

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成19年11月1日(2007.11.1)

【公表番号】特表2003-508447(P2003-508447A)

【公表日】平成15年3月4日(2003.3.4)

【出願番号】特願2001-520142(P2001-520142)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 31/337 (2006.01)

A 6 1 K 31/704 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 31/337

A 6 1 K 31/704

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【誤訳訂正書】

【提出日】平成19年8月27日(2007.8.27)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】特許請求の範囲

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 E r b B 2 レセプターの過剰発現により特徴付けられる疾患と推測される又は診断されたヒト患者を治療するための、有効量の抗 E r b B 2 抗体を含有する薬剤であって、

少なくとも  $5 \text{ mg} / \text{kg}$  の抗 E r b B 2 抗体の初期投与量で患者に投与され；その後複数回、前記初期投与量と同量又はより少量である投与量で患者に投与される薬剤。

【請求項2】 初期投与量が、少なくとも  $6 \text{ mg} / \text{kg}$  である請求項1に記載の薬剤

。

【請求項3】 初期投与量が、少なくとも  $8 \text{ mg} / \text{kg}$  である請求項2に記載の薬剤

。

【請求項4】 初期投与量が、少なくとも  $1.2 \text{ mg} / \text{kg}$  である請求項3に記載の薬剤。

【請求項5】 前記後の投与が互いに少なくとも1週間の間隔をおかれる、請求項1に記載の薬剤。

【請求項6】 前記後の投与が互いに少なくとも2週間の間隔をおかれる、請求項1に記載の薬剤。

【請求項7】 前記後の投与が互いに少なくとも3週間の間隔をおかれる、請求項1に記載の方法。

【請求項 8】 初期投与が静脈内注射によりなされ、少なくとも一回の前記後の投与が皮下注射により投与される請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 9】 初期投与が静脈内注射によりなされ、少なくとも二回の前記後の投与が実施され、それぞれの前記後の投与は本質的に静脈内注射及び皮下注射からなる群から選択される方法によりなされる、請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 10】 初期投与及び少なくとも一回の前記後の投与が皮下注射によりなされる、請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 11】 初期投与量が、本質的に約 6 mg / kg、8 mg / kg、又は 12 mg / kg からなる群から選択され、複数回の前記後の投与量が少なくとも 2 mg / kg であり、前記後の投与が互いに少なくとも 1 週間の間隔をおかれる、請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 12】 複数回の前記後の投与が、互いに少なくとも 2 週間の間隔をおかれる、請求項 11 に記載の薬剤。

【請求項 13】 複数回の前記後の投与が、互いに少なくとも 3 週間の間隔をおかれる、請求項 12 に記載の薬剤。

【請求項 14】 初期投与量が約 8 mg / kg であり、少なくとも一の前記後の投与量が約 6 mg / kg である、請求項 13 に記載の薬剤。

【請求項 15】 初期投与量が約 12 mg / kg であり、少なくとも一の前記後の投与量が約 6 mg / kg である、請求項 13 に記載の薬剤。

【請求項 16】 初期投与量が約 8 mg / kg であり、少なくとも一の前記後の投与量が約 8 mg / kg である、請求項 11 に記載の薬剤。

【請求項 17】 初期投与量が約 8 mg / kg であり、少なくとも一の前記後の投与量が 8 mg / kg であり、初期投与及び前記後の投与が少なくとも 2 週間の間隔をおかれる、請求項 11 に記載の薬剤。

【請求項 18】 初期投与及び前記後の投与が少なくとも 3 週間の間隔をおかれる、請求項 17 に記載の薬剤。

【請求項 19】 初期投与が複数回の投与であり、複数回の投与のそれぞれの投与量が少なくとも 1 mg / kg で複数回の投与が少なくとも 2 日連続して実施され、少なくとも一の前記後の投与量が少なくとも 2 mg / kg であり、初期投与の最終投与及び第 1 回の前記後の投与及び更なる前記後の投与が少なくとも 1 週間をおかれる請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 20】 初期投与が複数回の投与であり、複数回の投与のそれぞれの投与量が少なくとも 1 mg / kg で複数回の投与が少なくとも 3 日連続して実施され、少なくとも一の前記後の投与量が少なくとも 6 mg / kg であり、初期投与の最終投与及び第 1 回の前記後の投与及び更なる前記後の投与が少なくとも 3 週間の間隔をおかれる請求項 19 に記載の薬剤。

【請求項 21】 初期投与が複数回の投与であり、複数回の投与のそれぞれの投与量が少なくとも 1 mg / kg で、複数回の投与が週に少なくとも 2 回の 3 週間の、第 1 の投与サイクルとして実施され、該投与サイクルが繰り返される請求項 1 に記載の薬剤であって、それぞれのサイクルでの投与が少なくとも 1 日の間隔をおかれ、投与サイクルが少なくとも 1 週間の間隔をおかれる薬剤。

【請求項 22】 前記疾患が良性又は悪性の腫瘍である、請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 23】 前記疾患が癌である、請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 24】 前記癌が、乳癌、白血病、扁平上皮癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、胃腸癌、膵臓癌、グリア芽細胞腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、肝細胞腫、大腸癌、結腸直腸癌、子宮体癌、唾液腺癌、腎臓癌、肝臓癌、前立腺癌、外陰癌、甲状腺癌、肝癌、及び様々なタイプの頭部及び頸部癌からなる群から選択される、請求項 23 に記載の薬剤。

【請求項 25】 前記癌が乳癌である、請求項 24 に記載の薬剤。

【請求項 26】 前記癌が転移性乳癌である、請求項 25 に記載の薬剤。

【請求項 27】 前記抗体が E r b B 2 レセプターの細胞外ドメインに結合する、請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 28】 前記抗体が E r b B 2 細胞外ドメイン配列内のエピトープ 4 D 5 に結合する、請求項 27 に記載の薬剤。

【請求項 29】 前記抗体がヒト化 4 D 5 抗 E r b B 2 抗体である、請求項 28 に記載の薬剤。

【請求項 30】 薬剤がさらに有効量の化学療法剤を含有する、請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 31】 化学療法剤がタキソイドである、請求項 30 に記載の薬剤。

【請求項 32】 前記タキソイドがパクリタキセル又はドセタキセルである、請求項 31 に記載の薬剤。

【請求項 33】 併用される有効量の抗 E r b B 2 抗体と有効量の化学療法剤が、単独の薬剤として個々に投与される場合の有効量の前記抗 E r b B 2 抗体及び前記化学療法剤の総量よりも少ない、請求項 30 に記載の薬剤。

【請求項 34】 化学療法剤がアントラサイクリン誘導体である、請求項 30 に記載の薬剤。

【請求項 35】 アントラサイクリン誘導体がドキソルピシン又はエピルピシンである、請求項 34 に記載の薬剤。

【請求項 36】 薬剤がさらに心臓保護剤を含有する、請求項 34 に記載の薬剤。

【請求項 37】 効果が疾患の進行、又は反応速度の時間を決定することにより測定される、請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 38】 容器、抗 E r b B 2 抗体を含む容器内の組成物、及び少なくとも 5 m g / k g の抗 E r b B 2 抗体の初期投与量と、初期投与量と同量又はそれより少量の少なくとも一のその後の投与量を投与するという説明を含むパッケージ挿入物を含む製造品。

【請求項 39】 説明が静脈内注射による初期投与量及び皮下注射による少なくとも一の前記後の投与量に対するものである、請求項 38 に記載の製造品。

【請求項 40】 初期投与量が少なくとも 6 m g / k g である、請求項 38 に記載の製造品。

【請求項 41】 初期投与量が少なくとも 8 m g / k g である、請求項 40 に記載の製造品。

【請求項 42】 初期投与量が少なくとも 12 m g / k g である、請求項 41 に記載の製造品。

【請求項 43】 前記後の投与量が互いに少なくとも 1 週間の間隔をおかれる、請求項 38 に記載の製造品。

【請求項 44】 前記後の投与量が互いに少なくとも 2 週間の間隔をおかれる、請求項 38 に記載の製造品。

【請求項 45】 前記後の投与量が互いに少なくとも 3 週間の間隔をおかれる、請求項 38 に記載の製造品。

【請求項 46】 初期投与量及び少なくとも一の前記後の投与量が皮下注射により投与される、請求項 38 に記載の製造品。

【請求項 47】 初期投与量が原則的に約 6 m g / k g、8 m g / k g、12 m g / k g からなる群から選択され、複数回の前記後の投与量が、少なくとも 2 m g / k g であり、前記後の投与量が互いに少なくとも 1 週間の間隔をおかれる、請求項 38 に記載の製造品。

【請求項 48】 複数回の前記後の投与量が互いに少なくとも 2 週間の間隔をおかれる、請求項 47 に記載の製造品。

【請求項 49】 複数回の前記後の投与量が互いに少なくとも 3 週間の間隔をおかれる、請求項 48 に記載の製造品。

【請求項 50】 初期投与量が約 8 m g / k g であり、少なくとも一の前記後の投与

量が約 6 mg / kg である、請求項 49 に記載の製造品。

【請求項 51】 初期投与量が約 12 mg / kg であり、少なくとも一の前記後の投与量が約 6 mg / kg である、請求項 49 に記載の製造品。

【請求項 52】 初期投与量が約 8 mg / kg であり、少なくとも一の前記後の投与量が約 8 mg / kg である、請求項 47 に記載の製造品。

【請求項 53】 初期投与量が約 8 mg / kg であり、少なくとも一の前記後の投与量が 8 mg / kg であり、初期投与量及び前記後の投与量の投与が少なくとも 2 週間の間隔をおかれる、請求項 47 に記載の製造品。

【請求項 54】 初期投与量及び前記後の投与量が少なくとも 3 週間の間隔をおかれる請求項 53 に記載の製造品。

【請求項 55】 初期投与量が複数回の投与量であり、複数回の初期投与量のそれぞれが少なくとも 1 mg / kg であり、さらに少なくとも 2 日連続して投与され、少なくとも一の前記後の投与量が少なくとも 2 mg / kg であり、最終初期投与量及び第 1 の前記後の投与量及び更なる前記後の投与量が少なくとも 1 週間の間隔をおかれる、請求項 38 に記載の製造品。

【請求項 56】 初期投与量が複数回の投与量であり、複数回の初期投与量のそれぞれが少なくとも 1 mg / kg であり、さらに少なくとも 3 日連続して投与され、少なくとも一の前記後の投与量が少なくとも 6 mg / kg であり、最終初期投与量及び第 1 の前記後の投与量及び更なる前記後の投与量が少なくとも 3 週間の間隔をおかれる、請求項 55 に記載の製造品。

【請求項 57】 初期投与量が複数回の投与量であり、複数回の初期投与量のそれぞれが少なくとも 1 mg / kg であり、さらに少なくとも週に 2 回の 3 週間、第 1 の投与サイクルとして投与され、投与サイクルが繰り返され、それぞれのサイクルの投与が少なくとも 1 日の間隔がおかれ、投与サイクルが少なくとも 1 週間の間隔をおかれる、請求項 38 に記載の製造品。

【請求項 58】 説明が皮下注射による初期投与量及び皮下注射による少なくとも一の前記後の投与量の投与である請求項 38 に記載の製造品。

【請求項 59】 初期投与量が少なくとも 6 mg / kg である、請求項 58 に記載の製造品。

【請求項 60】 初期投与量が少なくとも 8 mg / kg である、請求項 59 に記載の製造品。

【請求項 61】 初期投与量が少なくとも 12 mg / kg である、請求項 60 に記載の製造品。

【請求項 62】 前記後の投与量が互いに少なくとも 1 週間の間隔をおかれる、請求項 58 に記載の製造品。

【請求項 63】 前記後の投与量が互いに少なくとも 2 週間の間隔をおかれる、請求項 58 に記載の製造品。

【請求項 64】 前記後の投与量が互いに少なくとも 3 週間の間隔をおかれる、請求項 58 に記載の製造品。

【請求項 65】 初期投与量が原則的に約 6 mg / kg、8 mg / kg、又は 12 mg / kg からなる群から選択され、複数回の前記後の投与量が少なくとも約 2 mg / kg であり、前記後の投与量が互いに少なくとも 1 週間の間隔をおかれる、請求項 58 に記載の製造品。

【請求項 66】 複数回の前記後の投与量が互いに少なくとも 2 週間の間隔をおかれる、請求項 58 に記載の製造品。

【請求項 67】 複数回の前記後の投与量が互いに少なくとも 3 週間の間隔を置かれる、請求項 66 に記載の製造品。

【請求項 68】 初期投与量が約 8 mg / kg であり、少なくとも一の前記後の投与量が約 6 mg / kg である、請求項 67 に記載の製造品。

【請求項 69】 初期投与量が約 12 mg / kg であり、少なくとも一の前記後の投

与量が約 6 mg / kg である、請求項 67 に記載の製造品。

【請求項 70】 初期投与量が約 8 mg / kg であり、少なくとも一の前記後の投与量が約 8 mg / kg である、請求項 65 に記載の方法。

【請求項 71】 初期投与量が約 8 mg / kg であり、少なくとも一の前記後の投与量が 8 mg / kg であり、初期投与量及び前記後の投与量の投与が少なくとも 2 週間の間隔をおかれる、請求項 65 に記載の製造品。

【請求項 72】 初期投与量及び前記後の投与量が少なくとも 3 週間の間隔をおかれる、請求項 71 に記載の製造品。

【請求項 73】 初期投与量が複数回の投与量であり、複数回の初期投与量のそれぞれが少なくとも 1 mg / kg であり、さらに少なくとも 2 日連続して投与され、少なくとも一の前記後の投与量が少なくとも 2 mg / kg であり、最終初期投与量及び第 1 の前記後の投与量及び更なる前記後の投与量の投与が少なくとも 1 週間の間隔をおかれる、請求項 58 に記載の製造品。

【請求項 74】 初期投与量が複数回の投与量であり、複数回の初期投与量のそれぞれが少なくとも約 1 mg / kg であり、さらに少なくとも 3 日連続して投与され、少なくとも一の前記後の投与量が少なくとも 6 mg / kg であり、最終初期投与量及び第 1 の前記後の投与量及び更なる前記後の投与量の投与が少なくとも 3 週間の間隔をおかれる、請求項 73 に記載の製造品。

【請求項 75】 初期投与量が複数回の投与量であり、複数回の初期投与量のそれぞれが少なくとも 1 mg / kg であり、さらに少なくとも週に 2 回の 3 週間、第 1 の投与サイクルとして投与され、投与サイクルが繰り返され、それぞれのサイクルの投与が少なくとも 1 日の間隔がおかれ、投与サイクルが少なくとも 1 週間の間隔をおかれる、請求項 58 に記載の製造品。

【請求項 76】 説明がさらに化学療法剤を投与することを含む、請求項 38 に記載の製造品。

【請求項 77】 化学療法剤がタキソイドである、請求項 76 に記載の製造品。

【請求項 78】 前記タキソイドがパクリタキセル又はドセタキセルである、請求項 77 に記載の製造品。

【請求項 79】 化学療法剤がアントラサイクリン誘導体である、請求項 76 に記載の製造品。

【請求項 80】 説明がさらに心臓保護剤を投与することを含む、請求項 79 に記載の製造品。

【請求項 81】 前記組成物を ErbB2 レセプターの過剰発現により特徴付けられる症状の治療に使用することができることを示す容器上の又は容器に付随するラベルをさらに含む、請求項 38 に記載の製造品。

【請求項 82】 前記ラベルが、前記組成物が乳癌の治療に使用することができることを示す、請求項 81 に記載の製造品。

【請求項 83】 前記抗 ErbB2 抗体がレセプターの細胞外ドメインに結合する、請求項 38 に記載の製造品。

【請求項 84】 抗 ErbB2 抗体が ErbB2 細胞外ドメイン配列内のエピトープ 4D5 に結合する、請求項 83 に記載の製造品。

【請求項 85】 前記抗体がヒト化 4D5 抗 ErbB2 抗体である、請求項 84 に記載の製造品。

【請求項 86】 ヒト患者の癌を治療するための、抗 ErbB2 抗体を含有する薬剤であって、患者に第 1 の抗 ErbB2 抗体投与量で投与され、その後、少なくとも一回、後の抗 ErbB2 抗体投与量で投与され、第 1 の投与及び前記後の投与が互いに少なくとも約 2 週間の間隔をおかれる薬剤。

【請求項 87】 第 1 の投与量及び前記後の投与量が、互いに少なくとも約 3 週間の間隔をおかれる、請求項 86 に記載の薬剤。

【請求項 88】 第 1 の投与量及び前記後の投与量がそれぞれ 2 mg / kg から 16

mg / kg である、請求項 86 に記載の薬剤。

【請求項 89】 第 1 の投与量及び前記後の投与量がそれぞれ 4 mg / kg から 12 mg / kg である、請求項 88 に記載の薬剤。

【請求項 90】 第 1 の投与量及び前記後の投与量がそれぞれ 6 mg / kg から 12 mg / kg である、請求項 89 に記載の薬剤。

【請求項 91】 二回又はそれ以上の前記後の投与が実施される、請求項 86 に記載の薬剤。

【請求項 92】 2回から 10回の前記後の投与が実施される、請求項 91 に記載の薬剤。

【請求項 93】 前記二回又はそれ以上の後の投与が、互いに少なくとも約 2 週間の間隔をおかれる、請求項 91 に記載の薬剤。

【請求項 94】 前記二回又はそれ以上の後の投与が、互いに少なくとも約 3 週間の間隔をおかれる、請求項 93 に記載の薬剤。

【請求項 95】 二又はそれ以上の前記後の投与量がそれぞれ 2 mg / kg から 16 mg / kg である、請求項 91 に記載の方法。

【請求項 96】 二又はそれ以上の前記後の投与量がそれぞれ 4 mg / kg から 12 mg / kg である、請求項 91 に記載の方法。

【請求項 97】 二又はそれ以上の前記後の投与量がそれぞれ 6 mg / kg から 12 mg / kg である、請求項 91 に記載の方法。

【請求項 98】 薬剤がさらに有効量の化学療法剤を含有する、請求項 86 に記載の薬剤。

【請求項 99】 化学療法剤がタキソイドである、請求項 98 に記載の薬剤。

【請求項 100】 容器、抗 ErbB2 抗体を含む容器内の組成物、及び請求項 86 から 99 の何れかに記載の抗体の投与量の説明を含むパッケージ挿入物を含む製造品。

【請求項 101】 ヒト患者の癌を治療するための、有効量の抗 ErbB 抗体を含有する薬剤であって：

少なくとも 5 mg / kg の抗 ErbB 抗体の初期投与量で患者に投与され；

その後複数回、初期投与量と同量又はより少量である投与量で患者に投与される薬剤。

【請求項 102】 抗 ErbB 抗体が抗上皮細胞成長因子レセプター (EGFR)、抗 ErbB3 及び抗 ErbB4 からなる群から選択される、請求項 101 に記載の薬剤。

【請求項 103】 ヒト患者の癌を治療するための抗 ErbB 抗体を含有する薬剤であって、ヒト患者に第 1 の抗 ErbB 抗体投与量で投与され、その後、少なくとも一回、後の抗 ErbB 抗体投与量で投与され、第 1 の投与量及び前記後の投与量が互いに少なくとも約 2 週間の間隔をおかれる薬剤。

【請求項 104】 抗 ErbB 抗体が抗上皮細胞成長因子レセプター (EGFR)、抗 ErbB3 及び抗 ErbB4 からなる群から選択される、請求項 103 に記載の薬剤。

【請求項 105】 容器、抗 ErbB 抗体を含む容器内の組成物、及び請求項 101 から 104 の何れかに記載の抗体の投与量の説明を含むパッケージ挿入物を含む製造品。

【請求項 106】 ErbB2 レセプターの過剰発現に特徴付けられる疾患の治療のための医薬の製造における抗 ErbB2 抗体の使用であって、医薬が請求項 1 ないし 37 何れか 1 項に記載の薬剤である使用。

【請求項 107】 請求項 86 ないし 99 の何れか 1 項に記載の薬剤による癌の治療のための医薬の製造における抗 ErbB2 抗体の使用。

【請求項 108】 請求項 101 又は 102 の薬剤の製造における抗 ErbB2 抗体の使用。

【請求項 109】 請求項 103 又は 104 の薬剤の製造における抗 ErbB2 抗体の使用。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】 0 0 0 1

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 0 1 】

(発明の分野)

本発明は、E r b B 2 に結合する抗体の治療的有効量を疾患を有するヒト又は動物に投与することを含む、E r b B 2 の過剰発現により特徴付けられる疾患又は上皮細胞成長因子レセプター ( E G F R ) を発現する疾患の治療方法に関する。より詳細には、本発明は、E r b B 2 を過剰発現する、又は E G F R を発現する癌になりやすい又はその癌と診断されたヒトの患者の治療方法に関し、該治療は、抗 E r b B 2 抗体を、静脈及び/又は皮下投与による治療の時に抗体の投与量をフロントローディングすることにより投与する。場合によっては、本発明は、抗 E r b B 2 抗体と例えば、限定されないがタキソイドに化学療法剤との組合せを用いた、ヒト患者の癌の治療を含む。タキソイドは、パクリタキセル又はドセタキセルでありうるが、それに限定されない。本発明はさらに、抗 E r b B 2 抗体と化学療法剤、例えばそれに限定はしないが、アントラサイクリン誘導体の組み合わせを用いたヒト患者の癌の治療を含む。場合によっては、抗 E r b B 2 とアントラサイクリン誘導体の組み合わせを用いた治療は、心臓保護剤の有効量を用いた治療を含む。本発明はさらに、抗 E r b B 2 抗体の低頻度投与に関する。

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 1 3

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 1 3 】

(発明の概要)

本発明は、抗 E r b B 2 抗体の初期投与量の投与に続く等量又は少量の抗体 ( より多量の フロントローディング ) による トラフ血清濃度 の効果的な標的の早期達成が、従来の治療より有効であるという発見に関する。 トラフ血清濃度 の効果的な標的は 4 週間以下、好ましくは 3 週間以下、より好ましくは 2 週間以下、もっとも好ましくは 1 日以下を含む 1 週間以下で到達する。標的血清濃度は、その後、残りの治療計画の間、又は疾患症状の抑制が達成されるまで、等量又は少量の維持量投与により維持される。

さらに本発明は、抗 E r b B 2 抗体の有効量を皮下に投与することを含む、E r b B 2 レセプターの過剰発現により特徴付けられる疾患であると推測される又は診断されたヒト患者の治療の方法に関する。好ましくは、初期投与量並びにその後の維持量は、皮下に投与される。場合によっては、抗 E r b B 2 抗体に対する患者の耐性は知られていないので、抗体に対する患者の耐性が許容されるのであれば、初期投与量が静脈内注入により投与され、続いて維持量を皮下投与する。

【誤訳訂正 4】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 1 4

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 1 4 】

本発明によれば、治療方法は約 4 m g / k g よりも多い、好ましくは 5 m g / k g よりも多い抗 E r b B 2 抗体の初期投与量を投与することを含む。最大の初期投与量は又はその後の投与量は、5 0 m g / k g を越えない投与量、好ましくは 4 0 m g / k g を越えない投与量、より好ましくは 3 0 m g / k g を越えない投与量である。投与は、静脈内又は皮下投与、好ましくは静脈内注入又はボーラス注射、より好ましくは皮下ボーラス注射による。初期投与量は、4 週間以下で、好ましくは 3 週間以下で、より好ましくは 2 週間以下で、もっとも好ましくは 1 日以下を含む 1 週間以下で標的 トラフ血清濃度 に達するのに

十分な量の薬剤の、一又は複数回の投与でありうる。

本発明によれば、初期投与量の後、効果的な標的レベルでの、又はそれ以前での抗体のトラフ血清濃度を維持するのに十分に近い間隔で、等量の又は少量の抗体のその後の投与量が続く。好ましくは、初期投与量又はその後の投与量は、 $50\text{ mg/kg}$ を越えない投与量であり、それぞれの該その後の投与量は少なくとも $0.01\text{ mg/kg}$ である。好ましくは、投与される薬剤の量は、投与サイクルの間隔が少なくとも1週間あるような標的トラフ血清濃度を維持するのに十分な量である。好ましくは、トラフ血清濃度は、治療の間で $2500\text{ }\mu\text{g/ml}$ を越えず、 $0.01\text{ }\mu\text{g/ml}$ を下回らない。本発明のフロントローディング薬剤治療方法は、標的血清薬剤濃度が治療の早期に達することにより効果を増大させるという利点を有する。本発明による維持量の皮下投与は、患者と医療専門家にとって便利にさせ、薬剤治療の時間と費用を減少させる利点を有する。好ましくは、初期投与量（又は一連の初期投与量の最終投与量）は、4週間以下、好ましくは3週間以下、より好ましくは2週間以下、最も好ましくは1週間以下、第1のその後の投与量の時から間隔がある。

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0044

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0044】

「血清濃度」、「血清薬剤濃度」、又は「血清ハーセプチン(登録商標)抗Er b B 2抗体濃度」という用語は、薬剤を用いて治療される動物又はヒト患者の血清中の、薬剤、例えばハーセプチン(登録商標)抗Er b B 2抗体の濃度を意味する。ハーセプチン(登録商標)抗Er b B 2抗体の血清濃度は、例えば好ましくはイムノアッセイにより決定される。好ましくは、イムノアッセイはここに開示される方法に従うELISAである。

「ピーク血清濃度」という用語は、動物又はヒト患者に薬剤を送達した後すぐの最高の血清薬剤濃度を意味し、血液システムを通して薬剤が分配された後であるが、身体による薬剤の有意な組織分配、代謝又は排泄が起こる前である。

「トラフ血清濃度」という用語は、一連の投薬において薬剤の前の投薬の送達の後で、次のその後の投薬の送達の直前の血清薬剤濃度を意味する。一般にトラフ血清濃度は、一連の薬剤投与における最少の持続した有効薬剤濃度である。また、トラフ血清濃度は、薬剤の他の投薬を治療投与計画の一部として投与すべき血清濃度を意味するので、効果的な最少血清濃度としてよく目安とされる。静脈内投与により薬が送達された場合、もっとも好ましくはトラフ血清濃度はフロントローディング初期薬剤送達の1日の内に達する。薬剤の送達が、皮下投与による場合には、ピーク血清濃度は好ましくは3日以下で達する。本発明によれば、好ましくはトラフ血清濃度は、ここで開示される薬剤送達方法の何れかを用いて、好ましくは4週間以下、好ましくは3週間以下、より好ましくは2週間以下、もっとも好ましくは1週間以下、例えば一日以下で達成される。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0045

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0045】

「静脈内注射」は、約5分以上、好ましくは約30～90分の時間にわたっての動物又はヒト患者の血管中への薬剤の導入を意味するが、本発明では、静脈内注入はあるいは10時間以下で行われる。

「静脈内ボラス」又は「静脈内プッシュ」は、体が約15分以下、好ましくは5分以下で薬剤を受けるような動物又はヒトの血管中への薬剤投与を意味する。

「皮下投与」は、比較的ゆっくりと、薬剤容器からの送達が維持されることによって、

動物又はヒト患者の皮膚の下に、好ましくは皮膚及び皮下組織の間のポケットに薬剤を投入することを意味する。ポケットは、皮膚を上につまんで引き上げ皮下組織から離すことにより作られる。

「皮下注射」は、比較的ゆっくりと、これに限らないが例えば30分以下又は90分以下の時間、薬剤容器からの送達が維持されることによって、動物又はヒト患者の皮膚の下に、好ましくは皮膚と皮下組織の間のポケットに薬剤を導入することを意味する。場合によっては、注入が、動物又はヒト患者の皮膚の下に差し込まれた薬剤送達ポンプの皮下挿入によって成され、ポンプは決定された時間、例えば30分、90分、又は治療投薬計画の長さにあわせた時間、定められた量の薬剤を送達する。

【誤訳訂正7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0046

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0046】

「皮下ポラス」という用語は、動物又はヒト患者の皮膚の下への薬剤投入を意味し、ポラス薬剤送達は好ましくは約15分以下、より好ましくは5分以下、及び最も好ましくは60秒以下である。投与は、例えば皮膚をつまんで引き上げ、皮下組織から離すことによりポケットが形成される、皮膚と皮下組織の間のポケット内が好ましい。

薬剤投与に関する場合の「フロントローディング」という用語は、初期の高用量を示し、その後に間隔をおいた同量またはそれより少量の投薬が行われる。初期の高用量（単回又は複数回）は、効果的な標的血清濃度にまで動物又はヒト患者の血清薬剤濃度をより速やかに増加することを意図する。本発明によれば、フロントローディングは、動物又は患者の血清濃度が標的血清トラフ濃度に達するように、3週間以下にわたり送達される初期投薬によって成される。好ましくは、初期フロントローディング投薬又は一連の投薬は2週間以下、より好ましくは1週間以下、例えば1日以下で投与される。最も好ましくは、初期投薬は単一の投薬であり、少なくとも1週間その後の維持投薬はなく、初期投薬は1日以下で投与される。初期投薬が一連の投薬である場合、それぞれの投薬は少なくとも3時間間隔であるが、3週間以下、好ましくは2週間以下、より好ましくは1週間以下、最も好ましくは1日以下の間隔をおく。以前に抗体で治療されていない動物又は患者の、抗体薬剤、例えば抗Er b B 2抗体（例えばハーセプチン（登録商標）抗Er b B 2抗体）に対する不都合な免疫反応を避けるために、静脈内注射により抗体の初期投薬を送達することが好適でありうる。本発明は、静脈内又は皮下の注入又はポラス投与による初期及び維持量のフロントローディング薬剤送達を含む。

【誤訳訂正8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0047

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0047】

抗Er b B 2抗体に関する刊行物としては、次の公開特許及び公開出願を含む：1989年1月5日公開のPCT/US89/00051；1990年5月18日公開のPCT/US/90/02697；1997年7月23日公開のEU0474727；1997年7月23日公開のDE69031120；1997年10月9日公開のPCT/US97/18385；1997年10月14日公開のSA97/9185；1997年10月14日公開のUS5677171；1998年2月24日公開のUS5720937；1998年2月24日公開のUS5720954；1998年3月10日公開のUS5725856；1998年6月23日公開のUS5770195；1998年6月30日公開のUS5772997；1998年12月10日公開のPCT/SU98/2626；及び1999年3月26日公開のPCT/US/06673、特許及び出願のそれぞれは、出展明示によりその全部をここに取り込む。

【誤訳訂正9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0074

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0074】

関心のある抗体にこのようにして導入されているサルベージレセプター結合エピトープは、上述したような任意の適切なエピトープであり、その性質は、例えば修飾されている抗体のタイプに依存する。転移は、関心のある抗体がここで記載した生物学的活性を保持するようになされる。

エピトープは、好ましくは、Fcドメインの一又は二つのループからの一又は複数のアミノ酸残基が抗体フラグメントの類似位置に移される領域を構成する。更により好ましくは、Fcドメインの一又は二つのループの3又はそれ以上の残基が移される。更に好ましくは、エピトープはFc領域(例えばIgG)のCH2ドメインから取上げられ、抗体のCH1、CH3、又はV<sub>H</sub>領域、あるいは一以上のそのような領域に移される。別法として、エピトープをFc領域のCH2ドメインから取上げ、抗体フラグメントのC<sub>L</sub>領域又はV<sub>L</sub>領域、又は両方に移す。

もっとも好ましい実施態様の一つとして、サルベージレセプター結合エピトープは、配列(5'から3')：PKNSSMISNTP(配列番号：3)を含み、場合によってはさらにHQSLGTQ(配列番号：4)、HQNLSDGK(配列番号：6)、又はVISSHLGQ(配列番号：7)からなる群から選択される配列を含み、好ましくは抗体断片はFab又はFab'<sub>2</sub>である。他のもっとも好ましい実施態様では、サルベージレセプター結合エピトープは、配列(5'から3')：HQNLSDGK(配列番号：5)、HQNLSDGK(配列番号：6)、又はVISSHLGQ(配列番号：7)及び配列：PKNSSMISNTP(配列番号：3)を含むポリペプチドである。

【誤訳訂正10】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0077

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0077】

III. 血清中の抗ErB2抗体濃度の測定

次の非限定アッセイは、これに限らないが血清、羊水、乳、臍帯血清、眼房水及び硝子体液、及び眼球硝子体ゲルを含む動物の体液中の特定のrhumaHER2(ハーセプチン(登録商標)抗ErB2抗体を含むヒト化抗p185<sup>HER2</sup>モノクローナル抗体)の存在を決定する、及び量を定量するの<sup>①</sup>に利用される。

【誤訳訂正11】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0079

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0079】

希釈した標準物、コントロール及びサンプルの溶液を等分したものをウェルに加え、コーティング抗原に抗体を結合させるために攪拌しながら1時間室温でインキュベートした。ウェルは、前の段階のよう<sup>②</sup>にして水で再び洗浄した。

西洋ワサビペルオキシダーゼコンジュゲート(HRP-コンジュゲート、西洋ワサビペルオキシダーゼとコンジュゲートしたヤギ抗ヒトIgGFc; Organon Tekunika カタログ#55253又は等価物)を最高基準と最低基準の間の適切な光学密度範囲を有するように検定希釈液で希釈した。HRPコンジュゲート溶液の等分物をそれぞれのウェルに加え、攪拌しながら1時間室温でインキュベートした。ウェルを前記の段階のよう<sup>②</sup>にして水で洗浄した。

基質溶液(PBS中12.5mlの4mM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>中o-フェニレンジアミン(OPD)の5mgタブレット(シグマP6912又は等価物))の等分物を各ウェルに加え、発色するた

めに十分な時間(約8 - 10分)外界温暗所でインキュベートした。反応を4.5 N硫酸の等分物で停止させた。光学密度は、検出吸光度490 - 492 nm及び基準吸光度405 nmで読取られた。標準曲線のデータがプロットされ、コントロール及びサンプルの結果は標準曲線から決定される。

【誤訳訂正12】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0082

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0082】

徐放性調製物を調製してもよい。徐放性調製物の適切な例には、抗体を含む固体疎水性重合体の半透性マトリックスが含まれ、このマトリックスはフィルム又はマイクロカプセル等の成形品の形態である。徐放性マトリックスの例には、ポリエステル、ヒドロゲル(例えばポリ(2-ヒドロキシエチル-メタクリレート)、又はポリ(ビニルアルコール)、ポリラクチド(米国特許第3,773,919号)、L-グルタミン酸とD-エチル-L-グルタマートのコポリマー、非分解性エチレン-酢酸ビニル、分解性の乳酸-グリコール酸コポリマー、例えばLUPRON DEPOT(登録商標)(乳酸-グリコール酸コポリマー及び酢酸ロイプロリドからなる注入可能なマイクロスフィア)、及びポリ-D-(-)-3-ヒドロキシ酪酸が含まれる。エチレン-ビニルアセテートおよび乳酸-グリコール酸のようなポリマーは100日間以上にわたって分子を放出させることができるが、或るヒドロゲルはより短い期間タンパク質を放出する。被包性抗体が体内に長時間留まると、37°Cで水分に暴露された結果として変性または凝集し、その結果、生物学的活性の消失が生じ、おそらく免疫原性の変化が生じることがある。関与するメカニズムに応じて安定化のために合理的な方策を工夫することができる。例えば、凝集メカニズムがチオ-ジスルフィド交換による分子内S-S結合形成であることが発見された場合は、安定化はスルフヒドリル残基を修飾し、酸性溶液から凍結乾燥し、水分量を制御し、適当な添加剤を使用し、特定のポリマーマトリックス組成物を開発することによって達成することができる。

【誤訳訂正13】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0084

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0084】

本発明における治療は、動物又はヒトの患者への抗Erbb2抗体の投与が含まれ、目的の血清濃度が達せられ、治療の間維持されるような投与量又はより少ない投与量を引き続き行うことにより、間欠的になされる。好ましくは、維持投与は、ボーラス投与により行われ、好ましくは、皮下ボーラス投与により患者及びヘルスケアの専門家にとって治療を簡便に、費用効率よく行わせる。

化学治療薬剤(アントラサイクリン(anthracycline)以外の)の組合わせ投与が所望される場合、組合わせ投与には、別々の製剤又は単一の医薬製剤を使用する共投与、及びいずれかの順序による連続的な投与が含まれ、その場合、好ましくは両方(又は全ての)活性のある薬剤が、同時に生物学的活性を発揮する期間が存在する。そのような化学治療薬剤の調製及び投与スケジュールは、製造者の指示に従い、又は熟練した実行者より経験的に決定されたものとして使用される。そのような化学療法剤の調製及び投与スケジュールは、製造者による説明書に従って、あるいは熟練開業医によって経験的に決定されて利用することができる。また、そのような化学療法の調製及び投与スケジュールは、Chemotherapy Service Ed., M.C. Perry, Williams & Wilkins, Baltimore, MD (1992)中に記載されている。化学療法剤は、抗体投与の前に又は後に使用されてよく、それらを同時に投与してもよい。抗体は、タモキシフェンのような抗エストロゲン化合物、又はオナプリストン(欧州特許第616812参照)のような抗プロゲステロン化合物と、これらの分

子において既知の投与量にて組合わせてもよい。

【誤訳訂正 14】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0085

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0085】

また、EGFR, ErbB3, ErbB4, 又は血管内皮成長因子 (VEGF) と結合する抗体のような、他のガン関連抗原に対する抗体を投与することも望ましい。あるいは、又は付加的に、二又は複数の抗 ErbB2 抗体が患者に共投与されてもよい。時には、一又は複数のサイトカインを患者に投与することも有益である。抗 ErbB2 抗体は成長阻害薬剤と共に共投与されてもよい。例えば、成長阻害薬剤が最初に投与され、抗 ErbB2 抗体が続いて投与される。しかしながら、同時に投与すること、又は抗 ErbB2 抗体を最初に投与することを考慮してもよい。成長阻害薬剤の適切な投与量は、現在使用されているもので、成長阻害薬剤及び抗 ErbB2 抗体の組合わせ作用 (相乗作用) のために、低い投与量であってよい。

上記療法に加え、患者は、ガン細胞の外科的な除去及び/又は放射線療法が施されてもよい。

【誤訳訂正 15】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0086

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0086】

疾患の予防又は治療に対し、抗 ErbB2 抗体の適当な投与量は、治療されべき疾患のタイプ、上記にて明示されたように、疾患の重傷度及び進行度、抗体が予防的又は治療的目的のために投与されるのかどうか、以前の治療、患者の臨床歴、及び抗体に対する反応、及びに主治医の決定権に依存する。抗体は、一度に、又は一連の治療の間、適切に投与される。治療がシリーズによる治療に関する場合、初期投与量は、維持投与量により日ごと又は週ごとであるかに従う。各維持投与によって、初期投与量中の投与抗体量と比較して等抗体量か又はより少ない抗体量が投与される。

疾患のタイプ及び重傷度により、約  $1 \mu\text{g} / \text{kg}$  から  $15 \text{mg} / \text{kg}$  (例えば、 $0.1 - 20 \text{mg} / \text{kg}$ ) の抗体量が、患者への投与に対する初期候補投与量であり、例えば、一又は複数の別々の投与なのか、又は連続的な注入によるものかに依存する。典型的な日ごとの投与量は、約  $1 \mu\text{g} / \text{kg}$  から  $100 \text{mg} / \text{kg}$  又はそれ以上であり、上述した要因に依存する。数日間又はより長い期間に渡る繰り返しの投与においては、条件によるが、望ましい疾患症状の抑制が生じるまで治療が持続される。当該治療の進行は、通常の方法及びアッセイ法により容易に観察される。

【誤訳訂正 16】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0087

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0087】

本発明によると、投薬計画には、静脈又は皮下注入により投与される  $6 \text{mg} / \text{kg}$ 、 $8 \text{mg} / \text{kg}$ 、又は  $12 \text{mg} / \text{kg}$  の抗 ErbB2 の初期投与量が含まれ、引き続いて  $2 \text{mg} / \text{kg}$  の維持投与量が、静脈注入、静脈内ポラス注入、皮下注入、又は皮下ポラス注入により行われる。抗体が、患者により十分に許容される場合、注入の期間を減らしてもよい。

あるいは、本発明は、 $12 \text{mg} / \text{kg}$  の抗 ErbB2 抗体の初期投与、引き続いて  $6 \text{mg}$

g / k g の維持投与が3週に一度行われることを含む。

他の投与計画には、8 m g / k g の抗 E r b B 2 抗体の初期投与、引き続いての6 m g / k g の維持投与が、3週に一度行われることが含まれる。

さらに他の投与計画には、8 m g / k g の抗 E r b B 2 抗体、引き続いて6 m g / k g を3週に一度の初期投与が含まれる。

また別の投与計画には、8 m g / k g の抗 E r b B 2 抗体の初期投与、引き続いての8 m g / k g の維持投与量が1週に一度、又は8 m g / k g の維持投与量が、2～3週ごとに一度行われることが含まれる。

他の投与計画として、4 m g / k g の抗 E r b B 2 抗体の初期投与量が1、2及び3日のそれぞれで投与され、引き続いて6 m g / k g の維持投与量が3週に一度行われうる。

さらなる投与計画には、4 m g / k g の抗 E r b B 2 抗体の初期投与、引き続いて2 m g / k g を1週に二度の維持投与が行われ、維持投与は3日間隔で行われることが含まれる。

あるいは、本発明には、抗 E r b B 2 抗体の送達が3週の間、一週間ごとに2から3回行われる一サイクルの投与が含まれうる。疾患症状の抑制達成の必要に応じて、好ましくは、その3週間サイクルを繰り返す。

さらに、本発明には、5日間毎日抗 E r b B 2 抗体の送達がなされる、周期的投与計画が含まれる。本発明によると、本周期は、疾患症状の抑制達成の必要に応じて、好ましくは、繰り返し行われる。適当な投与量に関する更なる情報は、以下の実施例にて提供されている。

【誤訳訂正17】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0091

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0091】

治療はマウス4D5抗体のヒト化体(ハーセプチン(登録商標)抗 E r b B 2 抗体)を用いて実施した。ヒト化抗体を、共通ヒト免疫グロブリン I g G<sub>1</sub> ( I g G<sub>1</sub> )のフレームワークにマウス4D5抗体の相補性決定領域を挿入して設計した(Carterら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:4285-4289[1992])。得られたヒト化抗 E r b B 2 モノクローナル抗体は、 $p185^{HER2}$  に対し高い親和性を有し(Dissociation定数 $[K_d]=0.1\text{ nmol/L}$ )、インビトロ及びヒト異種移植片において、高レベルの $p185^{HER2}$  を含む乳癌細胞の増殖を顕著に阻害し、抗体依存性細胞障害活性(ADCC)を誘発し、広範な治療を前に受けた E r b B 2 過剰発現転移性乳癌患者において、単一の薬剤として臨床的に活性であることが見出された。ハーセプチン(登録商標)抗 E r b B 2 抗体は、培地に抗体を分泌する、大規模増殖させた遺伝子操作されたチャイニーズハムスター卵巣(CHO)株化細胞により生産される。抗体は標準的なクロマトグラフィーと濾過方法を使用してCHO培地から精製される。この研究で使用される抗体の各ロットをアッセイし、同一性、純度及び効能、並びに滅菌性と安全性に関する食品医薬品局の要求を満たしていることを証明した。

【誤訳訂正18】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0100

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0100】

結果

10.5ヶ月の追跡期間中央値で病気の進行時間(月単位のTTP)と応答速度(RR)を評価した結果、全体的に重篤な有害事象(AE)を増加させることなく、ハーセプチン(登録商標)抗 E r b B 2 抗体により化学療法効果が顕著に増強されていることが示された：

表 1

## ハーセプチン(登録商標)抗 E r b B 2 抗体の効果

	記録数	T T P (月)	R R (%)	A E (%)
C R x	234	5.5	36.2	66
C R x + H	235	8.6*	62.00**	69
A C	145	6.5	42.1	71
A C + H	146	9.0	64.9	68
T	89	4.2	25.0	59
T + H	89	7.1	57.3	70

\*log-rankテストで  $p < 0.001$ ; \*\* $X^2$  テストで  $p < 0.01$ ; C R x : 化学療法;

A C : アントラサイクリン/シクロホスファミド治療; H : ハーセプチン(登録商標);

T : タキソール(登録商標)

【誤訳訂正 19】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0102

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0102】

実施例 2 : 抗 E r b B 2 抗体 (ハーセプチン(登録商標)) 薬物動態学的及び薬力学的性質  
 ハーセプチン(登録商標)、抗 E r b B 2 抗体は、実施例 1 において提供される基準に従って選択されるヒト患者へ静脈内注入することにより投与された。4 mg / kg ハーセプチン(登録商標)抗 E r b B 2 抗体の初期投与量が、静脈内注入により投与され、2 mg / kg ハーセプチン(登録商標)抗 E r b B 2 抗体の数週間にわたる週ごとの静脈内投与が引き続き行われる。213 人の患者がこの治療計画を開始し、血清薬物濃度は、生じた疾患が急速に進行している治療打ち切り患者として選ばれた 90 人弱の患者において 8 週間にわたり得られた。治療を開始した 213 人の患者のうち、血清トラフ濃度データは、12 週において 80 人の患者に、16 週において 77 人の患者に、20 週において 44 人の患者に、24 週において 51 人の患者に、28 週において 25 人の患者に、32 週において 23 人の患者に、36 週において 37 人の患者にて利用可能であった。

【誤訳訂正 20】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0103

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0103】

第 0 週から 36 週のハーセプチン(登録商標)抗 E r b B 2 抗体トラフ血清濃度

第 2 週から第 36 週までのハーセプチン(登録商標)抗 E r b B 2 抗体トラフ血清濃度 ( $\mu\text{g} / \text{ml}$ 、平均値  $\pm$  標準偏差) が、図 3 にプロットされている(黒塗り丸)。急速な疾患の進行によりプログラムが中断された患者からのデータはこの解析から除外されたので、患者の数は完全に一定にした。トラフ血清濃度は、12 週間を通じて増加する傾向にあり、その期間後に定常値になる傾向にあった。

【誤訳訂正 21】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0104

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0104】

第 1 週から 8 週のハーセプチン(登録商標)抗 E r b B 2 抗体トラフ及びピーク値血清濃度

いくつかのハーセプチン(登録商標)抗 E r b B 2 抗体血清濃度データは、最初の 213

人の患者のうち212人に対して利用可能であった。最初のハーセプチン(登録商標)抗ErbB2抗体の注入を反映するトラフ及びピーク値の血清濃度データは、212人中195人の患者において利用可能であった。7回の注入において、トラフ血清濃度データは、212人中137人の患者において、ピーク血清濃度データは、212人中114人の患者において利用可能であった。表2は、治療の最初の8週間のトラフ及びピーク血清濃度から統計値のまとめを示す。ピークサンプルは、ハーセプチン(登録商標)抗ErbB2抗体投与の終わった直後にサンプリングされ；トラフサンプルは、引き続き投与に先立ち(即ち、1週間後)サンプリングされた。ハーセプチン(登録商標)抗ErbB2抗体の血清濃度はここで開示されたように決定された。

【誤訳訂正22】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0105

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0105】

表2

最初の8週間の治療に対するハーセプチン®抗ErbB2抗体  
トラフ及びピーク血清濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )

	投与番号	n	平均値	標準偏差	最小値	最大値
ピーク	1	195	100.3	35.2	30.7	274.6
トラフ		195	25.0	12.7	0.16	60.7
ピーク	2	190	74.3	31.3	20.8	307.9
トラフ		167	30.4	16.0	0.2	74.4
ピーク	3	167	75.3	26.8	16.1	194.8
トラフ		179	33.7	17.9	0.2	98.2
ピーク	4	175	80.2	26.9	22.2	167
トラフ		132	38.6	20.1	0.2	89.4
ピーク値	5	128	85.9	29.2	27.8	185.8
トラフ		141	42.1	24.8	0.2	148.7
ピーク	6	137	87.2	32.2	28.9	218.1
トラフ		115	43.2	24.0	0.2	109.9
ピーク	7	114	89.7	32.5	16.3	187.8
トラフ		137	48.8	24.9	0.2	105.2
ピーク	8	133	95.6	35.9	11.4	295.6

【誤訳訂正23】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0106

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0106】

表2のデータは、時間が経つにつれて、トラフ血清濃度の増加が見られたことを示唆する。研究対象とされた多くの患者の中に、トラフ濃度が第2週から第8週の間 $20\mu\text{g}/\text{ml}$ を超えない18人の患者がいた。 $20\mu\text{g}/\text{ml}$ のハーセプチン(登録商標)抗ErbB2抗体トラフ血清濃度は、前に行われた動物での薬理的研究及び臨床試験での調査的解析に基づくこれらの研究での名目上の目安であった。

## 【誤訳訂正 24】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0107

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0107】

患者の反応状態は、ハーセプチン(登録商標)抗ErbB2抗体の血清濃度に関連して評価された。本目的に対し、平均の血清濃度(トラフ及びピーク値の平均値)は様々な時間及び患者の反応状態について算出された(患者の反応状態は独立の反応評価委員会により決定された)。第2週及び第8週間の血清濃度の増加は、非反応者よりも反応者においてより顕著のようであり、反応状態とハーセプチン(登録商標)抗ErbB2抗体の血清濃度との間に関連性が存在することを示唆するものである。第2週におけるトラフ血清濃度の統計学的解析(分散分析)と、反応状態に関連する第7週と第8週の平均値は、反応状態と第7週と8週の平均トラフとの間に高い有意な関連性を示した( $p < 0.001$ )。この結果により、反応者と非反応者におけるトラフ血清濃度(第7週と8週の平均トラフ)の間において有意な相違が存在することが示された。トラフ濃度は、反応者において $60 \pm 20 \mu\text{g}/\text{ml}$ であったのに対し、非反応者では $44 \pm 25 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった(平均値 $\pm$ 標準偏差)。HER2の過剰発現レベル及び転移性部位のタイプは、トラフ血清濃度における顕著な相違と関連性があった。第2週において、2+HER2過剰発現の患者は( $n = 40$ 、平均値 $= 28.8 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、標準偏差 $= 10.4$ )、3+HER2過剰発現の患者( $n = 155$ 、平均値 $= 24.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、標準偏差 $= 13.1$ )よりも、顕著に高いトラフ血清濃度を有していた。第7週と第8週における平均のトラフ血清濃度のこの違いは、もはや統計学的に重要ではなかった。さらに、第2週において、表層性疾患の患者( $n = 12$ 、平均値 $= 34.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、標準偏差 $= 12.0$ )は、内臓性疾患の患者( $n = 183$ 、平均値 $= 24.4 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、標準偏差 $= 12.6$ )に比べて顕著に高いトラフ血清濃度を示した。第7週と8週の平均トラフ濃度におけるこの違いは、顕著であった。これらのデータは、様々な疾患プロフィールを持つヒト患者に対して、第2週及び7/8週間の平均トラフ血清濃度において増加が生じることを示す。

## 【誤訳訂正 25】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0108

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0108】

次いで、同様に計画された研究であるが、ヒト乳ガン患者が、負荷投与量  $8 \text{ mg}/\text{kg}$  で治療され、週毎に維持投与量  $4 \text{ mg}/\text{kg}$  が施された。この予備的なヒトに対する研究結果は、 $8 \text{ mg}/\text{kg}$  の負荷： $4 \text{ mg}/\text{kg}$  の週毎の維持投与計画が患者のガン容積を減少させるのに効果的であったことを示した。

本実施例において開示されたデータは、目安となる血清濃度に素早く到達させるような抗体のフロントローディングが、改善された結果に結びつき得ることを示唆する。

## 【誤訳訂正 26】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0109

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0109】

実施例3：ハーセプチン(HERCEPTIN(登録商標))抗ErbB2抗体の静脈内ポラス送達と皮下注入がマウスの腫瘍体積を効果的に減少させる

静脈注射又は皮下注射の何れかによる、ヒト化抗ErbB2抗体(HERCEPTIN(登録商標))、調製については実施例1を参照のこと)の注入又はポラス送達の効果を検査した。

本実験の目的は、皮下送達が実施可能であるかどうかと、HER2遺伝子を過剰発現する細胞株を接種した動物における転移性乳癌の治療に有用であるかどうかを問うためであった。以下に詳細を示した結果は、静脈及び皮下注入とポラス送達を実施可能な治療方法であることを示している。

静脈ポラス投与に対する皮下注入の関数として腫瘍体積を比較する、HER2遺伝子(BT-474細胞由来のBT-474M1、ATCC受託番号HTB-20)を自然に過剰発現するヒト乳癌細胞株を組み込んでいるヌードマウス異種移植モデルでの実験を次のようにして実施した。最初の実験では、無胸腺のヌードnu nuの7-9週齢のメスのマウスをタコニック社(Germantown, NY)から取得した。腫瘍発生を開始させるために、各マウスに、Matrigel(登録商標)に懸濁させた $3 \times 10^6$ 個のBT474M1細胞を皮下接種した。腫瘍塊がおよそ $100 \text{ mm}^3$ の体積に達したとき、動物を4組の治療グループに無作為に分類した。グループを表3に従って治療した。

表3

静脈内大量瞬時投与と皮下注入の比較のための動物グループと投与量

グループ,用量,抗体	目標血清濃度 $\mu\text{g/ml}$	投与経路	負荷量 ( $\text{mg/kg}$ )	維持量
1-コントロール rhuMab E25	20	静脈内LD と皮下注入	2.20	0.250 $\text{mg/ml}$ (注入剤)
2-皮下低用量 rhuMab HER2	1	静脈内LD と皮下注入	0.313	0.050 $\text{mg/ml}$ (注入剤)
3-皮下高用量 rhuMab HER2	20	静脈内LD と皮下注入	6.25	1.00 $\text{mg/ml}$ (注入剤)
4-静脈内複用量 rhuMab HER2	20(谷値)	静脈内LD 及びMD	4.00	2 $\text{mg/kg/週}$ (静脈内大量瞬時投与)

血清濃度=血清中の濃度。LD=負荷量。MD=維持量。

注入液濃度はAlzet(登録商標)浸透ミニポンプ(Alza Corp., Palo Alto, CA)を使用して目標の血清中濃度を達成するために計算した。

## 【誤訳訂正27】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0110

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0110】

移植された腫瘍細胞の増殖を促進するために、動物を、投与開始9日前に皮下徐放性エストロゲンペレットによってエストロゲンに暴露した。その動物に治療開始8日前にBT474M1細胞を接種し、腫瘍を成長させた。ついで、その動物を表3に示したように無関連抗体E25(HER2レセプターに対して非特異的であるがモノクローナルIgGクラスのメンバーである)又は試験抗体のハーセプチン(HERCEPTIN(登録商標))抗Erbb2抗体を用いて治療した。投与量は、皮下ポンプ注入又は静脈ポラス送達により、 $1 \mu\text{g/ml}$ 又は $20 \mu\text{g/ml}$ の何れかの、ハーセプチン(登録商標)の標的血清中濃度を達成するように選択した。実験グループを35日まで治療した。ハーセプチン(登録商標)抗Erbb2抗体を3マウス/グループ/時点を使用して毎週(グループ4への投与の直ぐ前)測定した。抗Erbb2抗体濃度は、標準的な技術を使用するここに開示した方法によって測定した。本実験において、腫瘍体積は、投与が始まる2日前と実験の6日から35日まで毎週2回測定し、そのデータは以下に表にする。腫瘍は3次元を測定し、体積を $\text{mm}^3$ で表した。未治療のコントロール動物に対する被験動物の腫瘍体積の統計的な比較(ANOVA)によって効果を定量した。

以下の表4に示すように、示された投薬方法によるハーセプチン(登録商標)抗Erbb2抗体を用いてのBT474M1細胞を持つマウスの治療により腫瘍の成長が有意に阻害

された。全てのハーセプチン(登録商標)治療グループは、コントロールグループに対して同様の腫瘍成長阻害性を示した。用量反応は認められなかった。

表4

## 皮下注入と静脈内大量瞬時送達の比較

治療グループ	腫瘍体積(mm <sup>3</sup> ), 35日, (n=14)	腫瘍体積 (曲線下面積) 6日-35日, (n=13)	ハーセプチン®血清中濃度 (μg/ml), 27日, (n=3)
コントロール皮下注入	764±700	5650±4700	4.16±1.94
皮下注入(低用量)	80.6±158	1610±1250	2.11±1.74
皮下注入(高用量)	31±75.6	1440±1140	22.1±5.43
静脈内大量瞬時用量*	49.7±95.7	2150±1480	21.7±17.1**

皮下=皮下送達; 静脈内=静脈内送達

\* 4.0mg/kgの負荷量と2.0mg/kg/週の維持量

\*\* 投薬前(維持投与直前の血清中谷値濃度)

上で表にされている結果は、およそ2 μg/mlの血清中濃度の維持がこの実験において20 μg/mlの濃度と同じく効果的であったことを示している。その結果は、皮下注入による投薬が静脈ボラス投与と同じほど効果的であり、同様のトラフ血清濃度を達成したことを示している。また、その結果は実験した投薬レベルがこのモデルの用量反応曲線の上端にあり、皮下投与は乳癌腫瘍の治療に効果的であることをまた示している。このように、維持量の皮下投与がハーセプチン(登録商標)抗Erbb2抗体治療法の一部として実施可能である。

【誤訳訂正28】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0111

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0111】

実施例4: ハーセプチン(登録商標)抗Erbb2抗体の静脈内ボラス及び皮下ボラス送達はマウスの腫瘍体積を効果的に減少させる

皮下ボラス送達は便利であり、患者及び医療専門家にとって費用効率がよい。この実施例に開示された実験の結果は、皮下ボラス送達が、マウスにおける乳癌腫瘍サイズの低減において静脈ボラス送達と同じほど効果的であったことを示している。

この実験は、静脈ボラス及び皮下注入送達の比較に対してここで実施例3において開示したようにして構成した。徐放性エストロゲン移植片を実施例3に記載した腫瘍細胞接種の1日前に皮下に挿入した。腫瘍細胞の接種の6日後に、最初の腫瘍測定を実施した。腫瘍細胞の接種の7日後に、コントロール抗体又はハーセプチン(登録商標)抗Erbb2抗体の最初の投与量を送達した。動物グループ、送達のタイプ、負荷量及び維持量は表4に記載する。4週間にわたって毎週1回動物に投薬した。

表5

## 静脈内及び皮下大量瞬時送達の比較のための動物グループと投与量

グループ	投与経路	負荷量 (mg/kg)	維持量 (mg/kg/週)	n
1-コントロール rhuMAb E25	静脈内	8	4	10
2-rhuMAb HER2	静脈内	2	1	10
3-rhuMAb HER2	静脈内	4	2	10
4-rhuMAb HER2	静脈内	8	4	10
5-rhuMAb HER2	皮下	4	2	10

n=グループ当りの動物数

マウスは表4の情報に従って、実施例3に開示した方法を使用して治療した。ハーセプチン(登録商標)抗ErbB2抗体の血清中濃度を、ここに記載された手順に従い標準的な方法を用いて各週の静脈維持投与の前に毎週測定した。コントロールE25抗体の血清中濃度は標準的な免疫検査法によって定量した。表6はハーセプチン(登録商標)抗ErbB2抗体血清中濃度の経時的な増加を示している。

【誤訳訂正29】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0112

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0112】

表6

静脈内対皮下大量瞬時送達：血清中のハーセプチン®抗ErbB2抗体濃度  
血清中濃度,  $\mu\text{g/ml}$

治療グループ (送達, MD)	0日 平均(SD)	7日 平均(SD)	14日 平均(SD)	21日 平均(SD)
1-コントロール rhuMAb E25 (静脈内, 4mg/kg)	0 (0)	25.9 (8.29)	34.6 (11.2)	38.5 (14.4)
2-rhuMAb HER2 (静脈内, 1mg/kg)	0 (0)	4.96 (3.79)	8.55 (5.83)	8.05 (4.67)
3-rhuMAb HER2 (静脈内, 2mg/kg)	0 (0)	13.4 (9.24)	18.9 (12.0)	22.6 (9.21)
4-rhuMAb HER2 (静脈内, 4mg/kg)	0 (0)	29.6 (13.5)	37.7 (14.4)	46.2 (13.8)
5-rhuMAb HER2 (皮下, 2mg/kg)	0 (0)	12.5 (7.33)	16.9 (10.2)	17.6 (10.7)

0, 7, 14日の時点に対してn=10、及び21日に対してn=9

表7は、表6に示された血清中抗体濃度を達成したグループ1-5に対する静脈ポータル送達と皮下ポータル送達の相対的な効果を示している。この実験に対して、効果は腫瘍体積の減少として測定した。腫瘍体積は毎週2回測定した。

表7

腫瘍体積の変化として測定したハーセプチン®抗ErbB2抗体の効果  
静脈内大量瞬時及び皮下大量瞬時送達の比較, 平均(SD)

治療グループ (送達, MD)	腫瘍体積 6日, $\text{mm}^3$	腫瘍体積 28日, $\text{mm}^3$	腫瘍体積 31日, $\text{mm}^3$	6日-31日* 曲線下面積 腫瘍体積, $\text{mm}^3$	腫瘍成長速度 Log(TM+1)
1-静脈内コントロール	321 (190)	1530 (1040)	1630 (1170)	13600 (7230)	0.0660 (0.0200)
2-静脈内ハーセプチン 1mg/kg	297 (130)	175 (215)	151 (188)	4690 (1400)	-0.0505 (0.142)
3-静脈内ハーセプチン 2mg/kg	269 (129)	75.7 (92.4)	73.6 (84.5)	3510 (1220)	-0.0608 (0.110)
4-静脈内ハーセプチン 4mg/kg	272 (117)	25.3 (75.9)	25.8 (72.9)	2880 (1230)	-0.0810 (0.0859)
5-皮下ハーセプチン 2mg/kg	268 (117)	76.2 (98.8)	90.4 (105)	3230 (1440)	-0.0304 (0.104)

各データ点に対してN=10。TM=腫瘍測定値。MD=維持用量。腫瘍体積=腫瘍体積,  $\text{mm}^3$ 。

\*17日は測定誤差のために排除

腫瘍成長速度は21日-31日Log(TM+1)で計算。曲線下面積は腫瘍の時間に対するプロットの下方面積である。

図 4 A 及び図 4 B は腫瘍体積の経時的変化をプロットしたグラフであり、そのデータの一部は表 7 に見いだされる。図 4 A は腫瘍体積と時間の線形プロットである。図 4 B は同じデータの半対数プロットであり、試験のポイントがより明瞭に分かるようにしている。表 7 と図 4 A 及び図 4 B のデータは、ハーセプチン治療グループの間に用量関連反応は観察されなかったが、皮下ボーラス投与が静脈ボーラス投与と同じく効果的であり、同様のトラフ血清濃度を達成したことを示している。

【誤訳訂正 3 0】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 1 3

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 1 3】

実施例 5 : 抗 E r b B 2 抗体の静脈内及び皮下送達のための投薬法

本発明によれば、抗 E r b B 2 抗体（例えばハーセプチン（登録商標））の送達方法は、およそ 4 週かそれ以下、好ましくは 3 週かそれ以下、より好ましくは 2 週かそれ以下、最も好ましくは 1 週かそれ以下、例えば 1 日以下で目標血清中濃度を達成する薬剤の大なるフロントローディングを含む。本発明によれば、この初期投与について、等しい又はより少量のその後の投薬によって目標血清中濃度を維持する投与が続く。本発明の方法の利点は、維持投与が頻繁でなくなるか及び / 又は皮下注射によって送達されうることにあり、抗体を投与する患者と医療専門家にとって本発明の治療方法を簡便で費用効率が高いものとする。加えて、皮下維持投薬方法は、患者の化学療法が静脈注射による他の薬物の送達を必要としているときには静脈投与（例えば点滴）によって中断されうる。

次の投薬計画を試験するために、上記の実施例 1 に開示した基準に従ってヒト被験者が選択される。初期投与の回数は、およそ 4 週かそれ以下、好ましくは 3 週かそれ以下、より好ましくは 2 週かそれ以下、最も好ましくは 1 週かそれ以下、例えば 1 日以下で効果的な目標血清中濃度を達成するのに十分な一又は複数回の投与である。維持投与の回数は腫瘍体積の減少のような、疾患の徴候の抑止を達成するのに十分な一又は複数回の投与でありうる。維持投与は、初期投与（単回又は複数回）に等しいかそれより少なく、大なるフロントローディングをもたらす投薬計画によりハーセプチン（登録商標）抗 E r b B 2 抗体を投与するという本発明の目的と一致する。ここに開示された特定の薬物送達方法は本発明の代表例であり、限定されることを意味するものではない。

一試験では、 $6 \text{ mg} / \text{kg}$ 、 $8 \text{ mg} / \text{kg}$  又は  $12 \text{ mg} / \text{kg}$  の初期投与量のハーセプチン（登録商標）抗 E r b B 2 抗体が静脈又は皮下注射によってヒト患者に送達される。好ましくは、およそ  $10 - 20 \mu\text{g} / \text{ml}$  のハーセプチン（登録商標）抗 E r b B 2 抗体の目標トラフ血清濃度が達成され（治療グループの全患者での平均）、初期投与量に等しいかそれより少ない抗 E r b B 2 抗体のその後の投与により維持される。一方法では、目標トラフ血清濃度は少なくとも 8 週間の静脈又は皮下注射による  $2 \text{ mg} / \text{kg}$  のハーセプチン（登録商標）抗 E r b B 2 抗体の毎週 1 回の送達によって達成され維持される。あるいは、これに対して又はここに開示した任意の投薬計画に対して、皮下ポンプによる皮下連続注入が、その後の維持投与量を送達するために使用される。

【誤訳訂正 3 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 1 4

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 1 4】

他の方法では、 $8 \text{ mg} / \text{kg}$  の初期（フロントローディング）投与量のハーセプチン（登録商標）抗 E r b B 2 抗体が静脈注射（注入又はボーラス注射）又は皮下ボーラス注射によって送達される。これに、治療グループ全体について平均化された、およそ  $10 - 20 \mu\text{g} / \text{ml}$  のトラフ血清濃度を維持するために 3 週間の間隔で  $6 \text{ mg} / \text{kg}$  の、静脈ボ

ーラス注射、静脈注入、皮下注入又は皮下ボーラス注射が続く。

他の方法では、 $12\text{ mg / kg}$ の初期（フロントローディング）投与量のハーセプチン（登録商標）抗Er b B 2抗体が静脈注射（注入又はボーラス注射）又は皮下ボーラス注射によって送達される。これに、およそ $10 - 20\text{ }\mu\text{g / ml}$ のトラフ血清濃度を維持するために3週間の間隔で $6\text{ mg / kg}$ の、静脈ボーラス注射、静脈注入、皮下注入又は皮下ボーラス注射が続く。

更に他の方法では、 $8\text{ mg / kg}$ の初期（フロントローディング）投与量のハーセプチン（登録商標）抗Er b B 2抗体が静脈注入又はボーラス注射、あるいは好ましくは皮下ボーラス注射又は注入によって送達される。これには、およそ $10 - 20\text{ }\mu\text{g / ml}$ のハーセプチン（登録商標）抗Er b B 2のトラフ血清濃度を維持するために毎週 $8\text{ mg / kg}$ 又は2 - 3週間当たり $8\text{ mg / kg}$ の投与が続く。維持量は、静脈注入又はボーラス注射、好ましくは皮下注入又はボーラス注射によって送達される。

他の方法では、フロントローディング初期投薬は一連の静脈又は皮下注射、例えば1注射当たり少なくとも $1\text{ mg / kg}$ の1、2及び3日のそれぞれに1回の注射であり（ここで合計の初期注射によって送達される抗Er b B 2抗体の量は $4\text{ mg / kg}$ より多い）、ハーセプチン（登録商標）抗Er b B 2抗体の目標とするトラフ血清濃度（例えばおよそ $10 - 20\text{ }\mu\text{g / ml}$ ）を維持するためにそれぞれ3週間隔で1回の $6\text{ mg / kg}$ の維持投与が続く。維持量は、静脈注入又はボーラス注射あるいは皮下注入又は皮下ボーラス注射によって送達される。

更に他の方法では、フロントローディングは、連続する5日のそれぞれの少なくとも $1\text{ mg / kg}$ 、好ましくは $4\text{ mg / kg}$ の静脈内注入により、これに疾患の徴候の抑止を達成するのに十分な回数、このサイクルを繰り返すことが続く。初期投与量又は用量群に続いて、患者が耐容性を示すならば皮下注入又はボーラス注射により続く投与量が送達される。このような皮下送達は簡便であり患者と投薬する医療専門家にとって費用効率が高い。

【誤訳訂正32】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0115

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0115】

更に他の方法では、ハーセプチン（登録商標）抗Er b B 2抗体は、3週間の間、1週当たり少なくとも2回の静脈内注入として最初に送達され、有効なトラフ血清濃度のハーセプチン（登録商標）抗Er b B 2抗体を維持するためにこのサイクルの繰り返しが続く。投与量は少なくとも $4\text{ mg / kg}$ 、好ましくは少なくとも $5\text{ mg / kg}$ の抗Er b B 2抗体である。維持薬剤送達は静脈内か皮下でありうる。

動物又は患者が初期投与の間と後において抗体に対して耐容性を示す場合は、続く投与量の送達は皮下でよく、よって患者及び医療専門家に対して多大な簡便性と費用効率をもたらす。

動物実験では、静脈内又は皮下注射により送達される $4\text{ mg / kg}$ を越え、好ましくは $5\text{ mg / kg}$ を越える初期投与に、およそ $10 - 20\text{ }\mu\text{g / ml}$ のトラフ血清濃度を維持するために毎週当たり2回（3日あける）の $2\text{ mg / kg}$ の皮下ボーラス注射が続く。加えて、動物又は患者が抗体に耐容性を示すことが知られている場合、初期投与量のハーセプチン（登録商標）抗Er b B 2抗体は、場合によっては、また好ましくは、皮下維持注射が続く皮下ボーラス注射によって送達可能である。

目的の血清中濃度は動物実験とヒトの治験を比較するためにここに開示されている。ここに提供される開示は、効果的な目標のトラフ血清濃度をもたらすフロントローディング送達投薬計画を選択するように使用者を導く。

ここに開示された本発明の方法は場合によっては疾患の徴候の抑制を達成するために化学療法剤（アントラサイクリン誘導体以外）と組み合わせてハーセプチン（登録商標）抗E

r b B 2 抗体を送達することを含む。化学療法剤はハーセプチン(登録商標)抗 E r b B 2 抗体と共に又は別個に、異なった投与スケジュールに従って送達できる。例えば、タキソール(TAXOL(登録商標))と共にハーセプチン(登録商標)抗 E r b B 2 抗体を皮下送達することが本発明に含まれる。加えて、3週毎の6mg/kgのハーセプチン(登録商標)抗 E r b B 2 抗体の静脈内又は皮下注射が続く、8mg/kgのハーセプチン(登録商標)抗 E r b B 2 抗体の静脈内又は皮下注射による投与が、化学療法剤、例えばタキソイド(例えば3週毎のパクリタキセル175mg/m<sup>2</sup>)又はアントラサイクリン誘導体(例えば3週毎の60mg/m<sup>2</sup>のドキシルピシン又は75mg/m<sup>2</sup>のエピルピシン)と組み合わせてなされる。場合によっては、アントラサイクリン誘導体が投与される場合、心臓保護剤(例えば、3週毎の600mg/m<sup>2</sup>のシクロホスファミド)がまた投与される。他の併用療法では、抗 E r b B 2 抗体は、4mg/kgを越え、好ましくは5mg/kgを越え、より好ましくは少なくとも8mg/kgを越える負荷量で投与される。負荷量には少なくとも毎週2mg/kg、好ましくは3週毎に6mg/kgの維持量が続く。併用療法は抗 E r b B 2 抗体での治療の間のタキソイドの投与を含む。本発明の一実施態様では、タキソイドはパクリタキセルであり、70 - 100mg/m<sup>2</sup>/週の用量で投与される。本発明の他の実施態様によれば、タキソイドはドセタキセルであり、30 - 70mg/m<sup>2</sup>/週の用量で投与される。

【誤訳訂正33】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0116

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0116】

実施例6：パクリタキセルと組み合わせて3週毎に静脈内投与されたハーセプチン(登録商標)

現在、ハーセプチン(登録商標)の推奨投与量は毎週1回で2mg/kgである。患者にはパクリタキセル(3週毎に175mg/m<sup>2</sup>)と共に、毎週ではなく3週毎にハーセプチン(登録商標)が投与される。提案された治療法のシミュレーションは、血清中濃度が過去のハーセプチン(登録商標)IV臨床試験の目標トラフ血清濃度の範囲(10 - 20mcg/ml)で、17mcg/mlとなることを示唆している。最初の12人の患者のPKパラメータを評価した後、暴露が不十分であると感じられたら、残りの12人の患者に対して投与量を3週毎に8mg/kgまで増加させる。

試験対象患者基準

- 1) 18歳以上の女性
- 2) 組織学的に確認された E r b B 2 過剰発現転移性乳癌
- 3) 転移性疾患と新たに診断された患者
- 4) 70%以上のカルノフスキー評価指標(Karnofsky performance status)を持つこと
- 5) 患者は権利を毀損されずに、いかなる時にでも実験を中止する権利を有しているという理解をもって、あらゆる実験の特定のスクリーニング手順の前に文書による告知同意を行うこと

【誤訳訂正34】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0118

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0118】

ハーセプチン(登録商標)負荷量と計画：最初の投薬に対して8mg/kg。維持量と計画：3週毎に6mg/kg

パクリタキセル - 3時間の注入として3週毎に6サイクルの175mg/m<sup>2</sup> IV

注意事項：治療の最初のサイクルでは、パクリタキセルはハーセプチン(登録商標)の8時

間前に投与してパクリタキセル単独のPKを定量する。ハーセプチン(登録商標)は最初のサイクルの間だけパクリタキセルの8時間後に投与する。続く治療サイクルでは、ハーセプチン(登録商標)はパクリタキセルの前に投与する。

この実験の全期間は18週である。研究患者は6回までの全ハーセプチン(登録商標)投薬を受ける。最後の患者がパクリタキセルの最後のサイクルを受けた後に、安全と薬物動態学的分析のためのデータ収集を停止し、実験を終了して特定の治療をプロトコル化する。実験の患者は治験研究者の裁量によってハーセプチン(登録商標)+/-パクリタキセルの投薬を継続して受けることができる。

上記の治療方法は、まれにハーセプチン(登録商標)が患者に投与されるにもかかわらず、転移性乳癌の治療に効果的であると考えられる。

ここに示し詳細に開示した本発明の特定の側面と実施態様は十分に目的を達成することができ、ここに先に述べられた利点をもたらすものであるが、それは本発明の現在の好ましい実施態様の幾つかを単に例証するものであって、添付の特許請求の範囲に記載されたもの以外の限定を、示した方法と製造品の詳細に加えることを意図するものではないことが理解されなければならない。明細書中の全ての引用文献の開示は出典明示によってここに明示的に取り込む。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】 切断変異体分析法及び部位特異的突然変異誘発(Nakamuraら, J. of Virology 67(10):6179-6191[1993年10月]; Renzら, J. Cell Biol. 125(6):1395-1406[1994年6月])により決定されたErbbB2の細胞外ドメインのエピトープマッピングを示す。抗増殖性MAbs 4D5及び3H4は、膜貫通ドメインに隣接して結合している。種々のErbbB2-ECDC切断又は点変異を、ポリメラーゼ連鎖反応法を使用してcDNAから調製した。ErbbB2変異体は、哺乳類発現プラスミドにおけるgD融合タンパク質として発現された。この発現プラスミドとして、挿入cDNAの下流に位置するポリアデニル化シグナルとSV40末端を有するサイトメガロウイルスのプロモーター/エンハンサーが使用される。プラスミドDNAを293S細胞にトランスフェクションした。トランスフェクション1日後、細胞を、<sup>35</sup>Sメチオニン及び<sup>35</sup>Sシステインを各々25µCiと、透析されたウシ胎児血清を1%含むメチオニン及びシステインフリーの低グルコースDMEM中で、一晩かけて代謝標識した。上清を回収し、ErbbB2 MAbs又は対照抗体のいずれかを上清に添加し、4で2-4時間インキュベートした。複合体を沈殿させ、10-20%のトリシンSDS勾配ゲルに塗布し、100Vで電気泳動にかけた。ゲルは膜上にエレクトロプロットされ、これをオートラジオグラフィで分析した。配列番号: 8及び9が、それぞれ3H4及び4D5エピトープを示すものである。

【図2】 ErbbB2のドメイン1のアミノ酸配列(配列番号: 1)に下線を付して示すものである。太字のアミノ酸は欠失マッピングにより決定されたMAbs 7C2及び7F3により認識されたエピトープ、すなわち「7C2/7F3エピトープ」(配列番号: 2)の位置を示す。

【図3】 ハーセプチン(登録商標)抗ErbbB2抗体を4mg/kgの初期投与量に続いて毎週2mg/kgで用いて治療されたErbbB2過剰発現患者に対する2週目から36週目の週による抗ErbbB抗体(ハーセプチン(登録商標))トラフ血清濃度(µg/ml、平均±SE、黒塗り丸)のグラフである。それぞれの時点の患者の数は、「n」(白い四角)で表した。

【図4】 図4Aは、ハーセプチン(登録商標)抗ErbbB2抗体を用いて治療したマウスの経時的腫瘍体積の変化のグラフである。図4Bは、治療された動物の腫瘍耐性記の変化をより分かりやすくした、図4Aと同じデータの半対数グラフである。

【図5】 マウスモノクローナル抗体2C4の可変軽鎖(V<sub>L</sub>) (図5A)及び可変重鎖(V<sub>H</sub>) (図5B)ドメインのアミノ酸配列(それぞれ、配列番号10及び配列番号11)の並びを表し; ヒトFabバージョン574のV<sub>L</sub>及びV<sub>H</sub>ドメイン(それぞれ、配列番号12及び13)、及びヒトV<sub>L</sub>及びV<sub>H</sub>コンセンサスフレームワーク(Hum 1、ライトカッパサブグループI; Hum III、ヘビーカッパサブグループIII)

) (それぞれ、配列番号14及び15)。星印はヒト化Fabバージョン574とマウスモノクローナル抗体2C4との間、又はヒト化Fabバージョン574とヒトフレームワークとの間での違いを示す。相補性決定領域(CDR)括弧内にある。変異ArgH71Val、AspH73Arg及びIleH69Leuを有するヒト化Fabバージョン574は、元のキメラ2C4Fab断片に戻す結合を有することが示される。さらなるFR及び/又はCDR領域、例えばL2、L54、L55、L56、H35及び/又はH48は、ヒト化抗体の更なる精製又は増強された結合のために修飾されうる(例えば、次のIle2Thr; ArgL54Leu; TyrL55Glu; ThrL56Ser; AspH35Ser; 及びValH48Ileのような置換)。あるいは、又はさらに、ヒト化抗体は、その親和性及び/又は他の生物学的活性をさらに改善又は精製するために親和性成熟されうる。

【誤訳訂正35】

【訂正対象書類名】図面

【訂正対象項目名】図3

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【 図 3 】

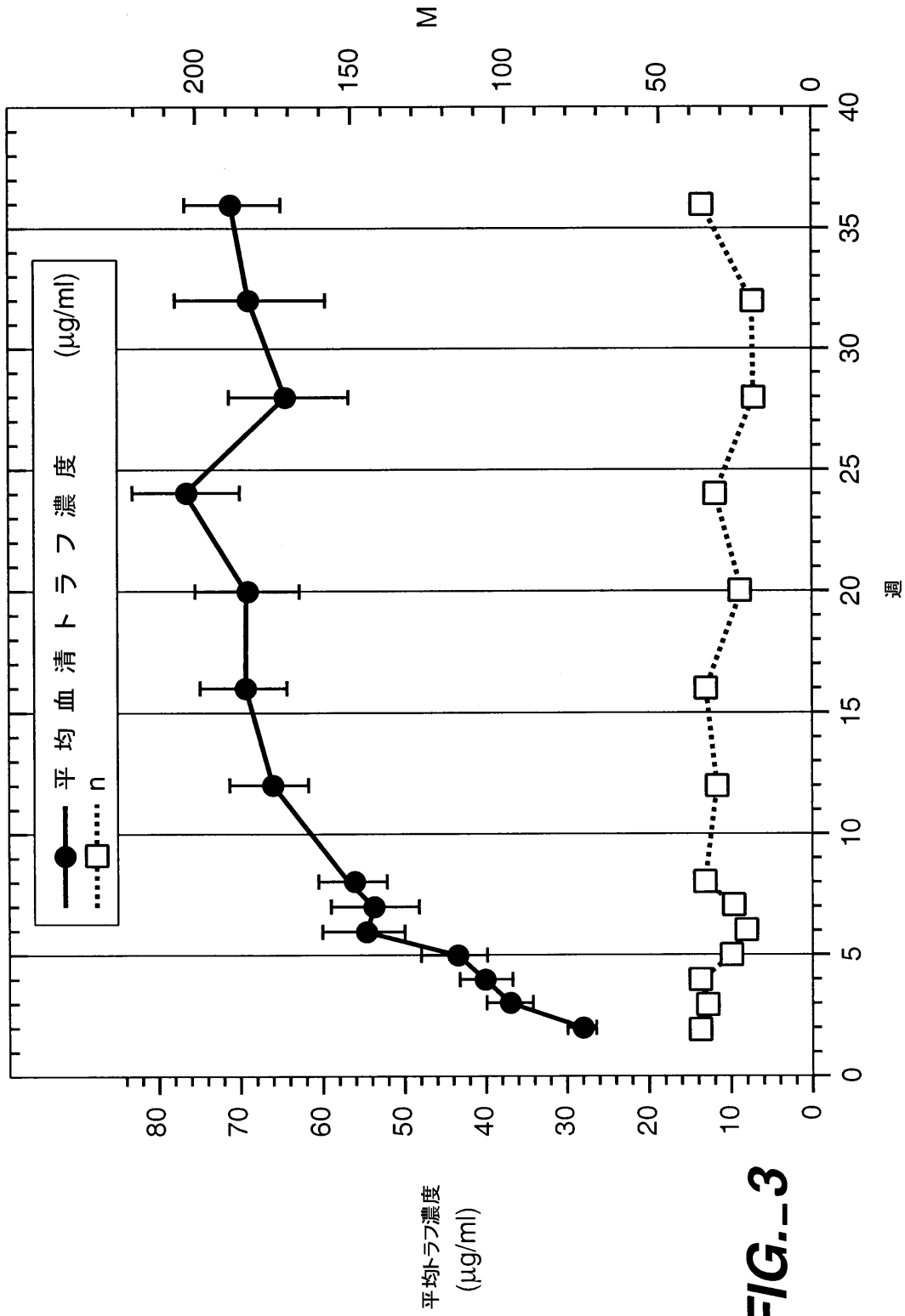


FIG.-3