

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 6 部門第 1 区分

【発行日】平成26年10月16日 (2014.10.16)

【公表番号】特表2013-537966(P2013-537966A)

【公表日】平成25年10月7日 (2013.10.7)

【年通号数】公開・登録公報2013-055

【出願番号】特願2013-526209(P2013-526209)

【国際特許分類】

G 0 1 N 33/574 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/48 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/32 (2006.01)

【 F I 】

G 0 1 N 33/574 A

G 0 1 N 33/53 D

G 0 1 N 33/53 Y

G 0 1 N 33/48 P

C 1 2 Q 1/68 Z N A A

C 1 2 Q 1/02

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 35/00

C 0 7 K 16/32

【手続補正書】

【提出日】平成26年8月29日 (2014.8.29)

【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】

c - m e t アンタゴニストによる治療に (a) 応答する可能性がある、又は (b) 応答する可能性が低い癌患者を同定するための方法であって、患者の癌が (a) 多量の c - m e t バイオマーカーを有するか又は (b) 少量の c - m e t バイオマーカーを有するかどうかを決定する工程を含み、c - m e t バイオマーカーの発現が、患者が (a) c - m e t アンタゴニストによる治療に応答する可能性がある、又は (b) 患者が c - m e t アンタゴニストによる治療に応答する可能性が低いことを示し、

c - m e t バイオマーカータンパク質の発現が免疫組織化学 (I H C) を用いて、患者から得られた癌サンプルにおいて決定され、(a) 高い c - m e t バイオマーカーの発現は、(i) 中程度の c - m e t 染色強度、又は中程度 / 強の混合性の c - m e t 染色強度を持つ 5 0 % 以上の腫瘍細胞であるが、5 0 % 未満の腫瘍細胞が強い c - m e t 染色強度を持ち (I H C スコア 2)、又は (i i) 強い c - m e t 染色強度を持つ 5 0 % 以上の腫

瘍細胞であり（IHCスコア3）、及び（b）低いc - m e tバイオマーカの発現が（i）陰性c - m e t染色であり、50%未満の腫瘍細胞が弱又は弱と中程度の混合性のc - m e t染色強度を持つか（IHCスコア0）、又は（i i）50%以上の腫瘍細胞が弱又は弱と中程度の混合性のc - m e t染色強度を持つが、50%未満の腫瘍細胞が中程度又は中程度と強の混合性のc - m e t染色強度を持つ（IHCスコア1）方法。

【請求項2】

癌患者の予後を決定するための方法であって、患者の癌が、多量のc - m e tバイオマーカを有するかどうかを決定する工程を含み、患者がc - m e tアンタゴニストで治療されたとき、c - m e tバイオマーカの発現が、患者が全生存期間（OS）及び/又は無増悪生存期間（PFS）が増加している可能性が高いことを示し、c - m e tバイオマーカタンパク質の発現が、免疫組織化学（IHC）を用いて、患者から得られた癌サンプルにおいて決定され、高いc - m e tバイオマーカの発現が、（i）中程度のc - m e t染色強度、又は中程度/強の混合性のc - m e t染色強度を持つ50%以上の腫瘍細胞であるが、50%未満の腫瘍細胞が強いc - m e t染色強度を持ち（IHCスコア2）、又は（i i）強いc - m e t染色強度を持つ50%以上の腫瘍細胞である（IHCスコア3）方法。

【請求項3】

癌患者の治療を選択するための方法であって、患者の癌においてc - m e tバイオマーカの発現を決定し、バイオマーカの発現のレベルに基づいて癌の医薬を選択することを含み、患者は、（i）癌サンプルがバイオマーカを高レベルで発現する場合、c - m e tアンタゴニストによる治療、又は（i i）癌サンプルがバイオマーカを低レベル又は実質的に検出不可能なレベルで発現する場合、c - m e tアンタゴニスト以外の癌の医薬による治療のために選択され、

c - m e tバイオマーカタンパク質の発現が、免疫組織化学（IHC）を用いて、患者からの癌サンプルにおいて決定され、（a）高いc - m e tバイオマーカの発現が、（i）中程度のc - m e t染色強度、又は中程度/強の混合性のc - m e t染色強度を持つ50%以上の腫瘍細胞であり（IHCスコア2）、又は（i i）強いc - m e t染色強度を持つ50%以上の腫瘍細胞であるが、50%未満の腫瘍細胞が強いc - m e t染色強度を持ち（IHCスコア3）、及び（b）低いc - m e tバイオマーカの発現が（i）陰性c - m e t染色であり、50%未満の腫瘍細胞が弱又は弱と中程度の混合性のc - m e t染色強度を持つか（IHCスコア0）、又は（i i）50%以上の腫瘍細胞が弱又は弱と中程度の混合性のc - m e t染色強度を持つが、50%未満の腫瘍細胞が中程度又は中程度と強の混合性のc - m e t染色強度を持つ（IHCスコア1）方法。

【請求項4】

c - m e tバイオマーカの発現を決定するための方法であって、免疫組織化学（IHC）を用いて、患者から得られた癌サンプル中でc - m e tバイオマーカタンパク質の発現を決定する工程を含み、（a）陰性c - m e t染色強度を持つ、サンプル中の腫瘍細胞の割合、（b）弱いc - m e t染色強度を持つ、サンプル中の腫瘍細胞の割合、（c）中程度のc - m e t染色強度を持つ、サンプル中の腫瘍細胞の割合、及び（d）強いc - m e t染色強度を持つ、サンプル中の腫瘍細胞の割合を決定することを含み、サンプルが陰性c - m e t染色を有し、又は50%未満の腫瘍細胞が弱又は弱と中程度の混合性のc - m e t染色強度を有する場合、c - m e tバイオマーカ発現は、IHCスコア0を有し；50%以上の腫瘍細胞が弱又は弱と中程度混合性のc - m e t染色強度であるが、50%未満の腫瘍細胞が中程度又は中程度と強の混合性のc - m e t染色強度である場合、IHCスコア1を有し；サンプルが、中程度又は中程度と強の混合性のc - m e t染色強度を持つ50%以上の腫瘍細胞を有するが、50%未満の腫瘍細胞が強いc - m e t染色強度を持つ場合、IHCスコア2を有し；及びサンプルが、強いc - m e t染色強度を持つ50%以上の腫瘍細胞を有する場合、IHCスコア3を有する方法。

【請求項5】

IHCスコアが2又は3であるc - m e tバイオマーカ発現は、患者がc - m e tア

ンタゴニストによる治療に応答する可能性があることを示す、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

患者の癌が、高いレベルの c - m e t バイオマーカーを有するかどうかを決定する工程を含み、高い c - m e t バイオマーカーの発現が、(i) 中程度の c - m e t 染色強度、又は中程度 / 強の混合性の c - m e t 染色強度を持つ 5 0 % 以上の腫瘍細胞であり (I H C スコア 2)、又は (i i) 強い c - m e t 染色強度を持つ 5 0 % 以上の腫瘍細胞であり (I H C スコア 3、c - m e t 発現が c - m e t 抗体を用いて検出され、c - m e t バイオマーカーの発現が、患者が全生存期間 (O S) 及び / 又は無増悪生存期間 (P F S) が増加している可能性が高いことを示す、請求項 4 又は 5 に記載の方法。

【請求項 7】

c - m e t 発現の染色強度が、コントロールの細胞ペレットの c - m e t 染色強度と比較して決定される、請求項 1 から 6 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 8】

(a) 中程度の c - m e t 染色強度についてのコントロールは、細胞株 A 5 4 9 の c - m e t 染色強度を有し；強い c - m e t 染色強度についてのコントロールは、細胞株 H 4 4 1 の c - m e t 染色強度を有し；陰性 c - m e t 染色強度についてのコントロールは、細胞株 H 1 1 5 5 の c - m e t 染色強度を有し；及び弱い c - m e t 染色強度についてのコントロールは、細胞株 H E K - 2 9 3 の c - m e t 染色強度を有し；又は

(b) 中程度の c - m e t 染色強度についてのコントロールは、細胞株 A 5 4 9 であり；強い c - m e t 染色強度についてのコントロールは、細胞株 H 4 4 1 であり；陰性 c - m e t 染色強度についてのコントロールは、細胞株 H 1 1 5 5 であり；及び弱い c - m e t 染色強度についてのコントロールは、細胞株 H E K - 2 9 3 である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

患者は、高い c - m e t バイオマーカーを有しない患者と比較して、大きい P F S 及び / 又は O S を有する、請求項 1、2 及び 6 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 10】

(i) サンプルが c - m e t アンタゴニストによる治療の前に得られる、(i i) 癌の医薬による治療の前に得られる、又は (i i i) 癌が転移した後で得られる、請求項 1 から 9 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 11】

サンプルがホルマリン固定、及びパラフィン包埋される、請求項 1 から 10 の何れかに記載の方法。

【請求項 12】

c - m e t I H C が抗 c - m e t 抗体 S P 4 4 を使用して実施される、請求項 1 から 11 の何れかに記載の方法。

【請求項 13】

癌が、非小細胞肺癌、腎細胞癌、膵臓癌、胃癌、膀胱癌、食道癌、中皮腫、黒色腫、乳癌、甲状腺癌、結腸直腸癌、頭頸部癌、骨肉腫、前立腺癌又は神経膠芽腫である、請求項 1 から 12 の何れかに記載の方法。

【請求項 14】

癌が非小細胞肺癌 (N S C L C) である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

N S C L C が第二ライン又は第三ラインの局所進行性又は転移性非の小細胞肺癌；腺癌；又は扁平上皮癌である、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

c - m e t アンタゴニストがアンタゴニスト抗 c - m e t 抗体である、請求項 1 から 3、5 から 15 の何れかに記載の抗体。

【請求項 17】

抗 c - m e t 抗体が、

(i) (a) 配列 G Y T F T S Y W L H (配列番号 1) を含む H V R 1 ; (b) 配列 G M I D P S N S D T R F N P N F K D (配列番号 2) を含む H V R 2 ; (c) 配列 A T Y R S Y V T P L D Y (配列番号 3) を含む H V R 3 - H C ; (d) 配列 K S S Q S L L Y T S S Q K N Y L A (配列番号 4) を含む H V R 1 - L C ; (e) 配列 W A S T R E S (配列番号 5) を含む H V R 2 - L C ; 及び (f) 配列 Q Q Y Y A Y P W T (配列番号 6) を含む H V R 3 - L C を含む ; 又は

(i i) 抗 c - m e t 抗体が一価であり、(a) 重鎖を含む第一のポリペプチドであって、配列 : E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G Y T F T S Y W L H W V R Q A P G K G L E W V G M I D P S N S D T R F N P N F K D R F T I S A D T S K N T A Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A T Y R S Y V T P L D Y W G Q G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K K V E P K S C D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L S C A V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L V S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K (配列番号 1 1) を含む該ポリペプチド ; (b) 軽鎖を含む第二のポリペプチドであって、配列 D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C K S S Q S L L Y T S S Q K N Y L A W Y Q Q K P G K A P K L L I Y W A S T R E S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q Y Y A Y P W T F G Q G T K V E I K R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C (配列番号 1 2) を含むポリペプチド ; 及び F c 配列を含む第三のポリペプチドであって、配列 D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L W C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K (配列番号 1 3) を含むポリペプチドを含み、重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインが複合体として存在し、単一の抗原結合の腕を形成し、第一及び第二の F c ポリペプチドが複合体中に存在し、前記抗原結合の腕を含む F a b 分子と比較して前記抗体断片の安定性を増加させる F c 領域を形成する、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

c - m e t アンタゴニストが、クリゾチニブ、チバンチニブ、カボザンチニブ、M G C D - 2 6 5、フィクラツズマブ、ヒト化 T A K - 7 0 1、リロツムマブ、フォレチニブ、h 2 2 4 G 1 1、DN - 3 0、MK - 2 4 6 1、E 7 0 5 0、MK - 8 0 3 3、PF - 4 2 1 7 9 0 3、AMG 2 0 8、J N J - 3 8 8 7 7 6 0 5、EMD 1 2 0 4 8 3 1、IN C - 2 8 0、LY - 2 8 0 1 6 5 3、SGX - 1 2 6、RP 1 0 4 0、LY 2 8 0 1 6 5 3、B A Y - 8 5 3 4 7 4、及び / 又は L A 4 8 0 である、請求項 1 から 3、5 から 1 6 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 1 9】

治療が E G F R アンタゴニストによる治療との併用である、請求項 1 から 3、5 から 1 8 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 2 0】

E G F R アンタゴニストがエルロチニブである、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

c - m e t アンタゴニストはオナルツズマブであり、治療がエルロチニブによる治療を更に含み、又は c - m e t アンタゴニストは、クリゾチニブ、チバンチニブ、カボザンチニブ、M G C D - 2 6 5、フィクラツズマブ、ヒト化 T A K - 7 0 1、又はフォレチニブであり、治療がエルロチニブによる治療を更に含む、請求項 1 から 3、5 から 1 8 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 2 2】

患者の癌が多量の c - m e t バイオマーカーを有することが見出された場合に、非小細胞肺癌（N S C L C）を持つ患者の治療のための方法において使用のための c - m e t アンタゴニストであって、c - m e t バイオマーカータンパク質の発現が、免疫組織化学（I H C）を用いて、患者から得られたサンプルにおいて決定され、高い c - m e t バイオマーカーの発現が、（i）中程度の c - m e t 染色強度、又は中程度 / 強の混合性の c - m e t 染色強度を持つ 5 0 % 以上の腫瘍細胞であり（I H C スコア 2）、又は（i i）強い c - m e t 染色強度を持つ 5 0 % 以上の腫瘍細胞である（I H C スコア 3）c - m e t アンタゴニスト。

【請求項 2 3】

c - m e t アンタゴニストが（i）抗 c - m e t 抗体、又は（i i）オナルツズマブであるである、請求項 2 2 の使用のための c - m e t アンタゴニスト。

【請求項 2 4】

患者は、高 c - m e t バイオマーカーを有しない患者と比較して、大きい P F S 及び / 又は O S を有する、請求項 2 2 又は 2 3 の使用のための c - m e t アンタゴニスト。

【請求項 2 5】

患者の癌が多量の c - m e t バイオマーカーを有することが見出された場合に、非小細胞肺癌（N S C L C）を持つ患者の治療のための方法において使用のための、c - m e t アンタゴニスト以外の癌医薬であって、c - m e t バイオマーカータンパク質の発現が、免疫組織化学（I H C）を用いて、患者から得られたサンプルにおいて決定され、低い c - m e t バイオマーカーの発現が（i）陰性 c - m e t 染色であり、5 0 % 未満の腫瘍細胞が弱又は弱と中程度の混合性の c - m e t 染色強度を持つ（I H C スコア 0）、又は（i i）5 0 % 以上の腫瘍細胞が弱又は弱と中程度の混合性の c - m e t 染色強度を持つが、5 0 % 未満の腫瘍細胞が中程度又は中程度と強の混合性の c - m e t 染色強度を持つ（I H C スコア 1）、癌医薬。

【請求項 2 6】

c - m e t 発現の染色強度が、コントロールの細胞ペレットの c - m e t 染色強度と比較して決定される。請求項 2 2 から 2 5 の何れか一項の使用のための c - m e t アンタゴニスト。

【請求項 2 7】

（a）中程度の c - m e t 染色強度についてのコントロールは、細胞株 A 5 4 9 の c - m e t 染色強度を有し；強い c - m e t 染色強度についてのコントロールは、細胞株 H 4 4 1 の c - m e t 染色強度を有し；陰性 c - m e t 染色強度についてのコントロールは、細胞株 H 1 1 5 5 の c - m e t 染色強度を有し；及び弱い c - m e t 染色強度についてのコントロールは、細胞株 H E K - 2 9 3 の c - m e t 染色強度を有し；又は

（b）中程度の c - m e t 染色強度についてのコントロールは、細胞株 A 5 4 9 であり；強い c - m e t 染色強度についてのコントロールは、細胞株 H 4 4 1 であり；陰性 c - m e t 染色強度についてのコントロールは、細胞株 H 1 1 5 5 であり；及び弱い c - m e t 染色強度についてのコントロールは、細胞株 H E K - 2 9 3 である、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

N S C L C が第二ライン又は第 3 ラインの局所進行性又は転移性の非小細胞肺癌、腺癌、又は扁平上皮癌である、請求項 2 2 から 2 7 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 2 9】

患者が、抗 c - m e t 抗体と E G F R アンタゴニストの併用により治療される、請求項

2 2 又は 2 3 に記載の方法。

【請求項 3 0】

E G F R アンタゴニストがエルロチニブである、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 1】

患者が、(a) 3 週間ごとに約 1 5 m g / k g の投与量でオナルツズマブ；及び(b) 3 週間のサイクルの毎日、1 5 0 m g の投与量でエルロチニブ(N - (3 - エチニルフェニル) - 6 , 7 - ビス(2 - メトキシエトキシ) - 4 - キナゾリンアミン) により治療される、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 2】

N S C L C 患者からのサンプルにおける c - m e t バイオマーカの発現を決定するための一以上の試薬、及び、(a) 多量の c - m e t バイオマーカが決定される場合、N S C L C 患者を治療するための c - m e t アンタゴニスト、又は(b) 低い又は実質的に検出不可能な量の c - m e t バイオマーカが決定される場合、N S C L C 患者を治療するための、c - m e t アンタゴニスト以外の癌医薬を選択するためのキットの使用のための説明書を含む診断キットであって、c - m e t バイオマーカタンパク質の発現が、免疫組織化学(I H C)を用いて、患者から得られた癌サンプルにおいて決定され、(a) 高い c - m e t バイオマーカの発現が、(i) 中程度の c - m e t 染色強度、又は中程度 / 強の混合性の c - m e t 染色強度を持つ 5 0 % 以上の腫瘍細胞であるが、5 0 % 未満の腫瘍細胞が強い c - m e t 染色強度を持ち(I H C スコア 2)、又は(i i) 強い c - m e t 染色強度を持つ 5 0 % 以上の腫瘍細胞であり(I H C スコア 3)、及び(b) 低い c - m e t バイオマーカの発現が(i) 陰性 c - m e t 染色であり、5 0 % 未満の腫瘍細胞が弱又は弱と中程度の混合性の c - m e t 染色強度を持つか(I H C スコア 0)、又は(i i) 5 0 % 以上の腫瘍細胞が弱又は弱と中程度の混合性の c - m e t 染色強度を持つが、5 0 % 未満の腫瘍細胞が中程度又は中程度と強の混合性の c - m e t 染色強度を持つ(I H C スコア 1) 診断キット。

【請求項 3 3】

c - m e t バイオマーカタンパク質の発現が、免疫組織化学(I H C)を用いて、患者から得られた癌サンプルにおいて決定される工程を含み、(a) 陰性 c - m e t 染色強度を持つサンプル中の腫瘍細胞の割合、(b) 弱い c - m e t 染色強度を持つサンプル中の腫瘍細胞の割合、(c) 中程度の c - m e t 染色強度を持つサンプル中の腫瘍細胞の割合、及び(d) 強い c - m e t 染色強度を持つサンプル中の腫瘍細胞の割合を決定することを含む、c - m e t バイオマーカの発現を決定するための方法。

【請求項 3 4】

(a) 陰性又は弱い c - m e t 染色強度を持つ、サンプル中の腫瘍細胞の割合；及び(b) 中程度又は強い c - m e t 染色強度を持つ、サンプル中の腫瘍細胞の割合を決定する工程を含む、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

高い c - m e t バイオマーカの発現は、中程度の c - m e t 染色強度又は強い c - m e t 染色強度を持つ、5 0 % 以上の腫瘍細胞である、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 6】

低い c - m e t バイオマーカの発現は、中程度の c - m e t 染色強度又は強い c - m e t 染色強度を持つ、5 0 % 以上の腫瘍細胞である、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 7】

c - m e t 抗体により治療される癌を持つ患者において、有害事象をモニタリングするための方法であって、患者の癌が、高い c - m e t バイオマーカを発現することが見いだされ、有害事象が、末梢性浮腫、発疹、下痢、疲労、悪心、呼吸困難、ざ瘡様皮膚炎、肺炎、肺塞栓症、貧血、又は疲労の何れかである、方法。

【請求項 3 8】

薬学的に許容される担体、及び c - m e t アンタゴニストが c - m e t バイオマーカの発現にもとづく癌患者の治療用であることを示したパッケージ挿入物を一緒にバッケー

ジされて含有する製造品。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0319

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0319】

進行のパターン（標的の増殖対新たな病変）は治療群間で、およびmetの状態によって同等であった（表5）。

表 5: 進行のパターン

	Met 高		Met 低	
	エルロチニブ +プラセボ	エルロチニブ +MetMAb	エルロチニブ +プラセボ	エルロチニブ +MetMAb
# RECIST による pts	n=21	n=17	n=15	n=15
PD				
標的病変における				
PD	13 (61.9)	11 (64.7)	10 (66.7)	11 (73.3)
新規病変による PD	12 (57.1)	9 (52.9)	6 (40.0)	7 (46.7)

進行のパターン（標的の増殖対新たな病変）は治療群間で、およびMetの状態により同等であった。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0321

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0321】

Metの状態による治療に対する曝露を表7に示す。

表 7: M e t の状態による治療への曝露

	<u>高</u> Met		<u>低</u> Met	
	エルロチニブ +プラセボ (n=30)	エルロチニブ +MetMAb (n=35)	エルロチニブ +プラセボ (n=29)	エルロチニブ +MetMAb (n=27)
MetMAb 又はプラセボ				
サイクル数：中央値 (範囲)	2 (1-14)	4 (1-18)	4 (1-12)	2 (1-8)
エルロチニブ				
中央値 (範囲)	49.5 (4-290)	61 (14-338)	85 (21-239)	42 (1-152)
投与量の修正を要する患者 (%)	8 (26.7)	14 (40)	7 (24.1)	11 (40.7)

【 手続補正 4 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 0 3 2 2

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 0 3 2 2 】

安全性：エルロチニブ + M e t M A b による治療は十分に容認された。表 8 は、本研究で観察され、10%を超える頻度で報告された、全有害事象を関連に関わらず示す。エデマ（主にグレード 1 ～ 2 ）の例外を除いて、エルロチニブ + M e t M A b についての全毒性はエルロチニブ + プラセボに匹敵した。

表 8: 全ての 有害事象

n (%)	Met 高		Met 低	
	エルロチニブ +プラセボ (n=30)	エルロチニブ +MetMAb (n=35)	エルロチニブ +プラセボ (n=29)	エルロチニブ +MetMAb (n=27)
合計	30 (100)	35 (100)	29 (100)	26 (96.3)
発疹	19 (63.3)	21 (60.0)	16 (52.2)	15 (55.6)
下痢	13 (43.3)	18 (51.4)	13 (44.8)	7 (25.9)
疲労	12 (40.0)	15 (42.9)	10 (34.5)	6 (22.2)
食欲不振	10 (33.3)	10 (28.6)	5 (17.2)	3 (11.1)
悪心	8 (26.7)	10 (28.6)	8 (27.6)	9 (33.3)
呼吸困難	8 (26.7)	7 (20.0)	4 (13.8)	4 (14.8)
咳	6 (20.0)	6 (17.1)	5 (17.2)	3 (11.1)
ご瘡様皮膚炎	3 (10.0)	5 (14.3)	6 (20.7)	5 (18.5)
乾燥肌	5 (16.7)	5 (14.3)	5 (17.2)	2 (7.4)
末梢性浮腫	2 (6.7)	7 (20)	2 (6.9)	5 (18.5)
貧血	5 (16.7)	4 (11.4)	3 (10.3)	3 (11.1)

【 手続補正 5 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 0 3 3 0

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 0 3 3 0 】

Met の状態によるベースライオン特性を表 1 3 に示す。

表 13: Met の状態によるベースライン特性

	ITT		Met Dx 陰性		Met Dx 陽性	
	プラセボ + エルロチ ニブ (n=68)	MetMAB + エルロチ ニブ (n=69)	プラセボ + エルロチ ニブ (n=31)	MetMAB + エルロチ ニブ (n=31)	プラセボ + エルロチ ニブ (n=31)	MetMAB + エルロチ ニブ (n=35)
年齢の中央値 (範囲)	63 (42–83)	64 (30–83)	61 (42–83)	63 (45–82)	64 (44–82)	66 (30–83)
性：男性	62%	58%	55%	65%	65%	51%
人種:白人	90%	88%	90%	87%	90%	91%
ECOG PS: 0/1	97%	94%	100%	90%	94%	97%
扁平上皮	29%	29%	39%	45%	16%	14%
非喫煙者	12%	15%	3%	7%	19%	20%
Met Dx 陽性*	50%	53%	0%	0%	100%	100%
KRAS 変異体**	23%	23%	25%	24%	23%	23%
EGFR 変異体**	11%	13%	14%	0%	8%	23%

* 評価可能な組織サンプルを持つ 1 2 8 人の患者

**評価可能な組織サンプルを持つ 1 1 2 人の患者