

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-520153

(P2015-520153A)

(43) 公表日 平成27年7月16日(2015.7.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 T	4 B 0 6 4
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 5
A 6 1 K 31/337 (2006.01)	A 6 1 K 31/337	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	4 H 0 4 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 29 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2015-511802 (P2015-511802)	(71) 出願人	508044829
(86) (22) 出願日	平成25年5月13日 (2013.5.13)		メリマック ファーマシューティカルズ
(85) 翻訳文提出日	平成27年1月6日 (2015.1.6)		インコーポレーティッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/040785		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ケ
(87) 国際公開番号	W02013/170263		ンブリッジ ワン ケンドル スクエア
(87) 国際公開日	平成25年11月14日 (2013.11.14)		スイート ビー7201
(31) 優先権主張番号	61/701, 184	(74) 代理人	100102978
(32) 優先日	平成24年9月14日 (2012.9.14)		弁理士 清水 初志
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100102118
(31) 優先権主張番号	61/645, 892		弁理士 春名 雅夫
(32) 優先日	平成24年5月11日 (2012.5.11)	(74) 代理人	100160923
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 山口 裕孝
(31) 優先権主張番号	61/726, 906	(74) 代理人	100119507
(32) 優先日	平成24年11月15日 (2012.11.15)		弁理士 刑部 俊
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 抗癌療法と併用される二重特異性 s c F v コンジュゲートの投与量および投与

(57) 【要約】

二重特異性抗 E r b B 2 / 抗 E r b B 3 抗体を含む併用療法を用いて、進行性 H E R 2 陽性固形腫瘍を臨床的に治療するための方法および組成物が提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒト患者における癌を治療する方法であって、有効量の (a) 二重特異性抗 E r b B 2 / 抗 E r b B 3 抗体と、

(b) ラパチニブ、

(c) パクリタキセルであるタキサン、および

(d) トラスツズマブ、

のうちの 1 種または複数種とを該患者に投与する工程を含み、該治療が、最初の投与サイクルおよび後続の少なくとも 1 投与サイクルを含み、各投与サイクルが 4 週間の期間にわたり、かつ、

10

該最初のサイクルの 4 週それぞれの間に、

(a) が、少なくとも 5 m g / k g の 1 週間用量で投与され、

(b) が、少なくとも 7 5 0 m g の 1 日用量で投与され、

(c) が、少なくとも 8 0 m g / m ² の 1 週間用量で投与され、かつ、

(d) が、少なくとも 2 m g / k g の 1 週間用量で投与され、かつ、

後続の各サイクルの 4 週それぞれの間に、

(a) が、約 5、約 1 0、約 2 0、約 3 0 または約 5 0 m g / k g の 1 週間用量で投与され、

(b) が、約 7 5 0 または約 1 0 0 0 m g の 1 日用量で投与され、

(c) が、約 8 0 m g / m ² の 1 週間用量で投与され、かつ、

(d) が、約 2 m g / k g の 1 週間用量で投与される、方法。

20

【請求項 2】

前記最初の投与サイクルの間の少なくとも初回投与において、(a)、(b)、(c) および (d) のうちの 1 種または複数種が、後続の各サイクルで投与される (a)、(b)、(c) および (d) のうちの対応する 1 種または複数種の用量よりも多い負荷投与量で投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

ヒト患者における癌を治療する方法であって、有効量の (a) 二重特異性抗 E r b B 2 / 抗 E r b B 3 抗体、(e) ドセタキセルであるタキサン、および (d) トラスツズマブを該患者に投与する工程を含み、該治療が、最初の投与サイクルおよび後続の少なくとも 1 投与サイクルを含み、各サイクルが 3 週間の期間であり、かつ：

30

該最初のサイクルの間に 1 回、

(a) が、少なくとも 1 5 m g / k g の用量で投与され、

(d) が、少なくとも 6 m g / k g の用量で投与され、かつ

(e) が、少なくとも 7 5 m g / m ² の用量で投与され、かつ

後続の各サイクルの間に 1 回、

(a) が、約 1 5、約 2 0 または約 4 0 m g / k g の用量で投与され、

(d) が、約 6 m g / k g の用量で投与され、かつ

(e) が、約 7 5 m g / m ² の用量で投与される、方法。

40

【請求項 4】

前記最初のサイクルにおいて、(a)、(d)、および (e) のうちの 1 種または複数種が、後続の各サイクルで投与される (a)、(d)、および (e) のうちの対応する 1 種または複数種の用量よりも多い負荷投与量で投与される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

(a) が、配列番号： 1 に記載のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

各サイクルの各週の間、投与の順序が、以下：

(b) が最初に投与され、(c) が 2 番目に投与され、(d) が 3 番目に投与され、かつ

(a) が 4 番目に投与される

50

である、請求項 1 または請求項 2 に記載の方法。

【請求項 7】

各 3 週間サイクルの間、投与の順序が、以下：

(e) が最初に投与され、(d) が 2 番目に投与され、かつ (a) が 3 番目に投与される
である、請求項 4 または請求項 5 に記載の方法。

【請求項 8】

前記患者が、前記タキサンの投与前に、タキサン過敏反応を予防する薬剤の少なくとも
1 回の投与により前処置される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

過敏反応を予防する前記薬剤の前記少なくとも 1 回の投与が、20 mg のデキサメタゾ
ンの 2 回の投与；50 mg のジフェンヒドラミンの 1 回の投与；300 mg のシメチジ
ンの 1 回の投与；または 50 mg のラニチジンの 1 回の投与である、請求項 8 に記載の方法
。

10

【請求項 10】

前記治療が、少なくとも 4 サイクルを含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法
。

【請求項 11】

前記治療が、腫瘍サイズの縮小、時間の経過による転移性病変の数の低減、完全奏効、
部分奏効、安定、全奏効率の向上、全生存期間の増加および無増悪生存期間の増加からな
る群より選択される少なくとも 1 つの治療効果をもたらす、請求項 1 ~ 10 のいずれか一
項に記載の方法。

20

【請求項 12】

前記患者が、さらに G - C S F で処置される、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の
方法。

【請求項 13】

前記癌が固形腫瘍である、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記腫瘍が H E R 2 - F I S H 陽性腫瘍である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記腫瘍が H E R 2 2 + 腫瘍である、請求項 13 に記載の方法。

30

【請求項 16】

前記腫瘍が H E R 2 3 + 腫瘍である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 17】

前記腫瘍が H E R 2 2 + 、 H E R 2 F I S H 陰性腫瘍である、請求項 13 に記載の
方法。

【請求項 18】

前記癌が、乳癌、食道癌、胃癌、胃食道接合部癌、膀胱癌、卵巣癌、子宮内膜癌、結腸
直腸癌または非小細胞肺癌である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 19】

前記患者が少なくとも 6 サイクルの治療を受けており、かつ、維持投与量のトラスツズ
マブおよび任意で二重特異性抗 E r b B 2 / 抗 E r b B 3 抗体が該患者に投与される、請
求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 20】

有効量の二重特異性抗 E r b B 2 / 抗 E r b B 3 抗体と、請求項 1 ~ 19 のいずれか一
項に記載の方法に従って該二重特異性抗 E r b B 2 / 抗 E r b B 3 抗体を使用するための
説明書とを含む、容器。

【請求項 21】

前記二重特異性抗体を少なくとも 250 mg 含む、請求項 20 に記載の容器。

【請求項 22】

有効量の、ドセタキセル、ラパチニブ、パクリタキセル、およびトラスツズマブのうち
50

50

の 1 種または複数種をさらに含む、請求項 20 または請求項 21 に記載の容器。

【請求項 23】

臨床的に安全性が証明されておりかつ有効量の (a) 二重特異性抗 E r b B 2 / 抗 E r b B 3 抗体、(b) ラパチニブ、(c) パクリタキセルおよび (d) トラスツズマブを含む、ヒト患者における癌の治療において使用するための組み合わせ。

【請求項 24】

臨床的に安全性が証明されておりかつ有効量の (a) 二重特異性抗 E r b B 2 / 抗 E r b B 3 抗体、(e) ドセタキセルおよび (d) トラスツズマブを含む、ヒト患者における癌の治療において使用するための組み合わせ。

【請求項 25】

少なくとも 1 サイクルにおいて、ラパチニブ、パクリタキセルであるタキサン、およびトラスツズマブと同時投与するための抗体であって、配列番号：1 に記載のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む二重特異性抗 E r b B 2 / 抗 E r b B 3 抗体であり、該サイクルが 4 週間の期間であり、かつ、各サイクルの 4 週それぞれの中に、該抗体が、約 5、約 10、約 20、約 30、約 40、または約 50 mg / kg の初回一週間用量で投与され、該ラパチニブが約 750 または約 1000 mg の 1 日用量で投与され、該パクリタキセルが約 80 mg / m² の 1 週間用量で投与され、かつ、該トラスツズマブが約 2 mg / kg の 1 週間用量で投与される、抗体。

【請求項 26】

少なくとも 1 サイクルにおいて、ドセタキセルおよびトラスツズマブと同時投与するための抗体であって、配列番号：1 に記載のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む二重特異性抗 E r b B 2 / 抗 E r b B 3 抗体であり、該サイクルが 3 週間の期間であり、かつ、各サイクルの間に 1 回、該二重特異性抗 E r b B 2 / 抗 E r b B 3 抗体が、約 15、約 20、約 30、約 40、または約 50 mg / kg の用量で投与され、該ドセタキセルが約 75 mg / m² の用量で投与され、かつ、該トラスツズマブが約 6 mg / kg の用量で投与される、抗体。

【請求項 27】

前記二重特異性抗 E r b B 2 / 抗 E r b B 3 抗体が、低タンパク質結合性 0.22 μm インラインフィルターを使用して投与される、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 28】

前記患者が、コルチコステロイド、ジフェンヒドラミン、および H2 アンタゴニストのうち 1 種または複数種で前処置される、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

負荷投与量の前記二重特異性抗 E r b B 2 / 抗 E r b B 3 抗体が、サイクル 1 の間に投与される、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 30】

前記負荷投与量が 25 mg / kg である、請求項 29 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、それぞれが参照により本明細書に組み込まれる、2012年5月11日出願の米国特許仮出願第 61 / 645, 892 号明細書、2012年9月14日出願の米国特許仮出願第 61 / 701, 184 号明細書、および 2012年11月15日出願の米国特許仮出願第 61 / 726, 906 号明細書に対する優先権の恩典を主張する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

癌治療法および末期の選択肢の向上にもかかわらず、確立された治療法を最も効果的に

10

20

30

40

50

し、かつ高い生活の質を維持しながら患者の寿命を延ばす、有望な新しい治療法を開発することが依然として、極めて必要とされている。

【0003】

癌の治療において、複数の抗癌薬の同時投与（併用療法）は、単独療法よりも優れた治療成果を提供することが多い。かかる成果は、垂相加的、相加的、または超相加的であり得る。つまり、そのそれぞれが定量化可能な程度の利益を提供する2種類の抗癌薬の併用効果が、それぞれの薬物の利益の合計よりも低い、等しい、またはそれを越え得るということである。例えば、致死的な癌を治療するために単独で使用した場合にそれぞれが無増悪生存期間を平均1年延長する2種類の薬物を合わせることにより、無増悪生存期間の<24ヶ月の延長（例えば、18ヶ月の延長）、約24ヶ月の延長、または>24ヶ月の延長（例えば、30ヶ月の延長）が提供され得る。一般に、癌治療のための併用療法は、著しく垂相加的な成果を提供する。ほぼ相加的、相加的または超相加的である成果が最も望ましいが、稀にしか起こらない。さらに、多くの薬物は、両薬物を同時投与した場合に、バイオアベイラビリティを変化させるか、または他の薬物の安全性プロファイルに影響を及ぼすことが知られている。新規な薬物が併用療法で最初に使用される際には、予測できない危険な薬物間相互作用が確認される場合があり、その結果、患者に薬物間相互作用を介した毒性が生じ得る。

10

【0004】

したがって、癌治療のためのErbB2/ErbB3ヘテロ二量体標的化剤の投与を含む併用療法、特にほぼ相加的、相加的な、または超相加的な成果が得られる併用療法を安全に施すアプローチが必要とされている。

20

【発明の概要】

【0005】

ヒト患者における癌を治療するための組成物および方法が提供され、その方法は、二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体と、少なくとも1種類の更なる抗癌治療薬との組み合わせをその患者に投与する工程を含み、その組み合わせは、特定の臨床的投与レジメンに従って（つまり、特定の投与量にて、特定の投与計画に従って）投与される（または、投与のためのものである）。例示的な実施形態において、患者は、HER2陽性（つまり、HER2が過剰発現している）固形腫瘍である癌を有する。HER2陽性は、例えば、蛍光インサイチュ（*in situ*）ハイブリダイゼーション法（FISH, HER2遺伝子増幅を検出する）、発色インサイチュハイブリダイゼーション法（CISH, これもHER2遺伝子増幅を検出する）によって、またはHERCEPTEST（登録商標）などの免疫組織化学アッセイ（HER2陰性、HER2 1+、HER2 2+、またはHER2 3+としてHER2タンパク質のレベルを測定する）によって決定することができる。本明細書で提供される方法および組成物は、HER2陽性（特に、HER2 2+またはHER2 3+が試験される）またはFISHもしくはCISH陽性である癌の治療に有用である。一実施形態において、患者は、脳癌、乳癌、食道癌、胃食道接合部癌、膀胱癌、卵巣癌、子宮内膜癌、または非小細胞肺癌である癌を有する。他の実施形態において、その癌は、黒色腫、胆管癌、明細胞肉腫、または、頭頸部、前立腺、結腸、結腸直腸、肺、膵臓、唾液腺、肝臓、皮膚、脳もしくは腎臓の腫瘍である。別の実施形態において、その癌は、扁平上皮癌、小細胞肺癌、子宮頸癌、または甲状腺癌である。さらに別の実施形態において、その癌は転移性ではない。

30

40

【0006】

例示的な二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体は、MM-111（配列番号：1）である。本明細書において提供される方法および組成物と共に使用するのに適したMM-111およびいくらかの二重特異性抗ErbB2/抗ErbB3抗体が、例えば同時係属中の米国特許出願公開第2011-0059076号明細書に記載されている。その明細書に開示されている適切な二重特異性抗体としては、A5-HSA-ML3.9、ML3.9-HSA-A5、A5-HSA-B1D2、B1D2-HSA-A5、B12-HSA-B1D2、B1D2-HSA-B12、A5-HSA-F5B6H2、F5B6H

50

2 - H S A - A 5、H 3 - H S A - F 5 B 6 H 2、F 5 B 6 H 2 - H S A - H 3、F 4 - H S A - F 5 B 6 H 2、F 5 B 6 H 2 - H S A - F 4、B 1 D 2 - H S A - H 3、および H 3 - H S A - B 1 D 2 が挙げられる。

【0007】

一態様において、ヒト患者における癌を治療（例えば、安全かつ有効に治療）するための方法および組成物が提供され、その方法は、有効量の（a）二重特異性抗 E r b B 2 / 抗 E r b B 3 抗体、（b）ラパチニブ、（c）パクリタキセルであるタキサン、および（d）トラスツズマブを患者に投与する工程を含み、その治療は、最初の投与サイクルおよび後続の少なくとも1投与サイクルを含み、各投与サイクルが4週間の期間にわたり、かつ

10

最初のサイクルの4週それぞれの間に、

（a）が、少なくとも約 5 m g / k g（例えば、少なくとも約 5 m g / k g ~ 約 5 0 m g / k g）の1週間用量で投与され、

（b）が、少なくとも約 7 5 0 m g（例えば、少なくとも約 7 5 0 m g ~ 約 1 , 5 0 0 m g）の1日用量で投与され、

（c）が、少なくとも約 8 0 m g / m²（例えば、少なくとも約 8 0 m g / m² ~ 約 1 5 0 m g / m²）の1週間用量で投与され、かつ

（d）が、少なくとも約 2 m g / k g（例えば、少なくとも約 2 ~ 約 1 0 m g / k g）の1週間用量で投与され、かつ

後続の各サイクルの4週それぞれの間に、

20

（a）が、5（または約 5）、10（または約 10）または 20（または約 20）m g / k g（または、その代わりとして、範囲約 5 m g / k g ~ 約 5 0 m g / k g の用量）の1週間用量で投与され、

（b）が、7 5 0（または約 7 5 0）または 1 0 0 0（または約 1 0 0 0）m g（または、その代わりとして、範囲約 2 5 0 m g ~ 約 1 , 5 0 0 m g の用量）の1日用量で投与され、

（c）が、8 0（または約 8 0）m g / m²（または、その代わりとして、範囲約 8 0 m g / m² ~ 約 1 5 0 m g / m² の用量）の1週間用量で投与され、かつ

（d）が、2（または約 2）m g / k g（または、その代わりとして、範囲約 2 ~ 約 8 m g / k g の用量）の1週間用量で投与される。

30

【0008】

この態様の一実施形態において、最初の投与サイクルの間の少なくとも初回投与において、（a）、（b）、（c）および（d）のうちの1種または複数種が、後続の各サイクルで投与される（a）、（b）、（c）および（d）のうちの対応する1種または複数種の用量よりも多い負荷投与量で投与される。別の実施形態において、最初のサイクルの少なくとも初回用量において、トラスツズマブは、負荷投与量 4（または約 4）m g / k g（例えば、約 4 m g / k g を超え、約 2 0 m g / k g までの範囲の用量）で投与される。さらに別の実施形態において、各サイクルのそれぞれの週の間に、投与の順序は以下のとおりである：（b）が最初に投与され、（c）が2番目に投与され、（d）が3番目に投与され、（a）が4番目に投与される。

40

【0009】

別の態様において、ヒト患者における癌を治療するための（例えば、有効に治療するための）方法および組成物が提供され、その方法は、有効量の（a）二重特異性抗 E r b B 2 / 抗 E r b B 3 抗体、（e）ドセタキセルであるタキサン、および（d）トラスツズマブを患者に投与する工程を含み、その治療は、最初の投与サイクルおよび後続の少なくとも1投与サイクルを含み、各サイクルが3週間の期間であり、かつ

最初のサイクルの間に1回、

（a）が、少なくとも約 1 5 m g / k g（例えば、少なくとも約 1 5 m g / k g ~ 約 8 0 m g / k g）の用量で投与され、

（e）が、少なくとも約 7 5 m g / m²（例えば、少なくとも約 7 5 m g / m² ~ 約 1

50

50 mg / m²) の用量で投与され、かつ

(d) が、少なくとも約 6 mg / kg (例えば、少なくとも約 6 ~ 約 12 mg / kg) の用量で投与され、

後続の各サイクルの間に 1 回、

(a) が、15 (または約 15)、20 (または約 20) または 40 (または約 40) mg / kg の用量 (例えば、範囲約 5 mg / kg ~ 約 100 mg / kg の用量) で投与され、

(e) が、75 (または約 75) mg / m² の用量 (例えば、範囲約 20 mg / m² ~ 約 150 mg / m² の用量) で投与され、かつ

(d) が、6 (または約 6) mg / kg の用量 (例えば、範囲約 5 ~ 約 12 mg / kg の用量) で投与される。

【 0010 】

この態様の一実施形態において、最初のサイクルでは、(a)、(e)、および (d) のうちの 1 種または複数種が、後続の各サイクルで投与される (a)、(e)、および (d) のうちの対応する 1 種または複数種の用量よりも高い負荷投与量で投与される。別の実施形態において、トラスツズマブは、最初のサイクルの間に負荷投与量 8 (または約 8) mg / kg (例えば、約 6 mg / kg を超え、約 30 mg / kg までの範囲の用量) で投与される。さらに別の実施形態において、各 3 週サイクルの間、投与の順序は以下のとおりである：(e) が最初に投与され、(d) が 2 番目に投与され、(a) が 3 番目に投与される。

【 0011 】

前述の態様のいずれかの一実施形態において、その治療は少なくとも 20 サイクル (例えば、20 ~ 50 サイクル以上) を含む。

【 0012 】

前述の態様のいずれかの一実施形態において、(a) は、配列番号：1 に記載のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む。

【 0013 】

前述の態様のいずれかの別の実施形態において、タキサンを投与する前に、過敏反応を予防する薬剤 (例えば、デキサメタゾン、ジフェンヒドラミン、シメチジン、またはラニチジン) の少なくとも 1 回の投与により患者を前処置する。一実施形態において、過敏反応を予防する当該薬剤の少なくとも 1 回の投与は、20 mg のデキサメタゾンの 2 回の投与；50 mg のジフェンヒドラミンの 1 回の投与；300 mg のシメチジンの 1 回の投与；または 50 mg のラニチジンの 1 回の投与である。

【 0014 】

前述の態様のいずれかのさらに別の実施形態において、前記治療の後に、患者は、癌組織を除去するために外科手術を受ける。一実施形態において、当該手術後に、患者は、(a)、(b)、(c)、(d)、および (e) のうちの 1 種または複数種による更なる処置を受ける。

【 0015 】

別の態様において、転移性または局所進行性 (切除不能) の、HER2 を発現している下部食道癌、GE 接合部癌または胃癌を有しており、かつトラスツズマブの使用ありまたはなしで最先端のフルオロピリミジン / 白金系による処置を受けた後に悪化した患者を治療するための方法および組成物が提供される。好ましくは、患者は、免疫組織化学 (IHC) により HER2²⁺ または HER2³⁺ である。一部の実施形態において、患者は HER2²⁺ かつ FISH 陽性である。他の実施形態において、患者は HER2²⁺ であるが FISH 陰性である。患者は、7 ± 2 日間ごとに 1 回、MM-111 およびトラスツズマブの投与を伴う 4 週間治療サイクルに従うレジメンで処置される。抗癌療法は、以下の順序で静脈内注入によって施される：

a) パクリタキセル：静脈内注入で約 60 分間にわたって投与される。好ましくは、その注入は、パクリタキセルの添付文書に指示されているように、かつ施設ガイドラインに

10

20

30

40

50

従って調製される；

b) トラスツズマブ：静脈内注入によって約90分間にわたって負荷投与量約4mg/kgで最初に投与され、続いて約30分間にわたって約2mg/kgで毎週投与される；

c) MM-111：約90分間にわたって初回用量で投与され、その後、注入関連反応がない場合は、約60分間にわたって毎週投与される。

【0016】

好ましい実施形態において、パクリタキセル、トラスツズマブ、およびMM-111は、投与計画の各成分の投与の間に全く時間間隔なく、連続して投与される。別の実施形態において、パクリタキセルは4週間の治療サイクルの最初の3週間投与され、次にパクリタキセル療法は1週間休止される。

10

【0017】

別の態様において、転移性または局所進行性（切除不能）の、HER2を発現している下部食道癌、GE接合部癌または胃癌を有しており、かつトラスツズマブの使用ありまたはなしで最先端のフルオロピリミジン/白金系による処置を受けた後に悪化した患者を治療するための方法および組成物が提供され、患者はパクリタキセル+MM-111で処置される。患者は、7±2日ごとに1回、MM-111の投与を伴う4週間治療サイクルに従うレジメンで処置される。抗癌療法は、以下の順序で静脈内注入によって投与される：

a) パクリタキセル：4週間の治療サイクルの最初の3週間投与され、次にパクリタキセル療法は1週間休止される。パクリタキセルは好ましくは、約60分間にわたって静脈内注入で投与される。注入は、パクリタキセルの添付文書に指示されているように、かつ施設ガイドラインに従って調製されるべきである；

20

b) MM-111：初回用量が約90分間にわたって投与され、その後、注入関連反応がない場合は、約60分間にわたって毎週投与される。

【0018】

好ましい実施形態において、レジメンの各成分の投与の間に全く時間間隔なく、連続して薬物が投与される。

【0019】

前述の態様の別の実施形態において、その処置によって、腫瘍サイズの縮小、時間の経過による転移性病変の数の低減、完全奏効（complete response）、部分奏効（partial response）、安定（stable disease）、全奏効率の向上、および病理的完全奏効からなる群より選択される少なくとも1つの治療効果が得られる。

30

【0020】

前述の態様のさらに別の実施形態において、患者はさらに、G-CSFで処置される。

【0021】

第3の態様において、有効量の二重特異性抗Erbb2/抗Erbb3抗体（例えば、配列番号：1に記載のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む抗体）と、本明細書に開示される方法に従って二重特異性抗Erbb2/抗Erbb3抗体を使用するための説明書とを含む容器が提供される。一実施形態において、その容器は、二重特異性抗体を少なくとも250mg（例えば、少なくとも約250mg～約1,000mg）含む。

40

【0022】

別の実施形態において、その容器は、ラパチニブ、ドセタキセル、パクリタキセル、およびトラスツズマブのうちの1種または複数種を有効量で含む。

【発明を実施するための形態】

【0023】

詳細な説明

I. 定義

本明細書で使用される「対象」または「患者」は、ヒトの癌患者である。

【0024】

本明細書で使用される「有効な治療」とは、有益な効果をもたらす治療、例えば疾患ま

50

たは障害の少なくとも1つの症状が改善される治療を意味する。有益な効果は、ベースラインを超える向上の形、つまりその方法に従う治療法の開始前に行われた測定または観察を超える向上の形をとり得る。有益な効果は、癌のマーカ-の有害な進行の停止、減速、遅延、または安定化の形もとり得る。有効な治療は、癌の少なくとも1つの症状の軽減を意味し得る。かかる有効な治療は例えば、患者の苦痛を軽減し、病変のサイズおよび/または数を低減させ、癌腫瘍の転移を低減させるかもしくは予防し、かつ/または癌腫瘍の成長を遅らせ得る。

【0025】

本明細書で使用される「癌」とは、異常な、無秩序な、悪性細胞増殖を特徴とする状態を意味する。一部の実施形態において、癌腫瘍は、HER2+固形腫瘍タイプ、例えば、10
 黒色腫、胆管癌、明細胞癌、または、食道、頭頸部、子宮内膜、前立腺、乳房、卵巣、胃、胃食道接合部(GEJ)、結腸、結腸直腸、肺、膀胱、脾臓、唾液腺、肝臓、皮膚、脳もしくは腎臓の腫瘍である。他の実施形態では、癌は、扁平上皮癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、または甲状腺癌である。

【0026】

「有効量」という用語は、目的の生物学的、治療的、および/または予防的結果を提供する薬剤の量を意味する。当該結果は、疾患の兆候、症状、または原因のうちの1つまたは複数の低減、改善、寛解、緩和、および/もしくは軽減、または生物システムの任意の他の所望の変化であり得る。癌に関して、有効量は、腫瘍を収縮させかつ/もしくは腫瘍の成長速度を低減させる(例えば腫瘍の成長を抑制する)のに十分な量、または他の不要な細胞増殖を予防するかまたは遅らせるのに十分な量を含む。一部の実施形態において、有効量は、腫瘍発生を遅らせるのに十分な量である。一部の実施形態において、有効量は、腫瘍の再発を予防するかまたは遅らせるのに十分な量である。有効量は、1回または複数回の投与で投与され得る。薬物または組成物の有効量は：(i)癌細胞数を低減させ；(ii)腫瘍サイズを縮小し；(iii)周辺臓器への癌細胞の浸潤をある程度まで抑制し、遅らせ、減速し、および停止し；(iv)腫瘍の転移を抑制し(つまり、ある程度まで遅くし、停止させ得る)；(v)腫瘍成長を抑制し；(vi)腫瘍の発生および/または再発を予防または遅らせ；かつ/または(vii)癌に伴う症状の1つまたは複数がある程度まで軽減し得る。一実施形態において、治療用途の有効量は、例えばHER-2陽性である進行性固形腫瘍などの癌の有意な減少または癌進行の減速をもたらすことが臨床的に証明されている、MM-111の量およびラパチニブの量およびバクリタキセルの量およびトラスツズマブの量である。別の実施例において、有効量、治療用途の有効量は、例えばHER-2陽性である進行性固形腫瘍などの癌の有意な減少または癌進行の減速をもたらすことが臨床的に証明されている、MM-111の量およびドセタキセルの量およびトラスツズマブの量である。

【0027】

「抗体」という用語は、ErbB2またはErbB3に特異的に結合する、少なくとも1つの抗体由来の抗原結合部位(例えば、VH/VL領域またはFv)を含む抗体および抗体変異体を包含する。抗体は、抗体の既知の形態を包含する。例えば、抗体は、ヒト抗体、ヒト化抗体、二重特異性抗体、またはキメラ抗体であることができる。抗体は、Fab、Fab'2、scFv、SMIP、Affibody(登録商標)、nanobody、またはドメイン抗体であることもできる。抗体は、以下のアイソタイプ：IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgAsec、IgD、およびIgEのいずれかの抗体であることもできる。

【0028】

本明細書で使用される抗体変異体という用語は、抗体の性質を変化させる少なくとも1種のアミノ酸変異を含むように(例えば、変異、欠失、置換、非抗体部位への結合によって)改変されている天然抗体を意味する。例えば、半減期、エフェクター機能、および/または患者における抗体に対する免疫応答に影響する、多くのかかる改変が当技術分野で公知である。抗体変異体という用語は、少なくとも1つの抗体由来結合部位を含む人工ポ

10

20

30

40

50

リペプチド構築物も包含する。

【0029】

ラパチニブ（ラパチニブジトシレート）という用語は、EGFおよびHER2成長受容体経路を妨害する、二重チロシンキナーゼ阻害剤を意味する。それは、EGFR/HER2プロテインキナーゼドメインのATP結合性ポケットに結合し、リン酸化を防ぎ、続いてシグナルメカニズムを活性化することによって、受容体シグナルプロセスを阻害する。進行性または転移性の乳癌を有する患者であって、その腫瘍がHER2を過剰発現しており、かつアントラサイクリン、タキサン、およびトラスツズマブを含む事前の療法を受けている患者の治療について、ラパチニブとカペシタピンの併用が承認されている。また、HER2受容体を過剰発現しているホルモン受容体陽性転移性乳癌を有する、ホルモン療法が必要な閉経後の女性の治療について、ラパチニブとレトロゾールの併用が承認されている。ラパチニブは、商品名TYKERB（登録商標）で市販されている。

10

【0030】

パクリタキセルは、抗腫瘍活性を有する天然物である。この薬物は、ヨーロッパイイチイ（*Taxus baccata*）から半合成プロセスによって生成される。パクリタキセルの化学名は、(2R, 3S)-N-ベンゾイル-3-フェニルイソセリンとの(5, 20-エポキシ-1, 2, 4, 7, 10, 13-ヘキサヒドロキシタキサ-11-エン-9-オン4, 10-ジアセテート2-ベンゾエート13-エステルである。パクリタキセルは、商品名TAXOL（登録商標）で市販されている。アルブミン結合パクリタキセルまたはnab-パクリタキセルは、商品名ABRAXANE（登録商標）で市販されている。

20

【0031】

ドセタキセルという用語は、化学名1, 7, 10-トリヒドロキシ-9-オキソ-5, 20-エポキシタキサ-11-エン-2, 4, 13-トリイル4-アセテート2-ベンゾエート13-{(2R, 3S)-3-[tert-ブトキシカルボニル]アミノ}-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパノエート}を有する薬物を意味する。ドセタキセルは、タキソイドファミリーに属する抗腫瘍薬である。それは、イチイ植物の再生可能な針葉バイオマス（*needle biomass*）から抽出される前駆物質で開始される半合成によって製造される。ドセタキセルは、有糸分裂および静止期の細胞機能に必須である、細胞における微小管網状構造を破壊することによって作用する抗腫瘍薬である。ドセタキセルは、肺癌、卵巣癌、乳癌、頭頸部癌、および前立腺癌を有する患者を治療するために癌化学療法で使用される有糸分裂阻害剤である。ドセタキセルは微小管を安定化し、その結果、細胞分裂中の微小管の正常な崩壊が妨げられる。ドセタキセルは商品名TAXOTERE（登録商標）で市販されている。

30

【0032】

トラスツズマブという用語は、HER2受容体の細胞外セグメントのドメインに結合するヒト化モノクローナル抗体を意味する。その作用メカニズムは明らかではないが、トラスツズマブで処置した細胞は、細胞周期のG1期中に停止を受け、細胞増殖が低減される。トラスツズマブの効果の一部は、HER2の減少、ならびにそれによって引き起こされる、受容体の二量体化および下流のPI3Kカスケードを通るシグナル伝達の妨害によって誘発されることが示唆されている。さらに、トラスツズマブは、抗血管形成因子の誘発と血管形成促進因子の抑制の両方によって血管形成を抑制する。症状発現前のデータからも、トラスツズマブなどの抗体が、細胞に結合した場合に抗体依存性細胞介在性細胞障害作用を誘発することも示されている。トラスツズマブ治療はHER2+乳癌に対処する標準法であるが、生体外（*in vitro*）研究から、抗HER2モノクローナル抗体が、HER2受容体を過剰発現している、卵巣、胃、およびNSCLC細胞株の増殖を抑制することが示されている。したがって、抗HER2モノクローナル抗体は、これらのまたは他のヒトの癌腫を呈する患者において重要な治療上の意義を有し得る。トラスツズマブは、商品名HERCEPTIN（登録商標）で販売されている。

40

【0033】

50

I I . 二重特異性抗 E r b B 2 / 抗 E r b B 3 抗体

s c F v H S A コンジュゲートである多くの二重特異性抗 E r b B 2 / 抗 E r b B 3 抗体が、同時係属中の米国特許出願公開第 2 0 1 1 - 0 0 5 9 0 7 6 号明細書および米国特許出願公開第 2 0 1 2 - 0 0 3 2 2 1 号明細書および国際公開第 2 0 0 9 / 1 2 6 9 2 0 号パンフレットおよび国際公開第 2 0 1 0 / 0 5 9 3 1 5 号パンフレットに記載されており、そのそれぞれの全体が参照により本明細書に組み込まれ、そのそれぞれに、M M - 1 1 1 (B 2 B 3 - 1 と呼ばれる)、ならびに、s c F v H S A コンジュゲートでありかつ本明細書で提供される方法および組成物において使用するのに適した他の二重特異性抗 E r b B 2 / 抗 E r b B 3 抗体、例えば A 5 - H S A - M L 3 . 9、M L 3 . 9 - H S A - A 5、A 5 - H S A - B 1 D 2、B 1 D 2 - H S A - A 5、B 1 2 - H S A - B 1 D 2、B 1 D 2 - H S A - B 1 2、A 5 - H S A - F 5 B 6 H 2、F 5 B 6 H 2 - H S A - A 5、H 3 - H S A - F 5 B 6 H 2、F 5 B 6 H 2 - H S A - H 3、F 4 - H S A - F 5 B 6 H 2、F 5 B 6 H 2 - H S A - F 4、B 1 D 2 - H S A - H 3、および H 3 - H S A - B 1 D 2 の成分などが開示されている。参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第 7, 3 3 2, 5 8 0 号明細書および米国特許第 7, 3 3 2, 5 8 5 号明細書に、他の適切な二重特異性抗 E r b B 2 / 抗 E r b B 3 抗体が開示および特許請求されている。

10

【 0 0 3 4 】

二重特異性抗 E r b B 2 / 抗 E r b B 3 抗体 (例えば、M M - 1 1 1) は、悪性腫瘍を除去するための外科的介入または放射線治療の前 (例えば、術前補助療法) に、外科的介入または放射線治療と同時に、外科的介入または放射線治療の後 (例えば、補助的療法) に、他の治療薬 (例えば、シスプラチン、カペシタビン、ラパチニブ、トラスツズマブ、ドセタキセル、パクリタキセル、または n a b - パクリタキセル) と同時投与され得る。

20

【 0 0 3 5 】

I I I . 医薬組成物

患者への投与に適した医薬組成物は好ましくは、静脈内投与用の液状である。

【 0 0 3 6 】

一般に、組成物は通常、薬学的に許容される担体を含む。本明細書で使用される「薬学的に許容される」という用語は、動物、特にヒトにおける使用に関して、米国薬局方に記載の政府規制官庁、または公認の別の薬局方によって認可されていることを意味する。「担体」という用語は、化合物がそれと共に投与される、希釈剤、補助剤、賦形剤、またはビヒクルを意味する。かかる薬剤担体は、水およびオイルなどの滅菌液体、例えば、石油、動物由来、植物由来または合成の液体、例えばラッカセイ油、ダイズ油、鉱油、ゴマ油等であり得る。水または生理食塩水ならびにブドウ糖およびグリセロールの水溶液が、特に注射用溶液 (例えば、二重特異性抗 E r b B 2 / 抗 E r b B 3 抗体ならびに別の治療薬ならびにラパチニブ、パクリタキセル、ドセタキセル、および / またはトラスツズマブのうち 1 種または複数種を含む) に担体として用いられる。非経口投与用の液体組成物は、注射または持続注入による投与用に配合することができる。注射または注入による投与経路としては、静脈内、腹腔内、筋肉内、髄腔内および皮下投与が挙げられる。一実施形態において、抗 E r b B 2 / 抗 E r b B 3 抗体ならびにパクリタキセルおよびトラスツズマブの組み合わせのいずれか、または、抗 E r b B 2 / 抗 E r b B 3 抗体ならびにドセタキセルおよびトラスツズマブの組み合わせが静脈内投与される (例えば、1 時間にわたって別々に、または共に) 。

30

40

【 0 0 3 7 】

M M - 1 1 1 は、2 0 m M L - ヒスチジン塩酸塩、1 5 0 m M 塩化ナトリウム (p H 6 . 5) を含む滅菌水溶液中に 2 5 m g / m l M M - 1 1 1 (例えば、約 1 m g / m l ~ 約 1 0 0 m g / m l) を含有する配合物として調製され得、2 ~ 8 で保存される。

【 0 0 3 8 】

好ましくは、投与前に M M - 1 1 1 を室温にし、M M - 1 1 1 の容器 (例えば、バイアル) は振盪しない。M M - 1 1 1 の適切な量を容器から取り出し、0 . 9 % 生理食塩水 2 5 0 m L 中に希釈し、低タンパク質結合性インラインフィルター (好ましくは、0 . 2 2

50

μmフィルター)を使用して注入として投与される。

【0039】

MM-111は、最初に約90分間にわたって投与される(最初の投与)。注入反応がない場合は、後続の用量が約60分間にわたって投与される。

【0040】

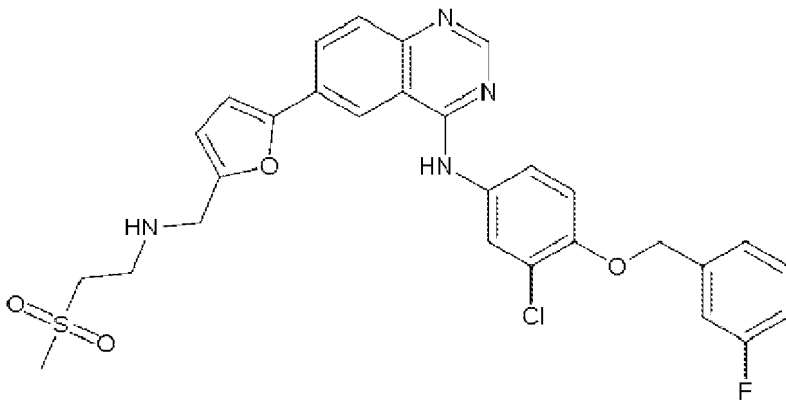
投与サイクル開始時の患者の体重が、サイクルを通して使用される用量を計算するために使用される。患者の体重が10%を超えて変化した場合、この変化を反映するために新たな総用量が計算される。

【0041】

ラパチニブジトシレート(TYKERB(登録商標), GSK)は、乳癌および他の固形腫瘍の経口で有効な薬物である。250mg錠剤で入手可能であり、そのバイオアベイラビリティは摂食量に伴って増加する。

【0042】

ラパチニブは以下の構造式を有する。



【0043】

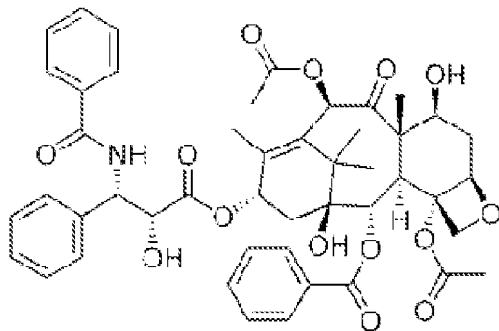
ラパチニブは化学式 $C_{29}H_{26}ClFN_4O_4S$ を有する。

【0044】

パクリタキセル注入(USP)は、透明な無色~わずかに黄色の粘性溶液である。静脈内注入前に適切な非経口的液体で希釈されることが意図される非水溶液として供給されている。パクリタキセルは、30mg(5mL)、100mg(16.7mL)、および300mg(50mL)の多用量バイアルで入手可能である。滅菌された非発熱性溶液は、1mLあたり、パクリタキセル6mg、ポリオキシ35ヒマシ油527mg、NF1および49.7%(v/v)無水アルコール(USP)を含有する。

【0045】

パクリタキセルは以下の構造式を有する。



【0046】

パクリタキセルは、分子式 $C_{47}H_{51}NO_{14}$ および分子量853.9を有する、白色~オフホワイトの結晶質粉末である。高親油性であり、水に不溶性であり、約216~217で融解する。

【0047】

10

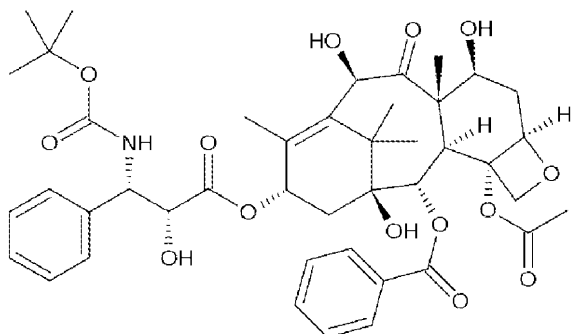
20

30

40

50

ドセタキセルは、ポリソルベート 80 中の濃縮無水ドセタキセルの、20 mg および 80 mg TAXOTERE (登録商標) 単回投与バイアルで利用可能な活性成分である。ドセタキセルは以下の構造式を有する。



10

【0048】

ドセタキセルは、分子式 $C_{43}H_{53}NO_{14}$ および分子量 807.8 を有する白色粉末である。ドセタキセルは、その化学構造における 2 つの位置でパクリタキセルと異なる。パクリタキセルは酢酸エステルを有するのに対して、ドセタキセルは炭素 10 上にヒドロキシル官能基を有し、パクリタキセルのベンジルアミドの代わりに tert-ブチルカルバミン酸エステルがフェニルプロピオン酸側鎖上に存在する。その炭素 10 官能基の変化によって、ドセタキセルはパクリタキセルよりも水溶性が高くなる。

20

【0049】

タキサンで処置した患者に過敏反応が起こり得る (例えば、発熱、顔面紅潮、悪寒、息切れ、または蕁麻疹)。治療を必要とする呼吸困難および低血圧、血管性浮腫、および全身性蕁麻疹を特徴とする、アナフィラキシーおよび重篤な過敏反応は、臨床試験においてパクリタキセルを投与した患者の 2 ~ 4 % に起こっている。一部の実施形態において、コルチコステロイド、ジフェンヒドラミン、および H₂ アンタゴニストでの前処置レジメンが患者に施される。

30

【0050】

トラスツズマブは、ErbB2 / HER2 受容体を標的化するヒト化モノクローナル抗体である。トラスツズマブは、HER2 過剰発現性の乳癌、HER2 過剰発現性の転移性胃癌または胃食道接合部腺癌に対して認可されている。トラスツズマブは、商品名 HERCEPTIN (登録商標) で市販されている。

40

【0051】

IV. 患者母集団

HER2 に対して陽性である (HER2+)、組織学的または細胞学的に確認された進行性癌を有する患者を治療するための有効な方法が、本明細書において提供される。HER2+ 癌は、腫瘍細胞が HER2 を過剰発現している癌である。HER2 を過剰発現している腫瘍は、免疫組織化学によって (例えば、HERCEPTEST (登録商標) によって) HER2 「3+」または HER2 「2+」である、または蛍光インサイチュハイブリダイゼーション法によって遺伝子増幅陽性 (FISH+) であると同定されている腫瘍である。一部の実施形態において、腫瘍は、免疫組織化学によって決定した場合には HER2+ であるが、FISH によって決定した場合には HER2 に対して陰性であり得る。FISH の結果が利用できない場合には、発色インサイチュハイブリダイゼーション法 (CISH) も使用することができる。処置前、処置中または処置後に、上述の臨床的特性のうちの 1 つまたは複数のために、患者を試験または選択することができる。

50

【0052】

V. 併用療法

本明細書において提供される二重特異性抗 ErbB2 / 抗 ErbB3 抗体は、HER2 陽性固形腫瘍を有する対象における改善をもたらすために、ラパチニブ、パクリタキセル、およびトラスツズマブの組み合わせのいずれか、またはドセタキセルおよびトラスツズマブの組み合わせと併せて、共に補助的に投与される。一実施形態において、二重特異性

50

抗 E r b B 2 / 抗 E r b B 3 抗体は、配列番号：1 に記載のアミノ酸配列を有する抗体である。

【0053】

本明細書で使用される、補助的投与または併用投与（同時投与）は、同一または異なる剤形の化合物の同時投与、または化合物の別々の投与（例えば、逐次投与）を含む。例えば、抗体は、パクリタキセルと共に同時に投与することができ、抗体とパクリタキセルの両方が合わせて配合される。あるいは、抗体は、ラパチニブ、パクリタキセル、ドセタキセル、およびトラスツズマブの1種または複数種と併せて投与することができ、抗体と他の1種または複数種の治療薬は、個々の投与のために配合され、同時または逐次的に投与される。例えば、ラパチニブ、パクリタキセル、およびトラスツズマブは、抗体の投与前に投与することもできるし、またはその逆もまた可能である。かかる同時投与または逐次投与では好ましくは、MM-111と、ラパチニブ、パクリタキセル、ドセタキセル、および/またはトラスツズマブのうちの1種または複数種とが、処置される患者に同時に存在する結果となる。

10

【0054】

別の実施形態において、二重特異性抗 E r b B 2 / 抗 E r b B 3 抗体は、静脈内投与用に配合される。特定の実施形態において、二重特異性抗 E r b B 2 / 抗 E r b B 3 抗体は、40 mg / kg、30 mg / kg、20 mg / kg、15 mg / kg、12 mg / kg、10 mg / kg、および/または5 mg / kg から選択される用量で投与される。一実施形態において、抗体の用量は時間の経過にしたがって変更される。例えば、抗体は、最初は高用量で投与されて時間の経過にしたがって低減されてもよく、例えば、用量40 mg / kg が用量35 mg / kg に低減されてもよいし、または用量20 mg / kg が用量15 mg / kg に低減されてもよい。別の実施形態において、抗体は、最初は低用量で投与されて時間の経過にしたがって増加される。

20

【0055】

VI. 治療プロトコル

適切な治療プロトコルは、例えば、患者（つまり、ヒト対象）が、1日用量の（A）ラパチニブ（食物を摂取して1時間以内に経口（PO）で約750または約1000 mg）；1週間用量の（B）パクリタキセル（60分間にわたって静脈内注入によって）を用量約80 mg / m²で；1週間用量の（C）トラスツズマブ（90分間のICによって）を最初の一週間は負荷投与量4 mg / kgで、その後は維持投与量2 mg / kgで；1週間用量の（D）二重特異性抗 E r b B 2 / 抗 E r b B 3 抗体（最初の1週間は90分間にわたって、その後は60分間にわたって静脈内注入によって）を開始用量約20 mg / kgで；投与を受けるプロトコルを含む。別の例示的な治療プロトコルは、患者が3週間ごとに、（A）ドセタキセルを用量約75 mg / m²で（60分間にわたって静脈内注入によって）；（B）トラスツズマブ（最初の静脈内注入では90分間にわたって負荷投与量約8 mg / kgで、その後は60分間にわたって約6 mg / kgの注入）；および（C）二重特異性抗 E r b B 2 / 抗 E r b B 3 抗体（最初の週に開始用量約30 mg / kgにて90分間にわたって静脈内注入し、その後は60分間にわたる注入によって）の投与を受けるプロトコルである。

30

40

【0056】

別の実施形態において、投与される二重特異性抗 E r b B 2 / 抗 E r b B 3 抗体の量は、各投与について一定である。別の実施形態において、投与される抗体の量は、各投与によって異なる。例えば、抗体の維持（または後続（follow-on））投与量は、最初に投与される負荷投与量よりも多いかまたは同じであり得る。別の実施形態において、抗体の維持投与量は、負荷投与量よりも少ないかまたは同じであり得る。

【0057】

一実施形態において、二重特異性抗 E r b B 2 / 抗 E r b B 3 抗体は、少なくとも1サイクルの二重特異性抗 E r b B 2 / 抗 E r b B 3 抗体併用療法の前に、単独療法として投与される。

50

【 0 0 5 8 】

V I I . 結 果

治療法に対する反応は以下を含み得る：

病理的完全奏効（pCR）：最初の全身的治療後の乳房およびリンパ節における浸潤癌がない状態；

完全奏効（CR）：すべての標的病変の消失。病理学的なリンパ節（標的であろうと、非標的であろうと）の短軸が＜10mmに減少；

部分奏効（PR）：ベースライン径和を基準とすると、標的病変の寸法の合計の少なくとも30%が減少；

安定（SD）：研究中の最小の径和を基準として、部分奏効を認定するのに十分な縮小も、進行性疾患を認定するのに十分な増加もない；あるいは

一方で、非CR/非PDは、1つまたは複数の非標的病変の存続および/または正常範囲を超える腫瘍マーカーレベルの維持を意味する。

10

【 0 0 5 9 】

進行（PD）は、研究中の最小の径和を基準として、標的病変の寸法の合計が少なくとも20%増加することを意味する（それが研究中の最小である場合には、これはベースライン径和を含む）。20%の相対的な増加に加えて、その和は、5mmの絶対的増加も示さなければならない。1つまたは複数の新たな病変の出現も、進行とみなされる。

【 0 0 6 0 】

例示的な結果において、本明細書に開示される方法に従って処置された患者は、乳癌の少なくとも1つの兆候の改善が得られる。

20

【 0 0 6 1 】

一実施形態において、そのように処置された患者は、pCR、CR、PR、またはSDを示す。

【 0 0 6 2 】

別の実施形態において、そのように処置された患者は、腫瘍の縮小および/または成長速度の低下、つまり腫瘍成長の抑制を経験する。別の実施形態において、不要な細胞増殖が低減または抑制される。さらに別の実施形態において、癌細胞数が低減される；腫瘍サイズが縮小される；周辺臓器への癌細胞浸潤が抑制され、遅れ、減速し、かつ停止される；腫瘍の転移が遅くなり、抑制される；腫瘍成長が抑制される；腫瘍の再発が予防されるかまたは遅くなる；癌に伴う症状の1つまたは複数がある程度まで軽減される；のうちの1つまたは複数が起こり得る。

30

【 0 0 6 3 】

他の実施形態において、かかる改善は、測定可能な腫瘍病変の量の減少および/またはサイズの縮小によって測定される。測定可能な病変は、少なくとも1つの寸法（最長径が記録される）について正確に測定することができる病変として定義され、CTスキャン（CTスキャンのスライス厚5mm以下）による場合は10mm以上であり、臨床検査による場合はカリパス測定10mmであり、または胸部X線による場合は20mm超である。非標的病変（例えば、病理学的なリンパ節）のサイズも、改善に関して測定することができる。一実施形態において、病変は、胸部X線またはCTもしくはMRIフィルム上で測定することができる。

40

【 0 0 6 4 】

他の実施形態において、治療に対する奏効性を、細胞学または組織学を用いて評価することができる。測定可能な腫瘍が奏効または安定の基準を満たしている場合には、治療中に出現するかまたは悪化する滲出液の腫瘍性起源を細胞学的に確認することは、奏効または安定（滲出液は治療の副作用であり得る）と進行とを区別するとみなすことができる。

【 0 0 6 5 】

一部の実施形態において、本発明に記載の方法に従って、有効量の二重特異性抗ErB2/抗ErB3抗体と、ラパチニブ、パクリタキセルおよびトラスツズマブの組み合わせのいずれか、またはドセタキセルおよびトラスツズマブの組み合わせとを投与するこ

50

とによって、乳房腫瘍サイズの縮小、時間の経過にしたがって現れる転移性病変の数の低減、完全寛解、部分寛解、安定、全奏効率の向上、または病理的完全奏効からなる群より選択される少なくとも1つの治療効果が得られる。一部の実施形態において、提供される治療方法は、ラパチニブ、パクリタキセルおよびトラスツズマブの組み合わせのいずれか、またはドセタキセルおよびトラスツズマブの組み合わせによって達成されるよりも優れた、比較に値する臨床的利益率（ $CBR = CR + PR + 6$ ヶ月以上のSD）をもたらす。他の実施形態において、臨床的利益率の向上は、MM-111の非存在下での、ラパチニブ、パクリタキセルおよびトラスツズマブの組み合わせのいずれか、またはドセタキセルおよびトラスツズマブの組み合わせと比較して、約20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%またはそれを超える。

10

【0066】

VIII. キットおよび単位剤形

上記の方法で使用するために適合された治療有効量で、MM-111などの二重特異性抗ErB2/抗ErB3抗体と、薬学的に許容される担体とを含有する医薬組成物を含むキットも提供される。このキットは、癌を有する患者に投与するために当該キットに含まれている組成物を実施者（例えば、医師、看護師、または患者）が投与することを可能にする説明書（例えば、投与スケジュールを含む）も任意で含有し得る。一実施形態において、そのキットはさらに、パクリタキセル、ラパチニブ、ドセタキセル、およびトラスツズマブのうち1種または複数種を含む。一実施形態において、そのキットは、20mMヒスチジン、150mM塩化ナトリウム（pH6.5）中に、濃度25mg/mlのMM-111を10.1mL含有する使い捨て滅菌バイアルにおけるMM-111を含む。別の実施形態において、そのキットはシリンジを含む。別の実施形態において、そのキットは、低タンパク質結合性0.22μmインラインフィルターを含む。

20

【0067】

任意で、そのキットは、上記で提供される方法に従って単回投与するための、有効量の抗体（例えば、MM-111）を含有する単回投与用医薬組成物の複数のパッケージを含む。任意で、医薬組成物を投与するのに必要な装置または器具が、キットに含まれ得る。例えば、キットは、上記の方法で投与するために指定される用量（mg/kg）の約100倍の量のMM-111を含有する、1つまたは複数の予め充填されたシリンジを提供し得る。任意で、そのキットはさらに、パクリタキセル、ラパチニブ、ドセタキセル、および/またはトラスツズマブのうち1種または複数種を、投与に望ましい単位剤形（例えば、パクリタキセル、ラパチニブ、ドセタキセル、および/またはトラスツズマブの製造元によって供給されている単位剤形）で含み得る。

30

【0068】

以下の実施例は単なる例証であり、本発明の開示内容を読めば、当業者には多くの変形形態および同等物が明らかであるため、この開示内容の範囲を制限するものと決して解釈すべきではない。

【実施例】

【0069】

ヒトにおける臨床試験：研究デザイン

一実施形態において、ヒト臨床試験研究は、以下の処置：シスプラチン、カペシタビン、およびトラスツズマブ、ラパチニブおよびトラスツズマブ、パクリタキセルおよびトラスツズマブ；ラパチニブ、パクリタキセルおよびトラスツズマブ；またはドセタキセルおよびトラスツズマブのうち1つと併用したアドオンデザインでのMM-111の非盲検、多施設、用量漸増研究である。MM-111および併用処置は、以下の実施例に記載のサイクルで施される。用量制限毒性（DLT）評価および用量漸増決定のための安全性評価期間は、1完全サイクル（3週サイクルに対しては21日、4週サイクルに対しては28日）である。

40

【0070】

以前に標準療法に失敗している、HER2+固形腫瘍タイプを有する患者が登録され得

50

る。この研究は、標準的な3 + 3デザインである。以下の実施例1（ラパチニブ、トラスツズマブおよびパクリタキセル）に記載のレジメンについては、MM - 1 1 1の開始用量は20 mg / kgであり、MM - 1 1 1は週1回投与される。以下の実施例2（ドセタキセルおよびトラスツズマブ）に記載のレジメンについては、MM - 1 1 1開始用量は30 mg / kgであり、MM - 1 1 1は3週間ごとに投与される。患者3名のうち1名においてサイクル中にDLTが確認された場合には、コホートは患者6名に拡大される。その用量で第2のDLTが確認された場合には、前回の用量レベルが最大耐量（MTD）であると決定される；しかしながら、中間の用量レベルが評価され得る。第2のDLTがない場合には、投与は、MM - 1 1 1の後続の用量レベルに進み、各併用療法に対して指定される最高用量レベルまで併用レジメンを進める。患者が最高用量レベルで過剰な毒性を経験した場合、患者はそれより低い用量のMM - 1 1 1の投与を受ける（例えば、20 15 mg / kg）。薬剤を共に最初に投与する前および後に、評価スケジュールに記載のように血液が採取され、他の処置と併用されたMM - 1 1 1のPKが決定される。

10

【0071】

実施例1：ラパチニブ、パクリタキセル、トラスツズマブおよびMM - 1 1 1での処置

ラパチニブおよびトラスツズマブは、個々の薬剤と比較すると相乗作用を発揮することが示されている（Blackwell et al., 2010）。トラスツズマブとパクリタキセルの組み合わせは、HER2陽性乳癌患者における有効な療法である。最近では、Baselgらによって、患者を3群にランダム化して、（1）ラパチニブ単独1500 mgを経口で毎日（N = 154）または（2）負荷投与量4 mg / kgおよび維持投与量2 mg / kgのトラスツズマブ（N = 149）または（3）ラパチニブ（1000 mg）とトラスツズマブの組み合わせ（N = 152）のいずれかを6週間投与する術前補助療法の研究結果が報告された。その後、患者は、さらに12週間、パクリタキセル80 mg / m²と併せて同じ処置を毎週受けた。この第III相研究（NeoALTTO）のプライマリー・エンドポイントは病理的完全奏効率（pCR）であった。

20

【0072】

pCR率は、ラパチニブおよびトラスツズマブが投与された群（患者152名のうち78名[51.3%；95%CI 43.1~59.5]）の方が、トラスツズマブのみを投与した群（患者149名のうち44名[29.5%；22.4~37.5]）よりも有意に高かった（差21.1%、9.1~34.2、p = 0.0001）。ラパチニブ群（患者154名のうち38名[24.7%、18.1~32.3]）とトラスツズマブ群との間にpCRの有意な差はなかった（差-4.8%、-17.6~8.2、p = 0.34）。大きな心機能不全は起こらなかった。グレード3の下痢の頻度は、トラスツズマブ単独（3名[2.0%]）よりも、ラパチニブ（患者36名[23.4%]）およびラパチニブ+トラスツズマブ（32名[21.1%]）の方が高かった。トラスツズマブ+ラパチニブ群では、このためプロトコルを修正し、ラパチニブの用量を750 mgに下げた。同様に、グレード3の肝酵素変化が、トラスツズマブ（11名[7.4%]）よりも、ラパチニブ（27名[17.5%]）およびラパチニブ+トラスツズマブ（15名[9.9%]）で高頻度であった。

30

【0073】

要約すると、ラパチニブ、トラスツズマブおよびパクリタキセル療法は有効でありかつかなり忍容性がよい。前臨床的に、MM - 1 1 1は、個々の薬剤としても併用しても、これらすべての3種の薬物（ラパチニブ、トラスツズマブ、パクリタキセル）に相加的である。今日まで、これらの組み合わせで毒性が重なるという証拠は全くなく（上記のNeoALTTOデータによって実証された）、したがって薬物4種の併用の安全性および有効性を評価することに強い関心がある。

40

【0074】

治療レジメン：ラパチニブ、パクリタキセル、およびトラスツズマブ+MM - 1 1 1

ラパチニブ+トラスツズマブ+パクリタキセル+MM - 1 1 1のレジメンは、4週間の治療サイクルに従う。この抗癌療法は、以下の順序で施される：

50

1) ラパチニブ 2) パクリタキセル 3) トラスツズマブおよび 4) MM - 1 1 1。

【 0 0 7 5 】

レベル	ラパチニブ (mg) ^a	パクリタキセル (mg/m ²) ^b	トラスツズマブ (mg/kg) ^c	MM-111 (mg/kg) ^d
-2	750	80	2	5
-1	750	80	2	10
1	750	80	2	20
2 ^e	1000	80	2	20

a 250mg錠剤が、食物摂取から1時間以内に毎日経口摂取され、注入日には注入が行われる直前に摂取される。

10

b パクリタキセルは、静脈内注入で80mg/m²にて毎週60分間にわたって投与される。その注入は、パクリタキセルの添付文書および施設ガイドラインに指示される通りに調製される。パクリタキセルが投与されるすべての患者が、地方施設ガイドラインに従って前投薬される。

c トラスツツマブの初回用量は、静脈内注入によって90分間にわたって投与される負荷投与量4mg/kgであり、続いて30分間にわたる2mg/kgの投与が毎週行われる。

d 初回用量のMM - 1 1 1が90分間にわたって投与され、その後、注入関連反応がない場合は、60分間にわたる投与が毎週行われる。

e 先の用量レベルからの安全性およびPKデータの評価に基づいて、レベル2が登録され得る。

20

【 0 0 7 6 】

パクリタキセルの投与は、サイクル1の1日目に初回用量で開始される。その注入は、パクリタキセルの添付文書で指示されるとおりに調製される。パクリタキセルが投与されるすべての患者が地方施設ガイドラインに従って前投薬されるべきである。さらに、治療の詳細および用量の変更、部位についても、その制度ガイドラインが参照される。

【 0 0 7 7 】

このレジメンでの治療は、疾患の進行、容認できない毒性、または同意の撤回まで続けられる。しかしながら、組み合わせ内の1種類の薬物に毒性が限定される場合（例えば、パクリタキセルが原因で神経障害が起こる場合）、治療は、進行まで残りの薬剤で続けられる。

30

【 0 0 7 8 】

以下の有害事象（AE）は、ラパチニブとトラスツズマブの組み合わせで比較的一般的であり、予想されるものである。その組み合わせに関連するグレード3の事象には、下痢（17%）、疲労（11%）、および発疹（6%）が含まれる。以下のAE：注入反応および血液毒性は、ラパチニブ、トラスツズマブおよびパクリタキセルの組み合わせで比較的一般的であり、予想されるものである。

【 0 0 7 9 】

この組み合わせに関して、関連性基準が少なくとも「起こり得る（probable）」または「確定的（definite）」または「不明（unknown）」である場合、および疾患の進行に関連しない場合には、以下の有害事象は、サイクル1の間に起こった場合にDLTとみなされる。

40

7日超のグレード4の好中球減少、または38.5以上の発熱を合併するグレード3もしくは4の好中球減少（つまり、熱性好中球減少）および/または確認された感染症；
グレード3もしくは4の血小板減少および/または7日超の貧血、あるいは出血を合併するグレード3もしくは4の血小板減少；

グレード3または4の非血液毒性（2週間未満の疲労/無力症を除いて、最適な制吐薬の非存在下での食欲不振、悪心/嘔吐、最適な下痢止め薬の非存在下での下痢、アルカリホスファターゼの変化、または脱毛症）；

MM - 1 1 1に関連するグレード3または4の注入反応；

50

2週間を超えて続くグレード3または4の発疹；

薬物関連毒性のため、最初の治療サイクルにわたり計画された4回のMM-111投薬すべての送達不能；

MM-111投与に直接起因し得るグレード3または4の注入反応。

【0080】

以下は用量を制限するものとみなされない：

パクリタキセル投与が原因のグレード3または4の注入反応；

トランスアミナーゼ、総ビリルビン、またはアルカリホスファターゼレベルのグレード3の上昇。

【0081】

ラパチニブおよびトラスツズマブは、心機能不全にも関連していた。心機能不全に対するDLTは、NCI CTCAE version 4.0によるグレード2より上か、またはLVEFが施設基準値下限 (institution's LLN) 未満に低下した患者における心不全を含む。

【0082】

患者は、1) 血清総ビリルビン $1.5 \times$ 正常値上限 (ULN)、2) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、およびアルカリホスファターゼ $2.5 \times$ ULN (肝臓転移が存在する場合、 $5 \times$ ULNは容認される) によって証明される、適切な肝機能を持っていないなければならない。

【0083】

MM-111の、明らかにレジメンに関連しかつ予想されない任意の他の毒性は、サイクル1におけるDLTのカテゴリーに割り当てる前に、研究者、メディカルモニターおよびスポンサーの間で検討される。DLTを経験した患者が、MM-111での治療から臨床的な利益も得られているという証拠がある場合には、研究者、メディカルモニターおよびスポンサーは、その症例の詳細を評価する。共通見解が、患者にとって連続治療が得策であると判断された場合には、次に低い容量レベルで研究が続けられる。

【0084】

実施例2：ドセタキセルおよびトラスツズマブ+MM-111での治療

前臨床的に、ドセタキセルとMM-111の組み合わせは、有効性の観点から付加的である。かかるレジメンにMM-111を加えると、ErbB3の抑制によって、HERに対する治療法および腫瘍の再増殖に対する耐性が防止され得、仮説上は、効果的なレジメンの有効性が増強され得る。

【0085】

現在のマルチアーム研究において、MM-111は、毎週投与されるタキサン (パクリタキセル) およびトラスツズマブと併用されており、今日までのところ忍容性がよい。パクリタキセル、トラスツズマブおよびMM-111の毒性が重複しているという証拠はない。トラスツズマブと併用される3週のドセタキセルレジメンと、トラスツズマブと併用される毎週のパクリタキセルレジメンのどちらも、HER2陽性乳癌に対して認可されている (FDA; HERCEPTIN (登録商標) [トラスツズマブ] U.S. Package Insert 2010)。最終的に、ドセタキセル、トラスツズマブおよびMM-111で構成される3週間ごとのレジメンを開発することが目的である。かかるレジメンは、HER2陽性疾患で使用される、タキサンとトラスツズマブの標準的な組み合わせ (3週間ごと) に加える場合のMM-111の役割を評価するのに有用であるだろう。

【0086】

ドセタキセル、トラスツズマブおよびパーツズマブの組み合わせは、CLEOPATRA研究のレポート (Baselga, New England Journal 2011) に従って、可能性のある認可についての審査を受けている。その研究では、ドセタキセルおよびトラスツズマブを単独で使用した場合と比較して、この組み合わせによって、転移性HER2陽性乳癌を有する患者において最先端の設定にて無増悪生存期間が6ヶ月向上した。この3つ組のレジメンは、ネオアジュバント設定においても評価され、Neo

10

20

30

40

50

sphere 研究 (Gianni et al, Lancet 2012) におけるドセタキセルおよびトラスツズマブと比較された。3つ組 (パーツズマブおよびトラスツズマブ+ドセタキセル) で処置された患者 (45.8% [95%CI 36.1~55.7]) は、トラスツズマブ+ドセタキセルを投与された患者と比較して有意に向上した pCR を有した (29.0% [20.6~38.5]; p=0.0141)。パーツズマブ+ドセタキセルを投与された女性 (24.0% [15.8~33.7]) は、パーツズマブおよびトラスツズマブを投与された女性 (16.8% [10.3~25.3]) と同程度の pCR を有した。これは、認可された場合には HER2 陽性乳癌患者の治療の新規な標準となり得る。3週間に1回の MM-111 のレジメンが、上記の CLEOPATRA 研究に記載のパーツズマブをベースとするレジメンに対するベンチマークを行うのに有用であるだろう。

【0087】

治療レジメン：ドセタキセル、トラスツズマブ+MM-111

ドセタキセルおよびトラスツズマブおよび MM-111 による治療のレジメンは、3週治療サイクルに従う。この抗癌療法は、以下の順序で行われる：1) ドセタキセル、2) トラスツズマブ、および 3) MM-111。

【0088】

レベル	ドセタキセル (mg/m ²) ^a	トラスツズマブ (mg/kg) ^b	MM-111 (mg/kg) ^c
-2	75	6	15
-1	75	6	20
1	75	6	30
2	75	6	40

a ドセタキセルの投与は、サイクル1の1日目に初回用量で開始するべきであり、3週間ごとに60分間にわたって静脈内注入で投与される。その注入は、ドセタキセルの添付文書および施設ガイドラインに指示される通りに調製される。ドセタキセルが投与されるすべての患者は、地方施設ガイドラインに従って前投薬されるべきである。

b トラスツズマブの初回用量は、静脈内注入によって90分間にわたって投与される負荷投与量8mg/kgであり、続いて60分間にわたる6mg/kgの投与が3週間ごとに行われる。

c 初回用量の MM-111 が90分間にわたって投与され、その後、注入関連反応がない場合は、60分間にわたる投与が3週行われる。

【0089】

ドセタキセルの3週サイクルが6回まで行われる。その他には、疾患の進行、容認できない毒性、または同意の撤回まで、ドセタキセルでの治療の続行は研究責任者 (PI) の自由裁量に従う。MM-111 およびトラスツズマブでの治療は、疾患の進行、容認できない毒性、または同意の撤回まで続けられる。

【0090】

G-CSF の予防的使用は、研究治療を受けている間にグレード3もしくは4の好中球減少または好中球減少性発熱のうち少なくとも1つのエピソードを有する患者にのみ許可される。

【0091】

注入反応、体液貯留および血液毒性は、ドセタキセルでは一般的である。

【0092】

この組み合わせに関して、関連性基準が少なくとも「起こり得る」または「確定的」または「不明」である場合、および疾患の進行に関連しない場合には、以下の有害事象は、サイクル1の間に起こった場合にDLTとみなされる。

グレード3もしくは4の血小板減少および/または7日超の貧血、あるいは出血を合併するグレード3もしくは4の血小板減少；

7日超のグレード4の好中球減少、または38.5 以上の発熱を合併するグレード3

10

20

30

40

50

もしくは4の好中球減少(つまり、熱性好中球減少)および/または記述される感染症；
任意のグレード3または4の非血液毒性(2週間未満の疲労/無力症を除いて、最適な
制吐薬の非存在下での食欲不振、悪心/嘔吐、最適な下痢止め薬の非存在下での下痢、ア
ルカリホスファターゼの変化、または脱毛症)；

MM-111投与に直接起因し得るグレード3または4の注入反応。

【0093】

心機能不全に対するDLTは、NCI CTCAE (version 4.0)グレード
2以上である心不全、またはLVEFが施設基準値下限未満に低下した患者における心不
全を含む。

【0094】

以下は用量を制限するものとみなされない：

ドセタキセル投与が原因のグレード3または4の注入反応

トランスアミナーゼ、総ビリルビン、またはアルカリホスファターゼレベルのグレード
3の上昇。

【0095】

患者は、付随的に上昇した場合、1)正常範囲内の血清ビリルビン、ならびに1.5×
ULN未満のASTおよび/またはALT、ならびに2.5×ULN未満のアルカリホス
ファターゼによって証明される適切な肝機能を有していなければならない。

【0096】

サイクル1におけるDLTのカテゴリーに割り当てる前に、研究者、メディカルモニタ
ーおよびスポンサーの間で任意の他の毒性が検討される。DLTを経験した患者が、MM
-111での治療から臨床的な利益も得られているという証拠がある場合には、研究者、
メディカルモニターおよびスポンサーは、その症例の詳細を評価する。共通見解が、患者
にとって連続治療が得策であると判断された場合には、次に低い容量レベルにて患者で研
究が続けられる。

【0097】

ドセタキセルおよびトラスツズマブが投与される患者については、顆粒球コロニー刺激
因(G-CSF)の使用が、好中球減少または好中球減少性発熱を有する患者を治療する
ために許可され、G-CSFの予防的使用は、以前に細胞毒性療法を受けてグレード3も
しくは4の好中球減少または好中球減少性発熱のうち少なくとも1つのエピソードの履歴
を有する患者のみに許される。

【0098】

実施例3：カペシタビン、シスプラチン、およびトラスツズマブ+MM-111での治療

HER2陽性癌(例えば、HER2²⁺またはHER2³⁺)を有する患者をMM
-111併用療法で治療する。一実施形態において、これまで未処置のHER2+転移性
胃癌またはGEJ癌を有する患者が、この研究のシスプラチン、カペシタビン、およびト
ラスツズマブ+MM-111アーム上に登録され得る。この研究は、標準的な3+3デザ
インである。一実施形態において、MM-111の初回量は10mg/kgである。一部
の実施形態において、初回用量のMM-111は5mg/mlであるが、他の実施形態で
は、MM-111は、例えば約500μg/mL~約5.0mg/mLの初回用量で投与
され得る。一部の実施形態において、カペシタビンの用量が、1000mg/m²から8
00mg/m²に低減される。

【0099】

この抗癌療法は、以下の順序で施される：1)カペシタビン、2)シスプラチン、3)
トラスツズマブ、および4)MM-111。

【0100】

10

20

30

40

レベル	シスプラチン (mg/m ²) ^a	カペシタピン (mg/m ²) ^b	トラスツズマブ (mg/kg) ^c	MM-111 (mg/kg) ^d
-1	80	1000	6	5
1	80	1000	6	10
2	80	1000	6	20

a 6サイクルの間、各3週間の1日目に静脈内注入により2時間にわたり投与される。シスプラチンを投与されるすべての患者が、添付文書および地方施設ガイドラインに従って前投薬されるべきである。

b 21日(3週)サイクルの14日間、一定時間に1日2回経口投与される。

c 静脈内注入によって、初回用量のトラスツズマブが負荷用量8mg/kgで90分間にわたって投与され、続いて3週間ごとに30~90分間にわたって6mg/kgで投与される。

d 初回用量のMM-111が90分間にわたって投与され、その後、注入関連反応がない場合は、毎週60分間にわたって投与される。

【0101】

実施例4：ラパチニブ+/-トラスツズマブ+MM-111での治療

このレジメンは4週間の治療サイクルに従う。この抗癌療法は、以下の順序で施される：1)ラパチニブ、2)トラスツズマブ、および3)MM-111。

【0102】

レベル	ラパチニブ (mg) ^a	トラスツズマブ (mg/kg) ^b	MM-111 (mg/kg) ^c
-1	1000	2	5
1	1000	2	10
2	1000	2	20
3 ^d	1250	0	20
4 ^{d,e}	1500	0	20

a 注入日の間、診療所において食物を摂取して1時間以内に250mg錠剤が毎日経口摂取される。

b トラスツズマブの初回用量は、静脈内注入によって90分間にわたって投与される負荷投与量4mg/kgであり、続いて2mg/kgで30分間にわたって毎週投与される。

c 初回用量のMM-111が、90分間にわたって投与され、その後、注入関連反応がない場合は、60分間にわたって毎週投与される。

d ホルモン受容体陽性である患者が、PI自由裁量にてレトロゾール2.5mgを毎日経口投与され得る。

e レベル-1~4からの安全性およびPKデータの評価に基づいて、レベル4が登録され得る

【0103】

実施例5：MM-111のアミノ酸配列(配列番号：1)

10

20

30

レベル	パクリタキセル (mg/m ²) ^a	トラスツズマブ (mg/kg) ^b	MM-111 (mg/kg) ^c
-1	80	2	5
1	80	2	10
2	80	2	20

a パクリタキセルは静脈内注入で60分間にわたって投与される。その注入は、パクリタキセルの添付文書および施設ガイドラインに指示されているように調製されなければならない。パクリタキセルを投与されるすべての患者が、地方施設ガイドラインに従って前投薬されるべきである。

10

b トラスツズマブの初回用量は、静脈内注入によって負荷投与量4mg/kgで90分間にわたって投与され、続いて2mg/kgで60分間にわたって毎週投与される。

c 初回用量のMM-111が90分間にわたって投与され、その後、注入関連反応がない場合は、60分間にわたって毎週投与される。

【0109】

実施例7：パクリタキセル + MM-111

HER2陽性癌（例えば、HER2²⁺またはHER2³⁺）を有する患者をMM-111併用療法で治療する。一実施形態において、転移性または局所進行性（切除不能）の、HER2を発現している下部食道癌、GE接合部癌または胃癌を有しており、かつトラスツズマブの使用ありまたはなしで最先端のフルオロピリミジン/白金系による処置を受けた後に悪化した患者を治療する。一実施形態において、患者は、IHCによってHER2²⁺またはHER2³⁺である。一部の実施形態において、患者はHER2²⁺かつFISH陰性である。これらの患者は、7±2日ごとに1回、MM-111の投与を伴う4週間治療サイクルに従うレジメンで処置される。抗癌療法は、1)パクリタキセルおよび2)MM-111の順で静脈内注入によって投与される。研究薬物は、レジメンの各成分の投与間の時間間隔なく連続的に投与される。

20

【0110】

パクリタキセルは、4週間の治療サイクルの最初の3週間投与され、続いてパクリタキセル治療を1週間休止する。パクリタキセルは静脈内注入で約60分間にわたって投与される。その注入は、パクリタキセル添付文書に指示されているように、かつ施設ガイドラインに従って調製される。パクリタキセルを投与されるすべての患者が、地方施設ガイドラインに従って前投薬されるべきである。

30

【0111】

初回用量のMM-111が約90分間にわたって投与され、その後、注入関連反応がない場合は、約60分間にわたって毎週投与される。

【0112】

投与スキーム

	パクリタキセル (mg/m ²)	MM-111 (mg/kg)
用量	80	20

40

【0113】

パクリタキセルは、60分間にわたって静脈内注入で投与される。その注入は、パクリタキセル添付文書に指示されているように、かつ施設ガイドラインに従って調製される。パクリタキセルを投与されるすべての患者が、地方施設ガイドラインに従って前投薬されるべきである。

【0114】

初回用量のMM-111が90分間にわたって投与され、その後、注入関連反応がない場合は、毎週60分間にわたって投与される。

【0115】

50

実施例 8：維持投与

別の実施形態において、前述の実施例のいずれかの治療レジメンに従って、少なくとも 6 サイクルの化学療法を受け、かつ疾患が安定したかまたは良くなった患者が維持療法を受ける。化学療法の終了日から 28 日以内に、患者は維持治療に進む。HER2 IHC 陽性の患者は、維持投与量の、トラスツズマブ単独、またはトラスツズマブと二重特異性抗 HER2、抗 HER3 抗体の組み合わせが投与される。

【 0 1 1 6 】

当業者は、単に通常の実験を使用して、本明細書に記載の特定の実施形態の多くの均等物を認識し、確かめ、実行することができる。かかる均等物は、以下の特許請求の範囲に包含されることが意図される。従属項で開示される実施形態のいずれの組み合わせも、開示内容の範囲内である。

10

【 0 1 1 7 】

本明細書に記載のすべての特許、特許出願および特許公開は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【 配列表 】

2015520153000001.app

【 国際調査報告 】

61500190045



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2013/040785

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - C07K 16/30 (2013.01) USPC - 424/143.1 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) IPC(8) - A61K 39/395, 47/48; A61P 35/00; C07K 16/28, 16/30 (2013.01) USPC - 424/133.1, 138.1, 139.1, 141.1, 143.1, 178.1; 435/7.23; 530/387.3, 387.9, 388.1, 388.22; 536/023.4 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched CPC - A61K 39/0011, 39/395, 39/39558; C07K 16/32; C12Q 1/6809 (2013.01) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Orbit, Google Scholar, PubMed		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	US 2011/0059076 A1 (MCDONAGH et al) 10 March 2011 (10.03.2011) entire document	23-26 3-6
X Y	MCDONAGH et al. 'Antitumor activity of a novel bispecific antibody that targets the ErbB2/ErbB3 oncogenic unit and inhibits heregulin-induced activation of ErbB3.' Mol Cancer Ther. (published online 18 January 2012) vol 11, no 3, pp 582-593; entire document	1, 2 3-6
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "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 26 September 2013		Date of mailing of the international search report 25 OCT 2013
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. 571-273-3201		Authorized officer: Blaine R. Copenhaever PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774 25.3.2015

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2013/040785

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing filed or furnished:

a. (means)

- on paper
 in electronic form

b. (time)

- in the international application as filed
 together with the international application in electronic form
 subsequently to this Authority for the purposes of search

2. In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

Specifically, SEQ ID NO:1 was searched.

3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2013/040785

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.: 7-22, 27-30
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:

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.:

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.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
C 0 7 K 16/46	(2006.01)	C 0 7 K 16/46	Z N A	
C 1 2 P 21/08	(2006.01)	C 1 2 P 21/08		

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

(74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥

(72)発明者 フライ サーシャ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ウォルサム ドーチェスター ストリート 23

(72)発明者 マクドナー シャーロット
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ウィンチェスター サージェント ロード 11

(72)発明者 モヨ ビクター
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ケンブリッジ ワン ケンドル スクエア スイート ビ
ー7201

Fターム(参考) 4B064 AG26 AG27 CA10 CA19 CC24 DA01
4C085 AA14 CC23 EE03
4C086 AA01 AA02 BA02 BC46 MA02 MA04 NA05 ZB26 ZC75
4H045 AA11 AA30 BA10 CA40 DA75 DA76 EA20 FA71 FA74