

(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2017-535548
(P2017-535548A)

(43) 公表日 平成29年11月30日(2017.11.30)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 45/00 (2006.01)	A 61 K 45/00	4 C 084
A61K 45/06 (2006.01)	A 61 K 45/06	4 C 085
A61K 38/21 (2006.01)	A 61 K 38/21	4 C 086
A61K 39/395 (2006.01)	A 61 K 39/395	T 4 C 206
A61K 31/337 (2006.01)	A 61 K 31/337	4 H 045

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 53 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-525946 (P2017-525946)	(71) 出願人	509012625 ジェネンテック, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウス サンフランシスコ ディーエヌエー ウェイ 1
(86) (22) 出願日	平成27年11月9日 (2015.11.9)	(74) 代理人	110002077 園田・小林特許業務法人
(85) 翻訳文提出日	平成29年7月11日 (2017.7.11)	(72) 発明者	シアオ, ユアンユアン アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー ウェイ 1
(86) 國際出願番号	PCT/US2015/059733	(72) 発明者	バイス, カルロス アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー ウェイ 1
(87) 國際公開番号	W02016/077227		最終頁に続く
(87) 國際公開日	平成28年5月19日 (2016.5.19)		
(31) 優先権主張番号	62/079,787		
(32) 優先日	平成26年11月14日 (2014.11.14)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

(54) 【発明の名称】 VEGFアンタゴニストの応答の予測

(57) 【要約】

本発明は、ベバシズマブ等のVEGFアンタゴニストに対して利益または応答性を示す患者を決定するための選択基準として、高CD31及び/または腫瘍VEGFAの使用を記載する。本発明はまた、ベバシズマブ等のVEGFアンタゴニストと、化学療法及び/または抗癌治療レジメンを受けている卵巣癌患者等の、癌患者を治療するための選択基準として、高CD31及び/または腫瘍VEGFAの使用を記載する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

癌患者を治療する方法であって、当該方法は、前記患者に治療有効量の V E G F アンタゴニストを投与することを含み、前記患者の癌は、癌種において、それぞれ C D 3 1 及び / または腫瘍 V E G F A 発現について中央値超のレベルで C D 3 1 及び / または腫瘍 V E G F A を発現することが決定されている、前記方法。

【請求項 2】

前記患者の癌が、癌種において、 C D 3 1 の発現について、中央値超のレベルで C D 3 1 を発現することが決定されている、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記患者の癌が、癌種において、 C D 3 1 の発現について、 75 パーセンタイル超のレベルで C D 3 1 を発現することが決定されている、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記患者の癌が、癌種において、腫瘍 V E G F A の発現について、中央値超のレベルで腫瘍 V E G F A を発現することが決定されている、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

前記患者の癌が、癌種において、腫瘍 V E G F A の発現について、 75 パーセンタイル超のレベルで腫瘍 V E G F A を発現することが決定されている、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

前記癌が、結腸直腸癌、乳癌、非小細胞肺癌 (N S C L C) 、腎癌 (腎細胞癌) 、または脳癌 (神経膠芽腫) から成る群から選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

前記癌が、卵巣癌、腹膜癌、卵管癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、腔癌、及び外陰癌から成る群から選択される婦人科癌である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

前記婦人科癌が、卵巣癌である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記癌が、白金耐性、白金感受性、進行性、難治性、または再発性である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

前記 V E G F アンタゴニストの投与によって、患者の無増悪生存期間 (P F S) が改善する、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

前記 V E G F アンタゴニストの投与によって、患者の全生存期間 (O S) が改善する、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

前記 V E G F アンタゴニストが、化学療法レジメンにおいて、1 つまたは複数の追加の化学療法薬と併用して投与される、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 13】

前記 1 つまたは複数の追加の化学療法薬が、化学療法薬、 H E R 抗体、腫瘍関連抗原に対する抗体、抗ホルモン化合物、心保護薬、サイトカイン、 E G F R 標的薬、抗血管新生薬、チロシンキナーゼ、阻害薬、 C O X 阻害薬、非ステロイド系抗炎症薬、ファルネシル基転移酵素阻害薬、癌胎児蛋白 C A 1 2 5 と結合する抗体、 H e r 2 ワクチン、 H E R 標的治療薬、 R a f または r a s 阻害薬、リポソーマルドキソルビシン、トポテカン、タキサン、二重チロシンキナーゼ阻害薬、 T L K 2 8 6 、 E M D - 7 2 0 0 、悪心を治療する医薬品、皮疹を予防または治療する医薬品または標準的にきび治療、下痢を治療または予防する医薬品、体温降下薬、及び造血因子から成る群から選択される、請求項 1 2 に記

10

20

30

40

50

載の方法。

【請求項 1 4】

前記化学療法薬が、ゲムシタビン、カルボプラチン、オキサリプラチン、イリノテカン、フルオロピリミジン（例えば 5 - F U ）、パクリタキセル（例えば n a b - パクリタキセル）、ドセタキセル、トポテカン、カペシタビン、l e c o v o r i n 、テモゾロミド、インターフェロン - アルファ、またはリボソーマルドキソルビシン（例えばペグ化リボソームドキソルビシン）である、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記化学療法レジメンが、カルボプラチン及びパクリタキセル、カルボプラチン及びゲムシタビン、またはパクリタキセル、トポテカン、またはペグ化リボソームドキソルビシンの投与を含む、請求項 1 2 に記載の方法。 10

【請求項 1 6】

前記化学療法レジメンが、カペシタビン及びパクリタキセル、またはカペシタビン及びドセタキセルの投与を含む、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記化学療法レジメンが、テモゾロミドの投与及び任意に化学療法を含む、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記化学療法レジメンが、フルオロピリミジン、イリノテカン、シスプラチン；フルオロピリミジン及びオキサリプラチン；フルオロピリミジン及びイリノテカン；フルオロピリミジン、l e c o v o r i n 、及びオキサリプラチン；または i r o n o t e c a n 、フルオロピリミジン及びロイコボリンの投与を含む、請求項 1 2 に記載の方法。 20

【請求項 1 9】

前記化学療法レジメンが、パクリタキセル及びトポテカン、またはパクリタキセル及びシスプラチンの投与を含む、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記化学療法レジメンが、インターフェロン - アルファ 2 a の投与を含む、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記 V E G F アンタゴニストが、抗 V E G F 抗体である、請求項 1 ~ 2 0 のうちのいずれか 1 項に記載の方法。 30

【請求項 2 2】

前記抗 V E G F 抗体が、ベバシズマブである、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

C D 3 1 及び / または腫瘍 V E G F A 発現が、免疫組織化学的 (I H C) 法によって検出される、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記患者の前記癌で検出される C D 3 1 の発現レベルが、前記患者の前記癌の C D 3 1 微小血管構造 (C D 3 1 M V D) の密度を測定するために使用され、任意に、前記患者の癌の C D 3 1 M V D が、癌種における C D 3 1 M V D の中央値と比較される、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の方法。 40

【請求項 2 5】

V E G F アンタゴニストの投与から利益を受けうる、癌に罹患した患者を識別する方法であって、

a) 前記患者から得た試料中の C D 3 1 及び / または腫瘍 V E G F A の発現レベルを決定し、癌種において、それぞれ、 C D 3 1 及び / または腫瘍 V E G F A の発現の中央値超のレベルの C D 3 1 及び / または腫瘍 V E G F A の発現が、前記患者が V E G F アンタゴニストの投与から利益を受けうるかを識別し、任意に、

b) 前記患者に治療有効量の V E G F アンタゴニストを投与することを含む、前記方法。 50

【請求項 2 6】

癌の治療のために VEGF アンタゴニストの投与に対する患者の応答性を予測する方法であって、

a) 前記患者から得た試料中の CD31 及び / または腫瘍 VEGFA の発現レベルを決定し、癌種において、それぞれ、 CD31 及び / または腫瘍 VEGFA の発現の中央値超レベルの CD31 及び / または腫瘍 VEGFA の発現が、患者が VEGF アンタゴニストの投与から利益を受ける可能性が高いかを識別し、任意に、

b) 前記患者に治療有効量の VEGF アンタゴニストを投与することを含む、前記方法。

【請求項 2 7】

前記患者の癌が、癌種において、 CD31 の発現について、中央値超のレベルで CD31 を発現することが決定されている、請求項 25 または 26 に記載の方法。

10

【請求項 2 8】

前記患者の癌が、癌種において、 CD31 の発現について、 75 パーセンタイル超のレベルで CD31 を発現することが決定されている、請求項 25 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記患者の癌が、癌種において、腫瘍 VEGFA の発現について、中央値超のレベルで腫瘍 VEGFA を発現することが決定されている、請求項 25 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 3 0】

前記患者の癌が、癌種において、腫瘍 VEGFA の発現について、 75 パーセンタイル超のレベルで腫瘍 VEGFA を発現することが決定されている、請求項 25 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記癌が、卵巣癌、腹膜癌、卵管癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、腔癌、及び外陰癌から成る群から選択される婦人科癌である、請求項 25 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記婦人科癌が、卵巣癌である、請求項 31 に記載の方法。

30

【請求項 3 3】

前記癌が、白金耐性、白金感受性、進行性、難治性、または再発性である、請求項 25 ~ 32 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記試料が、腫瘍試料である、請求項 25 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記試料が、腫瘍免疫賦活薬または補助療法の前に得ている、請求項 25 ~ 34 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 6】

CD31 及び / または腫瘍 VEGFA 発現が、免疫組織化学的 (IHC) 法によって検出される、請求項 25 ~ 35 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 3 7】

前記 VEGF アンタゴニストが、化学療法レジメンにおいて、 1 つまたは複数の追加の化学療法薬と併用して投与される、請求項 25 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記 1 つまたは複数の追加の化学療法薬が、化学療法薬、HER 抗体、腫瘍関連抗原に対する抗体、抗ホルモン化合物、心保護薬、サイトカイン、EGFR 標的薬、抗血管新生薬、チロシンキナーゼ、阻害薬、COX 阻害薬、非ステロイド系抗炎症薬、ファルネシル基転移酵素阻害薬、癌胎児蛋白 CA 125 と結合する抗体、Her2 ワクチン、HER 標的薬、Raf または ras 阻害薬、リポソーマルドキソルビシン、トポテカン、タキサン、二重チロシンキナーゼ阻害薬、T L K 286 、 E M D - 7200 、悪心を治療する医

50

薬品、皮疹を予防または治療する医薬品または標準的にきび治療、下痢を治療または予防する医薬品、体温降下薬、及び造血因子から成る群から選択される、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記化学療法レジメンが、カルボプラチニン及びパクリタキセルの投与を含む、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記 V E G F アンタゴニストが、抗 V E G F 抗体である、請求項 2 5 ~ 3 9 のうちのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記抗 V E G F 抗体が、ベバシズマブである、請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記患者の前記試料で検出される C D 3 1 の発現レベルが、前記患者の前記癌の C D 3 1 微小血管構造 (C D 3 1 M V D) の密度を測定するために使用され、任意に、前記患者の試料の C D 3 1 M V D が、癌種における C D 3 1 M V D の中央値と比較される、請求項 2 5 ~ 4 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 3】

癌に罹患している患者の予後不良のための方法であって、

- a) 前記患者から得た試料中の C D 3 1 の発現レベルを決定し、
- b) C D 3 1 の発現レベルと、癌種における C D 3 1 の発現の中央値レベルとを比較し、及び
- c) 前記患者の予後を決定し、予後不良は、 C D 3 1 の発現が C D 3 1 の発現の中央値レベルより大きい場合である、前記方法。

【請求項 4 4】

前記方法が、投与前の生存期間の予後を提供するために、抗癌剤を投与する前に行われる、請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記患者が、生存期間の予後不良を有していると決定されるとき、 V E G F アンタゴニストの投与から利益を得ることができる患者を識別するステップをさらに含む、請求項 4 3 または 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記患者が予後不良を有していると決定される場合、前記患者に治療有効量の V E G F アンタゴニストを投与するステップをさらに含む、請求項 4 3 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記生存が、無増悪生存期間または全生存期間である、請求項 4 3 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記 V E G F アンタゴニストが、抗 V E G F 抗体である、請求項 4 3 ~ 4 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記抗 V E G F 抗体が、ベバシズマブである、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 0】

前記患者の前記試料で検出される C D 3 1 の発現レベルが、前記患者の前記癌の C D 3 1 微小血管構造 (C D 3 1 M V D) の密度を測定するために使用され、任意に、前記患者の試料の C D 3 1 M V D が、癌種における C D 3 1 M V D の中央値と比較される、請求項 4 3 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 1】

癌患者を治療する方法であって、当該方法は、前記患者に、 V E G F アンタゴニスト以外の治療有効量の治療薬を投与することを含み、前記患者の癌は、癌種において、それぞ

10

20

30

40

50

れ C D 3 1 及び / または腫瘍 V E G F A 発現について中央値未満のレベルで C D 3 1 及び / または腫瘍 V E G F A を発現することが決定されている、前記方法。

【請求項 5 2】

前記患者の癌が、癌種において、C D 3 1 の発現について、中央値未満のレベルで C D 3 1 を発現することが決定されている、請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 3】

前記患者の癌が、癌種において、C D 3 1 の発現について、25パーセンタイル未満のレベルで C D 3 1 を発現することが決定されている、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記患者の癌が、癌種において、腫瘍 V E G F A の発現について、中央値未満のレベルで腫瘍 V E G F A を発現することが決定されている、請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記患者の癌が、癌種において、腫瘍 V E G F A の発現について、25パーセンタイル未満のレベルで腫瘍 V E G F A を発現することが決定されている、請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記癌が、結腸直腸癌、乳癌、非小細胞肺癌 (N S C L C) 、腎癌 (腎細胞癌) 、または脳癌 (神経膠芽腫) から成る群から選択される、請求項 5 1 ~ 5 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記癌が、卵巣癌、腹膜癌、卵管癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、腔癌、及び外陰癌から成る群から選択される婦人科癌である、請求項 5 1 ~ 5 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 8】

前記婦人科癌が、卵巣癌である、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 5 9】

前記患者の前記試料で検出される C D 3 1 の発現レベルが、前記患者の前記癌の C D 3 1 微小血管構造 (C D 3 1 M V D) の密度を測定するために使用され、任意に、前記患者の試料の C D 3 1 M V D が、癌種における C D 3 1 M V D の中央値と比較される、請求項 5 1 ~ 5 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6 0】

癌患者を治療する方法で使用される V E G F アンタゴニストであって、前記患者の癌が、癌種において、それぞれ C D 3 1 及び / または腫瘍 V E G F A 発現について中央値超のレベルで C D 3 1 及び / または腫瘍 V E G F A を発現することが決定されており、前記方法が前記患者に治療有効量の前記 V E G F アンタゴニストを投与することを含む、前記 V E G F アンタゴニスト。

【請求項 6 1】

癌患者を治療する方法で使用される V E G F アンタゴニスト以外の治療薬であって、前記患者の癌が、癌種において、それぞれ C D 3 1 及び / または腫瘍 V E G F A 発現について中央値未満のレベルで C D 3 1 及び / または腫瘍 V E G F A を発現することが決定されており、前記方法が前記患者に治療有効量の V E G F アンタゴニスト以外の前記治療薬を投与することを含む、前記治療薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、V E G F アンタゴニスト、例えば、抗 V E G F 抗体による治療の利益を得る患者を識別する方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

血管新生は、癌の発現に重要であり、原発腫瘍のサイズ及び増殖を規定するだけでなく、浸潤及び転移能にも影響する。したがって、血管新生プロセスを媒介する機序が、直接

10

20

30

40

50

的な抗癌治療のために、標的候補として研究されている。血管新生の修飾因子の初期の研究では、複数の癌種の血管新生作用を調節するための血管内皮増殖因子（VEGF）シグナル伝達経路が発見され、様々な時点で当該経路を調節するために、複数の治療薬が開発されている。クリニックでの血管新生阻害薬の使用に成功が見られたものの、全ての患者が、当該治療薬に応答または完全に応答しているわけではない。このような不完全な応答の根底にある機序については知られていない。そのため、抗血管新生癌治療に感受性または応答性のある患者のサブグループを識別する必要がある。

【0003】

ベバシズマブ（Avastin（登録商標））は、特異的に結合する組み換えヒト化モノクローナルIgG1抗体であり、VEGFの生物学的効果をブロックする。ベバシズマブは、年間に合わせて250万人の死亡原因となっている、5つの一般的な癌種、結腸直腸癌、乳癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、卵巣癌及び腎癌の進行期の治療のために、ヨーロッパで承認されている。米国では、ベバシズマブは、FDAによって承認された最初の抗血管新生癌治療薬であり、今では5つの癌種、結腸直腸癌、NSCLC、脳癌（神経膠芽腫）、腎癌（腎細胞癌）、及び子宮頸癌の治療のために承認されている。これまで50万人超の患者がベバシズマブによる治療を受けており、450超の臨床試験の包括的臨床プログラムによって、異なる状況（例えば、進行期または初期の疾患）における（結腸直腸癌、乳癌、NSCLC、脳癌、胃癌、卵巣癌及び前立腺癌を含む）複数の種類の癌の治療に、ベバシズマブをさらに使用する研究が行われている。

10

【0004】

ベバシズマブは、広範囲の化学療法及びその他の抗癌治療と組み合わせたときに効果を証明する併用療法薬として期待されている。例えば、第I-II相試験では、ベバシズマブと標準化学療法レジメンとの併用の有益な効果を証明している（例えば、Salz et al., 2008, J. Clin. Oncol., 26: 2013-2019; Yang et al., 2008, Clin. Cancer Res., 14: 5893-5899; Hurwitz et al., 2004, N. Engl. J. Med., 350: 2335-2342を参照のこと）。しかしながら、抗血管新生阻害薬の過去の研究のように、これらの第I-II相試験では、一部の患者が、化学療法レジメンへのベバシズマブの追加に不完全に応答することを示している。

20

【0005】

したがって、抗血管新生阻害薬（例えばベバシズマブ）だけではなく、抗血管新生阻害薬（例えばベバシズマブ）を含む併用薬にも反応の見込みがある、または改善の反応を有する患者を識別する方法の必要性がある。

30

【発明の概要】

【0006】

1つの態様では、本発明は、癌患者を治療する方法を取り上げ、当該方法は、患者に治療有効量のVEGFアンタゴニストを投与することを含み、患者の癌は、癌種において、それぞれCD31及び/または腫瘍VEGFA発現について中央値超のレベルでCD31及び/または腫瘍VEGFAを発現することが決定されている。関連の態様では、本発明は、癌患者を治療する方法で使用されるVEGFアンタゴニストを取り上げ、患者の癌が、癌種において、それぞれCD31及び/または腫瘍VEGFA発現について中央値超のレベルでCD31及び/または腫瘍VEGFAを発現することが決定されており、前記方法は患者に治療有効量のVEGFアンタゴニストを投与することを含む。

40

【0007】

第2の態様では、本発明は、VEGFアンタゴニストの投与の利益を受けることができる、癌をり患している患者を識別する方法を取り上げ、当該方法は、a)患者から得た試料中のCD31及び/または腫瘍VEGFAの発現レベルを決定し、癌種において、それぞれCD31及び/または腫瘍VEGFA発現について、中央値超のレベルのCD31及び/または腫瘍VEGFAの発現によって、前記患者がVEGFアンタゴニストの利益を受けることができることを示し、任意に、b)前記患者に治療有効量のVEGFアンタゴ

50

ニストを投与することを含む。

【0008】

第3の態様では、本発明は、癌の治療のために、VEGFアンタゴニストの投与に対する患者の応答性を予測する方法を取り上げ、当該方法は、a)患者から得た試料中のCD31及び/または腫瘍VEGFAの発現レベルを決定し、癌種において、それぞれCD31及び/または腫瘍VEGFA発現について、中央値超のレベルのCD31及び/または腫瘍VEGFAの発現によって、前記患者がVEGFアンタゴニストの投与に応答する可能性が高いことを示し、任意に、b)前記患者に治療有効量のVEGFアンタゴニストを投与することを含む。

【0009】

特定実施形態において、試料は、腫瘍組織の試料である。他の実施形態では、当該試料は、腫瘍免疫賦活薬または補助療法の前に得る。

【0010】

さらなる実施形態では、前記患者の癌が、癌種において、CD31の発現について、中央値超のレベルでCD31を発現することが決定されている。当該実施形態の特定の態様では、前記患者の癌は、癌種において、CD31の発現について、75パーセンタイル超のレベルでCD31を発現することが決定されている。

【0011】

別の実施形態では、前記患者の癌は、癌種において、腫瘍VEGFAの発現について、中央値超のレベルで腫瘍VEGFAを発現することが決定されている。当該実施形態の特定の態様では、前記患者の癌は、癌種において、腫瘍VEGFAの発現について、75パーセンタイル超のレベルで腫瘍VEGFAを発現することが決定されている。

【0012】

1つの特定の実施形態では、VEGFアンタゴニストの投与によって、患者の無増悪生存期間(PFS)が改善する。第2の特定の実施形態では、VEGFアンタゴニストの投与によって、患者の全生存期間(OS)が改善する。第3の特定の実施形態では、前記VEGFアンタゴニストが、化学療法レジメンにおいて、1つまたは複数の追加の化学療法薬と併用して投与される。

【0013】

いくつかの実施形態では、1つまたは複数の追加の化学療法薬は、化学療法薬、HER抗体、腫瘍関連抗原に対する抗体、抗ホルモン化合物、心保護薬、サイトカイン、EGFR標的薬、抗血管新生薬、チロシンキナーゼ阻害薬、COX阻害薬、非ステロイド系抗炎症薬、ファルネシル基転移酵素阻害薬、癌胎児蛋白CA125と結合する抗体、Her2ワクチン、HER標的薬、Rafまたはras阻害薬、リポソーマルドキソルビシン、トポテカン、タキサン、二重チロシンキナーゼ阻害薬、TLK286、EMD-7200、悪心を治療する医薬品、皮疹を予防または治療する医薬品または標準的にきび治療、下痢を治療または予防する医薬品、体温降下薬、及び造血因子から成る群から選択される。いくつかの好ましい実施形態では、化学療法薬は、ゲムシタビン、カルボプラチニン、オキサリプラチニン、イリノテカン、フルオロピリミジン(例えば5-FU)、パクリタキセル(例えばnab-パクリタキセル)、ドセタキセル、トポテカン、カペシタビン、ロイコボリン(lecovorin)、テモゾロミド、インターフェロン-アルファ、またはリポソーマルドキソルビシン(ペグ化リポソームドキソルビシン)である。

【0014】

特定の実施形態では、化学療法レジメンは、カルボプラチニン及びパクリタキセル；カルボプラチニン及びゲムシタビン；またはパクリタキセル、トポテカン、またはペグ化リポソームドキソルビシンの投与を含む。他の実施形態では、化学療法レジメンは、カペシタビン及びパクリタキセル；またはカペシタビン及びドセタキセルの投与を含む。さらに他の実施形態では、化学療法レジメンは、テモゾロミドの投与及び任意に放射線療法を含む。さらなる実施形態では、化学療法レジメンは、フルオロピリミジン、イリノテカン、シスプラチニン、フルオロピリミジン及びオキサリプラチニン；フルオロピリミジン及びイリノテ

10

20

30

40

50

カン；フルオロピリミジン、ロイコボリン、及びオキサリプラチン；またはイリノテカン（ironotecan）、フルオロピリミジン及びロイコボリンの投与を含む。さらさらなる実施形態では、化学療法レジメンは、パクリタキセル及びトポテカン；またはパクリタキセル及びシスプラチンの投与を含む。最後の実施形態では、化学療法レジメンは、インターフェロン-アルファ2aの投与を含む。

【0015】

第4の態様では、本発明は癌に罹患している患者の予後を方法を取り上げ、当該方法は、a)前記患者から得た試料中のCD31の発現レベルを決定し、b)癌種について、CD31発現レベルとCD31の中央値レベルとを比較し、c)前記患者の予後を決定することを含み、ここで、予後不良は、CD31発現レベルが、CD31発現についての中央値レベル超である場合である。

10

【0016】

特定の実施形態では、当該方法は、患者が、生存期間の予後不良を有していると決定されるとき、VEGFアンタゴニストの投与から利益を得ることができる患者を識別するステップをさらに含む。さらに別の態様では、当該方法は、患者が、予後不良を有していると決定されるとき、前記患者に治療有効量のVEGFアンタゴニストを投与するステップをさらに含む。いくつかの実施形態では、VEGFアンタゴニストは、抗VEGF抗体である。好ましい実施形態では、抗VEGF抗体は、ベバシズマブである。

【0017】

1つの実施形態では、前記方法は、投与前の生存期間の予後を提供するために、抗癌剤を投与する前に行われる。第2の実施形態では、生存期間は、無増悪生存期間または全生存期間である。

20

【0018】

第5の態様では、本発明は、癌患者を治療する方法を取り上げ、当該方法は、患者に、VEGFアンタゴニスト以外の治療有効量の治療薬を投与することを含み、患者の癌は、癌種において、それぞれCD31及び/または腫瘍VEGFA発現について中央値未満のレベルでCD31及び/または腫瘍VEGFAを発現することが決定されている。関連の態様では、本発明は、癌患者を治療する方法で使用されるVEGFアンタゴニスト以外の治療薬を取り上げ、前記患者の癌が、癌種において、それぞれCD31及び/または腫瘍VEGFA発現について中央値未満のレベルでCD31及び/または腫瘍VEGFAを発現することが決定されており、前記方は、前記患者に治療有効量のVEGFアンタゴニスト以外の治療薬を投与することを含む。

30

【0019】

1つの実施形態では、前記患者の癌が、癌種において、CD31の発現について、中央値未満のレベルでCD31を発現することが決定されている。当該実施形態の特定の態様では、前記患者の癌は、癌種において、CD31の発現について、25パーセンタイル未満のレベルでCD31を発現することが決定されている。

【0020】

別の実施形態では、前記患者の癌は、癌種において、腫瘍VEGFAの発現について、中央値未満のレベルで腫瘍VEGFAを発現することが決定されている。当該実施形態の特定の態様では、前記患者の癌は、癌種において、腫瘍VEGFAの発現について、25パーセンタイル未満のレベルで腫瘍VEGFAを発現することが決定されている。

40

【0021】

本発明の特定の実施形態では、癌は、結腸直腸癌、乳癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、腎癌（腎細胞癌）、または脳癌（神経膠芽腫）から成る群から選択される。本発明のその他の特定の実施形態では、癌は、卵巣癌、腹膜癌、卵管癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、膀胱癌、及び外陰癌から成る群から選択される婦人科癌である。好ましい実施形態では、婦人科癌は、卵巣癌である。本発明の別の実施形態では、癌は白金耐性、白金感受性、進行性、難治性、または再発性である。

【0022】

50

さらなる実施形態では、患者の試料で検出される C D 3 1 発現のレベルは、前記患者の癌の C D 3 1 微小血管構造 (C D 3 1 M V D) の密度を測定するために使用され、任意に、前記患者の試料の C D 3 1 M V D が、癌種における C D 3 1 M V D の中央値と比較される。いくつかの特定の実施形態では、 C D 3 1 及び / または腫瘍 V E G F A 発現は、免疫組織化学的 (I H C) 法によって検出される。

【 0 0 2 3 】

いくつかの好ましい実施形態では、 V E G F アンタゴニストは、抗 V E G F 抗体である。特定の好ましい実施形態では、抗 V E G F 抗体は、ベバシズマブである。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 2 4 】

【 図 1 】ステージ I I I / I V の卵巣癌を治療するためのカルボプラチニ - パクリタキセル化学療法レジメンに、ベバシズマブを添加することの影響を評価するための、第 I I I 相試験を示す、模式図である。

【 図 2 】試料の患者集団への C D 3 1 発現の分布を示すグラフである。

【 図 3 】特定のカットオフ時の腫瘍細胞バイオマーカーのサブグループに従って、対照 (パクリタキセル - カルボプラチニ - ブラセボ (C P P)) 対ベバシズマブ維持 (パクリタキセル - カルボプラチニ - ベバシズマブ (C P B 1 5 +)) について、無増悪生存期間 (P F S) の統計解析及びフォレストプロットの結果を示す表である。

【 図 4 】 C P P 対 C P B 1 5 + を比較したときの、 C D 3 1 (5 0 % のカットオフで二分された) 高及び低 e x p r e s s o r についての P F S のカプラン・マイヤー曲線を示す。

【 図 5 】 C D 3 1 発現について、 2 5 % 、 5 0 % 、及び 7 5 % カットオフ時に二分された C D 3 1 サブグループに従って、 C P P 対 C P B 1 5 + についての P F S の統計解析及びフォレストプロットの結果を示す表である。

【 図 6 】患者のパフォーマンスステータス、病期及び腫瘍減量手術の転帰について調節する、指示された C D 3 1 サブグループ内の P F S 治療効果のハザード比 (H R) の推定値を示す表である。

【 図 7 】特定のカットオフ時の腫瘍細胞バイオマーカーのサブグループに従って、 C P P 対 C P B 1 5 + について、全生存期間 (O S) の統計学解析及びフォレストプロットの結果を示す表である。

【 図 8 】 C D 3 1 発現について、 2 5 % 、 5 0 % 、及び 7 5 % カットオフ時に二分された C D 3 1 サブグループに従って、 C P P 対 C P B 1 5 + についての O S の統計解析及びフォレストプロットの結果を示す表である。

【 図 9 A 】 C P P 対 C P B 1 5 + を比較したときの、 C D 3 1 (5 0 % のカットオフで二分された) 高及び低エクスプレッサ (e x p r e s s o r) についての O S のカプラン・マイヤー曲線を示す。

【 図 9 B 】 C P P 対 C P B 1 5 + を比較したときの、 C D 3 1 (7 5 % のカットオフで二分された) 高及び低エクスプレッサについての O S のカプラン・マイヤー曲線を示す。

【 図 1 0 】患者のパフォーマンスステータス、病期及び腫瘍減量手術の転帰について調節する、指示されたサブグループ内の O S 治療効果のハザード比 (H R) の推定値を示す表である。

【 図 1 1 】 C D 3 1 レベルに基づいて、事前に定めた患者のサブグループ内の治療群間 (C P P 対 C P B 1 5 +) の P F S (左グラフ) 及び O S (右グラフ) を比較する、サブグループ別治療効果パターンプロット (S T E P P) 分析である。中央の各ドット、実線の曲線は集団の 2 5 % を表している。

【 図 1 2 】 C P P 対 C P B 1 5 + を比較したときの、腫瘍 V E G F A (7 5 % のカットオフで二分された) 高及び低エクスプレッサについての P F S のカプラン・マイヤー曲線を示す。

【 図 1 3 】 C P P 対 C P B 1 5 + を比較したときの、腫瘍 V E G F A (7 5 % のカットオフで二分された) 高及び低エクスプレッサについての O S のカプラン・マイヤー曲線を示す。

10

20

30

40

50

す。

【図14】患者のパフォーマンスステータス、病期及び腫瘍減量手術の転帰について調節する、指示されたサブグループ内のPFS及びOS治療効果のHRの推定値を示す表である。

【図15】腫瘍VEGFA発現について、25%、50%、及び75%カットオフ時に二分されたVEGFサブグループに従って、CPP対CPB15+についてのPFSの統計解析及びフォレストプロットの結果を示す表である。

【図16】腫瘍VEGFA発現について、25%、50%、及び75%カットオフ時に二分された腫瘍VEGFAサブグループに従って、CPP対CPB15+についてのOSの統計解析及びフォレストプロットの結果を示す表である。

10

【図17】腫瘍VEGFAレベルに基づいて事前に定めた患者のサブグループ内の治療群間(CPP対CPB15+)のPFS(左グラフ)及びOS(右グラフ)を比較するサブグループ別治療効果パターンプロット(STEPP)分析である。中央の各ドット、実線の曲線は集団の25%を表している。

【発明を実施するための形態】

【0025】

I. はじめに

本発明は、任意の患者のCD31及び/または腫瘍VEGFAの腫瘍発現レベルが、癌、特に卵巣癌等の婦人科癌の患者の任意の集団の発現レベルに対して、化学療法レジメンと併用して血管新生阻害薬を投与された患者の治療効果に関連しているという所見に基づいている。特に、(1mm²あたりのCD31血管構造の数によって測定される)より高い微小血管密度レベル及び/または腫瘍VEGFAの変動を、カルボプラチニ-パクリタキセル化学療法レジメンにベバシズマブを追加することに応答して、卵巣癌の患者の無増悪生存期間(PFS)及び全生存期間(OS)の候補マーカー/予測因子として識別した。これらの化学療法レジメンへのベバシズマブの追加に対する応答または感受性は、特に卵巣癌等の婦人科癌であると診断されたまたは当該癌を有する患者の任意の集団の発現レベルに対して、CD31及び/または腫瘍VEGFAの発現が増加していることを識別した。本発明に従って、ベバシズマブのより大きな治療効果が、腫瘍細胞において、高いCD31微小血管密度レベル(CD31 MVD)発現及び/または腫瘍VEGFAの発現に関連していることを発見した。

20

【0026】

本発明は、癌患者(例えば、婦人科癌(例えば、卵巣癌、腹膜癌、卵管癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、腫瘍、または外陰癌))または乳癌(例えば、転移性乳癌(MBC)、以下も参照のこと)に、VEGFアンタゴニスト(例えば、ベバシズマブ等の抗VEGF抗体)を投与することによって、当該患者を治療する方法を提供し、癌患者は、癌種において、中央値より高いレベルのCD31 MVD及び/または腫瘍VEGFAを発現することが決定されている。本発明はまた、任意に、別の抗癌治療の他に、VEGFアンタゴニスト(例えば、ベバシズマブ等の抗VEGF抗体)の投与から利益を受けうる、癌患者(例えば、婦人科癌(例えば、卵巣癌、腹膜癌、卵管癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、腫瘍、または外陰癌))または乳癌(例えば、転移性乳癌(MBC)、以下も参照のこと)を識別する方法を提供し、または前記患者の腫瘍試料のCD31及び/または腫瘍VEGFAの発現レベルを決定することによって、VEGFアンタゴニスト(例えば、ベバシズマブ等の抗VEGF抗体)による治療により応答性を示しうる患者を識別する方法を提供し、CD31 MVD及び/または腫瘍VEGFAの発現が、癌種においてCD31 MVD及び/または腫瘍VEGFA発現の中央値超のレベルである場合、VEGFアンタゴニスト(例えば、ベバシズマブ等の抗VEGF抗体)を投与する。

40

【0027】

I.I. 定義

タンパク質「発現」は、遺伝子にコードされた情報をメッセンジャーRNA(mRNA)に変換すること及びそのタンパク質を指す。

50

【0028】

対象のタンパク質（CD31及び/または腫瘍VEGFA）を「発現する」試料または細胞は、タンパク質をコードするmRNA、または断片を含むタンパク質が、当該試料または細胞に存在していると決定される。

【0029】

ある癌種において、CD31 MVD及び/または腫瘍VEGFAの中央値超のレベルで、CD31 MVD及び/または腫瘍VEGFAを「発現していると決定される」または「発現する」試料、細胞、腫瘍または癌は、CD31 MVD及び/または腫瘍VEGFA発現のレベルが、当該癌種について、当業者によって「高いCD31 MVD及び/または腫瘍VEGFAレベル」と考えられる。一般的に、当該レベルは、同じ癌種の試料、細胞、腫瘍または癌の集団において、CD31 MVD及び/または腫瘍VEGFAレベルに対して、約50%～最大約100%（例えば、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、または95%）の範囲にある。例えば、中央値の発現レベルで到達するために使用される集団は、化学療法耐性卵巣癌、白金耐性卵巣癌、ならびに進行性、難治性、または再発性卵巣癌等の卵巣癌の試料、または一般的にそのサブグループでありうる。本明細書の実施例は、中央値の発現レベルを決定することができる方法を説明している。これは、発現の絶対値を構成していくてもよい。そのため、本明細書の図5及び8を参照すると、高レベルでCD31 MVDを発現すると考えられる卵巣癌患者のカットオフは、17.78以上（25パーセンタイル）、約25.19以上（50パーセンタイル）、約35.8以上（75パーセンタイル）等でありうる。当該絶対値は、例えば、本明細書に開示の免疫組織化学的（IHC）法等の特定のアッセイ条件及び最も好ましくは、実施例1のようにIHCアッセイ等の特定のアッセイ条件下のアッセイで定量化される。好ましくは、CD31 MVD及び/または腫瘍VEGFA発現のレベルは、50パーセンタイル以上（例えば、50、55、60、65、68または70パーセンタイル）、最も好ましくは、75パーセンタイル以上（例えば、75、76、78、80、85、90または95パーセンタイル）である。特定のバイオマーカー（例えば、CD31及び/または腫瘍VEGFA）を参照して使用される、「癌が発現している、または発現していると決定されている」または「癌が発現する」は、診断試験、本明細書に記載の検出方法、または同様の方法を使用して決定されるように、当該バイオマーカー（例えば、CD31及び/または腫瘍VEGFA）の発現を意味する。CD31の場合では、癌または腫瘍組織内の血管の内皮細胞で発現し、一方、VEGFAは、癌または腫瘍細胞で発現する。本発明の方法におけるCD31に関して、さらに、患者の試料で検出されるCD31発現のレベルは、前記患者の癌のCD31微小血管構造（CD31 MVD）の密度を測定するために使用され、任意に、前記患者の試料のCD31 MVDは、癌種におけるCD31 MVDの中央値と比較することができる。

【0030】

「組織または細胞試料」は、対象または患者の組織から得られる細胞の集合を意味する。組織または細胞試料の供給源は、新鮮な凍結及び/もしくは保存された器官または組織試料または検体または吸引物からの固体の組織；血液または任意の血液組成物；脳脊髄液、羊水、腹腔液、または間質液等の体液；対象の妊娠または発達における任意の時点からの細胞または血漿であってよい。組織試料は、一次または培養された細胞または細胞株であってもよい。任意に、組織または細胞試料は、癌組織/器官から得られる。組織試料は、保存剤、抗凝固剤、緩衝剤、固定剤、栄養素、抗生物質等の自然界で、組織と自然には混合されない化合物を含んでよい。本明細書における目的では、組織試料の「切片」は、組織試料の单一部分または單一片、例えば、組織試料から切断された組織または細胞の薄片を意味する。

【0031】

本明細書における「腫瘍試料」は、患者の腫瘍からの腫瘍組織に由来するまたは含む試料である。本明細書の腫瘍試料の例には、腫瘍生体組織、循環腫瘍細胞、循環血漿タンパク質、腹水、腫瘍に由来するかまたは腫瘍の様な特性を示す初代細胞培養物または細胞株

10

20

30

40

50

、ならびにホルマリン固定パラフィン包埋腫瘍試料または凍結腫瘍試料などの保管された腫瘍試料が含まれるが、これらに限定されない。腫瘍細胞の他に、腫瘍試料は血管を含むことができる。

【0032】

「関連する」または「関連」とは、任意の方法で、第1の分析またはプロトコルの能力及び／または結果を、第2の分析またはプロトコルの能力及び／または結果と比較することを意味する。例えば、第1の分析もしくはプロトコルの結果は、第2のプロトコルを行う上で使用されてもよく、及び／または第1の分析もしくはプロトコルの結果は、第2の分析もしくはプロトコルを実施すべきかどうかを決定するために使用されてよい。遺伝子発現分析またはプロトコルの実施形態に関して、この遺伝子発現分析またはプロトコルの結果を用いて、特定の治療計画を行うべきか否かを決定してもよい。

10

【0033】

本明細書で使用するとき「バイオマーカー」という用語は、一般的に、遺伝子、タンパク質、糖鎖構造、または糖脂質を含む分子を指し、哺乳動物の組織または細胞中または上での発現は、標準的方法（または本明細書に開示の方法）によって検出することができ、例えば、VEGF特異的阻害薬（例えばベバシズマブ等の抗VEGF抗体）等の抗血管新生薬を使用して、血管新生の阻害に基づく治療計画に対する哺乳動物の細胞または組織の感受性について、予測、診断及び／または予後を示す。任意に、当該バイオマーカーの発現は、対照／参照組織または細胞試料で観察されるより高く測定される。当該バイオマーカーの発現は、Rules Based Medicine, Inc. またはMeso Scale Discoveryから市販されているハイスループット多重免疫測定法を使用して決定することができる。バイオマーカーの発現はまた、PCRまたはFACSアッセイ、免疫組織化学的アッセイ、または遺伝子チップに基づくアッセイを使用して測定することもできる。

20

【0034】

「VEGFアンタゴニスト」または「VEGF特異的アンタゴニスト」は、VEGFに結合し、VEGF発現レベルを減少させ、またはVEGF生物活性を中和する、プロックする、阻害する、抑制する、減少させる、妨げることができる分子を指し、限定されないが、1つまたは複数のVEGF受容体へのVEGF結合、VEGFシグナル伝達、及びVEGF媒介血管新生、内皮細胞の生存または増殖が挙げられる。例えば、VEGF生物活性を中和する、プロックする、阻害する、抑制する、減少させる、妨げができる分子は、1つまたは複数のVEGF受容体（VEGFR）（例えばVEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、膜結合VEGF受容体（mbVEGFR）、または可溶性VEGF受容体（sVEGFR））に結合することによって、効果を発揮することができる。本発明の方法に有用なVEGF特異的アンタゴニストとして、VEGFに特異的に結合するポリペプチド、抗VEGF抗体、及びその抗原結合断片、VEGFに特異的に結合し、それによって、1つまたは複数の受容体融合タンパク質（例えば、VEGF-Trap（Regeneron））及びVEGF₁₂₁-ゲロニン（Peregrine）への結合を配列決定する受容体分子及び誘導体が挙げられる。VEGF特異的アンタゴニストとして、VEGFポリペプチドの変異体、VEGFポリペプチドをコードする核酸分子の少なくとも1つの断片に相補的なアンチセンス核酸塩基オリゴマー、VEGFポリペプチドをコードする核酸分子の少なくとも1つの断片に相補的な小型RNA、VEGFを標的とするリボザイム、VEGFへのペプチド（peptides）、及びVEGFアプタマーも挙げられる。VEGFアンタゴニストとして、VEGFRに結合するポリペプチド、抗VEGFR抗体、その抗原結合断片、VEGF生物活性（例えばVEGFシグナル伝達）を中和する、プロックする、阻害する、抑制する、減少させる、妨げることによってVEGFRに結合する誘導体、または融合タンパク質も挙げられる。VEGF特異的アンタゴニストとして、VEGFまたはVEGFRと結合する非ペプチド小分子も挙げられ、VEGF生物活性をプロックする、阻害する、抑制する、減少させる、妨げができる。そのため、「VEGF活性」という用語は、特にVEGFのVEGF媒介生物活性を含む

30

40

40

50

。特定の実施形態では、VEGFアンタゴニストは、少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%以上、VEGFの発現レベルまたは生物活性を減少または阻害する。いくつかの実施形態では、VEGF特異的アンタゴニストによって阻害されるVEGFは、VEGF(8-109)、VEGF(1-109)、またはVEGF₁₆₅である。

【0035】

本明細書で使用するとき、VEGFアンタゴニストとして、限定されないが、抗VEGFR2抗体及び関連の分子(例えばラムシルマブ、タニビルマブ(tanibirumab)、アフリベルセプト)、抗VEGFR1抗体及び関連の分子(例えばイクルクマブ(icrucumab)、アフリベルセプト(VEGF Trap-Eye; EYLEA(登録商標))、ziv-アフリベルセプト(VEGF Trap; ZALTRAP(登録商標))、二重特異性VEGF抗体(例えばMP-0250、vanucizumab(VEGF-ANG2)、及び米国特許第2001/0236388号に開示の二重特異性抗体)、抗VEGF、抗VEGFR1、及び抗VEGFR2アーム、抗VEGFA抗体(例えばベバシズマブ、セバシズマブ(sevacizumab))、抗VEGFB抗体、抗VEGFC抗体(例えばVGX-100)、抗VEGFD抗体、及び非ペプチド小分子VEGFアンタゴニスト(例えばパゾパニブ、アキシチニブ、バンデタニブ、スチバーガ、カボザンチニブ、レンバチニブ、ニンテダニブ、orantinib、telatinib、dovitinib、セジラニブ、モテサニブニリン酸塩、sulfatiniib、apatinib、foretinib、famitinib、及びチボザニブ)の2つの組み合わせを挙げることができる。

【0036】

「抗VEGF抗体」は、充分な親和性及び特異性でVEGFに結合する抗体である。特定の実施形態では、前記抗体はVEGFに十分に高い結合親和性を有し、例えば、前記抗体は、100nM~1pMのK_d値で、hVEGFに結合することができる。抗体の親和性は、例えば表面プラズモン共鳴法に基づくアッセイ(PCT公報国際公開第2005/012359号に記載のBIAcoreアッセイ等)、酵素免疫測定法(ELISA)及び拮抗実験(例えばRIA)によって決定することができる。

【0037】

特定の実施形態では、抗VEGFアッセイは、VEGF活性が関与する疾患または病態を標的とし、干渉する治療薬として使用することができる。また、前記抗体は、例えば、治療薬としての効能を評価するために、その他の生物活性アッセイに供してもよい。当該アッセイは、当該技術分野で既知であり、標的抗原及び抗体の意図した使用に依存する。例えば、HUVET阻害アッセイ、腫瘍細胞増殖阻害アッセイ(例えば国際公開第89/06692号に記載)、抗体依存性細胞傷害(ADC)及び保体媒介性細胞傷害(CDC)アッセイ(米国特許第5,500,362号)、及びアゴニスト活性または造血発生アッセイが挙げられる(国際公開第95/27062を参照のこと)。抗VEGF抗体は、通常、VEGF-BまたはVEGF-C等の他のVEGF相同体に結合することも、PIGF、PDGFまたはbFGF等の他の増殖因子に結合することもない。1つの実施形態では、抗VEGF抗体は、ハイブリドーマATCC HB 10709によって產生された、モノクローナル抗VEGF抗体A4.6.1と同じエピトープと結合するモノクローナル抗体である。別の実施形態では、抗VEGF抗体は、組み換えヒト化抗VEGFモノクローナル抗体であり、Presta et al. (1997) Cancer Res. 57: 4593-4599に従って產生され、限定されないが、ベバシズマブ(BV、AVASTIN(登録商標))として知られている抗体が挙げられる。

【0038】

抗VEGF抗体「ベバシズマブ(BV)」は、「rhUMAb VEGF」または「AVASTIN(登録商標)」としても知られ、組み換えヒト化抗VEGFモノクローナル抗体であり、Presta et al. (1997) Cancer Res. 57: 4593-4599に従って產生される。抗VEGF抗体は、変異したヒトIgG1フレ

ームワーク領域、及びヒト V E G F のその受容体への結合をブロックするマウス抗 h V E G F モノクローナル抗体 A . 4 . 6 . 1 からの抗原結合相補性決定領域を含む。大部分のフレームワーク領域を含むベバシズマブのアミノ酸配列の約 9 3 % は、ヒト I g G 1 に由来し、当該配列の約 7 % はマウス抗体 A 4 . 6 . 1 に由来する。ベバシズマブは、約 1 4 9 , 0 0 0 ダルトンの分子量を有し、グリコシル化されている。ベバシズマブ及びその他のヒト化抗 V E G F 抗体は、さらに、2 0 0 5 年 2 月 2 6 日出願の米国特許第 6 , 8 8 4 , 8 7 9 号に記載されており、その開示の全体が参照により本明細書に明示的に援用される。追加の好ましい抗体として、P C T 公報第国際公開第 2 0 0 5 / 0 1 2 3 5 9 号に記載される G 6 または B 2 0 系列抗体（例えば、G 6 - 3 1 、 B 2 0 - 4 . 1 ）が挙げられる。追加の好ましい抗体については、米国特許第 7 , 0 6 0 , 2 6 9 号、同 6 , 5 8 2 , 9 5 9 号、同 6 , 7 0 3 , 0 2 0 号、同 6 , 0 5 4 , 2 9 7 号、国際公開第 9 8 / 4 5 3 3 2 号、国際公開第 9 6 / 3 0 0 4 6 号、国際公開第 9 4 / 1 0 2 0 2 号、欧州特許第 0 6 6 6 8 6 8 B 1 号、米国特許出願第 2 0 0 6 0 0 9 3 6 0 号、同 2 0 0 5 0 1 8 6 2 0 8 号、同 2 0 0 3 0 2 0 6 8 9 9 号、同 2 0 0 3 0 1 9 0 3 1 7 号、同 2 0 0 3 0 2 0 3 4 0 9 号、及び同 2 0 0 5 0 1 1 2 1 2 6 号、ならびに Popkov et al. , Journal of Immunological Methods 2 8 8 : 1 4 9 - 1 6 4 (2 0 0 4) を参照のこと。他の好ましい抗体として、残基 F 1 7 、 M 1 8 、 D 1 9 、 Y 2 1 、 Y 2 5 、 Q 8 9 、 1 9 1 、 K 1 0 1 、 E 1 0 3 、及び C 1 0 4 、またはあるいは残基 F 1 7 、 Y 2 1 、 Q 2 2 、 Y 2 5 、 D 6 3 、 1 8 3 、及び Q 8 9 を含むヒト V E G F 抗体上の機能性エピトープに結合する抗体が挙げられる。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 9 】

「抗体」という用語は、最も広義に使用され、特に、所望の生物活性を呈する限り、モノクローナル抗体（全長のモノクローナル抗体を含む）、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、及び抗体フラグメントが含まれる。

【 0 0 4 0 】

「遮断」抗体または抗体「アンタゴニスト」は、それが結合する抗原の生物活性を阻害または低減するものである。例えば、V E G F 特異的アンタゴニスト抗体は V E G F と結合し、血管内皮細胞の増殖を誘導する V E G F の能力を阻害する。好ましい遮断抗体またはアンタゴニスト抗体は、抗原の生物活性を完全に阻害する。

【 0 0 4 1 】

他に指示がない限り、「多価抗体」は、本明細書全体にわたり使用され、3 個以上の抗原結合領域を含む抗体を示す。多価抗体は、好ましくは、3 個以上の抗原結合領域を有するように操作され、一般的に天然の配列 I g M または I g A 抗体ではない。

【 0 0 4 2 】

「 F v 」は、完全な抗原認識及び抗原結合部位を含む抗体断片である。当該領域は、緊密な結合中の 1 つの重鎖及び 1 つの軽鎖可変領域の二量体から成り、本質的には、例えば s c F v に共有結合することができる。各可変領域の 3 つの C D R が相互作用して、V _H - V _L 二量体の表面に抗原結合部位を定める。まとめると、6 つの C D R またはそのサブセットは、抗原結合特異性を抗体に与える。しかしながら、单一可変領域（または抗原に特異的な 3 つの C D R のみを含む F v の半分）であっても、通常、全体結合部位よりも低い親和性であるが、抗原を認識し、結合する能力を有する。

【 0 0 4 3 】

本明細書に使用される「モノクローナル抗体」という用語は、実質的に同種の抗体の集団から得られた抗体を指す、すなわち、その集団に含まれる個々の抗体は同一であるが、少量で存在し得る天然の変異の可能性は除く。モノクローナル抗体は、单一の抗原性部位に対して指向されており、高度に特異的である。さらに、異なる決定基（エピトープ）に指向される異なる抗体を典型的に含む通常の（ポリクローナル）抗体調製物とは対照的に、それぞれのモノクローナル抗体は、抗原上の単一の決定基に指向されるものである。「モノクローナル」という修飾因子は、実質的に同種の抗体の集団から得られるという抗体の特徴を示すものであり、いずれの特定の方法による抗体の產生を必要とするものとして

解釈されるものではない。例えば、本発明に従って使用されるモノクローナル抗体は、Kohler et al., *Nature* 256: 495 (1975) によって最初に記載されたハイブリドーマ法によって作製しても、組み換えDNA法（例えば米国特許第4,816,567号を参照のこと）によって最初に記載されたハイブリドーマ法によって作製しても、または組み換えDNA法（例えば米国特許第4,816,567号を参照のこと）によって作製してもよい。「モノクローナル抗体」はまた、例えば、Clackson et al (1991) *Nature*, 352: 624 - 628、Marks et al (1991) *J. Mol.* 及び Marks et al., *J. Mol. Biol.* 222: 581 - 597 (1991) に記載の手技を使用してファージ抗体ライブラリから単離してもよい。

10

【0044】

本明細書におけるモノクローナル抗体には、特に、重鎖及び／または軽鎖の一部分が、特定の種に由来するかまたは特定の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体における対応する配列と同一または同種であり、一方で鎖（複数可）の残りが別の種に由来するかまたは別の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体における対応する配列と同一または同種である、「キメラ」抗体（免疫グロブリン）、ならびにそのような抗体のフラグメントが含まれるが、これは、それらが所望される生物学的活性を呈する限りにおいてである（米国特許第4,816,567号及びMorrison et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81: 6851 - 6855 (1984)）。

20

【0045】

非ヒト（例えば、マウス）抗体の「ヒト化」形態は、非ヒト免疫グロブリン由来の配列を最小限に含んだキメラ抗体である。ヒト化抗体は、概ねヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）であり、レシピエントの超可変領域からの残基が、所望される特異性、親和性、及び機能性を有するマウス、ラット、ウサギ、もしくは非ヒト靈長類などの非ヒト種（ドナー抗体）の超可変領域からの残基で置き換えられている。一部の事例では、ヒト免疫グロブリンのFvフレームワーク（FR）残基は、対応する非ヒト残基によって置き換えられる。さらに、ヒト化抗体は、レシピエント抗体またはドナー抗体には見られない残基を含んでもよい。これらの修飾を行って、抗体の性能を更に改良してもよい。一般に、ヒト化抗体は、少なくとも1つ、典型的には2つの可変領域の実質的に全てを含むことになり、超可変ループの全てまたは実質的に全てが、非ヒト免疫グロブリンのものに対応し、FR領域の全てまたは実質的に全てがヒト免疫グロブリン配列のものである。ヒト化抗体は、任意で、免疫グロブリン定常領域（Fc）の少なくとも一部分、典型的にはヒト免疫グロブリンのものが含まれるであろう。さらに詳細には、Jones et al., *Nature* 321: 522 - 525 (1986); Riechmann et al., *Nature* 332: 323 - 329 (1988); 及び Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2: 593 - 596 (1992) を参照されたい。

30

【0046】

「ヒト抗体」は、ヒトによって産生された抗体のものに対応するアミノ酸配列を有する、及び／または本明細書に開示されるヒト抗体を作製するための技法のうちのいずれかを使用して作製された抗体である。ヒト抗体のこの定義は、非ヒト抗原結合残基を含むヒト化抗体を具体的に除外する。ヒト抗体は、当該技術分野において既知の種々の技法を使用して生成され得る。1つの実施形態では、ヒト抗体は、ファージライブラリから選択され、ファージライブラリはヒト抗体を発現する（Vaughan et al. *Nature Biotechnology* 14: 309 - 314 (1996); Sheets et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95: 6157 - 6162 (1998); Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227: 381 (1991); Marks et al., *J. Mol. Biol.*, 222: 581 (1991)）。ヒト抗体は、ヒト免疫グロブリン遺伝子座を遺伝子導入動物、例えば、内因性免疫グロブリン遺伝子が部分的または完全に不活性化されたマウスに導入することによって作製され得る。惹起時に、遺伝子再配置、アセンブリ、及び抗体レパー

40

50

トリーを含む全ての点でヒトにおいて見られるものと非常に類似するヒト抗体産生が観察される。この手法は、例えば、米国特許第5,545,807号、同第5,545,806号、同第5,569,825号、同第5,625,126号、同第5,633,425号、同第5,661,016号、及び以下の科学出版物：Marks et al. , *Bio/Technology* 10 : 779 - 783 (1992) ; Lonberg et al. , *Nature* 368 : 856 - 859 (1994) ; Morrison, *Nature* 368 : 812 - 13 (1994) ; Fishwild et al. , *Nature Biotechnology* 14 : 845 - 51 (1996) ; Neuberger, *Nature Biotechnology* 14 : 826 (1996) ; Lonberg and Huszar, *Intern. Rev. Immunol.* 13 : 65 - 93 (1995) 10 に記載されている。あるいは、ヒト抗体は、標的抗原に対する抗体を産生するヒトBリンパ球の不死化を介して調製されうる（当該Bリンパ球は個体から回収することができ、または *in vitro* で免疫化してもよい）。例えば、Cole et al. , *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, p. 77 (1985) ; Boerner et al. , *J. Immunol.* , 147 (1) : 86 - 95 (1991) ; 及び米国特許第5,750,373号を参照のこと。

【0047】

「単離」ポリペプチドまたは「単離」抗体は、その天然環境の構成成分から特定及び分離され、かつ／または回収されているものである。その天然環境の混入成分は、抗体またはポリペプチドの診断上及び治療上の使用を妨げる材料であり、これらには、酵素、ホルモン、及び他のタンパク質性もしくは非タンパク質性溶質が挙げられ得る。好ましい実施形態では、ポリペプチドまたは抗体は、次の程度まで精製される（1）ローリー法により判定した場合にポリペプチドまたは抗体の95重量%を上回り、最も好ましくは99重量%を上回る、（2）スピニングカップシーケネータ（spinning cup sequenator）を使用してN末端もしくは内部アミノ酸配列の少なくとも15個の残基を得るのに十分な程度、または（3）クーマシープルー、もしくは好ましくは銀染色を用いて還元もしくは非還元条件下でSDS-PAGEによって、均質になるまで。単離ポリペプチドまたは抗体には、組み換え細胞内でインไซツの抗体が含まれるが、これは、ポリペプチドの天然環境の少なくとも1つの構成要素が存在していないためである。しかしながら、通常は、単離ポリペプチドまたは抗体は少なくとも1つの精製ステップによって調製されるであろう。

【0048】

本明細書で使用されるとき、「治療」は、治療される個体または細胞の自然経過を変更する試みにおける臨床的介入を指し、予防または臨床病理学の経過中のいずれかに行うことができる。治療の望ましい効果には、疾患の発生または再発の予防、症状の緩和、疾患の任意の直接的または間接的な病理学的結果の減少、疾患進行速度の低減、病状の回復または一次緩和、及び寛解または予後の改善が含まれる。いくつかの実施形態では、本発明の方法及び組成物は、疾患または障害の発症を遅らせる試みにおいて有用である。

【0049】

「治療有効量」または「有効量」という用語は、患者の癌を治療するのに有効な薬剤の量を指す。有効量の薬剤によって、癌細胞の数が低減し、腫瘍サイズが縮小し、抹消臓器への癌細胞の浸潤が阻害され（すなわち、ある程度遅れる、好ましくは止まる）、腫瘍転移が阻害され（すなわち、ある程度遅れる、好ましくは止まる）、腫瘍成長がある程度阻害され、及び／または癌と関連付けられる1つまたは複数の症状がある程度緩和され得る。薬剤が既存の癌細胞の成長の予防及び／またはそれらの殺滅を行うことができる限り、この薬剤は細胞増殖抑制性及び／または細胞毒性であり得る。有効量によって、無増悪生存期間が伸び（例えば、固体腫瘍の奏功評価基準（RECIST）もしくはCA-125変化によって測定される）、客観的奏功がもたらされ（部分奏功（PR）もしくは完全奏功（CR））、（全生存期間及び無増悪生存期間を含む）生存期間が改善し、及び／また

10

20

30

40

50

は癌の1つもしくは複数の症状が改善される（例えば、F O S Iによって評価される）。最も好ましくは、治療有効量の薬剤は、無増悪生存期間（P F S）及び／または全生存期間（O S）の改善に有効である。

【0050】

「生存期間」は、患者が生存していることを指し、全生存期間、ならびに無増悪生存期間を含む。

【0051】

「全生存期間」は、患者が、診断または治療の開始から1年、5年等の規定の期間生存していることを指す。

【0052】

本発明の文脈での「無増悪生存期間」フェーズは、医師または研究者による評価に従って、患者の疾患が悪くなっていない、すなわち進行していない治療期間中及び治療期間後の時間の長さを指す。当業者が理解するように、患者の無増悪生存期間は、同様の状況の患者の対照群の平均または中間の無増悪生存期間と比較して、より長期間である場合、改善または向上する。

10

【0053】

「生存の延長」は、治療を受けていない患者に対して（すなわち、V E G F アンタゴニスト（例えばベバシズマブ等の抗V E G F 抗体）で治療を受けていない患者に対して）、または指定されたレベルでC D 3 1または腫瘍V E G F Aを発現しない患者に対して、及び／または承認済み抗腫瘍剤（卵巣癌である場合、トポテカンまたはリポソームドキソルビシン）で治療された患者に対して、治療を受けた患者の全生存期間または無増悪生存期間が増加することを意味する。

20

【0054】

本明細書における治療薬の「固定」または「一定」用量は、患者の体重（W T）または体表面積（B S A）に関係なくヒト患者に投与される用量を指す。したがって、この固定用量または一定用量は、m g / k g 用量またはm g / m² 用量としてではなく、むしろ治療薬の絶対量として提供される。

30

【0055】

本明細書における「負荷」用量は一般に、患者に投与される治療薬の初期用量を含み、その1つまたは複数の維持用量（複数可）が続く。一般に、単一負荷用量が投与されるが、本明細書において複数の負荷用量が企図される。通常、維持用量（複数可）で達成され得るより早く治療薬の所望の安定状態濃度を達成するように、投与される負荷用量（複数可）の量は、投与される維持用量（複数可）の量を超える、及び／または負荷用量（複数可）は、維持用量（複数可）より頻繁に投与される。

【0056】

本明細書における「維持」用量または「延長」用量は、治療期間にわたって患者に投与される治療薬の1つまたは複数の用量を指す。通常、維持用量は、ほぼ毎週、約2週間毎、約3週間毎、または約4週間毎の治療間隔で投与される。

30

【0057】

本明細書における「～に反応する」という語句は、癌（例えば婦人科癌（例えば卵巣癌、腹膜癌、卵管癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、腔癌、または外陰癌））または乳癌（例えばM B C、以下を参照）をり患している、り患しやすい、またはり患の傾向がある対象／患者が、抗V E G F 抗体、例えばベバシズマブ等の抗V E G F 薬の追加を含む化学療法レジメンに応答を示している。当業者は、本発明の方法に従って、抗V E G F 抗体、例えばベバシズマブ等の抗V E G F 薬で治療を受けた患者が応答を示すかどうかを容易に決定する。例えば、応答は、腫瘍増殖の減少及び／または停止、腫瘍サイズの減少、及び／または卵巣癌の1つまたは複数の症状の回復、例えば卵巣の出血、疼痛、貧血症の回復等の、卵巣癌による苦痛の減少によって反映される。好ましくは、前記応答は、癌の転移（m e t a s t a t i c c o n v e r s i o n）の指數または癌の指數の減少または消滅、例えば、転移形成の予防または転移の数もしくはサイズの減少によって反映され

40

50

うる。

【0058】

本発明による「～に罹患している患者」という語句は、癌（例えば婦人科癌（例えば卵巣癌、腹膜癌、卵管癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、腔癌、または外陰癌））または乳癌（転移性MBC、以下を参照のこと）の臨床徵候を示す患者を指す。癌の文脈における「～しやすい」または「～の傾向がある」という語句は、例えば、遺伝的素因、有害及び／または発癌性化合物に暴露前もしくは最終的な暴露、または放射線等の発癌性身体的危険への暴露に基づいた疾患の兆候を指す。

【0059】

「投与」または「投与すること」という用語は、本明細書で使用されるとき、血管新生阻害薬、例えばベバシズマブ等の抗VEGF抗体、及び／または血管新生阻害剤、例えばベバシズマブ等の抗VEGF抗体を含む医薬組成物／治療レジメンを、治療用抗体を投与するための当該技術分野で知られている適切な方法によって、当該治療または医療介入を必要とする患者に投与することを意味する。投与の非限定な経路として、経口、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、局所的、皮内、鼻腔内または気管支内の投与（例えば吸入によって影響を受けるように）が挙げられる。特に、非経口投与、例えば静脈内投与が本発明では好みしい。結腸直腸癌の治療のためのベバシズマブに関して、EMEAに記載の好みしい用量は、体重の5mg/kgまたは10mg/kgを2週に1回、または体重の7.5mg/kgもしくは15mg/kgを3週に1回である。NSCLCの治療について、好みしい用量は、カルボプラチナム及びパクリタキセルと併用して、15mg/kgを3週に1回注入することである。腎細胞癌の治療について、好みしい用量は、インターフェロン-2a、または単一治療として、10mg/kgを2週に1回注入することである。子宮頸癌の治療について、好みしい用量は、パクリタキセル、及びシスプラチナムまたはパクリタキセル及びトポテカンの以下の化学療法レジメンの1つと併用して、15mg/kgを3週に1回、注入または投与することである。神経膠芽腫の治療について、好みしい用量は、10mg/kgを2週に1回注入することである。

【0060】

「癌」及び「癌性」という用語は、典型的には制御されない細胞成長を特徴とする、哺乳動物における生理学的状態を指すか、または説明する。前記定義には、良性及び悪性腫瘍も含まれる。癌の例としては、癌腫、リンパ腫、芽腫、肉腫、及び白血病が挙げられるが、それらに限定されない。そのような癌のより具体的な例としては、扁平上皮細胞癌、肺癌（小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺の腺癌、及び肺の扁平上皮癌を含む）、腹膜の癌、肝細胞癌、胃癌（gastricまたはstomach）（胃腸癌を含む）、脾癌、神経膠芽腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝癌、膀胱癌、ヘパトーマ、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜または子宮癌、唾液腺癌、腎臓（kidneyまたはrenal）癌、肝癌、前立腺癌、外陰部癌、甲状腺癌、肝癌、及び様々な型の頭頸部癌、ならびにB細胞リンパ腫（低度／濾胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）を含む）；小リンパ球（SL）NHL；中度／濾胞性NHL；中度拡散NHL；高度免疫芽細胞性NHL；高度リンパ芽球性NHL；高度小非切れ込み型細胞NHL；巨大腫瘍病変NHL；マントル細胞リンパ腫；AIDS関連リンパ腫；及びワルデンストレームのマクログロブリン血症）；慢性リンパ球性白血病（CLL）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）；毛様細胞白血病；慢性骨髄芽球性白血病；及び移植後リンパ増殖性障害（PTLD）、ならびに母斑症、浮腫（脳腫瘍と関連付けられるものなど）、及びメーグス症候群と関連付けられる異常血管増殖が挙げられる。

【0061】

「VEGFアンタゴニストに応答することができる癌種」は、VEGF抗体（例えば、ベバシズマブ）等のVEGFアンタゴニスト、または小分子阻害薬で治療するときに、本明細書で詳述するが、とりわけ、無増悪生存期間（PFS）及び／または全生存期間（OS）を含む生存期間の観点を含む、専門的な腫瘍学者に既知の治療有効性の基準に従って、患者の治療上有効な利益を示す。好みしくは、当該癌は、婦人科癌（例えば卵巣癌、腹

10

20

50

30

40

50

膜癌、卵管癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、腔癌、または外陰癌)、乳癌(例えばMBC)、小細胞肺癌(NSCLC)、前立腺癌、及び結腸直腸癌から選択される。最も好ましくは、当該癌は、婦人科癌(例えば、癌の白金耐性形態を含む、卵巣癌、腹膜癌、卵管癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、腔癌、または外陰癌)または乳癌、及び/またはその進行性、難治性、または再発性形態である。

【0062】

「進行」癌は、局所浸潤または転移のいずれかによって元の部位または臓器の外側に拡散する癌である。

【0063】

「難治性」癌は、化学療法薬等の抗腫瘍薬を癌患者に投与しても、進行する癌である。難治性癌の例は、白金難治性の癌である。

【0064】

「再発」癌は、手術等の初期療法への応答後に、初期部位または遠位部位のいずれかにおいて再成長した癌である。

【0065】

本明細書では、「患者」とはヒト患者である。患者は「癌患者」、すなわち、1つまたは複数の癌の症状を罹患しているか、または罹患する危険性がある者であり得る。

【0066】

VEGFアンタゴニストを「単一抗腫瘍薬」として投与するとき、VEGFアンタゴニストが癌を治療するために投与される唯一の抗腫瘍薬であり、すなわち、化学療法等の別の抗腫瘍薬と併用して投与されない。

【0067】

「標準的治療」は、本明細書では、特定の形態の癌を治療するために通常使用される抗腫瘍薬または薬剤を意図している。例えば、白金耐性卵巣癌では、標準的治療はトポテカンまたはリボソームドキソルビシンである。

【0068】

「化学療法薬」は、癌の治療に有用な化学化合物を含む。化学療法薬の例として、エルロチニブ(TARCEVA(登録商標)、Genentech/OSI Pharm.)、ボルテゾミブ(VELCADE(登録商標)、Millennium Pharm.)、ジスルフィラム、没食子酸エピガロカテキン、サリノスボラミドA、カーフィルゾミブ、17-AAG(ゲルダナマイシン)、ラディシコール、乳酸デヒドロゲナーゼA(LDH-A)、フルベストラント(FASLODEX(登録商標)、Astrazeneca)、sunitib(SUTENT(登録商標)、Pfizer/Sugen)、レトロゾール(FEMARA(登録商標)、Novartis)、イマチニブメシル酸塩(GLEEVEC(登録商標)、Novartis)、finasunate(VATALANIB(登録商標)、Novartis)、オキサリプラチン(ELOXATIN(登録商標)、Sanofi)、5-FU(5-フルオロウラシル)、ロイコボリン、ラパマイシン(Sirolimus、RAPAMUNE(登録商標)、Wyeth)、ラパチニブ(TYKERB(登録商標)、GSK572016、Glaxo Smith Kline)、Lonafamib(SCH 66336)、ソラフェニブ(NEXAVAR(登録商標)、Bayer Labs)、ゲフィチニブ(IRESSA(登録商標)、Astrazeneca)、AG1478、チオテバ及びCYTOXAN(登録商標)シクロホスファミド等のアルキル化薬；ブスルファン、インプロスルファン及びピポスルファン等のスルホン酸アルキル；benzodopa、カルボコン、meturedopa及びuredopa等のアジリジン；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホルアミド及びトリメチロメラミンを含むエチレンイミン及びmethylamine；アセトゲニン(特にプラタシン及びbulatacinone)；カンプトテシン(トポテカン及びイリノテカンを含む)；ブリオスタチン；calystatin；CC-1065(そのアドゼレシン、カルゼルシン及びビセレシン合成類似体を含む)；クリプトフィシン(特にクリプトフィシン1及びクリ

10

20

30

40

50

プトフィシン8)；副腎皮質ステロイド(プレドニゾン及びプレドニゾロン)；シプロテロン酢酸塩；5'-レダクターゼ(フィナステリド及びデュタステリド)；ボリノスタット、ロミデプシン、パノビノスタット、バルプロ酸、モセチノスタットドラスタチン；アルデスロイキン、talc duocarmycin(合成類似体、KW-2189及びCB1-TM1を含む)；エリュテロビン；pancratistatin；sarco dictyin；spongistatin；クロラムブシル、chlomaphazine、chlorophosphamide、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、mechlorethamine oxide hydrochloride、メルファラン、novembichin、phenesterine、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスター等のナイトロジェンマスター；カルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン及びranimustine等のニトロソウレア；エンジイン抗生物質等の抗生物質(例えば、カリチアマイシン、特にカリチアマイシン1I及びカリチアマイシン1I(Angew Chem. Int'l. Ed. Engl. 1994 33: 183-186)などの抗生物質；dyneemicin Aを含むdynemicin；クロドロン酸塩等のビスホスホネート；エスペラミシン；ならびにネオカルジノスタチンクロモフォア及び関連のchromoprotein enediyne antibiotic chromophore)、aclacinomycin、アクチノマイシン、authramycin、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、carabacin、caminomycin、カルジノフィリン、chromomycinis、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、detorubicin、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ADRIMYCIN(登録商標)(ドキソルビシン)、モルホリノ-ドキソルビシン、シアノモルホリノ-ドキソルビシン、2-ピロリノ-ドキソルビシン及びデオキシドキソルビシン)、エピルビシン、esorubicin、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトイマイシンC等のマイトイマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポルフィロマイシン、ピューロマイシン、quelamycin、rodorubicin、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシン；メトレキサート及び5-フルオロウラシル(5-FU)等の代謝拮抗薬；デノブテリン、メトレキサート、ブテロブテリン、トリメトレキサート等の葉酸類似体；フルダラビン、6-メルカブトブリン、thiamiprime、チオグアニン等のプリン類似体；アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン等のピリミジン類似体；カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタンール、メピチオスタン、テストラクトン等のアンドロゲン；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン等の抗副腎薬(anti-adrenal)；frolinic acid等の葉酸補液；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン、bestrabucil；ビスアントレン；edatraxate；defofamine；デメコルチン；ジアジクオン；elfomithine；エリブチニウム酢酸塩；エポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；lonidainine；マイタンシン及びアンサマイシン等のマイタンシノイド；ミトグアゾン；ミトキサントロン；mopidamnol；nitrae rine；ペントスタチン；phenamet、ピラルビシン；ロソキサントロン；podophyllinic acid；2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；PSK(登録商標)多糖類複合体(JHS Natural Products, Eugene, Oreg.)；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジコン、2,2',2''-トリクロロトリエチルアミン；トリコテシン(特にT-2トキシン、verrucurin A、ロリジンA及びアンガイジン)；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポプロマン；gacytosine；アラビノシド(「Ara-C」)；シクロホスファミド；チオテパ、タキソイド、例えば、TAXOL(パクリタキセル；Bristol 10 20 30 40 50

o l - M y e r s S q u i b b O n c o l o g y , P r i n c e t o n , N . J .) 10 、 A B R A X A N E (登録商標) (C r e m o p h o r - f r e e) 、 パクリタキセルのアルブミン操作したナノ粒子製剤 (A m e r i c a n P h a r m a c e u t i c a l P a r t n e r s , S c h a u m b e r g , I l l .) 、 及び T A X O T E R E (登録商標) (ドセタキセル、ドセタキセル、 S a n o f i - A v e n t i s) ; クロラムブシリ ; G E M Z A R (登録商標) (ゲムシタビン) ; 6 - チオグアニン ; メルカブトプリン ; メトトレキサート ; シスプラチニン及びカルボプラチニン等の白金類似体 ; ピンプラスチニ ; エトポシド (V P - 1 6) ; イホスファミド ; ミトキサントロン ; ピンクリスチニ ; N A V E L B I N E (登録商標) (ピノレルビン) ; ノバントロン ; テニポシド ; エダトレキサート ; ダウノマイシン ; アミノブテリン ; カペシタビン (X E L O D A (登録商標)) ; イバンドロン酸塩 ; C P T - 1 1 ; トポイソメラーゼ阻害剤 R F S 2 0 0 0 ; ジフルオロメチルオルニチン (D M F O) ; レチノイン酸等のレチノイド ; ならびに薬学的に許容される塩、上記の酸及び誘導体が挙げられる。

【 0 0 6 9 】

化学療法薬としてまた、(i) 抗エストロゲン及び選択的エストロゲン受容体調節因子 (S E R M) 等の腫瘍でのホルモン活動を調節するまたは阻害するように作用する抗ホルモン薬が挙げられ、例えばタモキシフェン (N O L V A D E X (登録商標)) 、タモキシフェンクエン酸塩) 、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、イドキシフェン、4 - ヒドロキシタモキシフェン、 t r i o x i f e n e 、 k e o x i f e n e 、 L Y 1 1 7 0 1 8 、 o n a p r i s t o n e 及び F A R E S T O N (登録商標) (トレミフェンクエン酸塩) が挙げられ、(i i) 副腎でのエストロゲンの産生を調節する酵素アロマターゼを阻害するアロマターゼ阻害薬が挙げられ、例えば、4 (5) - イミダゾール、アミノグルテチミド、 M E G A S E (登録商標) (メゲストロール酢酸エステル) 、 A R O M A S I N (登録商標) (エキセメスタン、 P f i z e r) 、 f o r m e s t a n i e 、 ファドロゾール、 R I V I S O R (登録商標) (ボロゾール) 、 F E M A R A (登録商標) (レトロゾール、 N o v a r t i s) 、 及び A R I M I D E X (登録商標) (アナストロゾール、 A s t r a Z e n e c a) が挙げられ、(i i i) フルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、リュープロリド及びゴセレリン等の抗アンドロゲン薬；ブセレリン、 t r i p t e r e l i n 、メドロキシプロゲステロン酢酸塩、ジエチルスチルベストロール、プレマリン、フルオキシメステロン、全てのトランス型レチノイン酸、フェンレチニド、ならびにトロキサシタビン (1 , 3 - ジオキソランヌクレオシドシトシン類似体) 、(i v) タンパク質キナーゼ阻害薬、(v) 脂質キナーゼ阻害薬、(v i) 例えば、 P K C - アルファ、 R a l f 及び H - R a s 等の異常な細胞増殖に関係があるとされるシグナル伝達経路での遺伝子発現を特に阻害する、アンチセンスオリゴヌクレオチド、(v i i) V E G F 発現阻害薬 (例えば、 A N G I O Z Y M E (登録商標) 及び H E R 2 発現阻害薬等のリボザイム、(v i i i) 遺伝子療法ワクチン等のワクチン、例えば A L L O V E C T I N (登録商標) 、 L E U V E C T I N (登録商標) 、及び V A X I D (登録商標) ; P R O L E U K I N (登録商標) 、 r I L - 2 ; L U R T O T E C A N (登録商標) 等のトポイソメラーゼ 1 阻害薬 ; A B A R E L I X (登録商標) r m R H ならびに(i x) 上記の薬学的に許容される塩、酸及び誘導体が挙げられる。

【 0 0 7 0 】

化学療法薬として、また、アレムツズマブ (C a m p a t h) 、ベバシズマブ (A V A S T I N (登録商標) 、 G e n e n t e c h) 等の抗生物質；セツキシマブ (E R B I T U X (登録商標) 、 I m c l o n e) ；パニツムマブ (V E C T I B I X (登録商標) 、 A m g e n) 、リツキシマブ (R I T U X A N (登録商標) 、 G e n e n t e c h / B i o g e n I d e c) 、ペルツズマブ (O M N I T A R G (登録商標) 、 2 C 4 、 G e n e n t e c h) 、トラスツズマブ (H E R C E P T I N (登録商標) 、 G e n e n t e c h) 、トシツモマブ (B e x x a r 、 C o r i x i a) 、及び抗体薬複合体、ゲムツズマブオゾガマイシン (M Y L O T A R G (登録商標) 、 W y e t h) が挙げられる。本発明の化合物と併用する薬剤として治療能を有する追加のヒト化モノクローナル抗体として、

10

20

30

40

50

アボリズマブ、a sel izumab、at lizumab、バピネオズマブ、b i v a tu zumab mertansine、カンツズマブメルタンシン、c edel izu mab、セルトリズマブペゴル、c id fus i tuzumab、c id tuzumab、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、エプラツズマブ、e rl izumab、f el v i zumab、フォントリズマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、イノツズマブオゾガマイシン、イピリムマブ、ラベツズマブ、リンツズマブ、マツズマブ、メポリズマブ、モタビズマブ、m o t o v i zumab、ナタリズマブ、ニモツズマブ、n o l o v i zumab、n u m a v i zumab、オクレリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、p a s c o l i zumab、p e c f u s i tuzumab、p e c t u z u m a b、パキセリズマブ、r a l i v i zumab、ラニビズマブ、r e s l i v i z u m a b、レスリズマブ、r e s y v i zumab、r o v e l i zumab、r u p l i z u mab、s i b r o t u z u mab、シプリズマブ、s o n t u z u mab、t a c a t u z u mab t e t r a x e t a n、t a d o c i z u mab、タリズマブ、t e f i b a z u mab、トシリズマブ、t o r a l i z u mab、t u c o t u z u mab c e l m o l e u k i n、t u c u s i t u z u mab、u m a v i z u mab、ウルトキサズマブ、ウステキヌマブ、ビジリズマブ、及び排他的組み換えヒト配列である抗インターロイキン-12 (A B T - 8 7 4 / J 6 9 5、Wyeth Research and Abbott Laboratories)、インターロイキン-12 p 4 0 タンパク質を認識するために遺伝子修飾された全長のIg G 1 抗体が挙げられる。

【0071】

化学療法薬はまた、「EGFR阻害薬」も含み、EGFRと結合する、さもなくば直接的に相互作用しうる化合物を指しており、そのシグナル伝達活性を防ぐまたは低下させ、あるいは「EGFRアンタゴニスト」として呼ばれる。当該薬剤の例として、EGFRに結合する抗体及び小分子が挙げられる。EGFRに結合する抗体の例として、M A b 5 7 9 (A T C C C R L H B 8 5 0 6)、M A b 4 5 5 (A T C C C R L H B 8 5 0 7)、M A b 2 2 5 (A T C C C R L 8 5 0 8)、M A b 5 2 8 (A T C C C R L 8 5 0 9) (米国特許第4,943,533号、M e n d e l s o h n e t a l. を参照) 及びその変異体、例えば、キメラ225 (C 225 またはセツキシマブ、E R B U T I X (登録商標)) 及び再形状化されたヒト225 (H 225) (国際公開第96/40210号、I m c l o n e S y s t e m s I n c を参照) ; I M C - 1 1 F 8 、完全ヒト、EGFR標的の抗体 (I m c l o n e) ; 結合タイプII変異体EGFRに結合する抗体 (米国特許第5,212,290号) ; 米国特許第5,891,996号に記載のEGFRに結合するヒト化及びキメラ抗体；ならびにA B X - E G F またはパニツムマブ等のEGFRに結合するヒト抗体 (国際公開第98/50433号、A b g e n i x / A m g e n) ; E M D 5 5 9 0 0 (S t r a g l i o t t o e t a l. Eur. J. Cancer 3 2 A : 6 3 6 - 6 4 0 (1996)) ; EGFR結合についてEGFとTGF-アルファの両方と競合するEGFRに対するEMD7200 (マツズマブ) ヒト化EGFR抗体 (EMD/Merck) ; ヒトEGFR抗体、H u M a x - E G F R (G e n M a b) ; E 1.1、E 2.4、E 2.5、E 6.2、E 6.4、E 2.11、E 6.3、及びE 7.6.3として知られ、米国特許第6,235,883号に記載の完全ヒト抗体；M D X - 4 4 7 (Medarex I n c) ; 及びm A b 8 0 6 またはヒト化m A b 8 0 6 (J o h n s e t a l. , J. B i o l. C h e m. 2 7 9 (29) : 3 0 3 7 5 - 3 0 3 8 4 (2 0 0 4)) が挙げられる。抗EGFR抗体は、細胞傷害性薬と結合することができ、したがって免疫共役体を生成する (例えば、欧州特許第659,439 A 2号、Merck Patent G m b Hを参照のこと)。EGFR拮抗薬は、米国特許第5,616,582号、同第5,457,105号、同第5,475,001号、同第5,654,307号、同第5,679,683号、同第6,084,095号、同第6,265,410号、同第6,455,534号、同第6,521,620号、同第6,596,726号、同第6,713,484号、同第5,770,599号、同第6,140,332号、同第5,866,572号、同第6,399

10

20

30

40

50

, 602号、同第6, 344, 459号、同第6, 602, 863号、同第6, 391, 874号、同第6, 344, 455号、同第5, 760, 041号、同第6, 002, 008号、及び同第5, 747, 498号、ならびに以下のPCT公報：国際公開第98/14451号、同第98/50038、同第99/09016、及び同第99/24037号に記載される化合物等の小分子を含む。特定の小分子EGFRアンタゴニストとして、OSI-774(CP-358774、エルロチニブ、TARCEVA(登録商標)Genentech/OSI Pharmaceuticals)；PD 183805(CI 1033、2-プロペンアミド、N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[3-(4-モルホリニル)プロポキシ]-6-キナゾリニル]-、二塩酸塩、Pfizer Inc.)；ZD1839、ゲフィチニブ(IRESSA(登録商標))4-(3'-クロロ-4'-フルオロアニリノ)-7-メトキシ-6-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン、AstraZeneca)；ZM 105180((6-アミノ-4-(3-メチルフェニル-アミノ)-キナゾリン、Zeneca)；BIBX-1382(N8-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-N2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピリミド[5,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン、Boehringer Ingelheim)；PKI-166((R)-4-[4-(1-フェニルエチル)アミノ]-1H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-フェノール)；(R)-6-(4-ヒドロキシフェニル)-4-[1-フェニルエチル)アミノ]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン)；CL-387785(N-[4-[(3-プロモフェニル)アミノ]-6-キナゾリニル]-2-ブチニアミド)；EK B-569(N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-3-シアノ-7-エトキシ-6-キノリニル]-4-(ジメチルアミノ)-2-ブテンアミド)(Wyeth)；AG1478(Pfizer)；AG1571(SU 5271、Pfizer)；二重EGFR/HER2チロシンキナーゼ阻害剤、例えばラバチニブ(TYKERB(登録商標)、GSK572016またはN-[3-クロロ-4-[(3フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]-6[5[[2メチルスルホニル]エチル]アミノ]メチル]-2-フラニル]-4-キナゾリンアミン)が挙げられる。
 【0072】

化学療法薬として、チロシンキナーゼ阻害剤(前述のパラグラフに記載されるEGFR標的薬を含む)；Takedaから入手可能なTAK165などの小分子HER2チロシンキナーゼ阻害剤；CP-724, 714、Erbb2受容体シロシンキナーゼの経口選択的阻害剤(Pfizer及びOSI)；二重HER阻害剤、例えばEGFRに選好的に結合するが、HER2及びEGFR両方の過剰発現細胞を阻害するEKB-569(Wyethから入手可能)；ラバチニブ(GSK572016；Galexo-SmithKlineから入手可能)、経口HER2及びEGFRチロシンキナーゼ阻害剤；PKI-166(Novartisから入手可能)；カネルチニブなどのパン-HER阻害剤(CI-1033、Pharmacia)；Raf-1阻害剤、例えばRaf-1シグナル伝達を阻害するISIS Pharmaceuticalsから入手可能なアンチセンス剤ISIS-5132；非HER標的TK阻害剤、例えばイマチニブメシラート(GLEEVEC(登録商標)、Galexo SmithKlineから入手可能)；多標的チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、スニチニブ(SUTENT(登録商標)、Pfizerから入手可能)；バタラニブなどのVEGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤(PTK787/ZK222584、Novartis/Schering AGから入手可能)；MAPK細胞外調節キナーゼI阻害剤CI-1040(Pharmaciaから入手可能)；PD 153035, 4-(3-クロロアニリノ)キナゾリンなどのキナゾリン；ピリドピリミジン；ピリミドピリミジン；CGP 59326、CGP 60261、及びCGP 62706などのピロロピリミジン；ピラゾロピリミジン、4-(フェニルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン；クルクミン(ジフェルロイルメタン、4,5-ビス(4-フルオロアニリノ)フタルイミド)；ニトロチオフェン部分を含有するチルホスチン；PD-0183805(Warner-Lambert)；アンチセンス部分(例え

ば、HERをコードする核酸に結合するもの) ; キノキサリン(米国特許第5,804,396号) ; トリホスチン(米国特許第5,804,396号) ; ZD6474(AstraZeneca) ; PTK-787(Novartis/Schering AG) ; CI-1033(Pfizer)等のpan-HER阻害薬 ; Affinitac(ISIS 3521; Isis/Lilly) ; イマチニブメシリ酸塩(GLEEVEC(登録商標)) ; PKI 166(Novartis) ; GW2016(Glaxo SmithKline) ; CI-1033(Pfizer) ; EKB-569(Wyeth) ; Semaxinib(Pfizer) ; ZD6474(AstraZeneca) ; PTK-787(Novartis/Schering AG) ; INC-1C11(Imclone)、ラパマイシン(シロリムス、RAPAMUNE(登録商標)) ; または米国特許第5,804,396号 ; 国際公開第1999/09016(American Cyanamide) ; 国際公開第1998/43960号(American Cyanamide) ; 国際公開第1997/38983号(Warner Lambert) ; 国際公開第1999/06378号(Warner Lambert) ; 国際公開第1999/06396号(Warner Lambert) ; 国際公開第1996/30347号(Pfizer, Inc) ; 国際公開第1996/33978号(Zeneca) ; 国際公開第1996/3397号(Zeneca)、及び国際公開第1996/33980(Zeneca)に記載されるものが挙げられる。

【0073】

化学療法薬として、デキサメタゾン、インターフェロン、コルヒチン、metoprine、シクロスボリン、アンホテリシン、メトロニダゾール、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アミホスチン、亜ヒ酸、アスパラギナーゼ、生きているBCG、bevacizumab、ベキサロテン、クラドリビン、クロファラビン、ダルベポエチンアルファ、デニロイキン、デクスラゾキサン、エポエチンアルファ、エロチニブ、フィルグラスチム、ヒストレリン酢酸塩、イブリツモマブ、インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2b、レナリドミド、レバミソール、メスナ、メトキサレン、ナンドロロン、ネララビン、norfetumomab、オブレルベキン、パリフェルミン、パミドロン酸塩、ペガデマーゼ、ペグアスパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドニナトリウム、プリカマイシン、ポルフィミーナトリウム、キナクリン、ラスブリカーゼ、サルグラモスチム、テモゾロミド、VM-26、6-TG、トレミフェン、トレチノイン、ATRA、バルルビシン、ゾレドロン酸塩、及びゾレドロン酸、及びその薬学的に許容される塩も挙げられる。

【0074】

「白金に基づく化学療法薬」または「プラチニン」は、白金の配位化合物である抗悪性腫瘍薬を意味する。白金に基づく化学療法薬の例として、カルボプラチニン、シスプラチニン及びoxaliplatinumが挙げられる。

【0075】

「白金に基づく化学療法」は、任意に1つまたは複数のその他の化学療法薬と併用する1つまたは複数の白金に基づく化学療法薬による治療法を意味する。

【0076】

「化学療法耐性」癌は、患者の癌が、化学療法レジメンを受けながらも進行している癌を意味し(すなわち当該患者は「化学療法難治性」である)、または化学療法レジメンが完了して12カ月以内(例えば6カ月以内)に患者の癌が進行していることを意味する。

【0077】

「白金耐性」癌は、患者の癌が、白金に基づく化学療法を受けながらも進行している癌を意味し(すなわち当該患者は「白金難治性」である)、または白金に基づく化学療法レジメンが完了して12カ月以内(例えば6カ月以内)に患者の癌が進行していることを意味する。

【0078】

「放射線療法」とは、細胞を正常に機能させるか、またはまとめて破壊する能力を制限

10

20

30

40

50

するために、十分な損傷を細胞に誘発するように向けられたガンマ線またはベータ線の使用を意味する。投薬量及び治療期間を決定するための、当該技術分野において既知の多くの方法が存在することが理解されるであろう。典型的な治療は、1回投与として1日当たり10～200単位(Grey)の範囲の典型的な投薬量で付与される。

【0079】

「利益」という用語は広義の意味で使用し、望ましい効果を指し、特に本明細書に記載の臨床的有用性を含む。臨床的有用性は、様々なエンドポイントを評価することによって測定することができ、例えば、進行のスピードダウンまたは完全停止を含む疾患の進行のある程度の阻害、疾患のエピソード及び/または症状の数の減少、病変サイズの減少、隣接する周囲の臓器及び/または組織への疾患の細胞の浸潤の阻害(すなわち、減少、スピードダウンまたは完全停止)、疾患の拡散の阻害(すなわち、減少、スピードダウンまたは完全停止)、自己免疫応答の低下、必ずしもその必要はないが、結果として病変の後退または切除になりうる、障害に関連する1つまたは複数の症状のある程度の緩和、治療後の無増悪の期間、例えば無増悪生存の増加、全生存期間の増加、高い応答率、及び/または治療後の任意の時点での死亡率の減少がある。

10

【0080】

I I I . 方法

A . 治療の方法

本明細書では、本発明は、VEGFアンタゴニスト(例えばベバシズマブ等の抗VEGF抗体)に応答することができる種類の癌を有する患者を治療する方法を提供し、当該患者に治療有効量のアンタゴニストを投与することを含み、患者の癌は、癌種において、CD31 MVD及び/または腫瘍VEGFAの発現の中央値超のレベルでCD31 MVD及び/または腫瘍VEGFAを発現することが決定されている。好ましくは、患者の癌は、癌種において、CD31 MVD及び/または腫瘍VEGFAの発現の50パーセンタイル超、最も好ましくは、75パーセンタイル超で発現することが決定されている。

20

【0081】

特定の実施形態では、本発明は、婦人科癌(例えば卵巣癌、腹膜癌、卵管癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、膣癌、または外陰癌)または乳癌(例えばMBC)の患者を治療する方法を提供し、当該患者に治療有効量のVEGFアンタゴニスト(例えばベバシズマブ等の抗VEGF抗体)を投与することを含み、患者の癌は、癌種において、CD31 MVDの発現の中央値超のレベルでCD31 MVDを発現することが決定されており、及び/または患者の癌の試料は、CD31の発現の癌について75パーセンタイル超のレベルでCD31 MVDを発現することが決定されており、及び/または中央値超のレベルで腫瘍VEGFAを発現し、及び/または患者の癌は、癌の腫瘍VEGFAの発現について75パーセンタイル超のレベルで腫瘍VEGFAを発現する。任意に、当該方法は、VEGFアンタゴニストを、以下にさらに記載される1つまたは複数の化学療法薬(例えばカルボプラチニン及び/またはパクリタキセル)と同時投与することを含む。

30

【0082】

別の態様では、本発明は、任意に、1つまたは複数の化学療法薬と併用するVEGFアンタゴニスト(例えばベバシズマブ等の抗VEGF抗体)の投与に応答することができる種類の癌を有する患者の治療法を選択する方法を提供し、患者の癌の試料のCD31 MVD及び/または腫瘍VEGFA発現を決定し、癌の試料が、癌種において、CD31 MVD及び/または腫瘍VEGFAの発現について中央値超のレベルでCD31 MVD及び/または腫瘍VEGFAを発現することが決定された場合、VEGFアンタゴニスト(例えばベバシズマブ等の抗VEGF抗体)を選択することを含む。当該実施形態では、好ましくは、癌種は、婦人科癌(例えば卵巣癌、腹膜癌、卵管癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、膣癌、または外陰癌)または乳癌(例えばMBC)であり、その白金耐性及び/または進行性及び/または難治性の形態を含む。化学療法薬(複数可)はカルボプラチニン及び/またはパクリタキセルであってもよい。

40

【0083】

50

VEGFアンタゴニスト（例えばベバシズマブ等の抗VEGF抗体）で治療することができる様々な癌種の例は、上述の定義の節で挙げている。好ましい癌種として、婦人科癌（例えば卵巣癌、腹膜癌、卵管癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、腔癌、または外陰癌）が挙げられる。様々な実施形態では、治療を受ける癌は、進行性、難治性、再発性、化学療法耐性及び／または白金耐性癌である。

【0084】

任意に、1つまたは複数の化学療法薬（カルボプラチニン及び／またはパクリタキセル）と併用するVEGFアンタゴニスト（例えばベバシズマブ等の抗VEGF抗体）での治療は、好ましくは、無増悪生存期間（PFS）及び／または全生存期間（OS）を含む生存期間を延長する及び／または改善する。1つの実施形態では、VEGFアンタゴニスト（例えばベバシズマブ等の抗VEGF抗体）での治療は、治療対象の癌について、承認された抗腫瘍薬または標準治療を受けることによって達成される生存期間より、生存期間を少なくとも約20%超延長させる。好ましい実施形態では、患者は、婦人科癌（例えば卵巣癌、腹膜癌、卵管癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、腔癌、または外陰癌）または乳癌（例えばMBC）を有する。患者は、進行性、難治性、再発性、化学療法耐性及び／または白金耐性形態の癌を有していてもよい。

10

【0085】

1つまたは複数の化学療法薬（カルボプラチニン及び／またはパクリタキセル）と併用するVEGFアンタゴニスト（例えばベバシズマブ等の抗VEGF抗体）は、静脈内投与、例えば、ボーラスまたは一定期間の連続投与、筋肉内、腹腔内、*intracerebro spinal*、皮下、関節内、関節滑液囊内、くも膜下腔内、経口、局所的または吸入経路等、既知の方法に従って、ヒト患者に投与される。好ましくは抗体の静脈内投与である。

20

【0086】

癌の予防または治療に関して、VEGFアンタゴニスト（例えばベバシズマブ等の抗VEGF抗体）及び／または化学療法薬の適切な投薬量は、上述のような治療対象の癌種、癌の重症度及び経過、抗体が予防目的で投与されるか治療目的で投与されるか、以前の治療法、患者の病歴及び薬剤への反応、ならびに主治医の裁量に依存する。1つの実施形態では、VEGFアンタゴニスト（例えばベバシズマブ）は、体重の5mg/kgを2週に1回、体重の10mg/kgを2週に1回、体重の7.5mg/kgを3週に1回、または体重の15mg/kgを3週に1回投与される。

30

【0087】

1つの実施形態では、固定量のVEGFアンタゴニストが投与される。当該固定量は、好適には、1回、または一連の治療にわたり、患者に投与される。固定量が投与される場合、好ましい阻害薬の範囲は約20mg～約2000mgである。例えば、固定量は、阻害薬（例えばベバシズマブ等の抗VEGF抗体）の約420mg、約525mg、約840mg、約1050mgであってもよい。一連の投与量が投与される場合、例えば、およそ毎週、約2週間毎、約3週間毎、または約4週間毎であってもよいが、好ましくは約3週間毎である。固定量は、例えば、疾患の進行、有害事象、または医師に定められたその他の時間まで投与を続けてよい。例えば、約2、3、または4～最大約17の投与量を投与してもよい。

40

【0088】

1つの実施形態では、VEGFアンタゴニスト（例えばベバシズマブ等の抗VEGF抗体）の1つまたは複数の負荷投与量（複数可）は、1つまたは複数の維持用量（複数可）の後に投与される。別の実施形態では、複数の同じ用量が患者に投与される。本発明の1つの好ましい実施形態に従って、約840mg（負荷投与量）の固定量のVEGFアンタゴニスト（例えばベバシズマブ等の抗VEGF抗体）が投与され、次に、約420mg（維持用量（複数可））の1つまたは複数のアンタゴニストが投与される。維持用量は好ましくは、合計少なくとも2用量、最大17以上の用量を、約3週毎に投与される。

【0089】

50

本発明の別の好ましい実施形態に従って、約 1050 mg の 1 つまたは複数の固定量（複数可）の VEGF アンタゴニスト（例えばベバシズマブ等の抗 VEGF 抗体）が、例えば 3 週ごとに投与される。当該実施形態に従って、1 つ、2 つまたはそれ以上の固定量が、例えば、最大 1 年間（17 サイクル）、及び望ましくはそれよりも長く投与される。

【0090】

別の実施形態では、約 1050 mg の 1 つまたは複数の固定量（複数可）の VEGF アンタゴニスト（例えばベバシズマブ等の抗 VEGF 抗体）が、負荷用量として投与され、次に約 525 mg の 1 つまたは複数の維持用量（複数可）が投与される。約 1 つ、2 つまたはそれ以上の維持用量が当該実施形態に従って、3 週毎に患者に投与されてもよい。

【0091】

VEGF アンタゴニスト（例えばベバシズマブ等の抗 VEGF 抗体）または化学療法薬は、単一の抗腫瘍薬として投与されてもよいが、患者は任意に、阻害薬（または化学療法薬）及び 1 つまたは複数の（追加の）化学療法薬（複数可）で治療を受けてもよい。例示的な化学療法薬として、ゲムシタビン、カルボプラチニン、オキサリプラチニン、イリノテカン、フルオロピリミジン（例えば 5-FU）、パクリタキセル（例えば nab-パクリタキセル）、ドセタキセル、トポテカン、カペシタビン、テモゾロミド、インターフェロン-アルファ、及び / またはリポソーマルドキソルビシン（例えばペグ化リポソームドキソルビシン）が挙げられる。いくつかの実施形態では、化学療法薬のうちの少なくとも 1 つは、カルボプラチニンまたはパクリタキセルである。併用投与は、別々の製剤または単一の医薬組成物を使用して、同時投与（co-administration）または同時投与（cocurrent administration）、及びいずれかの順番で連続投与を含み、好ましくは、両方（または全ての）の活性薬が生物活性を同時に発揮する期間がよい。そのため、化学療法薬は、VEGF アンタゴニスト（例えばベバシズマブ等の抗 VEGF 抗体）の投与の前または後に投与してもよい。当該実施形態では、少なくとも 1 つの化学療法薬と少なくとも 1 つの VEGF アンタゴニスト（例えばベバシズマブ等の抗 VEGF 抗体）との間の投与のタイミングは、好ましくは、1 カ月以下、最も好ましくは、約 2 週間以下である。あるいは、化学療法薬及び阻害薬は、単一製剤または別個の製剤で、患者に同時投与される。化学療法薬（カルボプラチニン及び / またはパクリタキセル）と VEGF アンタゴニスト（例えばベバシズマブ等の抗 VEGF 抗体）との併用による治療は、相乗的または追加以上の治療効果を患者にもたらすことができる。

【0092】

例えば卵巣癌の治療のために、VEGF アンタゴニスト（例えばベバシズマブ等の抗 VEGF 抗体）と併用する特に望ましい化学療法薬として、白金化合物（例えばカルボプラチニン）等の化学療法薬、パクリタキセルまたはドセタキセル、トポテカンまたはリポソーマルドキソルビシン等のタキソールが挙げられる。

【0093】

例えば進行期の上皮卵巣癌、卵管癌、または原発腹膜の治療のために、VEGF アンタゴニスト（例えばベバシズマブ等の抗 VEGF 抗体）と併用する特に望ましい化学療法薬として、カルボプラチニン及びパクリタキセル等の化学療法薬が挙げられる。

【0094】

例えば白金感受性の上皮卵巣癌、卵管癌、または原発腹膜癌の治療のために、VEGF アンタゴニスト（例えばベバシズマブ等の抗 VEGF 抗体）と併用する特に望ましい化学療法薬として、カルボプラチニン及びゲムシタビン等の化学療法薬が挙げられる。

【0095】

例えば白金耐性の上皮卵巣癌、卵管癌、または原発腹膜の治療のために、VEGF アンタゴニスト（例えばベバシズマブ等の抗 VEGF 抗体）と併用する特に望ましい化学療法薬として、パクリタキセル、トポテカン、またペグ化リポソームドキソルビシン等の化学療法薬が挙げられる。

【0096】

例えば乳癌の治療のために、VEGF アンタゴニスト（例えばベバシズマブ等の抗 V

10

20

30

40

50

G F 抗体)と併用する特に望ましい化学療法薬として、カペシタピン、及びパクリタキセル(例えばn a b - パクリタキセル)またはドセタキセル等のタキソールが挙げられる。

【0097】

例えば神経膠芽腫の治療のために、V E G F アンタゴニスト(例えばベバシズマブ等の抗V E G F 抗体)と併用する特に望ましい化学療法薬として、放射線治療と併用してもよいテモゾロミド等の化学療法薬が挙げられる。

【0098】

結腸直腸癌の治療のために、V E G F アンタゴニスト(例えばベバシズマブ等の抗V E G F 抗体)と併用する特に望ましい化学療法薬として、フルオロピリミジン(例えば5 - F U)、パクリタキセル、シスプラチン、トポテカン、イリノテカン、フルオロピリミジン - イリノテカン、F O L F O X 4(5 - F U、ロイコボリン、オキサリプラチン)及びI F L (i r o n o t e c a n、5 - F U、ロイコボリン)等の化学療法薬が挙げられる。
10

【0099】

例えば腎細胞癌の治療のために、V E G F アンタゴニスト(例えばベバシズマブ等の抗V E G F 抗体)と併用する特に望ましい化学療法薬として、インターフェロン - アルファ2a等の化学療法薬が挙げられる。

【0100】

例えば子宮頸癌の治療のために、V E G F アンタゴニスト(例えばベバシズマブ等の抗V E G F 抗体)と併用する特に望ましい化学療法薬として、パクリタキセル、シスプラチン、トポテカン、シスプラチンと併用したパクリタキセル、及びトポテカンと併用したパクリタキセル等の化学療法薬が挙げられる。
20

【0101】

化学療法薬は、投与する場合、通常は知られている用量で投与されるか、薬剤の組み合せ作用または化学療法薬の投与に起因する負の副作用があるために少なくしてもよい。当該化学療法薬の調製及び投与スケジュールは、製造者の説明書に従って使用しても、専門医師によって経験的に決定されてもよい。化学療法薬がパクリタキセルである場合、好ましくは、約130 m g / m² ~ 200 m g / m²(例えば約175 m g / m²)を、例えば3週毎に1回、3時間超投与される。化学療法薬がカルボプラチニンである場合、好ましくは、患者の既存の肝機能または肝機能及び望ましい血小板の最下点に基づくC a l v e r t式を使用してカルボプラチニンの投与量を計算することによって投与される。腎排泄がカルボプラチニンの除去の主要な経路である。当該投与量の式を使用することによって、体表面積に基づいた経験による用量計算に比べ、(平均超の腎機能を有する患者では)過少量投与、または(腎機能に障害がある患者では)過剰投与のいずれかになりうる、治療前の患者の腎機能の変動を補うことができる。単一薬のカルボプラチニンを使用する4 ~ 6 m g / m L / 分の標的A U Cは、以前に治療を受けた患者において、最も適切な用量範囲を提供するように思われる。
30

【0102】

V E G F アンタゴニスト(例えばベバシズマブ等の抗V E G F 抗体)及び化学療法薬とは別に、その他の化学療法薬を組み合わせてもよい。例えば、第2(第3、第4等)の化学療法薬(複数可)を投与してもよく、第2の化学療法薬は、代謝拮抗薬の化学療法薬、または代謝拮抗薬ではない化学療法薬である。例えば、第2の化学療法薬は、タキサン(パクリタキセルまたはドセタキセル)、カペシタピン、または白金に基づく化学療法薬(カルボプラチニン、シスプラチニン、またはオキサリプラチニン)、アントラサイクリン(リポソーマルドキソルビシンを含むドキソルビシン)、及びT L K 286であってもよい。異なる化学療法薬の「カクテル」を投与してもよい。
40

【0103】

V E G F アンタゴニスト(例えばベバシズマブ等の抗V E G F 抗体)及び/または化学療法薬と併用してもよいその他の治療薬として、1つまたは複数のH E R 阻害薬、H E R 二量体化阻害薬(例えばトラスツズマブ等の増殖阻害H E R 2 抗体、または7 C 2、7 F
50

3 またはそのヒト化変異体等の H E R 2 過剰発現細胞のアポトーシスを誘導する H E R 2 抗体)、 E G F R 、 H E R 3 、 H E R 4 等の異なる腫瘍関連抗原対抗する抗体、 例えは、 タモキシフェンまたはアロマターゼ阻害薬といった抗ホルモン化合物、 (治療に関連する心筋機能不全を予防または減少させるための) 心保護薬、 サイトカイン、 E G F R 標的薬 (T A R C E V A (登録商標) 、 I R E S S A (登録商標) またはセツキシマブ等) 、 チロシンキナーゼ阻害薬、 C O X 阻害薬 (例えは C O X - 1 または C O X - 2 阻害薬) 、 非ステロイド系抗炎症薬、 セレコキシブ (C E L E B R E X (登録商標)) 、 ファルネシル基転移酵素阻害薬 (例えは、 Johnson and Johnson から市販されている T i p i f a r n i b / Z A R N E S T R A (登録商標) R 1 1 5 7 7 7 、 または S chering - P l o u g h から市販されている L o n a f a r n i b S C H 6 6 3 3 6) 、 O r e g o v o m a b (M o A b B 4 3 . 1 3) 等の癌胎児蛋白 C A 1 2 5 と結合する抗体、 H E R 2 ワクチン (P h a r m e x i a の H E R 2 A u t o V a c ワクチン、 または D e n d r e o n の A P C 8 0 2 4 タンパク質ワクチン、 または G S K / C o r i x a の H E R 2 ベプチドワクチン) 、 別の H E R 標的治療薬 (例えは、 ト拉斯ツズマブ、 セツキシマブ、 A B X - E G F 、 E M D 7 2 0 0 、 ゲフィチニブ、 エルロチニブ、 C P 7 2 4 7 1 4 、 C I 1 0 3 3 、 G W 5 7 2 0 1 6 、 I M C - 1 1 F 8 、 T A K 1 6 5) 、 R a f 及び / または r a s 阻害薬 (例えは国際公開第 2 0 0 3 / 8 6 4 6 7 号を参照のこと) 、 ドキソルビシン H C 1 リポソーム注入 (D O X I L (登録商標)) 、 トポテカン等のトポイソメラーゼ 1 阻害薬、 タキサン、 ラパチニブ / G W 5 7 2 0 1 6 、 T L K 2 8 6 (T E L C Y T A (登録商標)) 等の H E R 2 及び E G F R 二重チロシンキナーゼ阻害薬、 E M D - 7 2 0 0 、 セロトニンアンタゴニスト、 ステロイド、 またはベンゾジアゼピン等の悪心を治療する医薬品、 局所的または経口抗生物質を含む皮疹を予防または治療する医薬品または標準的にきび治療、 下痢を治療または予防する医薬品、 アセトアミノフェン、 ジフェンヒドラミンまたはメペリジン等の体温降下薬、 造血因子が挙げられる。

【 0 1 0 4 】

上述の同時投与薬剤の適切な投与量は、 現在使用している用量であり、 薬剤及び阻害薬の組み合せ作用 (相乗) があるために低くしてもよい。 上述の治療レジメンの他に、 患者に腫瘍及び / または癌細胞の切除手術、 及び / または放射線治療を行ってもよい。

【 0 1 0 5 】

VEGF アンタゴニストが抗体 (例えは、 ベバシズマブ) である場合、 好ましくは、 投与される抗体は裸の抗体である。 投与される V E G F アンタゴニスト (例えはベバシズマブ等の抗 V E G F 抗体) は、 細胞傷害性薬と結合してもよい。 好ましくは、 結合物及び / または結合される抗原は、 細胞によって内部移行され、 結合物に結合する癌細胞を殺す当該結合物の治療効果が増加する。 好ましい実施形態では、 細胞障害性薬は、 癌細胞の核酸を標的または干渉する。 当該細胞障害性薬の例として、 マイタンシノイド、 カリチアマイシン、 リボヌクレアーゼ、 及び D N A エンドヌクレアーゼが挙げられる。

【 0 1 0 6 】

VEGF アンタゴニスト (例えはベバシズマブ等の抗 V E G F 抗体) は遺伝子治療によって投与されてもよい。 例えは、 細胞内抗体を生成するために遺伝子治療の使用に関する、 1 9 9 6 年 3 月 1 4 日に発行された国際公開第 9 6 / 0 7 3 2 1 号を参照のこと。 核酸を患者の細胞に入れる (任意にベクターに含まれる) には、 i n v i v o と e x v i v o の 2 つの方法が主にある。 i n v i v o 送達については、 核酸を患者、 通常は抗体を必要とする部位に直接注入する。 e x v i v o 治療については、 患者の細胞を取り除き、 核酸を患者の細胞の単離した細胞に導入し、 改変した細胞を患者に直接投与するか、 例えは、 多孔性膜内でカプセル化して患者に移植するかのいずれかで投与する (米国特許第 4 , 8 9 2 , 5 3 8 号及び同 5 , 2 8 3 , 1 8 7 号を参照のこと) 。 核酸を生きている細胞に導入するために使用することができる様々な方法がある。 当該技術は、 核酸が i n v i t r o で培養細胞に移動するか、 i n v i v o で意図した宿主の細胞に移動するかによって変化する。 I n v i t r o で核酸を哺乳動物の細胞に移動する適切な方法として、 リポソームの使用、 電気穿孔法、 微量注入法、 細胞融合、 D E A E - デキストラン

10

20

30

40

50

、リン酸カルシウム沈殿法等が挙げられる。多く使用される遺伝子の *ex vivo* 送達のベクターは、レトロウイルスである。現状、好ましい *in vivo* の核酸移動技術として、ウイルスベクター（アデノウイルス、単純ヘルペスウィルスⅠ型、またはアデノ関連ウイルス）及び脂質に基づく系（遺伝子の脂質媒介性移動に有用な脂質は、例えば D O T M A、D O P E 及び D C - C h o l である）が挙げられる。いくつかの状況では、核酸の供給源を、細胞表面膜タンパク質に特異的な抗体または標的細胞等の、標的細胞を標的とする薬剤に提供することが望ましい。リポソームを使用する場合、エンドサイトーシスに関連する細胞表面膜タンパク質に結合するタンパク質を、例えば、特定の細胞タイプに向性のカプシドタンパク質またはその断片、循環に内部移行するタンパク質の抗体、及び細胞内局所化を標的とし、細胞内半減期を増加させるタンパク質を標的とし、及び／またはそれらを容易に取り込むために使用してもよい。受容体媒介性エンドサイトーシスは、例えば Wu et al. , J. Biol. Chem. 262 : 44294432 (1987)；及び Wagner et al. , Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, 87 : 3410 - 3414 (1990) に記載されている。現在知られている遺伝子作製及び遺伝子治療プロトコルの概説については、Anderson et al. , Science 256 : 808 - 813 (1992) を参照のこと。また、国際公開第 93/25673 号及び記載の参考文献を参照のこと。

10

【0107】

B. 予後、診断及び検出の方法

本発明は、任意に化学療法レジメンと併用した、VEGFアンタゴニスト（例えばベバシズマブ等の抗 VEGF 抗体）で治療することによって、癌（例えば婦人科癌（例えば卵巣癌、腹膜癌、卵管癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、腫瘍、または外陰癌））または乳癌（例えば MBC、下記も参照のこと）をり患している患者の無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）を改善する方法を提供する。本発明は、任意に化学療法レジメンと併用した、VEGFアンタゴニスト（例えばベバシズマブ等の抗 VEGF 抗体）の投与から利益を得ることができる、癌（例えば婦人科癌（例えば卵巣癌、腹膜癌、卵管癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、腫瘍、または外陰癌））または乳癌（例えば転移性乳癌（MBC）、下記も参照のこと）をり患している患者を識別する方法を提供する。これらの方 20 法は、CD31 及び腫瘍 VEGFA の発現レベルを決定し、当該レベルと癌種における中央値とを比較することを含み、癌種において、発現の中央値超のレベルで CD31 及び／または腫瘍 VEGFA は発現することは、患者が、任意に別の抗癌治療（例えば化学療法レジメン（例えばカルボプラチニン及び／またはパクリタキセル））を追加した、VEGFアンタゴニスト（例えばベバシズマブ等の抗 VEGF 抗体）の投与から利益を得ることができることを示している。

30

【0108】

本発明はさらに、癌（例えば婦人科癌（例えば卵巣癌、腹膜癌、卵管癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、腫瘍、または外陰癌））または乳癌（例えば転移性乳癌（MBC））であると診断された患者の対照レベルに対して、1つまたは複数の CD31 及び／または腫瘍 VEGFA の発現レベルを決定することによって、任意に、化学療法レジメンと併用した VEGFアンタゴニスト（例えばベバシズマブ等の抗 VEGF 抗体）に対する、患者の感受性または応答性を評価する方法をさらに提供する。

40

【0109】

本発明は、さらに、患者から得た試料の CD31 及び／または腫瘍 VEGFA の発現レベルを決定し、癌種において、それぞれ、CD31 MVD 及び／または腫瘍 VEGFA の発現を、中央値超のレベルの CD31 MVD 及び／または腫瘍 VEGFA の発現と比較し、患者の予後を決定することによって、癌（例えば婦人科癌（例えば卵巣癌、腹膜癌、卵管癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、腫瘍、または外陰癌））または乳癌（例えば転移性乳癌（MBC））にり患している患者の予後の方法を提供する。CD31 MVD 及び／または腫瘍 VEGFA の発現が、CD31 及び／または腫瘍 VEGFA の発現について中央値超のレベルであるとき、予後不良となる。本方法は、患者の生存期間が予後不良である

50

と決定される場合、VEGFアンタゴニスト（例えばベバシズマブ等の抗VEGF抗体）の投与から利益を得る可能性が高い患者を識別するステップを任意に含み、さらに、患者が予後不良であると決定される場合に、治療有効量のVEGFアンタゴニスト（例えばベバシズマブ等の抗VEGF抗体）を患者に投与することをさらに含む。

【0110】

したがって、本発明は、任意にカルボプラチニンに基づく化学療法薬と併用した、血管新生阻害剤、例えばVEGFアンタゴニスト（例えばベバシズマブ等の抗VEGF抗体）に対する感受性または応答性と関連する、癌（例えば婦人科癌（例えば卵巣癌、腹膜癌、卵管癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、腫瘍、または外陰癌））または乳癌（例えばMBC、上記も参照のこと）のバイオマーカーの識別、選択及び使用に関する。当該態様では、本発明は、（a）癌（例えば婦人科癌（例えば卵巣癌、腹膜癌、卵管癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、腫瘍、または外陰癌））または乳癌（例えばMBC、上記も参照のこと）と診断された患者の確立された対照（例えば中央値）に対する、1つまたは複数のCD31及び/または腫瘍VEGFAの腫瘍特異的発現特性（複数可）を使用し、血管新生阻害薬、例えばVEGFアンタゴニスト（例えばベバシズマブ等の抗VEGF抗体）を、標準化学療法薬に追加することに対して、感受性または応答性のある患者を識別することに関する。本発明は、さらに、血管新生阻害薬、例えばVEGFアンタゴニスト（例えばベバシズマブ等の抗VEGF抗体）を、標準化学療法薬、例えばカルボプラチニン及び/またはパクリタキセルに基づく化学療法薬に追加することによって、（a）癌（例えば婦人科癌（例えば卵巣癌、腹膜癌、卵管癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、腫瘍、または外陰癌））または乳癌（例えばMBC、上記も参照のこと）と診断された患者の対照（複数可）（例えば中央値）に対して、1つまたは複数のCD31及び/または腫瘍VEGFAの腫瘍特異的発現レベル（複数可）を決定することによって、癌（例えば婦人科癌（例えば卵巣癌、腹膜癌、卵管癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、腫瘍、または外陰癌））または乳癌（例えばMBC、上記も参照のこと）をり患している患者のPFS及び/またはOSを改善する方法に関する。

【0111】

CD31及び/または腫瘍VEGFAの発現レベルは、患者の試料の特定のタンパク質レベルを決定するのに適した当該技術分野で既知の方法によって評価してもよく、好ましくは、CD31及び/または腫瘍VEGFAに特異的な抗体を使用する免疫組織化学的（「IHC」）法によって決定される。当該方法は、当該技術分野で充分に知られており、日常的に実施されており、対応の市販されている抗体及び/またはキットを容易に入手できる。例えば、VEGFA及びCD31の市販されている抗体/テストキットは、クローンSP28としてAbcam, Inc. (Cambridge, Mass.、U.S.A.)で入手でき、クローンJC70AとしてDakko A/S (Glostrup, Denmark)でそれぞれ入手することができる。好ましくは、本発明のマーカー/指示薬のタンパク質の発現レベルは、抗体またはキットの製造者が推薦する試薬及び/またはプロトコルを使用して評価される。当業者は、また、IHC法によってCD31及び/または腫瘍VEGFAの発現レベルを決定するさらなる方法を認識している。したがって、1つまたは複数の本発明のマーカー/指示薬の発現レベルは、難なく当業者によって日常的に、再現性可能に決定することができる。しかしながら、正確で再現性のある結果を保証するために、本発明は、試験手順の妥当性を確認することができる専門的な実験室で、患者の試料を試験することも含む。

【0112】

好ましくは、CD31及び/または腫瘍VEGFAの発現レベルは、癌細胞を含んでいるまたは含んでいると思われる生物試料で評価される。当該試料は、例えば、癌（例えば婦人科癌、とりわけ卵巣癌）をり患している、り患していると思われる、または診断された患者から得た卵巣組織の切除片、卵巣組織の生検、または転移巣であってもよい。好ましくは、当該試料は、卵巣組織の試料、卵巣組織の切除片または生検、既知または疑いのある転移卵巣癌または切片、または血液試料、例えば、流血中癌細胞、例えば卵巣癌細胞を含むことが知られているまたは疑いのある末梢血試料である。当該試料は、癌細胞組

10

20

30

40

50

織、いわゆる腫瘍細胞と非癌性細胞との両方を含んでいてもよく、特定の実施形態では、癌性と非癌性細胞の両方を含む。試料の血管数（例えば以下の例を参照）の決定を含む本発明の態様では、試料は、癌／腫瘍細胞と上皮細胞である非癌性細胞との両方を含む。当業者、例えば病理学者は、癌細胞と非癌性細胞、例えば上皮細胞とを容易に区別することができ、上皮細胞マーカー、例えばCD31の検出のために、試料を染色することによって、血管数を測定することができる。血管数の直接の測定の代替または追加として、1つまたは複数の上皮細胞マーカー、例えばCD31の発現レベルも測定することができ、そのレベルは血管数と相関する。癌／腫瘍細胞を含む組織切除片、生検及び体液、例えば血液試料を得る方法は、当該技術分野で既知である。いくつかの実施形態では、患者から得た試料は、化学療法レジメン、例えば、癌の治療またはその症状の管理または改善のための治療を開始する前に、採取される。したがって、いくつかの実施形態では、試料は、化学療法薬の投与または化学量レジメンの開始前に採取される。

10

【0113】

上述の方法の他に、本発明は、ウエスタンプロット法及びELISAに基づく検出等の、1つまたは複数の腫瘍CD31及び／または腫瘍VEGFAの発現レベルを評価するための免疫組織化学的方法をさらに含む。血管数を測定する代替または追加の方法で、1つまたは複数の上皮細胞マーカー、例えばCD31の特異的発現レベルを測定することを含む同様の方法を使用してもよい。当該技術分野で理解されるように、本発明のマーカー／指示薬のタンパク質の発現レベルは、ノーザンプロット法、リアルタイムPCR、及びRT-PCR等の当該技術分野で既知の適切な方法によって、mRNAレベルで評価してもよい。免疫組織化学及びmRNAに基づく方法は、当該技術分野で既知であり、Lott speich (Bioanalytik, Spektrum Akademischer Verlag, 1998) またはSambrook and Russell (Molecular Cloning: A Laboratory Manual, CSH Press, Cold Spring Harbor, N.Y., U.S.A., 2001) 等の標準的な教科書から導くことができる。記載の方法は、癌（例えば、卵巣癌等の婦人科癌）の進行期であると診断された集団に確立された対照レベルに対して、患者または患者の群のCD31及び／または腫瘍VEGFAの発現レベルを決定するために特に使用されている。

20

【0114】

1つまたは複数のVEGFA及び／または1つまたは複数の上皮細胞マーカー、例えばCD31の発現レベルは、免疫凝集、免疫沈降（例えば、免疫拡散法、免疫電気泳動法、免疫固定）、ウエスタンプロット法（例えば、(in situの)免疫組織化学、(in situの)免疫細胞化学、アフィニティクロマトグラフィー、酵素免疫測定法）等を利用して、タンパク質レベルで決定することができる。溶液中の精製されたポリペプチドの量は、物理的方法、例えば測光法によって測定することもできる。混合物中の特定のポリペプチドを定量する方法は、例えば、抗体の特定の結合に通常依存する。

30

【0115】

上述のように、本発明に記載のマーカー／指示薬のタンパク質の発現レベルは、本明細書に記載の血管数の決定について、VEGFA及び／または1つまたは複数の上皮細胞マーカー、例えばCD31をコードする対応の遺伝子（複数可）の発現の減少に反映される。そのため、翻訳（例えば、スプライスされた、スプライスされていないまたは部分的にスプライスされたmRNA）の前の遺伝子産物の定量的評価は、対応する遺伝子（複数可）の発現を評価するために実施することができる。当業者は、ここで使用される標準的な方法を知っているまたは標準的な教科書（例えば、Sambrook, 2001、前掲）からこれらの方針を推定することができる。例えば、本明細書に記載の血管数の決定について、1つまたは複数のVEGFA及び／または1つまたは複数の上皮細胞マーカー、例えばCD31をコードするmRNAのそれぞれの濃度／量についての定量的データは、ノーザンプロット、リアルタイムPCR等によって得ることができる。

40

【0116】

50

本明細書に記載の検出方法の使用について、当業者は、本明細書に含まれるポリペプチドまたはオリゴヌクレオチドを標識する能力を有している。当該技術分野で日常的に実施されているように、IHC法を使用して、mRNAレベル、及び／または抗体または抗体断片を検出するのに使用されるハイブリダイゼーションプローブは、当該技術分野で既知の標準的な方法によって、標識され、視覚化される。多く使用されるシステムの非限定的な例として、放射標識、酵素標識、蛍光タグ、ビオチン・アビジン複合体、化学発光等の使用が挙げられる。

【0117】

代替として、または本明細書に記載の方法に従って1つまたは複数のCD31及び腫瘍VEGFAの発現レベルを決定する他に、腫瘍試料中の血管数は、癌（例えば婦人科癌（例えば卵巣癌、腹膜癌、卵管癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、腔癌、または外陰癌））または乳癌（例えばMBC、上述も参照のこと）であると診断された患者に確立される対照レベル（複数可）に対して、血管新生阻害薬、例えば、任意に標準的な化学療法薬と併用したVEGFAアンタゴニスト（例えばベバシズマブ等の抗VEGFA抗体）に感受性または応答性のある患者のバイオマーカー及び指標として決定することができる。

10

【実施例】

【0118】

第一選択の卵巣癌における改善したベバシズマブの有効性に関する予測的バイオマーカーとしてのCD31及び腫瘍VEGFA腫瘍組織の遡及的分析

20

【0119】

A. 試料及び対象

腫瘍組織試料を、最適以下の進行期の卵巣上皮癌及び原発腹膜癌であると新たに診断された、過去に治療を受けたことのない治療患者から採取し、当該患者は、カルボプラチナ及びパクリタキセルプラスプラセボ（CPP）の第I-II相試験、対カルボプラチナ及びパクリタキセルプラスベバシズマブ、次にプラセボ（CPB15）、対カルボプラチナ及びパクリタキセルプラス並行及び拡張ベバシズマブ（CPT15+）（図1）に参加していた。Intended to treat (ITT)集団分析には1,852名の患者を含み、バイオマーカー評価可能集団（BEP）集団分析には1,438名の患者を含んでいた。

30

【0120】

B. 分析方法

当該試験で得た分析結果は、標準的な統計ツールを使用して生成し、以下の質問を出した。

1.) バイオマーカー集団の代表性：キーベースライン人口統計及び予後特性（層変数及び既知の予後有意性の変数を含む）及び有効性転帰は、治療群によってまとめられ、バイオマーカーとITT集団とを比較し、バイオマーカーのアベイラビリティに関連する潜在的選択バイアスを観察した。

2.) バイオマーカー特性：ベースラインのバイオマーカーの全体分布は、プロットされ、記述統計（平均、標準偏差及び範囲）を使用して患者集団のベースラインバイオマーカーの値をまとめた。バイオマーカーとキーとなる人口統計予後変数との間の関係は、2変量プロットを使用して観察した。バイオマーカーの予後特性は、対照群の臨床的有効性の推測によって評価し、対応する95%信頼区間を表にした。

40

3.) バイオマーカーの予測特性：ベースラインで測定したバイオマーカーの予測効果は、探索的グラフィックスを使用して評価した。事前に特定したカットオフ（四分位）での連続バイオマーカー及びフォレストプロットについてのSTEP（サブグループ治療効果パターンプロット）は、カットオフ選択を探すための一次転帰であった。

4.) サブグループの分析：カットオフが決定されると、ベースラインで測定したバイオマーカーの予測効果は、相互作用項を有する統計モデルを使用して、事前に特定したバイオマーカーの値によって規定された2群の患者の治療効果を比較することによって評価した。カプラン・マイヤー曲線及びフォレストプロットについての標準化された出力を

50

提供した。さらに、バイオマーカー高または低群内の群間の選択バイアスを評価した。

【0121】

C. 結果

患者の人口統計

任意のバイオマーカーについて、BEP集団は、ランダム化され、ベースラインで欠落していないバイオマーカーのデータを有する全ての対象を含んでいる。非バイオマーカー集団は、バイオマーカー評価可能集団を補うものとして規定されている。当該試験では、BEPは、欠落していないCD31 RNAデータを有する患者を含んでいる。キーとなる人口統計（層変数及び既知の予後有意性の変数を含む）及び有効性転帰は、治療群によってまとめられ、バイオマーカーとIntended-to-treat (ITT) 集団とを比較し、バイオマーカーの欠落状態に関連する潜在的選択バイアスを観察した。当該試験では、ITT (N = 1852) とBEP (N = 1438) 集団間の無増悪生存期間 (PFS) 及び全生存期間 (OS) は、比較可能であった。ITT及びBEPの患者の人口統計の詳細を表1に示す。

表1：ITT対BEPの患者の人口統計

	CPP	CPB15	CPB15+			
	ITT	TCD31NV	ITT	TCD31NV	ITT	TCD31NV
GOGパフォーマンスステータス						
計	625	483	625	463	623	492
0	311 (4.76%)	234 (4.45%)	314 (5.24%)	242 (5.27%)	307 (4.28%)	246 (5.0%)
1または2	314 (5.24%)	249 (5.55%)	311 (4.76%)	221 (4.73%)	316 (5.72%)	246 (5.0%)
ステージ	625	483	625	463	623	492
ステージIII Optimal	219 (3.04%)	163 (3.75%)	204 (3.64%)	152 (3.83%)	216 (3.67%)	165 (3.35%)
ed						4%)
ステージIII Sub-optimal	253 (0.48%)	200 (1.41%)	256 (0.96%)	183 (0.52%)	242 (0.84%)	200 (4.06%)
bulked						5%)
ステージIV	153 (4.48%)	120 (4.84%)	165 (6.4%)	128 (7.65%)	265 (6.48%)	127 (2.58%)
残存腫瘍サイズ	625	483	625	463	623	492
平均	2.57	2.69	2.5	2.59	2.69	2.67
SD	3.49	3.66	3.5	3.78	3.77	3.68
中央値	1.5	1.5	1.5	1.4	1.5	1.5
最小-最大	0…30	0…30	0…30	0…30	0…30	0…30
腹水症	625	483	625	463	623	492
不明	17 (2.72%)	13 (2.69%)	24 (3.84%)	17 (3.7%)	13 (2.09%)	11 (2.4%)
NO	154 (4.64%)	121 (5.05%)	141 (2.56%)	101 (1.81%)	165 (6.48%)	133 (2.70%)
YES	454 (2.64%)	349 (2.26%)	460 (3.6%)	345 (4.51%)	445 (1.43%)	348 (7.03%)
測定可能な疾患	625	483	625	463	623	492
計	229 (3.64%)	162 (3.54%)	232 (7.12%)	173 (7.37%)	220 (5.31%)	176 (3.57%)
NO						7%)
YES	396 (3.36%)	321 (6.46%)	393 (2.88%)	290 (2.63%)	403 (4.69%)	316 (6.42%)
ベースラインCA-125	625	483	625	463	623	492
異常	590 (4.4%)	457 (4.62%)	586 (3.76%)	439 (4.82%)	592 (5.02%)	467 (9.4.92%)
正常	35 (5.6%)	26 (5.3%)	39 (2.4%)	24 (8%)	31 (9.8%)	25 (5.0%)

10

20

30

40

【0122】

CD31免疫組織化学的方法

血管を検出するためにCD31の免疫組織化学染色を使用した。CD31は、リンパ管及び肝類洞内皮細胞を含む異なる種類の管からの内皮で染色される。CD31を染色する構造の形態は、糸様（縦方向に区切られた毛細血管）から単一の細胞様（断面状の毛細血管）にわたる。Ventana Benchmark（登録商標）XTプラットフォーム（Ventana、Tucson、Ariz. USA）を使用して、CD31の免疫組織化学的検出（PECAM-1）を実施した。CD31の検出は、Ventanaのマウスモノクローナル抗体（クローン1A10）を使用して展開した。免疫組織化学は判定量的方法であり、組織、この場合では、ホルマリン固定した、パラフィン包埋組織に、標的抗

50

原（例えば C D 3 1 ）の存在の可否を検出するために使用する。端的には、u l t r a v i e w（商標）U n i v e r s a l D A B 検出キットを使用してプロトコル番号 9 1 を使用した。脱パラフィン及び再水和の後、3 7 で 3 2 分間、抗 C D 3 1 抗体インキュベーションによって、抗原を回収した。各 I H C アッセイについて、正確性、特異性、直線性及び精度（再現性及び反復性）を示す妥当性レポートを、作成した。外部対照スライド及び内部対照要素の染色を記述した。これらの方法は、以下により詳細に記載する。

【 0 1 2 3 】

C D 3 1 血管染色は、固定された組織試料の血管の数（ mm^2 あたり）及び血管の体積分率（%）を測定することによって評価した。一般的に、立体解析学に基づく方法は、C D 3 1 染色についてスコアを付ける、フィールドの組織的に均一な無作為抽出のために使用した。3 つの対象領域（R O I）の最小値は、2 0 倍の拡大率または 4 0 倍の拡大率で、1 5 R O I の最大値で選択された。

10

【 0 1 2 4 】

評価できるように画像の頂部に格子を配置した。選択した R O I 画像を、事前に定めた格子と合わせた。体積分率は、組織、細胞または対象の構造の頂部にかかる計数用の格子の交差線によって形成された、格子点を数えることによって推定した。当該体積分率は、組織、細胞または対象の構造の体積密度を表している。典型的に、交差点（または格子点）の右上隅のみを考慮した。明らかな組織の断裂部分または腫瘍組織の外側にある格子点は、数えなかった。腫瘍構造内の小さい壊死性領域は、腫瘍の一部であると考えられるため、数えた。血管内腔内の格子点も数えた。7 5 % 超の領域が組織から構成される格子のみ（例えば、2 5 個の格子点のうち 1 9 個、または 8 1 個の格子点のうち 6 1 個）を分析した。この状況に当てはまらない場合、その領域は分析から外した。

20

【 0 1 2 5 】

染色された内皮細胞または管腔が、右上隅の格子点に認められた場合、その格子点は、V v e s s e l（管を表す格子点の量）に数えた。大きい管の単一の内皮細胞だけが染色された場合、右上隅の格子点を占めていた場合、当該管を構成するその他全ての内皮細胞をV v e s s e lに数えた。染色された細胞または対象の構造が右上隅の格子点を占めていた場合、その格子点は、V（その他の細胞集団または構造を表す格子点の量）に数えた。その他の細胞集団または対象の構造が、染色によって変化する可能性があるため、Vに数えたその他の細胞または構造は、スコア形態に定めた。

30

【 0 1 2 6 】

N（管の数）を推定について、体積分率を決定するために、同じ格子を使用した。ラスター・グリッドの外側の境界線は、任意の領域を有する血算盤を描写した。格子の左または下の線を横断する血管構造は数えなかった。格子内で染色されただけの血管構造で、明らかに当該血管が境界を横断している場合、数えなかった。組織のセクションでは、明らかな腔を有する管は数えた。血管に見える腔のない染色構造も数えた。いくつかの染色アッセイについては、弱染色強度と強染色強度とのさらなる区別が必要とされた。

30

【 0 1 2 7 】

腫瘍 V E G F A 免疫組織化学的方法

自動染色装置（A u t o s t a i n e r）及び P T モジュール装置を使用して、腫瘍 V E G F A の免疫組織化学的検出を実施した。腫瘍 V E G F A を検出するために使用した一次抗体は、R 5 4 7（a b c a m - a b 2 7 6 2 0（H G X - R 5 4 7））であった。当該抗体は、ヒト V E G F A の N 末端部に対して産生させた予備希釈したウサギモノクローナル抗体（S P 2 8）である。使用した免疫原配列は、V E G F - B、V E G F - C、及び V E G F - D を含むその他の V E G F アイソフォームに約 3 0 ~ 4 0 % 一致している。パラフィン包埋組織は、以下の H i s t o G e n e X 染色プロトコルによって腫瘍 V E G F A について染色された。検出 / スコアを付ける最低の陽性は、特定のスコアシステムによって決定された、事前に設定された検出下限であり、最も弱い染色強度 1 + で染色する 1 % の細胞として設定され、以下に詳細に記述する。染色が線形の領域で確実に行われるために、異なる濃度の一次抗体で実験を実施しなかった。D a k o の N - u n i v e r s a

40

50

1 負対照ウサギ IgG (N 1699) を、負対照として使用した。VEGFA 免疫反応性について、IgG 対照はチェックされ、VEGFA 陰性であったが、陽性の試料は、腫瘍細胞及びヒト胎盤の合胞体栄養細胞において、明確で強い細胞質 VEGFA 陽性を示した。染色の実施につき、たった 1 つの負の外部対照が行なわれた。

【0128】

腫瘍 VEGFA 染色は、膜、細胞質、または核染色を示す細胞の割合を、それらの染色強度と組み合わせてスコアを付けるシステムを使用して、評価した。最終の結果は、スコアリングマトリックスから抽出し、報告した。プロトコルに依存して、評価する必要のある組織の部分、例えば、腫瘍の浸潤部分、腫瘍全体、in situ 癌種等を決定する。さらに、プロトコルに依存して、スコアを付ける必要のある細胞コンパートメント（例えば、膜、細胞質または核）を決定する。一般的に、全ての細胞コンパートメントは別個にスコアを付けた。

【0129】

スコアは、染色強度の評価、任意の強度で陽性に染色している細胞の割合を含んでいた。膜の染色については、全基底側または完全染色のパターンも報告した。染色のシグナルは、以下の 4 つの強度のカテゴリに分けた。0 = 染色なし、1+ = 弱い染色（高いパワーの拡大率で見ることができる）、2+ = 中間（または中程度）の染色（低いパワーの拡大率で見ることができる）、3+ = 強い染色（低いパワーの拡大率で顕著に見ることができる）。

【0130】

各強度について、染色の割合（パーセンテージ）にスコアを付けた。全ての強度の最大パーセンテージの合計（すなわち全ての強度のパーセンテージを足す）は、100% にならなければいけない。一般的に、強度及び染色のパーセンテージを割り付ける大雑把なやり方は、a) 最も優勢な染色強度を識別し、それに特定の % を割り付ける、b) 最も低い染色の % を規定する、c) 最低と最高のカテゴリ間で残りの % を分ける、d) 染色の陽性が 0 ~ 10% であるとき、1% の精度が推奨される、e) 染色の陽性が 10% 超であるとき、5% の精度が推奨される。フィールドのスコアの数 (ROI) は、最適になるように選択され（大きい組織試料については 10 ROI の最小値が推奨される）、立体解析学に基づく無作為抽出法に従って、組織的に均一な無作為を選択した。膜染色、細胞質染色、及び核染色のそれぞれを示す腫瘍細胞のパーセンテージは、0、1+、2+、3+ のスケールを使用して、合計 100% でスコアを付けた。特定のプロトコルに依存して、染色パターンの特徴について、追加のスコア、例えば、膜染色の完全性を使用した。膜パーセンテージにスコアを付けるとき、完全基底側または完全膜染色のパーセンテージを、各強度について推測した。完全基底側染色は、十分に分化された腺癌にのみ見られる。完全基底側染色は、細胞の底部及び 2 つの側の染色を指す。

【0131】

最終のデータセットは、上記で概要を述べたように、観察結果に基づいた。他の目的について、最終データから再計算して、H スコア、IRS スコアまたは Alred スコアを生成した。これらのスコアシステムを、割合と強度の両方のスコア付けと組み合わせて、治療薬の有効性を解釈するためのカテゴリを生み出す。これらの異なるスコア付け方法の再計算は以下の通りであり、データベースに含むことができる。

【0132】

H スコア : H スコアについて、パーセンテージを染色強度と掛け算をする。最も高い H スコアは 300 である。陽性を、以下のように理解される 4 つのクラスに分ける。0 ~ 50 = 陰性；51 ~ 100 = 弱陽性；101 ~ 200 = 中程度の陽性；201 ~ 300 = 強い陽性。

【0133】

IRS スコア : IRS スコアは観察した陽性の最も高いパーセンテージの和であり、その染色強度のスコアと掛け算をする。最も高い IRS スコアは 12 である。陽性を、以下のように理解される 5 つのクラスに分ける。0 ~ 1 = 陰性；2 ~ 3 = 弱陽性；4 ~ 8 = 中

10

20

30

40

50

程度の陽性；9～12＝強い陽性。

【0134】

Al1redスコア/Quickスコア：Al1redスコアまたはQuickスコアは、最も高いパーセンテージと、その染色強度のスコアとの和である。最も高いAl1redスコアまたはQuickスコアは8である。Al1redスコアについての解釈を2つのカテゴリに分ける。0～2＝陰性；3～8＝陽性。Quickスコアについては4つのクラスに分ける。0～1＝陰性；2～3＝弱陽性；4～6＝中程度の陽性；7～8＝強い陽性。

【0135】

バイオマーカーの特性

血管新生及び腫瘍発生に関係する免疫組織化学的(IHC)バイオマーカーの観察を、表2にまとめる。評価したIHCマーカーから、2つの特定のバイオマーカー、CD31及び腫瘍VEGFAの発現レベルの増加は、カルボプラチナム及びパクリタキセルプラス並行及び拡張ベバシズマブの投与を受けた対象における改善結果と関連することが明らかとなつた。

表2：評価したIHCマーカー

評価したIHCマーカー

10

- CD31: pan-endothelialマーカーBEVを直接標的とする細胞コンパートメントのマーカー
 - MVD INV血管密度の標準的測定
 - MVF:体積分率あたりの微小血管の推定

20

2.腫瘍VEGFA(tVEGFA): BEVの分子標的

30

【0136】

ベースラインでのCD31の全体分布は、プロットされ、記述統計(平均、標準偏差及び範囲)を使用して患者集団のベースラインバイオマーカーの値をまとめた(図2)。CD31の腫瘍細胞バイオマーカーの発現及び特定のカットオフでのその他のバイオマーカーに従って、患者のサブグループにおけるPFSの統計解析及びフォレストプロットを、図3に示す。CD31の腫瘍細胞バイオマーカーの発現及び特定のカットオフでの他のバイオマーカーに従って、患者サブグループにおけるOSの統計解析及びフォレストプロットを、図7に示す。バイオマーカーサブグループ内のPFSへの治療効果の関連性に関して、ハザード比が、全ての患者サブグループがベバシズマブ治療の利益を得たことを示している(図3)。CD31及び腫瘍VEGFAバイオマーカーサブグループ内のOSへの治療効果の関連性に関して、ハザード比は、高いレベルのCD31及び/または腫瘍VEGFA(すなわち中央値超または50%超のカットオフ)を有する患者サブグループが、ベバシズマブ治療の利益を得ており、一方、低いレベルのCD31及び/または腫瘍VEGFA(すなわち中央値未満または50%未満のカットオフ)を有する患者サブグループが、ベバシズマブの追加による利益を得ていなかつたことを示している(図7)。

40

【0137】

治療及びCD31バイオマーカー効果

BEP集団内のCD31の発現をさらに分析し、図4～6及び8～11に示す。CD31バイオマーカーサブグループにおける、PFSの効果の図3に示した結果と一致して、%カットオフに基づく患者サブグループの四分位分析によって、CD31発現レベルが増加するにつれ、PFSもベバシズマブ治療で改善した(例えば、ハザード比によって示されるように)ことを確認した(図5及び6)。50%のカットオフで、CD31サブグル

50

ープのPFSの確立についてのカプラン・マイヤー曲線を表4に示す。高いCD31レベルを発現する患者が、ベバシズマブ治療の利益による最大のPFSを表し、一方、カルボプラチニ-パクリタキセル化学療法レジメン単独で治療を受けた同じ患者集団は、最も悪いPFS予後を有することを示した。低いCD31レベルを発現する患者は、また、カルボプラチニ-パクリタキセル単独の治療を受けた低いCD31レベルを発現する患者に比べ、ベバシズマブによっていくらかPFSの利益を得た。同様に、CD31バイオマーカーサブグループにおけるOSの効果について図7に示した結果と一致して、%カットオフに基づく患者サブグループの四分位分析によって、CD31発現レベルが増加するにつれ、OSの著しい改善がベバシズマブ治療（図8及び10）で示され、75%のカットオフで最も大きい効果を示したことを確認した。50%（図9A）及び75%（図9B）のカットオフによって規定されるCD31サブグループの生存確率に関するカプラン・マイヤー曲線から、75%のカットオフで高いCD31を発現する患者に、ベバシズマブ治療による高い治療効果が確認された（図9B）。

10

【0138】

図11に示すSTEP分析は、スライドウンドウ法を使用して、PFS及びOSについて、CD31発現レベルとハザード比の関連性を説明している。PFSについては、（中央の実線によって表される）各サブグループに含まれる患者のハザード比が1.0未満であり、このことは、全ての患者がベバシズマブ治療のいくらかの利益を得たことを示している。しかしながら、高いレベルのCD31を発現する患者（CD31発現の上位50%）が、より大きいベバシズマブ治療の利益を得た。OSに関しては、（中央の実線によって表される）約75%超のCD31発現範囲の患者のハザード比が1.0未満であり、このことは、CD31発現範囲の約75%超の患者にしか見られなかったことを示している。まとめると、当該結果は、高いCD31レベル（すなわちCD31発現範囲の中央値超または50%超）が、ベバシズマブ治療を受けた患者において、PFSとOSとの両方が長いことと関連することを示している。したがって、このデータは、PFS及びOSを改善し、卵巣癌におけるベバシズマブの有効性を増加させる予測的なバイオマーカーとして、CD31を支持している。

20

【0139】

治療及び腫瘍VEGFAバイオマーカー効果

BEPP集団内の腫瘍VEGFAの発現をさらに分析し、図12～17に詳細に示す。CD31バイオマーカーの効果と対照的に、観察した利益は、50%のカットオフ（すなわち、CD31発現範囲の上位50%）で見られ、ベバシズマブ治療で観察したPFS及びOSの利益は、VEGFA発現について75%のカットオフ（すなわち、腫瘍VEGFA発現範囲の上位25%）で見られた。したがって、高いレベルのVEGFAを発現する患者（すなわち50%超のカットオフ、特に75%超のカットオフ）が、ベバシズマブによる治療から最大のPFS及びOSを示した（図12～14）。%カットオフに基づく患者サブグループにおけるPFSに与える治療効果の四分位分析から、一般的に、高いレベルのVEGFAを発現する患者（すなわち特定の%超のカットオフ）が、ベバシズマブの利益を得たことを確認した（図15）。%カットオフに基づく患者サブグループにおけるOSに与える治療効果の四分位分析から、特に50%及び75%のカットオフにおける高いレベルのVEGFA発現が、ベバシズマブで治療したときに、OSが著しく改善したことを示した（図16）。

30

【0140】

図17に示すSTEP分析は、スライドウンドウ法を使用して、PFS及びOSについて、腫瘍VEGFA発現レベルとハザード比の関連性を説明している。PFSについては、中央の実線によって表される各サブグループに含まれる患者のハザード比が1.0未満であり、このことは全ての患者でベバシズマブ治療のいくらかの利益を得たことを示している。OSに関しては、（中央の実線によって表される）約75%超の腫瘍VEGFAの発現範囲の患者のハザード比が1.0未満であり、このことは腫瘍VEGFAの発現範囲の約75%超の大きな利益を示している（図17）。さらに、スライドウンドウ分

40

50

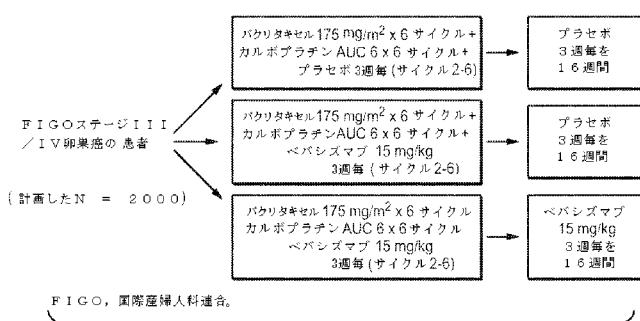
析は、OSよりPFSについて、より高い最適な腫瘍VEGFAのカットオフを示した。まとめると、これらのデータは、腫瘍VEGFAを、PFS及びOSを改善し、卵巣癌におけるベバシズマブの有効性を増加させる予測的なバイオマーカーとして提供できることを示している。

【0141】

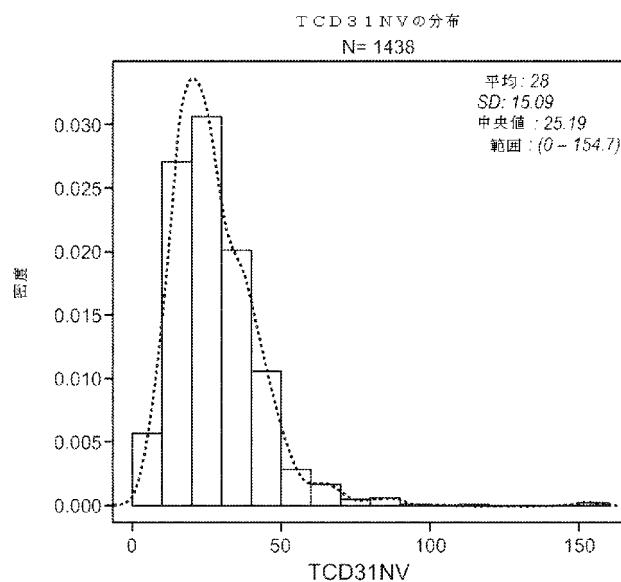
上述の発明は、明確に理解するために、説明及び実施例によって、ある程度詳細に記載されたが、この説明及び実施例は、本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。全ての特許、特許出願、本明細書に記載した科学文献の開示は、あたかも特許、特許出願、科学文献のそれぞれが参照により個別に援用されるように、全ての目的について、その全体が参照により明示的に援用される。

10

【図1】

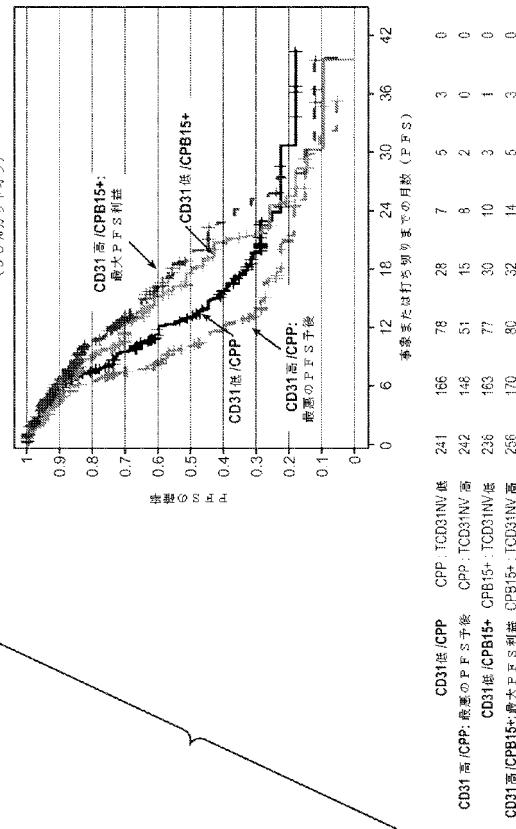


【図2】

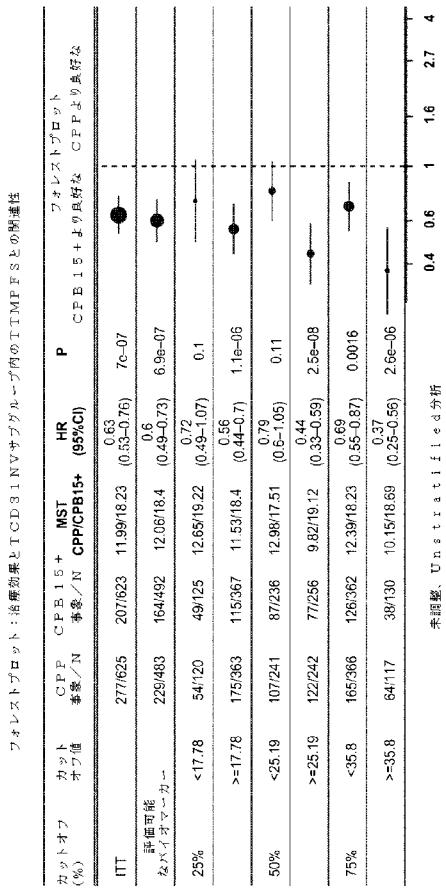


【 図 3 】

【 図 4 】



【 図 5 】



【 四 6 】

バイオマーカー低サブグループ				
BMレベル	PFS HR	CI	P値	ボンフェローニ補正
低 (下位50%)	0.77	(0.58;1.02)	0.0655	>0.05
低 (下位75%)	0.67	(0.53;0.84)	0.000711*	<0.05

バイオマーカー高サブグループ				
BMレベル	PFS HR	CI	P値	ボンフェローニ補正
高 (上位50%)	0.45	(0.34;0.6)	3.81e-08*	<0.05
高 (上位25%)	0.39	(0.26;0.58)	4.05e-06*	<0.05

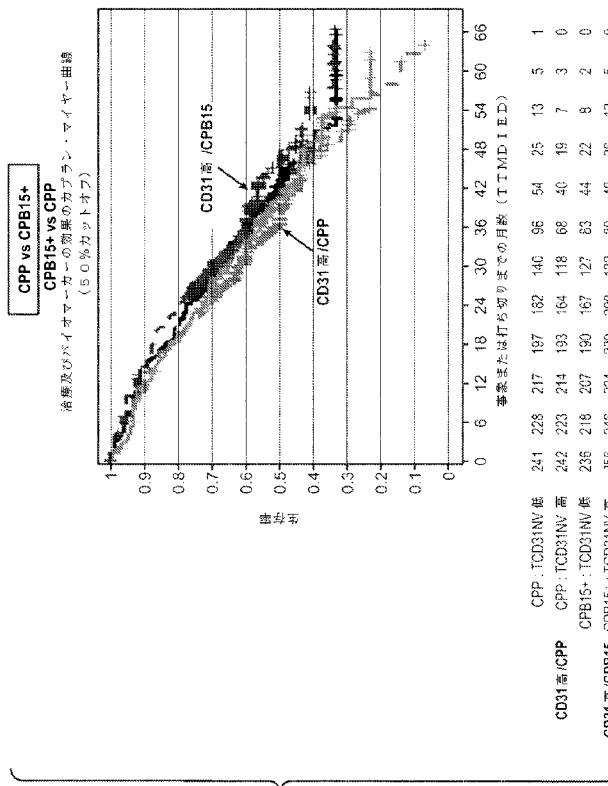
【図 7】

要数	サブグループ	治療効果ヒサブグループ内のTTMD I EDとの関連性			
		CPP	CPB15+	MST	P
全	全	29/625	27/623	40/61(43.3)	0.9 (0.76-1.06)
TCD3INV	<中央値	113/241	15/236	42/41(40.4)	1.11 (0.86-1.44)
	>=中央値	128/242	103/256	36/40(45.8)	0.72 (0.55-0.93)
TCD3IVF	<中央値	111/227	11/1245	43/334(43.4)	0.93 (0.72-1.22)
	>=中央値	130/256	109/247	38/842(71)	0.87 (0.67-1.12)
TNRP	<中央値	124/250	109/248	40/15(43.8)	0.87 (0.67-1.13)
	>=中央値	124/248	114/254	39/62(42.7)	0.9 (0.69-1.16)
TVEGFA	<中央値	114/258	16/245	42/41(39.3)	0.15 (0.89-1.49)
	>=中央値	134/241	109/259	38/84(5.37)	0.71 (0.55-0.92)
TVEGFR2	= 0	142/295	122/286	41/49(45.3)	0.89 (0.7-1.14)
	> 0	103/199	99/210	39/29(42.3)	0.91 (0.69-1.2)
CMET	0	32/73	39/95	47/01(43.8)	1.11 (0.69-1.77)
	1	158/318	141/319	39/62(44.7)	0.86 (0.69-1.08)
	2/3	45/83	38/71	35/22(33.8)	0.45 (0.76-1.83)
				Unstratified 分析	0.7 0.8 1 1.2 1.5 1.8

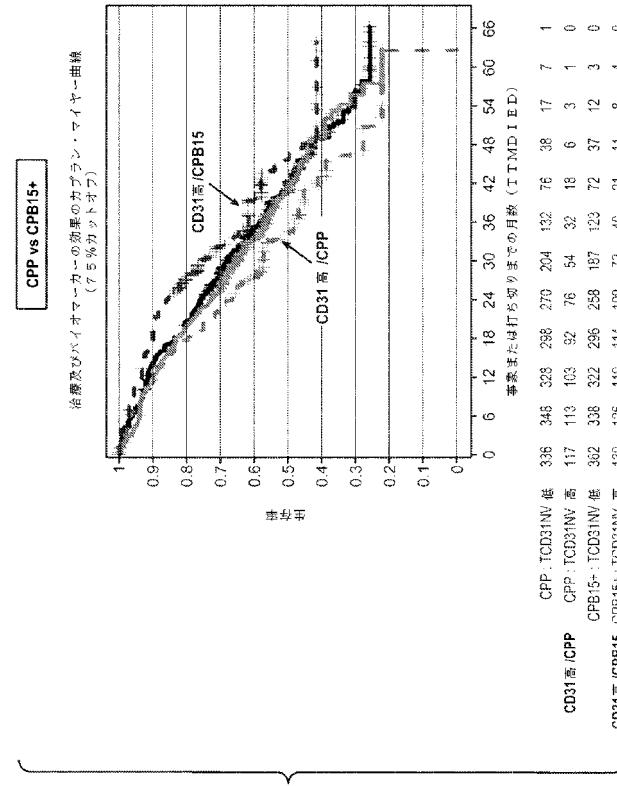
【図 8】

要数	サブグループ	治療効果ヒサブグループ内のTTMD I EDとの関連性			
		CPP	CPB15+	MST	P
ITT	オフ値	29/625	27/623	40/61(43.3)	0.9 (0.76-1.06)
	評価可能なバーイオマー値	241/483	22/0492	40/15(42.7)	0.89 (0.74-1.07)
25%	<17.78	59/120	62/125	43/35(40.6)	1.01 (0.71-1.45)
	>=17.78	182/353	158/367	39/39(44.7)	0.85 (0.69-1.06)
50%	<25.19	113/241	115/236	42/41(40.4)	1.11 (0.86-1.44)
	>=25.19	128/242	105/256	36/40(45.8)	0.72 (0.55-0.93)
75%	<35.8	175/365	173/362	41/49(40.6)	1.04 (0.84-1.29)
	>=35.8	66/117	47/130	34/145(6.3)	0.56 (0.38-0.81)
				未調整、Unstratified 分析	0.4 0.6 1 1.6 2.6

【図 9 A】



【図 9 B】



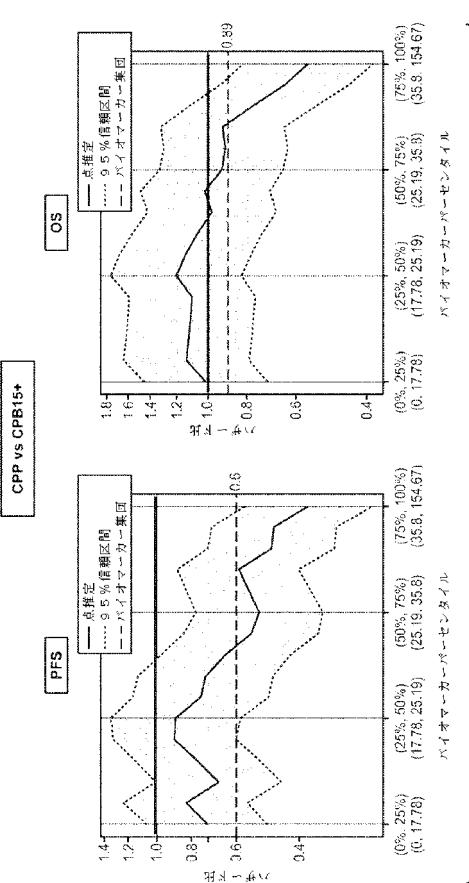
【図 10】

CPP vs CPB15+

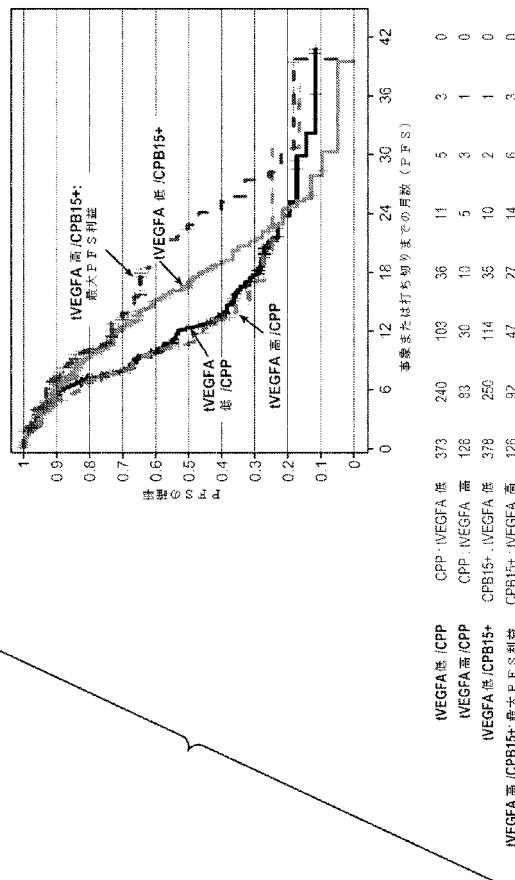
バイオマーカー低サブグループ				
BMレベル	OS HR	CI	P値	ボンフューロー補正
低 (下位 50%)	1.08	(0.83, 1.4)	0.551	>0.05
低 (下位 75%)	1.03	(0.83, 1.27)	0.791	>0.05

バイオマーカー高サブグループ				
BMレベル	OS HR	CI	P値	ボンフューロー補正
高 (上位 50%)	0.73	(0.56, 0.94)	0.0155*	0.093
高 (上位 25%)	0.56	(0.39, 0.82)	0.00251*	0.01506 (<0.05)

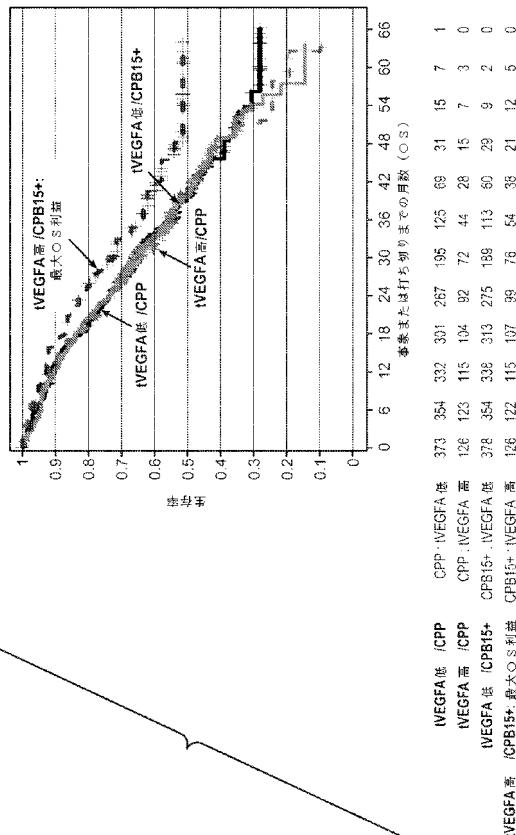
【図 11】



【図 12】



【図 13】



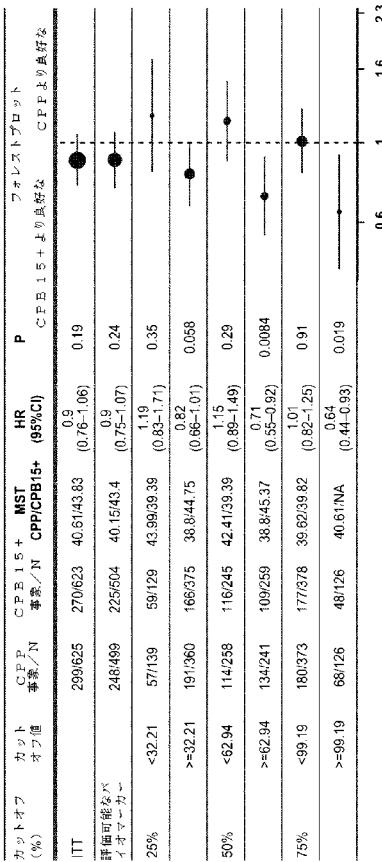
【 図 1 4 】

PFS t VEGFAカットオフ上位25%				
BMレベル	PFS HR	CI	P値	ボンフェローニ補正
高 (上位25%)	0.48	(0.32:0.71)	0.000282*	<0.005
低 (下位75%)	0.67	(0.53:0.84)	0.000688*	<0.05

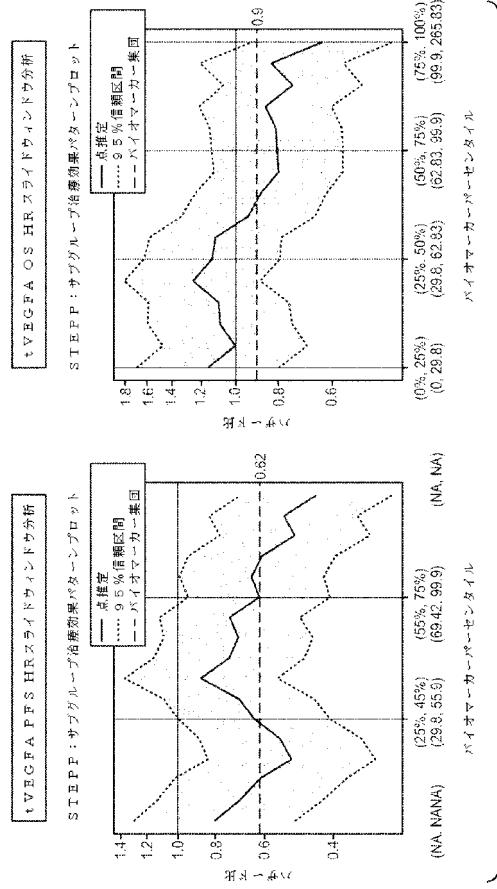
【図15】

OS tV E G F Aカットオフ上位25%				
BMレベル	OS HR	CI	P値	ボンフェロー補正
高 (上位25%)	0.64	(0.44;0.93)	0.018*	>0.05
高 (下位75%)	1	(0.81;1.23)	0.991	>0.05

【 16 】



【 17 】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US2015/059733
Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)	
<p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: 2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: 3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). 	
Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)	
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:</p> <p style="text-align: center;">see additional sheet</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims. 2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees. 3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: 4. <input checked="" type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: <p style="text-align: center;">1-42, 60(all partially)</p> <p>Remark on Protest</p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.</p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.</p> <p><input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2015/059733						
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07K16/22 A61K39/395 A61K31/282 A61K31/337 A61P35/00 ADD. A61K39/00								
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) C07K A61K G01N								
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched								
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data								
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px; vertical-align: top;"> WO 2012/118969 A2 (US HEALTH [US]; YANG SHERRY X [US]; SWAIN SANDRA M [US]; STEINBERG SET) 7 September 2012 (2012-09-07) e.g. paragraph 8; claims 24-26; the whole document ----- -/-- </td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-42,60</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 2012/118969 A2 (US HEALTH [US]; YANG SHERRY X [US]; SWAIN SANDRA M [US]; STEINBERG SET) 7 September 2012 (2012-09-07) e.g. paragraph 8; claims 24-26; the whole document ----- -/--	1-42,60
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.						
X	WO 2012/118969 A2 (US HEALTH [US]; YANG SHERRY X [US]; SWAIN SANDRA M [US]; STEINBERG SET) 7 September 2012 (2012-09-07) e.g. paragraph 8; claims 24-26; the whole document ----- -/--	1-42,60						
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.						
* 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								
Date of the actual completion of the international search 15 April 2016		Date of mailing of the international search report 09/05/2016						
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gruber, Andreas						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/059733

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HAN E S ET AL: "Predictive and prognostic angiogenic markers in a gynecologic oncology group phase II trial of bevacizumab in recurrent and persistent ovarian or peritoneal cancer", GYNECOLOGIC ONCOLOGY, ACADEMIC PRESS, LONDON, GB, vol. 119, no. 3, 1 December 2010 (2010-12-01), pages 484-490, XP027471653, ISSN: 0090-8258, DOI: 10.1016/J.YGYNOC.2010.08.016 [retrieved on 2010-09-25] e.g. paragraph bridging pages 487 and 488; the whole document	1-42,60
A	US 2011/206662 A1 (DUPONT JAKOB [US] ET AL) 25 August 2011 (2011-08-25) e.g. example 2; paragraph 343, 347; the whole document	1-42,60
X	WO 2011/089101 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; DELMAR PAUL [CH]; FOERNZLER DOROTHEE [CH]; SCH) 28 July 2011 (2011-07-28) e.g. example 1; claim 2; the whole document	1-42,60
A	US 2005/276808 A1 (CEDARBAUM JESSE M [US]) 15 December 2005 (2005-12-15) e.g. paragraph 34; claims 1-12; the whole document	1-42,60

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2015/059733

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2012118969	A2	07-09-2012	US 2014066393 A1		06-03-2014
			WO 2012118969 A2		07-09-2012
US 2011206662	A1	25-08-2011	AR 080244 A1		21-03-2012
			AU 2011221229 A1		16-08-2012
			AU 2015210479 A1		03-09-2015
			CA 2787952 A1		01-09-2011
			CL 2012002326 A1		30-11-2012
			CN 103237810 A		07-08-2013
			CO 6592072 A2		02-01-2013
			EP 2539367 A2		02-01-2013
			JP 2013173775 A		05-09-2013
			JP 2013520442 A		06-06-2013
			JP 2016020354 A		04-02-2016
			KR 20130010884 A		29-01-2013
			MA 34059 B1		05-03-2013
			RU 2012140447 A		27-03-2014
			SG 183414 A1		27-09-2012
			SG 10201401123V A		28-08-2014
			TW 201138819 A		16-11-2011
			TW 201526912 A		16-07-2015
			US 2011206662 A1		25-08-2011
			US 2014178371 A1		26-06-2014
			WO 2011106300 A2		01-09-2011
WO 2011089101	A1	28-07-2011	AU 2011208805 A1		21-06-2012
			CA 2785774 A1		18-07-2011
			CA 2891047 A1		18-07-2011
			CN 102711830 A		03-10-2012
			CN 104474545 A		01-04-2015
			EP 2525821 A1		28-11-2012
			EP 2857040 A1		08-04-2015
			HK 1208804 A1		18-03-2016
			JP 2013517258 A		16-05-2013
			JP 2015178500 A		08-10-2015
			KR 20120123426 A		08-11-2012
			RU 2012133472 A		27-02-2014
			SG 182520 A1		30-08-2012
			SG 10201500479X A		30-03-2015
			US 2011182892 A1		28-07-2011
			US 2014099302 A1		10-04-2014
			WO 2011089101 A1		28-07-2011
US 2005276808	A1	15-12-2005	AU 2005254058 A1		29-12-2005
			CA 2567686 A1		29-12-2005
			CN 101102786 A		09-01-2008
			EP 1753442 A2		21-02-2007
			EP 2583685 A1		24-04-2013
			JP 2008502738 A		31-01-2008
			JP 2012067116 A		05-04-2012
			US 2005276808 A1		15-12-2005
			US 2008171703 A1		17-07-2008
			US 2008188418 A1		07-08-2008
			US 2008188419 A1		07-08-2008
			US 2008188420 A1		07-08-2008
			US 2008214465 A1		04-09-2008
			US 2008214466 A1		04-09-2008
			WO 2005123104 A2		29-12-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2015/059733

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

International Application No. PCT/ US2015/ 059733

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-42, 60(all partially)

method of treating a patient with a cancer, the method comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a VEGF antagonist, wherein the patient's cancer has been determined to express CD31 or CD31 and tumor VEGFA at a level more than the median level for CD31 or for CD31 and tumor VEGFA expression, respectively, in the cancer type, method according to claims 25, 26, VEGF antagonist according to claim 60, all wherein the VEGF antagonist is an anti-VEGF antibody

2. claims: 1-20, 23-39, 42, 60(all partially)

method of treating a patient with a cancer, the method comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a VEGF antagonist, wherein the patient's cancer has been determined to express CD31 or CD31 and tumor VEGFA at a level more than the median level for CD31 or for CD31 and tumor VEGFA expression, respectively, in the cancer type, method according to claims 25, 26, VEGF antagonist according to claim 60, all wherein the VEGF antagonist is NOT an anti-VEGF antibody

3. claims: 1, 4-23, 25, 26, 29-41, 60(all partially)

method of treating a patient with a cancer, the method comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a VEGF antagonist, wherein the patient's cancer has been determined to express tumor VEGFA at a level more than the median level for tumor VEGFA expression, respectively, in the cancer type, method according to claims 25, 26, VEGF antagonist according to claim 60, all wherein the VEGF antagonist is an anti-VEGF antibody

4. claims: 1, 4-20, 23, 25, 26, 29-39, 60(all partially)

method of treating a patient with a cancer, the method comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a VEGF antagonist, wherein the patient's cancer has been determined to express tumor VEGFA at a level more than the median level for tumor VEGFA expression, respectively, in the cancer type, method according to claims 25, 26, VEGF antagonist according to claim 60, all wherein the VEGF antagonist is NOT an anti-VEGF antibody

5. claims: 43-50

International Application No. PCT/ US2015/ 059733

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

A method for the prognosis of a patient suffering from cancer, the method comprising:
a) determining the expression level of CD31 in a sample obtained from the patient,
b) comparing the expression level of CD31 to the median level for CD31 in the cancer type, and
c) determining a prognosis for the patient, wherein a poor prognosis is when expression of CD31 is at a level more than the medial level for CD31 expression.

6. claims: 51-59, 61

A method of treating a patient with a cancer, the method comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a therapeutic agent other than a VEGF antagonist, wherein the patient's cancer has been determined to express CD31 and/or tumor VEGFA at a level less than the median level for CD31 and/or tumor VEGFA expression, respectively, in the cancer type.

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/7068 (2006.01)	A 6 1 K 31/7068	
A 6 1 K 31/4745 (2006.01)	A 6 1 K 31/4745	
A 6 1 K 31/704 (2006.01)	A 6 1 K 31/704	
A 6 1 K 31/505 (2006.01)	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 K 31/4188 (2006.01)	A 6 1 K 31/4188	
A 6 1 K 33/24 (2006.01)	A 6 1 K 33/24	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/282 (2006.01)	A 6 1 K 31/282	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
C 1 2 N 15/02 (2006.01)	C 1 2 N 15/00	C
C 0 7 K 16/18 (2006.01)	C 0 7 K 16/18	

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,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,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,C1,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,A0,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,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,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(72) 発明者 チョイ, ユンジョン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー ウェイ 1

(72) 発明者 コンサルボ, ニコラ シー.

スイス国 ツェーハー-4070 バーゼル, グレンツアッハーシュトラーセ 124

F ターム(参考) 4C084 AA02 AA17 AA19 AA20 DA22 MA02 NA05 NA14 ZA021 ZA591

ZA681 ZA811 ZB261 ZB262 ZC421 ZC422

4C085 AA14 EE01 EE03

4C086 AA01 AA02 BA02 BC42 CB05 CB09 CB22 EA10 EA17 HA12
HA28 MA02 MA04 NA05 ZB26

4C206 AA01 AA02 JB16 MA02 MA04 NA05 ZB26

4H045 CA40 DA76 EA20 FA72 FA74