

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-518947

(P2024-518947A)

(43)公表日 令和6年5月8日(2024.5.8)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N	4 C 0 8 4
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 5
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 H 0 4 5
A 6 1 K 31/573(2006.01)	A 6 1 K 39/395 D	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全35頁) 最終頁に続く

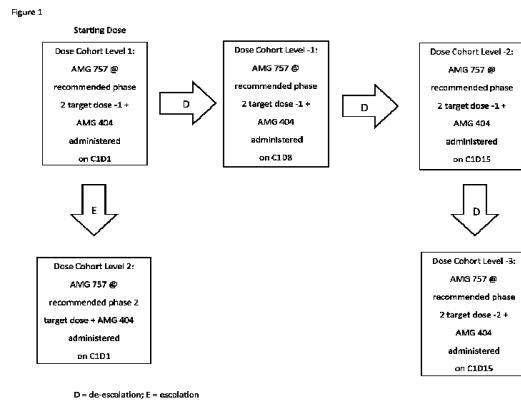
(21)出願番号 特願2023-568726(P2023-568726)
 (86)(22)出願日 令和4年5月6日(2022.5.6)
 (85)翻訳文提出日 令和5年11月8日(2023.11.8)
 (86)国際出願番号 PCT/US2022/028135
 (87)国際公開番号 WO2022/240688
 (87)国際公開日 令和4年11月17日(2022.11.17)
 (31)優先権主張番号 63/186,569
 (32)優先日 令和3年5月10日(2021.5.10)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)
 (81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く

(71)出願人 500203709
 アムジェン インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 3
 2 0 , サウザンド オークス , ワン ア
 ムジェン センター ドライブ
 (74)代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74)代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74)代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74)代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔
 (74)代理人 230113332
 弁理士 山本 健策
 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 D L L 3 及び P D - 1 を標的とする組み合わせ療法のための投与レジメン

(57)【要約】

本発明は、D L L 3 陽性癌又は S C L C を治療する方法であって、抗 D L L 3 剤及び抗 P D - 1 抗体を、必要な対象に投与することを含む、方法を提供する。抗 D L L 3 剤の段階投与もまた、開示される。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

小細胞肺癌（SCLC）を有する対象を治療する方法であって、配列番号 13 及び 23 のアミノ酸配列を含む抗DLL3 剤及び抗PD-1 抗体を、必要な前記対象に投与することを含み、前記抗DLL3 剤を、0.3 mg ~ 30 mg 又は 3 mg ~ 100 mg の用量で、2 週間に 1 回投与し、過去に少なくとも 1 回の白金系化学療法後に前記対象の前記SCLC が再発している、方法。

【請求項 2】

前記抗DLL3 剤を、1 mg ~ 30 mg の用量で 2 週間に 1 回投与する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記抗DLL3 剤を、3 mg、10 mg、25 mg、又は 30 mg の用量で 2 週間に 1 回投与する、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記抗DLL3 剤を、10 mg ~ 100 mg の用量で 2 週間に 1 回投与する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記抗DLL3 剤を、10 mg、25 mg、30 mg、50 mg、75 mg、又は 100 mg の用量で 2 週間に 1 回投与する、請求項 1 又は 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記抗DLL3 剤を、28 日サイクルの 1 日目及び 15 日目に投与する、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記抗PD-1 抗体は、ニボルマブ、ペムプロリズマブ、又はゼルバリマブである、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記抗PD-1 抗体はペムプロリズマブであり、前記ペムプロリズマブを、200 mg の用量で 3 週間に 1 回投与する、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記抗PD-1 抗体はニボルマブであり、前記ニボルマブを、240 mg の用量で 2 週間に 1 回投与する、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 10】

前記抗PD-1 抗体はゼルバリマブであり、前記ゼルバリマブを、480 mg の用量で 3 週間に 1 回投与する、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 11】

両方を同一日に投与する場合、ペムプロリズマブを、前記抗DLL3 剤の前に投与する、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 11】

前記方法は、前記対象に 1 つ以上の追加の治療薬を投与することを更に含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記 1 つ以上の追加の治療薬は、副腎皮質ステロイド、生理食塩水、又はトシリズマブである、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記副腎皮質ステロイドは、デキサメタゾンである、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記 1 つ以上の追加の治療薬を、前記抗DLL3 剤を投与する 1 サイクル目で投与する、請求項 11 ~ 13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

前記白金系化学療法は、白金 - エトポシド療法である、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項

10

20

30

40

50

に記載の方法。

【請求項 16】

前記抗 D L L 3 剤を、 I V 注入により投与する、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

前記対象は、ヒトである、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

優先権

10

本出願は、2021年5月10日出願の米国仮特許出願第63/186,569号の利益を主張しており、その内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

A S C I I テキストファイルに記録された配列表の提出

下記の A S C I I テキストファイルによる提出の内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる：コンピュータ可読形式 (C R F) のシーケンスリスト (ファイル名： A - 2789 - W O 0 1 - S E C _ S e q u e n c e L i s t i n g _ S T 2 5 、 データ作成日：2022年5月6日、サイズ：123,163バイト)。

【0003】

本出願は、癌の治療のための D L L 3 及び P D - 1 を標的とした組み合わせ療法の投与量及び投与に関する。

20

【背景技術】

【0004】

デルタ様 3 (D L L 3) は、1型膜貫通タンパク質及び非正規 N o t c h リガンドである。D L L 3 は、神経内分泌腫瘍の細胞表面での発現が高く、正常組織では主に細胞質への局在が最小限であるため、T細胞療法の開発のための有望な目標である (O w e n e t a l . , J H e m a t o l O n c o l . , 1 2 : 6 1 (2 0 1 9)) 。小細胞肺癌 (S C L C) は、D L L 3 が差次的に発現される神経内分泌癌である。免疫組織化学 (I H C) を使用して、S C L C 腫瘍の 8 5 % が、膜及び細胞質の両方での発現と一致するパターンで、D L L 3 に関して陽性に染色された。対照的に、低レベルの D L L 3 タンパク質発現は、細胞質染色パターンにより、正常な脳、膵島、及び下垂体で検出された (S a u n d e r s e t a l , S c i T r a n s l M e d . 7 : 3 0 2 r a 1 3 6 (2 0 1 5)) 。

30

【0005】

S C L C は、予後が不良であり且つ治療選択肢が限られている侵襲性の肺癌であり、肺癌の約 1 0 ~ 1 5 % を占めている。生存率は、数十年にわたり低いままであり、5年生存する S C L C 患者はわずか 5 % であり、この大きな原因は、この形態の肺癌に対抗する新たな治療法がないことである。S C L C は、神経内分泌分化、高い増殖率、急速な倍加時間、及び広範囲の転移病巣の早期確立を特徴とする。約 3 分の 1 の患者は、限局期疾患を呈している。ほとんどの患者は、片側の胸にのみ腫瘍があり且つ単一の照射野に収まると定義される進展期疾患を呈している。これらの病期は、利用可能な治療レジメンに影響を及ぼし、化学療法及び放射線により治療される病期が限定され、進展期疾患は化学療法のみにより治療される。

40

【0006】

S C L C の患者は、典型的には、エトポシド及びシスプラチンを含む現在の最先端の治療によく反応するが、現在利用可能な治療選択肢がない化学療法抵抗性の疾患を常にすぐ再発する。再発した難治性の状況での予後は非常に悪く、疾患が急速に進行し、且つ生存期間中央値は 6 ヶ月未満と短い。進展型 S C L C の患者は薬物耐性を生じており、診断から 1 0 ~ 1 2 ヶ月の時間中央値にて、疾患の結果として死亡する。

【0007】

50

AMG757は、癌細胞上のDLL3及びT細胞上のCD3を標的とする二重特異性T細胞エンゲージャー（BiTE（登録商標））分子である。それは、SCLCなどの神経内分泌癌の治療のために開発された。AMG757は、SCLCを治療するための臨床試験で評価されている。

【0008】

ペムプロリズマブ（Keytruda（登録商標））及びニボルマブ（Opdivo（登録商標））は、プログラムされた細胞死-1（PD-1）に対する抗体である。どちらも米国では、白金系化学療法及び少なくとも1つの他の療法後に進行した転移性SCLC患者の治療薬として承認されている。しかしながら、承認は比較的低い奏効率に基づいていた（ペムプロリズマブで19%、及びニボルマブで12%）。ニボルマブを二次療法又は維持療法として評価した研究は主要エンドポイントを達成できていない（Reck et al., *Annals of Oncology*, 29: x39 - x43 (2018)）。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

SCLCの治療のための治療法の開発に関する満たされていない医療ニーズが存在する。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本明細書に提供される開示に基づき、当業者であれば、単なる日常的な実験により、本明細書に記載した本発明の特定の実施形態に対する多くの均等物を認識又は確認することができるであろう。このような均等物は、以下の実施形態（E）に包含されることが意図される。

20

【0011】

E1：DLL3陽性癌を治療する方法であって、抗DLL3剤及び抗PD-1抗体を、必要な対象に投与することを含み、抗DLL3剤を、0.3mg～30mg、又は3mg～100mgの用量で2週間に1回投与し、且つ抗PD-1抗体を、480mgの用量で4週間に1回投与する、方法。

【0012】

E2：DLL3陽性癌を治療する方法であって、抗DLL3剤及び抗PD-1抗体を、必要な対象に投与することを含み、抗DLL3剤を、下記のスケジュール：a) 1サイクル目の1日目の0.3又は1mgの1回目の用量、b) 1サイクル目の8日目の2回目の用量、及びc) 1サイクル目の15日目の3回目の用量、並びにe) 2サイクル目の1日目に開始し且つその後の2週間に1回の1回以上の後続の用量に従って28日サイクルで投与し、2回目の用量、3回目の用量、及び後続の用量は、同一であり、各々0.3mg～30mg又は3mg～100mgであり、1回目の用量よりも高く、且つ抗PD-1抗体を、480mgの用量で4週間に1回投与する、方法。

30

【0013】

E3：DLL3陽性癌は、小細胞肺癌（SCLC）である、E1又はE2に記載の方法

40

【0014】

E4：DLL3陽性癌は、再発性/難治性（RR）SCLC又は進展型（Extensive disease）（ED）SCLCである、E1～E3のいずれか1つに記載の方法。

【0015】

E5：抗DLL3剤は、2つの結合ドメイン：ヒトDLL3に結合する第1のドメイン、及びヒトCD3に結合する第2のドメインを含む二重特異性T細胞誘導抗原結合ポリペプチドである、E1～E4のいずれか1つに記載の方法。

【0016】

50

E 6 : D L L 3 結合ドメインは、配列番号 2 9 のアミノ酸配列内に含まれるヒト D L L 3 のエプトープに結合する、E 4 に記載の方法。

【 0 0 1 7 】

E 7 : D L L 3 結合ドメインは、(a) 重鎖可変領域 (V H) であって、(i) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含む V H 相補性決定領域 1 (C D R - H 1) ; (i i) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む C D R - H 2 ; 及び (i i i) 配列番号 3 のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 を含む V H と ; (b) 軽鎖可変領域 (V L) であって、(i) 配列番号 4 のアミノ酸配列を含む V L 相補性決定領域 1 (C D R - L 1) ; (i i) 配列番号 5 のアミノ酸配列を含む C D R - L 2 ; 及び (i i i) 配列番号 6 のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 を含む V L とを含む、E 5 又は E 6 に記載の方法。

10

【 0 0 1 8 】

E 8 : D L L 3 結合ドメインは、(1) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む V H と、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む V L とを含むか、又は (2) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む V H と、配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む V L とを含む、E 5 ~ E 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 0 1 9 】

E 9 : D L L 3 結合ドメインの V H 及び V L は、リンカーにより連結されて一本鎖 F v (s c F v) を形成している、E 5 ~ E 8 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 0 2 0 】

E 1 0 : リンカーは、配列番号 4 2 ~ 5 0 のうちいずれか 1 つから選択される配列を含む、E 9 に記載の方法。

20

【 0 0 2 1 】

E 1 1 : リンカーは、(G l y 4 S e r) x [式中、x は、1 以上の整数 (例えば、1、2、3、又は 4) である] を含む、E 9 又は E 1 0 に記載の方法。

【 0 0 2 2 】

E 1 2 : D L L 3 結合ドメインは、配列番号 9 又は配列番号 1 3 のアミノ酸配列を含む、E 5 ~ E 1 1 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 0 2 3 】

E 1 3 : C D 3 結合ドメインは、(a) 配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む C D R - H 1、配列番号 1 9 のアミノ酸配列を含む C D R - H 2、及び配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 を含む V H と ; 配列番号 1 5 のアミノ酸配列を含む C D R - L 1、配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む C D R - L 2、及び配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 を含む V L とを含む、E 5 ~ 1 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

30

【 0 0 2 4 】

E 1 4 : C D 3 結合ドメインは、配列番号 2 1 のアミノ酸配列を含む V H と、配列番号 2 2 のアミノ酸配列を含む V L とを含む、E 5 ~ E 1 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 0 2 5 】

E 1 5 : C D 3 結合ドメインの V H 及び V L は、リンカーにより連結されて一本鎖 F v (s c F v) を形成している、E 1 3 又は E 1 4 に記載の方法。

【 0 0 2 6 】

E 1 6 : リンカーは、配列番号 4 2 ~ 5 0 のうちいずれか 1 つから選択される配列を含む、E 1 5 に記載の方法。

40

【 0 0 2 7 】

E 1 7 : リンカーは、(G l y 4 S e r) x [式中、x は、1 以上の整数 (例えば、1、2、3、又は 4) である] を含む、E 1 5 又は E 1 6 に記載の方法。

【 0 0 2 8 】

E 1 8 : C D 3 結合ドメインは、配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む、E 1 3 ~ E 1 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 0 2 9 】

E 1 9 : D L L 3 結合ドメイン及び C D 3 結合ドメインは、リンカーにより連結されて

50

いる、E 5 ~ E 1 8 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 0 3 0 】

E 2 0 : リンカーは、配列番号 4 2 ~ 5 0 のいずれか 1 つから選択される配列を含むペプチドリンカーである、E 1 9 に記載の方法。

【 0 0 3 1 】

E 2 1 : リンカーは、(G l y 4 S e r) x [式中、x は、1 以上の整数 (例えば、1、2、3、又は 4) である] を含むペプチドリンカーである、E 1 9 又は E 2 0 に記載の方法。

【 0 0 3 2 】

E 2 2 : 抗 D L L 3 剤は、D L L 3 結合ドメイン及び C D 3 結合ドメインを含む二重特異性 T 細胞誘導抗原結合ポリペプチドである、E 5 ~ E 2 1 のいずれか 1 つに記載の方法。D L L 3 結合ドメインは、(a) 重鎖可変領域 (V H) であって、(i) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含む V H 相補性決定領域 1 (C D R - H 1) ; (i i) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む C D R - H 2 ; 及び (i i i) 配列番号 3 のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 を含む V H と、(b) 軽鎖可変領域 (V L) であって、(i) 配列番号 4 のアミノ酸配列を含む V L 相補性決定領域 1 (C D R - L 1) ; (i i) 配列番号 5 のアミノ酸配列を含む C D R - L 2 ; 及び (i i i) 配列番号 6 のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 を含む V L とを含む。C D 3 結合ドメインは、(a) (i) 配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む C D R - H 1、(i i) 配列番号 1 9 のアミノ酸配列を含む C D R - H 2、及び (i i i) 配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 を含む V H と、(b) (i) 配列番号 1 5 のアミノ酸配列を含む C D R - L 1、(i i) 配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む C D R - L 2、及び (i i i) 配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 を含む V L とを含む。

【 0 0 3 3 】

E 2 3 : D L L 3 結合ドメインは、配列番号 7 のアミノ酸配列を含む V H と、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む V L とを含み、C D 3 結合ドメインは、配列番号 2 1 のアミノ酸配列を含む V H と、配列番号 2 2 のアミノ酸配列を含む V L とを含む、E 5 ~ E 2 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 0 3 4 】

E 2 4 : D L L 3 結合ドメインは、配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む V H と、配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む V L とを含み、C D 3 結合ドメインは、配列番号 2 1 のアミノ酸配列を含む V H と、配列番号 2 2 のアミノ酸配列を含む V L とを含む、E 5 ~ E 2 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 0 3 5 】

E 2 5 : D L L 3 結合ドメインは、配列番号 9 のアミノ酸を含み、C D 3 結合ドメインは、配列番号 2 3 のアミノ酸を含む、E 5 ~ E 2 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 0 3 6 】

E 2 6 : D L L 3 結合ドメインは、配列番号 1 3 のアミノ酸を含み、C D 3 結合ドメインは、配列番号 2 3 のアミノ酸を含む、E 5 ~ E 2 1 又は E 2 4 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 0 3 7 】

E 2 7 : 抗 D L L 3 剤は、配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む、E 2 5 に記載の方法。

【 0 0 3 8 】

E 2 8 : 抗 D L L 3 剤は、配列番号 1 4 のアミノ酸配列を含む、E 2 7 に記載の方法。

【 0 0 3 9 】

E 2 9 : 抗 D L L 3 剤は、抗 D L L 3 剤の血清中半減期を延ばすか又は増強する第 3 のドメインを更に含む、E 5 ~ E 2 8 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 0 4 0 】

E 3 0 : 第 3 のドメインは、配列番号 5 1 ~ 5 8 のいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含む、E 2 9 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【0041】

E31：抗DLL3剤は、配列番号27又は59のアミノ酸を含む、E5～E22、E24、E26、E28～E30のいずれか1つに記載の方法。

【0042】

E32：抗PD-1抗体は、(a)(i)配列番号32のアミノ酸配列を含むCDR-H1、(ii)配列番号33のアミノ酸配列を含むCDR-H2、及び(iii)配列番号34のアミノ酸配列を含むCDR-H3を含むVHと、(b)(i)配列番号35のアミノ酸配列を含むCDR-L1、(ii)配列番号36のアミノ酸配列を含むCDR-L2、及び(iii)配列番号37のアミノ酸配列を含むCDR-L3を含むVLとを含む、E5～E31のいずれか1つに記載の方法。

10

【0043】

E33：抗PD-1抗体は、配列番号38のアミノ酸配列を含むVHと、配列番号39のアミノ酸配列を含むVLとを含む、E5～E32のいずれか1つに記載の方法。

【0044】

E34：抗PD-1抗体は、重鎖(HC)であって、配列番号40のアミノ酸配列を含むHCと、軽鎖(LC)であって、配列番号41のアミノ酸配列を含むLCとを含む、E5～E33のいずれか1つに記載の方法。

【0045】

E35：抗DLL3剤を、約0.3mg～約30mg、約1mg～約30mg、約3mg～約30mg、又は約10mg～約30mgの用量で、2週間に1回投与する、E1又はE3～E34のいずれか1つに記載の方法。

20

【0046】

E36：抗DLL3剤を、約0.3mg、1mg、3mg、10mg、25mg、又は30mgの用量で、2週間に1回投与する、E35に記載の方法。

【0047】

E37：抗DLL3剤を、約3mg～約100mg、約10mg～約100mg、又は約30mg～約100mgの用量で、2週間に1回投与する、E1又はE3～E34のいずれか1つに記載の方法。

【0048】

E38：抗DLL3剤を、約3mg、10mg、25mg、30mg、50mg、75mg、又は100mgの用量で、2週間に1回投与する、E37に記載の方法。

30

【0049】

E39：抗DLL3剤の2回目、3回目、及び後続の用量は、各々、約0.3mg～約30mg、約1mg～約30mg、約3mg～約30mg、又は約10mg～約30mgである、E2～E34のいずれか1つに記載の方法。

【0050】

E40：抗DLL3剤の2回目、3回目、及び後続の用量は、各々、約0.3mg、1mg、3mg、10mg、25mg、又は30mgの用量である、E39に記載の方法。

【0051】

E41：抗DLL3剤の2回目、3回目、及び後続の用量は、各々、約3mg～約100mg、約10mg～約100mg、又は約30mg～約100mgである、E2～E34のいずれか1つに記載の方法。

40

【0052】

E42：抗DLL3剤の2回目、3回目、及び後続の用量は、各々、約3mg、10mg、25mg、30mg、50mg、75mg、又は100mgの用量である、E41に記載の方法。

【0053】

E43：抗DLL3剤を、28日サイクルの1日目及び15日目に投与し、抗PD-1抗体を、28日サイクルの1日目、8日目、又は15日目に投与する、E1又はE3～E38のいずれか1つに記載の方法。

50

【0054】

E 4 4 : 抗 P D - 1 抗体を、28日サイクルの1サイクル目の1日目、8日目、又は15日目に投与し、次いで2サイクル目以降の1日目又は15日目に開始する、E 4 3に記載の方法。

【0055】

E 4 5 : 抗 P D - 1 抗体を、28日サイクルの1サイクル目の1日目、8日目、又は15日目に投与し、次いで2サイクル目以降の1日目又は15日目に開始する、E 2 ~ E 3 4又はE 3 9 ~ E 4 2のいずれか1つに記載の方法。

【0056】

E 4 6 : a) 抗 P D - 1 抗体を、1サイクル目の1日目若しくは8日目に投与する場合、次いで抗体を、2サイクル目以降の1日目に開始して投与し、又はb) 抗 P D - 1 抗体を、1サイクル目の15日目に投与する場合、次いで抗体を、2サイクル目以降の15日目に投与する、E 4 4又はE 4 5に記載の方法。

10

【0057】

E 4 7 : 方法は、対象に1つ以上の追加の治療薬を投与することを更に含む、E 1 ~ E 4 6のいずれか1つに記載の方法。

【0058】

E 4 8 : 1つ以上の追加の治療薬は、副腎皮質ステロイド(例えば、デキサメタゾン)、生理食塩水、又はトシリズマブである、E 4 7に記載の方法。

【0059】

E 4 9 : 1つ以上の追加の治療薬を、抗 D L L 3 剤を投与する1回目のサイクルで、対象に投与する、E 4 7又はE 4 8に記載の方法。

20

【0060】

E 5 0 : E 5 ~ E 3 1のいずれか1つに記載の抗 D L L 3 剤をコードする核酸を含む宿主細胞を抗 D L L 3 剤の発現を可能にする条件下で培養し、次いで、発現した抗 D L L 3 剤を細胞培養物から回収するプロセスによって抗 D L L 3 剤を調製し、E 3 2 ~ E 3 4のいずれか1つに記載の抗 P D - 1 抗体をコードする核酸を含む宿主細胞を抗体の発現を可能にする条件下で培養し、次いで、発現した抗 P D - 1 抗体を細胞培養物から回収するプロセスによって抗 P D - 1 抗体を調製する、E 1 ~ E 5 0のいずれか1つに記載の方法。

【0061】

E 5 1 : 対象は、ヒトである、E 1 ~ E 5 0のいずれか1つに記載の方法。

30

【0062】

E 5 2 : 実施形態 E 1 ~ E 5 1のいずれか1つに記載の方法での使用のための抗 D L L 3 剤及び抗 P D - 1 抗体。

【0063】

E 5 3 : D L L 3 陽性癌(例えば S C L C)の治療での使用のための抗 D L L 3 剤及び抗 P D - 1 抗体であって、抗 D L L 3 剤及び抗 P D - 1 抗体を、実施形態 E 1 ~ E 5 1のいずれか1つに記載されているように投与する、抗 D L L 3 剤及び抗 P D - 1 抗体。

【0064】

E 5 4 : S C L Cの治療のための医薬品の製造のための抗 D L L 3 剤及び抗 P D - 1 抗体の使用であって、医薬品が、実施形態 E 1 ~ E 5 1のいずれか1つに記載されているように投与するように調製されている、使用。

40

【0065】

E 5 5 : D L L 3 陽性癌の治療のための医薬品の調製での抗 D L L 3 剤及び抗 P D - 1 抗体の使用であって、抗 D L L 3 剤及び抗 P D - 1 抗体を、実施形態 E 1 ~ E 5 1のいずれか1つに記載されているように投与する、使用。

【図面の簡単な説明】

【0066】

【図1】実施例2で例示された臨床研究における A M G 7 5 7 及び A M G 4 0 4 の用量レベルを示す。

50

【発明を実施するための形態】

【0067】

AMG757は、SCLCの治療のために開発された半減期延長BiTE（登録商標）（二重特異性T細胞エンゲージャー）分子である。AMG757の活性には、標的細胞（DLL3⁺細胞）及びT細胞の両方に同時に結合することが必要である。AMG757の薬理効果は、DLL3⁺細胞を死滅させるために、既にプライミングされた細胞傷害性CD8⁺又はCD4⁺Tリンパ球の特異的な再指示により媒介される。AMG757を、SCLCの対象においてファースト・イン・ヒューマン試験で評価し（試験20160323）、2週間に1回（Q2W）、0.3mgの用量レベルで開始する抗腫瘍活性を有し、Q2W、最大100mgの用量で許容可能な安全性を有することを見出した。

10

【0068】

AMG404は、ヒトPD-1に高い親和性で結合し、この受容体とそのリガンド、プログラムされた細胞死-リガンド1（PD-L1）、及びプログラムされた細胞死-リガンド2（PD-L2）と相互作用する能力をブロックする完全ヒト抗体である。AMG404は、固形腫瘍を有する対象の第1相試験（試験20180143）で評価されており、固形腫瘍に対して有効であることが判明した。

【0069】

最近、PD1/PDL1阻害剤と他の抗癌剤を組み合わせることで小細胞肺癌を治療するための多くの臨床試験が開始された。例えば、NCT04702880及びNCT04256421（SKYSCRAPER-02）を参照されたい。しかしながら、SKYSCRAPER-02試験の失敗に関する最近の発表は、この治療困難な癌の治療においてPD1/PDL1阻害剤と他の抗癌剤を組み合わせることの不確実性を浮き彫りにした。この種類の腫瘍を標的とする場合、依然として高いニーズが満たされておらず、継続的な課題が存在する。

20

【0070】

AMG757及び抗PD-1抗体の組み合わせは、AMG757単独と比較して、T細胞を介したDLL3を発現する腫瘍細胞の再誘導溶解が増加する（Amgen Study Report R20190104）。腫瘍微小環境におけるPD1/PDL1の上方制御は、BiTE療法に対する抵抗性のメカニズムであり、抗PD1療法による治療により軽減される可能性があると考えられている。

30

【0071】

本明細書で開示され且つ例示されているように、DLL3（例えば、AMG757）及びPD-1（例えば、ペムプロリズマブ又はAMG404）を標的とする薬剤を使用して、SCLCの治療に関する第1相臨床試験を行った。

【0072】

1. 定義

本明細書で開示されている例示的な二重特異性抗DLL3剤の一部（BiTE（登録商標）分子など）は、二重特異性T細胞誘導抗原結合ポリペプチドである。これらのポリペプチドは、2つの結合ドメインを含む組み換えタンパク質であり、各ドメインは、完全長抗体の抗原結合断片に由来する。そのような抗原結合断片は、（好ましくは、実質的に同一の結合親和性で）抗原に特異的に結合する能力を保持する。抗原結合断片の例として、下記が挙げられる：（i）VLドメイン、VHドメイン、CLドメイン、及びCH1ドメインからなる一価断片であるFab断片；（ii）ヒンジ領域でジスルフィド架橋により連結されている2つのFab断片を含む二価断片であるF(ab')₂断片；（iii）VHドメイン及びCH1ドメインからなるFd断片；（iv）抗体のシングルアームのVLドメイン及びVHドメインからなるFv断片；並びに（v）VHドメインからなるdAb断片（Ward et al., 1989 Nature 341:544-546）。更に、Fv断片の2つのドメインであるVL及びVHは、別々の遺伝子によりコードされるが、これらを、VL領域及びVH領域が対形成して一価分子（一本鎖Fv（scFv））として既知である）を形成する単一のタンパク質鎖としてこれらが作製されることを可

40

50

能にする合成リンカーにより、組み換え法を使用して結合させ得；例えば、Bird et al. Science 242: 423 - 426 (1988) 及び Houston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879 - 5883 を参照されたい。

【0073】

「可変ドメイン」は、抗体軽鎖の可変領域 (VL) 又は抗体重鎖の可変領域 (VH) の単体又は組み合わせたもののいずれかを指す。当該技術分野で知られているように、重鎖及び軽鎖の可変領域は、各々、3つの相補性決定領域 (CDR) により連結されている4つのフレームワーク領域 (FR) からなり、抗体の抗原結合部位の形成に寄与している。

【0074】

DLL3 及び PD-1 を標的とする例示的な薬剤の「相補性決定領域」(CDR) を、配列表に記載する。CDR は、Kabata, Chothia, Kabata 及び Chothia の両方の蓄積、AbM, contact, North、並びに / 若しくはコンフォメーションによる定義、又は当該技術分野でよく知られた CDR を決定する任意の方法に従って定義することができる。例えば、Kabata et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed. (超可変領域); Chothia et al., 1989, Nature 342: 877 - 883 (構造的ループ構造) を参照されたい。CDR の AbM による定義は、Kabata と Chothia との折衷案であり、Oxford Molecular's AbM 抗体モデリングソフトウェア (Accelrys (登録商標)) を使用する。CDR を構成する特定の抗体のアミノ酸残基の同一性は、当該技術分野でよく知られた方法を使用して判断することができる。

【0075】

「治療」という用語は、予防的治療及び / 又は治療的治療を含む。病態の臨床徴候の前に投与される場合には、治療は、予防的治療とみなされる。治療的治療には、例えば、疾患の重症度の改善若しくは低減、又は疾患期間の短縮が含まれる。また、「治療する」という用語及びそれに関連する語は、100% 又は完全な治療を必ずしも意味しない。むしろ、潜在的な利益又は治療効果を有するものと当業者に認識される、様々な程度の治療が存在する。この点に関して、本開示の癌を治療する方法は、任意の量又は任意のレベルの治療を提供することができる。更に、本開示の方法によって提供される治療は、治療される癌の1つ以上の病態又は症状又は徴候の治療を含み得る。また、本開示の方法によって提供される治療は、癌の進行を遅らせることを包含し得る。例えば、本方法は、癌に対する T 細胞活性又は免疫応答を増強すること、腫瘍又は癌の増殖を低減すること、腫瘍細胞の転移を低減すること、及び腫瘍又は癌細胞の細胞死を増加させることなどによって、癌を治療することができる。例示的な態様において、本方法は、癌の発症又は再発を、1日、2日、4日、6日、8日、10日、15日、30日、2カ月、4カ月、6カ月、1年、2年、4年、又はそれ以上遅延させるために治療する。例示的な態様では、本方法は、対象の生存期間を延長するために治療する。様々な態様では、本開示の方法によって提供される治療は、固形腫瘍の奏効評価基準 (RECIST) 又は他の同様の基準に従って治療奏効を提供する。RECIST は、National Cancer Institute of the United States、National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group 及び European Organisation for Research and Treatment of Cancer によって共同で作成された、腫瘍及び / 又は癌細胞の進行、安定化又は奏効性を評価するための一連の判定基準である。RECIST によれば、薬物での治療後に比較するためのベースラインを提供するために、特定の腫瘍が、評価 (例えば臨床治験) の開始時に測定される。腫瘍に対する奏効評価及び評価基準は、Eisenhauer et al., Eur J Cancer 45: 228 - 247 (2009) 及び Litiere et al., Journal of Clinical Oncology 37 (13): 1102 - 1110 (2019) DOI: 50

10.1200/JCO.18.01100で公開されている。様々な事例では、本開示の方法によって提供される治療は、以下のように、修正されたRECIST腫瘍奏効評価に従って治療奏効が得られる。

【0076】

【表1A】

修正RECIST 1.1に基づく測定及び腫瘍奏効評価のまとめ	
測定可能な病変	<ul style="list-style-type: none"> 非結節性病変: ≥ 10 mm (一次元測定) 病的なリンパ節: 最長直径短軸≥ 15 mm
各病変の測定	<ul style="list-style-type: none"> 非結節性病変: 軸平面における最長直径(mm) 病的なリンパ節: 短軸(mm)
腫瘍量	<ul style="list-style-type: none"> 全ての評価対象病変の最長直径の合計(SLD) 病変は臓器ごとに5個まで、合計10個まで
奏効評価: 評価対象病変 (腫瘍量の変化%から計算)	<ul style="list-style-type: none"> CR: 全ての病変の消失 <ul style="list-style-type: none"> 病的なリンパ節: 短軸< 10mm PR: ベースラインから$\geq 30\%$減少 SD: CR, PR又は病態進行の基準を満たさない。 病態増悪: 最下点から$\geq 20\%$増加(及び≥ 5mm絶対増加)
奏効評価: 非評価対象病変	<ul style="list-style-type: none"> CR: 全ての病変の消失 <ul style="list-style-type: none"> 病的なリンパ節: 短軸< 10mm SD: 1つ以上の非評価対象病変の残存 病態増悪: 非評価対象病変の明らかな増悪
新たな病変	新たな病変の存在が進行を定義する
確認	CR, PR, 及び病態進行については、 ≥ 4 週間後の評価による確認が必要である。

10

20

修正RECIST 1.1の全体的な奏効評価のまとめ			
評価対象病変 (腫瘍量) ^a , %	非評価対象病変	新たな病変	修正RECIST 1.1を用いた全体的な奏効
↓ 100%	存在しない	存在しない	CR ^b
無し ^d	存在しない	存在しない	CR ^b
↓ 100%	存在する	存在しない	PR ^b
↓ $\geq 30\%$	存在しない/存在する	存在しない	PR ^b
↓ $< 30\%$ - ↑ $< 20\%$	存在しない/存在する	存在しない	SD
無し ^d	存在する	存在しない	SD
↑ $\geq 20\%$	任意	任意	病態進行 ^c
任意	明らかな進行	任意	病態進行 ^c
任意	任意	存在する	病態進行 ^c
NA/ND/UE	存在しない/存在する	存在しない	UE
無し ^d	NA/ND/UE	存在しない	UE

30

CR = 完全奏効; NA = 入手不可; ND = 非実施; PR = 部分奏効; RECIST = 固形腫瘍の奏効評価基準; UE = 評価不可能

40

^aベースラインと比較して評価された減少。最下点と比較して評価された増加。

^b奏効: CR及びPRでは ≥ 4 週間後の確認評価が必要だが、次に予定されている画像検査まで待つ場合もある

^c進行: 病態進行は、最初のX線検査で病態進行が観察されてから4~6週間後に確認評価が必要である

^d非評価対象病変のみ有する対象

【0077】

したがって、対象のDLL3陽性癌の進行を遅らせる、対象のDLL3陽性癌に対するT細胞活性若しくは免疫応答を増強する、対象のDLL3陽性腫瘍若しくはDLL3陽性癌の成長を低減する、対象のDLL3陽性腫瘍細胞の転移を低減する、対象のDLL3陽性腫瘍若しくはDLL3陽性癌細胞の細胞死を増加させる、対象のDLL3陽性癌の発症

50

若しくは再発を遅らせる、及び/又は対象の生存を延長する方法が本明細書に提供される。また、修正 R E C I S T 1.1 に従って、対象において完全奏効 (C R)、部分奏効 (P R)、又は安定した疾患 (S D) をもたらしように D L L 3 陽性癌を治療する方法が提供される。様々な態様では、方法は、本開示に従う抗 D L L 3 剤及び抗 P D - 1 抗体を対象に投与することを含む。例えば、様々な態様では、方法は、配列番号 1 3 及び 2 3 のアミノ酸配列を含む抗 D L L 3 剤、並びに配列番号 3 8 及び 3 9 のアミノ酸配列を含む抗 P D - 1 抗体を投与することを含み、抗 D L L 3 剤を、0.3 mg ~ 30 mg、又は 3 mg ~ 100 mg の用量で 2 週間に 1 回投与し、且つ抗 P D - 1 抗体を、480 mg の用量で 4 週間に 1 回投与する。様々な事例では、抗 D L L 3 剤を、下記のスケジュール：a) 1 サイクル目の 1 日目の 0.3 mg 又は 1 mg の 1 回目の用量、b) 1 サイクル目の 8 日目の 2 回目の用量、c) 1 サイクル目の 15 日目の 3 回目の用量、及び d) 2 サイクル目の 1 日目に開始し且つその後の 2 週間に 1 回の 1 回以上の後続の用量に従って 28 日サイクルで投与し、2 回目の用量、3 回目の用量、及び後続の用量は、同一であり、各々 0.3 mg ~ 30 mg 又は 3 mg ~ 100 mg であり、1 回目の用量よりも高く、且つ抗 P D - 1 抗体を、480 mg の用量で 4 週間に 1 回投与する。様々な態様では、方法は、配列番号 1 3 及び 2 3 のアミノ酸配列を含む抗 D L L 3 剤、並びに規制当局 (例えば、F D A 又は E M A) により許可された抗 P D - 1 抗体を投与することを含み、抗 D L L 3 剤を、0.3 mg ~ 30 mg、又は 3 mg ~ 100 mg の用量で 2 週間に 1 回投与し、且つ抗 P D - 1 抗体を規制当局に許可された用量で投与する。

10

【0078】

20

「約 (a b o u t)」又は「約 (a p p r o x i m a t e l y)」は、測定可能な数値変数に関連して使用される場合、この変数の示された値と、この示された値の実験誤差内 (例えば、平均の 95% 信頼区間内) 又はこの示された値の $\pm 10\%$ のどちらか大きい方である変数の全ての値とを指す。数値範囲には、この範囲を規定する数値が含まれる。

【0079】

「第 1 段階用量」は、癌 (例えば、S C L C) の治療のための抗 D L L 3 剤の投与に関連して使用される場合には、段階用量スケジュール又はレジメンにおける抗 D L L 3 剤の初期用量を指す。典型的には、第 1 段階用量は、1 回目の用量効果 (例えばサイトカイン放出症候群 (C R S)) が観察される用量以下に相当する。当該技術分野で既知であるように、第 1 段階用量を、安全性及び薬物動態のデータのモデリング及びシミュレーションにより決定し得る。例えば、第 1 段階用量は、C R S が観察されないか又はある特定のグレード (例えばグレード 2) 未満の C R S が観察される抗 D L L 3 剤の最大耐量 (M T D) であり得る。

30

【0080】

「標的用量」は、癌 (例えば S C L C) の治療のための抗 D L L 3 剤の投与に関連して使用される場合には、抗 D L L 3 剤の標的効果 (例えば、S C L C の重症度の寛解若しくは低下、又は S C L C 期間の短縮) が達成される用量を指す。

【0081】

「段階用量」は、癌 (例えば S C L C) の治療のための抗 D L L 3 剤の投与に関連して使用される場合には、抗 D L L 3 剤が投与されるこれまでの用量と比べて高い段階用量スケジュール又はレジメンの用量を指す。段階用量は、標的用量に到達するまで第 1 段階用量から増加する 1 回以上の用量を含む。

40

【0082】

2. D L L 3 を標的とする薬剤

D L L 3 は、体節形成中に機能する胚発生中に主に発現される非標準 N o t c h リガンドである。D L L 3 は正常組織のゴルジ体に蓄積する (G e f f e r s e t a l , J C e l l B i o l . 1 7 8 : 4 6 5 - 4 7 6 (2 0 0 7))。D L L 3 は、28 個の S C L C 腫瘍及び大きいパネルの正常組織におけるこの標的の様々な発現を分析することにより、腫瘍関連抗原として及び T 細胞ベースの治療の有力な標的として同定された (試験 1 2 3 6 5 8)。

50

【 0 0 8 3 】

ヒト D L L 3 タンパク質は、下記 8 個の細胞外ドメインを含む：シグナルペプチド、N 末端、D S L、E G F 1、E G F 2、E G F 3、E G F 4、E G F 5、及び E G F 6。ヒト D L L 3、E G F 3 ドメイン、E G F 4 ドメイン、及び組み合わされた E G F 3 ドメイン及び E G F 4 ドメインのアミノ酸配列を、それぞれ、配列番号 2 8、2 9、3 0、及び 3 1 として配列表に示す。

【 0 0 8 4 】

D L L 3 を標的とする例示的な薬剤は、B i T E (登録商標) 分子などの、D L L 3 及び C D 3 を結合する二重特異性 T 細胞誘導抗原結合ポリペプチドである。B i T E (登録商標) 分子は、2 つのフレキシブルに連結された結合ドメインから形成されている組み換えタンパク質であり、各ドメインが抗体に由来するものである。B i T E (登録商標) 分子の 1 つの結合ドメインは、腫瘍関連表面抗原 (例えば D L L 3) に特異的であり、別の結合ドメインは、T 細胞上の T 細胞受容体複合体のサブユニットである C D 3 に特異的である。これらの設計により、B i T E (登録商標) 分子は、T 細胞と標的細胞とを一時的に結び付け、同時に標的細胞に対する T 細胞の固有の細胞溶解能を強力に活性化するのに比類なく適している。例えば、国際公開第 9 9 / 5 4 4 4 0 号パンフレット、同第 2 0 0 5 / 0 4 0 2 2 0 号パンフレット、及び同第 2 0 0 8 / 1 1 9 5 6 7 号パンフレットを参照されたい。

【 0 0 8 5 】

したがって、いくつかの実施形態では、記載される D L L 3 を標的とする薬剤は、2 つの結合ドメイン：D L L 3 (好ましくはヒト D L L 3) に結合する第 1 のドメイン、及び C D 3 (好ましくはヒト C D 3) に結合する第 2 のドメインを含む。好ましくは、第 1 のドメインは、配列番号 3 1 のアミノ酸配列に含まれる D L L 3 のエピトープに結合する。より好ましくは、第 1 のドメインは、配列番号 2 9 のアミノ酸配列に含まれる D L L 3 のエピトープに結合する。

【 0 0 8 6 】

特定の実施形態では、D L L 3 結合ドメインは、(a) 重鎖可変領域 (V H) であって、(i) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含む V H 相補性決定領域 1 (C D R - H 1) ; (i i) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む C D R - H 2 ; 及び (i i i) 配列番号 3 のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 を含む V H と、(b) 軽鎖可変領域 (V L) であって、(i) 配列番号 4 のアミノ酸配列を含む V L 相補性決定領域 1 (C D R - L 1) ; (i i) 配列番号 5 のアミノ酸配列を含む C D R - L 2 ; 及び (i i i) 配列番号 6 のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 を含む V L とを含む。

【 0 0 8 7 】

特定の実施形態では、D L L 3 結合ドメインは、配列番号 7 のアミノ酸配列を含む V H と、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む V L とを含む。特定の好ましい実施形態では、D L L 3 結合ドメインは、配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む V H と、配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む V L とを含む。

【 0 0 8 8 】

いくつかの実施形態では、V H 及び V L は、リンカーにより連結されて一本鎖 F v (s c F v) を形成している。いくつかの実施形態では、このリンカーは、配列番号 4 2 ~ 5 0 のうちいずれか 1 つから選択される配列を含むペプチドリンカーである。いくつかの実施形態では、このリンカーは、G S リンカー (例えば G l y - G l y - G l y - G l y - S e r (G 4 S、配列番号 4 3)) 又はそのポリマー (即ち (G l y 4 S e r) x [式中、x は、1 以上の整数 (例えば 2 又は 3) である]) (例えば、配列番号 4 9、5 0) である。

【 0 0 8 9 】

特定の実施形態では、D L L 3 結合ドメインは、配列番号 9 のアミノ酸配列を含む。特定の好ましい実施形態では、D L L 3 結合ドメインは、配列番号 1 3 のアミノ酸配列を含む。

10

20

30

40

50

【 0 0 9 0 】

特定の実施形態では、CD3結合ドメインは、(a)配列番号18のアミノ酸配列を含むCDR-H1、配列番号19のアミノ酸配列を含むCDR-H2、及び配列番号20のアミノ酸配列を含むCDR-H3を含むVHと；配列番号15のアミノ酸配列を含むCDR-L1、配列番号16のアミノ酸配列を含むCDR-L2、及び配列番号17のアミノ酸配列を含むCDR-L3を含むVLとを含む。

【 0 0 9 1 】

特定の実施形態では、CD3結合ドメインは、配列番号21のアミノ酸配列を含むVHと、配列番号22のアミノ酸配列を含むVLとを含む。いくつかの実施形態では、VH及びVLは、リンカーにより連結されて一本鎖Fv(scFv)を形成している。いくつかの実施形態では、このリンカーは、配列番号42～50のうちいずれか1つから選択される配列を含むペプチドリンカーである。いくつかの実施形態では、このリンカーは、GSリンカー（例えばGly-Gly-Gly-Gly-Ser(G4S、配列番号43)）又はそのポリマー（即ち(Gly4Ser)_x [式中、xは、1以上の整数（例えば2又は3）である]）である。

【 0 0 9 2 】

特定の実施形態では、CD3結合ドメインは、配列番号23のアミノ酸配列を含む。

【 0 0 9 3 】

特定の実施形態では、DLL3結合ドメイン及びCD3結合ドメインは、リンカーにより連結されている。いくつかの実施形態では、このリンカーは、配列番号42～50のうちいずれか1つから選択される配列を含むペプチドリンカーである。いくつかの実施形態では、このリンカーは、GSリンカー（例えばGly-Gly-Gly-Gly-Ser(G4S、配列番号43)）又はそのポリマー（即ち(Gly4Ser)_x [式中、xは、1以上の整数（例えば2又は3）である]）である。

【 0 0 9 4 】

特定の実施形態では、本明細書で開示されている抗DLL3剤は、2つのドメインを含む。第1のドメインは、DLL3（好ましくはヒトDLL3）に結合し、且つ(a)重鎖可変領域(VH)であって、(i)配列番号1のアミノ酸配列を含むVH相補性決定領域1(CDR-H1)；(ii)配列番号2のアミノ酸配列を含むCDR-H2；及び(iii)配列番号3のアミノ酸配列を含むCDR-H3を含むVHと；(b)軽鎖可変領域(VL)であって、(i)配列番号4のアミノ酸配列を含むVL相補性決定領域1(CDR-L1)；(ii)配列番号5のアミノ酸配列を含むCDR-L2；及び(iii)配列番号6のアミノ酸配列を含むCDR-L3を含むVLとを含む。第2のドメインは、CD3（好ましくはヒトCD3）に結合し、且つ(a)(i)配列番号18のアミノ酸配列を含むCDR-H1、(ii)配列番号19のアミノ酸配列を含むCDR-H2、及び(iii)配列番号20のアミノ酸配列を含むCDR-H3を含むVHと、(b)(i)配列番号15のアミノ酸配列を含むCDR-L1、(ii)配列番号16のアミノ酸配列を含むCDR-L2、及び(iii)配列番号17のアミノ酸配列を含むCDR-L3を含むVLとを含む。

【 0 0 9 5 】

特定の実施形態では、本明細書で記載される抗DLL3剤は、下記の2つのドメイン：(a)DLL3（好ましくはヒトDLL3）に結合し、且つ配列番号7のアミノ酸配列を含むVHと、配列番号8のアミノ酸配列を含むVLとを含む第1のドメインと、(b)CD3（好ましくはヒトCD3）に結合し、且つ配列番号21のアミノ酸配列を含むVHと、配列番号22のアミノ酸配列を含むVLとを含む、第2のドメインとを含む。特定の好ましい実施形態では、本明細書で記載される抗DLL3剤は、下記の2つのドメイン：(a)DLL3（好ましくはヒトDLL3）に結合し、且つ配列番号11のアミノ酸配列を含むVHと、配列番号12のアミノ酸配列を含むVLとを含む第1のドメインと、(b)CD3（好ましくはヒトCD3）に結合し、且つ配列番号21のアミノ酸配列を含むVHと、配列番号22のアミノ酸配列を含むVLとを含む第2のドメインとを含む。

【0096】

特定の実施形態では、本明細書で記載される抗DLL3剤は、下記の2つのドメイン：
 (a) DLL3（好ましくはヒトDLL3）に結合し、且つ配列番号9のアミノ酸配列を含む第1のドメインと、(b) CD3（好ましくはヒトCD3）に結合し、且つ配列番号23のアミノ酸を含む第2のドメインとを含む。特定の実施形態では、本明細書で記載される抗DLL3剤は、下記の2つのドメイン：
 (a) DLL3（好ましくはヒトDLL3）に結合し、且つ配列番号13のアミノ酸配列を含む第1のドメインと、(b) CD3（好ましくはヒトCD3）に結合し、且つ配列番号23のアミノ酸を含む第2のドメインとを含む。

【0097】

特定の実施形態では、本明細書で記載される抗DLL3剤は、配列番号10のアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、本明細書で記載される抗DLL3剤は、配列番号14のアミノ酸配列を含む。

【0098】

特定の実施形態では、本明細書で記載される抗DLL3剤は、この抗DLL3剤の血清中半減期を延ばすか又は増強する第3のドメインを更に含む。特定の実施形態では、この第3のドメインは、リンカーにより連結された2つのポリペプチドを含み、各ペプチドは、ヒトIgGのヒンジ、CH2、及びCH3ドメインを含む。特定の実施形態では、この第3のドメインは、NからC末端への順に、ヒンジ-CH2-CH3-リンカー-ヒンジ-CH2-CH3を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、GSリンカー（例えばGly-Gly-Gly-Gly-Ser（G4S、配列番号43））又はそのポリマー（即ち（Gly4Ser）x [式中、xは、1以上の整数（例えば6）である]）である。特定の実施形態では、この第3のドメインは、配列番号51～58のうちいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含む。

【0099】

特定の実施形態では、DLL3結合ドメイン及びCD3結合ドメインは、第1のリンカーにより連結されてペプチドを形成しており、このペプチドは、第2のリンカーにより第3のドメインに連結されている。特定の実施形態では、第1のペプチドリンカーは、配列番号42～50のうちいずれか1つから選択される配列を含むペプチドリンカーであり、第2のリンカーは、配列番号42、43、45、46、47、49、及び50のうちいずれか1つから選択される配列を含む。いくつかの実施形態では、第1のリンカーは、GSリンカー（例えばGly-Gly-Gly-Gly-Ser（G4S、配列番号42））又はそのポリマー（即ち（Gly4Ser）x [式中、xは、1以上の整数（例えば2又は3）である]）であり、第2のリンカーは、配列番号42、43、45、46、47、49、及び50のうちいずれか1つから選択される配列を含む。

【0100】

特定の実施形態では、本明細書で記載される抗DLL3剤は、下記の3つのドメイン：
 (a) DLL3（好ましくはヒトDLL3）に結合し、且つ配列番号9のアミノ酸配列を含む第1のドメインと、(b) CD3（好ましくはヒトCD3）に結合し、且つ配列番号23のアミノ酸を含む第2のドメインと、(c) 配列番号51～58のうちいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含む第3のドメインとを含む。特定の実施形態では、本明細書で記載される抗DLL3剤は、下記の3つのドメイン：
 (a) DLL3（好ましくはヒトDLL3）に結合し、且つ配列番号13のアミノ酸配列を含む第1のドメインと、(b) CD3（好ましくはヒトCD3）に結合し、且つ配列番号23のアミノ酸を含む第2のドメインと、(c) 配列番号51～58から選択されるアミノ酸配列のうちいずれか1つを含む第3のドメインとを含む。特定の実施形態では、本明細書で記載される抗DLL3剤は、配列番号27のアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、本明細書で記載される抗DLL3剤は、配列番号59のアミノ酸配列を含む。

【0101】

本明細書で記載される抗DLL3剤は、当該技術分野で公知の組み換えDNA技術によ

10

20

30

40

50

り生成することができる。例えば、抗DLL3剤は、本明細書で記載される抗DLL3剤をコードする核酸を含む宿主細胞（例えば、チャイニーズハムスター卵巣サイボウ）を、抗DLL3剤の発現を可能にする条件下で培養し、次いで、発現した抗DLL3剤を、細胞培養物から回収するプロセスによって製造することができる。様々な事例では、抗DLL3剤は、タルラタマブ（医薬品原料のための国際一般名（INN）：提案されたINN：List 123, WHO Drug Information 34(2):395-397(2020))であり、AMG757としても知られている。タルラタマブは、免疫グロブリンscFv-scFv-scFc、抗[ホモ・サピエンス(Homo sapiens)DLL3(デルタ様リガンド3)]及び抗[ホモ・サピエンス(Homo sapiens)CD3E(CD3、Leu-4)]、モノクローナル抗体単鎖(scFv)2-scFc、二重特異性；IG単鎖scFv-scFv-scFc、抗DLL3及び抗CD3E(1-982)[scFv-VH-V-抗DLL3(1-241)[VH(ホモ・サピエンス(Homo sapiens)IGHV4-59*01G49>C(44)(96.9%)-(IGHD)-IGHJ4*01(100%)]CDR-IMGT[8.7.12](26-33.51-57.96-107)(1-118)-15-mer]トリス(テトラグリシル-セリル)リンカー(119-133)-V-(ホモ・サピエンス(Homo sapiens)IGKV3-20*01(91.7%)-IGKJ2*01Q120>C(234)(90.9%)]CDRIMGT[7.3.9](160-166.184-186.223-231)(134-241)]-6-merセリル-テトラグリシル-セリルリンカー(242-247)-scFv-VH-V-抗CD3E(248-496)[VH(ハツカネズミ(Mus musculus)IGHV10-1*02(91.9%)-(IGHD)-IGHJ3*01(86.7%)/ホモ・サピエンス(Homo sapiens)IGHV3-73*01(87.0%)-(IGHD)-IGHJ5*01(100%)]CDR-IMGT[8.10.16](273-280.298-307.346-361)(248-372)-15-mer-トリス(テトラグリシル-セリル)リンカー(373-387)-V-(ホモ・サピエンス(Homo sapiens)IGLV7-43*01(85.1%)-IGLJ3*02(100%)]CDR-IMGT[9.3.9](413-421.439-441.478-486)(388-496)]-4-mer-テトラグリシルリンカー(497-500)-scFc(h-CH2-CH3)-(h-CH2-CH3)(501-982)[ホモ・サピエンス(Homo sapiens)IGHG1*03h-CH2-CH3、nG1m1(ヒンジ6-15(501-510)、CH2R83>C(572)、N84.4>G(577)、V85>C(582)(511-620)、CH3E12(636)、M14(638)(621-725)、CHS>del)(501-725)-30-merヘキサキス(テトラグリシル-セリル)リンカー(726-755)-ホモ・サピエンス(Homo sapiens)IGHG1*03h-CH2-CH3、nG1m1(ヒンジ6-15(756-765)、CH2R83>C(827)、N84.4>G(832)、V85>C(837)(766-875)、CH3E12(891)、M14(893)(876-980)、CHS(981-982))(756-982)]]、非グリコシル化、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞で生成；免疫調節剤、抗新生物剤である。

【0102】

3. PD-1を標的とする薬剤

CD279、SLEB2、及びhSLE1としても知られているプログラムされた細胞死タンパク質1(PD-1)は、活性化されたT、ナチュラルキラー(NK)及びBリンパ球、マクロファージ、樹状細胞(DC)、及び単核細胞上で発現される膜貫通タンパク質である。特に、PD-1は、腫瘍特異的T細胞で高度に発現される(Han et al., Am J Cancer Res 10(3):727-742(2020))。PD-1は、B7タンパク質ファミリーメンバー、PD-1リガンド1(PD-L1；CD279及びB7-H1とも称される)、及びPD-1リガンド2(PD-L2、CD2

73、及びB7-DCとしても知られている)に結合する。PD-L1は、T細胞及びB細胞、マクロファージ、樹状細胞で構成的に発現されるが、PD-L2の発現は、典型的には、活性化されたDC及びマクロファージに限定される(Xing et al., *Oncoimmunology* 7(3): e1356144 (2017) (doi: 10.1080/2162402X.2017.1356144))。PD-1は、適応免疫応答と自然免疫応答の両方を阻害する。PD-1/PD-L1軸は、癌におけるT細胞免疫応答の抑制に關与する。この経路のアンタゴニストは、多くの固形腫瘍適応症で臨床的に検証されている。PD-1阻害剤である、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、及びセミプリマブ、並びにPD-L1阻害剤である、アテゾリズマブ、アベルマブ、及びデュルバルマブは、PD-1/PD-L1経路を標的とし、各々は、様々な癌の治療のために米国食品医薬品局(FDA)及び/又は欧州医薬品庁(EMA)によって承認されている。PD-1を標的とする更なる例示的な薬剤としては、チスレリズマブ、ドスタリリマブ、ペンプリマブ、シンチリマブ、トリパリマブ、ドスタリリマブ、カムレリズマブ、ジンベレリマブ、及びプロルゴリマブが挙げられる。特定の実施形態では、本明細書で開示される治療で使用され得るPD-1標的薬は、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、セミプリマブ、チスレリズマブ、ドスタリリマブ、ペンプリマブ、シンチリマブ、トリパリマブ、ドスタリリマブ、カムレリズマブ、ジンベレリマブ、又はプロルゴリマブである。特定の実施形態では、PD-1標的薬は、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、セミプリマブ、チスレリズマブ、又はシンチリマブである。特定の実施形態では、PD-1標的薬は、ニボルマブ又はペムブロリズマブである。

10

20

【0103】

PD-1を標的とする更に追加の例示的な薬剤としては、国際公開第2019/140196号パンフレット(その全容が参照により本明細書に組み込まれる)に記載されるPD-1抗原結合タンパク質(例えば、抗PD-1抗体、その抗原結合抗体断片、及び抗PD-1抗体タンパク質生成物)が挙げられる。例示的な態様では、PD-1抗原結合タンパク質は、米国立生物学情報センター(NCBI)参照配列番号NP_005009.2、若しくは配列番号60に記載されているアミノ酸配列を有するヒトPD-1、又は配列番号60のアミノ酸21~288によって表されるその成熟型(例えば、シグナルペプチドを欠いている)に結合する。例示的な態様では、PD-1抗原結合タンパク質は、NCBI参照配列番号NP_001271065.1、若しくは配列番号61に記載されているアミノ酸配列を有するカニクイザルPD-1、又はその成熟型に結合する。例示的な事例では、PD-1抗原結合タンパク質は、ヒトPD-1及びカニクイザルPD-1の両方に結合する。例示的な実施形態では、抗PD-1抗体は、配列番号32~37のアミノ酸配列を含む。例示的な実施形態では、抗PD-1抗体は、配列番号32~37の6つのCDRアミノ酸配列を含む。例示的な実施形態では、抗PD-1抗体は、配列番号32の重鎖(HC)相補性決定領域(CDR)1アミノ酸配列、配列番号33のHC CDR2アミノ酸配列、配列番号34のHC CDR3アミノ酸配列、配列番号35の軽鎖(LC)CDR1アミノ酸配列、配列番号36のLC CDR2アミノ酸配列、及び配列番号37のLC CDR3アミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、抗PD-1抗体は、(a)重鎖可変領域(VH)であって、(i)配列番号32のアミノ酸配列を含むVH相補性決定領域1(CDR-H1); (ii)配列番号33のアミノ酸配列を含むCDR-H2; 及び(iii)配列番号34のアミノ酸配列を含むCDR-H3を含むVHと; (b)軽鎖可変領域(VL)であって、(i)配列番号35のアミノ酸配列を含むVL相補性決定領域1(CDR-L1); (ii)配列番号36のアミノ酸配列を含むCDR-L2; 及び(iii)配列番号37のアミノ酸配列を含むCDR-L3を含むVLとを含む、PD-1結合ドメインを含む。特定の実施形態では、PD-1結合ドメインは、配列番号38のアミノ酸配列を含むVHと、配列番号39のアミノ酸配列を含むVLとを含む。特定の実施形態では、抗PD-1抗体は、配列番号38のアミノ酸配列を含むVHと、配列番号39のアミノ酸配列を含むVLとを含む。特定の好ましい実施形態では、抗PD-1抗体は、配列番号40のアミノ酸配列を含むHCと、配列番号41のアミノ酸配列を含むL

30

40

50

Cとを含む。様々な事例では、抗PD-1抗体は、ゼルバリマブ（医薬品原料のための国際一般名（INN）：提案されたINN：List 124, WHO Drug Information 34(4)：929-1102(2020)）であり、AMG404とも称される。ゼルバリマブは、免疫グロブリンG1-、抗[ホモ・サピエンス（Homo sapiens）PDCCD1（プログラムされた細胞死1、PD-1、PD1、CD279）]、1重鎖（1-450）を含むモノクローナル抗体[VH（ホモ・サピエンス（Homo sapiens）IGHV3-23*03（92.8%）-（IGHD）-IGHJ3*01（92.3%））CDR-IMGT[8.8.13]（26-33.50-58.97-109）（1-120）-ホモ・サピエンス（Homo sapiens）IGHG1*03v、G1m3>G1m17、nG1m1（CH1R120>K（217）（121-218）、ヒンジ1-15（219-233）、CH2R83>C（295）、N84.4>G（300）、V85>C（305）（234-343）、CH3E12（359）、M14（361）（344-448）、CHS（449-450）（121-450）]、（223-214'）-軽鎖（1'-214'）を有するジスルフィド[V-（ホモ・サピエンス（Homo sapiens）IGKV1-12*01（96.8%）-IGKJ4*01（100%））CDR-IMGT[6.3.9]（27-32.50-52.89-97）（1'-107'）-ホモ・サピエンス（Homo sapiens）IGKC*01（100%）、Km3A45.1（153）、V101（191）（108'-214'）]；二量体（229-229''：232-232''）-ビスジスルフィド、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞で生成、20非グリコシル化免疫調節剤、抗新生物剤である。

【0104】

4. DDL3及びPD-1を標的とする薬剤による投与レジメン

本明細書で開示されているのは、DDL3陽性癌を治療する方法であって、DDL3及びPD-1を標的とする薬剤の組み合わせを、必要な対象に投与することを含む、方法である。DDL3を標的とする薬剤としては、本明細書で開示される抗DDL3剤が挙げられ、PD-1を標的とする薬剤としては、本明細書で開示される抗PD-1抗体が挙げられる。一実施形態では、本明細書で開示されているのは、DDL3陽性癌を治療する方法であって、抗DDL3剤及び抗PD-1抗体の組み合わせを、必要な対象に投与することを含み、抗DDL3剤を、約0.3mg～約30mg、又は約3mg～約100mgの用量で2週間に1回投与する、方法である。様々な実施形態では、抗PD-1抗体は、ニボルマブ、ペムプロリズマブ、ゼルバリマブ、又はチスレリズマブである。特定の実施形態では、DDL3陽性癌は、小細胞肺癌（SCLC）である。特定の実施形態では、SCLCは、再発性/難治性SCLC（RR SCLC）又は進展型SCLC（ED SCLC）である。特定の実施形態では、対象は、SCLC（例えば、RR SCLC又はED SCLC）を有するヒトである。特定の実施形態では、過去に少なくとも1回の白金系治療後に対象のSCLCが再発している。

【0105】

特定の実施形態では、抗DDL3剤を、約0.3mg～約30mg、約1mg～約30mg、約3mg～約30mg、又は約10mg～約30mgの用量で、2週間に1回投与する。特定の実施形態では、抗DDL3剤を、約0.3mg、1mg、3mg、10mg、25mg、又は30mgの用量で、2週間に1回投与する。

【0106】

特定の実施形態では、抗DDL3剤を、約3mg～約100mg、約10mg～約100mg、又は約30mg～約100mgの用量で、2週間に1回投与する。特定の実施形態では、抗DDL3剤を、約3mg、10mg、25mg、30mg、50mg、75mg、又は100mgの用量で、2週間に1回投与する。

【0107】

抗DDL3剤を、任意の好適な手段により投与し得、例えば、非経口投与、肺内投与、鼻腔内投与、及び/又は病巣内投与により投与し得る。非経口投与として、筋肉内投与、

静脈内投与、動脈内投与、腹腔内投与、又は皮下投与が挙げられる。いくつかの実施形態では、抗DLL3剤を、静脈内（IV）注入（例えば、短いIV注入（約60分））により2週間に1回投与する。

【0108】

抗DLL3剤を上記の用量で投与するいくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、ゼルパリマブであり、抗PD-1抗体を、480mgの用量で4週間に1回投与する。特定の実施形態では、抗DLL3剤及びゼルパリマブを、28日サイクルで投与し、どちらの薬剤も1サイクル目の1日目に投与し得る。1サイクル目の1日目に抗PD-1抗体の組み合わせにより悪化する可能性があるAMG757の1回目の用量効果（例えばサイトカイン放出症候群（CRS））のリスクを軽減するために、抗PD-1抗体を、1サイクル目の8日目又は15日目に投与することができる。したがって、特定の実施形態では、抗DLL3剤を、28日サイクルの1日目及び15日目に投与し、抗PD-1抗体を、28日サイクルの1日目、8日目、又は15日目に投与する。

10

【0109】

このような28日サイクル投与レジメンの特定の実施形態では、抗DLL3剤を1日目及び15日目に投与し、ゼルパリマブを、1サイクル目の1日目、8日目、又は15日目に投与し、次いで2サイクル目以降の1日目又は15日目に開始する。このような実施形態では、ゼルパリマブを、1サイクル目の1日目又は8日目に投与する場合、次いで抗体を、2サイクル目以降の1日目に開始して投与し；或いは、ゼルパリマブを、1サイクル目の15日目に投与する場合、次いで抗体を、2サイクル目以降の15日目に開始して投与する。

20

【0110】

その他の公知の抗PD-1抗体（例えば、ペムブロリズマブ及びニボルマブ）もまた、本明細書に開示される方法において抗DLL3剤と組み合わせて使用することができる。組み合わせて使用する場合、これらのその他の抗PD-1抗体の用量及びレジメンは、規制当局（例えば、FDA）により許可されるものと同じである。例えば、実施例1で記載されるように、抗DLL3剤を、SCLC患者を対象とした臨床研究でペムブロリズマブと組み合わせて使用し、ペムブロリズマブを、3週間毎に200mgの用量で投与した。したがって、抗DLL3剤を上記の用量で投与するいくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、ペムブロリズマブであり、抗PD-1抗体を、200mgの用量で3週間に1回投与する。抗DLL3剤を上記の用量で投与するいくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、ニボルマブであり、抗PD-1抗体を、240mgの用量で2週間に1回投与する。抗DLL3剤を上記の用量で投与するいくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、チスリズマブであり、抗PD-1抗体を、200mgの用量で3週間に1回投与する。

30

【0111】

抗DLL3剤を2週間に1回投与し、抗PD-1抗体を3週間に1回投与する実施形態では、1回目の用量効果（例えばCRS）のリスクを軽減するために、抗PD-1抗体を、1サイクル目の15日目に開始することができる。したがって、特定の実施形態では、抗DLL3剤及び抗PD-1抗体を投与する1回目のサイクルは、28日サイクルであり、抗DLL3剤を、1日目及び15日目に投与し、抗PD-1抗体を、15日目に投与し、その後、抗DLL3剤を、2週間に1回投与し、抗PD-1抗体を、3週間に1回投与する。

40

【0112】

抗PD-1抗体を、任意の好適な手段により投与することができ、例えば、非経口投与により投与することができる。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体を、抗体に応じて、2週間に1回、3週間に1回、又は4週間に1回、静脈内IV注入により投与する。

【0113】

本明細書で使用する場合、「組み合わせ療法」又は「～と組み合わせて」は、別の治療様式（例えば、抗PD-1抗体）に加えて、ある治療様式（例えば、抗DLL3剤）を投与することを指す。そのようなものであるため、「組み合わせ療法」又は「～と組み合わ

50

せて」は、他の治療様式の個体（例えば、SCLCを有するヒト）への投与前、投与中、又は投与後のある治療様式の投与を指す。しかしながら、組み合わせ療法には、ある治療様式の投与終了から別の治療様式の開始までに28日以上が経過した状況は含まれない。

【0114】

4. 1 段階投与

その作用メカニズムに起因して、対象は、抗PD-1抗体の組み合わせにより悪化する可能性があるAMG757の最初の注入後に1回目の用量効果（例えば、CRS）のリスクが高まる場合がある。リスクを軽減するために、段階投与レジメンを実行することができる。例えば、対象が1回目の用量効果（例えば、CRS）を経験した場合には、CRS事象が観察される用量を超えない適切な1回目の用量を決定して実施し得る。1回以上の段階用量を決定し、標的用量に達するまで実施することもできる。これらの用量及び投与スケジュールは、AMG757に関して利用可能な新たな薬物動態及び安全性のデータと情報によって導くことができる。

10

【0115】

28日サイクルでの抗DLL3剤（例えばAMG757）の例示的な段階投与スケジュールを、下記の表に示し（1サイクル目のみ）、その後、抗DLL3剤を、2週間に1回投与する。

【0116】

【表1】

表1. 例示的な単回及び複数回の段階投与スケジュール(1サイクル目のみ)

20

抗DLL3剤 (AMG 757)	1日目	4日目	8日目	15日目*
1段階	第1段階用量	N/A	段階用量 (標的用量と等しい)	標的用量
2段階 (選択肢1)	第1段階用量	段階用量**	段階用量 (標的用量と等しい)	標的用量
2段階 (選択肢2)	第1段階用量	N/A	段階用量	段階用量 (標的用量と等しい)
3段階	第1段階用量	段階用量	段階用量**	段階用量 (標的用量と等しい)

30

*: AMG 757を15日目と同じ用量でその後2週間ごとに投与

**：現在の試験並びに進行中のFIH試験(20160323)における新たな薬物動態、薬力学、及び安全性データに基づき、2段階投与(選択肢1)の4日目の段階用量、又は3段階投与の8日目の段階用量は、標的用量としてもよい。

【0117】

したがって、本明細書で開示されているのは、DLL3陽性癌を治療する方法であって、抗DLL3剤及び抗PD-1抗体を、必要な対象に投与することを含み、抗DLL3剤を、上記表1で概説されるような1段階の投与スケジュールに従って投与する、方法である。抗PD-1抗体は、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、ゼルバリマブ、又はチスレリズマブであり得る。例えば、抗PD-1抗体は、ゼルバリマブであり、AMG757について段階投与レジメンが実施される様々な実施形態において、480mgの用量で4週間に1回投与する。

40

【0118】

特定の実施形態では、抗DLL3剤を、1段階の投与スケジュールに従って投与する。そのような実施形態では、本明細書で開示されているのは、DLL3陽性癌を治療する方

50

法であって、抗DLL3剤及び抗PD-1抗体を、必要な対象に投与することを含み、抗DLL3剤を、下記のスケジュール：a) 1サイクル目の1日目の約0.3mg又は1mgの1回目の用量、b) 1サイクル目の8日目の2回目の用量、c) 1サイクル目の15日目の3回目の用量、並びにd) 2サイクル目の1日目に開始し且つその後の2週間に1回の1回以上の後続の用量に従って28日サイクルで投与し、2回目の用量、3回目の用量、及び後続の用量は、同一であり、各々約0.3mg～約30mg又は約3mg～約100mgであり、1回目の用量よりも高い、方法である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、ゼルバリマブであり、約480mgの用量で4週間に1回投与する。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、ニボルマブ、ペムプロリズマブ、又はチスレリズマブであり、規制当局に許可された用量/レジメンで投与する。

10

【0119】

抗DLL3剤を、1段階投与スケジュールに従って投与する特定の実施形態では、抗DLL3剤の1回目の用量は、約0.3mg又は1mgであり、2回目の用量、3回目の用量、及び後続の用量は、各々、約0.3mg～約30mg、約1mg～約30mg、約3mg～約30mg、又は約10mg～約30mgである。特定の実施形態では、抗DLL3剤の1回目の用量は、約0.3mgであり、2回目の用量、3回目の用量、及び後続の用量は、各々、約1mg、3mg、10mg、25mg、又は30mgである。特定の実施形態では、抗DLL3剤の1回目の用量は、約1mgであり、2回目の用量、3回目の用量、及び後続の用量は、各々、約3mg、10mg、25mg、又は30mgである。

【0120】

抗DLL3剤を、1段階投与スケジュールに従って投与する特定の実施形態では、抗DLL3剤の1回目の用量は、約0.3mg又は1mgであり、2回目の用量、3回目の用量、及び後続の用量は、各々、約3mg～約100mg、約10mg～約100mg、又は約30mg～約100mgである。特定の実施形態では、1回目の用量は、約0.3mgであり、2回目の用量、3回目の用量、及び後続の用量は、各々、約1mg、10mg、25mg、30mg、50mg、75mg、又は100mgである。特定の実施形態では、1回目の用量は、約1mgであり、2回目の用量、3回目の用量、及び後続の用量は、各々、約10mg、25mg、30mg、50mg、75mg、又は100mgである。

20

【0121】

特定の実施形態では、抗PD-1抗体は、ゼルバリマブであり、1サイクル目の1日目、8日目、又は15日目に投与し、次いで2サイクル目以降の1日目又は15日目に開始して投与する。抗PD-1抗体を、1サイクル目の1日目又は8日目に投与する場合、次いで抗体を、2サイクル目以降の1日目に投与する。或いは、ゼルバリマブを、1サイクル目の15日目に投与する場合、次いで抗体を、2サイクル目以降の15日目に投与する。

30

【0122】

特定の実施形態では、抗DLL3剤を、2段階の投与スケジュールに従って投与する。したがって、本明細書で開示されているのは、DLL3陽性癌を治療する方法であって、抗DLL3剤及び抗PD-1抗体を、必要な対象に投与することを含み、抗DLL3剤を、下記のスケジュールI又はスケジュールII

40

スケジュールI：a) 1サイクル目の1日目の0.3mg若しくは1mgの1回目の用量(第1段階用量)、b) 1サイクル目の4日目の2回目の用量(段階用量)、c) 1サイクル目の8日目の3回目の用量(段階用量であり、標的用量に相当する)、d) 1サイクル目の15日目の4回目の用量(標的用量)、及びe) 2サイクル目の1日目に開始し且つその後2週間に1回の1回以上の後続の用量(標的用量)であり、2回目の用量は、1回目の用量よりも高く、3回目の用量、4回目の用量、及び後続の用量は、同一であり、各々、約0.3mg～30mg若しくは3mg～100mgであり、且つ2回目の用量よりも高い；又は

スケジュールII：a) 1サイクル目の1日目の0.3mg若しくは1mgの1回目の

50

用量（第1段階用量）、b）1サイクル目の8日目の2回目の用量（段階用量）、c）1サイクル目の15日目の3回目の用量（段階用量であり、標的用量に相当する）、及びd）2サイクル目の1日目に開始し且つその後2週間に1回の1回以上の後続の用量（標的用量）であり、2回目の用量は、1回目の用量よりも高く、3回目の用量、及び後続の用量は、同一であり、各々、約0.3mg～30mg若しくは3mg～100mgであり、且つ2回目の用量よりも高い；

に従って28日サイクルで投与し、抗PD-1抗体を、480mgの用量で4週間に1回投与する方法である。

【0123】

特定の実施形態では、薬物動態及び安全性データが満足のものであるとみなされる場合、上記で記載されるスケジュールIの1サイクル目の4日目の段階用量は、標的用量以上とすることができる。しかしながら、段階用量又は標的用量は、100mgの量を超えない。このような投与スケジュールは、PD活性の改善につながる可能性があるという点で有益であると考えられている（例えば、所望の血清AMG757レベルを迅速に達成するのに役立つ）。

10

【0124】

特定の実施形態では、本明細書で開示されているのは、DLL3陽性癌を治療する方法であって、抗DLL3剤を、必要な対象に投与することを含み、抗DLL3剤を、3段階投与スケジュールに従って投与する、方法である。そのような実施形態では、本明細書で開示されているのは、DLL3陽性癌を治療する方法であって、抗DLL3剤及び抗PD-1抗体を、必要な対象に投与することを含み、上記抗DLL3剤を、下記のスケジュール：a）1サイクル目の1日目の約0.3mg若しくは1mgの1回目の用量（第1段階用量）、b）1サイクル目の4日目の2回目の用量（段階用量）、c）1サイクル目の8日目の3回目の用量（段階用量）、d）1サイクル目の15日目の4回目の用量（段階用量であり、標的用量に相当する）、及びe）2サイクル目の1日目に開始し且つその後2週間に1回の1回以上の後続の用量（標的用量）に従って28日サイクルで投与し、2回目の用量は、1回目の用量よりも高く、3回目の用量は、2回目の用量よりも高く、4回目の用量、及び後続の用量は、同一であり、各々、約0.3mg～約30mg又は約3mg～約100mgであり、且つ3回目の用量よりも高く、抗PD-1抗体は、ニボルマブ、ペムプロリズマブ、ゼルバリマブ、又はチスレリズマブであり、上記の用量及びスケジュールで投与する、方法である。特定の実施形態では、抗PD-1抗体は、ゼルバリマブであり、480mgの用量で4週間に1回投与する。その他の実施形態では、抗PD-1抗体は、ペムプロリズマブであり、200mgの用量で3週間に1回投与する。

20

30

【0125】

特定の実施形態では、薬物動態及び安全性データが満足のものであるとみなされる場合、上記で記載される3段階投与レジメンの1サイクル目の8日目の段階用量は、標的用量に相当し得る。このような投与スケジュールは、所望の血清AMG757レベルを迅速に達成するのに役立つという点で有益であると考えられている。

【0126】

抗DLL3剤及び抗PD-1抗体を、任意の好適な手段により投与することができ、例えば、非経口投与、肺内投与、鼻腔内投与、及び/又は病巣内投与により投与することができる。非経口投与として、筋肉内投与、静脈内投与、動脈内投与、腹腔内投与、又は皮下投与が挙げられる。いくつかの実施形態では、抗DLL3剤を、IV注入により投与し、抗PD-1抗体を、IV注入により投与する。

40

【0127】

特定の実施形態では、DLL3陽性癌は、小細胞肺癌（SCLC）である。特定の実施形態では、SCLCは、再発性/難治性SCLC（RR SCLC）又は進展型SCLC（ED SCLC）である。特定の実施形態では、対象は、SCLC（例えば、RR SCLC又はED SCLC）を有するヒトであり、特定の実施形態では、過去に少なくとも1回の白金系化学療法後に対象のSCLCが再発している。

50

【 0 1 2 8 】

4 . 2 追加の 治療薬

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される方法は、抗 D L L 3 剤及び抗 P D - 1 抗体の投与に伴う有害作用のリスクを予防、軽減、又は緩和するために、1つ以上の追加の治療薬の使用を更に含む。抗 D L L 3 剤の使用に伴う主な有害作用は C R S である。C R S のリスクを予防、軽減、又は緩和するために有用な1つ以上の追加の治療薬としては、副腎皮質ステロイド（例えば、デキサメタゾン）、流体（例えば、生理食塩水）、エタネルセプト（例えば、Enbrel）、及び抗 I L 6 抗体（例えば、トシリズマブ又はシルツキシマブ）が挙げられる。デキサメタゾンは、全ての段階用量を含む A M G 7 5 7 の全ての1サイクル目の用量の前に、I V 投与することによって投与してもよく、生理食塩水（例えば、1リットル）は、1サイクル目における全ての M G 7 5 7 用量に続いて I V 投与してもよく、抗 I L 6 抗体（トシリズマブ又はシルツキシマブ）は、必要に応じて（例えば、I V 液に反応しない対象）、投与してもよい。デキサメタゾンの例示的な用量としては、8 m g / 投与（最大 2 4 m g / 日）が挙げられる。トシリズマブの例示的な用量としては、8 m g / k g（8 0 0 m g を超えない）が挙げられる。C R S の症状としては、発熱、吐き気、疲労、頭痛、筋肉痛、倦怠感が挙げられ、これらの症状の治療に有用な治療薬（例えば、発熱に対するパラセタモール / アセトアミノフェン）も使用され得る。

10

【 0 1 2 9 】

抗 P D - 1 抗体投与後の有害事象には、1回目の投与直後から治療の最後の投与後数か月以内に発生する可能性のある免疫関連拒絶反応が含まれる場合がある。抗 P D - 1 抗体に付随する免疫関連拒絶反応としては、肺炎、大腸炎 / 下痢、免疫介在性肝炎、副腎機能障害、腎炎及び腎機能障害、脳症、皮膚上の発疹、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、及び真性糖尿病が挙げられる。このような免疫関連拒絶反応（例えば、肺炎、大腸炎 / 下痢、免疫介在性肝炎、副腎機能障害、腎炎及び腎機能障害、脳症、皮膚上の発疹、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、及び真性糖尿病のうちの一つ以上）のリスクを予防、軽減、又は緩和するのに有用な1つ以上の追加の治療薬としては、副腎皮質ホルモン（例えば、プレドニゾン、ヒドロコルチゾン、及びデキサメタゾン）、インスリン療法（真性糖尿病の場合）、甲状腺ホルモンの補充（甲状腺機能低下症の場合）、及び - 遮断薬（例えば、甲状腺機能亢進症の場合は、アテノロール、プロプラノロール）が挙げられる。

20

【 0 1 3 0 】

したがって、特定の実施形態では、本明細書で開示される方法は、副腎皮質ホルモン（例えば、プレドニゾン、ヒドロコルチゾン、及びデキサメタゾン）、流体（生理食塩水）、抗 I L 6 抗体（例えばトシリズマブ又はシルツキシマブ）、インスリン療法、甲状腺ホルモンの補充、及び - 遮断薬（例えば、アテノロール、プロプラノロール）から選択される1つ以上の追加の治療薬を投与することを更に含む。特定の実施形態では、方法は、副腎皮質ホルモン（例えば、デキサメタゾン）、流体（生理食塩水）、及びトシリズマブ又はシルツキシマブから選択される1つ以上の追加の治療薬を更に含む。特定の実施形態では、副腎皮質ホルモン、流体、及び抗 I L 6 抗体（例えばトシリズマブ又はシルツキシマブ）のうちの一つ以上を、A M G 7 5 7 が投与される1サイクル目で投与する。

30

【 0 1 3 1 】

1つ以上の追加の治療薬を投与する方法のいずれか1つの特定の実施形態では、対象はヒトである。

40

【 0 1 3 2 】

5 . 製品

本明細書で開示されているのは、(a) 抗 D L L 3 剤を含む容器と ; (b) 抗 D L L 3 剤（例えば A M G 7 5 7 ）を抗 P D - 1 抗体（例えばベムプロリズマブ又は A M G 4 0 4 ）と組み合わせて投与することによる、対象の D L L 3 陽性癌を治療するための（又は S C L C を治療するための）指示が記載されている添付文書とを含む製品であって、指示は、抗 D L L 3 剤を、約 0 . 3 m g ~ 約 3 0 m g 又は約 3 m g ~ 約 1 0 0 m g（又は本明細書で開示されている用量範囲のうちの一つ以上）の用量で、2週間に1回（例えば、2 8

50

日サイクルの1日目及び15日目に)、対象に投与することを規定する、製品である。特定の実施形態では、製品は、抗PD-1抗体を含む容器を更に含む。

【0133】

指示はまた、抗DLL3剤を、下記のスケジュール：a) 1サイクル目の1日目の0.3mg又は1mgの1回目の用量、b) 1サイクル目の8日目の2回目の用量、c) 1サイクル目の15日目の3回目の用量、並びにd) 2サイクル目の1日目に開始し且つその後の2週間に1回の1回以上の後続の用量に従って、28日サイクルで投与し、2回目の用量、3回目の用量、及び後続の用量は、同一であり、各々、0.3mg~30mg又は3mg~100mg(又は本明細書で開示されている用量範囲のうちのいずれか)であり、1回目の用量よりも高いことを規定し得る。

10

【0134】

指示はまた、抗PD-1抗体を、28日サイクルの1日目、8日目、又は15日目に投与する、例えば、抗PD-1抗体を、1サイクル目の1日目、8日目、又は15日目に投与し、次いで2サイクル目以降の1日目又は15日目に開始することを規定し得る。指示はまた、抗PD-1抗体を、1サイクル目の1日目又は8日目に投与する場合、次いでそれを2サイクル目以降の1日目に開始して投与し；或いは、抗PD-1抗体を、1サイクル目の15日目に投与する場合、次いでそれを2サイクル目以降の15日目に開始して投与することを規定し得る。

【0135】

指示は更に、抗DLL3剤及び抗PD-1抗体に加えて、1つ以上の治療薬を対象に投与することを規定し得る。1つ以上の治療薬は、副腎皮質ステロイド(例えば、デキサメタゾン、プレドニゾン、ヒドロコルチゾンなど)、生理食塩水、エタネルセプト、及び抗IL6抗体(トシリズマブ又はシルツキシマブ)から選択することができる。特定の実施形態では、指示は、抗DLL3剤を投与する1回目のサイクルにおいて、デキサメタゾン、生理食塩水、及び抗IL6抗体(トシリズマブ又はシルツキシマブ)のうちの1つ以上を投与することを規定する。特定の実施形態では、指示は、抗DLL3剤を投与する1回目のサイクルにおいて、(例えば、抗DLL3剤の1サイクル目の用量の前にIV投与により)デキサメタゾンを更に投与することを規定する。

20

【0136】

6. 対象

本明細書に開示される方法の様々な場合において、対象は、ヒト対象である。例示的な事例では、ヒト対象は、小細胞肺癌(SCLC)を有し、任意選択的に、組織学的又は細胞学的に確認されたSCLCを有する。様々な態様では、ヒトは、男性若しくは女性であり、且つ/又はSCLCを有する18歳以上である。例示的な態様では、ヒト対象は、白金系化学療法を受けている。例示的な態様では、ヒト対象は、任意選択的に、少なくとも1つの白金系化学療法後に進行又は再発したRR SCLCを有する。例示的な事例では、ヒト対象は、0~1のEastern Cooperative Oncology Group(ECOG)パフォーマンスステータスを有する(Oken et al., Am J Clin Oncol 5:649-655(1982))。様々な態様では、ヒト対象は、治療を受けている1つ以上の脳転移を有している。様々な態様では、白金系化学療法は、カルボプラチン又はシスプラチン、白金-エトポシド又は白金-イリノテカンを含む。

30

40

【0137】

7. 癌

様々な態様では、本開示の方法により治療される癌は、DLL3陽性癌である。様々な事例では、本開示の方法により治療される癌は、小細胞肺癌(SCLC)である。例示的な態様では、SCLCは、組織学的又は細胞学的に確認されたSCLCである。任意選択的に、SCLCは、固形腫瘍の修正された奏効基準(RECIST)1.1により測定可能であり、ここで、測定可能な病変には、(a)軸面の一次元で正確且つ連続的に測定できる明確な境界を有する非結節性病変(スキャンスライス厚5mmの磁気共鳴画像法/

50

コンピュータ断層撮影 (MRI / CT) によって測定された最長直径 10 mm) 及び / 若しくは (b) MRI / CT 上で長軸 (短軸) に垂直な最長直径 15 mm の結節性病変が含まれ、並びに / 又は単純な嚢胞、胸水 / 心嚢水、腹水は除外される。

【実施例】

【0138】

実施例 1 SCLC を有する対象におけるペムプロリズマブと組み合わせた AMG 757 の安全性、忍容性、PK、及び抗腫瘍活性

SCLC を有する対象におけるペムプロリズマブと組み合わせた AMG 757 を使用して、臨床試験を実施した。試験の主な目的は、ペムプロリズマブと組み合わせて投与した場合の AMG 757 の安全性及び忍容性を評価し、ペムプロリズマブと組み合わせた AMG 757 の最大耐量 (MTD) 又は推奨第 2 相用量 (RP2D) を決定することである。試験の二次目的は、ペムプロリズマブと組み合わせて投与した場合の AMG 757 の PK を特性評価すること、及びペムプロリズマブと組み合わせた AMG 757 の予備的な抗腫瘍活性を評価することである。

【0139】

主要な適格基準を以下の表にまとめる。

【0140】

【表 1 B】

主要な組み入れ基準	主要な除外基準
小細胞肺癌(SCLC)が組織学的に又は細胞学的に確認されている 18 歳以上の男性又は女性	例外を除く AMG 757 の 1 回目の用量の前の過去 2 年以内での他の悪性腫瘍の病歴
少なくとも 1 回の白金系化学療法後に RR SCLC が進行しているか又は再発している	AMG 757 の 1 回目の用量の 28 日以内の大きな手術 過去の抗腫瘍治療と
0~2 の Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) パフォーマンスステータス	過去の抗腫瘍治療: 過去の抗腫瘍治療と AMG 757 の 1 回目の用量との間に、少なくとも 28 日が経過していなければならない
脳転移が治療されている対象は、定義された基準を満たすという条件で適格である	
プロトコルで定義されたような十分な臓器機能	

【0141】

AMG 757 の開始用量は、2 週間に 1 回、IV で、0.1 mg であった。AMG 757 の用量は、2 週間に 1 回、IV により、以下: 0.1 mg、0.3 mg、1 mg、3 mg、10 mg、30 mg、及び 100 mg と増量されるようになっていた。ペムプロリズマブの用量は、3 週間毎に、IV で、200 mg で固定されていた。ペムプロリズマブの 1 回目の用量を、1 サイクル目の 15 日目に投与した。

【0142】

2022 年 4 月の時点で、8 人の対象を、AMG 757 とペムプロリズマブの組み合わせで治療した。対象に、3 週間毎に、ペムプロリズマブを、200 mg、IV 投与し、2 週間毎に AMG 757 を、0.1 mg (N = 5) 又は 0.3 mg (N = 3) のいずれかで、IV 投与した。8 人の対象のうち、3 人の対象は、最良の全体的な奏効として安定した疾患を達成し、客観的奏効率 0%、疾患制御率 37.5% を達成した。試験対象者の 1 人は、2020 年 6 月に AMG 757 の 1 回目の用量から 22 か月後も治療を継続し、安定した疾患の奏効であった。

【0143】

全ての対象は、少なくとも 1 つの治療緊急有害事象を経験し、最も一般的な有害事象は

5 / 8 (6 2 . 5 %) で疲労であった。1人の対象 (0 . 3 m g A M G 7 5 7) が、治療関連の対象となる有害事象 (グレード 3 C R S) を経験した。治療中止に至った治療緊急有害事象を起こした対象はいなかった。対象において探索された用量における組み合わせで致命的な有害事象は記録されなかった。

【 0 1 4 4 】

実施例 3 S C L C を有する対象における A M G 4 0 4 と組み合わせた A M G 7 5 7 の安全性及び有効性を評価する試験

目的及びエンドポイント

試験 (試験 2 0 2 0 0 4 3 9) の目的及びエンドポイントを以下の表にまとめる。

【 0 1 4 5 】

10

【表 1 C】

目的	エンドポイント
主要	
AMG 404 と組み合わせた AMG 757 の安全性、忍容性、及び推奨第 2 相標的用量を評価するため	用量制限毒性(DLT)、治療緊急及び治療関連有害事象、バイタルサインの変化、心電図(ECG)、及び臨床試験
二次	
AMG 404 と組み合わせた AMG 757 の抗腫瘍活性を評価するため	固形腫瘍の修正された奏効評価基準(RECIST) v1.1 による客観的奏効(OR)、奏効期間(DOR)、疾患制御率(DCR)、無進行生存率(PFS)、及び全生存期間(OS)
AMG 404 と組み合わせた AMG 757 の薬物動態(PK)を特性評価するため	PK パラメータには、最大血清濃度 (Cmax)、最小血清濃度 (Cmin)、及び投与間隔にわたる濃度時間曲線下面積 (AUC) が含まれるが、これらに限定されない。
探索	
治療前及び治療後の血液中のタンパク質、核酸、及び細胞バイオマーカーを評価するため	血液中のタンパク質、核酸、及び細胞バイオマーカーの変化
腫瘍組織におけるベースラインの標的タンパク質発現、腫瘍微小環境の特徴、及び臨床上の利点の関係を評価する	ベースラインでの腫瘍組織内の細胞表面タンパク質発現(DLL3、PD-L1 など)及び腫瘍浸潤リンパ球の状態
AMG 757 及び AMG 404 の免疫原性を評価するため	抗 AMG 757 抗体及び抗 AMG 404 抗体形成の発生率

20

30

40

【 0 1 4 6 】

試験デザイン

50

試験 20200439 は、SCLC を有する対象において、AMG404 と組み合わせた AMG757 の安全性、忍容性、PK、PD、及び有効性を評価する第 1 b 相の多施設非盲検試験である。試験は、用量探索（パート 1）及び用量探索（パート 2）からなる。

【0147】

試験の用量探索パートでは、修正毒性発現確率区間（mTPI-2）デザインを使用して、AMG404 と組み合わせた AMG757 の推奨第 2 相標的用量を推定する。RP2D の組み合わせは、MTD に達する前に新たな安全性、有効性、及び薬力学データに基づいて特定され得る。

【0148】

AMG404 を、試験全体を通して 28 日（±3 日）毎に 480 mg の用量で短期 IV 注入（30 分）として投与する。AMG757 の開始用量は、進行中の FIH 試験で決定された推奨第 2 相標的用量より 1 用量レベル低い（試験 20160323）。試験 20160323 で計画された用量レベルは、0.003 mg、0.01 mg、0.03 mg、0.1 mg、0.3 mg、1 mg、3 mg、10 mg、30 mg、及び 100 mg である。最も高い AMG757 の計画された標的用量は、この組み合わせ試験では 100 mg を超えない。

【0149】

CRS のリスクを軽減し、AMG757 の PD 活性を潜在的に最適化するために、段階投与アプローチが初期投与スケジュールの一部として実施される。試験 20160323 で選択された推奨第 2 相標的用量及び関連する投与スケジュールに基づいて、次の段階投与スケジュールのいずれかを実施する：1 段階、2 段階（選択肢 1 又は選択肢 2）、又は 3 段階。AMG404 を、1 サイクル目の 1 日目に始め、480 mg の用量で投与する。新たな安全性データに基づいて、AMG404 を 1 サイクル目の 8 日目又は 1 サイクル目の 15 日目に最初に投与できるように投与スケジュールを調整することができる。AMG404 を 1 サイクル目のどの日に投与するかに応じて、2 サイクル目に開始し、AMG404 を、2 サイクル目の 1 日目又は 2 サイクル目の 15 日目に始め、4 週間毎に投与する（AMG404 を 1 サイクル目の 8 日目に最初に投与する場合、1 サイクル目の 8 日目及び 2 サイクル目の 1 日目の投与の間に 21 日の間隔があることに注意する）。

【0150】

パート 1 には、固定用量の AMG404 と組み合わせた、以下の計画用量レベルの AMG757 の 1 つ以上が含まれ得る（図 1 を参照）。

- ・ 用量コホートレベル 1：推奨第 2 相標的用量を 1 つ下回る用量レベルの AMG757 を、1 サイクル目の 1 日目に開始して 4 週間毎（Q4W）に 480 mg の AMG404 の IV 投与と組み合わせて、Q2W に IV 投与（段階投与で）した。

- ・ 用量コホートレベル 2：推奨第 2 相標的用量の AMG757 を、1 サイクル目の 1 日目に開始して Q4W に 480 mg の AMG404 の IV 投与と組み合わせて、Q2W に IV 投与（段階投与で）した。

- ・ 用量コホートレベル - 1：推奨第 2 相標的用量を 1 つ下回る用量レベルの AMG757 を、1 サイクル目の 8 日目に開始して Q4W に 480 mg の AMG404 の IV 投与と組み合わせて、Q2W に IV 投与（段階投与で）した（用量コホートレベル 1 の忍容性が低い場合）。

- ・ 用量コホートレベル - 2：推奨第 2 相標的用量を 1 つ下回る用量レベルの AMG757 を、1 サイクル目の 15 日目に開始して Q4W に 480 mg の AMG404 の IV 投与と組み合わせて、Q2W に IV 投与（段階投与で）した（用量コホートレベル - 1 の忍容性が低い場合）。

- ・ 用量コホートレベル - 3：推奨第 2 相標的用量を 2 つ下回る用量レベルの AMG757 を、1 サイクル目の 15 日目に開始して Q4W に 480 mg の AMG404 の IV 投与と組み合わせて、Q2W に IV 投与（段階投与で）した（用量コホートレベル - 2 の忍容性が低い場合）。

【0151】

10

20

30

40

50

新たなPK、PD、及び安全性データに基づいて、DLRMによる漸増解除の推奨の一環として、1サイクル目でAMG404の投与日を調整する前にAMG757の用量を調整することを含む、代替（中間）用量コホートレベル、又はAMG757の追加の段階投与戦略を含む代替投与スケジュールを検討することもできる。

【0152】

用量漸増/漸増解除の推奨は、標的毒性確率が30%、等価毒性間隔が(25%, 33%)、過剰投与の確率が95%であるmTPI-2モデル(Guo et al, 2017)によって導かれる。事前分布としてベータ(1, 1)を使用する。

【0153】

段階投与：対象は、AMG757治療の初回時にサイトカイン放出症候群のリスクが増加する場合がある。最適な推奨第2相用量には、段階投与アプローチに修正が必要な場合がある。更に、AMG757及びAMG404のPD活性を最適化するために、段階投与アプローチの修正が必要になる場合がある。

10

【0154】

段階投与スケジュールを、下記にまとめる。投与スケジュールを、新たな安全性及びPDデータに基づくDLRT推奨に従って、下記の処置の内の1つ以上を含むように適合させ得る。

- ・ 下記を伴う1段階投与：1日目の第1段階用量、続いて8日目の段階用量（標的用量と等しい）、及び15日目の標的用量、次いでQ2W。
- ・ 下記を伴う2段階投与（選択肢1）：1日目の第1段階用量、続いて4日目の段階用量、8日目の段階用量（標的用量と等しい）、及び15日目の標的用量、次いでQ2W。
- ・ 下記を伴う2段階投与（選択肢2）：1日目の第1段階用量、続いて8日目の段階用量、15日目の段階用量（標的用量と等しい）、及びC2D1の標的用量、次いでQ2W。
- ・ 下記を伴う3段階投与：1日目の第1段階用量、続いて4日目の段階用量、8日目の段階用量、15日目の段階用量（標的用量と等しい）、及びC2D1の標的用量、次いでQ2W。

20

【0155】

PK、PD、及び安全性データが満足のいくものであるとみなされる場合、上記で記載される選択肢1の1サイクル目の4日目の段階用量は、標的用量以上とすることができる。しかしながら、段階用量又は標的用量は、100mgの量を超えない。

30

【0156】

パート2（用量拡大）：試験のパート1が完了すると、パート2への登録を開始し、選択した用量の安全性及び忍容性を確認し、AMG404と組み合わせたAMG757の有効性を更に評価する。

【0157】

表2は、20200439の適格基準をまとめる。

【0158】

40

50

【表 2 - 1】

表 2 主要な適格基準

主要な組み入れ基準	主要な除外基準
<p>少なくとも1つの白金系レジメン後に進行又は再発した、SCLCが組織学的に又は細胞学的に確認されている18歳以上の男性又は女性</p>	<p>その他の病態：例外を除き、過去2年以内の他の悪性腫瘍の病歴を含む。その他の病態：例外を除き、過去2年以内の他の悪性腫瘍の病歴を含む。AMG 757の1回目の投与後28日以内の大手術、未治療又は症候性脳転移及び軟髄膜疾患、再発性グレード2肺炎又は重度若しくは生命を脅かす免疫介在性有害事象若しくは免疫腫瘍薬による治療中に永久中止につながるものを含む注入関連反応を経験した参加者、免疫関連大腸炎の病歴。感染性大腸炎は、適切な治療及び臨床的回復の証拠が存在し、大腸炎の診断から少なくとも3か月の間隔が観察された場合に許可される。間質性肺疾患又は活動性の非感染性肺炎の証拠がある参加者、免疫不全と診断されている、又はAMG 757の初回投与前の7日以内に全身ステロイド療法又はその他の免疫抑制療法を受けている、固形臓器移植の病歴、下垂体炎又は下垂体機能不全の病歴、過去2年以内に全身治療(補充療法を除く)を必要とした活動性自己免疫疾患、又は試験中に免疫抑制療法を必要とするその他の疾患。免疫抑制治療を必要としないI型糖尿病、白斑、乾癬、甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症の患者の参加は許可される。</p>
<p>固形腫瘍の修正された奏効評価基準(RECIST) 1.1による測定可能な疾患を有する対象</p>	

10

20

30

【0159】

40

50

【表 2 - 2】

0~1 の Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) パフォーマンスステータス	過去のプロトコルに定義されている併用療法: 抗 PD1 又は抗 PDL1 抗体療法を含む: 過去の抗腫瘍治療と AMG 757 の 1 回目の用量との間に、少なくとも 28 日が経過していなければならない 除外: 以前に化学療法を受けた参加者は、AMG 757 の初回投与の少なくとも 14 日前に完了しており、全ての治療関連毒性がグレード 1 以下に解決されている必要がある。 以前に緩和放射線療法を受けた参加者は、AMG 757 の初回投与の少なくとも 7 日前に完了していなければならない。
脳転移が治療されている対象は、定義された基準を満たすという条件で適格である	過去のプロトコルに定義されている同時臨床試験経験
プロトコルで定義されたような十分な臓器機能	

10

【0160】

2022年4月の時点で、この試験では5人の対象に、AMG757 10mgをQ2Wに1段階投与し、AMG404 480mgをQ4Wに投与して治療した。2人の対象は未確認の部分奏効を示し、1人は6サイクルの治療を完了し、もう1人は2サイクルの治療を完了した。残りの対象は治療の1サイクル目であった。グレード2を超える治療緊急有害事象が発生した対象はいなかった。1人の対象には、基礎疾患によるグレード5の事象が発生したが、治療とは関係なかった。治療中止に至った治療緊急有害事象を起こした対象はいなかった。

20

【0161】

本明細書は、本明細書内で引用される参考文献の教示に照らせば、最もよく理解される。明細書内の実施形態は本発明の実施形態の例示を提供するものであり、本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。当業者であれば、多くの他の実施形態が本発明に包含されることを容易に認識する。本開示で引用されている全ての刊行物、特許、及び配列は、その全体が参照により組み込まれる。参照により組み込まれる資料が本明細書と矛盾するか又は一致しない限り、いかなるそのような資料よりも本明細書が優先される。本明細書中のいかなる参考文献の引用も、そのような参考文献が本発明の先行技術であることを容認するものではない。

30

【0162】

当業者は、本明細書中で説明されている本発明の特定の実施形態に対する多くの均等物を、単なる日常的な実験を使用して認識するか、又は確認可能であるだろう。そのような均等物は、上記の実施形態に包含されることが意図されている。

40

50

【 図 面 】

【 図 1 】

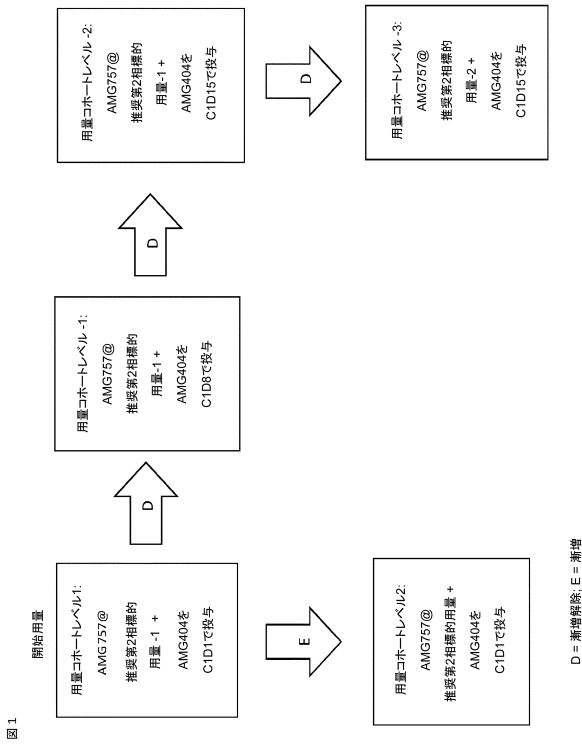


図 1

10

20

【 配 列 表 】

2024518947000001.app

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/028135

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

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

10

a. forming part of the international application as filed:

in the form of an Annex C/ST.25 text file.

on paper or in the form of an image file.

b. furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

c. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).

on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

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

20

3. Additional comments:

SEQ ID NOs: 13 and 23 were searched.

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/028135

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

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

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

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

- 3. Claims Nos.: 6-10, 11a, 11b, 12-16
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

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

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

- 1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

30

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

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/028135

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 39/395; A61P 35/00; C07K 16/28; C07K 16/46 (2022.01)
CPC - A61K 39/39558; A61K 39/3955; A61P 35/00; C07K 16/28; C07K 16/3023; C07K 2317/24; C07K 2317/56; C07K 2317/76 (2022.05)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

10

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
see Search History document

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2019/200007 A1 (AMGEN INC. et al) 17 October 2019 (17.10.2019) entire document	1-5
Y	US 2017/0037130 A1 (AMGEN RESEARCH (MUNICH) GMBH) 09 February 2017 (09.02.2017) entire document	1-5
A	WO 2017/031458 A2 (ABBVIE STEMCENTRX LLC) 23 February 2017 (23.02.2017) entire document	1-5
A	US 2017/0218078 A1 (AMGEN RESEARCH (MUNICH) GMBH) 03 August 2017 (03.08.2017) entire document	1-5

20

30

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

* Special categories of cited documents:

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

"D" document cited by the applicant in the international application

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

40

Date of the actual completion of the international search 12 July 2022	Date of mailing of the international search report JUL 29 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/365 (2006.01)	A 6 1 K 31/573	
A 6 1 K 33/243 (2019.01)	A 6 1 K 31/365	
A 6 1 K 38/10 (2006.01)	A 6 1 K 33/243	
A 6 1 K 38/16 (2006.01)	A 6 1 K 38/10	
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	A 6 1 K 38/16	
C 0 7 K 16/30 (2006.01)	C 0 7 K 16/28	Z N A
C 0 7 K 16/46 (2006.01)	C 0 7 K 16/30	
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 0 7 K 16/46	
	C 1 2 N 15/13	

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

- (72)発明者 サドラエイ, ノーシン ハシェミ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 3 2 0 - 1 7 9 9, サウザンド オークス, ワン アムジ
エン センター ドライブ, アムジェン インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 シェティ, アディティヤ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 3 2 0 - 1 7 9 9, サウザンド オークス, ワン アムジ
エン センター ドライブ, アムジェン インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ミノチャ, ムクル
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 3 2 0 - 1 7 9 9, サウザンド オークス, ワン アムジ
エン センター ドライブ, アムジェン インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 スミット, マリー - アン ダミエッテ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 3 2 0 - 1 7 9 9, サウザンド オークス, ワン アムジ
エン センター ドライブ, アムジェン インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ウォン, ハンセン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 3 2 0 - 1 7 9 9, サウザンド オークス, ワン アムジ
エン センター ドライブ, アムジェン インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ロイチョウドリー, シッダルト
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 3 2 0 - 1 7 9 9, サウザンド オークス, ワン アムジ
エン センター ドライブ, アムジェン インコーポレイテッド 気付
- F ターム (参考) 4C084 AA02 BA01 MA02 NA05 NA14 ZA59 ZB26
4C085 AA13 AA14 BB31 CC23 DD62 EE03 GG01
4C086 AA01 AA02 BA17 DA10 HA12 MA02 MA03 MA04 NA05 NA14
ZA59 ZB26 ZC75
4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 BA41 CA40 DA76 EA28 FA74