

【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】令和4年12月2日(2022.12.2)

【公開番号】特開2021-178832(P2021-178832A)
 【公開日】令和3年11月18日(2021.11.18)
 【年通号数】公開・登録公報2021-056
 【出願番号】特願2021-115575(P2021-115575)
 【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395(2006.01)
 A 6 1 P 35/00(2006.01)
 A 6 1 P 35/04(2006.01)
 A 6 1 P 43/00(2006.01)
 C 1 2 Q 1/6841(2018.01)
 C 1 2 Q 1/6869(2018.01)

10

【F I】

A 6 1 K 39/395 N
 A 6 1 P 35/00 Z N A
 A 6 1 P 35/04
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 K 39/395 T
 C 1 2 Q 1/6841 Z
 C 1 2 Q 1/6869 Z

20

【誤訳訂正書】

【提出日】令和4年11月24日(2022.11.24)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

30

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

ペルツズマブ及びトラスツズマブを含む、HER2陽性、HER2増幅型、またはHER2過剰発現進行結腸直腸癌を有するヒト患者における進行結腸直腸癌の治療のための医薬であって、

前記結腸直腸癌は、KRAS野生型結腸直腸癌である、医薬。

【請求項2】

前記癌は、HER2陽性である、請求項1に記載の医薬。

40

【請求項3】

HER2発現レベルは、IHC2+または3+である、請求項2に記載の医薬。

【請求項4】

前記癌は、HER2増幅型である、請求項1に記載の医薬。

【請求項5】

HER2増幅は、蛍光インサイツハイブリダイゼーション法(FISH)によって決定される、請求項4に記載の医薬。

【請求項6】

HER2増幅は、次世代シーケンシング(NGS)によって決定される、請求項4に記載の医薬。

50

【請求項 7】

前記癌は、局所的に進行している、請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 8】

前記癌は、転移性である、請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 9】

前記癌は、別の治療計画に不応性である、請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 10】

前記癌は、化学療法抵抗性である、請求項 9 に記載の医薬。

【請求項 11】

前記癌は、白金耐性である、請求項 10 に記載の医薬。

10

【請求項 12】

前記患者は、前記癌について 1 から 5 ラウンドの以前の治療を受けた、請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 13】

前記以前の治療は、化学療法を含む、請求項 12 に記載の医薬。

【請求項 14】

前記以前の治療は、HER2 指向型療法を含む、請求項 12 に記載の医薬。

【請求項 15】

前記以前の治療は、HER 指向型療法を含む、請求項 13 に記載の医薬。

【請求項 16】

前記以前の治療の少なくとも 1 つは、進行期に投与された、請求項 12 に記載の医薬。

20

【請求項 17】

前記以前の治療の少なくとも 1 つは、ネオアジュバント治療である、請求項 12 に記載の医薬。

【請求項 18】

前記以前の治療の少なくとも 1 つは、アジュバント治療である、請求項 12 に記載の医薬。

【請求項 19】

前記癌は、前記以前の治療の少なくとも 1 つに抵抗性である、請求項 12 に記載の医薬。

【請求項 20】

前記ペルツズマブ及びトラスツズマブは、他の抗がん薬（複数可）の非存在下で投与される、請求項 1 に記載の医薬。

30

【請求項 21】

前記ペルツズマブ及びトラスツズマブは、化学療法の非存在下で投与される、請求項 20 に記載の医薬。

【請求項 22】

前記ペルツズマブ及びトラスツズマブは、別の HER2 指向型療法の非存在下で投与される、請求項 20 に記載の医薬。

【請求項 23】

前記治療は、ペルツズマブ及びトラスツズマブの組合せ投与を含む、請求項 1 に記載の医薬。

40

【請求項 24】

投与は、単剤としてのペルツズマブまたはトラスツズマブの投与と比較して改善された全奏効率（ORR）をもたらす、請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 25】

投与は、単剤としてのペルツズマブまたはトラスツズマブの投与と比較して改善された部分奏効（PR）をもたらす、請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 26】

投与は、単剤としてのペルツズマブまたはトラスツズマブの投与と比較して改善された完全奏効（CR）をもたらす、請求項 1 に記載の医薬。

50

【請求項 27】

投与は、単剤としてのペルツズマブまたはトラスツズマブの投与と比較して前記患者の生存期間を延ばす、請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 28】

投与は、無増悪生存期間 (P F S) を延ばす、請求項 27 に記載の医薬。

【請求項 29】

投与は、全生存期間 (O S) を延ばす、請求項 27 に記載の医薬。

【請求項 30】

前記ペルツズマブ及びトラスツズマブは、相乗効果をもたらす、請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 31】

投与は、ペルツズマブまたはトラスツズマブによる単剤療法と比較して副作用の増加をもたらさない、請求項 1 に記載の医薬。

10

【請求項 32】

投与は、ペルツズマブまたはトラスツズマブの単剤療法と比較して心臓の副作用の増加をもたらさない、請求項 31 に記載の医薬。

【請求項 33】

進行結腸直腸癌が、切除不能な結腸直腸癌である、請求項 1 ~ 32 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

20

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

配列表

本出願には、A S C I I 形式にて電子的に提出され、その全体が参照することにより本明細書に組み込まれる配列表を含む。2017年10月3日に作成された上記のA S C I I コピーは、G N E _ 0 4 2 8 - P C T _ S L . t x t という名称であり、32,760

30

バイトのサイズである。

【0002】

本発明は、ペルツズマブにトラスツズマブを加えた投与によって、結腸直腸、胆道、尿路上皮、膀胱、唾液、肺、膵臓、卵巣、前立腺、または皮膚 (アポクリン) 癌などの、H E R 2 陽性、H E R 2 増幅型及び / または H E R 2 変異型がんを有する患者の処置に関する。一方の態様において、がんは、進行した H E R 2 陽性、H E R 2 増幅型及び / または H E R 2 変異型結腸直腸、胆道、尿路上皮、膀胱、唾液、肺、膵臓、卵巣、前立腺、または皮膚 (アポクリン) 癌である。他方の態様において、がんは、1つ以上の他の治療計画に抵抗性である、H E R 2 陽性、H E R 2 増幅型及び / または H E R 2 変異型結腸直腸、胆道、尿路上皮、膀胱、唾液、肺、膵臓、卵巣、前立腺、または皮膚 (アポクリン) 癌である。

40

【背景技術】

【0003】

受容体チロシンキナーゼの H E R ファミリーのメンバーは、細胞増殖、分化及び生存の重要なメディエーターである。この受容体ファミリーには、上皮成長因子受容体 (E G F R 、 E r b B 1 、 または H E R 1) 、 H E R 2 (E r b B 2 または p 1 8 5 ^{n e u}) 、 H E R 3 (E r b B 3) 、 及び H E R 4 (E r b B 4 または t y r o 2) を含む 4 つの異なるメンバーが含まれる。受容体ファミリーのメンバーは、さまざまな種類のヒト悪性腫瘍と関連付けられている。

【0004】

50

マウスの抗HER2抗体4D5 (huMAb 4D5 - 8、rhMAb HER2、トラスツズマブまたはHERCEPTIN (登録商標); 米国特許第5,821,337号)の組換えヒト化バージョンは、事前の抗がん療法を広範に受けたHER2過剰発現型転移性乳癌を有する患者において臨床的に有効である (Baselga et al., J. Clin. Oncol. 14:737-744 (1996))。

【0005】

トラスツズマブは、腫瘍がHER2タンパク質を過剰発現する転移性乳癌を有する患者の処置について、1998年9月25日に米国食品医薬品局から販売承認を受けた。現在のところ、トラスツズマブは、単剤として、または転移性状況における化学療法もしくはホルモン療法と併用での使用、及び単剤として、または早期HER2陽性乳癌を有する患者についてのアジュバント療法としての化学療法と併用での使用を承認される。現在、トラスツズマブに基づく療法は、その使用に禁忌症を有さない、HER2陽性早期乳癌を有する患者について推奨された処置である (Herceptin (登録商標) 処方情報; NCCNガイドライン、バージョン2.2011)。トラスツズマブにドセタキセル (またはパクリタキセル) を加えることは、ファーストライン転移性乳癌 (MBC) 処置状況において登録された標準治療である (Slamon et al. N Engl J Med. 2001; 344(11):783-792.; Marty et al. J Clin Oncol. 2005; 23(19):4265-4274)。

10

【0006】

HER2抗体トラスツズマブによって処置された患者を、HER2発現に基づく療法のために選択する。たとえば、WO99/31140 (Paton et al.)、US2003/0170234A1 (Hellmann, S.)、及びUS2003/0147884 (Paton et al.); ならびにWO01/89566、US2002/0064785、及びUS2003/0134344 (Mass et al.) を参照のこと。また、HER2過剰発現及び増幅を検出するために、免疫組織化学的検査 (IHC) 及び蛍光インサイツハイブリダイゼーション法 (FISH) に関する、米国特許第6,573,043号、米国特許第6,905,830号、及びUS2003/0152987、Cohen et al. を参照のこと。したがって、転移性乳癌の最適な管理は、患者の全身状態、病歴、及び受容体状態だけではなく、HER2状態も現在考慮に入れる。

20

30

【0007】

ペルツズマブ (組換えヒト化モノクローナル抗体2C4 (rhMAb 2C4); Genentech, Inc、South San Franciscoとしても知られる) は、HER2二量体化阻害剤 (HDI) として知られる薬剤の新たなクラスの筆頭であり、HER2が、他のHER受容体 (例えば、EGFR/HER1、HER2、HER3、及びHER4) との活性ヘテロ二量体またはホモ二量体を形成する能力を阻害するように機能する。例えば、Harari and Yarden Oncogene 19:6102-14 (2000)、Yarden and Sliwkowski. Nat Rev Mol Cell Biol 2:127-37 (2001)、Sliwkowski Nat Struct Biol 10:158-9 (2003)、Cho et al. Nature 421:756-60 (2003); 及びMalik et al. Pro Am Soc Cancer Res 44:176-7 (2003) を参照のこと。

40

【0008】

腫瘍細胞内のHER2-HER3ヘテロ二量体の形成がペルツズマブにより遮断されることで、重大な細胞シグナル伝達が阻害され、腫瘍増殖が低下して生存がもたらされることが実証された (Agus et al. Cancer Cell 2:127-37 (2002))。

【0009】

ペルツズマブは、進行がんを有する患者における第Ia相試験と、卵巣癌及び乳癌なら

50

びに肺及び前立腺癌を有する患者における第 I I 相試験により、臨床における単剤としての試験を行っている。第 I 相試験において、標準的治療中、または標準的治療後に進行した、根治不能の、局所的に進行した、再発性または転移性の固形腫瘍を有する患者に、ペルツズマブを静脈内に3週間毎に投与する処置をした。ペルツズマブは、一般的に良好に忍容された。奏効について評価可能な20人の患者のうち3人に腫瘍退縮を達成した。2人の患者には、部分奏効を確認した。2.5ヶ月を上回る間に続く安定した疾患は、21人の患者のうち6人に観察された (Agus et al. Pro Am Soc Clin Oncol 22:192 (2003))。2.0~15mg/kgの投与量において、ペルツズマブの薬物動態は、線形であり、平均クリアランスは、2.69~3.74mL/日/kgに及び、平均最終排出半減期は、15.3~27.6日に及んだ。ペルツズマブに対する抗体を検出しなかった (Allison et al. Pro Am Soc Clin Oncol 22:197 (2003))。

10

【0010】

US2006/0034842は、抗ErbB2抗体併用によるErbB発現がんを処置する方法を記載する。US2008/0102069は、乳癌などのHER2陽性転移性がんの処置におけるトラスツズマブ及びペルツズマブの使用を記載する。Baselga et al., J Clin Oncol, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I, Col. 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007:1004は、トラスツズマブによる処置中に進行した、前処置されたHER2陽性乳癌を有する患者のトラスツズマブ及びペルツズマブの併用による処置を報告する。Portera et al., J Clin Oncol, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I, Vol. 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007:1028は、トラスツズマブに基づく療法に進行性の疾患を有した、HER2陽性乳癌患者におけるトラスツズマブ+ペルツズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価した。著者らは、この治療計画の全体的なリスク及び利点を明らかにするために併用療法の有効性のさらなる評価を必要としたと結論づけた。

20

【0011】

ペルツズマブは、第 I I 相試験において、転移性疾患のためにトラスツズマブを以前に受けたHER2陽性転移性乳癌を有する患者において、トラスツズマブと併せて評価された。国立がん研究所 (NCI) によって行われた、1つの試験に、以前に治療されたHER2陽性転移性乳癌を有する11名の患者を登録した。11名の患者のうち2名は、部分奏効 (PR) を示した (Baselga et al., J Clin Oncol 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings; 25:18S (June 20 Supplement):1004)。

30

【0012】

2010年12月8~12日のCTRC - AACR San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) において提示された、早期HER2陽性乳癌を有する女性におけるペルツズマブ及びトラスツズマブ+化学療法 (ドセタキセル) の新規併用レジメンの効果を評価する第 I I 相ネオアジュバント試験の結果は、外科手術前にネオアジュバント状況に与えられる2つのHER2抗体+ドセタキセルがトラスツズマブ+ドセタキセル (29.0パーセントの病理学的完全奏効率、pCR)、 $p=0.014$ と比較して、半分を上回るまで乳房における完全な腫瘍消失率 (45.8パーセントのpCR) を有意に改善したことを示した。

40

【0013】

ペルツズマブ及びトラスツズマブの臨床評価 (CLEOPATRA) の第 I I 相臨床試験は、局所的に再発性の、切除不能な、または転移性のHER2陽性乳癌を有する患者についてのファーストライン処置として、プラセボ+トラスツズマブ+ドセタキセルと比較された、ペルツズマブ+トラスツズマブ+ドセタキセルの有効性及び安全性を評価した。プラセボ+トラスツズマブ+ドセタキセルと比較して、ペルツズマブ+トラスツズマブ+

50

ドセタキセルの併用は、HER2陽性転移性乳癌についてのファーストライン処置として使用したときに、心毒性作用における増加を有さずに、無増悪生存期間を有意に延ばした (Baselga et al., N Eng J Med 2012 366:2, 109-119)。

【0014】

第II相臨床試験のNeosphereは、手術可能で、局所的に進行した、炎症性の乳癌を有する未処置の女性(以前にいかなるがん療法も受けていない患者)におけるペルツズマブ及びトラスツズマブのネオアジュバント投与の有効性及び安全性を評価した。ペルツズマブ及びトラスツズマブ+ドセタキセルを与えられた患者は、忍容性において実質的な差異がなく、トラスツズマブ+ドセタキセルを与えられた患者と比較して、有意に改善された病理学的完全奏効率を示した (Gianni et al., Lancet Oncol 2012 13(1):25-32)。5年の経過観察の結果は、Gianni et al., Lancet Oncol 2016 17(6):791-800 によって報告される。

10

【0015】

HER2抗体に関連した特許公報は、米国特許第5,677,171号、第5,720,937号、第5,720,954号、第5,725,856号、第5,770,195号、第5,772,997号、第6,165,464号、第6,387,371号、第6,399,063号、第6,015,567号、第6,333,169号、第4,968,603号、第5,821,337号、第6,054,297号、第6,407,213号、第6,639,055号、第6,719,971号、第6,800,738号、第5,648,237号、第7,018,809号、第6,267,958号、第6,695,940号、第6,821,515号、第7,060,268号、第7,682,609号、第7,371,376号、第6,127,526号、第6,333,398号、第6,797,814号、第6,339,142号、第6,417,335号、第6,489,447号、第7,074,404号、第7,531,645号、第7,846,441号、第7,892,549号、第6,573,043号、第6,905,830号、第7,129,840号、第7,344,840号、第7,468,252号、第7,674,589号、第6,949,245号、第7,485,302号、第7,498,030号、第7,501,122号、第7,537,931号、第7,618,631号、第7,862,817号、第7,041,292号、第6,627,196号、第7,371,379号、第6,632,979号、第7,097,840号、第7,575,748号、第6,984,494号、第7,279,287号、第7,811,773号、第7,993,834号、第7,435,797号、第7,850,966号、第7,485,704号、第7,807,799号、第7,560,111号、第7,879,325号、第7,449,184号、第7,700,299号、及びUS2010/0016556、US2005/0244929、US2001/0014326、US2003/0202972、US2006/0099201、US2010/0158899、US2011/0236383、US2011/0033460、US2005/0063972、US2006/018739、US2009/0220492、US2003/0147884、US2004/0037823、US2005/0002928、US2007/0292419、US2008/0187533、US2003/0152987、US2005/0100944、US2006/0183150、US2008/0050748、US2010/0120053、US2005/0244417、US2007/0026001、US2008/0160026、US2008/0241146、US2005/0208043、US2005/0238640、US2006/0034842、US2006/0073143、US2006/0193854、US2006/0198843、US2011/0129464、US2007/0184055、US2007/0269429、US2008/0050373、US2006/0083739、US2009/0087432、US2006/0210561、US2

20

30

40

50

002/0035736、US2002/0001587、US2008/0226659、US2002/0090662、US2006/0046270、US2008/0108096、US007/0166753、US2008/0112958、US2009/0239236、US2004/008204、US2009/0187007、US2004/0106161、US2011/0117096、US2004/048525、US2004/0258685、US2009/0148401、US2011/0117097、US2006/0034840、US2011/0064737、US2005/0276812、US2008/0171040、US2009/0202536、US2006/0013819、US2006/0018899、US2009/0285837、US2011/0117097、US2006/0088523、US2010/0015157、US2006/0121044、US2008/0317753、US2006/0165702、US2009/0081223、US2006/0188509、US2009/0155259、US2011/0165157、US2006/0204505、US2006/0212956、US2006/0275305、US2007/0009976、US2007/0020261、US2007/0037228、US2010/0112603、US2006/0067930、US2007/0224203、US2008/0038271、US2008/0050385、2010/0285010、US2008/0102069、US2010/008975、US2011/0027190、US2010/0298156、US2009/0098135、US2009/0148435、US2009/0202546、US2009/0226455、US2009/0317387、及びUS2011/0044977を含む。

【発明の概要】

【0016】

過去十年間におけるかなりの進歩にもかかわらず、進行した、または治療抵抗性の、HER2陽性、HER2増幅型、またはHER2変異型結腸直腸、胆道、尿路上皮、膀胱、唾液、肺、膵臓、卵巣、前立腺、または皮膚（アポクリン）癌を有する患者に、治療選択肢がほとんどない。

【0017】

1つの態様において、本発明は、HER2陽性、HER2増幅型、またはHER2変異型進行結腸直腸癌を有するヒト患者に、有効量のペルツズマブ及びトラスツズマブの組み合わせを投与することを含む、進行結腸直腸癌の処置方法に係する。

【0018】

第二の態様において、本発明は、HER2陽性、HER2増幅型、またはHER2変異型進行胆道癌を有するヒト患者に、有効量のペルツズマブ及びトラスツズマブの組み合わせを投与することを含む、進行胆道癌の処置方法に係する。

【0019】

第三の態様において、本発明は、HER2陽性、HER2増幅型、またはHER2変異型進行尿路上皮癌を有するヒト患者に、有効量のペルツズマブ及びトラスツズマブの組み合わせを投与することを含む、進行尿路上皮癌の処置方法に係する。

【0020】

第四の態様において、本発明は、HER2陽性、HER2増幅型、またはHER2変異型進行膀胱癌を有するヒト患者に、有効量のペルツズマブ及びトラスツズマブの組み合わせを投与することを含む、進行膀胱癌の処置方法に係する。1つの実施形態において、膀胱癌は、尿路上皮膀胱癌である。

【0021】

第五の態様において、本発明は、HER2陽性、HER2増幅型、またはHER2変異型進行唾液癌を有するヒト患者に、有効量のペルツズマブ及びトラスツズマブの組み合わせを投与することを含む、進行唾液癌の処置方法に係する。

【0022】

10

20

30

40

50

第六の態様において、本発明は、HER2陽性、HER2増幅型、またはHER2変異型肺癌を有するヒト患者に、有効量のペルツズマブ及びトラスツズマブの組み合わせを投与することを含む、進行肺癌の処置方法に係る。

【0023】

第七の態様において、本発明は、HER2陽性、HER2増幅型、またはHER2変異型肺癌を有するヒト患者に、有効量のペルツズマブ及びトラスツズマブの組み合わせを投与することを含む、進行膵癌の処置方法に係る。

【0024】

第八の態様において、本発明は、HER2陽性、HER2増幅型、またはHER2変異型肺癌を有するヒト患者に、有効量のペルツズマブ及びトラスツズマブの組み合わせを投与することを含む、進行卵巣癌の処置方法に係る。

10

【0025】

第九の態様において、本発明は、HER2陽性、HER2増幅型、またはHER2変異型肺癌を有するヒト患者に、有効量のペルツズマブ及びトラスツズマブの組み合わせを投与することを含む、進行前立腺癌の処置方法に係る。

【0026】

第十の態様において、本発明は、HER2陽性、HER2増幅型、またはHER2変異型肺癌を有するヒト患者に、有効量のペルツズマブ及びトラスツズマブの組み合わせを投与することを含む、進行皮膚癌の処置方法に係る。

【0027】

すべての態様において、がんがHER2陽性である場合に、このHER2発現レベルは、たとえば、IHC2+または3+であることができる。

20

【0028】

すべての態様において、がんがHER2増幅型である場合に、HER2増幅型は、たとえば、蛍光インサイツハイブリダイゼーション法(FISH)によって決定されることができる。

【0029】

すべての態様において、がんがHER2変異型である場合に、変異は、たとえば、次世代シーケンシング(NGS)またはリアルタイムポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)によって検出されることが可能である。

30

【0030】

ある一定の実施形態において、HER2変異は、HER2のエクソン20内の挿入、HER2のアミノ酸残基755~759周囲の欠失、G309A、G309E、S310F、D769H、D769Y、V777L、P780-Y781insGSP、V842I、R896C及び2個以上の固有の検体に見出される他の推定上の活性化変異からなる群から選択される。

【0031】

進行がんは、局所的な進行性または転移性であることができる。

【0032】

他の実施形態において、がんは、別の治療計画に抵抗性である。したがって、がんは、白金耐性を含む、化学療法耐性であってもよい。

40

【0033】

他の実施形態において、患者は、がんを処置するために1から5ラウンドの前処置を受け、ペルツズマブ+トラスツズマブによって処置された。

【0034】

さまざまな実施形態において、これらの前処置は、化学療法及び/またはHER2指向型療法を含むことができる。

【0035】

他の実施形態において、これらのような前処置の少なくとも1つは、進行期に投与された。

50

【 0 0 3 6 】

前処置（複数可）は、ネオアジュバント療法及び/またはアジュバント療法を有することができる。

【 0 0 3 7 】

ある一定の実施形態において、患者のがんは、前処置の少なくとも1つへ耐性である。

【 0 0 3 8 】

さらなる実施形態において、ペルツズマブ及びトラスツズマブの組み合わせは、他の抗がん薬（複数可）の非存在下で投与される。

【 0 0 3 9 】

なおさらなる実施形態において、ペルツズマブ及びトラスツズマブの組み合わせは、化学療法の非存在下で投与される。 10

【 0 0 4 0 】

異なる実施形態において、ペルツズマブ及びトラスツズマブの組み合わせは、別のHER2指向型療法の非存在下で投与される。

【 0 0 4 1 】

さらに別の実施形態において、この処置は、ペルツズマブ及びトラスツズマブの組み合わせの併用投与から本質的になる。

【 0 0 4 2 】

本発明の処置方法は、単剤としてのペルツズマブまたはトラスツズマブの投与と比較して改善された全奏効率（ORR）、及び/または単剤としてのペルツズマブまたはトラスツズマブの投与と比較して改善された部分奏効（PR）、及び/または単剤投与としてのペルツズマブまたはトラスツズマブの投与と比較して改善された完全奏効（CR）をもたらすことができる。 20

【 0 0 4 3 】

他の実施形態において、ペルツズマブ及びトラスツズマブの併用投与は、単剤としてのペルツズマブまたはトラスツズマブの投与と比較して患者の生存期間を延ばす。

【 0 0 4 4 】

さらなる実施形態において、ペルツズマブ及びトラスツズマブの併用投与は、患者の無増悪生存期間（PFS）を延ばす。

【 0 0 4 5 】

さらに実施形態において、ペルツズマブ及びトラスツズマブの併用投与は、患者の全生存期間（OS）を延ばす。 30

【 0 0 4 6 】

別の実施形態において、ペルツズマブ及びトラスツズマブの併用投与は、相乗効果をもたらす。

【 0 0 4 7 】

さらに別の実施形態において、ペルツズマブ及びトラスツズマブの併用投与は、ペルツズマブまたはトラスツズマブによる単剤療法と比較して副作用の増加をもたらさない。

【 0 0 4 8 】

さらなる実施形態において、ペルツズマブ及びトラスツズマブの併用投与は、ペルツズマブまたはトラスツズマブの単剤療法と比較して心臓の副作用の増加をもたらさない。 40

【 0 0 4 9 】

別の態様において、本発明は、ペルツズマブを含むバイアルと添付文書とを含む製品に関し、この添付文書は、本明細書に上述されるようにペルツズマブを投与する説明書を提供する。

【 0 0 5 0 】

さらなる態様において、本発明は、HER2陽性、HER2増幅型、またはHER2変異型進行結腸直腸癌を有するヒト患者の処置のために、トラスツズマブと併せて使用するためのペルツズマブの組成物に関係する。

【 0 0 5 1 】

第二の態様において、本発明は、HER2陽性、HER2増幅型、またはHER2変異型進行胆道癌を有するヒト患者の処置のために、トラスツズマブと併せて使用するためのペルツズマブの組成物に係する。

【0052】

第三の態様において、本発明は、HER2陽性、HER2増幅型、またはHER2変異型進行尿路上皮癌を有するヒト患者の処置のために、トラスツズマブと併せて使用するためのペルツズマブの組成物に係する。

【0053】

第四の態様において、本発明は、HER2陽性、HER2増幅型、またはHER2変異型進行膀胱癌を有するヒト患者の処置のために、トラスツズマブと併せて使用するためのペルツズマブの組成物に係する。1つの実施形態において、膀胱癌は、尿路上皮膀胱癌である。

10

【0054】

第五の態様において、本発明は、HER2陽性、HER2増幅型、またはHER2変異型進行唾液癌を有するヒト患者の処置のために、トラスツズマブと併せて使用するためのペルツズマブの組成物に係する。

【0055】

第六の態様において、本発明は、HER2陽性、HER2増幅型、またはHER2変異型肺癌を有するヒト患者の処置のために、トラスツズマブと併せて使用するためのペルツズマブの組成物に係する。

20

【0056】

第七の態様において、本発明は、HER2陽性、HER2増幅型、またはHER2変異型膵癌の処置のために、トラスツズマブと併せて使用するためのペルツズマブの組成物に係する。

【0057】

第八の態様において、本発明は、HER2陽性、HER2増幅型、またはHER2変異型卵巣癌の処置のために、トラスツズマブと併せて使用するためのペルツズマブの組成物に係する。

【0058】

第九の態様において、本発明は、HER2陽性、HER2増幅型、またはHER2変異型前立腺癌の処置のために、トラスツズマブと併せて使用するためのペルツズマブの組成物に係する。

30

【0059】

第十の態様において、本発明は、HER2陽性、HER2増幅型、またはHER2変異型皮膚（アポクリン）癌の処置のために、トラスツズマブと併せて使用するためのペルツズマブの組成物に係する。

【0060】

別の態様において、本発明は、HER2陽性、HER2増幅型、またはHER2変異型進行結腸直腸癌を有するヒト患者の処置のために、トラスツズマブと併せて、薬物の調製におけるペルツズマブの使用に係する。

40

【0061】

第二の態様において、本発明は、HER2陽性、HER2増幅型、またはHER2変異型進行胆道癌を有するヒト患者の処置のために、トラスツズマブと併せて、薬物の調製におけるペルツズマブの使用に係する。

【0062】

第三の態様において、本発明は、HER2陽性、HER2増幅型、またはHER2変異型進行尿路上皮癌を有するヒト患者の処置のために、トラスツズマブと併せて、薬物の調製におけるペルツズマブの使用に係する。

【0063】

第四の態様において、本発明は、HER2陽性、HER2増幅型、またはHER2変異

50

型進行膀胱癌を有するヒト患者の処置のために、トラスツズマブと併せて、薬物の調製におけるペルツズマブの使用に係する。1つの実施形態において、膀胱癌は、尿路上皮膀胱癌である。

【0064】

第五の態様において、本発明は、HER2陽性、HER2増幅型、またはHER2変異型進行唾液癌を有するヒト患者の処置のために、トラスツズマブと併せて、薬物の調製におけるペルツズマブの使用に係する。

【0065】

第六の態様において、本発明は、HER2陽性、HER2増幅型、またはHER2変異型進行肺癌を有するヒト患者の処置のために、トラスツズマブと併せて、薬物の調製におけるペルツズマブの使用に係する。

10

【0066】

第七の態様において、本発明は、HER2陽性、HER2増幅型、またはHER2変異型進行膵癌を有するヒト患者の処置のために、トラスツズマブと併せて、薬物の調製におけるペルツズマブの使用に係する。

【0067】

第八の態様において、本発明は、HER2陽性、HER2増幅型、またはHER2変異型進行卵巣癌を有するヒト患者の処置のために、トラスツズマブと併せて、薬物の調製におけるペルツズマブの使用に係する。

【0068】

第九の態様において、本発明は、HER2陽性、HER2増幅型、またはHER2変異型進行前立腺癌を有するヒト患者の処置のために、トラスツズマブと併せて、薬物の調製におけるペルツズマブの使用に係する。

20

【0069】

第十の態様において、本発明は、HER2陽性、HER2増幅型、またはHER2変異型進行皮膚（アポクリン）癌を有するヒト患者の処置のために、トラスツズマブと併せて、薬物の調製におけるペルツズマブの使用に係する。

【0070】

これらの態様、及びさらなる態様は、実施例を含む、本明細書における本開示から明らかになる。

30

【図面の簡単な説明】

【0071】

【図1】HER2タンパク質構造、及びその細胞外ドメインのドメインI～IV（それぞれ、配列番号1～4）についてのアミノ酸配列の模式図を提供する。

【図2】図2A及び図2Bは、マウスモノクローナル抗体2C4（それぞれ、配列番号5及び6）の可変軽鎖（V_L）（図2A）ドメイン及び可変重鎖（V_H）（図2B）ドメイン；バリエント574ノペルツズマブ（それぞれ、配列番号7及び8）のV_Lドメイン及びV_Hドメイン、ならびにヒトV_L及びV_Hコンセンサスフレームワーク（hum₁、軽鎖サブグループI；hum₁II、重鎖サブグループIII）（それぞれ、配列番号9及び10）のアミノ酸配列のアライメントを描画する。アスタリスクは、ペルツズマブの可変ドメインとマウスモノクローナル抗体2C4との間の、またはペルツズマブの可変ドメインとヒトフレームワークとの間の差異を明らかにする。相補性決定領域（CDR）は、角括弧内にある。

40

【図3】図3A及び図3Bは、ペルツズマブ軽鎖（図3A；配列番号11）及び重鎖（図3B；配列番号12）のアミノ酸配列を示す。CDRを太線で示す。軽鎖及び重鎖の計算された分子量は、23,526.22Da及び49,216.56Daである（還元型におけるシステイン類）。糖鎖部分を重鎖のAsn299に付着させる。

【図4A】図4A及び図4Bは、それぞれ、トラスツズマブの軽鎖（図4A；配列番号13）及び重鎖（図4B；配列番号14）のアミノ酸配列を示す。可変軽鎖ドメイン及び可変重鎖ドメインの境界を矢印で示す。

50

【図 4 B】図 4 A 及び図 4 B は、それぞれ、トラスツズマブの軽鎖（図 4 A；配列番号 1 3）及び重鎖（図 4 B；配列番号 1 4）のアミノ酸配列を示す。可変軽鎖ドメイン及び可変重鎖ドメインの境界を矢印で示す。

【図 5 A】図 5 A 及び図 5 B は、それぞれ、バリエントベルツズマブ軽鎖配列（図 5 A；配列番号 1 5）及びバリエントベルツズマブ重鎖配列（図 5 B；配列番号 1 6）を描画する。

【図 5 B】図 5 A 及び図 5 B は、それぞれ、バリエントベルツズマブ軽鎖配列（図 5 A；配列番号 1 5）及びバリエントベルツズマブ重鎖配列（図 5 B；配列番号 1 6）を描画する。

【図 6】My Pathway 臨床試験の主な試験模式図を示す。

【図 7】実施例 1 に記載される試験についての試験デザインを示す。

【図 8】L V E F における無症候性低下に対処するためのアルゴリズムを示す。

【図 9】H E R 2 増幅型 / 過剰発現型 m C R C (n = 3 4) を有する患者についての処置時間を示す。+ は、処置が進行中であることを示し、K は、患者が K R A S 変異を有することを示し、破線は、4 ヶ月を示す。

【図 1 0】H E R 2 増幅型 / 過剰発現型 m R C R (n = 3 1) を有する患者における標的病変サイズでベースラインからの最良の変化率を示す。+ は、処置が進行中であることを示し、K は、患者が K R A S 変異を有することを示す。^a 3 人の患者は、このプロットから除外される：2 人の患者（K R A S 変異を有する 1 人を含む）は、ベースライン後に腫瘍評価なしで臨床的増悪により中断された処置を示し、1 人は新規の病変により処置を中断し、標的病変評価の 4 分の 3 を見逃していた。^b 「ベースラインからの変化率」は、標的病変サイズにおける最大減少 / 最小増加、または 1 箇所以上の新規の病変の出現を表す。標的病変サイズにおいて 3 0 % の減少を有する患者は、P R に適任であり、標的病変サイズにおいて少なくとも 2 0 % の増加、または 1 箇所以上の新規の病変の出現を有する患者は、P D に適任である。

【図 1 1】H E R 2 増幅型 / 過剰発現型 m C R C を有する患者における P F S を示す。

【図 1 2】H E R 2 増幅型 / 過剰発現型 m C R C を有する患者における O S を示す。

【図 1 3】H E R 2 増幅型 / 過剰発現型胆道癌を有する患者における処置奏効のウォーターフォールプロットを示す（N = 8）。

【図 1 4】H E R 2 増幅型 / 過剰発現型膀胱癌患者である患者における処置奏効のウォーターフォールプロットを示す（N = 8）。

【図 1 5】H E R 2 増幅型 / 過剰発現型または H E R 2 変異型転移性尿路上皮癌（m U C）を有する患者における処置時間を示す（n = 1 2）。

【図 1 6】患者による標的病変サイズにおけるベースラインからの最良の変化率を示す。

【図 1 7 A - B】A から C は、異なる時点で H E R 2 陽性 m U C を有する患者における腫瘍完全奏効の C T スキャンを示す。A) 2 0 1 5 年 4 月：ベースラインスキャン。転移の最大採集を中央部横行結腸に対して前側に見出し、3 . 5 c m x 1 . 6 c m を測定した。B) 2 0 1 5 年 6 月：最初のベースライン後のスキャンは、最新の C T 以降、大網移植片に減少を示し、測定可能な疾患がないことを示す。矢印は、軟組織質量の減少の境界を、残りの軟組織の直鎖状ストランドのみを含む網内に画定する。

【図 1 7 C】A から C は、異なる時点で H E R 2 陽性 m U C を有する患者における腫瘍完全奏効の C T スキャンを示す。C) 2 0 1 6 年 1 2 月：再発性または転移性疾患についての証拠がない。

【発明を実施するための形態】

【0 0 7 2】

1. 定義

「生存期間」は、患者が生存していることを指し、全生存期間（O S）、及び無増悪生存期間（P F S）を含む。

【0 0 7 3】

「全生存期間」または「O S」は、患者が診断または治療の時点から 1 年、5 年、1 2

10

20

30

40

50

年、10年、15年等の所定の期間にわたってもなお生存していることを指す。例に記載される臨床試験のために、全生存期間（OS）は、患者の母集団のランダム化の日時からいずれかの原因による死亡の日時までの時間として定義される。

【0074】

「無増悪生存期間」または「PFS」は、がんが進行する、または悪化することなく、患者がなお生存していることを指す。例に記載される臨床試験のために、無増悪生存期間（PFS）は、試験母集団のランダム化から最初に記述された進行性疾患、または管理不可能な毒性、またはいずれかの原因による死亡のうちのいずれかの最初に生じたものまでの時間として定義される。疾患増悪は、いずれかの臨床的に許容された方法、たとえば、固形癌効果判定基準（RECIST）（Therasse et al., J Natl Cancer Inst 2000; 92(3): 205-216）により決定されるようなX線検査で進行性疾患、脳脊髄液の細胞評価、によって診断されるがん性髄膜炎、及び/または皮下病変の胸壁再発を監視する医療用写真撮影などによって実証されることが可能である。

10

【0075】

「生存期間を延ばす」とは、治療されていない患者と比較して、及び/または1つ以上の承認された抗腫瘍剤により処置されるが、本発明に従う処置を受けていない患者と比較して、本発明に従い処置される患者における全生存期間、または無増悪生存期間を増加させることを意味する。特定の例において、「生存期間を延ばす」は、トラスツズマブ及び化学療法のみで処置される患者と比較して、本発明の併用療法（たとえば、ペルツズマブ、トラスツズマブ及び化学療法の併用による処置）を受けるがん患者の無増悪生存期間（PFS）及び/または全生存期間（OS）を延ばすことを意味する。別の特定の例において、「生存期間を延ばす」は、ペルツズマブ及び化学療法のみで処置される患者と比較して、本発明の併用療法（たとえば、ペルツズマブ、トラスツズマブ及び化学療法の併用による処置）を受けるがん患者の無増悪生存期間（PFS）及び/または全生存期間（OS）を延ばすことを意味する。

20

【0076】

「客観的奏効」または「OR」は、完全奏効（CR）または部分奏効（PR）を含む測定可能な奏効を指す。

【0077】

「完全奏効」または「CR」は、処置に反応してがんのすべての徴候の消失を意図する。これは、必ずしもがんが治癒されたことを意味しない。

30

【0078】

「部分奏効」または「PR」は、治療に応答した、1つ以上の腫瘍もしくは病変のサイズ、または身体内のがんの範囲の減少を指す。

【0079】

「HER受容体」は、HER受容体ファミリーに属する受容体タンパク質チロシンキナーゼであり、EGFR、HER2、HER3及びHER4受容体を含む。HER受容体は、一般に、HERリガンドを結合する、及び/または別のHER受容体分子により二量体化することができる細胞外ドメイン、親油性膜貫通ドメイン、保存された細胞内チロシンキナーゼドメイン、及びリン酸化され得るいくつかのチロシン残基を保有するカルボキシル末端シグナル伝達ドメインを含むであろう。HER受容体は、「天然配列の」HER受容体またはその「アミノ酸配列バリエーション」であってもよい。好ましくは、HER受容体は、天然配列のヒトHER受容体である。

40

【0080】

発現「ErbB2」及び「HER2」は、本明細書において互換的に使用され、たとえば、Semba et al., PNAS (USA) 82: 6497-6501 (1985)、及び Yamamoto et al. Nature 319: 230-234 (1986) (Genebank accession number X03363)に記載されるヒトHER2タンパク質を指す。用語「erbB2」は、ヒトErbB2をコー

50

ドする遺伝子を指し、「neu」は、ラット p185^{neu} をコードする遺伝子を指す。好ましいHER2は、天然配列のヒトHER2である。

【0081】

本明細書において、「HER2細胞外ドメイン」または「HER2 ECD」は、細胞膜に結合されるか、循環中にそのフラグメントを含むかのいずれか一方である、細胞の外側にあるHER2のドメインを指す。HER2のアミノ酸配列を図1に示す。一実施形態では、HER2の細胞外ドメインは、4箇所のドメイン：「ドメインI」（約1～195個からのアミノ酸残基；配列番号1）、「ドメインII」（約196～319個からのアミノ酸残基；配列番号2）、「ドメインIII」（約320～488個からのアミノ酸残基；配列番号3）、「ドメインIV」（約489～630個からのアミノ酸残基；配列番号4）（シグナルペプチドなしで番号付けする残基）を含むことができる。Garrett et al. Mol. Cell. 11: 495 - 505 (2003), Cho et al. Nature 421: 756 - 760 (2003), Franklin et al. Cancer Cell 5: 317 - 328 (2004), 及び Plowman et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 90: 1746 - 1750 (1993)、ならびに本明細書の図1を参照のこと。

10

【0082】

本明細書において「HER3」または「ErbB3」は、たとえば、米国特許第5,183,884号及び第5,480,968号、ならびにKraus et al. PNAS (USA) 86: 9193 - 9197 (1989)に開示されるような受容体を指す。

20

【0083】

「低HER3」がんは、がんの種類においてHER3発現について中央値レベルを下回るレベルでHER3を発現するがんである。1つの実施形態において、低HER3がんは、卵巣上皮癌、腹膜癌、または卵管癌である。がんにおけるHER3のDNA、タンパク質、及び/またはmRNAレベルを評価して、がんが低HER3がんであるかどうかを判定することが可能である。たとえば、低HER3がんについての追加情報のために米国特許第7,981,418号を参照のこと。任意選択で、がんが低HER3がんであると判定するために、HER3のmRNA発現アッセイを実施する。1つの実施形態において、定量的逆転写PCR (qRT-PCR)などのポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) を使用して、がんにおけるHER3のmRNAレベルを評価する。任意選択で、がんは、たとえば、COBAS z480 (登録商標) 機器などを使用して、qRT-PCRを評価する場合、濃度比が約2.81以下でHER3を発現する。

30

【0084】

本明細書において「HER二量体」は、少なくとも2個のHER受容体を含む非共有結合的に会合した二量体である。これらのような複合体は、2個以上のHER受容体を発現する細胞をHERリガンドに曝露するとき形成されることができ、免疫沈降によって分離されることが可能であり、たとえば、Sliwkowski et al., J. Biol. Chem., 269 (20): 14661 - 14665 (1994)に記載されるようなSDS-PAGEによって分析されることが可能である。サイトカイン受容体サブユニット (たとえば、gp130) などの他のタンパク質類を二量体と会合させることができる。好ましくは、HER二量体は、HER2を含む。

40

【0085】

本明細書において「HERヘテロ二量体」は、EGFR-HER2、HER2-HER3またはHER2-HER4ヘテロ二量体などの、少なくとも2個の異なるHER受容体を含む非共有結合的に会合したヘテロ二量体である。

【0086】

「HER抗体」は、HER受容体に結合する抗体である。任意選択で、HER抗体は、HER活性化または機能にさらに干渉する。好ましくは、HER抗体は、HER2受容体に結合する。本明細書において対象となるHER2抗体は、ペルツズマブ及びトラスツマブである。

50

【0087】

「HER活性化」は、いずれかの1つ以上のHER受容体の、活性化またはリン酸化を指す。一般的に、HER活性化は、シグナル伝達（たとえば、HER受容体中のチロシン残基をリン酸化するHER受容体の細胞内キナーゼドメイン、または基質ポリペプチドによって引き起こされた）をもたらす。HER活性化は、対象となるHER受容体を含むHER二量体に結合するHERリガンドによって媒介されることができる。HER二量体に結合するHERリガンドは、二量体中のHER受容体のうちの1つ以上のキナーゼドメインを活性化することができることにより、HER受容体のうちの1つ以上中のチロシン残基のリン酸化、及び/またはAktまたはMAPK細胞内キナーゼなどの追加の基質ポリペプチド（複数可）中のチロシン残基のリン酸化をもたらす。

10

【0088】

「リン酸化」は、HER受容体などのタンパク質、またはその基質への1つ以上のリン酸基（複数可）の追加を指す。

【0089】

「HER二量体化を阻害する」抗体は、HER二量体の形成を阻害する、またはこの形成に干渉する抗体である。好ましくは、このような抗体は、HER2にそのヘテロ二量体結合部位で結合する。本明細書において、最も好ましい二量体化阻害抗体は、ペルツズマブまたはMAb 2C4である。HER二量体化を阻害する抗体の他の例は、EGFRに結合し、1つ以上の他のHER受容体（たとえば、活性化された、または「繋ぎ止められていない」EGFRに結合するEGFRモノクローナル抗体806、MAb 806；Johns et al., J. Biol. Chem. 279(29):30375-30384(2004)を参照のこと）とのその二量体化を阻害する抗体；HER3に結合して1つ以上の他のHER受容体とのその二量体化を阻害する抗体；及びHER4に結合して1つ以上の他のHER受容体とのその二量体化を阻害する抗体を含む。

20

【0090】

「HER2二量体化阻害剤」は、HER2を含む二量体またはヘテロ二量体の形成を阻害する薬剤である。

【0091】

HER2上の「ヘテロ二量体結合部位」は、それらによる二量体の形成時にEGFR、HER3またはHER4の細胞外ドメイン中の領域に接触する、またはこの領域と境界で接する、HER2の細胞外ドメイン中の領域を指す。この領域をHER2のドメインII（配列番号15）中に見出す。Franklin et al. Cancer Cell 5:317-328(2004)。

30

【0092】

HER2の「ヘテロ二量体結合部位に結合する」HER2抗体は、ドメインII（配列番号2）中の残基に結合し、また任意選択で、ドメインI及びIII（配列番号1及び3）などのHER2細胞外ドメインの他のドメイン中の残基に結合し、少なくともある程度、HER2-EGFR、HER2-HER3、またはHER2-HER4ヘテロ二量体の形成を立体的に妨げることが可能である。Franklin et al. Cancer Cell 5:317-328(2004)は、RCSB蛋白質構造データバンク（IDコードIS78）に寄託されたHER2ペルツズマブ結晶構造を特徴付け、HER2のヘテロ二量体結合部位に結合する例示的な抗体を示す。

40

【0093】

HER2の「ドメインIIに結合する」抗体は、ドメインII（配列番号2）中の残基に結合し、また任意選択で、ドメインI及びIII（それぞれ配列番号1及び3）などのHER2の他のドメイン（複数可）中の残基に結合する。好ましくは、ドメインIIに結合する抗体は、HER2のドメインI、II及びIII間の接合部に結合する。

【0094】

本明細書における目的のために、「ペルツズマブ」及び「rhUMA b 2C4」は、互換的に使用され、それぞれ配列番号7及び8において可変軽鎖及び可変重鎖アミノ酸配

50

列を含む抗体を指す。ペルツズマブが無傷抗体である場合、それは、IgG1抗体を好ましくは含み、1つの実施形態において、配列番号11または15の軽鎖アミノ酸配列、及び配列番号12または16の重鎖アミノ酸配列を含む。抗体は、組換えチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞によって任意に産生される。本明細書において、用語「ペルツズマブ」及び「rhUMAb 2C4」は、米国一般名称（USAN）または国際一般名称（INN）：ペルツズマブに関する薬物のバイオシミラーバージョンを網羅する。

【0095】

本明細書における目的のために、「トラスツズマブ」及び「rhUMAb 4D5」は、互換的に使用され、それぞれ配列番号13及び14内から可変軽鎖及び可変重鎖アミノ酸配列を含む抗体を指す。トラスツズマブが無傷抗体である場合、それは、IgG1抗体を好ましくは含み、1つの実施形態において、配列番号13の軽鎖アミノ酸配列、及び配列番号14の重鎖アミノ酸配列を含む。抗体は、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞によって任意に産生される。本明細書において、用語「トラスツズマブ」及び「rhUMAb 4D5」は、米国一般名称（USAN）または国際一般名称（INN）：トラスツズマブに関する薬物のバイオシミラーバージョンを網羅する。

10

【0096】

本明細書における用語「抗体」は、最も広義な意味に使用され、具体的には、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、及び抗体フラグメントを包含するが、これは、それらが所望の生物活性を呈する場合に限る。

【0097】

「ヒト化」型の非ヒト（例えば、げっ歯類）抗体は、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小の配列を含有するキメラ抗体である。ほとんどの部分において、ヒト化抗体は、レシピエントの超可変領域からの残基が、所望の特異性、親和性、及び能力を有するマウス、ラット、ウサギ、または非ヒト霊長類等の非ヒト種（ドナー抗体）の超可変領域からの残基によって置き換えられる、ヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）である。場合によっては、ヒト免疫グロブリンのフレームワーク領域（FR）残基は、対応する非ヒト残基によって置き換えられる。さらに、ヒト化抗体は、レシピエント抗体にもドナー抗体にも見られない残基を含み得る。これらの修飾は、抗体の能力をさらに改良するために行われる。一般に、ヒト化抗体は、超可変ループのすべてまたは実質的にすべてが非ヒト免疫グロブリンの超可変ループに対応し、FRのすべてまたは実質的にすべてがヒト免疫グロブリン配列のFRである、少なくとも1つ、典型的には2つの可変ドメインの実質的にすべてを含むことになる。ヒト化抗体は、任意選択で、免疫グロブリン定常領域（Fc）、典型的にはヒト免疫グロブリンの定常領域の少なくとも一部も含むことになる。さらなる詳細については、Jones et al., Nature 321: 522 - 525 (1986); Riechmann et al., Nature 332: 323 - 329 (1988); 及び Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2: 593 - 596 (1992) を参照のこと。ヒト化HER2抗体は、参照により本明細書に明示的に援用される米国特許第5,821,337号の表3に記載されるような、また本明細書に定義されるようなトラスツズマブ（HERCEPTIN（登録商標））、及び本明細書に記載され定義されるようなペルツズマブなどのヒト化2C4抗体を特に含む。

20

30

40

【0098】

本明細書における「無傷抗体」は、2箇所の抗原結合領域、及び1箇所のFc領域を含むものである。好ましくは、無傷抗体は、機能的Fc領域を含む。

【0099】

「抗体フラグメント」は、無傷抗体の一部を含み、好ましくはその抗原結合領域を含む。抗体フラグメントの例には、Fab、Fab'、F(ab')₂、及びFvフラグメント、ダイアボディ、直鎖状抗体、一本鎖抗体分子、ならびに抗体フラグメント（複数可）から形成される多重特異性抗体が含まれる。

【0100】

「天然抗体」とは、通常、2つの同一の軽（L）鎖及び2つの同一の重（H）鎖から構

50

成される約150,000ダルトンのヘテロ四量体糖タンパク質である。各軽鎖は、1つの共有ジスルフィド結合により重鎖に結合しているが、ジスルフィド結合の数は、異なる免疫グロブリンアイソタイプの重鎖間で異なる。各重鎖及び軽鎖はまた、規則的に離隔した鎖内ジスルフィド架橋も有する。各重鎖は、一方の端に可変ドメイン(V_H)を有し、いくつかの定常ドメインが続く。各軽鎖は、一端に可変ドメイン(V_L)を有し、他端に定常ドメインを有する。軽鎖の定常ドメインは、重鎖の第1の定常ドメインと位置が揃っており、軽鎖の可変ドメインは、重鎖の可変ドメインと位置が揃っている。特定のアミノ酸残基が軽鎖可変ドメインと重鎖可変ドメインとの間に界面を形成すると考えられている。

【0101】

本明細書に使用されるとき、「超可変領域」という用語は、抗原結合を担う抗体のアミノ酸残基を指す。超可変領域は、「相補性決定領域」または「CDR」由来のアミノ酸残基(例えば、軽鎖可変ドメインの残基24~34(L1)、50~56(L2)及び89~97(L3)、ならびに重鎖可変ドメインの31~35(H1)、50~65(H2)及び95~102(H3); Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991))、及び/または「超可変ループ」からのアミノ酸残基(例えば、軽鎖可変ドメインの残基26~32(L1)、50~52(L2)及び91~96(L3)、ならびに重鎖可変ドメインの26~32(H1)、53~55(H2)、及び96~101(H3); Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987))を一般的に含む。「フレームワーク領域」または「FR」残基は、本明細書に定義されるような超可変領域残基以外のこれらの可変ドメイン残基である。

【0102】

本明細書における「Fc領域」という用語は、天然配列Fc領域及びバリエーションFc領域を含む、免疫グロブリン重鎖のC末端領域を定義するために使用される。免疫グロブリン重鎖のFc領域の境界は様々であり得るが、ヒトIgG重鎖Fc領域は通常、Cys226位のアミノ酸残基から、またはPro230から、そのカルボキシル末端まで伸びると定義される。Fc領域のC末端リジン(EU番号付けシステムによると残基447)は、例えば、抗体の産生もしくは精製の間、または抗体の重鎖をコードする核酸を組換え操作することによって、除去されてもよい。したがって、無傷抗体の組成物は、全K447残基が除去された抗体母集団、除去されたK447残基がない抗体母集団、及びK447残基を有する抗体と有しない抗体との混合物を有する抗体母集団を含んでもよい。

【0103】

本明細書に別段に示されない限り、免疫グロブリン重鎖中の残基の番号付けは、参照により本明細書に明示的に援用される、Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)のようなEUインデックスの番号付けである。「KabatにあるようなEUインデックス」とは、ヒトIgG1 EU抗体の残基番号付けを指す。

【0104】

「機能的Fc領域」は、天然配列Fc領域の「エフェクター機能」を保有する。例示的な「エフェクター機能」は、C1q結合; 補体依存性細胞傷害; Fc受容体結合; 抗体依存性細胞介在性細胞傷害(ADCC); 食作用; 細胞表面受容体(例えば、B細胞受容体; BCR)のダウンレギュレーションなどを含む。これらのようなエフェクター機能は、結合ドメイン(たとえば、抗体可変ドメイン)と組み合わせられるFc領域を一般的に必要とし、たとえば、本明細書に開示されるような、さまざまなアッセイを使用して評価されることが可能である。

10

20

30

40

50

【0105】

「天然配列Fc領域」は、天然に見出されるFc領域のアミノ酸配列と同一のアミノ酸配列を含む。天然配列ヒトFc領域としては、天然配列ヒトIgG1 Fc領域（非A及びAアロタイプ）、天然配列ヒトIgG2 Fc領域、天然配列ヒトIgG3 Fc領域、及び天然配列ヒトIgG4 Fc領域、ならびにそれらの天然に存在するバリエーションが挙げられる。

【0106】

「バリエーションFc領域」は、少なくとも1つのアミノ酸修飾、好ましくは1つ以上のアミノ酸置換（複数可）によって天然配列Fc領域のものとは異なるアミノ酸配列を含む。好ましくは、バリエーションFc領域は、天然配列Fc領域または親ポリペプチドのFc領域と比較して少なくとも1つのアミノ酸置換、例えば、天然配列Fc領域中または親ポリペプチドのFc領域中に約1～約10個のアミノ酸置換、及び好ましくは約1～約5個のアミノ酸置換を有する。本明細書におけるバリエーションFc領域は、好ましくは、天然配列Fc領域及び/または親ポリペプチドのFc領域と少なくとも約80%の同一性、ならびに最も好ましくは、それらと少なくとも約90%の同一性、より好ましくは、それらと少なくとも約95%の同一性を保有する。

【0107】

重鎖の定常ドメインのアミノ酸配列に応じて、無傷抗体には、異なる「クラス」が割り当てられ得る。無傷抗体には5つの主なクラス：IgA、IgD、IgE、IgG、及びIgMが存在し、これらのうちのいくつかは、「サブクラス」（アイソタイプ）、例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、及びIgA2にさらに分け得る。抗体の異なるクラスに対応する重鎖定常ドメインはそれぞれ、 γ 、 δ 、 ϵ 、 μ 、及び μ と呼ばれる。異なるクラスの免疫グロブリンのサブユニット構造及び三次元構成は、周知である。

【0108】

「裸抗体」とは、細胞毒性部分または放射標識等の異種分子にコンジュゲートされない抗体である。

【0109】

「親和性成熟」抗体は、その1つ以上の超可変領域内に1つ以上の改変を有し、これらの改変が、これらの改変（複数可）を有しない親抗体と比較して、抗原に対する抗体の親和性を向上させるものである。好ましい親和性成熟抗体は、標的抗原に対してナノモルまたは更にはピコモルの親和性を有するであろう。親和性成熟抗体は、当該技術分野において既知の手順によって産生される。Marks et al., *Bio/Technology* 10: 779-783 (1992) は、VH及びVLドメインシャフリングによる親和性成熟を記載している。CDR及び/またはフレームワーク残基のランダム変異生成は、Barbas et al. *Proc Nat. Acad. Sci, USA* 91: 3809-3813 (1994)、Schier et al. *Gene* 169: 147-155 (1995)、Yelton et al. *J. Immunol.* 155: 1994-2004 (1995)、Jackson et al., *J. Immunol.* 154 (7): 3310-9 (1995)、及びHawkins et al., *J. Mol. Biol.* 226: 889-896 (1992) によって記載されている。

【0110】

「脱アミドされた」抗体は、その1つ以上のアスパラギン残基が、たとえば、アスパラギン酸、スクシンイミド、またはイソアスパラギン酸に誘導体化されているものである。

【0111】

「がん」及び「がん性」という用語は、一般的に無秩序な細胞増殖を特徴とする哺乳動物の生理的状态を指す、または記述する。用語「がん」は、結腸直腸癌、胆道癌、尿路上皮癌、膀胱癌、唾液癌、肺癌（たとえば、非小細胞肺（NSCLC）癌）、膵臓、卵巣、前立腺、及び皮膚（アポクリン）癌などの、HER2陽性、HER2増幅型及び/またはHER2変異型がんを特に含むが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0112】

「結腸直腸癌」は特に、結腸及び／または直腸のいずれかの部分内に発生するがんである。この用語は、転移性で局所的に進行した結腸直腸癌、手術不能（切除不能）な結腸直腸癌、根治療法の適用が不可能な結腸直腸癌、及び手術後に再発性の進行した結腸直腸癌、ならびに治療抵抗性結腸直腸癌を含む、進行した結腸直腸癌を含み、組織学的に確認された腺癌、原発性結腸直腸リンパ腫、消化管間質腫瘍、平滑筋肉腫、カルチノイド腫瘍及びメラノーマを含むが、これらに限定されない。腺癌は、結腸直腸癌の主な形態である。

【0113】

「膀胱癌」は特に、膀胱癌のすべての種類及び段階を含み、特に転移性で局所的に進行した膀胱癌、手術不能（切除不能）な膀胱癌、根治療法の適用が不可能な膀胱癌、及び手術後に再発進行した膀胱癌、ならびに治療抵抗性膀胱癌を含むが、これらに限定されない。この用語は特に、尿路上皮癌、有棘細胞癌、及び腺癌、ならびに非浸潤性、筋層非浸潤性、及び筋層浸潤性形態の膀胱癌を含むが、これらに限定されない。1つの実施形態において、膀胱癌は、尿路上皮膀胱癌である。

10

【0114】

「胆道癌」は特に、胆管のすべてのがんを含み、転移性で局所的に進行した胆道癌、手術不能（切除不能）な胆道癌、根治療法の適用が不可能な胆道癌、及び手術後に再発進行した胆道癌、ならびに治療抵抗性胆道癌を含むが、これらに限定されず、肝内胆管癌を含むが、これらに限定されない。

【0115】

「胃癌」は特に、転移性、または局所的に進行した、切除不能な胃癌を含み、手術不能（切除不能）な局所的に進行した、または転移性疾患を伴う胃または食道胃接合部の組織学的に確認され、根治療法の適用が不可能な腺癌、及び手術の意図が疾患を治癒することであった場合に胃または食道胃接合部の腺癌などの、手術後に再発進行した胃癌を含むが、これらに限定されない。

20

【0116】

「進行した」がんは、元の部位または器官の外に、局所浸潤（「局所的に進行した」）または転移性（「転移性の」）のいずれかによって広がったがんである。したがって、用語「進行した」がんは、局所的に進行した疾患、及び転移性疾患の両方を含む。

【0117】

「転移性」がんは、身体の一部（たとえば、乳房）から身体の一部へ広がっているがんを指す。

30

【0118】

「抵抗性」がんは、化学療法、または免疫療法などの生物学的療法のような抗腫瘍剤が、がん患者に投与されているにもかかわらず進行するがんである。抵抗性がんの例は、白金耐性であるがんである。

【0119】

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

【0120】

「局所的再発」がんは、治療後に以前に治療されたがんと同じ場所で再発するがんである。

40

【0121】

「切除不能な（non-resectable）」または「切除不能な（unresectable）」がんは、手術によって除去（切除）されることができない。

【0122】

本明細書において「早期乳癌」は、乳房または腋窩リンパ節を越えて広がらない乳癌を指す。このようながんは、ネオアジュバントまたはアジュバント療法によって一般的に処置される。

【0123】

50

「ネオアジュバント療法」または「ネオアジュバント処置」または「ネオアジュバント投与」は、手術前に与えられる全身療法を指す。

【0124】

「アジュバント療法」または「アジュバント処置」または「アジュバント投与」は、手術後に与えられる全身療法を指す。

【0125】

本明細書において、「患者」または「被験者」は、ヒト患者である。患者は「がん患者」、すなわち、がん、特に乳癌の1つ以上の症状を罹患しているか、または罹患する危険性がある者であり得る。

【0126】

「患者母集団」は、がん患者の群を指す。これらのような母集団を使用して、ペルツズマップ及び/またはトラスツズマップなどの、薬物の統計的に有意な有効性及び/または安全性を実証することができる。

【0127】

「再発」患者は、寛解後にがんの兆候または症状を有する者である。任意に、患者は、アジュバントまたはネオアジュバント療法後に再発した。

【0128】

「HER発現、増幅、または活性化を示す」がんまたは生体試料は、診断試験において、HER受容体を発現する（過剰発現を含む）、増幅したHER遺伝子を含む、及び/またはそれ以外のHER受容体の活性化もしくはリン酸化を実証するものである。

【0129】

「HER活性化を呈する」がんまたは生体試料とは、診断試験において、HER受容体の活性化またはリン酸化を示すものである。このような活性化は、直接的に（たとえば、ELISAによりHERリン酸化を測定することによって）、または間接的に（たとえば、本明細書に記載されるように、遺伝子発現プロファイリングによって、またはHERヘテロ二量体を検出することによって）決定されることが可能である。

【0130】

「HER受容体過剰発現または増幅」を伴うがん細胞は、同じ組織型の非癌性細胞と比較して著しいより高レベルのHER受容体タンパク質または遺伝子を含むものである。そのような過剰発現は、遺伝子の増幅、または転写もしくは翻訳の増加によって引き起こされ得る。HER受容体過剰発現または増幅は、細胞の表面に存在する向上したHERタンパク質のレベルを評価する（例えば、免疫組織化学アッセイ、IHCにより）ことによって、診断または予後アッセイの際に判定されることができ、また、例えば、蛍光インサイツハイブリダイゼーション法（FISH；1998年10月に公開されたWO98/45479を参照のこと）、及び発色インサイツハイブリダイゼーション法（CISH；たとえば、Tanner et al., Am. J. Pathol. 157(5):1467-1472(2000)；Bella et al., J. Clin. Oncol. 26: (May 20 suppl; abstr 22147)(2008)を参照のこと）、サザンプロットまたはポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、たとえば、定量的リアルタイムPCR（qRT-PCR）などの技術を含むインサイツハイブリダイゼーション（ISH）を介して、細胞中のHERコード核酸のレベルを測定することができる。また、血清などの生物学的流体中のシェディング抗原（たとえば、HER細胞外ドメイン）を測定することによって、HER受容体過剰発現または増幅を調べることができる（たとえば、1990年6月12日に発行された米国特許第4,933,294号、1991年4月18日に公開されたWO91/05264、1995年3月28日に発行された米国特許第5,401,638号、及びSias et al., J. Immunol. Methods 132:73-80(1990)を参照のこと）。上記のアッセイを除き、さまざまな生体内アッセイは、当業者に利用可能である。たとえば、検出可能なラベル、たとえば、放射性同位元素によって任意選択でラベル付けされる抗体へ患者の身体内の細胞を曝露することができ、この抗体の患者内の細胞への結合は、たとえば、放

10

20

30

40

50

射活性の外部走査によって、またはこの抗体に以前に曝露された患者から取られた生検を分析することによって、評価されることが可能である。

【0131】

「HER2陽性」がんは、正常レベルよりも高いHER2を有するがん細胞を含む。HER2陽性がんの例としては、HER2陽性結腸直腸癌、HER2陽性胆道癌、HER2陽性尿路上皮癌、及びHER2陽性膀胱癌が挙げられる。任意に、HER2陽性がんは、2+もしくは3+の免疫組織化学的検査(IHC)スコア、及び/または2.0のインサイツハイブリダイゼーション(ISH)増幅率を有する。任意選択で、HER2陽性がんは、>2.0のHER2/CEP17率(蛍光または発色インサイツハイブリダイゼーション[FISHまたはCISH])、または>6の遺伝子コピー数(FISH/CISHまたは次世代シーケンシング[NGS])を特徴とする、HER2増幅を有する。

10

【0132】

「HER2変異」がんは、たとえば、次世代シーケンシング(NGS)またはリアルタイムポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)によって同定されることが可能である、キナーゼドメイン変異を含む、HER2活性化変異を有するがん細胞を含む。「HER2変異」がんは特に、HER2のエクソン20中の挿入、HER2のアミノ酸残基755~759周囲での欠失、変異G309A、G309E、S310F、D769H、D769Y、V777L、P780-Y781insGSP、V842I、R896C(Bose et al., Cancer Discov 2013; 3: 1-14)のいずれか、及び2つ以上の固有の検体に見出されるCOSMICデータベース中の以前に報告された同一の非同義推定活性化変異(またはindel)を特徴とする、がんを含む。さらなる詳細について、たとえば、Stephens et al., Nature 2004; 431: 525-6、Shigematsu et al., Cancer Res 2005; 65: 1642-6、Buttitta et al., Int J Cancer 2006; 119: 2586-91、Li et al., Oncogene 2008; 27: 4702-11、Sequist et al., J Clin Oncol 2010; 28: 3076-83、Arcila et al., Clin Cancer Res 2012; 18: 4910-8、Greulich et al., Proc Natl Acad Sci USA 2012; 109: 14476-81、及びHerter-Sprue et al., Front Oncol 2013; 3: 1-10を参照のこと。HER2変異癌は、たとえば、HER2変異結腸直腸癌、HER2変異胆道癌、HER2変異尿路上皮癌、HER2変異膀胱癌、HER2変異唾液癌、またはHER2変異肺癌であってもよい。

20

30

【0133】

本明細書において、「抗腫瘍剤」は、がんを処置するために使用される薬物を指す。本明細書において、抗腫瘍剤の非限定的な例は、化学療法剤、HER二量体化阻害剤、HER抗体、腫瘍関連抗原に対して作られる抗体、抗ホルモン化合物、サイトカイン類、EGFR標的薬、抗血管新生剤、チロシンキナーゼ阻害剤、増殖抑制剤及び抗体、細胞毒性剤、アポトーシスを誘導する抗体、COX阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害薬、がん胎児性タンパク質CA125を結合する抗体、HER2ワクチン、Rafまたはras阻害薬、リポソームドキシソルピシン、トポテカン、タキサン、デュアルチロシンキナーゼ阻害剤、TLK286、EMD-7200、ペルツズマブ、トラスツズマブ、エルロチニブ、及びペバシズマブを含む。

40

【0134】

「エピトープ2C4」は、抗体2C4が結合するHER2の細胞外ドメイン内の領域である。2C4エピトープに本質的に結合する抗体をスクリーニングするために、Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Ed Harlow and David Lane (1988)に記載されるもの等のルーチンクロスブロッキングアッセイを行うことができる。好ましくは、抗体は、2C4のHER2への結合を約50%以上遮断する。代替

50

として、エピトープマッピングを行い、抗体がHER2の2C4エピトープに本質的に結合するかどうかを評価することができる。エピトープ2C4は、HER2の細胞外ドメイン内のドメインII（配列番号2）からの残基を含む。2C4及びベルツズマブは、ドメインI、II及びIII（それぞれ配列番号1、2、及び3）の接合部でHER2の細胞外ドメインに結合する。Franklin et al. Cancer Cell 5: 317-328 (2004)。

【0135】

「エピトープ4D5」は、抗体4D5（ATCC CRL 10463）及びトラズズマブが結合するHER2の細胞外ドメイン内の領域である。このエピトープは、HER2の膜貫通ドメインに近接し、HER2のドメインIV（配列番号4）内にある。4D5 10
 エピトープに本質的に結合する抗体をスクリーニングするために、Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Ed Harlow and David Lane (1988)に記載されるもの等のルーチンクロスブロッキングアッセイを行うことができる。代替として、エピトープマッピングを行い、抗体がHER2の4D5エピトープ（例えば、HER2 ECD、シグナルペプチドを含む残基番号付けを含む、約残基529～約残基625に由来する領域内の任意の1つ以上の残基）に本質的に結合するかどうかを評価することができる。

【0136】

「処置」は、治療的処置及び予防的もしくは予防性手段のいずれをも指す。処置を必要とする者としては、がんを既に有する者、及びがんが予防されるべき者が挙げられる。したがって、本明細書において処置される患者は、がんを有する者として診断されている可能性 20
 がある、またはがんの素因があり、もしくはがんになりやすい可能性がある。

【0137】

用語「有効量」は、患者においてがんを処置するのに有効な薬物の量を指す。この有効量の薬物によって、がん細胞の数が減少し、腫瘍サイズが縮小し、末梢臓器へのがん細胞浸潤が阻害され（すなわち、ある程度遅れ、好ましくは止まる）、腫瘍転移が阻害され（すなわち、ある程度遅れ、好ましくは止まる）、腫瘍増殖がある程度阻害され、及び/またはがんに関連付けられる症状のうちの一つ以上がある程度緩和され得る。薬物が既存のがん細胞の増殖の阻止及び/またはそれらの殺滅を行うことができる限り、この薬物は細胞増殖抑制性及び/または細胞毒性であり得る。有効量によって、無進行生存率が上昇し（例えば、固体腫瘍の奏効評価基準（RECIST）もしくはCA-125変化によって測定される）、客観的奏効（部分奏効（PR）もしくは完全奏効（CR））がもたらされ、全生存期間が延長し、及び/またはがんの一つ以上の症状が改善される（例えば、FOSI 30
 によって評価される）。

【0138】

「細胞毒性剤」という用語は、本明細書で使用される場合、細胞の機能を阻害もしくは防止する物質、及び/または細胞の破壊を引き起こす物質を指す。用語は、放射性同位元素（たとえば、At²¹¹、I¹³¹、I¹²⁵、Y⁹⁰、Re¹⁸⁶、Re¹⁸⁸、Sm¹⁵³、Bi²¹²、P³²及びLuの放射性同位元素）、化学療法剤、及び小分子毒素、 40
 または細菌性、真菌性、植物性もしくは動物起源の酵素活性毒素（それらのフラグメント及び/またはバリエーションを含む）などの毒素を含むように意図される。

【0139】

「化学療法」は、がんの治療に有用な化学化合物の使用である。化学療法に使用される、化学療法剤の例には、チオテパ及びCYTOXAN（登録商標）シクロスホスファミド等のアルキル化剤；ブスルファン、インプロスルファン、及びピボスルファン等のアルキルスルホネート；ベンゾドパ、カルボコン、メツレドパ、及びウレドパ等のアジリジン；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド、及びトリメチロールメラミンを含むエチレンイミン及びメチルアメラミン；TLK 286（TELCYTA（商標））；アセトゲニン（特にプラタシン及び 50

プラタシノン) ; デルタ - 9 - テトラヒドロカンナビノール (ドロナビノール、 M A R I
 N O L (登 録 商 標) ; - ラパコン ; ラパコール ; コルヒチン ; ベツリン酸 ; カンプトテ
 シン (合 成 アナログトポテカン (H Y C A M T I N (登 録 商 標)、 C P T - 1 1 (イリノ
 テカン、 C A M P T O S A R (登 録 商 標)、アセチルカンプトテシン、スコボレチン、及
 び 9 - アミノカンプトテシンを含む) ; プリオスタチン ; カリスタチン ; C C - 1 0 6 5
 (そのアドゼレシン、カルゼレシン、及びビゼレシン合成アナログを含む) ; ポドフィロ
 トキシン ; ポドフィリン酸 ; テニポシド ; クリプトフィシン (特 に クリプトフィシン 1 及
 び クリプトフィシン 8) ; ドラスタチン ; デュオカルマイシン (合 成 アナログ、 K W - 2
 1 8 9 及 び C B 1 - T M 1 を 含 む) ; エリュテロピン ; パンクラチスタチン ; サルコジク
 チン ; スポンジスタチン ; クロラムブシル、クロルナファジン、コロホスファミド (c
 h o l o p h o s p h a m i d e)、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミ
 ン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベムピチン、フェネスチリン、プ
 レドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード等の窒素マスタード ; カルムス
 チン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、及びラニムスチン等の
 ニトロスレア ; クロドロネートなどのビスホスホネート ; エンジン抗生物質 (例 えば、
 カリケアミシン、特 に カリケアミシン 1 I 及 び カリケアミシン I 1 (例 えば、 A g n
 e w , C h e m I n t l . E d . E n g l . , 3 3 : 1 8 3 - 1 8 6 (1 9 9 4) を 参
 照 の 事)、及 び アナマイシンなどのアントラサイクリン、 A D 3 2、アクラルピシン、
 ダウノルピシン、ドキシソルピシン、デクスラゾキサソ、 D X - 5 2 - 1、エピルピシン、
 G P X - 1 0 0、イダルピシン、バルルピシン、 K R N 5 5 0 0、メノガリル、ダイネマ
 イシン (ダイネマイシン A を 含 む)、エスペラミシン、ネオカルジノスタチンクロモフォ
 ア及び関連色素タンパク質エンジン抗生物質発色団、アクラシノマイシン、アクチノマ
 イシン、アントラマイシン、アザセリン、プレオマイシン、カクチノマイシン、カラピシ
 ン、カルミノマイシン、カルチノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、デトル
 ピシン、 6 - ジアゾ - 5 - オキソ - L - ノルロイシン、 A D R I A M Y C I N (登 録 商 標)
 ドキシソルピシン (モルフォリノ - ドキシソルピシン、シアノモルフォリノ - ドキシソルピシ
 ン、 2 - ピロリノ - ドキシソルピシン、リポソームドキシソルピシン、及びデオキシドキシソ
 ルピシンを含む)、エソルピシン、マルセロマイシン、マイトマイシン (マイトマイシン C
 など)、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフ
 イロマイシン (p o t f i r o m y c i n)、ピューロマイシン、ケラマイシン (q u e
 l a m y c i n)、ロドルピシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジ
 ン、ウベニメクス、ジノスタチン、及びゾルピシンなどの抗生物質 ; 葉酸類似体 (デノブ
 テリン、プテロプテリン、及びトリメトレキサートなど) ; プリン類似体 (フルダラビン
 、 6 - メルカプトプリン、チアミプリン、及びチオグアニンなど) ; ピリミジン類似体 (ア
 ンシタピン、アザシチジン、 6 - アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキ
 シウリジン、ドキシフルリジン、エノシタピン、及びフロクスウリジンなど) ; アンドロ
 ゲン (カルステロン、ドロモスタノロンプロピオナート、エピチオスタノール、メピチオ
 スタン、及びテストラクトンなど) ; 抗副腎剤 (a n t i - a d r e n a l s) (アミノ
 グルテチミド、ミトタン、及びトリロスタンなど) ; 葉酸補充剤 (フォリン酸 (ロイコボ
 リン) など) ; アセグラトン ; 抗葉酸抗悪性腫瘍剤 (A L I M T A (登 録 商 標) など)、
 L Y 2 3 1 5 1 4 ペメトレキサド、ジヒドロ葉酸還元酵素阻害剤 (メトトレキサートなど)
)、代謝拮抗剤 (5 - フルオロウラシル (5 - F U) 及びそのプロドラッグ (U F T など)
) など、 S - 1 及びカペシタピン、ならびにチミジル酸合成酵素阻害剤及びグリシンア
 ミドリボヌクレオチドホルミルトランスフェラーゼ阻害剤 (ラルチトレキサドなど (T O
 M U D E X (商 標)、 T D X)) ; ジヒドロピリミジン脱水素酵素阻害剤 (エニルウラシ
 ル など) ; アルドホスファミドグリコシド ; アミノレブリン酸 ; アムサクリン ; ベストラ
 ブシル ; ビサントレン ; エダトラキサート ; デフォファミン (d e f o f a m i n e) ;
 デメコルチン ; ジアジクオン ; エルフォルニチン ; エリプチニウムアセテート ; エポチロ
 ン ; エトグルシド ; 硝酸ガリウム ; ヒドロキシウレア ; レンチナン ; ロニダイニン ; マイ
 タンシノイド (マイトンシン及びアンサマイトシンなど) ; ミトグアゾン ; ミトキサント

10

20

30

40

50

ロン；モピダンモール；ニトラエリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルピシン；ロソキサントロン；2-エチルヒドラジド(ethylhydrazide)；プロカルバジン；PSK7 多糖複合体(JHS Natural Products, Eugene, OR)；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジコン；2, 2', 2"-トリクロロトリエチルアミン；トリコテシン(特にT-2毒素、ベラクリンA、ロリジンA及びアングイジン)；ウレタン；ビンデシン(ELDISINE(登録商標)、FILDESIN(登録商標))；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポプロマン；ガシトシン(gacytosine)；アラビノシド(「Ara-C」)；シクロホスファミド；チオテパ；タキサン；クロラムブシル；ゲムシタピン(GEMZAR(登録商標))；6-チオグアニン；メルカプトプリン；白金；白金類似体または白金系類似体(シスプラチン、オキサリプラチン及びカルボプラチンなど)；ピンプラスチン(VELBAN(登録商標))；エトボシド(VP-16)；イホスファミド；ミトキサントロン；ピンクリスチン(ONCOVIN(登録商標))；ピンカルカロイド；ピノレルピン(NAVELBINE(登録商標))；ノバントロン；エダトレキサート；ダウノマイシン；アミノプテリン；ゼローダ；イバンドロネート；トポイソメラーゼ阻害剤RFS2000；ジフルオロメチルオルニチン(DMFO)；レチノイド(レチノイン酸など)；上記のいずれかの薬学的に許容可能な塩類、酸類または誘導体；ならびにCHOP(シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ピンクリスチン及びブレドニゾロンの併用療法のための略称)、及びFOLFOX(5-FU及びロイコボリンと併用されるオキサリプラチン(ELOXATIN(商標))による治療計画のための略称)などの上記のうちの上記の2つ以上の併用を含む。

10

20

【0140】

また、この定義に含まれるのは、抗エストロゲン薬及び選択的エストロゲン受容体調節薬(SERM)などの腫瘍上でホルモン作用を調節する、または抑制するように作用する抗ホルモン剤であり、これらの抗ホルモン剤は、たとえば、タモキシフェン(NOLVADEX(登録商標)タモキシフェンを含む)、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストン、及びFARESTON(登録商標)トレミフェン；アロマターゼ阻害剤；ならびに抗アンドロゲン(フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、リユープロリド、及びゴセレリンなど)；ならびにトロキサシタピン(1, 3-ジオキソランヌクレオシドシトシン類似体)；アンチセンスオリゴヌクレオチド(特に、たとえば、PKC-アルファ、Raf、H-Ras、及び上皮増殖因子受容体(EGF-R)などの異常な細胞増殖と関連付けられたシグナル伝達経路中の遺伝子の発現を阻害するもの)；ワクチン(遺伝子療法ワクチン、たとえば、ALLOVECTIN(登録商標)ワクチン、LEUVECTIN(登録商標)ワクチン、及びVAXID(登録商標)ワクチンなど)；PROLEUKIN(登録商標)rIL-2；LURTOTECAN(登録商標)トポイソメラーゼI阻害剤；ABARELIX(登録商標)rmRH；ならびに上記のいずれかの薬学的に許容可能な塩類、酸類または誘導体を含む。

30

【0141】

「タキサン」は、有糸分裂を阻害し、微小管を妨害する化学療法である。タキサンの例は、パクリタキセル(TAXOL(登録商標)；Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)；パクリタキセルまたはnab-パクリタキセルのクレモフォルフリー、アルブミン操作されたナノ粒子製剤(ABRAXANE(商標)American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois)；及びドセタキセル(TAXOTERE(登録商標)；Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France)を含む。

40

【0142】

「アントラサイクリン」は、真菌の、Streptococcus peucetiusに由来する抗生物質の種類であり、これらの例は、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、

50

エピルピシン、及び前に列挙されているものを含む、いずれかの他のアントラサイクリン化学療法剤を含む。

【0143】

「アントラサイクリン系化学療法」は、1つ以上のアントラサイクリンからなる、またはこれらを含む化学療法レジメンを指す。例は、5-FU、エピルピシン、及びシクロホスファミド(FEC)；5-FU、ドキソルピシン、及びシクロホスファミド(FAC)；ドキソルピシン及びシクロホスファミド(AC)；エピルピシン及びシクロホスファミド(EC)；投与集中型ドキソルピシン及びシクロホスファミド(ddAC)、ならびに同様のものを含むが、これらに限定されない。

【0144】

本明細書における目的のために、「カルボプラチン系化学療法」は、1つ以上のカルボプラチンからなる、またはこれらを含む化学療法レジメンを指す。例は、TCH(ドセタキセル/TAXOL(登録商標)、カルボプラチン、及びトラスツズマブ/HERCEPTIN(登録商標))である。

【0145】

「アロマターゼ阻害剤」は、副腎内でエストロゲン産生を調節する酵素アロマターゼを阻害する。アロマターゼ阻害剤の例は、4(5)-イミダゾール類、アミノグルテチミド、MEGASE(登録商標)酢酸メゲストロール、AROMASIN(登録商標)エキセメスタン、フォルメスタニ(formestane)、ファドロゾール、RIVISOR(登録商標)ポロゾール、FEMARA(登録商標)レトロゾール、及びARIMIDEX(登録商標)アナストロゾールを含む。1つの実施形態において、本明細書におけるアロマターゼ阻害剤は、レトロゾールまたはアナストロゾールである。

【0146】

「代謝拮抗薬化学療法」は、代謝産物に構造上類似するが、産生方式において身体によって使用されることができない薬剤の使用である。多くの代謝拮抗薬化学療法は、核酸、RNA及びDNAの産生を妨害する。代謝拮抗薬化学療法剤の例は、ゲムシタピン(GEMZAR(登録商標))、5-フルオロウラシル(5-FU)、カベシタピン(XELODA(商標))、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、6-チオグアニン、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、アラビノシルシトシンARA-Cシタラピン(CYTOSAR-U(登録商標))、ダカルバジン(DTIC-DOME(登録商標))、アゾシトシン、デオキシシトシン、ピリドミデン(pyridimidine)、フルダラピン(FLUDARA(登録商標))、クラドリピン、2-デオキシ-D-グルコースなどを含む。

【0147】

「化学療法抵抗性」がんとは、がん患者が化学療法レジメンを受けている間に進行した(すなわち、患者が「化学療法抵抗性」である)こと、または患者が化学療法レジメンを完了した後、12ヶ月以内に(たとえば、6ヶ月以内に)進行したことを意味している。

【0148】

本明細書において、用語「プラチン」は、シスプラチン、カルボプラチン、及びオキサリプラチンを含むが、これらに限定されない白金系化学療法を指すために使用される。

【0149】

本明細書において、用語「フルオロピリミジン」は、カベシタピン、フロクスウリジン、及びフルオロウラシル(5-FU)を含むが、これらに限定されない代謝拮抗薬化学療法を指すために使用される。

【0150】

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

【0151】

10

20

30

40

50

本明細書における「負荷」用量は、一般に、患者に投与される治療剤の初期用量を含み、1つ以上のその維持用量（複数可）が続く。一般に、単一負荷用量が投与されるが、複数の負荷用量が本明細書で企図される。通常、投与される負荷用量（複数可）の量は、投与される維持用量（複数可）の量を超過し、及び/または負荷用量（複数可）は、治療剤の所望の定常状態における濃度を、維持用量（複数可）を用いて達成することができるものよりも早く達成するように、維持用量（複数可）よりも頻繁に投与される。

【0152】

本明細書における「維持」用量は、治療期間にわたって患者に投与される治療剤の1つ以上の用量を指す。通常、維持用量は、ほぼ毎週、約2週間毎、約3週間毎、または約4週間毎の治療間隔で投与されるが、3週間毎等の治療間隔で投与されることが好ましい。

10

【0153】

「点滴」または「点滴する」は、治療目的として、静脈から体内に薬物含有溶液を導入することを指す。一般に、これは、静注（IV）バッグを介して達成される。

【0154】

「静注バッグ」または「IVバッグ」は、患者の静脈を介して投与され得る溶液を保持することができるバッグである。一実施形態において、溶液は、生理食塩液である（例えば、約0.9%または約0.45% NaCl）。任意に、IVバッグは、ポリオレフィンまたはポリ塩化ビニルから形成される。

【0155】

「バイアル」は、液体または凍結乾燥調製物を保有するのに好適な容器である。一実施形態において、バイアルは、単回使用バイアル、例えば、栓を有する20ccの単回使用バイアルである。

20

【0156】

「添付文書」は、米国食品医薬品局（FDA）または他の規制当局の指示により、すべての処方薬のパッケージ内側になければならないリーフレットである。このリーフレットは、薬物についての商標、その一般名称、及びその作用機構を一般的に含み、その適応症、禁忌、警告、注意、有害作用、及び剤形を記載し、推奨された投与の用量、時間、及び経路についての説明書を含む。

【0157】

発現「安全性データ」は、有害事象の有症率及び重症度を示して薬物の安全性について使用者に指導する比較臨床試験において得られるデータに関係し、薬物に対する有害反応を監視して防ぐ方法についての指導を含む。本明細書において、表3及び表4は、ペルツズマブについての安全性データを提供する。この安全性データは、表3及び4における最も一般的な有害事象（AE）または有害反応（ADR）のうちのいずれか1つ以上（たとえば、2つ、3つ、4つ以上）を含む。たとえば、安全性データは、本明細書に開示されるような、好中球減少症、発熱性好中球減少症、下痢症及び/または心毒性についての情報を含む。

30

【0158】

「有効性データ」は、薬物ががんなどの疾患を効率的に処置することを示す比較臨床試験において得られるデータを指す。

40

【0159】

「安定した混合物」とは、ペルツズマブ及びトラスツズマブなどの2つ以上の薬物の混合物を指すときに、この混合物中の各薬物が1つ以上の分析アッセイによって評価される場合、その物理的、かつ化学的安定性を混合物中で本質的に保持することを意味する。この目的のための例示的な分析アッセイは、色、外観及び透明度（CAC）、濃度及び濁度分析、微粒子分析、サイズ排除クロマトグラフィー（SEC）、イオン交換クロマトグラフィー（IEC）、キャピラリーゾーン電気泳動（CZE）、イメージキャピラリー等電点電気泳動（iCIEF）、ならびに効力アッセイを含む。1つの実施形態において、混合物は、24時間まで、5 または30 で安定したことを示している。

【0160】

50

「組み合わせて」の投与は、併用投与、及び別々の投与を包含し、この事例において、1つの治療剤の投与は、他の治療剤の投与前、これらの投与と同時に、及び/またはこれらの投与後に生じる可能性がある。したがって、組み合わせてのペルツズマブ及びトラスツズマブの投与（またはペルツズマブ及びトラスツズマブの組み合わせの投与）は、いずれかの順序での併用投与及び別々の投与を包含する。

【0161】

1つ以上の他の薬物と「同時に」投与される薬物は、同一治療サイクル中、1つ以上の他の薬物と同じ治療日に、また任意に1つ以上の他の薬物と同じ時間に投与される。例えば、3週間毎に施されるがん療法の場合、同時に投与される薬物はそれぞれ、3週間のサイクルの1日目に投与される。

【0162】

II. 抗体及び化学療法組成物

抗体の産生のために使用されるHER2抗原は、たとえば、所望のエピトープを含む、HER2受容体、またはその一部の細胞外ドメインの可溶性形態であることができる。代替に、細胞表面（たとえば、HER2を過剰発現するように形質転換されたNIH-3T3細胞；またはSK-BR-3細胞などのがん細胞株、Stancovski et al., PNAS (USA) 88: 8691-8695 (1991)を参照のこと）でHER2を発現する細胞を使用して、抗体を産生することが可能である。抗体を産生するために有用なHER2受容体の他の形態は、当業者に明らかであろう。

【0163】

本明細書においてモノクローナル抗体を作製するさまざまな方法は、当該技術分野において利用可能である。たとえば、モノクローナル抗体は、最初にKohler et al., Nature, 256: 495 (1975)により記載されるハイブリドーマ法を使用して、組換えDNA法（米国特許第4, 816, 567号）により作製されてもよい。

【0164】

本発明に従い使用される、抗HER2抗体、トラスツズマブ及びペルツズマブは、市販されている。

【0165】

(i) ヒト化抗体

非ヒト抗体をヒト化する方法は、当技術分野において記載されている。好ましくは、ヒト化抗体は、非ヒトである供給源からそれに導入される1つ以上のアミノ酸残基を含む。これらの非ヒトアミノ酸残基は、典型的に「移入(import)」可変ドメインから取られるため、「移入」残基と称されることが多い。ヒト化は、本質的には、Winter及び共同研究者らの方法(Jones et al., Nature 321: 522-525 (1986); Riechmann et al., Nature 332: 323-327 (1988); Verhoeyen et al., Science, 239: 1534-1536 (1988))に従って、超可変領域配列をヒト抗体の対応する配列に置換することによって行ってもよい。したがって、かかる「ヒト化」抗体は、インタクトなヒト可変ドメインより実質的に少ない部分が、非ヒト種由来の対応する配列で置換されている、キメラ抗体である（米国特許第4, 816, 567号）。実際には、ヒト化抗体は、典型的には、いくつかの超可変領域残基、かつ可能性としてはいくつかのFR残基が、齧歯類抗体中の類似部位からの残基によって置換されているヒト抗体である。

【0166】

ヒト化抗体を作製するのに使用される軽鎖及び重鎖の両方のヒト可変ドメインの選択は、抗原性を低減するのに非常に重要である。いわゆる「ベストフィット」法によれば、齧歯類抗体の可変ドメインの配列が、公知のヒト可変ドメイン配列の全ライブラリーに対してスクリーニングされる。次いで、齧歯類の配列に最も近いヒト配列が、ヒト化抗体のヒトフレームワーク領域(FR)として認められる(Sims et al., J. Immunol., 151: 2296 (1993); Chothia et al., J. Mo

10

20

30

40

50

l. Biol. 196:901 (1987))。別の方法は、軽鎖または重鎖の特定のサブグループのすべてのヒト抗体のコンセンサス配列に由来する特定のフレームワーク領域を使用する。同じフレームワークが、いくつかの異なるヒト化抗体のために使用されてもよい (Carter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:4285 (1992); Presta et al., J. Immunol. 151:2623 (1993))。

【0167】

抗体は、抗原に対する高親和性及び他の好ましい生物学的特性を保持してヒト化されることがさらに重要である。この目標を達成するために、好ましい方法によれば、ヒト化抗体は、親及びヒト化配列の三次元モデルを使用した親配列及び様々な概念的ヒト化産物の分析過程によって調製される。三次元免疫グロブリンモデルは一般に入手可能であり、そして当業者によく知られている。選択された候補免疫グロブリン配列の推定される三次元立体配座構造を例示及び表示するコンピュータプログラムが利用可能である。これらのディスプレイの精査によって、候補免疫グロブリン配列の機能における残基の可能性の高い役割の分析、すなわち、候補免疫グロブリンがその抗原に結合する能力に影響する残基の分析が可能になる。このように、標的抗原（複数可）に対する増加した親和性等の所望の抗体特徴が達成されるように、FR残基をレシピエント及び移入配列から選択し、組み合わせてもよい。概して、超可変領域残基は、抗原結合への影響に直接的に、かつ最も実質的に関与している。

【0168】

米国特許第6,949,245号は、HER2を結合し、HER受容体のリガンド活性化を遮断する例示的なヒト化HER2抗体の産生を記載する。

【0169】

ヒト化HER2抗体は特に、参照により本明細書に明示的に援用される米国特許第5,821,337号の表3に記載されるような、また本明細書に定義されるようなトラスツマブ、及び本明細書に記載され定義されるようなペルツズマブなどのヒト化2C4抗体を含む。

【0170】

本明細書においてヒト化抗体は、たとえば、ヒト可変重鎖ドメインに組み込まれる非ヒト超可変領域残基を含むことができ、Kabata et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)に記載される可変ドメイン番号付けシステムを利用する69H、71H及び73Hからなる群から選択される位置にフレームワーク領域 (FR) 置換をさらに含むことができる。1つの実施形態において、ヒト化抗体は、FR置換を位置69H、71H及び73Hの2つ、またはすべてで有する。

【0171】

本明細書において、対象となる例示的なヒト化抗体は、残基GFTFTDYTMX (配列番号17)を相補的に決定する可変重鎖ドメインを含み、そこでXは、これらのCDR残基のアミノ酸修飾を任意選択で含む、好ましくはDまたはS; DVNPNSGGSIYNQRFKG (配列番号18); 及び/またはNLGPSFYFDY (配列番号19)であり、たとえば、そこで修飾は、抗体の親和性を本質的に維持する、または改善する。たとえば、本発明の方法における使用のために抗体バリエーションは、上記の可変重鎖CDR配列中に約1箇所から約7箇所または約5箇所のアミノ酸置換を有することができる。これらのような抗体バリエーションは、たとえば、下記のような、親和性成熟によって調製されることができる。

【0172】

ヒト化抗体は、たとえば、前段落のこれらの可変重鎖ドメインCDR残基に加えて、可変軽鎖ドメイン相補性決定残基KASQDVSIQVA (配列番号20); SASYX¹

$X^2 X^3$ (ここで X^1 は好ましくは R または L であり、 X^2 は好ましくは Y または E であり、 X^3 は好ましくは T または S (配列番号 21) である)、及び / または Q Q Y Y I Y P Y T (配列番号 22) を含むことができる。これらのようなヒト化抗体は、上記の C D R 残基のアミノ酸修飾を任意選択で含み、たとえば、これらの修飾は、抗体の親和性を本質的に維持する、または改善する。たとえば、対象となる抗体バリエーションは、上記の可変軽鎖 C D R 配列中に約 1 箇所から約 7 箇所または約 5 箇所のアミノ酸置換を有することができる。これらのような抗体バリエーションは、たとえば、下記のような、親和性成熟によって調製されることができる。

【0173】

また本出願は、HER2 を結合する親和性成熟抗体を企図する。親抗体は、ヒト抗体またはヒト化抗体であることができ、たとえば、これは、それぞれ配列番号 7 及び 8 の可変軽鎖及び / または可変重鎖配列を含む (すなわち、ペルツズマブの V_L 及び / または V_H を含む)。ペルツズマブの親和性成熟バリエーションは、マウス 2C4 またはペルツズマブのものより優れた親和性を有する HER2 受容体に好ましくは結合する (たとえば、HER2 細胞外ドメイン (ECD) ELISA を使用して評価されるような、たとえば、約 2 倍または約 4 倍から、約 100 倍または約 1000 倍へ改善された親和性)。置換用の例示的な可変重鎖 C D R 残基は、H28、H30、H34、H35、H64、H96、H99、または 2 個以上の組み合わせ (たとえば、これらの残基のうちの 2、3、4、5、6、または 7 個) を含む。変更のための可変軽鎖 C D R 残基の例は、L28、L50、L53、L56、L91、L92、L93、L94、L96、L97 または 2 個以上の組み合わせ (たとえば、2 から 3、4、5 または約 10 個までのこれらの残基) を含む。

【0174】

トラスツズマブを含む、そのヒト化バリエーションを産生するマウス 4D5 抗体のヒト化は、米国特許第 5,821,337 号、第 6,054,297 号、第 6,407,213 号、第 6,639,055 号、第 6,719,971 号、及び第 6,800,738 号、ならびに Carter et al. PNAS (USA), 89:4285-4289 (1992) に記載される。HuMAb 4D5-8 (トラスツズマブ) は、マウス 4D5 抗体より 3 倍密接して HER2 抗原を結合し、ヒトエフェクター細胞の存在下でヒト化抗体の指向型細胞傷害活性を可能にした二次免疫機能 (ADCC) を有した。HuMAb 4D5-8 は、可変軽鎖 (V_L) サブグループ I のコンセンサスフレームワークに組み込まれる V_L C D R 残基、及び可変重鎖 (V_H) サブグループ I I I のコンセンサスフレームワークに組み込まれる V_H C D R 残基を含んだ。この抗体は、V_H の位置: 71、73、78、及び 93 (フレームワーク領域 (FR) 残基の Kabat 番号付け) として FR 置換、ならびに V_L の位置 66 (FR 残基の Kabat 番号付け) における FR 置換をさらに含んだ。トラスツズマブは、非 A アロタイプヒト 1Fc 領域を含む。

【0175】

ヒト化抗体または親和性成熟抗体のさまざまな形態を企図する。たとえば、ヒト化抗体または親和性成熟抗体は、抗体フラグメントであってもよい。代替に、ヒト化抗体または親和性成熟抗体は、無傷 IgG1 抗体などの無傷抗体であってもよい。

【0176】

(ii) ペルツズマブ組成物

HER2 抗体組成物の 1 つの実施形態において、この組成物は、主要種ペルツズマブ抗体と、その 1 つ以上のバリエーションとの混合物を含む。ペルツズマブ主要種抗体の本明細書における好ましい実施形態は、配列番号 5 及び 6 中の可変軽鎖及び可変重鎖アミノ酸配列を含むものであり、そして最も好ましくは配列番号 11 の軽鎖アミノ酸配列、及び配列番号 12 の重鎖アミノ酸配列を含むものである (それらの配列の脱アミド化バリエーション及び / または酸化バリエーションを含む)。1 つの実施形態において、この組成物は、主要種ペルツズマブ抗体と、アミノ末端リーダー伸長を含むそのアミノ酸配列バリエーションとの混合物を含む。好ましくは、アミノ末端リーダー伸長は、抗体バリエーションの軽鎖上 (例えば、抗体バリエーションの 1 つまたは 2 つの軽鎖上) にある。主要種 HER2 抗体または抗体バリエ

10

20

30

40

50

ントは、全長抗体または抗体フラグメント（例えば、F（a b =）2フラグメントのF a b）であり得るが、両方が全長抗体であることが好ましい。本明細書における抗体バリエーションは、その重鎖または軽鎖のうちの任意の1つ以上にアミノ末端リーダー伸長を含み得る。好ましくは、アミノ末端リーダー伸長は、抗体の1つまたは2つの軽鎖上にある。アミノ末端リーダー伸長は、V H S - を好ましくは含む、またはこれからなる。組成物中のアミノ末端リーダー伸長の存在は、N末端配列分析、電荷不均一性についてのアッセイ（例えば、陽イオン交換クロマトグラフィーまたはキャピラリーゾーン電気泳動）、質量分析等が含まれるが、これらに限定されない様々な分析技法によって検出され得る。組成物中の抗体バリエーションの量は、一般に、バリエーションを検出するために使用される任意のアッセイ（好ましくはN末端配列分析）の検出限界を構成する量から主要種抗体の量未満の量の範囲である。一般に、組成物中の抗体分子の約20%以下（例えば、約1%～約15%、例えば、5%～約15%）が、アミノ末端リーダー伸長を含む。かかる量のパーセンテージは、好ましくは、定量的N末端配列分析または陽イオン交換分析を使用して（好ましくは高分解能、弱陽イオン交換カラム、例えば、P R O P A C W C X - 1 0（商標）陽イオン交換カラムを使用して）決定される。アミノ末端リーダー伸長バリエーションとは別に、その重鎖の一方または両方にC末端リシン残基を含む抗体、脱アミド化抗体バリエーション等が含まれるが、これらに限定されない主要種抗体及び/またはバリエーションのさらなるアミノ酸配列改変が企図される。

10

【0177】

さらに、主要種抗体またはバリエーションは、グリコシル化変形をさらに含んでもよく、その非限定的な例としては、そのFc領域に結合されるG1もしくはG2オリゴ糖構造を含む抗体、その軽鎖に結合される糖鎖部分を含む抗体（例えば、抗体の1つもしくは2つの軽鎖に結合される、例えば、1つ以上のリシン残基に結合される、1つもしくは2つの糖鎖部分、例えば、グルコースもしくはガラクトース）、1つもしくは2つの非グリコシル化重鎖を含む抗体、またはその1つもしくは2つの重鎖に結合されるシアリダーゼ化オリゴ糖を含む抗体が挙げられる。

20

【0178】

組成物は、遺伝子操作された細胞株、例えば、HER2抗体を発現するチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株から回収され得るか、またはペプチド合成によって調製され得る。

30

【0179】

例示的なペルツズマブ組成物についてのさらなる情報については、米国特許第7,560,111号及び同第7,879,325号、及びUS2009/0202546A1を参照のこと。

【0180】

（iii）トラスツズマブ組成物

トラスツズマブ組成物は、主要種抗体（それぞれ配列番号13及び14の軽鎖及び重鎖配列を含む）と、そのバリエーション形態、特に酸性バリエーション（脱アミドバリエーションを含む）との混合物を一般的に含む。好ましくは、この組成物中のこれらのような酸性バリエーション量は、約25%未満、または約20%未満、または約15%未満である。米国特許第6,339,142号を参照のこと。また、ピークA（両方の軽鎖中でAspに脱アミドされたAsn30）；ピークB（一方の重鎖中でisoAspに脱アミドされたAsn55）；ピーク1（一方の軽鎖中でAspに脱アミドされたAsn30）；ピーク2（一方の軽鎖中でAspに脱アミドされたAsn30、及び一方の重鎖中でisoAspに異性化されたAsp102）；ピーク3（メインピーク形態、または主要種抗体）；ピーク4（一方の重鎖中でisoAspに異性化されたAsp102）；ならびにピークC（一方の重鎖中のAsp102 サクシニミド（Asu））を含む、陽イオン交換クロマトグラフィーによって分解可能なトラスツズマブの形態について、Harris et al., J. Chromatography, B 752:233-245 (2001)を参照のこと。これらのようなバリエーション形態及び組成物を本明細書において本発明に含む。

40

50

【0181】

I I I . 治療のための患者の選択

HER2発現または増幅の検出を使用して、本発明に従う処置のために患者を選択することが可能である。いくつかのFDA承認済みの市販アッセイは、HER2陽性、HER2発現型、HER2過剰発現型またはHER2増幅型がん患者を特定するために利用可能である。これらの方法は、HERCEPTEST（登録商標）（Dako）及びPATHWAY（登録商標）HER2（免疫組織化学（IHC）アッセイ）及びPathVision（登録商標）及びHER2 FISH pharmDx（商標）（FISHアッセイ）を含む。使用者は、各アッセイの妥当性確認及び性能についての情報用の特異的アッセイキットの添付文書を参照する。

10

【0182】

たとえば、HER2発現または過剰発現は、たとえば、HERCEPTEST（登録商標）（Dako）を使用して、IHCによって分析されることができ、腫瘍生検からのパラフィン包埋組織断片は、IHCアッセイに供され、以下のようなHER2タンパク質染色強度基準に一致し得る：

スコア0 染色は観察されない、または膜染色は腫瘍細胞の10%未満で観察される。

スコア1+ わずかな/ほとんど認識不可能な膜染色は腫瘍細胞の10%超で検出される。細胞はそれらの膜の一部が染色されるだけである。

スコア2+ 弱～中度の完全膜染色は腫瘍細胞の10%超で観察される。

スコア3+ 中～強度の完全膜染色は腫瘍細胞の10%超で観察される。

20

【0183】

HER2過剰発現型アセスメントの0または1+スコアを有するこれらの腫瘍をHER2陰性とみなすことができ、2+または3+スコアを有するこれらの腫瘍をHER2陽性とみなすことができる。

【0184】

HER2を過剰発現する腫瘍は、1細胞当たりが発現されるHER2分子のコピー数に対応する免疫組織化学スコアによって評価されてもよく、生化学的に決定され得る：

0 = 0 ~ 10, 000 コピー / 細胞、

1 + = 少なくとも約200, 000 コピー / 細胞、

2 + = 少なくとも約500, 000 コピー / 細胞、

3 + = 少なくとも約2, 000, 000 コピー / 細胞。

30

【0185】

HER2の3+レベルでの過剰発現は、チロシンキナーゼのリガンド独立活性化を導き（Hudziak et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84: 7159 - 7163 (1987)）、乳癌の約30%に発生し、これらの患者において、無再発生存期間及び全生存期間は、減少する（Slamon et al., Science, 244: 707 - 712 (1989); Slamon et al., Science, 235: 177 - 182 (1987)）。

【0186】

HER2タンパク質過剰発現及び遺伝子増幅の存在は、非常に高く相関されるため、代替に、またはさらに、インサイツハイブリダイゼーション（ISH）、たとえば、蛍光インサイツハイブリダイゼーション（FISH）、遺伝子増幅を検出するアッセイの使用は、本発明に従う処置に適切な患者の選択のために用いられることもできる。INFORM（商標）（Ventana, Arizonaによって販売されている）またはPathVision（登録商標）（Vysis, Illinois）などの、FISHアッセイは、ホルマリン固定、パラフィン包埋腫瘍組織上で実施され、腫瘍中のHER2増幅の程度（もしあれば）を決定することができる。

40

【0187】

最も一般的なHER2陽性状態は、前述の方法のいずれかを使用する、アーカイブのパラフィン包埋腫瘍組織を用いて確認される。

50

【0188】

好ましくは、2 + または 3 + IHC スコアを有する、及び / または FISH または ISH 陽性である HER2 陽性患者は、本発明に従う処置のために選択される。3 + IHC スコア及び FISH / ISH 陽性を有する患者は、本発明に従う処置に特に適している。

【0189】

また、HER2 指向型療法への反応性と関連する HER2 変異を特定した。これらのような変異は、HER2 のエクソン 20 中の挿入、HER2 のアミノ酸残基 755 ~ 759 周囲での欠失、変異 G309A、G309E、S310F、D769H、D769Y、V777L、P780-Y781 ins GSP、V842I、R896C (Bose et al., Cancer Discov 2013; 3: 1-14) のいずれか、及び 2 つ以上 10 の固有の検体に見出される COSMIC データベース中の以前に報告された同一の非同義推定活性化変異 (または indel) を含むが、これらに限定されない。

【0190】

また、ペルツズマブによる療法について患者をスクリーニングするための代替のアッセイについて米国特許第 7, 981, 418 号、及び実施例を参照のこと。

【0191】

IV. 薬学的製剤

本発明に従い使用される HER2 抗体の治療製剤は、一般的に凍結乾燥製剤または水溶液の形態で、所望の純度を有する抗体を、任意の薬学的に許容可能な担体、賦形剤または安定剤 (Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. E. D. (1980)) と混合することによって、保管用に調製される。また抗体結晶を企図する (米国特許出願第 2002/0136719 号を参照のこと)。許容される担体、賦形剤、または安定剤は、レシピエントに対し、用いられる投薬量及び濃度で無毒であり、緩衝液 (リン酸、クエン酸、及び他の有機酸など); アスコルビン酸及びメチオニンを含む酸化防止剤、保存剤 (オクタデシルジメチルベンジル塩化アンモニウム; 塩化ヘキサメトニウム; 塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム; フェノール、ブチルもしくはベンジルアルコール; アルキルパラベン (メチルもしくはプロピルパラベンなど); カテコール; レゾルシノール; シクロヘキサノール; 3-ペンタノール; 及び m-クレゾールなど); 低分子量 (約 10 残基未満) ポリペプチド; タンパク質 (血清アルブミン、ゼラチン、もしくは免疫グロブリンなど); 親水性ポリマー (ポリビニルピロリドンなど); アミノ酸 (グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、もしくはリジンなど); 単糖類、二糖類、及び他の糖質 (グルコース、マンノース、もしくはデキストリンを含む); キレート剤 (EDTA など); 糖鎖 (スクロース、マンニトール、トレハロース、もしくはソルビトールなど); 塩形成対イオン (ナトリウムなど); 金属錯体 (例えば、Zn-タンパク質錯体); 及び / または非イオン性界面活性剤 (TWEEN (商標)、PLURONICS (商標)、もしくはポリエチレングリコール (PEG) など) を含む。凍結乾燥抗体製剤は、参照により本明細書に明示的に援用される WO97/04801 に記載される。

【0192】

凍結乾燥抗体製剤は、参照により本明細書に明示的に援用される、米国特許第 6, 267, 958 号、第 6, 685, 940 号及び第 6, 821, 515 号に記載される。好ましい HERCEPTIN (登録商標) (トラスツズマブ) 製剤は、440 mg のトラスツズマブ、400 mg のアルファ、-トレハロース二水和物、9.9 mg の L-ヒスチジン-HCl、6.4 mg の L-ヒスチジン、及び 1.8 mg のポリソルベート 20、USP を含む、静脈内 (IV) 投与のために、滅菌の、白色から淡黄色の保存剤を含まない凍結乾燥粉末である。注入用の 20 mL の静菌水 (BWF I) の再構成は、1.1% のベンジルアルコールを保存剤として含み、21 mg/mL のトラスツズマブを含む、約 6.0 の pH で複数回投与溶液をもたらす。さらなる詳細については、トラスツズマブ処方情報を参照のこと。

【0193】

10

20

30

40

50

治療用途用の好ましいペルツズマブ製剤は、20 mMの酢酸ヒスチジン中の30 mg / mLのペルツズマブ、120 mMのショ糖、0.02%のポリソルベート20をpH 6.0で含む。代替のペルツズマブ製剤は、25 mg / mLのペルツズマブ、10 mMのヒスチジン-HCl緩衝液、240 mMのショ糖、0.02%のポリソルベート20をpH 6.0で含む。

【0194】

実施例に記載される臨床試験において使用されたプラセボの製剤は、活性剤を含まない、ペルツズマブに対する均等物である。

【0195】

本明細書における製剤は、治療されている特定の適応症に対する必要に応じて、1つよりも多い活性化合物、好ましくは相互に悪影響を及ぼさない相補的活性を有する活性化合物も含有し得る。HER二量体化阻害剤と併用されることが可能であるさまざまな薬物を下記の方法の節に記載する。かかる分子は、意図される目的に有効な量で、組み合わせで好適に存在する。

10

【0196】

インビボ投与に使用される製剤は、滅菌されていなければならない。これは、滅菌濾過膜を通す濾過によって容易に達成される。

【0197】

V. 処置方法

本発明に従い、ペルツズマブ及びトラスツズマブは、適用可能な処方情報に従い投与される。

20

【0198】

ペルツズマブは、3週間毎に静脈内注入によって一般的に投与され、840 mgの第一注入が60分かけて投与された後に、420 mgの第二及びいずれかのその後の静脈内注入が30から60分かけて投与されることによって開始する。適切な投与計画のさらなる詳細は、トラスツズマブ処方情報において、また実施例において記載される。

【0199】

トラスツズマブは、3週間毎に静脈内注入によって一般的に投与され、90分かけて8 mg / kgの第一負荷用量によって開始した後、6 mg / kgの維持用量の第二及びいずれかのその後の静脈内注入を30から60分かけて投与した。適切な投与計画のさらなる詳細は、トラスツズマブ処方情報に、また実施例に記載される。

30

【0200】

ペルツズマブ及びトラスツズマブを同一の来院日中に、いずれかの順序で投与することが可能である。

【0201】

VI. 製品

本発明の別の実施形態において、結腸直腸、胆道、尿路上皮、膀胱、唾液、または肺癌の処置に有用な物質を含有する製品を提供する。製品は、固定用量のペルツズマブを含むバイアルを含み、その中で固定用量は、420 mgまたは840 mgのペルツズマブなどの、約420 mg、約525 mg、約840 mg、または約1050 mgのペルツズマブである。製品は、添付文書を好ましくはさらに含む。この添付文書は、本明細書に記載され特許請求されるように、HER2陽性、HER2増幅型、またはHER2変異型結腸直腸、胆道、尿路上皮、膀胱、唾液、または肺癌を有する患者への固定用量を、トラスツズマブと併せて、投与するための説明書を提供することができる。ある一定の実施形態において、この添付文書は、進行した（局所的に進行した、または転移性の）、及び/または治療抵抗性の結腸直腸、胆道、尿路上皮、膀胱、唾液、または肺癌などの、結腸直腸癌、胆道癌、尿路上皮癌、膀胱癌、唾液癌、または肺癌の処置のための説明書を提供する。

40

【0202】

1つの実施形態において、この製品は、2つのバイアルを含み、その中で第一バイアルは約840 mgの固定用量のペルツズマブを含み、第二バイアルは約420 mgの固定用

50

量のペルツズマブを含む。

【0203】

別の実施形態において、製品は、2つのバイアルを含み、その中で第一バイアルは約1050mgの固定用量のペルツズマブを含み、第二バイアルは約525mgの固定用量のペルツズマブを含む。

【0204】

本明細書における製品の1つの実施形態において、がん患者への投与に適しているペルツズマブ及びトラスツズマブの安定した混合物を含有する静脈内点滴（IV）バッグを含む。任意選択で、混合物は、たとえば、約0.9%のNaClまたは約0.45%のNaClを含む、生理食塩液中に存在する。例示的なIVバッグは、ポリオレフィンまたは塩化ポリビニル注入バッグ、例えば250mLのIVバッグである。本発明の1つの実施形態に従い、混合物は、約420mgまたは約840mgのペルツズマブ、及び約200mg～約1000mgのトラスツズマブ（たとえば、約400mgから約900mgのトラスツズマブ）を含む。

10

【0205】

任意選択で、IVバッグ中の混合物は、5 または30 で最長24時間安定である。混合物の安定性は、色、外観及び透明度（CAC）、濃度及び濁度分析、微粒子分析、サイズ排除クロマトグラフィー（SEC）、イオン交換クロマトグラフィー（IEC）、キャピラリーゾーン電気泳動（CZE）、イメージキャピラリー等電点電気泳動（iCIEF）、ならびに効力アッセイからなる群から選択される1つ以上のアッセイによって評価

20

【0206】

別の実施形態において、製品は、約420mgのペルツズマブを含む単回投与バイアルを含む。

【0207】

VII. 生体物質の寄託

以下のハイブリドーマ細胞株は、the American Type Culture Collection, 10801 University Boulevard, Manassas, VA 20110-2209, USA (ATCC) :

抗体命名 ATCC No. 寄託日

30

4D5 ATCC CRL 10463 1990年5月24日

2C4 ATCC HB-12697 1990年4月8日によって寄託された。

表1配列表

40

50

説明	配列番号	図
HER2ドメイン I	1	1
HER2ドメイン II	2	1
HER2ドメイン III	3	1
HER2ドメイン IV	4	1
2C4可変軽鎖	5	2A
2C4可変重鎖	6	2B
574／ペルツズマブ可変軽鎖	7	2A
574／ペルツズマブ可変重鎖	8	2B
ヒトV _L コンセンサスフレームワーク	9	2A
ヒトV _H コンセンサスフレームワーク	10	2B
ペルツズマブ軽鎖	11	3A
ペルツズマブ重鎖	12	3B
トラスツズマブ軽鎖	13	4A
トラスツズマブ重鎖	14	4B
可変ペルツズマブ軽鎖	15	5A
可変ペルツズマブ重鎖	16	5B
GFTFTDYTMX	17	
DVNPNSGGSIYNQR FKG	18	
NLGP SFYFDY	19	
KASQDV SIGVA	20	
SASYX ¹ X ² X ³	21	
QQYYIYPYT	22	

10

20

30

【0208】

本発明のさらなる詳細が、以下の非限定的な実施例により例示されている。本明細書におけるすべての引用の開示内容は、参照することにより本明細書に明確に組み込まれる。

【0209】

実施例を含む、本明細書全体を通して使用されるような、用語の略称及び定義の一覧表を以下の表に提供する。

用語の略称及び定義の一覧表

40

略称	定義	
A E	有害事象	
A L T (S G P T)	アラニンアミノトランスフェラーゼ	
A L P	アルカリホスファターゼ	
A N C	絶対好中球数	
A S T (S G O T)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	
A U C	濃度-時間曲線下の面積	
B I D	1日2回	10
B M L	測定限界未満	
B S A	体表面積	
B U N	血中尿素窒素	
B W F I	注入用静菌水	
C B C	全血球数	
C F R	連邦規則集	
C H F	うっ血性心不全	
C I	信頼区間	
C I S H	発色インサイツハイブリダイゼーション	
C L I A	臨床検査室改善修正法	
C _{max}	観察された最大濃度	20
C M P	包括的代謝プロファイル	
C O S M I C	がん中の体細胞変異カタログ	
C R	完全奏効	
C R F	症例報告書	
C R O	医薬品開発業務受託機関	
C T	コンピュータ断層撮影	
C T C A E	有害事象共通用語規準	
c t D N A	循環腫瘍DNA	
c u S C C	皮膚有棘細胞癌	
D C R	病勢コントロール率	30
D I L I	薬物性肝傷害	
E C	倫理委員会	
e C R F	電子症例報告書	
E C G	心電図	
E C H O	心エコー図	
E C O G P S	米国東海岸癌臨床試験グループパフォーマンスステータス	
E D C	電子データキャプチャ	
E G F R	上皮成長因子受容体	
E R K	細胞外シグナル調節キナーゼ	40

略称	定義	
F D A	米国食品医薬品局	
F I S H	蛍光インサイツハイブリダイゼーション	
F S H	卵胞刺激ホルモン	
G - C S F	顆粒球コロニー刺激因子	
G C P	医薬品の臨床試験の実施の基準	
G G T	γ-グルタミルトランスフェラーゼ	
G I	胃腸の	
h C G	ヒト絨毛性ゴナドトロピン	10
H E R 2	ヒト上皮増殖因子受容体2	
H F S A	米国心不全学会	
H I P A A	医療保険の相互運用性と説明責任に関する法律	
I B	治験薬概要書	
I C H	医薬品規制調和国際会議	
I H C	免疫組織化学	
I L D	間質性肺疾患	
I M P	治験薬	
I N D	臨床試験実施（申請資料）	
I N R	国際標準比	20
I R B	施設内治験審査委員会	
I W R S	ウェブ自動応答システム	
K A	ケラトアカントーマ	
L P L V	最後の被験者、最終来院	
L V E F	左室駆出率	
M A P K	マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ	
M e d D R A	医薬品規制用語集	
M E K	M A P K / E R K キナーゼ	
M R I	磁気共鳴画像法	
M U G A	マルチゲート収集（スキャン）	
N C I	国立がん研究所	30
N G S	次世代シーケンシング	
N S C L C	非小細胞肺癌	
N Y H A	ニューヨーク心臓病学会	
O R R	全奏効率	
O S	全生存期間	
1年OS	1年生存率	
P C R	ポリメラーゼ連鎖反応	
P D	進行性疾患	
P E T	陽電子放射断層撮影（スキャン）	
P F S	無増悪生存期間	
P O	経口的に	40

略称	定義
P R	部分奏効
P T C H - 1	タンパク質パッチドホモログ1（遺伝子）
R E C I S T	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン
R T - P C R	リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応
R V O	網膜静脈閉塞症
S A E	重篤な有害事象
S C R I	S a r a h C a n n o n R e s e a r c h I n s t i t u t e
S D	安定した疾患
S M O	スムーズンド（遺伝子）
T _{max}	最大濃度までの時間
U L N	基準値上限
U S P I	米国添付文書
V A F	バリエントアレル頻度
W C B P	妊娠する可能性のある女性

10

20

【実施例】

【0210】

実施例1

HER2過剰発現、増幅、またはHER2活性化変異によって特徴付けられるがんを有する患者についてのトラスツズマブ+ペルツズマブを評価する第IIa相臨床試験

これは、米国内で行われた多施設、非無作為、非盲検第IIa相試験（My Pathway Study；ML28897；NCT2091141）である。4つの異なる処置レジメンは、標準的な治療処置の投与後に進行した進行固形腫瘍を有する患者、または標準的な治療が存在しない患者、または治療医の判断に従う臨床的有用性を与える療法が利用不可能である、及び/または適した選択肢ではない患者、及び標的療法の試験が最も良い利用可能な処置選択肢とみなされる患者群中で同時に評価される。HER2過剰発現、増幅、またはHER2活性化変異によって特徴付けられる固形腫瘍を有する患者の処置は、研究される治療計画のうちの1つである。この臨床試験についての研究の模式図を図6に示す。

30

【0211】

目的

主要目的

この研究の主要目的は、進行固形腫瘍を含む患者、ならびに：1）これらの薬剤のうちの1つへの反応を予測する分子改変（変異、遺伝子発現異常）を有する患者、2）これらの薬剤の使用について事前に承認された適応症を有さない患者、3）積極的に患者確保をしているRoche/Genentechが後援した介入試験に資格がない患者、及び4）治療医の判断に従う臨床的有用性を与える療法が利用不可能である、及び/または適した選択肢ではない患者、におけるトラスツズマブ+ペルツズマブの有効性（治験責任医師が評価した全奏効によって決定される）を評価することである。

40

【0212】

副次的目的

この研究の副次的目的は以下の通りである：

50

研究される腫瘍の種類についての本研究の薬物療法の安全性及び忍容性を評価すること

、
処置反応を腫瘍遺伝子異常のパターンと関連させるために、本研究において処置されるすべての患者の分子プロファイリングデータを収集して、保存すること。

【0213】

探索的バイオマーカーの目的

本研究についての探索的バイオマーカーの目的は、以下の通りである：

血液に基づく次世代シーケンシング（NGS）、ならびに本研究の薬物療法（すなわち、予測バイオマーカー）、より重篤な病状への進行（すなわち、予後バイオマーカー）、本研究の薬物療法に対して得られた抵抗性、本研究の薬物療法の活性の根拠、及び有効性の標準測定値によって特定される体細胞腫瘍特異的変異のレベル及び性質の関連性を評価すること。

体細胞腫瘍特異的変異のレベル及び性質の関連性を血液に基づくNGSにより特定して、疾患の進行をより良く理解すること。

【0214】

研究デザイン

選択基準

患者は次の試験登録基準を満たさなければならない：

- ・この試験の性質を理解し、書面による同意説明文書を提供することができる。
- ・年齢 18歳。
- ・試験手順及び追跡手順に従う意志があり、これらに従うことができる。
- ・平均余命 12週間。
- ・組織学的に記録された転移性がん（血液系悪性腫瘍を含まない、固形腫瘍）。
- ・臨床検査室改善修正法（CLIA）が認定した検査室からの分子試験の結果は、腫瘍組織がつぎの異常：
 - ・HER2過剰発現、増幅、またはHER2活性化変異のうちの少なくとも1つを実証したことを示す。
 - ・患者適格性に使用される分子試験の結果は最新の腫瘍生検から得られなければならない（注：新規の生検は必要とされない）。
 - ・患者は転移性がん（第一選択療法が存在しない腫瘍を除く）について標準第一選択療法を受けており、標的療法の試験が最も良い利用可能な処置選択肢であるとみなされる。適格の患者は臨床的有用性を与える利用可能な療法を有さない、及び/または治療医の判断に従う選択肢が適切ではない。
 - ・特異的に割り当てられた治験薬、または同一の標的を共有するいずれかの他の薬物による以前の処置がない。
 - ・試験登録時に進行性がんである。
 - ・固形がんの治療効果判定のためのガイドラインバージョン1.1（RECIST v1.1）によって測位可能な、または評価可能な疾患である。
 - ・0、1、または2の米国東海岸癌臨床試験グループパフォーマンスステータス（ECOG PS）スコアである。
 - ・以下のように定義される適切な血液機能：

好中球絶対数 1000 / μ L

ヘモグロビン 8 g / dL（エリスロポエチン剤または輸液により達成されることができる）

血小板 75,000 / μ L

以下のように定義される適切な腎臓及び肝臓機能：

アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 2.5 \times の基準値上限（ULN）（原発性または転移性肝臓合併症が原因とみなされる場合に、5 \times ULN）

総ビリルビン量 1.5 \times ULN

10

20

30

40

50

アルカリホスファターゼ $< 2 \times \text{ULN}$ (腫瘍が原因とみなされる場合、 $< 5 \times \text{ULN}$)、血清クレアチニン 2.0 mg/dL 、または Cockcroft-Gault 式によって計算されたクレアチンクリアランス 50 mL/分

・ 卵管結紮術を受けた女性を含む、妊娠する可能性のある女性は最初の試験治療前の < 7 日、血清妊娠検査で陰性でなければならない。

・ 妊娠する可能性のある女性患者は許容可能な避妊方法を使用することに同意しなければならない。

・ 患者は臨床検査室改善修正法 (CLIA) が認定した検査室で実施されたアッセイによって特定されるような、HER2 過剰発現、増幅、または HER2 活性化変異を有する固形腫瘍を含む。

・ 乳房、胃、または胃食道接合部癌を含む患者は HER2 活性化変異を有さなければならない。

・ インサイトハイブリダイゼーション (FISH または CISH) を使用する遺伝子増幅によって、免疫組織化学的検査 (IHC) を使用するタンパク質過剰発現により決定されるような HER2 陽性、または次世代シーケンシング (NGS) もしくはリアルタイムポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) により特定される HER2 活性化キナーゼドメイン変異を有する腫瘍を許容する。

・ インサイトハイブリダイゼーション (FISH または CISH) を使用するアッセイは 2.0 の HER2 / CEP17 の比、または > 6.0 の HER2 遺伝子コピー数を有する遺伝子増幅の存在を示さなければならない。

・ IHC を使用するアッセイは $3+$ のスコアを示さなければならない。

・ RT-PCR による既知の、または潜在的で臨床的に関連性のある改変または分析を有する遺伝子の NGS を使用するアッセイは臨床的に活性化する変異を特定しなければならない (主要なコーディング破壊を有するこれらの変異がコーディング領域内で早期に未成熟終止コドンまたはフレームシフト変異を含む、タンパク質機能に有害である可能性があるアミノ酸変化をもたらす)。

・ 複数のアッセイを行う場合、試験方法論のいずれかによる HER2 陽性により、適格基準を満たす限り患者は適格となる。

・ $> 50\%$ の左室駆出率 (LVEF)、または施設基準値下限超のどちらか低い方。

【0215】

除外基準

以下の基準のいずれかを満たす患者は、試験登録から除外される：

・ 血液悪性腫瘍を有する患者。

・ いずれかの他の抗がん療法の同時投与 (アンドロゲン遮断薬を受けている前立腺癌を有する男性患者を除く)：ピスホスホネート及びデノスマブは許可されている。

・ 直近の抗がん療法は 28 日で、脱毛症を除く副作用から回復していない。

・ 14 日以内の放射線療法。

・ 活性または未処置の脳転移。

・ 処置された脳転移を有する患者は彼らが最小の神経症状、安定した症状の証拠 (少なくとも 1 ヶ月間) または経過観察スキャンでの奏効を有し、コルチコステロイド療法を必要としない場合に適格である。

・ がん性髄膜炎の病歴。

・ 制御されていない同時悪性腫瘍 (活性療法または介入治療を必要としない場合に早期は認められる)。

・ 授乳中の女性。

・ 試験登録前の 6 ヶ月以内に以下の循環器系事象のいずれか：心筋梗塞、悪性高血圧症、重篤な / 不安定な狭心症、症候性うっ血性心不全、脳血管事故、または一過性脳虚血発作。

・ 試験登録前の 30 日以内の肺塞栓症。

・ 臨床的に著しい心室または心房の不整脈 $>$ グレード 2 (米国国立がん研究所の有害事象

10

20

30

40

50

共通用語規準バージョン4.0 [N C I C T C A E v 4 . 0]) の病歴または既往。

- ・慢性の、心拍数調節心房不整脈を有するが、他の心臓異常を有さない患者は適格である。
- ・試験参加と関連するリスクを増加させる可能性がある、または試験結果の解釈に干渉する可能性がある、いずれかの他の重篤な急性の、または慢性の医学的な、または精神医学的な状態、または検査値異常。
- ・プロトコルに関する準拠が認められない心理学的、家族性、社会学的、または地理的条件。
- ・別の積極的に患者確保をしている Roche / Genentech が後援している介入臨床試験に適格である。
- ・HER2増幅または過剰発現によって特定された乳房、胃、または胃食道接合部癌。
- ・いずれかのHER2標的療法による以前の処置。

【0216】

治験処置

すべての患者は、静脈内 (I V) に投与されるペルツズマブ + トラスツズマブによる処置を、21日間 (3週間) の周期で受ける。この試験デザインのスキームを図7に提示する。

すべての患者は、以下のように投与される：

- ・トラスツズマブ 8 m g / k g の静脈内 (I V) 負荷投与量後、6 m g / k g を I V 点滴により3週間毎に与えられる。
- ・ペルツズマブ 840 m g の I V 負荷投与量後、420 m g を I V により3週間毎に与えられる。
- ・トラスツズマブ及びペルツズマブの投与順序は治験責任医師の選好に従う。
- ・両方の抗体は米国添付文書 (U S P I) に従い注入される。
- ・日常的な前投薬は必要とされない；しかし、注入関連症状を経験する患者は、その後の注入のために標準的な施設内診療に従い前投薬されることが出来る。

【0217】

材料及び方法

トラスツズマブ (H e r c e p t i n (登録商標))

製剤

トラスツズマブは、滅菌の白色から淡黄色の保存剤を含まない I V 投与用の凍結乾燥粉末である。トラスツズマブの各バイアルは、440 m g のトラスツズマブ、9.9 m g の L - ヒスチジン H C l 、 6.4 m g の L - ヒスチジン、440 m g の , - トレハロース二水和物、及び 1.8 m g のポリソルベート 20、U S P を含む。注入用に供給された 20 m L の静菌水 (B W F I) U S P による再構成は、1.1% のベンジルアルコールを保存剤として含み、21 m g / m L のトラスツズマブを含む、約 6 の p H で、21 m L の複数回投与溶液をもたらす。

【0218】

用法、用量、及び貯法

8 m g / k g 負荷投与量のトラスツズマブを 90 (± 10) 分かけて投与する。I V P u s h またはポーラス投与として投与しない。トラスツズマブ投薬は、患者のベースラインの体重測定値に基づく。体重を3週間処置サイクル毎の1日目に測定する。体重における 10% の変化の場合、トラスツズマブ投与量を新しい体重を使用して再計算する。第一注入 (サイクル 1) について、患者は、注入の終了から 60 分間、発熱及び悪寒、または他の注入関連反応について観察される。サイクル 1 が忍容される場合、つぎにサイクル 2、その後 6 m g / k g のトラスツズマブの 21 日毎の投与量は、30 (± 10) 分かけて投与されることができ、患者は、表 2 に示されるように観察される。すべての注入関連症状は、ペルツズマブ (トラスツズマブを最初に与えた場合) を与える、または患者を退院させる前に、回復しなければならない。注入関連症状を経験する患者は、その後の注入のために標準的な施設内診療に従い前投薬されることが出来る。

10

20

30

40

50

【0219】

ベースラインの体重測定値から体重における 10% の変化によるトラスツズマブ投与量における変更を除き、トラスツズマブ投薬における変更はいかなるときも認められない。トラスツズマブは、許容不可能な毒性の場合、保留される、または中断される。

【0220】

トラスツズマブの投与についての説明書を以下に列挙する。

表 2

トラスツズマブの注入時間及び注入後の観察期間

注入	トラスツズマブ 用量 (mg / k g)	注入時間 (分) ^a	注入後の観察期間 (分) ^a
1 回目の注入	8	90	60
2 回目の注入	6	30	30
3 回目及びその 後の注入	6	30	なし

10

【0221】

トラスツズマブのバイアルは、再構成前に 2 ~ 8 (36 ° F ~ 46 ° F) で安定する。バイアルに刻印された使用期限を過ぎて使用しない。供給されるような、B W F I によって再構成されるトラスツズマブのバイアルは、2 ~ 8 (36 ° F ~ 46 ° F) で冷蔵されるときに、再構成後 28 日間安定し、この溶液は、複数回使用のために保存される。いかなる残りの複数回投与の再構成された溶液も 28 日後に廃棄する。注入のために保存されていない滅菌水 (供給されていない) を使用する場合、再構成されたトラスツズマブ溶液は、直ちに使用されるべきであり、いかなる未使用の部分も廃棄されなければならない。再構成されているトラスツズマブを冷凍させてはならない。

20

【0222】

注入用のトラスツズマブ溶液は、注入用の 0.9% の塩化ナトリウム、U S P を含むポリ塩化ビニルまたはポリエチレンバッグ中で希釈され、使用前 24 時間まで 2 ~ 8 (36 ° F ~ 46 ° F) で貯蔵されることができる。希釈されたトラスツズマブは、24 時間まで、室温 15 ~ 25 で安定することが示されているが、希釈されたトラスツズマブが有効な保存剤を含まないため、再構成され、希釈された溶液は、冷蔵 (2 ~ 8) される。

30

【0223】

用量変更

毒性は、米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準バージョン 4.0 (N C I C T C A E v 4.0) を利用して評価される。毒性が生じた場合、この毒性は、グレード付けされ、適切な支持療法の処置を施され、その徴候及び症状を減少させる。

40

【0224】

トラスツズマブは、ほとんどの患者によく忍容される。トラスツズマブに起因するグレード 3 ~ 4 の毒性を生じる場合、さらなる投薬は、毒性がグレード 1 に改善するまで、保留される。トラスツズマブは、総量で再開される。グレード 3 ~ 4 の毒性が再発する場合、トラスツズマブを中断するものとする。療法から利益を得ている患者は、彼らの治療医師の判断でペルツズマブによる処置を継続することができる。

【0225】

毒性の管理

特異的トラスツズマブ関連毒性の管理を以下に記載する。

a . 血液毒性及び好中球減少性感染

50

臨床試験中に、化学療法を単独で受ける患者と比較して、トラスツズマブ+化学療法を受ける患者において増加した貧血発生率を観察した。貧血のこれらのエピソードのほとんどは、強度で軽度または中等度であり、可逆的であった。いずれのこれらの事象も、トラスツズマブ療法の中断をもたらさなかった。

【0226】

臨床試験において、中等度から重度の好中球減少症及び発熱性好中球減少症の発生率は、化学療法を単独で受けた患者と比較して、骨髄抑制化学療法と併せてトラスツズマブを受ける患者においてより高かった。市販後の状況において、重度の好中球減少症による患者で敗血症が原因の死亡は、トラスツズマブ及び骨髄抑制化学療法を受ける患者において報告されている。しかしながら、制御された臨床試験（市販前及び市販後）において、敗血症死亡の発生率は、有意に増加しなかった。好中球減少症の悪化について病態生理学的根拠は、特定されていない。化学療法剤の薬物動態上のトラスツズマブの効果は、完全に評価されていない。

10

【0227】

b. トラスツズマブに関する血液毒性の管理

この試験の過程全体を通じて患者の血液状態を注意深く監視するように、治療を行う。血液毒性を改善させる造血因子の使用は、治験責任医師の判断にあり、米国臨床腫瘍学会のガイドラインに従う。

【0228】

c. トラスツズマブ過量投与

ヒト臨床試験においてトラスツズマブの過量投与の例がない。500mg超のトラスツズマブの単回投与を試験していない。

20

【0229】

d. 心機能不全

トラスツズマブを単独で、または化学療法、最も多くの場合アントラサイクリンをベースとした処置と併用して受けた複数の女性において、心機能不全の徴候及び症状を観察した。心機能不全は、アドリアマイシン/シクロホスファミド単独（7%）、トラスツズマブ+パクリタキセル（11%）、パクリタキセル単独（1%）、またはトラスツズマブ単独（7%）を受けた患者と比較して、トラスツズマブ+アドリアマイシン/シクロホスファミド化学療法（28%）を受けた患者の中で、観察されることが最も多かった。心機能不全に起因する重度の障害、または致死的结果は、すべての患者の約1%で観察された。

30

【0230】

アントラサイクリン誘発型心筋症の不可逆的性質と対照的に、トラスツズマブ誘発型心機能不全の徴候及び症状は、処置に通常反応した。完全奏効及び部分奏効は、心機能不全を有する患者の中で観察された。リスクは、治療に対する腫瘍反応から独立しているようにみえる。心機能不全の予測因子について臨床データベースの解析は、可能性のある危険因子として加齢及びアントラサイクリンへの曝露のみを明らかにした。臨床試験において、心機能不全を有するほとんどの患者は、トラスツズマブの中断を含むことが多い、適切な医学療法に反応した。多くの事例において、患者は、トラスツズマブによる処置を再開することが可能であった。その後の試験において、第一選択処置としてパクリタキセル及びトラスツズマブを転移性乳癌に毎週使用して、観察された重篤な心機能不全の発生率は、3%（N=95）であった（Seidman et al. 2001）。トラスツズマブ+化学療法試験における心機能不全の発生率が予想外の観察であったため、トラスツズマブを受ける患者における心機能を監視する最も適切な方法についての情報を利用できない。

40

【0231】

うっ血性心不全（CHF）の理解及び処置における有意な進展は、過去数年で行われており、いくつかの新規の薬物は、心機能を改善する能力を実証している。トラスツズマブを受けながらCHFの症状を発生する患者は、米国心不全学会（HFSA）ガイドライン（HFSA 2010）に従い処置されるものとする。

50

【0232】

ペルツズマブが心機能不全についてのリスクとも関連するため、本試験において両方の薬物を受ける患者についての心臓の安全性の管理は、つぎの節で概要を記載される通り、両方の薬物に適用される。

【0233】

e. 心臓の安全性管理

すべての患者は、本試験に登録する前に、マルチゲート収集 (MUGA) スキャンまたは心エコー図 (ECHO) のいずれか一方によって LVEF の測定を含む、心機能のベースライン評価を有さなければならない。正常な LVEF を有する患者のみが本試験に登録される。処置を受けながら、すべての患者は、MUGA または ECHO による LVEF の定期的な監視を有する (12 週間毎、または臨床的に指示される通り)。

10

【0234】

トラスツズマブ及びペルツズマブによる治療過程中に、患者は、心不全の徴候及び症状 (すなわち、呼吸困難、頻拍症、新規の原因不明の咳、頸部静脈膨張、心拡大、肝腫大、発作性夜間呼吸困難、起坐呼吸、末梢性浮腫、及び原因不明の急激な体重増加) について監視される。この診断は、ベースラインで LVEF を測定するために使用された同一の方法 (ECHO または MUGA のいずれか一方) を使用して、確認されなければならない。

【0235】

f. 症候性心臓変化の管理

心不全の徴候及び症状、NCI CTCAE v4.0 のグレード 2、3、または 4 を発生する患者は、保留されたトラスツズマブ及びペルツズマブを含み、HFSA によって処方される通り、心不全についての処置 (たとえば、必要に応じて ACE 阻害剤、アンジオテンシン II 受容体遮断薬、 β -遮断薬、利尿薬、及び強心配糖体; HFSA 2010) を受けるものとする。心臓療法指導を得るために考慮を払うべきである。LVEF を 3 週間後に再評価する (同一の測定方法を使用して)。

20

【0236】

心不全の症状が処置によって回復した場合、また心機能 (ECHO または MUGA によって測定されるような) が改善する場合、トラスツズマブ及びペルツズマブは、治療を継続するリスク及び利益に関して患者との話し合いの後に再開されることができる。患者が HER2 標的処置から臨床的に利益を得ている場合、処置を継続する利益は、心機能不全のリスクを凌ぐ可能性がある。トラスツズマブ及びペルツズマブを再開する場合、LVEF (MUGA または ECHO) の非侵襲的測定による継続調査は、プロトコルに従い継続する。

30

【0237】

g. LVEF における無症候性減少の管理

日常的な LVEF 測定値が処置中に無症候性 LVEF 減少を実証する場合、患者管理は、図 8 に概要を記載されるガイドラインに従うものとする。

【0238】

警告及び使用上の注意

a. トラスツズマブに対する注入反応

トラスツズマブを用いた最初の注入中に、悪寒及び/または発熱からなる複合的な症状は、約 40% の患者において観察される。他の徴候及び/または症状は、吐気、嘔吐、疼痛、悪寒、頭痛、咳、めまい、発疹、及び無力症を含む可能性がある。これらの症状は、重症度において通常、軽度から中等度であり、その後のトラスツズマブ注入に関してまれに発生する。これらの症状は、標準的な施設内診療に従いながら処置されることができる。

40

【0239】

b. トラスツズマブに関する重篤な注入関連事象

トラスツズマブ注入に対する重篤な有害反応は、呼吸困難、低血圧症、喘鳴、気管支痙攣、頻脈、酸素飽和度低下、及び呼吸促拍を含み、重篤及び/または潜在的に致死的であ

50

る可能性がある。ほとんどのこれらの事象は、最初のトラスツズマブ注入の開始中、またはこの開始後間もなくのいずれかで発生した。重度または中等度の注入関連症状は、トラスツズマブ注入を緩徐にする、または停止すること、及び酸素、アゴニスト、抗ヒスタミン剤、または副腎皮質ステロイド剤を含む支持療法を実施することによって管理されることができる。

【0240】

グレード3またはグレード4の毒性が注入後観察期間中に発生する場合、患者は、毒性が最初に観測された時間から最低1時間、いずれかの重度の症状の回復まで評価されなければならない。

【0241】

トラスツズマブに関する注入関連有害事象を有する患者は、その後のすべてのトラスツズマブ注入前に、抗ヒスタミン剤及び/または副腎皮質ステロイド剤による予防的処置を受けるものとする。推奨される特異的予防的な前投薬についてはHerceptin（登録商標）USPIを参照してください。

【0242】

c. 他のトラスツズマブ関連毒性

注入関連毒性に加えて、数名の患者は、腹痛、消化不良、下痢、吐気、嘔吐、食欲減少及び脱水症状を報告している。アレルギー反応も報告されている。大規模な調査研究において、1名の患者は、トラスツズマブに対する抗体を生じた。

【0243】

ペルツズマブ（Perjeta（登録商標））
製剤

ペルツズマブは、20mMのL-ヒスチジン（pH6.0）、120mMのショ糖、及び0.02%のポリソルベート20中で製剤化される30mg/mLのペルツズマブを含む単回使用の製剤として提供される。各20ccのバイアルは、約420mgのペルツズマブ（14.0mL/バイアル）を含む。

【0244】

用量、用法、及び貯法

バイアルから指示されたペルツズマブ容量を取り出し、0.9%の塩化ナトリウム注入の250cc IVバッグに加える。バッグを静かに反転し、混合液にする。激しく振ってはならない。投与前に、微粒子及び変色についてこの溶液を外観検査する。バッグ内の全容量を連続IV注入として投与する。投与チューブに含まれる容量は、0.9%の塩化ナトリウム注入を使用して完全に流される。

【0245】

注入用のペルツズマブ溶液は、0.9%塩化ナトリウム注入液を含むポリエチレンまたは非PVCポリオレフィンバッグ中で希釈され、使用前24時間まで2～8（36°F～46°F）で貯蔵されることができる。希釈されたペルツズマブは、24時間まで、室温（2～25）で安定することが示されている。しかしながら、ペルツズマブが保存剤を含まないため、無菌的に希釈された溶液は、24時間以下冷蔵される（2～8）。

【0246】

速度調節装置をすべてのペルツズマブ注入のために使用することができる。本試験薬IVバッグが空である場合、0.9%塩化ナトリウム注入液の50mLをIVバッグに加えることができ、または追加のバッグを吊り下げ、管系の容量と等しい容量に注入を継続し、ペルツズマブの完全送達を確保することができる。

【0247】

ペルツズマブの投与は、緊急設備、及び医学的状態を監視し、医学的緊急事態に対応するように訓練される職員を含む状況で実施される。ペルツズマブの初回投与量は、60分かけて投与され、患者は、注入の完了後さらに60分間、いずれかの有害作用について監視される。患者が注入関連症状を経験する場合、注入を緩徐にする、または中断する。注

10

20

30

40

50

入関連症状が発生する場合、患者は、徴候及び症状の回復を完了するまで監視される。注入が十分に忍容される場合、その後の投与量は、30分かけて投与されることができ、患者は、以下の表3に示される通り、注入関連症状についてさらに30分間観察される。

【0248】

すべての注入関連症状は、患者が退院する前に、回復していなければならない。注入関連症状を経験する患者は、その後、標準的な施設内診療に従い前投薬されることができる。

表3

ペルツズマブの注入時間及び注入後の観察期間

注入	ペルツズマブ用量 (mg)	注入時間 (分) ^a	注入後の観察期間 (分) ^a
1回目の注入	840	60	60
2回目の注入、及びその後の注入	420	30	30

10

【0249】

注入は、呼吸困難または臨床的に著しい低血圧を発生する患者において停止される（治療責任医師に従い区別される）。NC1 CTCAEグレード3または4のアレルギー反応または急性呼吸促進症候群を経験する患者は、追加のペルツズマブを受けない。

20

【0250】

注入中の本試験薬の血管外漏出は、以下のステップを行う：

注入の中断。

非腐食剤の血管外漏出についての施設ガイドラインに従い血管外漏出を処置する。

本試験薬注入液の著しい容量が残る場合、同一の肢内のより近位の部位で、または他の肢側で注入を再開する。

貯法：ペルツズマブのバイアルは、受け取り直後に2 ~ 8（36 °F - 46 °F）の冷蔵庫に置かれ、物理的かつ生化学的完全性を確保しなければならず、使用する直前まで冷蔵されたままにする。ペルツズマブバイアルを凍らせない、また振ってはいけない。光から保護する。

30

【0251】

用量変更

ペルツズマブは、ほとんどの患者によく忍容される。ペルツズマブに起因するグレード3 ~ 4の毒性を生じる場合、さらなる投薬は、毒性がグレード1に改善するまで、保留される。

【0252】

ペルツズマブは、総量で再開される。グレード3 ~ 4の毒性が再発する場合、ペルツズマブを中断する。治療から利益を得ている患者は、彼らの治療医師の裁量でペルツズマブによる処置を継続することができる。特異的ペルツズマブ関連毒性の管理を以下に記載する。

40

【0253】

ペルツズマブの警告及び使用上の注意

a . 注入関連反応

注入反応は、注入中、または注入と同日に発生する、過敏症、アナフィラキシー反応、急性注入反応、またはサイトカイン放出症候群として記載されるいずれかの事象として、転移性乳癌についてのランダム化試験で明らかにされた。ペルツズマブ及びドセタキセルを与える前日に、ペルツズマブの初回投与量を与え、ペルツズマブ関連反応の検討を可能にする。初日に、ペルツズマブのみを投与した場合、注入反応の全体的な頻度は、ペルツズマブ処置群において13.0%であり、プラセボ処置群において9.8%であった。

50

1%未満は、グレード3または4であった。最も一般的な注入反応（1.0%）は、発熱、悪寒、疲労、頭痛、無力症、過敏症、及び嘔吐であった。

【0254】

第二サイクル中に、すべての薬物を同日に投与した場合、ペルツズマブ処置群における最も一般的な注入反応（1.0%）は、疲労、味覚異常、過敏症、筋肉痛、及び嘔吐であった。

【0255】

ランダム化試験において、過敏症/アナフィラキシー反応の全体的な頻度は、ペルツズマブ処置群内で10.8%であり、プラセボ処置群内で9.1%であった。グレード3~4の過敏症/アナフィラキシー反応の発生率は、NCICCTCAE v3.0に従い、

10

【0256】

最初の注入後60分間、その後のペルツズマブ注入後30分間、近くで患者を観察する。著しい注入関連反応が発生する場合、注入を緩徐にし、または中断し、標準的な施設内診療に従うように、適切な医学療法を施す。徴候及び症状の回復を完了するまで慎重に患者を監視する。重度の注入反応を有する患者において永久的な中止を検討する。

【0257】

b. 心毒性のリスク

20

ペルツズマブは、HER2受容体に指向し、心機能不全のリスクと関連する。

【0258】

ペルツズマブ単剤第II相試験において、ベースライン後のLVEF評価を有した患者の7%に、10%のLVEFから<50%のLVEF値低下を観察した。これらの患者のうち9名は、事前にアントラサイクリン処置を受けていた。全体的にみて、3件の症候性心不全事象は、すべての試験を通じてペルツズマブによって処置された約550名の患者の中で報告されている。これらの事例のうち2件は、事前にアントラサイクリンを受けていた転移性乳癌を有する患者において発生した。

【0259】

著しい心疾患または50%未満のベースラインLVEFを有する患者は、本試験に適格ではない。ペルツズマブ関連心機能不全についてのリスク因子は、現時点で不明である。心機能不全のリスクは、事前にアントラサイクリンを受けている患者における潜在的な利益と慎重に比較されるべきである。

30

【0260】

ペルツズマブ及びトラスツズマブが重複する潜在的な心毒性を有するため、本試験群において心毒性の管理は、両方の処置を考慮すべきである。

【0261】

c. 肺・胎児毒性（トラスツズマブまたはペルツズマブについて）

妊婦におけるトラスツズマブまたはペルツズマブの臨床試験がない。免疫グロブリンG1（IgG1）は、胎盤関門を通過することが知られている。動物における試験では、羊

40

【0262】

トラスツズマブまたはペルツズマブが母乳中に排出されるかどうかは、不明である。母体のIgG1は、乳に排出され、いずれかのモノクローナル抗体が乳幼児の成長及び発達を害する可能性がある場合、女性は、ペルツズマブまたはトラスツズマブ療法中に授乳することを中断するように、またいずれかのモノクローナル抗体の最終投与後少なくとも7ヶ月間、母乳で育てないように勧告されるべきである。

【0263】

d. 妊娠の経過観察

トラスツズマブ/ペルツズマブに曝露された女性患者、または男性患者の女性パートナー

50

ーに生まれた乳幼児は、誕生後1年間追跡されなければならない。追加情報は、妊娠中及び妊娠後の特定の時点（すなわち、妊娠中期の終わり、出産予定日の2週間後、ならびに乳幼児の生後3、6、及び12ヶ月）で後援者により要求される。

【0264】

e. 最も一般的な有害反応

トラスツズマブ及びドセタキセルと併用したペルツズマブに関して見られる最も一般的な有害反応（>30%）は、下痢、脱毛、好中球減少症、吐気、疲労、発疹、及び末梢神経障害であった。最も一般的なNCI CTCAE（v3.0）グレード3～4の有害反応（>2%）は、好中球減少症、熱性好中球減少症、白血球減少症、下痢、末梢神経障害、貧血、無力症、及び疲労であった。

10

【0265】

さまざまなHER2増幅/過剰発現型がんタイプを有する患者のペルツズマブ+トラスツズマブによる処置の有効性結果を以下の表4に示す。

表4

HER2増幅/過剰発現型（N=114*）を有する患者におけるトラスツズマブ+ペルツズマブによる処置の有効性

原発部位	患者数	反応、n (%)			
		CR	PR	SD > 120日	ORR (95% CI)
大腸	37	0	14 (38)	4 (11)	38 (23, 55)
肺、非小細胞	16	0	2 (13)	2 (13)	13 (2, 38)
膀胱	9	1 (11)	2 (22)	2 (22)	33 (8, 70)
膵臓	9	0	2 (22)	1 (11)	22 (3, 60)
胆道	7	0	2 (29)	3 (38)	29 (4, 71)
卵巣	8	0	1 (13)	0	13 (0, 53)
子宮	7	0	0	0	0
唾液腺	5	1 (20)	3 (60)	0	80 (28, >99)
他（11部位）†	16	1 (6)	1 (6)	3 (19)	13 (2, 38)
合計	114	3 (3)	27 (24)	16 (14)	26 (19, 35)

20

30

40

* 増幅/過剰発現+変異を有する12名の患者を含む。

† 反応は前立腺（1）及び皮膚（アボクリン）（1）の腺癌を有する患者において発生し

50

た。

CR、完全奏効；ORR、客観的奏効率；PR、部分奏効；SD、安定した疾患；CI、信頼区間。

さらに結果を以下の実施例において記載する。

【0266】

実施例 2

転移性結腸直腸癌（mCRC）を有する患者の処置用のペルツズマブ+トラスツズマブ
結腸直腸癌は、米国におけるがん死亡の三番目の主な原因である。結腸直腸癌の患者は、
12.5%の5年生存率の予後不良を有する（Siegel R. et al., CA
Cancer J Clin. 2014, 64: 104 - 17）。精密医療における最近
の進歩の中で、HER2は、進行結腸がんに対する潜在的な治療の標的として浮上しているが、HER2標的療法は、転移性結腸直腸癌（mCRC）について現在承認されていない。

10

【0267】

試験デザイン / 処置

この分析における適格患者は、局在する施設内規格に従い、次世代シーケンシング（NGS）、蛍光または発色インサイツハイブリダイゼーション（FISHまたはCISH；シグナル比>2.0またはコピー数<6）、及び/または免疫組織化学的検査（IHC；3+）によって評価されるように、治療抵抗性HER2増幅型/過剰発現型mCRCを有した。能動的転移性脳腫瘍、同時能動的抗がん療法、妊娠、またはペルツズマブもしくはトラスツズマブに対して禁忌症を有する患者を除外した。患者は、疾患進行または許容不可能な毒性まで、ペルツズマブ+トラスツズマブの標準投与量（ペルツズマブ：840mgの静脈内[IV]負荷投与量後、3週間毎に420mgのIV；トラスツズマブ：8mg/kgのIV負荷投与量後、3週間毎に6mg/kgのIV）を受けた。主要評価項目は、治験責任医師が評価した客観的奏効率（ORR）である。

20

【0268】

評価及び統計方法

腫瘍反応は、最初の24週間に6週間毎に、その後12週間毎に治験責任医師によって評価された。反応をRECIST v1.1によって評価した。さらなる詳細については、実施例1を参照のこと。

30

【0269】

結果

カットオフ時点まで、実施例1に記載されるMyPathway（NCT2091141）多施設、オープンラベルの第IIA相試験に登録された、治療抵抗性HER2増幅型/過剰発現型転移性結腸直腸癌（mCRC）を有する34名の患者を上記されるように処置した。

【0270】

表 5

HER2増幅型/過剰発現型mCRCを有する患者のベースライン人口統計学的及び臨床特性

40

	患者 ^a (n = 34)
年齢の中央値、y (範囲)	57 (25 ~ 77)
女性、n (%)	19 (55.9)
男性、n (%)	15 (44.1)
腫瘍部位、n (%)	
結腸	23 (67.6)
右側	8 (23.5)
左側	14 (41.1)
横断	1 (2.9)
直腸	11 (32.4)
HER2 試験方法、n (%) ^b	
NGS	32 (94.1)
FISH/CISH	11 (32.4)
IHC 3+	7 (20.6)
前のレジメンの中央値 (範囲)	4 (1 ~ 9)
KRAS 状態、n (%)	
野生型	25 (73.5)
変異型	9 (26.5)
前の抗EGFR療法、n (%) ^{c、d}	20 (80.0)
セツキシマブ + 化学療法 ^e	14 (56)
パニツムマブ + 化学療法 ^f	10 (40.0)
なし	5 (20.0)

10

20

30

^a 1名の患者は変異型HER2を有した。^b 数名の患者は複数の試験タイプを有した。^c パーセンテージは野生型KRASを有する患者に基づき計算される。^d 患者は1ラインを上回る抗EGFR療法を受けている可能性がある。^e この群内の1名の患者は異なる処置ラインにおいてセツキシマブ単独療法も受けた。^f この群内のこれらの患者は異なる処置ラインにおいてパニツムマブ単独療法も受けた。

【0271】

処置曝露及び臨床転帰

追跡期間中央値は、5.6 (範囲1.2 ~ 22.1) ヶ月であった。治療期間中央値は、4.1 (範囲、0 ~ 20.7) ヶ月であった。患者による処置期間を図9に示す。

40

【0272】

ORRは、38.2% (n = 13, 95%の信頼区間[CI]; 22.2 ~ 56.4) であり、CBRは、50.0% (n = 17; 95% CI、32.4 ~ 64.6) であった。7名が継続中の処置を有した全13名のレスポナーは、彼らの最善の反応としてPRを達成した。反応期間の中央値は、10.3 (範囲、1.4 ~ 15.7) ヶ月であった。この群は、同時にHER2変異(S310F)を有する患者を含む。

【0273】

1名が継続中の処置を有した4名(11.8%)の患者は、4ヶ月を上回るSDを有した。

【0274】

50

1名が継続中の処置を有した7名(20.5%)の患者は、4ヶ月以下のSDを有した。この群は、同時にEGFR改変を有する1名の患者を含む。

【0275】

10名(29.4%)の患者は、進行性疾患(PD)を有した。

【0276】

患者による標的病変サイズにおけるベースラインからの最良のパーセンテージを図10に示す。

表6

HER2増幅型または過剰発現型mCRCを有する患者における臨床的特徴による転帰

臨床的特徴	ORR、n (%[95% CI])	CBR、n (%[95% CI])	臨床的利益期間の中央値、 月(95% CI)	PFS中 央値、月 (95% CI)	OS中央 値、月(9 5% CI)
すべての患者 (n=34)	13(38.2[22.2-56.4])	17(50[32.4-67.6])	10.3(4.3-NE)	4.6(1.6-9.8)	10.3(7.2-22.1)
KRAS 状態 野生型(n=25) 変異型(n=9)	13(52.0[31.3-72.2] 0(0[NE-NE])	17(68.0[46.5-85.1]) 0(0[NE-NE])	10.3(4.3-NE) NA	5.7(3.6-12.4) 1.4(1.1-2.8)	14.0(8.0-22.1) 5.0(1.2-103.)
前のレジメン数 >4(n=12) ≥4(n=12)	4(33.3[9.9-65.1]) 9(40.9[20.7-63.6])	4(33.3[9.9-65.1]) 13((59.1[36.4-79.3])	2.8(2.8-NE) 10.3(4.3-NE)	2.2(1.3-5.6) 5.6(2.7-12.4)	8.0(1.8-NE) 10.3(7.2-22.1)
腫瘍部位 結腸、左側 (n=14) 結腸、右側 (n=8) 直腸 (n=11)	6(42.9[17.1-71.1]) 1(12.5[0.3-52.7]) 5(45.5[16.7-76.6])	9(64.3[35.1-87.2]) 1(12.5[0.3-52.7]) 6(54.5[23.4-83.3])	10.4(9.8-11.1) 10.3(NE-NE) 5.0(2.8-NE)	9.8(1.4-12.4) 1.4(1.1-3.9) 5.6(1.3-11.1)	11.5(8.5-22.1) 4.5(1.2-14.0) 10.3(1.8-NE)

10

20

30

40

50

【0277】

データカットオフまでに、73.5% (n = 25) の患者は、PFS事象 (腫瘍進行 [n = 23] または死亡 [n = 2]) を経験した。PFSの中央値は、表6及び図11に示されるように、4.6 (95% CI、1.6 ~ 9.8) ヶ月であった。野生型KRASを含む患者は、変異型KRASを含む患者より高いPFSの中央値を有した (それぞれ、5.7 [95% CI、3.5 ~ 12.4] ヶ月対1.4 [95% CI、1.1 ~ 2.8] ヶ月)。

【0278】

データカットオフまでに、50.0% (n = 17) の患者は死亡した。13名の患者は、疾患進行により死亡し、1名は脳転移の疑いで死亡し、3名は、原因不明または不特定の原因で死亡した。OSの中央値は、表6及び図12に示されるように、10.3 (05% CI、7.2 ~ 22.1) ヶ月であった。野生型KRASを含む患者は、変異KRASを含む患者より高いOSの中央値を有した (それぞれ、14.0 [95% CI、8.0 ~ 22.1] ヶ月対5.0 [95% CI、1.2 ~ 10.3] ヶ月)。

10

【0279】

この安全性プロファイルは、ペルツズマブ及びトラスツズマブについての製品ラベルと一致した。

【0280】

結論

これらのデータは、ペルツズマブ+トラスツズマブ、化学療法を含まないレジメンによるデュアルHER2標的療法がかなり前処置された、HER2増幅型/過剰発現型mCRCを有する患者において有効であることを示唆する。ORRは、持続的奏効 (10.3ヶ月の中央値) を有する38.2%であり、CBRは、50.0%であった。ペルツズマブ+トラスツズマブ処置は、KRAS変異型コホート (ORR 0%、CBR 0%) と比較して、野生型KRAS腫瘍 (ORR 52%、CBR 68%) を含む患者においてより高い活性を有するよう見えた。CRCを有する3256名の患者の分析は、HER2増幅/過剰発現がKRAS野生型腫瘍状態と関連することを示した (Richman S D et al., J Pathol 2016, 238:562-70)。ORRは、左側結腸癌 (42.9%) または直腸癌 (45.5%) と比較して右側結腸癌 (12.5%) を有する患者において低かったが、右側結腸腫瘍のより高いパーセンテージは、この分析において変異型KRASを有した (それぞれ62.5%対27.3%)。

20

30

【0281】

実施例3

転移性胆道癌を有する患者の処置用のペルツズマブ+トラスツズマブ

胆道癌は、高い死亡率を有し、処置選択肢が限られている。胆道癌の9~20%においてHER2を過剰発現するが、HER2は、治療標的として完全に調査されていない。

【0282】

遺伝子シーケンシング、FISH、またはIHC (HER2増幅型/過剰発現型、n = 8; HER2変異型、n = 3 [D277Y/D297Y、S310F、及びA775-G776insYVMA]) によってHER2増幅/過剰発現または推定活性化変異を伴うHER2陽性の抵抗性転移性胆道癌を有する11名の患者は、実施例1に記載されるMy Pathway (NCR02091141) オープンラベル、多施設の、第IIA相試験に登録され、疾病増悪または許容不可能な毒性まで、標準投与量のペルツズマブ+トラスツズマブを受けた。主要評価項目は、治験責任医師が評価した全奏効率 (RECIST v1.1) である。

40

【0283】

4.2 (範囲2.0 ~ 12.0) ヶ月の経過観察の中央値において、4名の患者は、部分奏効 (PR) を有し、3名の患者は、> 4ヶ月間、安定した疾患 (SD) を有した (表6)。安全性は、添付文書と一致した。結果を表7に要約する。

表7

50

	HER2増幅型 ／過剰発現型 (n = 8)	HER2変異型 (n = 3)
年齢の中央値、y (範囲)	61 (45 ~ 7)	57 (56 ~ 67)
女性	5 (62.5)	1 (33.3)
ECOGスコア、n (%)		
0	3 (37.5)	1 (33.3)
1	4 (50.0)	2 (66.7)
2	1 (12.5)	0
前のレジメンの中央値、n (範囲)	2.5 (1 ~ 4)	2 (2 ~ 3)
治療期間の中央値、m (範囲)	4.2 (1.4 ~ 5.8)	2.8 (1.5 ~ 2.9)
全奏効率 ^a 、n (%)	3 (37.5)	1 ^b (33.3)
臨床的有用率 ^c 、n (%)	6 (75.0)	1 ^b (33.3)
PR持続期間、m	0.7、2.8、 2.8	0.1
PFSの中央値、月(95%CI)	4.2 (1.2 ~ 5.4)	2.8 (1.4 ~ 2.8)

10

20

30

^a 完全奏効 (CR) + PR。 ^b 患者は細胞外HER2変異 (D277Y / D297Y) を有した。 ^c > 4ヶ月間のCR + PR + SD。

【0284】

図13は、HER2増幅型胆道癌を有する患者における処置反応のウォーターフォールプロットを示す (N = 8)。

【0285】

上記の表6に記載され、図13に示される、これらの結果は、ペルツズマブ+トラスツズマブがHER2増幅型/過剰発現型/変異型転移性胆道腫瘍に活性を有し、これらの希少がんについての治療標的としてHER2を示唆することを示す。

40

【0286】

実施例4

HER2陽性の転移性膀胱癌 (mBC) を有する患者の処置用のペルツズマブ+トラスツズマブ

mBCを有する患者は、セカンドライン設定以降の処置選択肢がほとんどない。HER2は、5~42%のBCに増殖されるが、HER2標的剤による処置について利用可能なデータは限られる。

【0287】

白金耐性HER2陽性mBC (HER2増幅型、n = 9 ; HER2変異型、n = 3) を有する、12名の患者は、標準投与量のペルツズマブ+トラスツズマブを受けた実施例1

50

に記載される、My Pathway (NCR02091141) オープンラベル、多施設の、第IIA相試験に登録された。5.4 (範囲0.9~14.5) ヶ月の経過観察の中央値において、1名の患者は、完全奏効 (CR、進行中) を有し、2名の患者は、部分奏効 (PR) を有し、2名の患者は、> 4ヶ月間安定した疾患 (SD) を有した (表)。安全性は、製品ラベルと一致した。これらの結果を表8に要約する。

表8

	HER2増幅型 (n=9) ^a	HER2変異型 (n=3)
年齢の中央値、歳 (範囲)	67 (55-82)	55 (43-60)
女性	2 (22.2)	1 (33.3)
HER2試験方法、n (%) ^b		
遺伝子シーケンシング	7 (77.8)	3 (100.0)
FISH/CISH	2 (22.2)	N/A
IHC	2 (22.2)	N/A
≥ 2部位の転移、n %	8 (88.9)	3 (100.0)
前のレジメンの中央値、n (範囲)	3 (1-4)	3 (3-3)
治療期間の中央値、月 (範囲)	5.3 (1.4-15.2)	1.4 (0.7-1.4)
全奏効率 ^c 、n (%)	3 (33.3)	0
臨床的有用率 ^d 、n (%)	5 (55.6)	0
CR / PR持続期間、月	12.5 (CR)、5.5、3.7	N/A
進行性疾患、n (%)	2 (22.2)	3 (100.0)

10

20

30

^a 1名の患者は変異型HER2も有する。 ^b 数名の患者は複数の試験を有した。 ^c CR + PR。 ^d > 4ヶ月間のCR + PR + SD。

【0288】

図14は、HER2増幅型膀胱癌を有する患者 (N = 8) における処置反応のウォーターフォールプロットを示す。

40

【0289】

上記の表7に、また図14に示される、これらの結果は、ペルツズマブ+トラスツズマブがHER2増幅型/過剰発現型/変異型転移性膀胱腫瘍に活性を有し、これらの希少がんについての治療標的としてHER2を示唆することを示す。

【0290】

実施例5

HER2陽性の転移性尿路上皮癌 (mUC) を有する患者の処置用のペルツズマブ+トラスツズマブ

転移性尿路上皮癌 (mUC) を有する患者は、主にファーストライン処置として白金系化学療法、及びセカンドラインにおいてアテゾリズマブからなる、限られた治療選択肢を

50

有する。セカンドライン以降の承認された療法がない。その結果、追加の治療選択肢を、特に良好な忍容性を有するものを必要とする。

【0291】

HER2受容体における変化は、以下の表9に示されるように、膀胱及び尿路上皮癌を有する患者において特定されている。

表9

膀胱癌/転移性尿路上皮癌(mUC)を有する患者におけるHER2変化の有病率

データベース	組織	HER2増幅	HER2変異
COSMIC ¹	尿路	16/419(4%)	59/1133(5%)
cBioPortal ²	膀胱・尿路上皮	6/99(6%)	18/230(8%)
Foundation Medicine ³	膀胱・尿路上皮	86/6535(1%)	79/6535(1%)
Foundation Medicine	膀胱	93/7582(1%)	93/7582(1%)

10

¹ <http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>

² <http://www.cbioportal.org>

20

【0292】

方法

患者の選抜及び処置

実施例1に記載される臨床試験のこのサブセット分析における患者は、以下のHER2変化のうちの少なくとも1つを有する転移性尿路上皮癌(mUC)を有する：

- ・HER2増幅：次世代シーケンシング(NGS)または蛍光もしくは発色インサイツハイブリダイゼーション(FISHまたはCISH；シグナル比>2.0またはコピー数>6)

- ・HER2過剰発現：免疫組織化学的検査(IHC；3+)

- ・潜在的に作用可能なHER2変異(すなわち、エクソン20中の挿入、アミノ酸755~759周囲での欠失、既知の活性化変異、またはCOSMICデータベースに少なくとも2回報告された変異)：NGS

30

【0293】

患者は、疾患進行または許容不可能な毒性まで、ベルツズマブ(840mgのIV負荷投与量後、3週間毎に420mgのIC)+トラスツズマブ(8mg/kgのIV負荷投与量後、3週間毎に6mg/kgのIV)を受けた。主要評価項目は、治験責任医師が評価した客観的奏効率(ORR)であった。

【0294】

統計的方法の評価

治験責任医師は、RECIST(v1.1)(Eisenhauer EA, et al., Eur J Cancer, 2009; 45: 228-247)に従い、最初の24週間については6週間毎に、その後12週間毎に腫瘍評価を実行した。確証的な腫瘍評価は必要とされなかった。

40

【0295】

ORRは、いつでも完全奏効(CR)または部分奏効(PR)を有する患者のパーセンテージである。

【0296】

臨床的有用率(CBR)は、CR、PR、または>4ヶ月間安定した疾患(SD)を有する患者のパーセンテージである。

【0297】

50

奏効持続期間は、第一処置反応の日付から疾患進行/死亡の日付まで、より早く起こったどちらからでも、または疾患進行/死亡しない患者について最後の腫瘍評価の日付で計算される。

【0298】

無増悪生存期間(PFS)は、第一処置日から進行/死亡がある場合の日まで、または進行性疾患/死亡がなかった場合に最後の腫瘍評価の日までの時間として計算された。

【0299】

全生存期間(OS)は、最初の処置日から死亡日まで、または死亡がなかった場合、生きていたことが知られている最後の日までの時間として計算された。

【0300】

結果
患者

カットオフ日まで、ペルツズマブ+トラスツズマブ処置を受けた白金耐性HER2陽性mUCを有する12名の患者を含む、247名の患者をMyPathway試験において処置した。これらの12名の患者のうち、9名の患者は、HER2増幅/過剰発現を示し、3名の患者は、推定HER2活性化変異(S310Y、S310F、及びアミノ酸755~759周囲の欠失)を有した。HER2増幅型/過剰発現型コホート中の1名の患者は、HER2変異(S310Y)をも有した。患者によるベースライン人口動態及び臨床転帰を表10に示す。

【0301】

処置曝露及び臨床転帰

経過観察の中央値は、4.6(範囲1.0~16.6)ヶ月であった。

HER2増幅/過剰発現(n=9)を有する患者の中で：

- ・治療期間の中央値は4.6(範囲、0.7~16.6)ヶ月であった。
- ・ORRは、33.3%(95%の信頼区間[CI]7.5~70.1)であった。進行中のCRを含む1名の患者を含む、3名の患者はペルツズマブ+トラスツズマブに反応した。奏効期間の中央値は5.5(範囲、0.9~15.2)ヶ月であった。CBRは55.6%(95% CI 21.2~86.3)であった。2名の患者は>4ヶ月間、SDであった。

HER2変異(n=3)を有する患者の中で：

- ・治療期間の中央値は、0.7(範囲、0~0.8)ヶ月であった。
- ・>4ヶ月間、客観的奏効または安定した疾患を経験した患者はいなかった。

【0302】

患者による処置期間を図15に示す。

【0303】

個々の患者のベースライン特性及び臨床転帰を表9に示す。

【0304】

表10

HER2増幅型/過剰発現型またはHER2変異型mUCを有する患者におけるベースライン特性及び臨床転帰

10

20

30

40

50

患者	ベースライン特性						臨床転帰			
	性別	年齢	試験プラットフォーム	HER2変化	処置の前のライン	転移部位	最良反応	CR / PR 持続期間、月	PF S、月	OS、月 ^a
HER2増幅型 / 過剰発現 ^b (n=9)										
076	M	63	NGS	増幅	2	腹膜	CR+	15.2+	16.6+	16.6+
073	M	82	FISH / CISH	増幅	3	肺、リンパ節	PR	5.5	6.9	12.5
007	M	67	NGS、IHC	過剰発現 + 増幅	4	腹腔、リンパ節	PR	0.9	5.3	8.1
136	M	61	NGS	増幅	3	肝臓、肺、リンパ節	SD+	--	11.0+	11.2+
060	M	77	NGS	増幅	4	胸壁、肝臓、リンパ節、皮膚	SD	--	7.6	8.6
081	M	67	NGS	増幅	1	骨、脳、肝臓、リンパ節	SD	--	3.3	3.3
142	F	62	NGS	増幅 + 変異 ^c	2	骨、肝臓、肺、骨盤側壁	SD	--	2.6	2.8
098	M	72	NGS	増幅	3	骨、リンパ節、骨盤、腹膜	PD	--	1.7	2.3+
113	F	55	FISH / CISH	増幅	2	肝臓、肺、リンパ節、骨盤部	PD	--	1.3	1.4+

10

20

30

40

50

すべてのHER2増幅型／過剰発現型	M:77.8% F:22.2%	中央値:67 範囲:55-82	--	--	中央値:3 範囲:1-4	--	ORR:33.3% 95% CI:7.5-70.1 CBR:55.6% 95% CI:21.2-86.3	CR / PR 持続期間 中央値:5.5 範囲:0.9-NE	中央値:5.3 95% CI:1.3-NE	中央値:8.6 95% CI:2.8-NE
HER2変異型 ^b (n=3)										
125	M	60	NGS	欠失 (755-759)	3	肝臓、肺、リンパ節、腹膜、精嚢	PD	--	1.4	5.6
112	F	55	NGS	S310F	3	脳、肝臓、肺、リンパ節	PD	--	1.3	3.7
038	M	43	NGS	S310Y	3	腎臓、肝臓、肺、リンパ節	PD	--	0.5	1.0
すべてのHER2変異	M:66.7% F:33.3%	中央値:55 範囲:43-60	--	--	中央値:3 範囲:3-3	--	ORR/CBR:0%	--	中央値:1.3 95% CI:0.5-1.4	中央値:3.7 95% CI:1.0-5.6

10

20

30

40

50

型										
すべての患者	M:75.0% F:25.0%	中央値:6 3 範囲: 4 3-82	--	--	中央値:3 範囲:1-4	--	ORR:25.0% 95% CI: 5.5-57.2 CBR:41.7% 95% CI: 15.2-72.3	CR / PR 持続期間 中央値:5.5 範囲: 0.9-NE	中央値:2.9 95% CI: 1.3~7.6	中央値:8.1 95% CI: 2.8~12.5

10

20

30

40

50

+ は測定が進行中であったことを示す。

^a 死亡したすべての患者は疾患進行のために死亡した。

^b すべての改変タイプについてすべての患者を試験しなかった。

^c S 3 1 0 Y。

CBR、臨床的有用率；CI、信頼区間；CR、完全奏効；F、女性；HER2、ヒト上皮増殖因子受容体2；M、男性；NE、推定不可能；ORR、客観的奏効率；PD、進行性疾患；PR、部分奏効；SD、安定した疾患。

【0305】

患者による標的病変サイズにおけるベースラインからの最良のパーセント変化を図16に示す。

【0306】

データカットオフの時点で、HER2増幅/過剰発現コホート中の77.8% (7/9)の患者、及びHER2変異型コホート中のすべての患者(3/3)は、PFS事象(疾患進行[n=9]または死亡[n=1])を経験した。

【0307】

無増悪生存期間の中央値は、HER2増幅/過剰発現を有する患者において5.3(95% CI、1.3~NE)ヶ月であり、HER2変異型疾患を有する患者において1.3(95% CI、0.5~1.4)ヶ月であった。

【0308】

データカットオフまでに、HER2増幅/過剰発現を有する患者の55.6%(5/9)、及び変異型HER2を有する患者の100%(3/3)は、疾患進行により全員死亡した。全生存期間の中央値は、HER2増幅/過剰発現を有する患者において8.6(95% CI、1.8~NE)ヶ月であり、HER2変異型疾患を有する患者において3.7(95% CI、1.0~5.6)ヶ月であった。

【0309】

HER2増幅型mUCを有する患者の事例研究

2010年に表在性膀胱癌を呈した63歳の男性患者を、Bacillus Calmette-Guérin免疫療法の複数サイクルによって処置した。

【0310】

2012年後半に、経尿道的切除術により、T1、グレード3の尿路上皮癌を示した。この患者は、左側遠位尿管摘除術を2013年1月に受け、摘除されたリンパ節は、陰性であった。

【0311】

結節組織/軟組織及び骨病変は、2014年8月に全身にみつきり、びまん性転移を示

峻した。この患者は、メトトレキサート+ビンブラスチン+ドキシソルビシン+シスプラチンによる投与集中型処置を7サイクル受け、ほぼ完全に奏効した。

【0312】

腹膜転移による再発性疾患を2015年4月に発見した。

【0313】

遺伝子シーケンシングは、52個のコピー数を有するHER2増幅を特定し、このときに患者は、MyPathwayに登録し、ペルツズマブ+トラスツズマブによる処置を開始した。

【0314】

奏効は、治療の2サイクル後に観察され、最後の腫瘍評価で進行中であったCRに続いた(図17A~C)。

【0315】

データカットオフ時に、患者は、16.6ヶ月間(25サイクル)、ペルツズマブ+トラスツズマブを受けていた。

【0316】

安全性

安全性は、ペルツズマブ及びトラスツズマブについての製品ラベルと一致した。すべての患者の中で、58.3%(n=7)は、少なくとも1つの処置関連有害事象(AE)を経験し、8.3%(n=1)は、少なくとも1つの処置関連グレード3AEを経験する。

【0317】

結論

開示された結果は、ペルツズマブ+トラスツズマブが十分に忍容された処置選択肢を、以前に処置されたHER2増幅型/過剰発現型mUCを有する患者に提供することができることを示す。

【0318】

HER2増幅型/過剰発現型疾患を有する患者において、ORRは、33.3%であり、CBRは、55.6%であり、そこで腹膜転移を有する1名の患者は、持続性の、進行中のCR(データカットオフ時に152+数ヶ月)を経験し、3名の追加の患者は、6ヶ月を上回るPRまたはSDを経験した。

【0319】

患者数は、少なかったが、活性は、HER2変異型mUCを有する患者において観察されなかった。ペルツズマブ+トラスツズマブの化学療法を含まない標的レジメンに関して観察された著しく生活の質を損なう毒性の低い割合は、低い腎機能などの、mUC関連合併症を有する患者において特に価値がある可能性がある。

【0320】

実施例6

HER2陽性の唾液腺癌を有する患者の処置用のペルツズマブ+トラスツズマブ

唾液腺癌は、がんの<1%を含む。進行事例は、40%の5年生存率を有する。それらの希少性のために、標準処置ガイドラインが存在しない。しかしながら、唾液管癌は、乳癌に類似した形態的及び遺伝子発現プロファイルを有し、20~40%のこのサブセットは、HER2改変を有する。

【0321】

方法

患者は、HER2(増幅、過剰発現、及び/または変異)を有する進行唾液腺癌を有し、適用可能な場合には、遺伝子シーケンシング、FISH、またはIHCによって局所的に評価された。患者は、実施例1に記載されるように、疾患進行または許容不可能な毒性まで、ペルツズマブ+トラスツズマブの標準投与量を受けた。主要評価項目は、RECIST v1.1によって治験責任医師が評価した客観的奏効率(ORR)であった。

【0322】

10

20

30

40

50

結果

データカットオフ時に、HER2 改変を有する 7 名の患者は、唾液癌、すべての細胞腫について処置されていた。データカットオフまでにベースライン後の腫瘍評価のない、1 名の HER2 患者は、有効性について評価不可能であった。特性及び転帰を示す (表 10) 。完全奏効 (CR) または部分奏効 (PR) を有する 6 名の患者のうち、5 名の患者は、治療期間の中央値の 4.6 (範囲 1.4 ~ 12.5) ヶ月に関する、データカットオフまで試験処置をまだ受けていた。新しい安全性シグナルがなかった。

表 1 1

	HER2 (n=7) ^a	Hh (n=1) ^b
年齢の中央値、歳	59 (範囲 47 ~ 80)	65
男性、n	6 (86%)	1
処置の前のライン、中央値	1 (範囲 0-3)	0
客観的奏効 ^{c、d} 、n	5 (1CR, 4PR) ORR: 83% (95% CI 36-100)	1 (PR)

10

20

^a 6 名の患者は HER2 増幅 / 過剰発現を有した (PR を有する 1 名の患者は HER2 変異 [D769H / L755F] をも有した)。評価不能な患者は HER2 変異 (S310F) を有した。

^b P T C H - 1 (Q 4 0 0)。

^c C R + P R。

^d 6 名の評価不能な患者において。

【 0 3 2 3 】

結論

HER2 改変によって特徴づけられる進行唾液癌を有する患者のうちの、5 名は、CR または PR を達成した。これらの有望な結果は、追加の患者におけるこれらの処置の研究に値する。

【 0 3 2 4 】

実施例 7

HER2 陽性の肺癌を有する患者の処置用のペルツズマブ + トラスツズマブ

方法

以前に処置された進行 NSCLC 及び HER2 (増幅及び / または変異) における改変を有する患者は、実施例 1 に記載されるように、疾患進行または許容不可能な毒性まで、ペルツズマブ + トラスツズマブの標準投与量を受けた。主要評価項目は、RECIST v 1.1 によって治験責任医師が評価した客観的奏効率 (ORR、完全奏効 [CR] + 部分奏効 [PR] として定義される) である。

【 0 3 2 5 】

結果

これらの結果を表 1 2 に要約する。

表 1 2

30

40

50

	患者、 n	O R R 、 n (%)	臨床的有用 率 ^a 、 n (%)	客観的奏効期間、 月
HER2改変 ^b	31	6 (19%)	10 (32%)	< 1+、 3+、 5+、 6、 8、 10

+ 奏効が進行中であることを示す。

^a C R + P R + 安定した疾患 > 4 ヶ月。

^b H E R 2 増幅型及び / または変異型。

【 0 3 2 6 】

結論

標的療法は、H E R 2 改変（増幅及び / または変異）を保有する以前に処置された N S C L C を有する患者において有効である。

【 0 3 2 7 】

全体的にみて、これらの実施例に提示されるこれらの結果は、ペルツズマブ + トラスツズマブ標的療法の有効性が進行した、転移性の、処置されることが困難ながんの多くを処置することを立証する。

【 0 3 2 8 】

本発明のある特定の実施形態が本明細書に示され、説明されたが、そのような実施形態が例としてのみ提供されることは、当業者には理解されるであろう。ここで、当業者は、多数の変化形、変更、および置換を本発明から逸脱することなく想定するであろう。本明細書に記載する本発明の実施形態の様々な代替物が、本発明の実施において採用し得ることは理解すべきである。以下の特許請求の範囲が本発明の範囲を定義し、特許請求の範囲内の方法及び構造ならびにそれらの等価物を包含することが意図される。

10

20

30

40

50