

【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25%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40%または50%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がんである、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15mg/kgのMEDI4736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10mg/kgのMEDI4736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。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。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。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。他の実施形態では、腫瘍は、非小細胞肺がん（例えば、扁平上皮がんまたは非扁平上皮がん）である。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。他の実施形態では、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。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。他の実施形態では、少なくとも2、3、4、または5用量のMEDI4736が投与される。

本発明はまた、以下に関する。

[項目1]

MEDI4736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]

MEDI4736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產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]

MEDI4736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2,500d·μg/mLのAUC（）を生じる、方法。

[項目4]

MEDI4736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 μg / mL の Cmax を生じる、方法。

[項目 5]

MEDI4736 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 MEDI4736 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]

MEDI4736 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 MEDI4736 または前記その抗原結合断片のクリアランスが、約 1 ~ 10 mL / 日 / kg である、方法。

[項目 7]

約 3 mg / kg の用量の MEDI4736 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 MEDI4736 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]

MEDI4736 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 MEDI4736 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 MEDI4736 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 MEDI4736 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 MEDI4736 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產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 d · μg / 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 μg / mL の Cmax 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 MEDI4736 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 MEDI4736 または前記その抗原結合断片のクリアランスが、約 1 ~ 10 mL / 日 / 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 1 0 、 または約 1 5 m g / k g 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 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 2 2]

約 1 m g / k g 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 m g / k g 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 1 0 m g / k g 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 1 5 m g / k g 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 2 5 % 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 5 0 % 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 1 0 週間以内に少なくとも 5 0 % 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 7 5 % 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 1 0 週間以内に少なくとも 7 5 % 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49]

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50]

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51]

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52]

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53]

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54]

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55]

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56]

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57]

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、カルボプラチニン、ベバシズマブ、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58]

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59]

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60]

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61]

前記腫瘍が、メラノーマである、項目45に記載の方法。

[項目62]

前記腫瘍が、腎細胞がんである、項目45に記載の方法。

[項目63]

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64]

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65]

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66]

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67]

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 14 または 21 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。