明　細　書

発明の名称 ：

抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート投与によるＨＥＲ２変異がんの治療

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を含有する、ＨＥＲ２変異がんの治療剤、及び／又は、特定の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートを、ＨＥＲ２変異がんを有することが確認された患者に投与することを特徴とする、がんの治療方法に関する。

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）。ＨＥＲ２過剰発現がんに対し有効な抗ＨＥＲ２薬として、トラスツズマブ、トラスツズマブエムタンシン、ペルツズマブ、及びラパチニブ等が知られている。

[0003] 一方、ＨＥＲ２には変異体が存在し、がんのドライバー変異の一つであることが知られている。このようなＨＥＲ２変異がんは、例えば、非小細胞肺がんのうち約２％～３％の割合で存在することが報告されている（非特許文献１５～２０）。ＨＥＲ２変異がんに対する抗ＨＥＲ２薬の効果を検証する試験が行われている（非特許文献２１、２２）。

[0004] 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２３～２７）。

[0005] 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１～３、非特許文献２８～３１）。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開第２０１５／１１５０９１号

特許文献2：国際公開第２０１５／１５５９７６号

特許文献3：国際公開第２０１８／０６６６２６号

非特許文献

[0007] 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：Mazieres J, et al., J Clin Oncol 2013; 31:1997-2003.

非特許文献16：Arcila ME, et al., Clin Cancer Res 2012; 18:4910-8.

非特許文献17：Li C, et al., J Thorac Oncol 2012; 7: 85-9.

非特許文献18：Tomizaka K, et al., Lung Cancer 2011; 74:139-44.

非特許文献19：Shigematsu H, et al., Cancer Res 2005; 65:1642-6.

非特許文献20：Yokoyama T, et al., Cancer Sci 2006; 97:753-9.

非特許文献21：Connell CM, et al., ESMO Open 2017; 2:e000279.

非特許文献22：M.G.Kris, et al., Annals of Oncology 26:1421-1427, 2015.

非特許文献23：Ducry, L., et al., Bioconjugate Chem. (2010)21, 5-13.

非特許文献24：Alley, S. C., et al., Current Opinion in ChemicalBiology (2010) 14, 529-537.

非特許文献25：Damle N. K. Expert Opin. Biol. Ther. (2004)4, 1445-1452.

非特許文献26：Senter P. D., et al., Nature Biotechnology(2012) 30, 631-637.

非特許文献27：Howard A. et al., J Clin Oncol 29: 398-405.

非特許文献28：Ogitani Y. et al., Clinical Cancer Research(2016) 22(20), 5097-5108.

非特許文献29：Ogitani Y. et al., Cancer Science (2016)107, 1039-1046.

非特許文献30：Doi T, et al., Lancet Oncol 2017; 18:1512-22.

非特許文献31：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

[0008] 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ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートは、ＨＥＲ２過剰発現が確認されたがんに対し抗腫瘍効果を発揮することが知られている。しかし、該抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートがＨＥＲ２変異がんに対し抗腫瘍効果を発揮し得ることは明らかにされていない。本発明は、特定の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートを含有する、ＨＥＲ２変異がんの治療剤、及

び／又は、特定の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートを、ＨＥＲ２変異がんを有することが確認された患者に投与することを特徴とする、がんの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

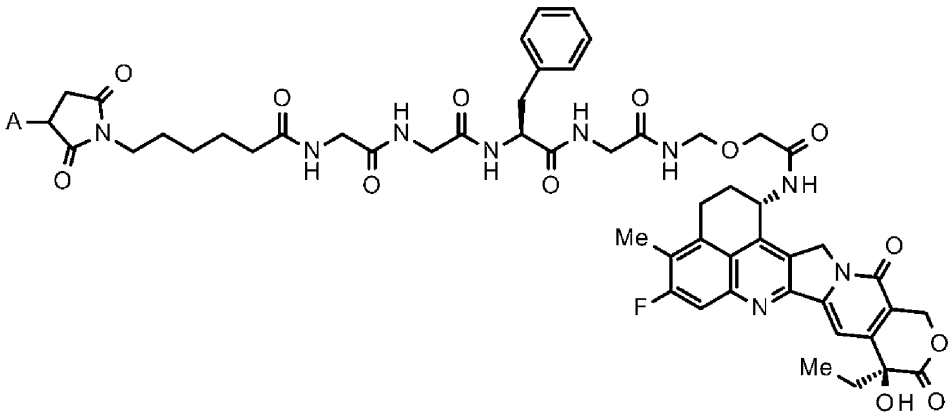
[0009] 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討したところ、特定の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートが、ＨＥＲ２変異がんに対し、優れた抗腫瘍効果を示すことを見出し、本発明を完成した。

[0010] すなわち、本発明は、以下の［１］～［１７６］を提供する。

［１］

式

[0011] [化1]



[0012] （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。

［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、Ｒ１

４３Ｑ、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、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、［１］に記載の治療剤。

［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、［２］に記載の治療剤。

［４］

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

［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、［４］に記載の治療剤。

［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、［５］に記載の治療剤。

［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、［１］に記載の治療剤。

［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、［７］に記載の治療剤。

［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、［８］に記載の治療剤。

［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、［１］に記載の治療剤。

［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、［１０］に記載の治療剤。

［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、［１１］に記載の治療剤。

［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、［１］～［１２］のいずれか１項に記載の治療剤。

［１４］

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

［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、［１４］に記載の治療剤。

［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、［１］～［１５］のいずれか１項に記載の治療剤。

［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、［１］～［１５］のいずれか１項に記載の治療剤。

［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、［１］～［１７］のいずれか１項に記載の治療剤。

［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、［１］～［１７］のいずれか１項に記載の治療剤。

［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、［１］～［１９］のいずれか１項に記載の治療剤。

［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、［１］～［１９］のいずれか１項に記載の治療剤。

［２２］

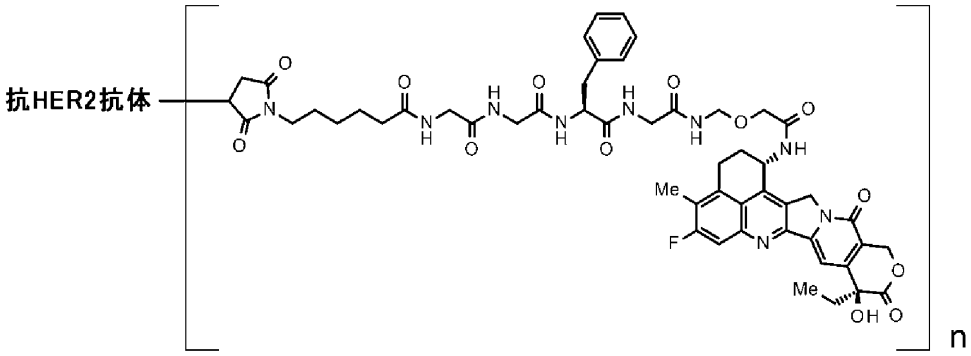
抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートが３週に１回の間隔で投与される、［１］～［２１］のいずれか１項に記載の治療剤。

［２３］

式

[0013]

[化2]



[0014] （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。

［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、Ｇ７７６ｄｅｌｉｎｓＡＶＧＣ、Ｇ７７６ｄｅｌｉｎｓＶＶ、Ｇ７７６＿Ｖ７７７ｉｎｓＬ、Ｇ７７６Ｌ、Ｇ７７６＿Ｖ７

７７ｉｎｓＶＣ、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、［２３］に記載の治療剤。

［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、［２４］に記載の治療剤。

［２６］

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

［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、［２６］に記載の治療剤。

［２８］

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、［２７］に記載の治療剤。

［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、［２３］に記載の治療剤。

［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、［２９］に記載の治療剤。

［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、［３０］に記載の治療剤。

［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、［２３］に記載の治療剤。

［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、［３２］に記載の治療剤。

［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、［３３］に記載の治療剤。

［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、［２３］～［３４］のいずれか１項に記載の治療剤。

［３６］

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

［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、［３６］に記載の治療剤。

［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、［２３］～［３７］のいずれか１項に記載の治療剤。

［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、［２３］～［３７］のいずれか１項に記載の治療剤。

［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、［２３］～［３９］のいずれか

１項に記載の治療剤。

［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、［２３］～［３９］のいずれか１項に記載の治療剤。

［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、［２３］～［４１］のいずれか１項に記載の治療剤。

［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、［２３］～［４１］のいずれか１項に記載の治療剤。

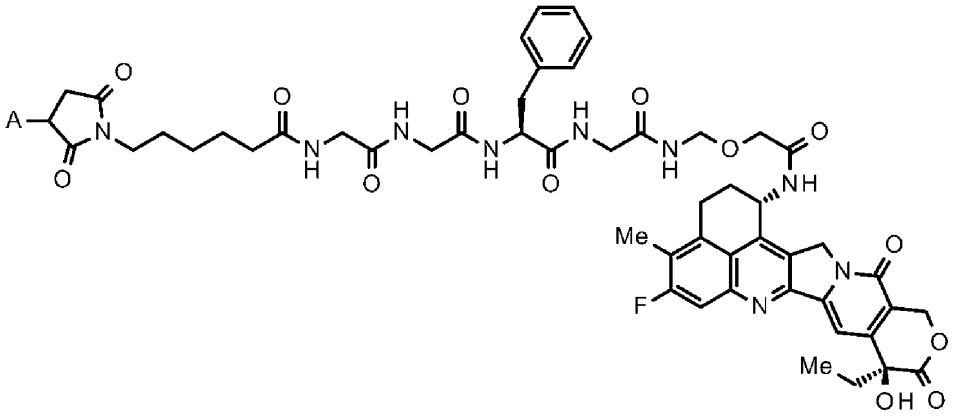
［４４］

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、［２３］～［４３］のいずれか１項に記載の治療剤。

［４５］

式

[0015] [化3]



[0016] （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、ＨＥＲ２変異がんを有することが確認された患者に投与することを特徴とする、がんの治療方法。

［４６］

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、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、［４５］に記載の治療方法。

［４７］

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、［４６］に記載の治療方法。

［４８］

ＨＥＲ２変異がんにおけるＨＥＲ２変異が、Ｅｘｏｎ　２０　ｉｎｓｅｒｔｉｏｎ変異である、［４５］に記載の治療方法。

［４９］

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、［４８］に記載の治療方法。

［５０］

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、［４９］に記載の治療方法。

［５１］

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、［４５］に記載の治療方法。

［５２］

ＨＥＲ２蛋白の膜貫通ドメインにおけるＳｉｎｇｌｅ　ｂａｓｅ　ｐａｉｒ　ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｉｏｎ変異が、Ｖ６５９Ｅ、Ｇ６６０Ｄ、Ｉ６５４

Ｖ、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、［５１］に記載の治療方法。

［５３］

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、［５２］に記載の治療方法。

［５４］

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、［４５］に記載の治療方法。

［５５］

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、［５４］に記載の治療方法。

［５６］

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、［５５］に記載の治療方法。

［５７］

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、［４５］～［５６］のいずれか１項に記載の治療方法。

［５８］

ＨＥＲ２変異がんにおけるがんが、非小細胞肺がんである、［４５］～［５６］のいずれか１項に記載の治療方法。

［５９］

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、［５８］に記載の治療方法。

［６０］

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、［４５］～［５９］のいずれか１項に記載の治療方法。

［６１］

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、［４５］～［５９］のいずれか１項に記載の治療方法。

［６２］

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、［４５］～［６１］のいずれか１項に記載の治療方法。

［６３］

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、［４５］～［６１］のいずれか１項に記載の治療方法。

［６４］

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、［４５］～［６３］のいずれか１項に記載の治療方法。

［６５］

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、［４５］～［６３］のいずれか１項に記載の治療方法。

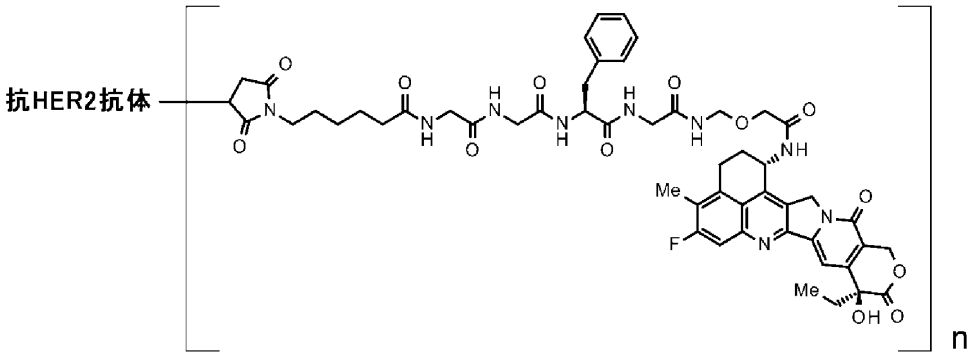
［６６］

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、［４５］～［６５］のいずれか１項に記載の治療方法。

［６７］

式

[0017] [化4]



[0018] （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、ＨＥＲ２変異がんを有することが確認された患者に投与することを特徴とする、がんの治療方法。

［６８］

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、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、［６７］に記載の治療方法。

［６９］

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、［６８］に記載の治療方法。

［７０］

ＨＥＲ２変異がんにおけるＨＥＲ２変異が、Ｅｘｏｎ　２０　ｉｎｓｅｒｔｉｏｎ変異である、［６７］に記載の治療方法。

［７１］

Ｅｘｏｎ　２０　ｉｎｓｅｒｔｉｏｎ変異が、Ｙ７７２＿Ａ７７５ｄｕｐ、Ｇ７７８＿Ｐ７８０ｄｕｐ、Ｇ７７６ｄｅｌｉｎｓＶＣ、Ｅ７７０＿Ａ７７１ｉｎｓＡＹＶＭ、Ａ７７１＿Ｙ７７２ｉｎｓＹＶＭＡ、Ｍ７７４＿Ａ７７５ｉｎｓＡＹＶＭ、Ａ７７５＿Ｇ７７６ｉｎｓＹＶＭＡ、Ｇ７７６ｄｅｌ

ｉｎｓＬＣ、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、［７０］に記載の治療方法。

［７２］

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、［７１］に記載の治療方法。

［７３］

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、［６７］に記載の治療方法。

［７４］

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、［７３］に記載の治療方法。

［７５］

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、［７４］に記載の治療方法。

［７６］

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、［６７］に記載の治療方法。

［７７］

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、［７６］に記載の治療方法。

［７８］

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、［７７］に記載の治療方法。

［７９］

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、［６７］～［７８］のいずれか１項に記載の治療方法。

［８０］

ＨＥＲ２変異がんにおけるがんが、非小細胞肺がんである、［６７］～［７８］のいずれか１項に記載の治療方法。

［８１］

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、［８０］に記載の治療方法。

［８２］

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、［６７］～［８１］のいずれか１項に記載の治療方法。

［８３］

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、［６７］～［８１］のいずれか１項に記載の治療方法。

［８４］

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、［６７］～［８３］のいずれか１項に記載の治療方法。

［８５］

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、［６７］～［８３］のいずれか１項に記載の治療方法。

［８６］

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、［６７］～［８５］のいずれか１項に記載の治療方法。

［８７］

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、［６７］～［８５］のいずれか１項に記載の治療方法。

［８８］

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、［６７］～［８７］のいずれか１項に記載の治療方法。

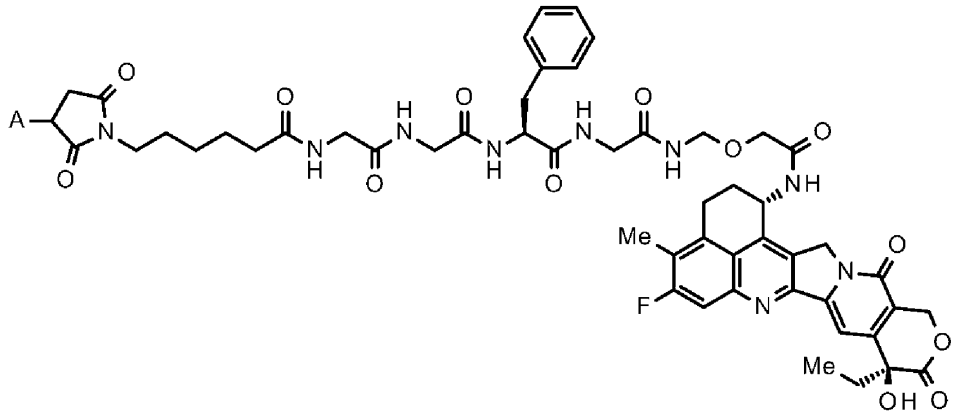
［８９］

ＨＥＲ２変異がんの治療のための、

式

[0019]

[化5]



[0020] （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。

［９０］

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、Ｇ７７６ｄｅｌｉｎｓＡＶＧＣ、Ｇ７７６ｄｅｌｉｎｓＶＶ、Ｇ７７６＿Ｖ７７７ｉｎｓＬ、Ｇ７７６Ｌ、Ｇ７７６＿Ｖ７

７７ｉｎｓＶＣ、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、［８９］に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［９１］

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、［９０］に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［９２］

ＨＥＲ２変異がんにおけるＨＥＲ２変異が、Ｅｘｏｎ　２０　ｉｎｓｅｒｔｉｏｎ変異である、［８９］に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［９３］

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、［９２］に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［９４］

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、［９３］に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［９５］

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、［８９］に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［９６］

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、［９５］に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［９７］

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、［９６］に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［９８］

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、［８９］に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［９９］

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、Ｓ４

１８Ｔ、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、［９８］に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［１００］

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、［９９］に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［１０１］

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、［８９］～［１００］のいずれか１項に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［１０２］

ＨＥＲ２変異がんにおけるがんが、非小細胞肺がんである、［８９］～［１００］のいずれか１項に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［１０３］

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、［１０２］に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［１０４］

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、［８９］～［１０３］のいずれか１項に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［１０５］

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、［８

９］～［１０３］のいずれか１項に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［１０６］

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、［８９］～［１０５］のいずれか１項に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［１０７］

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、［８９］～［１０５］のいずれか１項に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［１０８］

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、［８９］～［１０７］のいずれか１項に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［１０９］

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、［８９］～［１０７］のいずれか１項に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［１１０］

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、［８９］～［１０９］のいずれか１項に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

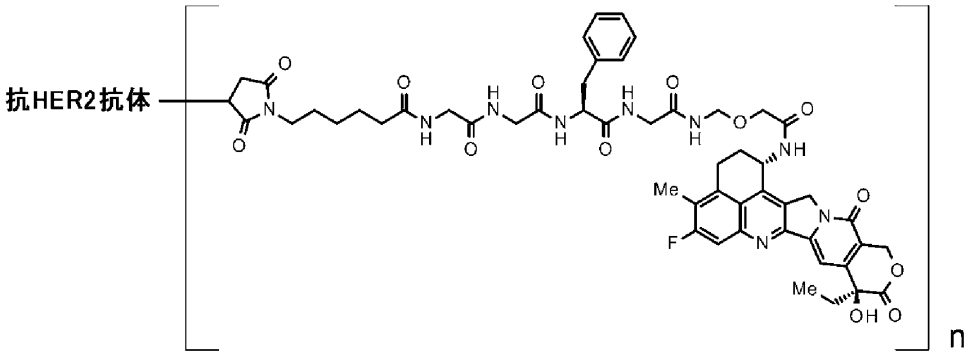
［１１１］

ＨＥＲ２変異がんの治療のための、

式

[0021]

[化6]



[0022] （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。

［１１２］

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、Ｇ７７６ｄｅｌｉｎｓＡＶＧＣ、Ｇ７７６ｄｅｌｉｎｓＶＶ、Ｇ７７６＿Ｖ７７７ｉｎｓＬ、Ｇ７７６Ｌ、Ｇ７７６＿Ｖ７７７ｉｎｓＶＣ、Ｇ７７６＿Ｖ７７７ｉｎｓＶＧＣ、Ｖ７７７＿Ｇ７７８ｉ

ｎｓＣＧ、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、［１１１］に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［１１３］

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、［１１２］に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［１１４］

ＨＥＲ２変異がんにおけるＨＥＲ２変異が、Ｅｘｏｎ　２０　ｉｎｓｅｒｔｉｏｎ変異である、［１１１］に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［１１５］

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、［１１４］に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート

。

［１１６］

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、［１１５］に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［１１７］

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、［１１１］に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［１１８］

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、［１１７］に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［１１９］

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、［１１８］に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［１２０］

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、［１１１］に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［１２１］

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、Ｓ４

１８Ｔ、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、［１２０］に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［１２２］

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、［１２１］に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［１２３］

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、［１１１］～［１２２］のいずれか１項に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［１２４］

ＨＥＲ２変異がんにおけるがんが、非小細胞肺がんである、［１１１］～［１２２］のいずれか１項に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［１２５］

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、［１２４］に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［１２６］

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、［１１１］～［１２５］のいずれか１項に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［１２７］

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

１１］～［１２５］のいずれか１項に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［１２８］

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、［１１１］～［１２７］のいずれか１項に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［１２９］

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、［１１１］～［１２７］のいずれか１項に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［１３０］

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、［１１１］～［１２９］のいずれか１項に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［１３１］

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、［１１１］～［１２９］のいずれか１項に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

［１３２］

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、［１１１］～［１３１］のいずれか１項に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

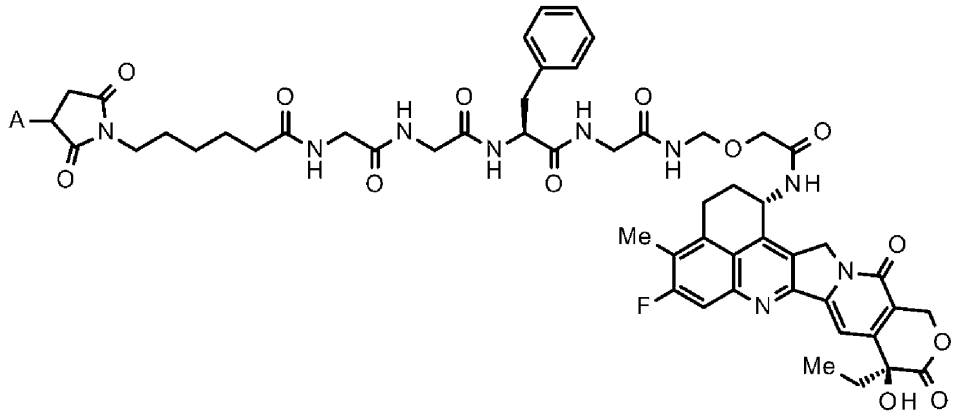
［１３３］

ＨＥＲ２変異がんの治療用の医薬を製造するための、

式

[0023]

[化7]



[0024] （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。

［１３４］

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、Ｇ７７６ｄｅｌｉｎｓＡＶＧＣ、Ｇ７７６ｄｅｌｉｎｓＶＶ、Ｇ７７６＿Ｖ７７７ｉｎｓＬ、Ｇ７７６Ｌ、Ｇ７７６＿Ｖ７

７７ｉｎｓＶＣ、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、［１３３］に記載の使用。

［１３５］

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、［１３４］に記載の使用。

［１３６］

ＨＥＲ２変異がんにおけるＨＥＲ２変異が、Ｅｘｏｎ　２０　ｉｎｓｅｒｔｉｏｎ変異である、［１３３］に記載の使用。

［１３７］

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、［１３６］に記載の使用。

［１３８］

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、［１３７］に記載の使用。

［１３９］

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、［１３３］に記載の使用。

［１４０］

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、［１３９］に記載の使用。

［１４１］

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、［１４０］に記載の使用。

［１４２］

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、［１３３］に記載の使用。

［１４３］

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、［１４２］に記載の使用。

［１４４］

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、［１４３］に記載の使用。

［１４５］

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、［１３３］～［１４４］のいずれか１項に記載の使用。

［１４６］

ＨＥＲ２変異がんにおけるがんが、非小細胞肺がんである、［１３３］～［１４４］のいずれか１項に記載の使用。

［１４７］

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、［１４６］に記載の使用。

［１４８］

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、［１３３］～［１４７］のいずれか１項に記載の使用。

［１４９］

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、［１３３］～［１４７］のいずれか１項に記載の使用。

［１５０］

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、［１３３］～［１４９］のいず

れか１項に記載の使用。

［１５１］

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、［１３３］～［１４９］のいずれか１項に記載の使用。

［１５２］

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、［１３３］～［１５１］のいずれか１項に記載の使用。

［１５３］

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、［１３３］～［１５１］のいずれか１項に記載の使用。

［１５４］

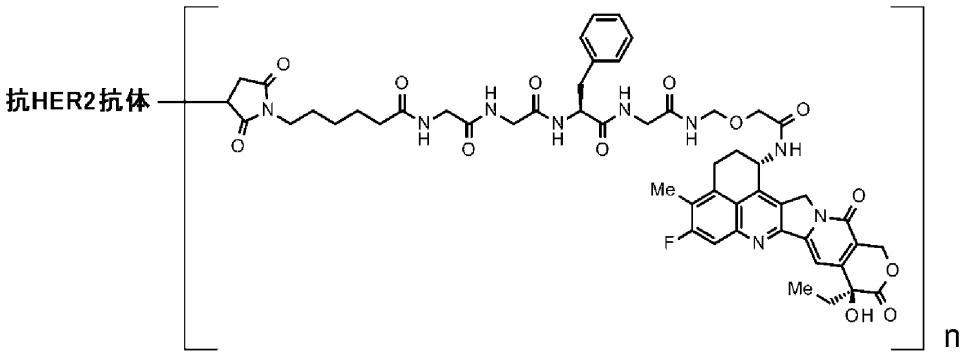
抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートが３週に１回の間隔で投与される、［１３３］～［１５３］のいずれか１項に記載の使用。

［１５５］

ＨＥＲ２変異がんの治療用の医薬を製造するための、

式

[0025] [化8]



[0026] （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の使用。

［１５６］

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、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、［１５５］に記載の使用。

［１５７］

ＨＥＲ２変異がんにおけるＨＥＲ２変異が、Ｙ７７２＿Ａ７７５ｄｕｐ、Ｇ７７８＿Ｐ７８０ｄｕｐ、Ｇ７７６ｄｅｌｉｎｓＶＣ、Ｌ７５５Ｓ、Ｖ７

７７Ｌ、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、［１５６］に記載の使用。

［１５８］

ＨＥＲ２変異がんにおけるＨＥＲ２変異が、Ｅｘｏｎ　２０　ｉｎｓｅｒｔｉｏｎ変異である、［１５５］に記載の使用。

［１５９］

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、［１５８］に記載の使用。

［１６０］

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、［１５９］に記載の使用。

［１６１］

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、［１５５］に記載の使用。

［１６２］

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、［１６１］に記載の使用。

［１６３］

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、［１６２］に記載の使用。

［１６４］

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、［１５５］に記載の使用。

［１６５］

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、［１６４］に記載の使用。

［１６６］

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、［１６５］に記載の使用。

［１６７］

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、［１５５］～［１６６］のいずれか１項に記載の使用。

［１６８］

ＨＥＲ２変異がんにおけるがんが、非小細胞肺がんである、［１５５］～［１６６］のいずれか１項に記載の使用。

［１６９］

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、［１６８］に記載の使用。

［１７０］

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、［１５５］～［１６９］のいずれか１項に記載の使用。

［１７１］

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、［１５５］～［１６９］のいずれか１項に記載の使用。

［１７２］

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、［１５５］～［１７１］のいずれか１項に記載の使用。

［１７３］

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、［１５５］～［１７１］のいずれか１項に記載の使用。

［１７４］

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、［１５５］～［１７３］のいずれか１項に記載の使用。

［１７５］

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、［１５５］～［１７３］のいずれか１項に記載の使用。

［１７６］

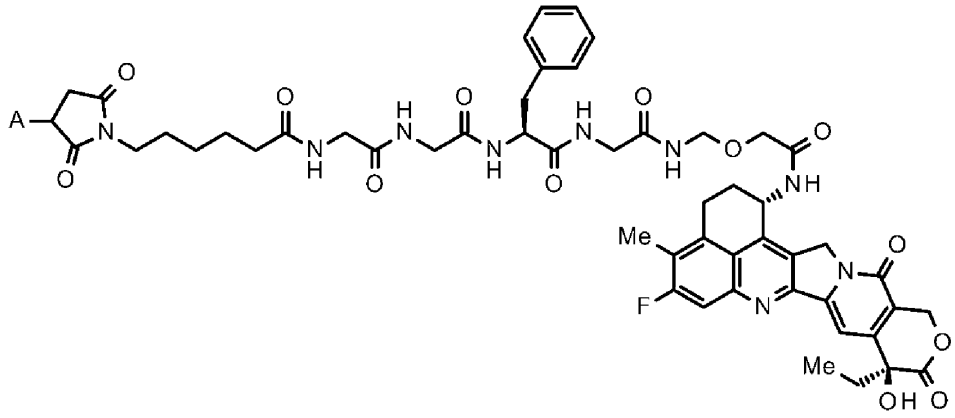
抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートが３週に１回の間隔で投与される、［１５５］～［１７５］のいずれか１項に記載の使用。

[0027] また、本発明は、以下のように表すこともできる。

〔１〕

式

[0028] [化9]



[0029] （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遺伝子変異がんの治療剤。

〔２〕

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、胆管がん、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、〔１〕に記載の治療剤。

〔３〕

がんが、非小細胞肺がんである、〔１〕に記載の治療剤。

〔４〕

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、〔１〕～〔３〕のいずれか１項に記載の治療剤。

〔５〕

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〕～〔３〕のいずれか１項に記載の治療剤。

〔６〕

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、〔１〕～〔５〕のいずれか１項に記載の治療剤。

〔７〕

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、〔１〕～〔５〕のいずれか１項に記載の治療剤。

〔８〕

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、〔１〕～〔７〕のいずれか１項に記載の治療剤。

〔９〕

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、〔１〕～〔７〕のいずれか１項に記載の治療剤。

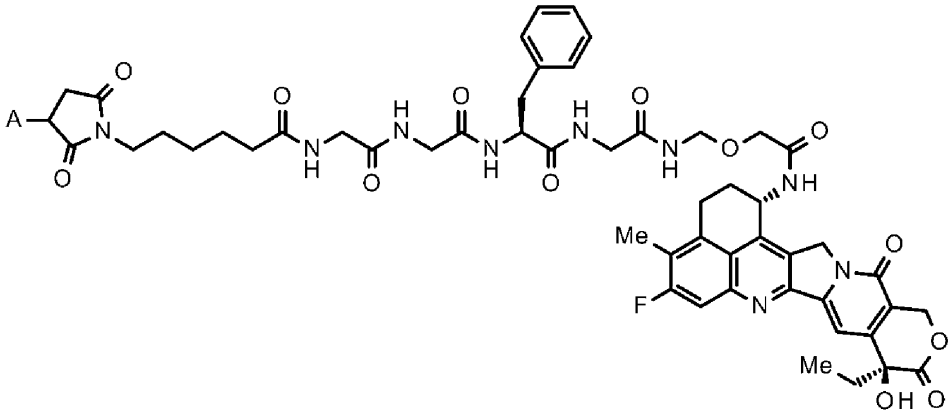
〔１０〕

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、〔１〕～〔９〕のいずれか１項に記載の治療剤。

〔１１〕

式

[0030] [化10]



[0031] （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、ＨＥＲ２遺伝子変異がんを有することが確認された患者に投与することを特徴とする、がんの治療方法。

〔１２〕

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、胆管がん、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、〔１１〕に記載の治療方法。

〔１３〕

がんが、非小細胞肺がんである、〔１１〕に記載の治療方法。

〔１４〕

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、〔１１〕～〔１３〕のいずれか１項に記載の治療方法。

〔１５〕

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、〔１１〕～〔１３〕のいずれか１項に記載の治療方法。

〔１６〕

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、〔１１〕～〔１５〕のいずれか１項に記載の治療方法。

〔１７〕

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、〔１１〕～〔１５〕のいずれか１項に記載の治療方法。

〔１８〕

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、〔１１〕～〔１７〕のいずれか１項に記載の治療方法。

〔１９〕

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、〔１１〕～〔１７〕のいずれか１項に記載の治療方法。

〔２０〕

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、〔１１〕～〔１９〕のいずれか１項に記載の治療方法。

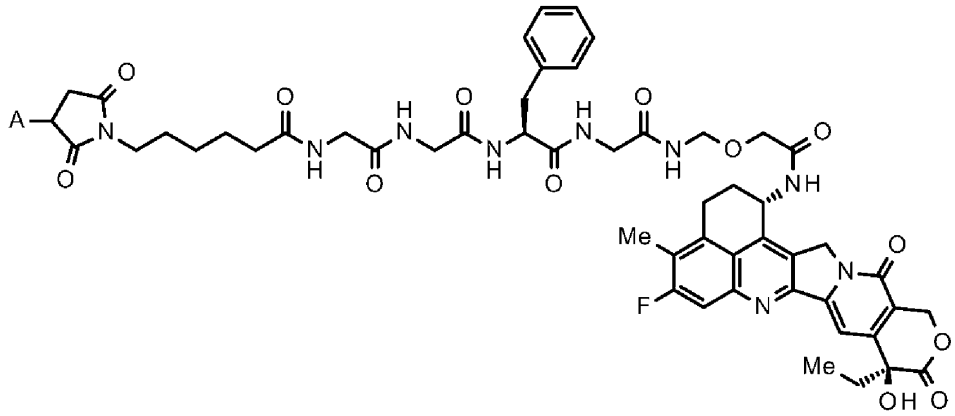
〔２１〕

ＨＥＲ２遺伝子変異がんの治療のための、

式

[0032]

[化11]



[0033] （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。

〔２２〕

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、胆管がん、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、〔２１〕に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

〔２３〕

がんが、非小細胞肺がんである、〔２１〕に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

〔２４〕

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、〔２１〕～〔２３〕のいずれか１項に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

〔２５〕

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、〔２１〕～〔２３〕〕のいずれか１項に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

〔２６〕

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、〔２１〕～〔２５〕のいずれか１項に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

〔２７〕

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、〔２１〕～〔２５〕のいずれか１項に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

〔２８〕

１回あたりの投与量が５．４ｍｇ／ｋｇから８ｍｇ／ｋｇの範囲である、〔２１〕～〔２７〕のいずれか１項に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

〔２９〕

１回あたりの投与量が６．４ｍｇ／ｋｇである、〔２１〕～〔２７〕のいずれか１項に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

〔３０〕

３週に１回の間隔で投与される、〔２１〕～〔２９〕のいずれか１項に記載の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート。

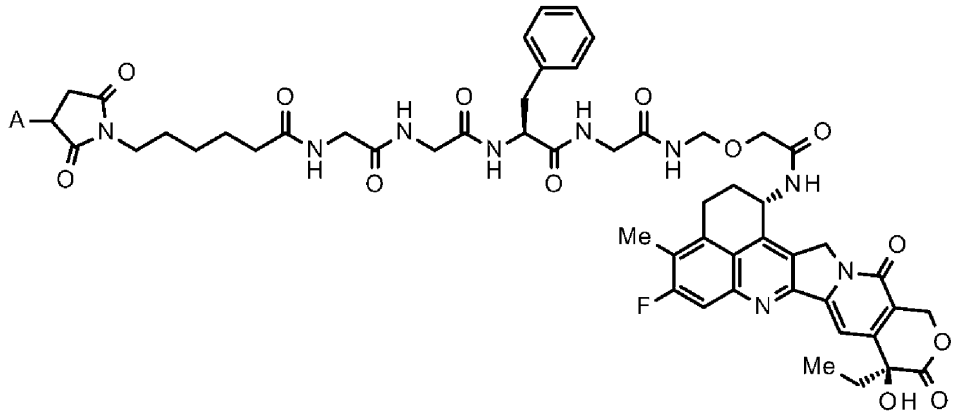
〔３１〕

ＨＥＲ２遺伝子変異がんの治療用の医薬を製造するための、

式

[0034]

[化12]



[0035] （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。

〔３２〕

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、胆管がん、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、〔３１〕に記載の使用。

〔３３〕

がんが、非小細胞肺がんである、〔３１〕に記載の使用。

〔３４〕

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、〔３１〕～〔３３〕のいずれか１項に記載の使用。

〔３５〕

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、〔３

１〕～〔３３〕のいずれか１項に記載の使用。

〔３６〕

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、〔３１〕～〔３５〕のいずれか１項に記載の使用。

〔３７〕

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、〔３１〕～〔３５〕のいずれか１項に記載の使用。

〔３８〕

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、〔３１〕～〔３７〕のいずれか１項に記載の使用。

〔３９〕

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、〔３１〕～〔３７〕のいずれか１項に記載の使用。

〔４０〕

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、〔３１〕～〔３９〕のいずれか１項に記載の使用。

発明の効果

[0036] 本発明により、特定の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートを含有する、ＨＥＲ２変異がんの治療剤、及び／又は、特定の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートを、ＨＥＲ２変異がんを有することが確認された患者に投与することを特徴とする、がんの治療方法を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0037] [図1]ヒト化抗ＨＥＲ２抗体重鎖のアミノ酸配列（配列番号１）を示す。

[図2]ヒト化抗ＨＥＲ２抗体軽鎖のアミノ酸配列（配列番号２）を示す。

[図3]ＨＥＲ２発現又はＨＥＲ２変異が確認された非小細胞肺がんの患者に対

する、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の有効性として、最大腫瘍縮小率を示す。図中、「ＮＥ」はＨＥＲ２変異を未測定又は測定失敗の患者を示し、「Ｅ２０」は、ＨＥＲ２蛋白にＥｘｏｎ　２０　ｉｎｓｅｒｔｉｏｎ変異が確認された患者を示し、「ＴＭ」は、ＨＥＲ２蛋白の膜貫通ドメインにＳｉｎｇｌｅ　ｂａｓｅ　ｐａｉｒ　ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｉｏｎ変異が確認された患者を示し、「ＥＣ」はＨＥＲ２蛋白の細胞外ドメインにＳｉｎｇｌｅ　ｂａｓｅ　ｐａｉｒ　ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｉｏｎ変異が確認された患者を示す。

[図4]ＨＥＲ２発現又はＨＥＲ２変異が確認された非小細胞肺がんの患者に対する、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の有効性として、腫瘍縮小率の時間推移を示す。

[図5]ＨＥＲ２蛋白のアミノ酸配列（配列番号３）を示す。

発明を実施するための形態

[0038] 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。

[0039] ［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、ＨＥＲ３、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。

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。

[0040] ＨＥＲ２蛋白のアミノ酸配列を配列番号３（図５）に示す。配列番号３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。

[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４に示す。

[0043] 本発明において、「ＨＥＲ２変異」とは、ＨＥＲ２蛋白のアミノ酸配列に変異を有することを意味する。

[0044] 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。

[0045] 本発明において、「ＨＥＲ２遺伝子変異」とは、ＨＥＲ２遺伝子に変異を有することを意味する。

[0046] 本発明において、「ＨＥＲ２遺伝子変異がん」とは、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遺伝子変異を有さなくてもＨＥＲ２遺伝子変異を有するがん細胞を含むがんであれば、ＨＥＲ２遺伝子変異がんに含まれる。

[0047] ＨＥＲ２遺伝子変異は、遺伝子産物であるＨＥＲ２蛋白のアミノ酸配列に変異を及ぼし、ＨＥＲ２変異を生じさせる。

[0048] ＨＥＲ２変異の具体例としては、例えば、ＨＥＲ２蛋白の７７２～７７５番目のアミノ酸配列であるＹＶＭＡ（チロシン、バリン、メチオニン、アラニン）がもう一度繰り返されている変異（「Ｙ７７２＿Ａ７７５ｄｕｐ」又は「Ａ７７５＿Ｇ７７６ｉｎｓＹＶＭＡ」とも言う）（Nature. 2004 Sep 30;431(7008):525-6、Cancer Res. 2005 Mar 1;65(5):1642-6、Cancer Res. 20

05 Sep 1;65(17):7591-5、Int J Cancer. 2006 Dec 1;119(11):2586-91、Mol Cancer Res. 2008 Nov;6(11):1678-90、Nat Med. 2017 Jun;23(6):703-713、及びNature. 2018 Feb 8;554(7691):189-194等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の７７８～７８０番目のアミノ酸配列であるＧＳＰ（グリシン、セリン、プロリン）がもう一度繰り返されている変異（「Ｇ７７８＿Ｐ７８０ｄｕｐ」又は「Ｐ７８０＿Ｙ７８１ｉｎｓＧＳＰ」とも言う）（Cancer Res. 2005 Mar 1;65(5):1642-6、Pathobiology. 2008;75(1):2-8、Nature. 2012 May 16;486(7403):400-4、Clin Cancer Res. 2013 May 15;19(10):2668-76、Nature. 2016 Jun 2;534(7605):47-54、Cancer. 2016 Sep 1;122(17):2654-62、PLoS Med. 2016 Dec 27;13(12):e1002201、及びNat Med. 2017 Jun;23(6):703-713等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の７７６番目のアミノ酸であるＧ（グリシン）がＶＣ（バリン、システイン）に置き換わっている変異（「Ｇ７７６ｄｅｌｉｎｓＶＣ」又は「Ｇ７７６＞ＶＣ」とも言う）（Cancer Res. 2005 Mar 1;65(5):1642-6、Cancer Sci. 2006 Aug;97(8):753-9、Cancer Genet Cytogenet. 2007 Mar;173(2):107-13、Clin Cancer Res. 2012 Sep 15;18(18):4910-8、及びNature. 2018 Feb 8;554(7691):189-194等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の７５５番目のアミノ酸であるＬ（ロイシン）がＳ（セリン）に置き換わっている変異（「Ｌ７５５Ｓ」とも言う）（Clin Cancer Res. 2006 Jan 1;12(1):57-61、Hum Mutat. 2008 Mar;29(3):441-50、Nature. 2012 Apr 4;486(7403):395-9、Breast Cancer Res Treat. 2012 Jul;134(2):561-7、Clin Cancer Res. 2012 Sep 15;18(18):4910-8、及びCancer Lett. 2013 Mar 1;330(1):33-40等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の７７７番目のアミノ酸であるＶ（バリン）がＬ（ロイシン）に置き換わっている変異（「Ｖ７７７Ｌ」とも言う）（Clin Cancer Res. 2006 Jan 1;12(1):57-61、Int J Cancer. 2006 Dec 1;119(11):2586-91、Nature. 2010 Aug 12;466(7308):869-73、Nature. 2012 Jun 10;486(7403):353-60、Cancer Cell. 2016 Feb 8;29(2):229-40、及びCancer. 2016 Sep 1;122(17):2654-62等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の６５９番目のアミノ酸であるＶ（バリン）がＥ（グルタミン酸）に置き換わっている変異（「Ｖ６５

９Ｅ」とも言う）（Cancer Discov. 2013 Nov;3(11):1238-44、J Natl Cancer Inst. 2014 Jan;106(1):djt338、Nat Med. 2017 Jun;23(6):703-713、及びNature. 2018 Feb 8;554(7691):189-194等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の６６０番目のアミノ酸であるＧ（グリシン）がＤ（アスパラギン酸）に置き換わっている変異（「Ｇ６６０Ｄ」とも言う）、（Nat Genet. 2014 Dec;46(12):1264-6、Cancer Cell. 2016 Feb 8;29(2):229-40、及びCell Rep. 2016 Apr 26;15(4):857-865等を参照）、及びＨＥＲ２蛋白の３１０番目のアミノ酸であるＳ（セリン）がＦ（フェニルアラニン）に置き換わっている変異（「Ｓ３１０Ｆ」とも言う）（Nature. 2008 Oct 23;455(7216):1069-75、Nature. 2011 Jun 29;474(7353):609-15、Nat Genet. 2011 Oct 30;43(12):1219-23、Nature. 2012 Apr 4;486(7403):395-9、Genome Res. 2012 Nov;22(11):2109-19、及びClin Cancer Res. 2013 May 15;19(10):2668-76等を参照）を挙げることができる。

[0049] また、ＨＥＲ２変異の他の具体例として、ＨＥＲ２蛋白の２０番目のアミノ酸であるＡ（アラニン）がＴ（トレオニン）に置き換わっている変異（「Ａ２０Ｔ」とも言う）（Nature 2010;466(7308):869-73等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の２１番目のアミノ酸であるＡ（アラニン）がＳ（セリン）に置き換わっている変異（「Ａ２１Ｓ」とも言う）（Nature medicine 2017;23(6):703-713等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の１４３番目のアミノ酸であるＲ（アルギニン）がＱ（グルタミン）に置き換わっている変異（「Ｒ１４３Ｑ」とも言う）（Nature communications 2015;6:10131、及びCancer biology & therapy 2014;15(9):1239-47等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の２００番目のアミノ酸であるＫ（リシン）がＮ（アスパラギン）に置き換わっている変異（「Ｋ２００Ｎ」とも言う）（Nature medicine 2017;23(6):703-713等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の２４２番目のアミノ酸であるＡ（アラニン）がＶ（バリン）に置き換わっている変異（「Ａ２４２Ｖ」とも言う）（Nature medicine 2017;23(6):703-713等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の２７７番目のアミノ酸であるＤ（アスパラギン酸）がＹ（チロシン）に置き換わっている変異（「Ｄ２７７Ｙ」と

も言う）（Nature medicine 2017;23(6):703-713、及びNature genetics 2013;45(12):1459-63等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の２９３番目のアミノ酸であるＡ（アラニン）がＰ（プロリン）に置き換わっている変異（「Ａ２９３Ｐ」とも言う）（Nature medicine 2017;23(6):703-713等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の３０２番目のアミノ酸であるＮ（アスパラギン）がＫ（リシン）に置き換わっている変異（「Ｎ３０２Ｋ」とも言う）（Nature medicine 2017;23(6):703-713等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の３０８番目のアミノ酸であるＶ（バリン）がＭ（メチオニン）に置き換わっている変異（「Ｖ３０８Ｍ」とも言う）（Cell Rep. 2016 Apr 26;15(4):857-865等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の３１０番目のアミノ酸であるＳ（セリン）がＹ（チロシン）に置き換わっている変異（「Ｓ３１０Ｙ」とも言う）（Nature genetics 2014;46(8):872-6、Nature 2016;534(7605):47-54、及びNature medicine 2017;23(6):703-713等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の３１９番目のアミノ酸であるＮ（アスパラギン）がＹ（チロシン）に置き換わっている変異（「Ｎ３１９Ｙ」とも言う）（Cell. 2018 May 3;173(4):864-878.e29等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の３３５番目のアミノ酸であるＳ（セリン）がＣ（システイン）に置き換わっている変異（「Ｓ３３５Ｃ」とも言う）（Nature medicine 2017;23(6):703-713等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の３４０番目のアミノ酸であるＲ（アルギニン）がＰ（プロリン）に置き換わっている変異（「Ｒ３４０Ｐ」とも言う）（Nature medicine 2017;23(6):703-713等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の４１８番目のアミノ酸であるＳ（セリン）がＴ（トレオニン）に置き換わっている変異（「Ｓ４１８Ｔ」とも言う）（Cell 2012;150(6):1107-20等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の４５２番目のアミノ酸であるＷ（トリプトファン）がＣ（システイン）に置き換わっている変異（「Ｗ４５２Ｃ」とも言う）（Cell. 2018 May 3;173(4):864-878.e29等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の５４１番目のアミノ酸であるＶ（バリン）がＭ（メチオニン）に置き換わっている変異（「Ｖ５４１Ｍ」とも言う）（Cell. 2018 May 3;173(4):864-878.e29等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の６１３番目のアミノ酸であるＩ（イソロイシン）がＶ（バリン）に置き換わ

っている変異（「Ｉ６１３Ｖ」とも言う）（Scientific reports 2016;6:31628等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の６２７番目のアミノ酸であるＰ（プロリン）がＨ（ヒスチジン）に置き換わっている変異（「Ｐ６２７Ｈ」とも言う）（PloS one 2016;11(4):e0154133等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の６４４番目のアミノ酸であるＡ（アラニン）がＶ（バリン）に置き換わっている変異（「Ａ６４４Ｖ」とも言う）（Nat Genet. 2012 Oct;44(10):1104-10、及びNature 2015;524(7563):47-53等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の６４７番目のアミノ酸であるＲ（アルギニン）がＧ（グリシン）に置き換わっている変異（「Ｒ６４７Ｇ」とも言う）（Cell. 2018 May 3;173(4):864-878.e29等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の６５４番目のアミノ酸であるＩ（イソロイシン）がＶ（バリン）に置き換わっている変異（「Ｉ６５４Ｖ」とも言う）（Br J Cancer. 2017 Jun 27;117(1):136-143、及びCell. 2018 May 3;173(4):864-878.e29等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の６５５番目のアミノ酸であるＩ（イソロイシン）がＶ（バリン）に置き換わっている変異（「Ｉ６５５Ｖ」とも言う）（Oncotarget 2017;8(40):68026-68037、Nature communications 2015;6:10131、及びNature genetics 2014;46(6):595-600等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の６６１番目のアミノ酸であるＩ（イソロイシン）がＶ（バリン）に置き換わっている変異（「Ｉ６６１Ｖ」とも言う）（Nature medicine 2017;23(6):703-713等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の６７８番目のアミノ酸であるＲ（アルギニン）がＱ（グルタミン）に置き換わっている変異（「Ｒ６７８Ｑ」とも言う）（Nature 2018;554(7691):189-194等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の６８０番目のアミノ酸であるＱ（グルタミン）がＨ（ヒスチジン）に置き換わっている変異（「Ｑ６８０Ｈ」とも言う）（Nature medicine 2017;23(6):703-713等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の６９７番目のアミノ酸であるＶ（バリン）がＬ（ロイシン）に置き換わっている変異（「Ｖ６９７Ｌ」とも言う）（Nature 2018;554(7691):189-194、Nature medicine 2017;23(6):703-713、及びPLoS medicine 2016;13(12):e1002162等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の７０４番目のアミノ酸であるＧ（グリシン）がＲ（アルギニン）に置き換わっている変異（「Ｇ７０４Ｒ」と

も言う）（Lung 2016;194(1):125-35等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の７０９番目のアミノ酸であるＱ（グルタミン）がＬ（ロイシン）に置き換わっている変異（「Ｑ７０９Ｌ」とも言う）（Nature medicine 2017;23(6):703-713等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の７１１番目のアミノ酸であるＱ（グルタミン）がＨ（ヒスチジン）に置き換わっている変異（「Ｑ７１１Ｈ」とも言う）（Nature medicine 2017;23(6):703-713等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の７２７番目のアミノ酸であるＧ（グリシン）がＡ（アラニン）に置き換わっている変異（「Ｇ７２７Ａ」とも言う）（Nature medicine 2017;23(6):703-713等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の７３３番目のアミノ酸であるＴ（トレオニン）がＩ（イソロイシン）に置き換わっている変異（「Ｔ７３３Ｉ」とも言う）（Nature 2018;554(7691):189-194等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の７４４番目のアミノ酸であるＥ（グルタミン酸）がＧ（グリシン）に置き換わっている変異（「Ｅ７４４Ｇ」とも言う）（Cancer research 2007;67(12):5667-72等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の７４５番目のアミノ酸であるＮ（アスパラギン）がＤ（アスパラギン酸）に置き換わっている変異（「Ｎ７４５Ｄ」とも言う）（Cancer research 2007;67(12):5667-72等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の７５５番目のアミノ酸であるＬ（ロイシン）がＰ（プロリン）に置き換わっている変異（「Ｌ７５５Ｐ」とも言う）（Oncotarget 2016;7(28):44322-44329、Nature 2004;431(7008):525-6、及びNature medicine 2017;23(6):703-713等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の７５５番目のアミノ酸であるＬ（ロイシン）がＡ（アラニン）に置き換わっている変異（「Ｌ７５５Ａ」とも言う）（Nature 2018;554(7691):189-194、及びNature medicine 2017;23(6):703-713等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の７５５番目のアミノ酸であるＬ（ロイシン）がＦ（フェニルアラニン）に置き換わっている変異（「Ｌ７５５Ｆ」とも言う）（Clin Cancer Res. 2015 Aug 15;21(16):3631-9等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の７６０番目のアミノ酸であるＳ（セリン）がＦ（フェニルアラニン）に置き換わっている変異（「Ｓ７６０Ｆ」とも言う）（Clin Cancer Res. 2006 Apr 15;12(8):2538-44等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の７６９番目のアミノ酸であるＤ（アスパラギン

酸）がＨ（ヒスチジン）に置き換わっている変異（「Ｄ７６９Ｈ」とも言う）（Cancer 2016;122(17):2654-62、Nature medicine 2017;23(6):703-713、及びNature 2018;554(7691):189-194等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の７６９番目のアミノ酸であるＤ（アスパラギン酸）がＮ（アスパラギン）に置き換わっている変異（「Ｄ７６９Ｎ」とも言う）（Nature 2018;554(7691):189-194等を参照）、及びＨＥＲ２蛋白の７６９番目のアミノ酸であるＤ（アスパラギン酸）がＹ（チロシン）に置き換わっている変異（「Ｄ７６９Ｙ」とも言う）（Nature 2018;554(7691):189-194等を参照）を挙げることもできる。

[0050] さらに、ＨＥＲ２変異の他の具体例として、ＨＥＲ２蛋白の７７０番目のアミノ酸であるＥ（グルタミン酸）と７７１番目のアミノ酸配列であるＡ（アラニン）との間にＡＹＶＭ（アラニン、チロシン、バリン、メチオニン）が挿入されている変異（「Ｅ７７０＿Ａ７７１ｉｎｓＡＹＶＭ」とも言う）（Nature medicine 2017;23(6):703-713、及びNature 2018;554(7691):189-194等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の７７１番目のアミノ酸配列であるＡ（アラニン）と７７２番目のアミノ酸であるＹ（チロシン）との間にＹＶＭＡ（チロシン、バリン、メチオニン、アラニン）が挿入されている変異（「Ａ７７１＿Ｙ７７２ｉｎｓＹＶＭＡ」とも言う）（Nature 2018;554(7691):189-194等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の７７４番目のアミノ酸であるＭ（メチオニン）と７７５番目のアミノ酸配列であるＡ（アラニン）との間にＡＹＶＭ（アラニン、チロシン、バリン、メチオニン）が挿入されている変異（「Ｍ７７４＿Ａ７７５ｉｎｓＡＹＶＭ」とも言う）（J Thorac Oncol. 2013 Feb;8(2):e19-20、及びThe American journal of surgical pathology 2006;30(10):1309-15等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の７７５番目のアミノ酸であるＡ（アラニン）と７７６番目のアミノ酸であるＧ（グリシン）との間にＹＶＭＡ（チロシン、バリン、メチオニン、アラニン）が挿入されている変異（「Ａ７７５＿Ｇ７７６ｉｎｓＹＶＭＡ」とも言う）（Clin Cancer Res. 2013 May 15;19(10):2668-76、Cancer 2016;122(17):2654-62、及びEuropean urology 2016;70(2):348-57等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の７７５番目のアミノ酸であるＡ（アラ

ニン）がＧ（グリシン）に置き換わっている変異（「Ａ７７５Ｇ」とも言う）（Anticancer research 2013;33(11):5127-33等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の７７６番目のアミノ酸であるＧ（グリシン）がＬＣ（ロイシン、システイン）に置き換わっている変異（「Ｇ７７６ｄｅｌｉｎｓＬＣ」又は「Ｇ７７６＞ＬＣ」とも言う）（Cancer research 2005;65(5):1642-6等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の７７６番目のアミノ酸であるＧ（グリシン）がＣ（システイン）に置き換わっている変異（「Ｇ７７６Ｃ」とも言う）（Clin Cancer Res. 2012 Sep 15;18(18):4910-8等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の７７６番目のアミノ酸であるＧ（グリシン）がＡＶＧＣ（アラニン、バリン、グリシン、システイン）に置き換わっている変異（「Ｇ７７６ｄｅｌｉｎｓＡＶＧＣ」又は「Ｇ７７６＞ＡＶＧＣ」とも言う）（Nature 2018;554(7691):189-194、及びNature medicine 2017;23(6):703-713等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の７７６番目のアミノ酸であるＧ（グリシン）がＶＶ（バリン、バリン）に置き換わっている変異（「Ｇ７７６ｄｅｌｉｎｓＶＶ」又は「Ｇ７７６＞ＶＶ」とも言う）（Nature medicine 2017;23(6):703-713等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の７７６番目のアミノ酸であるＧ（グリシン）と７７７番目のアミノ酸配列であるＶ（バリン）との間にＬ（ロイシン）が挿入されている変異（「Ｇ７７６＿Ｖ７７７ｉｎｓＬ」とも言う）（Oncotarget 2016;7(20):29761-9等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の７７６番目のアミノ酸であるＧ（グリシン）がＬ（ロイシン）に置き換わっている変異（「Ｇ７７６Ｌ」とも言う）（Lung Cancer. 2012 Apr;76(1):123-7等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の７７６番目のアミノ酸であるＧ（グリシン）と７７７番目のアミノ酸配列であるＶ（バリン）との間にＶＣ（バリン、システイン）が挿入されている変異（「Ｇ７７６＿Ｖ７７７ｉｎｓＶＣ」とも言う）（J Clin Oncol. 2013 Jun 1;31(16):1997-2003等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の７７６番目のアミノ酸であるＧ（グリシン）と７７７番目のアミノ酸配列であるＶ（バリン）との間にＶＧＣ（バリン、グリシン、システイン）が挿入されている変異（「Ｇ７７６＿Ｖ７７７ｉｎｓＶＧＣ」とも言う）（Nature 2018;554(7691):189-194等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の

７７７番目のアミノ酸であるＶ（バリン）と７７８番目のアミノ酸配列であるＧ（グリシン）との間にＣＧ（システイン、グリシン）が挿入されている変異（「Ｖ７７７＿Ｇ７７８ｉｎｓＣＧ」とも言う）（Clin Cancer Res. 2012 Sep 15;18(18):4910-8等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の７７７番目のアミノ酸であるＶ（バリン）と７７８番目のアミノ酸配列であるＧ（グリシン）との間にＧ（グリシン）が挿入されている変異（「Ｖ７７７＿Ｇ７７８ｉｎｓＧ」とも言う）（Nature 2018;554(7691):189-194等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の７７８番目のアミノ酸であるＧ（グリシン）と７７９番目のアミノ酸配列であるＳ（セリン）との間にＧ（グリシン）が挿入されている変異（「Ｇ７７８＿Ｓ７７９ｉｎｓＧ」とも言う）（Nature 2018;554(7691):189-194等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の７７９番目のアミノ酸であるＳ（セリン）がＰ（プロリン）に置き換わっている変異（「Ｓ７７９Ｐ」とも言う）（Virchows Arch. 2016 Jun;468(6):651-62等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の７７９番目のアミノ酸であるＳ（セリン）と７８０番目のアミノ酸配列であるＰ（プロリン）との間にＶＧＳ（バリン、グリシン、セリン）が挿入されている変異（「Ｓ７７９＿Ｐ７８０ｉｎｓＶＧＳ」とも言う）（Nature 2004;431(7008):525-6、及びJ Thorac Oncol. 2009 Jan;4(1):5-11等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の７８０番目のアミノ酸であるＰ（プロリン）と７８１番目のアミノ酸であるＹ（チロシン）との間にＧＳＰ（グリシン、セリン、プロリン）が挿入されている変異（「Ｐ７８０＿Ｙ７８１ｉｎｓＧＳＰ」とも言う）（Nature medicine 2017;23(6):703-713等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の７８４番目のアミノ酸であるＲ（アルギニン）がＣ（システイン）に置き換わっている変異（「Ｒ７８４Ｃ」とも言う）（Gynecol Oncol. 2018 Feb;148(2):311-316、Nature genetics 2014;46(12):1264-6、及びCell Rep. 2016 Apr 26;15(4):857-865等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の７８４番目のアミノ酸であるＲ（アルギニン）がＨ（ヒスチジン）に置き換わっている変異（「Ｒ７８４Ｈ」とも言う）（Cell Rep. 2016 Apr 26;15(4):857-865、Virchows Arch. 2016 Jun;468(6):651-62、及びEur J Cancer. 2014 Jul;50(10):1740-1746等を参照）、ＨＥＲ２蛋白

の７８５番目のアミノ酸であるＬ（ロイシン）がＲ（アルギニン）に置き換わっている変異（「Ｌ７８５Ｒ」とも言う）（Br J Cancer. 2015 Dec 22;113(12):1704-11等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の７８６番目のアミノ酸であるＬ（ロイシン）がＶ（バリン）に置き換わっている変異（「Ｌ７８６Ｖ」とも言う）（Nature 2018;554(7691):189-194等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の７９１番目のアミノ酸であるＴ（トレオニン）がＩ（イソロイシン）に置き換わっている変異（「Ｔ７９１Ｉ」とも言う）（Cancer research 2007;67(12):5667-72等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の８０４番目のアミノ酸であるＧ（グリシン）がＳ（セリン）に置き換わっている変異（「Ｇ８０４Ｓ」とも言う）（Clin Cancer Res. 2006 Apr 15;12(8):2538-44、ＨＥＲ２蛋白の８０７番目のアミノ酸であるＬ（ロイシン）がＦ（フェニルアラニン）に置き換わっている変異（「Ｌ８０７Ｆ」とも言う）（Eur J Cancer. 2015 Sep;51(13):1803-11等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の８１９番目のアミノ酸であるＳ（セリン）がＦ（フェニルアラニン）に置き換わっている変異（「Ｓ８１９Ｆ」とも言う）（PLoS medicine 2016;13(12):e1002162、及びCancer cell 2015;27(3):327-41等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の８２９番目のアミノ酸であるＩ（イソロイシン）がＴ（トレオニン）に置き換わっている変異（「Ｉ８２９Ｔ」とも言う）（Clin Cancer Res. 2006 Apr 15;12(8):2538-44等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の８４２番目のアミノ酸であるＶ（バリン）がＩ（イソロイシン）に置き換わっている変異（「Ｖ８４２Ｉ」とも言う）（Nature 2018;554(7691):189-194等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の８４６番目のアミノ酸であるＬ（ロイシン）がＦ（フェニルアラニン）に置き換わっている変異（「Ｌ８４６Ｆ」とも言う）（Oncotarget. 2016 Sep 20;7(38):61755-61763等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の８６２番目のアミノ酸であるＴ（トレオニン）がＩ（イソロイシン）に置き換わっている変異（「Ｔ８６２Ｉ」とも言う）（Nature 2018;554(7691):189-194等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の８６８番目のアミノ酸であるＲ（アルギニン）がW（トリプトファン）に置き換わっている変異（「Ｒ８６８W」とも言う）（Nature 2012;487(7407):330-7、及びBr J Cancer. 2015 Dec 22

;113(12):1704-11等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の８６９番目のアミノ酸であるＬ（ロイシン）がＲ（アルギニン）に置き換わっている変異（「Ｌ８６９Ｒ」とも言う）（Nature medicine 2017;23(6):703-713、Nature 2018;554(7691):189-194、及びPLoS medicine 2016;13(12):e1002201等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の８７５番目のアミノ酸であるＴ（トレオニン）がＩ（イソロイシン）に置き換わっている変異（「Ｔ８７５Ｉ」とも言う）（Br J Cancer. 2015 Dec 22;113(12):1704-11等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の９０６番目のアミノ酸であるＷ（トリプトファン）が欠如している変異（「Ｗ９０６＊」とも言う）（Nature 2008;455(7216):1069-75等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の９１７番目のアミノ酸であるＴ（トレオニン）がＳ（セリン）に置き換わっている変異（「Ｔ９１７Ｓ」とも言う）（Carcinogenesis. 2012 Jul;33(7):1270-6等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の９４３番目のアミノ酸であるＱ（グルタミン）が欠如している変異（「Ｑ９４３＊」とも言う）（Cell 2012;150(6):1107-20等を参照）、ＨＥＲ２蛋白の１００７番目のアミノ酸であるＳ（セリン）が欠如している変異（「Ｓ１００７＊」とも言う）（Cell. 2018 May 3;173(4):864-878.e29等を参照）、及びＨＥＲ２蛋白の１１５１番目のアミノ酸であるＳ（セリン）がＬ（ロイシン）に置き換わっている変異（「Ｓ１１５１Ｌ」とも言う）（Nature medicine 2017;23(6):703-713等を参照）を挙げることもできる。

[0051] 本発明におけるＨＥＲ２変異は、ＨＥＲ２蛋白のアミノ酸配列に変異を有するものであれば特に限定はされないが、例えば、具体例として上記で示したＨＥＲ２変異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、好適には、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を挙げることができる。

[0052] 本発明において「Ｅｘｏｎ ２０ ｉｎｓｅｒｔｉｏｎ変異」とは、ＨＥＲ２遺伝子のエクソン２０に塩基対が挿入されることにより生じるＨＥＲ２変異を示す。ＨＥＲ２遺伝子のエクソン２０は、配列番号４のヌクレオチド

番号２３０８乃至２４９３に記載のヌクレオチド配列で示され、これによりコードされるＨＥＲ２蛋白は、配列番号３のアミノ番号７７０乃至８３１に記載のアミノ酸配列で示される。

[0053] 本発明におけるＥｘｏｎ ２０ ｉｎｓｅｒｔｉｏｎ変異は、ＨＥＲ２遺伝子のエクソン２０に塩基対が挿入されることにより生じるＨＥＲ２変異であれば特に限定はされないが、例えば、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を挙げることができ、好適には、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を挙げることができる。

[0054] 本発明において「Ｓｉｎｇｌｅ ｂａｓｅ ｐａｉｒ ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｉｏｎ変異」とは、ＨＥＲ２遺伝子のある１つの塩基対が他の１つの塩基対に置換されることにより生じるＨＥＲ２変異を示す。

[0055] 本発明におけるＳｉｎｇｌｅ ｂａｓｅ ｐａｉｒ ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｉｏｎ変異は、ＨＥＲ２遺伝子のある１つの塩基対が他の１つの塩基対に置換されることにより生じるＨＥＲ２変異であれば特に限定はされないが、例えば、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、Ｒ

６７８Ｑ、Ｑ６８０Ｈ、Ｖ６９７Ｌ、Ｇ７０４Ｒ、Ｑ７０９Ｌ、Ｑ７１１Ｈ、Ｇ７２７Ａ、Ｔ７３３Ｉ、Ｅ７４４Ｇ、Ｎ７４５Ｄ、Ｌ７５５Ｐ、Ｌ７５５Ａ、Ｌ７５５Ｆ、Ｓ７６０Ｆ、Ｄ７６９Ｈ、Ｄ７６９Ｎ、Ｄ７６９Ｙ、Ｇ７７６Ｃ、Ｇ７７６Ｌ、Ｓ７７９Ｐ、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を挙げることができ、好適には、Ｌ７５５Ｓ、Ｖ７７７Ｌ、Ｖ６５９Ｅ、Ｇ６６０Ｄ、及びＳ３１０Ｆ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。

[0056] 本発明において「ＨＥＲ２蛋白の膜貫通ドメインにおけるＳｉｎｇｌｅ ｂａｓｅ ｐａｉｒ ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｉｏｎ変異」とは、ＨＥＲ２遺伝子のある１つの塩基対が他の１つの塩基対に置換されることにより、ＨＥＲ２蛋白の膜貫通ドメインにおいて生じるＨＥＲ２変異を示す。

[0057] 本発明におけるＨＥＲ２蛋白の膜貫通ドメインにおけるＳｉｎｇｌｅ ｂａｓｅ ｐａｉｒ ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｉｏｎ変異は、ＨＥＲ２遺伝子のある１つの塩基対が他の１つの塩基対に置換されることにより、ＨＥＲ２蛋白の膜貫通ドメインにおいて生じるＨＥＲ２変異であれば特に限定はされないが、例えば、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を挙げることができ、好適には、Ｇ６６０Ｄを挙げることができる。

[0058] 本発明において「ＨＥＲ２蛋白の細胞外ドメインにおけるＳｉｎｇｌｅ ｂａｓｅ ｐａｉｒ ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｉｏｎ変異」とは、ＨＥＲ２遺伝子のある１つの塩基対が他の１つの塩基対に置換されることにより、ＨＥＲ２蛋白の細胞外ドメインにおいて生じるＨＥＲ２変異を示す。

[0059] 本発明におけるＨＥＲ２蛋白の細胞外ドメインにおけるＳｉｎｇｌｅ ｂａｓｅ ｐａｉｒ ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｉｏｎ変異は、ＨＥＲ２遺伝子のある１つの塩基対が他の１つの塩基対に置換されることにより、ＨＥＲ２蛋白

の細胞外ドメインにおいて生じるＨＥＲ２変異であれば特に限定はされないが、例えば、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を挙げることができ、好適には、Ｓ３１０Ｆを挙げることができる。

[0060] 本発明の治療剤及び／又は治療方法は、上記の少なくとも一つの変異が確認されたＨＥＲ２変異がんに対し好適に使用することができるが、ＨＥＲ２に変異を有するがんであればこれらに限定されない。

ＨＥＲ２変異の有無は、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）をリアルタイム定量ＰＣＲ（ｑＲＴ－ＰＣＲ）又はマイクロアレイ解析等の方法を行うことにより確認することができる。

[0061] また、ＨＥＲ２変異の有無は、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）等の方法を行うことにより確認することもできる（J Clin Oncol 2013; 31: 1997-2003、Clin CancerRes 2012; 18: 4910-8、J Thorac Oncol 2012; 7: 85-9、Lung Cancer 2011; 74: 139-44、Cancer Res2005; 65: 1642-6、Cancer Sci 2006; 97: 753-9、ESMO Open 2017; 2:e000279、及びAnnals ofOncology 26: 1421-1427, 2015等を参照）。

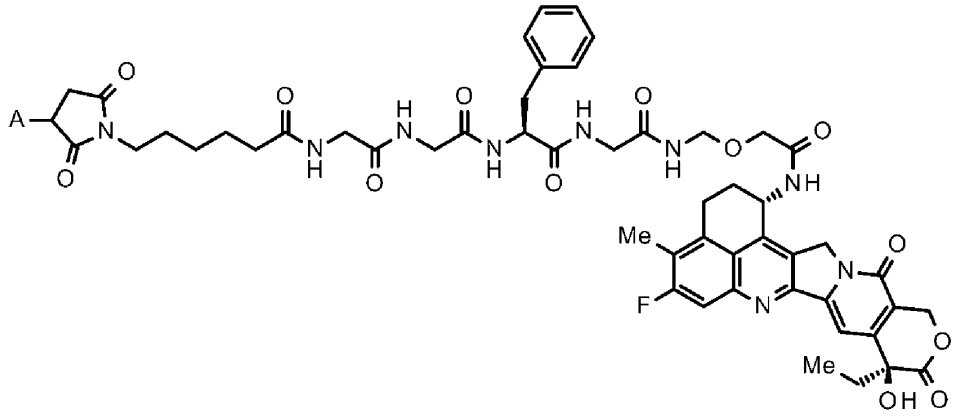
[0062] 本発明において、「ＨＥＲ２変異」という語は、ＨＥＲ２遺伝子変異と同じ意味で用いている。

[0063] 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。

［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

[0064] [化13]



[0065] （式中、Ａは抗体との結合位置を示す）

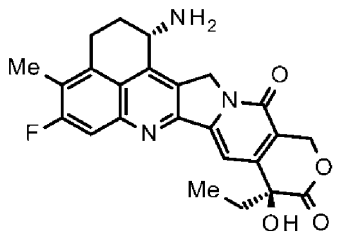
で示される薬物リンカーと、抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートである。

[0066] 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。

[0067] 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

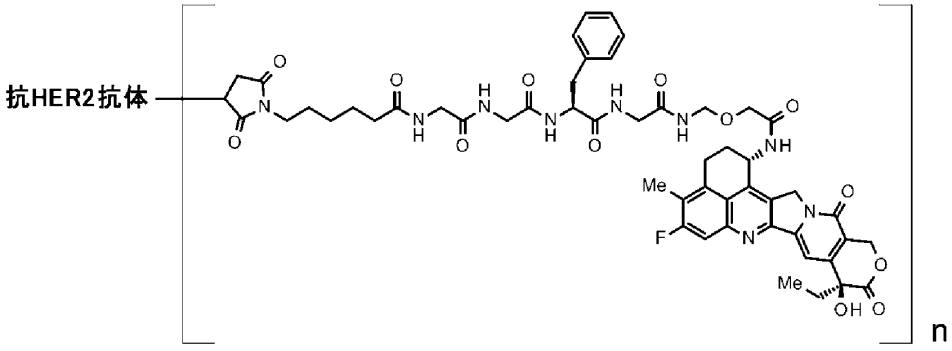
[0068] [化14]



[0069] 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。

[0070] 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。

[0071] [化15]



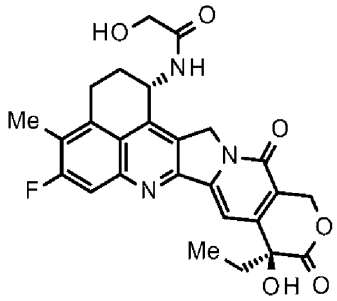
[0072] ここで、薬物リンカーは抗ＨＥＲ２抗体とチオエーテル結合によって結合している。また、ｎはいわゆる平均薬物結合数（ＤＡＲ； Ｄｒｕｇ－ｔｏ－Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｒａｔｉｏ）と同義であり、１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示す。

[0073] 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。

[0074] 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

[0075] [化16]



[0076] で表される化合物を放出する。

[0077] 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, Oct15;22(20):5097-5108, Epub 2016 Mar 29）。

[0078] 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（OgitaniY. 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。

[0079] 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。

[0080] ［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。

本発明で用いるＨＥＲ２蛋白質は、ヒトのＨＥＲ２発現細胞から直接精製して使用するか、或は、抗原として使用する際には、当該細胞の細胞膜画分をＨＥＲ２蛋白質として使用することができ、また、ＨＥＲ２をｉｎ　ｖｉｔｒｏにて合成する、又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、当該ベクターを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インキュベートすることにより、ＨＥＲ２を合成することができる。或は他の原核生物、又は真核生物の宿主細胞を当該ベクターにて形質転換させ、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、又はＨＥＲ２を発現している細胞株をＨＥＲ２蛋白質抗原として使用することも可能である。

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。

[0081] 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。

[0082] 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。

[0083] 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。

[0084] 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。

[0085] 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。

[0086] 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。

[0087] 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))。

[0088] 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。

[0089] 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., AnimalCell 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, Investigative Ophthalmology & VisualScience. (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。

[0090] 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。

[0091] 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。

[0092] 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Ｈ

ＥＲ２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。

[0093] 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。

[0094] 本発明において使用される抗ＨＥＲ２抗体としては、例えば、トラスツズマブ（Ｔｒａｓｔｕｚｕｍａｂ）（米国特許第５８２１３３７号）、及び、ペルツズマブ（Ｐｅｒｔｕｚｕｍａｂ）（国際公開第０１／００２４５号）を挙げることができ、好適にはトラスツズマブを挙げることができる。

[0095] 本発明において、「トラスツズマブ」は、配列番号１（図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（図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ヒト化抗ＨＥＲ２抗体である。

[0096] 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、好適な抗ＨＥＲ２抗体は、

（１）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、又は、

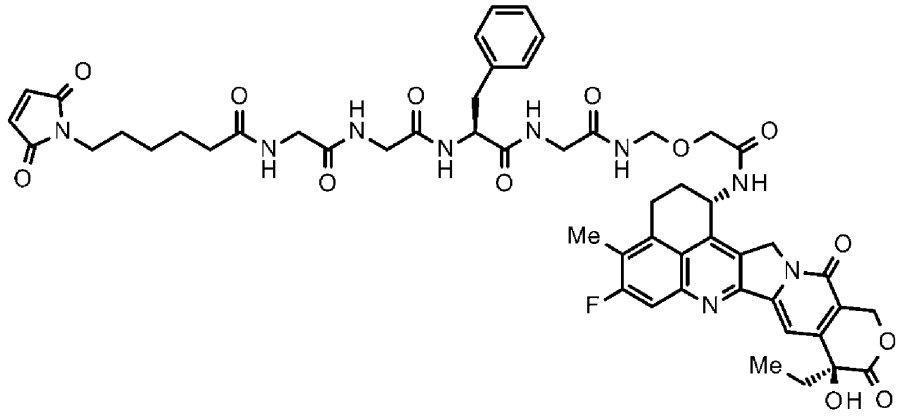
（２）配列番号１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号２に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である。

[0097] ［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。

[0098] [化17]



[0099] 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。

[0100] 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。

[0101] 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（ＥＤ

ＴＡ）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。

[0102] 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。

[0103] 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。

[0104] 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。

[0105] ［治療剤及び／又は治療方法］

本発明の治療剤及び／又は治療方法は、特定の抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートを投与することを特徴とし、ＨＥＲ２変異がんの治療のために使用することができる。

[0106] 本発明の治療剤及び／又は治療方法を使用することができるＨＥＲ２変異がんにおけるがんは、好適には、肺がん（非小細胞肺がんを含む）、乳がん、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）、食道がん、唾液腺がん、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、尿路上皮がん、前立腺がん、膀胱がん、胃腸間質腫瘍、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、腎臓がん、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、頭頸部がん、咽頭がん、多型神経膠芽腫、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り、より好適には、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り、更により好適には、非小細胞肺がんであり、更により好適には、切除不能及び／又は転移性の非小細胞肺がんである。

[0107] 本発明の治療剤及び治療方法は、好適には、本発明で使用される抗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（体重１ｋｇあたりの投与量が５．４ｍｇであることを示す。以下、同様。）から８ｍｇ／ｋｇの範囲であり、より好適には、５．４ｍｇ／ｋｇ、６．４ｍｇ／ｋｇ、７．４ｍｇ／ｋｇ、又は８ｍｇ／ｋｇであり、更により好適には、５．４ｍｇ／ｋｇ、又は６．４ｍｇ／ｋｇであり、更により好適には、６．４ｍｇ／ｋｇである。

[0108] 本発明の治療剤及び治療方法は、好適には、本発明で使用される抗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ことを特徴とする。

[0109] 本発明の治療剤及び治療方法は、本発明で使用される抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート以外の１以上の他の薬剤（例えば、第二の薬剤）を含んでいてもよい。すなわち、本発明の治療剤又は本発明で使用される抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートは、他の薬剤と併用して投与することもでき、これによって抗がん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薬剤は、本発明で使用される抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートと同時に、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。他の薬剤または第二の薬剤は、好ましくは、がん治療剤である。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（Ｉｒｉｎｏｔ

ｅｃａｎ、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）、トラスツズマブエムタンシン（Ｔｒａｓｔｕｚｕｍａｂ ｅｍｔａｎｓｉｎ）、トラスツズマブ（Ｔｒａｓｔｕｚｕｍａｂ）、ペルツズマブ（Ｐｅｒｔｕｚｕｍａｂ）、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）、及びプロゲステロン製剤（Ｐｒｏｇｅｓｔｅｒｏｎｅ ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ）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。

[0110] 本発明の治療剤及び治療方法は、がん治療の主要な治療法である薬物療法のための薬剤として選択して使用することができ、その結果として、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。

[0111] このような薬物療法においての薬物単独での使用の他、本発明の治療剤及び治療方法は、アジュバント療法において他の療法と組み合わせる薬剤としても使用でき、外科手術や、放射線療法、ホルモン療法等と組み合わせることができる。さらにはネオアジュバント療法における薬物療法の薬剤として使用することもできる。

[0112] 以上のような治療的使用の他、本発明の治療剤及び治療方法は、微細な転移がん細胞の増殖を抑さえ、さらには破壊するといった予防効果も期待することができる。例えば、転移過程で体液中にあるがん細胞を抑制し破壊する効果や、いずれかの組織に着床した直後の微細ながん細胞に対する抑制、破壊等の効果が期待できる。したがって、特に外科的ながんの除去後においてのがん転移の抑制、予防効果が期待できる。

[0113] 本発明の治療剤及び治療方法は、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。

[0114] 本発明の治療剤及び治療方法は、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。

[0115] 本発明の治療剤は、１種以上の薬学的に適合性の成分を含む医薬組成物として投与され得る。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、本発明の治療剤は、ヒスチジン緩衝剤等の緩衝剤、スクロース等の賦形剤、及びポリソルベート８０等の界面活性剤を含む医薬組成物（以下、「本発明で使用される医薬組成物」という。）として投与され得る。本発明で使用される医薬組成物は、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。

[0116] 本発明で使用される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。

[0117] 本発明で使用される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。

[0118] 本発明で使用される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。

実施例

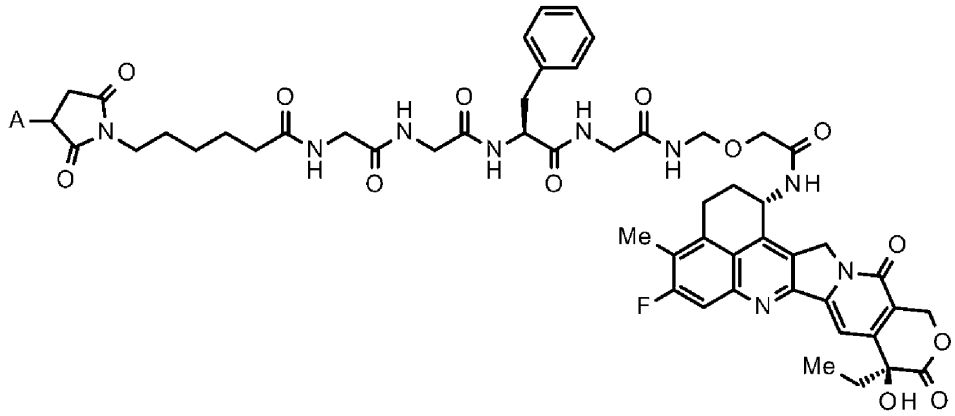
[0119] 以下に示す例によって本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。また、これらはいかなる意味においても限定的に解釈されるものではない。

[0120] 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）を用いて、式

[0121]

[化18]



[0122] （式中、Ａは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）における１抗体あたりの平均薬物結合数は７～８の範囲である。

[0123] 実施例２： 臨床試験（フェーズＩ試験）

ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）のフェーズＩ試験は、ＨＥＲ２陽性乳がん患者（トラスツズマブエムタンシンの治療歴あり）、ＨＥＲ２陽性胃がん患者（トラスツズマブの治療歴あり）、ＨＥＲ２低発現乳がん患者（ＩＨＣが１＋、又はＩＨＣが２＋でＩＳＨが－）、及び、ＨＥＲ２発現（ＩＨＣが１＋以上）又はＨＥＲ２変異が確認されたその他の固形がん患者（ＩＨＣ、ＦＩＳＨ、ＮＧＳ、又はその他の方法により確認）を対象に行われた。副作用（ＡＥｓ）、奏効率（ＯＲＲ：ＣＲ（完全奏効）＋ＰＲ（部分奏効））、及び、病勢コントロール率（ＤＣＲ：ＣＲ＋ＰＲ＋ＳＤ（安定））を評価した。

[0124] ２０１５年９月から２０１８年４月にかけて、ＨＥＲ２発現又はＨＥＲ２変異が確認された非小細胞肺がんの患者１２人が、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の投与（６．４ｍｇ／ｋｇ）を受けた。患者の年齢のメジアン値は５８．５歳であり、患者の前治療歴はメジアン値で３回である。データ・カットオフ

として、８／１２（６６．７％）の患者が投薬を継続中である。投薬期間のメジアン値は３．６６３カ月であった。評価可能な患者でＯＲＲは６２．５％（５／８）であり、ＤＣＲは７５．０％（６／８）であった。このうち、４人の患者にＨＥＲ２変異が確認され、ＰＲは７５．０％（３／４）であった。奏効期間のメジアン値は１１．５カ月であった。１以上のｐｏｓｔ－ｂａｓｅｌｉｎｅ　ｓｃａｎを経た患者のうち、８／１０（８０．０％）の患者に腫瘍の縮退が認められた（そのうち１００％の患者が１回目（投与約６週後）のｐｏｓｔ－ｂａｓｅｌｉｎｅ　ｓｃａｎで腫瘍の縮退を示した）。投薬中止の理由はＰＤ（３／４、７５．０％）及びＡＥ（１／４、２５．０％）であった。３／１２（２５．０％）の患者にグレード３以上のＡＥが見られた。主なＡＥとしては、脱毛症が４１．７％（グレード３以上は０．０％）、疲労が４１．７％（グレード３以上は０．０％）の割合で確認された（２０１８年４月１８日時点のデータ）。

[0125] 実施例３：臨床試験（フェーズＩ試験）

実施例２に引き続き、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）のフェーズＩ試験を行った。これまでにＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の投与（６．４ｍｇ／ｋｇ）を受けたＨＥＲ２発現又はＨＥＲ２変異が確認された非小細胞肺がんの患者は１８人である。患者の年齢のメジアン値は５８．０歳であり、患者の前治療歴はメジアン値で３回である。１８人の患者のうち、ＨＥＲ２変異が確認された患者は１１人（６１．１％）である。

[0126] ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の抗腫瘍効果として、客観的奏効率（Ｏｂｊｅｃｔｉｖｅ　Ｒｅｓｐｏｎｓｅ　Ｒａｔｅ；ＯＲＲ）、病勢コントロール率（Ｄｉｓｅａｓｅ　Ｃｏｎｔｒｏｌ　Ｒａｔｅ；ＤＣＲ）、奏効期間（Ｄｕｒａｔｉｏｎ　ｏｆ　Ｒｅｓｐｏｎｓｅ；ＤｏＲ）、奏効までの期間（Ｔｉｍｅ　ｔｏ　Ｒｅｓｐｏｎｓｅ；ＴＴＲ）、無憎悪生存期間（Ｐｒｏｇｒｅｓｓｉｏｎ－ｆｒｅｅ　Ｓｕｒｖｉｖａｌ；ＰＦＳ）を表１に示す。

[0127]

[表1]

	HER2発現又はHER2変異が確認された非小細胞肺がんの患者（n＝18）	HER2変異が確認された非小細胞肺がんの患者（n＝11）
Confirmed ORR	58.8%（10／17）	72.7%（8／11）
Confirmed DCR	88.2%（15／17）	100%（11／11）
DoR（メジアン値）	9.9 months	11.5 months
TTR（メジアン値）	1.4 months	1.4 months
PFS（メジアン値）	14.1 months	14.1 months

[0128] ＨＥＲ２発現又はＨＥＲ２変異が確認された非小細胞肺がんの患者（１８人）のコホートにおいてＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）は、５８．８％（１０／１７）のＯＲＲを示し、８８．２％（１５／１７）のＤＣＲを示した。ＤｏＲのメジアン値は９．９カ月であり、ＴＴＲのメジアン値は１．４カ月であり、ＰＦＳのメジアン値は１４．１カ月であった。

[0129] このうち、ＨＥＲ２変異が確認された非小細胞肺がんの患者（１１人）のコホートにおいてＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）は７２．７％（８／１１）のＯＲＲを示し、１００％（１１／１１）のＤＣＲを示した。ＤｏＲのメジアン値は１１．５カ月であり、ＴＴＲのメジアン値は１．４カ月であり、ＰＦＳのメジアン値は１４．１カ月であった。 また、最大腫瘍縮小率を図３に、腫瘍縮小率の時間推移を図４に示した。

[0130] ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）による治療下で確認された主な有害事象（ＡＥ）を表２に示す。いずれのＡＥも総じて低いグレードのものであった。

[0131]

[表2]

	HER2発現又はHER2変異が確認された非小細胞肺がんの患者(n＝18)	
	全グレード	グレード3以上
悪心	9(50．0%)	1(5．6%)
食欲減退	9(50．0%)	1(5．6%)
嘔吐	7(38．9%)	0
貧血	2(11．1%)	0
脱毛症	9(50．0%)	0
疲労	8(44．4%)	0
下痢	3(16．7%)	0
便秘	4(22．2%)	0
血小板数減少	2(11．1%)	1(5．6%)
好中球数減少	2(11．1%)	2(11．1%)
白血球数減少	2(11．1%)	1(5．6%)
倦怠感	2(11．1%)	1(5．6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ の増加	1(5．6%)	0

[0132] その他、特に注目すべきＡＥとしては、間質性肺疾患が１名（５．６%）、肺臓炎が１名（５．６%）で確認された（２０１８年８月１０日時点のデータ）。

[0133] 実施例４： 臨床試験（フェーズＩＩ試験）

ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）のフェーズＩＩ試験は、ＨＥＲ２過剰発現（ＩＨＣが３＋又は２＋）が確認された切除不能及び／又は転移性の非小細胞肺がん患者（約４０人： Ｃｏｈｏｒｔ １）、及び、ＨＥＲ２変異が確認された切除不能及び／又は転移性の非小細胞肺がん患者（約４０人： Ｃｏｈｏｒｔ ２）を対象に行う。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）は６．４ｍｇ／ｋｇの投与量を３週に１回の間隔で投与し、奏効率（ＯＲＲ）、奏効期間（ＤｏＲ）、無憎悪生存期間（ＰＦＳ）、全生存期間（ＯＳ）等を評価する。

配列表フリーテキスト

[0134] 配列番号１：ヒト化抗ＨＥＲ２抗体重鎖のアミノ酸配列

配列番号２：ヒト化抗ＨＥＲ２抗体軽鎖のアミノ酸配列

配列番号３：ＨＥＲ２蛋白のアミノ酸配列

配列番号４：ＨＥＲ２遺伝子（ｃＤＮＡ）のヌクレオチド配列