

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2022年1月27日(27.01.2022)



(10) 国際公開番号

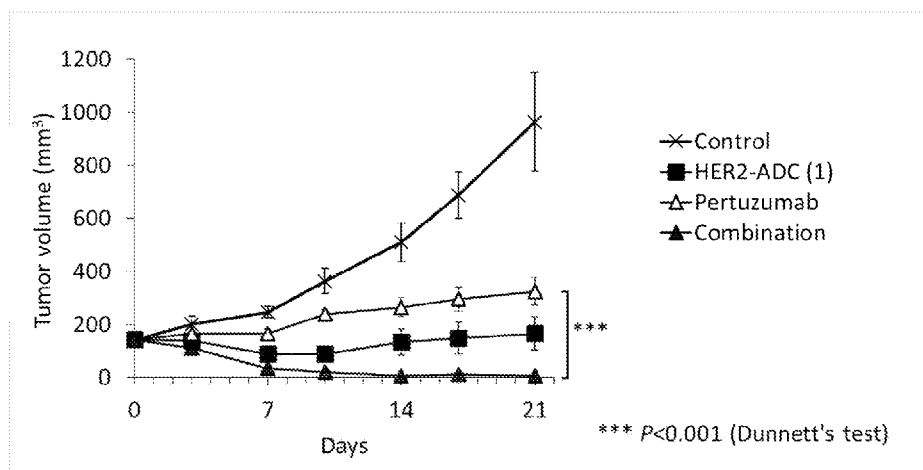
WO 2022/019259 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 47/68 (2017.01) A61P 35/02 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) C07K 16/30 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C12N 15/13 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2021/026932
- (22) 国際出願日: 2021年7月19日(19.07.2021)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2020-123564 2020年7月20日(20.07.2020) JP
- (71) 出願人: 第一三共株式会社(DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 鎌井 泰樹(KAMAI Yasuki); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 石橋 公樹, 外(ISHIBASHI Koki et al.); 〒1400005 東京都品川区広町一丁目2番58号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,

(54) Title: COMBINATION OF (ANTI-HER2 ANTIBODY)-DRUG CONJUGATE AND HER DIMERIZATION INHIBITOR

(54) 発明の名称: 抗HER2抗体-薬物コンジュゲートとHER二量体化阻害剤の組み合わせ

[図13]



(57) Abstract: A pharmaceutical composition characterized in that a combination of an (anti-HER2 antibody)-drug conjugate and a HER dimerization inhibitor is administered, in which the (anti-HER2 antibody)-drug conjugate comprises a drug linker represented by the formula shown below (wherein A represents a binding position to an anti-HER2 antibody) and an anti-HER2 antibody bonded to each other through a thioether bond; and/or a treatment method characterized in that a combination of the (anti-HER2 antibody)-drug conjugate and the HER dimerization inhibitor is administered to an individual.



WO 2022/019259 A1

ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 一 国際調査報告 (条約第21条(3))
- 一 明細書の別個の部分として表した配列リスト (規則5.2(a))

(57) 要約: 下式 (式中、Aは抗HER2抗体との結合位置を示す) で示される薬物リンカーと抗HER2抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗HER2抗体-薬物コンジュゲートと、HER二量体化阻害剤が、組み合わされて投与されることを特徴とする医薬組成物、及び/又は、該抗HER2抗体-薬物コンジュゲートとHER二量体化阻害剤が組み合わされて個体に投与されることを特徴とする治療方法。

明 細 書

発明の名称：

抗HER2抗体－薬物コンジュゲートとHER二量体化阻害剤の組み合わせ

技術分野

[0001] 本発明は、特定の抗HER2抗体－薬物コンジュゲートとHER二量体化阻害剤が組み合わせられて投与されることを特徴とする医薬組成物、及び／又は、特定の抗HER2抗体－薬物コンジュゲートとHER二量体化阻害剤が組み合わせられて個体に投与されることを特徴とする治療方法に関する。

背景技術

[0002] ヒト上皮増殖因子受容体2（HER2）は、受容体蛋白質チロシンキナーゼの上皮増殖因子受容体サブファミリーに属する膜貫通受容体である（非特許文献1～6）。HER2は乳がん、胃がん等様々ながん種において過剰発現しており（非特許文献7～12）、乳がんにおいては負の予後因子であることが報告されている（非特許文献13、14）。

[0003] 抗HER2抗体として、トラスツズマブ（Trastuzumab）（特許文献1）、及びペルツズマブ（Pertuzumab）（特許文献2）等が知られている。

[0004] トラスツズマブは、HER2蛋白の細胞外ドメインのサブドメインIVに結合することが知られている。

[0005] 一方、ペルツズマブは、HER2蛋白の細胞外ドメインのサブドメインIに結合することが知られている。これにより、ペルツズマブは、HER2蛋白とHER3蛋白の二量体化を阻害し、リガンド刺激によるHER2のリン酸化、その下流に位置するPI3K-Akt及びMAPKの両キナーゼの活性化を阻害することで、細胞の増殖を抑制すると考えられる。このことから、ペルツズマブは、HER二量体化阻害剤として知られている。

[0006] トラスツズマブは、ペルツズマブと併用することにより、より優れた抗腫

瘍効果を発揮することが知られている（非特許文献15、16）。

[0007] がん細胞表面に発現し、かつ細胞に内在化できる抗原に結合する抗体に、細胞毒性を有する薬物を結合させた抗体-薬物コンジュゲート（Antibody-Drug Conjugate；ADC）は、がん細胞に選択的に薬物を送達できることによって、がん細胞内に薬物を蓄積させ、がん細胞を死滅させることが期待できる（非特許文献17～21）。

[0008] 抗体-薬物コンジュゲートの一つとして、抗HER2抗体とトポイソメラーゼⅠ阻害剤であるエキサテカンの誘導体を構成要素とする抗体-薬物コンジュゲートが知られている（特許文献3～6、非特許文献22～25）。

先行技術文献

特許文献

- [0009] 特許文献1：米国特許第5821337号
特許文献2：国際公開第01/00245号
特許文献3：国際公開第2015/115091号
特許文献4：国際公開第2015/155976号
特許文献5：国際公開第2018/066626号
特許文献6：国際公開第2019/230645号

非特許文献

- [0010] 非特許文献1：Coussens L, et al., Science. 1985; 230(4730): 1132-1139.
非特許文献2：Graus-Porta G, et al., EMBO J. 1997;16:1647-1655.
非特許文献3：Karnagaran D, et al., EMBO J. 1996;15:254-264.
非特許文献4：Sliwkowski MX, et al., J Biom Chem. 1994; 269: 14661-14665.
非特許文献5：Di Fore PP, et al., Science. 1987; 237: 178-182.
非特許文献6：Hudziak RM, et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 1987; 84: 7159-7163.
非特許文献7：Hardwick R, et al., Eur. J Surg Oncol. 1997 (23):30-35.
非特許文献8：Korkaya H, et al., Oncogene. 2008;27(47):6120-6130.

- 非特許文献9 : Yano T, et al., *Oncol Rep.* 2006; 15(1): 65-71.
- 非特許文献10 : Slamon DJ, et al., *Science.* 1987; 235: 177-182.
- 非特許文献11 : Gravalos C, et al., *Ann Oncol* 19: 1523-1529, 2008.
- 非特許文献12 : Fukushige S et al., *Mol Cell Biol* 6: 955-958, 1986.
- 非特許文献13 : Slamon DJ, et al., *Science.* 1989; 244: 707-712.
- 非特許文献14 : Kaptain S, et al., *Diagn Mol Pathol* 10: 139-152, 2001.
- 非特許文献15 : Richard S, et al., *An Acad Bras Cienc.* 2016;88 Suppl 1: 565-77.
- 非特許文献16 : Nami B, et al., *Cancers (Basel).* 2019 Mar 16;11(3):375.
- 非特許文献17 : Ducry, L., et al., *Bioconjugate Chem.* (2010) 21, 5-13.
- 非特許文献18 : Alley, S. C., et al., *Current Opinion in Chemical Biology* (2010) 14, 529-537.
- 非特許文献19 : Damle N. K. *Expert Opin. Biol. Ther.* (2004) 4, 1445-1452.
- 非特許文献20 : Senter P. D., et al., *Nature Biotechnology* (2012) 30, 631-637.
- 非特許文献21 : Howard A. et al., *J Clin Oncol* 29: 398-405.
- 非特許文献22 : Ogitani Y. et al., *Clinical Cancer Research* (2016) 22(20), 5097-5108.
- 非特許文献23 : Ogitani Y. et al., *Cancer Science* (2016) 107, 1039-1046
- .
- 非特許文献24 : Doi T, et al., *Lancet Oncol* 2017; 18: 1512-22.
- 非特許文献25 : Takegawa N, et al., *Int. J. Cancer*: 141, 1682-1689 (2017)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0011] トラスツズマブとペルツズマブとの併用療法のような抗腫瘍効果を期待して、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートとHER二量体化阻害剤の併用研

究が行われている (Oncol Rep. 2013 Sep;30(3):1087-93、及びClin Cancer Res. 2014 Jan 15;20(2):456-68等を参照)。

[0012] しかし、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートであるトラスツズマブエムタンシンと、ペルツズマブの併用では、期待される抗腫瘍効果を確認できなかった旨の報告もある (Oncotarget. 2018 Aug 7; 9(61): 31915-31919等を参照)。

[0013] 従って、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートとHER二量体化阻害剤との併用療法は確立していない。

[0014] 本発明は、特定の抗HER2抗体-薬物コンジュゲートとHER二量体化阻害剤が組み合わされて投与されることを特徴とする医薬組成物、及び／又は、該抗HER2抗体-薬物コンジュゲートとHER二量体化阻害剤が組み合わされて個体に投与されることを特徴とする治療方法を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0015] 本発明者は、上記課題を解決するために鋭意検討を行ったところ、特定の抗HER2抗体-薬物コンジュゲートとHER二量体化阻害剤が組み合わされて投与されることにより、優れた併用効果を示すことを見出し、本発明を完成した。

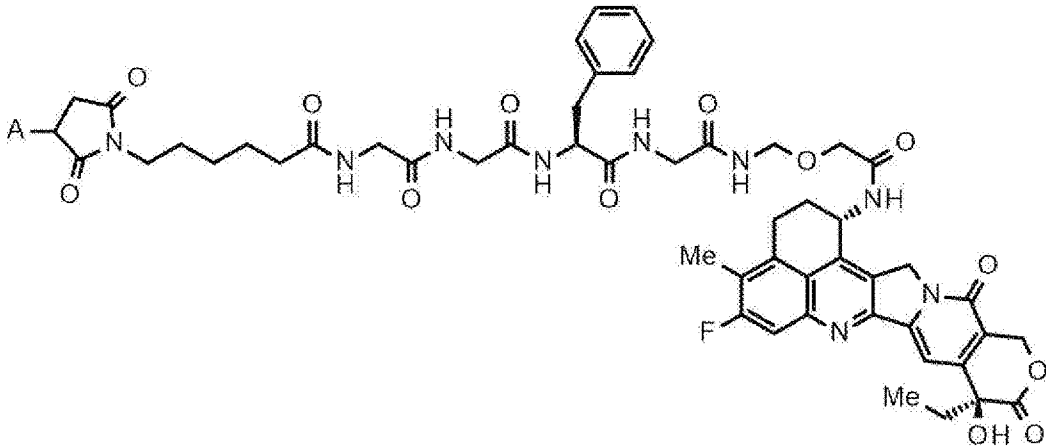
[0016] すなわち、本発明は、以下の[1]～[100]を提供する。

[1]

抗HER2抗体-薬物コンジュゲートと、HER二量体化阻害剤が、組み合わされて投与されることを特徴とする医薬組成物であって、
該抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、式

[0017]

[化1]



[0018] (式中、Aは抗HER2抗体との結合位置を示す)

で示される薬物リンカーと、抗HER2抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗HER2抗体-薬物コンジュゲートである、医薬組成物。

[2]

抗HER2抗体が、配列番号3に記載のアミノ酸配列からなるCDRH1、配列番号4に記載のアミノ酸配列からなるCDRH2、及び配列番号5に記載のアミノ酸配列からなるCDRH3を含む重鎖、並びに、配列番号6に記載のアミノ酸配列からなるCDRL1、配列番号7においてアミノ酸番号1乃至3に記載のアミノ酸配列からなるCDRL2、及び配列番号8に記載のアミノ酸配列からなるCDRL3を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、

[1]に記載の医薬組成物。

[3]

抗HER2抗体が、配列番号9に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号10に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、[1]に記載の医薬組成物。

[4]

抗HER2抗体が、配列番号1に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号2に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[1]に記載の医薬組成物。

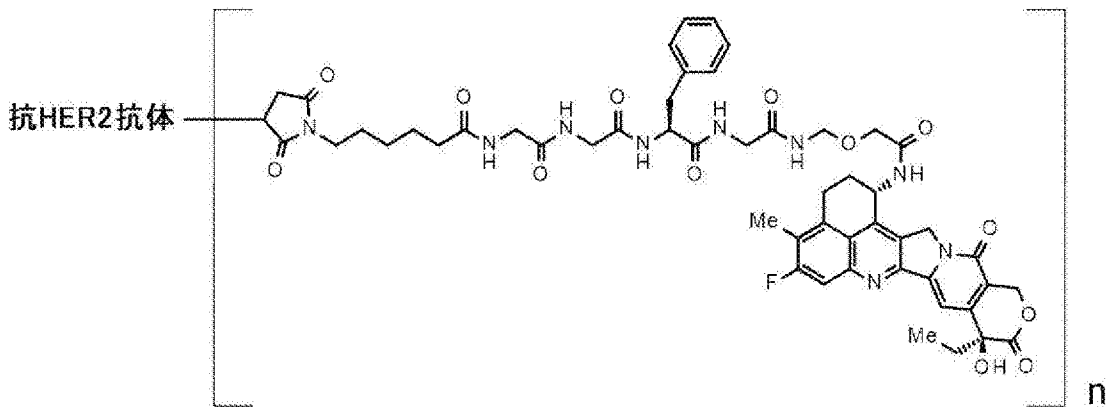
[5]

抗HER2抗体が、配列番号11に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号2に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[1]に記載の医薬組成物。

[6]

抗HER2抗体-薬物コンジュゲートが、式

[0019] [化2]



[0020] (式中、薬物リンカーは抗HER2抗体とチオエーテル結合によって結合しており、 n は1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ここで n は7から8の範囲である)

で示される抗HER2抗体-薬物コンジュゲートである、[1]から[5]のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[7]

抗HER2抗体-薬物コンジュゲートがトラスツズマブデルクステカンである、[1]から[6]のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[8]

HER二量体化阻害剤が、HER2蛋白の細胞外ドメインのサブドメインIIに結合する抗体である、[1]から[7]のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[9]

HER二量体化阻害剤が、ペルツズマブである、[1]から[7]のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[1 0]

抗HER2抗体-薬物コンジュゲートと、HER二量体化阻害剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、[1] から [9] のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[1 1]

抗HER2抗体-薬物コンジュゲートと、HER二量体化阻害剤が、単一の製剤に有効成分として含有され、投与されることを特徴とする、[1] から [9] のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[1 2]

がんの治療のための、[1] から [1 1] のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[1 3]

がんが、乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、子宮がん肉腫、膀胱がん、前立腺がん、尿路上皮がん、消化管間質腫瘍、子宮頸がん、扁平上皮がん、腹膜がん、肝臓がん、肝細胞がん、子宮体がん、腎がん、外陰部がん、甲状腺がん、陰茎がん、白血病、悪性リンパ腫、形質細胞腫、骨髓腫、多型神経膠芽腫、肉腫、骨肉腫、及びメラノーマからなる群より選択される少なくとも一つである、[1 2] に記載の医薬組成物。

[1 4]

がんが、乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、子宮がん肉腫、膀胱がん、及び前立腺がんからなる群より選択される少なくとも一つである、[1 2] に記載の医薬組成物。

[1 5]

がんが、乳がんである、[1 2] に記載の医薬組成物。

[1 6]

がんが、HER2過剰発現のがんである、[12]から[15]のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[17]

HER2過剰発現のがんが、免疫組織化学法によりHER2の発現が3+と判定されたがんである、[16]に記載の医薬組成物。

[18]

HER2過剰発現のがんが、免疫組織化学法によりHER2の発現が2+と判定され、且つ、*in situ*ハイブリダイゼーション法によりHER2の発現が陽性と判定されたがんである、[16]に記載の医薬組成物。

[19]

がんが、HER2低発現のがんである、[12]から[15]のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[20]

HER2低発現のがんが、免疫組織化学法によりHER2の発現が2+と判定され、且つ、*in situ*ハイブリダイゼーション法によりHER2の発現が陰性と判定されたがんである、[19]に記載の医薬組成物。

[21]

HER2低発現のがんが、免疫組織化学法によりHER2の発現が1+と判定されたがんである、[19]に記載の医薬組成物。

[22]

HER2低発現のがんが、免疫組織化学法によりHER2の発現が >0 且つ $<1+$ と判定されたがんである、[19]に記載の医薬組成物。

[23]

抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの単独投与よりも有意に優れた抗腫瘍効果を示すことを特徴とする、[12]から[22]のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[24]

抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの単独投与では治療できないがんを

治療するための、[12] から [23] のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[25]

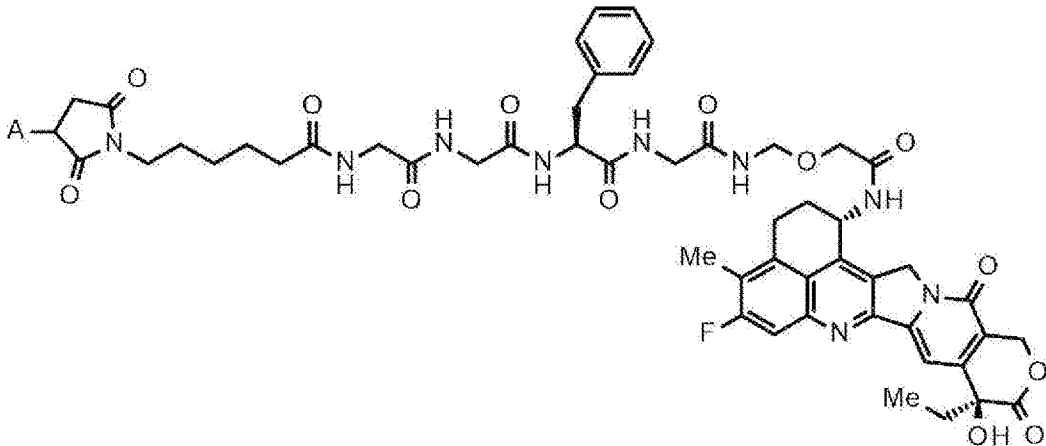
抗HER2抗体-薬物コンジュゲートと、HER二量体化阻害剤が、相乗的な抗腫瘍効果を示すことを特徴とする、[12] から [24] のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[26]

抗HER2抗体-薬物コンジュゲートと、HER二量体化阻害剤が、組み合わされて治療を必要とする個体に投与されることを特徴とする治療方法であって、

該抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、式

[0021] [化3]



[0022] (式中、Aは抗HER2抗体との結合位置を示す)

で示される薬物リンカーと、抗HER2抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗HER2抗体-薬物コンジュゲートである、治療方法。

[27]

抗HER2抗体が、配列番号3に記載のアミノ酸配列からなるCDRH1、配列番号4に記載のアミノ酸配列からなるCDRH2、及び配列番号5に記載のアミノ酸配列からなるCDRH3を含む重鎖、並びに、配列番号6に記載のアミノ酸配列からなるCDRL1、配列番号7においてアミノ酸番号1乃至3に記載のアミノ酸配列からなるCDRL2、及び配列番号8に記載

のアミノ酸配列からなるCDRL3を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、
 [26]に記載の治療方法。

[28]

抗HER2抗体が、配列番号9に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号10に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、[26]に記載の治療方法。

[29]

抗HER2抗体が、配列番号1に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号2に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[26]に記載の治療方法。

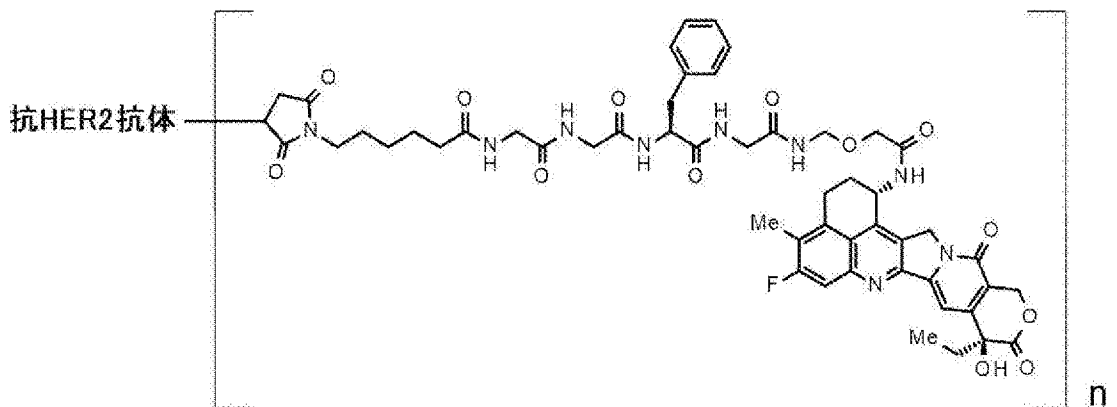
[30]

抗HER2抗体が、配列番号11に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号2に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[26]に記載の治療方法。

[31]

抗HER2抗体-薬物コンジュゲートが、式

[0023] [化4]



[0024] (式中、薬物リンカーは抗HER2抗体とチオエーテル結合によって結合しており、nは1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ここでnは7から8の範囲である)

で示される抗HER2抗体-薬物コンジュゲートである、[26]から[3

0] のいずれか 1 項に記載の治療方法。

[32]

抗HER2抗体-薬物コンジュゲートがトラスツズマブデルクステカンである、[26] から [31] のいずれか 1 項に記載の治療方法。

[33]

HER二量体化阻害剤が、HER2蛋白の細胞外ドメインのサブドメインIIに結合する抗体である、[26] から [32] のいずれか 1 項に記載の治療方法。

[34]

HER二量体化阻害剤が、ペルツズマブである、[26] から [32] のいずれか 1 項に記載の治療方法。 [35]

抗HER2抗体-薬物コンジュゲートと、HER二量体化阻害剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、[26] から [34] のいずれか 1 項に記載の治療方法。

[36]

抗HER2抗体-薬物コンジュゲートと、HER二量体化阻害剤が、単一の製剤に有効成分として含有され、投与されることを特徴とする、[26] から [34] のいずれか 1 項に記載の治療方法。

[37]

がんの治療のための、[26] から [36] のいずれか 1 項に記載の治療方法。

[38]

がんが、乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、子宮がん肉腫、膀胱がん、前立腺がん、尿路上皮がん、消化管間質腫瘍、子宮頸がん、扁平上皮がん、腹膜がん、肝臓がん、肝細胞がん、子宮体がん、腎がん、外陰部がん、甲状腺がん、陰茎がん、白血病、悪性リンパ腫、形質細胞

腫、骨髓腫、多型神経膠芽腫、肉腫、骨肉腫、及びメラノーマからなる群より選択される少なくとも一つである、[37]に記載の治療方法。

[39]

がんが、乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、子宮がん肉腫、膀胱がん、及び前立腺がんからなる群より選択される少なくとも一つである、[37]に記載の治療方法。

[40]

がんが、乳がんである、[37]に記載の治療方法。

[41]

がんが、HER2過剰発現のがんである、[37]から[40]のいずれか1項に記載の治療方法。

[42]

HER2過剰発現のがんが、免疫組織化学法によりHER2の発現が3+と判定されたがんである、[41]に記載の治療方法。

[43]

HER2過剰発現のがんが、免疫組織化学法によりHER2の発現が2+と判定され、且つ、*in situ*ハイブリダイゼーション法によりHER2の発現が陽性と判定されたがんである、[41]に記載の治療方法。

[44]

がんが、HER2低発現のがんである、[37]から[40]のいずれか1項に記載の治療方法。

[45]

HER2低発現のがんが、免疫組織化学法によりHER2の発現が2+と判定され、且つ、*in situ*ハイブリダイゼーション法によりHER2の発現が陰性と判定されたがんである、[44]に記載の治療方法。

[46]

HER2低発現のがんが、免疫組織化学法によりHER2の発現が1+と

判定されたがんである、[44]に記載の治療方法。

[47]

HER2低発現のがんが、免疫組織化学法によりHER2の発現が >0 且つ $<1+$ と判定されたがんである、[44]に記載の治療方法。

[48]

抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの単独投与よりも有意に優れた抗腫瘍効果を示すことを特徴とする、[37]から[47]のいずれか1項に記載の治療方法。

[49]

抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの単独投与では治療できないがんを治療するための、[37]から[48]のいずれか1項に記載の治療方法。

[50]

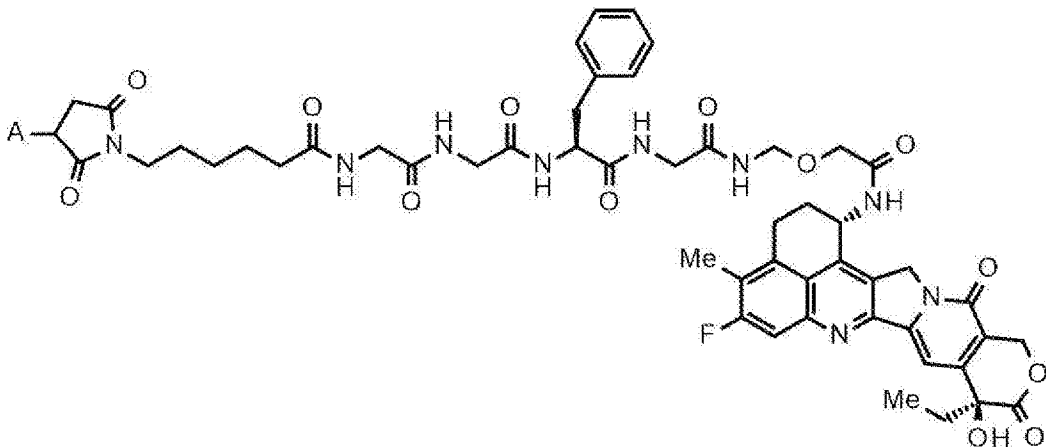
抗HER2抗体-薬物コンジュゲートと、HER二量体化阻害剤が、相乗的な抗腫瘍効果を示すことを特徴とする、[37]から[49]のいずれか1項に記載の治療方法。

[51]

HER二量体化阻害剤と、組み合わされて投与されることにより、疾患を治療するための

式

[0025] [化5]



[0026] (式中、Aは抗HER2抗体との結合位置を示す)

で示される薬物リンカーと、抗HER2抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗HER2抗体-薬物コンジュゲート。

[52]

抗HER2抗体が、配列番号3に記載のアミノ酸配列からなるCDRH1、配列番号4に記載のアミノ酸配列からなるCDRH2、及び配列番号5に記載のアミノ酸配列からなるCDRH3を含む重鎖、並びに、配列番号6に記載のアミノ酸配列からなるCDRL1、配列番号7においてアミノ酸番号1乃至3に記載のアミノ酸配列からなるCDRL2、及び配列番号8に記載のアミノ酸配列からなるCDRL3を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、

[51]に記載の抗HER2抗体-薬物コンジュゲート。

[53]

抗HER2抗体が、配列番号9に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号10に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、[51]に記載の抗HER2抗体-薬物コンジュゲート。

[54]

抗HER2抗体が、配列番号1に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号2に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[51]に記載の抗HER2抗体-薬物コンジュゲート。

[55]

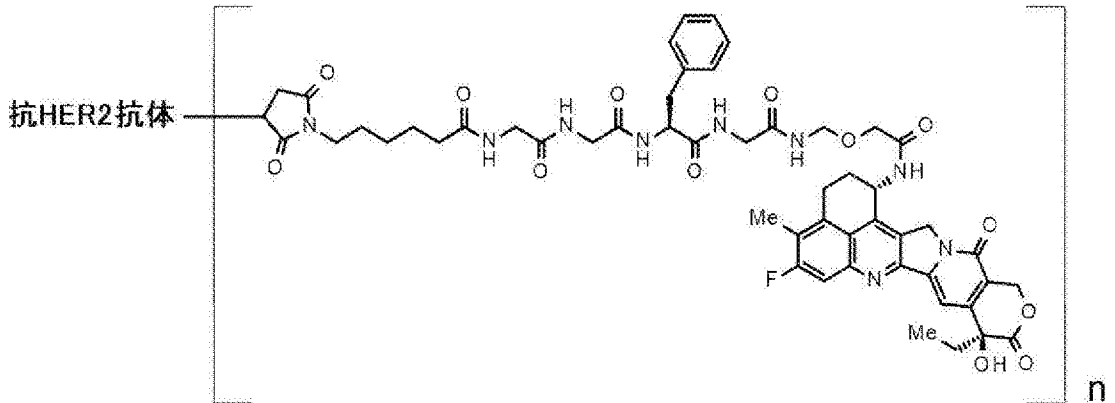
抗HER2抗体が、配列番号11に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号2に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[51]に記載の抗HER2抗体-薬物コンジュゲート。

[56]

抗HER2抗体-薬物コンジュゲートが、式

[0027]

[化6]



[0028] (式中、薬物リンカーは抗HER2抗体とチオエーテル結合によって結合しており、 n は1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ここで n は7から8の範囲である)

で示される抗HER2抗体-薬物コンジュゲートである、[51]から[55]のいずれか1項に記載の抗HER2抗体-薬物コンジュゲート。

[57]

抗HER2抗体-薬物コンジュゲートがトラスツズマブデルクステカンである、[51]から[56]のいずれか1項に記載の抗HER2抗体-薬物コンジュゲート。

[58]

HER二量体化阻害剤が、HER2蛋白の細胞外ドメインのサブドメインIIに結合する抗体である、[51]から[57]のいずれか1項に記載の抗HER2抗体-薬物コンジュゲート。

[59]

HER二量体化阻害剤が、ペルツズマブである、[51]から[57]のいずれか1項に記載の抗HER2抗体-薬物コンジュゲート。

[60]

抗HER2抗体-薬物コンジュゲートと、HER二量体化阻害剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、[51]から[59]のいずれか1項に記載の抗H

HER2抗体-薬物コンジュゲート。

[61]

抗HER2抗体-薬物コンジュゲートと、HER二量体化阻害剤が、単一の製剤に有効成分として含有され、投与されることを特徴とする、[51]から[59]のいずれか1項に記載の抗HER2抗体-薬物コンジュゲート。

[62]

がんの治療のための、[51]から[61]のいずれか1項に記載の抗HER2抗体-薬物コンジュゲート。

[63]

がんが、乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、子宮がん肉腫、膀胱がん、前立腺がん、尿路上皮がん、消化管間質腫瘍、子宮頸がん、扁平上皮がん、腹膜がん、肝臓がん、肝細胞がん、子宮体がん、腎がん、外陰部がん、甲状腺がん、陰茎がん、白血病、悪性リンパ腫、形質細胞腫、骨髄腫、多型神経膠芽腫、肉腫、骨肉腫、及びメラノーマからなる群より選択される少なくとも一つである、[62]に記載の抗HER2抗体-薬物コンジュゲート。

[64]

がんが、乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、子宮がん肉腫、膀胱がん、及び前立腺がんからなる群より選択される少なくとも一つである、[62]に記載の抗HER2抗体-薬物コンジュゲート。

[65]

がんが、乳がんである、[62]に記載の抗HER2抗体-薬物コンジュゲート。

[66]

がんが、HER2過剰発現のがんである、[62]から[65]のいずれ

か1項に記載の抗HER2抗体-薬物コンジュゲート。

[67]

HER2過剰発現のがんが、免疫組織化学法によりHER2の発現が3+と判定されたがんである、[66]に記載の抗HER2抗体-薬物コンジュゲート。

[68]

HER2過剰発現のがんが、免疫組織化学法によりHER2の発現が2+と判定され、且つ、*in situ*ハイブリダイゼーション法によりHER2の発現が陽性と判定されたがんである、[66]に記載の抗HER2抗体-薬物コンジュゲート。

[69]

がんが、HER2低発現のがんである、[62]から[65]のいずれか1項に記載の抗HER2抗体-薬物コンジュゲート。

[70]

HER2低発現のがんが、免疫組織化学法によりHER2の発現が2+と判定され、且つ、*in situ*ハイブリダイゼーション法によりHER2の発現が陰性と判定されたがんである、[69]に記載の抗HER2抗体-薬物コンジュゲート。

[71]

HER2低発現のがんが、免疫組織化学法によりHER2の発現が1+と判定されたがんである、[69]に記載の抗HER2抗体-薬物コンジュゲート。

[72]

HER2低発現のがんが、免疫組織化学法によりHER2の発現が >0 且つ $<1+$ と判定されたがんである、[69]に記載の抗HER2抗体-薬物コンジュゲート。

[73]

抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの単独投与よりも有意に優れた抗腫

瘍効果を示すことを特徴とする、[62] から [72] のいずれか1項に記載の抗HER2抗体-薬物コンジュゲート。

[74]

抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの単独投与では治療できないがんを治療するための、[62] から [73] のいずれか1項に記載の抗HER2抗体-薬物コンジュゲート。

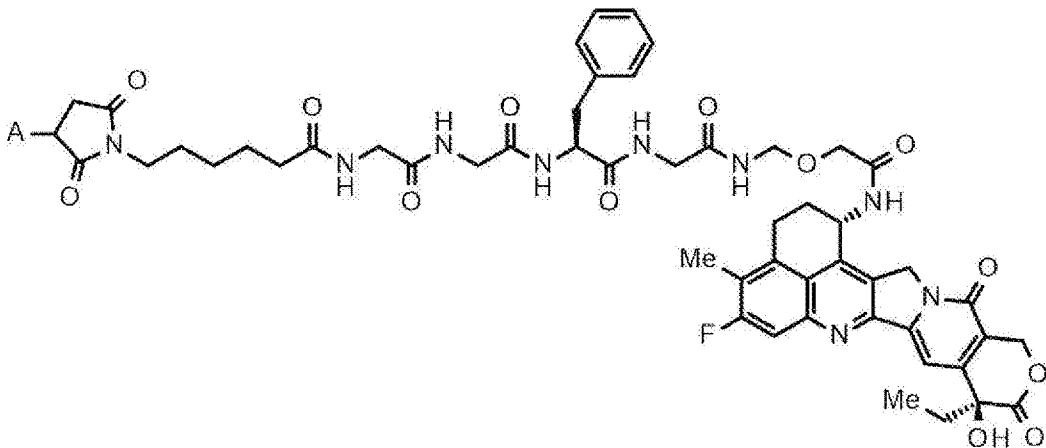
[75]

抗HER2抗体-薬物コンジュゲートと、HER二量体化阻害剤が、相乗的な抗腫瘍効果を示すことを特徴とする、[62] から [74] のいずれか1項に記載の抗HER2抗体-薬物コンジュゲート。

[76]

HER二量体化阻害剤と、組み合わせられて投与されることにより、疾患を治療するための医薬の製造のための式

[0029] [化7]



[0030] (式中、Aは抗HER2抗体との結合位置を示す)

で示される薬物リンカーと、抗HER2抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの使用。

[77]

抗HER2抗体が、配列番号3に記載のアミノ酸配列からなるCDRH1、配列番号4に記載のアミノ酸配列からなるCDRH2、及び配列番号5に

記載のアミノ酸配列からなるCDRH3を含む重鎖、並びに、配列番号6に記載のアミノ酸配列からなるCDRL1、配列番号7においてアミノ酸番号1乃至3に記載のアミノ酸配列からなるCDRL2、及び配列番号8に記載のアミノ酸配列からなるCDRL3を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、
[76]に記載の使用。

[78]

抗HER2抗体が、配列番号9に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号10に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、[76]に記載の使用。

[79]

抗HER2抗体が、配列番号1に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号2に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[76]に記載の使用。

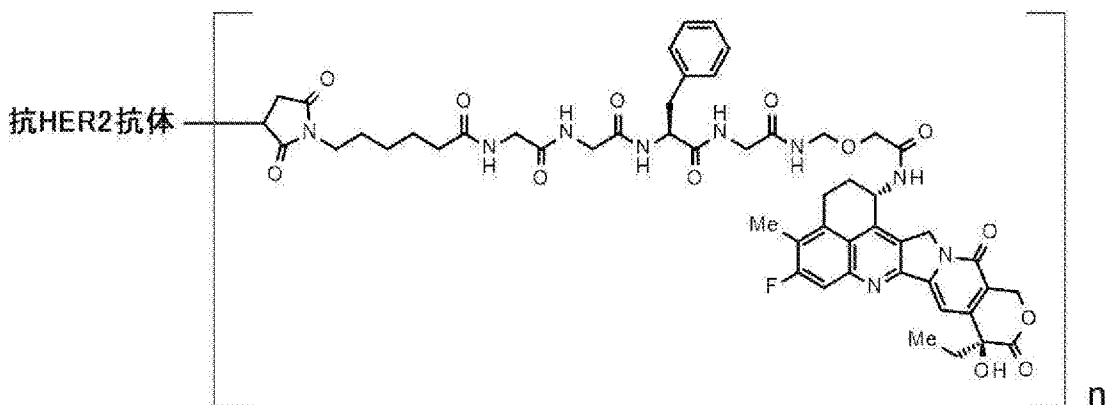
[80]

抗HER2抗体が、配列番号11に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号2に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[76]に記載の使用。

[81]

抗HER2抗体-薬物コンジュゲートが、式

[0031] [化8]



[0032] (式中、薬物リンカーは抗HER2抗体とチオエーテル結合によって結合し

ており、 n は1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ここで n は7から8の範囲である)

で示される抗HER2抗体-薬物コンジュゲートである、[76]から[80]のいずれか1項に記載の使用。

[82]

抗HER2抗体-薬物コンジュゲートがトラスツズマブデルクステカンである、[76]から[81]のいずれか1項に記載の使用。

[83]

HER二量体化阻害剤が、HER2蛋白の細胞外ドメインのサブドメインIIに結合する抗体である、[76]から[82]のいずれか1項に記載の使用。

[84]

HER二量体化阻害剤が、ペルツズマブである、[76]から[82]のいずれか1項に記載の使用。[85]

抗HER2抗体-薬物コンジュゲートと、HER二量体化阻害剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、[76]から[84]のいずれか1項に記載の使用。

[86]

抗HER2抗体-薬物コンジュゲートと、HER二量体化阻害剤が、単一の製剤に有効成分として含有され、投与されることを特徴とする、[76]から[84]のいずれか1項に記載の使用。

[87]

がんの治療のための、[76]から[86]のいずれか1項に記載の使用。

[88]

がんが、乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、子宮

がん肉腫、膀胱がん、前立腺がん、尿路上皮がん、消化管間質腫瘍、子宮頸がん、扁平上皮がん、腹膜がん、肝臓がん、肝細胞がん、子宮体がん、腎がん、外陰部がん、甲状腺がん、陰茎がん、白血病、悪性リンパ腫、形質細胞腫、骨髓腫、多型神経膠芽腫、肉腫、骨肉腫、及びメラノーマからなる群より選択される少なくとも一つである、[87]に記載の使用。

[89]

がんが、乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、子宮がん肉腫、膀胱がん、及び前立腺がんからなる群より選択される少なくとも一つである、[87]に記載の使用。

[90]

がんが、乳がんである、[87]に記載の使用。

[91]

がんが、HER2過剰発現のがんである、[87]から[90]のいずれか1項に記載の使用。

[92]

HER2過剰発現のがんが、免疫組織化学法によりHER2の発現が3+と判定されたがんである、[91]に記載の使用。

[93]

HER2過剰発現のがんが、免疫組織化学法によりHER2の発現が2+と判定され、且つ、*in situ*ハイブリダイゼーション法によりHER2の発現が陽性と判定されたがんである、[91]に記載の使用。

[94]

がんが、HER2低発現のがんである、[87]から[90]のいずれか1項に記載の使用。

[95]

HER2低発現のがんが、免疫組織化学法によりHER2の発現が2+と判定され、且つ、*in situ*ハイブリダイゼーション法によりHER2

の発現が陰性と判定されたがんである、[94]に記載の使用。

[96]

HER2低発現のがんが、免疫組織化学法によりHER2の発現が1+と判定されたがんである、[94]に記載の使用。

[97]

HER2低発現のがんが、免疫組織化学法によりHER2の発現が >0 且 $<1+$ と判定されたがんである、[94]に記載の使用。

[98]

抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの単独投与よりも有意に優れた抗腫瘍効果を示すことを特徴とする、[76]から[97]のいずれか1項に記載の使用。

[99]

抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの単独投与では治療できないがんを治療するための、[76]から[98]のいずれか1項に記載の使用。

[100]

抗HER2抗体-薬物コンジュゲートと、HER二量体化阻害剤が、相乗的な抗腫瘍効果を示すことを特徴とする、[76]から[99]のいずれか1項に記載の使用。

発明の効果

[0033] 本発明により、特定の抗HER2抗体-薬物コンジュゲートとHER二量体化阻害剤が組み合わされて投与されることを特徴とする医薬組成物、及び／又は、特定の抗HER2抗体-薬物コンジュゲートとHER二量体化阻害剤が組み合わされて個体に投与されることを特徴とする治療方法を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0034] [図1]抗HER2抗体重鎖のアミノ酸配列（配列番号1）を示す。

[図2]抗HER2抗体軽鎖のアミノ酸配列（配列番号2）を示す。

[図3]抗HER2抗体のCDRH1のアミノ酸配列（配列番号3）を示す。

- [図4]抗HER2抗体のCDRH2のアミノ酸配列（配列番号4）を示す。
- [図5]抗HER2抗体のCDRH3のアミノ酸配列（配列番号5）を示す。
- [図6]抗HER2抗体のCDRL1のアミノ酸配列（配列番号6）を示す。
- [図7]抗HER2抗体のCDRL2のアミノ酸配列（SAS）を含むアミノ酸配列（配列番号7）を示す。
- [図8]抗HER2抗体のCDRL3のアミノ酸配列（配列番号8）を示す。
- [図9]抗HER2抗体の重鎖可変領域のアミノ酸配列（配列番号9）を示す。
- [図10]抗HER2抗体の軽鎖可変領域のアミノ酸配列（配列番号10）を示す。
- [図11]抗HER2抗体重鎖のアミノ酸配列（配列番号11）を示す。
- [図12]HER2蛋白のアミノ酸配列（配列番号12）を示す。
- [図13]KPL4細胞を皮下移植したマウスにおけるHER2-ADC（1）、及びペルツズマブそれぞれの単剤投与群、並びに、HER2-ADC（1）とペルツズマブの併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。
- [図14]MDA-MB-453細胞を皮下移植したマウスにおけるHER2-ADC（1）、及びペルツズマブそれぞれの単剤投与群、並びに、HER2-ADC（1）とペルツズマブ併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

発明を実施するための形態

[0035] 以下、本発明を実施するための好適な形態について説明する。なお、以下に説明する実施形態は、本発明の代表的な実施形態の一例を示したものであり、これによって本発明の範囲が狭く解釈されることはない。

[0036] 1. 定義

本発明において、「HER2」とは、ヒト上皮増殖因子受容体2（neu、ErbB-2と呼ばれることもある）と同義であり、HER1（EGFR、ErbB-1）、HER3（ErbB-3）及びHER4（ErbB-4）とともに受容体蛋白質チロシンキナーゼの上皮増殖因子受容体（EGFR）サブファミリーに属する膜貫通受容体である。HER2は、HER1、H

HER3、又はHER4とのヘテロダイマー形成により細胞内チロシン残基が自己リン酸化されて活性化することにより、正常細胞及び腫瘍細胞において細胞の増殖・分化・生存に重要な役割を果たすことが知られている。

[0037] 本発明において、「HER2蛋白」という語は、HER2と同じ意味で用いている。HER2蛋白の発現は、免疫組織化学（IHC）法等、当業者に周知の方法を用いて検出することができる。

[0038] HER2蛋白のアミノ酸配列を配列番号12（図12）に示す。配列番号12において、アミノ酸番号1乃至652に記載のアミノ酸配列を「HER2蛋白の細胞外ドメイン」と呼び、アミノ酸番号653乃至675に記載のアミノ酸配列を「HER2蛋白の膜貫通ドメイン」と呼び、アミノ酸番号676乃至1255に記載のアミノ酸配列を「HER2蛋白の細胞内ドメイン」と呼ぶ。

[0039] 本発明において、「HER2蛋白の細胞外ドメインのサブドメインII」とは、配列番号12において、アミノ酸番号162乃至342に記載のアミノ酸配列を示す。

[0040] 本発明において、「HER2蛋白の細胞外ドメインのサブドメインIV」とは、配列番号12において、アミノ酸番号475乃至641に記載のアミノ酸配列を示す。

[0041] 本発明において、「HER2遺伝子」とは、ヒト上皮細胞増殖因子受容体2型関連がん遺伝子と同義である。HER2蛋白は、HER2遺伝子の遺伝子産物の一つである。

[0042] HER2遺伝子（cDNA）のヌクレオチド配列を配列番号13に示す。

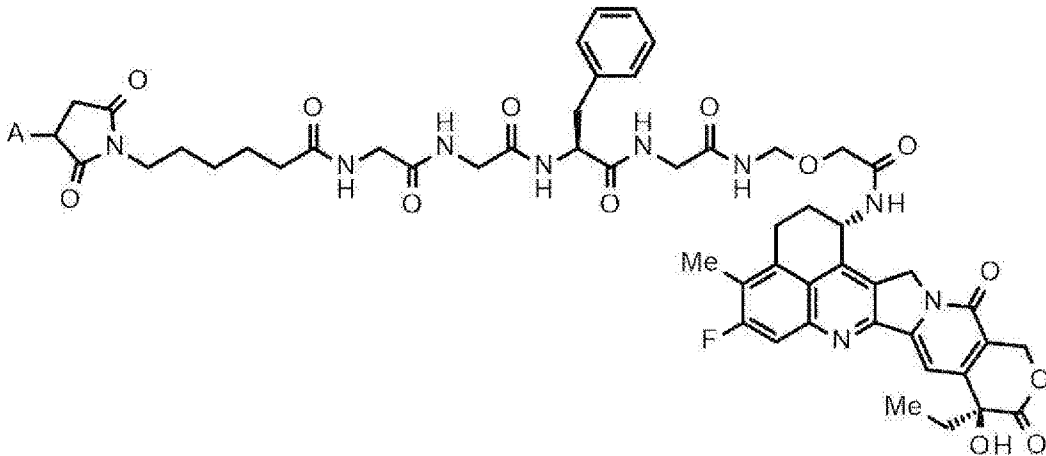
[0043] 本発明において、「抗HER2抗体」とは、HER2に特異的に結合し、好ましくは、HER2と結合することによってHER2発現細胞に内在化する活性を有する抗体、言い換えれば、HER2と結合した後、HER2発現細胞内に移動する活性を有する抗体を示す。

[0044] 本発明において、「がん」と「腫瘍」は同じ意味に用いられる。

[0045] 2. 抗HER2抗体-薬物コンジュゲート

本発明において使用される抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、式

[0046] [化9]



[0047] (式中、Aは抗HER2抗体との結合位置を示す)

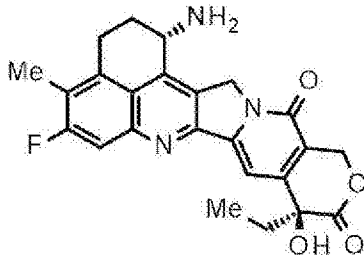
で示される薬物リンカーと、抗HER2抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗HER2抗体-薬物コンジュゲートである。

[0048] 本発明においては、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートのうち、リンカー及び薬物からなる部分構造を「薬物リンカー」と称する。この薬物リンカーは抗体の鎖間のジスルフィド結合部位（2箇所为重鎖-重鎖間、及び2箇所の重鎖-軽鎖間）において生じたチオール基（言い換えれば、システイン残基の硫黄原子）に結合している。

[0049] 本発明の薬物リンカーは、トポイソメラーゼI阻害剤であるエキサテカン（IUPAC名：（1S, 9S）-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-1, 2, 3, 9, 12, 15-ヘキサヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-10H, 13H-ベンゾ[d,e]ピラノ[3', 4':6, 7]インドリジノ[1, 2-b]キノリン-10, 13-ジオン、（化学名：（1S, 9S）-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ[d,e]ピラノ[3', 4':6, 7]インドリジノ[1, 2-b]キノリン-10, 13（9H, 15H）-ジオンとして表すこともできる））を構成要素としている。エキサテカンは、式

[0050]

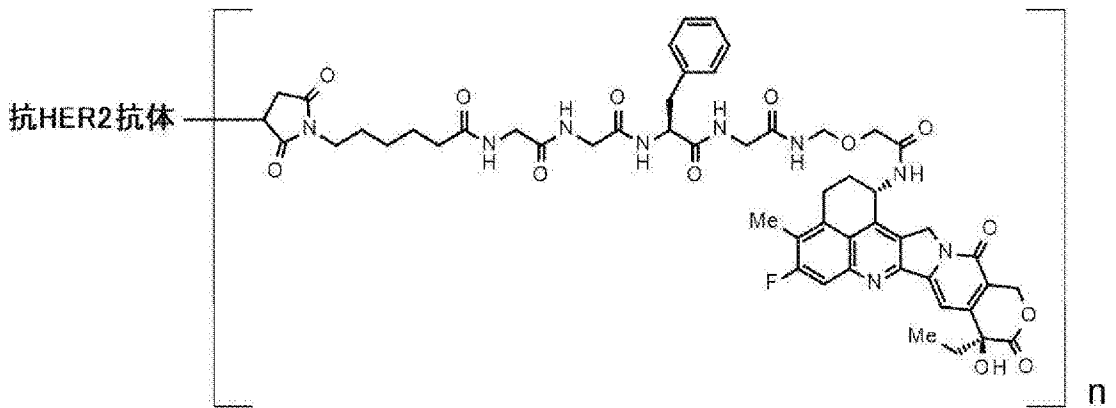
[化10]



[0051] で示される、抗腫瘍効果を有するカンプトテシン誘導体である。

[0052] 本発明において使用される抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、次式で示すこともできる。

[0053] [化11]



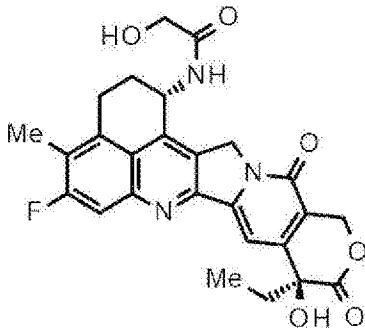
[0054] ここで、薬物リンカーは抗HER2抗体とチオエーテル結合によって結合している。また、 n はいわゆる平均薬物結合数 (DAR; Drug to Antibody Ratio) と同義であり、1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示す。

[0055] 本発明において使用される抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数は、好適には2から8であり、より好適には3から8であり、更により好適には7から8であり、更により好適には7.5から8であり、更により好適には約8である。

[0056] 本発明において使用される抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、腫瘍細胞内に移行した後にリンカー部分が切断され、式

[0057]

[化12]



[0058] で表される化合物を遊離する。

[0059] 上記化合物は、本発明において使用される、上記の抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの抗腫瘍活性の本体であると考えられ、トポイソメラーゼI阻害作用を有することが確認されている (Ogitani Y. et al., *Clinical Cancer Research*, 2016, Oct 15;22(20):5097-5108, Epub 2016 Mar 29)。

[0060] なお、本発明で使用される抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、バイスタンダー効果を有することも知られている (Ogitani Y. et al., *Cancer Science* (2016) 107, 1039-1046)。このバイスタンダー効果は、本発明で使用される抗HER2抗体-薬物コンジュゲートが、標的発現がん細胞に内在化した後、上記化合物が、標的を発現していない近傍のがん細胞に対しても抗腫瘍効果を及ぼすことにより発揮される。

[0061] 本発明において使用される抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、国際公開第2015/115091号等の記載を参考に製造することができる。

[0062] 本発明で使用される抗HER2抗体-薬物コンジュゲートにおける抗HER2抗体は、好適には、配列番号3に記載のアミノ酸配列（配列番号1においてアミノ酸番号26乃至33に記載のアミノ酸配列）からなるCDRH1、配列番号4に記載のアミノ酸配列（配列番号1においてアミノ酸番号51乃至58に記載のアミノ酸配列）からなるCDRH2、及び配列番号5に記載のアミノ酸配列（配列番号1においてアミノ酸番号97乃至109に記載のアミノ酸配列）からなるCDRH3を含む重鎖、並びに、配列番号6に記載のアミノ酸配列（配列番号2においてアミノ酸番号27乃至32に記載のアミノ酸配列）からなるCDRL1、配列番号7においてアミノ酸番号1乃

至3に記載のアミノ酸配列（配列番号2においてアミノ酸番号50乃至52に記載のアミノ酸配列）からなるCDRL2、及び配列番号8に記載のアミノ酸配列（配列番号2においてアミノ酸番号89乃至97に記載のアミノ酸配列）からなるCDRL3を含む軽鎖、を含んでなる抗体であり、

より好適には、配列番号9に記載のアミノ酸配列（配列番号1においてアミノ酸番号1乃至120に記載のアミノ酸配列）からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号10に記載のアミノ酸配列（配列番号2においてアミノ酸番号1乃至107に記載のアミノ酸配列）からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含んでなる抗体であり、

更により好適には、配列番号1に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号2に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体、又は、配列番号11に記載のアミノ酸配列（配列番号1においてアミノ酸番号1乃至449に記載のアミノ酸配列）からなる重鎖及び配列番号2に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である。

[0063] 本発明において使用される抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、好適には、トラスツズマブデルクステカン（Trastuzumab Deruxtecan）である。

[0064] 3. 抗HER2抗体の製造

本発明で用いるHER2蛋白は、ヒト、非ヒト哺乳動物（ラット、マウス等）のHER2発現細胞から直接精製して使用するか、或は当該細胞の細胞膜画分を調製して使用することができ、また、HER2を*in vitro*にて合成する、或は遺伝子操作によって宿主細胞に産生させることによって得ることができる。遺伝子操作では、具体的には、HER2 cDNAを発現可能なベクターに組み込んだ後、転写と翻訳に必要な酵素、基質及びエネルギー物質を含む溶液中で合成する、或は他の原核生物、又は真核生物の宿主細胞を形質転換してHER2を発現させることによって、該蛋白質を得ることができる。また、前記の遺伝子操作によるHER2発現細胞、或はHER2を発現している細胞株をHER2蛋白として使用することも可能である。

- [0065] HER2のDNA配列及びアミノ酸配列は公的データベース上に公開されており、例えば、M11730 (Genbank)、NP_004439.2 (NCBI)等のアクセッション番号により参照可能である。
- [0066] また、上記HER2のアミノ酸配列において、1又は数個のアミノ酸が置換、欠失及び／又は付加されたアミノ酸配列からなり、当該蛋白質と同等の生物活性を有する蛋白質もHER2に含まれる。
- [0067] ヒトHER2蛋白は、N末端22アミノ酸残基から成るシグナル配列、630アミノ酸残基から成る細胞外ドメイン、23アミノ酸残基から成る細胞膜貫通ドメイン、580アミノ酸残基から成る細胞内ドメインで構成されている。
- [0068] 本発明で使用される抗HER2抗体は、公知の手段によって取得することができる。例えば、この分野で通常実施される方法を用いて、抗原となるHER2又はHER2のアミノ酸配列から選択される任意のポリペプチドを動物に免疫し、生体内に産生される抗体を採取、精製することによって得ることができる。抗原の由来はヒトに限定されず、マウス、ラット等のヒト以外の動物に由来する抗原を動物に免疫することもできる。この場合には、取得された異種抗原に結合する抗体とヒト抗原との交差性を試験することによって、ヒトの疾患に適用可能な抗HER2抗体を選別できる。
- [0069] また、公知の方法（例えば、Kohler and Milstein, Nature (1975) 256, p.495-497; Kennet, R. ed., Monoclonal Antibodies, p.365-367, Plenum Press, N.Y. (1980))に従って、抗原に対する抗体を産生する抗体産生細胞とミエローマ細胞とを融合させることによってハイブリドーマを樹立し、モノクローナル抗体を得ることもできる。
- [0070] なお、抗原は抗原蛋白質をコードする遺伝子を遺伝子操作によって宿主細胞に産生させることによって得ることができる。具体的には、抗原遺伝子を発現可能なベクターを作製し、これを宿主細胞に導入して該遺伝子を発現させ、発現した抗原を精製すればよい。上記の遺伝子操作による抗原発現細胞、又は抗原を発現している細胞株、を動物に免疫する方法を用いることによ

っても抗体を取得できる。

- [0071] 本発明で使用される抗HER2抗体は、ヒトに対する異種抗原性を低下させること等を目的として人為的に改変した遺伝子組換え型抗体、例えば、キメラ (Chimeric) 抗体、ヒト化 (Humanized) 抗体であることが好ましく、又はヒト由来の抗体の遺伝子配列のみを有する抗体、すなわちヒト抗体であることが好ましい。これらの抗体は、既知の方法を用いて製造することができる。
- [0072] キメラ抗体としては、抗体の可変領域と定常領域が互いに異種である抗体、例えばマウス又はラット由来抗体の可変領域をヒト由来の定常領域に接合したキメラ抗体を挙げるができる (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 81, 6851-6855, (1984))。
- [0073] ヒト化抗体としては、異種抗体の相補性決定領域 (CDR; complementarity determining region) のみをヒト由来の抗体に組み込んだ抗体 (Nature(1986) 321, p.522-525)、CDR移植法によって、異種抗体のCDRの配列に加えて、異種抗体の一部のフレームワークのアミノ酸残基もヒト抗体に移植した抗体 (国際公開第90/07861号)、遺伝子変換突然変異誘発 (gene conversion mutagenesis) ストラテジーを用いてヒト化した抗体 (米国特許第5821337号) を挙げるができる。
- [0074] ヒト抗体としては、ヒト抗体の重鎖と軽鎖の遺伝子を含むヒト染色体断片を有するヒト抗体産生マウスを用いて作成した抗体 (Tomizuka, K. et al., Nature Genetics(1997) 16, p.133-143;Kuroiwa, Y. et. al., Nucl. Acids Res.(1998) 26, p.3447-3448;Yoshida, H. et. al., Animal Cell Technology:Basic and Applied Aspects vol.10, p.69-73(Kitagawa, Y., Matsuda, T. and Iijima, S. eds.), Kluwer Academic Publishers, 1999;Tomizuka, K. et. al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA(2000) 97, p.722-727等を参照。) を挙げるができる。或いは、ヒト抗体ライブラリーより選別したファージディスプレイにより取得した抗体 (Wormstone, I. M. et. al, Investigativ

e Ophthalmology & Visual Science. (2002)43 (7), p.2301-2308 ; Carmen, S. et. al., Briefings in Functional Genomics and Proteomics(2002), 1(2), p.189-203;Siriwardena, D. et. al., Ophthalmology(2002) 109(3), p.427-431等参照。)も挙げることができる。

[0075] 本発明で使用される抗HER2抗体には、抗体の修飾体も含まれる。当該修飾体とは、本発明に係る抗体に化学的又は生物学的な修飾が施されてなるものを意味する。化学的な修飾体には、アミノ酸骨格への化学部分の結合、N-結合又はO-結合炭水化物鎖への化学部分の結合を有する化学修飾体等が含まれる。生物学的な修飾体には、翻訳後修飾（例えば、N-結合又はO-結合型糖鎖の付加、N末端又はC末端のプロセッシング、脱アミド化、アスパラギン酸の異性化、メチオニンの酸化等）されたもの、原核生物宿主細胞を用いて発現させることによってN末端にメチオニン残基が付加されたもの等が含まれる。また、本発明で使用される抗HER2抗体又は抗原の検出又は単離を可能にするために標識されたもの、例えば、酵素標識体、蛍光標識体、アフィニティ標識体もかかる修飾体の意味に含まれる。この様な本発明で使用される抗HER2抗体の修飾体は、抗体の安定性及び血中滞留性の改善、抗原性の低減、抗体又は抗原の検出又は単離等に有用である。

[0076] また、本発明で使用される抗HER2抗体に結合している糖鎖修飾を調節すること（グリコシル化、脱フコース化等）によって、抗体依存性細胞傷害活性を増強することが可能である。抗体の糖鎖修飾の調節技術としては、国際公開第99/54342号、国際公開第00/61739号、国際公開第02/31140号等が知られているが、これらに限定されるものではない。本発明で使用される抗HER2抗体には当該糖鎖修飾が調節された抗体も含まれる。

[0077] なお、哺乳類培養細胞で生産される抗体では、その重鎖のカルボキシル末端のリシン残基が欠失することが知られており（Journal of Chromatography A, 705: 129-134(1995)）、また、同じく重鎖カルボキシル末端のグリシン、リシンの2アミノ酸残基が欠失し、新たにカルボキシル末端に位置するプ

ロリン残基がアミド化されることが知られている (Analytical Biochemistry, 360: 75-83(2007))。しかし、これらの重鎖配列の欠失及び修飾は、抗体の抗原結合能及びエフェクター機能 (補体の活性化や抗体依存性細胞障害作用等) には影響を及ぼさない。したがって、本発明で使用される抗HER2抗体には、当該修飾を受けた抗体及び当該抗体の機能性断片も含まれ、重鎖カルボキシル末端において1又は2のアミノ酸が欠失した欠失体、及びアミド化された当該欠失体 (例えば、カルボキシル末端部位のプロリン残基がアミド化された重鎖) 等も包含される。但し、抗原結合能及びエフェクター機能が保たれている限り、本発明で使用される抗HER2抗体の重鎖のカルボキシル末端の欠失体は上記の種類に限定されない。本発明で使用される抗HER2抗体を構成する2本の重鎖は、完全長及び上記の欠失体からなる群から選択される重鎖のいずれか一種であってもよいし、いずれか二種を組み合わせたものであってもよい。各欠失体の量比は本発明で使用される抗HER2抗体を産生する哺乳類培養細胞の種類及び培養条件に影響を受け得るが、本発明で使用される抗HER2抗体は、好ましくは、2本の重鎖の双方でカルボキシル末端のひとつのアミノ酸残基が欠失しているものを挙げるができる。

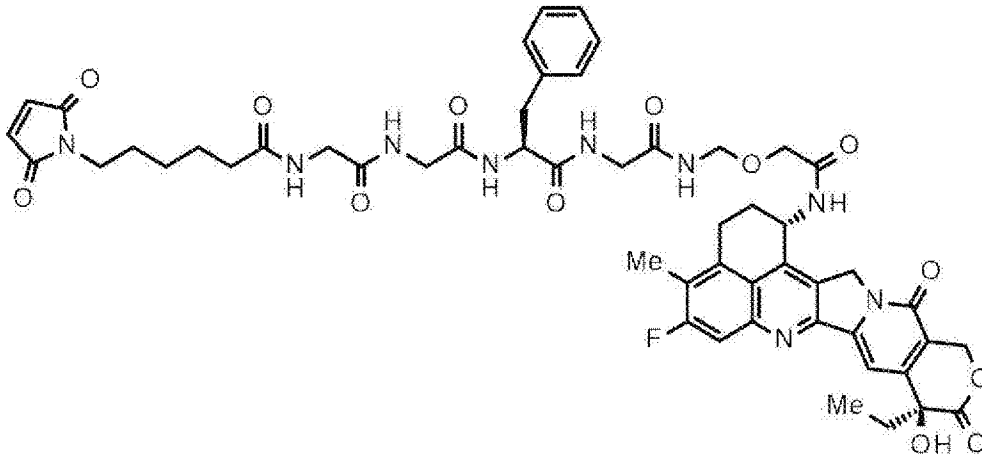
[0078] 本発明で使用される抗HER2抗体のアイソタイプとしては、例えばIgG (IgG1、IgG2、IgG3、IgG4) 等を挙げるができるが、好ましくはIgG1又はIgG2を挙げるができる。また、これらの改変体も本発明にかかる抗HER2抗体として利用することができる。

[0079] 4. 抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの製造

本発明に係る抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの製造に使用される薬物リンカー中間体は、次式で示される。

[0080]

[化13]



[0081] 上記の薬物リンカー中間体は、N-[6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノイル]グリシルグリシル-
 L-フェニルアラニル-N-[(2-{[(1S,9S)-9-エチル-5-フルオロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-10,13-ジオキソ-2,3,9,10,13,15-ヘキサヒドロ-1H,12H-ベンゾ[d,e]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-1-イル]アミノ}-2-オキソエトキシ)メチル]グリシンアミド、という化学名で表すことができ、国際公開第2015/115091号の記載を参考に製造することができる。

[0082] 本発明で使用される抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、前述の薬物リンカー中間体と、チオール基（又はスルフヒドリル基とも言う）を有する抗HER2抗体を反応させることによって製造することができる。

[0083] スルフヒドリル基を有する抗HER2抗体は、当業者周知の方法で得ることができる（Hermanson, G. T, Bioconjugate Techniques, pp.56-136, pp.456-493, Academic Press(1996)）。例えば、トリス（2-カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（TCEP）等の還元剤を、抗体内鎖間ジスルフィド1個当たりに対して0.3乃至3モル当量用い、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）等のキレート剤を含む緩衝液中で、抗HER2抗体と反応させることで、抗体内鎖間ジスルフィドが部分的若しくは完全に還元されたスルフヒドリル基を有する抗HER2抗体を得ることができる。

[0084] さらに、スルフヒドリル基を有する抗HER2抗体1個あたり、2乃至20モル当量の薬物リンカー中間体を使用して、抗体1個あたり2個乃至8個の薬物が結合した抗HER2抗体-薬物コンジュゲートを製造することができる。

[0085] 製造した抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの抗体-分子あたりの平均薬物結合数の算出は、例えば、280nm及び370nmの二波長における抗HER2抗体-薬物コンジュゲートとそのコンジュゲーション前駆体のUV吸光度を測定することにより算出する方法（UV法）や、抗体-薬物コンジュゲートを還元剤で処理し得られた各フラグメントをHPLC測定により定量し算出する方法（HPLC法）により行うことができる。

[0086] 抗HER2抗体と薬物リンカー中間体のコンジュゲーション、及び抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの1抗体あたりの平均薬物結合数の算出は、国際公開第2015/115091号等の記載を参考に実施することができる。

[0087] 5. HER二量体化阻害剤

本発明において「HER二量体化阻害剤」とは、HER2蛋白に結合することにより、HER2と、HER1、HER3、又はHER4とのヘテロダイマー形成を阻害する薬剤を意味する。本発明におけるHER二量体化阻害剤は、上記の機能を有する薬剤であれば限定はされないが、好適には、HER2蛋白の細胞外ドメインのサブドメインIIに結合する抗体を挙げることができ、より好適には、ペルツズマブを挙げるができる。

[0088] 6. 医薬

以下、本発明に係る抗HER2抗体-薬物コンジュゲートとHER二量体化阻害剤が組み合わされて投与されることを特徴とする医薬組成物及び治療方法について説明する。

[0089] 本発明の医薬組成物及び治療方法は、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートと、HER二量体化阻害剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とするものであっても

よいし、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートと、HER二量体化阻害剤が、単一の製剤に有効成分として含有され、投与されることを特徴とするものであってもよい。

[0090] 本発明の医薬組成物及び治療方法は、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの単独投与よりも有意に優れた抗腫瘍効果を示すことを特徴とする。これにより、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの単独投与では治療できないがんを治療することができる。また、本発明の医薬組成物及び治療方法は、HER二量体化阻害剤の単独投与よりも有意に優れた抗腫瘍効果を示すことを特徴とする。これにより、HER二量体化阻害剤の単独投与では治療できないがんを治療することができる。さらに、本発明の医薬組成物及び治療方法は、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートと、HER二量体化阻害剤が、相乗的な抗腫瘍効果を示すことを特徴とする。

[0091] 本発明の医薬組成物及び治療方法は、がんの治療のために使用することができ、好適には、乳がん（トリプルネガティブ乳がん、及びルミナル乳がんを含む）、胃がん（胃腺がんと呼ぶこともある）、大腸がん（結腸直腸がんと呼ぶこともあり、結腸がん及び直腸がんを含む）、肺がん（小細胞肺がん及び非小細胞肺がんを含む）、食道がん、頭頸部がん（唾液腺がん及び咽頭がんを含む）、胃食道接合部腺がん、胆道がん（胆管がんを含む）、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、子宮がん肉腫、膀胱がん、前立腺がん、尿路上皮がん、消化管間質腫瘍、子宮頸がん、扁平上皮がん、腹膜がん、肝臓がん、肝細胞がん、子宮体がん、腎がん、外陰部がん、甲状腺がん、陰茎がん、白血病、悪性リンパ腫、形質細胞腫、骨髄腫、多型神経膠芽腫、肉腫、骨肉腫、及びメラノーマからなる群より選択される少なくとも一つの治療のために使用することができ、より好適には、乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、子宮がん肉腫、膀胱がん、及び前立腺がんからなる群より選択される少なくとも一つのがんの治療のために使用することができる。

- [0092] 本発明の医薬組成物及び治療方法は、好適には、HER2過剰発現がんの治療のために使用することができる。HER2の発現の有無は、例えば、がん患者から腫瘍組織を採取し、ホルマリン固定パラフィン包埋された検体（FFPE）を、免疫組織化学（IHC）法や、フローサイトメーター、western blot法等による遺伝子産物（蛋白質）レベルでの検査、又は、in situ ハイブリダイゼーション法（ISH）や定量的PCR法（q-PCR）、マイクロアレイ解析等による遺伝子の転写レベルでの検査により確認することができ、あるいは、がん患者から無細胞血中循環腫瘍DNA（ctDNA）を採取し、次世代シーケンス（NGS）等の方法を用いた検査により確認することもできる。
- [0093] また、本発明の医薬組成物及び治療方法は、HER2過剰発現がんのみならず、HER2低発現がん、及びHER2変異がんに対しても、好適に使用することができる。
- [0094] 本発明において「HER2過剰発現がん」とは、当業者においてHER2過剰発現がんとして認識されるものであれば特に制限はないが、好適には、免疫組織化学法によりHER2の発現が3+と判定されたがん、又は、免疫組織化学法によりHER2の発現が2+と判定され、且つin situハイブリダイゼーション法によりHER2の発現が陽性と判定されたがんを挙げるることができる。なお、本発明のin situハイブリダイゼーション法には、蛍光in situハイブリダイゼーション法（FISH）と、Dual Color in situハイブリダイゼーション法（DISH）が含まれる。
- [0095] 本発明において「HER2低発現がん」とは、当業者においてHER2低発現がんとして認識されるものであれば特に制限はないが、好適には、免疫組織化学法によりHER2の発現が2+と判定され、且つin situハイブリダイゼーション法によりHER2の発現が陰性と判定されたがん、免疫組織化学法によりHER2の発現が1+と判定されたがん、又は、免疫組織化学法によりHER2の発現が0+且つ<1+と判定されたがんを挙げるこ

とができる。

- [0096] 免疫組織化学法によるHER2発現度の判定方法や、*in situ* ハイブリダイゼーション法によるHER2発現の陽性又は陰性の判定方法は、当業者において認識されているものであれば特に制限はないが、例えば、HER2検査ガイド 乳癌編 第四版（乳癌HER2検査病理部会作成）を挙げることができる。
- [0097] 本発明の医薬組成物及び治療方法を使用することができるHER2低発現がんは、好適には、HER2低発現乳がん、HER2低発現胃がん、HER2低発現大腸がん、又はHER2低発現非小細胞肺がんであり、より好適には、HER2低発現乳がんである。
- [0098] 本発明において、「HER2変異がん」とは、HER2蛋白のアミノ酸配列に変異を有するがん、又はHER2遺伝子に変異を有するがんを意味する。また、腫瘍組織全体にHER2変異を有さなくてもHER2変異を有するがん細胞を含むがんであれば、HER2変異がんに含まれる（国際公開第2019/230645号等を参照）。
- [0099] 本発明の医薬組成物及び治療方法を使用することができるHER2変異がんは、好適には、HER2変異非小細胞肺がん、HER2変異胃がん、HER2変異乳がん、又はHER2変異大腸がんであり、より好適には、HER2変異非小細胞肺がん、又はHER2変異胃がんである。
- [0100] 本発明の医薬組成物及び治療方法は、哺乳動物に対して好適に使用することができるが、より好適にはヒトに対して使用することができる。
- [0101] 本発明の医薬組成物及び治療方法の抗腫瘍効果は、例えば、がん細胞を被験動物に移植したモデルを作成し、本発明の医薬組成物及び治療方法を施すことによる腫瘍体積の減少や延命効果を測定することにより確認することができる。そして、本発明で使用される抗HER2抗体-薬物コンジュゲート及びHER二量体化阻害剤それぞれの単独投与での抗腫瘍効果と比較することにより、本発明で使用される抗HER2抗体-薬物コンジュゲート及びHER二量体化阻害剤の併用効果を確認することができる。

[0102] また、本発明の医薬組成物及び治療方法の抗腫瘍効果は、臨床試験において、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 評価法、WHO評価法、Macdonald評価法、体重測定、及びその他の手法により確認することができ、完全奏効 (Complete response; CR)、部分奏効 (Partial response; PR)、進行 (Progressive disease; PD)、奏効率 (Objective Response Rate; ORR)、奏効期間 (Duration of response; DoR)、無憎悪生存期間 (Progression-Free Survival; PFS)、全生存期間 (Overall Survival; OS) 等の指標により判定することができる。

[0103] 上述の方法により、本発明の医薬組成物及び治療方法の抗腫瘍効果について、既存のがん治療用医薬組成物及び治療方法に対する優位性を確認することができる。

[0104] 本発明の医薬組成物及び治療方法は、がん細胞の成長を遅らせ、増殖を抑え、さらにはがん細胞を破壊することができる。これらの作用によって、がん患者において、がんによる症状からの解放や、QOLの改善を達成でき、がん患者の生命を保って治療効果が達成される。がん細胞の破壊には至らない場合であっても、がん細胞の増殖の抑制やコントロールによってがん患者においてより高いQOLを達成しつつより長期の生存を達成させることができる。

[0105] 本発明の医薬組成物は、患者に対しては全身療法として適用する他、がん組織に局所的に適用して治療効果を期待することができる。

[0106] 本発明の医薬組成物は、1種以上の薬学的に適合性の成分を含み投与され得る。薬学的に適合性の成分は、本発明で使用される抗HER2抗体-薬物コンジュゲート及びHER二量体化阻害剤の投与量や投与濃度等に応じて、この分野において通常使用される製剤添加物その他から適宜選択して適用することができる。例えば、本発明で使用される抗HER2抗体-薬物コンジ

ユゲートは、ヒスチジン緩衝剤等の緩衝剤、スクロース等の賦形剤、並びにポリソルベート80等の界面活性剤を含む医薬組成物として投与され得る。本発明で使用される抗HER2抗体-薬物コンジュゲートを含む医薬組成物は、好適には、注射剤として使用することができ、より好適には、水性注射剤又は凍結乾燥注射剤として使用することができ、更により好適には、凍結乾燥注射剤として使用することができる。

[0107] 本発明で使用される抗HER2抗体-薬物コンジュゲートを含む医薬組成物が水性注射剤である場合、好適には、適切な希釈液で希釈した後、静脈内に点滴投与することができる。希釈液としては、ブドウ糖溶液や、生理食塩液、等を挙げることができ、好適には、ブドウ糖溶液を挙げることができ、より好適には5%ブドウ糖溶液を挙げることができる。

[0108] 本発明で使用される抗HER2抗体-薬物コンジュゲートを含む医薬組成物が凍結乾燥注射剤である場合、好適には、注射用水により溶解した後、必要量を適切な希釈液で希釈した後、静脈内に点滴投与することができる。希釈液としては、ブドウ糖溶液や、生理食塩液、等を挙げることができ、好適には、ブドウ糖溶液を挙げることができ、より好適には5%ブドウ糖溶液を挙げることができる。

[0109] 本発明の医薬組成物を投与するために使用され得る導入経路としては、例えば、静脈内、皮内、皮下、筋肉内、及び腹腔内の経路を挙げることができ、好適には、静脈内の経路を挙げることができる。

[0110] 本発明で使用される抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、ヒトに対して、1~180日に1回の間隔で投与することができ、好適には、1週、2週、3週、又は4週に1回の間隔で投与することができ、さらにより好適には、3週に1回の間隔で投与することができる。また、本発明で使用される抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、1回あたり約0.001~100mg/kgの投与量で投与することができ、好適には、1回あたり0.8~12.4mg/kgの投与量で投与することができる。本発明で使用される抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、より好適には、1回あたり、0.

8 mg/kg、1.6 mg/kg、3.2 mg/kg、5.4 mg/kg、6.4 mg/kg、7.4 mg/kg、又は8 mg/kgの投与量を3週に1回の間隔で投与することができ、更により好適には、1回あたり、5.4 mg/kg、又は6.4 mg/kgの投与量を3週に1回の間隔で投与することができる。

[0111] 本発明で使用されるHER二量体化阻害剤（好適にはペルツズマブ）は、ヒトに対して、好適には、初回は840 mgの投与量を投与し、それ以降は420 mgの投与量を3週に1回の間隔で投与することができる。

[0112] 本発明の医薬組成物及び治療方法は、本発明で使用される抗HER2抗体-薬物コンジュゲート及びHER二量体化阻害剤以外のがん治療剤を更に含んでいてもよい。本発明の医薬組成物及び治療方法は、他のがん治療剤と併用して投与することもでき、これによって抗腫瘍効果を増強させることができる。この様な目的で使用される他のがん治療剤は、本発明の医薬組成物と同時に、別々に、或は連続して個体に投与されてもよいし、それぞれの投与間隔を変えて投与されてもよい。この様ながん治療剤としては、抗腫瘍活性を有する薬剤であれば限定されることはないが、例えば、イリノテカン（Irinotecan、CPT-11）、シスプラチン（Cisplatin）、カルボプラチン（Carboplatin）、オキサリプラチン（Oxaliplatin）、フルオロウラシル（Fluorouracil、5-FU）、ゲムシタビン（Gemcitabine）、カペシタビン（Capecitabine）、パクリタキセル（Paclitaxel）、ドセタキセル（Docetaxel）、ドキシソルビシン（Doxorubicin）、エピルビシン（Epirubicin）、シクロフォスファミド（Cyclophosphamide）、マイトマイシンC（Mitomycin C）、テガフル（Tegafur）・ギメラシル（Gimeracil）・オテラシル（Oteracil）配合剤、セツキシマブ（Cetuximab）、パニツムマブ（Panitumumab）、ベバシズマブ（Bevacizumab）、ラムシルマブ（Ramucirumab）、レゴ

ラフェニブ (Regorafenib)、トリフルリジン (Trifluridine)・チピラシル (Tipiracil) 配合剤、ゲフィチニブ (Gefitinib)、エルロチニブ (Erlotinib)、アフアチニブ (Afatinib)、メトトレキサート (Methotrexate)、ペメトレキセド (Pemetrexed)、タモキシフェン (Tamoxifen)、トレミフェン (Toremifene)、フルベストラント (Fulvestrant)、リュープロレリン (Leuprorelin)、ゴセレリン (Goserelin)、レトロゾール (Letrozole)、アナストロゾール (Anastrozole)、プロゲステロン製剤 (Progesterone formulation)、及びラパチニブからなる群より選択される少なくとも一つを挙げることができる。

[0113] 本発明の医薬組成物及び治療方法は、放射線療法と組み合わせて使用することもできる。例えば、がん患者は、本発明の医薬組成物による治療を受ける前及び／又は後、あるいは同時に放射線療法を受ける。

[0114] 本発明の医薬組成物及び治療方法は、外科手術と組み合わせた補助化学療法として使用することもできる。本発明の医薬組成物は外科手術の前に腫瘍の大きさを減じさせる目的で投与されてもよい（術前補助化学療法、又はネオアジュバント療法という）し、外科手術後に、腫瘍の再発を防ぐ目的で投与されてもよい（術後補助化学療法、又はアジュバント療法という）。

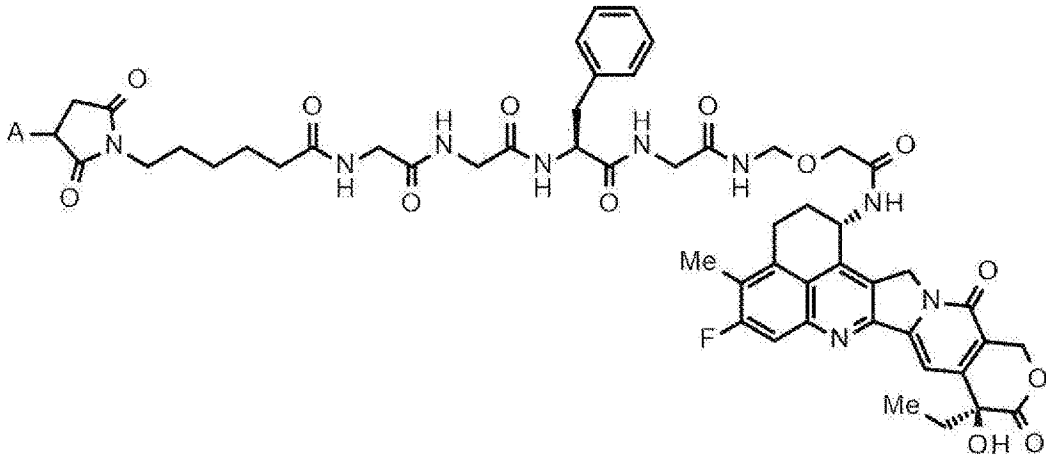
実施例

[0115] 以下に示す例によって本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。また、これらはいかなる意味においても限定的に解釈されるものではない。

[0116] 実施例 1：抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの製造

国際公開第2015/115091号に記載の製造方法に従って、ヒト化抗HER2抗体（配列番号11に記載のアミノ酸配列（配列番号1においてアミノ酸番号1乃至449に記載のアミノ酸配列）からなる重鎖及び配列番号2に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体）を用いて、式

[0117] [化14]



[0118] (式中、Aは抗HER2抗体との結合位置を示す)

で示される薬物リンカーと、抗HER2抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗HER2抗体-薬物コンジュゲート（本発明において「HER2-ADC(1)」と称する）を製造した。HER2-ADC(1)のDARは7.8である。

[0119] 実施例2：抗腫瘍試験(1)

マウス：5-6週齢の雌BALB/cヌードマウス（日本チャールス・リバー社）を実験に供した。

[0120] 測定・計算式：全ての研究において、腫瘍の長径及び短径を電子式デジタルキャリパーで1週間に2回測定し、腫瘍体積(mm³)を計算した。計算式は以下に示す通り。

$$\text{腫瘍体積 (mm}^3\text{)} = 1/2 \times \text{長径 (mm)} \times [\text{短径 (mm)}]^2$$

HER2-ADC(1)はABS buffer (10mM酢酸緩衝液 (pH5.5), 5%ソルビトール)で希釈し、10mL/kgの液量を尾静脈内投与した。Pertuzumabは生理食塩水で希釈し、10mL/kgの液量を尾静脈内投与した。

[0121] 川崎医科大学・紅林淳一先生 (British Journal of Cancer, (1999)79(5/6).707-717) より入手したヒト乳がん株であるKPL-4細胞を生理食塩水に懸濁し、 1.5×10^7 cellsを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し

、移植17日後に無作為に群分けを実施した（Day 0）。HER2-ADC（1）はDay 0に7.5 mg/kgの用量で尾静脈内投与した。PertuzumabはDay 0に30 mg/kg、Day 7に15 mg/kgの用量で尾静脈内投与した。それぞれの単剤と併用投与群、及びコントロール群として溶媒投与群を設定した。

[0122] HER2-ADC（1）とPertuzumabとの併用結果を図13に示す。Pertuzumab単剤投与の効果判定日における腫瘍増殖抑制率（Tumor Growth Inhibition; TGI）は66%であり、6例中全例で腫瘍消失は認められなかった。HER2-ADC（1）の単剤投与によるTGIは83%であり、6例中1例で腫瘍消失が認められた。一方、HER2-ADC（1）とPertuzumabとの併用投与では、Pertuzumabの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められ（ $P < 0.001$ （Dunnett's testにより算出。以下同様。）、TGIは100%であり、6例中4例で腫瘍消失が認められた。なお、図中、横軸は初回投与後の日数、縦軸は腫瘍体積を示す。また、いずれの単剤及び併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。なお、以下の抗腫瘍試験に関する評価例において、特に記載のない場合、本評価例で使用した手法で試験が実施されている。

[0123] 実施例3：抗腫瘍試験（2）

ATCC（American Type Culture Collection）から購入したヒト乳がん株MDA-MB-453細胞（Breast Cancer Res. 2011 Aug 12;13(4):215、及びJ Mol Diagn. 2017 Mar; 19(2): 244-254等を参照）をMatrigel matrixに懸濁し、 1.0×10^7 cellsを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し、移植7日後に無作為に群分けを実施した（Day 0）。HER2-ADC（1）はDay 0に0.5 mg/kgの用量で尾静脈内投与した。PertuzumabはDay 0に30 mg/kg、Day 7及びDay 14に15 mg/kgの用量で尾静脈内投与した。それぞれの単剤と併用投与群、及びコントロール群として

溶媒投与群を設定した。

[0124] HER2-ADC (1) と Pertuzumab との併用結果を図 14 に示す。Pertuzumab 単剤投与の効果判定日における TGI は 95% であり、6 例中 3 例で腫瘍消失が認められた。HER2-ADC (1) の単剤投与による TGI は 74% であり、6 例中全例で腫瘍消失は認められなかった。一方、HER2-ADC (1) と Pertuzumab との併用投与では、HER2-ADC (1) の単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められ ($P < 0.001$)、TGI は 99% であり、6 例中 5 例で腫瘍消失が認められた。また、いずれの単剤及び併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

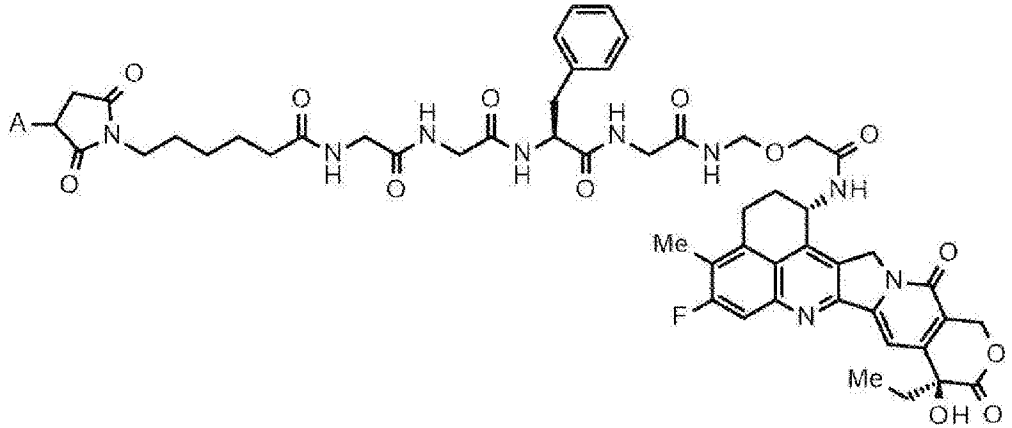
配列表フリーテキスト

- [0125] 配列番号 1 : 抗 HER2 抗体重鎖のアミノ酸配列
配列番号 2 : 抗 HER2 抗体軽鎖のアミノ酸配列
配列番号 3 : 抗 HER2 抗体の CDRH1 のアミノ酸配列
配列番号 4 : 抗 HER2 抗体の CDRH2 のアミノ酸配列
配列番号 5 : 抗 HER2 抗体の CDRH3 のアミノ酸配列
配列番号 6 : 抗 HER2 抗体の CDRL1 のアミノ酸配列
配列番号 7 : 抗 HER2 抗体の CDRL2 のアミノ酸配列 (SAS) を含むアミノ酸配列
配列番号 8 : 抗 HER2 抗体の CDRL3 のアミノ酸配列
配列番号 9 : 抗 HER2 抗体の重鎖可変領域のアミノ酸配列
配列番号 10 : 抗 HER2 抗体の軽鎖可変領域のアミノ酸配列
配列番号 11 : 抗 HER2 抗体重鎖のアミノ酸配列
配列番号 12 : HER2 蛋白のアミノ酸配列
配列番号 13 : HER2 遺伝子 (cDNA) のヌクレオチド配列

請求の範囲

[請求項1] 抗HER2抗体-薬物コンジュゲートと、HER二量体化阻害剤が、組み合わされて投与されることを特徴とする医薬組成物であって、該抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、式

[化1]



(式中、Aは抗HER2抗体との結合位置を示す)

で示される薬物リンカーと、抗HER2抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗HER2抗体-薬物コンジュゲートである、医薬組成物。

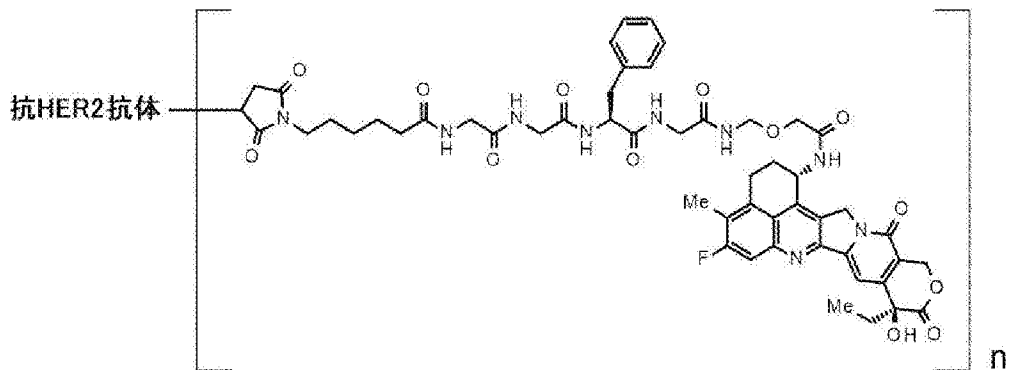
[請求項2] 抗HER2抗体が、配列番号3に記載のアミノ酸配列からなるCDRH1、配列番号4に記載のアミノ酸配列からなるCDRH2、及び配列番号5に記載のアミノ酸配列からなるCDRH3を含む重鎖、並びに、配列番号6に記載のアミノ酸配列からなるCDRL1、配列番号7においてアミノ酸番号1乃至3に記載のアミノ酸配列からなるCDRL2、及び配列番号8に記載のアミノ酸配列からなるCDRL3を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、請求項1に記載の医薬組成物。

[請求項3] 抗HER2抗体が、配列番号9に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号10に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、請求項1に記載の医薬組成物。

[請求項4] 抗HER2抗体が、配列番号1に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号2に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項1に記載の医薬組成物。

[請求項5] 抗HER2抗体が、配列番号11に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号2に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項1に記載の医薬組成物。

[請求項6] 抗HER2抗体-薬物コンジュゲートが、式
[化2]



(式中、薬物リンカーは抗HER2抗体とチオエーテル結合によって結合しており、nは1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ここでnは7から8の範囲である)

で示される抗HER2抗体-薬物コンジュゲートである、請求項1から5のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[請求項7] 抗HER2抗体-薬物コンジュゲートがトラスツズマブデルクステカンである、請求項1から6のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[請求項8] HER二量体化阻害剤が、HER2蛋白の細胞外ドメインのサブドメインIIに結合する抗体である、請求項1から7のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[請求項9] HER二量体化阻害剤が、ペルツズマブである、請求項1から7のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[請求項10] 抗HER2抗体-薬物コンジュゲートと、HER二量体化阻害剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる

時間に投与されることを特徴とする、請求項1から9のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[請求項11] 抗HER2抗体-薬物コンジュゲートと、HER二量体化阻害剤が、単一の製剤に有効成分として含有され、投与されることを特徴とする、請求項1から9のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[請求項12] がんの治療のための、請求項1から11のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[請求項13] がんが、乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、子宮がん肉腫、膀胱がん、前立腺がん、尿路上皮がん、消化管間質腫瘍、子宮頸がん、扁平上皮がん、腹膜がん、肝臓がん、肝細胞がん、子宮体がん、腎がん、外陰部がん、甲状腺がん、陰茎がん、白血病、悪性リンパ腫、形質細胞腫、骨髄腫、多型神経膠芽腫、肉腫、骨肉腫、及びメラノーマからなる群より選択される少なくとも一つである、請求項12に記載の医薬組成物。

[請求項14] がんが、乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、子宮がん肉腫、膀胱がん、及び前立腺がんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、請求項12に記載の医薬組成物。

[請求項15] がんが、乳がんである、請求項12に記載の医薬組成物。

[請求項16] がんが、HER2過剰発現のがんである、請求項12から15のいずれか1項に記載の医薬組成物。

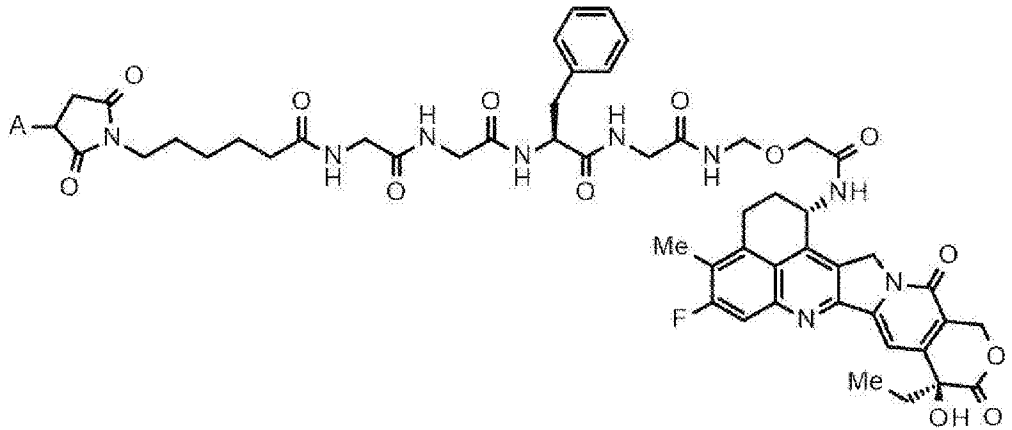
[請求項17] HER2過剰発現のがんが、免疫組織化学法によりHER2の発現が3+と判定されたがんである、請求項16に記載の医薬組成物。

[請求項18] HER2過剰発現のがんが、免疫組織化学法によりHER2の発現が2+と判定され、且つ、*in situ*ハイブリダイゼーション法によりHER2の発現が陽性と判定されたがんである、請求項16に

記載の医薬組成物。

- [請求項19] がんが、HER2低発現のがんである、請求項12から15のいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [請求項20] HER2低発現のがんが、免疫組織化学法によりHER2の発現が2+と判定され、且つ、*in situ*ハイブリダイゼーション法によりHER2の発現が陰性と判定されたがんである、請求項19に記載の医薬組成物。
- [請求項21] HER2低発現のがんが、免疫組織化学法によりHER2の発現が1+と判定されたがんである、請求項19に記載の医薬組成物。
- [請求項22] HER2低発現のがんが、免疫組織化学法によりHER2の発現が >0 且つ $<1+$ と判定されたがんである、請求項19に記載の医薬組成物。
- [請求項23] 抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの単独投与よりも有意に優れた抗腫瘍効果を示すことを特徴とする、請求項12から22のいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [請求項24] 抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの単独投与では治療できないがんを治療するための、請求項12から23のいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [請求項25] 抗HER2抗体-薬物コンジュゲートと、HER二量体化阻害剤が、相乗的な抗腫瘍効果を示すことを特徴とする、請求項12から24のいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [請求項26] 抗HER2抗体-薬物コンジュゲートと、HER二量体化阻害剤が、組み合わせられて治療を必要とする個体に投与されることを特徴とする治療方法であって、
該抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、式

[化3]



(式中、Aは抗HER2抗体との結合位置を示す)

で示される薬物リンカーと、抗HER2抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗HER2抗体-薬物コンジュゲートである、治療方法。

[請求項27] 抗HER2抗体が、配列番号3に記載のアミノ酸配列からなるCDRH1、配列番号4に記載のアミノ酸配列からなるCDRH2、及び配列番号5に記載のアミノ酸配列からなるCDRH3を含む重鎖、並びに、配列番号6に記載のアミノ酸配列からなるCDRL1、配列番号7においてアミノ酸番号1乃至3に記載のアミノ酸配列からなるCDRL2、及び配列番号8に記載のアミノ酸配列からなるCDRL3を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、請求項26に記載の治療方法。

[請求項28] 抗HER2抗体が、配列番号9に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号10に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、請求項26に記載の治療方法。

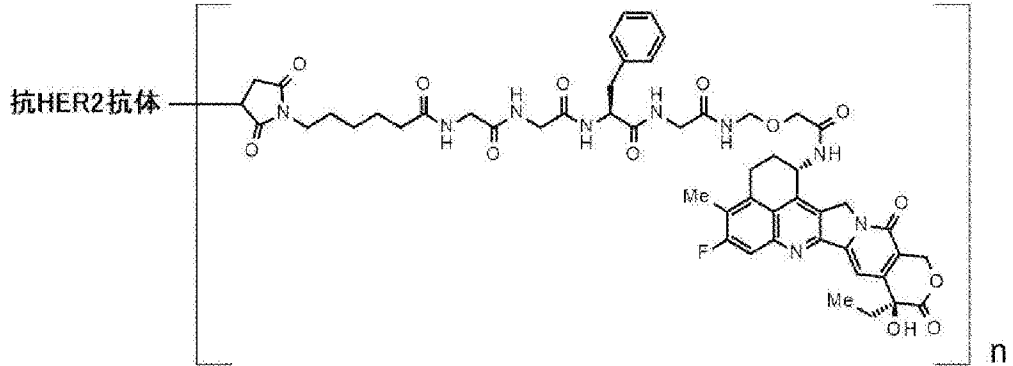
[請求項29] 抗HER2抗体が、配列番号1に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号2に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項26に記載の治療方法。

[請求項30] 抗HER2抗体が、配列番号11に記載のアミノ酸配列からなる重

鎖及び配列番号 2 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項 2 6 に記載の治療方法。

[請求項31] 抗HER2抗体-薬物コンジュゲートが、式

[化4]



(式中、薬物リンカーは抗HER2抗体とチオエーテル結合によって結合しており、nは1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ここでnは7から8の範囲である)

で示される抗HER2抗体-薬物コンジュゲートである、請求項 2 6 から 3 0 のいずれか 1 項に記載の治療方法。

[請求項32] 抗HER2抗体-薬物コンジュゲートがトラスツズマブデルクステカンである、請求項 2 6 から 3 1 のいずれか 1 項に記載の治療方法。

[請求項33] HER二量体化阻害剤が、HER2蛋白の細胞外ドメインのサブドメイン I I に結合する抗体である、請求項 2 6 から 3 2 のいずれか 1 項に記載の治療方法。

[請求項34] HER二量体化阻害剤が、ペルツズマブである、請求項 2 6 から 3 2 のいずれか 1 項に記載の治療方法。

[請求項35] 抗HER2抗体-薬物コンジュゲートと、HER二量体化阻害剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、請求項 2 6 から 3 4 のいずれか 1 項に記載の治療方法。

[請求項36] 抗HER2抗体-薬物コンジュゲートと、HER二量体化阻害剤が、単一の製剤に有効成分として含有され、投与されることを特徴とす

る、請求項26から34のいずれか1項に記載の治療方法。

[請求項37] がんの治療のための、請求項26から36のいずれか1項に記載の治療方法。

[請求項38] がんが、乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、子宮がん肉腫、膀胱がん、前立腺がん、尿路上皮がん、消化管間質腫瘍、子宮頸がん、扁平上皮がん、腹膜がん、肝臓がん、肝細胞がん、子宮体がん、腎がん、外陰部がん、甲状腺がん、陰茎がん、白血病、悪性リンパ腫、形質細胞腫、骨髄腫、多型神経膠芽腫、肉腫、骨肉腫、及びメラノーマからなる群より選択される少なくとも一つである、請求項37に記載の治療方法。

[請求項39] がんが、乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、子宮がん肉腫、膀胱がん、及び前立腺がんからなる群より選択される少なくとも一つである、請求項37に記載の治療方法。

[請求項40] がんが、乳がんである、請求項37に記載の治療方法。

[請求項41] がんが、HER2過剰発現のがんである、請求項37から40のいずれか1項に記載の治療方法。

[請求項42] HER2過剰発現のがんが、免疫組織化学法によりHER2の発現が3+と判定されたがんである、請求項41に記載の治療方法。

[請求項43] HER2過剰発現のがんが、免疫組織化学法によりHER2の発現が2+と判定され、且つ、*in situ*ハイブリダイゼーション法によりHER2の発現が陽性と判定されたがんである、請求項41に記載の治療方法。

[請求項44] がんが、HER2低発現のがんである、請求項37から40のいずれか1項に記載の治療方法。

[請求項45] HER2低発現のがんが、免疫組織化学法によりHER2の発現が2+と判定され、且つ、*in situ*ハイブリダイゼーション法に

よりHER2の発現が陰性と判定されたがんである、請求項44に記載の治療方法。

[請求項46] HER2低発現のがんが、免疫組織化学法によりHER2の発現が1+と判定されたがんである、請求項44に記載の治療方法。

[請求項47] HER2低発現のがんが、免疫組織化学法によりHER2の発現が >0 且つ $<1+$ と判定されたがんである、請求項44に記載の治療方法。

[請求項48] 抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの単独投与よりも有意に優れた抗腫瘍効果を示すことを特徴とする、請求項37から47のいずれか1項に記載の治療方法。

[請求項49] 抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの単独投与では治療できないがんを治療するための、請求項37から48のいずれか1項に記載の治療方法。

[請求項50] 抗HER2抗体-薬物コンジュゲートと、HER二量体化阻害剤が、相乗的な抗腫瘍効果を示すことを特徴とする、請求項37から49のいずれか1項に記載の治療方法。

[図1]

配列番号1：ヒト化抗HER2抗体重鎖のアミノ酸配列

```
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTNISKDTYIHWVR  
QAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSK  
NTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT  
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDY  
FPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT  
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT  
CPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV  
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR  
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA  
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI  
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS  
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
```

[図2]

配列番号2：ヒト化抗HER2抗体軽鎖のアミノ酸配列

```
DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDVNTAVAWYQQ  
KPGKAPKLLIYSASFLLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTIS  
SLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPS  
VFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN  
ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK  
VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
```

[図3]

配列番号3：抗HER2抗体のCDRH1のアミノ酸配列

GFNIKDTY

[図4]

配列番号4：抗HER2抗体のCDRH2のアミノ酸配列

IYPTNGYT

[図5]

配列番号5：抗HER2抗体のCDRH3のアミノ酸配列

SRWGGDGFYAMDY

[図6]

配列番号6：抗HER2抗体のCDRL1のアミノ酸配列

QDVNTA

[図7]

配列番号7：抗HER2抗体のCDRL2のアミノ酸配列（SAS）を含むアミノ酸配列

SASFLYS

[図8]

配列番号8：抗HER2抗体のCDRL3のアミノ酸配列

QQHYTTPPT

[図9]

配列番号9：抗HER2抗体の重鎖可変領域のアミノ酸配列

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTNISKDTYIHWVR
QAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSK
NTAYLQMNSLR AEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT
LVTVSS

[図10]

配列番号10：抗HER2抗体の軽鎖可変領域のアミノ酸配列

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQ
KPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTIS
SLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK

[図11]

配列番号11：抗HER2抗体重鎖のアミノ酸配列

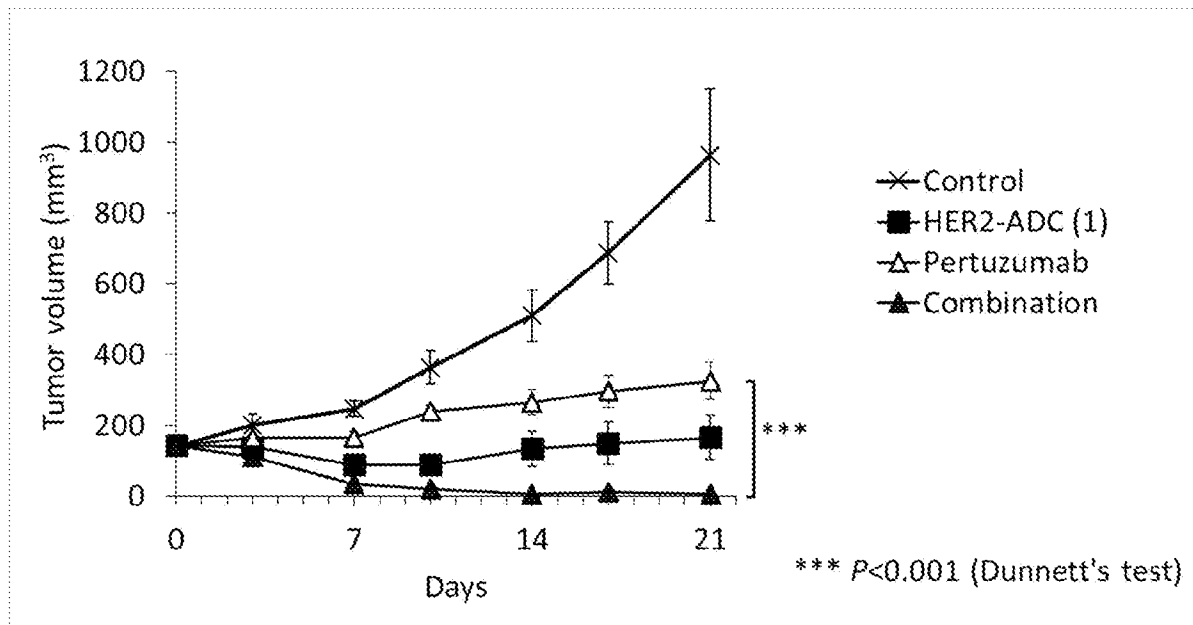
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTNISKDTYIHWVR
QAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSK
NTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT
CPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[図12]

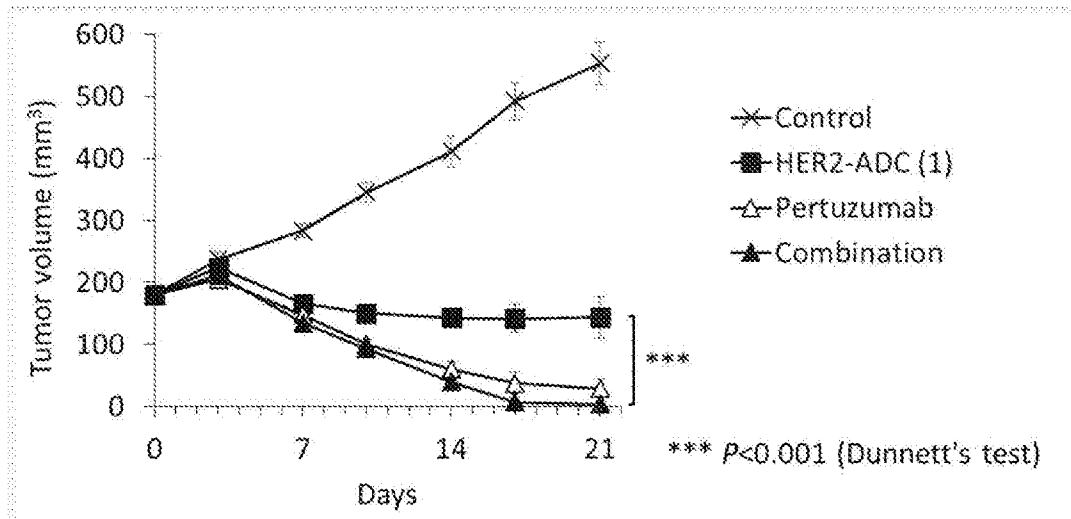
配列番号12 : HER2 蛋白のアミノ酸配列

MELAALCRWGLLLALLPPGAASTQVCTGTDMKLRRLPAS
PETHLDMLRHLYQGCQVVQGNLELTYLPTNASLSFLQD
IQEVQGYVLI AHNQVRQVPLQRLRIVRGTQLFEDNYAL
AVLDNGDPLNNTTPVTGASPGGLRELQLRSLTEILKGG
VLIQRNPQLCYQDTILWKDIFHKNNQLALTLIDTNRSR
ACHPCSPMCKGSRGWGESSEDCQSLTRTVCAGGCARCK
GPLPTDCCHEQCAAGCTGPKHSDCLACLHFNHSGICEL
HCPALVTYNTDTFESMPNPEGRYTFGASCVTACPYNYL
STDVGSCTLVCP LHNQEVTAEDGTQRCEKCSKPCARVC
YGLGMEHLREVRVAVTSANIQEFAGCKKIFGSLAFLPES
FDGDPASNTAPLQPEQLQVFETLEEITGYLYISAWPDS
LPDLSVFQNLQVIRGRILHNGAYSLLTLQGLGISWLGLR
SLRELGSGLALIHNTHLCFVHTVPWDQLFRNPHQALL
HTANRPEDECVGEG LACHQLCARGHCWGGPPTQCVNCS
QFLRGQECVEECRVLQGLPREYVNARHCLPCHPECQPQ
NGSVTCFGPEADQCVACAHYKDP PFCVARCPSGVKPD L
SYMPIWKFPDEEGACQPCPINCTHSCVDLDDKGCPAEQ
RASPLTSIISAVVGI LLVVVLGVVFGILIKRRQQKIRK
YTMRRLLQETELVEPLTPSGAMPNQAQMRI LKETELRK
VKVLGSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTS
PKANKEILDEAYVMAGVGSPLYVSRL LGICLTSTVQLVT
QLMPYGCLLDHVREN RGR LGSQDLLNWCMQIAKGMSYL
EDVRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLDIDE
TEYHADGGKVP IKWMALESILRRRFTHQSDVWSYGVTV
WELMTFGAKPYDGI PAREIPDLLEKGERLPQPPICTID
VYMIMVKCWMIDSECRPRFRELVSEFSRMARDPQRFVV
IQNEDLGPASPLDSTFYRSLLEDDDMGDLVDAEEYLVP
QQGFFCPDPAPGAGGMVHHRHRSSSTRSGGGDLTLGLE
PSEEEAPRSPLAPSEGAGSDVFDGDLGMGAAKGLQSLP
THDPSPLQRYSEDPTVPLPSETDGYVAPLTCSPQPEYV
NQPDVRPQPPSPREGPLPAARPAGATLERPKTLSPGKN
GVVKDVFAFGGAVENPEYLTPQGGGAAPQPHPPPAFSPA
FDNLYYWDQDPPERGAPPSTFKGTPTAENPEYLGLDVP
V

[圖13]



[圖14]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/026932

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<p>A61K 47/68(2017.01)i; A61K 31/4745(2006.01)i; A61K 39/395(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; C07K 16/30(2006.01)i; C12N 15/13(2006.01)i FI: A61K47/68; A61K31/4745 ZNA; A61K39/395 L; A61K39/395 T; A61P35/00; A61P35/02; A61P43/00 121; C07K16/30; C12N15/13</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K47/68; A61K31/4745; A61K39/395; A61P35/00; A61P35/02; A61P43/00; C07K16/30; C12N15/13		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2021 Registered utility model specifications of Japan 1996-2021 Published registered utility model applications of Japan 1994-2021		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2015/115091 A1 (DAIICHI SANKYO CO., LTD.) 06 August 2015 (2015-08-06) claims, example 50, evaluation example 7, etc.	1-50
Y	WO 2020/022363 A1 (DAIICHI SANKYO CO., LTD.) 30 January 2020 (2020-01-30) claims, paragraph [0261], etc.	1-50
Y	RICHARD, Sandrine et al. Pertuzumab and trastuzumab: the rationale way to synergy. Annals of the Brazilian Academy of Sciences, 2016, 88(1 Suppl.), pp. 565-577, http://dx.doi.org/10.1590/0001-3765201620150178 abstract, etc.	1-50
Y	NAMI, Babak et al. The Effects of Pertuzumab and Its Combination with Trastuzumab on HER2 Homodimerization and Phosphorylation, Cancers, 2019, 11, 375, doi: 10.3390/cancers11030375 abstract, etc.	1-50
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed “T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art “&” document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 September 2021		Date of mailing of the international search report 28 September 2021
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Authorized officer Telephone No.

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. forming part of the international application as filed:
 - in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - on paper or in the form of an image file.
 - b. furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
 - on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2021/026932

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO	2015/115091	A1	06 August 2015	US 2016/0333112 A1 claims, example 50, evaluation example 7	
				US 2019/0077880 A1	
				EP 3101032 A1	
				EP 3466976 A1	
				CN 105829346 A	
				KR 10-2016-0113099 A	
<hr/>					
WO	2020/022363	A1	30 January 2020	(Family: none)	
<hr/>					

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K 47/68(2017.01)i; A61K 31/4745(2006.01)i; A61K 39/395(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; C07K 16/30(2006.01)i; C12N 15/13(2006.01)i</p> <p>FI: A61K47/68; A61K31/4745 ZNA; A61K39/395 L; A61K39/395 T; A61P35/00; A61P35/02; A61P43/00 121; C07K16/30; C12N15/13</p>																	
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K47/68; A61K31/4745; A61K39/395; A61P35/00; A61P35/02; A61P43/00; C07K16/30; C12N15/13</p> <p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922 - 1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971 - 2021年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996 - 2021年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994 - 2021年</td> </tr> </table> <p>国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）</p> <p>JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)</p>			日本国実用新案公報	1922 - 1996年	日本国公開実用新案公報	1971 - 2021年	日本国実用新案登録公報	1996 - 2021年	日本国登録実用新案公報	1994 - 2021年							
日本国実用新案公報	1922 - 1996年																
日本国公開実用新案公報	1971 - 2021年																
日本国実用新案登録公報	1996 - 2021年																
日本国登録実用新案公報	1994 - 2021年																
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2015/115091 A1 (第一三共株式会社) 06.08.2015 (2015 - 08 - 06) 請求の範囲、実施例50、評価例7等</td> <td>1-50</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2020/022363 A1 (第一三共株式会社) 30.01.2020 (2020 - 01 - 30) 請求の範囲、[0261]等</td> <td>1-50</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>RICHARD, Sandrine et al., Pertuzumab and trastuzumab: the rationale way to synergy, Annals of the Brazilian Academy of Sciences, 2016, 88(1 Suppl.), Pages 565-577, http://dx.doi.org/10.1590/0001-3765201620150178 ABSTRACT等</td> <td>1-50</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>NAMI, Babak et al., The Effects of Pertuzumab and Its Combination with Trastuzumab on HER2 Homodimerization and Phosphorylation, Cancers, 2019, 11, 375, doi: 10.3390/cancers11030375 Abstract等</td> <td>1-50</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	Y	WO 2015/115091 A1 (第一三共株式会社) 06.08.2015 (2015 - 08 - 06) 請求の範囲、実施例50、評価例7等	1-50	Y	WO 2020/022363 A1 (第一三共株式会社) 30.01.2020 (2020 - 01 - 30) 請求の範囲、[0261]等	1-50	Y	RICHARD, Sandrine et al., Pertuzumab and trastuzumab: the rationale way to synergy, Annals of the Brazilian Academy of Sciences, 2016, 88(1 Suppl.), Pages 565-577, http://dx.doi.org/10.1590/0001-3765201620150178 ABSTRACT等	1-50	Y	NAMI, Babak et al., The Effects of Pertuzumab and Its Combination with Trastuzumab on HER2 Homodimerization and Phosphorylation, Cancers, 2019, 11, 375, doi: 10.3390/cancers11030375 Abstract等	1-50
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号															
Y	WO 2015/115091 A1 (第一三共株式会社) 06.08.2015 (2015 - 08 - 06) 請求の範囲、実施例50、評価例7等	1-50															
Y	WO 2020/022363 A1 (第一三共株式会社) 30.01.2020 (2020 - 01 - 30) 請求の範囲、[0261]等	1-50															
Y	RICHARD, Sandrine et al., Pertuzumab and trastuzumab: the rationale way to synergy, Annals of the Brazilian Academy of Sciences, 2016, 88(1 Suppl.), Pages 565-577, http://dx.doi.org/10.1590/0001-3765201620150178 ABSTRACT等	1-50															
Y	NAMI, Babak et al., The Effects of Pertuzumab and Its Combination with Trastuzumab on HER2 Homodimerization and Phosphorylation, Cancers, 2019, 11, 375, doi: 10.3390/cancers11030375 Abstract等	1-50															
<p><input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>																	
<table border="0"> <tr> <td>* 引用文献のカテゴリー</td> <td>“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</td> </tr> <tr> <td>“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの</td> <td>“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</td> <td>“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）</td> <td>“&” 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</td> <td></td> </tr> </table>			* 引用文献のカテゴリー	“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）	“&” 同一パテントファミリー文献	“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献				
* 引用文献のカテゴリー	“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの																
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの																
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの																
“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）	“&” 同一パテントファミリー文献																
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献																	
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献																	
<p>国際調査を完了した日</p> <p>15.09.2021</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>28.09.2021</p>																
<p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁(ISA/JP)</p> <p>〒100-8915</p> <p>日本国</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>権限のある職員（特許庁審査官）</p> <p>藤代 亮 4C 3850</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>																

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2021/026932

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
WO	2015/115091	A1	06.08.2015	US	2016/0333112	A1	
					Claims, Example 50, Evaluation Example 7		
				US	2019/0077880	A1	
				EP	3101032	A1	
				EP	3466976	A1	
				CN	105829346	A	
				KR	10-2016-0113099	A	
<hr/>							
WO	2020/022363	A1	30.01.2020	(ファミリーなし)			
<hr/>							