(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2022-531980
(P2022-531980A)
(43)公表日　令和4年7月12日(2022.7.12)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*39/395(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	ＥＺＮＡ	４Ｃ０８５
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	４Ｈ０４５
Ａ６１Ｋ	*31/5377(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
Ｃ０７Ｋ	*16/28 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5377		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全74頁）　最終頁に続く

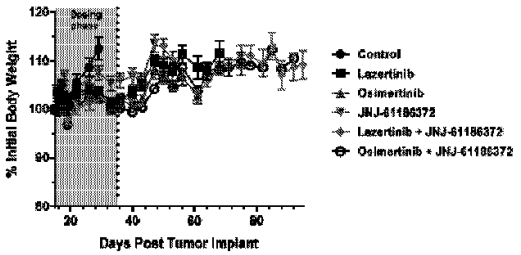
(21)出願番号　特願2021-567974(P2021-567974)
(86)(22)出願日　令和2年5月14日(2020.5.14)
(85)翻訳文提出日　令和3年12月7日(2021.12.7)
(86)国際出願番号　PCT/IB2020/054594
(87)国際公開番号　WO2020/230091
(87)国際公開日　令和2年11月19日(2020.11.19)
(31)優先権主張番号　62/847,605
(32)優先日　令和1年5月14日(2019.5.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(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　100153693
最終頁に続く

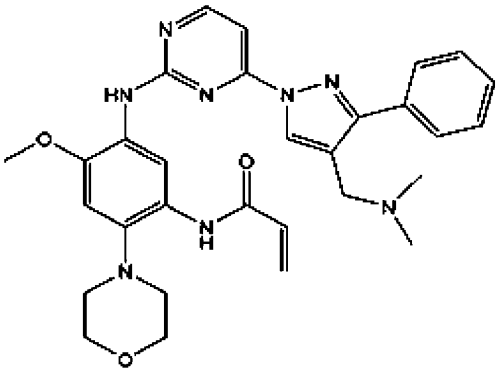
(54)【発明の名称】　二重特異性抗ＥＧＦＲ／Ｃ－ＭＥＴ抗体と第３世代ＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤との併用療法

(57)【要約】
本発明は、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体と第３世代ＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤との併用療法に関する。

FIG. 1



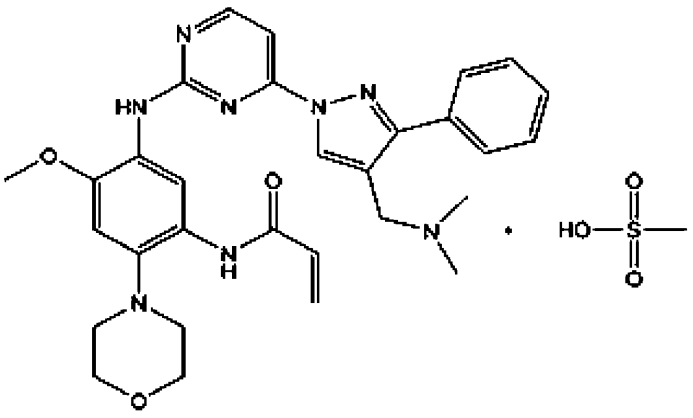
【特許請求の範囲】
【請求項１】
ＥＧＦＲ又はｃ－Ｍｅｔ発現癌を有する対象を治療する方法であって、前記対象に併用療法を施すことを含み、前記併用療法は、治療的に有効な量の単離された二重特異性抗上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）／肝細胞成長因子受容体（ｃ－Ｍｅｔ）抗体と、治療的に有効な量の式（Ｉ）：
【化１】



（Ｉ）、

の化合物、又はその溶媒和物、水和物、互変異性体若しくは医薬的に許容される塩とを含む、前記方法。
【請求項２】
前記二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、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、配列番号６のＬＣＤＲ３を含む、ＥＧＦＲに結合する第１のドメインと、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、ｃ－Ｍｅｔに結合する第２のドメインとを含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
ＥＧＦＲ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２に記載の方法。
【請求項４】
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１～４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５】
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１～５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６】
前記二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、約１％～約１５％のフコース含量を有する二分岐グリカン構造を有する、請求項１～５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７】
式（Ｉ）の前記化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩が、式（ＩＩ）：

【化２】



（ＩＩ）。

の化合物によって表される、請求項１～６のいずれか一項に記載の方法。

【請求項８】

式（Ｉ）の前記化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩が、Ｎ－（５－（４－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－４－メトキシ－２－モルホリノフェニル）アクリルアミドである、請求項１～６のいずれか一項に記載の方法。

【請求項９】

前記ＥＧＦＲ又はｃ－Ｍｅｔ発現癌が、野生型ＥＧＦＲ、ＥＧＦＲ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変異、ｃ－Ｍｅｔ遺伝子増幅、又は変異体ＫＲＡＳに関連する、請求項１～８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１０】

前記ＥＧＦＲ変異が、Ｅ７０９Ｋ、Ｌ７１８Ｑ、Ｌ７１８Ｖ、Ｇ７１９Ａ、Ｇ７１９Ｘ、Ｇ７２４Ｘ、Ｇ７２４Ｓ、Ｉ７４４Ｔ、Ｅ７４６Ｋ、Ｌ７４７Ｓ、Ｅ７４９Ｑ、Ａ７５０Ｐ、Ａ７５５Ｖ、Ｖ７６５Ｍ、Ｃ７７５Ｙ、Ｔ７９０Ｍ、Ｌ７９２Ｈ、Ｌ７９２Ｖ、Ｇ７９６Ｓ、Ｇ７９６Ｒ、Ｇ７９６Ｃ、Ｃ７９７Ｓ、Ｔ８５４Ｉ、Ｌ８５８Ｐ、Ｌ８５８Ｒ、Ｌ８６１Ｘ、ｄｅｌＥ７４６－Ａ７５０、ｄｅｌＥ７４６＿Ｔ７５１ＩｎｓＫＶ、ｄｅｌＥ７４６＿Ａ７５０ＩｎｓＨＳ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｔ７５１ＩｎｓＦＰＴ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｔ７５１ＩｎｓＬ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｓ７５２ＩｎｓＩＰ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｐ７５３ＩｎｓＭＳ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｔ７５１ＩｎｓＡ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｔ７５１ＩｎｓＡＰＴ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｔ７５１ＩｎｓＶＡ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｓ７５２ＩｎｓＶ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｐ７５３ＩｎｓＶＳ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｋ７５４ＩｎｓＧＧ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｅ７４９、ｄｅｌＥ７４６＿Ｅ７４９ＩｎｓＰ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｅ７４９、ｄｅｌＬ７４７＿Ａ７５０ＩｎｓＰ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｔ７５１ＩｎｓＰ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｔ７５１ＩｎｓＮ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｓ７５２ＩｎｓＰＴ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｐ７５３ＩｎｓＮＳ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｓ７５２ＩｎｓＰＩ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｓ７５２、ｄｅｌＬ７４７＿Ｐ７５３ＩｎｓＳ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｋ７５４、ｄｅｋＬ７４７＿Ｔ７５１ＩｎｓＳ、ｄｅｋＬ７４７＿Ｔ７５１、ｄｅｌＬ７４７＿Ｐ７５３ＩｎｓＳ、ｄｅｌＡ７５０＿Ｉ７５９ＩｎｓＰＴ、ｄｅｌＴ７５１＿Ｉ７５９ＩｎｓＴ、ｄｅｌＳ７５２＿Ｉ７５９、ｄｅｌＴ７５１＿Ｉ７５９ＩｎｓＮ、ｄｅｌＴ７５１＿Ｄ７６１ＩｎｓＮＬＹ、ｄｅｌＳ７５２＿Ｉ７５９、ｄｅｌＲ７４８－Ｐ７５３、ｄｅｌＬ７４７－Ｐ７５３ｉｎｓＳ、ｄｅｌＬ７４７－Ｔ７５１、Ｍ７６６＿Ａ７６７ＩｎｓＡ、Ｓ７６８＿Ｖ７６９ＩｎｓＳＶＡ、Ｐ７７２＿Ｈ７７３ＩｎｓＮＳ、Ｄ７６１＿Ｅ７６２ＩｎｓＸ$_{1-7}$、Ａ７６３＿Ｙ７６４ＩｎｓＸ$_{1-7}$、Ｙ７６４＿Ｙ７６５ ＩｎｓＸ$_{1-7}$、Ｍ７６６＿Ａ７６７ＩｎｓＸ$_{1-7}$、Ａ７６７＿Ｖ７６８ ＩｎｓＸ$_{1-7}$、Ｓ７６８＿Ｖ７６９ ＩｎｓＸ$_{1-7}$、Ｖ７６９＿Ｄ７７０ ＩｎｓＸ$_{1-7}$、Ｄ７７０＿Ｎ７７１ ＩｎｓＸ$_{1-7}$、Ｎ７７１＿Ｐ７７２ ＩｎｓＸ$_{1-7}$、Ｐ７７２＿Ｈ７７３ ＩｎｓＸ$_{1-7}$、Ｈ７７３＿Ｖ

７７４　ＩｎｓＸ１－７、Ｖ７７４＿Ｃ７７５　ＩｎｓＸ１－７、ＥＧＦＲのエクソン２０中の１つ以上の欠失若しくはＥＧＦＲのエクソン２０中の１つ以上の挿入、ＥＧＲＦのエクソン１９中の１つ以上の欠失若しくはＥＧＦＲのエクソン１９中の１つ以上の挿入、又はこれらの任意の組み合わせであり、Ｘは、任意のアミノ酸である、請求項９に記載の方法。

【請求項１１】

前記ＥＧＦＲ変異が、エクソン１９中の１つ以上の欠失若しくはＬ８５８Ｒ、又はこれらの任意の組み合わせである、請求項１０に記載の方法。

【請求項１２】

前記ｃ－Ｍｅｔ変異が、ｃ－Ｍｅｔのエクソン１４スキッピング変異である、請求項９に記載の方法。

【請求項１３】

前記変異体ＫＲＡＳが、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１２Ｃ、又はＧ１２Ａの置換を有する、請求項９に記載の方法。

【請求項１４】

前記対象が、併用療法を施す前にＥＧＦＲ変異を有すると診断されている、請求項１～１３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１５】

前記対象が、新たに診断されたＥＧＦＲ又はｃ－Ｍｅｔ発現癌を有する、請求項１～１４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１６】

前記対象が、ＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤（ＴＫＩ）治療未経験である、請求項１～１５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１７】

前記対象が、第１世代ＥＧＦＲ　ＴＫＩによる治療に対して抵抗性又は再発性である、請求項１～１５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１８】

前記第１世代ＥＧＦＲ　ＴＫＩが、エルロチニブ又はゲフィニブである、請求項１７に記載の方法。

【請求項１９】

前記対象が、第２世代ＥＧＦＲ　ＴＫＩによる治療に対して抵抗性又は再発性である、請求項１～１４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２０】

前記第２世代ＥＧＦＲ　ＴＫＩが、アファチニブである、請求項１９に記載の方法。

【請求項２１】

前記対象が、第３世代ＥＧＦＲ　ＴＫＩによる治療に対して抵抗性又は再発性である、請求項１～１４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２２】

前記第３世代ＥＧＦＲ　ＴＫＩが、オシメルチニブである、請求項２１に記載の方法。

【請求項２３】

前記ＥＧＦＲ又はｃ－Ｍｅｔ発現癌が、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、上皮細胞癌、乳癌、卵巣癌、肺癌、肺扁平上皮癌、肺腺癌、小細胞肺癌、結腸直腸癌、肛門癌、前立腺癌、腎臓癌、膀胱癌、頭頸部癌、咽頭癌、鼻の癌、膵臓癌、皮膚癌、口腔癌、舌の癌、食道癌、膣癌、子宮頸癌、脾臓の癌、精巣癌、胃癌、胸腺の癌、結腸癌、甲状腺癌、肝臓癌、肝細胞癌（ＨＣＣ）、又は散発性若しくは遺伝性の乳頭状腎細胞癌（ＰＲＣＣ）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】

前記癌が、ＮＳＣＬＣである、請求項２３に記載の方法。

【請求項２５】

前記二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、約２００ｍｇ～約２０００ｍｇの用量で

投与される、請求項１～２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２６】
前記二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、約３５０ｍｇ～約１４００ｍｇの用量で投与される、請求項２５に記載の方法。
【請求項２７】
前記二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、約３５０ｍｇ、約７００ｍｇ、約１０５０ｍｇ、又は約１４００ｍｇの用量で投与される、請求項２６に記載の方法。
【請求項２８】
前記二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、１週間に１回投与される、請求項１～２７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２９】
前記二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、２週間に１回投与される、請求項１～２７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３０】
式（Ｉ）の前記化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩が、約２０ｍｇ～約３２０ｍｇ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】
式（Ｉ）の前記化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩が、約１６０ｍｇ又は約２４０ｍｇの用量で投与される、請求項３０に記載の方法。
【請求項３２】
式（Ｉ）の前記化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩が、１日１回投与される、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、約３５０ｍｇ～約１４００ｍｇの用量で、週１回４週間にわたって、その後２週間に１回投与され、式（Ｉ）の前記化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩が、１日約１６０ｍｇ～約２４０ｍｇの用量で投与される、請求項１～２４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、約７００ｍｇの用量で、週１回４週間にわたって、その後２週間に１回投与され、式（Ｉ）の前記化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩が、１日約１６０ｍｇの用量で投与される、請求項３３に記載の方法。
【請求項３５】
前記二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、約１０５０ｍｇの用量で、週１回４週間にわたって、その後２週間に１回投与され、式（Ｉ）の前記化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩が、１日約１６０ｍｇの用量で投与される、請求項３３に記載の方法。
【請求項３６】
前記二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、約１４００ｍｇの用量で、週１回４週間にわたって、その後２週間に１回投与され、式（Ｉ）の前記化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩が、１日約１６０ｍｇの用量で投与される、請求項３３に記載の方法。
【請求項３７】
前記二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、約７００ｍｇの用量で、週１回４週間にわたって、その後２週間に１回投与され、式（Ｉ）の前記化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩が、１日約２４０ｍｇの用量で投与される、請求項３３に記載の方法。
【請求項３８】

前記二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、約１０５０ｍｇの用量で、週１回４週間にわたって、その後２週間に１回投与され、式（Ｉ）の前記化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩が、１日約２４０ｍｇの用量で投与される、請求項３３に記載の方法。

【請求項３９】

前記二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、約１４００ｍｇの用量で、週１回４週間にわたって、その後２週間に１回投与され、式（Ｉ）の前記化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩が、１日約２４０ｍｇの用量で投与される、請求項３３に記載の方法。

【請求項４０】

前記二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、式（Ｉ）の前記化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩の投与後に投与される、請求項１～３９のいずれか一項に記載の方法。

【請求項４１】

前記二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、式（Ｉ）の前記化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩の投与後に１回以上投与される、請求項４０に記載の方法。

【請求項４２】

前記二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、式（Ｉ）の前記化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩の投与後に、２、３、４、５、６、７、８、９若しくは１０回又はそれ以上投与される、請求項４１に記載の方法。

【請求項４３】

前記対象が、ＣＤ１６の１５８位でフェニルアラニンに対してホモ接合型であるか、又はＣＤ１６の１５８位でバリン及びフェニルアラニンについてヘテロ接合型である、請求項１～４２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項４４】

前記対象に第３の抗癌療法を更に施すことを含む、請求項１～４３のいずれか一項に記載の方法。

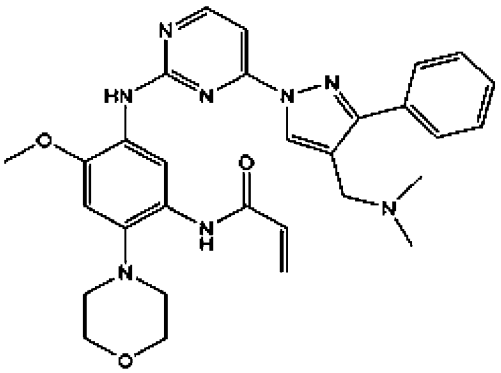
【請求項４５】

前記第３の抗癌療法が、化学療法、標的抗癌療法、又はキナーゼ阻害剤である、請求項４４に記載の方法。

【請求項４６】

治療的に有効な量の単離された二重特異性抗上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）／肝細胞成長因子受容体（ｃ－Ｍｅｔ）抗体と、治療的に有効な量の式（Ｉ）：

【化３】



（Ｉ）、

の化合物、又はその溶媒和物、水和物、互変異性体若しくは医薬的に許容される塩との、組み合わせ医薬。

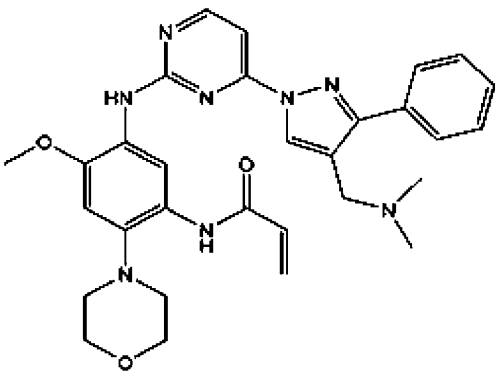
【請求項４７】

前記単離された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－Ｍｅｔ）抗体が、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を含むＥＧＦＲに結合する第１のドメインと、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ｃ－Ｍｅｔに結合する第２のドメインとを含む、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体である、請求項４６に記載の医薬組み合わせ。

【請求項４８】

式（Ｉ）：

【化４】



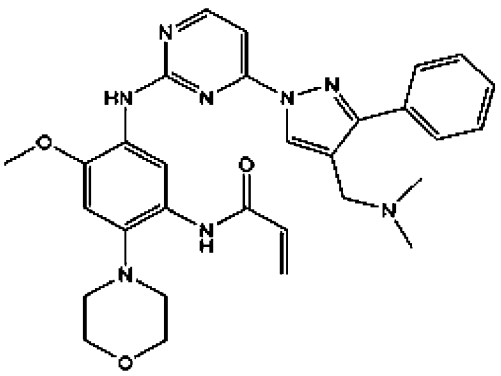
（Ｉ）、

の化合物、又はその溶媒和物、水和物、互変異性体若しくは医薬的に許容される塩が、ラゼルチニブである、請求項４６又は４７に記載の医薬組み合わせ。

【請求項４９】

式（Ｉ）：

【化５】



（Ｉ）、

の化合物、又はその溶媒和物、水和物、互変異性体若しくは医薬的に許容される塩が、メシル酸ラゼルチニブである、請求項４６又は４７に記載の医薬組み合わせ。

【請求項５０】

約３５０ｍｇ～約１４００ｍｇの前記二重特異性ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体と、約１６０ｍｇ～約２４０ｍｇの式（Ｉ）の前記化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩とを含む、請求項４６～４９のいずれか一項に記載の医薬組み合わせ。

【請求項５１】

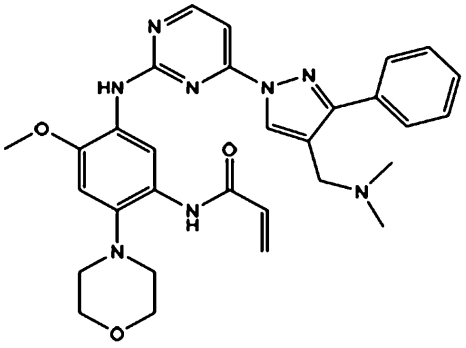
式（Ｉ）の前記化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩が、Ｎ－（５－（４－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－３－フェニル－１Ｈ

－ピラゾール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－４－メトキシ－２－モルホリノフェニル）アクリルアミドである、請求項４６～５０のいずれか一項に記載の医薬組み合わせ。
【請求項５２】
前記医薬組み合わせが、非固定組み合わせである、請求項４６～５１のいずれか一項に記載の医薬組み合わせ。
【請求項５３】
前記二重特異性ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体のＥＧＦＲに結合する前記第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、ｃ－Ｍｅｔ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４６～５２のいずれか一項に記載の医薬組み合わせ。
【請求項５４】
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、請求項４６～５３のいずれか一項に記載の医薬組み合わせ。
【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、２０１９年５月１４日に出願された米国特許仮出願第６２／８４７，６０５号、及び２０１９年５月１４日に出願された米国特許仮出願第６２／８４７，５６３号の優先権を主張するものである。前述の出願のそれぞれの開示は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。
【０００２】
（電子的に提出された配列表の参照）
本出願は、ファイル名「ＪＢＩ６０９３ＵＳＮＰ１ＳＥＱＬＩＳＴ．ＴＸＴ」及び２０２０年４月３０日の作成日で、２２ｋｂのサイズを有する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、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、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体と第３世代ＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤との併用療法に関する。
【背景技術】
【０００４】
癌におけるＥＧＦＲ及びｃ－Ｍｅｔ受容体の両方の個々の役割は十分に確立されているので、これらの標的は併用療法にとって魅力的なものになっている。同じＥＲＫ及びＡＫＴ生存経路並びに抗アポトーシス経路を介した両方の受容体シグナルは、いずれかの単一剤治療に対する耐性機構として上方調節されることが多く、そのため、この経路対を共に阻害すると、代償経路が活性化される可能性を制限して、それによって腫瘍の増殖促進シグナル伝達を阻害するよう相乗的に作用し、全体的な臨床効果を改善することができる。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００５】
再発又は既存の治療薬に対する抵抗性は一般的である。したがって、ＥＧＦＲ又はｃ－Ｍｅｔ陽性癌などの疾患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と患者層別化バイオマーカーとの組み合わせが必要とされている。
【課題を解決するための手段】
【０００６】

本開示の実施形態は、ＥＧＦＲ又はｃ－Ｍｅｔ発現癌を有する対象を治療する方法であって、対象に併用療法を施すことを含む、方法を提供し、この併用療法は、治療的に有効な量の単離された二重特異性抗上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）／肝細胞成長因子受容体（ｃ－Ｍｅｔ）抗体と、治療的に有効な量の式（Ｉ）：

【０００７】

【化１】



（Ｉ）

の化合物、又はその溶媒和物、水和物、互変異性体若しくは医薬的に許容される塩とを含む。特定の実施形態によると、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体若しくは医薬的に許容される塩は、ラゼルチニブのメシル酸塩である。

【０００８】

本開示の実施形態は、（１）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ＥＧＦＲに結合する第１のドメインと、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ｃ－Ｍｅｔに結合する第２のドメインとを含む二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体と、（２）ラゼルチニブ又はその医薬的に許容される塩（例えば、ラゼルチニブのメシル酸塩）とを含む、医薬組み合わせを提供する。

【図面の簡単な説明】

【０００９】

【図１】Ｈ１９７５異種移植片を有するヌードマウスの体重に対する、ＪＮＪ－６１１８６３７２単剤療法又はラゼルチニブ若しくはオシメルチニブとの併用の効果を示す。

【図２】ＪＮＪ－６１１８６３７２単剤療法又はラゼルチニブ若しくはオシメルチニブとの併用で処置した、Ｈ１９７５異種移植片を有するヌードマウスにおける平均腫瘍体積（ｍｍ３）を示す。

【図３】ＪＮＪ－６１１８６３７２単剤療法又はラゼルチニブ若しくはオシメルチニブとの併用で処置した、Ｈ１９７５異種移植片を有するマウスにおける生き残った動物割合についてのカプラン・マイヤープロットを示す。

【図４】Ｈ１９７５－ＨＧＦ異種移植片を有するヌードマウスの体重に対する、ＪＮＪ－６１１８６３７２単剤療法又はラゼルチニブ若しくはオシメルチニブとの併用の効果を示す。

【図５】ＪＮＪ－６１１８６３７２単剤療法又はラゼルチニブ若しくはオシメルチニブとの併用で処置した、Ｈ１９７５－ＨＧＦ異種移植片を有するヌードマウスにおける腫瘍移植後日数の平均腫瘍体積（ｍｍ３）を示す。

【図６】ＪＮＪ－６１１８６３７２単剤療法又はラゼルチニブ若しくはオシメルチニブとの併用で処置した、Ｈ１９７５－ＨＧＦ異種移植片を有するマウスにおける生き残った動物割合についてのカプラン・マイヤープロットを示す。

【発明を実施するための形態】

【００１０】

定義
本明細書に引用されている特許及び特許出願を含む（但し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援用される。
【００１１】
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だけに使用され、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、本明細書において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。
【００１２】
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。
【００１３】
リストが提示される場合、特に指定しない限り、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。
【００１４】
「約」は、当業者によって決定される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ある程度依存する。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その他の箇所に別途明示的に記載のない限り、「約」は、当該技術分野の実施に従う１つの標準偏差又は５％までの範囲のいずれか大きい方の範囲内であることを意味する。
【００１５】
「約１週間に１回」又は「週１回」とは、約１週間に１回投与することを指す。約１週間とは、７日間±２日、すなわち、５日間～９日間を指す。したがって、「約１週間に１回」の投与頻度は、５日毎に１回、６日毎に１回、７日毎に１回、８日毎に１回、又は９日毎に１回となり得る。
【００１６】
「約２週間に１回」は、約２週間に１回投与することを指す。約２週間とは、１４日間±２日、すなわち、１２日間～１６日間を指す。したがって、「約２週間に１回」の投与頻度は、１２日毎に１回、１３日毎に１回、１４日毎に１回、１５日毎に１回、又は１６日毎に１回となり得る。
【００１７】
本明細書及び添付の「特許請求の範囲」で使用されるとき、単数形「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」は、特にその内容が明確に指示していない限り、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つ又は３つ以上の細胞の組み合わせ、及びこれに類するものなどが含まれる。
【００１８】
複数の列挙された要素間を接続する用語「及び／又は」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つは、意味に含まれ、したがって、本明細書で使用されるとき、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。

【００１９】
「アンタゴニスト」又は「阻害剤」とは、細胞タンパク質に結合したときに、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つの反応若しくは活性が、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つの反応若しく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、又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、その分子はアンタゴニストである。
【００２０】
「抗体」は、広義が意図され、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重特異性抗体、二量体の、四量体の、若しくは多量体の抗体、一本鎖抗体、抗体ドメイン、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構造を含む、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）からなる。各重鎖は、重鎖可変領域（heavy chain variable region、ＶＨ）、並びに重鎖定常領域（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（light chain variable region、ＶＬ）及び軽鎖定常領域（constant region、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（ＦＲ）が散在しており相補性決定領域（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。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。
【００２１】
「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、又は遺伝子組み換えされたポリペプチドであってよく、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（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、個別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）又は二重特異性抗体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。
【００２２】
「二重特異性」は、２つの異なる抗原、又は同じ抗原中の２つの異なるエピトープに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、Ｍａｃａｃａ　ｃｙｎｏｍｏｌｇｕｓ（カニクイザル、ｃｙｎｏ）又はＰａｎ　ｔｒｏｇｌｏｄｙｔｅｓなどの、他の種（ホモログ）の同じ抗原に対して交差反応性を有し

得るか、あるいは２つ以上の異なる抗原間で共有されるエピトープに結合し得る。
【００２３】
「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のドメイン及びｃ－Ｍｅｔに特異的に結合する第２のドメイン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対である。二重特異性抗体は、構造に依存して、ＥＧＦＲ及びｃ－Ｍｅｔに対する結合に関して一価、二価、又は多価であってもよく、すなわち、ＥＧＦＲに結合する１つ以上のドメイン、及びｃ－Ｍｅｔに結合する１つ以上のドメインを有することができる。
【００２４】
「生体試料」は、対象から単離された類似の流体、細胞、又は組織並びに、対象の体内に存在する流体、細胞、又は組織の集合体を指す。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、組織生検材料、腫瘍組織生検材料、腫瘍組織試料、穿刺吸引、外科的に切除された組織、器官培養液又は細胞培養液である。
【００２５】
「相補性決定領域」（ＣＤＲ）は、抗原に結合する抗体領域である。ＣＤＲは、Ｋａｂａｔ（Ｗｕ ｅｔ ａｌ．（１９７０） Ｊ Ｅｘｐ Ｍｅｄ １３２：２１１－５０）（Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ 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、Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ ＩｍＭｕｎｏＧｅｎｅＴｉｃｓ（ＩＭＧＴ）データベース；ウェブリソース、ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ＿ｉｍｇｔ＿ｏｒｇを参照のこと）。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。本明細書で使用する場合、「ＣＤＲ」、「ＨＣＤＲ１」、「ＨＣＤＲ２」、「ＨＣＤＲ３」、「ＬＣＤＲ１」、「ＬＣＤＲ２」、及び「ＬＣＤＲ３」という用語は、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。
【００２６】
移行句「備える／含む（comprising）」、「から本質的になる（consisting essentially of）」、及び「からなる（consisting）」は、特許用語において一般的に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）「備える／含む（comprising）」は、「含む」、「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（consisting of）」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（複数可）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。

句「備える／含む（comprising）」（又はその同等語）に関して記載される実施形態はまた、実施形態として、「からなる」及び「から本質的になる」に関して独立して記載されるものを提供する。

【００２７】

「癌」は、無制御なかたちで増殖し、場合によっては、患者の身体の他の領域へ転移（拡散）する傾向がある細胞の異常な成長を指す。

【００２８】

「同時投与」、「と共に投与」、「と併用して投与」、「と併用して」、「併用療法」などは、２つ以上の治療薬の単一の患者への投与を包含し、治療薬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。

【００２９】

「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、又は予め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一般的な指針、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。

【００３０】

「投薬量」とは、対象によって摂取される治療薬又は薬物の量、及び対象によって摂取される治療薬の回数の頻度に関する情報を指す。

【００３１】

「用量」とは、各回に摂取される治療薬又は薬物の量又は分量を指す。

【００３２】

「ＥＧＦＲ又はｃ－Ｍｅｔ発現癌」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癌を指す。ＥＧＦＲ又はｃ－Ｍｅｔの発現、増幅、及び変異状態は、腫瘍生検又は血液サンプルを用いる、配列決定、蛍光ｉｎ　ｓｉｔｕ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。発現はまた、循環腫瘍ＤＮＡ（ｃｔＤＮＡ）を配列決定することによって検出することもできる。

【００３３】

「上皮成長因子受容体」又は「ＥＧＦＲ」は、ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＮＰ＿００５２１９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を指す。

【００３４】

「フコース含有量」とは、抗体調製物中のＡｓｎ２９７における糖鎖内のフコース単糖類の量を指す。

【００３５】

「肝細胞成長因子受容体」又は「ｃ－Ｍｅｔ」は、本明細書で使用するとき、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に加えて、その天然のバリアントを指す。

【００３６】

「ヒト抗体」とは、ヒト対象に投与されるときに、最小の免疫応答を有するように最適化された抗体を指す。ヒト抗体の可変領域は、ヒト免疫グロブリン配列に由来する。ヒト抗体が定常領域又は定常領域の一部を含む場合、当該定常領域もヒト免疫グロブリン配列に由来する。ヒト抗体は、ヒト抗体の可変領域がヒト生殖系列免疫グロブリン又は再編成された免疫グロブリン遺伝子を使用する系から得られた場合、ヒト起源の配列に「由来する」重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。このような例示的な系は、ファージにディスプ

レイされたヒト免疫グロブリン遺伝子ライブラリ、及びヒト免疫グロブリン遺伝子座を保有するトランスジェニック非ヒト動物、例えばマウス又はラットを含む。「ヒト抗体」は、典型的には、ヒト抗体及びヒト免疫グロブリン遺伝子座を得るために使用した系の違い、フレームワーク若しくはＣＤＲへの体細胞変異の導入若しくは置換の意図的な導入、又はこれらの両方により、ヒトで発現した免疫グロブリンと比較したときにアミノ酸の違いを含有する。典型的には、「ヒト抗体」は、ヒト生殖系列免疫グロブリン又は再編成された免疫グロブリン遺伝子によってコードされているアミノ酸配列に対して、アミノ酸配列が少なくとも約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％同一である。場合によっては、「ヒト抗体」は、例えばＫｎａｐｐｉｋ　ｅｔ　ａｌ．，（２０００）Ｊ　Ｍｏｌ　Ｂｉｏｌ　２９６：５７－８６に記載されるヒトフレームワーク配列分析から得られたコンセンサスフレームワーク配列、又は例えばＳｈｉ　ｅｔ　ａｌ．，（２０１０）Ｊ　ＭｏｌＢｉｏｌ　３９７：３８５－９６及び国際公開第２００９／０８５４６２号に記載される、ファージ上に提示されたヒト免疫グロブリン遺伝子ライブラリに組み込まれた合成ＨＣＤＲ３を含有し得る。少なくとも１つのＣＤＲが非ヒト種に由来する抗体は、「ヒト抗体」の定義には含まれない。

【００３７】

「単離された」は、組み換え細胞などの、ある分子が産生される系の他の成分から実質的に分離及び／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」とは、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た分子を包含する。

【００３８】

「低フコース」又は「低フコース含量」とは、約１％～１５％のフコース含量を有する抗体を意味する。

【００３９】

「モノクローナル抗体」は、抗体分子の実質的に均質な母集団（すなわち、母集団を構成する個別の抗体が、抗体重鎖からのＣ末端リジンの除去などの可能な周知の変更、あるいはアミノ酸異性化若しくはアミド分解、メチオニン酸化、又はアスパラギン若しくはグルタミンアミド分解などの翻訳後修飾を除いて同一である）から得られた抗体を指す。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よく、又は、二重特異性などの多重特異性であってよく、一価、二価、又は多価であってよい。

【００４０】

「新たに診断された」とは、癌、例えばＥＧＦＲ又はｃ－Ｍｅｔ発現癌と診断されているが、癌の治療を未だ受けていない対象を指す。

【００４１】

「正常なフコース」又は「正常なフコース含量」とは、約５０％を超える、典型的には約８０％を超える、又は約８５％を超えるフコース含量を有する抗体を指す。

【００４２】

「医薬組成物」又は「医薬組み合わせ」は、二重特異性ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体などの有効成分及び１つ以上の医薬的に許容される担体、又は、第３世代ＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤、例えばラゼルチニブ、又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩、及び１つ以上の医薬的に許容される担体、を含む、組成物を指し、各有効成分は、連続的又は同時のいずれかで併用して患者に与えることが意図される。

【００４３】
「医薬的に許容される担体」又は「賦形剤」は、対象に対して毒性のない有効成分以外の医薬組成物中の成分を指す。医薬的に許容される担体として、緩衝剤、安定剤、又は防腐剤が挙げられるが、これらに限定されない。医薬的に許容される担体は、希釈剤、崩壊剤、若しくは滑剤、又は、希釈剤、崩壊剤、湿潤剤、滑剤、若しくは潤滑剤が挙げられるが、これらに限定されない。
【００４４】
疾患又は障害を「予防する」、「予防している」、「予防」、又は「予防処置」は、対象における障害の発生を防ぐことを意味する。
【００４５】
「組み換え」は、異なる供給源のセグメントを接合して、組み換えＤＮＡ、抗体、又はタンパク質を生成するときに、組み換え手段によって調製、発現、作製、又は単離されたＤＮＡ、抗体、及び他のタンパク質を指す。
【００４６】
「難治性」とは、治療に応答しない疾患を指す。難治性疾患は、治療前又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、治療中に耐性疾患となり得る。
【００４７】
「再発性」とは、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。
【００４８】
「応答する」、「応答性」、又は「応答する可能性が高い」は、検出可能か又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つ又は２つ以上の症状の緩和又は回復、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。
【００４９】
「溶媒和物」及び「水和物」は、本発明の化合物が形成できる溶媒付加形態であって、これによって、多成分化合物は、ホスト分子（例えば、式（Ｉ）の化合物又はその塩）及び構造中に組み込まれたゲスト分子（水（「水和物」）又は別の溶媒（「溶媒和物」））の両方を含有する。
【００５０】
「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」とは、抗体が、抗原又は抗原内のエピトープに、他の抗原に対する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、約５×１０－８Ｍ以下、例えば約１×１０－９Ｍ以下、約１×１０－１０Ｍ以下、約１×１０－１１Ｍ以下、又は約１×１０－１２Ｍ以下の平衡解離定数（K_D）で抗原又は抗原内のエピトープに結合し、非特異性抗原（例えば、ＢＳＡ、カゼイン）への結合に関しては、典型的には、そのK_Dより少なくとも１００倍小さいK_Dで結合する。解離定数は、既知のプロトコルを用い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。
【００５１】
「対象」は、任意のヒト又は非ヒト動物を含む。「非ヒト動物」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、爬虫類などを含む。用語「対象」及び「患者」は、本明細書では互換的に使用される。
【００５２】

「互変異性体」又は「互変異性型」は、低いエネルギー障壁を通して相互変換可能な異なるエネルギーの構造異性体を指す。例えば、プロトン互変異性体（プロトン性互変異性体としても知られている）は、ケト－エノール及びイミン－エナミン異性化などのプロトンの移動を介した相互変換を含む。価数互変異性体は、結合電子の一部の再構成による相互変換を含む。

【００５３】

「治療有効量」は、必要な投与量及び期間で所望の治療結果を達成するための有効量を指す。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引き出す１つの治療薬又は治療薬の組み合わせの能力によって様々であってよい。有効な１つの治療薬、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。

【００５４】

癌などの疾患又は障害の「治療する」、「治療している」、又は「治療」は、以下のうちの１つ又は２つ以上を達成することを指す：障害の重篤度及び／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、以前に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、又は以前に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。

【００５５】

ＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤（ＴＫＩ）の文脈において、「治療未経験」は、ＥＧＦＲ　ＴＫＩ治療を受けたことがない対象を指す。

【００５６】

「ヒト化抗体」は、少なくとも１つのＣＤＲが非ヒト種に由来し、少なくとも１つのフレームワークがヒト免疫グロブリン配列に由来する抗体を指す。ヒト化抗体は、フレームワークに置換を含むことができるため、フレームワークは、発現したヒト免疫グロブリン又はヒト免疫グロブリン生殖細胞系列遺伝子配列の厳密なコピーではない場合がある。

【００５７】

「第１世代ＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤」（第１世代ＴＫＩ）は、エクソン１９内の欠失及びエクソン２１　Ｌ８５８Ｒ変異などのＥＧＦＲ活性化変異を保有しているＮＳＣＬＣの初回治療に有効な、ゲフィチニブ及びエルロチニブなどの可逆的ＥＧＦＲ阻害剤を指す。

【００５８】

「第２世代ＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤」（第２世代ＴＫＩ）は、エクソン１９内の欠失及びエクソン２１　Ｌ８５８Ｒ変異などのＥＧＦＲ活性化変異を保有しているＮＳＣＬＣの初回治療に有効な、アファチニブ及びダコミチニブ（dacomitib）などの共有結合性の非可逆的ＥＧＦＲ阻害剤を指す。

【００５９】

「第３世代ＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤」（第３世代ＴＫＩ）は、エクソン１９内の欠失及びエクソン２１　Ｌ８５８ＲなどのＥＧＦＲ活性化変異を単独で、又は、Ｔ７９０Ｍ変異と組み合わせて選択され、野生型ＥＧＦＲに対する阻害活性がより低い、オシメルチニブ及びラゼルチニブなどの共有結合性の非可逆的ＥＧＦＲ阻害剤を指す。

【００６０】

本開示の方法

ＮＳＣＬＣは、エクソン１９内のインフレーム欠失又はエクソン２１内のＬ８５８Ｒ変異として最も一般的に生じる、ＥＧＦＲのキナーゼドメインにおいて変異を活性化することによって、頻繁に引き起こされる。これらの活性化ＥＧＦＲ変異を有するほとんどの患者は、初期にはゲフィチニブ及びエルロチニブなどの第１世代ＥＧＦＲ　ＴＫＩに応答するが、薬物耐性により、応答が平均１年未満の持続期間に制限される（Ｋｏｂａｙａｓｈｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌ　Ｊ　Ｍｅｄ　２００５；３５２（８）：７８６－７９２；Ｐｅｒｅｚ－Ｓｏｌｅｒ　Ｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ　Ｃｌｉｎ　Ｏｎｃｏｌ　２００４；２２（１６）：３２３８－３２４７）。ＥＧＦＲにおけるＴ７９０Ｍ二次変異は、耐性

疾患を有するＥＧＦＲ変異型ＮＳＣＬＣ患者の約５０％で同定されている（Ｃｈｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐａｔｈｏｌ Ｏｎｃｏｌ Ｒｅｓ ２００９；１５（４）：６５１－６５８；Ｊｅｆｆｅｒｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｍｏｌ Ｍｅｄ （Ｂｅｒｌ）．１９９６；７４（９）：５０５－５１３；Ｐａｏ ｅｔ ａｌ．，ＰＬｏＳ Ｍｅｄ ２００５；２（３）：ｅ７３；Ｓｅｑｕｉｓｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉ Ｔｒａｎｓｌ Ｍｅｄ ２０１１；３（７５）：７５ｒａ２６）。この変異は、アデノシン三リン酸に対する親和性が増加したＥＧＦＲキナーゼをもたらすことによって、可逆的ＴＫＩの効力を低下させる（Ｙｕｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ Ｕ Ｓ Ａ．２００８；１０５（６）：２０７０－２０７５）。加えて、耐性腫瘍は、ＭＥＴ遺伝子の増幅、ｃ－Ｍｅｔたんぱく質発現の増加、及び／又はｃ－Ｍｅｔリガンド発現の増加、ＨＧＦによって、ｃ－Ｍｅｔ経路を活性化し得る（Ｅｎｇｅｌｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２００７；３１６（５８２７）：１０３９－１０４３；Ｙａｎｏ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ ２００８；６８（２２）：９４７９－９４８７）。ｃ－Ｍｅｔ経路を刺激すると、ホスファチジルイノシトール３キナーゼ／Ａｋｔシグナル伝達経路を活性化するための代替的機構が提供されることによって、ＥＧＦＲのＴＫＩ遮断を迂回し、癌細胞の生存を促進する。これらの２つの機構は、ＥＧＦＲ ＴＫＩ抵抗性のＮＳＣＬＣ患者の５％～３３％で同時に発生する（Ｂｅａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ Ｕ Ｓ Ａ ２００７；１０４（５２）：２０９３２－２０９３７）。

【００６１】

ＪＮＪ－６１１８６３７２（ＪＮＪ－３７２）は、リガンド誘導活性化を阻害し、受容体の分解を誘発することによって、ＥＧＦＲ及びｃ－Ｍｅｔシグナル伝達の両方を阻害する二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体であり、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第９，５９３，１６４号に記載されている。加えて、腫瘍細胞表面上に高レベルでＥＧＦＲ及びｃ－Ｍｅｔが存在すると、抗体依存性細胞傷害（ＡＤＣＣ）及び抗体依存性細胞貪食作用（ＡＤＣＰ）などのＦｃ介在性エフェクター機構を介して、免疫エフェクター細胞による破壊に対するこれら細胞の標的化を可能にする。ＪＮＪ－３７２は、次のアミノ酸配列によって画定されており、すなわち、ＥＧＦＲ結合ドメインは、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、ｃ－Ｍｅｔ結合ドメインは、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を含み、ＥＧＦＲ結合ドメインは、配列番号１３の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）及び配列番号１４の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含み、ｃ－Ｍｅｔ結合ドメインは、配列番号１５のＶＨ及び配列番号１６のＶＬを含み、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。

【００６２】

＞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）
ＱＶＱＬＶＥＳＧＧＧＶＶＱＰＧＲＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＴＹＧＭＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＶＡＶＩＷＤＤＧＳＹＫＹＹＧＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ
ＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＧＩＴＭＶＲＧＶＭＫＤＹＦＤＹＷＧＱＧＴＬ
ＶＴＶＳＳ
＞配列番号１４（ＶＬ、ＥＧＦＲ結合アーム）
ＡＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＤＩＳＳＡＬＶＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＳＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＥＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＦＮＳＹＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ
＞配列番号１５（ＶＨ、ｃ－Ｍｅｔ結合アーム）
ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＥＴＳＧＹＴＦＴＳＹＧＩＳＷＶＲＱＡ
ＰＧＨＧＬＥＷＭＧＷＩＳＡＹＮＧＹＴＮＹＡＱＫＬＱＧＲＶＴＭＴＴＤＴＳＴＳＴＡＹ
ＭＥＬＲＳＬＲＳＤＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＬＲＧＴＮＹＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
＞配列番号１６（ＶＬ、ｃ－Ｍｅｔ結合アーム）
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＶＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＧＩＳＮＷＬＡＷＦＱＨＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＬＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＡＮＳＦＰＩＴＦＧＱＧＴＲＬＥＩＫ
＞配列番号１７　ＨＣ１
ＱＶＱＬＶＥＳＧＧＧＶＶＱＰＧＲＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＴＹＧＭＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＶＡＶＩＷＤＤＧＳＹＫＹＹＧＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ
ＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＧＩＴＭＶＲＧＶＭＫＤＹＦＤＹＷＧＱＧＴＬ
ＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥ
ＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳ
ＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰ
ＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥ
ＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤ
ＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰ
ＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫ
ＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＬＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬ
ＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ
＞配列番号１８　ＬＣ１
ＡＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＤＩＳＳＡＬＶＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＳＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＥＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＦＮＳＹＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰ
ＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱ
ＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧ
ＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ
＞配列番号１９　ＨＣ２

ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＥＴＳＧＹＴＦＴＳＹＧＩＳＷＶＲＱＡ
ＰＧＨＧＬＥＷＭＧＷＩＳＡＹＮＧＹＴＮＹＡＱＫＬＱＧＲＶＴＭＴＴＤＴＳＴＳＴＡＹ
ＭＥＬＲＳＬＲＳＤＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＬＲＧＴＮＹＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡ
ＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷ
ＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹ
ＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰ
ＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹ
ＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥ
ＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭ
ＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬ
ＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＲＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱ
ＫＳＬＳＬＳＰＧＫ

＞配列番号２０　ＬＣ２

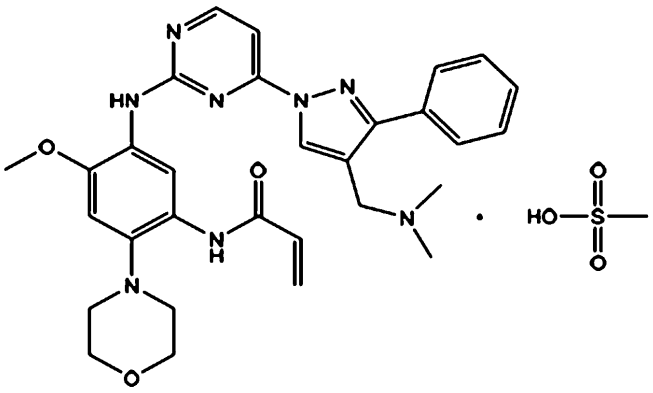
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＶＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＧＩＳＮＷＬＡＷＦＱＨＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＬＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＡＮＳＦＰＩＴＦＧＱＧＴＲＬＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰ
ＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱ
ＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧ
ＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ

【００６３】

ラゼルチニブは、第３世代ＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤（ＴＫＩ）であり、ラゼルチニブの構造及び合成は、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第９，５９３，０９８号に記載されている。本明細書の式（Ｉ）で表されるラゼルチニブ遊離塩基の化学名は、Ｎ－（５－（４－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－４－メトキシ－２－モルホリノフェニル）アクリルアミド（本明細書ではラゼルチニブと呼ぶ）である。ラゼルチニブのメシル酸塩は、式ＩＩ：

【００６４】

【化２】



（ＩＩ）

によって表現され得る。

【００６５】

ラゼルチニブ（例えば、塩及び結晶形態）の実施形態は、国際出願ＰＣＴ／ＫＲ２０１８／００４４７３号に記載されており、これもまた、参照により本明細書に組み込まれる。

【００６６】

特定の実施形態によると、遊離塩基の形態のラゼルチニブは、野生型ＥＧＦＲに対してほとんど又は全く効果がなく、Ｔ７９０Ｍの単一変異及び二重変異に対して強い阻害活性を有する高度に選択的かつ不可逆的なＥＧＦＲ　ＴＫＩであり、例えば、活性化ＥＧＦＲ変異ｄｅｌ１９及びＬ８５８Ｒ、並びにＴ７９０Ｍ変異を標的とする。本発明の一態様では、変異は、ｄｅｌＥ７４６－Ａ７５０、Ｌ８５８Ｒ、又はＴ７９０Ｍであってもよく、ｄ

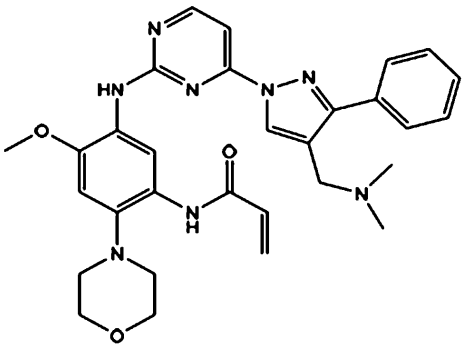
ｅｌＥ７４６－Ａ７５０／Ｔ７９０Ｍ又はＬ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍから選択される二重変異であってもよい。

【００６７】

本開示の実施形態は、癌を有する対象を治療する方法であって、対象に併用療法を施すことを含む、方法を提供し、この併用療法は、治療的に有効な量の単離された二重特異性抗上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）／肝細胞成長因子受容体（ｃ－Ｍｅｔ）抗体と、治療的に有効な量の式（Ｉ）：

【００６８】

【化３】



（Ｉ）

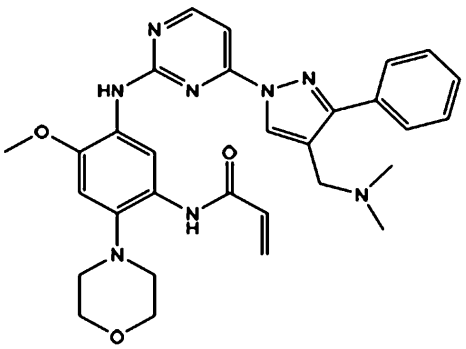
の化合物、又はその溶媒和物、水和物、互変異性体若しくは医薬的に許容される塩とを含む。

【００６９】

本開示の実施形態は、ＥＧＦＲ又はｃ－Ｍｅｔ発現癌を有する対象を治療する方法であって、対象に併用療法を施すことを含む、方法を提供し、この併用療法は、治療的に有効な量の単離された二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体と、治療的に有効な量の式（Ｉ）：

【００７０】

【化４】



（Ｉ）

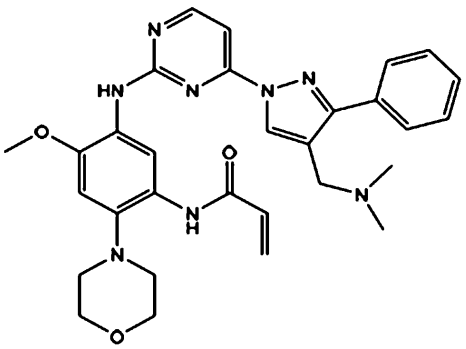
の化合物、又はその溶媒和物、水和物、互変異性体若しくは医薬的に許容される塩とを含む。

【００７１】

本開示の実施形態は、医薬品として使用するための、特に対象における医薬品として使用するための、治療的に有効な量の単離された二重特異性抗上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）／肝細胞成長因子受容体（ｃ－Ｍｅｔ）抗体と、治療的に有効な量の式（Ｉ）：

【００７２】

【化５】



（Ｉ）

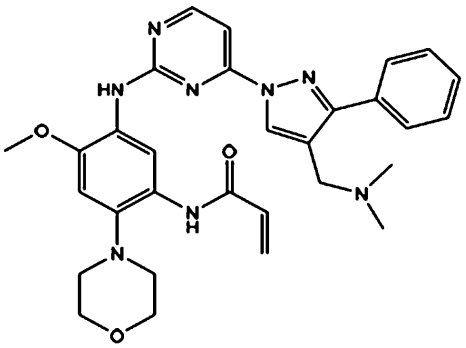
の化合物、又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩とを含む、医薬組み合わせを提供する。

【００７３】

本開示の実施形態は、癌の治療に使用するための、特に対象における癌の治療に使用するための、治療的に有効な量の単離された二重特異性抗上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）／肝細胞成長因子受容体（ｃ－Ｍｅｔ）抗体と、治療的に有効な量の式（Ｉ）：

【００７４】

【化６】



（Ｉ）

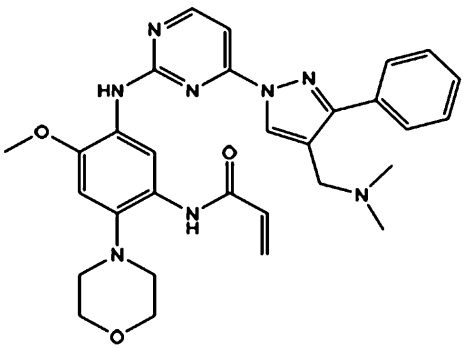
の化合物、又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩とを含む、医薬組み合わせを提供する。

【００７５】

本開示の実施形態は、ＥＧＦＲ又はｃ－Ｍｅｔ発現癌の治療に使用するための、特に対象におけるＥＧＦＲ又はｃ－Ｍｅｔ発現癌の治療に使用するための、治療的に有効な量の単離された二重特異性抗上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）／肝細胞成長因子受容体（ｃ－Ｍｅｔ）抗体と、治療的に有効な量の式（Ｉ）：

【００７６】

【化７】



（Ｉ）

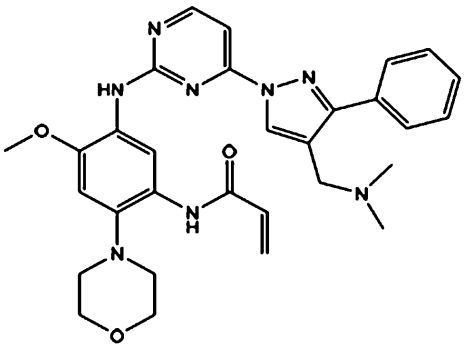
の化合物、又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩とを含む、医薬組み合わせを提供する。

【００７７】

本開示の実施形態は、癌の治療用、特に対象における癌の治療用の医薬品の製造のための、治療的に有効な量の単離された二重特異性抗上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）／肝細胞成長因子受容体（ｃ－Ｍｅｔ）抗体と、治療的に有効な量の式（Ｉ）：

【００７８】

【化８】



（Ｉ）

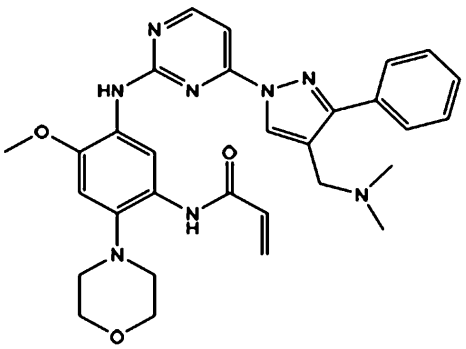
の化合物、又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩とを含む、組み合わせの使用を提供する。

【００７９】

本開示の実施形態は、ＥＧＦＲ又はｃ－Ｍｅｔ発現癌の治療用、特に対象におけるＥＧＦＲ又はｃ－Ｍｅｔ発現癌の治療用の医薬品の製造のための、治療的に有効な量の単離された二重特異性抗上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）／肝細胞成長因子受容体（ｃ－Ｍｅｔ）抗体と、治療的に有効な量の式（Ｉ）：

【００８０】

【化９】



（Ｉ）

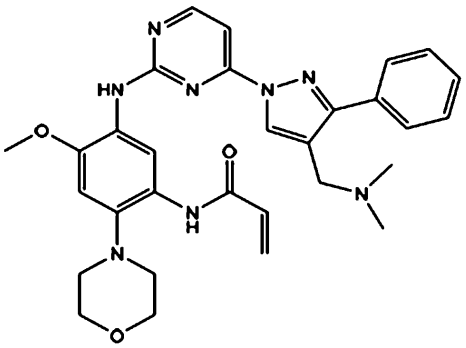
の化合物、又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩とを含む、組み合わせの使用を提供する。

【００８１】

本開示の実施形態は、治療的に有効な量の単離された二重特異性抗上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）／肝細胞成長因子受容体（ｃ－Ｍｅｔ）抗体と、治療的に有効な量の式（Ｉ）：

【００８２】

【化１０】



（Ｉ）

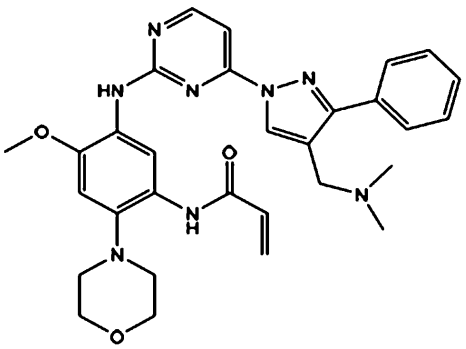
の化合物、又はその溶媒和物、水和物、互変異性体若しくは医薬的に許容される塩とを含む、医薬組み合わせを提供する。

【００８３】

本開示の実施形態は、癌の治療、特に対象における癌の治療において、同時に、別々に、又は連続的に使用するための組み合わせ製剤としての、治療的に有効な量の単離された二重特異性抗上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）／肝細胞成長因子受容体（ｃ－Ｍｅｔ）抗体と、治療的に有効な量の式（Ｉ）：

【００８４】

【化１１】



（Ｉ）

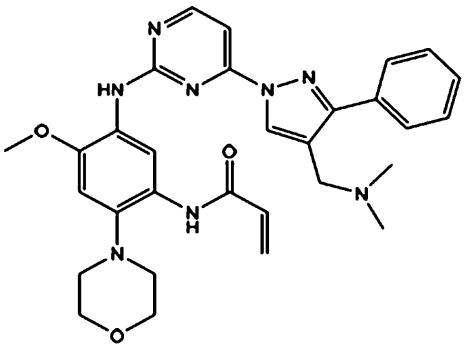
の化合物、又はその溶媒和物、水和物、互変異性体若しくは医薬的に許容される塩とを含有する、製品を提供する。

【００８５】

本開示の実施形態は、ＥＧＦＲ又はｃ－Ｍｅｔ発現癌の治療、特に対象におけるＥＧＦＲ又はｃ－Ｍｅｔ発現癌の治療において、同時に、別々に、又は連続的に使用するための組み合わせ製剤としての、治療的に有効な量の単離された二重特異性抗上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）／肝細胞成長因子受容体（ｃ－Ｍｅｔ）抗体と、治療的に有効な量の式（Ｉ）：

【００８６】

【化１２】



（Ｉ）

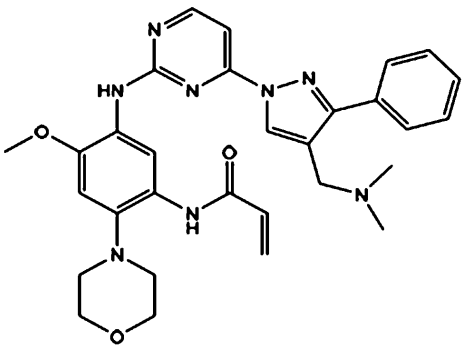
の化合物、又はその溶媒和物、水和物、互変異性体若しくは医薬的に許容される塩とを含有する、製品を提供する。

【００８７】

本開示の実施形態は、癌の治療、特に対象における癌の治療において、式（Ｉ）の化合物、特に治療的に有効な量の式（Ｉ）：

【００８８】

【化１３】



（Ｉ）

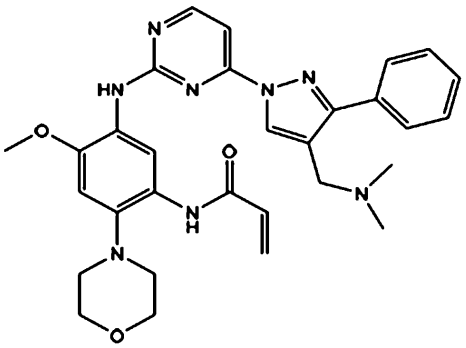
の化合物、又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩と併用して使用するための、単離された二重特異性抗上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）／肝細胞成長因子受容体（ｃ－Ｍｅｔ）抗体、特に、治療的に有効な量の単離された二重特異性抗上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）／肝細胞成長因子受容体（ｃ－Ｍｅｔ）抗体を提供する。

【００８９】

本開示の実施形態は、ＥＧＦＲ又はｃ－Ｍｅｔ発現癌の治療、特に対象におけるＥＧＦＲ又はｃ－Ｍｅｔ発現癌の治療において、式（Ｉ）の化合物、特に治療的に有効な量の式（Ｉ）：

【００９０】

【化１４】



（Ｉ）

の化合物、又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩と併用して使用するための、単離された二重特異性抗上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）／肝細胞成長因子受容体（ｃ－Ｍｅｔ）抗体、特に、治療的に有効な量の単離された二重特異性抗上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）／肝細胞成長因子受容体（ｃ－Ｍｅｔ）抗体を提供する。

【００９１】

各実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体及びラゼルチニブ化合物、又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩は、本明細書に記載されるように、同時に（例えば、同じ医薬組成物の一部として、又は別個の医薬組成物中で）、又は異なる時間で投与されてもよい。

【００９２】

医薬的に許容される塩形態としては、医薬的に許容される酸性／アニオン性又は塩基性／カチオン性の塩が挙げられる。医薬的に許容される酸性／アニオン性塩としては、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、酒石酸水素塩、臭化物、エデト酸カルシウム、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストル酸塩、エシル酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタ

ミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレソルシン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ムコ酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩／二リン酸塩、ポリガラクツロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩及びトリエチオジド塩が挙げられる。医薬的に許容される塩基性／カチオン性塩としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、ジエタノールアミン、Ｎ－メチル－グルカミン、Ｌ－リジン、Ｌ－アルギニン、アンモニウム、エタノールアミン、ピペラジン及びトリエタノールアミン塩が挙げられる。

【００９３】

医薬的に許容される酸性塩は、式（Ｉ）の化合物の遊離塩基形態と、臭化水素酸、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、コハク酸、マレイン酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸塩、乳酸、安息香酸塩、サリチル酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、例えば２－ナフタレンスルホン酸、又はヘキサン酸が挙げられるが、これらに限定されない、好適な無機又は有機酸との反応によって形成される。式（Ｉ）の化合物の医薬的に許容される酸付加塩は、例えば、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩（例えば、２－ナフタレンスルホン酸塩）、又はヘキサン酸塩を含んでよく、又はこれらであってよい。

【００９４】

式（Ｉ）の化合物の遊離酸又は遊離塩基形態は、それぞれ、対応する塩基付加塩又は酸付加塩形態から調製することができる。例えば、酸付加塩形態の本発明の化合物は、好適な塩基（例えば、水酸化アンモニウム溶液、水酸化ナトリウムなど）で処理することによって、対応する遊離塩基形態に変換することができる。塩基付加塩形態の本発明の化合物は、好適な酸（例えば、塩酸など）で処理することによって、対応する遊離酸に変換することができる。

【００９５】

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、配列番号６のＬＣＤＲ３を含む、ＥＧＦＲに結合する第１のドメインと、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、ｃ－Ｍｅｔに結合する第２のドメインとを含む。

【００９６】

いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ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。

【００９７】

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つかの多様性（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）に多様性を有する（例えば、ＩＭＧＴ　Ｗｅｂリソース；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よい。代表的なＩｇＧ１定常ドメインのアミノ酸配列を配列番号２１に示す。

【００９８】

ＩｇＧ１定常ドメイン（配列番号２１）

ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ

【００９９】

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。

【０１００】

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

【０１０１】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、約１％～約１５％の、例えば、１５％、１４％、１３％、１２％、１１％、１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、１％、又は１％のフコース含量を有する二分岐グリカン構造を有する。

【０１０２】

フコースの相対量は、フコース含有構造の全糖構造に対する割合である。これらの糖構造は、複数の方法、例えば、１）国際公開第２００８／０７７５４６２号に記載されるような、Ｎ－グリコシダーゼＦ処理試料（例えば、複合体、ハイブリッド、及びオリゴ－並びに高マンノース構造）のＭＡＬＤＩ－ＴＯＦの使用、２）Ａｓｎ２９７グリカンの酵素放出、その後の誘導体化、並びに蛍光検出を備えたＨＰＬＣ（ＵＰＬＣ）及び／又はＨＰＬＣ－ＭＳ（ＵＰＬＣ－ＭＳ）による検出／定量化、３）第１のＧｌｃＮＡｃ単糖類と第２のＧｌｃＮＡｃ単糖類との間を切断し、フコースを第１のＧｌｃＮＡｃに付加されたままにさせる、Ｅｎｄｏ　Ｓ又は他の酵素によるＡｓｎ２９７グリカンの処理を伴うか又はこの処理なしでの、天然又は還元ｍＡｂのインタクトプロテイン分析、４）酵素消化（例えば、トリプシン又はエンドペプチダーゼＬｙｓ－Ｃ）によるｍＡｂの構成ペプチドへの消化、その後のＨＰＬＣ－ＭＳ（ＵＰＬＣ－ＭＳ）による分離、検出及び定量、５）Ａｓｎ２９７にＰＮＧａｓｅ　Ｆを有する特異的な酵素脱グリコシル化により、ｍＡｂタンパク質からｍＡｂオリゴ糖を分離すること、により特性決定及び定量化可能である。このようにして放出されるオリゴ糖は、フルオロフォアで標識され、グリカン構造の細かな特性評価を可能にする様々な補足的技術によって分離かつ特定することが可能であり、これらは、実験的質量の理論的質量との比較によるマトリックス支援レーザ脱離イオン化（ＭＡＬＤＩ）質量分析、イオン交換ＨＰＬＣ（ＧｌｙｃｏＳｅｐ　Ｃ）によるシアル化の程度の決定、順相ＨＰＬＣ（ＧｌｙｃｏＳｅｐ　Ｎ）による親水性の基準に準拠するオリゴ糖型の分離及び定量、並びに高性能キャピラリー電気泳動－レーザ誘起蛍光（ＨＰＣＥ－ＬＩＦ）によるオリゴ糖の分離及び定量による。

【０１０３】

ＡＤＣＣを誘導する抗体の能力は、そのオリゴ糖成分を操作することにより増強され得る。ヒトＩｇＧ１又はＩｇＧ３は、Ａｓｎ２９７においてＮ－グリコシル化される。ここで、グリカンの大部分は、公知の二分岐Ｇ０、Ｇ０Ｆ、Ｇ１、Ｇ１Ｆ、Ｇ２、又はＧ２Ｆの

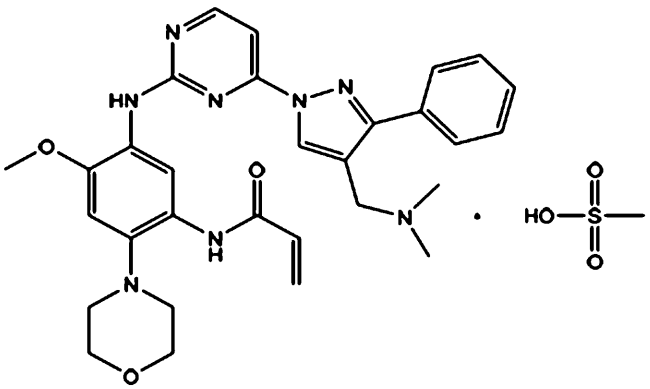
形態である。遺伝子操作されていないＣＨＯ細胞により生成される抗体は、典型的には、少なくとも約８５％のグリカンフコース含量を有する。二分岐の複合体型オリゴ糖からコアフコースを除去すると、抗原結合又は抗体依存性細胞傷害（ＣＤＣ）活性を変更することなく、ＦｃγＲＩＩＩａ結合の改善によって、抗体の抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（ＡＤＣＣ）を増強する。フコース含量が低下した抗体は、培地のオスモル濃度の制御（Ｋｏｎｎｏ ｅｔ ａｌ．，Ｃｙｔｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ６４：２４９－６５，２０１２）、変異体ＣＨＯ系Ｌｅｃ１３の宿主細胞系としての適用（Ｓｈｉｅｌｄｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７７：２６７３３－２６７４０，２００２）、変異体ＣＨＯ系ＥＢ６６の宿主細胞系としての適用（Ｏｌｉｖｉｅｒ ｅｔ ａｌ．，ＭＡｂｓ；２（４），２０１０；Ｅｐｕｂ ａｈｅａｄ ｏｆ ｐｒｉｎｔ；ＰＭＩＤ：２０５６２５８２）、ラットハイブリドーマ細胞系ＹＢ２／０の宿主細胞系としての適用（Ｓｈｉｎｋａｗａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７８：３４６６－３４７３，２００３）、ααα１，６－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（Ｍｏｒｉ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ Ｂｉｏｅｎｇ ８８：９０１－９０８，２００４）、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若しくは強力なα－マンノシダーゼＩ阻害物質であるキフネンシンの共発現（Ｆｅｒｒａｒａ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ Ｂｉｏｅｎｇ ９３：８５１－８６１，２００６；Ｘｈｏｕ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ Ｂｉｏｅｎｇ ９９：６５２－６５，２００８）などの、二分岐複合型のＦｃオリゴ糖を保有する脱フコシル化抗体の比較的高い発現をもたらすことが報告されている、様々な方法を用いて作製することができる。

【０１０４】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩は、式（ＩＩ）：

【０１０５】

【化１５】

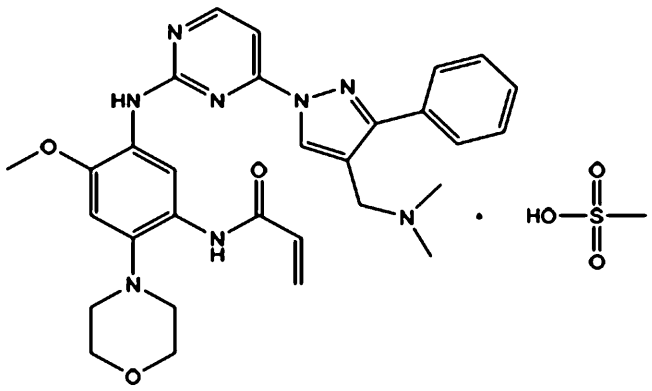


（ＩＩ）

の化合物、溶媒和物、水和物、又は互変異性体によって表される。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩は、式（ＩＩ）：

【０１０６】

【化１６】



（ＩＩ）

の化合物によって表される。

【０１０７】

いくつかの実施形態では、癌は、ＥＧＦＲ又はｃ－Ｍｅｔ発現癌である。

【０１０８】

いくつかの実施形態では、癌は、ＥＧＦＲ及びｃ－Ｍｅｔ発現癌である。

【０１０９】

いくつかの実施形態では、癌は、ＥＧＦＲ発現癌である。

【０１１０】

いくつかの実施形態では、癌は、ｃ－Ｍｅｔ発現癌である。

【０１１１】

いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ又はｃ－Ｍｅｔ発現癌は、野生型ＥＧＦＲ、ＥＧＦＲ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変異、ｃ－Ｍｅｔ遺伝子増幅、又は変異体ＫＲＡＳに関連する。ＥＧＦＲ変異は、エクソン１９欠失又はＬ８５８Ｒ変異などの活性化変異であってもよい。

【０１１２】

癌に関連し得る例示的なＥＧＦＲ変異、例えばＥＧＦＲ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ＥＧＦＲ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、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得、エクソン１８、１９、２０、若しくは２１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）。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ変異は、Ｅ７０９Ｋ、Ｌ７１８Ｑ、Ｌ７１８Ｖ、Ｇ７１９Ａ、Ｇ７１９Ｘ、Ｇ７２４Ｘ、Ｇ７２４Ｓ、Ｉ７４４Ｔ、Ｅ７４６Ｋ、Ｌ７４７Ｓ、Ｅ７４９Ｑ、Ａ７５０Ｐ、Ａ７５５Ｖ、Ｖ７６５Ｍ、Ｃ７７５Ｙ、Ｔ７９０Ｍ、Ｌ７９２Ｈ、Ｌ７９２Ｖ、Ｇ７９６Ｓ、Ｇ７９６Ｒ、Ｇ７９６Ｃ、Ｃ７９７Ｓ、Ｔ８５４Ｉ、Ｌ８５８Ｐ、Ｌ８５８Ｒ、Ｌ８６１Ｘ、ｄｅｌＥ７４６－Ａ７５０、ｄｅｌＥ７４６＿Ｔ７５１ＩｎｓＫＶ、ｄｅｌＥ７４６＿Ａ７５０ＩｎｓＨＳ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｔ７５１ＩｎｓＦＰＴ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｔ７５１ＩｎｓＬ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｓ７５２ＩｎｓＩＰ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｐ７５３ＩｎｓＭＳ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｔ７５１ＩｎｓＡ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｔ７５１ＩｎｓＡＰＴ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｔ７５１ＩｎｓＶＡ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｓ

７５２ＩｎｓＶ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｐ７５３ＩｎｓＶＳ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｋ７５４ＩｎｓＧＧ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｅ７４９、ｄｅｌＥ７４６＿Ｅ７４９ＩｎｓＰ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｅ７４９、ｄｅｌＬ７４７＿Ａ７５０ＩｎｓＰ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｔ７５１ＩｎｓＰ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｔ７５１ＩｎｓＮ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｓ７５２ＩｎｓＰＴ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｐ７５３ＩｎｓＮＳ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｓ７５２ＩｎｓＰＩ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｓ７５２、ｄｅｌＬ７４７＿Ｐ７５３ＩｎｓＳ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｋ７５４、ｄｅｌＬ７４７＿Ｔ７５１ＩｎｓＳ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｔ７５１、ｄｅｌＬ７４７＿Ｐ７５３ＩｎｓＳ、ｄｅｌＡ７５０＿Ｉ７５９ＩｎｓＰＴ、ｄｅｌＴ７５１＿Ｉ７５９ＩｎｓＴ、ｄｅｌＳ７５２＿Ｉ７５９、ｄｅｌＴ７５１＿Ｉ７５９ＩｎｓＮ、ｄｅｌＴ７５１＿Ｄ７６１ＩｎｓＮＬＹ、ｄｅｌＳ７５２＿Ｉ７５９、ｄｅｌＲ７４８－Ｐ７５３、ｄｅｌＬ７４７－Ｐ７５３ｉｎｓＳ、ｄｅｌＬ７４７－Ｔ７５１、Ｍ７６６＿Ａ７６７ＩｎｓＡ、Ｓ７６８＿Ｖ７６９ＩｎｓＳＶＡ、Ｐ７７２＿Ｈ７７３ＩｎｓＮＳ、Ｄ７６１＿Ｅ７６２ＩｎｓＸ、Ａ７６３＿Ｙ７６４ＩｎｓＸ、Ｙ７６４＿Ｙ７６５　ＩｎｓＸ、Ｍ７６６＿Ａ７６７ＩｎｓＸ、Ａ７６７＿Ｖ７６８　ＩｎｓＸ、Ｓ７６８＿Ｖ７６９　ＩｎｓＸ、Ｖ７６９＿Ｄ７７０　ＩｎｓＸ、Ｄ７７０＿Ｎ７７１　ＩｎｓＸ、Ｎ７７１＿Ｐ７７２　ＩｎｓＸ、Ｐ７７２＿Ｈ７７３　ＩｎｓＸ、Ｈ７７３＿Ｖ７７４　ＩｎｓＸ、Ｖ７７４＿Ｃ７７５　ＩｎｓＸ、ＥＧＦＲのエクソン２０内の１つ以上の欠失若しくはＥＧＦＲのエクソン２０内の１つ以上の挿入、ＥＧＲＦのエクソン１９内の１つ以上の欠失若しくはＥＧＦＲのエクソン１９内の１つ以上の挿入、又はこれらの任意の組み合わせであり、Ｘは、天然に存在するアミノ酸のうち任意のものを指し、１～７個のアミノ酸長であってよい。変異の命名法は周知である。

【０１１４】

いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ変異は、エクソン１９内の１つ以上の欠失若しくはＬ８５８Ｒ、又はこれらの任意の組み合わせである。例示的なエクソン１９欠失は、ｄｅｌＥ７４６－Ａ７５０、ｄｅｌＥ７４６＿Ｔ７５１ＩｎｓＫＶ、ｄｅｌＥ７４６＿Ａ７５０ＩｎｓＨＳ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｔ７５１ＩｎｓＦＰＴ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｔ７５１ＩｎｓＬ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｓ７５２ＩｎｓＩＰ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｐ７５３ＩｎｓＭＳ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｔ７５１ＩｎｓＡ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｔ７５１ＩｎｓＡＰＴ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｔ７５１ＩｎｓＶＡ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｓ７５２ＩｎｓＶ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｐ７５３ＩｎｓＶＳ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｋ７５４ＩｎｓＧＧ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｅ７４９、ｄｅｌＥ７４６＿Ｅ７４９ＩｎｓＰ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｅ７４９、ｄｅｌＬ７４７＿Ａ７５０ＩｎｓＰ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｔ７５１ＩｎｓＰ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｔ７５１ＩｎｓＮ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｓ７５２ＩｎｓＰＴ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｐ７５３ＩｎｓＮＳ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｓ７５２ＩｎｓＰＩ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｓ７５２、ｄｅｌＬ７４７＿Ｐ７５３ＩｎｓＳ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｋ７５４、ｄｅｌＬ７４７＿Ｔ７５１ＩｎｓＳ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｔ７５１、ｄｅｌＬ７４７＿Ｐ７５３ＩｎｓＳ、ｄｅｌＡ７５０＿Ｉ７５９ＩｎｓＰＴ、ｄｅｌＴ７５１＿Ｉ７５９ＩｎｓＴ、ｄｅｌＳ７５２＿Ｉ７５９、ｄｅｌＴ７５１＿Ｉ７５９ＩｎｓＮ、ｄｅｌＴ７５１＿Ｄ７６１ＩｎｓＮＬＹ、ｄｅｌＳ７５２＿Ｉ７５９、ｄｅｌＲ７４８－Ｐ７５３及びｄｅｌＬ７４７－Ｐ７５３ｉｎｓＳ、ｄｅｌＬ７４７－Ｔ７５１である。

【０１１５】

例示的なｃ－Ｍｅｔ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、又はエクソン１４スキッピング変異である。

【０１１６】

いくつかの実施形態では、ｃ－Ｍｅｔ変異は、ｃ－Ｍｅｔのエクソン１４スキッピング変異である。

【０１１７】

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。

【０１１８】

いくつかの実施形態では、癌は、ＫＲＡＳ変異体である。例示的なＫＲＡＳ変異として、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１２Ｃ又はＧ１２Ａ置換が挙げられる。

【０１１９】

いくつかの実施形態では、対象は、併用療法を施す前にＥＧＦＲ変異と診断されている。

【０１２０】

いくつかの実施形態では、対象は、新たに診断された癌を有する。

【０１２１】

いくつかの実施形態では、対象は、新たに診断されたＥＧＦＲ又はｃ－Ｍｅｔ発現癌を有する。

【０１２２】

いくつかの実施形態では、対象は、新たに診断されたＥＧＦＲ及びｃ－Ｍｅｔ発現癌を有する。

【０１２３】

いくつかの実施形態では、対象は、新たに診断されたＥＧＦＲ発現癌を有する。

【０１２４】

いくつかの実施形態では、対象は、新たに診断されたｃ－Ｍｅｔ発現癌を有する。

【０１２５】

いくつかの実施形態では、新たに診断された癌を有する対象は、１つ以上のＥＧＦＲエクソン２０変異を有する。いくつかの実施形態では、新たに診断されたＥＧＦＲ又はｃ－Ｍｅｔ発現癌を有する対象は、１つ以上のＥＧＦＲエクソン２０変異を有する。エクソン２０変異（１つ又は２つ以上のアミノ酸の挿入は、ＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤（ＴＫＩ）に対して一般的に抵抗性である（例えば、国際公開第２０１８／０９４２２５号を参照されたい）。例示的なエクソン２０変異としては、Ｍ７６６＿Ａ７６７ＩｎｓＡ、Ｓ７６８＿Ｖ７６９ＩｎｓＳＶＡ、Ｐ７７２＿Ｈ７７３ＩｎｓＮＳ、Ｄ７６１＿Ｅ７６２ＩｎｓＸ、Ａ７６３＿Ｙ７６４ＩｎｓＸ、Ｙ７６４＿Ｙ７６５　ＩｎｓＸ、Ｍ７６６＿Ａ７６７ＩｎｓＸ、Ａ７６７＿Ｖ７６８　ＩｎｓＸ、Ｓ７６８＿Ｖ７６９　ＩｎｓＸ、Ｖ７６９＿Ｄ７７０　ＩｎｓＸ、Ｄ７７０＿Ｎ７７１　ＩｎｓＸ、Ｎ７７１＿Ｐ７７２　ＩｎｓＸ、Ｐ７７２＿Ｈ７７３　ＩｎｓＸ、Ｈ７７３＿Ｖ７７４　ＩｎｓＸ、及びＶ７７４＿Ｃ７７５　ＩｎｓＸが挙げられ、Ｘは、１～７個のアミノ酸である。

【０１２６】

いくつかの実施形態では、対象は、ポジオチニブによる治療に対して抵抗性である。

【０１２７】

いくつかの実施形態では、対象は、チロシンキナーゼ阻害剤（ＴＫＩ）治療未経験である。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、対象は、ＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤（ＴＫＩ）治療未経験である。

【０１２９】

いくつかの実施形態では、対象は、第１世代ＥＧＦＲ　ＴＫＩによる治療に対して抵抗性又は再発性である。

【０１３０】

いくつかの実施形態では、第１世代ＥＧＦＲ　ＴＫＩは、エルロチニブ又はゲフィニブである。

【０１３１】

いくつかの実施形態では、対象は、第２世代ＥＧＦＲ　ＴＫＩによる治療に対して抵抗性

又は再発性である。
【０１３２】
いくつかの実施形態では、第２世代ＥＧＦＲ　ＴＫＩは、アファチニブである。
【０１３３】
いくつかの実施形態では、対象は、第３世代ＥＧＦＲ　ＴＫＩによる治療に対して抵抗性又は再発性である。
【０１３４】
いくつかの実施形態では、第３世代ＥＧＦＲ　ＴＫＩは、オシメルチニブである。
【０１３５】
いくつかの実施形態では、対象は、以前の抗癌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いる。
【０１３６】
いくつかの実施形態では、以前の抗癌療法は、化学療法、標的抗癌療法、又はキナーゼ阻害剤である。
【０１３７】
いくつかの実施形態では、ＴＫＩは、ＥＧＦＲ、ｃ－Ｍｅｔ、ＨＥＲ２、ＨＥＲ３、ＨＥＲ４、ＶＥＧＦＲ、又はＡＸＬの阻害剤である。
【０１３８】
いくつかの実施形態では、ＴＫＩ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、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。
【０１３９】
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。癌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、不可逆的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、不可逆的汎ＥｒｂＢ　ＴＫＩ）、ＣＩ－１０３３（不可逆的汎ｅｒｂＢ　ＴＫＩ）、アファチニブ（ＢＩＢＷ２９９２、不可逆的汎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（不可逆的変異体選択的ＥＧＦＲ　ＴＫＩ）、ＡＺＤ９２９１（不可逆的変異体選択的ＥＧＦＲ　ＴＫＩ）、並びにＨＫＩ－２７２（ネラチニブ、不可逆的ＥＧＦＲ／ＥｒｂＢ２阻害剤）である。
【０１４０】
様々な定性的及び／又は定量的な方法を用いて、対象が抗癌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。抗癌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癌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、疲労、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癌に関連する様々な症状の再確立又は悪化も、対象が抗癌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。癌に関連する症状は、癌の種類に応じて異なり得る。例えば、子宮頸部癌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。肺癌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、及び疲労を挙げることができる。肝癌の症状としては、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、全身の衰弱及び疲労、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、特定の種類の癌に関連する症状を容易に特定することが可能である。

【０１４１】

いくつかの実施形態では、癌は、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、上皮細胞癌、乳癌、卵巣癌、肺癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、小細胞肺癌、結腸直腸癌、肛門癌、前立腺癌、腎臓癌、膀胱癌、頭頸部癌、咽頭癌、鼻の癌、膵臓癌、皮膚癌、口腔癌、舌の癌、食道癌、膣癌、子宮頸癌、脾臓の癌、精巣癌、胃癌、胸腺の癌、結腸癌、甲状腺癌、肝臓癌、肝細胞癌（ＨＣＣ）、又は散発性若しくは遺伝性の乳頭状腎細胞癌（ＰＲＣＣ）である。いくつかの実施形態では、癌は転移性癌である。

【０１４２】

いくつかの実施形態では、癌はＮＳＣＬＣである。いくつかの実施形態では、癌は上皮細胞癌である。いくつかの実施形態では、癌は乳癌である。いくつかの実施形態では、癌は卵巣癌である。いくつかの実施形態では、癌は肺癌である。いくつかの実施形態では、癌は肺腺癌である。いくつかの実施形態では、癌は肺扁平上皮癌である。いくつかの実施形態では、癌は小細胞肺癌である。いくつかの実施形態では、癌は結腸直腸癌である。いくつかの実施形態では、癌は肛門癌である。いくつかの実施形態では、癌は前立腺癌である。いくつかの実施形態では、癌は腎臓癌である。いくつかの実施形態では、癌は膀胱癌である。いくつかの実施形態では、癌は頭頸部癌である。いくつかの実施形態では、癌は咽頭癌である。いくつかの実施形態では、癌は鼻の癌である。いくつかの実施形態では、癌は膵臓癌である。いくつかの実施形態では、癌は皮膚癌である。いくつかの実施形態では、癌は口腔癌である。いくつかの実施形態では、癌は舌の癌である。いくつかの実施形態では、癌は食道癌である。いくつかの実施形態では、癌は膣癌である。いくつかの実施形態では、癌は子宮頸癌である。いくつかの実施形態では、癌は脾臓の癌である。いくつかの実施形態では、癌は精巣癌である。いくつかの実施形態では、癌は胃癌である。いくつかの実施形態では、癌は胸腺の癌である。いくつかの実施形態では、癌は結腸癌である。いくつかの実施形態では、癌は甲状腺癌である。いくつかの実施形態では、癌は肝臓癌である。いくつかの実施形態では、癌はＨＣＣである。いくつかの実施形態では、癌はＰＲＣＣである。

【０１４３】

いくつかの実施形態では、ＮＳＣＬＣは、扁平上皮癌、腺癌、及び大細胞癌を含む。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つ又は２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。

【０１４４】

ＮＳＣＬＣでは、ＥＧＦＲ遺伝子における特定の変異は、ＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤（ＥＧＦＲ　ＴＫＩ）に対する高い応答率（７０～８０％）に関連する。エクソン１９内の５つのアミノ酸欠失又はＥＧＦＲにおける点変異Ｌ８５８Ｒは、ＥＧＦＲ　ＴＫＩの感度に関連している（Ｎａｋａｔａ　ａｎｄ　Ｇｏｔｏｈ，Ｅｘｐｅｒｔ　Ｏｐｉｎ　Ｔｈｅｒ　Ｔａｒｇｅｔｓ　１６：７７１－７８１，２０１２）。これら変異は、ＥＧＦＲキナーゼ活性のリガンド非依存性活性化をもたらす。活性化ＥＧＦＲ変異は、ＮＳＣＬＣ患者の１０～３０％において発生し、東アジア人、女性、喫煙未経験者、及び腺癌の組織学的所見を有する患者において有意により一般的である（Ｊａｎｎｅ　ａｎｄ　Ｊｏｈｎｓｏｎ　Ｃｌｉｎ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ　１２（１４　Ｓｕｐｐｌ）：４４１６ｓ－４４２０ｓ，２００６）。ＥＧＦＲ遺伝子増幅は、ＥＧＦＲ　ＴＫＩ治療後の応答にも強く相関する（Ｃａｐｐｕｚｚｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ　Ｎａｔｌ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｉｎｓｔ　９７：６４３－５５，２００５）。ＥＧＦＲエクソン２０挿入は、ＥＧＦＲ　ＴＫＩ抵抗

性と関連している。
【０１４５】
ＥＧＦＲ変異を有するＮＳＣＬＣ患者の大部分は、初期にはＥＧＦＲ　ＴＫＩ療法に応答するが、事実上全てが、持続的応答を防止する抵抗性を獲得する。患者の５０～６０％は、ＥＧＦＲのキナーゼドメインにおける第二部位点変異（Ｔ７９０Ｍ）に起因して抵抗を獲得する。ＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤に対して抵抗性となった全ての腫瘍のほぼ６０％で、ｃ－Ｍｅｔ発現が増加する、ｃ－Ｍｅｔが増幅する、又はその唯一の公知のリガンドであるＨＧＦが増加する（Ｔｕｒｋｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｃｅｌｌ，１７：７７－８８，２０１０）。
【０１４６】
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２０００ｍｇの用量で投与される。
【０１４７】
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１４００ｍｇの用量で投与される。
【０１４８】
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１

９６０ｍｇ、約１９７０ｍｇ、約９８１０ｍｇ、約１９９０ｍｇ、又は約２０００ｍｇの用量で投与される。

【０１４９】

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、又は約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１４００ｍｇの用量で投与される。

【０１５０】

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

【０１５１】

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。

【０１５２】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩（例えば、式（ＩＩ）の化合物、ラゼルチニブのメシル酸塩）は、約２０ｍｇ～約３２０ｍｇの用量で投与される。本明細書に記載される式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩の用量は、その用量における式（Ｉ）の化合物の遊離塩基の量を指す。例えば、用量が、ラゼルチニブのメシル酸塩（式（ＩＩ）の化合物）を含む実施形態によると、用量は、ラゼルチニブ遊離塩基（式（Ｉ）の化合物）の量を指し、例えば、表１に示すように、ｍｇ／用量である。

【０１５３】

【表１】

表１．

ラゼルチニブメシル酸塩 （ラゼルチニブとして）	117．33 （100．00）	140．79 （120．00）	187．72 （160．00）	281．58 （240．00）	375．44 （320．00）

【０１５４】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩は、約４０ｍｇ～約３２０ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩は、約８０ｍｇ～約３２０ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩は、約１６０ｍｇ～約３２０ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩は、約２４０ｍｇ～約３２０ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩は、約２０ｍｇ～約２４０ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩は、約４０ｍｇ～約２４０ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩は、約８０ｍｇ～約２４０ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩は、約１００ｍｇ～約３００ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩は、約１６０ｍｇ～約２４０ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物又はそ

の溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩は、約１００ｍｇ～約３００ｍｇの用量で投与される。

【０１５５】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩（例えば、式（ＩＩ）の化合物、ラゼルチニブのメシル酸塩）は、少なくとも約２０ｍｇ、少なくとも約４０ｍｇ、少なくとも約６０ｍｇ、少なくとも約８０ｍｇ、少なくとも約１００ｍｇ、少なくとも約１２０ｍｇ、少なくとも約１４０ｍｇ、少なくとも約１６０ｍｇ、少なくとも約１８０ｍｇ、少なくとも約２００ｍｇ、少なくとも約２２０ｍｇ、少なくとも約２４０ｍｇ、少なくとも約２６０ｍｇ、少なくとも約２８０ｍｇ、少なくとも約３００ｍｇ、又は少なくとも約３２０ｍｇの用量で投与される。

【０１５６】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩（例えば、式（ＩＩ）の化合物、ラゼルチニブのメシル酸塩）は、約２０ｍｇ、約３０ｍｇ、約４０ｍｇ、約５０ｍｇ、約６０ｍｇ、約７０ｍｇ、約８０ｍｇ、約９０ｍｇ、約１００ｍｇ、約１１０ｍｇ、約１２０ｍｇ、約１３０ｍｇ、約１４０ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１６０ｍｇ、約１７０ｍｇ、約１８０ｍｇ、約１９０ｍｇ、約２００ｍｇ、約２１０ｍｇ、約２２０ｍｇ、約２３０ｍｇ、約２４０ｍｇ、約２５０ｍｇ、約２６０ｍｇ、約２７０ｍｇ、約２８０ｍｇ、約２９０ｍｇ、約３００ｍｇ、約３１０ｍｇ、又は約３２０ｍｇの用量で投与される。

【０１５７】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩（例えば、式（ＩＩ）の化合物、ラゼルチニブのメシル酸塩）は、１日１回投与される。

【０１５８】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩（例えば、式（ＩＩ）の化合物、ラゼルチニブのメシル酸塩）は、１日約２０ｍｇ～約３２０ｍｇ（例えば、１日約２４０ｍｇ）の用量で投与される。

【０１５９】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩（例えば、式（ＩＩ）の化合物、ラゼルチニブのメシル酸塩）は、１日約１６０ｍｇ～約２４０ｍｇの用量で投与される。

【０１６０】

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２０００ｍｇの用量で、週１回４週間にわたって、その後２週間に１回投与され、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩は、本明細書に記載の任意の用量、例えば、１日約２０ｍｇ～約３２０ｍｇ（例えば、１日約２４０ｍｇ）の用量で投与される。

【０１６１】

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２０００ｍｇの用量で、週１回４週間にわたって、その後２週間に１回投与され、式（ＩＩ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、若しくは互変異性体は、本明細書に記載の任意の用量、例えば、１日約２０ｍｇ～約３２０ｍｇ（例えば、１日約２４０ｍｇ）の用量で投与される。

【０１６２】

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１４００ｍｇの用量で、週１回４週間にわたって、その後２週間に１回投与され、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩は、本明細書に記載の任意の用量、例えば、１日約１６０ｍｇ～約２４０ｍｇ（例えば、１日

約２４０ｍｇ）の用量で投与される。
【０１６３】
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１４００ｍｇの用量で、週１回４週間にわたって、その後２週間に１回投与され、式（ＩＩ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、若しくは互変異性体は、本明細書に記載の任意の用量、例えば、１日約１６０ｍｇ～約２４０ｍｇ（例えば、１日約２４０ｍｇ）の用量で投与される。
【０１６４】
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、週１回４週間にわたって、その後２週間に１回投与され、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩は、１日約１６０ｍｇの用量で投与される。
【０１６５】
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、週１回４週間にわたって、その後２週間に１回投与され、式（ＩＩ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、若しくは互変異性体は、１日約１６０ｍｇの用量で投与される。
【０１６６】
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、週１回４週間にわたって、その後２週間に１回投与され、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩は、１日約１６０ｍｇの用量で投与される。
【０１６７】
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、週１回４週間にわたって、その後２週間に１回投与され、式（ＩＩ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、若しくは互変異性体は、１日約１６０ｍｇの用量で投与される。
【０１６８】
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、週１回４週間にわたって、その後２週間に１回投与され、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩は、１日約１６０ｍｇの用量で投与される。
【０１６９】
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、週１回４週間にわたって、その後２週間に１回投与され、式（ＩＩ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、若しくは互変異性体は、１日約１６０ｍｇの用量で投与される。
【０１７０】
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、週１回４週間にわたって、その後２週間に１回投与され、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩は、１日約２４０ｍｇの用量で投与される。
【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７００ｍｇの用量で、週１回４週間にわたって、その後２週間に１回投与され、式（ＩＩ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、若しくは互変異性体は、１日約２４０ｍｇ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１０５０ｍｇの用量で、週１回４週間にわたって、その後２週間に１回投与され、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩は、１日約２４０ｍｇ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１０５０ｍｇの用量で、週１回４週間にわたって、その後２週間に１回投与され、式（ＩＩ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、若しくは互変異性体は、１日約２４０ｍｇ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、約１４００ｍｇの用量で、週１回４週間にわたって、その後２週間に１回投与され、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩は、１日約２４０ｍｇの用量で投与される。
【０１７５】
いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、約１４００ｍｇの用量で、週１回４週間にわたって、その後２週間に１回投与され、式（ＩＩ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、若しくは互変異性体は、１日約２４０ｍｇの用量で投与される。
【０１７６】
特定の実施形態によれば、本明細書に記載される（例えば、上記及び実施例３に記載される）投与レジメンに従って、本明細書に記載されるような使用のための、ＪＮＪ－６１１８６３７２と併用したラゼルチニブ、又はＪＮＪ－６１１８６３７２と併用したラゼルチニブを用いて、患者を治療する方法は、患者の腫瘍体積を減少させるのに有効である（例えば、実施例４を参照されたい）。例えば、そのような効果は、第１世代ＴＫＩでの増悪後、ＥＧＦＲ　Ｔ７９０Ｍ陰性疾患を有するＮＳＣＬＣと診断された患者、及び、第３世代ＴＫＩによる前治療後の増悪を伴う患者において、観察され得る。
【０１７７】
いくつかの実施形態では、対象は、ＣＤ１６の１５８位でフェニルアラニンについてホモ接合型であるか、又はＣＤ１６の１５８位でバリン及びフェニルアラニンについてヘテロ接合型である。
【０１７８】
ＣＤ１６の１５８位におけるフェニルアラニンについてホモ接合型である対象は、ＦｃγＲＩＩＩａ－１５８Ｆ／Ｆ遺伝子型を有する。ＣＤ１６の１５８位におけるバリン及びフェニルアラニンについてヘテロ接合型である対象は、ＦｃγＲＩＩＩａ－１５８Ｆ／Ｖ遺伝子型を有する。ＣＤ１６は、Ｆｃガンマ受容体ＩＩＩａ（ＦｃγＲＩＩＩａ）又は低親和性免疫グロブリンガンマＦｃ領域受容体ＩＩＩ－Ａアイソフォームとしても知られている。ＦｃγＲＩＩＩａタンパク質残基の１５８位におけるバリン／フェニルアラニン（Ｖ／Ｆ）多型性は、ヒトＩｇＧに対するＦｃγＲＩＩＩａ親和性に影響を及ぼすことが示されている。ＦｃγＲＩＩＩａー１５８Ｆ／Ｆ又はＦｃγＲＩＩＩａ－１５８Ｆ／Ｖ多型性を有する受容体は、ＦｃγＲＩＩＩａ－１５８Ｖ／Ｖと比較するとき、Ｆｃ結合の低減を示し、したがってＡＤＣＣの低減を示す。低フコース含量を有する二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、ＦｃγＲＩＩＩａ－１５８Ｆ／Ｆ又はＦｃγＲＩＩＩａ－１５８Ｆ／Ｖ遺伝子型を有する患者の治療においてより有効であり得る。日常的方法を用いて、患者をＦｃγＲＩＩＩａ多型性について分析することができる。
【０１７９】
いくつかの実施形態では、対象には、第３の抗癌療法が更に施される。
【０１８０】
いくつかの実施形態では、第３の抗癌療法は、化学療法、標的抗癌療法、又はキナーゼ阻害剤である。
【０１８１】
いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＥＧＦＲ、ｃ－Ｍｅｔ、ＨＥＲ２、ＨＥＲ３、ＨＥＲ４、ＶＥＧＦＲ、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。

【０１８２】

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、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。

【０１８３】

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、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。

【０１８４】

本開示の方法において二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体及びラゼルチニブと併用して施され得る抗癌療法としては、化学療法薬又は当業者に既知の他の抗癌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、癌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））など；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など；アジリジン、例えばベンゾドパ、カルボコン、メツレドパ、及びウレドパなど；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など；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、ラニムスチンなど；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、ゾルビシンなど；代謝拮抗物質、例えばメトトレキサート及び５－ＦＵなど；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など；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、チオグアニンなど；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、テストラクトンなど；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、トリロスタンなど；葉酸補充剤（folic acid replenisher）、例えばフォリン酸（frolinic acid）など；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など；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／又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など；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に記載されているような他の一般的な細胞毒性化合物もまた、本発明の方法に適用可能である。

【０１８５】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩の投与に先立っ

て投与される。
【０１８６】
いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、式（ＩＩ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、若しくは互変異性体の投与に先立って投与される。
【０１８７】
いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩の投与後に投与される。
【０１８８】
いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、式（ＩＩ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、若しくは互変異性体の投与後に投与される。
【０１８９】
いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩の投与後に、１回以上投与される。
【０１９０】
いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、式（ＩＩ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、若しくは互変異性体の投与後に、１回以上投与される。
【０１９１】
いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩の投与後に、２、３、４、５、６、７、８、９若しくは１０回又はそれ以上投与される。
【０１９２】
いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、式（ＩＩ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、若しくは互変異性体の投与後に、２、３、４、５、６、７、８、９若しくは１０回又はそれ以上投与される。
【０１９３】
いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩の投与後に、断続的に投与される。
【０１９４】
いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、式（ＩＩ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、若しくは互変異性体の投与後に、断続的に投与される。
【０１９５】
二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体と、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩、又は、式（ＩＩ）又はその溶媒和物、水和物、若しくは互変異性体、又は、第３の抗癌療法との投与間の時間の長さは、数分間、例えば、約１、２、５、１０、３０、若しくは６０分間、又は数時間、例えば、約２、４、６、１０、１２、２４、若しくは３６時間、又は例えば、約２、４、７、１４、２１、２８、３５、４２、４９、５６日間以上であり得る。
【０１９６】
二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体、及び式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩又は、第３の抗癌剤は、医薬組成物として投与され得る。
【０１９７】
二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体、及び式（ＩＩ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、若しくは互変異性体、又は、第３の抗癌剤は、医薬組成物として投与され得る。
【０１９８】
二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体と、医薬的に許容される担体とを含む、医薬組成物内に配合され得る。医薬的に許容される担

体は、１つ以上の希釈剤、補助剤、賦形剤、ビヒクルなどであってよい。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、一般には粒子状物質を含まない。これらは、通常の周知の滅菌技術（例えば、濾過）によって滅菌することができる。

【０１９９】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、静脈内注射によって投与される。いくつかの実施形態では、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、皮下注射によって投与される。

【０２００】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物、又は溶媒和物、水和物、互変異性体若しくはその医薬的に許容される塩、又は、式（ＩＩ）の化合物、又はその溶媒和物、水和物、若しくは互変異性体は、経口製剤、例えば、粉末、カプセル及び錠剤などの固体経口製剤などとして投与される。

【０２０１】

例えば、式（Ｉ）の化合物又は式（ＩＩ）の化合物などの粉末、カプセル剤、及び錠剤などの経口固形製剤の場合、好適な担体及び添加剤としては、デンプン、糖類、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などが挙げられる。経口固形製剤は、糖などの物質でコーティングしてもよく、又は主要な吸収部位を調節するために腸溶性コーティングしてもよい。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共に用いて製造してもよい。好適なビヒクル、及び他のヒトタンパク質、例えばヒト血清アルブミンを含む製剤は、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２１ｓｔ Ｅｄｉｔｉｏｎ，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。

【０２０２】

この組成物は、生理学的条件に近づけるために必要とされる医薬的に許容可能な補助物質、例えばｐＨ調整剤及び緩衝剤、安定化剤、増粘剤、潤滑剤及び着色剤などを含むことができる。医薬製剤中の二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体の濃度は、約０．５重量％未満から、通常少なくとも約１重量％まで、最大で１５重量％、２０重量％、３０重量％、４０重量％、又は５０重量％まで変動し得、また、選択される具体的な投与モードに従って、必要用量、流体体積、粘度などに主に基づいて選択され得る。固体形態を含む医薬組成物は、約０．１ｍｇ～約２０００ｍｇ、例えば、約１ｍｇ、約５ｍｇ、約１０ｍｇ、約２５ｍｇ、約５０ｍｇ、約１００ｍｇ、約１５０ｍｇ、約２００ｍｇ、約３００ｍｇ、約５００ｍｇ、約６００ｍｇ、又は約１０００ｍｇの有効成分を含有し得る。

【０２０３】

投与モードは、錠剤、カプセル剤、液剤、散剤、ゲル剤、粒子の製剤を用いた、宿主に抗体を送達する任意の好適な経路、例えば、非経口投与、例えば、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、又は皮下、肺、経粘膜（経口、鼻腔内、膣内、直腸）であってもよく、シリンジ、埋込デバイス、浸透圧ポンプ、カートリッジ、マイクロポンプに含まれていてもよく、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含まれ得る製剤を用いた、非経口投与、例えば、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、又は皮下、肺、経粘膜投与（経口、鼻腔内、膣内、直腸）などの、抗体を宿主に送達する任意の好適な経路であり得る。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。

【０２０４】

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。

【０２０５】

実施例１．ラゼルチニブと併用したＪＮＪ－３７２は、Ｈ１９７５ヒト肺癌異種移植モデルにおいて腫瘍細胞の死滅を示した。

この試験の目的は、活性化ＥＧＦＲ変異（Ｌ８５８Ｒ）及び第２部位耐性ＥＧＦＲ変異（Ｔ７９０Ｍ）を有する、Ｈ１９７５ヒト肺異種移植片、並びに、ｃ－Ｍｅｔ経路がヒトＨＧＦ（ｃ－Ｍｅｔリガンド）の過剰発現によって活性化されている、Ｈ１９７５－ＨＧＦ異種移植片における、第３世代ＴＫＩであるラゼルチニブ及びオシメルチニブと併用したＪＮＪ－３７２の抗腫瘍活性を評価することであった。

【０２０６】

方法

雌性無胸腺ヌードマウス（Ｃｒｌ：ＮＵ（Ｎｃｒ）－Ｆｏｘｎ１ｎｕ、Ｃｈａｒｌｅｓ Ｒｉｖｅｒ）は９週齢であり、処置開始時に１９．０～２７．２グラム（ｇ）の体重（ＢＷ）範囲を有した。動物には、自由に、水（逆浸透、１ｐｐｍ Ｃｌ）及び、１８．０％の粗タンパク質、５．０％の粗脂肪、及び５．０％の粗繊維からなる、ＮＩＨ ３１ Ｍｏｄｉｆｉｅｄ ａｎｄ Ｉｒｒａｄｉａｔｅｄ Ｌａｂ Ｄｉｅｔ（登録商標）を与えた。２０～２２℃（６８～７２°Ｆ）及び４０～６０％湿度にて１２時間の光サイクルで静止マイクロアイソレーター内のガンマ線滅菌済Ｅｎｒｉｃｈ－ｏ’ｃｏｂｓ（商標）実験動物用床敷にマウスを収容した。全ての試験は、拘束、管理、外科的処置、給餌及び給水調節、並びに獣医学的治療に関する、Ｇｕｉｄｅ ｆｏｒ Ｃａｒｅ ａｎｄ Ｕｓｅ ｏｆ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ａｎｉｍａｌｓの推奨に準拠した。

【０２０７】

腫瘍細胞の培養

ＮＣＩ－Ｈ１９７５細胞を、１０％のウシ胎児血清、２ｍＭのグルタミン、１００単位／ｍＬのペニシリンＧ、２５μｇ／ｍＬのゲンタマイシン、及び１００μｇ／ｍＬのストレプトマイシン硫酸塩を含有するＲＰＭＩ １６４０培地中で、対数増殖期中期まで増殖させた。腫瘍細胞を、３７℃の加湿インキュベーター内、５％ＣＯ２及び９５％空気の雰囲気中で、組織培養フラスコで培養した。

【０２０８】

ｉｎ ｖｉｖｏ移植及び腫瘍増殖

移植日に、ＮＣＩ－Ｈ１９７５細胞を対数増殖中に回収し、５×１０^{7}細胞個／ｍＬの濃度でリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）中に再懸濁した。異種移植は、５×１０^{6}個のＮＣＩ－Ｈ１９７５細胞／動物（０．１ｍＬ懸濁液）を各試験動物の右側腹部に皮下移植することによって開始し、腫瘍の体積が１５０～２００ｍｍ^{3}の標的範囲に近づいたことをモニタリングした。１５日後、腫瘍幅及び長さのｍｍ単位でのノギスによる測定値に基づいて計算された腫瘍体積によって、動物をビンに分類した。次いで、動物を処置群間でヒューリスティックに選別し、群割り当て間の小から大への腫瘍体積の分布を平均化した。各コホートに割り当てられた動物の数がプロトコルデザインを満たすまで、残りの動物を主観的に配置し、群間の腫瘍体積における標準誤差を最小化した。個々の腫瘍体積は、１０８～２８８ｍｍ^{3}の範囲であり、群平均腫瘍体積は、全ての群について２０６～２０９ｍｍ^{3}であった。腫瘍サイズ（ｍｍ３）は、以下の式を使用して算出した。

腫瘍体積＝（ｗ^{2}×ｌ）／２

式中、ｗｗ＝腫瘍の幅（ｍｍ）であり、ｌ＝腫瘍の長さ（ｍｍ）である。腫瘍重量は、１ｍｇが１ｍｍ^{3}の腫瘍体積と同等であると仮定して推定した。

【０２０９】

試験物品

ＪＮＪ－３７２（ＣＮＴＯ４４２４又はＨＨ８０とも称する）及びアイソタイプ対照を、

１ｍｇ／ｍＬ　ＰＢＳで投与し、１０ｍｇ／ｋｇの投薬量を得た。オシメルチニブ粉末を、脱イオン水中２０％（ｗ／ｖ）ヒドロキシプロピルβ－シクロデキストリン（２０％ＨＰＢＣＤ）中に１ｍｇ／ｍＬで懸濁し、１５分間磁気的に撹拌して、均一に分散した懸濁液を作製した。ラゼルチニブ（ＪＮＪ－７００８０５９５、ＪＮＪ－５９５又はＹＨ－ＣＮＴとも称する）粉末を、脱イオン水中０．５％（ｗ／ｖ）メチルセルロース（０．５％ＭＣ、ビヒクル）中に１．１７ｍｇ／ｍＬで懸濁し、１０ｍｇ／ｋｇの活性剤投薬量を得た。全ての投与溶液は、１０ｍＬ／ｋｇの投与量で記載されたｍｇ／ｋｇ投薬量となるように配合した。

【０２１０】

処置

雌性無胸腺ヌードマウスを試験に使用した（ｎ＝１０／群）。ＳＣ腫瘍が約１００～３００ｍｍ^{3}のサイズに達したときに処置を開始し、表２に要約された処置計画に従って投与を開始した。ＪＮＪ－３７２、アイソタイプ対照抗体、オシメルチニブ、及びラゼルチニブ（ＪＮＪ－５９５とも称する）を、１０ｍｇ／ｋｇ（有効濃度）で投与した。ＪＮＪ－３７２は１週間に２回ＩＰで３週間投与し、オシメルチニブ及びラゼルチニブは毎日経口で２１日間投与した。対照群はビヒクルを毎日経口で２１日間投与し、アイソタイプ対照抗体は週２回ＩＰで３週間投与した。マウスは、体重及び腫瘍体積について９５日目までモニタリングし、個々の腫瘍体積が２，０００ｍｍ^{3}に達したとき、又は試験終了時に安楽死させた。

【０２１１】

【表２】

表２．

群	n	処置レジメン1				処置レジメン2			
		薬剤	mg／kg	経路	スケジュール	薬剤	mg／kg	経路	スケジュール
1	10	ビヒクル*	－	po	Qd×21	アイソタイプ	10	ip	Biwk×3
2	10	JNJ－595	10	po	Qd×21	－	－	－	
3	10	オシメルチニブ	10	po	Qd×21	－	－	－	
4	10	JNJ－372	10	ip	Biwk×3	－	－	－	
5	10	JNJ－595	10	po	Qd×21	JNJ－372	10	ip	Biwk×3
6	10	オシメルチニブ	10	po	Qd×21	JNJ－372	10	ip	Biwk×3
*ビヒクル＝水中0．5%MC									

【０２１２】

計算及びデータ分析

個々のマウスの相対体重は、式：（Ｗ／Ｗ０）×１００を用いて計算した（式中、「Ｗ」は特定の日の体重を表し、「Ｗ０」は処置開始時の体重を表す）。体重は、初期体重に対する平均％±ＳＥＭとしてグラフで表した。

【０２１３】

腫瘍体積データは、平均腫瘍体積±ＳＥＭとしてグラフで表した。腫瘍体積を、式：腫瘍体積（ｍｍ^3）＝（Ｄ×ｄ２）／２を用いて計算した（ノギス測定により求めたとき、式中、「Ｄ」は大きい方の直径を表し、「ｄ」は小さい方の腫瘍の直径を表す）。

【０２１４】

％ＴＧＩは、処置群と対照群との間の腫瘍量の差として求め、％ΔＴＧＩ＝（［（ＴＶｃ－ＴＶｃ０）－（ＴＶｔ－ＴＶｔ０）］／（ＴＶｃ－ＴＶｃ０））×１００として計算した（式中、「ＴＶｃ」は所与の対照群の平均腫瘍量であり、「ＴＶｃ０」は所与の対照群の平均初期腫瘍量であり、「ＴＶｔ」は処置群の平均腫瘍量であり、「ＴＶｔ０」は処置群の平均初期腫瘍量である）。≧２，０００ｍｍ^{3}の最大腫瘍体積に達したとき、又は有害な臨床的徴候が認められたときに、動物を試験から除外した。ＣＲは、分析の最終日に腫瘍が測定可能でなかった場合である、完全奏功（完全な腫瘍退縮）として定義した。

【０２１５】
腫瘍体積及び体重データは、Ｐｒｉｓｍソフトウェア（ＧｒａｐｈＰａｄ、バージョン７）を使用してグラフで表した。統計的有意性は、少なくとも８例のマウスが各群に残ったときの試験の最終日に、全ての一対比較について評価した。ｐ≦０．０５のとき、群間の差異は有意であるとみなした。腫瘍体積及び体重の統計的有意性は、処置と時間を固定効果、動物をランダム効果として、Ｒソフトウェアバージョン３．４．２（Ｊａｎｓｓｅｎ社内で開発したＳｈｉｎｙアプリケーションバージョン３．３を使用）における線形混合効果解析を用いて計算した。個々の縦方向の応答軌跡が線形でない場合、対数変換（基数１０）を実施した。このモデルから導出された情報を使用して、対照群に対する、又は全ての処置群間での処置の一対比較を行った。

【０２１６】
生存データをグラフ化し、処置開始日として１日目にＷｉｎｄｏｗｓ用ＧｒａｐｈＰａｄ Ｐｒｉｓｍ ７．０４を使用して分析した。ログランク（マンテル－コックス）解析には、非処置関連（ＮＴＲ）死として評価されたもの以外の群の全ての動物についてのデータを含めた。両側統計解析を有意水準Ｐ＝０．０５で実施した。統計検定は、多重比較のために補正しなかった。ｐ≦０．０５のとき、群間の差異は有意であるとみなした。

【０２１７】
結果
体重
ＪＮＪ－３７２はマウスＥＧＦＲ又はｃ－Ｍｅｔに結合しないため、ＪＮＪ－３７２の単剤療法、又はいずれかのＴＫＩとの併用に対する忍容性は、これらの試験では評価できなかった。これと一致して、ＪＮＪ－３７２単剤療法は、Ｈ１９７５異種移植片を有するヌードマウスにおいて２９日目の対照群と比較して、有意な体重減少を起こさなかった（図１）。単剤療法又はＪＮＪ－３７２との併用のいずれかの、オシメルチニブ又はラゼルチニブによる処置は、Ｈ１９７５モデルにおけるある程度の一過性体重減少、及び、対照と比較して体重増加の欠如を誘発した（ｐ＜０．０５）。オシメルチニブ又はラゼルチニブの単剤療法と比較したとき、オシメルチニブ又はラゼルチニブ＋ＪＮＪ－３７２の併用において、体重減少は有意に異なるものではなかった。ラゼルチニブ、ＪＮＪ－３７２、及びＪＮＪ－３７２＋ラゼルチニブの併用で処置した群におけるそれぞれ１例の動物について、好ましくない臨床的徴候のため、それぞれ２１日目、４３日目及び７１日目に安楽死させたが、腫瘍量又は処置に起因するかどうかはわからなかった。

【０２１８】
有効性
Ｈ１９７５試験では、ＪＮＪ－３７２、ラゼルチニブ、又はオシメルチニブによる単剤療法は、対照と比較して、２８日目におけるＨ１９７５異種移植片の有意なＴＧＩを誘発した（それぞれ、８６％、１１２％、及び１１１％）（ｐ≦０．０００３）。ＪＮＪ－３７２と、ラゼルチニブ又はオシメルチニブのいずれかとの併用は、２８日目に対照と比較したとき、１１２％のＴＧＩをもたらした（ｐ＜０．０００１）。加えて、ＪＮＪ－３７２＋オシメルチニブの併用は、いずれかの単剤療法と比較したとき統計的に有意なＴＧＩを示し（ｐ≦０．０３）、１例の動物ではＣＲをもたらした。ＪＮＪ－３７２とラゼルチニブの併用は、単一のＪＮＪ－３７２処置と比較して有意なＴＧＩを示し（ｐ＜０．０００１）、ラゼルチニブ単剤療法と比較して、有意ではない腫瘍再増殖をより長期間遅延させる傾向を示した。ＪＮＪ－３７２＋ラゼルチニブの併用は、ラゼルチニブ単独で処置したマウス１０例のうち１例でＣＲが見られたことに対して、マウス１０例のうち７例でＣＲをもたらした。ＪＮＪ－３７２と、ラゼルチニブ又はオシメルチニブのいずれかとの併用は、対照と比較して統計的に有意な延命効果をもたらした（ｐ≦０．０００３）。ＪＮＪ－３７２とラゼルチニブの併用は、単一のＪＮＪ－３７２及び単一のラゼルチニブ処置と比較して、統計的に有意な延命効果を示した（ｐ≦０．０３４４）。ＪＮＪ－３７２とオシメルチニブの併用は、単一のＪＮＪ－３７２処置と比較して統計的に有意な延命効果を示し（ｐ＜０．０００１）、単一のオシメルチニブ処置と比較して有意ではない延命効果

の傾向を示した。

【０２１９】

表３は、Ｈ１９７５異種移植片モデルにおける腫瘍増殖阻害でのｐ値を示す。図２は、ＪＮＪ－３７２単剤療法又はラゼルチニブ若しくはオシメルチニブとの併用で処置した、Ｈ１９７５異種移植片を有するヌードマウスにおける腫瘍移植後日数の平均腫瘍体積（ｍｍ３）を示す。図３は、ＪＮＪ－３７２単剤療法又はラゼルチニブ若しくはオシメルチニブとの併用で処置して処置した、Ｈ１９７５異種移植片を有するマウスにおける生き残った動物割合についてのカプラン・マイヤープロットを示す。表４は、Ｈ１９７５異種移植モデルにおける生存率統計でのｐ値を示す。

【０２２０】

【表３】

表３．

処置	対照	ラゼルチニブ	オシメルチニブ	ＪＮＪ－３７２
ラゼルチニブ	＜０．０００１	－	－	－
オシメルチニブ	＜０．０００１	－	－	－
ＪＮＪ－３７２	０．０００３	－	－	－
ラゼルチニブ＋ＪＮＪ－３７２	＜０．０００１	０．１６０６	－	＜０．０００１
オシメルチニブ＋ＪＮＪ－３７２	＜０．０００１	－	０．０３０７	＜０．０００１

【０２２１】

【表４】

表４．

処置	対照	ラゼルチニブ	オシメルチニブ	ＪＮＪ－３７２
ラゼルチニブ	０．００２２	－	－	－
オシメルチニブ	０．００３７	－	－	－
ＪＮＪ－３７２	０．０５８２	－	－	－
ラゼルチニブ＋ＪＮＪ－３７２	０．０００２	０．０３４４	－	＜０．０００１
オシメルチニブ＋ＪＮＪ－３７２	０．０００５	－	０．１２５９	＜０．０００１

【０２２２】

実施例２。Ｈ１９７５－ＨＧＦにおいてラゼルチニブ又はオシメルチニブと併用したＪＮＪ－３７２は、ヒト肺癌異種移植モデルにおいて腫瘍細胞の死滅を示した。

実験計画は、肝細胞成長因子（ＨＧＦ）を発現するように安定的にトランスフェクトされたＨ１９７５細胞（Ｈ１９７５－ＨＧＦ細胞）（以下、Ｈ１９７５－ＨＧＦ－ＣＮＴと称する）をこの試験で使用したこと以外は、実施例１に記載のとおりとした。細胞を、２ｍＭ　Ｌ－グルタミン（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、カタログ番号１１８７５－１２７）を含有するＲＰＭＩ　１６４０培地中で培養した。培地に、１０％の熱不活化ウシ胎児血清及び２μｇ／ｍＬのピューロマイシンを添加した。ピューロマイシンは、細胞培養系において選択剤として使用した。細胞を、３７℃の加湿インキュベーター内、５％CO_2及び９５％空気の雰囲気中で、組織培養フラスコで培養した。

【０２２３】

結果

体重

Ｈ１９７５－ＨＧＦ試験では、ＪＮＪ－３７２単剤療法は、Ｈ１９７５－ＨＧＦ腫瘍担持マウスにおいて２８日目の対照と比較して、有意な体重減少を起こさなかった（図４）。単剤療法又はＪＮＪ－３７２との併用のいずれかの、オシメルチニブ又はラゼルチニブによる処置は、ある程度の一過性体重減少、及び、対照群と比較して体重増加の欠如を誘発した（ｐ＜０．０５）。それぞれオシメルチニブ又はラゼルチニブの単剤療法と比較したとき、オシメルチニブ又はラゼルチニブ＋ＪＮＪ－３７２の併用において、体重減少は有意に異なるものではなかった。オシメルチニブ及びＪＮＪ－３７２単剤療法群のそれぞれ

１例のマウス、並びに、ＪＮＪ－３７２＋ラゼルチニブの併用で処置した群における２例のマウスについて、好ましくない臨床的徴候のため、それぞれ５１日目、５３日目、７０日目及び３６日目に死亡した発見された、又は安楽死させたが、腫瘍量又は処置に起因するかどうかはわからなかった。

【０２２４】

処置群を表２に示す。

【０２２５】

有効性

Ｈ１９７５－ＨＧＦ試験では、ＪＮＪ－３７２又はラゼルチニブを用いた単剤療法は、２８日目の対照と比較して、Ｈ１９７５－ＨＧＦ異種移植片のそれぞれ７０％及び７５％のＴＧＩをもたらした（それぞれ、ｐ＝０．００５９及びｐ＝０．００３０）。オシメルチニブによる処置は、２８日目の対照と比較して、統計的に有意でない５７％のＴＧＩをもたらした（ｐ＝０．０６５１）。ＪＮＪ－３７２と、ラゼルチニブ又はオシメルチニブのいずれかとの併用は、処置２８日目に対照と比較したとき、それぞれ１０９％又は１０８％のＴＧＩをもたらした（ｐ＜０．０００１）。加えて、ＪＮＪ－３７２と、ラゼルチニブ又はオシメルチニブのいずれかとの併用は、ＪＮＪ－３７２又は各ＴＫＩ単独療法と比較したとき、有意なＴＧＩをもたらした（ｐ＜０．０００１）。最後に、ＪＮＪ－３７２＋ラゼルチニブは、１０例中３例のマウスでＣＲをもたらしたが、ラゼルチニブ単剤療法では、１０例中２例のＣＲであった。ＪＮＪ－３７２＋オシメルチニブは、１０例中４例のマウスにおいてＣＲをもたらした。ＪＮＪ－３７２と、ラゼルチニブ又はオシメルチニブのいずれかとの併用は、対照と比較して統計的に有意な延命効果をもたらした（ｐ＜０．０００１）。ＪＮＪ－３７２とラゼルチニブの併用は、単一のＪＮＪ－３７２及び単一のラゼルチニブ処置と比較して、統計的に有意な延命効果を示した（ｐ≦０．０１３１）。ＪＮＪ－３７２とオシメルチニブの併用は、単一のＪＮＪ－３７２及び単一のオシメルチニブ処置と比較して、統計的に有意な延命効果を示した（ｐ＜０．０００１）。

【０２２６】

表５は、Ｈ１９７５－ＨＧＦ異種移植片モデルにおける腫瘍増殖阻害でのｐ値を示す。図５は、ＪＮＪ－３７２単剤療法又はラゼルチニブ若しくはオシメルチニブとの併用で処置した、Ｈ１９７５－ＨＧＦ異種移植片を有するヌードマウスにおける腫瘍移植後日数の平均腫瘍体積（ｍｍ^3）を示す。図６は、ＪＮＪ－３７２単剤療法又はラゼルチニブ若しくはオシメルチニブとの併用で処置した、Ｈ１９７５－ＨＧＦ異種移植片を有するマウスにおける生き残った動物割合についてのカプラン・マイヤープロットを示す。表６は、Ｈ１９７５－ＨＧＦ異種移植モデルにおける生存率統計でのｐ値を示す。

【０２２７】

【表５】

表５．

処置	対照	ラゼルチニブ	オシメルチニブ	JNJ－372
ラゼルチニブ	0.0030	－	－	－
オシメルチニブ	0.0651	－	－	－
JNJ－372	0.0059	－	－	－
ラゼルチニブ＋JNJ－372	＜0.0001	＜0.0001	－	＜0.0001
オシメルチニブ＋JNJ－372	＜0.0001	－	＜0.0001	＜0.0001

【０２２８】

【表６】

表６．

処置	対照	ラゼルチニブ	オシメルチニブ	ＪＮＪ－３７２
ラゼルチニブ	＜０．０００１	－	－	－
オシメルチニブ	＜０．０００１	－	－	－
ＪＮＪ－３７２	＜０．０００１	－	－	－
ラゼルチニブ＋ＪＮＪ－３７２	＜０．０００１	０．０１３１	－	０．０００４
オシメルチニブ＋ＪＮＪ－３７２	＜０．０００１	－	＜０．０００１	＜０．０００１

【０２２９】

結論

これらの試験の目的は、Ｈ１９７５及びＨ１９７５－ＨＧＦヒトＮＳＣＬＣ腫瘍における第３世代ＥＧＦＲ　ＴＫＩであるオシメルチニブ及びラゼルチニブと併用するＪＮＪ－３７２の抗腫瘍活性を評価することであった。

【０２３０】

オシメルチニブ又はラゼルチニブと併用したＪＮＪ－３７２は、Ｈ１９７５及びＨ１９７５－ＨＧＦ異種移植モデルの両方において、ＪＮＪ－３７２及びそれぞれのＴＫＩ単剤療法と比較して、亢進した抗腫瘍有効性（ＴＧＩ及び／又はＣＲの増加による）を示した。オシメルチニブ又はラゼルチニブ処置により、一部に一過性の体重減少が観察された。ＪＮＪ－３７２はマウスＥＧＦＲ又はｃ－ＭＥＴに結合しないため、ＪＮＪ－３７２＋ＴＫＩ併用に対する忍容性は評価できなかった。

【０２３１】

全体として、Ｈ１９７５及びＨ１９７５－ＨＧＦモデルの両方のデータは、ＴＫＩ＋ＪＮＪ－６１１８６３７２による併用治療が、ＴＫＩ単剤療法と比較して優れた抗腫瘍活性を提供することができ、臨床の場での更なる試験が考慮され得ることを示唆した。

【０２３２】

実施例３：試験６１１８６３７２ＥＤＩ１００１：進行性非小細胞肺癌被験者における、ヒト二重特異性ＥＧＦＲ及びｃ－Ｍｅｔ抗体であるＪＮＪ－６１１８６３７２の第１相ヒト初回非盲検用量漸増試験

この試験は、１８歳以上の進行性ＮＳＣＬＣ被験者において、安全性及びＰＫを評価し、推奨される第２相用量（ＲＰ２Ｄ）及び推奨される第２相併用用量（ＲＰ２ＣＤ）レジメンを確立し、ＪＮＪ－６１１８６３７２の単剤療法として及びラゼルチニブとの併用の予備有効性を評価するための、ヒト初回非盲検多施設共同二部構成の第１相用量漸増試験である。本試験の目的及びエンドポイントは、表７に記載されている。

【０２３３】

【表７】

表７．

目的	エンドポイント
主要	
パート1　単剤療法及び併用用量漸増 ・ JNJ－61186372又はJNJ－61186372及びラゼルチニブでそれぞれ治療されるNSCLC被験者に対する、最大耐量（MTD）（存在する場合（パート1単剤療法用量漸増時のみ））、及び推奨される第２相用量（RP2D）／推奨される第2相併用用量（RP2CD）レジメンの決定	・ 投与量制限毒性（DLT）
パート2　単剤療法及び併用用量拡大 ・ RP2DでのJNJ－61186372単剤療法、及びRP2CDでのJNJ－61186372及びラゼルチニブ併用療法の安全性、忍容性、及び抗腫瘍活性の決定 ・ 標準治療後に進行した、EGFR変異が実証されている選択された被験者集団における、RP2DでのJNJ－61186372、及びRP2CDでのJNJ－61186372及びラゼルチニブ併用療法の抗腫瘍活性の推定	・ JNJ－61186372のRP2Dレジメンで治療された被験者におけるNCI CTCAE基準バージョン4．03によって定義される有害事象 ・ Response Criteria in Solid Tumors（RECIST） v1．1に従い治験責任医師により決定される、全奏効率（ORR）、奏功期間（DOR）、及び臨床的有用率（CBR）
副次的	
JNJ－61186372単剤療法及びJNJ－61186372＋ラゼルチニブ併用 ・ 単剤療法及びラゼルチニブとの併用としてのJNJ－61186372による臨床的有用性の更なる測定値の評価 ・ NSCLC被験者における複数用量投与後のJNJ－61186372単剤療法及びJNJ－61186372とラゼルチニブの併用療法のPK及び免疫原性の評価	・ 無増悪生存期間、全生存期間（OS）、治療成功期間（TTF） C_{max}、T_{max}、$AUC_{(t1-t2)}$、AUC_{tau}、C_{trough}、及びRを含むがこれらに限定されない、JNJ－61186372の血清PKパラメータ；抗JNJ－61186372抗体の検出 C_{max}、T_{max}、及びC_{trough}を含むがこれらに限定されない、ラゼルチニブの血漿PKパラメータ
探索的	
・ 血清PKと薬力学的（PD）マーカー（例えば、可溶性EGFR及びc－Met）との間の関係性の探索 ・ 血液及び腫瘍組織におけるJNJ－61186372に対する臨床的反応及び耐性を予測するバイオマーカーの探索	

【０２３４】

試験デザインの概要

この試験は、１８歳以上の進行性ＮＳＣＬＣ被験者において、安全性及びＰＫを評価し、推奨される第２相用量（ＲＰ２Ｄ）及び推奨される第２相併用用量（ＲＰ２ＣＤ）レジメンを確立し、ＪＮＪ－６１１８６３７２の単剤療法として及びラゼルチニブとの併用の予備有効性を評価するための、ヒト初回非盲検多施設共同二部構成の第１相用量漸増試験である。

【０２３５】

パート１　ＪＮＪ－６１１８６３７２単剤療法及び併用用量漸増：従来の３＋３デザインを利用して、進行性ＮＳＣＬＣ被験者における、ＭＴＤ（又は、ＭＴＤが定義されない場合は最大投与用量［ＭＡＤ］）及びＪＮＪ－６１１８６３７２のＲＰ２Ｄレジメン、及びＪＮＪ－６１１８６３７２とラゼルチニブの併用のＲＰ２ＣＤを決定する。各用量漸増で登録された被験者の総数は、ＭＴＤ又はＭＡＤに達する投与量、及び用量コホートの拡大が示されているかどうかに依存する。ＳＥＴによって既に安全であると宣言された用量コホート内に、用量コホート当たり２０例まで追加の被験者を登録し、その用量における追加の安全性及びＰＫデータを収集してもよい。各保健当局によって要求された場合、追加の被験者を各国ごとのパート１用量コホートに登録し、安全性及びＰＫを定義してもよい。

【０２３６】

ＪＮＪ－６１１８６３７２及びラゼルチニブ併用用量漸増では、ＥＧＦＲ変異型ＮＳＣＬＣ被験者において以前の抗体及びＴＫＩ併用試験から適応された戦略を利用して、ＪＮＪ

－６１１８６３７２及びラゼルチニブのＲＰ２ＣＤを決定し、ＲＰ２ＣＤにおける各薬剤の標的用量は、単剤療法としての各薬剤のＲＰ２Ｄと同じである。併用用量漸増で登録された被験者の総数は、試験する用量レベル及びＲＰ２ＣＤに達した用量コホートの数、並びに、ＲＰ２ＣＤを決定するために用量コホートの拡大が必要であるかどうかに依存する。単剤療法用量漸増と同様に、各保健当局によって要求された場合、追加の各国ごとの併用コホートを登録し、安全性及びＰＫを定義してもよい。

【０２３７】

パート２　ＪＮＪ－６１１８６３７２単回療法及び併用用量拡大：パート２コホートＡ～Ｄへの登録は、パート１においてＪＮＪ－６１１８６３７２の単剤療法のＲＰ２Ｄレジメンが決定された後に開始する。以前に、活性化ＥＧＦＲ変異、測定可能な疾患、及び疾病に対するこれまでの全身性抗癌治療後の進行と診断されている進行性ＮＳＣＬＣ被験者を約１２０例までを、最初にパート１で決定したＲＰ２Ｄレジメンに登録する。パート２コホートＡ～Ｄの目的は、ＪＮＪ－６１１８６３７２の安全性及びＰＫ特性を更に確認し、分子的に定義された腫瘍サブグループ内の臨床活性を検討することである。コホートＣ及びＤにおいて、ＳＥＴは、安全性及び有効性データに基づいて、被験者を追加的にそれぞれ７０例まで登録することを推奨してもよい。更に、臨床的有用性がコホート内の分子的に定義された集団で実証される場合、ＳＥＴは、サブ集団への登録を制限してもよい。

【０２３８】

ＪＮＪ－６１１８６３７２とラゼルチニブの併用のＲＰ２ＣＤがパート１の併用用量漸増で特定されると、利用可能な安全性、ＰＫ、及び予備有効性データについて関連保健当局と相談した後、パート２併用コホートＥの拡大を開始する。進行性ＥＧＦＲ変異型ＮＳＣＬＣを有する約２５例の被験者を登録し、併用の安全性、忍容性、及び予備有効性の特性を更に確認する。被検者は、進行性疾患に対する治療未経験であるか、又は、エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブによる第１選択治療後、若しくは第３世代ＥＧＦＲ　ＴＫＩによる第１若しくは第２選択治療後に進行しているかのいずれかである。

【０２３９】

全体試験

パート１及びパート２の両方について、試験は３つの期間に分けられる。スクリーニング期間中、被験者の適格性は、治験薬の初回投与の２８日前までに決定される。治療期間は、治験薬の初回投与から、治験薬の最終投与３０日後までである。追跡期間は、治療期間の終了時に開始し、被験者の生存及び後続抗癌療法について追跡する間、試験の終了まで継続する。放射線学的な疾患の進行又は同意の撤回以外の何らかの理由によって全ての試験治療を恒久的に中止した被験者について、放射線学的な進行が確認されるか、又は新しい抗癌療法が開始されるかのいずれか早い方まで、プロトコルスケジュールに基づいて疾患評価を継続する。

【０２４０】

この試験は、外来で行われる。被験者を、治験薬投与及び試験評価（例えば、有害事象モニタリング、物理的検査、併用薬の使用、検査値評価、及びＰＫサンプルの採取）について予め特定した日に、試験施設において診察する。新たな安全性観察結果に基づいて、必要に応じて、より頻回の来院を予定することができる。安全性モニタリングは、試験のパート１及びパート２の両方に関して同様であり、ＮＣＩ　ＣＴＣＡＥ（バージョン４．０３）に従ってグレード分類される有害事象及び検査値異常の評価を含む。他の安全対策には、バイタルサイン、心電図（ＥＣＧ）、及び物理的検査値のモニタリングを含む。胸部Ｘ線及びＬＶＥＦ評価（心エコー図又はＭＵＧＡ）などの追加的安全性評価は、試験のパート１及びパート２において、ＪＮＪ－６１１８６３７２とラゼルチニブの併用投与を受けた被験者に対して行われる。単剤療法及びラゼルチニブと併用の両方でのＪＮＪ－６１１８６３７２の全体的な安全性は、安全性評価チーム（ＳＥＴ）によって評価される。

【０２４１】

抗腫瘍活性は、Ｒｅｓｐｏｎｓｅ　Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ　Ｃｒｉｔｅｒｉａ　ｉｎ　Ｓｏｌｉｄ　Ｔｕｍｏｒｓ（ＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１）（Ｅｉｓｅｎｈａｕｅｒ　ｅｔ　ａ

ｌ．．，Ｅｕｒ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ ２００９；４５（２）：２２８－２４７）のとおり、臨床的反応によって評価する。必要に応じて、治験責任医師は、放射線画像、物理的検査、及び他の手法によって疾患の部位を評価し、全ての結果を症例報告書（ＣＲＦ）に記録する。パート２では、ＳＥＴによって新たな又は変更されたＲＰ２Ｄ又はＲＰ２ＣＤが選択された場合、非進行性疾患を有する被験者において被験者内用量漸増が許容され得る（セクション３．５を参照）。

【０２４２】

被験者集団

本試験では、進行性ＮＳＣＬＣがＪＮＪ－６１１８６３７２による治療に反応する可能性があり得るため、これらの腫瘍を有する被験者が登録される。加えて、全ての被験者は、前治療で進行しているか、又は他の現在利用可能な治療選択肢の全てに不適格であるか、若しくはその治療を拒否しており、追加の有効な治療を必要とする。

【０２４３】

試験のパート１（用量漸増）では、進行性ＮＳＣＬＣを有する被験者を登録する。パート１の併用用量漸増のみにおいて、被験者は、ＥＧＦＲのエクソン１９欠失若しくはＬ８５８Ｒ活性化変異と診断され、かつ進行性疾患についてＴＫＩ治療未経験であるか、又は、第１世代若しくは第２世代ＴＫＩによる第１選択治療後に進行しているか、又は、第１選択又は第２選択治療のいずれかで第３世代ＴＫＩで治療されているか、のいずれかであり、かつ、コホートＣへの登録については適格ではないことが条件である。登録された被験者の総数は、ＭＴＤ又はＭＡＤに達する投与量、及び用量コホートの拡大が示されているかどうかに依存する。

【０２４４】

試験のパート２（用量拡大）において、ＥＧＦＲ変異及び測定可能な疾患を有するこれまで治療経験のある進行性ＮＳＣＬＣを有すると診断されている最大約１４５例の被験者を、以下に定義されるように、最初に５つの各コホートのうちの１つに登録する。

・　コホートＡ：治療経験のあるＥＧＦＲによる腫瘍が進行した被験者

・　コホートＢ：治療経験のあるＥＧＦＲ非依存性腫瘍が進行した被験者。

・　コホートＣ：第３世代ＴＫＩ（例えば、オシメルチニブ）による前治療、又は原発性エクソン２０挿入変異疾患の場合は、エクソン２０挿入変異疾患に対する活性が知られているＴＫＩ（例えば、ポジオチニブ）による前治療に対する耐性を媒介する、ＥＧＦＲ又はｃ－Ｍｅｔの変異が実証されている被験者。この変異は、中央での検査のための適切にバリデーションされたｃｔＤＮＡ又は腫瘍組織のＮＧＳが利用可能になるまで、スクリーニング前の同じ腫瘍組織の施設での検査を利用して、予め特性を確認しておくことによって実証されなければならない。利用可能になった後、全ての被験者は、スクリーニング期間中に得られた腫瘍サンプル、又はスクリーニング期間前であるが直近の全身性抗癌療法で治療後に得られた同じ腫瘍組織のＥＧＦＲ及びｃ－Ｍｅｔ特性評価に基づいて、適格性について中央で評価される。

・　コホートＤ：ＥＧＦＲエクソン２０挿入変異を有すると診断されている被験者。

・　コホートＥ（ＪＮＪ－６１１８６３７２とラゼルチニブの併用）：エクソン１９欠失又はＬ８５８Ｒ感受性活性化変異を特徴とする進行性ＥＧＦＲ変異型ＮＳＣＬＣを有する被験者。

【０２４５】

コホートＣ及びＤにおいて、ＳＥＴは、中間モニタリングの結果に基づいて、被験者を追加的にそれぞれ７０例まで登録することを推奨してもよい。中央検査室においてＥＧＦＲ変異を持たないことが確認された被験者を代えることができる。標準治療の変化及び標的集団の重複により、コホートＡ及びＢは、コホートＣ及びＤの募集開始時に、更なる募集を終了する。およそ２５例の被験者を併用コホートＥに登録し、ＲＰ２ＣＤでのＪＮＪ－６１１８６３７２とラゼルチニブの併用の安全性、忍容性、及び予備有効性の特徴を更に確認する。

【０２４６】

ＪＮＪ－６１１８６３７２とラゼルチニブの併用
単剤療法のＲＰ２Ｄ（ＪＮＪ－６１１８６３７２は１０５０／１４００ｍｇ、ラゼルチニブは２４０ｍｇ）、並びにＪＮＪ－６１１８６３７２及びラゼルチニブの両方のＰＫプロファイルは、それぞれのＦＩＨ用量漸増試験を通じて確立されており、この試験では、それぞれのＲＰ２Ｄを超える用量（ＪＮＪ－６１１８６３７２は１４００ｍｇ、ラゼルチニブは３２０ｍｇ）によって、いずれの化合物についてもＤＬＴは観察されなかった。ＥＧＦＲ変異型ＮＳＣＬＣ集団における両剤の安全性プロファイル及び予備的有効性は、それぞれの試験における約１００例の被験者（それぞれのＲＰ２Ｄでの拡大コホートに登録されるものを含む）の臨床経験に基づくものである。加えて、両剤は、それぞれのＲＰ２Ｄよりも低い用量（ＪＮＪ－６１１８６３７２は７００ｍｇ、ラゼルチニブは２４０ｍｇ）で開始した標的集団において臨床活性が実証されており、併用の安全性プロファイルにより、各薬剤の単剤療法ＲＰ２Ｄより低い用量が必要である場合に、有効性を維持できる可能性がある。

【０２４７】

用量及びレジメン選択の根拠
併用試験（表８）で検討される用量は、上記のように、両剤のＦＩＨ試験で観察された現在利用可能な臨床安全性、忍容性、有効性、及び臨床ＰＫに基づき、重複毒性プロファイルの可能性と予測されるＤＤＩの不足を考慮して選択した。ＪＮＪ－６１１８６３７２の開始用量は、単剤療法ＲＰ２Ｄよりも１段階低い用量（７００／１０５０ｍｇ）に設定したが、ラゼルチニブはＲＰ２Ｄ（２４０ｍｇ）に設定した。表８は、併用試験において検討が予想される用量レベルを記載する。

【０２４８】

【表８】

表８．

*用量レベル	JNJ－61186372 （4XQW／Q2W） （用量＜80kg／用量≧80kg）	ラゼルチニブ （mg／日）
－1**	700／1050	160
1（開始用量）	700／1050	240
2	1050／1400	240

＊追加及び／又は中間用量レベルを試験の実施中に追加してもよい。安全性、ＰＫ、又はＰＤをより良く理解するため、ＭＴＤより低い任意の用量レベルでコホートを追加してもよい。
＊＊用量レベル－１は、開始用量レベルから用量の減量を必要とする患者に対する用量漸減コホート又は治療用量を表す。

【０２４９】

併用におけるＪＮＪ－６１１８６３７２及びラゼルチニブの両方の標的用量は、単剤療法時のＲＰ２Ｄ（それぞれ１０５０／１４００ｍｇ、及び２４０ｍｇ）と一致しているが、発展的な曝露データが、同等の標的ＰＫ曝露を達成するためにより高い用量が必要であることを示唆する場合、より高い用量が追求され得る。発展的な曝露データが、レベル２（表８）よりも高い用量が、いずれかの薬剤の単剤療法ＲＰ２Ｄで観察された曝露を達成するために必要とされる場合、併用安全性、ＰＫ、及び有効性データは、次の併用コホートの開始前に、次に提案する用量コホートレベルの根拠について関連保健当局と相談する。

【０２５０】

併用の投与スケジュール
現在の単剤療法投与レジメンでは、ラゼルチニブは毎日経口投与されるが、ＪＮＪ－６１１８６３７２は、サイクル１中は週１回、その後、サイクル２の１日目から隔週で静脈内投与される。

【０２５１】

ＪＮＪ－６１１８６３７２の初回投与は、ＪＮＪ－６１１８６３７２に関連してよく見られる毒性の１つで、主に初回（Ｃ１Ｄ１）投与で発生する注入関連反応のリスクに対する軽減策として、２日にかけて分割用量として投与される（すなわち、サイクル１の１日目［３５０ｍｇ］とサイクル１の２日目［用量の残り］）。加えて、ステロイド前投薬は、現在、この初回投与のみに必要である。

【０２５２】

ラゼルチニブの投与はＪＮＪ－６１１８６３７２開始前である、サイクル１の１日目のＪＮＪ－６１１８６３７２初回投与の開始前２時間以内に開始し、その後、同じ順序で毎日継続する。

【０２５３】

併用レジメンは、初回投与のＪＮＪ－６１１８６３７２及びラゼルチニブで開始する２８日間のサイクルで投与される。併用レジメンの最初の２８日サイクル（サイクル１）は、ＪＮＪ－６１１８６３７２の週１回投与を４回、及びラゼルチニブの２８回投与を含まないといけないが、サイクル２及び全ての後続サイクルは、ＪＮＪ－６１１８６３７２の隔週投与を２回、及びラゼルチニブの毎日２８回投与が含まれる。

【０２５４】

被験者の選択

適格な被験者のスクリーニングは、治験薬の初回投与前２８日以内に実施される。

【０２５５】

この試験に被験者を登録するための組み入れ基準及び除外基準は、以下の２つのサブセクションに記述される。被検者は、試験参加に適格であるためにはこれらの基準の全てを満たさなければならず、これらの基準の例外は、治験依頼者によって許可されていない。しかしながら、以下の組み入れ又は除外基準について疑問がある場合、治験責任医師は、この試験に被験者を登録する前に適切な治験依頼者の担当者に相談しなければならない。

【０２５６】

組み入れ基準

可能性のある被験者はそれぞれ、この試験に登録されるには下記の基準全てを満たす必要がある。

【０２５７】

１．　被験者は、年齢が１８歳以上で、試験が行われる管轄において同意の法定年齢を満たす必要がある。

【０２５８】

２．　被験者は、転移性又は切除不能な組織学的又は細胞学的に確認されたＮＳＣＬＣを有する必要がある。被検者は、転移性疾患のための前治療を受けた後に進行しているか、他の現在利用可能な治療選択肢の全てに不適格であるか、又はその治療を拒否している必要がある。被験者が現在利用可能な治療選択肢を拒否する場合、試験記録中に文書化する必要がある。

【０２５９】

３．　パート１併用用量漸増のみ：被験者は、ＥＧＦＲのエクソン１９欠失又はＬ８５８Ｒ活性化変異と診断されており、かつ、

・　進行性疾患に対してＴＫＩ治療未経験であるか、又は

・　第１世代（エルロチニブ若しくはゲフィチニブ）又は第２世代（アファチニブ）ＴＫＩによる第１選択治療後に進行したか、又は

・　第１選択又は第２選択治療のいずれかにおいて第３世代ＴＫＩ（例えば、オシメルチニブ）で治療されており、コホートＣへの登録に適格ではない必要がある。

パート２のみ：被験者はまた、活性化ＥＧＦＲ変異を有する（エクソン１９欠失及びＬ８５８Ｒ［コホートＣ及びＥ］などの阻害剤感受性一次変異、並びにエクソン２０挿入［コホートＣ及びＤ］などの市販のＴＫＩ耐性変異の両方を含む）と診断されている疾患も有する必要がある。ＣＬＩＡ認定検査室（又は同等の検査室）での検査によってＥＧＦＲ変異適格性の文書化が必要である。

【０２６０】
４．　パート１：被験者は評価可能な疾患を有する必要がある。
パート２：被験者は、ＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１に従って測定可能な疾患を有する必要がある。
【０２６１】
５．　パート２：
コホートＡ及びＢ：被験者の疾患は、市販のＥＧＦＲ阻害剤による治療後、直近で進行している必要がある。例外：ｄｅ　ｎｏｖｏ　ＥＧＦＲ阻害剤耐性に関連する変異（例えば、エクソン２０挿入）を有すると診断された被験者では、併用白金系化学療法による前治療のみが必要である。
コホートＣ：被験者は、第３世代ＴＫＩ（例えば、オシメルチニブ）による前治療、又は一次エクソン２０挿入変異疾患の場合、エクソン２０挿入変異疾患に対する既知の活性を有するＴＫＩ（例えば、ポジオチニブ）による前治療に対する耐性を媒介するＥＧＦＲ又はｃ－Ｍｅｔ変異を有する必要があり、中央での検査のための適切にバリデーションされたｃｔＤＮＡ又は腫瘍組織のＮＧＳが利用可能になるまで、スクリーニング前の同じ腫瘍組織の施設での検査を利用して、予め特性を確認しておくことによって実証されなければならない。利用可能になった後、全ての被験者は、スクリーニング期間中に得られた腫瘍サンプル、又はスクリーニング期間前であるが直近の全身性抗癌療法で治療後に得られた同じ腫瘍組織のＥＧＦＲ及びｃ－Ｍｅｔ特性評価に基づいて、適格性について中央で評価される。
コホートＤ：被験者は、ＥＧＦＲエクソン２０挿入を有すると診断されている必要がある。
コホートＥ（ＪＮＪ－６１１８６３７２とラゼルチニブの併用）：被験者は、ＥＧＦＲのエクソン１９欠失又はＬ８５８Ｒ活性化変異と診断されており、かつ、
・　進行性疾患に対してＴＫＩ治療未経験であるか、又は
・　第１世代（エルロチニブ若しくはゲフィチニブ）又は第２世代（アファチニブ）ＴＫＩによる第１選択治療後に進行したか、又は
・　第１選択又は第２選択治療のいずれかにおいて第３世代ＴＫＩ（例えば、オシメルチニブ）で治療された後に進行しており、コホートＣへの登録に適格ではない必要がある。
【０２６２】
６．　被験者は、ＥＣＯＧのパフォーマンスステイタスで０又は１を有する必要がある。
【０２６３】
７．　被験者は、以下のような臓器及び骨髄機能を有する必要がある。
ヘモグロビン　≧１０ｇ／ｄＬ
ＡＮＣ　≧１．５ｘ１０^{9}／Ｌ
血小板　≧７５×１０^{9}／Ｌ
ＡＳＴ及びＡＬＴ　≦３×ＵＬＮ（正常上限）
総ビリルビン≦１．５×ＵＬＮ；ジルベール症候群の被験者は、抱合ビリルビンが正常範囲内にある場合に登録することができる
血清クレアチニン　＜１．５×ＵＬＮ、又は利用可能な場合、計算又は測定されたクレアチニンクリアランス　＞５０ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}
被験者は、検査日以前７日以内に、赤血球輸血、血小板輸血、又はＧ－ＣＳＦ支持療法の治療歴を有することなく、上記の検査基準を満たさなければならない。
【０２６４】
８．　登録前、女性は以下のいずれかである必要がある。
ａ．　妊娠する可能性がない：初経前、閉経後（少なくとも１２ヶ月間無月経の＞４５歳）、永久的不妊（例えば、両側卵管閉塞［各国の規制に合致するとき、卵管結紮術を含む］、子宮摘出、両側卵管摘除、両側卵巣摘出）、若しくはそれら以外で、妊娠できない、
ｂ．　妊娠する可能性があり、かつ以下のような、臨床試験に参加している被験者に対する受胎調節法の使用に関する各国の規制に合致する受胎調節の効果的な方法を実施：

１）　禁欲の実施（被験者の好ましくかつ通常の生活習慣と一致している場合）、治験薬の最終投与後６ヶ月までを含む、試験の全期間中の異性間性交を控えることとして定義される。周期的禁欲（月経周期、基礎体温、排卵後を考慮した避妊法）許容可能な避妊法とはみなされない。
又は
２）　精管切除された唯一のパートナーを有する
又は
３）　２つの避妊法の実施、１つは非常に効果的な方法（すなわち、経口、注入、若しくは埋め込みホルモン法による避妊の確立された使用、子宮内避妊用具［ＩＵＤ］又は子宮内システム［ＩＵＳ］の配置、かつ、第２の方法（例えば、殺精子フォーム／ジェル／フィルム／クリーム／座薬の付いたコンドーム又は殺精子フォーム／ゲル／フィルム／クリーム／座薬の付いた閉塞キャップ［ペッサリー又は子宮頸部／膣円蓋キャップ］）
被験者は、試験中避妊を継続し、治験薬の最終投与後６ヶ月間継続することに同意する必要がある。
注記：試験開始後に妊娠の可能性が変更する場合（例えば、異性と性的関係を持たない女性が性的に活動的になり、初経前の女性が初経を経験する）、上述のように、女性は非常に効果的な避妊方法を開始しなければならない。

【０２６５】

９．　妊娠する可能性がある女性は、スクリーニング時に血清が陰性（β－ヒト絨毛性ゴナドトロピン［β－ｈＣＧ］）である必要がある。

【０２６６】

１０．　女性は、試験中、及び治験薬の最終投与後６ヶ月間、生殖補助の目的で卵子（卵子、卵母細胞）を提供しないことに同意する必要がある。

【０２６７】

１１．　妊娠する可能性がある女性と性的に活動的である男性は、殺精子フォーム／ジェル／フィルム／クリーム／座薬の付いたコンドームの使用に同意する必要があり、そのパートナーもまた、非常に効果的な避妊方法（すなわち、経口、注入、若しくは埋め込みホルモン法による避妊の確立された使用、子宮内避妊用具［ＩＵＤ］又は子宮内システム［ＩＵＳ］の配置）を実施する必要がある。
被験者が精管切除している場合、引き続きコンドーム（殺精子剤を含む又は含まない）を使用しなければならないが、そのパートナーは避妊法を使用する必要はない。
また、男性は全員、試験中及び治験薬の最終投与後６カ月間は、精液を提供してはならない。

【０２６８】

１２．　被験者は、このプロトコルに指定された禁止事項及び制限事項を守る意思があり、それが可能でなければならない。

【０２６９】

１３．　各被験者は、フォローアップ期間中に情報提供が要求されることを含む、各自が試験の目的とそれに必要な手順を理解し、試験に参加する意思があることを示す、インフォームドコンセントフォーム（ＩＣＦ）に署名する必要がある。

【０２７０】

１４．　パート２に適格である被験者は、治療前腫瘍生検（又は同等の保存試料の提出）及び疾患の進行時の腫瘍生検、並びにｃｔＤＮＡ分析のための対応する血液採取に同意する必要がある。コホートＣの被験者では、同等の治療前腫瘍組織は、直近の事前の全身性抗癌治療で治療した後に採取されなければならない。

【０２７１】

除外基準
以下の基準のうちのいずれかを満たす任意の潜在的な被験者は、この試験の参加から除外される。

【０２７２】

１．　被験者が、コントロール不良の高血圧若しくは糖尿病、進行性若しくは活動性の感染症、又は試験要件の遵守を制限し得る精神疾患／社会的状況を含むがこれらに限定されない、コントロールされていない併発疾患を有する。

【０２７３】

２．　被験者が、ＪＮＪ－６１１８６３７２の初回投与前２週間又は半減期の４倍以内に、事前の化学療法、標的癌療法、免疫療法、又は治験中の抗癌剤による治療を受けていた。長い半減期の薬剤では、必要とされる最終投与からの最大期間は４週間である。以前の抗癌療法由来の毒性は、基準レベル又はグレード１以下まで解消されていなくてはならない（脱毛症［全てのグレード］、グレード≦２の末梢神経障害、及びホルモン補充に対して安定なグレード＜２の甲状腺機能低下を除く）。

パート１併用用量漸増：抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１、及び抗ＣＴＬＡ－４剤が挙げられるがこれらに限定されない、全身性抗癌免疫療法による前治療。

パート２のみ：

コホートＡ及びＢ：腫瘍変異がＥＧＦＲ　ＴＫＩに対するｄｅ　ｎｏｖｏ耐性（例えば、エクソン－２０挿入）を保有しない限り、転移性疾患のための化学療法による前治療は許可されない。

コホートＣ：転移性疾患のための２種類を超える細胞毒性化学療法による前治療（維持療法は含まれない）。

コホートＤ：ＥＧＦＲのエクソン２０挿入に対する活性を有するＥＧＦＲ　ＴＫＩ（ポジオチニブなど）による前治療。

コホートＥ（ＪＮＪ－６１１８６３７２とラゼルチニブの併用）：抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１、及び抗ＣＴＬＡ－４剤が挙げられるがこれらに限定されない、全身性抗癌免疫療法による前治療。

注：緩和目的の局所放射線療法は、ＪＮＪ－６１１８６３７２による治療の少なくとも７日前に完了しなければならない。

【０２７４】

３．　未治療の脳転移を有する被験者。臨床的に安定であり、かつ少なくとも２週間無症候である治療済みの転移を有する患者であって、試験による治療の少なくとも２週間前にコルチコステロイド治療（≦１０ｍｇのプレドニゾン又は同等物）が終了しているか、低用量治療を受けているものは適格である。例外：それぞれ直径１ｃｍ未満の無症候性未治療の脳転移を有する被験者は、パート１併用用量漸増又はパート２併用拡大コホートＥでの、ＪＮＪ－６１１８６３７２とラゼルチニブの併用療法に適格であり得る。

【０２７５】

４．　被験者が、スクリーニング前３年以内に、治験対象の疾患以外の悪性腫瘍の既往を有する（例外は、皮膚の扁平上皮癌及び基底細胞内癌、並びに子宮頸部の上皮内癌、又は治験依頼者のメディカルモニターと同調する治験責任者の意見において、治癒したと考えられる、又は、スクリーニングから１年以内の再発のリスクが最小限であると考えられる悪性腫瘍）。

【０２７６】

５．　被験者が、非限定的に以下を含む、臨床的に重大な心血管疾患の既往を有する。

治験薬の初回投与前１ヶ月以内の深部静脈血栓症若しくは肺塞栓症の診断、又は治験薬の初回投与６ヶ月以内の以下のいずれかの診断：心筋梗塞、不安定狭心症、脳卒中、一過性脳虚血発作、冠動脈／末梢動脈バイパス移植、又は任意の急性冠動脈症候群。非閉塞性のカテーテル関連血塊などの臨床的に重大ではない血栓症は除外されない。

・　＞４８０ｍｓｅｃのＱＴｃＦ間隔延長、又は臨床的に重大な心不整脈若しくは電気生理学的疾患（例えば、埋め込み型除細動器の埋め込み、又はコントロールされていない速度での心房細動）。

コントロールされていない（持続性）高血圧症：収縮期血圧＞１８０ｍｍＨｇ；拡張期血圧＞１００ｍｍＨｇ

・　治験の１日目から６ヶ月以内の、Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ　Ｈｅａｒｔ　Ａｓｓｏｃｉａｔ

ｉｏｎ（ＮＹＨＡ）クラスＩＩＩ～ＩＶ（Ａｔｔａｃｈｍｅｎｔ　２）又はＣＨＦで入院（任意のＮＹＨＡクラス）と定義される鬱血性心不全
・　心膜炎／臨床的に重大な心膜液貯留
・　心筋炎
・　心エコー図又はマルチゲート収集（ＭＵＧＡ）スキャンのスクリーニングによって評価される、正常下限（ＬＬＮ）未満のベースラインでのＬＶＥＦ駆出率。
【０２７７】
６．　被験者が、軟膜疾患を有する。
【０２７８】
７．　被験者が、ＪＮＪ－６１１８６３７２又はその賦形剤に対する既知のアレルギー、過敏症、又は不耐性がある。
【０２７９】
８．　被験者が、計画される治験薬の初回投与前６週間以内に、治験薬（治験用ワクチンを含むが、抗癌療法を含まない［除外基準＃２参照］）を投与されたか、又は侵襲性の治験用医療機器を使用した。
【０２８０】
９．　被験者が、この試験に登録している間、又は試験薬剤の最後の投薬後６カ月以内に、妊娠している又は母乳を与えている又は妊娠する計画をしている女性である。
【０２８１】
１０．　被験者が、この試験に組み込まれている間、又は治験薬の最終投与の後６ヶ月以内に、父親となる計画をしている男性である。
【０２８２】
１１．　被験者が、以下のいずれかを有するか、又は将来有する。
ａ．　サイクル１の１日目に先立って４週間以内、又は完全に回復しない、体腔内への侵入を伴う侵襲的手術処置。胸腔穿刺（必要な場合）及びベースラインの腫瘍組織試料のための経皮生検は、治験責任医師の臨床的判断において、被験者が治験薬の初回投与前に手術から適切に回復している場合、サイクル１の１日目に先立って４週間未満に行われてもよい、
ｂ．　サイクル１の１日目の開始前３週間以内の重大な外傷性傷害（全ての創傷は、１日目に先立って完全に治癒されなければならない）、
ｃ．　完全な創傷治癒能力を必要とし、治験薬の投与中に創傷治癒能力が大幅に低下する場合に、被験者の安全性を危うくすることが予期される、任意の医学的状態、
ｄ．　治験薬投与中、又は治験薬の最終投与後６ヶ月以内に予定されている大きな手術。
【０２８３】
１２．　被験者が、治験責任医師の意見によって、参加が被験者の利益を最優先にしていない（例えば、健康状態を損なう）か、又はプロトコル指定の評価を妨げる、制限する、若しくは混乱させ得るような任意の状況を有する。
【０２８４】
１３．　いずれかの治験施設の担当者が、この試験に直接関連している。
【０２８５】
１４．　被験者が、Ｂ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）若しくはＣ型肝炎抗体（抗ＨＣＶ）陽性又は他の臨床的に活性な感染性肝疾患の既往を有する、又はスクリーニング時にＨＢｓＡｇ若しくは抗ＨＣＶが陽性である。
注：スクリーニング時に、抗ウイルス治療を完了しており、以降血清ＨＣＶ　ＲＮＡがないことが記録されているＣ型肝炎の既往を有する被験者は、参加可能である。
【０２８６】
１５．　被験者が、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）抗体陽性であるか、スクリーニング時にＨＩＶ検査結果が陽性である。
【０２８７】
１６．　被験者が、任意の重篤な基礎の医学的又は精神医学的状態（例えば、アルコール

又は薬物乱用）、認知症若しくは精神状態の変化、又は、インフォームドコンセントを理解するための、被験者の治験施設で計画された治療を受ける若しくは耐える能力を損ない得る、若しくは治験責任医師の意見において、試験への被験者の参加が禁忌となり得るか、若しくは試験結果を混乱させ得る任意の問題を有する。

【０２８８】

１７．　最近２年間の、長期のステロイド又は他の免疫抑制剤による治療を必要とする間質性肺炎（ＩＬＤ）、例えば薬物誘発性ＩＬＤ又は放射線肺炎の病歴。

【０２８９】

毒性モニタリング及び用量変更

ＪＮＪ－６１１８６３７２とラゼルチニブの併用療法を受けている被験者に対する毒性のモニタリングは、ＪＮＪ－６１１８６３７２単剤療法を受けた被験者と同一であるが、１）ベースライン及びサイクル１の終了時の胸部Ｘ線、及び２）ベースライン及び再び６週間後のＬＶＥＦの評価を追加する。

【０２９０】

減量が示されたと感じられる場合、表９に概説されるように行わなければならない。

【０２９１】

【表９】

表９．

併用用量レベル	JNJ－61186372用量（mg） （用量＜80kg／用量≧80kg）	ラゼルチニブ用量（mg）
1	1050／1400	240
2	700／1050	240
3	700／1050	160
4	350／700	160
5	中止	240
6	中止	160
7	中止	中止
[a] RP2CDに対応する段階で開始する最初の減量		

【０２９２】

安全性の評価

単剤療法として、又はラゼルチニブと併用したＪＮＪ－６１１８６３７２の安全性を、物理的検査、パフォーマンスステイタスについての、Ｅａｓｔｅｒｎ　Ｃｏｏｐｅｒａｔｉｖｅ　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ　Ｇｒｏｕｐ（ＥＣＯＧ）基準、臨床検査、バイタルサイン、心電図、有害事象のモニタリング、及び併用薬の使用によって評価する。追加の胸部Ｘ線及びＬＶＥＦ評価は、ＪＮＪ－６１１８６３７２とラゼルチニブの併用療法による治療を受ける被験者に対して行われる。インフォームドコンセントへの署名から治験薬の最終投与３０日後までに発生した有害事象が記録される。有害事象の重篤度は、Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ　Ｃｏｍｍｏｎ　Ｔｅｒｍｉｎｏｌｏｇｙ　Ｃｒｉｔｅｒｉａ　ｆｏｒ　Ａｄｖｅｒｓｅ　Ｅｖｅｎｔｓ　（ＮＣＩ　ＣＴＣＡＥ）バージョン４．０３を使用して評価される。全ての被検者は、試験の終了まで生存について追跡調査される。疾患進行又はフォローアップについての同意の撤回以外の何らかの理由で試験治療を中止する被験者は、疾患進行が画像診断によって記録されるか、又は被験者が新たな癌療法を開始するまで、疾患評価の実施を継続する。この試験の後に投与される抗癌療法のデータも収集される。

【０２９３】

薬物動態評価

ＰＫ解析用の血清中ＪＮＪ－６１１８６３７２濃度及び血漿中ラゼルチニブ濃度の測定のため、全ての被験者から血液サンプルを採取する。ＪＮＪ－６１１８６３７２のＰＫプロファイルは、初回投与及び５回目の投与時の時点から得られる血清濃度データに基づく。

スパースなＰＫ用の血液サンプルは、他の全ての投与後にも得られる。薬物動態パラメータが個人に対して推定され、記述統計量が各用量レベルに対して計算される。

【０２９４】

免疫原性評価

血液サンプルを採取し、バリデーションされたイムノアッセイを使用してＪＮＪ－６１８６３７２に対する抗体について分析する。血清サンプルは、ＪＮＪ－６１８６３７２に結合する抗体についてスクリーニングされ、血清力価を陽性サンプルから決定される。免疫応答分析のために採取された全てのサンプルを、血清中のＪＮＪ－６１８６３７２濃度について評価し、免疫応答データの適切な解釈を確実にする。他の免疫原性分析を行って、発生する任意の免疫応答を更に特性評価してもよい。ＪＮＪ－６１８６３７２に対する抗体の発生率を、治験薬を少なくとも１回投与される全ての被験者についてまとめる。

【０２９５】

薬力学的及びバイオマーカー評価

スクリーニング時及び試験中に採取された血液サンプルは、循環腫瘍ＤＮＡ（ｃｔＤＮＡ）について分析し、コホートの割り当てのためのベースラインにおける分子改変の評価、治療に対する応答の追跡、ＪＮＪ－６１８６３７２に対する抵抗性のメカニズムの理解を行う。加えて、ＰＤ評価のための血液サンプルが採取される。スクリーニング時、治療後、及び進行後（疾患進行の記録後約３０日以内）に採取される腫瘍組織は、癌に関連するバイオマーカーについて評価することができる。これらの腫瘍組織サンプルの分析は、腫瘍の分子生物学、ＪＮＪ－６１８６３７２で観察された有効性、及びＪＮＪ－６１８６３７２に対する獲得抵抗のメカニズムの理解に役立つ。また、これらのサンプルを利用して、ｃｔＤＮＡ検査結果を確認することもできる。

【０２９６】

有効性分析

最良総合効果を確認したＯＲＲの主要有効性解析は、最後の被験者が初回注入を受けた後から約１６週間、又は試験終了時のいずれか早い方に実施する。データカットオフは、治験実施施設に伝達される。全ての治療された解析集団を、主要有効性解析に使用する。全ての被験者が治験薬投与をやめるとき、ＣＳＲの補足中の任意の追加データが適切な保健当局に報告される。

【０２９７】

コホートＡ及びＢについては、被験者数が限定されていることと試験の性質に起因して、全ての有効性解析が記述的であると考えられる。

【０２９８】

コホートＣ及びコホートＤについては、中間モニタリングが行われる。

【０２９９】

全奏効率（ＯＲＲ）は、ＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１によって定義されるように、各拡大コホート（パート２）において、全ての治療された解析集団（又は、中間モニタリングの場合は奏効率の評価が可能な解析集団）中、完全奏功（ＣＲ）又は部分奏功（ＰＲ）のいずれかを達成する被験者の割合として定義される。それぞれのコホート及び必要に応じて用量レベルについて、観察されたＯＲＲを両側９５％信頼区間と共に提示する。

【０３００】

以下のベイズ的アプローチを感度解析として使用する。第１の基準は、ＯＲＲが臨床的な最低有効閾値である５０％よりも良好であることを確実にし、第２の基準は、第一種の過誤の０．２が制御されることを確実にすることである。

１．　Ｐ（真のＯＲＲ≧５０％｜観察されたＯＲＲ、ｎ＝１００）≧０．５；真のＯＲＲ≧５０％の事後確率は、少なくとも０．５である

２．　Ｐ（真のＯＲＲ＞３０％｜観察されたＯＲＲ、ｎ＝１００）≧０．８；真のＯＲＲ＞３０％の事後確率は、少なくとも０．８である

【０３０１】

ベイズの検出力を使用して、各コホートの終了時に第２の基準を満たすことにより、確認された奏功数が、各コホートＣ及びコホートＤ中の１００例の被験者のうち少なくとも３４例である場合、抗腫瘍活性の予備的証拠を明らかにすることができる。

【０３０２】

臨床的有用率（ＣＢＲ）は、ＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１によって定義されるように、完全奏功若しくは部分奏功、又は継続的な病状の安定（少なくとも６ヶ月間）を達成する被験者の割合として定義される。それぞれのコホート及び必要に応じて用量レベルについて、観察されたＯＲＲ及びＣＢＲを両側９５％信頼区間と共に提示する。

【０３０３】

無増悪生存期間（ＰＦＳ）、奏功期間（ＤＯＲ）、治療成功期間（ＴＴＦ）、及び全生存期間（ＯＳ）を含む、事象までの期間についてのエンドポイントは、カプラン・マイヤー法を使用して推定される。ＤＯＲは、ＣＲ又はＰＲを達成した被験者のみについて、ＣＲ又はＰＲの初回応答から疾患の進行（ＰＤ）又は基礎疾患による死亡のいずれか早い方までの期間として計算される。ＰＦＳは、治験薬の初回注入からＰＤ又はあらゆる原因による死亡までの期間として定義される。ＴＴＦは、治験薬の初回注入から、疾患進行、治療毒性、死などの何らかの理由で治療を中止するまでの期間として定義され、ＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１で定義される疾患進行を過ぎて治療を継続する患者に対する臨床的有用性を捕捉するために利用される。ＯＳは、治験薬の初回注入からあらゆる原因による死亡までの期間として定義される。エンドポイントまでの時間のエンドポイントでは、カプラン・マイヤー推定をグラフで提示し、事象までの期間の中央値は、対応する９５％ＣＩと共に、カプラン・マイヤー推定から取得される。

【０３０４】

実施例４．臨床結果

ラゼルチニブとＪＮＪ－６１１８６３７２の併用を、併用用量漸増コホート（パート１、実施例３参照）において、第１相試験で検討した。２４０ｍｇ用量のラゼルチニブ（経口、１日１回）及び１０５０ｍｇ（＜８０ｋｇの被験者）／１４００ｍｇ（＞８０ｋｇの被験者）のＪＮＪ６１１８６３７２（ＩＶ、サイクル１では週１回、サイクル２から隔週）は、評価した用量コホートにおいて投与量制限毒性（ＤＬＴ）が観察されなかった後、安全かつ忍容可能として識別された。パート２の拡大コホート（コホートＥ、実施例３参照）を開始し、オシメルチニブで進行したＥＧＦＲ変異型ＮＳＣＬＣを有する４０例の被験者における併用の安全性、忍容性、及び予備有効性を更に確認した。並行して、治療未経験のＥＧＦＲ変異型ＮＳＣＬＣを有する被験者について追加のパート１コホートを評価して、この集団における用量を確認し、続いて２０例の被験者に拡大して、抗ＥＧＦＲ療法の事前曝露がない被験者における併用の安全性及び忍容性について更に確認した。合計３６例の被験者を、第１相試験においてＪＮＪ－６１１８６３７２と併用するラゼルチニブで治療した（パート１の３４例と、拡大コホート（コホートＥ）の２例）。最もよく見られた有害事象（ＡＥ）は、発疹、ざ瘡様皮膚炎、爪囲炎、口内炎、掻痒、及び下痢を含む、併用で治療された被験者におけるＥＧＦＲ阻害に関連する毒性と一致しており、他の承認済みのＥＧＦＲ　ＴＫＩで観察されたＡＥと同様であった。治験責任医師によって評価される腫瘍応答又は収縮として定義される臨床活性の証拠は、満たされていないニーズを有し、第１世代ＴＫＩでの進行後のいずれかのＥＧＦＲ　Ｔ７９０Ｍ陰性疾患を有する被験者、及び第３世代ＴＫＩによる前治療後に進行した被験者を含む、最初の２６例の被験者の併用用量漸増において、被験者の大部分で観察された。これらの結果は、現在承認された標的療法がない被験者における併用の活性を実証した。

【０３０５】

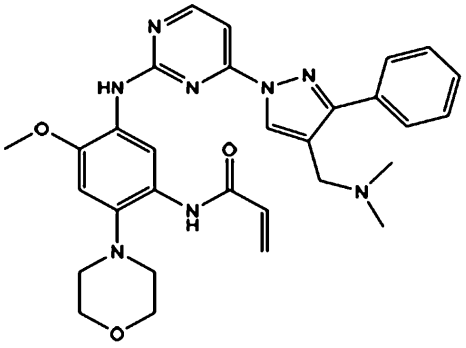
実施形態

以下の項目は、本発明の特定の実施形態を説明する。

【０３０６】

１）　治療的に有効な量の単離された二重特異性抗上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）／肝細胞成長因子受容体（ｃ－Ｍｅｔ）抗体と、治療的に有効な量の式（Ｉ）：

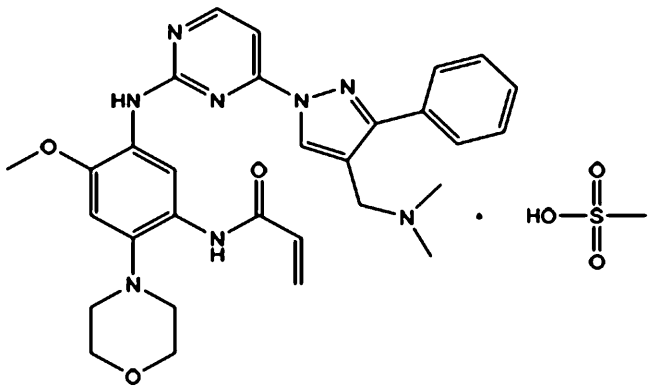
【０３０７】
【化１７】



（Ｉ）

の化合物、又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくはその医薬的に許容される塩とを含む、医薬組み合わせであって、ＥＧＦＲ又はｃ－Ｍｅｔ発現癌の治療への使用のための医薬組み合わせ。
【０３０８】
２）　二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、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、配列番号６のＬＣＤＲ３を含む、ＥＧＦＲに結合する第１のドメインと、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、ｃ－Ｍｅｔに結合する第２のドメインとを含む、実施形態１に記載の使用のための医薬組み合わせ。
【０３０９】
３）　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、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、実施形態２に記載の使用のための医薬組み合わせ。
【０３１０】
４）　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１～３のいずれか１つに記載の使用のための医薬組み合わせ。
【０３１１】
５）　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１～４のいずれか１つに記載の使用のための医薬組み合わせ。
【０３１２】
６）　二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、約１％～約１５％のフコース含量を有する二分岐グリカン構造を有する、実施形態１～５のいずれか１つに記載の使用のための医薬組み合わせ。
【０３１３】
７）　式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩が、式（ＩＩ）：
【０３１４】

【化１８】



（ＩＩ）

の化合物によって表される、実施形態１～６のいずれか１つに記載の使用のための医薬組み合わせ。

【０３１５】

８）　式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩が、Ｎ－（５－（４－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－４－メトキシ－２－モルホリノフェニル）アクリルアミドである、実施形態１～６のいずれか１つに記載の使用のための医薬組み合わせ。

【０３１６】

９）　ＥＧＦＲ又はｃ－Ｍｅｔ発現癌が、野生型ＥＧＦＲ、ＥＧＦＲ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変異、ｃ－Ｍｅｔ遺伝子増幅、又は変異体ＫＲＡＳに関連する、実施形態１～８のいずれか１つに記載の使用のための医薬組み合わせ。

【０３１７】

１０）　ＥＧＦＲ変異が、Ｅ７０９Ｋ、Ｌ７１８Ｑ、Ｌ７１８Ｖ、Ｇ７１９Ａ、Ｇ７１９Ｘ、Ｇ７２４Ｘ、Ｇ７２４Ｓ、Ｉ７４４Ｔ、Ｅ７４６Ｋ、Ｌ７４７Ｓ、Ｅ７４９Ｑ、Ａ７５０Ｐ、Ａ７５５Ｖ、Ｖ７６５Ｍ、Ｃ７７５Ｙ、Ｔ７９０Ｍ、Ｌ７９２Ｈ、Ｌ７９２Ｖ、Ｇ７９６Ｓ、Ｇ７９６Ｒ、Ｇ７９６Ｃ、Ｃ７９７Ｓ、Ｔ８５４Ｉ、Ｌ８５８Ｐ、Ｌ８５８Ｒ、Ｌ８６１Ｘ、ｄｅｌＥ７４６－Ａ７５０、ｄｅｌＥ７４６＿Ｔ７５１ＩｎｓＫＶ、ｄｅｌＥ７４６＿Ａ７５０ＩｎｓＨＳ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｔ７５１ＩｎｓＦＰＴ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｔ７５１ＩｎｓＬ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｓ７５２ＩｎｓＩＰ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｐ７５３ＩｎｓＭＳ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｔ７５１ＩｎｓＡ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｔ７５１ＩｎｓＡＰＴ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｔ７５１ＩｎｓＶＡ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｓ７５２ＩｎｓＶ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｐ７５３ＩｎｓＶＳ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｋ７５４ＩｎｓＧＧ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｅ７４９、ｄｅｌＥ７４６＿Ｅ７４９ＩｎｓＰ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｅ７４９、ｄｅｌＬ７４７＿Ａ７５０ＩｎｓＰ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｔ７５１ＩｎｓＰ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｔ７５１ＩｎｓＮ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｓ７５２ＩｎｓＰＴ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｐ７５３ＩｎｓＮＳ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｓ７５２ＩｎｓＰＩ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｓ７５２、ｄｅｌＬ７４７＿Ｐ７５３ＩｎｓＳ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｋ７５４、ｄｅｋＬ７４７＿Ｔ７５１ＩｎｓＳ、ｄｅｋＬ７４７＿Ｔ７５１、ｄｅｌＬ７４７＿Ｐ７５３ＩｎｓＳ、ｄｅｌＡ７５０＿Ｉ７５９ＩｎｓＰＴ、ｄｅｌＴ７５１＿Ｉ７５９ＩｎｓＴ、ｄｅｌＳ７５２＿Ｉ７５９、ｄｅｌＴ７５１＿Ｉ７５９ＩｎｓＮ、ｄｅｌＴ７５１＿Ｄ７６１ＩｎｓＮＬＹ、ｄｅｌＳ７５２＿Ｉ７５９、ｄｅｌＲ７４８－Ｐ７５３、ｄｅｌＬ７４７－Ｐ７５３ｉｎｓＳ、ｄｅｌＬ７４７－Ｔ７５１、Ｍ７６６＿Ａ７６７ＩｎｓＡ、Ｓ７６８＿Ｖ７６９ＩｎｓＳＶＡ、Ｐ７７２＿Ｈ７７３ＩｎｓＮＳ、Ｄ７６１＿Ｅ７６２ＩｎｓＸ$_{1-7}$、Ａ７６３＿Ｙ７６４ＩｎｓＸ$_{1-7}$、Ｙ７６４＿Ｙ７６５　ＩｎｓＸ$_{1-7}$、Ｍ７６６＿Ａ７６７

ＩｎｓＸ１－７、Ａ７６７＿Ｖ７６８　ＩｎｓＸ１－７、Ｓ７６８＿Ｖ７６９　ＩｎｓＸ１－７、Ｖ７６９＿Ｄ７７０　ＩｎｓＸ１－７、Ｄ７７０＿Ｎ７７１　ＩｎｓＸ１－７、Ｎ７７１＿Ｐ７７２　ＩｎｓＸ１－７、Ｐ７７２＿Ｈ７７３　ＩｎｓＸ１－７、Ｈ７７３＿Ｖ７７４　ＩｎｓＸ１－７、Ｖ７７４＿Ｃ７７５　ＩｎｓＸ１－７、ＥＧＦＲのエクソン２０内の１つ以上の欠失若しくはＥＧＦＲのエクソン２０内の１つ以上の挿入、ＥＧＲＦのエクソン１９内の１つ以上の欠失若しくはＥＧＦＲのエクソン１９内の１つ以上の挿入、又はこれらの任意の組み合わせであり、Ｘは、任意のアミノ酸である、実施形態９に記載の使用のための医薬組み合わせ。

【０３１８】

１１）　ＥＧＦＲ変異が、エクソン１９内の１つ以上の欠失若しくはＬ８５８Ｒ、又はこれらの任意の組み合わせである、実施形態１０に記載の使用のための医薬組み合わせ。

【０３１９】

１２）　ｃ－Ｍｅｔ変異が、ｃ－Ｍｅｔのエクソン１４スキッピング変異である、実施形態９に記載の使用のための医薬組み合わせ。

【０３２０】

１３）　変異体ＫＲＡＳが、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１２Ｃ、又はＧ１２Ａの置換を有する、実施形態９に記載の使用のための医薬組み合わせ。

【０３２１】

１４）　対象が、併用療法を施す前にＥＧＦＲ変異を有すると診断されている、実施形態１～１３のいずれか１つに記載の使用のための医薬組み合わせ。

【０３２２】

１５）　対象が、新たに診断されたＥＧＦＲ又はｃ－Ｍｅｔ発現癌を有する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の使用のための医薬組み合わせ。

【０３２３】

１６）　対象が、ＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤（ＴＫＩ）治療未経験である、実施形態１～１５のいずれか１つに記載の使用のための医薬組み合わせ。

【０３２４】

１７）　対象が、第１世代ＥＧＦＲ　ＴＫＩによる治療に対して抵抗性又は再発性である、実施形態１～１５のいずれか１つに記載の使用のための医薬組み合わせ。

【０３２５】

１８）　第１世代ＥＧＦＲ　ＴＫＩが、エルロチニブ又はゲフィニブである、実施形態１７に記載の使用のための医薬組み合わせ。

【０３２６】

１９）　対象が、第２世代ＥＧＦＲ　ＴＫＩによる治療に対して抵抗性又は再発性である、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の使用のための医薬組み合わせ。

【０３２７】

２０）　第２世代ＥＧＦＲ　ＴＫＩが、アファチニブである、実施形態１９に記載の使用のための医薬組み合わせ。

【０３２８】

２１）　対象が、第３世代ＥＧＦＲ　ＴＫＩによる治療に対して抵抗性又は再発性である、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の使用のための医薬組み合わせ。

【０３２９】

２２）　第３世代ＥＧＦＲ　ＴＫＩが、オシメルチニブである、実施形態２１に記載の使用のための医薬組み合わせ。

【０３３０】

２３）　ＥＧＦＲ又はｃ－Ｍｅｔ発現癌が、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、上皮細胞癌、乳癌、卵巣癌、肺癌、肺扁平上皮癌、肺腺癌、小細胞肺癌、結腸直腸癌、肛門癌、前立腺癌、腎臓癌、膀胱癌、頭頸部癌、咽頭癌、鼻の癌、膵臓癌、皮膚癌、口腔癌、舌の癌、食道癌、膣癌、子宮頸癌、脾臓の癌、精巣癌、胃癌、胸腺の癌、結腸癌、甲状腺癌、肝臓癌、肝細胞癌（ＨＣＣ）、又は散発性若しくは遺伝性の乳頭状腎細胞癌（ＰＲＣＣ）である

、実施形態１～２２のいずれか１つに記載の使用のための医薬組み合わせ。
【０３３１】
２４）　癌がＮＳＣＬＣである、実施形態２３に記載の使用のための医薬組み合わせ。
【０３３２】
２５）　二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、約２００ｍｇ～約２０００ｍｇの用量で投与される、実施形態１～２３のいずれか１つに記載の使用のための医薬組み合わせ。
【０３３３】
２６）　二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、約３５０ｍｇ～約１４００ｍｇの用量で投与される、実施形態２５に記載の使用のための医薬組み合わせ。
【０３３４】
２７）　二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、約３５０ｍｇ、約７００ｍｇ、約１０５０ｍｇ、又は約１４００ｍｇの用量で投与される、実施形態２６に記載の使用のための医薬組み合わせ。
【０３３５】
２８）　二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、１週間に１回投与される、実施形態１～２７のいずれか１つに記載の使用のための医薬組み合わせ。
【０３３６】
２９）　二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、２週間に１回投与される、実施形態１～２７のいずれか１つに記載の使用のための医薬組み合わせ。
【０３３７】
３０）　式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩が、約２０ｍｇ～約３２０ｍｇの用量で投与される、実施形態１～２９のいずれか１つに記載の使用のための医薬組み合わせ。
【０３３８】
３１）　式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩が、約１６０ｍｇ又は約２４０ｍｇの用量で投与される、実施形態３０に記載の使用のための医薬組み合わせ。
【０３３９】
３２）　式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩が、１日１回投与される、実施形態１～３１のいずれか１つに記載の使用のための医薬組み合わせ。
【０３４０】
３３）　二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、約３５０ｍｇ～約１４００ｍｇの用量で、週１回４週間にわたって、その後２週間に１回投与され、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩が、１日約１６０ｍｇ～約２４０ｍｇの用量で投与される、実施形態１～２４のいずれか１つに記載の使用のための医薬組み合わせ。
【０３４１】
３４）　二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、約７００ｍｇの用量で、週１回４週間にわたって、その後２週間に１回投与され、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩が、１日約１６０ｍｇの用量で投与される、実施形態３３に記載の使用のための医薬組み合わせ。
【０３４２】
３５）　二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、約１０５０ｍｇの用量で、週１回４週間にわたって、その後２週間に１回投与され、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩が、１日約１６０ｍｇの用量で投与される、実施形態３３に記載の使用のための医薬組み合わせ。
【０３４３】
３６）　二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、約１４００ｍｇの用量で、週１回４

週間にわたって、その後２週間に１回投与され、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩が、１日約１６０ｍｇの用量で投与される、実施形態３３に記載の使用のための医薬組み合わせ。

【０３４４】

３７）　二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、約７００ｍｇの用量で、週１回４週間にわたって、その後２週間に１回投与され、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩が、１日約２４０ｍｇの用量で投与される、実施形態３３に記載の使用のための医薬組み合わせ。

【０３４５】

３８）　二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、約１０５０ｍｇの用量で、週１回４週間にわたって、その後２週間に１回投与され、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩が、１日約２４０ｍｇの用量で投与される、実施形態３３に記載の使用のための医薬組み合わせ。

【０３４６】

３９）　二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、約１４００ｍｇの用量で、週１回４週間にわたって、その後２週間に１回投与され、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩が、１日約２４０ｍｇの用量で投与される、実施形態３３に記載の使用のための医薬組み合わせ。

【０３４７】

４０）　二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩の投与後に投与される、実施形態１～３９のいずれか１つに記載の使用のための医薬組み合わせ。

【０３４８】

４１）　二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩の投与後に１回以上投与される、実施形態４０に記載の使用のための医薬組み合わせ。

【０３４９】

４２）　二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩の投与後に、２、３、４、５、６、７、８、９若しくは１０回又はそれ以上投与される、実施形態４１に記載の使用のための医薬組み合わせ。

【０３５０】

４３）　対象が、ＣＤ１６の１５８位でフェニルアラニンに対してホモ接合型であるか、又はＣＤ１６の１５８位でバリン及びフェニルアラニンについてヘテロ接合型である、実施形態１～４２のいずれか１つに記載の使用のための医薬組み合わせ。

【０３５１】

４４）　第３の抗癌療法を更に施すことを含む、実施形態１～４３のいずれか１つに記載の使用のための医薬組み合わせ。

【０３５２】

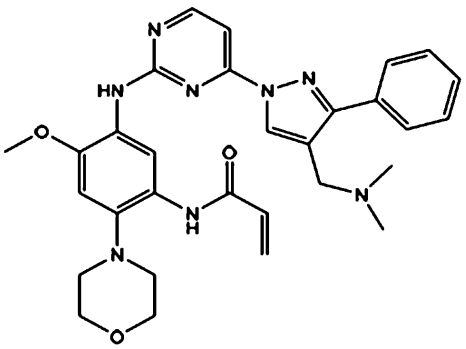
４５）　第３の抗癌療法が、化学療法、標的抗癌療法、又はキナーゼ阻害剤である、実施形態４４に記載の使用のための医薬組み合わせ。

【０３５３】

４６）　治療的に有効な量の単離された二重特異性抗上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）／肝細胞成長因子受容体（ｃ－Ｍｅｔ）抗体と、治療的に有効な量の式（Ｉ）：

【０３５４】

【化１９】



（Ｉ）

の化合物、又はその溶媒和物、水和物、互変異性体若しくは医薬的に許容される塩との、組み合わせ医薬。

【０３５５】

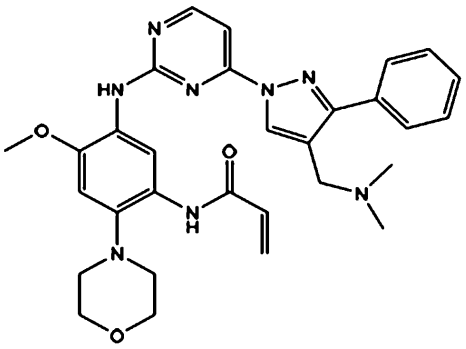
４７）　単離された二重特異性抗上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）／肝細胞成長因子受容体（ｃ－Ｍｅｔ）抗体が、配列番号１のＨＣＤＲ１、配列番号２のＨＣＤＲ２、配列番号３のＨＣＤＲ３、配列番号４のＬＣＤＲ１、配列番号５のＬＣＤＲ２、及び配列番号６のＬＣＤＲ３を含むＥＧＦＲに結合する第１のドメインと、配列番号７のＨＣＤＲ１、配列番号８のＨＣＤＲ２、配列番号９のＨＣＤＲ３、配列番号１０のＬＣＤＲ１、配列番号１１のＬＣＤＲ２、及び配列番号１２のＬＣＤＲ３を含むｃ－Ｍｅｔに結合する第２のドメインとを含む、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体である、実施形態４６に記載の医薬組み合わせ。

【０３５６】

４８）　式（Ｉ）：

【０３５７】

【化２０】



（Ｉ）

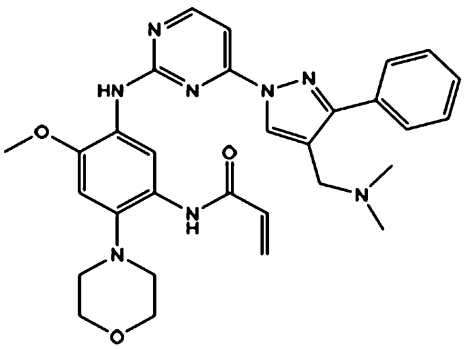
の化合物、又はその溶媒和物、水和物、互変異性体若しくは医薬的に許容される塩が、ラゼルチニブである、実施形態４６又は４７に記載の医薬組み合わせ。

【０３５８】

４９）　式（Ｉ）：

【０３５９】

【化２１】



（Ｉ）

の化合物、又はその溶媒和物、水和物、互変異性体若しくは医薬的に許容される塩が、メシル酸ラゼルチニブである、実施形態４６又は４７に記載の医薬組み合わせ。

【０３６０】

５０）　約３５０ｍｇ～約１４００ｍｇの二重特異性ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体と、約１６０ｍｇ～約２４０ｍｇの式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩とを含む、実施形態４６～４９のいずれか１つに記載の医薬組み合わせ。

【０３６１】

５１）　式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩が、Ｎ－（５－（４－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－４－メトキシ－２－モルホリノフェニル）アクリルアミドである、実施形態４７に記載の医薬組み合わせ。

【０３６２】

５２）　医薬組み合わせが、非固定組み合わせである、実施形態４６～５１のいずれか１つに記載の医薬組み合わせ。

【０３６３】

５３）　二重特異性ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体の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、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、実施形態４６～５２のいずれか１つに記載の医薬組み合わせ。

【０３６４】

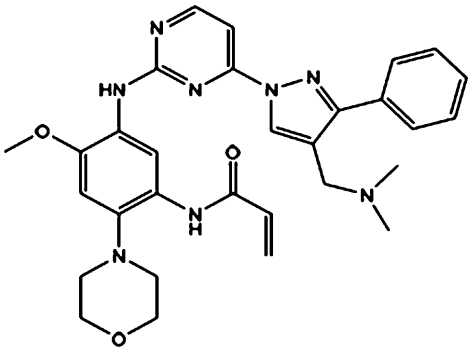
５４）　二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、配列番号１７のＨＣ１、配列番号１８のＬＣ１、配列番号１９のＨＣ２、及び配列番号２０のＬＣ２を含む、実施形態４６～５３のいずれか１つに記載の医薬組み合わせ。

【０３６５】

５５）　ＥＧＦＲ又はｃ－Ｍｅｔ発現癌の治療、特に対象におけるＥＧＦＲ又はｃ－Ｍｅｔ発現癌の治療における、式（Ｉ）：

【０３６６】

【化２２】



（Ｉ）

の化合物、又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩との併用での使用のための単離された二重特異性抗上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）／肝細胞成長因子受容体（ｃ－Ｍｅｔ）抗体。

【０３６７】

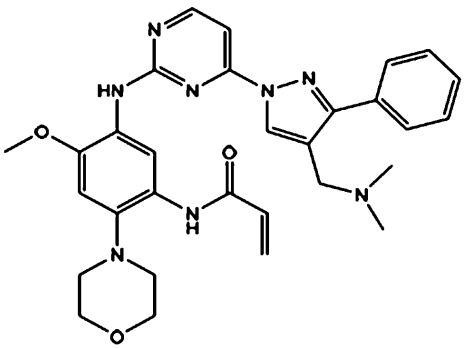
５６）　単離された二重特異性抗上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）／肝細胞成長因子受容体（ｃ－Ｍｅｔ）抗体が、配列番号１のＨＣＤＲ１、配列番号２のＨＣＤＲ２、配列番号３のＨＣＤＲ３、配列番号４のＬＣＤＲ１、配列番号５のＬＣＤＲ２、及び配列番号６のＬＣＤＲ３を含むＥＧＦＲに結合する第１のドメインと、配列番号７のＨＣＤＲ１、配列番号８のＨＣＤＲ２、配列番号９のＨＣＤＲ３、配列番号１０のＬＣＤＲ１、配列番号１１のＬＣＤＲ２、及び配列番号１２のＬＣＤＲ３を含むｃ－Ｍｅｔに結合する第２のドメインとを含む、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体である、実施形態５５に記載の使用のための単離された二重特異性抗上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）／肝細胞成長因子受容体（ｃ－Ｍｅｔ）抗体。

【０３６８】

５７）　式（Ｉ）：

【０３６９】

【化２３】



（Ｉ）

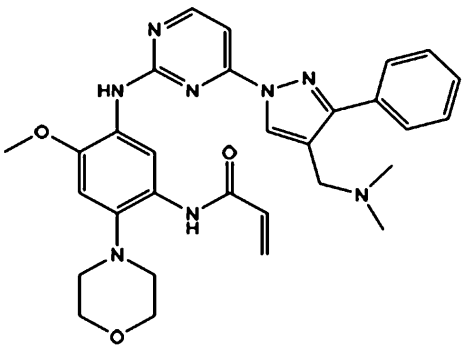
の化合物、又はその溶媒和物、水和物、互変異性体若しくは医薬的に許容される塩が、ラゼルチニブである、実施形態５５又は５６に記載の使用のための単離された二重特異性抗上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）／肝細胞成長因子受容体（ｃ－Ｍｅｔ）抗体。

【０３７０】

５８）　式（Ｉ）：

【０３７１】

【化２４】



（Ｉ）

の化合物、又はその溶媒和物、水和物、互変異性体若しくは医薬的に許容される塩が、メシル酸ラゼルチニブである、実施形態５５又は５６に記載の使用のための単離された二重特異性抗上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）／肝細胞成長因子受容体（ｃ－Ｍｅｔ）抗体。

【０３７２】

５９）　約３５０ｍｇ～約１４００ｍｇの二重特異性ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体と、約１６０ｍｇ～約２４０ｍｇの式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩とを含む、実施形態５５～５８のいずれか１つに記載の使用のための単離された二重特異性抗上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）／肝細胞成長因子受容体（ｃ－Ｍｅｔ）抗体。

【０３７３】

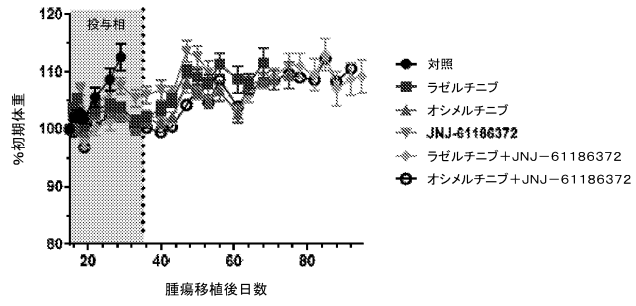
６０）　二重特異性ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体のＥＧＦＲに結合する第１のドメインが、配列番号１３のＶＨ及び配列番号１４のＶＬを含み、ｃ－Ｍｅｔに結合する第２のドメインが、配列番号１５のＶＨ及び配列番号１６のＶＬを含む、実施形態５５～５９のいずれか１つに記載の使用のための単離された二重特異性抗上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）／肝細胞成長因子受容体（ｃ－Ｍｅｔ）抗体。

【０３７４】

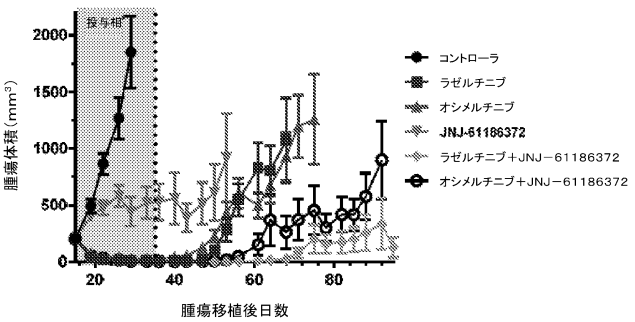
６１）　二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体が、配列番号１７のＨＣ１、配列番号１８のＬＣ１、配列番号１９のＨＣ２、及び配列番号２０のＬＣ２を含む、実施形態５５～６０のいずれか１つに記載の使用のための単離された二重特異性抗上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）／肝細胞成長因子受容体（ｃ－Ｍｅｔ）抗体。

【図面】

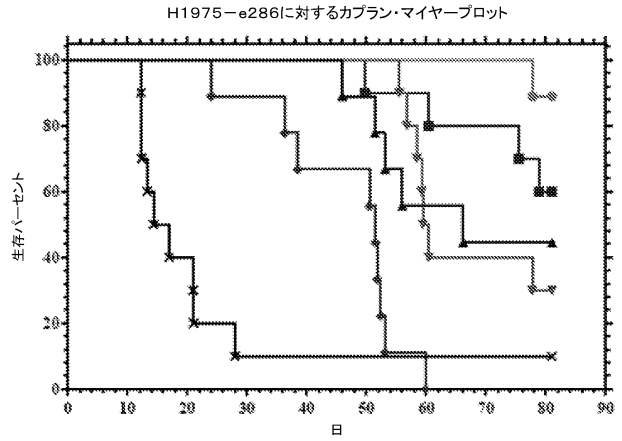
【図１】



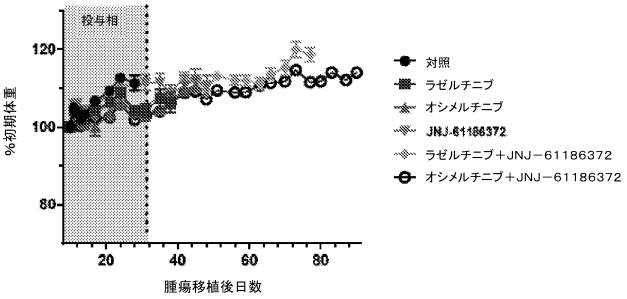
【図２】



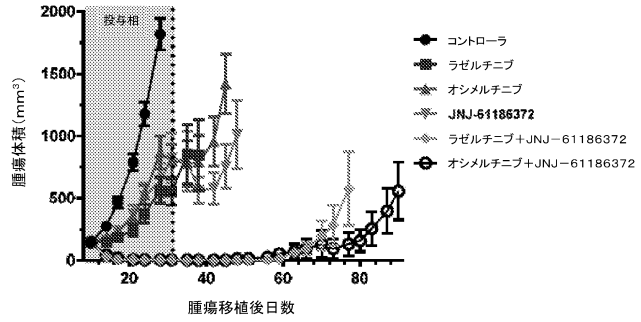
【図３】


H1975－e286に対するカプラン・マイヤープロット
生存パーセント
日
G1：ビヒクル／
低フコースアイソタイプ－CNT（10）ip；biwk×3
G2:JNJ-70080595(10)po;qd x 21
G3：オシメルチニブ－CNT（10）po；qd×21
G4:CNTO4424(10)ip;biwk x 3
G5:JNJ-70080595(10)po;qd x 21 /
CNTO4424(10)ip;biwk x 3
G6：オシメルチニブ－CNT（10）po；qd×21／
CNTO4424（10）ip；biwk×3

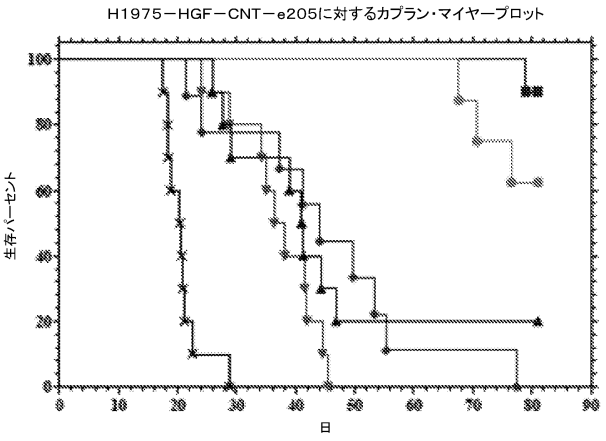
【図４】


投与相
%初期体重
腫瘍移植後日数
対照
ラゼルチニブ
オシメルチニブ
JNJ-61186372
ラゼルチニブ＋JNJ－61186372
オシメルチニブ＋JNJ－61186372

【図５】


投与相
腫瘍体積（mm3）
腫瘍移植後日数
コントローラ
ラゼルチニブ
オシメルチニブ
JNJ-61186372
ラゼルチニブ＋JNJ－61186372
オシメルチニブ＋JNJ－61186372

【図６】


H1975－HGF－CNT－e205に対するカプラン・マイヤープロット
生存パーセント
日
G1：ビヒクル／
低フコースアイソタイプ－CNT（10）ip；biwk×3
G2:JNJ-70080595(10)po;qd x 21
G3：オシメルチニブ－CNT（10）po；qd×21
G4:CNTO4424(10)ip;biwk x 3
G5:JNJ-70080595(10)po;qd x 21 /
CNTO4424(10)ip;biwk x 3
G6：オシメルチニブ－CNT（10）po；qd×21／
CNTO4424（10）ip；biwk×3

【配列表】
20225319800000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB20/54594

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - A61K 31/4155, 31/5355; 39/395; C07D 413/14; C07K 16/28 (2020.01)

CPC - A61K 31/4155, 31/5355; 39/39558; C07D 413/14; C07K 16/28; A61K 39/395

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)
See Search History document

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2014/0141000 A1 (JANSSEN BIOTECH, INC.) 22 May 2014; paragraphs [0036], [0392], [0450]-[0455], [0544], [0548]; pages 172-175, 186-188	1-3, 4/1-3, 46-47, 48/46-47, 49/46-47
Y	WO 2018/194356 A1 (YUHAN CORPORATION) 25 October 2018; paragraphs [19]-[22]	1-3, 4/1-3, 46-47, 48/46-47, 49/46-47
A	WO 2015/188777 A1 (SHANGHAI FOCHON PHARMACEUTICAL CO LTD) 17 December 2015; entire document	1-3, 4/1-3, 46-47, 48/46-47, 49/46-47
A	PUBCHEM. CID 121269225. 06 August 2016, pp. 1-19. Retrieved from the Internet <URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/121269225>; page 2, formula	1-3, 4/1-3, 46-47, 48/46-47, 49/46-47
T, X	(U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE) 'Study of JNJ-61186372, a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody, in Participants With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer'; 14 August 2020; ClinicalTrials.gov, Identifier NCT02609776, pages 1-13; entire document	1-3, 46-47, 48/46-47, 49/46-47

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"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
20 August 2020 (20.08.2020)	04 SEP 2020
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Shane Thomas Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB20/54594

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 5-45, 50-54
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
C07K	*16/46*	*(2006.01)*	C07K	16/28		
C12N	*15/13*	*(2006.01)*	C07K	16/46		
C12N	*15/52*	*(2006.01)*	C12N	15/13		
			C12N	15/52	Z	

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,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．ＷＩＮＤＯＷＳ

弁理士　岩田 耕一

(72)発明者　ラケール，シルヴィ

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 １９４７７，スプリング ハウス，ウェルシュ アンド マッキーン ローズ １４００

(72)発明者　ロレンツィ，マシュー

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 １９４７７，スプリング ハウス，ウェルシュ アンド マッキーン ローズ １４００

(72)発明者　ムーアズ，シェリ

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

Ｆターム（参考）　4C085　AA13 BB11 BB12 EE03

4C086　AA01 AA02 BC73 GA07 GA12 GA14 MA02 MA04 NA05 NA14 ZB26 ZC20 ZC75

4H045　AA11 AA20 AA30 BA10 DA76 EA20 FA72 FA74