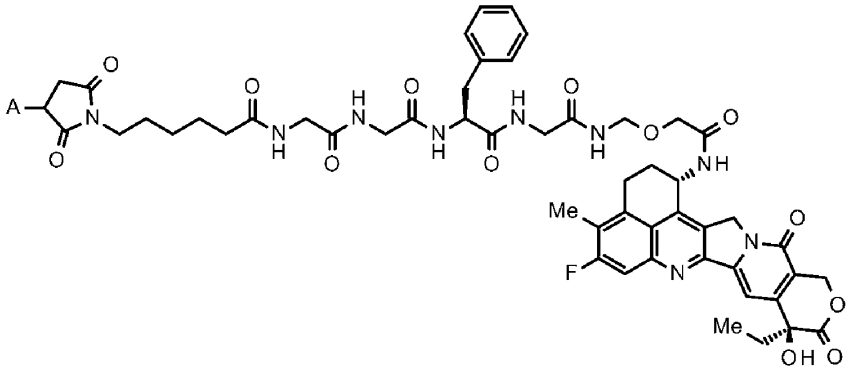
# 請求の範囲

[請求項1] 式

[化1]



（式中、Ａは抗ＨＥＲ２抗体との結合位置を示す）

で示される薬物リンカーと、抗ＨＥＲ２抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートを有効成分として含有する、ＨＥＲ２変異がんの治療剤。

[請求項2] ＨＥＲ２変異がんにおけるＨＥＲ２変異が、Ｙ７７２＿Ａ７７５ｄｕｐ、Ｇ７７８＿Ｐ７８０ｄｕｐ、Ｇ７７６ｄｅｌｉｎｓＶＣ、Ｌ７５５Ｓ、Ｖ７７７Ｌ、Ｖ６５９Ｅ、Ｇ６６０Ｄ、Ｓ３１０Ｆ、Ａ２０Ｔ、Ａ２１Ｓ、Ｒ１４３Ｑ、Ｋ２００Ｎ、Ａ２４２Ｖ、Ｄ２７７Ｙ、Ａ２９３Ｐ、Ｎ３０２Ｋ、Ｖ３０８Ｍ、Ｓ３１０Ｙ、Ｎ３１９Ｙ、Ｓ３３５Ｃ、Ｒ３４０Ｐ、Ｓ４１８Ｔ、Ｗ４５２Ｃ、Ｖ５４１Ｍ、Ｉ６１３Ｖ、Ｐ６２７Ｈ、Ａ６４４Ｖ、Ｒ６４７Ｇ、Ｉ６５４Ｖ、Ｉ６５５Ｖ、Ｉ６６１Ｖ、Ｒ６７８Ｑ、Ｑ６８０Ｈ、Ｖ６９７Ｌ、Ｇ７０４Ｒ、Ｑ７０９Ｌ、Ｑ７１１Ｈ、Ｇ７２７Ａ、Ｔ７３３Ｉ、Ｅ７４４Ｇ、Ｎ７４５Ｄ、Ｌ７５５Ｐ、Ｌ７５５Ａ、Ｌ７５５Ｆ、Ｓ７６０Ｆ、Ｄ７６９Ｈ、Ｄ７６９Ｎ、Ｄ７６９Ｙ、Ｅ７７０＿Ａ７７１ｉｎｓＡＹＶＭ、Ａ７７１＿Ｙ７７２ｉｎｓＹＶＭＡ、Ｍ７７４＿Ａ７７５ｉｎｓＡＹＶＭ、Ａ７７５＿Ｇ７７６ｉｎｓＹＶＭＡ、Ａ７７５Ｇ、Ｇ

７７６ｄｅｌｉｎｓＬＣ、Ｇ７７６Ｃ、Ｇ７７６ｄｅｌｉｎｓＡＶＧＣ、Ｇ７７６ｄｅｌｉｎｓＶＶ、Ｇ７７６＿Ｖ７７７ｉｎｓＬ、Ｇ７７６Ｌ、Ｇ７７６＿Ｖ７７７ｉｎｓＶＣ、Ｇ７７６＿Ｖ７７７ｉｎｓＶＧＣ、Ｖ７７７＿Ｇ７７８ｉｎｓＣＧ、Ｖ７７７＿Ｇ７７８ｉｎｓＧ、Ｇ７７８＿Ｓ７７９ｉｎｓＧ、Ｓ７７９Ｐ、Ｓ７７９＿Ｐ７８０ｉｎｓＶＧＳ、Ｐ７８０＿Ｙ７８１ｉｎｓＧＳＰ、Ｒ７８４Ｃ、Ｒ７８４Ｈ、Ｌ７８５Ｒ、Ｌ７８６Ｖ、Ｔ７９１Ｉ、Ｇ８０４Ｓ、Ｌ８０７Ｆ、Ｓ８１９Ｆ、Ｉ８２９Ｔ、Ｖ８４２Ｉ、Ｌ８４６Ｆ、Ｔ８６２Ｉ、Ｒ８６８Ｗ、Ｌ８６９Ｒ、Ｔ８７５Ｉ、Ｗ９０６＊、Ｔ９１７Ｓ、Ｑ９４３＊、Ｓ１００７＊、及びＳ１１５１Ｌからなる群より選択される少なくとも一つである、請求項１に記載の治療剤。

[請求項3] ＨＥＲ２変異がんにおけるＨＥＲ２変異が、Ｙ７７２＿Ａ７７５ｄｕｐ、Ｇ７７８＿Ｐ７８０ｄｕｐ、Ｇ７７６ｄｅｌｉｎｓＶＣ、Ｌ７５５Ｓ、Ｖ７７７Ｌ、及びＳ３１０Ｆからなる群より選択される少なくとも一つである、請求項２に記載の治療剤。

[請求項4] ＨＥＲ２変異がんにおけるＨＥＲ２変異が、Ｅｘｏｎ　２０　ｉｎｓｅｒｔｉｏｎ変異である、請求項１に記載の治療剤。

[請求項5] Ｅｘｏｎ　２０　ｉｎｓｅｒｔｉｏｎ変異が、Ｙ７７２＿Ａ７７５ｄｕｐ、Ｇ７７８＿Ｐ７８０ｄｕｐ、Ｇ７７６ｄｅｌｉｎｓＶＣ、Ｅ７７０＿Ａ７７１ｉｎｓＡＹＶＭ、Ａ７７１＿Ｙ７７２ｉｎｓＹＶＭＡ、Ｍ７７４＿Ａ７７５ｉｎｓＡＹＶＭ、Ａ７７５＿Ｇ７７６ｉｎｓＹＶＭＡ、Ｇ７７６ｄｅｌｉｎｓＬＣ、Ｇ７７６ｄｅｌｉｎｓＡＶＧＣ、Ｇ７７６ｄｅｌｉｎｓＶＶ、Ｇ７７６＿Ｖ７７７ｉｎｓＬ、Ｇ７７６＿Ｖ７７７ｉｎｓＶＣ、Ｇ７７６＿Ｖ７７７ｉｎｓＶＧＣ、Ｖ７７７＿Ｇ７７８ｉｎｓＣＧ、Ｖ７７７＿Ｇ７７８ｉｎｓＧ、Ｇ７７８＿Ｓ７７９ｉｎｓＧ、Ｓ７７９＿Ｐ７８０ｉｎｓＶＧＳ、及びＰ７８０＿Ｙ７８１ｉｎｓＧＳＰからなる群より選択される少なくとも一つである、請求項４に記載の治療剤。

[請求項6] Ｅｘｏｎ ２０ ｉｎｓｅｒｔｉｏｎ変異が、Ｙ７７２＿Ａ７７５ｄｕｐ、Ｇ７７８＿Ｐ７８０ｄｕｐ、及びＧ７７６ｄｅｌｉｎｓＶＣからなる群より選択される少なくとも一つである、請求項５に記載の治療剤。

[請求項7] ＨＥＲ２変異がんにおけるＨＥＲ２変異が、ＨＥＲ２蛋白の膜貫通ドメインにおけるＳｉｎｇｌｅ ｂａｓｅ ｐａｉｒ ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｉｏｎ変異である、請求項１に記載の治療剤。

[請求項8] ＨＥＲ２蛋白の膜貫通ドメインにおけるＳｉｎｇｌｅ ｂａｓｅ ｐａｉｒ ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｉｏｎ変異が、Ｖ６５９Ｅ、Ｇ６６０Ｄ、Ｉ６５４Ｖ、Ｉ６５５Ｖ、及びＩ６６１Ｖからなる群より選択される少なくとも一つである、請求項７に記載の治療剤。

[請求項9] ＨＥＲ２蛋白の膜貫通ドメインにおけるＳｉｎｇｌｅ ｂａｓｅ ｐａｉｒ ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｉｏｎ変異が、Ｇ６６０Ｄである、請求項８に記載の治療剤。

[請求項10] ＨＥＲ２変異がんにおけるＨＥＲ２変異が、ＨＥＲ２蛋白の細胞外ドメインにおけるＳｉｎｇｌｅ ｂａｓｅ ｐａｉｒ ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｉｏｎ変異である、請求項１に記載の治療剤。

[請求項11] ＨＥＲ２蛋白の細胞外ドメインにおけるＳｉｎｇｌｅ ｂａｓｅ ｐａｉｒ ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｉｏｎ変異が、Ｓ３１０Ｆ、Ａ２０Ｔ、Ａ２１Ｓ、Ｒ１４３Ｑ、Ｋ２００Ｎ、Ａ２４２Ｖ、Ｄ２７７Ｙ、Ａ２９３Ｐ、Ｎ３０２Ｋ、Ｖ３０８Ｍ、Ｓ３１０Ｙ、Ｎ３１９Ｙ、Ｓ３３５Ｃ、Ｒ３４０Ｐ、Ｓ４１８Ｔ、Ｗ４５２Ｃ、Ｖ５４１Ｍ、Ｉ６１３Ｖ、Ｐ６２７Ｈ、Ａ６４４Ｖ、及びＲ６４７Ｇからなる群より選択される少なくとも一つである、請求項１０に記載の治療剤。

[請求項12] ＨＥＲ２蛋白の細胞外ドメインにおけるＳｉｎｇｌｅ ｂａｓｅ ｐａｉｒ ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｉｏｎ変異が、Ｓ３１０Ｆである、請求項１１に記載の治療剤。

[請求項13] ＨＥＲ２変異がんにおけるがんが、非小細胞肺がん、乳がん、胃が

ん、大腸がん、食道がん、唾液腺がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、及び子宮がん肉腫からなる群より選択される少なくとも一つである、請求項１～１２のいずれか１項に記載の治療剤。

[請求項14] ＨＥＲ２変異がんにおけるがんが、非小細胞肺がんである、請求項１～１２のいずれか１項に記載の治療剤。

[請求項15] 非小細胞肺がんが、切除不能及び／又は転移性の非小細胞肺がんである、請求項１４に記載の治療剤。

[請求項16] 抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１においてアミノ酸番号１乃至４４９に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号２においてアミノ酸番号１乃至２１４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項１～１５のいずれか１項に記載の治療剤。

[請求項17] 抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号２に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項１～１５のいずれか１項に記載の治療剤。

[請求項18] 抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、請求項１～１７のいずれか１項に記載の治療剤。

[請求項19] 抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７．５から８個の範囲である、請求項１～１７のいずれか１項に記載の治療剤。

[請求項20] 抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートの１回あたりの投与量が５．４ｍｇ／ｋｇから８ｍｇ／ｋｇの範囲である、請求項１～１９のいずれか１項に記載の治療剤。

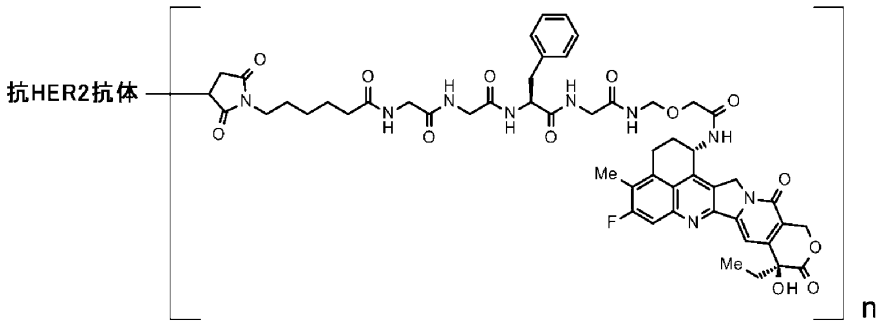
[請求項21] 抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートの１回あたりの投与量が６．４ｍｇ／ｋｇである、請求項１～１９のいずれか１項に記載の治療剤。

[請求項22] 抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートが３週に１回の間隔で投与さ

れる、請求項１～２１のいずれか１項に記載の治療剤。

[請求項23] 式

[化2]




（式中、薬物リンカーは抗ＨＥＲ２抗体とチオエーテル結合によって結合しており、ｎは１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示す）

で示される抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートを有効成分として含有する、ＨＥＲ２変異がんの治療剤。

[請求項24] ＨＥＲ２変異がんにおけるＨＥＲ２変異が、Ｙ７７２＿Ａ７７５ｄｕｐ、Ｇ７７８＿Ｐ７８０ｄｕｐ、Ｇ７７６ｄｅｌｉｎｓＶＣ、Ｌ７５５Ｓ、Ｖ７７７Ｌ、Ｖ６５９Ｅ、Ｇ６６０Ｄ、Ｓ３１０Ｆ、Ａ２０Ｔ、Ａ２１Ｓ、Ｒ１４３Ｑ、Ｋ２００Ｎ、Ａ２４２Ｖ、Ｄ２７７Ｙ、Ａ２９３Ｐ、Ｎ３０２Ｋ、Ｖ３０８Ｍ、Ｓ３１０Ｙ、Ｎ３１９Ｙ、Ｓ３３５Ｃ、Ｒ３４０Ｐ、Ｓ４１８Ｔ、Ｗ４５２Ｃ、Ｖ５４１Ｍ、Ｉ６１３Ｖ、Ｐ６２７Ｈ、Ａ６４４Ｖ、Ｒ６４７Ｇ、Ｉ６５４Ｖ、Ｉ６５５Ｖ、Ｉ６６１Ｖ、Ｒ６７８Ｑ、Ｑ６８０Ｈ、Ｖ６９７Ｌ、Ｇ７０４Ｒ、Ｑ７０９Ｌ、Ｑ７１１Ｈ、Ｇ７２７Ａ、Ｔ７３３Ｉ、Ｅ７４４Ｇ、Ｎ７４５Ｄ、Ｌ７５５Ｐ、Ｌ７５５Ａ、Ｌ７５５Ｆ、Ｓ７６０Ｆ、Ｄ７６９Ｈ、Ｄ７６９Ｎ、Ｄ７６９Ｙ、Ｅ７７０＿Ａ７７１ｉｎｓＡＹＶＭ、Ａ７７１＿Ｙ７７２ｉｎｓＹＶＭＡ、Ｍ７７４＿Ａ７７５ｉｎｓＡＹＶＭ、Ａ７７５＿Ｇ７７６ｉｎｓＹＶＭＡ、Ａ７７５Ｇ、Ｇ７７６ｄｅｌｉｎｓＬＣ、Ｇ７７６Ｃ、Ｇ７７６ｄｅｌｉｎｓＡＶＧ

C、Ｇ７７６ｄｅｌｉｎｓＶＶ、Ｇ７７６＿Ｖ７７７ｉｎｓＬ、Ｇ７７６Ｌ、Ｇ７７６＿Ｖ７７７ｉｎｓＶＣ、Ｇ７７６＿Ｖ７７７ｉｎｓＶＧＣ、Ｖ７７７＿Ｇ７７８ｉｎｓＣＧ、Ｖ７７７＿Ｇ７７８ｉｎｓＧ、Ｇ７７８＿Ｓ７７９ｉｎｓＧ、Ｓ７７９Ｐ、Ｓ７７９＿Ｐ７８０ｉｎｓＶＧＳ、Ｐ７８０＿Ｙ７８１ｉｎｓＧＳＰ、Ｒ７８４Ｃ、Ｒ７８４Ｈ、Ｌ７８５Ｒ、Ｌ７８６Ｖ、Ｔ７９１Ｉ、Ｇ８０４Ｓ、Ｌ８０７Ｆ、Ｓ８１９Ｆ、Ｉ８２９Ｔ、Ｖ８４２Ｉ、Ｌ８４６Ｆ、Ｔ８６２Ｉ、Ｒ８６８Ｗ、Ｌ８６９Ｒ、Ｔ８７５Ｉ、Ｗ９０６＊、Ｔ９１７Ｓ、Ｑ９４３＊、Ｓ１００７＊、及びＳ１１５１Ｌからなる群より選択される少なくとも一つである、請求項２３に記載の治療剤。

[請求項25] ＨＥＲ２変異がんにおけるＨＥＲ２変異が、Ｙ７７２＿Ａ７７５ｄｕｐ、Ｇ７７８＿Ｐ７８０ｄｕｐ、Ｇ７７６ｄｅｌｉｎｓＶＣ、Ｌ７５５Ｓ、Ｖ７７７Ｌ、及びＳ３１０Ｆからなる群より選択される少なくとも一つである、請求項２４に記載の治療剤。

[請求項26] ＨＥＲ２変異がんにおけるＨＥＲ２変異が、Ｅｘｏｎ　２０　ｉｎｓｅｒｔｉｏｎ変異である、請求項２３に記載の治療剤。

[請求項27] Ｅｘｏｎ　２０　ｉｎｓｅｒｔｉｏｎ変異が、Ｙ７７２＿Ａ７７５ｄｕｐ、Ｇ７７８＿Ｐ７８０ｄｕｐ、Ｇ７７６ｄｅｌｉｎｓＶＣ、Ｅ７７０＿Ａ７７１ｉｎｓＡＹＶＭ、Ａ７７１＿Ｙ７７２ｉｎｓＹＶＭＡ、Ｍ７７４＿Ａ７７５ｉｎｓＡＹＶＭ、Ａ７７５＿Ｇ７７６ｉｎｓＹＶＭＡ、Ｇ７７６ｄｅｌｉｎｓＬＣ、Ｇ７７６ｄｅｌｉｎｓＡＶＧＣ、Ｇ７７６ｄｅｌｉｎｓＶＶ、Ｇ７７６＿Ｖ７７７ｉｎｓＬ、Ｇ７７６＿Ｖ７７７ｉｎｓＶＣ、Ｇ７７６＿Ｖ７７７ｉｎｓＶＧＣ、Ｖ７７７＿Ｇ７７８ｉｎｓＣＧ、Ｖ７７７＿Ｇ７７８ｉｎｓＧ、Ｇ７７８＿Ｓ７７９ｉｎｓＧ、Ｓ７７９＿Ｐ７８０ｉｎｓＶＧＳ、及びＰ７８０＿Ｙ７８１ｉｎｓＧＳＰからなる群より選択される少なくとも一つである、請求項２６に記載の治療剤。

[請求項28] Ｅｘｏｎ　２０　ｉｎｓｅｒｔｉｏｎ変異が、Ｙ７７２＿Ａ７７５

ｄｕｐ、Ｇ７７８＿Ｐ７８０ｄｕｐ、及びＧ７７６ｄｅｌｉｎｓＶＣからなる群より選択される少なくとも一つである、請求項２７に記載の治療剤。

[請求項29] ＨＥＲ２変異がんにおけるＨＥＲ２変異が、ＨＥＲ２蛋白の膜貫通ドメインにおけるＳｉｎｇｌｅ ｂａｓｅ ｐａｉｒ ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｉｏｎ変異である、請求項２３に記載の治療剤。

[請求項30] ＨＥＲ２蛋白の膜貫通ドメインにおけるＳｉｎｇｌｅ ｂａｓｅ ｐａｉｒ ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｉｏｎ変異が、Ｖ６５９Ｅ、Ｇ６６０Ｄ、Ｉ６５４Ｖ、Ｉ６５５Ｖ、及びＩ６６１Ｖからなる群より選択される少なくとも一つである、請求項２９に記載の治療剤。

[請求項31] ＨＥＲ２蛋白の膜貫通ドメインにおけるＳｉｎｇｌｅ ｂａｓｅ ｐａｉｒ ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｉｏｎ変異が、Ｇ６６０Ｄである、請求項３０に記載の治療剤。

[請求項32] ＨＥＲ２変異がんにおけるＨＥＲ２変異が、ＨＥＲ２蛋白の細胞外ドメインにおけるＳｉｎｇｌｅ ｂａｓｅ ｐａｉｒ ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｉｏｎ変異である、請求項２３に記載の治療剤。

[請求項33] ＨＥＲ２蛋白の細胞外ドメインにおけるＳｉｎｇｌｅ ｂａｓｅ ｐａｉｒ ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｉｏｎ変異が、Ｓ３１０Ｆ、Ａ２０Ｔ、Ａ２１Ｓ、Ｒ１４３Ｑ、Ｋ２００Ｎ、Ａ２４２Ｖ、Ｄ２７７Ｙ、Ａ２９３Ｐ、Ｎ３０２Ｋ、Ｖ３０８Ｍ、Ｓ３１０Ｙ、Ｎ３１９Ｙ、Ｓ３３５Ｃ、Ｒ３４０Ｐ、Ｓ４１８Ｔ、Ｗ４５２Ｃ、Ｖ５４１Ｍ、Ｉ６１３Ｖ、Ｐ６２７Ｈ、Ａ６４４Ｖ、及びＲ６４７Ｇからなる群より選択される少なくとも一つである、請求項３２に記載の治療剤。

[請求項34] ＨＥＲ２蛋白の細胞外ドメインにおけるＳｉｎｇｌｅ ｂａｓｅ ｐａｉｒ ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｉｏｎ変異が、Ｓ３１０Ｆである、請求項３３に記載の治療剤。

[請求項35] ＨＥＲ２変異がんにおけるがんが、非小細胞肺がん、乳がん、胃がん、大腸がん、食道がん、唾液腺がん、胃食道接合部腺がん、胆道が

ん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、及び子宮がん肉腫からなる群より選択される少なくとも一つである、請求項２３～３４のいずれか１項に記載の治療剤。

[請求項36] ＨＥＲ２変異がんにおけるがんが、非小細胞肺がんである、請求項２３～３４のいずれか１項に記載の治療剤。

[請求項37] 非小細胞肺がんが、切除不能及び／又は転移性の非小細胞肺がんである、請求項３６に記載の治療剤。

[請求項38] 抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１においてアミノ酸番号１乃至４４９に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号２においてアミノ酸番号１乃至２１４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項２３～３７のいずれか１項に記載の治療剤。

[請求項39] 抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号２に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項２３～３７のいずれか１項に記載の治療剤。

[請求項40] 抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、請求項２３～３９のいずれか１項に記載の治療剤。

[請求項41] 抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７．５から８個の範囲である、請求項２３～３９のいずれか１項に記載の治療剤。

[請求項42] 抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートの１回あたりの投与量が５．４ｍｇ／ｋｇから８ｍｇ／ｋｇの範囲である、請求項２３～４１のいずれか１項に記載の治療剤。

[請求項43] 抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートの１回あたりの投与量が６．４ｍｇ／ｋｇである、請求項２３～４１のいずれか１項に記載の治療剤。

[請求項44] 抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートが３週に１回の間隔で投与される、請求項２３～４３のいずれか１項に記載の治療剤。