

(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2014-511383

(P2014-511383A)

(43) 公表日 平成26年5月15日 (2014.5.15)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 Z N A N	4 C 0 8 5
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/565 (2006.01)	A 6 1 K 31/565	4 H 0 4 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 48 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2013-555616 (P2013-555616)	(71) 出願人	508044829
(86) (22) 出願日	平成24年2月24日 (2012.2.24)		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10月16日 (2013.10.16)		インコーポレーティッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/026602		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ケ
(87) 国際公開番号	W02012/116317		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8月30日 (2012.8.30)		スイート ビー7201
(31) 優先権主張番号	61/470,848	(74) 代理人	100102978
(32) 優先日	平成23年4月1日 (2011.4.1)		弁理士 清水 初志
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100102118
(31) 優先権主張番号	61/446,326		弁理士 春名 雅夫
(32) 優先日	平成23年2月24日 (2011.2.24)	(74) 代理人	100160923
(33) 優先権主張国	米国 (US)		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】 抗E r b B 3剤を含む併用療法

(57) 【要約】

対象における腫瘍 (例えば、悪性腫瘍) の増殖を阻害するための方法および組成物が開示される。特に、i) 有効量の抗エストロゲン剤またはii) 有効量の受容体型チロシンキナーゼ阻害剤のいずれかと、有効量の二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体と、任意で有効量のトラスツズマブとを共投与することによる、対象における腫瘍を治療するための併用療法が開示される。さらに、i) 抗エストロゲン剤またはii) 受容体型チロシンキナーゼ阻害剤のいずれかと組み合わせて、かつ任意でトラスツズマブとともに使用される、腫瘍の治療法で使用するための二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体が開示される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

悪性腫瘍を有する対象を治療する方法であって、該対象に、i)有効量の抗エストロゲン剤またはii)有効量の受容体型チロシンキナーゼ阻害剤のいずれかと、有効量の二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体と、任意で有効量のトラスツズマブとを共投与する段階を含む、方法。

【請求項 2】

二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体と、iまたはiiのいずれかと、任意で有効量のトラスツズマブとの組み合わせが、以下のように特徴付けられる、請求項1記載の方法：(第1の濃度の)二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体と、(第2の濃度の)抗エストロゲン剤または(第3の濃度の)受容体型チロシンキナーゼ阻害剤のいずれかとを含む組織培養培地を調製し、該培地を細胞培養物中の細胞株の癌細胞に接触させたとき、細胞成長もしくは細胞増殖または該細胞内でのpErbB3の産生もしくはpAKTの産生が阻害されるか、あるいは該培養物中のアポトーシス性である細胞の割合が増加する。

10

【請求項 3】

細胞培養物中の細胞株の癌細胞を、a)二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体を含まないことを除いて請求項2記載の培地と本質的に同じである第2の培地、およびb)抗エストロゲン剤を含まずかつ受容体型チロシンキナーゼ阻害剤を含まないことを除いて請求項2記載の培地と本質的に同じである第3の培地のそれぞれと接触させたときに、細胞成長もしくは細胞増殖または該細胞内でのpErbB3の産生もしくはpAKTの産生が阻害されるか、あるいは培養物中のアポトーシス性である細胞の割合が増加するより大きな程度で、細胞成長もしくは細胞増殖または該細胞内でのpErbB3の産生もしくはpAKTの産生が阻害されるか、あるいは培養物中のアポトーシス性である細胞の割合が増加する、請求項2記載の方法。

20

【請求項 4】

前記細胞株がBT474-M3である、請求項2または請求項3記載の方法。

【請求項 5】

前記培養物がスフェロイド培養物である、請求項2、3および4のいずれか一項記載の方法。

【請求項 6】

すべての有効量がマウス有効量またはヒト有効量のいずれかである、請求項1記載の方法。

30

【請求項 7】

すべての有効量がマウス有効量であり、かつiまたはiiのいずれかと二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体との組み合わせが、以下のように特徴付けられる、請求項6記載の方法：体積を測定した腫瘍を有するBT474-M3異種移植腫瘍担持マウスに共投与したとき、該組み合わせが、i)またはii)の共投与を伴わないマウス有効量の二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体の投与よりも、32日間の共投与治療後に腫瘍体積増加を阻害する上で効果的である。

【請求項 8】

マウス有効量のトラスツズマブが二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体と共投与される、請求項7記載の方法。

40

【請求項 9】

前記対象への共投与が、該対象において薬物-薬物相互作用媒介毒性を生み出さない、請求項1～8のいずれか一項記載の方法。

【請求項 10】

前記対象への共投与が、実質的に相加的または超相加的 (superadditive) 効果をもたらす、請求項1記載の方法。

【請求項 11】

前記抗エストロゲン剤がエストロゲン受容体アンタゴニストまたはアロマターゼ阻害剤である、請求項1～10のいずれか一項記載の方法。

【請求項 12】

50

前記エストロゲン受容体アンタゴニストがフルベストラントまたはタモキシフェンである、請求項11記載の方法。

【請求項 1 3】

前記アロマターゼ阻害剤がレトロゾール、エキセメスタン、アナストロゾール、アミノグルテチミド、テストラクトン、ボロゾール、フォルメスタン、またはファドロゾールである、請求項11記載の方法。

【請求項 1 4】

前記アロマターゼ阻害剤がレトロゾールである、請求項13記載の方法。

【請求項 1 5】

前記二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体がSEQ ID NO:1に記載のアミノ酸配列を含む、請求項1～14のいずれか一項記載の方法。

10

【請求項 1 6】

前記二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体が、A5-HSA-ML3.9、ML3.9-HSA-A5、A5-HSA-B1D2、B1D2-HSA-A5、B12-HSA-B1D2、B1D2-HSA-B12、A5-HSA-F5B6H2、F5B6H2-HSA-A5、H3-HSA-F5B6H2、F5B6H2-HSA-H3、F4-HSA-F5B6H2、F5B6H2-HSA-F4、B1D2-HSA-H3、およびH3-HSA-B1D2からなる群より選択される、請求項1～15のいずれか一項記載の方法。

【請求項 1 7】

前記受容体型チロシンキナーゼ阻害剤がエルロチニブ、アファチニブ、ダサチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、パゾパニブ、ラパチニブ、スニチニブ、ニロチニブ、またはソラフェニブである、請求項1～16のいずれか一項記載の方法。

20

【請求項 1 8】

前記受容体型チロシンキナーゼ阻害剤がラパチニブである、請求項1～17のいずれか一項記載の方法。

【請求項 1 9】

ラパチニブが14日投与スケジュールを含む投与レジメンにより投与され、かつラパチニブが間欠的に投与される、請求項18記載の方法。

【請求項 2 0】

ラパチニブが14日投与スケジュールの1～3日目、1～4日目、1～5日目、1～6日目、または1～7日目に投与される、請求項19記載の方法。

【請求項 2 1】

30

ラパチニブが14日投与スケジュールの1～5日目に投与される、請求項20記載の方法。

【請求項 2 2】

ラパチニブが2000～9000mg/日の用量で投与される、請求項19～21のいずれか一項記載の方法。

【請求項 2 3】

前記用量が3000mg/日である、請求項22記載の方法。

【請求項 2 4】

14日投与サイクルの1日目に投与されるラパチニブの用量が負荷用量を含む、請求項19～23のいずれか一項記載の方法。

【請求項 2 5】

40

有効量のカペシタビンおよび/またはシスプラチンをさらに含む、請求項1～24のいずれか一項記載の方法。

【請求項 2 6】

悪性腫瘍の併用療法で使用するための二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体であって、該併用療法がi)抗エストロゲン剤またはii)受容体型チロシンキナーゼ阻害剤のいずれかの併用を含み、かつトラスツズマブの使用を含んでいてもよい、抗体。

【請求項 2 7】

前記抗エストロゲン剤がエストロゲン受容体アンタゴニストまたはアロマターゼ阻害剤である、請求項26記載の併用療法。

【請求項 2 8】

50

前記エストロゲン受容体アンタゴニストがフルベストラントまたはタモキシフェンである、請求項26または27記載の併用療法。

【請求項29】

前記抗エストロゲン剤が、レトロゾール、エキセメスタン、アナストロゾール、アミノグルテチミド、テストラクトン、ボロゾール、フォルメスタン、およびファドロゾールからなる群より選択されるアロマターゼ阻害剤である、請求項26または27記載の併用療法。

【請求項30】

前記アロマターゼ阻害剤がレトロゾールである、請求項26、27および29のいずれか一項記載の併用療法。

【請求項31】

前記二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体がSEQ ID NO:1に記載のアミノ酸配列を含む、請求項26～30のいずれか一項記載の併用療法。

【請求項32】

前記抗ErbB2/抗ErbB3抗体が、A5-HSA-ML3.9、ML3.9-HSA-A5、A5-HSA-B1D2、B1D2-HSA-A5、B12-HSA-B1D2、B1D2-HSA-B12、A5-HSA-F5B6H2、F5B6H2-HSA-A5、H3-HSA-F5B6H2、F5B6H2-HSA-H3、F4-HSA-F5B6H2、F5B6H2-HSA-F4、B1D2-HSA-H3、およびH3-HSA-B1D2からなる群より選択される、請求項26～31のいずれか一項記載の併用療法。

【請求項33】

前記受容体型チロシンキナーゼ阻害剤がエルロチニブ、アファチニブ、ダサチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、パゾパニブ、ラパチニブ、スニチニブ、ニロチニブ、およびソラフェニブからなる群より選択される、請求項26～32のいずれか一項記載の併用療法。

【請求項34】

前記受容体型チロシンキナーゼ阻害剤がラパチニブである、請求項26～33のいずれか一項記載の併用療法。

【請求項35】

カベシタピンおよび/またはシスプラチンの併用をさらに含む、請求項26～34のいずれか一項記載の併用療法。

【請求項36】

第1の濃度の二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体と、i)第2の濃度の抗エストロゲン剤またはii)第3の濃度の受容体型チロシンキナーゼ阻害剤のいずれかとを含む水溶液であって、第1の濃度の二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体と第2の濃度の抗エストロゲン剤または第3の濃度の受容体型チロシンキナーゼ阻害剤のいずれかとを含む組織培養培地を調製し、該培地を細胞培養物中の細胞株の癌細胞に接触させたとき、細胞成長もしくは細胞増殖または該細胞内でのpErbB3の産生もしくはpAKTの産生が阻害されるか、あるいは培養物中のアポトーシス性である細胞の割合が増加する、水溶液。

【請求項37】

細胞培養物中の細胞株の細胞を、抗エストロゲン剤を含まずかつ受容体型チロシンキナーゼ阻害剤を含まないことを除いて請求項15記載の培地と本質的に同じである第2の組織培養培地に接触させたときより少ない程度で、細胞成長もしくは細胞増殖または該細胞内でのpErbB3の産生もしくはpAKTの産生が阻害されるか、あるいは培養物中のアポトーシス性である細胞の割合が増加する、請求項36記載の水溶液。

【請求項38】

細胞培養物中の細胞株の細胞を、二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体を含まないことを除いて請求項15記載の培地と本質的に同じである第3の組織培養培地に接触させたときより少ない程度で、細胞成長もしくは細胞増殖または該細胞内でのpErbB3の産生もしくはpAKTの産生が阻害されるか、あるいは培養物中のアポトーシス性である細胞の割合が増加する、請求項36記載の水溶液。

【請求項39】

第4の濃度のトラスツズマブをさらに含み、前記培地が第4の濃度のトラスツズマブをさらに含む、請求項36～38のいずれか一項記載の水溶液。

10

20

30

40

50

【請求項 4 0】

前記細胞株がBT474-M3である、請求項36～39のいずれか一項記載の水溶液。

【請求項 4 1】

前記培養物がスフェロイド培養物である、請求項36～40のいずれか一項記載の水溶液。

【請求項 4 2】

第1の濃度の二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体と、i)第2の濃度の抗エストロゲン剤またはii)第3の濃度の受容体型チロシンキナーゼ阻害剤のいずれかとを含む水溶液であって、それぞれの濃度は有効濃度であり、かつ該水溶液が対象(任意でヒト患者)の血漿である場合に、対象は、該対象に施される療法の変更が必要になるほどに有害である毒性を経験することがなく、その毒性は、二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体と抗エストロゲン剤または受容体型チロシンキナーゼ阻害剤との間の対象における薬物-薬物相互作用によって媒介される、水溶液。

10

【請求項 4 3】

前記抗エストロゲン剤がフルベストラントまたはタモキシフェンである、請求項36～42のいずれか一項記載の水溶液。

【請求項 4 4】

前記二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体がSEQ ID NO:1に記載のアミノ酸配列を含む、請求項36、37、および39～43のいずれか一項記載の水溶液。

【請求項 4 5】

二重特異性抗ErbB3,抗ErbB2抗体が、A5-HSA-ML3.9、ML3.9-HSA-A5、A5-HSA-B1D2、B1D2-HSA-A5、B12-HSA-B1D2、B1D2-HSA-B12、A5-HSA-F5B6H2、F5B6H2-HSA-A5、H3-HSA-F5B6H2、F5B6H2-HSA-H3、F4-HSA-F5B6H2、F5B6H2-HSA-F4、B1D2-HSA-H3、およびH3-HSA-B1D2からなる群より選択される、請求項37、37、および39～44のいずれか一項記載の水溶液。

20

【請求項 4 6】

前記受容体型チロシンキナーゼ阻害剤がエルロチニブ、アファチニブ、ダサチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、パゾパニブ、ラパチニブ、スニチニブ、ニロチニブ、およびソラフェニブから本質的になる群より選択される、請求項36および38～45のいずれか一項記載の水溶液。

【請求項 4 7】

前記受容体型チロシンキナーゼ阻害剤がラパチニブである、請求項36および38～46のいずれか一項記載の水溶液。

30

【請求項 4 8】

腫瘍細胞を含む悪性腫瘍の増殖を阻害する方法であって、該腫瘍細胞を、請求項36～47のいずれか一項記載の水溶液に接触させる段階を含む、方法。

【請求項 4 9】

前記エストロゲン受容体アンタゴニストがフルベストラントまたはタモキシフェンである、請求項1記載の方法。

【請求項 5 0】

アロマターゼ阻害剤がレトロゾールである、請求項1記載の方法。

【請求項 5 1】

前記二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体がSEQ ID NO:1に記載のアミノ酸配列を含む、請求項1記載の方法。

40

【請求項 5 2】

前記受容体型チロシンキナーゼ阻害剤がラパチニブである、請求項1記載の方法。

【請求項 5 3】

有効量のカペシタピンおよび/またはシスプラチンをさらに含む、請求項1記載の方法。

【請求項 5 4】

前記抗エストロゲン剤がフルベストラントまたはタモキシフェンである、請求項26記載の併用療法。

【請求項 5 5】

50

前記二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体がSEQ ID NO:1に記載のアミノ酸配列を含む、請求項26記載の併用療法。

【請求項56】

アロマターゼ阻害剤がレトロゾールである、請求項26記載の併用療法。

【請求項57】

前記受容体型チロシンキナーゼ阻害剤がラパチニブである、請求項26記載の併用療法。

【請求項58】

カペシタビンおよび/またはシスプラチンの併用をさらに含む、請求項26記載の併用療法。

【請求項59】

前記抗エストロゲン剤がフルベストラントまたはタモキシフェンである、請求項36記載の水溶液。

【請求項60】

前記二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体がSEQ ID NO:1に記載のアミノ酸配列を含む、請求項36記載の水溶液。

【請求項61】

アロマターゼ阻害剤がレトロゾールである、請求項36記載の水溶液。

【請求項62】

前記受容体型チロシンキナーゼ阻害剤がラパチニブである、請求項36記載の水溶液。

【請求項63】

カペシタビンおよび/またはシスプラチンの併用をさらに含む、請求項36記載の水溶液。

【請求項64】

悪性腫瘍を有する対象を治療する方法であって、該対象に、1)有効量の二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体、2)有効量のトラスツズマブ、3)有効量のシスプラチン、および4)有効量のカペシタビンを共投与する段階を含む、方法。

【請求項65】

悪性腫瘍を有する対象を治療する方法であって、該対象に、1)有効量の二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体、2)有効量のトラスツズマブ、および3)有効量のナブパクリタキセルを共投与する段階を含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本明細書に開示されるさまざまな局面は、癌を治療するための方法および組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

乳癌の約75%はエストロゲン受容体(ER)陽性である。その他の癌もER陽性(ER+)である。エストロゲン受容体は、細胞分裂の頻度を高めかつ腫瘍増殖を駆動することができる細胞内シグナル伝達を媒介する。タモキシフェン、フルベストラント、およびレトロゾールなどの抗内分泌療法はER+乳癌患者の治療に顕著な効果を奏してきたが、そのような治療に対する固有耐性または獲得耐性によってそれらの成功は制限されている。

【0003】

乳癌および他の癌におけるヒト上皮成長因子受容体2(HER2またはErbB2)の増幅の頻発は、ErbB2を治療標的とする薬物の研究開発につながってきた。抗ErbB2モノクローナル抗体のトラスツズマブおよびErbB1/ErbB2デュアル受容体型チロシンキナーゼ阻害剤のラパチニブは両方とも臨床的に成功を収めているものの、多くの患者はこれらの薬物の恩恵を受けることができない。さらに、腫瘍が当初は応答している患者の大多数は、これらの治

10

20

30

40

50

療法を用いた長期治療後に、最終的には再発するであろう。

【0004】

ErbB2/ErbB3ヘテロ二量体は、相互作用の強さ、受容体チロシンリン酸化に及ぼす影響、ならびにマイトジェン活性化プロテインキナーゼおよびホスホイノシチド3キナーゼ経路を介する下流シグナル伝達への影響に関して、最も強力なErbB受容体ペアリングである。ヘレグリンはErbB3の主要なリガンドであり、かつErbB2/ErbB3ヘテロ二量体によるシグナル伝達を活性化する。現在のErbB2標的治療はヘレグリン活性化シグナル伝達を効果的に阻害しない。MM-111は二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体であり、この抗体はErbB2/ErbB3へのヘレグリン結合をできなくし、かつErbB2の生物学的活性に有意な影響を及ぼさずにErbB2/ErbB3のヘレグリン活性化を阻害する。HER2+胃癌、乳癌、卵巣癌および肺癌の前臨床モデルでは、MM-111はErbB3のリン酸化、細胞周期の進行、および腫瘍増殖を阻害する。

10

【0005】

したがって、ErbB3活性化(例えば、リガンド誘導性活性化)の改善された阻害を提供する治療法および治療戦略、ならびにエストロゲン受容体シグナル伝達活性の、またはErbB1およびErbB2受容体シグナル伝達活性の改善された阻害を提供する治療法および治療戦略の必要性が存在する。

【0006】

癌の治療において、複数の抗癌剤の共投与(併用療法)は、多くの場合、単剤療法よりも良好な治療成果をもたらす。そうした成果は亜相加的(subadditive)、相加的(additive)、または超相加的(superadditive)であり得る。すなわち、2種の抗癌剤(それぞれが定量化できる程度の効果をもたらす)の併用効果は、各薬剤の効果の合計より少なくともよいし、合計に等しくてもよいし、合計より大きくてもよい。例えば、2種の薬剤(致命的な癌を治療するために各薬剤を単独で用いた場合、それぞれが無増悪生存期間の平均1年の延長をもたらす)は、一緒になって、無増悪生存期間の24ヶ月未満の延長(例えば、18ヶ月の延長)、約24ヶ月の延長、または24ヶ月を上回る延長(例えば、30ヶ月の延長)を提供することができる。典型的には、癌治療の併用療法は有意に亜相加的な成果をもたらす。準相加的(near additive)、相加的、または超相加的である成果が最も望ましいが、まれにしか生じない。さらに、多くの薬剤は、両方の薬剤が共投与される場合、他方の薬剤の生物学的利用能を変化させたり、さもなければ安全性プロファイルに影響を与えたりすることが知られている。新薬が併用療法に初めて使用される際には、予見できない危険な薬物-薬物相互作用が観察されることがあり、こうした薬物相互作用は結果的に、患者に薬物-薬物相互作用媒介毒性をもたらす可能性がある。

20

30

【0007】

したがって、癌治療用のErbB2/ErbB3ヘテロ二量体標的薬の投与を含む併用療法を安全に施すための、特に、準相加的、相加的、または超相加的な成果をもたらす組み合わせを安全に投与するための、アプローチが必要とされている。

【発明の概要】

【0008】

本明細書には、ErbB3活性化の阻害に有効で、かつエストロゲン受容体活性化の阻害にも有効である方法および組成物が提供される。また、ErbB3活性化の阻害に有効で、かつErbB1および/またはErbB2活性化の阻害にも有効である方法および組成物が提供される。こうした方法および組成物は、腫瘍、例えば悪性腫瘍の治療、ならびに他の癌の治療に有用である。

40

【0009】

第1の態様においては、悪性腫瘍を有する対象を治療する方法が提供され、ここで、該腫瘍はErbB2発現腫瘍またはErbB2過剰発現腫瘍(例えば、HER⁺⁺またはHER⁺⁺⁺腫瘍)であり、そして該腫瘍はメラノーマ、明細胞肉腫、頭頸部癌、子宮内膜癌、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、肺癌、膀胱癌、膵臓癌、唾液腺癌、肝臓癌、皮膚癌、脳腫瘍および腎腫瘍であり得る。前記方法は、対象に、有効量の抗エストロゲン剤または

50

有効量の受容体型チロシンキナーゼ阻害剤のいずれかを、有効量の抗ErbB3剤、例えば二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体(例えば、SEQ ID NO:1に記載のアミノ酸配列を含む抗体)、および任意で有効量のトラスツズマブと組み合わせて、共投与することを含む。

【0010】

一局面において、二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体と、有効量の抗エストロゲン剤または有効量の受容体型チロシンキナーゼ阻害剤のいずれかと、任意で有効量のトラスツズマブとの組み合わせは、次のように特徴付けられる：第1の濃度の二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体(例えば、SEQ ID NO:1に記載のアミノ酸配列を含む抗体)と、第2の濃度の抗エストロゲン剤または第3の濃度の受容体型チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、ラパチニブ)のいずれかと、を含む第1の組織培養培地を調製し(ここで、各濃度は互いに他の濃度と同一であるか、または異なる)、該培地を細胞培養物中の細胞株の癌細胞に接触させたとき、細胞成長もしくは細胞増殖または該細胞内でのpErbB3の産生もしくはpAKTの産生が阻害されるか、あるいは培養物中のアポトーシス性である細胞の割合が増加する。特定の局面では、細胞培養物中の細胞株の癌細胞を、二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体を含まないことを除いて第1の培地と本質的に同じである第2の培地、および抗エストロゲン剤を含まずかつ受容体型チロシンキナーゼ阻害剤を含まないことを除いて第1の培地と本質的に同じである第3の培地、のそれぞれと接触させたときに、より少ない程度に、細胞成長もしくは細胞増殖または該細胞内でのpErbB3の産生もしくはpAKTの産生が阻害されるか、あるいは該培養物中のアポトーシス性である細胞の割合が増加するのに対して、より大きな程度に、細胞成長もしくは細胞増殖または該細胞内でのpErbB3の産生もしくはpAKTの産生が阻害されるか、あるいは培養物中のアポトーシス性である細胞の割合が増加する。

【0011】

別の局面において、すべての有効量はマウス有効量またはヒト有効量のいずれかである。別の局面では、すべての有効量はマウス有効量であり、かつ二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体(任意で、SEQ ID NO:1に記載のアミノ酸配列を含む抗体)と、有効量の抗エストロゲン剤または有効量の受容体型チロシンキナーゼ阻害剤のいずれかとの組み合わせは、次のように特徴付けられる：体積を測定した腫瘍を有するBT474-M3異種移植腫瘍担持マウスに共投与したとき、前記組み合わせは、有効量の抗エストロゲン剤または有効量の受容体型チロシンキナーゼ阻害剤のいずれかの共投与を伴わないマウス有効量の二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体の投与よりも、32日間の共投与後に腫瘍体積増加を阻害する上で効果的である。別の局面では、マウス有効量のトラスツズマブが二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体と共投与される。

【0012】

第2の態様において、二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体(任意で、SEQ ID NO:1を含む抗体)は、癌(任意で、メラノーマ、明細胞肉腫、頭頸部癌、子宮内膜癌、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、肺癌、膀胱癌、膵臓癌、唾液腺癌、肝臓癌、皮膚癌、脳腫瘍または腎腫瘍)の併用療法で使用するために提供され、ここで、併用療法は抗エストロゲン剤または受容体型チロシンキナーゼ阻害剤のいずれかの併用を含み、トラスツズマブの併用を含んでいてもよい。

【0013】

第3の態様においては、第1の濃度の二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体(任意で、SEQ ID NO:1に記載のアミノ酸配列を含む抗体)と、第2の濃度の抗エストロゲン剤または第3の濃度の受容体型チロシンキナーゼ阻害剤のいずれかとを含む水溶液が提供される。特定の局面では、第1の濃度の二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体と第2の濃度の抗エストロゲン剤または第3の濃度の受容体型チロシンキナーゼ阻害剤のいずれかを含む第1の組織培養培地を調製し、該培地を細胞培養物中の細胞株の癌細胞に接触させたとき、細胞成長もしくは細胞増殖または該細胞内でのpErbB3の産生もしくはpAKTの産生が阻害されるか、あるいは培養物中のアポトーシス性である細胞の割合が増加する。特定の局面では、細胞培養物中の細胞株の癌細胞を、抗エストロゲン剤を含まずかつ受容体型チロシンキナーゼ阻害剤を含まないことを除いて第1の培地と本質的に同じである第2の組織培養培地に接触させたとき、

より少ない程度に、細胞成長もしくは細胞増殖または該細胞内でのpErbB3の産生もしくはpAKTの産生が阻害されるか、あるいは培養物中のアポトーシス性である細胞の割合が増加する。別の局面では、細胞培養物中の細胞株の癌細胞を、二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体を含まないことを除いて第1の培地と本質的に同じである第3の組織培養培地と接触させたとき、より少ない程度に、細胞成長もしくは細胞増殖または該細胞内でのpErbB3の産生もしくはpAKTの産生が阻害されるか、あるいは培養物中のアポトーシス性である細胞の割合が増加する。

【0014】

別の局面において、前記水溶液は対象の血漿であり、そして対象は、該対象に施される治療法の変更が必要になるほどに有害である、二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体と抗エストロゲン剤または受容体型チロシンキナーゼ阻害剤との間の対象における薬物-薬物相互作用によって媒介される、毒性を経験することがない。

【0015】

別の局面において、前記水溶液は第4の濃度のトラスツズマブをさらに含み、前記培地もまた、第4の濃度のトラスツズマブを含む。

【0016】

別の局面において、前記方法、併用療法、または水溶液はアロマターゼ阻害剤またはエストロゲン受容体アンタゴニストを含まない。一態様では、前記方法、併用療法、または水溶液はナブパクリタキセル(nab-paclitaxel)を含む。

【0017】

上記の各態様およびその局面において、抗エストロゲン剤は、エストロゲン受容体アンタゴニスト(例えば、フルベストラントもしくはタモキシフェン)、またはアロマターゼ阻害剤(例えば、該アロマターゼ阻害剤はレトロゾール、エキセメスタン、アナストロゾール、アミノグルテチミド、テストラクトン、ボロゾール、フォルメスタン、もしくはファドロゾールである)であり得る。好ましくは、アロマターゼ阻害剤はレトロゾールである。また、上記の各態様およびその局面において、受容体型チロシンキナーゼ阻害剤は、エルロチニブ、アファチニブ、ダサチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、パゾパニブ、ラパチニブ、スニチニブ、ニロチニブ、またはソラフェニブである。好ましくは、受容体型チロシンキナーゼ阻害剤はラパチニブである。さらに、上記の各態様およびその局面において、二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体は、A5-HSA-ML3.9、ML3.9-HSA-A5、A5-HSA-B1D2、B1D2-HSA-A5、B12-HSA-B1D2、B1D2-HSA-B12、A5-HSA-F5B6H2、F5B6H2-HSA-A5、H3-HSA-F5B6H2、F5B6H2-HSA-H3、F4-HSA-F5B6H2、F5B6H2-HSA-F4、B1D2-HSA-H3、H3-HSA-B1D2、またはSEQ ID NO:1に記載のアミノ酸配列を含む抗体である。上記の各態様およびその局面はまた、カペシタビンおよび/またはシスプラチンの使用をさらに含むことができる。

【0018】

上記の各態様およびその局面において、以下のa)~x)の1つ以上を任意で適用することができる：a)細胞株はBT474-M3である；b)培養物はスフェロイド培養物(spheroid culture)である；c)パクリタキセルもしくは他のタキサンまたは他の化学療法薬を、任意にメーカーの指示に従って、共投与する；d)抗エストロゲン剤をメーカーの指示に従って投与する；e)受容体型チロシンキナーゼ阻害剤をメーカーの指示に従って投与する；f)トラスツズマブをメーカーの指示に従って投与する；g)二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体と抗エストロゲン剤との共投与は、ほぼ相加的效果または超相加的效果を生み出す；h)二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体と受容体型チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、ラパチニブ)との共投与は、実質的にほぼ相加的效果または超相加的效果を生み出す；i)二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体は、SEQ ID NO:1を含む抗体であり、かつ以下の実施例12および13に記載されるレジメン(例えば、投与方法、投与量、投与間隔、負荷用量および維持用量、ならびに投与計画)のいずれかに従って投与する；j)ラパチニブは、以下の実施例16に記載されるレジメン(例えば、投与方法、投与量、投与間隔、負荷用量および維持用量、ならびに投与計画)のいずれかに従って投与する。

【図面の簡単な説明】

10

20

30

40

50

【 0 0 1 9 】

【図 1】図1は、MM-111とタモキシフェンの組み合わせが、MM-111またはタモキシフェンのいずれか単独で行うよりも、良好にインビボでの腫瘍増殖を阻害することを示す、グラフである。x軸は腫瘍移植後の期間を日数で示し、y軸は腫瘍体積を mm^3 で示す。マウスは、BT474-M3細胞の移植後7日目に開始して、阻害剤により処置した。

【図 2】図2は、インビトロでのエストロゲン刺激スフェロイド増殖を阻害する上で、MM-111が抗エストロゲン剤と有利に組み合わせることを示す、7つのグラフである。図2aは、インビトロでのスフェロイド増殖に対する、MM-111、タモキシフェン(4-ヒドロキシタモキシフェンまたは4OHT)、またはMM-111とタモキシフェンの効果を示す。図2bは、トラスツズマブ、タモキシフェン、またはトラスツズマブとタモキシフェンの効果を示す。図2cは、MM-111、フルベストラント(FVT)、またはMM-111とフルベストラントの効果を示す。図2dは、トラスツズマブ、フルベストラント、またはトラスツズマブとフルベストラントの効果を示す。図2eは、MM-111、トラスツズマブ、またはMM-111とトラスツズマブの効果を示す。図2fは、組み合わせたMM-111とトラスツズマブとタモキシフェンの効果を、全ての2剤組み合わせの効果と比較して、示す。図2gは、組み合わせたMM-111とトラスツズマブとフルベストラントの効果と、全ての2剤組み合わせの効果と比較して、示す。x軸は、nMで表した、各実験条件に対する各薬物濃度の対数スケールであり、y軸は、対照スフェロイドサイズに対する%としてのスフェロイドサイズである。

【図 3】図3は、インビトロでのヘレグリン(HRG)刺激スフェロイド増殖を阻害する上で、MM-111が抗エストロゲン剤と有利に組み合わせることを示す、7つのグラフである。図3aは、MM-111、タモキシフェン(4-ヒドロキシタモキシフェンまたは4OHT)、またはMM-111とタモキシフェンの効果を示す。図3bは、トラスツズマブ、タモキシフェン、またはトラスツズマブとタモキシフェンの効果を示す。図3cは、MM-111、フルベストラント(FVT)、またはMM-111とフルベストラントの効果を示す。図3dは、トラスツズマブ、フルベストラント、またはトラスツズマブとフルベストラントの効果を示す。図3eは、MM-111、トラスツズマブ、またはMM-111とトラスツズマブの効果を示す。図3fは、組み合わせたMM-111とトラスツズマブとタモキシフェンの効果を、全ての2剤組み合わせの効果と比較して、示す。図3gは、組み合わせたMM-111とトラスツズマブとフルベストラントの効果と、全ての2剤組み合わせの効果と比較して、示す。x軸は、nMで表した、各実験条件に対する各薬物濃度の対数スケールであり、y軸は、対照スフェロイドサイズに対する%としてのスフェロイドサイズである。

【図 4】図4は、インビトロでの二重リガンド(エストロゲンとヘレグリン)刺激スフェロイド増殖を阻害する上で、MM-111が抗エストロゲン剤と有利に組み合わせることを示す、7つのグラフである。図4aは、MM-111、タモキシフェン、またはMM-111とタモキシフェンの効果を示す。図4bは、トラスツズマブ、タモキシフェン、またはトラスツズマブとタモキシフェンの効果を示す。図4cは、MM-111、フルベストラント(FVT)、またはMM-111とフルベストラントの効果を示す。図4dは、トラスツズマブ、フルベストラント、またはトラスツズマブとフルベストラントの効果を示す。図4eは、MM-111、トラスツズマブ、またはMM-111とトラスツズマブの効果を示す。図4fは、組み合わせたMM-111とトラスツズマブとタモキシフェンの効果を、全ての2剤組み合わせの効果と比較して、示す。図4gは、組み合わせたMM-111とトラスツズマブとフルベストラントの効果と、全ての2剤組み合わせの効果と比較して、示す。x軸は、nMで表した、各実験条件に対する各薬物濃度の対数スケールであり、y軸は、対照スフェロイドサイズに対する%としてのスフェロイドサイズである。

【図 5】図5は、インビトロでの単一リガンド(エストロゲンもしくはヘレグリン)または二重リガンド(エストロゲンおよびヘレグリン)刺激スフェロイド増殖を阻害する上での、組み合わせたMM-111とトラスツズマブとタモキシフェンの効果を、全ての2剤組み合わせの効果と比較して、または組み合わせたMM-111とトラスツズマブとフルベストラントの効果と、全ての2剤組み合わせの効果と比較して、まとめたグラフである。y軸は、刺激済み対照に対して正規化されたスフェロイドサイズの阻害%である。

10

20

30

40

50

【図6】図6は、MM-111とラパチニブの組み合わせがインビボで腫瘍増殖を阻害することを示すグラフである。x軸は腫瘍移植後の期間を日数で示し、y軸は腫瘍体積を mm^3 で示す。マウスは腫瘍移植後7日目に阻害剤で処置した。

【図7】図7は、ヘレグリン刺激細胞においてErbB3およびAKT活性化を阻害するラパチニブの能力を評価する。図7aは、ヘレグリン刺激BT474-M3細胞における実験結果を、コンピュータで作成した用量-応答曲線と比較したグラフである。図7bは、阻害剤との1時間のインキュベーション後の、ヘレグリン刺激細胞と非刺激細胞におけるErbB3およびAKT活性化のラパチニブ阻害(IC50)を示すグラフである。

【図8】図8は、阻害剤と15分、1時間、4時間、および24時間インキュベートしたヘレグリン刺激細胞におけるErbB3(図8a)またはAKT(図8b)活性化のMM-111またはラパチニブ阻害を示す一連のグラフである。図8cは、BT474-M3細胞とZR75-30細胞の両方に対する1時間および24時間の時点でのMM-111およびラパチニブのIC50の比較を示す。

【図9】図9は、ヘレグリン刺激BT474-M3細胞におけるAKT活性化に対するMM-111とラパチニブの併用治療の効果を示すグラフである。

【図10】図10は、非刺激およびヘレグリン刺激BT474-M3細胞の増殖の指標としての細胞生存率に対するラパチニブの効果を示すグラフである。

【図11】図11は、BT474-M3細胞アポトーシスに対するMM-111、ラパチニブ、またはその組み合わせの効果を示すグラフである。死細胞、後期アポトーシス細胞、初期アポトーシス細胞、および生細胞の数を定量化した。

【図12】図12は、インビトロでの二重リガンド(エストロゲン(E2)およびヘレグリン(HRG))刺激スフェロイド増殖を阻害する上で、MM-111が抗エストロゲン剤およびラパチニブと有利に組み合わせることを示す、3つのグラフである。図12aは、ラパチニブ単独またはラパチニブとフルベストラント(FVT)の組み合わせの効果を示す。図12bは、ラパチニブ単独またはラパチニブとMM-111の組み合わせの効果を示す。図12cは、ラパチニブ単独、MM-111とフルベストラントの組み合わせ、またはMM-111とFVTとラパチニブの3剤組み合わせの効果を示す。ラパチニブは3.3、10または30nMの用量で与えられる。x軸は、nMで表した、MM-111および/またはFVT濃度のそれぞれの対数スケールであり、y軸は、対照(FBSのみ)スフェロイドサイズに対する%としてのスフェロイドサイズである。

【図13】図13は、ヘレグリン(HRG)およびアンドロステンジオン(A4)刺激BT474-M3-Aro細胞(アンドロステンジオンをエストロゲンに変換するヒトアロマターゼを安定的に発現する)において、MM-111がアロマターゼ阻害剤レトロゾールおよびチロシンキナーゼ阻害剤ラパチニブと有利に組み合わせることを示す、4つのグラフである。図13aは、レトロゾール、MM-111、またはレトロゾールとMM-111の組み合わせの効果を示す。図13bは、ラパチニブ、MM-111、またはラパチニブとMM-111の組み合わせの効果を示す。図13cは、ラパチニブ、レトロゾール、またはラパチニブとレトロゾールの組み合わせの効果を示す。図13dは、MM-111とレトロゾール、MM-111とラパチニブ、ラパチニブとレトロゾールの2剤組み合わせ、およびMM-111とラパチニブとレトロゾールの3剤組み合わせの効果を示す。x軸は、nMで表したMM-111濃度の対数スケールである。薬物濃度はMM-111対レトロゾール対ラパチニブ10:20:1の比である。y軸は対照スフェロイドサイズに対する%としてのスフェロイドサイズである。

【発明を実施するための形態】

【0020】

詳細な説明

本明細書で提供されるように、二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体(例えば、MM-111)は、ヒト癌患者に有効な治療を提供するために、1種以上の追加の治療薬(例えば、アロマターゼ阻害剤またはチロシンキナーゼ阻害剤)と共投与される。

【0021】

用語「抗ErbB3剤」は、ErbB3に結合するか、またはErbB3特異的リガンドに結合するか、またはErbB3の発現をブロックすることによって、ErbB3により媒介される細胞内シグナル伝達の活性を阻害する、任意の治療薬を指す。抗ErbB3剤の種類の非限定的な例として

は、抗体、二重特異性抗体、リガンド類似体、ErbB3の可溶性形態またはErbB3エクドメイン、ErbB3特異的RNAi分子、および同様の生物学的作用剤が挙げられる。

【0022】

用語「抗体」は、特定の抗原、例えばErbB3、に特異的に結合する、少なくとも1つの抗体由来の抗原結合部位(例えば、 V_H/V_L 領域もしくはFv、または相補性決定領域-CDR)を含むポリペプチドを指す。「抗体」は、全抗体および任意の抗原結合フラグメント、例えばFabもしくはFv、または一本鎖フラグメント(例: scFv)、ならびに二重特異性抗体および同様の人工変異体、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、Fab、Fab'2、scFv、SMIP、アフィボディ(Affibodies(登録商標))、ナノボディ、またはドメイン抗体を含み、次のアイソタイプのいずれかであり得る: IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgAsec、IgD、およびIgE。抗体は、天然に存在する抗体であっても、(例えば、突然変異、欠失、置換、非抗体成分へのコンジュゲーションにより)改変された抗体であってもよい。例えば、抗体は、その抗体の特性(例えば、機能特性)を変更する1個以上の変異型アミノ酸(天然に存在する抗体と比較して)を含むことができる。例えば、多数のそうした変更が当技術分野では知られており、かかる変更は、例えば、半減期、エフェクター機能、および/または患者における抗体への免疫応答に影響を与える。したがって、用語「抗体」は、全抗体および任意の抗原結合フラグメント(すなわち、「抗原結合部分」、例えばFab)またはその一本鎖(例えば、scFv)、ならびに二重特異性抗体および同様の人工変異体(ただし、それらは抗体の結合特異性を保持するものである)を含む。

【0023】

「抗ErbB3抗体」はErbB3のエクドメインに免疫特異的に結合する抗体であり、そして「抗ErbB2抗体」はErbB2のエクドメインに免疫特異的に結合する抗体である。抗体は単離された抗体であり得る。そのようなErbB3またはErbB2への結合は、表面プラズモン共鳴アッセイまたは細胞結合アッセイで測定して、わずか50nMほどの値のKdを示す。典型的な抗ErbB3抗体はErbB3のEGF様リガンド媒介リン酸化を阻害し、例えば、抗ErbB2抗体はErbB2/ErbB3ヘテロ二量体へのヘレグリンの結合を阻害する。EGF様リガンドとしては、EGF、TGF、ベータセルリン、ヘパリン結合性上皮成長因子、ビレグリン(biregulin)、エピゲン(epigen)、エピレグリン、およびアンフィレグリンが挙げられ、それらは一般的にErbB1に結合し、かつErbB1とErbB3とのヘテロ二量体化を誘導する。

【0024】

本明細書中で用いる用語「二重特異性抗体」は、2つの抗原結合部位を含むタンパク質を指し、第1の結合部位は第1の抗原またはエピトープへの免疫特異的結合を示し、そして第2の結合部位は第1とは異なる第2の抗原またはエピトープへの免疫特異的結合を示す。

「抗ErbB2/抗ErbB3二重特異性抗体」は、2つの結合部位を含む抗体であって、一方がErbB3のエクドメインに免疫特異的に結合し、他方がErbB2のエクドメインに免疫特異的に結合する。好ましくは、二重特異性ErbB3,ErbB2抗体はSEQ ID NO:1を含む抗体である。

【0025】

本明細書中で用いる用語「抗エストロゲン剤」は、エストロゲンの産生を防止もしくは低減させるか、またはエストロゲン受容体により媒介されるシグナル伝達を防止もしくは低減させる薬剤を指す。抗エストロゲン剤には、限定するものではないが、エストロゲン受容体アンタゴニストおよびアロマターゼ阻害剤が含まれる。エストロゲン受容体アンタゴニストとしては、限定するものではないが、ラロキシフェン、フルベストラント、タモキシフェン、アフィモキシフェン(4-ヒドロキシタモキシフェン)、アルゾキシフェン、トレミフェン、およびラソフォキシフェンが挙げられる。好ましくは、エストロゲン受容体アンタゴニストはタモキシフェンまたはフルベストラントである。アロマターゼ阻害剤は動物(例えば、マウスまたはヒト)におけるエストロゲンの合成をブロックすることで作用する。これは動物におけるエストロゲンのレベルを低下させ、それによってエストロゲン駆動性癌の増殖を阻害する。アロマターゼ阻害剤の例としては、限定するものではないが、エキセメスタン、アナストロゾール、レトロゾール、アミノグルテチミド、テストラクトン、ボロゾール、フォルメスタン、およびファドロゾールが挙げられる。好ましくは、

アロマターゼ阻害剤はエキセメスタンまたはレトロゾールである。

【0026】

「癌」とは、異常な、無秩序な、悪性細胞の増殖を特徴とする、すべての症状を意味する。

【0027】

「悪性腫瘍」とは、腫瘍の形をとる、すべての癌を意味する。

【0028】

用語「有効量」は、所望の効果を達成するのに、例えば対象の疾患を改善するのに、有効な薬物の量を指す。疾患が癌である場合、薬物の有効量は次の特徴の1つ以上を阻害する(例えば、ある程度遅くする、阻害するまたは停止する)ことができる：癌細胞の成長、癌細胞の増殖、癌細胞の運動性、癌細胞の末梢器官への浸潤、腫瘍の転移、および腫瘍の成長。疾患が癌である場合、薬物の有効量は、対象に投与されたとき、次の1つ以上を交互に行うことができる：腫瘍の成長を遅くするまたは停止させる、腫瘍のサイズ(例えば、体積または質量)を減少させる、癌に伴う症状の1つ以上をある程度軽減する、無増悪生存期間を延長する、客観的反応(部分寛解または完全寛解を含む)をもたらす、および全体的な生存期間を増加させる。薬物が成長を予防しかつ/または既存の癌細胞を死滅させるという点で、それは細胞増殖抑制性および/または細胞毒性である。

【0029】

「マウス有効量」は、対象がマウスであるときに、所望の効果を達成するのに有効な薬物の量を指す。

【0030】

「ヒト有効量」は、対象がヒト患者であるときに、所望の効果を達成するのに有効な薬物の量を指す。

【0031】

用語「併用療法」、「併用」、「共投与」、「共投与する」、「共投与される」などは、少なくとも2種の治療薬を対象に、同時に投与すること、または先に投与された治療薬の効果が後で投与される治療薬を投与するときに対象においてまだ働いている期間内に投与すること、を指す。

【0032】

本明細書中で用いる「受容体型チロシンキナーゼ阻害剤」は、受容体型チロシンキナーゼを特異的に阻害し、それゆえにさまざまなシグナル伝達経路の活性化を低減または排除する、薬物のクラスのメンバーを指す。本明細書に開示される癌の治療に有用な受容体型チロシンキナーゼ阻害剤としては、限定するものではないが、低分子阻害剤のエルロチニブ、アファチニブ、ダサチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、パゾパニブ、ラパチニブ、スニチニブ、ニロチニブおよびソラフェニブが挙げられる。受容体型チロシンキナーゼ阻害剤にはまた、抗体ベースの治療薬、例えば、セツキシマブ、パニツムマブ、ザルツムマブ、ニモツズマブ、およびマツズマブが含まれる。好ましくは、受容体型チロシンキナーゼ阻害剤はラパチニブである。

【0033】

「投与量」または「投与レジメン」は、単位時間あたり(例えば、1時間あたり、1日あたり、1週あたり、1月あたりなど)の規定量の薬物を患者に投与するためのパラメータを指す。そうしたパラメータには、例えば、各用量のサイズが含まれる。さらに、そうしたパラメータには、1つ以上の単位として投与され得る各用量の形状も含まれ、それらは、例えば、単回投与で、例えば経口的に(例えば、1、2、3個もしくはそれ以上の錠剤、カプセル剤などとして)服用されるか、または(例えば、ボラスとして)注射される。投与量サイズはまた、連続的に(例えば、数分間または数時間にわたる静脈内注入として)投与される用量にも関係しうる。そのようなパラメータにはさらに、個別の用量の投与頻度が含まれ、そうした頻度は時間の経過とともに変化してよい。「投与サイクル」または「投与間隔」は、投与レジメンのための1サイクルの治療(例えば、21日間または28日間)を含む時間周期である。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 4 】

「用量」は、単回投与で与えられる薬物の量を指す。

【 0 0 3 5 】

好ましい細胞株の癌細胞は、ErbB2を過剰発現する細胞株などのErbB2発現細胞株の細胞であり、例えば、BT474-M3(ATCC(登録商標)#CRL-HTB-20(商標)、乳管癌細胞に由来する)、BT474-M3-Aro(ヒトアロマターゼを安定的に発現するBT474-M3細胞)、ZR75-30(ATCC(登録商標)#CRL-1504(商標)、乳管癌細胞に由来する)、SKOV-3(ATCC(登録商標)#HTB-77(商標)、転移性卵巣腺癌細胞に由来する)、MCF7(ATCC(登録商標)#HTB-22(商標))クローン18、MDA-MB-453(ATCC(登録商標)#HTB-131(商標)、乳癌細胞に由来する)、SK-BR-3(ATCC(登録商標)#HTB-30(商標)、乳癌細胞に由来する)、およびNCI-N87(ATCC(登録商標)#CRL-5822(商標)、胃癌細胞に由来する)である。

10

【 0 0 3 6 】

癌としては、例えば、以下のような固形腫瘍を挙げることができる：肉腫(例えば、明細胞肉腫)、癌(例えば、腎細胞癌)、およびリンパ腫；乳腺、結腸、直腸、肺、中咽頭、下咽頭、食道、胃、脾臓、肝臓、胆汁嚢胞(bilecyst)、胆管、小腸、泌尿器系(腎臓、膀胱、尿路の上皮を含む)、女性生殖器系(子宮頸部、子宮、卵巣、絨毛腫、および妊娠性トロホプラストを含む)、男性生殖器系(前立腺、精嚢、および睾丸を含む)、内分泌腺(甲状腺、副腎、および下垂体を含む)、皮膚(血管腫、黒色腫、骨または軟部組織由来の肉腫、およびカポジ肉腫を含む)、脳および髄膜(星状細胞腫、神経星状膠腫、海綿芽細胞腫、網膜芽細胞腫、神経腫、神経芽腫、神経鞘腫および神経芽細胞腫を含む)、神経、ならびに眼の腫瘍。

20

【 0 0 3 7 】

癌はエストロゲン受容体陽性(ER+)癌であり得る。そのような癌は、抗エストロゲン剤を含む治療レジメンの候補となる。そうした癌としては、限定するものではないが、特定の乳癌、卵巣癌、子宮癌、子宮内膜癌、肺癌、骨肉腫、脳腫瘍、膀胱癌、肝臓癌、および泌尿生殖器癌が挙げられる。

【 0 0 3 8 】

癌はErbB2遺伝子増幅癌および/またはErbB2発現もしくは過剰発現癌であり得る。ErbB2は、HER2またはNeuの別名でも知られており、その細胞内チロシンキナーゼ活性を介して(例えば、リガンド活性化時に)細胞内シグナルを発する細胞表面膜貫通型受容体タンパク質である。過剰では、こうしたシグナルは、例えば細胞分裂を誘発することによって、腫瘍形成を促進することがある。ErbB2遺伝子は、乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、脾臓癌、結腸直腸癌、前立腺癌、唾液腺癌、腎臓癌、および肺癌を含むがこれらに限定されない、多くのタイプのヒト悪性腫瘍において増幅および/または過剰発現される。ErbB2過剰発現癌は、ErbB2過剰発現のレベルに応じてHER2⁺⁺⁺またはHER2⁺⁺に指定され、HER2⁺⁺⁺は最高レベルのHER2発現を示す。HER2⁺⁺⁺およびHER2⁺⁺状態は、一般的に、免疫組織化学、例えばHerceptest(登録商標)などの免疫測定法によって決定される。ErbB2遺伝子増幅は、例えばFISH(蛍光in situハイブリダイゼーション)によって確認することができ、HER2増幅癌細胞はHER2増幅されるHER2遺伝子のコピー数が2より多いものであり、そしてHER2増幅癌細胞を含む細胞および/または腫瘍は「FISH陽性」と呼ばれる。

30

40

【 0 0 3 9 】

scFv HSAコンジュゲートである多くの二重特異性抗ErbB2、抗ErbB3抗体は、同時係属中の米国特許出願公開第2011-0059076号、ならびにPCT特許出願公開WO 2009/126920およびWO 2010/059315に記載されており(これらの各々はその全体が参照により本明細書に組み入れられる)、これらの各々は、MM-111(B2B3-1とも呼ばれる)とその他の二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体(scFv HSAコンジュゲートであり、かつ本明細書に提供される方法および組成物で使用するのに適したもの)を、以下の成分を含めて、開示している：A5-HSA-ML3.9、ML3.9-HSA-A5、A5-HSA-B1D2、B1D2-HSA-A5、B12-HSA-B1D2、B1D2-HSA-B12、A5-HSA-F5B6H2、F5B6H2-HSA-A5、H3-HSA-F5B6H2、F5B6H2-HSA-H3、F4-HSA-F5B6H2、F5B6H2-HSA-F4、B1D2-HSA-H3、およびH3-HSA-B1D2。その他の適切な二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体は、

50

参照により本明細書に組み入れられる米国特許第7,332,580号および第7,332,585号に開示され、かつクレームされている。MM-111は、以下の試験を含めて、現在臨床試験が行われている：進行難治性HER2陽性癌の患者でのMM-111のオープンラベルフェーズ1/2および薬理試験、進行HER2陽性乳癌の患者でのトラスツズマブ(ハーセプチン(Herceptin：登録商標))と組み合わせたMM-111のオープンラベルフェーズ1/2試験、ならびに以下の3つの異なる併用治療によるMM-111のオープンラベルフェーズ1/2および薬理試験：シスプラチン、カペシタビンおよびトラスツズマブと組み合わせたMM-111、ラパチニブおよびトラスツズマブと組み合わせたMM-111、パクリタキセルおよびトラスツズマブと組み合わせたMM-111。

【0040】

二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体(例えば、MM-111)は、悪性腫瘍の放射線療法または悪性腫瘍を切除するための外科的介入の前に(例えば、ネオアジュバント療法)、と同時に、の後に(例えば、アジュバント療法)、他の治療薬(例えば、抗エストロゲン受容体剤または受容体型チロシンキナーゼ阻害剤)と共投与することができる。

【0041】

抗ErbB2/抗ErbB3抗体との組み合わせに適した追加の治療薬は、さらに以下を含むことができる：1)モノクローナル抗体EGFR阻害剤(例：セツキシマブ、パニツムマブ、ザルツムマブ、ニモツズマブ、およびマツズマブ)、追加の低分子チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、PKI-166、PD-158780、EKB-569、チルホスチン(Tyrphostin)AG 1478、およびpan-HERキナーゼ阻害剤(例：CI-1033(PD 183805)、AC480、HM781-36B、AZD8931およびPF299804)；2)微小管安定化剤(例：ラウリマリド、エボチロンA、エボチロンB、ディスコデルモライド、エリユテロピン、サルコジクチンA、サルコジクチンB、パクリタキセル、ナブパクリタキセルまたはドセタキセル)；代謝拮抗薬、例えば、5-フルオロウラシル(5-FU)およびカペシタビン；ならびに白金系治療薬、例えば、オキサリプラチン、カルボプラチンおよびシスプラチン。抗ErbB2/抗ErbB3抗体との組み合わせに適した治療薬のさらなる例は、以下の表5および付録に見出すことができる。

【0042】

MM-111は大規模生産と全身療法のいずれにも適している。MM-111はErbB2/ErbB3ヘテロ二量体に結合して、ErbB2およびErbB3との三量体複合体を形成し、ErbB3シグナル伝達を効果的に阻害する。MM-111の抗腫瘍活性はErbB2とErbB3の両方の存在を必要とするが、ErbB2発現に特に依存する。そのErbB2抗原結合部位の親和性は、そのErbB3抗原結合部位の親和性より約30倍高いが、ErbB2抗原結合部位は、ErbB2に結合したときに、ErbB2活性を単独では阻害しない。ErbB2へのMM-111の強力な結合は、ErbB3抗原結合部位を、結合したErbB2/ErbB3ヘテロ二量体にごく接近して配置し、ヘテロ二量体ErbB3へのErbB3抗原結合部位の結合を強化する結合力(avidity)効果をもたらし、それによって生物学的効果が生み出される。MM-111は、少なくとも20mg/kgのMM-111の単一負荷用量として、日単位の間隔でヒト対象(患者)に投与され、続いて、少なくとも7日間隔で(例えば、2週間ごとに)MM-111の単一維持用量を少なくとも1回投与される。その際、維持用量は一般的に負荷用量より少なく、例えば、負荷用量より少なくとも5mg/kg少ない。

【実施例】

【0043】

以下の実施例は、例示としてのみ提供され、限定として提供されるものではない。当業者は、本質的に同じまたは類似の結果を得るために変更または改変することができる、さまざまな非臨界的パラメータを容易に認識するであろう。

【0044】

抗エストロゲン治療薬と組み合わせたMM-111

方法：

インビトロでのスフェロイド腫瘍モデルアッセイ

BT474-M3野生型細胞(2000個/ウェル)をUltra Low Cluster 96ウェルプレート(Costar)に播種する。一晚のインキュベーション後、示された処置をプレートに導入する。細胞は

10

20

30

40

50

6日間培養を続ける。その後、スフェロイドをニコン顕微鏡で検査し、MetaMorph画像解析ソフトウェア(Molecular Devices社)で解析する。10%FBS含有培地で培養した細胞からのスフェロイドサイズを対照として設定する。

【0045】

異種移植モデル

BT474-M3細胞(2×10^7 個/マウス)を、実験前日にエストロゲンペレット(0.72mg; 60日放出)を埋め込んだNu/Nu免疫不全マウスに、皮下接種する。7日後腫瘍を測定し、マウスを4つのグループにランダム化する: プラセボ、MM-111(60mg/kg、Q7D)、4-ヒドロキシタモキシフェン(5mg; 60日放出ペレット)、およびMM-111と4-ヒドロキシタモキシフェンの組み合わせでそれぞれ処置されるグループ。腫瘍を3日ごとに測定し、実験を32日目に終了する。

10

【0046】

実施例1: MM-111とタモキシフェンの併用療法はインビボで腫瘍増殖を阻害する

インビボでの腫瘍増殖に対するMM-111とタモキシフェンの併用療法の効果を比較するために、上記の方法またはその軽微な変更を用いて、異種移植モデルに備えてエストロゲン刺激マウスを準備した。マウスに腫瘍形成性BT474-M3細胞を接種し、7日目にプラセボ(ビヒクル対照)、MM-111、タモキシフェン、またはMM-111とタモキシフェンの組み合わせを投与して、腫瘍増殖を経時的に測定した。図1に示されるように、このインビボBT474-M3異種移植モデルはタモキシフェン治療に対して抵抗性を示したが、マウスにMM-111とタモキシフェンの組み合わせを投与したときは、その併用治療がかなりの程度に腫瘍増殖を阻害した。統計的有意性($p < 0.05$)は、ビヒクル対照と比較して28日目以後に、MM-111と比較して21日目以後に、そしてタモキシフェンと比較して25日目以後に、組み合わせグループで観察された。

20

【0047】

実施例2: MM-111はエストロゲン刺激スフェロイド増殖を阻害する上で抗エストロゲン薬と有利に組み合わせる

多細胞スフェロイドは、インビトロでの腫瘍の増殖および微小環境条件をシミュレートするために使用される。抗エストロゲン薬と組み合わせたときに細胞増殖を阻害するMM-111の能力をさらに検証するために、上記の方法またはその軽微な変更を用いて、BT474-M3細胞のスフェロイドを調製し、ErbB2結合性治療薬および/または抗エストロゲン治療薬で処理した。エストロゲン刺激細胞のスフェロイドは、ある用量範囲のMM-111、タモキシフェン、またはMM-111とタモキシフェンの組み合わせ(図2a); トラスツズマブ、タモキシフェン、またはトラスツズマブとタモキシフェンの組み合わせ(図2b); MM-111、フルベストラント、またはMM-111とフルベストラントの組み合わせ(図2c); トラスツズマブ、フルベストラント、またはトラスツズマブとフルベストラントの組み合わせ(図2d); あるいはMM-111、トラスツズマブ、またはMM-111とトラスツズマブの組み合わせ(図2e)により処理した。単剤として単独で使用した場合、MM-111、トラスツズマブ、フルベストラントおよびタモキシフェンは、エストロゲン刺激BT474-M3スフェロイドアッセイにおいて、スフェロイド増殖に対する阻害効果を示した。タモキシフェンまたはフルベストラントと、MM-111との組み合わせ(それぞれ図2aおよび2c)、またはトラスツズマブとの組み合わせ(それぞれ図2bおよび2d)は、増殖阻害の程度を増加させ、MM-111とトラスツズマブとの組み合わせ(図2e)も同様であった。阻害効果は、エストロゲン刺激スフェロイドをMM-111とトラスツズマブとタモキシフェン(図2f)またはMM-111とトラスツズマブとフルベストラント(図2g)の3剤組み合わせで処理したときに、2剤組み合わせと比較して、さらに増加した。

30

40

【0048】

実施例3: MM-111はヘレグリン刺激スフェロイド増殖を阻害する上で抗エストロゲン薬と有利に組み合わせる

抗エストロゲン薬と組み合わせたときに細胞増殖を阻害するMM-111の能力をさらに検証するために、上記の方法またはその軽微な変更を用いて、ヘレグリン(HRG)刺激BT474-M3細胞のスフェロイドを調製し、ある用量範囲のMM-111、タモキシフェン、またはMM-111と

50

タモキシフェンの組み合わせ(図3a)；トラスツズマブ、タモキシフェン、またはトラスツズマブとタモキシフェンの組み合わせ(図3b)；MM-111、フルベストラント、またはMM-111とフルベストラントの組み合わせ(図3c)；トラスツズマブ、フルベストラント、またはトラスツズマブとフルベストラントの組み合わせ(図3d)；あるいはMM-111、トラスツズマブ、またはMM-111とトラスツズマブの組み合わせ(図3e)により処理した。MM-111はヘレグリン誘導スフェロイド増殖を阻害したが、タモキシフェン(図3a)、トラスツズマブ(図3b)、およびフルベストラント(図3c)はヘレグリン刺激スフェロイド増殖を阻害しなかった。MM-111をタモキシフェン(図3a)またはフルベストラント(図3c)と共に使用したとき、有意な併用効果は観察されなかった。トラスツズマブと、タモキシフェン(図3b)またはフルベストラント(図3d)のいずれかとの組み合わせは、いずれかの薬物単独よりも有意に大きい阻害活性を示すことができなかった。図3eに示されるように、MM-111はヘレグリン刺激スフェロイド増殖の阻害活性を示したが、トラスツズマブは示さなかった。改善された阻害効果は、両薬物を組み合わせたときに観察された。MM-111またはトラスツズマブのいずれかと、タモキシフェンまたはフルベストラントとの2剤組み合わせと比較して、MM-111とトラスツズマブとタモキシフェン(図3f)またはフルベストラント(図3g)のいずれかとの3剤組み合わせは、ヘレグリン刺激スフェロイド増殖に対して、MM-111とトラスツズマブの組み合わせ(図3e)と同様の阻害効果を示した。

10

【0049】

実施例4：MM-111は二重リガンド(エストロゲンとヘレグリン)刺激スフェロイド増殖を阻害する上で抗エストロゲン薬と有利に組み合わせる

20

二重リガンド(エストロゲンとヘレグリン)刺激スフェロイドを、ある用量範囲のタモキシフェン、MM-111、またはMM-111とタモキシフェンの組み合わせ(図4a)、あるいはトラスツズマブ、タモキシフェン、またはトラスツズマブとタモキシフェンの組み合わせ(図4b)により処理した。MM-111およびトラスツズマブはそれぞれがスフェロイド増殖を阻害した(図4a)が、MM-111とタモキシフェンの組み合わせは、いずれかの薬物単独よりも大きい阻害効果を示した。対照的に、トラスツズマブ単独には有意な阻害効果がなく、トラスツズマブとタモキシフェンの組み合わせはタモキシフェン単独と同様の効果を示した。

【0050】

次に、二重リガンド刺激スフェロイドを、ある用量範囲のフルベストラント、MM-111、またはMM-111とフルベストラントの組み合わせ(図4c)、あるいはフルベストラント、トラスツズマブ、またはフルベストラントとトラスツズマブの組み合わせ(図4d)により処理した。この場合も、MM-111とフルベストラントはそれぞれが別個にスフェロイド増殖を阻害したが、MM-111とフルベストラントの組み合わせは、いずれかの薬物単独よりも大きい阻害効果を示した(図4c)。トラスツズマブ単独には有意な阻害効果がなく、トラスツズマブとフルベストラントの組み合わせはタモキシフェン単独と同様の効果を示した(図4d)。

30

【0051】

次に、二重リガンド刺激スフェロイドを、MM-111、トラスツズマブ、またはMM-111とトラスツズマブの組み合わせで処理した。MM-111は二重リガンド刺激スフェロイド増殖においてトラスツズマブより大きい阻害効果を示した。両薬物を組み合わせた場合には、阻害効果の増強が観察された(図4e)。

40

【0052】

MM-111またはトラスツズマブとタモキシフェンまたはフルベストラントとの2剤組み合わせと比較して、MM-111とトラスツズマブとタモキシフェン(図4f)またはフルベストラント(図4g)のいずれかとの3剤組み合わせは、エストロゲンとヘレグリン(二重リガンド)で刺激したスフェロイドの増殖に対して、MM-111とトラスツズマブの組み合わせ(図4e)と同様の阻害効果を示した。

【0053】

前述の実施例のデータは、MM-111と抗エストロゲン治療薬を含む併用療法がこれらの治療薬のそれぞれ単独よりも有効であることを実証する。エストロゲンまたはヘレグリン刺激下で各処理により誘導されたスフェロイド増殖阻害のパーセントを図5および表1にまと

50

めてある。MM-111はヘレグリンで刺激したスフェロイドの阻害に必要であった。試験した各刺激条件に対して、3剤組み合わせは、約70%～約90%の範囲の阻害パーセントを提供して、スフェロイド増殖の最大阻害をもたらした。

【0054】

(表1) 阻害剤によって誘導された最大スフェロイド増殖阻害のパーセント

タモキシフェンとの併用				
	MM-111+ トラスツズマブ	MM-111+ 抗エストロゲン	トラスツズマブ+ 抗エストロゲン	3剤併用
E2	54%	49%	55%	73%
HRG	65%	43%	0%	71%
E2+HRG	46%	43%	36%	79%
フルベストラントとの併用				
E2	54%	49%	55%	77%
HRG	64%	34%	4%	71%
E2+HRG	46%	57%	47%	88%

スフェロイド増殖阻害(未処理の刺激済み対照に対して正規化した)のパーセントは1 μ M量の阻害剤処理に対して決定された。

【0055】

MM-111とタモキシフェンの組み合わせは、インビボで腫瘍増殖の強力な阻害をもたらした。まとめると、これらのデータは、MM-111と抗エストロゲン治療薬の組み合わせがインビトロおよびインビボで強力な抗腫瘍効果をもたらすことを実証している。

【0056】

ラパチニブと組み合わせたMM-111

方法：

計算モデリング(computational modeling)

HRG誘導ホスホ-ErbB3シグナル伝達の計算モデルは、ラパチニブのモデルと同様に、以前(Schoeberl, et al 2009)に記載されたように用いた。

【0057】

細胞シグナル伝達アッセイ

血清飢餓細胞は、MM-111、ラパチニブ、または組み合わせの連続希釈物と共に、示された用量および処理時間でプレインキュベートし、続いて5nMヘレグリン1- (R&D Systems社, Minneapolis, MN)で10分間刺激する。細胞溶解物は、以前(Schoeberl, et al 2009)に記載されたように、ELISAによってホスホ-ErbB3(pErbB3)およびホスホ-AKT(pAKT)についてプローブする。阻害剤IC₅₀値は、用量-応答データを4パラメータのシグモイド曲線にフィッティングすることによって算出する(グラフパッドプリズム(GraphPad Prism: 登録商標), GraphPad Software社, La Jolla, CA)。

【0058】

細胞増殖アッセイ

細胞(8,000個/ウェル)を96ウェルプレートに播種し、一晚インキュベートする。阻害剤を示された用量で添加し、細胞を24時間処理する。リガンド刺激を用いる実験のために、阻害剤の添加に先立って細胞を一晚血清飢餓させ、5%FBS含有培地中で阻害剤により処理してから1時間後に2nMヘレグリン1- (R&D Systems社, Minneapolis, MN)を添加する。生存する細胞の数を、CellTiter-Glo(登録商標)Luminescent Cell Viability Assay (Promega社, Madison, WI)を用いて、細胞増殖の指標として測定する。

【0059】

アポトーシスアッセイ

BT474-M3細胞(2000個/ウェル)をUltra Low Cluster 96ウェルプレート(Costar(登録商標), Corning社, NY)に播種する。一晚のインキュベーション後、スフェロイドを示された濃度の阻害剤で72時間処理する。次にスフェロイドをトリプシン処理して、浮遊細胞と一緒にする。細胞を冷PBSで2回洗浄し、結合緩衝液(0.01M HEPES, pH7.4; 0.14M NaCl; 2.5mM CaCl₂)中に懸濁させる。その後、細胞をFITC結合Annexin VおよびPIで染色する。ア

10

20

30

40

50

ポトーシス細胞をFACSCalibur(商標)FACSマシンで定量化する。

【0060】

異種移植有効性試験

腫瘍異種移植片は、5～6週齢の雌の無胸腺ヌードマウス(nu/ nu; Charles River Labs, Wilmington, MA)の脇腹にBT474-M3細胞を皮下注射することによって確立する。細胞を注射する24時間前に、マウスは反対の脇腹に60日徐放性エストロゲン皮下インプラント(0.72mgベレット; Innovation Research of America社, Sarasota, FL)を受け取る。腫瘍が150～500mm³の平均体積に達したら、マウスを8または10のグループにランダム化し、ビヒクル、MM-111またはラパチニブを腹腔内注射で3日に1回投与する。ラパチニブ併用試験のために、MM-111を7日に1回、ラパチニブを強制経口投与で毎日、示された用量で投与する。

【0061】

アロマターゼ過剰発現BT474-M3細胞および増殖アッセイ

BT474-M3細胞は、ヒトアロマターゼ(遺伝子アクセッション番号NM_000103.2)を含むPS100010ベクターでトランスフェクトした。400 µg/mlのジェネティシンによる選別後、アロマターゼを安定的に発現する細胞(BT474-M3-Aro)を取得した。細胞増殖アッセイのために、BT474-M3-Aro細胞(5000個/ウェル)を96ウェルプレートへ5%活性炭処理FBSを含有するフェノールレッド不含RPMI-1640培地に播種した。一晚のインキュベーション後、示された処理をアンドロステンジオン(A-4; 200nM)およびヘレグリン(HRG; 2nM)の存在下で導入した。3日間の処理後、細胞の生存をWST-1(Roche社; カタログ# 11 644 807 001)によりメーカーの説明書に従って測定した。5%活性炭処理FBSの存在下での細胞の生存を対照(100%)として設定した。

【0062】

実施例5: MM-111とラパチニブの組み合わせはインビボで腫瘍増殖を阻害する

MM-111とラパチニブの組み合わせは、上記の方法またはその軽微な変更を用いて、BT474-M3乳癌異種移植モデルにおいてインビボで検討された。MM-111とラパチニブは、それぞれ毎週および毎日、最適有効用量でそれぞれ投与した。MM-111とラパチニブの組み合わせは、いずれかの薬物単独と比較して、より強い効力をもたらし、13日目にMM-111($p = 3.9 \times 10^{-4}$)およびラパチニブ($p = 5.1 \times 10^{-3}$)に対して統計的有意性に達した(図6)。40日目から7日目(接種)までの腫瘍体積の変化パーセントを各グループについて算出した(図6b)。MM-111とラパチニブの組み合わせは、-69%(約70%)の腫瘍体積の変化パーセントをもたらし、ラパチニブの-11%(約10%)およびMM-111の14%(約15%)と比較して、腫瘍の退縮を反映していた。

【0063】

実施例6: シミュレーションは、ラパチニブがヘレグリン駆動pErbB3およびpAKTを阻害する上で準最適活性を有すると予測する

pErbB3活性化のラパチニブ阻害の用量範囲は、上述した計算モデルを用いて予測した。ラパチニブの用量範囲をBT474-M3細胞に適用し、続いて5nMヘレグリンで10分間刺激した。pErbB3の量は、上記の方法またはその軽微な変更を用いて、ELISAにより測定した。モデルにより作成された用量-応答曲線は実験データに重なった(図7a)。ヘレグリン刺激細胞または非刺激(基礎)細胞におけるラパチニブの阻害活性の比較を行って、ヘレグリンシグナル伝達がラパチニブの活性を乱すことを実証した。未処理細胞およびヘレグリン刺激細胞をpErbB3およびpAKTについて精査し、IC50を算出した(図7b)。これらのデータは、ラパチニブ単独がヘレグリン活性化シグナル伝達の有効な阻害剤ではないことを示す。

【0064】

実施例7: MM-111はラパチニブよりも強力なHRG駆動ErbB3およびAKTリン酸化阻害剤である

ヘレグリン誘導ErbB3活性化を阻害するMM-111とラパチニブの能力を比較するために、BT474-M3細胞、または追加のErbB2過剰発現乳癌細胞株ZR75-30(ATCC(登録商標)#CRL-1504(商標))細胞を、いずれか一方の阻害剤の連続希釈物と共に15分間、1時間、4時間、および24時間インキュベートし、続いて5nMヘレグリンで10分間刺激した。pAKTおよびpErbB3の量は、本質的に記載されるとおりにELISAにより測定した。MM-111は、BT474-M3細胞(IC₅₀

10

20

30

40

50

= 3nM) (図8a) およびZR75-30細胞 (IC_{50} = 5nM) (図8c) においてpErbB3レベルを強力に低減させた(ErbB3リン酸化を阻害した)。さらに、BT474-M3細胞 (IC_{50} = 10) (図8b) およびZR75-30細胞 (IC_{50} = 4nM) (図8d) におけるpAKTレベルのMM-111による良好な減少(AKTリン酸化の阻害)も観察された。ヘレグリン誘導ErbB3活性化(リン酸化)を阻害するMM-111の能力は、ラパチニブより1桁分以上優れており、そして阻害剤との最大24時間のインキュベーション後に各阻害剤の相対的 IC_{50} (図8c) は一貫しており、処理時間は阻害剤の効力にほとんど影響を及ぼさなかったことを示している。

【 0 0 6 5 】

実施例8：MM-111とラパチニブの組み合わせはpAKTを強力に阻害する

ラパチニブと組み合わせたMM-111がpAKT阻害(pAKTレベルの減少)に及ぼす効果は、ヘレグリン刺激BT474-M3細胞において評価した。細胞を、ある用量範囲のMM-111、ラパチニブ、またはそれらの組み合わせと共に2時間インキュベートして、pAKTをELISAにより測定した。ヘレグリンの存在下で、MM-111とラパチニブの組み合わせは、治療上関係する濃度で基礎レベルをはるかに下回ってpAKTを阻害し、極めて有効であった(図9)。MM-111(1 μ M) またはラパチニブ(1 μ M) 単独による処理は同様のレベルのpAKT阻害をもたらした(図8b参照)、その一方で組み合わせはpAKTの約20%多い阻害をもたらした。

【 0 0 6 6 】

実施例9：細胞増殖を阻害するラパチニブの能力はヘレグリン刺激条件下で乱される

細胞増殖に対するラパチニブの効果は、非刺激およびヘレグリン刺激BT474-M3細胞において測定した。血清中または2nMヘレグリンを加えた血清中で増殖させた細胞を、用量範囲にわたるラパチニブで24時間処理した。ラパチニブ処理は非刺激細胞の約50%阻害をもたらしたが、ヘレグリン刺激BT474-M3細胞ではその効果が約23%阻害に低下した(図10)。

【 0 0 6 7 】

実施例10：MM-111とラパチニブの組み合わせによる処理はアポトーシスの増加をもたらす

MM-111とラパチニブの組み合わせがアポトーシスに及ぼす効果は、BT474-M3スフェロイドモデルにおいて評価した。上記の方法またはその軽微な変更を用いてスフェロイドを調製し、MM-111(100nM)、ラパチニブ(33nM)、または100nM MM-111と33nMラパチニブの組み合わせで処理した。次に、細胞をAnnexin Vとヨウ化プロピジウム(PI)で染色し、FACSを用いて定量した(図11、表2)。Annexin VとPIで陽性染色される細胞集団は後期アポトーシスとして定量し、Annexin Vで陽性染色されるがPIで染色されない細胞集団は初期アポトーシスとして定量し、PIで陽性染色されるがAnnexin Vで染色されない細胞集団は死細胞として定量し、そしてAnnexin VまたはPIのいずれにも染色されない細胞の集団は生存しておりかつアポトーシスでないこととした(表2)。MM-111とラパチニブの両方で処理したスフェロイドは、ラパチニブのみ(約31%)またはMM-111のみ(約20%、図10)で処理したものと比較して、合計アポトーシス細胞数が高かった(約46%)。

【 0 0 6 8 】

(表2) MM-111、ラパチニブまたは組み合わせで処理した後の細胞集団パーセント

	生細胞	初期アポトーシス	後期アポトーシス	死細胞
対照	75.2	17.3	7.2	0.42
MM-111	78.9	12.9	7.5	0.74
ラパチニブ	67.9	16.8	14.5	0.73
併用	52.1	30.0	16.2	1.74

【 0 0 6 9 】

実施例11：MM-111は二重リガンド(エストロゲンとヘレグリン)刺激スフェロイド増殖を阻害する上で抗エストロゲン薬およびラパチニブと有利に組み合わせる

抗エストロゲン薬とチロシンキナーゼ阻害剤の両方と組み合わせたときに細胞増殖を阻害するMM-111の能力をさらに検証するために、上記の方法またはその軽微な変更を用いて、エストロゲンとヘレグリンで刺激したBT474-M3細胞のスフェロイドを調製し、以下を用

いて処理した：3.3nM、10nM、もしくは30nMのラパチニブ単独、またはある用量範囲のフルベストラント(FVT)との組み合わせ(図12a)；3.3nM、10nM、もしくは30nMのラパチニブ単独、またはある用量範囲のMM-111との組み合わせ(図12b)；あるいは3.3nM、10nM、もしくは30nMのラパチニブ単独、またはある用量範囲のMM-111とフルベストラントの両方との組み合わせ(図12c)。二重リガンド刺激の存在下で、ラパチニブとFVTの組み合わせは、ラパチニブ単独に比べて、スフェロイド増殖の阻害を大して増加させなかった(図12a)。対照的に、MM-111の追加はラパチニブ処理に対するスフェロイドの感受性を大いに高め(図12b)、そしてラパチニブとFVTとMM-111の3剤組み合わせは、ラパチニブ単独に比べて、スフェロイド増殖阻害のさらに大きな増加を示した。

【0070】

10

実施例12：MM-111はヒトアンドロステジオンを過剰発現するBT474-M3細胞のスフェロイド増殖を阻害する上で抗エストロゲン薬と有利に組み合わせる

アンドロステジオンは、アロマターゼによりエストロゲンに変換されるステロイドホルモンである。スフェロイド増殖を阻害するMM-111の能力をさらに検証するため、アロマターゼ発現細胞を、アンドロステジオン(A4)およびヘレグリン(HRG)の存在下で、以下を用いて処理した：MM-111、レトロゾール、またはMM-111とレトロゾールの組み合わせ(図13a)；MM-111、ラパチニブ、またはMM-111とラパチニブの組み合わせ(図13b)；ラパチニブ、レトロゾール、またはラパチニブとレトロゾールの組み合わせ(図13c)；および前記2剤組み合わせのそれぞれに加えて、MM-111とラパチニブとレトロゾールの3剤組み合わせ(図13d)。A4およびHRGで処理した細胞において、レトロゾール処理は対照(未処理)細胞に比べてスフェロイド細胞増殖の有意な阻害をもたらさなかった一方で、MM-111単独またはMM-111とレトロゾールの組み合わせで処理した細胞は、同程度に細胞増殖を阻害された(図13a)。細胞のラパチニブ処理は、高濃度のときを除いて、増殖阻害をもたらさなかったが、MM-111単独またはその組み合わせによる処理は、同様のレベルの細胞増殖阻害をもたらした。ただし、より高い濃度では、その組み合わせはどちらの単剤処理と比べても増大した細胞増殖阻害を示した(図13b)。ラパチニブ単独、レトロゾール単独、またはラパチニブとレトロゾールの組み合わせによる処理は、高濃度のときを除いて、有意な細胞増殖阻害をもたらさなかった(図13c)。同様に、図13dに示されるように、ラパチニブとレトロゾールの2剤組み合わせは高い薬物濃度でのみ細胞増殖阻害をもたらした。対照的に、MM-111とレトロゾールまたはMM-111とラパチニブの2剤組み合わせは、対照と比較して細胞増殖阻害の増加を示し、MM-111とラパチニブとレトロゾールの3剤組み合わせは、さらに大きく細胞増殖を阻害した。

20

30

【0071】

実施例13：MM-111のアミノ酸配列(SEQ ID NO:1)

QVQLQESGGGLVKGPGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANINRDGSASYVVD
SVKGRFTISRDDAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGVGYFDLWGRGTLTVSSASTGGGG
SGGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNFVSWYQQHPGKAPKLMYDVS
DRPSGVSDRFGSGSKSGNTASLIISGLQADDEADYYCSSYSSSTHVIFGGGTKVTVLGAASDAHK
SEVAHRFKDLGEENFKALVLIQAFQYLQSPFEDHVKLNVNEVTEFAKTCVADESAENCDSLHT
LFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLLQHKDDNPPLPRLVRPEVDVMCTAFHDNE
ETFLKKYLYEIAARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRLDEGKASSAK
QRI.KCASI.QKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKEVHTECCHGDLLECADDRA
DLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVNDEMPPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAK
DVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLRLAKTYETTLKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNL
IKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAED
YLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFQAETFTFHADICTL
SEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFEEGKKLVAAS
QAALGLAAALQVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIAWVRQMPGKGLEYMGLIYP
GDSDTKYSPSFQGVTVISVDKSVSTAYLQWSSLKPSDSAVYFCARHDVGYCTDRTCAKWPEWL
GVWGGQTLTVTVSSGGGGSSGGGGSSGGGSSQSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSW
YQQLPGTAPKLLIYDHTNRPAGVPDRFGSGSKSGTSASLAISGFRSEDEADYYCASWDYTLGWW
FGGGTKLTVLG

40

50

1種以上の追加の治療薬と組み合わせたMM-111の用法および用量

【0072】

実施例14：MM-111の投与方法

MM-111は、20mM L-ヒスチジン塩酸塩、150mM塩化ナトリウムを含む滅菌水溶液(pH6.5)中に25mg/mlのMM-111を含有する製剤として調製し、2~8℃で保存する。

【0073】

MM-111は投与前に室温に戻しておく必要がある。MM-111の容器(例えば、バイアル)を振ってはいけない。適量のMM-111を容器から取り出し、250mLの0.9%生理食塩水で希釈し、タンパク質結合性の低いインラインフィルター(例えば、0.22μmフィルター)を用いて注入液として投与する。

【0074】

MM-111は最初に約90分かけて投与する(初回投与)。注入反応の非存在下で、後続の用量を約60分かけて投与する。

【0075】

投与サイクルの開始時の患者の体重を用いて、サイクル全体を通して用いられる用量を計算する。患者の体重が10%を超えて変化するようなら、その変化を反映するために新たな総用量を計算する。

【0076】

実施例15：MM-111の用法および用量

治療中に達成されるMM-111の好ましい血漿濃度は少なくとも106mg/Lである。今回、投与頻度と投与量の特定の組み合わせは、治療を受けた患者の少なくとも半数、好ましくは60%、70%または80%より多くにおいて、治療の過程にこの血漿濃度を達成しかつ維持することが見出された。

【0077】

特定の態様では、より高い初回用量(負荷用量-LD)が与えられ、その後少なくとも1回の維持用量(MD)が規定された間隔で続く。日数で表される投与間隔は一般的にQxDとして示され、ここでxは整数を表し、それゆえ7のQxDは7日ごとに投与することを示す。以下の表3A、表3B、および表3Cは本発明の用量および投与間隔を示す。表3A、表3B、および表3Cにおいて、示された負荷用量は任意である - 初回用量は、好ましくは、示された負荷用量(LD)とされるが、(例えば、指示通りにまたは医師の判断で)維持用量(MD)とすることもできる。表3Aは、典型的な投与間隔、負荷用量および維持用量のセットを提供する。表3Bは、最大+/-3mg/mLの投与量変化(「約」と表記される)を可能にする、表3Aの変動を提供する。表3Cは下記に示され、典型的な投与間隔、負荷用量および維持用量のより広範囲なセットを提供する。表3A、表3B、および表3Cの各セルにおいて、上の数字は間隔QxDの整数xであり(例えば、セル内の上の数字として18はQ18Dまたは18日ごとの投与間隔を示す)、中央の数字はmg/kgでの(任意の)負荷用量(LD)を表し、そして下の数字はmg/kgでの維持用量(MD)を表す。こうして、表3Aの最上段のセルは、7日に1回の投与間隔(QxD)、患者体重kgあたり25mgの負荷用量(任意)、および患者体重kgあたり20mgの維持用量を示す；一方、表3Cの最上段の右へ一番遠いセルは、7日に1回の投与間隔(QxD)、患者体重kgあたり30mgの負荷用量(任意)、および患者体重kgあたり15mgの維持用量を示す。

【0078】

(表3A)

10

20

30

40

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

10

【 0 0 7 9 】

(表 3 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

20

【 0 0 8 0 】

(表 3 C)

30

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

【 0 0 8 1 】

実施例16：ラパチニブおよびトラスツズマブと組み合わせたMM-111の用法および用量

トラスツズマブ不応性HER2過剰発現乳癌患者の治療は、乳腺腫瘍学の分野において満たされていない重要なニーズであり、このニーズに対処するための新規なアプローチが必要である。選択的チロシンキナーゼ阻害剤(TKI)は特定のチロシンキナーゼ癌遺伝子によって駆動される癌の治療に非常に有効であったが、HER2駆動性乳癌の治療におけるそれらの臨床的な抗腫瘍効果は、適切な生体内分布と明らかな標的阻害にもかかわらず、失望させるものであった。最も強力なHER2 TKIであるラパチニブを用いた2つの完了した第II相試験では、トラスツズマブ不応性HER2過剰発現乳癌患者のたった4%~8%の奏効率を報告している。現在では、HER2+乳癌の効果的な治療は、以前に考えられていたよりも複雑で弾力性のあることが知られている。最近の証拠は、HER3の役割と、HER2-HER3腫瘍ドライバー固有の頑強なシグナル緩衝能力(HER2触媒活性の2-log阻害からそれを保護し、最も強力なチロシンキナーゼ阻害剤(TKI)の治療指数さえも超えさせる)を強調している。

30

【 0 0 8 2 】

一般的には、ラパチニブは1日1回服用の250mg錠剤で1000~1500mgの用量で投与される。ラパチニブは、もう一つの癌治療薬カペシタビン(14日間服用して1週休薬する)と組み合わせて用いられることが多い。

【 0 0 8 3 】

HER2-HER3ドライバーの完全な不活性化が、連続投与よりも有効である間欠投与スケジュールで、はるかに高いTKIの投与により達成され得るか、を試験するために、改変された投与スケジュールが使用され、ここでは、ラパチニブの増加用量が14日サイクルの1~5日目に投与され、該増加用量は1000~1500mg/日の標準用量よりも高用量である。いくつかの態様では、ラパチニブの高用量は2000~9000mg/日である。例えば、ラパチニブの高用量は、2000、2250、3375、3000、3250、3500、3750、4000、4250、4500、4750、5000、5250、5500、5750、6000、6250、6500、6750、7000、7250、7500、7750、8000、8250、8500、8750、または9000mg/日などであり得る。

40

【 0 0 8 4 】

特定の態様において、負荷用量は14日サイクルの1日目に投与され、それは、後続の日々に投与される用量(維持用量)よりも高用量である。例えば、14日サイクルの1日目に投与される負荷用量を7000mg/日とし、その後の維持用量を3000mg/日とすることができる。負

50

荷用量と維持用量の組み合わせの非限定的な例が以下の表4に列挙される。

【 0 0 8 5 】

MM-111は実施例15に記載したように投与される。いくつかの態様では、この治療はトラスツズマブをさらに含む。トラスツズマブは通常、初回負荷用量で投与され、その後維持用量で投与される。例えば、トラスツズマブは8mg/kgの負荷用量で投与され、続いて6mg/kgの維持用量で3週間ごとに投与され得る。

【 0 0 8 6 】

(表4) 典型的なラパチニブの投与スケジュール：mg/日での負荷用量(上の数字)および維持用量(下の数字)

2000 1000	2000 1500	2000 2000	2500 1000	2500 1500	2500 2000	3000 1000	3000 1500	3000 2000	3000 2500	3000 3000	3500 1000	3500 1500
3500 2000	3500 2500	3500 3000	4000 1000	4000 1500	4000 2000	4000 2500	4000 3000	4000 3500	4500 1000	4500 1500	4500 2000	4500 2500
4500 3000	4500 3500	4500 4000	5000 1000	5000 1500	5000 2000	5000 2500	5000 3000	5000 3500	5000 4000	5000 4500	5500 1000	5500 1500
5500 2000	5500 2500	5500 3000	5500 3500	5500 4000	5500 4500	5500 5000	6000 1000	6000 1500	6000 2000	6000 2500	6000 3000	6000 3500
6000 4000	6000 4500	6000 5000	6000 5500	7500 1000	7500 1500	7500 2000	7500 2500	7500 3000	7500 3500	7500 4000	7500 4500	7500 5000
7500 5500	7500 6000	7500 6500	7500 7000	8000 1000	8000 1500	8000 2000	8000 2500	8000 3000	8000 3500	8000 4000	8000 4500	8000 5000
8000 5500	8000 6000	8000 6500	8000 7000	8000 7500	9000 1000	9000 1500	9000 2000	9000 2500	9000 3000	9000 3500	9000 4000	9000 4500
9000 5000	9000 5500	9000 6000	9000 6500	9000 7000	9000 7500	9000 8000	9000 8500					

10

20

30

【 0 0 8 7 】

実施例17：シスプラチン、カペシタビンおよびトラスツズマブと組み合わせたMM-111の用法および用量

シスプラチン、カペシタビンおよびトラスツズマブと組み合わせたMM-111の投与は、例えば、以下の方法またはその軽微な変法によって行われる。

【 0 0 8 8 】

患者は21日間の治療サイクルで治療を受ける。シスプラチンは各21日サイクルの1日目に80mg/m²の用量で2時間かけて静脈内(i.v.)注入することによって投与する。カペシタビンは1000mg/m²の用量で1日2回経口投与する。シスプラチンおよびカペシタビンの最大21日サイクルを施す。トラスツズマブは1週目に8mg/kgの負荷用量で90分かけてi.v.投与し、その後21日ごとに6mg/kgの維持用量で30～90分かけてi.v.投与する。MM-111は上記実施例で説明したように投与する。例えば、初回投与のためにMM-111を90分かけてi.v.投与し、その後60分かけて週1回i.v.投与する。

40

【 0 0 8 9 】

実施例18：ラパチニブおよびトラスツズマブと組み合わせたMM-111の用法および用量

ラパチニブおよびトラスツズマブと組み合わせたMM-111の投与は、例えば、以下の方法またはその軽微な変法によって行われる。トラスツズマブは1週目に4mg/kgの負荷用量で90分かけてi.v.投与し、その後2mg/kgの維持用量で週1回i.v.投与する。ラパチニブは1000

50

mgの1日用量でまたは実施例13に記載した用法のいずれかで経口投与する。MM-111は上記実施例で説明したように投与する。例えば、初回投与のためにMM-111を90分かけてi.v.投与し、その後60分かけて週1回i.v.投与する。

【0090】

実施例19：パクリタキセルおよびトラスツズマブと組み合わせたMM-111の用法および用量

パクリタキセルおよびトラスツズマブと組み合わせたMM-111の投与は、例えば、以下の方法またはその軽微な変法によって行われる。患者は28日間の治療サイクルで治療を受ける。パクリタキセルの投与はサイクル1の1日目を開始する。パクリタキセルは、60分にわたるi.v.注入として、 $80\text{mg}/\text{m}^2$ で週1回投与する。トラスツズマブは1週目に $4\text{mg}/\text{kg}$ の負荷用量で90分かけてi.v.投与し、その後 $2\text{mg}/\text{kg}$ の維持用量で週1回i.v.投与する。MM-111は上記実施例で説明したように投与する。例えば、初回投与のためにMM-111を90分かけてi.v.投与し、その後60分かけて週1回i.v.投与する。

10

【0091】

後注

本発明はその特定の態様に関して説明してきたが、当然のこととして、本発明はさらなる変更が可能であり、そして本出願は、本発明が属する技術分野の既知のまたは慣行のプラクティスに含まれかつ先に記載した本質的な特徴に適用され得るような本開示からの逸脱を含めて、一般的に本発明の原理に従った本発明のあらゆる変更、使用、または適応を包含するものである。

【0092】

本明細書中で挙げたすべての特許、特許出願および刊行物は、それぞれの独立した特許または特許出願がその全体を参照により組み込まれるために具体的かつ個々に示されている場合と同程度に、参照により組み入れられる。

20

【0093】

付録

抗癌剤

抗エストロゲン受容体剤または受容体型チロシンキナーゼ阻害剤と組み合わせて共投与される二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体は、以下に開示したものの中から選択される少なくとも第3の抗腫瘍薬とさらに共投与することができる。

【0094】

(表5) 二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体と組み合わせて乳癌を治療するための例示的な抗腫瘍薬

30

治療クラス	例示的な薬剤 (一般名/商標名)	例示的な用量
有糸分裂阻害剤	パクリタキセル(TAXOL(登録商標); ABRAXANE(登録商標))	175 mg/m ²
	ドセタキセル(TAXOTERE(登録商標))	60-100 mg/m ²
トポイソメラーゼ阻害剤	カンプトテシン	
	トポテカン塩酸塩 (HYCAMTIN)	
	エトポシド(EPOSIN(登録商標))	
アルキル化剤	シクロホスファミド(CYTOXAN (登録商標))	600 mg/m ²
白金系薬剤	シスプラチン	20-100 mg/m ²
	カルボプラチン(PARAPLATIN (登録商標))	300 mg/m ²
	ネダプラチン(AQUPLA(登録商標))	
	オキサリプラチン(ELOXATIN (登録商標))	65-85 mg/m ²
	サトラプラチン(SPERA(登録商標))	
	四硝酸トリプラチン	
選択的エストロゲンモジュレーター(SERM)	タモキシフェン(NOLVADEX (登録商標))	20-40 mg/日
	ラロキシフェン(EVISTA(登録商標))	60 mg/日
	トレミフェン(FARESTON(登録商標))	
代謝拮抗薬	メトトレキサート	40 mg/m ²
	フルオロウラシル(5-FU)	500 mg/m ²
	ラルチトレキセド	
抗腫瘍性抗生物質	ドキソルビシン(ADRIAMYCIN (登録商標))	40-75 mg/m ²
	エピルビシン(ELLENCE(登録商標))	60-120 mg/m ²
アロマターゼ阻害剤	アミノグルテチミド(CYTADREN (登録商標))	250-2000 mg/日
	アナストロゾール(ARIMIDEX (登録商標))	1 mg/日
	レトロゾール(FEMARA(登録商標))	2.5 mg/日
	ボロゾール	
	エキセメスタン(AROMASIN (登録商標))	25-50 mg/日
	テストラクトン	
	ファドロゾール(AFEMA(登録商標))	
抗VEGF剤	ベバシズマブ(AVASTIN(登録商標))	10 mg/kg
抗ErbB2 (HER2/neu) 剤	トラスツズマブ(HERCEPTIN (登録商標))	2-8 mg/kg
	ペルツズマブ(OMNITARG(登録商標))	
抗ErbB3 (HER3) 剤	U3-1287 (AMG 888)	

10

20

30

40

【 0 0 9 5 】

付 録

抗 癌 剤

二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体と併用するための他の抗癌剤	商標名	製造業者/専有権所有者
<u>抗IGF1R抗体</u> AMG 479 (完全ヒト化 mAb) IMCA12 (完全ヒト化 mAb) NSC-742460 I9D12 (完全ヒト化 mAb) CP751-871 (完全ヒト化 mAb) H7C10 (ヒト化 mAb) α IR3 (マウス) scFV/FC (マウス/ヒトキメラ) EM/164 (マウス) MK-0646, F50035		Amgen ImClone Dyax Pfizer Pierre Fabre Medicament, Merck
<u>IGF1Rを標的とする小分子</u> NVP-AEW541 BMS-536,924 (1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン) BMS-554,417 サイクロリガン(Cycloligan) TAE226 PQ401		Novartis Bristol-Myers Squibb Bristol-Myers Squibb
<u>抗EGFRモノクローナル抗体</u> INCB7839 ベバシズマブ セツキシマブ mAb 806 マツズマブ (EMD72000) ニモツズマブ (TheraCIM) パニツムマブ	Avastin(登録商標) Erbitux(登録商標) Vectibix(登録商標)	Incyte Genentech IMCLONE Amgen

10

20

30

<u>抗ErbB3治療薬</u> U3-1287 / AMG888 MM-121		U3 Pharma/Amgen Merrimack Pharmaceuticals	
<u>抗ErbB2治療薬</u> トラスツズマブ HKI-272 - ネラチニブ KOS-953 - タネスピマイシン	Herceptin(登録商標)	Genentech Wyeth Kosan Biosciences	
<u>Her/ErbB二量体化阻害剤</u> 2C4, R1273 - パーツズマブ	Omnitarg(登録商標)	Genentech, Roche	10
<u>EGFRを標的とする小分子</u> CI-1033 (PD 183805) EKB-569 ゲフィチニブ ラパチニブ (GW572016) ラパチニブニトシル酸塩 エルロチニブ (OSI-774) PD158780 PKI-166 チルフォスチンAG1478 (4-(3-クロロアニリノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン)	IRESSA(商標) Tykerb(登録商標) Tarceva(登録商標)	Pfizer, Inc. AstraZeneca GlaxoSmithKline SmithKline Beecham OSI Pharms Novartis	20
<u>抗cmet抗体治療薬</u> AVEO (AV299) AMG102 5D5 (OA-5D5)		AVEO Amgen Genentech	
<u>cmetを標的とする小分子</u> PHA665752 ARQ-650RP ARQ 197		ArQule ArQule	30
<u>アルキル化剤</u> BCNU→1,3-ビス(2-クロロエチル)-ニトロソ尿素 ベンダムスチン ブスルファン カルボプラチン カルボクオン カルムスチン CCNU→1, -(2-クロロエチル)-3-シクロヘキシル-1-ニトロソ尿素(メチルCCNU) クロラムブシル クロルメチン シスプラチン(シスプラチヌム, CDDP) シクロホスファミド	Myleran Paraplatin Leukeran(登録商標) Platinol Cytosan	GlaxoSmithKline Bristol-Myers Squibb Smithkline Beecham Bristol-Myers Bristol-Myers Squibb	40

ダカルバジン (D'TIC) フォテムスチン	Neosar	Teva Parenteral	
ヘキサメチルメラミン(アルトレタミン, HMM)	Hexalen(登録商標)	MGI Pharma, Inc.	
イフォスファミド ロムスチン	Mitoxana(登録商標)	ASTA Medica	
マンノスルファン メルファラン	Alkeran(登録商標)	GlaxoSmithKline	10
ネダプラチン ニムスチン			
オキサリプラチン プレドニムスチン, プロカルバジン HCL	Eloxatin(登録商標) Matulane	Sanofi-Aventis US Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc.	
リボヌクレオチドレダクターゼ阻害薬(RNR)			
ラニムスチン サトラプラチン セムスチン ストレプトゾシン テモゾロミド トレオスルファン トリアジクオン トリエチレンメラミン チオTEPA		Bedford, Abraxis, Teva	20
四硝酸トリプラチン トロフォスファミド ウラムスチン			
代謝拮抗薬			30
5-アザシチジン フルオロウラシル(5-FU)/カペシタビン			
6-メルカプトプリン (メルカプトプリン, 6-MP)			
6-チオグアニン(6-TG)	Purinethol(登録商標)	Teva	
シトシンアラビノシド (シタラビン, Ara-C)	Thioguanine(登録商標)	GlaxoSmithKline	
アザチオプリン カペシタビン	Azasan(登録商標) XELODA(登録商標)	AAIPHARMA LLC HLR (Roche)	
クラドリビン(2-CdA, 2-クロロデオキシアデノシン)	Leustatin(登録商標)	Ortho Biotech	40
5-トリフルオロメチル-2'-デオキシウリジン リン酸フルダラビン	Fludara(登録商標)	Bayer Health Care	
フロクスウリジン(5-フルオロ-2)	FUDR(登録商標)	Hospira, Inc.	
メトトレキサートナトリウム ペメトレキセド	Trexall Alimta(登録商標)	Barr Lilly	
ペントスタチン	Nipent(登録商標)	Hospira, Inc.	

40

ビンブラスチン硫酸塩	Velban(登録商標)	Lilly
ビンクリスチン	Oncovin(登録商標)	Lilly
ビンデシン硫酸塩	Eldisine(登録商標)	Lilly
ビンフルニン		Pierre Fabre
ビノレルビン酒石酸塩	Navelbine(登録商標)	Pierre Fabre
mTOR阻害剤		
デフォロリムス (AP23573, MK 8669)		ARIAD Pharmaceuticals, Inc
エベロリムス (RAD001, RAD001C)	Certican(登録商標), Afinitor	Novartis
シロリムス (ラパマイシン)	Rapamune(登録商標)	Wyeth Pharama
テムシロリムス (CCI-779)	Torisel(登録商標)	Wyeth Pharama
タンパク質合成阻害剤		
L-アスパラギナーゼ	Elspar(登録商標)	Merck & Co.
ソマトスタチン類似体		
酢酸オクトレオチド	Sandostatin(登録商標)	Novartis
トポイソメラーゼ阻害剤		
アクチノマイシンD		
カンプトテシン (CPT)		
ベロテカン		
クエン酸ダウノルビシン	Daunoxome(登録商標)	Gilead
塩酸ドキソルビシン	Doxil(登録商標)	Alza
	Vepesid(登録商標)	Bristol-Myers Squibb
エトポシド	Etopophos	Hospira, Bedford, Teva Parenteral, Etc.
イリノテカンHCL (CPT-11)	Camptosar(登録商標)	Pharmacia & Upjohn
ミトキサントロンHCL	Novantrone	EMD Serono
ルビテカン		
テニポシド (VM-26)	Vumon(登録商標)	Bristol-Myers Squibb
トポテカンHCL	Hycamtin(登録商標)	GlaxoSmithKline
化学療法剤		
アドリアマイシン, 5-フルオロウラシル, サイトキシン, プレオマイシン, マイトマイシンC, ダウノマイシン, カルミノマイシン, アミノプテリン, ダクチノマイシン, マイトマイシン, エスペラミシン, クロファラビン, メルカプトプテリン, ペントスタチン, チオグアニン, シタラビン, デシタビン, フロクスウリジン, ゲムシタビン(ジェムザール), エノシタビン, サパシタビン		
ホルモン療法		
アバレリックス	Plenaxis(商標)	Amgen
酢酸アビラテロン	CB7630	BTG plc
アフイモキシフェン	TamoGel	Ascend Therapeutics, Inc.

10

20

30

40

アナストロゾール	Arimidex(登録商標)	AstraZeneca
アロマターゼ阻害剤	Atamestane plus toremifene	Intarcia Therapeutics, Inc.
	Arzoxifene	Eli Lilly & Co.
アセンタール; DN-101		Novartis; Oregon Health & Science Univ.
ビカルタミド	Casodex(登録商標)	AstraZeneca
ブセレリン	Suprefact(登録商標)	Sanofi Aventis
セトロレリクス	Cetrotide(登録商標)	EMD Serono
エキセメスタン	Aromasin(登録商標)	Pfizer
エキセメスタン	Xtane	Natco Pharma, Ltd.
ファドロゾール (CGS 16949A)		
フルタミド	Eulexin(登録商標)	Schering
フルタミド	Prostacur	Laboratorios Almirall, S.A.
フルベストラント	Faslodex(登録商標)	AstraZeneca
酢酸ゴセレリン	Zoladex(登録商標)	AstraZeneca
レトロゾール	Femara(登録商標)	Novartis
レトロゾール (CGS20267)	Femara	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.
レトロゾール	Estrochek	Jagsonpal Pharmaceuticals, Ltd.
レトロゾール	Letrozole	Indchemie Health Specialities
酢酸ロイプロリド	Eligard(登録商標)	Sanofi Aventis
酢酸ロイプロリド	Leopril	VHB Life Sciences, Inc.
酢酸ロイプロリド	Lupron(登録商標)/Lupron Depot	TAP Pharma
酢酸ロイプロリド	Viador	Bayer AG
酢酸メゲストロール	Megace(登録商標)	Bristol-Myers Squibb
酢酸メゲストロール	Estradiol Valerate (Delestrogen)	Jagsonpal Pharmaceuticals, Ltd.
酢酸メドロキシprogステロン	Veraplex	Combiphar
MT206		Medisyn Technologies, Inc.
ナファレリン		
デカン酸ナンドロロン	Zestabolin	Mankind Pharma, Ltd.
ニルタミド	Nilandron(登録商標)	Aventis Pharmaceuticals
ラロキシフェンHCL	Evista(登録商標)	Lilly
タモキシフェン	Taxifen	Yung Shin Pharmaceutical
タモキシフェン	Tomifen	Alkem Laboratories, Ltd.
クエン酸タモキシフェン	Nolvadex	AstraZeneca
クエン酸タモキシフェン	Soltamox	EUSA Pharma, Inc.
クエン酸タモキシフェン	Tamoxifen citrate SOPHARMA	Sopharma JSCo.
クエン酸トレミフェン	Fareston(登録商標)	GTX, Inc.
トリプトレリンパモ酸塩	Trelstar(登録商標)	Watson Labs
トリプトレリンパモ酸塩	Trelstar Depot	Paladin Labs, Inc.
プロテインキナーゼB(PKB)阻害剤		
Akt 阻害剤 ASTEX		Astex Therapeutics
Akt 阻害剤 NERVIANO		Nerviano Medical Sciences

10

20

30

40

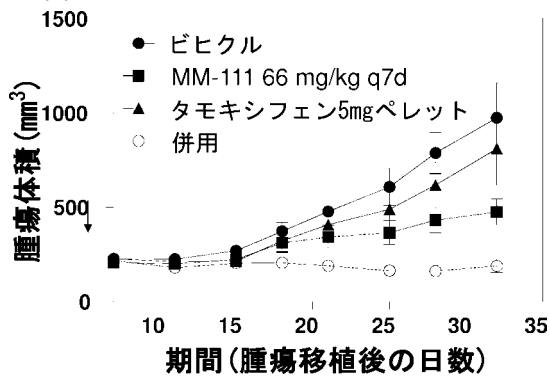
AKT キナーゼ阻害剤 TELIK		Telik, Inc.	
AKT DECIPHERA		Deciphera Pharmaceuticals, LLC	
ペリフォシン (KRX0401, D-21266)		Keryx Biopharmaceuticals, Inc., AEterna Zentaris, Inc.	
ペリフォシン+ドセタキセル		Keryx Biopharmaceuticals, Inc., AEterna Zentaris, Inc.	
ペリフォシン+ゲムシタビン		AEterna Zentaris, Inc.	
ペリフォシン+パクリタキセル		Keryx Biopharmaceuticals, Inc., AEterna Zentaris, Inc.	
プロテインキナーゼB阻害剤 DEVELOGEN		DeveloGen AG	10
PX316		Oncothyreon, Inc.	
RX0183		Rexahn Pharmaceuticals, Inc.	
RX0201		Rexahn Pharmaceuticals, Inc.	
VQD002		VioQuest Pharmaceuticals, Inc.	
XL418		Exelixis, Inc.	
ZEN027		AEterna Zentaris, Inc.	
<u>ホスファチジルイノシトール</u> <u>3キナーゼ (PI3K) 阻害剤</u>			20
BEZ235		Novartis AG	
BGT226		Novartis AG	
CAL101		Calistoga Pharmaceuticals, Inc.	
CHR4432		Chroma Therapeutics, Ltd.	
Erk/PI3K 阻害剤 ETERNA		AEterna Zentaris, Inc.	
GDC0941		Genentech Inc./Piramed Limited/Roche Holdings, Ltd.	
エンザスタウリン HCL (LY317615)	Enzastaurin	Eli Lilly	
LY294002/ウォルトマンニン			
PI3K 阻害剤 SEMAFORE		Semafore Pharmaceuticals	30
PX866		Oncothyreon, Inc.	
SF1126		Semafore Pharmaceuticals	
VMD-8000		VM Discovery, Inc.	
XL147		Exelixis, Inc.	
XL147+XL647		Exelixis, Inc.	
XL765		Exelixis, Inc.	
PI-103		Roche/Piramed	
<u>サイクリン依存性キナーゼ阻害剤</u>			40
CYC200, r-ロスコビチン	Seliciclib	Cyclacel Pharma	
NSC-649890, L86-8275, HMR-1275	Alvocidib	NCI	
<u>TLR9, CD289</u>			
IMOxine		Merck KGaA	
HYB2055		Idera	
IMO-2055		Isis Pharma	
1018 ISS		Dynavax Technologies/UCSF	

PF-3512676		Pfizer
酵素阻害剤 ロナファルニブ(SCH66336)	Sarasar	SuperGen, U Arizona
抗TRAIL AMG-655 Apo2L/TRAIL, AMG951 Apomab (完全ヒト化 mAb)		Aeterna Zentaris, Keryx Biopharma Genentech, Amgen Genentech
その他 インプライム PGG CHR-2797 E7820, NSC 719239 INCB007839 CNF2024, BIIB021 MP470, HPK-56 SNDX-275/MS-275 ザルネストラ, チピファルニブ, R115777 ボロシキシマブ; Eos 200-4, M200 アプリコキシブ(TP2001)	AminopeptidaseM1 Integrin-alpha2 ADAM 17, TACE Hsp90 Kit/Met/Ret HDAC Ras alpha581 integrin COX-2 Inhibitor	Biothera Chroma Therapeutics Eisai Incyte Biogen Idec Shering-Plough Syndax Janssen Pharma Biogen Idec; Eli Lilly/UCSF/PDL BioPharma Daiichi Sankyo; Tragara Pharma

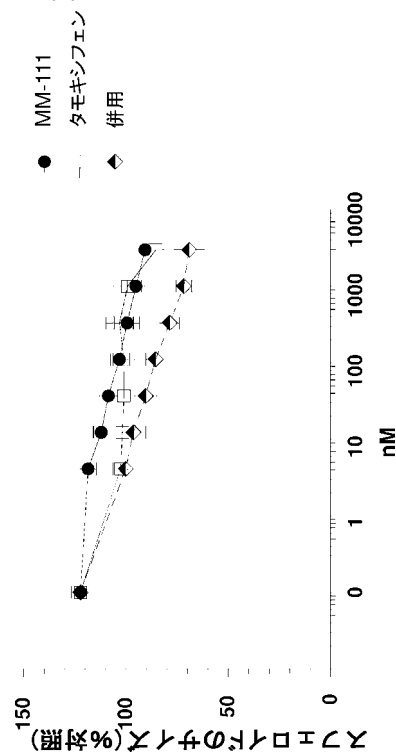
10

20

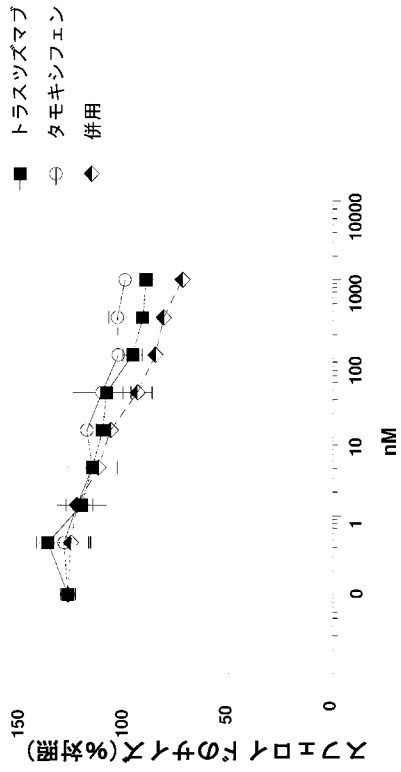
【図1】



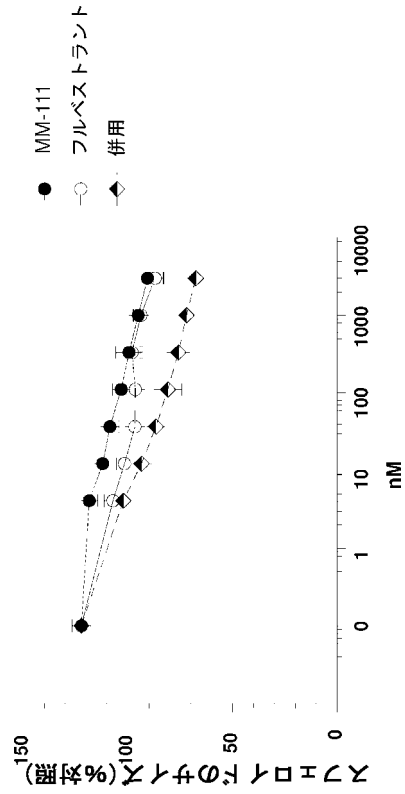
【図2a】



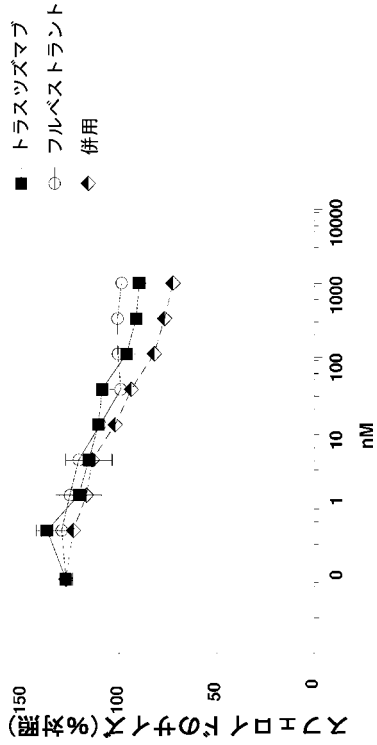
【図 2 b】



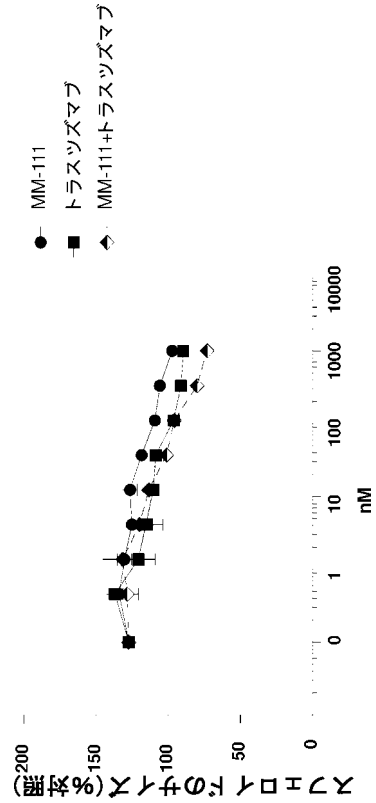
【図 2 c】



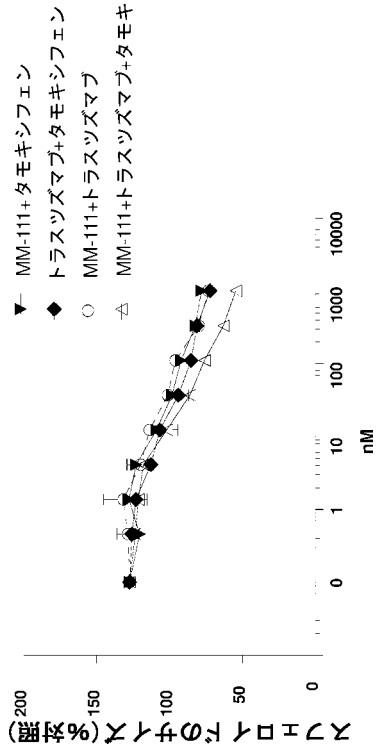
【図 2 d】



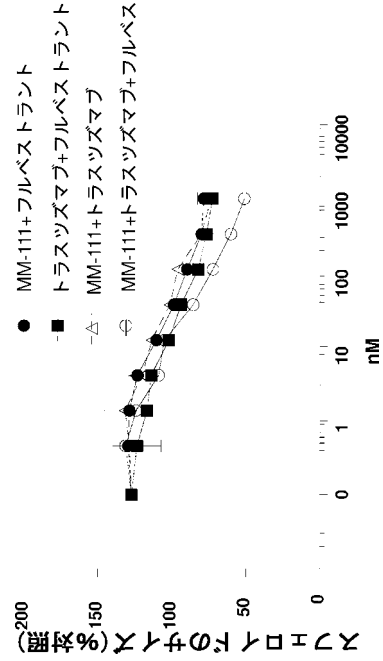
【図 2 e】



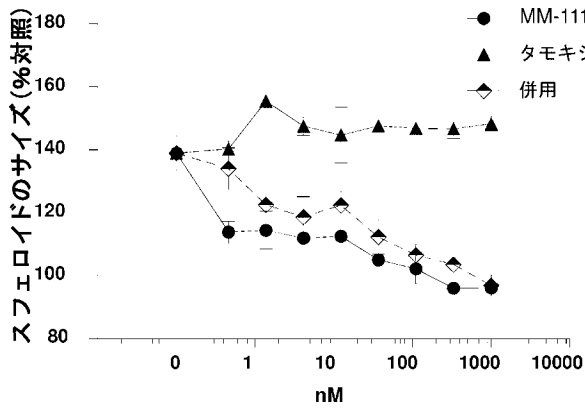
【図 2 f】



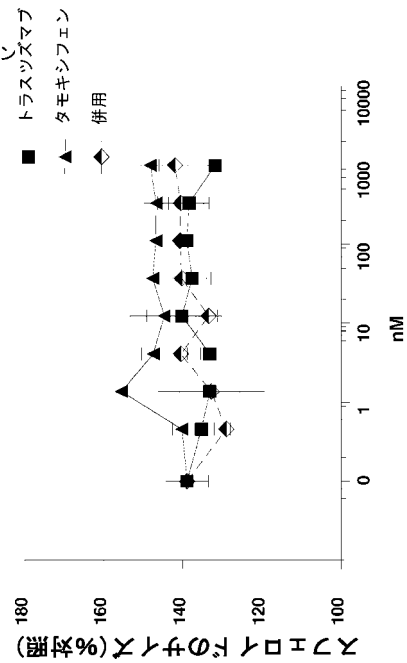
【図 2 g】



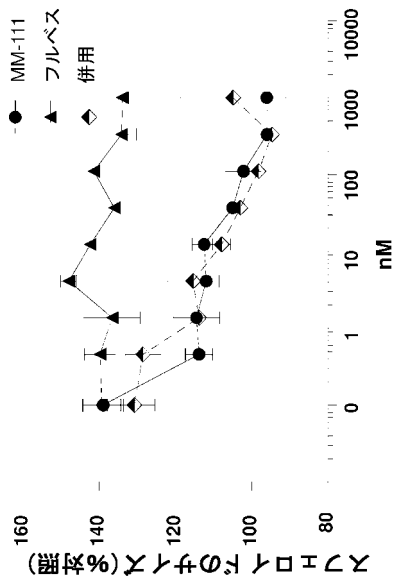
【図 3 a】



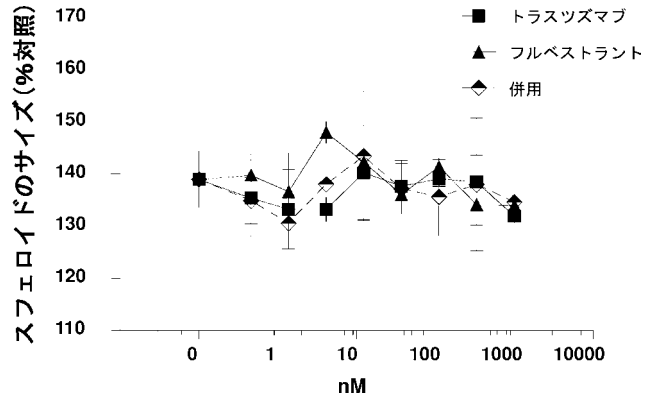
【図 3 b】



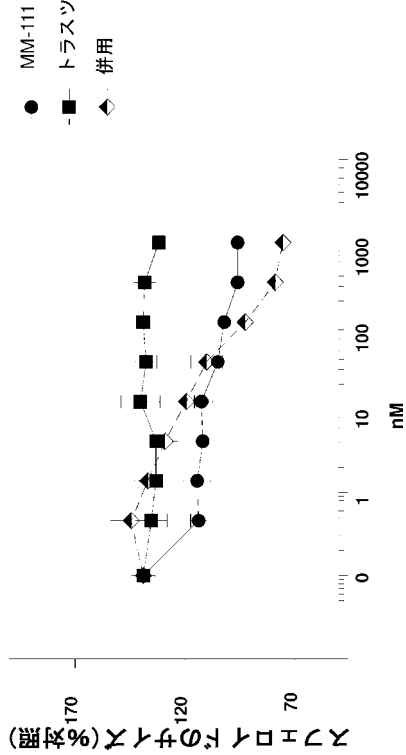
【図 3 c】



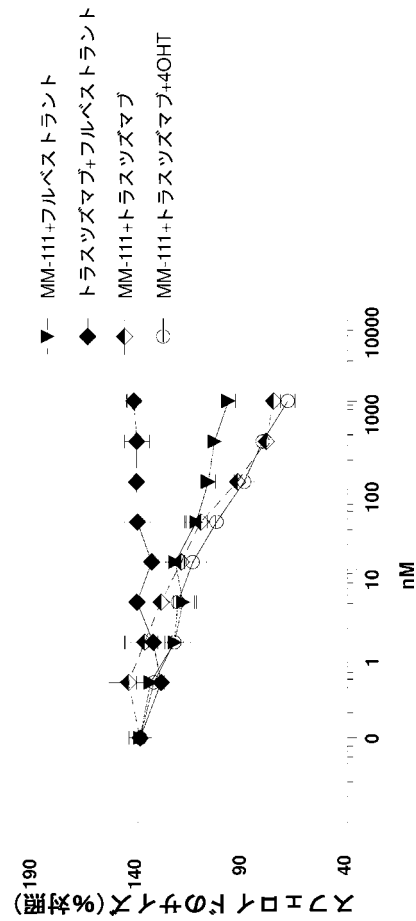
【図 3 d】



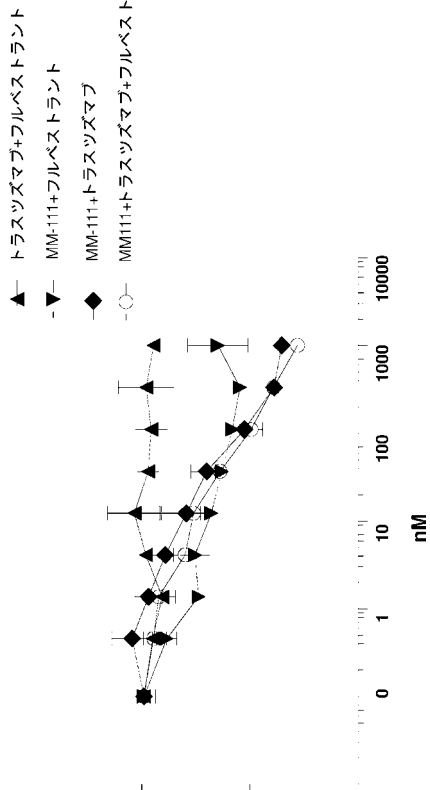
【図 3 e】



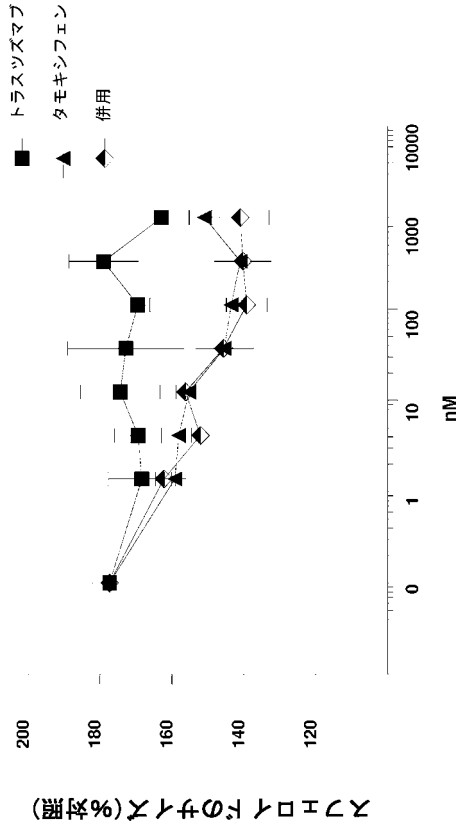
【図 3 f】



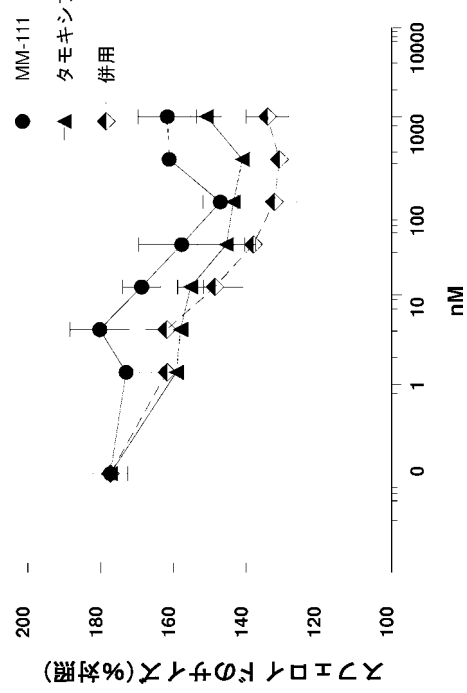
【図 3 0g】



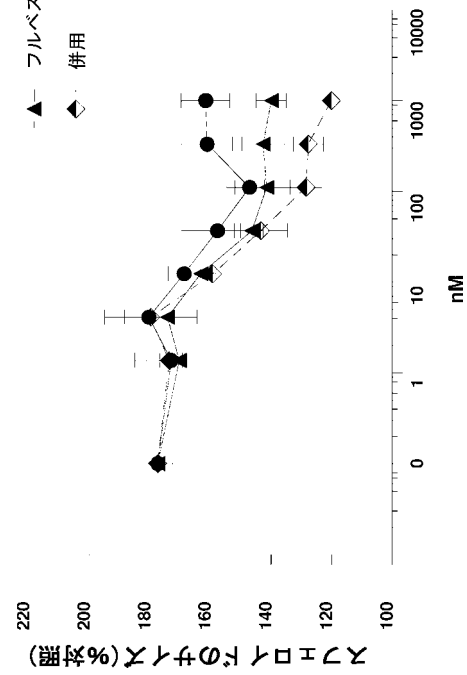
【図 4 b】



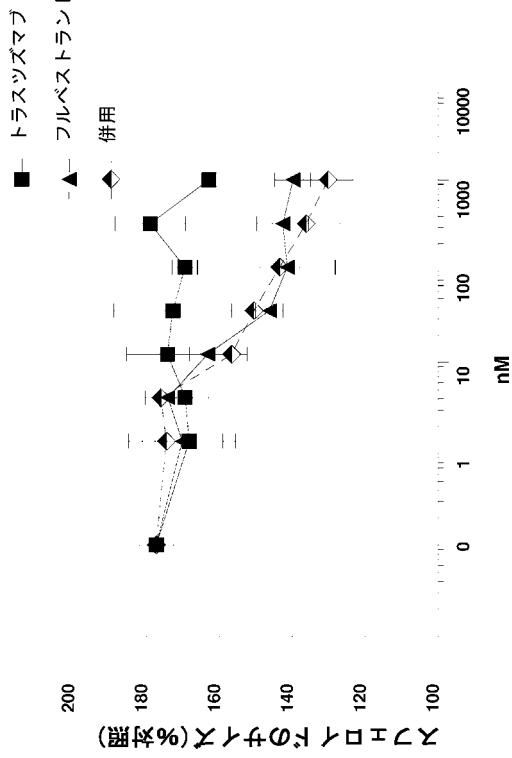
【図 4 a】



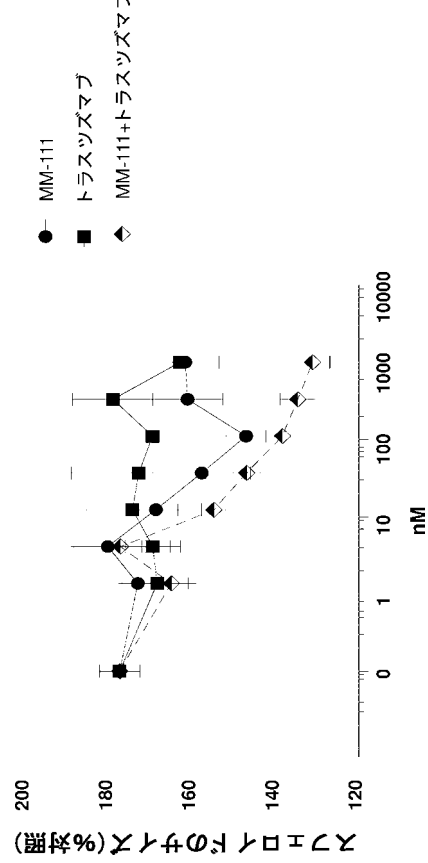
【図 4 c】



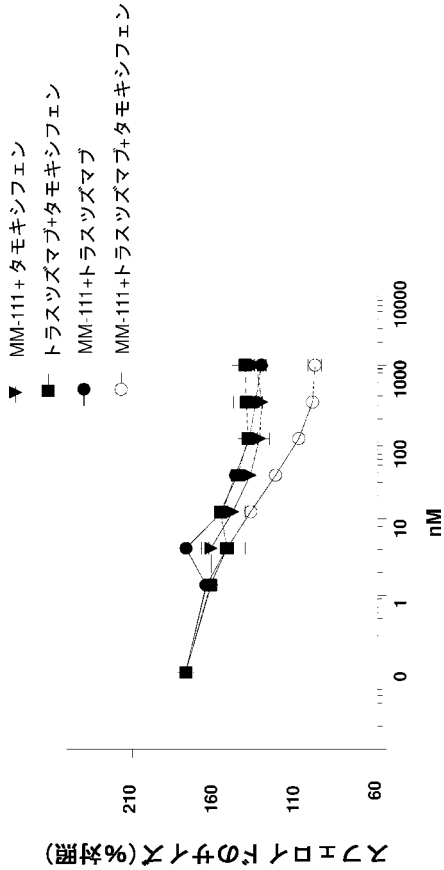
【図 4 d】



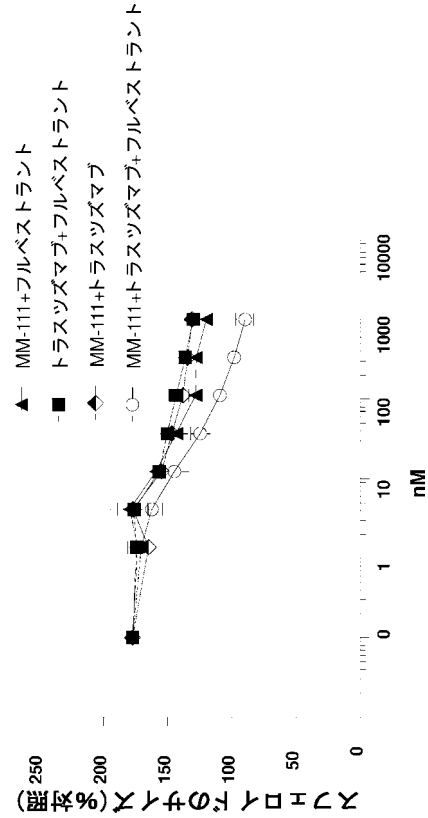
【図 4 e】



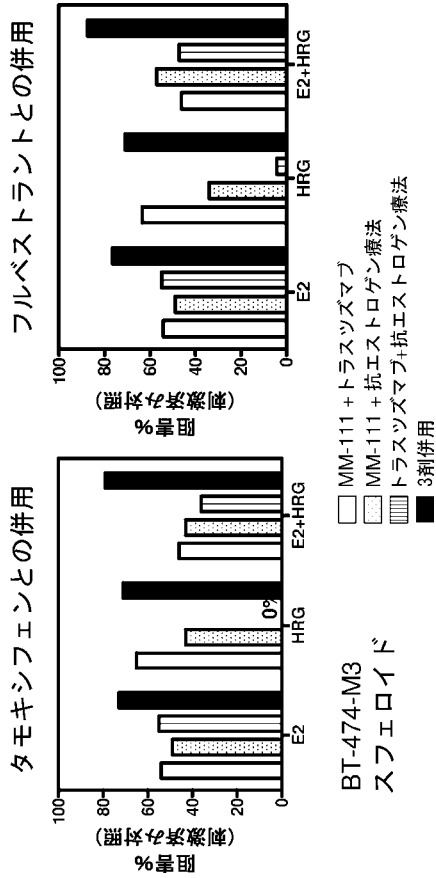
【図 4 f】



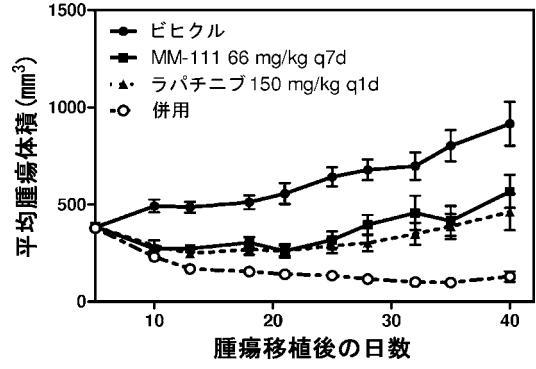
【図 4 g】



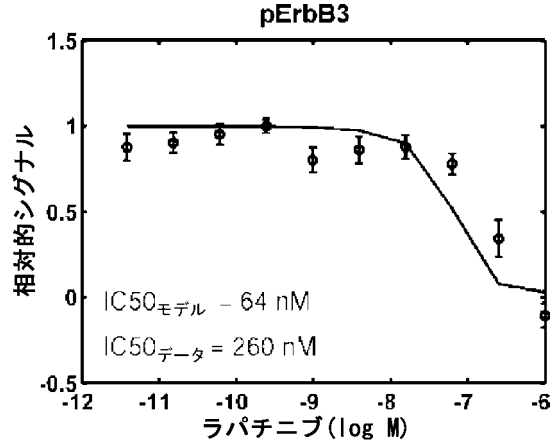
【図5】



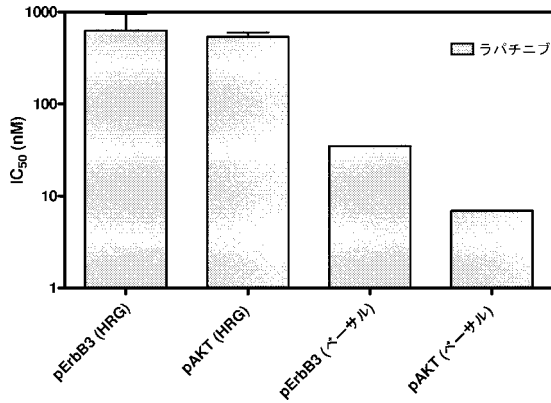
【図6】



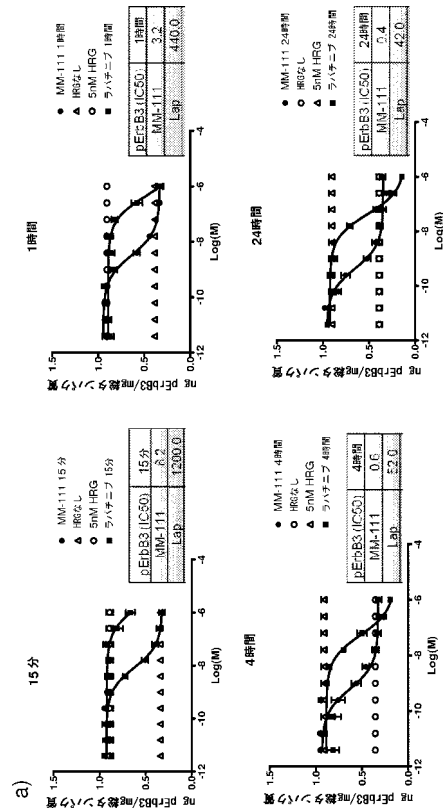
【図7a】



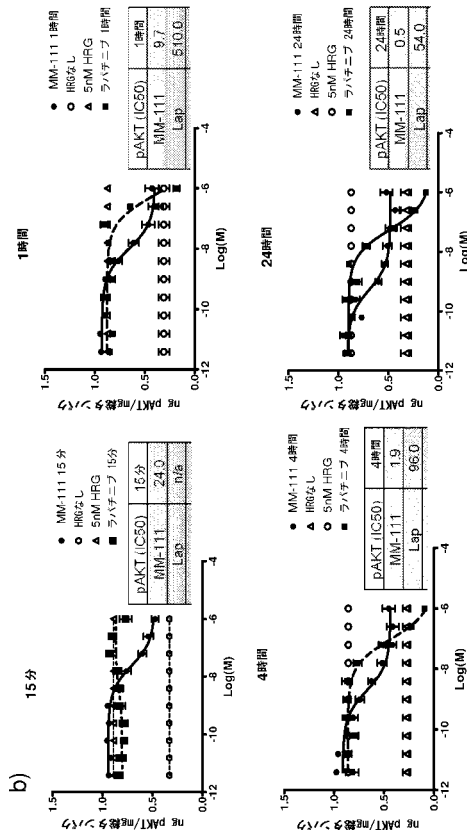
【図7b】



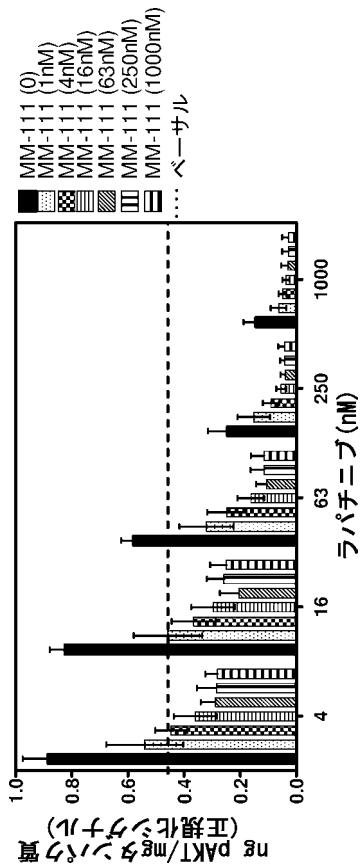
【図8a】



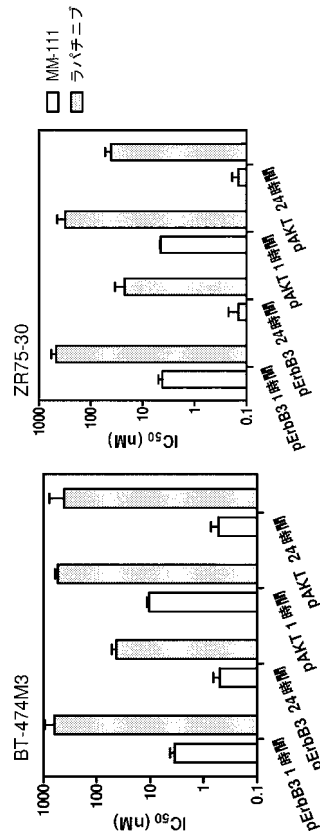
【図 8 b】



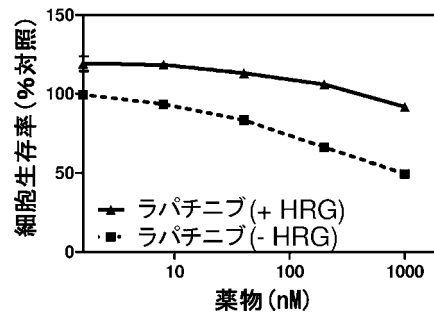
【図 9】



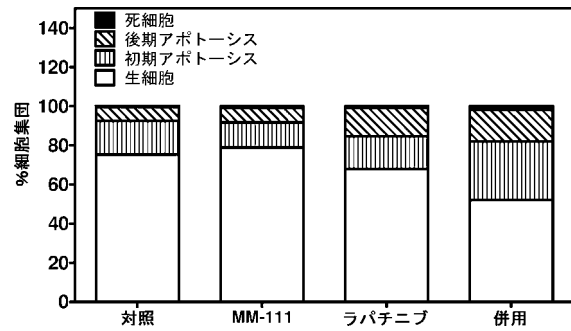
【図 8 c】



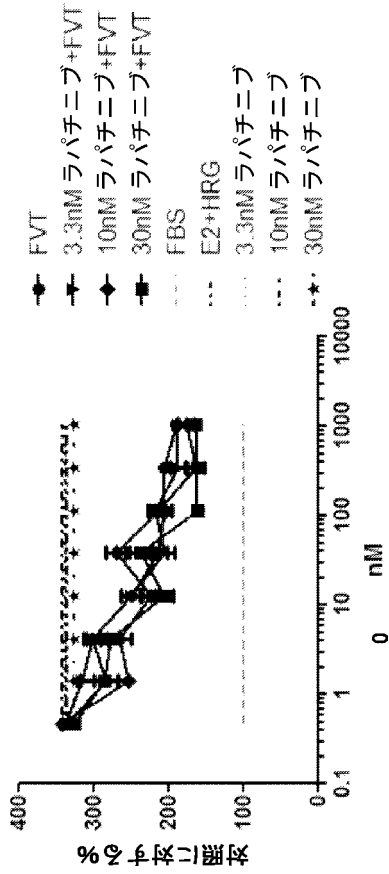
【図 10】



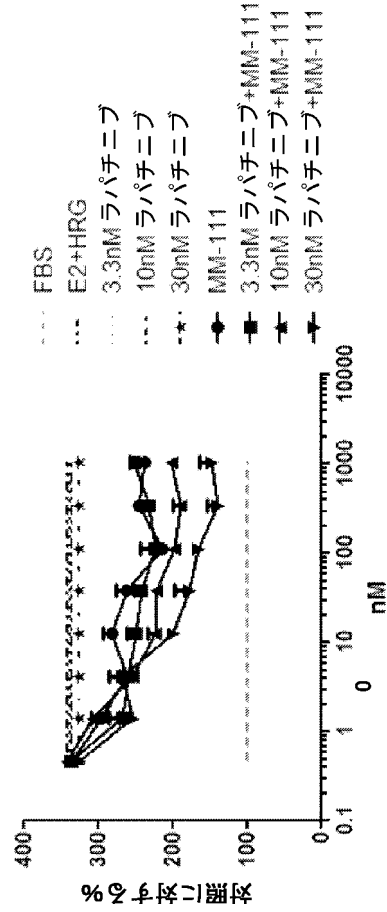
【図 11】



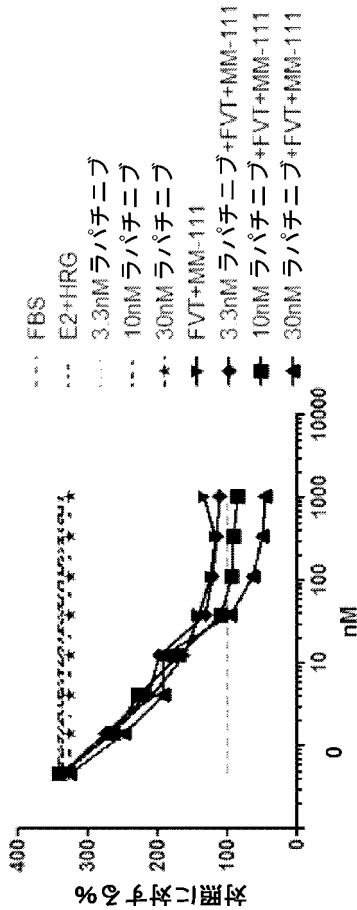
【図 1 2 a】



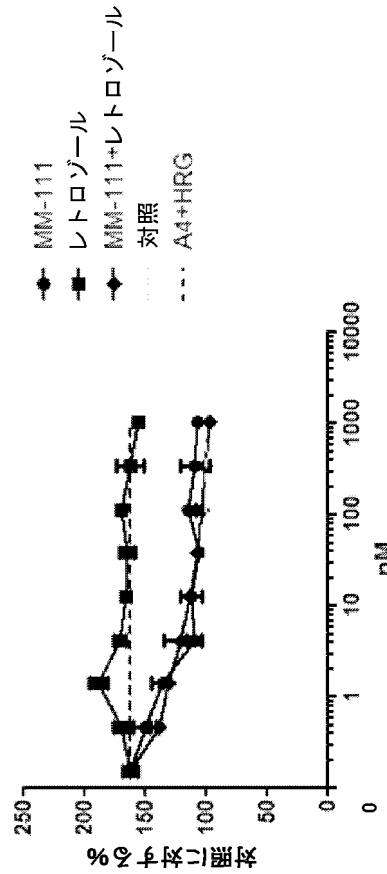
【図 1 2 b】



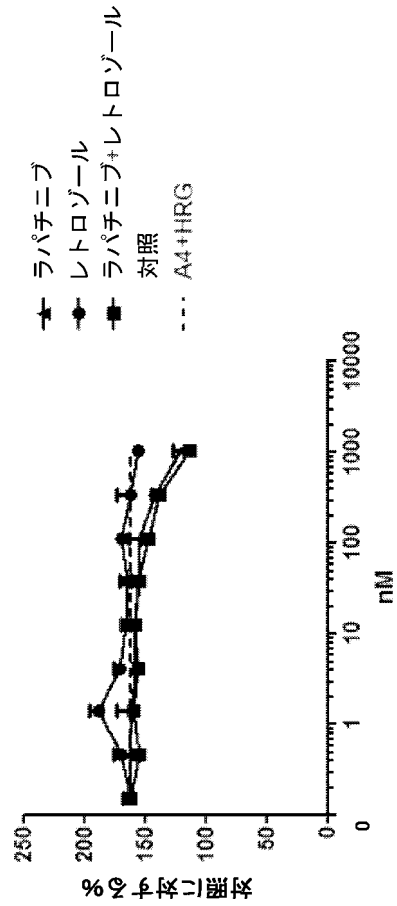
【図 1 2 c】



【図 1 3 a】



【 図 1 3 c 】



【手続補正書】

【提出日】平成25年10月29日(2013.10.29)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】追加

【補正の内容】

【配列表】

2014511383000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 12/26602

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - C07K 16/30; A61K 39/395; C12P 21/08 (2012.01) USPC - 424/136.1; 424/156.1; 530/387.3; 530/388.85 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) USPC: 424/130.1, 138.1, 152.1, 141.1, 155.1, 136.1, 156.1; 530/387.1, 388.8, 388.2, 387.3, 388.85 (keyword limited; terms below) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 424/130.1, 138.1, 152.1, 141.1, 155.1, 136.1, 156.1; 530/387.1, 388.8, 388.2, 387.3, 388.85 (keyword limited; terms below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST (PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB); Google; PubMed Search terms: ErbB2, ErbB3, anti, antibody, bispecific, tamoxifen, lapatinib, letrozole, MM-111, 82B3-1, SEQ ID NO:1		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/059315 A1 (MCDONAGH et al.) 27 May 2010 (27.05.2010) pg 16, para 6 - pg 17, para 1; pg 57, para 1; pg 73, para 4; pg 83, para 1 - pg 84, para 1; pg 90, para 1-2; Appendix 2, pg 103-105, 107-108; SEQ ID NO:15; Figs. 35-36	1-4, 6-8, 10, 26-29, 36, 42, 49-65
A	ROBINSON et al. Targeting ErbB2 and ErbB3 with a bispecific single-chain Fv enhances targeting selectivity and induces a therapeutic effect in vitro. Br. J. Cancer. 4 November 2008. (04.11.2008), Vol. 99, No. 9, pages 1415-1425	1-4, 6-8, 10, 26-29, 36, 42, 49-65
<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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 May 2012 (24.05.2012)		Date of mailing of the international search report 08 JUN 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 OSP: 571-272-7774 06. 1. 2014

61400010904



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 12/26602

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ 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. ☒ Claims Nos.: 5, 9, 11-25, 30-35, 37-41, and 43-48
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)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ 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. ☐ 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.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ 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.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

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 31/138 (2006.01)	A 6 1 K 31/138	
A 6 1 K 31/4196 (2006.01)	A 6 1 K 31/4196	
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 K 31/7068 (2006.01)	A 6 1 K 31/7068	
A 6 1 K 33/24 (2006.01)	A 6 1 K 33/24	
C 0 7 K 16/46 (2006.01)	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 チャン ボ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 リンフィールド ビレッジ ロウ 1 4

(72)発明者 マックドナー シャーロット
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ウィンチェスター サージェント ロード 1 1

(72)発明者 フハロブ アレクサンドラ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ケンブリッジ サクラメント ストリート 4 7 # 3

F ターム(参考) 4C084 AA19 AA22 MA02 MA17 MA66 NA05 NA14 ZB261 ZC032 ZC202

ZC751

4C085 AA14 BB11 EE03 GG01

4C086 AA01 AA02 BC46 BC60 DA09 EA17 GA02 GA07 HA12 HA24

HA26 HA28 MA02 MA03 MA05 MA17 MA66 NA05 NA14 ZB26

ZC11 ZC20 ZC42 ZC75

4C206 AA01 AA02 DA09 FA23 MA02 MA03 MA05 NA05 NA14 ZB26

ZC11 ZC42 ZC75

4H045 AA11 DA75 EA20