

(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2018-513155

(P2018-513155A)

(43) 公表日 平成30年5月24日(2018.5.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 39/395 (2006.01)</b>	A 6 1 K 39/395 T	4 B 0 6 3
<b>A 6 1 P 11/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 11/00	4 B 0 6 5
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 5
<b>A 6 1 K 31/337 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/337	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 H 0 4 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 37 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2017-553926 (P2017-553926)  
 (86) (22) 出願日 平成28年4月15日 (2016.4.15)  
 (85) 翻訳文提出日 平成29年11月7日 (2017.11.7)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/027933  
 (87) 国際公開番号 W02016/168730  
 (87) 国際公開日 平成28年10月20日 (2016.10.20)  
 (31) 優先権主張番号 62/149, 271  
 (32) 優先日 平成27年4月17日 (2015.4.17)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 506024308  
 メリマック ファーマシューティカルズ  
 インコーポレーティッド  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2  
 1 3 9, ケンブリッジ, ワン ケンダル  
 スクエア, スイート ビー 7 2 0 1  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹  
 (72) 発明者 アディウィジャヤ, バンバン  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2  
 4 7 8, ベルモント, ブライトン ス  
 トリート 1 5

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 セリバンツマブを用いた併用療法

## (57) 【要約】

選択されたヒト患者における癌を治療するための組成物及び方法であって、抗 E r b B 3 抗体（例えば、セリバンツマブ）と第 2 の抗癌治療薬との組み合わせを患者に投与することを含む方法が提供される。本明細書に開示された方法及び組成物によって治療される癌として、ヘレグリン（H R G）陽性癌である癌が挙げられる。ヘレグリン（H R G）陽性非小細胞肺癌（N S C L C）を有する患者を治療する方法であって、21 日間の治療サイクルの 1 日目に 1 度、i . 3 0 0 0 m g の用量のセリバンツマブ、及び i i . 7 5 m g / m<sup>2</sup> の用量のドセタキセル、からなる抗新生物療法を患者に投与して、患者の N S C L C を治療すること、を含む、方法。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

ヘレグリン (HRG) 陽性非小細胞肺癌 (NSCLC) を有する患者を治療する方法であって、21日間の治療サイクルの1日目に1度、

i . 3000mg の用量のセリバンツマブ、及び

ii . 75mg / m<sup>2</sup> の用量のドセタキセル、

からなる抗新生物療法を患者に投与して、患者のNSCLCを治療すること、を含む、方法。

## 【請求項 2】

前記癌が、RNA in-situハイブリダイゼーション (RNA-ISH) によって測定された場合にHRG mRNAに対して陽性であり、前記HRG RNA-ISHが、1+のスコアという結果になる、請求項1に記載の方法。

10

## 【請求項 3】

前記癌が、定量RT-PCRによって測定された場合にHRGに対して陽性である、請求項1に記載の方法。

## 【請求項 4】

前記患者が、局所進行性及び/または転移性NSCLCのための少なくとも1つの全身療法に失敗している、請求項1に記載の方法。

## 【請求項 5】

前記患者が、局所進行性または転移性疾患のための3つ以下の全身療法で治療した後に進行しており、前記全身療法のうちの1つが、白金ベースのレジメンを含んでいた、請求項1に記載の方法。

20

## 【請求項 6】

ドセタキセルが、セリバンツマブの投与の少なくとも30分前に共投与される、請求項1に記載の方法。

## 【請求項 7】

前記抗新生物療法が、静脈内投与される、請求項1に記載の方法。

## 【請求項 8】

前記治療が、腫瘍のサイズの縮小、転移の減少、完全寛解、部分寛解、安定疾患、全奏効率の増大、または病理学的完全奏効からなる群から選択される少なくとも1つの治療効果を奏する、請求項1に記載の方法。

30

## 【請求項 9】

前記NSCLCが、EGFR野生型である、請求項1に記載の方法。

## 【請求項 10】

前記NSCLCが、扁平上皮癌である、請求項1に記載の方法。

## 【請求項 11】

HRG陽性非小細胞肺癌 (NSCLC) を有する患者を治療する方法であって、21日間の治療サイクルの1日目に1度、

i . 3000mg の用量のセリバンツマブ、及び

ii . 500mg / m<sup>2</sup> の用量のペメトレキセド、

からなる抗新生物療法を患者に投与して、患者のNSCLCを治療すること、を含む、方法。

40

## 【請求項 12】

前記腫瘍が、RNA in-situハイブリダイゼーション (RNA-ISH) によって測定された場合にHRG mRNAに対して陽性であり、前記HRG RNA-ISHが、1+のスコアという結果になる、請求項10に記載の方法。

## 【請求項 13】

前記癌が、定量RT-PCRによって測定された場合にHRGに対して陽性である、請求項11に記載の方法。

## 【請求項 14】

50

前記患者が、局所進行性及び／または転移性NSCLCのための少なくとも1つの全身療法に失敗している、請求項11に記載の方法。

【請求項15】

前記患者が、局所進行性または転移性疾患のための2つ以下の全身療法で治療した後に進行しており、前記全身療法のうちの1つが、白金ベースのレジメンを含んでいた、請求項11に記載の方法。

【請求項16】

前記ペメトレキセドが、セリバンツマブの投与の少なくとも30分前に共投与される、請求項11に記載の方法。

【請求項17】

前記治療が、腫瘍のサイズの縮小、転移の減少、完全寛解、部分寛解、安定疾患、全奏効率の増大、または病理学的完全奏効からなる群から選択される少なくとも1つの治療効果を奏する、請求項11に記載の方法。

【請求項18】

前記NSCLCが、EGFR野生型である、請求項11に記載の方法。

【請求項19】

前記NSCLCが、扁平上皮癌である、請求項11に記載の方法。

【請求項20】

前記抗腫瘍療法が、静脈内投与される、請求項11に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本願は、2015年4月17日に出願された米国仮出願第62/149,271号の利益を主張し、本明細書の一部を構成するものとしてその内容を援用する。

【背景技術】

【0002】

非小細胞肺癌（NSCLC）

世界的にみて、肺癌は、主な癌関連死亡原因の1つである。2014年だけでも新たに診断された症例は、224,410例と推定されており、すべての癌診断症例の約13%を占めている。2003年～2009年に診断された症例では、1年生存率と5年生存率は、それぞれ43%と17%であった（“American Cancer Society Facts and Figures 2014”）。肺癌の80%以上が、非小細胞肺癌（NSCLC）であり、これらのうちの約3分の2が進行期に診断されている。

「第3世代」薬剤（パクリタキセル、ドセタキセル、ゲムシタビン、ビノレルビン、またはペメトレキセド）を用いる白金ベースの重複レジメンは、進行性NSCLCの治療のための世界的な標準治療薬と考えられている。しかしながら、このレジメンが適用された患者の3分の1だけに、初回治療で客観的反応が認められ、別の20～30%は、疾患の安定に至る。残念なことに、それら患者のほとんどに、最終的には疾患の進行が認められている。

【0003】

NSCLCの現在の治療法

難治性（再発性、すなわち、二次治療）進行性NSCLCの治療のために現在承認されている3つの薬剤は、ドセタキセル、ペメトレキセド、及びエルロチニブである。

【0004】

ドセタキセル、商品名TAXOTERE（登録商標）、DOCECAD（登録商標）、IUPAC名称1,7,10-トリヒドロキシ-9-オキソ-5,20-エポキシタックス-11-エン-2,4,13-トリイル4-アセタート2-ベンゾアート13-〔(2R,3S)-3-〔(tert-ブトキシカルボニル)アミノ〕-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパノアート〕は、典型的に、10以上のサイクルで、3週間ごと

10

20

30

40

50

に、1時間の点滴で投与する抗有糸分裂タキサン抗癌治療薬である。NSCLCの二次治療におけるドセタキセルの承認用量は、 $75\text{ mg/m}^2$ であり、3週間ごとに、1回、60分にわたって静脈内投与する。ドセタキセルは、セリバンツマブを投与する前に投与すべきである。

#### 【0005】

ペメトレキセド、商品名ALIMTA（登録商標）、IUPAC名称(2S)-2-{[4-[2-(2-アミノ-4-オキソ-1,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)エチル]ベンゾイル]アミノ}-グルタル酸)は、胸膜中皮腫及び非小細胞肺癌の治療のための現在承認されている葉酸代謝拮抗物質である。典型的に、21日間の各サイクルの1日目に、10分間にわたって、静脈内に、 $500\text{ mg/m}^2$ の用量で投与される。

10

#### 【0006】

##### 卵巣癌

上皮性卵巣癌を含む卵巣癌は、原発性腹膜癌及び卵管癌とならんで、女性における主たる癌関連死亡原因である。卵巣癌は、初期段階では比較的無症状であるため、進行段階に達するまで診断を受けないことが多い。進行性卵巣癌の標準的な治療として、外科手術、それに続く、白金ベースの化学療法剤、例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、及びサトラプラチンによる化学療法、または抗微小管剤、例えば、パクリタキセルによる化学療法などがある。卵巣癌を治療するために使用される他の薬物として、ベパシズマブ、カルボプラチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ゲムシタピン、オラパリブ、及びトポテカンなどがある。標準的な治療法は、たいていは成功するが、多くの患者で、白金ベースのレジメンに対する抵抗性が認められて、この疾患の再発に至ることがよくある。

20

#### 【0007】

##### セリバンツマブ、抗Erbb3モノクローナル抗体治療薬

セリバンツマブ(旧名、MM-121またはAb#6)とは、ヒトモノクローナル抗Erbb3 IgG2である。例えば、米国特許第7,846,440号、同第8,691,771号及び同第8,961,966号、同第8,895,001号、米国特許公開第2011/0027291号、同第2014/0127238号、同第2014/0134170号、及び同第2014/0248280号)、ならびに、国際公開番号WO/2013/023043、同第WO/2013/138371号、同第WO/2012/103341号、及び米国特許出願第14/967,158号を参照されたい。

30

#### 【0008】

セリバンツマブは、高い特異性でヒトErbb3のエピトープに結合する組換えヒトIgG2 mAbである。IgG2分子の完全な四量体構造は、鎖内及び鎖間ジスルフィド結合によって、一緒に保持された2つの重鎖(それぞれ445アミノ酸)、及び2つの軽鎖(それぞれ217アミノ酸)からなる。アミノ酸配列(下記参照)から、インタクトな非グリコシル化単量体IgG2の143kDaの分子量であると推定する。グリコシル化分析は、インタクトなグリコシル化セリバンツマブモノマーの分子量に対して約2.9kDa寄与しているものと考えられるセリバンツマブのN結合グリコシル化を実証する。インタクトなグリコシル化セリバンツマブの推定分子量である146kDaは、質量分析によって実験的に決定された実際の分子量の0.2%以内である。セリバンツマブの等電点は、約8.6(等電点電気泳動法で測定した主要なアイソフォーム)である。

40

#### 【0009】

セリバンツマブは、静脈内注入によって(例えば、1時間にわたって)投与され、また、20mMヒスチジン、150mM塩化ナトリウムの水溶液において $25\text{ mg/ml}$ の濃度で、約6.5(6.2~6.8の範囲)のpHで、2~8で保存される、10.1mlのセリバンツマブを含有する、滅菌した、単回使用のバイアルに、透明な液体溶液として供給される。セリバンツマブは、配列番号7のアミノ酸配列を有する重鎖、及び配列番号8のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。セリバンツマブは、配列番号9及び11に記載

50

の核酸配列によってコードされる重鎖可変領域（VH）及び軽鎖可変領域（VL）をそれぞれ含む。セリバンツマブは、配列番号10及び12に記載のアミノ酸配列を含むVH及びVL領域をそれぞれ含む。セリバンツマブは、配列番号1（CDRH1）、配列番号2（CDRH2）、及び配列番号3（CDRH3）に記載のアミノ酸配列を含むCDRH1、CDRH2、及びCDRH3配列、ならびに、配列番号4（CDRL1）、配列番号5（CDRL2）、及び配列番号6（CDRL3）に記載のアミノ酸配列を含むCDRL1、CDRL2、及びCDRL3配列を含む。

#### 【0010】

##### 治療成果の評価

NSCLC、卵巣癌、原発性腹膜癌、及び卵管癌の治療成果を、腫瘍反応の標準的な尺度を用いて評価する。治療に対する標的病変（腫瘍）反応は、以下のように分類される。

#### 【0011】

完全奏効（CR）：すべての標的病変の消失。あらゆる病理学的リンパ節（標的または非標的に関係なく）は、短軸の減少が10mm未満でなければならない。

部分奏効（PR）：ベースラインの直径の和を基準として、標的病変の直径の和が少なくとも30%減少する。

#### 【0012】

進行性疾患（PD）：研究での最小和を基準として、標的病変の直径の和が少なくとも20%増加する（これには、研究での和が最小値である場合には、ベースラインの和が含まれる）。20%の相対的な増加に加えて、和が、少なくとも5mmの絶対増加を実証しなくてはならない。（注記：1つ以上の新しい病変の出現も進行とみなされる）。ならびに、

#### 【0013】

安定疾患（SD）：PRの条件を満たす十分な収縮も、研究での最小和直径を基準として、PDの条件を満たすに十分な増加も認められない。（注記：直径の和を5mm以上増加させない20%以下の変化は、安定疾患として扱われる）。安定疾患の状態と判断するためには、最低でも6週間の間隔で、試験開始後少なくとも1回、安定疾患の基準を満たしていなければならない。

#### 【0014】

治療に対する非標的病変反応は、以下のように分類される。

完全奏効（CR）：すべての非標的病変の消失、及び腫瘍マーカーレベルの正常化。すべてのリンパ節は、非病理学的サイズ（10mm未満の短軸）でなければならない。腫瘍マーカーが、最初は正常上限値を上回っている場合、完全な臨床的反応を考慮して、患者を正常化する必要がある。

#### 【0015】

非CR / 非PD：1つ以上の非標的病変の持続、及び / または正常範囲を逸脱する腫瘍マーカーレベルの維持、ならびに、

#### 【0016】

進行性疾患（PD）：1つ以上の新しい病変の出現、及び既存の非標的病変の明白な進行のいずれかまたは両方。この文脈において、明らかな進行とは、単一の病変の増加ではなく、全体的な疾患状態の変化を意味するものでなくてはならない。

##### 他の例示的な実証的反応

これらの方法で治療された患者は、NSCLC、または卵巣癌、原発性腹膜癌、及び卵管癌のうちの少なくとも1つの兆候の改善を経験する可能性がある。反応はまた、測定可能な腫瘍病変の量、及び / またはサイズの減少によって測定され得る。測定可能な病変とは、CTスキャン（CTスキャンスライスの厚さが5mm未満）で > 10mm、臨床検査による10mmのキャリパー測定、または胸部X線で > 20mmの少なくとも1つの寸法（最長直径が記録されるもの）として、正確に測定できるものとして定義される。非標的病変、例えば、病理学的リンパ節のサイズも、改善のために測定することができる。病変は、例えば、X線、CT、またはMRI画像を用いて測定することができる。顕微鏡検査

10

20

30

40

50

、細胞学、または組織学を用いて、治療に対する反応性を評価することもできる。あるいは、測定可能な腫瘍が、奏効または安定疾患の基準を満たしている場合に、治療時に出現または増悪する滲出液は、腫瘍の進行を示すものと考えられるが、それは、滲出液の新生物起源の細胞学的確認がある場合のみに言えることである。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0017】

【特許文献1】米国特許第7,846,440号明細書

【特許文献2】米国特許第8,691,771号明細書

【特許文献3】米国特許第8,961,966号明細書

10

【特許文献4】米国特許第8,895,001号明細書

【特許文献5】米国特許出願公開第2011/0027291号明細書

【特許文献6】米国特許出願公開第2014/0127238号明細書

【特許文献7】米国特許出願公開第2014/0134170号明細書

【特許文献8】米国特許出願公開第2014/0248280号明細書

【特許文献9】国際公開第2013/023043号

【特許文献10】国際公開第2013/138371号

【特許文献11】国際公開第2012/103341号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

20

【0018】

NSCLC、卵巣癌、腹膜癌、及び卵管癌のための現在承認されている治療法は、幾つかの利点をもたらすが、とりわけ、進行性または転移性の疾患を有する患者については、まだまだ改善の余地がある。したがって、進行性NSCLC、卵巣癌、原発性腹膜癌、及び卵管癌を有する患者に対するさらに効果的な治療が待望されている。本発明は、この必要性に呼応し、かつ、さらなる利益を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0019】

選択されたヒト患者の癌を治療するための組成物及び方法であって、抗Erbb3抗体及び第2の抗癌治療薬の組み合わせを患者に投与することを含む方法が提供される。

30

【0020】

癌は、非小細胞肺癌(NSCLC)、例えば、非扁平上皮NSCLCとし得るものであり、第2の抗癌治療薬は、例えば、ドセタキセル、またはペメトレキセドとし得るものであり、その組み合わせは、特定の臨床投薬レジメンに従って(すなわち、特定の投薬量で、かつ特定の投薬計画に従って)投与される(または投与のためのものである)。あるいは、癌は、卵巣癌(例えば、持続性、再発性、抵抗性、または難治性の卵巣癌)とし得るものであり、または癌は、原発性腹膜癌、または卵管癌とし得るものであり、及びこれらのそれぞれについて、第2の抗癌治療薬は、例えば、パクリタキセル、ゲムシタビン、イリノテカン、リボソームイリノテカン(例えば、nal-IRI)、またはリボソームドキシソルピシン、例えば、DOXI(登録商標)を含み得る。ある実施形態において、癌は、有機白金製剤を用いた従前の治療をした後に進行した(すなわち、治療抵抗性である)局所的に進行性または転移性のNSCLCである。ある実施形態において、NSCLCは、扁平上皮癌である。別の実施形態において、癌は、EGFR野生型である。

40

【0021】

ある態様において、成人ヒト患者の癌を治療する方法が提供され、この方法は、配列番号1(CDRH1)、配列番号2(CDRH2)、及び配列番号3(CDRH3)に記載のアミノ酸配列を含むCDRH1、CDRH2、及びCDRH3配列、ならびに、配列番号4(CDRL1)、配列番号5(CDRL2)、及び配列番号6(CDRL3)に記載のアミノ酸配列を含むCDRL1、CDRL2、及びCDRL3配列を含む抗Erbb3抗体を患者に投与することを含み、抗Erbb3抗体は、患者の体重に関係なく、300

50

0 m g の最初の単回用量として投与される。ある実施形態において、最初の単回投与の後に、少なくとも 1 回の追加の単回投与が続き、その各々は、直前の投与の 3 週間後に投与され、及び患者の体重に関係なく、3 0 0 0 m g の投与量で投与される。

#### 【0022】

第 2 の態様において、NSCLC 腫瘍を有し、かつ、局所進行性または転移性疾患のための 2 つの全身療法だけで治療した後に進行が認められており、そのうちの 1 つは白金ベースの治療法が提供されている癌患者を治療する方法であって、その方法は、(1) 配列番号 1 (CDRH1)、配列番号 2 (CDRH2)、及び配列番号 3 (CDRH3) に記載のアミノ酸配列を含む CDRH1、CDRH2、及び CDRH3 配列、ならびに、配列番号 4 (CDRL1)、配列番号 5 (CDRL2)、及び配列番号 6 (CDRL3) に記載のアミノ酸配列を含む CDRL1、CDRL2、及び CDRL3 配列を含む抗 ErbB3 抗体、ならびに、(2) ドセタキセルまたはペメトレキセドの各々の有効量を患者に対して投与することを含む。

10

#### 【0023】

第 3 の態様において、成人ヒト患者の癌を治療するための組成物が提供され、組成物は、配列番号 1 (CDRH1)、配列番号 2 (CDRH2)、及び配列番号 3 (CDRH3) に記載のアミノ酸配列を含む CDRH1、CDRH2、及び CDRH3 配列、ならびに、配列番号 4 (CDRL1)、配列番号 5 (CDRL2)、及び配列番号 6 (CDRL3) に記載のアミノ酸配列を含む CDRL1、CDRL2、及び CDRL3 配列を含み、組成物は、患者の体重に関係なく、3 0 0 0 m g の最初の単回用量として投与される。ある実施形態において、組成物は、患者の体重に関係なく、3 0 0 0 m g の最初の単回用量として投与されるためのものであり、少なくとも 1 回の追加の単回投与が続き、その各々は、直前の投与の 3 週間後に投与され、及び患者の体重に関係なく、3 0 0 0 m g の用量で投与される。

20

#### 【0024】

ある実施形態において、癌は、非小細胞肺癌 (NSCLC) である。別の実施形態において、癌は、卵巣癌である。

#### 【0025】

ある実施形態において、患者は、局所進行性または転移性疾患のための 2 つの全身療法だけで治療をした後に進行が認められており、そのうちの 1 つは白金ベースの従前のレジメンであった。別の実施形態において、患者は、局所進行性または転移性疾患のための 3 つ以下の全身療法で治療をした後に進行が認められており、そのうちの 1 つは白金ベースの従前のレジメンであった。別の実施形態において、ヒト患者は、抗新生物療法 (例えば、抗癌剤) を用いた従前の治療をした後に疾患の進行または再発後に治療される。別の実施形態において、ヒト患者は、抗新生物療法に失敗した後に治療される。別の実施形態において、癌は、抗新生物療法に対する耐性を獲得した癌として同定される。

30

#### 【0026】

上記したあらゆる態様の例示的な実施形態において、本明細書に開示した方法は、有効量の第 2 の抗癌治療剤を、抗 ErbB3 抗体と共に投与することをさらに含む。ある実施形態において、第 2 の抗癌治療薬は、ドセタキセルであり、及びドセタキセルの有効量は、7 5 m g / m<sup>2</sup> である。別の実施形態において、第 2 の抗癌治療薬は、ペメトレキセドであり、有効量は、5 0 0 m g / m<sup>2</sup> である。ある実施形態において、有効量のドセタキセルまたはペメトレキセドが、抗体を投与する少なくとも 3 0 分前に共投与される。

40

#### 【0027】

第 4 の態様において、成人ヒト患者の癌を治療するための組成物が提供され、組成物は、配列番号 1 (CDRH1)、配列番号 2 (CDRH2)、及び配列番号 3 (CDRH3) に記載のアミノ酸配列を含む CDRH1、CDRH2、及び CDRH3 配列、ならびに、配列番号 4 (CDRL1)、配列番号 5 (CDRL2)、及び配列番号 6 (CDRL3) に記載のアミノ酸配列を含む CDRL1、CDRL2、及び CDRL3 配列を含み、組成物は、患者の体重に関係なく、3 0 0 0 m g の最初の単回用量として投与されるための

50

ものである。ある実施形態において、組成物は、患者の体重に関係なく、3000mgの最初の単回用量として投与するためのものであり、少なくとも1回の追加の単回投与が続き、その各々は、直近の投与の3週間後に投与され、及び患者の体重に関係なく、3000mgの用量で投与される。別の実施形態において、組成物は、20mg/kgの用量で投与するためのものである。ある実施形態において、卵巣癌は、持続性、再発性、耐性、または難治性の卵巣癌である。

#### 【0028】

第5の態様において、卵巣癌、原発性腹膜癌、または卵管癌を有する癌患者を治療する方法であって、その方法は、(1)配列番号1(CDRH1)、配列番号2(CDRH2)、及び配列番号3(CDRH3)に記載のアミノ酸配列を含むCDRH1、CDRH2、及びCDRH3配列、ならびに、配列番号4(CDRL1)、配列番号5(CDRL2)、及び配列番号6(CDRL3)に記載のアミノ酸配列を含むCDRL1、CDRL2、及びCDRL3配列を含む抗Erbb3抗体、ならびに、(2)パクリタキセル、イリノテカン、またはゲムシタピンの各々の有効量を患者に対して投与することを含む。

10

#### 【0029】

上記したあらゆる態様の例示的な実施形態において、抗Erbb3抗体は、セリバンツマブである。

#### 【0030】

ある実施形態において、本明細書に記載した治療方法は、セリバンツマブを、1つ以上の抗微生物剤(例えば、他の化学療法剤、他の抗癌剤、または他の低分子薬物)と組み合わせて、投与することを含む。

20

#### 【0031】

ある実施形態において、治療サイクル内で他の抗癌治療薬を3つ以下投与する。別の実施形態において、他の抗癌治療剤を2つ以下、治療サイクル内でセリバンツマブと組み合わせて投与する。別の実施形態において、他の抗癌治療剤を1つだけ、治療サイクル内でセリバンツマブと組み合わせて投与する。別の実施形態において、他の抗癌治療剤を、治療サイクル内でセリバンツマブと組み合わせて投与することはない。別の実施形態において、他の抗癌治療薬は、セリバンツマブの投与と同時に、または投与前、または投与後のいずれかで投与し得る。

#### 【0032】

本明細書に開示された方法及び組成物によって治療される癌として、ヘレグリン(HRG)陽性癌である癌があり、任意で、HRG陽性が、HRG RNA-ISHアッセイ、または定量RT-PCRアッセイによって決定される。このようなアッセイにおいて、アッセイが、細胞あたり少なくとも1~3個のドットを示し、細胞が患者の腫瘍試料に由来する場合には、試料は、陽性であると判定される。ある実施形態において、HRG陽性は、FDA承認試験に基づく。ある実施形態において、癌は、非小細胞肺癌(NSCLC)である。別の実施形態において、癌は、局所的に進行性または転移性である。別の実施形態において、患者は、局所的に進行性または転移性の疾患のための2つ以下の全身療法で治療した後に進行が認められており、そのうちの1つは白金ベースのレジメンを含む。

30

#### 【発明の効果】

40

#### 【0033】

ある実施形態において、上記したあらゆる態様の組成物及び/または方法を含む癌の治療は、腫瘍のサイズの縮小、転移の減少、完全寛解、部分寛解、安定疾患、全奏効率の増大、または病理学的完全奏効からなる群から選択された少なくとも1つの治療効果をもたらす。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0034】

【図1】NSCLC細胞株のパネルにおいて増殖を誘導するインビトロにおけるヘレグリン(HRG)の能力が、セリバンツマブに対するインビボにおける単剤応答の指標であることを示す。25株のEGFR野生型NSCLC細胞株のうちの9株は、HRGに対して

50



反応性である。それらは、3Dスフェロイド培養を用いてCell Titer - Glo (登録商標) (CTG) によって測定したところ、外因的に添加されたHRGに反応して細胞増殖の増大を示した。

【図2A】図2A～2Dは、インビトロにおいてHRGに反応する細胞は、インビボにおいてセリバンツマブに反応するが、インビトロにおいてHRGに反応しない細胞株は、インビボにおいてセリバンツマブに反応しないことを示す4つのグラフである。HRG反応性細胞株A549 (図2A)、及びH322M (図2B)、ならびに、HRG非反応性細胞株H460 (図2C)、及びHOP-92 (図2D)を示す。経時的な腫瘍体積は、セリバンツマブ反応を示すものとして表される。

【図2B】図2A～2Dは、インビトロにおいてHRGに反応する細胞は、インビボにおいてセリバンツマブに反応するが、インビトロにおいてHRGに反応しない細胞株は、インビボにおいてセリバンツマブに反応しないことを示す4つのグラフである。HRG反応性細胞株A549 (図2A)、及びH322M (図2B)、ならびに、HRG非反応性細胞株H460 (図2C)、及びHOP-92 (図2D)を示す。経時的な腫瘍体積は、セリバンツマブ反応を示すものとして表される。

【図2C】図2A～2Dは、インビトロにおいてHRGに反応する細胞は、インビボにおいてセリバンツマブに反応するが、インビトロにおいてHRGに反応しない細胞株は、インビボにおいてセリバンツマブに反応しないことを示す4つのグラフである。HRG反応性細胞株A549 (図2A)、及びH322M (図2B)、ならびに、HRG非反応性細胞株H460 (図2C)、及びHOP-92 (図2D)を示す。経時的な腫瘍体積は、セリバンツマブ反応を示すものとして表される。

【図2D】図2A～2Dは、インビトロにおいてHRGに反応する細胞は、インビボにおいてセリバンツマブに反応するが、インビトロにおいてHRGに反応しない細胞株は、インビボにおいてセリバンツマブに反応しないことを示す4つのグラフである。HRG反応性細胞株A549 (図2A)、及びH322M (図2B)、ならびに、HRG非反応性細胞株H460 (図2C)、及びHOP-92 (図2D)を示す。経時的な腫瘍体積は、セリバンツマブ反応を示すものとして表される。

【図3A】図3A～3Dは、96時間後の多細胞株を用いた3Dスフェロイド増殖アッセイにおいて、5 nM HRGが、ドセタキセル (111 nM、図3A)、及びペメトレキセド (1111 nM、図3B) に対する抵抗性を誘導することを示す4つのグラフである。図3C及び図3Dは、セリバンツマブ (1  $\mu$ g/ml、"MM-121") を用いた処理が、ドセタキセル (図3C)、及びペメトレキセド (図3D) に対するNSCLC細胞株 (A549、EKVX、H358、H322M、Calu-3、H661、H441、H1355、H430) の感応性を復元する、ことを示している。

【図3B】図3A～3Dは、96時間後の多細胞株を用いた3Dスフェロイド増殖アッセイにおいて、5 nM HRGが、ドセタキセル (111 nM、図3A)、及びペメトレキセド (1111 nM、図3B) に対する抵抗性を誘導することを示す4つのグラフである。図3C及び図3Dは、セリバンツマブ (1  $\mu$ g/ml、"MM-121") を用いた処理が、ドセタキセル (図3C)、及びペメトレキセド (図3D) に対するNSCLC細胞株 (A549、EKVX、H358、H322M、Calu-3、H661、H441、H1355、H430) の感応性を復元する、ことを示している。

【図3C】図3A～3Dは、96時間後の多細胞株を用いた3Dスフェロイド増殖アッセイにおいて、5 nM HRGが、ドセタキセル (111 nM、図3A)、及びペメトレキセド (1111 nM、図3B) に対する抵抗性を誘導することを示す4つのグラフである。図3C及び図3Dは、セリバンツマブ (1  $\mu$ g/ml、"MM-121") を用いた処理が、ドセタキセル (図3C)、及びペメトレキセド (図3D) に対するNSCLC細胞株 (A549、EKVX、H358、H322M、Calu-3、H661、H441、H1355、H430) の感応性を復元する、ことを示している。

【図3D】図3A～3Dは、96時間後の多細胞株を用いた3Dスフェロイド増殖アッセイにおいて、5 nM HRGが、ドセタキセル (111 nM、図3A)、及びペメトレキ

10

20

30

40

50

セド ( 1 1 1 1 n M、図 3 B ) に対する抵抗性を誘導することを示す 4 つのグラフである。図 3 C 及び図 3 D は、セリバンツマブ ( 1  $\mu$  、「MM - 1 2 1」) を用いた処理が、ドセタキセル ( 図 3 C )、及びペメトレキセド ( 図 3 D ) に対する NSCLC 細胞株 ( A 5 4 9、E K V X、H 3 5 8、H 3 2 2 M、C a l u - 3、H 6 6 1、H 4 4 1、H 1 3 5 5、H 4 3 0 ) の感応性を復元する、ことを示している。

【図 4】TCGA データセットに基づいた異なる適応症にわたる HRG mRNA 発現レベルを示す一組のグラフである。

【図 5 A】図 5 A 及び 5 B は、MM - 1 2 1 - 0 1 - 1 0 1 第 I I 相試験 ( 図 5 A )、及び市販の生検標本 ( 図 5 B ) の双方からの NSCLC 組織サンプルにわたる HRG mRNA 発現を示す 2 つのグラフである。

【図 5 B】図 5 A 及び 5 B は、MM - 1 2 1 - 0 1 - 1 0 1 第 I I 相試験 ( 図 5 A )、及び市販の生検標本 ( 図 5 B ) の双方からの NSCLC 組織サンプルにわたる HRG mRNA 発現を示す 2 つのグラフである。

【図 6 A】図 6 A ~ 6 C は、投与量及び投与間隔によって、体重に基づいた投薬レジメン、及び固定投薬レジメンについてのセリバンツマブの薬物動態を示す ( 四分位範囲及び異常値を示す ) 1 組のボックス及びウィスカープロットである。図 6 A は、セリバンツマブの最高薬物濃度 ( C m a x、m g / L ) を示し、図 6 B は、セリバンツマブの最低薬物濃度 ( C m i n、m g / L ) を示し、及び図 6 C は、セリバンツマブの平均薬物濃度 ( A v g C o n c、m g / L ) を示す。体重に基づいた用量及び固定用量は、y 軸に沿って示す。

【図 6 B】図 6 A ~ 6 C は、投与量及び投与間隔によって、体重に基づいた投薬レジメン、及び固定投薬レジメンについてのセリバンツマブの薬物動態を示す ( 四分位範囲及び異常値を示す ) 1 組のボックス及びウィスカープロットである。図 6 A は、セリバンツマブの最高薬物濃度 ( C m a x、m g / L ) を示し、図 6 B は、セリバンツマブの最低薬物濃度 ( C m i n、m g / L ) を示し、及び図 6 C は、セリバンツマブの平均薬物濃度 ( A v g C o n c、m g / L ) を示す。体重に基づいた用量及び固定用量は、y 軸に沿って示す。

【図 6 C】図 6 A ~ 6 C は、投与量及び投与間隔によって、体重に基づいた投薬レジメン、及び固定投薬レジメンについてのセリバンツマブの薬物動態を示す ( 四分位範囲及び異常値を示す ) 1 組のボックス及びウィスカープロットである。図 6 A は、セリバンツマブの最高薬物濃度 ( C m a x、m g / L ) を示し、図 6 B は、セリバンツマブの最低薬物濃度 ( C m i n、m g / L ) を示し、及び図 6 C は、セリバンツマブの平均薬物濃度 ( A v g C o n c、m g / L ) を示す。体重に基づいた用量及び固定用量は、y 軸に沿って示す。

【図 7 A】図 7 A ~ 7 C は、ヘレグリンが、化学療法の種類に関係なく、治療に対する耐性を媒介すること、及びセリバンツマブ (「MM - 1 2 1」) との共投与が、この耐性を排除することを示すグラフのセットである。卵巣癌のマウス O V C A R 8 異種移植片モデルにおいて、単剤療法として単独で、またはセリバンツマブの固定用量を用いて、腫瘍担持マウスを、パクリタキセル ( 図 7 A )、イリノテカン ( 図 7 B )、またはゲムシタピン ( 図 7 C ) で治療した。いずれの場合も、パクリタキセル、イリノテカン、ゲムシタピン単独療法で治療された腫瘍は時間と共に進行し始めたが、化学療法剤をセリバンツマブと共投与したところ、この作用は大きく減退した。対照マウスには、PBS のみを与えた。

【図 7 B】図 7 A ~ 7 C は、ヘレグリンが、化学療法の種類に関係なく、治療に対する耐性を媒介すること、及びセリバンツマブ (「MM - 1 2 1」) との共投与が、この耐性を排除することを示すグラフのセットである。卵巣癌のマウス O V C A R 8 異種移植片モデルにおいて、単剤療法として単独で、またはセリバンツマブの固定用量を用いて、腫瘍担持マウスを、パクリタキセル ( 図 7 A )、イリノテカン ( 図 7 B )、またはゲムシタピン ( 図 7 C ) で治療した。いずれの場合も、パクリタキセル、イリノテカン、ゲムシタピン単独療法で治療された腫瘍は時間と共に進行し始めたが、化学療法剤をセリバンツマブと共投与したところ、この作用は大きく減退した。対照マウスには、PBS のみを与えた。

10

20

30

40

50

【図 7 C】図 7 A ~ 7 C は、ヘレグリンが、化学療法の種類に関係なく、治療に対する耐性を媒介すること、及びセリバンツマブ（「MM - 121」）との共投与が、この耐性を排除することを示すグラフのセットである。卵巣癌のマウス O V C A R 8 異種移植片モデルにおいて、単剤療法として単独で、またはセリバンツマブの固定用量を用いて、腫瘍担持マウスを、パクリタキセル（図 7 A）、イリノテカン（図 7 B）、またはゲムシタビン（図 7 C）で治療した。いずれの場合も、パクリタキセル、イリノテカン、ゲムシタビン単剤療法で治療された腫瘍は時間と共に進行し始めたが、化学療法剤をセリバンツマブと共投与したところ、この作用は大きく減退した。対照マウスには、P B S のみを与えた。

【発明を実施するための形態】

【0035】

本明細書では、セリバンツマブと、タキサン（例えば、ドセタキセル）、または葉酸代謝拮抗剤（例えば、ペメトレキセド）のいずれかとの組み合わせを使用して、ヒト患者での白金不応性 N S C L C（例えば、局所進行性または転移性 N S C L C）を効果的に治療する方法が提供される。I．患者選択

【0036】

治療のために選択された N S C L C 患者は、局所進行性または転移性非小細胞肺癌の少なくとも 1 つ、しかし 3 つを超えない全身療法に失敗した成人患者であり、失敗した全身療法のうちの 1 つは、白金ベースの治療法（例えば、重複療法）でなくてはならない。別の態様において、N S C L C 患者は、以下の実施例に記載したように、ヘレグリン（H R G）m R N A に対して陽性である、と R N A - I S H アッセイによって評価された 1 つ以上の N S C L C 腫瘍を有する。ある実施形態において、N S C L C 腫瘍は、H R G に対して陽性である、と F D A 承認試験によって評価される。

【0037】

別の態様において、本発明は、以前に抗新生物療法を受けていて、抗新生物療法に対する耐性が発達している、治療を必要とするヒト患者における癌（例えば、N S C L C）の有効な治療方法を提供する。例えば、ある実施形態において、本発明の方法は、セリバンツマブと、タキサン（例えば、ドセタキセル）、または葉酸代謝拮抗剤（例えば、ペメトレキセド）のいずれか、とを投与することによって、以前に抗新生物療法を受けていたヒト患者での癌を治療することを含む。

【0038】

I I．併用療法

セリバンツマブは、タキサン（例えば、ドセタキセル）、または葉酸代謝拮抗剤（例えば、ペメトレキセド）と共に、N S C L C を有する選択された対象に共投与される。別の実施形態において、セリバンツマブは、パクリタキセル、イリノテカン、またはゲムシタビンと共に、卵巣癌、原発性腹膜癌、または卵管癌を有する選択された対象に共投与される。

【0039】

「共投与」とは、セリバンツマブと、タキサン、または葉酸代謝拮抗剤との同時投与または連続投与のことを指す。連続投与の場合、セリバンツマブと、タキサン、または葉酸塩との双方が、治療を受けた患者の体内に同時に存在するように、十分に短い時間間隔で共投与をしなくてはならない。

【0040】

ある実施形態において、セリバンツマブは、タキサンドセタキセルと共投与される。ドセタキセルは、乳癌、及び N S C L C（白金療法後）の治療のための単剤使用、ならびに、ホルモン不応性前立腺癌、N S C L C（シスプラチンとの組み合わせ）、胃腺癌、及び頭頸部の扁平上皮癌の治療のための併用療法について承認がされている。N S C L C の治療のためのドセタキセルの承認された用量レジメンは、 $75 \text{ mg} / \text{m}^2$  であり、3 週間ごとに 1 回、1 時間にわたって静脈内に投与される。

【0041】

別の実施形態において、セリバンツマブは、商品名 A L I M T A（登録商標）としても

10

20

30

40

50

市販されている葉酸代謝拮抗物質のペメトレキセドと共投与される。A L I M T A は、非扁平上皮細胞 N S C L C 及び中皮腫の併用療法治療について承認がされている。A L I M T A の推奨されている用量は、各 2 1 日間のサイクルの 1 日目に、 $500\text{ mg} / \text{m}^2$  の用量で静脈内投与 ( i . v ) である。併用療法レジメンにおいて毒性が認められれば、必要に応じて減量することができ、また、以後のサイクルで調整することもできる。

#### 【 0 0 4 2 】

別の実施形態において、3 つ以下の他の抗癌治療薬を、治療サイクル内で、セリバンツマブと組み合わせて投与する。別の実施形態において、2 つ以下の他の抗癌治療剤を、治療サイクル内で、セリバンツマブと組み合わせて投与する。別の実施形態において、1 つの他の抗癌治療剤だけを、治療サイクル内で、セリバンツマブと組み合わせて投与する。別の実施形態において、他の抗癌治療剤は、治療サイクル内で、セリバンツマブと組み合わせて投与しない。別の実施形態において、他の抗癌治療剤は、セリバンツマブの投与と同時に、またはその前後に投与され得る。

10

#### 【 0 0 4 3 】

本明細書において使用される場合、「抗新生物剤」とは、ヒトにおける新生物、特に、癌腫、肉腫、リンパ腫、または白血病のような悪性 ( 癌性 ) 病変の発達または進行を阻害する機能的特性を有する薬剤を指す。転移の阻害は、しばしば、抗新生物剤の特性である。

#### 【 0 0 4 4 】

##### I I I . 治療プロトコル

20

進行性または転移性 N S C L C を有する選択された患者を、2 1 日間の治療サイクルの 1 日目に、少なくとも 1 度は治療する。第 1 の治療サイクルの前に、患者は、前処置レジメンを受ける。このレジメンは、今後の化学療法治療 ( 例えば、ペメトレキセド、またはドセタキセル ) に特異的であり、かつ、ペメトレキセドまたはドセタキセル関連毒性を緩和するように設計されている。ドセタキセルの前処置は、ドセタキセル投与の 1 日前から開始して、3 日間、デキサメタゾンなどのコルチコステロイドの ( 例えば、1 日 2 回、 $8\text{ mg}$  の ) 前投与を含む。ペメトレキセド前処理は、最初の 2 1 日間のサイクルの開始の少なくとも 7 日前から開始して、低用量の経口葉酸製剤 ( または葉酸を含有するマルチビタミン ) の前投与を含む。2 1 日間サイクルそれぞれの 1 日目に、セリバンツマブの投与の少なくとも 3 0 分前に、患者は、ドセタキセル、またはペメトレキセドの標準用量を静脈内に受け入れる。次いで、セリバンツマブを、9 0 分 ( 最初の 2 1 日間サイクルの 1 日目 ) 、または 6 0 分 ( 以後の 2 1 日間サイクルの 1 日目 ) かけて静脈内に投与する。

30

#### 【 0 0 4 5 】

本明細書において使用される場合、用語「固定用量」 ( 別名、「フラット用量」または「フラット固定用量」 ) とは、患者の体重または体表面 ( B S A ) に関係なく、成人患者に投与される測定用量のことを指す。したがって、固定用量は、 $\text{mg} / \text{kg}$  ( 体重に基づいた ) 用量、または  $\text{mg} / \text{m}^2$  ( B S A ) 用量として提供されることはなく、むしろ、単回投与で成人患者に投与される薬剤の絶対量 ( 例えば、抗 E r b B 3 抗体のミリグラム ) として表される。

#### 【 0 0 4 6 】

40

##### I V . 転帰

開示されたプロトコルに従って治療された患者は、標的病変に関して、C R、P R、または S D を示し得る。別の実施形態において、そのように治療された患者は、腫瘍収縮、及び / または成長速度の低下、すなわち、腫瘍増殖の抑制を経験する。別の実施形態において、腫瘍細胞の増殖が、減退または阻害される。あるいは、以下に示した 1 つ以上が、治療に対する有益な反応を示すものといえる。癌細胞の数を減少させることができる。腫瘍の大きさを小さくすることができる。末梢器官への癌細胞の浸潤を、阻害、遅延、減速、または停止させることができる。腫瘍の転移を遅延または阻害することができる。腫瘍の増殖を阻害することができる。腫瘍の再発を予防または遅延させることができる。癌に関連する 1 つ以上の症状を、ある程度にまで緩和することができる。好ましい反応の他の

50

兆候として、測定可能な腫瘍病変、または非標的病変の量、及び/またはサイズの減少がある。

#### 【0047】

##### V. キット及び単位剤形

外部容器（例えば、バッグ、クラムシェル、またはボックス）内に収容された内部容器（例えば、バイアル）に、前述した方法での使用のための治療有効単位投与形態（例えば、単回投与量）で、配列番号1（CDRH1）、配列番号2（CDRH2）、及び配列番号3（CDRH3）に記載のアミノ酸配列を含むCDRH1、CDRH2、及びCDRH3配列、ならびに、配列番号4（CDRL1）、配列番号5（CDRL2）、及び配列番号6（CDRL3）に記載のアミノ酸配列を含むCDRL1、CDRL2及びCDRL3配列を含む抗ErbB3抗体と、医薬として許容可能な担体とを含む組成物、を含むキットも提供される。任意で、抗ErbB3抗体は、セリバンツマブである。単位剤形は、典型的に、内部容器からの必要量の取り出しを容易ならしめるために、ある量の薬物、任意で、投与量よりも僅かに多い量（例えば、3000mg）の薬物を含む。この投与量は、複数のバイアル、例えば、12×10、1mlのバイアル、または6×20mlのバイアルを含み得る。キット内の各バイアルは、同じロット番号のものを含むようにすべきである。キットは、任意で、医療関係者（例えば、医師または看護師）が、そこに含有された抗体組成物（及びもしあれば、他の薬物）を、本明細書で教示した方法に従って、NSCLC患者に対して投与することを可能ならしめるための、例えば、投与パラメータ及びスケジュールを含む指示書を備えることもできる。ある実施形態において、キットは、例えば、個別の容器に、任意で、単回投与単位剤形で、ドセタキセル、及び/またはペメトレキセドをさらに含む。キットは、医薬組成物を投与するために必要な希釈剤、器具、または装置、例えば、滅菌希釈剤、例えば、注射用の生理食塩水、またはデキストロース溶液のための1つ以上の容器、1つ以上のシリンジ（例えば、予め充填されたシリンジ）、カテーテル、皮下注射（IV）針、静脈内注射セットをさらに含み得る。

#### 【0048】

以下の実施例は単なる例示に過ぎず、よって、本開示に接した当業者にとって自明な程度の多数の変形及び等価物にまで、本開示の範囲が限定されるものと解釈すべきではない。

#### 【0049】

本明細書で引用したすべての特許、特許出願、及び文献は、本明細書の一部を構成するものとしてそれらの全内容を援用する。

#### 【実施例】

#### 【0050】

##### 方法

ヘレグリン（HRG）RNA-ISHは、以下の記載、ならびに、2014年12月29日に出願された係属中の国際出願第PCT/US2014/072594号「Biomarker Profiles for Predicting Outcomes of Cancer Therapy with ErbB3 Inhibitors and/or Chemotherapies」での実施例3の針生検分析を除いた記載に従って実施する。

#### 【0051】

##### RNA-ISHアッセイ

このアッセイにあつては、FFPE腫瘍試料を、Advanced Cell Diagnostics（登録商標）（“ACD” Hayward, California）RNAscope（登録商標）アッセイに対して以下の変更を加えたものを用いて、HRG RNAレベルについてスコアを割り当てる。具体的には、細胞を透過処理し、HRGに特異的な一組のオリゴヌクレオチド「Z」プローブ（例えば、米国特許第7,709,198号を参照されたい）とインキュベートする。「Z」プローブを使用して、転写物あたり複数のプローブセットを用いることで、標準的なISH法よりもアッセイの特異性が高

まる。このアッセイで使用可能なHRGプローブセットは、ACD部品番号311181である。ACDによって調製される（また、RNA scope（登録商標）アッセイで用される）別のHRGプローブセットは、配列番号42のヌクレオチド442～2977を含むHRG転写産物の1919塩基長領域を標的とし、かつ、15個の別個のHRGイソフォーム（、1、1b、1c、1d、2、2b、3、3b、、2、3、ndf43、ndf34b、及びGGF2）も一緒に検出する、各々の長さが25塩基である、62個のプローブ（31対）を含む。Zプローブインキュベーションの後、標的転写物に結合した一対の隣接するZプローブに対してのみハイブリダイズすることができるプラインプが加えられる。これにより、非特異的結合の増幅が最小限に抑えられる。次いで、プラインプに対する配列特異的ハイブリダイゼーションに基づいて、幾つかの連続増幅ステップが実施され、続いて、腫瘍組織におけるHRG RNAレベルの半定量的測定を可能にする酵素媒介発色検出を行う。

10

#### 【0052】

ステップ1：FFPE組織切片を、脱パラフィンし、前処理をして、内在性ホスファターゼ及びペルオキシダーゼをブロックし、かつ、RNA結合部位を脱マスキングする。ステップ2：隣接する配列にて標的RNAに対して特異的にハイブリダイズする標的特異的なダブルZプローブを適用する。ステップ3：プラインプオリゴヌクレオチド、増幅オリゴヌクレオチド、最終HRP結合オリゴヌクレオチド、及びDABを、連続的に適用して標的を検出する。ステップ4：光学顕微鏡を用いてスライドを視覚化し、病理学者がスコアを割り当てる。

20

#### 【0053】

アッセイに対してスコアを割り当てるために、4つの細胞株の基準組織マイクロアレイ（TMA）を腫瘍試料と並行して染色する。これらの細胞株は、低レベルから高レベルに及ぶ異なるレベルのHRGを発現する。次いで、病理学者は、基準TMAとの視覚的比較に基づいて、患者の試料にスコアを割り当てる。

#### 【0054】

##### 1．試料調製及び染色

患者の試料調製及び病理学者の検討手順は、qIHCアッセイと同様である。生検または外科的切除を行い次第に、患者の腫瘍試料を、即座に、固定剤（10%中性緩衝ホルマリン）に、典型的に、20～24時間、室温で、置く。次いで、試料を、70%エタノールに移し、標準的な病院での手順に従って、パラフィンに包埋する。アッセイを行う前に、試料の4μm切片を調製し、正に帯電した75×25mmのスライドガラス上に載せる。これらは、組織接着性を改善するために（65℃で、10～30分）加温し、組織保存のためにパラフィンに浸し、窒素下、室温で保存する。切片の1つは、所定のH&E染色のために使用され、病理学者は、腫瘍の内容物、性質、及び臨床診断のために検討を行う。病理学者は、腫瘍、間質、及び壊死の領域を区別する。この検討の後、隣接または近傍の組織切片（H&E切片の20μm以内）を、アッセイのために使用する。

30

#### 【0055】

RNA scope（登録商標）アッセイのための前処理液、標的プローブ、及び洗浄バッファーは、ACDから入手する。このアッセイは、手動で実施することができ、またはVENTANA自動染色装置（Discovery XT）を使用して実施することもできる。手動のアッセイでは、HybEZオープン（ACD）内部の金属スライドトレイで、40℃のインキュベーションを行う。自動アッセイでは、インキュベーション温度は、自動染色装置が制御する。ACDソフトウェアを使用して、VENTANA自動染色装置でRNA scope（登録商標）アッセイを実行する。

40

#### 【0056】

アッセイを開始するために、試料を、65℃で、30分間、加温して、パラフィンを除去し、キシレン（2×20分）、及び100%エタノール（2×3分）に、連続して浸漬する。空気乾燥後、組織を、内因性酵素（発色検出試薬でバックグラウンドを生成しうるホスファターゼ及びペルオキシダーゼ）をブロックするPretreat 1溶液で覆い、

50

室温で、10分間、インキュベートし、次いで、 $dH_2O$ に浸して、2回濯ぐ。次いで、スライドを、沸騰しているPretreat 2溶液で、15分間、インキュベートして結合部位を脱マスクし、直ちに $dH_2O$ の容器へと移す。

#### 【0057】

$dH_2O$  (2×2分)に浸漬して洗浄した後、組織を、Pretreat 3溶液で覆い、HybEZオープンにて、40℃で、30分間、インキュベートする。Pretreat 3溶液は、プロテアーゼを含有しており、そのものは、タンパク質のRNA転写物を除去し、標的プローブを露出させる。 $dH_2O$ で2×2分のスライドを洗浄した後、組織を上記した15個のアイソフォーム検出HRG RNA scope (登録商標)プローブで覆う。一連の組織切片を、陽性対照プローブ (タンパク質ホスファターゼ1B (PP1B) ACD部品番号313901)、陰性対照プローブ (細菌遺伝子DapB - ACD部品番号310043)、またはHRGプローブと、一緒に、40℃で、2時間、インキュベートする。Amp 1試薬とインキュベートする前に、スライドを、1×RNA scope (登録商標)洗浄緩衝液で洗浄 (2×2分)する。Amp 1インキュベーション条件 (30分、40℃)は、RNA転写物に結合した隣接するプローブ対にのみ結合することの方が好ましい。スライドを、RNA scope (登録商標)洗浄緩衝液に浸漬して洗浄した後に、次の増幅試薬と一緒にインキュベートする。

10

#### 【0058】

シグナル増幅のために、次々に適用される試薬の各々は、先行する試薬に結合し、前のステップで存在するシグナルを増幅する。増幅ステップは、Amp 2 (15分、40℃)、Amp 3 (30分、40℃)、Amp 4 (15分、40℃)、Amp 5 (30分、室温)、及びAmp 6 (15分、室温)を含み得る。最終試薬であるAmp 6は、西洋ワサビペルオキシダーゼ (HRP)にコンジュゲートすることができる。次いで、転写物を視覚化するために、スライドを、室温で、10分間、ジアミノベンジジン (DAB)を含有するACD染色試薬と一緒にインキュベートする。 $dH_2O$ で濯いで、発色現象を停止する。次いで、核を、希塩酸アンモニウムで青色にしたヘマトキシリンで対比染色する。Cytoseal非水性マウント培地 (Thermo Scientific、8312-4)でカバースリップする前に、染色したスライドを、80%エタノール (2×5分)、100%エタノール (2×5分)、及びキシレン (2×5分)に浸漬する。

20

#### 【0059】

30

#### 2. バイオマーカー値の生成

生成されるバイオマーカー値は、病理学者のスコアの合成数である。アッセイを評点するために、4つの異なる細胞株のプラグを含むTMAが、各染色操作に取り入れられる。細胞株プラグは、TMAを生成する前に調製する。準コンフルエント密度にまで培養された培養細胞を、トリプシン処理して回収し、PBSで濯ぎ、4℃で、16~24時間、固定した後、PBSで濯ぎ、70%エタノールに再懸濁する。次いで、細胞を、約12,000rpmで、1~2分間、遠心分離して高密度細胞ペレットを生成させ、次いで、これらを、低融点アガロースでコーティングする。アガロースペレットを、4℃で、70%エタノールに保存し、TMAを構築する前に、パラフィンに包埋する。

#### 【0060】

40

これらのアレイを、例えば、Manual Tissue Arrayer (MTA-1、Beecher Instruments)を使用して構築し、0.6mmパンチを利用して細胞ペレットの一部を取り出し、これを空のレシピエントパラフィンブロックに差し込む。病理学者は、TMAの画像を用いて、0 (検出不能)~4 (高い)のスコアを割り当てる。病理学者は、腫瘍細胞の上位2つの集団について2つのスコアを割り当て、各集団の細胞の割合と共に、間質細胞の最上位集団についての1つのスコア (利用可能な場合)を割り当てる。したがって、例えば、患者試料は、3のスコアを有する20%の腫瘍、2のスコアを有する40%の腫瘍、及び2のスコアを有する60%の間質を有し得る。標的プローブ (HRG)、ならびに、陽性対照プローブ (PP1B)、及び陰性対照プローブ (DapB)に対してスコアを割り当てる。

50

## 【0061】

実施例1：セリバンツマブは、ヘレグリン（HRG）に反応する肺癌細胞株の増殖に対してインビトロ及びインビボにおいて単剤活性を示す

RNA-ISHアッセイ、及びバイオマーカー分析は、上記したように実施される。これらの研究は、25種類のEGFR野生型NSCLC細胞株のうちの9種類が、HRGに反応することを示しており、つまりは、3Dスフェロイド培養を利用するCellTiter Glo（登録商標）発光細胞生存アッセイ（Promega）で測定したところ、外因的に添加されたHRGに反応して、細胞増殖が活発になっていることを示している（図1）。

## 【0062】

2つのHRG反応性細胞株、及び2つの非反応性細胞株を選択して、皮下マウス異種移植片におけるセリバンツマブの単剤活性を評価した。3日おきに（Q3D）、300µgのセリバンツマブを、マウスに投与した。図2A及び2Bに示すように、HRG反応性細胞株（それぞれ、A549及びH322M）は、インビボにおいて、単一剤のセリバンツマブに反応した。対照的に、インビトロにおいてHRGに反応しなかったH460及びHop92は、インビボにおいてセリバンツマブに反応しなかった（それぞれ、図2C及び2D）。高い組織HRG mRNAレベルが、セリバンツマブ反応性異種移植腫瘍において測定された。興味深いことに、自己分泌HRGシグナル伝達を示すヒトHRG mRNAと、間質由来傍分泌シグナル伝達を示すマウスHRG mRNAとの双方が、HRG反応性腫瘍で観察された。これらのデータは、EGFR野生型NSCLC細胞系のサブセットが、HRGに対して反応性であることと、これらの細胞系が、HRGの産生を惹起することと、組織でのHRGの存在が、インビボにおいてのセリバンツマブ反応に必要であると考えられることと、を示し、さらには、HRGを発現していない腫瘍を有する患者を除外することを支持する。

## 【0063】

実施例2：セリバンツマブ処理は、肺癌細胞株におけるペメトレキセド及びドセタキセルに対するHRG誘発耐性を克服することができる

図3A～3Dに示すように、9つの肺癌細胞株のパネルにおいて、HRGは、ペメトレキセド及びドセタキセルに対する耐性を誘導する。HRG駆動Erbb3シグナル伝達は、PI3K/AKT経路を介した生存シグナル伝達を媒介し、及び細胞傷害性化学療法に無感応性を付与する一般的メカニズムとして関与している。図3A及び3Bに示すように、HRGは、EGFR野生型NSCLC細胞系のサブセットにおいて、ペメトレキセド及びドセタキセルに対する耐性を誘導する。増殖は、3Dスフェロイド培養物を利用する9つの細胞株のパネルについて、HRGの存在下または非存在下で測定した。全用量反応曲線が得られたが、それらの結果は、化学療法の単一の関連用量についてのみを示すものに過ぎない。HRGに対して最も反応性である細胞株のうちの3種において、ドセタキセルとペメトレキセドの双方による細胞生存率の阻害は、HRGを添加することで減退した。実際、化学療法剤の存在下でさえも、%阻害の陰性値で示されているように、HRGは増殖を誘導した。重要なことに、HRGに加えて、セリバンツマブを添加すると、ドセタキセル及びペメトレキセドの双方に対する感応性が、これらの細胞系において回復した（図3C及び3D）。

## 【0064】

実施例3：NSCLC組織試料におけるHRG mRNA発現レベル

乳房及び卵巣癌における従前の無作為第II相臨床試験由来の腫瘍試料の分析は、定量RT-PCR（前述したPCT/US2014/072594に従った）で測定された場合に参照遺伝子と比較して、-5のHRG発現のCTレベルが、セリバンツマブ活性の閾値であることを示した。閾値以上（-5）のHRG発現を有する患者では、標準治療法と、セリバンツマブの共投与とで治療された患者において、PFSの増加が認められた。この閾値は、検出可能なHRGをコードするRNAの存在におおよそ対応するので、The Cancer Genome Atlas（TCGA；<http://cancer>

10

20

30

40

50



genome.nih.gov/) データセットを解析して、多種多様な固形腫瘍における検出可能なHRG発現の有病率を決定した(図4)。このデータは、NSCLCが、HRG駆動Erbb3シグナル伝達が、特に一般的であるという指標であることを示唆している。

#### 【0065】

加えて、EGFR野生型NSCLC(MM-121-01-101)でのセリバンツマブの研究において登録された患者から得た治療前コア針生検でのRNA in situ ハイブリダイゼーション(RNA-ISH)アッセイを利用して(PCT/US2014/072594にもしたがって)、HRG発現を評価した。全体として、試料の54%が1+(すなわち、1~3ドット/細胞(20~40倍で視認可能)以上)を獲得していた(図5A)。さらに、分析対象は広げられることとなり、Cureline、Inc. (San Francisco, CA)から入手した別の53種類の保存病変及び生検を分析した(図5B)。MM-121-01-101肺研究での所見と比較して、>1+のスコアを有するRNA-ISHによるHRG mRNAの有病率は、44~54%であり、また、セリバンツマブの添加に起因するPFSの増大とも関連していた。

10

#### 【0066】

実施例4:ドセタキセルまたはペメトレキセドとの組み合わせのためのセリバンツマブ用量の決定

母集団薬物動態(PK)解析は、セリバンツマブの固定投与計画を使用することを支持している。

20

#### 【0067】

シミュレーションによる分析:最適な投薬レジメンを評価するために、集団分析を用いて、薬物動態パラメータのポイント推定値及び変動を推定し、体重との関係を含む変動の原因を評価した。得られた推定値を用いて、固定用量及び体重に基づいた投薬計画を比較した。固定投与戦略では、体重に基づいた投与量に、母集団の重量中央値(72kg)を乗じて、次の500mg(バイアルサイズ)に丸めたものと仮定して、同等の投与量をシミュレーションする。シミュレーション結果は、固定用量及び体重に基づいた投薬レジメンの間での同等の変動性を示し、体重に基づいた投薬によるPK変動が減少するという利点はないことを示唆している(10mg/kgと同等なだけの用量レジメンでは、次の500mgにまで用量が切り上げられるので、高濃度が予測される)。例えば、20mg/kgのQ2Wの体重に基づいた用量、及び1.5gのQ2Wに対応する固定用量は、最高、最低、及び平均の匹敵する定常状態濃度レベル及び変動性を有する。この結果は、クリアランスが重量に比例して小さくなった(すなわち、クリアランスと重量の $\log_{10}$ との間の推定比例が0.203であった)結果として説明することができる。この比例関係は、体重に基づいたレジメン(これは、クリアランスと体重の $\log_{10}$ との間の比例定数を仮定した)によって、体重の大きい患者に過剰投与される結果となる。

30

#### 【0068】

異なる用量間隔でシミュレーションされた薬物動態(平均及び最小薬物濃度)を比較することによって行われたシミュレーション研究は、3週間ごとのレジメンが最適であることを示す。3gのQ3Wの用量レジメンは、1)40mg/kgのQ3Wに匹敵する最高薬物濃度(Cmax)、2)同等の最低薬物濃度(Cmin)~20mg/kgのQ2W、3)20mg/kgのQ2W(従前のNSCLC試験で検討された用量)と20mg/kgのQ1W(従前の卵巣及び乳癌研究で検討された用量)の間の平均定常状態濃度を有するものと予測している。したがって、このシミュレーション研究は、以前に研究された有効なセリバンツマブ用量(40mg/kg負荷+20mg/kgのQ1Wまたは+20mg/kgのQ2W)から観察された曝露の範囲内で薬物動態レベルを維持しながらも、3gのQ3Wのセリバンツマブ用量レジメンは、コンプライアンス及び簡便性を改善すべきであることを示唆している。負荷用量の寄与を評価するために、負荷用量の有無に関係なく、シミュレーションされた用量レジメンの濃度軌道を比較する。負荷用量は、最大で3g(40mg/kgについての対応する固定用量)に制限されている。結果は、負荷用

40

50

量の有無に関係なく、同等の薬物動態を示しており、したがって、負荷用量を用いない投与計画を支持する。

#### 【 0 0 6 9 】

実験：セリバンツマブを用いた治療を受けた 4 9 9 名の患者の母集団薬物動態解析を用いて、セリバンツマブの薬物動態を評価した。セリバンツマブの第 I 相及び第 II 相の双方の試験の 4 9 2 5 データ点を解析した。これらの薬物動態データは、2 区画モデルを用いて記述されており、推定パラメータを表 1 に示している。共変量の選択は、ベースラインの共変量（性別、人種、年齢、体重、予定用量、及び試験 / 適応症）と分布及びクリアランスの容量との間の潜在的な関係性を評価した。結果は、体重、性別、及びクリアランスの間に有意な関係性を示しており、最終的なパラメータ推定値を表 1 に示している。モデルは、クリアランス（CL）の対数と重量との間の比例関係を仮定しており、及び 0 . 2 0 3 の推定比例定数が得られた。体重とクリアランスとの間に関係が存在する場合、容量（V）と重量（WT）との間に有意な関係は観察されなかった。

#### 【表 1】

表 1：セリバンツマブの母集団 PK 解析からの最終パラメータ推定値

パラメータ	(推定) 値	パラメータ	(推定) 値
患者の数	4 9 9	変量効果	
固定効果		オメガ CL (%)	3 6 %
CL (L/週)	3 . 1 5	C o v CL 及び V (%)	2 7 %
V (L)	3 . 2 3	オメガ V (%)	3 7 %
Q (L/週)	2 . 9 2	シグマ	
V 2 (L)	2 . 6 8	加法性	2 5 . 1 8
		比例性	0 . 2 3
		共変数選択	
		WT-CL	0 . 2 0 3
		SEX-CL	0 . 2 5 5
		WT-V	0 . 0 0 2

#### 【 0 0 7 0 】

体重に基づいた投薬の利点を評価するために、薬物動態を、体重に基づいた投薬レジメンと固定用量の投薬レジメンとを比較することによって、シミュレーション研究を行った。4 9 9 名の患者の各々に由来する PK パラメータの事後推定値をシミュレーションに使用した。固定投与計画の模擬投与量は、最も近似している 5 0 0 m g 投与単位に切り上げることによって選択した。シミュレーション結果は、固定用量及び体重に基づいた投薬レジメンの双方に匹敵する変動性を示し、体重に基づいた投薬による PK 変動の減少の利点がないことを示唆している（図 6 A ~ 6 C）。例えば、2 0 m g / k g の Q 2 W という体重に基づいた用量、及び 1 . 5 g の Q 2 W という対応する固定用量は、最高、最低、及び平均の匹敵する定常状態濃度レベルと変動性を有する。結果は、CL と体重の対数の推定比例が 0 . 2 0 3 であることから説明され、したがって、体重に基づくレジメン（CL と体重の対数の比例定数を仮定した）は、体重の大きい患者を過量用量にする傾向がある。改善されたコンプライアンス及び簡便性のためのセリバンツマブ投薬レジメンの最適化を評価するために、シミュレーション薬物動態（平均及び最低薬物濃度）を異なる用量間隔で比較することによって、シミュレーション研究を行った。結果は、投与頻度を 3 週間ごとに 1 回が最適である可能性を示した。3 0 0 0 m g の Q 3 W での用量レジメンは、1）体重に基づいた用量レジメン及び毎週のセリバンツマブの用量レジメンの負荷用量として、以前に使用された用量レベルである 4 0 m g / k g に匹敵する最高薬物濃度（C m a x）、2）1 0 0 m g のエルロチニブと組み合わせた NSCLC における従前のセリバンツ

マブ試験で使用された用量である  $20 \text{ mg} / \text{kg}$  の  $Q2W$  に匹敵する最低薬物濃度 ( $C_{min}$ )、ならびに、3) 化学療法と組み合わせる  $40 \text{ mg} / \text{kg}$  の負荷用量に従った、以前に研究されたセリバンツマブの通常用量である  $20 \text{ mg} / \text{kg}$  の  $Q2W$  と  $20 \text{ mg} / \text{kg}$  の  $Q1W$  との間にある平均定常状態濃度、を有するものと考えられる。したがって、このシミュレーション研究は、以前に研究されたセリバンツマブ用量 ( $40 \text{ mg} / \text{kg} + 20 \text{ mg} / \text{kg}$  の  $Q1W$  及び  $20 \text{ mg} / \text{kg}$  の  $Q2W$ ) から観察された曝露の範囲内で薬物動態レベルを維持しながらも、 $3000 \text{ mg}$  の  $Q3W$  のセリバンツマブ用量レジメンが、コンプライアンスを改善する可能性を有する、ことを示唆している。加えて、セリバンツマブを、ペメトレキセド、パクリタキセル、またはカバジタキセルの標準用量と共投与をした場合、MTDは同定されなかった。これらの研究では、セリバンツマブを、 $40 \text{ mg} / \text{kg}$  で化学療法剤 (ペメトレキセド、パクリタキセル、またはカバジタキセル) の全用量と共投与し、続いて、 $20 \text{ mg} / \text{kg}$  の週用量を投与した。 $40 \text{ mg} / \text{kg}$  の負荷用量は、体重  $75 \text{ kg}$  の平均的患者に対する  $3000 \text{ mg}$  に相当する。このように、この研究のために提案された累積的セリバンツマブ用量、 $3000 \text{ mg}$  のセリバンツマブサイトの  $Q3W$  は、ペメトレキセドと組み合わせる以前に試験をしたセリバンツマブのための用量レジメンを超えない。

10

#### 【0071】

したがって、セリバンツマブは、以下の研究で概説した化学療法レジメンと同期して、21日間のサイクルの各々の1日目に、 $3 \text{ g} / 3000 \text{ mg}$  の固定用量で投与する。

20

#### 【0072】

#### 実施例5：NSCLCの治療のための研究デザイン

この研究は、無作為化した、非盲検で、国際的な、多施設での第II相試験であって、局所進行性または転移性疾患の全身療法を2つだけを受けており、そのうちの一方が、白金ベースの重複療法である全身療法を受けた後も引き続いて進行しているNSCLCの成人患者における試験である。

#### 【0073】

インフォームド・コンセント及び初期の適格基準の評価に署名をした後、すべての患者は、HRG検査を行う中央検査施設に(研究ラボマニュアルに従った収集及び処理のための要件を満たす)組織試料を提供する。患者のHRG状態を正確に評価するために、組織試料の採取日と本研究のスクリーニングとの間に、全身療法を受けないことが重要である。適切な組織が入手できない場合、患者は、HRG検査に必要な組織を得るために、微細針吸引生検(FNA)またはコア針生検(CNB)を受けなければならない。これらの手順では、組織の採取に伴う危険性を最小限にするために、容易に入手可能な腫瘍病変を選択するように要求されている。一般的な指針として、コア針生検、またはFNAの選択された手技位置が、処置を行った施設で $>2\%$ の重大な合併症率を示すような場合には、それは危険度の高い処置と考えられ、また、避けるべきである。中央検査室に組織試料が到着すると、研究者側には7日以内に結果が通知される。陽性のHRG状態を有する患者は、介入研究母集団に入ることができる。HRGの染色を示さない腫瘍を有する患者は、スクリーニング手順をさらに続けず、及び以下に概説する観察グループに入ることができる。

30

40

#### 【0074】

#### 観察グループ

人口動態、疾患の特徴、及び以前の治療法を含むベースラインデータを収集する。加えて、その後に受けた抗癌治療法及び全生存期間(OS)に関するデータを収集する。患者は、自由に、あらゆる研究に参加し、あらゆる適切なケアを求めることができる。

#### 【0075】

#### 介入グループ

すべてのスクリーニング手順が完了し、治療無作為化(HRG陽性、介入グループ)についての適格性を決定するまでに、研究者は、現症及び病歴に基づいて、各患者に最も適した化学療法主剤(ドセタキセルまたはペメトレキセド)を選択しなければならない。患

50

者は、Interactive Web Response System (IWRS) を使用して、2 : 1 の比率 (実験治療群対比較治療群) で無作為化される。無作為化は、化学療法主剤 (ドセタキセルまたはペメトレキセド)、及び局所進行性または転移性疾患のための従前の全身療法の数 (1 つまたは2 つ) に基づいて層別化される。介入グループ内では、患者は、治療群 A または治療群 B へと割り当てられる。

介入治療群 A (実験治療群) :

セリバンツマブ : 21 日間のサイクルの1 日目に、3000 mg の固定用量 (12 × 10 . 1 ml のバイアル ; 6 × 20 ml のバイアル) を静脈内 (IV) 投与

ドセタキセル : 21 日間のサイクルの1 日目に、75 mg / m<sup>2</sup> を IV 投与

または

セリバンツマブ : 21 日間のサイクルの1 日目に、3000 mg の固定用量 (12 × 10 . 1 ml のバイアル ; 6 × 20 ml のバイアル) を IV 投与

ペメトレキセド : 21 日間のサイクルの1 日目に、500 mg / m<sup>2</sup> を IV 投与

介入治療群 B (対照治療群) :

ドセタキセル : 21 日間のサイクルの1 日目に、75 mg / m<sup>2</sup> を IV 投与

または

ペメトレキセド : 21 日間のサイクルの1 日目に、500 mg / m<sup>2</sup> を IV 投与

治療は、ランダム化を行って7 日以内に開始しなくてはならない。研究者が進行性疾患または許容できない毒性を評価するまで、患者は治療を受けられるものと考えられる。腫瘍の評価は、6 週間ごと (+ / - 1 週間) に、局所放射線科医によって測定及び記録され、RECIST ガイドライン (バージョン 1 . 1) を用いて評価される。RECIST 1 . 1 以外の理由で治療を中止した患者を含むすべての患者は、進行性疾患を評価し、治療を終えて6 週間 (+ / - 1 週間) の追加スキャンを行うべきである。加えて、二次的な有効性の客観性を確認するために、スキャンについての独立した中央判定が実施される。介入グループの患者のすべての画像は、この目的のために中央画像設備に提出され、画像規約に従って、独立した検査官によって評価される。患者が治療を終えた後、死亡または研究の終了のいずれか早い時点まで、生存情報及びその後の治療に関する情報は収集される。

#### 【0076】

セリバンツマブ + ペメトレキセドの組み合わせについての安全性は確立されており、最大耐性用量 (MTD) に達しない標準用量で、タキサン (パクリタキセル及びカバジタキセル) と組み合わせて投与する。しかしながら、セリバンツマブとドセタキセルとの併用に関するデータがないため、12 番目の患者が、ドセタキセルまたはセリバンツマブ + ドセタキセルへと無作為化され、かつ、1 回の治療サイクルが完了した後に、この主剤への登録が一時的に停止され、次いで、治療責任医師、医療モニター、及びスポンサーの代表者によって、双方の治療群で新たに得られた安全性データを検討する。登録を続行する前に、DMC から追加の入力を収集し得る。DMC は、DMC 規約に従って、四半期ごとに、引き続き安全性データを監視する。

#### 【0077】

組み入れ基準

試験に組み入れるにあたって、すべての患者は、以下のものを有する / 以下の者である、すなわち、細胞診または組織学的に確認されており、いずれかの転移性疾患 (ステージ IV) を有する NSCLC、治療的意図を伴う手術に耐えられないステージ IIIB の疾患、最後の全身療法を行った後の放射線学的評価によって実証された、疾患の進行または再発性疾患の証拠、原発性または再発性疾患の管理のために、以前に、白金ベースの1 つのレジメンを受けていたこと、試験責任医師の判断によって、3 週間ごとに1 回、意図された化学療法、ドセタキセルまたはペメトレキセドに対して臨床的に適格であること、直近の治療の完了後に収集された利用可能な最近の腫瘍検体、コア針生検または微細針吸引生検のいずれかに適した病変、18 歳以上、ならびに、インフォームド・コンセントを提供するか、またはそれに対処できる法的代理人が存在すること。

## 【 0 0 7 8 】

介入群に組み入れるにあたって、患者は、集中検査によって決定される 1 + のスコアを有し、ヘレグリンの *in situ* ハイブリダイゼーション ( I S H ) 試験で陽性を示す者、R E C I S T v 1 . 1 に従って測定可能な疾患を有する者、0 または 1 の E C O G パフォーマンスステータス ( P S ) を示す者、臨床的に有意な異常がないままに、E C G のスクリーニングを受ける者、A N C が  $> 1,500 / \mu l$  であり、血小板数が  $> 100,000 / \mu l$  であり、及びヘモグロビン  $> 9 g / d l$  であることが証明された適切な骨髓予備能を有する者、ドセタキセルを受ける患者については、血清 / 血漿クレアチニンが、 $< 1.5 \times U L N$  であること、ペメトレキセドを受ける患者については、クレアチニンクリアランスが、 $45 ml / 分$  であることが証明されている適切な腎機能を有している者、ペメトレキセドを受ける患者については、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ ( A S T ) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ ( A L T ) が、 $2.5 \times U L N$  ( 肝転移が存在する場合、 $5 \times U L N$  であれば可能 ) である者、ドセタキセルを受ける患者については、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ ( A S T ) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ ( A L T ) が、 $1.5 \times U L N$  であり、アルカリホスファターゼ ( A P ) が、 $< 2.5 U L N$  であり、及び血清 / 血漿総ビリルビンが、正常の検査範囲内にある者、とする。

10

## 【 0 0 7 9 】

妊娠の可能性のある女性、ならびに、父親になる能力を有する男性やそのパートナーは、試験期間中、及びドセタキセル / ペメトレキセドについてのラベル記載または施設ガイドラインに従って、最後の治験薬を投与してから 90 日間、またはそれ以上の期間は、性交を避け、あるいは、効果的な避妊方法 ( 効果的な避妊法は、経口避妊法または二重障壁法である ) を使用する必要がある。

20

## 【 0 0 8 0 】

## 排除基準

患者は、上記したすべての組み入れ基準を満たし、かつ、以下の排除基準のいずれにも該当しない。

a ) 公知の未分化リンパ腫キナーゼ ( A L K ) 遺伝子再構成、または E G F R 遺伝子のエクソン 19 欠失またはエクソン 21 ( L 8 5 8 R ) 置換の存在

30

b ) 妊娠中または授乳中

c ) 骨髓保有領域の  $> 25\%$  に対する従前の放射線療法

d ) 局所進行性疾患のために以前に全身抗癌剤レジメンを  $> 2$  回の回数受けた

第 I I I B 期または第 I V 期の疾患の初回治療後に、ペメトレキセドを用いた維持療法は、1 つの治療法として計数する

e ) 進行性 / 転移性疾患のために、以前にドセタキセルを受けた患者は、ドセタキセル含有化学療法主剤は適切でない

f ) 進行性 / 転移性疾患、及び / または維持療法のために、以前にペメトレキセドを受けた患者は、ペメトレキセド含有化学療法主剤は適切でない

g ) 最近、下記のものを含めて、他の抗腫瘍療法を受けた

本試験での最初の投与予定日の前、28 日以内または 5 半減期以内のいずれか短い方の期間内に投与された治験療法。

40

本試験での最初に投与予定日の前、14 日以内に、放射線または他の標準的な全身療法、加えて ( 必要であれば )、そのような放射線からの実際のまたは予想される毒性を解消するための時間枠を含む

h ) C T C A E グレード 3 以上の末梢神経障害

i ) 投薬の初日より前に解決されていない、スクリーニング訪問中の  $> 38.5$  の予期せぬ発熱の存在。無作為化の前に発熱及び活動性感染が解消した場合、患者は適格となる。治験責任医師の裁量で、腫瘍発熱を有する患者でも登録され得る。

j ) 症候性 C N S 転移またはステロイドを必要とする C N S 転移

k ) ドセタキセル主剤が考慮される患者のための強力な C Y P 3 A 4 阻害剤の使用。

50

- l) 全身療法を必要とするあらゆる他の活動性悪性腫瘍
- m) 完全ヒトモノクローナル抗体に対するMM-121または従前の過敏症反応の成分のいずれかに対する公知の過敏症
- n) ドセタキセルまたはペメトレキセドに対する重度のアレルギー反応の病歴
- o) ポリソルベート(Tween(登録商標))80またはアルギニンに対する公知の過敏症
- p) 症候性鬱血性心不全、不安定狭心症、計画された初回投与から1年以内の急性心筋梗塞、または治療を必要とする不安定な心不整脈(心室性不整脈を含む)を含む臨床的に重篤な心臓疾患。
- q) 抗生物質、抗ウイルス剤、または抗真菌剤をIVで必要とする制御不良の感染、公知のヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染、または活性BまたはC感染。
- r) 治験責任医師が判断したあらゆる他の理由で、本臨床試験に参加する候補者として適切ではない患者。

10

20

30

40

50

#### 【0081】

例6：セリバンツマブと化学療法剤との共投与は、卵巢癌マウス異種移植モデルにおける前記化学療法剤に対するHRG媒介性耐性を無効にする。

nu/nuヌード、Cr1:NU-Foxn1<sup>nu</sup>マウスに異種移植片として移植をしたヒト卵巢上皮癌OVCA8細胞(NCI)を用いて、腫瘍担持マウスにおける、単独(すなわち、単独療法として)または併用のいずれかで、セリバンツマブ及び化学療法剤(例えば、イリノテカン、ゲムシタビン、またはパクリタキセル)の抗腫瘍効果を評価した。これらの異種移植研究において、マウスは、Charles River Laboratoriesから入手した。マウスは、温度と湿度が調節された個室に設置されたTecniplast(登録商標)Individually Ventilatedポリカーボネート(Makrolon(登録商標))ケージ(IVC)に収容され、食物と酸性化された水を自由に摂取できた。不完全成長因子Matrigel(商標)(BD Biosciences、Cat#354230)及びPBSで、1:1で混合した、 $8 \times 10^6$ 細胞/マウスの細胞懸濁液を、メスの4~5週齢のnu/nuヌード、Cr1:NU-Foxn1<sup>nu</sup>マウスの左脇腹に、皮下注射して与えた。無作為化に先駆けて、腫瘍を、 $250 \text{ mm}^3$ にまで成長させた。

#### 【0082】

併用療法研究

併用療法の研究を行って、セリバンツマブ、イリノテカン塩酸塩、ゲムシタビン、及びパクリタキセルの固定用量の様々な組み合わせの効果を実証した。

#### 【0083】

マウスを、上記したように、無作為に、10匹ずつ、8つのグループに分けた。5つのグループを、(1)セリバンツマブ( $300 \mu\text{g}$  Q3D)、(2)イリノテカン塩酸塩( $6.25 \text{ mg/kg}$  Q7D)、(3)ゲムシタビン( $25 \text{ mg/kg}$  Q7D)、(4)パクリタキセル( $10 \text{ mg/kg}$  Q7D)、または(5)PBS(Q3D)単独(対照)の単剤のみを、腹腔内(i.p.)に投薬して治療をした。3つのグループは、(1)セリバンツマブとパクリタキセル、(2)セリバンツマブとイリノテカン塩酸塩、及び(3)セリバンツマブとゲムシタビンとの併用療法で治療をした。治療は、3週間続けた。腫瘍を、毎週2回測定し、腫瘍体積を計算した。

#### 【0084】

図7A~7C(セリバンツマブ(図中の「MM-121」)マウス用量; $300 \mu\text{g}$  Q3D)に示したように、単一剤としてのセリバンツマブは、卵巢癌のこのモデルにおいて、インビボにおいて用量依存的に腫瘍増殖を有意に抑制した。さらに、イリノテカン塩酸塩、ゲムシタビン、及びパクリタキセル単独では、それぞれは、インビボにおいて腫瘍の増殖を阻害したが、セリバンツマブと、パクリタキセル(図7A)、イリノテカン塩酸塩(図7B)、またはゲムシタビン(図7C)との併用治療は、個々の薬剤単体で観察された腫瘍成長阻害と比較して、腫瘍成長阻害に関する相加効果を示した。

## 【 0 0 8 5 】

## 注釈

本発明を、その特定の実施形態に関連して説明してきたが、さらなる変更が可能であり、また、本出願は、一般に、本発明の原理に従い、かつ、本開示からの逸脱も含めて、本発明が関連する当該技術分野で公知の慣例的な実施形態に属し、かつ、本明細書に記載の本質的特徴に対して適用され得る、本発明のあらゆる変形、使用、または調整を網羅することを意図している。本明細書に記載の米国、国際、または他の特許、または特許出願、または公報のありとあらゆる開示は、本明細書の一部を構成するものとして、それらの全内容を援用する。

## 【 0 0 8 6 】

## 配列の概要

## 【表 2 - 1】

配列 番号	名称		配列
1	セリバンツマブの重鎖CDR1 (CDR H1)	ヒトCD RH1タンパク質	His Tyr Val Met Ala
2	セリバンツマブの重鎖CDR2 (CDR H2)	ヒトCD RH2タンパク質	Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Trp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
3	セリバンツマブの重鎖CDR3 (CDR H3)	ヒトCD RH3タンパク質	Gly Leu Lys Met Ala Thr Ile Phe Asp Tyr
4	セリバンツマブの軽鎖CDR1 (CDR L1)	ヒトCD RL1タンパク質	Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr Asn Val Val Ser
5	セリバンツマブの軽鎖CDR2 (CDR L2)	ヒトCD RL2タンパク質	Glu Val Ser Gln Arg Pro Ser
6	セリバンツマブの軽鎖CDR3 (CDR L3)	ヒトCD RL3タンパク質	Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Ser Ile Phe Val Ile

10

20

30

【表 2 - 2】

7	抗体セリバンツマブ の重鎖	ヒト 重 鎖 タン パク質	1 EVQLLESQGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYVMAWVRQA PGKGLEWVSS 51 ISSSGGWTLY ADSVKGRFTI SRDNSKNILY LQMNSLRAED TAVYYCTRGL 101 KMATIFDYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APCSRSTSES TAALGCLVKD 151 YFPEPVTISW NSGALTISGVH TTPAVLQSSG LYSLSSVTV PSSNFGTQTY 201 TCNVDHKPSN TKVDKTVKRC CCVECPPCA PPVAGPSVFL FPPKPKDILM 251 ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VQFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQFNSTFRV 301 VSVLTIVHQD WLNGKEYKCK VSNKGLPAPI EKTISKTKGQ PREPQVYTLF 351 PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPMMLDSG 401 SFFFLYSKLTV DKSRRQQGNV FSCSVMEAL HNHYTQKSLS LSPGK
8	セリバンツマブの軽 鎖	ヒト 軽 鎖 タン パク質	1 QSALTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG SYNVVSWYQQ HPGKAPKLI 51 YEVSQRPSGV SNRFGSKSG NTASLTISGL QTEDEADYYC CSYAGSSIFV 101 IFGGGTKVTV LGQPKAAPSV TLFPPSSSEEL QANKATLVCL VSDFYPGAVT 151 VAWKADGSPV KVGVEITKPS KQSNNKYAAS SYLSLTPEQW KSHRSYSCR 201 THEGSTVEKT VAPAECS
9	セリバンツマブの重 鎖可変領域 (VH)	ヒト V H DN A	gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctgggtccagc caggcggcag cctgaggctg  tcctgcgcgc ccagcggtt caccctcagc cactacgtga tggcctgggt gcggcaggcc ccaggcaagg gcctggaatg ggtgtccagc atcagcagca gcggcggtg gaccctgtac gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcac caggggctg aagatggcca ccatcttcga ctactggggc cagggcaccg tgggtgaccgt gagcagc
10	セリバンツマブの重 鎖可変領域 (VH)	ヒト V H タン パク質	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr Val Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Trp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Gly Leu Lys Met Ala Thr Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

10

20

30

40



【表 2 - 3】

1 1	セリバンツマブの軽鎖可変領域 (VL)	ヒト V L DN A	cagtccgccc tgacccagcc cgccagcgtg agcggcagcc caggccagag catcaccatc agctgcaccg gcaccagcag cgacgtgggc agctacaacg tgggtgtcctg gtatcagcag caccgccgga agggcccca gctgatcatc tacgaggtgt ccagagggcc cagcggcgtg agcaacaggt tcagcggcag caagagcggc aacaccgcca gcctgaccat cagcggcctg cagaccgagg acgagggcga ctactactgc tgcagctacg ccggcagcag catcttcgtg atcttcggcg gagggacca ggtgaccgtc cta
1 2	セリバンツマブの軽鎖可変領域 (VL)	ヒト V L タン パク質	Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr Asn Val Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Glu Val Ser Gln Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Ser Ile Phe Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
1 3	ヒト E r b B 3	ヒト タ ンパク質	Ser Glu Val Gly Asn Ser Gln Ala Val Cys Pro Gly Thr Leu Asn Gly Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln Tyr Gln Thr Leu Tyr Lys Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu Ile Val Leu Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser Phe Leu Gln Trp Ile Arg Glu Val Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met Asn Glu Phe Ser Thr Leu Pro Leu Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp Gly Lys Phe Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr Asn Thr Asn Ser Ser His

10

20

【表 2 - 4】

			Ala Leu Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu	
			Thr Glu Ile Leu Ser Gly Gly Val Tyr Ile	
			Glu Lys Asn Asp Lys Leu Cys His Met Asp	
			Thr Ile Asp Trp Arg Asp Ile Val Arg Asp	
			Arg Asp Ala Glu Ile Val Val Lys Asp Asn	
			Gly Arg Ser Cys Pro Pro Cys His Glu Val	
			Cys Lys Gly Arg Cys Trp Gly Pro Gly Ser	
			Glu Asp Cys Gln Thr Leu Thr Lys Thr Ile	
			Cys Ala Pro Gln Cys Asn Gly His Cys Phe	
			Gly Pro Asn Pro Asn Gln Cys Cys His Asp	
			Glu Cys Ala Gly Gly Cys Ser Gly Pro Gln	10
			Asp Thr Asp Cys Phe Ala Cys Arg His Phe	
			Asn Asp Ser Gly Ala Cys Val Pro Arg Cys	
			Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr	
			Phe Gln Leu Glu Pro Asn Pro His Thr Lys	
			Tyr Gln Tyr Gly Gly Val Cys Val Ala Ser	
			Cys Pro His Asn Phe Val Val Asp Gln Thr	
			Ser Cys Val Arg Ala Cys Pro Pro Asp Lys	
			Met Glu Val Asp Lys Asn Gly Leu Lys Met	
			Cys Glu Pro Cys Gly Gly Leu Cys Pro Lys	
			Ala Cys Glu Gly Thr Gly Ser Gly Ser Arg	
			Phe Gln Thr Val Asp Ser Ser Asn Ile Asp	
			Gly Phe Val Asn Cys Thr Lys Ile Leu Gly	
			Asn Leu Asp Phe Leu Ile Thr Gln Gly Asp	
			Pro Trp His Lys Ile Pro Ala Leu Asp Pro	20
			Glu Lys Leu Asn Val Phe Arg Thr Val Arg	
			Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Asn Ile Gln Ser	
			Trp Pro Pro His Met His Asn Phe Ser Val	
			Phe Ser Asn Leu Thr Thr Ile Gly Gly Arg	
			Ser Leu Tyr Asn Arg Gly Phe Ser Leu Leu	
			Ile Met Lys Asn Leu Asn Val Thr Ser Leu	
			Gly Phe Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Ala	
			Gly Arg Ile Tyr Ile Ser Ala Asn Arg Gln	
			Leu Cys Tyr His His Ser Leu Asn Trp Thr	
			Lys Val Leu Arg Gly Pro Thr Glu Glu Arg	
			Leu Asp Ile Lys His Asn Arg Pro Arg Arg	
			Asp Cys Val Ala Glu Gly Lys Val Cys Asp	
			Pro Leu Cys Ser Ser Gly Gly Cys Trp Gly	
			Pro Gly Pro Gly Gln Cys Leu Ser Cys Arg	30
			Asn Tyr Ser Arg Gly Gly Val Cys Val Thr	
			His Cys Asn Phe Leu Asn Gly Glu Pro Arg	
			Glu Phe Ala His Glu Ala Glu Cys Phe Ser	
			Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Met Glu Gly	
			Thr Ala Thr Cys Asn Gly Ser Gly Ser Asp	
			Thr Cys Ala Gln Cys Ala His Phe Arg Asp	
			Gly Pro His Cys Val Ser Ser Cys Pro His	
			Gly Val Leu Gly Ala Lys Gly Pro Ile Tyr	
			Lys Tyr Pro Asp Val Gln Asn Glu Cys Arg	
			Pro Cys His Glu Asn Cys Thr Gln Gly Cys	
			Lys Gly Pro Glu Leu Gln Asp Cys Leu Gly	
			Gln Thr Leu Val Leu Ile Gly Lys Thr His	
			Leu Thr Met Ala Leu Thr Val Ile Ala Gly	
			Leu Val Val Ile Phe Met Met Leu Gly Gly	40
			Thr Phe Leu Tyr Trp Arg Gly Arg Arg Ile	
			Gln Asn Lys Arg Ala Met Arg Arg Tyr Leu	
			Glu Arg Gly Glu Ser Ile Glu Pro Leu Asp	
			Pro Ser Glu Lys Ala Asn Lys Val Leu Ala	

	Arg	Ile	Phe	Lys	Glu	Thr	Glu	Leu	Arg	Ser
	Leu	Lys	Val	Leu	Gly	Ser	Gly	Val	Phe	Gly
	Thr	Val	His	Lys	Gly	Val	Trp	Ile	Pro	Glu
	Gly	Glu	Ser	Ile	Lys	Ile	Pro	Val	Cys	Ile
	Lys	Val	Ile	Glu	Asp	Lys	Ser	Gly	Arg	Gln
	Ser	Phe	Gln	Ala	Val	Thr	Asp	His	Met	Leu
	Ala	Ile	Gly	Ser	Leu	Asp	His	Ala	His	Ile
	Val	Arg	Leu	Leu	Gly	Leu	Cys	Pro	Gly	Ser
	Ser	Leu	Gln	Leu	Val	Thr	Gln	Tyr	Leu	Pro
	Leu	Gly	Ser	Leu	Leu	Asp	His	Val	Arg	Gln
	His	Arg	Gly	Ala	Leu	Gly	Pro	Gln	Leu	Leu
	Leu	Asn	Trp	Gly	Val	Gln	Ile	Ala	Lys	Gly
	Met	Tyr	Tyr	Leu	Glu	Glu	His	Gly	Met	Val
	His	Arg	Asn	Leu	Ala	Ala	Arg	Asn	Val	Leu
	Leu	Lys	Ser	Pro	Ser	Gln	Val	Gln	Val	Ala
	Asp	Phe	Gly	Val	Ala	Asp	Leu	Leu	Pro	Pro
	Asp	Asp	Lys	Gln	Leu	Leu	Tyr	Ser	Glu	Ala
	Lys	Thr	Pro	Ile	Lys	Trp	Met	Ala	Leu	Glu
	Ser	Ile	His	Phe	Gly	Lys	Tyr	Thr	His	Gln
	Ser	Asp	Val	Trp	Ser	Tyr	Gly	Val	Thr	Val
	Trp	Glu	Leu	Met	Thr	Phe	Gly	Ala	Glu	Pro
	Tyr	Ala	Gly	Leu	Arg	Leu	Ala	Glu	Val	Pro
	Asp	Leu	Leu	Glu	Lys	Gly	Glu	Arg	Leu	Ala
	Gln	Pro	Gln	Ile	Cys	Thr	Ile	Asp	Val	Tyr
	Met	Val	Met	Val	Lys	Cys	Trp	Met	Ile	Asp
	Glu	Asn	Ile	Arg	Pro	Thr	Phe	Lys	Glu	Leu
	Ala	Asn	Glu	Phe	Thr	Arg	Met	Ala	Arg	Asp
	Pro	Pro	Arg	Tyr	Leu	Val	Ile	Lys	Arg	Glu
	Ser	Gly	Pro	Gly	Ile	Ala	Pro	Gly	Pro	Glu
	Pro	His	Gly	Leu	Thr	Asn	Lys	Lys	Leu	Glu
	Glu	Val	Glu	Leu	Glu	Pro	Glu	Leu	Asp	Leu
	Asp	Leu	Asp	Leu	Glu	Ala	Glu	Glu	Asp	Asn
	Leu	Ala	Thr	Thr	Thr	Leu	Gly	Ser	Ala	Leu
	Ser	Leu	Pro	Val	Gly	Thr	Leu	Asn	Arg	Pro
	Arg	Gly	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Ser	Pro	Ser
	Ser	Gly	Tyr	Met	Pro	Met	Asn	Gln	Gly	Asn
	Leu	Gly	Glu	Ser	Cys	Gln	Glu	Ser	Ala	Val
	Ser	Gly	Ser	Ser	Glu	Arg	Cys	Pro	Arg	Pro
	Val	Ser	Leu	His	Pro	Met	Pro	Arg	Gly	Cys
	Leu	Ala	Ser	Glu	Ser	Ser	Glu	Gly	His	Val
	Thr	Gly	Ser	Glu	Ala	Glu	Leu	Gln	Glu	Lys
	Val	Ser	Met	Cys	Arg	Ser	Arg	Ser	Arg	Ser
	Arg	Ser	Pro	Arg	Pro	Arg	Gly	Asp	Ser	Ala
	Tyr	His	Ser	Gln	Arg	His	Ser	Leu	Leu	Thr
	Pro	Val	Thr	Pro	Leu	Ser	Pro	Pro	Gly	Leu
	Glu	Glu	Glu	Asp	Val	Asn	Gly	Tyr	Val	Met
	Pro	Asp	Thr	His	Leu	Lys	Gly	Thr	Pro	Ser
	Ser	Arg	Glu	Gly	Thr	Leu	Ser	Ser	Val	Gly
	Leu	Ser	Ser	Val	Leu	Gly	Thr	Glu	Glu	Glu
	Asp	Glu	Asp	Glu	Glu	Tyr	Glu	Tyr	Met	Asn
	Arg	Arg	Arg	Arg	His	Ser	Pro	Pro	His	Pro
	Pro	Arg	Pro	Ser	Ser	Leu	Glu	Glu	Leu	Gly
	Tyr	Glu	Tyr	Met	Asp	Val	Gly	Ser	Asp	Leu
	Ser	Ala	Ser	Leu	Gly	Ser	Thr	Gln	Ser	Cys
	Pro	Leu	His	Pro	Val	Pro	Ile	Met	Pro	Thr
	Ala	Gly	Thr	Thr	Pro	Asp	Glu	Asp	Tyr	Glu
	Tyr	Met	Asn	Arg	Gln	Arg	Asp	Gly	Gly	Gly

20

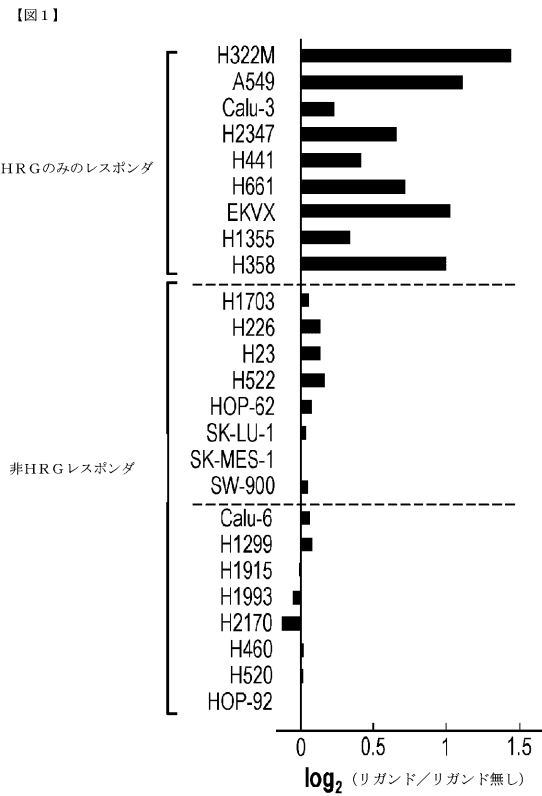
30

40

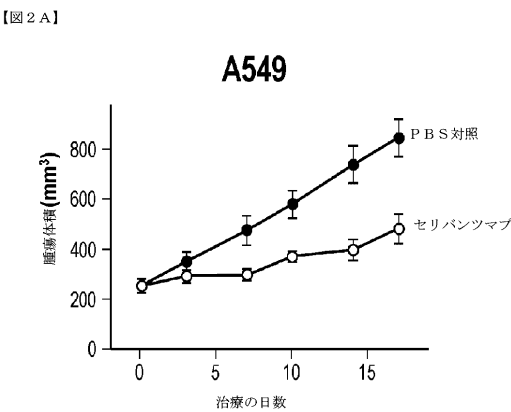
【表 2 - 6】

			Pro Gly Gly Asp Tyr Ala Ala Met Gly Ala
			Cys Pro Ala Ser Glu Gln Gly Tyr Glu Glu
			Met Arg Ala Phe Gln Gly Pro Gly His Gln
			Ala Pro His Val His Tyr Ala Arg Leu Lys
			Thr Leu Arg Ser Leu Glu Ala Thr Asp Ser
			Ala Phe Asp Asn Pro Asp Tyr Trp His Ser
			Arg Leu Phe Pro Lys Ala Asn Ala Gln Arg
			Thr

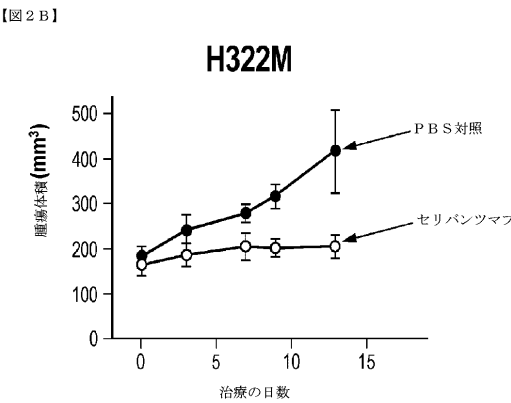
【図 1】



【図 2 A】

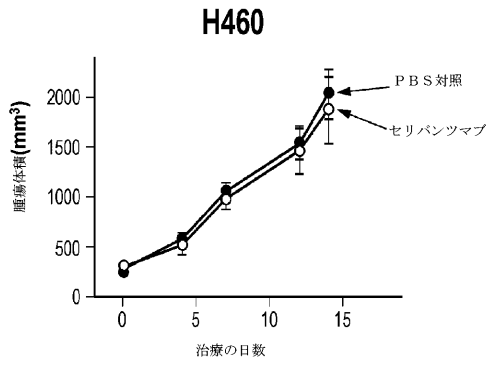


【図 2 B】



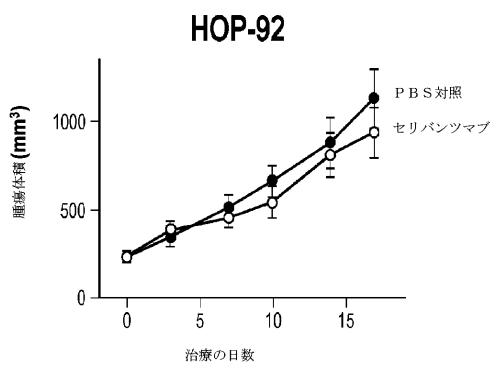
【図 2 C】

【図 2 C】



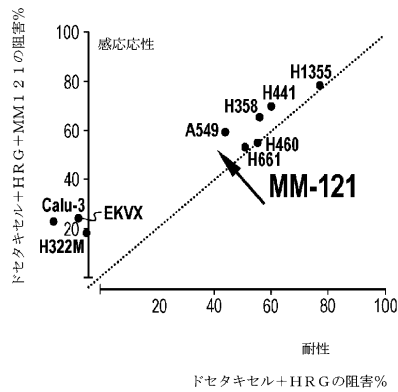
【図 2 D】

【図 2 D】



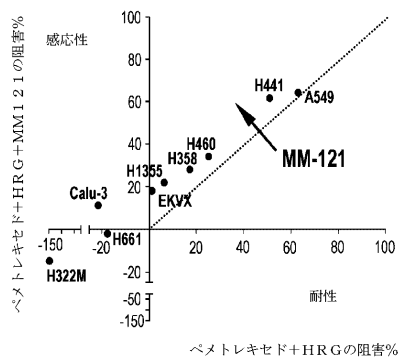
【図 3 C】

【図 3 C】



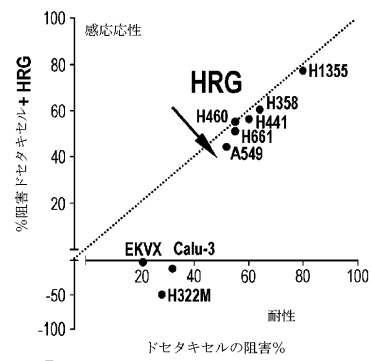
【図 3 D】

【図 3 D】



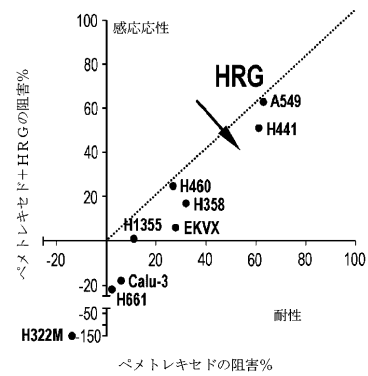
【図 3 A】

【図 3 A】



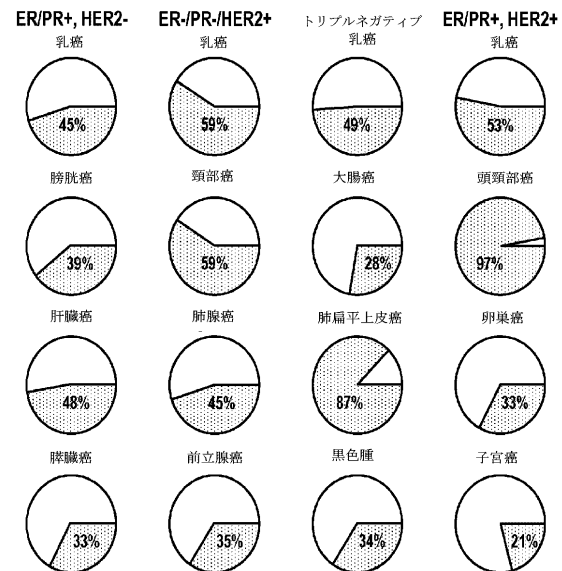
【図 3 B】

【図 3 B】



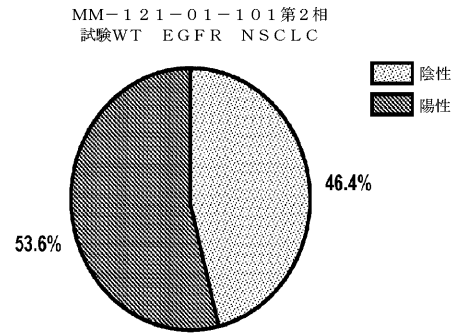
【図 4】

【図 4】



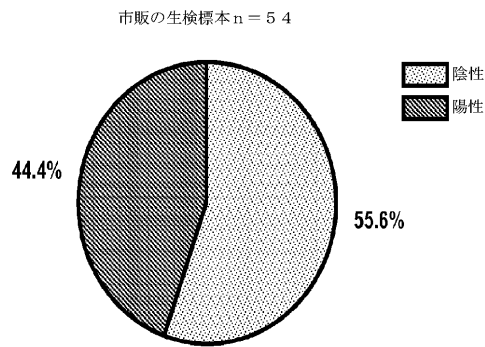
【図 5 A】

【図 5 A】



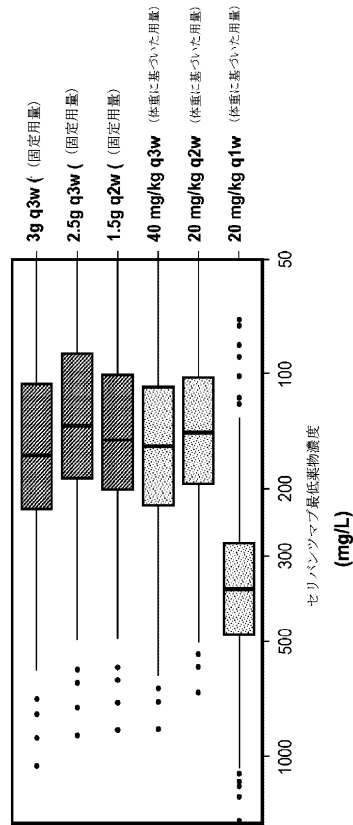
【図 5 B】

【図 5 B】



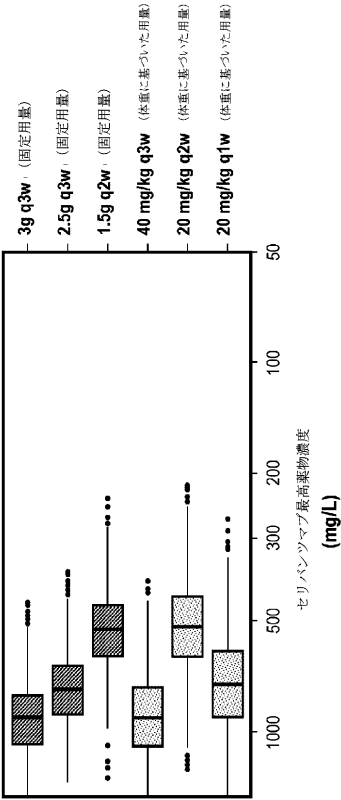
【図 6 B】

【図 6 B】



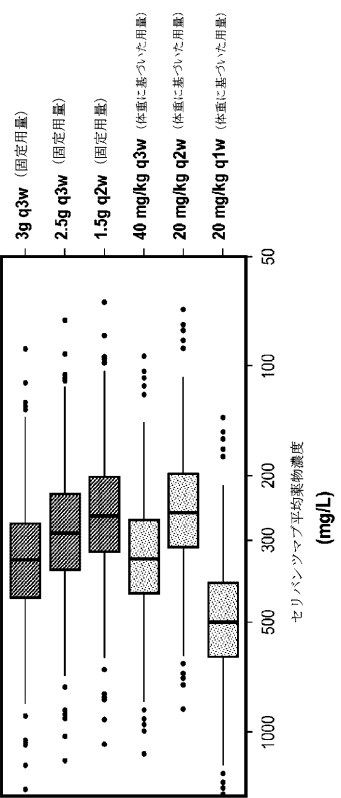
【図 6 A】

【図 6 A】



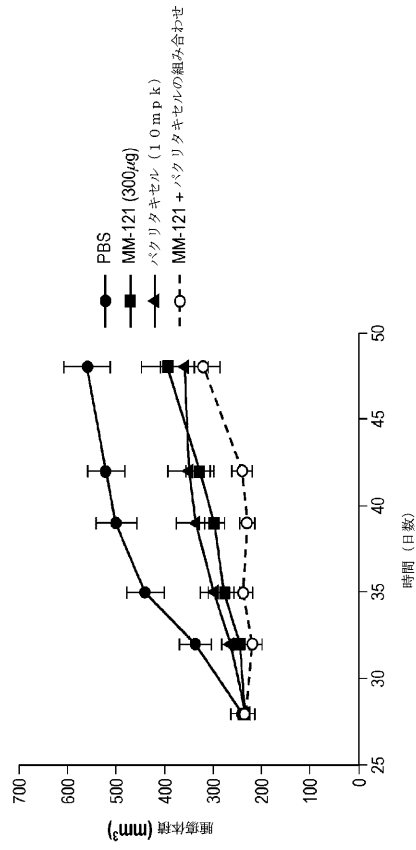
【図 6 C】

【図 6 C】



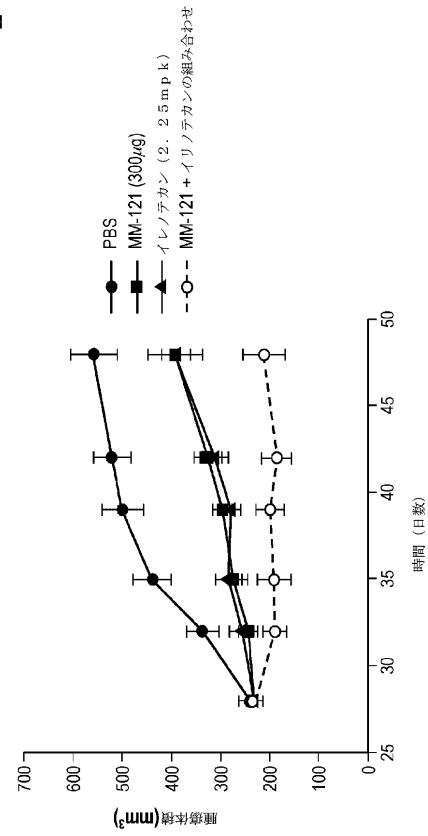
【図 7 A】

【図 7 A】



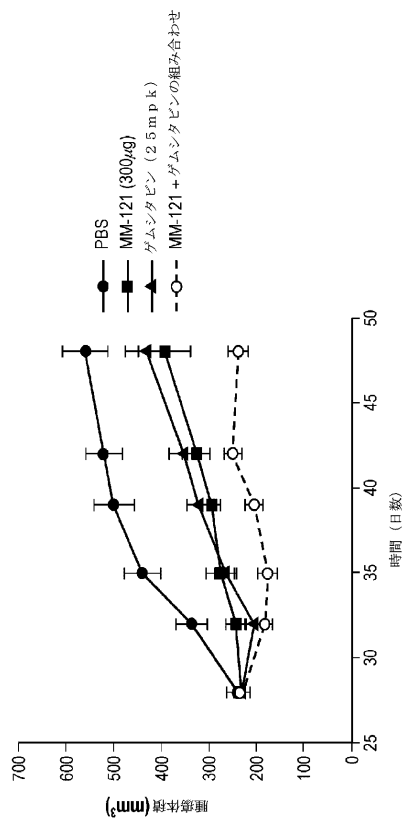
【図 7 B】

【図 7 B】



【図 7 C】

【図 7 C】



【配列表】

2018513155000001.app



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2016/027933

**Box No. I 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:
- a. ☐ forming part of the international application as filed:
- ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- ☐ on paper or in the form of an image file.
- b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
- ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
- ☒ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
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 forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2016/027933

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/337 A61K39/395 A61K31/519 A61P35/00  
ADD.

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)

A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>G MACBEATH ET AL: "A META-ANALYSIS OF BIOMARKERS IN THREE RANDOMIZED, PHASE 2 STUDIES OF MM-121, A LIGAND-BLOCKING ANTI-ERBB3 ANTIBODY, IN PATIENTS WITH OVARIAN, LUNG, AND BREAST CANCERS", ANNALS OF ONCOLOGY, vol. 25, no. S4, 1 September 2014 (2014-09-01), pages 313-47, XP055180759, DOI: 10.1093/annonc/mdu326.79 abstract</p> <p style="text-align: center;">----- -/--</p>	1-20

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 June 2016

Date of mailing of the international search report

24/06/2016

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Young, Astrid

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2016/027933

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SCHOEBERL BIRGIT ET AL: "An ErbB3 antibody, MM-121, is active in cancers with ligand-dependent activation", CANCER RESEARCH, AACR, US PHILADELPHIA, PA, vol. 70, no. 6, 15 March 2010 (2010-03-15), pages 2485-2494, XP002581703, ISSN: 1538-7445, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3145 [retrieved on 2010-03-09] page 2490, left-hand column, paragraph 2 page 2493, right-hand column, paragraph 2 abstract	1-20
Y	----- Haddley: "MM-121. Human anti-erbB-3 IgG2 MAb, Oncolytic.", Drugs of the Future, 1 May 2012 (2012-05-01), pages 325-329, XP055177729, DOI: 10.1358/dof.2012.37.5.1828778 Retrieved from the Internet: URL:https://journals.prous.com/journals/se rvlet/xmlxsl/dof/20123705/pdf/df370325.pdf ?p_JournalId=2&p_refId=1828778&p_IsPs=N [retrieved on 2015-03-19] Clinical studies; page 328	1-20
Y	----- WO 2015/048793 A2 (DAIICHI SANKYO CO LTD [JP]; U3 PHARMA GMBH [DE]; AMGEN INC [US]) 2 April 2015 (2015-04-02) page 3, paragraph 7 - page 4, paragraph 18 page 43, paragraph 163	1-20
Y	----- WO 2012/125864 A2 (MERRIMACK PHARMACEUTICALS INC [US]; GARCIA GABRIELA [US]; KUBASEK WILL) 20 September 2012 (2012-09-20) page 21, paragraph 2 - page 23, paragraph 2 figures 2,3	1-20
Y,P	----- WO 2015/100459 A2 (MERRIMACK PHARMACEUTICALS INC [US]) 2 July 2015 (2015-07-02) page 58; example 8	1-20

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2016/027933

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015048793 A2	02-04-2015	AU 2014324478 A1 SG 11201602291T A TW 201601754 A US 2015152508 A1 WO 2015048793 A2	05-05-2016 28-04-2016 16-01-2016 04-06-2015 02-04-2015
WO 2012125864 A2	20-09-2012	AU 2012229062 A1 CA 2828043 A1 CN 103429262 A EA 201301025 A1 EP 2686015 A2 EP 2815765 A1 JP 2014509593 A KR 20140023921 A SG 192775 A1 US 2015231238 A1 WO 2012125864 A2	11-04-2013 20-09-2012 04-12-2013 30-01-2014 22-01-2014 24-12-2014 21-04-2014 27-02-2014 30-09-2013 20-08-2015 20-09-2012
WO 2015100459 A2	02-07-2015	US 2016090418 A1 WO 2015100459 A2	31-03-2016 02-07-2015

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 K 31/519 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 0 5	
<b>A 6 1 P 35/04 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/519	
<b>C 1 2 Q 1/68 (2018.01)</b>	A 6 1 P 35/04	
<b>C 0 7 K 14/475 (2006.01)</b>	C 1 2 Q 1/68 Z N A A	
<b>C 1 2 N 5/09 (2010.01)</b>	C 0 7 K 14/475	
	C 1 2 N 5/09	

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

(72)発明者 クジベレ, アコス  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 5 5, メドフォード, アクアビア ロード 6 7

(72)発明者 ネーリング, レイチェル シー.  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 8 0, ストーンハム, マートル ロード 1 2

(72)発明者 マクベス, ギャビン  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 8 8 0, ウェークフィールド, ソフィアズ ウェイ  
9

F ターム(参考) 4B063 QA01 QA19 QQ02 QQ08 QR35 QR36 QR55 QR62 QS25 QS34  
4B065 AA90X AC20 CA44 CA46  
4C085 AA14 CC23 EE03 GG02  
4C086 AA01 AA02 BA02 CB05 GA16 MA02 MA04 MA16 MA66 NA05  
ZA59 ZB21 ZB26 ZC75  
4H045 AA10 CA41 DA01 DA50 EA20 EA51