(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-547999
(P2023-547999A)
(43)公表日　令和5年11月15日(2023.11.15)

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*45/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/06	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*13/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/08	４Ｃ０８５
Ａ６１Ｐ	*25/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*15/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	15/00	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全36頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-520041(P2023-520041)
(86)(22)出願日　令和3年9月28日(2021.9.28)
(85)翻訳文提出日　令和5年5月16日(2023.5.16)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/052271
(87)国際公開番号　WO2022/072293
(87)国際公開日　令和4年4月7日(2022.4.7)
(31)優先権主張番号　63/086,216
(32)優先日　令和2年10月1日(2020.10.1)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,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,
最終頁に続く

(71)出願人　513249770
コーネル ユニバーシティー
アメリカ合衆国 １４８５０ ニューヨーク州 イサカ パイン ツリー ロード ３９５ スウィート ３１０ センター フォー テクノロジー ライセンシング（シーティーエル）
(74)代理人　100102978
弁理士　清水 初志
(74)代理人　100160923
弁理士　山口 裕孝
(74)代理人　100119507
弁理士　刑部 俊
(74)代理人　100142929
弁理士　井上 隆一
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　低分子リガンドの相乗的取り込み及び保持のための方法及び組成物

(57)【要約】
本出願は、がんの対象を治療する方法に関する。本方法は、第１のがん治療成分に連結された第１の標的化成分を含む第１の剤を提供する工程、ならびに第２のがん治療成分に連結された第２の標的化成分を含む第２の剤を提供する工程を含む。第１の標的化成分及び第２の標的化成分は、対象において異なる体内分布及び／または薬物動態を有する。第１の剤及び第２の剤は、がんを治療するために、互いに８時間以内の間隔をあけて対象に投与される。投与の結果として、腫瘍内に内在化し保持される第１のがん治療成分及び第２のがん治療成分の量は、第１の剤及び第２の剤のそれぞれが単独で投与された場合における、腫瘍内に内在化し保持される第１のがん治療成分及び第２のがん治療成分の合計よりも多い。まとめて混合された第１の剤及び第２の剤を含む併用治療剤もまた開示される。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
対象のがんを治療する方法であって、
前記方法が、
第１のがん治療成分に連結された第１の標的化成分を含む第１の剤を提供する工程
、
第２のがん治療成分に連結された第２の標的化成分を含む第２の剤を提供する工程であって、前記第１の標的化成分及び第２の標的化成分が、前記対象において異なる生体内分布及び／または薬物動態を有する、前記提供する工程、ならびに
がんを治療するために、前記第１の剤及び前記第２の剤を、互いに８時間以内の間隔をあけて前記対象に投与する工程
を含み、前記投与の結果として、腫瘍内に内在化し保持される第１のがん治療成分及び第２のがん治療成分の量が、前記第１の剤及び前記第２の剤のそれぞれが個別に投与された場合における、腫瘍内に内在化し保持される第１のがん治療成分及び第２のがん治療成分の合計よりも多くなる、前記方法。
【請求項２】
前記第１の剤及び前記第２の剤が、互いに６時間以内の間隔で投与される、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記第１の剤及び前記第２の剤が、互いに４時間以内の間隔で投与される、請求項１に記載の方法。
【請求項４】
前記第１の剤及び前記第２の剤が、互いに２時間以内の間隔で投与される、請求項１に記載の方法。
【請求項５】
前記第１の剤及び前記第２の剤が、同時に投与される、請求項１に記載の方法。
【請求項６】
前記第１の標的化成分及び前記第２の標的化成分が、抗体またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体、タンパク質、ペプチド、及び低分子からなる群から独立して選択される、請求項１に記載の方法。
【請求項７】
前記第１の標的化成分及び前記第２の標的化成分が、同じ分子標的を標的とする、請求項１に記載の方法。
【請求項８】
前記第１の標的化成分及び前記第２の標的化成分が、同じ細胞上の異なる分子標的を標的とする、請求項１に記載の方法。
【請求項９】
前記第１のがん治療成分及び前記第２のがん治療成分が、それぞれ最大耐性用量を有し、前記最大耐性用量の前記第１のがん治療成分及び前記第２のがん治療成分が、前記投与の間に与えられる、請求項１に記載の方法。
【請求項１０】
前記第１のがん治療成分及び前記第２のがん治療成分が、それぞれ最大耐性用量を有し、前記最大耐性用量より少ない前記第１のがん治療成分及び前記第２のがん治療成分が、前記投与の間に与えられる、請求項１に記載の方法。
【請求項１１】
前記第１のがん治療成分及び前記第２のがん治療成分が、放射性核種及び細胞傷害剤からなる群から独立して選択される、請求項１に記載の方法。
【請求項１２】
前記第１のがん治療成分及び／または前記第２のがん治療成分が、^{86}Ｒｅ、^{90}Ｙ、^{67}Ｃｕ、^{169}Ｅｒ、^{121}Ｓｎ、^{127}Ｔｅ、^{142}Ｐｒ、^{143}Ｐｒ、^{198}Ａｕ、^{1}

^{99}Ａｕ、^{161}Ｔｂ、^{109}Ｐｄ、^{188}Ｒｄ、^{166}Ｄｙ、^{166}Ｈｏ、^{149}Ｐｍ、^{151}Ｐｍ、^{153}Ｓｍ、^{159}Ｇｄ、^{172}Ｔｍ、^{169}Ｙｂ、^{175}Ｙｂ、^{177}Ｌｕ、^{105}Ｒｈ、^{111}Ａｇ、^{131}Ｉ、^{177m}Ｓｎ、^{225}Ａｃ、^{227}Ｔｈ、^{212}Ｐｂ、^{211}Ａｔ、及びそれらの組み合わせからなる群から独立して選択される放射性核種である、請求項１１に記載の方法。

【請求項１３】

前記第１のがん治療成分及び／または前記第２のがん治療成分が、ブスルファン、シスプラチン、カルボプラチン、クロラムブシル、シクロホスファミド、イホスファミド、ダカルバジン（ＤＴＩＣ）、メクロレタミン（窒素マスタード）、メルファラン、カルムスチン（ＢＣＮＵ）、ロムスチン（ＣＣＮＵ）、５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）、カペシタビン、メトトレキサート、ゲムシタビン、シタラビン（ａｒａ－Ｃ）、フルダラビン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、イダルビシン、ミトキサントロン、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、エトポシド（ＶＰ－１６）、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、プレドニゾン、デキサメタゾン、タモキシフェン、フルベストラント、アナストロゾール、レトロゾール、酢酸メゲストロール、ビカルタミド、フルタミド、ロイプロリド、ゴセレリン、Ｌ－アスパラギナーゼ、トレチノイン、メイタンシン、アウリスタチン、ピロロベンゾジアゼピン、デュオカルマイシン、及びそれらの組み合わせからなる群から独立して選択される細胞傷害剤である、請求項１１に記載の方法。

【請求項１４】

前記がんが、前立腺癌である、請求項１に記載の方法。

【請求項１５】

前記第１の標的化成分及び前記第２の標的化成分が、前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）受容体を標的とする、請求項１４に記載の方法。

【請求項１６】

前記第１の標的化成分が、ＰＳＭＡ受容体抗体またはその抗原結合部分であり、前記第２の標的化成分が、ＰＳＭＡ受容体結合ペプチドまたはＰＳＭＡ受容体阻害剤である、請求項１５に記載の方法。

【請求項１７】

前記第１の標的化成分が、Ｊ５９１、Ｊ４１５、Ｊ５３３、及びＥ９９からなる群から選択される抗体であり、前記第２の標的化成分が、ＰＳＭＡ　６１７、ＰＳＭＡ　Ｉ＆Ｔ、ＤＣＦＢＣ、ＤＣＦＰｙＬ、グルタミン酸－ウレア－リジン類似体、ホスホルアミデート類似体、２－（ホスフィニルメチル）ペンタン二酸類似体、及び他のＰＳＭＡリガンド／阻害剤／ペプチドからなる群から選択されるペプチドである、請求項１６に記載の方法。

【請求項１８】

前記第１の剤が、Ｊ５９１－^{177}ＬｕまたはＪ５９１－^{225}Ａｃであり、前記第２の剤が、ＰＳＭＡ　６１７－^{177}Ｌｕ、ＰＳＭＡ　Ｉ＆Ｔ－^{177}Ｌｕ、ＰＳＭＡ　６１７－^{225}Ａｃ、またはＰＳＭＡ　Ｉ＆Ｔ－^{225}Ａｃである、請求項１６に記載の方法。

【請求項１９】

前記対象が、ヒトである、請求項１に記載の方法。

【請求項２０】

前記がんが、神経内分泌癌である、請求項１に記載の方法。

【請求項２１】

前記第１の標的化成分及び前記第２の標的化成分が、ソマトスタチン受容体を標的とする、請求項２０に記載の方法。

【請求項２２】

前記第１の標的化成分及び前記第２の標的化成分が、ソマトスタチン受容体－２（ＳＳＴＲ－２）アイソフォームを標的とする、請求項２１に記載の方法。

【請求項２３】

前記神経内分泌癌が、カルチノイド腫瘍、ガストリノーマ、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ビポーマ（ＶＩＰｏｍａ）、ソマトスタチノーマ、甲状腺癌、皮膚のメルケル細胞癌、下垂体前葉の腫瘍、髄様癌、副甲状腺腫瘍、胸腺及び縦隔カルチノイド腫瘍、肺神経内分泌腫瘍、副腎髄質腫瘍、褐色細胞腫、神経鞘腫、傍神経節腫、神経芽細胞腫、及び尿路カルチノイド神経内分泌癌からなる群から選択される、請求項２０に記載の方法。

【請求項２４】

前記がんが、乳癌である、請求項１に記載の方法。

【請求項２５】

前記第１の標的化成分及び前記第２の標的化成分が、ＨＥＲ受容体ファミリーを標的とする、請求項２４に記載の方法。

【請求項２６】

前記がんが、非ホジキンリンパ腫である、請求項１に記載の方法。

【請求項２７】

前記第１の標的化成分及び前記第２の標的化成分が、ＣＤ２０を標的とする、請求項２６に記載の方法。

【請求項２８】

前記がんが、ホジキン病である、請求項１に記載の方法。

【請求項２９】

前記第１の標的化成分及び前記第２の標的化成分が、ＣＤ３０を標的とする、請求項２８に記載の方法。

【請求項２８】

前記第１の剤及び前記第２の剤が異なる、請求項１に記載の方法。

【請求項２９】

前記第１の標的化成分及び前記第２の標的化成分が、がん細胞膜分子を標的とする、請求項１に記載の方法。

【請求項３０】

第１のがん治療成分に連結された第１の標的化成分を含む第１の剤と、

前記第１の剤と混合された第２の剤であって、第２のがん治療成分に連結された第２の標的化成分を含む、前記第２の剤と

を含む、治療用組成物であって、

前記第１の標的化成分及び前記第２の標的化成分が、対象において異なる生体内分布及び／または薬物動態を有する、前記治療用組成物。

【請求項３２】

前記第１の標的化成分及び前記第２の標的化成分が、抗体またはその結合フラグメント、タンパク質、ペプチド、及び低分子からなる群から独立して選択される、請求項３１に記載の治療用組成物。

【請求項３３】

前記第１のがん治療成分及び前記第２のがん治療成分が、放射性核種及び細胞傷害剤からなる群から独立して選択される、請求項３１に記載の治療用組成物。

【請求項３４】

前記第１のがん治療成分及び／または前記第２のがん治療成分が、^{86}Ｒｅ、^{90}Ｙ、^{67}Ｃｕ、^{169}Ｅｒ、^{121}Ｓｎ、^{127}Ｔｅ、^{142}Ｐｒ、^{143}Ｐｒ、^{198}Ａｕ、^{199}Ａｕ、^{161}Ｔｂ、^{109}Ｐｄ、^{188}Ｒｄ、^{166}Ｄｙ、^{166}Ｈｏ、^{149}Ｐｍ、^{151}Ｐｍ、^{153}Ｓｍ、^{159}Ｇｄ、^{172}Ｔｍ、^{169}Ｙｂ、^{175}Ｙｂ、^{177}Ｌｕ、^{105}Ｒｈ、^{111}Ａｇ、^{131}Ｉ、^{177m}Ｓｎ、^{225}Ａｃ、^{227}Ｔｈ、^{212}Ｐｂ、^{211}Ａｔ、及びそれらの組み合わせからなる群から独立して選択される放射性核種である、請求項３３に記載の治療用組成物。

【請求項３５】

前記第１のがん治療成分及び／または前記第２のがん治療成分が、ブスルファン、シスプラチン、カルボプラチン、クロラムブシル、シクロホスファミド、イホスファミド、ダ

カルバジン（ＤＴＩＣ）、メクロレタミン（窒素マスタード）、メルファラン、カルムスチン（ＢＣＮＵ）、ロムスチン（ＣＣＮＵ）、５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）、カペシタビン、メトトレキサート、ゲムシタビン、シタラビン（ａｒａ－Ｃ）、フルダラビン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、イダルビシン、ミトキサントロン、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、エトポシド（ＶＰ－１６）、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、プレドニゾン、デキサメタゾン、タモキシフェン、フルベストラント、アナストロゾール、レトロゾール、酢酸メゲストロール、ビカルタミド、フルタミド、ロイプロリド、ゴセレリン、Ｌ－アスパラギナーゼ、トレチノイン、メイタンシン、アウリスタチン、ピロロベンゾジアゼピン、デュオカルマイシン、及びそれらの組み合わせからなる群から独立して選択される細胞傷害剤である、請求項３１に記載の治療用組成物。

【請求項３６】

前記第１の標的化成分が、ＰＳＭＡ受容体抗体またはその抗原結合部分であり、前記第２の標的化成分が、ＰＳＭＡ受容体結合ペプチドまたはＰＳＭＡ受容体阻害剤である、請求項３１に記載の治療用組成物。

【請求項３７】

前記第１の標的化成分が、Ｊ５９１、Ｊ４１５、Ｊ５３３、及びＥ９９からなる群から選択される抗体であり、前記第２の標的化成分が、ＰＳＭＡ　６１７、ＰＳＭＡ　Ｉ＆Ｔ、ＤＣＦＢＣ、ＤＣＦＰｙＬ、グルタミン酸－ウレア－リジン類似体、ホスホルアミデート類似体、２－（ホスフィニルメチル）ペンタン二酸類似体、及び他のＰＳＭＡリガンド／阻害剤／ペプチドからなる群から選択されるペプチドである、請求項３６に記載の治療用組成物。

【請求項３８】

前記第１の剤が、Ｊ５９１－^{177}ＬｕまたはＪ５９１－^{225}Ａｃであり、前記第２の剤が、ＰＳＭＡ　６１７－^{177}Ｌｕ、ＰＳＭＡ　６１７－^{225}Ａｃ、ＰＳＭＡ　Ｉ＆Ｔ－^{177}Ｌｕ、またはＰＳＭＡ　Ｉ＆Ｔ－^{225}Ａｃである、請求項３６に記載の治療用組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本出願は、２０２０年１０月１日に出願した米国仮特許出願第６３／０８６，２１６号の優先権を主張し、その全体が参照により本明細書に援用される。

【０００２】

分野

本出願は、低分子リガンドの相乗的取り込み及び保持のための方法及び組成物に関する。

【背景技術】

【０００３】

背景

併用療法は、事実上すべての種類のがんに対して一般的に承認されている治療アプローチであり、数十年にわたって標準治療的アプローチとなっている。併用療法を用いる根拠は、単剤のみを使用した場合にがんの突然変異率が高いことで、腫瘍細胞の耐性株が急速に発生し得ると判断された初期の化学療法の経験であった。併用療法の目標は、有効性を向上させ、腫瘍への抵抗性または腫瘍の逃避の発生を最小に抑えることである。これは一般に、それぞれが異なる作用機序を有する２つ以上の抗がん剤を使用することによって達成され、これにより、耐性腫瘍細胞の発生が困難になり、その可能性を低下させる。２つ以上の剤を組み合わせることによる相加効果または相乗効果は、患者の治療の奏功と失敗との差になり得る。

【０００４】

腫瘍学の分野では、多くの併用治療レジメンが周知されている。一例として、ＭＯＰＰ

（メクロレタミン、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾンの頭字語）は、ホジキン病の治癒的治療法である。いくつかの異なる併用レジメン（すべてシスプラチン、ビンブラスチン、及びブレオマイシンを含む）が精巣癌の治療において承認されており、診断された症例の最大９８％で治癒可能である。全部で３００以上の異なる併用レジメンが使用されている。

【０００５】

併用療法の主な欠点は、多くの場合、毒性の増大ももたらされることである。例えば、外部照射及び化学療法などの非外科的がん療法のほとんどの形態は、正常な組織及び細胞に対する有毒な副作用、及びがん細胞に対するこれらの治療モダリティの特異性が制限されていることにより、その有効性が制限されている。

【０００６】

この制限は、抗がん抗体が、同位体、薬物、及び毒素などの毒性剤をがん部位に標的化するために使用される場合にも重要であり、これは、全身作用剤として、それらが骨髄などの高感受性の細胞コンパートメントにも循環するためである。急性放射線障害では、敗血症及びその後の死の発症の主因として、リンパ及び造血コンパートメントの破壊がある。したがって、有効性を維持するか、さらには増強しながら、がん療法の毒性作用を低下させる方法が強く求められている。

【０００７】

さらに、低分子は依然として臨床で使用される重要な薬物であるが、多くの場合、それらの治療的影響は、標的に到達する能力が不十分である、特異性が欠如している、毒性をもたらす高用量を必要とする、主要な副作用があることにより限界に達している。これらの分子の薬学的効力は、インビボでの安定性が不十分であること、急速な排除、及び細胞内への取り込みが少ないことによって依然として制約されている。したがって、「送達」は、治療パズルの決定的なピースとなり、以下の送達戦略を検証するための新しいマイルストーンが確立されているところである：（ａ）毒性がないこと、（ｂ）インビボにおける低用量での効率が高いこと、（ｃ）治療用途での取り扱いが容易であること、（ｄ）迅速にエンドソームから放出されること及び（ｅ）標的に到達する能力。ウイルス送達戦略は、遺伝子及び細胞療法に多くの希望を与えていたが、それらの臨床応用は、副作用及び毒性作用の欠点を有する（Ｇｌｏｖｅｒ ｅｔ ａｌ．，「Ｔｏｗａｒｄｓ Ｓａｆｅ，Ｎｏｎ－ｖｉｒａｌ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｉｎ Ｈｕｍａｎｓ」Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｇｅｎｅｔ．６：２９９－３１０（２００５）（非特許文献1）；Ｗｈｉｔｅｈｅａｄ ｅｔ ａｌ．，「Ｋｎｏｃｋｉｎｇ Ｄｏｗｎ Ｂａｒｒｉｅｒｓ：Ａｄｖａｎｃｅｓ ｉｎ ｓｉＲＮＡ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ」Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ．８：１２９－１３８（２００９）（非特許文献2））。研究者らは、主に非ウイルス戦略の開発に焦点を当てており、脂質、ポリカチオン性ナノ粒子、及びペプチドベースの製剤など、様々な方法が提唱されているが、これらの技術のうち、インビボで効率的であり、臨床に至っているのはごくわずかである。

【０００８】

本出願は、当該技術分野におけるこれらの欠点及びその他の欠点の克服に向けられたものである。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００９】

【非特許文献１】Ｇｌｏｖｅｒ ｅｔ ａｌ．，「Ｔｏｗａｒｄｓ Ｓａｆｅ，Ｎｏｎ－ｖｉｒａｌ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｉｎ Ｈｕｍａｎｓ」Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｇｅｎｅｔ．６：２９９－３１０（２００５）

【非特許文献２】Ｗｈｉｔｅｈｅａｄ ｅｔ ａｌ．，「Ｋｎｏｃｋｉｎｇ Ｄｏｗｎ Ｂａｒｒｉｅｒｓ：Ａｄｖａｎｃｅｓ ｉｎ ｓｉＲＮＡ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ」Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ．８：１２９－１３８（２００９）

【発明の概要】

【００１０】
概要
本出願の第１の態様は、対象のがんを治療する方法に関する。本方法は、第１のがん治療成分に連結された第１の標的化成分を含む第１の剤を提供する工程、ならびに第２のがん治療成分に連結された第２の標的化成分を含む第２の剤を提供する工程を含む。第１の標的化成分及び第２の標的化成分は、対象において異なる体内分布及び／または薬物動態を有する。第１の剤及び第２の剤は、がんを治療するために、互いに８時間以内の間隔をあけて対象に投与される。投与の結果として、腫瘍内に内在化し保持される第１のがん治療成分及び第２のがん治療成分の量は、第１の剤及び第２の剤のそれぞれが個別に投与された場合における、腫瘍内に内在化し保持される第１の剤及び第２のがん治療成分の合計よりも多い。
【００１１】
本出願の第２の態様は、第１のがん治療成分に連結された第１の標的化成分を含む第１の剤と、第１の剤と混合された第２の剤とを含む、治療用組成物に関する。第２の剤は、第２のがん治療成分に連結された第２の標的化成分を含む。第１の標的化成分及び第２の標的化成分は、対象において異なる体内分布及び／または薬物動態を有する。
【００１２】
本出願は、その毒性を増加させずに減少させる機会を与えて有効性の改善を達成するために、標的化剤の最大耐性用量（ＭＴＤ）を克服するための方法について記載する。本出願は、それぞれが同じ分子または同じ細胞型を標的とする、１つではなく２つの個々の標的化剤を使用することを提唱する。このアプローチでは、２つの標的化剤のそれぞれが、他方と異なる体内分布及び／または薬物動態を有する。重要なことに、これらのそれぞれの剤が異なる体内分布及び薬物動態を有することにより、２つのそれぞれの標的化剤の各々の重複しない異なる毒性がもたらされる。２つの標的化剤を治療戦略において組み合わせた場合、結果として、両方の薬物が所望の標的部位に同時にまたは順次集まり、その結果組み合わされた治療効果がもたらされる。
【００１３】
それぞれが異なる生体内分布及び／薬物動態を有する２つの異なる標的化剤を使用した併用標的化は新規のものであり、これまでに、本明細書に記載のように考慮されたことまたは利用されたことはない。例えば標的放射性医薬品の分野におけるこれまでの試みは、次のいずれか一方で投与される単一の標的化剤（例えば、ソマトスタチン受容体２型（ＳＳＴＲ－２）リガンド）の使用に限定されていた：（１）サイクルとサイクルの間に最低６週間間隔おいて、２つの異なる治療剤部分を交互に担持するサイクル（Ｖｉｌｌａｒｄ ｅｔ ａｌ．，「Ｃｏｈｏｒｔ Ｓｔｕｄｙ ｏｆ Ｓｏｍａｔｏｓｔａｔｉｎ－Ｂａｓｅｄ Ｒａｄｉｏｐｅｐｔｉｄｅ Ｔｈｅｒａｐｙ Ｗｉｔｈ［^{90}Ｙ－ＤＯＴＡ］－ＴＯＣ Ｖｅｒｓｕｓ［^{90}Ｙ－ＤＯＴＡ］－ＴＯＣ Ｐｌｕｓ［^{177}Ｌｕ－ＤＯＴＡ］－ＴＯＣ ｉｎ Ｎｅｕｒｏｅｎｄｏｃｒｉｎｅ Ｃａｎｃｅｒ」、Ｊ Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ ３０：１１００－１１０６（２０１２）、これは、その全体が参照により本明細書に援用される）または（２）単一の標的化剤を２つの治療剤とまとめて投与する、ここで、各治療剤は、用量を５０％減少させて投与する（Ｋｕｎｉｋｏｗｓｋａ ｅｔ ａｌ．，「Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｒｅｓｕｌｔｓ ｏｆ Ｒａｄｉｏｎｕｃｌｉｄｅ Ｔｈｅｒａｐｙ ｏｆ Ｎｅｕｒｏｅｎｄｏｃｒｉｎｅ Ｔｕｍｏｒｓ ｗｉｔｈ ^{90}Ｙ－ＤＯＴＡＴＡＴＥ ａｎｄ Ｔａｎｄｅｍ ^{90}Ｙ／^{177}Ｌｕ－ＤＯＴＡＴＡＴＥ：Ｗｈｉｃｈ ｉｓ ａ Ｂｅｔｔｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ Ｏｐｔｉｏｎ？」、Ｅｕｒ Ｊ Ｎｕｃｌ Ｍｅｄ Ｍｏｌ Ｉｍａｇｉｎｇ ３８：１７８８－１７９７（２０１１）、これは、参照によりその全体が本明細書に援用される）。これらの引用刊行物では両方とも、２つの放射性医薬品治療薬を使用しているが、１つの標的化剤のみ使用することによる制限があった。この単一の標的化剤は、定義上、標的分子への結合に関して、それ自体と競合するため、同時に投与するためには、それぞれの放射性核種を１サイクルおきに交互に使用するか、または各コンジュゲートさせた治療剤の投薬量を減少させる必要があった。本明細書

に記載のアプローチでは、本明細書に例示している両方の治療剤部分を放射性医薬品と同時にかつ全用量で投与できるようにすることによって、この問題を解決する。本方法ではまた、より高い治療剤用量を標的部位（例えば、がん）に到達させることが可能になり、したがってより有効性が高い。これは、２つのそれぞれの剤の体内分布が異なり、正常組織に相加的毒性を引き起こすことはないため、達成され得る。この利点により、２つの放射性医薬品のうちの一方または特に両方が最大耐性用量である場合に、２つの放射性医薬品を同時投与できないこれまでの問題を初めて克服することもできる。別の選択肢として、一方または両方の剤の用量を実際に下方に調節することができ、それでも標的部位に一方の剤を個別に送達するよりも多くの治療用量が送達されるが、一方または両方の剤のそれぞれの用量を低下させることによって副作用も軽減させる。

【００１４】

さらに、以下に示すとおり、腫瘍への追加投与のそれ自体が単に利点を達成するのみでなく、このアプローチによる腫瘍への総投与量が、個々の剤の合計を超える場合に相乗効果が得られることがわかっている。これは、抗体が低分子リガンドの生理学的プロセシングを変化させ、これにより、後者の腫瘍への取り込みの改善及びその腫瘍保持の延長が両方とも得られ、それによってさらに多量の有効用量が腫瘍に送達されるためである。

【００１５】

治療効果の重要な決定要因は、意図した部位に送達される用量と対応することから、記載されているアプローチでは、用量制限毒性及び患者の忍容性を超えることなく、より高い用量を腫瘍に送達できるため、有効性が改善される利点をもたらす。さらに、治療の毒性及び忍容性を改善するために、一方または両方の成分の用量を減少させる選択肢を提供すると同時に、一方の剤を個別に投与する場合と比較して、投与の改善ももたらされる。

【００１６】

また、２つの標的化剤を使用することにより、さらなる潜在的な治療的利点をもたらす２つの異なる細胞傷害剤の使用が可能になる。例えば、２つの異なる放射性医薬品を使用し、そうした場合、Ｏ’Ｄｏｎｏｇｈｕｅ ｅｔ ａｌ．、「Ｒｅｌａｔｉｏｎｓｈｉｐｓ ｂｅｔｗｅｅｎ Ｔｕｍｏｒ Ｓｉｚｅ ａｎｄ Ｃｕｒａｂｉｌｉｔｙ ｆｏｒ Ｕｎｉｆｏｒｍｌｙ Ｔａｒｇｅｔｅｄ Ｔｈｅｒａｐｙ ｗｉｔｈ Ｂｅｔａ－Ｅｍｉｔｔｉｎｇ Ｒａｄｉｏｎｕｃｌｉｄｅｓ」、Ｊ Ｎｕｃｌ Ｍｅｄ ３６：１９０２－１９０９（１９９５）（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）によって説明されているとおり、治療の治癒性を高めることができる。同様に、２つの標的化剤を使用することにより、異なるクラスの２つの細胞傷害剤、例えば、放射性医薬品及び化学療法剤、プロドラッグ及びプロドラッグの活性化剤、薬物及びそのエンハンサーまたはモジュレーターの使用が可能になる。当業者は、他の複数の併用を考案することができる。

【００１７】

本明細書に記載のアプローチでは、２つの剤が協調して蓄積する身体内の唯一の部位が標的部位であるため、治療作用の特異性を高めることが可能になる。

【図面の簡単な説明】

【００１８】

【図１】６１７－Ｌｕ^{１７７}及びＪ５９１－Ｌｕ^{１７７}の両方による治療を受けたマウスは、エクスビボイメージングによって測定した場合、一方の剤のみを受けた腫瘍の合計を超える最大カウント数を有することを示す。

【図２】６１７－Ｌｕ^{１７７}及びＪ５９１－Ｌｕ^{１７７}の両方による治療を受けたマウスは、治療後７２時間の剖検により測定した場合、いずれかの剤のみを受けた腫瘍中でのカウントの合計を超える最大数の放射活性カウントを有することを示す。

【図３】抗体及び低分子リガンド標的放射性医薬品の併用により、個別に投与された場合の２つの個々の剤の合計よりも４４～６５％多い放射線量を腫瘍に送達させたことを示す。

【発明を実施するための形態】

【００１９】

詳細な説明

本出願の第１の態様は、対象のがんを治療する方法に関する。本方法は、第１のがん治療成分に連結された第１の標的化成分を含む第１の剤を提供する工程、ならびに第２のがん治療成分に連結された第２の標的化成分を含む第２の剤を提供する工程を含む。第１の標的化成分及び第２の標的化成分は、対象において異なる体内分布及び／または薬物動態を有する。第１の剤及び第２の剤は、がんを治療するために、互いに８時間以内の間隔をあけて対象に投与される。投与の結果として、腫瘍内に内在化し保持される第１のがん治療成分及び第２のがん治療成分の量は、第１の剤及び第２の剤のそれぞれが個別に投与された場合における、腫瘍内に内在化し保持される第１の剤及び第２のがん治療成分の合計よりも多い。

【００２０】

本明細書で使用されるとき、「対象」という用語は、ヒト及び非ヒト動物を含むように意図される。非ヒト動物には、非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、ウシ、ニワトリ、両生類、爬虫類などの全ての脊椎動物、例えば、哺乳動物及び非哺乳動物が含まれる。

【００２１】

本明細書で使用される場合、「治療する」という用語は、対象、例えば患者への本願の第１の剤及び第２の剤の適用または投与を指す。治療は、がん、がんの症状またはがんに対する素因を治癒させる、治す、弱める、緩和する、変化させる、軽減する、和らげる、緩和する、改善する、または影響を与えることであり得る。

【００２２】

本明細書で使用される場合、「がん」という用語は、組織病理学的タイプまたは侵襲性の段階に関係なく、すべてのタイプの癌性成長または発癌過程、転移組織または悪性に形質転換された細胞、組織、または器官を含む。

【００２３】

本明細書で使用される「生体内分布」という用語は、薬物が身体内で分布する器官及び組織を指す。

【００２４】

本明細書で使用される「薬物動態」という用語は、薬物が体内にどのぐらい長く滞留するかを指す。

【００２５】

ある実施形態では、第１の剤及び第２の剤は、互いに７時間以内、６時間以内、５時間以内、４時間以内、３時間以内、２時間以内、または１時間以内の間隔をおいて投与される。一実施形態では、第１の剤及び第２の剤は、同時に投与される。

【００２６】

両方の剤の選択された投与時間に関係なく、この時間は、腫瘍内に内在化し保持される第１のがん治療成分及び第２のがん治療成分の量が、第１の剤及び第２の剤のそれぞれが個別に投与された場合における、腫瘍内に内在化し保持される第１のがん治療成分及び第２のがん治療成分の合計よりも多くなるものとする。

【００２７】

ある実施形態では、がんは、前立腺癌、神経内分泌癌、乳癌、または非ホジキンリンパ腫、またはホジキンリンパ腫である。いくつかの実施形態では、がんは、原発腫瘍であり、他の実施形態では、がんは、二次または転移性腫瘍である。

【００２８】

本明細書で使用される場合、「標的化成分」は、分子標的、例えば、膜成分、細胞表面受容体、例えば、前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ、これらは葉酸加水分解酵素１、グルタミン酸カルボキシペプチダーゼＩＩ、ＮＡＡＬＡＤａｓｅとしても知られている）などに結合するか、そうでなければ会合することができる成分である。標的化成分を含む第１の剤及び第２の剤は、特定の標的部位、例えば、腫瘍、疾患部位、組織、器官、細胞の種類などに局在化するかまたは集まる可能性がある。そのため、第１の剤及び第２の剤は、「標的特異的」であり得る。場合によっては、第１の標的化成分及び第２の標的化成分に連

結された治療成分は、第１の標的化成分及び第２の標的化成分から放出される必要なく、その抗がん効果を発揮し得る。他の場合では、治療成分は、第１の剤の及び第２の剤から放出され得、特定の標的部位において局所的に相互作用することが可能になり得る。

【００２９】

例えば、企図される標的化成分としては、核酸、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、糖タンパク質、炭水化物、または脂質が挙げられ得る。標的化成分は、細胞表面受容体、例えば成長因子、ホルモン、ＬＤＬ、トランスフェリンなどの天然または合成リガンドであり得る。標的化成分は、抗体であり得、この用語は、抗体フラグメント及び／または誘導体、抗体の特徴的な部分、例えばファージ提示などの手順を使用して同定できる単鎖標的化部分を含むことを意図する。標的化成分はまた、標的化ペプチド、標的化ペプチドミメティック、または低分子であってもよく、これらは、天然であるかまたは（例えば、化学合成によって）人工的に生成される。

【００３０】

一実施形態では、第１の標的化成分及び第２の標的化成分は、抗体またはその結合フラグメント、タンパク質、ペプチド、及び低分子からなる群から独立して選択される。

【００３１】

腫瘍上の分子標的に対する抗体は、知られている。例えば、腫瘍によって産生されるか、または腫瘍に関連するマーカーに特異的に結合する抗体及び抗体フラグメントは、とりわけ、Ｈａｎｓｅｎの米国特許第３，９２７，１９３号、ならびにＧｏｌｄｅｎｂｅｒｇの米国特許第４，３３１，６４７号、同第４，３４８，３７６号、同第４，３６１，５４４号、同第４，４６８，４５７号、同第４，４４４，７４４号、同第４，８１８，７０９号、及び第４，６２４，８４６号に開示されており、これらの内容はすべて参照により本明細書に援用される。特に、抗原、例えば胃腸、肺、肝臓、乳房、前立腺、腎臓、膀胱、卵巣、精巣、脳、造血またはリンパの腫瘍、肉腫または黒色腫に対する抗体が有利に使用される。がん関連抗原に対する抗体は、当業者に周知である。

【００３２】

本出願の抗体は、例えば、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、細胞内抗体（「イントラボディ」）、抗体フラグメント（例えば、Ｆｖ、Ｆａｂ及びＦ（ａｂ）２）、半抗体、ハイブリッド誘導体、及び一本鎖抗体（ｓｃＦｖ）、キメラ抗体、及びヒト化抗体などの様々な形態で存在し得る（Ｅｄ Ｈａｒｌｏｗ ａｎｄ Ｄａｖｉｄ Ｌａｎｅ，ＵＳＩＮＧ ＡＮＴＩＢＯＤＩＥＳ：Ａ ＬＡＢＯＲＡＴＯＲＹ ＭＡＮＵＡＬ（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，１９９９）；Ｈｏｕｓｔｏｎ ｅｔ ａｌ.，「Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ ｏｆ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｂｉｎｄｉｎｇ Ｓｉｔｅｓ：Ｒｅｃｏｖｅｒｙ ｏｆ Ｓｐｅｃｉｆｉｃ Ａｃｔｉｖｉｔｙ ｉｎ ａｎ Ａｎｔｉ－Ｄｉｇｏｘｉｎ Ｓｉｎｇｌｅ－Ｃｈａｉｎ Ｆｖ Ａｎａｌｏｇｕｅ Ｐｒｏｄｕｃｅｄ ｉｎ Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ」Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８５：５８７９－５８８３（１９８８）；Ｂｉｒｄ ｅｔ ａｌ，「Ｓｉｎｇｌｅ－Ｃｈａｉｎ Ａｎｔｉｇｅｎ－Ｂｉｎｄｉｎｇ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ」Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４２：４２３－４２６（１９８８）、そのそれぞれは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。

【００３３】

本出願の抗体は、合成抗体であってもよい。合成抗体は、例えば、バクテリオファージによって発現される抗体など、組換えＤＮＡ技術を使用して生成される抗体である。あるいは、合成抗体は、本出願の抗体をコードして発現するＤＮＡ分子の合成、または抗体を特定するアミノ酸配列の合成によって生成され、ここで、ＤＮＡまたはアミノ酸配列は、利用可能であり、当技術分野で周知である合成ＤＮＡまたはアミノ酸配列技術を使用して得られたものである。

【００３４】

モノクローナル抗体を産生するための方法は、本明細書に記載されているか、または当技術分野で周知の技術を使用して実施され得る（ＭＯＮＯＣＬＯＮＡＬ ＡＮＴＩＢＯＤ

ＩＥＳ－ＰＲＯＤＵＣＴＩＯＮ，ＥＮＧＩＮＥＥＲＩＮＧ ＡＮＤ ＣＬＩＮＩＣＡＬ ＡＰＰＬＩＣＡＴＩＯＮＳ（Ｍａｒｙ Ａ．Ｒｉｔｔｅｒ ａｎｄ Ｈｅａｔｈｅｒ Ｍ．Ｌａｄｙｍａｎ ｅｄｓ．，１９９５）、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）。一般に、このプロセスは、インビボまたはインビトロのいずれかにおいて、目的の抗原で事前に免疫した哺乳動物の脾臓から免疫細胞（リンパ球）を得ることを含む。

【００３５】

あるいは、モノクローナル抗体は、Ｃａｂｉｌｌｙ ｅｔ ａｌの米国特許第４，８１６，５６７号に記載の組換えＤＮＡ法を使用して作製することができ、これは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。モノクローナル抗体をコードするポリヌクレオチドは、成熟Ｂ細胞またはハイブリドーマ細胞から、例えば、抗体の重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子を特異的に増幅するオリゴヌクレオチドプライマーを使用するＲＴ－ＰＣＲによって単離される。次いで、重鎖及び軽鎖をコードする単離されたポリヌクレオチドを好適な発現ベクターにクローニングし、Ｅ．ｃｏｌｉ細胞、サルＣＯＳ細胞、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞、または他の方法では免疫グロブリンタンパク質を産生しない骨髄腫細胞などの宿主細胞にトランスフェクトしたときに、モノクローナル抗体が、宿主細胞によって生成される。また、所望の種の組換えモノクローナル抗体またはそのフラグメントは、ファージディスプレイライブラリーから単離することができる（ＭｃＣａｆｆｅｒｔｙ ｅｔ ａｌ．，「Ｐｈａｇｅ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ｆｉｌａｍｅｎｔｏｕｓ Ｐｈａｇｅ Ｄｉｓｐｌａｙｉｎｇ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｖａｒｉａｂｌｅ Ｄｏｍａｉｎｓ」Ｎａｔｕｒｅ ３４８：５５２－５５４（１９９０）；Ｃｌａｃｋｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，「Ｍａｋｉｎｇ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｆｒａｇｍｅｎｔｓ ｕｓｉｎｇ Ｐｈａｇｅ Ｄｉｓｐｌａｙ Ｌｉｂｒａｒｉｅｓ」Ｎａｔｕｒｅ ３５２：６２４－６２８（１９９１）；及びＭａｒｋｓ ｅｔ ａｌ．，「Ｂｙ－Ｐａｓｓｉｎｇ Ｉｍｍｕｎｉｚａｔｉｏｎ．Ｈｕｍａｎ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ｆｒｏｍ Ｖ－Ｇｅｎｅ Ｌｉｂｒａｒｉｅｓ Ｄｉｓｐｌａｙｅｄ ｏｎ Ｐｈａｇｅ」Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２２：５８１－５９７（１９９１）、これらは、その全体が参照により本明細書に援用される）。

【００３６】

モノクローナル抗体をコードするポリヌクレオチド（複数可）は、組換えＤＮＡ技術を使用してさらに修飾して、別の抗体を生成することができる。例えば、ヒトモノクローナル抗体の軽鎖及び重鎖の定常ドメインをマウス抗体のそれらの領域に置換して、キメラ抗体を生成することができる。あるいは、マウスモノクローナル抗体の軽鎖及び重鎖の定常ドメインを非免疫グロブリンポリペプチドで置換して、融合抗体を生成することができる。他の実施形態では、定常領域を短縮させるかまたは除去して、モノクローナル抗体の所望の抗体フラグメントまたは誘導体を生成する。さらに、可変領域の部位特異的または高密度変異誘発を使用して、モノクローナル抗体の特異性及び親和性を最適化することができる。

【００３７】

本出願のモノクローナル抗体は、ヒト化抗体であり得る。ヒト化抗体は、可変領域内に非ヒト（例えば、マウス）抗体からの最小配列を含む抗体である。そのような抗体は、ヒト対象に投与された場合に抗原性及びヒト抗マウス抗体応答を低下させるために治療的に使用される。実際には、ヒト化抗体は、典型的には、非ヒト配列が最小であるかまたは全くないヒト抗体である。ヒト抗体は、ヒトによって産生される抗体、またはヒトによって産生される抗体に対応するアミノ酸配列を有する抗体である。

【００３８】

抗体全体に加えて、本出願は、そのような抗体の結合部分を包含する。そのような結合部分には、一価のＦａｂフラグメント、Ｆｖフラグメント（例えば、単鎖抗体、ｓｃＦｖ）、単一の可変V_H及びV_Lドメイン、及び二価のＦ（ａｂ’）$_2$フラグメント、Ｂｉｓ－ｓｃＦｖ、ダイアボディ、トリアボディ、ミニボディなどが含まれる。これらの抗体フラグメントは、以下に記載のタンパク質分解断片化手順などの従来の手順、または当該技

術分野で知られている他の方法よって作製できる；Ｊａｍｅｓ Ｇｏｄｉｎｇ，ＭＯＮＯＣＬＯＮＡＬ ＡＮＴＩＢＯＤＩＥＳ：ＰＲＩＮＣＩＰＬＥＳ ＡＮＤ ＰＲＡＣＴＩＣＥ ９８－１１８（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，１９８３）及びＥｄ Ｈａｒｌｏｗ ａｎｄ Ｄａｖｉｄ Ｌａｎｅ，ＡＮＴＩＢＯＤＩＥＳ：Ａ ＬＡＢＯＲＡＴＯＲＹ ＭＡＮＵＡＬ（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ，１９８８）、これらは、参照により本明細書に援用される。

【００３９】

特に抗体フラグメントの場合、その血清半減期を延長させるために抗体を修飾することがさらに望ましい場合がある。これは、例えば、抗体フラグメント中の適切な領域の変異によるサルベージ受容体結合エピトープの抗体フラグメントへの組み込みによって、またはエピトープをペプチドタグに組み込んだ後、いずれかの末端または中間で抗体フラグメントに融合させることによって（例えば、ＤＮＡまたはペプチド合成による）、達成することができる。

【００４０】

抗体模倣物も、本出願に従って使用するのに好適である。複数の抗体模倣物が、当技術分野で知られており、これらに限定されないが、以下が挙げられる；１０番目のヒトフィブロネクチンタイプＩＩＩドメイン（^{10}Ｆｎ３）に由来する、モノボディとして知られるもの（Ｋｏｉｄｅ ｅｔ ａｌ．，「Ｔｈｅ Ｆｉｂｒｏｎｅｃｔｉｎ Ｔｙｐｅ ＩＩＩ Ｄｏｍａｉｎ ａｓ ａ Ｓｃａｆｆｏｌｄ ｆｏｒ Ｎｏｖｅｌ Ｂｉｎｄｉｎｇ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ」Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２８４：１１４１－１１５１（１９９８）；Ｋｏｉｄｅ ｅｔ ａｌ．，「Ｐｒｏｂｉｎｇ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｃｏｎｆｏｒｍａｔｉｏｎａｌ Ｃｈａｎｇｅｓ ｉｎ Ｌｉｖｉｎｇ Ｃｅｌｌｓ ｂｙ Ｕｓｉｎｇ Ｄｅｓｉｇｎｅｒ Ｂｉｎｄｉｎｇ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ：Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ ｔｏ ｔｈｅ Ｅｓｔｒｏｇｅｎ Ｒｅｃｅｐｔｏｒ」Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９９：１２５３－１２５８（２００２）、そのそれぞれは、参照によりその全体が本明細書に援用される）；及びブドウ球菌プロテインＡの安定したαヘリックス細菌受容体ドメインＺに由来するアフィボディとして知られているもの（Ｎｏｒｄ ｅｔ ａｌ．，「Ｂｉｎｄｉｎｇ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ Ｓｅｌｅｃｔｅｄ ｆｒｏｍ Ｃｏｍｂｉｎａｔｏｒｉａｌ Ｌｉｂｒａｒｉｅｓ ｏｆ ａｎ ａｌｐｈａ－ｈｅｌｉｃａｌ Ｂａｃｔｅｒｉａｌ Ｒｅｃｅｐｔｏｒ Ｄｏｍａｉｎ」Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１５（８）：７７２－７７７（１９９７）、これらは、参照によりその全体が本明細書に援用される）。

【００４１】

本出願と併せて使用されるペプチドは、天然源から既知の単離及び精製プロトコールによって得ることができ、ペプチドの既知のペプチド配列に従って標準的な固相または液相ペプチド合成法によって合成することができ、または利用可能な調製物から商業的に入手することができる。本明細書には、ネイティブペプチドの生物学的結合特性を呈し、ネイティブペプチドの特異的結合特徴を保持するペプチドが含まれる。本明細書で使用されるペプチドの誘導体及び類似体には、ペプチドがネイティブペプチドの特異的結合特性を保持するという条件で、ペプチドの個々のアミノ酸の組成、同一性、及び誘導体化における修飾が含まれる。そのような修飾の例としては、Ｄ－立体異性体を含むようにアミノ酸のいずれかの修飾、芳香族アミノ酸の芳香族側鎖における置換、側鎖中にそのような基を含むアミノ酸の側鎖におけるアミノ基またはカルボキシル基の誘導体化、ペプチドのアミノ末端またはカルボキシ末端の置換、ペプチドの第２のペプチドまたは生物学的活性部分への連鎖、及びペプチドの環化が挙げられる（（Ｇ．Ｖａｎ Ｂｉｎｓｔ ａｎｄ Ｄ．Ｔｏｕｒｗｅ，「Ｂａｃｋｂｏｎｅ Ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎｓ ｉｎ Ｓｏｍａｔｏｓｔａｔｉｎ Ａｎａｌｏｇｕｅｓ：Ｒｅｌａｔｉｏｎ Ｂｅｔｗｅｅｎ Ｃｏｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ ａｎｄ Ａｃｔｉｖｉｔｙ」Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ５：８－１３（１９９２）、これは、参照によりその全体が本明細書に援用される）。

【００４２】

一実施形態では、第１の標的化成分及び第２の標的化成分は、同じ分子標的を標的とする。例えば、第１の標的化成分及び第２の標的化成分は、同じ細胞型によって発現する同じ受容体（例えば、ＰＳＭＡ）に結合し得る。

【００４３】

別の実施形態では、第１の標的化成分及び第２の標的化成分は、同じ細胞型上の異なる分子標的を標的化する。例えば、第１の標的化成分及び第２の標的化成分は、同じ細胞型上に発現する異なる受容体（例えば、ＨＥＲ１及びＨＥＲ２）に結合し得る。

【００４４】

本明細書で使用される場合、「がん治療成分」は、細胞、組織、または対象と接触したときに、治療法を必要とする状態を有する細胞、組織、または対象を治療する剤、または剤の組み合わせである。がん治療成分は、例えば、治療用放射性核種、化学療法剤、細胞毒素、ホルモン、ホルモンアンタゴニスト、受容体アンタゴニスト、別の剤、生物製剤、オートクリンまたはサイトカインによって活性化される酵素またはプロ酵素であり得る。毒素も本出願の方法で使用することができる。本出願において有用な他の治療剤としては、抗ＤＮＡ、抗ＲＮＡ、放射性標識オリゴヌクレオチド、例えば、アンチセンスオリゴデオキシリボヌクレオチド、抗タンパク質及び抗クロマチン細胞傷害剤または抗微生物剤が挙げられる。他の治療剤は、当業者に公知であり、本出願によるそのような他の治療剤の使用が具体的に企図される。

【００４５】

一実施形態では、第１のがん治療成分及び第２のがん治療成分は、放射性核種及び細胞傷害剤からなる群から独立して選択される。

【００４６】

一実施形態では、第１のがん治療成分及び／または第２のがん治療成分は、^{86}Ｒｅ、^{90}Ｙ、^{67}Ｃｕ、^{169}Ｅｒ、^{121}Ｓｎ、^{127}Ｔｅ、^{142}Ｐｒ、^{143}Ｐｒ、^{198}Ａｕ、^{199}Ａｕ、^{161}Ｔｂ、^{109}Ｐｄ、^{188}Ｒｄ、^{166}Ｄｙ、^{166}Ｈｏ、^{149}Ｐｍ、^{151}Ｐｍ、^{153}Ｓｍ、^{159}Ｇｄ、^{172}Ｔｍ、^{169}Ｙｂ、^{175}Ｙｂ、^{177}Ｌｕ、^{105}Ｒｈ、^{111}Ａｇ、^{131}Ｉ、^{177m}Ｓｎ、^{225}Ａｃ、^{227}Ｔｈ、^{212}Ｐｂ、^{211}Ａｔ、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される放射性核種である。

【００４７】

放射性同位体で剤を標識する手順は、一般に当技術分野で知られている。例えば、キレートリガンドとして機能することができ、本願の標的化成分に誘導体化できる広範囲の部分がある。例えば、キレートリガンドは、１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン四酢酸（ＤＯＴＡ）、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、ジエチレントリアミン五酢酸（ＤＴＰＡ）、及び１－ｐ－イソチオシアナト－ベンジル－メチル－ジエチレントリアミン五酢酸（ＩＴＣ－ＭＸ）の誘導体であり得る。これらのキレート剤は、典型的には側鎖上に基を有し、それによってキレート剤を本出願の標的化成分へ付着させるのに使用することができる。このような基としては、例えばベンジルイソチオシアネートが挙げられ、それによってＤＯＴＡ、ＤＴＰＡ、またはＥＤＴＡを、例えば標的化成分のアミン基に連結させることができる。抗体、その結合部分、プローブ、またはリガンドなどの生物剤をヨウ素化するための手順は、Ｈｕｎｔｅｒ ａｎｄ Ｇｒｅｅｎｗｏｏｄ，「Ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎ ｏｆ Ｉｏｄｉｎｅ－１３１ Ｌａｂｅｌｌｅｄ Ｈｕｍａｎ Ｇｒｏｗｔｈ Ｈｏｒｍｏｎｅ ｏｆ Ｈｉｇｈ Ｓｐｅｃｉｆｉｃ Ａｃｔｉｖｉｔｙ」 Ｎａｔｕｒｅ １４４：４９６－４９６（１９６２），Ｄａｖｉｄ ｅｔ ａｌ．，「Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｉｏｄｉｎａｔｉｏｎ Ｗｉｔｈ Ｓｏｌｉｄ Ｓｔａｔｅ Ｌａｃｔｏｐｅｒｏｘｉｄａｓｅ」 Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ １３：１０１４－１０２１（１９７４）、及びＬｉｎｇの米国特許第３，８６７，５１７号及びＤａｖｉｄの同第４，３７６，１１０号に記載され、これは、その全体が参照によって本明細書に援用される。生物剤をヨウ素化するための他の手順は、以下によって記載されており；Ｇｒｅｅｎｗｏｏｄ ｅｔ ａｌ．，「Ｔｈｅ Ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎ ｏｆ Ｉ－１３１－Ｌａｂｅｌｌｅ

ｄ Ｈｕｍａｎ Ｇｒｏｗｔｈ Ｈｏｒｍｏｎｅ ｏｆ Ｈｉｇｈ Ｓｐｅｃｉｆｉｃ Ｒａｄｉｏａｃｔｉｖｉｔｙ」 Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｊ．８９：１１４－１２３（１９６３）；Ｍａｒｃｈａｌｏｎｉｓ，「Ａｎ Ｅｎｚｙｍｉｃ Ｍｅｔｈｏｄ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｔｒａｃｅ Ｉｏｄｉｎａｔｉｏｎ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎｓ ａｎｄ Ｏｔｈｅｒ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ」 Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｊ．１１３：２９９－３０５（１９６９）；及びＭｏｒｒｉｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，「Ｕｓｅ ｏｆ Ｌａｃｔｏｐｅｒｏｘｉｄａｓｅ Ｃａｔａｌｙｚｅｄ Ｉｏｄｉｎａｔｉｏｎ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｔｕｄｉｅｓ」 Ｉｍｍｕｎｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ８：２８９－２９７（１９７１）、これらは、その全体が、参照によって本明細書に援用される。^{99}ｍＴｃ標識の手順は、Ｒｈｏｄｅｓ，Ｂ．ｅｔ ａｌ．ｉｎ Ｂｕｒｃｈｉｅｌ，Ｓ．ｅｔ ａｌ．（ｅｄｓ．），Ｔｕｍｏｒ Ｉｍａｇｉｎｇ：Ｔｈｅ Ｒａｄｉｏｉｍｍｕｎｏｃｈｅｍｉｃａｌ Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：Ｍａｓｓｏｎ １１１－１２３（１９８２）及びそこに引用されている参考文献に記載されており、これらは、その全体が参照によって本明細書に援用される。^{111}Ｉｎ標識生物剤に好適である手順は、Ｈｎａｔｏｗｉｃｈ ｅｔ ａｌ．，「Ｔｈｅ Ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎ ｏｆ ＤＴＰＡ－ｃｏｕｐｌｅｄ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ Ｒａｄｉｏｌａｂｅｌｅｄ Ｗｉｔｈ Ｍｅｔａｌｌｉｃ Ｒａｄｉｏｎｕｃｌｉｄｅｓ：ａｎ Ｉｍｐｒｏｖｅｄ Ｍｅｔｈｏｄ」Ｊ．Ｉｍｍｕｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ ６５：１４７－１５７（１９８３），Ｈｎａｔｏｗｉｃｈ ｅｔ ａｌ．，「Ｃｏｕｐｌｉｎｇ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｗｉｔｈ ＤＴＰＡ－－ａｎ Ａｌｔｅｒｎａｔｉｖｅ ｔｏ ｔｈｅ Ｃｙｃｌｉｃ Ａｎｈｙｄｒｉｄｅ」Ｉｎｔ．Ｊ．Ａｐｐｌｉｅｄ Ｒａｄｉａｔｉｏｎ ３５：５５４－５５７（１９８４）、及びＢｕｃｋｌｅｙ ｅｔ ａｌ．，「Ａｎ Ｅｆｆｉｃｉｅｎｔ Ｍｅｔｈｏｄ Ｆｏｒ Ｌａｂｅｌｌｉｎｇ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ Ｗｉｔｈ １１１Ｉｎ」Ｆ．Ｅ．Ｂ．Ｓ．１６６：２０２－２０４（１９８４）に記載されており、参照によりその全体が本明細書に援用される。

【００４８】

別の実施形態では、がん治療成分は、ブスルファン、シスプラチン、カルボプラチン、クロラムブシル、シクロホスファミド、イホスファミド、ダカルバジン（ＤＴＩＣ）、メクロレタミン（窒素マスタード）、メルファランカルムスチン（ＢＣＮＵ）、ロムスチン（ＣＣＮＵ）、５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）、カペシタビン、メトトレキサート、ゲムシタビン、シタラビン（ａｒａ－Ｃ）、フルダラビン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、イダルビシン、ミトキサントロン、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、エトポシド（ＶＰ－１６）、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、プレドニゾン、デキサメタゾン、タモキシフェン、フルベストラント、アナストロゾール、レトロゾール、酢酸メゲストロール、ビカルタミド、フルタミド、ロイプロリド、ゴセレリン、Ｌ－アスパラギナーゼ、トレチノイン、メイタンシン、アウリスタチン、ピロロベンゾジアゼピン、デュオカルマイシン、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される細胞傷害剤である。

【００４９】

生物剤を化学療法剤などの細胞傷害剤とコンジュゲートさせる手順は、当技術分野で周知である。がんの治療において現在使用中の化学療法剤のほとんどは、本出願の第１の標的化成分のアミン基またはカルボキシル基と直接化学架橋しやすい官能基を有する。例えば、遊離アミノ基は、メトトレキサート、ドキソルビシン、ダウノルビシン、シトシンアラビノシド、シスプラチン、ビンデシン、マイトマイシン、及びブレオマイシンで利用可能であり、遊離カルボン酸基は、メトトレキサート、メルファラン、及びクロラムブシルで利用可能である。遊離アミノ酸及びカルボン酸であるこれらの官能基は、これらの剤を第１の標的化成分の遊離アミノ基に直接架橋できる様々なホモ二官能性及びヘテロ二官能性化学架橋剤の標的である。標的化成分を化学療法剤とコンジュゲートするための特定の手順が記載されており、当技術分野で知られている。例として、クロラムブシルと抗体のコンジュゲートは、以下によって記載されている；Ｆｌｅｃｈｎｅｒ，「Ｔｈｅ Ｃｕｒ

ｅ ａｎｄ Ｃｏｎｃｏｍｉｔａｎｔ Ｉｍｍｕｎｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ Ｍｉｃｅ Ｂｅａｒｉｎｇ Ｅｈｒｌｉｃｈ Ａｓｃｉｔｅｓ Ｔｕｍｏｒｓ ｂｙ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ Ｗｉｔｈ ａｎ Ａｎｔｉｂｏｄｙ－－Ａｌｋｙｌａｔｉｎｇ Ａｇｅｎｔ Ｃｏｍｐｌｅｘ」 Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ ９：７４１－７４５（１９７３）；Ｇｈｏｓｅ ｅｔ ａｌ．，「Ｉｍｍｕｎｏｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ ｗｉｔｈ Ｃｈｌｏｒａｍｂｕｃｉｌ－Ｃａｒｒｙｉｎｇ Ａｎｔｉｂｏｄｙ」 Ｂｒｉｔｉｓｈ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｊｏｕｒｎａｌ ３：４９５－４９９（１９７２）；及びＳｚｅｋｅｒｋｅ ｅｔ ａｌ．，「Ｔｈｅ Ｕｓｅ ｏｆ Ｍａｃｒｏｍｏｌｅｃｕｌｅｓ ａｓ Ｃａｒｒｉｅｒｓ ｏｆ Ｃｙｔｏｔｏｘｉｃ Ｇｒｏｕｐｓ（ｐａｒｔ ＩＩ）Ｎｉｔｒｏｇｅｎ Ｍｕｓｔａｒｄ－－Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｃｏｍｐｌｅｘｅｓ」 Ｎｅｏｐｌａｓｍａ １９：２１１－２１５（１９７２）、これらは参照によりその全体が本明細書に援用される。ダウノマイシン及びアドリアマイシンを抗体にコンジュゲートさせる手順は、Ｈｕｒｗｉｔｚ ｅｔ ａｌ．，「Ｔｈｅ Ｃｏｖａｌｅｎｔ Ｂｉｎｄｉｎｇ ｏｆ Ｄａｕｎｏｍｙｃｉｎ ａｎｄ Ａｄｒｉａｍｙｃｉｎ ｔｏ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，Ｗｉｔｈ Ｒｅｔｅｎｔｉｏｎ ｏｆ Ｂｏｔｈ Ｄｒｕｇ ａｎｄ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ａｃｔｉｖｉｔｉｅｓ」 Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ３５：１１７５－１１８１（１９７５）及びＡｒｎｏｎ ｅｔ ａｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｓｕｒｖｅｙｓ １：４２９－４４９（１９８２）に記載されており、これは、参照によりその全体が本明細書に援用される。カップリング手順は、ＥＰ８６３０９５１６．２にも記載されており、その全体が参照により本明細書に援用される。

【００５０】

本願の第１の剤及び第２の剤の正確な投与量は、治療される患者を考慮して個々の医師によって選択されることは、理解されるであろう。一般に、投与量及び投与は、治療される患者に有効量の薬剤を提供するように調整される。本明細書で使用される場合、剤の「有効量」は、所望の生物学的応答を誘発するのに必要な量を指す。当業者によって理解されるように、剤の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、送達される薬物、標的組織、投与経路などの要因に応じて変動し得る。例えば、抗がん薬を含有する剤の有効量は、所望の期間にわたって所望の量分、腫瘍サイズの縮小をもたらす量であり得る。考慮される可能性のある追加の要因としては、病状の重症度；治療を受けている患者の年齢、体重、性別；食事、投与の時間及び頻度；薬物の組み合わせ；反応感度；及び治療に対する寛容／応答が挙げられる。

【００５１】

一般に、用量は、単剤として投与される場合、標的化剤のＭＴＤの約２５％から約１００％の範囲であり得る。組成物に基づいて、用量は、連続ポンプなどによって連続的に、または定期的な間隔で、一度に送達させ得る。投与量は、局所的または全身的に所望の薬物レベルを達成するために適切に調整することができる。そのような用量において対象における応答が不十分である場合、患者の耐性が許容する範囲で、さらに高い用量（または別の、より局所化された送達経路による効果的なさらに高い用量）を使用してもよい。化合物の適切な全身レベルを達成するために、例えば２４時間にわたる連続ＩＶ投与または１日あたり複数回の投与も企図される。

【００５２】

一実施形態では、がん治療成分は、最大耐性用量を有し、最大耐性用量のがん治療成分が対象に投与される。２つの標的化成分の生体内分布及び薬物動態は異なるため、個々の薬物としての毒性は重複しないか、最小限に抑えられる。結果として、標的部位への用量を相加的に増加させても、それに相応する毒性の増加は伴わない。

【００５３】

代替的実施形態では、最大耐性用量より少ないがん治療成分が対象に投与される。本出願の２つの剤が治療戦略において組み合わされる場合、結果として、両方の剤が所望の標的部位に（同時にまたは順次）集まり、それによって相乗的治療効果がもたらされ、第１の剤及び第２の剤の治療成分が、そのＭＴＤ未満で投与されるため、対象が経験するのは

より低い毒性である。

【００５４】

一実施形態では、第１の剤及び／または第２の剤は、放射性核種Ｌｕ^{177}にコンジュゲートした低分子であり、２週間のサイクルで約３００～９００ｍＣｉ（１１．０～３３．３ＧＢｑ）の合計用量、例えば、２週間のサイクルで合計３００、３２５、３５０、３７５、４００、４２５、４５０、４７５、５００、６００、７００、８００または９００ｍＣｉの用量で投与される。別の実施形態では、放射性核種Ｌｕ^{177}にコンジュゲートされた低分子は、６週間間隔で、または４～８週間サイクルまたはそれ以上長いサイクルで投与される。この場合、各線量の範囲は、５．０～９．０ＧＢｑ（１３５～２４３ｍＣｉ）である。

【００５５】

本出願の方法を実施する際には、投与ステップは、対象において、がんを治療するために実施する。一実施形態では、がんを有する対象は、投与ステップ前に選択される。このような投与は、腫瘍部位に対して、全身、または直接、または局所投与によって実施できる。例えば、適切な全身投与方法としては、経口投与、局所投与、経皮投与、非経口投与、皮内投与、筋肉内投与、腹腔内投与、静脈内投与、皮下投与、もしくは鼻腔内注入による投与、腔内注入による投与もしくは膀胱内注入による投与、眼内投与、動脈内投与、病巣内投与、または粘膜への塗布が挙げられるが、これらに限らない。適切な局部投与方法としては、カテーテル法、埋入、直接注射、皮膚／経皮塗布、該当組織への門脈投与、または当該技術分野において概ね知られているいずれかの他の局部投与技法、方法もしくは手順による方法が挙げられるが、これらに限らない。剤の送達に影響を与える方法は、治療剤の種類（例えば、抗体または阻害性核酸分子）及び治療される疾患に応じて変動するものである。

【００５６】

本出願の剤は、例えば不活性希釈剤もしくは同化可能な食用担体と共に経口投与してもよいし、またはハードシェルカプセルもしくはソフトシェルカプセルに封入してもよいし、または圧縮して錠剤にしてもよいし、または治療食の食物と直接混ぜ合わせてもよい。本出願の剤は、徐放性のカプセルまたはナノチューブなどのデバイス内に組み入れて、徐放方法で投与してもよい。このようなデバイスにより、時間及び投与量に対する柔軟性が得られる。経口薬を投与するには、本出願の剤は、賦形剤とともに組み込んでよいとともに、錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁剤、シロップなどの形態で使用してよい。このような組成物及び調製物は、本出願の剤を少なくとも０．１％含む必要があるが、それよりも低い濃度が有効である場合があり、実際に最適である場合がある。これらの組成物中の剤の割合は、当然ながら変動し得るとともに、利便的には、その単位の約２重量％～約６０重量％であってよい。このような治療上有用な組成物中での本出願の剤の量は、好適な投与量が得られるような量である。

【００５７】

本出願の剤を非経口投与する場合には、ヒドロキシプロピルセルロースなどの界面活性剤と好適に混合した水で、その剤の溶液または懸濁液を調製できる。グリセロール、液体ポリエチレングリコール、及び油中のこれらの混合物で、分散液を調製することもできる。例示的な油は、石油、動物油、植物油または合成由来の油、例えば、ラッカセイ油、大豆油または鉱油である。一般的に、水、生理食塩水、デキストロース水溶液及び関連する糖溶液、ならびにプロピレングリコールまたはポリエチレングリコールなどのグリコールは、特に注射溶液にとって好ましい液体担体である。これらの調製物は、通常の保存条件及び使用条件下で、微生物の発育を阻止するための保存剤を含有する。

【００５８】

注射用途に適する医薬製剤としては、滅菌水溶液または滅菌分散液、及び滅菌注射液または滅菌注射用分散液を即座に調製するための滅菌粉末が挙げられる。いずれの場合でも、その形態は、滅菌されていなければならず、注射針を容易に通す程度に流体でなければならない。その形態は、製造条件及び保存条件下で安定していなければならず、細菌及び

真菌のような微生物の汚染作用から保護されていなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコール）、それらの好適な混合物、ならびに植物油を含有する溶媒または分散媒であり得る。

【００５９】

本出願の剤を全身送達するのが望ましい場合には、それら剤は、注射、例えばボーラス注射、または持続注入による非経口投与用に製剤化してよい。注射用の製剤は、単位剤形で、例えばアンプル中で提供してもよいし、または多用量容器に、保存剤を加えて提供してもよい。本願の組成物は、油性ビヒクルまたは水性ビヒクル中の懸濁液、溶液または乳濁液のような形態を取ってもよく、懸濁化剤、安定剤及び／または分散剤などのような製剤化剤を含んでもよい。

【００６０】

本出願の剤の腹腔内投与または髄腔内投与は、注入ポンプデバイスを用いて行うこともできる。このようなデバイスにより、複数回の注入及び複数回の操作を回避しながら、所望の化合物を持続注入が可能になる。

【００６１】

先に記載した製剤に加えて、本剤は、デポー調製物として製剤化することもできる。このような長期作用型製剤は、適切なポリマーまたは疎水性材料（例えば、許容される油中の乳剤として）、またはイオン交換樹脂と、または難溶性誘導体として、例えば難溶性塩として製剤化され得る。

【００６２】

一実施形態では、がんは、前立腺癌である。

【００６３】

本出願のこの態様の別の実施形態では、がんが前立腺癌である場合、第１の標的化成分及び第２の標的化成分は、ＰＳＭＡ受容体を標的とする。

【００６４】

本明細書で使用される場合、「ＰＳＭＡ」または「前立腺特異的膜抗原」タンパク質は、哺乳動物ＰＳＭＡ、好ましくはヒトＰＳＭＡタンパク質を指す。ＰＳＭＡは、葉酸加水分解酵素１としても知られている。ＰＳＭＡの長い転写産物は、分子量約１００～１２０ｋＤａのタンパク質産物をコードし、トランスフェリン受容体と配列相同性を有し、ＮＡＡＬＡＤａｓｅ活性を有するＩＩ型膜貫通受容体であることを特徴とする（Ｃａｒｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，「Ｐｒｏｓｔａｔｅ－Ｓｐｅｃｉｆｉｃ Ｍｅｍｂｒａｎｅ Ａｎｔｉｇｅｎ ｉｓ ａ Ｈｙｄｒｏｌａｓｅ Ｗｉｔｈ Ｓｕｂｓｔｒａｔｅ ａｎｄ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃ Ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｓｔｉｃｓ ｏｆ ａ Ｎｅｕｒｏｐｅｐｔｉｄａｓｅ」 Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ９３：７４９－７５３（１９９６）に記載されており、これは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。

【００６５】

代替的実施形態では、第１の標的化成分は、ＰＳＭＡ受容体抗体またはその抗原結合部分であり、第２の標的化成分は、ＰＳＭＡ受容体結合ペプチドまたはＰＳＭＡ受容体阻害剤である。

【００６６】

ＰＳＭＡ受容体抗体は、ＰＳＭＡ、好ましくはヒトＰＳＭＡタンパク質と相互作用する（例えば、結合する）抗体である。好ましくは、ＰＳＭＡ受容体抗体は、ＰＳＭＡの細胞外ドメイン、例えば、ヒトＰＳＭＡの約アミノ酸４４～７５０にあるヒトＰＳＭＡの細胞外ドメイン（アミノ酸残基は米国特許第５，５３８，８６６号（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に開示されたヒトＰＳＭＡ配列に対応する）と相互作用、例えば結合する。ＰＳＭＡ受容体抗体は、当技術分野で知られている（（Ｇｏｌｄｓｍｉｔｈ ｅｔ ａｌ．，「Ｔａｒｇｅｔｅｄ Ｒａｄｉｏｎｕｃｌｉｄｅ Ｔｈｅｒａｐｙ ｆｏｒ Ｐｒｏｓｔａｔｅ Ｃａｎｃｅｒ」 Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ｎｕｃｌｅａｒ Ｍ

ｅｄｉｃｉｎｅ　６１７－６２８（Ｒ．Ｂａｕｍ　ｅｄ．２０１４）、これは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。例示的なＰＳＭＡ受容体抗体としては、これらに限定されないが、Ｊ５９１、Ｊ４１５、Ｊ５３３、及びＥ９９が挙げられる（Ｔｙｋｖａｒｔ　ｅｔ　ａｌ．，「Ｃｏｍｐａｒａｔｉｖｅ　Ａｎａｌｙｓｉｓ　ｏｆ　Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ　Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ　Ａｇａｉｎｓｔ　Ｐｒｏｓｔａｔｅ－ｓｐｅｃｉｆｉｃ　Ｍｅｍｂｒａｎｅ　Ａｎｔｉｇｅｎ（ＰＳＭＡ）」、Ｔｈｅ　Ｐｒｏｓｔａｔｅ　７４（１６）：１６７４－９０（２０１４）、これは、その全体が参照により本明細書に援用される）。

【００６７】

ＰＳＭＡ受容体阻害剤は、ＰＳＭＡ受容体の機能を阻害する任意の脂質、炭水化物、ポリヌクレオチド、ペプチド、ポリペプチド、または任意の他の生物学的分子、有機分子または無機分子を含み得る。例示的なＰＳＭＡ受容体阻害剤は、当技術分野で公知であり、これに限定されないが、ＰＳＭＡ　６１７、ＰＳＭＡ　Ｉ＆Ｔ、ＤＣＦＢＣ、ＤＣＦＰｙＬ、グルタミン酸－ウレア－リジン類似体、ホスホルアミデート類似体、及び２－（ホスフィニルメチル）ペンタン二酸類似体が挙げられる（Ｌｕｔｊｅ　ｅｔ　ａｌ．，「ＰＳＭＡ　Ｌｉｇａｎｄｓ　ｆｏｒ　Ｒａｄｉｏｎｕｃｌｉｄｅ　Ｉｍａｇｉｎｇ　ａｎｄ　Ｔｈｅｒａｐｙ　ｏｆ　Ｐｒｏｓｔａｔｅ　Ｃａｎｃｅｒ：Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｓｔａｔｕｓ」Ｔｈｅｒａｎｏｓｔｉｃｓ　５（１２）：１３８８－１４０１（２０１５）；Ｈａｂｅｒｋｏｒｎ　ｅｔ　ａｌ．，「Ｎｅｗ　Ｓｔｒａｔｅｇｉｅｓ　ｉｎ　Ｐｒｏｓｔａｔｅ　Ｃａｎｃｅｒ：Ｐｒｏｓｔａｔｅ－Ｓｐｅｃｉｆｉｃ　Ｍｅｍｂｒａｎｅ　Ａｎｔｉｇｅｎ（ＰＳＭＡ）Ｌｉｇａｎｄｓ　ｆｏｒ　Ｄｉａｇｎｏｓｉｓ　ａｎｄ　Ｔｈｅｒａｐｙ」　Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．２２（１）：９－１５（２０１６）、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。

【００６８】

一実施形態では、第１の標的化成分は、Ｊ５９１、Ｊ４１５、Ｊ５３３、及びＥ９９からなる群から選択される抗体であり、一方、第２の標的化成分は、ＰＳＭＡ　６１７、ＰＳＭＡ　Ｉ＆Ｔ、ＤＣＦＢＣ、ＤＣＦＰｙＬ、グルタミン酸－ウレア－リジン類似体、ホスホルアミデート類似体、２－（ホスフィニルメチル）ペンタン二酸類似体、及び他のＰＳＭＡリガンド／阻害剤／ペプチドからなる群から選択されるペプチドである。

【００６９】

一実施形態では、第１の剤は、Ｊ５９１－^{177}ＬｕまたはＪ５９１－^{225}Ａｃであり、第２の剤は、ＰＳＭＡ　６１７－^{177}Ｌｕ、ＰＳＭＡ　６１７－^{225}Ａｃ、ＰＳＭＡ　Ｉ＆Ｔ－^{177}Ｌｕ、またはＰＳＭＡ　Ｉ＆Ｔ－^{225}Ａｃである。いずれの剤も、アルファまたはベータ放出放射性核種を担持することができ、その結果、アルファ／アルファ、ベータ／ベータ、アルファ／ベータ、またはベータ／アルファなどの様々な対が得られる。別の実施形態では、標的化剤は、当業者に周知の他のクラスの細胞傷害剤（例えば、薬物または毒素）を担持することができる。

【００７０】

本出願の別の実施形態では、がんは、神経内分泌癌である。神経内分泌癌としては、これらに限定されないが、カルチノイド腫瘍、ガストリノーマ、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ビポーマ（ＶＩＰｏｍａ）、ソマトスタチノーマ、甲状腺癌、皮膚のメルケル細胞癌、下垂体前葉の腫瘍、髄様癌、副甲状腺腫瘍、胸腺及び縦隔カルチノイド腫瘍、肺神経内分泌腫瘍、副腎髄質腫瘍、褐色細胞腫、神経鞘腫、傍神経節腫、神経芽細胞腫、及び尿路カルチノイド神経内分泌癌が挙げられる。

【００７１】

本出願のこの態様によれば、一実施形態では、第１の標的化成分及び第２の標的化成分は、ソマトスタチン受容体を標的とする。

【００７２】

少なくとも５つのソマトスタチン受容体サブタイプの特徴が明らかになっており、腫瘍は、様々な受容体サブタイプを発現可能である（Ｓｈａｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，「Ｓｏｍａ

ｔｏｓｔａｔｉｎ Ｒｅｃｅｐｔｏｒ Ｓｕｂｔｙｐｅｓ ｓｓｔ１，ｓｓｔ２，ｓｓｔ３ ａｎｄ ｓｓｔ５ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｉｎ Ｈｕｍａｎ Ｐｉｔｕｉｔａｒｙ，Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏ－Ｐａｎｃｒｅａｔｉｃ ａｎｄ Ｍａｍｍａｒｙ ｔｕｍｏｒｓ：Ｃｏｍｐａｒｉｓｏｎ ｏｆ ｍＲＮＡ Ａｎａｌｙｓｉｓ Ｗｉｔｈ Ｒｅｃｅｐｔｏｒ Ａｕｔｏｒａｄｉｏｇｒａｐｈｙ」 Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ ７０：５３０－５３７（１９９７）、これは、参照によりその全体が本明細書に援用される）。天然に存在するソマトスタチン及びその類似体は、これらの受容体サブタイプに対する異なる結合を呈し、これにより、特定の疾患組織へのペプチド類似体の正確な標的化が可能になる。

【００７３】

本出願のこの態様によれば、第１の標的化成分及び第２の標的化成分は、ネイティブソマトスタチンの少なくとも１つの生物学的活性を有する。好ましくは、この活性は、ソマトスタチン受容体保有細胞上のソマトスタチン受容体に特異的に結合する能力である。生物学的活性を有する多くのそのような類似体が知られており、例えば、Ｈｏｒｎｉｋ ｅｔ ａｌ．の米国特許第５，７７０，６８７号；Ｃｏｙ ｅｔ ａｌ．の米国特許第５，７０８，１３５号；Ｈｏｅｇｅｒ ｅｔ ａｌの米国特許第５，７５０，４９９号；ＭｃＢｒｉｄｅ ｅｔ ａｌ．の米国特許第５，６２０，６７５号；Ｃｏｙ ｅｔ ａｌの米国特許第５，６３３，２６３号；Ｃｏｙ ｅｔ ａｌの米国特許第５，５９７，８９４号；Ｔａｙｌｏｒ ｅｔ ａｌの米国特許第５，０７３，５４１号；Ｃｏｙ ｅｔ ａｌの米国特許第４，９０４，６４２号；Ｄｅａｎの米国特許第６，０１７，５０９号；Ｈｏｆｆｍａｎ ｅｔ ａｌ．のＷＯ９８／４７５２４号；及びＢｏｇｄｅｎの米国特許第５，４１１，９４３号に記載されており；これらの特許の各々は、その全体が参照により本明細書に援用される。

【００７４】

一実施形態では、第１の標的化成分及び第２の標的化成分は、ソマトスタチン受容体－２を標的とする。

【００７５】

本出願の別の実施形態では、がんは、乳癌である。

【００７６】

本出願のこの実施形態によれば、がんが乳癌である場合、第１の標的化成分及び第２の標的化成分は、ＨＥＲ受容体ファミリーを標的とする。

【００７７】

第１の剤及び第２の剤、ならびに標的化成分及び治療成分は、上記に記載されている。

【００７８】

本出願の別の実施形態では、がんは、非ホジキンリンパ腫である。

【００７９】

この実施形態によれば、がんが、非ホジキンリンパ腫である場合、第１の標的化成分及び第２の標的化成分は、ＣＤ２０を標的とする。

【００８０】

本出願の別の実施形態では、がんは、ホジキン病である。

【００８１】

この実施形態によれば、がんが、ホジキン病である場合、第１の標的化成分及び第２の標的化成分は、ＣＤ３０を標的とする。

【００８２】

本出願の別の態様は、第１のがん治療成分に連結された第１の標的化成分を含む第１の剤と、第１の剤と混合された第２の剤とを含む、治療用組成物に関する。第２の剤は、第２のがん治療成分に連結された第２の標的化成分を含む。第１の標的化成分及び第２の標的化成分は、対象において異なる体内分布及び／または薬物動態を有する。

【００８３】

第１の剤及び第２の剤、ならびに標的化成分及び治療成分は、上記に記載されている。

【００８４】
本出願の方法において使用するための剤を含む医薬組成物は、後述の薬学的に許容される担体、１つ以上の活性剤、及び好適な送達ビヒクルを含むことができる。好適な送達ビヒクルとして、これらに限定されないが、ウイルス、細菌、生分解性ミクロスフェア、微粒子、ナノ粒子、リポソーム、コラーゲンミニペレット、及びコクリエートが挙げられる。

【００８５】
本出願の一実施形態では、その全体が参照により本明細書に援用されるＳｅｍｐｌｅ ｅｔ ａｌ．，「Ｒａｔｉｏｎａｌ Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｃａｔｉｏｎｉｃ Ｌｉｐｉｄｓ ｆｏｒ ｓｉＲＮＡ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ」 Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈ．２８：１７２－１７６（２０１０）、Ｂｕｍｃｒｏｔ ｅｔ ａｌ．，のＷＯ２０１１／０３４７９８、Ｂｕｍｃｒｏｔ ｅｔ ａｌ．，のＷＯ２００９／１１１６５８及びＢｕｍｃｒｏｔ ｅｔ ａｌ．，のＷＯ２０１０／１０５２０９に記載されているように、阻害性核酸分子（例えば、ｓｉＲＮＡ分子）を含む医薬組成物または製剤を、脂質製剤に内包化して核酸－脂質粒子を形成する。

【００８６】
本出願の別の実施形態では、送達ビヒクルは、ナノ粒子である。様々なナノ粒子送達ビヒクルが当技術分野で公知であり、本願の阻害剤の送達に好適である（その全体が参照により本明細書に援用される、例えば、ｖａｎ Ｖｌｅｒｋｅｎ ｅｔ ａｌ．，「Ｍｕｌｔｉ－ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ｐｏｌｙｍｅｒｉｃ Ｎａｎｏｐａｒｔｉｃｌｅｓ ｆｏｒ Ｔｕｍｏｕｒ－Ｔａｒｇｅｔｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ」 Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ．Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖ．３（２）：２０５－２１６（２００６）を参照のこと）。適切なナノ粒子として、限定されないが、ポリ（βアミノエステル）（その全体が参照により本明細書に援用されるＳａｗｉｃｋｉ ｅｔ ａｌ．，「Ｎａｎｏｐａｒｔｉｃｌｅ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ ｏｆ Ｓｕｉｃｉｄｅ ＤＮＡ ｆｏｒ Ｅｐｉｔｈｅｌｉａｌ Ｏｖａｒｉａｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｌｌ Ｔｈｅｒａｐｙ」Ａｄｖ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．Ｂｉｏｌ．６２２：２０９－２１９（２００８）、ポリエチレンイミン－ａｌｔ－ポリ（エチレングリコール）コポリマー（その全体が参照により本明細書に援用されるＰａｒｋ ｅｔ ａｌ．，「Ｄｅｇｒａｄａｂｌｅ Ｐｏｌｙｅｔｈｙｌｅｎｉｍｉｎｅ－ａｌｔ－Ｐｏｌｙ（ｅｔｈｙｌｅｎｅ ｇｌｙｃｏｌ）Ｃｏｐｏｌｙｍｅｒｓ Ａｓ Ｎｏｖｅｌ Ｇｅｎｅ Ｃａｒｒｉｅｒｓ」 Ｊ．Ｃｏｎｔｒｏｌ Ｒｅｌｅａｓｅ １０５（３）：３６７－８０（２００５）及びＰａｒｋ ｅｔ ａｌ．，「Ｉｎｔｒａｔｕｍｏｒａｌ Ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ ｏｆ Ａｎｔｉ－ＫＩＴＥＮＩＮ ｓｈＲＮＡ－Ｌｏａｄｅｄ ＰＥＩ－ａｌｔ－ＰＥＧ Ｎａｎｏｐａｒｔｉｃｌｅｓ Ｓｕｐｐｒｅｓｓｅｄ Ｃｏｌｏｎ Ｃａｒｃｉｎｏｍａ Ｅｓｔａｂｌｉｓｈｅｄ Ｓｕｂｃｕｔａｎｅｏｕｓｌｙ ｉｎ Ｍｉｃｅ」 Ｊ Ｎａｎｏｓｃｉ．Ｎａｎｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ１０（５）：３２８０－３（２０１０））、及びリポソーム捕捉ｓｉＲＮＡナノ粒子（その全体が参照により本明細書に援用されるＫｅｎｎｙ ｅｔ ａｌ．，「Ｎｏｖｅｌ Ｍｕｌｔｉｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ｎａｎｏｐａｒｔｉｃｌｅ Ｍｅｄｉａｔｅｓ ｓｉＲＮＡ Ｔｕｍｏｒ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ，Ｖｉｓｕａｌｉｚａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ｔｕｍｏｒ Ｒｅｄｕｃｔｉｏｎ Ｉｎ Ｖｉｖｏ」 Ｊ．Ｃｏｎｔｒｏｌ Ｒｅｌｅａｓｅ １４９（２）：１１１－１１６（２０１１））が挙げられる。本出願での使用に適した他のナノ粒子送達ビヒクルとして、その全体が参照により本明細書に援用されるＰｒａｋａｓｈ ｅｔ ａｌ．，の米国特許公開第２０１０／０２１５７２４号に開示されたマイクロカプセルナノチューブデバイスが挙げられる。

【００８７】
本出願の別の実施形態では、医薬組成物を、リポソーム送達ビヒクルに含有させる。用語「リポソーム」とは、球状の二重層（複数可）内に配置された両親媒性脂質から構成される小胞を意味する。リポソームは、親油性物質及び水性内部から形成される膜を有する単層または多層の小胞である。水性部分は、送達する組成物を含有する。陽イオン性リポ

ソームは、細胞壁に融合できるという利点を有する。非陽イオン性リポソームは、細胞壁と効率的に融合することはできないが、インビボでマクロファージに取り込まれる。

【００８８】

リポソームのいくつかの利点として以下が挙げられる：それらの生体適合性と生分解性、広範囲の水溶性及び脂溶性薬物の取り込み；ならびにそれらがカプセル化された薬物を代謝と分解から保護すること。リポソーム製剤の調製における重要な考慮事項は、脂質の表面電荷、小胞のサイズ、及びリポソームの水性容量である。

【００８９】

リポソームは、有効成分を作用部位へ移動及び送達するうえで有用である。リポソーム膜は生体膜と構造的に類似しているため、リポソームを組織に投与すると、リポソームは細胞膜と融合し始め、リポソームと細胞の融合が進行するにつれて、リポソームの内容物は細胞に移って空となり、細胞内で活性剤が作用し得る。

【００９０】

本出願で使用するためのリポソームの調製方法として、その全体が参照により本明細書に援用されるＢａｎｇｈａｍ ｅｔ ａｌ．，「Ｄｉｆｆｕｓｉｏｎ ｏｆ Ｕｎｉｖａｌｅｎｔ Ｉｏｎｓ Ａｃｒｏｓｓ ｔｈｅ Ｌａｍｅｌｌａｅ ｏｆ Ｓｗｏｌｌｅｎ Ｐｈｏｓｐｈｏｌｉｐｉｄｓ」 Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１３：２３８－５２（１９６５）；Ｈｓｕの米国特許第５，６５３，９９６号；Ｌｅｅ ｅｔ ａｌの米国特許第５，６４３，５９９号；Ｈｏｌｌａｎｄ ｅｔ ａｌ．の米国特許第５，８８５，６１３号；Ｄｚａｕ＆Ｋａｎｅｄａの米国特許第５，６３１，２３７号；及びＬｏｕｇｈｒｅｙ ｅｔ ａｌ．，の米国特許第５，０５９，４２１号に開示されている方法が挙げられる。

【００９１】

本出願の別の実施形態では、送達ビヒクルは、ウイルスベクターである。ウイルスベクターは、ｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡ分子などの阻害性核酸分子の送達に特に好適であるが、抗インテグリン抗体をコードする分子の送達にも使用可能である。好適な遺伝子療法ベクターとしては、限定されないが、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクター、レトロウイルスベクター、レンチウイルスベクター、及びヘルペスウイルスベクターが挙げられる。

【００９２】

アデノウイルスウイルスベクター送達ビヒクルは、Ｂｅｒｋｎｅｒ，「Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ｏｆ Ａｄｅｎｏｖｉｒｕｓ Ｖｅｃｔｏｒｓ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｏｆ Ｈｅｔｅｒｏｌｏｇｏｕｓ Ｇｅｎｅｓ」 Ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ６：６１６－６２７（１９８８）、Ｒｏｓｅｎｆｅｌｄ ｅｔ ａｌ．，「Ａｄｅｎｏｖｉｒｕｓ－Ｍｅｄｉａｔｅｄ Ｔｒａｎｓｆｅｒ ｏｆ ａ Ｒｅｃｏｍｂｉｎａｎｔ Ａｌｐｈａ １－Ａｎｔｉｔｒｙｐｓｉｎ Ｇｅｎｅ ｔｏ ｔｈｅ Ｌｕｎｇ Ｅｐｉｔｈｅｌｉｕｍ Ｉｎ Ｖｉｖｏ」 Ｓｃｉｅｎｃｅ ２５２：４３１－４３４（１９９１）、Ｃｕｒｉｅｌ ｅｔ ａｌ．，のＷＯ９３／０７２８３、Ｐｅｒｒｉｃａｕｄ ｅｔ ａｌ．，のＷＯ９３／０６２２３、及びＣｕｒｉｅｌ ｅｔ ａｌ．のＷＯ９３／０７２８２（これらは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載のとおり容易に調製し利用することができる。アデノ随伴ウイルス送達ビヒクルを構築し、以下に記載のとおり本出願の阻害性核酸分子を細胞に送達するために使用することができる；Ｓｈｉ ｅｔ ａｌ．，「Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｏｆ ａｎ Ａｎｔｉ－Ｄｅａｔｈ Ｒｅｃｅｐｔｏｒ－５ Ｓｉｎｇｌｅ－Ｃｈａｉｎ Ｆｉｘｅｄ Ｖａｒｉａｂｌｅ Ｒｅｇｉｏｎ Ｐｒｅｖｅｎｔｓ Ｔｕｍｏｒ Ｇｒｏｗｔｈ ｉｎ Ｍｉｃｅ」 Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．６６：１１９４６－５３（２００６）；Ｆｕｋｕｃｈｉ ｅｔ ａｌ．，「Ａｎｔｉ－Ａβ Ｓｉｎｇｌｅ－Ｃｈａｉｎ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ ｖｉａ Ａｄｅｎｏ－Ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ Ｖｉｒｕｓ ｆｏｒ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ Ｄｉｓｅａｓｅ」 Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌ．Ｄｉｓ．２３：５０２－５１１（２００６）；Ｃｈａｔｔｅｒｊｅｅ ｅｔ ａｌ．，「Ｄｕａｌ－Ｔａｒｇｅｔ Ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｏｆ ＨＩＶ－１ Ｉ

n Vitro by Means of an Adeno－Associated Virus Antisense Vector」 Science 258：1485－1488（1992）；Ponnazhagan et al.,「Suppression of Human Alpha－Globin Gene Expression Mediated by the Recombinant Adeno－Associated Virus 2－Based Antisense Vectors」 J. Exp. Med. 179：733－738（1994）；及びZhou et al.,「Adeno－associated Virus 2－Mediated Transduction and Erythroid Cell－Specific Expression of a Human Beta－Globin Gene」 Gene Ther. 3：223－229（1996）（これらは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。これらのビヒクルのインビボでの使用は、Flotte et al.,「Stable in Vivo Expression of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator With an Adeno－Associated Virus Vector」 Proc. Nat'l. Acad. Sci. 90：10613－10617（1993）及びKaplitt et al.,「Long－Term Gene Expression and Phenotypic Correction Using Adeno－Associated Virus Vectors in the Mammalian Brain」 Nature Genet. 8：148－153（1994）に記載されており、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。アデノウイルスベクターのさらなるのタイプは、Wickham et al.の米国特許第6，057，155号；Bout et al.の米国特許第6，033，908号；Wilson et al.の米国特許第6，001，557号；Chamberlain et al.の米国特許第5，994，132号；Kochanek et al.の米国特許第5，981，225号；Spooner et al.の米国特許第5，885，808号；及びCurielの米国特許第5，871，727に記載され、これらは参照によりその全体が本明細書に援用される。

【００９３】

感染性形質転換系を形成するように修飾させたレトロウイルスベクターも、核酸分子を標的細胞に送達するために使用することができる。そのようなタイプのレトロウイルスベクターの１つが、Kriegler et al.の米国特許第５，８４９，５８６号に開示されており、これは、参照により本明細書に組み込まれる。本出願での使用に好適である他の核酸送達ビヒクルとして、その全体が参照により本明細書に援用されるLu et al.,の米国特許出願公開第２００７０２１９１１８号に開示のものが挙げられる。

【００９４】

使用される感染形質転換系のタイプに関わらず、所望の細胞型へ核酸を送達するために標的化されるものとする。例えば、細胞クラスター（例えば、がん細胞）への送達のために、感染性形質転換系の高力価をそれらの細胞の部位内に直接注射して、細胞感染の可能性を高めるようにすることができる。次いで、感染細胞は、インテグリンの発現の阻害を標的とする阻害性核酸分子を発現する。発現系は、標的組織または細胞中での核酸分子の発現の強度及び特異性を制御または調節するためのプロモーターをさらに含むことができる。

【００９５】

本出願の組成物の有効用量は、がんの種類及び病期、投与手段、標的部位、患者の生理学的状態、投与される他の医薬品または療法、及び他の医学的合併症と比較した患者の身体的状態など、多くの異なる要因に応じて変化する。治療投薬量は、安全性及び有効性を最適化するために滴定される必要がある。

【実施例】

【００９６】

下記の実施例は、本出願の実施形態を例示するために提供されているが、本出願の範囲を限定するようには意図されていない。

【００９７】

実施例１．６１７－Ｌｕ^{177}及びＪ５９１－Ｌｕ^{177}の両方により治療されたマウスは、エクスビボイメージングによって測定された最大カウント数を有し、一方の剤のみを得た腫瘍の合計を超える

この動物研究では、マウスの３つの群に、１群あたり６～８個の腫瘍を含むＬＮＣａＰ腫瘍（マトリゲル中）を移植した。腫瘍の樹立後、１つの群には、Ｊ５９１－Ｌｕ^{177}を注射し、第２の群にはＰＳＭＡ－６１７－Ｌｕ^{177}を注射し、第３の群にはＰＳＭＡ６１７－Ｌｕ^{177}及びＪ５９１－Ｌｕ^{177}の両方を注射した。

１．　Ｊ５９１－Ｌｕ^{177}　１５０μＣｉ／２００μＬ／マウス

２．　ＰＳＭＡ－６１７－Ｌｕ^{177}　４００μＣｉ／２００μＬ／マウス

３．　Ｊ５９１－Ｌｕ^{177}＋ＰＳＭＡ－６１７－Ｌｕ^{177}　１５０μＣｉ＋４００μＣｉ／２００μＬ／マウス

ＰＳＭＡ－６１７及びＪ５９１の両方を放射性標識することにより、両方を個別に、及び組み合わせたときにそれらの合計を追跡することもできた。すべてのマウスは、Ｓｉｅｍｅｎｓ　Ｉｎｖｅｏｎ専用の動物マルチモダリティＳＰＥＣＴ／ＣＴで画像化した。各ＳＰＥＣＴ取得の前に、注射後１、４、２４及び７２時間の時点で腫瘍内の放射活性を測定するために、解剖学的及び減衰情報について、同軸ＣＴ画像を取得した。ＳＰＥＣＴ画像は、Ｓｉｅｍｅｎｓ　ＯＳＥＭアルゴリズムを使用して、散乱、減衰、崩壊、及び^{177}Ｌｕ発光スペクトルを補正して再構築した。各群及び時点における腫瘍内の平均カウント数を計算し、プロットした。イメージングデータにより、腫瘍の活性濃度（Ｂｑ／ｍＬ）を測定した。

治療群	1時間	4時間	24時間	72時間
J591のみ	1.03167	2.19515	14.05634	49.57959
PSMA 617のみ	29.54551	30.62378	27.09825	12.48065
PSMA 617+J591の合計	30.57719	32.81893	41.15459	62.06024
PSMA 617+J591(測定値)	58.10495	77.34706	84.46413	94.65056

【００９８】

ＰＳＭＡ－６１７－Ｌｕ^{177}のみを与えられたマウスは、図１にプロットされているとおり、１時間で高い取り込みを有し、その後経時的に減少した。逆に、Ｊ５９１－Ｌｕ^{177}により治療された腫瘍は、最初は比較的少ないカウントであったが、７２時間の時間枠全体で時間の経過とともに継続的に増加した。点線は、６１７－Ｌｕ^{177}及びＪ５９１－Ｌｕ^{177}腫瘍中のカウントの合計を表す。６１７－Ｌｕ^{177}及びＪ５９１－Ｌｕ^{177}の両方により治療された動物の第３の群は、実際には一方の剤のみを投与された腫瘍の合計を超え、部分を合計したものよりも大きい、相乗効果の定義を満たす最大のカウント数であった（図２）。エクスビボイメージングに基づいたこの実験の精度を確認するために、針剖検時に腫瘍を採取し、その後、以前に画像化された腫瘍内の放射活性を直接カウントし、腫瘍１ｍｇあたりのカウントを計算することによって判定した。

【００９９】

３日目の腫瘍採取時に、群のそれぞれにおける腫瘍１ｍｇあたりの平均カウントを以下の表（及び図２）に示し、画像化結果をさらに確認する。

治療：	J591-Lu^{177}	PSMA-617-Lu^{177}	J591-Lu^{177}+PSMA-617-Lu^{177}
平均cpm/mg腫瘍	16,777	7,536	36,708

【０１００】

実施例２．６１７－Ｌｕ^{177}及びＪ５９１－Ｌｕ^{177}の両方により治療されたマウスは、一方の剤のみを得た腫瘍の合計を超える最大カウント数を有する

実施例１に記載の画像化試験の続きであるこの動物試験では、画像化が７２時間で完了したとき、動物の針剖検を行い、腫瘍を採取し、重量を測定し、シンチレーションカウンターでカウントして、腫瘍１ｍｇあたりの放射活性量（ｃｐｍ／ｍｇ）を導出した。Ｊ５９１－Ｌｕ^{177}による治療を受けた腫瘍は、ＰＳＭＡ－６１７－Ｌｕ^{177}のみを受けた腫瘍の２．２倍のカウントを有していた（図２）。併用による治療を受けた腫瘍は、その個々の成分のそれぞれの合計よりも４８％多いカウントを有し、これは、相乗効果の定義を満たしていた（図２）。腫瘍放射活性を物理的にカウントすることにより、画像化によって得られた結果を確認した。

【０１０１】

実施例３．抗体及び低分子リガンド標的放射性医薬品の併用により、個別に投与された場合の２つの個々の剤の合計よりも４４～６５％多い放射線量を腫瘍に送達させた

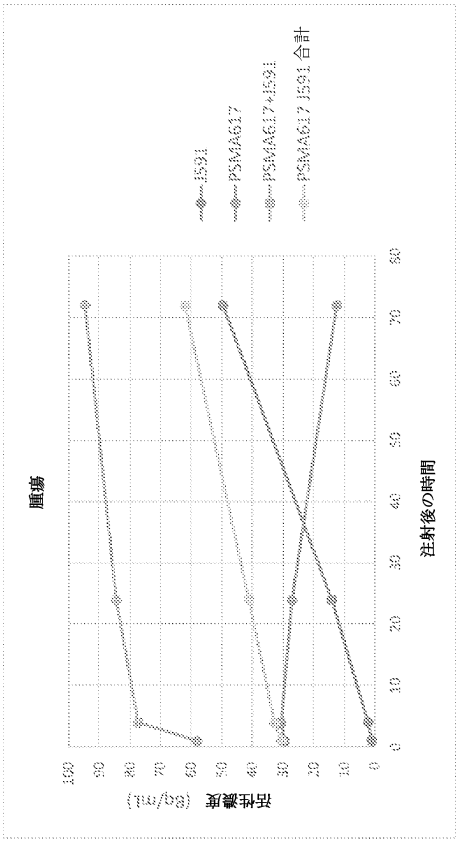
一連の実験を行って、３つの異なるヒト前立腺癌モデル（ＬＮＣａＰ、ＣＷＲ２２Ｒｖ１ｑ、及びＰＣ３－ＰＳＭＡ－ｐｏｓ（トランスフェクションによる））に送達される放射線量を測定した。３つの異なる治療レジメン：６１７－Ｌｕ^{177}単独、Ｊ５９１－Ｌｕ^{177}単独、及び併用を使用した。本明細書に記載されているすべての実験と同様に、各動物は、１回投与された。線量測定の計算は、（上記実施例１に記載のとおり）、連続腫瘍画像化に基づいて行った。Ｍｅｄｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｎａｌ Ｒａｄｉａｔｉｏｎ Ｄｏｓｅ（ＭＩＲＤ）：Ｒａｄｉｏｎｕｃｌｉｄｅ Ｄａｔａ ａｎｄ Ｄｅｃａｙ Ｓｃｈｅｍｅｓからの^{177}Ｌｕ線量情報を使用して、累積放射活性を計算し、吸収線量を推定した。この知見は、３つの異種移植モデルにおいて、抗体及び低分子リガンド標的放射性医薬品の併用により、個別に投与された場合の２つの個々の剤の合計よりも４４～６５％多い放射線量を腫瘍に送達させたことを示す（図３）。

【０１０２】

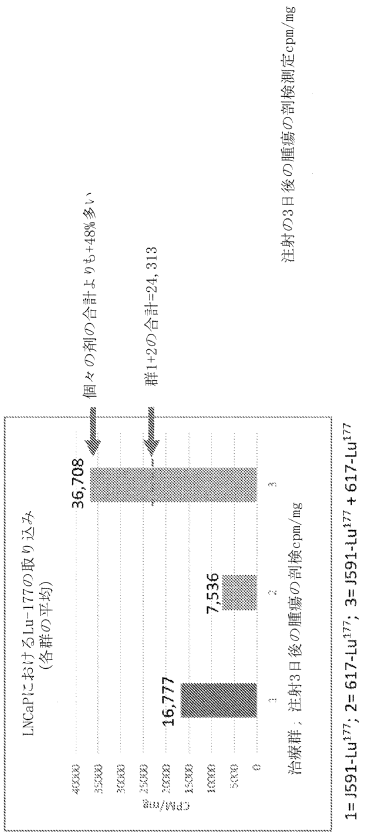
本明細書では好ましい実施形態を図示して詳細に説明してきたが、当業者には明らかなように、本発明の趣旨から逸脱することなく種々の変更、追加、置換などを行うことができ、したがって、これらは添付の特許請求の範囲に規定される本発明の範囲内であると考えられる。

【図面】

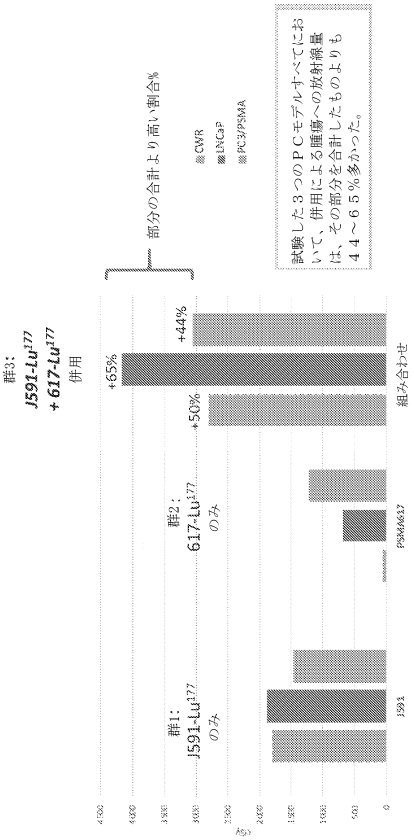
【図１】


腫瘍
活性濃度
注射後の時間
J591
PSMA617
PSMA617+J591
PSMA617 J591 合計

【図２】


LNCaPにおけるLu-177の取り込み
(各群の平均)
注射の3日後の腫瘍の剖検測定cpm/mg
個々の剤の合計より+48%多い
群1+2の合計=24,313
36,708
16,777
7,536
治療群，注射3日後の腫瘍の剖検cpm/mg
1= J591-Lu177; 2= 617-Lu177; 3= J591-Lu177 + 617-Lu177

【図３】


群3:
J591-Lu177
+ 617-Lu177
併用
群1:
J591-Lu177
のみ
群2:
617-Lu177
のみ
+65%
+50%
+44%
部分の合計より高い割合%
CWR
LNCaP
PC3/PSMA
試験した３つのＰＣモデルすべてにおいて、併用による腫瘍への放射吸量は、その部分を合計したものよりも４４～６５％多かった。
J591
PSMA617
組み合わせ

【手続補正書】
【提出日】令和5年6月5日(2023.6.5)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００１７
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００１７】
本明細書に記載のアプローチでは、２つの剤が協調して蓄積する身体内の唯一の部位が標的部位であるため、治療作用の特異性を高めることが可能になる。

[本発明1001]
対象のがんを治療する方法であって、
前記方法が、
第1のがん治療成分に連結された第1の標的化成分を含む第1の剤を提供する工程、
第2のがん治療成分に連結された第2の標的化成分を含む第2の剤を提供する工程であって、前記第1の標的化成分及び第2の標的化成分が、前記対象において異なる生体内分布及び／または薬物動態を有する、前記提供する工程、ならびに
がんを治療するために、前記第1の剤及び前記第2の剤を、互いに8時間以内の間隔をあけて前記対象に投与する工程
を含み、前記投与の結果として、腫瘍内に内在化し保持される第1のがん治療成分及び第2のがん治療成分の量が、前記第1の剤及び前記第2の剤のそれぞれが個別に投与された場合における、腫瘍内に内在化し保持される第1のがん治療成分及び第2のがん治療成分の合計よりも多くなる、前記方法。
[本発明1002]
前記第1の剤及び前記第2の剤が、互いに6時間以内の間隔で投与される、本発明1001の方法。
[本発明1003]
前記第1の剤及び前記第2の剤が、互いに4時間以内の間隔で投与される、本発明1001の方法。
[本発明1004]
前記第1の剤及び前記第2の剤が、互いに2時間以内の間隔で投与される、本発明1001の方法。
[本発明1005]
前記第1の剤及び前記第2の剤が、同時に投与される、本発明1001の方法。
[本発明1006]
前記第1の標的化成分及び前記第2の標的化成分が、抗体またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体、タンパク質、ペプチド、及び低分子からなる群から独立して選択される、本発明1001の方法。
[本発明1007]
前記第1の標的化成分及び前記第2の標的化成分が、同じ分子標的を標的とする、本発明1001の方法。
[本発明1008]
前記第1の標的化成分及び前記第2の標的化成分が、同じ細胞上の異なる分子標的を標的とする、本発明1001の方法。
[本発明1009]
前記第1のがん治療成分及び前記第2のがん治療成分が、それぞれ最大耐性用量を有し、前記最大耐性用量の前記第1のがん治療成分及び前記第2のがん治療成分が、前記投与の間に与えられる、本発明1001の方法。
[本発明1010]

前記第1のがん治療成分及び前記第2のがん治療成分が、それぞれ最大耐性用量を有し、前記最大耐性用量より少ない前記第1のがん治療成分及び前記第2のがん治療成分が、前記投与の間に与えられる、本発明1001の方法。

[本発明1011]

前記第1のがん治療成分及び前記第2のがん治療成分が、放射性核種及び細胞傷害剤からなる群から独立して選択される、本発明1001の方法。

[本発明1012]

前記第1のがん治療成分及び／または前記第2のがん治療成分が、^{86}Re、^{90}Y、^{67}Cu、^{169}Er、^{121}Sn、^{127}Te、^{142}Pr、^{143}Pr、^{198}Au、^{199}Au、^{161}Tb、^{109}Pd、^{188}Rd、^{166}Dy、^{166}Ho、^{149}Pm、^{151}Pm、^{153}Sm、^{159}Gd、^{172}Tm、^{169}Yb、^{175}Yb、^{177}Lu、^{105}Rh、^{111}Ag、^{131}I、^{177m}Sn、^{225}Ac、^{227}Th、^{212}Pb、^{211}At、及びそれらの組み合わせからなる群から独立して選択される放射性核種である、本発明1011の方法。

[本発明1013]

前記第1のがん治療成分及び／または前記第2のがん治療成分が、ブスルファン、シスプラチン、カルボプラチン、クロラムブシル、シクロホスファミド、イホスファミド、ダカルバジン（ＤＴＩＣ）、メクロレタミン（窒素マスタード）、メルファラン、カルムスチン（ＢＣＮＵ）、ロムスチン（ＣＣＮＵ）、５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）、カペシタビン、メトトレキサート、ゲムシタビン、シタラビン（ａｒａ－Ｃ）、フルダラビン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、イダルビシン、ミトキサントロン、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、エトポシド（ＶＰ－１６）、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、プレドニゾン、デキサメタゾン、タモキシフェン、フルベストラント、アナストロゾール、レトロゾール、酢酸メゲストロール、ビカルタミド、フルタミド、ロイプロリド、ゴセレリン、Ｌ－アスパラギナーゼ、トレチノイン、メイタンシン、アウリスタチン、ピロロベンゾジアゼピン、デュオカルマイシン、及びそれらの組み合わせからなる群から独立して選択される細胞傷害剤である、本発明1011の方法。

[本発明1014]

前記がんが、前立腺癌である、本発明1001の方法。

[本発明1015]

前記第1の標的化成分及び前記第2の標的化成分が、前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）受容体を標的とする、本発明1014の方法。

[本発明1016]

前記第1の標的化成分が、ＰＳＭＡ受容体抗体またはその抗原結合部分であり、前記第2の標的化成分が、ＰＳＭＡ受容体結合ペプチドまたはＰＳＭＡ受容体阻害剤である、本発明1015の方法。

[本発明1017]

前記第1の標的化成分が、Ｊ５９１、Ｊ４１５、Ｊ５３３、及びＥ９９からなる群から選択される抗体であり、前記第2の標的化成分が、ＰＳＭＡ　６１７、ＰＳＭＡ　Ｉ＆Ｔ、ＤＣＦＢＣ、ＤＣＦＰｙＬ、グルタミン酸－ウレア－リジン類似体、ホスホルアミデート類似体、２－（ホスフィニルメチル）ペンタン二酸類似体、及び他のＰＳＭＡリガンド／阻害剤／ペプチドからなる群から選択されるペプチドである、本発明1016の方法。

[本発明1018]

前記第1の剤が、Ｊ５９１－^{177}ＬｕまたはＪ５９１－^{225}Ａｃであり、前記第2の剤が、ＰＳＭＡ　６１７－^{177}Ｌｕ、ＰＳＭＡ　Ｉ＆Ｔ－^{177}Ｌｕ、ＰＳＭＡ　６１７－^{225}Ａｃ、またはＰＳＭＡ　Ｉ＆Ｔ－^{225}Ａｃである、本発明1016の方法。

[本発明1019]

前記対象が、ヒトである、本発明1001の方法。

[本発明1020]

前記がんが、神経内分泌癌である、本発明1001の方法。

[本発明１０２１]
前記第１の標的化成分及び前記第２の標的化成分が、ソマトスタチン受容体を標的とする、本発明１０２０の方法。
[本発明１０２２]
前記第１の標的化成分及び前記第２の標的化成分が、ソマトスタチン受容体－２（ＳＳＴＲ－２）アイソフォームを標的とする、本発明１０２１の方法。
[本発明１０２３]
前記神経内分泌癌が、カルチノイド腫瘍、ガストリノーマ、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ビポーマ（ＶＩＰｏｍａ）、ソマトスタチノーマ、甲状腺癌、皮膚のメルケル細胞癌、下垂体前葉の腫瘍、髄様癌、副甲状腺腫瘍、胸腺及び縦隔カルチノイド腫瘍、肺神経内分泌腫瘍、副腎髄質腫瘍、褐色細胞腫、神経鞘腫、傍神経節腫、神経芽細胞腫、及び尿路カルチノイド神経内分泌癌からなる群から選択される、本発明１０２０の方法。
[本発明１０２４]
前記がんが、乳癌である、本発明１００１の方法。
[本発明１０２５]
前記第１の標的化成分及び前記第２の標的化成分が、ＨＥＲ受容体ファミリーを標的とする、本発明１０２４の方法。
[本発明１０２６]
前記がんが、非ホジキンリンパ腫である、本発明１００１の方法。
[本発明１０２７]
前記第１の標的化成分及び前記第２の標的化成分が、ＣＤ２０を標的とする、本発明１０２６の方法。
[本発明１０２８]
前記がんが、ホジキン病である、本発明１００１の方法。
[本発明１０２９]
前記第１の標的化成分及び前記第２の標的化成分が、ＣＤ３０を標的とする、本発明１０２８の方法。
[本発明１０２８]
前記第１の剤及び前記第２の剤が異なる、本発明１００１の方法。
[本発明１０２９]
前記第１の標的化成分及び前記第２の標的化成分が、がん細胞膜分子を標的とする、本発明１００１の方法。
[本発明１０３０]
第１のがん治療成分に連結された第１の標的化成分を含む第１の剤と、
前記第１の剤と混合された第２の剤であって、第２のがん治療成分に連結された第２の標的化成分を含む、前記第２の剤と
を含む、治療用組成物であって、
前記第１の標的化成分及び前記第２の標的化成分が、対象において異なる生体内分布及び／または薬物動態を有する、前記治療用組成物。
[本発明１０３２]
前記第１の標的化成分及び前記第２の標的化成分が、抗体またはその結合フラグメント、タンパク質、ペプチド、及び低分子からなる群から独立して選択される、本発明１０３１の治療用組成物。
[本発明１０３３]
前記第１のがん治療成分及び前記第２のがん治療成分が、放射性核種及び細胞傷害剤からなる群から独立して選択される、本発明１０３１の治療用組成物。
[本発明１０３４]
前記第１のがん治療成分及び／または前記第２のがん治療成分が、^{86}Ｒｅ、^{90}Ｙ、^{67}Ｃｕ、^{169}Ｅｒ、^{121}Ｓｎ、^{127}Ｔｅ、^{142}Ｐｒ、^{143}Ｐｒ、^{198}Ａｕ、^{199}Ａｕ、^{161}Ｔｂ、^{109}Ｐｄ、^{188}Ｒｄ、^{166}Ｄｙ、^{166}Ｈｏ、^{149}Ｐｍ、^{151}Ｐｍ、^{153}Ｓｍ、^{159}Ｇｄ、

^{172}Ｔｍ、^{169}Ｙｂ、^{175}Ｙｂ、^{177}Ｌｕ、^{105}Ｒｈ、^{111}Ａｇ、^{131}Ｉ、^{177m}Ｓｎ、^{225}Ａｃ、^{227}Ｔｈ、^{212}Ｐｂ、^{211}Ａｔ、及びそれらの組み合わせからなる群から独立して選択される放射性核種である、本発明１０３３の治療用組成物。

[本発明１０３５]

前記第１のがん治療成分及び／または前記第２のがん治療成分が、ブスルファン、シスプラチン、カルボプラチン、クロラムブシル、シクロホスファミド、イホスファミド、ダカルバジン（ＤＴＩＣ）、メクロレタミン（窒素マスタード）、メルファラン、カルムスチン（ＢＣＮＵ）、ロムスチン（ＣＣＮＵ）、５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）、カペシタビン、メトトレキサート、ゲムシタビン、シタラビン（ａｒａ－Ｃ）、フルダラビン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、イダルビシン、ミトキサントロン、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、エトポシド（ＶＰ－１６）、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、プレドニゾン、デキサメタゾン、タモキシフェン、フルベストラント、アナストロゾール、レトロゾール、酢酸メゲストロール、ビカルタミド、フルタミド、ロイプロリド、ゴセレリン、Ｌ－アスパラギナーゼ、トレチノイン、メイタンシン、アウリスタチン、ピロロベンゾジアゼピン、デュオカルマイシン、及びそれらの組み合わせからなる群から独立して選択される細胞傷害剤である、本発明１０３１の治療用組成物。

[本発明１０３６]

前記第１の標的化成分が、ＰＳＭＡ受容体抗体またはその抗原結合部分であり、前記第２の標的化成分が、ＰＳＭＡ受容体結合ペプチドまたはＰＳＭＡ受容体阻害剤である、本発明１０３１の治療用組成物。

[本発明１０３７]

前記第１の標的化成分が、Ｊ５９１、Ｊ４１５、Ｊ５３３、及びＥ９９からなる群から選択される抗体であり、前記第２の標的化成分が、ＰＳＭＡ　６１７、ＰＳＭＡ　Ｉ＆Ｔ、ＤＣＦＢＣ、ＤＣＦＰｙＬ、グルタミン酸－ウレア－リジン類似体、ホスホルアミデート類似体、２－（ホスフィニルメチル）ペンタン二酸類似体、及び他のＰＳＭＡリガンド／阻害剤／ペプチドからなる群から選択されるペプチドである、本発明１０３６の治療用組成物。

[本発明１０３８]

前記第１の剤が、Ｊ５９１－^{177}ＬｕまたはＪ５９１－^{225}Ａｃであり、前記第２の剤が、ＰＳＭＡ　６１７－^{177}Ｌｕ、ＰＳＭＡ　６１７－^{225}Ａｃ、ＰＳＭＡ　Ｉ＆Ｔ－^{177}Ｌｕ、またはＰＳＭＡ　Ｉ＆Ｔ－^{225}Ａｃである、本発明１０３６の治療用組成物。

【手続補正２】

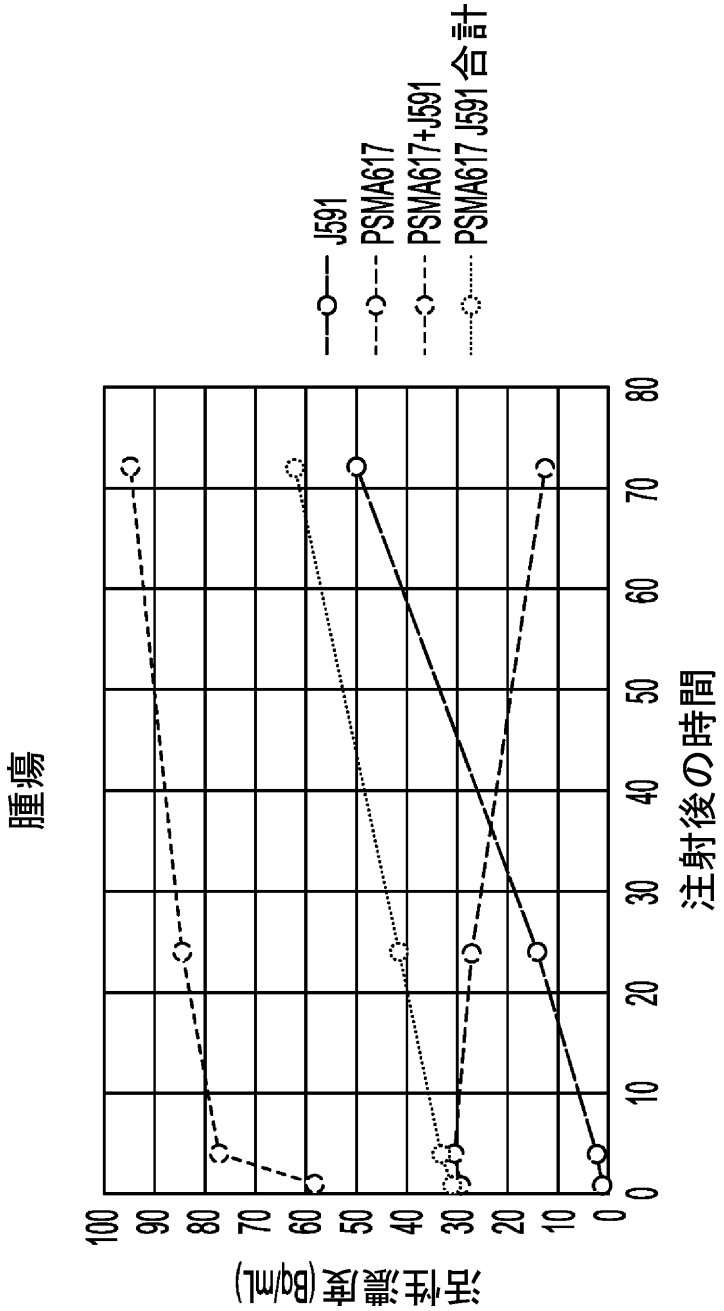
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図１

【補正方法】変更

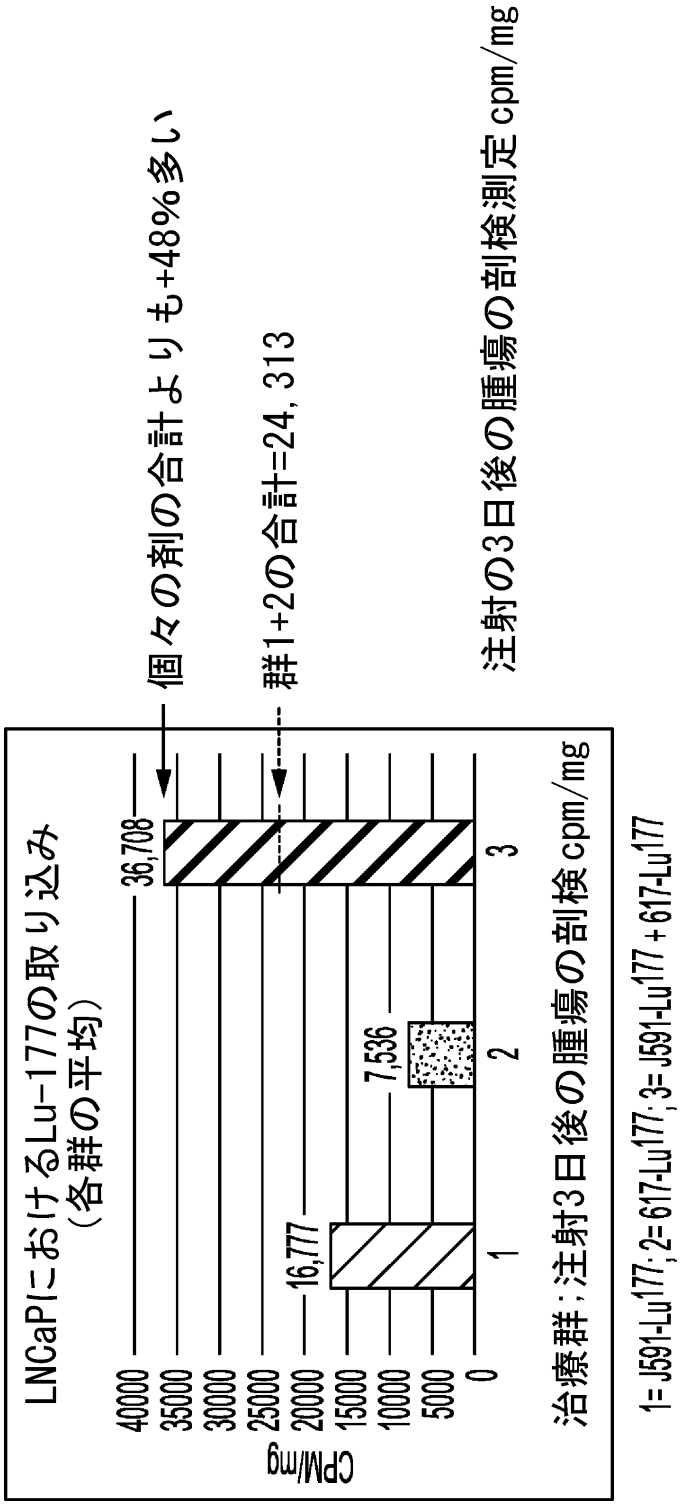
【補正の内容】

【図１】



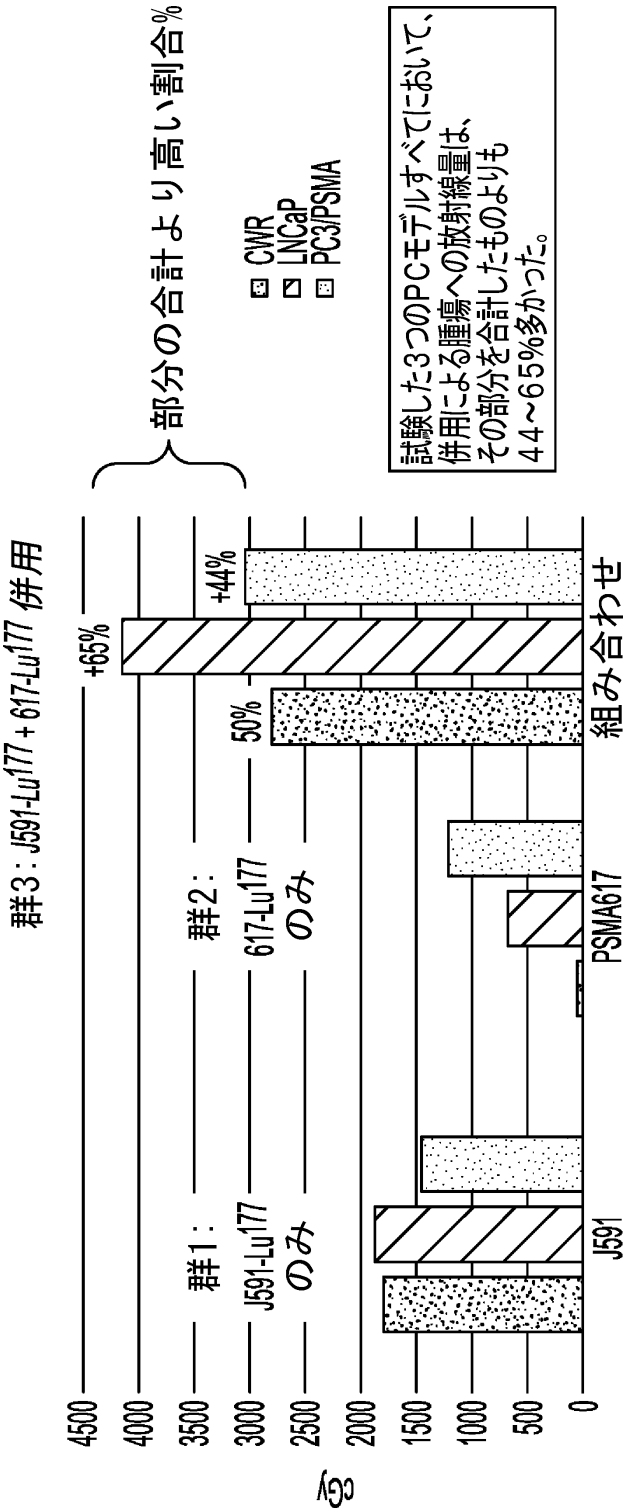
【手続補正３】
【補正対象書類名】図面
【補正対象項目名】図２
【補正方法】変更
【補正の内容】

【図２】



【手続補正４】
【補正対象書類名】図面
【補正対象項目名】図３
【補正方法】変更
【補正の内容】

【図３】


群3：J591-Lu177 + 617-Lu177 併用
群1：J591-Lu177のみ
群2：617-Lu177のみ
+65%
+44%
50%
部分の合計より高い割合%
CWR
LNCaP
PC3/PSMA
試験した3つのPCモデルすべてにおいて、併用による腫瘍への放射線量は、その部分を合計したものよりも44～65%多かった。
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
cGy
J591
PSMA617
組み合わせ

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US21/52271

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - A61K 39/395; A61K 51/08; A61K 47/64; A61K 51/10; A61K 47/66; A61K 47/68; C07K 16/18; C07K 16/28 (2021.01)

CPC - A61K 39/395; A61K 51/08; A61K 47/64; A61K 51/10; A61K 47/66; C07K 16/18; A61K 47/68; C07K 16/28; A61K 51/00; C07K 16/30

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)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	WO 2018/204477 A1 (CORNELL UNIVERSITY) 08 November 2018; paragraph [0009], [0010], [0101], [0102]-[0103]; claims 1-15, 24-36; figures 2-3	1-17, 28b, 29b, 30, 32-37 --- 28a, 29a
Y	US 9,574,006 B2 (LAZAR, GA et al.) 21 February 2017; abstract; column 67, lines 43-46	28a, 29a
E,X	WO 2022/072293 A2 (CORNELL UNIVERSITY) 07 April 2022; entire document	1-17, 19, 28a, 28b, 29a, 29b, 30, 32-37

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
29 April 2022 (29.04.2022)	MAY 12 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Shane Thomas Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US21/52271

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:
-***-Please See Supplemental Page-***-

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Groups I+, claims 1-30, 32-38, [86]Re (first therapeutic component), busulfan (second therapeutic component), prostate cancer (cancer), J591 antibody (first targeting component), PSMA 617 (second targeting component).

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.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US21/52271

-***-Continued From Box No. III: Observations where unity of invention is lacking-***-

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Groups I+, claims 1-30, 32-38, [86]Re (first therapeutic component), busulfan (second therapeutic component), prostate cancer (cancer), J591 antibody (first targeting component), PSMA 617 (second targeting component) are directed to methods of treating a subject for cancer and therapeutic compositions for such methods.

The methods and compositions of Claims 1-5, 6 (in-part), 7-11, 12-13 (each in-part), 14-16, 17 (in-part), 19, 28-30, 32-33, 34-35 (each in-part), 36, and 37 (in-part) are believed to encompass the first named invention of Groups I+ and are the claims that will be searched to the extent that they comprise therapeutic components, targeting components, and a cancer encompassing [86]Re (first exemplary first therapeutic component), busulfan (first exemplary second therapeutic component), prostate cancer (first exemplary cancer), J591 antibody (first exemplary first targeting component), PSMA 617 (first exemplary second targeting component).

Applicant is invited to elect additional first and/or second therapeutic components, first and/or second targeting components, and cancers to be searched. Additional option(s) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the searchable claims that encompass any additionally elected option(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined. An exemplary election would be [177]Lu (first therapeutic component) and [225]Ac (second therapeutic component).

The inventions listed as Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Groups I+ share the technical features including: a method of treating a subject for cancer, said method comprising: providing a first agent comprising a first targeting component coupled to a first cancer therapeutic component; providing a second agent comprising a second targeting component coupled to a second cancer therapeutic component, wherein the first and second targeting components have different biodistributions and/or pharmacokinetics in the subject; and administering the first and second agents, no more than eight hours apart from each other, to the subject to treat cancer, wherein, as a result of said administering, the amount of first and second cancer therapeutic component internalized and retained within a tumor is greater than the sum of first and second cancer therapeutic components internalized and retained in a tumor if each of the first and second agents were administered individually; and a therapeutic composition comprising: a first agent comprising a first targeting component coupled to a first cancer therapeutic component and a second agent, blended with said first agent said second agent comprising a second targeting component coupled to a second cancer therapeutic component, wherein the first and second targeting components have different biodistributions and/or pharmacokinetics in a subject.

However, these shared technical features are previously disclosed by WO 2018/204477 A1 to CORNELL UNIVERSITY (hereinafter "Cornell").

Cornell discloses a method of treating a subject for cancer (a method of treating cancer; claim 1), said method comprising: providing a first agent comprising a first targeting component coupled to a first cancer therapeutic component (providing a first agent comprising a first targeting component coupled to a first cancer therapeutic component; claim 1); providing a second agent comprising a second targeting component coupled to a second cancer therapeutic component (providing a second agent comprising a second targeting component coupled to a second cancer therapeutic component; claim 1), wherein the first and second targeting components have different biodistributions and/or pharmacokinetics in the subject (wherein the first and second targeting components have different biodistributions and/or pharmacokinetics in the subject; claim 1); and administering the first and second agents (administering, to a subject having cancer, the first and second agents to treat cancer; claim 1), no more than eight hours apart from each other (the agents may be simultaneous; paragraph [0009]), to the subject to treat cancer (claim 1), wherein, as a result of said administering, the amount of first and second cancer therapeutic component internalized and retained within a tumor is greater than the sum of first and second cancer therapeutic components internalized and retained in a tumor if each of the first and second agents were administered individually (in an example, co-incubation of radiolabeled anti-PSMA antibody J591-[177]Lu and radiolabeled PSMA-617-[177]Lu results in additive [177]Lu internalization in PSMA-positive cells; paragraph [0010]); and a therapeutic composition (a combination therapeutic (composition) for treating cancer; claim 26) comprising: a first agent comprising a first targeting component coupled to a first cancer therapeutic component (a first agent comprising a first targeting component coupled to a first cancer therapeutic component; claim 26) and a second agent, blended with said first agent (combination therapeutic (blended with said first agent); claim 26), said second agent comprising a second targeting component coupled to a second cancer therapeutic component (a second agent comprising a second targeting component coupled to a second cancer therapeutic component; claim 26), wherein the first and second targeting components have different biodistributions and/or pharmacokinetics in a subject (wherein the first and second targeting components have different biodistributions and/or pharmacokinetics; claim 26).

Since none of the special technical features of the Groups I+ inventions is found in more than one of the inventions, and since all of the shared technical features are previously disclosed by the Cornell reference, unity of invention is lacking

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FＩ			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*7/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/00		
Ａ６１Ｐ	*35/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02		
Ａ６１Ｋ	*47/68 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/68		
Ａ６１Ｋ	*47/64 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/64		
Ａ６１Ｋ	*51/10 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	51/10	１００	
Ａ６１Ｋ	*51/08 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	51/08	１００	
Ａ６１Ｋ	*33/244 (2019.01)*	Ａ６１Ｋ	33/244		
Ａ６１Ｋ	*39/395 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｄ	
		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	

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

(74)代理人　100148699
弁理士　佐藤 利光
(74)代理人　100188433
弁理士　梅村 幸輔
(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　100205707
弁理士　小寺 秀紀
(74)代理人　100114340
弁理士　大関 雅人
(74)代理人　100214396
弁理士　塩田 真紀
(74)代理人　100121072
弁理士　川本 和弥
(72)発明者　バンダー ニール エイチ.
アメリカ合衆国 １００２１ ニューヨーク州 ニューヨーク ファースト アベニュー １３３０ アパートメント １１１９

Ｆターム（参考）　4C076 AA95 CC27 EE41 EE59
4C084 AA20 MA02 NA05 NA13 ZA011 ZA012 ZA511 ZA512 ZA811 ZA812 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZC75
4C085 AA13 AA14 AA26 BB11
4C086 AA01 AA02 HA03 HA13 MA02 MA04 NA05 NA13 ZA01 ZA51 ZA81 ZB26 ZB27 ZC75