

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成29年10月12日 (2017.10.12)

【公表番号】特表2016-530323(P2016-530323A)

【公表日】平成28年9月29日 (2016.9.29)

【年通号数】公開・登録公報2016-057

【出願番号】特願2016-542315(P2016-542315)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 9/08

A 6 1 P 35/00

C 0 7 K 16/18 Z N A

【手続補正書】

【提出日】平成29年8月30日 (2017.8.30)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片を含む、B 7 - H 1 発現腫瘍を有すると同定されたヒト患者を治療するための医薬であって、前記患者が、1 つまたは複数の腫瘍細胞内における B 7 - H 1 発現の検出によって同定される、医薬。

【請求項 2】

M E D I 4 7 3 6 を含む、M E D I 4 7 3 6 がん療法の有効性を増大させるための医薬であって、B 7 - H 1 を発現する腫瘍細胞を有すると同定されたヒト患者に投与される、医薬。

【請求項 3】

B 7 - H 1 が、免疫組織化学的検査を使用して検出される、請求項 1 または 2 に記載の医薬。

【請求項 4】

前記腫瘍細胞の少なくとも 2 5 % が、B 7 - H 1 膜染色を含んでなる、請求項 1 または 2 に記載の医薬。

【請求項 5】

B 7 - H 1 発現腫瘍を有すると同定された患者において、約 4 0 % または 5 0 % の客観的奏効率がある、請求項 1 または 2 に記載の医薬。

【請求項 6】

前記腫瘍が、メラノーマ、腎細胞がん、非小細胞肺がん、膵臓腺がん、胃食道がん、ぶどう膜黒色腫、トリプルネガティブ乳がん、肝細胞がん、扁平上皮がん、または結腸直腸がんである、請求項 1 または 2 に記載の医薬。

【請求項 7】

前記腫瘍が、非小細胞肺がんである、請求項 6 に記載の医薬。

【請求項 8】

前記腫瘍が、扁平上皮がんまたは非扁平上皮がんである非小細胞肺癌である、請求項 7 に記載の医薬。

【請求項 9】

前記腫瘍が、頭頸部扁平上皮がんである、請求項 6 に記載の医薬。

【請求項 10】

約 0.1、約 0.3、約 1、約 3、約 10、または約 15 mg / kg の M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片が投与される、請求項 1 または 2 に記載の医薬。

【請求項 11】

約 10 mg / kg の M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片が投与される、請求項 10 に記載の医薬。

【請求項 12】

約 14 または 21 日間毎に反復して投与される、請求項 1 または 2 に記載の医薬。

【請求項 13】

少なくとも 2 用量が投与される、請求項 1 または 2 に記載の医薬。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0040

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0040】

先の態様の様々な実施形態では、B7-H1 は、例えば、ホルマリン固定およびパラフィン包埋腫瘍サンプル中などで、免疫組織化学的検査を使用して検出される。その他の実施形態では、腫瘍細胞の少なくとも 25% が、B7-H1 膜染色を含有する。その他の実施形態では、B7-H1 発現腫瘍を有すると同定された患者において、40% または 50% の客観的奏効率がある。その他の実施形態では、腫瘍は、メラノーマ、腎細胞がん、非小細胞肺癌、膵臓腺がん、胃食道がん、ぶどう膜黒色腫、トリプルネガティブ乳がん、肝細胞がん、扁平上皮がん、または結腸直腸がんである。その他の実施形態では、腫瘍は、非小細胞肺癌（例えば、扁平上皮がんまたは非扁平上皮がん）である。その他の実施形態では、腫瘍は、頭頸部上の扁平上皮がんである。その他の実施形態では、約 0.1、約 0.3、約 1、約 3、約 10、または約 15 mg / kg の M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片が投与される。特定の実施形態では、投与は、約 14 または 21 日間毎に反復される。その他の実施形態では、少なくとも 2、3、4、または 5 用量の M E D I 4 7 3 6 が投与される。

本発明はまた、以下に関する。

[項目 1]

M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片を患者に投与するステップを含んでなる、ヒト患者において B7-H1 発現腫瘍を治療する方法であって、前記投与が、腫瘍サイズを減少させる、方法。

[項目 2]

M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片を患者に投与するステップを含んでなる、B7-H1 発現腫瘍があるヒト患者によって産生される抗薬剤抗体を最小化する方法であって、前記患者が、抗 B7-H1 抗体またはその抗原結合断片で治療される、方法。

[項目 3]

M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片を患者に投与するステップを含んでなる、ヒト患者において B7-H1 発現腫瘍を治療する方法であって、前記投与が、約 100 ~ 約 2,500 d · μ g / mL の AUC () を生じる、方法。

[項目 4]

M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片を患者に投与するステップを含んでなる、ヒト患者において B7-H1 発現腫瘍を治療する方法であって、前記投与が、約 15 ~ 約 3

50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の C_{max} を生じる、方法。

[項目 5]

MEDI 4736 またはその抗原結合断片を患者に投与するステップを含んでなる、ヒト患者において B7 - H1 発現腫瘍を治療する方法であって、前記 MEDI 4736 または前記その抗原結合断片の半減期が、約 5 ~ 約 25 日間である、方法。

[項目 6]

MEDI 4736 またはその抗原結合断片を患者に投与するステップを含んでなる、ヒト患者において B7 - H1 発現腫瘍を治療する方法であって、前記 MEDI 4736 または前記その抗原結合断片のクリアランスが、約 1 ~ 10 $\text{mL}/\text{日}/\text{kg}$ である、方法。

[項目 7]

約 3 mg/kg の用量の MEDI 4736 またはその抗原結合断片を患者に投与するステップを含んでなる、ヒト患者において B7 - H1 発現腫瘍を治療する方法。

[項目 8]

約 15 mg/kg の用量の MEDI 4736 またはその抗原結合断片を患者に投与するステップを含んでなる、ヒト患者において B7 - H1 発現腫瘍を治療する方法。

[項目 9]

MEDI 4736 またはその抗原結合断片を投与するステップを含んでなる、ヒト患者において B7 - H1 発現腫瘍を治療する方法であって、1 mg/kg の前記 MEDI 4736 またはその抗原結合断片の投与が、腫瘍サイズを減少させるのに十分である、方法。

[項目 10]

少なくとも 2 用量の前記 MEDI 4736 または前記その抗原結合断片が投与される、項目 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 11]

少なくとも 3 用量の前記 MEDI 4736 または前記その抗原結合断片が投与される、項目 10 に記載の方法。

[項目 12]

少なくとも 5 用量の前記 MEDI 4736 または前記その抗原結合断片が投与される、項目 11 に記載の方法。

[項目 13]

前記投与が腫瘍成長を低下させる、項目 2 ~ 12 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 14]

前記投与が腫瘍サイズを減少させる、項目 2 ~ 12 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 15]

前記投与が腫瘍サイズを少なくとも 25 % 減少させる、項目 1 または 14 に記載の方法。

[項目 16]

前記投与が、前記患者によって抗薬剤抗体が産生される可能性を最小化する、項目 1 または 2 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 17]

前記投与が、約 100 ~ 約 2,500 $\text{d} \cdot \mu\text{g}/\text{mL}$ の AUC () を生じる、項目 1、2、または 4 ~ 16 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 18]

前記投与が、約 15 ~ 約 350 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の C_{max} を生じる、項目 1 ~ 3 または 5 ~ 17 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 19]

前記 MEDI 4736 または前記その抗原結合断片の半減期が、約 5 ~ 約 25 日間である、項目 1 ~ 4 または 6 ~ 18 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 20]

前記 MEDI 4736 または前記その抗原結合断片のクリアランスが、約 1 ~ 10 $\text{mL}/\text{日}/\text{kg}$ である、項目 1 ~ 5 または 7 ~ 19 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 2 1]

約 0.1、約 0.3、約 1、約 3、約 10、または約 15 mg / kg の M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片が投与される、項目 1 ~ 6 および 9 ~ 20 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 2 2]

約 1 mg / kg の M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片が投与される、項目 2 1 に記載の方法。

[項目 2 3]

約 3 mg / kg の M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片が投与される、項目 2 1 に記載の方法。

[項目 2 4]

約 10 mg / kg の M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片が投与される、項目 2 1 に記載の方法。

[項目 2 5]

約 15 mg / kg の M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片が投与される、項目 2 1 に記載の方法。

[項目 2 6]

前記投与が、約 1.4 ~ 2.1 日間毎に反復される、項目 1 ~ 2.5 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 2 7]

前記投与が、約 1.4 日間毎に反復される、項目 2.6 に記載の方法。

[項目 2 8]

前記投与が、約 2.1 日間毎に反復される、項目 2.6 に記載の方法。

[項目 2 9]

前記腫瘍サイズが減少しまたは腫瘍成長が低下して、M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片が、引き続いて約 2 ヶ月毎に維持療法として投与される、項目 1 ~ 2.8 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 3 0]

前記腫瘍サイズが、約 6 週間以内に少なくとも 25 % 減少する、項目 1.5 に記載の方法。

[項目 3 1]

前記投与が、腫瘍サイズを少なくとも 50 % 減少させる、項目 1 ~ 3.0 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 3 2]

前記腫瘍サイズが、約 10 週間以内に少なくとも 50 % 減少する、項目 3.1 に記載の方法。

[項目 3 3]

前記投与が、腫瘍サイズを少なくとも 75 % 減少させる、項目 1 ~ 3.2 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 3 4]

前記腫瘍サイズが、約 10 週間以内に少なくとも 75 % 減少する、項目 3.3 に記載の方法。

[項目 3 5]

前記投与が、部分寛解をもたらす、項目 1 ~ 3.4 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 3 6]

前記投与が、完全寛解をもたらす、項目 1 ~ 3.4 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 3 7]

前記投与が、無進行生存 (P F S) を増加させる、項目 1 ~ 3.6 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 3 8]

前記投与が全生存（OS）を増加させる、項目１～３７のいずれか一項に記載の方法。

[項目３９]

前記投与が、遊離Ｂ７－Ｈ１レベルを少なくとも８０％低下させる、項目１～３８のいずれか一項に記載の方法。

[項目４０]

前記投与が、遊離Ｂ７－Ｈ１レベルを少なくとも９０％低下させる、項目３９に記載の方法。

[項目４１]

前記投与が、遊離Ｂ７－Ｈ１レベルを少なくとも９５％低下させる、項目４０に記載の方法。

[項目４２]

前記投与が、遊離Ｂ７－Ｈ１レベルを少なくとも９９％低下させる、項目４１に記載の方法。

[項目４３]

前記投与が、Ｂ７－Ｈ１レベルの増大速度を低下させる、項目１～４２のいずれか一項に記載の方法。

[項目４４]

前記腫瘍が、固形腫瘍である、項目１～４３のいずれか一項に記載の方法。

[項目４５]

前記固形腫瘍が、メラノーマ、腎細胞がん、非小細胞肺がん、または結腸直腸がんである、項目４４に記載の方法。

[項目４６]

前記腫瘍が、少なくとも１つの化学療法剤に対して難治性である、項目１～４５のいずれか一項に記載の方法。

[項目４７]

前記化学療法剤が、ベムラフェニブ、エルロチニブ、アファチニブ、セツキシマブ、カルボプラチン、ペバシズマブ、エルロチニブ、またはペメトレキセドである、項目４６に記載の方法。

[項目４８]

前記患者が、０または１の米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）活動指標を有する、項目１～４７のいずれか一項に記載の方法。

[項目４９]

前記投与が、静脈内点滴による、項目１～４８のいずれか一項に記載の方法。

[項目５０]

前記投与が、約１時間かけて行われる、項目１～４９のいずれか一項に記載の方法。

[項目５１]

前記腫瘍が、メラノーマである、項目４５に記載の方法。

[項目５２]

前記腫瘍が、腎細胞がんである、項目４５に記載の方法。

[項目５３]

前記腫瘍が、非小細胞肺がんである、項目４５に記載の方法。

[項目５４]

前記腫瘍が、結腸直腸がんである、項目４５に記載の方法。

[項目５５]

前記腫瘍が、扁平上皮がんである非小細胞肺がんである、項目１～５０のいずれか一項に記載の方法。

[項目５６]

前記腫瘍が、非扁平上皮がんである非小細胞肺がんである、項目１～５０のいずれか一項に記載の方法。

[項目５７]

前記腫瘍が、肝細胞がん（HCC）腫瘍である、項目１～５０のいずれか一項に記載の方法。

[項目５８]

前記腫瘍が、三種陰性乳がん（TNBC）腫瘍である、項目１～５０のいずれか一項に記載の方法。

[項目５９]

前記腫瘍が、膵臓がん腫瘍である、項目１～５０のいずれか一項に記載の方法。

[項目６０]

前記腫瘍が、GIがん腫瘍である、項目１～５０のいずれか一項に記載の方法。

[項目６１]

前記腫瘍が、ぶどう膜黒色腫である、項目１～５０のいずれか一項に記載の方法。

[項目６２]

前記腫瘍が、頭頸部扁平上皮がん（SCCHN）腫瘍である、項目１～５０のいずれか一項に記載の方法。

[項目６３]

MEDI4736またはその抗原結合断片をヒト患者に投与するステップを含んでなる、B7-H1発現腫瘍を有すると同定された患者を治療する方法であって、前記患者が、１つまたは複数の腫瘍細胞内におけるB7-H1発現の検出によって同定される、方法。

[項目６４]

MEDI4736を、B7-H1を発現する腫瘍細胞を有すると同定されたヒト患者に投与するステップを含んでなる、MEDI4736がん療法の有効性を増大させる方法。

[項目６５]

B7-H1が、免疫組織化学的検査を使用して検出される、項目６３または６４に記載の方法。

[項目６６]

前記腫瘍細胞の少なくとも２５％が、B7-H1膜染色を含んでなる、項目６３または６４に記載の方法。

[項目６７]

B7-H1発現腫瘍を有すると同定された患者において、約４０％または５０％の客観的奏効率がある、項目６３または６４に記載の方法。

[項目６８]

前記腫瘍が、メラノーマ、腎細胞がん、非小細胞肺がん、膵臓腺がん、胃食道がん、ぶどう膜黒色腫、トリプルネガティブ乳がん、肝細胞がん、扁平上皮がん、または結腸直腸がんである、項目６３または６４に記載の方法。

[項目６９]

前記腫瘍が、非小細胞肺がんである、項目６８に記載の方法。

[項目７０]

前記腫瘍が、扁平上皮がんまたは非扁平上皮がんである非小細胞肺がんである、項目６９に記載の方法。

[項目７１]

前記腫瘍が、頭頸部扁平上皮がんである、項目６８に記載の方法。

[項目７２]

約０．１、約０．３、約１、約３、約１０、または約１５mg/kgのMEDI4736またはその抗原結合断片が投与される、項目６３または６４に記載の方法。

[項目７３]

約１mg/kgのMEDI4736またはその抗原結合断片が投与される、項目７２に記載の方法。

[項目７４]

約３mg/kgのMEDI4736またはその抗原結合断片が投与される、項目７２に記載の方法。

[項目 7 5]

約 10 mg / kg の M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片が投与される、項目 7 2 に記載の方法。

[項目 7 6]

約 15 mg / kg の M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片が投与される、項目 7 2 に記載の方法。

[項目 7 7]

前記投与が、約 1 4 または 2 1 日間毎に反復される、項目 6 3 または 6 4 に記載の方法。

[項目 7 8]

少なくとも 2 用量が投与される、項目 6 3 または 6 4 に記載の方法。

[項目 7 9]

少なくとも 3 用量が投与される、項目 6 3 または 6 4 に記載の方法。

[項目 8 0]

少なくとも 5 用量が投与される、項目 6 3 または 6 4 に記載の方法。