

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成31年1月17日 (2019.1.17)

【公表番号】特表2018-501211(P2018-501211A)

【公表日】平成30年1月18日 (2018.1.18)

【年通号数】公開・登録公報2018-002

【出願番号】特願2017-528442(P2017-528442)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/65 (2017.01)

C 1 2 N 15/02 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 47/65

C 1 2 N 15/00 Z N A C

C 0 7 K 16/28

【手続補正書】

【提出日】平成30年11月29日 (2018.11.29)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

腫瘍を有する対象を処置するか；HER2 シグナル伝達を阻害するか、減少させるか、もしくは遮断するか；またはHER2 発現腫瘍細胞を殺傷するかもしくはHER2 発現腫瘍細胞の増殖を阻害するための、有効量の抗原結合性構築物を含む医薬組成物であって、前記抗原結合性構築物が、

第一の重鎖可変領域（VH1）及び第一の軽鎖可変領域（VL1）を含む、第一の抗原結合性ポリペプチド構築物であって、HER2 発現細胞上のHER2（ヒト上皮成長因子受容体2）ECD2（細胞外ドメイン2）抗原と一価で特異的に結合し、かつECD2へのペルツズマブの結合を50%以上遮断する、第一の抗原結合性ポリペプチド構築物、

第二の重鎖可変領域（VH2）及び第二の軽鎖可変領域（VL2）を含む、第二の抗原結合性ポリペプチド構築物であって、HER2 発現細胞上のHER2 ECD4（細胞外ドメイン4）抗原と一価で特異的に結合し、かつECD4へのトラストズマブの結合を50%以上遮断する、第二の抗原結合性ポリペプチド構築物、ならびに

第一及び第二のリンカーポリペプチドであって、前記第一のリンカーポリペプチドが第一の抗原結合性ポリペプチド構築物に機能的に連結されており、かつ前記第二のリンカーポリペプチドが第二の抗原結合性ポリペプチド構築物に機能的に連結されている、第一及び第二のリンカーポリペプチド

を含み；

前記第一及び第二のリンカーポリペプチドがFcに機能的に連結されており；

前記第一の抗原結合性ポリペプチド構築物もしくは前記第二の抗原結合性ポリペプチド

構築物の一方が s c F v であり；かつ

前記抗原結合性構築物の対象への投与が複数の用量の投与であり、前記複数の用量の少なくとも1つの量が、少なくとも0.3、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20 mg / kg であり、任意選択で、前記複数の用量のそれぞれの量が、少なくとも0.3、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20 mg / kg である、

前記医薬組成物。

【請求項2】

各用量が、少なくとも毎日、毎週、または毎月投与される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

各用量が、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20日毎に投与される、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項4】

処置が、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、もしくは31日間；少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、もしくは20週間；または少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、もしくは20カ月、継続する、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項5】

少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20用量を受けた後の前記対象の平均腫瘍体積が、対応量のトラスツズマブを受けている対照対象の平均腫瘍体積または処置を受けていない対照対象の平均腫瘍体積より少ない、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記対象の全生存期間が、対応量の非特異的対照抗体を受けている対照対象と比較して、もしくは処置を受けていない対照対象と比較して、有意に増加するか；または前記腫瘍の増殖が、対応量の非特異的対照抗体を受けている対照対象と比較して、対応量の H e r c e p t i n を受けている対照対象と比較して、もしくは処置を受けていない対照対象と比較して、有意に低減する、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項7】

有意性がログラंक検定により測定され、任意選択で、p 値が0.5未満、0.01未満、または0.001未満である、請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記第二の抗原結合性ポリペプチド構築物が、v 1 0 0 0 0 の V H 2 及び V L 2 C D R 配列 (S E Q I D N O : 2 9 9 、 3 0 1 、 3 0 3 、 3 0 7 、 3 0 9 、 及び 3 1 1) に少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一である V H 2 及び V L 2 C D R 配列を含み、任意選択で、前記第二の抗原結合性ポリペプチド構築物が、v 1 0 0 0 0 の V H 2 及び V L 2 C D R 配列 (S E Q I D N O : 2 9 9 、 3 0 1 、 3 0 3 、 3 0 7 、 3 0 9 、 及び 3 1 1) を含む、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記抗原結合性構築物が、S E Q I D N O : 9 7 、 2 9 5 、 及び 6 9 に記載の完全長配列 (v 1 0 0 0 0) を含み、任意選択で、表面プラズモン共鳴 (S P R) により測定された前記構築物のマウス H E R 2 細胞外ドメインに対する解離定数 (K _D) が、おおよそ0.6 n M である、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記抗原結合性構築物が、SEQ ID NO: 71 および / もしくは 99 に記載の可変ドメイン配列、SEQ ID NO: 297 および / もしくは 305 に記載の可変ドメイン配列、または SEQ ID NO: 71、99、297、及び 305 に記載の可変ドメイン配列を含む、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記抗原結合性構築物が、SEQ ID NO: 97 に記載の完全長配列、SEQ ID NO: 295 に記載の完全長配列、SEQ ID NO: 69 に記載の完全長配列、または SEQ ID NO: 97、295、及び 69 に記載の完全長配列 (v10000) を含む、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記第一及び第二のリンカーポリペプチドがそれぞれ、IgG1、IgG2 または IgG4 ヒンジ領域から選択される免疫グロブリンヒンジ領域ポリペプチドを含む、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

(i) 前記第一の抗原結合性ポリペプチド構築物が scFv であり、かつ前記第二の抗原結合性ポリペプチド構築物が Fab であるか；または (ii) 前記第一の抗原結合性ポリペプチド構築物が Fab であり、かつ前記第二の抗原結合性ポリペプチド構築物が scFv である、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

i. 第一の抗原結合性ポリペプチド構築物が、Fab であり、

(a) v5019、v5020、v7091、v6717 もしくは v10000 の ECD2 結合性アームの VH (それぞれ、SEQ ID NO: 221、149、221、259、及び 99) を含む、第一の重鎖可変ポリペプチド VH1、ならびに

(b) v5019、v5020、v7091、v6717 もしくは v10000 の ECD2 結合性アームの VL (v5019、v7091、及び v10000 に対してそれぞれ、SEQ ID NO: 35、35、及び 71) を含む、第一の軽鎖可変ポリペプチド VL1

を含み、かつ、

第二の抗原結合性ポリペプチド構築物が、scFv であり、

(a) v5019、v5020、v7091、v6717 もしくは v10000 の ECD4 結合性アームの VH (それぞれ、SEQ ID NO: 171、205、297、171、及び 297) を含む、第二の重鎖可変ポリペプチド VH2、ならびに

(b) v5019、v5020、v7091、v6717 もしくは v10000 の ECD4 結合性アームの VL (v5020 に対して SEQ ID NO: 35) を含む、第二の軽鎖可変ポリペプチド VL2

を含むか；または

ii. 第一の抗原結合性ポリペプチド構築物が、scFv であり、

(a) v5019、v5020、v7091、v6717 もしくは v10000 の ECD2 結合性アームの VH (それぞれ、SEQ ID NO: 221、149、221、259、及び 99) を含む、第一の重鎖可変ポリペプチド VH1、ならびに

(b) v5019、v5020、v7091、v6717 もしくは v10000 の ECD2 結合性アームの VL (v5019、v7091、及び v10000 に対してそれぞれ、SEQ ID NO: 35、35、及び 71) を含む、第一の軽鎖可変ポリペプチド VL1

を含み、かつ、

第二の抗原結合性ポリペプチド構築物が、Fab であり、

(a) v5019、v5020、v7091、v6717 もしくは v10000 の ECD4 結合性アームの VH (それぞれ、SEQ ID NO: 171、205、297、171、及び 297) を含む、第二の重鎖可変ポリペプチド VH2、ならびに

(b) v5019、v5020、v7091、v6717もしくはv10000のECD4結合性アームのVL(v5020に対してSEQ ID NO:35)を含む、第二の軽鎖可変ポリペプチドVL2

を含む、

請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項15】

第一の抗原結合性ポリペプチド構築物が、

i. アミノ酸配列SEQ ID NO:335、SEQ ID NO:336及びSEQ ID NO:337、もしくはSEQ ID NO:335、SEQ ID NO:336、及びSEQ ID NO:348を含む3つのVH CDR配列を含む、ポリペプチド構築物；

ii. SEQ ID NO:335、SEQ ID NO:336及びSEQ ID NO:337、もしくはSEQ ID NO:335、SEQ ID NO:336、及びSEQ ID NO:348の3つのVH CDR配列に少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%同一であるアミノ酸配列を含む3つのVH CDR配列を含む、ポリペプチド構築物；

iii. SEQ ID NO:338、SEQ ID NO:339及びSEQ ID NO:340、もしくはSEQ ID NO:338、SEQ ID NO:347及びSEQ ID NO:340の3つのVL CDR配列のアミノ酸配列を含む3つのVL CDR配列を含む、ポリペプチド構築物；

iv. SEQ ID NO:338、SEQ ID NO:339及びSEQ ID NO:340、もしくはSEQ ID NO:338、SEQ ID NO:347及びSEQ ID NO:340に少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%同一である3つのVL CDR配列のアミノ酸配列に少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%同一である3つのVL CDR配列を含む、ポリペプチド構築物；

v. SEQ ID NO:335、SEQ ID NO:336、SEQ ID NO:337、SEQ ID NO:338、SEQ ID NO:339及びSEQ ID NO:340；もしくはSEQ ID NO:335、SEQ ID NO:336、SEQ ID NO:348、SEQ ID NO:338、SEQ ID NO:347及びSEQ ID NO:340の6つのCDR配列のアミノ酸配列を含む6つのCDR配列を含む、ポリペプチド構築物；または

vi. SEQ ID NO:335、SEQ ID NO:336、SEQ ID NO:337、SEQ ID NO:338、SEQ ID NO:339及びSEQ ID NO:340；もしくはSEQ ID NO:335、SEQ ID NO:336、SEQ ID NO:348、SEQ ID NO:338、SEQ ID NO:347及びSEQ ID NO:340の6つのCDR配列に少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%同一であるアミノ酸配列を含む6つのCDR配列を含む、ポリペプチド構築物

から選択され；かつ、

第二の抗原結合性ポリペプチドが、

vii. SEQ ID NO:341、SEQ ID NO:342及びSEQ ID NO:343の3つのVH CDR配列のアミノ酸配列を含む3つのVH CDR配列を含む、ポリペプチド構築物；

viii. SEQ ID NO:341、SEQ ID NO:342及びSEQ ID NO:343の3つのVH CDR配列に少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%同一であるアミノ酸配列を含む3つのVH CDR配列を含む、ポリペプチド構築物；

ix. SEQ ID NO:344、SEQ ID NO:345及びSEQ ID NO:346の3つのVL CDR配列のアミノ酸配列を含む3つのVL CDR配列

を含む、ポリペプチド構築物；

x . SEQ ID NO : 344、SEQ ID NO : 345 及び SEQ ID NO : 346 の3つのVL CDR配列のアミノ酸配列に少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%同一である3つのVL CDR配列を含む、ポリペプチド構築物；

x i . SEQ ID NO : 341、SEQ ID NO : 342、SEQ ID NO : 343、SEQ ID NO : 344、SEQ ID NO : 345 及び SEQ ID NO : 346 の6つのCDR配列のアミノ酸配列を含む6つのCDR配列を含む、ポリペプチド構築物；または

x i i . SEQ ID NO : 341、SEQ ID NO : 342、SEQ ID NO : 343、SEQ ID NO : 344、SEQ ID NO : 345 及び SEQ ID NO : 346 の6つのCDR配列に少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%同一であるアミノ酸配列を含む6つのCDR配列を含む、ポリペプチド構築物

から選択される、

前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項16】

第一の抗原結合性ポリペプチド構築物が、HER2 ECD2に特異的なv5019、v10000、v7091もしくはv5020抗原結合性ポリペプチド構築物のうちの1つを含み、かつ第二の抗原結合性ポリペプチド構築物が、HER2 ECD4に特異的なv5019、v10000、v7091もしくはv5020抗原結合性ポリペプチド構築物のうちの1つを含むか；または

第一の抗原結合性ポリペプチド構築物が、HER2 ECD2に特異的なv5019、v10000、v7091もしくはv5020抗原結合性ポリペプチド構築物に少なくとも80%、90%、95%、96%、97%、98%もしくは99%同一であるアミノ酸配列を含み、かつ第二の抗原結合性ポリペプチド構築物が、HER2 ECD4に特異的なv5019、v10000、v7091もしくはv5020抗原結合性ポリペプチド構築物に少なくとも80%、90%、95%、96%、97%、98%もしくは99%同一であるアミノ酸配列を含む、

前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項17】

前記抗原結合性構築物が、v5019、v10000、v7091、v5020及びv6717から選択される、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項18】

第一の抗原結合性ポリペプチド構築物がFabであり、第二の抗原結合性ポリペプチド構築物がscFvであり、前記抗原結合性構築物が、2つのFabを有する基準二重パラピック抗原結合性構築物と比較して、

(i) HER2⁺細胞において受容体内部移行の増加を誘導する、かつ/または

(ii) HER2⁺細胞に対するADCC(抗体指向性細胞傷害)アッセイにてより高い効力を示す、かつ/または

(iii) 実施例、表、及び図の1つもしくは複数において記載した特性の1つもしくは複数を含む、

前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項19】

前記抗原結合性構築物が、前記CH3配列の少なくとも1つにおいて、野生型ホモ二量体Fcに匹敵する安定性を有するヘテロ二量体の形成を促進する1つまたは複数の修飾を含むヘテロ二量体Fcを含む、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項20】

前記抗原結合性構築物が、野生型ホモ二量体Fcと比較して、EUNanバリングに従って、

i . 修飾 L 3 5 1 Y __ F 4 0 5 A __ Y 4 0 7 V を第一の F c ポリペプチド中に、及び修飾 T 3 6 6 L __ K 3 9 2 M __ T 3 9 4 W を第二の F c ポリペプチド中に有する、ヘテロ二量体 I g G 1 F c ;

i i . 修飾 L 3 5 1 Y __ F 4 0 5 A __ Y 4 0 7 V を第一の F c ポリペプチド中に、及び修飾 T 3 6 6 L __ K 3 9 2 L __ T 3 9 4 W を第二の F c ポリペプチド中に有する、ヘテロ二量体 I g G 1 F c ;

i i i . 修飾 T 3 5 0 V __ L 3 5 1 Y __ F 4 0 5 A __ Y 4 0 7 V を第一の F c ポリペプチド中に、及び修飾 T 3 5 0 V __ T 3 6 6 L __ K 3 9 2 L __ T 3 9 4 W を第二の F c ポリペプチド中に有する、ヘテロ二量体 I g G 1 F c ;

i v . 修飾 T 3 5 0 V __ L 3 5 1 Y __ F 4 0 5 A __ Y 4 0 7 V を第一の F c ポリペプチド中に、及び修飾 T 3 5 0 V __ T 3 6 6 L __ K 3 9 2 M __ T 3 9 4 W を第二の F c ポリペプチド中に有する、ヘテロ二量体 I g G 1 F c ;

v . 修飾 T 3 5 0 V __ L 3 5 1 Y __ S 4 0 0 E __ F 4 0 5 A __ Y 4 0 7 V を第一の F c ポリペプチド中に、及び修飾 T 3 5 0 V __ T 3 6 6 L __ N 3 9 0 R __ K 3 9 2 M __ T 3 9 4 W を第二の F c ポリペプチド中に有する、ヘテロ二量体 I g G 1 F c ;

v i . 修飾 T 3 5 0 V __ L 3 5 1 Y __ F 4 0 5 A __ Y 4 0 7 V を第一の F c ポリペプチド中に、及び修飾 T 3 6 6 I __ N 3 9 0 R __ K 3 9 2 M __ T 3 9 4 W を第二の F c ポリペプチド中に有する、ヘテロ二量体 I g G 1 F c ; または

v i i . 修飾 L 3 5 1 Y __ S 4 0 0 E __ F 4 0 5 A __ Y 4 0 5 V を第一の F c ポリペプチド中に、及び修飾 T 3 5 0 V __ T 3 6 6 L __ K 3 9 2 L __ T 3 9 4 W を第二の F c ポリペプチド中に有する、ヘテロ二量体 I g G 1 F c

を含む、

前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

前記抗原結合性構築物が、少なくとも 1 つの C H 2 ドメインを含むヘテロ二量体 F c を含む、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

前記抗原結合性構築物が薬物にコンジュゲートしている、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

薬学的担体をさらに含む、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

前記処置の結果が、前記腫瘍の縮小、前記腫瘍の増殖の阻害、前記腫瘍の無増悪期間の増加、前記対象の無病生存期間の延長、転移の低減、前記対象の無増悪生存期間の増加、または前記対象の全生存期間の増加である、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

前記腫瘍が、腫瘍細胞 1 個あたり平均で 1 0 , 0 0 0 以上の H E R 2 のコピーを発現する細胞を含み、任意選択で、前記腫瘍が H E R 2 遺伝子増幅されている、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

前記腫瘍が、免疫組織化学 (I H C) により決定して、H E R 2 1 + 、H E R 2 2 + または H E R 2 3 + である、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

前記 H E R 2 + 腫瘍が、免疫組織化学 (I H C) により決定して 2 + レベル以下で H E R 2 を発現する乳癌である、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

前記腫瘍が肺腫瘍であり、任意選択で、前記腫瘍が H E R 2 低 (H E R 2 - l o w) で非 H E R 2 遺伝子増幅の非扁平上皮非小細胞肺腫瘍である、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

前記腫瘍が、MTDでシスプラチンに対して中程度に感受性である、請求項28に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

前記腫瘍が頭頸部腫瘍であり、任意選択で、前記腫瘍がHER2低で非HER2遺伝子増幅の頭頸部の扁平上皮腫瘍である、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

前記腫瘍が乳房腫瘍であり、任意選択で、前記腫瘍がルミナルB分子分類を伴うER+/PR-乳癌である、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

前記腫瘍が膵臓腫瘍であり、任意選択で、前記膵臓腫瘍がIHCにより決定してHER2陰性である、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 33】

前記腫瘍が胃腫瘍であり、任意選択で、前記胃腫瘍がHER2 3+である、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 34】

前記対象が抗HER2抗体を用いて以前に処置されていない、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 35】

前記対象が、ペルツズマブ、トラスツズマブおよび/またはTDM1を用いて以前に処置されており、任意選択で、前記腫瘍が、ペルツズマブ、トラスツズマブおよび/またはTDM1に耐性または不応性である、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 36】

前記腫瘍が、(i)HER2 3+エストロゲン受容体陰性(ER-)、プロゲステロン受容体陰性(PR-)、トラスツズマブ耐性、化学療法耐性の浸潤性乳管癌、(ii)HER2 3+ER-、PR-、トラスツズマブ耐性の炎症性乳癌、(iii)HER2 3+、ER-、PR-、浸潤性乳管癌、または(iv)HER2 2+HER2遺伝子増幅トラスツズマブ及びペルツズマブ耐性の乳癌である、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 37】

前記腫瘍細胞が、HER2 1+もしくは2+ヒト膵臓癌腫細胞、HER2 3+ヒト肺癌腫細胞、HER2 2+ヒト白色人種細気管支肺胞上皮(bronchioalveolar)癌細胞、ヒト咽頭癌腫細胞、HER2 2+ヒト舌扁平上皮癌細胞、咽頭のHER2 2+舌扁平上皮癌、HER2 1+または2+ヒト結腸直腸癌腫細胞、HER2 3+ヒト胃癌腫細胞、HER2 1+ヒト乳管ER+(エストロゲン受容体陽性)癌腫細胞、HER2 2+/3+ヒトER+、HER2増幅乳癌腫細胞、HER2 0+/1+ヒトトリプルネガティブ乳癌細胞、HER2 2+ヒト類内膜癌細胞、HER2 1+肺転移性悪性メラノーマ細胞、HER2 1+ヒト子宮頸癌腫細胞、HER2 1+ヒト腎細胞癌腫細胞、またはHER2 1+ヒト卵巢癌腫細胞である、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 38】

前記腫瘍細胞が、HER2 1+もしくは2+もしくは3+ヒト膵臓癌腫細胞、HER2 2+転移性膵臓癌腫細胞、HER2 0+/1+、+3+ヒト肺癌腫細胞、HER2 2+ヒト白色人種細気管支肺胞上皮癌細胞、HER2 0+未分化肺癌腫、ヒト非小細胞肺癌細胞、ヒト咽頭癌腫細胞、HER2 2+ヒト舌扁平上皮癌細胞、咽頭のHER2 2+扁平上皮癌、HER2 1+もしくは2+ヒト結腸直腸癌腫細胞、HER2 0+、1+もしくは3+ヒト胃癌腫細胞、HER2 1+ヒト乳管ER+(エストロゲン受容体陽性)癌腫細胞、HER2 2+/3+ヒトER+、HER2増幅乳癌腫細胞、HER2 0+/1+ヒトトリプルネガティブ乳癌細胞、HER2 0+ヒト乳管癌腫(基底B、間葉様トリプルネガティブ)細胞、HER2 2+ER+乳癌腫、HER2 0+ヒト

転移性乳癌腫細胞（E R -、H E R 2 増幅、ルミナル A、T N）、ヒト子宮中胚葉性腫瘍（混合型グレード I I I）細胞、2 + ヒト類内膜癌細胞、H E R 2 1 + ヒト皮膚類表皮癌細胞、H E R 2 1 + 肺転移性悪性メラノーマ細胞、H E R 2 1 + 悪性メラノーマ細胞、ヒト子宮頸部類表皮癌 v 細胞、H E R 2 1 + ヒト膀胱癌腫細胞、H E R 2 1 + ヒト子宮頸癌腫細胞、H e r 2 1 + ヒト腎細胞癌腫細胞、または H E R 2 1 +、2 + もしくは 3 + ヒト卵巣癌腫細胞であり、かつ前記抗原結合性構築物がマイタンシン（D M 1）にコンジュゲートしている、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 39】

前記腫瘍細胞が、H E R 2 2 / 3 +、遺伝子増幅卵巣癌細胞、H E R 2 0 + / 1 + トリプルネガティブ乳癌細胞；E R +、H E R 2 1 + 乳癌細胞；トラスツズマブ耐性 H E R 2 2 + 乳癌細胞；E R +、H E R 2 + 乳癌細胞；または H E R 2 3 + 乳癌細胞から選択される、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 40】

前記構築物が、v 5 0 1 9、v 1 0 0 0 0、v 7 0 9 1、v 5 0 2 0 または v 6 7 1 7 から選択される、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 41】

前記投与が注射または注入による投与であり、任意選択で、前記投与が静脈内投与である、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 42】

追加の薬剤、任意選択で化学療法剤と併用される、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 43】

前記追加の薬剤が、ブレオマイシン、カルボプラチン、シスプラチン、n a b - パクリタキセル、ドセタキセル、ドキソルビシン、エルロチニブ、フルオロウラシル、ゲムシタビン、メトトレキサート、ペメトレキセド、トポテカン、ビノレルビン、カペシタビン、ナベルビン、またはパクリタキセルのうちの 1 つまたは複数である、請求項 42 に記載の医薬組成物。

【請求項 44】

（1）前記腫瘍が非小細胞肺癌であり、かつ前記追加の薬剤が、シスプラチン、カルボプラチン、パクリタキセル、アルブミン結合パクリタキセル、n a b - パクリタキセル、ドセタキセル、ゲムシタビン、ビノレルビン、イリノテカン、エトポシド、ビンブラスチン、カペシタビン、ナベルビンもしくはペメトレキセドのうちの 1 つもしくは複数である；または

（2）前記腫瘍が頭頸部癌であり、かつ前記追加の薬剤が、パクリタキセル、カルボプラチン、ドキソルビシンもしくはシスプラチンのうちの 1 つもしくは複数である；または

（3）前記腫瘍がエストロゲンおよび / もしくはプロゲステロン陽性乳癌であり、かつ前記追加の薬剤が、ドキソルビシン、エピルビシン、パクリタキセル、n a b - パクリタキセル、ドセタキセル、フルオロウラシル、シクロホスファミド、カルボプラチン、レトロゾール、ミフェプリストン、カペシタビン、ゲムシタビン、ビノレルビンもしくはタモキシフェンのうちの 1 つもしくは複数である；または

（4）前記腫瘍が膵臓腫瘍であり、かつ前記追加の薬剤が、n a b - パクリタキセル、カペシタビン、ゲムシタビン、ナベルビンもしくはパクリタキセルである、請求項 42 に記載の医薬組成物。

【請求項 45】

前記対象がヒト対象である、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 0 7 】

例えば、胃、脾臓、乳房、肺、または頭頸部腫瘍などの、対象における腫瘍を処置するために1つまたは複数の抗原結合性構築物を使用する方法を本明細書に記載する。1つまたは複数の抗原結合性構築物は、HER2発現細胞上のHER2（ヒト上皮成長因子受容体2）ECD2（細胞外ドメイン2）抗原と一価で特異的に結合する第一の抗原結合性ポリペプチド構築物及びHER2発現細胞上のHER2 ECD4（細胞外ドメイン4）抗原と一価で特異的に結合する第二の抗原結合性ポリペプチド構築物、第一及び第二のリンカーポリペプチドを含むことができ、ここで、第一のリンカーポリペプチドは第一の抗原結合性ポリペプチド構築物に機能的に連結し、第二のリンカーポリペプチドは第二の抗原結合性ポリペプチド構築物に機能的に連結し；リンカーポリペプチドは相互に共有結合を形成することができ、ECD2結合性ポリペプチド構築物またはECD4結合性ポリペプチド構築物の少なくとも一方はscFvである。ある特定の実施形態では、ECD2結合性ポリペプチド構築物はscFvであり、ECD2結合性ポリペプチド構築物はFabである。ある特定の実施形態では、ECD2結合性ポリペプチド構築物はFabであり、ECD4結合性ポリペプチド構築物はscFvである。いくつかの実施形態では、ECD2結合性ポリペプチド構築物及びECD4結合性ポリペプチド構築物は両方ともscFvである。いくつかの実施形態では、抗原結合性構築物は、CH3配列を含む二量体Fcを有する。いくつかの実施形態では、Fcは、CH3配列において、野生型ホモ二量体Fcに匹敵する安定性を有するヘテロ二量体の形成を促進する1つまたは複数の修飾を有するヘテロ二量体である。いくつかの実施形態では、ヘテロ二量体CH3配列は、68 またはより高い融解温度（Tm）を有する。

[本発明1001]

腫瘍を有する対象を処置する；HER2シグナル伝達を阻害する、減少させるもしくは遮断する；またはHER2発現腫瘍細胞を殺傷するもしくは増殖を阻害する方法であって

HER2発現細胞上のHER2（ヒト上皮成長因子受容体2）ECD2（細胞外ドメイン2）抗原と一価で特異的に結合する第一の抗原結合性ポリペプチド構築物；

HER2発現細胞上のHER2 ECD4（細胞外ドメイン4）抗原と一価で特異的に結合する第二の抗原結合性ポリペプチド構築物；

第一及び第二のリンカーポリペプチド

を含む抗原結合性構築物の有効量を投与することを含み、

第一のリンカーポリペプチドは第一の抗原結合性ポリペプチド構築物に機能的に連結されており、第二のリンカーポリペプチドは第二の抗原結合性ポリペプチド構築物に機能的に連結されており；

前記リンカーポリペプチドは相互に共有結合を形成することができ、

第一もしくは第二の抗原結合性ポリペプチド構築物の一方または両方がscFvであり

表面プラズモン共鳴（SPR）により測定された前記抗原結合性構築物のマウスHER2細胞外ドメインに対する解離定数（K_D）が、表面プラズモン共鳴（SPR）により測定された単一特異性抗HER2 ECD4抗体（v506；SEQ ID NO：1及びSEQ ID NO：317）のマウスHER2細胞外ドメインに対する解離定数と等しいかまたはそれより低く、かつ、

腫瘍増殖が、対応量の非特異的対照抗体を受けている対照と比較して、対応量のHerceptin/トラスツズマブを受けている対照と比較して、または処置を受けていない対照と比較して、低減する、

前記方法。

[本発明1002]

前記抗原結合性構築物が、SEQ ID NO：97、295、及び69の完全長配列（v10000）を含み、任意選択で、表面プラズモン共鳴（SPR）により測定された前記構築物のマウスHER2細胞外ドメインに対する解離定数（K_D）が、およそ0.6nMである、

本発明1001の方法。

[本発明1003]

腫瘍を有する対象を処置する；HER2シグナル伝達を阻害する、減少させるもしくは遮断する；またはHER2発現腫瘍細胞を殺傷するもしくは増殖を阻害する方法であって

、
HER2発現細胞上のHER2（ヒト上皮成長因子受容体2）ECD2（細胞外ドメイン2）抗原と一価で特異的に結合し、第一の可変軽鎖（VL1）ドメイン及び第一の可変重鎖（VH1）ドメインを含み、v7091のVH1及びVL1 CDR配列（SEQ ID NO：223、225、227、37、39、及び41）に少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一であるVH1及びVL1 CDR配列を含む、第一の抗原結合性ポリペプチド構築物であって、前記VL1ドメインは1、2、3、4、または5個のアミノ酸置換を含み、かつ/または前記VH1ドメインは1、2、3、4、または5個のアミノ酸置換を含み、第一の抗原結合性ポリペプチド構築物；

HER2発現細胞上のHER2 ECD4（細胞外ドメイン4）抗原と一価で特異的に結合する第二の抗原結合性ポリペプチド構築物；

第一及び第二のリンカーポリペプチド

を含む抗原結合性構築物の有効量を投与することを含み、

第一のリンカーポリペプチドは第一の抗原結合性ポリペプチド構築物に機能的に連結されており、第二のリンカーポリペプチドは第二の抗原結合性ポリペプチド構築物に機能的に連結されており；

第一もしくは第二の抗原結合性ポリペプチド構築物の一方または両方がscFvであり

、
前記リンカーポリペプチドは相互に共有結合を形成することができ、かつ、
腫瘍増殖が、対応量の非特異的対照抗体を受けている対照と比較して、対応量のHerc e p t i n /トラスツズマブを受けている対照と比較して、または処置を受けていない対照と比較して、低減する、

前記方法。

[本発明1004]

表面プラズモン共鳴（SPR）により測定された前記抗原結合性構築物のマウスHER2細胞外ドメインに対する結合親和性が、表面プラズモン共鳴（SPR）により測定されたv7091（SEQ ID NO：33、219、及び295）のマウスHER2細胞外ドメインに対する結合親和性より大きく、任意選択で前記抗原結合性構築物とv7091が同じエピトープと結合し、任意選択で前記抗原結合性構築物がベルツズマブと同じエピトープと結合し、任意選択で前記抗原結合性構築物がv7091より大きいBmaxを有し、かつ、任意選択で前記抗原結合性構築物が細胞表面結合の際にv7091よりも大きい程度に内部移行する、上記本発明のいずれかの方法。

[本発明1005]

表面プラズモン共鳴（SPR）により測定された前記抗原結合性構築物のマウスHER2細胞外ドメインに対する結合親和性が、表面プラズモン共鳴（SPR）により測定された単一特異性抗HER2 ECD4抗体（v506；SEQ ID NO：1及びSEQ ID NO：317）のマウスHER2細胞外ドメインに対する結合親和性と等しいかまたはそれより大きい、上記本発明のいずれかの方法。

[本発明1006]

第一の抗原結合性ポリペプチド構築物がv7091のVH1及びVL1 CDR配列（SEQ ID NO：223、225、227、37、39、及び41）を含み、前記VL1ドメインが1、2、3、4、または5個のアミノ酸置換を含み、かつ/または前記VH1ドメインが1、2、3、4、または5個のアミノ酸置換を含み、任意選択で第一の抗原結合性ポリペプチド構築物は前記VL1ドメイン（SEQ ID NO：35）中のY96での置換を含み、任意選択で第一の抗原結合性ポリペプチド構築物は前記VL1ドメイン（SEQ ID NO：35）中にY96A置換を含み、任意選択で第一の抗原結合性ポリペプチド構築物は前記VH1ドメイ

ン (S E Q I D N O : 221) 中の T 30、A 49、および / または L 69 での置換を含み、任意選択で第一の抗原結合性ポリペプチド構築物は前記 V H 1 ドメイン (S E Q I D N O : 221) 中に T 30 A、A 49 G、および / または L 69 F 置換 (複数可) を含み、かつ、任意選択で第一の抗原結合性ポリペプチド構築物は前記 V H 1 ドメイン (S E Q I D N O : 221) 中に T 30 A、A 49 G、及び L 69 F 置換 (複数可) を含む、上記本発明のいずれかの方法。

[本発明1007]

第二の抗原結合性ポリペプチド構築物が、v 10000 の V H 2 及び V L 2 C D R 配列 (S E Q I D N O : 299、301、303、307、309、及び 311) に少なくとも 90、91、92、93、94、95、96、97、98、または 99 % 同一である V H 2 及び V L 2 C D R 配列を含み、任意選択で第二の抗原結合性ポリペプチド構築物が v 10000 の V H 2 及び V L 2 C D R 配列 (S E Q I D N O : 299、301、303、307、309、及び 311) を含む、上記本発明のいずれかの方法。

[本発明1008]

前記抗原結合性構築物が、S E Q I D N O : 71 および / もしくは 99 に記載の可変ドメイン配列、S E Q I D N O : 297 および / もしくは 305 に記載の可変ドメイン配列、または S E Q I D N O : 71、99、297、及び 305 に記載の可変ドメイン配列を含む、上記本発明のいずれかの方法。

[本発明1009]

前記抗原結合性構築物が、S E Q I D N O : 97 に記載の完全長配列、S E Q I D N O : 295 に記載の完全長配列、S E Q I D N O : 69 に記載の完全長配列、または S E Q I D N O : 97、295、及び 69 に記載の完全長配列 (v 10000) を含む、上記本発明のいずれかの方法。

[本発明1010]

第一及び第二のリンカーポリペプチドがそれぞれ、I g G 1、I g G 2 または I g G 4 ヒンジ領域から選択される免疫グロブリンヒンジ領域ポリペプチドを含む、上記本発明のいずれかの方法。

[本発明1011]

第一及び第二のリンカーポリペプチドが、スカフォールド、任意選択で F c、に機能的に連結されている、上記本発明のいずれかの方法。

[本発明1012]

第一及び第二のリンカーポリペプチドが、C H 3 配列をそれぞれ含む第一及び第二の F c ポリペプチドを含む二量体 F c に機能的に連結されており、第一の F c ポリペプチドは第一のリンカーポリペプチドに機能的に連結されており、かつ、第二の F c ポリペプチドは第二のリンカーポリペプチドに機能的に連結されている、上記本発明のいずれかの方法。

[本発明1013]

(i) 第一の抗原結合性ポリペプチド構築物が s c F v であり、かつ第二の抗原結合性ポリペプチド構築物が F a b である ; または (i i) 第一の抗原結合性ポリペプチド構築物が F a b であり、第二の抗原結合性ポリペプチド構築物が s c F v である ; または (i i i) 第一の抗原結合性ポリペプチド構築物及び第二の抗原結合性ポリペプチド構築物の両方が s c F v である、上記本発明のいずれかの方法。

[本発明1014]

i . 第一の抗原結合性ポリペプチド構築物が、F a b であり、

a . v 5019、v 5020 v 7091、v 6717 もしくは v 10000 のベルツズマブ群の V H (それぞれ、S E Q I D N O : 221、149、221、259、及び 99) を含む第一の重鎖可変ポリペプチド V H 1、ならびに

b . v 5019、v 5020 v 7091、v 6717 もしくは v 10000 のベルツズマブ群の V L (v 5019、v 7091、及び v 10000 に対してそれぞれ、S E Q I D N O : 35、35、及び 71) を含む第一の可変軽鎖ポリペプチド V L 1

を含み；かつ、

第二の抗原結合性ポリペプチド構築物が、s c F vであり、

(a) v 5019、v 5020 v 7091、v 6717もしくはv 10000のトラスツズマブ群のV H
(それぞれ、S E Q I D N O : 171、205、297、171、及び297)を含む第二の可変重鎖ポリペプチドV H 2、ならびに

(b) v 5019、v 5020 v 7091、v 6717もしくはv 10000のトラスツズマブ (t r a s t z u m a b) 群のV L (v 5020に対してS E Q I D N O : 35)を含む第二の可変軽鎖ポリペプチドV L 2

を含み；または

i i . 第一の抗原結合性ポリペプチド構築物が、s c F vであり、

(a) v 5019、v 5020 v 7091、v 6717もしくはv 10000のペルツズマブ群のV H (それぞれ、S E Q I D N O : 221、149、221、259、及び99)を含む第一の可変重鎖ポリペプチドV H 1、ならびに

(b) v 5019、v 5020 v 7091、v 6717もしくはv 10000のペルツズマブ群のV L (v 5019、v 7091、及びv 10000に対してそれぞれ、S E Q I D N O : 35、35、及び71)を含む第一の可変軽鎖ポリペプチドV L 1

を含み、かつ、

第二の抗原結合性ポリペプチド構築物が、F a bであり、

(a) v 5019、v 5020 v 7091、v 6717もしくはv 10000のトラスツズマブ群のV H (それぞれ、S E Q I D N O : 171、205、297、171、及び297)を含む第二の重鎖可変ポリペプチドV H 2、ならびに

(b) v 5019、v 5020 v 7091、v 6717もしくはv 10000のトラスツズマブ群のV L (v 5020に対してS E Q I D N O : 35)を含む第二の可変軽鎖ポリペプチドV L 2

を含む；または

i i i . 第一の抗原結合性ポリペプチド構築物が、s c F vであり、

(a) v 5019、v 5020 v 7091、v 6717もしくはv 10000のペルツズマブ群のV H (それぞれ、S E Q I D N O : 221、149、221、259、及び99)を含む第一の重鎖可変ポリペプチドV H 1、ならびに

(b) v 5019、v 5020 v 7091、v 6717もしくはv 10000のペルツズマブ群のV L (v 5019、v 7091、及びv 10000に対してそれぞれ、S E Q I D N O : 35、35、及び71)を含む第一の可変軽鎖ポリペプチドV L 1

を含み、

第二の抗原結合性ポリペプチド構築物が、s c F vであり、

(a) v 5019、v 5020 v 7091、v 6717もしくはv 10000のトラスツズマブ群のV H (それぞれ、S E Q I D N O : 171、205、297、171、及び297)を含む第二の重鎖可変ポリペプチドV H 2、ならびに

(b) v 5019、v 5020 v 7091、v 6717もしくはv 10000のトラスツズマブ群のV L (v 5020に対してS E Q I D N O : 35)を含む第二の可変軽鎖ポリペプチドV L 2

を含む、

上記本発明のいずれかの方法。

[本発明1015]

第一の抗原結合性ポリペプチド構築物が、

i . アミノ酸配列S E Q I D N O : 335、S E Q I D N O : 336及びS E Q I D N O : 337、もしくはS E Q I D N O : 335、S E Q I D N O : 336、及びS E Q I D N O : 348を含む3つのV H C D R配列を含むポリペプチド構築物；

i i . S E Q I D N O : 335、S E Q I D N O : 336及びS E Q I D N O : 337、もしくはS E Q I D N O : 335、S E Q I D N O : 336、及びS E Q I D N O : 348の3つのV H C D R配列に少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%同一であるアミノ酸配列を含む3つのV H C D R配列を含むポリペプチド構築物；

i i i . S E Q I D N O : 338、 S E Q I D N O : 339及び S E Q I D N O : 340、 もしくは S E Q I D N O : 338、 S E Q I D N O : 347及び S E Q I D N O : 340の3つの V L C D R 配列のアミノ酸配列を含む3つの V L C D R 配列を含むポリペプチド構築物；

i v . S E Q I D N O : 338、 S E Q I D N O : 339及び S E Q I D N O : 340、 もしくは S E Q I D N O : 338、 S E Q I D N O : 347及び S E Q I D N O : 340に少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%同一である3つの V L C D R 配列のアミノ酸配列に少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%同一である3つの V L C D R 配列を含むポリペプチド構築物；

v . S E Q I D N O : 335、 S E Q I D N O : 336、 S E Q I D N O : 337、 S E Q I D N O : 338、 S E Q I D N O : 339及び S E Q I D N O : 340； もしくは S E Q I D N O : 335、 S E Q I D N O : 336、 S E Q I D N O : 348、 S E Q I D N O : 338、 S E Q I D N O : 347及び S E Q I D N O : 340の6つの C D R 配列のアミノ酸配列を含む6つの C D R 配列を含むポリペプチド構築物；または

v i . S E Q I D N O : 335、 S E Q I D N O : 336、 S E Q I D N O : 337、 S E Q I D N O : 338、 S E Q I D N O : 339及び S E Q I D N O : 340； もしくは S E Q I D N O : 335、 S E Q I D N O : 336、 S E Q I D N O : 348、 S E Q I D N O : 338、 S E Q I D N O : 347及び S E Q I D N O : 340の6つの C D R 配列に少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%同一であるアミノ酸配列を含む6つの C D R 配列を含むポリペプチド構築物

から選択され、かつ、

第二の抗原結合性ポリペプチドが、

v i i . S E Q I D N O : 341、 S E Q I D N O : 342及び S E Q I D N O : 343の3つの V H C D R 配列のアミノ酸配列を含む3つの V H C D R 配列を含むポリペプチド構築物；

v i i i . S E Q I D N O : 341、 S E Q I D N O : 342及び S E Q I D N O : 343の3つの V H C D R 配列に少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%同一であるアミノ酸配列を含む3つの V H C D R 配列を含むポリペプチド構築物；

i x . S E Q I D N O : 344、 S E Q I D N O : 345及び S E Q I D N O : 346の3つの V L C D R 配列のアミノ酸配列を含む3つの V L C D R 配列を含むポリペプチド構築物；

x . S E Q I D N O : 344、 S E Q I D N O : 345及び S E Q I D N O : 346の3つの V L C D R 配列のアミノ酸配列に少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%同一である3つの V L C D R 配列を含むポリペプチド構築物；

x i . S E Q I D N O : 341、 S E Q I D N O : 342、 S E Q I D N O : 343、 S E Q I D N O : 344、 S E Q I D N O : 345及び S E Q I D N O : 346の6つの C D R 配列のアミノ酸配列を含む6つの C D R 配列を含むポリペプチド構築物；または

x i i . S E Q I D N O : 341、 S E Q I D N O : 342、 S E Q I D N O : 343、 S E Q I D N O : 344、 S E Q I D N O : 345及び S E Q I D N O : 346の6つの C D R 配列に少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%同一であるアミノ酸配列を含む6つの C D R 配列を含むポリペプチド構築物

から選択される、

上記本発明のいずれかの方法。

[本発明1016]

第一の抗原結合性ポリペプチド構築物が、(i) E C D 2へのペルツズマブの結合を50%以上遮断する、かつ/または(i i) 第二の抗原結合性ポリペプチドが、E C D 4へのトラストズマブの結合を50%以上遮断する、上記本発明のいずれかの方法。

[本発明1017]

第一の抗原結合性ポリペプチド構築物が、H E R 2 E C D 2に特異的なv 5019、v 10000、v 7091、v 5020またはv 6717抗原結合性ポリペプチド構築物のうちの1つを含み、第二の抗原結合性ポリペプチド構築物が、H E R 2 E C D 4に特異的なv 5019、v 10000、v 7091、v 5020またはv 6717抗原結合性ポリペプチド構築物のうちの1つを含む、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1018]

第一の抗原結合性ポリペプチド構築物が、H E R 2 E C D 2に特異的なv 5019、v 10000、v 7091、v 5020またはv 6717抗原結合性ポリペプチド構築物に少なくとも80%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%同一であるアミノ酸配列を含み、第二の抗原結合性ポリペプチド構築物が、H E R 2 E C D 4に特異的なv 5019、v 10000、v 7091、v 5020またはv 6717抗原結合性ポリペプチド構築物に少なくとも80%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%同一であるアミノ酸配列を含む、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1019]

v 5019、v 10000、v 7091、v 5020及びv 6717から選択される、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1020]

第一の抗原結合性ポリペプチド構築物がF a bであり、第二の抗原結合性ポリペプチド構築物がs c F vであり、前記抗原結合性構築物が、2つのF a bを有する基準二重ラトピック抗原結合性構築物と比較して、

(i) H E R 2 3+細胞において受容体内部移行の増加を誘導する、かつ/または

(i i) H E R 2 1+細胞に対するA D C C (抗体指向性細胞傷害)アッセイにてより高い効力を示す、かつ/または

(i i i) 実施例、表、及び図の1つまたは複数において記載した特性の1つまたは複数を含む、

先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1021]

第一及び第二の抗原結合性ポリペプチド構築物がs c F vであり、前記抗原結合性構築物が、2つのF a bを有する基準抗原結合性構築物と比較して、H E R 2 1+、2+及び3+細胞において受容体内部移行の増加を誘導する、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1022]

前記抗原結合性構築物がF cを含み、任意選択で前記F cがヘテロ二量体F cである、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1023]

前記抗原結合性構築物がヘテロ二量体F cを含み、二量体化C H 3配列が、約68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、77.5、78、79、80、81、82、83、84、または85以上の融解温度(T m)を有する、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1024]

前記抗原結合性構築物が、発現するときに、約75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%超の純度で形成されるヘテロ二量体F cを含む、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1025]

前記抗原結合性構築物が、単一の細胞を介して発現するときに、約75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%超の純度で形成されるヘテロ二量体F cを含む、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1026]

前記抗原結合性構築物が、前記C H 3配列の少なくとも1つにおいて1つまたは複数の修飾を含むヘテロ二量体F cを含む、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1027]

前記抗原結合性構築物が、前記C H 3配列の少なくとも1つにおいて、野生型ホモ二量体

F c に匹敵する安定性を有するヘテロ二量体の形成を促進する1つまたは複数の修飾を含むヘテロ二量体 F c を含む、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1028]

前記抗原結合性構築物が、野生型ホモ二量体 F c と比較して、E U ナンバリングに従って、

i . 修飾 L 351 Y __ F 405 A __ Y 407 V を第一の F c ポリペプチド中に、及び修飾 T 366 L __ K 392 M __ T 394 W を第二のポリペプチド中に有するヘテロ二量体 I g G1 F c ;

i i . 修飾 L 351 Y __ F 405 A __ Y 407 V を第一の F c ポリペプチド中に、及び修飾 T 366 L __ K 392 L __ T 394 W を第二の F c ポリペプチド中に有するヘテロ二量体 I g G1 F c ;

i i i . 修飾 T 350 V __ L 351 Y __ F 405 A __ Y 407 V を第一の F c ポリペプチド中に、及び修飾 T 350 V __ T 366 L __ K 392 L __ T 394 W を第二の F c ポリペプチド中に有するヘテロ二量体 I g G1 F c ;

i v . 修飾 T 350 V __ L 351 Y __ F 405 A __ Y 407 V を第一の F c ポリペプチド中に、及び修飾 T 350 V __ T 366 L __ K 392 M __ T 394 W を第二の F c ポリペプチド中に有するヘテロ二量体 I g G1 F c ;

v . 修飾 T 350 V __ L 351 Y __ S 400 E __ F 405 A __ Y 407 V を第一の F c ポリペプチド中に、及び修飾 T 350 V __ T 366 L __ N 390 R __ K 392 M __ T 394 W を第二の F c ポリペプチド中に有するヘテロ二量体 I g G1 F c 、

v i . 修飾 T 350 V __ L 351 Y __ F 405 A __ Y 407 V を第一の F c ポリペプチド中に、及び修飾 T 366 I __ N 390 R __ K 392 M __ T 394 W を第二の F c ポリペプチド中に有するヘテロ二量体 I g G1 F c ; または

v i i . 修飾 L 351 Y __ S 400 E __ F 405 A __ Y 405 V を第一の F c ポリペプチド中に、及び修飾 T 350 V __ T 366 L __ K 392 L __ T 394 W を第二の F c ポリペプチド中に有するヘテロ二量体 I g G1 F c

を含む、

先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1029]

前記抗原結合性構築物が、少なくとも1つの C H2 ドメインを含むヘテロ二量体 F c を含む、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1030]

前記ヘテロ二量体 F c の前記 C H2 ドメイン（複数可）が1つまたは複数の修飾を含む、本発明1029の方法。

[本発明1031]

前記抗原結合性構築物が、F c - ガンマ受容体の選択的結合を促進する1つまたは複数の修飾を含むヘテロ二量体 F c を含む、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1032]

前記抗原結合性構築物が少なくとも1つの修飾を含み、該修飾がアフコシル化である、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1033]

前記抗原結合性構築物が薬物にコンジュゲートしている、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1034]

前記薬物がマイタンシン（D M1）である、本発明1033の方法。

[本発明1035]

前記構築物が、S M C C リンカーを通して D M1 にコンジュゲートされている、本発明1034の方法。

[本発明1036]

前記抗原結合性構築物が、薬学的担体と共に医薬組成物に製剤化される、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1037]

前記薬学的担体が、緩衝剤、抗酸化剤、低分子量分子、薬物、タンパク質、アミノ酸、炭水化物、脂質、キレート化剤、安定剤、または賦形剤を含む、本発明1036の方法。

[本発明1038]

前記処置の結果が、前記腫瘍の縮小、前記腫瘍の増殖の阻害、前記腫瘍の無増悪期間の増加、前記対象の無病生存期間の延長、転移の低減、前記対象の無増悪生存期間の増加、または前記対象の全生存期間の増加である、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1039]

前記腫瘍が、腫瘍細胞1個あたり平均で10,000以上のHER2のコピーを発現する細胞を含み、任意選択で前記腫瘍はHER2遺伝子増幅されている、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1040]

前記腫瘍が、免疫組織化学(IHC)により決定して、HER2 1+、HER2 2+またはHER2 3+である、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1041]

前記腫瘍が、IHCにより決定して2+以下のレベルでHER2を発現する、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1042]

前記HER2+腫瘍が、免疫組織化学(IHC)により決定して2+レベル以下でHER2を発現する乳癌である、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1043]

前記腫瘍が肺腫瘍であり、任意選択で前記腫瘍はHER2低(HER2-low)で非HER2遺伝子増幅の非扁平上皮非小細胞肺腫瘍である、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1044]

前記腫瘍がHER3+である、本発明1043の方法。

[本発明1045]

前記腫瘍がEGFR低(EGFR-low)である、本発明1043または1044の方法。

[本発明1046]

前記腫瘍が、MTDでシスプラチンに対して中程度に感受性である、本発明1043、1044または1045の方法。

[本発明1047]

前記腫瘍が頭頸部腫瘍であり、任意選択で前記腫瘍はHER2低で非HER2遺伝子増幅の頭頸部の扁平上皮腫瘍である、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1048]

前記腫瘍がHER3+低(HER3+low)である、本発明1047の方法。

[本発明1049]

前記腫瘍がEGFR+である、本発明1047または1048の方法。

[本発明1050]

前記腫瘍が、MTDでシスプラチンに対して高感受性である、本発明1047、1048または1049の方法。

[本発明1051]

前記腫瘍が乳房腫瘍であり、任意選択で前記腫瘍はルミナルB分子分類を伴うER+/PR-乳癌である、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1052]

前記腫瘍が膵臓腫瘍であり、任意選択で前記膵臓腫瘍はIHCにより決定してHER2陰性である、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1053]

前記腫瘍が胃腫瘍であり、任意選択で前記胃腫瘍はHER2 3+である、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1054]

前記対象が抗HER2抗体を用いて以前に処置されていない、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1055]

前記腫瘍が、ペルツズマブ、トラスツズマブおよび/またはTDM1に対して耐性であるまたは不応性である、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1056]

前記対象が、ペルツズマブ、トラスツズマブおよび/またはTDM1を用いて以前に処置されている、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1057]

前記腫瘍が、(i)HER2 3+エストロゲン受容体陰性(ER-)、プロゲステロン受容体陰性(PR-)、トラスツズマブ耐性、化学療法耐性の浸潤性乳癌、(ii)HER2 3+ER-、PR-、トラスツズマブ耐性の炎症性乳癌、(iii)HER2 3+、ER-、PR-、浸潤性乳癌、または(iv)HER2 2+HER2遺伝子増幅トラスツズマブ及びペルツズマブ耐性の乳癌である、本発明1001~1041のいずれかの方法。

[本発明1058]

前記腫瘍細胞が、HER2 1+もしくは2+ヒト膵臓癌腫細胞、HER2 3+ヒト肺癌腫細胞、HER2 2+ヒト白色人種細気管支肺胞上皮(bronchioalveolar)癌細胞、ヒト咽頭癌腫細胞、HER2 2+ヒト舌扁平上皮癌細胞、咽頭のHER2 2+舌扁平上皮癌、HER2 1+または2+ヒト結腸直腸癌腫細胞、HER2 3+ヒト胃癌腫細胞、HER2 1+ヒト乳管ER+(エストロゲン受容体陽性)癌腫細胞、HER2 2+/3+ヒトER+、HER2増幅乳癌腫細胞、HER2 0+/1+ヒトトリプルネガティブ乳癌細胞、HER2 2+ヒト類内膜癌細胞、HER2 1+肺転移性悪性メラノーマ細胞、HER2 1+ヒト子宮頸癌腫細胞、HER2 1+ヒト腎細胞癌腫細胞、またはHER2 1+ヒト卵巢癌腫細胞である、本発明1001~1041のいずれかの方法。

[本発明1059]

前記腫瘍細胞が、HER2 1+もしくは2+もしくは3+ヒト膵臓癌腫細胞、HER2 2+転移性膵臓癌腫細胞、HER2 0+/1+、+3+ヒト肺癌腫細胞、HER2 2+ヒト白色人種細気管支肺胞上皮(bronchioalveolar)癌細胞、HER2 0+未分化肺癌腫、ヒト非小細胞肺癌細胞、ヒト咽頭癌腫細胞、HER2 2+ヒト舌扁平上皮癌細胞、咽頭のHER2 2+扁平上皮癌、HER2 1+もしくは2+ヒト結腸直腸癌腫細胞、HER2 0+、1+もしくは3+ヒト胃癌腫細胞、HER2 1+ヒト乳管ER+(エストロゲン受容体陽性)癌腫細胞、HER2 2+/3+ヒトER+、HER2増幅乳癌腫細胞、HER2 0+/1+ヒトトリプルネガティブ乳癌細胞、HER2 0+ヒト乳管癌腫(基底B、間葉様トリプルネガティブ)細胞、HER2 2+ER+乳癌腫、HER2 0+ヒト転移性乳癌腫細胞(ER-、HER2増幅、ルミナルA、TN)、ヒト子宮中胚葉性腫瘍(混合型グレードIII)細胞、2+ヒト類内膜癌細胞、HER2 1+ヒト皮膚類表皮癌細胞、HER2 1+肺転移性悪性メラノーマ細胞、HER2 1+悪性メラノーマ細胞、ヒト子宮頸部類表皮癌細胞、HER2 1+ヒト膀胱癌腫細胞、HER2 1+ヒト子宮頸癌腫細胞、HER2 1+ヒト腎細胞癌腫細胞、またはHER2 1+、2+もしくは3+ヒト卵巢癌腫細胞であり、前記抗原結合性構築物がマイタンシン(DM1)にコンジュゲートしている、本発明1001~1041のいずれかの方法。

[本発明1060]

前記腫瘍細胞が、HER2 2/3+、遺伝子増幅卵巢癌細胞、HER2 0+/1+トリプルネガティブ乳癌細胞；ER+、HER2 1+乳癌細胞；トラスツズマブ耐性HER2 2+乳癌細胞；ER+、HER2+乳癌細胞；またはHER2 3+乳癌細胞から選択される、本発明1001~1041のいずれかの方法。

[本発明1061]

前記構築物が、v5019、v10000、v7091、v5020またはv6717から選択される、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1062]

投与が注射または注入によりなされ、任意選択で前記投与は静脈内である、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1063]

前記対象に追加の薬剤、任意選択で化学療法剤、を投与することをさらに含む、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1064]

前記追加の薬剤が、ブレオマイシン、カルボプラチン、シスプラチン、n a b - パクリタキセル、ドセタキセル、ドキソルビシン、エルロチニブ、フルオロウラシル、ゲムシタピン、メトトレキサート、ペメトレキセド、トポテカン、ビノレルビン、カペシタピン、ナベルビン、またはパクリタキセルのうちの1つまたは複数である、本発明1063の方法。

[本発明1065]

i . 前記腫瘍が非小細胞肺癌であり、前記追加の薬剤が、シスプラチン、カルボプラチン、パクリタキセル、アルブミン結合パクリタキセル、n a b - パクリタキセル、ドセタキセル、ゲムシタピン、ビノレルビン、イリノテカン、エトポシド、ビンブラスチン、カペシタピン、ナベルビンもしくはペメトレキセドのうちの1つもしくは複数である；または

i i . 前記腫瘍が頭頸部癌であり、前記追加の薬剤が、パクリタキセル、カルボプラチン、ドキソルビシンもしくはシスプラチンのうちの1つもしくは複数である；または

i i i . 前記腫瘍がエストロゲンおよび/もしくはプロゲステロン陽性乳癌であり、前記追加の薬剤が、ドキソルビシン、エピルビシン、パクリタキセル、n a b - パクリタキセル、ドセタキセル、フルオロウラシル、シクロホスファミド、カルボプラチン、レトロゾール、ミフェプリストン、カペシタピン、ゲムシタピン、ビノレルビンもしくはタモキシフェンのうちの1つもしくは複数である；または

i v . 前記腫瘍が脾臓腫瘍であり、前記追加の薬剤が、n a b - パクリタキセル、カペシタピン、ゲムシタピン、ナベルビンもしくはパクリタキセルである、

本発明1063の方法。

[本発明1066]

前記対象がヒトである、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1067]

H E R 2シグナル伝達を阻害する、減少させるまたは遮断することを含む、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1068]

H E R 2発現腫瘍細胞を殺傷するまたは増殖を阻害することを含む、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1069]

前記対象が、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20用量を投与される、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1070]

前記複数の用量の少なくとも1つの量が、少なくとも0 . 3、0 . 5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20 m g / k g である、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1071]

前記複数の用量のそれぞれの量が、少なくとも0 . 3、0 . 5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20 m g / k g である、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1072]

各用量が、少なくとも毎日、毎週、または毎月投与される、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1073]

各用量が、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17

、18、19、または20日毎に投与される、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1074]

処置が、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、もしくは31日間；少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、もしくは20週間；または少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、もしくは20カ月継続する、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1075]

少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20用量を受けた後の前記対象の平均腫瘍体積が、対応量のトラスツズマブを受けている対照対象の平均腫瘍体積より少ない、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1076]

前記対象の全生存期間が、対応量の非特異的対照抗体を受けている対照対象と比較して、もしくは処置を受けていない対照対象と比較して、有意に増加する；または腫瘍の増殖が、対応量の非特異的対照抗体を受けている対照対象と比較して、対応量のH e r c e p t i nを受けている対照対象と比較して、もしくは処置を受けていない対照対象と比較して、有意に低減する、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1077]

有意性がログランク検定により測定される、本発明1076の方法。

[本発明1078]

p値が、0.5、0.01、または0.001未満である、本発明1076の方法。

[本発明1079]

前記対象の全生存期間が、対応量のトラスツズマブを受けている対照対象と比較してより有意に増加する、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1080]

抗原結合性構築物p値が0.001未満であり、トラスツズマブp値が0.001より大きい、本発明1079の方法。

[本発明1081]

対応量の非特異的対照抗体を受けている前記対照対象に対する増加の有意性のp値が、対応量の非特異的対照抗体を受けている前記対照対象と比較して対応量のトラスツズマブを受けている第二の対照の生存期間における増加のp値より低い、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1082]

抗原結合性構築物p値が0.001未満であり、トラスツズマブp値が、0.001より大きい、本発明1081の方法。

[本発明1083]

前記抗原結合性構築物及び追加の薬剤の組み合わせを受けた後の前記対象の全生存期間が、対応量のトラスツズマブ単独を受けている対照対象と比較して有意に増加する、先行本発明のいずれかの方法。

[本発明1084]

前記対象の全生存期間が、より少ない量のトラスツズマブを受けている対照対象と比較して有意に増加する、先行本発明のいずれかの方法。