(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-505642
(P2025-505642A)
(43)公表日　令和7年2月28日(2025.2.28)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/573(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/573	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*31/47 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/47	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*31/519(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/519	４Ｃ２０６
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00	４Ｈ０４５
Ａ６１Ｋ	*31/5377(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5377	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全60頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-546404(P2024-546404)
(86)(22)出願日　令和5年2月7日(2023.2.7)
(85)翻訳文提出日　令和6年9月20日(2024.9.20)
(86)国際出願番号　PCT/IB2023/051076
(87)国際公開番号　WO2023/148702
(87)国際公開日　令和5年8月10日(2023.8.10)
(31)優先権主張番号　63/307,375
(32)優先日　令和4年2月7日(2022.2.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/389,042
(32)優先日　令和4年7月14日(2022.7.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ
最終頁に続く

(71)出願人　509087759
ヤンセン バイオテツク，インコーポレーテツド
アメリカ合衆国ペンシルベニア州１９０４４ホーシヤム・リツジビユードライブ８００／８５０
(74)代理人　100092783
弁理士　小林 浩
(74)代理人　100095360
弁理士　片山 英二
(74)代理人　100093676
弁理士　小林 純子
(74)代理人　100120134
弁理士　大森 規雄
(74)代理人　100209037
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＥＧＦＲ／ＭＥＴ二重特異性抗体で処置された患者における注入関連反応を低減するための方法

(57)【要約】
本発明は、抗上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）／肝細胞成長因子受容体（ｃ－Ｍｅｔ）抗体で処置された対象における注入関連反応（ＩＲＲ）の発生又は重症度を低減する方法であって、（ａ）デキサメタゾン、（ｂ）モンテルカスト、又は（ｃ）メトトレキサート、を対象に投与することを含む、方法に関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
抗上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）／肝細胞成長因子受容体（ｃ－Ｍｅｔ）抗体で処置された対象における注入関連反応（ＩＲＲ）の発生又は重症度を低減する方法であって、
ａ）デキサメタゾン、
ｂ）モンテルカスト、又は
ｃ）メトトレキサート、
を前記対象に投与することを含む、方法。
【請求項２】
前記抗体が、
ａ）それぞれ、配列番号１、２、３、４、５、及び６の、重鎖相補性決定領域１（ＨＣＤＲ１）、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、軽鎖相補性決定領域１（ＬＣＤＲ１）、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３のアミノ酸配列を含む、ＥＧＦＲに特異的に結合する第１のドメインと、
ｂ）それぞれ、配列番号７、８、９、１０、１１及び１２の、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３のアミノ酸配列を含む、ｃ－Ｍｅｔに特異的に結合する第２のドメインと、
を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記第１のドメインが、配列番号１３の重鎖可変領域（ＶＨ）と配列番号１４の軽鎖可変領域（ＶＬ）とを含み、前記第２のドメインが、配列番号１５のＶＨと配列番号１６のＶＬとを含む、請求項１又は２に記載の方法。
【請求項４】
前記抗体が、ＩｇＧ１アイソタイプのものである、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５】
前記抗体が、配列番号１７の第１の重鎖（ＨＣ１）、配列番号１８の第１の軽鎖（ＬＣ１）、配列番号１９の第２の重鎖（ＨＣ２）、及び配列番号２０の第２の軽鎖（ＬＣ２）を含む、請求項１～４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６】
前記抗体が、単離された二重特異性抗体である、請求項１～５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７】
前記二重特異性抗体が、アミバンタマブである、請求項１～６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８】
前記抗体が、約１，０５０ｍｇ、約１，４００ｍｇ、約１，６００ｍｇ、又は約２，２４０ｍｇの用量で投与される、請求項１～７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９】
前記抗体が、約１，４００ｍｇの用量で投与される、請求項８に記載の方法。
【請求項１０】
前記抗体が、約１，０５０ｍｇの用量で投与される、請求項８に記載の方法。
【請求項１１】
前記抗体が、約１，６００ｍｇの用量で投与される、請求項８に記載の方法。
【請求項１２】
前記抗体が、約２，２４０ｍｇの用量で投与される、請求項８に記載の方法。
【請求項１３】
前記抗体が、週１回又は２週間毎に１回投与される、請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４】

前記抗体が、最初の４週間は週１回、次いで２週間毎に１回投与される、請求項１３に記載の方法。
【請求項１５】
前記抗体が、単剤療法として投与される、請求項１～１４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６】
前記抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体で処置された前記対象が、１つ又は２つ以上の化学療法剤を更に投与される、請求項１～１５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７】
前記１つ又は２つ以上の化学療法剤が、チロシンキナーゼ阻害剤（ＴＫＩ）を含む、請求項１６に記載の方法。
【請求項１８】
前記１つ又は２つ以上の化学療法剤が、ラゼルチニブを含む、請求項１７に記載の方法。
【請求項１９】
前記１つ又は２つ以上の化学療法剤が、オシメルチニブを含む、請求項１７に記載の方法。
【請求項２０】
メトトレキサートが、前記抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体の前記投与の７日～３日前に投与される、請求項１～１９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２１】
メトトレキサートが、２５ｍｇの用量で投与される、請求項２０に記載の方法。
【請求項２２】
モンテルカストが、前記抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体の前記投与の４日前から毎日投与される、請求項１～１９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２３】
モンテルカストが、５回投与される、請求項２２に記載の方法。
【請求項２４】
モンテルカストが、１０ｍｇの用量で投与される、請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】
前記抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体の投与の１日目及び２日目にＩＶデキサメタゾンを投与することを更に含み、デキサメタゾンの前記投与が、前記抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体の前記投与の４５～６０分前である、請求項２０～２４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２６】
ＩＶデキサメタゾンが、１０ｍｇの用量で投与される、請求項２５に記載の方法。
【請求項２７】
経口デキサメタゾンが、前記抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体の前記投与の１日前に投与される、請求項１～１９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２８】
経口デキサメタゾンが、８ｍｇの総一日用量で投与される、請求項２７に記載の方法。
【請求項２９】
前記抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体の投与の１日目及び２日目にＩＶデキサメタゾンを投与することを更に含み、ＩＶデキサメタゾンが、１０～２０ｍｇの用量で投与される、請求項２７又は２８に記載の方法。
【請求項３０】
抗ヒスタミン薬、解熱薬、又はグルココルチコイドのうちの１つ若しくは２つ以上で前投薬を投与することを更に含む、請求項１～２９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３１】
前記前投薬が、ジフェンヒドラミンを含む、請求項３０に記載の方法。
【請求項３２】

前記ジフェンヒドラミンが、２５～５０ｍｇの用量で投与される、請求項３１に記載の方法。
【請求項３３】
前記前投薬が、アセトアミノフェンを含む、請求項３０に記載の方法。
【請求項３４】
前記アセトアミノフェンが、６５０～１，０００ｍｇの用量で投与される、請求項３３に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（関連出願への相互参照）
本出願は、２０２２年２月７日に出願された米国仮特許出願第６３／３０７，３７５号、及び２０２２年７月１４日に出願された米国仮特許出願第６３／３８９，０４２号の利益を主張するものであり、これらの開示は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【０００２】
（電子的に提出された配列表の参照）
本出願の配列表は、ファイル名が「ＪＢＩ６７０６ＷＯＰＣＴ１ＳＥＱＬＩＳＴ．ｘｍｌ」であり、２０２３年１月２３日に作成され、２０キロバイト（kilobyte、ＫＢ）のサイズであるＸＭＬ形式の配列表として電子的に、Ｔｈｅ Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ Ｐａｔｅｎｔ ａｎｄ Ｔｒａｄｅｍａｒｋ Ｃｅｎｔｅｒ Ｐａｔｅｎｔ Ｃｅｎｔｅｒを通じて提出される。提出されたこの配列表は、本明細書の一部であり、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【０００３】
（発明の分野）
本発明は、抗上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor、ＥＧＦＲ）／肝細胞成長因子受容体（ｃ－Ｍｅｔ）抗体で処置された対象における注入関連反応（infusion-related reaction、ＩＲＲ）の発生又は重症度を低減する方法であって、（ａ）デキサメタゾン、（ｂ）モンテルカスト、又は（ｃ）メトトレキサート、を対象に投与することを含む、方法に関する。
【背景技術】
【０００４】
アミバンタマブは、ＦＤＡ承認の検査によってＥＧＦＲのエクソン２０挿入変異を有することが確認され、かつ白金ベースの化学療法中又は療法後に進行した、局所進行性又は転移性ＮＳＣＬＣを有する成人患者の処置のためにＦＤＡによって認可された二重特異性ＥＧＦ受容体指向性及びＭＥＴ受容体指向性抗体である。アミバンタマブ投与は、一部の患者において注入関連反応（ＩＲＲ）を引き起こす可能性がある。ＩＲＲの徴候及び症状としては、呼吸困難、潮紅、発熱、悪寒、悪心、胸部不快感、低血圧、及び嘔吐が挙げられるが、これらに限定されない。重度の反応を含む全身性ＩＲＲは、新たなタンパク質治療薬注入の導入時に頻繁に観察されるが、反応を誘導する機序は様々である。
【発明の概要】
【０００５】
アミバンタマブなどのＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体で処置された患者における注入関連反応（ＩＲＲ）を低減することになる治療薬の改善された組み合わせに対する必要性が存在する。
【０００６】
本開示は、一般に、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体で処置された患者においてＩＲＲを処置するのに有用な方法に関する。
【０００７】
一態様では、本開示は、抗上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）／肝細胞成長因子受容体（

ｃ－Ｍｅｔ）抗体で処置された対象における注入関連反応（ＩＲＲ）の発生又は重症度を低減する方法であって、（ａ）デキサメタゾン、（ｂ）モンテルカスト、又は（ｃ）メトトレキサート、を投与することを含む、方法を提供する。

【０００８】

いくつかの実施形態では、抗体は、

－それぞれ、配列番号１、２、３、４、５、及び６の、重鎖相補性決定領域１（heavy chain complementarity determining region 1、ＨＣＤＲ１）、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、軽鎖相補性決定領域１（light chain complementarity determining region 1、ＬＣＤＲ１）、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３のアミノ酸配列を含む、ＥＧＦＲに特異的に結合する第１のドメインと、

－それぞれ、配列番号７、８、９、１０、１１及び１２の、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３のアミノ酸配列を含む、ｃ－Ｍｅｔに特異的に結合する第２のドメインと、を含む。

【０００９】

いくつかの実施形態では、第１のドメインは、配列番号１３の重鎖可変領域（ＶＨ）と配列番号１４の軽鎖可変領域（ＶＬ）とを含み、第２のドメインは、配列番号１５のＶＨと配列番号１６のＶＬとを含む。

【００１０】

いくつかの実施形態では、抗体は、ＩｇＧ１アイソタイプのものである。

【００１１】

いくつかの実施形態では、抗体は、配列番号１７の第１の重鎖（first heavy chain、ＨＣ１）、配列番号１８の第１の軽鎖（first light chain、ＬＣ１）、配列番号１９の第２の重鎖（second heavy chain、ＨＣ２）、及び配列番号２０の第２の軽鎖（second light chain、ＬＣ２）を含む。

【００１２】

いくつかの実施形態では、抗体は、単離された二重特異性抗体である。

【００１３】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、アミバンタマブである。

【００１４】

いくつかの実施形態では、抗体は、約７００ｍｇ～約１，４００ｍｇの用量で投与される。

【００１５】

いくつかの実施形態では、抗体は、約７００ｍｇ、約１，０５０ｍｇ、又は約１，４００ｍｇの用量で投与される。

【００１６】

いくつかの実施形態では、抗体は、約１，４００ｍｇの用量で投与される。

【００１７】

いくつかの実施形態では、抗体は、約１，０５０ｍｇの用量で投与される。

【００１８】

いくつかの実施形態では、抗体は、約７００ｍｇの用量で投与される。

【００１９】

いくつかの実施形態では、抗体は、週１回又は２週間毎に１回投与される。

【００２０】

いくつかの実施形態では、抗体は、最初の４週間は週１回、次いで２週間毎に１回に投与される。

【００２１】

いくつかの実施形態では、抗体は、単剤療法として投与される。

【００２２】

いくつかの実施形態では、抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体で処置された対象は、１つ又は２つ以上の化学療法剤を更に投与される。

【００２３】
いくつかの実施形態では、１つ又は２つ以上の化学療法剤は、チロシンキナーゼ阻害剤（tyrosine kinase inhibitor、ＴＫＩ）を含む。
【００２４】
いくつかの実施形態では、１つ又は２つ以上の化学療法剤は、ラゼルチニブを含む。
【００２５】
いくつかの実施形態では、１つ又は２つ以上の化学療法剤は、オシメルチニブを含む。
【００２６】
いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体の投与の７日～３日前に投与される。
【００２７】
いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、２５ｍｇの用量で投与される。
【００２８】
いくつかの実施形態では、モンテルカストは、抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体の投与の４日前から毎日投与される。
【００２９】
いくつかの実施形態では、モンテルカストは、５回投与される。
【００３０】
いくつかの実施形態では、モンテルカストは、１０ｍｇの用量で投与される。
【００３１】
いくつかの実施形態では、方法は、抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体の投与の１日目及び２日目にＩＶデキサメタゾンを投与することを更に含み、デキサメタゾンの投与は、抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体の投与の４５～６０分前である。
【００３２】
いくつかの実施形態では、ＩＶデキサメタゾンは、１０ｍｇの用量で投与される。
【００３３】
いくつかの実施形態では、経口デキサメタゾンは、抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体の投与の１日前に投与される。
【００３４】
いくつかの実施形態では、経口デキサメタゾンは、８ｍｇの総一日用量で投与される。
【００３５】
いくつかの実施形態では、方法は、抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体の投与の１日目及び２日目にＩＶデキサメタゾンを投与することを更に含み、ＩＶデキサメタゾンは、１０～２０ｍｇの用量で投与される。
【００３６】
いくつかの実施形態では、方法は、抗ヒスタミン薬、解熱薬、又はグルココルチコイドのうちの１つ又は２つ以上で前投薬を投与することを更に含む。
【００３７】
いくつかの実施形態では、前投薬は、ジフェンヒドラミンを更に含む。
【００３８】
いくつかの実施形態では、ジフェンヒドラミンは、２５～５０ｍｇの用量で投与される。
【００３９】
いくつかの実施形態では、前投薬は、アセトアミノフェンを更に含む。
【００４０】
いくつかの実施形態では、アセトアミノフェンは、６５０～１，０００ｍｇの用量で投与される。
【発明を実施するための形態】
【００４１】
定義

本明細書に引用される、特許及び特許出願を含むがそれらに限定されない全ての刊行物は、完全に記載されているかのように、参照により本明細書に組み込まれる。

【００４２】

本明細書で使用される用語は、特定の実施形態を説明するためのみに使用され、限定することを意図するものではないと理解すべきである。別途定義されない限り、本明細書において使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する当業者によって一般的に理解されているものと同じ意味を有する。

【００４３】

本明細書に記載されているものと同様又は同等の任意の方法及び材料を、本発明の試験を実施するために使用することができるが、例示となる材料及び方法を本明細書に記載する。本発明を説明及び特許請求する上で以下の用語が使用される。

【００４４】

リストが提示される場合、別途記載されない限り、そのリストの各個々の要素及びそのリストの全ての組み合わせは別個の実施形態であることを理解されたい。例えば、「Ａ、Ｂ、又はＣ」として提示される実施形態のリストは、実施形態「Ａ」、「Ｂ」、「Ｃ」、「Ａ又はＢ」、「Ａ又はＣ」、「Ｂ又はＣ」、又は「Ａ、Ｂ、又はＣ」を含むと解釈されるべきである。

【００４５】

本明細書及び添付の特許請求の範囲において使用されるとき、「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」という単数形は、その内容に別段の明確な指示がない限り、複数の指示対象を含む。したがって、例えば、「細胞（ａ ｃｅｌｌ）」という言及には、２つ又はそれ以上の細胞の組み合わせ等が含まれる。

【００４６】

複数の列挙された要素間の「及び／又は」という接続句は、個々の及び組み合わされた選択肢の両方を包含するものとして理解される。例えば、２つの要素が「及び／又は」によって接続される場合、第１の選択肢は、第２の要素なしに第１の要素が適用可能であることを指す。第２の選択肢は、第１の要素なしに第２の要素が適用可能であることを指す。第３の選択肢は、第１及び第２の要素が一緒に適用可能であることを指す。これらの選択肢のうちのいずれか１つは、意味に含まれ、したがって、本明細書に使用される場合、「及び／又は」という用語の要件を満たすことが理解される。選択肢のうちの２つ以上の同時適用性もまた、意味に含まれ、したがって、「及び／又は」という用語の要件を満たすことが理解される。

【００４７】

移行句「備える／含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」、「から本質的になる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ ｏｆ）」、及び「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ ｏｆ）」は、特許用語において一般的に受け入れられている意味を含意することを意図し、すなわち、（ｉ）「備える／含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」は、「含む」、「含有する」、又は「特徴とする」と同義であり、包括的又は非制限的なものであり、追加の列挙されていない要素又は方法工程を除外するものではなく、（ｉｉ）「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ ｏｆ）」は、特許請求の範囲において特定されていないあらゆる要素、工程、又は成分を除外し、並びに（ｉｉｉ）「から本質的になる」は、特定される材料又は工程、及び、特許請求される発明の「基本的かつ新しい特徴に実質的に影響しないもの」に、特許請求の範囲の範囲を制限する。「備える／含む」という語句（又はその同義語）を伴って記載される実施形態はまた、「からなる」及び「から本質的になる」を伴って独立して記載される実施形態を実施形態として提供する。

【００４８】

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

意味する。

【００４９】

「抗体（単数形又は複数形）」という用語は、広義の意味を有し、モノクローナル抗体（マウス、ヒト、ヒト化、及びキメラモノクローナル抗体を含む）、完全長抗体、抗原結合断片、二重特異性、三重特異性、四重特異性などの多重特異性抗体、二量体、四量体、又は多量体抗体、一本鎖抗体、ドメイン抗体、並びに必要とされる特異性の抗原結合部位を含む免疫グロブリン分子の任意の他の修飾された形態を含む免疫グロブリン分子を含む。

【００５０】

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

【００５１】

「相補性決定領域（complementarity determining region、ＣＤＲ）」とは、抗原に結合する抗体の領域である。ＣＤＲは、Ｋａｂａｔ（Ｗｕ ｅｔ ａｌ.（１９７０）Ｊ Ｅｘｐ Ｍｅｄ １３２：２１１－５０）（Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ.，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ.，１９９１）、Ｃｈｏｔｈｉａ（Ｃｈｏｔｈｉａ ｅｔ ａｌ.（１９８７）Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ １９６：９０１－１７）、ＩＭＧＴ（Ｌｅｆｒａｎｃ ｅｔ ａｌ.（２００３）Ｄｅｖ Ｃｏｍｐ Ｉｍｍｕｎｏｌ ２７：５５－７７）、及びＡｂＭ（Ｍａｒｔｉｎ ａｎｄ Ｔｈｏｒｎｔｏｎ（１９９６）Ｊ Ｂｍｏｌ Ｂｉｏｌ ２６３：８００－１５）などの、様々な記述を使用して定義することができる。様々な記述と、可変領域の付番との間の対応が記載されている（例えば、Ｌｅｆｒａｎｃ ｅｔ ａｌ.（２００３）Ｄｅｖ Ｃｏｍｐ Ｉｍｍｕｎｏｌ ２７：５５－７７；Ｈｏｎｅｇｇｅｒ ａｎｄ Ｐｌｕｃｋｔｈｕｎ，（２００１）Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ ３０９：６５７－７０；及びＩｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ ＩｍＭｕｎｏＧｅｎｅＴｉｃｓ（ＩＭＧＴ）データベース；ウェブリソース、ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ＿ｉｍｇｔ＿ｏｒｇを参照されたい）。ＵＣＬ Ｂｕｓｉｎｅｓｓ ＰＬＣによるａｂＹｓｉｓなどの利用可能なプログラムを使用して、ＣＤＲを記述することができる。本明細書で使用される場合、「ＣＤＲ」、「ＨＣＤＲ１」、「ＨＣＤＲ２」、「ＨＣＤＲ３」、「ＬＣＤＲ１」、「ＬＣＤＲ２」、及び「ＬＣＤＲ３」という用語は、本明細書で別途明示的に記載されない限り、上述したＫａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ、ＩＭＧＴ、又はＡｂＭの方法のいずれかにより定義されるＣＤＲを含む。

【００５２】

「完全長抗体」は、ジスルフィド結合により相互接続された、２本の重鎖（heavy chain、ＨＣ）及び２本の軽鎖（light chain、ＬＣ）、並びにこれらの多量体（例えば、ＩｇＭ）から構成される。各重鎖は、重鎖可変領域（ＶＨ）、及び重鎖定常領域（ドメインＣＨ１、ヒンジ、ＣＨ２、及びＣＨ３からなる）で構成される。各軽鎖は、軽鎖可変領域（ＶＬ）及び軽鎖定常領域（light chain constant region、ＣＬ）で構成される

。ＶＨ領域及びＶＬ領域は、フレームワーク領域（framework region、ＦＲ）が散在しており相補性決定領域（complementarity determining region、ＣＤＲ）と呼称される超可変領域に更に細分化され得る。各ＶＨ及びＶＬは、アミノ末端からカルボキシ末端に向かって次の順序：ＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３、及びＦＲ４で配置された、３つのＣＤＲ及び４つのＦＲセグメントで構成される。

【００５３】

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

【００５４】

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

【００５５】

「ヒト化抗体」とは、抗原結合部位がヒト以外の種に由来しかつ可変領域フレームワークがヒト免疫グロブリン配列に由来する、抗体を指す。ヒト化抗体は、フレームワーク領域内に意図的に導入された変異を含む可能性があることから、かかるフレームワークは、発現したヒト免疫グロブリン又は生殖系列遺伝子配列の完全な複製物でなくてもよい。

【００５６】

「ヒト抗体」とは、フレームワーク及び抗原結合部位の両方がヒト起源の配列に由来する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を有する抗体を指す。抗体が定常領域又は定常領域の一部分を含む場合、定常領域もまた、ヒト起源の配列に由来する。抗原結合部位が非ヒト種に由来する抗体は、「ヒト抗体」の定義には含まれない。

【００５７】

ヒト抗体は、抗体の可変領域がヒト生殖系列免疫グロブリン又は再編成された免疫グロブリン遺伝子を使用する系から得られた場合のヒト由来の配列に由来する重鎖可変領域又は軽鎖可変領域を含む。非限定的な例示的な系としては、ファージ上に提示されたヒト免疫グロブリン遺伝子ライブラリ、及びヒト免疫グロブリン遺伝子座を保有するトランスジェニック非ヒト動物、例えばマウス又はラットが挙げられる。ヒト抗体は、典型的には、例えば天然に存在する体細胞変異、フレームワーク若しくは抗原結合部位における意図的な置換、及び非ヒト動物におけるクローニング又はＶＤＪ組換え中に導入された置換に起因して、ヒト生殖系列又は再編成された免疫グロブリン配列と比較した場合のアミノ酸の相違を含む。典型的には、ヒト抗体は、アミノ酸配列において、ヒト生殖系列又は再編成

された免疫グロブリン遺伝子によってコードされるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一である。例えば、約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は１００％同一である。場合によっては、ヒト抗体は、ヒトフレームワーク配列分析から得られたコンセンサスフレームワーク配列（例えば、Ｋｎａｐｐｉｋ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ ２９６：５７－８６（２０００）を参照）、又はファージ上に提示されたヒト免疫グロブリン遺伝子ライブラリに組み込まれた合成ＨＣＤＲ３（例えば、Ｓｈｉ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ ３９７：３８５－９６（２０１０）、及び国際公開第２００９／０８５４６２号を参照）を含有し得る。

【００５８】

「二重特異性」は、２つの異なる抗原、又は同じ抗原中の２つの異なるエピトープと特異的に結合する抗体を指す。二重特異性抗体は、他の関連抗原、例えば、ヒト又はサル、例えば、カニクイザル（Macaca cynomolgus）（例えば、カニクイザル（ｃｙｎｏｍｏｌｇｕｓ、ｃｙｎｏ）又はチンパンジーなどの他の種由来の同じ抗原（ホモログ）に対して交差反応性を有し得る、あるいは２つ又はそれ以上の異なる抗原間で共有されているエピトープに結合し得る。

【００５９】

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

【００６０】

「単離された」とは、組換え細胞などの分子が生成される系の他の構成成分から離して実質的に分離及び／又は精製されている分子の均質な集団（例えば、合成ポリヌクレオチド、ポリペプチド、ベクター、又はウイルス）に加えて、少なくとも１つの精製又は単離工程に供されたタンパク質を指す。「単離された」とは、その他の細胞材料及び／又は化学物質を実質的に含まない分子を指し、より高い純度、例えば８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％の純度まで単離される分子を包含する。

【００６１】

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

【００６２】

本出願で使用される場合、「低フコース」又は「低フコース含量」は、抗体が約１％～１５％のフコース含量を有することを指す。

【００６３】

本明細書で使用するところの「正常なフコース」又は「正常なフコース含量」とは、抗体が約５０％を超える、通常８０％を超える、又は８５％を超えるフコース含量を有することを指す。

【００６４】

「組換え物」は、異なる供給源由来のセグメントが結合されて組換えＤＮＡ、抗体、又はタンパク質を産生するときに、組換え手段によって調製、発現、作製、又は単離されるＤＮＡ、抗体、及び他のタンパク質を指す。

【００６５】

「担体」は、本発明の抗体が共に投与される希釈剤、補助剤、賦形剤、又はビヒクルを指す。このようなビヒクルは、水、及び石油、動物、植物、又は合成物由来のものを含む油、例えば、落花生油、大豆油、鉱油、ゴマ油などの液体であってもよい。例えば、０．４％生理食塩水及び０．３％グリシンを使用して、二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体を製剤化してもよい。これらの溶液は滅菌され、概して粒子状物質を含まない。これらは、従来周知の滅菌技術（例えば、濾過）によって滅菌することができる。非経口投与の場合、担体は、滅菌水を含み得、溶解度の上昇又は保存のために他の賦形剤が添加されてもよい。注射用の懸濁液又は溶液はまた、水性担体を適切な添加剤と共に利用して調製されてもよい。好適なビヒクル及び製剤（他のヒトタンパク質、例えばヒト血清アルブミンを含む）は、例えば、例を挙げると、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２１ｓｔ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｔｒｏｙ，Ｄ．Ｂ．ｅｄ．，Ｌｉｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ａｎｄ Ｗｉｌｋｉｎｓ，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，ＰＡ ２００６，Ｐａｒｔ ５，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｍａｎｕｆａｃｔｕｒｉｎｇ ｐｐ ６９１－１０９２に記載されており、特にｐｐ．９５８－９８９を参照されたい。

【００６６】

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

【００６７】

「治療に有効な量」とは、必要な用量及び期間で所望の治療結果を得るための有効量を指す。治療有効量は、個体の病態、年齢、性別、及び体重などの要因、並びに個体において所望の応答を誘発する治療薬又は治療薬の組み合わせの能力によって変動し得る。有効な治療薬又は治療薬の組み合わせの例示的な指標としては、例えば、患者の改善された健康が挙げられる。

【００６８】

「共投与」、「～と共に投与」、「～と組み合わせて投与」、「～と組み合わせて」などは、選択された治療薬又は薬物の単一の患者への投与を包含し、治療薬又は薬物が同じ若しくは異なる投与経路によって又は同じ若しくは異なる時間に投与される治療レジメンを含むことを意図する。

【００６９】

「固定された組み合わせ」は、２つ又はそれ以上の化合物を含む単一の医薬組成物を指す。

【００７０】

「固定されていない組み合わせ」は、各々が１つ又は２つ以上の化合物を含む別々の医薬組成物を指す。１つ又は２つ以上の化合物又は単位剤形は、別個の実体として、同時に、並行して、又は投与間の時間に具体的な制限なしで逐次的に投与することができ、そのような投与は、対象の体内で、２つの化合物の有効レベルを提供する。

【００７１】

「アンタゴニスト」又は「阻害剤」は、細胞タンパク質に結合したとき、そのタンパク質の天然のリガンドによって誘導される少なくとも１つの反応又は活性を抑制する分子を指す。少なくとも１つの反応又は活性が、アンタゴニストの非存在下（例えば、陰性対照）で抑制される少なくとも１つの反応又は活性よりも少なくとも約２０％、３０％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくは１００％多く抑制されたとき、あるいはアンタゴニストの非存在下における抑制と比較して抑制が統計的に有意であるとき、分子はアンタゴニストである。

【００７２】

がんなどの疾患若しくは障害を「治療する」、「治療すること」、又は「治療」とは、以下、すなわち、障害の重篤度及び／若しくは期間を低減する、治療される障害に特徴的な症状の悪化を抑制する、以前に障害を有していた対象における障害の再発を制限若しく

は予防する、又は障害について以前に症候性であった対象における症状の再発を制限若しくは予防する、のうちの１つ又は２つ以上を達成することを指す。

【００７３】

疾患若しくは障害を「予防する」、「予防すること」、「予防（prevention）」、又は「予防（prophylaxis）」とは、障害が対象に発生することを予防することを意味する。

【００７４】

「応答性である」、「応答性」、又は「応答する可能性が高い」は、検出可能か若しくは検出不可能であるかにかかわらず、任意の種類の改善又は陽性応答、例えば、１つ又は２つ以上の症状の軽減又は回復、疾患の程度の減少、安定化した（すなわち、悪化しない）疾患状態、疾患の蔓延の防止、疾患の進行の遅延又は減速、疾患状態の回復又は緩和、及び寛解（部分的であっても全体的であっても）を指す。

【００７５】

「対象」は、任意のヒト又は非ヒト動物を含む。「非ヒト動物」としては、全ての脊椎動物、例えば哺乳類及び非哺乳類、例えば非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ニワトリ、両生類、爬虫類などが挙げられる。用語「対象」及び「患者」は、本明細書では互換的に使用される。

【００７６】

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

【００７７】

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

【００７８】

「上皮成長因子受容体」又は「ＥＧＦＲ」は、ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＮＰ＿００５２１９に示されているアミノ酸配列を有するヒトＥＧＦＲ（ＨＥＲ１又はＥｒｂＢ１としても知られている（Ｕｌｌｒｉｃｈ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３０９：４１８－４２５，１９８４）に加えて、その天然に存在するバリアントを指す。

【００７９】

本明細書で使用される場合、「肝細胞成長因子受容体」又は「ｃ－Ｍｅｔ」は、ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＮＰ＿０００１２０９７２に示されているアミノ酸配列を有するヒトｃ－Ｍｅｔ及びその天然のバリアントを指す。

【００８０】

「新たに診断された」は、ＥＧＦＲ又はｃ－Ｍｅｔ発現がんと診断されてはいるが、ＣＲＣ（例えば、ｍＣＲＣ）の治療をまだ受けたことがない対象を指す。

【００８１】

「難治性」とは、処置に応答しない疾患を指す。難治性疾患は、治療前若しくは治療開始時に治療に対して耐性であり得るか、又は難治性疾患は、治療中に耐性疾患となり得る。

【００８２】

「再発性」とは、治療薬による前処置後の改善期間後に疾患又は疾患の徴候及び症状が再開することを指す。

【００８３】

「診断すること」又は「診断」は、対象が所与の疾患若しくは病態に罹患しているかどうか、又は将来的に所与の疾患若しくは病態を発症し得るかどうか、又は以前に診断された疾患若しくは病態に対する治療に応答する可能性が高いかどうかを判定する、すなわち、治療に対して応答する可能性について患者集団を層別化する方法を指す。診断は、典型

的には、診断される疾患についての全般的な指針、又は対象が特定の治療に応答する可能性が高いことを示す他の基準に基づいて医師によって行われる。

【００８４】

「生物学的試料」は、対象から単離された類似の流体、細胞、又は組織に加えて、対象内に存在する流体、細胞、又は組織の収集物を指す。例示的な試料は、生物学的流体、例えば、血液、血清及び漿膜液、血漿、リンパ液、尿、唾液、嚢胞液、涙液、糞便、喀痰、分泌組織及び器官の粘膜分泌液、膣分泌液、腹水、胸膜腔、心膜腔、腹膜腔、腹腔、及び他の体腔の流体、気管支洗浄によって回収された流体、滑液、対象又は生物学的起源、例えば、細胞又は器官の馴化培地を含む細胞及び器官の培養培地、洗浄液などと接触した液体溶液、組織生検、腫瘍組織生検、腫瘍組織試料、穿刺吸引、外科的に切除された組織、器官培養物又は細胞培養物である。

【００８５】

本開示の方法

一態様では、本開示は、抗上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）／肝細胞成長因子受容体（ｃ－Ｍｅｔ）抗体で処置された対象における注入関連反応（ＩＲＲ）の発生又は重症度を低減する方法であって、メトトレキサート、モンテルカスト、又はデキサメタゾンのうちの１つ又は２つ以上を投与することを含む、方法、を提供する。

【００８６】

一態様では、本開示は、抗上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）／肝細胞成長因子受容体（ｃ－Ｍｅｔ）抗体を含む併用処置で処置された対象における注入関連反応（ＩＲＲ）の発生又は重症度を低減する方法であって、メトトレキサート、モンテルカスト、又はデキサメタゾンのうちの１つ又は２つ以上を投与することを含む、方法、を提供する。

【００８７】

ＩＲＲ低減のための方法

本開示は、抗上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）及び／又は肝細胞成長因子受容体（ｃ－Ｍｅｔ）に特異的に結合する抗体で処置される対象における注入関連反応（ＩＲＲ）の発生又は重症度を低減する方法を提供する。一実施形態では、対象は、ＥＧＦＲ及び／又はｃ－Ｍｅｔに特異的に結合する抗体を含む併用処置で処置される。一実施形態では、対象は、アミバンタマブを含む併用処置で処置される。

【００８８】

非経口投与されたＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体は、患者又は対象において有害反応又は有害事象（adverse event、ＡＥ）、具体的には注入関連反応（ＩＲＲ）を引き起こし得る。ＲＹＢＲＥＶＡＮＴ（アミバンタマブ）に関するＵｎｉｔｅｄ　Ｓｔａｔｅｓ　Ｐｒｅｓｃｒｉｂｉｎｇ　Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ（ｗｗｗ．ｊａｎｓｓｅｎｌａｂｅｌｓ．ｃｏｍ／ｐａｃｋａｇｅ－ｉｎｓｅｒｔ／ｐｒｏｄｕｃｔ－ｍｏｎｏｇｒａｐｈ／ｐｒｅｓｃｒｉｂｉｎｇ－ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ／ＲＹＢＲＥＶＡＮＴ－ｐｉ．ｐｄｆ）に報告されているように、ＣＨＲＹＳＡＬＩＳ研究において単剤として推奨される第２相用量（recommended Phase 2 dose、ＲＰ２Ｄ）でＩＶアミバンタマブを受けた局所進行性又は転移性非小細胞肺がん（non-small cell lung cancer、ＮＳＣＬＣ）を有する３０２人の患者の中で、ＩＲＲは、６６％の発生率で最も一般的に起こる有害反応の１つであった。

【００８９】

有害反応又は有害事象（ＡＥ）は、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体が投与されている、又は投与された患者又は対象における任意の不都合な医学的出来事である。いくつかの実施形態では、ＡＥはＩＲＲである。いくつかの実施形態では、ＩＲＲは軽度のＩＲＲであり、限定されないが、悪寒、悪心、呼吸困難、潮紅、胸部不快感、低血圧、嘔吐、頻脈、発熱、又は注入時若しくは注入後の任意の他の症状として現れる。いくつかの実施形態では、ＩＲＲは、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体などの新しいタンパク質治療薬注入の導入時の重度の反応を含む全身性ＩＲＲである。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体は、アミバンタマブである。いくつかの実施形態では、

ＩＲＲの重症度は、Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ Ｃｏｍｍｏｎ Ｔｅｒｍｉｎｏｌｏｇｙ Ｃｒｉｔｅｒｉａ ｆｏｒ Ａｄｖｅｒｓｅ Ｅｖｅｎｔｓ（ＮＣＩ－ＣＴＣＡＥ、バージョン５．０）に従ってグレード分類される。重症度スケールは、グレード１（軽度）～グレード５（死亡）の範囲である。グレード１：軽度、グレード２：中等度、グレード３：重度、グレード４：生命を脅かす、及びグレード５：有害事象に関連する死亡。いくつかの実施形態では、患者又は対象におけるＩＲＲの存在は、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置のサイクル１の１日目に開始し、３０日後に終了する任意の時点で評価される。いくつかの実施形態では、患者又は対象におけるＩＲＲの存在は、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置のサイクル１の１日目に評価される。いくつかの実施形態では、患者又は対象におけるＩＲＲの存在は、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置の開始後３ヶ月までの時点で評価される。いくつかの実施形態では、患者又は対象におけるＩＲＲの存在は、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置の終了後１日～３０日の任意の時点で評価される。いくつかの実施形態では、患者又は対象におけるＩＲＲの存在は、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置の終了後１日～５日の任意の時点で評価される。いくつかの態様において、患者又は対象におけるＩＲＲの存在は、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置の終了後１日～１０日の任意の時点で評価される。いくつかの実施形態では、患者又は対象におけるＩＲＲの存在は、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置の終了後１日～１５日の任意の時点で評価される。いくつかの実施形態では、患者又は対象におけるＩＲＲの存在は、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置の終了後１日～２０日の任意の時点で評価される。

【００９０】

いくつかの実施形態では、ＩＲＲの発生又は重症度を低減する方法は、メトトレキサート、モンテルカスト、又はデキサメタゾンのうちの１つ又は２つ以上を投与することを含む。いくつかの実施形態では、ＩＲＲの発生又は重症度を低減する方法は、メトトレキサートを投与することを含む。いくつかの実施形態では、ＩＲＲの発生又は重症度を低減する方法は、モンテルカストを投与することを含む。いくつかの実施形態では、ＩＲＲの発生又は重症度を低減する方法は、デキサメタゾンを投与することを含む。

【００９１】

メトトレキサート

メトトレキサート（ＭＴＸ）［Ｎ－［４－［［（２，４－ジアミノ－６－プテリジニル）メチル］メチルアミノ］ベンゾイル］－Ｌグルタミン酸］は、関節リウマチの処置に適応される、ＦＤＡによって認可された葉酸アンタゴニストである。ＭＴＸは、化学療法及び自己免疫疾患における免疫抑制剤において一般的に使用される代謝拮抗薬である。メトトレキサートは、ジヒドロ葉酸レダクターゼを阻害し、ＤＮＡ合成、修復、及び細胞複製を妨害する。悪性細胞、骨髄、胎児細胞、頬側及び腸粘膜、並びに膀胱の細胞などの活発に増殖している組織は、一般に、メトトレキサートのこの効果に対してより感受性である。

【００９２】

いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、皮下（subcutaneously、ＳＣ）投与される。いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、経口投与される。いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、筋肉内投与される。いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、静脈内投与される。

【００９３】

いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置の数日前に投与される。いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置の１～７日前に投与される。いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置の１～５日前に投与される。いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置の１～６日前に投与される。いくつかの実施形態では、メ

トトレキサートは、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置の１～４日前に投与される。いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置の１～３日前に投与される。いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置の１～２日前に投与される。いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置の３～７日前に投与される。いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置の３～６日前に投与される。いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置の３～５日前に投与される。いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置の２～７日前に投与される。

【００９４】

いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置の１日前に投与される。いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置の２日前に投与される。いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置の３日前に投与される。いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置の４日前に投与される。いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置の５日前に投与される。いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置の６日前に投与される。いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置の７日前に投与される。．いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置の８日前に投与される。

【００９５】

いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、１２～３０ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、２０～３０ｍｇの総用量で投与される。いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、２５ｍｇの総用量で投与される。いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、２０～３０ｍｇの単回用量で投与される。いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、２５ｍｇの単回用量で投与される。いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、２０ｍｇの単回用量で投与される。いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、２１ｍｇの単回用量で投与される。いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、２２ｍｇの単回用量で投与される。いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、２３ｍｇの単回用量で投与される。いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、２４ｍｇの単回用量で投与される。いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、２６ｍｇの単回用量で投与される。いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、２７ｍｇの単回用量で投与される。いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、２８ｍｇの単回用量で投与される。いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、２９ｍｇの単回用量で投与される。いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、３０ｍｇの単回用量で投与される。

【００９６】

いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、単回用量で投与される。いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、２回用量として投与される。いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、２回又はそれ以上の用量として投与される。

【００９７】

モンテルカスト

モンテルカストは、慢性喘息の処置、並びに運動誘発性気管支収縮の予防及び防止のためにＦＤＡによって認可された経口薬である。モンテルカストはまた、季節性及び通年性アレルギー性鼻炎の両方の症状の軽減のために認可されている。モンテルカストは、ロイコトリエンの肥満細胞媒介性放出を阻害し、炎症及び気管支収縮を低減するために使用され得る。モンテルカストは、ロイコトリエンに高い親和性で結合する高度に選択的なロイ

コトリエン受容体アンタゴニストであり、肥満細胞を含む様々な細胞型によって分泌され、喘息及びアレルギー性鼻炎の徴候及び症状を引き起こし得る炎症プロセスに関与する。ロイコトリエン受容体は、マクロファージ及び平滑筋細胞などの気道細胞において見出される。ロイコトリエン受容体に結合すると、モンテルカストは、ロイコトリエンの生理学的効果（気道浮腫、平滑筋収縮、及び正常な細胞活性の障害など）を阻害する。これは、モンテルカストが、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体ＩＲＲに関連する症候学（例えば、呼吸困難）を潜在的に低減する論理的根拠となる。

【００９８】

いくつかの実施形態では、モンテルカストは、経口投与される、いくつかの実施形態では、モンテルカストは、注射として投与される。いくつかの実施形態では、モンテルカストは、皮下投与される。いくつかの実施形態では、モンテルカストは、静脈内投与される。いくつかの実施形態では、モンテルカストは、筋肉内投与される。

【００９９】

いくつかの実施形態では、モンテルカストは、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置前に投与される。いくつかの実施形態では、モンテルカストは、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置前に１～７回投与される。いくつかの実施形態では、モンテルカストは、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置前に１回投与される。いくつかの実施形態では、モンテルカストは、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置前に２回投与される。いくつかの実施形態では、モンテルカストは、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置前に３回投与される。いくつかの実施形態では、モンテルカストは、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置前に４回投与される。いくつかの実施形態では、モンテルカストは、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置前に５回投与される。いくつかの実施形態では、モンテルカストは、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置前に６回投与される。いくつかの実施形態では、モンテルカストは、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置前に７回投与される。

【０１００】

いくつかの実施形態では、モンテルカストは、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置の開始５日前に投与される。いくつかの実施形態では、モンテルカストは、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置の開始４日前に投与される。いくつかの実施形態では、モンテルカストは、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置の開始３日前に投与される。いくつかの実施形態では、モンテルカストは、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置の開始２日前に投与される。いくつかの実施形態では、モンテルカストは、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置の開始２日前に投与される。いくつかの実施形態では、モンテルカストは、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置の開始４日前に投与され、モンテルカストの最後の投与は、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置の初日に与えられる。

【０１０１】

いくつかの実施形態では、モンテルカストは、４～２０ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、モンテルカストは、５～１０ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、モンテルカストは、４ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、モンテルカストは、５ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、モンテルカストは、８ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、モンテルカストは、１０ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、モンテルカストは、１５ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、モンテルカストは、１６ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、モンテルカストは、２０ｍｇの用量で投与される。

【０１０２】

デキサメサゾン

デキサメタゾンは、アレルギー状態のためのＦＤＡによって認可された経口及びＩＶ製剤で利用可能な合成副腎皮質ステロイドである。ＩＶデキサメタゾン（１０ｍｇ）は、全ての患者がＩＶアミバンタマブを受ける前に投与される標準的な前投薬である。本開示は

、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体ＩＲＲの発生率を低減するための、ステロイド前負荷を増強する新規方法を提供する。

【０１０３】

いくつかの実施形態では、デキサメタゾンは、経口投与される。いくつかの実施形態では、デキサメタゾンは、皮下投与される。いくつかの実施形態では、デキサメタゾンは、静脈内投与される。いくつかの実施形態では、デキサメタゾンは、筋肉内投与される。

【０１０４】

いくつかの実施形態では、デキサメタゾンは、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置前に投与される。いくつかの実施形態では、デキサメサゾンは、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置の２日前に投与される。いくつかの実施形態では、デキサメサゾンは、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置の１日前に投与される。いくつかの実施形態では、デキサメサゾンは、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体による処置の３日又はそれ以上前に投与される。

【０１０５】

いくつかの実施形態では、デキサメタゾンは、１日１回投与される。いくつかの実施形態では、デキサメタゾンは、１日２回投与される。

【０１０６】

いくつかの実施形態では、デキサメタゾンは、２～１０ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、デキサメタゾンは、４～８ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、デキサメタゾンは、４ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、デキサメタゾンは、８ｍｇの用量で投与される。

【０１０７】

いくつかの実施形態では、ＩＶデキサメタゾンは、メトトレキサート、モンテルカスト、又は経口デキサメタゾンに加えて投与される。

【０１０８】

いくつかの実施形態では、ＩＶデキサメタゾンは、１０～２０ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、ＩＶデキサメタゾンは、１０ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、ＩＶデキサメタゾンは、１５ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、ＩＶデキサメタゾンは、２０ｍｇの用量で投与される。

【０１０９】

いくつかの実施形態では、ＩＶデキサメタゾンは、ＩＶ　ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体の４５～６０分前に投与される。いくつかの実施形態では、ＩＶデキサメタゾンは、ＩＶ　ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体の前に、ＩＶ　ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体と同じ日に投与される。いくつかの実施形態では、ＩＶデキサメタゾンは、ＩＶ　ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体投与の１日目及び２日目に投与される。

【０１１０】

患者集団

いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ及び／又はｃ－Ｍｅｔに特異的に結合する抗体で処置される対象は、がんと診断されている。いくつかの実施形態では、がんは、固形腫瘍である。いくつかの実施形態では、固形腫瘍は、肺がん、非小細胞肺がん、又は小細胞肺がんである。いくつかの実施形態では、がんは、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）である。いくつかの実施形態では、固形腫瘍は、結腸直腸がん（colorectal cancer、ＣＲＣ）である。いくつかの実施形態では、固形腫瘍は、肝臓がんである。いくつかの実施形態では、固形腫瘍は、肝細胞がんである。いくつかの実施形態では、固形腫瘍は、胃がんである。いくつかの実施形態では、固形腫瘍は、食道がんである。いくつかの実施形態では、固形腫瘍は、頭頸部がんである。いくつかの実施形態では、固形腫瘍は、頭頸部の扁平上皮がんである。

【０１１１】

いくつかの実施形態では、がんは上皮細胞がんである。いくつかの実施形態では、がんは乳がんである。いくつかの実施形態では、がんは卵巣がんである。いくつかの実施形態

では、がんは肺がんである。いくつかの実施形態では、がんは肺腺がんである。いくつかの実施形態では、がんは肺扁平上皮がんである。いくつかの実施形態では、がんは小細胞肺がんである。いくつかの実施形態では、がんは結腸直腸がんである。いくつかの実施形態では、がんは肛門がんである。いくつかの実施形態では、がんは前立腺がんである。いくつかの実施形態では、がんは腎臓がんである。いくつかの実施形態では、がんは膀胱がんである。いくつかの実施形態では、がんは頭頸部がんである。いくつかの実施形態では、がんは咽頭がんである。いくつかの実施形態では、がんは鼻のがんである。いくつかの実施形態では、がんは膵臓がんである。いくつかの実施形態では、がんは皮膚がんである。いくつかの実施形態では、がんは口腔がんである。いくつかの実施形態では、がんは舌のがんである。いくつかの実施形態では、がんは食道がんである。いくつかの実施形態では、がんは膣がんである。いくつかの実施形態では、がんは子宮頸がんである。いくつかの実施形態では、がんは脾臓のがんである。いくつかの実施形態では、がんは精巣がんである。いくつかの実施形態では、がんは胃がんである。いくつかの実施形態では、がんは胸腺のがんである。いくつかの実施形態では、がんは結腸がんである。いくつかの実施形態では、がんは甲状腺がんである。いくつかの実施形態では、がんは肝臓がんである。いくつかの実施形態では、がんはＨＣＣである。いくつかの実施形態では、がんはＰＲＣＣである。

【０１１２】

いくつかの実施形態では、がんは、ＥＧＦＲ又はｃ－Ｍｅｔ発現がんである。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、がんは、ＥＧＦＲ及びｃ－Ｍｅｔ発現がんである。

【０１１４】

いくつかの実施形態では、がんは、ＥＧＦＲ発現がんである。

【０１１５】

いくつかの実施形態では、がんは、ｃ－Ｍｅｔ発現がんである。

【０１１６】

いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ又はｃ－Ｍｅｔ発現がんは、野生型ＥＧＦＲ、ＥＧＦＲ変異、ＥＧＦＲ遺伝子増幅、循環ＨＧＦのレベルの上昇、野生型ｃ－Ｍｅｔ、ｃ－Ｍｅｔ変異、ｃ－Ｍｅｔ遺伝子増幅、又は変異体ＫＲＡＳに関連する。ＥＧＦＲ変異は、エクソン１９欠失又はＬ８５８Ｒ変異などの活性化変異であってもよい。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ変異は、ＥＧＦＲのエクソン１９変異である。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ変異は、Ｌ８５８Ｒ変異である。

【０１１７】

がんに関連し得るＥＧＦＲ活性化変異などの例示的なＥＧＦＲ変異には、チロシンキナーゼ活性の上昇、受容体ホモ二量体及びヘテロ二量体の形成、リガンド結合の強化などのＥＧＦＲの少なくとも１つの生物活性を増加させる点変異、欠失変異、挿入変異、逆位、又は遺伝子増幅が挙げられる。変異は、ＥＧＦＲ遺伝子又はＥＧＦＲ遺伝子に関連する調節領域の任意の部分に位置する可能性があり、エクソン１８、１９、２０、若しくは２１における変異を含む。ＥＧＦＲ活性化変異の他の例は、当該技術分野において既知である（例えば、米国特許出願公開第２００５／０２７２０８３号を参照されたい）。受容体ホモ及びヘテロ二量体、受容体リガンド、自己リン酸化部位、並びにＥｒｂＢの媒介によるシグナル伝達に関与するシグナル伝達分子を含むＥＧＦＲ及び他のＥｒｂＢ受容体に関する情報は、当該技術分野において既知である（例えば、Ｈｙｎｅｓ ａｎｄ Ｌａｎｅ，Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ Ｃａｎｃｅｒ ５：３４１－３５４，２００５を参照されたい）。

【０１１８】

いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ変異は、Ｅ７０９Ｋ、Ｌ７１８Ｑ、Ｌ７１８Ｖ、Ｇ７１９Ａ、Ｇ７１９Ｘ、Ｇ７２４Ｘ、Ｇ７２４Ｓ、Ｉ７４４Ｔ、Ｅ７４６Ｋ、Ｌ７４７Ｓ、Ｅ７４９Ｑ、Ａ７５０Ｐ、Ａ７５５Ｖ、Ｖ７６５Ｍ、Ｃ７７５Ｙ、Ｔ７９０Ｍ、Ｌ７９２Ｈ、Ｌ７９２Ｖ、Ｇ７９６Ｓ、Ｇ７９６Ｒ、Ｇ７９６Ｃ、Ｃ７９７Ｓ、Ｔ８５４Ｉ、Ｌ

８５８Ｐ、Ｌ８５８Ｒ、Ｌ８６１Ｘ、ｄｅｌＥ７４６－Ａ７５０、ｄｅｌＥ７４６＿Ｔ７５１ＩｎｓＫＶ、ｄｅｌＥ７４６＿Ａ７５０ＩｎｓＨＳ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｔ７５１ＩｎｓＦＰＴ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｔ７５１ＩｎｓＬ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｓ７５２ＩｎｓＩＰ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｐ７５３ＩｎｓＭＳ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｔ７５１ＩｎｓＡ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｔ７５１ＩｎｓＡＰＴ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｔ７５１ＩｎｓＶＡ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｓ７５２ＩｎｓＶ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｐ７５３ＩｎｓＶＳ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｋ７５４ＩｎｓＧＧ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｅ７４９、ｄｅｌＥ７４６＿Ｅ７４９ＩｎｓＰ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｅ７４９、ｄｅｌＬ７４７＿Ａ７５０ＩｎｓＰ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｔ７５１ＩｎｓＰ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｔ７５１ＩｎｓＮ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｓ７５２ＩｎｓＰＴ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｐ７５３ＩｎｓＮＳ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｓ７５２ＩｎｓＰＩ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｓ７５２、ｄｅｌＬ７４７＿Ｐ７５３ＩｎｓＳ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｋ７５４、ｄｅｌＬ７４７＿Ｔ７５１ＩｎｓＳ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｔ７５１、ｄｅｌＬ７４７＿Ｐ７５３ＩｎｓＳ、ｄｅｌＡ７５０＿Ｉ７５９ＩｎｓＰＴ、ｄｅｌＴ７５１＿Ｉ７５９ＩｎｓＴ、ｄｅｌＳ７５２＿Ｉ７５９、ｄｅｌＴ７５１＿Ｉ７５９ＩｎｓＮ、ｄｅｌＴ７５１＿Ｄ７６１ＩｎｓＮＬＹ、ｄｅｌＳ７５２＿Ｉ７５９、ｄｅｌＲ７４８－Ｐ７５３、ｄｅｌＬ７４７－Ｐ７５３ｉｎｓＳ、ｄｅｌＬ７４７－Ｔ７５１、Ｍ７６６＿Ａ７６７ＩｎｓＡ、Ｓ７６８＿Ｖ７６９ＩｎｓＳＶＡ、Ｐ７７２＿Ｈ７７３ＩｎｓＮＳ、Ｄ７６１＿Ｅ７６２ＩｎｓＸ、Ａ７６３＿Ｙ７６４ＩｎｓＸ、Ｙ７６４＿Ｙ７６５　ＩｎｓＸ、Ｍ７６６＿Ａ７６７ＩｎｓＸ、Ａ７６７＿Ｖ７６８　ＩｎｓＸ、Ｓ７６８＿Ｖ７６９　ＩｎｓＸ、Ｖ７６９＿Ｄ７７０　ＩｎｓＸ、Ｄ７７０＿Ｎ７７１　ＩｎｓＸ、Ｎ７７１＿Ｐ７７２　ＩｎｓＸ、Ｐ７７２＿Ｈ７７３　ＩｎｓＸ、Ｈ７７３＿Ｖ７７４　ＩｎｓＸ、Ｖ７７４＿Ｃ７７５　ＩｎｓＸ、ＥＧＦＲのエクソン２０内の１つ又は２つ以上の欠失若しくはＥＧＦＲのエクソン２０内の１つ又は２つ以上の挿入、ＥＧＦＲのエクソン１９内の１つ又は２つ以上の欠失又はＥＧＦＲのエクソン１９内の１つ又は２つ以上の挿入、又はそれらの任意の組み合わせであり、Ｘは、天然に存在するアミノ酸のうちの任意のものを指し、アミノ酸１～７個の長さであってもよい。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ変異は、Ｌ８５８Ｒである。変異の命名法は周知である。

【０１１９】

いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ変異は、エクソン１９内の１つ又は２つ以上の欠失、若しくはＬ８５８Ｒ、又はこれらの任意の組み合わせである。例示的なエクソン１９欠失は、ｄｅｌＥ７４６－Ａ７５０、ｄｅｌＥ７４６＿Ｔ７５１ＩｎｓＫＶ、ｄｅｌＥ７４６＿Ａ７５０ＩｎｓＨＳ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｔ７５１ＩｎｓＦＰＴ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｔ７５１ＩｎｓＬ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｓ７５２ＩｎｓＩＰ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｐ７５３ＩｎｓＭＳ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｔ７５１ＩｎｓＡ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｔ７５１ＩｎｓＡＰＴ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｔ７５１ＩｎｓＶＡ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｓ７５２ＩｎｓＶ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｐ７５３ＩｎｓＶＳ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｋ７５４ＩｎｓＧＧ、ｄｅｌＥ７４６＿Ｅ７４９、ｄｅｌＥ７４６＿Ｅ７４９ＩｎｓＰ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｅ７４９、ｄｅｌＬ７４７＿Ａ７５０ＩｎｓＰ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｔ７５１ＩｎｓＰ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｔ７５１ＩｎｓＮ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｓ７５２ＩｎｓＰＴ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｐ７５３ＩｎｓＮＳ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｓ７５２ＩｎｓＰＩ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｓ７５２、ｄｅｌＬ７４７＿Ｐ７５３ＩｎｓＳ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｋ７５４、ｄｅｌＬ７４７＿Ｔ７５１ＩｎｓＳ、ｄｅｌＬ７４７＿Ｔ７５１、ｄｅｌＬ７４７＿Ｐ７５３ＩｎｓＳ、ｄｅｌＡ７５０＿Ｉ７５９ＩｎｓＰＴ、ｄｅｌＴ７５１＿Ｉ７５９ＩｎｓＴ、ｄｅｌＳ７５２＿Ｉ７５９、ｄｅｌＴ７５１＿Ｉ７５９ＩｎｓＮ、ｄｅｌＴ７５１＿Ｄ７６１ＩｎｓＮＬＹ、ｄｅｌＳ７５２＿Ｉ７５９、ｄｅｌＲ７４８－Ｐ７５３及びｄｅｌＬ７４７－Ｐ７５３ｉｎｓＳ、ｄｅｌＬ７４７－Ｔ７５１である。

【０１２０】

例示的なｃ－Ｍｅｔ変異としては、チロシンキナーゼ活性の上昇、受容体ホモ二量体及びヘテロ二量体の形成、リガンド結合の強化などのｃ－Ｍｅｔタンパク質の少なくとも１つの生物活性を増加させる点変異、欠失変異、挿入変異、逆位、又は遺伝子増幅が挙げら

れる。変異は、ｃ－Ｍｅｔ遺伝子の任意の部分又はｃ－Ｍｅｔのキナーゼドメインにおける変異などの遺伝子に関連する制御領域に位置し得る。例示的なｃ－Ｍｅｔ変異は、残基位置Ｎ３７５、Ｖ１３、Ｖ９２３、Ｒ１７５、Ｖ１３６、Ｌ２２９、Ｓ３２３、Ｒ９８８、Ｓ１０５８／Ｔ１０１０、及びＥ１６８における変異、又はエクソン１４スキッピング変異である。いくつかの実施形態では、ｃ－Ｍｅｔ変異は、ｃ－Ｍｅｔのエクソン１４スキッピング変異である。

【０１２１】

ＥＧＦＲ及びｃ－Ｍｅｔの変異又は遺伝子増幅を検出する方法は周知である。

【０１２２】

いくつかの実施形態では、対象は、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体を含む療法を施す前にＥＧＦＲ変異と診断されている。

【０１２３】

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

【０１２４】

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

【０１２５】

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

【０１２６】

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

【０１２７】

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

【０１２８】

いくつかの実施形態では、対象は、第２世代ＥＧＦＲ　ＴＫＩによる治療に対して抵抗性又は再発性である。

【０１２９】

いくつかの実施形態では、第２世代ＥＧＦＲ　ＴＫＩは、アファチニブである。

【０１３０】

いくつかの実施形態では、対象は、第３世代ＥＧＦＲ　ＴＫＩによる治療に対して抵抗性又は再発性である。

【０１３１】

いくつかの実施形態では、第３世代ＥＧＦＲ　ＴＫＩは、オシメルチニブである。

【０１３２】

いくつかの実施形態では、対象は、以前の抗がん療法による治療に対して抵抗性であるか又は抵抗性を獲得している。

【０１３３】

いくつかの実施形態では、以前の抗がん療法は、化学療法、標的抗がん療法、又はキナーゼ阻害剤である。いくつかの実施形態では、以前の抗がん療法は、二重白金化学療法である。

【０１３４】

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

【０１３５】

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

【０１３６】

いくつかの実施形態では、対象は、ＥＧＦＲ阻害剤に対して耐性であるか又は耐性を獲得している。がんが抵抗性を獲得し得る例示的なＥＧＦＲ阻害剤は、抗ＥＧＦＲ抗体であるセツキシマブ（ＥＲＢＩＴＵＸ（登録商標））、パンチヌムマブ（ＶＥＣＴＩＢＩＸ（登録商標））、マツズマブ、ニモツズマブ、低分子ＥＧＦＲ阻害剤であるエルロチニブ（ＴＡＲＣＥＶＡ（登録商標））、ゲフィチニブ（ＩＲＥＳＳＡ（登録商標））、ＥＫＢ－５６９（ペリチニブ、不可逆性ＥＧＦＲ　ＴＫＩ）、汎ＥｒｂＢ及び他の受容体チロシンキナーゼ阻害剤であるラパチニブ（ＥＧＦＲ及びＨＥＲ２阻害剤）、ペリチニブ（ＥＧＦＲ及びＨＥＲ２阻害剤）、バンデタニブ（ＺＤ６４７４、ＺＡＣＴＩＭＡ（商標）、ＥＧＦＲ、ＶＥＧＦＲ２、及びＲＥＴ　ＴＫＩ）、ＰＦ００２９９８０４（ダコミチニブ、不可逆性汎ＥｒｂＢ　ＴＫＩ）、ＣＩ－１０３３（不可逆性汎ｅｒｂＢ　ＴＫＩ）、アファチニブ（ＢＩＢＷ２９９２、不可逆性汎ＥｒｂＢ　ＴＫＩ）、ＡＶ－４１２（二重ＥＧＦＲ及びＥｒｂＢ２阻害剤）、ＥＸＥＬ－７６４７（ＥＧＦＲ、ＥｒｂＢ２、ＧＥＶＧＲ、及びＥｐｈＢ４阻害剤）、ＣＯ－１６８６（不可逆性変異体選択的ＥＧＦＲ　ＴＫＩ）、ＡＺＤ９２９１（不可逆性変異体選択的ＥＧＦＲ　ＴＫＩ）、並びにＨＫＩ－２７２（ネラチニブ、不可逆性ＥＧＦＲ／ＥｒｂＢ２阻害剤）である。

【０１３７】

抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体

いくつかの実施形態では、抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、二重特異性抗体である。ある特定の実施形態では、抗体は、単離された抗体である。特定の実施形態では、抗体は、単離された二重特異性抗体である。

【０１３８】

いくつかの実施形態では、抗体（例えば、二重特異性抗体）は、ＥＧＦＲに特異的に結合する第１のドメインと、ｃ－Ｍｅｔに特異的に結合する第２のドメインとを含む。

【０１３９】

ＥＧＦＲ結合アーム

いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲに特異的に結合する第１のドメインは、

ａ）それぞれ、配列番号１、２、及び３の、重鎖相補性決定領域１（ＨＣＤＲ１）、ＨＣＤＲ２、及びＨＣＤＲ３のアミノ酸配列、及び／又は

ｂ）それぞれ、配列番号４、５、及び６の、軽鎖相補性決定領域１（ＬＣＤＲ１）、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３のアミノ酸配列、を含む。

【０１４０】

ある特定の実施形態では、ＥＧＦＲに特異的に結合する第１のドメインは、

ａ）それぞれ、配列番号１、２、及び３の、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、及びＨＣＤＲ３のアミノ酸配列、及び

ｂ）それぞれ、配列番号４、５、及び６の、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３

のアミノ酸配列、を含む。
【０１４１】
ＨＣＤＲ１：ＴＹＧＭＨ（配列番号１）
【０１４２】
ＨＣＤＲ２：ＶＩＷＤＤＧＳＹＫＹＹＧＤＳＶＫＧ（配列番号２）
【０１４３】
ＨＣＤＲ３：ＤＧＩＴＭＶＲＧＶＭＫＤＹＦＤＹ（配列番号３）
【０１４４】
ＬＣＤＲ１：ＲＡＳＱＤＩＳＳＡＬＶ（配列番号４）
【０１４５】
ＬＣＤＲ２：ＤＡＳＳＬＥＳ（配列番号５）
【０１４６】
ＬＣＤＲ３：ＱＱＦＮＳＹＰＬＴ（配列番号６）
【０１４７】
いくつかの実施形態では、第１のドメインは、配列番号１３と少なくとも９０％同一である、例えば、配列番号１３と約９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．１％、９９．２％、９９．３％、９９．４％、９９．５％、９９．６％、９９．７％、９９．８％、又は９９．９％同一である、重鎖可変領域（ＶＨ）アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、配列同一性は、約９０～９９．９％、９０～９９．８％、９２～９９．８％、９２～９９．６％、９４～９９．６％、９４～９９．５％、９５～９９．５％、９５～９９．４％、９６～９９．４％、９６～９９．２％、９７～９９．２％、又は９７～９９％である。特定の実施形態では、第１のドメインは、配列番号１３のＶＨを含む。
【０１４８】
ある特定の実施形態では、第１のドメインは、配列番号１４と少なくとも９０％同一である、例えば、配列番号１４と約９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．１％、９９．２％、９９．３％、９９．４％、９９．５％、９９．６％、９９．７％、９９．８％、又は９９．９％同一である、軽鎖可変領域（ＶＬ）アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、配列同一性は、約９０～９９．９％、９０～９９．８％、９２～９９．８％、９２～９９．６％、９４～９９．６％、９４～９９．５％、９５～９９．５％、９５～９９．４％、９６～９９．４％、９６～９９．２％、９７～９９．２％、又は９７～９９％である。特定の実施形態では、第１のドメインは、配列番号１４のＶＬを含む。
【０１４９】
本明細書で使用される場合、「同一」又は「配列同一性を有する」という用語は、２つのアミノ酸配列が、同一性の最大レベルを達成するように配列を整列させた場合に、同じ位置に同じ残基を有する程度を指し、パーセンテージとして表される。配列のアライメント及び比較のために、典型的には１つの配列が、試験配列をそれに対して比較する参照配列として設計される。参照配列と試験配列との間の配列同一性は、最大レベルの同一性を達成するように参照配列及び試験配列を整列させた際に、参照配列及び試験配列が同じアミノ酸を共有する、参照配列の全長にわたる位置のパーセンテージとして表される。例として、２つの配列は、最大レベルの同一性を達成するように整列させた際に、試験配列が、参照配列の全長にわたって同じ位置の７０％で同じアミノ酸残基を有する場合、７０％の配列同一性を有するとみなされる。
【０１５０】
いくつかの実施形態では、第１のドメインは、
ａ）配列番号１３と少なくとも９０％同一であるＶＨアミノ酸配列、及び／又は
ｂ）配列番号１４と少なくとも９０％同一であるＶＬアミノ酸配列、を含む。
【０１５１】
いくつかの実施形態では、第１のドメインは、

ａ）配列番号１３と少なくとも９０％同一であるＶＨアミノ酸配列、及び
ｂ）配列番号１４と少なくとも９０％同一であるＶＬアミノ酸配列、を含む。
【０１５２】
いくつかの実施形態では、第１のドメインは、
ａ）配列番号１３のＶＨ、及び／又は
ｂ）配列番号１４のＶＬ、を含む。
【０１５３】
特定の実施形態では、第１のドメインは、
ａ）配列番号１３のＶＨ、及び
ｂ）配列番号１４のＶＬ、を含む。
【０１５４】
ＶＨ：ＱＶＱＬＶＥＳＧＧＧＶＶＱＰＧＲＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＴＹＧＭＨＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＶＩＷＤＤＧＳＹＫＹＹＧＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＧＩＴＭＶＲＧＶＭＫＤＹＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号１３）
【０１５５】
ＶＬ：ＡＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＤＩＳＳＡＬＶＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＳＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＥＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＦＮＳＹＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号１４）
【０１５６】
いくつかの実施形態では、第１のドメインは、配列番号１７と少なくとも８０％同一である、例えば、配列番号１７と約８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．１％、９９．２％、９９．３％、９９．４％、９９．５％、９９．６％、９９．７％、９９．８％、又は９９．９％同一である、第１の重鎖（ＨＣ１）アミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、配列同一性は、約８０～９９．９％、８０～９９．８％、８５～９９．８％、８５～９９．６％、９０～９９．６％、９０～９９．５％、９５～９９．５％、９５～９９．４％、９６～９９．４％、９６～９９．２％、９７～９９．２％、又は９７～９９％である。特定の実施形態では、第１のドメインは、配列番号１７のＨＣ１アミノ酸配列を含む。
【０１５７】
いくつかの実施形態では、第１のドメインは、配列番号１８と少なくとも８０％同一である、例えば、配列番号１８と約８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．１％、９９．２％、９９．３％、９９．４％、９９．５％、９９．６％、９９．７％、９９．８％、又は９９．９％同一である、第１の軽鎖（ＬＣ１）アミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、配列同一性は、約８０～９９．９％、８０～９９．８％、８５～９９．８％、８５～９９．６％、９０～９９．６％、９０～９９．５％、９５～９９．５％、９５～９９．４％、９６～９９．４％、９６～９９．２％、９７～９９．２％、又は９７～９９％である。特定の実施形態では、第１のドメインは、配列番号１８のＬＣ１アミノ酸配列を含む。
【０１５８】
いくつかの実施形態では、第１のドメインは、
ａ）配列番号１７と少なくとも８０％同一であるＨＣ１アミノ酸配列、及び／又は
ｂ）配列番号１８と少なくとも８０％同一であるＬＣ１アミノ酸配列、を含む。
【０１５９】
いくつかの実施形態では、第１のドメインは、
ａ）配列番号１７と少なくとも８０％同一であるＨＣ１アミノ酸配列、及び
ｂ）配列番号１８と少なくとも８０％同一であるＬＣ１アミノ酸配列、を含む。
【０１６０】

いくつかの実施形態では、第１のドメインは、
ａ）配列番号１７のＨＣ１、及び／又は
ｂ）配列番号１８のＬＣ１、を含む。
【０１６１】
いくつかの実施形態では、第１のドメインは、
ａ）配列番号１７のＨＣ１、及び
ｂ）配列番号１８のＬＣ１、を含む。
【０１６２】
ＨＣ１：ＱＶＱＬＶＥＳＧＧＧＶＶＱＰＧＲＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＴＹＧＭＨ
ＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＶＩＷＤＤＧＳＹＫＹＹＧＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳ
ＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＧＩＴＭＶＲＧＶＭＫＤＹＦＤＹＷ
ＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫ
ＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴ
ＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰ
ＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳ
ＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴ
ＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱ
ＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰ
ＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＬＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶ
ＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号１７）
【０１６３】
ＬＣ１：ＡＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＤＩＳＳＡＬＶＷ
ＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＳＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＥＳＧＴＤＦＴＬＴＩ
ＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＦＮＳＹＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶ
ＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱ
ＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥ
ＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号１８）
【０１６４】
ｃ－Ｍｅｔ結合アーム
ある特定の実施形態では、ｃ－Ｍｅｔに特異的に結合する第２のドメインは、
ａ）それぞれ、配列番号７、８、及び９の、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、及びＨＣＤＲ３のアミノ酸配列、及び／又は
ｂ）それぞれ、配列番号１０、１１、及び１２の、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３のアミノ酸配列、を含む。
【０１６５】
ある特定の実施形態では、ｃ－Ｍｅｔに特異的に結合する第２のドメインは、
ａ）それぞれ、配列番号７、８、及び９の、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、及びＨＣＤＲ３のアミノ酸配列、及び
ｂ）それぞれ、配列番号１０、１１、及び１２の、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３のアミノ酸配列、を含む。
【０１６６】
ＨＣＤＲ１：ＳＹＧＩＳ（配列番号７）
【０１６７】
ＨＣＤＲ２：ＷＩＳＡＹＮＧＹＴＮＹＡＱＫＬＱＧ（配列番号８）
【０１６８】
ＨＣＤＲ３：ＤＬＲＧＴＮＹＦＤＹ（配列番号９）
【０１６９】
ＬＣＤＲ１：ＲＡＳＱＧＩＳＮＷＬＡ（配列番号１０）
【０１７０】
ＬＣＤＲ２：ＡＡＳＳＬＬＳ（配列番号１１）

【０１７１】
ＬＣＤＲ３：ＱＱＡＮＳＦＰＩＴ（配列番号１２）
【０１７２】
いくつかの実施形態では、第２のドメインは、配列番号１５と少なくとも９０％同一である、例えば、配列番号１５と約９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．１％、９９．２％、９９．３％、９９．４％、９９．５％、９９．６％、９９．７％、９９．８％、又は９９．９％同一であるＶＨアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、配列同一性は、約９０～９９．９％、９０～９９．８％、９２～９９．８％、９２～９９．６％、９４～９９．６％、９４～９９．５％、９５～９９．５％、９５～９９．４％、９６～９９．４％、９６～９９．２％、９７～９９．２％、又は９７～９９％である。特定の実施形態では、第２のドメインは、配列番号１５のＶＨを含む。
【０１７３】
ある特定の実施形態では、第２のドメインは、配列番号１６と少なくとも９０％同一である、例えば、配列番号１６と約９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．１％、９９．２％、９９．３％、９９．４％、９９．５％、９９．６％、９９．７％、９９．８％、又は９９．９％同一であるＶＬアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、配列同一性は、約９０～９９．９％、９０～９９．８％、９２～９９．８％、９２～９９．６％、９４～９９．６％、９４～９９．５％、９５～９９．５％、９５～９９．４％、９６～９９．４％、９６～９９．２％、９７～９９．２％、又は９７～９９％である。特定の実施形態では、第２のドメインは、配列番号１６のＶＬを含む。
【０１７４】
いくつかの実施形態では、第２のドメインは、
ａ）配列番号１５と少なくとも９０％同一であるＶＨアミノ酸配列、及び／又は
ｂ）配列番号１６と少なくとも９０％同一であるＶＬアミノ酸配列、を含む。
【０１７５】
いくつかの実施形態では、第２のドメインは、
ａ）配列番号１５と少なくとも９０％同一であるＶＨアミノ酸配列、及び
ｂ）配列番号１６と少なくとも９０％同一であるＶＬアミノ酸配列、を含む。
【０１７６】
いくつかの実施形態では、第２のドメインは、
ａ）配列番号１５のＶＨ、及び／又は
ｂ）配列番号１６のＶＬ、を含む。
【０１７７】
特定の実施形態では、第２のドメインは、
ａ）配列番号１５のＶＨ、及び
ｂ）配列番号１６のＶＬ、を含む。
【０１７８】
ＶＨ：ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＥＴＳＧＹＴＦＴＳＹＧＩＳＷＶＲＱＡＰＧＨＧＬＥＷＭＧＷＩＳＡＹＮＧＹＴＮＹＡＱＫＬＱＧＲＶＴＭＴＴＤＴＳＴＳＴＡＹＭＥＬＲＳＬＲＳＤＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＬＲＧＴＮＹＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号１５）
【０１７９】
ＶＬ：ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＶＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＧＩＳＮＷＬＡＷＦＱＨＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＬＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＡＮＳＦＰＩＴＦＧＱＧＴＲＬＥＩＫ（配列番号１６）
【０１８０】
いくつかの実施形態では、第２のドメインは、配列番号１９と少なくとも８０％同一である、例えば、配列番号１９と約８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８

７％、８８％、８９％、９０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．１％、９９．２％、９９．３％、９９．４％、９９．５％、９９．６％、９９．７％、９９．８％、又は９９．９％同一である、第２の重鎖（ＨＣ２）アミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、配列同一性は、約８０～９９．９％、８０～９９．８％、８５～９９．８％、８５～９９．６％、９０～９９．６％、９０～９９．５％、９５～９９．５％、９５～９９．４％、９６～９９．４％、９６～９９．２％、９７～９９．２％、又は９７～９９％である。特定の実施形態では、第２のドメインは、配列番号１９のＨＣ２アミノ酸配列を含む。

【０１８１】

いくつかの実施形態では、第２のドメインは、配列番号２０と少なくとも８０％同一である、例えば、配列番号２０と約８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．１％、９９．２％、９９．３％、９９．４％、９９．５％、９９．６％、９９．７％、９９．８％、又は９９．９％同一である、第２の軽鎖（ＬＣ２）アミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、配列同一性は、約８０～９９．９％、８０～９９．８％、８５～９９．８％、８５～９９．６％、９０～９９．６％、９０～９９．５％、９５～９９．５％、９５～９９．４％、９６～９９．４％、９６～９９．２％、９７～９９．２％、又は９７～９９％である。特定の実施形態では、第２のドメインは、配列番号２０のＬＣ２アミノ酸配列を含む。

【０１８２】

いくつかの実施形態では、第２のドメインは、

ａ）配列番号１９と少なくとも８０％同一であるＨＣ２アミノ酸配列、及び／又は

ｂ）配列番号２０と少なくとも８０％同一であるＬＣ２アミノ酸配列、を含む。

【０１８３】

いくつかの実施形態では、第２のドメインは、

ａ）配列番号１９と少なくとも８０％同一であるＨＣ２アミノ酸配列、及び

ｂ）配列番号２０と少なくとも８０％同一であるＬＣ２アミノ酸配列、を含む。

【０１８４】

いくつかの実施形態では、第２のドメインは、

ａ）配列番号１９のＨＣ２、及び／又は

ｂ）配列番号２０のＬＣ２、を含む。

【０１８５】

いくつかの実施形態では、第２のドメインは、

ａ）配列番号１９のＨＣ２、及び

ｂ）配列番号２０のＬＣ２、を含む。

【０１８６】

ＨＣ２：ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＥＴＳＧＹＴＦＴＳＹＧＩＳＷＶＲＱＡＰＧＨＧＬＥＷＭＧＷＩＳＡＹＮＧＹＴＮＹＡＱＫＬＱＧＲＶＴＭＴＴＤＴＳＴＳＴＡＹＭＥＬＲＳＬＲＳＤＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＬＲＧＴＮＹＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＲＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号１９）

【０１８７】

ＬＣ２：ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＶＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＧＩＳＮＷＬＡＷ

ＦＱＨＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＬＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩ
ＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＡＮＳＦＰＩＴＦＧＱＧＴＲＬＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶ
ＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱ
ＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥ
ＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号２０）

【０１８８】

いくつかの実施形態では、抗体（例えば、二重特異性抗体）は、

ａ）それぞれ、配列番号１、２、３、４、５、及び６のＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３のアミノ酸配列を含む、ＥＧＦＲに特異的に結合する第１のドメイン、及び／又は

ｂ）それぞれ、配列番号７、８、９、１０、１１及び１２の、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３のアミノ酸配列を含む、ｃ－Ｍｅｔに特異的に結合する第２のドメイン、

を含む。

【０１８９】

ある特定の実施形態では、抗体（例えば、二重特異性抗体）は、

ａ）それぞれ、配列番号１、２、３、４、５、及び６のＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３のアミノ酸配列を含む、ＥＧＦＲに特異的に結合する第１のドメインと、

ｂ）それぞれ、配列番号７、８、９、１０、１１及び１２の、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３のアミノ酸配列を含む、ｃ－Ｍｅｔに特異的に結合する第２のドメインと、

を含む。

【０１９０】

いくつかの実施形態では、抗体（例えば、二重特異性抗体）は、

ａ）配列番号１３と少なくとも９０％同一であるＶＨアミノ酸配列を含む第１のドメイン、

ｂ）配列番号１４と少なくとも９０％同一であるＶＬアミノ酸配列を含む第１のドメイン、

ｃ）配列番号１５と少なくとも９０％同一であるＶＨアミノ酸配列を含む第２のドメイン、及び／又は

ｄ）配列番号１６と少なくとも９０％同一であるＶＬアミノ酸配列を含む第２のドメイン、を含む。

【０１９１】

ある特定の実施形態では、抗体（例えば、二重特異性抗体）は、

ａ）配列番号１３と少なくとも９０％同一であるＶＨアミノ酸配列を含む第１のドメイン、

ｂ）配列番号１４と少なくとも９０％同一であるＶＬアミノ酸配列を含む第１のドメイン、

ｃ）配列番号１５と少なくとも９０％同一であるＶＨアミノ酸配列を含む第２のドメイン、及び

ｄ）配列番号１６と少なくとも９０％同一であるＶＬアミノ酸配列を含む第２のドメイン、を含む。

【０１９２】

いくつかの実施形態では、抗体（例えば、二重特異性抗体）は、

ａ）配列番号１３のＶＨを含む第１のドメイン、

ｂ）配列番号１４のＶＬを含む第１のドメイン、

ｃ）配列番号１５のＶＨを含む第２のドメイン、及び／又は

ｄ）配列番号１６のＶＬを含む第２のドメイン、を含む。

【０１９３】

いくつかの実施形態では、抗体（例えば、二重特異性抗体）は、
ａ）配列番号１３のＶＨを含む第１のドメイン、
ｂ）配列番号１４のＶＬを含む第１のドメイン、
ｃ）配列番号１５のＶＨを含む第２のドメイン、及び
ｄ）配列番号１６のＶＬを含む第２のドメイン、を含む。

【０１９４】

ある特定の実施形態では、抗体（例えば、二重特異性抗体）は、
ａ）配列番号１７と少なくとも８０％同一であるＨＣ１アミノ酸配列、
ｂ）配列番号１８と少なくとも８０％同一であるＬＣ１アミノ酸配列、
ｃ）配列番号１９と少なくとも８０％同一であるＨＣ２アミノ酸配列、及び／又は
ｄ）配列番号２０と少なくとも８０％同一であるＬＣ２アミノ酸配列、を含む。

【０１９５】

ある特定の実施形態では、抗体（例えば、二重特異性抗体）は、
ａ）配列番号１７と少なくとも８０％同一であるＨＣ１アミノ酸配列、
ｂ）配列番号１８と少なくとも８０％同一であるＬＣ１アミノ酸配列、
ｃ）配列番号１９と少なくとも８０％同一であるＨＣ２アミノ酸配列、及び
ｄ）配列番号２０と少なくとも８０％同一であるＬＣ２アミノ酸配列、を含む。

【０１９６】

ある特定の実施形態では、抗体（例えば、二重特異性抗体）は、
ａ）配列番号１７のＨＣ１、
ｂ）配列番号１８のＬＣ１、
ｃ）配列番号１９のＨＣ２、及び／又は
ｄ）配列番号２０のＬＣ２、を含む。

【０１９７】

特定の実施形態では、抗体（例えば、二重特異性抗体）は、
ａ）配列番号１７のＨＣ１、
ｂ）配列番号１８のＬＣ１、
ｃ）配列番号１９のＨＣ２、及び
ｄ）配列番号２０のＬＣ２、を含む。

【０１９８】

いくつかの実施形態では、抗体（例えば、二重特異性抗体）は、ＩｇＧアイソタイプのものである。ある特定の実施形態では、抗体（例えば、二重特異性抗体）は、ＩｇＧ１アイソタイプのものである。ＩｇＧ１定常ドメイン内にはいくらかのバリエーション（例えば、周知のアロタイプ）が存在し、例えば、２１４、３５６、３５８、４２２、４３１、４３５、及び／又は４３６位（ＥＵ付番に従った残基の付番）にバリエーションがある（例えば、ＩＭＧＴ Ｗｅｂ ｒｅｓｏｕｒｃｅｓ；ＩＭＧＴ Ｒｅｐｅｒｔｏｉｒｅ（ＩＧ ａｎｄ ＴＲ）；Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ａｎｄ ａｌｌｅｌｅｓ；ａｌｌｏｔｙｐｅｓを参照されたい）。二重特異性抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、Ｇ１ｍ１７、Ｇ１ｍ３、Ｇ１ｍ１、Ｇ１ｍ２、Ｇ１ｍ２７、又はＧ１ｍ２８などの任意のＩｇＧ１アロタイプであってもよい。

【０１９９】

いくつかの実施形態では、抗体は、ヒト抗体である。

【０２００】

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

【０２０１】

他の抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体（例えば、二重特異性抗体）もまた、例えば、公的に入手可能なＥＧＦＲ結合ＶＨ／ＶＬドメイン及びｃ－Ｍｅｔ結合ＶＨ／ＶＬドメインを組み合わせることによって、本開示の方法において使用され得る。

【０２０２】
いくつかの実施形態では、抗体（例えば、二重特異性抗体）は、約１％～約１５％のフコース含量を有する二分岐グリカン構造を含む。
【０２０３】
低フコース含量を有する抗体は、次のような二分岐複合体型のＦｃオリゴ糖を有する比較的高度に脱フコシル化された抗体の発現を成功させることが報告されている様々な方法を使用して作製することができる：培養物の浸透圧の制御（Ｋｏｎｎｏ ｅｔ ａｌ．，Ｃｙｔｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ６４（：２４９－６５，２０１２）、宿主細胞株としてのバリアントＣＨＯ株Ｌｅｃ１３の適用（Ｓｈｉｅｌｄｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７７：２６７３３－２６７４０，２００２）、宿主細胞株としてのバリアントＣＨＯ株ＥＢ６６の適用（Ｏｌｉｖｉｅｒ ｅｔ ａｌ．，ＭＡｂｓ；２（４），２０１０；印刷前に電子出版；ＰＭＩＤ：２０５６２５８２）、宿主細胞株としてのラットハイブリドーマ細胞株ＹＢ２／０の適用（Ｓｈｉｎｋａｗａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７８：３４６６－３４７３，２００３）、α１，６－フコシルトランスフェラーゼ（ＦＵＴ８）遺伝子に対して特異的な低分子干渉ＲＮＡの導入（Ｍｏｒｉ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ Ｂｉｏｅｎｇ８８：９０１－９０８，２００４）、又はβ－１，４－Ｎ－アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼＩＩＩ及びゴルジα－マンノシダーゼＩＩ又は強力なアルファ－マンノシダーゼＩ阻害剤であるキフネンシンの共発現（Ｆｅｒｒａｒａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ２８１：５０３２－５０３６，２００６、Ｆｅｒｒａｒａ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ Ｂｉｏｅｎｇ ９３：８５１－８６１，２００６；Ｚｈｏｕ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ Ｂｉｏｅｎｇ ９９：６５２－６５，２００８）。概して、抗体のグリカン中のフコース含量を低下させることにより、抗体媒介性細胞毒性（antibody-mediated cellular cytotoxicity、ＡＤＣＣ）が増強される。
【０２０４】
抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体の生成
本開示の方法で使用される抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体は、例えば、無細胞環境においてインビトロで又は共発現を使用して、異なる特異性を有する２つの抗体半分子のヘテロ二量体を形成しやすくなるように各半分子における重鎖ＣＨ３界面に置換を導入することによって、２つの単一特異性二価抗体間でのＦａｂアーム交換（又は半分子交換）を使用して生成することができる。Ｆａｂアーム交換反応は、ジスルフィド結合異性化反応及びＣＨ３ドメインの解離－会合の結果である。親単一特異性抗体のヒンジ領域における重鎖ジスルフィド結合は減少する。親単一特異性抗体のうちの１つの得られた遊離システインは、第２の親単一特異性抗体分子のシステイン残基と重鎖内ジスルフィド結合を形成し、同時に、親抗体のＣＨ３ドメインは、解離－会合により放出され及び再形成する。ＦａｂアームのＣＨ３ドメインは、ホモ二量体化よりもヘテロ二量体化に有利となるように操作され得る。得られる生成物は、各々異なるエピトープ、すなわち、ＥＧＦＲにおけるエピトープ及びｃ－Ｍｅｔにおけるエピトープに結合する２つのＦａｂアーム又は半分子を有する二重特異性抗体である。例えば、本発明の二重特異性抗体は、国際公開第２０１１／１３１７４６号に記載の技術を使用して生成することができる。ＩｇＧ１抗体の場合、一方の重鎖における変異Ｆ４０５Ｌ及び他方の重鎖におけるＫ４０９Ｒを使用することができる。ＩｇＧ２抗体では、Ｆ４０５Ｌ及びＲ４０９Ｋ置換を有する野生型ＩｇＧ２及びＩｇＧ２抗体を使用してもよい。ＩｇＧ４抗体では、Ｆ４０５Ｌ及びＲ４０９Ｋ置換を有する野生型ＩｇＧ４及びＩｇＧ４抗体を使用してもよい。二重特異性抗体を生成するために、第１の単一特異性二価抗体及び第２の単一特異性二価抗体を、Ｆｃ領域に前述の変異を有するように操作し、ヒンジ領域でシステインがジスルフィド結合異性化を受けることができる十分な還元条件下で、抗体を一緒にインキュベートし、それにより、Ｆａｂアーム交換により二重特異性抗体が生成される。インキュベート条件は、最適には、非還元条件に戻され得る。使用され得る例示的な還元剤は、２－メルカプトエチルアミン（2-mercaptoethylamine、２－ＭＥＡ）、ジチオスレイトール（dithiothreitol、ＤＴＴ）、

ジチオエリスリトール（dithioerythritol、ＤＴＥ）、グルタチオン、トリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン（tris(2-carboxyethyl)phosphine、ＴＣＥＰ）、Ｌ－システイン、及びβ－メルカプトエタノールである。例えば、少なくとも２０℃の温度で、少なくとも２５ｍＭの２－ＭＥＡの存在下又は少なくとも０．５ｍＭのジチオスレイトールの存在下で、ｐＨ５～８、例えばｐＨ７．０又はｐＨ７．４で、少なくとも９０分間のインキュベートを使用することができる。

【０２０５】

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

【０２０６】

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

【０２０７】

Ｆａｂアーム交換を促進するための「ノブ－イン－ホール」手法の利用に加えて、ＣｒｏｓｓＭＡｂ技術は、１つの半アームにＣＨ１／ＣＬドメイン交換を利用して、得られる二重特異性抗体の正しい軽鎖の対合を保証する（例えば、米国特許第８，２４２，２４７号を参照されたい）。

【０２０８】

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

【０２０９】

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

Ｌ３５１Ｙ＿Ｙ４０７Ａ／Ｔ３６６Ａ＿Ｋ４０９Ｆ、Ｌ３５１Ｙ＿Ｙ４０７Ａ／Ｔ３６６Ｖ＿Ｋ４０９Ｆ、Ｙ４０７Ａ／Ｔ３６６Ａ＿Ｋ４０９Ｆ、又はＴ３５０Ｖ＿Ｌ３５１Ｙ＿Ｆ４０５Ａ＿Ｙ４０７Ｖ／Ｔ３５０Ｖ＿Ｔ３６６Ｌ＿Ｋ３９２Ｌ＿Ｔ３９４Ｗ（第１の重鎖の第１のＣＨ３ドメインにおける修飾位置／第２の重鎖の第２のＣＨ３ドメインにおける修飾位置として表す）により促進することができる。

【０２１０】

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

【０２１１】

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

【０２１２】

投与

抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体（例えば、二重特異性抗体）は、医薬組成物において投与され得る。いくつかの実施形態において、本医薬組成物は、医薬的に許容される担体を更に含む。

【０２１３】

いくつかの実施形態では、抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体（例えば、二重特異性抗体）を含む医薬組成物は、静脈内注入を介して投与される。

【０２１４】

いくつかの実施形態では、抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体を含む医薬組成物は、皮下（ＳＣ）投与される。

【０２１５】

いくつかの実施形態では、抗体は、約７００ｍｇ～約２，２４０ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗体は、約７００ｍｇ、約１，０５０ｍｇ、約１，４００ｍｇ、約１，６００ｍｇ、又は約２，２４０ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗体は、約１，０５０ｍｇの用量で投与される。ある特定の実施形態では、抗体は、約１，４００ｍｇの用量で投与される。特定の実施形態では、抗体は、約７００ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗体は、約１，６００ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗体は、約２，２４０ｍｇの用量で投与される。

【０２１６】

いくつかの実施形態では、抗体は、約３５０ｍｇの用量で投与される。

【０２１７】

いくつかの実施形態では、抗体は、約７５０ｍｇの用量で投与される。

【０２１８】

いくつかの実施形態では、抗体は、約８００ｍｇの用量で投与される。

【０２１９】

いくつかの実施形態では、抗体は、約８５０ｍｇの用量で投与される。

【０２２０】

いくつかの実施形態では、抗体は、約９００ｍｇの用量で投与される。

【０２２１】

いくつかの実施形態では、抗体は、約９５０ｍｇの用量で投与される。

【０２２２】

いくつかの実施形態では、抗体は、約１，０００ｍｇの用量で投与される。

【０２２３】

いくつかの実施形態では、抗体は、約１，１００ｍｇの用量で投与される。

【０２２４】

いくつかの実施形態では、抗体は、約１，１５０ｍｇの用量で投与される。

【０２２５】
いくつかの実施形態では、抗体は、約１，２００ｍｇの用量で投与される。
【０２２６】
いくつかの実施形態では、抗体は、約１，２５０ｍｇの用量で投与される。
【０２２７】
いくつかの実施形態では、抗体は、約１，３００ｍｇの用量で投与される。
【０２２８】
いくつかの実施形態では、抗体は、約１，３５０ｍｇの用量で投与される。
【０２２９】
いくつかの実施形態では、抗体は、約１，５００ｍｇの用量で投与される。
【０２３０】
いくつかの実施形態では、抗体は、約１，６００ｍｇの用量で投与される。
【０２３１】
いくつかの実施形態では、抗体は、約１，７００ｍｇの用量で投与される。
【０２３２】
いくつかの実施形態では、抗体は、約１，８００ｍｇの用量で投与される。
【０２３３】
いくつかの実施形態では、抗体は、約１，９００ｍｇの用量で投与される。
【０２３４】
いくつかの実施形態では、抗体は、約２，０００ｍｇの用量で投与される。
【０２３５】
いくつかの実施形態では、抗体は、約２，１００ｍｇの用量で投与される。
【０２３６】
いくつかの実施形態では、抗体は、約２，２００ｍｇの用量で投与される。
【０２３７】
いくつかの実施形態では、抗体は、約２，２４０ｍｇの用量で投与される。
【０２３８】
いくつかの実施形態では、抗体は、約２，３００ｍｇの用量で投与される。
【０２３９】
ある特定の実施形態では、抗体は、体重８０ｋｇ未満については１，０５０ｍｇ、及び体重８０ｋｇ以上については１，４００ｍｇの用量で投与される。
【０２４０】
特定の実施形態では、抗体は、体重８０ｋｇ未満については７００ｍｇ、及び体重８０ｋｇ以上については１，０５０ｍｇの用量で投与される。
【０２４１】
ある特定の実施形態では、抗体は、体重８０ｋｇ未満については１，６００ｍｇ、及び体重８０ｋｇ以上については２，２４０ｍｇの用量で投与される。
【０２４２】
いくつかの実施形態では、抗体は、週２回投与される。
【０２４３】
ある特定の実施形態では、抗体は、週１回投与される。
【０２４４】
いくつかの実施形態では、抗体は、２週間毎に１回投与される。
【０２４５】
ある特定の実施形態では、抗体は、３週間毎に１回投与される。
【０２４６】
いくつかの実施形態では、抗体は、４週間毎に１回投与される。
【０２４７】
ある特定の実施形態では、抗体は、週１回又は２週間毎に１回投与される。特定の実施形態では、抗体は、最初の４週間は週１回、次いで２週間毎１回に投与される。

【０２４８】
いくつかの実施形態では、抗体は２８日周期で投与される。
【０２４９】
いくつかの実施形態では、対象は８０ｋｇ未満の体重を有し、抗体（例えば、アミバンタマブなどの二重特異性抗体）は、７００ｍｇの用量で、最初の４週間は週１回、次いで２週間毎に１回、２８日周期で投与される。他の実施形態では、対象は、８０ｋｇ未満の体重を有し、抗体（例えば、アミバンタマブなどの二重特異性抗体）は、１，０５０ｍｇの用量で、最初の４週間は週１回、次いで２週間毎に１回、２８日周期で投与される。他の実施形態では、対象は８０ｋｇ未満の体重を有し、抗体（例えば、アミバンタマブなどの二重特異性抗体）は、１，６００ｍｇの用量で、最初の４週間は週１回、次いで２週間毎に１回、２８日周期で投与される。
【０２５０】
ある特定の実施形態では、対象は８０ｋｇ以上の体重を有し、抗体（例えば、アミバンタマブなどの二重特異性抗体）は、１，０５０ｍｇの用量で、最初の４週間は週１回、次いで２週間毎に１回、２８日周期で投与される。他の実施形態では、対象は８０ｋｇ以上の体重を有し、抗体（例えば、アミバンタマブなどの二重特異性抗体）は、１，４００ｍｇの用量で、最初の４週間は週１回、次いで２週間毎に１回、２８日周期で投与される。他の実施形態では、対象は８０ｋｇ以上の体重を有し、抗体（例えば、アミバンタマブなどの二重特異性抗体）は、２，２４０ｍｇの用量で、最初の４週間は週１回、次いで２週間毎に１回、２８日周期で投与される。
【０２５１】
１，４００ｍｇ、１，０５０ｍｇ、及び７００ｍｇ用量の抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体を含む医薬組成物は、単回用量バイアル中の３５０ｍｇ／７ｍＬ（５０ｍｇ／ｍＬ）溶液を用いて、それぞれ、約２８ｍＬ、２１ｍＬ及び１４ｍＬの総体積で投与することができる。
【０２５２】
アミバンタマブに関する追加の情報は、例えば、ＲＹＢＲＥＶＡＮＴ（登録商標）の製品添付文書の処方情報（ａｍｉｖａｎｔａｍａｂ－ｖｍｊｗ）（ｗｗｗ．ｊａｎｓｓｅｎｌａｂｅｌｓ．ｃｏｍ／ｐａｃｋａｇｅ－ｉｎｓｅｒｔ／ｐｒｏｄｕｃｔ－ｍｏｎｏｇｒａｐｈ／ｐｒｅｓｃｒｉｂｉｎｇ－ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ／ＲＹＢＲＥＶＡＮＴ－ｐｉ．ｐｄｆ）に見出すことができ、これは参照により本明細書に組み込まれる。
【０２５３】
いくつかの実施形態では、抗体は、単剤療法として投与される。
【０２５４】
追加の治療剤
一態様では、本開示は、抗上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）／肝細胞成長因子受容体（ｃ－Ｍｅｔ）抗体を含む併用処置で処置された対象における注入関連反応（ＩＲＲ）の発生又は重症度を低減する方法であって、メトトレキサート、モンテルカスト、又はデキサメタゾンのうちの１つ又は２つ以上を投与することを含む、方法、を提供する。
【０２５５】
いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ二重特異性抗体を含む併用処置は、１つ又は２つ以上の化学療法剤、チェックポイント阻害剤、標的化抗がん療法若しくはキナーゼ阻害剤、又はそれらの任意の組み合わせを含む１つ又は２つ以上の抗がん療法も含む。
【０２５６】
いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＥＧＦＲの阻害剤、ｃ－Ｍｅｔの阻害剤、ＨＥＲ２の阻害剤、ＨＥＲ３の阻害剤、ＨＥＲ４の阻害剤、ＶＥＧＦＲの阻害剤、又はＡＸＬの阻害剤である。
【０２５７】
いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニ

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

【０２５８】

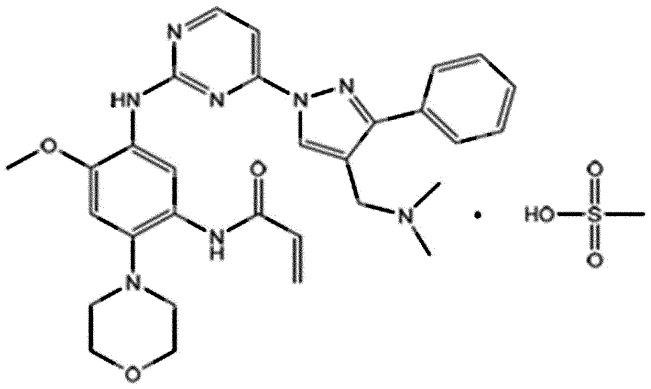
いくつかの実施形態では、１つ又は２つ以上の以前の抗がん療法は、カルボプラチン、パクリタキセル、ゲムシタビン、シスプラチン、ビノレルビン、ドセタキセル、パルボシクリブ、クリゾチニブ、ＰＤ－（Ｌ）１軸阻害剤、ＥＧＦＲの阻害剤、ｃ－Ｍｅｔの阻害剤、ＨＥＲ２の阻害剤、ＨＥＲ３の阻害剤、ＨＥＲ４の阻害剤、ＶＥＧＦＲの阻害剤、ＡＸＬの阻害剤、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、バンデタニブ、アファチニブ、オシメルチニブ、ラゼルチニブ、モボセルチニブ、ポジオチニブ、クリオチニブ、カボザンチニブ、カプマチニブ、アキシチニブ、レンバチニブ、ニンテダニブ、レゴラフェニブ、パゾパニブ、ソラフェニブ、若しくはスニチニブ、又はそれらの任意の組み合わせを含む。

【０２５９】

ラゼルチニブは、第三世代ＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤（ＴＫＩ）であり、ラゼルチニブの構造及び合成は、米国特許第９，５９３，０９８号に記載されており、参照により本明細書に組み込まれる。本明細書の式（Ｉ）で表されるラゼルチニブ遊離塩基の化学名は、Ｎ－（５－（４－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－４－メトキシ－２－モルホリノフェニル）アクリルアミド（本明細書ではラゼルチニブと称される）である。ラゼルチニブのメシル酸塩は、式ＩＩで表され得る。

【０２６０】

【化１】



(II)

【０２６１】

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

【０２６２】

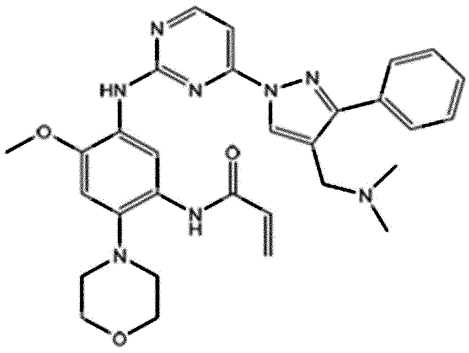
特定の実施形態によると、遊離塩基の形態のラゼルチニブは、野生型ＥＧＦＲに対してほとんど又は全く効果がなく、Ｔ７９０Ｍの単一変異及び二重変異に対して強い阻害活性を有する高度に選択的かつ不可逆的なＥＧＦＲ　ＴＫＩであり、例えば、活性化ＥＧＦＲ変異ｄｅｌ１９及びＬ８５８Ｒ、並びにＴ７９０Ｍ変異を標的とする。本発明の一態様では、変異は、ｄｅｌＥ７４６－Ａ７５０、Ｌ８５８Ｒ、又はＴ７９０Ｍであってもよく、ｄｅｌＥ７４６－Ａ７５０／Ｔ７９０Ｍ又はＬ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍから選択される二重変異であってもよい。

【０２６３】

本開示の実施形態は、がんを有する対象を処置する方法であって、対象に併用療法を施すことを含み、この併用療法は、治療有効量の単離二重特異性抗上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）／肝細胞成長因子受容体（ｃ－Ｍｅｔ）抗体と、治療有効量の式（Ｉ）：

【０２６４】

【化２】



（Ｉ）

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

【０２６５】

本開示の実施形態は、薬剤として使用するための、特に対象において薬剤として使用するための、治療有効量の単離二重特異性抗上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）／肝細胞成長因子受容体（ｃ－Ｍｅｔ）抗体と、治療有効量の式（Ｉ）の化合物、又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは医薬的に許容される塩と、を含む医薬組み合わせを提供する。

【０２６６】

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

【０２６７】

医薬的に許容される塩形態としては、医薬的に許容される酸性／アニオン性又は塩基性／カチオン性の塩が挙げられる。医薬的に許容される酸性／アニオン性塩としては、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、酒石酸水素塩、臭化物、エデト酸カルシウム、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストル酸塩、エシル酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレソルシン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ムコ酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩／二リン酸塩、ポリガラクツロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩及びトリエチオジド塩が挙げられる。医薬的に許容される塩基性／カチオン性塩としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、ジエタノールアミン、Ｎ－メチル－Ｄ－グルカミン、Ｌ－リジン、Ｌ－アルギニン、アンモニウム、エタノールアミン、ピペラジン及びトリエタノールアミン塩が挙げられる。

【０２６８】

医薬的に許容される酸性塩は、式（Ｉ）の化合物の遊離塩基形態と、臭化水素酸、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、コハク酸、マレイン酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸塩、乳酸、安息香酸塩、サリチル酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、例えば２－ナフタレンスルホン酸、又はヘキサン酸が挙げられる

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

【０２６９】

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

【０２７０】

ある特定の実施形態では、本方法は、対象に、１つ又は２つ以上の追加的治療剤を投与することを更に含む。１つ又は２つ以上の追加の治療剤の非限定的な例としては、キメラ抗原受容体（chimeric antigen receptor、ＣＡＲ）を発現するＴ細胞（ＣＡＲ－Ｔ細胞）、ＣＡＲを発現するナチュラルキラー細胞（ＣＡＲ－ＮＫ細胞）、ＣＡＲを発現するマクロファージ（ＣＡＲ－Ｍ細胞）、化学療法剤、免疫チェックポイント阻害剤、Ｔ細胞リダイレクタ、放射線療法、外科手術、及び標準治療薬が挙げられる。ある特定実施形態では、１つ又は２つ以上の追加的治療剤は、化学療法、放射線療法、手術、標的抗がん療法、キナーゼ阻害剤、又はそれらの任意の組み合わせを含む。

【０２７１】

いくつかの実施形態では、１つ又は２つ以上の追加の治療剤は、１つ又は２つ以上の抗がん療法である。いくつかの実施形態では、１つ又は２つ以上の追加の治療剤は、１つ又は２つ以上の化学療法剤を含む。

【０２７２】

併用療法における使用のために考慮される化学療法剤の非網羅的リストとしては、アナストロゾール（アリミデックス（登録商標））、ビカルタミド（カソデックス（登録商標））、ブレオマイシン硫酸塩（ブレノキサン（登録商標））、ブスルファン（ミレラン（登録商標））、ロイコボリンカルシウム、メルファラン（アルケラン（登録商標））、６－メルカプトプリン（プリントール（登録商標））、メトトレキサート（Ｆｏｌｅｘ（登録商標））、ミトキサントロン（ノバントロン（登録商標））、ミロターグ、パクリタキセル（タキソール（登録商標））、フェニックス（イットリウム９０／ＭＸ－ＤＴＰＡ）、ペントスタチン、カルムスチンインプラント（グリアデル（登録商標））を伴うポリフェプロサン２０、ダクチノマイシン（アクチノマイシンＤ、コスメゲン）、ダウノルビシン塩酸塩（セルビジン（登録商標））、ダウノルビシンクエン酸塩リポソーム注射液（ダウノキソム（登録商標））、デキサメタゾン、ドセタキセル（タキソテール（登録商標））、ドキソルビシン塩酸塩（アドリアマイシン（登録商標）、ルベックス（登録商標））、エトポシド（ベペシド（登録商標））、ブスルファン注射液（ブスルフェクス（登録商標））、カペシタビン（ゼローダ（登録商標））、Ｎ４－ペントキシカルボニル－５－デオキシ－５－フルオロシチジン、カルボプラチン（パラプラチン（登録商標））、カルムスチン（ＢｉＣＮＵ（登録商標））、クロラムブシル（ロイケラン（登録商標））、シスプラチン（プラチノール（登録商標））、クラドリビン（ロイスタチン（登録商標））、シクロホスファミド（シトキサン（登録商標）又はネオサール（登録商標））、シタラビン、シトシンアラビノシド（シトサール－Ｕ（登録商標））、シタラビンリポソーム注射液（ＤｅｐｏＣｙｔ（登録商標））、ダカルバジン（ＤＴＩＣ－Ｄｏｍｅ（登録商標））、フルダラビンホスフェート（フルダラ（登録商標））、５－フルオロウラシル（アドルシル（登録商標）、Ｅｆｕｄｅｘ（登録商標））、フルタミド（ユーレキシン（登録商標

））、テザシチビン、ゲムシタビン（ジフルオロデオキシシチジン）、ヒドロキシ尿素（ハイドレア（登録商標））、イダルビシン（イダマイシン（登録商標））、イホスファミド（ＩＦＥＸ（登録商標））、イリノテカン（カンプトサール（登録商標））、Ｌ－アスパラギナーゼ（ＥＬＳＰＡＲ（登録商標））、タモキシフェンクエン酸塩（ノルバデックス（登録商標））、テニポシド（ブモン（登録商標））、６－チオグアニン、チオテパ、チラパザミン（チラゾン（登録商標））、注射用トポテカン塩酸塩（ハイカムチン（登録商標））、ビンブラスチン（ベルバン（登録商標））、ビンクリスチン（オンコビン（登録商標））、及びビノレルビン（ナベルビン（登録商標））が挙げられる。

【０２７３】

アルキル化剤の例としては、限定されないが、ナイトロジェンマスタード、エチレンイミン誘導体、アルキルスルホネート、ニトロソ尿素及びトリアゼン）、ウラシルマスタード（アミノウラシルマスタード（登録商標）、Ｃｈｌｏｒｅｔｈａｍｉｎａｃｉｌ（登録商標）、ヘマンタミン（登録商標）、ノルドパン（登録商標）、ウラシルナイトロジェンマスタード（登録商標）、Ｕｒａｃｉｌｌｏｓｔ（登録商標）、Ｕｒａｃｉｌｍｏｓｔａｚａ（登録商標）、Ｕｒａｍｕｓｔｉｎ（登録商標）、Ｕｒａｍｕｓｔｉｎｅ（登録商標））、クロルメチン（ムスタルゲン（登録商標））、シクロホスファミド（シトキサン（登録商標）、ネオサール（登録商標）、クラフェン（登録商標）、エンドキサン（登録商標）、Ｐｒｏｃｙｔｏｘ（登録商標）、Ｒｅｖｉｍｍｕｎｅ（商標））、イホスファミド（Ｍｉｔｏｘａｎａ（登録商標））、メルファラン（アルケラン（登録商標））、クロラムブシル（ロイケラン（登録商標））、ピポブロマン（アメデル（登録商標）、ベルシテ（登録商標））、トリエチレンメラミン（ヘメル（登録商標）、ヘキシレン（登録商標）、ヘキサスタット（登録商標））、デメチルドパン（登録商標）、デスメチルドパン（登録商標）、トリエチレンチオホスホラミン、テモゾロミド（テモダール（登録商標））、チオテパ（Ｔｈｉｏｐｌｅｘ（登録商標））、ブスルファン（ブシルベックス（登録商標）、マイレラン（登録商標））、カルムスチン（ＢｉＣＮＵ（登録商標））、ロムスチン（ＣｅｅＮＵ（登録商標））、ストレプトゾシン（ザノサール（登録商標））、及びダカルバジン（ＤＴＩＣ－Ｄｏｍｅ（登録商標））が挙げられる。アルキル化剤の更なる例としては、限定されないが、オキサリプラチン（Ｅｌｏｘａｔｉｎ（登録商標））；メルファラン（Ｌ－ＰＡＭ、Ｌ－サルコリシン、及びフェニルアラニンマスタード、Ａｌｋｅｒａｎ（登録商標）としても知られている）；アルトレタミン（ヘキサメチルメラミン（ＨＭＭ）、Ｈｅｘｙｌｅｎ（登録商標）としても知られている）；カルムスチン（ＢｉＣＮＵ（登録商標））；ベンダムスチン（トレアンダ（登録商標））；ブスルファン（ブスルフェクス（登録商標）及びマイレラン（登録商標））；カルボプラチン（パラプラチン（登録商標））；テモゾロミド（Ｔｅｍｏｄａｒ（登録商標）及びＴｅｍｏｄａｌ（登録商標））；ダクチノマイシン（アクチノマイシン－Ｄ、コスメゲン（登録商標）としても知られている）；ロムスチン（ＣＣＮＵ、ＣｅｅＮＵ（登録商標）としても知られている）；シスプラチン（ＣＤＤＰ、プラチノール（登録商標）及びプラチノール（登録商標）－ＡＱとしても知られている）；クロラムブシル（ロイケラン（登録商標））；シクロホスファミド（シトキサン（登録商標）及びネオサール（登録商標））；ダカルバジン（ＤＴＩＣ、ＤＩＣ、及びイミダゾールカルボキサミド、ＤＴＩＣ－Ｄｏｍｅ（登録商標）としても知られている）；アルトレタミン（ヘキサメチルメラミン（ＨＭＭ）、Ｈｅｘｙｌｅｎ（登録商標）としても知られている）；イホスファミド（Ｉｆｅｘ（登録商標））；プレドヌムスチン；プロカルバジン（Ｍａｔｕｌａｎｅ（登録商標））；メクロレタミン（ナイトロジェンマスタード、ムスチン、及びメクロレタミン塩酸塩ムスタルゲン（登録商標）としても知られている）；ストレプトゾシン（ザノサール（登録商標））；チオテパ（チオホスホアミド、ＴＥＳＰＡ、及びＴＳＰＡ、チオプレックス（登録商標）としても知られている）、シクロホスファミド（エンドキサン（登録商標）、シトキサン（登録商標）、ネオサール（登録商標）、Ｐｒｏｃｙｔｏｘ（登録商標）、Ｒｅｖｉｍｍｕｎｅ（登録商標））；及びベンダムスチンＨＣｌ（Ｔｒｅａｎｄａ（登録商標））が挙げられる。

【０２７４】
いくつかの実施形態では、１つ又は２つ以上の追加的治療剤は、キナーゼ阻害剤を含む。いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＥＧＦＲの阻害剤、ｃ－Ｍｅｔの阻害剤、ＨＥＲ２の阻害剤、ＨＥＲ３の阻害剤、ＨＥＲ４の阻害剤、ＶＥＧＦＲの阻害剤、ＡＸＬの阻害剤、又はそれらの組み合わせを含む。ある特定の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＥＧＦＲの阻害剤である。特定の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ｃ－Ｍｅｔの阻害剤である。いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＨＥＲ２の阻害剤である。ある特定の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＨＥＲ３の阻害剤である。特定の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＨＥＲ４の阻害剤である。いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＶＥＧＦＲの阻害剤である。ある特定の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＡＸＬの阻害剤である。
【０２７５】
いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、バンデタニブ、アファチニブ、オシメルチニブ、ラゼルチニブ、モボセルチニブ、ポジオチニブ、クリオチニブ、カボザンチニブ、カプマチニブ、アキシチニブ、レンバチニブ、ニンテダニブ、レゴラフェニブ、パゾパニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、又はそれらの組み合わせを含む。ある特定の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、エルロチニブである。特定の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ゲフィチニブである。いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ラパチニブである。ある特定の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、バンデタニブである。いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、アファチニブである。いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、オシメルチニブである。ある特定の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ラゼルチニブである。特定の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ポジオチニブである。いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、クリオチニブである。ある特定の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、カボザンチニブである。いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、カプマチニブである。いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、アキシチニブである。ある特定の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、レンバチニブである。いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ニンテダニブである。特定の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、レゴラフェニブである。ある特定の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、パゾパニブである。いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ソラフェニブである。特定の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、スニチニブである。いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、モボセルチニブである。
【０２７６】
ある特定の実施形態では、１つ又は２つ以上の以前の抗がん療法は、カルボプラチン、パクリタキセル、ゲムシタビン、シスプラチン、ビノレルビン、ドセタキセル、パルボシクリブ、クリゾチニブ、ＰＤ－（Ｌ）１軸阻害剤、ＥＧＦＲの阻害剤、ｃ－Ｍｅｔの阻害剤、ＨＥＲ２の阻害剤、ＨＥＲ３の阻害剤、ＨＥＲ４の阻害剤、ＶＥＧＦＲの阻害剤、ＡＸＬの阻害剤、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、バンデタニブ、アファチニブ、オシメルチニブ、ラゼルチニブ、モボセルチニブ、ポジオチニブ、クリオチニブ、カボザンチニブ、カプマチニブ、アキシチニブ、レンバチニブ、ニンテダニブ、レゴラフェニブ、パゾパニブ、ソラフェニブ、若しくはスニチニブ、又はそれらの任意の組み合わせを含む。
【０２７７】
本開示の方法において抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体（例えば、二重特異性抗体）と組み合わせて投与され得る抗がん療法としては、化学療法薬又は当業者に既知の他の抗がん治療薬のうちの任意の１つ又は２つ以上が挙げられる。化学療法剤は、がんの治療に有用な化学化合物であり、成長阻害剤又は他の細胞毒性剤を含み、アルキル化剤、抗代謝剤、抗微小管阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、受容体チロシンキナーゼ阻害剤、血管新生阻害剤などが挙げられる。化学療法剤の例としては、アルキル化剤、例えばチオテパ及びシクロホスファミド（ＣＹＴＯＸＡＮ（登録商標））；アルキルスルホネート、例えばブスルファン、インプロスルファン、及びピポスルファン；アジリジン、例えばベンゾドパ、カ

ルボコン、メツレドパ、及びウレドパ；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド、及びトリメチロールメラミンを含むエチレンイミン及びメチラメラミン（methylamelamine）；ナイトロジェンマスタード、例えばクロラムブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベムビチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード；ニトロソウレア、例えばカルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチン；抗生物質、例えばアクラシノマイシン（aclacinomysin）、アクチノマイシン、アウトラマイシン（authramycin）、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カリケアマイシン、カラビシン（carabicin）、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、６－ジアゾ－５－オキソ－Ｌ－ノルロイシン、ドキソルビシン、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン（marcellomycin）、マイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン（potfiromycin）、ピューロマイシン、クエラマイシン（quelamycin）、ロドルビシン（rodorubicin）、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシン；代謝拮抗物質、例えばメトトレキサート及び５－ＦＵ；葉酸類似体、例えばデノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキサート；プリン類似体、例えばフルダラビン、６－メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン；ピリミジン類似体、例えばアンシタビン、アザシチジン、６－アザウリジン、カルモフール、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジンなど；アンドロゲン、例えばカルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン；抗副腎剤、例えばアミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン；葉酸補充剤（folic acid replenisher）、例えばフォリン酸（frolinic acid）；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；アムサクリン；ベストラブシル；ビサントレン；エダトラキサート（edatraxate）；デフォファミン（defofamine）；デメコルシン；ジアジクオン；エルフォルニチン（elfornithine）；エリプチニウムアセテート（elliptinium acetate）；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダミン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダモール；ニトラクリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ポドフィリン酸；２－エチルヒドラジド；プロカルバジン；ＰＳＫ（登録商標）；ラゾキサン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン（triaziquone）；２，２′，２″－トリクロロトリエチルアミン；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポブロマン；ガシトシン（gacytosine）；アラビノシド（「Ａｒａ－Ｃ」）；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド又はタキサンファミリーのメンバー、例えばパクリタキセル（ＴＡＸＯＬ（登録商標）ドセタキセル（ＴＡＸＯＴＥＲＥ（登録商標））及びその類似体；クロラムブシル；ゲムシタビン；６－チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；白金類似体、例えばシスプラチン及びカルボプラチン；ビンブラスチン；白金；エトポシド（ＶＰ－１６）；イホスファミド；マイトマイシンＣ；ミトキサントロン；ビンクリスチン；ビノレルビン；ナベルビン；ノバントロン；テニポシド；ダウノマイシン；アミノプテリン；ゼローダ；イバンドロネート；ＣＰＴ－１１、トポイソメラーゼ阻害剤ＲＦＳ２０００；ジフルオロメチルオルニチン（ＤＭＦＯ）；レチノイン酸；エスペラミシン；カペシタビン；ソラフェニブ（ＮＥＸＡＶＡＲ（登録商標））、スニチニブ（ＳＵＴＥＮＴ（登録商標））、パゾパニブ（ＶＯＴＲＩＥＮＴ（商標））、トセラニブ（ＰＡＬＬＡＤＩＡ（商標））、バンデタニブ（ＺＡＣＴＩＭＡ（商標））、セジラニブ（ＲＥＣＥＮＴＩＮ（登録商標））、レゴラフェニブ（ＢＡＹ７３－４５０６）、アキシチニブ（ＡＧ０１３７３６）、レスタウルチニブ（ＣＥＰ－７０１）、エルロチニブ（ＴＡＲＣＥＶＡ（登録商標））、ゲフィチニブ（ＩＲＥＳＳＡ（商標））、アファチニブ（ＢＩＢＷ　２９９２）、ラパチニブ（ＴＹＫＥＲＢ（登録商標））、

ネラチニブ（ＨＫＩ－２７２）などを含む受容体チロシンキナーゼの阻害剤及び／若しくは血管新生の阻害剤、並びに上述のいずれかの医薬的に許容される塩、酸、又は誘導体が挙げられる。腫瘍に対するホルモン作用を制御又は阻害するように作用する抗ホルモン剤、例えばタモキシフェン、ラロキシフェン、アロマターゼ阻害４（５）－イミダゾール、４－ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン（trioxifene）、ケオキシフェン、ＬＹ　１１７０１８、オナプリストン、及びトレミフェン（ＦＡＲＥＳＴＯＮ（登録商標））を含む抗エストロゲン薬；並びに抗アンドロゲン薬、例えばフルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、ロイプロリド及びゴセレリン；並びに上述のいずれかの医薬的に許容される塩、酸又は誘導体もまた、この定義に含まれる。Ｗｉｅｍａｎｎ　ｅｔ　ａｌ．，１９８５，Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ（Ｃａｌａｂｒｅｓｉ　ｅｔ　ａｌ，ｅｄｓ．），Ｃｈａｐｔｅｒ　１０，ＭｃＭｉｌｌａｎ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇに開示されている他の従来の細胞毒性化合物も、本発明の方法に適用可能である。

【０２７８】

いくつかの実施形態では、抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体（例えば、二重特異性抗体）及び１つ又は２つ以上の追加の治療剤（例えば、化学療法剤）は、同時に投与される。他の実施形態では、抗体及び１つ又は２つ以上の追加の治療剤は、別々に（例えば、逐次的に）投与される。

【０２７９】

併用療法の場合、１つ又は２つ以上の抗がん剤は、抗がん剤の推奨用量及び投与量を使用して投与され得る。

【０２８０】

対象

用語「対象」及び「患者」は、本明細書では互換的に使用することができる。「（それ）を必要としている患者」又は「（それ）を必要としている対象」とは、本発明の方法に従って、二重特異性抗ＥＧＦＲ抗ＭＥＴ抗体が投与される又は投与された、疾患を有すると診断された又は有すると疑われる哺乳類対象、好ましくはヒトを指す。「（それ）を必要としている患者」又は「（それ）を必要としている対象」は、望ましくない生理学的変化又は疾患を既に有している対象、並びに生理学的変化又は疾患を有しやすい傾向のある対象を含む。

【０２８１】

いくつかの実施形態では、対象は、１８歳以上、例えば、１８～４０歳未満、１８～４５歳未満、１８～５０歳未満、１８～５５歳未満、１８～６０歳未満、１８～６５歳未満、１８～７０歳未満、１８～７５歳未満、４０～７５歳未満、４５～７５歳未満、５０～７５歳未満、５５～７５歳未満、６０～７５歳未満、６５～７５歳未満、６０～７５歳未満、４０歳以上、４５歳以上、５０歳以上、５５歳以上、６０歳以上、６０歳以上、６５歳以上、７０歳以上、又は７５歳以上である。

【０２８２】

いくつかの実施形態では、対象は子どもである。いくつかの実施形態では、対象は、１８歳以下、例えば、０～１８歳、０～１２歳、０～１６歳、０～１７歳、２～１２歳、２～１６歳、２～１７歳、２～１８歳、３～１２歳、３～１６歳、３～１７歳、３～１８歳、４～１２歳、４～１６歳、４～１７歳、４～１８歳、６～１２歳、６～１６歳、６～１７歳、６～１８歳、９～１２歳、９～１６歳、９～１７歳、９～１８歳、１２～１６歳、１２～１７歳、又は１２～１８歳である。

【０２８３】

いくつかの実施形態では、対象は、少なくとも約１ヶ月、例えば少なくとも約２ヶ月、３ヶ月、４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、７ヶ月、８ヶ月、９ヶ月、１０ヶ月、１１ヶ月、１年、１８ヶ月、２年、３０ヶ月、３年、４年、５年、６年、７年、８年、９年又は１０年にわたって、ＣＲＣ（例えば、ｍＣＲＣ）と診断されている。特定の実施形態では、対象は、新たにＣＲＣ（例えば、ｍＣＲＣ）と診断される。いくつかの実施形態では、ＣＲＣは、腺がんである。

【０２８４】
ある特定の実施形態では、対象は、治療未経験である。
【０２８５】
いくつかの実施形態では、対象は、以前に１つ又は２つ以上の抗がん療法を受けたことがある。ある特定の実施形態では、以前の１つ又は２つ以上の抗がん療法は、１つ又は２つ以上の、化学療法剤、チェックポイント阻害剤、標的抗がん療法若しくはキナーゼ阻害剤、又はそれらの任意の組み合わせを含む。特定の実施形態では、対象は、以前の１つ又は２つ以上の抗がん療法による治療に対して再発性又は抵抗性である。
【０２８６】
いくつかの実施形態では、対象は、ＥＧＦＲ阻害剤に対して耐性であるか又は耐性を獲得している。がんが抵抗性を獲得し得る例示的なＥＧＦＲ阻害剤は、抗ＥＧＦＲ抗体であるセツキシマブ（ＥＲＢＩＴＵＸ（登録商標））、パンチヌムマブ（ＶＥＣＴＩＢＩＸ（登録商標））、マツズマブ、ニモツズマブ、低分子ＥＧＦＲ阻害剤であるエルロチニブ（ＴＡＲＣＥＶＡ（登録商標））、ゲフィチニブ（ＩＲＥＳＳＡ（登録商標））、ＥＫＢ－５６９（ペリチニブ、不可逆性ＥＧＦＲ　ＴＫＩ）、汎ＥｒｂＢ及び他の受容体チロシンキナーゼ阻害剤であるラパチニブ（ＥＧＦＲ及びＨＥＲ２阻害剤）、ペリチニブ（ＥＧＦＲ及びＨＥＲ２阻害剤）、バンデタニブ（ＺＤ６４７４、ＺＡＣＴＩＭＡ（商標）、ＥＧＦＲ、ＶＥＧＦＲ２、及びＲＥＴ　ＴＫＩ）、ＰＦ００２９９８０４（ダコミチニブ、不可逆性汎ＥｒｂＢ　ＴＫＩ）、ＣＩ－１０３３（不可逆性汎ｅｒｂＢ　ＴＫＩ）、アファチニブ（ＢＩＢＷ２９９２、不可逆性汎ＥｒｂＢ　ＴＫＩ）、ＡＶ－４１２（二重ＥＧＦＲ及びＥｒｂＢ２阻害剤）、ＥＸＥＬ－７６４７（ＥＧＦＲ、ＥｒｂＢ２、ＧＥＶＧＲ、及びＥｐｈＢ４阻害剤）、ＣＯ－１６８６（不可逆性変異体選択的ＥＧＦＲ　ＴＫＩ）、ＡＺＤ９２９１（不可逆性変異体選択的ＥＧＦＲ　ＴＫＩ）、並びにＨＫＩ－２７２（ネラチニブ、不可逆性ＥＧＦＲ／ＥｒｂＢ２阻害剤）である。
【０２８７】
様々な定性的及び／又は定量的な方法を使用して、対象が抗がん療法による治療に対して耐性であるかどうか、耐性を発現しているかどうか、又は耐性を発現しやすいかどうかを判定することができる。抗がん療法に対する耐性に関連し得る症状としては、患者の健康の低下若しくは定常状態、腫瘍サイズの増大、腫瘍の成長の低減の停止若しくは減速、及び／又は１つの位置から他の器官、組織、若しくは細胞への体内におけるがん性細胞の拡散が挙げられる。食欲低下、認知障害、うつ病、呼吸困難、倦怠感、ホルモン撹乱、好中球減少、疼痛、末梢神経障害、及び性機能不全などのがんに関連する様々な症状の再確立又は悪化も、対象が抗がん療法に対する耐性を発現しているか又は発現しやすいことの指標となり得る。がんに関連する症状は、がんのタイプに応じて異なり得る。例えば、子宮頸部がんに関連する症状としては、異常出血、異常な激しい膣分泌物、通常の月経周期に関連しない骨盤痛、膀胱痛又は排尿中の疼痛、及び定期的な月経期間の間、性交、膣洗浄、又は内診後の出血を挙げることができる。肺がんに関連する症状としては、しつこい咳、喀血、息切れ、ぜーぜーする胸痛、食欲減退、意図しない体重減少、及び倦怠感を挙げることができる。肝臓がんの症状としては、食欲及び体重の減少、特に背部及び肩部に及び得る腹部の右上部分における腹痛、悪心及び嘔吐、全身の衰弱及び倦怠感、肝肥大、腹部膨潤（腹水）、並びに皮膚及び白眼の黄変（黄疸）を挙げることができる。腫瘍学の当業者であれば、特定のタイプのがんに関連する症状を容易に特定することができる。
【０２８８】
例示的なＰＤ－（Ｌ）１軸阻害剤は、ニボルマブ（ＯＰＤＩＶＯ（登録商標））、ペンブロリムマブ（ＫＥＹＴＲＵＤＡ（登録商標））、シンチリマブ、セミプリマブ（ＬＩＢＴＡＹＯ（登録商標））、トリポリバマブ、チスレリズマブ、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、ドストラリマブ、ゲノリムズマブ、若しくはセトレリマブなどのＰＤ－１に結合する抗体、又はＰＤ－Ｌ１に結合する抗体であり、例えば、ＰＤ－Ｌ１抗体は、エンバホリマブ、アテゾリズマブ（ＴＥＣＥＮＴＲＩＱ（登録商標））、デュルバルマブ（ＩＭＦＩＮＺＩ（登録商標））、及びアベルマブ（ＢＡＶＥＮＣＩＯ（登録商標））である。

【０２８９】
市販の抗体は、認可された販売業者又は薬局を介して購入することができる。低分子のアミノ酸配列構造は、ＣＡＳレジストリの企業によるＵＳＡＮ及び／又はＩＮＮ寄託から見出すことができる。
【０２９０】
前投薬
いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体を含む併用処置は、１つ又は２つ以上の前投薬も含む。いくつかの実施形態では、前投薬は、抗ヒスタミン薬、解熱薬、又はグルココルチコイドを含む。いくつかの実施形態では、前投薬は抗ヒスタミン薬を含む。いくつかの実施形態では、前投薬は解熱薬を含む。いくつかの実施形態では、前投薬はグルココルチコイドを含む。いくつかの実施形態では、１つ又は２つ以上の前投薬は、表１に記載されるように投与される。
【０２９１】
【表１】
表１．

投薬	用量	投与経路
抗ヒスタミン薬*	ジフェンヒドラミン（25～50mg）又は当量	IV
		経口
解熱薬*	アセトアミノフェン（650～1，000mg）	IV
		経口
グルココルチコイド‡	デキサメタゾン（10mg）若しくはメチルプレドニゾロン（40mg）又は当量	IV
		経口

＊全ての用量で必要であった。
‡初期用量で必要であった（１週目、１日目及び２日目）；その後の用量については任意選択である。
【０２９２】
実施形態
１．抗上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）／肝細胞成長因子受容体（ｃ－Ｍｅｔ）抗体で処置された対象における注入関連反応（ＩＲＲ）の発生又は重症度を低減する方法であって、
ａ）デキサメタゾン
ｂ）モンテルカスト、又は
ｃ）メトトレキサート、
を対象に投与することを含む、方法。
２．抗体が、
ａ）それぞれ、配列番号１、２、３、４、５、及び６の、重鎖相補性決定領域１（ＨＣＤＲ１）、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、軽鎖相補性決定領域１（ＬＣＤＲ１）、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３のアミノ酸配列を含む、ＥＧＦＲに特異的に結合する第１のドメインと、
ｂ）それぞれ、配列番号７、８、９、１０、１１及び１２の、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３のアミノ酸配列を含む、ｃ－Ｍｅｔに特異的に結合する第２のドメインと、
を含む、実施形態１に記載の方法。
３．第１のドメインが、配列番号１３の重鎖可変領域（ＶＨ）と配列番号１４の軽鎖可変領域（ＶＬ）とを含み、第２のドメインが、配列番号１５のＶＨと配列番号１６のＶＬとを含む、実施形態２に記載の方法。
４．抗体が、ＩｇＧ１アイソタイプのものである、実施形態１～３のいずれか１つに記載の方法。

５．抗体が、配列番号１７の第１の重鎖（ＨＣ１）、配列番号１８の第１の軽鎖（ＬＣ１）、配列番号１９の第２の重鎖（ＨＣ２）、及び配列番号２０の第２の軽鎖（ＬＣ２）を含む、実施形態１～４のいずれか１つに記載の方法。

６．抗体が、単離された二重特異性抗体である、実施形態１～５のいずれか１つに記載の方法。

７．二重特異性抗体が、アミバンタマブである、実施形態６に記載の方法。

８．抗体が、約１％～約１５％のフコース含量を有する二分岐グリカン構造を含む、実施形態１～７のいずれか１つに記載の方法。

９．抗体が、約７００ｍｇ～約２，２４０ｍｇの用量で投与される、実施形態１～８のいずれか１つに記載の方法。

１０．抗体が、約７００ｍｇ、約１，０５０ｍｇ、約１，４００ｍｇ、約１，６００ｍｇ、又は約２，２４０ｍｇの用量で投与される、実施形態９に記載の方法。

１１．抗体が、約１，４００ｍｇの用量で投与される、実施形態１０に記載の方法。

１２．抗体が、約１，０５０ｍｇの用量で投与される、実施形態１０に記載の方法。

１３．抗体が、約７００ｍｇの用量で投与される、実施形態１０に記載の方法。

１３ａ．抗体が、約１，６００ｍｇの用量で投与される、実施形態１０に記載の方法。

１３ｂ．抗体が、約２，２４０ｍｇの用量で投与される、実施形態１０に記載の方法。

１４．抗体が、週１回又は２週間毎に１回投与される、実施形態１～１３のいずれか１つに記載の方法。

１５．抗体が、最初の４週間は週１回、次いで２週間毎に１回投与される、実施形態１４に記載の方法。

１６．抗体が、２８日周期で投与される、実施形態１～１５のいずれか１つに記載の方法。

１７．抗体が、単剤療法として投与される、実施形態１～１６のいずれか１つに記載の方法。

１８．抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体で処置された対象が、１つ又は２つ以上の化学療法剤を更に投与される、実施形態１～１６のいずれか１つに記載の方法。

１９．１つ又は２つ以上の化学療法剤が、チロシンキナーゼ阻害剤（ＴＫＩ）を含む、実施形態１８に記載の方法。

２０．１つ又は２つ以上の化学療法剤が、ラゼルチニブ、オシメルチニブ、カプマチニブ、又はモボセルチニブを含む、実施形態１８に記載の方法。

２０ａ．１つ又は２つ以上の化学療法剤が、ラゼルチニブを含む、実施形態２０に記載の方法。

２０ｂ．ラゼルチニブが、２４０ｍｇの用量で投与される、実施形態２０に記載の方法。

２０ｃ．１つ又は２つ以上の化学療法剤が、オシメルチニブを含む、実施形態２０に記載の方法。

２０ｄ．１つ又は２つ以上の化学療法剤が、モボセルチニブを含む、実施形態２０に記載の方法。

２０ｅ．１つ又は２つ以上の化学療法剤が、カプマチニブを含む、実施形態２０に記載の方法。

２１．がんが、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、上皮細胞がん、乳がん、卵巣がん、肺がん、肺扁平上皮がん、肺腺がん、小細胞肺がん、結腸直腸がん、肛門がん、前立腺がん、腎臓がん、膀胱がん、頭頸部がん、咽頭がん、鼻のがん、膵臓がん、皮膚がん、口腔がん、舌のがん、食道がん、膣がん、子宮頸がん、脾臓のがん、精巣がん、胃がん、胸腺のがん、結腸がん、甲状腺がん、肝臓がん、肝細胞がん（hepatocellular carcinoma、ＨＣＣ）、又は散発性若しくは遺伝性の乳頭状腎細胞がん（papillary renal cell carcinoma、ＰＲＣＣ）、頭頸部扁平上皮がん（head and neck squamous cell carcinoma、ＨＮＳＣＣ）である、実施形態１～２０のいずれか１つに記載の方法。

２２．がんが、ＮＳＣＬＣである、実施形態２１に記載の方法。

２２ａ．がんが、ＥＧＦＲのエクソン１９欠失に関連する、実施形態１、２１、又は２２のいずれか１つに記載の方法。
２２ｂ．がんが、Ｌ８５８Ｒ変異に関連する、実施形態１、２１、又は２２のいずれか１つに記載の方法。
２３．対象が、左側ｍＣＲＣと診断されている、実施形態１～２２のいずれか１つに記載の方法。
２４．対象が、右側ｍＣＲＣと診断されている、実施形態１～２２のいずれか１つに記載の方法。
２５．対象が、抗ＥＧＦＲ療法未経験である、実施形態１～２４のいずれか１つに記載の方法。
２６．対象が、以前に抗ＥＧＦＲ療法を受けたことがある、実施形態１～２４のいずれか１つに記載の方法。
２７．対象が、治療未経験である、実施形態１～２５のいずれか１つに記載の方法。
２８．対象が、以前の１つ又は２つ以上の抗がん療法による治療に対して再発性又は抵抗性である、実施形態１～２６のいずれか１つに記載の方法。
２８ａ．以前の抗がん療法が、オシメルチニブである、実施形態２８に記載の方法。
２８ｂ．以前の抗がん療法が、白金化学療法である、実施形態２８に記載の方法。
２９．対象が、１８歳以上である、実施形態１～２８のいずれか１つに記載の方法。
３０．抗ヒスタミン薬、解熱薬、又はグルココルチコイドのうちの１つ又は２つ以上で前投薬を投与することを更に含む、実施形態１～２９のいずれか１つに記載の方法。
３０ａ．前投薬が、抗ヒスタミン薬を含む、実施形態３０に記載の方法。
３０ｂ．前投薬が、解熱薬を含む、実施形態３０に記載の方法。
３０ｃ．前投薬が、グルココルチコイドを含む、実施形態３０に記載の方法。
３１．メトトレキサートが、抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体の投与の５日～１日前に投与される、実施形態１～３０のいずれか１つに記載の方法。
３２．メトトレキサートが、２５ｍｇの用量で投与される、実施形態３１に記載の方法。
３３．モンテルカストが、抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体の投与の４日前から毎日投与される、実施形態１～３０のいずれか１つに記載の方法。
３４．モンテルカストが、５回投与される、実施形態３３に記載の方法。
３５．モンテルカストが、１０ｍｇの用量で投与される、実施形態３３に記載の方法。
３６．抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体の投与の１日目及び２日目にＩＶデキサメタゾンを投与することを更に含み、デキサメタゾンの投与が、抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体の投与の４５～６０分前である、実施形態３０～３５のいずれか１つに記載の方法。
３７．ＩＶデキサメタゾンが、１０ｍｇの用量で投与される、実施形態３６に記載の方法。
３８．経口デキサメタゾンが、抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体の投与の１日前に投与される、実施形態１～３０のいずれか１つに記載の方法。
３９．経口デキサメタゾンが、８ｍｇの総一日用量で投与される、実施形態３８に記載の方法。
４０．抗ＥＧＦＲ／ｃ－Ｍｅｔ抗体の投与の１日目及び２日目にＩＶデキサメタゾンを投与することを更に含み、ＩＶデキサメタゾンが、１０～２０ｍｇの用量で投与される、実施形態３８又は３９に記載の方法。
４１．ＩＶデキサメタゾンが、１日目に２０ｍｇ、及び２日目に１０ｍｇの用量で投与される、実施形態４０に記載の方法。
４２．抗ヒスタミン薬、解熱薬、又はグルココルチコイドのうちの１つ又は２つ以上で前投薬を投与することを更に含む、実施形態１～４１のいずれか１つに記載の方法。
４３．前投薬が、ジフェンヒドラミンを含む、実施形態４２に記載の方法。
４４．ジフェンヒドラミンが、２５～５０ｍｇの用量で投与される、実施形態４３に記載の方法。

４５．前投薬が、アセトアミノフェンを含む、実施形態４２に記載の方法。
４６．アセトアミノフェンが、６５０～１，０００ｍｇの用量で投与される、実施形態４５に記載の方法。
【０２９３】
実施例１．アミバンタマブ注入関連反応を低減するためのメトトレキサート、モンテルカスト、又はデキサメタゾン。
目的及びエンドポイント
主な目的は、ＩＲＲの発生率及び／又は重症度を減少させるために、ラゼルチニブ及びＩＶアミバンタマブ注入前にメトトレキサート、モンテルカスト、又はデキサメタゾンの予防効果を評価することである。
【０２９４】
全体的な計画
これは、以前のオシメルチニブの治療中又は治療後、及び白金化学療法の治療中又は治療後に進行しており、ＩＶアミバンタマブ＋ラゼルチニブ併用療法から利益を得る可能性がある、ＥＧＦＲのエクソン１９欠失又はＬ８５８Ｒ変異ＮＳＣＬＣを有する参加者における概念実証、非盲検、多施設研究である。研究において、参加者は、抗ヒスタミン薬、解熱薬、及びグルココルチコイドによる標準的な予防を受ける。
【０２９５】
研究には３つのコホートがある。
・コホートＡ：参加者は、全ての他の標準的な前投薬に加えて、ラゼルチニブ及びＩＶアミバンタマブ併用療法（サイクル１）の前に、－１日目に経口デキサメタゾン（４ｍｇ）を１日２回（８ｍｇ総一日用量）投与される。
・コホートＢ：参加者は、ラゼルチニブ及びＩＶアミバンタマブ併用療法の前に、－４日目、－３日目、－２日目、－１日目、及びＣ１Ｄ１日目の朝に経口モンテルカスト（１０ｍｇ）を投与される（合計５回用量）。
・コホートＣ：参加者は、ラゼルチニブ及びＩＶアミバンタマブ併用療法（サイクル１）の前に、－７日目～－３日目の任意の日に、２５ｍｇの皮下（ＳＣ）メトトレキサートの単回用量を投与される。
【０２９６】
研究処置は、全ての他の標準的な前投薬に加えて施される。
【０２９７】
試験母集団
適格な参加者のためのスクリーニングは、ラゼルチニブ及びＩＶアミバンタマブの投与前２８日以内に行われる。本試験に参加者を登録するための組み入れ基準及び除外基準を以下に記述する。
【０２９８】
組み入れ基準：
インフォームドコンセント時に１８歳（又は研究が行われている管轄区における同意の法定年齢）以上。
【０２９９】
参加者は、進行性又は転移性ＮＳＣＬＣを有していなければならない。
【０３００】
オシメルチニブ及び白金ベースの化学療法による前処置中又は処置後に進行した。第１又は第２世代ＥＧＦＲ　ＴＫＩの事前使用は、オシメルチニブの前に投与された場合に許可される。
【０３０１】
以前に同定されたＥＧＦＲ変異ＮＳＣＬＣ（ＥＧＦＲのエクソン１９欠失又はＬ８５８Ｒ）（Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｉｍｐｒｏｖｅｍｅｎｔ　Ａｍｅｎｄｍｅｎｔｓ［ＣＬＩＡ］認定研究所［又は同等］において現地で同定された）
【０３０２】

０又は１のＥＣＯＧパフォーマンスステータスグレード（Ｅａｓｔｅｒｎ Ｃｏｏｐｅｒａｔｉｖｅ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ Ｇｒｏｕｐ，Ｒｏｂｅｒｔ Ｃｏｍｉｓ Ｍ．Ｄ，Ｇｒｏｕｐ Ｃｈａｉｒ（Ｏｋｅｎ，１９８２））。

【０３０３】

被験者は、以下のような臓器及び骨髄機能を有する必要がある。

ａ）ヘモグロビン≧９ｇ／ｄＬ

ｂ）ＡＮＣ≧１．５×１０９／Ｌ

ｃ）血小板≧７５×１０　９／Ｌ

ｄ）ＡＬＴ及びＡＳＴ≦３×ＵＬＮ

ｅ）総ビリルビン≦１．５×ＵＬＮ；ジルベール症候群を有する対象は、抱合型ビリルビンが正常範囲内である場合に登録することができる

ｆ）腎疾患における修正食（Modified Diet in Renal Disease、ＭＤＲＤ）４変数式（添付５を参照）に基づいて、＞３０ｍＬ／分の推定糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate、ｅＧＦＲ）を有する。

【０３０４】

処置群及び継続期間

オシメルチニブ及び二重白金化学療法中又はその後の疾患進行を伴うＥＧＦＲのエクソン１９又はＬ８５８Ｒが変異した進行性ＮＳＣＬＣは、治験責任医師によって決定されるように、ＩＶアミバンタマブ＋ラゼルチニブの研究処置を続ける。

【０３０５】

研究処置の説明。

メトトレキサート

メトトレキサート（ＭＴＸ）［Ｎ－［４－［［（２，４－ジアミノ－６－プテリジニル）メチル］メチルアミノ］ベンゾイル］－Ｌグルタミン酸］は、関節リウマチの処置に適応される、ＦＤＡによって認可された葉酸アンタゴニストである。ＭＴＸは、化学療法及び自己免疫疾患における免疫抑制剤において一般的に使用される代謝拮抗薬である。

【０３０６】

メトトレキサートは、ジヒドロ葉酸レダクターゼを阻害し、ＤＮＡ合成、修復、及び細胞複製を妨害する。悪性細胞、骨髄、胎児細胞、頬側及び腸粘膜、並びに膀胱の細胞などの活発に増殖している組織は、一般に、メトトレキサートのこの効果に対してより感受性である。

【０３０７】

関節リウマチにおける作用機序は不明であり、これは、酵素アミノイミダゾールカルボキサミドリボシドトランスホルミラーゼを阻害することによって免疫機能に影響を及ぼし得、アデノシン及びグアニン代謝における妨害、アデノシン蓄積をもたらし、アデノシンの抗炎症作用に起因して、Ｔ細胞活性化の抑制、Ｂ細胞の下方制御、活性化ＣＤ－９５　Ｔ細胞感受性の増加、及びメチルトランスフェラーゼ活性の抑制、ベータ－１インターロイキンのその細胞表面受容体への結合の阻害をもたらす。

【０３０８】

モンテルカスト

モンテルカストは、慢性喘息の処置、並びに運動誘発性気管支収縮の予防及び防止のためにＦＤＡによって認可された経口薬である。モンテルカストはまた、季節性及び通年性アレルギー性鼻炎の両方の症状の軽減のために認可されている。

【０３０９】

モンテルカストは、ロイコトリエンの肥満細胞媒介性放出を阻害し、炎症及び気管支収縮を低減するために使用され得る。

【０３１０】

モンテルカストは、ロイコトリエンに高い親和性で結合する高度に選択的なロイコトリエン受容体アンタゴニストであり、肥満細胞を含む様々な細胞型によって分泌され、喘息及びアレルギー性鼻炎の徴候及び症状を引き起こし得る炎症プロセスに関与する。ロイコ

トリエン受容体は、マクロファージ及び平滑筋細胞などの気道細胞において見出される。ロイコトリエン受容体に結合すると、モンテルカストは、ロイコトリエンの生理学的効果（気道浮腫、平滑筋収縮、及び正常な細胞活性の障害など）を阻害する。これは、アミバンタマブＩＲＲに関連する症候学（例えば、呼吸困難）を潜在的に低減するためのモンテルカストの論理的根拠として役立つ。

【０３１１】

デキサメサゾン

デキサメタゾンは、アレルギー状態のためのＦＤＡによって認可された経口及びＩＶ製剤で利用可能な合成副腎皮質ステロイドである。ＩＶデキサメタゾン（１０ｍｇ）は、全ての患者がＩＶアミバンタマブを受ける前に投与される標準的な前投薬である。この研究は、ＩＶアミバンタマブＩＲＲの発生率を低減するためのステロイド前負荷の増強の役割を調査する。

【０３１２】

研究処置、デキサメタゾン、モンテルカスト、及びメトトレキサートは、ＩＲＲの発生率を評価するために、ラゼルチニブ＋ＩＶアミバンタマブのバックグラウンド抗がん併用レジメンの投与前に調査される。

【０３１３】

研究処置は、全ての他の標準的な前投薬に加えて施される。ＩＶアミバンタマブ初回用量（１週目、１日目及び２日目）で必要とされるデキサメタゾン１０ｍｇのＩＶによる前投薬を含む、抗ヒスタミン薬、解熱薬、及び／又はグルココルチコイドによる標準的な前投薬が推奨される。

【０３１４】

活動のスケジュールの概要を表２に示す。推奨される投与順序を表３～５に示す。

【０３１５】

【表２】

表２．活動のスケジュールの概要。

試験期間	スクリーニング	予防投与					処置（28日／サイクル）									試験の終了	注記
							サイクル1					サイクル2		サイクル3		サイクル3又は最後の用量の30日後まで	
サイクル日		C1D1の－7～－3	－4	－3	－2	－1	1	2	8	15	22	1	15	1	15		
来院期間（日）	－28～－6	－7～－3					－		±1	±2		±1		±3		0	
コホート毎の研究処置施行																	
A：経口デキサメタゾン						X											コホートA：デキサメタゾン（4mg）PO BID（8mg合計）サイクル1の－1日目。 コホートB：モンテルカスト（10mg）PO QD 5日間 C1D1で終了。 コホートC：メトトレキサートを1回のみ投与する C1D1の－7～－3までの任意の時間
B：モンテルカスト			X	X	X	X	X										
C：メトトレキサート		X															
バックグラウンド抗がん処置の施行																	
ラゼルチニブ							1日1回経口投与										
IVアミバンタマブ							X	X	X	X	X	X	X	X	X		
前注入薬																	
IVデキサメタゾン（10mg）							X	X									IVアミバンタマブ（C1D1及びC1D2）の45～60分前にデキサメタゾン（10mg）IV。
ジフェンヒドラミン							X	X				X	X	X	X		IVアミバンタマブの15～30分前に、ジフェンヒドラミン（25～50mg）又は当量IV（全てのサイクル、全てのコホート）、又はIVアミバンタマブの30～60分前に、ジフェンヒドラミン（25～50mg）又は当量PO（全てのサイクル、全てのコホート）。
パラセタモール又はアセトアミノフェン							X	X				X	X	X	X		IVアミバンタマブの15～30分前にパラセタモール（アセトアミノフェン650～1，000mg）又は 当量IV（全てのサイクル、全てのコホート）。

【０３１６】

【表３】

表３．コホートＡにおける推奨される投与順序。

投薬	用量	投与経路	推奨投与期間
研究処置	デキサメタゾン4mg 1日2回（8mg総一日用量）	経口	－１日目（サイクル１）の最初のアミバンタマブ注入の１日前
グルココルチコイド	サイクル1の1日目及び2日目：デキサメタゾン10mg	IV	アミバンタマブ注入の60～90分前に開始
解熱薬	パラセタモール（アセトアミノフェン）650～1000mg（又は当量）*	IV又は経口	アミバンタマブ注入の15～30分前に開始
抗ヒスタミン薬	ジフェンヒドラミン25mg又は当量*	IV又は経口	
バックグラウンド抗がん処置	ラゼルチニブ240mg	経口	ラゼルチニブは、各アミバンタマブ注入の開始前15分以内に投与されるべきである。ラゼルチニブは、可能であれば、毎日ほぼ同じ時間に、ほぼ24時間おいて摂取すべきである
バックグラウンド抗がん処置	アミバンタマブ	IV	1050mg（＜80kgの患者について）又は1400mg（≧80kgの患者について）を週１回を4週間、次いでその後2週間毎に投与する。 IVアミバンタマブの初回用量（サイクル１、1日目及び2日目）を、2日間にわたる分割用量として投与する（例えば、サイクル1の1日目［350mg］及びサイクル1の2日目［用量の残り］）。

＊アミバンタマブに必要な前投薬

【０３１７】

【表４】

表４．コホートＢにおける推奨される投与順序。

投薬	用量	投与経路	推奨投与期間
研究処置	モンテルカスト10mg	経口	－4、－3、－2、－1、及びC1D1日目の朝にモンテルカストを摂取した（合計5回用量）。モンテルカストは、可能であれば、毎日ほぼ同じ時間に、ほぼ24時間おいて摂取すべきである
グルココルチコイド	サイクル1の1日目及び2日目：デキサメタゾン10mg	IV	アミバンタマブ注入の60～90分前に開始
解熱薬	パラセタモール（アセトアミノフェン）650～1000mg（又は当量）*	IV又は経口	アミバンタマブ注入の15～30分前に開始
抗ヒスタミン薬	ジフェンヒドラミン25mg又は当量*	IV又は経口	
バックグラウンド抗がん処置	ラゼルチニブ240mg	経口	ラゼルチニブは、各アミバンタマブ注入の開始前15分以内に投与されるべきである。ラゼルチニブは、可能であれば、毎日ほぼ同じ時間に、ほぼ24時間おいて摂取すべきである
バックグラウンド抗がん処置	アミバンタマブ	IV	1050mg（＜80kgの患者について）又は1400mg（≧80kgの患者について）を週１回を4週間、次いでその後2週間毎に投与する。 IVアミバンタマブの初回用量（サイクル１、1日目及び2日目）を、2日間にわたる分割用量として投与する（例えば、サイクル1の1日目［350mg］及びサイクル1の2日目［用量の残り］）。

＊アミバンタマブに必要な前投薬

【０３１８】

【表５】

表５．コホートＣにおける推奨される投与順序。

投薬	用量	投与経路	推奨投与期間
研究処置	メトトレキサート25mg	SC	ラゼルチニブ及びIVアミバンタマブ併用療法（サイクル1）前の－7日目から－3日目の任意の日の単回用量。
グルココルチコイド	サイクル1の1日目及び2日目：デキサメタゾン10mg	IV	アミバンタマブ注入の60～90分前に開始
解熱薬	パラセタモール（アセトアミノフェン）650650～1000mg（又は当量）*	IV又は経口	アミバンタマブ注入の15～30分前に開始
抗ヒスタミン薬	ジフェンヒドラミン25mg又は当量*	IV	
バックグラウンド抗がん処置	ラゼルチニブ240mg	経口	ラゼルチニブは、各アミバンタマブ注入の開始前15分以内に投与されるべきである。ラゼルチニブは、可能であれば、毎日ほぼ同じ時間に、ほぼ24時間おいて摂取すべきである
バックグラウンド抗がん処置	アミバンタマブ	IV	1050mg（＜80kgの患者について）又は1400mg（≧80kgの患者について）を週1回を4週間、次いでその後2週間毎に投与する。 IVアミバンタマブの初回用量（サイクル1、1日目及び2日目]を、2日間にわたる分割用量として投与する（例えば、サイクル1の1日目[350mg]及びサイクル1の2日目[用量の残り]）。

＊アミバンタマブに必要な前投薬

【０３１９】

用量調整。

ＩＶアミバンタマブ又はラゼルチニブの用量は、資格のある研究施設職員によって決定される場合には調整されてもよい。経験された毒性がＩＶアミバンタマブ又はラゼルチニブのいずれかに起因すると思われる場合、原因薬剤の用量は優先的に調整されるべきである。

【０３２０】

いくつかの実施形態では、用量調整が必要とされる場合、調整は、以下に列挙されるように生じ得る（表６）。

【０３２１】

【表６】

表６．ラゼルチニブ及びＩＶアミバンタマブの用量調整。

組み合わせ投与レベル	ラゼルチニブの用量（mg）	IVアミバンタマブの用量（mg）IV（用量＜80kg／用量≧80kg）
1	240	1050／1400
2	160	1050／1400
3	160	700／1050
4	80	700／1050
5	中止	1050／1400

【０３２２】

いくつかの実施形態では、ラゼルチニブ又はＩＶアミバンタマブの保留が臨床的に示されると考えられる場合、ラゼルチニブ又はＩＶアミバンタマブの投与を保留する決定は、

両方の処置の安全プロファイルに基づいて、経験された毒性及び毒性に寄与するいずれかの処置の可能性によって導かれ得る。

【０３２３】

いくつかの実施形態では、両方の処置が保留され、再開される場合、ラゼルチニブが最初に再開され、次のＩＶアミバンタマブの注入の約７日前に投与されてもよい。

【０３２４】

注入関連反応の処置

限定されないが、悪寒、悪心、呼吸困難、潮紅、胸部不快感、嘔吐、又は注入時の任意の他の症状として現れるＩＲＲの初期症状を経験する参加者は、示される場合、彼らの注入を中断してもよく、症状は表７に提供される推奨に従って管理され得る。ＩＶアミバンタマブの初回用量（サイクル１、１日目及び２日目）では、注入の中断は、ＩＲＲのより重篤な出現を予防するために、軽度の症状であっても考慮され得る。

【０３２５】

【表７】

表７．注入関連反応の管理

毒性グレード*	処置	その後の投与における前投薬
グレード1又は2 グレード1: 軽度の反応	• IRRが疑われる場合、IVアミバンタマブ注入を中断し、反応の症状が消散するまで患者をモニターする。 • 反応が起こった注入速度の50%で注入を再開する。 • 30分後に更なる症状がない場合、注入速度を上昇させてもよい。 • コルチコステロイドをその後の投与のための前投薬と共に含む。	抗ヒスタミン薬、解熱薬、及びグルココルチコイド
グレード2: 軽度から中等度の反応、療法又は注入を中断するが、対症療法には迅速に応答する		抗ヒスタミン薬、解熱薬、及びグルココルチコイド 対象が悪寒及び硬直を経験する場合、メペリジンを考慮する。
グレード3 重度の反応 グレード3:延長(すなわち、症候薬に迅速に応答しない及び／又は注入の短時間の中断)、初期改善後の症状の再発、他の臨床的続発症(例えば、腎障害、肺浸潤)に適応する入院	• IVアミバンタマブ注入を中断し、支持療法薬を投与する。反応症状が消散するまで患者をモニターする。 • 反応が起こった注入速度の50%で注入を再開する。 • 30分後に更なる症状がない場合、注入速度を上昇させてもよい。 • コルチコステロイドをその後の投与のための前投薬と共に含む。再発グレード3については、IVアミバンタマブを恒久的に中止する。	症状の重症度に基づいて、IVアミバンタマブの恒久的中止を考慮する。その後の投与を続ける前に、スポンサーとの議論が必要である。
グレード4:致命的;指示された昇圧剤又は人工呼吸器サポート	IVアミバンタマブを恒久的に中止する	
一般	予防薬(初期事象後)は、IVアミバンタマブ製品ラベルに記載されているように使用することができる。注入室内又はその近くにおいて、適切な人員及び適切な蘇生用機器が利用可能な状態にあるべきであり、IVアミバンタマブの注入中は、医師が容易に対応可能な状態であるべきである	

＊有害事象のＮＣＩ共通用語基準（Common Terminology Criteria for Adverse Event、ＣＴＣＡＥ）：バージョン４．０３による

【０３２６】

注入関連反応

注入関連反応は、様々なモノクローナル抗ＥＧＦＲ抗体による処置の間に観察されてい

る。注入関連反応もまた、二重特異性抗ＥＧＦＲ／抗ＭＥＴ抗体による処置の間に観察されている。注入反応の重症度は様々であった。

【０３２７】

ＩＲＲの徴候及び症状には、悪寒、呼吸困難、潮紅、悪心、胸部不快感、嘔吐、頻脈、低血圧、及び発熱が含まれ得る。

【０３２８】

併用療法の考慮事項。

メトトレキサートコホート。

禁忌療法は、研究処置（デキサメタゾン、モンテルカスト、又はメトトレキサート）の最初の投与の前に、少なくとも３週間又は５半減期のいずれか短い方で中止されなければならない。

【０３２９】

メトトレキサートは、妊娠、アルコール依存症、又は肝疾患、免疫不全症候群、既存の血液疾患、及びメトトレキサート（ＭＴＸ）に対する過敏症において禁忌である。

【０３３０】

ＮＳＡＩＤ、サリチル酸塩、ＴＭＰ、ペニシリン、ワルファリン、バルプロエート、プロトンポンプ阻害剤、シクロスポリン、シスプラチンは、血液中のＭＴＸ毒性のリスクを増加させ、アミノグリコシド、ネオマイシン、プロベネシドは、ＭＴＸの吸収を低減する。

【０３３１】

薬物相互作用：

アスピリン、ＮＳＡＩＤ、及びステロイド：併用は、血清メトトレキサートレベルを上昇及び延長させ、毒性の増加を引き起こす可能性がある。

【０３３２】

プロトンポンプ阻害剤：併用は、血清メトトレキサートレベルを上昇及び延長させ、毒性の増加を引き起こす可能性がある。

経口抗生物質

肝毒素

テオフィリン

葉酸及び葉酸代謝拮抗剤

メルカプトプリン

亜酸化窒素

【０３３３】

メトトレキサートは高度に血漿タンパク質に結合しているため、タンパク質からメトトレキサートを置換する任意の薬物は、その血中レベルを増加させることができる。

【０３３４】

モンテルカストコホート

モンテルカストは、薬物又はその構成成分に対する過敏症の病歴を有する患者において禁忌である。フェニルケトン尿症（phenylketonuria、ＰＫＵ）の患者については、フェニルアラニン含有製剤について注意を払うべきである。

【０３３５】

ラゼルチニブ及びＩＶアミバンタマブ

以下の併用薬及び療法は、研究中に禁止される。

任意の化学療法、抗がん治療（ラゼルチニブ及びＩＶアミバンタマブ以外）、又は実験的療法。

【０３３６】

ＣＹＰ３Ａ４／Ａ５活性に対する既知の強力な誘導又は阻害効果を有する薬剤、ハーブサプリメント、及び／又は食物の摂取の併用は避けるべきである。ＣＹＰ３Ａ４活性の強力な阻害剤である薬物は、ラゼルチニブの投与前の適切な期間にわたって中止されていなければならない。

【０３３７】
ラゼルチニブは、Ｐ－糖タンパク質（P-glycoprotein、Ｐ－ｇｐ）、多剤耐性タンパク質４（multi-drug resistance protein ４、ＭＲＰ４）、乳がん耐性タンパク質（Breast Cancer Resistance Protein、ＢＣＲＰ）、及び有機カチオントランスポーター１（Organic Cation Transporter １、ＯＣＴ１）の阻害剤である。したがって、Ｐ－ｇｐ、ＭＲＰ４、ＢＣＲＰ、若しくはＯＣＴ１の基質である薬剤、ハーブサプリメントの同時投与及び／又はそれらと共に食物を摂取することは推奨されない。
【０３３８】
ラゼルチニブは、ＣＹＰ３Ａ４の可逆的かつ時間依存的阻害の可能性を有する。ＣＹＰ３４Ａ基質薬物の併用は、ラゼルチニブの投与前に中止されなければならない。
【０３３９】
有効性の評価
主な目的は、ＩＲＲの初回用量を低減するために、ラゼルチニブ及びＩＶアミバンタマブ注入前にメトトレキサート、モンテルカスト、又はデキサメタゾンの予防効率を評価することである。主要エンドポイントは、ラゼルチニブ及びＩＶアミバンタマブ併用療法の投与後のサイクル１の１日目に発生するＩＲＲの割合である。ＩＲＲの徴候及び症状には、悪寒、呼吸困難、潮紅、悪心、胸部不快感、嘔吐、頻脈、低血圧、及び／又は発熱が含まれ得る。
【０３４０】
ＩＶアミバンタマブ注入中、対象は、定期的な間隔で臨床的にモニタリングされるべきである（注入開始前の評価を含む）。バイタルサインは、ＩＶアミバンタマブ投与前３０分以内に測定されるべきである。サイクル１の１日目に、バイタルサインもまた、ＩＶアミバンタマブ投与の２時間±１５分後に測定されるべきである。モニタリングは、脈拍／心拍数、血圧、体温、呼吸数、及び酸素飽和度の測定を含むべきである。
【０３４１】
二次エンドポイントは、サイクル１の１日目の間にＮＣＩ ＣＴＣＡＥ Ｃｒｉｔｅｒｉａ、バージョン５．０によって定義されるＩＲＲ徴候及び症状（悪寒、呼吸困難、潮紅、悪心、胸部不快感、嘔吐、頻脈、低血圧、発熱）に関連する個々のＡＥの割合及び重症度、３ヶ月までのその後の投与におけるこれらのＡＥの割合及び重症度、注入関連反応の重症度、他のＡＥの発生率、並びにアミバンタマブ注入前薬、ＩＶアミバンタマブ注入、アミバンタマブ注入後薬についての注入時間の期間中央値、治験責任医師が評価した腫瘍応答及び応答の期間である。
【０３４２】
この研究は、バックグラウンド抗がん療法（ＩＶアミバンタマブ及びラゼルチニブ）の尺度ではないが、固形腫瘍に対する応答の評価は、ＲＥＣＩＳＴ ｖ１．１基準（European Journal of Cancer ４５（２００９）２２８－２４７）に従って行われる。
【０３４３】
安全性評価
研究処置（メトトレキサート、モンテルカスト、及びデキサメタゾン）の安全は、身体検査、臨床検査、バイタルサイン、心電図、有害事象（ＡＥ）のモニタリング、及び併用薬使用によって評価される。
【０３４４】
バックグラウンド抗がん療法（ＩＶアミバンタマブ及びラゼルチニブ）の安全は、身体検査、臨床検査、バイタルサイン、心電図、有害事象（ＡＥ）のモニタリング、及び併用薬使用によって評価される。
【０３４５】
処置の最初の３ヶ月間及び研究の終了までの間の能動的安全性調査、及び非盲検の間に地域の診療により施設が疾患評価及び安全性について対象を追跡し得る受動的安全性調査がある。

【０３４６】
統計的方法
この研究の主な仮説は、デキサメタゾン、メトトレキサート、又はモンテルカストによる予防処置を通して、サイクル１の１日目におけるＩＶアミバンタマブＩＲＲｓの発生率が低減されるということである。
【０３４７】
この研究では、真のＩＲＲ率が０．６７以上であるという帰無仮説を、各予防コホートについて片側対立に対して検定する。
【０３４８】
試料サイズ決定のために、シモンの２段階設計（Ｓｉｍｏｎ，１９８９）を各コホートについて別個に使用する。各コホートを拡大することができる。
【０３４９】
主要エンドポイントは、ラゼルチニブ及びＩＶアミバンタマブ併用療法の投与後のサイクル１の１日目に発生するＩＲＲの割合である。ＩＲＲの主要分析は、最後の対象が最初の注入を受けた後、又は研究終了時のいずれか早い方に行う。処置された対象集団を、一次分析のために使用する。９５％信頼区間と共にＩＲＲ率をコホートについて推定する。
【０３５０】
二次エンドポイントは、サイクル１の１日目、及び３ヶ月までのＩＶアミバンタマブのその後の投与で発生するＩＲＲの個々のＡＥ徴候及び症状（悪寒、呼吸困難、潮紅、悪心、胸部不快感、嘔吐、頻脈、低血圧、発熱）の割合及び重症度、注入関連反応の重症度、他の有害事象の発生率、その後の投与後のＩＲＲの割合、アミバンタマブ注入前薬、ＩＶアミバンタマブ注入、及びアミバンタマブ注入後薬についての注入時間中央値、並びに治験責任医師が評価したＯＲＲ及び応答の期間である。
【０３５１】
最良総合応答を確認したＯＲＲの二次エンドポイントは、最後の対象が最初の注入を受けた約１２週間後、又は研究終了時のいずれか早い方に行う。ＯＲＲは、ＲＥＣＩＳＴｖ１．１を使用する治験責任医師の評価によって定義される、完全応答（complete response、ＣＲ）又は部分応答（partial response、ＰＲ）のいずれかを達成する対象の割合として定義される。必要に応じて各コホートについて、観察されたＯＲＲを両側正確９５％信頼区間と共に提示する。
【０３５２】
応答期間は、カプラン・マイヤー法を使用して推定され、ＣＲ又はＰＲを達成した対象についてのみ、ＣＲ又はＰＲの初回応答から疾患の進行（progressive disease、ＰＤ）又は基礎疾患による死亡のいずれか早い方までの期間として計算される。
【配列表】
2025505642000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2023/051076

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/28 A61K39/395 A61K31/00 A61K35/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Anon: "HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION", , 23 May 2021 (2021-05-23), pages 1-10, XP93037955, Retrieved from the Internet: URL:https://web.archive.org/web/20210523024014if_/https://janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/RYBREVANT-pi.pdf [retrieved on 2023-04-06]	1-19, 27-34
Y	Page 1, top of right hand column; section 2.3 starting on page 2, table 2 on page 3. Tables 1, 5	1-26, 30-34

-/--

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [ ] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 July 2023	26/07/2023

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2023/051076

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

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

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

   b. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. [ ] With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2023/051076

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

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

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

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

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

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

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

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

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

Remark on Protest

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

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

☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2023/051076

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Anon: "Amivantamab (interim monograph) BC Cancer Drug Manual", , 1 January 2021 (2021-01-01), XP93037781, Retrieved from the Internet: URL:http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Amivantamab_interim%20monograph.pdf [retrieved on 2023-04-05] the whole document	1
A	PARK: "Management of infusion-related reactions (IRRs) in patients receiving amivantamab", ANNALS OF ONCOLOGY VOLUME 32, SUPPLEMENT 5, 1 September 2021 (2021-09-01), pages S981-S982, XP93037674, abstract	1
Y	MOORE: "Evaluation of Montelukast for the Prevention of Infusion-related Reactions With Daratumumab", CLINICAL LYMPHOMA MYELOMA AND LEUKEMIA VOLUME 20, ISSUE 10, OCTOBER 2020, 1 January 2020 (2020-01-01), pages e777-e781, XP93037692, abstract	1-19, 22-26, 30-34
Y	KAPETANOVIC MELIHA C ET AL: "Predictors of infusion reactions during infliximab treatment in patients with arthritis", ARTHRITIS RESEARCH AND THERAPY, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, vol. 8, no. 4, 26 July 2006 (2006-07-26), page R131, XP021020611, ISSN: 1478-6354, DOI: 10.1186/AR2020 Page 4, first full paragraph	1-21,25, 26,30-34
A	CÁCERES MACARENA C ET AL: "The importance of early identification of infusion-related reactions to monoclonal antibodies", THERAPEUTICS AND CLINICAL RISK MANAGEMENT, vol. Volume 15, 1 January 2019 (2019-01-01), pages 965-977, XP93037694, DOI: 10.2147/TCRM.S204909 Retrieved from the Internet: URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6682763/pdf/tcrm-15-965.pdf> figure 1	1

-/--

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2023/051076

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	Anonymous: "Premedication to Mitigate Amivantamab Infusion Related Reactions - Full Text View - ClinicalTrials.gov", , 23 December 2022 (2022-12-23), XP93037703, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05663866 [retrieved on 2023-04-05] the whole document -----	1-19, 27-34

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

International Application No. PCT/IB2023/051076

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 27-29(completely); 1-19, 30-34(partially)

A method of reducing occurrence or severity of infusion-related reactions (IRRs) in a subject treated with an anti-epidermal growth factor receptor (EGFR)/hepatocyte growth factor receptor (c-Met) antibody, comprising administering dexamethasone to the subject.

---

2. claims: 22-24(completely); 1-19, 25, 26, 30-34(partially)

A method of reducing occurrence or severity of infusion-related reactions (IRRs) in a subject treated with an anti-epidermal growth factor receptor (EGFR)/hepatocyte growth factor receptor (c-Met) antibody, comprising administering montelukast to the subject

---

3. claims: 20, 21(completely); 1-19, 25, 26, 30-34(partially)

A method of reducing occurrence or severity of infusion-related reactions (IRRs) in a subject treated with an anti-epidermal growth factor receptor (EGFR)/hepatocyte growth factor receptor (c-Met) antibody, comprising administering methotrexate to the subject

---

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/506(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/506		
Ａ６１Ｋ	*31/135(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/135		
Ａ６１Ｐ	*11/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00		
Ａ６１Ｐ	*9/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00		
Ａ６１Ｐ	*1/08 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/08		
Ａ６１Ｐ	*1/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/00		
Ａ６１Ｐ	*9/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/02		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
Ａ６１Ｋ	*31/167(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１３	
Ｃ０７Ｋ	*16/28 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/167		
Ｃ０７Ｋ	*16/46 (2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	16/28		ＺＮＡ
		Ｃ０７Ｋ	16/46		

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

弁理士　猪狩 俊博

(72)発明者　アグラワル，トリシャラ

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 １９０４４，ホーシャム，リッジビュー ドライブ ８００

(72)発明者　マハデヴィア，パルシヴ

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 ０８８０７，ウェスト ブリッジウォーター，５５５ ユーエス ハイウェイ ２２

Ｆターム（参考）
4C084 AA22 AA23 AA24 MA02 MA52 MA66 NA06 NA07 ZA071 ZA361 ZA431 ZA591 ZA661 ZA711 ZC201 ZC421 ZC511 ZC751
4C086 AA01 AA02 BC28 BC42 BC73 CB09 DA10 GA07 GA12 MA03 MA04 MA52 MA66 NA06 NA07 ZA07 ZA36 ZA43 ZA59 ZA66 ZA71 ZC20 ZC42 ZC51 ZC75
4C206 AA01 AA02 FA05 GA02 GA31 MA03 MA04 MA72 MA86 NA06 NA07 ZA07 ZA36 ZA43 ZA59 ZA66 ZA71 ZC20 ZC42 ZC51 ZC75
4H045 AA11 AA30 BA10 BA40 CA40 DA76 EA20 FA74