

(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2014-508782

(P2014-508782A)

(43) 公表日 平成26年4月10日(2014.4.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 P 15/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 15/00	4 C 0 8 5
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 39/395 (2006.01)</b>	A 6 1 K 39/395 T	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 K 33/24 (2006.01)</b>	A 6 1 K 33/24	4 H 0 4 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 41 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2013-557943 (P2013-557943)	(71) 出願人	508044829
(86) (22) 出願日	平成24年3月12日 (2012. 3. 12)		メリマック ファーマシューティカルズ
(85) 翻訳文提出日	平成25年10月29日 (2013. 10. 29)		インコーポレーティッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/028792		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ケ
(87) 国際公開番号	W02012/125573		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9月20日 (2012. 9. 20)		スイート ビー7201
(31) 優先権主張番号	61/451, 848	(74) 代理人	100102978
(32) 優先日	平成23年3月11日 (2011. 3. 11)		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	61/604, 281		弁理士 春名 雅夫
(32) 優先日	平成24年2月28日 (2012. 2. 28)	(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】 ホルモン不応性乳癌の治療におけるEGFRファミリー受容体の阻害剤の使用

## (57) 【要約】

腫瘍細胞をEr b B 3阻害剤、好ましくは抗Er b B 3抗体と接触させることにより、ホルモン不応性乳房腫瘍の成長を抑制する方法を提供する。また、Er b B 3またはEr b B 2 / Er b B 3ヘテロ二量体へのヘレグリンの結合の阻害剤であって、抗Er b B 3抗体または抗Er b B 2抗体である阻害剤を患者に投与することによって、患者におけるホルモン不応性乳癌を治療するための方法も提供する。本治療方法は、ホルモン不応性乳癌を有する患者を選択し、次いで本阻害剤をその患者に投与することをさらに含み得る。本治療方法は、エストロゲン受容体拮抗薬またはアロマターゼ阻害剤を患者に投与することも含んでよく、患者にEr b B 3阻害剤ではない少なくとも1つの追加の抗癌剤、エストロゲン受容体拮抗薬、またはアロマターゼ阻害剤を、Er b B 3阻害剤と併用して患者に投与することをさらに含み得る。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

エストロゲン受容体陽性または陰性のホルモン不応性乳癌を治療するための E r b B 3 阻害剤。

## 【請求項 2】

エストロゲン受容体陽性または陰性のホルモン不応性乳癌細胞の成長を抑制する方法であって、前記細胞を有効量の E r b B 3 阻害剤と接触させることを含む、方法。

## 【請求項 3】

患者におけるエストロゲン受容体陽性または陰性のホルモン不応性乳癌腫瘍の成長を抑制する方法であって、有効量の E r b B 3 阻害剤を前記患者に投与することを含む、方法。

10

## 【請求項 4】

エストロゲン受容体陽性または陰性のホルモン不応性乳癌腫瘍に対して患者を治療する方法であって、有効量の E r b B 3 阻害剤を前記患者に投与することを含む、方法。

## 【請求項 5】

患者における乳癌腫瘍を治療する方法であって、  
エストロゲン受容体陽性または陰性のホルモン不応性乳癌腫瘍を有する患者を選択することと、  
有効量の E r b B 3 阻害剤を前記患者に投与することを含む、方法。

20

## 【請求項 6】

前記 E r b B 3 阻害剤が、抗 E r b B 3 抗体である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 7】

前記抗 E r b B 3 抗体が、それぞれ配列番号 1 および 2 に示されるアミノ酸配列を含む V<sub>H</sub> および / または V<sub>L</sub> 領域を含む、請求項 6 に記載の方法。

## 【請求項 8】

前記抗 E r b B 3 抗体が、それぞれ配列番号 4 2 および 4 3 に示されるアミノ酸配列を含む V<sub>H</sub> および / または V<sub>L</sub> 領域を含む、請求項 6 に記載の方法。

## 【請求項 9】

抗 E r b B 3 抗体が、アミノ末端からカルボキシ末端の順で、それぞれ配列番号 3 ~ 5 に示される V<sub>H</sub> C D R 1、2、および 3 配列と、アミノ末端からカルボキシ末端の順で、それぞれ配列番号 6 ~ 8 に示される V<sub>L</sub> C D R 1、2、および 3 配列とを含む、請求項 6 に記載の方法。

30

## 【請求項 10】

E r b B 3 阻害剤ではない少なくとも 1 つの追加の抗癌剤の有効量を前記患者に同時投与することをさらに含む、請求項 3 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 11】

前記少なくとも 1 つの追加の抗癌剤が、少なくとも 1 つの化学療法薬を含む、請求項 10 に記載の方法。

40

## 【請求項 12】

前記少なくとも 1 つの追加の抗癌剤が、白金系化学療法薬、タキサン、チロシンキナーゼ阻害剤、セリン/スレオニンタンパク質キナーゼ阻害剤、抗 E G F R 抗体、抗 E r b B 2 抗体、およびそれらの組み合わせから成る群から選択される、請求項 10 に記載の方法。

## 【請求項 13】

前記少なくとも 1 つの追加の抗癌剤が、E G F R 阻害剤を含む、請求項 10 に記載の方法。

## 【請求項 14】

前記 E G F R 阻害剤が、抗 E G F R 抗体を含む、請求項 10 に記載の方法。

50

- 【請求項 15】  
前記抗 EGF R 抗体が、セツキシマブを含む、請求項 14 に記載の方法。
- 【請求項 16】  
前記 EGF R 阻害剤が、EGF R シグナル伝達の小分子阻害剤である、請求項 13 に記載の方法。
- 【請求項 17】  
前記 EGF R シグナル伝達の小分子阻害剤が、アファチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、カネルチニブ、ペリチニブ、エルロチニブ、PKI - 166、PD158780、および AG 1478 から成る群から選択される、請求項 16 に記載の方法。
- 【請求項 18】 10  
前記少なくとも 1 つの追加の抗癌剤が、VEGF 阻害剤を含む、請求項 10 に記載の方法。
- 【請求項 19】  
前記 VEGF 阻害剤が、抗 VEGF 抗体を含む、請求項 18 に記載の方法。
- 【請求項 20】  
前記抗 VEGF 抗体が、ベパシズマブである、請求項 19 に記載の方法。
- 【請求項 21】  
前記ホルモン不応性乳癌が、エストロゲン受容体陽性 (ER+) である、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の方法。
- 【請求項 22】 20  
エストロゲン受容体拮抗薬およびアロマターゼ阻害剤のいずれか、または両方を同時投与することをさらに含む、請求項 21 に記載の方法。
- 【請求項 23】  
前記エストロゲン受容体拮抗薬が、ラロキシフェン、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、ラソフォキソン (lasofoxone)、トレミフェン、およびフルベストラントから選択され、前記アロマターゼ阻害剤が、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、ホルメスタン、およびファドロゾールから選択される、請求項 22 に記載の方法。
- 【請求項 24】 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 22 に記載の方法。
- 【請求項 25】  
mTOR 阻害剤およびアロマターゼ阻害剤のいずれか、または両方を同時投与することをさらに含む、請求項 21 に記載の方法。
- 【請求項 26】  
前記 mTOR 阻害剤が、テムシロリムス、エベロリムス、シロリムス、およびリダフォロリムスから選択され、前記アロマターゼ阻害剤が、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、ホルメスタン、およびファドロゾールから選択される、請求項 25 に記載の方法。
- 【請求項 27】 40  
前記アロマターゼ阻害剤が、エキセメスタンである、請求項 26 に記載の方法。
- 【請求項 28】  
前記 mTOR 阻害剤が、エベロリムスである、請求項 26 に記載の方法。
- 【請求項 29】  
腫瘍細胞内のエストロゲン受容体のヘレグリン媒介活性化を阻害する方法であって、  
(1) 悪性腫瘍に対して抗エストロゲン療法で治療され、そのような療法に耐性となったヒト患者を選択することであって、前記患者が悪性腫瘍を有し、前記腫瘍が、前記患者が耐性となった後に前記患者から採取された腫瘍生検材料の分析により、エストロゲン受容体陽性でありかつ HER2 を過剰発現し、前記活性化がエストロゲン受容体のリン酸化を含むことと、
- 50

(2) そのように選択された前記患者に、E r b B 2 / E r b B 3 ヘテロ二量体へのヘレグリンの結合を阻害する抗体を投与することであって、前記抗体が、生体外でM C F 7 細胞内のヘレグリン誘発エストロゲン受容体リン酸化を少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、または少なくとも70%阻害するのに十分な濃度である、前記患者の血流中の前記抗体の濃度をもたらず用量で投与され、前記用量での前記投与が前記腫瘍を治療するのに有効であることとを含む、方法。

【請求項30】

前記悪性腫瘍が、乳房、卵巣、肺、または皮膚の腫瘍である、請求項29に記載の方法。

10

【請求項31】

前記H E R 2 の過剰発現が、H E R 2 + + もしくはH E R 2 + + + またはH E R 2 F I S H 陽性を試験する前記腫瘍生検によって示される、請求項29に記載の方法。

【請求項32】

前記抗エストロゲン療法が、エストロゲン受容体遮断剤を用いた治療およびアロマターゼ阻害剤を用いた治療のいずれか、または両方である、請求項29～31のいずれか1項に記載の方法。

【請求項33】

前記投与が、静脈内注射または点滴によるものである、請求項32に記載の方法。

【請求項34】

前記抗体が、抗E r b B 2 抗体である、請求項31～33のいずれか1項に記載の方法。

20

【請求項35】

前記抗体が、抗E r b B 3 抗体である、請求項29～33のいずれか1項に記載の方法。

【請求項36】

前記抗体が、それぞれ配列番号1および2に示されるアミノ酸配列を含むV<sub>H</sub> および/またはV<sub>L</sub> 領域を含む、請求項35に記載の方法。

【請求項37】

前記抗E r b B 3 抗体が、それぞれ配列番号42および43に示されるアミノ酸配列を含むV<sub>H</sub> および/またはV<sub>L</sub> 領域を含む、請求項35に記載の方法。

30

【請求項38】

前記抗体が、抗E r b B 2 / 抗E r b B 3 二重特異性抗体である、請求項29～33のいずれか1項に記載の方法。

【請求項39】

前記二重特異性抗体が、A L M、A 5 - H S A - M L 3 . 9、A 5 - H S A - B 1 D 2、B 1 2 - H S A - B 1 D 2、A 5 - H S A - F 5 B 6 H 2、H 3 - H S A - F 5 B 6 H 2、F 4 - H S A - F 5 B 6 H 2、およびH 3 - H S A - B 1 D 2 から成る群から選択される、請求項38に記載の方法。

【請求項40】

前記抗体の前記投与が、前記腫瘍の成長、侵襲性、および転移のうちの1つ以上を阻害する、請求項29～39のいずれか1項に記載の方法。

40

【請求項41】

エストロゲン受容体拮抗薬およびアロマターゼ阻害剤のいずれか、または両方の同時投与をさらに含む、請求項29～40のいずれか1項に記載の方法。

【請求項42】

前記エストロゲン受容体拮抗薬が、ラロキシフェン、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、ラソフォキシソン、トレミフェン、およびフルベストラントから選択され、前記アロマターゼ阻害剤が、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

50

ル、ホルメスタン、およびファドロゾールから選択される、請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記アロマターゼ阻害剤が、レトロゾールである、請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 4】

エストロゲン受容体のヘレグリン媒介活性化を阻害するための組成物であって、前記阻害が、悪性腫瘍に対して抗エストロゲン療法で治療され、そのような療法に耐性となったヒト患者を選択することに続き、前記患者が悪性腫瘍を有し、前記腫瘍が、前記患者が耐性となった後に前記患者から採取された腫瘍生検材料の分析により、エストロゲン受容体陽性でありかつ E r b B 2 を過剰発現し、前記活性化がエストロゲン受容体のリン酸化を含み、前記組成物が E r b B 2 / E r b B 3 ヘテロ二量体へのヘレグリンの結合を阻害する抗 E r b B 3 抗体を含む、組成物。

10

【請求項 4 5】

エストロゲン受容体のヘレグリン媒介活性化を阻害するための組成物であって、前記阻害が、悪性腫瘍に対して抗エストロゲン療法で治療され、そのような療法に耐性となったヒト患者を選択することに続き、前記患者が悪性腫瘍を有し、前記腫瘍が、前記患者が耐性となった後に前記患者から採取された腫瘍生検材料の分析により、エストロゲン受容体陽性でありかつ E r b B 2 を過剰発現し、前記活性化がエストロゲン受容体のリン酸化を含み、前記組成物が、E r b B 2 に結合して E r b B 2 / E r b B 3 ヘテロ二量体へのヘレグリンの結合を阻害する抗 E r b B 2 抗体を含む、組成物。

20

【請求項 4 6】

前記抗 E r b B 2 抗体が、ペルツズマブである、請求項 4 5 に記載の組成物。

【請求項 4 7】

エストロゲン受容体のヘレグリン媒介活性化を阻害するための組成物であって、前記阻害が、悪性腫瘍に対して抗エストロゲン療法で治療され、そのような療法に耐性となったヒト患者を選択することに続き、前記患者が悪性腫瘍を有し、前記腫瘍が、前記患者が耐性となった後に前記患者から採取された腫瘍生検材料の分析により、エストロゲン受容体陽性でありかつ E r b B 2 を過剰発現し、前記活性化がエストロゲン受容体のリン酸化を含み、前記組成物が E r b B 2 / E r b B 3 ヘテロ二量体へのヘレグリンの結合を阻害する抗 E r b B 2 / 抗 E r b B 3 二重特異性抗体を含む、組成物。

30

【請求項 4 8】

ホルモン不応性エストロゲン受容体陽性癌を治療するための組成物であって、E r b B 2 / E r b B 3 ヘテロ二量体へのヘレグリンの結合を阻害する抗 E r b B 3 抗体を含む、組成物。

【請求項 4 9】

ホルモン不応性エストロゲン受容体陽性癌を治療するための組成物であって、E r b B 2 に結合して E r b B 2 / E r b B 3 ヘテロ二量体へのヘレグリンの結合を阻害する抗 E r b B 2 抗体を含む、組成物。

【請求項 5 0】

エストロゲン受容体拮抗薬およびアロマターゼ阻害剤のいずれか、または両方と同時投与するための、請求項 4 4 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

40

【請求項 5 1】

前記抗 E r b B 2 抗体が、ペルツズマブである、請求項 4 5 に記載の組成物。

【請求項 5 2】

ホルモン不応性エストロゲン受容体陽性癌を治療するための組成物であって、E r b B 2 / E r b B 3 ヘテロ二量体へのヘレグリンの結合を阻害する抗 E r b B 2 / 抗 E r b B 3 二重特異性抗体を含む、組成物。

【請求項 5 3】

前記エストロゲン受容体拮抗薬が、ラロキシフェン、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、ラソフォキソン、トレミフェン、およびフルベストラントから選択され、前記アロマターゼ阻害剤が、エキセメスタ

50

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、ホルメスタン、およびファドロゾールから選択される、請求項 50 に記載の組成物。

【請求項 54】

前記アロマターゼ阻害剤が、レトロゾールである、請求項 53 に記載の組成物。

【請求項 55】

前記二重特異性抗体が、配列番号 44 を含む抗体である、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 56】

前記二重特異性抗体が、配列番号 44 を含む抗体である、請求項 47 または 52 に記載の組成物。

【請求項 57】

mTOR 阻害剤およびアロマターゼ阻害剤のいずれか、または両方と同時投与するための、請求項 44 ~ 59 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 58】

前記 mTOR 阻害剤が、テムシロリムス、エベロリムス、シロリムス、およびリダフォロリムスから選択され、前記アロマターゼ阻害剤が、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、ホルメスタン、およびファドロゾールから選択される、請求項 57 に記載の組成物。

【請求項 59】

前記アロマターゼ阻害剤が、エキセメスタンである、請求項 58 に記載の方法。

【請求項 60】

前記 mTOR 阻害剤が、エベロリムスである、請求項 58 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

背景

女性において、乳癌は、最も一般的な癌の 1 つであり、癌による死亡の 5 番目に一般的な原因である。乳癌の不均質性に起因して、10 年の無進行生存率は、ステージおよび型によって 98% ~ 10% まで広く変動し得る。乳癌の異なる形態は、顕著に異なる生物学の特徴および臨床的挙動を有する場合がある。したがって、患者の乳癌の分類は、治療レジメンを決定するために重要な要素となっている。例えば、組織学的種類およびグレードの分類に加えて、現在、ホルモン受容体または HER2 を標的とするいくつかの治療法が利用可能であるため、現在、乳癌は日常的に、ホルモン受容体（エストロゲン受容体（ER）およびプロゲステロン受容体（PR））の発現、および HER2（ErbB2）の発現について評価されている。他の癌、例えば子宮癌または卵巣癌も同様に特徴付けされ得る。ER および PR はいずれも、核受容体であり（即ち、細胞表面ではなく大部分が細胞核に位置する）、ER および / もしくは PR を直接的または間接的に標的とする小分子阻害剤が開発されている。HER2、すなわちヒト上皮成長因子受容体 2 型は、通常、細胞表面上に位置する受容体であり、HER2 を標的とする抗体が治療薬として開発されている。HER2 は、それ自体で活性化リガンドに結合することができない、EGFR ファミリー（HER1（EGFR）、HER3（ErbB3）、および HER4（ErbB4）も含む）の唯一のメンバーである。したがって、HER2 は、HER3 等の別の EGFR ファミリーメンバーとのヘテロ二量体受容体複合体に組み込まれるときに、受容体として機能するに過ぎない。エストロゲン受容体を発現するとして分類される癌（エストロゲン受容体陽性、「ER+」）は、タモキシフェン等の ER アンタゴニストで治療され得る。同様に、高レベルの HER2 を発現するとして分類される癌は、トラスツズマブ等の抗 HER2 抗体、またはラパチニブ（EGFR チロシンキナーゼも阻害する）等の HER2 活性化受容体チロシンキナーゼ阻害剤もしくは AG879 で治療され得る。

【0002】

タモキシフェンは、数十年にわたって ER+ 乳癌に対する療法として使用されており、現在、ER+ 乳癌の最前線の療法である標準構成成分を代表する。タモキシフェンは、選

10

20

30

40

50

択的エストロゲン受容体修飾物質（例えば、ラロキシフェン、トレミフェン、およびフルベストラント）のクラスのメンバーであり、そのうちタモキシフェン、トレミフェン、およびフルベストラントはエストロゲン受容体拮抗薬であり、ラロキシフェンは骨において作動活性を有し、乳癌および子宮癌において拮抗作用を有する。これらの拮抗薬は、エストロゲン受容体のホルモン活性化を特異的に遮断し、ホルモン不応性になっていないER + 乳癌の治療に有効な治療剤である。例えば、タモキシフェンは、初期の治療において、ER + 乳癌の患者の半分以上において寛解を誘発する。ホルモン受容体遮断の長期間にわたる利用は、長期治療後のホルモン不応性腫瘍特徴を発現する事象により制限される。ほとんどの治療される腫瘍は、タモキシフェン耐性になるという点で最終的にホルモン不応性となる。

10

#### 【0003】

よって、エストロゲン合成を遮断するホルモン拮抗薬およびアロマターゼ阻害剤（例えば、エキセメスタン、アナストロゾール、レトロゾール、アナストロゾール、ボロゾール、ホルメスタン、およびファドロゾール）等の他のホルモン調節薬によるホルモン遮断はER + 腫瘍の進行を遅らせることができるが、そのようなホルモン調節薬に対する耐性の頻繁な発達がホルモン不応性ER + 癌に対して有効な抗癌治療剤の長期的な必要性を生み出している。本開示は、この必要性に対処し、さらなる利益を提供する。

#### 【発明の概要】

#### 【0004】

##### 概要

本明細書において、エストロゲン受容体陽性およびエストロゲン受容体陰性のホルモン不応性乳癌を含むホルモン不応性乳癌（例えば腫瘍）を治療するための方法、ならびにそのような方法において使用することができる薬学的組成物が提供される。本方法および組成物は、少なくとも部分的に、Er b B 3の阻害がホルモン不応性乳癌細胞の成長を抑制することができるという発見に基づく。特に、抗Er b B 3抗体の投与は、ホルモン不応性乳癌細胞の成長を抑制すると考えられる。さらに、今や、Er b B 2 / Er b B 3ヘテロ二量体のヘレグリン活性化が、次いでエストロゲン受容体（のリン酸化をもたらすことにより）を活性化することができることが発見され、これは、ER + 腫瘍におけるホルモン調節薬に対する耐性の発現の一因であると考えられる事象である。よって、本明細書において、ヘレグリンのEr b B 2 / Er b B 3ヘテロ二量体への結合を阻害することにより、エストロゲン受容体の活性化を阻害するための方法および組成物も提供する。そのような方法は、本明細書に記載される1つ以上のエストロゲン受容体調節薬の同時投与と併用して有益に実践され得る。

20

30

#### 【0005】

したがって、ホルモン不応性乳癌の治療用のために、Er b B 3阻害剤の使用（例えば、薬剤の製造用のその使用）が提供される。別の態様では、ホルモン不応性乳癌腫瘍（任意に、エストロゲン受容体陽性ホルモン不応性乳癌腫瘍）の成長を抑制する方法を開示し、本方法は、腫瘍を有効量のEr b B 3阻害剤と接触させることを含む。別の態様では、患者のホルモン不応性乳癌腫瘍（任意に、エストロゲン受容体陽性ホルモン不応性乳癌腫瘍）の成長を抑制する方法が提供され、本方法は、有効量のEr b B 3阻害剤を患者に投与することを含む。さらに別の態様では、患者をホルモン不応性乳癌腫瘍（任意で、エストロゲン受容体陽性ホルモン不応性乳癌腫瘍）に対して治療する方法が提供され、本方法は、有効量のEr b B 3阻害剤を患者に投与することを含む。また別の態様では、患者の乳癌腫瘍を治療する方法が提供され、本方法は、ホルモン不応性乳癌腫瘍（任意に、エストロゲン受容体陽性ホルモン不応性乳癌腫瘍）を有する患者を選択することと、有効量のEr b B 3阻害剤をその患者に投与することとを含む。

40

#### 【0006】

例となる実施形態では、Er b B 3阻害剤は、抗Er b B 3抗体である。例となる抗Er b B 3抗体はAb # 6であり、それぞれ配列番号1および2に示されるアミノ酸配列を含むV<sub>H</sub>および/またはV<sub>L</sub>領域を含む。別の例となる抗Er b B 3抗体は、任意にアミ

50

ノ末端からカルボキシ末端の順で、それぞれ配列番号3～5に示されるV<sub>H</sub> CDR1、2、および3配列と、任意にアミノ末端からカルボキシ末端の順で、それぞれ配列番号6～8に示されるV<sub>L</sub> CDR1、2、および3配列とを含む抗体である。別の実施形態では、抗ErbB3抗体は、それぞれ配列番号42および43に示されるアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖を有する。他の実施形態では、抗ErbB3抗体は、Ab#3（それぞれ配列番号9および10に示されるV<sub>H</sub>およびV<sub>L</sub>配列を含む）、Ab#14（それぞれ配列番号17および18に示されるV<sub>H</sub>およびV<sub>L</sub>配列を含む）、Ab#17（それぞれ配列番号25および26に示されるV<sub>H</sub>およびV<sub>L</sub>配列を含む）、またはAb#19（それぞれ配列番号33および34に示されるV<sub>H</sub>およびV<sub>L</sub>配列を含む）である。別の実施形態では、抗ErbB3抗体の投与は、腫瘍の成長または侵襲性もしくは転移を阻害する。

10

#### 【0007】

別の態様では、本明細書に提供される治療方法は、ErbB3阻害剤ではない少なくとも1つの追加の抗癌剤を患者に同時投与することをさらに含む。一実施形態では、少なくとも1つの追加の抗癌剤は、白金系化学療法薬、タキサン、チロシンキナーゼ阻害剤、セリン/スレオニンタンパク質キナーゼ阻害剤、抗EGFR抗体、抗ErbB2抗体、二重特異性抗ErbB2/ErbB3抗体、およびそれらの組み合わせから成る群から選択される薬剤（複数可）等の少なくとも1つの化学療法薬を含む。

#### 【0008】

別の実施形態では、少なくとも1つの追加の抗癌剤は、抗EGFR抗体またはEGFRシグナル伝達の小分子阻害剤等のEGFR阻害剤を含む。好ましい抗EGFR抗体はセツキシマブを含む。抗EGFR抗体の他の例として、MM-151、Sym004、マツズマブ、パニツムマブ、ニモツズマブ、およびmAb806が挙げられる。例となるEGFRシグナル伝達の小分子阻害剤は、ゲフィチニブを含む。EGFRシグナル伝達の有用な小分子阻害剤の他の例として、アファチニブ、ラパチニブ、カネルチニブ、エルロチニブHCL、ペリチニブ、PKI-166、PD-158780、およびAG 1478が挙げられるが、これらに限定されない。

20

#### 【0009】

さらに別の実施形態では、少なくとも1つの追加の抗癌剤は、血管内皮増殖因子（VEGF）阻害剤を含む。例となるVEGF阻害剤は、ベバシズマブ抗体等の抗VEGF抗体を含む。また別の実施形態では、少なくとも1つの追加の抗癌剤は、エストロゲン受容体拮抗薬およびアロマターゼ阻害剤のいずれか、または両方を含む。エストロゲン受容体拮抗薬の例として、ラロキシフェン、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、ラソフォキシフェン、トレミフェン、およびフルベストラントが挙げられる。アロマターゼ阻害剤の例として、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、ホルメスタン、およびファドロゾールが挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、アロマターゼ阻害剤はレトロゾールである。また別の実施形態では、少なくとも1つの追加の抗癌剤は、ラパマイシンの哺乳類標的（mTOR）阻害剤等のセリン/スレオニンタンパク質キナーゼ阻害剤、ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼ（PI3K）阻害剤、または分裂促進因子活性化キナーゼキナーゼ（MEK）阻害剤を含む。mTOR阻害剤の例として、テムシロリムス、エベロリムス、シロリムス、またはリダフォロリムスが挙げられるが、これらに限定されない。PI3K阻害剤の例として、CAL101およびPX-866が挙げられるが、これらに限定されず、その両方とも現在臨床試験で試験されている。MEK阻害剤の例として、XL518、CI-1040、PD035901、セルメチニブ、およびGSK1120212が挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、少なくとも1つの追加の抗癌剤は、mTOR阻害剤およびアロマターゼ阻害剤のいずれか、または両方を含む。一実施形態では、少なくとも1つの抗癌剤は、エベロリムスおよびエキセメスタンを含む。さらに別の実施形態では、少なくとも1つの追加の抗癌剤は、IGF1R阻害剤を含む。IGF1R阻害剤の例として、ダロツズマブ（

30

40

50

d a l o t u z u m a b )、A M G - 4 7 9、R 1 5 0 7、フィギツムマブ、I M C - A 1 2、X L 2 2 8、B M S - 7 5 4 8 0 7、および M M - 1 4 1 が挙げられる。

【 0 0 1 0 】

一実施形態では、ホルモン不応性乳癌は E R + である。

【 0 0 1 1 】

さらなる態様では、本明細書において、腫瘍細胞内のエストロゲン受容体のヘレグリン媒介活性化を阻害する方法が提供され、前記方法は、1) 悪性腫瘍に対して抗エストロゲン療法で治療され、そのような療法に耐性となったヒト患者を選択することであって、患者が悪性腫瘍を有し、その腫瘍が、患者が耐性となった後に患者から採取された腫瘍生検材料の分析により、エストロゲン受容体陽性であり、かつ H E R 2 を過剰発現し、活性化がエストロゲン受容体のリン酸化を含むことと、2) そのように選択された患者に、E r b B 2 / E r b B 3 ヘテロ二量体へのヘレグリンの結合を阻害する抗体を投与することとを含み、抗体は、生体外で M C F 7 細胞内のヘレグリン誘発エストロゲン受容体リン酸化を少なくとも 20%、少なくとも 30%、少なくとも 40%、少なくとも 50%、少なくとも 60%、または少なくとも 70% 阻害するのに十分な濃度である、患者の血流中の抗体の濃度をもたらす用量で投与され、前記投与量での前記投与は腫瘍を治療するのに有効である。

10

【 0 0 1 2 】

細胞は、生検により E R + および H E R 2 + + もしくは H E R 2 + + + である、あるいは少なくとも 0.02 pg H R G / μ g のタンパク質 (例えば、E L I S A により) を含有する、または H E R 2 F I S H 陽性である腫瘍内に存在し得る。阻害は、E r b B 2 / E r b B 3 ヘテロ二量体へのヘレグリンの結合を阻害する抗体を細胞外流体内に導入することにより達成される。一実施形態では、腫瘍は悪性腫瘍である。

20

【 0 0 1 3 】

治療される腫瘍の種類非限定的な例として、乳癌、卵巣癌、肺癌、または皮膚癌 (例えば、メラノーマ) が挙げられる。

【 0 0 1 4 】

腫瘍は患者内に存在し、血流中に十分な濃度の抗体をもたらすのに有効な抗体の量を患者に投与することにより、抗体が血流中に導入され得る。投与は、静脈内注射または点滴によるものであり得る。一実施形態では、抗体は、抗 H E R 3 (抗 E r b B 3) 抗体、例えば、それぞれ配列番号 1 および 2 に示されるアミノ酸配列を含む V<sub>H</sub> および / または V<sub>L</sub> 領域を有する抗体であり得る。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号 4 2 および 4 3 に示されるアミノ酸配列を含む V<sub>H</sub> および / または V<sub>L</sub> 領域を含む抗 E r b B 3 抗体であり得る。抗体は、抗 H E R 2 (抗 E r b B 2) 抗体、例えば C 6.5、C 6.5 ダイアボディ、またはベルツズマブであり得る。抗体は、抗 E r b B 2 / 抗 E r b B 3 二重特異性抗体であってもよい。s c F v ヒト血清アルブミン (H S A) 複合体であるいくつかの二重特異性抗 E r b B 2 / 抗 E r b B 3 抗体は、米国特許公開第 2 0 1 1 0 0 5 9 0 7 6 号、および P C T 公開第 W O 2 0 0 9 / 1 2 6 9 2 0 号に記載されており、そのそれぞれは、s c F v H S A 複合体であり、本明細書に提供される方法および組成物に使用するのに適している B 2 B 3 - 1 および他の二重特異性抗 E r b B 2 / 抗 E r b B 3 抗体を開示しており、それには、A L M、A 5 - H S A - M L 3.9、A 5 - H S A - B 1 D 2、B 1 2 - H S A - B 1 D 2、A 5 - H S A - F 5 B 6 H 2、H 3 - H S A - F 5 B 6 H 2、F 4 - H S A - F 5 B 6 H 2、および H 3 - H S A - B 1 D 2 が含まれる。一実施形態では、二重特異性抗体は、配列番号 4 4 を含む。他の好適な二重特異性抗 E r b B 2 / 抗 E r b B 3 抗体は、米国特許第 7,332,580 号および第 7,332,585 号に開示され、特許請求されている。好ましくは、抗体の投与は、腫瘍の成長または侵襲性または転移を阻害する。

30

40

【 0 0 1 5 】

したがって、ヘレグリン媒介エストロゲン受容体活性化を阻害するため、およびもしくは代替的にホルモン不応性乳癌 (または卵巣癌、子宮癌、もしくは子宮頸癌等の別のホル

50

モン不応性癌)、または乳癌、卵巣癌、子宮癌、もしくは子宮頸癌等のアロマターゼ耐性エストロゲン受容体陽性癌を治療するためのErBB3阻害剤(例えば、抗ErBB3抗体)または抗ErBB2抗体もしくは二重特異性抗ErBB2/ErBB3抗体(例えば、薬剤を製造するためのその使用)が提供される。さらなる実施形態では、アロマターゼ阻害剤との併用療法で、エストロゲン受容体陽性癌(例えば、乳癌、卵巣癌、子宮癌、もしくは子宮頸癌)の治療に使用するためのErBB3阻害剤、例えば、抗ErBB3抗体もしくは抗ErBB2抗体または二重特異性抗ErBB2/ErBB3抗体(例えば、薬剤を製造するためのその使用)が提供される。そのような併用は、そのような併用で治療された癌におけるホルモン耐性の発現を遅延する、または防止する。さらなる実施形態では、本方法は、エストロゲン受容体拮抗薬およびアロマターゼ阻害剤のいずれか、または両方を同時投与することをさらに含む。さらなる態様では、本明細書において、エストロゲン受容体のヘレグリン媒介活性化を阻害するための組成物が提供され、前記阻害は、悪性腫瘍に対して抗エストロゲン療法で治療され、そのような療法に耐性となったヒト患者を選択することに続き、患者は悪性腫瘍を有し、腫瘍は、患者が耐性となった後に患者から採取された腫瘍生検材料の分析により、エストロゲン受容体陽性であり、かつErBB2を過剰発現し、その活性化はエストロゲン受容体のリン酸化を含み、前記組成物は、ErBB2/ErBB3ヘテロ二量体へのヘレグリンの結合を阻害する抗ErBB3抗体、ErBB2に結合し、ErBB2/ErBB3ヘテロ二量体へのヘレグリンの結合を阻害する抗ErBB2抗体(例えば、ベルツズマブ)を含むか、またはErBB2/ErBB3ヘテロ二量体へのヘレグリンの結合を阻害する抗ErBB2/抗ErBB3二重特異性抗体(例えば、配列番号44(米国特許公開第20110059076号において配列番号16とも称される)を含む抗体)を含む。いくつかの実施形態では、癌は、ホルモン不応性エストロゲン受容体陽性癌である。

#### 【0016】

一実施形態では、これらの組成物のそれぞれは、任意に、エストロゲン受容体拮抗薬およびアロマターゼ阻害剤のうちの一つ以上を含む。エストロゲン受容体拮抗薬の例として、ラロキシフェン、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、ラソフォキシフェン、トレミフェン、およびフルベストラントが挙げられる。アロマターゼ阻害剤の例として、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、ポロゾール、ホルメスタン、およびファドロゾールが挙げられる。例となる実施形態では、アロマターゼ阻害剤はレトロゾールである。

#### 【0017】

別の実施形態では、これらの組成物のそれぞれは、任意に、mTOR阻害剤およびアロマターゼ阻害剤のうちの一つ以上を含む。mTOR阻害剤の例として、テムシロリムス、エベロリムス、シロリムス、またはリダフォロリムスが挙げられる。例となる実施形態では、mTOR阻害剤はエベロリムスである。アロマターゼ阻害剤の例として、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、ポロゾール、ホルメスタン、およびファドロゾールが挙げられる。例となる実施形態では、アロマターゼ阻害剤はエキセメスタンである。

#### 【0018】

別の実施形態では、これらの組成物のそれぞれは、任意に、MEK阻害剤、PI3K阻害剤、およびIGF-1R阻害剤のうちの一つ以上を含む。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0019】

【図1】未処理対照細胞(「C」)、ヘレグリン1(「HRG」)、ベータセルリン(「BTC」)、もしくはエストロゲン(「E2」)で刺激されたMM-121で前処理された細胞(「MM121」)または前処理されなかった細胞からのライセートのゲルのウエスタンブロットの画像を含む。上段のパネルは、リン酸化ErBB3(pErBB3)に特異的な抗体でプローブされたブロットの結果を示し、中段のパネルは、リン酸化(s

er 167およびser 118) エストロゲン受容体 (pER) に特異的な抗体でプローブされたプロットを示し、下段のパネルは、ローディング対照としてグリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ (GAPDH) に特異的な抗体でプローブされたプロットを示す。

【図2】図1の対照(「対照(Con.)」)、ヘレグリン(「HRG」)、ベータセルリン(「BTC」)、ヘレグリン+MM-121(「HRG+MM121」)、およびベータセルリン+MM-121(「BTC+MM121」)レーンのそれぞれにおける関連(pER)バンドの密度測定の結果を示すグラフである。バンド密度はGAPDH密度に対して正規化され、正規化された密度(Y軸)は、X軸上に示される対照および刺激された細胞(MM-121前処理されたものと前処理されないものの両方)について示される。HRGとBTCレーンとの間の矢印は、HRGレーンのpERバンドを示す。

10

【図3】レトロゾール耐性マウス異種移植片モデルにおける時間(X軸-週)に対する腫瘍体積(y軸)を示すグラフである。対照としてのPBS(正方形)、MM-121単独(「MM」、三角形)、レトロゾール単独(「Let」、逆三角形)、およびMM-121とレトロゾールの組み合わせ(MM+Let、ひし形)で処置されたマウスについてのデータが示される。14週目の時点で、レトロゾールマウスは、レトロゾール単独(「Let」、逆三角形)、MM-121単独(「Let MM」、円形)、およびMM-121とレトロゾールの組み合わせ(「Let MM+Let」、星形)の3つの群に分けられた。

20

【発明を実施するための形態】

【0020】

#### 詳細な説明

本明細書において、ホルモン不応性乳癌および他のER+癌、具体的にはHER2を過剰発現するものを治療するための方法が提供される。そのような治療のための薬学的組成物およびそのような治療におけるその使用も提供される。実施例でさらに説明されるように、ErbB3阻害剤、例えば、抗ErbB3抗体、またはヘレグリンのErbB2/ErbB3ヘテロ二量体への結合を阻害することができる他の抗体は、生体内でホルモン不応性乳癌細胞の成長、侵襲性、および転移のうちの一つ以上を抑制することができると考えられる。したがって、ホルモン不応性乳癌(例えば、エストロゲン受容体陽性ホルモン不応性乳癌)の成長、侵襲性、または転移を抑制するための方法および組成物ならびにその使用、ならびに患者のそのような乳癌を、例えばErbB3阻害剤で治療するための方法および組成物が提供される。

30

【0021】

ER+癌は、抗エストロゲン剤を含む療法レジメンの候補を例示する。そのような癌は、ある特定の乳癌、卵巣癌、子宮癌、子宮内膜癌、肺癌、骨癌、脳癌、膀胱癌、肝臓癌、および泌尿生殖器癌を含み得るが、これらに限定されない。

【0022】

癌は、ErbB2遺伝子増幅癌および/またはErbB2発現(HER2+)もしくは過剰発現(HER2++、HER2+++ )癌であり得る。HER2またはNeuとしても知られるErbB2は、その細胞内チロシンキナーゼ活性を介して細胞内シグナル(例えば、リガンド活性化時)を発生する細胞表面膜貫通型受容体タンパク質である。過剰時、そのようなシグナルは、例えば細胞分裂を引き起こすことによって腫瘍形成を促進することができる。ErbB2遺伝子は、乳房、卵巣、子宮内膜、膵臓、結腸直腸、前立腺、唾液腺、皮膚、腎臓、および肺を含むヒト悪性腫瘍の多くの種類で増幅される、および/または過剰発現する。ErbB2過剰発現癌は、ErbB2過剰発現のレベルにより、HER2+++またはHER2++と指定され、HER2+++は、最高レベルのHER2発現を示す。HER2+++およびHER2++の状態は、典型的に、免疫組織化学(IHC)、例えばHerceptest(登録商標)等のイムノアッセイにより決定される。米国病理学会(College of American Pathologists)(CAP)および米国臨床腫瘍学会(American Society of Cl

40

50

inical Oncology) (ASCO) により提供されるガイドラインによると、HER2 陰性と指定される腫瘍は、IHC 試験が染色を示さない、または30%未満の腫瘍細胞において膜染色を示す腫瘍であり、IHC 試験が、膜の一部のみが染色される30%超の腫瘍細胞においてわずかな膜染色をもたらす場合、腫瘍は「HER2」+と指定され、IHC アッセイが30%超の腫瘍細胞において弱または中程度(完全)の染色をもたらす場合、腫瘍は「HER2++」と指定され、IHC 試験が30%超の腫瘍細胞の均一で非常に強い染色をもたらす場合、腫瘍は「HER2+++」と指定される。ErbB2 遺伝子増幅は、例えば、FISH (蛍光原位置ハイブリダイゼーション) によって決定され得、HER2 増幅された癌細胞は、HER2 増幅された3つ以上のHER2 遺伝子コピーを有するものであり、細胞および/または腫瘍は、「FISH 陽性」と称されるHER2 増幅された癌細胞を含む。

10

## 【0023】

定義：

本明細書で使用される「ホルモン不応性乳癌」という用語は、抗ホルモン療法の作用に耐性である乳癌を指す。ホルモン不応性乳癌は、内分泌療法に対して新たに耐性であるか、または治療中に耐性を獲得するかのいずれかであるエストロゲン受容体陽性乳癌である。約25~50%のホルモン受容体陽性乳癌は、内分泌療法に対して新たに耐性であり、本質的に、すべての転移性乳癌は獲得耐性を発現させる。

## 【0024】

本明細書で使用される「エストロゲン受容体陽性」(ER+)という用語は、腫瘍細胞が、エストロゲン受容体(ER)について陽性(即ち、従来の病理組織学的方法を使用して)のスコアを取る腫瘍(例えば、癌)、通常、乳房腫瘍を指す。CAPおよびASCOにより提供される推奨によると、腫瘍は、試験された(例えば免疫組織化学により)少なくとも1%の腫瘍細胞がER陽性のスコアを取る場合、ER+である。

20

## 【0025】

本明細書で互換的に使用される、「ErbB3」および「HER3」という用語は、米国特許第5,480,968号に記載される、ヒトErbB3タンパク質を指す。

## 【0026】

本明細書で互換的に使用される、「ErbB2」、「HER2」、および「HER2受容体」という用語は、ヒトneu癌遺伝子のタンパク質生成物を指し、ErbB2癌遺伝子またはHER2癌遺伝子とも称される。

30

## 【0027】

本明細書で使用される「ErbB3阻害剤」という用語は、ErbB3の活性を阻害、下方調節、抑制、または下方制御する治療薬を含むことが意図される。本用語は、小分子阻害剤等の化学化合物、および抗体、干渉RNA(sRNA、siRNA)、可溶性受容体等の生物学的作用物質を含むことが意図される。例となるErbB3阻害剤は、抗ErbB3抗体である。

## 【0028】

本明細書で使用される「抗体」は、免疫グロブリン遺伝子または免疫グロブリン遺伝子のフラグメントによって実質的にコードされる結合ドメインを含む、1つ以上のポリペプチドからなるタンパク質であり、このタンパク質は、抗原に免疫特異的に結合する。認識される免疫グロブリン遺伝子には、 $\kappa$ 、 $\lambda$ 、 $\mu$ 、 $\delta$ 、および $\alpha$ 、および $\mu$ 定常領域遺伝子、ならびに無数の免疫グロブリン可変領域遺伝子が含まれる。軽鎖は、 $\kappa$ 、 $\lambda$ 、または $\mu$ のいずれかに分類される。重鎖は、 $\mu$ 、 $\delta$ 、 $\alpha$ 、または $\beta$ に分類され、それらは次いで、それぞれ、IgG、IgM、IgA、IgD、およびIgEの免疫グロブリンクラスを定義する。典型的な免疫グロブリン構造単位は、2つの同一の対のポリペプチド鎖から成る四量体を含み、各対は、1つの「軽」鎖(約25kD)および1つの「重」鎖(約50~70kD)を含む。「V<sub>L</sub>」および「V<sub>H</sub>」は、それぞれこれらの軽鎖および重鎖の可変領域を指す。

40

## 【0029】

50

抗体は、無傷の免疫グロブリン、ならびにそれらの抗原結合フラグメントを含み、それらは、様々なペプチダーゼでの消化によって産生されるか、または化学的に、もしくは組換えDNA発現技法を使用して、デノボ合成されてもよい。そのようなフラグメントには、例えば、 $F(ab)_2$  二量体およびFab単量体が含まれる。有用な抗体には、単鎖抗体（単一のポリペプチド鎖として存在する抗体）、例えば、単鎖Fv抗体（scFv）が含まれ、ここでは $V_H$ 鎖および $V_L$ 鎖と一緒に結合されて（直接またはペプチドリンカーを介して）、連続ポリペプチドを形成する。

#### 【0030】

「免疫特異的」または「免疫特異的に」とは、免疫グロブリン遺伝子または免疫グロブリン遺伝子のフラグメントによって実質的にコードされるドメインを介して、目的とするタンパク質の1つ以上のエピトープに結合するが、抗原分子の混合集団を含有する試料において、他の分子を実質的に認識および結合しない抗体を指す。典型的には、抗体は、表面プラズモン共鳴アッセイまたは細胞結合アッセイによって測定される、50 nMを超えない値の $K_d$ で、同種抗原に免疫特異的に結合する。そのようなアッセイの使用は、本技術分野でよく知られており、実施例3で説明されている。

10

#### 【0031】

「抗Erbb3抗体」は、Erbb3の細胞外ドメインに免疫特異的に結合する抗体であり、「抗Erbb2抗体」は、Erbb2の細胞外ドメインに免疫特異的に結合する抗体である。抗体は、単離抗体であってもよい。Erbb3またはErbb2へのそのような結合は、表面プラズモン共鳴アッセイまたは細胞結合アッセイによって測定して、50 nMを超えない値の $K_d$ を呈する。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、ヘレグリンのErbb2/Erbb3ヘテロ二量体への結合を阻害する抗Erbb2抗体である。EGF様リガンドには、EGF、TGF、セルリン、ヘパリン結合上皮成長因子、プレグリン、エビゲン、エビレグリン、およびアンフィレグリンが含まれ、典型的には、Erbb1に結合し、Erbb1のErbb3とのヘテロ二量化を誘導する。

20

#### 【0032】

本明細書で使用される「二重特異性抗体」という用語は、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に免疫特異的結合を呈し、第2の結合部位は、第1とは明確に異なる第2の抗原またはエピトープに免疫特異的結合を呈する。抗Erbb3/抗Erbb2二重特異性抗体は、1つがErbb3の外部ドメインに免疫特異的に結合し、もう一方がErbb2の外部ドメインに免疫特異的に結合する、2つの結合部位を含む抗体である。

30

#### 【0033】

本明細書で使用される「EGFR阻害剤」または「EGFRシグナル伝達の阻害剤」という用語は、EGFRシグナル伝達活性を阻害、下方調節、抑制、または下方制御する治療薬を含むことが意図される。本用語は、小分子阻害剤（例えば、小分子チロシンキナーゼ阻害剤）等の化学化合物、および抗体、干渉RNA（shRNA、siRNA）、可溶性受容体等の生物学的作用物質を含むことが意図される。

40

#### 【0034】

本明細書で使用される「VEGF阻害剤」という用語は、VEGFシグナル伝達活性を阻害、下方調節、抑制、または下方制御する治療薬を含むことが意図される。本用語は、小分子阻害剤（例えば、小分子チロシンキナーゼ阻害剤）等の化学化合物、および抗体、干渉RNA（shRNA、siRNA）、可溶性受容体等の生物学的作用物質を含むことが意図される。

#### 【0035】

本明細書で使用される「mTOR阻害剤」という用語は、ラパマイシンの哺乳類標的（mTOR）を阻害、下方調節、抑制、または下方制御する治療薬を含むことが意図される。本用語は、小分子阻害剤（例えば、小分子セリン/トレオニンキナーゼ阻害剤）等の化学化合物、および抗体、干渉RNA（shRNA、siRNA）、可溶性受容体等の生物

50

学的作用物質を含むことが意図される。

【0036】

本明細書で使用される「MEK阻害剤」という用語は、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼキナーゼ(MEK)を阻害、下方調節、抑制、または下方制御する治療薬を含むことが意図される。本用語は、小分子阻害剤(例えば、小分子セリン/トレオニンキナーゼ阻害剤)等の化学化合物、および抗体、干渉RNA(shRNA、siRNA)、可溶性受容体等の生物学的作用物質を含むことが意図される。

【0037】

本明細書で使用される「PI3K阻害剤」という用語は、ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼ(PI3K)を阻害、下方調節、抑制、または下方制御する治療薬を含むことが意図される。本用語は、小分子阻害剤(例えば、小分子セリン/トレオニンキナーゼ阻害剤)等の化学化合物、および抗体、干渉RNA(shRNA、siRNA)、可溶性受容体等の生物学的作用物質を含むことが意図される。

10

【0038】

本明細書で同義に使用する「抑制する」、「抑制」、「阻害する」、および「阻害」という用語は、活性の完全遮断を含む、生物活性(例えば、腫瘍細胞成長)のあらゆる統計的に有意な減少を指す。例えば、「阻害」は、生物活性の約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または100%の減少を指し得る。

【0039】

「患者」という用語は、予防的または治療的処置のいずれかを受けるヒトまたは他の哺乳動物を含む。

20

【0040】

本明細書で使用される「治療する」、「治療している」、および「治療」という用語は、本明細書に記載される治療または予防措置を指す。「治療」の方法は、疾患もしくは障害または再発疾患もしくは障害の1つ以上の症状を治癒するか、遅延させるか、重症度を低減させるか、または改善するために、あるいはそのような治療の不在下で予期されるものを超えて患者の生存期間を延長するために、患者、例えば、ホルモン不応性乳癌腫瘍を有する患者への、本明細書に記載されるErbb3阻害剤等のErbb3阻害剤の投与を用いる。

【0041】

本明細書で使用される「有効量」という用語は、患者に投与されるとき、ホルモン不応性乳癌の治療、予後、または診断に影響を及ぼすのに十分なErbb3阻害剤、例えば、抗Erbb3抗体等の作用物質の量を指す。治療有効量は、治療される患者および病状、患者の体重および年齢、病状の重症度、投与方法等によって異なり、当業者が容易に決定することができる。投与の用量は、例えば、本明細書に提供される抗体またはその抗原結合部分の約1ng~約10,000mg、約5ng~約9,500mg、約10ng~約9,000mg、約20ng~約8,500mg、約30ng~約7,500mg、約40ng~約7,000mg、約50ng~約6,500mg、約100ng~約6,000mg、約200ng~約5,500mg、約300ng~約5,000mg、約400ng~約4,500mg、約500ng~約4,000mg、約1μg~約3,500mg、約5μg~約3,000mg、約10μg~約2,600mg、約20μg~約2,575mg、約30μg~約2,550mg、約40μg~約2,500mg、約50μg~約2,475mg、約100μg~約2,450mg、約200μg~約2,425mg、約300μg~約2,000、約400μg~約1,175mg、約500μg~約1,150mg、約0.5mg~約1,125mg、約1mg~約1,100mg、約1.25mg~約1,075mg、約1.5mg~約1,050mg、約2.0mg~約1,025mg、約2.5mg~約1,000mg、約3.0mg~約975mg、約3.5mg~約950mg、約4.0mg~約925mg、約4.5mg~約900mg、約5mg~約875mg、約10mg~約850mg、約20mg~約825mg、約30mg~約800mg、約40mg~約775mg、約50mg~約750mg、約10

30

40

50

0 mg ~ 約 725 mg、約 200 mg ~ 約 700 mg、約 300 mg ~ 約 675 mg、約 400 mg ~ 約 650 mg、約 500 mg、または約 525 mg ~ 約 625 mg の範囲であることができる。投薬は、例えば、毎週、10日間毎、2週間毎、18日間毎、3週間毎、4週間毎、5週間毎、または6週間毎であってもよい。投薬レジメンは、最適な治療応答を提供するように調整されてもよい。有効量は、ErbB3阻害剤のいかなる毒作用または有害作用（副作用）も最小化され、かつ/または有益な効果が上回る量でもある。MM-121の場合、正確に、または約6 mg/kgもしくは12 mg/kgを毎週、または12 mg/kgまたは24 mg/kgを隔週静脈内投与してもよい。MM-111の場合、投薬は、正確に、または約y mg/kgの初期負荷量、および正確に、または約z mg/kgの後続の維持量で、正確に、または約x日毎に静脈内投与されてもよく、ここで、x、y、およびzは、7、25、および20、または10、40および30、または14、60、および44、または18、90、および75、または21、120、および105である。さらなる好ましい投薬レジメンは、以下に説明される。

10

#### 【0042】

「抗癌剤」および「抗腫瘍薬」という用語は、癌性増殖等の悪性腫瘍を治療するために使用される薬物を指す。薬物療法は、単独で、または外科手術もしくは放射線療法等の他の治療と組み合わせて使用されてもよい。

#### 【0043】

「治療的相乗効果」とは、治療薬の併用による患者の治療がその適量で使用される併用のそれぞれ個々の組成成分によって達成される成果より治療的に優れた成果を表す事象を指す（T. H. Corbett et al., 1982, Cancer Treatment Reports, 66, 1187）。本内容において、治療的に優れた成果とは、それぞれの組成成分が個々の構成成分として投与されるときと同じ用量で併用（複数可）で投与されるとき、患者がa) 併用の個々の組成成分が併用と同じ用量で単剤療法としてそれぞれ投与されるのと等しいか、もしくはそれより優れた治療利益を受けながら、より少ない有害事象の発生を呈するか、またはb) 併用のそれぞれ個々の組成成分による治療よりも優れた治療利益を受けながら、用量制限毒性を呈さないかのいずれかであることである。異種移植片モデルにおいて、組成成分のそれぞれが一般にその個々の最大耐量を超えない用量で存在する、その最大耐量で使用される併用は、併用の投与によって達成された腫瘍成長の減少が、組成成分が単独で投与されるときに最善組成成分の腫瘍成長の減少の値よりも優れているときに治療的相乗効果を表す。

20

30

#### 【0044】

よって、併用では、そのような併用の構成成分は、抗ErbB3抗体による単剤療法または抗体療法不在の化学療法（複数可）による治療と比較して、脾臓の腫瘍成長の抑制に対して付加的または超付加的効果を有する。「付加的」とは、それぞれ個々の構成成分による単剤療法によって達成された最善の別個の結果より程度（例えば、腫瘍分裂指数もしくは腫瘍成長の減少の程度、あるいは腫瘍縮小または無症状もしくは症状減少期間の頻度および/または持続期間の程度）が大きい結果を意味し、一方、「超付加的」とは、程度がそのような別個の結果の総和を超える結果を示すために使用される。一実施形態では、付加的効果は、脾臓の腫瘍成長の減速または停止として測定される。付加的効果は、例えば、脾臓腫瘍の大きさの減少、腫瘍分裂指数の減少、経時的な転移性病巣の数の減少、全体的な応答速度の増加、または平均もしくは全体的な生存期間の増加としても測定することができる。

40

#### 【0045】

治療上の処置の有効性を定量化することができる非限定的な測定の例の1つは、以下の式によって決定される、log10細胞死滅を計算することによる。

$$\log_{10} \text{細胞死滅} = TC(\text{日数}) / 3.32 \times Td$$

式中、TCは、細胞成長の遅延を表し、治療群（T）の腫瘍および対照群（C）の腫瘍が、既定値（例えば、1 gまたは10 mL）に到達するまでの平均時間（日数）であり、Tdは、対照動物において腫瘍の体積を二倍にするのに必要な時間（日数）を表す。

50

この評価基準を適用するとき、 $\log_{10}$ 細胞死滅が0.7以上である場合、生成物は活性であると見なされ、 $\log_{10}$ 細胞死滅が2.8を超える場合、生成物は非常に活性であると見なされる。この評価基準を用いて、組成成分のそれぞれが一般にその最大耐量以下の用量で存在する、その独自の最大耐量で使用される併用は、 $\log_{10}$ 細胞死滅が、単独で投与されるときに最善組成成分の $\log_{10}$ 細胞死滅の値よりも大きい場合に治療相乗効果を呈する。典型的な場合では、併用の $\log_{10}$ 細胞死滅は、併用の最善組成成分の $\log_{10}$ 細胞死滅の値を、少なくとも0.1 $\log_{10}$ 細胞死滅、少なくとも0.5 $\log_{10}$ 細胞死滅、または少なくとも1.0 $\log_{10}$ 細胞死滅を超える。様々な態様および実施形態が、以下の小節でさらに詳述される。

#### 【0046】

##### I. Erbb3阻害剤

本明細書でさらに詳述されるように、本明細書に提供される方法および組成物は、1つ以上のErbb3阻害剤の使用を伴う。

#### 【0047】

一実施形態では、Erbb3阻害剤は、抗Erbb3抗体、例えば、モノクローナル抗体である。有用な抗Erbb3抗体（またはそれに由来するV<sub>H</sub>/V<sub>L</sub>ドメイン）は、当該技術分野に周知の方法を使用して作製することができる。別の方法としては、当該技術分野が認識する抗Erbb3抗体が使用され得る。例えば、米国特許第7,846,440号に記載されるAb#3、Ab#14、Ab#17、Ab#19を使用することができる。Erbb3への結合に関して、これらの抗体のいずれかと競合する抗体も使用することができる。使用することができる、さらなる当該技術分野が認識する抗Erbb3抗体は、米国特許第7,285,649号、米国特許第20200310557号、米国特許第20100255010号に開示されるもの、ならびに抗体IB4C3および2D1D12 (U3 Pharma Ag) (そのいずれも、例えば、米国特許第20040197332号に記載されており、ハイブリドーマ細胞系DSM ACC2527またはDSM ACC2517 (DSMZに堆積される)により生成される)、米国特許第7,705,130号に記載されるAMG888 (U3-1287-U3 Pharma Ag and Amgen)と称される抗Erbb3抗体、および米国特許第5,968,511号に記載されるモノクローナル抗体8B8 (ATCC (登録商標) HB-12070 (商標))、ならびに米国特許公開第20110256154号に記載されるAV-203 (Aveo Pharmaceuticals)と称される抗Erbb3抗体を含む。他の有用な抗Erbb3抗体は、二重特異性抗体の内容で当該技術分野において開示されている (例えば、国際公開第2009126920号のB2B3-1またはB2B3-2、ならびに米国特許第7,846,440号、米国特許第20090291085号、米国特許第20100056761号、および米国特許第20100266584号に記載されるものを参照)。例となる抗Erbb3モノクローナル抗体は、現在第II相臨床試験が行われている完全ヒト抗Erbb3抗体であるMM-121を含む。MM-121は、PCT公開第WO2008/100624号および米国第7,846,440号にさらに記載されており、それぞれ配列番号1および2に示されるV<sub>H</sub>およびV<sub>L</sub>配列を含む。MM-121は、米国特許第7,846,440号において、「Ab#6」と称される。あるいは、抗Erbb3モノクローナル抗体は、Erbb3への結合に関して、MM-121と競合する抗体である。別の実施形態では、抗Erbb3抗体は、それぞれ配列番号3~5 (V<sub>H</sub>CDR1、2、3) および6~8 (V<sub>L</sub>CDR1、2、3) に示されるMM-121のV<sub>H</sub>およびV<sub>L</sub>CDR配列を含む抗体である。別の実施形態では、抗Erbb3抗体は、それぞれ配列番号42および43に示されるアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖を有する。抗Erbb3抗体の他の例として、Ab#3、Ab#14、Ab#17、およびAb#19が挙げられ、国際公開第2008/100624号においてもさらに説明され、それぞれ配列番号9および10、17および18、25および26、ならびに33および34において示される、V<sub>H</sub>およびV<sub>L</sub>配列を有する。別の実施形態では、抗Erbb3抗体は、Ab#3のV<sub>H</sub>およびV<sub>L</sub>CDR配列 (それぞれ配列番号11~13および

10

20

30

40

50

14～18において示される)を含む抗体であるか、またはAb#14のV<sub>H</sub>およびV<sub>L</sub> CDR配列(それぞれ配列番号19～21および22～24において示される)を含む抗体であるか、またはAb#17のV<sub>H</sub>およびV<sub>L</sub> CDR配列(それぞれ配列番号27～29および30～32において示される)を含む抗体であるか、またはAb#19のV<sub>H</sub>およびV<sub>L</sub> CDR配列(それぞれ配列番号35～37および38～40において示される)を含む抗体である。

#### 【0048】

あるいは、抗Erbb3抗体は、配列番号41の残基92～104を含むヒトErbb3のエピトープに結合するモノクローナル抗体またはその抗原結合部分であり、Erbb3を発現する癌細胞の増殖の阻害を特徴とする。癌細胞は、MALME-3M細胞、AdrR細胞、またはACHN細胞であり得、増殖は、対照と比較して、少なくとも10%減少され得る。さらなる実施形態では、この単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合部分が、配列番号41の残基92～104および129を含むエピトープに結合する。

10

#### 【0049】

さらに別の実施形態では、抗Erbb3抗体は、2つ以上の抗Erbb3抗体の混合物またはカクテルを含むことができ、それぞれ、Erbb3上の異なるエピトープに結合する。一実施形態では、混合物またはカクテルは、3つの抗Erbb3抗体を含み、それぞれ、Erbb3上の異なるエピトープに結合する。

20

#### 【0050】

別の実施形態では、Erbb3阻害剤は、Erbb3の発現または活性を阻害する、RNA分子等の核酸分子を含む。Erbb3のRNAアンタゴニストは、本技術分野において説明されている(例えば、米国特許出願公開第20080318894号を参照のこと)。さらに、Erbb3の発現および/または活性を特異的に阻害する、shRNAまたはsiRNA等のErbb3に特異的な干渉RNAが、本技術分野において説明されている。

#### 【0051】

さらに別の実施形態では、Erbb3阻害剤は、Erbb3経路を介するシグナル伝達を阻害する可溶性形態のErbb3受容体を含む。そのような可溶性Erbb3分子は、本技術分野において説明されている(例えば、それぞれMaibleらの米国特許第7,390,632号、米国特許第7,638,303号、および米国特許第7,638,302号、ならびにZhouの米国特許第7,919,098号を参照のこと)。

30

#### 【0052】

##### II. 抗Erbb2抗体

本明細書で提供される方法および組成物は、ヘレグリンのErbb2/Erbb3ヘテロ二量体への結合を阻害することができる1つ以上の抗Erbb2抗体の使用に関し得る。好適な抗Erbb2抗体は、米国特許第5,977,322号に記載されるC6.5(および多数のその誘導体)、ならびに米国特許第6,054,297号に記載されるトラスツズマブまたは米国特許第6,949,245号に記載されるペルツズマブを含む。

40

#### 【0053】

##### III. 二重特異性抗体

本明細書で提供される方法および組成物は、1つ以上の二重特異性抗体、好ましくはヘレグリンのErbb2/Erbb3ヘテロ二量体への結合を阻害することができるものの使用に関し得る。そのような二重特異性抗体は、米国特許第7,332,580に記載されるALM、ならびに米国特許出願公開第20110059076号およびPCT公開第WO2009/126920号に記載されるA5-HSA-ML3.9、A5-HSA-B1D2、B12-HSA-B1D2、A5-HSA-F5B6H2、H3-HSA-F5B6H2、F4-HSA-F5B6H2、およびH3-HSA-B1D2を含み、それぞれは、本明細書に記載されるように、mHSAを含むもの等の変異形態を有する。一実施形態では、二重特異性抗体は、配列番号44を含む。

50

## 【 0 0 5 4 】

## I V . 方法

一態様では、ホルモン不応性乳癌の治療のための薬剤を製造するために、E r b B 3 阻害剤の使用が提供され、ある実施形態では、乳癌は、エストロゲン受容体陽性ホルモン不応性乳癌である。

## 【 0 0 5 5 】

別の態様では、ホルモン不応性乳癌細胞（任意に、E R + ホルモン不応性乳癌細胞）の成長を抑制する方法が提供され、本方法は、該細胞を有効量の E r b B 3 阻害剤と接触させることを含む。

## 【 0 0 5 6 】

別の態様では、患者におけるホルモン不応性乳癌腫瘍（任意で、E R + ホルモン不応性乳癌腫瘍）の成長を抑制する方法が提供され、本方法は、有効量の E r b B 3 阻害剤を患者に投与することを含む。

## 【 0 0 5 7 】

また別の態様では、患者の乳癌腫瘍（任意に、エストロゲン受容体陽性のホルモン不応性乳癌腫瘍）を治療する方法が提供され、本方法は、

ホルモン不応性乳癌腫瘍を有する患者を選択することと、

その患者に有効量の E r b B 3 阻害剤を投与することと、を含む。

## 【 0 0 5 8 】

別の態様では、ホルモン不応性乳癌腫瘍を有する患者は、係属中の国際出願第 P C T / U S 2 0 0 9 / 0 5 4 0 5 1 号に開示される選択方法の使用によってさらに選択された患者である。

## 【 0 0 5 9 】

E r b B 3 阻害剤で治療されるホルモン不応性乳癌は、E r b B 1 ( E G F R )、E r b B 3、およびヘレグリン ( H R G ) を同時発現し得る。E G F R および H R G の発現は、抗 E G F R 抗体、抗 E r b B 3 抗体、または抗 H R G 抗体を用いて、R T - P C R または標準免疫アッセイ技法、例えば、E L I S A アッセイ、ホルマリン固定されたパラフィン包埋組織（例えば、組織学的評価のために日常的に処理された乳癌組織）の免疫組織化学的染色によって識別することができる。本明細書の開示に従う治療に好ましい腫瘍のさらなる特徴は、P C T 出願第 P C T / U S 2 0 0 9 / 0 5 4 0 5 1 号に対する優先権を主張する、係属中の米国特許公開第 2 0 1 1 0 0 2 7 2 9 1 号において説明されている。

## 【 0 0 6 0 】

一実施形態では、患者に投与される E r b B 3 阻害剤は、抗 E r b B 3 抗体である。例となる抗 E r b B 3 抗体は、それぞれ配列番号 1 および 2 に示される V<sub>H</sub> および V<sub>L</sub> 配列を含む M M - 1 2 1、またはそれぞれ配列番号 3 ~ 5 に示される V<sub>H</sub> C D R 1、2、および 3 配列、ならびにそれぞれ配列番号 6 ~ 8 に示される、V<sub>L</sub> C D R 1、2、および 3 配列（すなわち、M M - 1 2 1 の V<sub>H</sub> および V<sub>L</sub> C D R）を含む抗体である。さらなる非限定的な例となる抗 E r b B 3 抗体および E r b B 3 阻害剤の他の形態は、上の小節 I に詳述される。

## 【 0 0 6 1 】

E r b B 3 阻害剤は、患者への阻害剤の効果的な送達に好適な任意の経路によって、患者に投与することができる。例えば、多くの小分子阻害剤は、経口投与に好適である。抗体および他の生物学的作用物質は、典型的には、非経口的、例えば、静脈内、腹腔内、皮下、または筋肉内投与される。本明細書に提供される方法における使用に好適な様々な投与経路、用量、および薬学的製剤が、以下でさらに詳述される。

## 【 0 0 6 2 】

さらなる態様では、本明細書に記載される方法は、エストロゲン受容体のヘレグリン媒介活性化リン酸化を阻害する（例えば、少なくとも部分的な遮断）方法を含む。これらの方法は、そのようなリン酸化を阻害するための、ヘレグリンの E r b B 2 / E r b B 3 ヘテロ二量体への結合を阻害することができる 1 つ以上の抗体の使用に関する。ある実施形

10

20

30

40

50

態では、そのような方法は、エストロゲン受容体拮抗薬およびアロマトラーゼ阻害剤を含むホルモン調節薬の任意の同時投与をさらに含む。

【0063】

V. 薬学的組成物

別の態様では、本明細書に開示される方法において使用することができる薬学的組成物、すなわち、ホルモン不応性乳癌腫瘍を治療するための薬学的組成物が提供される。

【0064】

一実施形態では、ホルモン不応性乳癌を治療するための薬学的組成物は、ErbB3阻害剤および薬学的担体を含む。ErbB3阻害剤を、薬学的担体とともに、薬学的組成物に製剤化することができる。さらに、薬学的組成物は、例えば、ホルモン不応性乳癌腫瘍の患者を治療するための組成物の使用に関する指示を含んでもよい。

10

【0065】

一実施形態では、組成物中のErbB3阻害剤は、抗ErbB3抗体、例えば、MM-121、またはErbB3の免疫特異的結合を提供するように、MM-121に存在するV<sub>H</sub>およびV<sub>L</sub> CDRと同一の相対的順序で抗体内に位置するMM-121のV<sub>H</sub>およびV<sub>L</sub> CDRを含む抗体である。さらなる非限定的な例となる抗ErbB3抗体およびErbB3阻害剤の他の形態は、上の小節Iに詳述される。

【0066】

本明細書で使用される「薬学的に許容される担体」は、任意およびすべての溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤、緩衝剤、ならびに生理学的に相溶性の他の賦形剤を含む。好ましくは、担体は、非経口、経口、または局所投与に好適である。投与経路に応じて、活性化合物、例えば、小分子または生物学的作用物質は、酸作用および化合物を不活性化し得る他の自然条件から化合物を保護するように、材料でコーティングされてもよい。

20

【0067】

薬学的に許容される担体は、滅菌水溶液または分散液、および滅菌注入溶液または分散液の即時調製の滅菌粉末、ならびに錠剤、丸剤、カプセル等の調製の従来の賦形剤を含む。薬学的に活性な物質を製剤化するためのそのような媒体および作用物質の使用は、本技術分野で既知である。任意の従来の媒体または作用物質が、活性化合物と適合しない場合を除いて、本明細書に提供される薬学的組成物におけるそれらの使用が企図される。補助的な活性化合物を組成物に組み込むこともできる。

30

【0068】

薬学的に許容される担体は、薬学的に許容される抗酸化剤を含むことができる。薬学的に許容される抗酸化剤の例として、(1)水溶性抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸、塩酸システイン、重硫酸ナトリウム、メタ重硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム等、(2)油溶性抗酸化剤、例えば、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、トコフェロール等、および(3)金属キレート剤、例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ソルビトール、酒石酸、リン酸等が挙げられる。

【0069】

本明細書に提供される薬学的組成物に用いることができる好適な水性および非水性担体の例として、水、エタノール、ポリオール(グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等)、およびそれらの好適な混合物、ならびにオレイン酸エチル等の注入可能な有機エステルが挙げられる。必要な場合に、例えば、レシチン等のコーティング材料の使用によって、分散剤の場合、必要とされる粒径の維持によって、および界面活性剤の使用によって、適切な流動性を維持することができる。多くの場合、組成物中に等張剤、例えば、糖類、マンニトール等のポリアルコール、ソルビトール、または塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注入可能な組成物の長期吸収は、吸収を遅延させる作用物質、例えば、モノステアリン酸塩およびゼラチンを組成物中に含めることによってもたらされ得る。

40

50

## 【0070】

これらの組成物は、保存剤、湿潤剤、乳化剤、および分散剤等の機能的賦形剤も含有してもよい。

## 【0071】

治療組成物は、典型的には、製造および保管の条件下で滅菌であり、非発熱性であり、かつ安定していなければならない。該組成物を、溶液、マイクロエマルジョン、リポソーム、または高い薬物濃度に好適な他の秩序構造として製剤化することができる。

## 【0072】

滅菌注入溶液を、上に列挙される成分の1つまたは組み合わせとともに、適切な溶媒中に必要な量の活性化化合物を組み込み、必要に応じて、その後に滅菌、例えば、精密濾過することによって調製することができる。概して、分散液は、基本的な分散媒体および上に列挙されるもののうち必要とされる他の成分を含有する滅菌媒体に活性化化合物を組み込むことによって調製される。滅菌注入溶液を調製するための滅菌粉末の場合、好ましい調製方法は、事前に滅菌濾過されたその溶液から、活性成分に加えて、任意のさらなる所望の成分の粉末を産生する、真空乾燥およびフリーズドライ（凍結乾燥）を含む。活性剤（複数可）は、滅菌条件下で、追加の薬学的に許容される担体（複数可）および必要とされる任意の保存剤、緩衝剤、または推進剤と混合されてもよい。

10

## 【0073】

微生物の存在の防止を、上記の滅菌手順、ならびに様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、ソルビン酸フェノール等の包含によって確実にすることができる。糖類、塩化ナトリウム等の等張剤を組成物に含むことも望ましくあり得る。さらに、注入可能な薬学的形態の長期吸収は、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチン等の吸収を遅延させる作用物質の包含によってもたらされ得る。

20

## 【0074】

E r b B 3 阻害剤を含む薬学的組成物を、単独または併用療法で投与することができる。例えば、併用療法は、E r b B 3 阻害剤および少なくとも1つ以上の追加の治療薬、例えば、以下の小節IVでさらに詳述される本技術分野において既知の1つ以上の化学療法薬を含む、本明細書に提供される組成物を含んでもよい。薬学的組成物は、放射線療法および/または外科手術と併せて投与することもできる。

## 【0075】

投薬レジメンは、最適な所望の応答（例えば、治療応答）を提供するように調製される。例えば、単一のボーナスが投与されてもよく、いくつかの分割用量が長期間かけて投与されてもよく、または治療状況の要件によって示されるように、用量を比例的に増減させてもよい。

30

## 【0076】

抗体投与の例となる用量範囲は、10～1000mg（抗体）/kg（患者の体重）、10～800mg/kg、10～600mg/kg、10～400mg/kg、10～200mg/kg、30～1000mg/kg、30～800mg/kg、30～600mg/kg、30～400mg/kg、30～200mg/kg、50～1000mg/kg、50～800mg/kg、50～600mg/kg、50～400mg/kg、50～200mg/kg、100～1000mg/kg、100～900mg/kg、100～800mg/kg、100～700mg/kg、100～600mg/kg、100～500mg/kg、100～400mg/kg、100～300mg/kg、および100～200mg/kgを含む。例となる投薬スケジュールは、3日毎に1回、5日毎に1回、7日毎に1回（すなわち、週に1回）、10日毎に1回、14日毎に1回（すなわち、2週間毎に1回）、21日毎に1回（すなわち、3週間毎に1回）、28日毎に1回（すなわち、4週間毎に1回）、および1ヶ月に1回を含む。

40

## 【0077】

投与の容易さおよび用量の均一性のために、非経口製剤を単位用量形態で製剤化することが有利であり得る。本明細書で使用される単位用量形態は、治療される患者の単一用量

50

に適した物理的に個別の単位を指し、各単位は、任意の必要とされる薬学的担体に関連して所望の治療効果をもたらすように計算された既定量の活性薬剤を含有する。単位用量形態の仕様は、(a) 活性化合物の固有の特性および達成される特定の治療効果、ならびに (b) 個人における感受性を治療するためにそのような活性化合物を配合する技術に固有の制限によって決定され、それらに直接依存する。

【0078】

本明細書に開示される薬学的組成物中の活性成分の実際の用量レベルは、患者に有害になることなく、所望の治療応答を達成するために特定の患者、組成、および投与方法に有効な量の活性成分を得るように変化させてもよい。投与の文脈において本明細書で使用される「非経口」とは、腸内および局所投与以外の投与方法、通常、注入による投与方法を意味し、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮膚内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、嚢下、くも膜下、髄腔内、硬膜外、ならびに胸骨内注射および注入を含むが、これらに限定されない。

10

【0079】

本明細書で使用される「非経口投与」および「非経口投与される」という表現は、腸内（すなわち、消化管を介する）および局所投与以外の投与方法、通常、注射または注入による投与方法を指し、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮膚内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、嚢下、くも膜下、髄腔内、硬膜外、ならびに胸骨内注射および注入を含むが、これらに限定されない。静脈内注射および注入、抗体投与のために使用される場合が多い（が排他的ではない）。

20

【0080】

本明細書に提供される作用物質が薬剤としてヒトまたは動物に投与されるとき、それらは、単独で投与されるか、または例えば、活性成分の0.001~90%（より好ましくは、0.005~70%、例えば、0.01~30%）を含有する薬学的組成物として、薬学的に許容される担体と組み合わせて投与されてもよい。

【0081】

VI. 併用療法

ある実施形態では、ホルモン不応性乳癌細胞の成長を抑制するため、またはホルモン不応性乳房腫瘍を有する患者を治療するための本明細書に提供される方法および使用は、Erbb3阻害剤、およびErbb3阻害剤ではない少なくとも1つの追加の抗癌剤の投与を含み得る。

30

【0082】

一実施形態では、少なくとも1つの追加の抗癌剤は、少なくとも1つの化学療法薬を含む。そのような化学療法薬の非限定的な例として、白金系化学療法薬（例えば、シスプラチン、カルボプラチン）、タキサン（例えば、パクリタキセル（Taxol（登録商標））、ドセタキセル（Taxotere（登録商標））、EndoTAG-1（商標）（正荷電脂質系複合体で被包されたパクリタキセル製剤、MediGene（登録商標））、Abraxane（登録商標）（アルブミンに結合されたパクリタキセル製剤）、チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、イマチニブ/Gleevec（登録商標）、スニチニブ/Sunitent（登録商標）、ダサチニブ/Sprycel（登録商標））、およびそれらの組み合わせが挙げられる。

40

【0083】

別の実施形態では、少なくとも1つの追加の抗癌剤は、抗EGFR抗体またはEGFRシグナル伝達の小分子阻害剤等のEGFR阻害剤を含む。例となる抗EGFR抗体は、セツキシマブ（Erbix（登録商標）、ImClone Systems）である。抗EGFR抗体の他の例として、MM-151（2011年7月5日に出版されたBuchhalidらの同時係属中の譲受人共通の米国特許出願第61/504,633号にさらに記載される）、Sym004（Symphogen, Pederson et al., Cancer Research January 15, 2010 70; 588, 米国特許第7,887,805号も参照）、マツズマブ（EMD72000）、パニツム

50

マブ (Vectibix (登録商標); Amgen)、ニモツズマブ (TheraCIM (商標))、および mAb806 が挙げられる。EGFRシグナル伝達経路の例となる小分子阻害剤は、AstraZeneca および Teva から市販されている Gefitinib (Iressa (登録商標)) である。EGFRシグナル伝達の小分子阻害剤の他の例として、エルロチニブ HCL (OSI-774、Tarceva (登録商標)、OSI Pharma)、ラパチニブ (Tykerb (登録商標)、GlaxoSmithKline)、カネルチニブ (カネルチニブ二塩酸塩、Pfizer)、ペリチニブ (Pfizer)、PKI-166 (Novartis)、PD158780、アファチニブ (Tomtovok (登録商標)、Boehringer Ingelheim)、および AG1478 (4-(3-クロロアニリノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン) が挙げられる。

10

## 【0084】

さらに別の実施形態では、少なくとも1つの追加の抗癌剤は、VEGF阻害剤を含む。例となる VEGF 阻害剤は、ベパシズマブ (Avastatin (登録商標)、Genentech) 等の抗 VEGF 抗体を含む。

## 【0085】

別の実施形態では、少なくとも1つの追加の抗癌剤は、抗EGFR抗体またはEGFRシグナル伝達の小分子阻害剤等のIGF1R阻害剤を含む。抗IGF1R阻害剤の例として、ダロツズマブ (Merck、同様に MK-0646)、AMG-479 (Amgen)、R1507 (Roche)、フィギツムマブ (Pfizer)、IMC-A12 (Imclone/Lilly)、および MM-141、二重特異性 ErbB3/IGF1R 阻害剤 (2011年10月11日に出願された Lugovskoyらの同時係属中の譲受人共通の米国特許出願第61/558,192号にさらに記載される) が挙げられる。小分子 IGF1R 阻害剤の例として、XL228 (Exelixis) および BMS-754807 (BMS) が挙げられる。

20

## 【実施例】

## 【0086】

実施例1: ER+ホルモン不応性乳房腫瘍のMM-121による治療

MCF7ヒト乳房癌細胞のタモキシフェン耐性変異型の異種移植片を使用して、ER+ホルモン不応性乳房腫瘍担持マウスのMM-121による治療の抗腫瘍効果および忍容性の分析を行う。タモキシフェン耐性ヒト乳房癌細胞系である TAMR-1、TAMR-7、および TAMR-8細胞は、A.E.Lykkefeldt (Department of Tumor Endocrinology, Division for Cancer Biology, Danish Cancer Society, Strandboulevarden 49, DK-2100 Copenhagen 0, Denmark) の研究室から得られる。Charles River Laboratories International から得た雌の無胸腺 nu+/nu+ヌードマウスに異種移植片としてこれらを成長させる。Arizona Cancer Center breeding colony, Tucson, AZ から得られる SCIDマウス (C.B.-17/IcrACCscid) も適している。マウスは、温度と湿度が調節された部屋に置かれた Tecniplast (登録商標) の個別に換気されたポリカーボネート (Macrolon (登録商標)) ケージ (IVC) に収容され、食餌と酸性水に自由にアクセスできる。全身麻酔下、マウスに ~ (約)  $10^7$  個の TAMR-1、TAMR-7、または TAMR-8細胞を側腹部に皮下的に、または乳房脂肪体の中のいずれかに注射する。

30

40

## 【0087】

単剤療法における抗腫瘍効果を詳しく調べるために、MM-121または媒体対照 ( $100\mu\text{L}$ ) を、3日毎に腹腔内注入によって、 $600\mu\text{g}$ /マウス (PBS中の  $6\text{mg}/\text{mL}$  溶液として MM-121) で、担癌マウス (すなわち、細胞注入後の腫瘍成長の14日後) に与える。対照マウスは、PBS媒体のみを受ける。効果を、抗体で処置されたマウスと媒体対照マウスとの間の腫瘍成長を比較することによって決定し、中央相対腫瘍体

50

積の実験対対照比 ( T / C 値 ) で表す。50%を下回る最小 T / C 値が、治療が有効であると評価するための前提条件である。対照群および実験群はそれぞれ、それぞれ1つの腫瘍を担持する10匹のマウスを含有する。無作為化のために同様の大きさの腫瘍を担持するマウスを30匹得るために、40匹のマウスが1つの腫瘍を片側に移植される。

【0088】

マウスを無作為化し、十分な数の個々の腫瘍が約200 mm<sup>3</sup>の体積に成長した時点で処置を開始する。腫瘍をデジタルカリパス測定によって測定し ( L × W )、式  $\frac{1}{6} ( W^2 \times L )$  を用いて腫瘍体積を計算する。最初の用量は、0日目 ( 無作為化当日 ) または1日後のいずれかに投与される。

【0089】

最終用量の投与から約24時間後、すべてのマウスを出血させて血清を調製し、加えて、急速冷凍およびパラフィン包埋 ( F F P E ) のために同一のマウスから腫瘍を収集する ( それぞれ1 / 2 腫瘍 ) 。

【0090】

動物実験の規則に従って、腫瘍体積が1800 mm<sup>3</sup>を超える場合 ( 1 腫瘍 / マウス ) 、マウスを屠殺する。マウスの腫瘍がそのサイズに成長するまでであるが、60日を超えない間、マウスを監視および投薬する。その後、マウスを試料収集のために屠殺する。

【0091】

研究の最後に、最終用量の投与から約24時間後、研究対象のすべてのマウスを舌下出血させて、血清調製用の最大量の血液を得る。血清を、2つの試験管にそれぞれ約250 μLで分注する。

【0092】

さらに、すべてのマウス由来の腫瘍を即刻切除して、液体窒素中で急速冷凍し ( 半分の腫瘍、試料を保存するためのCOVARISバッグが提供される ) 、10%緩衝ホルマリン中で24時間未満固定した後、脱水およびパラフィン包埋する ( 半分の腫瘍 ) 。

【0093】

動物の体重および腫瘍の直径 ( W および L ) を1週間に2回測定し、腫瘍体積を式  $\frac{1}{6} ( W^2 \times L )$  を用いて計算する。腫瘍成長曲線をプロットする。2倍増および4倍増時間の腫瘍阻害および絶対成長遅延を計算する。

【0094】

実質的に記載の通りに行われた実験の結果は、MM - 121による治療が腫瘍成長を阻害または停止させ、いくつかの例では腫瘍の大きさを減少させることを示す。

【0095】

**実施例2：生体外でのHRG誘発ERリン酸化のMM - 121阻害**

MCF7細胞は、未処理またはMM - 121 ( 250 nM ) で1時間、前処理されるかのいずれかである。次いで、細胞は、ヘレグリン 1 ( EGFドメイン、10 nM R & D systems ) 、ベータセルリン ( 20 nM、R & D systems ) 、またはエストロゲン ( エストラジオール - 100 nM、Sigma ) で30分間刺激されるか、または刺激されないままである。細胞のライセートを、pERおよびpErB3に関してプローブしたウエスタンブロットにより分析する。

【0096】

MM - 121がエストロゲン受容体のヘレグリン誘発活性化を減少させる能力を示すために、上述の方法またはその慣用的な変形を使用して、ER<sup>+</sup>、PR<sup>+</sup>、ErB2<sup>+</sup>癌細胞系MCF7で処置法を試験した。細胞は、未処理またはMM - 121で前処理されるかのいずれかであった。未処理および前処理した細胞を、ヘレグリン、ベータセルリン、またはエストロゲンで刺激した。ErB3およびエストロゲン受容体のリン酸化形態に関して、ウエスタンブロットにより細胞ライセートを分析した。

【0097】

図1 ( ウエスタンブロット ) および図2 ( 図1のデータの密度測定 ) に示されるように、未処理のヘレグリン刺激細胞およびより少ない程度 ( 約2 / 3少ない ) の未処理のペー

10

20

30

40

50

タセルリン刺激細胞は、エストロゲン受容体および E r b B 3 の両方のリン酸化を呈した。逆に、MM - 1 2 1 で前処理されたヘレグリン刺激細胞は、p E r b B 3 および p E R の量に実質的な ( 約 2 / 3 ) 減少を呈した。結果は、エストロゲン受容体のヘレグリン誘発活性化は、E r b B 3 によって媒介され、MM - 1 2 1 が、この様式のエストロゲン受容体活性化を阻害することができることを示す。意外にも、ヘレグリン刺激は、エストロゲンよりも高いレベルの E R リン酸化を劇的に ( 少なくとも 4 倍 ) 誘発した。

#### 【 0 0 9 8 】

実施例 3 : MM - 1 2 1 との同時投与によるアロマターゼ阻害剤に対する反応性の回復および / または耐性の防止

アロマターゼ阻害剤 ( A I ) 治療は、患者によって良好に忍容され、療方は、比較的長期有効である。しかしながら、A I 治療に最初に応答する患者は、薬物に耐性となる可能性がある。A I 耐性のメカニズムを検証するために、E R + の閉経後の乳癌に対応する異種移植片モデルが開発された。卵巣摘出された無胸腺マウスにおいてエストロゲン生成の非卵巣源を提供するために、この腫瘍内アロマターゼ異種移植片モデルの腫瘍を、ヒト胎盤アロマターゼ遺伝子を安定的にトランスフェクトした M C F 7 ヒト乳房腺癌細胞から成長させる ( M C F - 7 C A 、例えば、Brodie et al. , Clinical Cancer Research 8 8 4 s Vol . 1 1 , 8 8 4 s - 8 8 8 s , January 1 5 , 2 0 0 5 ( Suppl . ) を参照)。その増殖および腫瘍形成を刺激するために、十分なエストロゲンが M C F 7 - C A 細胞によって ( 注入されたアンドロステンジオンの芳香族化から ) 生成される。これは、アロマターゼを発現する腫瘍を有する閉経後の乳癌患者のモデルであり、ゴナドトロピンフィードバック制御を含まない。

#### 【 0 0 9 9 】

##### M C F - 7 C A 腫瘍 :

M C F - 7 C A 細胞を、5 % のウシ胎児血清およびネオマイシンを含有するイーグル最小必須培地中で培養した。培養培地を週 2 回交換した。サブコンフルエントの M C F - 7 C A 細胞をハンクス液の中にかき落とし、4 で 2 分間、1 , 0 0 0 r p m で遠心分離した。次いで、細胞を M a t r i g e l ( 商標 ) ( 1 0 m g / m l ) に再懸濁し、2 ~ 5 x 1 0 <sup>7</sup> 細胞 / m l の細胞懸濁液を作製した。4 ~ 6 週齢の卵巣摘出した雌の B A L B / c 無胸腺マウス ( 体重 2 0 ~ 2 2 g ) が、光と湿度が制御された状態下、病原体のいない環境に収容され、食餌と水を自由に摂取した。それぞれのマウスは、0 . 1 m l の細胞懸濁液を皮下的に ( s . c . ) 接種された。次いで、動物は、0 . 1 m g のアンドロステンジオン / マウスを毎日 s . c . 注射された。成長速度は、カリパスで毎週腫瘍を測定することにより決定された。腫瘍体積は、球体 ( 4 / 3 r 1 2 . r 2 ) の式に従い計算された。腫瘍が測定可能な大きさに達したとき、マウスを同じ腫瘍体積 ( 3 0 0 m m <sup>3</sup> ) の 1 0 匹の動物群に分けた。マウスを 0 . 3 % のヒドロキシプロピルセルロース ( H P C ) 中の 0 . 1 m l の化合物で 6 週間処置した。

#### 【 0 1 0 0 】

##### レトロゾール耐性モデルにおけるレトロゾール対レトロゾール + MM 1 2 1

レトロゾール耐性異種移植モデルにおいて、レトロゾールと併用した MM - 1 2 1 の有効性を示すために、腫瘍担持マウスを上述のように調製し、それぞれ 1 0 匹のマウスの 3 つの群と、1 群 3 0 匹のマウスに無作為化し、それぞれの群は、類似する大きさの腫瘍分布を有するマウスを含んだ。耐性の発現が予想される期間中の初期処置において、1 つの群は、対照として P B S 、 Q 3 D 、腹腔内投与で処置され、1 つの群は、MM - 1 2 1 単独 ( 3 日毎に 2 m l の P B S 中 6 0 0 μ g / マウスの MM 1 2 1 腹腔内投与 ) で処置され、3 0 匹のマウス群は、レトロゾール単独 ( 1 0 μ g / マウス / 日 ) で処置され、最後の群は、レトロゾールと MM - 1 2 1 の両方で処置された。腫瘍は毎週測定され、腫瘍体積が計算された。腫瘍が約 1 4 0 0 ~ 1 7 0 0 m m <sup>3</sup> を超える体積に成長し続けた場合、マウスを犠牲死させた。レトロゾール単独で処置されたマウス群の腫瘍が耐性となり、体積が約 6 0 0 m m <sup>3</sup> を超えたとき、それぞれ 1 0 匹のマウスの 3 つの群に細分した。これらの耐性腫瘍に対する MM - 1 2 1 併用療法の効果を検証するために、これらの 3 つの群の

処置を次のように継続した：1つの群はレトロゾール（10 μg / マウス / 日）単独を受容し続け、1つの群は、毎日のレトロゾールの受容が停止され、MM - 121（600 μg Q3D、腹腔内投与）単独で処置され、1つの群は、レトロゾール（10 μg / マウス / 日）とMM - 121（600 μg Q3D、腹腔内投与）の併用で処置された。

#### 【0101】

結果を図3に示す。本明細書に示されるように、MM - 121処置（三角形）およびPBSのみの対照（正方形）マウスの腫瘍は、これらの群の最終測定であった5週間にわたって急速に成長した。腫瘍成長は、レトロゾール処置のみ（逆矢印）を受容した3つの群、およびMM - 121とレトロゾール（ひし形）の併用処置を受容した群ではゆっくり進行した。

10

#### 【0102】

レトロゾール処置を受容したマウス群におけるレトロゾール耐性は、腫瘍体積が600 mm<sup>3</sup>に増加する時点と定義された。この腫瘍体積は、約14週の毎日のレトロゾール処置後、レトロゾールのみを受容する群で到達した。レトロゾール単独またはMM - 121単独のいずれかを受容するマウスの腫瘍は、経時的に体積が増加し続けたが、MM - 121とレトロゾールの併用を受容するマウスの腫瘍は、600 mm<sup>3</sup>耐性閾値をはるかに下回って減少し、残りの研究（19週）を通して減少体積を維持し、よって、併用処置が獲得レトロゾール耐性を克服することを示す。

#### 【0103】

レトロゾールのみを受容したマウスとは対照的に、処置の開始からレトロゾールとMM - 121の両方を受容した群（ひし形）は、レトロゾール耐性腫瘍を発現せず（即ち、腫瘍は一度も600 mm<sup>3</sup>の体積に達しなかった）、よって、併用処置がレトロゾール耐性の発現を防止することを示す。

20

#### 【0104】

実施例4：MM - 121のmTOR阻害剤およびアロマターゼ阻害剤との同時投与

ER + 乳癌の治療において、MM - 121 + エキセメスタン + エベロリムスの3種併用がエキセメスタン単独またはエベロリムスとエキセメスタンの併用のいずれかよりも有効であるか否かを示すために、患者をMM - 121のみ、エキセメスタンのみ、エベロリムスのみ、エベロリムスとエキセメスタンの併用、およびMM - 121とエベロリムスとエキセメスタンの併用で投薬する。MM - 121は、例えば、第1週目に40 mg / kgの負荷量で、続いて週1回静脈内点滴として60分にわたって投与される20 mg / kgの毎週維持量で投薬され、エキセメスタンは、1日1回経口的に投与される25 mgで投薬され、エベロリムスは、1日1回経口的に投与される10 mgで投薬される。患者は、これらの疾病の放射線学および臨床的進行が記述されるまで治療される。結果は、MM - 121 + エキセメスタン + エベロリムスの3種併用がER + 乳癌患者の治療においてエキセメスタン単独またはエベロリムスとエキセメスタンの併用よりも有効であることを示す。

30

#### 【0105】

##### 等価物

当業者であれば、日常の実験のみを用いて、本明細書に記載される特定の実施形態の多くの等価物を認識するか、または解明することができる。そのような等価物は、以下の特許請求の範囲によって包含されることが意図される。従属の特許請求の範囲に開示される実施形態の任意の組み合わせは、本発明の範囲内であると企図される。

40

#### 【0106】

##### 参照による組み込み

本明細書において言及されるあらゆる発行済みの特許、特許出願、および出版物は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

#### 【0107】

##### 配列一覧の要約

MM-121 V<sub>H</sub> アミノ酸配列 (配列番号 1)

EVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYVMAWVRQAPGKGLEWVSSISSGG  
WTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGLKMATIFDYWGQGLVT  
VSS

MM-121 V<sub>L</sub> アミノ酸配列 (配列番号 2)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNVVSWSYQQHPGKAPKLIYEVSQRPSG  
VSNRFSGSKSGNTASLTISGLQTEADYYCCSYAGSSIFVIFGGGTKVTVL

10

MM-121 V<sub>H</sub> CDR1 (配列番号 3)

HYVMA

MM-121 V<sub>H</sub> CDR2 (配列番号 4)

SISSSGGWTLYADSVKG

20

MM-121 V<sub>H</sub> CDR3 (配列番号 5)

GLKMATIFDY

MM-121 V<sub>L</sub> CDR1 (配列番号 6)

TGTSSDVGSYNVVS

MM-121 V<sub>L</sub> CDR2 (配列番号 7)

EVSQRPS

30

MM-121 V<sub>L</sub> CDR3 (配列番号 8)

CSYAGSSIFVI

Ab # 3 V<sub>H</sub> アミノ酸配列 (配列番号 9)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSAYNMRWVRQAPGKGLEWVSVIYPSGG  
 ATRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYYYYGMDVWGQGLVT  
 VSS

10

Ab # 3 V<sub>L</sub> アミノ酸配列 (配列番号 10)

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSDSNIGRNYIYWYQQFPGTAPKLLIYRNNQRPSGV  
 PDRISGSKSGTSASLAISGLRSEDEAEYHCGTWDDSLSGPVFGGGKLTVL

Ab # 3 V<sub>H</sub> CDR1 (配列番号 11)

AYNMR

20

Ab # 3 V<sub>H</sub> CDR2 (配列番号 12)

VIYPSGGATRYADSVKG

Ab # 3 V<sub>H</sub> CDR3 (配列番号 13)

GYYYYYGMDV

Ab # 3 V<sub>L</sub> CDR1 (配列番号 14)

SGSDSNIGRNYIY

30

Ab # 3 V<sub>L</sub> CDR2 (配列番号 15)

RNNQRPS

Ab # 3 V<sub>L</sub> CDR3 (配列番号 16)

GTWDDSLSGPV

40

Ab # 14 V<sub>H</sub> アミノ酸配列 (配列番号 17)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSAYGMGWVRQAPGKGLEWVSYISPSGG  
 HTKYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVLETGLLVDAFDIWGQGT  
 MVTVSS

Ab # 14 V<sub>L</sub> アミノ酸配列 (配列番号 18)

QYELTQPPSVSVYPGQTASITCSGDQLGSKFVSWYQQRPGQSPVLVMYKDKRRPSEIP  
ERFSGSNSGNTATLTISGTQAIDEADYYCQAWDSSTYVFGTGTKVTVL

Ab # 14 V<sub>H</sub> CDR1 (配列番号 19)

AYGMG

Ab # 14 V<sub>H</sub> CDR2 (配列番号 20)

YISPSGGHTKYADSVKG

Ab # 14 V<sub>H</sub> CDR3 (配列番号 21)

VLETGLLVDAFDI

Ab # 14 V<sub>L</sub> CDR1 (配列番号 22)

SGDQLGSKFVS

Ab # 14 V<sub>L</sub> CDR2 (配列番号 23)

YKDKRRPS

Ab # 14 V<sub>L</sub> CDR3 (配列番号 24)

QAWDSSTYV

10

20

Ab # 17 V<sub>H</sub> アミノ酸配列 (配列番号 25)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSWYGMGWVRQAPGKGLEWVSYISPSGG  
ITVYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLNYYYGLDVWGQGTITVTVS  
S

Ab # 17 V<sub>L</sub> アミノ酸配列 (配列番号 26)

QDIQMTQSPSSLSASVGDRIITTCQASQDIGDSLWYQQKPKGAPRLLIYDASNLETG  
VPPRFSGSGSGTDFTFTRSLQPEDIATYFCQQSANAPFTFGPGTKVDIK

Ab # 17 V<sub>H</sub> CDR1 (配列番号 27)

WYGMG

Ab # 17 V<sub>H</sub> CDR2 (配列番号 28)

YISPSGGITVYADSVKG

30

40

Ab # 17 V<sub>H</sub> CDR3 (配列番号 29)

LNYYYGLDV

Ab # 17 V<sub>L</sub> CDR1 (配列番号 30)

QASQDIGDSLN

Ab # 17 V<sub>L</sub> CDR2 (配列番号 31)

DASNLET

Ab # 17 V<sub>L</sub> CDR3 (配列番号 32)

QQSANAPFT

10

Ab # 19 V<sub>H</sub> アミノ酸配列 (配列番号 33)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYGMWWVRQAPGKGLEWVSYIGSSGG  
PTYYVDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGGRGTPYYFDSWGQGLTVV  
SS

20

Ab # 19 V<sub>L</sub> アミノ酸配列 (配列番号 34)

QYELTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGRWNIVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPS  
GVSNRF

SGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTWVFGGGTKLTVL

30

Ab # 19 V<sub>H</sub> CDR1 (配列番号 35)

RYGMW

Ab # 19 V<sub>H</sub> CDR2 (配列番号 36)

YIGSSGGPTYYVDSVKG

Ab # 19 V<sub>H</sub> CDR3 (配列番号 37)

GRGTPYYFDS

40

Ab # 19 V<sub>L</sub> CDR1 (配列番号 38)

TGTSSDIGRWNIVS

Ab # 19 V<sub>L</sub> CDR2 (配列番号 39)

DVSNRPS

Ab # 19 V<sub>L</sub> CDR3 (配列番号 40)

SSYTSSSTWV

ErbB3 (配列番号 41)

SEVGNSQAVCPGTLNGLSVTGDAENQYQTLYKLYERCEVVMGNLEIVLTGHNADLSFLQWI  
 REVTGYVLVAMNEFSTLPLPNLRVVRGTQVYDYGKFAIFVMLNYNTNSSHALRQLRLTQLTEI  
 LSGGVYIEKNDKLCHMDTIDWRDIVRDRDAEIVVKDNGRSCPPCHEVCKGRCWGPGEEDCQ  
 TLTKTICAPQCNGHCFGNPNQCCHEDECAGGCSGPQDTCFACRHFNDGACVPRCPQPLVY  
 NKLTFQLEPNPHTKYQYGGVCVASCPHFVVDQTSCVRACPPDKMEVDKNGLKMCEPCGG  
 LCPKACEGTGSGSRFQTVDSNNIDGFVNCTKILGNLDFLITGLNGDPWHKIPALDPEKLNVFR  
 TVREITGYLNIQSWPPMHNFVFSNLTTIGGRSLYNRGFSLIMKNLNVTSLGFRSLKEISAG  
 RIYISANRQLCYHHSLNWTKVLRGPTEERLDIKHNRPRRDCVAEGKVCPLCSSGGCWGPGP  
 GQCLSCRNYSRGGVCVTHCNFLNGEPREFAHEAECFSCHECQPMEGTATCNGSGSDTCAQ  
 CAHFRDGPFCVSSCPHGVLGAKGPIYKYPDVQNECRPCHENCTQGCKGPELQDCLGQTLVLI  
 GKTHLTMALTVIAGLVVIFMMLGGTFLYWRGRIQNKRAMRRYLERGESIEPLDPSEKANK  
 VLARIFKETELRKLKVLGSGVFGTVHKGVWIPEGESIKIPVCIKVIEDKSGRQSFQAVTDHML  
 AIGSLDHAHIVRLGLCPGSSLQLVTQYPLGSLLDHVRQHRGALGPQLLNWGVQIAKGMV  
 YLEEHGMVHRNLAARNVLLKSPSQVQVADFGVADLLPPDDKQLLYSEAKTPIKWMALESIH  
 FGKYTHQSDVWSYGVTVWELMTFGAEPYAGLRLAEVPDLLEKGERLAQPQICTIDVYMVM  
 VKCWMIDENIRPTFKELANEFTRMARDPPRYLVIKRESGPGIAPGPEPHGLTNKKLEEVELEP  
 ELDLDDLEAEEDNLATTTLGSALSLPVGTLNRPRGSQSLSPSSGYMPMNQGNLGEESCQES  
 AVSGSSERCPRPVSLHPMPRGCLASESSEGHVTGSEAELEKVSMSRCSRSPRPRGDSAY  
 HSQRHSLTPVTPLSPPGLEEEDVNGYVMPDTHLKGTPSSREGTLSSVGLSSVLGTEEEDEDE  
 EYEYMNRRRRHSPHPPRPSLEELGYEYMDVGSLSASLGSTQSCPLHPVPIMPTAGTTPDE  
 DYEYMNRQRDGGGPGGDYAAMGACPASEQGYEEMRAFQGPQHAPHVHYARLKTLSLE  
 ATDSAFDNPDYWHSRLFPKANAQRT

10

20

30

MM-121 重鎖アミノ酸配列 (配列番号 42)

1 EVQLLESQGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYVMAWVRQA PGKGLEWVSS  
 51 ISSSGGWTLY ADSVKGRTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCTRGL  
 101 KMATIFDYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APCSRSTSES TAALGCLVKD  
 151 YFPEPVTVSW NSGALTSVH TFPVAVLQSSG LYSLSVVTV PSSNFGTQTY  
 201 TCNVDHKPSN TKVDKTVRK CCVECPCPA PPVAGPSVFL FPPKPKDTLM  
 251 ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VQFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQFNSTFRV  
 301 VSVLTVVHQD WLNKEYKCK VSNKGLPAPI EKTISKTKGQ PREPQVYTLF  
 351 PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPMMLDSGD  
 401 SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLV LSPGK

MM-121 軽鎖アミノ酸配列 (配列番号 43)

40

```

1   QSALTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG SYNVSWYQQ HPGKAPKLI
51  YEVSQRPSGV SNRFSGSKSG NTASLTISGL QTEDEADYYC CSYAGSSIFV
101 IFGGGTKVTV LGQPKAAPSV TLFPPSSEEL QANKATLVCL VSDFYPGA
151 VAWKADGSPV KVGVEETKPS KQSNKYAAS SYLSLTPEQW KSHRSYSCR
201 THEGSTVEKT VAPAEC

```

配列番号16として米国特許公開第20110059076号に記載される二重特異性抗体 (配列番号 44)

```

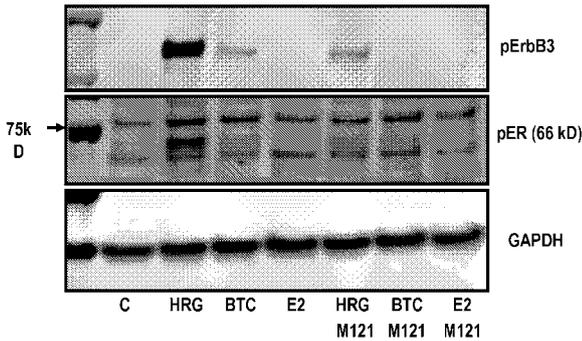
QVQLQESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANINRDGSASY
VDSVKGRFTISRDDAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGVGYFDLWGRGTLTVSSAST
GGGGSGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGINFVSWYQQHPGKAPK
LMIYDVSDRPSGVSDRFSGSKSGNTASLIISGLQADDEADYYCSSYGSSTHVIFGGGKVT
GAASDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADE
SAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAQKQEPERNECFLQHKDDNPNLPR
EVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAARRHPYFYAPELFFAKRYKAAFTECCQAADKAA
CLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLKASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLV
TDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDE
MPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLLGMFLYEYARRHPDYSVLLRLAKTYETTL
EKCCAAA DPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLKQNCLEFELGEYKFNALLVRYTKKVPQV
STPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCC
TESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFQAETFFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHK
PKATKEQLKAVMD DFAAFVEKCKKADDKETCFAEEGKLV AASQAALGLAAALQVQLV
QSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIAWVRQMPGKGLEYMGLIYPGDSDTKYSP
SFQGVITISVDKSVSTAYLQWSSLKPSDSAVYFCARHDVGYCTDRCAKWPEWLGWV
GQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGSQSVLTQPPSVSAAPGQKVITISCSGSSSN
IGNNYVSWYQQPLPGTAPKLLIYDHTNRPAGVPRFSGSKSGTSASLAISGRSE
DEADYYCASWDYTLSGWVFGGGTKLTVLG

```

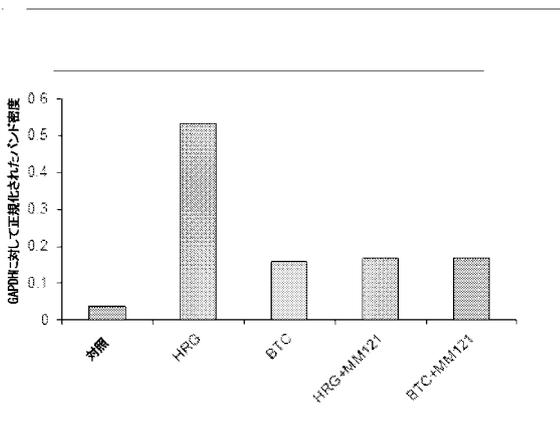
10

20

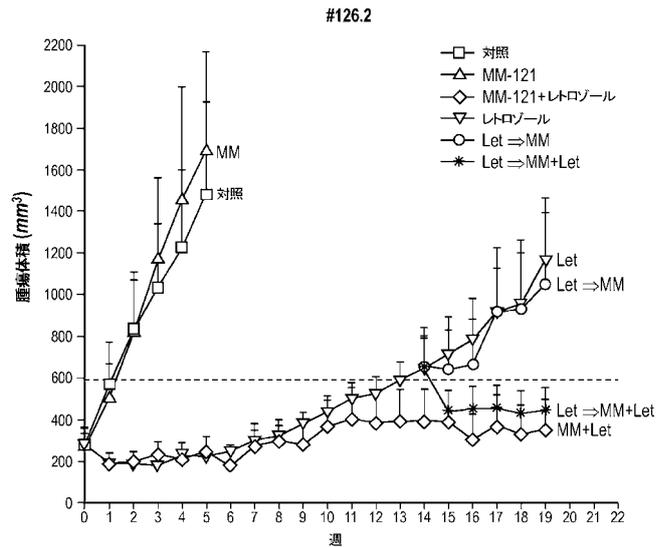
【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】



【手続補正書】

【提出日】平成25年11月12日(2013.11.12)

【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】

2014508782000001.app

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2012/028792

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07K16/32 A61K39/395 A61P35/00 ADD.		
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		
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, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, Sequence Search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NIE LIN ET AL: "Efficacy of MM121 in ER+ and triple negative breast cancer studies", PROCEEDINGS OF THE ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 51, 17 April 2010 (2010-04-17), page 436, XP001537417, ISSN: 0197-016X	1-28,44, 50,53, 54,57-60
Y	abstract	48,49,52
X	WO 2008/100624 A2 (MERRIMACK PHARMACEUTICALS INC [US]; SCHOEBERL BIRGIT [US]; NIELSEN ULR) 21 August 2008 (2008-08-21) claims 2,44,45; example 8	44,50, 53,54, 57-60
Y	----- ----- -----	1-28
	-/--	
<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		"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date		"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
"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)		"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"&" document member of the same patent family
"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	Date of mailing of the international search report	
16 October 2012	07/11/2012	
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  Weigl, Martina	

7

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2012/028792

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SCHOEBERL BIRGIT M ET AL: "Computational modeling and simulation lead to the development of MM-121, a human monoclonal antibody ErbB3 antagonist", PROCEEDINGS OF THE ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 49, 1 April 2008 (2008-04-01), page 386, XP009125511, ISSN: 0197-016X	44,50, 53,54, 57-60
Y	abstract	1-28
X	SCHOEBERL BIRGIT M ET AL: "MM-121: a human monoclonal antibody ErbB3 antagonist", PROCEEDINGS OF THE ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 49, 1 April 2008 (2008-04-01), page 944, XP009125512, ISSN: 0197-016X	44,50, 53,54, 57-60
Y	abstract	1-28
X,P	WO 2011/112953 A2 (MERRIMACK PHARMACEUTICALS INC [US]; MOYO VICTOR [US]; GARCIA GABRIELA) 15 September 2011 (2011-09-15) claims 1, 6, 7, 16, 17, 22-30	1-28,44, 50,53, 54,57-60
X	J. BASELGA ET AL: "Phase II Trial of Pertuzumab and Trastuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer That Progressed During Prior Trastuzumab Therapy", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 28, no. 7, 1 February 2010 (2010-02-01), pages 1138-1144, XP55029441, ISSN: 0732-183X, DOI: 10.1200/JCO.2009.24.2024 the whole document	45,46, 50,51, 53,54, 57-60
X	HUHALOV ALEXANDRA ET AL: "MM-111: A novel ErbB3 antagonist with potent antitumor activity in ErbB2 over-expressing malignancies", PROCEEDINGS OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, AACR, US, vol. 50, 1 April 2009 (2009-04-01), page 1320, XP009145435, ISSN: 0197-016X	44,45, 47,50, 53,54, 56-60
Y	abstract	48,49,52

7

-/--

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2012/028792

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DENLINGER C.S. ET AL: "A phase I/II and pharmacologic study of MM-111 in patients with advanced refractory (HER2+) cancers", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 28, no. 15, 20 May 2010 (2010-05-20), XP002684948,	1-28,44, 45,47, 50,53, 54,56-60
Y	the whole document	48,49,52
X	HARMS BRIAN D ET AL: "Application of computational modeling to guide the development of MM-111, a bispecific antibody targeting ErbB3 in ErbB2 overexpressing tumors", PROCEEDINGS OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, AACR, US, vol. 50, 1 April 2009 (2009-04-01), page 797, XP009145434, ISSN: 0197-016X abstract	44,45, 47,50, 53,54, 56-60
A	WO 2010/059315 A1 (MERRIMACK PHARMACEUTICALS INC [US]; MCDONAGH CHARLOTTE [US]; FELDHAUS) 27 May 2010 (2010-05-27) sequence 16	56
A	HOLBRO THOMAS ET AL: "The ErbB2/ErbB3 heterodimer functions as an oncogenic unit: ErbB2 requires ErbB3 to drive breast tumor cell proliferation.", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, vol. 100, no. 15, 22 July 2003 (2003-07-22), pages 8933-8938, XP002684949, ISSN: 0027-8424 the whole document	29-60
T	MCDONAGH CHARLOTTE F ET AL: "Antitumor Activity of a Novel Bispecific Antibody That Targets the ErbB2/ErbB3 Oncogenic Unit and Inhibits Heregulin-Induced Activation of ErbB3", MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, vol. 11, no. 3, March 2012 (2012-03), pages 582-593, XP002684950, ISSN: 1535-7163 the whole document	

7

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/US2012/028792

**Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of Item 1.c of the first sheet)**

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, the international search was carried out on the basis of:
- a. (means)
- on paper
- in electronic form
- b. (time)
- in the international application as filed
- together with the international application in electronic form
- subsequently to this Authority for the purpose of search
2.  In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2012/028792**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.:  
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:

see additional sheet

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 an 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.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2012/028792

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008100624 A2	21-08-2008	AU 2008216600 A1	21-08-2008
		CA 2678181 A1	21-08-2008
		CN 101674846 A	17-03-2010
		CO 6231000 A2	20-12-2010
		CR 11029 A	29-12-2009
		EA 200901119 A1	29-10-2010
		EC SP099637 A	28-12-2009
		EP 2129396 A2	09-12-2009
		JP 2010518820 A	03-06-2010
		KR 20100014426 A	10-02-2010
		MA 31254 B1	01-03-2010
		NZ 579644 A	25-05-2012
		SG 178789 A1	29-03-2012
		US 2009291085 A1	26-11-2009
WO 2008100624 A2	21-08-2008		
WO 2011112953 A2	15-09-2011	AU 2011224186 A1	13-09-2012
		WO 2011112953 A2	15-09-2011
WO 2010059315 A1	27-05-2010	CN 102282168 A	14-12-2011
		JP 2012509259 A	19-04-2012
		KR 20110112301 A	12-10-2011
		US 2011059076 A1	10-03-2011
		US 2012003221 A1	05-01-2012
		WO 2010059315 A1	27-05-2010

International Application No. PCT/ US2012/ 028792

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

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

1. claims: 1-28

Claims relating to ErbB3 inhibitors, in particular ErbB3 inhibitory antibodies for the treatment of hormone refractory breast cancers

---

2. claims: 29-60

Claims relating to antibodies inhibiting the binding of heregulin to ErbB2/ErbB3 for the treatment of hormone refractory estrogen-receptor positive cancers

---

## 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 31/337 (2006.01)	A 6 1 K 31/337	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	E
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/4535 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 K 31/138 (2006.01)	A 6 1 K 31/4535	
A 6 1 K 31/565 (2006.01)	A 6 1 K 31/138	
A 6 1 K 31/4196 (2006.01)	A 6 1 K 31/565	
A 6 1 K 31/585 (2006.01)	A 6 1 K 31/4196	
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 31/585	
A 6 1 K 31/436 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/436	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
C 0 7 K 16/46 (2006.01)	C 0 7 K 16/28	Z N A
	C 0 7 K 16/46	

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

(74) 代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74) 代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74) 代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74) 代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74) 代理人 100130845

弁理士 渡邊 伸一

(74) 代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74) 代理人 100114889

弁理士 五十嵐 義弘

(74) 代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72) 発明者 ガルシア ガブリエラ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ロズリンデール ノル ストリート 1 4

(72) 発明者 クバセック ウィリアム

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ベルモント フェアビュー アベニュー 1 6 5

(72) 発明者 モヨ ビクター

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 コンコルド メイン ストリート 1 6 9 4 アパートメ  
ント # 5

(72)発明者 マックビース ギャビン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ダンバース カークブライド ドライブ 4 2 2 2

Fターム(参考) 4C084 AA17 AA19 AA23 MA02 NA05 NA14 ZB261 ZB262 ZC202 ZC422  
4C085 AA13 AA14 CC23 EE01 EE03 GG02  
4C086 AA01 BA02 BC21 BC46 BC60 BC73 CB22 DA08 DA09 GA02  
GA04 GA07 GA12 HA12 MA02 MA04 NA05 ZB26  
4C206 AA01 FA22 MA02 MA04 NA05 ZC42  
4H045 AA11 BA10 BA40 CA40 DA50 DA75 EA20