

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-538906

(P2023-538906A)

(43)公表日 令和5年9月12日(2023.9.12)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード(参考)	
C 1 2 Q	1/6869(2018.01)	C 1 2 Q	1/6869	Z	2 G 0 4 5
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	Z N A	4 B 0 6 3
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00		4 C 0 7 6
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00		4 C 0 8 4
A 6 1 P	13/10 (2006.01)	A 6 1 P	13/10		4 C 0 8 5
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全94頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2023-511946(P2023-511946)	(71)出願人	522208933
(86)(22)出願日	令和3年8月17日(2021.8.17)		バイシクルティーエクス・リミテッド
(85)翻訳文提出日	令和5年4月14日(2023.4.14)		BicycleTx Limited
(86)国際出願番号	PCT/EP2021/072866		英国シービー22・3エイティ、ケンブリッジ、バブラハム・リサーチ・キャンパス、ビルディング900
(87)国際公開番号	WO2022/038158	(74)代理人	100145403
(87)国際公開日	令和4年2月24日(2022.2.24)		弁理士 山尾 憲人
(31)優先権主張番号	63/066,434	(74)代理人	100106518
(32)優先日	令和2年8月17日(2020.8.17)		弁理士 松谷 道子
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100138911
(31)優先権主張番号	63/134,202		弁理士 櫻井 陽子
(32)優先日	令和3年1月6日(2021.1.6)	(72)発明者	ブレイクモア, スティーブン ジェイ
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		英国シービー22・3エイティ、ケンブリッジ、バブラハム・リサーチ・キャンパス
(31)優先権主張番号	63/171,654		最終頁に続く
	最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 ネクチン - 4 に特異的な二環コンジュゲート及びその使用

(57)【要約】

本発明は、ネクチン - 4 に特異的な二環毒素コンジュゲートもしくは二環腫瘍標的化免疫アゴニスト、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物、及びその使用に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

腫瘍組織におけるネクチン - 4 タンパク質レベル及び / または RNA 発現レベルが上昇している患者を識別または選択する方法であって、患者の腫瘍組織または循環腫瘍 DNA ( c t DNA ) におけるネクチン - 4 DNA コピー数を測定すること、及び前記腫瘍組織におけるネクチン - 4 DNA コピー数が上昇している患者を選択すること、を含む、前記方法。

## 【請求項 2】

患者の腫瘍組織または循環腫瘍 DNA ( c t DNA ) における前記ネクチン - 4 DNA コピー数を測定する前記ステップが、次世代シーケンシング ( N G S ) 技術または配列ベースの配列キャプチャを使用することを含む、請求項 1 に記載の方法。

10

## 【請求項 3】

腫瘍組織におけるネクチン - 4 タンパク質レベル及び / または RNA 発現レベルが上昇している患者を識別または選択する方法であって、次世代シーケンシング ( N G S ) 技術または配列ベースの配列キャプチャを使用して、患者の前記ネクチン - 4 DNA コピー数を測定すること、及びネクチン - 4 DNA コピー数が上昇している患者を選択すること、を含む、前記方法。

## 【請求項 4】

腫瘍組織におけるネクチン - 4 タンパク質レベル及び / または RNA 発現レベルが上昇している患者を識別または選択する方法であって、患者の腫瘍組織または循環腫瘍 DNA ( c t DNA ) における S D H C DNA コピー数を測定すること、及び前記腫瘍組織における S D H C DNA コピー数が上昇している患者を選択すること、を含む、前記方法。

20

## 【請求項 5】

患者の腫瘍組織または循環腫瘍 DNA ( c t DNA ) における前記 S D H C DNA コピー数を測定する前記ステップが、次世代シーケンシング ( N G S ) 技術または配列ベースの配列キャプチャを使用することを含む、請求項 4 に記載の方法。

## 【請求項 6】

腫瘍組織におけるネクチン - 4 タンパク質レベル及び / または RNA 発現レベルが上昇している患者を識別または選択する方法であって、次世代シーケンシング ( N G S ) 技術または配列ベースの配列キャプチャを使用して、患者の前記 S D H C DNA コピー数を測定すること、及び S D H C DNA コピー数が上昇している患者を選択すること、を含む、前記方法。

30

## 【請求項 7】

腫瘍組織におけるネクチン - 4 タンパク質レベル及び / または RNA 発現レベルが上昇している患者を識別または選択する方法であって、患者の腫瘍組織または循環腫瘍 DNA ( c t DNA ) における D D R 2 DNA コピー数を測定すること、及び前記腫瘍組織における D D R 2 DNA コピー数が上昇している患者を選択すること、を含む、前記方法。

## 【請求項 8】

患者の腫瘍組織または循環腫瘍 DNA ( c t DNA ) における前記 D D R 2 DNA コピー数を測定する前記ステップが、次世代シーケンシング ( N G S ) 技術または配列ベースの配列キャプチャを使用することを含む、請求項 7 に記載の方法。

40

## 【請求項 9】

腫瘍組織におけるネクチン - 4 タンパク質レベル及び / または RNA 発現レベルが上昇している患者を識別または選択する方法であって、次世代シーケンシング ( N G S ) 技術または配列ベースの配列キャプチャを使用して、患者の前記 D D R 2 DNA コピー数を測定すること、及び D D R 2 DNA コピー数が上昇している患者を選択すること、を含む、前記方法。

## 【請求項 10】

前記患者が、膵臓癌、胃癌、膀胱癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌 ( N S C L C )、トリプルネガティブ乳癌 ( T N B C )、または卵巣癌を有する、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に

50

記載の方法。

【請求項 1 1】

前記選択された患者が、約 0.1 以上、約 0.2 以上、約 0.3 以上、約 0.4 以上、約 0.5 以上、約 0.6 以上、約 0.7 以上、約 0.8 以上、約 0.9 以上、または約 1.0 以上のネクチン - 4  $\text{Log}_2(\text{CN比})$  を有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 2】

前記選択された患者が、約 0.1 以上、約 0.2 以上、約 0.3 以上、約 0.4 以上、約 0.5 以上、約 0.6 以上、約 0.7 以上、約 0.8 以上、約 0.9 以上、または約 1.0 以上のSDHC  $\text{Log}_2(\text{CN比})$  を有する、請求項 4 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 1 3】

前記選択された患者が、約 0.1 以上、約 0.2 以上、約 0.3 以上、約 0.4 以上、約 0.5 以上、約 0.6 以上、約 0.7 以上、約 0.8 以上、約 0.9 以上、または約 1.0 以上のDDR2  $\text{Log}_2(\text{CN比})$  を有する、請求項 7 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 4】

腫瘍組織におけるネクチン - 4 タンパク質及び/またはRNA発現レベルが上昇している患者におけるがんを治療する方法であって、ネクチン - 4 に特異的な二環毒素コンジュゲートもしくは二環TICA、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を前記患者に投与することを含む、前記方法。

20

【請求項 1 5】

腫瘍組織においてネクチン - 4 タンパク質及び/またはRNA発現レベルが上昇している患者が、前記患者の腫瘍組織または循環腫瘍DNA (ctDNA) において測定される、約 0.1 以上、約 0.2 以上、約 0.3 以上、約 0.4 以上、約 0.5 以上、約 0.6 以上、約 0.7 以上、約 0.8 以上、約 0.9 以上、または約 1.0 以上のネクチン - 4  $\text{Log}_2(\text{CN比})$  を有する患者を指す、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

腫瘍組織においてネクチン - 4 タンパク質及び/またはRNA発現レベルが上昇している患者が、前記患者の腫瘍組織または循環腫瘍DNA (ctDNA) において測定される、約 0.1 以上、約 0.2 以上、約 0.3 以上、約 0.4 以上、約 0.5 以上、約 0.6 以上、約 0.7 以上、約 0.8 以上、約 0.9 以上、または約 1.0 以上のSDHC  $\text{Log}_2(\text{CN比})$  を有する患者を指す、請求項 1 4 に記載の方法。

30

【請求項 1 7】

腫瘍組織においてネクチン - 4 タンパク質及び/またはRNA発現レベルが上昇している患者が、前記患者の腫瘍組織または循環腫瘍DNA (ctDNA) において測定される、約 0.1 以上、約 0.2 以上、約 0.3 以上、約 0.4 以上、約 0.5 以上、約 0.6 以上、約 0.7 以上、約 0.8 以上、約 0.9 以上、または約 1.0 以上のDDR2  $\text{Log}_2(\text{CN比})$  を有する患者を指す、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 8】

患者におけるがんを治療する方法であって、次世代シーケンシング (NGS) 技術または配列ベースの配列キャプチャによって決定される、腫瘍組織または循環腫瘍DNA (ctDNA) において、約 0.1 以上、約 0.2 以上、約 0.3 以上、約 0.4 以上、約 0.5 以上、約 0.6 以上、約 0.7 以上、約 0.8 以上、約 0.9 以上、または約 1.0 以上のネクチン - 4  $\text{Log}_2(\text{CN比})$  を有する患者を選択すること、及びネクチン - 4 に特異的な二環毒素コンジュゲートもしくは二環TICA、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を前記患者に投与することを含む、前記方法。

40

【請求項 1 9】

患者におけるがんを治療する方法であって、次世代シーケンシング (NGS) 技術または配列ベースの配列キャプチャによって決定される、腫瘍組織または循環腫瘍DNA (c

50

tDNA)において、約0.1以上、約0.2以上、約0.3以上、約0.4以上、約0.5以上、約0.6以上、約0.7以上、約0.8以上、約0.9以上、または約1.0以上のSDHC Log<sub>2</sub>(CN比)を有する患者を選択すること、及びネクチン-4に特異的な二環毒素コンジュゲートもしくは二環TICA、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を前記患者に投与することを含む、前記方法。

【請求項20】

患者におけるがんを治療する方法であって、次世代シーケンシング(NGS)技術または配列ベースの配列キャプチャによって決定される、腫瘍組織または循環腫瘍DNA(ctDNA)において、約0.1以上、約0.2以上、約0.3以上、約0.4以上、約0.5以上、約0.6以上、約0.7以上、約0.8以上、約0.9以上、または約1.0

10

【請求項21】

前記がんが、膵臓癌、胃癌、膀胱癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)、または卵巣癌である、請求項14~20のいずれか1項に記載の方法。

【請求項22】

免疫腫瘍剤を投与することをさらに含む、請求項14~21のいずれか1項に記載の方法。

20

【請求項23】

前記免疫腫瘍剤が、PD-1アンタゴニストである、請求項22に記載の方法。

【請求項24】

前記PD-1アンタゴニストが、アンタゴニスト性PD-1抗体である、請求項23に記載の方法。

【請求項25】

前記アンタゴニスト性PD-1抗体が、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、MED-680、ピジリズマブ、AMP-224、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、BMS-936559、アベルマブ、またはセミプリマブから選択される、請求項24に記載の方法。

30

【請求項26】

ネクチン-4に特異的な前記二環毒素コンジュゲートがBT8009であるか、または前記二環TICAがBT7480である、請求項14~25のいずれか1項に記載の方法。

【請求項27】

腫瘍組織におけるネクチン-4タンパク質レベル及び/またはRNA発現レベルが上昇している患者を識別または選択する方法であって、患者の腫瘍組織におけるネクチン-4タンパク質レベルを測定すること、及び前記腫瘍組織におけるネクチン-4タンパク質レベルが上昇している患者を選択することを含む、前記方法。

【請求項28】

患者の腫瘍組織におけるネクチン-4タンパク質レベルを測定する前記ステップが、ネクチン-4多重免疫蛍光(mIF)アッセイを使用することを含む、請求項27に記載の方法。

40

【請求項29】

腫瘍組織においてネクチン-4タンパク質レベル及び/またはRNA発現レベルが上昇している患者を識別または選択する方法であって、ネクチン-4 mIFアッセイを使用して患者の腫瘍組織切片における染色強度を測定すること、及び前記ネクチン-4 mIFアッセイにおいて染色陽性である患者を選択すること、を含む、前記方法。

【請求項30】

前記患者が、膵臓癌、胃癌、食道癌、膀胱癌、頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)、非小

50

細胞肺癌（NSCLC）、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、または卵巣癌を有する、請求項27～29のいずれか1項に記載の方法。

【請求項31】

前記ネクチン-4 mIFアッセイでは、ネクチン-4の細胞外ドメイン（ECD）に選択的に結合するウサギモノクローナル - ネクチン-4一次抗体を使用する、請求項28または29に記載の方法。

【請求項32】

ネクチン-4の前記細胞外ドメイン（ECD）に選択的に結合する前記ウサギモノクローナル - ネクチン-4一次抗体が、ウサギモノクローナル - ネクチン-4一次抗体YMW-1-58である、請求項31に記載の方法。

10

【請求項33】

前記ネクチン-4 mIFアッセイにおける染色陽性が、前記ネクチン-4 mIFアッセイにおける腫瘍組織切片における約15以上、約20以上、約30以上、約40以上、約50以上、約75以上、約100以上、約125以上、または約150以上のHスコアを指す、請求項29に記載の方法。

【請求項34】

前記ネクチン-4 mIFアッセイにおける染色陽性が、前記ネクチン-4 mIFアッセイにおける腫瘍組織切片における約15以上、約20以上、約30以上、約40以上、約50以上、約75以上、約100以上、約125以上、または約150以上の腫瘍細胞膜のHスコアを指す、請求項29に記載の方法。

20

【請求項35】

前記ネクチン-4 mIFアッセイにおける染色陽性が、前記ネクチン-4 mIFアッセイにおける腫瘍組織切片における約15以上、約20以上、約30以上、約40以上、約50以上、約75以上、約100以上、約125以上、または約150以上の腫瘍細胞細胞質のHスコアを指す、請求項29に記載の方法。

【請求項36】

腫瘍組織におけるネクチン-4タンパク質及び/またはRNA発現レベルが上昇している患者におけるがんを治療する方法であって、ネクチン-4に特異的な二環毒素コンジュゲートもしくは二環TICA、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を前記患者に投与することを含む、前記方法。

30

【請求項37】

腫瘍組織におけるネクチン-4タンパク質及び/またはRNA発現レベルが上昇している患者が、ネクチン-4 mIFアッセイにおける腫瘍組織切片において約15以上、約20以上、約30以上、約40以上、約50以上、約75以上、約100以上、約125以上、または約150以上のHスコアを有する患者を指す、請求項36に記載の方法。

【請求項38】

患者におけるがんを治療する方法であって、ネクチン-4 mIFアッセイにおける腫瘍組織切片において約15以上、約20以上、約30以上、約40以上、約50以上、約75以上、約100以上、約125以上、または約150以上のHスコアを有する患者を選択すること、及びネクチン-4に特異的な二環毒素コンジュゲートもしくは二環TICA、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を前記患者に投与することを含む、前記方法。

40

【請求項39】

前記がんが、膵臓癌、胃癌、食道癌、膀胱癌、頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）、非小細胞肺癌（NSCLC）、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、または卵巣癌である、請求項36～38のいずれか1項に記載の方法。

【請求項40】

前記ネクチン-4 mIFアッセイでは、ネクチン-4の細胞外ドメイン（ECD）に選択的に結合するウサギモノクローナル - ネクチン-4一次抗体を使用する、請求項37または38に記載の方法。

50

## 【請求項 4 1】

ネクチン - 4 の前記細胞外ドメイン ( E C D ) に選択的に結合する前記ウサギモノクローナル - ネクチン - 4 一次抗体が、ウサギモノクローナル - ネクチン - 4 一次抗体 Y M W - 1 - 5 8 である、請求項 4 0 に記載の方法。

## 【請求項 4 2】

前記 H スコアが、腫瘍細胞膜の H スコアまたは腫瘍細胞細胞質の H スコアを指す、請求項 3 8 に記載の方法。

## 【請求項 4 3】

患者におけるがんを治療する方法であって、ネクチン - 4 m I F アッセイにおける腫瘍組織切片において約 1 5 以上、約 2 0 以上、約 3 0 以上、約 4 0 以上、約 5 0 以上、約 7 5 以上、約 1 0 0 以上、約 1 2 5 以上、または約 1 5 0 以上の腫瘍細胞膜の H スコアを有する患者を選択すること、及び B T 8 0 0 9 もしくは B T 7 4 8 0、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を前記患者に投与することを含む、前記方法。

10

## 【請求項 4 4】

前記がんが、膵臓癌、胃癌、食道癌、膀胱癌、頭頸部扁平上皮癌 ( H N S C C )、非小細胞肺癌 ( N S C L C )、トリプルネガティブ乳癌 ( T N B C )、または卵巣癌である、請求項 4 3 に記載の方法。

## 【請求項 4 5】

前記ネクチン - 4 m I F アッセイでは、細胞外ドメイン ( E C D ) に選択的に結合するウサギモノクローナル - ネクチン - 4 一次抗体を使用する、請求項 4 3 に記載の方法

20

## 【請求項 4 6】

ネクチン - 4 の前記細胞外ドメイン ( E C D ) に選択的に結合する前記ウサギモノクローナル - ネクチン - 4 一次抗体が、ウサギモノクローナル - ネクチン - 4 一次抗体 Y M W - 1 - 5 8 である、請求項 4 5 に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0 0 0 1】

本発明は、ネクチン - 4 に特異的な二環毒素コンジュゲートもしくは二環腫瘍標的化免疫アゴニスト ( T I C A )、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物、及び、病変組織、例えば、腫瘍組織におけるネクチン - 4 の過剰発現を特徴とする疾患、障害、または状態を予防または治療するための使用に関する。

30

## 【背景技術】

## 【0 0 0 2】

関連するコード化タンパク質のアップレギュレーションに関連する腫瘍遺伝子増幅の存在の現象、及び治療に対する反応の予測因子としての遺伝子増幅の有無を決定する試験の使用は、固形腫瘍の治療において十分に確立されている。E R B B 2 ( H E R 2 )、M E T、及び F G F R の増幅はすべて、これらの特定のタンパク質を標的とする治療に対する応答を予測することが実証されている { A r n o u d e t a l , C l i n i c a l C a n c e r R e s e a r c h 2 0 0 7、C u i J J , J o f M e d C h e m , 2 0 1 4、P e a r s o n e t a l , C a n c e r D i s c o v e r y 2 0 1 6 }。ネクチン - 4 の過剰発現は複数の腫瘍タイプで報告されており { C h a l l i t a - E i d e t a l , C a n c e r R e s e a r c h , 2 0 1 6 }、乳癌における根底にあるネクチン - 4 遺伝子増幅と関連している { N P a v l o v a e t a l , E l i f e , 2 0 1 3 }。T C G A データの分析は、ネクチン - 4 の増幅がさらなる適応症で発生することを示しており、したがって、B T 8 0 0 9 などのネクチン - 4 標的化治療薬に応答し得る適応症全体でネクチン - 4 発現が高い腫瘍を識別する方法を表すことができる。

40

## 【0 0 0 3】

環状ペプチドは、高い親和性及び標的の特異性でタンパク質標的に結合することができ、

50

したがって、治療薬の開発のための魅力的な分子クラスである。実際、例えば、抗菌性ペプチドであるバンコマイシン、免疫抑制薬であるシクロスポリン、または抗がん薬であるオクトレオチドのようないくつかの環状ペプチドは、診療所において既に使用することに成功している (Driggers et al. (2008), Nat Rev Drug Discov 7(7), 608-24)。良好な結合特性は、ペプチドと標的の間に形成された比較的大きな相互作用表面、ならびに環状構造の配座の柔軟性の低下に起因する。典型的には、例えば、環状ペプチドCXCR4アンタゴニストCVX15(4002、Wu et al. (2007), Science 330, 1066-71)、インテグリンVb3に結合するArg-Gly-Aspモチーフを有する環状ペプチド(3552)(Xiong et al. (2002), Science 296(5565), 151-5)またはウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子に結合する環状ペプチド阻害剤upain-1(6032、Zhao et al. (2007), J Struct Biol 160(1), 1-10)のように、大環状分子は数百平方オングストロームの表面に結合する。

10

20

30

40

50

#### 【0004】

環状構造のため、ペプチド大環状分子は直鎖状ペプチドよりも柔軟性が低く、標的に結合した際のエントロピーの損失が小さくなり、結合親和性が高くなる。柔軟性が低下すると、標的特異的な配座がロックされ、直鎖状ペプチドと比較して結合特異性が向上する。この効果は、その環が開いたときに他のMMPに対する選択性を喪失するマトリックスメタロプロテイナーゼ8(MMP-8)の強力かつ選択的な阻害剤によって例示されている (Cherney et al. (1998), J Med Chem 41(11), 1749-51)。大環状化によって達成される好ましい結合特性は、例えばバンコマイシン、ナイシン、及びアクチノマイシンのように、複数のペプチド環を有する多環式ペプチドにおいてさらに顕著である。

#### 【0005】

さまざまな研究チームが、以前にシステイン残基を含むポリペプチドを合成分子構造にテザー連結している (Kemp and McNamara (1985), J. Org. Chem, Timmerman et al. (2005), ChemBioChem)。Melloen及び共同研究者らは、トリス(プロモメチル)ベンゼン及び関連分子を使用して、複数のペプチドループを、タンパク質表面の構造を模倣した合成足場上に迅速かつ定量的に環化させた (Timmerman et al. (2005), ChemBioChem)。候補薬物化合物の生成方法であって、例えばTATA(1,1',1''-(1,3,5-トリアジナン-1,3,5-トリイル)トリプロパ-2-エン-1-オン)のような分子足場に、システイン含有ポリペプチドを連結させることにより、前記化合物を生成する、方法 (Heinisch et al. Angew Chem, Int Ed. 2014; 53: 1602-1606)。

#### 【0006】

目的の標的に対する二環式ペプチドの大型ライブラリーを作製及びスクリーニングするためのファージディスプレイに基づくコンビナトリアルアプローチが開発されている (Heinisch et al. (2009), Nat Chem Biol 5(7), 502-7及びWO2009/098450)。簡単に説明すると、3つのシステイン残基及び2つのランダムな6アミノ酸領域を含有する直鎖状ペプチド(Cys-(Xaa)6-Cys-(Xaa)6-Cys)のコンビナトリアルライブラリーをファージ上に提示させ、システイン側鎖を低分子足場に共有結合させることにより環化させた。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0007】

【図1】ネクチン-4の増加及び増幅が、種々のがん、例として肉腫、子宮、子宮体、子宮内膜癌、膵臓、肺腺、乳房、肺扁平上皮、頭頸部、子宮頸部、及び膀胱、における遺伝子発現の増加と統計的に有意に関連していることを示している。

【図2A】MSK Impactパネル及びFoundation Medicineパ

ネル上でネクチン4に隣接する遺伝子を示す。

【図2B】SDHC及びDDR2についての遺伝子名、記述、ゲノム位置及びネクチン-4までの距離を示す。

【図3A】公的に入手可能なTCGAデータにおけるネクチン-4のDNAコピー数とSDHCのDNAコピー数(CN)との間の強い関連性を示す。SDHC CNステータスとネクチン-4 CNステータスとの関連性を、個々の腫瘍について、腫瘍コホート別に示す。

【図3B】公的に入手可能なTCGAデータにおけるネクチン-4のDNAコピー数とDDR2のDNAコピー数との間の強い関連性を示す。DDR2 CNステータスとネクチン-4 CNステータスとの関連性を、個々の腫瘍について、腫瘍コホート別に示す。

【図4】ネクチン-4タンパク質発現=SDHC(またはDDR2)増幅について識別された候補サロゲートマーカーを示す。SDHC増幅は、ネクチン-4二環毒素コンジュゲート(BTC)に対する応答を予測するのに有用な、ネクチン-4高発現腫瘍を識別するためのサロゲートマーカーとして使用することができる。

【図5A】TNBC試料中の膜におけるネクチン-4 DNAコピー数対タンパク質発現の分析を示す。X軸は、ネクチン-4  $\log_2$ (CN比)であり、2つのプロットの破線は、Hスコア及びネクチン-4 DNAコピー数の四分位数を示す。

【図5B】TNBC試料中の細胞質におけるネクチン-4 DNAコピー数対タンパク質発現の分析を示す。X軸は、ネクチン-4  $\log_2$ (CN比)であり、2つのプロットの破線は、Hスコア及びネクチン-4 DNAコピー数の四分位数を示す。

【図5C】TNBC試料中の膜及び細胞質におけるネクチン-4 DNAコピー数対タンパク質発現の分析を示す。 $\log_2$ (CN比) 約0.6の場合、すべての腫瘍コアは、合計Hスコア 100を有することに留意されたい。X軸は、ネクチン-4  $\log_2$ (CN比)であり、2つのプロットの破線は、Hスコア及びネクチン-4 DNAコピー数の四分位数を示す。

【図5D】CN 3を使用して腫瘍膜+細胞質Hスコア 100を決定した場合の100%陽性予想値を示す。

【図6】Aは、ネクチン-4 DNAのコピー数の増加が、膜及び細胞質の組み合わせHスコアの右方向へのシフトと関連していることを示す。Bは、Hスコアカットオフと、GATKパイプライン(<https://gatk.broadinstitute.org/hc/en-us>)によって決定されるコピー数コールとの間の関係を示す。(Hスコアの境界が含まれる)。

【図7A】膜+細胞質Hスコアは、ネクチン-4  $\log_2$ コピー数カットオフが増加するにつれての、Hスコアカットオフを満たす試料の数を示す。Hスコアと $\log_2$  CNカットオフは、両方ともそれらの値が含まれる。

【図7B】膜Hスコアは、ネクチン-4  $\log_2$ コピー数カットオフが増加するにつれての、Hスコアカットオフを満たす試料の数を示す。Hスコアと $\log_2$  CNカットオフは、両方ともそれらの値が含まれる。

【図7C】細胞質Hスコアは、ネクチン-4  $\log_2$ コピー数カットオフが増加するにつれての、Hスコアカットオフを満たす試料の数を示す。Hスコアと $\log_2$  CNカットオフは、両方ともそれらの値が含まれる。

【図7D】異なるネクチン-4  $\log_2$  CN比閾値との関連において、別個の膜+細胞質Hスコアカットオフ(x軸)を超えるTNBC試料の%を示す。

【図8A】SDHCを、ネクチン-4 DNAコピー数(及び場合によりネクチン-4タンパク質発現)のサロゲートとして使用できることを示す。

【図8B】DDR2を、ネクチン-4 DNAコピー数(及び場合によりネクチン-4タンパク質発現)のサロゲートとして使用できることを示す。

【図9】 $\log_2$  CN比 0.5のネクチン-4 CNカットオフを使用して、より高い膜+細胞質Hスコアを有する患者集団の比率を高める効果のモデルを示す。方法: TNBC TMA膜+細胞質Hスコアのリサンプリングを、 $\log_2$  CN比カットオフなし、 $\log_2$  CN比 0、または $\log_2$  CN比 0.5のいずれかを使用して置換せ

10

20

30

40

50



ずに行われ、予想されるコホートサイズは16、順列は10,000であった。Hスコアピンは、左側ではその値を含み、右側では含まないが、最も高いピンは両側で含む。

【図10A】ネクチン-4発現腫瘍細胞及びCD137発現免疫細胞がヒトのがんにおいて共局在することを示す。TCGAにおける腫瘍タイプ全体での転写産物の共発現。

【図10B】ヒト腫瘍内の免疫浸潤及び空間プロテオミクスプロファイリングの同時調査が可能になるMultiOmyx(商標)イメージングを示す。代表的なHNSCC試料からの単一ROIが示されている。T細胞(CD3+、赤)、マクロファージ(CD68+、青)、NK細胞(CD56+、緑)、及び腫瘍細胞(PanCK+、シアン)が腫瘍全体で検出された(左上)。CD137+ CD4+及びCD137+ CD8+ T細胞の例が示され、それぞれ白色及び灰色の矢印で表されている(右上)。腫瘍細胞でのネクチン-4(赤)とPanCK(青)の共発現(左下)。腫瘍と間質の領域を、それぞれPanCK及びDAPIマスクを使用して識別した(右下、それぞれ赤色及び青色)。

10

【図10C】全ネクチン-4+PanCK+細胞が全細胞に対して正規化された腫瘍ネクチン-4発現(左)及び検出された全CD137+細胞が全細胞に対して正規化されたCD137+免疫浸潤(右)を示す。各ボックス内の水平線は、表示されている5つの試料の平均を表す。

【図10D】試料全体にわたる間質(左)及び腫瘍(右)領域内のCD137+免疫浸潤のサブセット分析を示し、T細胞(CD3+ CD4+及びCD3+ CD8+)、マクロファージ(CD68+)、NK細胞(CD56+)、及びB細胞(CD19+)が含まれる。データは、各適応症内の試料全体で検出された全CD137+細胞に対して正規化された表現型ごとの総細胞数である。各ボックス内の水平線は、表示されている5つの試料の平均を表す。

20

#### 【発明の概要】

#### 【0008】

本明細書に記載されるように、本発明者らは、病変組織におけるネクチン-4タンパク質発現のレベルとネクチン-4 DNAコピー数との間の相関関係を発見した。ネクチン-4は、NSCLC、TNBC、膵臓癌、卵巣癌、胃/上部GI癌、及び尿路上皮癌など、治療が困難な多くの腫瘍で過剰発現している。ネクチン-4は、正常な成体組織では比較的低いレベルで発現する。いかなる特定の理論または機序にも拘束されることを望むものではないが、病変組織におけるネクチン-4タンパク質発現の上昇及び/またはネクチン-4 DNAコピー数の上昇を有する腫瘍は、ネクチン-4に特異的・特異的な二環毒素コンジュゲートによる治療から利益を得る可能性がより高くあり得る。いくつかの実施形態では、ネクチン-4に特異的な二環毒素コンジュゲートは、BT8009である。

30

#### 【0009】

さらに、いかなる特定の理論または機序にも拘束されることを望むものではないが、病変組織におけるネクチン-4 RNA発現の上昇及び/またはネクチン-4 DNAコピー数の上昇を有する腫瘍は、ネクチン-4に特異的・特異的な二環毒素コンジュゲートによる治療から利益を得る可能性がより高くあり得る。いくつかの実施形態では、ネクチン-4に特異的な二環毒素コンジュゲートは、BT8009である。

#### 【0010】

40

さらに、いかなる特定の理論または機序にも拘束されることを望むものではないが、CD137発現免疫細胞と共局在する病変組織におけるネクチン-4タンパク質発現の上昇及び/またはネクチン-4 RNA発現の上昇及び/またはネクチン-4 DNAコピー数の上昇を有する腫瘍は、ネクチン-4に特異的な二環腫瘍標的化免疫アゴニストによる治療から利益を得る可能性がより高くあり得る。いくつかの実施形態では、ネクチン-4に特異的な二環毒素コンジュゲートは、BT7480である。

#### 【0011】

ネクチン-4はまた、以下の別名によっても知られており、そのそれぞれがネクチン-4と等価である：ネクチン細胞接着分子4、ネクチン-4、LNIR、PRR4、ポリオウイルス受容体関連タンパク質4、ポリオウイルス受容体関連4、Igスーパーファミリ

50

—受容体 L N I R、P V R L 4、ネクチン - 4 ( N e c t i n - 4 )、ネクチン 4 ( N E C T I N 4 )、及び E D S S 1。

【 0 0 1 2 】

一態様では、本発明は、病変組織のネクチン - 4 タンパク質レベルが上昇している患者を識別または選択する方法であって、患者の病変組織のネクチン - 4 タンパク質レベルを測定すること、及び病変組織のネクチン - 4 タンパク質レベルが上昇している患者を選択することを含む、方法を提供する。

【 0 0 1 3 】

別の態様では、例えば、本明細書に記載の方法を使用して判定される、病変組織のネクチン - 4 タンパク質レベルが上昇している患者の疾患を治療する方法であって、ネクチン - 4 に特異的な二環毒素コンジュゲート、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を、本明細書で提供する。

10

【 0 0 1 4 】

別の態様では、本発明は、患者の疾患を治療する方法であって、例えば、本明細書に記載の方法を使用して、病変組織のネクチン - 4 タンパク質レベルが上昇している患者を選択すること、及びネクチン - 4 に特異的な二環毒素コンジュゲート、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。

【 0 0 1 5 】

いくつかの実施形態では、疾患は、がん、例えば、本明細書に記載のがんである。いくつかの実施形態では、病変組織は、腫瘍組織である。いくつかの実施形態では、ネクチン - 4 タンパク質に特異的な二環毒素コンジュゲートは、本明細書に記載のもの、例えば B T 8 0 0 9、またはその薬学的に許容される塩から選択される。

20

【 0 0 1 6 】

別の態様では、例えば、本明細書に記載の方法を使用して判定される、病変組織のネクチン - 4 タンパク質レベルが上昇している患者の疾患を治療する方法であって、ネクチン - 4 に特異的な二環腫瘍標的化免疫アゴニスト、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を、本明細書で提供する。

【 0 0 1 7 】

別の態様では、本発明は、患者の疾患を治療する方法であって、例えば、本明細書に記載の方法を使用して、病変組織のネクチン - 4 タンパク質レベルが上昇している患者を選択すること、及びネクチン - 4 に特異的な二環腫瘍標的化免疫アゴニスト、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。

30

【 0 0 1 8 】

いくつかの実施形態では、疾患は、がん、例えば、本明細書に記載のがんである。いくつかの実施形態では、病変組織は、腫瘍組織である。いくつかの実施形態では、ネクチン - 4 に特異的な二環腫瘍標的化免疫アゴニストは、本明細書に記載のもの、例えば B T 7 4 8 0、またはその薬学的に許容される塩から選択される。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 9 】

40

1. 本発明のある特定の実施形態の一般的な説明：

最近、固形腫瘍患者の最初の疾患診断時または最初の再発時に、学術研究センターで所内開発された { Cheng et al, J M o l e c u l a r D i a g n o s t i c s, 2 0 1 5、R o t h w e l l e t a l, N a t u r e M e d i c i n e 2 0 1 9 } または商業的に開発された { M i l l e r e t a l, J C O, 2 0 1 3、L a n m a n e t a l, P L o S O n e 2 0 1 5 } 遺伝子パネルを使用して、遺伝子及びゲノムの特徴付けのために腫瘍組織を提出することが一般的になっている。これらのパネルは通常、特定の体細胞変異、遺伝子融合、及び遺伝子増幅イベントを識別するように構成されている。ネクチン - 4 を含むパネルの場合、ネクチン - 4 の増幅により、腫瘍が高レベルのネクチン - 4 を発現する傾向があることを示している場合があり、した

50

がってBT8009に反応する可能性が高くあり得る患者を識別することができる。さらに、1部のパネルには、1番染色体上のネクチン-4に十分に近く、通常は一緒に増幅している遺伝子が含まれているため、したがって、SDHC（またはDDR2）増幅の検出は、ネクチン-4がパネルに含まれているかどうかに関係なく、ネクチン-4増幅のサロゲートとして作用し得る。したがって、本発明の意図は、ネクチン-4、SDHCまたはDDR2状態に関する患者の腫瘍分子遺伝データを使用して、BT8009に回答し得る、IHCによって決定されたネクチン-4発現が高い患者の比率を高めることである。

#### 【0020】

SDHCはまた、以下の別名によっても知られており、それぞれがSDHCと等価である：コハク酸デヒドロゲナーゼ複合体サブユニットC；CYB560；コハク酸デヒドロゲナーゼ複合体、サブユニットC、膜内在性タンパク質、15kD；コハク酸デヒドロゲナーゼシトクロムB560サブユニット、ミトコンドリア；コハク酸-ユビキノンオキシドレダクターゼシトクロムB大サブユニット；コハク酸デヒドロゲナーゼシトクロムB；シトクロムBの大サブユニット；CYBL；SDH3；コハク酸デヒドロゲナーゼ複合体、サブユニットC、膜内在性タンパク質、15kDa；コハク酸デヒドロゲナーゼ複合体サブユニットC膜内在タンパク質 15kDa；コハク酸デヒドロゲナーゼ膜内在性サブユニット；コハク酸デヒドロゲナーゼシトクロムB560サブユニット；複合体IIのシトクロムB大サブユニット。膜内在性タンパク質CII-3b；膜内在性タンパク質CII-3；QP-1；PGL3；QPS1；SDHC；CybL；及びQPs1。

10

#### 【0021】

DDR2はまた、以下の別名によっても知られており、それぞれがDDR2と等価である：ジスコイジンドメイン受容体チロシンキナーゼ2；TKT；ジスコイジンドメイン含有受容体チロシンキナーゼ2；ジスコイジンドメイン受容体ファミリー、メンバー2；ジスコイジンドメイン含有受容体2；受容体タンパク質チロシンキナーゼTKT；CD167抗原様ファミリーメンバーB；チロシンタンパク質キナーゼTYRO10；ジスコイジンドメイン受容体2；EC2.7.10.1；NTRKR3；TYRO10；神経栄養性チロシンキナーゼ、受容体関連3；神経栄養性チロシンキナーゼ受容体関連3；細胞遊走誘導タンパク質20；遊走誘導遺伝子16タンパク質；ヒドロキシアリールプロテインキナーゼ；CD167b抗原；EC2.7.10；MIG20a；WRCN；及びDDR2。

20

30

#### 【0022】

ハイスループットシーケンシング技術としても知られる次世代シーケンシング（NGS）技術によって、以前に使用されたサンガーシーケンシングよりもはるかに迅速かつ安価にDNA及びRNAのシーケンシングが可能になる。いくつかの実施形態では、NGS技術は、Illumina（Solexa）シーケンシングであり、これは、各塩基が固有の蛍光シグナルを放出すると同時にDNA塩基を識別し、それらを核酸鎖に付加するものである。いくつかの実施形態では、NGS技術は、Roche 454シーケンシングであり、これは、ヌクレオチドがポリメラーゼによって新しいDNA鎖に取り込まれた後、再び蛍光を使用してピロリン酸放出を検出する技術であるピロシーケンシングに基づく。いくつかの実施形態では、NGS技術は、Ion Torrent：プロトン/PGMシーケンシングであり、これは、DNAポリメラーゼによる個々の塩基の取り込みからのH<sup>+</sup>（プロトン）の直接放出を測定するものである。

40

#### 【0023】

ネクチン-4、SDHC、及びDDR2 DNAコピー数は、本明細書に記載のNGS技術によって測定することができる。いくつかの実施形態では、ネクチン-4、SDHC、及び/またはDDR2 DNAコピー数は、全ゲノムをシーケンシングすることによって測定する。いくつかの実施形態では、ネクチン-4、SDHC、及び/またはDDR2 DNAコピー数は、エクソームをシーケンシングすることによって測定する。

#### 【0024】

配列ベースの配列キャプチャはまた、手間と時間がかからない方法で大きな標的化DN

50

A領域をシーケンシングするために使用することができる。いくつかの実施形態では、配列ベースのアプローチを採用して、ネクチン - 4、SDHC、及び/またはDDR2 DNAコピー数を測定する。いくつかの実施形態では、ネクチン - 4、SDHC、及び/またはDDR2 DNAコピー数は、配列ベースのアプローチを使用して測定する。いくつかの実施形態では、配列ベースのアプローチは、配列ベースである。いくつかの実施形態では、配列ベースのアプローチは、非配列ベースである。

【0025】

循環腫瘍DNA (ctDNA) は、血流中に見出され、がん細胞及び腫瘍に由来するDNAを指す。ほとんどのDNAは細胞の核の内部にある。腫瘍が大きくなると、細胞が死滅して新しい細胞に置き換わる。死んだ細胞は分解され、DNAを含む内容物が血流に放出される。ctDNAはDNAの小片であり、通常、長さは200未満のビルディングブロック (ヌクレオチド) で構成される。ctDNAの検出は、腫瘍の検出及び診断; 腫瘍特異的治療の指導、治療の監視、及び症状のない期間 (がんの寛解) の監視に有用である。

10

【0026】

腫瘍組織におけるネクチン - 4 DNA増幅は、全エクソームシーケンシングによって測定されている。ネクチン - 4 DNA増幅は、より高いレベルのネクチン - 4タンパク質発現と関連しており、それに応じて、ネクチン - 4の発現が上昇した腫瘍を示し得ることが判明している。いかなる特定の理論または機序にも拘束されることを望むものではないが、本発明者らは、病変組織のネクチン - 4 DNAコピー数が上昇している腫瘍が、ネクチン - 4に特異的な二環毒素コンジュゲートによる治療から利益を得る可能性がより高くあり得ると判断した。

20

【0027】

さらに、いかなる特定の理論または機序にも拘束されることを望むものではないが、本発明者らは、病変組織のネクチン - 4 DNAコピー数が上昇している腫瘍が、ネクチン - 4に特異的な二環腫瘍標的化免疫アゴニストによる治療から利益を得る可能性がより高くあり得ると判断した。

【0028】

腫瘍組織におけるSDHCまたはDDR2 DNA増幅は、全エクソームシーケンシングによって測定されている。SDHCまたはDDR2 DNA増幅は、ネクチン - 4発現のサロゲートとして作用し、それに応じて、ネクチン - 4の発現が上昇した腫瘍を示し得ることが判明している。いかなる特定の理論または機序にも拘束されることを望むものではないが、病変組織のSDHCまたはDDR2 DNAコピー数が上昇している腫瘍は、ネクチン - 4に特異的な二環毒素コンジュゲートによる治療から利益を得る可能性がより高くあり得る。いくつかの実施形態では、ネクチン - 4に特異的な二環毒素コンジュゲートは、BT8009である。

30

【0029】

さらに、いかなる特定の理論または機序にも拘束されることを望むものではないが、病変組織のSDHCまたはDDR2 DNAコピー数が上昇している腫瘍は、ネクチン - 4に特異的な二環腫瘍標的化免疫アゴニストによる治療から利益を得る可能性がより高くあり得る。いくつかの実施形態では、ネクチン - 4に特異的な二環腫瘍標的化免疫アゴニストは、BT7480である。

40

【0030】

したがって、一態様では、本発明は、病変組織のネクチン - 4タンパク質レベルが上昇している患者を識別または選択する方法であって、患者の病変組織のネクチン - 4タンパク質レベルを測定すること、及び病変組織のネクチン - 4タンパク質レベルが上昇している患者を選択することを含む、方法を提供する。

【0031】

いくつかの実施形態では、本発明は、病変組織のネクチン - 4タンパク質レベルが上昇している患者を識別または選択する方法であって、患者の病変組織のネクチン - 4 mR

50

N A レベルを測定すること、及び病変組織のネクチン - 4 m R N A レベルが上昇している患者を選択することを含む、方法を提供する。

【 0 0 3 2 】

分析された各組織マイクロアレイ ( T M A ) コアについて、膜 H スコア ( 最大 3 0 0 ) が細胞質 H スコア ( 最大 3 0 0 ) に加算され、 6 0 0 の最大合計 H スコアが得られる。このアプローチは、膜染色と細胞質染色の両方を含み、最大 H スコアは 3 0 0 になる試料全体 ( T M A コア ) の H スコアを計算する標準的なアプローチとは異なる。H スコアは % 陽性率 X 強度によって計算されるため、細胞質は、標準的なアプローチを使用すると表面積がより大きい状況で、膜よりも高く重み付けされる。いかなる特定の理論にも拘束されるものではないが、膜と細胞質の H スコアを加算する利点の 1 つは、( 膜の表面積は細胞質の表面積よりも小さいが ) 膜と細胞質の染色に同一の重みを与えることであり、これにより、膜ネクチン - 4 に結合すると予想される B T 8 0 0 9 などのネクチン - 4 B T C に、より適切なスコアが提供される。図 5 A は、ネクチン - 4 D N A コピー数に対して単離した膜 H スコアを比較する分析を示す。図 5 B は、単離した細胞質 H スコア対ネクチン - 4 D N A コピー数の分析を示す。図 5 C は、T N B C 試料におけるネクチン - 4 D N A コピー数対膜及び細胞質におけるタンパク質発現の分析を示す。図 5 D は、C N 3 を使用して腫瘍膜 + 細胞質 H スコア 1 0 0 を決定した場合の 1 0 0 % 陽性予想値を示す。図 5 D に示すように、C N 3 のカットオフを利用すると、感度、特異度、陽性予想値、及び陰性予想値について以下の値が得られる：

- ・ 感度 = 2 8 . 2 1 % ( 2 2 / 7 8 )
- ・ 特異度 = 1 0 0 % ( 2 2 / 2 2 )
- ・ 陽性予想値 = 1 0 0 % ( 2 2 / 2 2 )
- ・ 陰性予想値 = 2 8 . 2 1 % ( 2 2 / 7 8 )

さらに、図 7 B ( 単離した膜 H スコア ) 及び図 7 C ( 単離した細胞質 H スコア ) は、ネクチン - 4 l o g 2 コピー数カットオフが増加するにつれて、H スコアカットオフを満たす試料の数を示す

【 0 0 3 3 】

いくつかの実施形態では、本発明は、病変組織のネクチン - 4 タンパク質レベルが上昇している患者を識別または選択する方法であって、患者の病変組織のネクチン - 4 D N A コピー数を測定すること、及び病変組織のネクチン - 4 D N A コピー数が上昇している患者を選択することを含む、方法を提供する。

【 0 0 3 4 】

いくつかの実施形態では、本発明は、病変組織のネクチン - 4 タンパク質レベルが上昇している患者を識別または選択する方法であって、患者の病変組織の S D H C 及び / または D D R 2 D N A コピー数を測定すること、及び病変組織の S D H C 及び / または D D R 2 D N A コピー数が上昇している患者を選択することを含む、方法を提供する。

【 0 0 3 5 】

いくつかの実施形態では、ネクチン - 4 D N A コピー数の上昇レベルは、コピー数が 2 以上であることを意味する。いくつかの実施形態では、ネクチン - 4 D N A コピー数の上昇レベルは、コピー数が 3 以上であることを意味する。いくつかの実施形態では、ネクチン - 4 D N A コピー数の上昇レベルは、コピー数が 4 以上であることを意味する。いくつかの実施形態では、ネクチン - 4 D N A コピー数の上昇レベルは、コピー数が 5 以上であることを意味する。いくつかの実施形態では、ネクチン - 4 D N A コピー数の上昇レベルは、コピー数が 6 以上であることを意味する。いくつかの実施形態では、ネクチン - 4 D N A コピー数の上昇レベルは、コピー数が 7 以上であることを意味する。いくつかの実施形態では、ネクチン - 4 D N A コピー数の上昇レベルは、コピー数が 8 以上であることを意味する。いくつかの実施形態では、ネクチン - 4 D N A コピー数の上昇レベルは、コピー数が 9 以上であることを意味する。いくつかの実施形態では、ネクチン - 4 D N A コピー数の上昇レベルは、コピー数が 1 0 以上であることを意味する。

【 0 0 3 6 】

10

20

30

40

50



施形態では、DDR2 DNAコピー数の上昇レベルは、コピー数が5以上であることを意味する。いくつかの実施形態では、DDR2 DNAコピー数の上昇レベルは、コピー数が6以上であることを意味する。いくつかの実施形態では、DDR2 DNAコピー数の上昇レベルは、コピー数が7以上であることを意味する。いくつかの実施形態では、DDR2 DNAコピー数の上昇レベルは、コピー数が8以上であることを意味する。いくつかの実施形態では、DDR2 DNAコピー数の上昇レベルは、コピー数が9以上であることを意味する。いくつかの実施形態では、DDR2 DNAコピー数の上昇レベルは、コピー数が10以上であることを意味する。

【0040】

いくつかの実施形態では、2以上のDDR2 DNAコピー数がDDR2 IHC染色アッセイにおいて100以上のHスコアと相関する。いくつかの実施形態では、3以上のDDR2 DNAコピー数がDDR2 IHC染色アッセイにおいて100以上のHスコアと相関する。いくつかの実施形態では、4以上のDDR2 DNAコピー数がDDR2 IHC染色アッセイにおいて100以上のHスコアと相関する。いくつかの実施形態では、5以上のDDR2 DNAコピー数がDDR2 IHC染色アッセイにおいて100以上のHスコアと相関する。いくつかの実施形態では、6以上のDDR2 DNAコピー数がDDR2 IHC染色アッセイにおいて100以上のHスコアと相関する。いくつかの実施形態では、7以上のDDR2 DNAコピー数がDDR2 IHC染色アッセイにおいて100以上のHスコアと相関する。いくつかの実施形態では、8以上のDDR2 DNAコピー数がDDR2 IHC染色アッセイにおいて100以上のHスコアと相関する。いくつかの実施形態では、9以上のDDR2 DNAコピー数がDDR2 IHC染色アッセイにおいて100以上のHスコアと相関する。いくつかの実施形態では、10以上のDDR2 DNAコピー数がDDR2 IHC染色アッセイにおいて100以上のHスコアと相関する。

10

20

【0041】

別の態様では、例えば、本明細書に記載の方法を使用して病変組織においてネクチン-4タンパク質レベルが上昇していると識別された、病変組織のネクチン-4タンパク質レベルが上昇している患者の疾患を治療する方法であって、ネクチン-4に特異的な二環毒素コンジュゲート、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を、本明細書で提供する。

30

【0042】

別の態様では、本発明は、患者の疾患を治療する方法であって、例えば、本明細書に記載の方法を使用して、病変組織のネクチン-4タンパク質レベルが上昇していると識別された、病変組織のネクチン-4タンパク質レベルが上昇している患者を選択すること、及びネクチン-4に特異的な二環毒素コンジュゲート、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。

【0043】

別の態様では、本発明は、患者の疾患を治療する方法であって、例えば、本明細書に記載の方法を使用して、病変組織のネクチン-4 mRNAレベル、ネクチン-4 DNAコピー数、SDHC DNAコピー数、及び/またはDDR2 DNAコピー数が上昇している患者を選択すること、及びネクチン-4に特異的な二環毒素コンジュゲート、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。

40

【0044】

別の態様では、例えば、本明細書に記載の方法を使用して病変組織においてネクチン-4タンパク質レベルが上昇していると識別された、病変組織のネクチン-4タンパク質レベルが上昇している患者の疾患を治療する方法であって、ネクチン-4に特異的な二環腫瘍標的化免疫アゴニスト、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を、本明細書で提供する。

【0045】

50

別の態様では、本発明は、患者の疾患を治療する方法であって、例えば、本明細書に記載の方法を使用して、病変組織のネクチン - 4 タンパク質レベルが上昇していると識別された、病変組織のネクチン - 4 タンパク質レベルが上昇している患者を選択すること、及びネクチン - 4 に特異的な二環腫瘍標的化免疫アゴニスト、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。

【0046】

別の態様では、本発明は、患者の疾患を治療する方法であって、例えば、本明細書に記載の方法を使用して、病変組織のネクチン - 4 mRNA レベル、ネクチン - 4 DNA コピー数、SDHC DNA コピー数、及び/またはDDR2 DNA コピー数が上昇している患者を選択すること、及びネクチン - 4 に特異的な二環腫瘍標的化免疫アゴニスト、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。

10

【0047】

いくつかの実施形態では、ネクチン - 4、SDHC、またはDDR2 DNA コピー数の上昇を使用して、ネクチン - 4 タンパク質発現がより高い腫瘍を有する可能性が高い患者を識別する (IHC によって測定)。図7Dは、青色の曲線 (コピー数カットオフなし) と比較して、赤色の曲線 ( $\log_2$  CN比 0.6) が右にシフトしていることを示している。これは、ネクチン - 4 / SDHC / DDR2 増幅を使用して、ネクチン - 4 Hスコアが高い患者を識別し、及びその比率を高めることができることを示す。いかなる特定の理論にも拘束されるものではないが、そのような識別は、ネクチン - 4 タンパク質発現がより高い (IHC によって決定される) 患者のパーセンテージを高めるであろう。これにより、(必要なHスコアカットオフを満たさない患者の数) / (スクリーニングされた患者の総数) で定義されるスクリーニング失敗の頻度を減らすことができる可能性があるであろう。

20

【0048】

この概念は、図9に示されるモデリングにも示されている。すなわち、この $\log_2$  CN比率カットオフを使用しない場合と比較して、0.5  $\log_2$  CN比率を使用することにより、ネクチン - 4 タンパク質発現がより高い腫瘍の比率が高まることを示している (オールカマープロットとして示す)。全体プロット (左) と  $\log_2$  CN比 0.5 プロット (右) との間で0 ~ 100の左端のHスコアピンを比較すると、このシフトが見られる。

30

【0049】

CD137 (4 - 1BB) は、がんにおいて高い治療可能性を有する免疫共刺激受容体である。アゴニスト抗CD137抗体による初期の臨床アウトカムが期待外れであった後、新世代の全身性の標的化CD137アゴニストが臨床開発に入っている。完全に合成された拘束性二環式ペプチド技術に基づく新しい化学的アプローチを使用して、腫瘍標的依存性CD137アゴニストが開発された。ネクチン - 4 は、CD137アゴニズムから利益を受け得る複数のヒトがんで過剰発現する細胞接着タンパク質である。BT7480は、新規の、最初のネクチン - 4 / CD137腫瘍標的免疫細胞アゴニスト (TICA) である。

40

【0050】

いくつかの主要な固形腫瘍タイプがネクチン - 4 を発現し、さまざまな程度で免疫細胞が浸潤している場合があることは周知である。ネクチン - 4 と同時結合した場合にのみCD137を活性化する化合物は、適切な免疫腫瘍細胞が近接することを必要とする。The Cancer Genome Atlas (TCGA) 内のヒト腫瘍試料からのRNA発現データの分析により、例えば、肺、乳房、食道、胃、卵巣、頭頸部、膵臓、及び膀胱を含む、いくつかの腫瘍タイプにわたってネクチン - 4 とCD137が共発現していることが示された (図10Aを参照のこと)。検査した腫瘍タイプの半数超が、ネクチン - 4 とCD137の両方を高レベルで発現する実質的な割合の腫瘍を有していた (図10Aを参照のこと)。これらのデータに基づいて、3つの主要な腫瘍タイプ、すなわちNSC

50



LC、HNSCC及び膀胱癌を選択して、空間プロテオミクスプロファイリング及び画像分析によってヒト腫瘍のネクチン - 4及びCD137をさらに検査した（実施例3を参照のこと）。

【0051】

腫瘍組織におけるネクチン - 4タンパク質レベルは、多重免疫蛍光（mIF）アッセイによって測定された。腫瘍細胞膜上及び腫瘍細胞細胞質中のネクチン - 4タンパク質レベルは、ネクチン - 4に特異的な二環腫瘍標的化免疫アゴニスト（TICA）による治療に対する腫瘍応答性を示すことがわかっている。いかなる特定の理論または機序にも拘束されることを望むものではないが、本発明者らは、病変組織のネクチン - 4タンパク質レベルが上昇している腫瘍が、ネクチン - 4に特異的な二環腫瘍標的化免疫アゴニスト（TICA）による治療から利益を得る可能性がより高いことを発見した。腫瘍細胞膜上でネクチン - 4タンパク質レベルが上昇している腫瘍は、BT7480による治療から利益を得る可能性がより高いことも見出された。

10

【0052】

したがって、一態様では、本発明は、病変組織のネクチン - 4タンパク質レベル及び/またはRNA発現レベルが上昇している患者を識別または選択する方法であって、患者の病変組織のネクチン - 4タンパク質レベル及び/またはRNA発現レベルを測定すること、及び病変組織のネクチン - 4タンパク質レベル及び/またはRNA発現レベルが上昇している患者を選択することを含む、方法を提供する。

【0053】

別の態様では、例えば、本明細書に記載の方法を使用して決定される、病変組織のネクチン - 4タンパク質レベル及び/またはRNA発現レベルが上昇している患者の疾患を治療する方法であって、ネクチン - 4に特異的な二環腫瘍標的化免疫アゴニスト（TICA）、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を、本明細書で提供する。

20

【0054】

別の態様では、本発明は、患者の疾患を治療する方法であって、例えば、本明細書に記載の方法を使用して、病変組織のネクチン - 4タンパク質レベル及び/またはRNA発現レベルが上昇している患者を選択すること、及びネクチン - 4に特異的な二環腫瘍標的化免疫アゴニスト（TICA）、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。

30

【0055】

2. 化合物及び定義：

本明細書で使用される場合、「ネクチン - 4に特異的な二環毒素コンジュゲート」という用語は、ネクチン - 4に特異的に結合する二環毒素コンジュゲートを指す。ネクチン - 4に特異的な種々の二環毒素コンジュゲートは、例えばUS2019/03889906、WO2019/243832、及びWO2019/243833に以前に記載されており、それらのそれぞれの内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれている。BT8009は、US2019/03889906、WO2019/243832、及びWO2019/243833ではBCY8245と呼ばれている。

40

【0056】

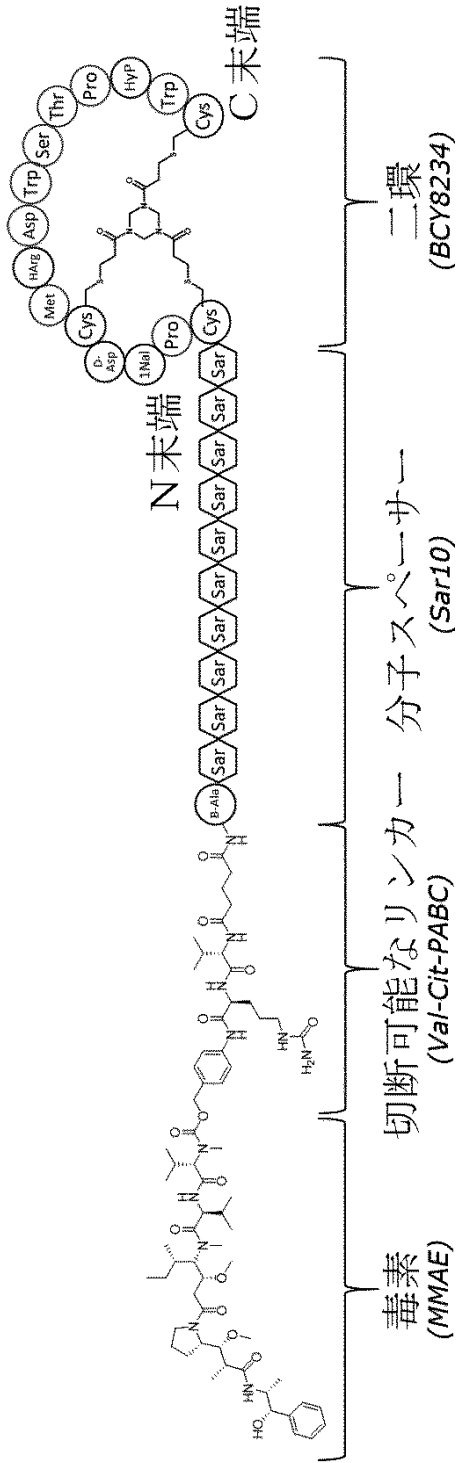
本明細書で使用される「BT8009」という用語は、以下に示す構造を有する二環毒素コンジュゲート、またはその薬学的に許容される塩であり、分子足場は1, 1', 1" - (1, 3, 5 - トリアジナン - 1, 3, 5 - トリイル)トリプロパ - 2 - エン - 1 - オン (TATA) であり、ペプチドリガンドは、アミノ酸配列：

( - Ala) - Sar10 - CiP[1Na1][dD]CiiM[HArg]DWS  
TP[HyP]WCiii (配列番号1)

を含み、式中、Sarはサルコシンであり、1Na1は1 - ナフチルアラニンを表し、HArgはホモアルギニンを表し、HyPはヒドロキシプロリンを表し、Ci、Cii及びCiiiは1番目、2番目及び3番目のシステイン残基を表す。

50

【化 1】



10

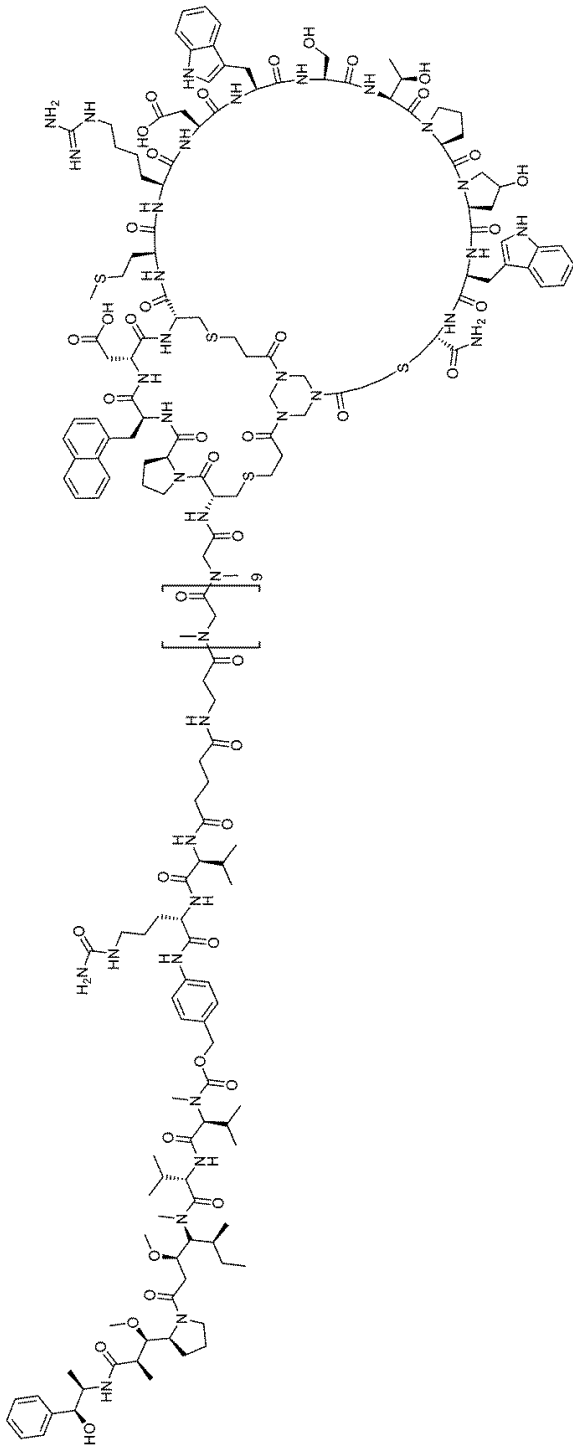
20

30

40

50

【化 2】



BT8009

10

20

30

40

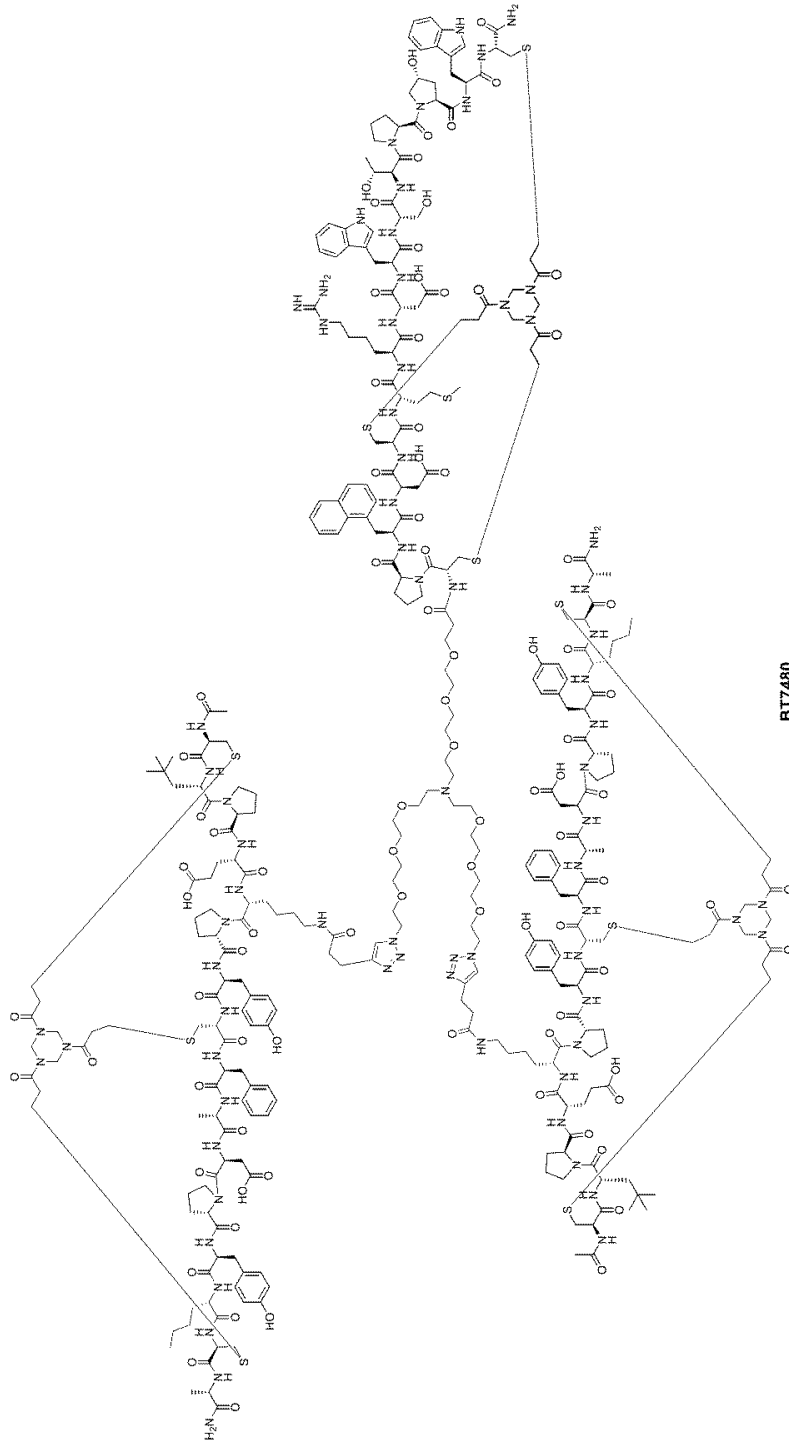
【0057】

本明細書で使用される場合、「ネクチン - 4 に特異的な二環腫瘍標的化免疫アゴニスト (TICA)」という用語は、ネクチン - 4 に特異的に結合する二環腫瘍標的化免疫アゴニスト (TICA) を指す。ネクチン - 4 に特異的な種々の二環腫瘍標的化免疫アゴニスト (TICA) は、例えば US 2019/0307836、WO 2019/193328、US 2021/0040154、WO 2021/019244、及び WO 2021/019246 に以前に記載されており、それらのそれぞれの内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれている。BT 7480 は、US 2021/0040154、WO 2021/019244、及び WO 2021/019246 では BCY 11863 と呼ばれる。

50

「BT7480」という用語は、二環腫瘍標的化免疫アゴニスト（TICA）であり、N - (酸 - PEG3) - N - bis (PEG3 - アジド) リンカーを介して2つのCD137特異的ペプチドに連結されたネクチン - 4特異的ペプチドからなるヘテロタンデム型二環式ペプチド複合体であり、以下に示す構造を有する。

【化3】



10

20

30

40

【0058】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、妥当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激性、アレルギー応答などを起こさず、ヒト及び下等動物の組織と接触させて使用するのに好適であるとともに、合理的な利益/リスク比と釣り合う塩を指す。薬学的に許容される塩は、当技術分野において周知である。例えば、S .

50

M. Berge et al. は、参照により本明細書に組み込まれる J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19 において薬学的に許容される塩を詳細に記載している。本発明の化合物の薬学的に許容される塩には、好適な無機及び有機の酸及び塩基に由来するものが含まれる。薬学的に許容される非毒性の酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸のような無機酸、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸のような有機酸と形成されるか、あるいは、イオン交換のように、当技術分野において使用されている他の方法を使用することによって形成される、アミノ基の塩である。他の薬学的に許容される塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。

10

**【0059】**

20

適切な塩基から誘導される塩としては、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム、 $N+(C1-4 \text{ アルキル})_4$  塩が挙げられる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。さらなる薬学的に許容される塩としては、適切な場合、ハロゲン化物、水酸化物、カルボキシレート、サルフェート、ホスフェート、ニトレート、低級アルキルスルホネート及びアリールスルホネートなどの対イオンを使用して形成される、非毒性のアンモニウム、第四級アンモニウム、及びアミンカチオンが挙げられる。塩形態は本発明の範囲内であり、ペプチドリガンドへの言及は前記リガンドの塩形態を含むことが理解されるであろう。

**【0060】**

30

本発明の塩は、従来化学的方法、例として、Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002 に記載されている方法によって、塩基性または酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。一般に、そのような塩は、これらの化合物の遊離酸または遊離塩基形態を、適切な塩基または酸と水中または有機溶媒中、または両者の混合物中で反応させることによって調製することができる。

**【0061】**

特に明記しない限り、本明細書に示される構造はまた、構造のすべての異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、及び幾何学的（または配座））形態、例えば、各不斉中心についての R 及び S 配置、Z 及び E 二重結合異性体、ならびに Z 及び E 配座異性体を含むことを意味する。したがって、本発明の化合物の単一の立体化学異性体、ならびにエナンチオマー、ジアステレオマー、及び幾何学的（または配座）混合物は、本発明の範囲内である。特に明記しない限り、本発明の化合物のすべての互変異性形態は、本発明の範囲内である。さらに、特に明記しない限り、本明細書に示される構造はまた、1つまたは複数の同位体濃縮原子の存在においてのみ異なる化合物を含むことを意味する。例えば、重水素もしくは三重水素による水素の置き換えまたは  $^{13}C$  もしくは  $^{14}C$  濃縮炭素による炭素の置き換えを含む本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。このような化合物は、例えば、分析ツールとして、生物学的アッセイにおけるプローブとし

40

50

て、または本発明による治療剤として有用である。

【0062】

本明細書で使用される場合、「約」または「およそ」という用語は、所与の値または範囲の20%以内の意味を有する。いくつかの実施形態では、「約」という用語は、所与の値の20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、または1%以内を指す。

【0063】

3. 本発明の例示的な実施形態の説明

一態様では、本発明は、病変組織のネクチン-4タンパク質レベルが上昇している患者を識別または選択する方法であって、患者の病変組織のネクチン-4タンパク質レベルを測定すること、及び病変組織のネクチン-4タンパク質レベルが上昇している患者を選択することを含む、方法を提供する。病変組織のネクチン-4タンパク質レベルは、いくつかの方法で測定することができる。

【0064】

いくつかの実施形態では、本発明は、腫瘍組織においてネクチン-4タンパク質レベルが上昇している患者を識別または選択する方法であって、ネクチン-4 IHC染色アッセイを使用して患者の腫瘍組織切片における染色強度を測定すること、及びネクチン-4 IHC染色アッセイにおいて染色陽性である患者を選択すること、を含む、方法を提供する。

【0065】

本明細書で使用される場合、「染色陽性である患者」という用語は、ネクチン-4 IHC染色アッセイにおいて、腫瘍組織切片中のある特定のパーセンテージの細胞が染色陽性である患者を指す。いくつかの実施形態では、染色陽性である患者は、ネクチン-4 IHC染色アッセイにおいて、腫瘍組織切片中の細胞の約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、または約95%が染色陽性である。

【0066】

IHC染色アッセイにおいて染色強度を測定するための様々な方法がある。いくつかの実施形態では、染色強度は、視覚的スコアリングによって、例えば、従来光学顕微鏡法を使用する、手作業によるスコアリングによって測定される。いくつかの実施形態では、染色強度は、計算組織分析(CTA)スコアリングによって測定される。染色強度レベルは、染色なし(0)、弱い染色(1+)、中位の染色(2+)、または強い染色(3+)のいずれかであり得る。いくつかの実施形態では、染色強度は、腫瘍組織切片の腫瘍細胞膜上で測定される。いくつかの実施形態では、染色強度は、腫瘍組織切片の腫瘍細胞細胞質で測定される。いくつかの実施形態では、染色強度は、腫瘍組織切片の腫瘍細胞膜及び腫瘍細胞細胞質の両方で測定される。

【0067】

いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約15以上のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約20以上のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約30以上のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約40以上のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約50以上のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約75以上のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約100以上のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約125

10

20

30

40

50

以上のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約150以上のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約200以上のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約300以上のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約400以上のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約500以上のHスコアを指す。

【0068】

Hスコアは、細胞のパーセント×上記のような0～3のスケール（染色なし（0）、弱い染色（1+）、中位の染色（2+）、または強い染色（3+））での細胞の染色強度の積の合計である：

$$[(0 \times (0 \text{ の細胞 } \%)) + (1 \times (1+ \text{ の細胞 } \%)) + (2 \times (2+ \text{ の細胞 } \%)) + (3 \times (3 \text{ の細胞 } \%))] \quad 10$$

【0069】

Hスコアは、例えば腫瘍細胞膜及び細胞質を含む、腫瘍組織切片の異なる区分に対して生成することができる。いくつかの実施形態では、Hスコアは、腫瘍細胞膜のHスコアを指し、これは、上記のように、細胞のパーセント×0～3のスケールでのそれらの細胞膜染色強度の積の合計である。いくつかの実施形態では、Hスコアは、腫瘍細胞細胞質のHスコアを指し、これは、上記のように、細胞のパーセント×0～3のスケールでのそれらの細胞質染色強度の積の合計である。 20

【0070】

いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約15以上の腫瘍細胞膜のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約20以上の腫瘍細胞膜のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約30以上の腫瘍細胞膜のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約40以上の腫瘍細胞膜のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約50以上の腫瘍細胞膜のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約75以上の腫瘍細胞膜のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約100以上の腫瘍細胞膜のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約125以上の腫瘍細胞膜のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約150以上の腫瘍細胞膜のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約200以上の腫瘍細胞膜のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約300以上の腫瘍細胞膜のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約400以上の腫瘍細胞膜のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約500以上の腫瘍細胞膜のHスコアを指す。 30 40

【0071】

いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約15以上の腫瘍細胞細胞質のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約20以上の腫瘍細胞細胞質のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約30以上の腫瘍細胞細胞質のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約40以上 50

の腫瘍細胞細胞質のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約50以上の腫瘍細胞細胞質のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約75以上の腫瘍細胞細胞質のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約100以上の腫瘍細胞細胞質のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約125以上の腫瘍細胞細胞質のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約150以上の腫瘍細胞細胞質のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約200以上の腫瘍細胞細胞質のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約300以上の腫瘍細胞細胞質のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約400以上の腫瘍細胞細胞質のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約500以上の腫瘍細胞細胞質のHスコアを指す。

10

【0072】

いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約15以上の腫瘍細胞膜及び腫瘍細胞細胞質の組み合わせHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約20以上の腫瘍細胞細胞質の組み合わせHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約30以上の腫瘍細胞細胞質の組み合わせHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約40以上の腫瘍細胞細胞質の組み合わせHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約50以上の腫瘍細胞細胞質の組み合わせHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約75以上の腫瘍細胞細胞質の組み合わせHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約100以上の腫瘍細胞細胞質の組み合わせHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約125以上の腫瘍細胞細胞質の組み合わせHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約150以上の腫瘍細胞細胞質の組み合わせHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約200以上の腫瘍細胞細胞質の組み合わせHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約300以上の腫瘍細胞細胞質の組み合わせHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約400以上の腫瘍細胞細胞質の組み合わせHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片における約500以上の腫瘍細胞細胞質の組み合わせHスコアを指す。

20

30

【0073】

いくつかの実施形態では、本発明は、腫瘍組織においてネクチン-4タンパク質レベルが上昇している患者を識別または選択する方法であって、ネクチン-4 IHC染色アッセイを用いて患者の腫瘍組織切片における染色強度を測定すること、及び約15以上、約20以上、約30以上、約40以上、約50以上、約75以上、約100以上、約125以上、または約150以上、または約200以上、または約300以上、または約400以上、または約500以上のHスコアを有する患者を選択すること、を含む、方法を提供する。

40

【0074】

いくつかの実施形態では、本発明は、腫瘍組織においてネクチン-4タンパク質レベルが上昇している患者を識別または選択する方法であって、ネクチン-4 IHC染色アッ

50



セイを用いて患者の腫瘍組織切片における染色強度を測定すること、及び約15以上、約20以上、約30以上、約40以上、約50以上、約75以上、約100以上、約125以上、または約150以上、または約200以上、または約300以上、または約400以上、または約500以上の腫瘍細胞膜のHスコアを有する患者を選択すること、を含む、方法を提供する。

【0075】

いくつかの実施形態では、本発明は、腫瘍組織においてネクチン - 4 タンパク質レベルが上昇している患者を識別または選択する方法であって、ネクチン - 4 IHC染色アッセイを用いて患者の腫瘍組織切片における染色強度を測定すること、及び約15以上、約20以上、約30以上、約40以上、約50以上、約75以上、約100以上、約125以上、または約150以上、または約200以上、または約300以上、または約400以上、または約500以上の腫瘍細胞細胞質のHスコアを有する患者を選択すること、を含む、方法を提供する。

10

【0076】

いくつかの実施形態では、本発明は、腫瘍組織におけるネクチン - 4 タンパク質レベルが上昇している患者におけるがんを治療する方法であって、ネクチン - 4 に特異的な二環毒素コンジュゲート、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、上昇したネクチン - 4 タンパク質レベルは、本明細書に記載されている通りである。

【0077】

いくつかの実施形態では、本発明は、患者におけるがんを治療する方法であって、腫瘍組織におけるネクチン - 4 タンパク質レベルが上昇している患者を選択すること、及びネクチン - 4 に特異的な二環毒素コンジュゲート、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、上昇したネクチン - 4 タンパク質レベルは、本明細書に記載されている通りである。

20

【0078】

いくつかの実施形態では、本発明は、患者におけるがんを治療する方法であって、患者の腫瘍組織切片におけるネクチン - 4 タンパク質レベルを測定すること、腫瘍組織におけるネクチン - 4 タンパク質レベルが上昇している患者を選択すること、及びネクチン - 4 に特異的な二環毒素コンジュゲート、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、上昇したネクチン - 4 タンパク質レベルは、本明細書に記載されている通りである。

30

【0079】

いくつかの実施形態では、がんは膵臓癌である。いくつかの実施形態では、がんは胃癌である。いくつかの実施形態では、がんは膀胱癌である。いくつかの実施形態では、がんは頭頸部癌である。いくつかの実施形態では、がんは非小細胞肺癌（NSCLC）である。いくつかの実施形態では、がんは、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）である。いくつかの実施形態では、がんは卵巣癌である。

【0080】

いくつかの実施形態では、本発明は、ネクチン - 4 IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片において約15以上、約20以上、約30以上、約40以上、約50以上、約75以上、約100以上、約125以上、または約150以上、または約200以上、または約300以上、または約400以上、または約500以上のHスコアを有する患者におけるがんを治療する方法であって、ネクチン - 4 に特異的な二環毒素コンジュゲート、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、ネクチン - 4 IHC染色アッセイは、本明細書に記載される通りである。

40

【0081】

いくつかの実施形態では、本発明は、ネクチン - 4 IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片において約15以上、約20以上、約30以上、約40以上、約50以上、約7

50

5以上、約100以上、約125以上、または約150以上、または約200以上、または約300以上、または約400以上、または約500以上の腫瘍細胞膜のHスコアを有する患者におけるがんを治療する方法であって、ネクチン-4に特異的な二環毒素コンジュゲート、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。

【0082】

いくつかの実施形態では、本発明は、ネクチン-4 IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片において約15以上、約20以上、約30以上、約40以上、約50以上、約75以上、約100以上、約125以上、または約150以上、または約200以上、または約300以上、または約400以上、または約500以上の腫瘍細胞細胞質のHスコアを有する患者におけるがんを治療する方法であって、ネクチン-4に特異的な二環毒素コンジュゲート、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。

10

【0083】

いくつかの実施形態では、本発明は、患者におけるがんを治療する方法であって、ネクチン-4 IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片において約15以上、約20以上、約30以上、約40以上、約50以上、約75以上、約100以上、約125以上、または約150以上、または約200以上、または約300以上、または約400以上、または約500以上のHスコアを有する患者を選択すること、及びネクチン-4に特異的な二環毒素コンジュゲート、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。

20

【0084】

いくつかの実施形態では、本発明は、患者におけるがんを治療する方法であって、ネクチン-4 IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片において約15以上、約20以上、約30以上、約40以上、約50以上、約75以上、約100以上、約125以上、または約150以上、または約200以上、または約300以上、または約400以上、または約500以上の腫瘍細胞膜のHスコアを有する患者を選択すること、及びネクチン-4に特異的な二環毒素コンジュゲート、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。

【0085】

いくつかの実施形態では、本発明は、患者におけるがんを治療する方法であって、ネクチン-4 IHC染色アッセイにおける腫瘍組織切片において約15以上、約20以上、約30以上、約40以上、約50以上、約75以上、約100以上、約125以上、または約150以上、または約200以上、または約300以上、または約400以上、または約500以上の腫瘍細胞細胞質のHスコアを有する患者を選択すること、及びネクチン-4に特異的な二環毒素コンジュゲート、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。

30

【0086】

いくつかの実施形態では、本発明は、患者におけるがんを治療する方法であって、ネクチン-4 IHC染色アッセイを用いて患者の腫瘍組織切片における染色強度を測定すること、約15以上、約20以上、約30以上、約40以上、約50以上、約75以上、約100以上、約125以上、または約150以上、または約200以上、または約300以上、または約400以上、または約500以上のHスコアを有する患者を選択すること、及びネクチン-4に特異的な二環毒素コンジュゲート、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。

40

【0087】

いくつかの実施形態では、本発明は、患者におけるがんを治療する方法であって、ネクチン-4 IHC染色アッセイを用いて患者の腫瘍組織切片における染色強度を測定すること、約15以上、約20以上、約30以上、約40以上、約50以上、約75以上、約100以上、約125以上、または約150以上、または約200以上、または約300

50

以上、または約 400 以上、または約 500 以上の腫瘍細胞膜の H スコアを有する患者を選択すること、及びネクチン - 4 に特異的な二環毒素コンジュゲート、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。

【 0 0 8 8 】

いくつかの実施形態では、本発明は、患者におけるがんを治療する方法であって、ネクチン - 4 I H C 染色アッセイを用いて患者の腫瘍組織切片における染色強度を測定すること、約 15 以上、約 20 以上、約 30 以上、約 40 以上、約 50 以上、約 75 以上、約 100 以上、約 125 以上、または約 150 以上、または約 200 以上、または約 300 以上、または約 400 以上、または約 500 以上の腫瘍細胞細胞質の H スコアを有する患者を選択すること、及びネクチン - 4 に特異的な二環毒素コンジュゲート、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。

10

【 0 0 8 9 】

いくつかの実施形態では、病変組織におけるネクチン - 4 タンパク質レベルの測定は、病変組織におけるネクチン - 4 m R N A レベルを測定することによって行うことができる。

【 0 0 9 0 】

いくつかの実施形態では、病変組織におけるネクチン - 4 タンパク質レベルの測定は、臨床診療において一般的に使用される試験を使用して行う。いくつかの実施形態では、病変組織におけるネクチン - 4 タンパク質レベルの測定は、他のバイオマーカー、例えば、本明細書に記載のネクチン - 4、S D H C、及び/または D D R 2 の D N A コピー数を測定することによって行う。いくつかの実施形態では、病変組織におけるネクチン - 4 タンパク質レベルの測定は、病変組織におけるネクチン - 4 D N A コピー数を測定することによって行うことができる。いくつかの実施形態では、病変組織におけるネクチン - 4 タンパク質レベルの測定は、病変組織における S D H C D N A コピー数を測定することによって行うことができる。いくつかの実施形態では、病変組織におけるネクチン - 4 タンパク質レベルの測定は、病変組織における D D R 2 D N A コピー数を測定することによって行うことができる。

20

【 0 0 9 1 】

いくつかの実施形態では、本発明は、腫瘍組織においてネクチン - 4 タンパク質レベルが上昇している患者を識別または選択する方法であって、患者の腫瘍組織または循環腫瘍 D N A ( c t D N A ) におけるネクチン - 4 D N A コピー数を測定すること、及び腫瘍組織におけるネクチン - 4 D N A コピー数が上昇している患者を選択すること、を含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、腫瘍組織においてネクチン - 4 タンパク質レベルが上昇している患者を識別または選択する方法であって、患者の腫瘍組織または循環腫瘍 D N A ( c t D N A ) における S D H C D N A コピー数を測定すること、及び腫瘍組織における S D H C D N A コピー数が上昇している患者を選択すること、を含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、腫瘍組織においてネクチン - 4 タンパク質レベルが上昇している患者を識別または選択する方法であって、患者の腫瘍組織または循環腫瘍 D N A ( c t D N A ) における D D R 2 D N A コピー数を測定すること、及び腫瘍組織における D D R 2 D N A コピー数が上昇している患者を選択すること、を含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、方法は、ネクチン - 4 に特異的な二環毒素コンジュゲート、例えば、B T 8 0 0 9、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を、腫瘍組織におけるネクチン - 4 タンパク質レベルが上昇している患者に投与することをさらに含む。

30

40

【 0 0 9 2 】

いくつかの実施形態では、患者は膵臓癌を有する患者である。いくつかの実施形態では、患者は胃癌を有する患者である。いくつかの実施形態では、患者は膀胱癌を有する患者である。いくつかの実施形態では、患者は、頭頸部癌を有する患者である。いくつかの実施形態では、患者は、非小細胞肺癌 ( N S C L C ) を有する患者である。いくつかの実施

50

形態では、患者は、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）を有する患者である。いくつかの実施形態では、患者は卵巣癌を有する患者である。

【0093】

いくつかの実施形態では、腫瘍組織は肺腫瘍組織である。いくつかの実施形態では、腫瘍組織は卵巣腫瘍組織である。いくつかの実施形態では、腫瘍組織は乳房腫瘍組織である。いくつかの実施形態では、腫瘍組織は胃/上部消化管（GI）腫瘍組織である。いくつかの実施形態では、腫瘍組織は膵臓腫瘍組織である。いくつかの実施形態では、腫瘍組織は尿路上皮腫瘍組織である。いくつかの実施形態では、腫瘍組織は非小細胞肺癌（NSCLC）腫瘍組織である。いくつかの実施形態では、腫瘍組織は、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）腫瘍組織である。

10

【0094】

本明細書で使用される場合、「増加する」、「上昇する」、または「増強する」という用語は、交換可能に使用され、生物学的機能及び/または生物学的活性及び/または濃度の任意の測定可能な増加を包含する。例えば、増加は、機能、活性、または濃度の対照またはベースライン量と比較して、少なくとも約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、約100%、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍、約10倍、約20倍、約25倍、約50倍、約100倍、またはそれ以上であり得る。

20

【0095】

本明細書で使用される場合、試料中の物質（例えば、ネクチン-4タンパク質、ネクチン-4 mRNA、ネクチン-4 DNAコピー数、SDHC DNAコピー数、またはDDR2 DNAコピー数）の「上昇レベル」という用語は、当技術分野において既知の技術によって決定される、疾患もしくは障害（例えば、がん）に罹患していない、または内部対照である個体または個体群などの、1つまたは複数の対照試料中の物質の量との比較して、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、約100%、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍、約10倍、約20倍、約25倍、約50倍、約100倍、またはそれ以上の物質の量の増加を指す。物質の濃度が、試料の対照群、試料のベースライン群、または患者試料のレトロスペクティブ分析における物質の平均（mean）（平均（average））または中央値と比較して、1標準偏差、2標準偏差、3標準偏差、4標準偏差、5標準偏差、またはそれ以上増加している場合、対象は、その物質の「上昇レベル」を有すると判断することもできる。当技術分野で実践されているように、そのような対照またはベースラインレベルは、事前に決定するか、試料における測定前に測定することができ、またはそのような対照試料のデータベースから得ることができる。言い換えれば、対照試料と対象試料を、同時に試験する必要はない。いくつかの実施形態では、ネクチン-4 DNAコピー数の上昇は、ネクチン-4増幅によって測定される。いくつかの実施形態では、SDHC DNA

30

40

【0096】

本明細書で使用される場合、「ネクチン-4増幅」という用語は、正常組織を超えるネクチン-4 DNAコピー数の増加を指す。いくつかの実施形態では、これは、コピー数比の $\text{Log}_2$ またはネクチン-4  $\text{Log}_2$ （CN比）として表される。いくつかの実施形態では、ネクチン-4  $\text{Log}_2$ （CN比）は、 $> 0.1$ である。いくつかの実施形態では、ネクチン-4  $\text{Log}_2$ （CN比）は、 $> 0.2$ である。いくつかの実施形態では、ネクチン-4  $\text{Log}_2$ （CN比）は、 $> 0.3$ である。いくつかの実施形態では、ネクチン-4  $\text{Log}_2$ （CN比）は、 $> 0.4$ である。いくつかの実施形態では、ネクチ

50

ン - 4  $\text{Log } 2$  (CN比) は、 $> 0.5$  である。いくつかの実施形態では、ネクチン - 4  $\text{Log } 2$  (CN比) は、 $> 0.6$  である。いくつかの実施形態では、ネクチン - 4  $\text{Log } 2$  (CN比) は、 $> 0.7$  である。いくつかの実施形態では、ネクチン - 4  $\text{Log } 2$  (CN比) は、 $> 0.8$  である。いくつかの実施形態では、ネクチン - 4  $\text{Log } 2$  (CN比) は、 $> 0.9$  である。いくつかの実施形態では、ネクチン - 4  $\text{Log } 2$  (CN比) は、 $> 1.0$  である。

【0097】

本明細書で使用される場合、「SDHC増幅」という用語は、正常組織を超えるSDHC DNAコピー数の増加を指す。いくつかの実施形態では、これは、コピー数比の $\text{Log } 2$  またはSDHC  $\text{Log } 2$  (CN比) として表される。いくつかの実施形態では、SDHC  $\text{Log } 2$  (CN比) は、 $> 0.1$  である。いくつかの実施形態では、SDHC  $\text{Log } 2$  (CN比) は、 $> 0.2$  である。いくつかの実施形態では、SDHC  $\text{Log } 2$  (CN比) は、 $> 0.3$  である。いくつかの実施形態では、SDHC  $\text{Log } 2$  (CN比) は、 $> 0.4$  である。いくつかの実施形態では、SDHC  $\text{Log } 2$  (CN比) は、 $> 0.5$  である。いくつかの実施形態では、SDHC  $\text{Log } 2$  (CN比) は、 $> 0.6$  である。いくつかの実施形態では、SDHC  $\text{Log } 2$  (CN比) は、 $> 0.7$  である。いくつかの実施形態では、SDHC  $\text{Log } 2$  (CN比) は、 $> 0.8$  である。いくつかの実施形態では、SDHC  $\text{Log } 2$  (CN比) は、 $> 0.9$  である。いくつかの実施形態では、SDHC  $\text{Log } 2$  (CN比) は、 $> 1.0$  である。

【0098】

本明細書で使用される場合、「DDR2増幅」という用語は、正常組織を超えるDDR2 DNAコピー数の増加を指す。いくつかの実施形態では、これは、コピー数比の $\text{Log } 2$  またはDDR2  $\text{Log } 2$  (CN比) として表される。いくつかの実施形態では、DDR2  $\text{Log } 2$  (CN比) は、 $> 0.1$  である。いくつかの実施形態では、DDR2  $\text{Log } 2$  (CN比) は、 $> 0.2$  である。いくつかの実施形態では、DDR2  $\text{Log } 2$  (CN比) は、 $> 0.3$  である。いくつかの実施形態では、DDR2  $\text{Log } 2$  (CN比) は、 $> 0.4$  である。いくつかの実施形態では、DDR2  $\text{Log } 2$  (CN比) は、 $> 0.5$  である。いくつかの実施形態では、DDR2  $\text{Log } 2$  (CN比) は、 $> 0.6$  である。いくつかの実施形態では、DDR2  $\text{Log } 2$  (CN比) は、 $> 0.7$  である。いくつかの実施形態では、DDR2  $\text{Log } 2$  (CN比) は、 $> 0.8$  である。いくつかの実施形態では、DDR2  $\text{Log } 2$  (CN比) は、 $> 0.9$  である。いくつかの実施形態では、DDR2  $\text{Log } 2$  (CN比) は、 $> 1.0$  である。

【0099】

組織内のネクチン - 4、SDHC、及びDDR2のDNAコピー数を測定するには、さまざまな方法がある。いくつかの実施形態では、患者の腫瘍組織中または循環腫瘍DNA (ctDNA) 中のネクチン - 4、SDHC、またはDDR2 DNAコピー数を測定する方法は、全エクソームシーケンシングを使用することを含む。

【0100】

いくつかの実施形態では、本発明は、腫瘍組織におけるネクチン - 4 タンパク質レベルが上昇している患者を識別または選択する方法であって、ネクチン - 4 DNAコピー数を測定すること、及びネクチン - 4 DNAコピー数が上昇している患者を選択することを含む、方法を提供する。

【0101】

いくつかの実施形態では、本発明は、腫瘍組織におけるネクチン - 4 タンパク質レベルが上昇している患者を識別または選択する方法であって、SDHC DNAコピー数を測定すること、及びSDHC DNAコピー数が上昇している患者を選択することを含む、方法を提供する。

【0102】

いくつかの実施形態では、本発明は、腫瘍組織におけるネクチン - 4 タンパク質レベルが上昇している患者を識別または選択する方法であって、DDR2 DNAコピー数を測

10

20

30

40

50

定すること、及びDDR2 DNAコピー数が上昇している患者を選択することを含む、方法を提供する。

【0103】

いくつかの実施形態では、本発明は、腫瘍組織においてネクチン-4タンパク質レベルが上昇している患者を識別または選択する方法であって、全エクソームシーケンシングを使用して、患者の腫瘍組織または循環腫瘍DNA(ctDNA)切片のネクチン-4 DNAコピー数を測定すること、及び約0.1以上、約0.2以上、約0.3以上、約0.4以上、約0.5以上、約0.6以上、約0.7以上、約0.8以上、約0.9以上、または約1.0以上のネクチン-4  $\text{Log}_2$ (CN比)を有する患者を選択すること、を含む、方法を提供する。

10

【0104】

いくつかの実施形態では、本発明は、腫瘍組織においてネクチン-4タンパク質レベルが上昇している患者を識別または選択する方法であって、全エクソームシーケンシングを使用して、患者の腫瘍組織または循環腫瘍DNA(ctDNA)切片のSDHC DNAコピー数を測定すること、及び約0.1以上、約0.2以上、約0.3以上、約0.4以上、約0.5以上、約0.6以上、約0.7以上、約0.8以上、約0.9以上、または約1.0以上のSDHC  $\text{Log}_2$ (CN比)を有する患者を選択すること、を含む、方法を提供する。

【0105】

いくつかの実施形態では、本発明は、腫瘍組織においてネクチン-4タンパク質レベルが上昇している患者を識別または選択する方法であって、全エクソームシーケンシングを使用して、患者の腫瘍組織または循環腫瘍DNA(ctDNA)切片のDDR2 DNAコピー数を測定すること、及び約0.1以上、約0.2以上、約0.3以上、約0.4以上、約0.5以上、約0.6以上、約0.7以上、約0.8以上、約0.9以上、または約1.0以上のDDR2  $\text{Log}_2$ (CN比)を有する患者を選択すること、を含む、方法を提供する。

20

【0106】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載の方法を使用して、腫瘍組織においてネクチン-4タンパク質レベルが上昇している、例えば、病変組織においてネクチン-4タンパク質レベルが上昇していると識別された患者のがんを治療する方法であって、ネクチン-4に特異的な二環毒素コンジュゲート、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、上昇したネクチン-4タンパク質レベルは、本明細書に記載されている通りである。

30

【0107】

いくつかの実施形態では、本発明は、患者のがんを治療する方法であって、例えば、本明細書に記載の方法を使用して、病変組織のネクチン-4タンパク質レベルが上昇していると識別された、腫瘍組織におけるネクチン-4タンパク質レベルが上昇している患者を選択すること、及びネクチン-4に特異的な二環毒素コンジュゲート、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、上昇したネクチン-4タンパク質レベルは、本明細書に記載されている通りである。

40

【0108】

いくつかの実施形態では、本発明は、患者のがんを治療する方法であって、患者の腫瘍組織切片におけるネクチン-4タンパク質レベルを測定すること、例えば、本明細書に記載の方法を使用して、病変組織のネクチン-4タンパク質レベルが上昇していると識別された、腫瘍組織におけるネクチン-4タンパク質レベルが上昇している患者を選択すること、及びネクチン-4に特異的な二環毒素コンジュゲート、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、上昇したネクチン-4タンパク質レベルは、本明細書に記載されている通

50

りである。

【0109】

いくつかの実施形態では、がんは膵臓癌である。いくつかの実施形態では、がんは胃癌である。いくつかの実施形態では、がんは膀胱癌である。いくつかの実施形態では、がんは頭頸部癌である。いくつかの実施形態では、がんは非小細胞肺癌（NSCLC）である。いくつかの実施形態では、がんは、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）である。いくつかの実施形態では、がんは卵巣癌である。

【0110】

いくつかの実施形態では、ネクチン - 4 に特異的な二環毒素コンジュゲートは、US 2019/03889906、WO 2019/243832、及びWO 2019/243833に記載の化合物から選択され、これらのそれぞれは参照によりその全体が本明細書に組み込まれている。

10

【0111】

いくつかの実施形態では、ネクチン - 4 に特異的な二環毒素コンジュゲートは、本明細書に記載のBT 8009、またはその薬学的に許容される塩である。

【0112】

いくつかの実施形態では、本発明は、腫瘍組織におけるネクチン - 4 タンパク質レベルが上昇している患者におけるがんを治療する方法であって、BT 8009、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。

20

【0113】

いくつかの実施形態では、本発明は、患者におけるがんを治療する方法であって、腫瘍組織におけるネクチン - 4 タンパク質レベルが上昇している患者を選択すること、及びBT 8009、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。

【0114】

いくつかの実施形態では、本発明は、患者におけるがんを治療する方法であって、患者の腫瘍組織におけるネクチン - 4 タンパク質レベルを測定すること、腫瘍組織におけるネクチン - 4 タンパク質レベルが上昇している患者を選択すること、及びBT 8009、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。

30

【0115】

ネクチン - 4 に特異的な二環毒素コンジュゲート、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物は、種々の用量範囲で患者に投与することができる。

【0116】

いくつかの実施形態では、本発明の方法は、ネクチン - 4 に特異的な二環毒素コンジュゲート、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を、約1 mg / kg以下の用量で、患者に投与することを含む。いくつかの実施形態では、本発明の方法は、ネクチン - 4 に特異的な二環毒素コンジュゲート、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を、約0.9 mg / kg、約0.8 mg / kg、約0.7 mg / kg、約0.6 mg / kg、約0.5 mg / kg、約0.4 mg / kg、約0.3 mg / kg、約0.2 mg / kg、または約0.1 mg / kgの用量で、患者に投与することを含む。

40

【0117】

いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、約1 ~ 27 mg / m<sup>2</sup>の用量で投与される。いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、約2 ~ 20 mg / m<sup>2</sup>の用量で投与される。いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、約2 ~ 20 mg / m<sup>2</sup>の用量で投与される。いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、約2.2、4.4、7.3、11、14.6、または19.4 mg / m<sup>2</sup>の用量で投与される。いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、約2.5、5.0、7.5、10.0、13.0、または17.0 mg / m<sup>2</sup>の用量で投与される。いくつかの実施形態では、本発明の

50

医薬組成物は、約 1.5 ~ 3.5、3.5 ~ 5.5、6.5 ~ 8.5、10 ~ 12、13.5 ~ 15.5、または 18.5 ~ 20.5 mg / m<sup>2</sup> の用量で投与される。いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、約 1 ~ 10 または 10 ~ 20 mg / m<sup>2</sup> の用量で投与される。いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、約 21、22、23、24、25、26、または 27 mg / m<sup>2</sup> の用量で投与される。

【0118】

ネクチン - 4 に特異的な二環毒素コンジュゲート、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物は、種々の投与頻度で患者に投与することができる。いくつかの実施形態では、本発明の方法は、ネクチン - 4 に特異的な二環毒素コンジュゲート、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を、2日ごとに1回、3日ごとに1回、4日ごとに1回、5日ごとに1回、6日ごとに1回、または7日ごとに1回の投与頻度で患者に投与することを含む。いくつかの実施形態では、本発明の方法は、ネクチン - 4 に特異的な二環毒素コンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩、またはその医薬組成物を、毎週2回、毎週1回、2週間ごとに1回、3週間ごとに1回、または4週間ごとに1回の投与頻度で患者に投与することを含む。

10

【0119】

いくつかの実施形態では、本発明は、腫瘍組織におけるネクチン - 4 タンパク質及び / または RNA 発現レベルが上昇している患者におけるがんを治療する方法であって、ネクチン - 4 に特異的な二環 TICA、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、上昇したネクチン - 4 タンパク質及び / または RNA 発現レベルは、本明細書に記載されている通りである。

20

【0120】

いくつかの実施形態では、本発明は、患者におけるがんを治療する方法であって、腫瘍組織におけるネクチン - 4 タンパク質及び / または RNA 発現レベルが上昇している患者を選択すること、及びネクチン - 4 に特異的な二環 TICA、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、上昇したネクチン - 4 タンパク質及び / または RNA 発現レベルは、本明細書に記載されている通りである。

【0121】

いくつかの実施形態では、本発明は、腫瘍組織におけるネクチン - 4 タンパク質レベル及び / または RNA 発現レベルが上昇している患者を識別または選択する方法であって、患者の腫瘍組織におけるネクチン - 4 タンパク質レベル及び / または RNA 発現レベルを測定すること、及び腫瘍組織におけるネクチン - 4 タンパク質レベル及び / または RNA 発現レベルが上昇している患者を選択することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、方法は、ネクチン - 4 に特異的な二環 TICA、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を、腫瘍組織におけるネクチン - 4 タンパク質及び / または RNA 発現レベルが上昇している患者に投与することをさらに含む。

30

【0122】

いくつかの実施形態では、患者は膵臓癌を有する患者である。いくつかの実施形態では、患者は胃癌を有する患者である。いくつかの実施形態では、患者は膀胱癌を有する患者である。いくつかの実施形態では、患者は、頭頸部癌を有する患者である。いくつかの実施形態では、患者は、非小細胞肺癌 (NSCLC) を有する患者である。いくつかの実施形態では、患者は、トリプルネガティブ乳癌 (TNBC) を有する患者である。いくつかの実施形態では、患者は卵巣癌を有する患者である。

40

【0123】

いくつかの実施形態では、腫瘍組織は膵臓腫瘍組織である。いくつかの実施形態では、腫瘍組織は胃腫瘍組織である。いくつかの実施形態では、腫瘍組織は膀胱腫瘍組織である。いくつかの実施形態では、腫瘍組織は頭頸部腫瘍組織である。いくつかの実施形態では、腫瘍組織は、非小細胞肺癌 (NSCLC) 腫瘍組織である。いくつかの実施形態では、

50



腫瘍組織は、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）腫瘍組織である。いくつかの実施形態では、腫瘍組織は卵巣腫瘍組織である。

【0124】

本明細書で使用される場合、「上昇したネクチン - 4 タンパク質レベル」という用語は、腫瘍組織内のある特定のパーセンテージの細胞が、例えば、腫瘍細胞膜上、または腫瘍細胞細胞質内、またはその両方で検出可能な量のネクチン - 4 タンパク質を有することを指す。いくつかの実施形態では、ネクチン - 4 陽性とは、例えば、腫瘍細胞膜上、または腫瘍細胞の細胞質、またはその両方において、腫瘍組織中の細胞の約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、または約 95 % が検出可能な量のネクチン - 4 タンパク質を有することを指す。

10

【0125】

組織内のネクチン - 4 タンパク質の量を測定するさまざまな方法がある。いくつかの実施形態では、患者の腫瘍組織におけるネクチン - 4 タンパク質レベルを測定する方法は、ネクチン - 4 多重免疫蛍光（mIF）アッセイを使用することを含む。いくつかの実施形態では、ネクチン - 4 mIF アッセイは、ウサギモノクローナル - ネクチン - 4 一次抗体を使用して腫瘍組織切片を染色することを含む。いくつかの実施形態では、ウサギモノクローナル - ネクチン - 4 一次抗体は、ネクチン - 4 の細胞外ドメイン（ECD）に選択的に結合する。いくつかの実施形態では、ネクチン - 4 の ECD に選択的に結合するウサギモノクローナル - ネクチン - 4 一次抗体は、ウサギモノクローナル - ネクチン - 4 一次抗体 YMW - 1 - 58 である。

20

【0126】

いくつかの実施形態では、ウサギモノクローナル - ネクチン - 4 一次抗体は、最大約 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の濃度である。いくつかの実施形態では、ウサギモノクローナル - ネクチン - 4 一次抗体は、最大約 40  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の濃度である。いくつかの実施形態では、ウサギモノクローナル - ネクチン - 4 一次抗体は、最大約 30  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の濃度である。いくつかの実施形態では、ウサギモノクローナル - ネクチン - 4 一次抗体は、最大約 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の濃度である。いくつかの実施形態では、ウサギモノクローナル - ネクチン - 4 一次抗体は、最大約 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の濃度である。いくつかの実施形態では、ウサギモノクローナル - ネクチン - 4 一次抗体は、約 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 6  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 7  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 9  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 11  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 12  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 13  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 14  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、または約 15  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の濃度である。いくつかの実施形態では、YMW - 1 - 58 などのネクチン - 4 の ECD に選択的に結合するウサギモノクローナル - ネクチン - 4 一次抗体は、約 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 6  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 7  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 9  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 11  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 12  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 13  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 14  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、または約 15  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の濃度である。いくつかの実施形態では、YMW - 1 - 58 などのネクチン - 4 の ECD に選択的に結合するウサギモノクローナル - ネクチン - 4 一次抗体は、約 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の濃度である。

30

【0127】

いくつかの実施形態では、本発明は、腫瘍組織においてネクチン - 4 タンパク質レベルが上昇している患者を識別または選択する方法であって、ネクチン - 4 mIF アッセイを使用して患者の腫瘍組織切片における染色強度を測定すること、及びネクチン - 4 mIF アッセイにおいて染色陽性である患者を選択すること、を含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、ネクチン - 4 mIF アッセイは、本明細書の実施例 3 に記載される通りである。

40

【0128】

本明細書で使用される場合、「染色陽性である患者」という用語は、ネクチン - 4 mIF アッセイにおいて、腫瘍組織切片中のある特定のパーセンテージの細胞が染色陽性である患者を指す。いくつかの実施形態では、染色陽性である患者は、ネクチン - 4 mI

50

Fアッセイにおいて、腫瘍組織切片中の細胞の約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、または約95%が染色陽性である。

【0129】

mIFアッセイにおいて染色強度を測定するための様々な方法がある。いくつかの実施形態では、染色強度は、視覚的スコアリングによって、例えば、従来の光学顕微鏡法を使用する手作業スコアリングによって測定される。いくつかの実施形態では、染色強度は、計算組織分析(CTA)スコアリングによって測定される。染色強度レベルは、染色なし(0)、弱い染色(1+)、中位の染色(2+)、または強い染色(3+)のいずれかであり得る。いくつかの実施形態では、染色強度は、腫瘍組織切片の腫瘍細胞膜上で測定される。いくつかの実施形態では、染色強度は、腫瘍組織切片の腫瘍細胞細胞質で測定される。いくつかの実施形態では、染色強度は、腫瘍組織切片の腫瘍細胞膜及び腫瘍細胞細胞質の両方で測定される。

10

【0130】

いくつかの実施形態では、染色陽性とは、mIFアッセイにおける腫瘍組織切片における約15以上のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、mIFアッセイにおける腫瘍組織切片における約20以上のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、mIFアッセイにおける腫瘍組織切片における約30以上のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、mIFアッセイにおける腫瘍組織切片における約40以上のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、mIFアッセイにおける腫瘍組織切片における約50以上のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、mIFアッセイにおける腫瘍組織切片における約75以上のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、mIFアッセイにおける腫瘍組織切片における約100以上のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、mIFアッセイにおける腫瘍組織切片における約125以上のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、mIFアッセイにおける腫瘍組織切片における約150以上のHスコアを指す。

20

【0131】

Hスコアは、細胞のパーセント×上記の0~3のスケール(染色なし(0)、弱い染色(1+)、中位の染色(2+)、または強い染色(3+))での細胞の染色強度の積の合計である：

30

$$[(0 \times (0 \text{ の細胞 } \%)) + (1 \times (1 \text{ + の細胞 } \%)) + (2 \times (2 \text{ + の細胞 } \%)) + (3 \times (3 \text{ の細胞 } \%))] ]$$

【0132】

Hスコアは、例えば腫瘍細胞膜及び細胞質を含む、腫瘍組織切片の異なる区分に対して生成することができる。いくつかの実施形態では、Hスコアは、腫瘍細胞膜のHスコアを指し、これは、上記のように、細胞のパーセント×0~3のスケールでのそれらの細胞膜染色強度の積の合計である。いくつかの実施形態では、Hスコアは、腫瘍細胞細胞質のHスコアを指し、これは、上記のように、細胞のパーセント×0~3のスケールでのそれらの細胞質染色強度の積の合計である。

40

【0133】

いくつかの実施形態では、染色陽性とは、mIFアッセイにおける腫瘍組織切片における約15以上の腫瘍細胞膜のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、mIFアッセイにおける腫瘍組織切片における約20以上の腫瘍細胞膜のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、mIFアッセイにおける腫瘍組織切片における約30以上の腫瘍細胞膜のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、mIFアッセイにおける腫瘍組織切片における約40以上の腫瘍細胞膜のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、mIFアッセイにおける腫瘍組織切片における約50以上の腫瘍細胞膜のHスコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、

50

m I F アッセイにおける腫瘍組織切片における約 75 以上の腫瘍細胞膜の H スコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、m I F アッセイにおける腫瘍組織切片における約 100 以上の腫瘍細胞膜の H スコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、m I F アッセイにおける腫瘍組織切片における約 125 以上の腫瘍細胞膜の H スコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、m I F アッセイにおける腫瘍組織切片における約 150 以上の腫瘍細胞膜の H スコアを指す。

【 0 1 3 4 】

いくつかの実施形態では、染色陽性とは、m I F アッセイにおける腫瘍組織切片における約 15 以上の腫瘍細胞細胞質の H スコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、m I F アッセイにおける腫瘍組織切片における約 20 以上の腫瘍細胞細胞質の H スコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、m I F アッセイにおける腫瘍組織切片における約 30 以上の腫瘍細胞細胞質の H スコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、m I F アッセイにおける腫瘍組織切片における約 40 以上の腫瘍細胞細胞質の H スコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、m I F アッセイにおける腫瘍組織切片における約 50 以上の腫瘍細胞細胞質の H スコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、m I F アッセイにおける腫瘍組織切片における約 75 以上の腫瘍細胞細胞質の H スコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、m I F アッセイにおける腫瘍組織切片における約 100 以上の腫瘍細胞細胞質の H スコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、m I F アッセイにおける腫瘍組織切片における約 125 以上の腫瘍細胞細胞質の H スコアを指す。いくつかの実施形態では、染色陽性とは、m I F アッセイにおける腫瘍組織切片における約 150 以上の腫瘍細胞細胞質の H スコアを指す。

10

20

【 0 1 3 5 】

いくつかの実施形態では、本発明は、腫瘍組織においてネクチン - 4 タンパク質レベルが上昇している患者を識別または選択する方法であって、ネクチン - 4 m I F アッセイを用いて患者の腫瘍組織切片における染色強度を測定すること、及び約 15 以上、約 20 以上、約 30 以上、約 40 以上、約 50 以上、約 75 以上、約 100 以上、約 125 以上、または約 150 以上の H スコアを有する患者を選択すること、を含む、方法を提供する。

【 0 1 3 6 】

いくつかの実施形態では、本発明は、腫瘍組織においてネクチン - 4 タンパク質レベルが上昇している患者を識別または選択する方法であって、ネクチン - 4 m I F アッセイを用いて患者の腫瘍組織切片における染色強度を測定すること、及び約 15 以上、約 20 以上、約 30 以上、約 40 以上、約 50 以上、約 75 以上、約 100 以上、約 125 以上、または約 150 以上の腫瘍細胞膜の H スコアを有する患者を選択すること、を含む、方法を提供する。

30

【 0 1 3 7 】

いくつかの実施形態では、本発明は、腫瘍組織においてネクチン - 4 タンパク質レベルが上昇している患者を識別または選択する方法であって、ネクチン - 4 m I F アッセイを用いて患者の腫瘍組織切片における染色強度を測定すること、及び約 15 以上、約 20 以上、約 30 以上、約 40 以上、約 50 以上、約 75 以上、約 100 以上、約 125 以上、または約 150 以上の腫瘍細胞細胞質の H スコアを有する患者を選択すること、を含む、方法を提供する。

40

【 0 1 3 8 】

いくつかの実施形態では、本発明は、腫瘍組織におけるネクチン - 4 タンパク質及び / または R N A 発現レベルが上昇している患者におけるがんを治療する方法であって、ネクチン - 4 に特異的な二環 T I C A、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、上昇したネクチン - 4 タンパク質及び / または R N A 発現レベルは、本明細書に記載されている通りである。

50

## 【 0 1 3 9 】

いくつかの実施形態では、本発明は、患者におけるがんを治療する方法であって、腫瘍組織におけるネクチン - 4 タンパク質及び / または R N A 発現レベルが上昇している患者を選択すること、及びネクチン - 4 に特異的な二環 T I C A、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、上昇したネクチン - 4 タンパク質及び / または R N A 発現レベルは、本明細書に記載されている通りである。

## 【 0 1 4 0 】

いくつかの実施形態では、本発明は、患者におけるがんを治療する方法であって、患者の腫瘍組織切片におけるネクチン - 4 タンパク質及び / または R N A 発現レベルを測定すること、腫瘍組織におけるネクチン - 4 タンパク質及び / または R N A 発現レベルが上昇している患者を選択すること、及びネクチン - 4 に特異的な二環 T I C A、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、上昇したネクチン - 4 タンパク質及び / または R N A 発現レベルは、本明細書に記載されている通りである。

10

## 【 0 1 4 1 】

いくつかの実施形態では、がんは膵臓癌である。いくつかの実施形態では、がんは胃癌である。いくつかの実施形態では、がんは膀胱癌である。いくつかの実施形態では、がんは頭頸部癌である。いくつかの実施形態では、がんは非小細胞肺癌 ( N S C L C ) である。いくつかの実施形態では、がんは、トリプルネガティブ乳癌 ( T N B C ) である。いくつかの実施形態では、がんは卵巣癌である。

20

## 【 0 1 4 2 】

いくつかの実施形態では、本発明は、ネクチン - 4 m I F アッセイにおける腫瘍組織切片において約 1 5 以上、約 2 0 以上、約 3 0 以上、約 4 0 以上、約 5 0 以上、約 7 5 以上、約 1 0 0 以上、約 1 2 5 以上、または約 1 5 0 以上の H スコアを有する患者におけるがんを治療する方法であって、ネクチン - 4 に特異的な二環 T I C A、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、ネクチン - 4 m I F アッセイは、本明細書に記載される通りである。

## 【 0 1 4 3 】

いくつかの実施形態では、本発明は、ネクチン - 4 m I F アッセイにおける腫瘍組織切片において約 1 5 以上、約 2 0 以上、約 3 0 以上、約 4 0 以上、約 5 0 以上、約 7 5 以上、約 1 0 0 以上、約 1 2 5 以上、または約 1 5 0 以上の腫瘍細胞膜の H スコアを有する患者におけるがんを治療する方法であって、ネクチン - 4 に特異的な二環 T I C A、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。

30

## 【 0 1 4 4 】

いくつかの実施形態では、本発明は、ネクチン - 4 m I F アッセイにおける腫瘍組織切片において約 1 5 以上、約 2 0 以上、約 3 0 以上、約 4 0 以上、約 5 0 以上、約 7 5 以上、約 1 0 0 以上、約 1 2 5 以上、または約 1 5 0 以上の腫瘍細胞細胞質の H スコアを有する患者におけるがんを治療する方法であって、ネクチン - 4 に特異的な二環 T I C A、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。

40

## 【 0 1 4 5 】

いくつかの実施形態では、本発明は、患者におけるがんを治療する方法であって、ネクチン - 4 m I F アッセイにおける腫瘍組織切片において約 1 5 以上、約 2 0 以上、約 3 0 以上、約 4 0 以上、約 5 0 以上、約 7 5 以上、約 1 0 0 以上、約 1 2 5 以上、または約 1 5 0 以上の H スコアを有する患者を選択すること、及びネクチン - 4 に特異的な二環 T I C A、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。

50

## 【0146】

いくつかの実施形態では、本発明は、患者におけるがんを治療する方法であって、ネクチン - 4 m I F アッセイにおける腫瘍組織切片において約 15 以上、約 20 以上、約 30 以上、約 40 以上、約 50 以上、約 75 以上、約 100 以上、約 125 以上、または約 150 以上の腫瘍細胞膜の H スコアを有する患者を選択すること、及びネクチン - 4 に特異的な二環 T I C A、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。

## 【0147】

いくつかの実施形態では、本発明は、患者におけるがんを治療する方法であって、ネクチン - 4 m I F アッセイにおける腫瘍組織切片において約 15 以上、約 20 以上、約 30 以上、約 40 以上、約 50 以上、約 75 以上、約 100 以上、約 125 以上、または約 150 以上の腫瘍細胞細胞質の H スコアを有する患者を選択すること、及びネクチン - 4 に特異的な二環 T I C A、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。

10

## 【0148】

いくつかの実施形態では、本発明は、患者におけるがんを治療する方法であって、ネクチン - 4 m I F アッセイを用いて患者の腫瘍組織切片における染色強度を測定すること、約 15 以上、約 20 以上、約 30 以上、約 40 以上、約 50 以上、約 75 以上、約 100 以上、約 125 以上、または約 150 以上の H スコアを有する患者を選択すること、及びネクチン - 4 に特異的な二環 T I C A、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。

20

## 【0149】

いくつかの実施形態では、本発明は、患者におけるがんを治療する方法であって、ネクチン - 4 m I F アッセイを用いて患者の腫瘍組織切片における染色強度を測定すること、約 15 以上、約 20 以上、約 30 以上、約 40 以上、約 50 以上、約 75 以上、約 100 以上、約 125 以上、または約 150 以上の腫瘍細胞膜の H スコアを有する患者を選択すること、及びネクチン - 4 に特異的な二環 T I C A、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。

## 【0150】

いくつかの実施形態では、本発明は、患者におけるがんを治療する方法であって、ネクチン - 4 m I F アッセイを用いて患者の腫瘍組織切片における染色強度を測定すること、約 15 以上、約 20 以上、約 30 以上、約 40 以上、約 50 以上、約 75 以上、約 100 以上、約 125 以上、または約 150 以上の腫瘍細胞細胞質の H スコアを有する患者を選択すること、及びネクチン - 4 に特異的な二環 T I C A、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。

30

## 【0151】

いくつかの実施形態では、ネクチン - 4 に特異的な二環 T I C A は、本明細書に記載の B T 7 4 8 0、またはその薬学的に許容される塩である。

## 【0152】

いくつかの実施形態では、本発明は、腫瘍組織におけるネクチン - 4 タンパク質及び / または R N A 発現レベルが上昇している患者におけるがんを治療する方法であって、B T 7 4 8 0、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。

40

## 【0153】

いくつかの実施形態では、本発明は、ネクチン - 4 m I F アッセイにおける腫瘍組織切片において約 15 以上、約 20 以上、約 30 以上、約 40 以上、約 50 以上、約 75 以上、約 100 以上、約 125 以上、または約 150 以上の腫瘍細胞膜の H スコアを有する患者におけるがんを治療する方法であって、B T 7 4 8 0、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。

## 【0154】

50

いくつかの実施形態では、本発明は、患者におけるがんを治療する方法であって、腫瘍組織におけるネクチン - 4 タンパク質及び / または RNA 発現レベルが上昇している患者を選択すること、及び BT 7 4 8 0、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。

【 0 1 5 5 】

いくつかの実施形態では、本発明は、患者におけるがんを治療する方法であって、m I F アッセイにおける腫瘍組織切片において約 1 5 以上、約 2 0 以上、約 3 0 以上、約 4 0 以上、約 5 0 以上、約 7 5 以上、約 1 0 0 以上、約 1 2 5 以上、または約 1 5 0 以上の腫瘍細胞膜の H スコアを有する患者を選択すること、及び BT 7 4 8 0、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。

10

【 0 1 5 6 】

いくつかの実施形態では、本発明は、患者におけるがんを治療する方法であって、患者の腫瘍組織におけるネクチン - 4 タンパク質及び / または RNA 発現レベルを測定すること、腫瘍組織におけるネクチン - 4 タンパク質及び / または RNA 発現レベルが上昇している患者を選択すること、及び BT 7 4 8 0、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。

【 0 1 5 7 】

いくつかの実施形態では、本発明は、患者におけるがんを治療する方法であって、ネクチン - 4 m I F アッセイを用いて患者の腫瘍組織切片における染色強度を測定すること、約 1 5 以上、約 2 0 以上、約 3 0 以上、約 4 0 以上、約 5 0 以上、約 7 5 以上、約 1 0 0 以上、約 1 2 5 以上、または約 1 5 0 以上の腫瘍細胞膜の H スコアを有する患者を選択すること、及び BT 7 4 8 0、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。

20

【 0 1 5 8 】

ネクチン - 4 に特異的な二環 T I C A、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物は、種々の用量範囲で患者に投与することができる。

【 0 1 5 9 】

いくつかの実施形態では、本発明の方法は、ネクチン - 4 に特異的な二環 T I C A、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を、約 1 m g / k g 以下の用量で、患者に投与することを含む。いくつかの実施形態では、本発明の方法は、ネクチン - 4 に特異的な二環 T I C A、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を、約 0 . 9 m g / k g、約 0 . 8 m g / k g、約 0 . 7 m g / k g、約 0 . 6 m g / k g、約 0 . 5 m g / k g、約 0 . 4 m g / k g、約 0 . 3 m g / k g、約 0 . 2 m g / k g、または約 0 . 1 m g / k g の用量で、患者に投与することを含む。

30

【 0 1 6 0 】

いくつかの実施形態では、本発明の方法は、ネクチン - 4 に特異的な二環 T I C A、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を、約 1 0 0 m g / m 2 以下の用量で、患者に投与することを含む。いくつかの実施形態では、本発明の方法は、ネクチン - 4 に特異的な二環 T I C A、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を、約 9 0 m g / m 2、約 8 0 m g / m 2、約 7 0 m g / m 2、約 6 0 m g / m 2、約 5 0 m g / m 2、約 4 0 m g / m 2、約 3 0 m g / m 2、約 2 5 m g / m 2、約 2 2 . 5 m g / m 2、約 2 0 m g / m 2、約 1 7 . 5 m g / m 2、約 1 5 m g / m 2、約 1 2 . 5 m g / m 2、約 1 0 m g / m 2、約 7 . 5 m g / m 2、約 5 m g / m 2、約 2 . 5 m g / m 2、または約 1 m g / m 2 の用量で、患者に投与することを含む。いくつかの実施形態では、本発明の方法は、ネクチン - 4 に特異的な二環 T I C A、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を、約 2 m g / m 2 ~ 約 2 5 m g / m 2 の用量で、患者に投与することを含む。

40

【 0 1 6 1 】

ネクチン - 4 に特異的な二環 T I C A、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を、種々の投与頻度で患者に投与することができる。いくつかの実施形態では

50

、本発明の方法は、ネクチン - 4 に特異的な二環 T I C A、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を、2日ごとに1回、3日ごとに1回、4日ごとに1回、5日ごとに1回、6日ごとに1回、または7日ごとに1回の投与頻度で患者に投与することを含む。いくつかの実施形態では、本発明の方法は、ネクチン - 4 に特異的な二環 T I C A、または薬学的に許容されるその塩、またはその医薬組成物を、毎週2回、毎週1回、2週間ごとに1回、3週間ごとに1回、または4週間ごとに1回の投与頻度で患者に投与することを含む。

【0162】

#### 4. 製剤化及び投与

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、本明細書に記載のネクチン - 4 に特異的な二環毒素コンジュゲート、またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルを含む医薬組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、ネクチン - 4 に特異的な二環毒素コンジュゲート、またはその薬学的に許容される塩を、患者への I V 投与のために製剤化する。

【0163】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、本明細書に記載のネクチン - 4 に特異的な二環 T I C A、またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルを含む医薬組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、ネクチン - 4 に特異的な二環 T I C A、またはその薬学的に許容される塩を、患者への I V 投与のために製剤化する。

【0164】

「薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクル」という用語は、製剤化される化合物の薬理活性を破壊しない非毒性の担体、アジュバント、またはビヒクルを指す。本発明の組成物に使用してもよい薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルとして、限定されないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミン等の血清タンパク質、リン酸塩等の緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、硫酸プロタミン等の飽和植物脂肪酸、水、塩または電解質の部分グリセリド混合物、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン - ポリオキシプロピレン - ブロックポリマー、ポリエチレングリコール及び羊毛脂が挙げられる。

【0165】

本発明の組成物は、経口的に、非経口的に、吸入噴霧によって、局所的に、直腸的に、経鼻的に、頬側に、腔に、または植込みリザーバーを介して投与され得る。本明細書で使用される場合、「非経口」という用語は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液内、胸骨内、髄腔内、肝内、病巣内及び頭蓋内注射または注入技術を含む。好ましくは、組成物は経口的に、腹腔内にまたは静脈内に投与される。本発明の組成物の滅菌注射用形態は、水性または油性の懸濁液であってもよい。これらの懸濁液は、好適な分散剤または湿潤剤及び懸濁化剤を使用して、当技術分野で既知の技術に従って製剤化され得る。滅菌注射用調製物はまた、非毒性の非経口で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、例えば、1, 3 - ブタンジオール中の溶液などであってもよい。利用されてもよい許容されるビヒクル及び溶媒の中には、水、リンゲル液、及び等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、滅菌不揮発性油が、溶媒または懸濁化媒体として従来用いられている。

【0166】

この目的のために、合成モノ - またはジグリセリドを含む、任意の低刺激性不揮発性油を使用することができる。オレイン酸及びそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、注射剤の調製に有用であり、同様に、オリーブ油またはヒマシ油などの天然の薬学的に許容される油は、特にそれらのポリオキシエチル化バージョンにおいて、有用である。これらの油溶液または懸濁液はまた、長鎖アルコール希釈剤または分散剤、例としてエマルジョン及

10

20

30

40

50

び懸濁液を含む、薬学的に許容される剤形の製剤化で一般的に使用される、カルボキシメチルセルロースまたは同様の分散剤などを含有し得る。薬学的に許容される固体、液体、または他の剤形の製造で一般的に使用される、他の一般的に使用される界面活性剤、例として、T w e e n、S p a n、及び他の乳化剤、またはバイオアベイラビリティ強化剤もまた、製剤化の目的で使用され得る。

【0167】

本発明の薬学的に許容される組成物は、カプセル、錠剤、水性懸濁液または溶液を含むがこれらに限定されない、任意の経口的に許容される剤形で経口投与することができる。経口使用のための錠剤の場合、一般的に使用される担体には、ラクトース及びコーンスターチが含まれる。ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤も典型的に添加される。カプセル形態での経口投与では、有用な希釈剤には、ラクトース及び乾燥コーンスターチが含まれる。経口使用のために水性懸濁液が必要な場合、活性成分は、乳化剤及び懸濁化剤と組み合わせられる。所望の場合、ある特定の甘味剤、香味剤、または着色剤もまた、添加され得る。

10

【0168】

あるいは、本発明の薬学的に許容される組成物は、直腸投与のための坐薬の形態で投与され得る。これらは、薬剤を、室温では固体であるが、直腸温度では液体であり、それにより直腸内で溶けて薬物を放出する好適な非刺激性賦形剤と混合することにより調製され得る。このような材料には、ココアバター、蜜蝋、及びポリエチレングリコールが含まれる。

20

【0169】

本発明の薬学的に許容される組成物はまた、特に、治療の標的が目、皮膚、または下部腸管の疾患を含む、局所適用によって容易に到達可能な領域または器官を含む場合、局所投与することもできる。好適な局所製剤は、これらの領域または器官のそれぞれのために容易に調製される。

【0170】

下部腸管のための局所適用は、直腸坐薬製剤（上を参照されたい）または好適な浣腸製剤で行うことができる。局所経皮パッチもまた使用され得る。

【0171】

局所適用の場合、提供される薬学的に許容される組成物は、1つまたは複数の担体に懸濁または溶解した活性成分を含有する好適な軟膏に製剤化され得る。本発明の化合物の局所投与のための担体としては、鉱油、液体ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化剤、及び水が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、提供される薬学的に許容される組成物は、1つまたは複数の薬学的に許容される担体中に懸濁または溶解した活性成分を含有する、好適なローションまたはクリームに製剤化され得る。好適な担体としては、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、及び水が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0172】

眼科用として提供される薬学的に許容される組成物は、等張でpH調整された滅菌食塩水中の微粉化懸濁液として、または好ましくは、塩化ベンジルアルコニウム（benzylalkonium chloride）等の防腐剤を含むかまたは含まないのいずれかで、等張でpH調整された滅菌食塩水中の溶液として、製剤化され得る。あるいは、眼科用に、薬学的に許容される組成物は、ワセリン等の軟膏に製剤化され得る。

40

【0173】

本発明の薬学的に許容される組成物はまた、鼻腔エアロゾルまたは吸入によって投与され得る。このような組成物は、医薬製剤の技術分野で周知の技術に従って調製され、ベンジルアルコールもしくは他の好適な防腐剤、バイオアベイラビリティを高めるための吸収促進剤、フッ化炭素、及び/または他の従来の可溶化剤もしくは分散剤を使用して、生理

50



食塩水中の溶液として調製され得る。

【0174】

最も好ましくは、本発明の薬学的に許容される組成物は、経口投与用に製剤化される。このような製剤は、食物とともに、または食物なしで投与することができる。いくつかの実施形態では、本発明の薬学的に許容される組成物は、食物なしで投与される。他の実施形態では、本発明の薬学的に許容される組成物は、食物とともに投与される。

【0175】

単一剤形の組成物を作製するために担体材料と組み合わせることができる本発明の化合物の量は、治療される宿主、特定の投与様式に応じて変わることになる。好ましくは、提供される組成物は、これらの組成物を受ける患者に  $0.01 \sim 1 \text{ mg / kg 体重 / 日}$  の間の投薬量を投与できるように製剤化されるべきである。

10

【0176】

任意の特定の患者に対する特定の投薬量及び治療レジメンは、用いられる特定の化合物の活性、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、排泄速度、薬物の組み合わせ、ならびに治療する医師の判断及び治療される特定の疾患の重症度を含む様々な要因に依存することもまた、理解されるべきである。組成物中の本発明の化合物の量はまた、組成物中の特定の化合物に依存する。

【0177】

5. 使用

いくつかの実施形態では、本発明は、患者におけるがんを治療する方法であって、例えば、本明細書に記載の方法を使用して、腫瘍組織におけるネクチン - 4 タンパク質レベルが上昇している患者を選択すること、及びネクチン - 4 に特異的な二環毒素コンジュゲート、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、治療方法は、例えば、本明細書に記載の全エクソームシーケンシングを使用して、患者の腫瘍組織または循環腫瘍 DNA (ctDNA) におけるネクチン - 4 DNA コピー数を測定することをさらに含む。

20

【0178】

いくつかの実施形態では、本発明は、腫瘍組織におけるネクチン - 4 タンパク質レベルが上昇している患者におけるがんを治療する方法であって、ネクチン - 4 に特異的な二環毒素コンジュゲート、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、治療方法は、例えば、本明細書に記載の全エクソームシーケンシングを使用して、患者の腫瘍組織または循環腫瘍 DNA (ctDNA) におけるネクチン - 4 DNA コピー数を測定することをさらに含む。

30

【0179】

いくつかの実施形態では、本発明は、患者におけるがんを治療する方法であって、例えば、本明細書に記載の方法を使用して、腫瘍組織におけるネクチン - 4 タンパク質レベルが上昇している患者を選択すること、及びネクチン - 4 に特異的な二環 TICA、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、治療方法は、例えば、本明細書に記載の全エクソームシーケンシングを使用して、患者の腫瘍組織または循環腫瘍 DNA (ctDNA) におけるネクチン - 4 DNA コピー数を測定することをさらに含む。

40

【0180】

いくつかの実施形態では、本発明は、腫瘍組織におけるネクチン - 4 タンパク質レベルが上昇している患者におけるがんを治療する方法であって、ネクチン - 4 に特異的な二環 TICA、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、治療方法は、例えば、本明細書に記載の全エクソームシーケンシングを使用して、患者の腫瘍組織または循環腫瘍 DNA (ctDNA) におけるネクチン - 4 DNA コピー数を測定することをさらに含む。

【0181】

50

## がん

本明細書に記載の方法及び使用を用いて治療されるがんまたは増殖性障害もしくは腫瘍としては、血液癌、リンパ腫、骨髄腫、白血病、神経癌、皮膚癌、乳癌、前立腺癌、大腸癌、肺癌、頭頸部癌、消化管癌、肝臓癌、膵臓癌、泌尿生殖器癌、骨癌、腎癌、及び血管癌が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0182】

本明細書に記載の方法を用いて治療されるがんは、大腸癌、例として進行性 (advanced) または進行 (progressive) マイクロサテライト安定 (MSS) CRCを含む、マイクロサテライト安定 (MSS) 転移性大腸癌；非小細胞肺癌 (NSCLC)、例として進行性及び/または転移性 NSCLC；卵巣癌；炎症性乳癌などの乳癌；子宮内膜癌；子宮頸癌；頭頸部癌；胃癌；胃食道接合部癌；及び膀胱癌、から選択することができる。いくつかの実施形態では、がんは、大腸癌である。いくつかの実施形態では、大腸癌は、転移性大腸癌である。いくつかの実施形態では、大腸癌は、マイクロサテライト安定 (MSS) 転移性大腸癌である。いくつかの実施形態では、がんは、進行性または進行マイクロサテライト安定 (MSS) CRCである。いくつかの実施形態では、がんは、非小細胞肺癌 (NSCLC) である。いくつかの実施形態では、がんは、進行性及び/または転移性 NSCLC である。いくつかの実施形態では、がんは、卵巣癌である。いくつかの実施形態では、がんは、乳癌である。いくつかの実施形態では、がんは、炎症性乳癌である。いくつかの実施形態では、がんは、子宮内膜癌である。いくつかの実施形態では、がんは、子宮頸癌である。いくつかの実施形態では、がんは、頭頸部癌である。いくつかの実施形態では、がんは、胃癌である。いくつかの実施形態では、がんは、胃食道接合部癌である。いくつかの実施形態では、がんは、膀胱癌である。

## 【0183】

いくつかの実施形態では、がんとしては、限定されるものではないが、白血病 (例えば、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、急性前骨髄球性白血病、急性骨髄単球性白血病、急性単球性白血病、急性赤白血病、慢性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病)、真性多血症、リンパ腫 (例えば、ホジキン病または非ホジキン病)、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、多発性骨髄腫、重鎖疾患、ならびに肉腫及び癌腫などの固形腫瘍 (例えば、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸癌、膵臓癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭癌、乳頭腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支癌、腎細胞癌、肝癌、胆管癌、絨毛癌、セミノーマ、胎児性癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、子宮癌、精巣癌、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星状細胞腫、多形性膠芽腫 (GBM、膠芽腫としても知られる)、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、神経線維肉腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫、及び網膜芽細胞腫)、が挙げられる。

## 【0184】

いくつかの実施形態では、がんは、神経膠腫、星状細胞腫、膠芽腫、多形性神経膠芽腫 (GBM、膠芽腫としても知られる)、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、神経線維肉腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫、または網膜芽細胞腫である。

## 【0185】

いくつかの実施形態では、がんは、聴神経腫、星状細胞腫 (例えば、グレード I - 毛様細胞性星細胞腫、グレード II - 低悪性度星細胞腫、グレード III - 退形成性星状細胞腫、またはグレード IV - 膠芽腫 (GBM))、脊索腫、CNSリンパ腫、頭蓋咽頭腫、脳幹神経膠腫、上衣腫、混合型神経膠腫、視神経神経膠腫、上衣下腫、髄芽腫、髄膜腫、転移性脳腫瘍、乏突起膠腫、下垂体腫瘍、原始神経外胚葉性 (PNET) 腫瘍、または神経鞘腫、である。いくつかの実施形態では、がんは、成人よりも子供に、より一般的に見られるタイプであり、例として、脳幹神経膠腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、若年性毛様細胞性

10

20

30

40

50

星状細胞腫（JPA）、髓芽腫、視神経神経膠腫、松果体腫瘍、原始神経外胚葉性腫瘍（PNET）、またはラブドイド腫瘍である。いくつかの実施形態では、患者は成人である。いくつかの実施形態で、患者は、子供または小児患者である。

【0186】

別の実施形態では、がんとしては、限定されるものではないが、中皮腫、肝胆道（hepatobiliary）（肝管及び胆管）、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭部もしくは頸部の癌、皮膚もしくは眼球内黒色腫、卵巣癌、結腸癌、直腸癌、肛門部の癌、胃癌、消化管（胃、大腸、及び十二指腸）、子宮癌、卵管の癌種、子宮内膜の癌種、子宮頸部の癌種、腔の癌種、外陰部の癌種、ホジキン病、食道の癌、小腸の癌、内分泌系の癌、甲状腺の癌、副甲状腺の癌、副腎の癌、軟部組織の肉腫、尿道の癌、陰茎の癌、前立腺癌、精巣癌、慢性もしくは急性白血病、慢性骨髄性白血病、リンパ球性リンパ腫、膀胱の癌、腎臓もしくは尿管の癌、腎細胞癌、腎盂の癌種、非ホジキンリンパ腫、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、副腎皮質癌、胆嚢癌、多発性骨髄腫、胆管癌、線維肉腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、または前述のがんの1つもしくは複数の組み合わせ、が挙げられる。

10

【0187】

いくつかの実施形態では、がんは、肝細胞癌、卵巣癌、卵巣上皮癌、もしくは卵管癌；乳頭状漿液性嚢胞腺癌もしくは子宮体部漿液性腺癌（UPSC）；前立腺癌；精巣癌；胆嚢癌；肝胆管癌；軟部組織及び骨滑膜肉腫；横紋筋肉腫；骨肉腫；軟骨肉腫；ユーイング肉腫；甲状腺退形成癌；副腎皮質腺腫；膵臓癌；膵管癌もしくは膵腺癌；消化管/胃（GIST）癌；リンパ腫；頭頸部の扁平上皮細胞癌（SCCHN）；唾液腺癌；神経膠腫、もしくは脳腫瘍；神経線維腫症 - 1 関連悪性末梢神経鞘腫瘍（MPNST）；ワルデンシュトレームマクログロブリン血症；または髓芽腫、から選択される。

20

【0188】

いくつかの実施形態では、がんは、肝細胞癌（HCC）、肝芽腫、結腸癌、直腸癌、卵巣癌、卵巣上皮癌、卵管癌、乳頭漿液性嚢胞腺癌、子宮乳頭漿液性癌（UPSC）、肝胆管癌、軟部組織及び骨滑膜肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫、甲状腺退形成癌、副腎皮質腺腫、膵臓癌、膵管癌、膵腺癌、神経膠腫、神経線維腫症 - 1 関連悪性末梢神経鞘腫瘍（MPNST）、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、または髓芽腫、から選択される。

【0189】

いくつかの実施形態では、がんは、肉腫、癌腫、またはリンパ腫などの固形腫瘍である。固形腫瘍は、典型的には嚢胞または液状領域を含まない組織の異常な塊を一般的に含む。いくつかの実施形態では、がんは、腎細胞癌、もしくは腎臓癌；肝細胞癌（HCC）もしくは肝芽腫、または肝癌；黒色腫；乳癌；大腸癌（carcinoma）、もしくは大腸癌（cancer）；結腸癌；直腸癌；肛門癌；非小細胞肺癌（NSCLC）もしくは小細胞肺癌（SCLC）などの肺癌；卵巣癌（cancer）、卵巣上皮癌、卵巣癌（carcinoma）、もしくは卵管癌；乳頭状漿液性嚢胞腺癌もしくは子宮体部漿液性腺癌（UPSC）；前立腺癌；精巣癌；胆嚢癌；肝胆管癌；軟部組織及び骨滑膜肉腫；横紋筋肉腫；骨肉腫；軟骨肉腫；ユーイング肉腫；甲状腺退形成癌；副腎皮質癌；膵臓癌；膵管癌もしくは膵腺癌；消化管/胃（GIST）癌；リンパ腫；頭頸部の扁平上皮細胞癌（SCCHN）；唾液腺癌；神経膠腫、もしくは脳腫瘍；神経線維腫症 - 1 関連悪性末梢神経鞘腫瘍（MPNST）；ワルデンシュトレームマクログロブリン血症；または髓芽腫、から選択される。

30

40

【0190】

いくつかの実施形態では、がんは、腎細胞癌、肝細胞癌（HCC）、肝芽腫、大腸癌（carcinoma）、大腸癌（cancer）、結腸癌、直腸癌、肛門癌、卵巣癌（cancer）、卵巣上皮癌、卵巣癌（carcinoma）、卵管癌、乳頭漿液性嚢胞腺癌、子宮乳頭漿液性癌（UPSC）、肝胆管癌、軟部組織及び骨滑膜肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫、軟骨肉腫、甲状腺退形成癌、副腎皮質腺腫、膵臓癌、膵管癌、膵腺癌、神経膠腫、脳腫瘍、神経線維腫症 - 1 関連悪性末梢神経鞘腫瘍（MPNST）、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、または髓芽腫、から選択される。

50

## 【 0 1 9 1 】

いくつかの実施形態では、がんは、肝細胞癌（HCC）、肝芽腫、結腸癌、直腸癌、卵巣癌（cancer）、卵巣上皮癌、卵管癌、卵巣癌（carcinoma）、乳頭漿液性嚢胞腺癌、子宮乳頭漿液性癌（UPSC）、肝胆管癌、軟部組織及び骨滑膜肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫、甲状腺退形成癌、副腎皮質癌、膵臓癌、膵管癌、膵腺癌、神経膠腫、神経線維腫症 - 1 関連悪性末梢神経鞘腫瘍（MPNST）、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、または髄芽腫、から選択される。

## 【 0 1 9 2 】

いくつかの実施形態では、がんは、肝細胞癌（HCC）である。いくつかの実施形態では、がんは、肝芽腫である。いくつかの実施形態では、がんは、結腸癌である。いくつかの実施形態では、がんは、直腸癌である。いくつかの実施形態では、がんは、卵巣癌（cancer）、または卵巣癌（carcinoma）である。いくつかの実施形態では、がんは、卵巣上皮癌である。いくつかの実施形態では、がんは、卵管癌である。いくつかの実施形態では、がんは、乳頭状漿液性嚢胞腺癌である。いくつかの実施形態では、がんは、子宮体部漿液性腺癌（UPSC）である。いくつかの実施形態では、がんは、肝胆管癌である。いくつかの実施形態では、がんは、軟部組織及び骨滑膜肉腫である。いくつかの実施形態では、がんは、横紋筋肉腫である。いくつかの実施形態では、がんは、骨肉腫である。いくつかの実施形態では、がんは、甲状腺退形成癌である。いくつかの実施形態では、がんは、副腎皮質癌である。いくつかの実施形態では、がんは、膵臓癌または膵管癌である。いくつかの実施形態では、がんは、膵腺癌である。いくつかの実施形態では、がんは、神経膠腫である。いくつかの実施形態では、がんは、悪性末梢神経鞘腫瘍（MPNST）である。いくつかの実施形態では、がんは、神経線維腫症 - 1 関連MPNSTである。いくつかの実施形態では、がんは、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症である。いくつかの実施形態では、がんは、髄芽腫である。

## 【 0 1 9 3 】

いくつかの実施形態では、がんは、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、副腎皮質癌、肛門癌、虫垂癌、非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脳腫瘍、星状細胞腫、脳及び脊髄腫瘍、脳幹神経膠腫、中枢神経系非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍、中枢神経系胎児性腫瘍、乳癌、気管支腫瘍、パーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、原発不明の癌種、中枢神経系癌、子宮頸癌、小児癌、脊索腫、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性骨髄増殖性疾患、結腸癌、大腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、腺管上皮内癌（DCIS）、胎児性腫瘍、子宮内膜癌、上衣芽細胞腫、上衣腫、食道癌、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管癌、眼癌、骨原発線維性組織球腫、胆嚢癌、胃癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（GIST）、胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛性腫瘍、神経膠腫、毛様細胞性白血病、頭頸部癌、心臓癌、肝細胞癌、組織球症、ランゲルハンス細胞癌、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、眼内黒色腫、膵島細胞腫瘍、カポジ肉腫、腎臓癌、ランゲルハンス細胞組織球症、喉頭癌、白血病、口唇及び口腔癌、肝臓癌、非浸潤性小葉癌（LCIS）、肺癌、リンパ腫、エイズ関連リンパ腫、マクログロブリン血症、男性乳癌、髄芽腫、髄上皮腫、黒色腫、メルケル細胞癌、悪性中皮腫、原発不明の転移性扁平上皮頸部癌、NUT遺伝子が関与する正中線癌、口癌、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫/形質細胞腫瘍、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍、慢性骨髄性白血病（CML）、急性骨髄性白血病（AML）、骨髄腫、多発性骨髄腫、慢性骨髄増殖性疾患、鼻腔癌、副鼻腔癌、鼻咽頭癌、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌、口腔癌（Oral Cancer）、口腔癌（Oral Cavity Cancer）、口唇癌、中咽頭癌、骨肉腫、卵巣癌、膵臓癌、乳頭腫症、傍神経節腫、副鼻腔癌、鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、褐色細胞腫、中間分化型松果体実質腫瘍、松果体芽腫、下垂体腫瘍、形質細胞腫瘍、胸膜肺芽細胞腫、乳癌、原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、明細胞腎細胞癌、腎盂癌、尿管癌、移行性上皮癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉

10

20

30

40

50

腫、唾液腺癌、肉腫、セザリ－症候群、皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟部組織肉腫、扁平上皮細胞癌、原発不明の扁平上皮頸部癌、頭頸部扁平上皮細胞癌（HNSCC）、胃癌、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、T細胞リンパ腫、精巣癌、咽頭癌、胸腺腫、胸腺癌、甲状腺癌、腎盂及び尿管の移行性上皮癌、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、妊娠性絨毛性腫瘍、原発不明希少小児癌、尿道癌、子宮癌、子宮肉腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、またはウィルムス腫瘍、である。

【0194】

ある特定の実施形態では、がんは、膀胱癌、乳癌（TNBCを含む）、子宮頸癌、大腸癌、慢性リンパ性白血病（CLL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、食道腺癌、膠芽腫、頭頸部癌、白血病（急性及び慢性）、低悪性度神経膠腫、肺癌（腺癌、非小細胞肺癌、扁平上皮細胞癌を含む）、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫（NHL）、黒色腫、多発性骨髄腫（MM）、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、腎癌（腎明細胞癌及び腎乳頭細胞癌を含む）、及び胃癌、から選択される。

10

【0195】

いくつかの実施形態では、がんは、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、大腸癌、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病（AML）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、膵臓癌、肝臓癌、肝細胞癌、神経芽細胞腫、その他の固形腫瘍またはその他の血液癌、である。

【0196】

いくつかの実施形態では、がんは、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、大腸癌、多発性骨髄腫、またはAMLである。

20

【0197】

本発明はさらに、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）関連固形腫瘍、ヒトパピローマウイルス（HPV）-16陽性の不治の固形腫瘍、及び、ヒトT細胞白血病ウイルスI型（HTLV-I）によって引き起こされ、白血病細胞へのHTLV-Iのクローン組み込みを特徴とする、CD4+T細胞性白血病の非常に攻撃的な形態である、成人T細胞性白血病（<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02631746>を参照のこと）；ならびに胃癌、鼻咽頭癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、頭頸部の扁平上皮細胞癌、及びメルケル細胞癌におけるウイルス関連腫瘍、を含む、ウイルス関連癌の診断、予後及び治療のための方法及び組成物を特徴とする。（<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02488759>を参照のこと；<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0240886>も参照のこと；<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02426892>も参照のこと）

30

【0198】

いくつかの実施形態では、がんまたは腫瘍は、本明細書に記載のがんのいずれかを含む。いくつかの実施形態では、がんは、黒色腫を含む。いくつかの実施形態では、がんは、乳癌を含む。いくつかの実施形態では、がんは、肺癌を含む。いくつかの実施形態では、がんは、小細胞肺癌（SCLC）を含む。いくつかの実施形態では、がんは、非小細胞肺癌（NSCLC）を含む。

【0199】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法または使用は、がんまたは腫瘍の増殖または拡散を阻害または低減または阻止する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法または使用は、がんまたは腫瘍のさらなる増殖を阻害または低減または阻止する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法または使用によって、がんまたは腫瘍のサイズ（例えば、体積または質量）を、治療前のがんまたは腫瘍のサイズと比較して、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも25%、少なくとも50%、少なくとも75%、少なくとも90%、または少なくとも99%ほど減少させる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法または使用によって、患者のがんまたは腫瘍の量を、治療前のがんまたは腫瘍の量と比較して、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも25%、少なくとも50%、少なくとも75%、少なくとも90%、または少なくとも99%ほど減少させる。

40

50

## 【0200】

本発明の方法による化合物及び組成物は、がんもしくは腫瘍を治療するかまたはがんもしくは腫瘍の重症度を軽減するのに有効な任意の量及び任意の投与経路を使用して投与することができる。必要とされる正確な量は、対象の種、年齢、及び全身状態、疾患または状態の重症度、特定の薬剤、その投与様式などに応じて、対象ごとに異なる。本発明の方法による化合物及び組成物は、投与の容易さ及び投薬量の均一性のために単位剤形で製剤化されることが好ましい。本明細書で使用される「単位剤形」という表現は、治療される患者に適した薬剤の物理的に別個の単位を指す。しかし、化合物及び組成物の1日の総使用量は、合理的な医療判断の範囲内で担当医師により決定されることが理解される。特定の患者または生物についての具体的な有効用量レベルは、様々な要因に依存し、そのような要因として、治療される障害及び障害の重症度；使用される具体的な化合物の活性；使用される具体的な組成物；患者の年齢、体重、一般的健康状態、性別、及び食事；使用される具体的な化合物の投与の時間、投与経路、排泄速度；治療期間；使用される具体的な化合物と組み合わせるまたは同時に使用される薬物、ならびに医療分野で周知の同様な要因が挙げられる。本明細書で使用される「患者」または「対象」という用語は、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを意味する。

10

## 【0201】

本発明の薬学的に許容される組成物は、治療される疾患または障害の重症度に応じて、経口、直腸、非経口、大槽内、腔内、腹腔内、局所（粉末、軟膏、または滴剤による）、頬側、経口もしくは経鼻スプレーとして、またはこれらと同様に、ヒト及び他の動物に投与され得る。ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、所望の治療効果を得るために、1日に1回以上、経口または非経口で、1日あたり対象の体重あたり、約0.01mg/kg～約50mg/kg、好ましくは約1mg/kg～約25mg/kgの用量レベルで投与することができる。

20

## 【0202】

経口投与のための液体剤形は、薬学的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ剤、及びエリキシル剤を含むが、これらに限定されない。活性化合物に加えて、液体剤形は、例えば、水または他の溶媒などの当技術分野において一般的に使用される不活性希釈剤、可溶化剤、ならびにエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタン脂肪酸エステルなどの乳化剤、ならびにこれらの混合物を含有し得る。不活性希釈剤以外に、経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤及び懸濁化剤、甘味剤、香味剤、及び芳香剤などのアジュバントを含み得る。

30

## 【0203】

注射用調製物、例えば、滅菌注射用水性または油性懸濁液は、好適な分散剤または湿潤剤及び懸濁化剤を使用して既知の技術に従って製剤化され得る。滅菌注射用調製物はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液として、滅菌注射用溶液、懸濁液、またはエマルジョンであり得る。利用されてもよい許容されるビヒクル及び溶媒の中には、水、リンゲル液、U.S.P.及び等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、滅菌揮発性油が、溶媒または懸濁化媒体として従来用いられている。この目的のために、合成モノ-またはジグリセリドを含む、任意の低刺激性揮発性油を用いることができる。更に、オレイン酸などの脂肪酸が、注射剤の調製において使用される。

40

## 【0204】

注射用製剤は、例えば、細菌を保持するフィルターに通して濾過することにより、または使用前に滅菌水または他の滅菌注射用媒体に溶解または分散することができる滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって、滅菌することができる。

50

## 【0205】

本明細書に記載の化合物の効果を持続させるために、皮下または筋肉内注射からの化合物の吸収を遅らせることが、多くの場合望ましい。これは、難水溶性を有する結晶または非晶質材料の液体懸濁液の使用によって達成することができる。化合物の吸収速度は、その場合、その溶解速度に依存し、それはまた、結晶サイズ及び結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与された化合物形態の遅延吸収は、化合物を油ビヒクルに溶解または懸濁させることによって達成される。注射用デポー形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中に化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって作製される。化合物対ポリマーの比率及び利用される特定のポリマーの性質に応じて、化合物の放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ(オルトエステル)及びポリ(無水物)が含まれる。デポー注射用製剤はまた、体組織と適合するリポソームまたはマイクロエマルジョンに化合物を封入することによって調製される。

10

## 【0206】

直腸または膣投与のための組成物は、好ましくは、周囲温度で固体であるが体温で液体であり、したがって、直腸または膣腔で溶けて活性化化合物を放出する、好適な非刺激性賦形剤または担体、例としてカカオバター、ポリエチレングリコール、または坐薬ワックスと、本発明の化合物を混合することによって調製することができる坐薬である。

## 【0207】

経口投与のための固体剤形は、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、及び顆粒剤を含む。そのような固体剤形において、活性化化合物は、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウムなどの少なくとも1つの不活性な薬学的に許容される賦形剤もしくは担体、及び/または a) デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及びケイ酸などの充填剤もしくは増量剤、b) 例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、及びアカシアなどの結合剤、c) グリセロールなどの湿潤剤、d) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のケイ素、及び炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e) パラフィンなどの溶液遅延剤、f) 第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g) 例えば、セチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、h) カオリン及びベントナイト粘土などの吸収剤、ならびに i) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びこれらの混合物などの滑沢剤を混合される。カプセル、錠剤、及び丸薬の場合、剤形は緩衝剤も含んでもよい。

20

30

## 【0208】

類似した型の固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖、及び高分子量のポリエチレングリコール、ならびに同様物などの賦形剤を使用して、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として用いられ得る。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸薬、及び顆粒の固体剤形は、腸溶性コーティング及び医薬製剤技術で周知の他のコーティングなどのコーティング及びシェルを用いて調製することができる。それらは任意選択で乳白剤を含有することができ、活性成分(複数可)を腸管のある特定の部分のみに、または優先的に、任意選択で遅延様式にて放出する組成物であり得る。使用され得る埋封組成物の例としては、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。類似した型の固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖、及び高分子量のポリエチレングリコール、ならびに同様物などの賦形剤を使用して、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として用いられ得る。

40

## 【0209】

活性化化合物はまた、上述の1つまたは複数の賦形剤を有するマイクロ-カプセル化形態であり得る。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸薬、及び顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティング、放出制御コーティング、及び医薬製剤分野で周知の他のコーティングなどのコーティング及びシェルを用いて調製することができる。そのような固体剤形では、活性化化合物は、スクロース、ラクトースまたはデンプンなどの少なくとも1つの不活性希釈剤と混合さ

50

れ得る。常法に従って、そのような剤形はまた、不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば、ステアリン酸マグネシウム及びマイクロ結晶性セルロースなどの錠剤化滑沢剤及び他の錠剤化補助剤を含み得る。カプセル、錠剤、及び丸剤の場合、剤形はまた、緩衝剤も含み得る。それらは任意選択で乳白剤を含有することができ、活性成分（複数可）を腸管のある特定の部分のみに、または優先的に、任意選択で、遅延様式にて放出する組成物であり得る。使用され得る埋封組成物の例としては、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。

#### 【0210】

本発明の化合物の局所または経皮投与のための剤形は、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、噴霧、吸入剤、またはパッチを含む。活性成分は、薬学的に許容される担体及び必要に応じて任意の必要な防腐剤または緩衝剤と滅菌条件下で混合される。眼科用製剤、点耳薬、及び点眼薬もまた、本発明の範囲内にあることが企図される。更に、本発明は、身体への化合物の制御送達を提供する更なる利点を有する経皮パッチの使用を企図する。そのような剤形は、適切な媒体内に化合物を溶解または分配することによって作製することができる。吸収促進剤もまた、皮膚を通過する化合物の流束を増加させるために使用され得る。速度は、速度制御膜を提供することによって、またはポリマーマトリックスもしくはゲル中に化合物を分散させることによってのいずれかで、制御され得る。

10

#### 【0211】

1つまたは複数の他の治療剤（複数可）との同時投与

治療される特定の状態または疾患に応じて、その状態を治療するために通常投与される追加の治療剤も、本発明の組成物中に存在し得る。本明細書で使用される場合、特定の疾患または状態を治療するために通常投与される追加の治療剤は、「治療される疾患または状態に適した」ものとして知られている。

20

#### 【0212】

いくつかの実施形態では、本発明は、開示された疾患または状態を治療する方法であって、それを必要とする患者に有効量の本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩を投与すること、及び本明細書に記載のものなどの、有効量の1つまたは複数の追加の治療剤を同時にまたは連続的に同時投与すること、を含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、1つの追加の治療剤を患者に同時投与することを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、2つの追加の治療剤を患者に同時投与することを含む。いくつかの実施形態では、開示された化合物と追加の治療剤または複数の治療剤との組み合わせは、相乗的に作用する。

30

#### 【0213】

本発明の化合物は、既知の治療プロセス、例えばホルモンまたは放射線の投与と組み合わせて使用することもできる。ある特定の実施形態では、提供される化合物は、放射線増感剤として、特に放射線療法に対して低い感受性を呈する腫瘍の治療のために使用される。

#### 【0214】

本発明の化合物は、単独で、または1つもしくは複数の他の治療用化合物と組み合わせて、固定された組み合わせの形態をとる可能な併用療法で投与することができ、または本発明の化合物及び1つもしくは複数の他の治療用化合物は、時差を設けて投与するか、もしくは互いに独立して投与するか、または固定された組み合わせと1つもしくは複数の他の治療用化合物との併用投与とする。本発明の化合物は、さらに、または加えて、化学療法、放射線療法、免疫療法、光線療法、外科的介入、またはこれらの組み合わせと組み合わせて、特に腫瘍治療のために投与することができる。上述のように、他の治療戦略との関連におけるアジュバント療法と同様に、長期療法も同様に可能である。他の可能な治療法は、例えばリスクのある患者における、腫瘍退縮後の患者の状態を維持するための療法、または化学予防療法でもある。

40

#### 【0215】

複数回投薬レジメンの一部として、1つもしくは複数の他の治療剤（複数可）を、本発

50



明の化合物または組成物とは別に投与することができる。代替的に、1つまたは複数の他の治療剤は、単一の組成物中で本発明の化合物と一緒に混合された、単一剤形の一部であり得る。複数回投薬レジメンとして投与する場合、1つもしくは複数の他の治療剤（複数可）及び本発明の化合物または組成物を、同時に、逐次に、または互いにある期間内、例えば、互いに1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、18、20、21、22、23、または24時間以内に投与することができる。いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の治療剤（複数可）及び本発明の化合物または組成物を、24時間超以内に間隔を空けて複数回投薬レジメンとして投与する。

**【0216】**

10

本明細書で使用される場合、「組み合わせ」、「組み合わせた」という用語、及び関連用語は、本発明による治療剤の同時または逐次投与を指す。例えば、本発明の化合物は、1つもしくは複数の他の治療剤（複数可）と共に、別々の単位剤形で同時にもしくは逐次に、または単一の単位剤形で一緒に投与することができる。したがって、本発明は、本発明の化合物、1つもしくは複数の他の治療剤（複数可）、及び薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルを含む単一の単位剤形を提供する。

**【0217】**

担体材料と組み合わせて単一剤形を製造することができる本発明の化合物及び1つまたは複数の他の治療剤（複数可）（上記の追加の治療剤を含む組成物中）の量は、治療される宿主及び特定の投与様式に応じて変動する。好ましくは、本発明の組成物は、0.01 ~ 100 mg / kg 体重 / 日の間の用量の本発明の化合物を投与することができるように製剤化されるべきである。

20

**【0218】**

1つまたは複数の他の治療剤（複数可）を含む組成物において、1つまたは複数の他の治療剤（複数可）と本発明の化合物は、相乗的に作用することができる。したがって、そのような組成物中の1つまたは複数の他の治療剤（複数可）の量は、その治療剤のみを利用する単剤療法で必要とされる量よりも少なくてもよい。そのような組成物では、0.01 ~ 1,000 µg / kg 体重 / 日の間の用量の1つまたは複数の他の治療剤（複数可）を投与することができる。

**【0219】**

30

本発明の組成物中に存在する1つまたは複数の他の治療剤（複数可）の量は、通常唯一の活性剤としてその治療剤を含む組成物中に投与されるであろう量以下であり得る。好ましくは、本開示の組成物中の1つまたは複数の他の治療剤（複数可）の量は、唯一の治療剤としてその治療剤を含む組成物中に通常存在する量の約50% ~ 約100%の範囲にある。いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の治療剤（複数可）は、その薬剤について通常投与される量の約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、または約95%の用量で投与される。本明細書で使用される場合、「通常投与される」という表現は、FDA承認済みの治療剤が、FDAの添付文書に従って投与することについて承認されている量を意味する。

**【0220】**

40

本発明の化合物またはその医薬組成物はまた、プロテアーゼ、人工弁、人工血管、ステント及びカテーテルなどの、植込み型医療デバイスをコーティングするための組成物に組み込むことができる。例えば、血管ステントは、再狭窄（restenosis）（血管壁の損傷後の再狭窄化（renarrowing））を克服するために使用されている。しかし、ステントまたはその他の植込み型デバイスを使用している患者は、血栓形成または血小板活性化のリスクがある。これらの望ましくない効果は、キナーゼ阻害剤を含む薬学的に許容される組成物でデバイスをプレコーティングすることによって、予防または軽減することができる。本発明の化合物でコーティングされた植込み型デバイスは、本発明の別の実施形態である。

**【0221】**

50

### 例示的な他の治療剤

いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の治療剤は、ポリADPリボースポリメラーゼ(PARP)阻害剤である。いくつかの実施形態では、PARP阻害剤は、いくつかの実施形態では、PARP阻害剤は、オラパリブ(LYNPARZA(登録商標)、AstraZeneca);ルカパリブ(RUBRACA(登録商標)、Clovis Oncology);ニラパリブ(ZEJULA(登録商標)、Tesarro);タラゾパリブ(MDV3800/BMN673/LT00673、Medivation/Pfizer/Biomarin);ベリパリブ(ABT-888、AbbVie);及びBGB-290(BeiGene, Inc.)から選択される。

#### 【0222】

10

いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の治療薬は、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)阻害剤である。いくつかの実施形態では、HDAC阻害剤は、ポリノスタット(ZOLINZA(登録商標)、Merck);ロミデプシン(ISTODAX(登録商標)、Celgene);パノビノスタット(FARYDAK(登録商標)、Novartis);ベリノスタット(BELEODAQ(登録商標)、Spectrum Pharmaceuticals);エンチノスタット(SNDX-275、Syndax Pharmaceuticals)(NCT00866333);及びチダミド(EPIDAZA(登録商標)、HBI-8000、Chipscreen Biosciences、China)から選択される。

#### 【0223】

20

いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の治療剤は、CDK4/CDK6阻害剤などのCDK阻害剤である。いくつかの実施形態では、CDK4/6阻害剤は、パルボシクリブ(IBRANCE(登録商標)、Pfizer);リボシクリブ(KISQALI(登録商標)、Novartis);アベマシクリブ(Ly2835219、Eli Lilly);及びトリラシクリブ(G1T28、G1 Therapeutics)、から選択される。

#### 【0224】

いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の治療剤は、ホスファチジルイノシトール3キナーゼ(PI3K)阻害剤である。いくつかの実施形態では、PI3K阻害剤は、イデラリシブ(ZYDELIG(登録商標)、Gilead)、アルペリシブ(BYL719、Novartis、タセリシブ(GDC-0032、Genentech/Roche);ピクチリシブ(GDC-0941、Genentech/Roche);コパンリシブ(BAY806946、Bayer);デュペリシブ(以前のIPI-145、Infinity Pharmaceuticals);PQR309(Piquar Therapeutics、Switzerland);及びTGR1202(以前のRP5230、TG Therapeutics)から選択される。

30

#### 【0225】

いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の治療剤は、白金系治療薬であり、プラチンとも呼ばれる。プラチンは、主にがん細胞などの急速に再生する細胞において、DNA修復及び/またはDNA合成を阻害するように、DNAの架橋を引き起こす。いくつかの実施形態では、白金系治療薬は、シスプラチン(PLATINOL(登録商標)、Bristol-Myers Squibb);カルボプラチン(PARAPLATIN(登録商標)、Bristol-Myers Squibb;またTeva;Pfizer);オキサリプラチン(ELOXITIN(登録商標)Sanofi-Aventis);ネダプラチン(AQUPLA(登録商標)、Shionogi)、ピコプラチン(Poniard Pharmaceuticals);及びサトラプラチン(JM-216、Agennix)から選択される。

40

#### 【0226】

いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の治療剤は、細胞分裂に不可欠な微小管の破壊を引き起こすタキサン化合物である。いくつかの実施形態では、タキサン化合物は

50

、パクリタキセル (TAXOL (登録商標)、Bristol-Myers Squibb)、ドセタキセル (TAXOTERE (登録商標)、Sanofi-Aventis、DOCEFREZ (登録商標)、Sun Pharmaceutical)、アルブミン結合パクリタキセル (ABRAXANE (登録商標); Abraxis/Celgene)、カバジタキセル (JEVTANA (登録商標)、Sanofi-Aventis)、及びSID530 (SK Chemicals, Co.) (NCT00931008) から選択される。

【0227】

いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の治療剤は、ヌクレオシド阻害剤、または正常なDNA合成、タンパク質合成、細胞複製を妨害するか、またはそうでなければ急速に増殖する細胞を阻害する治療剤である。

10

【0228】

いくつかの実施形態では、ヌクレオシド阻害剤は、トラベクテジン (グアニジンアルキル化剤、YONDELIS (登録商標)、Janssen Oncology)、メクロレタミン (アルキル化剤、VALCHLOR (登録商標)、Aktelion Pharmaceuticals)、ピンクリスチン (ONCOVIN (登録商標)、Eli Lilly; VINCASAR (登録商標)、Teva Pharmaceuticals; MARQIBO (登録商標)、Talon Therapeutics); テモゾロミド (アルキル化剤 5-(3-メチルトリアゼン-1-イル)-イミダゾール-4-カルボキサミド (MTIC) TEMODAR (登録商標)、Merck) のプロドラッグ); シタラピン注射 (ara-C、代謝拮抗シチジンアナログ、Pfizer); ロムスチン (アルキル化剤、CEENU (登録商標)、Bristol-Myers Squibb; GLEOSTINE (登録商標)、NextSource Biotechnology); アザシチジン (シチジンのピリミジンヌクレオシドアナログ、VIDAZA (登録商標)、Celgene); メペコハク酸オマセタキシン (セファロタキシンエステル) (タンパク合成阻害剤、SYNRIBO) (登録商標); Teva Pharmaceuticals); アスパラギナーゼ Erwinia chrysanthemi (アスパラギン除去酵素、ELSPAR (登録商標)、Lundbeck; ERWINAZE (登録商標)、EUSA Pharma); エリブリンメシル酸塩 (微小管阻害剤、チューブリン系抗有糸分裂剤、HALAVEN (登録商標)、Eisai); カバジタキセル (微小管阻害剤、チューブリンベース系抗有糸分裂剤、JEVTANA (登録商標)、Sanofi-Aventis); カプセトリン (チミジル酸シタラピン阻害剤、XELODA (登録商標)、Genentech); ベンダムスチン (二官能性メクロレタミン誘導体、鎖間DNA架橋を形成すると考えられている、TREANDA (登録商標)、Cephalon/Teva); イクサベピロン (エポチロンBの半合成アナログ、微小管阻害剤、チューブリン系抗有糸分裂薬、IXEMPRA (登録商標)、Bristol-Myers Squibb); ネララピン (デオキシグアノシンアナログのプロドラッグ、ヌクレオシド代謝阻害剤、ARRANON (登録商標)、Novartis); クロラファビン (リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤のプロドラッグ、デオキシシチジンの競合的阻害剤、CLOLAR (登録商標)、Sanofi-Aventis); 及びトリフルリジン及びチピラシル (チミジン系ヌクレオシドアナログならびにチミジンホスホリラーゼ阻害剤、LONSURF (登録商標)、Taiho Oncology) から選択される。

20

30

40

【0229】

いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の治療剤は、キナーゼ阻害剤またはVEGF-Rアンタゴニストである。本発明において有用な承認済みVEGF阻害剤及びキナーゼ阻害剤としては、ベバシズマブ (AVASTIN (登録商標)、Genentech/Roche) 抗VEGFモノクローナル抗体; ラムシルマブ (CYRAMZA (登録商標)、Eli Lilly)、抗VEGFR-2抗体、及びVEGFTrap (ZALTRAP (登録商標); Regeneron/Sanofi) としても知られるアフリベルセプト、VEGFR阻害剤、例としてレゴラフェニブ (STIVARGA (登録商標)、B

50

ayer ; バンデタニブ (CAPRELSA (登録商標)、AstraZeneca) ;  
アキシチニブ (INLYTA (登録商標)、Pfizer) ; 及びレンバチニブ (LEN  
VIMA (登録商標)、Eisai) ; Raf阻害剤、例としてソラフェニブ (NEXA  
VAR (登録商標)、Bayer AG and Onyx) ; ダブラフェニブ (TAF  
INLAR (登録商標)、Novartis) ; 及びベムラフェニブ (ZELBORAF  
(登録商標)、Genentech/Roche) ; MEK阻害剤、例としてコビメタニ  
ブ (COTELLIC (登録商標)、Exelixis/Genentech/Roch  
e) ; ترامチニブ (MEKINIST (登録商標)、Novartis) ; Bcr - A  
blチロシンキナーゼ阻害剤、例としてイマチニブ (GLEEVEC (登録商標)、No  
vartis) ; ニロチニブ (TASIGNA (登録商標)、Novartis) ; ダサ  
チニブ (SPRYCEL (登録商標)、BristolMyersSquibb) ; ボス  
チニブ (BOSULIF (登録商標)、Pfizer) ; 及びボナチニブ (INCLUS  
IG (登録商標)、Ariad Pharmaceuticals) ; Her2及びEG  
FR阻害剤、例としてゲフィチニブ (IRESSA (登録商標)、AstraZenec  
a) ; エルロチニブ (TARCEEVA (登録商標)、Genentech/Roche  
/Astellas) ; ラパチニブ (TYKERB (登録商標)、Novartis) ;  
アフアチニブ (GILOTRIF (登録商標)、Boehringer Ingelhe  
im) ; オシメルチニブ (活性化EGFRを標的とする、TAGRISSO (登録商標)  
、AstraZeneca) ; 及びブリガチニブ (ALUNBRIG (登録商標)、Ar  
iad Pharmaceuticals) ; c - Met及びVEGFR2阻害剤、例と  
してカボザニチブ (COMETRIQ (登録商標)、Exelixis) ; 及びマルチキ  
ナーゼ阻害剤、例としてスニチニブ (SUTENT (登録商標)、Pfizer) ; パゾ  
パニブ (VOTRIENT (登録商標)、Novartis) ; ALK阻害剤、例として  
クリゾチニブ (XALKORI (登録商標)、Pfizer) ; セリチニブ (ZYKAD  
IA (登録商標)、Novartis) ; 及びアレクチニブ (ALECENZa (登録商  
標)、Genentech/Roche) ; プルトン型チロシンキナーゼ阻害剤、例とし  
てイブルチニブ (IMBRUVICA (登録商標)、Pharmacyclics/Ja  
nssen) ; 並びにFlt3受容体阻害剤、例としてミドスタウリン (RYDAPT (登録商標)、Novartis) 、が挙げられる。

#### 【0230】

開発中であり、本発明で使用することができる他のキナーゼ阻害剤及びVEGF - Rア  
ンタゴニストとしては、チボザニブ (Aveo Pharmaceuticals) ; パ  
タラニブ (Bayer/Novartis) ; ルシタニブ (Clovis Oncol  
ogy) ; ドピチニブ (TKI258、Novartis) ; キアウラニブ (Chiau  
anib) (Chipscreen Biosciences) ; CEP - 11981 (Cephalon) ;  
リニファニブ (Abbott Laboratories) ; ネラ  
チニブ (HKI - 272、Puma Biotechnology) ; ラドチニブ (SU  
PECT (登録商標)、IY5511、IL - Yang Pharmaceutical  
s、S. Korea) ; ルキシリチニブ (JAKAFI (登録商標)、Incyte C  
orporation) ; PTC299 (PTC Therapeutics) ; CP -  
547, 632 (Pfizer) ; フォレチニブ (Exelixis、GlaxoSmi  
thKline) ; キザルチニブ (Daiichi Sankyo) 及びモテサニブ (A  
mgen/Takeda) が挙げられる。

#### 【0231】

いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の治療剤は、細胞増殖、血管新生及びグ  
ルコース取り込みを阻害するmTOR阻害剤である。いくつかの実施形態では、mTOR  
阻害剤はエベロリムス (AFINITOR (登録商標)、Novartis) ; テムシロ  
リムス (TORISEL (登録商標)、Pfizer) ; 及びシロリムス (RAPAMU  
NE (登録商標)、Pfizer) である。

#### 【0232】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の治療剤は、プロテアソーム阻害剤である。本発明に有用な承認済みのプロテアソーム阻害剤としては、ボルテゾミブ（VELCADE（登録商標）、Takeda）；カルフィルゾミブ（KYPROLIS（登録商標）、Amgen）；及びイキサゾミブ（NINLARO（登録商標）、Takeda）が挙げられる。

【0233】

いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の治療剤は、血小板由来増殖因子（PDGF）または上皮増殖因子（EGF）またはその受容体（EGFR）のアンタゴニストなどの増殖因子アンタゴニストである。本発明で使用できる承認済みのPDGFアンタゴニストには、オラツマブ（LARTRUVO（登録商標）；Eli Lilly）が含まれる。本発明で使用できる承認済みのEGFRアンタゴニストとしては、セツキシマブ（ERBITUX（登録商標）、Eli Lilly）；ネシツムマブ（PORTRAZZA（登録商標）、Eli Lilly）、パニツムマブ（VECTIBIX（登録商標）、Amgen）；及びオシメルチニブ（活性化EGFRを標的とする、TAGRISSO（登録商標）、AstraZeneca）が挙げられる。

10

【0234】

いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の治療剤は、アロマターゼ阻害剤である。いくつかの実施形態では、アロマターゼ阻害剤は、エキセメスタン（AROMASIN（登録商標）、Pfizer）；アナスタゾール（ARIMIDEX（登録商標）、AstraZeneca）及びレトロゾール（FEMARA（登録商標）、Novartis）から選択される。

20

【0235】

いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の治療剤は、ヘッジホッグ経路のアンタゴニストである。本発明で使用できる承認済みのヘッジホッグ経路阻害剤としては、ソニデギブ（ODOMZO（登録商標）、Sun Pharmaceuticals）；及びビスモデギブ（ERIVEDGE（登録商標）、Genentech）が挙げられ、どちらも基底細胞癌の治療用である。

【0236】

いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の治療剤は、葉酸阻害剤である。本発明において有用な承認済み葉酸阻害剤には、ペメトレキセド（ALIMTA（登録商標）、Eli Lilly）が含まれる。

30

【0237】

いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の治療剤は、CCケモカイン受容体4（CCR4）阻害剤である。本発明において有用であり得る試験中のCCR4阻害剤には、モガムリズマブ（POTELIGEO（登録商標）、Kyowa Hakko Kirin, Japan）が含まれる。

【0238】

いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の治療剤は、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ（IDH）阻害剤である。本発明で使用することができる試験中のIDH阻害剤としては、AG120（Celgene；NCT02677922）；AG221（Celgene、NCT02677922；NCT02577406）；BAY1436032（Bayer、NCT02746081）；IDH305（Novartis、NCT02987010）が挙げられる。

40

【0239】

いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の治療剤は、アルギナーゼ阻害剤である。本発明で使用することができる試験中のアルギナーゼ阻害剤としては、AEB1102（ペグ化組換えアルギナーゼ、Aeglea Biotherapeutics）であって、急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群（NCT02732184）及び固形腫瘍（NCT02561234）の第1相臨床試験で研究されているもの、及びCB-1158（Calithera Biosciences）が挙げられる。

50

## 【0240】

いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の治療剤は、グルタミナーゼ阻害剤である。本発明で使用することができる試験中のグルタミナーゼ阻害剤には、CB-839 (Calithera Biosciences) が含まれる。

## 【0241】

いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の治療剤は、腫瘍抗原、すなわち腫瘍細胞の細胞表面に発現するタンパク質に結合する抗体である。本発明で使用できる腫瘍抗原に結合する承認済みの抗体としては、リツキシマブ (RITUXAN (登録商標)、Genentech/Biogen/Idc); オファツムマブ (抗CD20、ARZERRA (登録商標)、GlaxoSmithKline); オビヌツズマブ (抗CD20、Gazyva (登録商標)、Genentech)、イブリツモマブ (抗CD20及びイットリウム-90、ZEVALIN (登録商標)、Spectrum Pharmaceuticals); ダラツムマブ (抗CD38、DARZALEX (登録商標)、Janssen Biotech)、ジヌツキシマブ (抗糖脂質GD2、UNITUXIN (登録商標)、United Therapeutics); トラスツズマブ (抗HER2、HERCEPTIN (登録商標)、Genentech); ado-トラスツズマブエムタンシン (抗HER2、エムタンシンに融合、KADCYLA (登録商標)、Genentech); 及びペルツズマブ (抗HER2、PERJETA (登録商標)、Genentech); 及びプレツキシマブベドチン (抗CD30薬物コンジュゲート、ADCETRIS (登録商標)、Seattle Genetics) が挙げられる。

10

20

## 【0242】

いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の治療剤は、トポイソメラーゼ阻害剤である。本発明に有用な承認済みのトポイソメラーゼ阻害剤としては、イリノテカン (ONIVYDE (登録商標)、Merrimack Pharmaceuticals); トポテカン (HYCAMTIN (登録商標)、GlaxoSmithKline) が挙げられる。本発明で使用することができる試験中のトポイソメラーゼ阻害剤には、ピキサントロン (PIXUVRI (登録商標)、CTI Biopharma) が含まれる。

## 【0243】

いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の治療剤は、BCL-2などの抗アポトーシスタンパク質の阻害剤である。本発明で使用できる承認済みの抗アポトーシス剤としては、ベネトクラクス (VENCLEXTA (登録商標)、AbbVie/Genentech); 及びブリナツモマブ (BLINCYTO (登録商標)、Amgen) が挙げられる。臨床試験を受け、本発明で使用できるアポトーシスタンパク質を標的とする他の治療剤としては、ナビトクラクス (ABT-263、Abbott)、BCL-2阻害剤 (NCT02079740) が挙げられる。

30

## 【0244】

いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の治療剤は、アンドロゲン受容体阻害剤である。本発明において有用な承認されたアンドロゲン受容体阻害剤としては、エンザルタミド (XTANDI (登録商標)、Astellas/Medivation) が挙げられ; アンドロゲン合成の承認済み阻害剤としては、アピラテロン (ZYTIGA (登録商標)、Centocor/Ortho); 性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) 受容体の承認済みアンタゴニストは、(デガラリクス、FIRMAGON (登録商標)、Ferring Pharmaceuticals) が挙げられる。

40

## 【0245】

いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の治療剤は、エストロゲンの合成または活性を妨害する選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM) である。本発明において有用な承認されたSERMには、ラロキシフェン (EVISTA (登録商標)、Eli Lilly) が含まれる。

## 【0246】

いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の治療剤は、骨吸収の阻害剤である。骨

50

吸収を阻害する承認済み治療薬は、RANKLに結合し、破骨細胞、その前駆細胞、及び破骨細胞様巨細胞の表面に見られ、骨転移を伴う固形腫瘍の骨病変を媒介するその受容体RANKへの結合を防ぐ抗体である、デノスマブ(XGEVA(登録商標)、Amgen)である。骨吸収を阻害する他の承認済み治療薬には、ゾレドロン酸(ZOMETA(登録商標)、Novartis)などのビスホスホネートが含まれる。

【0247】

いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の治療剤は、2つの主要なp53サブユニットタンパク質である、MDMX及びMDM2の間の相互作用の阻害剤である。本発明で使用することができる試験中のp53抑制タンパク質の阻害剤には、MDMX及びMDM2に等価に結合してMDMX及びMDM2とp53との相互作用を攪乱するステープルペプチドである、ALRN-6924(Aileron)が含まれる。ALRN-6924は、AML、すなわち進行性骨髄異形成症候群(MDS)、及び末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)の治療に関する臨床試験(NCT02909972; NCT02264613)において、現在評価中である。

10

【0248】

いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の治療剤は、トランスフォーミング増殖因子ベータ(TGFベータまたはTGF)の阻害剤である。本発明で使用することができる試験中のTGF-ベータタンパク質の阻害剤としては、乳癌、肺癌、肝細胞癌、大腸癌、膵臓癌、前立腺癌、及び腎癌(NCT02947165)を含む種々のがんの治療のために臨床で試験されている抗TGF-ベータ抗体であるNIS793(Novartis)が挙げられる。いくつかの実施形態では、TGF-ベータタンパク質の阻害剤は、黒色腫(NCT00923169); 腎細胞癌(NCT00356460); 及び非小細胞肺癌(NCT02581787)について試験中であるフレソリムマブ(GC1008; Sanofi-Genzyme)である。さらに、いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、Connolly et al. (2012) Int'l J. Biologica Sciences 8: 964-978に記載されているような、TGF-ベータトラップである。固形腫瘍の治療のための現在臨床試験中の治療用化合物の1つは、M7824(Merck KgaA-以前のMSB0011459X)で、これは二重特異性抗PD-L1/TGF-βトラップ化合物(NCT02699515); 及び(NCT02517398)である。M7824は、TGF-β「トラップ」として機能する、ヒトTGF-β受容体IIの細胞外ドメインに融合したPD-L1に対する、完全ヒトIgG1抗体からなる。

20

30

【0249】

いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の治療剤は、グレンバツムマブベドチン-モノメチルアウリスタチンE(MMAE)(Celldex)、すなわち細胞傷害性MMAEに連結した抗糖タンパク質NMB(gpNMB)抗体(CR011)から選択される。gpNMBは、がん細胞の転移能に関連する複数の腫瘍タイプで過剰発現するタンパク質である。

【0250】

いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の治療剤は、抗増殖化合物である。このような抗増殖性化合物としては、アロマターゼ阻害剤; 抗エストロゲン; トポイソメラーゼI阻害剤; トポイソメラーゼII阻害剤; 微小管活性化化合物; アルキル化化合物; ヒストンデアセチラーゼ阻害剤; 細胞分化プロセスを誘導する化合物; シクロオキシゲナーゼ阻害剤; MMP阻害剤; mTOR阻害剤; 抗腫瘍性代謝拮抗剤; 白金化合物; タンパク質または脂質キナーゼ活性を標的化/低下させる化合物、及びさらなる抗血管新生化合物; タンパク質または脂質ホスファターゼの活性を標的とする、低下させる、または阻害する化合物; ゴナドレリンアゴニスト; 抗アンドロゲン剤; メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤; マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤; ビスホスホネート; 生体応答修飾物質; 抗増殖抗体; ヘパラナーゼ阻害剤; Ras発がん性アイソフォームの阻害剤; テロメラーゼ阻害剤; プロテアソーム阻害剤; 血液悪性腫瘍の治療に使用される化合物; Flt-

40

50

3の活性を標的とする、低下させる、または阻害する化合物；H s p 9 0 阻害剤、例として17 - A A G ( 17 - アリルアミノゲルダナマイシン、N S C 3 3 0 5 0 7 )、17 - D M A G ( 17 - ジメチルアミノエチルアミノ - 17 - デメトキシ - ゲルダナマイシン、N S C 7 0 7 5 4 5 )、I P I - 5 0 4、C o n f o r m a T h e r a p e u t i c s 製のT E M O D A L C N F 1 0 1 0、C N F 2 0 2 4、C N F 1 0 1 0；テモゾロミド ( T E M O D A L ( 登録商標 ) )；キネシンスピンドルタンパク質阻害剤、例としてG l a x o S m i t h K l i n e 製のS B 7 1 5 9 9 2 もしくはS B 7 4 3 9 2 1、またはC o m b i n a t o r x 製のペンタミジン/クロルプロマジン；M E K 阻害剤、例としてA r r a y B i o P h a r m a 製のA R R Y 1 4 2 8 8 6、A s t r a Z e n e c a 製のA Z d 6 2 4 4、P f i z e r 製のP D 1 8 1 4 6 1、及びロイコボリン、が挙げられるが、これらに限定されない。

10

## 【0251】

本明細書で使用される「アロマターゼ阻害剤」という用語は、エストロゲン産生、例えば基質アンドロステジオン及びテストステロンのそれぞれエストロン及びエストラジオールへの変換を阻害する化合物に関する。この用語には、ステロイド、特にアタメスタン、エキセメスタン及びホルメスタン、ならびに特に非ステロイド、特にアミノグルテチミド、ログレチミド、ピリドグルテチミド、トリロスタン、テストラクトン、ケトコナゾール、ボロゾール、ファドロゾール、アナストロゾール及びレトロゾールが含まれるが、これらに限定されない。エキセメスタンは、A R O M A S I N ( 商標 ) の商品名で販売されている。ホルメスタンは、L E N T A R O N ( 商標 ) の商品名で販売されている。ファドロゾールは、A F E M A ( 商標 ) の商品名で販売されている。アナストロゾールは、A R I M I D E X ( 商標 ) の商品名で販売されている。レトロゾールは、F E M A R A ( 商標 ) またはF E M A r ( 商標 ) の商品名で販売されている。アミノグルテチミドは、O R I M E T E N ( 商標 ) の商品名で販売されている。アロマターゼ阻害剤である化学療法剤を含む本発明の組み合わせは、乳房腫瘍などのホルモン受容体陽性腫瘍の治療に特に有用である。

20

## 【0252】

本明細書で使用される「抗エストロゲン」という用語は、エストロゲン受容体レベルでエストロゲンの効果に拮抗する化合物に関する。この用語には、タモキシフェン、フルベストラント、ラロキシフェン及びラロキシフェン塩酸塩が含まれるが、これらに限定されない。タモキシフェンは、N O L V A D E X ( 商標 ) の商品名で販売されている。ラロキシフェン塩酸塩は、E V I S T A ( 商標 ) の商品名で市販されている。フルベストラントは、F A S L O D E X ( 商標 ) の商品名で投与することができる。抗エストロゲンである化学療法剤を含む本発明の組み合わせは、乳房腫瘍などのエストロゲン受容体陽性腫瘍の治療に特に有用である。

30

## 【0253】

本明細書で使用される「抗アンドロゲン」という用語は、アンドロゲンホルモンの生物学的効果を阻害することができる任意の物質に関し、ピカルタミド ( C A S O D E X ( 商標 ) ) を含むがこれに限定されない。本明細書で使用される「ゴナドレリンアゴニスト」という用語には、アバレリクス、ゴセレリン、及びゴセレリン酢酸塩が含まれるが、これらに限定されない。ゴセレリンは、Z O L A D E X ( 商標 ) の商品名で投与することができる。

40

## 【0254】

本明細書で使用される「トポイソメラーゼI阻害剤」という用語には、トポテカン、ギマテカン、イリノテカン、カンプトテシアン及びそのアナログ、9 - ニトロカンプトテシン及びマクロ分子カンプトテシンコンジュゲートP N U - 1 6 6 1 4 8 が含まれるが、これらに限定されない。イリノテカンは、例えば、C A M P T O S A R ( 商標 ) の商標で、例えば市販されている形態で投与することができる。トポテカンは、H Y C A M P T I N ( 商標 ) の商品名で販売されている。

## 【0255】

50



本明細書で使用される「トポイソメラーゼII阻害剤」という用語には、ドキシソルピシン（CAELYX（商標）などのリポソーム製剤を含む）、ダウノルピシン、エピルピシン、イダルピシン及びネモルピシンなどのアントラサイクリン、アントラキノンであるミトキサントロン及びロソキサントロン、ならびにポドフィロトキシンであるエトポシド及びテニポシドが含まれるが、これらに限定されない。エトポシドは、商品名ETOPOPHOS（商標）の商品名で販売されている。テニポシドはVM26-Bristolの商品名で市販されている。ドキシソルピシンは、ACRIBLASTIN（商標）またはADRIAMYCIN（商標）の商品名で市販されている。エピルピシンは、FARMORUBICIN（商標）の商品名で販売されている。イダルピシンは、ZAVEDOS（商標）の商品名で販売されている。ミトキサントロンは、NOVANTRON（商標）の商品名で販売されている。

10

## 【0256】

「微小管活性剤」という用語は、パクリタキセル及びドセタキセルなどのタキサン；ビンブラスチンまたはビンブラスチン硫酸塩、ピンクリスチンまたはピンクリスチン硫酸塩及びビノレルピンなどのピンカルカロイド；ディスコデルモライド；コチシン及びエボチロン及びそれらの誘導体を含む、微小管安定化化合物、微小管不安定化化合物、及び微小管重合阻害剤に関する。パクリタキセルは、TAXOL（商標）の商品名で販売されている。ドセタキセルは、TAXOTERE（商標）の商品名で販売されている。ビンブラスチン硫酸塩は、VINBLASTIN R.P（商標）の商品名で販売されている。ピンクリスチン硫酸塩は、FARMISTIN（商標）の商品名で販売されている。

20

## 【0257】

本明細書で使用される「アルキル化剤」という用語には、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファランまたはニトロソ尿素（BCNUまたはGliadel）が含まれるが、これらに限定されない。シクロホスファミドは、CYCLOSTIN（商標）の商品名で販売されている。イホスファミドは、HOLOXAN（商標）の商品名で販売されている。

## 【0258】

「ヒストンデアセチラーゼ阻害剤」または「HDAC阻害剤」という用語は、ヒストンデアセチラーゼを阻害し、抗増殖活性を有する化合物に関する。これには、スペロイルアニリドヒドロキサム酸（SAHA）が含まれるが、これに限定されない。

30

## 【0259】

「抗腫瘍性代謝拮抗剤」という用語には、5-フルオロウラシルまたは5-FU、カペシタピン、ゲムシタピン、DNA脱メチル化化合物、例として5-アザシチジン及びデシタピン、メトトレキセート及びエダトレキセート、ならびにベメトトレキセドなどの葉酸アンタゴニストが含まれるが、これらに限定されない。カペシタピンは、XELODA（商標）の商品名で販売されている。ゲムシタピンは、GEMZAR（商標）の商品名で販売されている。

## 【0260】

本明細書で使用される「白金化合物」という用語には、カルボプラチン、シスプラチン、シスプラチナム、及びオキサリプラチンが含まれるが、これらに限定されない。イリノテカンには、例えば、CAMPTOSAR（商標）の商標で、例えば市販されている形態で投与することができる。カルボプラチンには、例えば、ELOXATIN（商標）の商標で、例えば市販されている形態で投与することができる。

40

## 【0261】

本明細書で使用される「タンパク質もしくは脂質キナーゼ活性；またはタンパク質もしくは脂質ホスファターゼ活性を標的とする/低下させる化合物；あるいはさらに抗血管新生化合物」という用語には、以下に限定されないが、タンパク質チロシンキナーゼ及び/またはセリン及び/またはスレオニンキナーゼ阻害剤または脂質キナーゼ阻害剤であって、例として、a) 血小板由来成長因子受容体（PDGFR）を標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物、例として、特にイマチニブ、SU101、SU6668

50

及び G F B - 1 1 1 などの N - フェニル - 2 - ピリミジン - アミン誘導体などの P D G F 受容体を阻害する化合物などの、 P D G F R を標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物 ; b ) 線維芽成長因子受容体 ( F G F R ) を標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物 ; c ) インスリン様成長因子受容体 I ( I G F - I R ) を標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物、例として特に I G F - I 受容体のキナーゼ活性を阻害する化合物、または I G F - I 受容体もしくはその成長因子の細胞外ドメインを標的とする抗体などの、 I G F - I R を標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物 ; d ) T r k 受容体チロシンキナーゼファミリーを標的とする、それらの活性を低下させるまたは阻害する化合物、あるいはエフリン B 4 阻害剤 ; e ) A x I 受容体チロシンキナーゼファミリーを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物 ; f ) R e t 受容体チロシンキナーゼを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物 ; g ) イマチニブなどの K i t / S C F R 受容体チロシンキナーゼを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物 ; h ) c - K i t 受容体チロシンキナーゼを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物、例として、特にイマチニブなどの c - K i t 受容体を阻害する化合物などの、 P D G F R ファミリーの一部分である、 C - k i t 受容体チロシンキナーゼファミリーを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物 ; i ) c - A b l ファミリーのメンバー、その遺伝子融合産物 ( 例えば B C R - A b l キナーゼ ) 及び変異体を標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物、例として、イマチニブまたはニロチニブ ( A M N 1 0 7 ) などの N - フェニル - 2 - ピリミジン - アミン誘導体 ; P D 1 8 0 9 7 0 ; A G 9 5 7 ; N S C 6 8 0 4 1 0 ; P a r k e D a v i s 製の P D 1 7 3 9 5 5 ; またはダサチニブ ( B M S - 3 5 4 8 2 5 ) などの、 c - A b l ファミリーメンバー及びその遺伝子融合産物を標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物 ; j ) セリン / スレオニンキナーゼのタンパク質キナーゼ C ( P K C ) 及び R a f ファミリー、 M E K 、 S R C 、 J A K / p a n - J A K 、 F A K 、 P D K 1 、 P K B / A k t 、 R a s / M A P K 、 P I 3 K 、 S Y K 、 T Y K 2 、 B T K 及び T E C ファミリーのメンバー、ならびに / またはミドスタウリンなどのスタウロスポリン誘導体を含む、サイクリン依存性キナーゼファミリー ( C D K ) のメンバーを標的とする、それらの活性を低下させるまたは阻害する化合物 ; さらに化合物の例には、 U C N - 0 1 、 サフィンゴール、 B A Y 4 3 - 9 0 0 6 、 プリオスタチン 1 、 ペリフォシン ( P e r i f o s i n e ) ; ルルモフォシン ( l l m o f o s i n e ) ; R O 3 1 8 2 2 0 及び R O 3 2 0 4 3 2 ; G O 6 9 7 6 ; l s i s 3 5 2 1 ; L Y 3 3 3 5 3 1 / L Y 3 7 9 1 9 6 ; イソキノリン化合物 ; F T I ; P D 1 8 4 3 5 2 または Q A N 6 9 7 ( P 1 3 K 阻害剤 ) または A T 7 5 1 9 ( C D K 阻害剤 ) が含まれる ; k ) タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤を標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物、例として、メシル酸イマチニブ ( G L E E V E C ( 商標 ) ) またはチルホスチン ( t y r p h o s t i n ) 、 例としてチルホスチン A 2 3 / R G - 5 0 8 1 0 ; A G 9 9 ; チルホスチン A G 2 1 3 ; チルホスチン A G 1 7 4 8 ; チルホスチン A G 4 9 0 ; チルホスチン B 4 4 ; チルホスチン B 4 4 ( + ) エナンチオマー ; チルホスチン A G 5 5 5 ; A G 4 9 4 ; チルホスチン A G 5 5 6 、 A G 9 5 7 など、及びアダホスチン ( 4 - { [ ( 2 , 5 - ジヒドロキシフェニル ) メチル ] アミノ } - 安息香酸アダマンチルエステル ; N S C 6 8 0 4 1 0 、 アダホスチン ) を含む、タンパク質 - チロシンキナーゼ阻害剤を標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物 ; l ) 受容体チロシンキナーゼ ( ホモ二量体またはヘテロ二量体としての ( E G F R 1 、 E r b B 2 、 E r b B 3 、 E r b B 4 ) 及びその変異体の上皮成長因子ファミリーを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物、例として上皮成長因子受容体ファミリーを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物、特に、 E G F 受容体、 E r b B 2 、 E r b B 3 及び E r b B 4 などの E G F 受容体チロシンキナーゼファミリーのメンバーを阻害する、または E G F もしくは E G F 関連リガンドに結合する化合物、タンパク質あるいは抗体、 C P 3 5 8 7 7 4 、 Z D 1 8 3 9 、 Z M 1 0 5 1 8 0 ; トラスツズマブ ( H E R C E P T I N ( 商標 ) ) 、 セツキシマブ ( E R B I T U X ( 商標 ) ) 、 I r e s s a 、 タルセバ、 O S I - 7 7

4、C1-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3またはE7.6.3及び7H-ピロロ-[2,3-d]ピリミジン誘導体；m) c-Met受容体を標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物、例として特にc-Met受容体のキナーゼ活性を阻害する化合物、またはc-Metの細胞外ドメインを標的とするもしくはHGFに結合する抗体などの、c-Metを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物；n) 以下に限定されないが、PRT-062070、SB-1578、パリシチニブ、パクリチニブ、モメロチニブ、VX-509、AZD-1480、TG-101348、トファシチニブ及びルキシロチニブを含む、1つまたは複数のJAKファミリーメンバー（JAK1/JAK2/JAK3/TYK2及び/またはpan-JAK）を標的とする、そのキナーゼ活性を低下させるまたは阻害する化合物；o) 以下に限定されないが、ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、ブパルリシブ、ピクトレリシブ、PF-4691502、BYL-719、ダクトリシブ、XL-147、XL-765及びイデラリシブを含む、PI3キナーゼ（PI3K）を標的とする、そのキナーゼ活性を低下させるまたは阻害する化合物；ならびにq) 限定されないが、シクロパミン、ビスモデギブ、イトラコナゾール、エリスモデギブ及びIPI-926（サリデギブ）を含む、ヘッジホッグタンパク質（Hh）またはスームズド受容体（SMO）経路のシグナル伝達作用を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物、などのタンパク質チロシンキナーゼ及び/またはセリン及び/またはトレオニンキナーゼ阻害剤または脂質キナーゼ阻害剤が含まれる。

10

20

#### 【0262】

本明細書で使用される「PI3K阻害剤」という用語は、限定されないが、ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼファミリーの1つまたは複数の酵素、例としてこれらに限定されないが、PI3K、PI3K、PI3K、PI3K、PI3K-C2、PI3K-C2、PI3K-C2、Vps34、p110、p110、p110、p110、p85、p85、p55、p150、p101、及びp87など、に対する阻害活性を有する化合物を含む。本発明において有用なPI3K阻害剤の例として、ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、ブパルリシブ、ピクトレリシブ、PF-4691502、BYL-719、ダクトリシブ、XL-147、XL-765、及びイデラリシブが挙げられるが、これらに限定されない。

30

#### 【0263】

本明細書において使用される「Bcl-2阻害剤」という用語には、限定されないが、B細胞リンパ腫2タンパク質（Bcl-2）に対する阻害活性を有する化合物、例として限定されないが、ABT-199、ABT-731、ABT-737、アポゴシポール（apogossypol）、Ascendaのpan-Bcl-2阻害剤、クルクミン（及びそのアナログ）、デュアルBcl-2/Bcl-xL阻害剤（Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals）、Genasense（G3139）、HA14-1（及びそのアナログ；WO2008118802を参照のこと）、ナビトクラックス（navitoclax）（及びそのアナログ、US7390799を参照のこと）、NH-1（Shenayng Pharmaceutical University）、オバトクラックス（及びそのアナログ、WO2004106328を参照のこと）、S-001（Gloria Pharmaceuticals）、TW系列の化合物（Univ. of Michigan）、及びベネトクラックス、が含まれる。いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤は、小分子治療薬である。いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤は、ペプチド模倣物である。

40

#### 【0264】

本明細書で使用される「BTK阻害剤」という用語は、限定されないが、AVL-292及びイブルチニブを含む、ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）に対する阻害活性を有する化合物を含むがこれらに限定されない。

50

## 【0265】

本明細書で使用される「SYK阻害剤」という用語は、限定されないが、PRT-062070、R-343、R-333、Excelair、PRT-062607、及びフォスタマチニブを含む、脾臓チロシンキナーゼ(SYK)に対する阻害活性を有する化合物を含むが、これらに限定されない。

## 【0266】

BTk阻害化合物のさらなる例、及び本発明の化合物と組み合わせたそのような化合物によって治療可能な状態は、WO2008039218及びWO2011090760に見出すことができ、その全体は参照により本明細書に組み込まれる。

## 【0267】

SYK阻害化合物のさらなる例、及び本発明の化合物と組み合わせたそのような化合物によって治療可能な状態は、WO2003063794、WO2005007623、及びWO2006078846に見出すことができ、その全体は参照により本明細書に組み込まれる。

## 【0268】

PI3K阻害化合物のさらなる例、及び本発明の化合物と組み合わせたそのような化合物によって治療可能な状態は、WO2004019973、WO2004089925、WO2007016176、US8138347、WO2002088112、WO2007084786、WO2007129161、WO2006122806、WO2005113554、及びWO2007044729に見出すことができ、その全体は参照により本明細書に組み込まれる。

## 【0269】

JAK阻害化合物のさらなる例、及び本発明の化合物と組み合わせたそのような化合物によって治療可能な状態は、WO2009114512、WO2008109943、WO2007053452、WO2000142246、及びWO2007070514に見出すことができ、その全体は参照により本明細書に組み込まれる。

## 【0270】

さらなる抗血管新生化合物には、例えばタンパク質または脂質キナーゼ阻害とは関係のない、それらの活性について別の機序を有する化合物、例えばサリドマイド(THALOMID(商標))及びTNP-470、が含まれる。

## 【0271】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに有用なプロテアソーム阻害剤の例としては、ボルテゾミブ、ジスルフィラム、エピガロカテキン-3-ガラート(EGCG)、サリノスポラミドA、カルフィルゾミブ、ONX-0912、CEP-18770、及びMLN9708が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0272】

タンパク質または脂質ホスファターゼを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物は、例えばホスファターゼ1、ホスファターゼ2AまたはCDC25の阻害剤、例えばオカダ酸またはその誘導体である。

## 【0273】

細胞分化プロセスを誘導する化合物としては、レチノイン酸、 $\alpha$ -トコフェロール、 $\beta$ -トコフェロールもしくは $\gamma$ -トコフェロール、または $\delta$ -トコトリエノール、 $\epsilon$ -トコトリエノールもしくは $\zeta$ -トコトリエノールが挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0274】

本明細書で使用されるシクロオキシゲナーゼ阻害剤という用語には、COX-2阻害剤、5-アルキル置換2-アリアルアミノフェニル酢酸及び誘導体、例として、セレコキシブ(CELEBREX(商標))、ロフェコキシブ(VIOXX(商標))、エトリコキシブ、バルデコキシブ、または5-アルキル-2-アリアルアミノフェニル酢酸、例として、5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロアニリノ)フェニル酢酸、ルミラコキシブが含まれる。

10

20

30

40

50

## 【0275】

本明細書で使用される「ビスホスホネート」という用語には、エトリドン (etridononic) 酸、クロドロン酸、チルドロン酸、パミドロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸、リセドロン酸及びゾレドロン酸が含まれるが、これらに限定されない。エトリドン (etridononic) 酸は、DI DRONE L (商標) の商品名で販売されている。クロドロン酸は、BONE FOS (商標) の商品名で販売されている。チルドロン酸は、Skelid (商標) の商品名で販売されている。パミドロン酸は、ARE DIA (商標) の商品名で販売されている。アレンドロン酸は、FOS AMAX (商標) の商品名で販売されている。イバンドロン酸は、BOND RANAT (商標) の商品名で販売されている。リセドロン酸は、ACT ONE L (商標) の商品名で販売されている。ゾレドロン酸は、ZOMET A (商標) の商品名で販売されている。「mTOR 阻害剤」という用語は、哺乳動物ラパマイシン標的 (mTOR) を阻害し、シロリムス (RAP AMUNE (登録商標))、エベロリムス (CERTICAN (商標))、CCI - 779 及び ABT 578 などの抗増殖活性を有する化合物に関する。

10

## 【0276】

本明細書で使用される「ヘパラーゼ阻害剤」という用語は、酸ヘパリン分解を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物を指す。この用語には、PI - 88 が含まれるが、これに限定されない。本明細書で使用される「生体応答修飾物質」という用語は、リンホカインまたはインターフェロンを指す。

## 【0277】

本明細書で使用される H - Ras、K - Ras、または N - Ras などの「Ras 発がん性アイソフォームの阻害剤」という用語は、Ras の発がん活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物、例えば、L - 744832、DK8G557 または R115777 (ZARNE STRA (商標)) などの「ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤」を指す。本明細書で使用される「テロメラーゼ阻害剤」という用語は、テロメラーゼを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物を指す。テロメラーゼを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物は、特に、テロメラーゼ受容体を阻害する化合物、例として、テロメスタチンである。

20

## 【0278】

本明細書で使用される「メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤」という用語は、メチオニンアミノペプチダーゼを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物を指す。メチオニンアミノペプチダーゼを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物としては、ベンガミドまたはその誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。

30

## 【0279】

本明細書で使用される「プロテアソーム阻害剤」という用語は、プロテアソームを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物を指す。プロテアソームを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物としては、ボルテゾミブ (VELCADE (商標)) 及び MLN 341 が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0280】

本明細書で使用される「マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤」または (「MMP」阻害剤) という用語には、コラーゲンペプチド模倣物及び非ペプチド模倣阻害剤、テトラサイクリン誘導体、例えば、ヒドロキサメートペプチド模倣阻害剤であるバチマスタット及びその経口的に生物学的に利用可能なアナログであるマリマスタット (BB - 2516)、プリノマスタット (AG3340)、メタスタット (NSC683551) BMS - 279251、BAY12 - 9566、TAA211、MMI270B または AAJ996 が含まれるが、これらに限定されない。

40

## 【0281】

本明細書で使用される「血液悪性腫瘍の治療に使用される化合物」という用語には、FMS 様チロシンキナーゼ受容体 (Flt - 3R) を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物である FMS 様チロシンキナーゼ阻害剤；インターフェロン、1 - - D - アラ

50

ピノフラノシルシトシン (arabino furansyl cytosine) (ara - c) 及びブスルファン (bisulfan); 未分化リンパ腫キナーゼを標的とする、低下させるまたは阻害する化合物である A L K 阻害剤が含まれる。

【0282】

F M S 様チロシンキナーゼ受容体 (F l t - 3 R) を標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物は、特に、F l t - 3 R 受容体型キナーゼファミリーのメンバーを阻害する化合物、タンパク質または抗体、例として、P K C 4 1 2、ミドスタウリン、スタウロスポリン誘導体、S U 1 1 2 4 8 及び M L N 5 1 8 である。

【0283】

本明細書で使用される「H S P 9 0 阻害剤」という用語には、H S P 9 0 の内因性 A T P a s e 活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物; ユビキチンプロテオソーム経路を介して H S P 9 0 クライアントタンパク質を分解する、標的とする、低下させるまたは阻害する化合物が含まれるが、これらに限定されない。H S P 9 0 の内因性 A T P a s e 活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物は、特に、H S P 9 0 の A T P a s e 活性を阻害する化合物、タンパク質または抗体、例えば、17 - アリルアミノ、17 - デメトキシゲルダナマイシン (17 A A G)、ゲルダナマイシン誘導体; 他のゲルダナマイシン関連化合物; ラジシコール及び H D A C 阻害剤である。

【0284】

本明細書で使用される「抗増殖性抗体」という用語には、トラスツズマブ (H E R C E P T I N (商標))、トラスツズマブ - D M 1、エルビタックス、ペバシズマブ (A V A S T I N (商標))、リツキシマブ (R I T U X A N (登録商標))、P R O 6 4 5 5 3 (抗 C D 4 0) 及び 2 C 4 抗体が含まれるが、これらに限定されない。抗体とは、インタクトなモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、少なくとも 2 つのインタクトな抗体から形成された多重特異性抗体、及び所望の生体活性を呈する限り、抗体断片を意味する。

【0285】

急性骨髄性白血病 (A M L) の治療のために、本発明の化合物は、標準的な白血病治療と組み合わせて、特に A M L の治療に使用される治療と組み合わせて使用することができる。特に、本発明の化合物は、例えば、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤及び/または A M L の治療のために有用な他の薬物、例として、ダウノルピシン、アドリアマイシン、A r a - C、V P - 1 6、テニポシド、ミトキサントロン、イダルピシン、カルボプラチナム及び P K C 4 1 2 と組み合わせて投与することができる。

【0286】

他の抗白血病化合物としては、例えば、デオキシシチジンの 2' - アルファ - ヒドロキシリボース (アラビノシド) 誘導体である A r a - C が挙げられる。ヒポキサンチンのプリンアナログ、6 - メルカプトプリン (6 - M P) 及びリン酸フルダラビンもまた挙げられる。ヒストンデアセチラーゼ (H D A C) を標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物、阻害剤、例として、酪酸ナトリウム及びスベロイルアニリドヒドロキサム酸 (S A H A) は、ヒストンデアセチラーゼとして知られている酵素の活性を阻害する。特定の H D A C 阻害剤としては、M S 2 7 5、S A H A、F K 2 2 8 (以前は F R 9 0 1 2 2 8)、トリコスタチン A、ならびに、これらに限定されないが、N - ヒドロキシ - 3 - [ 4 - [ [ 2 - ( 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - アミノ] メチル] フェニル] - 2 E - 2 - プロペンアミド、またはその薬学的に許容される塩、及び N - ヒドロキシ - 3 - [ 4 - [ ( 2 - ヒドロキシエチル) { 2 - ( 1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - アミノ] メチル] フェニル] - 2 E - 2 - プロペンアミド、またはその薬学的に許容される塩、特に、乳酸塩を含む、U S 6, 5 5 2, 0 6 5 に開示される化合物が挙げられる。本明細書で使用されるソマトスタチン受容体アンタゴニストは、オクトレオチド及び S O M 2 3 0 などのソマトスタチン受容体を標的とする、処理するまたは阻害する化合物を指す。腫瘍細胞損傷アプローチは、電離放射線などのアプローチを指す。上記及び本明細書の以下で言及される「電離放射線」という用語は、電磁線 (X 線及びガンマ線など) または粒子 (アルファ及びベータ粒子な

10

20

30

40

50

ど)のいずれかとして発生する電離放射線を意味する。電離放射線は放射線療法で提供されるが、これに限定されず、当技術分野で知られている。Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248 - 275 (1993)を参照のこと。

【0287】

EDG結合剤及びリボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤も含まれる。本明細書で使用される「EDG結合剤」という用語は、FTY720などの、リンパ球の再循環を調節する免疫抑制剤のクラスを指す。「リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤」という用語は、限定されないが、フルダラビン及び/またはシトシンアラビノシド(ara-C)、6-チオグアニン、5-フルオロウラシル、クラドリピン、6-メルカプトプリン(特に、ALLに対してara-Cと組み合わせて)及び/またはペントスタチンを含むピリミジンヌクレオシドアナログまたはプリンヌクレオシドアナログを指す。リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤は、特にヒドロキシ尿素または2-ヒドロキシ-1H-イソインドール-1,3-ジオン誘導体である。

【0288】

VEGFの化合物、タンパク質またはモノクローナル抗体、例として1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンまたはその薬学的に許容される塩、1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンサクシネートANGIOSTATIN(商標); ENDOSTATIN(商標); アントラニル酸アミド; ZD4190; Zd6474; SU5416; SU6668; ベバシズマブ; または抗VEGF抗体もしくは抗VEGF受容体抗体、例として、rhUMAb及びRHUFab、MacugonなどのVEGFアプタマー; FLT-4阻害剤、FLT-3阻害剤、VEGFR-2 IgGI抗体、Angiozyme(RPI 4610)及びベバシズマブ(AVASTIN(商標))もまた、含まれる。

【0289】

本明細書で使用される光線力学療法は、光感作化合物として知られるある特定の化学物質を使用してがんを治療または予防する療法を指す。光線力学療法の例としては、VISUDYNE(商標)及びポルフィマーナトリウムなどの化合物を用いる治療が挙げられる。

【0290】

本明細書で使用される血管新生抑制ステロイドは、血管新生をブロックまたは阻害する化合物、例えば、アネコルタブ、トリアムシノロン、ヒドロコルチゾン、11- $\beta$ -エピヒドロコルチゾール、コルテキソロン、17 $\beta$ -ヒドロキシプロゲステロン、コルチコステロン、デソキシコルチコステロン、テストステロン、エストロン及びデキサメタゾンを指す。

【0291】

コルチコステロイドを含有するインプラントは、フルオシノロン及びデキサメタゾンなどの化合物を指す。

【0292】

他の化学療法化合物としては、植物アルカロイド、ホルモン化合物及びアンタゴニスト; 生体応答修飾物質、好ましくは、リンホカインまたはインターフェロン; アンチセンスオリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド誘導体; shRNAまたはsiRNA; あるいは多種多様な化合物または他のもしくは未知の作用機序を有する化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0293】

コード番号、一般名または商品名により識別される活性化合物の構造は、標準抄録「The Merck Index」の実版から、またはデータベース、例えば、Patents International(例えば、IMS World Publicat

10

20

30

40

50

ions) から採用することができる。

【0294】

例示的な免疫腫瘍剤

いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の治療剤は、免疫腫瘍剤である。本明細書で使用される「免疫腫瘍剤」という用語は、対象における免疫応答を増強、刺激、及び/またはアップレギュレートするのに有効な薬剤を指す。いくつかの実施形態では、本発明の化合物を伴う免疫腫瘍剤の投与は、がんの治療において相乗効果を有する。

【0295】

免疫腫瘍剤は、例えば、小分子薬、抗体、または生体もしくは小分子であり得る。生物学的免疫腫瘍剤の例には、がんワクチン、抗体、及びサイトカインが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、抗体はモノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、モノクローナル抗体はヒト化またはヒトである。

10

【0296】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、(i) 刺激(共刺激を含む)受容体のアゴニスト、または(ii) T細胞上の抑制(共抑制を含む)シグナルのアンタゴニストであり、どちらも抗原特異的T細胞応答の増幅をもたらす。

【0297】

ある特定の刺激分子及び阻害分子は、免疫グロブリンスーパーファミリー(IgSF)のメンバーである。共刺激受容体または共抑制受容体に結合する膜結合リガンドの重要なファミリーの1つは、B7ファミリーであり、これには、B7-1、B7-2、B7-H1(PD-L1)、B7-DC(PD-L2)、B7-H2(ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5(VISTA)、及びB7-H6が含まれる。共刺激受容体または共抑制受容体に結合する膜結合リガンドの別のファミリーは、同種のTNF受容体ファミリーメンバーに結合する分子のTNFファミリーであり、これには、CD40及びCD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137(4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LT<sub>R</sub>、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、リンホトキシン/TNF、TNFR2、TNF、LT<sub>R</sub>、リンホトキシン<sub>1</sub>、<sub>2</sub>、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY、NGFRが含まれる。

20

30

【0298】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、T細胞活性化を阻害するサイトカイン(例えば、IL-6、IL-10、TGF- $\beta$ 、VEGF、及び他の免疫抑制性サイトカイン)または免疫応答を刺激するために、T細胞活性化を刺激するサイトカインである。

【0299】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物と免疫腫瘍剤との組み合わせは、T細胞応答を刺激することができる。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、(i) T細胞の活性化を阻害するタンパク質のアンタゴニスト(例えば、免疫チェックポイント阻害剤)、例としてCTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-3、ガレクチン9、CEACAM-1、BTLA、CD69、ガレクチン-1、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1、及びTIM-4、または(ii) T細胞の活性化を刺激するタンパク質のアゴニスト、例としてB7-1、B7-2、CD28、4-1BB(CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3、及びCD28Hである。

40

【0300】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、NK細胞上の阻害性受容体のアンタゴニスト

50



またはNK細胞上の活性化受容体のアゴニストである。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、リリルマブなどのKIRのアンタゴニストである。

【0301】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、マクロファージまたは単球を阻害または枯渇させる薬剤であり、これには、限定されないが、RG7155 (WO11/70024、WO11/107553、WO11/131407、WO13/87699、WO13/119716、WO13/132044) またはFPA-008 (WO11/140249; WO13169264; WO14/036357) を含む、CSF-1Rアンタゴニスト抗体などのCSF-1Rアンタゴニストが含まれる。

【0302】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、正の共刺激受容体をライゲーシオンする作動剤、阻害性受容体を介したシグナル伝達を弱めるブロック剤、すなわちアンタゴニスト、及び抗腫瘍T細胞の頻度を全身的に増加させる1つまたは複数の薬剤、腫瘍微小環境内の異なる免疫抑制経路を克服する薬剤 (例えば、阻害性受容体の関与 (例えば、PD-L1/PD-1相互作用) をブロックする、Tregを枯渇させるまたは阻害する (例えば、抗CD25モノクローナル抗体 (例えば、ダクリズマブ) を使用するか、エクスピボでの抗CD25ピーズ枯渇により)、IDOなどの代謝酵素を阻害する、またはT細胞のアネルギー (energy) もしくは枯渇を逆転/防止する) 及び腫瘍部位で自然免疫の活性化及び/または炎症を引き起こす薬剤、から選択される。

【0303】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤はCTLA-4アンタゴニストである。いくつかの実施形態では、CTLA-4アンタゴニストは、アンタゴニスト性CTLA-4抗体である。いくつかの実施形態では、アンタゴニスト性CTLA-4抗体は、YERVOY (イピリムマブ) またはトレメリムマブである。

【0304】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、PD-1アンタゴニストである。いくつかの実施形態では、PD-1アンタゴニストは、注入によって投与される。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、プログラム死-1 (PD-1) 受容体に特異的に結合し、PD-1活性を阻害する抗体またはその抗原結合部分である。いくつかの実施形態では、PD-1アンタゴニストは、アンタゴニスト性PD-1抗体である。いくつかの実施形態では、アンタゴニスト性PD-1抗体は、OPDIVO (ニボルマブ)、KEYTRUDA (ペムプロリズマブ)、またはMEDI-0680 (AMP-514; WO2012/145493) である。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、ピジリズマブ (CT-011) であってもよい。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、AMP-224と呼ばれる、IgG1のFc部分に融合したPD-L2 (B7-DC) の細胞外ドメインから構成される組換えタンパク質である。

【0305】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、PD-L1アンタゴニストである。いくつかの実施形態では、PD-L1アンタゴニストは、アンタゴニスト性PD-L1抗体である。いくつかの実施形態では、PD-L1抗体は、アテゾリズマブ (MPDL3280A、RG7446; WO2010/077634)、デュルバルマブ (MEDI4736)、BMS-936559 (WO2007/005874)、アベルマブ (MSB0010718C、WO2013/791740)、またはセミプリマブ (REGN2810) である。

【0306】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、LAG-3アンタゴニストである。いくつかの実施形態では、LAG-3アンタゴニストは、アンタゴニスト性LAG-3抗体である。いくつかの実施形態では、LAG-3抗体は、BMS-986016 (WO10/19570、WO14/08218)、またはIMP-731もしくはIMP-321 (WO08/132601、WO009/44273) である。

10

20

30

40

50

## 【0307】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、CD137(4-1BB)アゴニストである。いくつかの実施形態では、CD137(4-1BB)アゴニストは、アゴニスト性CD137抗体である。いくつかの実施形態では、CD137抗体は、ウレマブまたはPF-05082566(WO12/32433)である。

## 【0308】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、GITRアゴニストである。いくつかの実施形態では、GITRアゴニストは、アゴニスト性GITR抗体である。いくつかの実施形態では、GITR抗体は、BMS-986153、BMS-986156、TRX-518(WO006/105021、WO009/009116)、またはMK-4166(WO11/028683)である。

10

## 【0309】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、インドールアミン(2,3)-ジオキシゲナーゼ(IDO)アンタゴニストである。いくつかの実施形態では、IDOアンタゴニストは、エパカドスタット(epacadostat)(INCB024360、Incyte);インドキシモド(NLG-8189、NewLink Genetics Corporation);カプマニチブ(INC280、Novartis);GDC-0919(Genentech/Roche);PF-06840003(Pfizer);BMS:F001287(Bristol-Myers Squibb);Phy906/KD108(Phytoceutica);キヌレニンを分解する酵素(Kynase、IKENA Oncology、以前はKyn Therapeuticsとして知られていた);及びNLG-919(WO09/73620、WO009/1156652、WO11/56652、WO12/142237)から選択される。

20

## 【0310】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、OX40アゴニストである。いくつかの実施形態では、OX40アゴニストは、アゴニスト性抗ヒトOX40抗体である。いくつかの実施形態では、OX40アゴニスト抗体は、MEDI-6383またはMEDI-6469である。

## 【0311】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、OX40Lアンタゴニストである。いくつかの実施形態では、OX40Lアンタゴニストは、アンタゴニスト性OX40抗体である。OX40Lアンタゴニストは、RG-7888(WO06/029879)である。

30

## 【0312】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、CD40アゴニストである。いくつかの実施形態では、CD40アゴニストは、アゴニスト性CD40抗体である。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、CD40アンタゴニストである。いくつかの実施形態では、CD40アンタゴニストは、アンタゴニスト性CD40抗体である。いくつかの実施形態では、CD40抗体は、ルカツムマブまたはダセツズマブである。

## 【0313】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、CD27アゴニストである。いくつかの実施形態では、CD27アゴニストは、アゴニスト性CD27抗体である。いくつかの実施形態では、CD27抗体は、バリルマブである。

40

## 【0314】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、MGA271(B7H3に対して)である(WO11/109400)。

## 【0315】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、アバゴボマブ、アデカツムマブ、アフツズマブ、アレムツズマブ、アナツモマブマフェナトクス(Anatumomab mafenateox)、アポリズマブ、アテゾリマブ、アベルマブ、ブリナツモマブ、BMS-936559、カツマキソマブ、デュルバルマブ、エパカドスタット、エブラツズマブ、イン

50

ドキシモド、イノツズマブオゾガマイシン、インテツムマブ (intelumumab)、イサツキシマブ、ランプロリズマブ、MED14736、MPDL3280A、ニボルマブ、オビヌツズマブ、オカラツズマブ、オフアツムマブ、オララツマブ (olatatumab)、ペンプロリズマブ、ピジリズマブ、リツキシマブ、チシリムマブ、サマリズマブ、またはトレメリムマブである。

【0316】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は免疫刺激剤である。たとえば、PD-1-及びPD-L1阻害軸をブロックする抗体は、活性化された腫瘍反応性T細胞を解放することができ、臨床試験で、従来は免疫療法に感受性があるとは考えられていなかった複数の腫瘍タイプを含む、数が増加している腫瘍組織学において永続的な抗腫瘍応答を誘導することが示されている。例えば、Okazaki, T. et al. (2013) Nat. Immunol. 14, 1212-1218; Zou et al. (2016) Sci. Transl. Med. 8を参照のこと。抗-PD-1抗体ニボルマブ (OPDIVO (登録商標)、Bristol-Myers Squibb、ONO-4538、MDX1106、及びBMS-936558としても知られる) は、以前の抗血管新生治療中またはその後に疾患の進行を経験したRCC患者の全生存期間を改善する可能性を示している。

10

【0317】

いくつかの実施形態では、免疫調節治療薬は、腫瘍細胞のアポトーシスを特異的に誘導する。本発明で使用できる承認された免疫調節治療薬としては、ポマリドマイド (POMALYST (登録商標)、Celgene); レナリドミド (REVLIMID (登録商標)、Celgene); インゲノールメブテート (PICATO (登録商標)、LEO Pharma) が挙げられる。

20

【0318】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、がんワクチンである。いくつかの実施形態では、がんワクチンは、無症候性の治療用に承認されているシプロイセル-T (PROVENGE (登録商標)、Dendreon/Valeant Pharmaceuticals)、または症状が最小限の転移性去勢抵抗性 (ホルモン不応性) 前立腺癌; 及びタリモジンラヘルパレブベク (IMLYGIC (登録商標)、BioVex/Amgem、以前はT-VECとして知られていた)、黒色腫における切除不能な皮膚、皮下及びリンパ節病変の治療に承認された遺伝子修飾腫瘍溶解性ウイルス療法から選択される。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、肝細胞癌 (NCT02562755) 及び黒色腫 (NCT00429312) のための腫瘍溶解性ウイルス療法、例としてペキサチモゲン・デバシレブベク (PexaVec/JX-594、SillaJen/以前のJennerex-Biotherapeutics)、すなわちGM-CSF-を発現するように操作されたチミジンキナーゼ- (TK-) - 欠損ワクシニアウイルス; ペラレオレブ (pelareorep) (REOLYSIN (登録商標)、Oncolytics-Biotech)、すなわち大腸癌 (NCT01622543); 前立腺癌 (NCT01619813); 頭頸部扁平上皮癌 (NCT01166542); 膵臓腺癌 (NCT00998322); 及び非小細胞肺癌 (NSCLC) (NCT-00861627) を含む多数の癌における、RAS活性化されていない細胞では複製しない呼吸器腸管オーファンウイルス (レオウイルス) のバリエーション; エナデノツシレブ (enadenotucirev) (NG-348、PsiOxus、以前はColoAd1-として知られていた)、すなわち卵巣癌 (NCT02028117); 大腸癌、膀胱癌、頭頸部扁平上皮癌、唾液腺癌など (NCT02636036) の転移性または進行性上皮腫瘍における、T細胞受容体CD3タンパク質に特異的な全長CD80及び抗体断片を発現するように操作されたアデノウイルス; 黒色腫 (NCT03003676); 及び腹膜疾患、大腸癌または卵巣癌 (NCT02963831) における、ONCOS-102 (Targovax/以前のOncos)、すなわちGM-CSFを発現するよう操作されたアデノウイルス; GL-ONC1 (GLV-1h68/GLV-1h153、GeneLux GmbH)、癌性腹膜炎

30

40

50

(NCT01443260) ; 卵管癌、卵巣癌 (NCT02759588) において、それぞれ、ベータ - ガラクトシダーゼ (ベータ - gal) / ベータ - グルクロニダーゼ (glucuronidase) またはベータ - gal / ヒトナトリウムヨウ素共輸送体 (hNIS) を発現するよう操作されたワクシニアウイルスが研究された ; あるいは膀胱癌 (NCT02365818) における、CG0070 (Cold Genesys)、すなわちGM - CSFを発現するよう操作されたアデノウイルス、から選択される。

【0319】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、JX - 929 (Silla Jen / 以前の Jennerex Biotherapeutics)、すなわち、プロドラッグである5 - フルオロシトシンを細胞毒性薬5 - フルオロウラシルに変換することができる、シトシンデアミナーゼを発現するよう操作された、TK及びワクシニア成長因子欠損ワクシニアウイルス ; TG01及びTG02 (Targovax / 以前のOncos)、すなわち難治性RAS変異を標的とするペプチドをベースとする免疫療法剤 ; 及びTILT - 123 (TILT Biotherapeutics、すなわち、Ad5 / 3 - E2F - デルタ24 - hTNF - IRES - hIL20と表される操作されたアデノウイルス ; 及びVSV - GP (ViraTherapeutics、すなわちリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス (LCMV) のグリコタンパク質 (GP) を発現するよう操作されており、抗原特異的CD8 + T細胞応答を向上するよう設計されている抗原を発現するようさらに操作することができる、水泡性口内炎ウイルス (VSV)、から選択される。

【0320】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、キメラ抗原受容体、すなわちCARを発現するように操作されたT細胞である。このようなキメラ抗原受容体が発現するように操作されたT細胞は、CAR - T細胞と呼ばれる。

【0321】

結合ドメインからなるCARが構築され、このドメインは、細胞表面抗原に特異的なモノクローナル抗体から誘導される、天然リガンドである一本鎖可変断片 (scFv) であって、Tリンパ球において活性化シグナルを生じることが可能な、TCRに由来するCD3 - ゼータシグナル伝達ドメインなどの、T細胞受容体 (TCR) の機能端部であるエンドドメインに融合している、一本鎖可変断片 (scFv) から誘導され得る。抗原に結合すると、そのようなCARはエフェクター細胞の内因性シグナル伝達経路にリンクし、TCR複合体によって開始されるものと類似の活性化シグナルを生成する。

【0322】

例えば、いくつかの実施形態では、CAR - T細胞は、米国特許第8,906,682号 (une et al. ; その全体が参照により本明細書に組み込まれている) に記載されているものの1つであり、この特許は、抗原結合ドメイン (CD19に結合するドメインなど) を有する細胞外ドメインであって、T細胞抗原受容体複合体ゼータ鎖 (CD3ゼータなど) の細胞内シグナル伝達ドメインに融合している、細胞外ドメインを含むよう操作されているCAR - T細胞を開示している。T細胞が発現すると、CARは抗原結合特異性に基づいて、抗原認識の方向を変えることができる。CD19の場合、抗原は悪性B細胞上で発現する。200を超える臨床試験が、現在、幅広い範囲の適応症において、CAR - Tを使用して、進行中である。[ <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1> ]。

【0323】

いくつかの実施形態では、免疫刺激剤は、レチノイン酸受容体関連オーファン受容体 (ROR $\gamma$ t) の活性化因子である。ROR $\gamma$ tは、CD4 + (Th17) 及びCD8 + (Tc17) T細胞のタイプ17エフェクターサブセットの分化及び維持、ならびにNK細胞などの、IL - 17を発現する自然免疫細胞部分集合の分化において、重要な役割を有する転写因子である。いくつかの実施形態では、ROR $\gamma$ tの活性化因子はLYC - 55716 (Lycera) であり、これは現在、固形腫瘍 (NCT02929862) の治療のための臨床試験で評価されている。

10

20

30

40

50

## 【0324】

いくつかの実施形態では、免疫刺激剤は、*toll*様受容体(TLR)のアゴニストまたは活性化因子である。TLRの好適な活性化因子には、SD-101(Dynavax)などのTLR9のアゴニストまたは活性化因子が含まれる。SD-101は、濾胞性B細胞及び他のリンパ腫(NCT02254772)に関して、現在試験中の免疫刺激性CpGである。本発明で使用することができるTLR8のアゴニストまたは活性化因子には、頭頸部の扁平上皮癌(NCT02124850)及び卵巣癌(NCT02431559)に関して、現在試験中のモトリモド(VTX-2337、Ventirx Pharmaceuticals)が含まれる。

## 【0325】

本発明で使用できる他の免疫腫瘍薬剤としては、ウレルマブ(BMS-663513、Bristol-Myers Squibb)、抗CD137モノクローナル抗体；パルマブ(CDX-1127、Celldex Therapeutics)、抗CD27モノクローナル抗体；BMS-986178(Bristol-Myers Squibb)、抗OX40モノクローナル抗体；リルマブ(IPH2102/BMS-986015、Innate Pharma、Bristol-Myers Squibb)、抗KIRモノクローナル抗体；モナリズムブ(IPH2201、Innate Pharma、AstraZeneca)抗NKG2Aモノクローナル抗体；アンデカリキシマブ(GS-5745、Gilead Sciences)、抗MMP9抗体；MK-4166(Merck & Co.)、抗GITRモノクローナル抗体が挙げられる。

## 【0326】

いくつかの実施形態では、免疫刺激剤は、エロツズマブ、ミファミルチド、*toll*様受容体のアゴニストもしくは活性化因子、またはROR $\gamma$ tの活性化因子から選択される。

## 【0327】

いくつかの実施形態では、免疫刺激治療薬は、組換えヒトインターロイキン15(rhIL-15)である。rhIL-15は、黒色腫及び腎細胞癌(NCT01021059及びNCT01369888)、ならびに白血病(NCT02689453)の治療法として臨床で試験されている。いくつかの実施形態では、免疫刺激剤は組換えヒトインターロイキン12(rhIL-12)である。いくつかの実施形態では、IL-15ベースの免疫療法剤は、ヘテロ二量体IL-15(hetIL-15、Novartis/Admune)、すなわち、可溶性IL-15結合タンパク質IL-15受容体アルファ鎖に複合体形成した内因性IL-15の合形成態からなる融合複合体(IL15:sIL-15RA)であり、これは、黒色腫、腎細胞癌、非小細胞肺癌及び頭頸部扁平上皮癌(NCT02452268)に対して、第1相臨床試験で試験されている。いくつかの実施形態では、組換えヒトインターロイキン12(rhIL-12)は、NM-IL-12(Neumedicines, Inc.)、NCT02544724、またはNCT02542124である。

## 【0328】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、Jerry L. Adams et al., "Big opportunities for small molecules in immuno-oncology," *Cancer Therapy* 2015, Vol. 14, pages 603-622に記載されており、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、Jerry L. Adams et al.の表1に記載されている例から選択される。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、Jerry L. Adams et al.の表2に列挙されたものから選択される免疫腫瘍標的を標的とする小分子である。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、Jerry L. Adams et al.の表2に列挙されたものから選択される小分子薬である。

## 【0329】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、内容が参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Peter L. Toogood, "Small molecule immuno-oncology therapeutic agents," *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2018, Vol. 28, pages 319 - 329に記載されている小分子免疫腫瘍剤から選択される。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、Peter L. Toogoodに記載されているように、経路を標的とする薬剤である。

#### 【0330】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、内容が参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Sandra L. Ross et al., "Bispecific T cell engager (BiTE (登録商標)) antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing", *PLoS ONE* 12(8): e0183390に記載されているものから選択される。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、二重特異性T細胞エンゲージャー (BiTE (登録商標)) 抗体コンストラクトである。いくつかの実施形態では、二重特異性T細胞エンゲージャー (BiTE (登録商標)) 抗体コンストラクトは、CD19 / CD3二重特異性抗体コンストラクトである。いくつかの実施形態では、二重特異性T細胞エンゲージャー (BiTE (登録商標)) 抗体コンストラクトは、EGFR / CD3二重特異性抗体コンストラクトである。いくつかの実施形態では、二重特異性T細胞エンゲージャー (BiTE (登録商標)) 抗体コンストラクトは、T細胞を活性化する。いくつかの実施形態では、二重特異性T細胞エンゲージャー (BiTE (登録商標)) 抗体コンストラクトは、T細胞を活性化して、これによりT細胞はバースタンダー細胞上の細胞間接着分子1 (ICAM-1) 及びFASのアプレギュレーションを誘導するサイトカインを放出する。いくつかの実施形態では、二重特異性T細胞エンゲージャー (BiTE (登録商標)) 抗体コンストラクトは、T細胞を活性化して、これによりT細胞はバースタンダー細胞溶解を誘導する。いくつかの実施形態では、バースタンダー細胞は固形腫瘍内にある。いくつかの実施形態では、溶解されるバースタンダー細胞は、BiTE (登録商標) 活性化T細胞に近接している。いくつかの実施形態では、バースタンダー細胞は、腫瘍関連抗原 (TAA) 陰性癌細胞を含む。いくつかの実施形態では、バースタンダー細胞は、EGFR陰性癌細胞を含む。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、PD-1 / PD1軸及び/またはCTLA4をブロックする抗体である。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、エキスピボで増殖した腫瘍浸潤性T細胞である。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、T細胞を腫瘍関連表面抗原 (TAA) と直接接続する二重特異性抗体コンストラクトまたはキメラ抗原受容体 (CAR) である。

#### 【0331】

例示的な免疫チェックポイント阻害剤

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、本明細書に記載の免疫チェックポイント阻害剤である。

#### 【0332】

本明細書で使用される「チェックポイント阻害剤」という用語は、がん細胞が患者の免疫系を回避するのを防止するのに有用な薬剤に関する。抗腫瘍免疫破壊の主な機序の1つは「T細胞の疲弊」として知られており、これは、阻害性受容体のアプレギュレーションをもたらす抗原への長期曝露に起因する。これらの阻害性受容体は、無差別な免疫反応を予防するために、免疫チェックポイントとして機能する。

#### 【0333】

PD-1、及び細胞毒性T-リンパ球抗原4 (CTLA-4、B及びTリンパ球アテニユータ (BTLA; CD272)、T細胞免疫グロブリン及びムチンドメイン-3 (Tim-3)、リンパ球活性化遺伝子-3 (LAG-3; CD223) などの共阻害性受容体は、チェックポイント制御因子と称されることが多い。それらは、細胞周期進行及び他の細胞内シグナル伝達プロセスが進行するべきかを細胞外情報が指令することが可能にな

る、分子「ゲートキーパー」として機能する。

【0334】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1に対する抗体である。PD-1は、プログラム細胞死1受容体(PD-1)に結合して、この受容体が阻害性リガンドPDL-1に結合するのを防ぎ、こうして、腫瘍が宿主の抗腫瘍免疫応答を抑制する能力を無効にする。

【0335】

いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、生物学的治療薬または小分子である。いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、モノクローナル抗体、ヒト化抗体、完全ヒト抗体、融合タンパク質、またはそれらの組み合わせである。チェックポイント阻害剤は、CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK1、CHK2、A2aR、B-7ファミリーのリガンドまたはそれらの組み合わせから選択されるチェックポイントタンパク質を阻害する。いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK1、CHK2、A2aR、B-7ファミリーのリガンドまたはそれらの組み合わせから選択されるチェックポイントタンパク質のリガンドと相互作用する。いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、免疫刺激剤、T細胞増殖因子、インターロイキン、抗体、ワクチン、またはそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、インターロイキンは、IL-7またはIL-15である。いくつかの実施形態では、インターロイキンは、グリコシル化IL-7である。さらなる態様では、ワクチンは、樹状細胞(DC)ワクチンである。

【0336】

チェックポイント阻害剤には、統計的に有意な様式で免疫系の阻害経路をブロックまたは阻害する任意の薬剤が含まれる。そのような阻害剤は、小分子阻害剤を含むことができ、または免疫チェックポイント受容体に結合してブロックまたは阻害する抗体もしくはその抗原結合断片、または免疫チェックポイント受容体リガンドに結合してブロックもしくは阻害する抗体を含むことができる。ブロックまたは阻害のために標的とすることができる例示的な免疫チェックポイント分子には、CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、GAL9、LAG3、TIM3、VISTA、KIR、2B4(CD2ファミリーの分子に属し、NK、及びメモリCD8+( )T細胞のすべてに発現する)、CD160(BY55とも称される)、CGEN-15049、CHK1及びCHK2キナーゼ、A2aR及び種々のB-7ファミリーのリガンドが含まれるが、これらに限定されない。B7ファミリーリガンドには、B7-1、B7-2、B7-DC、B7-H1、B7-H2、B7-H3、B7-H4、B7-H5、B7-H6、及びB7-H7が含まれるが、これらに限定されない。チェックポイント阻害剤には、CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160及びCGEN-15049のうちの一つまたは複数に結合して、その活性をブロックまたは阻害する、抗体もしくはその抗原結合断片、他の結合タンパク質、生物学的治療薬または小分子が含まれる。例示的な免疫チェックポイント阻害剤には、トレメリムマブ(CTLA-4ブロック抗体)、抗OX40、PD-L1モノクローナル抗体(抗B7-H1; MEDI4736)、MK-3475(PD-1ブロッカー)、ニボルマブ(抗PD1抗体)、CT-011(抗PD1抗体)、BY55モノクローナル抗体、AMP224(抗PDL1抗体)、BMS-936559(抗PDL1抗体)、MPLDL3280A(抗PDL1抗体)、MSB0010718C(抗PDL1抗体)及びイピリムマブ(抗CTLA-4チェックポイント阻害剤)が含まれる。チェックポイントタンパク質リガンドには、PD-L1、PD-L2、B7-H3、B7-H4、CD28、CD86及びTIM-3が含ま

10

20

30

40

50

れるが、これらに限定されない。

【0337】

ある特定の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1アンタゴニスト、PD-L1アンタゴニスト、及びCTLA-4アンタゴニストから選択される。いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、ニボルマブ(OPDIVO(登録商標))、イピリムマブ(YERVOY(登録商標))、及びペムブロリズマブ(KEYTRUDA(登録商標))からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、ニボルマブ(抗PD-1抗体、OPDIVO(登録商標)、Bristol-Myers Squibb); ペムブロリズマブ(抗PD-1抗体、KEYTRUDA(登録商標)、Merck); イピリムマブ(抗CTLA-4抗体、YERVOY(登録商標)、Bristol-Myers Squibb); デュルバルマブ(抗PD-L1抗体、IMFINZI(登録商標)、AstraZeneca); 及びアテゾリズマブ(抗PD-L1抗体、TECENTRIQ(登録商標)、Genentech)から選択される。

10

【0338】

いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、ランプロリズマブ(MK-3475)、ニボルマブ(BMS-936558)、ピジリズマブ(CT-011)、AMP-224、MDX-1105、MEDI4736、MPDL3280A、BMS-936559、イピリムマブ、リルマブ、IPH2101、ペムブロリズマブ(KEYTRUDA(登録商標))、及びトレメリムマブ、からなる群から選択される。

20

【0339】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、REGN2810(Regeneron)、すなわち基底細胞癌(NCT03132636); NSCLC(NCT03088540); 皮膚扁平上皮癌(NCT02760498); リンパ腫(NCT02651662); 及び黒色腫(NCT03002376)を有する患者において試験された抗PD-1抗体; びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫及び多発性骨髄腫に関する臨床試験中の、ピジリズマブ(CureTech)、すなわちCT-011としても知られており、PD-1に結合する抗体; 非小細胞肺癌、メルケル細胞癌、中皮腫、固形腫瘍、腎癌、卵巣癌、膀胱癌、頭頸部癌、及び胃癌に関する臨床試験中の、アベルマブ(BAVENCIO(登録商標)、Pfizer/Merck KGaA)、MSB0010718Cとしても知られている)、すなわち完全ヒトIgG1抗PD-L1抗体; ならびに非小細胞肺癌、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌及び進行性、または転移性固形腫瘍に関する臨床試験中の、PDR001(Novartis)、すなわちPD-1に結合する阻害性抗体、である。トレメリムマブ(CP-675,206; AstraZeneca)は、中皮腫、大腸癌、腎臓癌、乳癌、肺癌及び非小細胞肺癌、膵臓導管腺癌、膵臓癌、生殖細胞癌、頭頸部の扁平上皮細胞癌、肝細胞癌、前立腺癌、子宮内膜癌、肝臓における転移性癌、肝臓癌、大細胞型B細胞性リンパ腫、卵巣癌、子宮頸癌、転移性未分化甲状腺癌、尿路上皮癌、卵管癌、多発性骨髄腫、膀胱癌、軟組織肉腫及び黒色腫を含む、複数の適応症に関する臨床試験において試験された、CTLA-4に対する完全ヒトモノクローナル抗体である。AGEN-1884(Agenus)は、進行性固形腫瘍(NCT02694822)の第1相臨床試験で試験されている抗CTLA4抗体である。

30

40

【0340】

いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、T細胞免疫グロブリンムチン含有タンパク質-3(TIM-3)の阻害剤である。本発明で使用することができるTIM-3阻害剤には、TSR-022、LY3321367及びMBG453が含まれる。TSR-022(Tesarco)は、固形腫瘍(NCT02817633)で現在試験中である抗TIM-3抗体である。LY3321367(Eli Lilly)は、固形腫瘍(NCT03099109)で現在試験中である抗TIM-3抗体である。MBG453(Novartis)は、進行性悪性腫瘍(NCT02608268)で現在試験中である抗TIM-3抗体である。

50



## 【0341】

いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、ある特定のT細胞及びNK細胞上の免疫受容体である、Ig及びITIMドメインを有するT細胞免疫受容体、すなわちTIGITの阻害剤である。本発明において使用することができるTIGIT阻害剤には、BMS-986207 (Bristol-Myers Squibb)、抗TIGITモノクローナル抗体 (NCT02913313) ; OMP-313M32 (Oncomed) ; 及び抗TIGITモノクローナル抗体 (NCT03119428) が含まれる。

## 【0342】

いくつかの実施形態では、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) の阻害剤である。本発明において使用することができるLAG-3阻害剤には、BMS-986016及びREGN3767及びIMP321が含まれる。抗LAG-3抗体であるBMS-986016 (Bristol-Myers Squibb) は、神経膠芽腫及び神経膠肉腫 (NCT02658981) で現在試験中である。REGN3767 (Regeneron) も抗LAG-3抗体であり、悪性腫瘍 (NCT03005782) において現在試験中である。IMP321 (Immutep S.A.) は、LAG-3-Ig融合タンパク質であり、黒色腫 (NCT02676869) ; 腺癌 (NCT02614833) ; 及び転移性乳癌 (NCT00349934) において現在試験中である。

## 【0343】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤には、OX40アゴニストが含まれる。臨床試験で現在試験中であるOX40アゴニストには、転移性腎臓癌 (NCT03092856) ならびに進行性がん及び新生物 (NCT02554812 ; NCT05082566) における、PF-04518600 / PF-8600 (Pfizer)、すなわちアゴニスト性抗OX40抗体 ; がんの第1相臨床試験 (NCT02528357) におけるGSK3174998 (Merck)、すなわちアゴニスト性抗OX40抗体 ; 進行性固形腫瘍 (NCT02318394及びNCT02705482) におけるMEDI0562 (Medimmune / AstraZeneca)、すなわち、アゴニスト性抗OX40抗体 ; 大腸癌 (NCT02559024)、乳癌 (NCT01862900)、頭頸部癌 (NCT02274155) 及び転移性前立腺癌 (NCT01303705) を有する患者における、MEDI6469、すなわち、アゴニスト性抗OX40抗体 (Medimmune / AstraZeneca) ; ならびに進行性がん (NCT02737475) におけるBMS-986178 (Bristol-Myers Squibb)、すなわちアゴニスト性抗OX40抗体が含まれる。

## 【0344】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤には、CD137 (4-1BBとも呼ばれる) アゴニストが含まれる。臨床試験で現在試験中のCD137アゴニストには、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫 (NCT02951156)、ならびに進行性がん及び新生物 (NCT02554812及びNCT05082566) における、ウトミルマブ (PF-05082566、Pfizer)、すなわちアゴニスト性抗CD137抗体 ; 黒色腫及び皮膚癌 (NCT02652455) ならびに神経膠芽腫及び膠肉腫 (NCT02658981) におけるウレルマブ (BMS-663513、Bristol-Myers Squibb)、すなわちアゴニスト性抗CD137抗体 ; CTX-471 (Compass Therapeutics)、転移性または局所的進行性悪性腫瘍 (NCT03881488) におけるアゴニスト性抗CD137抗体、が含まれる。

## 【0345】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤には、CD27アゴニストが含まれる。臨床試験において現在試験中のCD27アゴニストには、扁平上皮細胞頭頸部癌、卵巣癌、大腸癌、腎細胞癌及び神経膠芽腫 (NCT02335918) ; リンパ腫 (NCT01460134) ; ならびに神経膠腫及び星状細胞腫 (NCT02924038) におけるバルリルマブ (CDX-1127、Celldex Therapeut

10

20

30

40

50

i c s )、すなわちアゴニスト性抗 C D 2 7 抗体が含まれる。

【 0 3 4 6 】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤には、グルココルチコイド誘導性腫瘍壊死因子受容体 ( G I T R ) アゴニストが含まれる。臨床試験において現在試験中の G I T R アゴニストには、悪性黒色腫及び他の悪性固形腫瘍 ( N C T 0 1 2 3 9 1 3 4 及び N C T 0 2 6 2 8 5 7 4 ) における T R X 5 1 8 ( L e a p T h e r a p e u t i c s )、すなわちアゴニスト性抗 G I T R 抗体；固形腫瘍及びリンパ腫 ( N C T 0 2 7 4 0 2 7 0 ) における G W N 3 2 3 ( N o v a r t i s )、すなわちアゴニスト性抗 G I T R 抗体；進行性がん ( N C T 0 2 6 9 7 5 9 1 及び N C T 0 3 1 2 6 1 1 0 ) における I N C A G N 0 1 8 7 6 ( I n c y t e / A g e n u s )、すなわちアゴニスト性抗 G I T R 抗体；固形腫瘍 ( N C T 0 2 1 3 2 7 5 4 ) における M K - 4 1 6 6 ( M e r c k )、すなわちアゴニスト性抗 G I T R 抗体、ならびに進行性固形腫瘍 ( N C T 0 2 5 8 3 1 6 5 ) における M E D I 1 8 7 3 ( M e d i m m u n e / A s t r a Z e n e c a )、すなわちヒト I g G 1 F c ドメインを有するアゴニスト性六量体 G I T R リガンド分子、が含まれる。

10

【 0 3 4 7 】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤には、誘導性 T 細胞共刺激因子 ( I C O S、C D 2 7 8 としても知られる ) アゴニストが含まれる。臨床試験において現在試験中の I C O S アゴニストには、リンパ腫 ( N C T 0 2 5 2 0 7 9 1 ) における M E D I - 5 7 0 ( M e d i m m u n e )、すなわちアゴニスト性抗 I C O S 抗体；第 1 相試験 ( N C T 0 2 7 2 3 9 5 5 ) における、G S K 3 3 5 9 6 0 9 ( M e r c k )、すなわちアゴニスト性抗 I C O S 抗体；第 1 相試験 ( N C T 0 2 9 0 4 2 2 6 ) における、J T X - 2 0 1 1 ( J o u n c e T h e r a p e u t i c s )、すなわちアゴニスト性抗 I C O S 抗体、が含まれる。

20

【 0 3 4 8 】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤には、キラー I g G 様受容体 ( K I R ) 阻害剤が含まれる。臨床試験において現在試験中の K I R 阻害剤には、白血病 ( N C T 0 1 6 8 7 3 8 7、N C T 0 2 3 9 9 9 1 7、N C T 0 2 4 8 1 2 9 7、N C T 0 2 5 9 9 6 4 9 )、多発性骨髄腫 ( N C T 0 2 2 5 2 2 6 3 ) 及びリンパ腫 ( N C T 0 1 5 9 2 3 7 0 ) における、リリルマブ ( I P H 2 1 0 2 / B M S - 9 8 6 0 1 5、I n n a t e P h a r m a / B r i s t o l - M y e r s S q u i b b )、すなわち抗 K I R 抗体；骨髄腫 ( N C T 0 1 2 2 2 2 8 6 及び N C T 0 1 2 1 7 2 0 3 ) における、I P H 2 1 0 1 ( 1 - 7 F 9、I n n a t e P h a r m a )；ならびにリンパ腫 ( N C T 0 2 5 9 3 0 4 5 ) における、I P H 4 1 0 2 ( I n n a t e P h a r m a )、すなわち長い細胞質尾部の 3 つのドメイン ( K I R 3 D L 2 ) に結合する抗 K I R 抗体、が含まれる。

30

【 0 3 4 9 】

本発明で使用できるチェックポイント阻害剤には、C D 4 7 とシグナル制御タンパク質アルファ ( S I R P a ) との間の相互作用の C D 4 7 阻害剤が含まれる。臨床試験において現在試験中の C D 4 7 / S I R P a 阻害剤には、第 1 相試験 ( N C T 0 3 0 1 3 2 1 8 ) における、A L X - 1 4 8 ( A l e x o T h e r a p e u t i c s )、すなわち C D 4 7 に結合して C D 4 7 / S I R P a 媒介性シグナル伝達を防ぐ ( S I R P a ) のアンタゴニスト性バリエーション；第 1 相の臨床試験 ( N C T 0 2 8 9 0 3 6 8 及び N C T 0 2 6 6 3 5 1 8 ) における、T T I - 6 2 1 ( S I R P a - F c、T r i l l i u m T h e r a p e u t i c s )、すなわち、S I R P a の N 末端 C D 4 7 結合ドメインとヒト I g G 1 の F c ドメインとを連結させることにより生成する可溶性組換え融合タンパク質は、ヒト C D 4 7 に結合して、ヒト C D 4 7 がその「食べるな ( d o n o t e a t ) 」シグナルをマクロファージに送達するのを防止することにより作用する；白血病 ( N C T 0 2 6 4 1 0 0 2 ) における、C C - 9 0 0 0 2 ( C e l g e n e )、すなわち、抗 C D 4 7 抗体；ならびに大腸の新生物及び固形腫瘍 ( N C T 0 2 9 5 3 7 8 2 )、急性骨髄性白血

40

50

病 ( N C T 0 2 6 7 8 3 3 8 ) 及びリンパ腫 ( N C T 0 2 9 5 3 5 0 9 ) における、 H u 5 F 9 - G 4 ( F o r t y S e v e n , I n c . ) が含まれる。

【 0 3 5 0 】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤には、 C D 7 3 阻害剤が含まれる。臨床試験において現在試験中の C D 7 3 阻害剤には、固形腫瘍 ( N C T 0 2 5 0 3 7 7 4 ) における、 M E D I 9 4 4 7 ( M e d i m m u n e )、すなわち、抗 C D 7 3 抗体；及び固形腫瘍 ( N C T 0 2 7 5 4 1 4 1 ) における、 B M S - 9 8 6 1 7 9 ( B r i s t o l - M y e r s S q u i b b )、すなわち抗 C D 7 3 抗体が含まれる。

【 0 3 5 1 】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤には、インターフェロン遺伝子刺激因子タンパク質 ( S T I N G、膜貫通タンパク質 1 7 3、または T M E M 1 7 3 としても知られる ) のアゴニストが含まれる。臨床試験において現在試験中の S T I N G のアゴニストには、リンパ腫 ( N C T 0 3 0 1 0 1 7 6 ) における、 M K - 1 4 5 4 ( M e r c k )、すなわちアゴニスト性合成環式ジヌクレオチド；ならびに第 1 相試験 ( N C T 0 2 6 7 5 4 3 9 及び N C T 0 3 1 7 2 9 3 6 ) における、 A D U - S 1 0 0 ( M I W 8 1 5、 A d u r o B i o t e c h / N o v a r t i s )、すなわちアゴニスト性合成環式ジヌクレオチドが含まれる。

【 0 3 5 2 】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤には、 C S F 1 R 阻害剤が含まれる。臨床試験において現在試験中の C S F 1 R 阻害剤には、大腸癌、膵臓癌、転移性及び進行性がん ( N C T 0 2 7 7 7 7 1 0 ) ならびに黒色腫、非小細胞肺癌、扁平上皮細胞頭頸部癌、消化管間質腫瘍 ( G I S T ) 及び卵巣癌 ( N C T 0 2 4 5 2 4 2 4 ) における、ペキシダルチニブ ( P L X 3 3 9 7、 P l e x x i k o n )、すなわち、 C S F 1 R 低分子阻害剤；ならびに膵臓癌 ( N C T 0 3 1 5 3 4 1 0 )、黒色腫 ( N C T 0 3 1 0 1 2 5 4 ) 及び固形腫瘍 ( N C T 0 2 7 1 8 9 1 1 ) における、 I M C - C S 4 ( L Y 3 0 2 2 8 5 5、 L i l l y )、すなわち抗 C S F - 1 R 抗体；ならびに進行性固形腫瘍 ( N C T 0 2 8 2 9 7 2 3 ) における、 B L Z 9 4 5 ( 4 - [ 2 ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシルアミノ ) - ベンゾチアゾール - 6 - イルオキシル ] - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド、 N o v a r t i s )、すなわち、 C S F 1 R の経口利用可能な阻害剤が含まれる。

【 0 3 5 3 】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤には、 N K G 2 A 受容体阻害剤が含まれる。臨床試験において現在試験中の N K G 2 A 受容体阻害剤には、頭頸部の新生物 ( N C T 0 2 6 4 3 5 5 0 ) 及び慢性リンパ球性白血病 ( N C T 0 2 5 5 7 5 1 6 ) における、モナリズマブ ( I P H 2 2 0 1、 I n n a t e P h a r m a )、すなわち抗 N K G 2 A 抗体が含まれる。

【 0 3 5 4 】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、ニボルマブ、ペムプロリズマブ、イピリムマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、またはピジリズマブから選択される。

【 実施例 】

【 0 3 5 5 】

以下の実施例は、本発明を説明することを意図しており、本発明を限定するものと解釈されるべきではない。特に明記しない限り、すべてのアミノ酸は、 L 配置で使用した。

10

20

30

40

50

【表 1】

略語	名称
Ac	アセチル
$\beta$ -Ala	$\beta$ -アラニン
D-Asp	D-アスパラギン酸
HArg	ホモアルギニン
HyP	ヒドロキシプロリン
1Nal	1-ナフチルアラニン
Sar	サルコシンであって、Sar <sub>x</sub> が x 個の Sar 残基を表す

10

20

## 【 0 3 5 6 】

実施例 1 . B T 8 0 0 9 適応症選択を導くためのネクチン - 4 発現のマルチ腫瘍調査

1 . 1 ネクチン - 4 I H C プロトコル

試薬 / プローブ / 抗体

【表 2】

名称	保存温度
ネクチン-4 ウサギモノクローナル抗体(Abcam、プロジェクト番号 YMW-1-58)	-20°C
BOND 一次抗体希釈液(Leica、カタログ番号 AR9352)	2~8°C
BOND Dewax solution(Leica、カタログ番号 AR9222)	2~8°C
BOND Wash Solution 10x(Leica、カタログ番号 AR9590)	2~8°C
BOND Epitope Retrieval Solution 1 (Leica、カタログ番号 AR9961)	2~8°C
Protein Block(Dako、カタログ番号 X090930-2)	2~8°C
BOND Polymer Refine 検出キット: 過酸化ブロック、ポストプライマリー試薬、ポリマーHRP 試薬、DAB 色原体、及びヘマトキシリン対比染色 (Leica、カタログ番号 DS9800)	2~8°C
BOND RTU Neg(ウサギ)アイソタイプ対照(Leica、カタログ番号 PA0777)	2~8°C
脱イオン水	周囲
100%アルコール	周囲
95%アルコール	周囲
キシレン	周囲

30

40

50

【表 3】

## 装置

名称	型式
冷蔵庫	Thermo Scientific REL3004A22 または同等品
マイクロトーム	Leica RM2235 または同等品
乾燥オーブン	Biocare 10-180 Aer Desert Chamber または同等品
自動 IHC 染色装置	Leica BOND III
リニア式染色装置	Leica Autostainer XL
カバースリッパ	Sakura Tissue-Tek Film 4740 または同等品
浮遊浴	Boeckel または同等品

10

## 手順

1. 組織を固定して包埋し、切片を切断して正に帯電したスライドに取り付け、標準的な方法に従って切片を脱パラフィンし、再水和する
2. Leica Bond III に試料を装填する
3. Bond Dewax solution とともに室温にて 2 分間、インキュベートする
4. アルコールとともに室温にて 2 分間、インキュベートする。
5. Bond Wash Solution ですすぐ
6. Bond Epitope Retrieval Solution 1 とともに 100 にて 20 分間インキュベートする
7. Bond Wash Solution ですすぐ
8. Bond Peroxide Block で周囲温度にて 5 分間ブロックする
9. Bond Wash Solution ですすぐ
10. Dako Protein Block で周囲温度にて 10 分間、ブロックする
11. Bond Wash Solution で洗浄する
12. Dako Background Reducing Diluent で希釈した抗ネクチン - 4 抗体 (10 ug/ml) とともに周囲温度にて 30 分間インキュベートする
13. Bond Wash Solution ですすぐ
14. Post Primary とともに室温にて 15 分間インキュベートする
15. Bond Wash Solution ですすぐ
16. Bond Polymer とともに室温にて 15 分間インキュベートする
17. Bond Wash Solution ですすぐ
18. Bond Mixed DAB Refine Reagent (パート 1) に続いて Bond Mixed DAB Refine Reagent (パート 2) とともに周囲温度にて 10 分間インキュベートする
19. DI 水ですすぐ
20. Bond ヘマトキシリンとともに周囲温度にて 5 分間インキュベートする
21. DI 水ですすぐ
22. Bond Wash Solution ですすぐ
23. DI 水ですすぐ
24. 取りはずし、等級分けしたアルコール (graded alcohols) で脱水し、周囲温度にて 7 分間キシレンで透徹化する
25. カバースリップ

20

30

40

50

## 【0357】

## ネクチン - 4 IHCスコアリング

Hスコア法を使用して、ネクチン - 4 染色結果をスコア付けする（0が陰性であり、3が強い染色である0～3のスケールで、細胞のパーセント×それらの染色強度の積の合計として定義される）。細胞膜及び細胞質の独立したHスコアを生成して、2つの区分を区別することができる。

## 【0358】

## 1.2 結果

ウサギモノクローナル - ネクチン - 4 一次抗体（Abcam、Burlingame、CA）及びBond Polymer Refine検出キットを使用して、Leicaプラットフォーム上で臨床グレードのネクチン - 4 IHCアッセイを展開した。試料のサブセットで評価された腫瘍微小環境を用いて、食道癌、膵臓癌、膀胱癌、頭頸部癌、胃癌、非小細胞肺癌、乳癌、及び卵巣癌など、ネクチン - 4 の発現が高いと報告されているがんのタイプのTMAを染色し、ネクチン - 4 レベルを手作業でスコア付けした。ネクチン - 4 Hスコア（陽性腫瘍細胞の0～3×パーセントのスケールでの染色強度）を、腫瘍細胞膜及び腫瘍細胞質について病理学者が個別に作成した。腫瘍膜または細胞質のHスコアが100の場合、陽性に見なした。

## 【表4】

適応症	全コア数(N)	腫瘍膜陽性パーセント	腫瘍細胞質陽性パーセント	腫瘍膜または細胞質陽性パーセント
胸部	225	16	49	57
膀胱	142	27	42	56
食道	140	7	30	32
頭頸部	69	10	25	32
肺	157	3	17	17
卵巣	89	2	13	15
膵臓	96	1	2	3
胃	131	0	2	2

## 【0359】

試験されたすべての適応症において、腫瘍膜と比較して、腫瘍細胞質においてより高度のネクチン - 4 陽性が観察された。乳癌及び膀胱癌は、ネクチン - 4 陽性の頻度が最も高かった。乳癌のサブタイプ分析により、ホルモン受容体陰性腫瘍及びヒト上皮成長因子受容体2陽性腫瘍におけるネクチン - 4 発現の比率が高いことが確認された。

## 【0360】

結論：複数の腫瘍タイプにわたってIHCによって測定されたネクチン - 4 発現の頻度によって、BT8009プログラムの臨床戦略を導くことができる。

## 【0361】

実施例2. ネクチン - 4 標的化二環毒素コンジュゲートBT8009の分子ベースの濃縮戦略

材料：US Biomax (Rockville, MD) から腫瘍コアを取得し、TMA構築及びそれに続くIHC染色、ならびにDNA抽出、及びその後の全エクソームシーケンシングのいずれにも使用した。TMA (BR1301: <https://www.biomax.us/tissue-arrays/Breast/BR1301>) は、120のTNBC症例及び対照で構成されて

いる (TNBC 対照: ER+, PR+, HER2+ の各 2 つ及びネクチン - 4 タンパク質発現対照: 2 つの脾臓組織と 2 つの皮膚組織)。

【0362】

ネクチン - 4 タンパク質発現: ネクチン - 4 IHC アッセイを使用して IHC を実行した。腫瘍膜及び細胞質 H スコアは、病理学者によって決定された。

【0363】

全エクソームシーケンシング: 約 110 個の TNBC 試料について全エクソームシーケンシングを実行した。Qiagen の AllPrep DNA/RNA FF キットを使用して、FFPE 組織から DNA と RNA を共抽出した。次の試料において、DNA QC、全エクソームライブラリーの構築 (ライブラリー調製及びハイブリッドキャプチャを含む)、及びエクソーム配列生成を実行した。DNA QC 及び配列メトリックカットオフに合格したすべての試料を、DNA バリエーション分析に進めた。

10

【0364】

DNA バリエーション分析: GATK4 Mutect2 (SNV/Indels) 及び GATK4 CNV プライムを使用し、腫瘍のみの体細胞分析を正常なパネルに対して実行した。

【0365】

全エクソームシーケンシングデータの前処理: 合計 100 個のコピー数セグメンテーションファイルは、Oncotator を使用して事前注釈付けされたフォーマットであった。注釈付きコピー数セグメンテーションファイルでは、ゲノム位置、コピー数コール (二倍体、増幅または削除)、平均  $\log_2$  変換コピー比、及び一貫した倍数性を有する各連続染色体セグメントの領域内に位置する遺伝子を特定した。次に、これらのセグメントデータを、遺伝子が親染色体セグメントの対立遺伝子頻度に割り当てられた遺伝子レベルデータに拡張した。複数の染色体セグメント内に存在することによって示される、一貫性のない倍数性を有する遺伝子は、分析から除外した。

20

【0366】

実験の目標は、BT8009 に対する患者のスクリーニング頻度、収量、及び応答の可能性を増加させ得る可能性のある腫瘍ネクチン - 4 タンパク質発現 (すなわち、体細胞変異または遺伝子増幅) の定型的に測定される分子サロゲートを識別することであった。ここでは、乳癌、膀胱癌、肺癌を含む TCGA の 9 つの癌適応症において、ネクチン - 4 コピー数がネクチン - 4 mRNA 発現と関連していることが示される。さらに、TCGA の > 30 のがん適応症全体で、ネクチン - 4 のコピー数は、SDHC コピー数と高度に相関しており (これら 2 つの遺伝子は 1q23 で約 225 kb 離れている)、これは複数の市販の NGS パネルに含まれている。まとめると、これらの結果は、SDHC 増幅の存在を、ネクチン - 4 陽性腫瘍の患者を識別するための濃縮ツールとして使用することができることを示唆している。100 個の TNBC ヒト腫瘍試料を試験して、ネクチン - 4 及び SDHC のコピー数、ならびに IHC によるネクチン - 4 タンパク質の発現状態を決定した。

30

【0367】

結果: SDHC 及びネクチン - 4 のコピー数は、高度に正の相関があることが観察された ( $R^2 = 0.93$ )。さらに、ネクチン - 4 コピー数が 3 であるすべての ( $N = 22$ ) TNBC 腫瘍は、ネクチン - 4 タンパク質発現が陽性であると識別され、BT8009 - 100 への登録に必要な H スコア閾値以上であった。対照的に、ネクチン - 4 / SDHC について 2 倍体である腫瘍のサブセット ( $n = 30$ ) には、ネクチン - 4 陽性腫瘍と陰性腫瘍の両方が存在していた。このことは、SDHC / ネクチン - 4 増幅の存在を使用して、ネクチン - 4 発現腫瘍を識別する可能性を高めることができることを示唆している。

40

【0368】

結論: SDHC 増幅を伴う既存の患者 NGS データは、IHC を介してネクチン - 4 高発現腫瘍を有する患者を識別するのに有用であることが示された。

【0369】

50

### 実施例 3 . M u l t i O m y x ( 商 標 ) ハイパープレックス免疫蛍光アッセイ

M u l t i O m y x ( 商 標 ) 技術を利用して、頭頸部扁平上皮癌 ( H N S C C )、非小細胞肺癌 ( N S C L C )、乳癌及び膀胱癌 F F P E 試料の E p h A 2、ネクチン - 4、C D 1 3 7、C D 1 9、C D 3、C D 4、C D 8、F O X P 3、C D 6 9、C D 4 5 R O、C D 5 6、C D 6 8、C D 1 1 b、グランザイム B、P D - 1、P D - L 1、H L A - A B C、K i 6 7、及び腫瘍セグメンテーションマーカー P a n C K を含む 1 9 のバイオマーカーのパネルの発現を評価した。各 F F P E スライドを、組織の注釈及び選択のために N e o G e n o m i c s の病理学者に提示した。病理学者によって選択された腫瘍関連領域は、染色及び分析に使用した。染色は、単一の 4 u M F F P E スライドを使用して実行した。各染色ラウンド内で、2 つのシアニン色素標識 ( C y 3、C y 5 ) 抗体を組み合わせ、最大 2 つのマーカーが認識された。次に、染色シグナルを画像化し、続いて新規色素の不活性化を行い、染色の繰り返しラウンドを可能にした。独自の深層学習ベースのワークフローを適用して、個々の細胞を識別し、すべての個々のマーカーについて細胞分類を実行し、分析のために組織及び腫瘍領域を識別した。個々の細胞及び領域の分類結果を組み合わせ、共発現の要約を生成し、目的の表現型の空間分布統計を算出した。

10

#### 【 0 3 7 0 】

M u l t i O m y x ( 商 標 ) ハイパープレックス免疫蛍光アッセイが、1 5 の原発性ヒト腫瘍試料からインサイチュで、ネクチン - 4 及び C D 1 3 7 陽性細胞の存在と、これらの細胞型のトポグラフィを同時に定量化するために開発された。( 図 1 0 B に示す )。各腫瘍試料で検出されたネクチン - 4 及び C D 1 3 7 陽性細胞の頻度は、ネクチン - 4 陽性 N S C L C、H N S C C、及び膀胱癌試料内にかなりの C D 1 3 7 + 免疫細胞浸潤が存在することを示した。空間プロファイリング分析により、C D 1 3 7 + 免疫浸潤が腫瘍間質内で検出され、これらの一部が腫瘍コア内に深く浸透し、ネクチン - 4 陽性腫瘍細胞に最も近接していることがさらに明らかになった ( 図 1 0 C )。より詳細なプロファイリングでは、分析したすべての腫瘍タイプで検出された C D 1 3 7 発現免疫細胞は、含まれる C D 4 + 細胞及び C D 8 + T 細胞、ならびに C D 6 8 + マクロファージで主に構成されていた ( 図 1 0 D )。C D 1 3 7 T I C A の作用は T 細胞に限定されない場合があるが、これらのデータは、少なくとも C D 1 3 7 を担持する T 細胞がネクチン - 4 を担持する腫瘍細胞と接触する可能性が高いことを示している。したがって、これらの観察結果は、ネクチン - 4 陽性ヒト癌の治療のための腫瘍標的化 C D 1 3 7 アゴニストの開発を支持している。

20

30

#### 【 0 3 7 1 】

本発明の数多くの実施形態が記載されているが、本発明の化合物及び方法を利用する他の実施形態を提供するために実施例を変更してもよいことは明らかである。したがって、本発明の範囲は、実施例として示された特定の実施形態によってではなく、出願及び特許請求の範囲によって定義されるべきであることが理解されよう。

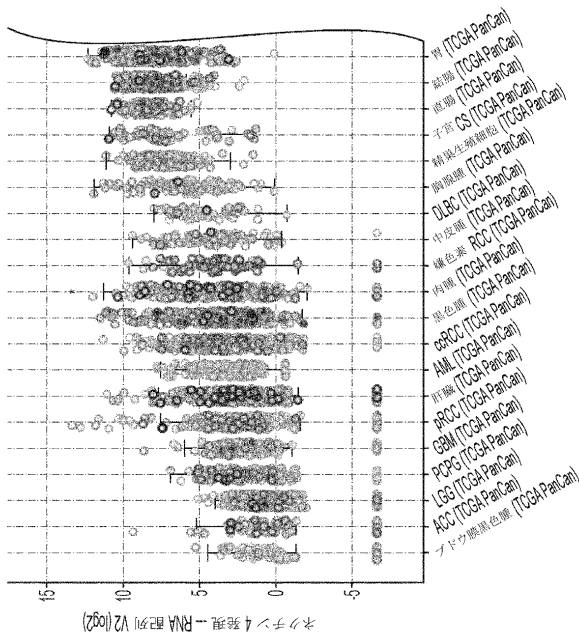
40

50

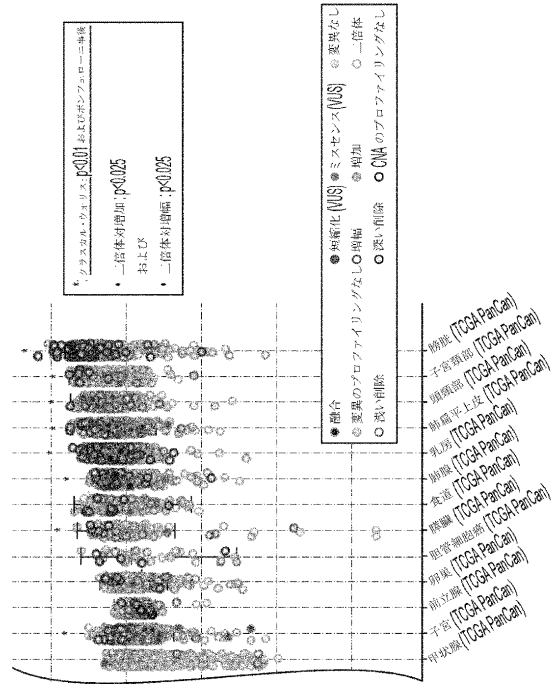


【 図 面 】

【 図 1 - 1 】



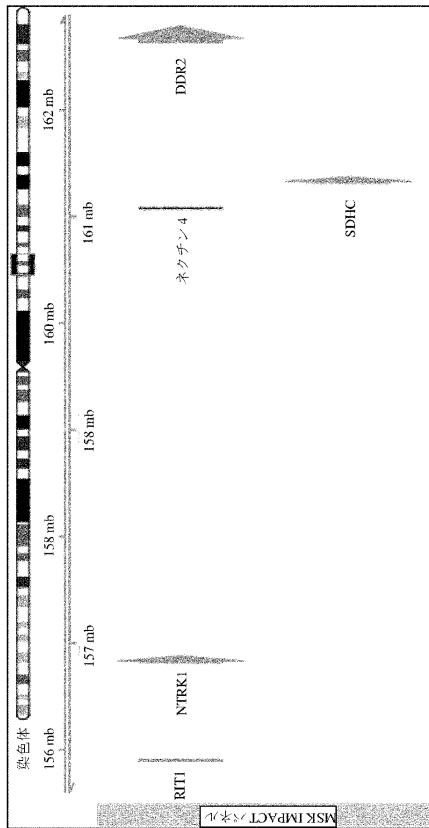
【 図 1 - 2 】



10

20

【 図 2 A 】



【 図 2 B 】

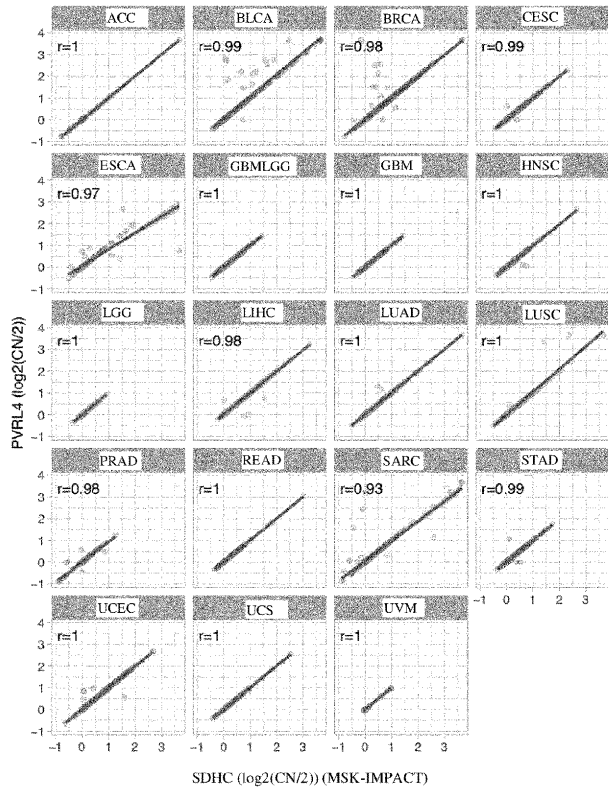
遺伝子	記述	ゲノム位置	ネクチン4 までの距離
ネクチン4	ネクチン 細胞接着分子4	1:161070995-161089599:-1	-
SDHC	コハク酸デヒドロゲナーゼ 複合体サブユニットC	1:161314257-161375340:1	225 kb
DDR2	ジスコイジンドメイン 受容体チロシンキナーゼ2	1:162631373-162787400:1	1.6 Mb

30

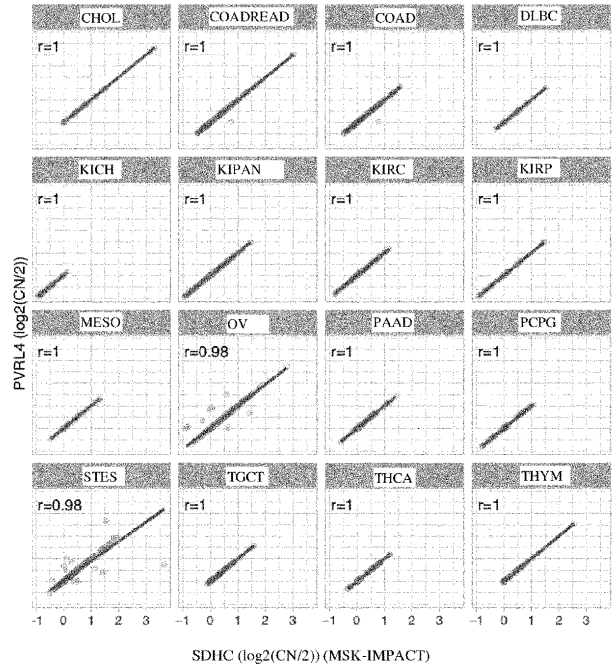
40

50

【 3 A - 1 】



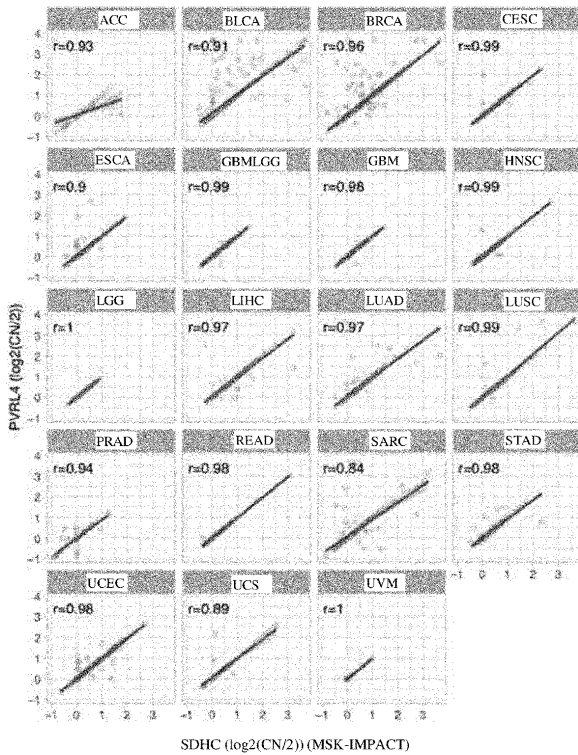
【 3 A - 2 】



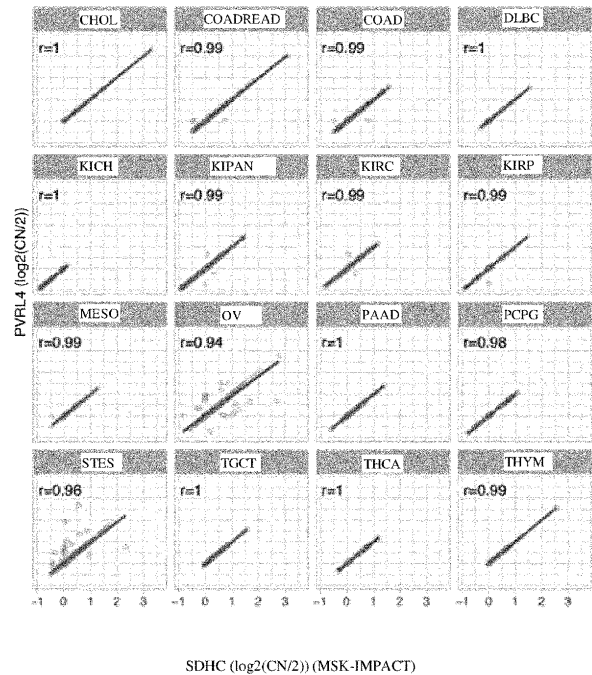
10

20

【 3 B - 1 】



【 3 B - 2 】

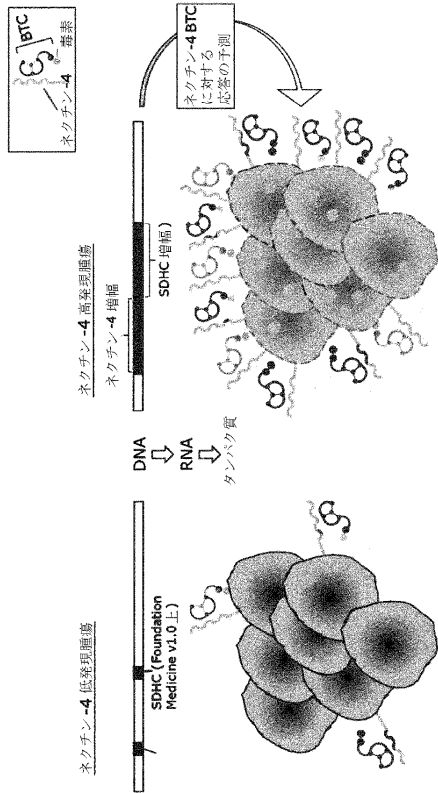


30

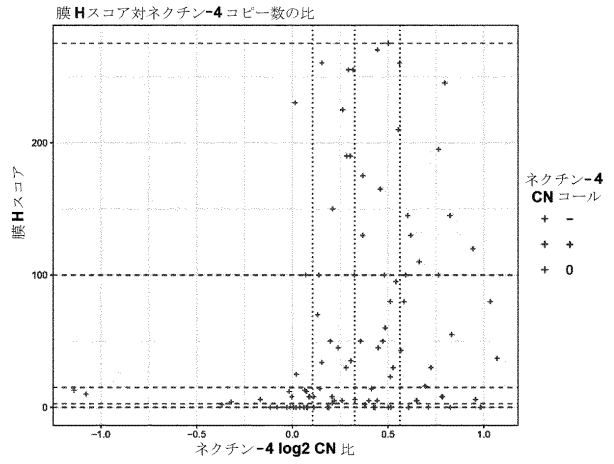
40

50

【 図 4 】



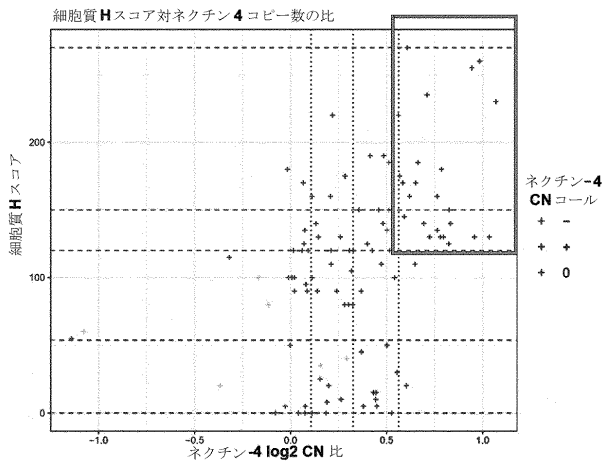
【 図 5 A 】



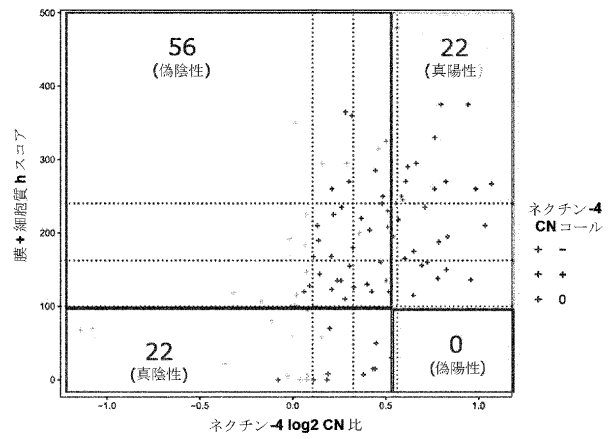
10

20

【 図 5 B 】



【 図 5 C 】



30

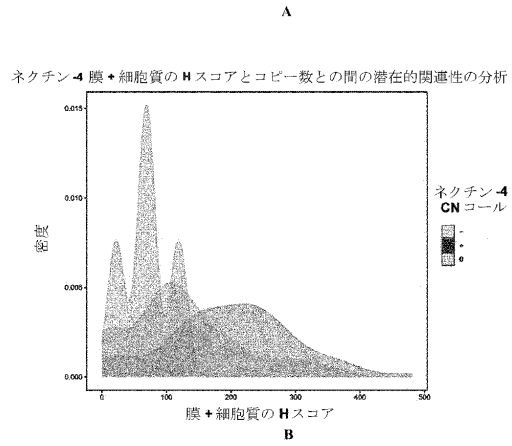
40

50

【 図 5 D 】

試験	$H_{\text{膜+細胞質}} \geq 100$	$H_{\text{膜+細胞質}} < 100$	合計
NetChin-4 (陽性)	a=22 (真陽性)	c=0 (偽陽性)	a+c=22
NetChin-4 (陰性)	b=56 (偽陰性)	d=22 (真陰性)	b+d=78
合計	a+b=78	c+d=22	

【 図 6 】



10

20

【 図 7 A 】

膜 + 細胞質

NetChin-4 log2 CN 比カットオフ	H スコア カットオフ												
	0	50	100	150	200	250	300	350	400	450	500	550	600
全て $\geq 0$	89	75	64	54	44	34	22	15	8	5	2	2	0
100 $\geq 0$	87	79	68	60	50	41	33	22	15	8	5	2	0
78 $\geq 0$	78	74	65	59	49	40	33	22	15	8	5	2	0
55 $\geq 0$	55	54	51	47	41	34	28	19	13	7	4	2	0
39 $\geq 0$	39	39	37	35	30	25	20	12	9	5	4	2	0
23 $\geq 0$	23	23	22	21	18	16	13	10	7	4	3	1	0
9 $\geq 0$	9	9	8	8	7	6	5	3	3	1	1	0	0
6 $\geq 0$	6	6	5	5	4	3	3	2	2	1	1	0	0
1 $\geq 0$	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
0 $\geq 0$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0 $\geq 0$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

【 図 7 B 】

膜

NetChin-4 log2 CN 比カットオフ	H スコア カットオフ												
	0	25	50	75	100	125	150	175	200	225	250	275	300
全て $\geq 0$	100	89	75	64	54	44	34	22	15	8	5	2	0
48 $\geq 0$	48	48	45	40	34	27	21	12	9	5	3	2	0
38 $\geq 0$	38	38	36	32	28	22	17	10	7	4	2	1	0
32 $\geq 0$	32	32	30	28	24	19	16	9	6	3	2	1	0
28 $\geq 0$	28	28	26	24	20	15	12	8	5	2	1	0	0
20 $\geq 0$	20	20	19	18	14	10	8	5	3	1	0	0	0
16 $\geq 0$	16	16	15	14	10	7	5	2	2	0	0	0	0
14 $\geq 0$	14	14	13	12	9	6	5	2	2	0	0	0	0
10 $\geq 0$	10	10	9	8	6	5	4	1	1	0	0	0	0
9 $\geq 0$	9	9	8	7	5	4	3	1	1	0	0	0	0
6 $\geq 0$	6	6	6	5	4	3	2	0	0	0	0	0	0
1 $\geq 0$	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
0 $\geq 0$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

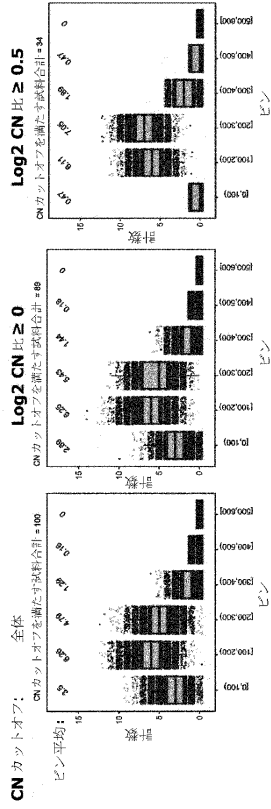
30

40

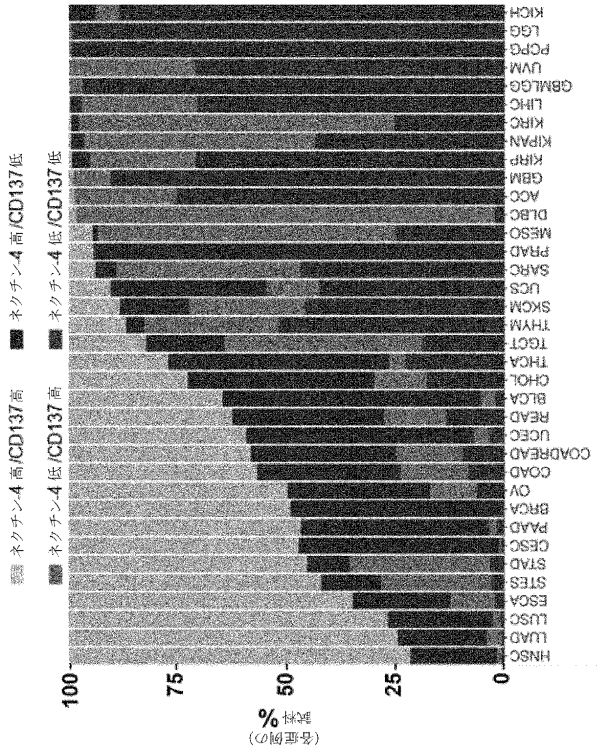
50



【 図 9 】



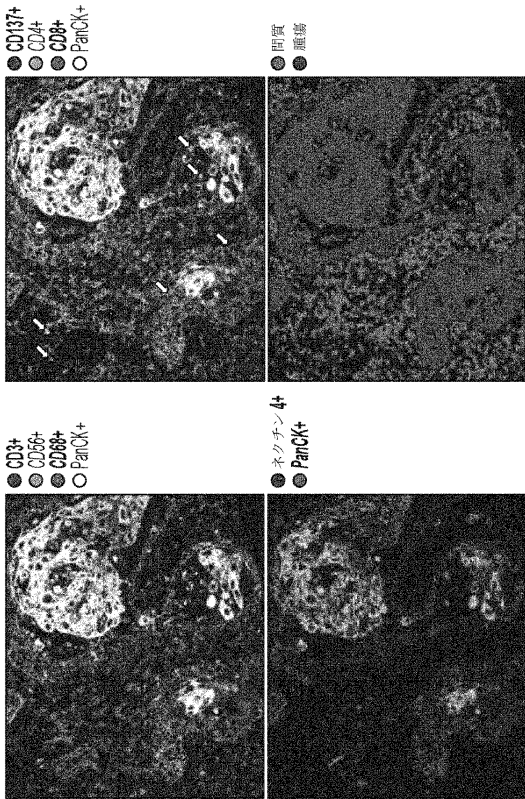
【 図 10 A 】



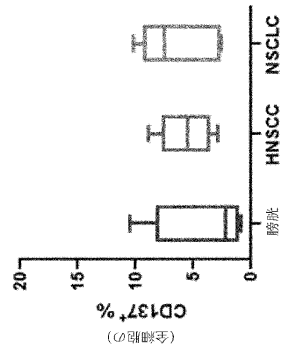
10

20

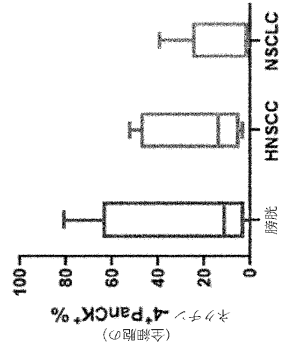
【 図 10 B 】



【 図 10 C 】



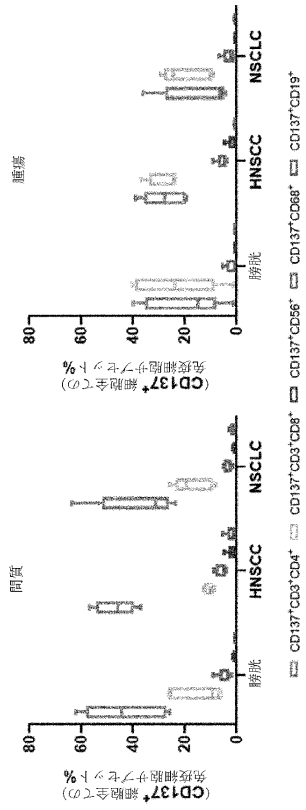
30



40

50

【 図 10 D 】



10

20

【 配列表 】

202353890600001.app

30

40

50

【 国際調査報告 】

International application No.

PCT/EP2021/072866

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

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

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

a.  forming part of the international application as filed:

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

on paper or in the form of an image file.

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

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

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

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

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

3. Additional comments:

10

20

30

40

50



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
**PCT/EP2021/072866**

**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.:  
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:

**see additional sheet**

- 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 an 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.:  
**1-3, 15, 18 (completely); 10, 11, 14, 21-26 (partially)**

30

40

**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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2021/072866

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
**INV. G01N33/574 C12Q1/6886**  
**ADD.**

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

**B. FIELDS SEARCHED**  
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
**G01N C12Q**

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
**EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data**

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p><b>US 2019/389906 A1 (BESWICK PAUL [GB] ET AL) 26 December 2019 (2019-12-26) cited in the application</b></p> <p><b>the whole document paragraphs [0291], [0292], [0542] - [0554]</b></p> <p>----- -/--</p>	<p><b>1-3, 10, 11, 14, 15, 18, 21-26</b></p>

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	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search: **19 October 2021**

Date of mailing of the international search report: **21/12/2021**

Name and mailing address of the ISA/  
 European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer:  
**Jenkins, Gareth**

10

20

30

40

2

50

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2021/072866

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p><b>SATOSHI NISHIWADA ET AL:</b> "Nectin-4 expression contributes to tumor proliferation, angiogenesis and patient prognosis in human pancreatic cancer", JOURNAL OF EXPERIMENTAL &amp; CLINICAL CANCER RESEARCH, BIOMED CENTRAL LTD, LONDON UK, vol. 34, no. 1, 28 March 2015 (2015-03-28), page 30, XP021215383, ISSN: 1756-9966, DOI: 10.1186/s13046-015-0144-7 the whole document abstract second paragraph of background section -----</p>	1-3,10, 11
Y	<p><b>PAVLOVA N N ET AL:</b> "A role for PVRL4-driven cell-cell interactions in tumorigenesis", ELIFE, ELIFE SCIENCES PUBLICATIONS LTD, GB, vol. 2, 30 April 2013 (2013-04-30), pages e00358-1, XP002754175, ISSN: 2050-084X, DOI: 10.7554/ELIFE.00358 [retrieved on 2013-04-30] cited in the application the whole document first paragraph of discussion -----</p>	1-3,10, 11
Y	<p><b>SHAO XIN ET AL:</b> "Copy number variation is highly correlated with differential gene expression: a pancancer study", BMC MEDICAL GENETICS, vol. 20, no. 1, 1 December 2019 (2019-12-01), XP055850764, DOI: 10.1186/s12881-019-0909-5 Retrieved from the Internet: URL:https://bmcmedgenet.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12881-019-0909-5.pdf the whole document abstract -----</p>	1-3,10, 11
X,P	<p><b>Gelb T ET AL:</b> "Abstract 391: Molecular-based enrichment strategy for Nectin-4 targeted Bicycle toxin conjugate BT8009   Cancer Research", 1 July 2021 (2021-07-01), XP055850795, Retrieved from the Internet: URL:https://cancerres.aacrjournals.org/content/81/13_Supplement/391 [retrieved on 2021-10-13] the whole document -----</p>	1-3,10, 11,14, 15,18, 21-26

2

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

page 2 of 2

50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

**PCT/EP2021/072866**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
<b>US 2019389906 A1</b>	<b>26-12-2019</b>	<b>AU 2019289199 A1</b>	<b>11-02-2021</b>
		<b>AU 2019289200 A1</b>	<b>11-02-2021</b>
		<b>BR 112020025715 A2</b>	<b>06-04-2021</b>
		<b>BR 112020025985 A2</b>	<b>23-03-2021</b>
		<b>CA 3101164 A1</b>	<b>26-12-2019</b>
		<b>CA 3101427 A1</b>	<b>26-12-2019</b>
		<b>CN 112566651 A</b>	<b>26-03-2021</b>
		<b>CN 112601539 A</b>	<b>02-04-2021</b>
		<b>EP 3810167 A1</b>	<b>28-04-2021</b>
		<b>EP 3810169 A1</b>	<b>28-04-2021</b>
		<b>JP 2021527701 A</b>	<b>14-10-2021</b>
		<b>JP 2021527702 A</b>	<b>14-10-2021</b>
		<b>KR 20210025603 A</b>	<b>09-03-2021</b>
		<b>KR 20210029783 A</b>	<b>16-03-2021</b>
		<b>PH 12020552179 A1</b>	<b>28-06-2021</b>
		<b>SG 11202012413T A</b>	<b>28-01-2021</b>
		<b>SG 11202012415P A</b>	<b>28-01-2021</b>
		<b>TW 202016129 A</b>	<b>01-05-2020</b>
		<b>US 2019389906 A1</b>	<b>26-12-2019</b>
		<b>US 2021269480 A1</b>	<b>02-09-2021</b>
		<b>WO 2019243832 A1</b>	<b>26-12-2019</b>
		<b>WO 2019243833 A1</b>	<b>26-12-2019</b>

10

20

30

40

50

International Application No. PCT/EP2021/072866

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-3, 15, 18 (completely); 10, 11, 14, 21-26 (partially)

Measuring the Nectin-4 DNA copy number.

---

2. claims: 4-6, 12, 16, 19 (completely); 10, 11, 14, 21-26 (partially)

Measuring the SDHC DNA copy number.

---

3. claims: 7-9, 13, 17, 20 (completely); 10, 11, 14, 21-26 (partially)

Measuring the DDR2 DNA copy number.

---

4. claims: 27, 28 (completely); 30-46 (partially)

Measuring Nectin-4 protein level.

---

5. claims: 29 (completely); 30-46 (partially)

Measuring staining intensity using mIF.

---

10

20

30

40

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 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 1/18	4 H 0 4 5
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	D
A 6 1 K 47/65 (2017.01)	A 6 1 K 45/06	
C 1 2 Q 1/6813(2018.01)	A 6 1 K 47/65	
G 0 1 N 33/50 (2006.01)	C 1 2 Q 1/6813	Z
G 0 1 N 33/68 (2006.01)	G 0 1 N 33/50	P
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	G 0 1 N 33/68	
C 0 7 K 16/30 (2006.01)	G 0 1 N 33/53	D
	C 0 7 K 16/30	

(32)優先日 令和3年4月7日(2021.4.7)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . T W E E N

2 . S P A N

バス、ビルディング900、バイシクルティーエクス・リミテッド内

(72)発明者 ゲルブ , タラ  
英国シービー22・3エイティ、ケンブリッジ、バブラハム・リサーチ・キャンパス、ビルディング900、バイシクルティーエクス・リミテッド内

(72)発明者 サントス , ショーン エム  
英国シービー22・3エイティ、ケンブリッジ、バブラハム・リサーチ・キャンパス、ビルディング900、バイシクルティーエクス・リミテッド内

(72)発明者 コーエン , ヘザー ビー  
英国シービー22・3エイティ、ケンブリッジ、バブラハム・リサーチ・キャンパス、ビルディング900、バイシクルティーエクス・リミテッド内

F ターム (参考) 2G045 AA26 BB24 DA13 DA36 FB02 FB03 FB12  
4B063 QA01 QA19 QQ02 QQ08 QR08 QR55 QR62 QS25 QS34 QX02  
4C076 AA95 CC27 EE59  
4C084 AA19 AA20 NA05 ZA591 ZA592 ZA661 ZA662 ZA811 ZA812 ZB261  
ZB262  
4C085 AA13 AA14 BB11  
4H045 AA11 AA30 BA10 DA76 EA28 FA74