

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7660074号
(P7660074)

(45)発行日 令和7年4月10日(2025.4.10)

(24)登録日 令和7年4月2日(2025.4.2)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 K	16/30 (2006.01)	C 0 7 K	16/30	Z N A
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/04 (2006.01)	A 6 1 P	35/04	

請求項の数 9 (全23頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-564926(P2021-564926)
 (86)(22)出願日 令和2年4月29日(2020.4.29)
 (65)公表番号 特表2022-530272(P2022-530272 A)
 (43)公表日 令和4年6月28日(2022.6.28)
 (86)国際出願番号 PCT/EP2020/061850
 (87)国際公開番号 WO2020/221791
 (87)国際公開日 令和2年11月5日(2020.11.5)
 審査請求日 令和5年4月13日(2023.4.13)
 (31)優先権主張番号 19172329.5
 (32)優先日 令和1年5月2日(2019.5.2)
 (33)優先権主張国・地域又は機関 欧州特許庁(EP)
 前置審査

(73)特許権者 521477215
 エムエービー ディスカバリー ゲーエム
 ベーハー
 ドイツ国、8 2 3 9 8 ポリング、タッ
 シローシュトラッセ 2
 (74)代理人 100136629
 弁理士 鎌田 光宜
 (74)代理人 100080791
 弁理士 高島 一
 (74)代理人 100125070
 弁理士 土井 京子
 (74)代理人 100121212
 弁理士 田村 弥栄子
 (74)代理人 100174296
 弁理士 當麻 博文

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 H E R 2 抗体の組み合わせ物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

H E R 2 の過剰発現、増幅、及びノ又は過活動に関連する疾患の予防又は治療における使用のための、モノクローナル抗 H E R 2 抗体又はその機能的断片若しくは誘導体と第 2 の H E R 2 阻害剤との組み合わせ物であって、

前記抗 H E R 2 抗体又はその機能的断片若しくは誘導体が、

配列番号 1 に示されるアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域 1 (C D R H 1)、

配列番号 2 に示されるアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域 2 (C D R H 2)、

配列番号 3 に示されるアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域 3 (C D R H 3)、

配列番号 4 に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域 1 (C D R L 1)、

配列番号 5 に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域 2 (C D R L 2)、及び

配列番号 6 若しくは 7 に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域 3 (C D R L 3)

を含み、

前記第 2 の H E R 2 阻害剤が、トラスツズマブ又はペルツズマブである、

組み合わせ物。

【請求項 2】

前記モノクローナル抗 H E R 2 抗体が、

a) フレームワーク領域 F R - H 1、F R - H 2、F R - H 3、及び F R - H 4 を含む重鎖可変領域 (V H) であって、

前記 F R - L 1 領域が、配列番号 4 7 に示されるアミノ酸配列を含み、前記 F R - L 2 領域が、配列番号 5 6 に示されるアミノ酸配列を含み、前記 F R - L 3 領域が、配列番号 6 5 に示されるアミノ酸配列を含み、前記 F R - L 4 領域が、配列番号 7 4 に示されるアミノ酸配列を含む、又は

前記 F R - L 1 領域が、配列番号 4 8 に示されるアミノ酸配列を含み、前記 F R - L 2 領域が、配列番号 5 7 に示されるアミノ酸配列を含み、前記 F R - L 3 領域が、配列番号 6 6 に示されるアミノ酸配列を含み、前記 F R - L 4 領域が、配列番号 7 5 に示されるアミノ酸配列を含む、又は

前記 F R - L 1 領域が、配列番号 4 9 に示されるアミノ酸配列を含み、前記 F R - L 2 領域が、配列番号 5 8 に示されるアミノ酸配列を含み、前記 F R - L 3 領域が、配列番号 6 7 に示されるアミノ酸配列を含み、前記 F R - L 4 領域が、配列番号 7 6 に示されるアミノ酸配列を含む、又は

前記 F R - L 1 領域が、配列番号 5 0 に示されるアミノ酸配列を含み、前記 F R - L 2 領域が、配列番号 5 9 に示されるアミノ酸配列を含み、前記 F R - L 3 領域が、配列番号 6 8 に示されるアミノ酸配列を含み、前記 F R - L 4 領域が、配列番号 7 7 に示されるアミノ酸配列を含む、又は

前記 F R - L 1 領域が、配列番号 5 1 に示されるアミノ酸配列を含み、前記 F R - L 2 領域が、配列番号 6 0 に示されるアミノ酸配列を含み、前記 F R - L 3 領域が、配列番号 6 9 に示されるアミノ酸配列を含み、前記 F R - L 4 領域が、配列番号 7 8 に示されるアミノ酸配列を含む、又は

前記 F R - L 1 領域が、配列番号 5 2 に示されるアミノ酸配列を含み、前記 F R - L 2 領域が、配列番号 6 1 に示されるアミノ酸配列を含み、前記 F R - L 3 領域が、配列番号 7 0 に示されるアミノ酸配列を含み、前記 F R - L 4 領域が、配列番号 7 9 に示されるアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域 (V L) とを含む、請求項 1 に記載の、使用のための組み合わせ物。

【請求項 3】

前記モノクローナル抗 H E R 2 抗体が、配列番号 8 0 ~ 8 8 のいずれか 1 つに示される重鎖可変領域 (V H)、及び / 又は配列番号 8 9 ~ 9 7 のいずれか 1 つに示される軽鎖可変領域 (V L) を含む、請求項 1 又は 2 に記載の、使用のための組み合わせ物。

【請求項 4】

前記モノクローナル抗 H E R 2 抗体が、ヒト化抗体又はヒト抗体である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の、使用のための組み合わせ物。

【請求項 5】

アルキル化剤、抗ホルモン剤、抗増殖剤、放射性医薬品、又は電離放射線等の 1 つ以上の更なる細胞傷害性剤、化学療法剤、又は抗がん剤と組み合わせられる、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の、使用のための組み合わせ物。

【請求項 6】

前記モノクローナル抗 H E R 2 抗体による単剤療法にも前記第 2 の H E R 2 阻害剤による単剤療法にも応答しない患者に投与するための、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の、使用のための組み合わせ物。

【請求項 7】

前記 H E R 2 の過剰発現、増幅、及び / 又は過活動に関連する疾患が、H E R 2 陽性がん又は H E R 2 陽性がんの転移である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の、使用のための組み合わせ物。

【請求項 8】

前記がんが、肺がん、非小細胞肺 (N S C L) がん、細気管支肺胞細胞肺がん、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭頸部のがん、皮膚又は眼球内のメラノーマ、子宮がん、卵巣がん、直腸がん、肛門部のがん、胃がん (s t o m a c h c a n c e r)、胃がん (g a s t r i c c a n c e r)、結腸がん、乳がん、子宮がん、卵管のがん腫、子宮内膜のがん腫、子宮頸部のがん腫、膣のがん腫、外陰のがん腫、ホジキン病、食道のがん、小腸

10

20

30

40

50

のがん、内分泌系のがん、甲状腺のがん、副甲状腺のがん、副腎のがん、軟部組織の肉腫、尿道のがん、陰茎のがん、前立腺がん、膀胱のがん、腎臓又は尿管のがん、腎細胞がん腫、腎盂のがん腫、中皮腫、肝細胞がん、胆道がん、中枢神経系（CNS）の新生物、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、多形神経膠芽腫、星状細胞腫、神経鞘腫、上衣腫、髓芽腫、髄膜腫、扁平上皮がん腫、下垂体腺腫、リンパ腫、リンパ球性白血病、上記がんのいずれかの難治性型を含む、又は上記がんの1つ以上の組み合わせである、請求項7に記載の、使用のための組み合わせ物。

【請求項9】

請求項1～5のいずれか一項に定義された組み合わせ物を、単一の製剤又は2つの別々の製剤のいずれかで含む、医薬組成物又はキット。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、1つ以上の他の剤と組み合わせてHER2関連障害の治療において使用するための、ヒトHER2のアミノ酸342～652のエピトープに対するHER2抗体を目的とする。より具体的には、本発明は、HER2陽性がんにおいて、トラスツズマブ又はペルツズマブと組み合わせられる、MAB270又はMAB270と同じCDRを有する抗体の方法及び使用に関する。

【背景技術】

【0002】

がん原遺伝子Neu、ErbB2（げっ歯類）、又はERBB2（ヒト）としても知られている受容体チロシン-プロテインキナーゼerbB-2は、ヒトではERBB2遺伝子によってコードされているタンパク質であり、HER2（ヒト上皮成長因子受容体2由来）又はHER2/neuと呼ばれることも多い。

20

【0003】

HER2は、ヒト上皮成長因子受容体（HER/EGFR/ERBB）ファミリーの一員である。がん原遺伝子として知られているHER2は、ヒト17番染色体の長腕（17q12）に位置している。このがん遺伝子の増幅又は過剰発現は、特定の侵襲性の種類のがんの発症及び進行において重要な役割を果たすことが示されている。

【0004】

従って、近年では、乳がんを含む多くのがんの種類に対する重要なバイオマーカー及び療法の標的となっている。

30

【0005】

ErbBファミリーは、4つの原形質膜結合型受容体チロシンキナーゼからなる。そのうちの1つがEGFRであり、他のメンバーは、上皮成長因子受容体であるHER3（ニューレグリン結合；キナーゼドメインを欠く）及びHER4である。4つは全て、細胞外リガンド結合ドメインと、膜貫通ドメインと、多くのシグナル伝達分子と相互作用し、リガンド依存性及びリガンド非依存性の両活性を示すことができる細胞内ドメインを含有する。HER2は、他の3つの受容体のいずれともヘテロ二量化することができ、他のErbB受容体の好ましい二量化パートナーであると考えられている。

40

【0006】

二量化した結果、受容体の細胞質ドメイン内のチロシン残基が自己リン酸化され、様々なシグナル伝達経路を開始させる。これら経路としては、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（MAPK）経路、ホスホイノシチド3-キナーゼ（PI3K/Akt）経路、ホスホリパーゼC_γ/プロテインキナーゼC（PKC）経路、及びシグナル伝達性転写因子（STAT）経路が挙げられる。従って、ErbBファミリーの受容体を介したシグナル伝達は、細胞の増殖、分化、及び生存を促進するので、制御不能な細胞成長が起こるのを防ぐために厳密に調節されなければならない。

【0007】

HER2遺伝子の増幅又は過剰発現は、乳がんの約15～30%で生じる。これは、疾

50

患再発の増加及び予後不良と強く関連している。過剰発現は、卵巣がん、胃がん、膀胱がん、肺がん、頭頸部がん、及び子宮漿液性子宮内膜がん腫等の侵襲型の子宮がんでも生じることが知られている。例えば、HER2は、胃がん患者の約7～34%及び唾液管がん腫の約30%で過剰発現する。

【0008】

受容体が過剰発現していなくてもこの受容体のリガンド非依存性発火(firing)を引き起こす多様な構造変化が同定されている。例えば、膜貫通ドメインにおけるバリンをグルタミン酸に置換すると、リガンドの非存在下でもこのタンパク質が構成的に二量体化するようになり得る。また、非小細胞肺癌(NSCLC)でもHER2の変異が見つかっている。

10

【0009】

腫瘍の発達において中心的な役割を果たしていることから、HER2を標的とする様々な戦略が臨床で使用されている：1.)受容体の細胞外ドメインに対する抗体、及び2.)細胞内キナーゼドメインに作用する低分子阻害剤。

【0010】

HER2の細胞外膜近傍ドメインIVに対するヒト化モノクローナル抗体であるトラスツズマブは、幾つかの提唱されている機序により、HER2シグナル伝達の減少及び細胞成長の抑制を引き起こす：(I)リガンド非依存性シグナル伝達の減少、(II)エンドサイトーシス後のHER2の破壊の増加、(III)免疫の活性化、及び(IV)細胞外ドメインのシェディングの阻害。トラスツズマブは、そのIgG1Fc重鎖ドメインが免疫エフェクター細胞のFc受容体に結合し、活性化することができるので、抗体依存性細胞傷害(ADCC)を誘導することが提唱されている。この仮説と一致して、FcRが欠失しているマウスではトラスツズマブの抗腫瘍活性が低下するが、一方、ナチュラルキラー細胞の応答を増強すると、抗腫瘍活性が強化された。

20

【0011】

トラスツズマブの承認に続いて、経口低分子チロシンキナーゼ阻害剤であるラパチニブが、トラスツズマブ、タキサン、及びアントラサイクリンによる前治療において、疾患が進行しているHER2陽性転移性乳がん患者に利用可能になった。トラスツズマブとは対照的に、ラパチニブは、HER1及びHER2の細胞内アデノシン三リン酸結合ドメインに結合する。従って、トラスツズマブで疾患が進行した患者において、トラスツズマブ及びラパチニブの併用療法による臨床的な相乗効果が証明されている。

30

【0012】

ペルツズマブは、HER2を標的とする組換えヒト化モノクローナル抗体である。膜近傍ドメインIVでHER2に結合するトラスツズマブとは異なり、ペルツズマブは、ホモ及びヘテロ二量体化にとって重要な細胞外二量体化サブドメインIIでHER2に結合する。このように、ペルツズマブは、HER2受容体が、Her2又はEGFR、HER1、HER3、及びHER4を含む他のHERファミリーメンバーと二量化するのをブロックする。

【0013】

HER2陽性乳がんにおける全体的にみて有望な活性にもかかわらず、半数の患者しか腫瘍応答を有しておらず、患者の50%で1年以内に疾患が進行したことから、HER2を標的とする治療に対する新規及び獲得抵抗性が存在することが示された。一般的に、トラスツズマブ抵抗性腫瘍は、継続的なHER2増幅、高いHER2タンパク質レベル、及びHER2シグナル伝達への依存性を示す。

40

【0014】

抗HER2療法に対する抵抗性については多くの機序が提唱されている。例えば、一次抵抗性とは、主に療法に対する陽性応答が得られないことであり、冗長性、(細胞外トラスツズマブ結合ドメインを有さない切断型HER2受容体のような)不活性な標的受容体、HER受容体ファミリー内の別の二量体化パターン、又はHER2シグナル伝達経路の不完全な阻害に起因している可能性がある。また、HERの活性化、HER2の内在的な

50

変化、又は下流の経路の負の調節機構の喪失等、受容体層又はその下流で経路のシグナルを再活性化させる能力によって生じる獲得抵抗性も報告されている。他の報告されている機序は、他のチロシンキナーゼ受容体のアップレギュレーション又はエストロゲン受容体とHER2経路との間のクロストークである。

【0015】

従って、トラスツズマブ（及び化学療法）によるゴールドスタンダード療法の結果が満足のいくものではない場合のフォローアップ療法において又は既存の抗体と組み合わせられる代替療法として使用することができる、新規のより有効な抗体及び治療方法の開発が必要とされている。

【発明の概要】

【0016】

本発明では、驚くべきことに、ヒトHER2のアミノ酸342～652のエピトープ又はその機能的断片若しくは機能的誘導体に対する特異的な抗HER2抗体と更なるHER2阻害剤との組み合わせが、治療及び診断用途に特に有用であることが見出された。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】KPL-4細胞を抗体トラスツズマブ又はMAB270と共にインキュベートした後アネキシンV染色としてアポトーシス誘導を測定した。ポジティブコントロールであるカンプトテシンと比較したアネキシンV陽性のアポトーシス細胞を示す（ポジティブコントロールを100%とする）。データは、平均±SD（n=3）として提示する。

【図2】腫瘍細胞注入の33日後（A）及び62日後（B）の個々のマウスの腫瘍体積（cm³）（治療は15日目開始）。KPL-4異種移植マウスを、ビヒクル（円形）、トラスツズマブ及びペルツズマブの共投与（四角形）、MAB270の単剤療法（三角形）、又はMAB270及びトラスツズマブの共投与（逆三角形）で処理した。平均±SDを示す。*、P<0,05（マンホイットニー検定）。

【図3】トラスツズマブ/ペルツズマブの共投与及び/トラスツズマブの共投与について、投与前（15日目）及び実験終了時（78日目）の腫瘍体積（cm³）の個々のデータ点を示す。腫瘍の退縮を示すマウスをハイライト表示する。

【図4】表示した通り処理した担癌マウスのカプランマイヤー生存曲線。腫瘍の体積が1.5cm³に達したとき、瀕死の状態になったとき、又は体重が減少したときに、マウスを殺した。***、MAB270/トラスツズマブ対コントロールについてP<0,001、*、MAB270対コントロールについてP=0,0224（ログランク検定）

【図5】ペルツズマブ、トラスツズマブ、及びB100のエピトープマッピング。B100抗HER2を、HER2のECDの異なるドメインに対する結合ELISAで分析した。B100は、トラスツズマブ及びペルツズマブとは異なるドメインに結合する。

【発明を実施するための形態】

【0018】

本発明の抗体によって認識されるエピトープは、好ましくは、ヒトHER2のドメインIIIに位置する。好ましくは、特異的な抗HER2抗体は、ヒトHER2のアミノ酸342～510のエピトープに対するものである。特に好ましいのは、ヒト化抗体又はヒト抗体である。

【0019】

本発明に従って使用するための特異的な抗体は、本明細書で以下に記載する6つの相補性決定領域によって特徴付けられる：

- 配列番号1に示されるアミノ酸配列又はそれと1若しくは2個のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域1（CDRH1）、
- 配列番号2に示されるアミノ酸配列又はそれと1若しくは2個のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域2（CDRH2）、
- 配列番号3に示されるアミノ酸配列又はそれと1若しくは2個のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域3（CDRH3）、

10

20

30

40

50

- 配列番号 4 に示されるアミノ酸配列又はそれと 1 若しくは 2 個のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域 1 (CDRL1)、
- 配列番号 5 に示されるアミノ酸配列又はそれと 1 若しくは 2 個のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域 2 (CDRL2)、
- 配列番号 6 若しくは 7 に示されるアミノ酸配列又はそれと 1 若しくは 2 個のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域 3 (CDRL3)。

【0020】

好ましくは、本発明に従って使用するための抗体は、表 1 に示される CDRH1、CDRH2、及び CDRH3 の組み合わせを含む重鎖を含む。

【0021】

【表 1】

配列番号	CDR-H1	配列番号	CDR-H2	配列番号	CDR-H3
1	NYGVS	2	IISGSGFTYYASWAKG	3	GVVPGYNAGGL

【0022】

本発明によれば、抗体が、表 2 に示す CDRL1、CDRL2、及び CDRL3 の組み合わせを含む軽鎖を含むことが更に好ましい。この表の各行は、CDRL1、CDRL2、及び CDRL3 の 1 つの具体的な組み合わせを表すと理解される。

【0023】

【表 2】

配列番号	CDR-L1	配列番号	CDR-L2	配列番号	CDR-L3
4	QASQGISTALA	5	SASTLAS	6	QCTAAGSVSVGA
4	QASQGISTALA	5	SASTLAS	7	QSTAAGSVSVGA

【0024】

最も好ましくは、本発明に従って使用するための抗体は、配列番号 1 に示される CDRH1、配列番号 2 に示される CDRH2、及び配列番号 3 に示される CDRH3 の組み合わせを含む重鎖と、配列番号 4 に示される CDRL1、配列番号 5 に示される CDRL2、及び配列番号 6 又は 7 に示される CDRL3 の組み合わせを含む軽鎖とを含む。

【0025】

本発明では、上記で定義された相補性決定領域を有する抗体が、トラスツズマブとは対照的に、部分的に HER2 抵抗性の乳がん細胞株 KPL-4 において比類なく強いアポトーシス誘導を示すことが見出された。アポトーシスの誘導は、ポジティブコントロールであるカンプトテシンよりも更に強い。

【0026】

更に、KPL-4 インビボ乳がんモデルでは、トラスツズマブと組み合わせると上記で定義された CDR を有する抗体で治療すると、著しく腫瘍成長が阻害され、トラスツズマブ及びペルツズマブの組み合わせよりも優れていた。

【0027】

更に、上記で定義された CDR を有する抗体は、トラスツズマブ及びペルツズマブという抗体とは異なるエピトープ内で HER2 に特異的に結合し、異なる独自の作用機序を示す。インビトロアッセイでは、上記で定義された CDR を有する抗体は、アポトーシスを誘導することができ、FcR 媒介シグナル伝達経路を強く誘導し、その結果、抗体依存性細胞傷害 (ADCC) が活性化される。トラスツズマブ及びペルツズマブも ADCC を誘導することができるが、両剤を組み合わせても ADCC 効率は上昇しない (Schueer et al, 2009)。

【0028】

10

20

30

40

50

従って、本発明は、上記で定義されたCDRを有する抗体又はその機能的断片若しくは誘導体と少なくとも1つの異なるHER2阻害剤とを、同時に又は逐次、HER2阻害剤による単剤療法にも少なくとも2つのHER2阻害剤による連続単剤療法にも応答しない患者に共投与することを含む、当該患者におけるHER2陽性疾患を治療するための、1つの単一製剤又は2つの製剤のいずれかで、1つ以上の第2のHER2阻害剤（複数可）と組み合わせられる、上記で定義されたCDRを有する抗体又はその機能的断片若しくは誘導体を含む。

【0029】

本発明は、更に、上記で定義されたCDRを有する抗体又はその機能的断片若しくは誘導体とトラスツズマブ又はペルツズマブとを、同時に又は逐次、トラスツズマブ若しくはペルツズマブによる単剤療法又はトラスツズマブ及びペルツズマブによる連続単剤療法に
10
応答しない患者に共投与することを含む、当該患者におけるHER2陽性がん又はHER2陽性がんの転移を治療するための、1つの単一製剤又は2つの製剤のいずれかで、トラスツズマブ及び/又はペルツズマブと組み合わせられる、上記で定義されたCDRを有する抗体又はその機能的断片若しくは誘導体を含む。

【0030】

本発明は、更に、上記で定義されたCDRを有する抗体又はその機能的断片若しくは誘導体とトラスツズマブ又はペルツズマブとを、同時に又は逐次、トラスツズマブによる第一選択単剤療法に
20
応答しない患者に共投与することを含む、当該患者におけるHER2陽性がん又はHER2陽性がんの転移を治療するための、トラスツズマブ及び/又はペルツズマブと組み合わせられる、上記で定義されたCDRを有する抗体又はその機能的断片若しくは誘導体を含む。

【0031】

本発明は、更に、上記で定義されたCDRを有する抗体又はその機能的断片若しくは誘導体とトラスツズマブ又はペルツズマブとを、同時に又は逐次、ペルツズマブによる第一
30
選択単剤療法に
20
応答しない患者に共投与することを含む、当該患者におけるHER2陽性がん又はHER2陽性がんの転移を治療するための、トラスツズマブ及び/又はペルツズマブと組み合わせられる、上記で定義されたCDRを有する抗体又はその機能的断片若しくは誘導体を含む。

【0032】

本発明は、更に、上記で定義されたCDRを有する抗体又はその機能的断片若しくは誘導体とトラスツズマブ又はペルツズマブとを、同時に又は逐次、トラスツズマブによる単
30
剤療法にもペルツズマブによる単剤療法にも
30
応答しない患者に共投与することを含む、当該患者におけるHER2陽性がん又はHER2陽性がんの転移を治療するための、トラスツズマブ及び/又はペルツズマブと組み合わせられる、上記で定義されたCDRを有する抗体又はその機能的断片若しくは誘導体を含む。

【0033】

本発明では、驚くべきことに、上記で定義されたCDRを有する抗体又はその機能的断片若しくは誘導体とHER2活性をブロックすることができる1つ以上の剤（複数可）との組み合わせが、トラスツズマブ及びペルツズマブの組み合わせよりも優れていることが
40
見出された。

【0034】

従って、本発明は、疾患、特にHER2の過剰発現、増幅、及び/又は過活動に関連する疾患の予防、緩和、及び/又は治療において使用するための、HER2の活性を低下させる第2の剤と組み合わせられる、上記で定義されたCDRを有する抗体又はその機能的断片若しくは誘導体に関する。

【0035】

本発明の抗体は、様々な免疫グロブリン（Ig）タイプであってよく、例えば、IgA、IgD、IgE、IgG、又はIgMタイプであり、好ましくは、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM1、及びIgM2タイプを含むがこれらに限定されない
50

I g G 又は I g M タイプである。好ましい一実施形態では、抗体は I g G 1 タイプである。
【 0 0 3 6 】

上述したように、抗体の相補性決定領域 (C D R) は、フレームワーク領域に隣接して
いてよい。3つの C D R を含有する抗体の重鎖又は軽鎖は、例えば、4つのフレームワ
ーク領域を含有する。

【 0 0 3 7 】

最も好ましくは、本発明の抗体は、4つのフレームワーク領域を含む重鎖を含み、F R
- H 1、F R - H 2、F R - H 3、及び F R - H 4 の組み合わせは、表 3 に示すものから
選択される。この表の各行は、F R - H 1、F R - H 2、F R - H 3、及び F R - H 4 の
1つの具体的な組み合わせを表すと理解される。

【 0 0 3 8 】

【表 3】

mAB 名	配列 番号	FR-H1	配列 番号	FR-H2	配列 番号	FR-H3	配列 番号	FR-H4
B 1 0 0	8	QSVEESGGRLVTPGTPLTL TCTVSGFSL	17	WVRQAPGKG LEYIG	26	RFTISKSTTVDLKITSPTT KDTATYFCAR	35	WGQGLV TVSS
M A B 237	9	QVQLEESGGRVVQPGTSLR LSCAASGFSL	18	WVRQAPGKG LEYVA	27	RFTISKDTSKNTVVMQMTSL RAEDTATYFCAR	36	WGQGLV TVSS
M A B 238	10	QVQLEESGGRVVQPGTSLR LSCAASGFSL	19	WVRQAPGKG LEYVA	28	RFTISKDTSKNTVVMQMTSL RAEDTATYFCAR	37	WGQGLV TVSS
M A B 240	11	QVQLEESGGRVVQPGTSLR LSCAASGFSL	20	WVRQAPGKG LEYVA	29	RFTISKDTSKNTVVMQMTSL RAEDTATYFCAR	38	WGQGLV TVSS
M A B 241	12	EEHLEESGGRLVKPGTSLR LSCTVSGFSL	21	WVRQAPGRG LEYVS	30	RFTISKDTARDSVYLMNSL RAEDTATYFCAR	39	WGQGLV TVSS
M A B 267	13	QVQLEESGGRVVQPGTSLR LSCAASGFSL	22	WVRQAPGKG LEYVA	31	RFTISKDTSKNTVVMQMTSL RAEDTATYFCAR	40	WGQGLV TVSS
M A B 268	14	QVQLEESGGRVVQPGTSLR LSCAASGFSL	23	WVRQAPGKG LEYVA	32	RFTISKDTSKNTVVMQMTSL RAEDTATYFCAR	41	WGQGLV TVSS
M A B 269	15	QVQLEESGGRVVQPGTSLR LSCAASGFSL	24	WVRQAPGKG LEYVA	33	RFTISKDTSKNTVVMQMTSL RAEDTATYFCAR	42	WGQGLV TVSS
M A B 270	16	EEHLEESGGRLVKPGTSLR LSCTVSGFSL	25	WVRQAPGRG LEYVS	34	RFTISKDTARDSVYLMNSL RAEDTATYFCAR	43	WGQGLV TVSS

【 0 0 3 9 】

最も好ましくは、本発明の抗体は、4つのフレームワーク領域を含む軽鎖を含み、F R
- L 1、F R - L 2、F R - L 3、及び F R - L 4 の組み合わせは、表 4 に示すものから
選択される。この表の各行は、F R - L 1、F R - L 2、F R - L 3、及び F R - L 4 の
1つの具体的な組み合わせを表すと理解される。

【 0 0 4 0 】

10

20

30

40

50

【表 4】

m A B 名	配列番号	FR-L1	配列番号	FR-L2	配列番号	FR-L3	配列番号	FR-L4
B100	44	DIVMTQTPASVS EPVGGTVTIKC	53	WYQQKPGQ RPKLLIY	62	GVSSRFKGS GTQFTLTISDLECADAATYYC	71	FGGGTE VVVN
MAB2 37	45	DIQMTQSPSSLSASV GDRITITC	54	WYQQKPGQVP KLLIY	63	GVPSRFKGS LQAEDVATYYC	72	FGGGTE VVIK
MAB2 38	46	DIVMTQSPSSVSASV GDRVITC	55	WYQQKPGQAP KLLIY	64	GVPSRFKGS LQPEDSATYYC	73	FGGGTE LVIK
MAB2 40	47	DIELTQSPSSVSASV GDRVITC	56	WYQQKPGQAP KLLIY	65	GVPSRFKGS LQSEDSATYYC	74	FGGGTK VVIE
MAB2 41	48	DIQMTQSPSSLSASV GDRITITC	57	WYQQKPGQVP KLLIY	66	GVPSRFKGS LQAEDVATYYC	75	FGGGTE VVIK
MAB2 67	49	DIQMTQSPSSLSASV GDRITITC	58	WYQQKPGQVP KLLIY	67	GVPSRFKGS LQAEDVATYYC	76	FGGGTE VVIK
MAB2 68	50	DIVMTQSPSSVSASV GDRVITC	59	WYQQKPGQAP KLLIY	68	GVPSRFKGS LQPEDSATYYC	77	FGGGTE LVIK
MAB2 69	51	DIELTQSPSSVSASV GDRVITC	60	WYQQKPGQAP KLLIY	69	GVPSRFKGS LQSEDSATYYC	78	FGGGTK VVIE
MAB2 70	52	DIQMTQSPSSLSASV GDRITITC	61	WYQQKPGQVP KLLIY	70	GVPSRFKGS LQAEDVATYYC	79	FGGGTE VVIK

10

20

【0041】

更に、本発明に係る抗体は、

a) フレームワーク領域 FR-H1、FR-H2、FR-H3、及び FR-H4 を含む重鎖可変領域 (VH) であって、

当該 FR-H1 領域が、配列番号 8 ~ 16 の群から選択されるアミノ酸配列を含み、

当該 FR-H2 領域が、配列番号 17 ~ 25 の群から選択されるアミノ酸配列を含み、

当該 FR-H3 領域が、配列番号 26 ~ 34 の群から選択されるアミノ酸配列を含み、

当該 FR-H4 領域が、配列番号 35 ~ 43 の群から選択されるアミノ酸配列を含む

重鎖可変領域 (VH) と、

b) フレームワーク領域 FR-L1、FR-L2、FR-L3、及び FR-L4 を含む軽鎖可変領域 (VL) であって、

当該 FR-L1 領域が、配列番号 44 ~ 52 の群から選択されるアミノ酸配列を含み、

当該 FR-L2 領域が、配列番号 53 ~ 61 の群から選択されるアミノ酸配列を含み、

当該 FR-L3 領域が、配列番号 62 ~ 70 の群から選択されるアミノ酸配列を含み、

当該 FR-L4 領域が、配列番号 71 ~ 79 の群から選択されるアミノ酸配列を含む

軽鎖可変領域 (VL) と

を含んでよい。

【0042】

更に、本発明は、上記重鎖及び/又は軽鎖の CDR を特徴とする特異的な抗体と同じヒト HER2 におけるエピトープを認識する抗体も包含する。これら抗体の機能的断片及び機能的誘導体も本発明の範囲内である。

【0043】

抗体によって認識される HER2 におけるエピトープを決定するために、ヒト HER2 の細胞外ドメインのアミノ酸配列に由来するタンパク質配列由来の短いペプチドの化学的に調製されたアレイを使用して、抗体エピトープの位置を決め、同定することができる (

30

40

50

Reinicke W., Methods Mol. Biol. 2004, 248: 443 - 63)。本発明の抗体が結合したHER2細胞外ドメインにおけるエピトープをマッピングするための更なる方法は、Snaps / SELDI (Wang et al., Int. J. Cancer, 2001, June 15; 92(6): 871-6)を含むか、又はAntibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Ed Harlow and David Lane (1988)に記載されているもの等のルーチンなクロスブロッキングアッセイを実施してもよい。

【0044】

本発明の抗体は、好ましくは、ヒト化抗体又はヒト抗体である。

10

【0045】

本発明の好ましい実施形態では、ヒト抗体は、配列番号80～88のいずれか1つに示される重鎖可変領域(VH)又はそれと1若しくは2個のアミノ酸が異なる配列を含む。

【0046】

更に、本発明のヒト抗体は、好ましくは、配列番号89～97のいずれか1つに示される軽鎖可変領域(VL)又はそれと1若しくは2個のアミノ酸が異なる配列を含む。

【0047】

特に好ましいのは、配列番号80～88のいずれか1つに示される重鎖可変領域と配列番号89～97のいずれか1つに示される軽鎖可変領域とを含むヒト抗体である。特に、以下に開示する抗体のいずれか1つを使用することが好ましい。

20

【0048】

【表5】

mAB名	配列番号	完全重鎖VR配列
B100	80	QSVEESGGRVTPGTPLTLTCTVSGFSLSNYGVSWVRQAPGKGLLEYIGIISGSGFTYYASWAKGRFTISKSTTTVDLKITSP TKDTATYFCARGVVPVPGYNAGGLWGQGLTVTVSS
MAB237	81	QVQLEESGGRVVQPGTSLRLSCAASGFSLSNYGVSWVRQAPGKGLLEYVAIISGSGFTYYASWAKGRFTISKDT SKNTVVMQMT SLRAEDTATYFCARGVVPVPGYNAGGLWGQGLTVTVSS
MAB238	82	QVQLEESGGRVVQPGTSLRLSCAASGFSLSNYGVSWVRQAPGKGLLEYVAIISGSGFTYYASWAKGRFTISKDT SKNTVVMQMT SLRAEDTATYFCARGVVPVPGYNAGGLWGQGLTVTVSS
MAB240	83	QVQLEESGGRVVQPGTSLRLSCAASGFSLSNYGVSWVRQAPGKGLLEYVAIISGSGFTYYASWAKGRFTISKDT SKNTVVMQMT SLRAEDTATYFCARGVVPVPGYNAGGLWGQGLTVTVSS
MAB241	84	EEHLEESGGRVVKPGTSLRLSCTVSGFSLSNYGVSWVRQAPGRGLEYVSIISGSGFTYYASWAKGRFTISKDT ARDSVYLQMN SLRAEDTATYFCARGVVPVPGYNAGGLWGQGLTVTVSS
MAB267	85	QVQLEESGGRVVQPGTSLRLSCAASGFSLSNYGVSWVRQAPGKGLLEYVAIISGSGFTYYASWAKGRFTISKDT SKNTVVMQMT SLRAEDTATYFCARGVVPVPGYNAGGLWGQGLTVTVSS
MAB268	86	QVQLEESGGRVVQPGTSLRLSCAASGFSLSNYGVSWVRQAPGKGLLEYVAIISGSGFTYYASWAKGRFTISKDT SKNTVVMQMT SLRAEDTATYFCARGVVPVPGYNAGGLWGQGLTVTVSS
MAB269	87	QVQLEESGGRVVQPGTSLRLSCAASGFSLSNYGVSWVRQAPGKGLLEYVAIISGSGFTYYASWAKGRFTISKDT SKNTVVMQMT SLRAEDTATYFCARGVVPVPGYNAGGLWGQGLTVTVSS
MAB270	88	EEHLEESGGRVVKPGTSLRLSCTVSGFSLSNYGVSWVRQAPGRGLEYVSIISGSGFTYYASWAKGRFTISKDT ARDSVYLQMN SLRAEDTATYFCARGVVPVPGYNAGGLWGQGLTVTVSS

30

【0049】

40

50

【表 6】

mAB 名	配列番号	完全κ軽鎖 VR 配列
B100	89	DIVMTQTPASVSEPVGGTVTIKQASQGISTALAWYQQKPGQRPKLLIYSASTLASGVSSRFKSGSGTQFTLTISDLECAD ATYYCQCTAAGSVSVGAFGGGTEVVN
MAB237	90	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCQASQGISTALAWYQQKPGQVPKLLIYSASTLASGVPSRFKSGSGTEFTLTISLQAE ATYYCQCTAAGSVSVGAFGGGTEVVIK
MAB238	91	DIVMTQSPSSVSASVGDRTITTCQASQGISTALAWYQQKPGQAPKLLIYSASTLASGVPSRFKSGSGTDFTLTISLQPE ATYYCQCTAAGSVSVGAFGGGTELVIK
MAB240	92	DIELTQSPSSVSASVGDRTITTCQASQGISTALAWYQQKPGQAPKLLIYSASTLASGVPSRFKSGSGTDFTLTISLQSE ATYYCQCTAAGSVSVGAFGGGTKVVE
MAB241	93	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCQASQGISTALAWYQQKPGQVPKLLIYSASTLASGVPSRFKSGSGTEFTLTISLQAE ATYYCQCTAAGSVSVGAFGGGTEVVIK
MAB267	94	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCQASQGISTALAWYQQKPGQVPKLLIYSASTLASGVPSRFKSGSGTEFTLTISLQAE ATYYCQCTAAGSVSVGAFGGGTEVVIK
MAB268	95	DIVMTQSPSSVSASVGDRTITTCQASQGISTALAWYQQKPGQAPKLLIYSASTLASGVPSRFKSGSGTDFTLTISLQPE ATYYCQCTAAGSVSVGAFGGGTELVIK
MAB269	96	DIELTQSPSSVSASVGDRTITTCQASQGISTALAWYQQKPGQAPKLLIYSASTLASGVPSRFKSGSGTDFTLTISLQSE ATYYCQCTAAGSVSVGAFGGGTKVVE
MAB270	97	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCQASQGISTALAWYQQKPGQVPKLLIYSASTLASGVPSRFKSGSGTEFTLTISLQAE ATYYCQCTAAGSVSVGAFGGGTEVVIK

10

【0050】

特に好ましいのは、配列番号 1 に示される CDRH1、配列番号 2 に示される CDRH2、及び配列番号 3 に示される CDRH3 を含む重鎖と、配列番号 4 に示される CDR L1、配列番号 5 に示される CDR L2、及び配列番号 7 に示される CDR L3 を含む軽鎖と、を含むヒト抗体 (MAB270) である。また、CDR のうちの 1 つ以上のアミノ酸が 1 ~ 2 個異なるヒト抗体、又はヒト HER2 における同じエピトープを認識する抗体も好適である。

20

【0051】

特に好ましい実施態様では、ヒト抗体は、配列番号 88 に係る重鎖可変領域配列及び配列番号 97 に係る軽鎖可変領域配列を含む。また、重鎖及び / 又は軽鎖の可変領域の配列が、配列番号 88 及び 97 に示されるものと 1 又は 2 個のアミノ酸が異なるヒト抗体も好適である。

30

【0052】

本発明に係るモノクローナル抗体は、ウサギ抗体であってもよい。好ましい実施形態では、本発明の抗体は、ウサギ / ヒトのキメラ抗体である。更に好ましい型では、抗体は、ヒト化抗体である。

【0053】

また、本発明は、HER2 に特異的に結合する抗体又はその断片若しくは誘導體、あるいは HER2 結合特異性を付与するのに十分な当該抗体の少なくとも一部を含有するポリペプチドも包含し、当該抗体は、ヒト Fc 受容体に結合し、FcR 媒介シグナル伝達経路を誘導する。

【0054】

好ましくは、本発明に係る抗体は、トラスツマブ又はペルツマブと比較して、FcR 媒介シグナル伝達経路の誘導の増加を示す。

40

【0055】

KPL-4 細胞では、本発明に係る抗体は、好ましくは未処理の細胞よりも 100% 高い、より好ましくは未処理の細胞よりも 110% 高い、最も好ましくは未処理の細胞よりも 120% 高いアポトーシスの刺激を示す。これは、HER2 抗体であるトラスツマブよりもはるかに高い効力を反映している。トラスツマブは、未処理の細胞の 69% である、同等のアポトーシス増加を示す (図 1)。

【0056】

がん治療に使用されているトラスツマブ及びペルツマブと比較して、本発明に係る抗

50

体の活性がこのように増加することは、HER2が媒介する疾患の治療における使用についての抗体の優位性及び優れた潜在力を明確に示している。

【0057】

本発明に係る用語「ウサギ」とは、分類学上、(ノウサギ及びウサギ)及びナキウサギ科(Ochotonidae)(ナキウサギ)を含むウサギ目(Lagomorpha)、好ましくはアナウサギ属(Oryctolagus)のメンバーである動物を意味する。用語「抗体」とは、本発明に係る特性を示す限り、抗体全体及び抗体断片を含むがこれに限定されない、様々な形態の抗体構造を包含する。

【0058】

本発明に係る用語「ウサギモノクローナル抗体」とは、ウサギを免疫することによって產生され、当該ウサギの抗原產生細胞から単離されたモノクローナル抗体に加えて、本発明に係る特徴的な性質が保持されている限り、更に改変されたこのような抗体、好ましくはヒト化抗体、キメラ抗体、これらの断片、又は更に遺伝子操作及び組み換え產生された抗体を意味する。好ましくは、抗体は、当該ウサギのB細胞又はウサギハイブリドーマ細胞に由来する。

10

【0059】

本発明に係る用語「抗体產生細胞」とは、抗体を產生するウサギB細胞、好ましくは、B細胞又はウサギハイブリドーマ細胞を意味する。

【0060】

「ネイティブ抗体」は、通常、2本の同一の軽鎖(L)及び2本の同一の重鎖(H)で構成されるヘテロ四量体の糖タンパク質である。各軽鎖は、1つの共有結合性ジスルフィド結合によって重鎖に連結されているが、ジスルフィド連結の数は、異なる免疫グロブリンのアイソタイプの重鎖間で異なる。また、各重鎖及び軽鎖は、規則的に離間した鎖内ジスルフィド架橋を有する。各重鎖は、一端に可変ドメイン(VH)を有し、続いて、多数の定常ドメインを有する。各軽鎖は、一端に可変ドメイン(VL)、他端に定常ドメインを有する。軽鎖の定常ドメインは、重鎖の第1の定常ドメインと整列し、軽鎖の可変ドメインは、重鎖の可変ドメインと整列する。特定のアミノ酸残基が、軽鎖可変ドメインと重鎖可変ドメインとの間の界面を形成すると考えられる。

20

【0061】

「可変領域(又はドメイン)」「軽鎖の可変領域(VL)、重鎖の可変領域(VH)とは、本明細書で使用するとき、抗体の抗原に対する結合に直接関与する軽鎖領域及び重鎖領域の対のそれぞれを意味する。可変軽鎖領域及び可変重鎖領域は同じ一般構造を有し、各領域は、配列が広く保存されており、3つの相補性決定領域、CDRによって接続されている4つのフレームワーク(FR)領域を含む。

30

【0062】

用語「抗体の抗原結合部分」とは、抗体の抗原結合に関与するアミノ酸残基を指す。抗体の抗原結合部分は、好ましくは、「相補性決定領域」又は「CDR」からのアミノ酸残基を含む。CDR配列は、Kabateal, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)に従って定義される。この付番システムを使用すると、実際の直鎖状アミノ酸配列は、可変領域のFR又はCDRの短縮又はこれらへの挿入に対応する、より少ない又は追加のアミノ酸を含有する場合がある。例えば、重鎖可変領域は、H2の残基52の後の1つのアミノ酸挿入(Kabatによれば残基52a)及び重鎖FR残基82の後に挿入された残基(例えば、Kabatによれば残基82a、3082b、及び82c等)を含んでいてよい。抗体の配列の相同性領域において「標準的な」Kabateal付番配列とアラインメントすることによって、所与の抗体についての残基のKabateal付番を決定することができる。

40

【0063】

「定常ドメイン(定常部分)」は、抗体の抗原に対する結合には直接関与しないが、例

50

例えば、エフェクター機能も発揮する。ヒトIgG1に対応する重鎖定常領域を 1鎖と呼ぶ。ヒトのIgG3に対応する重鎖定常領域を 3鎖と呼ぶ。ヒト定常重鎖は、Kabat, E. A. et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed., Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)及びBrueggemann, M., et al., J. Exp. Med. 166 (1987) 1351 - 1361; Love, T. W., et al., Methods Enzymol. 178 (1989) 515 - 527によって詳細に記載されている。IgG1又はIgG3型の定常ドメインは、Asn297でグリコシル化されている。本発明に係る「Asn297」とは、Fc領域の約297位に位置するアミノ酸アスパラギンを意味し；抗体のわずかな配列多様性に基づいて、Asn297は数アミノ酸上流又は下流（通常は+3アミノ酸以下）に位置する場合もある。

10

【0064】

用語「抗体エフェクター機能（複数可）」又は「エフェクター機能」は、本明細書で使用する時、IgGのFcエフェクタードメイン（複数可）（例えば、免疫グロブリンのFc領域）によって媒介される機能を指す。このような機能は、例えば、Fcエフェクタードメイン（複数可）が貪食活性若しくは溶解活性を有する免疫細胞のFc受容体に結合するか、又はFcエフェクタードメイン（複数可）が補体系の構成要素に結合することによって発揮され得る。典型的なエフェクター機能は、ADCC、ADCP、及びCDCである。「抗体断片」とは、インタクトな抗体が結合する抗原に結合する前記インタクトな抗体の一部を含む、インタクトな抗体以外の分子を指す。抗体断片の例としては、Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂；ダイアボディ；線形抗体；一本鎖抗体分子（例えば、scFv）；及び抗体断片から形成される多特異性抗体が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0065】

「抗体依存性細胞媒介性細胞傷害」及び「ADCC」とは、FcRを発現している非特異的細胞傷害性細胞（例えば、ナチュラルキラー（NK）細胞、好中球、及びマクロファージ）が、標的細胞に結合した抗体を認識し、その後、標的細胞の溶解を引き起こす細胞媒介反応を指す。ADCCを媒介するための主な細胞であるNK細胞は、FcγRIIIのみを発現するが、単球は、FcγRI、FcγRII、及びFcγRIIIを発現する。造血細胞におけるFCRの発現は、Ravetch, and Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9 (1991) 457 - 492の464ページの表3にまとめられている。用語「抗体依存性細胞貪食作用」及び「ADCP」とは、免疫グロブリンのFc領域に結合する貪食性免疫細胞（例えば、マクロファージ、好中球、及び樹状細胞）によって、抗体で被われた細胞の全体又は一部が内部移行するプロセスを指す。

30

【0066】

「C1q」は、免疫グロブリンのFc領域に対する結合部位を含むポリペプチドである。C1qは、2つのセリンプロテアーゼC1r及びC1sと共に、補体依存性細胞傷害（CDC）経路の最初の構成要素である複合体C1を形成する。Fluman C1qは、例えば、Quidel (San Diego, California) から商業的に購入することができる。

40

【0067】

抗体の「クラス」とは、その重鎖が保有している定常ドメイン又は定常領域の種類を指す。抗体の5つの主なクラス：IgA、IgD、IgE、IgG、及びIgMが存在し、これらのうちの幾つかは、サブクラス（アイソタイプ）、例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA5、及びIgA2に更に分類することができる。免疫グロブリンの様々なクラスに対応する重鎖定常ドメインは、それぞれ、 μ 、 δ 、 ϵ 、 γ 、及び α と呼ばれる。

【0068】

剤、例えば、医薬製剤の「有効量」とは、所望の治療的又は予防的成果を達成するのに

50

必要な投与量で、必要な期間有効な量を指す。

【0069】

用語「Fc領域」は、本明細書では、定常領域の少なくとも一部を含有する免疫グロブリン重鎖のC末端領域を定義するために用いられる。この用語は、ネイティブ配列のFc領域及びバリエーションのFc領域を含む。

【0070】

本明細書において特に指定しない限り、Fc領域又は定常領域におけるアミノ酸残基の付番は、Kabat, et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)に記載されている通り、EUインデックスとも呼ばれるEU付番システムに従う。

10

【0071】

「バリエーションのFc領域」は、本明細書で定義される少なくとも1つの「アミノ酸改変」により「ネイティブ」又は「野生型」配列のFc領域とは異なるアミノ酸配列を含む。

【0072】

用語「Fcバリエーション」とは、本明細書で使用するとき、Fcドメインに改変を含むポリペプチドを指す。本発明で論じる全ての位置について、EUインデックスに従って付番が行われる。EUインデックス又はKabatのようなEUインデックス又はEU付番スキームは、EU抗体の付番を指す(Edelman, et al., Proc Natl Acad Sci USA 63 (1969) 78-85、全体が参照により本明細書に採用される)。改変は、付加、欠失、又は置換であってよい。置換は、天然に存在するアミノ酸及び天然には存在しないアミノ酸を含み得る。バリエーションは、非天然のアミノ酸を含んでいてもよい。

20

【0073】

用語「Fc領域含有ポリペプチド」とは、Fc領域を含む抗体又はイムノアドヘシン(以下の定義を参照)等のポリペプチドを指す。

【0074】

用語「Fc受容体」又は「FcR」は、抗体のFc領域に結合する受容体を説明するために使用される。IgG抗体に結合するFcR(ガンマ受容体)は、FcγRI、FcγRII、及びFcγRIIIサブクラスを受容体を含み、これら受容体の対立遺伝子バリエーション及びオルタナティブスプライシングされた形態も含まれる。FcγRII受容体は、FcγRIIA(「活性化受容体」)及びFcγRIIB(「抑制性受容体」)を含み、これらは、主にその細胞質ドメインが異なる類似のアミノ酸配列を有する。活性化受容体FcγRIIAは、その細胞質ドメインに免疫受容体チロシン系活性化モチーフ(ITAM)を含有する。抑制性受容体FcγRIIBは、その細胞質ドメインに免疫受容体チロシン系抑制モチーフ(ITIM)を含有する(Daeron, M., Annu. Rev. Immunol. 15 (1997) 203-234における概説を参照)。FcRについては、Ravetch, and Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9 (1991) 457-492; Capel, et al., Immunomethods 4 (1994) 25-34; 及びde Flaas, et al., J. Lab. Clin. Med. 126 (1995) 330-41に概説されている。将来的に同定されるであろうものを含む他のFcRも、本明細書における用語「FcR」に包含される。また、この用語は、母体のIgGを胎児に移行させる役割を担う新生児型受容体FcRnも含む(Guyer, et al., J. Immunol. 117 (1976) 587及びKim, et al., J. Immunol. 24 (1994) 249)。「IgG Fcリガンド」とは、本明細書で使用するとき、IgG抗体のFc領域に結合してFc/Fcリガンド複合体を形成する、任意の生物由来の分子、好ましくはポリペプチドを意味する。Fcリガンドは、FcγR、FcγR、FcγR、FcRn、Clq、C3、マンナン結合レクチン、マンノース受容体、ブドウ球菌プロテインA、連鎖球菌プロテインG、及びウイル

30

40

50

スFcγRを含むが、これらに限定されない。また、Fcリガンドは、FcγRと相同であるFc受容体のファミリーであるFc受容体ホモログ(FcRH)も含む(Davis, et al., Immunological Reviews 190(2002)123-136、全体が参照により本明細書に援用される)。Fcリガンドは、Fcに結合する未発見の分子も含み得る。特に、IgGのFcリガンドは、FcRn及びFcガンマ受容体である。「Fcリガンド」とは、本明細書で使用するとき、抗体のFc領域に結合してFc/Fcリガンド複合体を形成する、任意の生物由来の分子、好ましくはポリペプチドを意味する。「Fcガンマ受容体」、「FcγR」、又は「FcγR」とは、本明細書で使用するとき、IgG抗体のFc領域に結合し、FcγR遺伝子によってコードされているタンパク質のファミリーの任意のメンバーを意味する。ヒトでは、このファミリーは、アイソフォームFcγRIIA、FcγRIIB、及びFcγRIICを含むFcγRI(CD64); アイソフォームFcγRIIA(アロタイプH131及びR131を含む)、FcγRIIB(FcγRIIB-1及びFcγRIIB-2を含む)、及びFcγRIICを含むFcγRII(CD32); 並びにアイソフォームFcγRIIA(アロタイプV158及びF158を含む)及びFcγRI11b(アロタイプFcγRIIB-NA1及びFcγRIIB-NA2を含む)を含むFcγRIII(CD16)(Jefferys, et al., Immunol Lett 82(2002)57-65、全体が参照により本明細書に援用される)に加えて、任意の未発見のヒトFcγR又はFcγRのアイソフォーム若しくはアロタイプを含むが、これらに限定されない。FcγRは、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、及びサルを含むがこれらに限定されない、任意の生物由来であってよい。マウスFcγRは、FcγRI(CD64)、FcγRII(CD32)、FcγRIII(CD16)、及びFCγRIII-2(CD16-2)に加えて、任意の未発見のマウスFcγR又はFcγRのアイソフォーム若しくはアロタイプを含むが、これらに限定されない。

【0075】

「FcRn」又は「新生児型Fc受容体」とは、本明細書で使用するとき、IgG抗体のFc領域に結合し、FcRn遺伝子によって少なくとも部分的にコードされているタンパク質を意味する。FcRnは、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、及びサルを含むがこれらに限定されない、任意の生物由来であってよい。当技術分野において公知である通り、機能的なFcRnタンパク質は、重鎖及び軽鎖と称されることの多い2つのポリペプチドを含む。軽鎖は、 γ -2-ミクログロブリンであり、重鎖は、FcRn遺伝子によってコードされている。本明細書において特に断りのない限り、FcRn又はFcRnタンパク質は、FcRn重鎖と γ -2-ミクログロブリンとの複合体を指す。

【0076】

参照抗体と「同じエピトープに結合する抗体」とは、競合アッセイにおいて、参照抗体のその標的抗原への結合をブロックする抗体を指す。同じ標的抗原に結合する2つの抗体のエピトープが重複している可能性は、競合試験系を用いて検出することができる。この目的のために、例えば、酵素免疫アッセイを用いて、固定化された標的抗原に対する結合について新規の抗体が既知の抗体と競合する程度を試験する。この目的のために、適切に固定化された標的抗原を、標識された形態の既知の抗体及び過剰の対象抗体と共にインキュベートする。結合した標識を検出することによって、対象抗体が既知の抗体を結合部位(=エピトープ)から変位させることができる程度を容易に確認することができる。既知の抗体を参照して、同じ濃度又はより高濃度、好ましくは10倍過剰の対象抗体の場合において、10%超、好ましくは20%超が変位する場合、エピトープの重複が存在する。これは、対象抗体が既知の抗体と同じエピトープに結合することを意味する。

【0077】

イムノアッセイは、当業者に周知である。このようなアッセイを実行する方法並びに実用的な用途及び手順については、関連する教科書にまとめられている。関連する教科書の例は、Practice and theory of enzyme immunoassays, Burdon, R.H. and v. Knippenberg, P.H. (ed

10

20

30

40

50

s.), Elsevier, Amsterdam (1990) pp. 221 - 278 における Tijssen, R, Preparation of enzyme-antibody or other enzyme-macromolecule conjugates; 及び Methods in Enzymology, Colowick, S.P. and Caplan, N.O. (eds.), Academic Press, dealing with immunological detection methods の様々な巻、特に 70、73、74、84、92、及び 121 巻である。

【0078】

用語「エピトープ」とは、本明細書内で使用するとき、抗体に特異的に結合することができるタンパク質の決定基を意味する。エピトープは、通常、アミノ酸又は糖の側鎖等の分子の化学的に活性な表面群からなり、通常、特定の三次元構造特性及び特定の電荷特性を有する。高次構造エピトープ及び非高次構造エピトープは、変性溶媒の存在下において、前者への結合は失われるが、後者への結合は失われえないという点で区別される。エピトープが属する抗原のサイズに応じて、抗原1つあたり1つを超えるエピトープが利用可能である場合もあり、その結果、同様に、抗原1つあたり1つを超える抗体結合部位 (= エピトープ) が存在する可能性がある。

10

【0079】

「免疫複合体」とは、化学療法剤、薬物、成長阻害剤、毒素、別の抗体、又は放射性同位元素等の1つ以上の細胞傷害性剤とコンジュゲートした抗体を意味する。

【0080】

「抗体断片」は、完全長の抗体の一部、好ましくはその可変領域、又は少なくともその抗原結合部位を含む。抗体断片の例としては、ダイアボディ、Fab断片、及び一本鎖抗体分子が挙げられる。scFv抗体は、例えば、Fluston, J.S., Methods in Enzymol. 203 (1991) 46 - 88 に記載されている。

20

【0081】

用語「モノクローナル抗体」又は「モノクローナル抗体組成物」は、本明細書で使用するとき、単一アミノ酸組成の抗体分子の調製物を指す。

【0082】

用語「ヒト化抗体」又は「抗体のヒト化型」とは、抗体を遺伝子操作した結果、重鎖及び軽鎖の両方がヒト化された抗体を指す。ヒト化鎖は、典型的には、全体として分析すると、原種の生殖系列配列よりもヒトの生殖系列配列に近い相同性を有するように、V領域のアミノ酸配列が変化している鎖である。ヒト化の評価は、方法論自体ではなく、得られたアミノ酸配列に基づいて行われる。

30

【0083】

用語「標的又は抗標的抗体に対して特異的に結合する」とは、本明細書で使用するとき、ELISAによって測定される、それぞれの抗原(標的)又は抗原発現細胞への抗体の結合を指し、当該ELISAは、好ましくは、それぞれの抗原を固体支持体にコーティングし、それぞれの抗原又はタンパク質と免疫複合体を形成することを可能にする条件下で当該抗体を添加し、本発明に係る抗体に結合する二次抗体及びペルオキシダーゼに媒介される発色を用いて光学密度値(OD)を測定することによって当該免疫複合体を検出することを含む。

40

【0084】

本発明に係る用語「抗原」とは、免疫に使用される抗原、又はそのタンパク質配列の一部として当該抗原を含むタンパク質を指す。例えば、免疫には、タンパク質の細胞外ドメインの断片(例えば、最初の20アミノ酸)を使用してよく、検出/アッセイ等には、タンパク質の細胞外ドメイン又は完全長タンパク質を使用してよい。

【0085】

本明細書における用語「特異的に結合する」又は「特異的に認識される」とは、抗体が抗原に対して認識できる親和性を示し、好ましくは、著しい交差反応性を示さないことを意味する。

50

【 0 0 8 6 】

「認識できる」結合親和性は、少なくとも 10^{-7} M、具体的には少なくとも 10^{-8} M、より具体的には少なくとも 10^{-9} M、又は更により具体的には少なくとも 10^{-10} M の親和性で結合することを含む。

【 0 0 8 7 】

「著しい交差反応性を示さない」抗体とは、望ましくない他のタンパク質とは認識できるほど結合しないものである。特異的な結合は、例えば E L I S A 等の競合結合アッセイによって、このような結合を判定するための任意の当技術分野において認められている手段に従って判定することができる。全てのタンパク質の用語は、本明細書で使用するとき、ヒトのタンパク質を指す。別の種のタンパク質を意味する場合は、その旨を明示する。

10

【 0 0 8 8 】

用語「がん」は、本明細書で使用するとき、例えば、肺がん、非小細胞肺 (N S C L) がん、細気管支肺胞細胞肺がん、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭頸部のがん、皮膚又は眼球内のメラノーマ、子宮がん、卵巣がん、直腸がん、肛門部のがん、胃がん (s t o m a c h c a n c e r)、胃がん (g a s t r i c c a n c e r)、結腸がん、乳がん、子宮がん、卵管のがん腫、子宮内膜のがん腫、子宮頸部のがん腫、膣のがん腫、外陰のがん腫、ホジキン病、食道のがん、小腸のがん、内分泌系のがん、甲状腺のがん、副甲状腺のがん、副腎のがん、軟部組織の肉腫、尿道のがん、陰茎のがん、前立腺がん、膀胱のがん、腎臓又は尿管のがん、腎細胞がん腫、腎盂のがん腫、中皮腫、肝細胞がん、胆道がん、中枢神経系 (C N S) の新生物、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、多形神経膠芽腫、星状細胞腫、神経鞘腫、上衣腫、髄芽腫、髄膜腫、扁平上皮がん腫、下垂体腺腫、リンパ腫、リンパ球性白血病であってよく、上記がんのいずれかの難治性型、又は上記がんの1つ以上の組み合わせも含まれる。好ましくは、このようながんは、乳がん、結腸がん、肺がん、又は膵臓がんである。

20

【 0 0 8 9 】

本発明の状況において、追加の他の細胞傷害剤、化学療法剤、若しくは抗がん剤、又はこのような剤の効果を強化する化合物を、上記で定義された C D R を有する抗体との H E R 2 陽性がん又は H E R 2 陽性がんの転移の併用治療において使用してよい。

【 0 0 9 0 】

このような剤としては、例えば、アルキル化剤、又はアルキル化作用を有する剤、例えば、シクロホスファミド (C T X ; 例えば、 c y t o x a n (登録商標)) が挙げられる。

30

【 0 0 9 1 】

本発明の状況において、抗ホルモン剤を、上記で定義された C D R を有する抗体との H E R 2 陽性がん又は H E R 2 陽性がんの転移の併用治療において使用してよい。本明細書で使用するとき、用語「抗ホルモン剤」は、腫瘍に対するホルモン作用を調節又は阻害するように作用する天然又は合成の有機又はペプチド化合物を含む。

【 0 0 9 2 】

本発明の状況において、追加の抗増殖剤を、上記で定義された C D R を有する抗体との H E R 2 陽性がん又は H E R 2 陽性がんの転移の併用治療において使用してよい。

【 0 0 9 3 】

本発明の状況において、有効量の電離放射線を照射してもよい、及び/又は放射線医薬品を、上記で定義された C D R を有する抗体との H E R 2 陽性がん又は H E R 2 陽性がんの転移の併用治療において使用してよい。

40

【 0 0 9 4 】

本発明は、更に、薬学的に許容される担体と、本発明に係る第2の薬剤と組み合わせられた、上記で定義された C D R を有する抗体の治療有効量とを含む医薬組成物に関する。当該医薬組成物は、本発明に係る H E R - 2 媒介疾患を治療する方法において患者に投与することができる。

【 0 0 9 5 】

また、本発明は、医薬組成物を患者に投与することも包含する。医学分野では周知であ

50

る通り、任意の一人の患者に対する投与量は、患者の体格、体表面及び面積、年齢、投与される具体的な化合物、性別、投与の時間及び経路、全身健康状態、並びに同時に投与されている他の薬物を含む多くの要因に依存する。治療される病態の種類及び重症度に応じて、約 $1 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 15 \text{mg} / \text{kg}$ の活性成分を、例えば 1 回以上の分割投与又は持続注入によって、それを必要としている患者に投与してよい。典型的な日用量は、上述の要因に依存して、約 $1 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 100 \text{mg} / \text{kg}$ の範囲であってよい。数日間又はそれ以上にわたって繰り返し投与する場合、治療される病態に応じて、疾患又は症状の所望の抑制が生じるまで治療を持続する。組成物は、任意の好適な経路、例えば、非経口、皮下、鼻腔内、血管内、静脈内、動脈内、又は髄腔内への注射又は注入によって投与することができる。進行は、定期的に評価することによってモニタリングすることができる。本発明の組成物は、局所又は全身に投与してよい。非経口投与するための調製物としては、無菌の水性又は非水性の溶液、懸濁液、及びエマルジョンが挙げられる。非水性溶媒の例は、プロピレン、グリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油等の植物油、及びオレイン酸エチル等の注射用有機エステルである。水性担体としては、水、アルコール/水溶液、エマルジョン、又は懸濁液が挙げられ、生理食塩水及び緩衝媒体も含まれる。非経口ビヒクルとしては、塩化ナトリウム溶液、リンゲルデキストロース、デキストロース及び塩化ナトリウム、乳酸化リンゲル、又は固定油が挙げられる。静脈内ビヒクルとしては、液体及び栄養素の補給液、電解質の補給液（リンゲルデキストロースをベースにしたもの等）等が挙げられる。また、防腐剤、並びに例えば抗菌剤、抗酸化剤、キレート剤、及び不活性ガス等の他の添加剤が存在していてもよい。

10

20

【0096】

また、本発明は、上記で定義された CDR を有する抗体と、第 2 の剤と、第 2 の剤による単剤療法に応答しない HER2 陽性がん罹患している患者に上記で定義された CDR を有する抗体及び第 2 の剤を共投与することをユーザに指示する添付文書とを含むキットに関する。

【0097】

実施した実験及び得られた結果を含む以下の実施例及び図面は、説明のためだけに提供されるものであり、本発明の教示を限定するものとして解釈されるべきではない。

【実施例】

【0098】

実施例 1：KPL-4 細胞株に対するアポトーシス誘導

アポトーシスの誘導を分析するために、その後インビトロアネキシン V 染色アッセイを行った。KPL-4 細胞を 2 mL の培地に播種し（ 4×10^4 細胞/ウェル）、処理前に 72 時間インキュベートし、続いて、 $5 \mu\text{g} / \text{mL}$ の抗体又はコントロールとしてのアッセイ培地と共に 37 で 72 時間インキュベートした。ポジティブコントロールとして 2 mM のカンプトテシンを使用した（24 時間インキュベート）。細胞及び上清を収集し、遠心分離し、PBS で洗浄した。その後、予冷した結合バッファ（0, 1 M HEPES、1.4 M NaCl、25 mM CaCl₂）に細胞を再懸濁させ、アネキシン（ImmunoTools 製の アネキシン V FITC コンジュゲート）と混合し、氷上/暗所で 20 分間インキュベートした。死細胞の染色には、DRAQ7 を使用した（氷上/暗所で 7 分間インキュベート）。フローサイトメリー分析によって、アネキシン染色を判定した。試験した MAB270 は、トラスツズマブとは対照的に、比類なく強いアポトーシス誘導を示す。抗体は、ポジティブコントロールであるカンプトテシンと比較してより多数の KPL-4 細胞においてアポトーシスを誘導することができるが、トラスツズマブの示す活性はより低い（図 1）。

30

40

【0099】

実施例 2：KPL-4 乳がん異種移植モデルにおける抗腫瘍効果

MAB270 単独及びトラスツズマブとの組み合わせの抗腫瘍効果を、ベルツズマブと組み合わせたトラスツズマブと比較して評価するために、乳がん異種移植モデルを適用した。6～8 週齢の雌 SCID ベージュマウス（Charles River Labora

50

tories)に、 3×10^6 個のKPL-4腫瘍細胞を乳房内脂肪パッド注入した。腫瘍細胞の注入は、実験の0日目にあたる。担癌マウスを約 100 cm^3 の腫瘍サイズに応じて層別化し(各群 $n=8$)、15日目に処理を開始した。試験した抗体は全て同じバッファ(20 mMヒスチジン、140 mM NaCl、pH 6.0)中で提供した。ビヒクル群には、週1回基準バッファを腹腔内(i.p.)投与した。MAB270を 30 mg/kg の負荷用量でi.p.投与し、続いて、週1回 15 mg/kg の維持用量を投与した。MAB270とトラスツズマブとの組み合わせ又はトラスツズマブとベルツズマブとの組み合わせは、単剤療法と同じ用量レジメン及びスケジュールで投与した。実験全体にわたって、動物の体重及び腫瘍体積を週2回測定した。腫瘍の体積が 1.5 cm^3 に達したとき、瀕死の状態になったとき、又は体重が減少したときに、マウスを殺した。

10

【0100】

33日目にコントロール動物の腫瘍が平均腫瘍体積 1.0 cm^3 に達し、33日目以降は個々のマウスを殺しなけりばならなかつた。週1回 15 mg/kg のMAB270のみで3サイクル処理したところ(最初のサイクルは 30 mg/kg)、ビヒクル群と比較して腫瘍成長が著しく減少し(図2)、腫瘍の体積が原因でマウスを殺しなけりばならなくなるまでの生存期間が著しく長くなつた(図4)。併用療法による処理では、コントロールと比較して、腫瘍の成長が著しく阻害された(図2)。MAB270及びトラスツズマブの組み合わせ(週1回各 15 mg/kg を8サイクル;最初は 30 mg/kg)は、コントロール及びMAB270単剤療法に比べて優れており(図2)、腫瘍の体積が原因でマウスを殺しなけりばならなくなるまでの生存期間が長くなつた。更に、この併用療法は、トラスツズマブ及びベルツズマブの組み合わせと比較して、有意に改善された有効性を示した(図3)。MAB270+トラスツズマブで処理した群では、個々のマウスが腫瘍の退縮を示したが、トラスツズマブ+ベルツズマブで処理した群では、腫瘍の体積が原因で個々のマウスを殺しなけりばならなくなつた(図4)。

20

【0101】

実施例3:エピトープマッピング

抗HER2モノクローナル抗体であるトラスツズマブ、ベルツズマブ、及びB100の、HER2の完全長細胞外ドメイン又はHER2の異なるサブドメインへの結合を、生化学的ELISAにおいて試験した。組換えHer2ドメイン(完全長ECDはBiozolから購入、ECDドメインはMab Discoveryで製造)を、室温で1時間、PBS中最適化された濃度($0.25 \sim 1 \text{ mg/mL}$)で384ウェルNunc(商標)Maxisorp(商標)プレートにコーティングした。洗浄バッファ(PBS、0.1% Tween)で3回洗浄した後、プレートを室温で1時間、PBS、2% BSA、0.05% Tweenでブロッキングした。プレートを洗浄バッファで再度3回洗浄し、PBS、0.5% BSA、0.05% Tween中 $10 \mu\text{g/mL}$ の濃度の抗体を室温で1時間インキュベートした。洗浄バッファで3回洗浄した後、ELISAバッファで1:5000希釈したヤギ由来の抗ヒトペルオキシダーゼ結合種特異的Fab2断片(AbD Serotec) $12.5 \mu\text{L}$ と共にウェルを室温で1時間インキュベートした。ウェルを洗浄バッファで6回洗浄し、 $15 \mu\text{L}$ /ウェルのTMB基質溶液(Invitrogen)を添加した。室温で10分後、1ウェルあたり $15 \mu\text{L}$ の停止液(1M塩酸)を添加し、Tecan M1000マイクロプレートリーダーを用いて 450 nm 及び 620 nm の波長における吸光度を測定した。

30

40

【0102】

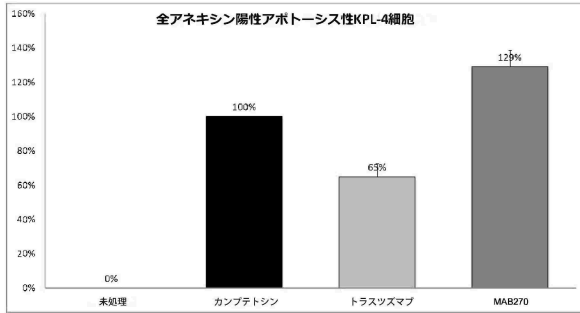
全ての抗体が、HER2の完全長細胞外ドメイン(ECD)への結合を示す。サブドメインIVに結合すると報告されているトラスツズマブについては、サブドメインIII及びIVを含有する融合タンパク質に対してのみ結合を観察することができた。トラスツズマブは、サブドメインIにもサブドメインIIIにも結合しない。ベルツズマブは、試験したHER2ドメインI、III、又はIVのいずれにも結合しない。ベルツズマブは、ドメインIIに結合すると報告されている。図5に示した結果から、B100抗体はサブドメインIIIに結合すると考えることができる。完全長ECD、ドメインIII、及び

50

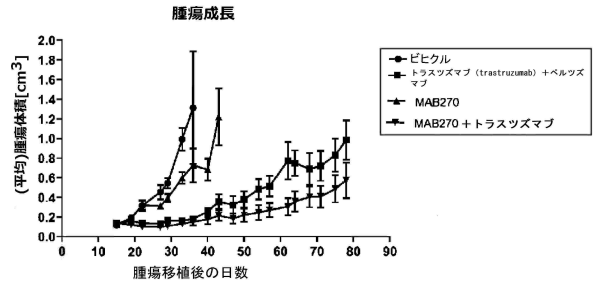
ドメイン I I I - I V 融合タンパク質について結合を観察することができたが、サブドメイン I に対する結合は観察されなかった。E L I S A 結合アッセイは、B 1 0 0 がペルツズマブ及びトラスツズマブのサブドメインとは異なる、H E R 2 の新規エピトープに結合していることを示す。

【 図 面 】

【 図 1 】

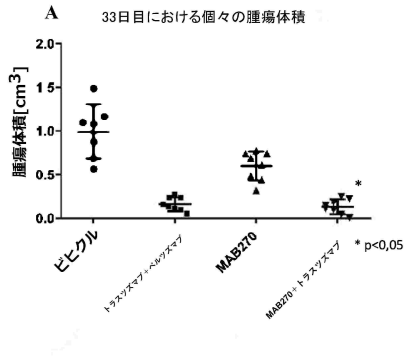


【 図 2 】

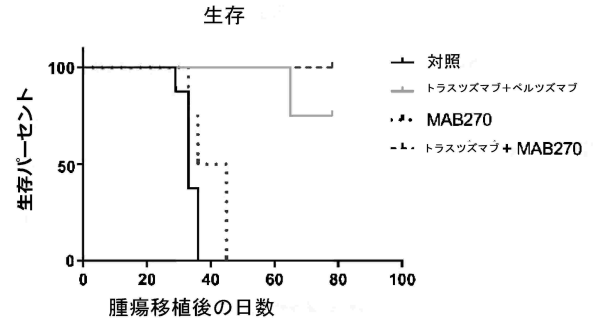


10

【 図 3 】

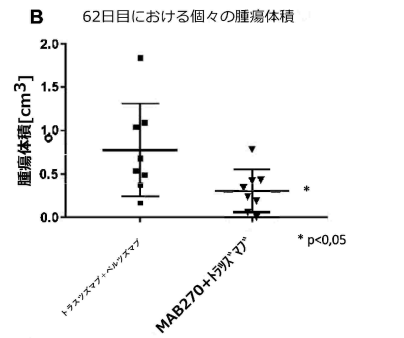


【 図 4 】



20

【 図 3 】

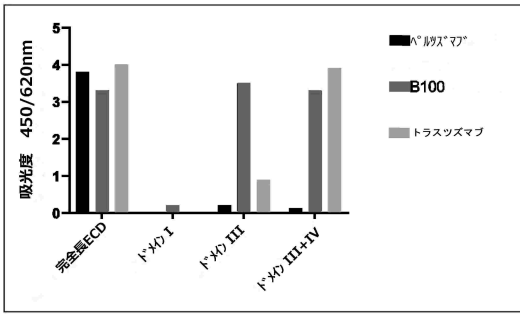


30

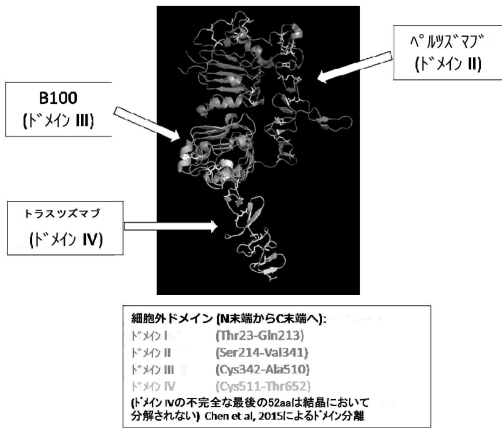
40

50

【 図 5 】



10



20

【 配列表 】

0007660074000001.app

30

40

50

フロントページの続き

- (51)国際特許分類 F I
C 1 2 N 15/13 (2006.01) C 1 2 N 15/13
- (74)代理人 100137729
弁理士 赤井 厚子
- (72)発明者 フィッシャー、シュテファン
ドイツ国、8 2 3 9 8 ボリング、タッシローシュトラッセ 2、エムエービー ディスカバリー
ゲーエムベーハー内
- 審査官 松田 芳子
- (56)参考文献 国際公開第 2 0 1 7 / 1 9 1 3 2 7 (W O , A 2)
特表 2 0 1 6 - 5 1 8 3 6 8 (J P , A)
特表 2 0 1 3 - 5 3 4 8 0 9 (J P , A)
特表 2 0 1 0 - 5 4 0 4 6 0 (J P , A)
Cancer Res. , 2009年 , vol.69, no.24 , p.9330-9336
J. Clin. Oncol. , 2010年 , vol.28 , p.1138-1144
J. Transl. Med. , 2020年 , vol.18, no.1 , article 316
- (58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)
C 0 7 K 1 6 / 0 0
C 1 2 N 1 5 / 0 9
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T
N)