

【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】令和5年7月24日(2023.7.24)

【国際公開番号】WO2020/174370

【公表番号】特表2022-521610(P2022-521610A)

【公表日】令和4年4月11日(2022.4.11)

【年通号数】公開公報(特許)2022-064

【出願番号】特願2021-549746(P2021-549746)

【国際特許分類】

A 6 1 K 3 9 / 3 9 5 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 3 5 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 4 5 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

C 1 2 Q 1 / 0 6 (2 0 0 6 . 0 1)

G 0 1 N 3 3 / 5 0 (2 0 0 6 . 0 1)

C 1 2 N 1 5 / 1 3 (2 0 0 6 . 0 1)

C 0 7 K 1 6 / 4 6 (2 0 0 6 . 0 1)

C 0 7 K 1 6 / 3 0 (2 0 0 6 . 0 1)

【 F I 】

A 6 1 K 3 9 / 3 9 5 T

A 6 1 K 3 9 / 3 9 5 E

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 K 4 5 / 0 0

C 1 2 Q 1 / 0 6

G 0 1 N 3 3 / 5 0 K

C 1 2 N 1 5 / 1 3 Z N A

C 0 7 K 1 6 / 4 6

C 0 7 K 1 6 / 3 0

【手続補正書】

【提出日】令和5年7月12日(2023.7.12)

【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】

二重特異性抗EGFR/c-Met抗体による治療に应答するEGFR、c-Met、又はEGFR及びc-Met発現がんを有する対象を診断及び治療する方法に用いられる医薬組成物であつて、前記医薬組成物は、二重特異性抗EGFR/c-Met抗体を含み、前記方法は、

a) 前記対象からの生体試料を提供することと、

b) 前記生体試料からのマクロファージ又は単球レベルを測定することと、

c) 前記生体試料からの前記マクロファージ又は単球レベルが閾値よりも高いとき、前記対象が、前記二重特異性抗EGFR/c-Met抗体による治療に应答する前記EGFR、c-Met、又はEGFR及びc-Met発現がんを有すると診断することと、

d) 前記抗EGFR/c-Met抗体による治療に应答すると診断された前記対象に、前記二重特異性抗EGFR/c-Met抗体を投与するか又は投与するために提供することと

10

20

30

40

50

を含む、前記医薬組成物。

【請求項 2】

E G F R、c - M e t、又はE G F R及びc - M e t発現がんを有すると疑われるか又は有する対象を二重特異性抗E G F R / c - M e t抗体で治療する方法に用いられる医薬組成物であって、前記医薬組成物は、二重特異性抗E G F R / c - M e t抗体を含み、前記方法は、

a) 前記対象が、閾値よりも高いマクロファージ又は単球レベルを有すると判定することと、

b) 前記閾値よりも高いマクロファージ又は単球レベルを有すると判定された前記対象に、前記二重特異性抗E G F R / c - M e t抗体を投与するか又は投与するために提供することと

10

を含む、前記医薬組成物。

【請求項 3】

二重特異性抗E G F R / c - M e t抗体による治療に対する、E G F R、c - M e t、又はE G F R及びc - M e t発現がんを有する対象の応答を予測する方法であって、前記方法は、

a) 前記対象からの生体試料を提供することと、

b) 前記生体試料からのマクロファージ又は単球レベルを測定することと、

c) 前記生体試料からの前記マクロファージ又は単球レベルが閾値よりも高いとき、前記対象が応答者であると予測することと

20

を含む、前記方法。

【請求項 4】

二重特異性抗E G F R / c - M e t抗体による治療に应答するE G F R、c - M e t、又はE G F R及びc - M e t発現がんを有する対象を治療する方法に用いられる医薬組成物であって、前記医薬組成物は、二重特異性抗E G F R / c - M e t抗体を含み、前記方法は、

a) 前記対象からの生体試料を提供することと、

b) 前記生体試料からのマクロファージ又は単球レベルを測定することと、

c) 前記生体試料からの前記マクロファージ又は単球レベルが閾値よりも高いとき、前記対象を前記二重特異性抗E G F R / c - M e t抗体で治療することと

30

を含む、前記医薬組成物。

【請求項 5】

E G F R、c - M e t、又はE G F R及びc - M e t発現がんを有する対象が二重特異性抗E G F R / c - M e t抗体による治療に应答するかどうかを判定し、前記対象を治療するかどうかを判断する方法に用いられる医薬組成物であって、前記医薬組成物は、二重特異性抗E G F R / c - M e t抗体を含み、前記方法は、

a) 前記対象からの生体試料を提供することと、

b) 前記生体試料からのマクロファージ又は単球レベルを測定することと、

c) 前記生体試料からのマクロファージ若しくは単球レベルが閾値よりも高いとき、前記E G F R、c - M e t、若しくはE G F R及びc - M e t発現がんを有する前記対象が前記二重特異性抗E G F R / c - M e t抗体による治療に应答すると診断するか、又は前記生体試料からのマクロファージ若しくは単球レベルが前記閾値よりも低いとき、前記E G F R、c - M e t、若しくはE G F R及びc - M e t発現がんを有する前記対象が前記二重特異性抗E G F R / c - M e t抗体による治療に应答しないと診断することと、

40

d) 前記二重特異性抗E G F R / c - M e t抗体による治療に应答すると診断された前記対象に前記二重特異性抗E G F R / c - M e t抗体を投与するか、又は前記二重特異性抗E G F R / c - M e t抗体による治療に应答しないと診断された前記対象に前記二重特異性抗E G F R / c - M e t抗体を投与することを控えることと

を含む、前記医薬組成物。

【請求項 6】

50

前記二重特異性抗EGFR/c-Met抗体が、

a) EGFRに結合する第1のドメインであって、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を含む、第1のドメインと、

b) c-Metに結合する第2のドメインであって、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、第2のドメインと

を含み、

場合により、

a) 前記EGFR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、

b) 前記c-Met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、

請求項1～5のいずれか一項に記載の医薬組成物又は方法。

【請求項7】

a) 前記二重特異性抗EGFR/c-Met抗体が、IgG1アイソタイプである、

b) 前記二重特異性抗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、

c) 前記閾値が、前記EGFR、c-Met、又はEGFR及びc-Met陽性がんを有する対象の集団からの前記生体試料中で観察されたマクロファージ又は単球の30パーセントイル値以上である、

d) 前記生体試料が、血液試料若しくは腫瘍組織生検材料である、又は

e) EGFR、c-Met、又はEGFR及びc-Met発現がんが、野生型EGFR、EGFR活性化変異、EGFR遺伝子増幅、循環HGFのレベルの上昇、野生型c-Met、c-Met活性化変異、c-Met遺伝子増幅、若しくは変異体KRAS、又はこれらの任意の組み合わせに関連し、場合により、

i) 前記EGFR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、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、H773とV774、V774とC775との間への1つ又は2つ以上のアミノ酸の挿入、EGFREキソン20における1つ又は2つ以上の欠失、又はEGFREキソン20における1つ又は2つ以上の挿入、あるいはこれらの任意の組み合わせを含む、若しくは

ii) 前記変異体KRASが、G12V、G12C、又はG12Aの置換を含む、

請求項1～6のいずれか一項に記載の医薬組成物又は方法。

【請求項8】

a) 前記対象が、新たに診断されたEGFR、c-Met、又はEGFR及びc-Met発現がんを有すると疑われるか又は有する、あるいは、

b) 前記対象が、以前の抗がん療法による治療に対して抵抗性であるか又は抵抗性を獲得しており、場合により、前記以前の抗がん療法が、化学療法、標的抗がん療法、又はキナーゼ阻害剤であり、場合により、

i) 前記キナーゼ阻害剤が、EGFR、c-Met、HER2、HER3、HER4、VEGFR、又はAXLの阻害剤である、又は

ii) 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

10

20

30

40

50

ボザンチニブ、カブマチニブ、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、又はスニチニブを伴う、
請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物又は方法。

【請求項 9】

E G F R、c - M e t、又は E G F R 及び c - M e t 発現がんが、上皮細胞がん、乳がん、卵巣がん、肺がん、非小細胞肺癌 (N S C L C)、肺腺がん、小細胞肺癌、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、膈がん、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 (H C C)、又は散発性若しくは遺伝性の乳頭状腎細胞がん (P R C C) である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物又は方法。

10

【請求項 10】

前記二重特異性抗 E G F R / c - M e t 抗体が、前記対象におけるマクロファージ活性を強化する薬剤と組み合わせて投与され、場合により、前記対象におけるマクロファージ活性を強化する前記薬剤が、G M - C S F、C D 4 7 アントゴニスト、抗 C D 4 7 抗体、H D A C 2 阻害剤、P D - (L) 1 軸阻害剤、又は C D 1 1 b アゴニストである、
請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物又は方法。

【請求項 11】

前記二重特異性抗 E G F R / c - M e t 抗体が、前記対象における 1 つ又は 2 つ以上の抗がん療法とともに投与され、場合により、前記 1 つ又は 2 つ以上の抗がん療法が、化学療法、標的抗がん療法、又はキナーゼ阻害剤を含み、場合により、

20

a) 前記キナーゼ阻害剤が、E G F R、c - M e t、H E R 2、H E R 3、H E R 4、V E G F R、又は A X L の阻害剤である、又は

b) 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、カブマチニブ、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 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の医薬組成物又は方法。

【請求項 12】

前記二重特異性抗 E G F R / c - M e t 抗体が、約 1 5 % 以下のフコース含量を有する、
請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の医薬組成物又は方法。

30

【請求項 13】

ドナー細胞からアクセプタ細胞への E G F R、若しくは c - M e t、又は E G F R 及び c - M e t のトロゴサイトーシスを誘導する方法であって、前記ドナー細胞から前記アクセプタ細胞へのトロゴサイトーシスを誘導するのに十分な時間、前記ドナー細胞を二重特異性抗 E G F R / c - M e t 抗体と接触させることを含む、前記方法。

【請求項 14】

前記ドナー細胞が、E G F R、c - M e t、又は E G F R 及び c - M e t を発現しているがん細胞であり、場合により、前記アクセプタ細胞が、マクロファージ又は単球である、
請求項 13 に記載の方法。

40

【請求項 15】

前記二重特異性抗 E G F R / c - M e t 抗体が、

a) E G F R に結合する第 1 のドメインであって、配列番号 1 の H C D R 1、配列番号 2 の H C D R 2、配列番号 3 の H C D R 3、配列番号 4 の軽鎖相補性決定領域 1 (L C D R 1)、配列番号 5 の L C D R 2、及び配列番号 6 の L C D R 3 を含む、第 1 のドメインと、

b) c - M e t に結合する第 2 のドメインであって、配列番号 7 の H C D R 1、配列番号 8 の H C D R 2、配列番号 9 の H C D R 3、配列番号 10 の L C D R 1、配列番号 11 の L C D R 2、及び配列番号 12 の L C D R 3 を含む、第 2 のドメインと
を含み、場合により、

50

i) 前記EGFRに結合する第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、

ii) 前記c-Met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、

請求項13又は14に記載の方法。

【請求項16】

a) 前記二重特異性抗EGFR/c-Met抗体が、IgG1アイソタイプである、

b) 前記二重特異性抗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、又は

c) 前記EGFR、c-Met、又はEGFR及びc-Metを発現している前記がん細胞が、野生型EGFR、EGFR活性化変異、EGFR遺伝子増幅、循環HGFのレベルの上昇、野生型c-Met、c-Met活性化変異、c-Met遺伝子増幅、又は変異体KRASに関連し、場合により、

i) 前記EGFR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、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、H773とV774、V774とC775との間への1つ又は2つ以上のアミノ酸の挿入、EGFRエキソン20における1つ又は2つ以上の欠失、又はEGFRエキソン20における1つ又は2つ以上の挿入、あるいはこれらの任意の組み合わせを含む、若しくは

ii) 前記変異体KRASが、G12V、G12C、又はG12Aの置換を含む、

請求項13~15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項17】

前記接触工程が、インピット口で行われる、請求項48~56のいずれか一項に記載の方法。

【請求項18】

前記接触工程が、前記二重特異性抗EGFR/c-Met抗体を対象に投与することを含み、場合により、前記対象が、EGFR、c-Met、又はEGFR及びc-Met発現がんを有する、請求項13~16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項19】

a) 前記対象が、新たに診断されたEGFR、c-Met、又はEGFR及びc-Met発現がんを有する、あるいは、

b) 前記対象が、以前の抗がん療法による治療に対して抵抗性であるか又は抵抗性を獲得しており、場合により、前記以前の抗がん療法が、化学療法、標的抗がん療法、又はキナーゼ阻害剤であり、場合により、

i) 前記キナーゼ阻害剤が、EGFR、c-Met、HER2、HER3、HER4、VEGFR、又はAXLの阻害剤である、又は

ii) 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、パニダニブ、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、バゾパニブ、ソラフェニブ、又はスニチニブである、

請求項18に記載の方法。

【請求項20】

前記EGFR、c-Met、又はEGFR及びc-Metを発現しているがんが、上皮細胞がん、乳がん、卵巣がん、肺がん、NSCLC、肺腺がん、小細胞肺がん、結腸直腸

10

20

30

40

50

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、HCC、又は散発性
若しくは遺伝性の乳頭状腎細胞がんPRCCに由来する、請求項14～19のいずれか
一項に記載の方法。

【請求項21】

前記対象に1つ又は2つ以上の抗がん療法を更に施すことを含み、場合により、前記1
つ又は2つ以上の抗がん療法が、化学療法、標的抗がん療法、又はキナーゼ阻害剤を含み、
場合により、

a) 前記キナーゼ阻害剤が、EGFR、c-Met、HER2、HER3、HER4、
VEGFR、又はAXLの阻害剤である、又は、

b) 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、パニダニブ、
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、レンパチニブ、ニンテダニブ、レゴラフェニブ、
バゾパニブ、ソラフェニブ、又はスニチニブである、

請求項18～20のいずれか一項に記載の方法。

【請求項22】

対象におけるEGFR、c-Met、又はEGFR及びc-Met発現がんの治療用の
、単離二重特異性抗上皮成長因子受容体(EGFR)/肝細胞成長因子受容体(c-Me
t)抗体を含む医薬組成物であって、該組成物は、前記対象におけるマクロファージ活性
を強化する薬剤と組み合わせて用いられるものである、前記医薬組成物。

【請求項23】

前記二重特異性抗EGFR/c-Met抗体が、

a) EGFRに結合する第1のドメインであって、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LCDR
3を含む、第1のドメインと、

b) c-Metに結合する第2のドメインであって、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、第2のドメインと

を含み、

場合により、

a) 前記EGFR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、

b) 前記c-Met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1
6のVLを含む、

請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項24】

a) 前記二重特異性抗EGFR/c-Met抗体が、IgG1アイソタイプである、

b) 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(HC
1)、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、

c) 前記対象におけるマクロファージ活性を強化する前記薬剤が、GM-CSF、抗C
D47抗体、HDAC2阻害剤、PD-(L)1軸阻害剤、又はCD11bアゴニストで
ある、あるいは、

d) EGFR又はc-Met発現がんが、野生型EGFR、EGFR活性化変異、EG
FR遺伝子増幅、循環HGFのレベルの上昇、野生型c-Met、c-Met活性化変異
、c-Met遺伝子増幅、若しくは変異体KRASに関連し、場合により、

i) 前記EGFR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、E74

10

20

30

40

50

6 K、L 7 4 7 S、E 7 4 9 Q、A 7 5 0 P、A 7 5 5 V、V 7 6 5 M、C 7 9 7 S、L 8 5 8 P、若しくはT 7 9 0 Mの置換、E 7 4 6 ~ A 7 5 0の欠失、R 7 4 8 ~ P 7 5 3の欠失、M 7 6 6とA 7 6 7との間へのA l a (A)の挿入、S 7 6 8とV 7 6 9との間へのS e r、V a l、及びA l a (S V A)の挿入、P 7 7 2とH 7 7 3との間へのA s n及びS e r (N S)の挿入、D 7 6 1とE 7 6 2、A 7 6 3とY 7 6 4、Y 7 6 4とY 7 6 5、M 7 6 6とA 7 6 7、A 7 6 7とV 7 6 8、S 7 6 8とV 7 6 9、V 7 6 9とD 7 7 0、D 7 7 0とN 7 7 1、N 7 7 1とP 7 7 2、P 7 7 2とH 7 7 3、H 7 7 3とV 7 7 4、V 7 7 4とC 7 7 5との間への1つ又は2つ以上のアミノ酸の挿入、E G F Rエキソン20における1つ又は2つ以上の欠失、又はE G F Rエキソン20における1つ又は2つ以上の挿入、あるいはこれらの任意の組み合わせを含む、若しくはは

10

i i) 前記変異体K R A Sが、G 1 2 V、G 1 2 C、G 1 2 A又はG 1 2 Dの置換を含む、

請求項22又は23に記載の医薬組成物。

【請求項25】

前記対象が、

a) 新たに診断されたE G F R、c - M e t、又はE G F R及びc - M e t発現がんを有する、あるいは、

b) 以前の抗がん療法による治療に対して抵抗性であるか又は抵抗性を獲得しており、場合により、前記以前の抗がん療法が、化学療法、標的抗がん療法、又はキナーゼ阻害剤であり、場合により、

20

i) 前記キナーゼ阻害剤が、E G F R、c - M e t、H E R 2、H E R 3、H E R 4、V E G F R、又はA X Lの阻害剤である、又は

i i) 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、アフアチニブ、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、カブマチニブ、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、又はスニチニブを伴う、

請求項22～24のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項26】

E G F R、c - M e t、又はE G F R及びc - M e t発現がんが、上皮細胞がん、乳がん、卵巣がん、肺がん、非小細胞肺癌(N S C L C)、肺腺がん、小細胞肺癌、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、膈がん、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(H C C)、又は散発性若しくは遺伝性の乳頭状腎細胞がん(P R C C)である、

30

請求項22～25のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項27】

前記医薬組成物が、前記対象への1つ又は2つ以上の抗がん療法とともに投与されるものであり、場合により、前記1つ又は2つ以上の抗がん療法が、化学療法、標的抗がん療法、又はキナーゼ阻害剤を含み、場合により、

a) 前記キナーゼ阻害剤が、E G F R、c - M e t、H E R 2、H E R 3、H E R 4、V E G F R、又はA X Lの阻害剤である、又は、

40

b) 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、アフアチニブ、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、カブマチニブ、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22～26のいずれか一項に記載の医薬組成物。

50