

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-535034

(P2024-535034A)

(43)公表日 令和6年9月26日(2024.9.26)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	D Z N A 4 C 0 8 4
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N 4 C 0 8 5
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	4 C 2 0 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	4 H 0 4 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全58頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2024-516626(P2024-516626)	(71)出願人	510214045 ザイムワークス ビーシー インコーポレイテッド
(86)(22)出願日	令和4年9月15日(2022.9.15)		カナダ ブイ5ティール 1ジー4 プリテ
(85)翻訳文提出日	令和6年4月11日(2024.4.11)		イッシュ コロンビア州 パンクーパー
(86)国際出願番号	PCT/CA2022/051375		イースト フォース アベニュー 1 1 4
(87)国際公開番号	WO2023/039672		スイート 8 0 0
(87)国際公開日	令和5年3月23日(2023.3.23)	(74)代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(31)優先権主張番号	63/244,690	(74)代理人	100205707 弁理士 小寺 秀紀
(32)優先日	令和3年9月15日(2021.9.15)	(74)代理人	100160923 弁理士 山口 裕孝
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100119507 弁理士 刑部 俊
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗HER2バイパラトピック抗体による癌治療方法

(57)【要約】

治療される対象の体重に基づいた2段階固定投与レジメンを使用する、HER2発現癌を有する対象の抗HER2バイパラトピック抗体による治療方法を記載する。化学療法剤及び/又はPD-1阻害剤、例えば抗PD-1抗体との併用療法も記載する。

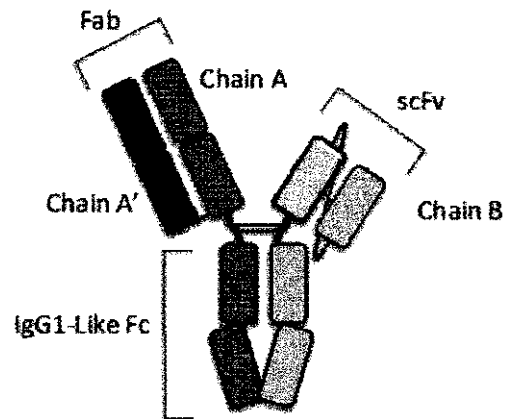


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

HER2 発現癌を有する対象の治療方法であって、前記方法が、前記対象に有効量の抗 HER2 バイパラトピック抗体を投与することを含み、前記有効量が、2 段階 (2 - t i e r e d) 固定投与レジメンに従って投与され、前記 2 段階固定投与レジメンが、固定された時間間隔で、体重が用量カットオフ体重未満の対象に低い固定用量を投与し且つ体重が前記用量カットオフ体重以上の対象に高い固定用量を投与することを含む、前記方法。

【請求項 2】

前記低い固定用量が約 600 mg であり、前記高い固定用量が約 800 mg であり、前記用量カットオフ体重が 70 kg であり、前記固定された時間間隔が 1 週間ごと (Q W) である、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

前記低い固定用量が約 800 mg であり、前記高い固定用量が約 1200 mg であり、前記用量カットオフ体重が 70 kg であり、前記固定された時間間隔が 1 週間ごと (Q W) である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記低い固定用量が約 800 mg であり、前記高い固定用量が約 1000 mg であり、前記用量カットオフ体重が 70 kg であり、前記固定された時間間隔が 1 週間ごと (Q W) である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記低い固定用量が約 1800 mg であり、前記高い固定用量が約 2200 mg であり、前記用量カットオフ体重が 70 kg であり、前記固定された時間間隔が 2 週間ごと (Q 2 W) である、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 6】

前記低い固定用量が約 1200 mg であり、前記高い固定用量が約 1600 mg であり、前記用量カットオフ体重が 70 kg であり、前記固定された時間間隔が 2 週間ごと (Q 2 W) である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記低い固定用量が約 1200 mg であり、前記高い固定用量が約 1800 mg であり、前記用量カットオフ体重が 70 kg であり、前記固定された時間間隔が 3 週間ごと (Q 3 W) である、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 8】

前記低い固定用量が約 1800 mg であり、前記高い固定用量が約 2400 mg であり、前記用量カットオフ体重が 70 kg であり、前記固定された時間間隔が 3 週間ごと (Q 3 W) である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記抗 HER2 バイパラトピック抗体が、

(a) それぞれ配列番号 32、34 及び 33 に示す、CDR 配列 CDRH1、CDRH2 及び CDRH3、並びにそれぞれ配列番号 22、24 及び 23 に示す、CDR 配列 CDR L1、CDR L2 及び CDR L3 を含む、第 1 の抗原結合ドメインと、

40

(b) それぞれ配列番号 56、57 及び 58 に示す、CDR 配列 CDRH1、CDRH2 及び CDRH3、並びにそれぞれ配列番号 53、54 及び 55 に示す、CDR 配列 CDR L1、CDR L2 及び CDR L3 配列を含む、第 2 の抗原結合ドメインとを含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

前記第 1 の抗原結合ドメインが Fab であり、前記第 2 の抗原結合ドメインが scFv である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記抗 HER2 バイパラトピック抗体が、

(a) 配列番号 31 に示す配列を含む重鎖可変領域 (V H)、及び配列番号 21 に示す

50

配列を含む軽鎖可変領域（V L）を含む、第 1 の抗原結合ドメインと、

（b）配列番号 5 2 に示す V H 配列、及び配列番号 5 1 に示す V L 配列を含む、第 2 の抗原結合ドメインと

を含む、請求項 9 又は 1 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 2】

前記抗 H E R 2 バイパロトピック抗体が、配列番号 3 0 に示す配列を含む重鎖 H 1、配列番号 5 0 に示す配列を含む重鎖 H 2、及び配列番号 2 0 に示す配列を含む軽鎖 L 1 を含む、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記 H E R 2 発現癌が固形腫瘍である、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法。 10

【請求項 1 4】

前記 H E R 2 発現癌が、乳癌、胆道癌、胃食道腺癌（G E A）、胃食道接合部癌（G E J）、胃癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮頸癌、非小細胞肺癌（N S C L C）、肛門癌又は結腸直腸癌（C R C）である、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記 H E R 2 発現癌が胃食道腺癌（G E A）である、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記対象が、抗 H E R 2 標的療法であるトラスツズマブ、ペルツズマブ、T - D M 1 又は E n h e r t u（商標）（f a m - トラスツズマブデルクステカン - n x k i）のうちの 1 つ又は複数による事前治療を受けている、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の方法。 20

【請求項 1 7】

前記対象が抗 H E R 2 標的療法による事前治療を受けていない、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記対象が、化学療法剤による事前の全身治療を受けていない、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記癌が転移性である、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の方法。 30

【請求項 2 0】

前記癌が局所進行性である、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記癌が、免疫組織化学（I H C）による測定では、H E R 2 3 +、H E R 2 2 + / 3 +、H E R 2 2 + 又は H E R 2 1 + であり、蛍光 i n s i t u ハイブリダイゼーション（F I S H）又は i n s i t u ハイブリダイゼーション（I S H）による測定では、遺伝子増幅されている、請求項 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記癌が、免疫組織化学（I H C）による測定では、H E R 2 3 +、H E R 2 2 + / 3 + 又は H E R 2 2 + 又は H E R 2 1 + であり、蛍光 i n s i t u ハイブリダイゼーション（F I S H）又は i n s i t u ハイブリダイゼーション（I S H）による測定では、H E R 2 遺伝子増幅を伴う又は伴わない、請求項 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の方法。 40

【請求項 2 3】

前記癌が、I H C による測定では H E R 2 3 + であり、H E R 2 遺伝子増幅を伴う又は伴わない、請求項 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記癌が、I H C による測定では H E R 2 2 + であり、F I S H 又は I S H による測定では、H E R 2 遺伝子増幅を伴う、請求項 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記バイパトピック抗体が1つ又は複数の化学療法レジメンと組み合わせて投与される、請求項1～24のいずれか1項に記載の方法。

【請求項26】

前記化学療法レジメンが、mFOLFOX6（5-FU及びロイコボリン+オキサリプラチン）、CAPOX（カペシタピン+オキサリプラチン）又はFP（フルオロウラシル[5-FU]+シスプラチン）を含む、請求項25に記載の方法。

【請求項27】

前記化学療法レジメンがタキサンを含む、請求項25に記載の方法。

【請求項28】

前記抗HER2バイパトピック抗体がPD-1阻害剤と組み合わせて投与される、請求項1～27のいずれか1項に記載の方法。 10

【請求項29】

前記抗HER2バイパトピック抗体が別の抗HER2剤と組み合わせて投与される、請求項1～28のいずれか1項に記載の方法。

【請求項30】

前記PD-1阻害剤が抗PD-1抗体である、請求項28に記載の方法。

【請求項31】

前記抗PD-1抗体がチスレリズマブ、ペムプロリズマブ、ニボルマブ又はセミプリマブから選択される、請求項30に記載の。 20

【請求項32】

前記抗PD-1抗体がチスレリズマブである、請求項30に記載の方法。

【請求項33】

HER2発現癌の治療における使用のための抗HER2バイパトピック抗体であって、前記抗体の有効用量が、体重が用量カットオフ体重未満の対象のための低い固定用量、及び体重が用量カットオフ体重以上の対象のための高い固定用量を含む2段階固定用量レジメンである、前記抗体。

【請求項34】

前記低い固定用量が約800mgであり、前記高い固定用量が約1200mgであり、前記用量カットオフ体重が70kgであり、前記固定された時間間隔が1週間ごと（QW）である、請求項33に記載の抗体。 30

【請求項35】

前記低い固定用量が約1200mgであり、前記高い固定用量が約1600mgであり、前記用量カットオフ体重が70kgであり、前記固定された時間間隔が2週間ごと（Q2W）である、請求項33に記載の抗体。

【請求項36】

前記低い固定用量が約1800mgであり、前記高い固定用量が約2400mgであり、前記用量カットオフ体重が70kgであり、前記固定された時間間隔が3週間ごと（Q3W）である、請求項33に記載の抗体。

【請求項37】

前記抗体がv10000である、請求項33～36のいずれか1項に記載の抗体。 40

【請求項38】

(i) 抗HER-2バイパトピック抗体を含む1つ又は複数の容器と、
 (ii) 前記1つ又は複数の容器内の又は前記容器に付随したラベル又は添付文書であって、前記抗HER2バイパトピック抗体が、HER2発現癌を有する対象に対して、
 (a) 体重70kg未満の対象については1800mgの用量で、又は(b) 体重70kg以上の対象については2400mgの用量で、3週間ごと（Q3W）に投与するためのものであると指示する、前記ラベル又は添付文書と
 を含む、医薬キット。

【請求項39】

(i) 抗HER-2バイパトピック抗体を含む1つ又は複数の容器と、 50

(i i) 前記 1 つ又は複数の容器内の又は前記容器に付随したラベル又は添付文書であって、前記抗 H E R 2 バイパラトピック抗体が、H E R 2 発現癌を有する対象に対して、(a) 体重 7 0 k g 未満の対象については 1 2 0 0 m g の用量で、又は (b) 体重 7 0 k g 以上の対象については 1 6 0 0 m g の用量で、2 週間ごと (Q 2 W) に投与するためのものであると指示する、前記ラベル又は添付文書とを含む、医薬キット。

【請求項 4 0】

前記ラベル又は添付文書が、前記 H E R 2 発現癌が乳癌、胆道癌、胃食道腺癌 (G E A)、胃食道接合部癌 (G E J)、胃癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮頸癌、非小細胞肺癌 (N S C L C)、肛門癌又は結腸直腸癌 (C R C) であると更に指示する、請求項 3 8 又は 3 9 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

10

【請求項 4 1】

前記ラベル又は添付文書が、前記 H E R 2 発現癌が転移性又は局所進行性であると更に指示する、請求項 3 8 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 4 2】

前記ラベル又は添付文書が、前記抗 H E R 2 バイパラトピック抗体が抗 P D - 1 抗体と組み合わせて投与するのに適すると更に指示する、請求項 3 8 ~ 4 1 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 4 3】

前記ラベル又は添付文書が、前記抗 H E R 2 バイパラトピック抗体が m F O L F O X 6 (5 - F U 及びロイコボリン + オキサリプラチン)、C A P O X (カペシタピン + オキサリプラチン) 又は F P (フルオロウラシル [5 - F U] + シスプラチン) と組み合わせて投与するのに適すると更に指示する、請求項 3 8 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

20

【請求項 4 4】

前記ラベル又は添付文書が、前記抗 H E R 2 バイパラトピック抗体が別の抗 H E R 2 剤、任意でツカチニブと組み合わせて投与するのに適すると更に指示する、請求項 3 8 ~ 4 1 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 4 5】

前記容器の各々が 3 0 0 m g の前記抗 H E R 2 抗体を含む、請求項 3 8 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

30

【請求項 4 6】

前記容器の各々が 6 0 0 m g の前記抗 H E R 2 抗体を含む、請求項 3 8 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【請求項 4 7】

前記ラベル又は添付文書が、前記抗 H E R 2 バイパラトピック抗体が v 1 0 0 0 0 であると更に指示する、請求項 3 8 ~ 4 1 のいずれか 1 項に記載の医薬キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

40

分野

本開示は癌治療の分野に関し、特に、バイパラトピック抗 H E R 2 抗体による癌治療における使用のための投与レジメンに関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

背景

H E R 2 (E r b B 2) は、受容体チロシンキナーゼの E r b B ファミリーのメンバーである膜貫通型表面結合型受容体チロシンキナーゼであり、通常、細胞成長及び分化を引き起こすシグナル伝達経路に関与している。H E R 2 は、乳癌患者の 4 分の 1 で過剰発現されることが判明されているため、乳癌治療の有望な標的である (B a n g e e t a

50

l, Nature Medicine 7:548(2001)(非特許文献1))。

【0003】

Herceptin(登録商標)(トラスツズマブ、米国特許第5,821,337号(特許文献1))は、HER2陽性乳癌の治療のために開発された初めのモノクローナル抗体であったが、患者の生存期間が延長されたため、現在では、HER2陰性乳癌患者に対しても同じである。ペルツズマブ(Perjeta(登録商標)、米国特許第7,862,817号(特許文献2))は、HER2受容体が細胞の表面で他のHER受容体(EGFR/HER1、HER3及びHER4)とペアになる(二量体化)プロセスを防ぐように特別に設計されたヒト化モノクローナル抗体であり、前記プロセスは腫瘍の成長及び生存につながると考えられている。Perjeta、Herceptinと化学療法の併用は、HERシグナル伝達経路のより包括的な遮断をもたらすと考えられている。ペルツズマブは、二量体化に不可欠なHER2のドメインIIに結合し、トラスツズマブは、HER2の細胞外ドメインIVに結合する。

10

【0004】

Lira(Cancer Res., 73:6471-6483(2013)(非特許文献2))は、天然のトラスツズマブ及びペルツズマブ配列に基づく、トラスツズマブ耐性を克服する、HER2に対する二重特異性二価抗体を説明している。他の二重特異性抗HER2抗体が記載されている(国際特許出願公開番号WO2015/077891(特許文献3)及びWO2016/179707(特許文献4)、米国特許出願公開第2014/0170148号(特許文献5)、同第2015/0284463号(特許文献6)、同第2017/0029529号(特許文献7)及び同第2017/0291955号(特許文献8)、米国特許第9,745,382号(特許文献9))。

20

【0005】

国際特許出願公開番号WO2016/082044(特許文献10)には、抗HER2バイパラトピック抗体のための投与レジメンが記載されている。

【0006】

国際特許出願公開番号WO2019/173911(特許文献11)には、オーリスチン類似体を含む抗HER2バイパラトピック抗体-薬物コンジュゲートが記載されている。

【0007】

大部分の市販の抗体ベースの治療薬は、対象の体重又は体表面積に基づいた用量で対象に投与される。例えば、治療用抗体は、Xmg/kg体重、又はYmg/m²体表面積の用量で投与され得る。例えば、モノクローナル抗体パニツムマブは、2週間ごと(Q2W)6mg/kgの用量での投与用に承認されており、モノクローナル抗体ニボルマブは、3mg/kg Q2Wの用量での投与用に承認されている。モノクローナル抗体リツキシマブは、375mg/m²体表面積の用量での投与用に承認されている。モノクローナル抗体セツキシマブは、400mg/m²の負荷用量後に1週間ごと250mg/m²体表面積の用量での投与用に承認されている。最近、固定用量(体重又は体表面積に依存しない)での治療用抗体の投与が提案されている(Hendrikx, J. et al., Fixed Dosing of Monoclonal Antibodies in Oncology, The Oncologist 22:1212(2017)(非特許文献3))。

30

40

【0008】

この背景情報は、本開示に関連する可能性があると思料人が考える情報を周知させる目的で提供される。前述した情報のいずれかが特許請求される発明に対する先行技術を構成すると認めることを必然的に意図しているわけではなく、またそのように解釈されるべきでもない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

50

- 【特許文献1】米国特許第5,821,337号
- 【特許文献2】米国特許第7,862,817号
- 【特許文献3】WO2015/077891
- 【特許文献4】WO2016/179707
- 【特許文献5】米国特許出願公開第2014/0170148号
- 【特許文献6】米国特許出願公開第2015/0284463号
- 【特許文献7】米国特許出願公開第2017/0029529号
- 【特許文献8】米国特許出願公開第2017/0291955号
- 【特許文献9】米国特許第9,745,382号
- 【特許文献10】WO2016/082044
- 【特許文献11】WO2019/173911

10

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】Bange et al, Nature Medicine 7:548 (2001)

【非特許文献2】Li (Cancer Res., 73:6471-6483 (2013))

【非特許文献3】Hendrikx, J. et al., Fixed Dosing of Monoclonal Antibodies in Oncology, The Oncologist 22:1212 (2017)

20

【発明の概要】

【0011】

概要

本明細書は、抗HER2バイパラトピック抗体を使用する癌治療方法を記載する。一態様において、本開示は、HER2発現癌を有する対象の治療方法であって、前記方法が、固定された時間間隔で前記対象に有効量の抗HER2バイパラトピック抗体を投与することを含み、前記有効量が、投与される前記抗体の固定用量を含む、前記方法に関する。

【0012】

別の態様において、本開示は、HER2発現癌を有する対象の治療方法であって、前記方法が、前記対象に対して、固定された時間間隔で、有効量の抗HER2バイパラトピック抗体を投与することを含み、前記有効量が、2段階(two-tiered)固定用量を含み、ここで、低い固定用量が、体重カットオフポイント未満の体重の対象に投与され、高い固定用量が、前記体重カットオフポイント以上の体重の対象に投与される、前記方法に関する。

30

【0013】

別の態様において、本開示は、HER2発現癌を有する対象の治療方法であって、前記方法が、前記対象に対して、固定された時間間隔で、有効量の抗HER2バイパラトピック抗体を投与することを含み、前記有効量が、2段階固定用量を含み、ここで、低い固定用量が、体重70kg未満の対象に投与され、高い固定用量が、体重70kg以上の対象に投与される、前記方法に関する。

40

【0014】

別の態様において、本開示は、HER2発現癌を有する対象の治療方法であって、前記方法が、有効量の抗HER2バイパラトピック抗体を前記対象に投与することを含み、前記有効量が、体重70kg未満の対象に対する1800mgの固定用量、又は体重70kg以上の対象に対する2400mgの固定用量を含み、前記用量が、3週間ごと(Q3W)に投与される、前記方法に関する。

【0015】

別の態様において、本開示は、HER2発現癌を有する対象の治療方法であって、前記方法が、有効量の抗HER2バイパラトピック抗体を前記対象に投与することを含み、前記有効量が、体重70kg未満の対象に対する1800mgの固定用量、又は体重70k

50

g 以上の対象に対する 2400 mg の固定用量を含み、前記用量が、3 週間ごと (Q 3 W) に投与され、前記 H E R 2 パイパラトピック抗体が、(a) 配列番号 3 1 に示す配列を含む重鎖可変領域 (V H)、及び配列番号 2 1 に示す配列を含む軽鎖可変領域 (V L) を含む、第 1 の抗原結合ドメインと、(b) 配列番号 5 2 に示す V H 配列、及び配列番号 5 1 に示す V L 配列を含む、第 2 の抗原結合ドメインと、を含む、前記方法に関する。

【 0 0 1 6 】

別の態様において、本開示は、H E R 2 発現癌を有する対象の治療方法であって、前記方法が、有効量の抗 H E R 2 パイパラトピック抗体を前記対象に投与することを含み、前記有効量が、体重 7 0 k g 未満の対象に対する 1 8 0 0 m g の固定用量、又は体重 7 0 k g 以上の対象に対する 2 4 0 0 m g の固定用量を含み、前記用量が、3 週間ごと (Q 3 W) に投与され、前記対象が、乳癌、胃食道腺癌 (G E A)、食道癌、胃癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮頸癌、非小細胞肺癌 (N S C L C)、肛門癌、結腸直腸癌 (C R C) 又は胆道癌と診断されている、前記方法に関する。

10

【 0 0 1 7 】

別の態様において、本開示は、H E R 2 発現癌を有する対象の治療方法であって、前記方法が、有効量の抗 H E R 2 パイパラトピック抗体を前記対象に投与することを含み、前記有効量が、体重 7 0 k g 未満の対象に対する 1 8 0 0 m g の固定用量、又は体重 7 0 k g 以上の対象に対する 2 4 0 0 m g の固定用量を含み、前記用量が、3 週間ごと (Q 3 W) に投与され、前記対象が、胃食道腺癌 (G E A)、食道癌、胃食道接合部癌 (G E J)、又は胃癌と診断されている、前記方法に関する。

20

【 0 0 1 8 】

別の態様において、本開示は、H E R 2 発現癌を有する対象の治療方法であって、前記方法が、有効量の抗 H E R 2 パイパラトピック抗体を前記対象に投与することを含み、前記有効量が、体重 7 0 k g 未満の対象に対する 1 2 0 0 m g の固定用量、又は体重 7 0 k g 以上の対象に対する 1 6 0 0 m g の固定用量を含み、前記用量が、2 週間ごと (Q 2 W) に投与される、前記方法に関する。

【 0 0 1 9 】

別の態様において、本開示は、H E R 2 発現癌を有する対象の治療方法であって、前記方法が、有効量の抗 H E R 2 パイパラトピック抗体を前記対象に投与することを含み、前記有効量が、体重 7 0 k g 未満の対象に対する 1 2 0 0 m g の固定用量、又は体重 7 0 k g 以上の対象に対する 1 6 0 0 m g の固定用量を含み、前記用量が、2 週間ごと (Q 2 W) に投与され、前記対象が、胆道癌と診断されている、前記方法に関する。

30

【 0 0 2 0 】

別の態様において、本開示は、H E R 2 発現癌を有する対象の治療方法であって、前記方法が、有効量の抗 H E R 2 パイパラトピック抗体を前記対象に投与することを含み、前記有効量が、体重 7 0 k g 未満の対象に対する 1 2 0 0 m g の固定用量、又は体重 7 0 k g 以上の対象に対する 1 6 0 0 m g の固定用量を含み、前記用量が、2 週間ごと (Q 2 W) に投与され、前記 H E R 2 パイパラトピック抗体が、(a) 配列番号 3 1 に示す配列を含む重鎖可変領域 (V H)、及び配列番号 2 1 に示す配列を含む軽鎖可変領域 (V L) を含む、第 1 の抗原結合ドメインと、(b) 配列番号 5 2 に示す V H 配列、及び配列番号 5 1 に示す V L 配列を含む、第 2 の抗原結合ドメインと、を含む、前記方法に関する。

40

【 0 0 2 1 】

別の態様において、本開示は、(i) 抗 H E R - 2 パイパラトピック抗体を含む 1 つ又は複数の容器と、(i i) 前記 1 つ又は複数の容器内の又は前記容器に付随したラベル又は添付文書であって、前記抗 H E R 2 パイパラトピック抗体が、H E R 2 発現癌を有する対象に対して、(a) 体重 7 0 k g 未満の対象については 1 8 0 0 m g の用量で、又は (b) 体重 7 0 k g 以上の対象については 2 4 0 0 m g の用量で、3 週間ごと (Q 3 W) に投与するためのものであると指示する、前記ラベル又は添付文書と、を含む医薬キットに関する。

【 0 0 2 2 】

50

別の態様において、本開示は、抗HER-2バイパラトピック抗体と、(ii)前記1つ又は複数の容器内の又は前記容器に付随したラベル又は添付文書であって、前記抗HER-2バイパラトピック抗体が、HER2発現癌を有する対象に対して、(a)体重70kg未満の対象については1200mgの用量で、又は(b)体重70kg以上の対象については1600mgの用量で、2週間ごと(Q2W)に投与するためのものであると指示する、前記ラベル又は添付文書と、を含む医薬キットに関する。

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】抗HER2バイパラトピック抗体v10000の略図を示す。

【図2A】図2は、様々な投与レジメンについての、予測曝露量の中央値(実線)、観測データ(白丸)と比較した95%予測区間(灰色のバンド)、観測濃度の中央値(点線)、及び観測された第2.5/97.5百分位数(破線)の視覚的事後予測性能評価を示す。図2A:1週間ごと(QW)に投与される5mg/kgの用量。

10

【図2B】図2は、様々な投与レジメンについての、予測曝露量の中央値(実線)、観測データ(白丸)と比較した95%予測区間(灰色のバンド)、観測濃度の中央値(点線)、及び観測された第2.5/97.5百分位数(破線)の視覚的事後予測性能評価を示す。図2B:1週間ごと(Q2W)に投与される10mg/kgの用量。

【図2C】図2は、様々な投与レジメンについての、予測曝露量の中央値(実線)、観測データ(白丸)と比較した95%予測区間(灰色のバンド)、観測濃度の中央値(点線)、及び観測された第2.5/97.5百分位数(破線)の視覚的事後予測性能評価を示す。図2C:2週間ごと(Q2W)に投与される20mg/kgの用量。

20

【図2D】図2は、様々な投与レジメンについての、予測曝露量の中央値(実線)、観測データ(白丸)と比較した95%予測区間(灰色のバンド)、観測濃度の中央値(点線)、及び観測された第2.5/97.5百分位数(破線)の視覚的事後予測性能評価を示す。図2D:3週間ごと(Q3W)に投与される30mg/kgの用量。

【図3A】図3は、いくつかの投与レジメンを使用した、体重別の定常状態でのモデル予測AUCを示す。図3A:体重ベースの(30mg/kg Q3W)投与。

【図3B】図3は、いくつかの投与レジメンを使用した、体重別の定常状態でのモデル予測AUCを示す。図3B:1段階(2100mg Q3W)フラット投与。

【図3C】図3は、いくつかの投与レジメンを使用した、体重別の定常状態でのモデル予測AUCを示す。図3C:2段階フラット投与(1800/2400mg Q3W)。該2段階フラット用量(1800/2400mg Q3W)は、70kg未満の患者には1800mgで、70kg以上の患者には2400mgで投与される。

30

【図4】胃腸癌の治療におけるv10000の実施例4に記載の臨床研究の設計を示す概略図である。5-FU=5-フルオロウラシル。DCR=疾患制御率。DOR=奏効期間。ECOG PS=東部協力腫瘍学グループのパフォーマンスステータス。FISH=蛍光in situハイブリダイゼーション。GEA=胃食道腺癌。IHC=免疫組織化学。ORR=客観的奏効率。PD=病勢進行。PFS=無増悪生存期間。RECIST v1.1=固形腫瘍における奏効評価基準、バージョン1.1。SD=病勢安定。

【図5】v10000及び化学療法レジメンCAPOX、FP又はmFOLFOXのうちの一つで治療される対象における標的病変部サイズの変化を示すウォーターフォールプロットである。5-FU=5-フルオロウラシル。CA=原発腫瘍部位。CAPOX=カペシタピン+オキサリプラチン。E=食道癌。F=フラット投与。FISH=蛍光in situハイブリダイゼーション。FP=5-FU+シスプラチン。G=胃癌。IHC=免疫組織化学。J=胃食道接合部癌。mFOLFOX6=5-FU+オキサリプラチン及びロイコボリン。W=体重ベースの投与。ZDR=2段階フラット投与レジメン。

40

【発明を実施するための形態】

【0024】

詳細な説明

本開示は、抗HER2バイパラトピック抗体によるHER2発現癌の治療方法に関する

50

。大部分の抗体ベースの治療薬は、対象の体重（kg）又は体表面積（ m^2 ）に基づいた用量で対象に投与される。しかし、この投与方法は、患者ごとに特定の量を計算し分注する必要があるため、不便である。一部の対象が他の対象より多くの薬物を要するが、通常、薬物が1つ又は2つの均一なバイアルサイズで包装されるため、薬物の浪費も引き起こされる。バイアル内の未使用の薬物は多くの場合廃棄しなければならない。治療用抗体の製造コストが高く、薬物の浪費によりその費用が嵩む。これらの問題を回避するために、一部の抗体製造業者は、体重又は体表面積に依存せずに全ての患者に使用できる「フリーサイズ」又は固定用量の治療用抗体を開発していた。しかし、このアプローチは、対象間の薬物濃度の不均一を引き起こす可能性があり、一部の対象は他の対象より薬物曝露量が著しく多い。集団薬物動態を使用したところ、発明者らは、特定の体重より軽い対象に、より重い対象に与えられる固定用量よりも少ない固定用量が与えられる段階的固定投与方法を開発した。

10

【0025】

したがって、本明細書に開示される方法の特定の態様において、抗HER2バイパラトピック抗体は、HER2発現癌を有する対象に、2段階固定投与レジメンに従って対象の体重に応じて1週間ごと（QW）、2週間ごと（Q2W）又は3週間ごと（Q3W）と固定された間隔で投与される。特定の実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体は、対象に、各21日サイクルの1日目に、約1800mgの用量で（<70kgの対象）又は約2400mgの用量で（70kgの対象）Q3WでIV投与される。特定の実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体は、対象に、各28日サイクルの1日

20

【0026】

本明細書に開示される方法の特定の態様において、抗HER2バイパラトピック抗体は、化学療法剤と組み合わせて投与される。本開示の方法の特定の態様において、抗HER2抗体は、PD-1阻害剤、例えば、抗PD-1抗体と組み合わせて投与される。

【0027】**定義**

別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。

30

【0028】

本明細書で使用されるように、用語「対象」とは、治療及び/又は観察の対象であるヒト患者を指す。

【0029】

本明細書で使用されるように、用語「約」とは、所与の値からの変動がおよそ+/-10%であることを指す。こうした変動は、具体的に言及しているかに関わらず、本明細書で提供される任意の所与の値に常に含まれることが理解される。

【0030】

本明細書で用語「含む（comprising）」と組み合わせて使用される場合の語句「1つ（a）」又は「1つ（an）」の使用は、「1つ（one）」を意味し得るが、特定の実施形態において「1つ又は複数」、「少なくとも1つ」又は「1つ又は1つ以上」の意味とも矛盾しない。

40

【0031】

本明細書で使用されるように、用語「含む（comprising）」、「有する（having）」、「包含する（including）」及び「含有する（containing）」並びにそれらの文法的変形は、包括的又は制限のないものであり、追加の列挙されていない要素及び/又は方法ステップを除外するものではない。用語「...から本質的になる（consisting essentially of）」は、組成物、使用又は方法に関連して本明細書で使用される場合、追加の要素及び/又は方法ステップが存在し得るが、これらの追加が、列挙された組成物、方法、又は使用の機能する方式に実質的

50

な影響を与えないことを意味する。用語「...からなる (c o n s i s t i n g o f) 」は、組成物、使用又は方法に関連して本明細書で使用される場合、追加の要素及び/又は方法ステップが存在しないものとする。特定の要素及び/又はステップを含むものとして本明細書に記載の組成物、使用及び/又は方法はまた、特定の実施形態では、それらの要素及び/又はステップから本質的になり、他の実施形態では、これらの実施形態が具体的に言及するか否かに関わらず、これらの要素及び/又はステップからなるようにしてもよい。

【 0 0 3 2 】

用語「...に由来する」及び「...に基づく」は、組換えアミノ酸配列に関して使用される場合、該組換えアミノ酸配列が対応する参照アミノ酸配列の配列と実質的に同一であることを意味する。例えば、野生型 I g F c 配列に由来する（又はそれに基づく）I g F c アミノ酸配列は、該野生型 I g F c 配列と実質的に同一である（例えば、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 % 又は少なくとも 9 9 % の配列同一性を共有する）。

10

【 0 0 3 3 】

用語「第 1 選択療法」、「第 1 選択治療」又は「一次療法」は、癌のタイプ及び病期を考慮して、患者の初期治療として一般に受け入れられる治療レジメンである。用語「第 2 選択療法」又は「第 2 選択治療」は、第 1 選択療法が所望の有効性を提供しない場合に通常施される治療レジメンである。

【 0 0 3 4 】

用語「ネオアジュバント療法」とは、主な治療、通常は手術が行われる前に、腫瘍を縮小させるために最初のステップとして行われる治療を指す。ネオアジュバント療法の例は、化学療法、放射線療法、及びホルモン療法を含むが、それらに限定されない。ネオアジュバント療法は、第 1 選択療法として考慮される場合がある。

20

【 0 0 3 5 】

用語「アジュバント療法」とは、癌が再発するリスクを下げるために、第 1 選択治療後に行われる追加の癌治療を指す。アジュバント療法は、化学療法、放射線療法、ホルモン療法、標的療法（典型的には、正常細胞ではなく特定のタイプの癌細胞を標的とする小分子薬物又は抗体）、又は生物学的療法（例えばワクチン、サイトカイン、抗体、又は遺伝子療法等）を含み得るが、それらに限定されない。

30

【 0 0 3 6 】

「進行癌」とは、安全に切除できないほど進行した癌又は治癒もしくは長期寛解の可能性が非常に低い癌のことである。癌は、その切除を妨げる構造に隣接して成長したり、その発生した場所から組織線を横切るか、又はリンパ節もしくは他の器官等、体の他の部分に浸潤したりすることによって、進行する。進行癌は局所進行性である場合があり、これは、癌が原発部位の器官外に浸潤しているが、離れた部位にはまだ浸潤していないことを意味する。進行癌は転移性である場合もあり、これは、癌細胞が癌の発生した場所（原発部位）から体の他のより離れた部分（続発部位）に浸潤していることを意味する。

【 0 0 3 7 】

「切除可能な」癌とは、手術で治療できる癌のことである。「切除不能な」癌とは、通常は主な腫瘍の周囲の組織に浸潤しているため、手術で治療できない癌のことである。特定の癌は、周囲の組織への浸潤の程度に基づいて医師によって「部分切除可能」と評価される場合がある。

40

【 0 0 3 8 】

用語「固定された時間間隔」とは、薬物を投与するための推奨スケジュール、例えば、1 週間ごと（Q W）、2 週間ごと（Q 2 W）、3 週間ごと（Q 3 W）等を指す。

【 0 0 3 9 】

本明細書で論じられるあらゆる実施形態は、本明細書で開示される任意の方法、使用、又は組成物に関して実施できることが意図される。

【 0 0 4 0 】

50

本明細書に開示される実施形態に関連して記載されている特定の特徵、構造及び/又は特性は、1つ又は複数の更なる実施形態を提供するために、任意の好適な方式で本明細書に開示されている別の実施形態に関連して記載されている特徴、構造及び/又は特性と組み合わせてもよい。

【0041】

また、一実施形態における特徴の明確な列挙は、代替的实施形態における該特徴を除外するための基礎として働くことも理解される。例えば、選択肢のリストが所与の実施形態又は請求項に対して提示される場合、こうした代替的实施形態が具体的に言及するか否かに関わらず、1つ又は複数の選択肢が該リストから削除され、短縮されたリストが代替的实施形態を形成し得ることが理解される。

【0042】

抗HER2バイパラトピック抗体

本明細書に記載の抗体は、HER2の2つの異なるエピトープに結合する抗HER2バイパラトピック抗体を含む。

【0043】

本明細書で使用されるように、用語「抗体」とは、一般に、免疫グロブリン様機能を有するタンパク質性結合分子を指す。抗体の典型的な例は、免疫グロブリン、及び依然として結合特異性を保持しているその誘導体又は機能的断片である。抗体を産生するための技法は、当分野で周知である。用語「抗体」は、異なるクラス(即ち、IgA、IgG、IgM、IgD及びIgE)及びサブクラス(IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁及びIgA₂等)の免疫グロブリンも含み得る。抗体の例示的な例は、全抗体及びその抗原結合断片、例えば、Fab断片、F(ab')₂、Fv断片、単鎖Fv断片(scFv)、ダイアボディ、ドメイン抗体、及びそれらの組み合わせである。ドメイン抗体は、単ドメイン抗体、単可変ドメイン抗体又は可変ドメインを1つのみ有する免疫グロブリン単可変ドメインであってもよく、これらは、重鎖可変ドメイン又は軽鎖可変ドメインであり得、他の可変領域又はドメインとは関係なく、抗原又はエピトープに特異的に結合する。用語「抗体」はまた、キメラ抗体、単鎖抗体、及びヒト化抗体等のような実施形態も含む。

【0044】

典型的な全抗体は、ジスルフィド結合によって相互連結される少なくとも2つの重(H)鎖及び2つの軽(L)鎖を含む。各重鎖は、重鎖可変領域(VH)及び重鎖定常領域(CH)から構成される。重鎖定常領域は、3つのドメインCH1、CH2、及びCH3を含む。免疫グロブリンの異なるクラスに対応する重鎖定常ドメインはそれぞれ、(IgA)、(IgD)、(IgE)、(IgG)、及びμ(IgM)として公知である。各軽鎖は、軽鎖可変領域(VL)及び軽鎖定常領域から構成される。軽鎖定常領域は、1つのドメインCLのみを含む。軽鎖は、カッパ又はラムダのいずれかに分類される。VH及びVL領域は、相補性決定領域(CDR)と称される超可変性の領域に更に細分化でき、フレームワーク領域(FW)と称されるより保存された領域が散在している。各VH及びVLは、3つのCDR及び4つのFWから構成され、アミノ末端からカルボキシ末端へと、FW1、CDR1、FW2、CDR2、FW3、CDR3、FW4の順序で配列される。重鎖及び軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合ドメイン(パラトープ)を含む。抗体の定常領域は、免疫系の様々な細胞(エフェクター細胞等)及び補体系の構成要素であるC1qを含めて、宿主組織又は因子への免疫グロブリンの結合を媒介できる。

【0045】

特定の实施形態において、本明細書に記載の抗HER2バイパラトピック抗体は、それぞれがHER2の異なるエピトープに結合する2つの抗原結合ドメインを含む。本明細書で交換可能に使用される用語「抗原結合ポリペプチド構築物」及び「抗原結合ドメイン」とは、免疫グロブリンベースの構築物、例えば、抗体断片を指す。いくつかの实施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体に含まれる抗原結合ポリペプチド構築物は抗体断片である。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 6 】

特定の実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体に含まれる抗原結合ポリペプチド構築物は、それぞれ独立して、Fab断片、Fab'断片、scFv又はsdAbであり得る。いくつかの実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体に含まれる抗原結合ポリペプチド構築物はそれぞれ独立して、Fab断片又はscFvであり得る。いくつかの実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体に含まれる1つの抗原結合ポリペプチド構築物は、Fab断片であり得、別の抗原結合ポリペプチド構築物はscFvであり得る。

【 0 0 4 7 】

特定の実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体に含まれる抗原結合ポリペプチド構築物のうちの少なくとも1つは、Fab断片又はFab'断片であり得る。「Fab断片」は、軽鎖(CL)の定常ドメイン及び重鎖(CH1)の第1定常ドメイン並びに軽鎖及び重鎖の変域ドメイン(それぞれVL及びVH)を含む。Fab'断片は、重鎖CH1ドメインのC末端に数個のアミノ酸残基が付加している点でFab断片と異なり、抗体ヒンジ領域からの1つ又は複数のシステインを含む。Fab断片は、単鎖Fab分子、即ちFab軽鎖及びFab重鎖がペプチドリンカーによって連結されて単一のペプチド鎖を形成するFab分子であってもよい。例えば、単鎖Fab分子内においてFab軽鎖のC末端がFab重鎖のN末端に連結され得る。

【 0 0 4 8 】

特定の実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体に含まれる抗原結合ポリペプチド構築物のうちの少なくとも1つは、単鎖Fv(scFv)であり得る。「scFv」は、単一のポリペプチド鎖における抗体の重鎖変域ドメイン(VH)及び軽鎖変域ドメイン(VL)を含む。任意に、scFvは、VHとVLドメインの間にポリペプチドリンカーを更に含み得、これにより、scFvが抗原結合に望ましい構造を形成できるようになる。例えば、scFvは、ポリペプチドリンカーによってそのC末端からVHのN末端に連結されたVLを含み得る。あるいは、scFvは、ポリペプチド鎖又はリンカーによってそのC末端を介してVLのN末端に連結されたVHを含み得る(Pluckthun in *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenburg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)のレビューを参照)。

【 0 0 4 9 】

本明細書に記載の抗HER2バイパラトピック抗体は、様々なフォーマットを有し得る。抗HER2バイパラトピック抗体の最小成分は、第1HER2エピトープに結合する第1抗原結合ポリペプチド構築物、及び第2HER2エピトープに結合する第2抗原結合ポリペプチド構築物であり、第1及び第2HER2エピトープが異なる。異なるHER2エピトープに結合する2つの抗原結合ポリペプチド構築物を含む抗体は、二価のバイパラトピック抗体と見なされ得る。例えば、それぞれが第1又は第2HER2エピトープのいずれかに結合する1つ又は複数の追加の抗原結合ポリペプチド構築物を含む抗体も、バイパラトピックであるが、三価又は四価であると見なされる。特定の実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体は二価の抗HER2バイパラトピック抗体である。

【 0 0 5 0 】

特定の実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体は、第1及び第2抗原結合ポリペプチド構築物が作動可能に連結される足場を含む。本明細書で使用されるように、用語「作動可能に連結される」とは、記載された構成要素が、それらの意図された方式で機能することを可能にする関係にあることを意味する。好適な足場を以下に説明する。いくつかの実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体は、足場に作動可能に連結された2つの抗原結合ポリペプチド構築物を含み、該抗原結合ポリペプチド構築物のうちの少なくとも1つはscFvである。いくつかの実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体は、足場に作動可能に連結された2つの抗原結合ポリペプチド構築物を含み

10

20

30

40

50

、該抗原結合ポリペプチド構築物のうちの少なくとも1つはFabである。いくつかの実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体は、足場に作動可能に連結された2つの抗原結合ポリペプチド構築物を含み、そのうち、1つの該抗原結合ポリペプチド構築物はscFvであり、別の該抗原結合ポリペプチド構築物はFabである。

【0051】

好適な足場の例は、免疫グロブリンFc領域、アルブミン、アルブミン類似体及び誘導体、ヘテロ二量体ペプチド（ロイシンジッパー、Jun及びFos由来のヘテロ二量体形成「ジッパー」ペプチド、IgG CH1及びCLドメイン又はバルナーゼ-バルスター毒素等）、サイトカイン、ケモカイン又は成長因子を含むが、それらに限定されない。他の例は、IBC Pharmaceuticals, Inc. 及び Immunomedics, Inc. によって開発された DOCK-AND-LOCK (商標) (DNL (商標)) 技術に基づく抗体を含む（例えば、Chang, et al., 2007, Clin Cancer Res., 13: 5586s-5591s を参照）。

10

【0052】

特定の実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体は、免疫グロブリンFc領域、アルブミン又はアルブミン類似体もしくは誘導体（例えば、国際特許出願公開WO2012/116453又はWO2014/012082に記載のもの）に基づく足場を含む。いくつかの実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体は、免疫グロブリン(Ig)Fc領域に基づくタンパク質足場を含む。いくつかの実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体は、IgG Fc領域に基づくタンパク質足場を含む。

20

【0053】

本明細書で使用されるように、用語「Fc領域」、「Fc」又は「Fcドメイン」とは、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末端領域を指す。該用語は天然配列Fc領域及びパリアントFc領域を含む。本明細書において別段明記されない限り、Fc領域又は定常領域内のアミノ酸残基の番号付けは、Kabata 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、EUインデックスとも呼ばれるEUN numberingシステムに従う。

30

【0054】

Ig Fc領域は、典型的に二量体であり、2つのFcポリペプチドで構成される。二量体Fcの「Fcポリペプチド」は、二量体Fcドメインを形成する2つのポリペプチドのうちの1つ、即ち免疫グロブリン重鎖の1つ又は複数のC末端定常領域を含む、安定した自己会合が可能なポリペプチドを指す。用語「第1Fcポリペプチド」及び「第2Fcポリペプチド」は、Fc領域が1つの第1Fcポリペプチド及び1つの第2Fcポリペプチドを含むという前提で、二量体Fc領域に含まれるFcポリペプチドの記述に交換可能に使用され得る。

【0055】

Fc領域は、CH3ドメイン、又はCH3とCH2ドメインの両方を含む。例えば、二量体IgG Fc領域のFcポリペプチドは、IgG CH2及びIgG CH3定常ドメイン配列を含む。CH3ドメインは、2つのCH3配列を含み、その1つは二量体Fc領域の2つのFcポリペプチドのそれぞれに由来する。CH2ドメインは、2つのCH2配列を含み、その1つは二量体Fc領域の2つのFcポリペプチドのそれぞれに由来する。

40

【0056】

いくつかの実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体は、IgG Fc領域に基づく足場を含み得る。いくつかの実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体は、ヒトFc領域に基づく足場を含み得る。いくつかの実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体は、ヒトIgG Fc領域、例えば、ヒトIgG1 Fc領域に基

50

づく足場を含み得る。

【0057】

特定の実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体は、IgG Fc領域に基づく足場を含み得、該IgG Fc領域は、ヘテロ二量体Fc領域であり、それぞれがCH3配列、及び任意にCH2配列を含む第1Fcポリペプチド及び第2Fcポリペプチドを含む。

【0058】

いくつかの実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体は、第1及び第2Fcポリペプチドを含むFc領域に基づく足場を含み得、第1抗原結合ポリペプチド構築物は第1Fcポリペプチドに作動可能に連結され、第2抗原結合ポリペプチド構築物は第2Fcポリペプチドに作動可能に連結される。

10

【0059】

いくつかの実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体は、第1及び第2Fcポリペプチドを含むFc領域に基づく足場を含み得、ここで、第1抗原結合ポリペプチド構築物は第1Fcポリペプチドに作動可能に連結され、第2抗原結合ポリペプチド構築物は第2Fcポリペプチドに作動可能に連結され、第1及び第2抗原結合ポリペプチド構築物は独立して、Fab断片又はscFvである。

【0060】

いくつかの実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体は、2つのCH3配列を含むFc領域に基づく足場を含み得、該2つのCH3配列のうち少なくとも1つは1つ又は複数のアミノ酸修飾を含む。いくつかの実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体は、修飾されたCH3ドメインを含むヘテロ二量体Fc領域を含み、ここで該修飾されたCH3ドメインは非対称的に修飾されたCH3ドメインである。一般に、ヘテロ二量体Fcの第1Fcポリペプチドは第1CH3配列を含み、第2Fcポリペプチドは第2CH3配列を含む。

20

【0061】

本明細書で使用されるように、「非対称アミノ酸修飾」とは、第1CH3配列上の特定の位置のアミノ酸が第2CH3配列上の同じ位置のアミノ酸と異なる修飾を指す。非対称アミノ酸修飾を含むCH3配列について、第1及び第2CH3配列は、典型的に好ましくは、ホモ二量体よりもヘテロ二量体を形成するように対になる。これらの非対称アミノ酸修飾は、各配列の同じ各アミノ酸位置にある2つのアミノ酸のうちのみが修飾されているか、又は第1及び第2CH3配列のそれぞれの同じ各位置にある各配列の両方のアミノ酸の修飾が異なっていることによる結果であり得る。ヘテロ二量体Fcの第1及び第2CH3配列のそれぞれは、1つ又は複数の非対称アミノ酸修飾を含み得る。

30

【0062】

特定の実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体は、国際特許出願公開WO 2012/058768又はWO 2013/063702に記載されているように、修飾されたFc領域に基づく足場を含み得る。

【0063】

表1は、全長ヒトIgG1重鎖のアミノ酸231~447に対応するヒトIgG1 Fc配列のアミノ酸配列(配列番号1)を提供する。CH3配列は全長ヒトIgG1重鎖のアミノ酸341~447を含む。

40

【0064】

特定の実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体は、ホモ二量体Fcではなくヘテロ二量体Fcの形成を促進する非対称アミノ酸修飾を含む修飾されたCH3ドメインを含むヘテロ二量体Fc足場を含み得る。いくつかの実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体は、L351、F405、Y407、T366、K392、T394、T350、S400及び/又はN390(EUナンバリングを使用)という位置のうちの一つ又は複数に下記の修飾を含むヘテロ二量体Fc足場を含み得る。

【0065】

50

特定の実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体は、F405位及びY407位にアミノ酸修飾を含み且つ任意にL351位にアミノ酸修飾を更に含む第1ポリペプチド配列と、T366位及びT394位にアミノ酸修飾を含み且つ任意にK392位にアミノ酸修飾を更に含む第2ポリペプチド配列とを有する修飾されたCH3ドメインを含むヘテロ二量体Fcを含み得る。いくつかの実施形態において、修飾されたCH3ドメインの第1ポリペプチド配列は、F405位及びY407位にアミノ酸修飾を含み得且つ任意にL351位にアミノ酸修飾を更に含む、修飾されたCH3ドメインの第2ポリペプチド配列は、T366位及びT394位にアミノ酸修飾を含み且つ任意にK392位にアミノ酸修飾を更に含む、F405位のアミノ酸修飾は、F405A、F405I、F405M、F405S、F405T又はF405Vであり、Y407位のアミノ酸修飾は、Y407I又はY407Vであり、T366位のアミノ酸修飾は、T366I、T366L又はT366Mであり、T394位のアミノ酸修飾は、T394Wであり、L351位のアミノ酸修飾は、L351Yであり、K392位のアミノ酸修飾は、K392F、K392L又はK392Mである。いくつかの実施形態において、F405位のアミノ酸修飾は、F405A、F405S、F405T又はF405Vである。

【0066】

いくつかの実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体は、F405及びY407位にアミノ酸修飾を含み且つ任意にL351位にアミノ酸修飾を更に含む第1Fcポリペプチド配列と、T366位及びT394位にアミノ酸修飾を含み且つ任意にK392位にアミノ酸修飾を更に含む第2Fcポリペプチド配列とを有する修飾されたCH3ドメインを含むヘテロ二量体Fcを含み得、F405位のアミノ酸修飾は、F405A、F405I、F405M、F405S、F405T又はF405Vであり、Y407位のアミノ酸修飾は、Y407I又はY407Vであり、T366位のアミノ酸修飾は、T366I、T366L又はT366Mであり、T394位のアミノ酸修飾は、T394Wであり、L351位のアミノ酸修飾は、L351Yであり、K392位のアミノ酸修飾は、K392F、K392L又はK392Mであり、第1及び第2Fcポリペプチド配列の一方又は両方ともアミノ酸修飾T350Vを更に含む。いくつかの実施形態において、F405位のアミノ酸修飾は、F405A、F405S、F405T又はF405Vである。

【0067】

特定の実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体は、上述したように、修飾されたCH3ドメインを含むヘテロ二量体Fcを含み得、ここで、第1Fcポリペプチド配列は、F405位及びY407位にアミノ酸修飾を含み且つ任意にL351位にアミノ酸修飾を更に含む、第2Fcポリペプチド配列は、T366及びT394位にアミノ酸修飾を含み且つ任意にK392位にアミノ酸修飾を更に含む、第1Fcポリペプチド配列は、S400位又はQ347位の一方又は両方にアミノ酸修飾を更に含む、及び/又は第2Fcポリペプチド配列は、K360位又はN390位の一方又は両方にアミノ酸修飾を更に含む、そのうち、S400位のアミノ酸修飾は、S400E、S400D、S400R又はS400Kであり、Q347位のアミノ酸修飾は、Q347R、Q347E又はQ347Kであり、K360位のアミノ酸修飾は、K360D又はK360Eであり、N390位のアミノ酸修飾は、N390R、N390K又はN390Dである。いくつかの実施形態において、F405位のアミノ酸修飾は、F405A、F405S、F405T又はF405Vである。

【0068】

特定の実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体は、表1に示すように、バリエーション1、バリエーション2、バリエーション3、バリエーション4又はバリエーション5のうちのいずれか1つの修飾を含む修飾されたCH3ドメインを有するヘテロ二量体Fc足場を含み得る。

【0069】

(表1) IgG1 Fc配列

ヒトIgG1 Fc配列 231~447 (EUナンバリング)	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 1)	
バリエントIgG1 Fc 配列	鎖	変異
1	A	L351Y_F405A_Y407V
	B	T366L_K392M_T394W
2	A	L351Y_F405A_Y407V
	B	T366L_K392L_T394W
3	A	T350V_L351Y_F405A_Y407V
	B	T350V_T366L_K392L_T394W
4	A	T350V_L351Y_F405A_Y407V
	B	T350V_T366L_K392M_T394W
5	A	T350V_L351Y_S400E_F405A_Y407V
	B	T350V_T366L_N390R_K392M_T394W

10

20

【0070】

特定の実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体は、L351Y、F405A、及びY407Vから選択される1つ又は複数のアミノ酸修飾を含む第1CH3配列と、アミノ酸修飾T366L又はT366I、K392L又はK392M、及びT394Wを含む第2CH3配列とを有する修飾されたCH3ドメインを有するヘテロ二量体Fc足場を含み得、第1及び第2CH3配列の一方又は両方は任意にアミノ酸修飾T350Vを更に含み得る。

30

【0071】

抗HER2バイパラトピック抗体に含まれる2つの抗原結合ポリペプチド構築物は、それぞれHER2の異なるエピトープに結合し、即ち、第1抗原結合ポリペプチド構築物は第1HER2エピトープに結合し、第2抗原結合ポリペプチド構築物は第2HER2エピトープに結合する。本開示の文脈において、抗原結合ポリペプチド構築物のそれぞれは、その標的エピトープに特異的に結合する。

40

【0072】

「特異的に結合する」又は「特異的結合」は、結合が抗原に対して選択的であり、不要の又は非特異的な相互作用から区別できることを意味する。特定のエピトープに結合する抗原結合ポリペプチド構築物の能力は、例えば、酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)、表面プラズモン共鳴(SPR)技術(BIACORE装置で分析)(Liljebland et al, Glyco J 17, 323-329 (2000))又は従来 of 結合アッセイ(Heeley, Endocr Res 28, 217-229 (2002))によって測定できる。いくつかの実施形態において、抗原結合ポリペプチド構築物の非関連タンパク質への結合の程度が、例えばSPRによって測定される場合、抗原結合ポリペプチド構築物のその標的エピトープへの結合の約10%未満であると、抗原結合ポリペ

50

チド構築物は、その標的エピトープに特異的に結合していると思なされる。

【0073】

「HER2」(ErbB2としても公知である)とは、例えば、Semba et al., PNAS (USA), 82:6497-6501 (1985)及びYamamoto et al., Nature, 319:230-234 (1986) (GenBank accession number X03363)に記載されているヒトHER2タンパク質を指す。用語「erbB2」及び「neu」とは、ヒトHER2タンパク質をコードする遺伝子を指す。用語p185又はp185neuは、neu遺伝子のタンパク質産物を指すためにも使用され得る。

【0074】

HER2は、典型的にはHERリガンドと結合する細胞外ドメイン、親油性膜貫通ドメイン、保存された細胞内チロシンキナーゼドメイン、及びリン酸化できる複数のチロシン残基を有するカルボキシル末端シグナル伝達ドメインを含む。HER2の細胞外(エクト)ドメインは、ドメインI~IVの4つのドメインを含む。HER2の配列(配列番号2)を表2に提供する。細胞外ドメイン(ECD)境界は、ドメインI-アミノ酸約1~165、ドメインII-アミノ酸約166~322、ドメインIII-アミノ酸約323~488、及びドメインIV-アミノ酸約489~607のとおりである。

【0075】

(表2)ヒトHER2のアミノ酸配列(配列番号2)

1	TQVCTGTDMLRRLPASPETHDMLRHL YQGCQVVQGNLELTYLPTNASLSFLQDIQEVQG
61	YVLIAHNQVRQVPLQRLRIVRGTQLFEDNYALAVLDNGDPLNNTTPVTGASPGGLRELQL
121	RSLTEILKGGVLIQRNPQLCYQDTILWKDIFHKNNQLALTLIDTNRSRACHPCSPMCKGS
181	RCWGESSEDCQSLTRTV CAGGCARCKGPLPTDCCHEQCAAGCTGPKHSDCLA CLHFNHSG
241	ICELHCPALVTYNTDTFESMPNPEG RYTFGASCVTACPYNYLSTDVGSCTLVCPLHNQEV
301	TAEDGTQRCEKCSKPCARVCYGLGMEHLREVRAVTSANIQEFAGCKKIFGSLAFLPESFD
361	GDPASNTAPLQPEQLQVFETLEEITGYLYISAWPDSL PDL SVFQNLQVIRGRILHNGAYS
421	LTLQGLGISWLGRLSLRELGSGLALIHNTHLCFVHTVPWDQLFRNPHQALLHTANRPED
481	ECVGEGLACHQLCARGHCWGP GPTQCVNCSQFLRGQECVEECRVLQGLPREYV NARHCLP
541	CHPECQPQNGSVTCFGPEADQCVACAHYKDP PFCVARCP SGVKPDL SYMPIWKFPDEEGA
601	CQPCPIN

【0076】

「エピトープ2C4」は、抗体2C4が結合するHER2の細胞外ドメイン内の領域であり、HER2の細胞外ドメイン(ECD2とも呼ばれる)のドメインIIからの残基を含む。2C4及びペルツズマブは、ドメインI、II及びIIIの接合部でHER2の細胞外ドメインに結合する(Franklin et al. Cancer Cell 5:317-328 (2004))。

【0077】

「エピトープ4D5」は、抗体4D5(ATCC CRL 10463)及びトラスツズマブが結合するHER2の細胞外ドメイン内の領域である。このエピトープは、HER2の膜貫通ドメインに近く、HER2のドメインIV(ECD4とも呼ばれる)内にある。

【0078】

一般に、本開示の抗HER2バイパラトピック抗体は、HER2の細胞外ドメイン内のエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体の第1及び第2抗原結合ポリペプチド構築物によって結合される第1及び第2HER2エピトープは、非重複エピトープである。いくつかの実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体の第1及び第2抗原結合ポリペプチド構築物によって結合される第1及び第2HER2エピトープは、HER2の異なる細胞外ドメイン上にある。いくつかの実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体の第1抗原結合ポリペプチド構築物は、

HER2の第1ドメイン上の第1HER2エピトープに結合し、第2抗原結合ポリペプチド構築物は、HER2の第2ドメイン上の第2HER2エピトープに結合する。いくつかの実施形態において、HER2の第1ドメインは、ECD2であり、HER2の第2ドメインはECD4である。

【0079】

特定の実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体に含まれる抗原結合ポリペプチド構築物の1つは、HER2への結合についてトラスツマブと競合する。特定の実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体に含まれる抗原結合ポリペプチド構築物の1つは、HER2への結合についてペルツマブと競合する。特定の実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体に含まれる抗原結合ポリペプチド構築物の1つは、HER2への結合についてトラスツマブと競合し、別の抗原結合ポリペプチド構築物は、HER2への結合についてペルツマブと競合する。

10

【0080】

特定の実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体に含まれる抗原結合ポリペプチド構築物の1つは、Fab又はscFvフォーマットであり、HER2への結合についてトラスツマブと競合し、別の抗原結合ポリペプチド構築物は、Fab又はscFvフォーマットであり、HER2への結合についてペルツマブと競合する。特定の実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体に含まれる抗原結合ポリペプチド構築物の1つは、Fabフォーマットであり、HER2への結合についてトラスツマブと競合し、別の抗原結合ポリペプチド構築物は、scFvフォーマットであり、HER2への結合についてペルツマブと競合する。

20

【0081】

いくつかの実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体に含まれる抗原結合ポリペプチド構築物の1つは、トラスツマブと同じHER2上のエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体に含まれる抗原結合ポリペプチド構築物の1つは、ペルツマブと同じHER2上のエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体に含まれる抗原結合ポリペプチド構築物の1つは、トラスツマブと同じHER2上のエピトープに結合し、別の抗原結合ポリペプチド構築物は、ペルツマブと同じHER2上のエピトープに結合する。

【0082】

いくつかの実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体に含まれる抗原結合ポリペプチド構築物の1つは、HER2結合を増加させると知られている1つ又は複数の変異を含むトラスツマブ又はそのバリエーションのCDR配列を含み、別の抗原結合ポリペプチド構築物は、HER2結合を増加させると知られている1つ又は複数の変異を含むペルツマブ又はそのバリエーションのCDRを含む。トラスツマブ又はペルツマブによるHER2結合を増強すると知られている文献での変異は、下記表3及び4に列挙されているものを含む(HC=重鎖、LC=軽鎖)。これらの変異の組み合わせも意図される。

30

【0083】

(表3) HER2への結合を増加させるトラスツマブ変異

40

変異	報告されている改善
HC: D102W (HC: D98W)	3.2X
HC: D102Y	3.1X
HC: D102K	2.3X
HC: D102T	2.2X
HC: N55K	2.0X
HC: N55T	1.9X
LC: H91F	2.1X
LC: D28R	1.9X

10

【 0 0 8 4 】

(表 4) H E R 2 への結合を増加させるベルツズマブ変異

変異	報告されている改善
LC: I31A	1.9X
LC: Y96A	2.1X
LC: Y96F	2.5X
HC: T30A	2.1X
HC: G56A	8.3X
HC: F63V	1.9X

20

【 0 0 8 5 】

特定の実施形態において、抗 H E R 2 バイパラトピック抗体は、米国特許出願公開第 2 0 1 6 / 0 2 8 9 3 3 5 号に記載のバイパラトピック抗体のうちの一つである。いくつかの実施形態において、抗 H E R 2 バイパラトピック抗体は、v 5 0 1 9、v 5 0 2 0、v 7 0 9 1、v 1 0 0 0 0、v 6 9 0 2、v 6 9 0 3 又は v 6 7 1 7 のうちの一つである (表 5、6 及び 7、並びに配列一覧表を参照)。いくつかの実施形態において、抗 H E R 2 バイパラトピック抗体の抗原結合ポリペプチド構築物の一つは、v 5 0 1 9、v 5 0 2 0、v 7 0 9 1、v 1 0 0 0 0、v 6 9 0 2、v 6 9 0 3 又は v 6 7 1 7 のうちの一つの E C D 2 結合アームからの V H 配列及び V L 配列を含む。いくつかの実施形態において、抗 H E R 2 バイパラトピック抗体の抗原結合ポリペプチド構築物の一つは、v 5 0 1 9、v 5 0 2 0、v 7 0 9 1、v 1 0 0 0 0、v 6 9 0 2、v 6 9 0 3 又は v 6 7 1 7 のうちの一つの E C D 4 結合アームからの V H 配列及び V L 配列を含む。いくつかの実施形態において、抗 H E R 2 バイパラトピック抗体の抗原結合ポリペプチド構築物の一つは、v 1 0 0 0 0 の E C D 2 結合アームからの V H 配列及び V L 配列を含み、別の抗原結合ポリペプチド構築物は、v 1 0 0 0 0 の E C D 4 結合アームからの V H 配列及び V L 配列を含む。

30

40

【 0 0 8 6 】

特定の実施形態において、抗 H E R 2 バイパラトピック抗体の抗原結合ポリペプチド構築物の一つは、v 5 0 1 9、v 5 0 2 0、v 7 0 9 1、v 1 0 0 0 0、v 6 9 0 2、v 6

50

903又はv6717のうちの1つのECD2結合アームからのCDR配列を含む。いくつかの実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体の抗原結合ポリペプチド構築物の1つは、v5019、v5020、v7091、v10000、v6902、v6903又はv6717のうちの1つのECD2結合アームからのCDR配列を含み、別の抗原結合ポリペプチド構築物は、v5019、v5020、v7091、v10000、v6902、v6903又はv6717のうちの1つのECD4結合アームからのCDR配列を含む。いくつかの実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体の抗原結合ポリペプチド構築物の1つは、v10000のECD2結合アームからのCDR配列を含み、別の抗原結合ポリペプチド構築物は、v10000のECD4結合アームからのCDR配列を含む。

10

【0087】

(表5) 例示的な抗HER2バイパラトピック抗体

バリエーション		鎖 A	鎖 B
5019	標的エピトープを含有するドメイン	ECD2	ECD4
	フォーマット	Fab	scFv
	抗体名	ペルツズマブ	トラスツズマブ
	CH3 配列置換 [§]	T350V_L351Y_F405A_Y407V	T366I_N390R_K392M_T394W
5020	標的エピトープを含有するドメイン	ECD4	ECD2
	フォーマット	scFv	Fab
	抗体名	トラスツズマブ	ペルツズマブ
	CH3 配列置換	L351Y_S400E_F405A_Y407V	T350V_T366L_K392L_T394W
7091	標的エピトープを含有するドメイン	ECD2	ECD4

20

30

40

50

バリエーション		鎖 A	鎖 B
	フォーマット	Fab	scFv
	抗体名	ペルツズマブ	トラスツズマブ
	CH3 配列置換	T350V_L351Y_F405A_Y407V	T350V_T366L_K392L_T394W
10000	標的エピトープを含有するドメイン	ECD2	ECD4
	フォーマット	Fab	scFv
	抗体名	ペルツズマブ	トラスツズマブ
	Fab 配列置換*	HC: T30A_A49G_L69F LC: Y96A	
	CH3 配列置換	T350V_L351Y_F405A_Y407V	T350V_T366L_K392L_T394W
6902	標的エピトープを含有するドメイン	ECD4	ECD2
	フォーマット	Fab	Fab
	抗体名	トラスツズマブ	ペルツズマブ
	Fab 配列置換	HC: L143E_K145T LC: Q124R	HC: D146G_Q179K LC: Q124E_Q160E_T180E
	CH3 配列置換	T350V_L351Y_F405A_Y407V	T350V_T366L_K392L_T394W
6903	標的エピトープを含有するドメイン	ECD4	ECD2
	フォーマット	Fab	Fab
	Fab 配列置換	HC: L143E_K145T LC: Q124R_Q1160K_T178R	HC: D146G_Q179K LC: Q124E_Q160E_T180E
	抗体名	トラスツズマブ	ペルツズマブ
	CH3 配列置換	T350V_L351Y_F405A_Y407V	T350V_T366L_K392L_T394W
6717	標的エピトープを含有するドメイン	ECD2	ECD4
	フォーマット	scFv	scFv
	抗体名	ペルツズマブ	トラスツズマブ
	CH3 配列置換	T350V_L351Y_F405A_Y407V	T366I_N390R_K392M_T394W

10

20

30

* KabatによるFab又は可変ドメインのナンバリング (Kabat et al., Sequences of proteins of immunological interest, 5th Edition, US Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242, p. 647, 1991)

§ KabatのEUインデックスによるCH3ナンバリング (Edelman et al., 1969, PNAS USA, 63: 78-85)

【0088】

(表6) バリエーションv5019、v5020、v7091、v10000、v6902、v6903及びv6717のECD2結合アームのCDR配列

40

50

バリエント	HC CDR	配列番号	LC CDR	配列番号
5019, 5020, 7091, 6902, 6903 及び 6717	H1: GFTFTDYT	5	L1: QDVSIG	10
	H2: VNPNSGGS	7	L2: SAS	12
	H3: ARNLGSPFYFDY	6	L3: QQYYIYPYT	11
10000	H1: GFTFADYT	32	L1: QDVSIG	22
	H2: VNPNSGGS	34	L2: SAS	24
	H3: ARNLGSPFYFDY	33	L3: QQYYIYPAT	23

10

【 0 0 8 9 】

(表7) バリエント v 5 0 1 9、v 5 0 2 0、v 7 0 9 1、v 1 0 0 0 0、v 6 9 0 2、v 6 9 0 3 及び v 6 7 1 7 の E C D 4 結合アームの C D R 配列

HC CDR	配列番号	LC CDR	配列番号
H1: GFNIKDTY	27, 56	L1: QDVNTA	53
H2: IYPTNGYT	29, 57	L2: SAS	54
H3: SRWGGDGFYAMDY	28, 58	L3: QQHYTTPPT	55

20

【 0 0 9 0 】

特定の実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体は、(a) 配列番号32、34及び33、並びに配列番号22、24及び23に示すCDR配列を含む、第1の抗原結合ドメインと、(b) 配列番号53、54及び55、並びに配列番号56、57及び58に示すCDR配列を含む、第2の抗原結合ドメインと、を含む。

【 0 0 9 1 】

特定の実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体は、(a) Fabであり且つ配列番号32、34及び33、並びに配列番号22、24及び23に示すCDR配列を含む、第1の抗原結合ドメインと、(b) scFvであり且つ配列番号53、54及び55、並びに配列番号56、57及び58に示すCDR配列を含む、第2の抗原結合ドメインと、を含む。

30

【 0 0 9 2 】

特定の実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体は、(a) 配列番号32に示すCDR1配列、配列番号34に示すCDR2配列及び配列番号33に示すCDR3配列を含むCDRの第1のセット、並びに配列番号22に示すCDR1配列、配列番号24に示すCDR2配列及び配列番号23に示すCDR3配列を含むCDR配列の第2のセットを含む、第1の抗原結合ドメインと、(b) 配列番号53に示すCDR1配列、配列番号54に示すCDR2配列及び配列番号55に示すCDR3配列を含むCDR配列の第3のセット、並びに配列番号56に示すCDR1配列、配列番号57に示すCDR2配列及び配列番号58に示すCDR3配列を含むCDR配列の第4のセットを含む、第2の抗原結合ドメインと、を含む。

40

【 0 0 9 3 】

特定の実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体は、(a) 配列番号32、34及び33に示すCDR配列を含む第1重鎖(H1)と、(b) 配列番号53、54、55、56、57及び58に示すCDR配列を含む第2重鎖(H2) scFvと、(c) 配列番号22、24及び23に示すCDR配列を含む軽鎖(L1)と、を含む。

【 0 0 9 4 】

特定の実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体は、(a) 配列番号32に

50

示す C D R 1 配列、配列番号 3 4 に示す C D R 2 配列及び配列番号 3 3 に示す C D R 3 配列を含む C D R 配列の第 1 のセットを含む第 1 重鎖 (H 1) と、(b) 配列番号 5 3 に示す C D R 1 配列、配列番号 5 4 に示す C D R 2 配列及び配列番号 5 5 に示す C D R 3 配列を含む C D R 配列の第 2 のセット、並びに配列番号 5 6 に示す C D R 1 配列、配列番号 5 7 に示す C D R 2 配列及び配列番号 5 8 に示す C D R 3 配列を含む C D R 配列の第 3 のセットを含む第 2 重鎖 (H 2) と、配列番号 2 2 に示す C D R 1 配列、配列番号 2 4 に示す C D R 2 配列及び配列番号 2 3 に示す C D R 3 配列を含む C D R 配列の第 4 のセットを含む軽鎖 (L 1) と、を含む。

【 0 0 9 5 】

特定の実施形態において、抗 H E R 2 バイパラトピック抗体は、(a) 配列番号 3 1 に示す V H 配列、及び配列番号 2 1 に示す V L 配列を含む、第 1 の抗原結合ドメインと、(b) 配列番号 5 2 に示す V H 配列、及び配列番号 5 1 に示す V L 配列を含む、第 2 の抗原結合ドメインと、を含む。 10

【 0 0 9 6 】

特定の実施形態において、抗 H E R 2 バイパラトピック抗体は、(a) F a b であり且つ配列番号 3 1 に示す V H 配列、及び配列番号 2 1 に示す V L 配列を含む、第 1 の抗原結合ドメインと、(b) s c F v であり且つ配列番号 5 2 に示す V H 配列、及び配列番号 5 1 に示す V L 配列を含む、第 2 の抗原結合ドメインと、を含む。

【 0 0 9 7 】

特定の実施形態において、抗 H E R 2 バイパラトピック抗体は、配列番号 3 1 に示す V H 配列を含む第 1 重鎖 (H 1) と、配列番号 5 2 に示す V H 配列及び配列番号 5 1 に示す V L 配列を含む第 2 重鎖 (H 2) と、配列番号 2 1 に示す V L 配列を含む軽鎖 (L 1) と、を含む。 20

【 0 0 9 8 】

特定の実施形態において、抗 H E R 2 バイパラトピック抗体は、(a) 配列番号 3 0 に示す配列を含む第 1 重鎖 (H 1) と、配列番号 5 0 に示す配列を含む第 2 重鎖 (H 2) と、配列番号 2 0 に示す配列を含む軽鎖 (L 1) と、を含む。

【 0 0 9 9 】

特定の実施形態において、抗 H E R 2 バイパラトピック抗体は、(a) 配列番号 3 0 に示す配列からなる第 1 重鎖 (H 1) と、配列番号 5 0 に示す配列からなる第 2 重鎖 (H 2) と、配列番号 2 0 に示す配列からなる軽鎖 (L 1) と、を含む。 30

【 0 1 0 0 】

二重特異性抗 H E R 2 抗原結合構築物の調製

本明細書に記載の抗 H E R 2 バイパラトピック抗体は、例えば、米国特許第 4 , 8 1 6 , 5 6 7 号又は国際特許公開 W O 2 0 1 5 / 0 7 7 8 9 1 に記載のように、組換え方法及び組成物を使用して産生され得る。

【 0 1 0 1 】

1 つの実施形態において、本明細書に記載の二重特異性抗 H E R 2 バイパラトピック抗体をコードする単離された核酸を提供する。このような核酸は、抗 H E R 2 バイパラトピック抗体の V L を含むアミノ酸配列及び / 又はその V H を含むアミノ酸配列 (例えば、抗 H E R 2 バイパラトピック抗体の軽鎖及び / 又は重鎖) をコードし得る。更なる実施形態において、このような核酸を含む 1 つ又は複数のベクター (例えば、発現ベクター) を提供する。当分野で公知のように、多数のアミノ酸が複数のコドンによってコードされるため、複数の核酸が単一のポリペプチド配列をコードし得る。 40

【 0 1 0 2 】

1 つの実施形態において、核酸をマルチシストロン性ベクターで提供する。更なる実施形態において、このような核酸を含む宿主細胞を提供する。1 つのこのような実施形態において、宿主細胞は、(1) 抗 H E R 2 バイパラトピック抗体の V L を含むアミノ酸配列及び抗原結合ポリペプチド構築物の V H を含むアミノ酸配列をコードする核酸を含むベクター、又は (2) 抗 H E R 2 バイパラトピック抗体の V L を含むアミノ酸配列をコードす 50

る核酸を含む第1ベクター及び抗HER2バイパラトピック抗体のVHを含むアミノ酸配列をコードする核酸を含む第2ベクターを含む(例えば、それらで形質転換されている)。1つの実施形態において、宿主細胞は真核細胞、例えば、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞、又はヒト胎児腎臓(HEK)細胞、又はリンパ系細胞(例えば、Y0、NS0、Sp20細胞)である。1つの実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体の作製方法を提供し、ここで該方法は、上記で提供されたように、抗HER2バイパラトピック抗体の発現に適した条件下で、抗HER2バイパラトピック抗体をコードする核酸を含む宿主細胞を培養し、そして任意に宿主細胞(又は宿主細胞培地)から抗HER2バイパラトピック抗体を回収することを含む。

【0103】

抗HER2バイパラトピック抗体の組換え産生について、抗HER2バイパラトピック抗体をコードする核酸を、例えば、上述したように、単離し、更なるクローニング及び/又は宿主細胞での発現のために1つ又は複数のベクターに挿入する。このような核酸は、従来の手順を使用して(例えば、抗HER2バイパラトピック抗体の重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合可能なオリゴヌクレオチドプローブを使用することによって)容易に単離及び配列決定され得る。

【0104】

用語「実質的に精製された」とは、自然発生環境、即ち、ネイティブ細胞、又は組換え的に産生された抗HER2バイパラトピック抗体の場合における宿主細胞で発見されるような、タンパク質に通常付随する又はタンパク質と相互作用する成分を実質的に又は本質的に含まない場合がある本明細書に記載の構築物又はそのバリエーションのことをいい、これは、特定の実施形態では細胞性物質を実質的に含まず、混入しているタンパク質が(乾燥重量で)約30%未満、約25%未満、約20%未満、約15%未満、約10%未満、約5%未満、約4%未満、約3%未満、約2%未満、又は約1%未満である、タンパク質の調製物を含む。抗HER2バイパラトピック抗体が宿主細胞で組換え的に産生される場合、特定の実施形態においてタンパク質は、細胞の乾燥重量の約30%、約25%、約20%、約15%、約10%、約5%、約4%、約3%、約2%、又は約1%以下である。二重特異性抗HER2抗原結合構築物が宿主細胞で組換え的に産生される場合、特定の実施形態においてタンパク質は、培地中に細胞の乾燥重量として約5g/L、約4g/L、約3g/L、約2g/L、約1g/L、約750mg/L、約500mg/L、約250mg/L、約100mg/L、約50mg/L、約10mg/L、又は約1mg/L以下で存在する。特定の実施形態において、本明細書に記載の方法で産生された「実質的に精製された」二重特異性抗HER2抗原結合構築物は、SDS/PAGE分析、RP-HPLC、SEC、及びキャピラリー電気泳動等の適切な方法によって決定される少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%の純度レベル、具体的には、少なくとも約75%、80%、85%の純度レベル、より具体的には、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約99%以上の純度レベルを有する。

【0105】

抗HER2バイパラトピック抗体をコードするベクターのクローニング又は発現に好適な宿主細胞は、本明細書に記載の原核細胞又は真核細胞を含む。

【0106】

「組換え宿主細胞」又は「宿主細胞」とは、挿入に使用される方法、例えば、直接取り込み、形質導入、f-交配、又は当分野で組換え宿主細胞を作製するための他の公知の方法に関わらず、外来性ポリヌクレオチドを含む細胞を指す。外来性ポリヌクレオチドは、非組み込みベクター、例えば、プラスミドとして維持されてもよく、あるいは、宿主ゲノムに組み込まれてもよい。

【0107】

本明細書で使用されるように、用語「真核生物(eukaryote)」とは、動物(

10

20

30

40

50

哺乳類、昆虫、爬虫類、鳥類等を含むがこれらに限定されない)、織毛虫類、植物(単子葉植物、双子葉植物、藻類等を含むがこれらに限定されない)、真菌、酵母菌、鞭毛虫類、微孢子虫類、原生生物等、系統発生ドメイン真核生物に属する生物を指す。

【0108】

本明細書で使用されるように、用語「原核生物(prokaryote)」とは、原核生物(prokaryotic organisms)を指す。例えば、非真核生物は、真正細菌(大腸菌、サーマス・サーモフィラス(*Thermus thermophilus*))、バチルス・ステアロサーモフィルス(*Bacillus stearothermophilus*)、シュードモナス・フルオレッセンス(*Pseudomonas fluorescens*)、緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、シュードモナス・プチダ(*Pseudomonas putida*)等を含むがこれらに限定されない)の系統発生ドメイン、又は古細菌(メタノコッカス・ジャンスキー(*Methanococcus jannaschii*))、メタノバクテリウム・サーモオートトロフィカム(*Methanobacterium thermoautotrophicum*)、ハロフェラックス・ボルカニ(*Haloferax volcanii*)及びハロバクテリウム属の種NRC-1等のハロバクテリウム、アーケオグロブス・フルギダス(*Archaeoglobus fulgidus*)、パイロコッカス・フリオサス(*Pyrococcus furiosus*)、パイロコッカス・ホリコシイ(*Pyrococcus horikoshii*)、アエロピュルム・ペルニクス(*Aeropyrum pernix*)等を含むがこれらに限定されない)の系統発生ドメインに属してもよい。

10

20

【0109】

例えば、抗HER2パイパラトピック抗体は、特にグリコシル化及びFcエフェクター機能が必要とされない場合に、細菌内で産生され得る。抗HER2パイパラトピック抗体断片及びポリペプチドの細菌における発現については、例えば、米国特許第5,648,237号、第5,789,199号、及び第5,840,523号を参照されたい(大腸菌における抗体断片の発現を説明するCharlton, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, N.J., 2003), pp. 245-254も参照)。発現後、二重特異性抗HER2抗原結合構築物は、可溶性画分中で細菌細胞ペーストから単離されてもよく、更に精製することができる。

30

【0110】

原核生物に加えて、糸状菌又は酵母等のような真核微生物は、二重特異性抗HER2抗原結合構築物をコードするベクターに好適なクローニング又は発現宿主であり、グリコシル化経路が「ヒト化」されていることにより部分又は完全ヒトグリコシル化パターンを有する二重特異性抗HER2抗原結合構築物の産生をもたらす真菌及び酵母株を含む。Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414(2004)、及びLiet al., *Nat. Biotech.* 24:210-215(2006)を参照されたい。

【0111】

グリコシル化された抗HER2パイパラトピック抗体の発現に好適な宿主細胞は、多細胞生物(無脊椎動物及び脊椎動物)にも由来する。無脊椎動物細胞の例は、植物及び昆虫細胞を含む。昆虫細胞と併せて特にスポドプテラ・フルギベルダ(*Spodoptera frugiperda*)細胞のトランスフェクションに使用され得る、多数のバキュロウイルス株が同定されている。

40

【0112】

植物細胞培養物も、宿主として利用することができる。例えば、米国特許第5,959,177号、第6,040,498号、第6,420,548号、第7,125,978号、及び第6,417,429号を参照されたい(トランスジェニック植物において抗原結合構築物を産生するためのPLANTIBODIES(商標)技術を記載している)。

50

【0113】

脊椎動物細胞も、宿主として使用され得る。例えば、懸濁液中で成長するように適合された哺乳類細胞株が有用であり得る。有用な哺乳動物宿主細胞株の他の例は、SV40により形質転換されたサル腎臓CV1株(COS-7)、ヒト胎児腎臓株(例えばGraham et al., J. Gen. Virol. 36: 59 (1977)に記載されているような293又は293細胞)、ベビーハムスター腎臓細胞(BHK)、マウスセルトリ細胞(例えばMather, Biol. Reprod. 23: 243-251 (1980)に記載されているようなTM4細胞)、サル腎臓細胞(CV1)、アフリカミドリザル腎臓細胞(VERO-76)、ヒト子宮頸癌細胞(HELA)、イヌ腎臓細胞(MDCK)、バッファローラット肝臓細胞(BRL 3A)、ヒト肺細胞(W138)、ヒト肝臓細胞(Hep G2)、マウス乳房腫瘍(MMT 060562)、例えばMather et al., Annals N.Y. Acad. Sci. 383: 44-68 (1982)に記載されているようなTRI細胞、MRC5細胞、及びFS4細胞である。他の有用な哺乳動物宿主細胞株は、DHFR⁻CHO細胞(Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 4216 (1980))を含むチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞、及びY0、NS0及びSp2/0等のような骨髓腫細胞株を含む。抗原結合構築物の産生に好適な特定の哺乳動物宿主細胞株のレビューについては、例えば、Yazaki and Wu, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, N.J.), pp. 255-268 (2003)を参照されたい。

10

20

【0114】

1つの実施形態において、本明細書に記載のHER2バイパラトピック抗体は、少なくとも1つの安定した哺乳動物細胞に、抗HER2バイパラトピック抗体をコードする核酸を所定の比率でトランスフェクトし、そして少なくとも1つの哺乳動物細胞において核酸を発現させることを含む方法によって、安定した哺乳動物細胞内で産生される。いくつかの実施形態において、核酸の所定の比率は、一過性トランスフェクション実験で決定されて、発現産物中の抗HER2バイパラトピック抗体の最も高いパーセンテージをもたらす入力核酸の相対比率を決定する。

【0115】

いくつかの実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体は、安定した哺乳動物細胞で産生され、ここで少なくとも1つの該安定した哺乳動物細胞の発現産物は、単量体重鎖又は軽鎖ポリペプチド、又は他の抗体に比べて、より大きなパーセンテージの所望のグリコシル化された抗HER2バイパラトピック抗体を含む。いくつかの実施形態において、グリコシル化された抗HER2バイパラトピック抗体の同定は、液体クロマトグラフィー及び質量分析法の一方又は両方によって行われる。

30

【0116】

必要に応じて、抗HER2バイパラトピック抗体は発現後に精製又は単離することができる。タンパク質は当業者に公知の様々な方法で単離又は精製されてもよい。標準な精製方法は、イオン交換、疎水性相互作用、アフィニティー、サイジング又はゲル濾過、及び逆相を含むクロマトグラフ技法を含み、FPLC及びHPLC等のシステムを使用して大気圧又は高圧で実行される。精製方法は、電気泳動、免疫学的、沈殿、透析、及びクロマトフォーカシング技法も含む。タンパク質濃縮と組み合わせた限外濾過及びダイアフィルトレーション技法も有用である。当分野で周知のように、様々なタンパク質はFc及び抗体に結合し、これらのタンパク質は本明細書に記載の抗HER2バイパラトピック抗体の精製に使用することができる。例えば、細菌タンパク質A及びGはFc領域に結合する。同様に、細菌タンパク質Lは一部の抗体のFab領域に結合する。多くの場合、精製は特定の融合パートナーによって可能になる。例えば、抗体は、GST融合が採用される場合にグルタチオン樹脂、Hisタグが採用される場合にNi²⁺アフィニティークロマトグラフィー、又はflagタグが使用される場合に固定化抗flag抗体を使用して精製さ

40

50

れ得る。好適な精製技法の一般的なガイダンスについては、例えば、参照によって本明細書に組み込まれる Protein Purification: Principles and Practice, 3rd Ed., Scopes, Springer-Verlag, NY, 1994 を参照されたい。必要な精製の程度は、二重特異性抗HER2抗原結合構築物の使用に応じて異なる。場合によっては、精製は必要でない。

【0117】

特定の実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体は、Qセファロース、DEAEセファロース、ポロスHQ、ポロスDEAF、トヨパールQ、トヨパールQAE、トヨパールDEAE、リソース/ソースQ及びDEAE、フラクトゲルQ及びDEAEカラムでのクロマトグラフィーに限定されない陰イオン交換クロマトグラフィーを使用して精製される。

10

【0118】

特定の実施形態において、本明細書に記載の抗HER2バイパラトピック抗体は、SPセファロース、CMセファロース、ポロスHS、ポロスCM、トヨパールSP、トヨパールCM、リソース/ソースS及びCM、フラクトゲルS及びCMカラム、並びにそれらの等価物及び同等物を含むがそれらに限定されない陽イオン交換クロマトグラフィーを使用して精製される。

【0119】

加えて、本明細書に記載の抗HER2バイパラトピック抗体構築物は、当分野で公知の技法を使用して化学的に合成することができる（例えば、Creighton, 1983, Proteins: Structures and Molecular Principles, W.H. Freeman & Co., N.Y. 及び Hunkapiller et al., Nature, 310: 105-111 (1984) を参照）。例えば、ポリペプチドの断片に対応するポリペプチドは、ペプチド合成機の使用により合成することができる。更に、必要に応じて、非古典的アミノ酸又は化学的アミノ酸類似体はポリペプチド配列への置換又は付加として導入することができる。非古典的アミノ酸は一般に、一般的なアミノ酸のD異性体、2,4ジアミノ酪酸、 β -アミノイソ酪酸、4アミノ酪酸、Abu、2-アミノ酪酸、 β -Abu、 β -Ahx、6アミノヘキササン酸、Aib、2-アミノイソ酪酸、3-アミノプロピオン酸、オルニチン、ノルロイシン、ノルバリン、ヒドロキシプロリン、サルコシン、シトルリン、ホモシトルリン、システイン酸、t-ブチルグリシン、t-ブチルアラニン、フェニルグリシン、シクロヘキシルアラニン、 β -アラニン、フルオロアミノ酸、及び β -メチルアミノ酸、C β -メチルアミノ酸、N β -メチルアミノ酸等のようなデザイナーアミノ酸、並びにアミノ酸類似体を含むが、それらに限定されない。更に、アミノ酸はD（右旋性）又はL（左旋性）であってもよい。

20

30

【0120】

翻訳後修飾

特定の実施形態において、本明細書に記載の抗HER2バイパラトピック抗体は、翻訳中又は翻訳後に差次的に修飾される。

【0121】

本明細書で使用されるように、用語「修飾」とは、ポリペプチドの長さ、アミノ酸配列の長さ、ポリペプチドの化学構造に対する変更、ポリペプチドの翻訳時修飾、又は翻訳後修飾等、所与のポリペプチドに対してなされる任意の変更を指す。「（修飾された）」という形式の用語は、考察されているポリペプチドが任意に修飾されること、即ち、二重特異性抗HER2抗原結合構築物のポリペプチドが修飾されてもなくてもよいことを意味する。

40

【0122】

用語「翻訳後修飾」とは、天然又は非天然アミノ酸がポリペプチド鎖に組み込まれた後にこうしたアミノ酸に加えられる任意の修飾を指す。該用語は、単なる例として、翻訳時インビボ修飾、翻訳時インビトロ修飾（無細胞翻訳系において等）、翻訳後インビボ修飾、及び翻訳後インビトロ修飾を包含する。

50

【 0 1 2 3 】

いくつかの実施形態において、修飾は、グリコシル化、アセチル化、リン酸化、アミド化、既知の保護 / 遮断基による誘導体化、タンパク質分解による切断、及び抗体分子又は抗HER2バイパラトピック抗体又は他の細胞リガンドへの連結のうち少なくとも1つである。いくつかの実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体は、臭化シアン、トリブシン、キモトリブシン、パパイン、V8プロテアーゼ、NaBH₄による特異的化学的切断、アセチル化、ホルミル化、酸化、還元、及びツニカマイシンの存在下での代謝合成に限定されない既知の技法によって化学的に修飾される。

【 0 1 2 4 】

抗HER2バイパラトピック抗体の追加の翻訳後修飾は、例えば、N結合型又はO結合型炭水化物鎖、N末端又はC末端のプロセッシング、アミノ酸骨格への化学部分の付着、N結合型又はO結合型炭水化物鎖の化学修飾、及び原核宿主細胞発現の結果としてのN末端メチオニン残基の付加又は欠失を含む。本明細書に記載の二重特異性抗HER2抗原結合構築物は、タンパク質の検出及び単離を可能にするために、酵素標識、蛍光標識、同位体又はアフィニティー標識等のような検出可能な標識で修飾される。特定の実施形態において、好適な酵素標識の例は、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、
-ガラクトシダーゼ、又はアセチルコリンエステラーゼを含み、好適な補欠分子族複合体の例は、ストレプトアビジン - ビオチン及びアビジン / ビオチンを含み、好適な蛍光物質の例は、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、ジクロロトリアジニルアミンフルオレセイン、塩化ダンシル又はフィコエリトリンを含み、
20
発光物質の例は、ルミノールを含み、生物発光物質の例は、ルシフェラーゼ、ルシフェリン、及びエクオリンを含み、好適な放射性物質の例は、ヨウ素、炭素、硫黄、トリチウム、インジウム、テクネチウム、タリウム、ガリウム、パラジウム、モリブデン、キセノン、フッ素を含む。

【 0 1 2 5 】

特定の実施形態において、本明細書に記載の抗HER2バイパラトピック抗体は、放射性金属イオンと関連する大環状キレート剤が付着されている。

【 0 1 2 6 】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の抗HER2バイパラトピック抗体は、翻訳後プロセッシング等のような天然プロセス、又は当分野で周知の化学的修飾技法のいずれかによって修飾される。特定の実施形態において、同じタイプの修飾は、所与のポリペプチド中のいくつかの部位に同じ程度又は様々な程度で存在し得る。特定の実施形態において、本明細書に記載の抗HER2バイパラトピック抗体からのポリペプチドは、例えば、ユビキチン化の結果として分枝しており、いくつかの実施形態では、分枝を伴うか又は伴わない環式である。環式、分枝、及び分枝環式ポリペプチドは、翻訳後天然プロセスからの結果であるか、又は合成方法によって作製される。修飾は、アセチル化、アシル化、ADP - リボシル化、アミド化、フラビンの共有結合、ヘム部分の共有結合、ヌクレオチド又はヌクレオチド誘導体の共有結合、脂質又は脂質誘導体の共有結合、ホスホチジルイノシトールの共有結合、架橋、環化、ジスルフィド結合形成、脱メチル化、共有架橋の形成、システインの形成、ピログルタミン酸の形成、ホルミル化、
-カルボキシル化、グリコシル化、GPIアンカー形成、ヒドロキシル化、ヨウ素化、メチル化、ミリストイル化、酸化、ペグ化、タンパク質分解プロセッシング、リン酸化、プレニル化、ラセミ化、セレノイル化、硫化、タンパク質への転移RNA媒介アミノ酸付加、例えばアルギニル化、及びユビキチン化を含む（例えば、PROTEINS - - STRUCTURE AND MOLECULAR PROPERTIES, 2nd Ed., T. E. Creighton, W. H. Freeman and Company, New York (1993)、POST - TRANSLATIONAL COVALENT MODIFICATION OF PROTEINS, B. C. Johnson, Ed., Academic Press, New York, pgs. 1 - 12 (1983)、Seifter et al., Meth. Enzymol. 182: 626 - 646 (1990)、Ratta
40
50

n e t a l . , A n n . N . Y . A c a d . S c i . 6 6 3 : 4 8 - 6 2 (1 9 9 2) を参照)。

【0127】

医薬組成物

治療的使用のために、抗HER2パイラトピック抗体は、該抗体及び薬学的に許容可能な担体又は希釈剤を含む組成物の形態で提供され得る。組成物は、周知の容易に入手できる成分を使用して、既知の手順によって調製することができる。

【0128】

医薬組成物は、例えば、経口（例えば、頬側又は舌下を含む）、局所、非経口、直腸又は膣経路によるか、又は吸入もしくはスプレーによる対象への投与のために製剤化され得る。本明細書で使用される用語「非経口」は、皮下注射、及び皮内、関節内、静脈内、筋肉内、血管内、胸骨内、髄腔内の注射又は注入を含む。医薬組成物は、典型的には、例えば、シロップ、エリキシル、錠剤、トローチ、ロゼンジ、ハード又はソフトカプセル、ピル、坐剤、油性又は水性懸濁液、分散性粉末又は顆粒、エマルジョン、注射剤又は溶液として、選択された経路による対象への投与に好適である形式で製剤化される。医薬組成物は、単位投与製剤として提供されてもよい。

10

【0129】

特定の実施形態において、抗HER2パイラトピック抗体を含む医薬組成物は、例えば凍結乾燥製剤又は水溶液として、注射可能な形態で、非経口投与用に製剤化される。

【0130】

薬学的に許容される担体は、一般に、用いられる用量及び濃度で、レシピエントにとって非毒性である。こうした担体の例は、リン酸、クエン酸、及び他の有機酸のような緩衝液；アスコルビン酸及びメチオニンのような抗酸化剤；塩化オクタデシルジメチルベンジルアンモニウム、塩化ヘキサメトニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、フェノール、ブチルアルコール、ベンジルアルコール、アルキルパラベン（メチル又はプロピルパラベン等）、カテコール、レゾルシノール、シクロヘキサノール、3-ペンタノール及びm-クレゾールのような保存剤；低分子量（約10残基未満）のポリペプチド；血清アルブミン又はゼラチンのようなタンパク質；ポリビニルピロリドンのような親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、又はリジンのようなアミノ酸；グルコース、マンノース、又はデキストリンのような単糖類、二糖類、及び他の炭水化物；EDTAのようなキレート剤；スクロース、マンニトール、トレハロース又はソルビトールのような糖類；ナトリウムのような、塩を形成する対イオン；亜鉛タンパク質複合体のような金属複合体；並びに、ポリエチレングリコール（PEG）のような非イオン性界面活性剤を含むが、それらに限定されない。

20

30

【0131】

特定の実施形態において、抗HER2パイラトピック抗体を含む組成物は、無菌の注射可能な水性又は油性の溶液又は懸濁液の形態であってもよい。こうした懸濁液は、当分野で公知である好適な分散剤又は湿潤剤及び/又は懸濁剤を使用して製剤化してもよい。無菌の注射可能な溶液又は懸濁液は、非毒性の非経口的に許容される希釈剤又は担体中に抗HER2パイラトピック抗体を含んでもよい。使用できる許容可能な希釈剤及び担体は、例えば、1,3-ブタンジオール、水、リンガー溶液、等張塩化ナトリウム溶液又は右旋糖を含む。加えて、無菌の固定油を担体として使用してもよい。この目的のために、合成モノ又はジグリセリド等、様々な無刺激性固定油が利用されてもよい。また、オレイン酸等の脂肪酸が注射剤の調製に有用であることが分かっている。局所麻酔薬、防腐剤及び/又は緩衝剤等のアジュバントもまた、注射可能な溶液又は懸濁液に含まれ得る。

40

【0132】

特定の実施形態において、抗HER2パイラトピック抗体を含む組成物は、ヒトへの静脈内投与のために製剤化され得る。典型的には、静脈内投与用の化合物は、滅菌等張水溶液中の溶液であり、例えば、塩化ナトリウム又は右旋糖を含有する。必要な場合、組成物は可溶化剤及び/又は注射部位での痛みを和らげるためのリグノカイン等の局所麻酔剤

50

を含んでもよい。概して、成分は、単位剤形で、例えば、活性剤の量を示すアンプルもしくはサシェ等の気密封止容器内の凍結乾燥粉末又は水不含濃縮物として、別々に供給されるか、又は一緒に混合されて供給される。組成物は、注入によって投与される場合、例えば、薬学的グレードの無菌の水、生理食塩水又は右旋糖を含む注入ボトルで分注され得る。組成物を注射によって投与する場合、投与の前に成分を混合することができるように、アンプル入りの注射用滅菌水又は生理食塩水を提供してもよい。

【0133】

他の医薬組成物及び医薬組成物を調製する方法は、当分野で公知であり、例えば、「Remington: The Science and Practice of Pharmacy」(公式には「Remingtons Pharmaceutical Sciences」); Gennaro, A., Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA (2000)に記載されている。 10

【0134】

使用方法

本開示の特定の態様は、本明細書に記載の有効量の抗HER2バイパラトピック抗体を投与することで対象のHER2発現癌を治療する方法に関する。

【0135】

HER2発現癌は典型的に固形腫瘍である。HER2発現固形腫瘍の例は、乳癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、胃癌、食道癌、結腸直腸癌、肛門癌、尿路上皮癌、膵臓癌、唾液腺癌及び脳癌を含むが、それらに限定されない。HER2発現乳癌は、エストロゲン受容体陰性(ER-)及び/又はプロゲステロン受容体陰性(PR-)乳癌並びに三種陰性(ER-、PR-、低HER2)乳癌を含む。HER2発現肺癌は、非小細胞肺癌(NSCLC)及び小細胞肺癌を含む。 20

【0136】

特定の実施形態において、本明細書に記載の方法はHER2発現固形腫瘍の治療に用いられる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の方法は、HER2発現乳癌、胃食道腺癌(GEA)、食道癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮頸癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、肛門癌又は結腸直腸癌(CRC)の治療に用いられる。

【0137】

特定の実施形態において、本明細書に記載の方法は、転移性又は局所進行性HER2発現癌の治療に用いられる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の方法は、脳に転移したHER2発現癌の治療に用いられる。特定の実施形態において、本明細書に記載の方法は、HER2発現癌の第1選択治療に用いられる。特定の実施形態において、本明細書に記載の方法は、HER2発現癌の第2選択治療に用いられる。 30

【0138】

当分野で公知のように、HER2発現癌は、それらが発現するHER2のレベルによって(即ち「HER2状態」によって)特徴付けられ得る。HER2状態は、例えば、免疫組織化学(IHC)、蛍光in situハイブリダイゼーション(FISH)及び発色in situハイブリダイゼーション(CISH)又はDNA in situハイブリダイゼーション(ISH、例えばDNA scope(商標))によって評価できる。患者のHER2状態を評価するためには、多数の市販キットが入手可能である。IHCを使用するHER2検出に利用できるFDA承認の市販キットの例は、Hercept Test(商標)(Dako Denmark A/S)、PATHWAY(Ventana Medical Systems, Inc.)、InSitu(商標)HER2/NEUキット(Biogenex Laboratories, Inc.)及びBond Oracle HER2 IHC System(Leica Biosystems)を含む。 40

【0139】

IHCでは、細胞膜上でのHER2タンパク質発現を同定する。例えば、腫瘍生検からのパラフィン包埋組織切片は、IHCアッセイに供され、以下のHER2染色強度基準に一致し得る。

スコア 0 : 染色が観察されないか、又は腫瘍細胞の 10% 未満 (典型的には、< 20, 000 受容体 / 細胞) において膜染色が観察される。

スコア 1+ : 僅かな / ほとんど認識不可能な膜染色が、腫瘍細胞の 10% 超 (典型的には、約 100, 000 受容体 / 細胞) において検出される。細胞は、それらの膜の一部が染色されるのみである。

スコア 2+ : 弱 ~ 中度の完全膜染色が、腫瘍細胞の 10% 超 (典型的には、約 500, 000 受容体 / 細胞) において観察される。

スコア 3+ : 中 ~ 強度の完全膜染色が、腫瘍細胞の 10% 超 (典型的には、約 2, 000, 000 受容体 / 細胞) において観察される。

【0140】

本明細書に記載の抗 HER2 バイパラトピック抗体は、HER2 を様々なレベルで発現する癌の治療に有用であり得る。特定の実施形態において、本開示による HER2 発現癌の治療方法は、本明細書に記載の抗 HER2 バイパラトピック抗体を、IHC 3+ と定義された高レベルの HER2 (HER2 高) を発現する癌を有する対象に投与することを含む。いくつかの実施形態において、本開示による HER2 発現癌の治療方法は、本明細書に記載の抗 HER2 バイパラトピック抗体を、IHC 2+、IHC 2+ / 3+ 又は IHC 3+ と定義された高レベルの HER2 (高 HER2) を発現する癌を有する対象に投与することを含む。いくつかの実施形態において、本開示による HER2 発現癌の治療方法は、本明細書に記載の抗 HER2 バイパラトピック抗体を、IHC 1+ 又は IHC 1+ / 2+ と定義された低レベルの HER2 (低 HER2) を発現する癌を有する対象に投与することを含む。特定の実施形態において、癌は、FISH アッセイ又は ISH アッセイを使用して検出可能な増幅された HER2 遺伝子を有する。特定の実施形態において、癌は、FISH アッセイ又は ISH アッセイによって HER2 遺伝子増幅されていないと検出され、IHC によって HER2 3+ と決定される。特定の実施形態において、癌は、IHC によって HER2 2+ と決定され、FISH アッセイによって HER2 遺伝子増幅されたと判定される。特定の実施形態において、癌は、IHC によって HER2 2 / 3+ と決定され、FISH アッセイ又は ISH アッセイによって、HER2 遺伝子増幅されたと判定される。

【0141】

特定の実施形態において、本明細書に記載の方法は、HER2 発現癌を有する対象の第 1 選択治療に用いられる。特定の実施形態において、本明細書に記載の方法は、HER2 発現癌を有する対象の第 2 選択治療に用いられる。

【0142】

特定の実施形態において、本明細書に記載の方法は、他の標準治療法に耐性があるか又は耐性を有するようになる HER2 発現癌を有する対象の治療に用いられる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の方法は、トラスツズマブ (Herceptin (登録商標))、ペルツズマブ (Perjeta (登録商標))、T-DM1 (Kadcyla (登録商標)) 又はトラスツズマブエムタンシン)、Enhertu (商標) (fam-トラスツズマブデルクステカン-nxki)、又はタキサン (例えばパクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル) 等の 1 つ又は複数の現在の治療法に応答しない HER2 発現癌を有する対象の治療に用いられる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の方法は、トラスツズマブに耐性である HER2 発現癌を有する対象の治療に用いられる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の方法は、以前の抗 HER2 療法で進行した転移性癌を有する対象の治療に用いられる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の方法は、トラスツズマブ、ペルツズマブ、T-DM1 及び Enhertu (商標) (fam-トラスツズマブデルクステカン-nxki) のうちの 1 つ又は複数による治療を以前に受けた対象の治療に用いられる。

【0143】

特定の態様において、HER2 発現癌を有する対象の治療方法は、対象に有効量の抗 HER2 バイパラトピック抗体を投与することを含み、ここで前記有効量は、固定された時

10

20

30

40

50

間隔で前記対象に固定用量で投与される。

【0144】

本方法の特定の実施形態において、固定用量は、体重が用量カットオフ体重未満の対象に対して低い固定用量が選択され、体重が用量カットオフ体重超の対象に対してより高い固定用量が選択される。

【0145】

本方法の特定の実施形態において、低い固定用量は約600mgであり、高い固定用量は約800mgであり、用量カットオフ体重は70kgであり、固定された時間間隔は1週間ごと(QW)である。

【0146】

本方法の特定の実施形態において、低い固定用量は約800mgであり、高い固定用量は約1200mgであり、用量カットオフ体重は70kgであり、固定された時間間隔は1週間ごと(QW)である。

【0147】

本方法の特定の実施形態において、低い固定用量は約800mgであり、高い固定用量は約1000mgであり、用量カットオフ体重は70kgであり、固定された時間間隔は1週間ごと(QW)である。

【0148】

本方法の特定の実施形態において、低い固定用量は約1800mgであり、高い固定用量は約2200mgであり、用量カットオフ体重は70kgであり、固定された時間間隔は2週間ごと(Q2W)である。

【0149】

本方法の特定の実施形態において、低い固定用量は約1200mgであり、高い固定用量は約1600mgであり、用量カットオフ体重は70kgであり、固定された時間間隔は2週間ごと(Q2W)である。

【0150】

本方法の特定の実施形態において、低い固定用量は約1200mgであり、高い固定用量は約1800mgであり、用量カットオフ体重は70kgであり、固定された時間間隔は3週間ごと(Q3W)である。

【0151】

本方法の特定の実施形態において、低い固定用量は約1800mgであり、高い固定用量は約2400mgであり、用量カットオフ体重は70kgであり、固定された時間間隔は3週間ごと(Q3W)である。

【0152】

本方法の特定の実施形態において、対象に投与される抗HER2バイパラトピック抗体は、(a)配列番号32、34及び33、並びに配列番号22、24及び23に示すCDR配列を含む、第1の抗原結合ドメインと、(b)配列番号53、54及び55、並びに配列番号56、57及び58に示すCDR配列を含む、第2の抗原結合ドメインと、を含む。

【0153】

本方法のいくつかの実施形態において、対象に投与される抗HER2バイパラトピック抗体の第1の抗原結合ドメインはFabであり、対象に投与される抗HER2バイパラトピック抗体の第2の抗原結合ドメインはscFvである。

【0154】

本方法の特定の実施形態において、対象に投与される抗HER2バイパラトピック抗体は、配列番号30に示す配列を含む重鎖H1と、配列番号50に示す配列を含む重鎖H2と、配列番号20に示す配列を含む軽鎖L1と、を含む。

【0155】

本方法の特定の実施形態において、HER2発現癌は固形腫瘍である。

【0156】

10

20

30

40

50

本方法の特定の実施形態において、HER2発現癌は、乳癌、胆道癌、胃食道腺癌（GEA）、食道癌、胃食道癌（GEJ）、胃癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮頸癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、肛門癌又は結腸直腸癌（CRC）である。

【0157】

本方法の特定の実施形態において、HER2発現癌は胃食道腺癌（GEA）である。

【0158】

本方法の特定の実施形態において、対象は、トラスツズマブ、ペルツズマブ、T-DM1又はEnhertu（商標）（fam-トラスツズマブデルクステカン-nxki）のうちの1つ又は複数による事前治療を受けている。

【0159】

本方法の特定の実施形態において、対象は、抗HER2標的療法による事前治療を受けていない。

【0160】

本方法の特定の実施形態において、対象は、治療されるHER2発現癌に対する化学療法剤による事前の全身治療を受けていない。

【0161】

本方法の特定の実施形態において、HER2発現癌は転移性である。

【0162】

本方法の特定の実施形態において、HER2発現癌は局所進行性である。

【0163】

本方法の特定の実施形態において、HER2発現癌は、免疫組織化学（IHC）による測定では、HER2³⁺、HER2²⁺/³⁺又はHER2²⁺又はHER2¹⁺であり、蛍光in situハイブリダイゼーション（FISH）による測定では、遺伝子増幅されている。

【0164】

本方法の特定の実施形態において、HER2発現癌は、免疫組織化学（IHC）による測定では、HER2³⁺、HER2²⁺/³⁺又はHER2²⁺又はHER2¹⁺であり、蛍光in situハイブリダイゼーション（FISH）による測定では、HER2遺伝子増幅されていない。

【0165】

本方法の特定の実施形態において、HER2発現癌は、IHCによる測定では、HER2³⁺、又はHER2²⁺であり、FISHによる測定では、遺伝子増幅されている。

【0166】

本開示の別の態様は、HER2発現癌の治療における使用のための抗HER2パイパラトピック抗体であり、ここで前記抗体の有効用量は、体重が用量カットオフ体重未満の対象に対する低い固定用量、及び体重が用量カットオフ体重超の対象に対する高い固定用量を含む複数段階固定用量である。特定の実施形態において、低い固定用量は約800mgであり、高い固定用量は約1200mgであり、用量カットオフ体重は70kgであり、固定された時間間隔は1週間ごと（QW）である。いくつかの実施形態において、低い固定用量は約1200mgであり、高い固定用量は約1600mgであり、用量カットオフ体重は70kgであり、固定された時間間隔は2週間ごと（Q2W）である。いくつかの実施形態において、低い固定用量は約1800mgであり、高い固定用量は約2400mgであり、用量カットオフ体重は70kgであり、固定された時間間隔は3週間ごと（Q3W）である。いくつかの実施形態において、前記抗体はv10000である。

【0167】

別の態様において、本開示は、HER2発現癌を有する対象の治療方法に関し、該方法は前記対象に有効量の抗HER2パイパラトピック抗体を投与することを含み、前記有効量は体重70kg未満の対象に対する1800mgの固定用量、又は体重70kg以上の対象に対する2400mgの固定用量を含み、ここで前記用量は3週間ごと（Q3W）に投与され、前記対象は乳癌、胃食道腺癌（GEA）、食道癌、胃癌、子宮内膜癌、卵巣癌

10

20

30

40

50

、子宮頸癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、肛門癌又は結腸直腸癌（CRC）と診断されている。

【0168】

別の態様において、本開示は、HER2発現癌を有する対象の治療方法に関し、該方法は、前記対象に有効量の抗HER2バイパロピック抗体を投与することを含み、前記有効量は、体重70kg未満の対象に対する1200mgの固定用量、又は体重70kg以上の対象に対する1600mgの固定用量を含み、ここで前記用量は2週間ごと（Q2W）に投与される。

【0169】

別の態様において、本開示は、HER2発現癌を有する対象の治療方法に関し、該方法は、前記対象に有効量の抗HER2バイパロピック抗体を投与することを含み、前記有効量は、体重70kg未満の対象に対する1200mgの固定用量、又は体重70kg以上の対象に対する1600mgの固定用量を含み、ここで前記用量は2週間ごと（Q2W）に投与され、前記対象は胆道癌と診断されている。

10

【0170】

本明細書に記載の投与レジメンは、抗HER2バイパロピック抗体を投与するための推奨用量であるが、対象が治療により有害な副作用を経験する場合、投与される用量が低減されてもよいことが理解される。同様に、投与間の固定間隔は、便宜上、僅かに変更されてもよい。

【0171】

併用療法

様々な化学療法レジメンは、2段階投与レジメンの文脈において抗HER2バイパロピック抗体と併用され得る。特定の実施形態において、化学療法レジメンは、使用される化学療法剤の承認用量及び投与スケジュールに従って施される。いくつかの実施形態において、化学療法剤の用量は、忍容性の理由から、治療の最初のサイクル後に減量され得る。

20

【0172】

特定の実施形態において、化学療法レジメンは、パクリタキセル、カペシタピン、mFOLFOX6（フルオロウラシル+ロイコポリン+オキサリプラチン）、フルベストラント+パルボシクリブ、カペシタピン+オキサリプラチン（CAPOXであって、XELOXとも呼ばれる）、ピノレルピン、及びシスプラチン+フルオロウラシル（FP）のうちの1つ又は複数を含む。

30

【0173】

CAPOX（XELOXとしても公知である）は、カペシタピン及びオキサリプラチンからなる多剤化学療法レジメンである。XELOXは、結腸直腸癌及び結腸癌並びに進行胆道系腺癌を含めて様々なGEAの治療に有効な細胞毒性レジメンとして確立されている。CAPOXはアジュバント療法としても使用される。

【0174】

特定の実施形態において、抗HER2バイパロピック抗体は、以下の用量及びスケジュールでCAPOXと組み合わせて投与される。

40

（a）各21日サイクルの1日目に、抗HER2バイパロピック抗体を、1800mgの用量（<70kgの対象）又は2400mgの用量（70kgの対象）でQ3WでIV投与する。

（b）CAPOXを、各21日サイクルの1～14日目にカペシタピン1,000mg/m² PO bid（毎日の総用量2000mg/m²）+各21日サイクルの1日目にオキサリプラチン130mg/m² IV Q3Wのように施す。

【0175】

FPは、5-FU及びシスプラチンからなる多剤化学療法レジメンである。FPは、胃癌の治療に有効な細胞毒性レジメンとして確立されており、ネオアジュバント/アジュバント療法としても使用される。FPは、第3相盲検ランダム化対照試験でHER2陽性進

50

行胃癌又はG E J癌に対するトラスツズマブと組み合わせて評価されており、現在、H E R 2過剰発現胃食道癌においてトラスツズマブと併用する標準な第1選択化学療法と考えられる。特定の実施形態において、抗H E R 2バイパラトピック抗体は、以下の用量及びスケジュールを使用してF Pと組み合わせて投与される。

(a) 各21日サイクルの1日目に、抗H E R 2バイパラトピック抗体を、1800mgの用量 (< 70kgの対象)又は2400mgの用量 (70kgの対象)でQ3WでI V投与する。

(b) F Pを、各21日サイクルの1~5日目に5 - F Uを800mg / m² / 日で連続的にI V注入+各21日サイクルの1日目にシスプラチンを80mg / m²でQ3WでI V投与のように施す。

10

【0176】

m F O L F O X 6は、オキサリプラチン、ロイコボリン、及び5 - F Uからなる多剤化学療法レジメンである。m F O L F O Xは、様々な癌において管理可能な安全性プロファイルを有する有効な細胞毒性レジメンとして確立されている。特定の実施形態において、抗H E R 2バイパラトピック抗体は、以下の用量及びスケジュールを使用してm F O L F O X 6と組み合わせて投与される。

(a) 各28日サイクルの1日目と15日目に、抗H E R 2バイパラトピック抗体を、1200mgの用量 (< 70kgの対象)又は1600mgの用量 (70kgの対象)でQ2WでI V投与する。

(b) m F O L F O X 6を次のように投与する：各28日サイクルの1日目と15日目に、400mg / m²でI Vボラス、ロイコボリンを400mg / m²でI V、及びオキサリプラチンを85mg / m²でI V、Q2W；各28日サイクルの1日目と2日目、及び15日目と16日目にQ2Wで、5 - F Uを、1日当たり1200mg / m²、合計2400mg / m²で、約46~48時間にわたって連続的I V注入。

20

【0177】

他の併用療法

バルボシクリブはC D K 4及びC D K 6の阻害剤である。サイクリンD1及びC D K 4 / 6は、細胞増殖を引き起こすシグナル伝達経路の下流にある。インピトロで、バルボシクリブは、細胞周期のG1期からS期への細胞の進行を阻止することによって、エストロゲン受容体 (E R) 陽性乳癌細胞株の細胞増殖を減少させた。バルボシクリブは、内分泌療法後に疾患が進行した患者においてフルベストラントと併用してホルモン受容体 (H R) 陽性、H E R 2陰性の進行性又は転移性乳癌の治療用に承認されている。バルボシクリブの推奨用量は、28日間の治療サイクル中に、125mgのカプセルを1日1回 (Q D) 連続21日間食事とともに経口服用 (P O) し、その後、治療を7日間中止する (I B R A N C E (登録商標)) 。

30

【0178】

フルベストラントは、エストラジオールに匹敵するアフィニティーで競合的にE Rに結合し、ヒト乳癌細胞内のE Rタンパク質を下方制御するエストロゲン受容体 (E R) アンタゴニストである。フルベストラントは、内分泌療法後に疾患が進行した患者においてバルボシクリブを併用してH R陽性、H E R 2陰性の進行性又は転移性乳癌の治療用に承認される。フルベストラントの推奨用量は、1、15、及び29日目、並びにその後、1カ月間ごとに、2回の5mL注射として各臀部に1回ずつ、臀部 (臀部領域) に緩徐にI M投与される (1回の注射につき1~2分間)、500mgである (F A S L O D E X (登録商標)) 。

40

【0179】

特定の実施形態において、バイパラトピック抗H E R 2抗体は、上記の投与レジメンに従ってバルボシクリブ及びフルベストラントと組み合わせて投与される。

【0180】

本開示の特定の態様は、本明細書に記載の有効量の抗H E R 2バイパラトピック抗体を、チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与することで対象のH E R 2発現癌を治療す

50

る方法に関する。特定の実施形態において、チェックポイント阻害剤はPD-1阻害剤、例えば、抗PD-1抗体である。抗PD-1抗体の例は、ペムプロリズマブ（Keytruda（登録商標））、ニボルマブ（Opdivo（登録商標））、セミプリマブ（Libtayo（登録商標））、JTX-4014（Jounce Therapeutics）、スパルタリズマブ（PDR001）（Novartis）、カムレリズマブ（SHR1210）（Jiangsu HengRui Medicine Co., Ltd.）、シンチリマブ（Innovent、Eli-Lilly）、チスレリズマブ（BGB-A317）（Beigene）、トリパリマブ（JS001）（Junshi Biosciences）、ドスターリマブ（GlaxoSmithKline）、INCMGA00012（MGA012）（Incyte、MacroGenics）、AMP-224（AstraZeneca/MedImmune及びGlaxoSmithKline）及びAMP-514（MED10680）（AstraZeneca）を含むが、それらに限定されない。

【0181】

特定の実施形態は、本明細書に記載の有効量の抗HER2バイパラトピック抗体を、抗PD-1抗体と組み合わせて投与することで対象のHER2発現癌を治療する方法に関する。特定の実施形態は、本明細書に記載の有効量の抗HER2バイパラトピック抗体を、チスレリズマブと組み合わせて投与することで対象のHER2発現癌を治療する方法に関する。特定の実施形態において、チスレリズマブは、200mgのフラット用量（対象の体重に依存せず）でQ3Wで投与される。特定の実施形態において、対象のHER2発現癌は、本明細書に記載の有効量の抗HER2バイパラトピック抗体を、ペムプロリズマブと組み合わせて投与することで治療される。特定の実施形態において、ペムプロリズマブは、200mgのフラット用量でQ3Wで、又は400mgのフラット用量でQ6Wで投与される。

【0182】

特定の実施形態において、抗PD-1抗体と併用される抗HER2バイパラトピック抗体は、1800mgの用量（対象の体重が70kg未満である）又は2400mgの用量（対象の体重が70kg以上である）で投与され、かつこれは21日サイクルの1日目に投与され、チスレリズマブは、200mgの固定用量（対象の体重に依存せず）でQ3Wで投与される。

【0183】

特定の実施形態は、本明細書に記載の有効量の抗HER2バイパラトピック抗体を、抗CD47抗体又はCD47遮断薬と組み合わせて投与することで対象のHER2発現癌を治療する方法に関する。CD47は、自身のマーカーとして機能する、広く発現されている細胞表面タンパク質である。CD47は、生存細胞/健康細胞とアポトーシス/異常細胞を区別する「私を食べないで（don't eat me）」という抗食作用シグナルを提供する。SIRPは、マクロファージ上のCD47受容体である。この受容体に結合するCD47は、健康細胞の食作用を阻害するが、CD47レベルが低い細胞は、マクロファージ媒介破壊を受けやすい。腫瘍細胞は、免疫監視のマクロファージ成分を回避するためにCD47を過剰発現し、幅広い種類の血液腫瘍及び固形腫瘍において大量のCD47発現が観察されている。特定の実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体は、CD47遮断骨髄チェックポイント阻害剤であるエボルパセプト（ALX148）と組み合わせて投与され、エボルパセプトは10mg/kg体重QW、又は30mg/kg体重Q2Wの体重ベースの用量で投与される。特定の実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体v10000は2段階フラット投与レジメンを使用して投与され、ここで、低い固定用量が1800mgであり、高い固定用量が2400mgであり、用量カットオフ体重が70kgである（Q3W）。

【0184】

特定の実施形態は、本明細書に記載の有効量の抗HER2バイパラトピック抗体を、異なる作用機序を持つ別の抗HER2剤と組み合わせて投与することで対象のHER2発現

癌を治療する方法に関する。特定の実施形態において、抗HER2バイパラトピック抗体は、HER2タンパク質のチロシンキナーゼ阻害剤である経口薬のツカチニブ（TUKYS A（登録商標））と組み合わせて投与される。特定の実施形態において、ツカチニブは、300mg / 用量で1日2回経口投与される。

【0185】

医薬キット

特定の実施形態は、本明細書に記載の抗HER2バイパラトピック抗体を含む医薬キットを提供する。

【0186】

キットは、典型的に、1つ又は複数の容器、及び前記容器上の又はそれに付随したラベル及び/又は添付文書を含む。ラベル又は添付文書は、治療薬の商用包装に通常含まれる説明書を含み、係る治療薬の適応症、用途、用量、投与、禁忌及び/又はその使用に関する警告に関する情報を提供する。例えば、ラベル又は添付文書は、抗HER2バイパラトピック抗体が、Q3Wで約1800mgの固定用量（体重70kg未満の対象に対して）又は体重70kg以上の対象に対して2400mgの固定用量で投与するか、又はQ2Wで1200mgの固定用量（体重70kg未満の対象に対して）又は1600mgの固定用量（体重70kg以上の対象に対して）で投与するためのものであると明記してもよい。

10

【0187】

キットは、1800mgのv10000を含む容器を含んでもよい。キットは、2400mgのv10000を含む容器を含んでもよい。キットは、それぞれが300mgのv10000を含む6つの容器、及び前記6つのバイアルが体重70kg未満の対象の治療に用いられると明記する添付文書を含んでもよい。キットは、それぞれが300mgのv10000を含む8つの容器、及び前記8つのバイアルが体重70kg以上の対象の治療に用いられると明記する添付文書を含んでもよい。キットは、それぞれが600mgのv10000を含む3つの容器、及び前記3つの容器が体重70kg未満の対象の治療に用いられると明記する添付文書を含んでもよい。キットは、それぞれが600mgのv10000を含む4つの容器、及び前記6つの容器が体重70kg以上の対象の治療に用いられると明記する添付文書を含んでもよい。

20

【0188】

医薬キット用のラベル又は添付文書は、抗HER2バイパラトピック抗体が、乳癌、胆道癌、胃食道腺癌（GEA）、胃食道接合部癌（GEJ）、胃癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮頸癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、肛門癌又は結腸直腸癌（CRC）を含み得るHER2発現癌の治療に用いられると指示してもよい。

30

【0189】

医薬キット用のラベル又は添付文書は、治療中のHER2発現癌が転移性又は局所進行性であると指示してもよい。

【0190】

医薬キット用のラベル又は添付文書は、抗HER2バイパラトピック抗体が抗PD-1抗体と組み合わせて投与するのに適すると指示してもよい。

40

【0191】

医薬キット用のラベル又は添付文書は、抗HER2バイパラトピック抗体がmFOLFOX6（5-FU及びロイコポリン+オキサリプラチン）、CAPOX（カペシタピン+オキサリプラチン）又はFP（フルオロウラシル[5-FU]+シスプラチン）と組み合わせて投与するのに適すると指示してもよい。

【0192】

医薬キット用のラベル又は添付文書は、抗HER2バイパラトピック抗体が別の抗HER2剤、任意でツカチニブと組み合わせて投与するのに適すると指示してもよい。

【0193】

ラベル又は添付文書は、医薬又は生物学的産物の製造、使用、又は販売を管轄する政府

50

機関により規定された書式の説明書を更に含んでもよく、この説明書は、ヒト又は動物の投与に関する製造、使用、又は販売の政府機関による承認を反映する。ラベル又は添付文書は、抗HER2バイラトピック抗体がHER2発現癌の治療用途に用いられることも指示する。容器は、抗HER2バイラトピック抗体を含む組成物を保持し、いくつかの実施形態において無菌アクセスポートを有し得る（例えば、容器は、皮下注射針によって貫通され得るストッパーを有する静脈内溶液バッグ又はバイアルであり得る）。

【0194】

抗HER2バイラトピック抗体を含む組成物を含む容器に加えて、キットは、キットの他の成分を含む1つ又は複数の追加の容器を含んでもよい。例えば、注射用静菌水（BWFI）、リン酸緩衝生理食塩水、リンガー溶液又は右旋糖溶液等のような薬学的に許容される緩衝液、他の緩衝液又は希釈剤が挙げられる。

10

【0195】

好適な容器は、例えば、ボトル、バイアル、シリンジ、静注液バッグ等を含む。容器は、ガラス又はプラスチック等、様々な材料から形成され得る。適切な場合、キットの1つ又は複数の成分は、凍結乾燥させるか、又は粉末又は顆粒等の乾燥形態で提供し得、キットには、凍結乾燥又は乾燥成分（複数可）を再構成するための好適な溶媒を追加で含めることができる。

【0196】

キットは、フィルター、針、及びシリンジ等、商業的及びユーザの立場から望ましい他の材料を更に含んでもよい。

20

【0197】

以下の実施例は、例証目的のために提供されており、本発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。

【実施例】

【0198】

実施例1 バリエーション10000（V10000）の説明と調製

v10000は、ヒトHER2抗原のECDの2つの非重複エピトープを認識するヒト化二重特異性抗体である。v10000のIgG1様Fc領域は、ヘテロ二量体分子を生成し、それに対応してホモ二量体の形成を妨げるように優先的に対合を引き起こす相補的変異を各CH3ドメインに含む。図1は、重鎖A及び軽鎖A'が抗体のECD2結合部分を形成し、重鎖Bが抗体のECD4結合部分を形成するscFvを含むv10000のフォーマットの図を示す。バリエーション10000は、配列番号30に示す配列を含む重鎖H1（図1中の重鎖Aに対応）、配列番号50に示す配列を含む重鎖H2（図1中の重鎖Bに対応）、及び配列番号20に示す配列を含む軽鎖L1（軽鎖A'に対応）を含む。v10000の調製方法は、国際特許公開WO2015/077891に詳細に記載されている。

30

【0199】

v10000を、ヒト試験に関する規制要件に従って製造し、環境温度でのIV注入用に、生体適合性水性緩衝液中で15mg/mLで製剤化した。v10000を、20mLの緩衝液中に300mgのv10000を含むバイアルで供給した。v10000のバイアルを冷凍で発送し、使用するまで-20（+/-5）にて保存した。バイアルを使用前に環境温度で解凍した。バイアル内の解凍した溶液を、環境温度で最大24時間、又は冷蔵条件（2～8）で最大72時間保存し、ラベルに表示された使用期限までに使用した。

40

【0200】

実施例2 v10000の薬物動態モデリング

集団PKモデリングを使用して、抗体のいくつかの用量レジメン（図2）、即ち（A）10mg/kg QW、（B）20mg/kg Q2W及び（C）30mg/kg Q3W、に従って静脈内注射された対象における抗HER2抗体v10000の曝露をシミュレートした。

50

【 0 2 0 1 】

介護者に便宜を与え、薬物製品の浪費を減らすために、集団PKモデルを使用するシミュレーションによって、v 1 0 0 0 0のフラット（又は固定）用量を評価した。中央コンパートメントの容積とクリアランスに関する体重共変量項のパワーモデルを使用して、曝露に対する体重の影響を推定した。

【 0 2 0 2 】

v 1 0 0 0 0の可変性を、集団PKモデルを使用した体重ベースのフラット投与のシミュレーションによって比較した。図3は、v 1 0 0 0 0のQ 3 W投与に基づく、GEAと診断された対象における、体重ベースの投与（A）、フラット投与（B）、及び2段階フラット投与（C）のモデル予測定常状態でのトラフ濃度の比較を示す。

10

【 0 2 0 3 】

フラット投与（CV：43.5%）及び体重ベースの投与（CV：43.4%）の両方とも、定常状態トラフ濃度に同様の変化をもたらす。集団PKモデルシミュレーションによれば、体重が高いほど体重スケール投与では曝露量が高くなる傾向があるが、フラット投与では体重が低いほど曝露が高くなる（図3）。体重ベースの投与と、70キログラム（<70kg、70kg）の体重カットオフポイントでの2段階フラット用量を利用したフラット投与とによるハイブリッドアプローチは、単段フラット投与及び/又は体重ベースの投与に比べ、全体重にわたってより一貫した曝露量をもたらす。

【 0 2 0 4 】

4つの臨床試験に参加した305人の対象から観測された共変量からサンプリングすること、及びモデルに適合した個体間変動及び固定効果不確実性からサンプリングすることで、薬物曝露を集団PKモデルからシミュレートした。

20

【 0 2 0 5 】

実施例3 v 1 0 0 0 0のインビボ薬物動態

表8には、30mg/kg Q3Wでの体重ベースの投与レジメン、又は体重70kg未満の臨床試験対象に対する1800mg及び体重70kg以上の対象に対する2400mgでの2段階固定（フラット）投与レジメンのいずれかで投与されたv 1 0 0 0 0の薬物動態パラメータを示す。表から明らかのように、体重ベースの投与レジメン及びフラット投与レジメンが、同様の薬物動態をもたらした。表8には、20mg/kg Q2Wでの体重ベースの投与レジメン、又は体重70kg未満の対象に対する1200mg及び体重70kg以上の対象に対する1600mgでの2段階固定（フラット）投与レジメンのいずれかで投与されたv 1 0 0 0 0の薬物動態パラメータを示す。この場合も、体重ベースの投与レジメン及びフラット投与レジメンが、同様の薬物動態をもたらした。

30

【 0 2 0 6 】

（表8）v 1 0 0 0 0の薬物動態パラメータg*

用量	n	C _{max} (mcg/mL)	C _{trough} (mcg/mL)	t _{1/2} (d)	AUC _{0-t} (d*mcg/mL)	AUC _{0-∞} (d*mcg/mL)	V _z (mL/kg)	CL (mL/h/kg)
20 mg/kg Q2W ^a	24	430 (22)	72 (41)	7.2 (30)	2365 (21)	3195 (25)	65 (27)	0.26 (25)
20 mg/kg Q2W ^b	8	377 (18)	56 (30)	7 (14)	1897 (16)	2492 (18)	81 (16)	0.33 (18)
1200/1600 mg Q2W ^c	4	409 (20)	50 (61)	5 (34)	2013 (18)	2456 (26)	57 (26)	0.32 (28)
30 mg/kg Q3W ^d	10	630 (20)	108 (16)	11.1 (15)	4933 (20)	6707 (16)	71 (23)	0.20 (16)
30 mg/kg Q3W ^e	11	418 (19)	50 (32)	8.7 (12)	3348 (29)	4018 (26)	94 (30)	0.31 (26)
1800/2400 mg Q3W ^f	4	593 (17)	51 (18)	7.9 (11)	3899 (16)	4504 (12)	68 (22)	0.25 (15)

40

C_{max} = 血清又は血漿中の薬物の観測された最大濃度。C_{trough} = 投与間隔の終了時に観測された濃度。t_{1/2} = 2の自然対数を終末相の消失速度定数で割ることによ

50

って計算された、血清又は血漿中の薬物の終末相半減期の推定値。 AUC_{0-t} = 時間 0 から時間 t までの AUC。 $AUC_{0-\infty}$ = 時間 0 から無限時間までの AUC。 CL = 血清クリアランス。 V_z = 終末消失相。

- a . 非 G E A (乳癌、結腸直腸癌、胆道癌、その他全て)
- b . 転移性胃 / 胃食道接合部腺癌
- c . 転移性胃 / 胃食道接合部腺癌
- d . 転移性乳癌
- e . 転移性胃 / 胃食道接合部腺癌
- f . 転移性胃 / 胃食道接合部腺癌
- g . * 値は幾何平均 (変動係数) で表す

10

【 0 2 0 7 】

実施例 4 体重ベースの投与レジメン及び 2 段階固定投与レジメンの両方を使用して v 1 0 0 0 0 0 を投与した対象の抗腫瘍効果

局所進行性 (切除不能な) 及び / 又は転移性 H E R 2 発現胃腸癌を有する患者の第 1 選択治療としての抗 H E R 2 バイパラトピック抗体 v 1 0 0 0 0 (実施例 1 を参照) の第 2 相臨床研究を実施する。

【 0 2 0 8 】

これは、抗 H E R 2 バイパラトピック抗体である v 1 0 0 0 0 (実施例 1 を参照) + 医師が選択する併用化学療法の実験的安全性、忍容性、及び抗腫瘍活性を調査するための多施設共同、包括的、第 2 相、非盲検、第 1 選択、2 部構成の研究である。医師が選択する併用化学療法は、3 つのグローバルに認識された多剤併用の第 1 選択治療 :

20

- (1) カペシタビン + オキサリプラチンからなる X E L O X

X E L O X と v 1 0 0 0 0 の組み合わせの 3 つのバリエーション (X E L O X - 1、X E L O X - 2、及び X E L O X - 3) を試験する。バリエーションは v 1 0 0 0 0 レジメンで異なる ;

- (2) フルオロウラシル (5 - F U) + シスプラチンからなる F P

F P と v 1 0 0 0 0 の組み合わせの 2 つのバリエーション (F P - 1 及び F P - 2) を試験する。バリエーションは v 1 0 0 0 0 レジメンで異なる ; 及び

- (3) 5 - F U 及びロイコボリン + オキサリプラチンからなる m F O L F O X 6

m F O L F O X 6 と v 1 0 0 0 0 の組み合わせの 2 つのバリエーション (m F O L F O X 6 - 1 及び m F O L F O X 6 - 2) を試験する。バリエーションは、各 4 週間の治療サイクルの 1 日目と 15 日目にボラス投与される 5 - F U の存在 (m F O L F O X 6 - 1) 又は不在 (m F O L F O X 6 - 2)、及び v 1 0 0 0 0 用量 (体重ベースの用量対フラット用量) で異なる

30

を含む。

【 0 2 0 9 】

図 4 は研究設計の概略図を示す。研究に適格であるためには、対象は、切除不能な局所進行性又は転移性 G E A、G E J 又は胃癌を患っており、事前の H E R 2 標的療法を受けていない必要がある。バリエーション 1 0 0 0 0 を、体重ベースの投与レジメン又は 2 段階フラット投与レジメンに従って投与した。研究のパート 1 では、H E R 2 状態の局所又は中央評価を使用し、H E R 2 F I S H 状態に関わらず H E R 2 I H C 3 + 又は I H C 2 + を許容した。パート 2 では、H E R 2 陽性癌 (I H C 3 + 又は I H C 2 + / F I S H +) を有する対象のみが含まれた。

40

【 0 2 1 0 】

データカットオフ日の時点で 36 人の対象が研究に登録しており、9 人が食道癌、14 人が胃食道接合部癌、13 人が胃癌を有した。年齢の中央値は 58 歳であり、範囲は 27 ~ 77 歳であった。

【 0 2 1 1 】

C A P O X + z コホートは、21 サイクル中に、1 ~ 15 日目にカペシタビン 1,000 mg / m² P O B I D、1 日目にオキサリプラチン 130 mg / m² I V Q 3

50

W、及び1日目に30 mg/kgの体重ベースの用量又は70 kg未満の対象に対する1800 mgと70 kg以上の対象に対する2400 mgからなる2段階フラット用量のいずれかでのv10000の投与を受けた。

【0212】

FPコホートは、21日サイクル中に、1日目にシスプラチン80 mg/m² IV Q3W、1～5日目に連続5-FU 800 mg/m²/日 IV、及び11日目に30 mg/kgの体重ベースの用量又は70 kg未満の対象に対する1800 mgと70 kg以上の対象に対する2400 mgからなる2段階フラット用量のいずれかでのv10000の投与を受けた。

【0213】

mFOLFOX6-1コホートは、28日サイクル中に、以下の投与を受けた：ロイコポリン400 mg/m² IV Q2W(1日目、15日目)；オキサリプラチン85 mg/m² IV Q2W(1日目、15日目)；連続する1～2日目及び15～16日目に5-FU 1200 mg/m²/日 IV、及び400 mg/m² IV Q2W(1日目、15日目)；並びに1日目、15日目に、20 mg/kgの体重ベースの用量、又は70 kg未満の対象に対する1200 mgと70 kg以上の対象に対する1600 mgからなる2段階フラット用量のいずれかでの、v10000。

【0214】

mFOLFOX6-2レジメンは、1日目と15日目の5-FU 400 mg/m² IV Q2W用量を省略した以外、mFOLFOX6-1レジメンと同一である。

【0215】

研究のパート1は安全性及び用量制限毒性(DLT)に注目した。以下のことが観察された。V10000+CAPOXは、6人の対象においてDLTをもたらさなかった。V10000+FPは、2人の対象のうち1人にDLT(急性腎傷害、グレード3)をもたらした。V10000+mFOLFOX6-1は、13人の対象のうち2人にDLT(下痢、グレード3)をもたらし、13人中8人(62%)にグレード3の下痢があった。安全監視委員会は、1日目、15日目の5-FU 400 mg/m² ボーラスを省略する修正レジメン(mFOLFOX6-2)を推奨した。V10000+mFOLFOX6-2は、7人の対象のうち1人にDLT(下痢、グレード3)をもたらし、7人中2人(29%)にグレード3の下痢があった。

【0216】

研究のパート2は、HER2陽性癌を有する対象におけるv10000+併用化学療法の抗腫瘍活性に注目した。疾患制御率(DCR)を、完全奏効(CR)、部分奏効(PR)、又は病勢安定(SD)のうちの最良の奏効として定義した。奏効期間(DOR)を、後続で確認される最初の客観的奏効から、最後の試験治療の30日以内に何らかの原因によるPD又は死亡が記録された時点までの時間として定義した。無増悪生存期間(PFS)を、試験治療の初回投与から、何らかの原因による疾患の進行、臨床的進行、又は死亡が記録された時点までの時間として定義した。5-FU=5-フルオロウラシル。DCR=疾患制御率。DOR=奏効期間。ECOG PS=東部協力腫瘍学グループのパフォーマンスステータス。FISH=蛍光in situハイブリダイゼーション。GEA=胃食道腺癌。IHC=免疫組織化学。ORR=客観的奏効率。PD=病勢進行。PFS=無増悪生存期間。RECIST v1.1=固形腫瘍における奏効評価基準、バージョン1.1。SD=病勢安定。データカットオフ日の時点で、パート1及び2で有効性評価可能な対象は28人であった。最上位の結果を表9に示す。ORRは75%、DCRは89%であった。

【0217】

(表9) 奏効率及び疾患制御率

10

20

30

40

50

	V10000 +CAPOX ^a N=12	V10000 + FP ^a N=2	V10000 + mFOLFOX6 ^a N=14	合計 N=28
^b cORR, % (95% CI)	92 (61.25, 99.8)	100 (15.8, 100)	57 (28.9, 82.3)	75 (55.1, 89.3)
CR, n (%)	0	0	1 (7)	1 (4)
PR, n (%)	11 (92)	2 (100)	7 (50)	20 (71)
SD, n (%)	1 (8)	0	3 (21)	4 (14)
PD, n (%)	0	0	3 (21)	3 (11)
疾患制御率、 % (95% CI)	100 (73.5, 100)	1100 (15.8, 100)	79 (49.2, 95.3)	89 (71.8, 97.7)

10

^a H E R 2 陽性を、I H C 3 + 又は I H C 2 + / F I S H + として定義した。^b c O R R は、ベースラインスキャン及び客観的奏効の初期文書化から 4 週間以上後に取得された確認スキャンを含んだ。有効性評価可能な集団を、1 回以上の評価可能ベースライン後疾患評価を経験するか、又は死亡もしくは臨床的進行により試験治療を中止した全ての H E R 2 陽性対象として定義した。

5 - F U = 5 - フルオロウラシル。C A P O X = カペシタピン + オキサリプラチン。C R = 完全奏効。D C R = 疾患制御率。F P = 5 - F U 及びシスプラチン。m F O L F O X 6 = 5 - F U + オキサリプラチン及びロイコボリン。N R = 未到達。O R R = 奏効率 (C R + P R)。P D = 病勢進行。P R = 部分奏効。S D = 病勢安定。

20

【 0 2 1 8 】

図 5 中のウォーターフォールプロットは、3 つのレジメン (v 1 0 0 0 0 + C A P O X 、 F P 又は m F O L F O X) で治療された有効性評価可能な 2 8 人の対象の個々の標的病変部サイズを示す。このプロットは、体重ベースのレジメン又は上記の 2 段階フラット投与レジメンで治療された個々の対象を示す。データは、2 段階フラット投与レジメンが体重ベースのレジメンと同等の有効性を提供することを示唆する。2 段階フラット投与レジメンで治療された対象の 8 人中 8 人 (1 0 0 %) は、標的病変部サイズが 3 0 % 超の減少を示した。体重ベースのレジメンを使用して治療された対象の 2 0 人中 1 7 人 (8 5 %) は、標的病変部サイズが 3 0 % 超の減少を示した。

【 0 2 1 9 】

本明細書で言及した全ての特許、特許出願、刊行物、及びデータベースエントリの開示は、これらの個々の特許、特許出願、刊行物、及びデータベースエントリが各々具体的且つ個別に、参照により組み込まれると示されているのと同じ程度に、その全体が参照により具体的に組み込まれる。

30

【 0 2 2 0 】

本明細書に記載の、当業者には明らかであろう特定の実施形態の修正は、添付の特許請求の範囲内に含まれることが意図されている。

【 0 2 2 1 】

配列一覧表

(表 A) バリエーション v 5 0 1 9 、 v 5 0 2 0 、 v 7 0 9 1 、 v 1 0 0 0 0 、 v 6 9 0 3 、 v 6 9 0 2 及び v 6 7 1 7 のクローン番号

40

バリエーション	H1 クローン番号	H2 クローン番号	L1 クローン番号	L2 クローン番号
5019	3057	720	1811	--
5020	719	3041	--	1811
7091	3057	5244	1811	--
10000	6586	5244	3382	--
6903	5065	3468	5037	3904
6902	5065	3468	5034	3904
6717	3317	720	--	--

50

【 0 2 2 2 】

(表B) クローン番号別のバリエーション v 5 0 1 9、v 5 0 2 0、v 7 0 9 1、v 1 0 0 0 0、v 6 9 0 3、v 6 9 0 2 及び v 6 7 1 7 の配列

配列番号	クローン番号	説明	配列	
3	3468	完全	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGL EWWADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARNLGPSFYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKGYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLKSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPSSRDELTKNQVSL CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	10
4	3468	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGL EWWADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARNLGPSFYFDYWGQGLTVTVSS	
5	3468, 3057, 3041, 3317	H1	GFTFTDYT	20
6	3468, 3057, 3041, 3317	H3	ARNLGPSFYFDY	
7	3468, 3057, 3041, 3317	H2	VNPNSGGS	
8	1811	完全	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKL LIYSASYRYTGVPSPRFRSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYYIY PYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	30
9	1811	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKL LIYSASYRYTGVPSPRFRSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYYIY PYTFGQGTKVEIK	
10	1811, 3904, 3317	L1	QDVSIG	
11	1811, 3904, 3317	L3	QYYIYPYT	
12	1811, 3904, 3317	L2	SAS	40

配列番号	クローン番号	説明	配列
13	5034	完全	DYKDDDDKDIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQDVNTAVAWYQ QKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDERLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTL TLISKADYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
14	5034	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQDVNTAVAWYQKPGKAPKL LIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTP PTFGQGTKVEIK
15	5037	完全	DYKDDDDKDIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQDVNTAVAWYQ QKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDERLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSKESVTEQDSKDYSLSSRL TLISKADYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
16	5037	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQDVNTAVAWYQKPGKAPKL LIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTP PTFGQGTKVEIK
17	5037	L1	QDVNTA
18	5037	L3	QQHYTTPPT
19	5037	L2	SAS
20	3382	完全	GDIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCKASQDVSIGVAWYQKPGKAPK LLIYSASYRYTGVPSPRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYI YPATFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLISKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
21	3382	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCKASQDVSIGVAWYQKPGKAPKL LIYSASYRYTGVPSPRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYI YPATFGQGTKVEIK
22	3382	L1	QDVSIG
23	3382	L3	QQYYIYPAT
24	3382	L2	SAS
25	5065	完全	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLE WVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDT AVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCEVTDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFALVSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

10

20

30

40

50

配列番号	クローン番号	説明	配列
26	5065	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLE WVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSS
27	5065, 720, 719	H1	GFNIKDTY
28	5065, 720, 719	H3	SRWGGDGFYAMDY
29	5065, 720, 719	H2	IYPTNGYT
30	6586	完全	GEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFADYTMDWVRQAPGKG LEWVGDVNPNSSGSIYNQRFKGRFTFSVDRSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFLPAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YLSVVVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHCTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTKAKAGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFALVSKLT VDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHQKSLSLSPG
31	6586	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFADYTMDWVRQAPGKGL EWVGDVNPNSSGSIYNQRFKGRFTFSVDRSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARNLGPSFYFDYWGQGLTVTVSS
32	6586	H1	GFTFADYT
33	6586	H3	ARNLGPSFYFDY
34	6586	H2	VNPNSSGS
35	3904	完全	YPYDVPDYATGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVA WYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSPRFSGSGSGTDFLTISSLQPE DFATYYCQYYIYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEELKSGT ASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSEESVTEQDSKDYSTYS LSSTLELSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
36	3904	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKL LIYSASYRYTGVPSPRFSGSGSGTDFLTISSLQPEDFATYYCQYYIY PYTFGQGTKVEIK
37	719	完全	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKL LIYSASFLYSGVSPRFSGSRSGTDFLTISSLQPEDFATYYCQHYTTP PTFGQGTKVEIKGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRY ADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFY AMDYWGQGLTVTVSSAAEPKSSDKTHCTCPPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW

10

20

30

40

50

配列番号	クローン番号	説明	配列
			ESNGQPENNYKTPPVLDEDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
38	719	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKL LIYSASFLYSGVPSRFSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTP PTFGQGTKVEIK
39	719	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLE WVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSS
40	720	完全	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKL LIYSASFLYSGVPSRFSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTP PTFGQGTKVEIKGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRY ADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFY AMDYWGQGLTVTVSSAAEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLICLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENRYMTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
41	720	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKL LIYSASFLYSGVPSRFSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTP PTFGQGTKVEIK
42	720	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLE WVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSS
43	3041	完全	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGL EWWADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARNLGPSTFYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPSPRDELTKNQVSL CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
44	3041	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGL EWWADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARNLGPSTFYFDYWGQGLTVTVSS
45	3057	完全	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGL EWWADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARNLGPSTFYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPSPRDELTKNQVSLT

10

20

30

40

50

配列番号	クローン番号	説明	配列
			CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSGDSFALVSKLTV DKSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
46	3057	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTEMDWVRQAPGKGL EWWADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARNLGPSFYFDYWGGQGLVTVSS
47	3317	完全	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQDVSIGVAWYQQKPKGAPKL LIYSASYRYTGVPSRFSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQYYTY PYTFGQGTKVEIKGGGGSGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFTDYTEMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIYNQ RFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDY WGQGLVTVSSAAEPKSSDKTHTCPPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAIEKTISKAK GQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTPPVLDSGDSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
48	3317	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQDVSIGVAWYQQKPKGAPKL LIYSASYRYTGVPSRFSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQYYTY PYTFGQGTKVEIK
49	3317	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTEMDWVRQAPGKGL EWWADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARNLGPSFYFDYWGGQGLVTVSS
50	5244	完全	GDIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDVNTAVAWYQQKPKGAP KLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQHY TTPPTFGQGTKVEIKGGGGSGGGSGGGSGGGSGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGY TRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGD GFYAMDYWGQGLVTVSSAAEPKSSDKTHTCPPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA IEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYLTPPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
51	5244	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDVNTAVAWYQQKPKGAPKL LIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQHYTTP PTFGQGTKVEIK
52	5244	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLE WVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLVTVSS
53	5244, 5034, 719, 720	L1	QDVNTA
54	5244, 5034, 719, 720	L2	SAS

10

20

30

40

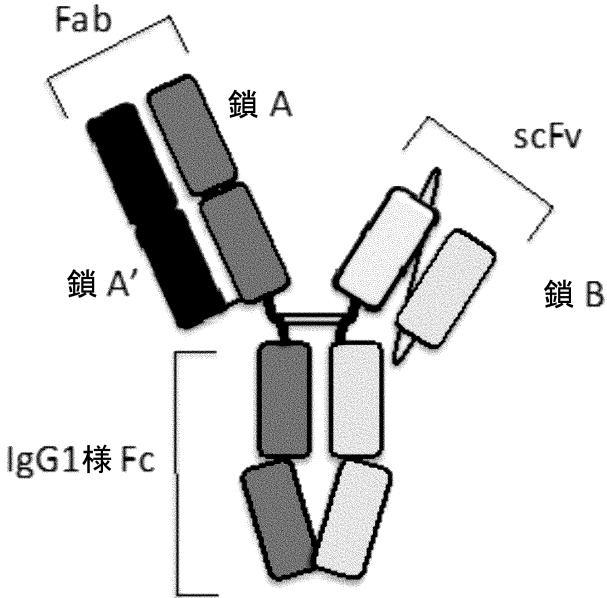
50

配列番号	クローン番号	説明	配列
55	5244, 5034, 719, 720	L3	QQHYTTPPT
56	5244	H1	GFNIKDTY
57	5244	H2	IYPTNGYT
58	5244	H3	SRWGGDGFYAMDY

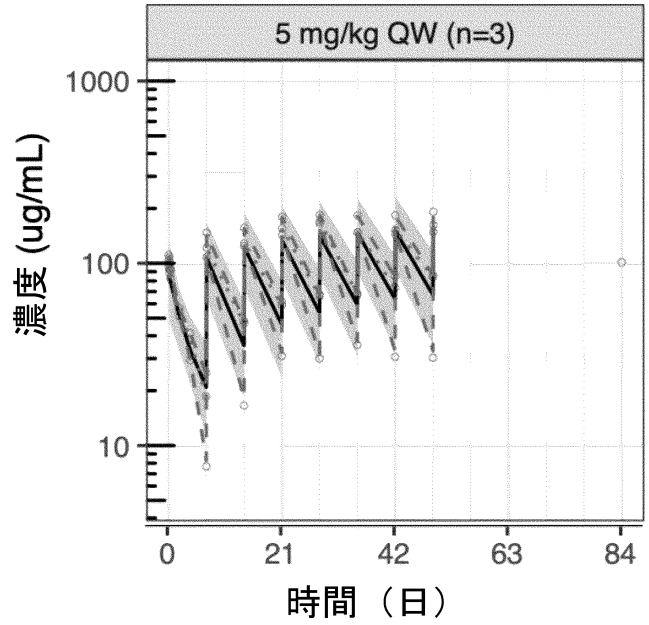
10

【図面】

【図 1】



【図 2 A】



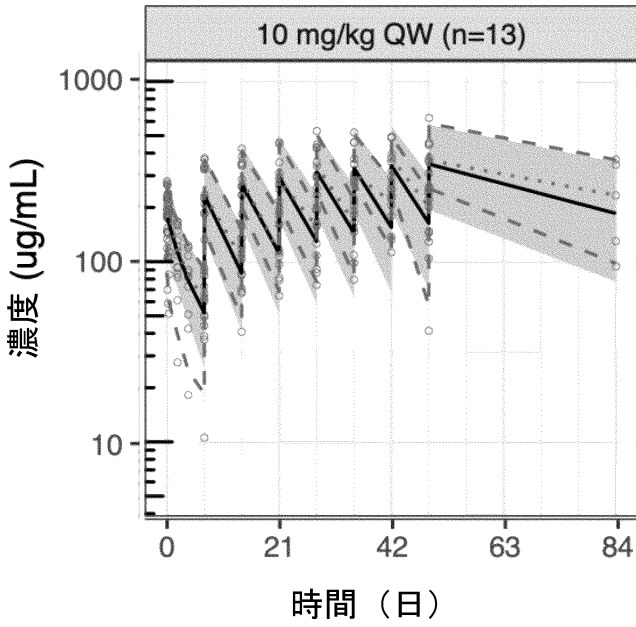
20

30

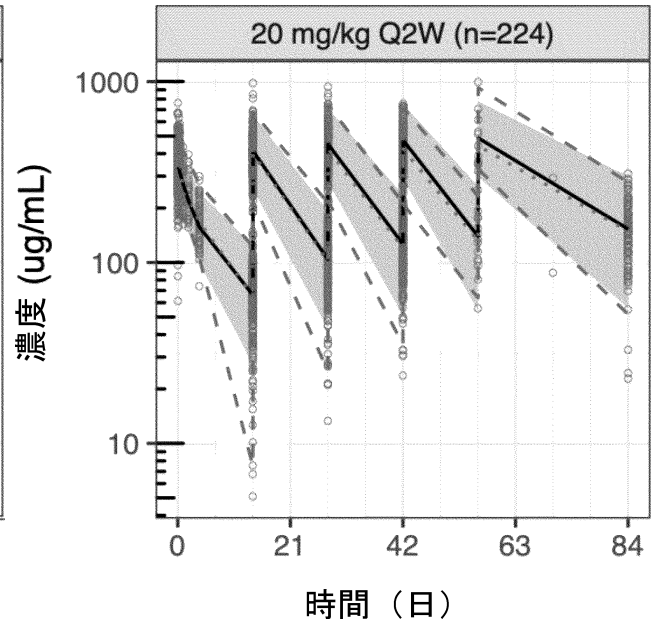
40

50

【 図 2 B 】

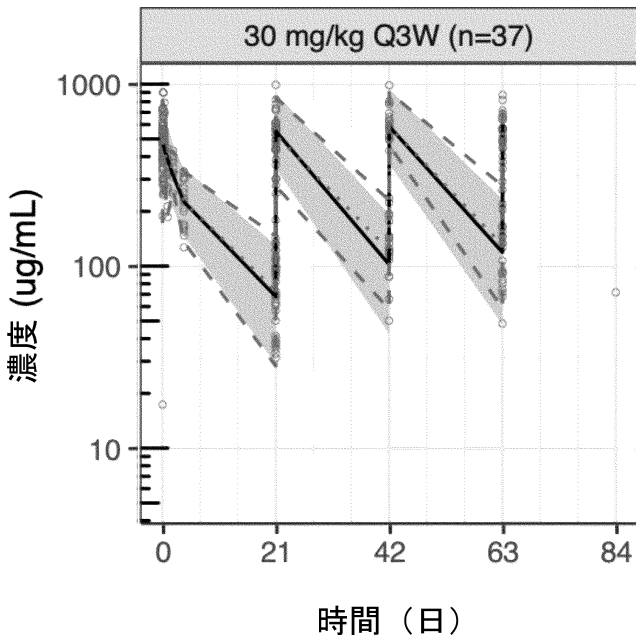


【 図 2 C 】

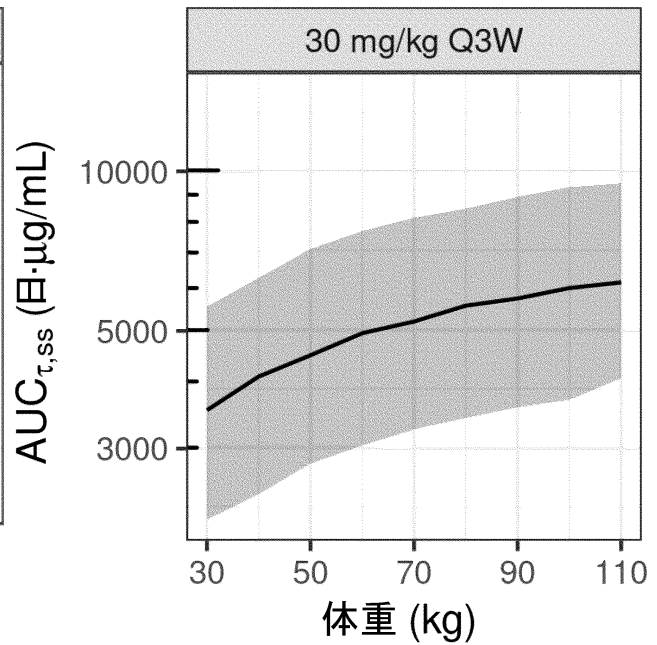


10

【 図 2 D 】



【 図 3 A 】



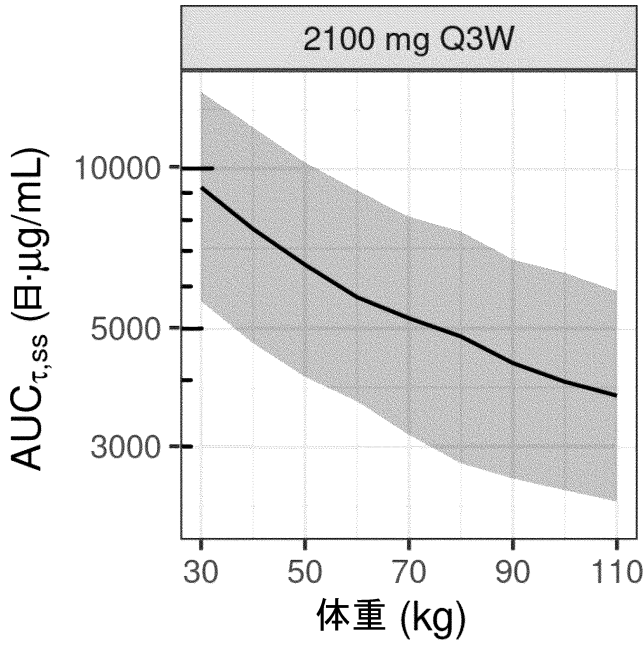
20

30

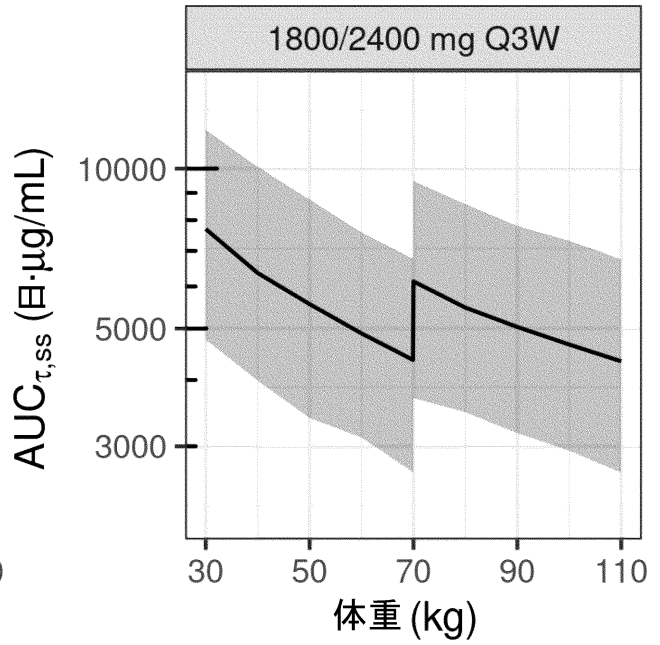
40

50

【 図 3 B 】

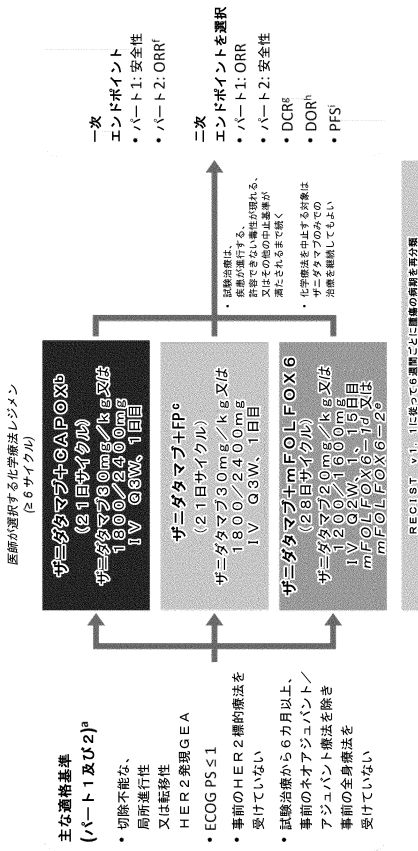


【 図 3 C 】

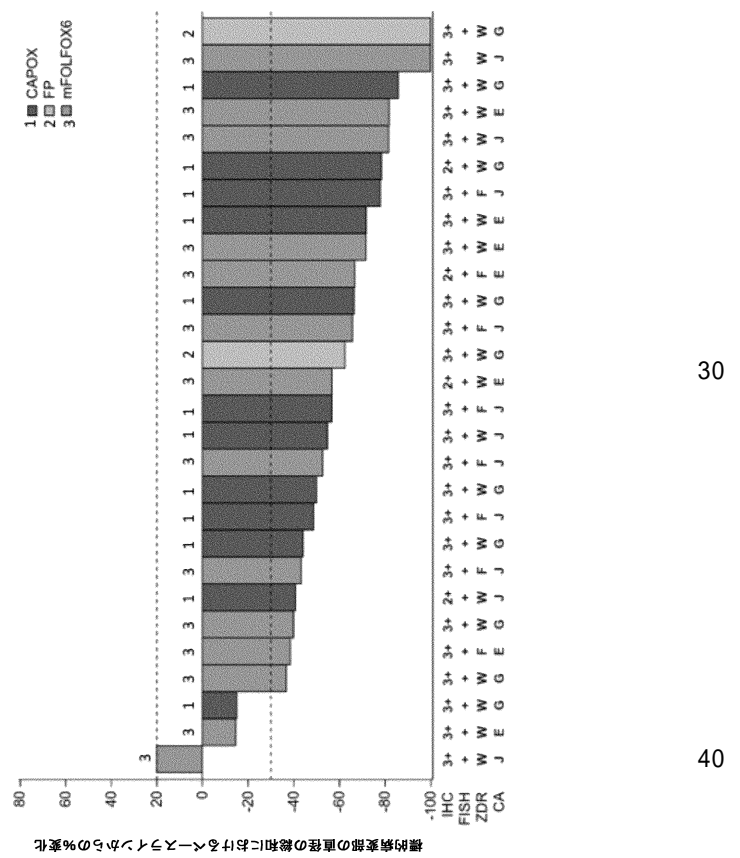


10

【 図 4 】



【 図 5 】



20

30

40

50

【 手続補正書 】

【 提出日 】 令和 6 年 5 月 21 日 (2 0 2 4 . 5 . 2 1)

【 手続補正 1 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 配列表

【 補正方法 】 追加

【 補正の内容 】

【 配列表 】

2024535034000001.xml

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CA2022/051375
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: A61K 39/395 (2006.01), A61P 35/00 (2006.01), C07K 16/28 (2006.01), C07K 16/30 (2006.01), C07K 16/46 (2006.01) CPC: A61K 39/39558 (2020.01), A61P 35/00 (2020.01), C07K 16/28 (2020.01), C07K 16/30 (2020.01), C07K 16/46 (2020.01) 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) IPC - ALL		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used) Google; Google Patent/Google Scholar; STNext (BIOCHEMABS, CAPlus); Library Discovery Tool; SOLR Intellect; Questel-Orbit (FAMPAT); GenomeQuest (GenePAST: SEQ ID NO:32, 34, 33, 22, 24, 23, 31, 21, 56, 57, 58, 53, 54, 55, 52 and 51) Keywords: v10000, HER2, antibody, monoclonal, trastuzumab, pertuzumab, fixed dosing, tier, FOLFOX, CAPOX, FU, PD-1, tisleizumab, pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab, Zymeworks, Davies, Josephson, Proctor		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2016/082044 A1 (WICKMAN et al.) 2 June 2016 (02-06-2016) (abstract; Figure 1; Table A11, p. 145; Sequence Table, pp. 151-172)	1-47
Y	WO 2020/242403 A1 (HAUSMAN et al.) 3 December 2020 (03-12-2020) (abstract; Figure 1; paragraphs [00226]-[00227]; claims 10-12)	1-47
Y	HENDRIKX et al., "Fixed Dosing of Monoclonal Antibodies in Oncology". The Oncologist, 2017, Vol. 22, pp. 1212-1221, (abstract; Table 1; Table 3)	1-47
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 16 November 2022 (16-11-2022)		Date of mailing of the international search report 18 November 2022 (18-11-2022)
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 819-953-2476		Authorized officer Colleen MacFarlane (819) 639-1402

10

20

30

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2022/051375

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	TARTARONE et al., "Pros and Cons of Monoclonal Antibodies Fixed Dosing Administration in Cancer Patients". Biomedical Journal of Scientific & Technical Research, 30 April 2018 (30-04-2018), Vol. 4 (2), pp. 3786-3786, [online] [retrieved on 15 November 2022 (15-11-2022)]. Retrieved from the Internet: <DOI: 10.26717/BJSTR.2018.04.001015> (abstract; Table 1; Table 2)	1-47
Y	KIRSCHBROWN et al., "Development of a Subcutaneous Fixed-Dose Combination of Pertuzumab and Trastuzumab: Results From the Phase Ib Dose-Finding Study". The Journal of Clinical Pharmacology, 2019, Vol. 59 (5), pp. 702-716, [online] [retrieved on 15 November 2022 (15-11-2022)]. Retrieved from the Internet: <DOI: 10.1002/jcph.1362> (abstract; Figure 1)	1-47
Y	WAGNER et al., "EORTC-1203-GITCG - the "INNOVATION"- trial: effect of chemotherapy alone versus chemotherapy plus trastuzumab, versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab, in the perioperative treatment of HER2 positive, gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma on pathological response rate: a randomized phase II-intergroup trial of the EORTC-Gastrointestinal Tract Cancer Group, Korean Cancer Study Group and Dutch Upper GI-Cancer group". BMC Cancer, 2019, Vol. 19, pp. 494, [online] [retrieved on 16 November 2022 (16-11-2022)]. Retrieved from the Internet: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5675-4> (abstract; Figure 1)	25, 26, 43
Y	JANJIGIAN et al., "First-line pembrolizumab and trastuzumab in HER2-positive esophagogastric cancer". Lancet Oncol., 25 June 2020 (25-06-2020), Vol. 21 (6), pp. 821-831 [online] [retrieved on 16 November 2022 (16-11-2022)]. Retrieved from the Internet: <doi:10.1016/S1470-2045(20)30169-8> (abstract)	28-32, 42

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2022/051375

Box No. 1 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:

10

- a. forming part of the international application as filed.
- b. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.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:

No Sequence Listing was filed in response to form 225 requesting a sequence listing. Sequences were searched based on those provided in Table B (pages 55-60) in the description.

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2022/051375

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
WO2016082044A1	02 June 2016 (02-06-2016)	AU2014357292A1	23 June 2016 (23-06-2016)
		AU2014357292B2	25 June 2020 (25-06-2020)
		AU2015354360A1	29 June 2017 (29-06-2017)
		AU2015354360B2	09 September 2021 (09-09-2021)
		AU2020239643A1	15 October 2020 (15-10-2020)
		BR112016012157A2	22 May 2018 (22-05-2018)
		CA2931356A1	04 June 2015 (04-06-2015)
		CA2968258A1	02 June 2016 (02-06-2016)
		CN105980409A	28 September 2016 (28-09-2016)
		EP3074424A1	05 October 2016 (05-10-2016)
		EP3074424A4	14 June 2017 (14-06-2017)
		EP3223848A1	04 October 2017 (04-10-2017)
		EP3223848A4	18 July 2018 (18-07-2018)
		JP2019205432A	05 December 2019 (05-12-2019)
		JP6727379B2	22 July 2020 (22-07-2020)
		JP2017503480A	02 February 2017 (02-02-2017)
		JP6817064B2	20 January 2021 (20-01-2021)
		JP2018501211A	18 January 2018 (18-01-2018)
		JP6872482B2	19 May 2021 (19-05-2021)
		JP2021072788A	13 May 2021 (13-05-2021)
		KR20160091961A	03 August 2016 (03-08-2016)
		KR102357906B1	03 February 2022 (03-02-2022)
		MX2016006572A	09 December 2016 (09-12-2016)
		RU2016125551A	09 January 2018 (09-01-2018)
		RU2737882C2	04 December 2020 (04-12-2020)
		US10000576B1	19 June 2018 (19-06-2018)
		US2018179295A1	28 June 2018 (28-06-2018)
		US2016289335A1	06 October 2016 (06-10-2016)
		US10947319B2	16 March 2021 (16-03-2021)
		US2018282429A1	04 October 2018 (04-10-2018)
		US11325981B2	10 May 2022 (10-05-2022)
		US2017355779A1	14 December 2017 (14-12-2017)
		US2021189001A1	24 June 2021 (24-06-2021)
US2021403598A1	30 December 2021 (30-12-2021)		
WO2015077891A1	04 June 2015 (04-06-2015)		
WO2020242503A1	03 December 2020 (03-12-2020)	AU2019448168A1	27 January 2022 (27-01-2022)
		BR112021023988A2	19 April 2022 (19-04-2022)
		CA3137516A1	03 December 2020 (03-12-2020)
		CN114025795A	08 February 2022 (08-02-2022)
		CO2021016982A2	17 January 2022 (17-01-2022)
		EP3976098A1	06 April 2022 (06-04-2022)
		JP2022540975A	21 September 2022 (21-09-2022)
		KR20220016482A	09 February 2022 (09-02-2022)
		US2022133903A1	05 May 2022 (05-05-2022)

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 31/505(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/519(2006.01)	A 6 1 K 45/06	
A 6 1 K 33/243(2019.01)	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 K 31/7068(2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/282(2006.01)	A 6 1 K 33/243	
A 6 1 K 31/337(2006.01)	A 6 1 K 31/7068	
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	A 6 1 K 31/282	
C 0 7 K 16/46 (2006.01)	A 6 1 K 31/337	
	C 0 7 K 16/28	
	C 0 7 K 16/46	

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,N
E,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,J
M,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY
,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,T
H,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100188433

弁理士 梅村 幸輔

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100214396

弁理士 塩田 真紀

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(74)代理人 100221741

弁理士 酒井 直子

(74)代理人 100114926

弁理士 枝松 義恵

(72)発明者 デイビス ルパート エイチ .

アメリカ合衆国 9 8 1 6 1 ワシントン州 シアトル フォース アベニュー 1 2 1 5 スイート
2 1 0 0

(72)発明者 ジョセフソン ニール シー .

アメリカ合衆国 9 8 1 6 1 ワシントン州 シアトル フォース アベニュー 1 2 1 5 スイート
2 1 0 0

(72)発明者 プロクター ジェフリー ライアン

カナダ ブイ5ティ 1ジ-4 プリティッシュ コロンビア州 バンクーバー イースト フォース
アベニュー 1 1 4 スイート 8 0 0

F ターム (参考)	4C084	AA19 AA22 AA23 NA05 NA14 ZA591 ZA661 ZA751 ZA811 ZB092 ZB261 ZB262 ZC411
	4C085	AA13 AA14 AA16 CC23 DD62 EE01 EE03
	4C086	AA01 AA02 BA02 BC43 CB09 EA17 HA12 HA24 HA26 HA28 MA02 MA04 NA05 NA14 ZA59 ZA66 ZA75 ZA81 ZB26 ZC41 ZC75
	4C206	AA01 AA02 JB16 MA02 MA04 NA05 NA14 ZA59 ZA66 ZA75 ZA81 ZB26 ZC41 ZC75
	4H045	AA11 AA20 AA30 BA41 DA76 EA20 FA72 FA74

【要約の続き】

