

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2016 年 10 月 13 日(13.10.2016)



(10) 国際公開番号

**WO 2016/163433 A1**

- (51) 国際特許分類:  
*A61K 39/395* (2006.01) *A61K 31/7048* (2006.01)  
*A61K 31/282* (2006.01) *A61K 33/24* (2006.01)  
*A61K 31/337* (2006.01) *A61K 45/00* (2006.01)  
*A61K 31/4745* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)  
*A61K 31/475* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/061333
- (22) 国際出願日: 2016 年 4 月 7 日(07.04.2016)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2015-079468 2015 年 4 月 8 日(08.04.2015) JP
- (71) 出願人: 第一三共株式会社(DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目 5 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 塩瀬 能伸(SHIOSE, Yoshinobu); 〒1408710 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 石田 さおり(ISHIDA, Saori); 〒1408710 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 石橋 公樹, 外(ISHIBASHI, Koki et al.); 〒1400005 東京都品川区広町一丁目 2 番 5 8 号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))
- 明細書の別個の部分として表した配列リスト (規則 5.2(a))

(54) Title: COMPOSITION COMPRISING ANTI-FGFR2 ANTIBODY AND ANOTHER AGENT

(54) 発明の名称: 抗 F G F R 2 抗体と他剤を含む組成物

(57) Abstract: A combination comprising an antibody capable of binding to human fibroblast growth factor receptor 2 (hFGFR2) and an agent that is different from the antibody.

(57) 要約: ヒト 2 型線維芽細胞増殖因子受容体 (h F G F R 2) に結合する抗体および他剤の組合せ。



**WO 2016/163433 A1**

## 明 細 書

発明の名称：抗F G F R 2抗体と他剤を含む組成物

### 技術分野

[0001] 本発明は、新規な抗体もしくはその機能断片またはその修飾体および他の有効成分の組合せ、該抗体もしくはその機能断片またはその修飾体および他の有効成分を含有する医薬組成物等に関する。

### 背景技術

[0002] 癌の治療では、手術による癌部分の除去、抗癌剤や放射線により癌細胞を殺すことで治癒や延命効果が期待される。しかしながら、多くの癌に対しては単独の抗癌剤治療だけでは十分な効果が得られないため、様々な薬剤との併用により治療が試みられている。抗癌剤にはドキソルビシン、シスプラチン、タキソール、あるいはカンプトテシンなどの化学療法剤や、クリゾチニブ、ダサチニブ、ラパチニブなどの分子標的薬、ベバシズマブ、セツキシマブ、トラスツズマブなどの癌治療抗体、アナストロゾール、エキセメスタン、タモキシフェンなどのホルモン剤などがあり、癌の種類や進行度、治療状況により、使われる抗癌剤やその併用療法も決定される。細胞の増殖、生存を司るレセプターに対し、細胞外領域に作用し、直接増殖シグナルを遮断したり、ADCCを介して抗腫瘍活性を示す癌治療抗体と、同じレセプターに対する薬剤や、異なるレセプターを阻害する薬剤、あるいは化学療法剤等を併用することで抗癌作用を強める方策は以前より行われてきた。

[0003] Lapatinib (Her2 TKI) と Herceptin (抗Her2抗体) の併用は、乳癌治療において併用効果が認められ、Lapatinibの作用によりHer2が細胞表面に蓄積することで、Her2の効果を強めている可能性が示唆されている(非特許文献1)。また、ErbBファミリー全体を阻害するafatinibと、抗EGFRモノクローナル抗体セツキシマブのEGFRの二重阻害においても強い抗癌作用を示すことが明らかとなっている(非特許文献2)。このように、受容体型tyros

ine kinase に対し、それを認識する抗体と、その tyrosine kinase 活性を阻害する低分子薬剤との併用は、強い増殖阻害を引き起こし、有用な治療法に繋がる可能性がある。他にも、大腸癌治療において、化学療法剤であるカンプトテシンと EGF R 阻害剤であるセツキシマブとの併用やアバスチンとの併用は、標準治療として確立されており、大腸癌治療に大きなメリットを示している。

[0004] しかしながら、抗 FGF R 2 抗体と併用することにより、抗癌作用が増強される薬剤についてはほとんど知られていない（特許文献 1 及び 2）。

## 先行技術文献

### 特許文献

[0005] 特許文献 1：米国特許出願公開 US 2014/0322220 A1 号

特許文献 2：米国特許出願公開 US 2015/0050273 A1 号

### 非特許文献

[0006] 非特許文献 1：スカルトリティ他 (Scaltriti, M. et al.)、オンコジーン (Oncogene)、2009 年 2 月刊、28 巻 (6 号)、803 乃至 814 頁、2008 年 12 月 8 日電子公表

非特許文献 2：レガレス他 (Regales, L., et al.)、ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション (J. Clin. Invest.)、2009 年 10 月刊、119 巻 (10 号)、3000 乃至 3010 頁、2009 年 9 月 14 日電子公表

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の一つの課題は抗 FGF R 2 抗体および他剤の組合せ、ならびに、該抗体および他剤を含有する医薬組成物等を提供することである。

[0008] また、本発明の他の一つの課題は、癌の治療又は予防に使用される抗 FGF R 2 抗体および他剤を組合せ、ならびに、癌の治療又は予防に使用される、該抗体および他剤を含有する医薬組成物を提供することにある。

[0009] さらに、本発明の他の一つの課題は、抗F G F R 2抗体と他剤とを組み合わせ投与することにより、または、該組成物を投与することにより、癌を治療又は予防する方法を提供することにある。

### 課題を解決するための手段

[0010] 発明者らは上記課題を解決するために検討を行い、抗癌活性を有する抗F G F R 2抗体に様々な抗癌剤（例えば、ドキソルビシン、シスプラチン、タキソール、ドセタキセル、フルオロウラシルあるいはカンプトテシンなどの化学療法剤や、クリゾチニブ、ダサチニブ、ラパチニブなどの分子標的薬、ベバシズマブ、セツキシマブ、トラスツズマブ、ラムシルマブなどの癌治療抗体、アナストロゾール、エキセメスタン、タモキシフェンなどのホルモン剤など）を組み合わせ使用することにより、優れた抗腫瘍効果が得られることを見出し、本発明を完成させた。

[0011] 本発明は、

（1）下記（i）乃至（i x）の特徴を有するモノクローナル抗体もしくはその機能断片、および、トポイソメラーゼ阻害剤、微小管阻害剤、プラチナ製剤、抗V E G F R 2抗体及び5-フルオロウラシル系抗がん剤よりなる群から選択される一つ又は二つ以上の他剤の組合せ、又は、該抗体もしくはその機能断片、および、トポイソメラーゼ阻害剤、微小管阻害剤、プラチナ製剤、抗V E G F R 2抗体及び5-フルオロウラシル系抗がん剤よりなる群から選択される一つ又は二つ以上の他剤を含む医薬組成物：

（i）ヒト2型線維芽細胞増殖因子受容体（h F G F R 2）I I I b及びI I I cに特異的に結合する；

（i i）h F G F R 2の免疫グロブリン様ドメイン2又は免疫グロブリン様ドメイン3に結合する；

（i i i）ヒト1型線維芽細胞増殖因子受容体（h F G F R 1）、ヒト3型線維芽細胞増殖因子受容体（h F G F R 3）及びヒト4型線維芽細胞増殖因子受容体（h F G F R 4）には特異的に結合しない；

（i v）抗体依存性細胞傷害活性を有する；

- (v) 抗体依存性細胞媒介食活性を有する；
  - (v i) h F G F R 2 に対する中和活性を有する；
  - (v i i) i n v i v o 抗腫瘍活性を有する；
  - (v i i i) h F G F R 2 への F G F の結合を阻害する；
  - (i x) キメラ抗体、ヒト化抗体又はヒト抗体である、
- (2)

該抗体が配列表の配列番号 1 (図 1) に示されるアミノ酸配列からなる C D R L 1、配列表の配列番号 2 (図 2) に示されるアミノ酸配列からなる C D R L 2 及び配列表の配列番号 3 (図 3) に示されるアミノ酸配列からなる C D R L 3 を含むことからなる軽鎖、並びに、配列表の配列番号 4 (図 4) に示されるアミノ酸配列からなる C D R H 1、配列表の配列番号 5 (図 5) に示されるアミノ酸配列からなる C D R H 2 及び配列表の配列番号 6 (図 6) に示されるアミノ酸配列もしくは該アミノ酸配列のアミノ末端から数えて 1 つ目又は 2 つ目のアミノ酸が他のアミノ酸に置換されてなるアミノ酸配列からなる C D R H 3 を含むことからなる重鎖からなる、(1) に記載の組合せ又は医薬組成物、

(3)

該抗体が下記 (i) 乃至 (v i) から選択される、(1) 又は (2) に記載の組合せ又は医薬組成物：

(i) 配列番号は 8 (図 7) で示されるアミノ酸配列のアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 5 を含む軽鎖、および、配列番号 1 8 (図 1 2) で示されるアミノ酸配列のアミノ酸番号 2 0 乃至 4 6 7 を含む重鎖、を含んでなるヒト化抗体 (h F R 2 - 1 4 \_ H 1 9 / L 1) ；

(i i) 配列番号 8 (図 7) で示されるアミノ酸配列のアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 5 を含む軽鎖、および、配列番号 1 6 (図 1 1) で示されるアミノ酸配列のアミノ酸番号 2 0 乃至 4 6 7 を含む重鎖、を含んでなるヒト化抗体 (h F R 2 - 1 4 \_ H 1 2 / L 1) ；

(i i i) 配列番号 8 (図 7) で示されるアミノ酸配列のアミノ酸番号 2 1

乃至 235 を含む軽鎖、および、配列番号 12（図 9）で示されるアミノ酸配列のアミノ酸番号 20 乃至 467 を含む重鎖、を含んでなるヒト化抗体（hFR2-14\_\_H8/L1）；

（iv）配列番号 8（図 7）で示されるアミノ酸配列のアミノ酸番号 21 乃至 235 を含む軽鎖、および、配列番号 20（図 16）で示されるアミノ酸配列のアミノ酸番号 20 乃至 467 を含む重鎖、を含んでなるヒト化抗体（hFR2-14\_\_H9/L1）；

（v）配列番号 8（図 7）で示されるアミノ酸配列のアミノ酸番号 21 乃至 235 を含む軽鎖、および、配列番号 14（図 10）で示されるアミノ酸配列のアミノ酸番号 20 乃至 467 を含む重鎖、を含んでなるヒト化抗体（hFR2-14\_\_H11/L1）；

（vi）配列番号 8（図 7）で示されるアミノ酸配列のアミノ酸番号 21 乃至 235 を含む軽鎖、および、配列番号 10（図 8）で示されるアミノ酸配列のアミノ酸番号 20 乃至 467 を含む重鎖、を含んでなるヒト化抗体（hFR2-14\_\_H5/L1）、

（4）

該抗体が（3）の（i）乃至（vi）のいずれか一つに記載の抗体の重鎖および軽鎖のアミノ酸配列とそれぞれ 95%以上同一なアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖を含んでなり、且つヒト FGFR2 に結合する、（1）に記載の組合せ又は医薬組成物、

（5）

該抗体もしくはその機能断片が、（2）又は（3）の（i）乃至（vi）のいずれか一つに記載の抗体が認識する抗原上の部位に結合する、（1）に記載の組合せ又は医薬組成物、

[0012] （6）

該抗体もしくはその機能断片が、（2）又は（3）の（i）乃至（vi）のいずれか一つに記載の抗体と、hFGFR2 への結合において競合する、（1）に記載の組合せ又は医薬組成物、

(7)

下記の工程 (i) 及び (i i) を含むことからなる方法により得られる抗体もしくはその機能断片および他剤の組合せ又は該抗体もしくはその機能断片および他剤を含む医薬組成物：

(i) 下記 (ア) 又は (イ) に記載の細胞を培養する工程；

(ア) 下記 (a) 乃至 (c) のいずれか一つに記載のヌクレオチドが挿入された組換えベクター又は該ヌクレオチドが導入された組換え細胞：

(a) (1) 乃至 (6) のいずれか一つに記載の抗体の重鎖または軽鎖の一部または全部のアミノ酸配列をコードする塩基配列を含んでなるヌクレオチド；

(b) (1) 乃至 (6) のいずれか一つに記載の抗体の重鎖または軽鎖の一部または全部のアミノ酸配列をコードする塩基配列を含む塩基配列からなるヌクレオチド；

(c) (1) 乃至 (6) のいずれか一つに記載の抗体の重鎖または軽鎖の一部または全部のアミノ酸配列をコードする塩基配列からなるヌクレオチド；

(イ) (1) 乃至 (6) のいずれか一つに記載の抗体又はその機能断片を産生する細胞、

および

(i i) 前記工程 (i) で得られた培養物から (1) 乃至 (6) のいずれか一つに記載の抗体又はその機能断片を回収する工程、

(8)

該抗体の重鎖または軽鎖のアミノ末端またはカルボキシル末端において1乃至5個のアミノ酸が欠失してなる、(1) 乃至 (7) のいずれか一つに記載の組合せ又は医薬組成物、

(9)

(1) 乃至 (8) のいずれか一つに記載の抗体もしくはその機能断片の糖鎖修飾体および他剤の組合せ、又は、該修飾体および他剤を含む医薬組成物、

(10)

癌の治療もしくは予防に使用される、(1)乃至(9)のいずれか一つに記載の組合せ又は医薬組成物、

[0013] (11)

癌がh F G F R 2陽性である、(10)に記載の組合せ又は医薬組成物、

(12)

該抗体もしくはその機能断片がさらなる化合物とコンジュゲートされた、(1)乃至(11)のいずれか一つに記載の組合せ又は医薬組成物、

(13)

他剤がトポイソメラーゼ阻害剤である、(1)乃至(12)のいずれか一つに記載の組合せ又は医薬組成物、

(14)

トポイソメラーゼ阻害剤と併用するための、(1)乃至(8)のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は(9)に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体を含む医薬組成物、

(15)

トポイソメラーゼ阻害剤を含み、(1)乃至(8)のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は(9)に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体と併用することにより、該抗体、該機能断片又は該修飾体の作用を上昇させる医薬組成物、

[0014] (16)

(1)乃至(8)のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は(9)に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体を含み、トポイソメラーゼ阻害剤と併用することにより、該トポイソメラーゼ阻害剤の作用を上昇させる医薬組成物、

(17)

(1)乃至(8)のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は(9)に記載の組合せ又は組成物に含まれる修

飾体、および、トポイソメラーゼ阻害剤が組み合わせて投与されることを特徴とする医薬組成物、

(18)

(1) 乃至 (8) のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は (9) に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体、および、トポイソメラーゼ阻害剤が、それぞれ別の製剤に有効成分として含有され、同時にまたは異なる時間に投与されることを特徴とする、(17) に記載の医薬組成物、

(19)

(1) 乃至 (8) のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は (9) に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体、および、トポイソメラーゼ阻害剤が、単一の製剤に有効成分として含有されることを特徴とする、(17) に記載の医薬組成物、

(20)

(1) 乃至 (8) のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は (9) に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体、および、トポイソメラーゼ阻害剤が組み合わせて投与されることを特徴とする癌の治療方法、

[0015] (21)

トポイソメラーゼ阻害剤がイリノテカン、トポテカン及びエトポシドよりなる群から選択される一つ又は二つ以上である、(13) 乃至 (19) のいずれか一つに記載の医薬組成物又は (20) に記載の治療方法、

(22)

他剤が微小管阻害剤である、(1) 乃至 (12) のいずれか一つに記載の組合せ又は医薬組成物、

(23)

微小管阻害剤と併用するための、(1) 乃至 (8) のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は (9) に記載

の組合せ又は組成物に含まれる修飾体を含む医薬組成物、

(24)

微小管阻害剤を含み、(1)乃至(8)のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は(9)に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体と併用することにより、該抗体、該機能断片又は該修飾体の作用を上昇させる医薬組成物、

(25)

(1)乃至(8)のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は(9)に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体を含み、微小管阻害剤と併用することにより、該微小管阻害剤の作用を上昇させる医薬組成物、

[0016] (26)

(1)乃至(8)のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は(9)に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体、および、微小管阻害剤が組み合わせて投与されることを特徴とする医薬組成物、

(27)

(1)乃至(8)のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は(9)に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体、および、微小管阻害剤が、それぞれ別の製剤に有効成分として含有され、同時にまたは異なる時間に投与されることを特徴とする、(26)に記載の医薬組成物、

(28)

(1)乃至(8)のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は(9)に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体、および、微小管阻害剤が、単一の製剤に有効成分として含有されることを特徴とする、(26)に記載の医薬組成物、

(29)

(1) 乃至 (8) のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は (9) に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体、および、微小管阻害剤が組み合わせて投与されることを特徴とする癌の治療方法、

(30)

微小管阻害剤がパクリタキセル、ドセタキセル、ビンクリスチン、ビンブラスチン、エリブリン、ビンデシン及びビノレルビンよりなる群から選択される一つ又は二つ以上である、(22) 乃至 (28) のいずれか一つに記載の医薬組成物又は (29) に記載の治療方法、

[0017] (31)

他剤がプラチナ製剤である、(1) 乃至 (12) のいずれか一つに記載の組合せ又は医薬組成物、

(32)

プラチナ製剤と併用するための、(1) 乃至 (8) のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は (9) に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体を含む医薬組成物、

(33)

プラチナ製剤を含み、(1) 乃至 (8) のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は (9) に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体と併用することにより、該抗体、該機能断片又は該修飾体の作用を上昇させる医薬組成物、

(34)

(1) 乃至 (8) のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は (9) に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体を含み、プラチナ製剤と併用することにより、該プラチナ製剤の作用を上昇させる医薬組成物、

(35)

(1) 乃至 (8) のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗

体もしくはその機能断片又は（９）に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体、および、プラチナ製剤が組み合わせて投与されることを特徴とする医薬組成物、

[0018] （３６）

（１）乃至（８）のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は（９）に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体、および、プラチナ製剤が、それぞれ別の製剤に有効成分として含有され、同時にまたは異なる時間に投与されることを特徴とする、（３５）に記載の医薬組成物、

（３７）

（１）乃至（８）のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は（９）に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体、および、プラチナ製剤が、単一の製剤に有効成分として含有されることを特徴とする、（３５）に記載の医薬組成物、

（３８）

（１）乃至（８）のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は（９）に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体、および、プラチナ製剤が組み合わせて投与されることを特徴とする癌の治療方法

（３９）

プラチナ製剤がシスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン及びネダプラチンよりなる群から選択される一つ又は二つ以上である、（３１）乃至（３７）のいずれか一つに記載の医薬組成物又は（３８）に記載の治療方法、

（４０）

他剤が抗VEGFR2抗体である、（１）乃至（１２）のいずれか一つに記載の組合せ又は医薬組成物、

[0019] （４１）

抗VEGFR2抗体と併用するための、(1)乃至(8)のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は(9)に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体を含む医薬組成物、

(42)

抗VEGFR2抗体を含み、(1)乃至(8)のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は(9)に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体と併用することにより、該抗体、該機能断片又は該修飾体の作用を上昇させる医薬組成物、

(43)

(1)乃至(8)のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は(9)に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体を含み、抗VEGFR2抗体と併用することにより、該抗VEGFR2抗体の作用を上昇させる医薬組成物、

(44)

(1)乃至(8)のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は(9)に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体、および、抗VEGFR2抗体が組み合わせて投与されることを特徴とする医薬組成物、

(45)

(1)乃至(8)のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は(9)に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体、および、抗VEGFR2抗体が、それぞれ別の製剤に有効成分として含有され、同時にまたは異なる時間に投与されることを特徴とする、(44)に記載の医薬組成物、

[0020] (46)

(1)乃至(8)のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は(9)に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体、および、抗VEGFR2抗体が、単一の製剤に有効成分として含有さ

れることを特徴とする、（４４）に記載の医薬組成物、

（４７）

（１）乃至（８）のいずれか一つに記載の組合せ又は医薬組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は（９）に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体、および、抗VEGFR2抗体が組み合わせて投与されることを特徴とする癌の治療方法、

（４８）

抗VEGFR2抗体がラムシルマブである、（４０）乃至（４６）のいずれか一つに記載の医薬組成物又は（４７）に記載の治療方法、

（４９）

他剤が５－フルオロウラシル系抗がん剤である、（１）乃至（１２）のいずれか一つに記載の組合せ又は医薬組成物、

（５０）

５－フルオロウラシル系抗がん剤と併用するための、（１）乃至（８）のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は（９）に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体を含む医薬組成物、

[0021] （５１）

５－フルオロウラシル系抗がん剤を含み、（１）乃至（８）のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は（９）に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体と併用することにより、該抗体、該機能断片又は該修飾体の作用を上昇させる医薬組成物、

（５２）

（１）乃至（８）のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は（９）に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体を含み、５－フルオロウラシル系抗がん剤と併用することにより、該５－フルオロウラシル系抗がん剤の作用を上昇させる医薬組成物、

（５３）

(1) 乃至 (8) のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は (9) に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体、および、5-フルオロウラシル系抗がん剤が組み合わせて投与されることを特徴とする医薬組成物、

(54)

(1) 乃至 (8) のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は (9) に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体、および、5-フルオロウラシル系抗がん剤が、それぞれ別の製剤に有効成分として含有され、同時にまたは異なる時間に投与されることを特徴とする、(53) に記載の医薬組成物、

(55)

(1) 乃至 (8) のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は (9) に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体、および、5-フルオロウラシル系抗がん剤が、単一の製剤に有効成分として含有されることを特徴とする、(53) に記載の医薬組成物、

[0022] (56)

(1) 乃至 (8) のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は (9) に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体、および、5-フルオロウラシル系抗がん剤が組み合わせて投与されることを特徴とする癌の治療方法、及び、

(57)

5-フルオロウラシル系抗がん剤がフルオロウラシル、テガフル、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム、テガフル・ウラシル、カペシタビン、カルモフル、ドキシフルリジンである、(49) 乃至 (55) のいずれか一つに記載の医薬組成物又は (56) に記載の治療方法、等に関する。

## 発明の効果

[0023] 本発明の提供する抗体および他剤の組合せを用いることにより各種癌の治

療または予防が可能となる。

### 図面の簡単な説明

- [0024] [図1] ヒト化 F R 2 - 1 4 抗体軽鎖 (h F R 2 - 1 4 \_\_ L 1) の C D R 1 のアミノ酸配列 (配列表の配列番号 1)
- [図2] ヒト化 F R 2 - 1 4 抗体軽鎖 (h F R 2 - 1 4 \_\_ L 1) の C D R 2 のアミノ酸配列 (配列表の配列番号 2)
- [図3] ヒト化 F R 2 - 1 4 抗体軽鎖 (h F R 2 - 1 4 \_\_ L 1) の C D R 3 のアミノ酸配列 (配列表の配列番号 3)
- [図4] ヒト化 F R 2 - 1 4 抗体重鎖 (h F R 2 - 1 4 \_\_ H 1 9) の C D R 1 のアミノ酸配列 (配列表の配列番号 4)
- [図5] ヒト化 F R 2 - 1 4 抗体重鎖 (h F R 2 - 1 4 \_\_ H 1 9) の C D R 2 のアミノ酸配列 (配列表の配列番号 5)
- [図6] ヒト化 F R 2 - 1 4 抗体重鎖 (h F R 2 - 1 4 \_\_ H 1 9) の C D R 3 のアミノ酸配列 (配列表の配列番号 6)
- [図7] h F R 2 - 1 4 \_\_ L 1 のアミノ酸配列 (配列表の配列番号 8)。うちアミノ酸番号 1 乃至 2 0 はシグナル配列であり、通常大部分の成熟 h F R 2 - 1 4 \_\_ L 1 のアミノ酸配列には含まれない。可変領域はアミノ酸番号 2 1 乃至 1 3 0、定常領域はアミノ酸番号 1 3 1 乃至 2 3 5。
- [図8] h F R 2 - 1 4 \_\_ H 5 のアミノ酸配列 (配列表の配列番号 1 0)。うちアミノ酸番号 1 乃至 1 9 はシグナル配列であり、通常大部分の成熟 h F R 2 - 1 4 \_\_ H 5 のアミノ酸配列には含まれない。可変領域はアミノ酸番号 2 0 乃至 1 3 7、定常領域はアミノ酸番号 1 3 8 乃至 4 6 7。
- [図9] h F R 2 - 1 4 \_\_ H 8 のアミノ酸配列 (配列表の配列番号 1 2)。うちアミノ酸番号 1 乃至 1 9 はシグナル配列であり、通常大部分の成熟 h F R 2 - 1 4 \_\_ H 8 のアミノ酸配列には含まれない。可変領域はアミノ酸番号 2 0 乃至 1 3 7、定常領域はアミノ酸番号 1 3 8 乃至 4 6 7。
- [図10] h F R 2 - 1 4 \_\_ H 1 1 のアミノ酸配列 (配列表の配列番号 1 4)。うちアミノ酸番号 1 乃至 1 9 はシグナル配列であり、通常大部分の成熟 h F

R2-14\_\_H11のアミノ酸配列には含まれない。可変領域はアミノ酸番号20乃至137、定常領域はアミノ酸番号138乃至467。

[図11] hFR2-14\_\_H12のアミノ酸配列（配列表の配列番号16）。

うちアミノ酸番号1乃至19はシグナル配列であり、通常大部分の成熟hFR2-14\_\_H12のアミノ酸配列には含まれない。可変領域はアミノ酸番号20乃至137、定常領域はアミノ酸番号138乃至467。

[図12] hFR2-14\_\_H19のアミノ酸配列（配列表の配列番号18）。

うちアミノ酸番号1乃至19はシグナル配列であり、通常大部分の成熟hFR2-14\_\_H19のアミノ酸配列には含まれない。可変領域はアミノ酸番号20乃至137、定常領域はアミノ酸番号138乃至467。

[図13] ヒト胃癌細胞株SNU-16移植ヌードマウスにおける、hFR2-14\_\_H19/L1単独投与、CPT-11単独投与およびhFR2-14\_\_H19/L1とCPT-11の併用投与での*in vivo*抗腫瘍効果を示した図。シンボル無しは無処置対照群、シンボル丸はhFR2-14\_\_H19/L1 10mg/kg、シンボル三角はCPT-11 40mg/kg、シンボル四角はhFR2-14\_\_H19/L1 10mg/kg+CPT-11 40mg/kgを示す。

[図14] ヒト胃癌細胞株SNU-16移植NOD-scidマウスにおける、hFR2-14\_\_H19/L1単独投与、Paclitaxel単独投与またはhFR2-14\_\_H19/L1とPaclitaxelの併用投与での*in vivo*抗腫瘍効果を示した図。シンボル無しは無処置対照群、シンボル丸はhFR2-14\_\_H19/L1 10mg/kg、シンボル三角はPaclitaxel 15mg/kg、シンボル四角はhFR2-14\_\_H19/L1 10mg/kg+Paclitaxel 15mg/kgを示す。

[図15] ヒト肺癌細胞株KNS-62移植NOD-scidマウスにおける、hFR2-14\_\_H19/L1単独投与、Cisplatin単独投与またはhFR2-14\_\_H19/L1とCisplatinの併用投与での*in*

*in vivo* 抗腫瘍効果を示した図。シンボル無しは無処置対照群、シンボル丸は hFR2-14\_\_H19/L1 10mg/kg、シンボル三角は Cisplatin 5mg/kg、シンボル四角は hFR2-14\_\_H19/L1 10mg/kg + Cisplatin 5mg/kg を示す。

[図16] ヒト化 FR2-14 重鎖 (hFR2-14\_\_H9) のアミノ酸配列 (配列番号 20)。うちアミノ酸番号 1 乃至 19 はシグナル配列であり、通常大部分の成熟 hFR2-14\_\_H9 のアミノ酸配列には含まれない。可変領域はアミノ酸番号 20 乃至 137、定常領域はアミノ酸番号 138 乃至 467。

[図17] ヒト胃癌細胞株 SNU-16 移植ヌードマウスにおける、hFR2-14\_\_H19/L1 単独投与、Cisplatin 単独投与または hFR2-14\_\_H19/L1 と Cisplatin の併用投与での *in vivo* 抗腫瘍効果を示した図。シンボル無しは無処置対照群、シンボル丸は hFR2-14\_\_H19/L1 1mg/kg、シンボル三角は Cisplatin 5mg/kg、シンボル四角は hFR2-14\_\_H19/L1 1mg/kg + Cisplatin 5mg/kg を示す。

[図18] ヒト胃癌細胞株 SNU-16 移植ヌードマウスにおける、hFR2-14\_\_H19/L1 単独投与、Docetaxel 単独投与または hFR2-14\_\_H19/L1 と Docetaxel の併用投与での *in vivo* 抗腫瘍効果を示した図。シンボル無しは無処置対照群、シンボル丸は hFR2-14\_\_H19/L1 1mg/kg、シンボル三角は Docetaxel 1mg/kg、シンボル四角は hFR2-14\_\_H19/L1 1mg/kg + Docetaxel 1mg/kg を示す。

[図19] ヒト胃癌細胞株 SNU-16 移植ヌードマウスにおける、hFR2-14\_\_H19/L1 単独投与、抗 VEGFR2 抗体単独投与または hFR2-14\_\_H19/L1 と抗 VEGFR2 抗体の併用投与での *in vivo* 抗腫瘍効果を示した図。シンボル無しは無処置対照群、シンボル丸は hFR2-14\_\_H19/L1 1mg/kg、シンボル三角は抗 VEGFR2 抗

体 20 mg/kg、シンボル四角は h F R 2 - 1 4 \_ H 1 9 / L 1 1 mg/kg + 抗 V E G F R 2 抗体 20 mg/kg を示す。

[図20] ヒト胃癌細胞株 S N U - 1 6 移植ヌードマウスにおける、h F R 2 - 1 4 \_ H 1 9 / L 1 単独投与、5 - F U 単独投与または h F R 2 - 1 4 \_ H 1 9 / L 1 と 5 - F U の併用投与での *i n v i v o* 抗腫瘍効果を示した図。シンボル無しは無処置対照群、シンボル丸は h F R 2 - 1 4 \_ H 1 9 / L 1 1 mg/kg、シンボル三角は 5 - F U 50 mg/kg、シンボル四角は h F R 2 - 1 4 \_ H 1 9 / L 1 1 mg/kg + 5 - F U 50 mg/kg を示す。

### 発明を実施するための形態

#### [0025] 1. 定義

本発明において、「遺伝子」とは、蛋白質のアミノ酸をコードする塩基配列が含まれるヌクレオチドまたはその相補鎖を意味し、例えば、蛋白質のアミノ酸をコードする塩基配列が含まれるヌクレオチドまたはその相補鎖であるポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、DNA、mRNA、cDNA、cRNA等は「遺伝子」の意味に含まれる。かかる遺伝子は一本鎖、二本鎖又は三本鎖以上のヌクレオチドであり、DNA鎖とRNA鎖の会合体、一本のヌクレオチド鎖上にリボヌクレオチド(RNA)とデオキシリボヌクレオチド(DNA)が混在するもの及びそのようなヌクレオチド鎖を含む二本鎖又は三本鎖以上のヌクレオチドも「遺伝子」の意味に含まれる。本発明の「F G F R 2 遺伝子」としては、例えば、F G F R 2 蛋白質のアミノ酸配列をコードする塩基配列が含まれるDNA、mRNA、cDNA、cRNA等をあげることができる。

[0026] 本発明において、「ヌクレオチド」、「核酸」および「核酸分子」は同義であり、例えば、DNA、RNA、プローブ、オリゴヌクレオチド、ポリヌクレオチド、プライマー等も「ヌクレオチド」の意味に含まれる。かかるヌクレオチドは一本鎖、二本鎖又は三本以上の鎖からなるヌクレオチドであり、DNA鎖とRNA鎖の会合体、一本のヌクレオチド鎖上にリボヌクレオチ

ド（RNA）とデオキシリボヌクレオチド（DNA）が混在するもの及びそのようなヌクレオチド鎖を含む二本鎖又は三本以上の鎖の会合体も「ヌクレオチド」の意味に含まれる。

[0027] 本発明において、「ポリペプチド」、「ペプチド」および「蛋白質」は同義である。

[0028] 本発明において、「抗原」を「免疫原」の意味に用いることがある。

[0029] 本発明において、「細胞」には、動物個体に由来する各種細胞、継代培養細胞、初代培養細胞、細胞株、組換え細胞及び微生物等も含まれる。

[0030] 本発明においては、FGFR2、FGFR2 IIIb、FGFR2 IIIc、FGFR3、FGFRs等を認識する抗体を、それぞれ「抗FGFR2抗体」、「抗FGFR2 IIIb抗体」、「抗FGFR2 IIIc抗体」、「抗FGFR3抗体」及び「抗FGFRs抗体」等と表記することがある。かかる抗体には、キメラ化抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体等が含まれる。

[0031] 本発明における「抗体の機能断片」とは、元の抗体が奏する機能の少なくとも一部を奏する抗体断片を意味する。「抗体の機能断片」としては、例えば、Fab、F(ab')<sub>2</sub>、scFv、Fab'、一本鎖免疫グロブリン等をあげることができるが、それらに限定されるものではない。かかる抗体の機能断片は、抗体蛋白質の全長分子をパパイン、ペプシン等の酵素で処理することによって得られたものに加え、組換え遺伝子を用いて適当な宿主細胞において産生された組換え蛋白質であってもよい。

[0032] 本発明において、抗体が結合する「部位」、すなわち抗体が認識する「部位」とは、抗体が結合又は認識する抗原上の部分ペプチド又は部分高次構造を意味する。本発明においては、かかる部位のことをエピトープ、抗体の結合部位とも呼ぶ。本発明の抗FGFR2抗体が結合又は認識するFGFR2蛋白質上の部位としては、FGFR2蛋白質上の部分ペプチド又は部分高次構造等を例示することができる。

[0033] 抗体分子の重鎖及び軽鎖にはそれぞれ3箇所の相補性決定領域（CDR：Complementary determining region）

があることが知られている。相補性決定領域は、超可変領域（*hypervariable domain*）とも呼ばれ、抗体の重鎖及び軽鎖の可変領域内にあって、一次構造の変異性が特に高い部位であり、重鎖及び軽鎖のポリペプチド鎖の一次構造上において、通常、それぞれ3ヶ所に分離している。本発明においては、抗体の相補性決定領域について、重鎖の相補性決定領域を重鎖アミノ酸配列のアミノ末端側からCDRH1、CDRH2、CDRH3と表記し、軽鎖の相補性決定領域を軽鎖アミノ酸配列のアミノ末端側からCDRL1、CDRL2、CDRL3と表記する。これらの部位は立体構造の上で相互に近接し、結合する抗原に対する特異性を決定している。

[0034] 本発明において、「抗体変異体」とは、元の抗体が有するアミノ酸配列においてアミノ酸が置換、欠失、付加及び／又は挿入（以下、「変異」と総称する）してなるアミノ酸配列を有し、且つ本発明のFGFR2蛋白質に結合するポリペプチドを意味する。かかる抗体変異体における変異アミノ酸の数は、1乃至2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、15、20、25、30、40又は50個である。かかる抗体変異体も本発明の「抗体」に包含される。

[0035] 本発明において、「1乃至数個」における「数個」とは、3乃至10個を指す。

[0036] 本発明の抗体が奏する活性・性質としては、例えば、生物活性、理化学的性質等を挙げることができ、具体的には、各種生物活性、抗原やエピトープに対する結合活性、製造や保存時における安定性、熱安定性等をあげることができる。

[0037] 本発明において、「ストリンジントな条件下でハイブリダイズする」とは、 $5\times\text{SSC}$ を含む溶液中で $65^{\circ}\text{C}$ にてハイブリダイゼーションを行い、ついで $2\times\text{SSC}-0.1\%\text{SDS}$ を含む水溶液中で $65^{\circ}\text{C}$ にて20分間、 $0.5\times\text{SSC}-0.1\%\text{SDS}$ を含む水溶液中で $65^{\circ}\text{C}$ にて20分間、ならびに、 $0.2\times\text{SSC}-0.1\%\text{SDS}$ を含む水溶液中で $65^{\circ}\text{C}$ にて20分間、それぞれ洗浄する条件又はそれと同等の条件でハイブリダイズするこ

とを意味する。SSCとは150mM NaCl－15mMクエン酸ナトリウムの水溶液であり、 $n \times \text{SSC}$ は $n$ 倍濃度のSSCを意味する。

[0038] 本発明において「細胞傷害」とは、何らかの形で、細胞に病理的な変化をもたらすことを指し、直接的な外傷にとどまらず、DNAの切断や塩基の二量体の形成、染色体の切断、細胞分裂装置の損傷、各種酵素活性の低下などあらゆる細胞の構造や機能上の損傷を意味する。本発明において「細胞傷害活性」とは上記細胞傷害を引き起こすことを意味する。

[0039] 本発明において「抗体依存性細胞傷害活性」とは、「antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC) 活性」を指し、NK細胞が抗体を介して腫瘍細胞等の標的細胞を傷害する作用活性を意味する。

[0040] 本発明において「抗体依存性細胞媒介食活性」とは「antibody dependent cell phagocytosis (ADCP) 活性」を指し、単球やマクロファージ細胞が抗体を介して腫瘍細胞等の標的細胞を貪食する作用活性を意味する。「抗体依存性貪食活性」ともいう。

[0041] 本発明において「補体依存性細胞傷害作用活性」とは、「complement dependent cytotoxicity (CDC) 活性」を指し、補体が抗体を介して腫瘍細胞等の標的細胞を傷害する作用活性を意味する。

[0042] 本発明において「癌」と「腫瘍」は同じ意味で用いられる。

[0043] 本発明において「他の有効成分」又は「他の薬剤」とは、抗FGFR2抗体と組み合わせて使われるか、または本発明の医薬組成物に抗FGFR2抗体とともに含まれる疾患の治療又は予防活性を有する成分又は薬剤である。好適な態様において、かかる組合せまたは医薬組成物は癌の治療又は予防に有効であり、より好適な態様において、医薬組成物は癌の治療又は予防において相乗効果を示す。

[0044] 本発明において「相乗効果」とは、複数の有効成分を組み合わせて使用した場合または複数の有効成分を1つの医薬組成物に含有せしめた場合、それ

それを有効成分が示す抗癌活性を加算したより強い抗癌活性を示すことをいう。例えば、有効成分 A および B の奏する抗癌活性がそれぞれ a および b であって、A と B を組み合わせて使用するかまたは A と B を 1 つの医薬組成物に含有せしめて使用した場合に、その抗癌活性が a と b を加算したより大きければ、該組合せまたは医薬組成物は相乗効果を奏するとみなすことができる。別の例として、有効成分 A および B の奏する抗癌活性がそれぞれ a およびゼロ（0：すなわち B が抗癌活性を奏さない濃度）であって、A と B を組み合わせて使用するかまたは A と B を 1 つの医薬組成物に含有せしめた場合、その抗癌活性が a より大きければ、該組合せまたは医薬組成物は相乗効果を奏するとみなすことができる。また別の例として、有効成分 A および B の奏する抗癌活性がいずれもゼロ（0：すなわち A と B がいずれも抗癌活性を奏さない濃度）であって、A と B を組み合わせて使用するかまたは A と B を 1 つの医薬組成物に含有せしめた場合、その抗癌活性がゼロ（0）より大きければ、該組合せまたは医薬組成物は相乗効果を奏するとみなすことができる。

[0045] 2. 抗原蛋白質

(2-1) 特性

FGFRs は線維芽細胞増殖因子（FGF）に結合する受容体蛋白質である。本発明において、FGFRs は脊椎動物由来、好適には哺乳動物由来であり、より好適にはヒト由来である。ヒト FGF 及び FGFRs は、22 の FGF（FGF 1 乃至 14、および、FGF 16 乃至 23）、ならびにチロシンキナーゼドメインを有する 4 つの FGFR（FGFR 1 乃至 4）にそれぞれ分類される。FGFRs は、2 つあるいは 3 つの免疫グロブリン様ドメイン（IgD 1 乃至 3）から成るリガンド結合部位を含む細胞外領域、1 回膜貫通領域、およびチロシンキナーゼドメインを含む細胞内領域から構成されている。このうち、FGFR 1、FGFR 2 および FGFR 3 には、IIIb および IIIc と呼ばれる各 2 つのスプライシングバリエーションが存在する。これらのアイソフォームは IgD 3 の後半において約 50 のアミノ酸配

列が異なっており、異なる組織分布およびリガンド特異性を示す。FGFRsは次のような活性を有する：（１）FGFに結合する；（２）かかる結合によりFGFRsは二量体化する；（３）かかる二量体化によりFGFRsの特定のチロシン残基がリン酸化される；（４）かかるリン酸化によりFGFR基質2 $\alpha$ （FRS2 $\alpha$ ）等のアダプター蛋白質のリクルートが促進される；（５）該FGFRsを発現している細胞又は組織にFGF刺激によるシグナルを伝達するか又はシグナル伝達を活性化する。

本発明においてFGFR2蛋白質は以下の性質を有する。

（i）FGFに結合する。

FGFR2 IIIb蛋白質は、通常、FGF1、FGF3、FGF7（KGF）、FGF10、FGF22及びFGF23からなる群より選択される1又は2以上に結合するが、他のFGFに結合してもよく、変異型の場合は前記群に含まれるFGFであっても結合しないことがある。

[0046] FGF2 IIIc蛋白質は、通常、FGF1、FGF2、FGF4、FGF6、FGF9、FGF17、FGF18、FGF21、FGF23からなる群より選択される1又は2以上に結合する。他のFGFに結合してもよく、変異型の場合は前記群に含まれるFGFであっても結合しないことがある。

（ii）FGFR2発現細胞又は組織内にFGF刺激により生じるシグナルを伝達する。

[0047] FGF刺激により生じるシグナル伝達としては、特に限定されるものではないが、例えば、FGFR2自己リン酸化、FGFR基質のリクルート及びその促進、それらを介したMAPK、PI3K、Akt、細胞外シグナル制御キナーゼ（ERK）等のシグナル経路の活性化等をあげることができる。FGFR基質としては、FGFR基質2 $\alpha$ （FRS2 $\alpha$ ）等を例示することができる。

[0048] かかるシグナル伝達の活性化及びその抑制を評価するための試験方法は、特に限定されものではなく、公知の方法から任意に選択することができるが

、例えば、E R Kシグナル伝達を評価する系として、後述のE l k 1ルシフェラーゼレポーターアッセイをあげることができる。

( i i i ) 本発明においてF G F R 2 l l l b蛋白質は、次の(a)乃至(d)のいずれか一つに記載のアミノ酸配列(以下、「F G F R 2 l l l bアミノ酸配列」という)を含んでなるか、F G F R 2 l l l bアミノ酸配列を含むアミノ酸配列からなるか、またはF G F R 2 l l l bアミノ酸配列からなる：

- (a) N P \_ 0 7 5 2 5 9のアミノ酸配列；
- (b) N P \_ 0 7 5 2 5 9のアミノ酸配列と80%、82%、84%、86%、88%、90%、92%、94%、96%、98%又は99%以上の配列同一性を示し且つF G F結合活性を有するポリペプチドのアミノ酸配列；
- (c) N P \_ 0 7 5 2 5 9のアミノ酸配列において1乃至50、40、35、30、25、20、15、12、10、8、6、5、4、3もしくは2個、または1個のアミノ酸が置換、欠失、付加または挿入してなり且つF G F結合活性を有するポリペプチドのアミノ酸配列；及び、
- (d) N P \_ 0 7 5 2 5 9のアミノ酸配列をコードする塩基配列に相補的な塩基配列を有するヌクレオチドとストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチドの有する塩基配列によりコードされ、且つ、F G F結合活性を有するポリペプチドのアミノ酸配列。

[0049] (b)乃至(d)記載のいずれか一つに記載のポリペプチドは、F G F結合活性に加え、F G F R 2の有する他の活性を有していてもよい。

[0050] 本発明においてF G F R 2 l l l c蛋白質は、次の(a)乃至(d)のいずれか一つに記載のアミノ酸配列(以下、「F G F R 2 l l l cアミノ酸配列」という)を含んでなるか、F G F R 2 l l l cアミノ酸配列を含むアミノ酸配列からなるか、またはF G F R 2 l l l cアミノ酸配列からなる：

- (a) N P \_ 0 0 0 1 3 2のアミノ酸配列；
- (b) N P \_ 0 0 0 1 3 2のアミノ酸配列と80%以上、82%以上、84%以上、86%以上、88%以上、90%以上、92%以上、94%以上、

96%以上、98%以上又は99%以上の配列同一性を示し且つFGF結合活性を有するポリペプチドのアミノ酸配列；

(c) NP\_\_000132のアミノ酸配列において1乃至50、45、40、35、30、25、20、15、12、10、8、6、5、4、3もしくは2個、または1個のアミノ酸が置換、欠失、付加または挿入してなり且つFGF結合活性を有するポリペプチドのアミノ酸配列；及び、

(d) NP\_\_000132のアミノ酸配列をコードする塩基配列に相補的な塩基配列を有するヌクレオチドとストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチドの有する塩基配列によりコードされ、且つ、FGF結合活性を有するポリペプチドのアミノ酸配列。

[0051] (b)乃至(d)記載のいずれか一つに記載のポリペプチドは、FGF結合活性に加え、FGFR2の有する他の活性を有していてもよい。

[0052] 本発明のFGFR2蛋白質は天然型（非組換え型）及び組換え型のいずれであってもよい。また、担体やタグなど他のペプチドや蛋白質との融合物もFGFR2蛋白質の意味に含まれる。さらに、PEG等のポリマー付加を含む化学修飾、及び／又は、糖鎖修飾を含む生物学的修飾がなされたものもFGFR2蛋白質の意味に含まれる。また、FGFR2蛋白質断片も本発明のFGFR2蛋白質の意味に含まれる。FGFR2蛋白質断片のうち上記(i)及び／又は(ii)に記載の性質を具備したものをFGFR2蛋白質機能断片と呼ぶ。

## (2-2) 抗原遺伝子

本発明においてFGFR2IIIb遺伝子は、FGFR2IIIbアミノ酸配列をコードする塩基配列（以下、「FGFR2遺伝子配列」という）を含んでなるか、FGFR2遺伝子配列を含む塩基配列からなるか、またはFGFR2遺伝子配列からなる。本発明においてFGFR2IIIc遺伝子は、FGFR2IIIcアミノ酸配列をコードする塩基配列（以下、「FGFR2遺伝子配列」という）を含んでなるか、FGFR2遺伝子配列を含む塩基配列からなるか、またはFGFR2遺伝子配列からなる。

### (2-3) 抗原蛋白質の調製

本発明のFGFR2蛋白質は、動物組織（体液を含む）、該組織由来の細胞もしくは該細胞培養物からの精製及び単離、遺伝子組換え、インビトロ翻訳、化学合成等により調製することができる。

## [0053] 3. 抗体

### (3-1) 抗体の分類

本発明の抗体は、モノクローナル抗体およびポリクローナル抗体のいずれであってもよい。本発明のモノクローナル抗体としては、非ヒト動物由来の抗体（非ヒト動物抗体）、ヒト由来の抗体（ヒト抗体）、キメラ化抗体（「キメラ抗体」ともいう）、ヒト化抗体等をあげることができる。

[0054] 非ヒト動物抗体としては、哺乳類、鳥類等の脊椎動物に由来する抗体等をあげることができる。哺乳類由来の抗体としては、マウス抗体、ラット抗体等げっ歯類由来の抗体等をあげることができる。鳥類由来の抗体としては、ニワトリ抗体等をあげることができる。抗ヒトFGFR2ラットモノクローナル抗体としては、FR2-10、FR2-13、FR2-14（WO2013/154206）等をあげることができる。

[0055] キメラ化抗体としては、非ヒト動物抗体由来の可変領域とヒト抗体（ヒト免疫グロブリン）定常領域とを結合してなる抗体等をあげることができるが、それに限定されるものではない。非ヒト動物抗体由来の可変領域とヒト抗体定常領域が結合してなるキメラ化抗体としては、前述のラットモノクローナル抗体FR2-10、FR2-13又はFR2-14由来の重鎖及び軽鎖可変領域、ならびに、ヒト重鎖及び軽鎖定常領域を有する、cFR2-10、cFR2-13、cFR2-14（WO2013/154206）等をそれぞれあげることができる。

[0056] ヒト化抗体としては、非ヒト動物抗体の可変領域中のCDRをヒト抗体（ヒト免疫グロブリンの可変領域）に移植したもの、CDRに加え非ヒト動物抗体のフレームワーク領域の配列も一部ヒト抗体に移植したもの、それらのいずれかの非ヒト動物抗体由来の1つ又は2つ以上のアミノ酸をヒト型のア

ミノ酸で置換したもの等をあげることができるが、それらに限定されるものではない。非ヒト動物抗体の可変領域中のCDRとしては、前述のFR2-10、FR2-13又はFR2-14由来の重鎖可変領域中のCDRH1乃至CDRH3および軽鎖可変領域中のCDRL1乃至CDRL3、それらのCDRのアミノ酸配列において1又は2個のアミノ酸が他のアミノ酸に置換されたもの等を例示することができる。

[0057] ヒト抗体としては、本発明の抗原を認識する抗体であれば特に限定されるものではないが、本発明の抗体のCDRを有する抗体と同一の部位に結合するヒト抗体、前述のFR2-10、FR2-13又はFR2-14とFGFR2上で同一の部位に結合するヒト抗体等を例示することができる。

[0058] 本発明における抗体は、FGFR2に結合する活性を有していれば、複数の異なる抗体に由来する部分から構成される抗体であってもよく、例えば、複数の異なる抗体間で重鎖及び／又は軽鎖を交換したもの、重鎖及び／又は軽鎖の全長を交換したもの、可変領域のみ又は定常領域のみを交換したもの、CDRの全部又は一部のみを交換したもの等をあげることができる。キメラ化抗体の重鎖可変領域と軽鎖可変領域は、異なる本発明の抗体に由来してもよい。ヒト化抗体の重鎖及び軽鎖の可変領域中のCDRH1乃至CDRH3並びにCDRL1乃至CDRL3は、2種又はそれ以上の本発明の抗体に由来してもよい。ヒト抗体の重鎖及び軽鎖の可変領域中のCDRH1乃至CDRH3並びにCDRL1乃至CDRL3は、2種又はそれ以上の本発明の抗体が有するCDRの組合せであってもよい。そのような複数の異なる抗体に由来する部分から構成される抗体は、(3-3)乃至(3-6)記載の1つ又は2つ以上の活性を有していてもよい。

[0059] 本発明のモノクローナル抗体のアイソタイプは特に限定されるものではないが、例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4等のIgG、IgM、IgA1、IgA2等のIgA、IgD、IgE等をあげることができる、好適にはIgGおよびIgMを挙げることができる。

(3-2) 抗体の結合特異性

本発明の抗体はF G F R 2 蛋白質を認識する。言い換えれば、本発明の抗体はF G F R 2 蛋白質に結合する。かかる抗体は「抗F G F R 2 抗体」と表記される。また、本発明の好適な抗体はF G F R 2 蛋白質を特異的に認識する。言い換えれば、本発明の好適な抗体はF G F R 2 蛋白質に特異的に結合する。さらに、本発明の、より好適な抗体はF G F R 2 I I I b 蛋白質及び／又はF G F R 2 I I I c 蛋白質に特異的に結合し、より一層好適な抗体はF G F R 2 I I I b 蛋白質及び／又はF G F R 2 I I I c 蛋白質の有する免疫グロブリン様ドメイン（以下、「I g 様ドメイン」という）に特異的に結合する。かかるI g 様ドメインとしては、I g 様ドメイン2、I g 様ドメイン3等を例示することができる。

[0060] 本発明において「特異的な認識」、すなわち「特異的な結合」とは、非特異的な吸着ではない結合を意味する。結合が特異的であるか否かの判定基準としては、例えば、解離定数（Dissociation Constant：以下、「KDという」）をあげることができる。本発明の好適な抗体のF G F R 2 蛋白質に対するKD値は $1 \times 10^{-5}$ M以下、 $5 \times 10^{-6}$ M以下、 $2 \times 10^{-6}$ M以下または $1 \times 10^{-6}$ M以下、より好適には $5 \times 10^{-7}$ M以下、 $2 \times 10^{-7}$ M以下または $1 \times 10^{-7}$ M以下、より一層好適には $5 \times 10^{-8}$ M以下、 $2 \times 10^{-8}$ M以下または $1 \times 10^{-8}$ M以下、さらにより一層好適には $5 \times 10^{-9}$ M以下、 $2 \times 10^{-9}$ M以下または $1 \times 10^{-9}$ M以下、最適には $5 \times 10^{-10}$ M以下、 $2 \times 10^{-10}$ M以下または $1 \times 10^{-10}$ M以下である。

[0061] 本発明における抗原と抗体の結合は、ELISA法、RIA法、Surface Plasmon Resonance解析法等により測定または判定することができる。

### （3－3）抗体の抗腫瘍活性

本発明の抗体は、抗腫瘍活性を有し、好適にはイン・ビボ（in vivo）で抗腫瘍活性を有する。本発明において、抗腫瘍活性と抗癌活性は同義である。

[0062] 本発明において、抗腫瘍活性とは、腫瘍組織及び／又は腫瘍細胞の増殖、

悪性化、浸潤、転移、腫瘍サイズ増大又は重量増加等を抑制する活性を意味する。

[0063] 抗腫瘍活性は、定法に従って評価することができる。イン・ビボ抗腫瘍活性は、例えば、ヒト癌組織又は癌細胞を移植した非ヒト動物モデル（ゼノグラフト）を用いることにより、ヒト腫瘍に対する効果を評価することができる。ゼノグラフトに用いる非ヒト動物としては、ヌードマウス等のマウスやラット等をあげることができる。

[0064] また、抗腫瘍活性は、癌細胞の細胞増殖に対する抑制または阻害活性としても評価することができる。

#### （３－４）抗体の細胞傷害活性

本発明の抗 F G F R 2 抗体は、抗体依存性細胞傷害（A D C C）活性及び／又は補体依存性細胞傷害（C D C）活性及び／又は抗体依存性細胞媒介食活性（A D C P）活性を有していてもよい。本発明の好適な抗体は A D C C 活性を有し、より好適な抗体は、F G F R 2 発現細胞に対して A D C C 活性を有する。A D C C 活性、C D C 活性および A D C P 活性は公知の方法により測定することができる。

#### （３－５）シグナル伝達に対する抗体の作用

本発明の抗 F G F R 2 抗体の有する生物学的活性及び性質は、F G F R 2 を介した F G F シグナルを通じて評価することもできる。F G F R 2 を介した F G F 刺激によるシグナル伝達としては、特に限定されるものではないが、例えば、F G F R 2 自己リン酸化、F G F R 基質のリクルート及びその促進、それらを介した M A P K、P I 3 K、A k t、細胞外シグナル制御キナーゼ（E R K）等のシグナル経路の活性化等をあげることができる。

[0065] また、本発明の好適な抗体は F G F R 2 に対する中和活性を有し、より好適には F G F R 2 I I I b 及び／又は F G F R 2 I I I c に対する中和活性を有する。中和活性とは、F G F R 2 のリガンドによる F G F R 2 活性化を阻害又は抑制する活性を意味する。例えば、F G F 依存性の F G F R 2 介在性シグナル、シグナル伝達等を阻害する抗体は、かかる中和活性を有すると

判定することができる。

(3-6) 抗体の受容体ーリガンド間の結合を阻害する活性

本発明の好適な抗体はFGFR2とそのリガンドの結合を阻害し、より好適にはFGFR2 IIIb及び／又はFGFR2 IIIcとFGFの結合を阻害する。かかる受容体ーリガンド間の結合阻害は、競合的阻害および非競合的阻害のいずれであってもよい。FGFR2 IIIbおよびFGFR2 IIIcに対するリガンドとしては、FGF1、FGF3、FGF7、FGF10、FGF22およびFGF23、ならびに、FGF1、FGF2、FGF4、FGF6、FGF9、FGF17、FGF18、FGF21およびFGF23を、それぞれ例示することができる。

(3-7) モノクローナル抗体

本発明はモノクローナル抗体を提供する。モノクローナル抗体には、ラット抗体、マウス抗体、ウサギ抗体、ニワトリ抗体、魚類抗体等の非ヒト動物由来のモノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、それらの機能断片、それらの修飾体等が含まれる。このうち、ラットモノクローナル抗体の例としては、FR2-14抗体(WO2013/154206)等をあげることができる。

[0066] FR2-14は抗ヒトFGFR2ラットモノクローナル抗体である(WO2013/154206)。

[0067] 本発明の抗体変異体には、好適には、蛋白質の分解もしくは酸化に対する感受性の低下、生物活性の改善、抗原結合能の改善、又は理化学的性質もしくは機能的性質の付与等がなされている。そのような抗体変異体の例として、抗体の有するアミノ酸配列において保存的アミノ酸置換されてなるアミノ酸配列を有する抗体をあげることができる。保存的アミノ酸置換とは、アミノ酸側鎖に関連のあるアミノ酸グループ内で生じる置換である(WO2013/154206)。

[0068] 蛋白質中に含まれるアスパラギン酸は、そのC末側に連結するアミノ酸が小さい側鎖を有する場合は異性化によりイソアスパラギン酸に変換され易く

、一方で、アスパラギンの場合は脱アミド化によりアスパラギン酸に変換され易く、さらに異性化によりイソアスパラギン酸に変換される可能性がある。そのような異性化や脱アミド化が進めば、蛋白質の安定性に影響が生じ得る。そこで、かかる異性化や脱アミド化を回避するために、蛋白質中のアスパラギン酸やアスパラギンあるいはそれらに隣接するアミノ酸等を他のアミノ酸で置換することができる。かかるアミノ酸置換がなされた抗体変異体は、元の抗体が有する抗原結合活性を保持していることが好ましい。

[0069] 本発明の抗体のアミノ酸配列において保守的アミノ酸置換がなされたアミノ酸配列を有する抗体変異体、ならびに、FR2-14由来のCDRH1乃至CDRH3及びCDRL1乃至CDRL3のいずれかのアミノ酸配列において保守的アミノ酸変異がなされたアミノ酸配列を有する該CDRを含むマウス抗体、ラット抗体、キメラ化抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体等も本発明に包含される。

[0070] FR2-14由来のCDRH1乃至CDRH3及びCDRL1乃至CDRL3のいずれか1つ又は2つ以上のアミノ酸配列において1乃至数個、好適には1乃至3個、より好適には1又は2個、最適には1個のアミノ酸が他のアミノ酸に置換されてなるアミノ酸配列を有するCDRH1乃至CDRH3及びCDRL1乃至CDRL3を含む抗体の変異体であって、且つヒトFGFR2に結合するものは、本発明の抗体の変異体に包含される。

[0071] FR2-14の好適な変異体としては、例えば、CDRH3のアミノ酸配列において1又は2個のアミノ酸、好適にはアミノ酸末端から数えて1つ目又は2つ目のアミノ酸が他のアミノ酸で置換されてなるアミノ酸配列を有するCDRH3を含むキメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体等をあげることができる。

FR2-14重鎖CDRH3のアミノ酸が置換された好適な変異体としては、例えば、(i) 1番目のアミノ酸であるアスパラギン酸がグルタミン酸で置換された変異体(配列番号10並びに図8:118番目のアミノ酸がGlu)、(ii) 2番目のアミノ酸であるグリシンがチロシン、アラニン、ト

リプトファン、バリン、アルギニン、アスパラギン、メチオニン、ロイシン、リジン、イソロイシン、ヒスチジン、フェニルアラニン、グルタミンまたはグルタミン酸で、好適にはフェニルアラニン、ヒスチジン、リジン又はロイシン（配列番号12、14、16、18、20並びに図9乃至12及び16：119番目のアミノ酸がP h e、L y s、H i s又はL e u）で、より好適にはロイシンで置換された変異体（配列番号16又は18並びに図11又は12：119番目のアミノ酸がL e u）、（i i i）8番目のアミノ酸であるスレオニンがアラニンで置換されたヒト化抗体、キメラ抗体、ヒト抗体、その機能断片等を例示することができる。具体的には、配列表の配列番号8、10、12、14、16、18及び20に示されるアミノ酸配列のアミノ酸番号118－126からなるCDRH3が挙げられる。

[0072] また、複数の抗体に由来するCDRH1乃至CDRH3およびCDRL1乃至CDRL3を有する抗体も、抗体変異体に含まれる。そのような変異体の例として、CDRH3のみある抗体に由来し、CDRH1及びCDRH2ならびにCDRL1乃至CDRL3は別の抗体に由来する抗体変異体をあげることができる。

[0073] 本発明においては抗体変異体も「抗体」に包含される。

[0074] 本発明の抗体の定常領域としては、とくに限定されるものではないが、ヒトの疾患を治療または予防するための本発明の抗体としては、好適にはヒト抗体のものが使用される。ヒト抗体の重鎖定常領域としては、例えば、C $\gamma$ 1、C $\gamma$ 2、C $\gamma$ 3、C $\gamma$ 4、C $\mu$ 、C $\delta$ 、C $\alpha$ 1、C $\alpha$ 2、C $\epsilon$ 等をあげることができる。ヒト抗体の軽鎖定常領域としては、例えば、C $\kappa$ 、C $\lambda$ 等をあげることができる。

### （3－8）抗体の機能断片

本発明は一つの態様として、本発明の抗FGFR2抗体の機能断片を提供する。抗体の機能断片とは、該抗体の有する機能の少なくとも一部を保持する断片を意味する。かかる抗体の機能としては、一般的には、抗原結合活性、抗原の活性を調節する活性、抗体依存性細胞障害（ADCC）活性及び抗

体依存性細胞媒介食（ADCP）活性等を挙げることができる。本発明の抗FGFR2抗体の機能としては、例えば、FGFR2蛋白質結合活性、ADCC活性、ADCP活性、FGFR2に対する中和活性、イン・ビボ抗腫瘍活性、FGFR2とそのリガンドの結合を阻害する活性等をあげることができる。

[0075] 抗体の機能断片としては、該抗体の有する活性の少なくとも一部を保持している該抗体の断片であれば特に限定されないが、例えば、Fab、F(ab')<sub>2</sub>、Fv、重鎖及び軽鎖のFvを適当なリンカーで連結させたシングルチェーンFv(scFv)、diabody(diabodies)、線状抗体、及び抗体断片より形成された多特異性抗体、F(ab')<sub>2</sub>を還元条件下で処理した抗体の可変領域の一価の断片であるFab'等をあげることができるが、それらに限定されるものではない。リンカー部分を保有するscFvのように、本発明の抗体の断片以外の部分を含む分子も、本発明の抗体の機能断片の意味に包含される。

[0076] 抗体蛋白質のアミノ末端及び／又はカルボキシ末端のアミノ酸が1乃至数个又はそれ以上を欠失してなり、且つ該抗体の有する機能の少なくとも一部を保持している分子も、抗体の機能断片の意味に包含される。例えば、哺乳類培養細胞で生産される抗体の重鎖のカルボキシル末端のリジン残基が欠失することが知られており（Journal of Chromatography A, 705:129-134 (1995)）、また、同じく重鎖カルボキシル末端のグリシン、リジンの2アミノ酸残基が欠失し、新たにカルボキシル末端に位置するプロリン残基がアミド化されることが知られている（Analytical Biochemistry, 360:75-83 (2007)）。しかし、これらの重鎖配列の欠失及び修飾は、抗体の抗原結合能及びエフェクター機能（補体の活性化や抗体依存性細胞障害作用など）には影響を及ぼさない。そのような抗体の機能断片の修飾体も、本発明の抗体もしくはその機能断片、又はその修飾体（後述）に包含される。

[0077] 本発明の抗体又はその機能断片は、少なくとも2種類の異なる抗原に対し

て特異性を有する多特異性抗体であってもよい。多特異性抗体は、2種類の異なる抗原に結合する二重特異性抗体（*bispecific antibody*）に限定されず、3種以上の異なる抗原に対して特異性を有する抗体も本発明の「多特異性抗体」の意味に包含される。

[0078] 本発明の多特異性抗体は、全長抗体又はその機能断片であってもよい（例えば、 $F(ab')_2$  二重特異性抗体）。本発明の抗体の一つの態様は、一本鎖抗体（以下、「*scFv*」という）である。また、2つ以上の *scFv* をポリペプチドリンカーで結合させて作製される *BiscFv* や *MultiscFv*、一本鎖イムノグロブリン、単ドメイン抗体、ナノボディ等も、本発明における抗体の機能性断片の意味に包含される。

#### （3－9）ヒト化抗体およびヒト抗体

本発明はその一つの態様において、ヒト化抗体又はその機能断片を提供する。

[0079] 本発明の抗 *FGFR2* ヒト化抗体又はその機能断片は、抗腫瘍活性を有し、好適には *in vivo* で抗腫瘍活性を有する。また、かかるヒト化抗体又はその機能断片は、好適には *FGFR2 IIIb* 蛋白質及び／又は *FGFR2 IIIc* 蛋白質に特異的に結合し、より好適にはそれらの蛋白質の有する *Ig* 様ドメインに結合する。さらに、かかるヒト化抗体又はその機能断片は、好適には *ADCC* 活性及び／又は *ADCP* 活性を有する。また、本発明のヒト化抗体又はその機能断片は *FGFR2* に対する中和活性を有し、好適には *FGFR2 IIIb* 及び／又は *FGFR2 IIIc* に対する中和活性を有し、より好適には *FGFR2 IIIb* 及び *FGFR2 IIIc* に対する中和活性を有する。さらに、本発明のヒト化抗体又はその機能断片は、好適には *FGFR2* とそのリガンドの結合を阻害する。

[0080] 本発明の好適なヒト化抗体の例としては、配列表の配列番号1（図2）に示されるアミノ酸配列からなる *CDRL1*、配列表の配列番号2（図2）に示されるアミノ酸配列からなる *CDRL2* 及び配列表の配列番号3（図3）に示されるアミノ酸配列からなる *CDRL3* を含む可変領域を有する軽鎖、

並びに、配列表の配列番号4（図4）に示されるアミノ酸配列からなるCDRH1、配列表の配列番号5（図5）に示されるアミノ酸配列からなるCDRH2及び配列表の配列番号6（図6）に示されるアミノ酸配列からなるCDRH3（但し、アミノ末端から数えて1つ目又は2つ目のアミノ酸は前述の通り他のアミノ酸で置換されていてもよい）を含む可変領域を有する重鎖からなり、本発明のFGFR2蛋白質を認識するヒト化抗体もしくは該抗体のFGFR2蛋白質結合活性を保持している該抗体の断片、またはその変異体等をあげることができる。

[0081] 本発明のより好適なヒト化抗体はヒト化FR2-14抗体およびその変異体であり、以下にその例としてhFR2-14\_\_H1/L1乃至hFR2-14\_\_H19/L1（WO2013/154206）を挙げることができるが、それらに限定されるものではなく、例えば、hFR2-14\_\_H1/L1乃至hFR2-14\_\_H19/L1のいずれか一つのヒト化抗体の重鎖可変領域を含む重鎖、ならびに、hFR2-14\_\_H1/L1乃至hFR2-14\_\_H19/L1のいずれか一つのヒト化抗体の軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含んでなる抗体も、本発明のより好適なヒト化抗体に含まれる。

[0082] hFR2-14\_\_H19/L1はWO2013/154206の実施例9において得られた、糖鎖修飾が調節されたヒト化抗体である。当該抗体の軽鎖の塩基配列は配列番号7のヌクレオチド番号61乃至705を、アミノ酸配列は配列番号8（図7）のアミノ酸番号21乃至235を、重鎖の塩基配列は配列番号17のヌクレオチド番号58乃至1401を、アミノ酸配列は配列番号18（図12）のアミノ酸番号20乃至467を、それぞれ含んでいる。

[0083] hFR2-14\_\_H12/L1の、軽鎖の塩基配列は配列番号7のヌクレオチド番号61乃至705を、アミノ酸配列は配列番号8（図7）のアミノ酸番号21乃至235を、重鎖の塩基配列は配列番号15のヌクレオチド番号58乃至1401を、アミノ酸配列は配列番号16（図11）のアミノ酸番号20乃至467を、それぞれ含んでいる。

- [0084] h F R 2 - 1 4 \_\_ H 8 / L 1 の、軽鎖の塩基配列は配列番号 7 のヌクレオチド番号 6 1 乃至 7 0 5 を、アミノ酸配列は配列番号 8 (図 7) のアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 5 を、重鎖の塩基配列は配列番号 1 1 のヌクレオチド番号 5 8 乃至 1 4 0 1 を、アミノ酸配列は配列番号 1 2 (図 9) のアミノ酸番号 2 0 乃至 4 6 7 を、それぞれ含んでいる。
- [0085] h F R 2 - 1 4 \_\_ H 9 / L 1 の、軽鎖の塩基配列は配列番号 7 のヌクレオチド番号 6 1 乃至 7 0 5 を、アミノ酸配列は配列番号 8 (図 7) のアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 5 を、重鎖の塩基配列は配列番号 1 9 のヌクレオチド番号 5 8 乃至 1 4 0 1 を、アミノ酸配列は配列番号 2 0 (図 1 6) のアミノ酸番号 2 0 乃至 4 6 7 を、それぞれ含んでいる。
- [0086] h F R 2 - 1 4 \_\_ H 1 1 / L 1 抗体の、軽鎖の塩基配列は配列番号 7 のヌクレオチド番号 6 1 乃至 7 0 5 を、アミノ酸配列は配列番号 8 (図 7) のアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 5 を、重鎖の塩基配列は配列番号 1 3 のヌクレオチド番号 5 8 乃至 1 4 0 1 を、アミノ酸配列は配列番号 1 4 (図 1 0) のアミノ酸番号 2 0 乃至 4 6 7 を、それぞれ含んでいる。
- [0087] h F R 2 - 1 4 \_\_ H 5 / L 1 の、軽鎖の塩基配列は配列番号 7 のヌクレオチド番号 6 1 乃至 7 0 5 を、アミノ酸配列は配列番号 8 (図 7) のアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 5 を、重鎖の塩基配列は配列番号 9 のヌクレオチド番号 5 8 乃至 1 4 0 1 を、アミノ酸配列は配列番号 1 0 (図 8) のアミノ酸番号 2 0 乃至 4 6 7 を、それぞれ含んでいる。
- [0088] これらのヒト化抗体は T<sub>m</sub> 値が高く立体構造安定性に優れ、F G F R 2 に対する高い結合活性、優れた熱安定性、F G F R 2 リガンド依存性の F G F R 2 シグナル中和活性、A D C C 活性、A D C P 活性、F G F R 2 リガンドと F G F R 2 の結合を阻害する活性、i n v i v o 抗腫瘍活性等を有しており、過酷な条件に曝しても高い抗原結合活性を維持した。
- [0089] 本発明のより好適なヒト化抗体は h F R 2 - 1 4 \_\_ H 1 2 / L 1 および h F R 2 - 1 4 \_\_ H 1 9 / L 1 である。
- [0090] 本発明のヒト化 h F R 2 - 1 4 \_\_ H 1 / L 1 乃至 h F R 2 - 1 4 \_\_ H 1 9

／L 1 抗体のいずれか一つに記載の抗体の重鎖または軽鎖のアミノ酸配列と 90%以上、92%以上、94%以上、96%以上、98%以上又は99%以上の同一なアミノ酸配列を含む重鎖または軽鎖を含み、且つ F G F R 2 に結合する抗体又はその機能断片も、本発明に包含される。かかる配列同一性は、好適には94%以上、より好適には96%以上、より一層好適には98%以上、最適には99%以上である。また、それらの抗体は、好適には（3－3）乃至（3－6）記載の活性を一つ又はそれ以上有している。

[0091] 二種類のアミノ酸配列間の同一性あるいは相同性は、B l a s t a l g o r i t h m v e r s i o n 2.2.2 (A l t s c h u l , S t e p h e n F. , T h o m a s L. M a d d e n , A l e j a n d r o A. S c h a f f e r , J i n g h u i Z h a n g , Z h e n g Z h a n g , W e b b M i l l e r , a n d D a v i d J. L i p m a n (1997) , 「G a p p e d B L A S T a n d P S I - B L A S T : a n e w g e n e r a t i o n o f p r o t e i n d a t a b a s e s e a r c h p r o g r a m s」, N u c l e i c A c i d s R e s . 25 : 3389 - 3402) のデフォルトパラメーターを使用することによって決定することができる。B l a s t a l g o r i t h m は、例えば、インターネットで<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/>にアクセスすることによっても使用することができる。

[0092] 本発明のヒト化 h F R 2 - 1 4 \_ \_ H 1 / L 1 乃至 h F R 2 - 1 4 \_ \_ H 1 9 / L 1 抗体のいずれか一つに記載の抗体の重鎖または軽鎖のアミノ酸配列において1乃至10、8、6、5、4、3、もしくは2個、または1個のアミノ酸が置換、欠失、付加または挿入してなるアミノ酸配列を含む重鎖または軽鎖を含み、且つ F G F R 2 に結合する抗体又はその機能断片も、本発明に包含される。かかるアミノ酸変異は好適には置換であり、変異されるアミノ酸の個数は好適には1乃至5個、より好適には1乃至4個、より一層好適には1乃至3個、さらにより一層好適には1乃至2個、最適には1個である。また、それらの抗体は、好適には（3－3）乃至（3－6）記載の活性を一

つ又はそれ以上有している。

[0093] ヒト化 h F R 2 - 1 4 \_\_ H 5 / L 1、h F R 2 - 1 4 \_\_ H 8 / L 1、h F R 2 - 1 4 \_\_ H 9 / L 1、h F R 2 - 1 4 \_\_ H 1 1 / L 1、h F R 2 - 1 4 \_\_ H 1 2 / L 1、h F R 2 - 1 4 \_\_ H 1 9 / L 1 抗体のいずれか一つに記載の抗体の重鎖または軽鎖のアミノ酸配列をコードする塩基配列に相補的な塩基配列を有するヌクレオチドとストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチドの有する塩基配列によりコードされるアミノ酸配列を含む重鎖または軽鎖を含み、且つ F G F R 2 に結合する抗体又はその機能断片も、本発明に包含される。それらの抗体は、好適には（３－３）乃至（３－６）記載の活性を一つ又はそれ以上有している。

[0094] 本発明は別の一つの態様において、ヒト抗体又はその機能断片を提供する。本発明のヒト抗体は、F G F R 2 に結合するヒト由来の抗体であれば特に限定されるものではないが、好適には（３－３）乃至（３－６）記載の活性を一つ又はそれ以上有している。

#### （３－１０）エピトープに結合する抗体

本発明の提供する抗体と「同一の部位に結合する抗体」も本発明の抗体に含まれる。ある抗体と「同一の部位に結合する抗体」とは、該抗体が認識する抗原分子上の部位に結合する他の抗体を意味する。第一抗体が結合する抗原分子上の部分ペプチド又は部分立体構造に第二抗体が結合すれば、第一抗体と第二抗体は同一の部位に結合すると判定することができる。また、第一抗体の抗原に対する結合に対して第二抗体が競合する、すなわち、第二抗体が第一抗体と抗原の結合を妨げることを確認することによって、具体的な結合部位のペプチド配列又は立体構造が決定されていなくても、第一抗体と第二抗体が同一の部位に結合すると判定することができる。さらに、第一抗体と第二抗体が同一の部位に結合し、且つ第一抗体が抗腫瘍活性など本発明の抗体の一つの態様に特徴的な効果を有する場合、第二抗体も同様の活性を有する蓋然性は極めて高い。従って、第一の抗 F G F R 2 抗体の結合する部位に第二の抗 F G F R 2 抗体が結合すれば、第一抗体と第二抗体が F G F R 2

蛋白質上の同一の部位に結合すると判定することができる。また、第一の抗 F G F R 2 抗体の F G F R 2 蛋白質への結合に対して第二の抗 F G F R 2 抗体が競合することを確認できれば、第一抗体と第二抗体が F G F R 2 蛋白質上の同一の部位に結合する抗体と判定することができる。

[0095] 本発明のヒト化抗体 F R 2 - 1 0、F R 2 - 1 3 又は F R 2 - 1 4 が認識する F G F R 2 蛋白質上の部位に結合する抗体も本発明に含まれる。

#### (3-11) 抗体の修飾体

本発明は、抗体又はその機能断片の修飾体を提供する。本発明の抗体又はその機能断片の修飾体とは、本発明の抗体又はその機能断片に化学的又は生物学的な修飾が施されてなるものを意味する。化学的な修飾体には、アミノ酸骨格への化学部分の結合、N-結合またはO-結合炭水化物鎖の化学修飾体等が含まれる。生物学的な修飾体には、翻訳後修飾（例えば、N-結合またはO-結合への糖鎖付加、N末またはC末のプロセッシング、脱アミド化、アスパラギン酸の異性化、メチオニンの酸化）されたもの、原核生物宿主細胞を用いて発現させることによりN末にメチオニン残基が付加したもの等が含まれる。また、本発明の抗体または抗原の検出または単離を可能にするために標識されたもの、例えば、酵素標識体、蛍光標識体、アフィニティ標識体もかかる修飾物の意味に含まれる。このような本発明の抗体又はその機能断片の修飾物は、元の本発明の抗体又はその機能断片の安定性および血中滞留性の改善、抗原性の低減、かかる抗体又は抗原の検出又は単離等に有用である。

[0096] 化学的修飾体に含まれる化学部分としては、ポリエチレングリコール等の水溶性ポリマーを例示することができる。

[0097] 生物学的な修飾体としては、酵素処理や細胞処理等により修飾が施されたもの、遺伝子組換えによりタグ等他のペプチドが付加された融合体、ならびに内因性又は外来性の糖鎖修飾酵素を発現する細胞を宿主として調製されたもの等をあげることができる。

[0098] 本発明の抗体又はその機能断片に結合している糖鎖修飾を調節すること（

グリコシル化、脱フコース化等）によって、抗体依存性細胞傷害活性を増強することが可能である。抗体の糖鎖修飾の調節技術としては、例えば、WO 99/54342、WO 00/61739、WO 02/31140等に記載された方法が知られているが、これらに限定されるものではない。本発明の抗体の修飾体には当該糖鎖修飾が調節された抗体も含まれる。

[0099] かかる修飾は、抗体またはその機能断片における任意の位置に、または所望の位置において施されてもよく、1つ又は2つ以上の位置に同一又は2種以上の異なる修飾がなされてもよい。

[0100] 本発明において「抗体断片の修飾体」は「抗体の修飾体の断片」をもその意味に含むものである。

本発明においては抗体の修飾体、その機能断片の修飾体を、単に「抗体」、「抗体の機能断片」と呼ぶことがある。

h F R 2 - 1 4 \_ \_ H 1 9 / L 1 は糖鎖修飾が調節された、すなわち脱フコース化されたヒト化抗体であり（WO 2013/154206の実施例9）、本発明の抗体、本発明の抗体の修飾体に包含される。

[0101] 4. 抗体の製造方法

(4-1) ハイブリドーマを用いる方法

本発明の一つの態様として、抗F G F R 2抗体は、例えば、コーラーとミルスタインの方法（Kohler and Milstein, Nature (1975) 256, p. 495-497、Kennet, R. ed., Monoclonal Antibodies, p. 365-367, Plenum Press, N. Y. (1980)）に従って取得することができる（WO 2013/154206）。

(4-2) 細胞免疫法

天然型のF G F R 2蛋白質を発現する細胞、組換え型F G F R 2蛋白質またはその断片を発現する細胞等を免疫原として使用することにより、前記のハイブリドーマ法により抗F G F R 2抗体を調製することができる（WO 2013/154206）。

#### (4-3) 遺伝子組換え

本発明の抗体は、その重鎖アミノ酸配列をコードする塩基配列が含まれるヌクレオチド（重鎖ヌクレオチド）及びその軽鎖アミノ酸配列をコードする塩基配列が含まれるヌクレオチド（軽鎖ヌクレオチド）、又は、かかる重鎖ヌクレオチドが挿入されたベクター及び軽鎖ヌクレオチドが挿入されたベクターを宿主細胞に導入し、該細胞を培養した後その培養物からかかる抗体を回収することにより調製することができ、そのようにして得られた抗体も本発明に含まれる（WO 2013/154206）。

#### (4-4) DNA免疫法

本発明の抗FGFR2抗体は、DNA免疫法を使用して得ることもできる。抗原発現プラスミドをマウスやラットなどの動物個体に遺伝子導入し、抗原を個体内で発現させることによって、抗原に対する免疫を誘導する。遺伝子導入の手法には、直接プラスミドを筋肉に注射する方法や、リポソームやポリエチレンジオキシメチレンなどの導入試薬を静脈注射する方法、ウイルスベクターを用いる手法、プラスミドを付着させた金粒子をGene Gunにより打ち込む手法、急速に大量のプラスミド溶液を静脈注射するHydrodynamic法などが存在する。

#### (4-5) ヒト化抗体のデザイン法および調製法

ヒト化抗体としては、非ヒト動物抗体のCDRのみがヒト由来の抗体に組み込まれた抗体（Nature（1986）321, p. 522-525参照）、CDR移植法によりCDRの配列に加え一部のフレームワークのアミノ酸残基もヒト抗体に移植した抗体（WO 90/07861号、US 6972323号公報参照）、それらのいずれかにおける非ヒト動物抗体の1つまたは2つ以上のアミノ酸がヒト型のアミノ酸で置換されてなる抗体等を挙げることができるが、それらに限定されるものではない。

#### (4-6) ヒト抗体の調製法

本発明の抗体としては、さらに、ヒト抗体を挙げることができる。抗FGFR2ヒト抗体とは、ヒト由来の抗体のアミノ酸配列からなる抗FGFR2

抗体を意味する。抗F G F R 2ヒト抗体は、ヒト抗体の重鎖と軽鎖の遺伝子を含むヒトゲノムDNA断片を有するヒト抗体産生マウスを用いた方法、ヒト抗体ライブラリーより選別したファージディスプレイ由来のヒト抗体を取得する方法等の公知の方法により取得することができる（WO 2013 / 154206）。

#### （4－7）抗体の機能断片の調製法

一本鎖抗体を作成する方法は公知である。s c F vにおいて、重鎖可変領域と軽鎖可変領域は、コンジュゲートを作らないようなリンカー、好ましくはポリペプチドリリンカーを介して連結される。s c F vにおける重鎖可変領域及び軽鎖可変領域は、同一の抗体に由来してもよく、別々の抗体に由来してもよい。本発明の抗体は、多量化して抗原に対する親和性を高めたものであってもよい。多量化する抗体としては、1種類の抗体であっても、同一の抗原の複数のエピトープを認識する複数の抗体であってもよい。

[0102] 本発明の抗体は、アミノ酸配列が異なる複数種類の抗F G F R 2抗体の混合物、すなわちポリクローナル抗体であってもよい。

[0103] 抗体の修飾物として、ポリエチレングリコール（PEG）等の各種分子と結合した抗体を使用することもできる。

[0104] 本発明の抗体は、更にこれらの抗体と他の薬剤がコンジュゲートを形成しているもの（Immunoc conjugate）でもよい。このような抗体の例としては、該抗体が放射性物質や薬理作用を有する化合物と結合している物を挙げることができる（WO 2013 / 154206）。

#### （4－8）抗体の精製

得られた抗体は、均一にまで精製することができる。抗体の分離、精製は通常の蛋白質で使用されている分離、精製方法を使用すればよい。

[0105] 例えばクロマトグラフィーカラム、フィルター、限外濾過、塩析、透析、調製用ポリアクリルアミドゲル電気泳動、等電点電気泳動等を適宜選択、組み合わせれば、抗体を分離、精製することができるが、これらに限定されるものではない。

#### (4-9)組換抗体

本発明は、本発明の抗体もしくはその機能断片またはその修飾体をコードするヌクレオチド（抗体遺伝子）又はベクターが導入された細胞を培養し、その培養物から抗体もしくはその機能断片またはその修飾体を回収する工程、を含む、抗体もしくはその機能断片またはその修飾体の製造方法により得られた抗体もしくはその機能断片またはその修飾体も、本発明に含まれる。

#### [0106] 5. 医薬組成物

本発明は抗FGFR2抗体もしくはその機能断片またはその修飾体を含む医薬組成物を提供する。

[0107] 本発明の医薬組成物は、FGFR2もしくはそのリガンドの過剰発現またはFGFR2の変異もしくは遺伝子増幅によるFGFR2シグナル異常又は亢進、または、FGFR2のアイソフォームのスイッチングにより惹起されるか又は増悪化される各種疾患（以下、「FGFR2に関わる疾患」という）、とりわけ各種癌の治療又は予防に有用である。

[0108] かかる治療又は予防の対象となる癌の惹起又は増悪化の原因としては、FGFR2遺伝子のイントロン内の一塩基置換（SNP）、FGFR2の高発現、FGFR2を恒常的に活性化するミスセンス変異、FGFR2遺伝子の増幅又は過剰発現、FGFR2 IIIbからFGFR2 IIIcへのスイッチング等を例示することができる。

[0109] かかる癌種としては、例えば、乳癌、子宮内膜癌、卵巣癌、非小細胞肺癌などの肺癌、胃癌、前立腺癌、腎癌、肝臓癌、膵臓癌、大腸癌、食道癌、膀胱癌、子宮頸癌、血液癌、リンパ腫、脳腫瘍、胆管癌、悪性黒色腫等をあげることができ、好適にはFGFR2蛋白質を発現しているそれらの癌をあげることができる。

[0110] 本発明において、疾患の治療または予防には、かかる疾患、好適にはFGFR2蛋白質を発現している個体におけるかかる疾患の発症の予防、増悪化又は進行の抑制又は阻害、かかる疾患に罹患した個体が呈する一つ又は二つ以上の症状の軽減、増悪化若しくは進行の抑制または寛解、二次性疾患の治

療又は予防等が含まれるが、それらに限定されるものではない。

[0111] 本発明の医薬組成物には、治療または予防に有効な量の抗 F G F R 2 抗体又は該抗体の機能断片と薬学上許容される希釈剤、担体、可溶化剤、乳化剤、保存剤及び／又は補助剤を含有せしめることができる。

[0112] 「治療または予防に有効な量」とは、特定の疾患、投与形態および投与経路につき治療又は予防効果を奏する量を意味し、「薬理学的に有効な量」と同義である。

[0113] 本発明の医薬組成物には、pH、浸透圧、粘度、透明度、色、等張性、無菌性、該組成物又はそれに含まれる抗体の安定性、溶解性、徐放性、吸収性、浸透性、剤型、強度、性状、形状等を変化させたり、維持したり、保持したりするための物質（以下、「製剤用の物質」という）を含有せしめることができる。製剤用の物質としては、薬理学的に許容される物質であれば特に限定されるものではない。例えば、非毒性又は低毒性であることは、製剤用の物質が好適に具備する性質である。

[0114] 製剤用の物質として、例えば、以下のものをあげることができるが、これらに限定されるものではない； グリシン、アラニン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン又はリジン等のアミノ酸類、抗菌剤、アスコルビン酸、硫酸ナトリウム又は亜硫酸水素ナトリウム等の抗酸化剤、リン酸、クエン酸、ホウ酸バッファー、炭酸水素ナトリウム、トリスー塩酸（T r i s - H c l）溶液等の緩衝剤、マンニトールやグリシン等の充填剤、エチレンジアミン四酢酸（E D T A）等のキレート剤、カフェイン、ポリビニルピロリジン、 $\beta$ -シクロデキストリンやヒドロキシプロピルー $\beta$ -シクロデキストリン等の錯化剤、グルコース、マンノース又はデキストリン等の増量剤、単糖類、二糖類やグルコース、マンノースやデキストリン等の他の炭水化物、着色剤、香味剤、希釈剤、乳化剤やポリビニルピロリジン等の親水ポリマー、低分子量ポリペプチド、塩形成対イオン、塩化ベンズアルコニウム、安息香酸、サリチル酸、チメロサル、フェネチルアルコール、メチルパラベン、プロピルパラベン、クロレキシジン、ソルビン酸又は過酸化水素

等の防腐剤、グリセリン、プロピレングリコール又はポリエチレングリコール等の溶媒、マンニトール又はソルビトール等の糖アルコール、懸濁剤、PEG、ソルビタンエステル、ポリソルビテート20やポリソルビテート80等ポリソルビテート、トリトン (t r i t o n)、トロメタミン (t r o m e t h a m i n e)、レシチン又はコレステロール等の界面活性剤、スクロースやソルビトール等の安定化増強剤、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトールやソルビトール等の弾性増強剤、輸送剤、希釈剤、賦形剤、及び／又は薬学上の補助剤。

[0115] これらの製剤用の物質の添加量は、抗FGFR2抗体もしくはその機能断片またはその修飾体の重量に対して0.001乃至1000倍、好適には0.01乃至100倍、より好適には0.1乃至10倍である。

[0116] 抗FGFR2抗体もしくはその機能断片またはその修飾体をリポソーム中に含有せしめたイムノリポソーム、抗体とリポソームとが結合してなる抗体修飾体（米国特許第6214388号等）を含有する医薬組成物も、本発明の医薬組成物に含まれる。

[0117] 賦形剤や担体は、通常液体又は固体であり、注射用の水、生理食塩水、人工脳脊髄液、その他の、経口投与又は非経口投与用の製剤に用いられる物質であれば特に限定されない。生理食塩水としては、中性のもの、血清アルブミンを含むもの等をあげることができる。

[0118] 緩衝剤としては、医薬組成物の最終pHが7.0乃至8.5になるように調整されたT r i sバッファー、同じく4.0乃至5.5になるように調整された酢酸バッファー、同じく5.0乃至8.0になるように調整されたクエン酸バッファー、同じく5.0乃至8.0になるように調整されたヒスチジンバッファー等を例示することができる。

[0119] 本発明の医薬組成物は、固体、液体、懸濁液等である。凍結乾燥製剤をあげることができる。凍結乾燥製剤を成型するには、スクロース等の賦形剤を用いることができる。

[0120] 本発明の医薬組成物の投与径路としては、経腸投与、局所投与及び非経口

投与のいずれでもよく、例えば、静脈内投与、動脈内投与、筋肉内投与、皮内投与、皮下投与、腹腔内投与、経皮投与、骨内投与、関節内投与等をあげることができる。

[0121] かかる医薬組成物の組成は、投与方法、抗体の F G F R 2 蛋白質結合親和性等に応じて決定することができる。本発明の抗 F G F R 2 抗体もしくはその機能断片またはその修飾体の F G F R 2 蛋白質に対する親和性が高いほど（K D 値が低いほど）、少ない投与量でその薬効を発揮し得る。

[0122] 本発明の抗 F G F R 2 抗体の投与量は、薬理学的に有効な量であれば限定されず、個体の種、疾患の種類、症状、性別、年齢、持病、該抗体の F G F R 2 蛋白質結合親和性又はその生物活性、その他の要素に応じて適宜決定することができるが、通常、0.01 乃至 1000 mg / kg、好適には 0.1 乃至 100 mg / kg を、1 乃至 180 日間に 1 回、又は 1 日 2 回若しくは 3 回以上投与することができる。

[0123] 医薬組成物の形態としては、注射剤（凍結乾燥製剤、点滴剤を含む）、坐剤、経鼻型吸収製剤、経皮型吸収製剤、舌下剤、カプセル、錠剤、軟膏剤、顆粒剤、エアゾル剤、丸剤、散剤、懸濁剤、乳剤、点眼剤、生体埋め込み型製剤等を例示することができる。

[0124] 抗 F G F R 2 抗体もしくはその機能断片またはその修飾体（以下「抗 F G F R 2 抗体等」という）は、他剤と組み合わせて用いることができる。抗 F G F R 2 等、またはそれを有効成分として含む医薬組成物は、他剤、すなわち抗 F G F R 2 抗体等以外の化合物を有効成分としての医薬組成物と同時にあるいは個別に投与することができる。例えば、他剤を投与した後に抗 F G F R 2 抗体等を有効成分として含む医薬組成物を投与するか、抗 F G F R 2 抗体等を有効成分として含む医薬組成物を投与した後に、他剤を投与するか、または、抗 F G F R 2 抗体等を有効成分として含む医薬組成物と他剤とを同時に投与してもよい。単一の医薬組成物中に抗 F G F R 2 抗体等および他剤の両方の有効成分が含まれる場合と、両有効成分が複数の医薬組成物に分かれて含まれる場合のいずれも、本発明においては「抗 F G F R 2 抗体等お

よび他剤を含む医薬組成物」という。本発明において、かかる「医薬組成物」は「抗F G F R 2抗体等と他剤を組み合わせで投与される医薬組成物」と同義である。

[0125] 本発明において、抗F G F R 2抗体等と他剤を「組み合わせで投与される」とは、ある一定期間において、被投与対象の体内に、抗F G F R 2抗体等と他剤が取り込まれることを意味する。抗F G F R 2抗体等と他剤が単一製剤中に含まれた製剤が投与されてもよく、またそれぞれが別々に製剤化され、別々に投与されても良い。別々に製剤化される場合、その投与の時期は特に限定されず、同時に投与されてもよく、時間を置いて異なる時間に、又は、異なる日に、投与されても良い。抗F G F R 2抗体等と他剤が、それぞれ異なる時間又は日に投与される場合、その投与の順番は特に限定されない。通常、それぞれの製剤は、それぞれの投与方法に従って投与されるため、それらの投与は、同一回数となる場合もあり、異なる回数となる場合もある。また、それぞれが別々に製剤化される場合、各製剤の投与方法（投与経路）は同じであってもよく、異なる投与方法（投与経路）で投与されてもよい。また、抗F G F R 2抗体等と他剤が同時に体内に存在する必要は無く、ある一定期間（例えば一ヶ月間、好ましくは1週間、さらに好ましくは数日間、さらにより好ましくは1日間）の間に体内に取り込まれていればよく、いずれかの投与時にもう一方の有効成分が体内から消失していてもよい。

[0126] 「抗F G F R 2抗体等と他剤を組み合わせで投与される医薬組成物」の投与形態としては、例えば、1) 抗F G F R 2抗体等と他剤を含む単一の製剤の投与、2) 抗F G F R 2抗体等と他剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、3) 抗F G F R 2抗体等と他剤を別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、4) 抗F G F R 2抗体等と他剤を別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、5) 抗F G F R 2抗体等と他剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与などを挙げることができる。「抗F G F R 2抗体等と他剤を組み合わせで投与

される医薬組成物」の投与量、投与間隔、投与形態、製剤等は、抗F G F R 2抗体を含有する医薬組成物のそれらに準ずるが、それらに限定されるものではない。

[0127] かかる医薬組成物は、それが2種の異なる製剤にされた場合には、それらを含むキットであってもよい。

[0128] 本発明において、抗F G F R 2抗体等および他剤の「組合せ」とは、抗F G F R 2抗体等および他剤を「組み合わせて投与される」ことを意味する。

[0129] 本発明において、「他剤」は抗癌剤であれば特に限定されるものではなく、好適には化学療法剤、分子標的薬、癌治療抗体、ホルモン剤であり、より好適にはトポイソメラーゼ阻害剤、微小管阻害剤、プラチナ製剤、抗V E G F R 2抗体、代謝拮抗剤である。トポイソメラーゼ阻害剤の好適な例としては、イリノテカン、トポテカン、エトポシド等を挙げることができる。微小管阻害剤の好適な例としては、パクリタキセル、ドセタキセル、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、エリブリン、ビノレルビン、パクリタクセル内包ミセルNK 1 0 5等を挙げることができる。プラチナ製剤の好適な例としては、オキサリプラチン、カルボプラチン、シスプラチン、ネダプラチン、シスプラチン内包ミセルNC-6 0 0 4等を挙げることができる。抗V E G F R 2抗体の好適な例としては、ラムシルマブ等を挙げることができる。代謝拮抗剤としては、5-フルオロウラシル系抗がん剤（例えば、5-FU又は生体内において5-FUに代謝され抗腫瘍効果を発揮する化合物等）が好ましく、5-フルオロウラシル系抗がん剤の好適な例としては、フルオロウラシル（5-FU）、テガフル、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム（S-1又はTS-1）、テガフル・ウラシル（UFT）、カペシタビン、カルモフル、ドキシフルリジン等を挙げることができる。ただし、本発明の組合せ又は医薬組成物に含まれる「他剤」はこれらに限定されない。

[0130] 本発明の組合せ又は医薬組成物には、さらに他の医薬を使用することがで

きる。さらなる他の医薬としては、ワクチン、放射線療法（放射線療法剤）など各種治療法等をあげることができる。

[0131] 本発明は癌などF G F Rに関わる疾患の治療方法または予防方法、該疾患の治療用または予防用医薬組成物を調製するための本発明の抗体の使用、該疾患の治療または予防のための本発明の抗体の使用をも提供する。本発明の抗体を含む治療用または予防用キットも本発明に含まれる。

## 実施例

[0132] 以下、実施例において本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されない。

[0133] なお、下記実施例に関する各操作は特に明示がない限り、当業者が使用する実験書に記載の方法により行うか、または、市販の試薬やキットを用いる場合には市販品の指示書に従って行った。

[0134] 実施例1. F G F R 2発現胃癌細胞株に対するヒト化抗F G F R 2抗体（h F R 2-14\_\_H19/L1）とCPT-11とのin vivo併用効果

ヒト胃癌細胞株SNU-16（ATCCより購入）をPBSとマトリゲル（日本BDより購入）1:1の混液にて $5 \times 10^7$  cells/mLに調整し、細胞懸濁液をヌードマウス（CAnN. Cg-Foxn1<sup>nu</sup>/Cr1Cr1j、雌性、5~6週齢、日本チャールス・リバーより購入）の腋窩部皮下に0.1 mL移植した。腫瘍体積値を用いて群分けを行い（各群n=5）、h F R 2-14\_\_H19/L1（WO2013/154206）は10 mg/kgにて腹腔内に投与し、CPT-11は40 mg/kgにてマウスに尾静脈内投与した。h F R 2-14\_\_H19/L1は移植10、17、24日後に投与し、CPT-11は移植10日後に投与した。経時的に腫瘍の長径（mm）および短径（mm）を電子デジタルノギス（株式会社ミットヨ製）で計測し、以下に示す計算式により腫瘍体積を算出した。

[0135] 腫瘍体積（mm<sup>3</sup>）=  $1/2 \times$  [腫瘍長径]  $\times$  [腫瘍短径]  $\times$  [腫瘍短径]  
抗腫瘍効果は、移植36日後に以下に示す計算式により腫瘍増殖抑制率（T

G I %) で評価した。

$$[0136] \quad TGI \quad (\%) = (1 - A/B) \times 100$$

A : 化合物投与群の判定日の平均腫瘍体積

B : 無処置対照群の判定日の平均腫瘍体積

hFR2-14\_H19/L1 単独投与、CPT-11 単独投与、および hFR2-14\_H19/L1 と CPT-11 併用投与の結果を図 13 に示した。数値は平均値±標準誤差 (SE) を示す。移植 36 日後における TGI は、hFR2-14\_H19/L1 単独投与群で 24%、CPT-11 単独投与群で 41% であったのに対し、hFR2-14\_H19/L1 と CPT-11 併用投与群では 80% であり、併用により抗腫瘍効果が増強されることが示された。

[0137] 実施例 2. FGFR2 発現胃癌細胞株に対するヒト化抗 FGFR2 抗体 (hFR2-14\_H19/L1) と Paclitaxel との in vivo 併用効果

ヒト胃癌細胞株 SNU-16 (ATCC より購入) を PBS とマトリゲル (日本 BD より購入) 1:1 の混液にて  $5 \times 10^7$  cells/mL に調整し、細胞懸濁液を NOD-scid マウス (NOD, CB17-Prkdc<sup>scid</sup>/J、雌性、5~6 週齢、日本チャールス・リバーより購入) の腋窩部皮下に 0.1 mL 移植した。腫瘍体積値を用いて群分けを行い (Paclitaxel 単独投与群は n=4、他の群は n=5)、hFR2-14\_H19/L1 は 10 mg/kg にて腹腔内に投与し、Paclitaxel は 15 mg/kg にてマウスに尾静脈内投与した。hFR2-14\_H19/L1 は移植 10、17、24 日後に投与し、Paclitaxel は移植 10 日後に投与した。経時的に腫瘍の長径 (mm) および短径 (mm) を電子デジタルノギス (株式会社ミットヨ製) で計測し、以下に示す計算式により腫瘍体積を算出した。

$$\text{腫瘍体積 (mm}^3\text{)} = 1/2 \times [\text{腫瘍長径}] \times [\text{腫瘍短径}] \times [\text{腫瘍短径}]$$

抗腫瘍効果は、移植 39 日後に以下に示す計算式により腫瘍増殖抑制率 (T

G I %) で評価した。

$$[0138] \quad TGI \quad (\%) = (1 - A/B) \times 100$$

A : 化合物投与群の判定日の平均腫瘍体積

B : 無処置対照群の判定日の平均腫瘍体積

hFR2-14\_\_H19/L1 単独投与、Pac litaxel 単独投与、および hFR2-14\_\_H19/L1 と Pac litaxel 併用投与の結果を図 14 に示した。数値は平均値±標準誤差 (SE) を示す。移植 39 日後における TGI は、hFR2-14\_\_H19/L1 単独投与群で 60%、Pac litaxel 単独投与群で 53% であったのに対し、hFR2-14\_\_H19/L1 と Pac litaxel 併用投与群では、98% であった。先行技術の抗 FGFR2 抗体では、Pac litaxel との併用により、抗腫瘍効果が増強することが示されているが、腫瘍が縮退するには到らなかった (US 2015/0050273 A1)。一方、本発明における CPT-11 あるいは Pac litaxel との併用においては、併用効果により大幅な抗腫瘍活性の増強と、腫瘍縮退が認められ、とりわけ Pac litaxel との併用では、39 日において 5 例中 3 例に腫瘍の完全消失が認められた。

[0139] 実施例 3. FGFR2 発現肺癌細胞株に対するヒト化抗 FGFR2 抗体 (hFR2-14\_\_H19/L1) と Cisplatin との in vivo 併用効果

ヒト肺癌細胞株 KNS-62 (財団法人ヒューマンサイエンス振興財団、ヒューマンサイエンス研究資源バンクより購入) を PBS とマトリゲル (日本 BD より購入) 1:1 の混液にて  $1.4 \times 10^7$  cells/mL に調整し、細胞懸濁液を NOD-scid マウス (NOD, CB17-Prkdc<sup>scid</sup>/J、雌性、5~6 週齢、日本チャールス・リバーより購入) の腋窩部皮下に 0.1 mL 移植した。腫瘍体積値を用いて群分けを行い (各群 n=5)、hFR2-14\_\_H19/L1 は 10 mg/kg にて腹腔内に投与し、Cisplatin は 5 mg/kg にてマウスに尾静脈内投与した。hFR2-

14\_\_H19/L1は移植7、14、21日後に投与し、Cisplatinは移植7、21日後に投与した。経時的に腫瘍の長径（mm）および短径（mm）を電子デジタルノギス（株式会社ミットヨ製）で計測し、以下に示す計算式により腫瘍体積を算出した。

[0140] 腫瘍体積（mm<sup>3</sup>）＝1／2×〔腫瘍長径〕×〔腫瘍短径〕×〔腫瘍短径〕  
抗腫瘍効果は、移植36日後に以下に示す計算式により腫瘍増殖抑制率（TGI％）で評価した。

[0141] TGI（％）＝（1－A／B）×100

A：化合物投与群の判定日の平均腫瘍体積

B：無処置対照群の判定日の平均腫瘍体積

hFR2-14\_\_H19/L1単独投与、Cisplatin単独投与、およびhFR2-14\_\_H19/L1とCisplatin併用投与の結果を図15に示した。数値は平均値±標準誤差（SE）を示す。移植36日後におけるTGIは、hFR2-14\_\_H19/L1単独投与群で16％、Cisplatin単独投与群で27％であったのに対し、hFR2-14\_\_H19/L1とCisplatin併用投与群では、52％であった。無処置対照群（Untreated control）とhFR2-14\_\_H19/L1とCisplatin併用投与群との間に、有意差（t検定、p<0.05）が認められ、併用効果が示された。

[0142] 実施例4. FGFR2発現胃癌細胞株に対するヒト化抗FGFR2抗体（hFR2-14\_\_H19/L1）とCisplatinとのin vivo併用効果

ヒト胃癌細胞株SNU-16（ATCCより購入）をPBSとマトリゲル（日本BDより購入）1：1の混液にて5×10<sup>7</sup> cells/mLに調整し、細胞懸濁液をヌードマウス（CAnN.Cg-Foxn1[nu]/Cr|Cr|j[Foxn1nu/Foxn1nu]、雌性、5～6週齢、日本チャールス・リバーより購入）の腋窩部皮下に0.1 mL移植した。腫瘍体積値を用いて群分けを行い（各群n＝8）、hFR2-14\_\_H19/L1は1 mg

／kgにて、C i s p l a t i nは5mg／kgにてマウスにそれぞれ尾静脈内投与した。h F R 2－14\_\_H19／L1は移植6、13、20日後に投与し、C i s p l a t i nは移植6日後に投与した。経時的に腫瘍の長径（mm）および短径（mm）を電子デジタルノギス（株式会社ミットヨ製）で計測し、以下に示す計算式により腫瘍体積を算出した。

腫瘍体積（mm<sup>3</sup>）＝1／2×〔腫瘍長径〕×〔腫瘍短径〕×〔腫瘍短径〕

抗腫瘍効果は、移植27日後に以下に示す計算式により腫瘍増殖抑制率（TGI％）で評価した。

$$[0143] \quad TGI \quad (\%) \quad = \quad (1 - A/B) \times 100$$

A : 化合物投与群の判定日の平均腫瘍体積

B : 無処置対照群の判定日の平均腫瘍体積

h F R 2－14\_\_H19／L1単独投与、C i s p l a t i n単独投与、およびh F R 2－14\_\_H19／L1とC i s p l a t i n併用投与の結果を図17に示した。数値は平均値±標準誤差（SE）を示す。移植27日後におけるTGIは、h F R 2－14\_\_H19／L1単独投与群で68％、C i s p l a t i n単独投与群で23％であったのに対し、h F R 2－14\_\_H19／L1とC i s p l a t i n併用投与群では、87％であった。C i s p l a t i n単独投与群と、h F R 2－14\_\_H19／L1とC i s p l a t i n併用投与群との間に、有意差（Dunnett型多重比較検定、p<0.0001）が認められ、併用効果が示された。

[0144] 実施例5. F G F R 2発現胃癌細胞株に対するヒト化抗F G F R 2抗体（h F R 2－14\_\_H19／L1）とD o c e t a x e lとのi n v i v o併用効果

ヒト胃癌細胞株SNU－16（ATCCより購入）をPBSとマトリゲル（日本BDより購入）1：1の混液にて5×10<sup>7</sup>cells／mLに調整し、細胞懸濁液をヌードマウス（C A n N. C g－F o x n 1[nu]／C r l C r l j[F o x n 1nu／F o x n 1nu]、雌性、5～6週齢、日本チャールス・リバーより購入）の腋窩部皮下に0.1mL移植した。腫瘍体積値を用

いて群分けを行い（各群  $n = 8$ ）、hFR2-14\_\_H19/L1は  $1 \text{ mg} / \text{kg}$ にて、Docetaxelは  $1 \text{ mg} / \text{kg}$ にてマウスにそれぞれ尾静脈内投与した。hFR2-14\_\_H19/L1は移植6、13、20日後に投与し、Docetaxelは移植6日後に投与した。経時的に腫瘍の長径（mm）および短径（mm）を電子デジタルノギス（株式会社ミットヨ製）で計測し、以下に示す計算式により腫瘍体積を算出した。

腫瘍体積（ $\text{mm}^3$ ） =  $1 / 2 \times [\text{腫瘍長径}] \times [\text{腫瘍短径}] \times [\text{腫瘍短径}]$

抗腫瘍効果は、移植27日後に以下に示す計算式により腫瘍増殖抑制率（TGI%）で評価した。

[0145] 
$$\text{TGI} (\%) = (1 - A/B) \times 100$$

A : 化合物投与群の判定日の平均腫瘍体積

B : 無処置対照群の判定日の平均腫瘍体積

hFR2-14\_\_H19/L1単独投与、Docetaxel単独投与、およびhFR2-14\_\_H19/L1とDocetaxel併用投与の結果を図18に示した。数値は平均値±標準誤差（SE）を示す。移植27日後におけるTGIは、hFR2-14\_\_H19/L1単独投与群で68%、Docetaxel単独投与群で16%であったのに対し、hFR2-14\_\_H19/L1とDocetaxel併用投与群では、73%であった。Docetaxel単独投与群と、hFR2-14\_\_H19/L1とDocetaxel併用投与群との間に、有意差（Dunnett型多重比較検定、 $p < 0.005$ ）が認められ、併用効果が示された。

[0146] 実施例6. FGFR2発現胃癌細胞株に対するヒト化抗FGFR2抗体（hFR2-14\_\_H19/L1）と抗VEGFR2抗体とのin vivo併用効果

ヒト胃癌細胞株SNU-16（ATCCより購入）をPBSとマトリゲル（日本BDより購入）1:1の混液にて  $5 \times 10^7 \text{ cells} / \text{mL}$ に調整し、細胞懸濁液をヌードマウス（CAN.N.Cg-Foxn1[nu]/Cr|Cr|j[Foxn1nu/Foxn1nu]、雌性、5~6週齢、日本チャール

ス・リバーより購入)の腋窩部皮下に0.1 mL 移植した。腫瘍体積値を用いて群分けを行い(各群  $n = 8$ )、hFR2-14\_H19/L1は1 mg/kgにて、抗マウスVEGFR2抗体DC101(Bio-X-cellより購入)は20 mg/kgにてマウスにそれぞれ尾静脈内投与した。hFR2-14\_H19/L1は移植6、13、20日後に投与し、抗VEGFR2抗体は移植6、9、13、16、20日後に投与した。経時的に腫瘍の長径(mm)および短径(mm)を電子デジタルノギス(株式会社ミットヨ製)で計測し、以下に示す計算式により腫瘍体積を算出した。

腫瘍体積( $\text{mm}^3$ ) =  $1/2 \times [\text{腫瘍長径}] \times [\text{腫瘍短径}] \times [\text{腫瘍短径}]$

抗腫瘍効果は、移植27日後に以下に示す計算式により腫瘍増殖抑制率(TGI%)で評価した。

$$[0147] \quad \text{TGI} \quad (\%) = (1 - A/B) \times 100$$

A : 化合物投与群の判定日の平均腫瘍体積

B : 無処置対照群の判定日の平均腫瘍体積

hFR2-14\_H19/L1単独投与、抗VEGFR2抗体単独投与、およびhFR2-14\_H19/L1と抗VEGFR2抗体併用投与の結果を図19に示した。数値は平均値±標準誤差(SE)を示す。移植27日後におけるTGIは、hFR2-14\_H19/L1単独投与群で68%、抗VEGFR2抗体単独投与群で28%であったのに対し、hFR2-14\_H19/L1と抗VEGFR2抗体併用投与群では、91%であった。抗VEGFR2抗体単独投与群と、hFR2-14\_H19/L1と抗VEGFR2抗体併用投与群との間に、有意差(Dunnett型多重比較検定、 $p < 0.0001$ )が認められ、併用効果が示された。

[0148] 実施例7. FGFR2発現胃癌細胞株に対するヒト化抗FGFR2抗体(hFR2-14\_H19/L1)と5-FUとのin vivo併用効果  
ヒト胃癌細胞株SNU-16(ATCCより購入)をPBSとマトリゲル(日本BDより購入)1:1の混液にて $5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ に調整し、細胞懸濁液をヌードマウス(CAnN.Cg-Foxn1[nu]/CrLC

r l j [F o x n 1 n u / F o x n 1 n u]、雌性、5～6週齢、日本チャールス・リバーより購入)の腋窩部皮下に0.1 mL 移植した。腫瘍体積値を用いて群分けを行い(各群 n = 8)、h F R 2 - 1 4 \_ H 1 9 / L 1 は 1 m g / k g にて、5 - F U は 5 0 m g / k g にてマウスにそれぞれ尾静脈内投与した。h F R 2 - 1 4 \_ H 1 9 / L 1 は移植7、14日後に投与し、5 - F U は移植7、10、14、17日後に投与した。経時的に腫瘍の長径(mm)および短径(mm)を電子デジタルノギス(株式会社ミットヨ製)で計測し、以下に示す計算式により腫瘍体積を算出した。

腫瘍体積 (mm<sup>3</sup>) = 1 / 2 × [腫瘍長径] × [腫瘍短径] × [腫瘍短径]

抗腫瘍効果は、移植21日後に以下に示す計算式により腫瘍増殖抑制率(TGI%)で評価した。

$$[0149] \quad TGI \quad (\%) \quad = \quad (1 - A / B) \times 100$$

A : 化合物投与群の判定日の平均腫瘍体積

B : 無処置対照群の判定日の平均腫瘍体積

h F R 2 - 1 4 \_ H 1 9 / L 1 単独投与、5 - F U 単独投与、および h F R 2 - 1 4 \_ H 1 9 / L 1 と 5 - F U 併用投与の結果を図20に示した。数値は平均値±標準誤差(SE)を示す。移植21日後におけるTGIは、h F R 2 - 1 4 \_ H 1 9 / L 1 単独投与群で49%、5 - F U 単独投与群で32%であったのに対し、h F R 2 - 1 4 \_ H 1 9 / L 1 と 5 - F U 併用投与群では、79%であった。5 - F U 単独投与群と、h F R 2 - 1 4 \_ H 1 9 / L 1 と 5 - F U 併用投与群との間に、有意差(Dunnett型多重比較検定、p < 0.0001)が認められ、併用効果が示された。

### 産業上の利用可能性

[0150] 本発明の提供する抗体と他剤の組合せにより各種癌の治療または予防が可能となる。

### 配列表フリーテキスト

[0151] 配列番号1: ヒト化 F R 2 - 1 4 軽鎖 (h F R 2 - 1 4 \_ L 1) の C D R 1 のアミノ酸配列(図1)

配列番号2：ヒト化FR2-14軽鎖（hFR2-14\_\_L1）のCDR2のアミノ酸配列（図2）

配列番号3：ヒト化FR2-14軽鎖（hFR2-14\_\_L1）のCDR3のアミノ酸配列（図3）

配列番号4：ヒト化FR2-14重鎖（hFR2-14\_\_H19）のCDR1のアミノ酸配列（図4）

配列番号5：ヒト化FR2-14重鎖（hFR2-14\_\_H19）のCDR2のアミノ酸配列（図5）

配列番号6：ヒト化FR2-14重鎖（hFR2-14\_\_H19）のCDR3のアミノ酸配列（図6）

配列番号7：ヒト化FR2-14軽鎖（hFR2-14\_\_L1）の塩基配列。うちヌクレオチド番号1乃至60はシグナル配列をコードする配列である。

配列番号8：ヒト化FR2-14軽鎖（hFR2-14\_\_L1）のアミノ酸配列（図7）。うちアミノ酸番号1乃至20はシグナル配列であり、通常大部分の成熟hFR2-14\_\_L1のアミノ酸配列には含まれない。

配列番号9：ヒト化FR2-14重鎖（hFR2-14\_\_H5）の塩基配列。うちヌクレオチド番号1乃至57はシグナル配列をコードする配列である。

配列番号10：ヒト化FR2-14重鎖（hFR2-14\_\_H5）のアミノ酸配列（図8）。うちアミノ酸番号1乃至19はシグナル配列であり、通常大部分の成熟hFR2-14\_\_H5のアミノ酸配列には含まれない。

配列番号11：ヒト化FR2-14重鎖（hFR2-14\_\_H8）の塩基配列。うちヌクレオチド番号1乃至57はシグナル配列をコードする配列である。

配列番号12：ヒト化FR2-14重鎖（hFR2-14\_\_H8）のアミノ酸配列（図9）。うちアミノ酸番号1乃至19はシグナル配列であり、通常大部分の成熟hFR2-14\_\_H8のアミノ酸配列には含まれない。

配列番号 13 : ヒト化 FR2-14 重鎖 (hFR2-14\_\_H11) の塩基配列。うちヌクレオチド番号 1 乃至 57 はシグナル配列をコードする配列である。

配列番号 14 : ヒト化 FR2-14 重鎖 (hFR2-14\_\_H11) のアミノ酸配列 (10)。うちアミノ酸番号 1 乃至 19 はシグナル配列であり、通常大部分の成熟 hFR2-14\_\_H11 のアミノ酸配列には含まれない。

配列番号 15 : ヒト化 FR2-14 重鎖 (hFR2-14\_\_H12) の塩基配列。うちヌクレオチド番号 1 乃至 57 はシグナル配列をコードする配列である。

配列番号 16 : ヒト化 FR2-14 重鎖 (hFR2-14\_\_H12) のアミノ酸配列 (図 11)。うちアミノ酸番号 1 乃至 19 はシグナル配列であり、通常大部分の成熟 hFR2-14\_\_H12 のアミノ酸配列には含まれない。

配列番号 17 : ヒト化 FR2-14 重鎖 (hFR2-14\_\_H19) の塩基配列。うちヌクレオチド番号 1 乃至 57 はシグナル配列をコードする配列である。

配列番号 18 : ヒト化 FR2-14 重鎖 (hFR2-14\_\_H19) のアミノ酸配列 (図 12)。うちアミノ酸番号 1 乃至 19 はシグナル配列であり、通常大部分の成熟 hFR2-14\_\_H19 のアミノ酸配列には含まれない。

配列番号 19 : ヒト化 FR2-14 重鎖 (hFR2-14\_\_H9) の塩基配列。うちヌクレオチド番号 1 乃至 57 はシグナル配列をコードする配列である。

配列番号 20 : ヒト化 FR2-14 重鎖 (hFR2-14\_\_H9) のアミノ酸配列 (図 16)。うちアミノ酸番号 1 乃至 19 はシグナル配列であり、通常大部分の成熟 hFR2-14\_\_H9 のアミノ酸配列には含まれない。

## 請求の範囲

[請求項1] 下記 (i) 乃至 (ix) の特徴を有するモノクローナル抗体もしくはその機能断片、および、トポイソメラーゼ阻害剤、微小管阻害剤、プラチナ製剤、抗 VEGFR2 抗体及び 5-フルオロウラシル系抗がん剤よりなる群から選択される一つ又は二つ以上の他剤の組合せ、又は、該抗体もしくはその機能断片、および、トポイソメラーゼ阻害剤、微小管阻害剤、プラチナ製剤、抗 VEGFR2 抗体及び 5-フルオロウラシル系抗がん剤よりなる群から選択される一つ又は二つ以上の他剤を含む医薬組成物：

(i) ヒト 2 型線維芽細胞増殖因子受容体 (hFGFR2) IIIb 及び IIIc に特異的に結合する；

(ii) hFGFR2 の免疫グロブリン様ドメイン 2 又は免疫グロブリン様ドメイン 3 に結合する；

(iii) ヒト 1 型線維芽細胞増殖因子受容体 (hFGFR1)、ヒト 3 型線維芽細胞増殖因子受容体 (hFGFR3) 及びヒト 4 型線維芽細胞増殖因子受容体 (hFGFR4) には特異的に結合しない；

(iv) 抗体依存性細胞傷害活性を有する；

(v) 抗体依存性細胞媒介食活性を有する；

(vi) hFGFR2 に対する中和活性を有する；

(vii) *in vivo* 抗腫瘍活性を有する；

(viii) hFGFR2 への FGF の結合を阻害する；

(ix) キメラ抗体、ヒト化抗体又はヒト抗体である。

[請求項2] 該抗体が配列表の配列番号 1 (図 1) に示されるアミノ酸配列からなる CDR L1、配列表の配列番号 2 (図 2) に示されるアミノ酸配列からなる CDR L2 及び配列表の配列番号 3 (図 3) に示されるアミノ酸配列からなる CDR L3 を含むことからなる軽鎖、並びに、配列表の配列番号 4 (図 4) に示されるアミノ酸配列からなる CDR H1、配列表の配列番号 5 (図 5) に示されるアミノ酸配列からなる C

D R H 2 及び配列表の配列番号 6 (図 6) に示されるアミノ酸配列もしくは該アミノ酸配列のアミノ末端から数えて 1 つ目又は 2 つ目のアミノ酸が他のアミノ酸に置換されてなるアミノ酸配列からなる C D R H 3 を含むことからなる重鎖からなる、請求項 1 に記載の組合せ又は医薬組成物。

[請求項 3]        該抗体が下記 (i) 乃至 (v i) から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の組合せ又は医薬組成物：

(i) 配列番号 8 (図 7) で示されるアミノ酸配列のアミノ酸番号 21 乃至 235 を含む軽鎖、および、配列番号は 18 (図 12) で示されるアミノ酸配列のアミノ酸番号 20 乃至 467 を含む重鎖、を含んでなるヒト化抗体 (h F R 2 - 14 \_\_ H 19 / L 1) ；

(i i) 配列番号は 8 (図 7) で示されるアミノ酸配列のアミノ酸番号 21 乃至 235 を含む軽鎖、および、配列番号 16 (図 11) で示されるアミノ酸配列のアミノ酸番号 20 乃至 467 を含む重鎖、を含んでなるヒト化抗体 (h F R 2 - 14 \_\_ H 12 / L 1) ；

(i i i) 配列番号 8 (図 7) で示されるアミノ酸配列のアミノ酸番号 21 乃至 235 を含む軽鎖、および、配列番号 12 (図 9) で示されるアミノ酸配列のアミノ酸番号 20 乃至 467 を含む重鎖、を含んでなるヒト化抗体 (h F R 2 - 14 \_\_ H 8 / L 1) ；

(i v) 配列番号 8 (図 7) で示されるアミノ酸配列のアミノ酸番号 21 乃至 235 を含む軽鎖、および、配列番号 20 (図 16) で示されるアミノ酸配列のアミノ酸番号 20 乃至 467 を含む重鎖、を含んでなるヒト化抗体 (h F R 2 - 14 \_\_ H 9 / L 1) ；

(v) 配列番号 8 (図 7) で示されるアミノ酸配列のアミノ酸番号 21 乃至 235 を含む軽鎖、および、配列番号 14 (図 10) で示されるアミノ酸配列のアミノ酸番号 20 乃至 467 を含む重鎖、を含んでなるヒト化抗体 (h F R 2 - 14 \_\_ H 11 / L 1) ；

(v i) 配列番号 8 (図 7) で示されるアミノ酸配列のアミノ酸番号

21乃至235を含む軽鎖、および、配列番号10（図8）で示されるアミノ酸配列のアミノ酸番号20乃至467を含む重鎖、を含んでなるヒト化抗体（hFGR2-14\_\_H5/L1）。

[請求項4] 該抗体が請求項3の（i）乃至（vi）のいずれか一つに記載の抗体の重鎖および軽鎖のアミノ酸配列とそれぞれ95%以上同一なアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖を含んでなり、且つヒトFGR2に結合する、請求項1に記載の組合せ又は医薬組成物。

[請求項5] 該抗体もしくはその機能断片が、請求項2又は3の（i）乃至（vi）のいずれか一つに記載の抗体が認識する抗原上の部位に結合する、請求項1に記載の組合せ又は医薬組成物。

[請求項6] 該抗体もしくはその機能断片が、請求項2又は3の（i）乃至（vi）のいずれか一つに記載の抗体と、hFGR2への結合において競合する、請求項1に記載の組合せ又は医薬組成物。

[請求項7] 下記の工程（i）及び（ii）を含むことからなる方法により得られる抗体もしくはその機能断片および他剤の組合せ又は該抗体もしくはその機能断片および他剤を含む医薬組成物：

（i）下記（ア）又は（イ）に記載の細胞を培養する工程；

（ア）下記（a）乃至（c）のいずれか一つに記載のヌクレオチドが挿入された組換えベクター又は該ヌクレオチドが導入された組換え細胞：

（a）請求項1乃至6のいずれか一つに記載の抗体の重鎖または軽鎖の一部または全部のアミノ酸配列をコードする塩基配列を含んでなるヌクレオチド；

（b）請求項1乃至6のいずれか一つに記載の抗体の重鎖または軽鎖の一部または全部のアミノ酸配列をコードする塩基配列を含む塩基配列からなるヌクレオチド；

（c）請求項1乃至6のいずれか一つに記載の抗体の重鎖または軽鎖の一部または全部のアミノ酸配列をコードする塩基配列からなるヌク

レオチド；

(イ) 請求項 1 乃至 6 のいずれか一つに記載の抗体又はその機能断片を産生する細胞、

および

(i i) 前記工程 (i) で得られた培養物から請求項 1 乃至 6 のいずれか一つに記載の抗体又はその機能断片を回収する工程。

[請求項8] 該抗体の重鎖または軽鎖のアミノ末端またはカルボキシル末端において 1 乃至 5 個のアミノ酸が欠失してなる、請求項 1 乃至 7 のいずれか一つに記載の組合せ又は医薬組成物。

[請求項9] 請求項 1 乃至 8 のいずれか一つに記載の抗体もしくはその機能断片の糖鎖修飾体および他剤の組合せ又は該修飾体および他剤を含む医薬組成物。

[請求項10] 癌の治療もしくは予防に使用される、請求項 1 乃至 9 のいずれか一つに記載の組合せ又は医薬組成物。

[請求項11] 癌が h F G F R 2 陽性である、請求項 1 0 に記載の組合せ又は医薬組成物。

[請求項12] 該抗体もしくはその機能断片がさらなる化合物とコンジュゲートされた、請求項 1 乃至 1 1 のいずれか一つに記載の組合せ又は医薬組成物。

[請求項13] 他剤がトポイソメラーゼ阻害剤である、請求項 1 乃至 1 2 のいずれか一つに記載の組合せ又は医薬組成物。

[請求項14] トポイソメラーゼ阻害剤と併用するための、請求項 1 乃至 8 のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は請求項 9 に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体を含む医薬組成物。

[請求項15] トポイソメラーゼ阻害剤を含み、請求項 1 乃至 8 のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は請求項 9 に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体と併用することに

より、該抗体、該機能断片又は該修飾体の作用を上昇させる医薬組成物。

[請求項16] 請求項1乃至8のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は請求項9に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体を含み、トポイソメラーゼ阻害剤と併用することにより、該トポイソメラーゼ阻害剤の作用を上昇させる医薬組成物。

[請求項17] 請求項1乃至8のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は請求項9に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体、および、トポイソメラーゼ阻害剤が組み合わせて投与されることを特徴とする医薬組成物。

[請求項18] 請求項1乃至8のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は請求項9に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体、および、トポイソメラーゼ阻害剤が、それぞれ別の製剤に有効成分として含有され、同時にまたは異なる時間に投与されることを特徴とする、請求項17に記載の医薬組成物。

[請求項19] 請求項1乃至8のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は請求項9に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体、および、トポイソメラーゼ阻害剤が、単一の製剤に有効成分として含有されることを特徴とする、請求項17に記載の医薬組成物。

[請求項20] 請求項1乃至8のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は請求項9に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体、および、トポイソメラーゼ阻害剤が組み合わせて投与されることを特徴とする癌の治療方法。

[請求項21] トポイソメラーゼ阻害剤がイリノテカン、トポテカン及びエトポシドよりなる群から選択される一つ又は二つ以上である、請求項13乃至19のいずれか一つに記載の医薬組成物又は請求項20に記載の治療方法。

- [請求項22] 他剤が微小管阻害剤である、請求項 1 乃至 12 のいずれか一つに記載の組合せ又は医薬組成物。
- [請求項23] 微小管阻害剤と併用するための、請求項 1 乃至 8 のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は請求項 9 に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体を含む医薬組成物。
- [請求項24] 微小管阻害剤を含み、請求項 1 乃至 8 のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は請求項 9 に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体と併用することにより、該抗体、該機能断片又は該修飾体の作用を上昇させる医薬組成物。
- [請求項25] 請求項 1 乃至 8 のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は請求項 9 に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体を含み、微小管阻害剤と併用することにより、該微小管阻害剤の作用を上昇させる医薬組成物。
- [請求項26] 請求項 1 乃至 8 のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は請求項 9 に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体、および、微小管阻害剤が組み合わせて投与されることを特徴とする医薬組成物。
- [請求項27] 請求項 1 乃至 8 のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は請求項 9 に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体、および、微小管阻害剤が、それぞれ別の製剤に有効成分として含有され、同時にまたは異なる時間に投与されることを特徴とする、請求項 26 に記載の医薬組成物。
- [請求項28] 請求項 1 乃至 8 のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は請求項 9 に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体、および、微小管阻害剤が、単一の製剤に有効成分として含有されることを特徴とする、請求項 26 に記載の医薬組成物。

- [請求項29] 請求項 1 乃至 8 のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は請求項 9 に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体、および、微小管阻害剤が組み合わせて投与されることを特徴とする癌の治療方法。
- [請求項30] 微小管阻害剤がパクリタキセル、ドセタキセル、ビンクリスチン、ビンブラスチン、エリブリン、ビンデシン及びビノレルビンよりなる群から選択される一つ又は二つ以上である、請求項 22 乃至 28 のいずれか一つに記載の医薬組成物又は請求項 29 に記載の治療方法。
- [請求項31] 他剤がプラチナ製剤である、請求項 1 乃至 12 のいずれか一つに記載の組合せ又は医薬組成物。
- [請求項32] プラチナ製剤と併用するための、請求項 1 乃至 8 のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は請求項 9 に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体を含む医薬組成物。
- [請求項33] プラチナ製剤を含み、請求項 1 乃至 8 のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は請求項 9 に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体と併用することにより、該抗体、該機能断片又は該修飾体の作用を上昇させる医薬組成物。
- [請求項34] 請求項 1 乃至 8 のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は請求項 9 に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体を含み、プラチナ製剤と併用することにより、該プラチナ製剤の作用を上昇させる医薬組成物。
- [請求項35] 請求項 1 乃至 8 のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は請求項 9 に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体、および、プラチナ製剤が組み合わせて投与されることを特徴とする医薬組成物。
- [請求項36] 請求項 1 乃至 8 のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は請求項 9 に記載の組合せ又は組成物

に含まれる修飾体、および、プラチナ製剤が、それぞれ別の製剤に有効成分として含有され、同時にまたは異なる時間に投与されることを特徴とする、請求項 35 に記載の医薬組成物。

[請求項37] 請求項 1 乃至 8 のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は請求項 9 に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体、および、プラチナ製剤が、単一の製剤に有効成分として含有されることを特徴とする、請求項 35 に記載の医薬組成物。

[請求項38] 請求項 1 乃至 8 のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は請求項 9 に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体、および、プラチナ製剤が組み合わせて投与されることを特徴とする癌の治療方法。

[請求項39] プラチナ製剤がシスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン及びネダプラチンよりなる群から選択される一つ又は二つ以上である、請求項 31 乃至 37 のいずれか一つに記載の医薬組成物又は請求項 38 に記載の治療方法。

[請求項40] 他剤が抗 VEGFR2 抗体である、請求項 1 乃至 12 のいずれか一つに記載の組合せ又は医薬組成物。

[請求項41] 抗 VEGFR2 抗体と併用するための、請求項 1 乃至 8 のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は請求項 9 に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体を含む医薬組成物。

[請求項42] 抗 VEGFR2 抗体を含み、請求項 1 乃至 8 のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は請求項 9 に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体と併用することにより、該抗体、該機能断片又は該修飾体の作用を上昇させる医薬組成物。

[請求項43] 請求項 1 乃至 8 のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は請求項 9 に記載の組合せ又は組成物

に含まれる修飾体を含み、抗VEGFR2抗体と併用することにより、該抗VEGFR2抗体の作用を上昇させる医薬組成物。

[請求項44] 請求項1乃至8のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は請求項9に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体、および、抗VEGFR2抗体が組み合わせて投与されることを特徴とする医薬組成物。

[請求項45] 請求項1乃至8のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は請求項9に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体、および、抗VEGFR2抗体が、それぞれ別の製剤に有効成分として含有され、同時にまたは異なる時間に投与されることを特徴とする、請求項44に記載の医薬組成物。

[請求項46] 請求項1乃至8のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は請求項9に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体、および、抗VEGFR2抗体が、単一の製剤に有効成分として含有されることを特徴とする、請求項44に記載の医薬組成物。

[請求項47] 請求項1乃至8のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は請求項9に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体、および、抗VEGFR2抗体が組み合わせて投与されることを特徴とする癌の治療方法。

[請求項48] 抗VEGFR2抗体がラムシルマブである、請求項40乃至46のいずれか一つに記載の医薬組成物又は請求項47に記載の治療方法。

[請求項49] 他剤が5-フルオロウラシル系抗がん剤である、請求項1乃至12のいずれか一つに記載の組合せ又は医薬組成物。

[請求項50] 5-フルオロウラシル系抗がん剤と併用するための、請求項1乃至8のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は請求項9に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体を含む医薬組成物。

- [請求項51] 5-フルオロウラシル系抗がん剤を含み、請求項1乃至8のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は請求項9に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体と併用することにより、該抗体、該機能断片又は該修飾体の作用を上昇させる医薬組成物。
- [請求項52] 請求項1乃至8のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は請求項9に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体を含み、5-フルオロウラシル系抗がん剤と併用することにより、該5-フルオロウラシル系抗がん剤の作用を上昇させる医薬組成物。
- [請求項53] 請求項1乃至8のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は請求項9に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体、および、5-フルオロウラシル系抗がん剤が組み合わせて投与されることを特徴とする医薬組成物。
- [請求項54] 請求項1乃至8のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は請求項9に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体、および、5-フルオロウラシル系抗がん剤が、それぞれ別の製剤に有効成分として含有され、同時にまたは異なる時間に投与されることを特徴とする、請求項53に記載の医薬組成物。
- [請求項55] 請求項1乃至8のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は請求項9に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体、および、5-フルオロウラシル系抗がん剤が、単一の製剤に有効成分として含有されることを特徴とする、請求項53に記載の医薬組成物。
- [請求項56] 請求項1乃至8のいずれか一つに記載の組合せ又は組成物に含まれる抗体もしくはその機能断片又は請求項9に記載の組合せ又は組成物に含まれる修飾体、および、5-フルオロウラシル系抗がん剤が組み合わせて投与されることを特徴とする癌の治療方法。

[請求項57]       5-フルオロウラシル系抗がん剤がフルオロウラシル、テガフル、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム、テガフル・ウラシル、カペシタビン、カルモフル、ドキシフルリジンである、請求項49乃至55のいずれか一つに記載の医薬組成物又は請求項56に記載の治療方法。

## [図1]

RASEDIYSNLA

(配列表の配列番号 1)

## [図2]

DANILAD

(配列表の配列番号 2)

## [図3]

QQYNNYPFFT

(配列表の配列番号 3)

## [図4]

TSYMS

(配列表の配列番号 4)

## [図5]

WIYAGDGGTKYNQKFKG

(配列表の配列番号 5)

## [図6]

DLYGDWFTY

(配列表の配列番号 6)

## [図7]

MVLOTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASEDIYSNLAWYQQKPGKSPQLLIYDANILADGVPS  
 RFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYNNYPFFTGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCILNNF  
 YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

シグナル配列 (1-20)、可変領域 (21-130)、定常領域 (131-235)

(配列表の配列番号 8)

## [図8]

MKHLWFFLLLVAAAPRWFLSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFTSYMSWVRQAPGPSTEWMGWIYAGDGGTKYN  
 QKFKGRVTLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCATEGYGDWFTYWGQGLTVYSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA  
 ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSC  
 DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY  
 RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
 WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK

シグナル配列 (1-19)、可変領域 (20-137)、定常領域 (138-467)

(配列表の配列番号 10)

## [図9]

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFTSYMSWVRQAPGPSTEWMGWIYAGDGGTKYN  
 QKFKGRVTLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCATDFYGDWFTYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA  
 ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSC  
 DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY  
 RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
 WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

シグナル配列 (1-19)、可変領域 (20-137)、定常領域 (138-467)

(配列表の配列番号 1 2)

## [図10]

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFTSYMSWVRQAPGPSTEWMGWIYAGDGGTKYN  
 QKFKGRVTLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCATDKYGDWFTYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA  
 ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSC  
 DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY  
 RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
 WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

シグナル配列 (1-19)、可変領域 (20-137)、定常領域 (138-467)

(配列表の配列番号 1 4)

## [図11]

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFTSYMSWVRQAPGPSTEWMGWIYAGDGGTKYN  
 QKFKGRVTLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCATDLYGDWFTYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA  
 ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSC  
 DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY  
 RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
 WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

シグナル配列 (1-19)、可変領域 (20-137)、定常領域 (138-467)

(配列表の配列番号 1 6)

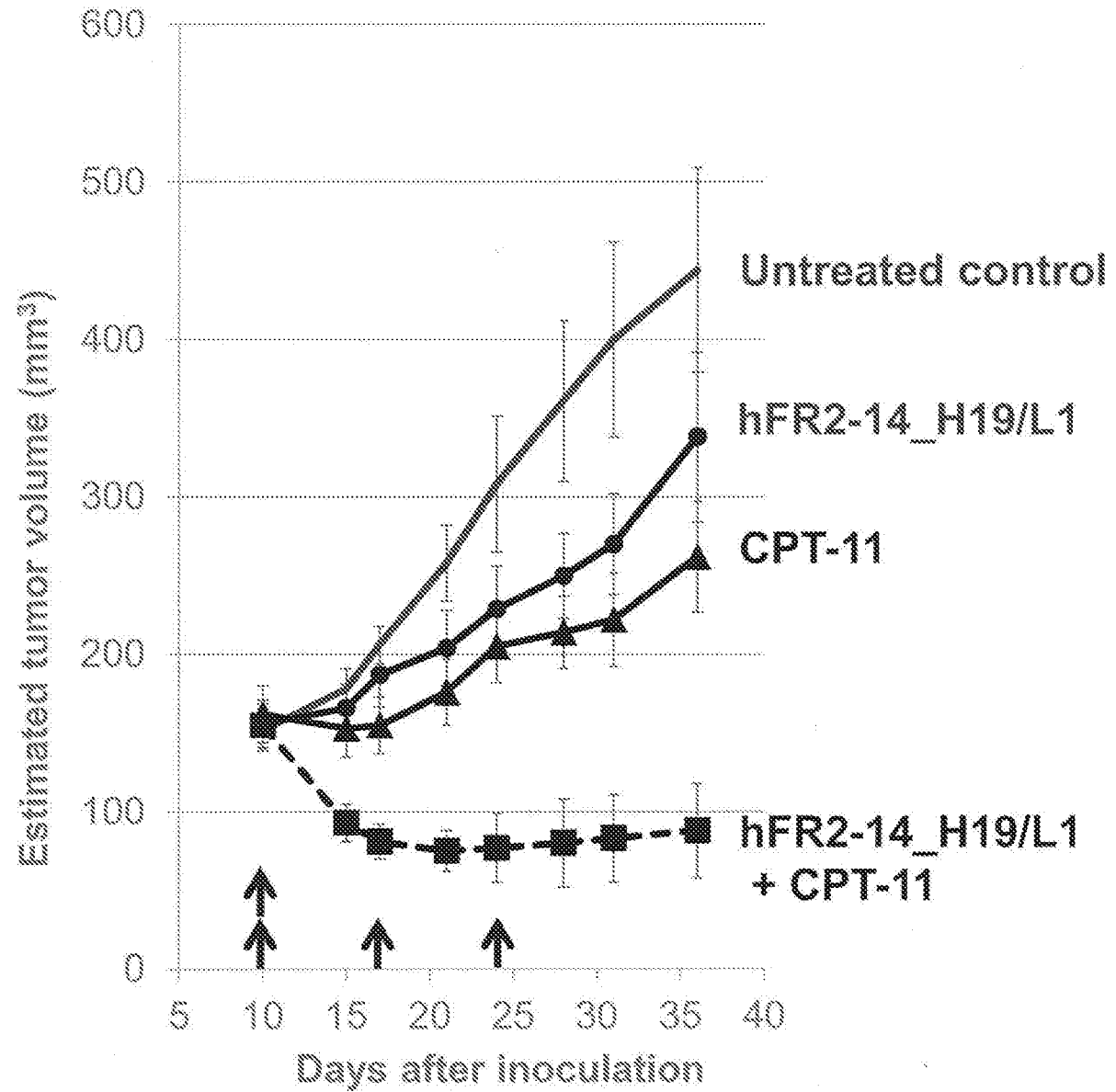
## [図12]

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFTSYMSWVRQAPGPSTEWMGWIYAGDGGTKYN  
 QKFKGRVTLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCATDLYGDWFTYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA  
 ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSC  
 DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY  
 RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
 WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

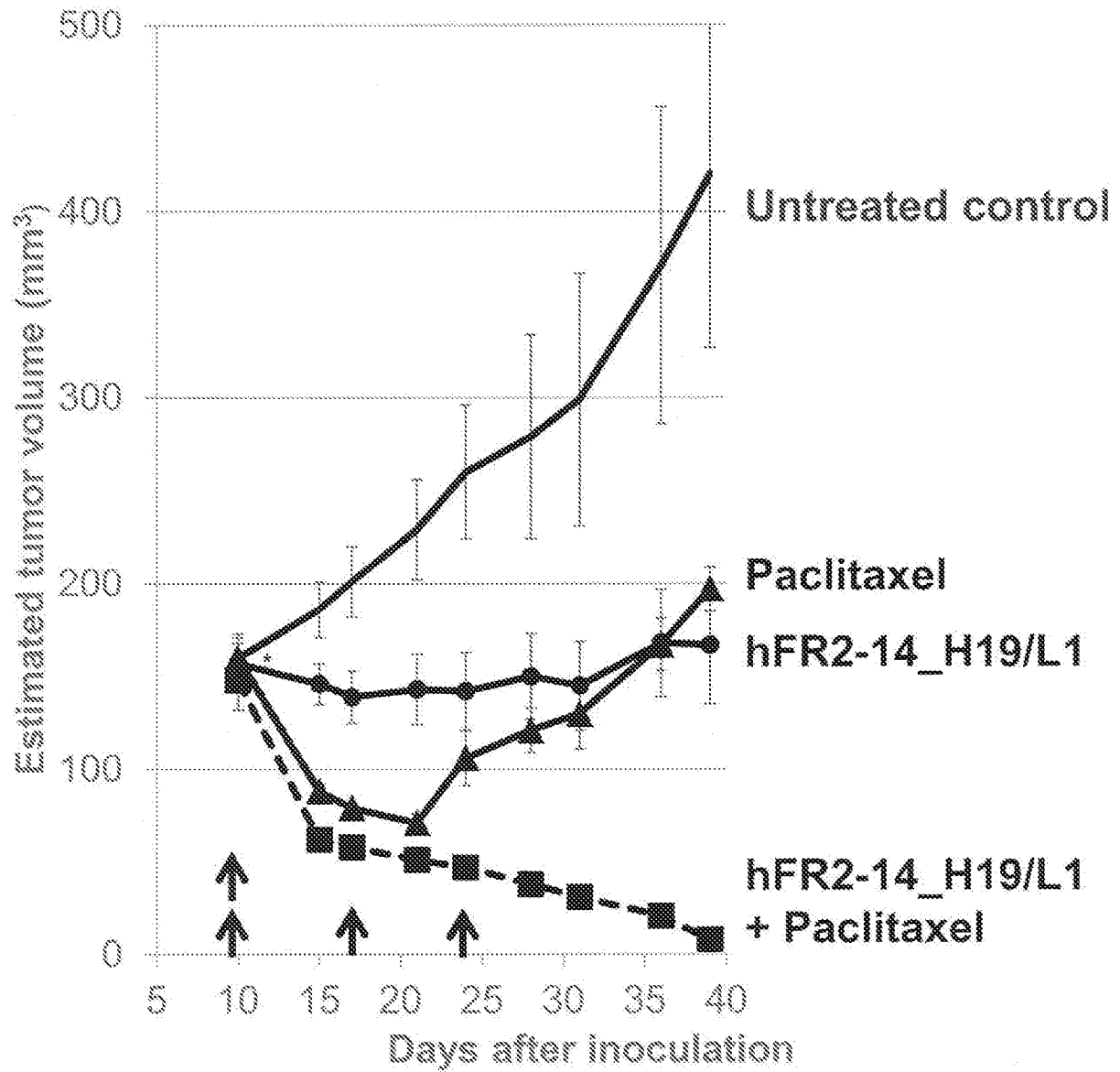
シグナル配列 (1-19)、可変領域 (20-137)、定常領域 (138-467)

(配列表の配列番号 1 8)

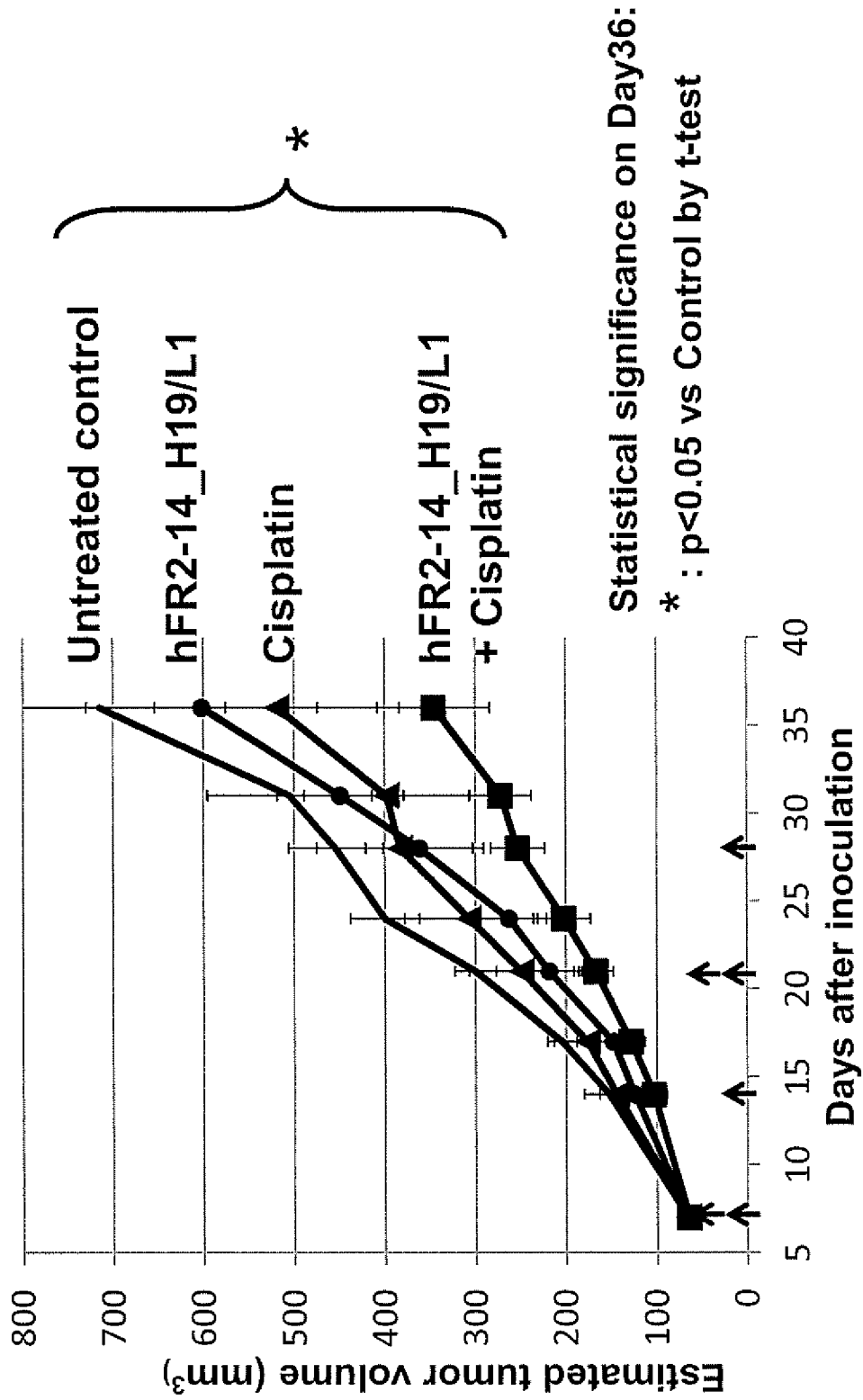
[図13]



[図14]



[図15]



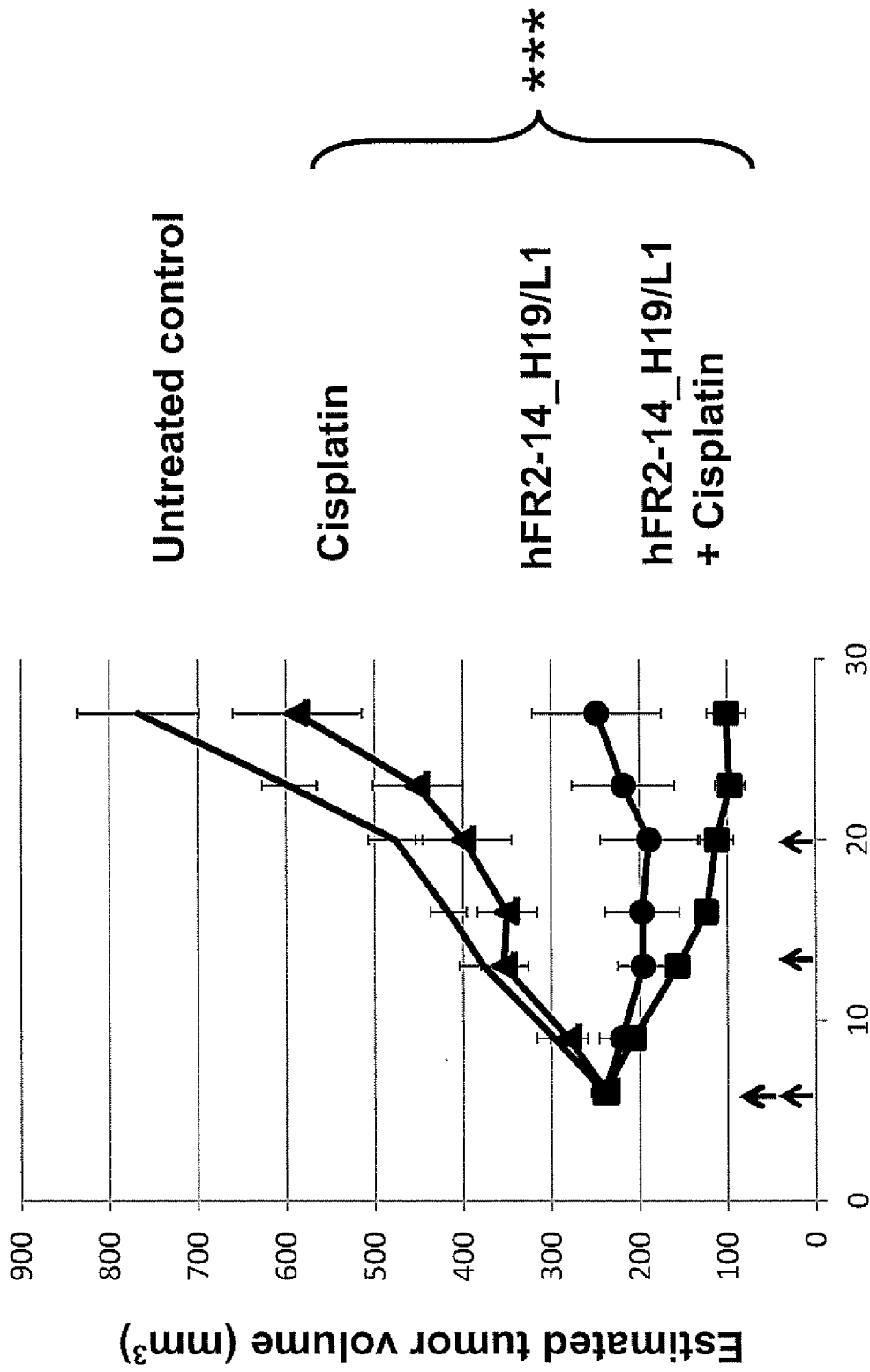
## [図16]

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSTSYMSWVRQAPGPSTEWMGWIYAGDGGTKYN  
QKFKGRVTLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCATDHYGDWFTYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA  
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSC  
DKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY  
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

シグナル配列 (1-19)、可変領域 (20-137)、定常領域 (138-467)

(配列表の配列番号 20)

[図17]

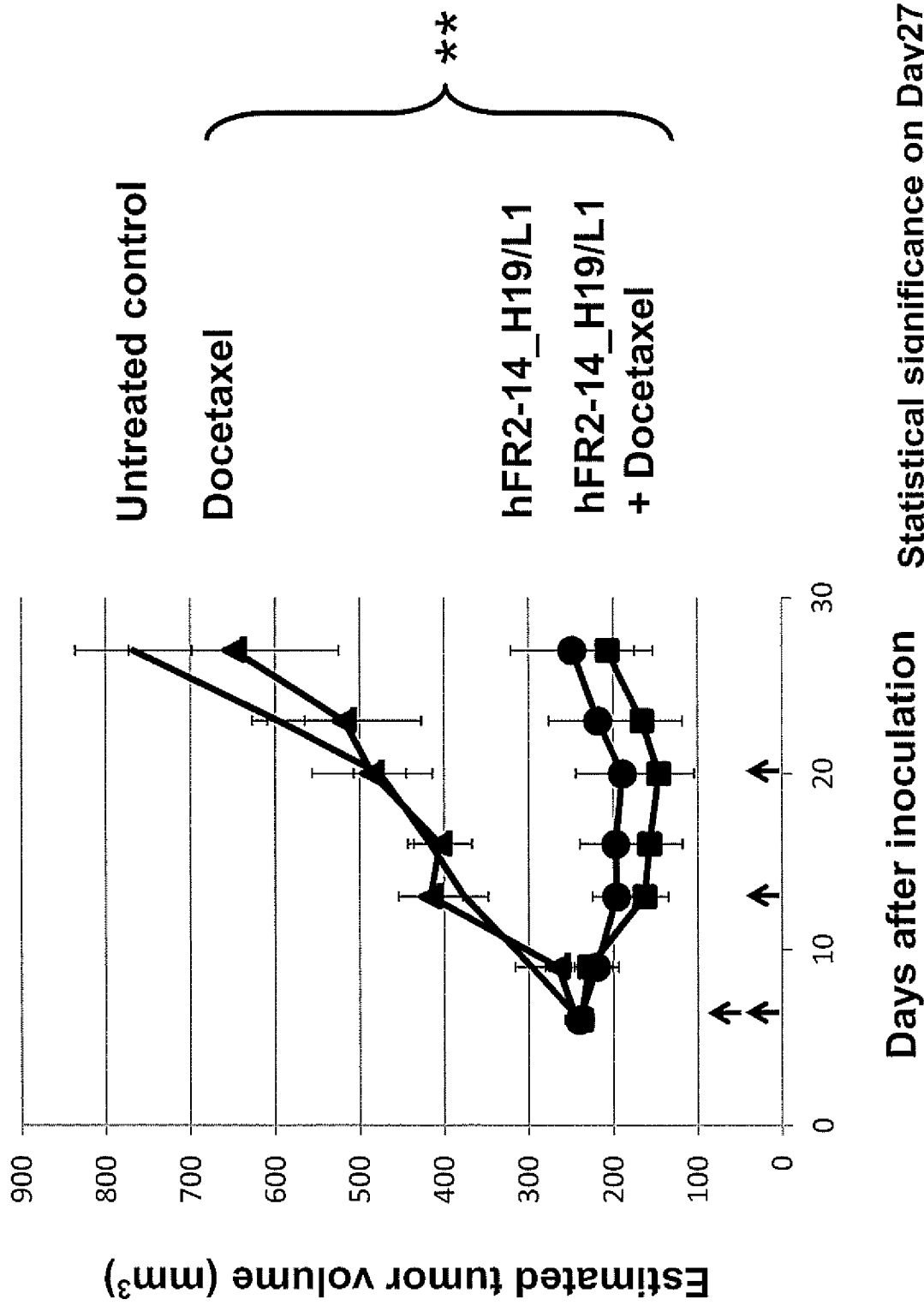


Days after inoculation

Statistical significance on Day27:

\*\*\* :  $p < 0.0001$  vs Cisplatin by Dunnett's test

[図18]

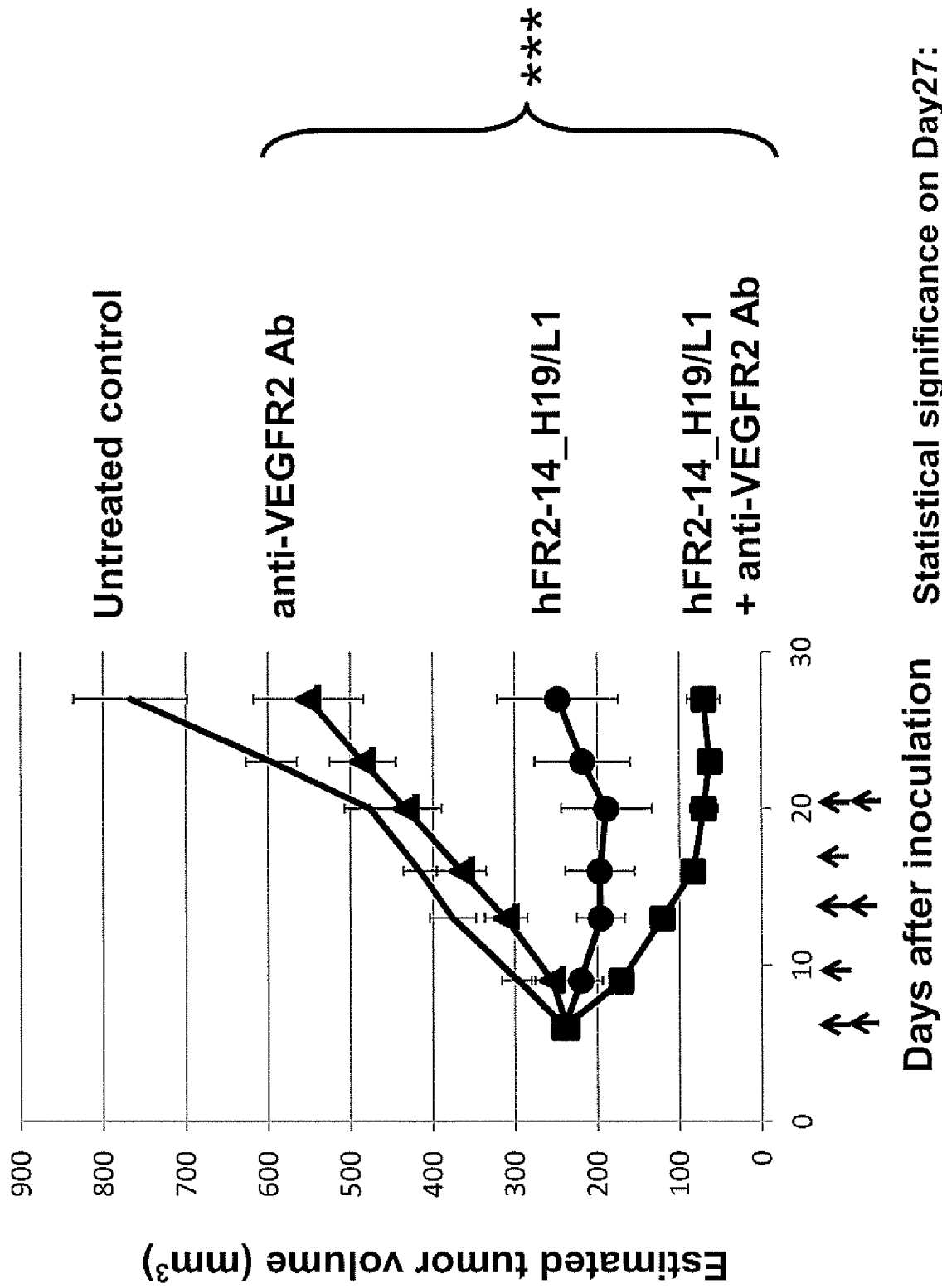


Days after inoculation

Statistical significance on Day27:

\*\* : p&lt;0.001 vs Docetaxel by Dunnett's test

[図19]

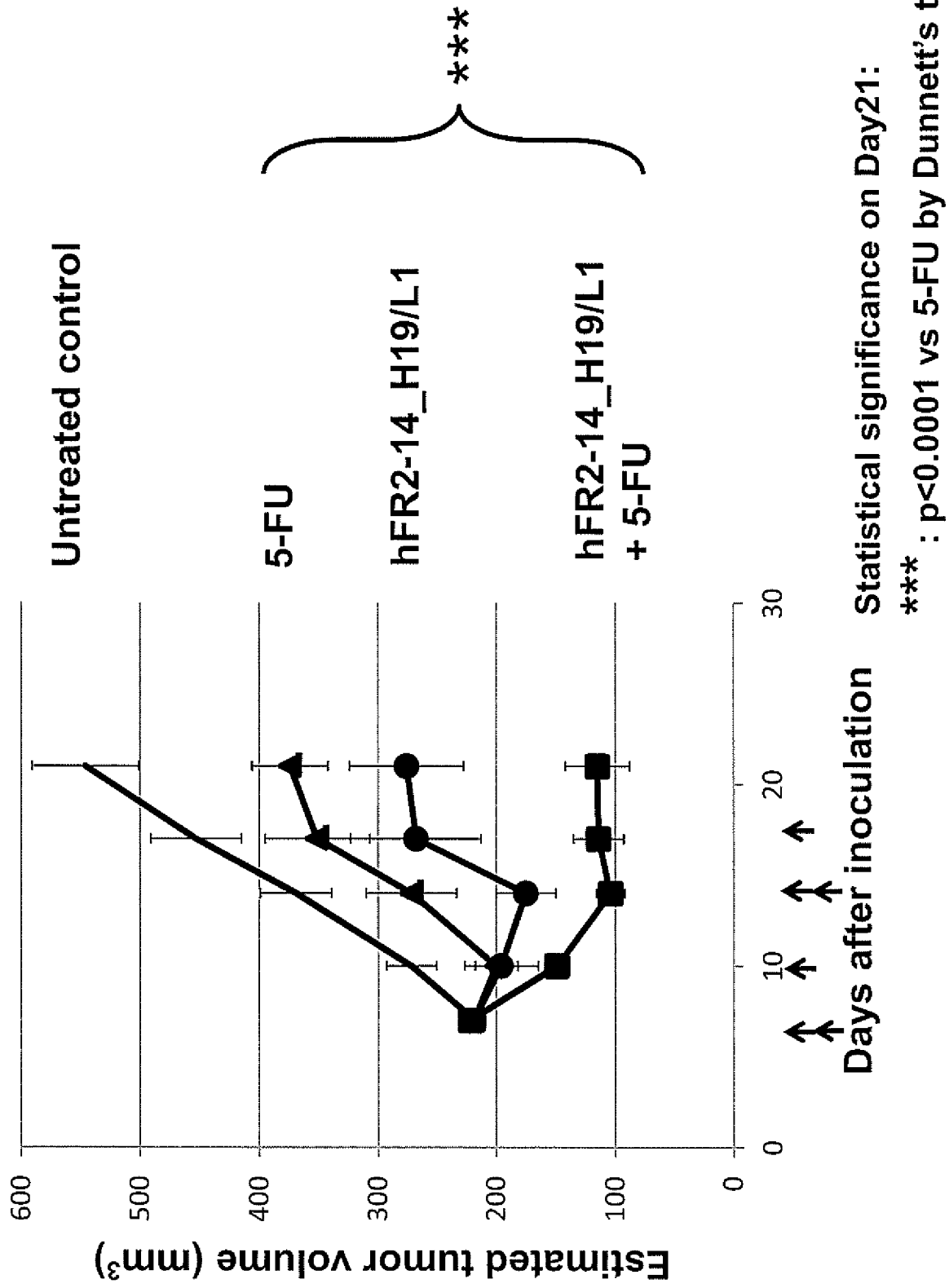


Days after inoculation

Statistical significance on Day27:

\*\*\* :  $p < 0.0001$  vs anti-VEGFR2 Ab by Dunnett's test

[図20]



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/061333

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K39/395(2006.01)i, A61K31/282(2006.01)i, A61K31/337(2006.01)i,  
A61K31/4745(2006.01)i, A61K31/475(2006.01)i, A61K31/7048(2006.01)i,  
A61K33/24(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i

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)

A61K39/395, A61K31/282, A61K31/337, A61K31/4745, A61K31/475, A61K31/7048,  
A61K33/24, A61K45/00, A61P35/00

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

|                           |           |                            |           |
|---------------------------|-----------|----------------------------|-----------|
| Jitsuyo Shinan Koho       | 1922-1996 | Jitsuyo Shinan Toroku Koho | 1996-2016 |
| Kokai Jitsuyo Shinan Koho | 1971-2016 | Toroku Jitsuyo Shinan Koho | 1994-2016 |

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

WPI, JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII),  
CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                 | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y         | IVAN M.et al, Blockade of FGF signaling: therapeutic promise for ovarian cancer., Cancer Biology & Therapy, 2010, 10(5), p.505-508,p.507 right column line13-18                                                                                                                                                    | 1-57                  |
| Y         | ZHANG J.et al, Activity of AZD4547, a potent and selective FGF-receptor inhibitor, alone and in combination with chemotherapy in standard xenograft and human primary explant models of FGF-receptor 2 amplified gastric cancer., Cancer Research, 2012, 72(8), Suppl. SUPPL. 1, Abstract Number: 3758,last 8 line | 1-57                  |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
10 May 2016 (10.05.16)

Date of mailing of the international search report  
24 May 2016 (24.05.16)

Name and mailing address of the ISA/  
Japan Patent Office  
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,  
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2016/061333

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Relevant to claim No. |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y         | WO 2013/154206 A1 (Daiichi Sankyo Co., Ltd.),<br>17 October 2013 (17.10.2013),<br>page 33, line 27 to page 34, line 26; page 35,<br>lines 16 to 18<br>& US 2015/0125454 A1<br>paragraphs [0167] to [0174], [0180]<br>& US 2016/0009820 A1 & EP 2837685 A1<br>& AU 2013247645 A & CA 2870126 A<br>& CN 104334724 A & KR 10-2015-0002646 A<br>& MX 2014012230 A & TW 201345924 A<br>& CO 7111294 A                                       | 1-57                  |
| Y         | JP 2012-508184 A (Galaxy Biotech, LLC),<br>05 April 2012 (05.04.2012),<br>claims; claims 1, 2, 4, 7; paragraphs [0041],<br>[0042]<br>& JP 2014-240385 A & US 2010/0196364 A1<br>claims 1, 2, 4, 7; paragraphs [0056], [0057]<br>& US 2012/0134994 A1 & US 2014/0193899 A1<br>& WO 2010/054265 A2 & EP 2842573 A1<br>& AU 2009313357 A & CA 2733668 A<br>& MX 2011000455 A & CN 102131524 A<br>& KR 10-2011-0081141 A & RU 2011141890 A | 1-57                  |
| Y         | JP 2015-504434 A (Bayer Intellectual Property<br>GmbH),<br>12 February 2015 (12.02.2015),<br>claims; claim 1; paragraphs [0002], [0183] to<br>[0185], [0187], [0188], [0193]<br>& US 2014/0322220 A1 & WO 2013/076186 A1<br>claim 1; paragraphs [0002], [0205] to [0207],<br>[0209], [0210], [0215]<br>& EP 2782934 A1 & AU 2012342474 A<br>& CA 2856325 A & IL 232399 D<br>& AR 88941 A & CN 104066750 A<br>& KR 10-2014-0102698 A    | 1-57                  |
| Y         | CLARKE J.M. et al, Targeted inhibition of VEGF<br>Receptor-2:An update on Ramucirumab, Expert<br>Opin.Biol.Ther., 2013, 13(8), p.1187-1196,<br>Abstract                                                                                                                                                                                                                                                                                | 1-57                  |
| P,A       | WO 2015/053407 A1 (Daiichi Sankyo Co., Ltd.),<br>16 April 2015 (16.04.2015),<br>(Family: none)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1-57                  |
| A         | JP 2013-529076 A (Aveo Pharmaceuticals, Inc.),<br>18 July 2013 (18.07.2013),<br>& US 2011/0305687 A1 & US 2013/0288305 A1<br>& WO 2011/143318 A2 & EP 2569012 A1<br>& AU 2011253101 A & CA 2800311 A<br>& CN 102905723 A & MX 2012013068 A<br>& KR 10-2013-0065665 A & RU 2012153241 A                                                                                                                                                 | 1-57                  |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2016/061333

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                       | Relevant to claim No. |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | MATSUDA Y.et al, Fibroblast growth factor receptor-2 IIIc as a novel molecular target in colorectal cancer., Current Colorectal Cancer Reports, 2014, 10(1), p.20-26                                     | 1-57                  |
| A         | DAMIA G.et al, Striking activity of E-3810 combined with paclitaxel and 5FU in the triple negative breast cancer model MDA-MB-231., Cancer Research, 2011, 71(8), Suppl. SUPPL. 1, Abstract Number: 2574 | 1-57                  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                   |                           |         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------|
| A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                   |                           |         |
| Int.Cl. A61K39/395(2006.01)i, A61K31/282(2006.01)i, A61K31/337(2006.01)i, A61K31/4745(2006.01)i, A61K31/475(2006.01)i, A61K31/7048(2006.01)i, A61K33/24(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                   |                           |         |
| B. 調査を行った分野                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                   |                           |         |
| 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                   |                           |         |
| Int.Cl. A61K39/395, A61K31/282, A61K31/337, A61K31/4745, A61K31/475, A61K31/7048, A61K33/24, A61K45/00, A61P35/00                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                   |                           |         |
| 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                   |                           |         |
| 日本国実用新案公報 1922-1996年<br>日本国公開実用新案公報 1971-2016年<br>日本国実用新案登録公報 1996-2016年<br>日本国登録実用新案公報 1994-2016年                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                   |                           |         |
| 国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                   |                           |         |
| WPI, JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), Cplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                   |                           |         |
| C. 関連すると認められる文献                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                   |                           |         |
| 引用文献の<br>カテゴリー*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                                                                                                                 | 関連する<br>請求項の番号            |         |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | IVAN M. et al, Blockade of FGF signaling: therapeutic promise for ovarian cancer., Cancer Biology & Therapy, 2010, 10(5), p.505-508, p.507 right column line13-18 | 1-57                      |         |
| <input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                   |                           |         |
| * 引用文献のカテゴリー<br>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの<br>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの<br>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）<br>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献<br>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献<br>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの<br>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの<br>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの<br>「&」 同一パテントファミリー文献 |                                                                                                                                                                   |                           |         |
| 国際調査を完了した日<br>10.05.2016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                   | 国際調査報告の発送日<br>24.05.2016  |         |
| 国際調査機関の名称及びあて先<br>日本国特許庁（ISA/J P）<br>郵便番号100-8915<br>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                   | 特許庁審査官（権限のある職員）<br>六笠 紀子  | 4U 9735 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                   | 電話番号 03-3581-1101 内線 3439 |         |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 関連する<br>請求項の番号 |
| Y                     | ZHANG J. et al, Activity of AZD4547, a potent and selective FGF-receptor inhibitor, alone and in combination with chemotherapy in standard xenograft and human primary explant models of FGF-receptor 2 amplified gastric cancer., Cancer Research, 2012, 72(8), Suppl. SUPPL. 1, Abstract Number: 3758, last 8 line                                                   | 1-57           |
| Y                     | WO 2013/154206 A1 (第一三共株式会社) 2013.10.17, 第33頁第27行~第34頁第26行, 第35頁第16~18行<br>& US 2015/0125454 A1, [0167]-[0174], [0180] & US 2016/0009820 A1<br>& EP 2837685 A1 & AU 2013247645 A & CA 2870126 A & CN 104334724 A & KR 10-2015-0002646 A & MX 2014012230 A & TW 201345924 A & CO 7111294 A                                                                              | 1-57           |
| Y                     | JP 2012-508184 A (ギャラクシー バイオテック, エルエルシー)<br>2012.04.05, 特許請求の範囲請求項1, 2, 4, 7, 段落 0041, 0042 & JP 2014-240385 A & US 2010/0196364 A1, claims1, 2, 4, 7, [0056], [0057]<br>& US 2012/0134994 A1 & US 2014/0193899 A1 & WO 2010/054265 A2<br>& EP 2842573 A1 & AU 2009313357 A & CA 2733668 A & MX 2011000455 A & CN 102131524 A & KR 10-2011-0081141 A & RU 2011141890 A | 1-57           |
| Y                     | JP 2015-504434 A (バイエル・インテレクチュアル・プロパティ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング)<br>2015.02.12, 特許請求の範囲請求項1, 段落 0002, 0183-0185, 0187, 0188, 0193 & US 2014/0322220 A1 & WO 2013/076186 A1, claim1, [0002], [0205]-[0207], [0209], [0210], [0215] & EP 2782934 A1<br>& AU 2012342474 A & CA 2856325 A & IL 232399 D & AR 88941 A & CN 104066750 A & KR 10-2014-0102698 A             | 1-57           |
| Y                     | CLARKE J.M. et al, Targeted inhibition of VEGF Receptor-2: An update on Ramucirumab, Expert Opin. Biol. Ther., 2013, 13(8), p.1187-1196, Abstract                                                                                                                                                                                                                      | 1-57           |
| P, A                  | WO 2015/053407 A1 (第一三共株式会社) 2015.04.16, (ファミリーなし)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1-57           |
| A                     | JP 2013-529076 A (アベオ ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド) 2013.07.18, & US 2011/0305687 A1 & US 2013/0288305 A1 & WO 2011/143318 A2 & EP 2569012 A1 & AU 2011253101 A & CA 2800311 A & CN 102905723 A & MX 2012013068 A & KR 10-2013-0065665 A & RU 2012153241 A                                                                                                                 | 1-57           |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |                                                                                                                                                                                                           |                |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                                                                                                                                                         | 関連する<br>請求項の番号 |
| A                     | MATSUDA Y. et al, Fibroblast growth factor receptor-2 IIIc as a novel molecular target in colorectal cancer., Current Colorectal Cancer Reports, 2014, 10(1), p.20-26                                     | 1-57           |
| A                     | DAMIA G. et al, Striking activity of E-3810 combined with paclitaxel and 5FU in the triple negative breast cancer model MDA-MB-231., Cancer Research, 2011, 71(8), Suppl. SUPPL. 1, Abstract Number: 2574 | 1-57           |