

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2019-14724
(P2019-14724A)

(43) 公開日 平成31年1月31日(2019.1.31)

(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 Z N A N	4 C 0 8 5
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 H 0 4 5
A 6 1 K 31/704 (2006.01)	A 6 1 K 31/704	
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	C 0 7 K 16/28	

審査請求 有 請求項の数 1 O L 外国語出願 (全 32 頁)

(21) 出願番号	特願2018-167773 (P2018-167773)	(71) 出願人	516183141 イムクローン リミテッド ライアビリテ ィ カンパニー アメリカ合衆国 4 6 2 8 5 インディア ナ州, インディアナポリス, リリー コー ポレイト センター, イーライ リリー アンド カンパニー内
(22) 出願日	平成30年9月7日 (2018. 9. 7)	(74) 代理人	100092783 弁理士 小林 浩
(62) 分割の表示	特願2016-575352 (P2016-575352) の分割	(74) 代理人	100120134 弁理士 大森 規雄
原出願日	平成27年6月26日 (2015. 6. 26)	(74) 代理人	100176094 弁理士 箱田 満
(31) 優先権主張番号	62/020, 427	(74) 代理人	100104282 弁理士 鈴木 康仁
(32) 優先日	平成26年7月3日 (2014. 7. 3)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 併用療法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】効果的な治療法が比較的少ない疾患である軟部肉腫、特に平滑筋肉腫を有する患者を治療する方法の提供。

【解決手段】オララツマブを約 1 5 m g / k g、及びドキソルピシンを約 7 5 m g / m ² 投与することを含む方法。ドキソルピシンが投与されるよりも前にオララツマブが投与されることが好ましい。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

軟部肉腫を有する患者を治療する方法であって、該方法を必要とする患者にオララツマブおよびドキシソルピシンを投与することを含む方法。

【請求項 2】

前記オララツマブが約 15 mg / kg の投与量で投与される、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

前記ドキシソルピシンが約 60 mg / m² または約 75 mg / m² の投与量で投与される、請求項 1 記載の方法。

【請求項 4】

前記ドキシソルピシンが約 75 mg / m² の投与量で投与される、請求項 3 記載の方法。

【請求項 5】

前記ドキシソルピシンが投与されるよりも前に前記オララツマブが投与される、請求項 1 記載の方法。

【請求項 6】

前記軟部肉腫が平滑筋肉腫である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 7】

オララツマブおよびドキシソルピシンを含むキットであって、ここで前記オララツマブおよび前記ドキシソルピシンは同時に、別々に、または順次投与されるものである、キット。

【請求項 8】

オララツマブ、ならびに薬理的に許容される担体、希釈剤、および賦形剤のうち 1 種または複数種、を含む医薬組成物と、ドキシソルピシン、ならびに薬理的に許容される担体、希釈剤、および賦形剤のうち 1 種または複数種、を含む医薬組成物と、を含んだキットであって、ここで前記オララツマブおよび前記ドキシソルピシンは同時に、別々に、または順次投与されるものである、キット。

【請求項 9】

オララツマブ、ならびに薬理的に許容される担体、希釈剤、および賦形剤のうち 1 種または複数種、を含む医薬組成物の、薬理的に許容される担体、希釈剤、および賦形剤のうち 1 種または複数種を含むドキシソルピシンの医薬組成物との組み合わせであって、ここで前記オララツマブおよび前記ドキシソルピシンは、軟部肉腫の治療における使用のために同時に、別々に、または順次投与されるものである、医薬組成物。

【請求項 10】

軟部肉腫の治療のための医薬の製造におけるオララツマブの使用であって、ここで前記医薬はドキシソルピシンと同時に、別々に、または順次投与されるものである、オララツマブの使用。

【請求項 11】

軟部肉腫の治療において同時に、別々に、または順次使用するための、オララツマブとドキシソルピシンの組み合わせ。

【請求項 12】

軟部肉腫の治療における、ドキシソルピシンと組み合わせると同時に、別々に、または順次使用するための、オララツマブ。

【請求項 13】

前記オララツマブが約 15 mg / kg の投与量で投与される、請求項 9 記載の医薬組成物、請求項 10 記載の使用、請求項 11 記載の使用のための組み合わせ、または請求項 12 記載の使用のためのオララツマブ。

【請求項 14】

前記ドキシソルピシンが約 60 mg / m² または約 75 mg / m² の投与量で投与される、請求項 9 記載の医薬組成物、請求項 10 記載の使用、請求項 11 記載の使用のための組み合わせ、または請求項 12 記載の使用のためのオララツマブ。

【請求項 15】

10

20

30

40

50

前記ドキソルビシンが約 $75 \text{ mg} / \text{m}^2$ の投与量で投与される、請求項 9 記載の医薬組成物、請求項 10 記載の使用、請求項 11 記載の使用のための組み合わせ、または請求項 12 記載の使用のためのオララツマブ。

【請求項 16】

前記ドキソルビシンが投与されるよりも前に前記オララツマブが投与される、請求項 9 記載の医薬組成物、請求項 10 記載の使用、請求項 11 記載の使用のための組み合わせ、または請求項 12 記載の使用のためのオララツマブ。

【請求項 17】

前記軟部肉腫が平滑筋肉腫である、請求項 9 記載の医薬組成物、請求項 10 記載の使用、請求項 11 記載の使用のための組み合わせ、または請求項 12 記載の使用のためのオララツマブ。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は 2014 年 7 月 3 日に出願された米国仮出願第 62 / 020427 号に基づく利益を主張する。

【0002】

本発明は免疫学および癌治療の分野を対象とする。より具体的には、本発明は、オララツマブおよびドキソルビシンの組み合わせ、ならびに、該組み合わせの、軟部肉腫の治療に対する、または軟部肉腫の治療のための医薬としての、使用の方法を対象とするものである。

20

【0003】

軟部肉腫 (STS) は脂肪、筋肉、神経、線維組織、血管、または深部皮膚組織等の軟部または結合組織に発生する。これらは全て間葉由来である。STS は効果的な治療法が比較的少ない不均一な疾患であり、米国では年間で約 11,400 例の発症と、約 4400 例の死亡が報告されている (A Snapshot of Sarcoma, National Cancer Institute, US Dept. of Health and Human Services, National Institutes of Health, posted online 12/02/13 at <http://www.cancer.gov/researchandfunding/snapshots/sarcoma>)。STS には各種亜型が存在し、これら亜型の一部は極めて低い有病率である。肉腫が由来する組織に違いはあっても、これらの腫瘍は多くの類似性を有する傾向がある。治療法を特定し、それを行う目的のために、これら腫瘍は一般的に STS と分類されることが多い。そのため、本明細書の目的において、これら亜型を STS と総称する。

30

【0004】

本発明は STS の治療において未だ満たされていない需要に応えることを目的とする。この点において、STS の治療におけるオララツマブとドキソルビシンの組み合わせは、統計的に有意な予期せぬ延命効果をもたらす。現在、進行した STS の患者が利用できる治療方法は限られている。こういった状況で行われる化学療法は基本的に姑息的な目的のものであり、ドキソルビシンがこれら患者の多くに対して標準的な治療で用いられる。それと関連した奏効率 (associated response rate) は 10% ~ 30% である。

【0005】

40

ドキソルビシンはアントラサイクリン (anthracycline) ファミリー化合物の細胞毒性抗生物質である。その細胞毒性効果は、DNA ヌクレオチドのインターカレーションによってトポイソメラーゼ II による DNA 修復が不活性化され、フリーラジカルが発生して、脂質過酸化と細胞膜の損傷が起こることに由来すると信じられている。ドキソルビシンに対する細胞曝露の研究では、アポトーシスと関連した形態的な変化が観察されている。

【0006】

STS に対して最近行われた、および現在進行中の試験においては、ドキソルビシンの使用・不使用を含めた併用化学療法レジメン等の各種療法が調べられた。しかし、一部の試験において奏効率の改善が示されたものの、生存率にはほとんど改善が見られなかった。Benjamin RS, et al., Med Pediatr Oncol. 1975;1(1):63-76 (ドキソルビシン単独療

50

法に関する議論); Bramwell V, et. al., Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 4. Art. No.: CD003293. DOI: 10.1002/14651858.CD003293. Cochrane Database of Systematic & Reviews, Issue 4, 2009 (Status in this issue: Unchanged) (ドキシソルピシンの単独療法と併用を比較した議論); Mouridsen HT, et al., Eur. J. of Cancer and Clin. Onc. 23(10):1477-1483 (1987) (ドキシソルピシンの単独療法とエピルピシンの単独療法を比較した議論); Lorigan P, et al., J Clin Oncol. 2007;25(21):3144-3150 (ドキシソルピシンとイホスファミドを比較した議論); Leyvraz S, et al., Br J Cancer. 2006;95(10):1342-1347 (ドキシソルピシンとイホスファミドを比較した議論); Judson I, et al., Lancet Online. March 5, 2014; [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70063-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70063-4) (ドキシソルピシンとイホスファミドを比較した議論); Edmonson JH, et al., J Clin Oncol. 1993;11:1269-1275 (ドキシソルピシンをドキシソルピシン/イホスファミドおよびドキシソルピシン/マイトマイシン/シスプラチンと比較した議論); および Schoenfeld DA, et al., Cancer. 1982;50:2757-2762 (ドキシソルピシンをピンクリスチン+アクチノマイシン-D+シクロホスファミドの組み合わせと比較した議論)を参照のこと。チロシンキナーゼ阻害剤 (TKIs) を用いた最近の第2相試験でも限定的な成功が示された。Kasper B, et al. Ann Oncol 2014. Published online: February 6, 2014 at <http://annonc.oxfordjournals.org/content/early/2014/02/05/annonc.mdt586.abstract> (パゾパニブに関する議論); Maki RG, et al., J Clin Oncol. 2009;27(19):3133-3140 (ソラフェニブに関する議論); Chugh R, et al., J Clin Oncol. 2009;27(19):3148-3153 (イマチニブに関する議論); および George S, et al., J Clin Oncol. 2009;27(19):3154-3160 (スニチニブに関する議論)を参照のこと。手短に述べると、進行したSTSのための延命効果のある新たな治療法に対して、未だ満たされていない高度な臨床的需要が存在する。本発明は、この需要に応える新たな治療法を提供することを目的とする。

10

20

30

40

50

【0007】

STSの治療のための、オララツマブおよびドキシソルピシンという新たな組み合わせが本明細書に示す。オララツマブIMC-3G3 (米国特許第8,128,929号および第8,574,578号)は、ヒト血小板由来増殖因子受容体アルファ (PDGFR またはPDGFRアルファ) を特異的に標的とする組換えヒトモノクローナル抗体である。前記特許には、IMC-3G3等のPDGFR抗体を使用した、軟部肉腫等の各種新生物疾患の治療が開示されている。その中には併用療法についての言及がある。

【0008】

薬剤の開発は予測困難を伴う。各種疾患状態において全ての薬剤が一様に活性を持つわけではない。新規分子が前臨床段階および/または臨床段階で失敗に終わるのは珍しいことではなく、その原因はほとんど不明であることが多い。オララツマブのこれまでの臨床試験では、進行した非小細胞肺癌に対するものを含め、一部において成功が得られなかった。Gerber D. et. al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 8050) (「進行非小細胞肺癌 (NSCLC) 未治療患者における、ヒト血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) モノクローナル抗体 (オララツマブ、IMC-3G3) とパクリタキセル/カルボプラチン、またはパクリタキセル/カルボプラチン単独を用いた、無作為化第2相研究」に関する議論 <http://meetinglibrary.asco.org/content/134011-144>)。

【0009】

本発明は、第1b相および無作為化第2相試験の組み合わせにおいて研究された (<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01185964?term=IMC-3G3&rank=3>) (以後「研究」と称する)。そこに記載される通り、該研究には、研究への登録の際に層別化された、多数のSTS亜型の患者が含まれた。該患者集団は、該研究において示された亜型に関して、一般的なSTS患者集団の代表となるように決定された。

【0010】

前記研究の中間結果では、予期せぬ利益が示された。オララツマブとドキシソルピシンの併用によってこのような有意な利益、特に患者の無増悪生存 (PFS) および全生存 (O

S) をもとに測定された利益、が患者にもたらされたことは予想外であり、また驚くべき事である。

【0011】

最初にまず、前記研究の中間分析からの臨床データが驚くべきものである理由は、該データが PFS において 12 週の改善を示し、また、恐らくより重要なことには、OS において 40 週の改善を示していることである。オララツマブとドキシソルピシンの組み合わせをドキシソルピシン単独（標準的な治療）と比較した際に、PFS についてはハザード比（HR）0.597（90%信頼区間 = 0.415, 0.858）であり、HR は 0.46（90%信頼区間 = 0.288, 0.735）である。前記研究は OS に対する統計的検出力は高くないが、現在の標準的な治療と比べ、より低い HR とより大きな中央生存期間の改善が見られるという点において有意な改善があることは、極めて予想外のことである。

10

【0012】

次に、前記研究の設計のみに基づくと、これらの改善は予想外のことであった。なぜなら、該研究は 2 ヶ月（1 種の活性薬剤による治療を受けた STS の各種患者の公開済臨床データからの、臨床的評価に基づく見積もり）から 3 ヶ月の PFS の改善を検出できるように設計されたものだからである。すなわち、研究設計上、4 週の改善は成功とみなされる。オララツマブとドキシソルピシンの組み合わせでは、PFS の 12 週の改善が見られた。この組み合わせは前記研究が成功とみなされる研究要件の 3 倍の値を示した。このことは、標準的な治療に基づいて、あるいは本研究が設計され、開始された時点での先行技術に基づいて予測される研究成果を上回る、予期せぬ利益が存在することを示している。現在利用可能な、最近研究が行われた上記の各種治療法に対して PFS および OS の比較を行うと、前記結果は注目に値するものであり、明瞭な予期せぬ利益が存在することを証明している。

20

【0013】

本発明の第一の局面においては、軟部肉腫を有する患者を治療する方法が提供され、該方法は該方法を必要とする前記患者にオララツマブおよびドキシソルピシンを投与することを含む。本発明の好ましい一局面においては、オララツマブは約 15 mg / kg の投与量で投与される。本発明の他の一局面において、ドキシソルピシンは約 60 mg / m² または約 75 mg / m² の投与量で投与される。本発明の好ましい一局面においては、ドキシソルピシンは約 75 mg / m² の投与量で投与される。本発明のさらなる他の好ましい一局面においては、オララツマブはドキシソルピシンが投与されるよりも前に投与される。本発明の好ましい一局面においては、前記軟部肉腫は平滑筋肉腫である。

30

【0014】

本発明の他の局面においては、キットがオララツマブおよびドキシソルピシンを含み、ここで該オララツマブおよび該ドキシソルピシンは同時に、別々に、または順次投与されるものである。

【0015】

本発明のさらなる他の局面は、オララツマブ、ならびに薬理的に許容される担体、希釈剤、および賦形剤のうち 1 種または複数種、を含む医薬組成物と、ドキシソルピシン、ならびに薬理的に許容される担体、希釈剤、および賦形剤のうち 1 種または複数種、を含む医薬組成物と、を含んだキットであって、ここで前記オララツマブおよび前記ドキシソルピシンは同時に、別々に、または順次投与されるものである。

40

【0016】

本発明の他の局面は、オララツマブ、ならびに薬理的に許容される担体、希釈剤、および賦形剤のうち 1 種または複数種、を含む医薬組成物の、薬理的に許容される担体、希釈剤、および賦形剤のうち 1 種または複数種を含むドキシソルピシンの医薬組成物との組み合わせであって、ここで前記オララツマブおよび前記ドキシソルピシンは、軟部肉腫の治療における使用のために同時に、別々に、または順次投与されるものである。

【0017】

50

本発明のさらなる他の一局面は、軟部肉腫の治療のための医薬の製造におけるオララツマブの使用であって、ここで前記医薬はドキソルピシンとともに同時に、別々に、または順次投与されるものである。

【0018】

本発明はまた、軟部肉腫の治療において同時に、別々に、または順次使用するための、オララツマブとドキソルピシンの組み合わせに関する。

【0019】

オララツマブをドキソルピシンと組み合わせて同時に、別々に、または順次に軟部肉腫の治療に使用することは本発明の他の一局面である。

【0020】

上記開示の医薬組成物、上記開示の使用、上記開示の組み合わせ、および/または上記開示の使用のためのオララツマブ、と関連した本発明の好ましい一局面においては、前記オララツマブは約15 mg/kgの投与量で投与される。

【0021】

上記開示の医薬組成物、上記開示の使用、上記開示の組み合わせ、および/または上記開示の使用のためのオララツマブ、と関連した本発明の他の一局面においては、前記ドキソルピシンは約60 mg/m²または約75 mg/m²の投与量で投与される。

【0022】

上記開示の医薬組成物、上記開示の使用、上記開示の組み合わせ、および/または上記開示の使用のためのオララツマブ、と関連した本発明の好ましい一局面においては、前記ドキソルピシンは約75 mg/m²の投与量で投与される。

【0023】

上記開示の医薬組成物、上記開示の使用、上記開示の組み合わせ、および/または上記開示の使用のためのオララツマブ、と関連した本発明のさらなる他の好ましい一局面においては、前記オララツマブは前記ドキソルピシンが投与されるよりも前に投与される。

【0024】

上記開示の医薬組成物、上記開示の使用、上記開示の組み合わせ、および/または上記開示の使用のためのオララツマブ、と関連した本発明のさらなる他の好ましい一局面においては、前記軟部肉腫は平滑筋肉腫である。

【0025】

本発明はまた、次に列挙する、本明細書において別の場所でさらに記載される、限定されない態様を意図する。

【0026】

上記開示の各種局面に関して、軟部腫瘍は、平滑筋肉腫、胞状軟部肉腫、軟骨芽細胞骨肉腫、軟骨肉腫、明細胞肉腫、子宮内膜間質肉腫、上皮性肉腫(epithelial sarcoma)、類上皮、骨外性粘液性軟骨肉腫、線維粘液肉腫、線維肉腫、再発性皮膚線維肉腫における線維肉腫性変化、血管周囲細胞腫、高悪性度の未分化肉腫、脂肪肉腫、悪性線維性組織球腫、悪性グロムス腫瘍、悪性末梢神経鞘腫瘍、悪性単発性線維性腫瘍、悪性紡錘細胞肉腫、ラブドイド形質を有する悪性紡錘細胞腫瘍、粘液線維肉腫、粘液性軟骨肉腫、粘液性脂肪肉腫、粘液性肉腫、神経線維肉腫、骨肉腫、多形性肉腫(左大腿部の高悪性度の紡錘性および多型性肉腫、低分化円形細胞肉腫、肉腫、平滑筋腫瘍、単発性線維性腫瘍、紡錘細胞肉腫、未分化、を含む)、横紋筋肉腫、滑膜肉腫、未分化肉腫、および未分化子宮肉腫を含むが、これらに限定されない疾患である。前記軟部肉腫は平滑筋肉腫および他の軟部肉腫からなる群より選択されてもよい。前記軟部肉腫は進行期のものであってよい。

【0027】

本発明の好ましい一態様においては、治療において別々に、同時に、または順次使用するためのオララツマブおよびドキソルピシンを含む組み合わせまたは医薬組成物が提供され、ここで、前記組み合わせまたは医薬組成物は非経口的に投与される。

【0028】

本発明の好ましい一態様においては、治療において別々に、同時に、または順次使用する

10

20

30

40

50

るためのオララツマブとドキシソルピシンの組み合わせが提供され、ここで、前記オララツマブは21日周期で第1日目および第8日目に投与され、オララツマブの各投与量は約10mg/kgから約18mg/kgの範囲内である。好ましくは、前記投与量は約13.5mg/kgから約16.5mg/kgの範囲内であり、最も好ましくは約15mg/kgである。好ましくは、患者は疾患の進行のエビデンスが確認されるまで21日サイクルで治療されるべきである。

【0029】

本発明の他の好ましい一態様においては、治療において別々に、同時に、または順次使用するためのオララツマブとドキシソルピシンの組み合わせが提供され、ここで、前記ドキシソルピシンは21日周期で第1日目および第8日目に投与され、ドキシソルピシンの各投与量は約60mg/m²から約75mg/m²の範囲内である。好ましくは、前記投与量は約60mg/m²であり、最も好ましくは約75mg/m²である。

10

【0030】

本発明のさらなる好ましい一態様においては、治療において順次使用するためのオララツマブおよびドキシソルピシンを含む組み合わせが提供され、ここで、前記ドキシソルピシンはオララツマブが投与された後に投与される。

【0031】

本発明の他の一態様においては、治療において順次使用するためのオララツマブおよびドキシソルピシンを含む組み合わせが提供され、ここで、前記ドキシソルピシンはオララツマブが投与された1時間後に投与される。

20

【0032】

本発明はまた、間隔をあけて繰り返しオララツマブを投与することを提供する。好ましくは、オララツマブが間隔をあけて繰り返し投与される際、前記ドキシソルピシンはオララツマブが投与された後に投与される。他の一態様においては、オララツマブが間隔をあけて繰り返し投与される際、前記ドキシソルピシンはオララツマブが投与された1時間後に投与される。

【0033】

本発明はまた、軟部肉腫の治療においてドキシソルピシンと組み合わせで別々に、同時に、別々に、または順次使用するためのオララツマブを提供し、ここで、前記オララツマブは約15mg/kgの投与量で投与される。

30

【0034】

本発明はまた、軟部肉腫の治療においてドキシソルピシンと組み合わせで同時に、別々に、または順次使用するためのオララツマブを提供し、ここで、前記オララツマブは約15mg/kgの投与量で投与され、前記オララツマブはドキシソルピシンが投与される前に投与される。

【0035】

本発明はまた、軟部肉腫の治療においてドキシソルピシンと組み合わせで同時に、別々に、または順次使用するためのオララツマブを提供し、ここで、前記オララツマブは約15mg/kgの投与量で投与され、前記ドキシソルピシンは約60mg/m²または約75mg/m²の投与量で投与される。

40

【0036】

本発明はまた、軟部肉腫の治療においてドキシソルピシンと組み合わせで同時に、別々に、または順次使用するためのオララツマブを提供し、ここで、前記オララツマブは約15mg/kgの投与量で投与され、前記ドキシソルピシンは約60mg/m²または約75mg/m²の投与量で投与され、前記オララツマブは前記ドキシソルピシンが投与される前に投与される。

【0037】

本発明はまた、軟部肉腫の治療においてドキシソルピシンと組み合わせで同時に、別々に、または順次使用するためのオララツマブを提供し、ここで、前記ドキシソルピシンは約75mg/m²の投与量で投与され、前記オララツマブは前記ドキシソルピシンが投与される

50

前に投与される。

【0038】

好ましくは、本発明はまた、軟部肉腫の治療においてドキソルビシンと組み合わせて同時に、別々に、または順次使用するためのオララツマブを提供し、ここで、前記オララツマブは約15 mg/kgの投与量で投与され、前記ドキソルビシンは約75 mg/m²の投与量で投与される。

【0039】

本発明はまた、軟部肉腫の治療においてドキソルビシンと組み合わせて同時に、別々に、または順次使用するためのオララツマブを提供し、ここで、前記オララツマブは約15 mg/kgの投与量で投与され、前記ドキソルビシンは約75 mg/m²の投与量で投与され、前記オララツマブは前記ドキソルビシンが投与される前に投与される。

10

【0040】

本発明はまた、軟部肉腫の治療においてドキソルビシンと組み合わせて同時に、別々に、または順次使用するためのオララツマブを提供し、ここで、前記オララツマブおよび前記ドキソルビシンは21日周期で投与され、前記オララツマブは約15 mg/kgの投与量で投与され、前記ドキソルビシンは約75 mg/m²の投与量で投与され、前記オララツマブは前記ドキソルビシンが投与される前に投与される。

【0041】

本発明はまた、軟部肉腫の治療においてドキソルビシンと組み合わせて同時に、別々に、または順次使用するためのオララツマブを提供し、ここで、前記オララツマブは約15 mg/kgの投与量で投与され、前記軟部肉腫は平滑筋肉腫である。

20

【0042】

本発明はまた、軟部肉腫の治療においてドキソルビシンと組み合わせて同時に、別々に、または順次使用するためのオララツマブを提供し、ここで、前記オララツマブは約15 mg/kgの投与量で投与され、前記オララツマブは前記ドキソルビシンが投与される前に投与され、前記軟部肉腫は平滑筋肉腫である。

【0043】

本発明はまた、軟部肉腫の治療においてドキソルビシンと組み合わせて同時に、別々に、または順次使用するためのオララツマブを提供し、ここで、前記オララツマブは約15 mg/kgの投与量で投与され、前記ドキソルビシンは約60 mg/m²または約75 mg/m²の投与量で投与され、前記軟部肉腫は平滑筋肉腫である。

30

【0044】

本発明はまた、軟部肉腫の治療においてドキソルビシンと組み合わせて同時に、別々に、または順次使用するためのオララツマブを提供し、ここで、前記オララツマブは約15 mg/kgの投与量で投与され、前記ドキソルビシンは約60 mg/m²または約75 mg/m²の投与量で投与され、前記オララツマブは前記ドキソルビシンが投与される前に投与され、前記軟部肉腫は平滑筋肉腫である。

【0045】

本発明はまた、軟部肉腫の治療においてドキソルビシンと組み合わせて同時に、別々に、または順次使用するためのオララツマブを提供し、ここで、前記ドキソルビシンは約75 mg/m²の投与量で投与され、前記オララツマブは前記ドキソルビシンが投与される前に投与され、前記軟部肉腫は平滑筋肉腫である。

40

【0046】

好ましくは、本発明はまた、軟部肉腫の治療においてドキソルビシンと組み合わせて同時に、別々に、または順次使用するためのオララツマブを提供し、ここで、前記オララツマブは約15 mg/kgの投与量で投与され、前記ドキソルビシンは約75 mg/m²の投与量で投与され、前記軟部肉腫は平滑筋肉腫である。

【0047】

本発明はまた、軟部肉腫の治療においてドキソルビシンと組み合わせて同時に、別々に、または順次使用するためのオララツマブを提供し、ここで、前記オララツマブは約15

50

mg/kgの投与量で投与され、前記ドキソルビシンは約75 mg/m²の投与量で投与され、前記オララツマブは前記ドキソルビシンが投与される前に投与され、前記軟部肉腫は平滑筋肉腫である。

【0048】

本発明はまた、軟部肉腫の治療においてドキソルビシンと組み合わせて同時に、別々に、または順次使用するためのオララツマブを提供し、ここで、前記オララツマブおよび前記ドキソルビシンは21日周期で投与され、前記オララツマブは約15 mg/kgの投与量で投与され、前記ドキソルビシンは約75 mg/m²の投与量で投与され、前記オララツマブは前記ドキソルビシンが投与される前に投与され、前記軟部肉腫は平滑筋肉腫である。

10

【0049】

上記発明はまた、約98.9週の中央OS(90%信頼区間[CI]:89.6, NE[NEは限界に到達しないことを表す])(95%CI:70.9, NE)、または少なくとも70.9週の中央OSを提供するオララツマブとドキソルビシンの組み合わせを提供する。本発明はまた、約29.9週の中央PFS(90%CI:23.7, 36.0)(95%CI:22.3, 36.7)、または少なくとも22.3週の中央PFSを提供するオララツマブとドキソルビシンの組み合わせを提供する。本発明はまた、ドキソルビシン単独(標準的な治療)と比べ、OSにおいて約40週の改善を提供するオララツマブとドキソルビシンの組み合わせを提供する。本発明はまた、ドキソルビシン単独(標準的な治療)と比べ、PFSにおいて約12週の改善を提供するオララツマブとドキソルビシンの組み合わせを提供する。本発明はまた、前述の予期せぬ利益の組み合わせを提供する。

20

【0050】

本発明はまた、ここに開示される各種局面のオララツマブを提供する。オララツマブはヒトPDGFRに対して特異的な抗体であり、表1に開示される配列を有する:(1)6個のCDRアミノ酸配列(CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2、CDRL3);(2)重鎖可変領域(VH)および軽鎖可変領域(VL);(3)重鎖および軽鎖;または(4)2個の重鎖および2個の軽鎖。

【0051】

ここで用いられる「軟部肉腫」または「STS」という語は、脂肪、筋肉、神経、線維組織、血管、または深部皮膚組織等の軟部または結合組織に発生する悪性腫瘍を表す。これらは全て間葉由来である。STSには50を超える組織学的亜型が同定されている。本研究には、平滑筋肉腫および「その他の肉腫」が亜型として含められた。非平滑筋肉腫の軟部肉腫亜型は人口に対する有病率が低いため、本研究において総称的に「その他の肉腫」として表した。これは以下に議論される統計学上の目的のためである。ここで言及される「軟部肉腫」または「STS」の定義は次の通りである:胞状軟部肉腫、軟骨芽細胞骨肉腫、軟骨肉腫、明細胞肉腫、子宮内膜間質肉腫、上皮性肉腫(epithelial sarcoma)、類上皮、骨外性粘液性軟骨肉腫、線維粘液肉腫、線維肉腫、再発性皮膚線維肉腫における線維肉腫性変化、血管周囲細胞腫、高悪性度の未分化肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、悪性線維性組織球腫、悪性グロムス腫瘍、悪性末梢神経鞘腫瘍、悪性単発性線維性腫瘍、悪性紡錘細胞肉腫、ラプドイド形質を有する悪性紡錘細胞腫瘍、粘液線維肉腫、粘液性軟骨肉腫、粘液性脂肪肉腫、粘液性肉腫、神経線維肉腫、骨肉腫、多形性肉腫(左大腿部の高悪性度の紡錘性および多型性肉腫、低分化円形細胞肉腫、肉腫、平滑筋腫瘍、単発性線維性腫瘍、紡錘細胞肉腫、未分化、を含む)、横紋筋肉腫、滑膜肉腫、未分化肉腫、および未分化子宮肉腫。病態の性質および腫瘍の起源により、患者は上記に例示された亜型のうち1つまたは複数と診断される可能性がある。しかし、診断は上記亜型に限定されない。

30

40

【0052】

本研究で例示される亜型を含むSTSの治療の選択肢は、依然として限られたものである。長きにわたる取り組みにもかかわらず、延命効果はわずかにしか改善されていない。ドキソルビシンとの組み合わせにおいても、臨床的利益はわずかに示されていない。S

50

T Sの患者に延命効果をもたらす新たな治療選択肢に対する、未だ満たされていない高度な臨床的需要が存在しており、本発明ではそれを提供する。

【0053】

ここで用いられる「進行」STSという語は限定されないが、例えば次の基準のいずれを表してもよい。(1)切除不能であること、(2)転移性であること、(3)組織学的または細胞学的に病状進行が確認されること、または(4)手術または放射線による治療が不可能であること。

【0054】

「血小板由来増殖因子受容体アルファ」、「血小板由来増殖因子受容体」、「PDGF Rアルファ」、「PDGFR」、「PDGFアルファ受容体」、および「PDGF受容体」という語は、特に断りがない限り、本明細書において互換的に使用され、ヒト血小板由来増殖因子を結合するヒトIII型受容体チロシンキナーゼ、または機能的に活性化されたその変異型を意味することが意図される。PDGFRの具体例として、例えばGenBank(登録商標)アクセッション番号NM_006206.4に提供されるヌクレオチド配列によってコードされるヒトポリペプチド、またはGenBank(登録商標)アクセッション番号NP_006197.1に提供されるポリペプチド配列によってコードされるヒトタンパク質が挙げられる。

10

【0055】

PDGFRは血小板由来増殖因子(PDGF)-AA、-AB、-BB、および-Cによって活性化される受容体チロシンキナーゼである。これらの増殖因子は同時に2個の受容体に結合するジスルフィド連結ポリペプチド鎖からなる二量体分子で、受容体の二量体化、自己リン酸化、および下流の細胞内シグナル伝達を誘導する。PDGFRは多くの間葉構造に発現する。従って、PDGFRは発生の初期およびその後のステージにおいて重要な役割を果たす。

20

【0056】

ここで用いられる「オララツマブ」という語IMC-3G3、CAS登録番号1024603-93-7としても知られるは、それぞれ配列番号9に示すアミノ酸配列を有する2個の重鎖と、それぞれ配列番号10に示すアミノ酸配列を有する2個の軽鎖と、を有する抗PDGFR抗体のことをいう。米国特許第8,128,929号および第8,574,578号。

30

【0057】

オララツマブは、ヒトPDGFRを特異的に標的とする、IgG₁アイソタイプの組換えヒトモノクローナル抗体である。該抗体はPDGFRに対して高い親和結合を有し、血小板由来増殖因子-AA(PDGF-AA)、-BB、および-CCリガンドが該受容体に結合するのをブロックする。その結果、オララツマブは、リガンド誘導性受容体自己リン酸化、および下流シグナル伝達分子であるプロテインキナーゼB(Akt)およびマイトジェン活性化プロテインキナーゼ(MAPK)のリン酸化を阻害する。オララツマブはヒトの各種腫瘍細胞株の増殖および成長を阻害する。

【0058】

ここで用いられる「抗体」という語には、4個のポリペプチド鎖、ジスルフィド結合により互いに結合する2個の重(H)鎖および2個の軽(L)鎖、を有する免疫グロブリン分子が含まれる。個々の鎖は、同様なサイズ(110~125アミノ酸)と構造を有するが異なった機能を持つドメインに折りたたまれ得る。抗体をここでは「Ab」と略記する場合がある。

40

【0059】

軽鎖は1個の可変領域(VL)および/または1個の定常領域(ここではCLと略す)を有し得る。ヒト抗体(免疫グロブリン)の軽鎖はカッパ(K)軽鎖またはラムダ()軽鎖のいずれかである。ここで用いられるVLという表記は、カッパ型軽鎖(VK)由来の可変領域およびラムダ型軽鎖(V)由来の可変領域の両者を含むことを意図する。重鎖もまた、1個の可変領域(VH)および/または、抗体のクラスまたはアイソタイプによ

50

っては、3個または4個の定常領域（CH1、CH2、CH3、およびCH4）（ここではCHと総称する）を有し得る。ヒトにおいては、アイソタイプはIgA、IgD、IgE、IgG、およびIgMであり、IgAおよびIgGはさらにサブクラスまたはサブタイプ（IgA₁₋₂およびIgG₁₋₄）に分かれる。本発明には上述のいずれのクラスまたはサブクラスの抗体も含まれる。ヒトIgG₁は本発明の抗体にとって好ましいアイソタイプである。

【0060】

超可変または相補性決定領域（以後、「CDR」と呼ばれる3つの領域がVLおよびVHのそれぞれに見られ、それらはフレームワーク（以後、「FR」と呼ばれる、より可変性の低い領域によって支えられている。特定のCDR領域またはドメインに対するアミノ酸の割り当ては、例えば次のような、しかし限定されない各種規則に従って行うことができる：Kabat (Kabat, et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242 (1991)), Chothia (Chothia, et al., J Mol Biol. 1987; 196: 901-917. Chothia, et al., Nature. 1989; 342: 877-883)、および/または Oxford Molecular's AbM antibody modelling software (<http://www.bioinf.org.uk/abs/>)。VHおよびVLはそれぞれ3個のCDRと4個のFRとからなり、アミノ末端からカルボキシ末端に向かって次の順番で並んでいる：FR1 - CDR1 - FR2 - CDR2 - FR3 - CDR3 - FR4。VLおよびVHドメインからなる抗体の部分はFv (Fragment variable)と表記され、抗原結合部位を構成する。

10

20

【0061】

「単離された」という語は、細胞環境で見られる他の高分子種が含まれない、または実質的に含まれない、抗体、タンパク質、ペプチド、または核酸のことをいう。ここで用いられる「実質的に含まれない」という語は、対象タンパク質ペプチド、または核酸が、存在する高分子種のうち80%超（モル換算）、好ましくは90%超、より好ましくは95%超を占めることを意味する。「単離された」抗体の例としては、アフィニティー精製された抗体、ハイブリドーマまたは他の細胞株で*in vitro*で作成された抗体、およびトランスジェニックマウスから得られたヒト抗体が挙げられる。

【0062】

ここで用いられる「モノクローナル」という語は、実質的に均一な抗体の集団から得られた抗体のことをいう。例えば、該集団を構成する個々の抗体は、天然に発生し得る突然変異、または存在し得る小規模な翻訳後変異を除けば、実質的に同一である。モノクローナル抗体は高度に特異的であり、単一の抗原部位（決定基またはエピトープとしても知られる）を標的とする。また、典型的には異なる決定基を標的とする複数の抗体を含む従来の（ポリクローナル）抗体製剤とは対照的に、モノクローナル抗体はそれぞれ抗原上の単一の決定基を標的とする。「モノクローナル」という修飾語は、実質的に均一な抗体の集団から得られた抗体の特徴を示すものであって、何らかの特定の方法により抗体を生成する必要性があるものとして解釈されるべきではない。モノクローナル抗体をここでは「mAb」と略記する場合がある。

30

【0063】

ここで用いられる「ヒト抗体」という語には、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列に相当する可変および定常領域を有する抗体が含まれる（上記Kabat et al.に記載の通り）。本発明のヒト抗体は、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列によってコードされないアミノ酸残基（例えば*in vitro*でランダムまたは部位特異的突然変異によって、または*in vivo*で体細胞突然変異によって、導入された突然変異）を、例えばCDR内に含んでもよい。前記ヒト抗体は、あるアミノ酸残基、例えばヒト生殖系列免疫グロブリン配列によってコードされない活性増強アミノ酸残基、によって置換された少なくとも1個の部位を有し得る。しかし、ここで用いられる「ヒト抗体」という語は、マウス等の他の種の哺乳類の生殖系列に由来するCDR配列がヒトフレームワーク配列上に移植された抗体を含むことは意図されない。ここで用いられる「ヒト抗体」を生成する方法は、ヒトにお

40

50

いて産生された抗体を含むことは意図されない。

【0064】

「組換えヒト抗体」という語は、組換え手段によって調製された、発現された、創出された、または単離されたヒト抗体を包含する。例として宿主細胞に導入された組換え発現ベクターを用いて発現された抗体、組換えコンビナトリアルヒト抗体ライブラリーから単離された抗体、ヒト免疫グロブリン遺伝子のトランスジェニック動物から単離された抗体、および、ヒト免疫グロブリン遺伝子配列を他のDNA配列と継ぎ合わせることを伴う任意のその他の手段によって調製された、発現された、創出された、または単離された抗体、等が挙げられる。このような組換えヒト抗体はヒト生殖系列免疫グロブリン配列に由来する可変および定常領域を有する。

10

【0065】

従って、本発明の抗体は限定されないが、例として、単離された抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、組換えヒト抗体、モノクローナル抗体、その消化断片、特定部位、およびバリエーションが挙げられ、これらには抗体模倣物、または抗体の構造および/または機能を模した抗体の部分を含むもの、またはその特定の断片または一部も含まれ、それぞれ少なくとも1個のCDRを有する。

【0066】

抗体またはその断片の特異性は親和性に基づいて決定することが出来る。親和性は抗原の抗体からの解離に対する平衡定数 (K_D) によって表され、抗原決定基と抗原結合部位の間の結合強度の尺度となる。親和性は、例えば、表面プラズモン共鳴によって測定することが出来る。

20

【0067】

本発明の抗体は細胞外ドメインセグメント(以下、単に「ドメイン」または「ECD」と呼ぶ)に位置するPDGFRのエピトープに結合する。ここで用いられる「エピトープ」という語は、本発明の抗体によって認識される抗原上の、個々の三次元的部位のことを表す。

【0068】

本明細書に具体的に記載される抗体に加え、「実質的に相同な」修飾された他の抗体も、当業者に周知の各種組換えDNA技術を利用して容易に設計・製造することが出来る。例えば、フレームワーク領域は、数アミノ酸の置換、末端および内部における付加および欠失等の一次構造レベルで天然配列と相違し得る。さらには、各種の異なるヒトフレームワーク領域を単独で、または組み合わせで、本発明のヒト化免疫グロブリンのための基礎として用いてもよい。一般に、遺伝子の修飾は、部位特異的突然変異等の各種の周知の技術によって容易に成し遂げることが出来る。

30

【0069】

本発明は、本明細書に開示されるように、VH領域のいずれかもしくはその一部、またはVH CDRのいずれか、またはその任意のバリエーション、を含む抗PDGFR抗体重鎖をコードする核酸配列を包含する。本発明はまた、本明細書に開示されるように、VL領域のいずれかもしくはその一部、またはVL CDRのいずれか、またはその任意のバリエーション、を含む抗PDGFR抗体軽鎖をコードする核酸配列を包含する。本発明はまた、オラツマブの核酸配列である配列番号11および12を、それぞれ重鎖および軽鎖のものとして包含する。本発明の抗体は、オラツマブと同一のCDR領域、ならびに/またはオラツマブと同一の軽鎖可変領域および/もしくは重鎖可変領域を有する抗体を包含する。

40

【0070】

本発明の抗体は、当該分野で公知の方法により製造してよい。これらの方法の例として、Kohler and Milstein, Nature 256: 495-497 (1975); およびLaboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology, Volume 13 (Burdon et al. eds., Elsevier Science Publishers, Amsterdam) in Monoclonal Antibody Technology, The Production and Characterization of Rodent and Human Hybridomas (Campbell ed., 1984) に記載の

50

トランスジェニック動物、ファージディスプレイ、および免疫学的方法の使用、ならびに Huse et al., Science 246: 1275-1281 (1989) に記載の組換え DNA 法が挙げられる。

【0071】

単ドメイン抗体の結合の一次決定基であるアミノ酸残基は Kabat, Chothia、AbM、またはその組み合わせで定義される CDR の範囲内であり得るが、他の残基、例えば VH-VL ヘテロダイマーの VH-VL 界面内に通常埋もれているであろう残基等も同様に含まれてよい。

【0072】

ベクターによる形質転換および本発明の抗体の発現にとって好ましい宿主細胞は哺乳類細胞であり、例として NS0 細胞、293、SP20、CHO 細胞、および、リンパ球由来の他の細胞株、例えばリンパ腫、骨髄腫、またはハイブリドーマ細胞が挙げられる。イースト等の他の真核生物宿主を代わりに使用することもできる。

【0073】

本発明の抗体は、当該分野で公知の任意の方法で単離または精製してよい。例として、硫酸アンモニウムまたは硫酸ナトリウムによる沈殿後の食塩水に対する透析、イオン交換クロマトグラフィー、アフィニティーまたはイムノアフィニティークロマトグラフィー、およびゲル濾過またはゾーン電気泳動等が挙げられる。本発明の抗体の精製の好ましい方法の一つは、プロテイン A アフィニティークロマトグラフィーである。

【0074】

ここで用いられる「約」とは ±5% を意味する。

【0075】

ここで用いられる「デクスラゾキサン」またはデクスラゾキサン塩酸塩は、心保護薬である。これは一般的には、ダウノルピシンまたはドキソルピシン等のアントラサイクリンの心毒性副作用から心臓を保護するために使用される。

【0076】

ここで用いられる「治療すること」、「治療する」、または「治療」という語は、既存の症状、障害、病状、または疾患の進行もしくは重症度を抑制し、遅らせ、緩和し、減少させ、または逆転させること、あるいは病状の臨床症状を緩和することを表す。有益な、または所望の臨床結果は限定されないが、例として、症状の緩和、疾患または障害の程度の減少、疾患または障害の安定化（すなわち、該疾患または障害が悪化しないこと）、疾患または障害の進行の遅延または減速、疾患または障害の改善または一時的軽減、および疾患または障害の（部分的または全体的）寛解が挙げられ、それらが検出可能であるか検出不能であるかを問わない。治療とは、治療を受けなかった場合に期待される生存と比較して生存が延長されることも意味し得る。治療を必要とする対象には、前記疾患に既に罹患している対象が含まれる。一態様において、本発明は医薬として使用し得る。

【0077】

ここで用いられる「癌」および「癌性」という語は、無秩序な細胞増殖によって典型的に特徴付けられる、哺乳類における生理学的状態を表すもの、または記述するものである。良性および悪性の癌はこの定義に包含される。

【0078】

本発明のヒト抗体はヒトに対する投与において特に有用であるが、他の哺乳類に対しても同様に投与することが出来る。従って、ここで用いられる「患者」という語は、哺乳類、好ましくはヒトのことをいう。ここで用いられる哺乳類という語は、ヒト、実験動物、ペット、および家畜等を包含することが意図されるが、これらに限定されない。

【0079】

治療的有効量は、治療的に有益な効果が、前記抗体または抗体部分の任意の毒性または有害な効果を上回る量でもある。

【0080】

本発明の方法においては、治療的有効量の本発明の抗体が、それを必要とする哺乳類ま

10

20

30

40

50

たは患者に対して投与される。さらには、本発明の医薬組成物が、治療の有効量の本発明の抗PDGFR抗体または治療の有効量のドキソルビシンを含んでいてよい。

【0081】

ここで用いられる「治療の有効量」、「有効量」、または「有効用量」という語は、必要な投薬および期間において所望の治療結果を達成するのに効果的な量のことをいう。有効量は、一当業者としての主診断医によって、公知の技術を用いて、また、類似の状況で得られた結果を観察することにより、容易に決定することができる。患者に対する有効量を決定することにおいては、多数の因子が主診断医により考慮される。それら因子の例としては、以下に限定されるものではないが、患者の種；患者のサイズ、年齢、および全身の健康；関連する特定の疾患または障害；標的部位；該疾患または障害の程度、併発、または深刻度；個々の患者の反応；特定の投与化合物；投与形態；投与する製剤のバイオアベイラビリティ上の特徴；選択された用法；併用薬の使用；投与する他の薬剤；および他の関連性のある状況等が挙げられる。治療の有効量は、治療的に有益な効果が、前記抗体または抗体部分の任意の毒性または有害な効果を上回る量でもある。

10

【0082】

一般に、用法を調整することにより最適な所望の反応（例えば治療反応）が提供されてよい。治療用量を当業者に公知の常法により漸増させ、安全性と有効性を最適化してもよい。投与計画は、典型的には、単回ボラス投与または持続投与から一日当たり複数回投与（例えば4～6時間おき）までの範囲であるか、あるいは治療にあたる医師および患者の状態によって示される。本発明の抗体の治療の有効量の限定されない範囲の例として、0.1～50mg/kg、より好ましくは3～35mg/kg、さらに好ましくは5～20mg/kgが挙げられる。前記抗体の投与量および頻度は患者の治療にあたる医師によって決定される。例えば、1mg/kg未満～100mg/kg超の投与量を、毎日、週当たり3回、週1回、2週間に1回、またはそれよりも低頻度で、投与することが挙げられる。ただし、本発明は何らかの特定の投与量に限定されるものではない。

20

【0083】

オララツマブは、本発明の組み合わせにおいて、広範な投与量範囲にわたり一般的に有効である。例えば、通常の投与は21日周期で1日目および8日目に行われ、各投与量は約10mg/kg～約18mg/kgの範囲、好ましくは約13.5mg/kg～約16.5mg/kgの範囲内であり、最も好ましくは約15mg/kgである。好ましくは、患者は疾患の進行のエビデンスが確認されるまで21日サイクルで治療されるべきである。

30

【0084】

ドキソルビシンは、本発明の組み合わせにおいて、広範な投与量範囲にわたり一般的に有効であるが、STSにおけるドキソルビシンの標準的投与量は60mg/m²または75mg/m²である。従って、例えば、21日周期ごとの投与量は通常約60mg/m²または75mg/m²、好ましくは約75mg/m²である。ドキソルビシンを21日周期で8回を超えて使用することは一般的に推奨されない。累積投与量が600mg/m²以上では心不全の確率が許容範囲を超えるためである。

40

【0085】

一部の例では、オララツマブおよびドキソルビシンに関して、前述の範囲の下限を下回る投与量水準でも十分に適切な場合がある。一方、他の例では、より少ない、またはさらに多い投与量が用いられ、許容範囲の副作用を伴う場合がある。従って、上記の投与量範囲は、何ら本発明の範囲を限定することを意図するものではない。オララツマブとドキソルビシンの組み合わせが投与される場合、これらは上記と同様の範囲で投与される。

【0086】

ここで用いられる、前記薬剤を用いた治療に対する患者の「有効な反応」もしくは患者の「反応性」、または「治療効果」という語は、投与によって患者に付与された臨床的または治療的利益のことをいう。ここで用いられる、本発明の治療の「予期せぬ治療効果」とは、患者において有意な毒性または有害効果を引き起こすことなく、著しい抗癌効果を

50

生成し、それによって該患者が全体として該治療から利益を得られるようにする能力のことをいう。本発明の治療の有効性、すなわち治療効果は、癌治療の評価において一般に用いられる各種エンドポイントによって測定することが出来、限定されないが、例として次のうちの任意の1つまたは複数が挙げられる：生存の延長（OSおよびPFSを含む）；客観的反応（CRまたはPRを含む）；腫瘍退縮；腫瘍重量またはサイズの減少；疾患進行までの時間の延長；生存期間の増加；より長期のPFS；改善されたOS率；反応期間の増加；ならびに、クオリティオブライフの改善、および/または癌の徴候もしくは症状の改善；等。本発明は固有の抗癌剤の組み合わせを使用することに関するものであるため、本発明のいずれの任意の併用療法に対してもその有効性、すなわち治療効果を、任意に新規アプローチを用いて決定してよい。例として、血管新生に対する血漿中または尿中マーカーの測定、および放射線画像撮影による反応の測定が挙げられる。

10

【0087】

ここで用いられる「疾患進行」または「進行性疾患」（PD）という語は、本明細書において互換的に使用され、標的病変の直径の合計が、研究中の最小和（ベースライン和が研究中で最小である場合はそれを含む）に対して少なくとも20%増加することをいう。上記の20%の相対的増加に加え、前記の合計は少なくとも5mmの絶対的増加も示す必要がある。1つまたは複数の新たな病変が現れた場合も進行とみなされる。

【0088】

ここで用いられる「部分的反応」（PR）とは、標的病変の直径の合計が、ベースライン和の直径に対して少なくとも30%減少することを意味する。

20

【0089】

ここで用いられる「完全反応」（CR）という語は、全ての標的病変の消失のことをいう。任意の病的リンパ節（標的であるかどうかに関わりなく）が短軸で10mm未満にまで縮小する必要がある。

【0090】

ここで用いられる「安定疾患」（SD）という語は、研究中の最小和直径に対して、腫瘍径がPRと認められるほど十分には縮小しないか、またはPDと認められるほど十分に増加しないことをいう。

【0091】

ここで用いられる「客観的反応」（OR）という語は、CRまたはPRを含む測定可能な反応のことをいう。

30

【0092】

ここで用いられる「全生存」（OS）という語は、患者が診断または治療の時点から所定の期間、例えば1年間または5年間等、生存し続けることをいう。本発明の好ましい一局面において、全生存は、研究における無作為化の日から、任意の理由による死亡日までの時間として本研究のために定義される。患者が追跡期間の最後まで生存している場合、または患者が追跡不能となった場合、OSは該患者が生存していたことが知られる最後の日付で打ち切りとなる。

【0093】

ここで用いられる「無増悪生存」（PFS）という語は、癌の進行または悪化を伴うことなく患者が生存し続けることをいう。本発明の好ましい一局面において、PFSは、研究における無作為化の日から、RECIST（Version 1.1）で定義される客観的な進行が最初にX線撮影で記録されるまで、または任意の理由による死までの時間と定義される。事前に進行が報告されずに死亡した患者は、その患者の死亡日に進行が起こったとみなす。進行の無い患者、または追跡不能となった患者は、その患者の最後のX線撮影による腫瘍評価の日付で打ち切りとする。

40

【0094】

ここで用いられる「生存の延長」または「延長された生存」という語は本明細書において互換的に使用され、i) 未治療患者、ii) 特定の併用療法において抗腫瘍剤を全ては使用せずに治療を受けた患者、またはiii) 対照治療プロトコル、と比較して、治療を

50

受けた患者においてOSまたはPFSが増加することをいう。生存の観察は、治療の開始後、または最初の癌の診断後、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約9ヶ月、または少なくとも約1年、または少なくとも約2年、または少なくとも約3年、または少なくとも約4年、または少なくとも約5年、または少なくとも約10年等行われる。

【0095】

抗PDGFR抗体を、抗血管新生剤、化学療法剤、および抗腫瘍薬等の、しかし限定されない、1種または複数種の他の抗癌治療との組み合わせで投与することが出来る。任意の適した抗がん剤を使用することができ、その例として化学療法剤、放射線、抗体、またはこれらの組み合わせが挙げられる。抗がん剤は限定されないが、例として抗腫瘍薬、抗体、アジュバント、およびプロドラッグが挙げられる。本発明の抗PDGFR抗体は、腫瘍増殖、または血管新生、または細胞外基質タンパク質/因子、または上皮/間葉転移、に關与する他の細胞表面受容体を阻害および/または調節する抗体および/または小分子とともに投与することが出来る。前記抗体は、1種または複数種の適したアジュバント、例えばサイトカイン、またはケモカイン、腫瘍関連抗原、およびペプチド等の限定されない他の免疫刺激剤等と組み合わせで投与することも出来る。

10

【0096】

本発明においては、本発明の抗PDGFR抗体を投与するために任意の適した方法または経路を用いることが出来、さらに任意に抗腫瘍薬および/または他の受容体のアンタゴニストを同時投与する事が出来る。本発明の併用療法において、前記抗PDGFR抗体は他の薬剤を用いた治療を開始する前に、治療中に、治療と実質的に同時に、または治療後に、投与することが出来る。投与経路の例としては、経口、静脈内、腹腔内、皮下、または筋肉内等の投与が挙げられる。静脈内投与が好ましい経路である。ただし、本発明は何らかの特定の投与の方法または経路に限定されるものではないことが強調されるべきである。

20

【0097】

本発明の抗PDGFR抗体を治療の目的で哺乳類において使用する際、該抗体は好ましくは医薬組成物として製剤される。このような医薬組成物、およびそれを調製する過程は当該分野に置いて周知である。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro A., et al., eds., 19th ed., Mack Publishing Co., 1995) を参照のこと。

30

【0098】

オラツマブおよびドキソルビシンは、好ましくは、前記化合物を体内で利用可能にする任意の経路で投与される医薬組成物として製剤される。投与の経路は様々であり得るが、前記薬剤の物性ならびに患者および介護者の利便性によって限定され得る。好ましくは、オラツマブとドキソルビシンの組成物は、静脈内(i.v.)投与等の非経口投与用のものである。このような医薬組成物、およびそれを調製する過程は当該分野に置いて周知である。(例えば上記文献を参照のこと)。投与の経路は様々であり得るが、前記薬剤の物性ならびに患者および介護者の利便性によって限定され得る。

【0099】

オラツマブおよびドキソルビシンは同時に、別々に、または順次投与されてよい。ここで用いられる「組み合わせ」という語は、オラツマブおよびドキソルビシンを同時に、任意の順番で順次に、またはその任意の組み合わせで、投与することをいう。この2種の化合物は別々の医薬組成物として投与されてよい。オラツマブは、ドキソルビシンの投与よりも前に、投与と同時に、もしくは投与後に、またはそのいくつかの組み合わせで、投与され得る。好ましい一局面においては、ドキソルビシンはオラツマブが投与された後に投与される。他の一局面においては、ドキソルビシンはオラツマブが投与された1時間後に投与される。オラツマブが間隔をあけて繰り返し投与される場合(例えば標準的な治療過程の途中において)、ドキソルビシンは、オラツマブの各投与の前に、各投与と同時に、もしくは各投与後に、またはそのいくつかの組み合わせで、投与するか

40

50

、あるいは、オララツマブを用いた治療と関連した異なる間隔で、またはオララツマブを用いた治療過程の前に、治療過程の任意のタイミングで、もしくは治療過程後に、単回投与または一連の投与で、投与することが出来る。オララツマブが間隔をあけて繰り返し投与される好ましい一局面において、ドキシソルピシンはオララツマブが投与された後に投与される。オララツマブが間隔をあけて繰り返し投与される他の一局面において、ドキシソルピシンはオララツマブが投与された1時間後に投与される。

【0100】

ここで用いられる「キット」という語は、少なくとも2つの別々の容器を含むパッケージのことをいい、ここで第一の容器はオララツマブを含み、第二の容器はドキシソルピシンを含む。「キット」は、これら第一および第二の容器の内容物の全部または一部を癌患者、好ましくはSTS患者に投与するための説明書も含んでいてよい。これらキットは、任意に、他の抗腫瘍薬を含む第三の容器も含んでいてよい。

10

【0101】

次の実施例では、本組み合わせの予期せぬ利益について説明する。

【0102】

実施例および試験

次の実施例および試験は本発明をさらに説明するものであり、決して本発明の範囲を限定する意味で解釈されるべきではない。ベクターおよびプラスミドの構築、このようなベクターおよびプラスミドへのポリペプチドをコードする遺伝子の挿入、宿主細胞へのプラスミドの導入、ならびにその遺伝子および遺伝子産物の発現および決定において用いられる方法、等の従来の方法の詳細な記載は、Sambrook, J. et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989) および Coligan, J. et al. Current Protocols in Immunology, Wiley & Sons, Incorporated (2007) 等の数多くの出版物から得ることが出来る。

20

【0103】

ヒト抗PDGFR 抗体の操作、発現、および精製

各抗体(米国特許第8,128,929号および第8,574,578号)において、PCRクローニング等の適した方法により、適した重鎖ヌクレオチド配列、例えばオララツマブに対して配列番号11、を適した発現プラスミドに導入し、適した軽鎖ヌクレオチド配列、例えばオララツマブに対して配列番号12、を適した発現プラスミドに導入する。安定な細胞株を確立するため、NSOまたはCHO細胞等の適した宿主細胞株に、直鎖化した重鎖および軽鎖プラスミドをトランスフェクトし、透析ウシ胎児血清およびグルタミン合成酵素サプリメントを含むグルタミン不含ダルベッコ改変イーグル培地等の適した培地中で培養を行う。酵素結合免疫吸着法(ELISA)によって抗体を発現するクローンをスクリーニングし、最も生産力の高いクローンをスピナーフラスコで培養する。プロテインAアフィニティークロマトグラフィー等の適した方法で抗体を精製する。

30

【0104】

表1に、本発明の抗体のアミノ酸配列および対応する配列番号を提供する。全てのCDR配列をKabatt法を用いて決定する。以下に開示するアミノ酸配列をコードするポリ核酸配列も、本発明の範囲に包含される。

40

【表 1】

オララツマブ重鎖および軽鎖可変領域CDRのアミノ酸配列

	重鎖	配 列 番 号	軽鎖	配 列 番 号
CDR1	SSSYWYG	1	RASQSVSSYLA	4
CDR2	SFFYTGSTYYNPSLRS	2	DASNRAT	5
CDR3	QSTYYYGSGNYYGWFDR	3	QQRSNWPPA	6
可変領域	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTV SGGSINSSSYWGWLRQSPGKGLE WIGSFFYTGSTYYNPSLRSRLTIS VDTSKNQFSLMLSSVTAADTAVYY CARQSTYYYGSGNYYGWFDRWDQG TLVTVSS	7	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCR ASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLI YDASNRATGIPARFSGSGSDFT LTISSELEPEDFAVYYCQQRSNWPP AFGGTKVEIK	8
全長	MGWSCIIILFLVATATGVHSQLQLQ ESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI NSSSYWGWLRQSPGKGLEWIGSF FYTGSTYYNPSLRSRLTISVDTSK NQFSLMLSSVTAADTAVYYCARQS TYYYGSGNYYGWFDRWDQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKHTHTCPPCPPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEV TCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK	9	MGWSCIIILFLVATATGVHSEIVLT QSPATLSLSPGERATLSCRASQSV SSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSDFTLTISSE LEPEDFAVYYCQQRSNWPPAFGG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDY SLSSLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC	10

10

20

30

40

【0105】

軟部肉腫治療においてオララツマブを使用した場合と使用しない場合とに関する、無作為化第2相試験によるドキシソルピシンの有効性の評価（「研究」）

研究設計：

本研究は非盲検の、多施設の第2相試験であり、手術または放射線による治療が不可能な進行STSの患者が、オララツマブとドキシソルピシンの組み合わせ、またはドキシソルピシン単独で治療を受けるものである。

全ての適格規準に適合する登録患者を、無作為にA群またはB群という2つの治療群に

50

1 : 1で振り分ける。A群の患者はオララツマブとドキソルビシンの組み合わせを投与され（以後、「併用群」）、B群の患者はドキソルビシンのみを投与される（以後、「ドキソルビシン群」）。本研究の無作為化はあらかじめ定義された4つのリスク因子を用いた動的割付けアルゴリズムによって行う：PDGFR 発現（陽性か、または陰性か）、これまでの治療ラインの数（0か、または1以上か）、腫瘍の組織型（すなわち、平滑筋肉腫か、滑膜肉腫か、または他の腫瘍型か）、およびECOGパフォーマンスステータス（0～1か、または2か）。この動的割り付け手順は治療群間のアンバランスを最小限にするために使用される。腫瘍型およびPDGFR 発現を患者において決定するにあたっては、生検または以前に保管された腫瘍組織試料、いずれかからの腫瘍試料があれば十分である。生研は無作為化の21日前以降に行う必要がある。保管された組織試料もこの時間枠内で利用可能である必要がある。

10

【0106】

併用群：併用群に無作為に割り振られた64名の患者には、15mg/kgのオララツマブが各21日治療周期の第1日目および第8日目に投与され、それと併せて75mg/m²のドキソルビシンが各周期の第1日目に投与される。（注意：一回目のドキソルビシン輸液に先立って前投薬が必要な場合、オララツマブ輸液前ではなく、オララツマブ輸液完了後に行う。この前投薬はオララツマブ輸液の完了後1時間以内に投与してもよい。）各ドキソルビシン輸液の（予定の、ではなく）実際の投与によって各21日治療周期の第1日目が定義される。ここで記載した併用療法は、研究者の裁量で8周期まで継続される。第5周期から第8周期までの間、ドキソルビシンで治療される患者は、各21日周期の第1日目のドキソルビシンに先立って、各周期の第1日目に750mg/m²のデクスラゾキサンも（研究者の裁量で）投与されてよい。ドキソルビシンの投与量が本研究の任意の時点で減らされる場合、デクスラゾキサンの投与量もそれに従って減らされるべきであり、投与量比10 : 1が維持される。例えば、ドキソルビシンが60mg/m²に減らされる場合、デクスラゾキサンも600mg/m²に減らされる。ドキソルビシンはオララツマブ輸液の完了後1時間以内に投与してもよい。PDまたは他の中止基準に該当しない場合、8周期の治療を完了した併用群の患者は、続けてオララツマブ単独療法を、各21日周期の第1日目および第8日目の投与により受ける。また、ドキソルビシンを（例えば毒性により）第8周期の終わりよりも前に中断し、かつ中止基準に該当しない場合、患者はオララツマブ単独療法を続けて受けてもよい。最初の8周期の治療中にオララツマブを中断した患者は、中止基準に該当しない場合はドキソルビシンを継続してよい（最長で8周期まで）。

20

30

【0107】

ドキソルビシン群：ドキソルビシン群に無作為に割り振られた65名の患者には、75mg/m²のドキソルビシンが各周期の第1日目に投与され、研究者の裁量で8周期まで継続される。各ドキソルビシン輸液の（予定の、ではなく）実際の投与によって各21日治療周期の第1日目が定義される。第5周期から第8周期までの間、各21日周期の第1日目のドキソルビシンに先立って、各周期の第1日目に750mg/m²のデクスラゾキサンも（研究者の裁量で）投与されてよい。ドキソルビシンの投与量が本研究の任意の時点で減らされる場合、デクスラゾキサンの投与量もそれに従って減らされるべきであり、投与量比10 : 1が維持される。例えば、ドキソルビシンが60mg/m²に減らされる場合、デクスラゾキサンも600mg/m²に減らされる。最初の8周期の間にPDが発生したドキソルビシン群の患者は、オララツマブ単独療法を、オララツマブ単独療法を継続する併用群の患者と同一の投与計画および同様の期間で受けるようにクロスオーバーしてもよい。また、治療と関連した毒性で研究治療を中断した、またはドキソルビシン治療を完了してSDもしくはそれよりも良好な状態の、ドキソルビシン群の患者については、PDが記録されてオララツマブ単独療法を受けるまでの間、研究計画と評価をそのまま続けてもよい。ドキソルビシン群患者がオララツマブ単独療法を受ける場合、PDがプロトコル基準に該当する必要がある。

40

【0108】

50

患者は6週間毎に腫瘍反応について評価される。治療はPD、許容範囲を超える毒性、ノンコンプライアンスもしくは患者の同意の撤回、または研究者による決断が発生するまで継続される。約130名の患者（各治療群65名ずつ）が本研究の第2相に登録された。

【0109】

有効性データの分析

先に定義された研究基準の通り、本研究は、OSに対する最終的な分析が行われる（最後の患者が研究薬剤の最初の投与により治療を受けた後の24ヶ月〔2年〕間までの生存データを含む）時点で完了とみなされる。この時点以後、研究治療で利益を得た患者は任意に研究完了後の研究治療を受け続けてもよい。この治療延長は個別の基準で決定される。

10

【0110】

試験の所定の終了は、最後の患者が研究薬剤の最初の投与により治療を受けた2年後、および最後の患者が研究治療を中断して30日間の安全経過観察来院を終えた時、またはオラツマブ関連の有害事象（AE）が全て解消されるまで、安定化するまで、ベースラインに戻るまで、もしくは不可逆的とみなされるまで追跡された時、いずれか最も最近のものと定義される。

【0111】

第2相のデータに対して、有効性データを調べる中間分析が、少なくとも80回のPFSイベントが観察された後に計画される。この中間分析では主にPFSに関する有効性が評価される。OSおよびOR等の他の選択された副変数も評価に加えてよい。

20

【0112】

第2相患者の有効性データの分析

ドキシソルピシン群でPD後にオラツマブ単独療法にクロスオーバーした患者では、クロスオーバー後の期間についてOS以外の全ての有効性エンドポイントを別々にまとめる。

【0113】

主要有効性エンドポイント

PFSは無作為化の時点から客観的な進行が最初にX線撮影で記録されるまで、または任意の理由による死までの時間と定義される。事前に進行が報告されずに死亡した患者は、その患者の死亡日に進行が起こったとみなす。進行の無い患者、または追跡不能となった患者は、その患者の最後のX線撮影による腫瘍評価の日付で打ち切りとする。ベースラインまたはベースライン後のX線評価が利用できない場合、その患者については無作為化の日付で打ち切りとする。X線撮影来院を2回以上続けて行わなかった後に死またはPDが発生した場合、その行わなかった来院の前の最後のX線撮影来院の日付で打ち切りが発生する。PD発生の前に新規抗癌治療を利用した場合、新規治療の開始前の最後のX線撮影の日付で打ち切りとなる。

30

【0114】

感度解析として、報告された進行と死の実際の日付を用いてPFSが定義される。これは来院の機会を逃した場合、早期中断、または新規治療開始による情報のある打ち切り（informative censoring）の回避に関わりなく行われる。さらに、症状の悪化も他の感度解析のための進行イベントとして加えられてよい。

40

【0115】

Kaplan-Meier法を用いて、90%信頼区間（以後、「CI」）とともに中央PFS期間が推定される。3ヶ月PFSも推定される。治療群間の比較が、ログランク検定を用いて行われる。ハザード比（HR）はコックス比例ハザード回帰モデルにより推定される。各層の患者数が十分である場合のみ、層別解析が行われてよい。そうでない場合、層別因子をコックスモデルの共変量として扱い、HRおよび90%信頼限界を推定してよい。

【0116】

50

補助的有効性エンドポイント

補助的有効性エンドポイントとしては、OS、客観的反応率（「ORR」）、ならびに腫瘍PDGFR 発現とPFSおよびORR等の臨床結果との間の関連性などが挙げられる。該補助的エンドポイントの分析は層別因子に対して調整されてよい。

【0117】

OSは、無作為化の日から任意の理由による死亡日までの時間として定義される。患者が追跡期間の最後に生存している場合、または追跡不能な場合、OSはその患者が生存していたことが明らかな最後の日付で打ち切りとする。OSの評価はKaplan-Meier法を用いて行い、90%CIの提供により中央OSが推定される。OSに対するHRおよび90%信頼限界は、層別因子を共変量として扱ったコックス回帰モデルから推定される。感度解析として、ドキシソルピシン群の患者はクロスオーバーの日付で打ち切りとする。これはOSエンドポイントがクロスオーバーにより交絡するためである。

10

【0118】

ORRは、RECIST (Version 1.1) に基づく、治療開始からPD / 再発までの間に最良のPRまたはCR (PR + CR) の全体反応 (overall response) を達成した患者の割合に等しい。各治療群のORRはフィッシャーの正確確率検定を用いて比較される。正確信頼限界 (exact confidence bounds) (90%CI) が決定される。

オラツマブ療法にクロスオーバーしたドキシソルピシン群の患者については、最良の全体反応はオラツマブ療法の開始前と開始後に対して別々に評価される。

20

【0119】

反応者のみに対して、CR / PR (どちらか最初に記録されたもの) の測定基準が最初に満たされてからPDの基準が満たされた最初の日付、または死までの反応期間が測定される。反応の期間の推定はKaplan-Meier法を用いて行い、90%CIの提供により反応の期間の中央値が推定される。再発の無い患者は、その患者の最後の客観的腫瘍評価の日付で打ち切りとする。

【0120】

第2相 中間分析結果

PFS: 併用群およびドキシソルピシン群の中間分析 (表2) では、29.9週 (90%CI = 23.7, 36.0) (95%CI = 22.3, 36.7) および17.9週 (90%CI = 12.7, 23.3) (95%CI = 12.1, 23.4) の中央PFSがそれぞれ示された。この中間分析の層別HRは0.597 (90%CI = 0.415, 0.858) であり、層別ロジックp値はp = 0.0184であった。

30

【0121】

さらに、併用群およびドキシソルピシン群のPFSについて、腫瘍の組織型に基づく中間分析を行った。患者を平滑筋肉腫および他の肉腫の2群に分けた。他の肉腫の例として、以下が挙げられる: 胞状軟部肉腫、軟骨芽細胞骨肉腫、軟骨肉腫、明細胞肉腫、子宮内膜間質肉腫、上皮性肉腫、類上皮、骨外性粘液性軟骨肉腫、線維粘液肉腫、線維肉腫、再発性皮膚線維肉腫における線維肉腫性変化、血管周囲細胞腫、高悪性度の未分化肉腫、脂肪肉腫、悪性線維性組織球腫、悪性グロムス腫瘍、悪性末梢神経鞘腫瘍、悪性単発性線維性腫瘍、悪性紡錘細胞肉腫、ラブドイド形質を有する悪性紡錘細胞腫瘍、粘液線維肉腫、粘液性軟骨肉腫、粘液性脂肪肉腫、粘液性肉腫、神経線維肉腫、多形性肉腫 (左大腿部の高悪性度の紡錘性および多型性肉腫、低分化円形細胞肉腫、肉腫、平滑筋腫瘍、紡錘細胞肉腫、未分化、を含む)、滑膜肉腫、未分化肉腫、および未分化子宮肉腫。

40

【0122】

平滑筋肉腫亜型の患者では、併用およびドキシソルピシン群で、中央PFSがそれぞれ28.3週 (90%CI = 15.0, 42.7) および15.7週 (90%CI = 7.1, 31.7) であった。平滑筋肉腫に対する併用群 vs ドキシソルピシン群のこの中間分析におけるHRは0.671 (90%CI = 0.377, 1.194) であった。「他の肉腫」亜型の患者では、併用およびドキシソルピシン群で、中央PFSがそれぞれ30.3週 (90%CI = 22.3, 36.7) および19.0週 (90%CI = 10.3, 23.4

50

)であった。「他の肉腫」に対する併用群 v s ドキソルビシン群の中間分析における層別 HR は、それぞれ 0.608 (90% CI = 0.395, 0.937) であった。

【0123】

OS：併用群およびドキソルビシン群の中間分析(表3)では、98.9週(90% CI = 89.6, NE) (95% CI = 70.9, NE) および 58.7週(90% CI = 42.6, 78.1) (95% CI = 40.1, 94.3)の中央OSがそれぞれ示された。この中間分析の層別HRは0.460(90% CI = 0.288, 0.735)であり、層別ロジックp値はp = 0.0052であった。併用群に対する12ヶ月OS率および18ヶ月OS率はそれぞれ、80.3%(90% CI = 70.2, 87.3)および64.2%(90% CI = 50.9, 74.8)であった。ドキソルビシン群に対する、対応する12ヶ月および18ヶ月OS率はそれぞれ、55.1%(90% CI = 43.7, 65.1)および40.0%(90% CI = 27.5, 52.1)であった。

10

【0124】

さらに、併用群およびドキソルビシン群のOSについて、腫瘍の組織型に基づく中間分析を行った。患者を平滑筋肉腫および上記リストのような「他の肉腫」の2群に分けた。平滑筋肉腫亜型の患者は、併用およびドキソルビシン群で、それぞれ100.3週(90% CI = 89.6, NE) および 45.3週(90% CI = 40.1, 58.7)のOSを示した。平滑筋肉腫に対する併用群 v s ドキソルビシン群のこの中間分析におけるHRは、0.258(90% CI = 0.116, 0.570)であった。「他の肉腫」亜型の患者は、併用およびドキソルビシン群で、それぞれ98.9週(90% CI = 61.4, NE) および 78.1週(90% CI = 35.7, NE)のOSを示した。「他の肉腫」に対する併用群 v s ドキソルビシン群のこの中間分析におけるHRは、それぞれ0.716(90% CI = 0.399, 1.285)であった。

20

【0125】

ORR / 疾患管理率：併用群およびドキソルビシン群における反応率の中間分析(表4)においては、患者のそれぞれ71.9%(90% CI = 61.2, 81.0) および 53.8%(90% CI = 42.9, 64.5)の疾患管理率(CR + PR + SD)が示された。併用群およびドキソルビシン群に観察されたORR(CR + PR)はそれぞれ、18.8%(90% CI = 11.2, 28.6) (p = 0.2236) および 10.8%(90% CI = 5.2, 19.3)であった。

30

【表2】

併用およびドキソルビシン群のPFS中間研究結果

	併用群 (オララツマブ+ ドキソルビシン) 週の中央値 (90% CI)	ドキソルビシン 群 週の中央値 (90% CI)	層別ハザード比 (90% CI)
PFS	29.9 週 (23.7, 36.0)	17.9 週 (12.7, 23.3)	0.597 (0.415, 0.858)
PFS 平滑筋肉腫	28.3 週 (15.0, 42.7)	15.7 週 (7.1, 31.7)	0.671 (0.377, 1.194)
PFS 他の肉腫	30.3 週 (22.3, 36.7)	19.0 週 (10.3, 23.4)	0.608 (0.395, 0.937)

40

【表 3】

併用およびドキシソルビシン群のOS中間研究結果

	併用群 (オララツマブ+ ドキシソルビシン) 週の中央値 (90%CI)	ドキシソルビシン 群 週の中央値 (90%CI)	層別ハザード比 (90%CI)
OS	98.9 週 (89.6, NE)	58.7 週 (42.6, 78.1)	0.460 (0.288, 0.735)
OS 平滑筋肉腫	100.3 週 (89.6, NE)	45.3 週 (40.1, 58.7)	0.258 (0.116, 0.570)
OS 他の肉腫	98.9 週 (61.4, NE)	78.1 週 (35.7, NE)	0.716 (0.399, 1.285)

10

NE = 限界に到達せず

【表 4】

併用およびドキシソルビシン群の研究結果における疾患管理およびORR

	併用群 (オララツマブ+ド キシソルビシン)	ドキシソルビシン群
疾患管理率 (CR+PR+SD) (%) (90% CI)	71.9% (61.2, 81.0)	53.8% (42.9, 64.5)
ORR (CR+PR) (%) (90% CI)	18.8% (11.2, 28.6)	10.8% (5.2, 19.3)

20

30

【0126】

上記亜型の範囲にわたる本研究からの臨床データの中間分析により、29.9週の中央PFSが示された。これはオララツマブがドキシソルビシンと併用された場合、ドキシソルビシン単独と比べ、PFSが12週改善されることに相当する(表2を参照)。この12週のPFSの改善は、ドキシソルビシン群に対し併用群で4週のPFSの改善で成功とみなされるように設計された本研究の設計上、特に予想外のことである。

【0127】

また、上記亜型の範囲にわたる本研究からの臨床データの中間分析により、98.9週の中央OSが示された。これはオララツマブがドキシソルビシンと併用された場合、ドキシソルビシン単独と比べ、OSが40週改善されることに相当する(表3)。OSの40週の改善は高度に予想外のことである。

40

【0128】

さらには、統計学的な観点において、第2相試験は研究のサンプルサイズが限られていることなどから、典型的にはOSではなくPFSを示すために設計される。第2相試験は典型的には、OS上の利益の統計的に有意なエビデンスを示すようには設計されてはならず、本研究で示された水準のものを示すようには全く設計されていない。比較的小さな集団は、顕著な相違が観察されない限り、統計的有意性を示さない。上記データが第2層研究でOSの明瞭な統計的改善を示したことは、予期せぬことである。本研究の前記亜型範

50

囲にわたる臨床データの間接分析は、同様な傾向のOS上の利益を示している。

【0129】

本研究のPFSおよびOSを、現在利用可能な、最近研究された治療と比較すると、(1)低いハザード比、および(2)中央生存期間のより大きな改善、という点に関して現在の標準治療よりも有意に改善されており、予期せぬ利益が明確に示されている。

【0130】

最後に、本中間分析によると、オララツマブをドキソルビシンと組み合わせた際の毒性プロファイルは全体として許容範囲であり、有害事象に関して、他のSTS治療と比べてより許容的である。

【0131】

第2相 最終分析結果

主要分析からの最終結果により、中間分析で見られた傾向が実質的に確認された。

【0132】

マウス異種移植モデルにおける、SKLMS-1平滑筋肉腫、KHOS/NP骨肉腫、およびA204横紋筋肉腫に対する、オララツマブをドキソルビシンと併用した場合、またはしない場合の抗腫瘍効果

SKLMS-1平滑筋肉腫異種移植モデル

6~7週齢のメスnu/nu無胸腺マウスの各個体に、50% Matrigel (BD Biosciences #356235) 内の 5×10^6 個のSKLMS-1 (ATCC #HBT-88) 細胞を注入する。腫瘍の体積が約 300 mm^3 になった時点で、マウスを4つの治療群 ($n = 12$) に腫瘍体積によって無作為に振り分ける。第1群対照マウスにはUSP生理食塩水 (Aldwin Scientific #2F7124) を $10 \mu\text{L}$ /グラムで投与し、第2群マウスにはオララツマブを $60 \text{ mg}/\text{kg}$ (負荷投与量 $214 \text{ mg}/\text{kg}$) で投与し、第3群マウスにはドキソルビシン (Sigma #D-1515) を $3 \text{ mg}/\text{kg}$ で投与し、第4群マウスにはオララツマブとドキソルビシンの組み合わせを、単独療法濃度 $60 \text{ mg}/\text{kg}$ のオララツマブおよび $3 \text{ mg}/\text{kg}$ のドキソルビシンで投与する。上記組み合わせの投与は、治療日においてドキソルビシンの1~2時間前にオララツマブが投与されるように行う。全ての処置は、火曜日および金曜日、週2回の腹腔内注射による投与で行う。

【0133】

オララツマブおよびドキソルビシンはUSP生理食塩水中で調製する。研究期間中、腫瘍体積を週2回、三次元キャリパー (three dimensional caliper) によって測定し、体積 (mm^3) = L (長径) $\times W^2$ (短径) $\times (\pi / 6)$ で算出する。反復測定ANOVAを用い、腫瘍増殖および体重における相違を治療群間で推定する。腫瘍体積の相対変化 (%T/C) を、第21日目の腫瘍体積測定値を用いて算出する。ベースライン腫瘍体積は、投与の初日に、または初日の直前に、記録された体積である。

【0134】

結果：オララツマブおよびドキソルビシンの併用療法の結果、単独療法群それぞれと比較して統計的に有意な抗腫瘍有効性の改善が見られた。第21日目の腫瘍体積で観察された%T/Cは併用群で46% ($p < 0.0001$) であり、それに比べて、それぞれの単独療法群では、ともに64%の%T/Cであった。生理食塩水対照群と比べると、これらの値は、併用群、オララツマブ単独療法群、およびドキソルビシン単独療法群において、それぞれ、 $p < 0.0001$ 、 $p = 0.0015$ 、および $p = 0.001$ で統計的に有意であることが決定された。

【0135】

SKLMS-1平滑筋肉腫異種移植モデルにおける前臨床データは、オララツマブとドキソルビシンの組み合わせのSTSにおける有効性を、オララツマブまたはドキソルビシンいずれかの単独療法としての使用との比較において、腫瘍体積の減少という点でさらに支持している。

【0136】

KHOS/NP骨肉腫異種移植モデル

10

20

30

40

50

6 ~ 7 週齢のメス *n u / n u* 無胸腺マウスの各個体に、50% Matrigel (BD Biosciences #356235) 内の 1×10^6 個の K H O S / N P (ATCC #CRL-1544) 細胞を注入する。腫瘍の体積が約 450 mm^3 になった時点で、マウスを4つの治療群 ($n = 12$) に腫瘍体積によって無作為に振り分ける。第1群対照マウスには U S P 生理食塩水 (Aldwin Scientific #2F7124) を $10 \mu\text{L} / \text{グラム}$ で投与し、第2群マウスにはオララツマブを $60 \text{ mg} / \text{kg}$ (負荷投与量 $214 \text{ mg} / \text{kg}$) で投与し、第3群マウスにはドキシソルピシン (Sigma #D-1515) を $3 \text{ mg} / \text{kg}$ で投与し、第4群マウスにはオララツマブとドキシソルピシンの組み合わせを、単独療法濃度 $60 \text{ mg} / \text{kg}$ のオララツマブおよび $3 \text{ mg} / \text{kg}$ のドキシソルピシンで投与する。上記組み合わせは、治療日においてオララツマブの3時間前にドキシソルピシンが投与されるように行う。全ての処置は、月曜日および木曜日、週2回の腹腔内注射による投与で行う。

10

【0137】

オララツマブおよびドキシソルピシンは U S P 生理食塩水中で調製する。研究期間中、腫瘍体積を週2回、三次元キャリパーによって測定し、体積 (mm^3) = L (長径) $\times W^2$ (短径) $\times (\pi / 6)$ で算出する。反復測定 A N O V A を用い、腫瘍増殖および体重における相違を治療群間で推定する。腫瘍体積の相対変化 (% T / C) を、第32日目の腫瘍体積測定値を用いて算出する。ベースライン腫瘍体積は、投与の初日に、または初日の直前に、記録された体積である。

【0138】

結果：オララツマブおよびドキシソルピシンの併用療法の結果、単独療法処理群それぞれと比較して統計的に有意な抗腫瘍有効性の改善が見られた。第32日目の腫瘍体積で併用群に観察された % T / C は 55% であり、それに比べて、オララツマブおよびドキシソルピシンの単独療法群では、それぞれ 79% の % T / C および 72% の % T / C であった。生理食塩水対照群と比べると、これらの値は、併用群、オララツマブ単独療法群、およびドキシソルピシン単独療法群において、それぞれ、 $p < 0.0001$ 、 $p = 0.01$ 、および $p = 0.002$ で統計的に有意であることが決定された。

20

【0139】

K H O S / N P 骨肉腫異種移植モデルにおける前臨床データは、オララツマブとドキシソルピシンの組み合わせの肉腫における有効性を、オララツマブまたはドキシソルピシンいずれかの単独療法としての使用との比較において、腫瘍体積の減少という点でさらに支持している。

30

【0140】

A 204 ラブドイド異種移植モデル

A 204 モデルは元々 R M S として分類されていたが、その後、ラブドイドと決定されることが多くなった。Hinson, Ashley R. P. et al. *Frontiers in Oncology* 3 (2013): 183. PMC. Web. 8 May 2015. ラブドイド腫瘍は起源が未知であり、稀である。現在、悪性ラブドイド腫瘍は腎臓起源であると信じられているが、厳密にどの細胞起源かは未知のままである。

【0141】

7 ~ 8 週齢のメス *n u / n u* 無胸腺マウスの各個体に、100% Matrigel (BD Biosciences #356235) 内の 5×10^6 個の A 204 (ATCC #CRL-7900) 細胞を注入する。腫瘍の体積が約 340 mm^3 になった時点で、マウスを2つの治療群 ($n = 12$) に腫瘍体積によって無作為に振り分ける。第1群対照マウスには H u I g G (Equitech-Bio #SLH66-001) を $40 \text{ mg} / \text{kg}$ で投与し、第2群マウスにはオララツマブを $40 \text{ mg} / \text{kg}$ で投与する。全ての処置は、月曜日、水曜日、および金曜日、週3回の腹腔内注射による投与で行う。

40

【0142】

オララツマブは U S P 生理食塩水 (Aldwin Scientific #2F7124) 中に $4 \text{ mg} / \text{mL}$ で希釈する。研究期間中、腫瘍体積を週2回、三次元キャリパーによって測定し、体積 (mm^3) = L (長径) $\times W^2$ (短径) $\times (\pi / 6)$ で算出する。反復測定 A N O V A を用

50

い、腫瘍増殖および体重における相違を治療群間で推定する。腫瘍体積の相対変化(%T/C)を、第30日目の腫瘍体積測定値を用いて算出する。ベースライン腫瘍体積は、投与の初日に、または初日の直前に、記録された体積である。

【0143】

結果：オララツマブ治療は37%の%T/Cとなり、HuIgG対照群と比較して抗腫瘍有効性において統計的に有意な改善(p<0.0001)を示した。

【0144】

A204ラブドイド腫瘍異種移植モデルにおける前臨床データは、オララツマブのラブドイド腫瘍における有効性を、生理食塩水との比較において、腫瘍体積の減少という点で支持している。

10

【0145】

追加配列

配列番号11

a t g g g a t g g t c a t g t a t c a t c c t t t t t c t a g t a g c a a c t g
c a a c t g g a g t a c a t t c a c a g c t g c a g c t g c a g g a g t c g g g
c c c a g g a c t g g t g a a g c c t t c g g a g a c c c t g t c c c t c a c c
t g c a c t g t c t c t g g t g g c t c c a t c a a c a g t a g t a g t t a c t
a c t g g g g c t g g c t c c g c c a g t c c c c a g g g a a g g g g c t g g a
g t g g a t t g g g a g t t t c t t t t a t a c t g g g a g c a c c t a c t a c
a a c c c g t c c c t c a g g a g t c g a c t c a c c a t a t c c g t a g a c a
c g t c c a a g a a c c a g t t c t c c c t g a t g c t g a g t t c t g t g a c
c g c c g c a g a c a c g g c t g t a t a t t a c t g t g c g a g a c a g t c c
a c g t a t t a c t a t g g t t c g g g g a a t t a t t a t g g c t g g t t c g
a c c g c t g g g a c c a g g g a a c c c t g g t c a c c g t c t c c t c a g c
t a g c a c c a a g g g c c c a t c g g t c t t c c c c c t g g c a c c c t c c
t c c a a g a g c a c c t c t g g g g g c a c a g c g g c c c t g g g c t g c c
t g g t c a a g g a c t a c t t c c c g a a c c g g t g a c g g t g t c g t g
g a a c t c a g g c g c c c t g a c c a g c g g c g t g c a c a c c t t c c c g
g c t g t c c t a c a g t c c t c a g g a c t c t a c t c c c t c a g c a g c g
t g g t g a c c g t g c c c t c c a g c a g c t t g g g c a c c c a g a c c t a
c a t c t g c a a c g t g a a t c a c a a g c c c a g c a a c a c c a a g g t g
g a c a a g a g a g t t g a g c c c a a a t c t t g t g a c a a a a c t c a c a
c a t g c c c a c c g t g c c c a g c a c c t g a a c t c c t g g g g g g a c c
g t c a g t c t t c c t c t t c c c c c a a a a c c c a a g g a c a c c c t c
a t g a t c t c c c g g a c c c c t g a g g t c a c a t g c g t g g t g g t g g
a c g t g a g c c a c g a a g a c c c t g a g g t c a a g t t c a a c t g g t a
c g t g g a c g g c g t g g a g g t g c a t a a t g c c a a g a c a a a g c c g
c g g g a g g a g c a g t a c a a c a g c a c g t a c c g t g t g g t c a g c g
t c c t c a c c g t c c t g c a c c a g g a c t g g c t g a a t g g c a a g g a
g t a c a a g t g c a a g g t c t c c a a c a a a g c c c t c c c a g c c c c c
a t c g a g a a a a c c a t c t c c a a a g c c a a a g g g c a g c c c c g a g
a a c c a c a g g t g t a c a c c c t g c c c c a t c c c g g g a g g a g a t
g a c c a a g a a c c a g g t c a g c c t g a c c t g c c t g g t c a a a g g c
t t c t a t c c c a g c g a c a t c g c c g t g g a g t g g g a g a g c a a t g
g g c a g c c g g a g a a c a a c t a c a a g a c c a c g c c t c c c g t g c t
g g a c t c c g a c g g c t c c t t c t t c c t c t a t a g c a a g c t c a c c
g t g g a c a a g a g c a g g t g g c a g c a g g g g a a c g t c t t c t c a t
g c t c c g t g a t g c a t g a g g c t c t g c a c a a c c a c t a c a c g c a
g a a g a g c c t c t c c c t g t c c c c g g g t a a a t g a

20

30

40

配列番号12

50

a t g g g a t g g t c a t g t a t c a t c c t t t t t c t a g t a g c a a c t g
c a a c t g g a g t a c a t t c a g a a a t t g t g t t g a c a c a g t c t c c
a g c c a c c c t g t c t t t g t c t c c a g g g g a a a g a g c c a c c c t c
t c c t g c a g g g c c a g t c a g a g t g t t a g c a g c t a c t t a g c c t
g g t a c c a a c a g a a a c c t g g c c a g g c t c c c a g g c t c c t c a t
c t a t g a t g c a t c c a a c a g g g c c a c t g g c a t c c c a g c c a g g
t t c a g t g g c a g t g g g t c t g g g a c a g a c t t c a c t c t c a c c a
t c a g c a g c c t a g a g c c t g a a g a t t t t g c a g t t t a t t a c t g
t c a g c a g c g t a g c a a c t g g c c t c c g g c g t t c g g c c a a g g g
a c c a a g g t g g a a a t c a a a c g t a c g g t g g c t g c a c c a t c t g
t c t t c a t c t t c c c g c c a t c t g a t g a g c a g t t g a a a t c t g g
a a c t g c c t c t g t t g t g t g c c t g c t g a a t a a c t t c t a t c c c
a g a g a g g c c a a a g t a c a g t g g a a g g t g g a t a a c g c c c t c c
a a t c g g g t a a c t c c c a g g a g a g t g t c a c a g a g c a g g a c a g
c a a g g a c a g c a c c t a c a g c c t c a g c a g c a c c c t g a c g c t g
a g c a a a g c a g a c t a c g a g a a a c a c a a a g t c t a c g c c t g c g
a a g t c a c c c a t c a g g g c c t g a g c t c g c c c g t c a c a a a g a g
c t t c a a c a g g g g a g a g t g t t a g

10

【配列表】

201901472400001.app

20

【手続補正書】

【提出日】平成30年10月5日(2018.10.5)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

本明細書に記載の発明。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0145

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0145】

追加配列

配列番号11

a t g g g a t g g t c a t g t a t c a t c c t t t t t c t a g t a g c a a c t g
c a a c t g g a g t a c a t t c a c a g c t g c a g c t g c a g g a g t c g g g
c c c a g g a c t g g t g a a g c c t t c g g a g a c c c t g t c c c t c a c c
t g c a c t g t c t c t g g t g g c t c c a t c a a c a g t a g t a g t t a c t
a c t g g g g c t g g c t c c g c c a g t c c c c a g g g a a g g g g c t g g a
g t g g a t t g g g a g t t t c t t t t a t a c t g g g a g c a c c t a c t a c
a a c c c g t c c c t c a g g a g t c g a c t c a c c a t a t c c g t a g a c a
c g t c c a a g a a c c a g t t c t c c c t g a t g c t g a g t t c t g t g a c
c g c c g c a g a c a c g g c t g t a t a t t a c t g t g c g a g a c a g t c c
a c g t a t t a c t a t g g t t c g g g g a a t t a t t a t g g c t g g t t c g

a c c g c t g g g a c c a g g g a a c c c t g g t c a c c g t c t c c t c a g c
t a g c a c c a a g g g c c c a t c g g t c t t c c c c c t g g c a c c c t c c
t c c a a g a g c a c c t c t g g g g g c a c a g c g g c c c t g g g c t g c c
t g g t c a a g g a c t a c t t c c c c g a a c c g g t g a c g g t g t c g t g
g a a c t c a g g c g c c c t g a c c a g c g g c g t g c a c a c c t t c c c g
g c t g t c c t a c a g t c c t c a g g a c t c t a c t c c c t c a g c a g c g
t g g t g a c c g t g c c c t c c a g c a g c t t g g g c a c c c a g a c c t a
c a t c t g c a a c g t g a a t c a c a a g c c c a g c a a c a c c a a g g t g
g a c a a g a g a g t t g a g c c c a a a t c t t g t g a c a a a a c t c a c a
c a t g c c c a c c g t g c c c a g c a c c t g a a c t c c t g g g g g g a c c
g t c a g t c t t c c t c t t c c c c c a a a a c c c a a g g a c a c c c t c
a t g a t c t c c c g g a c c c c t g a g g t c a c a t g c g t g g t g g t g g
a c g t g a g c c a c g a a g a c c c t g a g g t c a a g t t c a a c t g g t a
c g t g g a c g g c g t g g a g g t g c a t a a t g c c a a g a c a a a g c c g
c g g g a g g a g c a g t a c a a c a g c a c g t a c c g t g t g g t c a g c g
t c c t c a c c g t c c t g c a c c a g g a c t g g c t g a a t g g c a a g g a
g t a c a a g t g c a a g g t c t c c a a c a a a g c c c t c c c a g c c c c c
a t c g a g a a a a c c a t c t c c a a a g c c a a a g g g c a g c c c c g a g
a a c c a c a g g t g t a c a c c c t g c c c c c a t c c c g g g a g g a g a t
g a c c a a g a a c c a g g t c a g c c t g a c c t g c c t g g t c a a a g g c
t t c t a t c c c a g c g a c a t c g c c g t g g a g t g g g a g a g c a a t g
g g c a g c c g g a g a a c a a c t a c a a g a c c a c g c c t c c c g t g c t
g g a c t c c g a c g g c t c c t t c t t c c t c t a t a g c a a g c t c a c c
g t g g a c a a g a g c a g g t g g c a g c a g g g g a a c g t c t t c t c a t
g c t c c g t g a t g c a t g a g g c t c t g c a c a a c c a c t a c a c g c a
g a a g a g c c t c t c c c t g t c c c c g g g t a a a t g a

配列番号 12

a t g g g a t g g t c a t g t a t c a t c c t t t t t c t a g t a g c a a c t g
c a a c t g g a g t a c a t t c a g a a a t t g t g t t g a c a c a g t c t c c
a g c c a c c c t g t c t t t g t c t c c a g g g g a a a g a g c c a c c c t c
t c c t g c a g g g c c a g t c a g a g t g t t a g c a g c t a c t t a g c c t
g g t a c c a a c a g a a a c c t g g c c a g g c t c c c a g g c t c c t c a t
c t a t g a t g c a t c c a a c a g g g c c a c t g g c a t c c c a g c c a g g
t t c a g t g g c a g t g g g t c t g g g a c a g a c t t c a c t c t c a c c a
t c a g c a g c c t a g a g c c t g a a g a t t t t g c a g t t t a t t a c t g
t c a g c a g c g t a g c a a c t g g c c t c c g g c g t t c g g c c a a g g g
a c c a a g g t g g a a a t c a a a c g t a c g g t g g c t g c a c c a t c t g
t c t t c a t c t t c c c g c c a t c t g a t g a g c a g t t g a a a t c t g g
a a c t g c c t c t g t t g t g t g c c t g c t g a a t a a c t t c t a t c c c
a g a g a g g c c a a a g t a c a g t g g a a g g t g g a t a a c g c c c t c c
a a t c g g g t a a c t c c c a g g a g a g t g t c a c a g a g c a g g a c a g
c a a g g a c a g c a c c t a c a g c c t c a g c a g c a c c c t g a c g c t g
a g c a a a g c a g a c t a c g a g a a a c a c a a a g t c t a c g c c t g c g
a a g t c a c c c a t c a g g g c c t g a g c t c g c c c g t c a c a a a g a g
c t t c a a c a g g g g a g a g t g t t a g

本発明は、以下の態様を含む。

[1]

軟部肉腫を有する患者を治療する方法であって、該方法を必要とする患者にオララツマ

ブおよびドキシソルピシンを投与することを含む方法。

[2]

前記オララツマブが約 15 mg / kg の投与量で投与される、 [1] に記載の方法。

[3]

前記ドキシソルピシンが約 60 mg / m² または約 75 mg / m² の投与量で投与される、 [1] に記載の方法。

[4]

前記ドキシソルピシンが約 75 mg / m² の投与量で投与される、 [3] に記載の方法。

[5]

前記ドキシソルピシンが投与されるよりも前に前記オララツマブが投与される、 [1] に記載の方法。

[6]

前記軟部肉腫が平滑筋肉腫である、 [1] に記載の方法。

[7]

オララツマブおよびドキシソルピシンを含むキットであって、ここで前記オララツマブおよび前記ドキシソルピシンは同時に、別々に、または順次投与されるものである、キット。

[8]

オララツマブ、ならびに薬理学的に許容される担体、希釈剤、および賦形剤のうち1種または複数種、を含む医薬組成物と、ドキシソルピシン、ならびに薬理学的に許容される担体、希釈剤、および賦形剤のうち1種または複数種、を含む医薬組成物と、を含んだキットであって、ここで前記オララツマブおよび前記ドキシソルピシンは同時に、別々に、または順次投与されるものである、キット。

[9]

オララツマブ、ならびに薬理学的に許容される担体、希釈剤、および賦形剤のうち1種または複数種、を含む医薬組成物の、薬理学的に許容される担体、希釈剤、および賦形剤のうち1種または複数種を含むドキシソルピシンの医薬組成物との組み合わせであって、ここで前記オララツマブおよび前記ドキシソルピシンは、軟部肉腫の治療における使用のために同時に、別々に、または順次投与されるものである、医薬組成物。

[10]

軟部肉腫の治療のための医薬の製造におけるオララツマブの使用であって、ここで前記医薬はドキシソルピシンと同時に、別々に、または順次投与されるものである、オララツマブの使用。

[11]

軟部肉腫の治療において同時に、別々に、または順次使用するための、オララツマブとドキシソルピシンの組み合わせ。

[12]

軟部肉腫の治療における、ドキシソルピシンと組み合わせると同時に、別々に、または順次使用するための、オララツマブ。

[13]

前記オララツマブが約 15 mg / kg の投与量で投与される、 [9] に記載の医薬組成物、 [10] に記載の使用、 [11] に記載の使用のための組み合わせ、または [12] に記載の使用のためのオララツマブ。

[14]

前記ドキシソルピシンが約 60 mg / m² または約 75 mg / m² の投与量で投与される、 [9] に記載の医薬組成物、 [10] に記載の使用、 [11] に記載の使用のための組み合わせ、または [12] に記載の使用のためのオララツマブ。

[15]

前記ドキシソルピシンが約 75 mg / m² の投与量で投与される、 [9] に記載の医薬組成物、 [10] に記載の使用、 [11] に記載の使用のための組み合わせ、または [12] に記載の使用のためのオララツマブ。

[1 6]

前記ドキシルピシンが投与されるよりも前に前記オララツマブが投与される、[9]に記載の医薬組成物、[1 0]に記載の使用、[1 1]に記載の使用のための組み合わせ、または[1 2]に記載の使用のためのオララツマブ。

[1 7]

前記軟部肉腫が平滑筋肉腫である、[9]に記載の医薬組成物、[1 0]に記載の使用、[1 1]に記載の使用のための組み合わせ、または[1 2]に記載の使用のためのオララツマブ。

フロントページの続き

(72)発明者 ロイゾス, ニック

アメリカ合衆国 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8 インディアナ州, インディアナポリス, ピー・オー・ボ
ックス 6 2 8 8, イーライ リリー アンド カンパニー内

(72)発明者 シャー, ゴーラブ ディー.

アメリカ合衆国 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8 インディアナ州, インディアナポリス, ピー・オー・ボ
ックス 6 2 8 8, イーライ リリー アンド カンパニー内

Fターム(参考) 4C085 AA14 CC23 EE03

4C086 AA01 AA02 EA10 MA02 MA04 NA05 ZB26 ZC75

4H045 AA11 AA30 DA76 EA20 FA74

【外国語明細書】

2019014724000001.pdf