

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-500278

(P2014-500278A)

(43) 公表日 平成26年1月9日(2014. 1. 9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 T	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/48 (2006.01)	A 6 1 K 47/48	4 C 0 8 5
A 6 1 K 47/42 (2006.01)	A 6 1 K 47/42	4 H 0 4 5
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
C 0 7 K 16/18 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 E	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 17 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2013-543410 (P2013-543410)	(71) 出願人	508044829
(86) (22) 出願日	平成23年12月12日 (2011. 12. 12)		メリマック ファーマシューティカルズ
(85) 翻訳文提出日	平成25年7月3日 (2013. 7. 3)		インコーポレーティッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/064496		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ケ
(87) 国際公開番号	W02012/079093		ンブリッジ ワン ケンドル スクエア
(87) 国際公開日	平成24年6月14日 (2012. 6. 14)		スイート ビー7201
(31) 優先権主張番号	61/421, 992	(74) 代理人	100102978
(32) 優先日	平成22年12月10日 (2010. 12. 10)		弁理士 清水 初志
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100102118
			弁理士 春名 雅夫
		(74) 代理人	100160923
			弁理士 山口 裕孝
		(74) 代理人	100119507
			弁理士 刑部 俊
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 二重特異性 s c F v コンジュゲートの投薬量および投与

(57) 【要約】

短くても週1回の間隔での、単一用量としての二重特異性scFvコンジュゲートの治療的投与のための方法を開示する。ある特定の態様において、コンジュゲートはMM-111であり、2週間毎または3週間毎の間隔で投与される。他の態様において、単一負荷用量のMM-111がヒト患者に投与され、その後、短くても週1回の間隔で、少なくとも単一維持用量のMM-111が投与される。負荷用量は、維持用量より多い。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ErbB2受容体の発現を特徴とする癌を有すると診断されたヒト患者に、有効量のMM-111を、日単位の間隔で投与する段階を含む、ErbB2受容体の発現を特徴とする癌を有すると診断されたヒト患者の処置のための方法であって、該方法は、該患者への、少なくとも20 mg/kgの単一負荷用量のMM-111の投与、その後、短くても7日の間隔で続く、単一維持用量のMM-111の少なくとも1回の投与を含み、該維持用量は該負荷用量より少ない、前記方法。

【請求項 2】

維持用量が、負荷用量より少なくとも5 mg/kg少ない、請求項1記載の方法。

10

【請求項 3】

短くても7日の間隔が、14日毎という間隔である、請求項1または請求項2記載の方法。

【請求項 4】

短くても7日の間隔が、21日毎という間隔である、請求項1または請求項2記載の方法。

【請求項 5】

ErbB2受容体の発現を特徴とする癌を有すると診断されたヒト患者に、有効量のMM-111を投与する段階を含む、ErbB2受容体の発現を特徴とする癌を有すると診断されたヒト患者の処置のための方法であって、該患者への、少なくとも10 mg/kgの単一初回用量のMM-111の投与、その後、短くても7日の間隔で続く、該初回用量と同一の後続用量のMM-111の少なくとも1回の投与を含む前記方法。

20

【請求項 6】

用量が、約15 mg/kgである、請求項5記載の方法。

【請求項 7】

用量が、約20 mg/kgである、請求項5記載の方法。

【請求項 8】

用量が、約25 mg/kgである、請求項5記載の方法。

【請求項 9】

用量が、約30 mg/kgである、請求項5記載の方法。

【請求項 10】

用量が、約35 mg/kgである、請求項5記載の方法。

30

【請求項 11】

用量が、約40 mg/kgである、請求項5記載の方法。

【請求項 12】

用量が、約45 mg/kgである、請求項5記載の方法。

【請求項 13】

用量が、約50 mg/kgである、請求項5記載の方法。

【請求項 14】

表1Cの埋められた任意のセルから選択される表1Cの1つのセルにおいて、短くても7日の間隔が、上段の数により示される日数の間隔であり、少なくとも20 mg/kgのMM-111の負荷用量が、中段の数により示されるmg/kgでの用量であり、かつ負荷用量より少ないMM-111の維持用量が、下段の数により示されるmg/kgでの用量である、請求項1記載の方法。

40

【請求項 15】

表1Cの埋められた任意のセルから選択される表1Cの1つのセルにおいて、短くても7日の間隔が、上段の数により示される日数の間隔であり、かつ少なくとも15 mg/kgのMM-111の用量が、下段の数により示されるmg/kgでの用量である、請求項5記載の方法。

【請求項 16】

ErbB2受容体の発現を特徴とする癌を有すると診断されたヒト患者の処置における使用のための組成物であって、該組成物は、該患者への、少なくとも20 mg/kgのMM-111の単一負荷用量としての投与、その後、短くても7日の間隔で、単一維持用量のMM-111の少なくとも1回の投与が続く、日単位の間隔での投与のためのMM-111を含み、該維持用量は該負

50

荷用量より少ない、前記組成物。

【請求項 17】

維持用量が、負荷用量より少なくとも5 mg/kg少ない、請求項16記載の組成物。

【請求項 18】

短くても7日の間隔が、10日毎という間隔である、請求項16または請求項17記載の組成物。

【請求項 19】

短くても7日の間隔が、14日毎という間隔である、請求項16または請求項17記載の組成物。

【請求項 20】

短くても7日の間隔が、21日毎という間隔である、請求項16または請求項17記載の組成物。

10

【請求項 21】

ErbB2受容体の発現を特徴とする癌を有すると診断されたヒト患者の処置における使用のための組成物であって、該患者への、少なくとも5 mg/kgのMM-111の単一初回用量としての投与、その後、短くても7日の間隔で、該初回用量と同一の後続用量のMM-111の少なくとも1回の投与が続く、日単位の間隔での投与のためのMM-111を含む前記組成物。

【請求項 22】

用量が、約10 mg/kgである、請求項21記載の組成物。

【請求項 23】

用量が、約15 mg/kgである、請求項21記載の組成物。

20

【請求項 24】

用量が、約20 mg/kgである、請求項21記載の組成物。

【請求項 25】

用量が、約25 mg/kgである、請求項21記載の組成物。

【請求項 26】

用量が、約30 mg/kgである、請求項21記載の組成物。

【請求項 27】

用量が、約35 mg/kgである、請求項21記載の組成物。

【請求項 28】

用量が、約40 mg/kgである、請求項21記載の組成物。

30

【請求項 29】

用量が、約45 mg/kgである、請求項21記載の組成物。

【請求項 30】

用量が、約50 mg/kgである、請求項21記載の組成物。

【請求項 31】

表1Cの埋められた任意のセルから選択される表1Cの1つのセルにおいて、短くても7日の間隔が、上段の数により示される日数の間隔であり、少なくとも20 mg/kgのMM-111の負荷用量が、中段の数により示されるmg/kgでの用量であり、かつ該負荷用量より少ないMM-111の維持用量が、下段の数により示されるmg/kgでの用量である、請求項16記載の組成物。

40

【請求項 32】

表1Cの埋められた任意のセルから選択される表1Cの1つのセルにおいて、短くても7日の間隔が、上段の数により示される日数の間隔であり、かつ少なくとも5 mg/kgのMM-111の用量が、下段の数により示されるmg/kgでの用量である、請求項21記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

変異したヒト血清アルブミンリンカーが、別個の一本鎖Fv分子(scFv)のアミノ末端およびカルボキシ末端に共有結合で結合している、治療用二重特異性scFvコンジュゲートの

50

、投与のための方法を提供する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

抗体様結合部分（無傷の抗体、抗体断片、およびscFvなどの改変された抗体断片におけるものを含む）は、しばしば治療用途に使用される。scFvなどの抗体断片は一般に、無傷の抗体よりも短い血清半減期を呈し、いくつかの治療用途においては、増加したインビボ半減期が、そのような断片 / scFvの機能性を有する治療剤にとって望ましいと考えられる。

【0003】

ヒト血清アルブミン（HSA）は、約66,500 kDのタンパク質であり、少なくとも17個のジスルフィド架橋を含み、585個のアミノ酸から構成される。アルブミンファミリーのメンバーの多くのように、ヒト血清アルブミンは、ヒト生理機能において重要な役割を果たし、かつ、実質的にあらゆるヒト組織および体分泌液中に存在する。HSAは、さもなくば循環血漿中で不溶性である長鎖脂肪酸を含む、循環系にわたる広範なリガンドに、結合しかつ輸送する能力を有する。

【0004】

MM-111と呼ばれる（B2B3-1とも称される）二重特異性scFv HSAコンジュゲートは、同時係属中の米国特許出願第12/757,801号（特許文献1）およびPCT国際公開公報第2009/126920号（特許文献2）に記載され、これらの各々は全体として参照により本明細書に組み入れられる。MM-111は現在、進行した難治性HER2陽性癌を有する患者におけるMM-111の非盲検第1-2相および薬理学研究、ならびに、進行したHER2陽性乳癌を有する患者におけるトラスツズマブ（HERCEPTIN）との併用でのMM-111の非盲検第1-2相試験を含む、臨床試験が行われている。ErbB2/ErbB3（ErbB2/3）発癌性ヘテロ二量体は、相互作用の強さ、受容体のチロシンリン酸化に対する影響、ならびに、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼおよびホスホイノシチド-3キナーゼ経路を通る下流のシグナル伝達に対する効果に関して、最も強力なErbB受容体ペア形成である。ErbB3シグナル伝達は、臨床使用においてErbB2（HER-2）標的剤（トラスツズマブなど）に対する抵抗性の重要な機構と認識されるようになっている。ErbB2が高い疾患（ErbB2 HIGH disease）状態において、向けられた療法に対する抵抗性は、ヘレグリン（heregulin）/ErbB3シグナル伝達により駆動される。現在のErbB2標的療法は、ヘレグリン活性化ErbB2/3を効率的には阻害しない。MM-111（ErbB2を遮断することなくErbB2/3のヘレグリン活性化を阻害する）のトラスツズマブ（ErbB2を標的とする）との前臨床での併用は、完全な阻害を提供する。

【0005】

MM-111は、ErbB2/ErbB3ヘテロ二量体を特異的に標的とし、かつリガンドの結合を抑制する。HER-2+の胃癌、乳癌、卵巣癌、および肺癌の前臨床モデルにおいて、MM-111は、リガンドにより誘導されるErbB3リン酸化、細胞周期進行、および腫瘍増殖を阻害する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】米国特許出願第12/757,801号

【特許文献2】PCT国際公開公報第2009/126920号

【発明の概要】

【0007】

二重特異性scFvが、第1および第2の一本鎖Fv分子（scFv）であるアミノ末端結合部分およびカルボキシ末端結合部分に共有結合で結合している、二重特異性scFvコンジュゲートを、投与する方法が提供される。このタイプの例示的な二重特異性scFv結合体は、MM-111（B2B3-1）である。MM-111は、SEQ ID NO:1に示されるアミノ酸配列を含むポリペプチドである。MM-111は、一本鎖Fv分子である第1および第2の結合部分を含む：第1の結合部分はErbB3に特異的に結合し、第2の結合部分はErbB2に特異的に結合する。固定された量のM

10

20

30

40

50

M-111を含む投薬量単位もまた、提供される。本発明に従って、MM-111などの二重特異性scFv結合体が、短くても週1回の間隔で（例えば、週1回または2週に1回）少なくとも20 mg/kgの用量で投与される。ある特定の態様において、週1回または2週に1回の用量の120%と同等またはそれより多い初回負荷用量が、二重特異性scFv結合体での治療処置の開始時に投与される。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】3、6、12、または20 mg/kgのMM-111で処置された患者において得られたMM-111の血清濃度レベルを示す。「薬物」を腫瘍増殖阻害と関連付ける前臨床PK/PDモデルを使用して、目標臨床トラフレベル（Cmin）としてEC80を選択した。臨床的集団-PKモデルにより、20 mg/kgの維持用量は、処置の3週間までに患者の80%においてこの目標に到達するかまたは超過することが示される。25 mg/kgの負荷用量は、1週間で目標を達成することが予測される。X軸 = 血清濃度（mg/L）。Y軸 = 0、2、4、および6週間。

10

【図2】臨床試験の登録および応答の概要を示す。

【図3】ECGから測定されるような中央駆出分画における変化（n = 8）を示すグラフの形態において、MM-111の心臓安全性データを示す。臨床的に有意な異常は、観察されなかった。

【発明を実施するための形態】

【0009】

詳細な説明

20

方法および組成物

MM-111を投与する方法が提供される。

【0010】

ある特定の局面において、ErbB2受容体の発現を特徴とする癌を有すると診断されたヒト患者に、有効量のMM-111を、日単位の間隔で投与する段階を含む、ErbB2受容体の発現を特徴とする癌を有すると診断されたヒト患者の処置のための第1の方法が提供され、該方法は、患者への、少なくとも20 mg/kgの単一負荷用量のMM-111の投与、その後、短くても7日の間隔で続く、単一維持用量のMM-111の少なくとも1回の投与を含み、ここで維持用量は負荷用量より少ない。他の局面において、前述の方法は、維持用量が負荷用量より少なくとも5 mg/kg少ない方法である。他の局面において、前述の方法は、短くても7日の間隔が、10日毎という間隔である方法である。他の局面において、前述の方法は、短くても7日の間隔が、14日毎という間隔である方法である。他の局面において、前述の方法は、短くても7日の間隔が、18日毎という間隔である方法である。他の局面において、前述の方法は、短くても7日の間隔が、21日毎という間隔である方法である。

30

【0011】

ある特定の局面において、第1の方法は、表1Cの埋められた任意のセルから選択される表1Cの1つのセルにおいて、短くても7日の間隔が、上段の数により示される日数の間隔であり、少なくとも20 mg/kgのMM-111の負荷用量が、中段の数により示されるmg/kgでの用量であり、かつ負荷用量より少ないMM-111の維持用量が、下段の数により示されるmg/kgでの用量である、方法である。

40

【0012】

ある特定の局面において、ErbB2受容体の発現を特徴とする癌を有すると診断されたヒト患者に、有効量のMM-111を投与する段階を含む、ErbB2受容体の発現を特徴とする癌を有すると診断されたヒト患者の処置のための第2の方法が提供され、該方法は、患者への、少なくとも15 mg/kgの単一初回用量のMM-111の投与、その後、短くても7日の間隔で続く、初回用量と同一の後続用量のMM-111の少なくとも1回の投与を含む。他の局面において、前述の第2の方法は、用量が約20 mg/kgである方法である。他の局面において、前述の第2の方法は、用量が約30 mg/kgである方法である。他の局面において、前述の第2の方法は、用量が約44 mg/kgである方法である。他の局面において、前述の第2の方法は、用量が約75 mg/kgである方法である。他の局面において、前述の第2の方法は、用量が約105

50

mg/kgである方法である。

【0013】

ある特定の局面において、第2の方法は、表1Cの埋められた任意のセルから選択される表1Cの1つのセルにおいて、短くても7日の間隔が、上段の数により示される日数の間隔であり、かつ少なくとも15 mg/kgのMM-111の用量が、下段の数により示されるmg/kgでの用量である、方法である。

【0014】

ある特定の局面において、ErbB2受容体の発現を特徴とする癌を有すると診断されたヒト患者の処置における使用のための組成物Aが提供され、該組成物は、該患者への、単一負荷用量としての少なくとも20 mg/kgのMM-111の投与、その後、短くても7日の間隔で、単一維持用量のMM-111の少なくとも1回の投与が続く、日単位の間隔での投与のためのMM-111を含み、維持用量は負荷用量より少ない。ある特定の局面において、維持用量が負荷用量より少なくても5 mg/kg少ない組成物Aである組成物Bが、提供される。ある特定の局面において、組成物Aまたは組成物Bは、短くても7日の間隔が、10日毎という間隔である組成物である。ある特定の局面において、組成物Aまたは組成物Bは、短くても7日の間隔が、14日毎という間隔である組成物である。

【0015】

ある特定の局面において、組成物Aまたは組成物Bは、短くても7日の間隔が、18日毎という間隔である組成物である。ある特定の局面において、組成物Aまたは組成物Bは、短くても7日の間隔が、21日毎という間隔である組成物である。

【0016】

ある特定の局面において、組成物Aは、表1Cの埋められた任意のセルから選択される表1Cの1つのセルにおいて、短くても7日の間隔が、上段の数により示される日数の間隔であり、少なくとも20 mg/kgのMM-111の負荷用量が、中段の数により示されるmg/kgでの用量であり、かつ負荷用量より少ないMM-111の維持用量が、下段の数により示されるmg/kgでの用量である、組成物である。

【0017】

追加的な局面において、ErbB2受容体の発現を特徴とする癌を有すると診断されたヒト患者の処置における使用のための組成物Cが提供され、該組成物は、該患者への、単一初回用量としての少なくとも15 mg/kgのMM-111の投与、その後、短くても7日の間隔で、初回用量と同一の後続用量のMM-111の少なくとも1回の投与が続く、日単位の間隔での投与のためのMM-111を含む。組成物Cの追加的な局面において、用量は約20 mg/kgである。組成物Cの追加的な局面において、用量は約30 mg/kgである。組成物Cの追加的な局面において、用量は約44 mg/kgである。組成物Cの追加的な局面において、用量は約75 mg/kgである。組成物Cの追加的な局面において、用量は約105 mg/kgである。

【0018】

組成物Cの追加的な局面において、表1Cの埋められた任意のセルから選択される表1Cの1つのセルにおいて、短くても7日の間隔は、上段の数により示される日数の間隔であり、かつ少なくとも15 mg/kgのMM-111の用量は、下段の数により示されるmg/kgでの用量である。

【0019】

キットおよび単位剤形

薬学的に許容される担体を含む、MM-111を含有する薬学的組成物を、前述の方法における使用に適合した治療の有効量で含むキットが、さらに提供される。キットは、従事者（例えば、医師、看護師、または患者）が、ErbB2を発現する癌を処置するために、そのキット中に含有された組成物を投与できるようにする指示書を含む。

【0020】

好ましくは、キットは、上記で提供される方法に従う単回投与のための有効量のMM-111を含有する単一用量の薬学的組成物の、複数のパッケージを含む。任意で、薬学的組成物を投与するために必要な機器または装置が、キット中に含まれてもよい。例えば、キット

10

20

30

40

50

は、上記の方法における投与について示されるmg/kgでの用量の約100倍である量のMM-111を含有する、1個または複数の充填済みシリンジを提供してもよい。そのような単位剤形は、好ましくは、約2g、約3g、約4.4g、約7.5g、または約10.5gを含有する。

【0021】

さらに、キットはまた、疾患または状態（例えば、癌、自己免疫疾患、または心臓血管疾患）を患う患者が、二重特異性scFv、またはそれに結合した任意の結合剤、診断薬、および/もしくは治療剤を含有する薬学的組成物を使用するための、指示書または投与スケジュールなどの追加的な要素を含んでもよい。

【0022】

本発明の精神または範囲から逸脱することなく、本発明の組成物、方法、およびキットにおいて種々の改変版および変形版が作製され得ることが、当業者に明らかであろう。従って、本発明は、本発明の改変版および変形版が添付の特許請求の範囲およびそれらの等価物の範囲内に入るとの条件で、それらを包含することが意図される。

10

【実施例】

【0023】

以下の実施例は、例証としてのみ提供され、限定としては提供されない。当業者は、本質的に同一のまたは同様の結果を生じるように変更または改変され得る、様々な重要でないパラメータを容易に認識するであろう。

【0024】

実施例1：MM-111の投与の様式

20

MM-111を、25 mg/mlのMM-111を含有する製剤として、20 mM L-ヒスチジン塩酸塩、150 mM塩化ナトリウム、pH 6.5を含む滅菌の水溶液中で調製し、2~8 で保管する。

【0025】

MM-111は、投与前に室温にしなければならない。MM-111の容器（例えば、バイアル）は振ってはならない。適切な量のMM-111を容器から取り出し、250 mLの0.9%通常生理食塩水中で希釈し、タンパク質低結合性インラインフィルター（好ましくは0.22マイクロメートルフィルター）を用いて注入液として投与する。

【0026】

MM-111は最初、約90分間かけて投与する（第1の投与）。注入反応が無い場合は、後続用量を約60分間かけて投与する。

30

【0027】

投与サイクルの開始時の患者の体重を、サイクルを通して使用する用量を計算するために使用するべきである。万一患者の体重が10%より多く変化した場合には、この変化を反映するように新たな総用量を計算する。

【0028】

実施例2：MM-111の投薬量および投与

処置中に達成されるMM111の好ましい血漿濃度は、少なくとも106 mg/Lである。投与頻度および投薬量のある特定の組み合わせが、処置の過程に、処置した患者の少なくとも半数において、および好ましくは60%、70%、または80%より多くにおいて、この血漿濃度を達成しかつ維持するであろうことが、現在発見されている。

40

【0029】

ある特定の態様において、より高い初回用量（負荷用量 LD）が与えられ、その後規定された間隔で、少なくとも1回の維持用量（MD）が与えられる。日単位での投与の間隔は、典型的にはQxDとして示され、ここで、7のQxDが7日毎の投与を示すように、xは整数を表す。下記の表1A、表1B、および表1Cは、本発明の用量および投与間隔を示す。表1A、表1B、および表1Cにおいて、示される負荷用量は任意であり、初回用量は好ましくは、示される負荷用量（LD）で作製されるが、（例えば、指示されるように、または医師の自由裁量で）維持用量（MD）で作製されてもよい。表1Aは、例示的な投与間隔、負荷用量、および維持用量のセットを提供する。表1Bは、+/- 3 mg/mLまでの投薬量変動性（「約」として示される）を許容する、表1Aの変形版を提供する。表1Cは下に示され、例示的な投与間

50

隔、負荷用量、および維持用量のより広範なセットを提供する。表1A、表1B、および表1Cの各セルにおいて、上段の数字は、間隔QxDにおける整数xであり（例えば、セルにおける上段の数字としての18は、Q18Dまたは18日毎の投与間隔を示す）、中段の数字は、mg/kgでの（任意の）負荷用量（LD）を表し、かつ下段の数字は、mg/kgでの維持用量（MD）を表す。従って、表1Aにおける一番上のセルは、7日毎に1回の投与間隔（QxD）、患者の体重1kg当たり25 mgの負荷用量（任意）、および患者の体重1kg当たり20 mgの維持用量を示し；一方、表1Cの一番上の列の右端のセルは、7日毎に1回の投与間隔（QxD）、患者の体重1kg当たり30 mgの負荷用量（任意）、および患者の体重1kg当たり15 mgの維持用量を示す。

【 0 0 3 0 】

10

（ 表 1 A ）

7
25
20
7
40
30
14
60
45
14
90
75
21
120
105

20

（ 表 1 B ）

7
約25
約20
7
約40
約30
14
約60
約44
14
約90
約75
21
約120
約105

30

40

（ 表 1 C ）

7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
10	15	20	25	30	15	20	25	30	35	20	25	30
5	5	5	5	5	10	10	10	10	10	15	15	15
7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
35	40	25	30	35	40	45	30	35	40	45	50	55
15	15	20	20	20	20	20	25	25	25	25	25	25
7	7	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
60	65	35	40	45	50	55	60	65	70	75	40	45
25	25	30	30	30	30	30	30	30	30	30	35	35
14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
50	55	60	65	70	75	45	50	55	60	65	70	75
35	35	35	35	35	35	40	40	40	40	40	40	40
14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
50	55	60	65	70	75	55	60	65	70	75	60	65
45	45	45	45	45	45	50	50	50	50	50	55	55
14	14	14	14	14	14	14	14	21	21	21	21	21
70	75	65	70	75	70	75	75	60	65	70	65	70
55	55	60	60	60	65	65	70	55	55	55	60	60
21	21	21	21	21	21							
75	70	75	80	85	90							
60	65	70	75	80	85							

10

20

【0031】

実施例3：MM-111の臨床試験

最初のヒトでの第1-2相研究は、MM-111の安全性および忍容性を評価し、かつ予備的に、HER-2+の進行した乳癌（ABC）において有効性を探索する。本研究の第1相の用量漸増部分中に得られた安全性データが、本報告の基礎を提供する。

【0032】

方法：

標準的な療法で進行または再発している、組織学的に確認されたHER-2+の進行した固形腫瘍を有し；年齢が18歳以上であり；ECOG PSが2より小さく、かつ妥当な器官機能を有する患者（pt）が、第1相について適格であった。安定なCNS病変を有するptもまた、適格であった。第1相における用量漸増のために、改変したフィボナッチスキーマ（Fibonacci schema）を使用した。第1相についての主要エンドポイントは、最大耐量/投与可能な最大用量の決定であり、一方、副次的エンドポイントは、用量制限毒性、有害事象、ならびに、MM-111の薬物動態（PK）および免疫原性プロファイルの決定を含んだ。MM-111を、週1回、4週のサイクルで静脈内投与した。

30

【0033】

実施例4：臨床試験の結果 概観

12人の患者（11人のABCおよび1人の胃癌）を処置した；年齢の中央値は59歳（36～82歳の範囲）、PSの中央値は1（0～1の範囲）、女性11人：男性1人、事前の療法の数の中央値は7（3～12）であった。療法の全体で19過程（中央値は2；1～2の範囲）を、4用量レベル（それぞれ、3 mg/kg、6 mg/kg、12 mg/kg、および20 mg/kg）で投与した。MM-111に少なくとも関連する可能性があると評定された有害事象（実施例3参照）は、疼痛（n=1）、疲労（n=3）、消化不良（n=1）、筋痙攣（n=1）、胸焼け（n=1）、注入反応（n=1）、および爪の変化（n=1）を含んだ。有害事象のための処置の中断は無かった。用量制限毒性は観察されず、現在までのところ、心毒性または免疫原性の証拠も無い。PKデータにより、探索された用量レベルでの用量比例関係が示され、週1回の投与が支持される。

40

【0034】

実施例5：臨床試験の結果 安全性および薬物動態

50

標準的な療法で進行または再発している、組織学的に確認されたHER-2+の進行した固形腫瘍を有し；年齢が18歳以上であり；ECOG PSが2より小さく、かつ妥当な器官機能を有する患者（pt）が、第I相について適格であった。安定なCNS病変を有するptもまた、適格であった。第I相における用量漸増のために、改変したフィボナッチスキームを使用した。第I相についての主要エンドポイントは、最大耐量/投与可能な最大用量の決定であり、一方、副次的エンドポイントは、用量制限毒性、有害事象、ならびに、MM-111の薬物動態（PK）および免疫原性プロファイルの決定を含んだ。MM-111を、週1回、4週のサイクルで静脈内投与した。

【0035】

主要目的：

10

第1相：HER2陽性固形腫瘍で最大耐量（MTD）または投与可能な最大用量のいずれかに基づいて第2相用量を決定するため。第2相：トラスツズマブおよび/またはラパチニブで進行するHER2陽性乳癌を有する患者において無進行生存（PFS）を評価するため。

【0036】

副次目的：

- ・MM-111の用量制限毒性を記述するため。
- ・MM-111の有害事象プロファイルを決定するため。
- ・第2相においてHER2陽性乳癌を有する患者におけるMM-111の奏効率を決定するため。
- ・第2相において臨床的有用率を決定するため。
- ・MM-111の薬物動態（PK）パラメータおよび免疫原性を決定するため。

20

【0037】

研究設計：

- ・第I相：標準的な「3+3」設計。
- ・4種の投与コホート（負荷用量で継続する5番目のコホートを含むように修正される）。
- ・用量漸増の決定を、4週間のDLT評価期間後に行う。
- ・MTDを、1コホートにおいて2人より少ない患者がDLTを経験する最高用量レベルとして定義する。
- ・患者は、MM-111を週1回、4週のサイクルで受ける。
- ・第II相：MTDまたは最適生物学的用量での投与。
- ・第1相および第2相中の有害事象を、CTCAE v3.0に従って格付けする。
- ・応答を、RECIST v1.1に従って評価する。

30

【0038】

適格性：

- ・HER2+であると組織学的に確認された進行癌。
- ・測定不可能な疾患（第1相のみ）または測定可能な疾患。
- ・ECOGパフォーマンスステータスが0または1。
- ・第2相のみ：進行性疾患での事前のトラスツズマブもしくはラパチニブ療法中または処置後。
- ・治療を必要としない安定なCNS疾患は許容される。
- ・正常なLVEF。
- ・正常な腎機能および肝機能。

40

【0039】

（表2）2011年5月の結果：個体群統計

N	18
男性 / 女性	2/16
年齢の中央値 (範囲)	62 (36~82)
腫瘍タイプ	乳房 = 16 胃 = 1 肺 = 1
事前の全身療法の数 の中央値 (範囲)	6 (2~9)

10

【 0 0 4 0 】

(表 3) 2011年5月の結果：用量レベル

用量 (mg/Kg)	患者の数
3 mg/kg	3
6mg/kg	3
12mg/kg	3
20 mg/kg	3
25 mg/kg (L) 20 mg/kg (M)	6

20

【 0 0 4 1 】

有害事象の概要：

12人の患者を、20 mg/kgまでの用量で登録した。6人の患者を、25 mg/kgの負荷用量 (L) および20 mg/kgの維持用量 (M) で登録した。DLTは特定されておらず、かつ最大耐量には到達していない。

30

【 0 0 4 2 】

コホートのいずれにおいても、AE、検査値 (lab value)、ECG生命徴候、または心臓駆出分画に対する効果に明らかな傾向は無く、かつ全体的に安全性プロファイルは、患者集団と一致している。12人の患者を、抗MM-111抗体および抗HSA抗体の存在について試験し、すべての試料は陰性であった。

【 0 0 4 3 】

(表 4) 2011年5月の重篤な有害事象の概要

器官別大分類	全体のN=18 患者の数	グレード3以上の事象 を有する患者の数
筋骨格および結合組織障害	10	1
胃腸障害	8	1
全身障害および投与部位状態	10	
代謝および栄養障害	7	1
感染症および外寄生	3	
外傷、中毒、および手技上の合併症	3	
良性新生物	4	
神経系障害	5	
調査	3	
耳および迷路器官障害	1	
血液およびリンパ系障害	3	
精神障害	1	
腎臓および泌尿器障害	1	
呼吸	4	1
皮膚および皮下組織障害	7	

10

20

30

40

【 0 0 4 4 】

(表5) MM-111に関連すると評価された有害事象の概要

事象用語	CTCAEグレード	関連	全体のN = 12 患者の数
消化不良	1	可能性あり	1
疲労	2	可能性あり	3
疼痛	1	可能性あり	1
筋痙攣	1	可能性あり	1
胸焼け	1	可能性あり	1
注入反応	2	ほぼ確実	1
爪の変化	1	明確	1

【 0 0 4 5 】

(表6) MM-111血清濃度レベル

コホート	値	Cmax (ng/ml)	Tmax (H)	T1/2 (H)	AUC ()
	N	3	3	3	3
3mg/kg	中央値	62.6	1.50	48.78	3269.05
	最小値;最大値	47.50 : 67.10	1.50:2.00	47.34: 71.18	3060.27 :4753.0
	CV%	17.4	17.3	24.0	25.0
6mg/kg	中央値	129.00	2.00	88.75	9751.35
	最小値;最大値	93.3 : 166.0	1.50 :2.00	53.50: 142.66	5453.63: 12002.1
	CV%	28.1	15.7	47.3	36.7
12mg/kg	中央値	288.00	2.00	100.39	20274.60
	最小値;最大値	184.0 :304.0	1.50 :2.00	97.95: 116.61	11597.80: 23785.
	CV%	25.2	15.7	9.7	33.8
20mg/kg	中央値	348.00	4.00	104.34	38216.25
	最小値;最大値	344.0-522.0	1.5:8.0	103.61- 107.95	35136.75 : 48518.
	CV%	25.1	72.9	2.2	17.3
25 mg/kg	N	5	5	5	5
	中央値	6.72E+05	1	90	7.69E+07
	最小値	5.66E+05	1	84	6.44E+07
	最大値	9.80E+05	4	155	1.51E+08

10

20

30

【 0 0 4 6 】

実施例6：週1回より長い間隔でのMM-111の投与

前記の結果は、MM-111の有効な投与が、週1回より長い間隔での投与で達成され得ることを示す。

【 0 0 4 7 】

当業者は、本明細書において説明される特定の態様の多くの等価物を、認識し、かつ、日常的な実験法のみを用いて確認および実行することができるであろう。そのような等価物は、添付の特許請求の範囲により包含されることが意図される。従属した特許請求の範囲において開示される態様の任意の組み合わせが、本開示の範囲内であるように企図される。

40

【 0 0 4 8 】

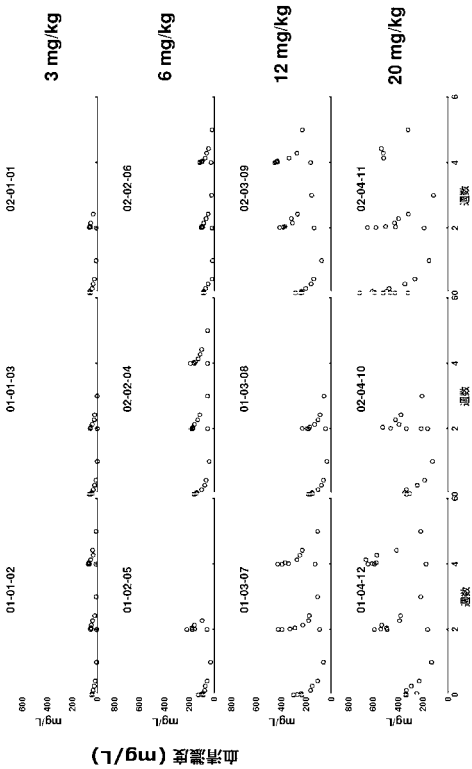
本明細書において言及されるすべての刊行物、特許出願、および特許は、あたかも各独立した刊行物、特許出願、または特許が、参照により組み入れられるように具体的にかつ個々に示されるのと同じの程度で、参照により本明細書に組み入れられる。特に、米国特許出願第61/421,992号は、全体として参照により本明細書に組み入れられる。

【 0 0 4 9 】

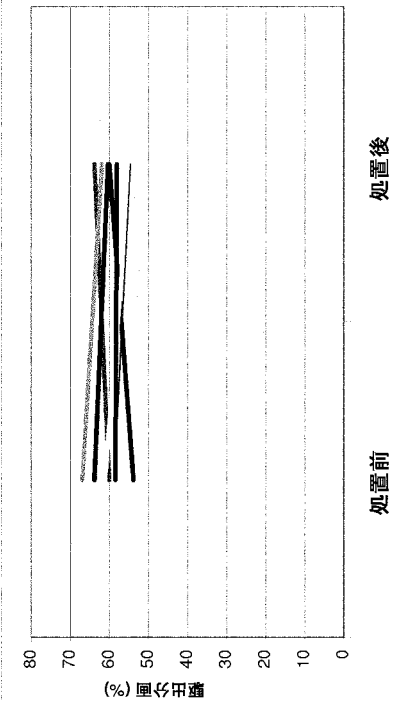
前記の説明より、当業者は、本発明の本質的な特徴を容易に確認でき；本発明の種々の変更および改変を行って、種々の用法および状態に適合させることができる。従って、他の態様もまた、添付の特許請求の範囲内である。

50

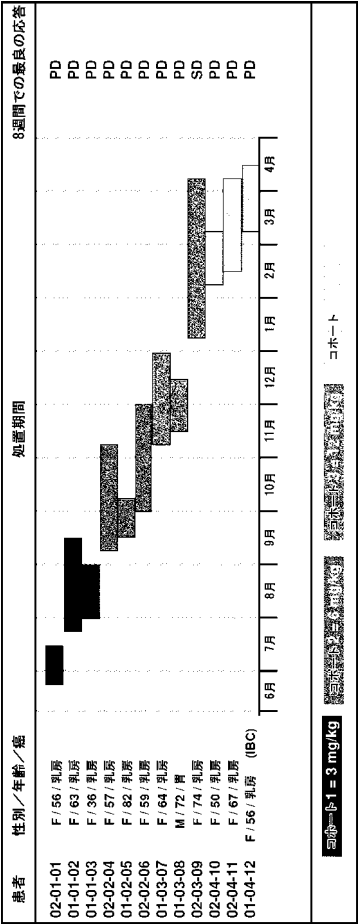
【図 1】



【図 3】



【図 2】



【配列表】

2014500278000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 11/64498									
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 39/395, 39/00 (2012.01) USPC - 424/130.1, 424/135.1, 424/136.1, 424/138.1 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC											
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8): A61K 39/395, 39/00 (2012.01) USPC: 424/130.1, 424/135.1, 424/136.1, 424/138.1 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 424/138.1, 424/143.1, 435/328, 435/330, 435/331, 435/334, 435/344; 530/387.1, 530/387.3, 530/387.7, 530/387.9, 530/388.22, 530/388.2, 530/389.7; 514/19.2, 514/19.3 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST, Google Scholar: Cancer, treat\$4, ErbB2, receptor, MM-111, B2B3-1, dos\$4, maintenance, boost\$4, schedule, 7 day intervals, weekly, administration											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2009/126920 A2 (MCDONAGH et al.) 15 October 2009 (15.10.2009) page 27, in 18; page 57, in 3-8; page 60, in 22-24; page 83, in 23-29</td> <td>1-32</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>DENLINGER et al., A phase I/II and pharmacologic study of MM-111 in patients with advanced, refractory HER2-positive (HER2+) cancers. Journal of Clinical Oncology, ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition), 20 May 2010; Vol 28, No 15 supplement, Background</td> <td>1-32</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 2009/126920 A2 (MCDONAGH et al.) 15 October 2009 (15.10.2009) page 27, in 18; page 57, in 3-8; page 60, in 22-24; page 83, in 23-29	1-32	A	DENLINGER et al., A phase I/II and pharmacologic study of MM-111 in patients with advanced, refractory HER2-positive (HER2+) cancers. Journal of Clinical Oncology, ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition), 20 May 2010; Vol 28, No 15 supplement, Background	1-32
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
X	WO 2009/126920 A2 (MCDONAGH et al.) 15 October 2009 (15.10.2009) page 27, in 18; page 57, in 3-8; page 60, in 22-24; page 83, in 23-29	1-32									
A	DENLINGER et al., A phase I/II and pharmacologic study of MM-111 in patients with advanced, refractory HER2-positive (HER2+) cancers. Journal of Clinical Oncology, ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition), 20 May 2010; Vol 28, No 15 supplement, Background	1-32									
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>											
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family											
Date of the actual completion of the international search 19 March 2012 (19.03.2012)		Date of mailing of the international search report 09 APR 2012									
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT DSP: 571-272-7774									

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
 C 0 7 K 16/46 (2006.01) C 0 7 K 16/18 Z N A
 C 0 7 K 16/46

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, T
 J, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, R
 O, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,
 BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, H
 U, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI
 , NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
 UZ, VC, VN

(74)代理人 100142929
 弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699
 弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048
 弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506
 弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100130845
 弁理士 渡邊 伸一

(74)代理人 100114340
 弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889
 弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072
 弁理士 川本 和弥

(72)発明者 マクドナフ シャーロツテ
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ケンブリッジ ワン ケンドル スクエア スイート ビ
 ー 7 2 0 1

(72)発明者 ギボンズ フランシス
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ケンブリッジ ワン ケンドル スクエア スイート ビ
 ー 7 2 0 1

(72)発明者 モイオ ビクター
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ケンブリッジ ワン ケンドル スクエア スイート ビ
 ー 7 2 0 1

F ターム(参考) 4C076 AA95 BB11 BB17 CC27 EE41 EE59 FF31 FF63
 4C085 AA13 AA14 BB01 BB11 CC21 DD62 EE01 EE07 GG01
 4H045 AA11 AA30 BA10 BA41 CA40 DA75 EA20