明　細　書

発明の名称 ：

抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートとＨＥＲ二量体化阻害剤の組み合わせ

技術分野

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

背景技術

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

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

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

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

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

瘍効果を発揮することが知られている（非特許文献１５、１６）。

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

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

先行技術文献

特許文献

[0009] 特許文献1：米国特許第５８２１３３７号

特許文献2：国際公開第０１／００２４５号

特許文献3：国際公開第２０１５／１１５０９１号

特許文献4：国際公開第２０１５／１５５９７６号

特許文献5：国際公開第２０１８／０６６６２６号

特許文献6：国際公開第２０１９／２３０６４５号

非特許文献

[0010] 非特許文献1：Coussens L, et al., Science. 1985; 230(4730): 1132-1139.

非特許文献2：Graus-Porta G, et al., EMBO J. 1997;16:1647-1655.

非特許文献3：Karnagaran D, et al., EMBO J. 1996;15:254-264.

非特許文献4：Sliwkowski MX, et al., J Biom Chem. 1994; 269: 14661-14665.

非特許文献5：Di Fore PP, et al., Science. 1987; 237: 178-182.

非特許文献6：Hudziak RM, et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 1987; 84: 7159-7163.

非特許文献7：Hardwick R, et al., Eur. J Surg Oncol. 1997 (23):30-35.

非特許文献8：Korkaya H, et al., Oncogene. 2008;27(47):6120-6130.

非特許文献9：Yano T, et al., Oncol Rep. 2006; 15(1): 65-71.

非特許文献10：Slamon DJ, et al., Science. 1987; 235: 177-182.

非特許文献11：Gravalos C, et al., Ann Oncol 19: 1523-1529, 2008.

非特許文献12：Fukushige S et al., Mol Cell Biol 6: 955-958, 1986.

非特許文献13：Slamon DJ, et al., Science. 1989; 244: 707-712.

非特許文献14：Kaptain S, et al., Diagn Mol Pathol 10: 139-152, 2001.

非特許文献15：Richard S, et al., An Acad Bras Cienc. 2016;88 Suppl 1: 565-77.

非特許文献16：Nami B, et al., Cancers (Basel). 2019 Mar 16;11(3):375.

非特許文献17：Ducry, L., et al., Bioconjugate Chem. (2010) 21, 5-13.

非特許文献18：Alley, S. C., et al., Current Opinion in Chemical Biology (2010) 14, 529-537.

非特許文献19：Damle N. K. Expert Opin. Biol. Ther. (2004) 4, 1445-1452.

非特許文献20：Senter P. D., et al., Nature Biotechnology (2012) 30, 631-637.

非特許文献21：Howard A. et al., J Clin Oncol 29: 398-405.

非特許文献22：Ogitani Y. et al., Clinical Cancer Research (2016) 22(20), 5097-5108.

非特許文献23：Ogitani Y. et al., Cancer Science (2016) 107, 1039-1046.

非特許文献24：Doi T, et al., Lancet Oncol 2017; 18: 1512-22.

非特許文献25：Takegawa N, et al., Int. J. Cancer: 141, 1682-1689 (2017)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

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

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

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

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

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

課題を解決するための手段

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

[0016] すなわち、本発明は、以下の［１］～［１００］を提供する。

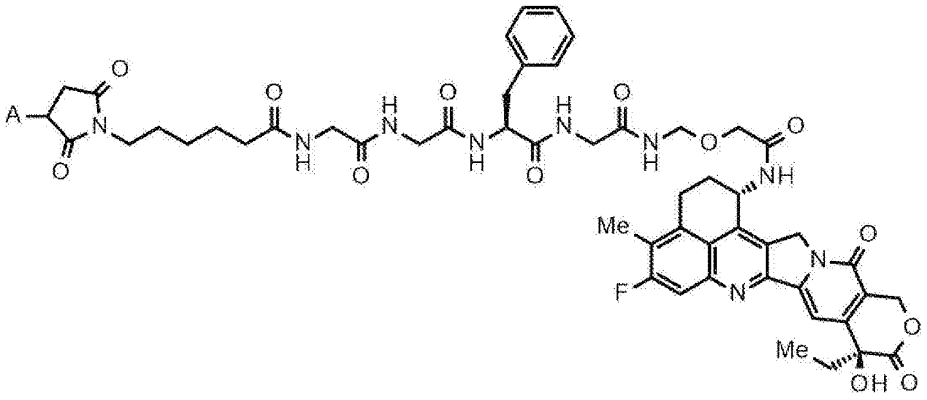
［１］

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

該抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートは、式

[0017]

[化1]



[0018] （式中、Ａは抗ＨＥＲ２抗体との結合位置を示す）

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

［２］

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

［３］

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

［４］

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

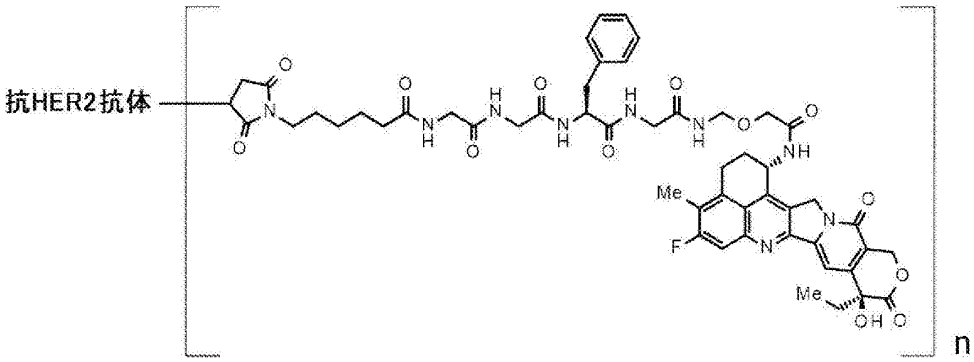
［５］

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

［６］

抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートが、式

[0019] [化2]



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

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

［７］

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

［８］

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

［９］

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

［１０］

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

［１１］

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

［１２］

がんの治療のための、［１］から［１１］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［１３］

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

［１４］

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

［１５］

がんが、乳がんである、［１２］に記載の医薬組成物。

［１６］

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

［１７］

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

［１８］

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

［１９］

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

［２０］

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

［２１］

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

［２２］

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

［２３］

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

［２４］

抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートの単独投与では治療できないがんを

治療するための、［１２］から［２３］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［２５］

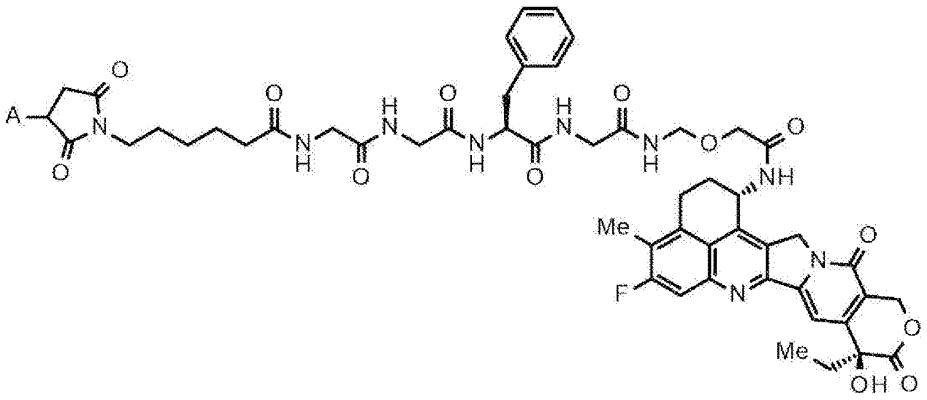
抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＥＲ二量体化阻害剤が、相乗的な抗腫瘍効果を示すことを特徴とする、［１２］から［２４］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［２６］

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

該抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートは、式

[0021] [化3]



[0022] （式中、Ａは抗ＨＥＲ２抗体との結合位置を示す）

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

［２７］

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

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

［２８］

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

［２９］

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

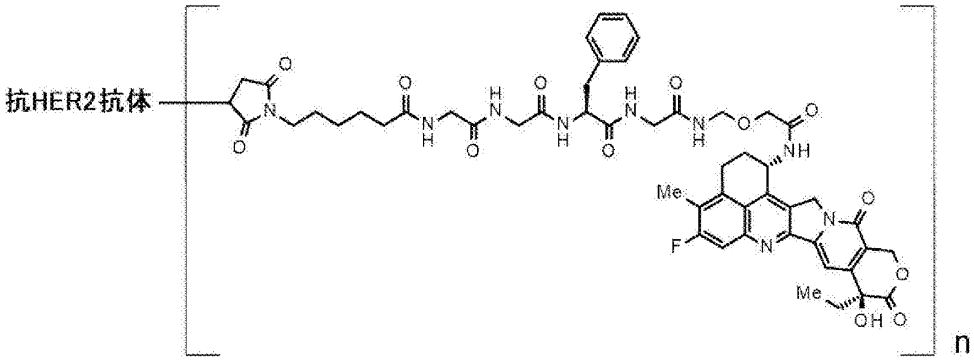
［３０］

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

［３１］

抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートが、式

[0023] [化4]



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

で示される抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートである、［２６］から［３

０］のいずれか１項に記載の治療方法。

［３２］

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

［３３］

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

［３４］

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

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

［３６］

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

［３７］

がんの治療のための、［２６］から［３６］のいずれか１項に記載の治療方法。

［３８］

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

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

［３９］

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

［４０］

がんが、乳がんである、［３７］に記載の治療方法。

［４１］

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

［４２］

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

［４３］

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

［４４］

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

［４５］

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

［４６］

ＨＥＲ２低発現のがんが、免疫組織化学法によりＨＥＲ２の発現が１＋と

判定されたがんである、［４４］に記載の治療方法。

［４７］

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

［４８］

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

［４９］

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

［５０］

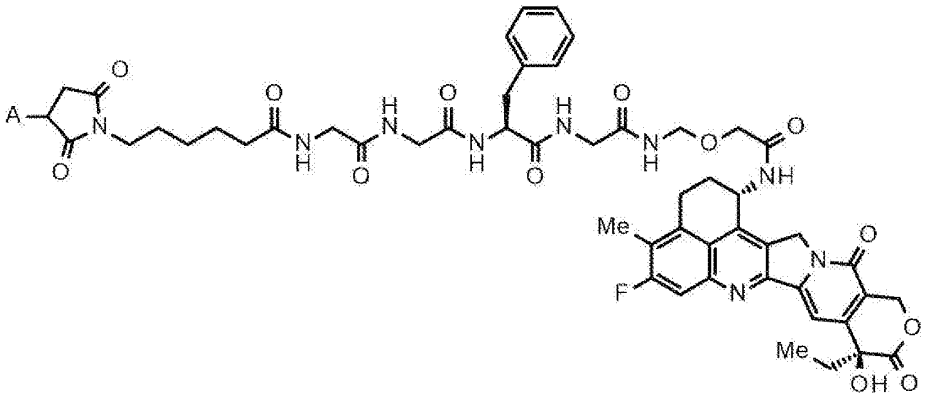
抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＥＲ二量体化阻害剤が、相乗的な抗腫瘍効果を示すことを特徴とする、［３７］から［４９］のいずれか１項に記載の治療方法。

［５１］

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

式

[0025] [化5]



[0026] （式中、Ａは抗ＨＥＲ２抗体との結合位置を示す）

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

［５２］

抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、及び配列番号５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、並びに、配列番号６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号７においてアミノ酸番号１乃至３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、及び配列番号８に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、［５１］に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［５３］

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

［５４］

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

［５５］

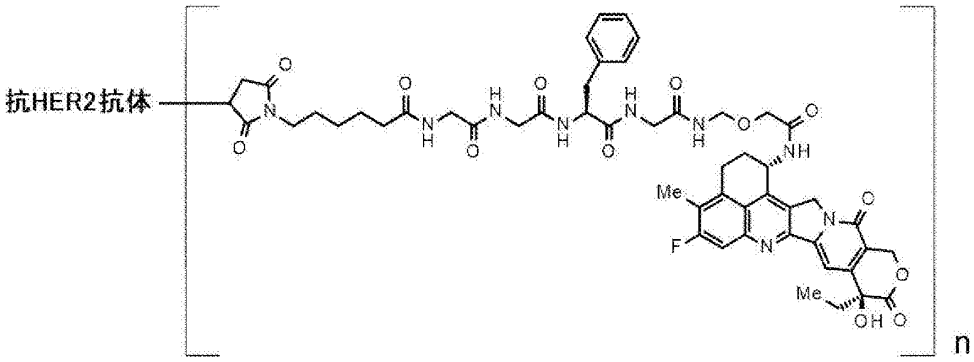
抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号２に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［５１］に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［５６］

抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートが、式

[0027]

[化6]



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

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

［５７］

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

［５８］

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

［５９］

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

［６０］

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

ＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［６１］

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

［６２］

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

［６３］

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

［６４］

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

［６５］

がんが、乳がんである、［６２］に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［６６］

がんが、ＨＥＲ２過剰発現のがんである、［６２］から［６５］のいずれ

か１項に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［６７］

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

［６８］

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

［６９］

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

［７０］

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

［７１］

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

［７２］

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

［７３］

抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートの単独投与よりも有意に優れた抗腫

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

［７４］

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

［７５］

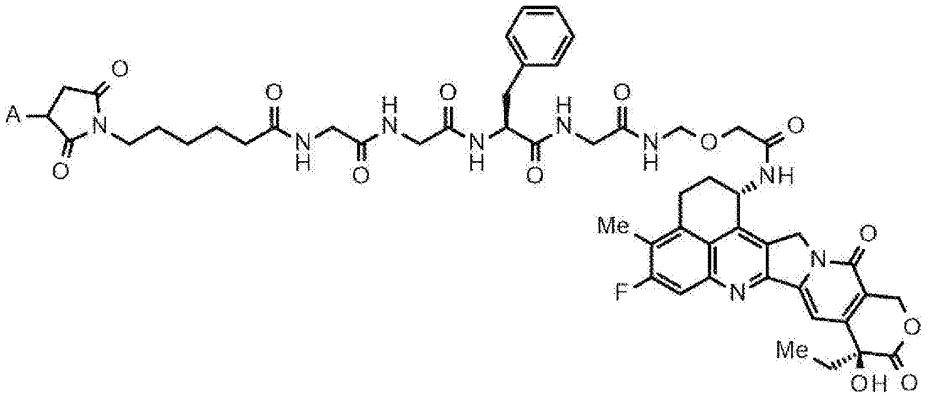
抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＥＲ二量体化阻害剤が、相乗的な抗腫瘍効果を示すことを特徴とする、［６２］から［７４］のいずれか１項に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［７６］

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

式

[0029] [化7]



[0030] （式中、Ａは抗ＨＥＲ２抗体との結合位置を示す）

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

［７７］

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

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

［７８］

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

［７９］

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

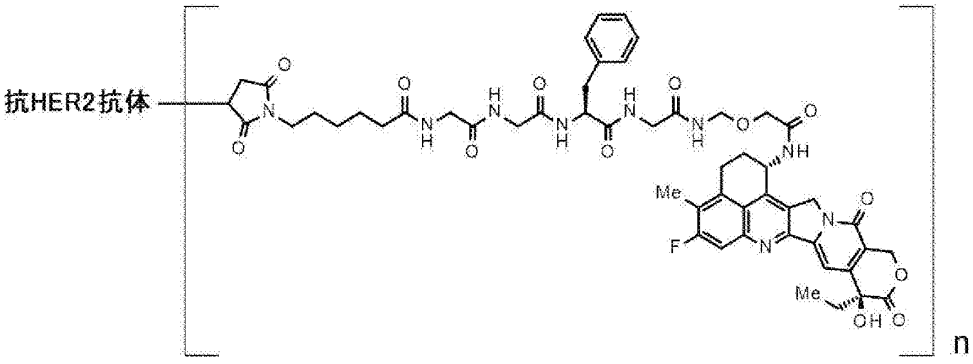
［８０］

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

［８１］

抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートが、式

[0031] [化8]



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

ており、ｎは１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ここでｎは７から８の範囲である）
で示される抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートである、［７６］から［８０］のいずれか１項に記載の使用。
［８２］
抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートがトラスツズマブデルクステカンである、［７６］から［８１］のいずれか１項に記載の使用。
［８３］
ＨＥＲ二量体化阻害剤が、ＨＥＲ２蛋白の細胞外ドメインのサブドメインＩＩに結合する抗体である、［７６］から［８２］のいずれか１項に記載の使用。
［８４］
ＨＥＲ二量体化阻害剤が、ペルツズマブである、［７６］から［８２］のいずれか１項に記載の使用。［８５］
抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＥＲ二量体化阻害剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、［７６］から［８４］のいずれか１項に記載の使用。
［８６］
抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＥＲ二量体化阻害剤が、単一の製剤に有効成分として含有され、投与されることを特徴とする、［７６］から［８４］のいずれか１項に記載の使用。
［８７］
がんの治療のための、［７６］から［８６］のいずれか１項に記載の使用。
［８８］
がんが、乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、子宮

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

［８９］

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

［９０］

がんが、乳がんである、［８７］に記載の使用。

［９１］

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

［９２］

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

［９３］

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

［９４］

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

［９５］

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

の発現が陰性と判定されたがんである、［９４］に記載の使用。

［９６］

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

［９７］

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

［９８］

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

［９９］

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

［１００］

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

発明の効果

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

図面の簡単な説明

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

[図2]抗ＨＥＲ２抗体軽鎖のアミノ酸配列（配列番号２）を示す。

[図3]抗ＨＥＲ２抗体のＣＤＲＨ１のアミノ酸配列（配列番号３）を示す。

[図4]抗ＨＥＲ２抗体のＣＤＲＨ２のアミノ酸配列（配列番号４）を示す。

[図5]抗ＨＥＲ２抗体のＣＤＲＨ３のアミノ酸配列（配列番号５）を示す。

[図6]抗ＨＥＲ２抗体のＣＤＲＬ１のアミノ酸配列（配列番号６）を示す。

[図7]抗ＨＥＲ２抗体のＣＤＲＬ２のアミノ酸配列（ＳＡＳ）を含むアミノ酸配列（配列番号７）を示す。

[図8]抗ＨＥＲ２抗体のＣＤＲＬ３のアミノ酸配列（配列番号８）を示す。

[図9]抗ＨＥＲ２抗体の重鎖可変領域のアミノ酸配列（配列番号９）を示す。

[図10]抗ＨＥＲ２抗体の軽鎖可変領域のアミノ酸配列（配列番号１０）を示す。

[図11]抗ＨＥＲ２抗体重鎖のアミノ酸配列（配列番号１１）を示す。

[図12]ＨＥＲ２蛋白のアミノ酸配列（配列番号１２）を示す。

[図13]ＫＰＬ４細胞を皮下移植したマウスにおけるＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）、及びペルツズマブそれぞれの単剤投与群、並びに、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とペルツズマブの併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

[図14]ＭＤＡ－ＭＢ－４５３細胞を皮下移植したマウスにおけるＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）、及びペルツズマブそれぞれの単剤投与群、並びに、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とペルツズマブ併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

発明を実施するための形態

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

[0036] １．定義

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

ＥＲ３、又はＨＥＲ４とのヘテロダイマー形成により細胞内チロシン残基が自己リン酸化されて活性化することにより、正常細胞及び腫瘍細胞において細胞の増殖・分化・生存に重要な役割を果たすことが知られている。

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

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

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

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

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

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

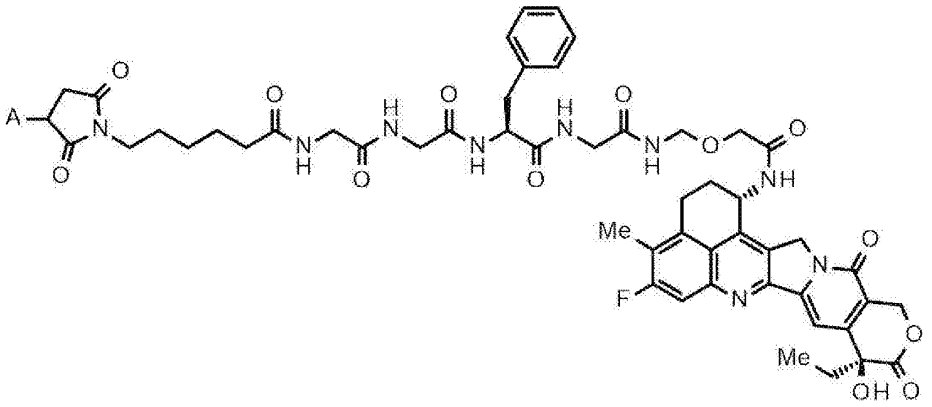
[0043] 本発明において、「抗ＨＥＲ２抗体」とは、ＨＥＲ２に特異的に結合し、好ましくは、ＨＥＲ２と結合することによってＨＥＲ２発現細胞に内在化する活性を有する抗体、言い換えれば、ＨＥＲ２と結合した後、ＨＥＲ２発現細胞内に移動する活性を有する抗体を示す。

[0044] 本発明において、「がん」と「腫瘍」は同じ意味に用いられる。

[0045] ２．抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート

本発明において使用される抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートは、式

[0046] [化9]



[0047] （式中、Ａは抗ＨＥＲ２抗体との結合位置を示す）

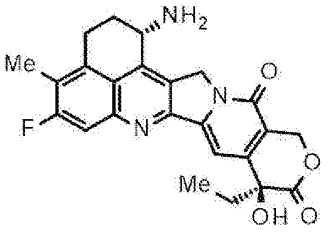
で示される薬物リンカーと、抗ＨＥＲ２抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートである。

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

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

[0050]

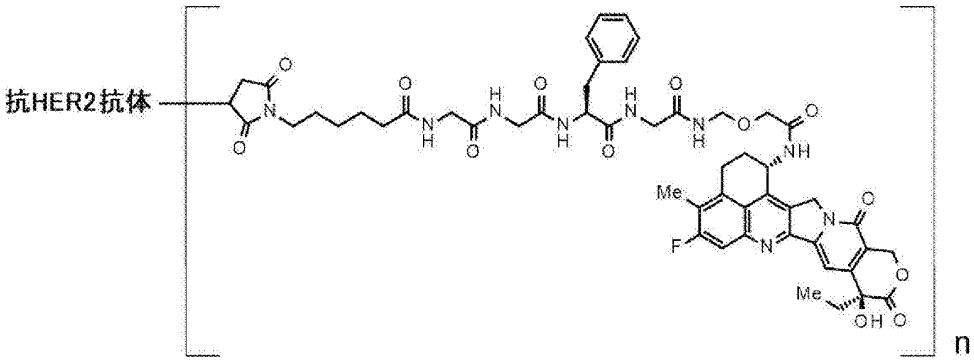
[化10]



[0051] で示される、抗腫瘍効果を有するカンプトテシン誘導体である。

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

[0053] [化11]



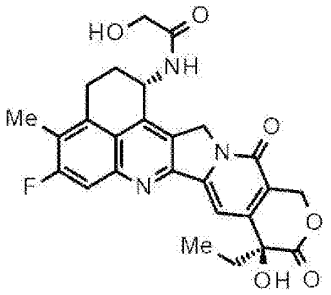
[0054] ここで、薬物リンカーは抗ＨＥＲ２抗体とチオエーテル結合によって結合している。また、ｎはいわゆる平均薬物結合数（ＤＡＲ； Ｄｒｕｇ－ｔｏ－Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｒａｔｉｏ）と同義であり、１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示す。

[0055] 本発明において使用される抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートの１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数は、好適には２から８であり、より好適には３から８であり、更により好適には７から８であり、更により好適には７．５から８であり、更により好適には約８である。

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

[0057]

[化12]



[0058] で表される化合物を遊離する。

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

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

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

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

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

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

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

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

[0064] ３．抗ＨＥＲ２抗体の製造

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

[0065] ＨＥＲ２のＤＮＡ配列及びアミノ酸配列は公的データベース上に公開されており、例えば、Ｍ１１７３０（Ｇｅｎｂａｎｋ）、ＮＰ＿００４４３９．２（ＮＣＢＩ）等のアクセッション番号により参照可能である。

[0066] また、上記ＨＥＲ２のアミノ酸配列において、１又は数個のアミノ酸が置換、欠失及び／又は付加されたアミノ酸配列からなり、当該蛋白質と同等の生物活性を有する蛋白質もＨＥＲ２に含まれる。

[0067] ヒトＨＥＲ２蛋白は、Ｎ末端２２アミノ酸残基から成るシグナル配列、６３０アミノ酸残基から成る細胞外ドメイン、２３アミノ酸残基から成る細胞膜貫通ドメイン、５８０アミノ酸残基から成る細胞内ドメインで構成されている。

[0068] 本発明で使用される抗ＨＥＲ２抗体は、公知の手段によって取得することができる。例えば、この分野で通常実施される方法を用いて、抗原となるＨＥＲ２又はＨＥＲ２のアミノ酸配列から選択される任意のポリペプチドを動物に免疫し、生体内に産生される抗体を採取、精製することによって得ることができる。抗原の由来はヒトに限定されず、マウス、ラット等のヒト以外の動物に由来する抗原を動物に免疫することもできる。この場合には、取得された異種抗原に結合する抗体とヒト抗原との交差性を試験することによって、ヒトの疾患に適用可能な抗ＨＥＲ２抗体を選別できる。

[0069] また、公知の方法（例えば、Kohler and Milstein, Nature (1975) 256, p.495-497；Kennet, R. ed., Monoclonal Antibodies, p.365-367, Plenum Press, N.Y.(1980)）に従って、抗原に対する抗体を産生する抗体産生細胞とミエローマ細胞とを融合させることによってハイブリドーマを樹立し、モノクローナル抗体を得ることもできる。

[0070] なお、抗原は抗原蛋白質をコードする遺伝子を遺伝子操作によって宿主細胞に産生させることによって得ることができる。具体的には、抗原遺伝子を発現可能なベクターを作製し、これを宿主細胞に導入して該遺伝子を発現させ、発現した抗原を精製すればよい。上記の遺伝子操作による抗原発現細胞、又は抗原を発現している細胞株、を動物に免疫する方法を用いることによ

っても抗体を取得できる。

[0071] 本発明で使用される抗ＨＥＲ２抗体は、ヒトに対する異種抗原性を低下させること等を目的として人為的に改変した遺伝子組換え型抗体、例えば、キメラ（Ｃｈｉｍｅｒｉｃ）抗体、ヒト化（Ｈｕｍａｎｉｚｅｄ）抗体であることが好ましく、又はヒト由来の抗体の遺伝子配列のみを有する抗体、すなわちヒト抗体であることが好ましい。これらの抗体は、既知の方法を用いて製造することができる。

[0072] キメラ抗体としては、抗体の可変領域と定常領域が互いに異種である抗体、例えばマウス又はラット由来抗体の可変領域をヒト由来の定常領域に接合したキメラ抗体を挙げることができる（Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 81, 6851-6855,(1984)）。

[0073] ヒト化抗体としては、異種抗体の相補性決定領域（ＣＤＲ；ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔａｒｉｔｙ ｄｅｔｅｒｍｉｎｉｎｇ ｒｅｇｉｏｎ）のみをヒト由来の抗体に組み込んだ抗体（Nature(1986) 321, p.522-525）、ＣＤＲ移植法によって、異種抗体のＣＤＲの配列に加えて、異種抗体の一部のフレームワークのアミノ酸残基もヒト抗体に移植した抗体（国際公開第９０／０７８６１号）、遺伝子変換突然変異誘発（ｇｅｎｅ ｃｏｎｖｅｒｓｉｏｎ ｍｕｔａｇｅｎｅｓｉｓ）ストラテジーを用いてヒト化した抗体（米国特許第５８２１３３７号）を挙げることができる。

[0074] ヒト抗体としては、ヒト抗体の重鎖と軽鎖の遺伝子を含むヒト染色体断片を有するヒト抗体産生マウスを用いて作成した抗体（Tomizuka, K. et al., Nature Genetics(1997) 16, p.133-143;Kuroiwa, Y. et. al., Nucl. Acids Res.(1998) 26, p.3447-3448;Yoshida, H. et. al., Animal Cell Technology:Basic and Applied Aspects vol.10, p.69-73(Kitagawa, Y., Matsuda, T. and Iijima, S. eds.), Kluwer Academic Publishers, 1999;Tomizuka, K. et. al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA(2000) 97, p.722-727等を参照。）を挙げることができる。或いは、ヒト抗体ライブラリーより選別したファージディスプレイにより取得した抗体（Wormstone, I. M. et. al, Investigativ

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

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

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

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

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

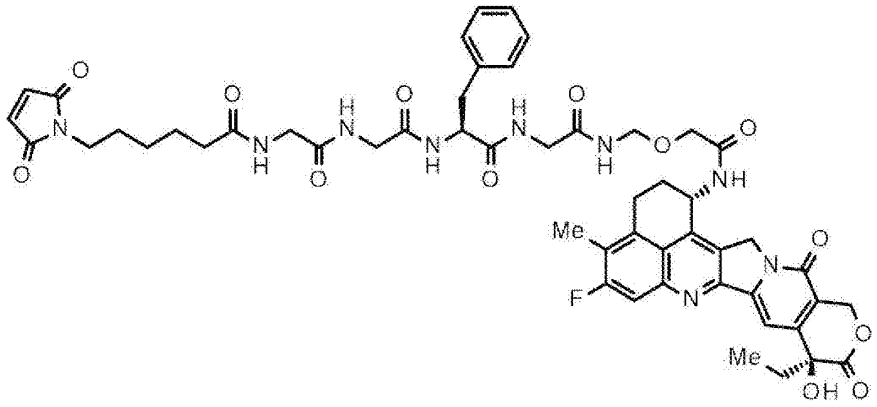
[0078] 本発明で使用される抗ＨＥＲ２抗体のアイソタイプとしては、例えばＩｇＧ（ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４）等を挙げることができるが、好ましくはＩｇＧ１又はＩｇＧ２を挙げることができる。また、これらの改変体も本発明にかかる抗ＨＥＲ２抗体として利用することができる。

[0079] ４．抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートの製造

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

[0080]

[化13]



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

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

[0083] スルフヒドリル基を有する抗ＨＥＲ２抗体は、当業者周知の方法で得ることができる（Hermanson, G. T, Bioconjugate Techniques, pp.56-136, pp.456-493, Academic Press(1996)）。例えば、トリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ）等の還元剤を、抗体内鎖間ジスルフィド１個当たりに対して０．３乃至３モル当量用い、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）等のキレート剤を含む緩衝液中で、抗ＨＥＲ２抗体と反応させることで、抗体内鎖間ジスルフィドが部分的若しくは完全に還元されたスルフヒドリル基を有する抗ＨＥＲ２抗体を得ることができる。

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

[0085] 製造した抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートの抗体一分子あたりの平均薬物結合数の算出は、例えば、２８０ｎｍ及び３７０ｎｍの二波長における抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートとそのコンジュゲーション前駆体のＵＶ吸光度を測定することにより算出する方法（ＵＶ法）や、抗体－薬物コンジュゲートを還元剤で処理し得られた各フラグメントをＨＰＬＣ測定により定量し算出する方法（ＨＰＬＣ法）により行うことができる。

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

[0087] ５．ＨＥＲ二量体化阻害剤

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

[0088] ６．医薬

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

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

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

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

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

[0092] 本発明の医薬組成物及び治療方法は、好適には、ＨＥＲ２過剰発現がんの治療のために使用することができる。ＨＥＲ２の発現の有無は、例えば、がん患者から腫瘍組織を採取し、ホルマリン固定パラフィン包埋された検体（ＦＦＰＥ）を、免疫組織化学（ＩＨＣ）法や、フローサイトメーター、ｗｅｓｔｅｒｎ　ｂｌｏｔ法等による遺伝子産物（蛋白質）レベルでの検査、又は、ｉｎ　ｓｉｔｕ ハイブリダイゼーション法（ＩＳＨ）や定量的ＰＣＲ法（ｑ－ＰＣＲ）、マイクロアレイ解析等による遺伝子の転写レベルでの検査により確認することができ、あるいは、がん患者から無細胞血中循環腫瘍ＤＮＡ（ｃｔＤＮＡ）を採取し、次世代シークエンス（ＮＧＳ）等の方法を用いた検査により確認することもできる。

[0093] また、本発明の医薬組成物及び治療方法は、ＨＥＲ２過剰発現がんのみならず、ＨＥＲ２低発現がん、及びＨＥＲ２変異がんに対しても、好適に使用することができる。

[0094] 本発明において「ＨＥＲ２過剰発現がん」とは、当業者においてＨＥＲ２過剰発現がんと認識されるものであれば特に制限はないが、好適には、免疫組織化学法によりＨＥＲ２の発現が３＋と判定されたがん、又は、免疫組織化学法によりＨＥＲ２の発現が２＋と判定され、且つｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション法によりＨＥＲ２の発現が陽性と判定されたがんを挙げることができる。なお、本発明のｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション法には、蛍光ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション法（ＦＩＳＨ）と、Ｄｕａｌ　Ｃｏｌｏｒ　ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション法（ＤＩＳＨ）が含まれる。

[0095] 本発明において「ＨＥＲ２低発現がん」とは、当業者においてＨＥＲ２低発現がんと認識されるものであれば特に制限はないが、好適には、免疫組織化学法によりＨＥＲ２の発現が２＋と判定され、且つｉｎ　ｓｉｔｕ ハイブリダイゼーション法によりＨＥＲ２の発現が陰性と判定されたがん、免疫組織化学法によりＨＥＲ２の発現が１＋と判定されたがん、又は、免疫組織化学法によりＨＥＲ２の発現が０＞且つ＜１＋と判定されたがんを挙げるこ

とができる。

[0096] 免疫組織化学法によるＨＥＲ２発現度の判定方法や、ｉｎ ｓｉｔｕ ハイブリダイゼーション法によるＨＥＲ２発現の陽性又は陰性の判定方法は、当業者において認識されているものであれば特に制限はないが、例えば、ＨＥＲ２検査ガイド 乳癌編 第四版（乳癌ＨＥＲ２検査病理部会作成）を挙げることができる。

[0097] 本発明の医薬組成物及び治療方法を使用することができるＨＥＲ２低発現がんは、好適には、ＨＥＲ２低発現乳がん、ＨＥＲ２低発現胃がん、ＨＥＲ２低発現大腸がん、又はＨＥＲ２低発現非小細胞肺がんであり、より好適には、ＨＥＲ２低発現乳がんである。

[0098] 本発明において、「ＨＥＲ２変異がん」とは、ＨＥＲ２蛋白のアミノ酸配列に変異を有するがん、又はＨＥＲ２遺伝子に変異を有するがんを意味する。また、腫瘍組織全体にＨＥＲ２変異を有さなくてもＨＥＲ２変異を有するがん細胞を含むがんであれば、ＨＥＲ２変異がんに含まれる（国際公開第２０１９／２３０６４５号等を参照）。

[0099] 本発明の医薬組成物及び治療方法を使用することができるＨＥＲ２変異がんは、好適には、ＨＥＲ２変異非小細胞肺がん、ＨＥＲ２変異胃がん、ＨＥＲ２変異乳がん、又はＨＥＲ２変異大腸がんであり、より好適には、ＨＥＲ２変異非小細胞肺がん、又はＨＥＲ２変異胃がんである。

[0100] 本発明の医薬組成物及び治療方法は、哺乳動物に対して好適に使用することができるが、より好適にはヒトに対して使用することができる。

[0101] 本発明の医薬組成物及び治療方法の抗腫瘍効果は、例えば、がん細胞を被検動物に移植したモデルを作成し、本発明の医薬組成物及び治療方法を施すことによる腫瘍体積の減少や延命効果を測定することにより確認することができる。そして、本発明で使用される抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート及びＨＥＲ二量体化阻害剤それぞれの単独投与での抗腫瘍効果と比較することにより、本発明で使用される抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート及びＨＥＲ二量体化阻害剤の併用効果を確認することができる。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0110] 本発明で使用される抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートは、ヒトに対して、１～１８０日に１回の間隔で投与することができ、好適には、１週、２週、３週、又は４週に１回の間隔で投与することができ、さらにより好適には、３週に１回の間隔で投与することができる。また、本発明で使用される抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートは、１回あたり約０．００１～１００ｍｇ／ｋｇの投与量で投与することができ、好適には、１回あたり０．８～１２．４ｍｇ／ｋｇの投与量で投与することができる。本発明で使用される抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートは、より好適には、１回あたり、０．

８ｍｇ／ｋｇ、１．６ｍｇ／ｋｇ、３．２ｍｇ／ｋｇ、５．４ｍｇ／ｋｇ、６．４ｍｇ／ｋｇ、７．４ｍｇ／ｋｇ、又は８ｍｇ／ｋｇの投与量を３週に１回の間隔で投与することができ、更により好適には、１回あたり、５．４ｍｇ／ｋｇ、又は６．４ｍｇ／ｋｇの投与量を３週に１回の間隔で投与することができる。

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

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

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

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

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

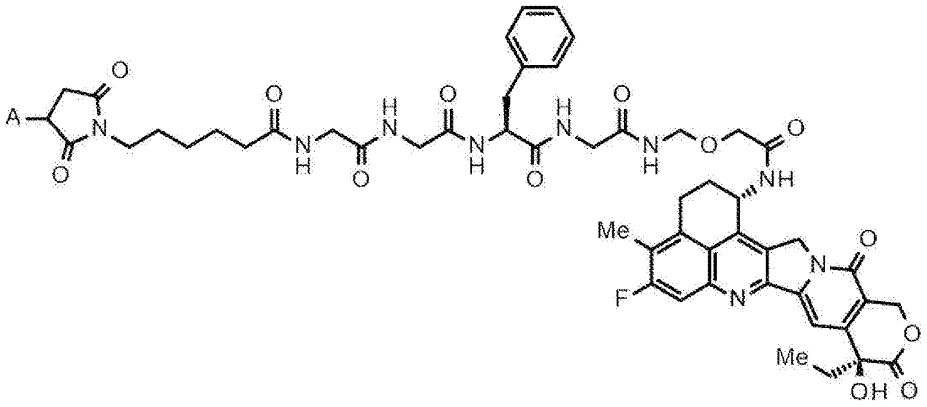
実施例

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

[0116] 実施例１：抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートの製造

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

[0117] [化14]



[0118] （式中、Ａは抗ＨＥＲ２抗体との結合位置を示す）

で示される薬物リンカーと、抗ＨＥＲ２抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート（本発明において「ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）」と称する）を製造した。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）のＤＡＲは７．８である。

[0119] 実施例２：抗腫瘍試験（１）

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

[0120] 測定・計算式：全ての研究において、腫瘍の長径及び短径を電子式デジタルキャリパーで１週間に２回測定し、腫瘍体積（ｍｍ^3）を計算した。計算式は以下に示す通り。

腫瘍体積（ｍｍ^3）＝１／２×長径（ｍｍ）×［短径（ｍｍ）］^{2}

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

[0121] 川崎医科大学・紅林淳一先生（British Journal of Cancer,(1999)79(5/6).707-717）より入手したヒト乳がん株であるＫＰＬ－４細胞を生理食塩水に懸濁し、１．５×１０^{7}ｃｅｌｌｓを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し

、移植１７日後に無作為に群分けを実施した（Ｄａｙ０）。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）はＤａｙ０に７．５ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与した。Ｐｅｒｔｕｚｕｍａｂは Ｄａｙ０に３０ｍｇ／ｋｇ、Ｄａｙ７に１５ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与した。それぞれの単剤と併用投与群、及びコントロール群として溶媒投与群を設定した。

[0122] ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とＰｅｒｔｕｚｕｍａｂとの併用結果を図１３に示す。Ｐｅｒｔｕｚｕｍａｂ単剤投与の効果判定日における腫瘍増殖抑制率（Ｔｕｍｏｒ Ｇｒｏｗｔｈ Ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ；ＴＧＩ）は６６％であり、６例中全例で腫瘍消失は認められなかった。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の単剤投与によるＴＧＩは８３％であり、６例中１例で腫瘍消失が認められた。一方、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とＰｅｒｔｕｚｕｍａｂとの併用投与では、Ｐｅｒｔｕｚｕｍａｂの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められ（Ｐ＜０．００１（Ｄｕｎｎｅｔｔ’ｓ ｔｅｓｔにより算出。以下同様。））、ＴＧＩは１００％であり、６例中４例で腫瘍消失が認められた。なお、図中、横軸は初回投与後の日数、縦軸は腫瘍体積を示す。また、いずれの単剤及び併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。なお、以下の抗腫瘍試験に関する評価例において、特に記載のない場合、本評価例で使用した手法で試験が実施されている。

[0123] 実施例３：抗腫瘍試験（２）

ＡＴＣＣ（Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ）から購入したヒト乳がん株ＭＤＡ－ＭＢ－４５３細胞（Breast Cancer Res. 2011 Aug 12;13(4):215、及びJ Mol Diagn. 2017 Mar; 19(2): 244-254等を参照）をＭａｔｒｉｇｅｌ ｍａｔｒｉｘに懸濁し、１．０×１０^{7}ｃｅｌｌｓを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し、移植７日後に無作為に群分けを実施した（Ｄａｙ０）。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）はＤａｙ０に０．５ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与した。ＰｅｒｔｕｚｕｍａｂはＤａｙ０に３０ｍｇ／ｋｇ、Ｄａｙ７及びＤａｙ１４に１５ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与した。それぞれの単剤と併用投与群、及びコントロール群として

溶媒投与群を設定した。

[0124] ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とＰｅｒｔｕｚｕｍａｂとの併用結果を図１４に示す。Ｐｅｒｔｕｚｕｍａｂ単剤投与の効果判定日におけるＴＧＩは９５％であり、６例中３例で腫瘍消失が認められた。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の単剤投与によるＴＧＩは７４％であり、６例中全例で腫瘍消失は認められなかった。一方、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とＰｅｒｔｕｚｕｍａｂとの併用投与では、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められ（Ｐ＜０．００１）、ＴＧＩは９９％であり、６例中５例で腫瘍消失が認められた。また、いずれの単剤及び併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

配列表フリーテキスト

[0125] 配列番号１：抗ＨＥＲ２抗体重鎖のアミノ酸配列

配列番号２：抗ＨＥＲ２抗体軽鎖のアミノ酸配列

配列番号３：抗ＨＥＲ２抗体のＣＤＲＨ１のアミノ酸配列

配列番号４：抗ＨＥＲ２抗体のＣＤＲＨ２のアミノ酸配列

配列番号５：抗ＨＥＲ２抗体のＣＤＲＨ３のアミノ酸配列

配列番号６：抗ＨＥＲ２抗体のＣＤＲＬ１のアミノ酸配列

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

配列番号８：抗ＨＥＲ２抗体のＣＤＲＬ３のアミノ酸配列

配列番号９：抗ＨＥＲ２抗体の重鎖可変領域のアミノ酸配列

配列番号１０：抗ＨＥＲ２抗体の軽鎖可変領域のアミノ酸配列

配列番号１１：抗ＨＥＲ２抗体重鎖のアミノ酸配列

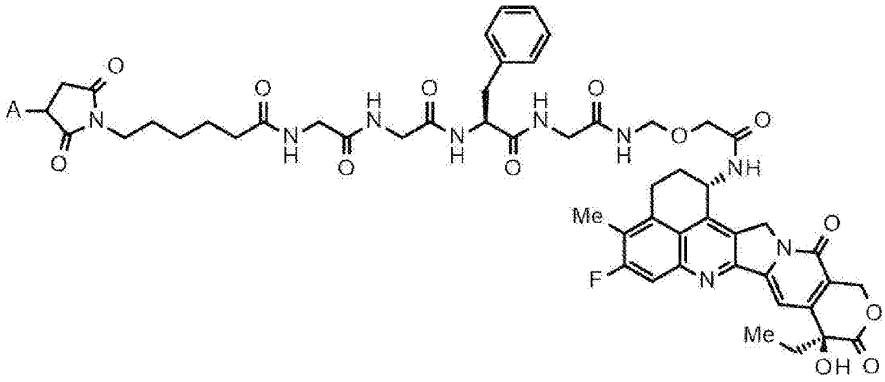
配列番号１２：ＨＥＲ２蛋白のアミノ酸配列

配列番号１３：ＨＥＲ２遺伝子（ｃＤＮＡ）のヌクレオチド配列

請求の範囲

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

[化1]



（式中、Ａは抗ＨＥＲ２抗体との結合位置を示す）

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

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

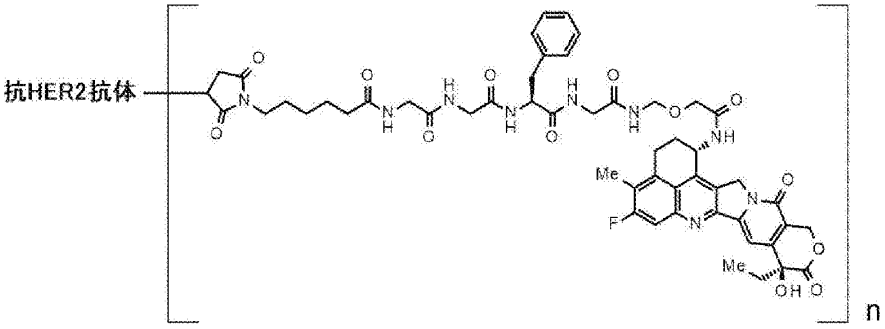
[請求項3] 抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号９に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号１０に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、請求項１に記載の医薬組成物。

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

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

[請求項6] 抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートが、式

[化2]



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[請求項15] がんが、乳がんである、請求項１２に記載の医薬組成物。

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

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

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

記載の医薬組成物。

[請求項19] がんが、ＨＥＲ２低発現のがんである、請求項１２から１５のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項20] ＨＥＲ２低発現のがんが、免疫組織化学法によりＨＥＲ２の発現が２＋と判定され、且つ、ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション法によりＨＥＲ２の発現が陰性と判定されたがんである、請求項１９に記載の医薬組成物。

[請求項21] ＨＥＲ２低発現のがんが、免疫組織化学法によりＨＥＲ２の発現が１＋と判定されたがんである、請求項１９に記載の医薬組成物。

[請求項22] ＨＥＲ２低発現のがんが、免疫組織化学法によりＨＥＲ２の発現が＞０且つ＜１＋と判定されたがんである、請求項１９に記載の医薬組成物。

[請求項23] 抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートの単独投与よりも有意に優れた抗腫瘍効果を示すことを特徴とする、請求項１２から２２のいずれか１項に記載の医薬組成物。

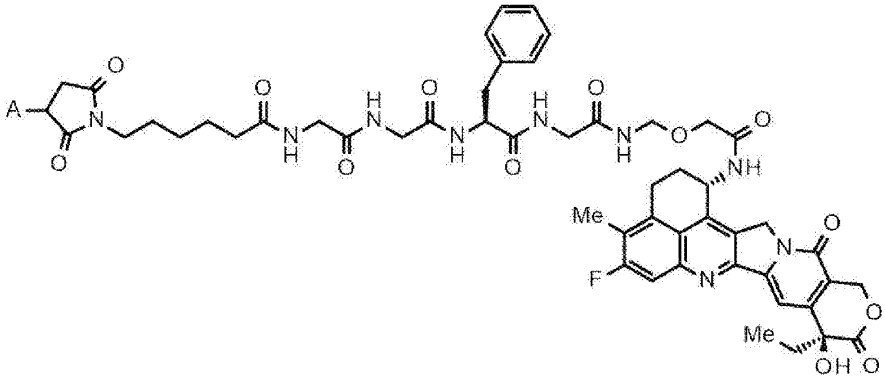
[請求項24] 抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートの単独投与では治療できないがんを治療するための、請求項１２から２３のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項25] 抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＥＲ二量体化阻害剤が、相乗的な抗腫瘍効果を示すことを特徴とする、請求項１２から２４のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項26] 抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＥＲ二量体化阻害剤が、組み合わされて治療を必要とする個体に投与されることを特徴とする治療方法であって、

該抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートは、式

[化3]



（式中、Ａは抗ＨＥＲ２抗体との結合位置を示す）

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

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

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

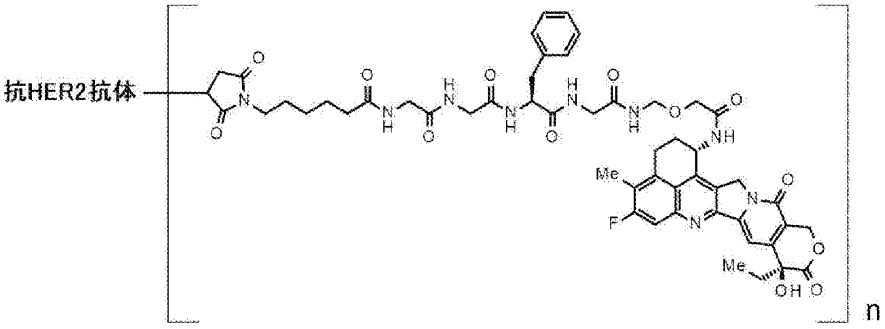
[請求項29] 抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号２に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項２６に記載の治療方法。

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

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

[請求項31] 抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートが、式

[化4]



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

で示される抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートである、請求項２６から３０のいずれか１項に記載の治療方法。

[請求項32] 抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートがトラスツズマブデルクステカンである、請求項２６から３１のいずれか１項に記載の治療方法。

[請求項33] ＨＥＲ二量体化阻害剤が、ＨＥＲ２蛋白の細胞外ドメインのサブドメインＩＩに結合する抗体である、請求項２６から３２のいずれか１項に記載の治療方法。

[請求項34] ＨＥＲ二量体化阻害剤が、ペルツズマブである、請求項２６から３２のいずれか１項に記載の治療方法。

[請求項35] 抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＥＲ二量体化阻害剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、請求項２６から３４のいずれか１項に記載の治療方法。

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

る、請求項２６から３４のいずれか１項に記載の治療方法。

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

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

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

[請求項40] がんが、乳がんである、請求項３７に記載の治療方法。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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