒性が≤グレード1になるまで投与を保留し、その後用量を1用量レベル減少させ、治療を再開する。	グレード3の神経障害または角膜AEについては、治療を中止する。	支持的管理により72時間以内に≤グレード2に改善するグレード4の嘔吐および/または下痢は、中止を必要としない。
	眼の症状および/または視力の変化が同定された場合、対象は眼科検査で評価されるべきである。*	グレード3の高血糖/血糖上昇については、試験治療を保留する。高血糖/血糖上昇が≤グレード2に改善し、対象が臨床的および代謝的に安定したら、治療を再開する。	
		眼の症状および/または視力の変化が同定された場合、対象は眼科検査で評価されるべきである。*	
AE: 有害事象 * 眼科検査は眼科医によって行われるべきである。検眼医が検査を行い、薬剤を処方することができる国では、代わりに検眼医が利用されてもよい。 ** 臨床的続発症に関連しない、および/または発症から72時間以内に補充/適切な管理で矯正されるグレード3/4の電解質不均衡/検査値異常は、中止を必要としない（例えば、グレード4の高尿酸血症）。日常生活の自立活動を制限しない、または全身抗生物質を必要とする感染症に関連するグレード3の発疹は、症状が重度でなく、支持治療で管理できるならば、治療の中断を必要としない。			

10

20

30

【0567】

6.4.7. 試験手順および評価

6.4.7.1. 有効性評価

疾患応答および進行を、RECISTバージョン1.1（6.4.8.3、RECISTバージョン1.1を参照）を使用して評価する。放射線評価は、評価のスケジュールに従って行う。確認されたORR、DOR、DCR、PFSおよびOSは、評価のスケジュールに従って評価する。

【0568】

6.4.7.1.1. 疾患評価のためのイメージング（コンピュータ断層撮影/磁気共鳴イメージング/ポジトロン放出断層撮影-コンピュータ断層撮影スキャン）

イメージング/疾患評価は、スクリーニング/ベースラインで、および、対象が、以下：放射線学的に確認された疾患の進行を有する、新たなその後の抗癌療法を開始する、死亡する、同意を取り下げる、追跡調査不能になる、または試験が終了することのいずれかを最初に起こすまで、試験全体を通して試験治療の最初の投与から8週間ごと（56日間±7日間）に実施する。標準治療としてインフォームドコンセントの前に行われるベースラインイメージングは、試験治療の最初の投与前28日以内に実施される限り使用され得る。

【0569】

疾患応答が治験責任医師によってCRまたはPRとして評価される場合、最初の応答の4週間後（28日間+7日間）に確認イメージングスキャンが必要である。試験治療の1年後、疾患応答評価の頻度を12週間ごと（84日間±7日間）に減少させる。

40

50

【0570】

疾患応答および進行をBICRによって評価する。治療の判定は、RECISTバージョン1.1によるスキンの施設評価に基づいて行う。

【0571】

RECISTバージョン1.1による放射線学的に確認された疾患進行以外の理由で試験治療を中止する対象は、以下：放射線学的に確認された疾患進行を有する、新たな抗癌療法を開始する、死亡する、同意を取り下げる、追跡調査不能になる、または試験が終了することのいずれかが最初に起こるまで、8週間ごと（56日間±7日間）にイメージングスキャンを受け続ける。腫瘍イメージングはまた、疾患進行が疑われるときはいつでも実施し得る。

【0572】

脳スキャンおよび骨イメージングは、評価のスケジュールに従って実施し、転移がスクリーニング/ベースラインで同定された場合、または転移が既知もしくは疑われる場合、または試験全体を通して臨床的指示される場合、応答評価時点で繰り返す。

【0573】

造影剤（胸部、腹部および脳）を用いるCTスキャンは、腫瘍評価のための好ましいモダリティである。磁気共鳴イメージングは、地域の標準的な医療行為である場合、またはCTスキャンが対象において禁忌である場合（例えば、対象が造影剤に対してアレルギーがある場合）に許容される。X線などのRECISTで認められた他のすべてのスキャン方法は任意である。イメージング評価のための追加の説明書は、試験手順マニュアルに見出すことができる。

【0574】

評価には、標的病変、非標的病変および任意の新たな病変の腫瘍測定値が含まれる。応答評価は、所与の時点の評価について特徴付けられる。各対象の試験終了時に、試験レジメンに対する最良総合効果を導き出す。比較可能性を確保するために、スクリーニングおよびその後の応答の評価は同一の技術を用いて実施する。同じ個人が、可能であれば試験期間中、任意の1人の対象について画像を評価する。試験全体を通して病変を追跡するために、既知の脳転移を有する対象に反復イメージングを使用することが推奨される。

【0575】

標的病変、非標的病変および/または新たな病変を含む疾患進行の部位をeCRFに記録する。疾患の疑われる進行を確認するために、任意の時点で追加のイメージングを実施し得る。

【0576】

この試験は、独立した放射線学的評価と地域（試験責任医師）の放射線学的評価の両方の結果に基づいて分析される。試験全体を通してすべてのイメージングスキャンのコピーを収集し、当業者に公知の基準に従って分析する。

【0577】

6.4.7.1.2. 標的病変の評価

完全奏効（CR）

CRは、すべての標的病変および非標的病変の消失として定義される。病理学的リンパ節はいずれも（標的または非標的にかかわらず）、ベースライン測定値から<10mmへの短軸の減少を有していなければならない。

【0578】

部分奏効（PR）

PRは、ベースラインの直径和を参照として、標的病変の直径の和（非結節性病変については最長;結節性病変については短軸）の少なくとも30%の減少として定義される。

【0579】

安定疾患（SD）

SDは、試験薬投与中の直径の最小和を参照として、PRと分類するのに十分な縮小がなく、進行性疾患と分類するのに十分な増大もないことと定義される。

【0580】

10

20

30

40

50

進行性疾患（PD）

PDは、試験期間中の最小径和（これは、試験期間中の最小である場合はベースラインの径和を含む）を参照として、標的病変の直径の和（非結節性病変については最長；結節性病変については短軸）の少なくとも20%の増加として定義される。20%の相対的増加に加えて、合計はまた、少なくとも5mmの絶対的増加を示さなければならない。1つまたは複数の新たな病変の出現も進行とみなされる。

【0581】

非標的病変の評価

非標的病変に基づいて明確な進行を達成するには、標的病変のSDまたはPRの存在下であっても、全体的な腫瘍負荷が治療の中止に値するほど十分に増加するような非標的疾患の全体的なレベルの実質的な悪化が存在しなければならない。1つまたは複数の非標的病変のサイズのわずかな増加は、通常、明確な進行と分類するのに十分ではない。

【0582】

非完全奏効/非進行性疾患

非標的病変の非CR/非PDは、1つまたは複数の非標的病変の持続と定義される。

【0583】

進行性疾患

非標的病変のPDは、既存の非標的病変の明確な進行または1つまたは複数の新たな病変の出現として定義される。

【0584】

6.4.7.1.3. 時点応答の評価

ベースラインで測定可能な疾患を有する対象についての各時点での応答状態を判定する。

【0585】

6.4.7.1.4. 生存状態

放射線学的に確認された疾患進行後またはその後の抗癌療法の開始後、対象は、以下：死亡、同意の取り下げ、追跡調査不能または試験の終了のいずれかが最初に起こるまで、生存状態の収集のために長期追跡調査期間中12週間ごとに連絡を受ける。

【0586】

6.4.7.2. 追加の評価

6.4.7.2.1. バイオマーカ（1つまたは複数）

試験の経過中に、例えば本明細書に記載される試験の各時点で収集された試料を、DNA、RNAおよびタンパク質を含む他のバイオマーカについて分析して、試験治療に対する耐性または感受性の機構、試験治療に関連する動的変化（用量、安全性、忍容性および有効性などの観点から）、ならびにエンフォルツマブドチンに関連する診断アッセイの方法開発または検証との可能な関連性を調べることができる。

【0587】

バイオマーカ分析のための血液試料

バイオマーカ分析のための血液試料は、血漿、血清および末梢血単核細胞（PBMC）を単離するための試料収集スケジュールに示されている時点ですべての対象から収集する。血漿試料のサブセットは、循環遊離DNA（cfDNA）の次世代シーケンシング（NGS）分析に使用し得る。血清試料のサブセットは、可溶性191P4D12レベルを特徴付けるために使用し得る。血漿、血清およびPBMC試料は、免疫機能および免疫細胞サブセットのマーカを同定するためにサイトカインまたは免疫表現型分析に供し得る。血液試料は、本明細書に記載され、当業者に公知の追加の分析に使用することができる。

【0588】

バイオマーカ分析のための腫瘍組織試料

評価のスケジュールに示されているホルマリン固定パラフィン包埋腫瘍組織ブロックまたは未染色荷電スライドの形態の（原発部位または転移部位からの）治療前腫瘍組織試料を収集する。保管または治療前のいずれかの新鮮な腫瘍組織が許容される。保管腫瘍組織試料が利用可能でない場合、対象は、試験治療の前に腫瘍組織を得るための生検を受ける

10

20

30

40

50

ことができる。新たに切片化した未染色の荷電スライドを収集する場合、計画されたバイオマーカ試験のために各対象から最低10枚から最大20枚のスライドが必要である。

【0589】

試験治療中または追跡調査期間中に生検が標準治療として行われる場合、対象の腫瘍組織試料を収集し、本明細書に記載されるように評価する。

【0590】

腫瘍組織試料は、191P4D12およびPD-L1発現、疾患サブタイプのマーカおよび腫瘍免疫微小環境に関連するマーカについて分析することができる。腫瘍組織試料は、本明細書に記載され、当業者に公知のさらなる分析に使用することができる。

【0591】

6.4.7.2.2. 生活の質および患者報告転帰評価
疼痛評価

対象は、評価のスケジュールに示されているように、過去24時間で最も痛みが強いときの痛みを最もよく表す0~10の尺度で、自分の痛みを評価する。6.4.8.6疼痛評価を参照。

【0592】

Euro Quality of Life-5つの側面

各サイクルの第1日および治療終了時に、対象はEQ-5D-5L質問票を完了する。EQ-5D-5Lは、健康転帰の一般的な選好に基づく尺度として使用するためにEuroQOL Groupによって開発された標準化された手段である。これは、広範囲の健康状態および治療に適用可能であり、単純な記述プロフィールおよび健康状態の単一の指標値を提供する。EQ-5D-5Lは、移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み/不快感、および不安/ふさぎ込みを含む健康の5つの側面を評価する、5項目の機能および幸福感の自己報告尺度である。各次元は5つのレベル（問題なし、少し問題あり、中程度の問題あり、かなり問題あり、極度に問題あり）を含む。固有のEQ-5D-5L健康状態は、5つの側面のそれぞれからの1つのレベルを組み合わせることによって定義される。この質問票はまた、垂直段階的（0~100）な視覚的アナログスケールで応答者の自己評価健康状態を記録する。5項目に対する応答もまた、一般集団サンプルから得られた値に基づいて重み付け健康状態指数（効用値）に変換する（Herdman, et al., Qual Life Res 2011;20(10):1727-36）。6.4.8.5 EQ-5D-5Lを参照。

【0593】

6.4.8. 患者転帰およびその解析

6.4.8.1. 有効性の解析

FAS、RES、およびRES-BICRについて有効性分析を行う。腫瘍関連分析をRECISTバージョン1.1に基づいて要約する。腫瘍評価に関連する有効性評価項目を、BICR評価および治験責任医師評価の両方について分析する。

【0594】

6.4.8.1.1. 主要評価項目の解析

一次解析

主要有効性評価項目は、BICRによる確認されたORRである。確認されたORRは、BORがRECISTバージョン1.1に従って確認されたCRまたはPRである対象の割合として定義される。各コホートについて確認されたORRを計算し、その95%信頼区間をClopper-Pearson法によって構築する。BICRによる確認されたORRの一次解析セットはRES-BICRである。FASおよびRESの追加の分析も実施し得る。

【0595】

6.4.8.1.2. 副次評価項目の解析

奏効期間

DORは、奏効（その後確認されるCRまたはPR）が最初に記録された日から、RECISTバージョン1.1によるPDが最初に記録された日または何らかの原因による死亡日のいずれか早い方までの期間として定義される。DORは、確認されたCRまたはPRを達成した対象についてのみ計算する。DORをKaplan-Meier法を用いて分析し、Kaplan-Meierプロット

10

20

30

40

50

を提供する。DOR中央値およびその両側95%CIを計算する。

【0596】

病勢制御率

DCRは、BORが確認されたCRまたはPRまたはSDである対象の割合として定義される。各コホートについてDCRを計算し、その95%信頼区間をClopper-Pearson法によって構築する。

【0597】

無増悪生存期間

PFSは、試験治療の開始からRECISTバージョン1.1によるPDの最初の記録または何らかの原因による死亡のいずれか早い方までの期間として定義される。PFSをKaplan-Meier法を用いて分析し、Kaplan-Meierプロットを提供する。PFS中央値およびその両側95%CIを計算する。

10

【0598】

全生存期間

OSは、試験治療の開始から何らかの原因による死亡日までの期間として定義される。OSをKaplan-Meier法を用いて分析し、Kaplan-Meierプロットを提供する。OS中央値およびその両側95%CIを計算する。

【0599】

6.4.8.1.3. 他の有効性評価項目の解析

最良総合効果 (Best Overall Response)

20

BORは、対象についてのすべての利用可能な腫瘍時点応答データに基づいて判定される。新たな抗癌療法または進行性疾患 (PD) の後に記録された奏効は、BOR導出から除外する。各コホートおよび全体について、BORの頻度表を提示する。

【0600】

BORは、RECISTバージョン1.1による以下の基準に従って導出される：

対象が少なくとも2つのCRを有し、最初のCRの日と最後のCRの日とが28日超離れている場合、BORは確認されたCRとして定義される。

対象がPRおよび別のCR/PRを28日超離れて有する場合、この対象のBORは確認されたPRである。

確認されたCRまたはPRを有さない対象については、対象が最初の投与日の少なくとも49日後にCR/PR/SDの少なくとも1つの腫瘍評価記録を有する場合、BORはSDと定義される。

30

上記のように定義される確認されたCR、PRまたはSDを有さないが、最後の腫瘍評価がPDであった対象については、BORはPDである。

さもなければ、BORは、ベースライン後の腫瘍評価データがない対象については評価不能 (NE) またはデータなし (ND) と定義される。

【0601】

直径の和

RECISTバージョン1.1により、腫瘍負荷は、各腫瘍評価でのすべての標的病変の直径の和 (SOD) によって測定される。SODのベースラインからの最大減少パーセントを各対象について計算し、ウォーターフォールプロットを用いてグラフで示す。

40

【0602】

奏効までの期間

奏効までの期間 (TRR) は、試験薬の最初の投与から客観的奏効 (その後確認されるCRまたはPR) の最初の記録までの期間として計算する。TTRは、確認されたCRまたはPRを達成した対象についてのみ計算する。TTRを記述統計学によって要約する。

【0603】

6.4.8.2. 他の解析

6.4.8.2.1. バイオマーカ (1つまたは複数) の解析

潜在的なゲノムおよび/または他のバイオマーカ (191P4D12発現を含む) と臨床結果

50

(有効性、安全性または薬力学)との間の関連付けは、関心対象の特定のパラメータについて解釈可能な結果を提供するために、必要なベースラインおよび試験中の測定値を有する対象に対して行われ得る。バイオマーカーは、該当する場合は、臨床的尺度に関連するので、グラフまたは記述的に要約され得る。要約統計量を集計し得る。代替モデリングアプローチなどの追加の事後分析を実施し得る。このセクションで説明するすべての解析は、データの利用可能性に基づく。

【0604】

6.4.8.2.2. 生活の質および患者報告転帰パラメータの解析

記述的QOLおよびPRO解析を行う。各質問票の完了率を要約する。

【0605】

6.4.8.3.RECISTバージョン1.1

(表1) 時点応答: 標的(+/-非標的)疾患を有する患者

標的病変	非標的病変	新たな病変	総合効果
CR	CR	無	CR
CR	非CR/非PD	無	PR
CR	評価されず	無	PR
PR	非PDまたは 評価の欠損あり	無	PR
SD	非PDまたは 評価の欠損あり	無	SD
評価の 欠損あり	非PD	無	NE
PD	何らか	有または無	PD
何らか	PD	有または無	PD
何らか	何らか	有	PD

CR=完全奏効、PR=部分奏功、SD=安定疾患、PD=進行性疾患、および
NE=評価不能

【0606】

(表2) 時点応答: 非標的疾患のみを有する患者

非標的病変	新たな病変	総合効果
CR	無	CR
非CR/非PD	無	非CR/非PD ^a
評価の欠損あり	無	NE
明確なPD	有または無	PD
何らか	有	PD

CR=完全奏効、PD=進行性疾患、およびNE=評価不能

^a 安定疾患は、一部の治験では次第に有効性の評価のための評価項目として使用されており、病変が全く測定できない場合にこのカテゴリに割り当てることは推奨されないため、非標的疾患については「非CR/非PD」が「安定疾患」よりも好ましい。

【0607】

(表3) CRおよびPRの確認が必要な場合の最良総合効果

10

20

30

40

50

総合効果 最初の時点	総合効果 その後の時点	最良総合効果
CR	CR	CR
CR	PR	CR または PR ^a
CR	SD	SD期間の最低基準を満たしたSD、さもなければPD
CR	PD	SD期間の最低基準を満たしたSD、さもなければPD
CR	NE	SD期間の最低基準を満たしたSD、さもなければNE
PR	CR	PR
PR	PR	PR
PR	SD	SD
PR	PD	SD期間の最低基準を満たしたSD、さもなければPD
PR	NE	SD期間の最低基準を満たしたSD、さもなければNE
NE	NE	NE

10

CR=完全奏効、PR=部分奏効、SD=安定疾患、PD=進行性疾患、およびNE=評価不能。
^a 最初の時点で、真にCRに該当する場合、その後の時点で見られるいかなる疾患も、疾患がベースラインと比較してPR基準に該当する場合でも、その時点で疾患をPDにする（疾患がCR後に再び現れたに違いないため）。最良効果は、SDの最小期間が満たされたかどうかに依存する。しかしながら、その後のスキャンで小さな病変がおそらくまだ存在することが示唆され、実際に患者が最初の時点でCRではなくPRを有していた場合、時に「CR」と主張されることがある。これらの状況下では、元のCRはPRに変更されるべきであり、最良効果はPRである。

以下から複製:Eisenhauer EA,Therasse P,Bogaerts J,Schwartz LH,Sargent D,For d R,et al.New response evaluation criteria in solid tumors:revised RECIST guideline (version 1.1) .Eur J Cancer.2009;45:228-47。

20

【 0 6 0 8 】

6.4.8.4. 米国東海岸癌臨床試験グループパフォーマンスステータス

グレード	ECOGパフォーマンスステータス
0	全く問題なく活動でき、疾患発症前のすべてのパフォーマンスを制限なく行うことができる
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業または座っての作業、例えば軽い家事、事務作業は行うことができる
2	歩行可能で、自分の身のまわりのことはすべて可能であるが、作業はできない;起きている時間の50%超は起きて動き回れる
3	限られた自分の身のまわりのことしかできない;起きている時間の50%超をベッドまたは椅子で過ごす
4	全く動けない;自分の身のまわりのことが全くできない;完全にベッドまたは椅子で過ごす
5	死亡

30

ECOG:米国東海岸癌臨床試験グループ

40

以下から複製:Oken MM,Creech RH,Tormey DC,Horton J,Davis TE,McFadden ET ,et al.Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group.Am J Clin Oncol.1982;5:649-55。

【 0 6 0 9 】

6.4.8.5. EQ-5D-5L

50

各項目について、あなたの今日の健康状態を最もよく表している四角1つにチェック印を付けてください。

移動の程度

- 歩き回るのに問題はない
- 歩き回るのに少し問題がある
- 歩き回るのに中程度の問題がある
- 歩き回るのにかなり問題がある
- 歩き回ることができない

10

身のまわりの管理

- 自分で身体を洗ったり着替えたりするのに問題はない
- 自分で身体を洗ったり着替えたりするのに少し問題がある
- 自分で身体を洗ったり着替えたりするのに中程度の問題がある
- 自分で身体を洗ったり着替えたりするのにかなり問題がある
- 自分で身体を洗ったり着替えたりすることができない

ふだんの活動（例：仕事、勉強、家事、家族・余暇活動）

- ふだんの活動を行うのに問題はない
- ふだんの活動を行うのに少し問題がある
- ふだんの活動を行うのに中程度の問題がある
- ふだんの活動を行うのにかなり問題がある
- ふだんの活動を行うことができない

20

痛み/不快感

- 痛みや不快感はない
- 少し痛みや不快感がある
- 中程度の痛みや不快感がある
- かなりの痛みや不快感がある
- 極度の痛みや不快感がある

30

不安/ふさぎ込み

- 不安でもふさぎ込んでもない
- 少し不安あるいはふさぎ込んでいる
- 中程度に不安あるいはふさぎ込んでいる
- かなり不安あるいはふさぎ込んでいる
- 極度に不安あるいはふさぎ込んでいる

USA (English) © 2009 EuroQol Group. EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group

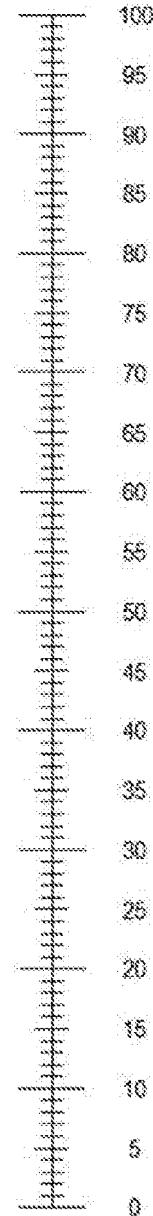
40

50

- あなたの今日の健康状態がどのくらい良いか悪いかを教えてください。
- このものさしには0から100までの目盛がふってあります。
- 100はあなたの想像できる**最も良い**健康状態を表しています。
0はあなたの想像できる**最も悪い**健康状態を表しています。
- あなたの今日の健康状態がどのくらい良いか悪いかを、このものさし上に×印を付けて表してください。
- ものさし上の×印を付けたところの目盛を下の四角に記入してください。

あなたの今日の健康状態 =

想像できる
最も良い健康状態



想像できる
最も悪い健康状態

10

20

30

USA (English) © 2007 SunQx Group. EQ-30™ is a trade mark of the SunQx Group.

40

【 0 6 1 0 】

6.4.8.6. 疼痛評価

50

GI	胃腸
HCG	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
HPV	ヒトパピローマウイルス
ICF	インフォームドコンセント用紙
IDMC	独立データモニタリング委員会
IEC	独立倫理委員会
IRB	施設内審査委員会
IRT	双方向応答技術
MMAE	モノメチルアウリスタチンE
NGS	次世代シーケンシング
NSCLC	非小細胞肺癌
ORR	客観的奏効率
OS	全生存期間
PARP	ポリADPリボースポリメラーゼ
PBMC	末梢血単核細胞
PD	進行性疾患
PFS	無増悪生存期間
PK	薬物動態
PR	部分奏功
PRO	患者報告転帰
QOL	生活の質
RECIST	固形腫瘍治療効果判定基準
RES	治療効果評価可能集団
SD	安定疾患
SOD	直径の合計
TEAE	治療下で発現した有害事象
TNBC	トリプルネガティブ乳癌
TTR	応答までの時間
UC	尿路上皮癌
ULN	正常値の上限
WOCBP	妊娠の可能性のある女性

10

20

30

【 0 6 1 2 】

6.4.8.8. ヒト試験で使用される用語の定義

40

50

用語	用語の定義
ベースライン	治療を受ける前の試験登録時の対象の評価。
評価項目	試験の有効性または安全性評価に関する変数。 注:特定の評価項目が集団に適用されるか、または結果の分析から現れる可能性があるため、すべての評価項目がそれ自体評価であるわけではない。すなわち、評価項目は、評価についての事実（例えば、生存の延長）であり得る。
登録	スクリーニング後に対象を登録するまたは試験に参加させること。
介入	試験において関心対象の転帰に影響を及ぼすと考えられる、試験で検討される薬物、装置、治療またはプロセス（例えば、健康関連QOL、有効性、安全性および薬剤経済学）。
スクリーニング	試験に登録するための潜在的な対象の積極的検討のプロセス。
スクリーニング不適格	ICFに署名したが、試験への参加に必要な1つまたは複数の基準を満たさず、登録されなかった潜在的な対象。
スクリーニング期間	通常は対象が同意文書に署名した時点から対象に試験生成物または比較薬（時には無作為化せずに）が与えられる直前までの、調査期間に入る前の期間。調査期間は、プロトコルの目的の主要な関心対象が観察される期間であり、試験生成物または比較薬（時には無作為化せずに）が対象に与えられ、試験生成物または比較薬の投与が完了した後の最後の評価まで継続する。
試験期間	最初の試験施設の開始日から最後の試験施設が試験を完了するまでの期間。

10

20

【 0 6 1 3 】

7. 配列表

本明細書は、配列表のコンピュータ読み取り可能形式（CRF）のコピーと共に提出されている。2020年7月30日に作成された14369-248-228_SEQ_LISTING.txtと題するCRFは、サイズが39,675バイトであり、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

30

40

50

【 図 1 D 】

Ha22-2 (2,4) 6.1重鎖のアミノ酸配列 (SEQ ID NO:7)。
二重下線はリーダ配列であり、下線は重鎖可変領域であり
(SEQ ID NO:7の20番目から136番目のアミノ酸までの範囲の配列である、SEQ ID NO:22)、
破線による下線はヒトIgG1定常領域である。

1 MELGLCVFLVAILEGVOCVOLFVSGGLVOPGSSRLRLSCAASGFTFSS
51 YNNWVRQAPKGLWVSYISSSSSTIYADSVKGRFTISRDNARNSLSL
101 QMNSLRDQEDAVVYCARAYYYGMDVWQGTTVVSSASTKGPSVFPLAPL
151 SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPEVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
201 LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKHTHTCPPCPA
251 PELLGGPSVFLPDKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
301 VEVHNAKTKPREQYNSYRVVSVLEVLHDDWLNQKEYKCKVSNKALPAP
351 IEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLLVKGFYPSDIAVEW
401 ESNQGPENNYKTTTPVLDSDGSPFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA
451 LHNHYTQKSLSLSPGK

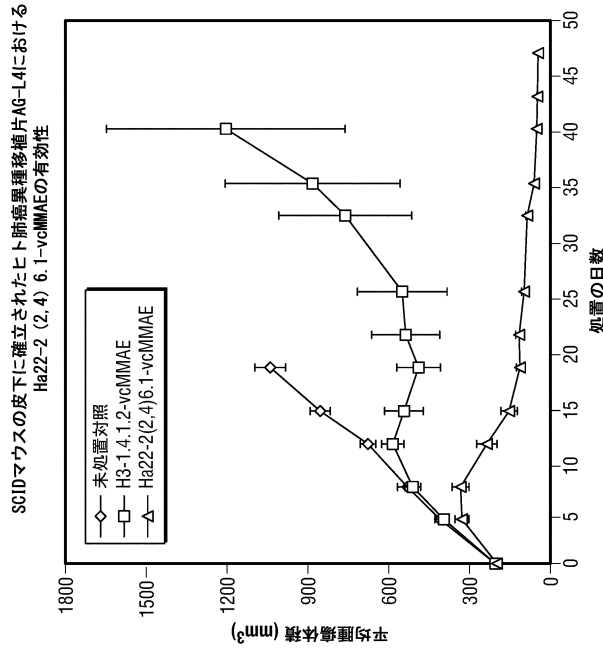
【 図 1 E 】

Ha22-2 (2,4) 6.1軽鎖のアミノ酸配列 (SEQ ID NO:8)。
二重下線はリーダ配列であり、下線は軽鎖可変領域であり
(SEQ ID NO:8の23番目から130番目のアミノ酸までの範囲のアミノ酸配列
である、SEQ ID NO:23)、破線による下線はヒトカッパ定常領域である。

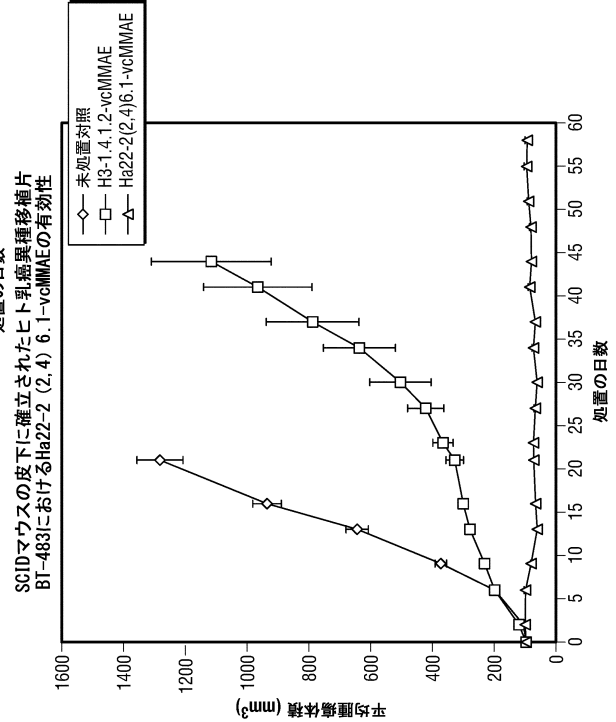
1 MDMRVPAAQLLGLLLWFPGSRCDIQMTQSPSSVSASVGRVITTCRASQ
51 ISGWLAWYQQKPKGKAPKFLIYAASLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISL
101 QPEDFATYYCQQANSFPPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSFIIPPSDEQLKSG
151 TASVVCLLNMFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSS
201 LTLISKADYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

10

【 図 2 】



【 図 3 】



20

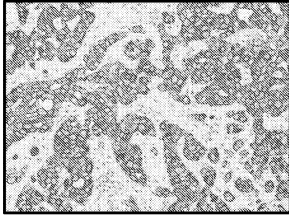
30

40

50

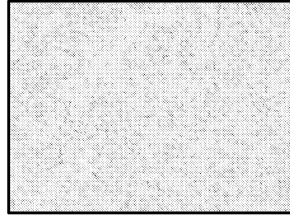
【 図 4 - 1 】

乳癌標本



A

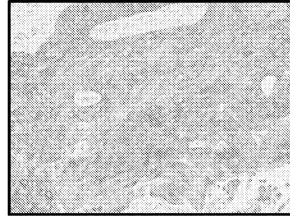
乳癌標本



B

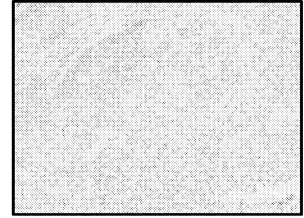
【 図 4 - 2 】

食道癌標本



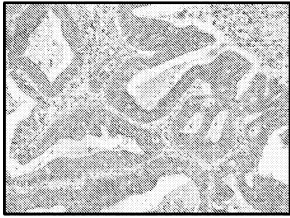
E

食道癌標本



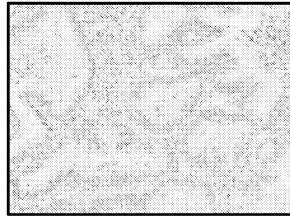
F

肺癌標本



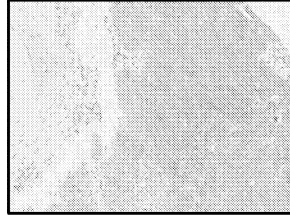
C

肺癌標本



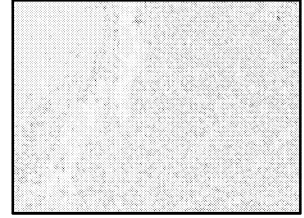
D

頭頸部癌標本



G

頭頸部癌標本



H

10

20

【 配列表 】

[0007657774000001.app](#)

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

F I

A 6 1 P 43/00 1 2 1

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 アビドイエ オイウエイル オー .

アメリカ合衆国 9 8 0 2 1 ワシントン州 ボゼル 3 0 ス ドライブ サウス イースト 2 1 8 2 3

審査官 参鍋 祐子

(56)参考文献

特表 2 0 1 3 - 5 4 3 9 4 8 (J P , A)

国際公開第 2 0 1 8 / 0 3 5 8 4 0 (W O , A 1)

Cancer Res , 2016年 , 76 (10) , 3003-3013

ClinicalTrials.gov HP , ID NCT02091999 , 2019年04月15日 , <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02091999?term=NCT02091999&rank=1&tab=history&a=23#version-content-panel>

Pathology - Research and Practice , 2017年 , Volume 213, Issue 9 , 1102-1108

Annals of Oncology , 2017年 , VOLUME 28, ISSUE 4 , 769-776

Cancer Res , 2009年 , 69 (16) , 6694-6703

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 4 7 / 0 0

A 6 1 K 3 9 / 0 0

A 6 1 K 3 3 / 0 0

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

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