

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6847835号  
(P6847835)

(45) 発行日 令和3年3月24日 (2021.3.24)

(24) 登録日 令和3年3月5日 (2021.3.5)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 Z N A N

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 P 35/04

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 10 (全 81 頁)

(21) 出願番号 特願2017-531626 (P2017-531626)  
 (86) (22) 出願日 平成27年12月10日 (2015.12.10)  
 (65) 公表番号 特表2018-506511 (P2018-506511A)  
 (43) 公表日 平成30年3月8日 (2018.3.8)  
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2015/059525  
 (87) 国際公開番号 W02016/092508  
 (87) 国際公開日 平成28年6月16日 (2016.6.16)  
 審査請求日 平成30年12月7日 (2018.12.7)  
 (31) 優先権主張番号 62/091, 200  
 (32) 優先日 平成26年12月12日 (2014.12.12)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)

(73) 特許権者 592017633  
 ザ ジェネラル ホスピタル コーポレイ  
 ション  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ボ  
 ストン フルーツ ストリート 55  
 (73) 特許権者 504389991  
 ノバルティス アーゲー  
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ  
 35  
 (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 100120134  
 弁理士 大森 規雄

最終頁に続く

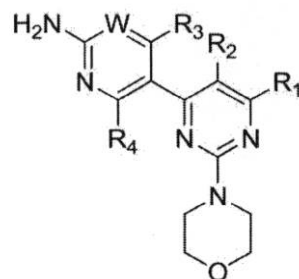
(54) 【発明の名称】 乳がん脳転移の処置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 式 (I) の化合物:

【化 1】



(I)

10

[ 式中、W は C R<sub>w</sub> または N であり、  
 R<sub>w</sub> は以下からなる群から選択され:  
 (1) 水素、  
 (2) シアノ、  
 (3) ハロゲン、

20

- (4) メチル、
- (5) トリフルオロメチル、
- (6) スルホンアミド、

$R_1$  は以下からなる群から選択され：

- (1) 水素、
- (2) シアノ、
- (3) ニトロ、
- (4) ハロゲン、
- (5) 置換および非置換のアルキル、
- (6) 置換および非置換のアルケニル、
- (7) 置換および非置換のアルキニル、
- (8) 置換および非置換のアリール、
- (9) 置換および非置換のヘテロアリール、
- (10) 置換および非置換のヘテロシクリル、
- (11) 置換および非置換のシクロアルキル、
- (12)  $-COR_{1a}$ 、
- (13)  $-CO_2R_{1a}$ 、
- (14)  $-CONR_{1a}R_{1b}$ 、
- (15)  $-NR_{1a}R_{1b}$ 、
- (16)  $-NR_{1a}COR_{1b}$ 、
- (17)  $-NR_{1a}SO_2R_{1b}$ 、
- (18)  $-OCOR_{1a}$ 、
- (19)  $-OR_{1a}$ 、
- (20)  $-SR_{1a}$ 、
- (21)  $-SOR_{1a}$ 、
- (23)  $-SO_2NR_{1a}R_{1b}$

10

20

$R_{1a}$  および  $R_{1b}$  は、独立して以下からなる群から選択され：

- (a) 水素、
- (b) 置換または非置換のアルキル、
- (c) 置換および非置換のアリール、
- (d) 置換および非置換のヘテロアリール、
- (e) 置換および非置換のヘテロシクリル、ならびに
- (f) 置換および非置換のシクロアルキル、

30

$R_2$  は以下からなる群から選択され：

- (1) 水素、
- (2) シアノ、
- (3) ニトロ、
- (4) ハロゲン、
- (5) ヒドロキシ、
- (6) アミノ、
- (7) 置換および非置換のアルキル、
- (8)  $-COR_{2a}$ 、ならびに
- (9)  $-NR_{2a}COR_{2b}$

40

$R_{2a}$  および  $R_{2b}$  は、独立して以下からなる群から選択され：

- (a) 水素、および
- (b) 置換または非置換のアルキル；

$R_3$  は以下からなる群から選択され：

- (1) 水素、
- (2) シアノ、
- (3) ニトロ、

50

- (4) ハロゲン、
- (5) 置換および非置換のアルキル、
- (6) 置換および非置換のアルケニル、
- (7) 置換および非置換のアルキニル、
- (8) 置換および非置換のアリール、
- (9) 置換および非置換のヘテロアリール、
- (10) 置換および非置換のヘテロシクリル、
- (11) 置換および非置換のシクロアルキル、
- (12) -COR<sub>3a</sub>、
- (14) -NR<sub>3a</sub>R<sub>3b</sub>
- (13) -NR<sub>3a</sub>COR<sub>3b</sub>、
- (15) -NR<sub>3a</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>3b</sub>、
- (16) -OR<sub>3a</sub>、
- (17) -SR<sub>3a</sub>、
- (18) -SOR<sub>3a</sub>、
- (19) -SO<sub>2</sub>R<sub>3a</sub>

10

R<sub>3a</sub> および R<sub>3b</sub> は、独立して以下からなる群から選択され：

- (a) 水素、
  - (b) 置換または非置換のアルキル、
  - (c) 置換および非置換のアリール、
  - (d) 置換および非置換のヘテロアリール、
  - (e) 置換および非置換のヘテロシクリル、ならびに
  - (f) 置換および非置換のシクロアルキル、ならびに
- R<sub>4</sub> は以下からなる群から選択される：

20

(2) ハロゲン] または薬学的に許容されるその塩と、(b) Her3 抗体またはその抗原結合性断片とを含み、

Her3 抗体またはその抗原結合性断片は、以下の(i) ~ (xix)：

(i) 配列番号2のHC DR1、配列番号3のHC DR2、配列番号4のHC DR3、配列番号5のLC DR1、配列番号6のLC DR2、および配列番号7のLC DR3、

30

(ii) 配列番号20のHC DR1、配列番号21のHC DR2、配列番号22のHC DR3、配列番号23のLC DR1、配列番号24のLC DR2、および配列番号25のLC DR3、

(iii) 配列番号38のHC DR1、配列番号39のHC DR2、配列番号40のHC DR3、配列番号41のLC DR1、配列番号42のLC DR2、および配列番号43のLC DR3、

(iv) 配列番号56のHC DR1、配列番号57のHC DR2、配列番号58のHC DR3、配列番号59のLC DR1、配列番号60のLC DR2、および配列番号61のLC DR3、

(v) 配列番号74のHC DR1、配列番号75のHC DR2、配列番号76のHC DR3、配列番号77のLC DR1、配列番号78のLC DR2、および配列番号79のLC DR3、

40

(vi) 配列番号92のHC DR1、配列番号93のHC DR2、配列番号94のHC DR3、配列番号95のLC DR1、配列番号96のLC DR2、および配列番号97のLC DR3、

(vii) 配列番号110のHC DR1、配列番号111のHC DR2、配列番号112のHC DR3、配列番号113のLC DR1、配列番号114のLC DR2、および配列番号115のLC DR3、

(viii) 配列番号128のHC DR1、配列番号129のHC DR2、配列番号130のHC DR3、配列番号131のLC DR1、配列番号132のLC DR2、および配

50

列番号 133 の L C D R 3、

( i x ) 配列番号 146 の H C D R 1、配列番号 147 の H C D R 2、配列番号 148 の H C D R 3、配列番号 149 の L C D R 1、配列番号 150 の L C D R 2、および配列番号 151 の L C D R 3、

( x ) 配列番号 164 の H C D R 1、配列番号 165 の H C D R 2、配列番号 166 の H C D R 3、配列番号 167 の L C D R 1、配列番号 168 の L C D R 2、および配列番号 169 の L C D R 3、

( x i ) 配列番号 182 の H C D R 1、配列番号 183 の H C D R 2、配列番号 184 の H C D R 3、配列番号 185 の L C D R 1、配列番号 186 の L C D R 2、および配列番号 187 の L C D R 3、

( x i i ) 配列番号 200 の H C D R 1、配列番号 201 の H C D R 2、配列番号 202 の H C D R 3、配列番号 203 の L C D R 1、配列番号 204 の L C D R 2、および配列番号 205 の L C D R 3、

( x i i i ) 配列番号 218 の H C D R 1、配列番号 219 の H C D R 2、配列番号 220 の H C D R 3、配列番号 221 の L C D R 1、配列番号 222 の L C D R 2、および配列番号 223 の L C D R 3、

( x i v ) 配列番号 236 の H C D R 1、配列番号 237 の H C D R 2、配列番号 238 の H C D R 3、配列番号 239 の L C D R 1、配列番号 240 の L C D R 2、および配列番号 241 の L C D R 3、

( x v ) 配列番号 254 の H C D R 1、配列番号 255 の H C D R 2、配列番号 256 の H C D R 3、配列番号 257 の L C D R 1、配列番号 258 の L C D R 2、および配列番号 259 の L C D R 3、

( x v i ) 配列番号 272 の H C D R 1、配列番号 273 の H C D R 2、配列番号 274 の H C D R 3、配列番号 275 の L C D R 1、配列番号 276 の L C D R 2、および配列番号 277 の L C D R 3、

( x v i i ) 配列番号 290 の H C D R 1、配列番号 291 の H C D R 2、配列番号 292 の H C D R 3、配列番号 293 の L C D R 1、配列番号 294 の L C D R 2、および配列番号 295 の L C D R 3、

( x v i i i ) 配列番号 308 の H C D R 1、配列番号 309 の H C D R 2、配列番号 310 の H C D R 3、配列番号 311 の L C D R 1、配列番号 312 の L C D R 2、および配列番号 313 の L C D R 3、

( x i x ) 配列番号 326 の H C D R 1、配列番号 327 の H C D R 2、配列番号 328 の H C D R 3、配列番号 329 の L C D R 1、配列番号 330 の L C D R 2、および配列番号 331 の L C D R 3、

( x x ) 配列番号 344 の H C D R 1、配列番号 345 の H C D R 2、配列番号 346 の H C D R 3、配列番号 347 の L C D R 1、配列番号 348 の L C D R 2、および配列番号 349 の L C D R 3、および

( x x i ) 配列番号 362 の H C D R 1、配列番号 363 の H C D R 2、配列番号 364 の H C D R 3、配列番号 365 の L C D R 1、配列番号 366 の L C D R 2、および配列番号 367 の L C D R 3、

からなる群より選択される重鎖可変領域および軽鎖可変領域の組合せを含む、乳がん脳転移を処置するための医薬組合せ物。

#### 【請求項 2】

前記 H e r 3 抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号 128 の C D R 1、配列番号 129 の C D R 2、および配列番号 130 の C D R 3 を含む重鎖可変領域、ならびに配列番号 131 の C D R 1、配列番号 132 の C D R 2、および配列番号 133 の C D R 3 を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 1 に記載の医薬組合せ物。

#### 【請求項 3】

前記 H e r 3 抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号 141 を含む重鎖可変領域、および配列番号 140 を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 2 に記載の医薬組合せ物。

10

20

30

40

50



## 【請求項 4】

前記 H e r 3 抗体が、配列番号 1 4 5 を含む重鎖、および配列番号 1 4 4 を含む軽鎖を含む、請求項 3 に記載の医薬組合せ物。

## 【請求項 5】

前記式 ( I ) の化合物が 5 - ( 2 , 6 - ジ - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イル ) - 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルアミン、または薬学的に許容されるその塩である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の医薬組合せ物。

## 【請求項 6】

薬学的に許容される塩が塩酸塩である、請求項 5 に記載の医薬組合せ物。

## 【請求項 7】

前記 H e r 3 抗体またはその抗原結合性断片が、7 ~ 2 8 日毎に 2 0 m g / m l ~ 4 0 m g / m l の用量で投与され、前記式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容される塩が、毎日、約 6 0 m g / 日から約 1 2 0 m g / 日までの範囲の用量で投与される、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の医薬組合せ物。

## 【請求項 8】

同時に、別々に、または逐次的に投与するための、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の医薬組合せ物。

## 【請求項 9】

請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の医薬組合せ物を、乳がん脳転移の処置における、その同時の、別々の、または逐次的な投与のための指示と共に含む、乳がん脳転移を処置するための市販用パッケージ。

## 【請求項 1 0】

乳がん脳転移を処置するための医薬を調製するための、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の組合せ物の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0 0 0 1】

本発明は、( a ) ホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ阻害剤または薬学的に許容されるその塩と、( b ) H e r 3 アンタゴニストを含む、脳内の転移性乳がん ( 本明細書中で乳がん脳転移と呼ぶ ) を処置するために、同時に、別々に、または逐次的に投与するための医薬組合せ物に関する。

## 【背景技術】

## 【0 0 0 2】

乳がんのための H E R 2 を標的とする療法の開発および最適化において、大きな進歩が達成されている。転移性疾患について有意な臨床的有効性を有する、F D A 認可された薬物の例には、抗 H E R 2 抗体トラスツズマブ、二重 E G F R - H E R 2 キナーゼ阻害剤ラパチニブ、抗 H E R 2 - H E R 3 二量体化阻害剤ペルツズマブ、および抗体 - 薬物コンジュゲート T - D M 1 が含まれる ( Krop, I.E., et al.Lancet Oncol (2014)、Slamon, D.J., et al.The New England journal of medicine 344, 783-792 (2001) )。臨床データは、アジュバントトラスツズマブ療法の後に脳転移 ( B M ) の発生率の増加を明らかにしている ( Olson, E.M., et al. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 24, 1526-1533 (2013) )。この発生率は、進行疾患を有する患者においては 5 0 % にもなる。確立された B M は、しばしばトラスツズマブに対して耐性を示し、これは、主として、抗体が血液脳関門 ( B B B ) を通って貫通することが不十分なことに原因がある現象である ( Lampson, L.A. mAbs 3, 153-160 (2011) )。しかし、十分な薬物送達にもかかわらず、B M に対する小分子の有効性も非常に限定的であり、さらなる治療様式の付加によってわずかしかなら増加させることができない ( Lin, N.U., et al. Journal of clinical oncology 26, 1993-1999 (2008)、Lin, N.U., et al. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for

10

20

30

40

50

Cancer Research 15, 1452-1459 (2009)、Bachelot, T., et al. The lancet oncology 14, 64-71 (2013) )。脳転移は乳がんの破壊的な進行である。処置の選択肢は限定的であり、全身的に成長を遅らせるものと同じ抗HER2療法は、典型的には脳転移を制御しない。したがって、乳がん脳転移を処置するために有用であり得る薬物を同定する必要性が存在する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

乳がん脳転移は脳内の転移性乳がんの結果である。本発明は、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ阻害剤とHER3アンタゴニストの組合せ物を、乳がん脳転移を処置するために使用できるという驚くべき発見に基づいている。

10

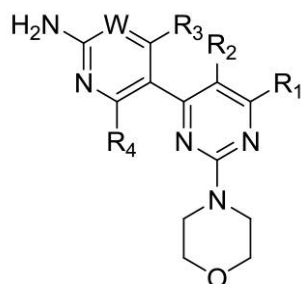
【課題を解決するための手段】

【0004】

一態様では、本発明は、(a)式(I)の化合物からなる群から選択されるホスファチジルイノシトール3-キナーゼ阻害剤：

【0005】

【化1】



(I)

20

[ 式中、WはCR<sub>w</sub>またはNであり、

R<sub>w</sub>は以下からなる群から選択され：

- (1) 水素、
- (2) シアノ、
- (3) ハロゲン、
- (4) メチル、
- (5) トリフルオロメチル、
- (6) スルホンアミド、

30

R<sub>1</sub>は以下からなる群から選択され：

- (1) 水素、
- (2) シアノ、
- (3) ニトロ、
- (4) ハロゲン、
- (5) 置換および非置換のアルキル、
- (6) 置換および非置換のアルケニル、
- (7) 置換および非置換のアルキニル、
- (8) 置換および非置換のアリール、
- (9) 置換および非置換のヘテロアリール、
- (10) 置換および非置換のヘテロシクリル、
- (11) 置換および非置換のシクロアルキル、
- (12) -COR<sub>1a</sub>、
- (13) -CO<sub>2</sub>R<sub>1a</sub>、
- (14) -CONR<sub>1a</sub>R<sub>1b</sub>、

40

50

- (15) -  $\text{NR}_{1a}\text{R}_{1b}$ 、  
 (16) -  $\text{NR}_{1a}\text{COR}_{1b}$ 、  
 (17) -  $\text{NR}_{1a}\text{SO}_2\text{R}_{1b}$ 、  
 (18) -  $\text{OCOR}_{1a}$ 、  
 (19) -  $\text{OR}_{1a}$ 、  
 (20) -  $\text{SR}_{1a}$ 、  
 (21) -  $\text{SOR}_{1a}$ 、  
 (23) -  $\text{SO}_2\text{NR}_{1a}\text{R}_{1b}$   
 $\text{R}_{1a}$  および  $\text{R}_{1b}$  は、独立して以下からなる群から選択され：

- (a) 水素、  
 (b) 置換または非置換のアルキル、  
 (c) 置換および非置換のアリール、  
 (d) 置換および非置換のヘテロアリール、  
 (e) 置換および非置換のヘテロシクリル、ならびに  
 (f) 置換および非置換のシクロアルキル、

10

$\text{R}_2$  は以下からなる群から選択され：

- (1) 水素、  
 (2) シアノ、  
 (3) ニトロ、  
 (4) ハロゲン、  
 (5) ヒドロキシ、  
 (6) アミノ、  
 (7) 置換および非置換のアルキル、  
 (8) -  $\text{COR}_{2a}$ 、ならびに  
 (9) -  $\text{NR}_{2a}\text{COR}_{2b}$

20

$\text{R}_{2a}$  および  $\text{R}_{2b}$  は、独立して以下からなる群から選択され：

- (a) 水素、および  
 (b) 置換または非置換のアルキル；

$\text{R}_3$  は以下からなる群から選択され：

- (1) 水素、  
 (2) シアノ、  
 (3) ニトロ、  
 (4) ハロゲン、  
 (5) 置換および非置換のアルキル、  
 (6) 置換および非置換のアルケニル、  
 (7) 置換および非置換のアルキニル、  
 (8) 置換および非置換のアリール、  
 (9) 置換および非置換のヘテロアリール、  
 (10) 置換および非置換のヘテロシクリル、  
 (11) 置換および非置換のシクロアルキル、

30

- (12) -  $\text{COR}_{3a}$ 、  
 (14) -  $\text{NR}_{3a}\text{R}_{3b}$   
 (13) -  $\text{NR}_{3a}\text{COR}_{3b}$ 、  
 (15) -  $\text{NR}_{3a}\text{SO}_2\text{R}_{3b}$ 、  
 (16) -  $\text{OR}_{3a}$ 、  
 (17) -  $\text{SR}_{3a}$ 、  
 (18) -  $\text{SOR}_{3a}$ 、  
 (19) -  $\text{SO}_2\text{R}_{3a}$

40

$\text{R}_{3a}$  および  $\text{R}_{3b}$  は、独立して以下からなる群から選択され：

- (a) 水素、

50

- (b) 置換または非置換のアルキル、
- (c) 置換および非置換のアリール、
- (d) 置換および非置換のヘテロアリール、
- (e) 置換および非置換のヘテロシクリル、ならびに
- (f) 置換および非置換のシクロアルキル、ならびに

R<sub>4</sub> は以下からなる群から選択される：

- (1) 水素、および

(2) ハロゲン] または薬学的に許容されるその塩と、(b) Her3 抗体またはその断片などの Her3 アンタゴニストとを含み、抗体または断片が、配列番号 1 の HER3 受容体のドメイン 2 内のアミノ酸残基 265 ~ 277 および 315 ならびにドメイン 4 内のアミノ酸残基 571、582 ~ 584、596 ~ 597、600 ~ 602、および 609 ~ 615 を含む HER3 受容体のコンホメーションエピトープを認識し、抗体またはその断片が、リガンド依存性およびリガンド非依存性のシグナル伝達をどちらも遮断する、乳がん脳転移を処置するために、同時に、別々に、または逐次的に投与するための医薬組合せ物に関する。

10

#### 【0006】

一実施形態では、式(I)の化合物は、5-(2,6-ジ-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル)-4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルアミンまたはその塩酸塩である。

#### 【0007】

20

別の実施形態では、Her3 抗体または断片は、以下の表 1 に示す重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む。別の実施形態では、Her3 抗体または断片は、配列番号 128 の重鎖可変領域 CDR1、配列番号 129 の CDR2、配列番号 130 の CDR3、ならびに配列番号 131 の軽鎖可変領域 CDR1、配列番号 132 の CDR2、および配列番号 133 の CDR3 を含む。別の例では、HER3 アンタゴニストは MOR10703 であってよく、その配列は以下の表 1 中に示されている。

#### 【0008】

別の実施形態では、本発明の医薬組合せ物には、5-(2,6-ジ-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル)-4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルアミンまたはその塩酸塩、ならびに、配列番号 1 の HER3 受容体のドメイン 2 内のアミノ酸残基 265 ~ 277 および 315 ならびにドメイン 4 内のアミノ酸残基 571、582 ~ 584、596 ~ 597、600 ~ 602、および 609 ~ 615 を含む HER3 受容体のコンホメーションエピトープを認識し、リガンド依存性およびリガンド非依存性のシグナル伝達をどちらも遮断する抗体またはその断片が含まれる。

30

#### 【0009】

別の実施形態では、本発明の医薬組合せ物には、5-(2,6-ジ-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル)-4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルアミンまたはその塩酸塩、ならびに、配列番号 128 の重鎖可変領域 CDR1、配列番号 129 の CDR2、配列番号 130 の CDR3、ならびに配列番号 131 の軽鎖可変領域 CDR1、配列番号 132 の CDR2、および配列番号 133 の CDR3 を含む Her3 抗体または断片が含まれる。

40

#### 【0010】

別の態様では、本発明は、(a) 式(I)の化合物からなる群から選択されるホスファチジルイノシトール 3-キナーゼまたは薬学的に許容されるその塩と、(b) Her3 抗体またはその断片などの Her3 アンタゴニストとを含む、乳がん脳転移を処置するためおよび/または乳がん脳転移を処置するための医薬を調製するための医薬組合せ物の使用に関する。

#### 【0011】

一実施形態では、乳がん脳転移は HER2 陽性乳がん脳転移である。

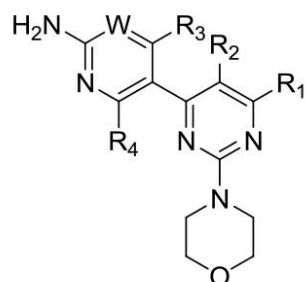
#### 【0012】

50

別の態様では、本発明は、(a)式(I)の化合物からなる群から選択されるホスファチジルイノシトール3-キナーゼ阻害剤：

【0013】

【化2】



(I)

10

[ 式中、WはC R<sub>w</sub> またはNであり、

R<sub>w</sub> は以下からなる群から選択され：

- (1) 水素、
- (2) シアノ、
- (3) ハロゲン、
- (4) メチル、
- 5) トリフルオロメチル、
- (6) スルホンアミド、

20

R<sub>1</sub> は以下からなる群から選択され：

- (1) 水素、
- (2) シアノ、
- (3) ニトロ、
- (4) ハロゲン、
- (5) 置換および非置換のアルキル、
- (6) 置換および非置換のアルケニル、
- (7) 置換および非置換のアルキニル、
- (8) 置換および非置換のアリール、
- (9) 置換および非置換のヘテロアリール、
- (10) 置換および非置換のヘテロシクリル、
- (11) 置換および非置換のシクロアルキル、
- (12) -C O R<sub>1a</sub>、
- (13) -C O<sub>2</sub> R<sub>1a</sub>、
- (14) -C O N R<sub>1a</sub> R<sub>1b</sub>、
- (15) -N R<sub>1a</sub> R<sub>1b</sub>、
- (16) -N R<sub>1a</sub> C O R<sub>1b</sub>、
- (17) -N R<sub>1a</sub> S O<sub>2</sub> R<sub>1b</sub>、
- (18) -O C O R<sub>1a</sub>、
- (19) -O R<sub>1a</sub>、
- (20) -S R<sub>1a</sub>、
- (21) -S O R<sub>1a</sub>、
- (23) -S O<sub>2</sub> N R<sub>1a</sub> R<sub>1b</sub>

30

40

R<sub>1a</sub> および R<sub>1b</sub> は、独立して以下からなる群から選択され：

- (a) 水素、
- (b) 置換または非置換のアルキル、
- (c) 置換および非置換のアリール、
- (d) 置換および非置換のヘテロアリール、

50

( e ) 置換および非置換のヘテロシクリル、ならびに

( f ) 置換および非置換のシクロアルキル、

$R_2$  は以下からなる群から選択され：

( 1 ) 水素、

( 2 ) シアノ、

( 3 ) ニトロ、

( 4 ) ハロゲン、

( 5 ) ヒドロキシ、

( 6 ) アミノ、

( 7 ) 置換および非置換のアルキル、

( 8 )  $-COR_{2a}$ 、ならびに

( 9 )  $-NR_{2a}COR_{2b}$

$R_{2a}$  および  $R_{2b}$  は、独立して以下からなる群から選択され：

( a ) 水素、および

( b ) 置換または非置換のアルキル；

$R_3$  は以下からなる群から選択され：

( 1 ) 水素、

( 2 ) シアノ、

( 3 ) ニトロ、

( 4 ) ハロゲン、

( 5 ) 置換および非置換のアルキル、

( 6 ) 置換および非置換のアルケニル、

( 7 ) 置換および非置換のアルキニル、

( 8 ) 置換および非置換のアリール、

( 9 ) 置換および非置換のヘテロアリール、

( 10 ) 置換および非置換のヘテロシクリル、

( 11 ) 置換および非置換のシクロアルキル、

( 12 )  $-COR_{3a}$ 、

( 14 )  $-NR_{3a}R_{3b}$

( 13 )  $-NR_{3a}COR_{3b}$ 、

( 15 )  $-NR_{3a}SO_2R_{3b}$ 、

( 16 )  $-OR_{3a}$ 、

( 17 )  $-SR_{3a}$ 、

( 18 )  $-SOR_{3a}$ 、

( 19 )  $-SO_2R_{3a}$

$R_{3a}$  および  $R_{3b}$  は、独立して以下からなる群から選択され：

( a ) 水素、

( b ) 置換または非置換のアルキル、

( c ) 置換および非置換のアリール、

( d ) 置換および非置換のヘテロアリール、

( e ) 置換および非置換のヘテロシクリル、ならびに

( f ) 置換および非置換のシクロアルキル、ならびに

$R_4$  は以下からなる群から選択される：

( 1 ) 水素、および

( 2 ) ハロゲン ] または薬学的に許容されるその塩と、( b ) 配列番号 1 の H E R 3 受容体のドメイン 2 内のアミノ酸残基 265 ~ 277 および 315 ならびにドメイン 4 内のアミノ酸残基 571、582 ~ 584、596 ~ 597、600 ~ 602、および 609 ~ 615 を含む H E R 3 受容体のコンホメーションエピトープを認識し、リガンド依存性およびリガンド非依存性のシグナル伝達をどちらも遮断する H e r 3 抗体またはその断片とを投与することを含む、乳がん脳転移を処置する方法に関する。一実施形態では、ホス

10

20

30

40

50

ファチジルイノシトール 3 - キナーゼ阻害剤は、5 - ( 2 , 6 - ジ - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イル ) - 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルアミンまたはその塩酸塩であり、H e r 3 抗体または断片は、配列番号 1 2 8 の重鎖可変領域 C D R 1、配列番号 1 2 9 の C D R 2、および配列番号 1 3 0 の C D R 3、ならびに配列番号 1 3 1 の軽鎖可変領域 C D R 1、配列番号 1 3 2 の C D R 2、および配列番号 1 3 3 の C D R 3 を含む。別の例では、H E R 3 抗体は、M O R 1 0 7 0 3 などの、表 1 中に示す任意の抗体であってよく、その配列は以下の表 1 中に示されている。組合せ物は、同時に、別々に、または逐次的に投与することができる。

#### 【 0 0 1 4 】

さらに別の態様では、本発明は、( a ) 5 - ( 2 , 6 - ジ - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イル ) - 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルアミンまたは薬学的に許容されるその塩であるホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ阻害剤と、( b ) 配列番号 1 の H E R 3 受容体のドメイン 2 内のアミノ酸残基 2 6 5 ~ 2 7 7 および 3 1 5 ならびにドメイン 4 内のアミノ酸残基 5 7 1、5 8 2 ~ 5 8 4、5 9 6 ~ 5 9 7、6 0 0 ~ 6 0 2、および 6 0 9 ~ 6 1 5 を含む H E R 3 受容体のコンホメーションエピトープを認識し、リガンド依存性およびリガンド非依存性のシグナル伝達をどちらも遮断する H e r 3 抗体またはその断片とを投与することを含む、乳がん脳転移を処置する方法に関する。一実施形態では、ホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ阻害剤は、5 - ( 2 , 6 - ジ - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イル ) - 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルアミンまたはその塩酸塩であり、H e r 3 抗体または断片は、配列番号 1 2 8 の重鎖可変領域 C D R 1、配列番号 1 2 9 の C D R 2、配列番号 1 3 0 の C D R 3、ならびに配列番号 1 3 1 の軽鎖可変領域 C D R 1、配列番号 1 3 2 の C D R 2、および配列番号 1 3 3 の C D R 3 を含む。別の例では、H E R 3 抗体は M O R 1 0 7 0 3 であり、その配列は以下の表 1 中に示されている。

#### 【 0 0 1 5 】

別の態様では、本発明は、治療剤としての、( a ) 式 ( I ) の化合物からなる群から選択されるホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ阻害剤または薬学的に許容されるその塩と、( b ) 抗体またはその断片などの H e r 3 アンタゴニストとを、乳がん脳転移の処置において、それらを同時に、別々に、または逐次的に投与するための指示と共に含む市販用パッケージを提供する。本発明において有用な H E R 3 アンタゴニストは、配列番号 1 の H E R 3 受容体のドメイン 2 内のアミノ酸残基 2 6 5 ~ 2 7 7 および 3 1 5 ならびにドメイン 4 内のアミノ酸残基 5 7 1、5 8 2 ~ 5 8 4、5 9 6 ~ 5 9 7、6 0 0 ~ 6 0 2、および 6 0 9 ~ 6 1 5 を含む H E R 3 受容体のコンホメーションエピトープを認識し、リガンド依存性およびリガンド非依存性のシグナル伝達をどちらも遮断する抗体またはその断片であってよい。一例では、H E R 3 アンタゴニストは、配列番号 1 2 8 の重鎖可変領域 C D R 1、配列番号 1 2 9 の C D R 2、配列番号 1 3 0 の C D R 3、ならびに配列番号 1 3 1 の軽鎖可変領域 C D R 1、配列番号 1 3 2 の C D R 2、および配列番号 1 3 3 の C D R 3 を含む。別の例では、H E R 3 アンタゴニストは M O R 1 0 7 0 3 であってよく、その配列は以下の表 1 中に示されている。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【 0 0 1 6 】

【図 1】同様の標的阻害および薬物貫通にもかかわらず、M F P 内で成長中の B T 4 7 4 - G l u c 腫瘍 ( 図 1 A ) および脳内で成長中の B T 4 7 4 - G l u c 腫瘍 ( 図 1 B ) の差次的応答を示す図である。

【図 2】未処置、または化合物 A、M O R 1 0 7 0 3、もしくは化合物 A と M O R 1 0 7 0 3 で処置した B T 4 7 4 - G l u c 脳腫瘍の腫瘍成長曲線 ( 2 A ) および生存分析 ( 2 B ) を示す図である。

【図 3】未処置、または化合物 A、M O R 1 0 7 0 3、もしくは化合物 A と M O R 1 0 7 0 3 で処置した M D A - M B - 3 6 1 - G l u c 脳腫瘍の腫瘍成長曲線 ( 3 A ) および生存分析 ( 3 B ) を示す図である。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0017】

脳転移は乳がんの破壊的な進行である。現在、処置の選択肢は限定的である。本発明は、脳におけるHER2経路の障害に対する応答欠如は、薬物送達障害および曝露が原因なのではなく、HER3が脳微小環境によって活性化過剰となっており、また、この経路の治療的標的化がHER2陽性乳がん脳転移のPI3K障害に対する耐性に打ち勝って生存を有意に改善するという発見に基づいている。

## 【0018】

本発明は、(a)たとえば式(I)の化合物を含むホスファチジルイノシトール3-キナーゼ、または薬学的に許容されるその塩と、(b)HER3アンタゴニストとを含む、乳がん脳転移の処置において使用するために、同時に、別々に、または逐次的に投与するための医薬組合せ物に関する。一実施形態では、乳がんからの脳転移はHer2陽性乳がんからであってよい。別の実施形態では、乳がんからの脳転移はHer2陽性乳がんからであってよく、これは、1つまたは複数のPIK3CA突然変異、たとえば、エクソン1、2、5、7、9、または20中のもの(たとえば、エクソン9のE545K中またはエクソン20のH1047R中)を有することも決定されている。HER3アンタゴニストは、配列番号1のHER3受容体のドメイン2内のアミノ酸残基265~277および315ならびにドメイン4内のアミノ酸残基571、582~584、596~597、600~602、および609~615を含むHER3受容体のコンホメーションエピトープを認識し、リガンド依存性およびリガンド非依存性のシグナル伝達をどちらも遮断する抗体またはその断片であってよい。具体的には、HER3アンタゴニストは、配列番号128の重鎖可変領域CDR1、配列番号129のCDR2、配列番号130のCDR3、ならびに配列番号131の軽鎖可変領域CDR1、配列番号132のCDR2、および配列番号133のCDR3を含む。一例では、HER3アンタゴニストはMOR10703であってよく、その配列は以下の表1中に示されている。

## 【0019】

本明細書中で使用する一般用語は、別段に明確に記述されていない限り、以下の意味で定義される。

## 【0020】

用語「含む(comprising)」および「含む(including)」とは、別段に指摘しない限りは、本明細書中においてその開放的かつ非限定的な意味で使用されている。

## 【0021】

本発明を記載する内容中(特に以下の特許請求の範囲の内容中)における、用語「1つの(a)」、「1つの(an)」および「その(the)」ならびに同様のものへ言及は、本明細書中で別段に指定しない限り、または内容によって明白に矛盾しない限りは、単数形および複数形のどちらにも及ぶと解釈される。複数形を化合物、塩などについて使用する場合、これは単一の化合物、塩なども意味するとみなされる。

## 【0022】

本明細書中で定義する用語「組合せ物」または「医薬組合せ物」とは、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ阻害剤とHer3アンタゴニストを同時に、または治療剤が協同的、たとえば相乗的な効果を示すことを可能にする時間間隔以内に別々に、独立して投与し得る組合せ投与のための、1つの単位剤形中の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、またはキットオブパーツ(kit of parts)のいずれかをいう。

## 【0023】

用語「固定されていない組合せ物」とは、治療剤、たとえばホスファチジルイノシトール3-キナーゼ阻害剤とHer3アンタゴニストまたは薬学的に許容されるその塩をどちらも、別々の実体または剤形として、同時に、同時発生的に、または特定の時間制限なしに逐次的にのいずれかで、患者に投与することを意味し、そのような投与は、治療上有効なレベルの化合物を、それを必要としている対象、たとえば哺乳動物またはヒトの身体においてもたらす。たとえば、一実施形態では、PI3K阻害剤を毎日投与し、Her3ア



ンタゴニストを毎週投与する。

【0024】

用語「キットオブパーツ」とは、区別された量の治療剤 (a) および (b) を用いて、独立して、または異なる固定された組合せ物を使用することによって、すなわち、同時にまたは異なる時点で投与する、上記定義した治療剤 (a) および (b) をいう。それにより、キットオブパーツのパーツは、同時にまたは時間的にずらして、すなわち、キットオブパーツの任意のパーツについて異なる時点および同等または異なる時間間隔で、投与することができる。組合せ調製物中の投与する治療剤 (a) 対治療剤 (b) の総量の比は、たとえば処置する患者部分集団の要求または単一の患者の要求に対処するために、変化させることができる。

10

【0025】

本明細書中で定義する用語「ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ阻害剤」または「PI3K阻害剤」とは、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ標的とする、減少させる、または阻害する化合物をいう。ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ活性は、インスリン、血小板由来成長因子、インスリン様成長因子、表皮成長因子、コロニー刺激因子、および肝細胞成長因子を含めた、いくつかのホルモンおよび成長因子の刺激にตอบสนองして増加することが示されており、細胞成長および形質転換に関連するプロセスに関連づけられている。

【0026】

本明細書中で定義する用語「Her3アンタゴニスト」とは、Her3の活性を標的とする、減少させる、または阻害する阻害剤をいう。

20

【0027】

本明細書中で使用する用語「HER3」または「HER3受容体」とは、「ErbB3」としても知られ、哺乳綱のHER3タンパク質をいい、哺乳綱のHER3遺伝子をいう。好ましいHER3タンパク質は、細胞の細胞膜中に存在するヒトHER3タンパク質である。ヒトHER3遺伝子は、米国特許第5,480,968号明細書およびPlowman et al., (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87:4905-4909に記載されている。ヒトHER3は周知であり、受託番号NP\_\_001973号(ヒト)に定義されており、以下に配列番号1として表す。

【0028】

本明細書中で使用する用語「HER3リガンド」とは、HER3と結合してそれを活性化するポリペプチドをいう。HER3リガンドの例には、それだけには限定されないが、ニューレギュリン1(NRG)およびニューレギュリン2、ベータセルリン、ヘパリン結合表皮成長因子、ならびにエピレギュリンが含まれる。この用語には、天然に存在するポリペプチドの生物活性がある断片および/または変異体が含まれる。

30

【0029】

本明細書中で使用する語句「HER3活性」または「HER3活性化」とは、オリゴマー化の増加(たとえば複合体を含有するHER3の増加)、HER3リン酸化、コンホメーションの再編成(たとえばリガンドによって誘導されるもの)、およびHER3により媒介される下流シグナル伝達をいう。

40

【0030】

本明細書中で使用する用語「リガンド依存性シグナル伝達」とは、リガンドによるHER(たとえばHER3)の活性化をいう。HER3活性化は、オリゴマー化(たとえばヘテロ二量体化)の増加および/または下流シグナル伝達経路(たとえばPI3K)が活性化されるHER3リン酸化によって証明される。抗体またはその断片は、抗原結合タンパク質(たとえば抗体)に曝露させた刺激した細胞内のリン酸化されたHER3の量を、実施例中に記載したアッセイを使用して測定して、未処理の(対照)細胞と比較して統計的に有意に低減させることができる。HER3を発現する細胞は、天然に存在する細胞株(たとえばMCF7)であってよい、またはHER3タンパク質をコードしている核酸を宿主細胞内に導入することによって、組換えによって生成することができる。細胞刺激は、

50

活性化HER3リガンドの外因性添加によって、または活性化リガンドの内在性発現によってのどちらかで起こることができる。

【0031】

本明細書中で使用する用語「リガンド非依存性シグナル伝達」とは、リガンド結合の必要性の非存在下における、細胞性HER3活性（たとえばリン酸化）をいう。たとえば、リガンド非依存性HER3活性化は、HER2過剰発現またはEGFRおよびHER2などのHER3ヘテロ二量体パートナー中の突然変異の活性化の結果であってよい。抗体またはその断片は、抗原結合タンパク質（たとえば抗体）に曝露させた細胞内のリン酸化されたHER3の量を、未処理の（対照）細胞と比較して統計的に有意に低減させることができる。HER3を発現する細胞は、天然に存在する細胞株（たとえばSK-BR-3）

10

【0032】

本明細書中で使用する用語「遮断する」とは、相互作用またはプロセスを止めるまたは防止すること、たとえば、リガンド依存性またはリガンド非依存性のシグナル伝達を止めることをいう。

【0033】

本明細書中で使用する用語「抗体」とは、HER3エピトープと相互作用して（たとえば、結合、立体障害、安定化／不安定化、空間分布によって）シグナル伝達を阻害する全抗体をいう。天然に存在する「抗体」は、ジスルフィド結合によって相互接続されている少なくとも2本の重（H）鎖および2本の軽（L）鎖を含む糖タンパク質である。それぞれの重鎖は重鎖可変領域（本明細書中でVHと略記）および重鎖定常領域から構成される。重鎖定常領域は、3つのドメインであるCH1、CH2、およびCH3から構成される。それぞれの軽鎖は軽鎖可変領域（本明細書中でVLと略記）および軽鎖定常領域から構成される。軽鎖定常領域は、1つのドメイン、CLから構成される。VHおよびVL領域は、フレームワーク領域（FR）と呼ばれるより保存的な領域が散在する、相補性決定領域（CDR）と呼ばれる超可変性の領域へとさらに細分類することができる。それぞれのVHおよびVLは、アミノ末端からカルボキシ末端まで以下の順序で配置された3つのCDRおよび4つのFRから構成される：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重鎖および軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合ドメインを含む。抗体の定常領域は、免疫グロブリンと、免疫系の様々な細胞（たとえばエフェクター細胞）および古典的補体系の第1補体（C1q）を含めた宿主組織または因子との結合を媒介し得る。用語「抗体」には、たとえば、モノクローナル抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、ラクダ化抗体、キメラ抗体、単鎖Fvs（scFv）、ジスルフィド結合Fvs（sdFv）、Fab断片、F（ab'）断片、および抗イディオタイプ（抗Id）抗体（たとえば、本発明の抗体に対する抗Id抗体が含まれる）、ならびに上記の任意のもののエピトープ結合断片が含まれる。抗体は、任意のアイソタイプ（たとえば、IgG、IgE、IgM、IgD、IgA、およびIgY）、クラス（たとえば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、およびIgA2）、またはサブクラスのものであってもよい。

20

30

40

【0034】

軽鎖および重鎖はどちらも、構造的および機能的相同性の領域へと分類される。用語「定常」および「可変」は、機能的に使用される。この点において、軽鎖（VL）および重鎖（VH）部分のどちらの可変ドメインも、抗原認識および特異性を決定することを理解されたい。逆に、軽鎖（CL）および重鎖（CH1、CH2、またはCH3）の定常ドメインは、分泌、経胎盤移動性、Fc受容体結合、補体結合などの重要な生物学的特性を与える。慣例により、定常領域ドメインの付番は、抗原結合部位または抗体のアミノ末端から遠位になればなるほど増加する。N末端は可変領域であり、C末端は定常領域である。CH3およびCLドメインは、実際にはそれぞれ重鎖および軽鎖のカルボキシ末端を構成する。

50

## 【0035】

本明細書中で使用する語句「抗体断片」とは、HER3エピトープと特異的に相互作用して（たとえば、結合、立体障害、安定化/不安定化、空間分布によって）シグナル伝達を阻害する能力を保持している抗体の、1つまたは複数の部分をいう。結合断片の例には、それだけには限定されないが、VL、VH、CL、およびCH1ドメインからなる一価断片であるFab断片、ヒンジ領域でジスルフィド橋によって連結された2つのFab断片を含む二価断片であるF(ab)<sub>2</sub>断片、VHおよびCH1ドメインからなるFd断片、1つの抗体の単一アームのVLおよびVHドメインからなるFv断片、1つのVHドメインからなるdAb断片（Ward et al., (1989) Nature 341:544-546）、ならびに単離した相補性決定領域（CDR）が含まれる。さらに、Fv断片の2つのドメインであるVLおよびVHは別々の遺伝子によってコードされているが、これらは、組換え方法を使用して、VLおよびVH領域が対合して一価分子を形成する単一のタンパク質鎖としてこれらが作製されることを可能にする合成リンカーによって、結合することができる（単鎖Fv（scFv）として知られる。たとえば、Bird et al., (1988) Science 242:423-426、およびHuston et al., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. 85:5879-5883を参照）。そのような単鎖抗体も、用語「抗体断片」の範囲内に包含されることを意図する。これらの抗体断片は当業者に知られている慣用技術を使用して得られ、断片は、インタクトな抗体と同じ様式で有用性についてスクリーニングする。

10

## 【0036】

語句、抗体（たとえばHER3結合抗体）「特異的に（または選択的に）結合する」とは、タンパク質および他の生物製剤の異種集団中における同族抗原（たとえばヒトHER3）の存在の決定因である結合反応をいう。上記の平衡定数（KA）に加えて、本発明のHER3結合抗体は、典型的には5×10<sup>-2</sup>M未満、10<sup>-2</sup>M未満、5×10<sup>-3</sup>M未満、10<sup>-3</sup>M未満、5×10<sup>-4</sup>M未満、10<sup>-4</sup>M未満、5×10<sup>-5</sup>M未満、10<sup>-5</sup>M未満、5×10<sup>-6</sup>M未満、10<sup>-6</sup>M未満、5×10<sup>-7</sup>M未満、10<sup>-7</sup>M未満、5×10<sup>-8</sup>M未満、10<sup>-8</sup>M未満、5×10<sup>-9</sup>M未満、10<sup>-9</sup>M未満、5×10<sup>-10</sup>M未満、10<sup>-10</sup>M未満、5×10<sup>-11</sup>M未満、10<sup>-11</sup>M未満、5×10<sup>-12</sup>M未満、10<sup>-12</sup>M未満、5×10<sup>-13</sup>M未満、10<sup>-13</sup>M未満、5×10<sup>-14</sup>M未満、10<sup>-14</sup>M未満、5×10<sup>-15</sup>M未満、もしくは10<sup>-15</sup>M未満、またはそれより低い解離速度定数（KD）（k<sub>off</sub>/k<sub>on</sub>）も有しており、非特異的な抗原（たとえばHSA）との結合におけるその親和性よりも少なくとも2倍超高い親和性でHER3と結合する。一実施形態では、抗体またはその断片は、本明細書中に記載の方法または当業者に知られている方法（たとえば、Biacoreアッセイ、ELISA、FACS、SET）（Biacore International AB、スウェーデンUppsala）を使用して評価して、3000pM未満、2500pM未満、2000pM未満、1500pM未満、1000pM未満、750pM未満、500pM未満、250pM未満、200pM未満、150pM未満、100pM未満、75pM未満、10pM未満、1pM未満の解離定数（Kd）を有する。本明細書中で使用する用語「Kassoc」または「Ka」とは、特定の抗体-抗原の相互作用の会合速度をいい、一方で、本明細書中で使用する用語「Kdis」または「Kd」とは、特定の抗体-抗原の相互作用の解離速度をいう。本明細書中で使用する用語「KD」とは、Kd対Kaの比（すなわちKd/Ka）から得られ、モル濃度（M）として表される解離定数をいう。抗体のKD値は、当分野で十分に確立されている方法を使用して決定することができる。抗体のKDを決定する一方法は、表面プラズモン共鳴を使用すること、またはBiacore（商標）システムなどのバイオセンサーシステムを使用することによるものである。

20

30

40

## 【0037】

本明細書中で使用する語句「アンタゴニスト」とは、HER3と結合して、HER3シグナル伝達の生物活性を中和する、たとえば、たとえばホスホ-HER3またはホスホ-AktアッセイにおいてHER3誘導性のシグナル伝達活性を低減させる、減少させる、および/または阻害する抗体をいう。したがって、当分野で知られており、本明細書中に

50

記載されている方法論に従って決定した、これらのHER3機能的特性（たとえば、生化学的、免疫化学的、細胞的、生理的、または他の生物学的な活性など）のうちの1つまたは複数を「阻害する」抗体は、抗体が存在しない場合（またはたとえば関連しない特異性の対照抗体が存在する場合）においてみられるものと比較した、その特定の活性の統計的に有意な減少に関連していることを理解されよう。HER3活性を阻害する抗体は、そのような統計的に有意な減少を、測定したパラメータの少なくとも10%、少なくとも50%、80%、または90%もたらし、ある特定の実施形態では、本発明の抗体は、細胞性HER3のリン酸化レベルの低減によって証明されるHER3機能的活性を95%、98%、99%より多く阻害し得る。HER3アンタゴニストの非限定的な例には、HER3のドメイン2およびドメイン4内のアミノ酸残基を含むHER3受容体のコンホメーションエピトープと結合する抗体またはその断片が含まれる。この抗体またはその断片とドメイン2およびドメイン4との結合は、不活性または閉じたコンホメーションにおいてHER3受容体を安定化し、それによりHER3活性化が阻害される。そのような抗体は、リガンド依存性（たとえばニューレギュリン）およびリガンド非依存性のHER3シグナル伝達経路をどちらも遮断する。

10

**【0038】**

語句「単離した抗体」とは、異なる抗原特異性を有する他の抗体を実質的に含まない抗体をいう（たとえば、HER3と特異的に結合する単離した抗体は、HER3以外の抗原と特異的に結合する抗体を実質的に含まない）。しかし、HER3と特異的に結合する単離した抗体は、他の抗原と交差反応性を有し得る。さらに、単離した抗体は、他の細胞物質および/または化学薬品を実質的に含まない場合がある。

20

**【0039】**

本明細書中で定義する用語「医薬組成物」とは、その対象を侵している特定の疾患または状態を処置するために、対象、たとえば哺乳動物またはヒトに投与される少なくとも1つの治療剤を含有する混合物または溶液をいう。

**【0040】**

本明細書中で定義する用語「薬学的に許容される」とは、健全な医学的判断の範囲内にあり、対象、たとえば哺乳動物またはヒトの組織と接触させるために適切な、過剰な毒性、刺激作用、アレルギー応答、および他の問題合併症を起こさず、合理的な損益比で釣り合いのとれた、それらの化合物、材料、組成物、および/または剤形をいう。

30

**【0041】**

本明細書中で使用する用語「処置すること」または「処置」とは、対象において少なくとも1つの症状を緩和、低減、もしくは軽減させる、または疾患の進行の遅延をもたらす処置を含む。たとえば、処置は、障害の1つもしくはいくつかの症状の減退、またはがんなどの障害の完全な根絶であってよい。また、本発明の意味の範囲内で、用語「処置する」は、発症を停止、遅延させること（すなわち、疾患の臨床徴候の前の期間）、および/または疾患が発生もしくは悪化する危険性を低減させることも意味する。

**【0042】**

本明細書中で使用する用語「併用で（jointly）治療上活性がある」または「併用（joint）治療効果」とは、治療剤を、別々に（時間的にずらした様式で、特に順序特異的な（sequence-specific）様式で）、処置する温血動物、特にヒトにおいて依然として（好ましくは相乗的な）相互作用（併用治療効果）を示すような、好ましい時間間隔で与え得ることを意味する。事例が該当するかどうかは、とりわけ、少なくとも特定の期間の間、どちらの治療剤もが処置するヒトの血液中に存在することを示す、血液レベルを追跡することによって決定することができる。

40

**【0043】**

用語、治療剤の医薬組合せ物の「薬学的有効量」または「臨床的有效量」とは、組合せ物で処置した乳がん脳転移の、ベースラインの臨床的に観察可能な徴候および症状を超える観察可能な改善をもたらすために十分な量である。

**【0044】**

50

本明細書中で使用する用語「相乗効果」とは、それだけで投与したそれぞれの治療剤の効果の単純な加算よりも大きな効果、たとえば乳がん脳転移症候性進行またはその症状を遅らせることを生じる、たとえば(a)式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩とHER3アンタゴニストなどの、2つの治療剤の作用をいう。相乗効果は、たとえば、シグモイド-Eマックス方程式(Holford, N. H. G. and Scheiner, L. B., Clin. Pharmacokinet. 6: 429-453 (1981))、レーベ相加性の方程式(Loewe, S. and Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326 (1926))、およびメジアン効果方程式(Chou, T. C. and Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55 (1984))などの適切な方法を使用して計算することができる。上述したそれぞれの方程式を実験データに適用し、対応するグラフを作成して、薬物の組合せの効果の評価を助けることができる。上述した方程式に関連する、対応するグラフは、それぞれ、濃度-効果曲線、アイソボログラム曲線、および組合せインデックス曲線である。

10

#### 【0045】

本明細書中で使用する用語「対象」または「患者」には、乳がん脳転移を患う可能性がある、またはそれを患っている動物が含まれる。対象の例には、哺乳動物、たとえば、ヒト、イヌ、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、マウス、ウサギ、ラット、およびトランスジェニック非ヒト動物が含まれる。好ましい実施形態では、対象は、ヒト、たとえば、乳がん脳転移を患っている、患う危険性にある、または患う可能性が潜在的にあるヒトである。

#### 【0046】

用語「約(about)または約(approximately)」は、所定の値または範囲の10%以内、より好ましくは5%以内の意味を有する。

20

#### 【0047】

#### HER3アンタゴニスト

任意のHER3アンタゴニストを使用することができる。一実施形態では、本発明には、参照によりその全体が本出願内に取り込まれた刊行物である国際公開第2012022814号パンフレットに記載の抗体またはその断片が含まれる。一例では、本明細書中に開示した方法における処置に有用なHER3アンタゴニストには、HER3が補助受容体(それだけには限定されないが、HER1、HER2、およびHER4が含まれる)と相互作用することを抗体またはその断片が防止するように、HER3の特定のコンホメーション状態を認識する抗体またはその断片が含まれる。一部の実施形態では、抗体またはその断片は、HER3受容体を不活性または閉じた状態で安定化させることによって、HER3が補助受容体と相互作用することを防止する。一実施形態では、抗体またはその断片は、HER3のドメイン2およびドメイン4内のアミノ酸残基と結合することによって、HER3受容体を安定化させる。この不活性状態では、ドメイン2内に位置する二量体化ループは露出しておらず、したがって、他の補助受容体(それだけには限定されないが、HER1、HER2、およびHER4が含まれる)との二量体化に利用不可能である。一例では、抗体はHER3受容体のコンホメーションエピトープを認識し、コンホメーションエピトープはHER3受容体のドメイン2およびドメイン4内のアミノ酸残基を含み、抗体またはその断片は、リガンド依存性およびリガンド非依存性のシグナル伝達をどちらも遮断する。コンホメーションエピトープは、アミノ酸残基265~277、315(ドメイン2のもの)、571、582~584、596~597、600~602、609~615(ドメイン4のもの)、またはそのサブセットを含む。一例では、抗体またはその断片のVHは、以下のHER3残基のうちの少なくとも1つと結合する: Asn266、Lys267、Leu268、Thr269、Gln271、Glu273、Pro274、Asn275、Pro276、His277、Asn315、Asp571、Pro583、His584、Ala596、Lys597。別の例では、抗体またはその断片のVLは、以下のHER3残基のうちの少なくとも1つと結合する: Tyr265、Lys267、Leu268、Phe270、Gly582、Pro583、Lys597、Ile600、Lys602、Glu609、Arg611、Pro612、Cys6

30

40

50

13、His614、Glu615。単離した抗体またはその断片は、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、および合成抗体であってよい。

#### 【0048】

別の例では、単離した抗体またはその断片はHER3受容体のコンホメーションエピトープを認識することができ、コンホメーションエピトープはHER3受容体のドメイン2およびドメイン4内のアミノ酸残基を含み、抗体またはその断片は、HER3リガンド依存性リン酸化アッセイ（たとえば、アッセイは、ニューレギュリン（NRG）の存在下において刺激したMCF7細胞を使用する）によって評価してHER3のリン酸化を阻害する。この例では、HER3受容体に対する抗体またはその断片は、少なくとも $1 \times 10^7$  M<sup>-1</sup>、 $10^8$  M<sup>-1</sup>、 $10^9$  M<sup>-1</sup>、 $10^{10}$  M<sup>-1</sup>、 $10^{11}$  M<sup>-1</sup>、 $10^{12}$  M<sup>-1</sup>、または $10^{13}$  M<sup>-1</sup>の解離（K<sub>D</sub>）を有することができる。

10

#### 【0049】

別の例では、単離した抗体またはその断片は、表1中に記載の抗体と同じコンホメーションエピトープと結合することができる。

#### 【0050】

一部の実施形態では、抗体またはその断片は、配列番号1の(i)HER3アミノ酸残基265～277および315（ドメイン2のもの）および(ii)HER3アミノ酸残基571、582～584、596～597、600～602、609～615（ドメイン4のもの）、またはそのサブセットを含むコンホメーションエピトープを有するヒトHER3タンパク質と結合する。一部の実施形態では、抗体またはその断片は、配列番号1の(i)HER3アミノ酸残基265～277および315（ドメイン2のもの）および(ii)HER3アミノ酸残基571、582～584、596～597、600～602、609～615（ドメイン4のもの）内またはそれと重複するアミノ酸と結合する。一部の実施形態では、抗体またはその断片は、配列番号1の(i)HER3アミノ酸残基265～277および315（ドメイン2のもの）ならびに(ii)HER3アミノ酸残基571、582～584、596～597、600～602、609～615（ドメイン4のもの）、またはそのサブセット内のアミノ酸（および/またはそれからなるアミノ酸配列）と結合する。一部の実施形態では、抗体またはその断片は、ドメイン2およびドメイン4の移動性を制限して、それを不活性または閉じたコンホメーションに安定化するように、コンホメーションエピトープと結合する。活性コンホメーションの形成の失敗は、シグナル伝達の活性化の失敗をもたらす。一部の実施形態では、抗体またはその断片は、ドメイン2内の二量体化ループを閉鎖させることによって、それを受容体間相互作用に利用不可能にするように、コンホメーションエピトープと結合する。ホモまたはヘテロ二量体の形成の失敗は、シグナル伝達の活性化の失敗をもたらす。本発明は、リガンド依存性およびリガンド非依存性のHER3シグナル伝達経路をどちらも遮断するように、HER3のコンホメーションエピトープを認識するHER3抗体を利用することができる。そのような抗体クラスは、表1中に開示されている。

20

30

#### 【0051】

本発明は、配列番号15、33、51、69、87、105、123、141、159、177、195、213、231、249、267、285、303、321、339、357、および375のアミノ酸配列を有するVHドメインを含む、HER3タンパク質（たとえばヒトおよび/またはカニクイザルHER3）と特異的に結合する抗体を提供する。本発明は、配列番号14、32、50、68、86、104、122、140、158、176、194、212、230、248、266、284、302、320、338、356、および374のアミノ酸配列を有するVLドメインを含む、HER3タンパク質（たとえばヒトおよび/またはカニクイザルHER3）と特異的に結合する抗体を提供する。また、本発明は、下記の表1中に列挙したVH CDRのうちの任意の1つのアミノ酸配列を有するVH CDRを含む、HER3タンパク質（たとえばヒトおよび/またはカニクイザルHER3）と特異的に結合する抗体も提供する。特に、本発明は、下記の表1中に列挙したVH CDRのうちの任意のもののアミノ酸配列を有するVH C

40

50

D Rを1つ、2つ、3つ、4つ、5つ以上含む（あるいはそれからなる）、H E R 3タンパク質（たとえばヒトおよび／またはカニクイザルH E R 3）と特異的に結合する抗体を提供する。

【0052】

本発明の他の抗体には、突然変異しているが、それでもC D R領域中に、表1中に記載した配列で示したC D R領域と少なくとも60、70、80、90、95、または98パーセントの同一性を有するアミノ酸が含まれる。一部の実施形態では、これには、表1に記載した配列で示したC D R領域と比較してC D R領域中の1、2、3、4、または5個以下のアミノ酸が突然変異している一方で、依然として元の抗体のエピトープに対するその特異性を維持している、突然変異アミノ酸配列が含まれる。

10

【0053】

本発明の他の抗体には、突然変異しているが、それでもフレームワーク領域中に、表1中に記載した配列で示したフレームワーク領域と少なくとも60、70、80、90、95、または98パーセントの同一性を有するアミノ酸が含まれる。一部の実施形態では、これには、表1に記載した配列で示したフレームワーク領域と比較してフレームワーク領域中の1、2、3、4、5、6、または7個以下のアミノ酸が突然変異している一方で、依然として元の抗体のエピトープに対するその特異性を維持している、突然変異アミノ酸配列が含まれる。また、本発明は、H E R 3タンパク質（たとえばヒトおよび／またはカニクイザルH E R 3）と特異的に結合する抗体のV H、V L、完全長重鎖、および完全長軽鎖をコードしている核酸配列も提供する。

20

【0054】

本発明の方法において有用な本発明のH E R 3抗体は、H E R 3のドメイン2およびドメイン4からのアミノ酸残基を含むH E R 3のコンホメーションエピトープと結合することができる。

【0055】

【表 1 - 1】

表 1:本発明の方法において有用な HER3 抗体の例

配列番号	ab 領域	
<b>MOR09823</b>		
配列番号 2 (カバット)	HCDR1	SYAMS
配列番号 3 (カバット)	HCDR2	VTGAVGRTYYPD SVKG
配列番号 4 (カバット)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号 5 (カバット)	LCDR1	RASQGISNWL A
配列番号 6 (カバット)	LCDR2	GASSLQS
配列番号 7 (カバット)	LCDR3	QQYSSFPTT
配列番号 8 (コチア)	HCDR1	GFTFSSY
配列番号 9 (コチア)	HCDR2	GAVGR
配列番号 10 (コチア)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号 11 (コチア)	LCDR1	SQGISNW
配列番号 12 (コチア)	LCDR2	GAS
配列番号 (コチア) 13	LCDR3	YSSFPT
配列番号 14	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDFAVYYCQ QYSSFPTTFGQ GTKVEIK
配列番号 15	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSV TGAVGRTYYPD SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARWGD EGFDI WGQGILVTVSS
配列番号 16	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGC GCGAGCGTGGGTGATCGTGTGACCATTACCTGCAGA GCGAGCCAGGGTATTTCTAATTGGCTGGCTTGGTAC CAGCAGAAACCAGGTAAAGCACCGAAACTATTAAT TTATGGTGCTTCTTCTTTGCAAAGCGGGTCCCGTCC CGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACTGATTTTACCC TGACCATTAGCAGCCTGCAACCTGAAGACTTTGCGG TTTATTATTGCCAGCAGTATTCTTCTTTTCTACTAC CTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTA AAA



【表 1 - 2】

配列番号 17	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGT GCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGG CCTCCGGATTTACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCT GGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGG GTGAGCGTTACTGGTGCTGTTGGTCGTAATTATTATC CTGATTCTGTAAAGGGTCGTTTTACCATTTCACGTGA TAATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAG CCTGCGTGCGGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGC GCGTTGGGGTGATGAGGGTTTTGATATTTGGGGCCA AGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA	10
配列番号 18	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLQPEDFAVYYCQ QYSSFPTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC	
配列番号 19	重鎖 IgG1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSV TGAVGRTYYPDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARWGD EGFDIWGQGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYR VVSVELTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	20 30
<b>MOR09824</b>			
配列番号 20 (カバット)	HCDR1	SYAMS	
配列番号 21 (カバット)	HCDR2	VISAWGHVKYYADSVKG	
配列番号 22 (カバット)	HCDR3	WGDEGFDI	
配列番号 23 (カバット)	LCDR1	RASQGISNWL	40
配列番号 24 (カバット)	LCDR2	GASSLQS	
配列番号 25 (カバット)	LCDR3	QQYSSFPTT	

【表 1 - 3】

配列番号 26 (コチア)	HCDR1	GFTFSSY	
配列番号 27 (コチア)	HCDR2	SAWGHV	
配列番号 28 (コチア)	HCDR3	WGDEGFDI	
配列番号 29 (コチア)	LCDR1	SQGISNW	
配列番号 30 (コチア)	LCDR2	GAS	10
配列番号 31 (コチア)	LCDR3	YSSFPT	
配列番号 32	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQ QYSSFPTTFGQ GTKVEIK	
配列番号 33	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSV ISAWGHVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGLTVTVSS	20
配列番号 34	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGC GCGAGCGTGGGTGATCGTGTGACCATTACCTGCAGA GCGAGCCAGGGTATTTCTAATTGGCTGGCTTGGTAC CAGCAGAAACCAGGTAAAGCACCGAAACTATTAAT TTATGGTGCTTCTTCTTTGCAAAGCGGGGTCCCGTCC CGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACTGATTTTACCC TGACCATTAGCAGCCTGCAACCTGAAGACTTTGCGG TTTATTATTGCCAGCAGTATTCTTCTTTTCTACTAC CTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTA	
配列番号 35	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCGCTGGT GCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGG CCTCCGATTACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCT GGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGG GTGAGCGTTATTTCTGCTTGGGGTCATGTTAAGTATT ATGCTGATTCTGTTAAGGGTCGTTTTACCATTTACG TGATAATTGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAA CAGCCTGCGTGCGGAAGATACGGCCGTGTATTATTG CGCGCGTTGGGGTGATGAGGGTTTTGATATTGGGG CCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA	30
配列番号 36	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQ QYSSFPTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC	40

【表 1 - 4】

配列番号 37	重鎖 IgG1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSV ISAWGHVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARWG DEGFDIWGGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
<b>MOR09825</b>		
配列番号 38 (カバット)	HCDR1	SYAMS
配列番号 39 (カバット)	HCDR2	AINSQGKSTYYADSVKG
配列番号 40 (カバット)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号 41 (カバット)	LCDR1	RASQGISNWLA
配列番号 42 (カバット)	LCDR2	GASSLQS
配列番号 43 (カバット)	LCDR3	QQYSSFPTT
配列番号 44 (コチア)	HCDR1	GFTFSSY
配列番号 45 (コチア)	HCDR2	NSQGKS
配列番号 46 (コチア)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号 47 (コチア)	LCDR1	SQGISNW
配列番号 48 (コチア)	LCDR2	GAS
配列番号 49 (コチア)	LCDR3	YSSFPT
配列番号 50	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDFAVYYCQ QYSSFPTTFGQ GTKVEIK

10

20

30

40

【表 1 - 5】

配列番号 51	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSA INSQGKSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARWG DEGFDIWGGTGLVTVSS	
配列番号 52	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGC GCGAGCGTGGGTGATCGTGTGACCATTACCTGCAGA GCGAGCCAGGGTATTTCTAATTGGCTGGCTTGGTAC CAGCAGAAACCAGGTAAAGCACCGAAACTATTAAT TTATGGTGCTTCTTCTTTGCAAAGCGGGTCCCGTCC CGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACTGATTTTACCC TGACCATTAGCAGCCTGCAACCTGAAGACTTTGCGG TTTATTATTGCCAGCAGTATTCTTCTTTTCTACTAC CTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTAAA	10
配列番号 53	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCTGGT GCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGG CCTCCGGATTACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCT GGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGG GTGAGCGCTATTAATTCTCAGGGTAAGTCTACTTAT TATGCTGATTCTGTTAAGGGTCGTTTTACCATTTCAC GTGATAATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGA ACAGCCTGCGTGCGGAAGATACGGCCGTGTATTATT GCGCGCGTTGGGGTGATGAGGGTTTTGATATTTGGG GCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA	20
配列番号 54	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQ QYSSFTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEK HKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC	30
配列番号 55	重鎖 IgG1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSA INSQGKSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARWG DEGFDIWGGTGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYF PEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYIC NVN HKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLD DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	40

【表 1 - 6】

<b>MOR09974</b>			
配列番号 56 (カバット)	HCDR1	SYAMS	
配列番号 57 (カバット)	HCDR2	VINPSGNFTNYADSVKG	
配列番号 58 (カバット)	HCDR3	WGDEGFDI	
配列番号 59 (カバット)	LCDR1	RASQGISNWL A	10
配列番号 60 (カバット)	LCDR2	GASSLQS	
配列番号 61 (カバット)	LCDR3	QQYSSFPTT	
配列番号 62 (コチア)	HCDR1	GFTFSSY	
配列番号 63 (コチア)	HCDR2	NPSGNF	
配列番号 64 (コチア)	HCDR3	WGDEGFDI	20
配列番号 65 (コチア)	LCDR1	SQGISNW	
配列番号 66 (コチア)	LCDR2	GAS	
配列番号 67 (コチア)	LCDR3	YSSFPT	
配列番号 68	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDFAVYYCQ QYSSFPTTFGQ GTKVEIK	30
配列番号 69	VH	QVQLVESGGGLVQP GGSRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSV INPSGNFTNYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARWG DEGFDI WGQGLVTVSS	
配列番号 70	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGC GCGAGCGTGGGTGATCGTGTGACCATTACCTGCAGA GCGAGCCAGGGTATTTCTAATTGGCTGGCTTGGTAC CAGCAGAAACCAGGTAAAGCACCGAAACTATTAAT TTATGGTGCTTCTTCTTTGCAAAGCGGGTCCCGTCC CGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACTGATTTTACCC TGACCATTAGCAGCCTGCAACCTGAAGACTTTGCGG TTTATTATTGCCAGCAGTATTCTTCTTTTCTACTAC CTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTA	40

【表 1 - 7】

配列番号 71	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGCCTGGT GCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGG CCTCCGGATTTACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCT GGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGG GTGAGCGTTATTAATCCTTCTGGTAATTTTACTAATT ATGCTGATTCTGTTAAGGGTCGTTTTACCATTTCACG TGATAATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAA CAGCCTGCGTGCAGGAAGATACGGCCGTGTATTATTG CGCGCGTTGGGGTGATGAGGGTTTTGATATTGGGG CCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA	10
配列番号 72	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLQPEDFAVYYCQ QYSSFPTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNREGEC	
配列番号 73	重鎖 IgG1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSV INPSGNFTNYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARWG DEGFDIWGGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYIC NVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	20 30
<b>MOR10452</b>			
配列番号 74 (カバット)	HCDR1	SYAMS	
配列番号 75 (カバット)	HCDR2	NTSPIGYTTYAGSVKG	
配列番号 76 (カバット)	HCDR3	WGDEGFDI	
配列番号 77 (カバット)	LCDR1	RASQGISNWL A	40
配列番号 78 (カバット)	LCDR2	GASSLQS	
配列番号 79 (カバット)	LCDR3	QQYSSFPTT	

【表 1 - 8】

配列番号 80 (コチア)	HCDR1	GFTFSSY	
配列番号 81 (コチア)	HCDR2	SPIGY	
配列番号 82 (コチア)	HCDR3	WGDEGFDI	
配列番号 83 (コチア)	LCDR1	SQGISNW	
配列番号 84 (コチア)	LCDR2	GAS	10
配列番号 85 (コチア)	LCDR3	YSSFPT	
配列番号 86	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQ QYSSFPTTFGQ GTKVEIK	
配列番号 87	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSN TSPIGYTYAGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARWGD EGFDIWGQGTLVTVSS	20
配列番号 88	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGC GCGAGCGTGGGTGATCGTGTGACCATTACCTGCAGA GCGAGCCAGGGTATTTCTAATTGGCTGGCTTGGTAC CAGCAGAAACCAGGTAAAGCACCGAAACTATTAAT TTATGGTGCTTCTTCTTTGCAAAGCGGGGTCCCGTCC CGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACTGATTTTACCC TGACCATTAGCAGCCTGCAACCTGAAGACTTTGCGG TTTATTATTGCCAGCAGTATTCTTCTTTTCTACTAC CTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTAATA	
配列番号 89	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGT GCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGG CCTCCGATTACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCT GGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGG GTGAGCAATACTTCTCCTATTGGTTATACTTATTATG CTGGTTCTGTAAAGGGTCGTTTTACCATTTCACGTGA TAATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAG CCTGCGTGCGGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGC GCGTTGGGGTGATGAGGGTTTTGATATTGGGGCCA AGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA	30
配列番号 90	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQ QYSSFPTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEA	40

【表 1 - 9】

配列番号 91	重鎖 (VH および CH1 ドメイン のみ)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSN TSPIGYTTYAGSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARWGD EGFDIWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKS
<b>MOR10701</b>		
配列番号 92 (カバット)	HCDR1	SYAMS
配列番号 93 (カバット)	HCDR2	VTGAVGRSTYYPDSVKG
配列番号 94 (カバット)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号 95 (カバット)	LCDR1	RASQGISNWL A
配列番号 96 (カバット)	LCDR2	GASSLQS
配列番号 97 (カバット)	LCDR3	QQYSSFPTT
配列番号 98 (コチア)	HCDR1	GFTFSSY
配列番号 99 (コチア)	HCDR2	GAVGRS
配列番号 100 (コチア)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号 101 (コチア)	LCDR1	SQGISNW
配列番号 102 (コチア)	LCDR2	GAS
配列番号 103 (コチア)	LCDR3	YSSFPT
配列番号 104	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQ QYSSFPTTFGQ GTKVEIK
配列番号 105	VH	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSV TGAVGRSTYYPDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGTILVTVSS

10

20

30

40



【表 1 - 10】

配列番号 106	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTC GGGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCT GATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGCC AAGCAGATTTCAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACT TCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACT TCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCTTCC CCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAATC AAG	10
配列番号 107	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGT GCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGC CAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTG GGTCCGCCAGGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGG TGTCCGTGACAGGCGCCGTGGGCAGAAGCACCTACT ACCCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGC CGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGAT GAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACT ACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGGCTTCGACATCT GGGGCCAGGGCACCTGGTCACCGTCAGCTCA	20
配列番号 108	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QYSSFTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC	30
配列番号 109	重鎖 IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSV TGAVGRSTYYPDVSKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARWG DEGFDIWGGTGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYIC NVN HKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDL DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	40
<b>MOR10702</b>			
配列番号 110 (カバット)	HCDR1	SYAMS	

【表 1 - 1 1】

配列番号 111 (カバット)	HCDR2	VISAWGHVKYYADSVKG	
配列番号 112 (カバット)	HCDR3	WGDEGFDI	
配列番号 113 (カバット)	LCDR1	RASQGISNWL	
配列番号 114 (カバット)	LCDR2	GASSLQS	
配列番号 115 (カバット)	LCDR3	QQYSSFPTT	10
配列番号 116 (コチア)	HCDR1	GFTFSSY	
配列番号 117 (コチア)	HCDR2	SAWGHV	
配列番号 118 (コチア)	HCDR3	WGDEGFDI	
配列番号 119 (コチア)	LCDR1	SQGISNW	
配列番号 120 (コチア)	LCDR2	GAS	20
配列番号 121 (コチア)	LCDR3	YSSFPT	
配列番号 122	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QYSSFPTTFGQ GTKVEIK	
配列番号 123	VH	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSV ISAWGHVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGLTVTVSS	30
配列番号 124	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTC GGGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCAAGCTGCT GATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGCC AAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACT TCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACT TCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCTTCC CCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATC AAG	40

【表 1 - 1 2】

配列番号 125	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGT GCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGC CAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTG GGTCCGCCAGGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGG TGTCCGTGATCAGCGCCTGGGGCCACGTGAAGTACT ACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTACCATCAGC CGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGAT GAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACT ACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCT GGGGCCAGGGCACCTGGTCACCGTCAGCTCA	10
配列番号 126	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYYCQ QYSSFPITFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC	
配列番号 127	重鎖 IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSV ISAWGHVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARWG DEGFDIWGGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	20 30
<b>MOR10703</b>			
配列番号 128 (カバット)	HCDR1	SYAMS	
配列番号 129 (カバット)	HCDR2	AINSQGKSTYYADSVKG	
配列番号 130 (カバット)	HCDR3	WGDEGFDI	40
配列番号 131 (カバット)	LCDR1	RASQGISNWLA	
配列番号 132 (カバット)	LCDR2	GASSLQS	

【表 1 - 1 3】

配列番号 133 (カバット)	LCDR3	QQYSSFPTT	
配列番号 134 (コチア)	HCDR1	GFTFSSY	
配列番号 135 (コチア)	HCDR2	NSQGKS	
配列番号 136 (コチア)	HCDR3	WGDEGFDI	
配列番号 137 (コチア)	LCDR1	SQGISNW	10
配列番号 138 (コチア)	LCDR2	GAS	
配列番号 139 (コチア)	LCDR3	YSSFPT	
配列番号 140	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQ QYSSFPTTFGQ GTKVEIK	20
配列番号 141	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSA INSQGKSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGTILVTVSS	
配列番号 142	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGCGGACAGAGTGACCATCACCTGTC GGGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCAAGCTGCT GATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGCC AAGCAGATTTCAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACT TCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACT TCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCTTCC CCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAATC AAG	30
配列番号 143	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGT GCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGC CAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTG GGTCCGCCAGGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGG TGTCCGCCATCAACAGCCAGGGCAAGAGCACCTACT ACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGC CGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGAT GAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACT ACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCT GGGGCCAGGGCACCTGGTCACCGTCAGCTCA	40

【表 1 - 1 4】

配列番号 144	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQ QYSSFTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEK HKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
配列番号 145	重鎖 IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSA INSQKGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
<b>MOR10703 N52S</b>		
配列番号 146 (カバット)	HCDR1	SYAMS
配列番号 147 (カバット)	HCDR2	AISSQKGSTYYADSVKG
配列番号 148 (カバット)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号 149 (カバット)	LCDR1	RASQGISNWLA
配列番号 150 (カバット)	LCDR2	GASSLQS
配列番号 151 (カバット)	LCDR3	QQYSSFPTT
配列番号 152 (コチア)	HCDR1	GFTFSSY
配列番号 153 (コチア)	HCDR2	SSQGKS
配列番号 154 (コチア)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号 155 (コチア)	LCDR1	SQGISNW

10

20

30

40

【表 1 - 15】

配列番号 156 (コチア)	LCDR2	GAS	
配列番号 157 (コチア)	LCDR3	YSSFPT	
配列番号 158	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTIS SLQPEDFATYYCQQYSSFPPTFGQGTKVEIK	
配列番号 159	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSAISSQ GKSTYYADSVKGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQG TLVTVSS	10
配列番号 160	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTC GGGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCAAGCTGCT GATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGCC AAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCAGCT TCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACT TCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCTTCC CCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATC AAG	20
配列番号 161	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGT GCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGC CAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTG GGTCCGCCAGGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGG TGTCCGCCATCAGCAGCCAGGGCAAGAGCACCTACT ACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGC CGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGAT GAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACT ACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCT GGGGCCAGGGCACCTGGTCACCGTCAGCTCA	
配列番号 162	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTIS SLQPEDFATYYCQQYSSFPPTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	30
配列番号 163	重鎖 IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSAISSQ GKSTYYADSVKGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	40

【表 1 - 16】

<b>MOR10703 N52G</b>			
配列番号 164 (カバット)	HCDR1	SYAMS	
配列番号 165 (カバット)	HCDR2	AIGSQGKSTYYADSVKG	
配列番号 166 (カバット)	HCDR3	WGDEGFDI	
配列番号 167 (カバット)	LCDR1	RASQGISNWLA	10
配列番号 168 (カバット)	LCDR2	GASSLQS	
配列番号 169 (カバット)	LCDR3	QQYSSFPTT	
配列番号 170 (コチア)	HCDR1	GFTFSSY	
配列番号 171 (コチア)	HCDR2	GSQGKS	
配列番号 172 (コチア)	HCDR3	WGDEGFDI	20
配列番号 173 (コチア)	LCDR1	SQGISNW	
配列番号 174 (コチア)	LCDR2	GAS	
配列番号 175 (コチア)	LCDR3	YSSFPT	
配列番号 176	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTIS SLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK	
配列番号 177	VH	EVQLLESQGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSAIGSQGKSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQ GTLVTVSS	30
配列番号 178	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTC GGGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGG TATCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCAAGCTGCT GATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGCC AAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACT TCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACT TCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCTTCC CCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAATC AAG	40

【表 1 - 17】

配列番号 179	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGT GCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGC CAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTG GGTCCGCCAGGCCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGG TGTCCGCCATCGGCAGCCAGGGCAAGAGCACCTACT ACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTACCATCAGC CGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGAT GAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACT ACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCT GGGGCCAGGGCACCTGGTCACCGTCAGCTCA	10
配列番号 180	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGGTDFLTIS SLQPEDFATYYCQQYSSFPPTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKSTYSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
配列番号 181	重鎖 IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSAIGSQGKSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQ GTLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	20
<b>MOR10703 N52S S52aN</b>			
配列番号 182 (カバット)	HCDR1	SYAMS	
配列番号 183 (カバット)	HCDR2	AISNQGKSTYYADSVKG	30
配列番号 184 (カバット)	HCDR3	WGDEGFDI	
配列番号 185 (カバット)	LCDR1	RASQGISNWLA	
配列番号 186 (カバット)	LCDR2	GASSLQS	
配列番号 187 (カバット)	LCDR3	QQYSSFPPT	
配列番号 188 (コチア)	HCDR1	GFTFSSY	40
配列番号 189 (コチア)	HCDR2	SNQGS	
配列番号 190 (コチア)	HCDR3	WGDEGFDI	



【表 1 - 18】

配列番号 191 (コチア)	LCDR1	SQGISNW	
配列番号 192 (コチア)	LCDR2	GAS	
配列番号 193 (コチア)	LCDR3	YSSFPT	
配列番号 194	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTIS SLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK	10
配列番号 195	VH	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSAISNQKSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQ GTLVTVSS	
配列番号 196	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTC GGGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCAAGCTGCT GATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGCC AAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACT TCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACT TCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCTTCC CCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAATC AAG	20
配列番号 197	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGT GCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGC CAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTG GGTCCGCCAGGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGG TGTCCGCCATCAGCAACCAGGGCAAGAGCACCTACT ACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGC CGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGAT GAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACT ACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCT GGGGCCAGGGCACCTGGTCAACCGTCAGCTCA	30
配列番号 198	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTIS SLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	
配列番号 199	重鎖 IgG1	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSAISNQKSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	40

【表 1 - 19】

<b>MOR10703 A50V_N52S</b>			
配列番号 200 (カバット)	HCDR1	SYAMS	
配列番号 201 (カバット)	HCDR2	<u>V</u> ISSQGKSTYYADSVKG	
配列番号 202 (カバット)	HCDR3	WGDEGFDI	
配列番号 203 (カバット)	LCDR1	RASQGISNWLA	10
配列番号 204 (カバット)	LCDR2	GASSLQS	
配列番号 205 (カバット)	LCDR3	QQYSSFPTT	
配列番号 206 (コチア)	HCDR1	GFTFSSY	
配列番号 207 (コチア)	HCDR2	<u>SS</u> QGKS	
配列番号 208 (コチア)	HCDR3	WGDEGFDI	20
配列番号 209 (コチア)	LCDR1	SQGISNW	
配列番号 210 (コチア)	LCDR2	GAS	
配列番号 211 (コチア)	LCDR3	YSSFPT	
配列番号 212	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTIS SLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK	
配列番号 213	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVS <u>V</u> ISSQGKSTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQG TLVTVSS	30
配列番号 214	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTC GGGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCAAGCTGCT GATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGCC AAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACT TCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCAGGACT TCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCTTCC CCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAATC AAG	40

【表 1 - 2 0】

配列番号 215	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGT GCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGC CAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTG GGTCCGCCAGGCCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGG TGTCCGTCATCAGCAGCCAGGGCAAGAGCACCTACT ACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTACCATCAGC CGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGAT GAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACT ACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCT GGGGCCAGGGCACCTGGTCACCGTCAGCTCA	10
配列番号 216	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGGTDFLTIS SLQPEDFATYYCQQYSSFPPTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
配列番号 217	重鎖 IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVS <u>V</u> ISSQGKSTYYADSVKGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGGQ TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVTLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	20
<b>MOR10703 A50V_N52G</b>			
配列番号 218 (カバット)	HCDR1	SYAMS	
配列番号 219 (カバット)	HCDR2	<u>V</u> ISSQGKSTYYADSVKG	30
配列番号 220 (カバット)	HCDR3	WGDEGFDI	
配列番号 221 (カバット)	LCDR1	RASQGISNWL	
配列番号 222 (カバット)	LCDR2	GASSLQS	
配列番号 223 (カバット)	LCDR3	QQYSSFPPT	
配列番号 224 (コチア)	HCDR1	GFTFSSY	40
配列番号 225 (コチア)	HCDR2	<u>G</u> SQGKS	
配列番号 226 (コチア)	HCDR3	WGDEGFDI	

【表 1 - 2 1】

配列番号 227 (コチア)	LCDR1	SQGISNW	
配列番号 228 (コチア)	LCDR2	GAS	
配列番号 229 (コチア)	LCDR3	YSSFPT	
配列番号 230	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTIS SLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK	10
配列番号 231	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVS <u>YIG</u> SQGKSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQ GTLVTVSS	
配列番号 232	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTC GGGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCT GATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGCC AAGCAGATTACAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACT TCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCAGGACT TCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCTTCC CCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAATC AAG	20
配列番号 233	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGT GCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGC CAGCGGCTTCACCTCAGCAGCTACGCCATGAGCTG GGTCCGCCAGGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGG TGTCCGTCATCGGCAGCCAGGGCAAGAGCACCTACT ACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGC CGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGAT GAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACT ACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCT GGGGCCAGGGCACCTGGTCAACCGTCAGCTCA	30
配列番号 234	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTIS SLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	
配列番号 235	重鎖 IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVS <u>YIG</u> SQGKSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	40

【表 1 - 2 2】

<b>MOR10703 S52aA</b>			
配列番号 236 (カバット)	HCDR1	SYAMS	
配列番号 237 (カバット)	HCDR2	AIN <u>A</u> QGKSTYYADSVKG	
配列番号 238 (カバット)	HCDR3	WGDEGFDI	
配列番号 239 (カバット)	LCDR1	RASQGISNWLA	10
配列番号 240 (カバット)	LCDR2	GASSLQS	
配列番号 241 (カバット)	LCDR3	QQYSSFPTT	
配列番号 242 (コチア)	HCDR1	GFTFSSY	
配列番号 243 (コチア)	HCDR2	N <u>A</u> QGKS	
配列番号 244 (コチア)	HCDR3	WGDEGFDI	20
配列番号 245 (コチア)	LCDR1	SQGISNW	
配列番号 246 (コチア)	LCDR2	GAS	
配列番号 247 (コチア)	LCDR3	YSSFPT	
配列番号 248	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTIS SLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK	
配列番号 249	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSAIN <u>A</u> QGKSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQ GTLVTVSS	30
配列番号 250	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTC GGGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCT GATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGCC AAGCAGATTACGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACT TCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACT TCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCTTCC CCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAATC AAG	40

【表 1 - 2 3】

配列番号 251	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGT GCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGC CAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTG GGTCCGCCAGGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGG TGTCCGCCATCAACGCCCAGGGCAAGAGCACCTACT ACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGC CGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGAT GAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACT ACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCT GGGGCCAGGGCACCTGGTCACCGTCAGCTCA	10
配列番号 252	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGGTDFLTIS SLQPEDFATYYCQQYSSFPPTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKSTYSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
配列番号 253	重鎖 IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSAINAQGKSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	20
<b>MOR10703 S52aT</b>			
配列番号 254 (カバット)	HCDR1	SYAMS	
配列番号 255 (カバット)	HCDR2	AINIQGKSTYYADSVKG	30
配列番号 256 (カバット)	HCDR3	WGDEGFDI	
配列番号 257 (カバット)	LCDR1	RASQGISNWLA	
配列番号 258 (カバット)	LCDR2	GASSLQS	
配列番号 259 (カバット)	LCDR3	QQYSSFPPT	
配列番号 260 (コチア)	HCDR1	GFTFSSY	40
配列番号 261 (コチア)	HCDR2	NIQGKS	
配列番号 262 (コチア)	HCDR3	WGDEGFDI	

【表 1 - 2 4】

配列番号 263 (コチア)	LCDR1	SQGISNW	
配列番号 264 (コチア)	LCDR2	GAS	
配列番号 265 (コチア)	LCDR3	YSSFPT	
配列番号 266	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTIS SLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK	10
配列番号 267	VH	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSAINIQGKSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQ GTLVTVSS	
配列番号 268	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTC GGGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCT GATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGCC AAGCAGATTACAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACT TCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACT TCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCTTCC CCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAATC AAG	20
配列番号 269	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGT GCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGC CAGCGGCTTCACCTCAGCAGCTACGCCATGAGCTG GGTCCGCCAGGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGG TGTCCGCCATCAACACCCAGGGCAAGAGCACCTACT ACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGC CGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGAT GAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACT ACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCT GGGGCCAGGGCACCTGGTCACCGTCAGCTCA	30
配列番号 270	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTIS SLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
配列番号 271	重鎖 IgG1	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSAINIQGKSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	40

【表 1 - 2 5】

<b>MOR10701 R55S</b>			
配列番号 272 (カバット)	HCDR1	SYAMS	
配列番号 273 (カバット)	HCDR2	VTGAVG <u>S</u> STYYPD <del>S</del> VKG	
配列番号 274 (カバット)	HCDR3	WGDEGFDI	
配列番号 275 (カバット)	LCDR1	RASQGISNWLA	10
配列番号 276 (カバット)	LCDR2	GASSLQS	
配列番号 277 (カバット)	LCDR3	QQYSSFPTT	
配列番号 278 (コチア)	HCDR1	GFTFSSY	
配列番号 279 (コチア)	HCDR2	GAVG <u>S</u> S	
配列番号 280 (コチア)	HCDR3	WGDEGFDI	20
配列番号 281 (コチア)	LCDR1	SQGISNW	
配列番号 282 (コチア)	LCDR2	GAS	
配列番号 283 (コチア)	LCDR3	YSSFPT	
配列番号 284	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTIS SLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK	
配列番号 285	VH	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSVTGAVG <u>S</u> STYYPD <del>S</del> VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQ GTLVTVSS	30
配列番号 286	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTC GGGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCAAGCTGCT GATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGCC AAGCAGATTACGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACT TCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCAGGACT TCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCTTCC CCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATC AAG	40



【表 1 - 2 6】

配列番号 287	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGT GCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGC CAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTG GGTCCGCCAGGCCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGG TGTCCGTGACAGGCGCCGTGGGCAGCAGCACCTACT ACCCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGC CGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGAT GAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACT ACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCT GGGGCCAGGGCACCTGGTCACCGTCAGCTCA
配列番号 288	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGGTDFLTIS SLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKSTYSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号 289	重鎖 IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSVTGAVGSSSTYYPD <sup>2</sup> SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTV <sup>3</sup> PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
<b>MOR10701 R55G</b>		
配列番号 290 (カバット)	HCDR1	SYAMS
配列番号 291 (カバット)	HCDR2	VTGAVGGSSTYYPD <sup>2</sup> SVKG
配列番号 292 (カバット)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号 293 (カバット)	LCDR1	RASQGISNWLA
配列番号 294 (カバット)	LCDR2	GASSLQS
配列番号 295 (カバット)	LCDR3	QQYSSFPTT
配列番号 296 (コチア)	HCDR1	GFTFSSY
配列番号 297 (コチア)	HCDR2	GAVGGS
配列番号 298 (コチア)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号 299 (コチア)	LCDR1	SQGISNW

【表 1 - 2 7】

配列番号 300 (コチア)	LCDR2	GAS	
配列番号 301 (コチア)	LCDR3	YSSFPT	
配列番号 302	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTIS SLQPEDFATYYCQQYSSFPITFGQGTKVEIK	
配列番号 303	VH	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSVTGAVGGSTYYPD <sup>10</sup> SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQ GTLVTVSS	10
配列番号 304	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTC GGGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCAAGCTGCT GATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGCC AAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACT TCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACT TCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCTTCC CCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATC AAG	20
配列番号 305	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGT GCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGC CAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTG GGTCCGCCAGGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGG TGTCCGTGACAGGCGCCGTGGGCGGAAGCACCTACT ACCCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGC CGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGAT GAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACT ACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCT GGGGCCAGGGCACCTGGTCACCGTCAGCTCA	
配列番号 306	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTIS SLQPEDFATYYCQQYSSFPITFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	30
配列番号 307	重鎖 IgG1	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSVTGAVGGSTYYPD <sup>40</sup> SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	40

【表 1 - 2 8】

<b>MOR10701 R55K</b>			
配列番号 308 (カバット)	HCDR1	SYAMS	
配列番号 309 (カバット)	HCDR2	VTGAVG <u>K</u> STYYPD <del>S</del> VKG	
配列番号 310 (カバット)	HCDR3	WGDEGFDI	
配列番号 311 (カバット)	LCDR1	RASQGISNWLA	10
配列番号 312 (カバット)	LCDR2	GASSLQS	
配列番号 313 (カバット)	LCDR3	QQYSSFPTT	
配列番号 314 (コチア)	HCDR1	GFTFSSY	
配列番号 315 (コチア)	HCDR2	GAVG <u>K</u> S	
配列番号 316 (コチア)	HCDR3	WGDEGFDI	20
配列番号 317 (コチア)	LCDR1	SQGISNW	
配列番号 318 (コチア)	LCDR2	GAS	
配列番号 319 (コチア)	LCDR3	YSSFPT	
配列番号 320	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTIS SLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK	
配列番号 321	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSVTGAVG <u>K</u> STYYPD <del>S</del> VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQ GTLVTVSS	30
配列番号 322	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTC GGGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCAAGCTGCT GATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGCC AAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACT TCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCAGGACT TCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCTTCC CCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATC AAG	40

【表 1 - 2 9】

配列番号 323	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGT GCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGC CAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTG GGTCCGCCAGGCCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGG TGTCCGTGACAGGCGCCGTGGGCAAAAGCACCTACT ACCCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGC CGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGAT GAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACT ACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCT GGGGCCAGGGCACCTGGTCACCGTCAGCTCA	10
配列番号 324	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGGTDFLTIS SLQPEDFATYYCQQYSSFPPTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
配列番号 325	重鎖 IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSVTGAVGKSTYYPD <del>SVK</del> GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQ GTLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFC <del>SV</del> MHEALHNHYTQKSLSLSPGK	20
<b>MOR10701 deletion S56</b>			
配列番号 326 (カバット)	HCDR1	SYAMS	
配列番号 327 (カバット)	HCDR2	VTGAVGR <del>TY</del> YPDSVKG	30
配列番号 328 (カバット)	HCDR3	WGDEGFDI	
配列番号 329 (カバット)	LCDR1	RASQGISNWL <del>A</del>	
配列番号 330 (カバット)	LCDR2	GASSLQ <del>S</del>	
配列番号 331 (カバット)	LCDR3	QQYSSFP <del>TT</del>	
配列番号 332 (コチア)	HCDR1	GFTFSSY	40
配列番号 333 (コチア)	HCDR2	GAVGR <del>T</del>	
配列番号 334 (コチア)	HCDR3	WGDEGFDI	

【表 1 - 3 0】

配列番号 335 (コチア)	LCDR1	SQGISNW	
配列番号 336 (コチア)	LCDR2	GAS	
配列番号 337 (コチア)	LCDR3	YSSFPT	
配列番号 338	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTIS SLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK	10
配列番号 339	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSVTGAVGRITYYPDSVKGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQG TLVTVSS	
配列番号 340	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTC GGGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCT GATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGCC AAGCAGATTACAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACT TCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACT TCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCTTCC CCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAATC AAG	20
配列番号 341	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGT GCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGC CAGCGGCTTCACCTCAGCAGCTACGCCATGAGCTG GGTCCGCCAGGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGG TGTCCGTGACAGGCGCCGTGGGCAGAACCTACTACC CCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGG GACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAA CAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTG TGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTGGG GCCAGGGCACCTGGTCACCGTCAGCTCA	30
配列番号 342	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTIS SLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
配列番号 343	重鎖 IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSVTGAVGRITYYPDSVKGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTH TCCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	40

【表 1 - 3 1】

<b>MOR12609</b>		
配列番号 344 (カバット)	HCDR1	SYAMS
配列番号 345 (カバット)	HCDR2	VINGLGYYTTFYADSVKG
配列番号 346 (カバット)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号 347 (カバット)	LCDR1	RASQGISNWLA
配列番号 348 (カバット)	LCDR2	GASSLQS
配列番号 349 (カバット)	LCDR3	QQYSSFPTT
配列番号 350 (コチア)	HCDR1	GFTFSSY
配列番号 351 (コチア)	HCDR2	NGLGYT
配列番号 352 (コチア)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号 353 (コチア)	LCDR1	SQGISNW
配列番号 354 (コチア)	LCDR2	GAS
配列番号 355 (コチア)	LCDR3	YSSFPT
配列番号 356	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTIS SLQPEDFAVYYCQQYSSFPTTFGQGKVEIK
配列番号 357	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSVINGLGYYTTFYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQ GTLVTVSS
配列番号 358	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGC GCGAGCGTGGGTGATCGTGTGACCATTACCTGCAGA GCGAGCCAGGGTATTTCTAATTGGCTGGCTTGGTAC CAGCAGAAACCAGGTAAAGCACCGAACTATTAAT TTATGGTGCTTCTTCTTTGCAAAGCGGGTCCCGTCC CGTTTATAGCGGCTCTGGATCCGGCACTGATTTTACCC TGACCATTAGCAGCCTGCAACCTGAAGACTTTGCGG TTTATTATTGCCAGCAGTATTCTTCTTTTCTACTAC CTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTAAA

10

20

30

40

【表 1 - 3 2】

配列番号 359	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGT GCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGG CCTCCGGATTTACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCT GGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGG GTGAGCGTTATTAATGGTCTTGTTATACTACTTTTT ATGCTGATTCTGTTAAGGGTCGTTTTACCATTTCACG TGATAATTGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAA CAGCCTGCGTGCAGGAAGATACGGCCGTGTATTATTG CGCGCGTTGGGGTGATGAGGGTTTTGATATTGGGG CCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA	10
配列番号 360	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGTDFLTIS SLQPEDFAVYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
配列番号 361	重鎖 IgG1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSVINGLYTTFYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQ GTLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	20
<b>MOR12610</b>			
配列番号 362 (カバット)	HCDR1	SYAMS	
配列番号 363 (カバット)	HCDR2	GTGPYGGTYYPDSVKG	30
配列番号 364 (カバット)	HCDR3	WGDEGFDI	
配列番号 365 (カバット)	LCDR1	RASQGISNWLA	
配列番号 366 (カバット)	LCDR2	GASSLQS	
配列番号 367 (カバット)	LCDR3	QQYSSFPTT	
配列番号 368 (コチア)	HCDR1	GFTFSSY	40
配列番号 369 (コチア)	HCDR2	GPYGG	
配列番号 370 (コチア)	HCDR3	WGDEGFDI	
配列番号 371 (コチア)	LCDR1	SQGISNW	



【表 1 - 3 3】

配列番号 372 (コチア)	LCDR2	GAS	
配列番号 373 (コチア)	LCDR3	YSSFPT	
配列番号 374	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTIS SLQPEDFAVYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK	
配列番号 375	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSGTGPYGGTYYPDSVKGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQG TLVTSS	10
配列番号 376	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGC GCGAGCGTGGGTGATCGTGTGACCATTACCTGCAGA GCGAGCCAGGGTATTTCTAATTGGCTGGCTTGGTAC CAGCAGAAACCAGGTAAAGCACCGAAACTATTAAT TTATGGTGCTTCTTCTTTGCAAAGCGGGTCCCGTCC CGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACTGATTTTACCC TGACCATTAGCAGCCTGCAACCTGAAGACTTTGCGG TTTATTATTGCCAGCAGTATTCTTCTTTTCTACTAC CTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTA	20
配列番号 377	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCTGGT GCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGG CCTCCGATTTACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCT GGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGG GTGAGCGGTACTGGTCTTATGGTGGTACTTATTAT CCTGATTCTGTAAAGGGTCTTTTACCATTTCACGTG ATAATTGCAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACA GCCTGCGTGCGGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCG CGCGTTGGGGTGATGAGGGTTTTGATATTGGGGCC AAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA	30
配列番号 378	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTIS SLQPEDFAVYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	40
配列番号 379	重鎖 IgG1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSGTGPYGGTYYPDSVKGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQG TLVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFCFVMSHHEALHNHYTQKSLSLSPGK	50

【 0 0 8 8 】

本発明の他の抗体には、アミノ酸またはアミノ酸をコードしている核酸が、突然変異しているが、それでも表 1 中に記載した配列に対して少なくとも 60、70、80、90、



95、96、97、98、および99パーセントの同一性を有するものが含まれる。一部の実施形態では、これには、表1中に記載した配列で示した可変領域と比較して可変領域中の1、2、3、4、または5個以下のアミノ酸が突然変異している一方で、実質的に同じ治療活性を保持している、突然変異アミノ酸配列が含まれる。

#### 【0089】

これらの抗体またはその断片のそれぞれがHER3と結合できるため、VH、VL、完全長軽鎖、および完全長重鎖の配列（アミノ酸配列およびアミノ酸配列をコードしているヌクレオチド配列）を「ミックスアンドマッチ」して本発明の他のHER3結合抗体を作製することができる。そのような「ミックスアンドマッチ」HER3結合抗体は、当分野で知られている結合アッセイ（たとえば、ELISA、および参照によりその全体が本明細書中に組み込まれている国際公開第2012022814号パンフレットに記載されている他のアッセイ）を使用して試験することができる。これらの鎖をミックスアンドマッチした場合、特定のVH/VLの対合からのVH配列を、構造的に類似のVH配列で置き換えるべきである。同様に、特定の完全長重鎖/完全長軽鎖の対合からの完全長重鎖配列を、構造的に類似の完全長重鎖配列で置き換えるべきである。同様に、特定のVH/VLの対合からのVL配列を、構造的に類似のVL配列で置き換えるべきである。同様に、特定の完全長重鎖/完全長軽鎖の対合からの完全長軽鎖配列を、構造的に類似の完全長軽鎖配列で置き換えるべきである。したがって、一態様では、本発明は、配列番号15、33、51、69、87、105、123、141、159、177、195、213、231、249、267、285、303、321、339、357、および375からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、配列番号14、32、50、68、86、104、122、140、158、176、194、212、230、248、266、284、302、320、338、356、および374からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを有しており、抗体がHER3（たとえばヒトおよび/またはカニクイザル）と特異的に結合する、単離したモノクローナル抗体またはその断片を提供する。

#### 【0090】

別の態様では、本発明は、表1中に記載の重鎖および軽鎖のCDR1、CDR2、およびCDR3、またはそれらの組合せを含むHER3結合抗体を提供する。抗体のVH CDR1のアミノ酸配列は、配列番号2、8、20、26、38、44、56、62、74、80、92、98、110、116、128、134、146、152、164、170、182、188、200、206、218、224、236、242、254、260、272、278、290、296、308、314、326、332、344、350、362、および368に示されている。抗体のVH CDR2のアミノ酸配列は、配列番号3、9、21、27、39、45、57、63、75、81、93、99、111、117、129、135、147、153、165、171、183、189、201、207、219、225、237、243、255、261、273、279、291、297、309、315、327、333、345、351、363、および369に示されている。抗体のVH CDR3のアミノ酸配列は、配列番号4、10、22、28、40、46、58、64、76、82、94、100、112、118、130、136、148、154、166、172、184、190、202、208、220、226、238、244、256、262、274、280、292、298、310、316、328、334、346、352、364、および370に示されている。抗体のVL CDR1のアミノ酸配列は、配列番号5、11、23、29、41、47、59、65、77、83、95、101、113、119、131、137、149、155、167、173、185、191、203、209、221、227、239、245、257、263、275、281、293、299、311、317、329、335、347、353、365、および371に示されている。抗体のVL CDR2のアミノ酸配列は、配列番号6、12、24、30、42、48、60、66、78、84、96、102、114、120、132、138、150、156、168、174、186、

192、204、210、222、228、240、246、258、264、276、282、294、300、312、318、330、336、348、354、366、および372に示されている。抗体のVLCDR3のアミノ酸配列は、配列番号7、13、25、31、43、49、61、67、79、85、97、103、115、121、133、139、151、157、169、175、187、193、205、211、223、229、241、247、259、265、277、283、295、301、313、319、331、337、349、355、367、および373に示されている。CDR領域は、カバットシステムを使用して描写されている (Kabat et al., (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Chothia et al., (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917; Chothia et al., (1989) Nature 342: 877-883、およびAl-Lazikani et al., (1997) J. Mol. Biol. 273, 927-948)。

10

**【0091】**

具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号2の重鎖可変領域CDR1、配列番号3のCDR2、配列番号4のCDR3、配列番号5の軽鎖可変領域CDR1、配列番号6のCDR2、および配列番号7のCDR3を含む。

**【0092】**

具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号20の重鎖可変領域CDR1、配列番号21のCDR2、配列番号22のCDR3、配列番号23の軽鎖可変領域CDR1、配列番号24のCDR2、および配列番号25のCDR3を含む。

20

**【0093】**

具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号38の重鎖可変領域CDR1、配列番号39のCDR2、配列番号40のCDR3、配列番号41の軽鎖可変領域CDR1、配列番号42のCDR2、および配列番号43のCDR3を含む。

**【0094】**

具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号56の重鎖可変領域CDR1、配列番号57のCDR2、配列番号58のCDR3、配列番号59の軽鎖可変領域CDR1、配列番号60のCDR2、および配列番号61のCDR3を含む。

**【0095】**

具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号74の重鎖可変領域CDR1、配列番号75のCDR2、配列番号76のCDR3、配列番号77の軽鎖可変領域CDR1、配列番号78のCDR2、および配列番号79のCDR3を含む。

30

**【0096】**

具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号92の重鎖可変領域CDR1、配列番号93のCDR2、配列番号94のCDR3、配列番号95の軽鎖可変領域CDR1、配列番号96のCDR2、および配列番号97のCDR3を含む。

**【0097】**

具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号110の重鎖可変領域CDR1、配列番号111のCDR2、配列番号112のCDR3、配列番号113の軽鎖可変領域CDR1、配列番号114のCDR2、および配列番号115のCDR3を含む。

40

**【0098】**

具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号128の重鎖可変領域CDR1、配列番号129のCDR2、配列番号130のCDR3、配列番号131の軽鎖可変領域CDR1、配列番号132のCDR2、および配列番号133のCDR3を含む。

**【0099】**

具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号146の重鎖可変領域CDR1、配列番号147のCDR2、配列番号148のCDR3、配列番号149の軽鎖可変領域CDR1、配列番号150のCDR2、および配列番号151のCDR3を含む。

50

。

## 【0100】

具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号164の重鎖可変領域CDR1、配列番号165のCDR2、配列番号166のCDR3、配列番号167の軽鎖可変領域CDR1、配列番号168のCDR2、および配列番号169のCDR3を含む

。

## 【0101】

具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号182の重鎖可変領域CDR1、配列番号183のCDR2、配列番号184のCDR3、配列番号185の軽鎖可変領域CDR1、配列番号186のCDR2、および配列番号187のCDR3を含む

10

。

## 【0102】

具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号200の重鎖可変領域CDR1、配列番号201のCDR2、配列番号202のCDR3、配列番号203の軽鎖可変領域CDR1、配列番号204のCDR2、および配列番号205のCDR3を含む

。

## 【0103】

具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号218の重鎖可変領域CDR1、配列番号219のCDR2、配列番号220のCDR3、配列番号221の軽鎖可変領域CDR1、配列番号222のCDR2、および配列番号223のCDR3を含む

20

。

## 【0104】

具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号236の重鎖可変領域CDR1、配列番号237のCDR2、配列番号238のCDR3、配列番号239の軽鎖可変領域CDR1、配列番号240のCDR2、および配列番号241のCDR3を含む

。

## 【0105】

具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号254の重鎖可変領域CDR1、配列番号255のCDR2、配列番号256のCDR3、配列番号257の軽鎖可変領域CDR1、配列番号258のCDR2、および配列番号259のCDR3を含む

30

。

## 【0106】

具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号272の重鎖可変領域CDR1、配列番号273のCDR2、配列番号274のCDR3、配列番号275の軽鎖可変領域CDR1、配列番号276のCDR2、および配列番号277のCDR3を含む

。

## 【0107】

具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号290の重鎖可変領域CDR1、配列番号291のCDR2、配列番号292のCDR3、配列番号293の軽鎖可変領域CDR1、配列番号294のCDR2、および配列番号295のCDR3を含む

40

。

## 【0108】

具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号308の重鎖可変領域CDR1、配列番号309のCDR2、配列番号310のCDR3、配列番号311の軽鎖可変領域CDR1、配列番号312のCDR2、および配列番号313のCDR3を含む

。

## 【0109】

具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号326の重鎖可変領域CDR1、配列番号327のCDR2、配列番号328のCDR3、配列番号329の軽鎖可変領域CDR1、配列番号330のCDR2、および配列番号331のCDR3を含む

50

。

## 【0110】

具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号344の重鎖可変領域CDR1、配列番号345のCDR2、配列番号346のCDR3、配列番号347の軽鎖可変領域CDR1、配列番号348のCDR2、および配列番号349のCDR3を含む。

。

## 【0111】

具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号362の重鎖可変領域CDR1、配列番号363のCDR2、配列番号364のCDR3、配列番号365の軽鎖可変領域CDR1、配列番号366のCDR2、および配列番号367のCDR3を含む。

10

。

## 【0112】

具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号15のVHおよび配列番号14のVLを含む。具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号33のVHおよび配列番号32のVLを含む。具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号51のVHおよび配列番号50のVLを含む。具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号69および配列番号68のVLを含む。具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号87のVHおよび配列番号86のVLを含む。具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号105のVHおよび配列番号104のVLを含む。具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号123のVHおよび配列番号122のVLを含む。具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号141のVHおよび配列番号140のVLを含む。具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号159のVHおよび配列番号158のVLを含む。具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号177のVHおよび配列番号176のVLを含む。具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号195のVHおよび配列番号194のVLを含む。具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号213のVHおよび配列番号212のVLを含む。具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号231のVHおよび配列番号230のVLを含む。具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号249のVHおよび配列番号248のVLを含む。具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号267のVHおよび配列番号266のVLを含む。具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号285のVHおよび配列番号284のVLを含む。具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号303のVHおよび配列番号302のVLを含む。具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号321のVHおよび配列番号320のVLを含む。具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号339のVHおよび配列番号338のVLを含む。具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号357のVHおよび配列番号356のVLを含む。具体的な実施形態では、HER3と結合する抗体は、配列番号375のVHおよび配列番号374のVLを含む。

20

30

## 【0113】

40

本明細書中で使用するヒト抗体は、抗体の可変領域または完全長鎖がヒト生殖系列免疫グロブリン遺伝子を使用する系から得られた場合、特定の生殖系列配列「の産物である」または「それに由来する」重鎖もしくは軽鎖の可変領域または完全長の重鎖もしくは軽鎖を含む。そのような系には、ヒト免疫グロブリン遺伝子を保有するトランスジェニックマウスを目的の抗原で免疫化すること、またはファージ上にディスプレイされるヒト免疫グロブリン遺伝子ライブラリを目的の抗原でスクリーニングすることが含まれる。ヒト生殖系列免疫グロブリン配列「の産物である」または「それに由来する」ヒト抗体は、ヒト抗体のアミノ酸配列をヒト生殖系列免疫グロブリンのアミノ酸配列と比較し、配列がヒト抗体配列と最も近い（すなわち最大の%同一性の）ヒト生殖系列免疫グロブリン配列を選択することによって、そうであると同定することができる。特定のヒト生殖系列免疫グロブ

50

リン配列「の産物である」または「それに由来する」ヒト抗体は、たとえば、天然に存在する体細胞突然変異または部位特異的突然変異の意図的導入が原因で、生殖系列配列と比較してアミノ酸の相違を含有し得る。しかし、VHまたはVLのフレームワーク領域中で、選択されたヒト抗体は、典型的には、ヒト生殖系列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とアミノ酸配列が少なくとも90%同一であり、ヒト抗体を、他の種の生殖系列免疫グロブリンアミノ酸配列（たとえばネズミ生殖系列配列）と比較した場合にヒトであると同定するアミノ酸残基を含有する。ある特定の事例では、ヒト抗体は、生殖系列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と、アミノ酸配列が少なくとも60%、70%、80%、90%、もしくは少なくとも95%、またはさらには少なくとも96%、97%、98%、もしくは99%同一であり得る。典型的には、組換えヒト抗体は、VHまたはVLのフレームワーク領域中のヒト生殖系列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と、10個以下のアミノ酸の相違を示す。ある特定の事例では、ヒト抗体は、生殖系列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と、5個以下、またはさらには4、3、2、もしくは1個以下のみのアミノ酸の相違を示し得る。代表的ないくつかのHER3抗体についてのVHおよびVLの生殖系列配列を使用した様々な生殖系列のバージョンは、参照によりその全体が本明細書中に組み込まれている国際公開第2012022814号パンフレットに示されている。

#### 【0114】

本明細書中に開示する抗体は、単鎖抗体、ジアボディ、ドメイン抗体、ナノボディ、およびユニボディの誘導体であってよい。さらに別の実施形態では、本発明は、表1中に記載した配列と相同的であるアミノ酸配列を含む抗体またはその断片を提供し、前記抗体は、HER3タンパク質（たとえばヒトおよび/またはカニクイザルHER3）と結合し、表1中に記載のこれらの抗体の所望の機能的特性を保持している。

#### 【0115】

たとえば、本発明は、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む単離したモノクローナル抗体（またはその機能的断片）を提供し、重鎖可変領域は、配列番号15、33、51、69、87、105、123、141、159、177、195、213、231、249、267、285、303、321、339、357、および375からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%同一であるアミノ酸を含み、軽鎖可変領域は、配列番号14、32、50、68、86、104、122、140、158、176、194、212、230、248、266、284、302、320、338、356、および374からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み、抗体は、HER3（たとえばヒトおよび/またはカニクイザルHER3）と結合し、HER3のシグナル伝達活性を中和し、これは、リン酸化アッセイまたはHERシグナル伝達の他の測度で測定することができる（たとえば、国際公開第2012022814号パンフレットに記載のホスホ-HER3アッセイ、ホスホ-Aktアッセイ、細胞増殖、およびリガンド遮断アッセイ）。また、本発明の範囲内には、可変の重鎖および軽鎖の親ヌクレオチド配列、ならびに哺乳動物細胞中での発現に最適化された完全長重鎖および軽鎖の配列も含まれる。本発明の他の抗体には、突然変異しているが、それでも上述の配列に対して少なくとも60、70、80、90、95、または98%パーセントの同一性を有するアミノ酸または核酸が含まれる。一部の実施形態では、これには、上述の配列で示した可変領域と比較して、可変領域中の1、2、3、4、または5個以下のアミノ酸がアミノ酸の欠失、挿入、または置換によって突然変異している突然変異アミノ酸配列が含まれる。

#### 【0116】

他の実施形態では、VHおよび/またはVLのアミノ酸配列は、表1中に記載の配列と50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%同一であり得る。他の実施形態では、VHおよび/またはVLのアミノ酸配列は、1

、2、3、4、または5個以下のアミノ酸位置でのアミノ酸置換以外は同一であり得る。表1中に記載した抗体のVHおよびVLの領域と高い(すなわち80%以上)の同一性を有するVHおよびVLの領域を有する抗体は、突然変異誘発(たとえば部位特異的またはPCR媒介性の突然変異誘発)、次いで、本明細書中に記載の機能的アッセイを使用した、保持されている機能についての、コードされている変更された抗体の試験によって得ることができる。

【0117】

他の実施形態では、重鎖および/または軽鎖のヌクレオチド配列の可変領域は、上述の配列と60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%同一であり得る。

10

【0118】

ある特定の実施形態では、本発明の抗体は、CDR1、CDR2、およびCDR3の配列を含む重鎖可変領域と、CDR1、CDR2、およびCDR3の配列を含む軽鎖可変領域とを有しており、これらのCDR配列のうちの1つまたは複数は、本明細書中に記載の抗体に基づく指定のアミノ酸配列またはその保存的修飾を有しており、抗体は、本発明のHER3結合抗体の所望の機能的特性を保持している。

【0119】

したがって、本発明は、CDR1、CDR2、およびCDR3の配列を含む重鎖可変領域と、CDR1、CDR2、およびCDR3の配列を含む軽鎖可変領域とからなる単離したHER3モノクローナル抗体またはその断片を提供し、重鎖可変領域CDR1アミノ酸配列は、配列番号2、8、20、26、38、44、56、62、74、80、92、98、110、116、128、134、146、152、164、170、182、188、200、206、218、224、236、242、254、260、272、278、290、296、308、314、326、332、344、350、362、および368、ならびにその保存的修飾からなる群から選択され、重鎖可変領域CDR2アミノ酸配列は、配列番号3、9、21、27、39、45、57、63、75、81、93、99、111、117、129、135、147、153、165、171、183、189、201、207、219、225、237、243、255、261、273、279、291、297、309、315、327、333、345、351、363、および369、ならびにその保存的修飾からなる群から選択され、重鎖可変領域CDR3アミノ酸配列は、配列番号4、10、22、28、40、46、58、64、76、82、94、100、112、118、130、136、148、154、166、172、184、190、202、208、220、226、238、244、256、262、274、280、292、298、310、316、328、334、346、352、364、および370、ならびにその保存的修飾からなる群から選択され、軽鎖可変領域CDR1アミノ酸配列は、配列番号5、11、23、29、41、47、59、65、77、83、95、101、113、119、131、137、149、155、167、173、185、191、203、209、221、227、239、245、257、263、275、281、293、299、311、317、329、335、347、353、365、および371、ならびにその保存的修飾からなる群から選択され、軽鎖可変領域CDR2アミノ酸配列は、配列番号6、12、24、30、42、48、60、66、78、84、96、102、114、120、132、138、150、156、168、174、186、192、204、210、222、228、240、246、258、264、276、282、294、300、312、318、330、336、348、354、366、および372、ならびにその保存的修飾からなる群から選択され、CDR3の軽鎖可変領域アミノ酸配列は、配列番号7、13、25、31、43、49、61、67、79、85、97、103、115、121、133、139、151、157、169、175、187、193、205、211、223、229、241、247、259、265、277、283、295、301、313、319、331、337、349、355、367、および373、ならびにその保存的修飾からなる群

20

30

40

50

から選択され、抗体またはその断片は、HER3と特異的に結合し、HERシグナル伝達経路を阻害することによってHER3活性を中和し、これは、リン酸化アッセイまたはHERシグナル伝達の他の測度で測定することができる（たとえば、国際公開第2012022814号パンフレットに記載のホスホ-HER3アッセイ、ホスホ-Aktアッセイ、細胞増殖、およびリガンド遮断アッセイ）。

#### 【0120】

別の例では、単離した抗体またはその断片は、表1中に記載の抗体と交叉競合する。抗体は、配列番号15、配列番号33、配列番号51、配列番号69、配列番号87、配列番号105、配列番号123、配列番号141、配列番号159、配列番号177、配列番号195、配列番号213、配列番号231、配列番号249、配列番号267、配列番号285、配列番号303、配列番号321、配列番号339、配列番号357、および配列番号375からなる群から選択されるVH、ならびに配列番号14、配列番号32、配列番号50、配列番号68、配列番号86、配列番号104、配列番号122、配列番号140、配列番号158、配列番号176、配列番号194、配列番号212、配列番号230、配列番号248、配列番号266、配列番号284、配列番号302、配列番号320、配列番号338、配列番号356、および配列番号374からなる群から選択されるVL、またはそれらの97～99パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含むことができる。

10

#### 【0121】

別の例では、単離した抗体またはその断片は、配列番号2、20、38、56、74、92、110、128、146、164、182、200、218、236、254、272、290、308、326、344、および362からなる群から選択される重鎖可変領域CDR1、配列番号3、21、39、57、75、93、111、129、147、165、183、201、219、237、255、273、291、309、327、345、および363からなる群から選択されるCDR2、配列番号4、22、40、58、76、94、112、130、148、166、184、202、220、238、256、274、292、310、328、346、および364からなる群から選択されるCDR3、配列番号5、23、41、59、77、95、113、131、149、167、185、203、221、239、257、275、293、311、329、347、および365からなる群から選択される軽鎖可変領域CDR1、配列番号6、24、42、60、78、96、114、132、150、166、186、204、222、240、258、276、294、312、330、348、および366からなる群から選択されるCDR2、ならびに配列番号7、25、43、61、79、97、115、133、151、169、187、205、223、241、259、277、295、313、331、349、および367からなる群から選択されるCDR3を含む。

20

30

#### 【0122】

具体例では、単離した抗体またはその断片は、配列番号128の重鎖可変領域CDR1、配列番号129のCDR2、配列番号130のCDR3、配列番号131の軽鎖可変領域CDR1、配列番号132のCDR2、および配列番号133のCDR3を含む。

40

#### 【0123】

本発明において使用する抗体は、Fab、F(ab<sub>2</sub>)'、F(ab)<sub>2</sub>'、scFv、VHH、VH、VL、dAbからなる群から選択される、HER3と結合する抗体の断片であってよい。

#### 【0124】

また、本発明には、表1中に記載のHER3結合抗体と同じエピトープと相互作用する（たとえば、結合、立体障害、安定化/不安定化、空間分布によって）抗体も含まれる。

#### 【0125】

本発明は、HER3タンパク質（たとえばヒトおよび/またはカニクイザル/マウス/ラットHER3）と特異的に結合する、完全にヒトである抗体を提供する。キメラまたは

50

ヒト化抗体と比較して、本発明のヒトHER3結合抗体は、ヒト対象に投与した場合にさらに低減した抗原性を有する。

【0126】

ヒトHER3結合抗体は、当分野で知られている方法を使用して作製することができる。たとえば、ヒューマニアリング技術は、非ヒト抗体を、操作したヒト抗体にするために使用されている。米国特許出願公開第20050008625号明細書は、非ヒト抗体のものと比較して同じ結合特徴を維持するまたはより良好な結合特徴を提供しつつ、抗体において非ヒト抗体の可変領域をヒト可変領域で置き換えるための *in vivo* 方法を記載している。

【0127】

別の態様では、本発明は、本発明のHER3結合抗体またはその断片を含む二重パラトープ性、二重特異性、または多特異性の分子を特長とする。本発明の抗体またはその断片を、別の機能的分子、たとえば別のペプチドまたはタンパク質（たとえば受容体に対する別の抗体またはリガンド）で誘導体化する、またはそれと連結させて、少なくとも2つの異なる結合部位または標的分子と結合する二重特異性分子を作製することができる。実際、本発明の抗体を、1つより多くの他の機能的分子で誘導体化する、またはそれと連結させて、2つ以上の結合部位および/または標的分子と結合する二重パラトープ性または多重特異性の分子を作製し得る；そのような二重パラトープ性または多重特異性の分子。本発明の二重特異性分子を作製するために、二重特異性分子がもたらされるように、本発明の抗体を、別の抗体、抗体断片、ペプチド、または結合模倣体などの1つまたは複数の他の結合分子と機能的に連結させる（たとえば、化学的カップリング、遺伝子融合、非共有会合、または他の方法による）ことができる。

【0128】

PI3K阻害剤

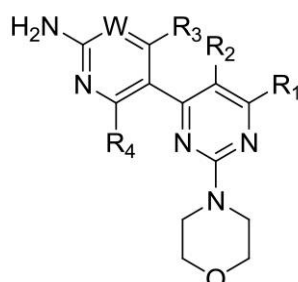
PI3キナーゼ阻害剤には、それだけには限定されないが、4-[2-(1H-インダゾール-4-イル)-6-[[4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]メチル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]モルホリン(GDC0941としても知られ、PCT国際公開第09/036082号パンフレットおよび同第09/055730号パンフレットに記載されている)、2-メチル-2-[4-[3-メチル-2-オキソ-8-(キノリン-3-イル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル]フェニル]プロピオニトリル(BEZ235またはNVP-BEZ235として知られ、PCT国際公開第06/122806号パンフレットに記載されている)、BK120、ならびに(S)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-アミド1-(4-メチル-5-[2-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)-ピリジン-4-イル]-チアゾール-2-イル)-アミド(BYL719として知られる)を含めることができる。

【0129】

一例では、本発明の組合せ物には、式(I)の化合物からなる群から選択されるPI3K阻害剤：

【0130】

【化3】



(I)

10

20

30

40

50



[ 式中、 $W$ は $CR_w$ または $N$ であり、

$R_w$ は以下からなる群から選択され：

- ( 1 ) 水素、
- ( 2 ) シアノ、
- ( 3 ) ハロゲン、
- ( 4 ) メチル、
- 5 ) トリフルオロメチル、
- ( 6 ) スルホンアミド、

$R_1$ は以下からなる群から選択され：

10

- ( 1 ) 水素、
- ( 2 ) シアノ、
- ( 3 ) ニトロ、
- ( 4 ) ハロゲン、
- ( 5 ) 置換および非置換のアルキル、
- ( 6 ) 置換および非置換のアルケニル、
- ( 7 ) 置換および非置換のアルキニル、
- ( 8 ) 置換および非置換のアリール、
- ( 9 ) 置換および非置換のヘテロアリール、
- ( 10 ) 置換および非置換のヘテロシクリル、
- ( 11 ) 置換および非置換のシクロアルキル、
- ( 12 ) -  $CO R_{1a}$ 、
- ( 13 ) -  $CO_2 R_{1a}$ 、
- ( 14 ) -  $CON R_{1a} R_{1b}$ 、
- ( 15 ) -  $NR_{1a} R_{1b}$ 、
- ( 16 ) -  $NR_{1a} CO R_{1b}$ 、
- ( 17 ) -  $NR_{1a} SO_2 R_{1b}$ 、
- ( 18 ) -  $OCOR_{1a}$ 、
- ( 19 ) -  $OR_{1a}$ 、
- ( 20 ) -  $SR_{1a}$ 、
- ( 21 ) -  $SOR_{1a}$ 、
- ( 23 ) -  $SO_2 NR_{1a} R_{1b}$

20

$R_{1a}$  および  $R_{1b}$  は、独立して以下からなる群から選択され：

- ( a ) 水素、
- ( b ) 置換または非置換のアルキル、
- ( c ) 置換および非置換のアリール、
- ( d ) 置換および非置換のヘテロアリール、
- ( e ) 置換および非置換のヘテロシクリル、ならびに
- ( f ) 置換および非置換のシクロアルキル、

30

$R_2$ は以下からなる群から選択され：

40

- ( 1 ) 水素、
- ( 2 ) シアノ、
- ( 3 ) ニトロ、
- ( 4 ) ハロゲン、
- ( 5 ) ヒドロキシ、
- ( 6 ) アミノ、
- ( 7 ) 置換および非置換のアルキル、
- ( 8 ) -  $CO R_{2a}$ 、ならびに
- ( 9 ) -  $NR_{2a} CO R_{2b}$

$R_{2a}$  および  $R_{2b}$  は、独立して以下からなる群から選択され：

50

- (a) 水素、および  
 (b) 置換または非置換のアルキル；  
 $R_3$  は以下からなる群から選択され：  
 (1) 水素、  
 (2) シアノ、  
 (3) ニトロ、  
 (4) ハロゲン、  
 (5) 置換および非置換のアルキル、  
 (6) 置換および非置換のアルケニル、  
 (7) 置換および非置換のアルキニル、  
 (8) 置換および非置換のアリール、  
 (9) 置換および非置換のヘテロアリール、  
 (10) 置換および非置換のヘテロシクリル、  
 (11) 置換および非置換のシクロアルキル、  
 (12)  $-COR_{3a}$ 、  
 (14)  $-NR_{3a}R_{3b}$   
 (13)  $-NR_{3a}COR_{3b}$ 、  
 (15)  $-NR_{3a}SO_2R_{3b}$ 、  
 (16)  $-OR_{3a}$ 、  
 (17)  $-SR_{3a}$ 、  
 (18)  $-SOR_{3a}$ 、  
 (19)  $-SO_2R_{3a}$   
 $R_{3a}$  および  $R_{3b}$  は、独立して以下からなる群から選択され：  
 (a) 水素、  
 (b) 置換または非置換のアルキル、  
 (c) 置換および非置換のアリール、  
 (d) 置換および非置換のヘテロアリール、  
 (e) 置換および非置換のヘテロシクリル、ならびに  
 (f) 置換および非置換のシクロアルキル、ならびに  
 $R_4$  は以下からなる群から選択される：  
 (1) 水素、および  
 (2) ハロゲン] または薬学的に許容されるその塩が含まれる。

10

20

30

## 【0131】

式(I)の化合物の定義において使用されている基および記号は、参照によりその全体が本出願内に取り込まれた刊行物である国際特許第07/084786号パンフレット中に開示されている意味を有する。

## 【0132】

式(I)のPI3K阻害化合物は、遊離塩基または薬学的に許容されるその塩の形態で組合せて存在し得る。式(I)の化合物の適切な塩には、以下に限定されないが、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼン  
 スルホン酸塩、硫酸水素塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、ジグル  
 コン酸塩、シクロペンタプロピオン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、グル  
 コ酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、フマル酸塩、塩  
 酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレ  
 イン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩  
 、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリ  
 ン酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、pトルエン  
 スルホン酸塩、およびウンデカン酸塩が含まれる。また、基本の窒素含有基は、メチル、  
 エチル、プロピル、およびブチルの塩化物、臭化物、およびヨウ化物などのハロゲン化アル  
 キル、ジメチル、ジエチル、ジブチル、およびジアミルの硫酸塩などの硫酸ジアルキル

40

50

、デシル、ラウリル、ミリスチル、およびステアリルの塩化物、臭化物、およびヨウ化物などの長鎖ハロゲン化物、ベンジルおよびフェネチルの臭化物などのハロゲン化アラルキル等の薬剤を用いて四級化することができる。

#### 【0133】

式(Ⅰ)の化合物の適切な塩には、それだけには限定されないが、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム塩などの、アルカリおよびアルカリ土類金属に基づく陽イオン、ならびに、それだけには限定されないが、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミンなどを含めた、無毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、およびアミン陽イオンがさらに含まれる。塩基付加塩の形成に有用な他の代表的な有機アミンには、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン、ピリジン、ピコリン、トリエタノールアミンなど、ならびにアルギニン、リシン、およびオルニチンなどの塩基性アミノ酸が含まれる。

10

#### 【0134】

本発明の組合せ物における使用に式(Ⅰ)の好ましい化合物は、PI3K阻害剤5-(2,6-ジ-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル)-4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルアミン(BKM120としても知られる)またはその塩酸塩である。この化合物の合成は、その内容が本明細書中に参照により組み込まれている国際公開第2007/084786号パンフレット中、実施例10として記載されている。

20

#### 【0135】

組合せ物および投与の使用

本発明に従って、HER3アンタゴニストとPI3K阻害剤の組合せ物は、乳がん脳転移の処置において、それを必要としている対象において、対象に、(a)有効量のホスファチジルイノシトール3-キナーゼ、たとえば式(Ⅰ)の化合物からなる群から選択されるものと、(b)有効量のHER3アンタゴニストとを含む医薬組合せ物を投与することによって使用し得る。好ましくは、これらの治療剤は、組み合わせた場合に、どちらの単独療法と比較しても、たとえば乳がん脳転移の進行の遅延に関してまたは腫瘍体積の変化に関して、併用で有益な効果、たとえば相乗的または改善された抗増殖効果をもたらす、治療上有効な用量で投与する。投与は別々、同時、または逐次的であり得る。一実施形態では、乳がんはHER2陽性であり、エクソン1、2、5、7、9、または20中(たとえば、エクソン9のE545K中またはエクソン20のH1047R中)に1つまたは複数のPIK3CA突然変異を有することが決定されている。

30

#### 【0136】

一態様では、本発明は、上述の(a)式(Ⅰ)の化合物からなる群から選択されるホスファチジルイノシトール3-キナーゼまたは薬学的に許容されるその塩と、(b)HER3抗体またはその断片との組合せ物を、乳がん脳転移に対して治療上有効な量で、それを必要としている対象に投与することを含む、乳がん脳転移を処置する方法に関する。一実施形態では、乳がんはHER2陽性である。別の実施形態では、乳がんはHER2陽性であり、1つまたは複数のPIK3CA突然変異、たとえば、エクソン1、2、5、7、9、または20中のもの(たとえば、エクソン9のE545K中またはエクソン20のH1047R中)を有することが決定されている。

40

#### 【0137】

一態様では、本発明は、乳がん脳転移を処置するための医薬を調製するための、上述の(a)式(Ⅰ)の化合物からなる群から選択されるホスファチジルイノシトール3-キナーゼまたは薬学的に許容されるその塩と、(b)HER3抗体またはその断片との組合せ物の使用に関する。一実施形態では、乳がんはHER2陽性である。別の実施形態では、乳がんはHER2陽性であり、1つまたは複数のPIK3CA突然変異、たとえば、エクソン1、2、5、7、9、または20中のもの(たとえば、エクソン9のE545K中またはエクソン20のH1047R中)を有することが決定されている。

50

## 【 0 1 3 8 】

乳がん脳転移を有する患者には、本発明に従った前記乳がん脳転移の処置のために、本明細書中に記載の ( a ) 式 ( I ) の化合物からなる群から選択されるホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ阻害剤または薬学的に許容されるその塩と、 ( b ) H e r 3 アンタゴニストを含む組合せ物を、別々に、同時に、または逐次的に投与し得る。

## 【 0 1 3 9 】

ホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ阻害剤と H e r 3 アンタゴニストの投与は、たとえば症状の軽減、進行の遅延、または阻害に関して、有益な効果、たとえば、組合せ物の個々の治療剤の単独療法と比較した治療効果、たとえば相乗的な治療効果だけでなく、本発明の組合せ物において使用する薬学的治療剤のうち的一方のみを施用する単独療法と比較して、さらなる驚くべき有益な効果、たとえばより少ない副作用、生活の質の改善、または罹患率の減少ももたらし得る。一実施形態では、脳転移の進行が低減する。

## 【 0 1 4 0 】

さらなる利点は、より低い用量のホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ阻害剤と H e r 3 アンタゴニストの治療剤を、たとえば、多くの場合は用量が必ずしも少ないだけでなく、より少ない頻度で施用されるように使用できること、または、治療剤のうち的一方単独で観察される副作用の発生率を減退させるために使用できることである。処置する患者の要望および要件に従うものである。

## 【 0 1 4 1 】

確立された試験モデルによって、ホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ阻害剤と H e r 3 アンタゴニストが、本明細書中に上述した有益な効果をもたらすことを示すことができる。当業者は、そのような有益な効果を証明するために、関連する試験モデルを選択する能力を十分に有する。ホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ阻害剤と H e r 3 アンタゴニストの薬理活性は、本明細書中で以下に本質的に記載のように、たとえば、臨床研究または *i n v i t r o* 試験手順において実証し得る。

## 【 0 1 4 2 】

乳がん脳転移を処置するためのそれぞれの治療剤の最適な用量は、公知の方法を使用してそれぞれの個体について経験的に決定することができ、それだけには限定されないが、疾患の進行の度合、個体の年齢、体重、全体的な健康、性別、および食習慣、投与の時間および経路、ならびに個体が摂取している他の医薬品を含めた様々な要因に依存するであろう。最適な用量は、当分野で周知のルーチン的な試験および手順を使用して確立し得る。

## 【 0 1 4 3 】

単一の剤形を生成するために担体材料と合わせ得るそれぞれの治療剤の量は、処置する個体および特定の投与様式に応じて変動する。一部の実施形態では、本明細書中に記載した薬剤の組合せを含有する単位剤形は、組合せのそれぞれの薬剤を、薬剤を単独で投与する場合に典型的に投与する量で含有する。

## 【 0 1 4 4 】

用量の頻度は、使用する化合物および処置する特定の状態に応じて変動し得る。一般に、有効な治療を提供するために十分である、最小用量の使用が好ましい。患者は、一般に、当業者に慣用の、処置する状態に適したアッセイを使用して、治療の有効性についてモニタリングし得る。

## 【 0 1 4 5 】

毒性なしに有効性をもたらす薬物化合物の最適な比、個々および組合せの用量、ならびに濃度は、標的部位への治療剤の利用可能度の動力学に基づいており、当業者に知られている方法を使用して決定する。

## 【 0 1 4 6 】

治療剤および診断剤の配合物は、たとえば、凍結乾燥粉末、スラリー、水溶液、ローション、または懸濁液の形態の、生理的に許容される担体、賦形剤、または安定化剤と混合することによって調製することができる (たとえば、Hardman et al., (2001) Goodman a

10

20

30

40

50

nd Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, N. Y., Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, N.Y., Avis, et al. (eds.) (1993) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Marcel Dekker, NY, Lieberman, et al. (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY, Lieberman, et al. (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY, Weiner and Kotkoskie (2000) Excipient Toxicity and Safety, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.を参照)。

#### 【 0 1 4 7 】

治療剤の投与レジメンの選択は、実体の血清または組織代謝回転速度、症状のレベル、  
実体の免疫原性、および生物学的マトリックス中における標的細胞の到達性を含めたいく  
つかの要因に依存する。ある特定の実施形態では、投与レジメンは、患者に送達される治  
療剤の量を最大限にし、これは許容される副作用のレベルと調和している。したがって、  
送達する生物剤の量は、特定の实体および処置する状態の重篤度に部分的に依存する。抗  
体、サイトカイン、および小分子の適切な用量を選択するための指針が利用可能である（  
たとえば、Wawrzynczak (1996) Antibody Therapy, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK, Kresina (ed.) (1991) Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis, Marcel Dekker, New York, N.Y., Bach (ed.) (1993) Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases, Marcel Dekker, New York, N.Y., Baert et al., (2003) New Engl. J. Med. 348:601-608, Milgrom et al., (1999) New Engl. J. Med. 341:1966-1973, Slamon et al., (2001) New Engl. J. Med. 344:783-792, Beniaminovitz et al., (2000) New Engl. J. Med. 342:613-619, Ghosh et al., (2003) New Engl. J. Med. 348:24-32, Lipsky et al., (2000) New Engl. J. Med. 343:1594-1602を参照)。

#### 【 0 1 4 8 】

本発明の Her 3 抗体またはその断片を含む組合せ物は、PI3K 阻害剤と別々にまたは同時に提供することができ、抗体を含む組成物は、持続注入によって、または、たとえば、1日、1週間の間隔、もしくは1週間に1～7回の用量によって提供することができる。用量は、静脈内、皮下、局所、経口、経鼻、直腸、筋肉内、脳内、または吸入によって提供し得る。具体的な用量プロトコールは、顕著な望ましくない副作用を回避する、最大の用量または用量頻度を含むものである。合計週間用量は、少なくとも  $0.05 \mu\text{g} / \text{kg}$ 、  
体重  $1 \text{ kg}$ 、少なくとも  $0.2 \mu\text{g} / \text{kg}$ 、少なくとも  $0.5 \mu\text{g} / \text{kg}$ 、少なくとも  $1 \mu\text{g} / \text{kg}$ 、少なくとも  $10 \mu\text{g} / \text{kg}$ 、少なくとも  $100 \mu\text{g} / \text{kg}$ 、少なくとも  $0.2 \text{ mg} / \text{kg}$ 、少なくとも  $1.0 \text{ mg} / \text{kg}$ 、少なくとも  $2.0 \text{ mg} / \text{kg}$ 、少なくとも  $10 \text{ mg} / \text{kg}$ 、少なくとも  $25 \text{ mg} / \text{kg}$ 、または少なくとも  $50 \text{ mg} / \text{kg}$  であり得る（たとえば、Yang et al., (2003) New Engl. J. Med. 349:427-434, Herold et al., (2002) New Engl. J. Med. 346:1692-1698, Liu et al., (1999) J. Neurol. Neurosurg. Psych. 67:451-456, Portielji et al., (2003) Cancer Immunol. Immunother. 52:133-144を参照)。抗体またはその断片の所望の用量は抗体またはポリペプチドとほぼ同じであり、  
モル/体重  $1 \text{ kg}$  基準である。抗体またはその断片の所望の血漿濃度は、概ねのモル/体重  $1 \text{ kg}$  基準である。用量は、少なくとも  $15 \mu\text{g}$ 、少なくとも  $20 \mu\text{g}$ 、少なくとも  $25 \mu\text{g}$ 、少なくとも  $30 \mu\text{g}$ 、少なくとも  $35 \mu\text{g}$ 、少なくとも  $40 \mu\text{g}$ 、少なくとも  $45 \mu\text{g}$ 、少なくとも  $50 \mu\text{g}$ 、少なくとも  $55 \mu\text{g}$ 、少なくとも  $60 \mu\text{g}$ 、少なくとも  $65 \mu\text{g}$ 、少なくとも  $70 \mu\text{g}$ 、少なくとも  $75 \mu\text{g}$ 、少なくとも  $80 \mu\text{g}$ 、少なくとも  $85 \mu\text{g}$ 、少なくとも  $90 \mu\text{g}$ 、少なくとも  $95 \mu\text{g}$ 、または少なくとも  $100 \mu\text{g}$  であり得る。対象に投与する用量の回数は、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12回以上であり得る。

#### 【 0 1 4 9 】

本発明の抗体またはその断片では、患者に投与する用量は、患者の体重の  $0.0001 \text{ mg} / \text{kg}$  から  $100 \text{ mg} / \text{kg}$  であり得る。用量は、患者の体重の  $0.0001 \text{ mg} / \text{kg}$  から  $20 \text{ mg} / \text{kg}$  の間、 $0.0001 \text{ mg} / \text{kg}$  から  $10 \text{ mg} / \text{kg}$  の間、 $0.0$

0.01 mg/kg から 5 mg/kg の間、0.0001 から 2 mg/kg の間、0.0001 から 1 mg/kg の間、0.0001 mg/kg から 0.75 mg/kg の間、0.0001 mg/kg から 0.5 mg/kg の間、0.0001 mg/kg から 0.25 mg/kg、0.0001 から 0.15 mg/kg、0.0001 から 0.10 mg/kg、0.0001 から 0.5 mg/kg、0.01 から 0.25 mg/kg、または 0.01 から 0.10 mg/kg であり得る。一例では、用量は、重量に基づいて、たとえば、3 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、30 mg/kg、40 mg/kg、50 mg/kg、60 mg/kg、70 mg/kg、80 mg/kg、90 mg/kg、100 mg/kg、または固定量として、たとえば、75 mg、150 mg、300 mg、500 mg、700 mg、1000 mg で送達し得る。

10

**【0150】**

本発明の抗体またはその断片の単位用量は、0.1 mg から 20 mg、0.1 mg から 15 mg、0.1 mg から 12 mg、0.1 mg から 10 mg、0.1 mg から 8 mg、0.1 mg から 7 mg、0.1 mg から 5 mg、0.1 から 2.5 mg、0.25 mg から 20 mg、0.25 から 15 mg、0.25 から 12 mg、0.25 から 10 mg、0.25 から 8 mg、0.25 mg から 7 mg、0.25 mg から 5 mg、0.5 mg から 2.5 mg、1 mg から 20 mg、1 mg から 15 mg、1 mg から 12 mg、1 mg から 10 mg、1 mg から 8 mg、1 mg から 7 mg、1 mg から 5 mg、または 1 mg から 2.5 mg であり得る。

**【0151】**

20

本発明の抗体またはその断片の用量は、対象において少なくとも 0.1 µg/ml、少なくとも 0.5 µg/ml、少なくとも 1 µg/ml、少なくとも 2 µg/ml、少なくとも 5 µg/ml、少なくとも 6 µg/ml、少なくとも 10 µg/ml、少なくとも 15 µg/ml、少なくとも 20 µg/ml、少なくとも 25 µg/ml、少なくとも 50 µg/ml、少なくとも 100 µg/ml、少なくとも 125 µg/ml、少なくとも 150 µg/ml、少なくとも 175 µg/ml、少なくとも 200 µg/ml、少なくとも 225 µg/ml、少なくとも 250 µg/ml、少なくとも 275 µg/ml、少なくとも 300 µg/ml、少なくとも 325 µg/ml、少なくとも 350 µg/ml、少なくとも 375 µg/ml、または少なくとも 400 µg/ml の血清力価を達成し得る。あるいは、本発明の抗体またはその断片の用量は、対象において少なくとも 0.1 µg/ml、少なくとも 0.5 µg/ml、少なくとも 1 µg/ml、少なくとも、2 µg/ml、少なくとも 5 µg/ml、少なくとも 6 µg/ml、少なくとも 10 µg/ml、少なくとも 15 µg/ml、少なくとも 20 µg/ml、少なくとも 25 µg/ml、少なくとも 50 µg/ml、少なくとも 100 µg/ml、少なくとも 125 µg/ml、少なくとも 150 µg/ml、少なくとも 175 µg/ml、少なくとも 200 µg/ml、少なくとも 225 µg/ml、少なくとも 250 µg/ml、少なくとも 275 µg/ml、少なくとも 300 µg/ml、少なくとも 325 µg/ml、少なくとも 350 µg/ml、少なくとも 375 µg/ml、または少なくとも 400 µg/ml の血清力価を達成し得る

30

**【0152】**

40

本発明の抗体またはその断片の用量は繰り返してもよく、投与は少なくとも 1 日、2 日、3 日、5 日、7 日、10 日、15 日、21 日、30 日、45 日、2 カ月、75 日、3 カ月、または少なくとも 6 カ月隔てられていてもよい。

**【0153】**

一実施形態では、組合せ物の Her3 アンタゴニストを、5 ~ 14 日毎に、20 mg/ml ~ 40 mg/ml の用量で投与する。一実施形態では、組合せ物の Her3 アンタゴニスト MOR10703 を、7 日毎に、20 mg/ml の用量で投与する。一実施形態では、組合せ物の Her3 アンタゴニスト MOR10703 を、7 日毎に、20 mg/ml + / - 10 mg/ml の用量で投与する。一実施形態では、組合せ物の Her3 アンタゴニスト MOR10703 を、14 日毎に、20 mg/ml + / - 10 mg/ml の用量で

50

投与する。一実施形態では、組合せ物のH e r 3アンタゴニストM O R 1 0 7 0 3を、21日毎に、20mg/ml + / - 10mg/mlの用量で投与する。

【0154】

組合せ物のP I 3 K阻害剤は、好ましくは、1日1回、約0.001から1000mg/体重1kg/日までの範囲の用量、より好ましくは1.0から30mg/体重1kgまでで投与する。一実施形態では、式Iの化合物の用量は、約10mgから約2000mgの範囲/人/日である。一例では、1.0から30mg/体重1kgである。好ましい一実施形態では、式(I)の化合物の用量は、特に温血動物がヒトの成人である場合に、約60mg/日から約120mg/日の範囲である。好ましくは、式(I)の化合物の用量は、ヒトの成人において約60mg/日から約100mg/日の範囲である。式(I)の化合物は、ヒトの成人に、1日1回、連続的に(各日)または断続的に(たとえば7日間のうちの5日間)、適切な用量で経口投与し得る。たとえば、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ阻害剤5-(2,6-ジ-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル)-4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルアミンまたはその塩酸塩は、60mg/日から約120mg/日まで、たとえば100mg/mlで投与し、M O R 1 0 7 0 3の用量は、5~14日毎に、20mg/ml~40mg/mlの間の用量で投与する。別の例では、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ阻害剤の5-(2,6-ジ-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル)-4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルアミンまたはその塩酸塩は、60mg/日から約120mg/日の間で、たとえば100mg/mlで投与し、M O R 1 0 7 0 3の用量は、14~30日毎、たとえば21~28日毎に、20mg/ml~40mg/mlの間の用量で投与する。別の例では、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ阻害剤の5-(2,6-ジ-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル)-4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルアミンまたはその塩酸塩は、60mg/日から約120mg/日の間で、たとえば、100mg/mlで投与し、M O R 1 0 7 0 3の用量は、7~28日毎、たとえば21日毎に、20mg/ml~40mg/mlの間の用量で投与する。

【0155】

特定の患者の有効量は、処置する状態、患者の全体的な健康、投与の方法、経路、および用量、ならびに副作用の重篤度などの要因に応じて変動し得る(たとえば、Maynard et al., (1996) A Handbook of SOPs for Good Clinical Practice, Interpharm Press, Boca Raton, Fla., Dent (2001) Good Laboratory and Good Clinical Practice, Urch Publ., London, UKを参照)。

【0156】

組合せ物のP I 3 Kおよび/またはH e r 3アンタゴニストの投与経路は、たとえば、局所もしくは皮膚への施用、静脈内、腹腔内、脳内、筋肉内、眼内、動脈内、脳脊髄内、病巣内による注射もしくは輸液、または持続放出系もしくは移植片によるものであり得る(たとえば、Sidman et al., (1983) Biopolymers 22:547-556, Langer et al., (1981) J. Biomed. Mater. Res. 15:167-277, Langer (1982) Chem. Tech. 12:98-105, Epstein et al., (1985) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:3688-3692, Hwang et al., (1980) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4030-4034、米国特許第6,350,466号明細書および第6,316,024号明細書を参照)。必要な場合は、注入部位での疼痛を和らげるために、組成物にリドカインなどの可溶化剤および局所麻酔剤を含めてもよい。さらに、たとえば吸入器または噴霧器を使用し、エアロゾル化剤と配合することによって、肺内投与も用いることができる。たとえば、そのそれぞれその全体が参照により本明細書中に組み込まれている、米国特許第6,019,968号明細書、第5,985,320号明細書、第5,985,309号明細書、第5,934,272号明細書、第5,874,064号明細書、第5,855,913号明細書、第5,290,540号明細書、および第4,880,078号明細書、ならびにPCT国際公開第92/19244号パンフレット、同第97/32572号パンフレット、同第97/44013号パンフレット、同第98/31346号パンフレット、および同第99/66903号パンフレットを参照さ

りたい。

【0157】

また、本発明の組成物は、1つまたは複数の投与経路を介して、当分野で知られている様々な方法のうちの1つまたは複数を使用して投与し得る。たとえば注射または輸液による非経口投与経路を使用し得る。非経口投与とは、経腸および局所投与以外の、通常は注射による投与様式を表す場合があり、それだけには限定されないが、静脈内、筋肉内、動脈内、くも膜下腔内、関節内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内、硬膜外および胸骨内の注射および輸液が含まれる。あるいは、本発明の組成物は、局所、表皮、または粘膜の投与経路、たとえば、鼻腔内、経口、経膈、直腸、舌下、または局所などの、非経口でない経路を介して投与することができる。

10

【0158】

式(I)の化合物などのPI3キナーゼ阻害剤を用いた同時投与または処置の方法は当分野で知られている(たとえば、Hardman et al., (eds.) (2001) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10.sup.th ed., McGraw-Hill, New York, N.Y., Poole and Peterson (eds.) (2001) Pharmacotherapeutics for Advanced Practice: A Practical Approach, Lippincott, Williams & Wilkins, Phila., Pa., Chabner and Longo (eds.) (2001) Cancer Chemotherapy and Biotherapy, Lippincott, Williams & Wilkins, Phila., Pa.を参照)。

【0159】

20

PI3K阻害剤は、本明細書中に記載の抗体またはその断片と組み合わせて投与することができ、本発明の抗体またはその断片から、5分未満空けて、30分未満空けて、1時間空けて、約1時間空けて、約1から約2時間空けて、約2時間から約3時間空けて、約3時間から約4時間空けて、約4時間から約5時間空けて、約5時間から約6時間空けて、約6時間から約7時間空けて、約7時間から約8時間空けて、約8時間から約9時間空けて、約9時間から約10時間空けて、約10時間から約11時間空けて、約11時間から約12時間空けて、約12時間から18時間空けて、18時間から24時間空けて、24時間から36時間空けて、36時間から48時間空けて、48時間から52時間空けて、52時間から60時間空けて、60時間から72時間空けて、72時間から84時間空けて、84時間から96時間空けて、または96時間から120時間空けて投与し得る。2つ以上の治療は、1回の同じ患者の訪問内に投与し得る。

30

【0160】

HER3アンタゴニストおよびPI3K阻害剤は周期的に投与し得る。サイクリング療法は、定期間の1回目の治療(たとえば1回目の予防剤または治療剤)の投与、次いで一定期間の2回目の治療(たとえば2回目の予防剤または治療剤)の投与、任意選択で、次いで一定期間の3回目の治療(たとえば予防剤または治療剤)の投与などを行い、治療のうちの1つに対する耐性の発生を低減させるため、治療のうちの1つの副作用を回避もしくは低減させるため、および/または治療の有効性を改善するために、この逐次投与、すなわちサイクルを繰り返すことを含む。

【0161】

40

ある特定の実施形態では、本発明の抗体またはその断片は、適切なin vivo分布が確実となるように配合することができる。たとえば、血液脳関門(BBB)は多くの高親水性化合物を排除する。本発明の治療化合物がBBBを横切ることを確実にするために(所望する場合)、これらをたとえばリポソームとして配合することができる。リポソーム作製方法には、たとえば、米国特許第4,522,811号明細書、第5,374,548号明細書、および第5,399,331号明細書を参照されたい。リポソームは、特定の細胞または臓器内に選択的に輸送される1つまたは複数の部分を含み、したがって標的化薬物送達を増強させ得る(たとえばRanade, (1989) J. Clin. Pharmacol. 29:685を参照)。例示的な標的化部分には、葉酸塩またはビオチン(たとえばLowらの米国特許第5,416,016号明細書を参照)、マンノシド(Umazawa et al., (1988) Biochem

50



.Biophys. Res. Commun. 153:1038)、抗体 (Bloeman et al., (1995) FEBS Lett. 357:140、Owais et al., (1995) Antimicrob. Agents Chemother. 39:180)、界面活性剤タンパク質 A 受容体 (Briscoe et al., (1995) Am. J. Physiol. 1233:134)、p 120 (Schreier et al., (1994) J. Biol. Chem. 269:9090) が含まれる。K. Keinanen; M. L. Laukanen (1994) FEBS Lett. 346:123、J. J. Killian; I. J. Fidler (1994) Immunomethods 4:273も参照されたい。

#### 【0162】

本発明は、P I 3 K 阻害剤と組み合わせた H E R 3 アンタゴニストの投与を提供する。本発明の組合せ療法の治療は、同時にまたは逐次的に対象に投与することができる。また、本発明の組合せ療法の治療は、周期的に投与することもできる。サイクリング療法は、一定期間の1回目の治療（たとえば1回目の予防剤または治療剤）の投与、次いで一定期間の2回目の治療（たとえば2回目の予防剤または治療剤）の投与を行い、治療（たとえば薬剤）のうちの1つに対する耐性の発生を低減させるため、治療（たとえば薬剤）のうちの1つに対する副作用を回避もしくは低減させるため、および/または治療の有効性を改善するために、この逐次投与、すなわちサイクルを繰り返すことを含む。

#### 【0163】

H E R 3 アンタゴニストおよび P I 3 K 阻害剤の組合せ療法の同時発生的に対象に投与することができる。用語「同時発生的に」とは、正確に同時に治療（たとえば予防剤または治療剤）を投与することに限定されず、本発明の抗体またはその断片を含む医薬組成物を、対象に、本発明の抗体が P I 3 K 阻害剤と一緒に作用して、それらを別の方法で投与した場合よりも増加した利点をもたらすような順序および時間間隔以内に投与することを意味する。たとえば、それぞれの治療は、対象に、同時に、または任意の順序の異なる時点に逐次的に投与し得る。しかし、同時に投与しない場合は、これらは、所望の治療的または予防的効果をもたらすために十分に近い時間間隔で投与するべきである。それぞれの治療は、対象に、別々に、任意の適切な形態および任意の適切な経路で投与することができる。様々な実施形態では、治療（たとえば予防剤または治療剤）は、対象に、15分間未満、30分未満、1時間未満空けて、約1時間空けて、約1時間から約2時間空けて、約2時間から約3時間空けて、約3時間から約4時間空けて、約4時間から約5時間空けて、約5時間から約6時間空けて、約6時間から約7時間空けて、約7時間から約8時間空けて、約8時間から約9時間空けて、約9時間から約10時間空けて、約10時間から約11時間空けて、約11時間から約12時間空けて、24時間空けて、48時間空けて、72時間空けて、または1週間空けて投与する。他の実施形態では、2つ以上の治療（たとえば予防剤または治療剤）は、同じ患者の訪問内に投与する。

#### 【0164】

組合せ療法は、同じ医薬組成物中で対象に投与することができる。あるいは、組合せ療法は、別々の医薬組成物中で同時発生的に対象に投与することができる。治療剤は、同じまたは異なる投与経路によって対象に投与し得る。

#### 【0165】

本発明を完全に記載したが、例示的でありさらに限定することを意図しない以下の実施例および特許請求の範囲によってさらに例示する。

#### 【実施例】

#### 【0166】

#### 〔実施例1〕

M F P または脳内で成長中の場合の、P I 3 K 阻害に対する H E R 2 陽性乳がんの差次的応答

5 - ( 2 , 6 - ジ - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イル ) - 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルアミン ( 本明細書中で「化合物 A」と呼ぶ ) は、H E R 2 増幅および発がん性 P I 3 K 触媒性サブユニットアルファ ( P I K 3 C A ) 突然変異を保有する乳がん細胞に対する活性を有する、強力かつ特異的なパンクラス I P I 3 K 阻害剤である。本発明者らは、ヌードマウスの M F P または脳実質内で成長中の同一のヒト H

HER2陽性乳がん細胞に対する、化合物Aの有効性を比較した。検査した3つの乳がん細胞株には、HER2増幅したBT474、HER2増幅したPIK3CA突然変異体(E545K)MDA-MB-361、およびPIK3CA突然変異体(H1047R)T-47D細胞株が含まれていた。化合物Aは、MFP内で成長中のHER2またはPI3Kに駆動される乳房腫瘍の退行をもたらしたが、確立された脳転移性病変は処置に耐性であった(図1Aおよび1B)。化合物Aの最終用量の2時間後の採取した腫瘍組織は、MFP腫瘍と比較してBM内で匹敵するレベルのp-AKT阻害を示した。阻害レベルに加えて、BMまたはMFP腫瘍内で短期の化合物A処置の後にp-AKT阻害の同様の時間経過が本発明者らにより観察された。さらに、両部位で成長中の乳房腫瘍内の化合物Aの濃度、およびこれらのマウスの血漿中の濃度も同一であった。総合すると、これらのデータは、PI3K阻害に対する成長感度の劇的な相違は、単純に、脳腫瘍において化合物Aの薬物動態学/薬力学的なプロファイルが損なわれるせいではないことを示している。

10

【0167】

〔実施例2〕

HER2陽性乳がん細胞は耐性のために脳微小環境からの持続的な影響を必要とする。

本発明者らは、乳がん細胞が脳微小環境からの持続的な影響を必要とするかどうかを問うことによって、PI3K阻害に対する乳がんBMの耐性の調査を始めた。脳転移性腫瘍の解離後の乳がん細胞を単離した(BT474-Glu-BRと呼ぶ)。1週間in vitroで培養した後、GFPによって同定して、生細胞の大多数はがん細胞であった。これらの「脳微小環境に曝露された」乳がん細胞は、in vitroで化合物Aに対して親細胞と同様に感受性であった。このデータは、脳微小環境は乳がん細胞に永続的な変化を誘導せず、また、脳内における化合物A耐性クローンの優先的な成長も存在しないことを示唆している。そうではなく、乳がん細胞は、耐性を維持するためには、脳微小環境によって連続的に支えられなければならない。

20

【0168】

〔実施例3〕

MFPおよび脳腫瘍は等しい成長速度を有する。

本発明者らはまず、脳微小環境が、乳がん細胞がより増殖性となることを誘導し、したがって、標的化剤を用いてその成長を遅らせる能力が低減させると仮定した。腫瘍を形成するために必要な乳がん細胞はMFPと比較して脳実質内の方が少ないが、腫瘍が確立された後は、2つの微小環境内でのがん細胞の成長速度は同一である。

30

【0169】

〔実施例4〕

MFPと比較して脳実質内で成長中、およびヒト脳転移中の乳房腫瘍において、ErbBファミリーメンバーは高リン酸化されており、過剰発現されている。

本発明者らは、宿主の脳実質からの分泌因子が、がん細胞の表面上の受容体を活性化して、PI3K阻害に対する耐性を媒介できると仮定した。したがって、MFPと脳腫瘍との間でいくつかの成長因子受容体のリン酸化状態の相違を調査するために、ホスホ受容体タンパク質アレイを行った。アレイは、BT474-Glu脳腫瘍においてErbBファミリーメンバーであるEGFRおよびHER3の明白な活性化過剰を示した。ウェスタンブロッティングにより、BT474-GluおよびT-47D-Glu脳腫瘍のどちらにもおいて、そのMFP対応物と比較して、増加したリン酸化HER3および全HER3が確認された。BT474-Glu脳腫瘍は増加したリン酸化EGFRおよび全EGFRを示すが、T-47D-Glu脳腫瘍はMFP腫瘍と比較してはるかに少ない。MDA-MB-361-Glu脳腫瘍は、全EGFRは増加するがリン酸化されたタンパク質は検出可能なレベルではなく、全HER3はわずかに増加するがリン酸化HER3は増加しないことが認められた。この発見により、本発明者らの乳がんBMモデルにおける耐性の制御因子としてHER3を注目することとなった。HER3タンパク質の増加と整合することには、ヒトHER3のmRNA発現は、脳内で成長中のBT474-Glu腫瘍がより高い。最後に、対応するヒト原発性乳がんおよびBMの免疫組織化学的分析

40

50

により、原発がんの13%(8件中1件)と比較して、脳転移性病変63%(8件中5件)で増加したHER3タンパク質が示された。

【0170】

〔実施例5〕

ニューレギュリンはPI3K阻害に対する乳がん細胞の耐性を誘導し、MFPと比較してネズミ脳内でより発現される。

220個成長因子の不偏分析において、NRG-1および-2が、試験した3つのHER2陽性乳がん細胞株において化合物Aに対する耐性の最も強力な誘導因子であった。

【0171】

HER3はNRGの主要な受容体であるため、本発明者らは、NRGはHER3を通してシグナル伝達されて耐性を誘導すると仮定した。したがって、NRG誘導性のPI3KまたはHER2阻害を*in vitro*で克服する、HER3阻害の能力を試験した。HER3を標的とするために、本発明者らはコンホメーション変化を誘導し、HER3を不活性状態に固定する抗体であるMOR10375を用いた。NRG1誘導性の乳がんPI3K阻害剤耐性は、MOR10703の添加によって克服された。これらのデータは、化合物A耐性の乳がんBMにおいて活性化過剰となるNRG-HER3軸が、*in vitro*でPI3K阻害に対する乳がん細胞の耐性を駆動することを示している。総合すると、これらの発見は、脳微小環境によって構成的に生成されるNRGは、HER3活性化によってPI3K阻害に対するHER2陽性乳がん脳転移性耐性を誘導することを示唆している。

【0172】

〔実施例6〕

HER3阻害は、PI3KまたはHER2阻害に対する乳房腫瘍の脳微小環境媒介性の耐性を克服する。

本発明者らは、HER3阻害剤MOR10703が単独でまたは化合物Aと組み合わせ、BT474-Gluc脳腫瘍BMの成長を遅らせる能力を試験した(図2A~B)。MOR10703の単独療法は、脳実質内における乳がんの成長を有意に遅らせなかった。しかし、HER3阻害と化合物Aとの組合せは乳がんBMの成長を有意に遅らせた。組合せ療法を用いた腫瘍成長の遅延は、BT474-GlucまたはMDA-MB-361-Gluc脳腫瘍において、化合物Aの単独療法群と比較して生存のそれぞれ2.5または2倍の増加をもたらした(3A~B)。

【0173】

結論：本発明者らの発見は、頭蓋外のHER2陽性疾患の耐性を媒介することが知られている経路が、脳微小環境において先験的に活性化過剰となっており、新規の耐性をもたらすことを示している。この報告の前は、現在までに、乳がん脳転移におけるNRG-1の潜在的な役割に関する公開されたデータは存在しない。NRG-1は、*in vitro*で成長中の乳がん細胞におけるPI3K阻害剤耐性の媒介因子として記載されているが、本発明者らは、発現レベルが天然に存在する*in vivo*の臓器内におけるその役割を記載する。本発明者らは、乳がんBMの治療耐性の促進におけるNRG-1のトランスレーショナルな証拠を明らかにし、さらに、本明細書中に記載のものなどのHer3アンタゴニストを使用することによって、NRG-1活性を克服し、脳微小環境における治療上の有効性を改善するための処置の選択肢を提案する。本発明の処置は、今や、脳内の転移性乳がんを使用するために使用することができる。

【0174】

〔実施例7〕

方法の要約

細胞株、感染、および培養。BT474、MDA-MB-361、およびT-47D細胞を、内部リボソーム進入部位によって隔てられたGlucおよびGFPをコードしている発現カセットを用いて、レンチウイルスベクターを使用して形質導入した。GFP陽性細胞をFACS Aria細胞選別機(BD Biosciences)で選別した。BT

474 - GlucおよびT-47D - Gluc細胞を10% (体積/体積) のFBS (Atlanta Biologicals) を補充したRPMI 1640中で維持した。MDA-MB-361 - Glucは、10% (体積/体積) のFBSを補充したDMEM/F12中で維持した。

#### 【0175】

乳腺脂肪パッドおよび脳転移性異種移植片。雌のヌードマウス (8~9週齢) を卵巣摘出し、腫瘍細胞を移植する前日に、0.36mgまたは0.72mgの17 $\beta$ -エストラジオールペレット (Innovative Research of America) を移植した。ペレットは60または90日間のどちらかの有効期限日に交換した。乳腺脂肪パッドモデルでは、 $5 \times 10^6$  個のBT474 - Gluc細胞を、50 $\mu$ LのPBSとMatrigel Matrix高濃度 (BD Biosciences) の1:1比の混合物中に注射前に懸濁させた。脳内への注射では、マウスの頭部を定位固定装置で固定し、脳の左半球を覆う頭蓋骨を皮膚切開によって露出させた。バーチップサイズが直径0.5mmの高速エアタービンドリル (CH4201S, Champion Dental Products) を使用して、正方形の3辺 (約2.5mmの長さ、各辺) を、骨フラップが緩むまで頭蓋骨にドリルで穴を空けた。尖っていないピンセットを使用して骨フラップを引き返して脳実質を露出させた。1 $\mu$ LのPBSで希釈した100,000個のがん細胞をマウスの左前頭葉内に定位的に注射した。その後骨フラップを頭蓋骨中の位置に戻し、組織適合性のシアノアクリレート糊を使用して密閉し、頭蓋骨の上の皮膚を縫合して閉じた。すべての動物手順は、公衆衛生局の実験動物の人的管理に関する規範の指針に従って、かつマサチューセッツ総合病院の施設動物実験委員会によって認可されたプロトコルに従って行った。

#### 【0176】

頭蓋窓、超音波イメージング、および腫瘍体積の計算。頭蓋窓をヌードマウス内に移植した。腫瘍体積を評価するために、小動物超音波検査装置 (Vevo 2100, FujiFilm VisualSonics Inc.) を使用して、頭蓋窓を通してin vivoイメージングを行った。

#### 【0177】

腫瘍サイズのモニタリングおよび生存分析。血液中の分泌Glucの活性を測定することによって、腫瘍サイズを週に2回測定した。血中Glucの測定は以前に記載のように行った<sup>53</sup>。手短に述べると、マウスの尾静脈の小さな切れ目から採血した。13 $\mu$ Lの血液を採取し、3 $\mu$ Lの50mM EDTAと混合し、その後、-80 $^{\circ}$ Cで保管した。血液を不透明な96ウェルプレートに移し、基質としてセレンテラジン (CTZ, Nanolight) を使用し、プレートルミノメーター (Centro XS LB960, Berthold Technologies) を使用して、Gluc活性を測定した。ルミノメーターは、100 $\mu$ LのPBS中に50 $\mu$ g/mL CTZを自動的に注入するように設定し、光子計数を1秒間獲得した。生存分析には、20%より多くの体重が減少した場合、または持続的な苦痛もしくは神経機能障害の徴候を示した場合に、マウスを安楽死させた。

#### 【0178】

試薬および処置。化合物Aは、30または50mg/kgのどちらかで、1日1回、経口胃管栄養法 (p.o.) によって投与した。MOR10703は、25mg/kgで、2日毎に、腹腔内注射 (i.p.) によって投与した。化合物AおよびMOR10703はどちらもNovartisから入手した。トラスツマブ (Genentech) およびベルツマブ (Genentech) は、15mg/kgで、週に1回、i.p. によって投与した。トラスツマブおよびベルツマブはどちらもマサチューセッツ総合病院の薬局から入手した。ネラチニブは、20mg/kgで、1日1回、p.o. によって投与し、LC Laboratoriesから購入した。組換えNRG1はR&D Systemsから入手した。

#### 【0179】

化合物Aの濃度測定。腫瘍試料を採取し、秤量し、Lysing Matrix Dチューブ(MP Biomedicals)内、RIPA緩衝液(Cell Signaling Technologies(CST))中で、固定重量/体積比で溶解した。試料を、13,000rpmおよび4、マイクロ遠心分離機内で、10分間遠心分離した。上清を溶解物から採取し、-80で保管した。腫瘍溶解物中の化合物Aの濃度はInventiv Health Clinical Lab, Inc.のLC-MS/MSによって分析した。その後、これを腫瘍重量-溶解緩衝液の比によって正規化して、腫瘍組織中の化合物Aの曝露(ng/mL)を得た。

#### 【0180】

脳転移性腫瘍組織からのがん細胞の単離。腫瘍組織をRPMI培地中でハサミおよびメスで刻み、RPMI+10%FBS+1%ペニシリン/ストレプトマイシン(P/S)および1mg/mLコラゲナーゼ/dispase酵素ミックス(Roche)中、37で、振盪しながら1時間インキュベートした。その後、組織を1500rpmで5分間遠心分離し、上清を除去した。組織をRPMI+10%FBS+1%P/S中に再懸濁させ、十分にピペティングして塊を解離させた。さらに、プレーティングの前に混合物を70mフィルターに通してピペティングした。培地を翌日に新鮮なものにした。

#### 【0181】

定量的リアルタイム-ポリメラーゼ連鎖反応。RNAを、RNEasy Miniキット(Qiagen)を使用して、製造者のプロトコルを使用して、任意選択のオンカラムDNA消化を用いて抽出した。iScript Supermix RTシステム(BioRad)を用いることによってcDNAを合成した。RT-PCR反応は以下のプライマーを用いて行った:HER3、順方向GCCAAGGGCCCAATCTACAA(配列番号380)および逆方向TGTCAGATGGGTTTTGCCGA(配列番号381)、HER2順方向AGCCGCGAGCACCCCAAGT(配列番号382)および逆方向TTGGTGCGCAGGTAGGTGAGTT(配列番号383)、GFAP順方向GAGAGAAAGGTTGAATCGCTGGA(配列番号384)および逆方向CGGGACGCGAGCGTCTGTG(配列番号385)、Iba1順方向GTCCCTTGAAGCGAATGCTGG(配列番号386)および逆方向CATTCCTCAAGATGGCAGATC(配列番号387)、アクチン順方向AGAAAATCTGGCAACCACACC(配列番号388)および逆方向CTCCTTAATGTCAACGCAACG(配列番号389)、NRG-1順方向GGTGATCGCTGCCAAAACTA(配列番号390)および逆方向GAGTGATGGGCTGTGGAAGT(配列番号391)、NRG-2順方向GGTAATCCCCAGCCTTCTTA(配列番号392)および逆方向GGTTGATGCCCTCTGATGTAG(配列番号393)。

#### 【0182】

分泌された成長因子の耐性分析。分泌された1回膜貫通タンパク質を表すcDNA構築物のコレクションを同定し(以前に記載<sup>5,6</sup>)、Invitrogen Ultimate ORFコレクションから購入した。(ライブラリはDMP BioArchiveによって維持されている。)pCDNA-DEST40(Invitrogen)がすべてのクローンのプラスミドベクターであり、すべてのクローン挿入物は完全シーケンシングによって確認された。この研究には、220個のユニークな分泌タンパク質および1回膜貫通タンパク質を表す338個のcDNA構築物のコレクションを使用して、それぞれの化合物処置の存在下においてレスキューされたりガンドを同定した。それぞれのcDNA構築物は、HEK293T/17を使用してリバーストランスフェクションした。3日間のインキュベーションの後、分泌タンパク質を研究した細胞株に移し、次いで、化合物を加えて96時間インキュベーションした。その後、CellTiter-Gloアッセイを使用してエンドポイントの読取りを実施した。3つ組の生のCTG読取値のプレート間正規化の後、それぞれの分泌タンパク質のレスキュー%値を、以下の式を使用して計算した:レスキュー%=[中央値(薬物+上清)-中央値(薬物)]/[中央値(DMSO)-中央値(薬物)]。また、レスキュー%値の統計的確率スコアも計算した:p値=カイ

10

20

30

40

50

分布  $[Z(\text{薬物} + \text{上清})^2, 1]$ 。式中、 $Z(\text{薬物} + \text{上清}) = [\text{中央値}(\text{薬物} + \text{上清}) - \text{中央値}(\text{薬物})] / \text{標準}(\text{薬物} + \text{上清})$ であり、薬物 + 上清は、1つのユニークな分泌タンパク質を含有すると予想される個々の上清で処置した個々の試料を表す。その後、SpotFireソフトウェアを使用してデータ点をプロットした。20%以上のレスキュー、P値 0.05を有していた分泌タンパク質を、それぞれの散布図中で標識した。

#### 【0183】

In Vitro細胞成長アッセイ。xCeLLigenceシステム(Acea Biosciences Inc.)を使用して、T-47D、BT474、およびMDA-MB-361細胞の細胞インデックスを評価した。xCeLLigenceは、組織培養E-プレートの底部に組み込まれた微小電極間の電気インピーダンスを測定して、細胞の数、形態学、および生存度を含めた細胞の生物学的状態に関する定量的情報を提供する。薬物を添加する1日前、細胞を96ウェルのE-プレートに、6000~10000個の細胞/ウェルの密度で、90 $\mu$ lの増殖培地中で播種した。E-プレート96の組み込まれたセンサ電極アレイによって細胞を24時間までの期間の間、15分毎にモニタリングした。24時間のインキュベーションの後、E-プレートを除去し、MOR10703(100nM)を最初に加え、1時間インキュベートし、次いでNRG1(10ng)および/または化合物A(1 $\mu$ M)を加えた。それぞれの処置を3つ組で試験した。電気インピーダンスは、薬物を加えた後、実験の終わりまで1時間間隔で測定した。付着した細胞の数を表すために測定した電気インピーダンスの相対的变化として誘導される無次元のパラメータである細胞インデックス値を電気インピーダンスから計算し、販売者から提供されるRTCAソフトウェアを使用してプロットした。実験の終わりに、CellTiter-Gloルミネセント細胞生存度アッセイ(Promega、ウィスコンシン州Madison)を使用して、製造者のプロトコールに従って細胞性ATP含有量を測定することによって、細胞成長および/または生存度を決定した。

#### 【0184】

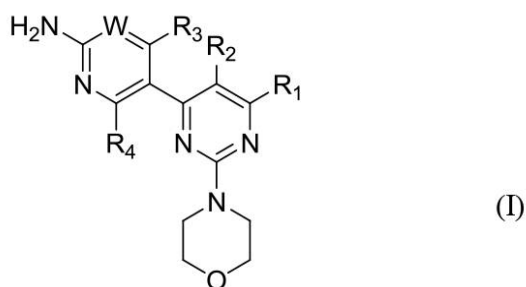
統計分析。データは、別段に指摘しない限りは平均 $\pm$ SEMとして表す。主な統計的検定は一方向ANOVAであり、チューキーの事後検定を使用してすべてのカラムの対を比較した。t検定(両側、不等分散)は、2つの変数が分析中に存在する場合に使用した。腫瘍成長の有意差は、特定の血液Gluc活性に達するまでにかかった時間(日数)を決定することによって達成した。生存曲線はカプラン-マイヤー方法を使用して推定し、統計的相違を決定する場合は中央生存日を使用した。統計的有意性は本文全体および図の凡例中に定義されている。すべての統計分析にGraphPad Prismを使用した。

また、本発明は以下を提供する。

#### [1]

(a)式(I)の化合物：

#### 【化4】



[式中、WはCR<sub>w</sub>またはNであり、

R<sub>w</sub>は以下からなる群から選択され：

(1)水素、

(2)シアノ、

(3)ハロゲン、

<u>( 4 ) メチル、</u>	
<u>5 ) トリフルオロメチル、</u>	
<u>( 6 ) スルホンアミド、</u>	
<u>R<sub>1</sub> は以下からなる群から選択され：</u>	
<u>( 1 ) 水素、</u>	
<u>( 2 ) シアノ、</u>	
<u>( 3 ) ニトロ、</u>	
<u>( 4 ) ハロゲン、</u>	
<u>( 5 ) 置換および非置換のアルキル、</u>	
<u>( 6 ) 置換および非置換のアルケニル、</u>	10
<u>( 7 ) 置換および非置換のアルキニル、</u>	
<u>( 8 ) 置換および非置換のアリール、</u>	
<u>( 9 ) 置換および非置換のヘテロアリール、</u>	
<u>( 10 ) 置換および非置換のヘテロシクリル、</u>	
<u>( 11 ) 置換および非置換のシクロアルキル、</u>	
<u>( 12 ) - C O R<sub>1 a</sub>、</u>	
<u>( 13 ) - C O<sub>2</sub> R<sub>1 a</sub>、</u>	
<u>( 14 ) - C O N R<sub>1 a</sub> R<sub>1 b</sub>、</u>	
<u>( 15 ) - N R<sub>1 a</sub> R<sub>1 b</sub>、</u>	
<u>( 16 ) - N R<sub>1 a</sub> C O R<sub>1 b</sub>、</u>	20
<u>( 17 ) - N R<sub>1 a</sub> S O<sub>2</sub> R<sub>1 b</sub>、</u>	
<u>( 18 ) - O C O R<sub>1 a</sub>、</u>	
<u>( 19 ) - O R<sub>1 a</sub>、</u>	
<u>( 20 ) - S R<sub>1 a</sub>、</u>	
<u>( 21 ) - S O R<sub>1 a</sub>、</u>	
<u>( 23 ) - S O<sub>2</sub> N R<sub>1 a</sub> R<sub>1 b</sub>、</u>	
<u>R<sub>1 a</sub> および R<sub>1 b</sub> は、独立して以下からなる群から選択され：</u>	
<u>( a ) 水素、</u>	
<u>( b ) 置換または非置換のアルキル、</u>	
<u>( c ) 置換および非置換のアリール、</u>	30
<u>( d ) 置換および非置換のヘテロアリール、</u>	
<u>( e ) 置換および非置換のヘテロシクリル、ならびに</u>	
<u>( f ) 置換および非置換のシクロアルキル、</u>	
<u>R<sub>2</sub> は以下からなる群から選択され：</u>	
<u>( 1 ) 水素、</u>	
<u>( 2 ) シアノ、</u>	
<u>( 3 ) ニトロ、</u>	
<u>( 4 ) ハロゲン、</u>	
<u>( 5 ) ヒドロキシ、</u>	
<u>( 6 ) アミノ、</u>	40
<u>( 7 ) 置換および非置換のアルキル、</u>	
<u>( 8 ) - C O R<sub>2 a</sub>、ならびに</u>	
<u>( 9 ) - N R<sub>2 a</sub> C O R<sub>2 b</sub>、</u>	
<u>R<sub>2 a</sub> および R<sub>2 b</sub> は、独立して以下からなる群から選択され：</u>	
<u>( a ) 水素、および</u>	
<u>( b ) 置換または非置換のアルキル；</u>	
<u>R<sub>3</sub> は以下からなる群から選択され：</u>	
<u>( 1 ) 水素、</u>	
<u>( 2 ) シアノ、</u>	
<u>( 3 ) ニトロ、</u>	50

( 4 ) ハロゲン、  
( 5 ) 置換および非置換のアルキル、  
( 6 ) 置換および非置換のアルケニル、  
( 7 ) 置換および非置換のアルキニル、  
( 8 ) 置換および非置換のアリール、  
( 9 ) 置換および非置換のヘテロアリール、  
( 10 ) 置換および非置換のヘテロシクリル、  
( 11 ) 置換および非置換のシクロアルキル、  
( 12 ) - COR<sub>3a</sub>、  
( 14 ) - NR<sub>3a</sub>R<sub>3b</sub>  
( 13 ) - NR<sub>3a</sub>COR<sub>3b</sub>、  
( 15 ) - NR<sub>3a</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>3b</sub>、  
( 16 ) - OR<sub>3a</sub>、  
( 17 ) - SR<sub>3a</sub>、  
( 18 ) - SOR<sub>3a</sub>、  
( 19 ) - SO<sub>2</sub>R<sub>3a</sub>  
R<sub>3a</sub> および R<sub>3b</sub> は、独立して以下からなる群から選択され：

10

( a ) 水素、  
( b ) 置換または非置換のアルキル、  
( c ) 置換および非置換のアリール、  
( d ) 置換および非置換のヘテロアリール、  
( e ) 置換および非置換のヘテロシクリル、ならびに  
( f ) 置換および非置換のシクロアルキル、ならびに  
R<sub>4</sub> は以下からなる群から選択される：

20

( 1 ) 水素、および  
( 2 ) ハロゲン] または薬学的に許容されるその塩と、( b ) 配列番号 1 の H E R 3 受容体のドメイン 2 内のアミノ酸残基 265 ~ 277 および 315、ならびにドメイン 4 内のアミノ酸残基 571、582 ~ 584、596 ~ 597、600 ~ 602、および 609 ~ 615 を含む H E R 3 受容体のコンホメーションエピトープを認識する H e r 3 アンタゴニストとを含み、前記抗体またはその断片が、リガンド依存性およびリガンド非依存性のシグナル伝達をどちらも遮断する、乳がん脳転移の処置に使用するために、同時に、別々に、または逐次的に投与するための医薬組合せ物。

30

[ 2 ]  
前記式 ( I ) の化合物が 5 - ( 2 , 6 - ジ - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イル ) - 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルアミン、または薬学的に許容されるその塩である、[ 1 ] に記載の医薬組合せ物。

[ 3 ]  
前記 H e r 3 アンタゴニストが、配列番号 128 の C D R 1、配列番号 129 の C D R 2、および配列番号 130 の C D R 3 を含む重鎖可変領域、ならびに配列番号 131 の C D R 1、配列番号 132 の C D R 2、および配列番号 133 の C D R 3 を含む軽鎖可変領域を含む、[ 1 ] に記載の医薬組合せ物。

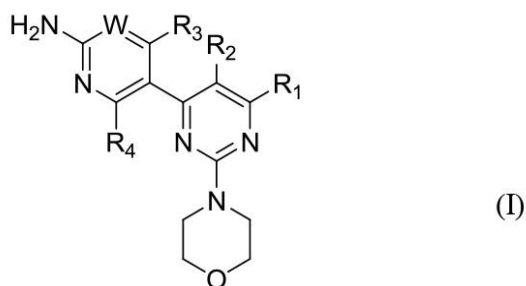
40

[ 4 ]  
乳がん脳転移を処置するための医薬を調製するための、[ 1 ] に記載の組合せ物の使用。

[ 5 ]  
( a ) 式 ( I ) の化合物：



## 【化 5】



10

[ 式中、WはC R<sub>w</sub> またはNであり、  
R<sub>w</sub> は以下からなる群から選択され：

- ( 1 ) 水素、
- ( 2 ) シアノ、
- ( 3 ) ハロゲン、
- ( 4 ) メチル、
- 5 ) トリフルオロメチル、
- ( 6 ) スルホンアミド、

R<sub>1</sub> は以下からなる群から選択され：

- ( 1 ) 水素、
- ( 2 ) シアノ、
- ( 3 ) ニトロ、
- ( 4 ) ハロゲン、
- ( 5 ) 置換および非置換のアルキル、
- ( 6 ) 置換および非置換のアルケニル、
- ( 7 ) 置換および非置換のアルキニル、
- ( 8 ) 置換および非置換のアリール、
- ( 9 ) 置換および非置換のヘテロアリール、
- ( 10 ) 置換および非置換のヘテロシクリル、
- ( 11 ) 置換および非置換のシクロアルキル、
- ( 12 ) - C O R<sub>1 a</sub>、
- ( 13 ) - C O<sub>2</sub> R<sub>1 a</sub>、
- ( 14 ) - C O N R<sub>1 a</sub> R<sub>1 b</sub>、
- ( 15 ) - N R<sub>1 a</sub> R<sub>1 b</sub>、
- ( 16 ) - N R<sub>1 a</sub> C O R<sub>1 b</sub>、
- ( 17 ) - N R<sub>1 a</sub> S O<sub>2</sub> R<sub>1 b</sub>、
- ( 18 ) - O C O R<sub>1 a</sub>、
- ( 19 ) - O R<sub>1 a</sub>、
- ( 20 ) - S R<sub>1 a</sub>、
- ( 21 ) - S O R<sub>1 a</sub>、
- ( 23 ) - S O<sub>2</sub> N R<sub>1 a</sub> R<sub>1 b</sub>、

20

30

R<sub>1 a</sub> および R<sub>1 b</sub> は、独立して以下からなる群から選択され：

- ( a ) 水素、
- ( b ) 置換または非置換のアルキル、
- ( c ) 置換および非置換のアリール、
- ( d ) 置換および非置換のヘテロアリール、
- ( e ) 置換および非置換のヘテロシクリル、ならびに
- ( f ) 置換および非置換のシクロアルキル、

R<sub>2</sub> は以下からなる群から選択され：

40

50

<u>( 1 ) 水素、</u>	
<u>( 2 ) シアノ、</u>	
<u>( 3 ) ニトロ、</u>	
<u>( 4 ) ハロゲン、</u>	
<u>( 5 ) ヒドロキシ、</u>	
<u>( 6 ) アミノ、</u>	
<u>( 7 ) 置換および非置換のアルキル、</u>	
<u>( 8 ) - C O R <sub>2 a</sub>、ならびに</u>	
<u>( 9 ) - N R <sub>2 a</sub> C O R <sub>2 b</sub></u>	
<u>R <sub>2 a</sub> および R <sub>2 b</sub> は、独立して以下からなる群から選択され：</u>	10
<u>( a ) 水素、および</u>	
<u>( b ) 置換または非置換のアルキル；</u>	
<u>R <sub>3</sub> は以下からなる群から選択され：</u>	
<u>( 1 ) 水素、</u>	
<u>( 2 ) シアノ、</u>	
<u>( 3 ) ニトロ、</u>	
<u>( 4 ) ハロゲン、</u>	
<u>( 5 ) 置換および非置換のアルキル、</u>	
<u>( 6 ) 置換および非置換のアルケニル、</u>	
<u>( 7 ) 置換および非置換のアルキニル、</u>	20
<u>( 8 ) 置換および非置換のアリール、</u>	
<u>( 9 ) 置換および非置換のヘテロアリール、</u>	
<u>( 10 ) 置換および非置換のヘテロシクリル、</u>	
<u>( 11 ) 置換および非置換のシクロアルキル、</u>	
<u>( 12 ) - C O R <sub>3 a</sub>、</u>	
<u>( 14 ) - N R <sub>3 a</sub> R <sub>3 b</sub></u>	
<u>( 13 ) - N R <sub>3 a</sub> C O R <sub>3 b</sub>、</u>	
<u>( 15 ) - N R <sub>3 a</sub> S O <sub>2</sub> R <sub>3 b</sub>、</u>	
<u>( 16 ) - O R <sub>3 a</sub>、</u>	
<u>( 17 ) - S R <sub>3 a</sub>、</u>	30
<u>( 18 ) - S O R <sub>3 a</sub>、</u>	
<u>( 19 ) - S O <sub>2</sub> R <sub>3 a</sub></u>	
<u>R <sub>3 a</sub> および R <sub>3 b</sub> は、独立して以下からなる群から選択され：</u>	
<u>( a ) 水素、</u>	
<u>( b ) 置換または非置換のアルキル、</u>	
<u>( c ) 置換および非置換のアリール、</u>	
<u>( d ) 置換および非置換のヘテロアリール、</u>	
<u>( e ) 置換および非置換のヘテロシクリル、ならびに</u>	
<u>( f ) 置換および非置換のシクロアルキル、ならびに</u>	
<u>R <sub>4</sub> は以下からなる群から選択される：</u>	40
<u>( 1 ) 水素、および</u>	
<u>( 2 ) ハロゲン ] または薬学的に許容されるその塩と、 ( b ) 配列番号 1 の H E R 3 受容体のドメイン 2 内のアミノ酸残基 265 ~ 277 および 315、ならびにドメイン 4 内のアミノ酸残基 571、582 ~ 584、596 ~ 597、600 ~ 602、および 609 ~ 615 を含む H E R 3 受容体のコンホメーションエピトープを認識する H e r 3 アンタゴニストとを含む、併用で治療上有効な医薬組合せ物の量を、それを必要としている対象に投与することを含む、乳がん脳転移を処置する方法。</u>	
<u>[ 6 ]</u>	
<u>前記 H e r 3 アンタゴニストが、配列番号 128 の C D R 1、配列番号 129 の C D R 2、および配列番号 130 の C D R 3 を含む重鎖可変領域、ならびに配列番号 131 の C</u>	

D R 1、配列番号 1 3 2 の C D R 2、および配列番号 1 3 3 の C D R 3 を含む軽鎖可変領域を含む、[ 5 ] に記載の方法。

[ 7 ]

前記式 ( I ) の化合物が 5 - ( 2 , 6 - ジ - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イル ) - 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルアミン、または薬学的に許容されるその塩である、[ 5 ] に記載の方法。

[ 8 ]

前記 H e r 3 アンタゴニストを、7 ~ 2 8 日毎に 2 0 m g / m l ~ 4 0 m g / m l の用量で投与し、前記式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容される塩を、毎日、約 6 0 m g / 日から約 1 2 0 m g / 日までの範囲の用量で投与する、[ 5 ] から [ 7 ] のいずれかに記載の方法。

[ 9 ]

前記医薬組合せ物を、同時に、別々に、または逐次的に投与する、[ 5 ] から [ 7 ] のいずれかに記載の方法。

[ 1 0 ]

[ 1 ] から [ 3 ] に記載の医薬組合せ物を、乳がん脳転移の前記処置における、その前記同時の、別々の、または逐次的な投与のための指示と共に含む市販用パッケージ。

10

【図 1】

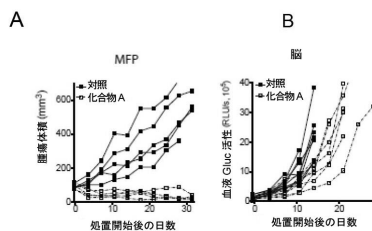


図 1

【図 3】

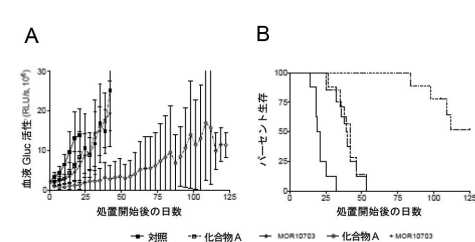


図 3

【図 2】

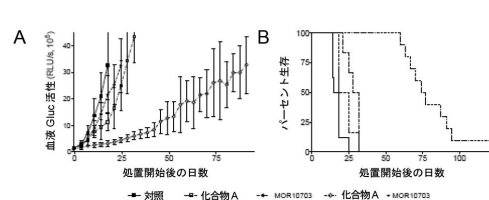


図 2

【配列表】

0006847835000001.app

## フロントページの続き

(74)代理人 100135943

弁理士 三橋 規樹

(74)代理人 100104282

弁理士 鈴木 康仁

(72)発明者 シェン, キン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アヴェニュー 250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレーテッド内

(72)発明者 ジェイン, ラケシュ ケー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02114, ボストン, フルーツ ストリート 55, マサチューセッツ ジェネラル ホスピタル内

(72)発明者 アスコキシラキス, ヴァシレイオス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02114, ボストン, フルーツ ストリート 55, マサチューセッツ ジェネラル ホスピタル内

(72)発明者 フェラーロ, ジーノ ビー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02114, ボストン, フルーツ ストリート 55, マサチューセッツ ジェネラル ホスピタル内

(72)発明者 フクムラ, ダイ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02114, ボストン, フルーツ ストリート 55, マサチューセッツ ジェネラル ホスピタル内

(72)発明者 コダック, ディヴィッド ピー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02114, ボストン, フルーツ ストリート 55, マサチューセッツ ジェネラル ホスピタル内

審査官 柴原 直司

(56)参考文献 特表2011-513364(JP, A)

特表2013-537546(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 39/395

CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)