(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-509920
(P2024-509920A)
(43)公表日　令和6年3月5日(2024.3.5)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）	
Ａ６１Ｋ	*39/395*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	ＴＺＮＡ	４Ｃ０８５	
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		４Ｈ０４５	
Ｃ０７Ｋ	*16/46*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	16/46			
Ｃ０７Ｋ	*16/30*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	16/30			
Ｃ１２Ｎ	*15/13*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/13			

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全53頁）

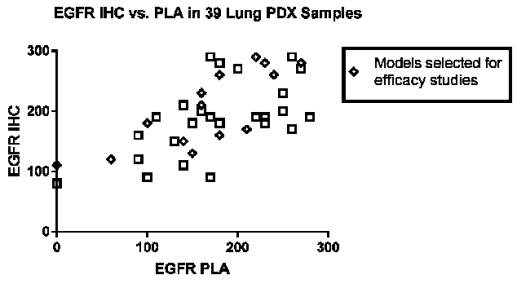
(21)出願番号　特願2023-555245(P2023-555245)
(86)(22)出願日　令和4年3月7日(2022.3.7)
(85)翻訳文提出日　令和5年10月17日(2023.10.17)
(86)国際出願番号　PCT/IB2022/052009
(87)国際公開番号　WO2022/189942
(87)国際公開日　令和4年9月15日(2022.9.15)
(31)優先権主張番号　63/158,552
(32)優先日　令和3年3月9日(2021.3.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　509087759
ヤンセン バイオテツク，インコーポレーテツド
アメリカ合衆国ペンシルベニア州１９０４４ホーシヤム・リツジビユードライブ８００／８５０
(74)代理人　100092783
弁理士　小林 浩
(74)代理人　100095360
弁理士　片山 英二
(74)代理人　100093676
弁理士　小林 純子
(74)代理人　100120134
弁理士　大森 規雄
(74)代理人　100149010
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんの治療

(57)【要約】
本発明は、少なくとも１つのＥＧＦＲ活性化変異を欠く腫瘍を有するがんを有する対象の治療に関する。

FIG. 1A



【特許請求の範囲】
【請求項１】
ＥＧＦＲについて陽性であり、かつ少なくとも１つのＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんを有する対象を治療する方法であって、ＥＧＦＲについて陽性であり、かつ少なくとも１つのＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんを有する前記対象に、治療有効量の単離された二重特異性抗上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）／肝細胞増殖因子受容体（ｃ－Ｍｅｔ）抗体を投与することを含む、方法。
【請求項２】
がんを有する対象を二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体により治療する方法であって、
ａ）前記対象由来の生体試料を提供することと、
ｂ）前記試料におけるＥＧＦＲ活性化変異の有無を判定することと、
ｃ）ＥＧＦＲ活性化変異を欠くと判定された前記対象に、前記二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体を投与するか又は投与を提供することと、を含む、方法。
【請求項３】
前記少なくとも１つの活性化変異が、ＥＧＦＲの少なくとも１つの生物活性を増加させる変異である、請求項１又は２に記載の方法。
【請求項４】
ＥＧＦＲの前記少なくとも１つの生物活性が、チロシンキナーゼ活性、リガンド非依存性シグナル伝達、細胞増殖の増加、ＭＡＰＫ／ＥＲＫ経路へのシグナル伝達、遺伝子転写、二量体化（ＥＧＦＲ：ＥＧＦＲ）、及びヘテロ二量体化（ＥＧＦＲ：ＨＥＲ２又はＥＧＦＲ：ＨＥＲ３）からなる群から選択される、請求項３に記載の方法。
【請求項５】
ＥＧＦＲの少なくとも１つの生物活性を増加させる前記少なくとも１つの活性化変異が、Ｌ７１８Ｑ、Ｇ７１９Ａ、Ｇ７１９Ｘ（Ｘは任意のアミノ酸である）、Ｌ８６１Ｘ（Ｘは任意のアミノ酸である）、Ｌ８５８Ｒ、Ｅ７４６Ｋ、Ｌ７４７Ｓ、Ｅ７４９Ｑ、Ａ７５０Ｐ、Ａ７５５Ｖ、Ｖ７６５Ｍ、Ｃ７９７Ｓ、Ｌ８５８Ｐ又はＴ７９０Ｍの置換、Ｅ７４６～Ａ７５０の欠失、Ｒ７４８～Ｐ７５３の欠失、Ｍ７６６とＡ７６７との間へのＡｌａ（Ａ）の挿入、Ｓ７６８とＶ７６９との間へのＳｅｒ、Ｖａｌ、及びＡｌａ（ＳＶＡ）の挿入、Ｐ７７２とＨ７７３との間へのＡｓｎ及びＳｅｒ（ＮＳ）の挿入、Ｄ７６１とＥ７６２、Ａ７６３とＹ７６４、Ｙ７６４とＹ７６５、Ｍ７６６とＡ７６７、Ａ７６７とＶ７６８、Ｓ７６８とＶ７６９、Ｖ７６９とＤ７７０、Ｄ７７０とＮ７７１、Ｎ７７１とＰ７７２、Ｐ７７２とＨ７７３、Ｈ７７３とＶ７７４、Ｖ７７４、Ｃ７７５との間への１つ以上のアミノ酸の挿入、ＥＧＦＲエキソン２０における１つ以上の欠失、ＥＧＦＲエキソン２０における１つ以上の挿入、Ｓ７６８Ｉ、Ｌ８６１Ｑ及びＧ７１９Ｘ（Ｘは任意のアミノ酸である）からなる群から選択される少なくとも１つの変異を含む、請求項３に記載の方法。
【請求項６】
前記方法が、ＫＲＡＳ、ＰＩＫ３ＣＡ、及びＰＴＥＮからなる群から選択されるいずれか１つの遺伝子における少なくとも１つの変異の有無を判定することと、前記活性化変異を欠くＥＧＦＲを有すると判定され、かつＫＲＡＳ、ＰＩＫ３ＣＡ、及びＰＴＥＮからなる群から選択されるいずれか１つの遺伝子における少なくとも１つの変異を欠くと判定された前記対象に、前記二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体を投与するか又は投与を提供することと、を更に含む、請求項１～５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７】
ＫＲＡＳにおける前記少なくとも１つの変異が、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ａ及びＧ１２Ｄからなる群から選択される、請求項６に記載の方法。
【請求項８】
ＫＲＡＳにおける前記少なくとも１つの変異が、Ｇ１２Ｃである、請求項７に記載の方法。

【請求項９】
ＰＩ３Ｋにおける前記少なくとも１つの変異が、Ｅ５４５Ｋ、Ｈ１０４７Ｌ、及びＰＩ３Ｋ増幅からなる群から選択される、請求項８に記載の方法。
【請求項１０】
ＰＴＥＮにおける前記少なくとも１つの変異が、ＰＴＥＮ欠失である、請求項６に記載の方法。
【請求項１１】
前記二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、ＥＧＦＲに特異的に結合する第１のドメインと、ｃ－Ｍｅｔに特異的に結合する第２のドメインと、を含み、前記第１のドメインが、配列番号１の重鎖相補性決定領域１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２のＨＣＤＲ２、配列番号３のＨＣＤＲ３、配列番号４の軽鎖相補性決定領域１（ＬＣＤＲ１）、配列番号５のＬＣＤＲ２、及び配列番号６のＬＣＤＲ３を含み、ｃ－Ｍｅｔに結合する前記第２のドメインが、配列番号７のＨＣＤＲ１、配列番号８のＨＣＤＲ２、配列番号９のＨＣＤＲ３、配列番号１０のＬＣＤＲ１、配列番号１１のＬＣＤＲ２、及び配列番号１２のＬＣＤＲ３を含む、請求項１～１０に記載の方法。
【請求項１２】
ＥＧＦＲに特異的に結合する前記第１のドメインが、配列番号１３の重鎖可変領域（ＶＨ）及び配列番号１４の軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、ｃ－Ｍｅｔに特異的に結合する前記第２のドメインが、配列番号１５のＶＨ及び配列番号１６のＶＬを含む、請求項１～１１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１３】
前記二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、ＩｇＧ１アイソタイプである、請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４】
前記二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、配列番号１７の第１の重鎖（ＨＣ１）、配列番号１８の第１の軽鎖（ＬＣ１）、配列番号１９の第２の重鎖（ＨＣ２）、及び配列番号２０の第２の軽鎖（ＬＣ２）を含む、請求項１～１３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５】
前記二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、１つ以上のＦｃサイレンシング変異を含む、請求項１～１４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６】
前記１つ以上のＦｃサイレンシング変異が、Ｆｃγ受容体に対する親和性を減少させる、請求項１４に記載の方法。
【請求項１７】
前記１つ以上のＦｃサイレンシング変異が、Ｖ２３４Ａ／Ｇ２３７Ａ／Ｐ２３８Ｓ／Ｈ２６８Ａ／Ｖ３０９Ｌ／Ａ３３０Ｓ／Ｐ３３１Ｓを含む、請求項１５又は１６に記載の方法。
【請求項１８】
前記二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、約１％～約１５％の間のフコース含量を有する二分岐グリカン構造を含む、請求項１～１７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１９】
前記対象が、１つ以上の以前の抗がん療法による治療に対して再発性又は抵抗性である、請求項１～１８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２０】
前記１つ以上の以前の抗がん療法が、１つ以上の、化学療法剤、チェックポイント阻害剤、標的抗がん療法若しくはキナーゼ阻害剤、又はそれらの任意の組み合わせを含む、請求項１９に記載の方法。
【請求項２１】
前記１つ以上の以前の抗がん療法が、カルボプラチン、パクリタキセル、ゲムシタビン

、シスプラチン、ビノレルビン、ドセタキセル、パルボシクリブ、クリゾチニブ、ＰＤ－（Ｌ）１軸阻害剤、ＥＧＦＲの阻害剤、ｃ－Ｍｅｔの阻害剤、ＨＥＲ２の阻害剤、ＨＥＲ３の阻害剤、ＨＥＲ４の阻害剤、ＶＥＧＦＲの阻害剤、ＡＸＬの阻害剤、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、バンデタニブ、アファチニブ、オシメルチニブ、ラゼルチニブ、ポジオチニブ、クリオチニブ、カボザンチニブ、カプマチニブ、アキシチニブ、レンバチニブ、ニンテダニブ、レゴラフェニブ、パゾパニブ、ソラフェニブ、若しくはスニチニブ、又はそれらの任意の組み合わせを含む、請求項２０に記載の方法。

【請求項２２】

前記対象が、治療未経験である、請求項１～１８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２３】

前記活性化変異を欠くＥＧＦＲについて陽性であるがんが、ＡＬＫ、ＡＰＣ、ＢＲＡＦ、ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２、ＣＤＫＮ２Ａ、ＣＤＫＮ２Ｂ、ＣＴＮＮＢ１、ＥＲＢＢ２、ＥＲＢＢ３、ＦＧＦＲ３、ＫＩＴ、ＬＲＰ１Ｂ、ＭＥＴ、ＭＬＨ１、ＭＳＨ３、ＮＯＴＣＨ１、ＮＴＲＫ１、ＲＥＴ、ＲＯＳ１、ＳＴＫ１１、ＴＰ５３、及びＶＥＧＦＡからなる群から選択される遺伝子における少なくとも１つの変異について陽性である、請求項１～２２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２４】

前記がんが、肺がん、胃がん、結腸直腸がん、脳がん、上皮細胞に由来するがん、乳がん、卵巣がん、結腸直腸がん、肛門がん、前立腺がん、腎臓がん、膀胱がん、頭頸部がん、咽頭がん、鼻のがん、膵臓がん、皮膚がん、口腔がん、舌のがん、食道がん、膣がん、子宮頸がん、脾臓のがん、精巣がん、胃がん、胸腺のがん、結腸がん、甲状腺がん、肝臓がん、肝細胞がん（ＨＣＣ）又は散発性若しくは遺伝性乳頭状腎細胞がん（ＰＲＣＣ）、あるいはそれらの任意の組み合わせである、請求項１～２３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２５】

肺がんが、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、小細胞肺がん（ＳＣＬＣ）、若しくは肺腺がん、肺肉腫様がん、又はそれらの任意の組み合わせである、請求項２４に記載の方法。

【請求項２６】

前記対象に１つ以上の抗がん療法を更に施すことを含む、請求項１～２５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２７】

前記１つ以上の抗がん療法が、化学療法、放射線療法、手術、標的抗がん療法、キナーゼ阻害剤、又はそれらの任意の組み合わせを含む、請求項２６に記載の方法。

【請求項２８】

前記キナーゼ阻害剤が、ＥＧＦＲの阻害剤、ｃ－Ｍｅｔの阻害剤、ＨＥＲ２の阻害剤、ＨＥＲ３の阻害剤、ＨＥＲ４の阻害剤、ＶＥＧＦＲの阻害剤、又はＡＸＬの阻害剤である、請求項２０に記載の方法。

【請求項２９】

前記キナーゼ阻害剤が、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、バンデタニブ、アファチニブ、オシメルチニブ、ラゼルチニブ、ポジオチニブ、クリオチニブ、カボザンチニブ、カプマチニブ、アキシチニブ、レンバチニブ、ニンテダニブ、レゴラフェニブ、パゾパニブ、ソラフェニブ、又はスニチニブである、請求項２８に記載の方法。

【請求項３０】

前記二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、約１４０ｍｇ～約２２４０ｍｇの間の用量で投与される、請求項１～２９のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３１】

前記二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、約７００ｍｇ、約７５０ｍｇ、約８００ｍｇ、約８５０ｍｇ、約９００ｍｇ、約９５０ｍｇ、約１０００ｍｇ、約１０５０ｍｇ、約１１００ｍｇ、約１１５０ｍｇ、約１２００ｍｇ、約１２５０ｍｇ、約１３００ｍｇ、約１３５０ｍｇ、約１４００ｍｇ、約１４５０ｍｇ、約１５００ｍｇ、約１５５０ｍｇ

、約１５７５ｍｇ、約１６００ｍｇ、約１６５０ｍｇ、約１７００ｍｇ、約１７５０ｍｇ、約１８００ｍｇ、約１８５０ｍｇ、約１９００ｍｇ、約１９５０ｍｇ、約２０００ｍｇ、約２０５０ｍｇ、約２１００ｍｇ、約２１５０ｍｇ、約２２００、又は約２２４０ｍｇの用量で投与される、請求項１～３０のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３２】

前記二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、１０５０ｍｇの用量で投与される、請求項１～３１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３３】

前記二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、１４００ｍｇの用量で投与される、請求項１～３１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３４】

前記二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、１５７５ｍｇの用量で投与される、請求項１～３１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３５】

前記二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、１６００ｍｇの用量で投与される、請求項１～３１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３６】

前記二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、２１００ｍｇの用量で投与される、請求項１～３１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３７】

前記二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、２２４０ｍｇの用量で投与される、請求項１～３１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３８】

前記二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、週２回、週１回、２週間に１回、３週間に１回、又は４週間に１回投与される、請求項１～３７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３９】

前記二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、静脈内投与される、請求項１～３８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項４０】

前記二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、皮下投与される、請求項１～３８のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

（関連出願の相互参照）

本出願は、２０２１年３月９日に出願された米国特許仮出願第６３／１５８，５５２号に対する優先権を主張するものである。上記出願の全容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０００２】

（電子的に提出された配列表の参照）

本出願は、２０２２年３月１日付けで作成された、「ＪＢＩ６５０７ＷＯＰＣＴ１ＳＥＱＬＩＳＴ．ｔｘｔ」というファイル名のＡＳＣＩＩ形式の配列表としてＥＦＳ－Ｗｅｂを介して電子的に提出された、２９ＫＢのサイズを有する配列表を含む。ＥＦＳ－Ｗｅｂを介して提出された配列表は、本明細書の一部であり、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０００３】

（発明の分野）

本発明は、少なくとも１つのＥＧＦＲ活性化変異を欠く腫瘍を有するがんを有する対象の治療に関する。

【背景技術】

【０００４】
がんにおける上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor、ＥＧＦＲ）及び受容体チロシンキナーゼ間葉上皮移行因子（ｃ－Ｍｅｔ）の両方の個々の役割は十分に確立されており、これらの標的を併用療法にとって魅力的なものにしている。いずれの受容体も、同じ生存及び抗アポトーシス経路（ＥＲＫ及びＡＫＴ）を通してシグナルを伝達し、このため、この対を合わせて阻害すると、代償経路が活性化される可能性を制限して、それによって全有効性を改善させ得る。
【０００５】
腫瘍形成ドライバー変異に基づく進行性非小細胞肺がん（non-small cell lung cancer、ＮＳＣＬＣ）の分子分割は、処置可能なドライバー変異を有する患者の全生存期間及び生活の質を改善している。
【０００６】
アミバンタマブ（amivantamab）は、ＥＧＦＲ及びｃ－ＭＥＴを標的とする二重特異性抗体である。その臨床活性は、臨床試験においてＥＧＦＲ活性化変異の範囲にわたって調査されているが、ＥＧＦＲに対して陽性であるがＥＧＦＲ活性化変異を欠く肺がんの治療については評価されていない。
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００７】
活性化変異を欠くＥＧＦＲを含む腫瘍を有するがんのより有効な治療を開発するために、改善された治療薬又は治療薬の組み合わせが必要とされている。
【０００８】
本開示は、ＥＧＦＲについて陽性であり、かつ少なくとも１つのＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんを有する対象を治療する方法であって、ＥＧＦＲについて陽性であり、かつ少なくとも１つのＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんを有する対象に、治療有効量の単離された二重特異性抗上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）／肝細胞増殖因子受容体（ｃ－Ｍｅｔ）抗体を投与することを含む、方法を提供する。
【０００９】
本開示はまた、がんを有する対象を二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体により治療する方法であって、
ａ）対象由来の生体試料を提供することと、
ｂ）試料におけるＥＧＦＲ活性化変異の有無を判定することと、
ｃ）ＥＧＦＲ活性化変異を欠くと判定された対象に、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体を投与するか又は投与を提供することと、を含む、方法を提供する。
【００１０】
一実施形態では、少なくとも１つの活性化変異は、ＥＧＦＲの少なくとも１つの生物活性を増加させる変異である。
【００１１】
一実施形態では、ＥＧＦＲの少なくとも１つの生物活性は、チロシンキナーゼ活性、リガンド非依存性シグナル伝達、細胞増殖の増加、ＭＡＰＫ／ＥＲＫ経路へのシグナル伝達、遺伝子転写、二量体化（ＥＧＦＲ：ＥＧＦＲ）、及びヘテロ二量体化（ＥＧＦＲ：ＨＥＲ２又はＥＧＦＲ：ＨＥＲ３）からなる群から選択される。
【００１２】
一実施形態では、ＥＧＦＲの少なくとも１つの生物活性を増加させる少なくとも１つの活性化変異は、Ｌ７１８Ｑ、Ｇ７１９Ａ、Ｇ７１９Ｘ（Ｘは任意のアミノ酸である）、Ｌ８６１Ｘ（Ｘは任意のアミノ酸である）、Ｌ８５８Ｒ、Ｅ７４６Ｋ、Ｌ７４７Ｓ、Ｅ７４９Ｑ、Ａ７５０Ｐ、Ａ７５５Ｖ、Ｖ７６５Ｍ、Ｃ７９７Ｓ、Ｌ８５８Ｐ又はＴ７９０Ｍの置換、Ｅ７４６～Ａ７５０の欠失、Ｒ７４８～Ｐ７５３の欠失、Ｍ７６６とＡ７６７との間へのＡｌａ（Ａ）の挿入、Ｓ７６８とＶ７６９との間へのＳｅｒ、Ｖａｌ、及びＡｌａ（ＳＶＡ）の挿入、Ｐ７７２とＨ７７３との間へのＡｓｎ及びＳｅｒ（ＮＳ）の挿入、Ｄ

７６１とＥ７６２、Ａ７６３とＹ７６４、Ｙ７６４とＹ７６５、Ｍ７６６とＡ７６７、Ａ７６７とＶ７６８、Ｓ７６８とＶ７６９、Ｖ７６９とＤ７７０、Ｄ７７０とＮ７７１、Ｎ７７１とＰ７７２、Ｐ７７２とＨ７７３、Ｈ７７３とＶ７７４、Ｖ７７４とＣ７７５との間への１つ以上のアミノ酸の挿入、ＥＧＦＲエキソン２０における１つ以上の欠失、ＥＧＦＲエキソン２０における１つ以上の挿入、Ｓ７６８Ｉ、Ｌ８６１Ｑ及びＧ７１９Ｘ（Ｘは任意のアミノ酸である）からなる群から選択される少なくとも１つの変異を含む。

【００１３】

一実施形態では、方法は、ＫＲＡＳ、ＰＩＫ３ＣＡ、及びＰＴＥＮからなる群から選択されるいずれか１つの遺伝子における少なくとも１つの変異の有無を判定することと、活性化変異を欠くＥＧＦＲを有すると判定され、かつＫＲＡＳ、ＰＩＫ３ＣＡ、及びＰＴＥＮからなる群から選択されるいずれか１つの遺伝子における少なくとも１つの変異を欠くと判定された対象に、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体を投与するか又は投与を提供することと、を更に含む。

【００１４】

一実施形態では、ＫＲＡＳにおける少なくとも１つの変異は、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ａ及びＧ１２Ｄからなる群から選択される。

【００１５】

一実施形態では、ＫＲＡＳにおける少なくとも１つの変異は、Ｇ１２Ｃである。

【００１６】

一実施形態では、ＰＩ３Ｋにおける少なくとも１つの変異は、Ｅ５４５Ｋ、Ｈ１０４７Ｌ、及びＰＩ３Ｋ増幅からなる群から選択される。

【００１７】

一実施形態では、ＰＴＥＮにおける少なくとも１つの変異は、ＰＴＥＮ欠失である。

【００１８】

一実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、ＥＧＦＲに特異的に結合する第１のドメインと、ｃ－Ｍｅｔに特異的に結合する第２のドメインと、を含み、第１のドメインは、配列番号１の重鎖相補性決定領域１（heavy chain complementarity determining region 1、ＨＣＤＲ１）、配列番号２のＨＣＤＲ２、配列番号３のＨＣＤＲ３、配列番号４の軽鎖相補性決定領域１（light chain complementarity determining region 1、ＬＣＤＲ１）、配列番号５のＬＣＤＲ２、及び配列番号６のＬＣＤＲ３を含み、ｃ－Ｍｅｔに結合する第２のドメインは、配列番号７のＨＣＤＲ１、配列番号８のＨＣＤＲ２、配列番号９のＨＣＤＲ３、配列番号１０のＬＣＤＲ１、配列番号１１のＬＣＤＲ２、及び配列番号１２のＬＣＤＲ３を含む。

【００１９】

一実施形態では、ＥＧＦＲに特異的に結合する第１のドメインは、配列番号１３の重鎖可変領域（ＶＨ）及び配列番号１４の軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、ｃ－Ｍｅｔに特異的に結合する第２のドメインは、配列番号１５のＶＨ及び配列番号１６のＶＬを含む。

【００２０】

一実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、ＩｇＧ１アイソタイプである。

【００２１】

一実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、配列番号１７の第１の重鎖（ＨＣ１）、配列番号１８の第１の軽鎖（ＬＣ１）、配列番号１９の第２の重鎖（ＨＣ２）、及び配列番号２０の第２の軽鎖（ＬＣ２）を含む。

【００２２】

一実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、１つ以上のＦｃサイレンシング変異を含む。

【００２３】

一実施形態では、１つ以上のＦｃサイレンシング変異は、Ｆｃγ受容体に対する親和性を減少させる。

【００２４】
一実施形態では、１つ以上のＦｃサイレンシング変異は、Ｖ２３４Ａ／Ｇ２３７Ａ／Ｐ２３８Ｓ／Ｈ２６８Ａ／Ｖ３０９Ｌ／Ａ３３０Ｓ／Ｐ３３１Ｓを含む。
【００２５】
一実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、約１％～約１５％の間のフコース含量を有する二分岐グリカン構造を含む。
【００２６】
一実施形態では、対象は、１つ以上の以前の抗がん療法による治療に対して再発性又は抵抗性である。
【００２７】
一実施形態では、１つ以上の以前の抗がん療法は、１つ以上の、化学療法剤、チェックポイント阻害剤、標的抗がん療法若しくはキナーゼ阻害剤、又はそれらの任意の組み合わせを含む。
【００２８】
一実施形態では、１つ以上の以前の抗がん療法は、カルボプラチン、パクリタキセル、ゲムシタビン、シスプラチン、ビノレルビン、ドセタキセル、パルボシクリブ、クリゾチニブ、ＰＤ－（Ｌ）１軸阻害剤、ＥＧＦＲの阻害剤、ｃ－Ｍｅｔの阻害剤、ＨＥＲ２の阻害剤、ＨＥＲ３の阻害剤、ＨＥＲ４の阻害剤、ＶＥＧＦＲの阻害剤、ＡＸＬの阻害剤、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、バンデタニブ、アファチニブ、オシメルチニブ、ラゼルチニブ、ポジオチニブ、クリオチニブ、カボザンチニブ、カプマチニブ、アキシチニブ、レンバチニブ、ニンテダニブ、レゴラフェニブ、パゾパニブ、ソラフェニブ、若しくはスニチニブ、又はそれらの任意の組み合わせを含む。
【００２９】
一実施形態では、対象は、治療未経験（treatment naive）である。
【００３０】
一実施形態では、活性化変異を欠くＥＧＦＲについて陽性であるがんは、ＡＬＫ、ＡＰＣ、ＢＲＡＦ、ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２、ＣＤＫＮ２Ａ、ＣＤＫＮ２Ｂ、ＣＴＮＮＢ１、ＥＲＢＢ２、ＥＲＢＢ３、ＦＧＦＲ３、ＫＩＴ、ＬＲＰ１Ｂ、ＭＥＴ、ＭＬＨ１、ＭＳＨ３、ＮＯＴＣＨ１、ＮＴＲＫ１、ＲＥＴ、ＲＯＳ１、ＳＴＫ１１、ＴＰ５３、及びＶＥＧＦＡからなる群から選択される遺伝子における少なくとも１つの変異について陽性である。
【００３１】
一実施形態では、がんは、肺がん、胃がん、結腸直腸がん、脳がん、上皮細胞に由来するがん、乳がん、卵巣がん、結腸直腸がん、肛門がん、前立腺がん、腎臓がん、膀胱がん、頭頸部がん、咽頭がん、鼻のがん、膵臓がん、皮膚がん、口腔がん、舌のがん、食道がん、膣がん、子宮頸がん、脾臓のがん、精巣がん、胃がん、胸腺のがん、結腸がん、甲状腺がん、肝臓がん、肝細胞がん（hepatocellular carcinoma、ＨＣＣ）、又は散発性若しくは遺伝性の乳頭状腎細胞がん（hereditary papillary renal cell carcinoma、ＰＲＣＣ）、あるいはそれらの任意の組み合わせである。
【００３２】
一実施形態では、肺がんは、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、小細胞肺がん（small cell lung cancer、ＳＣＬＣ）若しくは肺腺がん、肺肉腫様がん、又はそれらの任意の組み合わせである。
【００３３】
一実施形態では、方法は、対象に１つ以上の抗がん療法を更に施すことを含む。
【００３４】
一実施形態では、１つ以上の抗がん療法は、化学療法、放射線療法、手術、標的抗がん療法、キナーゼ阻害剤、又はそれらの任意の組み合わせを含む。
【００３５】
一実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＥＧＦＲの阻害剤、ｃ－Ｍｅｔの阻害剤、ＨＥＲ

２の阻害剤、ＨＥＲ３の阻害剤、ＨＥＲ４の阻害剤、ＶＥＧＦＲの阻害剤、又はＡＸＬの阻害剤である。

【００３６】

一実施形態では、キナーゼ阻害剤は、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、バンデタニブ、アファチニブ、オシメルチニブ、ラゼルチニブ、ポジオチニブ、クリオチニブ、カボザンチニブ、カプマチニブ、アキシチニブ、レンバチニブ、ニンテダニブ、レゴラフェニブ、パゾパニブ、ソラフェニブ、又はスニチニブである。

【００３７】

一実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、約１４０ｍｇ～約２２４０ｍｇの間の用量で投与される。

【００３８】

一実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、約７００ｍｇ、約７５０ｍｇ、約８００ｍｇ、約８５０ｍｇ、約９００ｍｇ、約９５０ｍｇ、約１０００ｍｇ、約１０５０ｍｇ、約１１００ｍｇ、約１１５０ｍｇ、約１２００ｍｇ、約１２５０ｍｇ、約１３００ｍｇ、約１３５０ｍｇ、約１４００ｍｇ、約１４５０ｍｇ、約１５００ｍｇ、約１５５０ｍｇ、約１５７５ｍｇ、約１６００ｍｇ、約１６５０ｍｇ、約１７００ｍｇ、約１７５０ｍｇ、約１８００ｍｇ、約１８５０ｍｇ、約１９００ｍｇ、約１９５０ｍｇ、約２０００ｍｇ、約２０５０ｍｇ、約２１００ｍｇ、約２１５０ｍｇ、約２２００、又は約２２４０ｍｇの用量で投与される。

【００３９】

一実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、約１０５０ｍｇの用量で投与される。

【００４０】

一実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、約１４００ｍｇの用量で投与される。

【００４１】

一実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、週２回、週１回、２週間に１回、３週間に１回、又は４週間に１回投与される。

【００４２】

一実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、約１５７５ｍｇの用量で投与される。

【００４３】

一実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、約１６００ｍｇの用量で投与される。

【００４４】

一実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、約２１００ｍｇの用量で投与される。

【００４５】

一実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、約２２４０ｍｇの用量で投与される。

【００４６】

一実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、週２回、週１回、２週間に１回、３週間に１回、又は４週間に１回投与される。

【００４７】

一実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、静脈内投与される。

【００４８】

一実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、皮下投与される。

【図面の簡単な説明】

【００４９】

【図１Ａ】ＥＧＦＲ（図１Ａ）及びＭＥＴ（図１Ｂ）のＰＬＡスコアとしてのシグナル伝

達に対してプロットした、ＩＨＣスコアとしての受容体発現を示す。
【図１Ｂ】ＥＧＦＲ（図１Ａ）及びＭＥＴ（図１Ｂ）のＰＬＡスコアとしてのシグナル伝達に対してプロットした、ＩＨＣスコアとしての受容体発現を示す。
【図２Ａ】ＬＸＦＡ６７７（図２Ａ）、ＬＸＦＡ１５８４（図２Ｂ）、及びＬＸＦＡ２１５８（図２Ｃ）についてのマウス異種移植片腫瘍におけるアミバンタマブ、ＦｃサイレントＥＧＦＲ／ＭＥＴ、又はアイソタイプ対照の代表的なインビボ有効性プロットを示す。
【図２Ｂ】ＬＸＦＡ６７７（図２Ａ）、ＬＸＦＡ１５８４（図２Ｂ）、及びＬＸＦＡ２１５８（図２Ｃ）についてのマウス異種移植片腫瘍におけるアミバンタマブ、ＦｃサイレントＥＧＦＲ／ＭＥＴ、又はアイソタイプ対照の代表的なインビボ有効性プロットを示す。
【図２Ｃ】ＬＸＦＡ６７７（図２Ａ）、ＬＸＦＡ１５８４（図２Ｂ）、及びＬＸＦＡ２１５８（図２Ｃ）についてのマウス異種移植片腫瘍におけるアミバンタマブ、ＦｃサイレントＥＧＦＲ／ＭＥＴ、又はアイソタイプ対照の代表的なインビボ有効性プロットを示す。
【図３Ａ】ＥＧＦＲ　ＩＨＣ　Ｈスコア（図３Ａ）及びＰＬＡスコア（図３Ｂ）、並びにＭＥＴ　ＩＨＣ　Ｈスコア（図３Ｃ）及びＰＬＡスコア（図３Ｄ）に関してプロットした、活性化変異を欠くＥＧＦＲを有する選択されたＰＤＸモデルにおける腫瘍増殖阻害％（％ＴＧＩ））としてアミバンタマブの有効性を示す。
【図３Ｂ】ＥＧＦＲ　ＩＨＣ　Ｈスコア（図３Ａ）及びＰＬＡスコア（図３Ｂ）、並びにＭＥＴ　ＩＨＣ　Ｈスコア（図３Ｃ）及びＰＬＡスコア（図３Ｄ）に関してプロットした、活性化変異を欠くＥＧＦＲを有する選択されたＰＤＸモデルにおける腫瘍増殖阻害％（％ＴＧＩ））としてアミバンタマブの有効性を示す。
【図３Ｃ】ＥＧＦＲ　ＩＨＣ　Ｈスコア（図３Ａ）及びＰＬＡスコア（図３Ｂ）、並びにＭＥＴ　ＩＨＣ　Ｈスコア（図３Ｃ）及びＰＬＡスコア（図３Ｄ）に関してプロットした、活性化変異を欠くＥＧＦＲを有する選択されたＰＤＸモデルにおける腫瘍増殖阻害％（％ＴＧＩ））としてアミバンタマブの有効性を示す。
【図３Ｄ】ＥＧＦＲ　ＩＨＣ　Ｈスコア（図３Ａ）及びＰＬＡスコア（図３Ｂ）、並びにＭＥＴ　ＩＨＣ　Ｈスコア（図３Ｃ）及びＰＬＡスコア（図３Ｄ）に関してプロットした、活性化変異を欠くＥＧＦＲを有する選択されたＰＤＸモデルにおける腫瘍増殖阻害％（％ＴＧＩ））としてアミバンタマブの有効性を示す。
【図４Ａ】活性化変異を欠くＥＧＦＲを有するＰＤＸモデルにおける一般的ながん遺伝子の発現（図４Ａ）及び変異状態（図４Ｂ）を示し、有効性が試験され、腫瘍増殖阻害％（％ＴＧＩ））（図４Ｃ）として示す。矢印は、ＫＲＡＳ又はＰＩ３Ｋ経路に変異を有するモデルを示す。
【図４Ｂ】活性化変異を欠くＥＧＦＲを有するＰＤＸモデルにおける一般的ながん遺伝子の発現（図４Ａ）及び変異状態（図４Ｂ）を示し、有効性が試験され、腫瘍増殖阻害％（％ＴＧＩ））（図４Ｃ）として示す。矢印は、ＫＲＡＳ又はＰＩ３Ｋ経路に変異を有するモデルを示す。
【図４Ｃ】活性化変異を欠くＥＧＦＲを有するＰＤＸモデルにおける一般的ながん遺伝子の発現（図４Ａ）及び変異状態（図４Ｂ）を示し、有効性が試験され、腫瘍増殖阻害％（％ＴＧＩ））（図４Ｃ）として示す。矢印は、ＫＲＡＳ又はＰＩ３Ｋ経路に変異を有するモデルを示す。
【図５Ａ】選択モデルにおけるＥＧＦＲ（図５Ａ）及びＭＥＴ（図５Ｂ）についての、組み合わされたＩＨＣ　Ｈスコア及びＰＬＡスコア（ＩＨＣ＋ＰＬＡ）に対する腫瘍増殖阻害％（％ＴＧＩ）として示される、アミバンタマブの有効性の相関プロットを示す。
【図５Ｂ】選択モデルにおけるＥＧＦＲ（図５Ａ）及びＭＥＴ（図５Ｂ）についての、組み合わされたＩＨＣ　Ｈスコア及びＰＬＡスコア（ＩＨＣ＋ＰＬＡ）に対する腫瘍増殖阻害％（％ＴＧＩ）として示される、アミバンタマブの有効性の相関プロットを示す。
【図６】百万のキロベース当たりの転写物（Transcripts Per Kilobase Million、ＴＰＭ）を使用してＲＮＡ－Ｓｅｑによって測定された、ＥＧＦＲリガンドアンフィレギュリン（amphiregulin、ＡＲＥＧ）の発現に対する腫瘍増殖阻害％（％ＴＧＩ）として示される、アミバンタマブの有効性の相関プロットを示す。

【発明を実施するための形態】
【００５０】
定義
本明細書に引用される、特許及び特許出願を含むがそれらに限定されない全ての刊行物は、完全に記載されているかのように、参照により本明細書に組み込まれる。
【００５１】
本明細書で使用される用語は、特定の実施形態を説明するためのみに使用され、限定することを意図するものではないと理解すべきである。特に断らない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する当業者によって一般的に理解されているものと同じ意味を有する。
【００５２】
本明細書に記載されているものと同様又は同等の任意の方法及び材料を、本発明の試験を実施するために使用することができるが、例示となる材料及び方法を本明細書に記載する。本発明を説明及び特許請求する上で以下の用語が使用される。
【００５３】
リストが提示される場合、特に指定されない限り、そのリストの各個々の要素及びそのリストの全ての組み合わせは別個の実施形態であることを、理解されたい。例えば、「Ａ、Ｂ、又はＣ」として提示される実施形態のリストは、実施形態「Ａ」、「Ｂ」、「Ｃ」、「Ａ又はＢ」、「Ａ又はＣ」、「Ｂ又はＣ」、又は「Ａ、Ｂ、又はＣ」を含むと解釈されるべきである。
【００５４】
本明細書及び添付の「特許請求の範囲」において使用される場合、「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」という単数形は、その内容について特に明確に指示されない限り、複数の指示対象を含む。したがって、例えば、「細胞（ａ ｃｅｌｌ）」という言及には、２つ以上の細胞の組み合わせなどが含まれる。
【００５５】
複数の列挙された要素間の「及び／又は」という接続句は、個々の及び組み合わされた選択肢の両方を包含するものとして理解される。例えば、２つの要素が「及び／又は」によって接続される場合、第１の選択肢は、第２の要素なしに第１の要素が適用可能であることを指す。第２の選択肢は、第１の要素なしに第２の要素が適用可能であることを指す。第３の選択肢は、第１の要素及び第２の要素が一緒に適用可能であることを指す。これらの選択肢のうちのいずれか１つが、意味の範疇に含まれ、したがって、本明細書で使用される場合、用語「及び／又は」の要件を満たすことが理解される。選択肢のうちの２つ以上の同時適用性もまた、意味の範疇に含まれ、したがって、用語「及び／又は」の要件を満たすことが理解される。
【００５６】
移行句「含む」、「から本質的になる」、及び「からなる）」は、特許用語において概ね受け入れられている意味を含意することを意図しており、すなわち、（ｉ）「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」は、「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」、「含有する」、又は「特徴とする」と同義であり、包括的又は非制限的なものであり、その他の列挙されていない要素又は方法工程を除外するものではなく、（ｉｉ）「からなる」は、特許請求の範囲において特定されていない、あらゆる要素、工程、又は成分を除外し、並びに（ｉｉｉ）「から本質的になる」は、特定される材料又は工程、並びに、特許請求される発明の「基本的かつ新しい特徴に実質的に影響しないもの」に、特許請求の範囲の範囲を制限する。語句「含む」（又はその同義語）を伴って記載される実施形態はまた、「からなる」及び「から本質的になる」を伴って独立して記載される実施形態として提供する。
【００５７】
「共投与」、「とともに投与」、「と組み合わせて投与」、「と組み合わせて」などは、選択された治療薬又は薬物の単一の患者への投与を包含し、治療薬又は薬物が同じ若しくは異なる投与経路によって又は同じ若しくは異なる時間に投与される治療レジメンを含

むことを意図する。
【００５８】
「単離された」は、組換え細胞などの分子が生成される系の他の成分から離して実質的に分離及び／又は精製された分子の均質な集団（例えば、合成ポリヌクレオチド、ポリペプチド、ベクター、又はウイルス）に加えて、少なくとも１つの精製又は単離工程に供されたタンパク質を指す。「単離された」は、他の細胞材料及び／又は化学物質を実質的に含まない分子を指し、より高い純度、例えば８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％の純度まで単離されている分子を包含する。
【００５９】
がんなどの疾患又は障害を「治療する」、「治療している」、又は「治療」は、障害の重症度及び／若しくは期間を低減する、治療される障害に特徴的な症状の悪化を阻害する、以前障害を有していた対象における障害の再発を制限若しくは予防する、又は以前障害について症候性であった対象における症状の再発を制限若しくは予防する、のうちの１つ以上を達成することを指す。
【００６０】
疾患又は障害を「予防する」、「予防している」、「予防（prevention）」、又は「予防（prophylaxis）」は、対象において障害が発生するのを防ぐことを意味する。
【００６１】
「診断する」又は「診断」は、対象が所与の疾患若しくは病態に罹患しているかどうか、又は将来的に所与の疾患若しくは病態を発症し得るかどうか、又は以前に診断された疾患若しくは病態に対する治療に応答する可能性が高いかどうかを判定する、すなわち、治療に対して応答する可能性について患者集団を層別化する方法を指す。診断は、典型的には、診断される疾患についての全般的な指針、又は対象が特定の治療に応答する可能性が高いことを示す他の基準に基づいて医師によって行われる。
【００６２】
「応答性である」、「応答性」、又は「応答する可能性が高い」は、検出可能か若しくは検出不可能であるかにかかわらず、任意の種類の改善又は陽性応答、例えば、１つ以上の症状の軽減又は回復、疾患の程度の減少、安定化した（すなわち悪化しない）疾患状態、疾患の蔓延の防止、疾患の進行の遅延又は減速、疾患状態の回復又は緩和、及び寛解（部分的であっても全体的であっても）を指す。
【００６３】
「新たに診断された」は、ＥＧＦＲ又はｃ－Ｍｅｔ発現がんと診断されてはいるが、多発性骨髄腫の治療をまだ受けたことがない対象を指す。
【００６４】
「治療有効量」は、必要な用量及び期間で所望の治療結果を達成するのに有効な量を指す。治療有効量は、個体の病態、年齢、性別、及び体重などの要因、並びに個体において所望の応答を誘発する治療薬又は治療薬の組み合わせの能力によって変動し得る。有効な治療薬又は治療薬の組み合わせの例示的な指標としては、例えば、患者の改善された健康が挙げられる。
【００６５】
「難治性」は、治療に応答しない疾患を指す。難治性疾患は、治療前若しくは治療開始時に治療に抵抗性であり得るか、又は難治性疾患は、治療中に抵抗性疾患となり得る。
【００６６】
「再発性」は、治療薬による前治療後の改善期間後に疾患又は疾患の徴候及び症状が再開することを指す。
【００６７】
「対象」は、任意のヒト又は非ヒト動物を含む。「非ヒト動物」としては、全ての脊椎動物、例えば哺乳類及び非哺乳類、例えば非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウマ、ウ

シ、ニワトリ、両生類、爬虫類などが挙げられる。用語「対象」及び「患者」は、本明細書では互換的に使用される。

【００６８】

「約」は、当業者によって求められた特定の値について許容される誤差範囲内であることを意味し、これは、その値が測定又は決定される方法、すなわち、測定システムの制限事項に部分的に依存する。特定のアッセイ、結果、又は実施形態の文脈において、実施例又は明細書の他の箇所に別途明示的に記載されない限り、「約」は、当該技術分野の実施につき１つの標準偏差、又は５％までの範囲のうちのいずれか大きい方の範囲内であることを意味する。

【００６９】

「がん」は、無制御に増殖し、場合によっては、患者の身体の他の領域に転移（拡散）する傾向がある細胞の異常な成長を指す。

【００７０】

「ＥＧＦＲ又はｃ－Ｍｅｔ発現がん」は、ＥＧＦＲ若しくはｃ－Ｍｅｔの検出可能な発現を有するか、又はＥＧＦＲ若しくはｃ－Ｍｅｔの変異若しくは増幅を有するがんを指す。ＥＧＦＲ又はｃ－Ｍｅｔの発現、増幅、及び変異状態は、配列決定、蛍光インサイチュハイブリダイゼーション、免疫組織化学的検査、フローサイトメトリー、又はウェスタンブロッティングなどの既知の方法を使用して検出することができる。

【００７１】

「上皮成長因子受容体」又は「ＥＧＦＲ」は、ＵｎｉＰｒｏｔ ｉｄｅｎｔｉｆｉｅｒ：Ｐ００５３３－１（配列番号２１）に示されているアミノ酸配列を有するヒトＥＧＦＲ（ＨＥＲ１又はＥｒｂＢ１としても知られている（Ｕｌｌｒｉｃｈ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３０９：４１８－４２５，１９８４）に加えて、その天然に存在するバリアント又は変異体を指す。

【００７２】

配列番号２１：

ＭＲＰＳＧＴＡＧＡＡＬＬＡＬＬＡＡＬＣＰＡＳＲＡＬＥＥＫＫＶＣＱＧＴＳＮＫＬＴ
ＱＬＧＴＦＥＤＨＦＬＳＬＱＲＭＦＮＮＣＥＶＶＬＧＮＬＥＩＴＹＶＱＲＮＹＤＬＳＦＬ
ＫＴＩＱＥＶＡＧＹＶＬＩＡＬＮＴＶＥＲＩＰＬＥＮＬＱＩＩＲＧＮＭＹＹＥＮＳＹＡＬ
ＡＶＬＳＮＹＤＡＮＫＴＧＬＫＥＬＰＭＲＮＬＱＥＩＬＨＧＡＶＲＦＳＮＮＰＡＬＣＮＶ
ＥＳＩＱＷＲＤＩＶＳＳＤＦＬＳＮＭＳＭＤＦＱＮＨＬＧＳＣＱＫＣＤＰＳＣＰＮＧＳＣ
ＷＧＡＧＥＥＮＣＱＫＬＴＫＩＩＣＡＱＱＣＳＧＲＣＲＧＫＳＰＳＤＣＣＨＮＱＣＡＡＧ
ＣＴＧＰＲＥＳＤＣＬＶＣＲＫＦＲＤＥＡＴＣＫＤＴＣＰＰＬＭＬＹＮＰＴＴＹＱＭＤＶ
ＮＰＥＧＫＹＳＦＧＡＴＣＶＫＫＣＰＲＮＹＶＶＴＤＨＧＳＣＶＲＡＣＧＡＤＳＹＥＭＥ
ＥＤＧＶＲＫＣＫＫＣＥＧＰＣＲＫＶＣＮＧＩＧＩＧＥＦＫＤＳＬＳＩＮＡＴＮＩＫＨＦ
ＫＮＣＴＳＩＳＧＤＬＨＩＬＰＶＡＦＲＧＤＳＦＴＨＴＰＰＬＤＰＱＥＬＤＩＬＫＴＶＫ
ＥＩＴＧＦＬＬＩＱＡＷＰＥＮＲＴＤＬＨＡＦＥＮＬＥＩＩＲＧＲＴＫＱＨＧＱＦＳＬＡ
ＶＶＳＬＮＩＴＳＬＧＬＲＳＬＫＥＩＳＤＧＤＶＩＩＳＧＮＫＮＬＣＹＡＮＴＩＮＷＫＫ
ＬＦＧＴＳＧＱＫＴＫＩＩＳＮＲＧＥＮＳＣＫＡＴＧＱＶＣＨＡＬＣＳＰＥＧＣＷＧＰＥ
ＰＲＤＣＶＳＣＲＮＶＳＲＧＲＥＣＶＤＫＣＮＬＬＥＧＥＰＲＥＦＶＥＮＳＥＣＩＱＣＨ
ＰＥＣＬＰＱＡＭＮＩＴＣＴＧＲＧＰＤＮＣＩＱＣＡＨＹＩＤＧＰＨＣＶＫＴＣＰＡＧＶ
ＭＧＥＮＮＴＬＶＷＫＹＡＤＡＧＨＶＣＨＬＣＨＰＮＣＴＹＧＣＴＧＰＧＬＥＧＣＰＴＮ
ＧＰＫＩＰＳＩＡＴＧＭＶＧＡＬＬＬＬＬＶＶＡＬＧＩＧＬＦＭＲＲＲＨＩＶＲＫＲＴＬ
ＲＲＬＬＱＥＲＥＬＶＥＰＬＴＰＳＧＥＡＰＮＱＡＬＬＲＩＬＫＥＴＥＦＫＫＩＫＶＬＧ
ＳＧＡＦＧＴＶＹＫＧＬＷＩＰＥＧＥＫＶＫＩＰＶＡＩＫＥＬＲＥＡＴＳＰＫＡＮＫＥＩ
ＬＤＥＡＹＶＭＡＳＶＤＮＰＨＶＣＲＬＬＧＩＣＬＴＳＴＶＱＬＩＴＱＬＭＰＦＧＣＬＬ
ＤＹＶＲＥＨＫＤＮＩＧＳＱＹＬＬＮＷＣＶＱＩＡＫＧＭＮＹＬＥＤＲＲＬＶＨＲＤＬＡ
ＡＲＮＶＬＶＫＴＰＱＨＶＫＩＴＤＦＧＬＡＫＬＬＧＡＥＥＫＥＹＨＡＥＧＧＫＶＰＩＫ
ＷＭＡＬＥＳＩＬＨＲＩＹＴＨＱＳＤＶＷＳＹＧＶＴＶＷＥＬＭＴＦＧＳＫＰＹＤＧＩＰ
ＡＳＥＩＳＳＩＬＥＫＧＥＲＬＰＱＰＰＩＣＴＩＤＶＹＭＩＭＶＫＣＷＭＩＤＡＤＳＲＰ

ＫＦＲＥＬＩＩＥＦＳＫＭＡＲＤＰＱＲＹＬＶＩＱＧＤＥＲＭＨＬＰＳＰＴＤＳＮＦＹＲ
ＡＬＭＤＥＥＤＭＤＤＶＶＤＡＤＥＹＬＩＰＱＱＧＦＦＳＳＰＳＴＳＲＴＰＬＬＳＳＬＳ
ＡＴＳＮＮＳＴＶＡＣＩＤＲＮＧＬＱＳＣＰＩＫＥＤＳＦＬＱＲＹＳＳＤＰＴＧＡＬＴＥ
ＤＳＩＤＤＴＦＬＰＶＰＥＹＩＮＱＳＶＰＫＲＰＡＧＳＶＱＮＰＶＹＨＮＱＰＬＮＰＡＰ
ＳＲＤＰＨＹＱＤＰＨＳＴＡＶＧＮＰＥＹＬＮＴＶＱＰＴＣＶＮＳＴＦＤＳＰＡＨＷＡＱ
ＫＧＳＨＱＩＳＬＤＮＰＤＹＱＱＤＦＦＰＫＥＡＫＰＮＧＩＦＫＧＳＴＡＥＮＡＥＹＬＲ
ＶＡＰＱＳＳＥＦＩＧＡ

【００７３】

本明細書で使用される場合、「肝細胞成長因子受容体」又は「ｃ－Ｍｅｔ」は、ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＮＰ＿００１１２０９７２に示されているアミノ酸配列を有するヒトｃ－Ｍｅｔ及びその天然のバリアントを指す。

【００７４】

「二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体」又は「二重特異性ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体」は、ＥＧＦＲに特異的に結合する第１のドメインと、ｃ－Ｍｅｔに特異的に結合する第２のドメインと、を有する、二重特異性抗体を指す。ＥＧＦＲ及びｃ－Ｍｅｔに特異的に結合するドメインは、典型的には、ＶＨ／ＶＬ対であり、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、ＥＧＦＲ及びｃ－Ｍｅｔに対する結合に関して一価である。

【００７５】

「特異的結合」、又は「特異的に結合する」、又は「特異的な結合」、又は「結合する」は、抗体が、抗原又は抗原内のエピトープに、他の抗原よりも高い親和性で結合することを指す。典型的には、抗体は、典型的には平衡解離定数（K_D）が、非特異的抗原（例えば、ＢＳＡ、カゼイン）に対する結合についてのK_Dよりも少なくとも１００倍小さい、約5×10^{-8}Ｍ以下、例えば、約1×10^{-9}Ｍ以下、約1×10^{-10}Ｍ以下、約1×10^{-11}Ｍ以下、約1×10^{-12}Ｍ以下のK_Dで抗原又は抗原内のエピトープに結合する。解離定数は、既知のプロトコルを使用して測定することができる。しかしながら、抗原又は抗原内のエピトープに結合する抗体は、他の関連抗原、例えば、ヒト又はサル、例えば、Ｍａｃａｃａ　ｆａｓｃｉｃｕｌａｒｉｓ（カニクイザル、ｃｙｎｏ）又はＰａｎ　ｔｒｏｇｌｏｄｙｔｅｓ（チンパンジー、ｃｈｉｍｐ）などの他の種由来の同じ抗原（ホモログ）に対して交差反応性を有する場合がある。単一特異性抗体は、１つの抗原又は１つのエピトープに結合するが、二重特異性抗体は、２つの異なる抗原又は２つの異なるエピトープに結合する。

【００７６】

「抗体」は、広義の意味を有し、マウス、ヒト、ヒト化、及びキメラモノクローナル抗体を含むモノクローナル抗体、抗原結合断片、二重特異性、三重特異性、四重特異性などの多特異性抗体、二量体、四量体、又は多量体抗体、一本鎖抗体、ドメイン抗体、及び必要とされる特異性の抗原結合部位を含む免疫グロブリン分子の任意の他の修飾された形態を含む免疫グロブリン分子を含む。「完全長抗体」は、ジスルフィド結合により相互接続された、２本の重鎖（heavy chain、ＨＣ）及び２本の軽鎖（light chain、ＬＣ）、並びにこれらの多量体（例えばＩｇＭ）から構成される。各重鎖は、重鎖可変領域（ＶＨ）、及び重鎖定常領域（ドメインＣＨ１、ヒンジ、ＣＨ２、及びＣＨ３からなる）から構成される。各軽鎖は、軽鎖可変領域（ＶＬ）及び軽鎖定常領域（ＣＬ）から構成される。ＶＨ領域及びＶＬ領域は、フレームワーク領域（framework region、ＦＲ）が散在しており相補性決定領域（complementarity determining region、ＣＤＲ）と呼称される超可変領域に更に分類され得る。各ＶＨ及びＶＬは、アミノ末端からカルボキシ末端に向かって以下の順序：ＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３、及びＦＲ４で配置された、３つのＣＤＲ及び４つのＦＲセグメントで構成される。

【００７７】

「相補性決定領域（ＣＤＲ）」は、抗原に結合する抗体の領域である。ＣＤＲは、Ｋａｂａｔ（Ｗｕ　ｅｔ　ａｌ．（１９７０）Ｊ　Ｅｘｐ　Ｍｅｄ　１３２：２１１－５０）（Ｋａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ　ｏｆ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ　ｏｆ　Ｉ

mmunological Interest，5th Ed．Public Health Service，National Institutes of Health，Bethesda，Md．，１９９１）、Chothia（Chothia et al．（１９８７）J Mol Biol １９６：９０１－１７）、IMGT（Lefranc et al．（２００３）Dev Comp Immunol ２７：５５－７７）、及びAbM（Martin and Thornton（１９９６）J Bmol Biol ２６３：８００－１５）などの、様々な記述を使用して定義することができる。様々な記述と、可変領域の付番との間の対応が記載されている（例えば、Lefranc et al．（２００３）Dev Comp Immunol ２７：５５－７７、Honegger and Pluckthun，（２００１）J Mol Biol ３０９：６５７－７０、及びInternational ImMunoGeneTics（IMGT）database；Web resources，http：／／www_imgt_orgを参照されたい）。UCL Business PLCによるabYsisなどの利用可能なプログラムを使用して、CDRを描写することができる。本明細書で使用される場合、用語「CDR」、「HCDR１」、「HCDR２」、「HCDR３」、「LCDR１」、「LCDR２」、及び「LCDR３」は、本明細書に別途明示的に記載のない限り、上述したKabat、Chothia、IMGT、又はAbMの方法のいずれかにより定義されるCDRを含む。

【００７８】

免疫グロブリンは、重鎖定常ドメインのアミノ酸配列に応じて、５つの主要なクラス、すなわちIgA、IgD、IgE、IgG、及びIgMに割り当てられ得る。IgA及びIgGは、アイソタイプのIgA１、IgA２、IgG１、IgG２、IgG３及びIgG４として更に細分類される。どのような脊椎動物種の抗体軽鎖も、その定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、２つの明確に異なるタイプ、すなわち、カッパ（κ）及びラムダ（λ）のうちの一方に割り当てることができる。

【００７９】

「抗原結合断片」とは、抗原に結合する免疫グロブリン分子の一部分を指す。抗原結合断片は合成ポリペプチド、酵素により入手可能なポリペプチド、又は遺伝子組換えされたポリペプチドであってもよく、VH、VL、VH及びVL、Fab、F（ab’）２、Fd及びFv断片、１つのVHドメイン又は１つのVLドメインからなるドメイン抗体（domain antibody、dAb）、サメ可変性IgNARドメイン、ラクダ化VHドメイン、FR３－CDR３－FR４部分などの、抗体のCDRを再現したアミノ酸残基からなる最小の認識単位、HCDR１、HCDR２、及び／又はHCDR３、並びにLCDR１、LCDR２、及び／又はLCDR３が挙げられる。VH及びVLドメインは互いに、合成リンカーを介して結合し、様々なタイプの一本鎖抗体設計を形成することができ、VH及びVLドメインが、別個の一本鎖抗体構築物により発現される場合では、VH／VLドメインが分子内、又は分子間で対形成し、一価の抗原結合部位、例えば一本鎖Fv（single chain Fv、scFv）又はダイアボディを形成することができ、これらは、例えば国際公開第１９９８／４４００１号、同第１９８８／０１６４９号、同第１９９４／１３８０４号、及び同第１９９２／０１０４７号に記載されている。

【００８０】

「モノクローナル抗体」は、実質的に均質な抗体分子の集団から得られる抗体を指し、すなわち、集団を構成する個々の抗体は、抗体重鎖からのC末端リジンの除去、あるいはアミノ酸の異性化若しくは脱アミド、メチオニンの酸化、又はアスパラギン若しくはグルタミンの脱アミドなどの翻訳後修飾といった、可能な周知の変更を除いて同一である。モノクローナル抗体は、典型的には、１つの抗原性エピトープに結合する。二重特異性モノクローナル抗体は、２つの異なる抗原性エピトープに結合する。モノクローナル抗体は、抗体集団内で不均一なグリコシル化を有し得る。モノクローナル抗体は、単一特異性であってもよく、又は、二重特異性などの多重特異性、一価、二価、若しくは多価であってもよい。

【００８１】
「組換え体」は、異なる供給源由来のセグメントが接合して組換えＤＮＡ、抗体、又はタンパク質を生成するときに、組換え手段によって調製、発現、作製、又は単離されるＤＮＡ、抗体、及び他のタンパク質を指す。
【００８２】
「二重特異性」は、２つの異なる抗原、又は同じ抗原内の２つの異なるエピトープと特異的に結合する抗体を指す。二重特異性抗体は、他の関連抗原、例えば、ヒト又はサル、例えば、カニクイザル（Ｍａｃａｃａ ｃｙｎｏｍｏｌｇｕｓ）（例えば、カニクイザル（ｃｙｎｏｍｏｌｇｕｓ、ｃｙｎｏ）又はチンパンジーなどの他の種由来の同じ抗原（ホモログ）に対して交差反応性を有し得る、あるいは２つ以上の異なる抗原間で共有されているエピトープに結合し得る。
【００８３】
「アンタゴニスト」又は「阻害剤」は、細胞タンパク質に結合したとき、そのタンパク質の天然のリガンドによって誘導される少なくとも１つの反応又は活性を抑制する分子を指す。少なくとも１つの反応又は活性が、アンタゴニストの非存在下（例えば、陰性対照）で抑制される少なくとも１つの反応又は活性よりも少なくとも約２０％、３０％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくは１００％多く抑制されたとき、あるいはアンタゴニストの非存在下における抑制と比較して抑制が統計的に有意であるとき、分子はアンタゴニストである。
【００８４】
「ＰＤ－（Ｌ）１軸阻害剤」は、ＰＤ－１下流シグナル伝達を阻害する分子を指す。ＰＤ－（Ｌ）１軸阻害剤は、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、又はＰＤ－Ｌ２に結合する分子であってもよい。
【００８５】
「生体試料」は、対象から単離された類似の流体、細胞、又は組織に加えて、対象内に存在する流体、細胞、又は組織の収集物を指す。例示的な試料は、生物学的流体、例えば、血液、血清及び漿膜液、血漿、リンパ液、尿、唾液、嚢胞液、涙液、糞便、喀痰、分泌組織及び器官の粘膜分泌液、膣分泌液、腹水、胸膜腔、心膜腔、腹膜腔、腹腔、及び他の体腔の流体、気管支洗浄によって回収された流体、滑液、対象又は生物学的起源、例えば、細胞又は器官の馴化培地を含む細胞及び器官の培養培地、洗浄液などと接触した液体溶液、組織生検、腫瘍組織生検、腫瘍組織試料、穿刺吸引、外科的に切除された組織、器官培養物又は細胞培養物である。
【００８６】
本出願で使用される「低フコース」又は「低フコース含量」は、抗体が約１％～１５％の間のフコース含量を有することを指す。
【００８７】
本明細書で使用される場合、「正常なフコース」又は「正常なフコース含量」とは、抗体が約５０％を超える、典型的には、８０％を超える又は８５％を超えるフコース含量を有することを指す。
【００８８】
本明細書で使用される場合、「サイレントＦｃ」は、非改変Ｆｃと比較して、Ｆｃγ受容体（ＦｃγＲ）への結合が減少するように改変されているか、又はＡＤＣＣ、ＡＤＣＰ及び／又はＣＤＣなどのエフェクター機能が減少するように修飾されているＦｃドメインを指す。Ｆｃの修飾は、位置２１４、２３３、２３４、２３５、２３６、２３７、２３８、２６５、２６７、２６８、２７０、２９５、２９７、３０９、３２７、３２８、３２９、３３０、３３１又は３６５における変異であり得る。単独で、又は組み合わせて加えることができる例示的な変異は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、又はＩｇＧ４における、変異Ｋ２１４Ｔ、Ｅ２３３Ｐ、Ｌ２３４Ｖ、Ｌ２３４Ａ、Ｇ２３６の欠失、Ｖ２３４Ａ、Ｆ２３４Ａ、Ｌ２３５Ａ、Ｇ２３７Ａ、Ｐ２３８Ａ、Ｐ２３８Ｓ、Ｄ２６５Ａ、Ｓ２６７Ｅ、Ｈ２６８Ａ、Ｈ２６８Ｑ、Ｑ２６８Ａ、Ｎ２９７Ａ、Ａ３２７Ｑ、Ｐ３２９Ａ、Ｄ２

７０Ａ、Ｑ２９５Ａ、Ｖ３０９Ｌ、Ａ３２７Ｓ、Ｌ３２８Ｆ、Ａ３３０Ｓ、及びＰ３３１Ｓである。ＡＤＣＣが低下した抗体をもたらす例示的な変異の組み合わせは、ＩｇＧ１における変異Ｌ２３４Ａ／Ｌ２３５Ａ、ＩｇＧ２におけるＶ２３４Ａ／Ｇ２３７Ａ／Ｐ２３８Ｓ／Ｈ２６８Ａ／Ｖ３０９Ｌ／Ａ３３０Ｓ／Ｐ３３１Ｓ、ＩｇＧ４におけるＦ２３４Ａ／Ｌ２３５Ａ、ＩｇＧ４におけるＳ２２８Ｐ／Ｆ２３４Ａ／Ｌ２３５Ａ、全てのＩｇアイソタイプにおけるＮ２９７Ａ、ＩｇＧ２におけるＶ２３４Ａ／Ｇ２３７Ａ、ＩｇＧ１におけるＫ２１４Ｔ／Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６欠失／Ａ３２７Ｇ／Ｐ３３１Ａ／Ｄ３６５Ｅ／Ｌ３５８Ｍ、ＩｇＧ２におけるＨ２６８Ｑ／Ｖ３０９Ｌ／Ａ３３０Ｓ／Ｐ３３１Ｓ、ＩｇＧ１におけるＳ２６７Ｅ／Ｌ３２８Ｆ、ＩｇＧ１におけるＬ２３４Ｆ／Ｌ２３５Ｅ／Ｄ２６５Ａ、ＩｇＧ１におけるＬ２３４Ａ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３７Ａ／Ｐ２３８Ｓ／Ｈ２６８Ａ／Ａ３３０Ｓ／Ｐ３３１Ｓ、ＩｇＧ４におけるＳ２２８Ｐ／Ｆ２３４Ａ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３７Ａ／Ｐ２３８Ｓ、及び、ＩｇＧ４におけるＳ２２８Ｐ／Ｆ２３４Ａ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６欠失／Ｇ２３７Ａ／Ｐ２３８Ｓである。ＣＤＣが低下した抗体をもたらす例示的な変異は、Ｋ３２２Ａ変異である。残基の付番は、ＥＵ付番に従う（例えば、ＩＭＧＴ（登録商標）Ｗｅｂ ｒｅｓｏｕｒｃｅｓ；ＩＭＧＴ（登録商標）Ｒｅｐｅｒｔｏｉｒｅ（ＩＧ ａｎｄ ＴＲ）；Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ａｎｄ ａｌｌｅｌｅｓ；ａｌｌｏｔｙｐｅｓを参照されたい）。

【００８９】

本開示の方法

アミバンタマブ又はＪＮＪ－６１１８６３７２（ＪＮＪ－３７２）は、米国特許第９，５９３，１６４号に記載されているＩｇＧ１抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体である。

【００９０】

本開示は、少なくとも部分的に、ＥＧＦＲ活性化変異を欠く腫瘍の治療においてアミバンタマブが有効であるという知見に基づく。

【００９１】

がんに関連し得るＥＧＦＲ活性化変異としては、ＥＧＦＲの少なくとも１つの生物活性の増加（例えばチロシンキナーゼ活性の上昇など）、リガンド結合の増強、リガンド非依存性シグナル伝達、細胞増殖の増加、ＭＡＰＫ／ＥＲＫ経路へのシグナル伝達、遺伝子転写、受容体ホモ二量体及びヘテロ二量体の形成、二量体化（ＥＧＦＲ：ＥＧＦＲ）、ヘテロ二量体化（ＥＧＦＲ：ＨＥＲ２又はＥＧＦＲ：ＨＥＲ３）をもたらす点変異、欠失変異、挿入変異、逆位又は遺伝子増幅が挙げられる。変異は、ＥＧＦＲ遺伝子、又はＥＧＦＲ遺伝子に関連する調節領域の任意の部分に位置してもよく、エキソン１８、１９、２０、若しくは２１における変異、又はキナーゼドメインにおける変異を含む。ＥＧＦＲ活性化変異の他の例は、当該技術分野において既知である（例えば、米国特許出願公開第２００５／０２７２０８３号を参照されたい）。受容体ホモ及びヘテロ二量体、受容体リガンド、自己リン酸化部位、並びにＥｒｂＢの媒介によるシグナル伝達に関与するシグナル伝達分子を含むＥＧＦＲ及び他のＥｒｂＢ受容体に関する情報は、当該技術分野において既知である（例えば、Ｈｙｎｅｓ ａｎｄ Ｌａｎｅ，Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ Ｃａｎｃｅｒ ５：３４１－３５４，２００５を参照されたい）。

【００９２】

いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ活性化変異は、Ｌ７１８Ｑ、Ｇ７１９Ａ、Ｇ７１９Ｘ（Ｘは任意のアミノ酸である）、Ｌ８６１Ｘ（Ｘは任意のアミノ酸である）、Ｌ８５８Ｒ、Ｅ７４６Ｋ、Ｌ７４７Ｓ、Ｅ７４９Ｑ、Ａ７５０Ｐ、Ａ７５５Ｖ、Ｖ７６５Ｍ、Ｃ７９７Ｓ、Ｌ８５８Ｐ、若しくはＴ７９０Ｍの置換、Ｅ７４６～Ａ７５０の欠失、Ｒ７４８～Ｐ７５３の欠失、Ｍ７６６とＡ７６７との間へのＡｌａ（Ａ）の挿入、Ｓ７６８とＶ７６９との間へのＳｅｒ、Ｖａｌ、及びＡｌａ（ＳＶＡ）の挿入、Ｐ７７２とＨ７７３との間へのＡｓｎ及びＳｅｒ（ＮＳ）の挿入、Ｄ７６１とＥ７６２、Ａ７６３とＹ７６４、Ｙ７６４とＹ７６５、Ｍ７６６とＡ７６７、Ａ７６７とＶ７６８、Ｓ７６８とＶ７６９、Ｖ７６９とＤ７７０、Ｄ７７０とＮ７７１、Ｎ７７１とＰ７７２、Ｐ７７２とＨ７７３、Ｈ

７７３とＶ７７４、Ｖ７７４とＣ７７５との間への１つ以上のアミノ酸の挿入、ＥＧＦＲエキソン２０における１つ以上の欠失、又はＥＧＦＲエキソン２０における１つ以上の挿入、あるいはそれらの任意の組み合わせを含む。ＥＧＦＲエキソン２０変異（１つ以上のアミノ酸の挿入）を有する対象は、概して、ＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤（tyrosine kinase inhibitor、ＴＫＩ）に対して抵抗性である（例えば、国際公開第２０１８／０９４２２５号を参照）。

【００９３】

いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ活性化変異は、Ｓ７６８Ｉ、Ｌ８６１Ｑ及びＧ７１９Ｘなどの１つ以上の珍しいＥＧＦＲ活性化変異を含む。

【００９４】

ＥＧＦＲ変異状態は、当該技術分野で既知の方法、例えば、サンガー法、次世代シーケンシング（next-generation sequencing、ＮＧＳ）、全エクソーム解析（whole exome sequencing、ＷＥＳ）、ＲＮＡ－Ｓｅｑ、蛍光インサイチュハイブリダイゼーション法、又は免疫組織化学などを使用して検出することができる。

【００９５】

本開示は、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんを有する対象を治療する方法であって、活性化変異を欠くＥＧＦＲについて陽性であるがんを有する対象に、治療有効量の単離された二重特異性抗上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）／肝細胞増殖因子受容体（ｃ－Ｍｅｔ）抗体することを含む、方法を提供する。

【００９６】

本開示はまた、ＥＧＦＲ活性化変異を欠く肺がんを有する対象を治療する方法であって、ＥＧＦＲ活性化変異を欠く肺がんを有する対象に、治療有効量の単離された二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体を投与することを含む、方法を提供する。

【００９７】

本開示はまた、ＥＧＦＲ活性化変異を欠く非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）を有する対象を治療する方法であって、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くＮＳＣＬＣを有する対象に、治療有効量の単離された二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体を投与することを含む、方法を提供する。

【００９８】

本開示はまた、ＥＧＦＲ活性化変異を欠く小細胞肺がん（ＳＣＬＣ）を有する対象を治療する方法であって、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くＳＣＬＣを有する対象に、治療有効量の治療有効量の単離された二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体を投与することを含む、方法を提供する。

【００９９】

本開示はまた、活性化変異を欠くＥＧＦＲについて陽性である肺腺がんを有する対象を治療する方法であって、活性化変異を欠くＥＧＦＲについて陽性である肺腺がんを有する対象に、治療有効量の単離された二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体を投与することを含む、方法を提供する。

【０１００】

本開示はまた、がんを有する対象を二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体により治療する方法であって、

対象由来の生体試料を提供することと、

試料における活性化変異を欠くＥＧＦＲの有無を判定することと、

活性化変異を欠くＥＧＦＲを有すると判定された対象に、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体を投与するか又は投与を提供することと、を含む、方法を提供する。

【０１０１】

いくつかの実施形態では、生体試料は、血液試料である。

【０１０２】

いくつかの実施形態では、生体試料は、腫瘍組織生検である。

【０１０３】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、
ＥＧＦＲに特異的に結合する第１のドメインと、ｃ－Ｍｅｔに特異的に結合する第２のドメインと、を含み、第１のドメインは、配列番号１の重鎖相補性決定領域１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２のＨＣＤＲ２、配列番号３のＨＣＤＲ３、配列番号４の軽鎖相補性決定領域１（ＬＣＤＲ１）、配列番号５のＬＣＤＲ２、及び配列番号６のＬＣＤＲ３を含み、第２のドメインは、配列番号７のＨＣＤＲ１、配列番号８のＨＣＤＲ２、配列番号９のＨＣＤＲ３、配列番号１０のＬＣＤＲ１、配列番号１１のＬＣＤＲ２、及び配列番号１２のＬＣＤＲ３を含む。

【０１０４】

いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲに特異的に結合する第１のドメインは、配列番号１３の重鎖可変領域（ＶＨ）及び配列番号１４の軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、ｃ－Ｍｅｔに特異的に結合する第２のドメインは、配列番号１５のＶＨ及び配列番号１６のＶＬを含む。

【０１０５】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、ＩｇＧ１アイソタイプである。

【０１０６】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、配列番号１７の第１の重鎖（ＨＣ１）、配列番号１８の第１の軽鎖（ＬＣ１）、配列番号１９の第２の重鎖（ＨＣ２）、及び配列番号２０の第２の軽鎖（ＬＣ２）を含む。

【０１０７】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、およそ１％～約１５％の間のフコース含量を有する二分岐グリカン構造を含む。

【０１０８】

低フコース含量を有する抗体は、以下などの二分岐複合体型のＦｃオリゴ糖を有する比較的高度に脱フコシル化された抗体の発現を成功させることが報告されている様々な方法を使用して作製することができる：培養物の浸透圧の制御（Ｋｏｎｎｏｅｔ　ａｌ．，Ｃｙｔｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　６４（：２４９－６５，２０１２）、宿主細胞株としてのバリアントＣＨＯ株Ｌｅｃ１３の適用（Ｓｈｉｅｌｄｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ　２７７：２６７３３－２６７４０，２００２）、宿主細胞株としてのバリアントＣＨＯ株ＥＢ６６の適用（Ｏｌｉｖｉｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，ＭＡｂｓ；２（４），２０１０；印刷前に電子出版；ＰＭＩＤ：２０５６２５８２）、宿主細胞株としてのラットハイブリドーマ細胞株ＹＢ２／０の適用（Ｓｈｉｎｋａｗａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ　２７８：３４６６－３４７３，２００３）、α１，６－フコシルトランスフェラーゼ（ＦＵＴ８）遺伝子に対して特異的な低分子干渉ＲＮＡの導入（Ｍｏｒｉｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ　Ｂｉｏｅｎｇ８８：９０１－９０８，２００４）、又はβ－１，４－Ｎ－アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼＩＩＩ及びゴルジα－マンノシダーゼＩＩ又は強力なアルファ－マンノシダーゼＩ阻害剤であるキフネンシンの共発現（Ｆｅｒｒａｒａｅｔ　ａｌ．，Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ２８１：５０３２－５０３６，２００６、Ｆｅｒｒａｒａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ　Ｂｉｏｅｎｇ　９３：８５１－８６１，２００６、Ｘｈｏｕｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ　Ｂｉｏｅｎｇ　９９：６５２－６５，２００８）。概して、抗体のグリカン中のフコース含量を低下させることにより、抗体媒介性細胞毒性（antibody-meidated cellular cytotoxicity、ＡＤＣＣ）が増強される。

【０１０９】

本開示はまた、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんを有する対象を治療する方法であって、活性化変異を欠くＥＧＦＲについて陽性であるがんを有する対象に、治療有効量の単離された二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体を投与することを含み、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、ＥＧＦＲに特異的に結合する第１のドメインと、ｃ－Ｍｅｔに特異的に結合する第２のドメインと、を含み、第１のドメインが、配列番号１のＨＣＤＲ１

、配列番号２のＨＣＤＲ２、配列番号３のＨＣＤＲ３、配列番号４のＬＣＤＲ１、配列番号５のＬＣＤＲ２、及び配列番号６のＬＣＤＲ３を含み、第２のドメインが、配列番号７のＨＣＤＲ１、配列番号８のＨＣＤＲ２、配列番号９のＨＣＤＲ３、配列番号１０のＬＣＤＲ１、配列番号１１のＬＣＤＲ２、及び配列番号１２のＬＣＤＲ３を含む、方法を提供する。

【０１１０】

本開示はまた、ＥＧＦＲ活性化変異を欠く肺がんを有する対象を治療する方法であって、ＥＧＦＲ活性化変異を欠く肺がんを有する対象に、治療有効量の単離された二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体を投与することを含み、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、ＥＧＦＲに特異的に結合する第１のドメインと、ｃ－Ｍｅｔに特異的に結合する第２のドメインと、を含み、第１のドメインが、配列番号１のＨＣＤＲ１、配列番号２のＨＣＤＲ２、配列番号３のＨＣＤＲ３、配列番号４のＬＣＤＲ１、配列番号５のＬＣＤＲ２、及び配列番号６のＬＣＤＲ３を含み、第２のドメインが、配列番号７のＨＣＤＲ１、配列番号８のＨＣＤＲ２、配列番号９のＨＣＤＲ３、配列番号１０のＬＣＤＲ１、配列番号１１のＬＣＤＲ２、及び配列番号１２のＬＣＤＲ３を含む、方法を提供する。

【０１１１】

本開示はまた、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くＮＳＣＬＣを有する対象を治療する方法であって、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くＮＳＣＬＣを有する対象に、治療有効量の単離された二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体を投与することを含み、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、ＥＧＦＲに特異的に結合する第１のドメインと、ｃ－Ｍｅｔに特異的に結合する第２のドメインと、を含み、第１のドメインが、配列番号１のＨＣＤＲ１、配列番号２のＨＣＤＲ２、配列番号３のＨＣＤＲ３、配列番号４のＬＣＤＲ１、配列番号５のＬＣＤＲ２、及び配列番号６のＬＣＤＲ３を含み、第２のドメインが、配列番号７のＨＣＤＲ１、配列番号８のＨＣＤＲ２、配列番号９のＨＣＤＲ３、配列番号１０のＬＣＤＲ１、配列番号１１のＬＣＤＲ２、及び配列番号１２のＬＣＤＲ３を含む、方法を提供する。

【０１１２】

本開示はまた、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くＳＣＬＣを有する対象を治療する方法であって、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くＳＣＬＣを有する対象に、治療有効量の二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体を投与することを含み、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－ＭＥＴ抗体が、ＥＧＦＲに特異的に結合する第１のドメインと、ｃ－ＭＥＴに特異的に結合する第２のドメインと、を含み、第１のドメインが、配列番号１のＨＣＤＲ１、配列番号２のＨＣＤＲ２、配列番号３のＨＣＤＲ３、配列番号４のＬＣＤＲ１、配列番号５のＬＣＤＲ２、及び配列番号６のＬＣＤＲ３を含み、第２のドメインが、配列番号７のＨＣＤＲ１、配列番号８のＨＣＤＲ２、配列番号９のＨＣＤＲ３、配列番号１０のＬＣＤＲ１、配列番号１１のＬＣＤＲ２、及び配列番号１２のＬＣＤＲ３を含む、方法を提供する。

【０１１３】

本開示はまた、ＥＧＦＲ活性化変異を欠く肺腺がんを有する対象を治療する方法であって、ＥＧＦＲ活性化変異を欠く肺腺がんを有する対象に、治療有効量の単離された二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体を投与することを含み、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、ＥＧＦＲに特異的に結合する第１のドメインと、ｃ－ＭＥＴに特異的に結合する第２のドメインと、を含み、第１のドメインが、配列番号１のＨＣＤＲ１、配列番号２のＨＣＤＲ２、配列番号３のＨＣＤＲ３、配列番号４のＬＣＤＲ１、配列番号５のＬＣＤＲ２、及び配列番号６のＬＣＤＲ３を含み、第２のドメインが、配列番号７のＨＣＤＲ１、配列番号８のＨＣＤＲ２、配列番号９のＨＣＤＲ３、配列番号１０のＬＣＤＲ１、配列番号１１のＬＣＤＲ２、及び配列番号１２のＬＣＤＲ３を含む、方法を提供する。

【０１１４】

本開示は、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんを有する対象を治療する方法であって、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんを有する対象に、治療有効量の単離された二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体を投与することを含み、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、ＥＧＦＲに特異的に結合する第１のドメインと、ｃ－Ｍｅｔに特異的に結合する第２のド

メインと、を含み、第１のドメインが、配列番号１３のＶＨ及び配列番号１４のＶＬを含み、第２のドメインが、配列番号１５のＶＨ及び配列番号１６のＶＬを含む、方法を提供する。

【０１１５】

本開示はまた、ＥＧＦＲ活性化変異を欠く肺がんを有する対象を治療する方法であって、ＥＧＦＲ活性化変異を欠く肺がんを有する対象に、治療有効量の単離された二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体を投与することを含み、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、ＥＧＦＲに特異的に結合する第１のドメインと、ｃ－Ｍｅｔに特異的に結合する第２のドメインと、を含み、第１のドメインが、配列番号１３のＶＨ及び配列番号１４のＶＬを含み、第２のドメインが、配列番号１５のＶＨ及び配列番号１６のＶＬを含む、方法も提供する。

【０１１６】

本開示はまた、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くＮＳＣＬＣを有する対象を治療する方法であって、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くＮＳＣＬＣを有する対象に、治療有効量の単離された二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体を投与することを含み、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、ＥＧＦＲに特異的に結合する第１のドメインと、ｃ－Ｍｅｔに特異的に結合する第２のドメインと、を含み、第１のドメインが、配列番号１３のＶＨ及び配列番号１４のＶＬを含み、第２のドメインが、配列番号１５のＶＨ及び配列番号１６のＶＬを含む、方法を提供する。

【０１１７】

本開示はまた、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くＳＣＬＣを有する対象を治療する方法であって、活性化変異を欠くＥＧＦＲについて陽性であるＳＣＬＣを有する対象に、治療有効量の単離された二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体を投与することを含み、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、ＥＧＦＲに特異的に結合する第１のドメインと、ｃ－Ｍｅｔに特異的に結合する第２のドメインと、を含み、第１のドメインが、配列番号１３のＶＨ及び配列番号１４のＶＬを含み、第２のドメインが、配列番号１５のＶＨ及び配列番号１６のＶＬを含む、方法を提供する。

【０１１８】

本開示はまた、ＥＧＦＲ活性化変異を欠く肺腺がんを有する対象を治療する方法であって、活性化変異を欠くＥＧＦＲについて陽性である肺腺がんを有する対象に、治療有効量の単離された二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体を投与することを含み、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、ＥＧＦＲに特異的に結合する第１のドメインと、ｃ－Ｍｅｔに特異的に結合する第２のドメインと、を含み、第１のドメインが、配列番号１３のＶＨ及び配列番号１４のＶＬを含み、第２のドメインが、配列番号１５のＶＨ及び配列番号１６のＶＬを含む、方法を提供する。

【０１１９】

本開示は、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんを有する対象を治療する方法であって、活性化変異を欠くＥＧＦＲについて陽性であるがんを有する対象に、治療有効量の単離された二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体を投与することを含み、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、ＩｇＧ１アイソタイプであり、かつＥＧＦＲに特異的に結合する第１のドメインと、ｃ－Ｍｅｔに特異的に結合する第２のドメインと、を含み、第１のドメインが、配列番号１３のＶＨ及び配列番号１４のＶＬを含み、第２のドメインが、配列番号１５のＶＨ及び配列番号１６のＶＬを含む、方法を提供する。

【０１２０】

本開示はまた、ＥＧＦＲ活性化変異を欠く肺がんを有する対象を治療する方法であって、活性化変異を欠くＥＧＦＲについて陽性である肺がんを有する対象に、治療有効量の単離された二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体を投与することを含み、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、ＩｇＧ１アイソタイプであり、かつＥＧＦＲに特異的に結合する第１のドメインと、ｃ－Ｍｅｔに特異的に結合する第２のドメインと、を含み、第１のドメインが、配列番号１３のＶＨ及び配列番号１４のＶＬを含み、第２のドメインが、

配列番号１５のＶＨ及び配列番号１６のＶＬを含む、方法を提供する。
【０１２１】
本開示はまた、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くＮＳＣＬＣを有する対象を治療する方法であって、活性化変異を欠くＥＧＦＲについて陽性であるＮＳＣＬＣを有する対象に、治療有効量の単離された二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体を投与することを含み、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、ＩｇＧ１アイソタイプであり、かつＥＧＦＲに特異的に結合する第１のドメインと、ｃ－Ｍｅｔに特異的に結合する第２のドメインと、を含み、第１のドメインが、配列番号１３のＶＨ及び配列番号１４のＶＬを含み、第２のドメインが、配列番号１５のＶＨ及び配列番号１６のＶＬを含む、方法を提供する。
【０１２２】
本開示はまた、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くＳＣＬＣを有する対象を治療する方法であって、活性化変異を欠くＥＧＦＲについて陽性であるＳＣＬＣを有する対象に、治療有効量の単離された二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体を投与することを含み、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、ＩｇＧ１アイソタイプであり、かつＥＧＦＲに特異的に結合する第１のドメインと、ｃ－Ｍｅｔに特異的に結合する第２のドメインと、を含み、第１のドメインが、配列番号１３のＶＨ及び配列番号１４のＶＬを含み、第２のドメインが、配列番号１５のＶＨ及び配列番号１６のＶＬを含む、方法を提供する。
【０１２３】
本開示はまた、ＥＧＦＲ活性化変異を欠く肺腺がんを有する対象を治療する方法であって、活性化変異を欠くＥＧＦＲについて陽性である肺腺がんを有する対象に、治療有効量の単離された二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体を投与することを含み、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、ＩｇＧ１アイソタイプであり、かつＥＧＦＲに特異的に結合する第１のドメインと、ｃ－Ｍｅｔに特異的に結合する第２のドメインと、を含み、第１のドメインが、配列番号１３のＶＨ及び配列番号１４のＶＬを含み、第２のドメインが、配列番号１５のＶＨ及び配列番号１６のＶＬを含む、方法を提供する。
【０１２４】
いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、ＩｇＧ１アイソタイプである。ＩｇＧ１定常ドメイン内にはいくらかのバリエーション（例えば、周知のアロタイプ）が存在し、２１４、３５６、３５８、４２２、４３１、４３５、又は４３６位（ＥＵ付番に従った残基の付番）にバリエーションがある（例えば、ＩＭＧＴ　Ｗｅｂ　ｒｅｓｏｕｒｃｅｓ；ＩＭＧＴ　Ｒｅｐｅｒｔｏｉｒｅ（ＩＧ　ａｎｄ　ＴＲ）；Ｐｒｏｔｅｉｎｓ　ａｎｄ　ａｌｌｅｌｅｓ；ａｌｌｏｔｙｐｅｓを参照されたい）。二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、Ｇ１ｍ１７、Ｇ１ｍ３、Ｇ１ｍ１、Ｇ１ｍ２、Ｇ１ｍ２７、又はＧ１ｍ２８などの任意のＩｇＧ１アロタイプであってもよい。
【０１２５】
本開示はまた、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんを有する対象を治療する方法であって、活性化変異を欠くＥＧＦＲについて陽性であるがんを有する対象に、治療有効量の単離された二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体を投与することを含み、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、配列番号１７のＨＣ１、配列番号１８のＬＣ１、配列番号１９のＨＣ２、及び配列番号２０のＬＣ２を含む、方法を提供する。
【０１２６】
本開示はまた、ＥＧＦＲ活性化変異を欠く肺がんを有する対象を治療する方法であって、活性化変異を欠くＥＧＦＲについて陽性である肺がんを有する対象に、治療有効量の単離された二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体を投与することを含み、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、配列番号１７のＨＣ１、配列番号１８のＬＣ１、配列番号１９のＨＣ２、及び配列番号２０のＬＣ２を含む、方法を提供する。
【０１２７】
本開示はまた、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くＮＳＣＬＣを有する対象を治療する方法であって、活性化変異を欠くＥＧＦＲについて陽性であるＮＳＣＬＣを有する対象に、治療有効量の単離された二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体を投与することを含み、二重特

異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、配列番号１７のＨＣ１、配列番号１８のＬＣ１、配列番号１９のＨＣ２、及び配列番号２０のＬＣ２を含む、方法を提供する。

【０１２８】

本開示はまた、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くＳＣＬＣを有する対象を治療する方法であって、活性化変異を欠くＥＧＦＲについて陽性であるＳＣＬＣを有する対象に、治療有効量の単離された二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体を投与することを含み、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、配列番号１７のＨＣ１、配列番号１８のＬＣ１、配列番号１９のＨＣ２、及び配列番号２０のＬＣ２を含む、方法を提供する。

【０１２９】

本開示はまた、ＥＧＦＲ活性化変異を欠く肺腺がんを有する対象を治療する方法であって、活性化変異を欠くＥＧＦＲについて陽性である肺腺がんを有する対象に、治療有効量の単離された二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体を投与することを含み、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、配列番号１７のＨＣ１、配列番号１８のＬＣ１、配列番号１９のＨＣ２、及び配列番号２０のＬＣ２を含む、方法を提供する。

【０１３０】

いくつかの実施形態では、対象は、１つ以上の以前の抗がん療法による治療に対して再発性又は抵抗性である。

【０１３１】

いくつかの実施形態では、１つ以上の以前の抗がん療法は、１つ以上の、化学療法剤、チェックポイント阻害剤、標的抗がん療法若しくはキナーゼ阻害剤、又はそれらの任意の組み合わせを含む。

【０１３２】

いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＥＧＦＲの阻害剤、ｃ－Ｍｅｔの阻害剤、ＨＥＲ２の阻害剤、ＨＥＲ３の阻害剤、ＨＥＲ４の阻害剤、ＶＥＧＦＲの阻害剤、又はＡＸＬの阻害剤である。

【０１３３】

いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、バンデタニブ、アファチニブ、オシメルチニブ、ラゼルチニブ、ポジオチニブ、クリオチニブ、カボザンチニブ、カプマチニブ、アキシチニブ、レンバチニブ、ニンテダニブ、レゴラフェニブ、パゾパニブ、ソラフェニブ、又はスニチニブである。

【０１３４】

いくつかの実施形態では、１つ以上の以前の抗がん療法は、カルボプラチン、パクリタキセル、ゲムシタビン、シスプラチン、ビノレルビン、ドセタキセル、パルボシクリブ、クリゾチニブ、ＰＤ－（Ｌ）１軸阻害剤、ＥＧＦＲの阻害剤、ｃ－Ｍｅｔの阻害剤、ＨＥＲ２の阻害剤、ＨＥＲ３の阻害剤、ＨＥＲ４の阻害剤、ＶＥＧＦＲの阻害剤、ＡＸＬの阻害剤、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、バンデタニブ、アファチニブ、オシメルチニブ、ラゼルチニブ、ポジオチニブ、クリオチニブ、カボザンチニブ、カプマチニブ、アキシチニブ、レンバチニブ、ニンテダニブ、レゴラフェニブ、パゾパニブ、ソラフェニブ、若しくはスニチニブ、又はそれらの任意の組み合わせを含む。

【０１３５】

いくつかの実施形態では、対象は、ＥＧＦＲ阻害剤に対して抵抗性であるか又は抵抗性を獲得している。がんが抵抗性を獲得し得る例示的なＥＧＦＲ阻害剤は、抗ＥＧＦＲ抗体であるセツキシマブ（ＥＲＢＩＴＵＸ（登録商標））、パンチヌムマブ（ＶＥＣＴＩＢＩＸ（登録商標））、マツズマブ、ニモツズマブ、低分子ＥＧＦＲ阻害剤であるエルロチニブ（ＴＡＲＣＥＶＡ（登録商標））、ゲフィチニブ（ＩＲＥＳＳＡ（登録商標））、ＥＫＢ－５６９（ペリチニブ、不可逆性ＥＧＦＲ　ＴＫＩ）、汎ＥｒｂＢ及び他の受容体チロシンキナーゼ阻害剤であるラパチニブ（ＥＧＦＲ及びＨＥＲ２阻害剤）、ペリチニブ（ＥＧＦＲ及びＨＥＲ２阻害剤）、バンデタニブ（ＺＤ６４７４、ＺＡＣＴＩＭＡ（商標）、ＥＧＦＲ、ＶＥＧＦＲ２、及びＲＥＴ　ＴＫＩ）、ＰＦ００２９９８０４（ダコミチニブ、不可逆性汎ＥｒｂＢ　ＴＫＩ）、ＣＩ－１０３３（不可逆性汎ｅｒｂＢ　ＴＫＩ）、ア

ファチニブ（ＢＩＢＷ２９９２、不可逆性汎ＥｒｂＢ　ＴＫＩ）、ＡＶ－４１２（二重ＥＧＦＲ及びＥｒｂＢ２阻害剤）、ＥＸＥＬ－７６４７（ＥＧＦＲ、ＥｒｂＢ２、ＧＥＶＧＲ、及びＥｐｈＢ４阻害剤）、ＣＯ－１６８６（不可逆性変異体選択的ＥＧＦＲ　ＴＫＩ）、ＡＺＤ９２９１（不可逆性変異体選択的ＥＧＦＲ　ＴＫＩ）、並びにＨＫＩ－２７２（ネラチニブ、不可逆性ＥＧＦＲ／ＥｒｂＢ２阻害剤）である。

【０１３６】

様々な定性的及び／又は定量的な方法を使用して、対象が抗がん療法による治療に対して抵抗性であるかどうか、抵抗性を発現しているかどうか、又は抵抗性を発現しやすいかどうかを判定することができる。抗がん療法に対する抵抗性に関連し得る症状としては、患者の健康の低下若しくは定常状態、腫瘍サイズの増大、腫瘍の成長の低減の停止若しくは減速、及び／又は１つの位置から他の器官、組織、若しくは細胞への体内におけるがん性細胞の拡散が挙げられる。食欲低下、認知障害、うつ病、呼吸困難、倦怠感、ホルモン撹乱、好中球減少、疼痛、末梢神経障害、及び性機能不全などのがんに関連する様々な症状の再確立又は悪化も、対象が抗がん療法に対する抵抗性を発現しているか又は発現しやすいことの指標となり得る。がんに関連する症状は、がんの種類に応じて異なり得る。例えば、子宮頸部がんに関連する症状としては、異常出血、異常な激しい膣分泌物、通常の月経周期に関連しない骨盤痛、膀胱痛又は排尿中の疼痛、及び定期的な月経期間の間、性交、膣洗浄、又は内診後の出血を挙げることができる。肺がんに関連する症状としては、しつこい咳、喀血、息切れ、ぜーぜーする胸痛、食欲減退、意図しない体重減少、及び倦怠感を挙げることができる。肝臓がんの症状としては、食欲及び体重の減少、特に背部及び肩部に及び得る腹部の右上部分における腹痛、悪心及び嘔吐、全身の衰弱及び倦怠感、肝肥大、腹部膨潤（腹水）、並びに皮膚及び白眼の黄変（黄疸）を挙げることができる。腫瘍学の当業者であれば、特定の種類のがんに関連する症状を容易に特定することができる。

【０１３７】

例示的なＰＤ－（Ｌ）１軸阻害剤は、ニボルマブ（ＯＰＤＩＶＯ（登録商標））、ペンブロリムマブ（ＫＥＹＴＲＵＤＡ（登録商標））、シンチリマブ、セミプリマブ（ＬＩＢＴＡＹＯ（登録商標））、トリポリバマブ、チスレリズマブ、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、ドストラリマブ、ゲノリムズマブ、若しくはセトレリマブなどのＰＤ－１に結合する抗体、又はＰＤ－Ｌ１に結合する抗体であり、例えば、ＰＤ－Ｌ１抗体は、エンバホリマブ、アテゾリズマブ（ＴＥＣＥＮＴＲＩＱ（登録商標））、デュルバルマブ（ＩＭＦＩＮＺＩ（登録商標））、及びアベルマブ（ＢＡＶＥＮＣＩＯ（登録商標））である。

【０１３８】

市販の抗体は、認可された販売業者又は薬局を介して購入することができる。低分子のアミノ酸配列構造は、ＣＡＳ　ｒｅｇｉｓｔｒｙからの企業によるＵＳＡＮ及び／又はＩＮＮ寄託から見出すことができる。

【０１３９】

いくつかの実施形態では、対象は、治療未経験である。

【０１４０】

いくつかの実施形態では、活性化変異を欠くＥＧＦＲについて陽性であるがんは、ＣＤＫ４増幅、ＥＧＦＲ増幅、ＫＲＡＳ増幅、ＭＤＭ２増幅、ＴＥＲＴ増幅、ＮＦ１　Ｒ２４５０＊；ＲＡＤ５０　Ｌ５９７Ｖｆｓ＊５、ＭＥＴ　ｃ．３０８２＋３Ａ＞Ｇ、循環ＨＧＦの増加したレベル、ｃ－ＭＥＴ増幅、又はそれらの任意の組み合わせについて陽性である。

【０１４１】

いくつかの実施形態において、活性化変異を欠くＥＧＦＲについて陽性であるがんは、ＡＬＫ、ＡＰＣ、ＢＲＡＦ、ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２、ＣＤＫＮ２Ａ、ＣＤＫＮ２Ｂ、ＣＴＮＮＢ１、ＥＲＢＢ２、ＥＲＢＢ３、ＦＧＦＲ３、ＫＩＴ、ＬＲＰ１Ｂ、ＭＥＴ、ＭＬＨ１、ＭＳＨ３、ＮＯＴＣＨ１、ＮＴＲＫ１、ＲＥＴ、ＲＯＳ１、ＳＴＫ１１、ＴＰ５３、及びＶＥＧＦＡからなる群から選択される遺伝子における少なくとも１つの変異につい

て陽性である。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの変異は、点変異、欠失変異、挿入変異、逆位、遺伝子増幅、及び遺伝子融合からなる群から選択される変異である。変異は、遺伝子又は遺伝子に関連する調節領域の任意の部分に位置し得る。変異は、当該技術分野で既知の方法、例えば、サンガー法、次世代シーケンシング（ＮＧＳ）、全エクソーム解析（ＷＥＳ）、ＲＮＡ－Ｓｅｑ、蛍光インサイチュハイブリダイゼーション法、又は免疫組織化学などを使用して検出することができる。

【０１４２】

いくつかの実施形態では、ＡＰＣにおける少なくとも１つの変異は、Ｓ２６２１Ｃ、Ｎ８１３Ｓ、Ｅ１３１７Ｑ、又はＲ５４９Ｇである。

【０１４３】

いくつかの実施形態では、ＢＲＣＡ１における少なくとも１つの変異は、Ｍ１２８Ｖ、Ｇ２７５Ｓ、Ｙ１７９Ｃ、Ｆ４８６Ｌ、又はＮ５５０Ｈである。

【０１４４】

いくつかの実施形態では、ＢＲＣＡ２における少なくとも１つの変異は、Ｓ３２６Ｒ、Ｒ２９７３Ｈ、Ｒ２０３４Ｃ、Ｉ２８３Ｖ、Ｒ６７２Ｘ、Ｇ２５Ｘ、Ｒ４６８Ｘ、又はＩ１９２９Ｍ（Ｘは任意のアミノ酸である）である。

【０１４５】

いくつかの実施形態では、ＣＤＫＮ２Ａにおける少なくとも１つの変異は、Ｇ２３Ｘ、Ａ１００Ｘ、Ｄ８４Ｈ、Ｃ７２Ｘ、Ｈ８３Ｎ、又はＧ１１１Ｘ（Ｘは任意のアミノ酸である）である。

【０１４６】

いくつかの実施形態では、ＣＴＮＮＢ１における少なくとも１つの変異は、Ｔ４１Ａである。

【０１４７】

いくつかの実施形態では、ＥＲＢＢ２における少なくとも１つの変異は、Ｒ１１４６Ｗ、Ｖ１１８０Ｘ（Ｘは任意のアミノ酸である）、又はＡ３８６Ｄである。

【０１４８】

いくつかの実施形態では、ＥＲＢＢ３における少なくとも１つの変異は、Ｋ９９８Ｒ、Ｌ１１７７Ｉ、又はＧ５１３Ｄである。

【０１４９】

いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ３における少なくとも１つの変異は、Ｇ６３９Ｒ又はＥ８５Ｋである。

【０１５０】

いくつかの実施形態では、ＬＲＰ１Ｂにおける少なくとも１つの変異は、Ｐ４５１２Ａ、Ａ３８１６Ｖ、Ｔ３３９３Ｋ、Ｑ３６３６Ｈ、Ｍ１Ｖ、Ｃ１５５４Ｓ、Ｓ１０８３Ｎ、Ｔ２４８２Ｓ、Ｃ３５２２Ｙ、Ｇ１９６５Ｃ、Ｐ２８８２Ｔ、Ｐ３３７２Ａ、Ｉ１２６６Ｌ、Ｌ４２６８Ｘ（Ｘは任意のアミノ酸である）、Ｓ４４９Ｔ、Ｅ４３５２Ｇ、Ｃ８６４Ｒ、Ｆ１４３５Ｉ、Ｄ３６９７Ｙ、Ｖ２０３３Ｆ、Ａ３３０８Ｓ、Ｓ１２８１Ｎ、Ｄ１８０７Ｅである。

【０１５１】

いくつかの実施形態では、ＭＥＴにおける少なくとも１つの変異は、Ｅ１６８Ｄである。

【０１５２】

いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３における少なくとも１つの変異は、Ｅ１０３６Ｑである。

【０１５３】

いくつかの実施形態では、ＮＯＴＣＨ１における少なくとも１つの変異は、Ａ１６９６Ｖ、Ｒ１２７９Ｃ、Ｅ１４５０Ｋ、Ｑ２１８４Ｒ、Ｑ２１８４Ｋ、Ｔ７０１Ｐ、又はＣ６１２Ｙである。

【０１５４】

いくつかの実施形態では、ＴＰ５３における少なくとも１つの変異は、Ｒ２８０Ｇ、Ｐ２７８Ｓ、Ｅ１９８Ｘ、Ｈ１９３Ｌ、Ｒ３７９Ｓ、Ｖ１７２Ｘ、Ｇ２４５Ｄ、Ｌ１９４Ｒ、Ｈ１７９Ｙ、Ｌ２６５Ｐ、Ｒ１１０Ｌ、Ｒ１５８Ｌ、Ｒ２４８Ｗ、Ｉ３３２Ｍ、Ｇ２４４Ｃ、Ｒ２７３Ｈ、Ｙ１６３Ｃ、Ｈ１９３Ｒ、Ｒ１５８Ｌ、Ｙ１０３Ｘ、Ｍ２３７Ｉ、Ｒ２７３Ｌ、Ｒ２７３Ｈ、Ｅ１７１Ｘ、又はＲ２４９Ｍ（Ｘは任意のアミノ酸である）である。

【０１５５】

いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦＡにおける少なくとも１つの変異は、Ｒ１１４Ｗ、Ｒ８７Ｗ又はＲ３３５Ｃである。

【０１５６】

例示的なｃ－Ｍｅｔ活性化変異としては、チロシンキナーゼ活性の上昇、受容体ホモ二量体及びヘテロ二量体の形成、リガンド結合の強化などのｃ－Ｍｅｔタンパク質の少なくとも１つの生物活性を増加させる点変異、欠失変異、挿入変異、逆位、又は遺伝子増幅が挙げられる。変異は、ｃ－Ｍｅｔ遺伝子の任意の部分又はｃ－Ｍｅｔのキナーゼドメインにおける変異などの遺伝子に関連する制御領域に位置し得る。例示的なｃ－Ｍｅｔ活性化変異は、残基位置Ｎ３７５、Ｖ１３、Ｖ９２３、Ｒ１７５、Ｖ１３６、Ｌ２２９、Ｓ３２３、Ｒ９８８、Ｓ１０５８／Ｔ１０１０、及びＥ１６８における変異である。ＥＧＦＲ及びｃ－Ｍｅｔの変異又は遺伝子増幅を検出する方法は周知である。

【０１５７】

いくつかの実施形態では、変異体ＫＲＡＳは、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ａ、若しくはＧ１２Ｄの置換、又はそれらの任意の組み合わせを含む。

【０１５８】

いくつかの実施形態において、活性化変異を欠くＥＧＦＲについて陽性であるがんは、少なくとも１つのＥＧＦＲリガンドの発現について陽性である。ＥＧＦＲリガンドの例としては、上皮成長因子（Epidermal growth factor、ＥＧＦ）、アンフィレグリン（ＡＲＥＧ）、形質転換成長因子α（transforming growth factor α、ＴＧＦα）、ヘパリン結合ＥＧＦ様成長因子（heparin-binding EGF-like growth factor、ＨＢＥＧＦ）、ベタセルリン（betacellulin、ＢＴＣ）、エピレグリン（epiregulin、ＥＲＥＧ）、及びエピジェン（epigen、ＥＰＧＮ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１５９】

いくつかの実施形態では、活性化変異を欠くＥＧＦＲについて陽性であるがんを治療する方法は、少なくとも１つのＥＧＦＲリガンドのレベルを判定することと、活性化変異を欠くＥＧＦＲを有すると判定され、かつ少なくとも１つのＥＧＦＲリガンドの遺伝子発現レベル若しくはタンパク質レベルについて陽性であると判定された対象に、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体を投与するか又は投与を提供することと、を更に含む。

【０１６０】

いくつかの実施形態では、活性化変異を欠くＥＧＦＲについて陽性であるがんを治療する方法は、アンフィレグリンのレベルを判定することと、活性化変異を欠くＥＧＦＲを有すると判定され、かつアンフィレグリン遺伝子発現レベル若しくはタンパク質レベルについて陽性であると判定された対象に、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体を投与するか又は投与を提供することと、を更に含む。いくつかの実施形態では、アンフィレグリン遺伝子発現レベル又はタンパク質レベルを対照値と比較することができる。

【０１６１】

いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんは、肺がん、胃がん、結腸直腸がん、脳がん、上皮細胞がんに由来するがん、乳がん、卵巣がん、結腸直腸がん、肛門がん、前立腺がん、腎臓がん、膀胱がん、頭頸部がん、咽頭がん、鼻のがん、膵臓がん、皮膚がん、口腔がん、舌のがん、食道がん、膣がん、子宮頸がん、脾臓のがん、精巣がん、胃がん、胸腺のがん、結腸がん、甲状腺がん、肝臓がん、肝細胞がん（ＨＣＣ）又は散発性若しくは遺伝性乳頭状腎細胞がん（ＰＲＣＣ）、あるいはそれらの任意の組み合わせ

を含む。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんは、肺がんを含む。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんは、胃がんを含む。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんは、結腸直腸がんを含む。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんは、脳がんを含む。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんは、上皮細胞がんを含む。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんは、乳がんを含む。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんは、卵巣がんを含む。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんは、結腸直腸がんを含む。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんは、肛門がんを含む。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんは、前立腺がんを含む。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんは、腎臓がんを含む。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんは、膀胱がんを含む。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんは、頭頸部がんを含む。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんは、咽頭がんを含む。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんは、鼻のがんを含む。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんは、膵臓がんを含む。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんは、皮膚がんを含む。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんは、口腔がんを含む。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんは、舌のがんを含む。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんは、食道がんを含む。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんは、膣がんを含む。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんは、子宮頸がんを含む。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんは、脾臓のがんを含む。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんは、精巣がんを含む。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんは、胃がんを含む。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんは、胸腺のがんを含む。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんは、結腸がんを含む。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんは、甲状腺がんを含む。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんは、肝臓がんを含む。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんは、肝細胞がん（ＨＣＣ）を含む。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんは、散発性若しくは遺伝性乳頭状腎細胞がん（ＰＲＣＣ）を含む。

【０１６２】

いくつかの実施形態では、ＮＳＣＬＣは、扁平上皮がん、腺がん、及び大細胞がんを含む。いくつかの実施形態では、ＮＳＣＬＣの細胞は、上皮表現型を有する。いくつかの実施形態では、ＮＳＣＬＣは、１つ以上のＥＧＦＲ阻害剤による治療に対する抵抗性を獲得している。

【０１６３】

いくつかの実施形態では、対象には、１つ以上の抗がん療法が更に施される。

【０１６４】

いくつかの実施形態では、１つ以上の抗がん療法は、化学療法、放射線療法、手術、標的抗がん療法、若しくはキナーゼ阻害剤、又はそれらの任意の組み合わせを含む。

【０１６５】

いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＥＧＦＲの阻害剤、ｃ－Ｍｅｔの阻害剤、ＨＥＲ２の阻害剤、ＨＥＲ３の阻害剤、ＨＥＲ４の阻害剤、ＶＥＧＦＲの阻害剤、又はＡＸＬの阻害剤である。いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＥＧＦＲの阻害剤である。いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ｃ－Ｍｅｔの阻害剤である。いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＨＥＲ２の阻害剤である。いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＨＥＲ３の阻害剤である。いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＨＥＲ４の阻害剤である。いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＶＥＧＦＲの阻害剤である。いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、又はＡＸＬの阻害剤である。

【０１６６】

いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、バンデタニブ、アファチニブ、オシメルチニブ、ラゼルチニブ、ポジオチニブ、クリオチニブ、カボザンチニブ、カプマチニブ、アキシチニブ、レンバチニブ、ニンテダニブ、レゴラフェニブ、パゾパニブ、ソラフェニブ、又はスニチニブである。

【０１６７】

いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、エルロチニブである。いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ゲフィチニブである。いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ラパチニブである。いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、バンデタニブである。いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、アファチニブである。いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、オシメルチニブである。いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ラゼルチニブである。いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ポジオチニブである。いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、クリオチニブである。いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、カボザンチニブである。いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、カプマチニブである。いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、アキシチニブである。いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、レンバチニブである。いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ニンテダニブである。いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、レゴラフェニブである。いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、パゾパニブである。いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ソラフェニブである。いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、スニチニブである。

【０１６８】

本開示の方法において二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体と組み合わせて施され得る抗がん療法としては、化学療法薬又は当業者に既知の他の抗がん治療薬のうちの任意の１つ以上が挙げられる。化学療法剤は、がんの治療に有用な化学化合物であり、増殖阻害剤又は他の細胞毒性剤を含み、アルキル化剤、抗代謝剤、抗微小管阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、受容体チロシンキナーゼ阻害剤、血管新生阻害剤などが挙げられる。化学療法剤の例としては、アルキル化剤、例えばチオテパ及びシクロホスファミド（ＣＹＴＯＸＡＮ（登録商標））；アルキルスルホネート、例えばブスルファン、インプロスルファン及びピポスルファン；アジリジン、例えばベンゾドパ、カルボコン、メツレドパ、及びウレドパ；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド及びトリメチロールメラミンを含むエチレンイミン及びメチラメラミン（methylamelamine）；ナイトロジェンマスタード、例えばクロラムブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベムビチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード；ニトロソウレア、例えばカルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチン；抗生物質、例えばアクラシノマイシン（aclacinomysin）、アクチノマイシン、アウトラマイシン（authramycin）、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カリケアマイシン、カラビシン（carabicin）、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、６－ジアゾ－５－オキソ－Ｌ－ノルロイシン、ドキソルビシン、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン（marcellomycin）、マイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン（potfiromycin）、ピューロマイシン、クエラマイシン（quelamycin）、ロドルビシン（rodorubicin）、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシン；代謝拮抗物質、例えばメトトレキサート及び５－ＦＵ；葉酸類似体、例えばデノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキサート；プリン類似体、例えばフルダラビン、６－メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン；ピリミジン類似体、例えばアンシタビン、アザシチジン、６－アザウリジン、カルモフール、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジンなど；アンドロゲン、例えばカルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチ

オスタノール、メピチオスタン、テストラクトン；副腎皮質ホルモン合成阻害薬、例えばアミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン；葉酸補充剤（folic acid replenisher）、例えばフォリン酸（frolinic acid）；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；アムサクリン；ベストラブシル；ビサントレン；エダトラキサート（edatraxate）；デフォファミン（defofamine）；デメコルシン；ジアジクオン；エルフォルニチン（elfornithine）；エリプチニウムアセテート（elliptinium acetate）；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダミン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダモール；ニトラクリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ポドフィリン酸；２－エチルヒドラジド；プロカルバジン；ＰＳＫ（登録商標）；ラゾキサン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン（triaziquone）；２，２′，２″－トリクロロトリエチルアミン；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポブロマン；ガシトシン（gacytosine）；アラビノシド（「Ａｒａ－Ｃ」）；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド又はタキサンファミリーのメンバー、例えばパクリタキセル（ＴＡＸＯＬ（登録商標）ドセタキセル（ＴＡＸＯＴＥＲＥ（登録商標））及びその類似体；クロラムブシル；ゲムシタビン；６－チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；白金類似体、例えばシスプラチン及びカルボプラチン；ビンブラスチン；白金；エトポシド（ＶＰ－１６）；イホスファミド；マイトマイシンＣ；ミトキサントロン；ビンクリスチン；ビノレルビン；ナベルビン；ノバントロン；テニポシド；ダウノマイシン；アミノプテリン；ゼローダ；イバンドロネート；ＣＰＴ－１１、トポイソメラーゼ阻害剤ＲＦＳ２０００；ジフルオロメチルオルニチン（ＤＭＦＯ）；レチノイン酸；エスペラミシン；カペシタビン；ソラフェニブ（ＮＥＸＡＶＡＲ（登録商標））、スニチニブ（ＳＵＴＥＮＴ（登録商標））、パゾパニブ（ＶＯＴＲＩＥＮＴ（商標））、トセラニブ（ＰＡＬＬＡＤＩＡ（商標））、バンデタニブ（ＺＡＣＴＩＭＡ（商標））、セジラニブ（ＲＥＣＥＮＴＩＮ（登録商標））、レゴラフェニブ（ＢＡＹ７３－４５０６）、アキシチニブ（ＡＧ０１３７３６）、レスタウルチニブ（ＣＥＰ－７０１）、エルロチニブ（ＴＡＲＣＥＶＡ（登録商標））、ゲフィチニブ（ＩＲＥＳＳＡ（商標））、アファチニブ（ＢＩＢＷ　２９９２）、ラパチニブ（ＴＹＫＥＲＢ（登録商標））、ネラチニブ（ＨＫＩ－２７２）などを含む受容体チロシンキナーゼ及び／若しくは血管新生の阻害剤、並びに上述のいずれかの医薬的に許容される塩、酸、又は誘導体が挙げられる。腫瘍に対するホルモン作用を制御又は阻害するように作用する抗ホルモン剤、例えばタモキシフェン、ラロキシフェン、アロマターゼ阻害４（５）－イミダゾール、４－ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン（ｔｒｉｏｘｉｆｅｎｅ）、ケオキシフェン、ＬＹ　１１７０１８、オナプリストン、及びトレミフェン（ＦＡＲＥＳＴＯＮ（登録商標））を含む抗エストロゲン薬；並びに抗アンドロゲン薬、例えばフルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、ロイプロリド及びゴセレリン；並びに上述のいずれかの医薬的に許容される塩、酸又は誘導体もまた、この定義に含まれる。Ｗｉｅｍａｎｎ　ｅｔ　ａｌ．，１９８５，Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ（Ｃａｌａｂｒｅｓｉ　ｅｔ　ａＬ，ｅｄｓ．），Ｃｈａｐｔｅｒ　１０，ＭｃＭｉｌｌａｎ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇに開示されている他の従来の細胞毒性化合物も、本発明の方法に適用可能である。

【０１６９】

投与

二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、医薬的に許容される担体中で投与され得る。「担体」は、本発明の抗体がともに投与される希釈剤、補助剤、賦形剤、又はビヒクルを指す。このようなビヒクルは、水、及び石油、動物、植物、又は合成物由来のものを含む油、例えば、落花生油、大豆油、鉱油、ゴマ油などの液体であってもよい。例えば、０．４％生理食塩水及び０．３％グリシンを使用して、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体を製剤化してもよい。これらの溶液は滅菌され、概して粒子状物質を含まない。これらは、従来周知の滅菌技術（例えば、濾過）によって滅菌することができる。非経口投与の場合、担体は、滅菌水を含み得、溶解度の上昇又は保存のために他の賦形剤を添加して

もよい。注射用の懸濁液又は溶液はまた、水性担体を適切な添加剤とともに利用して調製してもよい。好適なビヒクル及び製剤（他のヒトタンパク質、例えば、ヒト血清アルブミンを含む）は、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２１ｓｔＥｄｉｔｉｏｎ，Ｔｒｏｙ，Ｄ．Ｂ．ｅｄ．，Ｌｉｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ａｎｄ Ｗｉｌｋｉｎｓ，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，ＰＡ ２００６，Ｐａｒｔ ５，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｍａｎｕｆａｃｔｕｒｉｎｇ ｐｐ６９１－１０９２に記載され、特に、ｐｐ．９５８～９８９を参照されたい。

【０１７０】

投与モードは、錠剤、カプセル剤、液剤、散剤、ゲル剤、粒子の製剤を使用して、宿主に二重特異性抗ＥＧＦＲ－ｃ－Ｍｅｔ抗体を送達する任意の好適な経路、例えば、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、又は皮下などの非経口投与、肺、経粘膜（経口、鼻腔内、膣内、直腸内）であってもよく、製剤はシリンジ、埋込デバイス、浸透圧ポンプ、カートリッジ、マイクロポンプ、又は当該技術分野において周知の、当業者によって認識される他の手段に収容されていてもよい。部位特異的投与は、例えば、腫瘍内、関節内、気管支内、腹内、関節包内、軟骨内、洞内、腔内、小脳内、脳室内、結腸内、頸管内、胃内、肝内、心筋内、骨内、骨盤内、心膜内、腹腔内、胸膜内、前立腺内、肺内、直腸内、腎臓内、網膜内、脊髄内、滑液嚢内、胸郭内、子宮内、血管内、膀胱内、病巣内、膣内、直腸内、口腔内、舌下、鼻腔内、又は経皮送達によって達成され得る。いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、静脈内（intravenously、ＩＶ）投与される。いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、皮下（subcutaneously、ＳＣ）投与される。いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、オンボディ型デリバリーデバイス（on-body delivery device）を使用して投与される。

【０１７１】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、約１４０ｍｇ～約２２４０ｍｇの間の用量で投与される。いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、約１４０ｍｇ～約２２４０ｍｇの間の用量で投与される。

【０１７２】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、約２００ｍｇ、約２１０ｍｇ、約２２０ｍｇ、約２３０ｍｇ、約２４０ｍｇ、約２５０ｍｇ、約２６０ｍｇ、約２７０ｍｇ、約２８０ｍｇ、約２９０ｍｇ、約３００ｍｇ、約３１０ｍｇ、約３２０ｍｇ、約３３０ｍｇ、約３４０ｍｇ、約３５０ｍｇ、約３６０ｍｇ、約３７０ｍｇ、約３８０ｍｇ、約３９０ｍｇ、約４００ｍｇ、約４１０ｍｇ、約４２０ｍｇ、約４３０ｍｇ、約４４０ｍｇ、約４５０ｍｇ、約４６０ｍｇ、約４７０ｍｇ、約４８０ｍｇ、約４９０ｍｇ、約５００ｍｇ、約５１０ｍｇ、約５２０ｍｇ、約５３０ｍｇ、約５４０ｍｇ、約５５０ｍｇ、約５６０ｍｇ、約５７０ｍｇ、約５８０ｍｇ、約５９０ｍｇ、約６００ｍｇ、約６１０ｍｇ、約６２０ｍｇ、約６３０ｍｇ、約６４０ｍｇ、約６５０ｍｇ、約６６０ｍｇ、約６７０ｍｇ、約６８０ｍｇ、約６９０ｍｇ、約７００ｍｇ、約７１０ｍｇ、約７２０ｍｇ、約７３０ｍｇ、約７４０ｍｇ、約７５０ｍｇ、約７６０ｍｇ、約７７０ｍｇ、約７８０ｍｇ、約７９０ｍｇ、約８００ｍｇ、約８１０ｍｇ、約８２０ｍｇ、約８３０ｍｇ、約８４０ｍｇ、約８５０ｍｇ、約８６０ｍｇ、約８７０ｍｇ、約８８０ｍｇ、約８９０ｍｇ、約９００ｍｇ、約９１０ｍｇ、約９２０ｍｇ、約９３０ｍｇ、約９４０ｍｇ、約９５０ｍｇ、約９６０ｍｇ、約９７０ｍｇ、約９８０ｍｇ、約９９０ｍｇ、約１０００ｍｇ、約１０１０ｍｇ、約１０２０ｍｇ、約１０３０ｍｇ、約１０４０ｍｇ、約１０５０ｍｇ、約１０６０ｍｇ、約１０７０ｍｇ、約１０８０ｍｇ、約１０９０ｍｇ、約１１００ｍｇ、約１１１０ｍｇ、約１１２０ｍｇ、約１１３０ｍｇ、約１１４０ｍｇ、約１１５０ｍｇ、約１１６０ｍｇ、約１１７０ｍｇ、約１１８０ｍｇ、約１１９０ｍｇ、約１２００ｍｇ、約１２１０ｍｇ、約１２２０ｍｇ、約１２３０ｍｇ、約１２４０ｍｇ、約１２５０ｍｇ、約１２６０ｍｇ、約１２７０ｍｇ、約１２８０ｍｇ、約１２９０ｍｇ、約１３００ｍｇ

、約１３１０ｍｇ、約１３２０ｍｇ、約１３３０ｍｇ、約１３４０ｍｇ、約１３５０ｍｇ、約１３６０ｍｇ、約１３７０ｍｇ、約１３８０ｍｇ、約１３９０ｍｇ、約１４００ｍｇ、約１４１０ｍｇ、約１４２０ｍｇ、約１４３０ｍｇ、約１４４０ｍｇ、約１４５０ｍｇ、約１４６０ｍｇ、約１４７０ｍｇ、約１４８０ｍｇ、約１４９０ｍｇ、約１５００ｍｇ、約１５１０ｍｇ、約１５２０ｍｇ、約１５３０ｍｇ、約１５４０ｍｇ、約１５５０ｍｇ、約１５６０ｍｇ、約１５７０ｍｇ、約１５７５ｍｇ、約１５８０ｍｇ、約１５９０ｍｇ、約１６００ｍｇ、約１６１０ｍｇ、１６２０ｍｇ、約１６３０ｍｇ、約１６４０ｍｇ、約１６５０ｍｇ、約１６６０ｍｇ、約１６７０ｍｇ、約１６８０ｍｇ、約１６９０ｍｇ、約１７００ｍｇ、約１７１０ｍｇ、約１７２０ｍｇ、約１７３０ｍｇ、約１７４０ｍｇ、約１７５０ｍｇ、約１７６０ｍｇ、約１７７０ｍｇ、約１７８０ｍｇ、約１７９０ｍｇ、約１８００ｍｇ、約１８１０ｍｇ、約１８２０ｍｇ、約１８３０ｍｇ、約１８４０ｍｇ、約１８５０ｍｇ、約１８６０ｍｇ、約１８７０ｍｇ、約１８８０ｍｇ、１８９０ｍｇ、約１９００ｍｇ、約１９１０ｍｇ、約１９２０ｍｇ、約１９３０ｍｇ、約１９４０ｍｇ、約１９５０ｍｇ、約１９６０ｍｇ、約１９７０ｍｇ、約１９８０ｍｇ、約１９９０ｍｇ、約２０００ｍｇ、約２０１０ｍｇ、約２０２０ｍｇ、約２０３０ｍｇ、約２０４０ｍｇ、約２０５０ｍｇ、約２０６０ｍｇ、約２０７０ｍｇ、約２０８０ｍｇ、約２０９０ｍｇ、約２１００ｍｇ、約２１１０ｍｇ、約２１２０ｍｇ、約２１３０ｍｇ、約２１４０ｍｇ、約２１５０ｍｇ、約２１６０ｍｇ、約２１７０ｍｇ、約２１８０ｍｇ、約２１９０ｍｇ、約２２００ｍｇ、約２２１０ｍｇ、約２２２０ｍｇ、約２２３０ｍｇ、約２２４０ｍｇ、約２２５０ｍｇ、約２２６０ｍｇ、約２２７０ｍｇ、約２２８０ｍｇ、約２２９０ｍｇ、約２３００ｍｇの用量で投与される。

【０１７３】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、約３５０ｍｇ、約７００ｍｇ、約１０５０ｍｇ、約１４００ｍｇ、約１５７５ｍｇ、約１６００、約２１００ｍｇ、又は約２２４０ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、約３５０ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、約７００ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、約７５０ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、約８００ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、約８５０ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、約９００ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、約９５０ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、約１０００ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、約１０５０ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、約１１００ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、約１１５０ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、約１２００ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、約１２５０ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、約１３００ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、約１３５０ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、約１４００ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、約１５７５ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、約１６００ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、約２１００ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、約２２４０ｍｇの用量で投与される。

【０１７４】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、週１回投与される。いくつかの実施形態では、約１０５０ｍｇの二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、週１回投与される。いくつかの実施形態では、約１４００ｍｇの二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、週１回投与される。いくつかの実施形態では、約１５７５ｍｇの二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、週１回投与される。いくつかの実施形態では、約１６００ｍｇの二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、週１回投与される。いくつかの実施形態では、いくつかの実施形態では、約２１００ｍｇの二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、週１回投与される。いくつかの実施形態では、約２２４０ｍｇの二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、週１回投与される。

【０１７５】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、２週間に１回投与される。いくつかの実施形態では、約１０５０ｍｇの二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、２週間に１回投与される。いくつかの実施形態では、約１４００ｍｇの二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、２週間に１回投与される。いくつかの実施形態では、約１５７５ｍｇの二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、２週間に１回投与される。いくつかの実施形態では、約１６００ｍｇの二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、２週間に１回投与される。いくつかの実施形態では、約２１００ｍｇの二重特異性抗は、２週間に１回投与される。いくつかの実施形態では、約２２４０ｍｇの二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、２週間に１回投与される。

【０１７６】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、週２回投与される。いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、週１回投与される。いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、２週間に１回投与される。いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、３週間に１回投与される。いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、４週間に１回投与される。

【０１７７】

併用療法の場合、１つ以上の抗がん剤は、推奨用量及び抗がん剤の投与量を使用して投与され得る。

【０１７８】

本開示の方法で使用される二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体の生成

本開示の方法において使用することができる例示的な二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、アミバンタマブである。アミバンタマブは、以下のアミノ酸配列を特徴とする：

ＥＧＦＲ結合アーム

＞配列番号１（ＨＣＤＲ１、ＥＧＦＲ結合アーム）

ＴＹＧＭＨ

＞配列番号２（ＨＣＤＲ２、ＥＧＦＲ結合アーム）

ＶＩＷＤＤＧＳＹＫＹＹＧＤＳＶＫＧ

＞配列番号３（ＨＣＤＲ３、ＥＧＦＲ結合アーム）

ＤＧＩＴＭＶＲＧＶＭＫＤＹＦＤＹ

＞配列番号４（ＬＣＤＲ１、ＥＧＦＲ結合アーム）

ＲＡＳＱＤＩＳＳＡＬＶ

＞配列番号５（ＬＣＤＲ２、ＥＧＦＲ結合アーム）

ＤＡＳＳＬＥＳ

＞配列番号６（ＬＣＤＲ３、ＥＧＦＲ結合アーム）

ＱＱＦＮＳＹＰＬＴ

＞配列番号７（ＨＣＤＲ１、ｃ－Ｍｅｔ結合アーム）

ＳＹＧＩＳ

＞配列番号８（ＨＣＤＲ２、ｃ－Ｍｅｔ結合アーム）

ＷＩＳＡＹＮＧＹＴＮＹＡＱＫＬＱＧ
＞配列番号９（ＨＣＤＲ３、ｃ－Ｍｅｔ結合アーム）
ＤＬＲＧＴＮＹＦＤＹ
＞配列番号１０（ＬＣＤＲ１、ｃ－Ｍｅｔ結合アーム）
ＲＡＳＱＧＩＳＮＷＬＡ
＞配列番号１１（ＬＣＤＲ２、ｃ－Ｍｅｔ結合アーム）
ＡＡＳＳＬＬＳ
＞配列番号１２（ＬＣＤＲ３、ｃ－Ｍｅｔ結合アーム）
ＱＱＡＮＳＦＰＩＴ
＞配列番号１３（ＶＨ、ＥＧＦＲ結合アーム）
ＱＶＱＬＶＥＳＧＧＧＶＶＱＰＧＲＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＴＹＧＭＨＷＶＲＱ
ＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＶＩＷＤＤＧＳＹＫＹＹＧＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬ
ＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＧＩＴＭＶＲＧＶＭＫＤＹＦＤＹＷＧＱＧＴ
ＬＶＴＶＳＳ
＞配列番号１４（ＶＬ、ＥＧＦＲ結合アーム）
ＡＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＤＩＳＳＡＬＶＷＹＱＱＫ
ＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＳＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＥＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱ
ＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＦＮＳＹＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ
＞配列番号１５（ＶＨ、ｃ－Ｍｅｔ結合アーム）
ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＥＴＳＧＹＴＦＴＳＹＧＩＳＷＶＲＱ
ＡＰＧＨＧＬＥＷＭＧＷＩＳＡＹＮＧＹＴＮＹＡＱＫＬＱＧＲＶＴＭＴＴＤＴＳＴＳＴＡ
ＹＭＥＬＲＳＬＲＳＤＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＬＲＧＴＮＹＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
＞配列番号１６（ＶＬ、ｃ－Ｍｅｔ結合アーム）
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＶＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＧＩＳＮＷＬＡＷＦＱＨＫ
ＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＬＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱ
ＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＡＮＳＦＰＩＴＦＧＱＧＴＲＬＥＩＫ
＞配列番号１７　ＨＣ１
ＱＶＱＬＶＥＳＧＧＧＶＶＱＰＧＲＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＴＹＧＭＨＷＶＲＱ
ＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＶＩＷＤＤＧＳＹＫＹＹＧＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬ
ＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＧＩＴＭＶＲＧＶＭＫＤＹＦＤＹＷＧＱＧＴ
ＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰ
ＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳ
ＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡ
ＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰ
ＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱ
ＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬ
ＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹ
ＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＬＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡ
ＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ
＞配列番号１８　ＬＣ１
ＡＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＤＩＳＳＡＬＶＷＹＱＱＫ
ＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＳＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＥＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱ
ＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＦＮＳＹＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰ
ＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳ
ＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱ
ＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ
＞配列番号１９　ＨＣ２
ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＥＴＳＧＹＴＦＴＳＹＧＩＳＷＶＲＱ
ＡＰＧＨＧＬＥＷＭＧＷＩＳＡＹＮＧＹＴＮＹＡＱＫＬＱＧＲＶＴＭＴＴＤＴＳＴＳＴＡ
ＹＭＥＬＲＳＬＲＳＤＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＬＲＧＴＮＹＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ

ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳ
ＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴ
ＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧ
ＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷ
ＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫ
ＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥ
ＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶ
ＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＲＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴ
ＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ

＞配列番号２０　ＬＣ２

ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＶＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＧＩＳＮＷＬＡＷＦＱＨＫ
ＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＬＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱ
ＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＡＮＳＦＰＩＴＦＧＱＧＴＲＬＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰ
ＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳ
ＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱ
ＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ

【０１７９】

米国特許第９，５９３，１６４号に記載されているように、アミバンタマブと比較したときに同様の特徴を示す限り、公に利用可能な他の二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体を本開示の方法で使用してもよい。本開示の方法で使用され得る二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、公に入手可能であるＥＧＦＲ結合ＶＨ／ＶＬドメインとｃ－Ｍｅｔ結合ＶＨ／ＶＬドメインとを組み合わせ、得られた二重特異性抗体を米国特許第９，５９３，１６４号に記載のとおりその特徴について試験することによっても生成され得る。

【０１８０】

本開示の方法で使用される二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、例えば、無細胞環境においてインビトロで又は共発現を使用して、異なる特異性を有する２つの抗体半分子のヘテロ二量体を形成しやすくなるように各半分子における重鎖ＣＨ３界面に置換を導入することによって、２つの単一特異性二価抗体間でのＦａｂアーム交換（又は半分子交換）を使用して生成することができる。Ｆａｂアーム交換反応は、ジスルフィド結合異性化反応及びＣＨ３ドメインの解離－会合の結果である。親単一特異性抗体のヒンジ領域における重鎖ジスルフィド結合は減少する。親単一特異性抗体のうちの１つの得られた遊離システインは、第２の親単一特異性抗体分子のシステイン残基と重鎖内ジスルフィド結合を形成し、同時に、親抗体のＣＨ３ドメインは、解離－会合により放出され及び再形成する。ＦａｂアームのＣＨ３ドメインは、ホモ二量体形成よりもヘテロ二量体形成に有利となるように操作されてもよい。得られる生成物は、各々異なるエピトープ、すなわち、ＥＧＦＲにおけるエピトープ及びｃ－Ｍｅｔにおけるエピトープに結合する２つのＦａｂアーム又は半分子を有する二重特異性抗体である。例えば、本発明の二重特異性抗体は、国際公開第２０１１／１３１７４６号に記載の技術を使用して生成することができる。ＩｇＧ１抗体の場合、一方の重鎖における変異Ｆ４０５Ｌ及び他方の重鎖におけるＫ４０９Ｒを使用することができる。ＩｇＧ２抗体では、Ｆ４０５Ｌ及びＲ４０９Ｋ置換を有する野生型ＩｇＧ２及びＩｇＧ２抗体を使用してもよい。ＩｇＧ４抗体では、Ｆ４０５Ｌ及びＲ４０９Ｋ置換を有する野生型ＩｇＧ４及びＩｇＧ４抗体を使用してもよい。二重特異性抗体を生成するために、第１の単一特異性二価抗体及び第２の単一特異性二価抗体を、Ｆｃ領域に前述の変異を有するように操作し、ヒンジ領域でシステインがジスルフィド結合異性化を受けることができる十分な還元条件下で、抗体を一緒にインキュベートし、それにより、Ｆａｂアーム交換により二重特異性抗体が生成される。インキュベート条件は、最適には、非還元条件に戻され得る。使用され得る例示的な還元剤は、２－メルカプトエチルアミン（2-mercaptoethylamine、２－ＭＥＡ）、ジチオスレイトール（dithiothreitol、ＤＴＴ）、ジチオエリスリトール（dithioerythritol、ＤＴＥ）、グルタチオン、トリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン（tris(2-carboxyethyl)phosphine

、ＴＣＥＰ）、Ｌ－システイン、及びβ－メルカプトエタノールである。例えば、少なくとも２０℃の温度で、少なくとも２５ｍＭの２－ＭＥＡの存在下又は少なくとも０．５ｍＭのジチオスレイトールの存在下で、ｐＨ５～８、例えばｐＨ７．０又はｐＨ７．４で、少なくとも９０分間のインキュベートを使用することができる。

【０１８１】

本開示の方法で使用される二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、ノブ－イン－ホール（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、ＣｒｏｓｓＭＡｂ（Ｒｏｃｈｅ）及び静電的適合（ｅｌｅｃｔｒｏｓｔａｔｉｃａｌｌｙ－ｍａｔｃｈｅｄ）（Ｃｈｕｇａｉ，Ａｍｇｅｎ，ＮｏｖｏＮｏｒｄｉｓｋ，Ｏｎｃｏｍｅｄ）、ＬＵＺ－Ｙ（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、Ｓｔｒａｎｄ Ｅｘｃｈａｎｇｅ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ Ｄｏｍａｉｎ ｂｏｄｙ（ＳＥＥＤｂｏｄｙ）（ＥＭＤ Ｓｅｒｏｎｏ）、及びＢｉｃｌｏｎｉｃ（Ｍｅｒｕｓ）などの設計を使用して生成することもできる。

【０１８２】

「ノブ－イン－ホール」手法（例えば、国際公開第２００６／０２８９３６号を参照されたい）において、ヒトＩｇＧのＣＨ３ドメインの界面を形成する選択アミノ酸は、ヘテロ二量体形成を促進するために、ＣＨ３ドメイン相互作用に影響を及ぼす位置に変異を導入され得る。小さな側鎖を有するアミノ酸（ホール）が、第１の抗原に特異的に結合する抗体の重鎖内に導入され、大きな側鎖を有するアミノ酸（ノブ）が、第２の抗原に特異的に結合する抗体の重鎖内に導入される。２つの抗体の共発現後に、ヘテロ二量体が、「ホール」を有する重鎖と「ノブ」を有する重鎖との優先的な相互作用の結果として形成される。ノブ及びホールを形成する例示的なＣＨ３置換ペアは、Ｔ３６６Ｙ／Ｆ４０５Ａ、Ｔ３６６Ｗ／Ｆ４０５Ｗ、Ｆ４０５Ｗ／Ｙ４０７Ａ、Ｔ３９４Ｗ／Ｙ４０７Ｔ、Ｔ３９４Ｓ／Ｙ４０７Ａ、Ｔ３６６Ｗ／Ｔ３９４Ｓ、Ｆ４０５Ｗ／Ｔ３９４Ｓ、及びＴ３６６Ｗ／Ｔ３６６Ｓ＿Ｌ３６８Ａ＿Ｙ４０７Ｖである（第１の重鎖の第１のＣＨ３ドメインにおける修飾位置／第２の重鎖の第２のＣＨ３ドメインにおける修飾位置として表現される）。

【０１８３】

Ｆａｂアーム交換のプロモータへの「ノブ－イン－ホール」手法の利用に加えて、ＣｒｏｓｓＭＡｂ技術は、半アームのうちの１つにＣＨ１／ＣＬドメイン交換を利用して、得られる二重特異性抗体の正しい軽鎖の対合を保証する（例えば、米国特許第８，２４２，２４７号を参照されたい）。

【０１８４】

他の交差手法を使用して、二重特異性抗体の重鎖と軽鎖の間又は重鎖内で、一方又は両方のアームにおいて、可変又は定常、又は両ドメインを交換することによって、本発明の完全長二重特異性抗体を生成してもよい。これらの交換としては、例えば、国際公開第２００９／０８０２５４号、同第２００９／０８０２５１号、同第２００９／０１８３８６号、及び同第２００９／０８０２５２号に記載されるＶＨ－ＣＨ１とＶＬ－ＣＬ、ＶＨとＶＬ、ＣＨ３とＣＬ、及びＣＨ３とＣＨ１が挙げられる。

【０１８５】

他の手法、例えば、あるＣＨ３表面における正に荷電した残基及び第２のＣＨ３表面における負に荷電した残基を置換することによる静電的相互作用を使用する重鎖ヘテロ二量体化の促進が、米国特許出願公開第２０１０／００１５１３３号、米国特許出願公開第２００９／０１８２１２７号、米国特許出願公開第２０１０／０２８６３７号、又は米国特許出願公開第２０１１／０１２３５３２号に記載されるように使用されてもよい。他の手法では、ヘテロ二量体化は、米国特許出願公開第２０１２／０１４９８７６号又は米国特許出願公開第２０１３／０１９５８４９号に記載されているように、以下の置換：Ｌ３５１Ｙ＿Ｆ４０５Ａ＿Ｙ４０７Ｖ／Ｔ３９４Ｗ、Ｔ３６６Ｉ＿Ｋ３９２Ｍ＿Ｔ３９４Ｗ／Ｆ４０５Ａ＿Ｙ４０７Ｖ、Ｔ３６６Ｌ＿Ｋ３９２Ｍ＿Ｔ３９４Ｗ／Ｆ４０５Ａ＿Ｙ４０７Ｖ、Ｌ３５１Ｙ＿Ｙ４０７Ａ／Ｔ３６６Ａ＿Ｋ４０９Ｆ、Ｌ３５１Ｙ＿Ｙ４０７Ａ／Ｔ３６６Ｖ＿Ｋ４０９Ｆ、Ｙ４０７Ａ／Ｔ３６６Ａ＿Ｋ４０９Ｆ、又はＴ３５０Ｖ＿Ｌ３５１Ｙ＿Ｆ４０５Ａ＿Ｙ４０７Ｖ／Ｔ３５０Ｖ＿Ｔ３６６Ｌ＿Ｋ３９２Ｌ＿Ｔ３９４Ｗ（第１の

重鎖の第１のＣＨ３ドメインにおける修飾位置／第２の重鎖の第２のＣＨ３ドメインにおける修飾位置として表す）により促進することができる。

【０１８６】

ＳＥＥＤｂｏｄｙ技術を利用して、本発明の二重特異性抗体を生成してもよい。ＳＥＥＤｂｏｄｙは、それらの定常ドメインにおいて、米国特許出願公開第２００７０２８７１７０号に記載されるように、ヘテロ二量体化を促進するためにＩｇＡ残基で置換された選択ＩｇＧ残基を有する。

【０１８７】

変異は、典型的には、標準的な方法を使用して、抗体の定常ドメインなどの分子に対してＤＮＡレベルで行われる。

【０１８８】

実施形態

１）ＥＧＦＲについて陽性であり、かつ少なくとも１つのＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんを有する対象を治療する方法であって、ＥＧＦＲについて陽性であり、かつ少なくとも１つのＥＧＦＲ活性化変異を欠くがんを有する対象に、治療有効量の単離された二重特異性抗上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）／肝細胞増殖因子受容体（ｃ－Ｍｅｔ）抗体を投与することを含む、方法。

２）がんを有する対象を二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体により治療する方法であって、

ａ）対象由来の生体試料を提供することと、

ｂ）試料における活性化変異を欠くＥＧＦＲの有無を判定することと、

ｃ）ＥＧＦＲ活性化変異を欠くと判定された対象に、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体を投与するか又は投与を提供することと、を含む、方法。

３）少なくとも１つの活性化変異が、ＥＧＦＲの少なくとも１つの生物活性を増加させる変異である、実施形態１又は２に記載の方法。

４）ＥＧＦＲの少なくとも１つの生物活性が、チロシンキナーゼ活性、リガンド非依存性シグナル伝達、細胞増殖の増加、ＭＡＰＫ／ＥＲＫ経路へのシグナル伝達、遺伝子転写、二量体化（ＥＧＦＲ：ＥＧＦＲ）、及びヘテロ二量体化（ＥＧＦＲ：ＨＥＲ２又はＥＧＦＲ：ＨＥＲ３）からなる群から選択される、実施形態３に記載の方法。

５）ＥＧＦＲの少なくとも１つの生物活性を増加させる少なくとも１つの活性化変異が、Ｌ７１８Ｑ、Ｇ７１９Ａ、Ｇ７１９Ｘ（Ｘは任意のアミノ酸である）、Ｌ８６１Ｘ（Ｘは任意のアミノ酸である）、Ｌ８５８Ｒ、Ｅ７４６Ｋ、Ｌ７４７Ｓ、Ｅ７４９Ｑ、Ａ７５０Ｐ、Ａ７５５Ｖ、Ｖ７６５Ｍ、Ｃ７９７Ｓ、Ｌ８５８Ｐ又はＴ７９０Ｍの置換、Ｅ７４６～Ａ７５０の欠失、Ｒ７４８～Ｐ７５３の欠失、Ｍ７６６とＡ７６７との間へのＡｌａ（Ａ）の挿入、Ｓ７６８とＶ７６９との間へのＳｅｒ、Ｖａｌ、及びＡｌａ（ＳＶＡ）の挿入、Ｐ７７２とＨ７７３との間へのＡｓｎ及びＳｅｒ（ＮＳ）の挿入、Ｄ７６１とＥ７６２、Ａ７６３とＹ７６４、Ｙ７６４とＹ７６５、Ｍ７６６とＡ７６７、Ａ７６７とＶ７６８、Ｓ７６８とＶ７６９、Ｖ７６９とＤ７７０、Ｄ７７０とＮ７７１、Ｎ７７１とＰ７７２、Ｐ７７２とＨ７７３、Ｈ７７３とＶ７７４、Ｖ７７４とＣ７７５との間への１つ以上のアミノ酸の挿入、ＥＧＦＲエキソン２０における１つ以上の欠失、ＥＧＦＲエキソン２０における１つ以上の挿入、Ｓ７６８Ｉ、Ｌ８６１Ｑ及びＧ７１９Ｘ（Ｘは任意のアミノ酸である）からなる群から選択される少なくとも１つの変異を含む、実施形態３に記載の方法。

６）方法が、ＫＲＡＳ、ＰＩＫ３ＣＡ、及びＰＴＥＮからなる群から選択されるいずれか１つの遺伝子における少なくとも１つの変異の有無を判定することと、活性化変異を欠くＥＧＦＲを有すると判定され、かつＫＲＡＳ、ＰＩＫ３ＣＡ、及びＰＴＥＮからなる群から選択されるいずれか１つの遺伝子における少なくとも１つの変異を欠くと判定された対象に、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体を投与するか又は投与を提供することと、を更に含む、実施形態１～５のいずれか１つに記載の方法。

７）ＫＲＡＳにおける少なくとも１つの変異が、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ａ及びＧ

１２Ｄからなる群から選択される、実施形態６に記載の方法。
８）ＫＲＡＳにおける少なくとも１つの変異が、Ｇ１２Ｃである、実施形態７に記載の方法。
９）ＰＩ３Ｋにおける少なくとも１つの変異が、Ｅ５４５Ｋ、Ｈ１０４７Ｌ、及びＰＩ３Ｋ増幅からなる群から選択される、実施形態８に記載の方法。
１０）ＰＴＥＮにおける少なくとも１つの変異が、ＰＴＥＮ欠失である、実施形態６に記載の方法。
１１）二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、ＥＧＦＲに特異的に結合する第１のドメインと、ｃ－Ｍｅｔに特異的に結合する第２のドメインと、を含み、第１のドメインが、配列番号１の重鎖相補性決定領域１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２のＨＣＤＲ２、配列番号３のＨＣＤＲ３、配列番号４の軽鎖相補性決定領域１（ＬＣＤＲ１）、配列番号５のＬＣＤＲ２、及び配列番号６のＬＣＤＲ３を含み、ｃ－Ｍｅｔに結合する第２のドメインが、配列番号７のＨＣＤＲ１、配列番号８のＨＣＤＲ２、配列番号９のＨＣＤＲ３、配列番号１０のＬＣＤＲ１、配列番号１１のＬＣＤＲ２、及び配列番号１２のＬＣＤＲ３を含む、実施形態１～１０に記載の方法。
１２）ＥＧＦＲに特異的に結合する第１のドメインが、配列番号１３の重鎖可変領域（ＶＨ）及び配列番号１４の軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、ｃ－Ｍｅｔに特異的に結合する第２のドメインが、配列番号１５のＶＨ及び配列番号１６のＶＬを含む、実施形態１～１１のいずれか１つに記載の方法。
１３）二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、ＩｇＧ１アイソタイプである、実施形態１～１２のいずれか１つに記載の方法。
１４）二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、配列番号１７の第１の重鎖（ＨＣ１）、配列番号１８の第１の軽鎖（ＬＣ１）、配列番号１９の第２の重鎖（ＨＣ２）、及び配列番号２０の第２の軽鎖（ＬＣ２）を含む、実施形態１～１３のいずれか１つに記載の方法。
１５）二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、１つ以上のＦｃサイレンシング変異を含む、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の方法。
１６）１つ以上のＦｃサイレンシング変異が、Ｆｃγ受容体に対する親和性を減少させる、実施形態１４に記載の方法。
１７）１つ以上のＦｃサイレンシング変異が、Ｖ２３４Ａ／Ｇ２３７Ａ／Ｐ２３８Ｓ／Ｈ２６８Ａ／Ｖ３０９Ｌ／Ａ３３０Ｓ／Ｐ３３１Ｓを含む、実施形態１５又は１６に記載の方法。
１８）二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、約１％～約１５％の間のフコース含量を有する二分岐グリカン構造を含む、実施形態１～１７のいずれか１つに記載の方法。
１９）対象が、１つ以上の以前の抗がん療法による治療に対して再発性又は抵抗性である、実施形態１～１８のいずれか１つに記載の方法。
２０）１つ以上の以前の抗がん療法が、１つ以上の、化学療法剤、チェックポイント阻害剤、標的抗がん療法若しくはキナーゼ阻害剤、又はそれらの任意の組み合わせを含む、実施形態１９に記載の方法。
２１）１つ以上の以前の抗がん療法が、カルボプラチン、パクリタキセル、ゲムシタビン、シスプラチン、ビノレルビン、ドセタキセル、パルボシクリブ、クリゾチニブ、ＰＤ－（Ｌ）１軸阻害剤、ＥＧＦＲの阻害剤、ｃ－Ｍｅｔの阻害剤、ＨＥＲ２の阻害剤、ＨＥＲ３の阻害剤、ＨＥＲ４の阻害剤、ＶＥＧＦＲの阻害剤、ＡＸＬの阻害剤、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、バンデタニブ、アファチニブ、オシメルチニブ、ラゼルチニブ、ポジオチニブ、クリオチニブ、カボザンチニブ、カプマチニブ、アキシチニブ、レンバチニブ、ニンテダニブ、レゴラフェニブ、パゾパニブ、ソラフェニブ、若しくはスニチニブ、又はそれらの任意の組み合わせを含む、実施形態２０に記載の方法。
２２）対象が、治療未経験である、実施形態１～１８のいずれか１つに記載の方法。
２３）活性化変異を欠くＥＧＦＲについて陽性であるがんは、ＡＬＫ、ＡＰＣ、ＢＲＡＦ、ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２、ＣＤＫＮ２Ａ、ＣＤＫＮ２Ｂ、ＣＴＮＮＢ１、ＥＲＢＢ２

、ＥＲＢＢ３、ＦＧＦＲ３、ＫＩＴ、ＬＲＰ１Ｂ、ＭＥＴ、ＭＬＨ１、ＭＳＨ３、ＮＯＴＣＨ１、ＮＴＲＫ１、ＲＥＴ、ＲＯＳ１、ＳＴＫ１１、ＴＰ５３、及びＶＥＧＦＡからなる群から選択される遺伝子における少なくとも１つの変異について陽性である、実施形態１～２２のいずれか１つに記載の方法。

２４）がんが、肺がん、胃がん、結腸直腸がん、脳がん、上皮細胞に由来するがん、乳がん、卵巣がん、結腸直腸がん、肛門がん、前立腺がん、腎臓がん、膀胱がん、頭頸部がん、咽頭がん、鼻のがん、膵臓がん、皮膚がん、口腔がん、舌のがん、食道がん、膣がん、子宮頸がん、脾臓のがん、精巣がん、胃がん、胸腺のがん、結腸がん、甲状腺がん、肝臓がん、肝細胞がん（ＨＣＣ）又は散発性若しくは遺伝性乳頭状腎細胞がん（ＰＲＣＣ）、あるいはそれらの任意の組み合わせである、実施形態１～２３のいずれか１つに記載の方法。

２５）肺がんが、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、小細胞肺がん（ＳＣＬＣ）、若しくは肺腺がん、肺肉腫様がん、又はそれらの任意の組み合わせである、実施形態２４に記載の方法。

２６）対象に１つ以上の抗がん療法を更に施すことを含む、実施形態１～２５のいずれか１つに記載の方法。

２７）１つ以上の抗がん療法が、化学療法、放射線療法、手術、標的抗がん治療、キナーゼ阻害剤、又はそれらの任意の組み合わせを含む、実施形態２６に記載の方法。

２８）キナーゼ阻害剤が、ＥＧＦＲの阻害剤、ｃ－Ｍｅｔの阻害剤、ＨＥＲ２の阻害剤、ＨＥＲ３の阻害剤、ＨＥＲ４の阻害剤、ＶＥＧＦＲの阻害剤、又はＡＸＬの阻害剤である、実施形態２０に記載の方法。

２９）キナーゼ阻害剤が、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、バンデタニブ、アファチニブ、オシメルチニブ、ラゼルチニブ、ポジオチニブ、クリオチニブ、カボザンチニブ、カプマチニブ、アキシチニブ、レンバチニブ、ニンテダニブ、レゴラフェニブ、パゾパニブ、ソラフェニブ、又はスニチニブである、実施形態２８に記載の方法。

３０）二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、約１４０ｍｇ～約２２４０ｍｇの間の用量で投与される、実施形態１～２９のいずれか１つに記載の方法。

３１）二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、約７００ｍｇ、約７５０ｍｇ、約８００ｍｇ、約８５０ｍｇ、約９００ｍｇ、約９５０ｍｇ、約１０００ｍｇ、約１０５０ｍｇ、約１１００ｍｇ、約１１５０ｍｇ、約１２００ｍｇ、約１２５０ｍｇ、約１３００ｍｇ、約１３５０ｍｇ、約１４００ｍｇ、約１４５０ｍｇ、約１５００ｍｇ、約１５５０ｍｇ、約１５７５ｍｇ、約１６００ｍｇ、約１６５０ｍｇ、約１７００ｍｇ、約１７５０ｍｇ、約１８００ｍｇ、約１８５０ｍｇ、約１９００ｍｇ、約１９５０ｍｇ、約２０００ｍｇ、約２０５０ｍｇ、約２１００ｍｇ、約２１５０ｍｇ、約２２００、又は約２２４０ｍｇの用量で投与される、実施形態１～３０のいずれか１つに記載の方法。

３２）二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、１０５０ｍｇの用量で投与される、実施形態１～３１のいずれか１つに記載の方法。

３３）二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、１４００ｍｇの用量で投与される、実施形態１～３１のいずれか１つに記載の方法。

３４）二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、１５７５ｍｇの用量で投与される、実施形態１～３１のいずれか１つに記載の方法。

３５）二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、１６００ｍｇの用量で投与される、実施形態１～３１のいずれか１つに記載の方法。

３６）二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、２１００ｍｇの用量で投与される、実施形態１～３１のいずれか１つに記載の方法。

３７）二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、２２４０ｍｇの用量で投与される、実施形態１～３１のいずれか１つに記載の方法。

３８）二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、週２回、週１回、２週間に１回、３週間に１回、又は４週間に１回投与される、実施形態１～３７のいずれか１つに記載の方法。

３９）二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、静脈内投与される、実施形態１～３８のいずれか１つに記載の方法。
４０）二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、皮下投与される、実施形態１～３８のいずれか１つに記載の方法。
４１）方法が、アンフィレグリンのレベルを判定することと、活性化変異を欠くＥＧＦＲを有すると判定され、かつアンフィレグリンについて陽性であると判定された対象に、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体を投与するか又は投与を提供することと、を更に含む、実施形態１～５のいずれか１つに記載の方法。

【０１８９】

次に、本発明を以下の特定の非限定的な実施例を参照して説明する。

【０１９０】

実施例１．活性化変異を欠くＥＧＦＲを発現する非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）患者由来異種移植片（patient-derived xenograft、ＰＤＸ）腫瘍の特徴付け。
免疫組織化学（immunohistochemistry、ＩＨＣ）によって決定される、ＥＧＦＲ及びＭＥＴタンパク質レベル；近接ライゲーションアッセイ（proximity ligation assay、ＰＬＡ）によって決定される、シグナル伝達；並びに腫瘍関連マクロファージ（tumor associated macrophage、ＴＡＭ）含量を、活性化変異を欠くＥＧＦＲを有する３９個のＮＳＣＬＣ患者由来異種移植片（ＰＤＸ）モデルにおいて評価した。ＥＧＦＲにおける活性化変異の欠如を、全エクソーム解析（ＷＥＳ）によって判定した。ホルマリン固定及びパラフィン包埋（formalin fixed and paraffin embedded、ＦＦＰＥ）された、活性化変異を欠くＥＧＦＲを有する３９個のＮＳＣＬＣ ＰＤＸ腫瘍を、Ｃｈａｒｌｅｓ Ｒｉｖｅｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ（ＣＲＬ，Ｆｒｅｉｂｕｒｇ，Ｇｅｒｍａｎｙ）から入手した。腫瘍は、１９個の腺がん及び２０個の類表皮ＮＳＣＬＣを含んでいた。ＩＨＣ及びＰＬＡを使用して、これらのモデルにおけるＥＧＦＲ及びＭＥＴの両方について、受容体タンパク質レベルと受容体シグナル伝達との間の相関を評価した。

【０１９１】

ＩＨＣ研究のために、組織切片を、Ｓｍｉｔｈら（２０１５）に記載のとおり処理した（Ａｎｎｏｔａｔｉｏｎ ｏｆ ｈｕｍａｎ ｃａｎｃｅｒｓ ｗｉｔｈ ＥＧＦＲ ｓｉｇｎａｌｉｎｇ－ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ｐｒｏｔｅｉｎ ｃｏｍｐｌｅｘｅｓ ｕｓｉｎｇ ｐｒｏｘｉｍｉｔｙ ｌｉｇａｔｉｏｎ ａｓｓａｙｓ．Ｍａｔｔｈｅｗ Ａ．Ｓｍｉｔｈ ｅｔ．ａｌ．２０１５、Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ、８（３５９）：ｒａ４）。簡単に説明すると、切片を再水和し、抗原を回収した。１．５％ウシ血清アルブミン（bovine serum albumin、ＢＳＡ）とのインキュベーションによって非特異的結合をブロックし、ＥＧＦＲを標的とするウサギ抗体（Ｖｅｎｔａｎａ、クローン５Ｂ７）を使用して、又はＭＥＴクローンＤ１Ｃ２（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ）及びホスホ－ＭＥＴクローンＤ２６（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ）とともに、０．５％ＰＢＳＴ中のＢＳＡ中で一晩インキュベートした。スライドをＰＢＳＴで２回洗浄し、ＥｎＶｉｓｉｏｎ＋抗ウサギ（Ｋ４００３１１－２、Ａｇｉｌｅｎｔ）とともに１時間インキュベートし、ＤＡＢ（ｄｉａｍｉｎｏｂｅｎｚｉｄｉｎｅ、ジアミノベンジジン）によって可視化した。スライドをヘマトキシリンで対比染色し、再水和し、しっかり取り付けた（hard-mounted）。Ｈスコアを計算するために、細胞の染色強度をスコア化し（０、１＋、２＋、３＋）、各強度での細胞のパーセンテージを決定した。次いで、式［１×（％細胞１＋）＋２×（％細胞２＋）＋３×（％細胞３＋）］を使用して、各ＰＤＸモデルについて０～３００の範囲のＨスコアを計算した。

【０１９２】

近接ライゲーションアッセイ（ＰＬＡ）は、公開されたプロトコル（Ａｎｎｏｔａｔｉｏｎ ｏｆ ｈｕｍａｎ ｃａｎｃｅｒｓ ｗｉｔｈ ＥＧＦＲ ｓｉｇｎａｌｉｎｇ－ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ｐｒｏｔｅｉｎ ｃｏｍｐｌｅｘｅｓ ｕｓｉｎｇ ｐｒｏｘｉｍｉｔｙ ｌｉｇａｔｉｏｎ ａｓｓａｙｓ．Ｍａｔｔｈｅｗ Ａ．Ｓｍｉｔｈ ｅｔ．ａｌ．２０１５、Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ、８（３５９）：ｒａ４）に従っ

て実施した。簡潔には、ＦＦＰＥ　ＰＤＸ腫瘍の５μｍ切片を含有するスライドを、キシレン及び段階的アルコールによって再水和させた。熱誘導性エピトープ回復を、トリス－ＥＤＴＡ（ｐＨ９）中、プレッシャークッカー中で２０分間行い、次いで２０分間冷却した。１．５％ウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）とともに室温で３０分間インキュベートすることによって非特異的結合をブロックした。一次抗体を、１：３００に希釈したＥＧＦＲを標的とするウサギ抗体（クローンＤ３８Ｂ１、Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）又はＭＥＴクローンＤ１Ｃ２（Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ）、及び増殖因子受容体結合タンパク質２（ＧＲＢ２）（クローン８１、ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）を標的とするマウス抗体を使用して、０．５％リン酸緩衝生理食塩水（phosphate-buffered saline、ＰＢＳ）－Ｔｗｅｅｎ２０（ＰＢＳＴ）中の１．５％ＢＳＡ中で一晩インキュベートした。ＰＬＡプローブは、ウサギ（－）及びマウス（＋）であり、Ｄｕｏｌｉｎｋ（商標）Ｉｎ　Ｓｉｔｕ　ＰＬＡ　Ｆａｒ　Ｒｅｄキット（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）で検出した。Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ４８８結合抗サイトケラチンを使用して、上皮領域（クローンＡＥ１／ＡＥ３、ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）を区別した。

【０１９３】

共焦点像は、４０×１．２５ＮＡ（数値開口）プランアポクロマート油浸対物レンズ（Ｌｅｉｃａ　Ｍｉｃｒｏｓｙｓｔｅｍｓ　ＣＭＳ　ＧｍｂＨ）を通して、Ｌｅｉｃａ　ＴＣＳ　ＳＰ５　ＡＯＢＳ（Ａｃｏｕｓｔｏ　Ｏｐｔｉｃａｌ　Ｂｒｅａｍ　Ｓｐｌｉｔｔｅｒ、音響光学ビームスプリッタ）レーザ走査共焦点顕微鏡で取得した。ダイオード（４０５）及びＨｅＮｅ（６４７）レーザ線を適用して試料を励起し、調整可能な発光を使用して蛍光色素間のクロストークを最小限にした。各試料のＺ－スタック（０．５μｍ厚スライス）画像を光電子増倍管検出器で捕捉し、ＬＡＳ　ＡＦソフトウェアバージョン２．６（Ｌｅｉｃａ　Ｍｉｃｒｏｓｙｓｔｅｍｓ）を用いて最大投影を作成した。更なる蛍光画像を、４０×１．２５ＮＡ油浸対物レンズ、並びにＤＡＰＩ及びＣｙ５フィルターキューブを備えた完全自動化直立Ｚｅｉｓｓ　ＡｘｉｏＩｍａｇｅｒＺ．１顕微鏡で取得した。ＡｘｉｏＣａｍ　ＭＲｍ　ＣＣＤ（電荷結合素子）カメラ及びＡｘｉｏｖｉｓｉｏｎバージョン４．６ソフトウェアスイート（Ｃａｒｌ　Ｚｅｉｓｓ　Ｉｎｃ．）を使用して画像を生成した。全ての組織ベースのＰＬＡ及びＡＱＵＡ分析画像は、完全電動ステージ並びにＤＡＰＩ、Ｃｙ３、ＦＩＴＣ（フルオレセインイソチオシアネート）、及びＣｙ５フィルターキューブを備えたＡＱＵＡワークステーション（ＰＭ－２０００、ＨｉｓｔｏＲｘ）上で２０×対物レンズ（乾燥）を使用して取得した。画像を個々のチャネルとして保存し、マージされたＲＧＢ　ＴＩＦＦ画像としてエクスポートした（Ａｎｎｏｔａｔｉｏｎ　ｏｆ　ｈｕｍａｎ　ｃａｎｃｅｒｓ　ｗｉｔｈ　ＥＧＦＲ　ｓｉｇｎａｌｉｎｇ－ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ　ｐｒｏｔｅｉｎ　ｃｏｍｐｌｅｘｅｓ　ｕｓｉｎｇ　ｐｒｏｘｉｍｉｔｙ　ｌｉｇａｔｉｏｎ　ａｓｓａｙｓ．Ｍａｔｔｈｅｗ　Ａ．Ｓｍｉｔｈ　ｅｔ．ａｌ．２０１５，Ｓｃｉｅｎｃｅ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ、８（３５９）：８（３５９）：ｒａ４、ＭＥＴ－ＧＲＢ２　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ－Ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ　Ｃｏｍｐｌｅｘｅｓ　Ｃｏｒｒｅｌａｔｅ　ｗｉｔｈ　Ｏｎｃｏｇｅｎｉｃ　ＭＥＴ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　ａｎｄ　Ｓｅｎｓｉｔｉｖｉｔｙ　ｔｏ　ＭＥＴ　Ｋｉｎａｓｅ　Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ．Ｍａｔｔｈｅｗ　Ａ．Ｓｍｉｔｈ　ｅｔ．ａｌ．２０１７，Ｃｌｉｎ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．２０１７，２３（２２）：７０８４－７０９６）。

【０１９４】

ＰＬＡスコアを前述のように決定した（Ｓｍｉｔｈ　ｅｔ．ａｌ．２０１５）。簡潔には、ＰＬＡを、細胞あたりの病巣に基づくスコアリング基準を使用して手動で定量化し（０、検出不能；１＋、細胞あたり１～５の病巣；２＋、細胞あたり＞５～２０の病巣；３＋、細胞あたり＞２０の病巣）、「高」（両方のコアにおいて２＋～３＋）又は「低」（０～１＋）と注釈した。

【０１９５】

結果は、ＩＨＣスコアとＰＬＡスコアとの間の統計的に有意な相関が、ＥＧＦＲ（ｒ＝０．６３、ｐ＜０．０００１、図１Ａ参照）及びＭＥＴ（ｒ＝０．８３、ｐ＜０．０００

１、図２Ａ参照）の両方について観察されたことを示唆した。スピアマンの相関係数を使用してｒ値を計算し、両側検定を使用してｐ値を計算した（Ｐｒｉｓｍ　Ｇｒａｐｈｐａｄ　ｖ．７．０．０）。具体的には、１７個未満のＸＹ対が存在する場合、並べ替え検定を使用して、スピアマン相関係数のｐ値を計算した。そうでない場合、統計値

【０１９６】

【数１】

$$r\sqrt{\frac{n-2}{1-r^2}}$$

（式中、ｒはスピアマンの相関係数であり、ｎはＸＹ対の数である）を自由度ｎ－２でスチューデントのｔ分布と比較した。

【０１９７】

実施例２．Ｆｃ受容体の関与は、活性化変異を欠くＥＧＦＲを有するＮＳＣＬＣモデルにおけるアミバンタマブの有効性に必要ではない。

次に、活性化変異を欠くＥＧＦＲを有するＮＳＣＬＣモデルにおけるアミバンタマブの有効性をインビボで試験した。

【０１９８】

インビボ研究は、Ｊａｎｓｓｅｎ　Ａｎｉｍａｌ　ａｎｄ　Ｃａｒｅ　ａｎｄ　Ｕｓｅ　Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅの方針及び手順に従って、Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ（ＣＲＬ、Ｆｒｅｉｂｕｒｇ，Ｇｅｒｍａｎｙ）で行った。１４個のＮＳＣＬＣ　ＰＤＸ腫瘍を、ＮＭＲＩ　ｎｕ／ｎｕマウス（ＣＲＬ）の側腹部に皮下移植し、腫瘍が５０～２００ｍｍ^{3}に達したときに処置群に無作為化した。処置は、１０ｍｇ／ｋｇのアイソタイプ対照、又はアミバンタマブ、又はサイレントＦｃを有するＥＧＦＲ／ＭＥＴ二重特異性抗体のいずれかの腹腔内注射によって、週２回、３週間投与した。ＥＧＦＲ／ＭＥＴ－サイレントＦｃ抗体は、アミバンタマブのＥＧＦＲ及びＭＥＴアームを保持し、Ｆｃγ受容体及びＣｑ１補体に対する親和性を統計的に有意に減少させるために重鎖に対して行われた置換Ｖ２３４Ａ／Ｇ２３７Ａ／Ｐ２３８Ｓ／Ｈ２６８Ａ／Ｖ３０９Ｌ／Ａ３３０Ｓ／Ｐ３３１Ｓを有する。腫瘍をノギスで測定し、次式：（長さ×（幅）^{2}）／２を使用して腫瘍体積を計算した。腫瘍増殖阻害パーセント（％ＴＧＩ）値を、式：｛１－［（処置$_t$－処置$_i$）／（対照$_t$－対照$_i$）］｝×１００を使用して、最終投与の７日後に計算した。

【０１９９】

結果は、アミバンタマブが、試験した１４個のＰＤＸモデルのうち１３個において腫瘍増殖を阻害したことを示唆した（代表的な効果プロットを図２Ａ及び図２Ｂに示す）。アミバンタマブが活性を示したこれらの１３個のモデルのうち、Ｆｃ受容体への結合を欠くＥＧＦＲ／ＭＥＴ－サイレントＦｃ抗体は、同等の効力を有していた（図２Ａ及び図２Ｂ）。ＭＥＴ遺伝子増幅を有するモデルであるＬＸＦＡ２１５８は、アミバンタマブのＦｃ結合が有効性にとって重要である唯一のＰＤＸモデルであった（図２Ｃ）。これは、ＭＥＴ増幅及びＥＧＦＲ変異体モデル系におけるアミバンタマブとＦｃとの相互作用の必要性を実証した以前に報告されたデータ（Ｓｍｒｕｔｈｉ　Ｖｉｊａｙａｒａｇｈａｖａｎ　ｅｔ．ａｌ．２０２０、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ、１９（１０）：２０４４－２０５６）と一致する。

【０２００】

実施例３．受容体発現及びシグナル伝達とアミバンタマブのインビボでの有効性との間の関係。

次に、受容体発現又はシグナル伝達とアミバンタマブのインビボでの有効性との間の関係を評価した。

【０２０１】

ＩＨＣ及びＰＬＡアッセイは、実施例１に記載のように実施した。活性化変異を欠くＥ

ＧＦＲを有するＰＤＸ腫瘍におけるアミバンタマブの有効性（％ＴＧＩ）を、ＥＧＦＲ及びＭＥＴのＩＨＣ　Ｈスコア並びにＰＬＡスコアに関してプロットした（図３Ａ～図３Ｄ参照）。ＥＧＦＲについては、有効性とＩＨＣ及びＰＬＡの両方との間に正の相関が決定されたが（ＩＨＣ：ｒ＝０．３９７、ＰＬＡ：ｒ＝０．２２）、いずれの相関も統計的に有意ではなかった（ｐ＞０．０５）。腫瘍有効性とＭＥＴ発現又はシグナル伝達との間に正の相関関係は観察されなかった。

【０２０２】

実施例４．ＰＤＸ腫瘍のゲノム解析。

次に、活性化変異を欠くＥＧＦＲを有するＰＤＸ腫瘍の発現及び変異状態と、実施例２で得られた腫瘍増殖阻害％との関連を評価した。実施例２で使用した、活性化変異を欠くＥＧＦＲを有するＰＤＸ腫瘍における一般的ながん遺伝子の発現データ及び変異状態は、Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ（Ｆｒｅｉｂｕｒｇ，Ｇｅｒｍａｎｙ）によって提供され、完全に所有されている。図４Ａに列挙された一般的ながん遺伝子の発現をＲＮＡ－Ｓｅｑによって決定し、変異状態を全エクソーム解析によって決定した（図４Ｂ）。アミバンタマブは、活性化変異を欠くＥＧＦＲを有するこれらのＮＳＣＬＣ　ＰＤＸモデルの多くにおいて非常に有効であったが（図４Ｃ）、ＫＲＡＳ及びＰＩ３Ｋ経路における変異は、抗腫瘍活性の低下を示すバイオマーカーとして同定された（図４Ａ～図４Ｃ参照）。

【０２０３】

有効性に対するＥＧＦＲ相関を評価するとき、本発明者らは、観察された％ＴＧＩがデータセットの線形フィットを下回る傾向にあったが、ＥＧＦＲレベルが比較的高かったモデルのサブセットを観察した（図３Ａ）。興味深いことに、モデルのこのサブセットは、ＫＲＡＳ又はＰＩ３Ｋ経路に変異を有することが見出され、これらの経路における異常なシグナル伝達がアミバンタマブの活性を低下させ得ることを示唆した。

【０２０４】

実施例５．ＫＲＡＳ及びＰＩ３Ｋの経路変異を欠くＰＤＸ腫瘍は、アミバンタマブの有効性の増加に関連していた。

次に、実施例２からのＰＤＸ腫瘍のサブグループにおいて、アミバンタマブの有効性（％ＴＧＩ）と、Ｈスコア及びＰＬＡスコアの合計（表１参照）との関連を評価した。ここで、ＫＲＡＳ及びＰＩ３ＫなどのＥＧＦＲ及びＭＥＴの下流の既知の腫瘍形成ドライバー変異について陽性の腫瘍を除去した（表２参照）。相関係数及びｐ値は、実施例１に記載のように、スピアマンの相関係数及び両側検定（Ｐｒｉｓｍ　Ｇｒａｐｈｐａｄ　７．００）を使用して計算した。

【０２０５】

結果は、ＫＲＡＳ又はＰＩ３Ｋ経路変異を有する腫瘍の排除が、アミバンタマブの有効性とＥＧＦＲ発現及びシグナル伝達との間の統計的に有意な相関をもたらしたことを示した（ＩＨＣ＋ＰＬＡ－ｒ＝０．８８、ｐ＝０．００３２、図５Ａ参照）。実際に、ＥＧＦＲ　Ｈスコア≧１７０を有し、代替ドライバー変異を有さないモデルは、アミバンタマブによる処置で長期の腫瘍静止又は完全な腫瘍退縮を達成した（代表的な腫瘍増殖曲線を図２Ａ及び図２Ｂに示す）。アミバンタマブの有効性とＭＥＴ発現及びシグナル伝達との相関は観察されなかった（図５Ｂ）。

【０２０６】

【表１】

表１．アミバンタマブで処置した場合の、活性化変異を欠くＥＧＦＲを有するＰＤＸ腫瘍に対して決定されたＩＨＣスコア（Ｈスコア）、ＰＬＡスコア、それらの合計、及び％ＴＧＩ。

モデル	EGFR			MET			%TGI
	Hスコア	PLAスコア	合計	Hスコア	PLAスコア	合計	
LXAA SMTCA62	150	140	290	110	90	200	42.63
LXFA 1584	230	160	390	160	170	330	99.58
LXFA 2158	170	210	380	300	290	590	100.95
LXFA 2165	120	60	180	300	290	590	12.02
LXFA 586	130	150	280	40	0	40	51.05
LXFA 592	260	240	500	150	100	250	20.78
LXFE 1066	280	230	510	50	10	60	65.47
LXFE 2257	280	270	550	130	20	150	21.11
LXFE 470	160	180	340	140	40	180	52.8
LXFA 629	210	160	370	160	80	240	101
LXFA 677	290	220	510	190	90	280	111.8
LXFA 2201	110	0	110	300	200	500	−44.74
LXFE 2220	260	180	440	140	80	220	37.2
LXFE 772	180	100	280	60	0	60	81.9

【０２０７】

【表２】

表２．ＰＤＸ腫瘍において検出されたＫＲＡＳ及びＰＩ３Ｋ経路変異。

PDX腫瘍モデル	KRAS	PIK3CA	PTEN
LXFA 592	G12C	−	−
LXFE 470	−	E545K	−
LXFE 2220	−	H1047L	−
LXFE 1066	−	増幅	欠失（発現の喪失に関連する）
LXFE 2257	−	−	喪失（発現の喪失に関連する）

【０２０８】

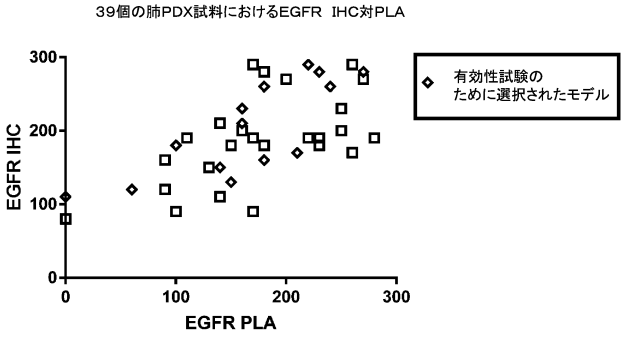
実施例６．活性化変異を欠くＥＧＦＲを有するＰＤＸ腫瘍におけるＥＧＦＲリガンドの発現とアミバンタマブの有効性との関連の分析。

次に、活性化変異を欠くＥＧＦＲを有するＰＤＸ腫瘍におけるＥＧＦＲリガンドの発現と、実施例２で得られた腫瘍増殖阻害％との関連を評価した。実施例２で使用された活性化変異を欠くＥＧＦＲを有するＰＤＸ腫瘍における上皮成長因子（ＥＧＦ）、アンフィレグリン（ＡＲＥＧ）、形質転換成長因子α（ＴＧＦα）、ヘパリン結合ＥＧＦ様成長因子（ＨＢＥＧＦ）、ベタセルリン（ＢＴＣ）、エピレグリン（ＥＲＥＧ）、及びエピジェン（ＥＰＧＮ）の発現を、ＲＮＡ－Ｓｅｑを使用して決定した。これらのデータは、Ｃｈａｒｌｅｓ Ｒｉｖｅｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ（Ｆｒｅｉｂｕｒｇ，Ｇｅｒｍａｎｙ）によって提供され、完全に所有されている。アンフィレグリン発現は、インビボでの有効性が試験された１４個のＮＳＣＬＣモデルのうちの１１個についてのみ利用可能であった（ＬＸＦＡ２１５８、ＬＸＦＡ２１６５、及びＬＸＦＡ２２０１についてはデータは利用可能でなかった）。統計的に有意な相関（ｒ＝０．６６、ｐ＝０．０３）が、アンフィレグ

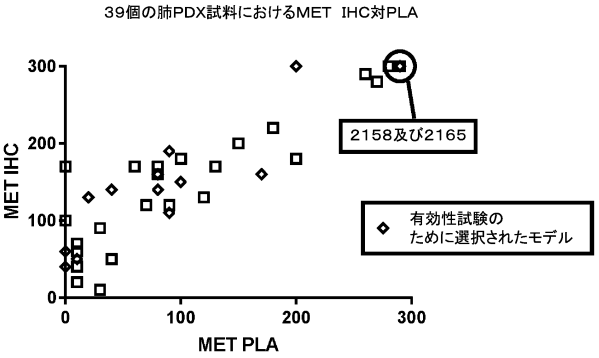
リン発現とアミバンタマブのインビボでの有効性との間に見出された（図６）。アンフィレグリン発現とアミバンタマブの有効性との間のこの関連は、ＫＲＡＳ及びＰＩ３Ｋ経路変異とは無関係であった。したがって、アンフィレグリン発現は、アミバンタマブによる治療から臨床上の利益を得る可能性が高い患者を同定することができる。

【図面】

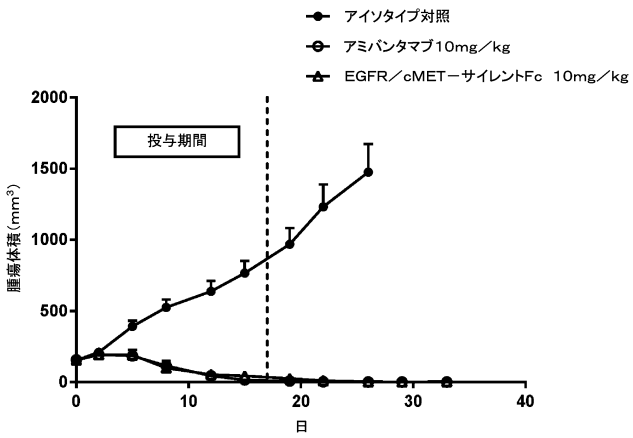
【図１Ａ】



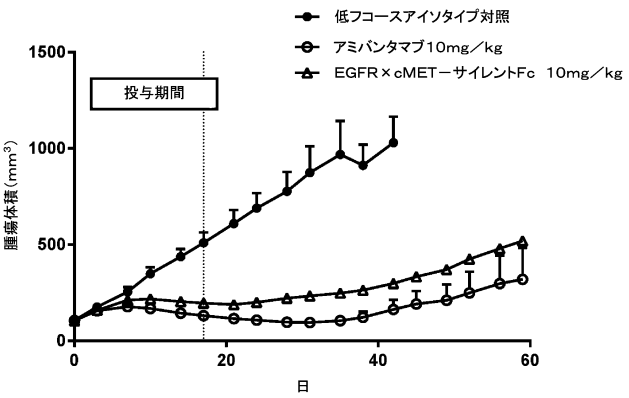
【図１Ｂ】



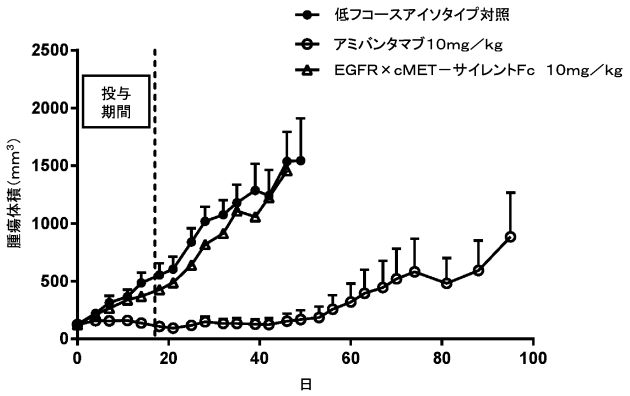
【図２Ａ】



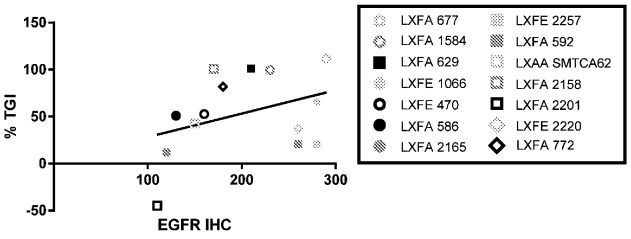
【図２Ｂ】



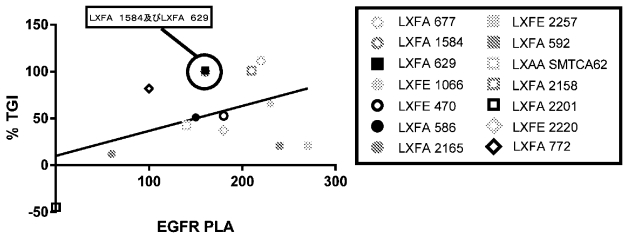
【図２Ｃ】



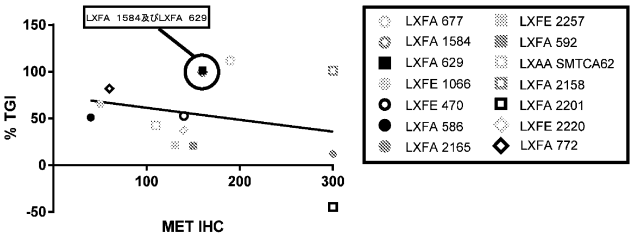
【図３Ａ】



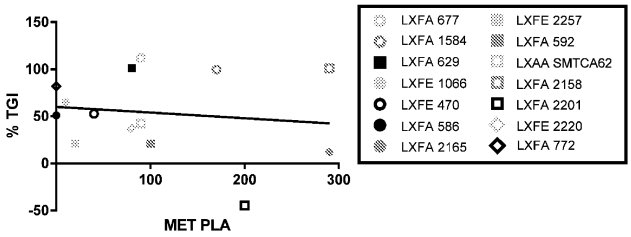
【図３Ｂ】



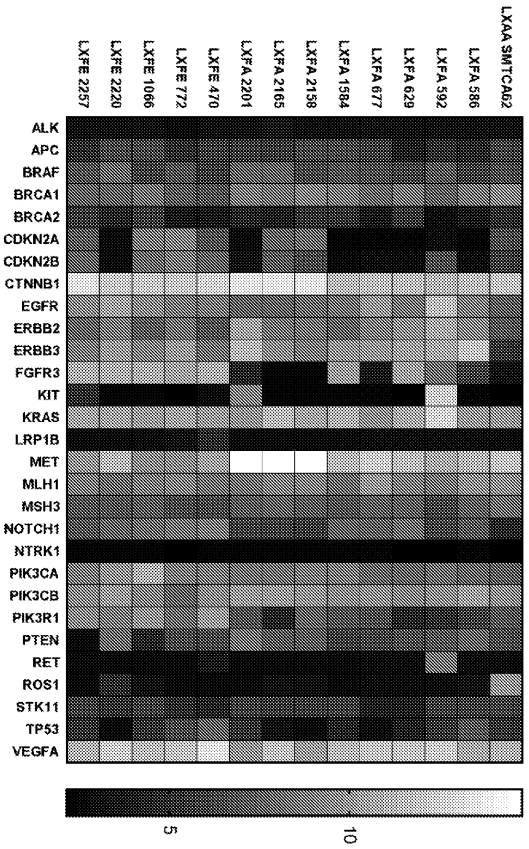
【図３Ｃ】



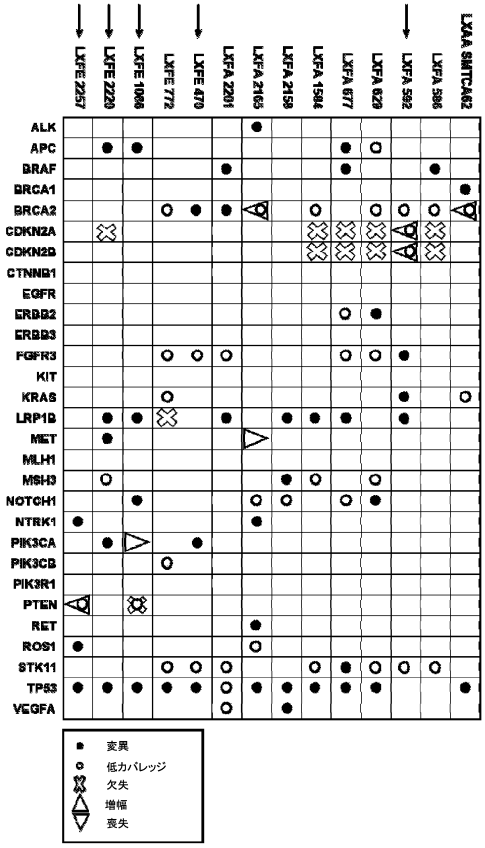
【図３Ｄ】



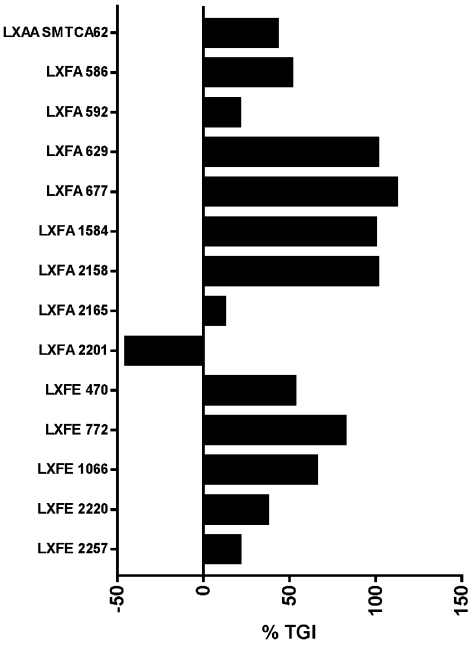
【図４Ａ】



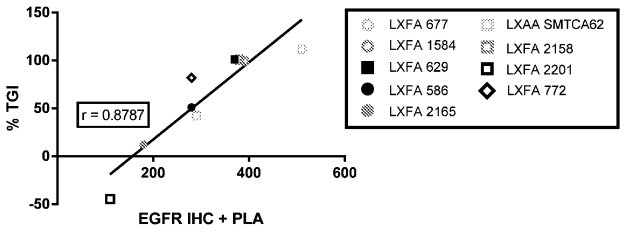
【図４Ｂ】



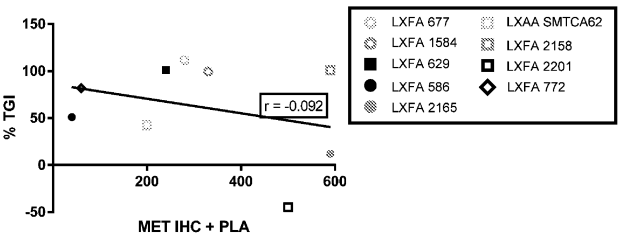
【図４Ｃ】



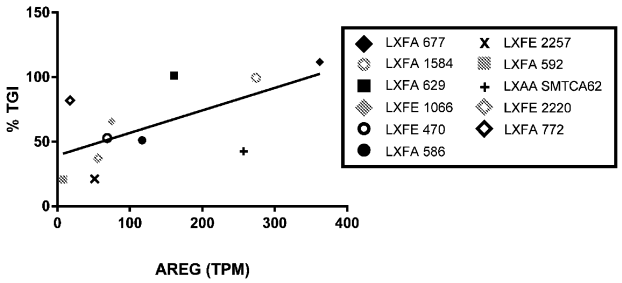
【図５Ａ】



【図５Ｂ】



【図６】



【配列表】

<u>2024509920000001.app</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2022/052009

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K39/395 A61P35/00 C07K16/28 C12Q1/6886
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P C07K C12Q

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	US 2014/141000 A1 (CHIU MARK [US] ET AL) 22 May 2014 (2014-05-22) paragraphs 387, 488, 541, 660, 665, 679; claims 46,47,49-53; figure 16 -----	1-5, 10-40 6-8 9
X	US 2020/270351 A1 (MOORES SHERI [US] ET AL) 27 August 2020 (2020-08-27) claims 1,7 ----- -/--	1

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] 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	Date of mailing of the international search report
22 May 2022	01/06/2022

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Lonnoy, Olivier

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2022/052009

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JANSSEN RESEARCH & DEVELOPMENT ET AL: "Identifier NCT02609776: Study of JNJ-61186372, a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody, in Participants With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer", INTERNET CITATION, 14 August 2020 (2020-08-14), pages 1-13, XP009532538, Retrieved from the Internet: URL:https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02609776 page 6, line 5, paragraph 2 - line 6 -----	2
Y	EP 2 977 464 A1 (TOPPAN PRINTING CO LTD [JP]) 27 January 2016 (2016-01-27) paragraph [0049]; claim 1 -----	6-8
A	VIJAYARAGHAVAN SMRUTHI ET AL: "Amivantamab (JNJ-61186372), an Fc Enhanced EGFR/cMet Bispecific Antibody, Induces Receptor Downmodulation and Antitumor Activity by Monocyte/Macrophage Trogocytosis", MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, vol. 19, no. 10, 1 October 2020 (2020-10-01), pages 2044-2056, XP055922856, US ISSN: 1535-7163, DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-20-0071 Retrieved from the Internet: URL:https://watermark.silverchair.com/2044.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAs8wggLLBgkqhkiG9w0BBwagggK8MIICuAIBADCCArEGCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMaappgP0M8nEWTLwIAgEQgIICgs2yEP1pQc2P3mPmkhh4NN6ZpVCSGtqkmv0aZHIOIva3YYLWDzIFhk2IPPryjfU8GSgcvpiWqTjqfK4a2dXg4GPYa-WsQCy> cited in the application abstract -----	1-40
A,P	DATABASE EMBASE [Online] ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; 1 July 2021 (2021-07-01), HENLEY B ET AL: "Efficacy of amivantamab, a bispecific EGFR/MET antibody, correlates with EGFR expression and signaling in NSCLC models with wild-type EGFR", XP002806561, Database accession no. EMB-635903773 abstract -----	1-40

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2022/052009

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

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

   a. [X] forming part of the international application as filed:

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

      [ ] on paper or in the form of an image file.

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

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

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

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

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

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2022/052009

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2014141000 A1	22-05-2014	AU 2013347962 A1	28-05-2015
		AU 2019200441 A1	07-02-2019
		AU 2021202394 A1	20-05-2021
		CA 2893505 A1	30-05-2014
		CL 2015001356 A1	06-11-2015
		CN 104955838 A	30-09-2015
		CN 113201073 A	03-08-2021
		CY 1121270 T1	29-05-2020
		DK 2922872 T3	02-01-2019
		DK 3447069 T3	16-11-2020
		EA 201590985 A1	30-11-2015
		EP 2922872 A1	30-09-2015
		EP 3447069 A1	27-02-2019
		EP 3808767 A1	21-04-2021
		ES 2700231 T3	14-02-2019
		ES 2831374 T3	08-06-2021
		HR P20182128 T1	08-02-2019
		HR P20201848 T1	08-01-2021
		HU E041499 T2	28-05-2019
		HU E052548 T2	28-05-2021
		IL 238796 A	30-06-2019
		JP 6423357 B2	14-11-2018
		JP 6773746 B2	21-10-2020
		JP 7019771 B2	15-02-2022
		JP 2016505537 A	25-02-2016
		JP 2019048817 A	28-03-2019
		JP 2021006561 A	21-01-2021
		JP 2022062155 A	19-04-2022
		KR 20150087365 A	29-07-2015
		KR 20220032654 A	15-03-2022
		LT 2922872 T	27-12-2018
		LT 3447069 T	10-12-2020
		MX 361088 B	26-11-2018
		NI 201500069 A	19-10-2015
		NZ 708352 A	25-10-2019
		PE 20151181 A1	19-08-2015
		PH 12015501118 A1	01-02-2016
		PL 2922872 T3	29-03-2019
		PT 2922872 T	18-01-2019
		PT 3447069 T	13-11-2020
		SG 11201503938V A	29-06-2015
		SI 2922872 T1	31-01-2019
		SI 3447069 T1	26-02-2021
		UA 117121 C2	25-06-2018
		US 2014141000 A1	22-05-2014
		US 2014255408 A1	11-09-2014
		US 2017101475 A1	13-04-2017
		WO 2014081954 A1	30-05-2014
US 2020270351 A1	27-08-2020	AU 2020229467 A1	12-08-2021
		CA 3131654 A1	03-09-2020
		CN 113840842 A	24-12-2021
		EP 3931224 A2	05-01-2022
		JP 2022521610 A	11-04-2022
		KR 20210132117 A	03-11-2021
		SG 11202108311R A	29-09-2021
		US 2020270351 A1	27-08-2020
		WO 2020174370 A2	03-09-2020

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2022/052009

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2977464 A1	27-01-2016	CN 105074009 A	18-11-2015
		EP 2977464 A1	27-01-2016
		JP 6520705 B2	29-05-2019
		JP WO2014148557 A1	16-02-2017
		SG 10201707548R A	30-10-2017
		SG 11201507739T A	29-10-2015
		US 2016002741 A1	07-01-2016
		WO 2014148557 A1	25-09-2014

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

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

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

弁理士　星川 亮

(72)発明者　ヘンリー，ベンジャミン ジェイ．

アメリカ合衆国 １９４７７ ペンシルベニア州，スプリング ハウス，マッキーン ロード １４００

(72)発明者　ムーアズ，シェリ エル．

アメリカ合衆国 １９４７７ ペンシルベニア州，スプリング ハウス，マッキーン ロード １４００

Ｆターム（参考）　4C085　AA14 BB01 CC23 EE01 GG02

4H045　AA11 AA20 AA30 BA10 BA40 DA76 EA28 FA74