

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6324381号  
(P6324381)

(45) 発行日 平成30年5月16日(2018.5.16)

(24) 登録日 平成30年4月20日(2018.4.20)

(51) Int.Cl.

F 1

A 61 K 39/395	(2006.01)	A 61 K 39/395	ZMDD
A 61 K 31/704	(2006.01)	A 61 K 31/704	
A 61 K 31/475	(2006.01)	A 61 K 31/475	
A 61 K 38/00	(2006.01)	A 61 K 38/00	
A 61 K 31/7048	(2006.01)	A 61 K 31/7048	

請求項の数 7 (全 24 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-525570 (P2015-525570)
(86) (22) 出願日	平成25年7月31日 (2013.7.31)
(65) 公表番号	特表2015-527341 (P2015-527341A)
(43) 公表日	平成27年9月17日 (2015.9.17)
(86) 國際出願番号	PCT/US2013/053091
(87) 國際公開番号	W02014/028221
(87) 國際公開日	平成26年2月20日 (2014.2.20)
審査請求日	平成28年5月16日 (2016.5.16)
(31) 優先権主張番号	PCT/CN2012/079399
(32) 優先日	平成24年7月31日 (2012.7.31)
(33) 優先権主張国	中国 (CN)

(73) 特許権者	515208197 クラウン バイオサイエンス インコーポ レイテッド (タイカン) 中華人民共和国 江蘇省 タイカン エコ ノミック ディベロップメント エリア ペキン ウエスト ロード 6
(74) 代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(74) 代理人	100102118 弁理士 春名 雅夫
(74) 代理人	100160923 弁理士 山口 裕孝
(74) 代理人	100119507 弁理士 刑部 俊

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】抗EGFR薬物による処置のための非小細胞肺癌患者を同定するための組織学的マーカー

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

患者における肺癌を処置するための医薬の製造におけるセツキシマブの使用であって、該患者が、扁平上皮癌(SCC)または多形細胞癌(PLC)であるが腺癌(ADC)または大細胞癌(LCC)ではない肺癌を有すると処置の前に判定されており、該医薬が、SCCまたはPLCを有すると判定された患者にのみ投与されるがADCまたはLCCを有すると判定された患者には投与されず、かつ、該患者がアジア系の患者である、前記使用。

## 【請求項2】

肺癌の組織像を処置の前に判定する段階を含む方法において患者における肺癌を処置するための医薬の製造におけるセツキシマブの使用であって、該肺癌がSCCまたはPLCであるがADCまたはLCCではなく、該医薬が、SCCまたはPLCを有すると判定された患者にのみ投与されるがADCまたはLCCを有すると判定された患者には投与されず、かつ、該患者がアジア系の患者である、前記使用。

## 【請求項3】

セツキシマブが、1つまたは複数の化学療法、放射線治療、化学放射線療法または標的療法と併用される、請求項1~2のいずれか一項記載の使用。

## 【請求項4】

前記化学療法が、ビンプラスチン、ビンクリスチン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エトポシド、ミスラマイシン、パクリタキセル、ドセタキセル、シスプラチニン、カルボプラチニン、フルオロウラシル、フォリン酸およびイリノテカニンから選

択される、請求項3記載の使用。

【請求項 5】

標的療法が、ベバシズマブ、トラスツズマブ、エルロチニブ、パニツムマブ、ソラフェニブ、インフリキシマブ、アダリムマブ、バシリキシマブ、ダクリズマブおよびオマリズマブから選択される、請求項3記載の使用。

【請求項 6】

処置が、セツキシマブを患者に投与する段階からなる、請求項1または2記載の使用。

【請求項 7】

処置が、カルボプラチンを患者に投与する段階を含まない、請求項1または2記載の使用。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、参照によりその全体が本明細書に組み入れられる、2012年7月31日に出願された国際特許出願第PCT/CN2012/079399号に対する優先権を主張する。

【0002】

発明の分野

本発明は、肺癌患者の処置、ならびに抗EGFR抗体処置、例えばセツキシマブ(cetuximab)などの上皮増殖因子受容体(EGFR)に対する薬物による治療のための、肺癌患者の同定および選択に関する。

20

【背景技術】

【0003】

背景

非小細胞肺癌(NSCLC)は、広域的に死亡率が高く、有効な治療選択肢がほとんどない、一般的な癌である。NSCLCはまた、腺癌(ADC、40%)、扁平上皮癌(SCC、25~30%)、未分化大細胞癌(LCC、10~15%)、腺扁平上皮癌(多形細胞癌またはPLC)、および肉腫様癌(<5%)などの主要な組織亜型による多様な疾患型が存在する。新たに認可された標的療法(NSCLC)によって新たな希望がもたらされており、これにはEGFRを標的とするチロシンキナーゼ阻害剤(TKI)(例えば、エルロチニブ(erlotinib)、ゲフィチニブ(gefitinib)など)およびALK(クリゾチニブ(crizotinib))が含まれる。しかしながら、2つの大きな課題がこれらの薬剤の使用を制限している。第一に、NSCLC患者の少数のサブセットしかこれらの処置に反応しない。EGFR活性化変異を有する患者(およそ10%)は、アジア人の女性でより高い頻度で認められ、EGFR-TKIに反応する可能性が高く(Lynch TJ, et al. N Engl J Med. 2004;350:2129-39 (非特許文献1) およびPaez JG, et al. Science. 2004;304:1497-500 (非特許文献2))、ALK-EML4融合を有する患者(3~5%)はクリゾチニブに反応する可能性が高い(Rodig SJ, et al. Curr Opin Investig Drugs. 2010;11:1477-90 (非特許文献3))。

30

第二に、処置は常に、急速な薬物耐性発現をもたらす(Gazdar AF, Oncogene. 2009;28 Suppl 1:S24-31 (非特許文献4); Bean J, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2007;104:20932-7 (非特許文献5); およびKubo T, et al. Int J Cancer. 2009;124:1778-84 (非特許文献6))。したがって、新たな標的薬剤が、現在の標的処置を補うために早急に必要とされている。当技術分野においてNSCLCに有効な治療法の必要性が依然としてある。

40

【0004】

本発明の方法は、この必要性に応えるものであり、NSCLCの有効な治療のための方法を提供する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献 1】Lynch TJ, et al. N Engl J Med. 2004;350:2129-39

【非特許文献 2】Paez JG, et al. Science. 2004;304:1497-500

50

【非特許文献 3】Rodig SJ, et al. Curr Opin Investig Drugs. 2010;11:1477-90

【非特許文献 4】Gazdar AF, Oncogene. 2009;28 Suppl 1:S24-31

【非特許文献 5】Bean J, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2007;104:20932-7

【非特許文献 6】Kubo T, et al. Int J Cancer. 2009;124:1778-84

#### 【発明の概要】

##### 【0006】

本発明は、肺癌を処置するための方法を提供する。いくつかの態様において、肺癌は非小細胞肺癌(NSCLC)である。いくつかの態様において、NSCLCは、ある特定の組織像を有するNSCLC、例えば、扁平上皮癌(SCC)または腺扁平上皮癌(多形細胞癌またはPLC)を有するNSCLCである。1つの態様において、本発明は、有効量の薬物を患者に投与することにより、肺癌を有する患者を処置するための方法を提供する。いくつかの態様において、薬物は上皮増殖因子受容体(EGFR)に対するものである。いくつかの態様において、薬物はEGFRを標的とする。いくつかの態様において、薬物はEGFRのシグナル伝達経路下流を標的とする。いくつかの態様において、薬物は、EGFRのリガンドのアンタゴニストまたは抗体、例えば、上皮増殖因子(EGF)、トランスフォーミング増殖因子(TGF $\beta$ )、HB-EGF、アンフィレギュリン、ベータセルリン、エピジェンおよび/またはエピレギュリンのアンタゴニストまたは抗体である。いくつかの態様において、薬物は低分子である。いくつかの態様において、薬物は、ErbB2/Her2/neuなどEGFRおよびErbB受容体ファミリーの別のメンバーにより形成されるヘテロ二量体に対するものである。いくつかの態様において、薬物はEGFRにより形成されるホモ二量体に対するものである。いくつかの態様において、薬物は、EGFRに対する抗体または抗体様治療実体(抗EGFR抗体治療)、例えばセツキシマブである。別の態様において、本発明は、NSCLCの組織像を判定し、NSCLCが扁平上皮癌(SCC)または腺扁平上皮癌(PLC)であるときに、EGFRに対する抗体、例えばセツキシマブにより患者を処置することにより、NSCLCなどの肺癌を有する患者を治療するための方法を提供する。

##### 【0007】

別の態様において、本発明は、肺癌を有する患者からの生体試料中の肺癌の組織像を判定する段階を含む、EGFRに対する処置へのレスポンダーおよび/またはノンレスポンダーの肺癌患者を同定するための方法を提供し、ここで、肺癌がNSCLCでありかつNSCLCがSCCまたはPLCであるという判定は、EGFRに対する処置、例えばセツキシマブ処置にレスポンダーであることを示し、NSCLCが腺癌(ADC)または大細胞癌(LCC)であるという判定は、EGFRに対する処置、例えばセツキシマブ処置にノンレスポンダーであることを示す。

##### 【0008】

別の態様において、本発明は、その必要がある患者において肺癌を処置するための処置計画を判定するための方法を提供する。方法は、肺癌を有する患者からの生体試料中の肺癌の組織像を判定する段階であって、該肺癌がNSCLCでありかつNSCLCがSCCまたはPLCであるという判定が、EGFRに対する処置、例えばセツキシマブ処置にレスポンダーであることを示し、NSCLCがADCまたはLCCであるという判定が、EGFRに対する処置、例えばセツキシマブ処置にノンレスポンダーであることを示す段階、およびNSCLCがSCCまたはPLCであるときに、EGFRに対する処置、例えばセツキシマブにより該患者を処置する段階を含む。

##### 【0009】

別の態様において、本発明は、処置、例えば、肺癌処置の標準治療またはセツキシマブを受けている肺癌を有する患者からの生体試料中の肺癌の組織像を判定する段階および肺癌の組織像に基づき処置計画を変更する段階を含む、EGFRに対する処置、例えばセツキシマブの処置計画を変更または改変するための方法を提供する。例えば、EGFRに対する処置、例えばセツキシマブの処置計画は、前記肺癌がNSCLCでありかつNSCLCがSCCまたはPLCであるときには継続され、あるいは該治療計画は、該NSCLCがADCまたはLCCであるときには中断される。

##### 【0010】

本発明は、患者からの生体試料中の肺癌の組織像を判定する段階であって、肺癌がNSCLCでありかつNSCLCがSCCまたはPLCであるという判定が、EGFRに対する処置、例えばセツキ

10

20

30

40

50

シマブ処置にレスポンダーであることを示し、NSCLCがADCまたはLCCであるという判定が、EGFRに対する処置、例えばセツキシマブ処置にノンレスポンダーであることを示す、段階、およびSCCまたはPLCを有すると判定された患者をEGFRに対する薬物、例えばセツキシマブによる処置のために選択する段階を含む、EGFRに対する処置、例えばセツキシマブによる処置に向いた肺癌を有する患者を選択するための方法を提供する。

#### 【0011】

本発明は、EGFRに対する薬物、例えばセツキシマブによる肺癌の処置を判定または評価するのに有用な情報を提供するための方法を提供する。方法は、患者からの生体試料中の肺癌の組織像を判定する段階、および肺癌の組織像に基づく処置の判定または評価を提供する実体に組織像の判定を提供する段階を含む。いくつかの態様において、肺癌はNSCLCである。

10

#### 【0012】

本発明はキットを提供する。キットは、肺癌の組織像を判定するのに適した1つまたは複数の試薬、および任意で、例えば、肺癌がNSCLCでありかつNSCLCがSCCまたはPLCであるときに判定がEGFRに対する薬物、例えばセツキシマブにレスポンダーであることを示し、NSCLCがADCまたはLCCであるときに判定がそれにノンレスポンダーであることを示す、肺癌処置の判定に組織像の結果を使用するための説明書を含む。

#### [本発明1001]

上皮増殖因子受容体(EGFR)に対する薬物の有効量を患者に投与する段階を含む、患者における肺癌を処置するための方法。

20

#### [本発明1002]

肺癌の組織像を判定する段階と、上皮増殖因子受容体(EGFR)に対する薬物により患者を処置する段階とを含む、患者における肺癌を処置するための方法。

#### [本発明1003]

肺癌を有する患者からの生体試料中の肺癌の組織像を判定する段階を含む、レスポンダーおよびノンレスポンダーの肺癌患者を同定するための方法であって、該肺癌が非小細胞肺癌(NSCLC)でありかつNSCLCがSCCまたはPLCであるという判定が、EGFRに対する薬物へのレスポンダーであることを示し、かつ、NSCLCがADCまたはLCCであるという判定が、EGFRに対する薬物へのノンレスポンダーであることを示す、前記方法。

30

#### [本発明1004]

肺癌を有する患者からの生体試料中の肺癌の組織像を判定する段階を含む、患者における肺癌を処置するための処置計画を判定するための方法であって、該肺癌が非小細胞肺癌(NSCLC)でありかつNSCLCがSCCまたはPLCであるという判定が、EGFRに対する薬物へのレスポンダーであることを示し、NSCLCがADCまたはLCCであるという判定が、EGFRに対する薬物へのノンレスポンダーであることを示し、肺癌がNSCLCでありかつNSCLCがSCCまたはPLCであるときにEGFRに対する処置により該患者が処置される、前記方法。

#### [本発明1005]

薬物の投与を受けている肺癌を有する患者からの生物試料中の肺癌の組織像を判定する段階と、肺癌の組織像に基づき処置計画を変更する段階とを含む、EGFRに対する薬物による肺癌の処置計画を評価するための方法であって、該肺癌がNSCLCでありかつNSCLCがSCCまたはPLCであるときに、処置計画は継続され；あるいは該NSCLCがADCまたはLCCであるときに、該処置計画は中断される、前記方法。

40

#### [本発明1006]

患者からの生体試料中の肺癌の組織像を判定する段階であって、肺癌が非小細胞肺癌(NSCLC)でありかつNSCLCがSCCまたはPLCであるという判定が、薬物へのレスポンダーであることを示し、NSCLCがADCまたはLCCであるという判定が、薬物へのノンレスポンダーであることを示す、段階と、抗EGFR抗体処置による処置のために、SCCまたはPLCを有すると判定された患者を選択する段階とを含む、EGFRに対する薬物による処置のための肺癌を有する患者を選択する方法。

#### [本発明1007]

50

肺癌が非小細胞肺癌(NSCLC)である、本発明1001または1002の方法。

[本発明1008]

NSCLCがSCCまたはPLCである、本発明1001または1002の方法。

[本発明1009]

薬物が抗EGFR抗体である、本発明1001～1008のいずれかの方法。

[本発明1010]

患者がアジア系の患者である、本発明1001～1009のいずれかの方法。

[本発明1011]

薬物が、1つまたは複数の化学療法、放射線治療、化学放射線療法または標的療法と併用投与される、本発明1001～1010のいずれかの方法。

10

[本発明1012]

前記化学療法が、ビンプラスチニン、ビンクリスチニン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エトポシド、ミスラマイシン、パクリタキセル、ドセタキセル、シスプラチニン、カルボプラチニン、フルオロウラシル、フォリン酸およびイリノテカンから選択される、本発明1011の方法。

[本発明1013]

標的療法が、ベバシズマブ、トラスツズマブ、エルロチニブ、パニツムマブ、ソラフェニブ、インフリキシマブ、アダリムマブ、バシリキシマブ、ダクリズマブおよびオマリズマブから選択される、本発明1011の方法。

20

[本発明1014]

抗EGFR抗体がセツキシマブまたはその機能的変異体である、本発明1009～1013のいずれかの方法。

[本発明1015]

患者からの生体試料中の肺癌の組織像を判定する段階と、肺癌の組織像に基づく処置または有効性の判定または評価を提供する実体に組織像の判定を提供する段階とを含む、EGFRに対する薬物による肺癌の処置または処置の有効性を判定、評価またはモニターするのに有用な情報を提供する方法。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】代表的なNSCLC-HuPrimeモデルによるセツキシマブに対する反応を示す。媒体対照( )および1mg/マウスのセツキシマブ( )の腫瘍サイズをLU1204(SCC)、LU2505(ADC)、LU1901(LCC)およびLU1235(PLC)について示す。LU1235は以前に記載した。

30

【図2】代表的なNSCLC HuPrime(登録商標)モデルにおけるセツキシマブの薬力学試験を示す。図1に記載のセツキシマブによる単回投与処置、およびバイオマーカーpERKのIHC解析のために示した時点で腫瘍試料を回収した。図2AはIHC画像を示し、図2BはIHCスコアを示す棒グラフである。

【図3】EGFR、AREGおよびEREGの遺伝子発現と共にセツキシマブの抗腫瘍活性を示す。パネルの上から下へ： T/ C、EGFR、AREGおよびEREG。赤色ブロックはSCCに対するものであり、青色ブロックはSCCではない腫瘍に対するものである。黒枠を含むブロックはEGFR変異を有する。

40

【図4】4つの代表的なNSCLC-HuPrimeモデル(LU357、LU1204、LU1513およびLU387)のEGFR-IHC染色を示す。

【図5】NSCLCの組織亜型 - 代表的なイメージを示す。

【発明を実施するための形態】

【0014】

発明の詳細な説明

本発明は、抗EGFR抗体処置がNSCLC、特にある特定の組織亜型を有するNSCLCの処置にとって有効であるという発見に一部基づく。したがって、本発明は、EGFRに対する薬物によるNSCLC患者、特にSCCまたはPLCを有するNSCLCの処置のための方法を提供する。

【0015】

50

本発明によれば、「EGFRに対する薬物」は、EGFRシグナル伝達経路の活性を増大させる、減少させる、排除する、強化する、遅らせる、低減させる、または遮断することができる組成物など、EGFRシグナル伝達経路の活性を改変することができる組成物を指す。いくつかの態様において、組成物は、EGFR、またはDNAレベル、転写レベル、翻訳レベル、翻訳後レベル、および/またはタンパク質レベルでのEGFRシグナル伝達経路の1つもしくは複数の構成成分に直接対するものである。組成物は、EGFRを特異的に標的とする、あるいは少なくともEGFRを標的とすることができます。いくつかの態様において、組成物は、EGFRおよび/またはEGFRシグナル伝達経路の構成成分の遺伝子抑制および/または遺伝子サイレンシング、例えば、EGFRおよび/またはEGFRシグナル伝達経路の構成成分のノックダウンまたはノックアウトを引き起こすことができる。いくつかの態様において、組成物は、EGFRのそのリガンドへの結合活性および/またはその下流側のシグナル伝達経路を誘発する能力を改変するなど、EGFRタンパク質活性を改変することができる。いくつかの態様において、薬物は、EGFRのリガンドのアンタゴニストまたは抗体、例えば、上皮増殖因子(EGF)、トランスフォーミング増殖因子(TGF $\beta$ )、HB-EGF、アンフィレギュリン、ベータセリン、エピジエンおよび/またはエピレギュリンのアンタゴニストまたは抗体である。いくつかの態様において、薬物は、EGFRおよび/またはそのリガンドを標的とし、リガンド受容体結合を遮断することができる。いくつかの態様において、薬物は、受容体および/またはリガンドの立体構造変化、およびEGFR媒介細胞シグナル伝達の低減または不活性化を引き起こすことができる。いくつかの態様において、薬物は、EfB2/Her2/neuなどのEGFRとErbB受容体ファミリーの別のメンバーとにより形成されるヘテロ二量体、または2つのEGFR分子により形成されるホモ二量体に対するものである。EGFRシグナル伝達経路は、Seacharyulu et al. (Targeting the EGFR signaling pathway in cancer therapy, Expert Opin Ther Targets, 2012 January; 16 (1): 15-31.)、Oda et al. (A comprehensive pathway map of epidermal growth factor receptor signaling, Molecular Systems Biology 1:2005.0010)、およびDevelopment EGFR Signaling Pathway (Pathway Maps, Thomson Reuters, 2012)に記載されており、これらの各々は、全ての目的についてその全体が本明細書に組み入れられる。  
10  
20

#### 【0016】

いくつかの態様において、薬物は低分子を含む。本明細書で用いられる用語「低分子」は、500 MW未満の分子量を有する分子を指し、ここで、薬物は非ペプチジルまたはペプチド物質である。いくつかの態様において、薬物はタンパク質またはポリペプチドを含む。いくつかの態様において、薬物はハイブリッド分子を含む。いくつかの態様において、薬物は抗体である。いくつかの態様において、薬物は抗EGFR抗体である。いくつかの態様において、薬物はヒト化抗EGFRリガンド抗体である。いくつかの態様において、抗体はモノクローナル抗体である。  
30

#### 【0017】

いくつかの態様において、薬物は抗EGFR抗体である。いくつかの態様において、薬物はセツキシマブまたはその機能的変異体もしくは誘導体である。抗EGFR抗体の非限定的な例は、PCT公報第WO/2011/140151号、第WO/2007/058823号、第WO/2011/080209号、第WO/2010/080463号、第WO/2012/020059号、第WO/2011/080209号、第WO/2011/059762号、第WO/2011/152525号、第WO/2011/140254号、第WO/2010/034441号、第WO/2011/156617号、第WO/2005/090407号、第WO/2013/006547号、第WO/2008/140493号、第WO/2011/156617、米国特許第5942602号、第6129915号、第7723484号、第7618631号、第7598350号、米国特許出願公開第20100166755号、第20080274114号、第20130142812号、第20110158987号、第20120107234号、第20110117110号、第20110287002号、第20120149879号、第20120282633号、第20100009390号、第20050238640号、第20060154334号、第20120231021号および第20130149299号に記載されており、これらの各々は、全ての目的についてその全体が参照により本明細書に組み入れられる。  
40

#### 【0018】

加えて、本発明はまた、患者の組織亜型に基づいて、ある特定の抗EGFR抗体処置に向い  
50

たNSCLC患者を選択するための方法を提供し、例えば、SCCまたはPLCを有するNSCLCは、抗EGFR抗体処置、例えばセツキシマブなどのEGFRに対する処置に適している。本発明によれば、用語「EGFRに対する処置」はEGFRに対する薬物を用いた処置を指す。

#### 【0019】

1つの態様において、本発明は、肺癌の組織像を判定する段階を含む、患者において肺癌を処置するための方法を提供する。1つの態様において、方法は、肺癌がNSCLCでありかつNSCLCが扁平上皮癌(SCC)または腺扁平上皮癌(多形細胞癌またはPLC)であるときに、EGFRに対する薬物により患者を処置する段階をさらに含む。1つの態様において、方法は、EGFRに対する薬物により患者を処置する段階を含む。いくつかの態様において、EGFRに対する薬物は、セツキシマブなどの抗EGFR抗体またはその機能的変異体である。

10

#### 【0020】

別の態様において、本発明は、肺癌を有する患者からの生体試料中の肺癌の組織像を判定する段階を含む、レスポンダーおよびノンレスポンダーの患者を同定するための方法であって、該肺癌がNSCLCでありかつNSCLCがSCCまたはPLCであるという判定が、抗EGFR抗体処置、例えばセツキシマブ処置などのEGFRに対する処置へのレスポンダーであることを示し、NSCLCが腺癌(ADC)または大細胞癌(LCC)であるという判定が、抗EGFR抗体処置、例えばセツキシマブ処置などのEGFRに対する処置へのノンレスポンダーであることを示す、方法を提供する。

#### 【0021】

別の態様において、本発明は、その必要がある患者において肺癌を処置するための処置計画を判定するための方法を提供する。方法には、NSCLCを有する患者からの生体試料中の肺癌の組織像を判定する段階が含まれる。肺癌がNSCLCでありかつNSCLCがSCCまたはPLCであるという判定は、抗EGFR抗体処置、例えばセツキシマブ処置などのEGFRに対する処置へのレスポンダーであることを示し、NSCLCがADCまたはLCCであるという判定は、抗EGFR抗体処置、例えばセツキシマブ処置などのEGFRに対する処置へのノンレスポンダーであることを示す。その次に患者は、NSCLCがSCCまたはPLCであるときに、抗EGFR抗体処置、例えばセツキシマブなどのEGFRに対する処置により処置される。

20

#### 【0022】

別の態様において、本発明は、抗EGFR抗体処置、例えばセツキシマブなど、肺癌の標準治療またはEGFRに対する処置を受けている肺癌を有する患者からの生体試料中の肺癌の組織像を判定する段階、および肺癌の組織像に基づき処置計画を変更または改変する段階を含む、抗EGFR抗体処置、例えばセツキシマブなどの、肺癌を有する患者向けのEGFRに対する処置の処置計画を変更または改変するための方法を提供する。例えば、処置計画は、前記肺癌がNSCLCでありかつNSCLCがSCCまたはPLCであるときに、抗EGFR抗体処置、例えばセツキシマブなどのEGFRに対する処置を継続し、あるいは抗EGFR抗体処置、例えばセツキシマブなどのEGFRに対する処置についての処置計画は、前記NSCLCがADCまたはLCCであるときに中断される。

30

#### 【0023】

別の態様において、本発明は、患者からの生体試料中の肺癌の組織像を判定する段階を含む、抗EGFR抗体処置、例えばセツキシマブなどのEGFRに対する薬物による処置に向いた肺癌を有する患者を選択するための方法を提供する。肺癌がNSCLCでありかつNSCLCがSCCまたはPLCであるという判定は、抗EGFR抗体処置、例えばセツキシマブ処置などのEGFRに対する処置にレスポンダーであることを示し、NSCLCがADCまたはLCCであるという判定は、抗EGFR抗体処置、例えばセツキシマブ処置などのEGFRに対する処置にノンレスポンダーであることを示す。SCCまたはPLCを有すると判定された患者が、抗EGFR抗体処置、例えばセツキシマブによる処置などのEGFRに対する処置のために選択される。

40

#### 【0024】

肺癌がNSCLCでありかつNSCLCがSCCまたはPLCであるという組織学的判定は、抗EGFR抗体処置、例えばセツキシマブ処置などのEGFRに対する処置にレスポンダーであることを示す。NSCLCがADCまたはLCCであるという組織学的判定は、抗EGFR抗体処置、例えばセツキシ

50

マブ処置などのEGFRに対する処置にノンレスポンダーであることを示す。いくつかの態様において、肺癌の組織学的判定は、抗EGFR抗体処置、例えばセツキシマブ処置などのEGFRに対する処置の前に行われる。いくつかの態様において、肺癌の組織学的判定は、抗EGFR抗体処置、例えばセツキシマブ処置などのEGFRに対する処置の間に行われる。いくつかの態様において、肺癌の組織学的判定は、抗EGFR抗体処置、例えばセツキシマブ処置などのEGFRに対する処置後に行われる。

#### 【0025】

本発明によるレスポンダーは、処置有効性を呈する個体であり、ノンレスポンダーは処置有効性を呈さない。語句「処置有効性を判定する」または「処置の有効性を判定する」およびその変形は、処置が対象に利益をもたらしていることを判定するための任意の方法を含むことができる。用語「処置有効性」およびその変形は、疾患に随伴する1つまたは複数の兆候または症状の軽減によって概して示され、当業者により容易に判定される。「処置有効性」はまた、疾患の標準的処置または標準的ではない処置、すなわち癌の処置のための化学療法または放射線療法に典型的に随伴する毒性の兆候または症状の予防または回復も指す。処置有効性の判定は通常、適応症および疾患特異的なものであり、当技術分野において処置が患者に有効な効果をもたらしていることを判定するとして知られているまたはそうするのに利用できる任意の方法を含むことができる。例えば、処置有効性のエビデンスは、疾患または適応症の寛解を含むことができるがこれに限定されず、癌ではこれは、腫瘍サイズ、腫瘍転移などの減少または低減を含むことができるがこれに限定されない。さらに、処置有効性はまた、これらに限定されないが、患者の生活の質の向上、対象の予測生存率の増加、うつ症状の低下または適応症の再発率の低下(寛解時間の増大)など、対象の健康全般の一般的な改善も含みうる。(例えば、Physicians' Desk Reference (2010)を参照。)

#### 【0026】

抗EGFR抗体処置は、これに限定されないが1つまたは複数の抗EGFR CDRを有する任意の分子を含む、抗EGFR抗体または抗体様治療剤を用いる任意の処置を含むことができる。1つの態様において、抗EGFR抗体処置には、任意の認可された抗EGFR抗体、例えば、セツキシマブ(アービタックス(erbitux)としても公知)またはそのバイオシミラーもしくは誘導体、例えば、完全ヒト抗EGFR抗体などが含まれる。セツキシマブ(北米ではImCloneとBristol-Myers Squibbが、世界のその他の地域ではMerck KGaAが販売)は、上皮増殖因子(EGF)受容体(EGFR)の活性化を遮断する組換えヒト/マウスキメラモノクローナル抗体である。セツキシマブは、転移性の大腸癌および頭頸部癌の処置のための静脈注入により与えられる。いくつかの態様において、セツキシマブは、pH 7.0から7.4の無菌無色の液体に製剤化される。いくつかの態様において、セツキシマブは、2mg/mLの濃度で100mg(50mL)または200mg(100mL)のいずれかで製剤化される。いくつかの態様において、セツキシマブは、単回使用バイアルに製剤化される。いくつかの態様において、セツキシマブ製剤は、8.48mg/mL塩化ナトリウム、1.88mg/mLリン酸水素二ナトリウム7水和物、0.41mg/mLリン酸一ナトリウム一水和物および注射用の滅菌水を含む。セツキシマブを投与するための方法および製剤は、医療分野の当業者に周知であり、任意の周知のセツキシマブを投与する方法、セツキシマブの投薬計画またはセツキシマブの製剤は、本発明の方法による使用について企図される。詳細な組成物およびセツキシマブを用いる方法は、米国特許第8075916号、第7977336号、第6217866号に記載されており、これらの各々は、全ての目的についてその全体が参考により組み入れられる。

#### 【0027】

癌の組織像を判定するための方法は、当技術分野において周知であり、当業者は、癌試料のSCC、PLC、ADCまたはLCC組織像を判定するための公知の任意の方法を使用することができる。

#### 【0028】

肺扁平上皮癌(SCC)は典型的には、高カルシウム血症をもたらす副甲状腺ホルモン関連タンパク質(PTHrP)の異所性産生を引き起こす腫瘍隨伴症候群をしばしば有する、中枢側

10

20

30

40

50

に位置する大細胞癌(非小細胞肺癌またはNSCLC)である。それは主に喫煙が原因である。SCC細胞は、大きく扁平で重層化されていて、核に対する細胞質比が高い。診断上鍵となる特徴には、細胞間橋および扁平上皮癌真珠の形成の存在に関連している可能性がある細胞質内ケラチンの存在が含まれる。大部分のSCC細胞は、主気管支、葉気管支、区域気管支または亜区域気管支内の中枢側に生じるが、より末梢側に生じるものもある。腫瘍は一般に、下層の壁内への浸潤により気道内腔に及ぶ。扁平上皮癌には、以下のうち少なくとも1つの存在が必要とされる：ケラチン、角化癌真珠または細胞間橋。

#### 【 0 0 2 9 】

肺の腺癌(ADC)は、腺および／もしくは管腔の形成ならびに／または大量の粘液の産生を含むある特定の独特な悪性組織、構造上の特徴、細胞学的特徴または分子的特徴を含む、肺癌の一般的な組織学的形態である。腺癌は、生涯非喫煙者において最もよく見られる肺癌のタイプである。腺癌は高度に不均一な腫瘍であり、以下の複数の主な組織亜型が現在認められている：腺房腺癌、乳頭腺癌、細気管支肺胞腺癌、ムチン産生を伴う充実腺癌、および混合型。肺の腺癌は、肺の粘液産生腺から生じるために、ムチン陽性に染色される傾向がある。他の腺癌と同様に、この腫瘍が十分に分化している(低グレード)場合、この腫瘍は正常な腺状構造に類似している。低分化型腺癌は、正常な腺には類似しておらず(高グレード)、それらが(腺が産生する)ムチンについて陽性に染色されると認めることにより検出される。腺癌は、置換性(lepidic)パターン(以前の細気管支肺胞性パターン)、腺房状パターン(明確な腺形成)、乳頭状パターン、間質軸を欠いた乳頭状の結節(微少乳頭状パターン)、またはそれ以外では未分化の癌の高倍率2連続視野中で5個を超える細胞内ムチン含有小胞(充実性パターン)の存在を要件とする。大部分のADCは組織学的に不均一であるため、それらは概して混合型カテゴリーに属する。腫瘍は通常、より小さな末梢気道(軟骨を有する気管支とは異なる)において生じるが、より中枢側でも見ることができる。ADCの診断上鍵となる特徴には、腫瘍細胞が中心の管腔を取り囲んで配置される腺形成、および／またはムチン産生が含まれる。

#### 【 0 0 3 0 】

大細胞肺癌(LCC)は、肺の形質転換した上皮細胞から生じる未分化悪性新生物の不均一な群である。LCCは事実上、小細胞癌、扁平上皮癌、腺癌または肺癌の他のより特定の組織型として新生物を分類しうる光学顕微鏡的特徴を腫瘍細胞が欠いているという「除外診断」であり、例えば、病変部の細胞は、円柱状の形状ではなく、粘液を含まず、扁平上皮への分化を示さず、神経内分泌の性質または小細胞の特徴を有さない。LCCは、主に未分化細胞のサイズの大きさ、核に対する細胞質のサイズ比の高さ、および「ごま塩状(salt-and-pepper)」クロマチンの欠如により、小細胞肺癌(SCC)と区別される。腫瘍は、細胞質が豊富で、核が大きく、核小体が顕著な大細胞からなる傾向があり、末梢側または中枢側に生じうる。LCCの特殊型には、明細胞癌、巨細胞癌、および大細胞神経内分泌癌(LCNEC)が含まれる。最新版の世界保健機構の肺癌の組織分類のスキームには、(a)類基底細胞、(b)明細胞、(c)リンパ上皮種様、(d)ラブドトイド形質表現型、および(e)大細胞神経内分泌癌を含む、複数のLCCの特殊型が含まれる。加えて、「混合型大細胞神経内分泌癌」またはc-LCNECと呼ばれる「下位特殊型」も新システム下では認められる。c-LCNECを指定されるためには、腫瘍は、少なくとも10%のLCNEC細胞を少なくとも10%のNSCLCの他の形態と組み合わせて含有しなければならない。

#### 【 0 0 3 1 】

肺多形細胞癌は、稀な上皮腫瘍であり、進行性の臨床経過を有する。肺多形細胞癌の研究はほとんど記載されてないために、Kaira et al.を参照のこと(Pulmonary Pleomorphic Carcinoma: A Clinicopathological Study Including EGFR Mutation Analysis, Journal of Thoracic Oncology: April 2010 - Volume 5 - issue 4 - pp 460-465)。

#### 【 0 0 3 2 】

任意の適当な検査が癌の組織像を判定するために用いられる。そのような検査および試験には、これらに限定されないが、肺癌の一般的な兆候および症状、ホルネル症候群、上大静脈症候群、腫瘍隨伴症候群、病歴および理学的検査、画像検査、胸部X線、コンピ

10

20

30

40

50

ユータ断層撮影(CT)スキャン、磁気共鳴画像法(MRI)スキャン、ポジトロン放出断層撮影(PET)スキャン、骨スキャン、喀痰細胞診、針生検、気管支鏡検査、気管支内超音波、食道超音波内視鏡検査、縦隔鏡検査および縦隔切開、胸腔穿刺、胸腔鏡検査、免疫組織化学的検査、分子検査、血液検査、肺機能検査、またはそれらに由来する任意の適当な方法が含まれる。癌の組織像を判定するための方法の非限定的な例は、Walter et al. (The Histology of Lung Cancer, Thorax, 1955, 10:107)、Nicholson et al. (Standards and Data sets for Reportin Cancers Dataset for lung cancer histopathology reports (3<sup>rd</sup> Edition)、The Royal College of Pathoglogists, April 2011)、Travis et al., (International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol 2011; 6:244-285.)、World Health Organization. Tumors of the lung, pleura, thymus and heart. Lyons: IARC Press, 2004、Tan et al. (A 5-MicroRNA Signature for Lung Squamous Cell Carcinoma Diagnosis and hsa-miR-31 for Prognosis, Imaging, Diagnosis, Prognosis, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0419)、およびBishop et al. (p40( Np63) is Superior to p63 for the Diagnosis of Pulmonary Squamous Cell Carcinoma, Mod Pathol. 2012;25(3):405-415)、Iwasaki et al., (Pulmonary Pleomorphic Carcinoma: Diagnosis Using Small Biopsy Specimens, (Journal of Thoracic Oncology: September 2010 - Volume 5 - Issue 9 - p1492)に記載されており、これらの各々は、全ての目的についてその全体が参照により本明細書に組み入れられる。

10

20

#### 【0033】

生体試料を得るための方法は当技術分野において周知であり、生体試料を得るための任意の標準的な方法を利用することができる。本発明の方法による使用が見いだされる生体試料には、限定されないが、血清、血液、血漿、全血およびその派生物、皮膚、毛髪、毛嚢、唾液、口腔粘液、膣粘液、汗、涙、上皮組織、尿、精液(semen)、精液(seminal fluid)、精漿、前立腺液、尿道球腺液(カウパー腺液)、排泄物、生検材料、腹水、脳脊髄液、リンパ液、ならびに組織抽出試料または生検材料が含まれる。(例えば、Clinical Proteomics: Methods and Protocols, Vol. 428 in Methods in Molecular Biology, Ed. Antonia Vlahou (2008) を参照。) 1つの態様において、本発明の生体試料には、例えばNSCLCの部位または循環細胞もしくは遊走細胞など、肺の任意の細胞または組織試料が含まれる。別の態様において、本発明の生体試料には、例えばNSCLCの部位または循環細胞もしくは遊走細胞など、肺の細胞または組織試料の任意の抽出物または部分分画もしくは全分画が含まれる。

30

#### 【0034】

いくつかの態様において、本発明の方法による処置に適した患者は、アジア系の患者である。いくつかの態様において、患者は、SCCまたはPLC組織像を呈するNSCLCを有するアジア系の患者である。いくつかの態様において、患者は東アジア系の患者である。

#### 【0035】

いくつかの態様において、抗EGFR抗体処置、例えばセツキシマブは、1つまたは複数の化学療法、放射線治療、化学放射線療法または標的療法と併用投与することができる。

40

#### 【0036】

いくつかの態様において、化学療法には、これらに限定されないが、ビンプラスチン、ビンクリスチン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エトポシド、ミスラマイシン、パクリタキセル、ドセタキセル、シスプラチン、カルボプラチン、フルオロウラシル、フォリン酸およびイリノテカンが含まれる。

#### 【0037】

いくつかの態様において、標的療法には、これらに限定されないが、ベバシズマブ、トラスツズマブ、エルロチニブ、パニツムマブ、ソラフェニブ、インフリキシマブ、アダリムマブ、バシリキシマブ、ダクリズマブおよびオマリズマブが含まれる。

#### 【0038】

50

いくつかの態様において、放射線療法は、約40Gyから約80Gyの線量で照射される。いくつかの態様において、線量は約50Gyから約70Gyであり、いくつかの態様において、線量は約50Gyから約65Gyである。いくつかの態様において、放射線療法は、約50Gy、約55Gy、約60Gyまたは約65Gyの線量で照射される。

#### 【0039】

さらに別の態様において、本発明は、例えばセツキシマブなど抗EGFR抗体処置による、NSCLCの処置または処置の有効性を予測、判定、評価またはモニターするのに有用な情報を提供するための方法を提供する。方法には、患者からの生体試料中のNSCLCの組織像を判定する段階、およびNSCLCの組織像に基づき処置および/または処置の有効性の判定、予測または評価を提供する実体に組織像の判定を提供する段階が含まれる。組織像がSCCまたはPLCである場合、実体は、抗EGFR抗体処置、例えばセツキシマブによる処置が用いられるべきであるあるいは継続させるべきであるという判定を提供しうる。組織像がADCまたはLCCである場合、実体は、抗EGFR抗体処置、例えばセツキシマブによる処置が用いられるべきではないあるいは中断されるべきであるという判定を提供しうる。

10

#### 【0040】

本発明はキットを提供する。キットは、NSCLCの組織像を判定するための1つまたは複数の試薬を含み、任意で、例えば抗EGFR抗体処置による、NSCLC患者の処置を判定するために組織像を使用するための説明書を伴う。例えば、NSCLCがSCCまたはPLCであるとき、判定はレスポンダーを示し、NSCLCがADCまたはLCCであるとき、判定は抗EGFR抗体処置のノンレスポンダーを示す。

20

#### 【実施例】

#### 【0041】

##### 実施例1：NSCLC-SCC PDXによるセツキシマブに対する高奏効率（RR）

セツキシマブは、複数の臨床試験によって一部の患者で臨床的有用性が示されているが、有望なレスポンダーについての確証的な予測バイオマーカーを欠いているために、非小細胞肺癌(NSCLC)の治療についてまだ認可されていない(Pirker R, et al. Lancet. 2009; 373: 1525-31; Khambata-Ford S, et al. J Clin Oncol. 2010;28:918-27; およびO'Byrne KJ, et al. Lancet Oncol. 2011;12:795-805)。セツキシマブ反応の予測バイオマーカーを探索するために、発明者らは、腺癌(ADC)、扁平上皮癌(SCC)、多形細胞癌(PLC)および大細胞癌(LCC)などを含む、異なるNSCLC組織亜型を有するアジア人の患者からの患者由来異種移植片(PDX)の大規模なコレクションを確立した。興味深いことに、NSCLCは全体では、25%の移植片生着率を有し、SCC生着率はおよそ31%であり、ADCのおよそ17%のほぼ2倍であり、現象は、腫瘍転移の可能性および予後について生物学的意義を有している可能性がある。発明者らが、無作為に選択した32個のPDXモデルのコホートにおいてセツキシマブを試験したとき、発明者らは、それらのサブセットがセツキシマブに対して反応した(15/32) (%<sup>T</sup>/<sub>c</sub> < 50%によって定義される、47%)ことを確認した。このコホートの分子遺伝学的な形質と共に病理組織を注意深く調べることにより、発明者らは驚くべきことに、反応性を示すモデルの全てがもっぱらSCCおよびPLCにのみに属し(それぞれ14/15および1/15)、その一方でいずれもADCに属さない(0/15)を見いだした。これに対して、ノンレスポンダー(%<sup>T</sup>/<sub>c</sub> > 50%)は、ADC(7/17)、LCC(2/17)およびSCC(7/17)を含む。レスポンダーではなかったが、1/7の非反応性SCCは活性化KRAS G12D変異を有している。1つの部分的レスポンダーはALK-EML4融合を有する(%<sup>T</sup>/<sub>c</sub> = 37%)。概して、非反応性または部分反応性のSCCは、良好なレスポンダーと比較して、EGFR発現が比較的低い傾向がある(%<sup>T</sup>/<sub>c</sub> < 20%)。良好なレスポンダーは、活性化EGFR変異(欠失、挿入および部分変異)を含むものである。要約すると、発明者らのデータは、おそらく正の要因である高いEGFR発現および変異、ならびに負の要因であるKRAS変異、ALK融合およびc-Met増幅により、アジア人のSCCはアジア人のADCより高い移植片生着率および高いセツキシマブ奏効率(RR)を有することを示唆しているように見える。

30

#### 【0042】

NSCLCは一般に、進行性疾患であると考えられており、2つの主な組織像亜型間で、SCCは

40

50

、転移および予後不良という点ではさらにいっそう活動的である (What is non-small cell lung cancer, American Cancer Society, 2012)。チロシンキナーゼ阻害剤(TKI)処置の利点にとって正の要因であるEGFR変異は多くの場合腺癌に随伴し(20% ~ 40%) (Pao et al., 2009およびBillah, et al 2011)、SCCにはほとんど随伴しない(<3%) (Sequest LV et al., 2011)ため、TKIはSCCより腺癌の治療に有効であると信じられている。そのため、EGFR変異検査はADCのTKI処置のための予測検査とみなされているが、SCCではそうではなく(NCCN Clinical Practice Guideline)、つまりTKIは多くの場合、SCCを除くADCの処置であると考えられている。したがって、今日、SCCに対する明らかな標的処置は本質的には存在しない。一方で、この考えをもたらした多くの臨床試験は大部分が、西洋で白色人種の集団の患者に対して行われている。アジア人の患者、例えば中国人のNSCLC患者にどの程度あてはまるのかは、まだ確認されていない。10

#### 【0043】

これら全てが、NSCLC患者、特に、薬物が市販されているがこの適応症でまだ認可されていない患者にとってさらなる治療選択肢を極めて緊急性があるものにする。そのような選択肢の候補であるセツキシマブおよびパニツムマブ(さらに未認可のマツズマブ)を含む、2つの認可されたNSCLC薬物(EGFR-TKI)と同じ標的であるEGFRに対するモノクローナルがそれらである。

#### 【0044】

セツキシマブはIgG1モノクローナル抗体であり、EGFRを標的とし、リガンド-受容体結合を遮断し、受容体の立体構造変化をもたらし、EGFR媒介細胞シグナル伝達を不活性化する(Mendelsohn J, et al. J Clin Oncol. 2003;21:2787-99)。セツキシマブは、コドン12および13にKRAS変異を有する癌を除く(De Roock W, et al. Lancet Oncol. 2011;12:594-603)、EGFRを発現する転移性大腸癌(mCRC)の単剤(イリノテカン/オキサリプラチンに抵抗性の患者)またはイリノテカンとの併用(イリノテカンに抵抗性の患者)での処置について米国の食品医薬品局(FDA)により承認を受けている(Ciardiello F, et al. N Engl J Med. 2008;358:1160-74)。セツキシマブはまた、局所進行性を有する頭頸部の扁平上皮癌(SCC)の適応についておよび再発/転移性疾患においても化学療法(Vermorken JB, et al. N Engl J Med. 2008;359:1116-27)および放射線(Bonner JA, et al. N Engl J Med, 2006;354:567-78)との併用処置として承認を受けている。しかしながら、臨床試験(例えば、FLEX)によって化学療法剤と組み合わせたときに一部の患者で抗腫瘍活性が示されているが(Pirker R, et al. Lancet. 2009;373:1525-31)、セツキシマブはNSCLCの処置については承認されていない。これは、有望なレスポンダーについての確証的な予測バイオマーカーを特定することができないためだが(BMS099) (Khambata-Ford S, et al. J Clin Oncol. 2010;28:918-27およびO'Byrne KJ, et al. Lancet Oncol. 2011;12:795-805)、最近の試みによって高いEGFR-IHCスコアがより長期の生存を示すことが示唆されている(Pirker R, et al. Lancet Oncol. 2012; 13:33-42)。2030

#### 【0045】

インビトロ操作を一切行っていない患者由来異種移植片(PDX)は、患者の病理組織プロファイルおよび遺伝子プロファイルを反映し、NSCLC PDXモデルを含む(Ding L, et al. Nature. 2010;464:999-1005; Marangoni E, et al. Clin Cancer Res. 2007;13:3989-98; Nemati F, et al. Clin Cancer Res. 2010;16:2352-62; Nemati F, et al. Anticancer Drugs. 2010;21:25-32; Fichtner I, et al. Clin Cancer Res. 2008;14:6456-68; およびHennessey PT, et al. PLoS One, 2011;6:e20584)。PDXは、前臨床癌モデルの予測力を改良しており、標的治療のための予測バイオマーカーの発見を可能にする。未処置のアジア人NSCLC患者腫瘍組織を免疫不全マウスに移植することによるPDXモデルの大規模なコレクション(NSCLC HuPrime(登録商標)と命名)の確立については以前に説明した(Yang M, et al. Overcoming drug resistance with tailored treatment regimen in patient derived xenografts from naive Asian NSCLC patients resistant to EGFR inhibitors. 2012; 提出済み)。このコレクションによって、NSCLCの亜型の性質の精密な調査、また無作為に選択したコホートに基づく臨床試験様研究の実施が可能になった。発明者らは、試験した4050

NSCLCモデルにおいて、SCC亜型がADCより有意に高い移植率を有し、またEGFR変異率の割合が高く、特にセツキシマブ処置に対する奏効率が高く、全てのレスポンダーはこれまでのところ、少なくともアジア人の患者由来のモデルではSCCにほぼ限られていることを見いたした。移植モデルの無作為に選択したコホートのセツキシマブ処置によって、それらのサブセットだけが処置に反応するのではなく、全てのレスポンダーもこれまでのところ驚くべきことにSCCにほぼ限られていることが明らかになり、少なくともアジア人患者では非SCCよりSCCで奏効率(RR)が有意に高いことが示唆された。加えて、発明者らはまた、反応に正の影響または負の影響を与えるいくつかの要因も特定した。この発見によって、NSCLC-SCCセツキシマブが、セツキシマブならびに他のEGFRアンタゴニストモノクローナル抗体薬物にとって好適な疾患標的となりうることが示された。これらの観察は、アジア人患者に関して、診療所において有望なNSCLCセツキシマブレスポンダーを定義するのに役立つ可能性がある。10

#### 【 0 0 4 6 】

##### 材料および方法

###### 患者腫瘍試料、免疫不全マウスへの移植および化合物有効性の評価

NSCLCと診断された患者から新鮮に外科的に取り出された腫瘍組織の移植は、以前に記載されており(Yang M, et al. Overcoming drug resistance with tailored treatment regimen in patient derived xenografts from naive Asian NSCLC patients resistant to EGFR inhibitors. 2012; 提出済み)、患者からのインフォームド・コンセントと共にHebei Medical University Fourth Hospitalの施設内倫理委員会により承認された。実験動物を含む全ての試験は、国立衛生研究所(the National Institutes of Health)の実験動物の管理と使用に関する指針(the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)の勧告に厳密にしたがって行われた。プロトコルはCrown Bioscience, Inc.の動物実験の倫理委員会(Crown Bioscience IACUC Committee)により承認された。確立したNSCLC-PDXモデルにおけるセツキシマブの抗腫瘍活性の評価もまた、以前に記載されている(Yang M, et al. Overcoming drug resistance with tailored treatment regimen in patient derived xenografts from naive Asian NSCLC patients resistant to EGFR inhibitors. 2012; 提出済み)。腫瘍成長を週に2回モニターし、処置に対する腫瘍反応を評価するために% $T/C$ 値を計算した( T = 処置群における腫瘍体積変化、 C = 対照群における腫瘍体積変化)。20

#### 【 0 0 4 7 】

##### 癌遺伝子変異ホットスポットの分析

NSCL-PDXモデルの EGFR遺伝子ホットスポット分析は以前に記載されている(Yang M, et al. Overcoming drug resistance with tailored treatment regimen in patient derived xenografts from naive Asian NSCLC patients resistant to EGFR inhibitors. 2012; 提出済み)。他の癌遺伝子変異解析について、PCRプライマーは以下のとおりであった：30

KRAS-エクソン2, F: 5'-TTATGTGTGACAT GTTCTAAT -3'  
 (SEQ ID NO: 1); R: 5'-AGAATGGTCCTGCACCAAGTAA-3' (SEQ ID NO: 2). KRAS-エクソン3,  
 F: 5'-TCAAGTCCTTGCCCATT-3' (SEQ ID NO: 3); R:  
 5'-TGCATGGCATTAGCAAAGAC-3' (SEQ ID NO: 4). KRAS-エクソン 4, F:  
 5'-TTGTGGACAGGTTTGAAAGA-3' (SEQ ID NO: 5); R: 5'-AGAACAA  
 TGCCCTCTCAAG-3' (SEQ ID NO: 6), EGFR-エクソン 18, F:  
 5'-CATGGTGAGGGCTGAGGTGA-3' (SEQ ID NO: 7), R:  
 5'-CCCCACCAGACCATGAGAGG-3' (SEQ ID NO: 8). EGFR-エクソン 19, F: 10  
 5'-GTGCATCGCTGGTAACATCCA-3' (SEQ ID NO: 9), R:  
 5'-GGAGATGAGCAGGGTAGAGCA-3' (SEQ ID NO: 10). EGFR-エクソン 20, F:  
 5'-CGCATTTCATGCGTCTTCACC-3' (SEQ ID NO: 11), R:  
 5'-CTATCCCAGGAGCGCAGACC-3' (SEQ ID NO: 12). EGFR-エクソン 21, F:  
 5'-TGGCATGAACATGACCTTGAA-3' (SEQ ID NO: 13), R:  
 5'CAGCCTGGTCCCTGGTGTC-3' (SEQ ID NO: 14). PI3K-エクソン 1, F:  
 5'-CTCCACGACCATCATCAGG-3' (SEQ ID NO: 15) R: 20  
 5'-GATTACGAAGGTATTGGTTAGACAG-3' (SEQ ID NO: 16). PI3K-エクソン 9, F:  
 5'-GATTGGTTCTTCCTGTCTTG-3' (SEQ ID NO: 17), R:  
 5'-CCACAAATATCAATTACAACCATTG-3' (SEQ ID NO: 18). PI3K-エクソン 20: F:  
 5'-TGGGTAAAGGAAATCAAAG-3' (SEQ ID NO: 19), R:  
 5'-CCTATGCAATCGGTCTTG-3' (SEQ ID NO: 20). AKT-エクソン 3, F:  
 5'-ACATCTGCTGGCACAC-3' (SEQ ID NO: 21), R: 5'-GCCAGTGCTTGCTTG-3'  
 (SEQ ID NO: 22). BRAF-エクソン15, F: 5'-CTCTTCATAATGCTTGCTC-3' (SEQ ID NO: 23),  
 R: 5'-GTGAATACTGGGAACATG-3' (SEQ ID NO: 24). ERK-エクソン 2, F: 30  
 5'-ACTTTACCAACT TGCCTTCT-3' (SEQ ID NO: 25), R: 5'-TCACAAACAAACCATCCCT-3'  
 (SEQ ID NO: 26). ERK-エクソン8, F: 5'-TGCCTTACCCATAAC-3' (SEQ ID NO: 27), リバース :  
 5'-GGACCTTGAGGAAACATAAT-3' (SEQ ID NO: 28)

。これらの癌遺伝子のためのPCR法は、以前に記載したEGFR変異分析のためのものと同じ方法である(Yang M, et al. Overcoming drug resistance with tailored treatment regimen in patient derived xenografts from naive Asian NSCLC patients resistant to EGFR inhibitors. 2012;提出済み)。

#### 【 0 0 4 8 】

NSCLC-HuPrime(登録商標)モデルのEGFRおよびc-Metの発現および遺伝子コピー分析

40

EGFRおよびc-Metの発現および遺伝子コピー数を決定する方法には、標準的な免疫組織化学的検査(IHC)、Affy-U219、qRT-PCR、qPCR、SNP6解析が含まれ、これらは全て以前に記載されている(Yang M, et al. Overcoming drug resistance with tailored treatment regimen in patient derived xenografts from naive Asian NSCLC patients resistant to EGFR inhibitors. 2012;提出済み)。

#### 【 0 0 4 9 】

##### 結果

SCCは、ADCより有意に高い移植率を有した

Balb/cヌードマウスへの皮下移植により未処置のアジア人患者から外科的に除去した組織を移植することにより、パネルの広いNSCLC PDXモデルを確立した(Yang M, et al. Ove

50

rcoming drug resistance with tailored treatment regimen in patient derived xenografts from naive Asian NSCLC patients resistant to EGFR inhibitors. 2012;提出済み)。病院からの移植に用いられた腫瘍組織は、全てNSCLC病理組織型のものであり、事前の包含基準または除外基準を定めておらず、およそ47%の腺癌(ADC)、およそ33%の扁平上皮癌(SCC)、3%の腺扁平上皮癌(多形細胞癌またはPLC)、2%の大細胞癌(LCC)およびその他15%からなる。ADCとSCC間の分布比は、患者集団におけるものとほぼ同じであった(上記参照)。概して、NSCLCの25%の全体的な生着率は他の報告のものと一致する(Fichtner I, et al. Clin Cancer Res. 2008;14:6456-68)。興味深いことに、SCCのおよそ31%の生着率は、ADCのもの(およそ17%)より有意に高い。この実験では、PLC(腺扁平上皮癌)の生着率はおよそ35%、LCCはおよそ50%であるが、これら2つの試料サイズは小さすぎて意味あるものではなかった。ADCと比較して統計的に有意に高いSCCの生着率( $p$ 値0.002)はこれまでに報告されておらず(Fichtner I, et al. Clin Cancer Res. 2008;14:6456-68)、モデルおよびおそらく患者におけるADCより活発なSCCの増殖表現型および転移潜在能力を含む、これら2つの主な組織像型の間の腫瘍生物学上の根本的な差異を意味しうる(上記参照)。PDXが原発腫瘍より転移腫瘍に似ていることは報告されており(Ding L, et al. Nature. 2010;464:999-1005)、これもまたADCよりSCCの生着率が高いことを説明しうる。

#### 【0050】

モデルの組織像を確実なものにするために、モデルの腫瘍組織を他の病理学者により独立して盲検的に注意深く再試験した。分化マーカーについてIHC染色も行い、モデルの組織像をさらに確認し、これを表1に要約し、代表的なイメージを図5に示す。

#### 【0051】

(表1)患者情報

10

20

ID	性別	年齢	ステージ	グレード	組織病理	
9	M	47	T2N1M0 IIb	II	中分化から低分化のSCC	10
299	M	52	T1N0M0 Ia	NA	低分化SCC	
350	M	75	T1N0M0 Ia	NA	高分化扁平上皮癌	
377	F	45	T1N0M0 I	III	低分化ADC	
387	F	64	T3N2M0 IIIa	NA	低分化腺癌	
395	M	58	T1N2M0 IIIa	NA	低分化SCC	
697	M	53	NA	NA	低分化扁平上皮癌	
743	M	48	NA	NA	低分化扁平上皮癌	
858	M	55	NA	NA	低分化扁平上皮癌	
1143	M	85	NA	NA	低分化扁平上皮癌	
1155	M	77	NA	NA	中分化から低分化の扁平上皮癌	
1160	M	70	NA	NA	低分化扁平上皮癌	20
1215	M	58	NA	NA	扁平上皮癌、類基底細胞特殊型	
1225	M	53	NA	NA	低分化腺癌	
1245	F	57	NA	NA	中分化ADC	
1302	M	62	NA	NA	低分化扁平上皮癌	
1429	M	63	NA	NA	中分化から低分化のSCC	
1513	M	65	NA	NA	低分化SCC	
1656	F	38	NA	NA	中分化SCC	
1901	F	65	NA	NA	QC診断(P1、P2):大細胞未分化癌	
2503	F	78	NA	NA	QC診断(P4):低分化ADC	
2505	M	69	NA	NA	低分化腺癌	
2511	M	49	NA	NA	大細胞未分化癌	
2512	M	58	NA	NA	低分化から中分化のADC	
330	F	72	NA	II	中分化から低分化の扁平上皮癌	
357	F	60	T1N0M0 Ia	NA	中分化扁平上皮癌	
1235	F	56	NA	NA	細気管支肺胞上皮癌の部分を伴う腺扁平上皮癌	30
1868	M	NA	NA	NA	中分化から低分化のSCC	
1204	M	69	NA	NA	QC診断(P2):低分化扁平上皮癌	
38	M	45	T2N1M0 IIb	I-II	低分化扁平上皮癌	40
1219	M	70	NA	NA	低分化扁平上皮癌	
741	M	53	NA	NA	低分化扁平上皮癌	

## 【 0 0 5 2 】

試験したNSCLC-HuPrime(登録商標)コホートのサブセットは、セツキシマブに反応し、ほとんどがSCCまたはPLCであることが見いだされた

32個のNSCLC PDXモデルを、病理組織亜型による事前選択の意図を持たずに本セツキシマブ処置試験において用いた。それらは以下の4種類の亜型であった：患者および対応するモデル試料の病理組織試験に従って、SCC(22/32すなわち66%)、ADC (7/32すなわち22%)、PLC (1/32すなわち3%)およびLCC (3/32すなわち9%)(表2)。SCCの有意に高い割合はおそらく、コレクション中のSCCが多いことに起因する(上記参照)。

## 【 0 0 5 3 】

(表2) NSCLC-HuPrime(登録商標)モデルの概要

モデル	病理	EGFR 変異	KRAS 変異	EGFR 発現 (11725102 at)	MET CN (PennCNV)	セツキシマブ $\Delta T/\Delta C$
1235	PLC	欠失	WT	+++	3	-0.12
1868	SCC	T790M/L858R	WT	++	2	-0.06
1204	SCC	WT	WT	++	2	0.03
357	SCC	WT	WT	+++	2	0.04
367	SCC	WT	WT	+++	2	0.08
330	SCC	WT	WT	++	2	0.11
1219	SCC	WT	WT	++	2	0.17
741	SCC	WT	WT	+++	2	0.22
1160	SCC	WT	WT	++	2	0.22
395	SCC	WT	WT	++	2	0.23
9	SCC	WT	WT		1	0.35
1656	SCC	WT	WT	+++	2	0.37
1143	SCC	WT	WT	+	2	0.37
1302	SCC	WT	WT			0.43
350	SCC	WT	WT	+++	2	0.49
299	SCC	WT	WT	+	2	0.53
2505	ADC	WT	WT	+	2	0.57
2511	LCC	WT	WT			0.59
1901	LCC	WT	WT	++	4( 増幅 )	0.77
1215	類基底細胞型 SCC <sup>A</sup>	WT	WT		2	0.80
1245	ADC	WT	35G>A, G12D	++	2	0.82
1155	SCC	WT	WT	+	2	0.88
743	SCC	WT	WT	++	2	0.92
1225	ADC	WT	WT			0.94
2503	ADC	WT	WT	++	4( 増幅 )	0.94
858	ADC	L858R	WT	++	4( 増幅 )	0.97
377	ADC	WT	WT	++	1	1.00
387	ADC	挿入	WT	+++	3	1.00
2512	SCC	WT	Gly12Cys			1.00
1429	SCC					1.00
697	SCC	WT	WT	++	2	1.04
1513	SCC	WT	WT	+	2	1.20

## 【 0 0 5 4 】

これら32個のモデル試料について、免疫化学(IHC)分析によりEGFR陽性であることも確認した(表2および図1)が、それは、これらの試験での包含基準として使用しなかった。セツキシマブへの反応についてモデルを評価するために、このコホートを1mg/マウス用量レベルで週に1回2週間にわたって処理した。以前に記載されているように(Yang M, et al. Overcoming drug resistance with tailored treatment regimen in patient derived xenografts from naive Asian NSCLC patients resistant to EGFR inhibitors. 2012;提出済み)、腫瘍反応を腫瘍体積により測定し、% <sup>T</sup>/ <sub>c</sub>により定量化した。結果によって、診療所で見られる(Khambata-Ford S, et al. J Clin Oncol. 2010;28:918-27)のと同様に、このコホートのサブセットがセツキシマブに反応したことが明らかになった。15/32は

10

20

30

40

50

感受性がある(%<sup>T</sup>/<sub>C</sub><50%により定義される)、すなわち47%の奏効率(RR)があることが判明した(表2)。レスポンダーおよびノンレスポンダーの腫瘍成長阻害曲線の例を図2に示す。

#### 【0055】

次に、異なる病理組織亜型の奏効率(RR)を比較した。驚くべきことに、レスポンダーは全て、SCC(14/15)またはPLC(1/15)であった(100%)。SCC/PLCのRRは65%であった(15/23)。17個のノンレスポンダーのうち、7個はSCC(7/17すなわち47%)、7個はADC(7/17すなわち41%)、そして2個はLCC(12%)であった。ADCのRRは驚くほど低かった(0/7)。この限られた数の試料に基づく観察は、SCCがADCのものより有意に高いRRを有することを示唆した(両側独立T検定によるp値0.001)。セツキシマブで処理したNSCLC PDXモデルは、他者により以前に記載されている(Fichtner I, et al. Clin Cancer Res. 2008;14:6456-68およびKumbach R, et al. Eur J Cancer. 2011;47:1231-43)。しかしながら、組織像亜型間の反応の違いはこれまでに報告あるいは論評されていない。この観察は、このモデルコレクションに特有のものであるか、あるいは一般的な現象である。組織像亜型間で偏った生着率を有する未処置の完全なアジア人の患者起源のモデルであることは注目に値し、このことは観察の潜在的相違の一因となっているのかもしれない。

10

#### 【0056】

次の疑問は、この観察を裏付ける臨床データが存在するかどうかであった。セツキシマブの化学療法との併用を試験した2つの第III相臨床試験が存在している。FLEX試験では実際に、それぞれ0.8および0.94のハザード比というACのものと比べてSCCでいくらか優れた臨床的有用性(OS)が観察されたが、報告には明確には記載されていない(Pirker R, et al. Lancet. 2009;373:1525-31)。この試験では、併用処置は化学療法単独と比較されなかった。

20

#### 【0057】

1)エンドポイントの種類の違い-PFS(無進行生存) 対 RR、2)処置計画の違い-併用 対 単剤、3)集団の民族的差異：主に白色人種 対 東アジア人を含む多くの要因が、患者およびPDXモデルに対する試験間の潜在的相違の一因となりうる。発明者らの観察は、重要な医学的意味をもたらす。

#### 【0058】

SCCにおける活性化EGFR変異は、セツキシマブへの反応に対して負の効果を有さない

30

次に、レスポンダーのEGFR遺伝子の状態をそれらのセツキシマブへの反応と比較して試験した。上位4つのレスポンダー(%<sup>T</sup>/<sub>C</sub><8%)のうち(表2)、3つは、診療所で頻繁に報告される典型的な活性化EGFR変異を有する(Gazdar AF. Oncogene. 2009;28 Suppl 1:S2 4-31)。具体的には、それらは、HuPrime(登録商標)のL858R/T790M二重変異を含むLU1868、欠失変異(エクソン19 : 2236-2350)を含むLU1235であり、LU1868/1235は以前の報告に記載されている(Yang M, et al. Overcoming drug resistance with tailored treatment regimen in patient derived xenografts from naive Asian NSCLC patients resistant to EGFR inhibitors. 2012;提出済み)。これらの結果によって、活性化EGFR変異がセツキシマブへの反応に対して負の影響を有さないこと、およびこれらの変異は、EGFRの高発現と共に実際には、セツキシマブ反応の一因となる正の要因であったことがさらに確認された(Krumbach R, et al. Eur J Cancer. 2011;47:1231-43およびTsuchihashi Z, et al. N Engl J Med. 2005;353:208-9)。

40

#### 【0059】

また興味深いことに、EGFR変異を有する上記モデルはSCCであり(表1および表2)、ADCで認められるものより多かった。これは、EGFR変異がADCでは頻繁に認められるが、SCCではほとんど認められないという以前の報告と矛盾する。これは、アジア人のNSCLC患者と白色人種のNSCLC患者との間の大きな差異を示しうる。この観察を確認するために、複数の病理学者がこれらのモデル全ての組織像を盲検的かつ独立して確認した。H&Eスライドを図5に示す。実際、中国人の患者(Jia XL, et al. Lung Cancer. 2011;74:396-400)および日本人の患者(Shukuya T, et al. Cancer Sci. 2011;102:1032-7)で生じる非ADC(SCC、腺

50

扁平上皮癌および大細胞癌)におけるEGFR点変異を最近記載する報告が存在している。

#### 【 0 0 6 0 】

SCCレスポンダーにおける他の癌遺伝子変異は、LU1565がALK-EML4融合を含み、37%の<sup>T/</sup>c値、すなわち部分反応を有することを除いて、まだ特定されていない。これに対して、他のいくつかの癌遺伝子変異は、SCC-LU2512(KRAS-G12C)を含む非反応性SCCにおいてセツキシマブ反応に対して負の要因であることが判明した(表2)。非SCCモデルにおいて、それらの多くは負の要因を有することもわかった：c-Met增幅を伴うADC-LU858、ADC-LU2503およびLCC-LU1901；KRAS-G12Cを伴うADC-LU1245；Her2遺伝子の増幅を伴うADC-LU387。

#### 【 0 0 6 1 】

PDXを用いる本研究によって、アジア人の患者からのNSCLC SCCの高い割合がセツキシマブに反応することが明らかになった(表2)。

#### 【 0 0 6 2 】

##### 考察

認可されている標的療法はEGFR(エルロチニブ、ゲフィチニブ)およびALK-EML4(クリゾチニブ)に対するTKIの3つしかない。それらは、ごく一部のNSCLC患者：主にADC亜型においてEGFR-TKIではNSCLCの10%(Lynch TJ, et al. N Engl J Med. 2004;350:2129-39およびPaez JG, et al. Science. 2004;304:1497-500)、およびクリゾチニブでは3~5%(Rodrig SJ, et al. Curr Opin Investig Drugs. 2010;11:1477-90)であるため、適用は制限されている。これは、NSCLC患者向けのさらなる処置選択肢、特に市販されている薬物だがこの適応症では未認可の薬物を極めて緊急性があるものにする。そのような選択肢の候補であるセツキシマブおよびパニツムマブ(さらに未認可のマツズマブ)を含む、2つの認可されたNSCLC薬物(EGFR-TKI)と同じ標的であるEGFRに対するモノクローナル抗体がそれらである。

#### 【 0 0 6 3 】

しかしながら、大部分が西洋で行われたセツキシマブに対するこれまでの臨床試験は、有望な結果をもたらさなかった。予測バイオマーカーを特定し、よって臨床試験においてセツキシマブに感受性を有しうる患者集団を特定するためには大きな障害が残っている(Pirker R, et al. Lancet 2009;373:1525-31; Khambata-Ford S, et al. J Clin Oncol. 2010;28:918-27;およびO'Byrne KJ, et al. Lancet Oncol. 2011;12:795-805)。PDXを用いる本研究によって、アジア人の患者からのNSCLC SCCが高い割合でセツキシマブに反応し(表1)、この障害に対処することが明らかになった。本研究は、臨床試験設計、特に東アジアで行われる試験の大きな助けとなりうる。

#### 【 0 0 6 4 】

アジア人のNSCLCが白色人種のそれとは異なりうるという知見に特に注目が集まっている。これらは、以下の違いと見られている：1)TKIに対する反応性(西洋人のものより有意に高いアジア人のNSCLC(特に女性)のRR)；2)他でまたは本明細書により報告されている異なる組織像亜型におけるEGFR変異の頻度；3)本明細書に記載されているアジア人のSCCにおける有意に高いRR。患者間の個体群統計学的違いに関するこの新たな知識は、より有効な治療法を調整することを助ける。

#### 【 0 0 6 5 】

前述したものは、単に本発明の原理を示すものである。当業者であれば、本明細書に明記または明示されていないが、本発明の原理を実現しその精神および範囲に含まれる、種々の配置を工夫することができることが理解される。さらに、本明細書に記載の全ての実施例および条件付きの文言は、発明者らによる当技術分野の促進に寄与する発明の原理および概念を読者が理解するのを助けることを主に目的としており、そのように具体的に記載された実施例および条件に限定されないものとして理解されるべきである。

#### 【 0 0 6 6 】

さらに、本発明の原理、局面および態様ならびにその特定の例を記載する本明細書の全ての記載は、その構造上の等価物および機能的等価物のどちらも包含することを意図する

10

20

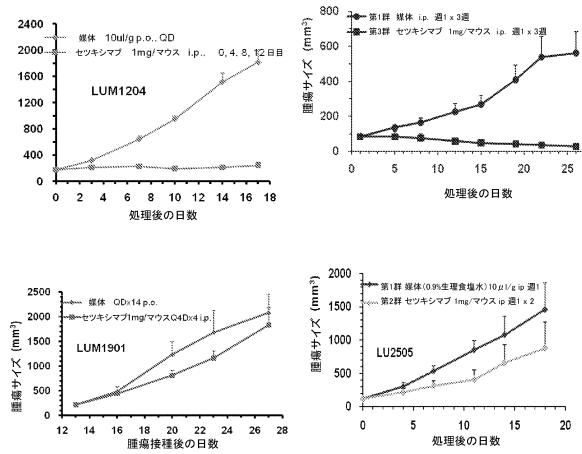
30

40

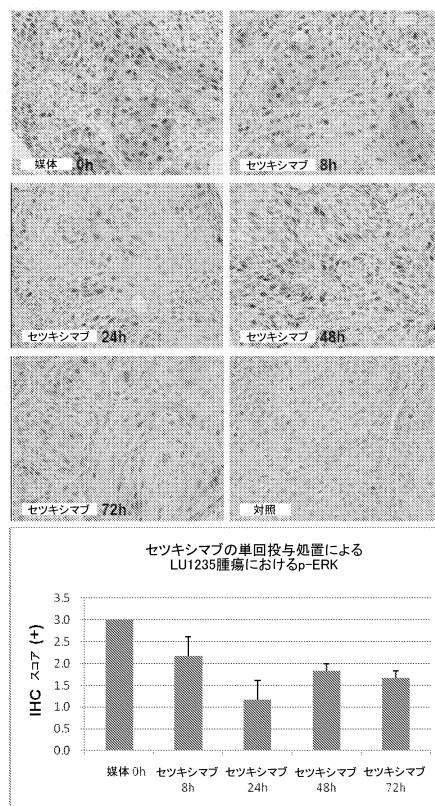
50

。加えて、そのような等価物には、現在公知の等価物および将来開発される等価物、すなわち、構造に関わらず同じ機能を実行する開発中の任意の要素を含むことも意図する。したがって、本発明の範囲は、本明細書に示したおよび記載した例示的態様に限定されることを意図しない。むしろ、本発明の範囲および精神は、添付された特許請求の範囲によって実現される。

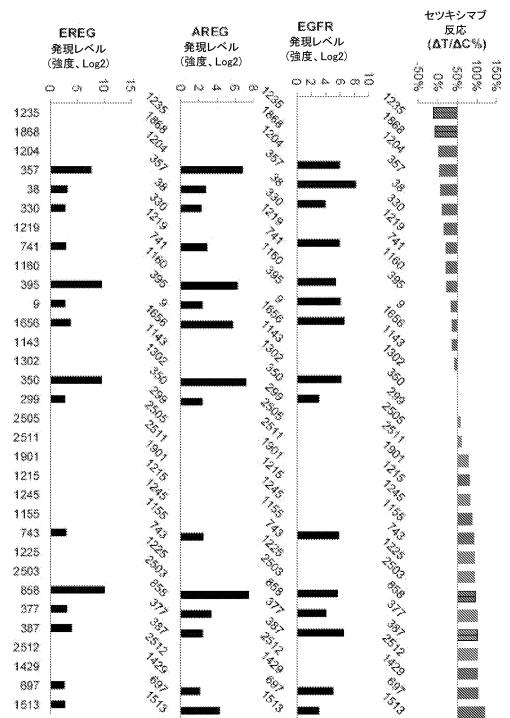
【図1】



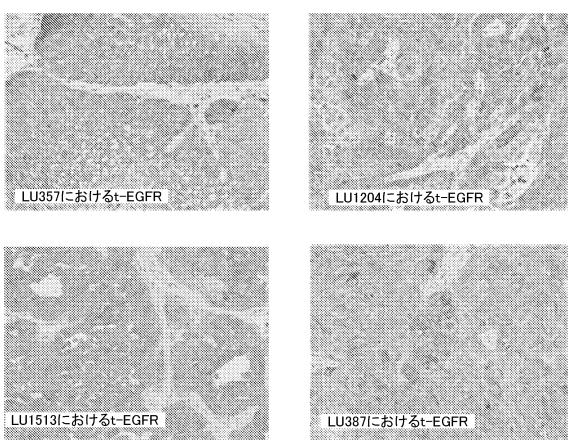
【図2】



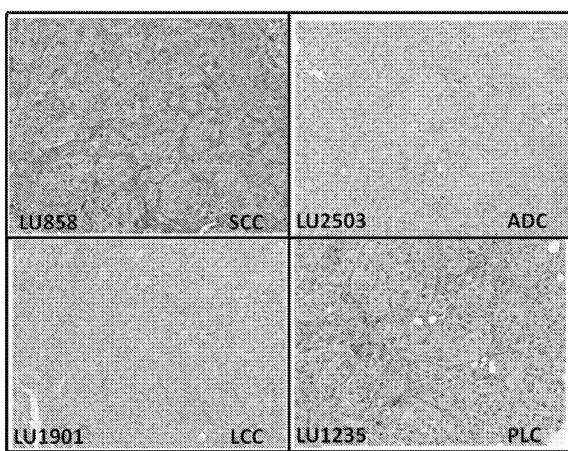
【図3】



【図4】



【図5】



【配列表】

0006324381000001.app

---

 フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/337 (2006.01)	A 6 1 K 31/337
A 6 1 K 31/282 (2006.01)	A 6 1 K 31/282
A 6 1 K 31/513 (2006.01)	A 6 1 K 31/513
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 31/4745 (2006.01)	A 6 1 K 31/4745
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/44
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889

弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 リ ヘンリー チシャン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 カールスバッド カーレ メジャー 7760

(72)発明者 ヤン メンメン

中華人民共和国 ペキン チャンピン ディストリクト フイロングアン サンク リューキシン  
グアユアン 32 1 1101

審査官 中尾 忍

(56)参考文献 LYNCH, T.J. et al., "Cetuximab and First-Line Taxane/Carboplatin Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results of the Randomized Multicenter Phase III Trial BMS099", J. Clin. Oncol., 2010年 2月20日, Vol.28, No.6, p.911-917

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K	3 9 / 3 9 5
A 6 1 K	3 1 / 2 8 2
A 6 1 K	3 1 / 3 3 7
A 6 1 K	3 1 / 4 4
A 6 1 K	3 1 / 4 7 4 5
A 6 1 K	3 1 / 4 7 5
A 6 1 K	3 1 / 5 1 3
A 6 1 K	3 1 / 5 1 7
A 6 1 K	3 1 / 5 1 9
A 6 1 K	3 1 / 7 0 4
A 6 1 K	3 1 / 7 0 4 8

A 6 1 K 3 8 / 0 0

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )