

(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2016-529484

(P2016-529484A)

(43) 公表日 平成28年9月23日(2016.9.23)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/68 (2006.01)	GO 1 N 33/68 Z N A	2 G O 4 5
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53 M	4 B O 6 3
GO 1 N 33/574 (2006.01)	GO 1 N 33/53 Y	4 C O 8 5
GO 1 N 33/536 (2006.01)	GO 1 N 33/574 A	4 C O 8 6
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)	GO 1 N 33/536 B	4 C 2 O 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 61 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2016-521841 (P2016-521841)
 (86) (22) 出願日 平成26年6月20日 (2014. 6. 20)
 (85) 翻訳文提出日 平成27年12月16日 (2015. 12. 16)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/043402
 (87) 国際公開番号 W02014/205342
 (87) 国際公開日 平成26年12月24日 (2014. 12. 24)
 (31) 優先権主張番号 61/837, 543
 (32) 優先日 平成25年6月20日 (2013. 6. 20)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 512203975
 モルフォテック, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 ペンシルベニア 193
 41, エクストン, ウェルシュ プー
 ル ロード 210
 (74) 代理人 110000855
 特許業務法人浅村特許事務所
 (72) 発明者 シュバイツァー、チャールズ
 アメリカ合衆国、ペンシルヴァニア、ドイ
 ルズタウン、ブルー リッジ ドライブ
 4520
 (72) 発明者 オシャネシー、ダニエル、ジョン
 アメリカ合衆国、ペンシルヴァニア、シュ
 ウェンクスヴィル、ガーロフ ロード 5
 15

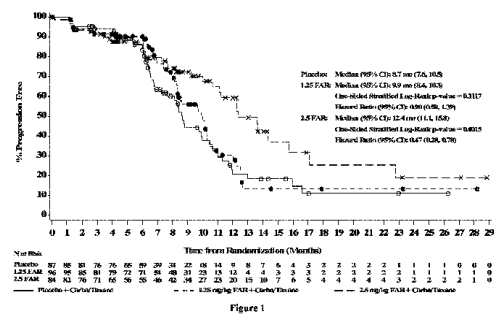
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 卵巣癌の治療方法

(57) 【要約】

本明細書において、葉酸受容体 α (FRA) 発現卵巣腫瘍を標的とする治療レジメンに反応性でありうる卵巣癌患者の亜群を特定する方法、および、抗FRA治療剤(たとえば、FRAに特異的に結合する抗原結合タンパク質(たとえば、抗体またはその抗原結合断片))を用いた、当該患者の治療方法が開示される。また、当該卵巣癌患者亜群の特定および治療のための関連キットが開示される。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

抗 F R A 治療剤を用いた治療に反応性である、葉酸受容体 α (F R A) 発現卵巢癌を有する対象を特定する方法であって、前記方法は、前記対象の癌抗原 1 2 5 (C A 1 2 5) の基準レベルを測定することを含み；ここで、C A 1 2 5 の正常上限 (U L N) の約 8 倍未満である基準 C A 1 2 5 レベルが、抗 F R A 治療剤を用いた治療から利益を受け得る対象の指標である、前記方法。

【請求項 2】

C A 1 2 5 に対する U L N の約 3 倍未満である基準 C A 1 2 5 レベルが、抗 F R A 治療剤を用いた治療から利益を受け得る対象の指標である、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

葉酸受容体 α (F R A) 発現卵巢癌を有する対象を治療する方法であって：
前記対象の癌抗原 1 2 5 (C A 1 2 5) の基準レベルを測定すること、および、
前記 C A 1 2 5 レベルが、C A 1 2 5 に対する正常上限 (U L N) の約 8 倍未満である場合に、前記対象に抗 F R A 治療剤を投与すること、
を含む、前記方法。

【請求項 4】

前記生物学的試料中の前記基準 C A 1 2 5 レベルが、C A 1 2 5 に対する U L N の約 3 倍未満である場合に、前記抗 F R A 治療剤が、前記対象に投与される、請求項 3 に記載の方法。

20

【請求項 5】

前記対象の C A 1 2 5 の基準レベルを測定する前記工程が、i n v i v o で行われる、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

前記対象の C A 1 2 5 の基準レベルを測定する前記工程が、前記対象から得られた生物学的試料で行われる、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

前記対象の C A 1 2 5 の基準レベルを測定する前記工程が、抗 C A 1 2 5 抗体と、前記生物学的試料を接触させることを含む、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

C A 1 2 5 の前記基準レベルの測定に用いられる前記生物学的試料が、全血、血清、血漿、胸水、腹水、または組織を含む、請求項 6 または 7 に記載の方法。

30

【請求項 9】

C A 1 2 5 の基準レベルを測定する前記工程が、タンパク質の発現を検出するための抗体、核酸のハイブリダイゼーション、定量 R T - P C R、ウェスタンブロット分析法、放射線免疫測定法、免疫蛍光法、免疫沈降法、平衡透析法、免疫拡散法、電気化学発光 (E C L) 免疫測定法、免疫組織化学法、蛍光活性化細胞ソーティング (F A C S)、または E L I S A アッセイを用いることを含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

前記抗 F R A 治療剤が、ファーレッズマブを含有する、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 11】

前記卵巢癌が、上皮性卵巢癌である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

前記卵巢癌が、プラチナ感受性である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 13】

前記卵巢癌が、プラチナ抵抗性である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

前記対象のアルブミンの基準レベルを測定することをさらに含み、ここで、少なくとも 3 . 2 g / d L の基準血清アルブミン濃度が、抗 F R A 治療剤を用いた治療から利益を受

50

け得る対象のさらなる指標である、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 15】

前記基準 SA 濃度は、*ex vivo* または *in vivo* で測定される、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記試料と、FRA に結合する抗体を接触させることにより、前記対象から得られた試料の葉酸受容体 α (FRA) のレベルを測定すること、および、前記対象から得られた前記試料の FRA のレベルを、対照試料の FRA のレベルと比較することをさらに含む、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の方法であって、ここで、対照試料の FRA レベルと比較した、前記対象から得られた試料の FRA レベルの増加が、前記対象が、抗 FRA 治療剤を用いた治療から利益を受け得る指標である、前記方法。

10

【請求項 17】

FRA の前記レベルを測定するための、前記対象から得た試料は、腫瘍生検、尿、血清、血漿、または腹水である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

FRA に結合する前記抗体は：

- (a) MORAb - 003 抗体と同じエピトープに結合する抗体、
- (b) CDRH1 として配列番号 1 (GFTFSGYGLS)、CDRH2 として配列番号 2 (MISSGGSYTYADSVKG)、CDRH3 として配列番号 3 (HGDDPAWFAY)、CDRL1 として配列番号 4 (SVSSSISSNNLH)、CDRL2 として配列番号 5 (GTSNLAS)、および、CDRL3 として配列番号 6 (QQWSSYPYMYT) を含有する抗体、
- (c) 548908 抗体、
- (d) 548908 抗体と同じエピトープに結合する抗体、
- (e) 6D398 抗体、
- (f) 6D398 抗体と同じエピトープに結合する抗体、
- (g) 26B3 抗体と同じエピトープに結合する抗体、
- (h) CDRH1 として配列番号 14 (GYFMN)、CDRH2 として配列番号 15 (RIFPYNGDTFYNQKFKG)、CDRH3 として配列番号 16 (GTHYFDY)、CDRL1 として配列番号 17 (RTSENIIFYSLA)、CDRL2 として配列番号 18 (NAKTLE)、および、CDRL3 として配列番号 19 (QHYYAF PWT) を含有する抗体、
- (i) 26B3 抗体、
- (j) 19D4 抗体と同じエピトープに結合する抗体、
- (k) CDRH1 として配列番号 20 (HPYMH)、CDRH2 として配列番号 21 (RIDPANGNTKYDPKFQG)、CDRH3 として配列番号 22 (EEVADYTMDY)、CDRL1 として配列番号 23 (RASESVDTYGNFIH)、CDRL2 として配列番号 24 (LASNLES)、および CDRL3 として配列番号 25 (QQNNGDPWT) を含有する抗体、
- (l) 19D4 抗体、
- (m) 9F3 抗体と同じエピトープに結合する抗体、
- (n) CDRH1 として配列番号 26 (SGYYWN)、CDRH2 として配列番号 27 (YIKSDGSNNYNPSLKN)、CDRH3 として配列番号 28 (EWKAMDY)、CDRL1 として配列番号 29 (RASSTVSYSYLH)、CDRL2 として配列番号 30 (GTSNLAS)、および CDRL3 として配列番号 31 (QQYSGYPLT) を含有する抗体、
- (o) 9F3 抗体、
- (p) 24F12 抗体と同じエピトープに結合する抗体、
- (q) CDRH1 として配列番号 32 (SYAMS)、CDRH2 として配列番号 33 (EIGSGGSYTYYPDTV TG)、CDRH3 として配列番号 34 (ETT AGY

20

30

40

50

F D Y)、C D R L 1として配列番号35 (S A S Q G I N N F L N)、C D R L 2として配列番号36 (Y T S S L H S)、およびC D R L 3として配列番号37 (Q H F S K L P W T)を含有する抗体、

(r) 2 4 F 1 2 抗体、

(s) L K 2 6 H u V K (配列番号38)、L K 2 6 H u V K Y (配列番号39)、L K 2 6 H u V K P W (配列番号40)、および、L K 2 6 H u V K P W , Y (配列番号41)からなる群から選択される可変軽鎖領域を含有する抗体、

(t) L K 2 6 H u V H (配列番号42)、L K 2 6 H u V H F A I S , N (配列番号43)、L K 2 6 H u V H S L F (配列番号44)、L K 2 6 H u V H 1 , 1 (配列番号45)、および、L K 2 6 K O L H u V H (配列番号46)からなる群から選択される可変重鎖領域を含有する抗体、

(u) 重鎖可変領域 L K 2 6 K O L H u V H (配列番号46) および、軽鎖可変領域 L K 2 6 H u V K P W , Y (配列番号41)を含有する抗体、

(v) 重鎖可変領域 L K 2 6 H u V H S L F (配列番号44) および、軽鎖可変領域 L K 2 6 H u V K P W , Y (配列番号41)を含有する抗体、

(w) 重鎖可変領域 L K 2 6 K O L H u V H (配列番号46) および、軽鎖可変領域 L K 2 6 H u V K P W , Y (配列番号41)を含有する抗体、ならびに、

(x) 重鎖可変領域 L K 2 6 H u V H F A I S , N (配列番号43) および、軽鎖可変領域 L K 2 6 H u V K P W , Y (配列番号41)を含有する抗体、

である、請求項16または17のいずれかに記載の方法。

【請求項19】

F R Aに結合する前記抗体は、標識されている、請求項16、17または18のいずれか1項に記載の方法。

【請求項20】

F R Aに結合する前記抗体は、放射性標識、ビオチン標識、発色標識、蛍光標識、E C L 標識、または酵素標識で標識されている、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

F R Aの前記標識は、サンドイッチアッセイ法、ウェスタンブロット法、放射線免疫測定法、免疫蛍光法、免疫沈降法、平衡透析法、免疫拡散法、液相測定法、電気化学発光免疫測定法 (E C L I A)、またはE L I S Aアッセイを用いることにより測定される、請求項16～20のいずれか1項に記載の方法。

【請求項22】

前記対照試料が、健常な対照の標準化対照レベルのF R aを含有する、請求項16～20のいずれか1項に記載の方法。

【請求項23】

前記抗F R A治療剤が、ファーレッズマブであり、ここで、ファーレッズマブは、少なくとも約57.6 μg/mlの最小血清ファーレッズマブ濃度に到達するように投与される、請求項3に記載の方法。

【請求項24】

前記抗F R A治療剤が、ファーレッズマブであり、ここで、ファーレッズマブは、少なくとも約88.8 μg/mlの最小血清ファーレッズマブ濃度に到達するように投与される、請求項3に記載の方法。

【請求項25】

前記抗F R A治療剤が、ファーレッズマブであり、ここで、前記対象の血清ファーレッズマブ濃度が測定され、および、ここで、少なくとも約57.6 μg/mlの最小血清ファーレッズマブ濃度が、前記対象に対する、正の治療反応の指標である、請求項3に記載の方法。

【請求項26】

前記抗F R A治療剤が、ファーレッズマブであり、ここで、前記対象の血清ファーレッズマブ濃度が測定され、および、ここで、少なくとも約88.8 μg/mlの最小血清フ

10

20

30

40

50

ァーレッズマブ濃度が、前記対象に対する、正の治療反応の指標である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 27】

前記抗 F R A 治療剤が、ファレッズマブであり、ここで、前記ファレッズマブの平均曲線下面積薬物動態曝露レベルが測定され、および、ここで、少なくとも約 15 . 22 mg . h / L のファレッズマブの平均曲線下面積薬物動態曝露レベルが、前記対象に対する正の治療反応の指標である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 28】

前記抗 F R A 治療剤が、ファレッズマブであり、ここで、前記ファレッズマブの平均曲線下面積薬物動態曝露レベルが測定され、および、ここで、少なくとも約 22 . 2 mg . h / L のファレッズマブの平均曲線下面積薬物動態曝露レベルが、前記対象に対する正の治療反応の指標である、請求項 3 に記載の方法。

10

【請求項 29】

前記投与工程が、前記抗 F R A 治療剤の静脈内注射を含有する、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 30】

前記投与工程が、前記抗 F R A 治療剤の腹腔内投与を含有する、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 31】

前記投与工程が、前記対象に前記抗 F R A 治療剤を週に 1 度投与することを含む、請求項 3 に記載の方法。

20

【請求項 32】

前記抗 F R A 治療剤が、約 2 . 5 mg / kg ~ 約 10 mg / kg の用量で投与される、請求項 3 または 31 に記載の方法。

【請求項 33】

前記抗 F R A 治療剤が、約 5 . 0 mg / kg ~ 約 7 . 5 mg / kg の用量で投与される、請求項 3 または 31 に記載の方法。

【請求項 34】

前記投与工程が、約 7 . 5 mg / kg ~ 約 12 . 5 mg / kg の前記抗 F R A 治療剤の負荷用量を、前記対象に投与することを含む、請求項 3 または 31 に記載の方法。

30

【請求項 35】

前記投与工程が、約 7 . 5 mg / kg ~ 約 12 . 5 mg / kg の前記抗 F R A 治療剤の第二の負荷用量を、前記対象に投与することをさらに含む、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 36】

前記負荷用量が、約 10 mg / kg である、請求項 34 または 35 に記載の方法。

【請求項 37】

前記対象にプラチナ含有化合物を投与することをさらに含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 38】

前記対象にタキサンを投与することをさらに含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 39】

前記対象にタキサンを投与することをさらに含む、請求項 37 に記載の方法。

40

【請求項 40】

前記プラチナ含有化合物が、シスプラチンまたはカルボプラチンを含有する、請求項 37 または 39 に記載の方法。

【請求項 41】

前記タキサンが、パクリタキセル、ドセタキセル、n a b - パクリタキセル、カバジタキセル、D J - 927、パクリタキセルポリグルメックス、X R P 9881、E n d o T A G + パクリタキセル、ポリメリック - ミセルパクリタキセル、D H A - パクリタキセル、および、B M S - 184476 を含有する、請求項 38 または 39 に記載の方法。

【請求項 42】

50

前記プラチナ含有化合物が、3週毎に1度、投与される、請求項37または39に記載の方法。

【請求項43】

前記タキサンが、3週毎に1度、投与される、請求項38または39に記載の方法。

【請求項44】

前記タキサンが、前記プラチナ含有化合物の前、後、または、同時に投与される、請求項39に記載の方法。

【請求項45】

前記対象が、前記卵巣癌の治療のために、前記CA125の基準レベルを測定する前記工程の前に、卵巣癌の治療のための卵巣癌の外科的切除、プラチナベース一次療法、タキサンベース一次療法、および/または、プラチナおよびタキサンベースの一次療法を受けた、請求項1～44のいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項46】

前記対象が、前記CA125基準レベルを測定する前記工程の前に、前記卵巣癌の症状の進行、血清学的進行、および/または、放射線学的進行を示す、請求項45に記載の方法。

【請求項47】

前記CA125の基準レベルを測定する前記工程が、1つの時点で、前記対象のCA125レベルを測定することを含む、請求項1～46のいずれか1項に記載の方法。

【請求項48】

前記CA125の基準レベルを測定する前記工程が、少なくとも2つの時点で、前記対象のCA125レベルを測定することを含む、請求項1～46のいずれか1項に記載の方法。

20

【請求項49】

前記対象が、プラチナベースの一次療法を受けた、請求項1～48のいずれか1項に記載の方法。

【請求項50】

抗CA125抗体、使用されていないときには当該抗体を含有するための器、および、前記対象から得られた生物学的試料中のCA125の基準レベルを測定するための、前記抗CA125抗体の使用に関する説明書、を含有する、抗葉酸受容体α(FRA)治療剤を用いた治療に対し反応性である卵巣癌を有する対象を特定するためのキット。

30

【請求項51】

前記説明書が、CA125に対する正常上限の約8倍未満である基準CA125レベルが、抗FRA治療剤を用いた治療から利益を受け得る対象の指標であることを記述する、請求項50に記載のキット。

【請求項52】

前記説明書が、CA125に対する正常上限の3倍未満である基準CA125レベルが、抗FRA治療剤を用いた治療から利益を受け得る対象の指標であることを記述する、請求項50に記載のキット。

【請求項53】

前記抗FRA治療剤が、ファーレッズマブを含有する、請求項50～52のいずれか1項に記載のキット。

40

【請求項54】

抗葉酸受容体α(FRA)抗体、使用されていないときには前記抗FRA抗体を含有するための器、および、前記対象から得られた生物学的試料中のFRAのレベルを測定するための前記抗FRA抗体の使用に関する説明書、をさらに含有する、請求項50～53のいずれか1項に記載のキット。

【請求項55】

抗血清アルブミン(SA)抗体、使用されていないときには前記抗SA抗体を含有するための器、および、前記対象から得られた生物学的試料中のSAのレベルを測定するため

50

の前記抗 S A 抗体の使用に関する説明書、をさらに含有する、請求項 50 ~ 54 のいずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 56】

抗葉酸受容体 α (F R A) 治療剤、使用されていないときには前記抗 F R A 治療剤を含有するための器、および、前記抗 F R A 治療剤の使用に関する説明書、を含有する、抗葉酸受容体 α (F R A) 治療剤を用いた治療に反応性でありうる卵巢癌を有する対象を治療するためのキットであって、ここで、前記説明書が、C A 1 2 5 に対する正常上限の約 8 倍未満である基準 C A 1 2 5 レベルが、前記抗 F R A 治療剤を用いた治療から利益を受け得る対象の指標であることを記述する、前記キット。

10

【請求項 57】

抗葉酸受容体 α (F R A) 治療剤、使用されていないときには前記抗 F R A 治療剤を含有するための器、および、前記抗 F R A 治療剤の使用に関する説明書、を含有する、抗葉酸受容体 α (F R A) 治療剤を用いた治療に反応性でありうる卵巢癌を有する対象を治療するためのキットであって、ここで、前記説明書が、C A 1 2 5 に対する正常上限の約 3 倍未満である基準 C A 1 2 5 レベルが、前記抗 F R A 治療剤を用いた治療から利益を受け得る対象の指標であることを記述する、前記キット。

【請求項 58】

抗 C A 1 2 5 抗体、使用されていないときには前記抗体を含有するための器、および、前記対象の C A 1 2 5 の基準レベルを測定するための前記抗 C A 1 2 5 抗体の使用に関する説明書、をさらに含有する、請求項 56 または 57 に記載のキット。

20

【請求項 59】

前記抗 F R A 治療剤が、ファーレッズマブを含有する、請求項 56 ~ 58 のいずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 60】

抗葉酸受容体 α (F R A) 抗体、使用されていないときには前記抗 F R A 抗体を含有するための器、および、前記対象から得られた生物学的試料中の F R A のレベルを測定するための前記抗 F R A 抗体の使用に関する説明書、をさらに含有する、請求項 56 ~ 59 のいずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 61】

抗血清アルブミン (S A) 抗体、使用されていないときには前記抗 S A 抗体を含有するための器、および、前記対象から得られた生物学的試料中の S A のレベルを測定するための前記抗 S A 抗体の使用に関する説明書、をさらに含有する、請求項 56 ~ 60 のいずれか 1 項に記載のキット。

30

【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、2013 年 6 月 20 日に出願された米国仮特許出願 61 / 837 , 543 の優先権を主張するものであり、参照により本明細書に援用される。

40

【0002】

本明細書に開示される発明の主題は、葉酸受容体 α (F R A) 発現卵巢腫瘍を標的とする治療レジメンに反応性である卵巢癌患者の亜群を同定する方法および治療する方法、ならびに、抗 F R A 治療剤を用いた当該患者の治療方法に関するものである。

【背景技術】

【0003】

National Cancer Instituteによると、2013 年、米国において新たに 22 , 240 人の卵巢癌患者が診断されると推測されている。さらに、2013 年に米国において、卵巢癌により 14 , 030 人が死亡すると推測されている。卵巢癌は、「サイレントキラー」と見なされており、75 % の症例が診断される末期まで、特有の症状が現れず、5 年生

50

存率は30%未満であり、再発率は70%と予測されている。[O'Shannessy et al., Journal of Ovarian Research 2013, 6:29]。

【0004】

葉酸受容体 α (FRA) は、上皮性悪性腫瘍の一部 (卵巣癌、腎癌、肺癌および乳癌が挙げられる) において過剰発現されているグリコシルホスファチジル - イノシトール結合タンパク質である [Elnakat and Ratnam, Front Biosci. 2006;11:506-19]。FRA は、卵巣癌の標的化生物学的治療法の良い候補である [Reddy, et al., Curr Pharm Biotechnol. 2005;6:131-50]。腎臓、ならびに肺および乳上皮細胞の正常発現レベルよりも、非粘液性上皮性卵巣腫瘍の多くにおいて、10 ~ 100 倍高いレベルで発現されていることが報告されている [Parker, et al., Anal Biochem. 2005;338:284-93]。さらに、FRA は、このタンパク質に対して測定可能なレベルで免疫反応を示す卵巣癌、または乳癌に罹患した女性の70%が有する腫瘍抗原である [Knutson, et al., J Clin Oncol. 2006;24:4254-61]。

10

【0005】

一部の卵巣癌における、高レベルのFRA発現および腫瘍特異性により、卵巣癌患者において、FRAを標的とした戦略が熱狂的に検証されている。たとえば、ヒト化された、FRAに対する高アフィニティモノクローナル抗体であるMORA b - 003 (USAN: ファーレッツマブ) は、細胞介在性細胞傷害活性、補体依存性殺傷能力、および、葉酸制限条件下で、非免疫介在性のFRA依存性増殖阻害を示し、現在、卵巣癌患者治療のための臨床試験が行われている [Ebel, et al. Cancer Immun. 2007;7:6]。

20

【0006】

葉酸受容体 α (FRA) 発現卵巣腫瘍を標的とする治療レジメンに反応性である卵巣癌患者を特定するための方法が早急に必要とされている。本発明方法およびキットは、そのニーズを満たすものである。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

本明細書において、抗FRA治療剤に反応性の、葉酸受容体 α (FRA) 発現卵巣癌を有する対象を特定する方法、および、葉酸受容体 α (FRA) 発現卵巣癌を有する対象を治療する方法が開示される。本方法の一部の実施態様において、卵巣癌は、上皮性卵巣癌である。一部の実施態様において、卵巣癌は、プラチナ感受性またはプラチナ抵抗性のいずれかである。一部の実施態様において、対象は、プラチナベースの一次治療を受けている。

30

【0008】

抗FRA治療剤を用いた治療に反応性である葉酸受容体 α (FRA) 発現卵巣癌を有する対象を特定する方法の一部の実施態様において、当該方法は、対象における抗原CA125 (CA125) の基準レベルを測定することを含む。CA125に対する正常上限 (ULN) の約8倍未満、好ましくは、CA125に対するULNの約7倍未満、より好ましくは、CA125に対するULNの約6倍未満、より好ましくは、CA125に対するULNの約5倍未満、より好ましくは、CA125に対するULNの約4倍未満、より好ましくは、CA125に対するULNの約3倍未満、より好ましくは、CA125に対するULNの約2倍未満、および、一部の実施態様においては、CA125に対する、およそULN未満の基準CA125が、抗FRA治療剤を用いた治療により利益を受け得る対象の指標である。約164単位/ml未満、好ましくは約150単位/ml未満、より好ましくは約140単位/ml未満、より好ましくは約130単位/ml未満、より好ましくは約120単位/ml未満、より好ましくは約110単位/ml未満、より好ましくは約100単位/ml未満、さらに好ましくは約90単位/ml未満、より好ましくは約80単位/ml未満、より好ましくは約70単位/ml未満、より好ましくは約63単位/ml未満、一部の実施態様においては、約42単位/ml未満、一部の実施態様においては、約35単位/ml未満、および、一部の実施態様においては、約21単位/ml未満であ

40

50

る基準 C A 1 2 5 レベルが、抗 F R A 治療剤を用いた治療から利益を受け得る対象の指標である。

【 0 0 0 9 】

葉酸受容体 α (F R A) 発現卵巣癌を有する対象を治療する本発明方法の一部の実施態様において、対象の癌抗原 1 2 5 (C A 1 2 5) 発現の基準レベルが測定され、および、C A 1 2 5 レベルが、C A 1 2 5 に対する正常な上限 (U L N) の約 8 倍未満である場合、好ましくは、C A 1 2 5 に対する U L N の約 7 倍未満である場合、より好ましくは、C A 1 2 5 に対する U L N の約 6 倍未満である場合、より好ましくは、C A 1 2 5 に対する U L N の約 5 倍未満である場合、より好ましくは、C A 1 2 5 に対する U L N の約 4 倍未満である場合、より好ましくは、C A 1 2 5 に対する U L N の約 3 倍未満である場合、より好ましくは、C A 1 2 5 に対する U L N の約 2 倍未満である場合、および、一部の実施態様においては、C A 1 2 5 に対するおよそ U L N 未満である場合に、抗 F R A 治療剤の治療有効量が、当該対象に投与される。葉酸受容体 α (F R A) 発現卵巣癌を有する対象を治療する本発明方法の一部の実施態様において、対象の癌抗原 1 2 5 (C A) 発現の基準レベルが測定され、および、C A 1 2 5 レベルが、約 1 6 4 単位 / m l 未満、好ましくは約 1 5 0 単位 / m l 未満、より好ましくは約 1 4 0 単位 / m l 未満、より好ましくは約 1 3 0 単位 / m l 未満、より好ましくは約 1 2 0 単位 / m l 未満、より好ましくは約 1 1 0 単位 / m l 未満、より好ましくは約 1 0 0 単位 / m l 未満、さらに好ましくは約 9 0 単位 / m l 未満、より好ましくは約 8 0 単位 / m l 未満、より好ましくは約 7 0 単位 / m l 未満、より好ましくは約 6 3 単位 / m l 未満、一部の実施態様においては、約 4 2 単位 / m l 未満、一部の実施態様においては、約 3 5 単位 / m l 未満、および、一部の実施態様においては、約 2 1 単位 / m l 未満である場合に、抗 F R A 治療剤の治療有効量が、対象に投与される。

10

20

【 0 0 1 0 】

本発明方法によると、基準 C A 1 2 5 レベルは、(たとえば、対象から得られた生物学的試料中において)、*ex vivo* または *in vivo* で測定されても良い。

【 0 0 1 1 】

本発明方法の一部の実施態様において、抗 F R A 治療剤は、F R A に特異的に結合する抗原結合タンパク質であり、たとえば、F R A に特異的に結合する抗体または当該抗体の抗原結合断片が挙げられる。好ましい実施態様において、抗 F R A 治療剤は、ファールーズマブである。

30

【 0 0 1 2 】

抗 F R A 治療剤を用いた治療に対し応答性である、葉酸受容体 α (F R A) 発現卵巣癌を有する対象を特定する方法、および、本明細書に開示される葉酸受容体 α (F R A) 発現卵巣癌を有する対象を治療する方法の一部実施態様において、当該方法はさらに、対象の F R A 濃度を測定し、対照試料中の F R A レベルと、当該対象の F R A レベルを比較することを含み、ここで、対照試料中の F R A レベルと比較した場合の、当該対象由来の試料中の F R A のレベルの増加は、抗 F R A 治療剤を用いた治療から当該対象は利益を受け得ることの指標となる。F R A のレベルは、1 回の時点での対象における F R A レベルのいずれか測定値であってもよく、または、少なくとも 2 回の時点での対象における F R A レベルの測定値を含んでも良い。対象における F R A の基準レベルの測定は、診断時、外科的切除時、一次治療の開始時、一次治療の完了時、癌の症状の進行時、癌の血清学的な進行時、および / もしくは、癌の放射線学的な進行時、二次治療の開始時、ならびに / または、二次治療の完了時に行われても良い。

40

【 0 0 1 3 】

抗 F R A 治療剤を用いた治療に反応性である、葉酸受容体 α (F R A) 発現卵巣癌を有する対象を特定する方法、および、本明細書に開示される葉酸受容体 α (F R A) 発現卵巣癌を有する対象を治療する方法の一部実施態様において、当該方法はさらに、対象の基準血清アルブミン濃度を測定することを含む。基準血清アルブミン (S A) 濃度が少なくとも 3 . 2 g / d L である場合、抗 F R A 治療剤を用いた治療から利益を受け得る対象の

50

さらなる指標となる。S Aの基準レベルは、1回の時点での対象におけるS Aレベルのいずれか測定値であってもよく、または、少なくとも2回の時点での対象におけるS Aレベルの測定値を含んでも良い。対象におけるS Aの基準レベルの測定は、診断時、外科的切除時、一次治療の開始時、一次治療の完了時、癌の症状の進行時、癌の血清学的な進行時、および/もしくは、癌の放射線学的な進行時、二次治療の開始時、ならびに/または、二次治療の完了時に行われても良い。

【0014】

本明細書に開示される治療方法の一部実施態様において、対象の血清抗F R A治療剤の濃度が測定される。少なくとも約57.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、より好ましくは、少なくとも約88.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の最小血清濃度が、抗F R A治療剤に対する正の治療反応の指標である。

10

【0015】

本治療方法の一部実施態様において、抗F R A治療剤は、最小血清濃度に到達するように対象に投与される。好ましい実施態様において、到達される最小血清濃度は、対象への当該抗F R A治療剤の当初用量の投与の約3週以内、好ましくは約2週以内、およびより好ましくは約1週以内、少なくとも約57.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、より好ましくは、少なくとも約88.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ である。好ましい実施態様において、対象において当該最小血清濃度が到達されると、当該抗F R A治療剤を用いた治療の残余の間、対象の抗F R A治療剤の血清レベルは、CminまたはC troughを超えて維持される。

【0016】

本明細書に開示される治療方法の一部の実施態様において、抗F R A治療剤の平均曲線下面積(AUC)薬物動態学的(PK)曝露レベルが測定される。たとえば、抗F R A治療剤がファールツズマブである場合、ファールツズマブの平均AUC PK曝露レベルが測定される。抗F R A治療剤の平均AUC PK曝露レベルが約15.22 $\text{mg} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 以上、または、好ましくは、少なくとも約22.2 $\text{mg} \cdot \text{h}/\text{L}$ である場合、当該抗F R A治療剤に対する正の治療応答の指標となる。

20

【0017】

本明細書に開示される治療方法の一部の実施態様において、抗F R A治療剤に加え、対象に対し、治療有効量のプラチナ含有化合物および/またはタキサンを投与することがさらに含まれる。プラチナ含有化合物の例は、シスプラチンまたはカルボプラチンである。本治療方法における使用のためのタキサンの例としては、限定されないが、パクリタキセル、ドセタキセル、ならびに、その半合成型、合成型、および/または、改変型、およびその製剤が挙げられ、限定されないが、nab-パクリタキセル(Abraxane(登録商標))、カバジタキセル(Jevtana(登録商標))、DJ-927(Tesetaxel(登録商標))、パクリタキセルポリグリメックス(Opaxio(登録商標))、XRP9881(Larotaxel(登録商標))、EndoTAG+パクリタキセル(EndoTAG(登録商標)-1)、ポリメリック-ミセルパクリタキセル(Genexol-PM(登録商標))、DHA-パクリタキセル(Taxoprexin(登録商標))、および、BMS-184476が挙げられる。

30

【0018】

本明細書に開示される方法の一部の実施態様において、対象は、CA125の基準レベルを測定する前に、卵巣癌の治療のために、卵巣癌の外科的切除、プラチナベースの一次治療、タキサンベースの一次治療、ならびに/または、プラチナおよびタキサンベースの一次治療を受けていても良い。対象が、CA125の基準レベルを測定する前に、卵巣癌の治療のために、卵巣癌の外科的切除、プラチナベースの一次治療、タキサンベースの一次治療、ならびに/または、プラチナおよびタキサンベースの一次治療を受けている、本明細書に開示される方法の一部の実施態様において、対象は、CA125の基準レベルを測定する工程の前に、卵巣癌の症状の進行、血清学的進行、および/または、放射線学的進行を呈していても良い。

40

【0019】

本明細書においてさらに、抗葉酸受容体 α (FRA)治療剤を用いた治療に反応性であ

50

る卵巣癌を有する対象を特定するためのキットが開示される。一部の実施態様において、当該キットは、抗C A 1 2 5抗体、使用されていないときには当該抗体を含有するための器、および、対象のC A 1 2 5レベルを測定するための、当該抗C A 1 2 5抗体の使用に関する説明書を含有する。当該説明書は、基準C A 1 2 5レベルが、C A 1 2 5に対する正常な上限（U L N）の約8倍未満である場合、好ましくは、C A 1 2 5に対するU L Nの約7倍未満である場合、より好ましくは、C A 1 2 5に対するU L Nの約6倍未満である場合、より好ましくは、C A 1 2 5に対するU L Nの約5倍未満である場合、より好ましくは、C A 1 2 5に対するU L Nの約4倍未満である場合、より好ましくは、C A 1 2 5に対するU L Nの約3倍未満である場合、より好ましくは、C A 1 2 5に対するU L Nの約2倍未満である場合、および、一部の実施態様においては、C A 1 2 5に対するおよそU L N未満である場合に、抗F R A治療剤を用いた治療から利益を受け得る対象の指標となることを記述していても良い。あるいは、当該説明書は、基準C A 1 2 5レベルが約1 6 4単位 / m l 未満、好ましくは約1 5 0単位 / m l 未満、より好ましくは約1 4 0単位 / m l 未満、より好ましくは約1 3 0単位 / m l 未満、より好ましくは約1 2 0単位 / m l 未満、より好ましくは約1 1 0単位 / m l 未満、より好ましくは約1 0 0単位 / m l 未満、さらに好ましくは約9 0単位 / m l 未満、より好ましくは約8 0単位 / m l 未満、より好ましくは約7 0単位 / m l 未満、より好ましくは約6 3単位 / m l 未満、一部の実施態様においては、約4 2単位 / m l 未満、一部の実施態様においては、約3 5単位 / m l 未満、および、一部の実施態様においては、約2 1単位 / m l 未満である場合、抗F R A治療剤を用いた治療から利益を受け得る対象の指標となることを記述していても良い。一部の実施態様において、当該キットは、抗F R A抗体、使用されていないときには当該抗F R A抗体を含有するための器、および、対象のF R Aレベルを測定するための、当該抗F R A抗体の使用に関する説明書をもまた含有する。一部の実施態様において、当該キットは、抗血清アルブミン（S A）抗体、使用されていないときには当該抗S A抗体を含有するための器、および、対象のS Aレベルを測定するための、当該抗S A抗体の使用に関する説明書を含有しても良い。

【0 0 2 0】

また、本明細書において、抗F R A治療剤、使用されていないときには当該抗F R A治療剤を含有するための器、および、抗F R A治療剤の使用に関する説明書を含有する、抗F R A治療剤を用いた治療に反応性である卵巣癌を有する対象を治療するためのキットが開示される。当該説明書は、基準C A 1 2 5レベルが、C A 1 2 5に対する正常な上限（U L N）の約8倍未満である場合、好ましくは、C A 1 2 5に対するU L Nの約7倍未満である場合、より好ましくは、C A 1 2 5に対するU L Nの約6倍未満である場合、より好ましくは、C A 1 2 5に対するU L Nの約5倍未満である場合、より好ましくは、C A 1 2 5に対するU L Nの約4倍未満である場合、より好ましくは、C A 1 2 5に対するU L Nの約3倍未満である場合、より好ましくは、C A 1 2 5に対するU L Nの約2倍未満である場合、および、一部の実施態様においては、C A 1 2 5に対するおよそU L N未満である場合に、抗F R A治療剤を用いた治療から利益を受け得る対象の指標となることを記述していても良い。あるいは、当該説明書は、基準C A 1 2 5レベルが約1 6 4単位 / m l 未満、好ましくは約1 5 0単位 / m l 未満、より好ましくは約1 4 0単位 / m l 未満、より好ましくは約1 3 0単位 / m l 未満、より好ましくは約1 2 0単位 / m l 未満、より好ましくは約1 1 0単位 / m l 未満、より好ましくは約1 0 0単位 / m l 未満、さらに好ましくは約9 0単位 / m l 未満、より好ましくは約8 0単位 / m l 未満、より好ましくは約7 0単位 / m l 未満、より好ましくは約6 3単位 / m l 未満、一部の実施態様においては、約4 2単位 / m l 未満、一部の実施態様においては、約3 5単位 / m l 未満、および、一部の実施態様においては、約2 1単位 / m l 未満である場合、抗F R A治療剤を用いた治療から利益を受け得る対象の指標となることを記述していても良い。ファーレツズマブは、当該キットの内容物として好ましい抗F R A治療剤である。一部の実施態様において、抗F R A治療剤を用いた治療に対し反応性である卵巣癌を有する対象を治療するためのキットはまた、抗C A 1 2 5抗体、使用されていないときには当該抗C A 1 2 5抗体

10

20

30

40

50

を含有するための器、および、対象の C A 1 2 5 レベルを測定するための、当該抗 C A 1 2 5 抗体の使用に関する説明書をもまた含有する。

【 0 0 2 1 】

要約された本主題のさらなる態様を、詳細な明細書および開示される実施例および関連する図面において、より詳しく開示する。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 2 】

【図 1】 U L N の 3 倍 ($3 \times U L N = 63 U / m l$) 以下の基準 C A 1 2 5 血清濃度を有する患者の無憎悪期間中央値 (P F S) に対する C A 1 2 5 の効果を示す。一次解析の一部として、バイオマーカー 1 2 5 に基づきファールツズマブの有効性を評価し、 C A 1 2 5 の正常上限の 3 倍の規定閾値を超える、または下回る患者の亜群における有効性を特定した。 1 . 2 5 m g / k g の F A R + カルボプラチン / タキサン ; 2 . 5 m g / k g F A R + カルボプラチン / タキサン ; および、プラセボ + カルボプラチン / タキサンで処置された、 U L N の 3 倍以下の C A 1 2 5 値を示す患者のカプランマイヤー曲線を、一次治療企図解析群 (I T T) に対してプロットした。このバイオマーカー亜群において、高用量のファールツズマブ (2 . 5 m g / k g) を投与された患者は、プラセボと比較し、メジアン P F S において統計的に有意な差を有していた (プラセボの 8 . 8 か月に対し、 13 . 6 か月) ($H R = 0 . 49$; $p = 0 . 0014$) 。実線 / 白丸は、プラセボ + カルボプラチン / タキサンを投与された群に対する結果を表す。点線、黒丸は、 1 . 2 5 m g / k g の F A R + カルボプラチン / タキサンを投与された処置群に対する結果を表す。点線、 X は、 2 . 5 m g / k g F A R + カルボプラチン / タキサンを投与された処置群に対する結果を表す。

【図 2】 U L N の 3 倍を超える基準 C A 1 2 5 血清濃度 ($63 U / m l$) を有する患者の無憎悪期間中央値 (P F S) に対する C A 1 2 5 の効果を示す。 1 . 2 5 m g / k g の F A R + カルボプラチン / タキサン (低用量のファールツズマブ) ; 2 . 5 m g / k g F A R + カルボプラチン / タキサン (高用量のファールツズマブ) ; および、プラセボ + カルボプラチン / タキサンで処置された、 U L N の 3 倍を超える C A 1 2 5 値を示す患者のカプランマイヤー曲線を、一次治療企図解析群 (I T T) に対してプロットした。メジアン P F S は、プラセボにおいては 9 か月、低用量および高用量の両ファールツズマブにおいては 8 . 8 か月であった。それゆえ、ファールツズマブは、高レベルの C A 1 2 5 を有する患者亜群に基づいた P F S に対しては、正の効果を示しているとみなされなかった。

【図 3】 $3 \times U L N$ の基準 C A 1 2 5 レベルによる、プラセボ患者における P F S と比較したカプランマイヤー曲線を示す。総計で 357 人のプラセボ患者のうち 93 人が、 C A 1 2 5 < $3 \times U L N$ であり、 $> 3 \times U L N$ の患者 (9 . 0 か月) と比較し、メジアン P F S は 8 . 8 か月であった。メジアン P F S は類似しており、 2 群間に統計的有意差は無かった ($H R = .88$; $p = .48$) 。ゆえに、標準的な化学療法と組み合わせてプラセボを投与された患者における基準 C A 1 2 5 は、メジアン P F S において統計的有意差、または、臨床上的差はいずれも無く、 C A 1 2 5 は、この患者群において、いずれの予後または予測効果も示さなかった。

【図 4】 C A 1 2 5 による、ファールツズマブの細胞毒性の用量依存性阻害を示す。抗体 (ファールツズマブまたは陰性対照 I g G) 、エフェクター細胞、および C A 1 2 5 の漸増濃度物を、ヒト F R A 発現チャイニーズハムスター卵巣 (C H O h F R A) 標的細胞へと添加した。発光の増加は、エフェクター細胞活性化 (A D C C 活性) を示す (Promega ADCC Reporter Bioassay Core Kit に記載) 。図 4 に示されるように、 C A 1 2 5 のレベルが増加するにつれ、ファールツズマブの A D C C 活性が用量依存性に阻害され、最大阻害はおおよそ 50 % であった。

【図 5】 ファールツズマブの臨床効果の最適化を図示する (C A 1 2 5 レベルに対する無憎悪期間 (P F S) によって測定) 。 C A 1 2 5 U L N の 3 倍の閾値を解析計画において前もって規定しておき、増加 C A 1 2 5 レベル間の差異を特定し、低 C A 1 2 5 亜群に対する正の効果を示した。従って、追加の解析により、可能な限り最も大きな亜群にお

10

20

30

40

50

る治療効果を最大化する、C A 1 2 5 値のカットポイントを最適化するために用いられる、追加の可能性のあるカットポイント値を示した。図 5 に、ファーレッズマブの用量とは無関係に、高メジアン薬物動態 (P K) 曝露レベルを有する患者における、0 ~ 2 5 0 の C A 1 2 5 カットポイント値での、C A 1 2 5 に対するハザード比をグラフ化した。低いほうの曲線 (青い円) は、その推定値に対する C A 1 2 5 での、または、その推定値に対する C A 1 2 5 を下回る対象に対するハザード比を示し、一方で、高いほうの曲線 (赤いバツ印) は、同カットポイントを上回る対象に対するハザード比を示す。示されているように、約 1 3 0 U / m l 以下の C A 1 2 5 を示す、高ファーレッズマブ P K 曝露レベルの患者において安定した臨床効果が認められる (この値に対し、およそ 0 . 5 または、それ以上のハザード比)。

10

【図 6】C m i n ファーレッズマブ薬物動態曝露レベルに基づいた、患者に対するメジアン無憎悪期間 (P F S) を示す。P F S に対するカプランマイヤー曲線が作成され、投与されたファーレッズマブの用量とは無関係に、メジアン平均 C m i n または、最も低点の P K 底値によって、P F S における差異が示された。メジアンレベルを超えるファーレッズマブ C m i n 濃度を有する対象 (> 5 7 . 6 μ g / m l) における P F S は、プラセボと比較した際に、P F S において統計的に有意な差を示した (p = 0 . 0 0 2、H R = 0 . 6 7 9、9 5 % C I [0 . 5 5 3 - 0 . 8 3 2])。高平均ファーレッズマブ C m i n の患者は、1 0 . 3 か月の平均 P F S を有していた (高いプロット曲線)。高平均ファーレッズマブ C m i n を有する患者は、プラセボまたは低平均 C m i n の患者よりも良い P F S を有していたことから、曝露応答の関係性が示唆される。

20

【図 7】ファーレッズマブ平均曲線下面積 (A U C) 薬物動態曝露レベルの四分位による、無憎悪期間を示す。メジアンレベルを超える (> 1 5 . 2 2 m g . h / m l)、および、特に上位四分位 (Q 4 > 2 2 . 8 m g . h / m l) にあるファーレッズマブ平均 A U C 薬物動態曝露レベルを有する対象に対するカプランマイヤープロットにより、プラセボとの比較で、P F S に対する有意な関係性が示された (p = 0 . 0 0 1、H R = 0 . 6 4 1、9 5 % C I [0 . 4 9 1 - 0 . 8 3 6])。Q 4 (> 2 2 . 2 m g . h / m l) のファーレッズマブを有する対象に対する P F S は、他の低 A U C 四分位の対象と比較し、P F S がより長く、プラセボで 8 . 8 4 か月であったのに対し、Q 4 P F S 全体では 1 0 . 3 か月であった。

30

【図 8】Q 4 ファーレッズマブ A U C と組み合わせた、メジアンを超える、および下回る C A 1 2 5 (I U / m l) に対する P F S を示す。この図では、最も高いファーレッズマブ濃度群におけるメジアン C A 1 2 5 レベルとプラセボを比較した、P F S に対するカプランマイヤー曲線をプロットしている。A U C による、最も高い 7 5 % 四分位濃度レベルの患者 (Q 4) を、メジアン (1 6 4 I U / m l) を超える、または下回る C A 1 2 5 値に分割する。メジアンを下回る C A 1 2 5 を有する Q 4 A U C 濃度群は、プラセボの 8 . 8 4 か月に対し、1 2 . 5 か月の P F S と、統計的に有意な差を有していた (H R = . 4 6 ; p = 0 0 0 0 9 4)。メジアン C A 1 2 5 よりも高い、同じ高 Q 4 A U C レベルの患者は、9 . 4 6 か月の P F S 改善を有するのみであり、統計的有意差は無かった。

【図 9】ファーレッズマブ曝露と患者アルブミンレベルの関係性を示す。群薬物動態解析において、ファーレッズマブクリアランスは、基準アルブミンレベルが増加するにつれ減少することが判明した。低基準アルブミンは、ファーレッズマブの用量標準化濃度曝露 (A U C) レベルにおける減少と関連していた。

40

【図 10】ファーレッズマブ投与後の、週ごとの模擬ファーレッズマブ濃度 - 時間プロファイルを示す。モデリングを用いて、毎週の増加用量に基づいた、ファーレッズマブ濃度を比較した。曝露 P F S 解析の結果は、メジアンファーレッズマブ C m i n (または C t r o u g h) レベル (5 7 . 6 μ g / m l) が P F S の改善と相関している可能性があることを示している (下の点線の水平線に示されている)。2 . 5 m g / k g の毎週投与では、メジアン C t r o u g h レベルに達するのは 7 1 % の到達率であり、より高い Q 4 C t r o u g h レベルに達するのは 2 8 % の到達率であった。当該モデルから、最小の投与量として毎週、5 m g / k g が、メジアン C t r o u g h レベルに対する 9 9 % の到達

50

率、および、Q 4 C t o u r g h 標的に対する 8 9 % 到達率を得るために必要であることが示された。

【図 1 1】ファーレッズマブを週に 1 度、負荷用量投与した後の模擬ファーレッズマブ濃度 - 時間プロファイルを示す。モデリングを用いて、標的濃度レベルにより早く達するまでの、当初投与量と、より高い毎週投与量に関する、ファーレッズマブ濃度レベルを比較した。曝露 P F S 解析の結果から、 $57.6 \mu\text{g} / \text{mL}$ のメジアン C m i n (または C t r o u g h) レベルが、P F S の改善と相関していることが示されている (下の点線の水平線に示されている)。当該モデルから、最小の投与量として週に 1 度、 $5 \text{mg} / \text{kg}$ が、メジアン C t r o u g h に対する 9 9 % の到達率を達するために必要であり、および、 $10 \text{mg} / \text{kg}$ の負荷用量のファーレッズマブを用いることにより、メジアンおよび Q 4 レベルの両方の標的 C t r o u g h レベルに、より速く到達することが示される。

【発明を実施するための形態】

【0023】

本開示の態様に関し、様々な用語が明細書およびクレーム全体で用いられている。そのような用語は、他で規定されない限り、当分野における通常の意味を有するものとする。他の具体的に規定された用語は、本明細書に開示される定義と合致するとみなされるものとする。

【0024】

本明細書および添付のクレームにおいて、単数形の「1つの (a , a n および t h e) 」とは、他で当該内容が明確に指示されない限り、複数の指示対象を含む。ゆえに、たとえば、「1つの細胞 (a c e l l) 」とは、2 以上の細胞等の組み合わせを含む。

【0025】

たとえば、量、時間的な期間等の、計測可能な値に対し言及する場合に本明細書において用いられる「約」という用語は、指定された値から $\pm 10\%$ までの増減を包含することが意図され、当該増減は、本方法の実施に対して適切である。他で指示されない限り、構成要素、性質の量を表す全ての数 (たとえば、本明細書およびクレームにおいて用いられている分子量、反応条件等) は、すべての例において、「約」という用語により修飾されているものと理解される。従って、反対のことが指定されない限り、以下の明細書および添付のクレームにおいて記述される数のパラメーターは、本発明により得られる、所望の特性に基づいて変化しうる近似値である。少なくとも、本発明範囲に対する均等論の適用の制限としてではなく、各数のパラメーターは、報告された有効数字の数を考慮し、および、通常の下捨五入 (丸め) の技法を適用することにより、解釈されるべきである。

【0026】

「抗体」という用語は、(a) イムノグロブリンポリペプチド、すなわち、特定の抗原 (たとえば、葉酸受容体 α) に特異的に結合する抗原結合部位を含有するイムノグロブリンファミリーのポリペプチド (他で特定されない限り、全てのイムノグロブリンアイソタイプ (I g G 、 I g A 、 I g E 、 I g M 、 I g D 、および I g Y) 、クラス (たとえば、 I g G 1 、 I g G 2 、 I g G 3 、 I g G 4 、 I g A 1 、 I g A 2) 、サブクラス、ならびに、各アイソタイプの様々な単量体形態および多量体形態が挙げられる)、および、(b) 抗原 (たとえば、葉酸受容体 α) に免疫特異的に結合する当該イムノグロブリンポリペプチドの保存的置換変異体、を指す。抗体の概略は、たとえば、Harlow & Lane, Antibodies: A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988) に記載されている。他で明確化されない限り、抗体と言及した場合にはまた、以下に詳述される抗体誘導体が含まれる。

【0027】

「抗体断片」は、全長抗体の一部 (通常、抗原結合部位またはその可変領域 (たとえば、F a b 、 F a b ' 、 F (a b ') ₂ 、および F v 断片等) ; ダイアボディ (二特異性抗体) ; 直線状抗体 ; 一本鎖抗体分子 ; および、抗体断片から形成された多特異性抗体) を含有するものである。抗体断片を製造するための様々な技法が開発されており、抗体のタンパク分解、および宿主細胞での組換え産生が挙げられるが、抗体断片製造のための他の

技法もまた当業者には明らかである。一部の実施態様において、選択された抗体断片は、一本鎖 Fv 断片 (s c F v) である。「一本鎖 Fv」または「s c F v」抗体断片は、抗体の V_H ドメインおよび抗体の V_L ドメインを含有するものであり、ここで、これらドメインは、1つのポリペプチド鎖に存在する。通常、Fv ポリペプチドはさらに、V_H ドメインおよび V_L ドメインの間にポリペプチドリンカーを含有し、それによって、当該 s c F v は、抗原結合に所望される構造を形成することができる。s c F v および他の抗体断片の概略については、James D. Marks, Antibody Engineering, Chapter 2, Oxford University Press (1995) (Carl K. Borrebaeck, Ed.) を参照のこと。

【0028】

「抗体誘導体」とは、上述の抗体を意味し、異種分子の共有結合的付加により（たとえば、異種ポリペプチド（たとえば、細胞毒素等）もしくは治療剤（たとえば、化学療法剤）の付加により、または、通常、抗体とは関連づけられていないグリコシル化、脱グリコシル化、アセチル化もしくはリン酸化等により）修飾されている。

10

【0029】

「モノクローナル抗体」という用語は、1つの細胞クローン（任意の真核細胞クローンもしくは原核細胞クローン、またはファージクローン）から誘導された抗体を指し、それが産生された方法を指すものではない。ゆえに、「モノクローナル抗体」という用語は、ハイブリドーマ法を介して産生された抗体に限定されない。

【0030】

「抗原」は、抗体が特異的に結合する実体である。たとえば、葉酸受容体 α は、抗葉酸受容体 α 抗体が特異的に結合する抗原である。

20

【0031】

「癌」および「腫瘍」という用語は、当分野に良く知られており、癌誘発細胞に典型的な特性（たとえば、制御不能な増殖、不死、転移能、急速な増殖および増殖率）および、ある特徴的な形態的特性を保有する細胞の、たとえば対象における存在を指す。癌細胞は多くの場合、腫瘍の形態にあるが、当該細胞は対象内に単独で存在しても良く、または、たとえば白血病細胞等の非腫瘍形成性の癌細胞であっても良い。本明細書において、「癌」という用語には、前悪性の癌ならびに悪性の癌が含まれる。

【0032】

本明細書において、「葉酸受容体 α」（FRA、FRα、FOLR-1、または FOLR1 とも呼称される）という用語は、葉酸に対する高いアフィニティの受容体の α 形態を指す。膜結合型 FRA は、グリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) アンカーによって細胞表面に付着しており、細胞外と細胞内の区画の間を再循環し、葉酸を細胞内へと輸送することができる。FRA は、様々な上皮組織（女性生殖管、胎盤、胸部、近位尿管、脈絡叢、肺、および唾液腺の上皮組織を含む）で発現されている。FRA の可溶性形態は、プロテアーゼまたはホスホリパーゼの作用により、膜結合型葉酸受容体上に誘導されても良い。

30

【0033】

ヒト FRA のコンセンサス核酸配列およびアミノ酸配列を、それぞれ配列番号 9 および 10 として本明細書に表記する。

40

配列番号 9

tcaagggttaa acgacaagga cagacatggc tcagcggatg acaacacagc tgctgctcct 60

tctagtgtgg gtggctgtag taggggaggg tcagacaagg attgcatggg ccaggactga 120

gcttctcaat gtctgcatga acgccaagca ccacaaggaa aagccaggcc ccgaggacaa 180

gttgcatgag cagtgtcgac cctggaggaa gaatgcctgc tgttctacca acaccagcca 240

50

ggaagcccat aaggatgttt cctacctata tagattcaac tggaaccact gtggagagat 300
 ggcacctgcc tgcaaacggc atttcatcca ggacacctgc ctctacgagt gctcccccaa 360
 ctgggggccc tggatccagc aggtggatca gagctggcgc aaagagcggg tactgaacgt 420
 gccctgtgc aaagaggact gtgagcaatg gtgggaagat tgtcgcacct cctacacctg 480
 caagagcaac tggcacaagg gctggaactg gacttcaggg tttaacaagt gcgcagtggg 540
 agctgcctgc caacctttcc atttctactt cccacacccc actgttctgt gcaatgaaat 600
 ctggactcac tcctacaagg tcagcaacta cagccgaggg agtggccgct gcatccagat 660
 gtggttcgac ccagcccagg gcaaccccaa tgaggagggtg gcgaggttct atgctgcagc 720
 catgagtggg gctgggccct gggcagcctg gcctttcctg cttagcctgg ccctaagtct 780
 gctgtggctg ctacgtgac ctccctttac ctctgatac ctggaaatcc ctgccctgtt 840
 cagccccaca gctcccaact atttgggtcc tgctccatgg tcgggcctct gacagccact 900
 ttgaataaac cagacaccgc acatgtgtct tgagaattat ttggaaaaaa aaaaaaaaaa 960
 aa 962

10

20

30

40

50

配列番号 1 0

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

Trp Thr His Ser Tyr Lys Val Ser Asn Tyr Ser Arg Gly Ser Gly Arg

Cys Ile Gln Met Trp Phe Asp Pro Ala Gln Gly Asn Pro Asn Glu Glu

Val Ala Arg Phe Tyr Ala Ala Ala Met Ser Gly Ala Gly Pro Trp Ala

Ala Trp Pro Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Met Leu Leu Trp Leu Leu

Ser

10

たとえば、天然型対立遺伝子変異体等の変異体、または、少なくとも1つのアミノ酸置換を含有する配列は、本明細書に用いられる用語に包含される。

【0034】

本明細書において、「細胞に結合されていない」という用語は、細胞（たとえば、癌性細胞等）の細胞膜に付着されていないタンパク質を指す。特定の実施態様において、細胞に結合されていないFRAは、任意の細胞に対して非結合状態であり、生物学的液体（たとえば、尿または血清）中で自由に浮遊または可溶化されている。たとえば、細胞に結合されていないタンパク質は、正常な細胞または癌性細胞から（たとえば、癌性細胞の表面から）、生物学的液体中へと剥離、分泌、または輸送されていても良い。

20

【0035】

本明細書において、特定のタンパク質の「レベル」とは、タンパク質レベルの測定のための、当分野に公知の任意の方法を用いて測定されたタンパク質のレベルを指す。当該方法としては、たとえば、電気泳動、キャピラリー電気泳動、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、薄層クロマトグラフィー（TLC）、ハイパー核酸クロマトグラフィー、液体またはゲル沈降反応、吸光分光法、比色分析法、分光光度定量法、フローサイトメトリー、免疫拡散（一重または二重）、液相測定法、免疫電気泳動法、ウェスタンブロッティング、放射免疫測定法（RIA）、酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）、免疫蛍光分析法、および電気化学発光免疫測定法（以下に例示）等が挙げられる。好ましい実施態様において、当該レベルは、抗体ベースの技法（本明細書において、詳述される）を用いて測定される。

30

【0036】

たとえばCA125またはFRA等の特定のタンパク質の発現レベルを測定するための免疫測定法において用いられる抗体は、検出可能な標識物で標識されていても良い。結合剤または抗体に関し、「標識された」という用語は、検出可能な物質を結合剤または抗体に連結する（すなわち、物理的に結び付ける）ことにより、結合剤または抗体を直接標識すること、ならびに、直接標識された他の試薬との反応性によって結合剤または抗体を間接的に標識すること、を包含することが意図される。間接標識の例としては、蛍光的に標識された二次抗体を用いて一次抗体を検出することが挙げられる。1つの実施態様において、抗体は、標識されている（たとえば、放射線標識、発色物質標識、蛍光物質標識、または酵素標識されている）。他の実施態様において、抗体は、抗体誘導体（たとえば、基質と結合されている抗体、または、タンパク質-リガンド対（たとえば、ビオチン-ストレプトアビジン）のタンパク質もしくはリガンドと結合されている抗体、または、抗体断片（たとえば、一本鎖抗体、単離抗体超可変ドメイン））である。

40

【0037】

特定の分子マーカー（たとえば、CA125、FRA、SA）のレベルは、当分野に公知の任意の手段により測定されても良い。1つの実施態様において、たとえば質量分析法等のプロテオミクス法が用いられる。質量分析は、荷電分子（またはその断片）を生成するために化学物質をイオン化すること、および、その質量と電荷の比率を測定すること、からなる分析技法である。典型的な質量分析法において、試料が対象から得られ、質量分

50

析器上にロードされ、および、その化合物（たとえば、CA125、FRA、SA）は、異なる方法によりイオン化され（たとえば、電子線をそれらに激突させることにより）、荷電粒子（イオン）の形成がもたらされる。次いで、粒子の質量と荷電の比率が、電磁場を通過する際のイオンの動きから算出される。

【0038】

たとえば、タンパク質 - 結合チップへの、試料（たとえば、尿または血清）の適用を含む、マトリクス支援レーザー脱離/イオン化飛行時間型質量分析（MALDI-TOF MS）または、表面増強レーザー脱離/イオン化飛行時間型質量分析（SELDI-TOF MS）（Wright, G.L., Jr., et al. (2002) Expert Rev Mol Diagn 2:549; Li, J., et al. (2002) Clin Chem 48:1296; Laronga, C., et al. (2003) Dis Markers 19:229; Petricoin, E.F., et al. (2002) 359:572; Adam, B.L., et al. (2002) Cancer Res 62:3609; Tolson, J., et al. (2004) Lab Invest 84:845; Xiao, Z., et al. (2001) Cancer Res 61:6029）を用いてFRAのレベルを測定しても良い。

【0039】

さらに、分子マーカー（たとえば、CA125、FRA、SA）のレベルを測定するためのin vivoの技術としては、対象に、マーカーへと指向する標識抗体を導入することが挙げられ、それら抗体は当該マーカーに結合し、当該マーカーを検出可能な分子へと転換させる。対象における検出可能なマーカーの存在、レベルまたは位置は、標準的な画像解析法を用いて測定されても良い。

【0040】

本明細書において、「葉酸受容体α発現卵巣癌」とは、癌細胞が、その表面に葉酸受容体αを発現している、またはその表面に葉酸受容体αが存在しているという点で特徴付けられる卵巣癌の任意の型を含む。卵巣癌は、本明細書において「葉酸受容体α発現卵巣癌」という用語により包含されるよう、FRAを発現していると臨床的に診断されていても良い（が、必ずしも必要ではない）。また、当該用語は、原発性の腹膜または卵管悪性腫瘍を含有する。

【0041】

本明細書において、「卵巣癌を患っている」または「卵巣癌を有している」対象は、適格性を有する臨床医により、任意のステージの卵巣癌であると臨床的に診断された者、または、当該癌の1以上の兆候または症状を示し、その後に適格性を有する臨床医により当該癌であると臨床的に診断された者、である。葉酸受容体α発現卵巣癌の動物モデルとして供される非ヒト対象もまた、「葉酸受容体α発現卵巣癌を患った」対象の範囲内に入りうる。

【0042】

分子マーカーに関し、「基準レベル」という用語は、対象中のマーカー、もしくは、対象から得られた生物学的試料中のマーカーの量またはレベルの当初測定値を指す。たとえば、バイオマーカーの基準レベルは、卵巣癌と診断された時点で、もしくは診断された後で、卵巣癌の外科的切除の時点で、もしくは外科的切除の後で、または、卵巣癌に対する一次療法もしくは他の療法の開始時点で、または完了時で、または開始の後で、または完了の後で、測定されたマーカーのレベルであっても良い。

【0043】

本明細書において、「試料」という用語は、対象から単離された類似の液体、細胞または組織の集まり、ならびに、対象の内に存在している液体、細胞または組織の集まりを指す。生物学的液体は通常、生理学的な温度にある液体であり、対象もしくは生物学的な源に存在している、対象もしくは生物学的な源から引き出された、対象もしくは生物学的な源から発現された、または、対象もしくは生物学的な源から抽出された天然の液体を含有

しても良い。ある生物学的な液体は、対象もしくは生物学的な源の特定の組織、器官または局所領域由来であり、および、他のある生物学的な液体は、対象もしくは生物学的な源においてより広く存在し、または全身性に存在していても良い。生物学的な液体の例としては、血液、血清および漿膜液、血漿、リンパ、尿、脳脊髄液、唾液、眼液、囊胞液、涙滴、糞便、痰、分泌性組織および器官の粘膜分泌物、腔分泌物、婦人科系液体、腹水（たとえば、非固形腫瘍と関連したもの）、胸膜、心膜、腹膜、腹部および他の体腔の液体、気管支から採取された液体等が挙げられる。生物学的な液体はまた、対象または生物学的な源と接触した液体溶液を含有しても良く、たとえば、細胞または器官の馴化培地を含有する細胞および器官の培養培地、洗浄液等が挙げられる。

【0044】

一部の実施態様において、試料の一部のみが、分子マーカーのレベル測定のための分析に供され、または、試料の様々な部分が、分子マーカーのレベル測定のための分析に供される。また、多くの実施態様において、試料は、分析を行う前に、物理的または化学的手段により前処置されていても良い。たとえば、分子マーカーに関して試料を分析する前に、試料を、遠心、希釈、および/または可溶化物質を用いた処置（たとえば、グアニジン処置）に供しても良い。そのような技術により、分析の精度、信頼度および再現性が強化される。

【0045】

本明細書において、「対照試料」という用語は、臨床的に関連のある任意の対照試料を指し、たとえば、卵巣癌に罹患していない健常な対象由来の試料、評価される対象よりも重篤度の低い、または進行の遅い卵巣癌を有する対象由来の試料、なんらかの他の型の癌または疾患を有する対象由来の試料等が挙げられる。対照試料は、1以上の対象から得た試料を含んでも良い。対照試料はまた、評価される対象から早期の時点で作製された試料であっても良い。たとえば、対照試料は、卵巣癌の発生よりも前、疾患の早期ステージで、または、治療もしくは治療の一部が行われる前に、評価される対象から採取された試料であっても良い。対照試料はまた、卵巣癌の動物モデル由来の試料、卵巣癌の動物モデル由来の組織または細胞株由来の試料であっても良い。測定結果の群からなる対照試料における分子マーカーのレベルは、任意の適切な統計的計測手段（たとえば、平均、メジアンまたは最頻度の値を含む、中心傾向の測定）に基づいて決定されても良い。

【0046】

「対照レベル」という用語は、対象から得られた試料における分子マーカーのレベルと比較するために用いられる、前もって測定された、または認められている分子マーカーのレベルを指す。1つの実施態様において、分子マーカーの対照レベルは、疾患の進行が遅い対象（複数含む）由来の試料（複数含む）における分子マーカーのレベルに基づいている。他の実施態様において、分子マーカーの対照レベルは、疾患の進行が急速な対象（複数含む）由来の試料におけるレベルに基づいている。他の実施態様において、分子マーカーの対照レベルは、罹患していない、すなわち、病的でない対象（複数含む）、すなわち、卵巣癌を有していない対象由来の試料（複数含む）における分子マーカーのレベルに基づいている。さらに他の実施態様において、分子マーカーの対照レベルは、卵巣癌に対する治療を行う前の対象（複数含む）由来の試料中の分子マーカーのレベルに基づいている。他の実施態様において、分子マーカーの対照レベルは、試験化合物と接触していない卵巣癌を有する対象（複数含む）由来の試料（複数含む）中の分子マーカーのレベルに基づいている。他の実施態様において、分子マーカーの対照レベルは、試験化合物と接触した卵巣癌を有していない対象（複数含む）由来の試料（複数含む）中の分子マーカーのレベルに基づいている。1つの実施態様において、分子マーカーの対照レベルは、卵巣癌の動物モデル由来の試料（複数含む）、卵巣癌の動物モデル由来の細胞または細胞株由来の試料（複数含む）中の分子マーカーのレベルに基づいている。

【0047】

1つの実施態様において、対照は、標準化対照であり、たとえば、卵巣癌を有していない対象群由来の分子マーカーのレベルの平均を用いて前もって規定された対照が挙げられ

10

20

30

40

50

る。本発明のさらに他の実施態様において、分子マーカーの対照レベルは、卵巣癌を有している対象から得た非癌性試料（複数含む）中の分子マーカーのレベルに基づいている。たとえば、開腹手術または他の医療手段により、卵巣の一部における卵巣癌の存在が明らかとなった場合、分子マーカーの対照レベルは、当該卵巣の罹患していない部分を用いて決定されても良く、および、この対照レベルを、卵巣の罹患部分の分子マーカーレベルと比較しても良い。

【0048】

本明細書において、対象由来の試料（すなわち、検証試料）中の分子マーカーのレベルと、対照試料中の分子マーカーのレベルの間の「差異」は、当該2つの試料における分子マーカーのレベルにおける、任意の臨床的に明らかな差異、および／または、任意の統計学的に有意な差異を広く指す。たとえば、分子マーカーレベルの「増加」とは、対照試料中の当該分子マーカーのレベルよりも、約2倍、およびより好ましくは約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍、約10倍以上である、検証試料中のレベルを指しても良い。また、増加とは、対照試料中の分子マーカーの平均レベルを、少なくとも約1.5、およびより好ましくは約2、約3、約4、約5以上、上回る標準偏差である検証試料中のレベルを指しても良い。

10

【0049】

本明細書において、特定の結合剤（たとえば、抗体等）と「試料を接触させる」という用語は、試料、またはその任意の一部を、剤または抗体に曝露させ、当該試料の少なくとも一部が、当該剤または抗体と接触するようになることを含む。試料またはその一部は、剤または抗体と接触させる手順を行う前に、たとえば、物理的処置または化学的処置（たとえば、希釈またはグアニジン処置）に供すること等の何らかの方法で改変されても良い。

20

【0050】

「阻害する」または「～の阻害」という用語は、計測可能な量で減少させること、または完全に阻害することを意味する。

【0051】

葉酸受容体 α 発現細胞に対する抗FRA治療剤の効果に関連した場合の「減少させる」という用語は、葉酸受容体 α 発現細胞の数の減少、または排除を指す。

【0052】

本発明方法に従い用いられる抗体に関連した場合の「機能的な」という用語は、抗体が、（1）抗原に結合することができる、および／または、（2）抗原発現細胞の増殖を減少させるまたは阻害する、ことを表す。

30

【0053】

「治療」または「治療する」または「正の治療反応」という用語は、患者の葉酸受容体 α 発現卵巣癌の進行を減速、停止、または反転させることを指し、任意の臨床ステージで葉酸受容体 α 発現卵巣癌の臨床症状または診断上の症状が発現した後に、当該対象に抗葉酸受容体 α 治療剤を投与することにより、当該疾患の臨床症状または診断上の症状が減少または排除されることにより証明される。治療には、たとえば、症状の重篤度、症状の数、再発頻度の減少が挙げられる。

40

【0054】

「抗FRA治療剤を用いた治療に対し反応性」という文言は、候補対象（すなわち、卵巣癌を有する個人）が、抗FRA治療剤を投与された後、当該卵巣癌に関し、正の治療反応を有することを意味することが意図される。

【0055】

「薬学的に受容可能」という用語は、薬理的観点／毒物学的観点から患者に対して受容可能であり、ならびに、組成、剤型、安定性、患者の受容性および生体利用効率に関し、物理的／化学的観点から、製造薬剤師に対して受容可能である特性および／または物質を指し、ならびに、動物、特にヒトにおける使用に関し連邦政府または州政府の規制当局により承認された、または、米国薬局方もしくは他の一般に認識されている薬局方に列記

50

された特性および／または物質を含む。「薬学的に適合性のある含有物」という用語は、薬学的に受容可能な、葉酸受容体 α 抗体と共に投与される希釈剤、アジュバント、賦形剤、または、ビヒクルを指す。「薬学的に受容可能な担体」とは、活性成分（複数含む）の生物学的活性の有効性に干渉せず、および、投与される宿主に対し毒性が無い媒体を指す。

【0056】

「有効量」および「治療有効量」という用語は、本明細書において相互交換可能に用いられ、医薬品の投与に関する文脈において、患者において葉酸受容体 α 発現卵巢癌の臨床症状または診断上の症状の1つ以上の発生を阻害または改善するのに十分な剤の量を指す。剤の治療有効量は、たとえば個人の疾患状態、年齢、性別および体重等の因子、ならびに、当該個人において所望される反応を惹起するための抗体またはその抗原結合断片の能力に従って変化する。その結果は、限定されないが、当分野において任意の適切な手段により測定される、葉酸受容体 α 発現卵巢癌の治療が挙げられる。「有効レジメン」において本明細書に開示される方法に従い、剤の有効量が投与される。「有効レジメン」という用語は、葉酸受容体 α 発現卵巢癌の治療の遂行に適切な剤の量と投与頻度の組み合わせを指す。

10

【0057】

「患者」および「対象」という用語は、ヒトおよび、診断、予防、および治療処置を受ける獣医学上の対象を含む非ヒト動物を指すために相互交換可能に用いられる。「非ヒト動物」という用語には、たとえば、哺乳類および非哺乳類等（たとえば、非ヒト霊長類、マウス、ウサギ、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ニワトリ、両生類および爬虫類等）のすべての脊椎動物が含まれる。好ましい実施態様において、対象は、ヒトである。

20

【0058】

治療剤は、通常、望ましくない混入物が無い、実質的に純粋な状態である。これは、剤が、通常、少なくとも約50% w/w（重量/重量）の純度であり、ならびに、実質的に、干渉タンパク質および混入物が無い状態であることを意味する。場合によって、当該剤は、少なくとも約80% w/w、および、より好ましくは、少なくとも約90% w/w、または約95% w/wの純度である。しかしながら、標準的なタンパク質生成技術を用いて、少なくとも99%純粋な均一なペプチドを得ることが出来る。

30

【0059】

抗FRA治療剤を用いた治療に反応性である卵巢癌を有する対象を特定する方法

本明細書において、抗FRA治療剤を用いた治療に反応性である葉酸受容体 α （FRA）発現卵巢癌を有する対象を特定する方法が開示される。本明細書に開示される抗FRA治療剤を用いた治療に反応性である卵巢癌を有する対象を特定する方法の一部の実施態様において、抗葉酸受容体 α （FRA）治療剤を用いた治療に反応性である卵巢癌は、上皮性卵巢癌である。一部の実施態様において、卵巢癌は、プラチナ感受性またはプラチナ抵抗性のいずれかである。対象は、プラチナベースの一次治療、またはプラチナおよびタキサンベースの一次治療を受けていても良い。

40

【0060】

本明細書に開示される抗FRA治療剤を用いた治療に反応性である葉酸受容体 α （FRA）発現卵巢癌を有する対象を特定する方法は、対象の癌抗原125（CA125）の基準レベルを測定することを含む。現在までのところ、CA125は、上皮性卵巢腫瘍に対し最も普遍的に測定される腫瘍マーカーであり、卵巢癌の85～90%を占める。しかしながら、CA125は、卵巢癌の早期ステージでは47%の女性においてのみ上昇する一方で、卵巢癌の進行ステージでは80～90%でCA125のレベルが上昇する[American College of Obstetricians and Gynecologists. PROLOG Gynecology and Surgery (6th Edition). American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, DC, USA (2009)]。当業者に理解されるように、CA125の正常上限（ULN）は、用いられたアッセイ法によって変化する。たとえば、本明細書に例示される、CA125に対するImmulite（登録商標）における、CA125の正常上限は、現在、約21単位/ミリ

50

リットル (U/ml) であることが確立されている。しかしながら、Abbott Architect、Beckman Access等により示されるような他のCA125アッセイにおいては、CA125の正常上限は、約35 U/mlであることが確立されている。本明細書に開示される抗FRA治療剤を用いた治療に反応性である葉酸受容体 α (FRA) 発現卵巣癌を有する対象を特定する方法において、CA125の正常上限 (ULN) の約8倍未満の基準CA125レベルが、抗FRA治療剤を用いた治療から利益を受け得る対象の指標である。一部の実施態様においては、CA125のULNの約7倍未満である基準CA125レベル、より好ましくはCA125のULNの約6倍未満、より好ましくはCA125のULNの約5倍未満、より好ましくはCA125のULNの約4倍未満、さらにより好ましくはCA125のULNの約3倍未満、およびさらにより好ましくはCA125のULNの約2倍未満である基準CA125レベルが、抗FRA治療剤を用いた治療から利益を受け得る対象の指標である。一部の実施態様においては、およそCA125のULN未満である基準CA125レベルが、抗FRA治療剤を用いた治療から利益を受け得る対象の指標である。一部の実施態様においては、約164単位/ml未満、好ましくは、約150単位/ml未満、より好ましくは、約140単位/ml未満、より好ましくは、約130単位/ml未満、より好ましくは、約120単位/ml未満、より好ましくは、約110単位/ml未満、より好ましくは、約100単位/ml未満、さらにより好ましくは、約90単位/ml未満、より好ましくは、約80単位/ml未満、より好ましくは約70単位/ml未満、より好ましくは約63単位/ml未満、一部の実施態様においては、約42単位/ml未満、一部の実施態様においては、約35単位/ml未満、および一部の実施態様においては、約21単位/ml未満である基準CA125レベルが、抗FRA治療剤を用いた治療から利益を受け得る対象の指標である。

10

20

30

40

50

【0061】

本明細書に開示される抗FRA治療剤を用いた治療に対し反応性である卵巣癌を有する対象を特定する方法において、CA125発現レベルは、当分野に公知の任意の手段により測定されても良い。たとえば、CA125発現のレベルは、タンパク質発現を検出するための抗体、核酸のハイブリダイゼーション、定量RT-PCR、ウェスタンブロット分析、放射線免疫測定法、免疫蛍光法、免疫沈降、平衡透析、免疫拡散法、電気化学発光 (ECL) 免疫測定法、免疫組織化学法、蛍光活性化細胞ソーティング (FACS)、またはELISAアッセイを用いて測定されても良い。CA125発現レベルの測定工程は、ex vivoまたはin vivoで行われても良い。

【0062】

ex vivo分析に関しては、CA125の基準レベルの測定に用いられる生物学的試料は、全血、血清、血漿、胸水、腹水、組織 (たとえば、外科的に切除された腫瘍組織、生検 (微細針吸引を含む))、組織プレパラート等から得られたものであっても良い。分析が行われる試料は、組織切片を作製することができるよう固定または凍結されても良い。好ましくは、切除組織試料は、たとえばホルムアルデヒド、パラホルムアルデヒド、グルタルアルデヒド等のアルデヒド固定剤、または、塩化第二水銀等の重金属固定剤中で固定される。より好ましくは、切除組織試料は、ホルマリン中で固定され、抗体とのインキュベーションを行う前にパラフィンワックス中に包埋される。任意選択的に、FFPE標本をクエン酸、EDTA、酵素処理または加熱で処置し、エピトープへのアクセスのし易さを上げてても良い。あるいは、タンパク質分画を、卵巣癌と確認されている細胞または卵巣癌と思われる細胞から単離し、ELISA、ウェスタンブロット、免疫沈降等で分析しても良い。他の変法としては、細胞をFACS分析により葉酸受容体 α の発現に関して分析しても良い。さらには、mRNAを卵巣癌と確認されている細胞または卵巣癌と思われる細胞から抽出してもよい。当該mRNA、またはそれらから得た核酸 (たとえば、cDNA) を、次いで、葉酸受容体 α をコードするDNAに結合する核酸プローブへのハイブリダイゼーションにより分析しても良い。

【0063】

たとえば、CA125の発現レベルの測定工程に、対象から得られた卵巣癌組織の生物

学的試料におけるC A 1 2 5 発現レベルを測定することが含まれても良い。C A 1 2 5 発現レベルは、イムノアッセイにより測定されてもよく、そのアッセイにおいて、癌を形成することが知られている、または癌を形成することが疑われる細胞を含有する試料が、抗C A 1 2 5 抗体または抗原結合断片と接触する。接触した後、抗体または抗原結合断片と、試料中の当該細胞の結合事象の有無が測定される。結合は、この試料中の癌性細胞上に発現された抗原の有無に関連している。通常、試料は、検出可能なシグナルを発することができる、標識された抗C A 1 2 5 抗体または抗原結合断片の特定の結合パートナーと接触する。あるいは、抗C A 1 2 5 抗体または断片それ自身を標識しても良い。標識の型の例としては、酵素標識、放射性同位体標識、非放射性標識、蛍光標識、毒性標識および化学発光標識が挙げられる。多くのそのような標識が、当業者には公知である。たとえば、適切な標識としては、限定されないが、放射性標識、蛍光標識（たとえば、D y L i g h t（登録商標）6 4 9）、エピトープタグ、ビオチン、発色標識、E C L 標識または酵素が挙げられる。より具体的には、開示される標識としては、ルテニウム、^{1 1 1} I n - D O T A、^{1 1 1} I n - ジエチレントリアミンペンタ酢酸（D T P A）、西洋わさびペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、およびベータガラクトシダーゼ、ポリヒスチジン（H I S タグ）、アクリジン色素、シアニン色素、フルオロン色素、オキサジン色素、フェナントリジン色素、ローダミン色素、Alexafluor（登録商標）色素等が挙げられる。標識物からのシグナルの検出は、試料中の葉酸受容体αと特異的に結合した抗体または断片の存在を示すものである。

10

20

30

40

50

【0064】

他の変法としては、卵巢癌と知られている、または卵巢癌を疑われている中でのC A 1 2 5 発現レベルを、患者に標識抗C A 1 2 5 抗体またはその抗原結合断片を投与し、i n v i v o イメージングにより当該抗体または断片を検出することにより、i n v i v o で検出しても良い。

【0065】

卵巢組織試料中のC A 1 2 5 のレベルは、1つ以上の標準に関して、測定しても良い（が必ずしも必要ではない）。標準は、過去に、または同時に測定されても良い。標準は、たとえば、異なる対象由来の、癌性であることが知られていない卵巢組織試料、C A 1 2 5 を発現していないことが知られている患者もしくは他の対象のいずれか由来の組織、または、卵巢細胞株であっても良い。標準はまた、無関係の抗体（たとえば、細菌抗原に対して惹起された抗体）と接触した、分析中の患者試料であっても良い。

【0066】

（もし使用していれば）標準と比較した、C A 1 2 5 に対する抗C A 1 2 5 抗体または断片の結合からの検出可能なシグナルの存在は、当該組織中のC A 1 2 5 の存在を示しており、検出可能な結合のレベルは、C A 1 2 5 の発現のレベルを示している。組織切片で行われた分析においては、発現レベルは、C A 1 2 5 の検出可能な発現を示している、試料中の表面面積の割合として表される。あるいは、またはさらには、発現のレベル（強度）が、試料中のトータルの発現の1つの指標として、または、試料中のC A 1 2 5 発現細胞の1つの指標として、用いられても良い。

【0067】

C A 1 2 5 の基準レベルは、1度の時点での対象中のC A 1 2 5 レベルの測定値のいずれかであっても良く、または、2、3、4、5以上の時点（たとえば連続したC A 1 2 5 測定）での対象中のC A 1 2 5 の測定を含んでも良い。対象中のC A 1 2 5 の基準レベルの測定は、診断時、外科的切除時、1次治療の開始時、1次治療の完了時、2次治療の開始時、2次治療の完了時、ならびに／または、癌の全身性の進行、血清学的な進行、および／もしくは、放射線学的な進行時に、行われても良い。

【0068】

対象の癌抗原125（C A 1 2 5）発現の基準レベルを測定することにより、抗F R A 治療剤を用いた治療に反応性である卵巢癌を有する対象を特定する方法の一部の実施態様において、対象由来の試料中のF R A のレベルを測定することが含まれ、ここで、対照試

料における F R A レベルと比較し、当該対象由来の試料における F R A のレベルが増加していた場合、当該対象が抗 F R A 治療剤を用いた治療から利益を受け得ることの指標となる。

【 0 0 6 9 】

一部の実施態様において、試料中の F R A のレベルは、当該試料と、F R A に結合する抗体を接触させることにより評価されても良い。F R A に結合する抗体は当分野に公知であり、(i) マウスモノクローナル L K 2 6 抗体が挙げられ、その重鎖と軽鎖は、それぞれ、配列番号 1 1 と 1 2 として本明細書に開示されており、欧州特許出願 8 6 1 0 4 1 7 0 . 5 (R e t t i g) において開示されている(その全内容は、参照により本明細書に援用される)：

配列番号 1 1

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

(ここで、X a a は、任意のアミノ酸を指す)

配列番号 1 2

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

；(i i) 米国特許出願公開 2 0 0 9 0 2 7 4 6 9 7、および米国特許第 8 , 1 2 4 , 0 8 3 号(参照によりその全内容が本明細書に援用される)に開示されている、M O R A B - 0 0 3、が挙げられる。また、モノクローナル抗体 M O V 1 8 および M O v 1 9 も、F R α 分子上の異なるエピトープに結合する(従前は、g p 3 8 / F B P として知られていた)。Miotti, S. et al. Int J Cancer, 38: 297-303 (1987)。たとえば、M O V 1 8 は、本明細書において配列番号 1 3 (T E L L N V X M N A K * X K E K P X P X * K L X X Q X) として記述されているエピトープに結合する(12位は、トリプトファンまたはヒスチジン残基の可能性があり、および、21位は、アスパラギン酸またはグルタミン酸残基の可能性があると注意されたい)(Coney et al. Cancer Res, 51: 6125-6132 (1991)に開示されている)。

【 0 0 7 0 】

一部の実施態様において、F R A は、試料中の細胞に結合しない。対象由来の試料中の F R A のレベルを測定する方法は、たとえば、米国特許出願公開 2 0 1 3 0 0 1 7 1 9 5 (参照により本明細書に援用される)に開示されている。対象由来の試料中の細胞に結合しない F R A のレベルを測定する方法は、たとえば、米国特許出願公開 2 0 1 2 0 2 0 7 7 7 1 (参照により本明細書に援用される)に開示されている。F R A のレベル測定に用いられる試料は、たとえば組織(たとえば、腫瘍生検)、尿、血清、血漿または腹水等であっても良い。好ましい実施態様において、試料は、組織または血清である。様々な態様において、F R A のレベルは、試料と、F R A に結合する抗体を接触させることにより測

10

20

30

40

50

定される。たとえば、抗体は、以下からなる群から選択される：

- (a) MORAb - 003 抗体と同じエピトープに結合する抗体、
- (b) CDRH1 として配列番号 1 (GFTFSGYGLS)、CDRH2 として配列番号 2 (MISSGGSYTYADSVKG)、CDRH3 として配列番号 3 (HGDDPAWFAY)、CDRL1 として配列番号 4 (SVSSSISSNNLH)、CDRL2 として配列番号 5 (GTSNLAS)、および、CDRL3 として配列番号 6 (QQWSSYPYMYT) を含有する抗体、
- (c) MOV18 抗体、
- (d) MOV18 抗体と同じエピトープに結合する抗体、
- (e) 548908 抗体、
- (f) 548908 抗体と同じエピトープに結合する抗体、
- (g) 6D398 抗体、
- (h) 6D398 抗体と同じエピトープに結合する抗体、
- (i) 26B3 抗体と同じエピトープに結合する抗体、
- (j) CDRH1 として配列番号 14 (GYFMN)、CDRH2 として配列番号 15 (RIFPYNGDTFYNQKFKG)、CDRH3 として配列番号 16 (GTHYFDY)、CDRL1 として配列番号 17 (RTSENI FSYLA)、CDRL2 として配列番号 18 (NAKT LAE)、および、CDRL3 として配列番号 19 (QH HYAF PWT) を含有する抗体、
- (k) 26B3 抗体、
- (l) 19D4 抗体と同じエピトープに結合する抗体、
- (m) CDRH1 として配列番号 20 (HPYMH)、CDRH2 として配列番号 21 (RIDPANGNTKYDPKFQG)、CDRH3 として配列番号 22 (EEVADY TMDY)、CDRL1 として配列番号 23 (RASESVDTYGN NF IH)、CDRL2 として配列番号 24 (LASNLES)、および CDRL3 として配列番号 25 (QQNNGDPWT) を含有する抗体、
- (n) 19D4 抗体、
- (o) 9F3 抗体と同じエピトープに結合する抗体、
- (p) CDRH1 として配列番号 26 (SGYYWN)、CDRH2 として配列番号 27 (YIKSDGSNNYNPS LKN)、CDRH3 として配列番号 28 (EWKAMD Y)、CDRL1 として配列番号 29 (RASSTVSYSYLH)、CDRL2 として配列番号 30 (GTSNLAS)、および CDRL3 として配列番号 31 (QQYSGY PLT) を含有する抗体、
- (q) 9F3 抗体、
- (r) 24F12 抗体と同じエピトープに結合する抗体、
- (s) CDRH1 として配列番号 32 (SYAMS)、CDRH2 として配列番号 33 (EIGSGGSYTYYPDTVTG)、CDRH3 として配列番号 34 (ETT AGY FDY)、CDRL1 として配列番号 35 (SASQG INNFLN)、CDRL2 として配列番号 36 (YTS SLHS)、および CDRL3 として配列番号 37 (QHFSKL PWT) を含有する抗体、
- (t) 24F12 抗体、
- (u) 配列番号 38 に記述される LK26HuVK：

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

配列番号 39 に記述される L K 2 6 H u V K Y :

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

配列番号 40 に記述される L K 2 6 H u V K P W :

10

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

配列番号 41 に記述される L K 2 6 H u V K P W , Y :

20

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Asn
Asn Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Trp
Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
Tyr Met Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys ;
からなる群から選択される可変軽鎖領域を含有する抗体、

(v) 配列番号 42 に記述される L K 2 6 H u V H :

30

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

配列番号 43 に記述される L K 2 6 H u V H F A I S , N :

40

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

配列番号 44 に記述される L K 2 6 H u V H S L F :

50

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln

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

配列番号 4 5 に記述される L K 2 6 H u V H 1, 1 :

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

10

配列番号 4 6 に記述される L K 2 6 K O L H u V H :

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

20

からなる群から選択される可変重鎖領域を含有する抗体、

(w) 重鎖可変領域 L K 2 6 K O L H u V H (配列番号 4 6) および、軽鎖可変領域 L K 2 6 H u V K P W, Y (配列番号 4 1) を含有する抗体、

30

(x) 重鎖可変領域 L K 2 6 H u V H S L F (配列番号 4 4) および、軽鎖可変領域 L K 2 6 H u V K P W, Y (配列番号 4 1) を含有する抗体、

(y) 重鎖可変領域 L K 2 6 H u V H F A I S, N (配列番号 4 3) および、軽鎖可変領域 L K 2 6 H u V K P W, Y (配列番号 4 1) を含有する抗体。

【0071】

特定の実施態様において、抗体は、M O R A b - 0 0 3 抗体と同じエピトープに結合する。他の実施態様において、抗体は、C D R H 1 として配列番号 1 (G F T F S G Y G L S)、C D R H 2 として配列番号 2 (M I S S G G S Y T Y Y A D S V K G)、C D R H 3 として配列番号 3 (H G D D P A W F A Y)、C D R L 1 として配列番号 4 (S V S S S I S S N N L H)、C D R L 2 として配列番号 5 (G T S N L A S)、および、C D R L 3 として配列番号 6 (Q Q W S S Y P Y M Y T) を含有する。他の実施態様において、抗体は、M O V 1 8 抗体である。さらに他の実施態様において、抗体は、M O V 1 8 抗体と同じエピトープに結合する。さらに他の実施態様において、抗体は、L K 2 6 H u V K (配列番号 3 8)、L K 2 6 H u V K Y (配列番号 3 9)、L K 2 6 H u V K P W (配列番号 4 0)、および、L K 2 6 H u V K P W, Y (配列番号 4 1) からなる群から選択される可変軽鎖領域を含有する。あるいは、または組み合わせで、抗体は、L K 2 6 H u V H (配列番号 4 2)、L K 2 6 H u V H F A I S, N (配列番号 4 3)、L K 2 6 H u V H S L F (配列番号 4 4)、L K 2 6 H u V H 1, 1 (配列番号 4 5)、および、L K 2 6 K O L H u V H (配列番号 4 6) からなる群から選択される可変重鎖領域を含有する。ある実施態様において、抗体は、(i) 重鎖可変領域 L K 2 6 K O L H u V H (配列

40

50

番号 4 6) および、軽鎖可変領域 L K 2 6 H u V K P W , Y (配列番号 4 1) ; 重鎖可変領域 L K 2 6 H u V H S L F (配列番号 4 4) および、軽鎖可変領域 L K 2 6 H u V K P W , Y (配列番号 4 1) ; または、重鎖可変領域 L K 2 6 H u V H F A I S , N (配列番号 4 3) および、軽鎖可変領域 L K 2 6 H u V K P W , Y (配列番号 4 1) を含有する。

【 0 0 7 2 】

特定の実施態様において、当該対象由来の試料中の F R A のレベルは、以下からなる群から選択される抗体の対と、当該試料を接触させることにより評価される：(a) 固形支持体に固定された M O V 1 8 抗体および標識 M O R A B - 0 0 3 抗体；(b) 固形支持体に固定された 9 F 3 抗体および標識 2 4 F 1 2 抗体；(c) 固形支持体に固定された 2 6 B 3 抗体および標識 1 9 D 4 抗体；および、(d) 固形支持体に固定された 9 F 3 抗体および標識 2 6 B 3 抗体。

10

【 0 0 7 3 】

ある実施態様において、抗体は、マウス抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、二特異性抗体、キメラ抗体、F a b、F a b' 2、S c F v、S M I P、アフイボディ (a f f i b o d y)、アビマー (a v i m e r)、ベルサボディ (v e r s a b o d y)、ナノボディ (n a n o b o d y)、およびドメイン抗体からなる群から選択される。あるいは、または組み合わせで、抗体は、たとえば、放射性標識、ビオチン標識、発色標識、蛍光標識、または酵素標識からなる群から選択される標識を用いて、標識されている。

20

【 0 0 7 4 】

ある実施態様において、F R A のレベルは、ウェスタンブロット解析、放射線イムノアッセイ、免疫蛍光法、免疫沈降法、平衡透析法、免疫拡散法、液相測定法、電気化学発光免疫測定法 (E C L I A)、または E L I S A アッセイにより測定される。

【 0 0 7 5 】

本発明の上述の態様の様々な態様において、対照試料は、健常な対象における F R A の標準化対照レベルである。

【 0 0 7 6 】

ある実施態様において、試料は、当該試料中の F R A レベルを測定する前にグアニジンで処置されている。あるいは、または組み合わせで、試料は、当該試料中の F R A のレベルを測定する前に希釈されている。あるいは、または組み合わせで、試料は、当該試料中の F R A のレベルを測定する前に、遠心、ボルテックス、またはその両方が行われている。

30

【 0 0 7 7 】

さらなる態様において、対象由来の試料中の葉酸受容体 α (F R A) のレベルは、2つの抗体のサンドイッチ分析法により評価される。サンドイッチ分析法の一部の実施態様において、試料は、(a) 固形支持体に固定された M O V 1 8 抗体および標識 M O R A B - 0 0 3 抗体、(b) 固形支持体に固定された 9 F 3 抗体および標識 2 4 F 1 2 抗体、(c) 固形支持体に固定された 2 6 B 3 抗体および標識 1 9 D 4 抗体、および、(d) 固形支持体に固定された 9 F 3 抗体および標識 2 6 B 3 抗体と接触する。たとえば、試料は、尿、血清、血漿または腹水であっても良い。

40

【 0 0 7 8 】

抗 F R A 治療剤を用いた治療に反応性である卵巣癌を有する対象を特定する方法の一部の実施態様において、抗 F R A 治療剤は、葉酸受容体 α 、好ましくは、卵巣癌細胞上に発現された F R A に特異的に結合する抗体；当該抗体の抗原結合断片；誘導体；およびその変異体である。例示的な葉酸受容体 α に特異的に結合する抗体は、以下からなる群から選択される抗体であっても良い：

(a) C D R H 1 として配列番号 1 (G F T F S G Y G L S)、C D R H 2 として配列番号 2 (M I S S G G S Y T Y Y A D S V K G)、C D R H 3 として配列番号 3 (H G D D P A W F A Y)、C D R L 1 として配列番号 4 (S V S S S I S S N N L H)、C D R L 2 として配列番号 5 (G T S N L A S)、および、C D R L 3 として配列番号 6 (Q Q W

50

S S Y P Y M Y T) を含有する抗体 ; または、

(b) ファーレッズマブと同じエピトープに結合する抗体。

一部の実施態様において、葉酸受容体 α に特異的に結合する抗体は、配列番号 7 :

```

1  DIQLTQSPSS LSASVGDRTV ITCSVSSSIS SNNLHWYQK PGKAPKPIY
51  GTSNLASGVP SRFSGSGSGT DYTFTISSLQ PEDIATYYCQ QWSSYPMYT
101 FGQGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ
151 WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLISKADYE KHKVYACEVT
201 HQGLSSPVTK SFNRGEC

```

(下線は C D R)

の アミノ酸配列を含有する成熟型軽鎖可変領域を含有する。

10

一部の実施態様において、葉酸受容体 α に特異的に結合する抗体は、アミノ酸配列番号 8 :

```

1  EVQLVESGGG VVQPGRSRLR SCSASGFTFS GYGLSWVRQA PGKGLEWVAM
51  ISSGGSYTTY ADSVKGRFAI SRDNAKNTLF LQMDSLRPED TGVYFCARHG
101 DDPAWFAYWG QGTPVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD
151 YFPEPVTWSW NSGALTSGVH TFPVAVLQSSG LYSLSVWTV PSSSLGTQTY
201 ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK
251 DTLMI SRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS
301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV
351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL
401 DSDGSFFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK

```

20

(下線は C D R)

を含有する成熟型重鎖可変領域を含有する。

【 0 0 7 9 】

一部の実施態様において、葉酸受容体 α に特異的に結合する抗体は、配列番号 7 のアミノ酸配列を含有する成熟型軽鎖可変領域、および、配列番号 8 のアミノ酸配列を含有する成熟型重鎖可変領域を含有する。そのような抗体の例は、M O R A b - 0 0 3 (U S A N : ファーレッズマブ) である。ファーレッズマブは、葉酸受容体 α (F R A) を標的とするヒトモノクローナル抗体である。 *i n v i t r o* において、抗体依存性細胞障害活性 (A D C C) および補体依存性細胞傷害活性 (C D C) を介した F R A 発現ヒト卵巢癌細胞株の腫瘍細胞障害活性を調節すること、ならびに、異種移植片モデルにおいて、 *i n v i v o* で、 F R A 発現ヒト卵巢癌細胞において腫瘍の増殖を抑制することが示されている (Ebel et al. (2007) Cancer Immun 7: 6)。 M O R A b - 0 0 3 を産生するチャイニーズハムスター卵巢 (C H O) 細胞は、 2 0 0 6 年 4 月 2 4 日に A T C C (10801 University Boulevard, Manassas, VA 20110) に寄託され、アクセッション番号 P T A - 7 5 5 2 を割り当てられている。

30

【 0 0 8 0 】

葉酸受容体 α に特異的に結合する他の有用な抗体は、配列番号 7 および配列番号 8 に対し、少なくとも 9 0 %、より好ましくは少なくとも 9 5 %、または 9 9 % の配列同一性をそれぞれ有する成熟型軽鎖可変領域および成熟型重鎖可変領域を含有する。他の有用な抗葉酸受容体 α 抗体、またはその誘導体は、葉酸受容体 α に対するファーレッズマブの結合を競合的に阻害することができる (たとえば、イムノアッセイにより測定される)。競合的阻害とは、少なくとも 2 倍、好ましくは 5 倍、超過で抗体が存在する場合に、ファーレッズマブの葉酸受容体 α に対する結合を、少なくとも 5 0 %、より典型的には少なくとも 6 0 %、さらにより典型的には少なくとも 7 0 %、および、最も典型的には少なくとも 7 5 %、少なくとも 8 0 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 9 0 %、または少なくとも 9 5 % まで阻害することを意味する。

40

【 0 0 8 1 】

抗 F R A 治療剤はまた、抗葉酸受容体 α 抗体であっても良い。典型的な修飾としては、たとえば、グリコシル化、脱グリコシル化、アセチル化、ペグ化、リン酸化、アミド化、

50

公知の保護基／ブロック基による誘導体化、タンパク質分解による切断、細胞リガンドまたは他のタンパク質への連結等が挙げられる。さらに、誘導体は、1以上の非古典的アミノ酸を含有しても良い。

【0082】

本明細書に開示される抗FRA治療剤を用いた治療に反応性である卵巢癌を有する対象を特定する方法の一部の実施態様において、対象は、CA125の基準レベルを測定する前に、卵巢癌の治療のために、卵巢癌の外科的切除、プラチナベースの一次療法、タキサンベースの一次療法、および／または、プラチナおよびタキサンベースの一次療法を受けていても良い。対象が、CA125の基準レベルを測定する前に、卵巢癌の治療のために、卵巢癌の外科的切除、プラチナベースの一次療法、タキサンベースの一次療法、および／または、プラチナおよびタキサンベースの一次療法を受けている場合の、本方法の一部の実施態様において、対象は、CA125の基準レベルを測定する工程の前に、卵巢癌の症状の進行、血清学的な進行、および／または、放射線学的な進行を示していても良い。

10

【0083】

抗FRA治療剤を用いた治療に反応性である卵巢癌を有する対象を特定する方法、および本明細書に開示される治療方法のさらなる実施態様において、対象の基準血清アルブミン(SA)濃度が測定される。血清アルブミン(SA)濃度の方法は、当分野に公知である。少なくとも約2.0g/dL、好ましくは、少なくとも約3.0g/dL、およびさらに好ましくは少なくとも約3.2g/dLの基準SA濃度は、抗FRA治療剤に対する正の治療反応のさらなる指標である。SAの基準レベルは、1度の時点での、対象のSAレベルの測定値のいずれかであってもよく、または、少なくとも2度の時点での、対象のSAレベルの測定値を含んでも良い。対象の基準SAレベルの測定は、外科的切除時、一次療法の開始時、一次療法の完了時、癌の症状の進行時、血清学的進行時、および／もしくは、放射線学的進行時、二次療法の開始時、ならびに／または、二次療法の完了時に行われても良い。

20

【0084】

治療方法

本明細書において、葉酸受容体 α (FRA)発現卵巢癌を有する対象を治療する方法も開示される。本明細書に開示される抗FRA治療剤を用いた治療に反応性である卵巢癌を有する対象を特定する方法の一部の実施態様において、抗葉酸受容体 α (FRA)治療剤を用いた治療に反応性である卵巢癌は、上皮性卵巢癌である。一部の実施態様において、卵巢癌は、プラチナ感受性またはプラチナ抵抗性のいずれかである。

30

【0085】

本明細書に開示される葉酸受容体 α (FRA)発現卵巢癌を有する対象を治療する方法により、対象から得られた生物学的試料中のCA125の基準レベルが測定される。一部の実施態様において、基準CA125レベルが、CA125のULNの約8倍未満、好ましくはCA125のULNの約7倍未満、より好ましくはCA125のULNの約6倍未満、より好ましくはCA125のULNの約5倍未満、より好ましくはCA125のULNの約4倍未満、より好ましくはCA125のULNの約3倍未満、およびより好ましくはCA125のULNの約2倍未満であると測定された場合、抗FRA治療剤を用いた治療から利益を受け得る対象の指標となる。一部の実施態様において、CA125のおよそULN未満である基準CA125レベルが、抗FRA治療剤を用いた治療から利益を受け得る対象の指標となる。一部の実施態様において、CA125レベルが、約164単位/ml未満、好ましくは約150単位/ml未満、より好ましくは約140単位/ml未満、より好ましくは約130単位/ml未満、より好ましくは約120単位/ml未満、より好ましくは約110単位/ml未満、より好ましくは約100単位/ml未満、さらに好ましくは約90単位/ml未満、より好ましくは約80単位/ml未満、より好ましくは約70単位/ml未満、より好ましくは約63単位/ml未満、一部の実施態様においては、約42単位/ml未満、一部の実施態様においては、約35単位/ml未満、および、一部の実施態様においては、約21単位/ml未満である場合、抗FRA治療剤の有

40

50

効なレジメンが、当該対象に投与される。

【0086】

本明細書に開示される治療方法において、C A 1 2 5 の発現レベルは、上記の 0 0 7 1 段落 ~ 0 0 7 8 段落に開示されるような、当分野に公知の任意の手段により測定されても良い。

【0087】

本明細書に開示される抗 F R A 治療剤を用いて、葉酸受容体 α (F R A) 発現卵巣癌を有する対象を治療する方法の一部の実施態様において、対象から得られた試料中の F R A のレベルを測定することがさらに含まれ；ここで、当該対象から得られた試料中の F R A のレベルが、対照試料中の F R A のレベルと比較して増加している場合、抗 F R A 治療剤を用いた治療から対象が利益を受け得ることの指標となる。対象から得られた試料中の F R A のレベルは、上記の 0 0 7 9 段落 ~ 0 0 8 8 段落に開示されるように評価されても良い。

10

20

【0088】

本明細書に開示される治療方法の一部の実施態様において、対象の基準血清アルブミン (S A) 濃度が測定される。血清アルブミン (S A) 濃度の測定方法は当分野に公知である。少なくとも約 2 . 0 g / d L、好ましくは、少なくとも約 3 . 0 g / d L、およびさらに好ましくは少なくとも約 3 . 2 g / d L の基準 S A 濃度は、抗 F R A 治療剤に対する正の治療反応のさらなる指標である。S A の基準レベルは、1 度の時点での、対象の S A レベルの測定値のいずれかであってもよく、または、少なくとも 2 度の時点での、対象の S A レベルの測定値を含んでも良い。対象の基準 S A レベルの測定は、外科的切除時、一次療法の開始時、一次療法の完了時、癌の症状の進行時、血清学的進行時、および / もしくは、放射線学的進行時、二次療法の開始時、ならびに / または、二次療法の完了時に行われても良い。

【0089】

本明細書に開示される治療方法の一部の実施態様において、抗 F R A 治療剤は、葉酸受容体 α 、好ましくは、卵巣癌細胞上に発現された F R A に特異的に結合する抗体；当該抗体の抗原結合断片；誘導体；およびその変異体である。例示的な葉酸受容体 α に特異的に結合する抗体は、以下からなる群から選択される抗体であっても良い：

(c) C D R H 1 として配列番号 1、C D R H 2 として配列番号 2、C D R H 3 として配列番号 3、C D R L 1 として配列番号 4、C D R L 2 として配列番号 5、および、C D R L 3 として配列番号 6、を含有する抗体；または、

(b) ファーレッズマブと同じエピトープに結合する抗体。

一部の実施態様において、葉酸受容体 α に特異的に結合する抗体は、配列番号 7 のアミノ酸配列を含有する成熟型軽鎖可変領域、および、配列番号 8 のアミノ酸配列を含有する成熟型重鎖可変領域を含有する。本明細書に開示される治療方法の好ましい実施態様において、抗 F R A 治療剤は、ファーレッズマブである。上述のように、葉酸受容体 α に特異的に結合する他の有用な抗体は、配列番号 7 および配列番号 8 に対し、少なくとも 9 0 %、より好ましくは少なくとも 9 5 %、または 9 9 % の配列同一性をそれぞれ有する成熟型軽鎖可変領域および成熟型重鎖可変領域を含有する。他の有用な抗葉酸受容体 α 抗体、またはその誘導体は、葉酸受容体 α に対するファーレッズマブの結合を競合的に阻害することができる（たとえば、イムノアッセイにより測定される）。抗葉酸受容体 α 抗体の誘導体もまた、本発明方法の実施に用いることができる。典型的な修飾としては、たとえば、グリコシル化、脱グリコシル化、アセチル化、ペグ化、リン酸化、アミド化、公知の保護基 / ブロッキング基による誘導体化、タンパク質分解による切断、細胞リガンドまたは他のタンパク質への連結等が挙げられる。さらに、誘導体は、1 以上の非古典的アミノ酸を含有しても良い。

30

40

【0090】

本明細書に開示される治療方法の一部の実施態様において、抗 F R A 治療剤は、対象への抗 F R A 治療剤の当初用量の投与の約 3 週間以内、好ましくは約 2 週間以内、およびよ

50

り好ましくは約1週間以内、少なくとも約 $50\mu\text{g}/\text{ml}$ 、好ましくは少なくとも約 $55\mu\text{g}/\text{ml}$ 、より好ましくは少なくとも約 $57.6\mu\text{g}/\text{ml}$ 、より好ましくは少なくとも約 $60\mu\text{g}/\text{ml}$ 、より好ましくは少なくとも約 $70\mu\text{g}/\text{ml}$ 、さらにより好ましくは少なくとも約 $80\mu\text{g}/\text{ml}$ 、および最も好ましくは少なくとも約 $88.8\mu\text{g}/\text{ml}$ の最小血清濃度に到達するよう対象に投与される。好ましい実施態様において、いったん対象において当該最小血清濃度が到達されると、抗FRA治療剤の対象の血清レベルは、抗FRA治療剤を用いた療法の残りの間、 $C_{\min}$ または C_{trough} を超えて維持される。

【0091】

対象における血清抗FRA治療剤の濃度が、本明細書に開示される治療方法において測定されてもよい。好ましい実施態様において、対象への抗FRA治療剤の当初用量の投与の約3週間以内、好ましくは約2週間以内、およびより好ましくは約1週間以内、少なくとも約 $50\mu\text{g}/\text{ml}$ 、好ましくは少なくとも約 $55\mu\text{g}/\text{ml}$ 、より好ましくは少なくとも約 $57.6\mu\text{g}/\text{ml}$ 、より好ましくは少なくとも約 $60\mu\text{g}/\text{ml}$ 、より好ましくは少なくとも約 $70\mu\text{g}/\text{ml}$ 、さらにより好ましくは少なくとも約 $80\mu\text{g}/\text{ml}$ 、および最も好ましくは少なくとも約 $88.8\mu\text{g}/\text{ml}$ である最小血清濃度が、抗FRA治療剤に対する正の治療反応の指標である。

【0092】

本明細書に開示される治療方法の一部の実施態様において、抗FRA治療剤平均曲線下面積(AUC)薬物動態(PK)曝露レベルが測定される。たとえば、抗FRA治療剤がファレツズマブである場合、ファレツズマブの平均AUC PK曝露レベルが測定される。約 $10\text{mg}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 以上、より好ましくは少なくとも約 $15\text{mg}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 以上、より好ましくは約 $15.22\text{mg}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 以上、より好ましくは約 $20\text{mg}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 以上、およびさらにより好ましくは約 $22.2\text{mg}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 以上の抗FRA治療剤平均AUC PK曝露レベルが、抗FRA治療剤に対する正の治療反応の指標である。

【0093】

本発明方法は、たとえば外科手術(たとえば、減量手術)、放射線照射、標的化療法、化学療法、免疫療法、増殖因子阻害剤の使用、または抗血管新生因子の使用等の、他の治療手段と組み合わせられてもよい。抗葉酸受容体 α 抗体または、その抗原結合断片は、外科手術、化学療法または放射線照射療法と同時に患者に投与されてもよい。あるいは、患者は、抗FRA治療剤の投与の前、または投与の後、少なくとも数時間~数か月までに、外科手術、化学療法または放射線照射療法を受けてもよい(たとえば、抗FRA治療剤の投与前または投与後の少なくとも1時間、5時間、12時間、1日、1週、1月、または3か月までに)。たとえば、本明細書に開示される治療方法の一部の実施態様において、抗FRA治療剤に加え、対象にプラチナ含有化合物および/またはタキサンの治療有効量を投与することが含まれる。例示的なプラチナ含有化合物は、シスプラチンまたはカルボプラチンである。本治療方法の使用に適したタキサンの例は、限定されないが、パクリタキセル、ドセタキセル、ならびに、その半合成型、合成型、および/または、改変型、およびそれらの製剤が挙げられ、限定されないが、 nab -パクリタキセル(Abraxane(登録商標))、カバジタキセル(Jevtana(登録商標))、DJ-927(Tesetaxel(登録商標))、パクリタキセル ポリグリメックス(Opaxio(登録商標))、XRP9881(Larotaxel(登録商標))、EndoTAG+パクリタキセル(EndoTAG(登録商標)-1)、ポリメリック-ミセルパクリタキセル(Genexol-PM(登録商標))、DHA-パクリタキセル(Taxoprexin(登録商標))、および、BMS-184476が挙げられる。プラチナ含有化合物は、週に1度、2週に1度、3週に1度、または4週に1度、対象に投与されてもよい。タキサンは、週に1度、2週に1度、3週に1度、または4週に1度、対象に投与されてもよい。タキサンおよびプラチナ含有化合物が本治療レジメンの一部として対象に投与される実施態様において、タキサンは、プラチナ含有化合物の投与前、投与後、または同時に投与されてもよい。

【0094】

本明細書に開示される治療方法の一部の実施態様において、対象は、C A 1 2 5 の基準レベルを測定する前に、卵巣癌の治療のために、卵巣癌の外科的切除、プラチナベースの一次治療、タキサンベースの一次治療、ならびに / または、プラチナおよびタキサンベースの一次治療を受けていても良い。対象が、C A 1 2 5 の基準レベルを測定する前に、卵巣癌の治療のために、卵巣癌の外科的切除、プラチナベースの一次治療、タキサンベースの一次治療、ならびに / または、プラチナおよびタキサンベースの一次治療を受けている、本発明方法の一部の実施態様において、対象は、C A 1 2 5 の基準レベルを測定する工程の前に、卵巣癌の症状の進行、血清学的進行、および / または、放射線学的進行を呈しているとしても良い。

【 0 0 9 5 】

本明細書に開示される治療方法に従う、治療剤（抗 F R A 治療剤、タキサン、および / または、プラチナ含有化合物が挙げられる）の投与は、当分野に公知の任意の手段によるものであっても良い。

【 0 0 9 6 】

治療剤（抗 F R A 治療剤、タキサン、および / または、プラチナ含有化合物が挙げられる）の投与を行うために、様々なデリバリーシステムを用いることができ、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、皮下、鼻内、硬膜外および経口投与経路が挙げられる。剤は、たとえば、点滴またはボラス注射により、上皮または粘膜皮膚（たとえば、口腔内粘膜、直腸および消化管粘膜等）を介した吸収等により投与されても良い。投与は、全身性または局所であっても良い。

【 0 0 9 7 】

治療剤は、カテーテル、座薬、またはインプラント（多孔性、非多孔性、またはゲル状物質のインプラント（たとえばサイラスティック膜等の膜を含む）、またはファイバー）を用いた注入により投与されても良い。本明細書に開示される使用のための治療剤またはその医薬組成物は、たとえばカプセル、錠剤、水性懸濁液、溶液等の、任意の受容可能な投薬形態で、経口的に投与されても良い。

【 0 0 9 8 】

治療剤の好ましい投与方法としては、限定されないが、静脈内注射および腹腔内投与が挙げられる。

【 0 0 9 9 】

あるいは、治療剤は、放出制御されたシステムで送達されても良い。たとえば、ポンプを用いても良い（Langer, 1990, Science 249:1527-1533; Sefton, 1989, CRC Crit. Rev. Biomed. Eng. 14:201; Buchwald et al., 1980, Surgery 88:507; Saudek et al., 1989, N. Engl. J. Med. 321:574を参照のこと）。あるいは、ポリマー物質を用いてもよい（Medical Applications of Controlled Release (Langer & Wise eds., CRC Press, Boca Raton, Fla., 1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance (Smolen & Ball eds., Wiley, New York, 1984); Ranger & Peppas, 1983, Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61. See also Levy et al., 1985, Science 228:190; During et al., 1989, Ann. Neurol. 25:351; Howard et al., 1989, J. Neurosurg. 71:105.を参照のこと）。他の放出制御システムは、たとえば、上述の L a n g e r に記述されている。

【 0 1 0 0 】

治療剤は、治療有効量または予防有効量の治療剤（複数含む）および 1 以上の薬学的に受容可能または適合した成分を含有する医薬組成物として投与されても良い。たとえば、医薬組成物は通常、1 以上の薬学的な担体（たとえば、滅菌された液体（たとえば、水および油（石油、動物性、植物性または合成の油を含む（たとえば、ピーナッツオイル、大豆油、鉱物油、ゴマ油等）））を含有する。水は、医薬組成物が静脈内投与される場合の、より典型的な担体である。生理食塩水（たとえば、リン酸緩衝生理食塩水）および水性デキストロースおよびグリセロール溶液もまた、特に注射用溶液のための液体担体として用いることができる。適切な薬学的賦形剤としては、たとえば、デンプン、グルコース、

10

20

30

40

50

ラクトース、スクロース、ゼラチン、モルト、米、小麦粉、白墨、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、滑石、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルク、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノール等が挙げられる。もし所望の場合、当該組成物は、少量の湿潤剤もしくは乳化剤、pH緩衝剤（たとえば、アミノ酸）および／または可溶化剤もしくは安定化剤（たとえば、非イオン性界面活性剤（たとえば、*tween*）または糖（たとえば、スクロース、トレハロース等））を含有しても良い。好ましいファールツマブの製剤は、ファールツマブ、リン酸ナトリウム、塩化ナトリウム（ NaCl ）、およびポリソルベート-80、pH7.2を含有する。好ましいファールツマブの最終製剤は、5mg/mLのファールツマブ、10mMのリン酸ナトリウム、150mMの NaCl 、および0.01%のポリソルベート-80、pH7.2を含有する。

10

【0101】

本明細書に開示される医薬組成物は、溶液、懸濁液、エマルション、錠剤、丸薬、カプセル、粉末、徐放性製剤等の形態をとることができる。また、使用の直前に液体調製物へと転換されることが意図される、固体形態の調製物も含まれる。組成物は、従来の結合剤および担体（たとえばトリグリセリド等）と共に座薬として処方されても良い。経口製剤は、たとえば、医薬グレードのマニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウム等の標準的な担体を含有しても良い。適切な薬学的担体の例は、E.W.Martinによる「Remington's Pharmaceutical Sciences」に記述されている。当該組成物は、治療有効量の核酸またはタンパク質（通常は、精製形態）と共に、適切な量の担体を含有し、患者への適切な投与のための形態を成す。剤型は、投与様式に対応している。

20

【0102】

通常、静脈内投与用の組成物は、滅菌等張水性緩衝液に溶解した溶液である。必要の場合、当該医薬品は、可溶化剤および、注射部位の疼痛を和らげるために、たとえばリグノカイン等の局所麻酔薬を含有しても良い。一般的に、内容物は、投与単位の形態で別々に、または共に混合されて、供給される（たとえば、密封された容器（たとえば、アンプル、または活性剤の量を示す小袋（*sachette*）等）中の凍結乾燥粉末、または、濃縮物として）。医薬組成物が点滴により投与される場合、医薬グレードの滅菌水または生理食塩水を含有する点滴ボトルと共に販売されても良い。医薬組成物が注射により投与される場合、投与前に成分を混合することができるよう、注射用の滅菌水または生理食塩水のアンプルを備えても良い。

30

【0103】

卵巣癌の治療または予防に有効な治療剤の量は、標準的な臨床技術により決定することができる。さらに、*in vitro*アッセイを任意選択的に用いて、最適な投与範囲の特定に役立てても良い。また、製剤中に用いられる正確な投与量は、投与経路、および癌の状態に依存しており、臨床医の判断および各患者の状況に従い決定されなければならない。有効量は、*in vitro*または動物モデル検証システムから得られた用量応答曲線から外挿されても良い。細胞培養において測定されたIC50（すなわち、症状の最大半阻害が得られる試験化合物の濃度）を含む、循環血漿濃度範囲が得られるよう、投与量は動物モデルにおいて策定されても良い。

40

【0104】

たとえば、剤の毒性および治療有効量は、 LD_{50} （群の50%に死をもたらす用量）および ED_{50} （群の50%に治療有効な用量）を決定するための標準的な医薬品の手順により、細胞培養または実験動物において決定されても良い。毒性と治療有効量の間の用量比は、治療インデックスであり、 $\text{LD}_{50} / \text{ED}_{50}$ ととして表すことができる。大きな治療インデックスを示す剤が好ましい。剤が毒性の副作用を示す場合には、罹患組織部位へと剤を向かわせるデリバリーシステムを用いて、非葉酸受容体 α 発現細胞への潜在的なダメージを最小化し、それにより副作用を減らすことができる。

【0105】

50

一部の実施態様において、対象は、本明細書に開示される治療剤を、約 $0.01 \mu\text{g} / \sim 500 \text{mg} / \text{kg}$ (患者の体重) の日用量の範囲で投与されても良い。通常、葉酸受容体 α 発現卵巣癌を有する患者に投与される治療剤 (たとえば、抗 FRA 治療剤、好ましくはファーレッツマブ) の投与量は、約 $0.1 \text{mg} / \text{kg} \sim 100 \text{mg} / \text{kg}$ (患者の体重) である。より典型的には、対象に投与される投与量は、約 $1.25 \text{mg} / \text{kg} \sim 12.5 \text{mg} / \text{kg}$ (患者の体重)、またはさらにより典型的には、約 $2.5 \text{g} / \text{kg} \sim 10.0 \text{mg} / \text{kg}$ (患者の体重) である。一部の実施態様において、葉酸受容体 α 発現卵巣癌を有する対象に投与される抗 FRA 治療剤 (好ましくは、ファーレッツマブ) の投与量は、約 $5.0 \text{mg} / \text{kg} \sim 7.5 \text{mg} / \text{kg}$ (患者の体重) である。本明細書に開示される治療法の一部の実施態様において、約 $7.5 \text{mg} / \text{kg} \sim 12.5 \text{mg} / \text{kg}$ 、好ましくは約 $10 \text{mg} / \text{kg}$ の負荷用量の抗 FRA 治療剤が、対象に投与される。本明細書に開示される治療法の一部の実施態様において、週に 1 度、約 $7.5 \text{mg} / \text{kg} \sim 12.5 \text{mg} / \text{kg}$ 、好ましくは約 $10 \text{mg} / \text{kg}$ の負荷用量が 2 回、治療の最初の 2 週において対象に投与される。一部の実施態様において、葉酸受容体 α 発現卵巣癌を有する対象に投与されるタキサン¹⁰の投与量は、約 $50 \text{mg} / \text{m}^2 \sim 250 \text{mg} / \text{m}^2$ (対象の体重)、好ましくは、約 $75 \text{mg} / \text{m}^2 \sim 200 \text{mg} / \text{m}^2$ である。一部の実施態様において、葉酸受容体 α 発現卵巣癌を有する対象に投与されるプラチナ含有化合物の投与量は、約 AUC 3、好ましくは約 AUC 4、より好ましくは約 AUC 5 ~ 6 である。好ましい実施態様において、対象は、治療の最初の 2 週間、 $10 \text{mg} / \text{kg}$ の負荷用量のファーレッツマブを投与され、次いで、週に 1 度、 $5 \text{mg} / \text{kg}$ のファーレッツマブを静脈内投与され、カルボプラチン (約 AUC 5 ~ 6) を 3 週ごと、およびタキサン (パクリタキセル ($175 \text{mg} / \text{m}^2$) またはドセタキセル ($75 \text{mg} / \text{m}^2$)) を 3 週ごとに投与される。好ましい実施態様において、対象は、治療の最初の 2 週間、 $10 \text{mg} / \text{kg}$ の負荷用量のファーレッツマブを静脈内投与され、次いで、週に 1 度、 $5 \text{mg} / \text{kg}$ のファーレッツマブを静脈内投与され、カルボプラチン (約 AUC 5 ~ 6) を 3 週ごと静脈内に、およびタキサン (パクリタキセル ($175 \text{mg} / \text{m}^2$) またはドセタキセル ($75 \text{mg} / \text{m}^2$)) を 3 週ごとに静脈内に投与される。好ましい実施態様において、週に 1 度のファーレッツマブ投与と組み合わせて、カルボプラチンとタキサンが少なくとも 6 サイクル、対象に投与される。

【0106】

有効量に関し、当業者が、治療される対象に適切な治療剤 (複数含む) の処方計画および投与量を推奨しても良い。投与は、必要とされる限り、1 日に 1 ~ 4 回以上、週に 1 度、2 週に 1 度、3 週に 1 度、または 4 週に 1 度行うのが好ましい。通常、抗 FRA 治療剤は、週に 1 度、対象に投与される。一部の好ましい実施態様において、プラチナ含有化合物および/またはタキサンは、週に 1 度、2 週に 1 度、3 週に 1 度、または 4 週に 1 度、対象に投与される。タキサンは、週に 1 度、2 週に 1 度、3 週に 1 度、または 4 週に 1 度、対象に投与されても良い。タキサンおよびプラチナ含有化合物の両方が治療レジメンの一部として対象に投与される実施態様において、タキサンは、プラチナ含有化合物の前、後、または同時に投与されても良い。

【0107】

もし組成物が徐放性ビヒクルで処方される場合、投与は、少ない頻度で行われても良い。また、処方計画は、活性薬剤濃度 (対象のニーズに依存しうる) により変化しうる。

【0108】

キット

本明細書において、抗葉酸受容体 α (FRA) 治療剤を用いた治療に反応性である卵巣癌を有する対象を特定するためのキットが開示される。一部の実施態様において、当該キットは、抗 CA 125 抗体、使用されていないときには当該抗体を含有するための器、および、対象の CA 125 レベルを測定するための、抗 CA 125 抗体の使用に関する説明書を含む。当該説明書は、基準 CA 125 レベルが、CA 125 に対する正常な上限 (ULN) の約 8 倍未満である場合、好ましくは、CA 125 に対する ULN の約 7 倍未

10

20

30

40

50

満である場合、より好ましくは、C A 1 2 5 に対する U L N の約 6 倍未満である場合、より好ましくは、C A 1 2 5 に対する U L N の約 5 倍未満である場合、より好ましくは、C A 1 2 5 に対する U L N の約 4 倍未満である場合、より好ましくは、C A 1 2 5 に対する U L N の約 3 倍未満である場合、より好ましくは、C A 1 2 5 に対する U L N の約 2 倍未満である場合、および、一部の実施態様においては、C A 1 2 5 に対するおよそ U L N 未満である場合に、抗 F R A 治療剤を用いた治療から利益を受け得る対象の指標となることを記述していても良い。あるいは、当該説明書は、基準 C A 1 2 5 レベルが約 1 6 4 単位 / m l 未満、好ましくは約 1 5 0 単位 / m l 未満、より好ましくは約 1 4 0 単位 / m l 未満、より好ましくは約 1 3 0 単位 / m l 未満、より好ましくは約 1 2 0 単位 / m l 未満、より好ましくは約 1 1 0 単位 / m l 未満、より好ましくは約 1 0 0 単位 / m l 未満、さらにより好ましくは約 9 0 単位 / m l 未満、より好ましくは約 8 0 単位 / m l 未満、より好ましくは約 7 0 単位 / m l 未満、より好ましくは約 6 3 単位 / m l 未満、より好ましくは約 4 2 単位 / m l 未満、一部の実施態様においては、約 3 5 単位 / m l 未満、および、一部の実施態様においては、約 2 1 単位 / m l 未満である場合、抗 F R A 治療剤を用いた治療から利益を受け得る対象の指標となることを記述していても良い。一部の実施態様において、当該キットは、抗 F R A 抗体、使用されていないときには当該抗 F R A 抗体を含有するための器、および、対象の F R A レベルを測定するための、抗 F R A 抗体の使用に関する説明書をもまた含有する。一部の実施態様において、当該キットは、抗血清アルブミン (S A) 抗体、使用されていないときには当該抗 S A 抗体を含有するための器、および、対象の S A レベルを測定するための、抗 S A 抗体の使用に関する説明書を含有しても良い。1 以上の追加の容器が、たとえば試薬または緩衝液等の、分子マーカーアッセイ (複数含む) に用いるための構成要素を含有しても良い。当該キットはまた、またはあるいは、抗体結合の直接検出または間接検出に適したレポーター群を含有する検出試薬を含有しても良い。

【 0 1 0 9 】

また、本明細書において、抗 F R A 治療剤、使用されていないときには当該抗 F R A 治療剤を含有するための器、および、抗 F R A 治療剤の使用に関する説明書を含有する、抗 F R A 治療剤を用いた治療に応答性である卵巣癌を有する対象を治療するためのキットが開示される。ファーレッズマブが、当該キットの好ましい抗 F R A 治療剤である。当該説明書は、基準 C A 1 2 5 レベルが、C A 1 2 5 に対する正常な上限 (U L N) の約 8 倍未満である場合、好ましくは、C A 1 2 5 に対する U L N の約 7 倍未満である場合、より好ましくは、C A 1 2 5 に対する U L N の約 6 倍未満である場合、より好ましくは、C A 1 2 5 に対する U L N の約 5 倍未満である場合、より好ましくは、C A 1 2 5 に対する U L N の約 4 倍未満である場合、より好ましくは、C A 1 2 5 に対する U L N の約 3 倍未満である場合、より好ましくは、C A 1 2 5 に対する U L N の約 2 倍未満である場合、および、一部の実施態様においては、C A 1 2 5 に対するおよそ U L N 未満である場合に、抗 F R A 治療剤を用いた治療から利益を受け得る対象の指標であることを記述していても良い。あるいは、当該説明書は、基準 C A 1 2 5 レベルが約 1 6 4 単位 / m l 未満、好ましくは約 1 5 0 単位 / m l 未満、より好ましくは約 1 4 0 単位 / m l 未満、より好ましくは約 1 3 0 単位 / m l 未満、より好ましくは約 1 2 0 単位 / m l 未満、より好ましくは約 1 1 0 単位 / m l 未満、より好ましくは約 1 0 0 単位 / m l 未満、さらに好ましくは約 9 0 単位 / m l 未満、より好ましくは約 8 0 単位 / m l 未満、より好ましくは約 7 0 単位 / m l 未満、より好ましくは約 6 3 単位 / m l 未満、一部の実施態様においては、約 4 2 単位 / m l 未満、一部の実施態様においては、約 3 5 単位 / m l 未満、および、一部の実施態様においては、約 2 1 単位 / m l 未満である場合、抗 F R A 治療剤を用いた治療から利益を受け得る対象の指標であることを記述していても良い。一部の実施態様において、抗 F R A 治療剤を用いた治療に対し応答性である卵巣癌を有する対象を治療するためのキットはまた、抗 C A 1 2 5 抗体、使用されていないときには当該抗 C A 1 2 5 抗体を含有するための器、および、対象から得られた生物学的試料中の基準 C A 1 2 5 レベルを測定するための、抗 C A 1 2 5 抗体の使用に関する説明書をもまた含有する。一部の実施態様におい

て、当該キットはまた、抗 F R A 抗体、使用されていないときには当該抗 F R A 抗体を含有するための器、および、対象の F R A レベルを測定するための、抗 F R A 抗体の使用に関する説明書を含有する。一部の実施態様において、当該キットは、抗血清アルブミン (S A) 抗体、使用されていないときには当該抗 S A 抗体を含有するための器、および、対象の S A レベルを測定するための、抗 S A 抗体の使用に関する説明書を含有しても良い。

【 0 1 1 0 】

抗 F R A 治療剤を用いた治療に反応性である卵巣癌を有する対象を治療するためのキットはまた、本明細書に開示される追加の治療剤 (たとえば、プラチナ含有化合物および / またはタキサン) を含有しても良い。キットに含有される例示的なプラチナ含有化合物の例としては、限定されないが、シスプラチンまたはカルボプラチンが挙げられる。キット 10
に含有される例示的なタキサンの例としては、限定されないが、パクリタキセル、ドセタキセル、ならびに、その半合成型、合成型、および / または、改変型、およびそれらの製剤が挙げられ、限定されないが、n a b - パクリタキセル (Abraxane (登録商標))、カバジタキセル (Jevtana (登録商標))、D J - 9 2 7 (Tesetaxel (登録商標))、パクリタキセル ポリグリメックス (Opaxio (登録商標))、X R P 9 8 8 1 (Larotaxel (登録商標))、E n d o T A G + パクリタキセル (EndoTAG (登録商標) -1)、ポリメリック - ミセルパクリタキセル (Genexol-PM (登録商標))、D H A - パクリタキセル (Taxoprexin (登録商標))、および、B M S - 1 8 4 4 7 6 が挙げられる。治療剤は、キット中で、流通・販売に適した様々な任意の形態であってもよい。キット中の、流通・販売に適した治療剤の形態としては、治療剤を提供するための液体、粉末、錠剤、懸濁液等の 20
剤型が挙げられる。また、当該キットは、治療剤 (複数含む) の注射、再構成、または希釈のための薬学的に受容可能な希釈剤 (たとえば、滅菌水) を含有しても良い。1 以上の追加の容器が、たとえば試薬または緩衝液等の、分子マーカーアッセイ (複数含む) に用いるための構成要素を含有しても良い。当該キットはまた、またはあるいは、抗体結合の直接検出または間接検出に適したレポーター群を含有する検出試薬を含有しても良い。

【 0 1 1 1 】

また、キットは通常、本明細書に開示される方法における使用のためのラベルまたは説明書を含有する。当該ラベルまたは説明書は、製造、輸送、販売または使用の間の任意の時点で、キットに貼り付けされる、または添付される任意の紙資料または記録資料を指す。医薬品または生物学的製品の製造使用または販売を規制する政府当局により指示された 30
形態の通知書であっても良く、当該通知書は、ヒトへの投与に関する製造、使用または販売の当局による承認を示している。当該ラベルまたは説明書はまた、広告ビラ、パンフレット、包装材料、説明書、オーディオカセットまたはビデオカセット、コンピューターディスク、ならびに、直接当該医薬キット上に印刷された書面を含有しても良い。

【 0 1 1 2 】

以下の実施例は、本明細書に開示される実施態様の一部をさらに記述するために提示される。当該実施例は、開示される実施態様を解説するためのものであり、限定ではない。

【 実施例 】

【 0 1 1 3 】

カルボプラチンおよびタキサンと組み合わせた、2 つの用量レベルのファールツズマブ 40
またはプラセボの多施設二重盲検ランダム化 (1 : 1 : 1 の比率) のプラセボ制御試験

【 0 1 1 4 】

本実験を通し、対象は、週に 1 度、ファールツズマブ (または対応するプラセボ) の投与を受けた。カルボプラチン / タキサンは、3 週に 1 度 (1 サイクル) で、6 サイクルの間、投与された。調査者の自由裁量で、追加のサイクルが投与された。ファールツズマブとカルボプラチン、パクリタキセルまたはドセタキセルの間に薬物動態学的相互作用が存在するかどうかを測定するために薬物 - 薬物相互作用 (D D I) 副実験を実施した。単剤試験薬は、化学療法 of 停止後、疾患が進行するまで (改変 R E C I S T 基準により規定) 、毎週投与された。追跡期間中、死亡またはスポンサーによる実験終了まで、生存状態と卵巣癌に対する追加療法が捕捉された。 50

【 0 1 1 5 】

対象数（予定数および登録数）

総数で1080人の対象が計画された；1100人が登録され、ランダムに、カルボプラチン／タキサンを用いた処置、および、2つの二重盲検ファールツズマブ用量レベルのいずれか1つ（1．25または2．5 mg / kg）またはプラセボに、1：1：1の比率で割り当てられた。ランダム化は、（1）第一の寛解の長さ、（2）一次治療の投与経路（腹腔内 [i . p] に対して、静脈内 [i . v .] ）、（3）予定されたタキサン治療、および（4）地理的地域（北アメリカおよび西ヨーロッパに対して、他の参加国）により層別化された。

【表 1】

10

解析群	プラセボ + カルボプラチン／ タキサン n (%)	FAR 1.25 mg/kg+ カルボプラチン／ タキサン n (%)	FAR 2.5 mg/kg + カルボプラチン／ タキサン n (%)
治療全図解析(ITT)	364 (100)	370 (100)	366 (100)
安全性*	352 (96.7)	376 (101.6)	363 (99.2)
パー・プロトコール (Per Protocol)	332 (91.2)	348 (94.1)	342 (93.4)
併用療法	352 (96.7)	376 (101.6)	363 (99.2)
単剤維持	252 (69.2)	272 (73.5)	255 (69.7)
評価可能な腫瘍反応（独立した 解析に基づく）	331 (90.9)	350 (94.6)	328 (89.6)
評価可能な血清学的反応	272 (74.7)	272 (73.5)	273 (74.6)

20

*処置にランダムに割り当てられた9人の対象（3つの処置群の各々に3人）は、実験薬剤を投与されなかった。さらに、プラセボにランダム化された9人の対象は、ファールツズマブの投与を少なくとも1回受けた；これら対象は、FAR 1．25 mg / kg +カルボプラチン／タキサン処置群に計数されている。

30

【 0 1 1 6 】

含有に対する診断および主要基準

40

対象は、最初に外科手術で治療され、プラチナおよびタキサンベースの一次化学療法に反応性であったプラチナ感受性卵巣癌を有し、一次療法の完了時から6～24か月の間に再発した（計測可能な疾患の存在により規定）、プラチナ感受性卵巣癌を有するものとした。

【 0 1 1 7 】

試験治療、投与量、投与経路、およびバッチ番号

ファールツズマブは、i . v . 注射用、5 mg / mL、5 mL / バイアルで溶液としてスポンサーから供給された。地方条例または施設の方針により禁止されていない限り、通常の生理食塩水をプラセボとして調査者から供給し、用いた。ファールツズマブのバッチ番号は、A 4 6 9 3 0、A 5 8 0 0 5 B、A 5 8 0 2 8、A 6 2 3 6 7、A 6 2 3 6 7 B

50

、W0004711、W0004714、W0004852、W0004996、W0004997、W0004998、W0005435、W0005436、W0005673、W0005715、W0005735、および、W0006012であった。

【0118】

基準治療、投与量、投与経路、およびバッチ番号

地方条例または施設の方針により禁止されていない限り、i.v.使用のためのカルボプラチン(AUC₀₋₆)、パクリタキセル(175mg/m²)、およびドセタキセル(75mg/m²)が調査側から供給された。

【0119】

治療期間

対象は、疾患が進行するまで、または、さらなる試験薬剤の投与を阻むほどの受容できない毒性もしくは併発疾患が現れるまで、対象もしくは医者が中止を求めるまで、または、調査者が、対象の状態の変化によって、さらなる治療は対象が受容不可能であると判断するまで、治療を受け続けることができた。

【0120】

評価

有効性

コンピューター断層(CT)撮影、または磁気共鳴画像法(MRI)を、併用療法の間は6週毎(2番目サイクルごと)、および、維持療法の間は9週毎(3番目のサイクルごと)に行った。血液を採取して、併用療法の間は3週毎、維持療法の間は9週毎(3番目のサイクル毎)にCA125レベルを測定した。利用可能な場合には過去のCA125血清レベルを取得した。CA125血清レベルは、Immulin(登録商標)(Siemens HealthCare)アッセイにより評価した。

【0121】

薬物動態

ファールズマブおよび化学療法剤の血清レベル測定のために、サイクル2で血液を採取した。化学療法の打ち切り後、少なくとも3週で、単剤試験薬(ファールズマブまたはプラセボ)の投与の間の1時点で、さらに血液を採取した。

【0122】

カルボプラチン、パクリタキセル、またはドセタキセルの薬物動態に対するファールズマブの効果は、副実験における対象に対する非コンパートメント解析を介して主に解析された。ファールズマブの薬物動態に対する化学療法剤の付随効果は、他のファールズマブ臨床試験から得られたすべてのファールズマブのPKデータを組み合わせた後、Nonlinear Mixed Effect Modeling(NONMEM)を用いた母集団薬物動態(PPK)解析により評価された。

【0123】

PK/PD PFS解析データは、フェーズ3試験の1081人の対象から得られ、そのうち729人がファールズマブの投与を受け、352人がプラセボを投与された。モデルベースの解析は、ファールズマブに対する母集団PKモデル、長期的腫瘍サイズ計測に対する母集団PK/PDモデル、および、PFSデータからなる。PFSに対する時間-事象解析を除くすべてのモデルは、PDxPop5.0に適合されたNONMEM(7.2版)を用いて開発された。PFSに対する時間-事象解析は、TIBCO Spotfire S-plus 8.1を用いて行われた。モデル構築および共変量評価は、規制ガイダンスに従い、標準的な方法を用いて実施された。

【0124】

最終的な母集団PKモデルを用いて、個々のPKパラメーターおよびファールズマブ曝露を導き、次いで、それらをPK/PDデータセットへと組み込み、引き続く母集団PK/PD解析に用いた。PFSに対する時間-事象解析は、試験004に対して行われた。PFSデータは、S-plusにおいてsurvfit()およびcoxph()関数をそれぞれ用いたカプランマイヤー分析およびCox回帰分析を用いて調査された。

10

20

30

40

50

【0125】

薬理ゲノミクス / 薬理遺伝学

レトロスペクティブ解析の裏付けのために、腫瘍試料、末梢血単核細胞および血清のアーカイブが採取および保管された。

【0126】

安全性

安全性評価には、臨床データ（有害事象 [AE] 報告、理学的検査所見、バイタルサイン測定、心電図 [ECGs]、および Karnofsky Performance Status [KPS]）および実験データのレビューが含まれた。AEの重篤度は、有害事象分類に対するNational Cancer Institute Common Terminology Criteria(NCI CTCAE, Version 3.0)を用いて格付けされた。

10

【0127】

生活の質 (QoL) は、Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian(FACT-O)、v4.0を用いて評価された。記録された入院期間、予定外の外来診療、および、ホスピスまたは養護施設への入所を介して、リソース活用が評価された。

【0128】

統計的手法

試験のプライマリーエンドポイントは、改変RECIST基準を用いた、中枢性の、個々の放射線学的評価に基づいたPFSであった。主要有効性解析に関しては、PFSにおけるファールツマブ各投与群と対照群の2つの比較に対する多重度が調節され、0.05の有意レベル（2面）よりも低くなるよう、試験レベルI型エラー率が制御される。すべての有効性エンドポイントに対する主要解析群は、IVRS / IWRSGごとに治療に割り当てられたすべての対象として規定される、一次治療企図解析群 (ITT) であった。評価可能な群は、少なくとも1回の試験薬の投与を受け、ならびに、所望のエンドポイント評価に十分なベースラインを有し、および、少なくとも1回の治療中評価が行われたすべての対象として規定された。これらの群を用いて腫瘍反応性、ファールツマブ血清薬剤レベル、および対象 - 報告結果 (QoLおよびリソース利用) を評価した。

20

【0129】

無憎悪期間は、ランダム化を行った日から、独立した放射線学的評価（改変RECIST）に基づいた、第一の進行観察の日または死亡日（原因は問わず）までとして定義された。PFSに対するカットオフの日付は、低用量ファールツマブとプラセボ群の組み合わせ、または高用量ファールツマブとプラセボ群の組み合わせのいずれか（後に発生したものいずれか）における、391番目の事象の観察に基づいたものとした。主要解析の実施目的に対しては、事象総数の非盲目モニタリングは、独立したData Monitoring Committee (DMC) により行われるものとし、スポンサーは、要求された事象数（391）が、両方の組み合わせ（低用量ファールツマブとプラセボ + 高用量ファールツマブとプラセボ）で観察されたときに、通知されるものとした。PFSに対するカットオフの日付は、第二の有効性変数、ならびに、暫定的な生存解析を裏付ける生存データに対して用いられるものとした。全生存 (OS) は、ランダム化の日から、死亡日（全ての原因に起因）までの時間として定義された。

30

40

【0130】

2つのファールツマブ投与群およびプラセボの間の一対比較は、ランダム化階層に基づいた、層別化ロジック検定（片側）に基づいた。さらに、ハザード比 (HR) は、Cox比例ハザードモデルに基づいて推定された。感度解析は、非層別化ロジック検定を用いて行われた。

【0131】

生活の質は、FACT-Oの各機能性ドメイン、ならびに、3つの複合測定：FACT-O TOI (Treatment Outcome Index)、FACT-O、および、FACT-G、に対する反復測定ANOVAを伴う混合モデルを用いた治療差異に対して解析された。サイクルと治療の間のサイクル効果および相互作用もまた検証された

50

。2つの他の統計的手法が適用された：Pattern Mixture ModelおよびGeneralized Estimating Equation（ベースラインスコア、PFSステータス、地理的地域、第一寛解の長さ、投与経路およびベースラインKarnofsky Performance Statusに対する調整を伴う）。

【0132】

サンプルサイズの判断は、主要PFSエンドポイントに基づいている。プラセボ群におけるメジアンPFSは、12か月であると仮定される。標的HR（ファールツズマブ：プラセボ）の0.70は、PFSにおける43%の改善に相当し、ファールツズマブで治療された対象に対するメジアンPFSは、高用量および低用量群の両方に対して、17.14か月と仮定される。これら仮定の下、低用量ファールツズマブとプラセボの混合群または高用量ファールツズマブとプラセボの混合群のいずれかにおいて、標的数の事象（すなわち、進行性疾患または死亡）が391であるとき（後に発生したものいずれか）、ログランク検定（0.05の全両側タイプIエラー率を伴う）は、プラセボに対するファールツズマブ投与群に対し少なくとも1つの正の比較を主張するための少なくとも95%のパワーを有している（以下を参照）。サンプルサイズの算出は、プラセボに対する2つのファールツズマブ投与群比較に対する多様度調整の主要因である。各一対治療：対照比較に対する391の標的事象数は、0.70のHRに対する90%のパワーを伴う、一対片側0.0125の有意水準でのログランク検定に基づき導かれた。

10

【0133】

およそ1080人の対象（3群それぞれに360人）を、特定数の事象に達するまでランダムに割り当てた。生存に対する追跡実験は、標的数の事象が、全生存（OS）に対し、試験に適切にパワーが与えられるまで延長された。

20

【0134】

2つの暫定解析が予定された：

血清学的応答（CA125）無益性解析：試験において、およそ300人の対象が少なくとも3か月完了した後に、血清学的応答（CA125）に基づいた、ファールツズマブの両用量群の無益性を評価するための暫定的解析が行われた；および、

OSに対する暫定的解析：プラセボ群に対する2つのファールツズマブ投与群の優位性（または劣等性）を評価するためのOS暫定解析が1つ予定された。この解析は、PFSに基づいた試験の主要解析に付随して行われた。主要解析のカットオフ日までに報告された生存状態が、本解析に含まれている。

30

【0135】

結果

対象の傾向 / 解析設定

総数で1217人の対象が、本試験へのエントリーのためにスクリーニングされた。これら対象のうち、115人がスクリーニングにより落ち、2人の対象が間違っ て試験物質へとランダムに割り当てられた。残りの1100人の対象がランダムに治療に割り当てられ、ITT群に含有された。これらのうち、9人の対象（各治療群に3人）は、試験薬をいずれも投与されなかった。ゆえに、総数で1091人の対象（プラセボ+カルボプラチン/タキサン群が361人、FAR1.25mg/kg+カルボプラチン/タキサン群が367人、および、FAR2.5mg/kg+カルボプラチン/タキサン群が363人）が、試験薬の投与を少なくとも1回受けた。プラセボ+カルボプラチン/タキサン群に割り当てられた対象のうち9人が、実験期間中、薬局のミスにより不正な試験物質を投与され、これら対象の安全性および曝露のデータは、受けた治療に従って解析された。ゆえに、安全性解析の設定は、プラセボ+カルボプラチン/タキサン群が352人、FAR1.25mg/kg+カルボプラチン/タキサン群が376人、および、FAR2.5mg/kg+カルボプラチン/タキサン群が363人で構成された。

40

【0136】

併用療法を開始した1091人のうち、287人（26.3%）が、併用療法を打ち切った。全体として、全ての治療中断のうちほぼ半数が、放射線学的評価（42.9%）または臨床評価（2.8%）のいずれかによる、PDに起因するものであった。併用療法中

50

断の他の主要な理由は、非致死性の A E (1 5 . 0 %)、対象の選択 (1 2 . 9 %)、中断の承諾 (1 0 . 8 %)、調査者の決定 (5 . 9 %)、および致死性の A E (5 . 6 %)であった。

【 0 1 3 7 】

単剤維持療法を開始した 7 7 9 人の対象のうち、6 0 3 人 (7 7 . 4 %) が試験物質を打ち切った。表 1 に示されているように、治療中断の最も普遍的な主要理由は、放射線学的評価 (8 2 . 8 %) または臨床評価 (5 . 6 %) による、P D であった。単剤維持療法中断の他の主要な理由としては、対象の選択 (5 . 3 %)、非致死性の A E (2 . 3 %)、中断の承諾 (1 . 8 %)、および調査者の決定 (1 . 8 %) が含まれた。

【表 2】

表 1

パラメーター	プラセボ＋ カルボプラチ ン／タキサン (N= 364)	FAR 1.25 mg/kg＋ カル ボプラチン／ タキサン (N = 370)	FAR 2.5 mg/kg ＋ カルボプラ チン／タキサ ン (N = 366)	総 F A R (N=736)	混合総数 (N=1100)
寛解の長さ ^a (IVRS/IWRS から), n (%)					
6～<12 か月	194 (53.3)	196 (53.0)	193 (52.7)	389 (52.9)	583 (53.0)
12～<18 か月	108 (29.7)	112 (30.3)	111 (30.3)	223 (30.3)	331 (30.1)
18～24 か月	62 (17.0)	62 (16.8)	62 (16.9)	124 (16.8)	186 (16.9)
一次療法の投与経 路(IVRS/IWRS か ら), n (%)					
腹腔内	26 (7.1)	28 (7.6)	26 (7.1)	54 (7.3)	80 (7.3)
静脈内	338 (92.9)	342 (92.4)	340 (92.9)	682 (92.7)	1020 (92.7)
予定されたタキサ ン療法 (IVRS/IWRS から), n (%)					
パクリタキセル	294 (80.8)	298 (80.5)	296 (80.9)	594 (80.7)	888 (80.7)
ドセタキセル	70 (19.2)	72 (19.5)	70 (19.1)	142 (19.3)	212 (19.3)

【 0 1 3 8 】

有効性

10

20

30

40

50

表 2 に示されているように、ITT 群における独立したレビューに基づいたメジアン PFS は 9.0 ~ 9.7 か月にわたっており、FAR 群とプラセボ処置群の間に統計的有意差は無かった（全ての対象は積極的な化学療法を受けていた）。ITT におけるメジアン OS は、27.8 か月 ~ 29.5 か月にわたっており、FAR 処置群とプラセボの間に統計的有意差は無かった。血清学的進行（CA125）に基づいたメジアン PFS は、プラセボ群では 12.0 か月であり、FAR 1.25 mg/kg 群においては 12.6 か月であり、FAR 2.5 mg/kg 群では推定することが出来なかった。FAR 2.5 mg/kg 群とプラセボの間の差異に対する P 値（片側ログランク検定）は、ITT 群、層別化解析に対しては 0.0437 であり、ITT 群、非層別化解析に対しては 0.0227 であり、Safety Analysis Set、層別化解析に対しては 0.0412 であった。GCI G 基準によるメジアン PFS は、8.4 か月 ~ 8.6 か月にわたっており、FAR 処置群とプラセボの間に統計的有意差は無かった。RECIST 基準に基づいた客観的奏効率（CR/PR）（56%）（独立したレビュー）は、各処置群において観察され、FAR 処置群とプラセボの間に統計的有意差は無かった。血清学的反応は、各処置群において対象の 60 ~ 65% において標準化され、群間に統計的有意差は無かった。FAR 2.5 mg/kg 群は、独立した評価、血清学的基準、または GCI G 基準に基づいた PFS に関し一貫して FAR 1.25 mg/kg 群より優れていたが、プラセボ群と比較し、臨床的な差、または統計的な差には達していなかった。層別化因子（第一の寛解の長さ、一次療法の投与経路、予定されたタキサン療法、および地理的地域）は良くバランスがとれており、反応に影響を与えたとは思われなかった。

【表 3】

表 2 主要エンドポイントおよび第二エンドポイントの有効性解析

エンドポイント	プラセボ	1.25 mg/kg FAR	2.5 mg/kg FAR
PFS	9.0 mo	9.6 mo (0.99 HR)	9.7 mo (0.86 HR)
OS	26.2 mo	26.6 mo (1.07 HR)	26.7 (1.03 HR)
GCIG PFS	8.4 mo	8.6 mo (1.01 HR)	8.7 mo (0.87 HR)
第一の寛解対象に対する、第二以降の寛解対象	7 (3.5%)	7 (3.5%)	13 (6.5%)
反応率	59.5%	58.6%	62.2%
臨床的利益	68.0%	67.4%	68.0%
血清学的 PFS	12.0 か月	混合 FAR 13.8 か月(0.85 HR)	

【0139】

FAR 2.5 mg/kg 群に関しては、正常の上限（ULN）の 3 倍以下の基準 CA125 レベルが、PFS の長さおよび OS と相関していると思われた。たとえば、図 1 と図 2 を比較する。図 1 において、ULN の 3 倍以下（ $3 \times \text{ULN} = 63 \text{ U/ml}$ ）の基準 CA125 血清濃度を有する患者のメジアン無増悪期間（PFS）に対する CA125 の効果が示されている。このバイオマーカー亜群において、高用量のファールツズマブ（2.5

5 mg / kg) を投与されている患者は、プラセボと比較し、メジアン P F S において統計的に有意な差を有している (プラセボの 8 . 8 か月に対して 13 . 6 か月) (H R = 0 . 49 ; p = 0 . 0014) 。実線 / 白丸は、プラセボ + カルボプラチン / タキサンを投与された群に対する結果を表す。点線、黒丸は、1 . 25 mg / kg F A R + カルボプラチン / タキサンを投与された治療群に対する結果を表す。点線、X は、2 . 5 mg / kg F A R + カルボプラチン / タキサンを投与された治療群に対する結果を表す。図 2 において、3 倍の U L N (63 U / m l) を超える基準 C A 125 血清濃度を有する患者のメジアン無増悪期間 (P F S) に対する C A 125 の効果を示す。メジアン P F S は、プラセボ群において 9 か月、低用量および高用量の両ファールレッズマブにおいて 8 . 8 か月であった。それゆえ、ファールレッズマブは、高レベルの C A 125 を伴う患者群に基づいた P F S に対し、正の効果を有しているとは思われなかった。図 3 において、基準 3 x U L N C A 125 レベルによる、プラセボ患者における P F S と比較したカプランマイヤー曲線を示す。総プラセボ患者 357 人のうち、93 人が、C A 125 < 3 x U L N であり、> 3 x U L N 患者の 9 . 0 か月と比較して、メジアン P F S は 8 . 8 か月であった。メジアン P F S は類似であり、2 群間に統計的有意差はない (H R = . 88 ; p = . 48) 。それゆえ、標準的な化学療法と組み合わせてプラセボを投与された患者における基準 C A 125 は、メジアン P F S において統計的有意差、または、臨床上的差はいずれも無く、C A 125 は、この患者群において、いずれの予後または予測効果も示さなかった。

【 0140】

図 5 は、ファールレッズマブの臨床効果の最適化を図示する (C A 125 レベルに対する無増悪期間 (P F S) によって測定) 。 C A 125 U L N の 3 倍の閾値を解析計画において前もって規定しておき、C A 125 増加レベル間の差異を特定し、低 C A 125 亜群に対する正の効果を示した。従って、追加の解析により、可能な限り最も大きな亜群における治療効果を最大化する、C A 125 値のカットポイントを最適化するために用いられる、追加の可能性のあるカットポイント値を示した。図 5 に、ファールレッズマブの用量とは無関係に、高メジアン薬物動態 (P K) 曝露レベルを有する患者における、0 ~ 250 の C A 125 カットポイント値での、C A 125 に対するハザード比をグラフ化した。低いほうの曲線 (青い円) は、その推定に対する C A 125 値での、または、その推定に対する C A 125 値を下回る対象に対するハザード比を示し、一方で、高いほうの曲線 (赤いバツ印) は、同カットポイントを上回る対象に対するハザード比を示す。示されているように、約 130 U / m l 以下の C A 125 を示す、高いファールレッズマブ P K 曝露レベルの患者において安定した臨床効果が認められる (この値に対するおよそ 0 . 5 または、それ以上のハザード比) 。

【 0141】

プラセボと低抗体濃度を比較した場合 (治療投与量ではなく、それらの底レベルまたは最も低いサンプリングポイントに基づく) 、高ファールレッズマブ濃度レベルを有する患者は、メジアン P F S において統計的有意差を有している (8 . 5 か月に対する 10 . 3 か月) 。図 7 において、C m i n ファールレッズマブ薬物動態曝露レベルに基づいた、患者のメジアン無増悪期間 (P F S) を示す。P F S に対するカプランマイヤー曲線は、割り当てられたファールレッズマブ投与量と無関係に、メジアン平均 C m i n または最低点 P K 底レベルにより、P F S における差を示していた。メジアンレベルを超えるファールレッズマブ C m i n 濃度 (> 57 . 6 μ g / m l) を有する対象における P F S は、プラセボと比較した場合、P F S において統計的に有意な改善を示した (p = 0 . 002、H R = 0 . 679、95 % C I [0 . 553 - 0 . 832]) 。高平均ファールレッズマブ C m i n の患者は、平均 10 . 3 か月の P F S を有していた (上のプロットされた曲線) 。高平均ファールレッズマブ C m i n レベルを有する患者は、プラセボの患者、および低平均 C m i n の患者よりも良い P F S を有しており、このことから、曝露反応の関係性が示唆される。

【 0142】

同様の解析を、曲線下面積 (A U C) 薬物動態レベルに基づいて行い、経時的な曝露レベルを評価したところ、一致した結果が得られ、最も高い四分位 A U C にあった患者が、

10

20

30

40

50

他の四分位の患者と比較し、より高い P F S を有しており、メジアン A U C の第四の四分位の P F S が 10 . 3 か月である一方、プラセボにおいては 8 . 8 か月であった。図 6 において、ファールツズマブの曲線下平均面積 (A U C) 薬物動態曝露レベルの四分位による無憎悪期間を示す。メジアンレベルを超える (> 15 . 22 mg . h / mL)、および特に上位四分位 (Q 4 > 22 . 8 mg . h / mL) のファールツズマブ平均 A U C 薬物動態曝露レベルを有する対象に対する Kaplan-Meier 図において、プラセボと比較し、P F S に対する有意な相関性が示された ($p = 0 . 001$ 、 $HR = 0 . 641$ 、95% CI [0 . 491 - 0 . 836])。Q 4 のファールツズマブ (> 22 . 2 mg . h / m) を有する対象に対する P F S は、他の低 A U C 四分位と比較し、より長い P F S を有しており、プラセボで 8 . 84 か月であったのに対し、Q 4 P F S 全体では 10 . 3 か月であった。

10

【 0 1 4 3 】

図 8 においてさらに、最高濃度のファールツズマブ群における、メジアン C A 125 レベルとプラセボを比較する、P F S に対する Kaplan-Meier 曲線を示す。A U C による最も高い 75% 四分位濃度レベルの患者 (Q 4) を、メジアン値 (164 IU / mL) を超える、または下回る C A 125 に分割する。メジアンを下回る C A 125 を有する Q 4 A U C 濃度の患者は、プラセボの 8 . 84 か月に対し、12 . 5 か月の P F S と、統計的に有意な差を有していた ($HR = .46$; $p = 0.000094$)。メジアン C A 125 よりも高い、同じ高 Q 4 A U C レベルの患者は、9 . 46 か月の改善 P F S を有しており、統計的有意差はなかった。

20

【 0 1 4 4 】

解析は、適切な曝露レベルを維持することができず、治療前に除外または特定される患者の抗体濃度レベルに影響を与える因子に焦点が置かれた。基準アルブミンは、薬物動態解析においてファールツズマブ曝露レベルと相関すると示されている 1 つのパラメーターであった。低レベルの基準アルブミンは、低レベルのファールツズマブ A U C と相関しており、正常限界を下回る基準アルブミンは、曝露 - 反応関係性に対し必要であることが示されているレベルを下回るファールツズマブ A U C レベルと関連していた。図 9 において、ファールツズマブ曝露と患者アルブミンレベルの間の関連性を示す。母集団薬物動態解析において、ファールツズマブのクリアランスは、基準アルブミンレベルの増加に伴い減少することが判明した。低基準アルブミンは、ファールツズマブ用量標準化濃度曝露 (A U C) レベルにおける減少と関連している。さらに、図 4 において、C A 125 による A D C C を介した、ファールツズマブ細胞毒性の用量依存性の阻害を示す。抗体 (ファールツズマブまたは陰性対照の I g G)、エフェクター細胞、および C A 125 の漸増濃度を、ヒト F R A 発現チャイニーズハムスター卵巣 (C H O - h F R - α) 標的細胞に添加した。発光の増加は、エフェクター細胞の活性化 (A D C C 活性) を示す (Promega ADCC Reporter Bioassay Core Kit に記述)。図に示されているように、C A 125 のレベルが増加するにつれ、ファールツズマブの A D C C 活性が用量依存性に阻害され、最大阻害はおおよそ 50% であった。

30

【 0 1 4 5 】

さらに、投与量モデリングシミュレーションを行い、意図される治療効果に必要とされる適切な最小抗体濃度レベルを患者が得るための、当初負荷用量および、より多量の毎週全投与量の使用を含む、いくつかの改変投与量を示す。図 10 において、ファールツズマブ投与後の、毎週のファールツズマブ濃度 - 時間プロファイルのシミュレーションを示す。モデリングを用いて、毎週投与量の増加に基づいた、ファールツズマブ濃度レベルの比較を行った。曝露 P F S 解析の結果から、57 . 6 μ g / mL のメジアン C m i n (または C t r o u g h) レベルは、P F S の改善と相関していることが示されている (下の点線の水平線に示されている)。2 . 5 mg / kg を毎週投与することにより、71% の到達率でメジアン C t r o u g h レベルに達しており、28% の到達率で高 Q 4 C t r o u g h レベルに達していた。当該モデルから、最小の投与量として毎週、5 mg / kg が、メジアン C t r o u g h に対する 99% の到達率を達するために必要であり、Q 4 C

40

50

t r o u g h 標的に対する 89 % の到達率を達するために必要であることが示された。図 11 において、週に 1 度、ファーレッズマブを負荷用量投与した後の模擬ファーレッズマブ濃度 - 時間プロファイルを示す。モデリングを用いて、標的濃度レベルにより早く達するまでの、当初負荷用量と、より高い毎週投与量に基づいた、ファーレッズマブ濃度レベルを比較した。曝露 P F S 解析の結果から、 $57.6 \mu\text{g} / \text{mL}$ のメジアン C m i n (または C t r o u g h) レベルは、P F S の改善と相関していることが示されている (下の点線の水平線に示されている)。当該モデルから、最小の投与量として毎週、 $5 \text{mg} / \text{kg}$ が、メジアン C t r o u g h に対する 99 % の到達率を達するために必要であり、および、 $10 \text{mg} / \text{kg}$ の負荷用量のファーレッズマブを用いることにより、メジアンおよび Q 4 レベルの両方の標的 C t r o u g h レベルに、より速く到達することが示される。

10

【0146】

他の評価

反復計測 A N O V A を用いた混合モデルから、Q o L に対する治療効果が無いことが示された (F A C T - O)。機能性ドメイン (肉体的健康、社会的 / 家庭的な安定、精神的安定、機能性安定、および卵巣癌特異的モジュール) および複合測定 (F A C T - O および F A C T - G) に対する結果から、治療による差異は示されなかった。いずれの縦断的解析 (Pattern Mixture Models および Generalized Estimating Equations) から、統計的に有意な治療効果は示されなかった。

【0147】

薬物動態、薬物力学、薬理ゲノミクス / 薬理遺伝学

D D I 副試験において、わずかな P K データが回収された (ファーレッズマブまたはプラセボ + カルボプラチン / パクリタキセルで治療された対象 $N = 7$ 、ファーレッズマブまたはプラセボ + カルボプラチン / ドセタキセルで治療された対象 $N = 0$)。遊離カルボプラチンおよび総カルボプラチンの平均血漿濃度、ならびに、総パクリタキセル濃度 - 時間プロファイルは、3 つの治療群のすべてにわたり、類似していた。表 3 に示されるように、総カルボプラチン P K および遊離カルボプラチン P K および総パクリタキセル P K は、2 つのファーレッズマブ群およびプラセボ群の間で、平均クリアランス (C L)、半減期 ($t_{1/2}$)、総曝露 ($AUC_{0-\infty}$)、ピーク血漿レベル (C m a x)、および、C m a x に到達する時間 (t_{max}) が類似していた。

20

【表 4】

表 3

投与量	パラメーター (単位)	数	平均	SD	メジアン	最小	最大
1.25 mg/kg	クリアランス(L/h)	365	0.0090	0.0030	0.0087	0.0029	0.0308
	中心コンパートメントの体積 (L)	365	3.02	0.71	2.93	1.30	8.46
	中間コンパートメントクリアランス (L/h)	365	0.0134	0.0028	0.0131	0.0044	0.0354
	末梢コンパートメントの体積(L)	365	5.44	4.51	4.24	0.34	35.95
	終末期の $t_{1/2}$ (h)	365	700.5	311.7	637.5	253.3	3063.1
	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	365	10663.8	3883.3	10128.0	3203.1	28099.0
2.5 mg/kg	クリアランス(L/h)	364	0.0082	0.0027	0.0079	0.0028	0.0249
	中心コンパートメントの体積 (L)	364	2.93	0.61	2.87	0.53	5.24
	中間コンパートメントクリアランス (L/h)	364	0.0136	0.0029	0.0133	0.0044	0.0297
	末梢コンパートメントの体積(L)	364	5.21	5.07	3.79	0.48	57.95
	終末期の $t_{1/2}$ (h)	364	720.3	351.0	638.9	192.6	4319.0
	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	364	22877.7	7063.9	22121.5	6639.3	51346.0

10

20

30

40

【図 1】

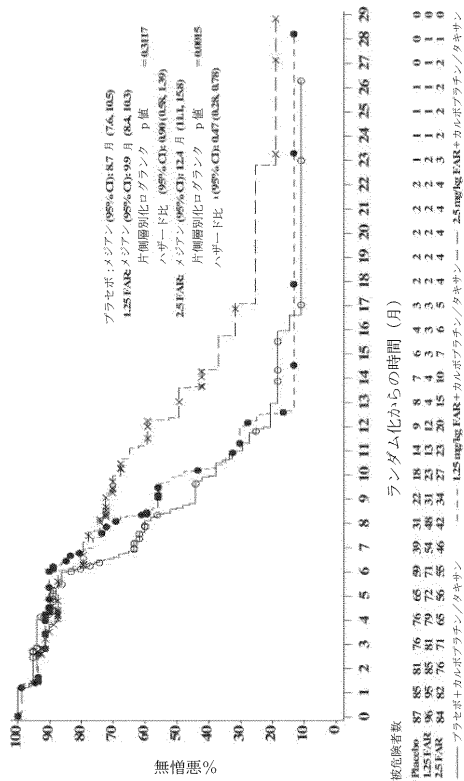


図 1

【図 2】

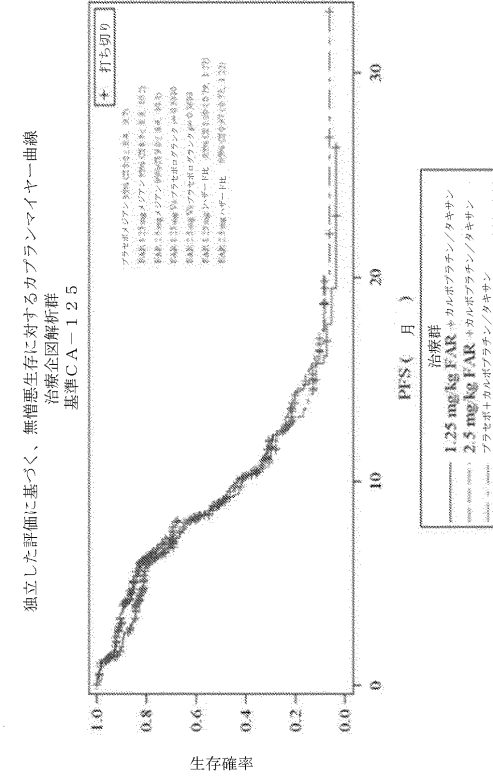


図 2

【図 3】

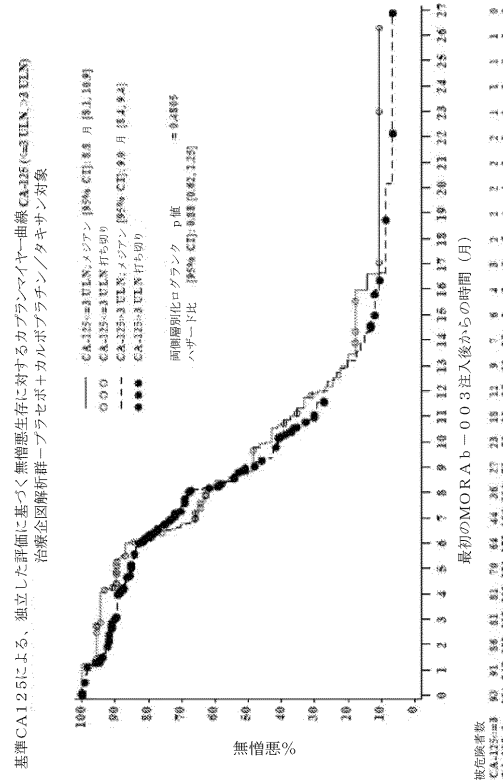


図 3

【図 4】

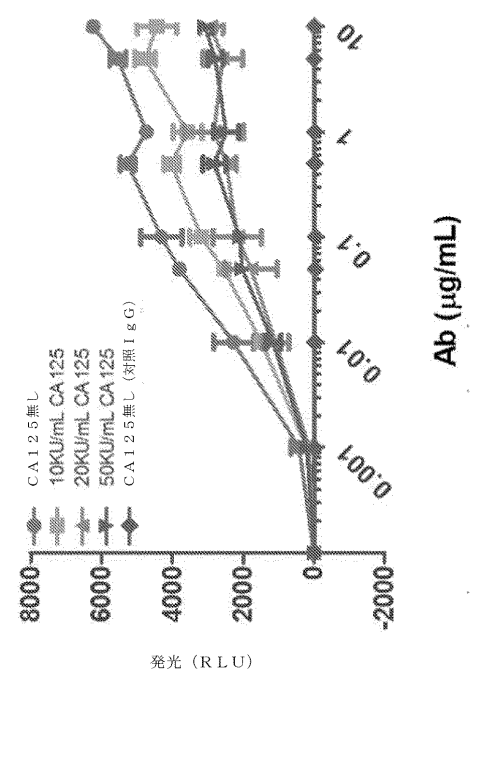


図 4

【図 5】

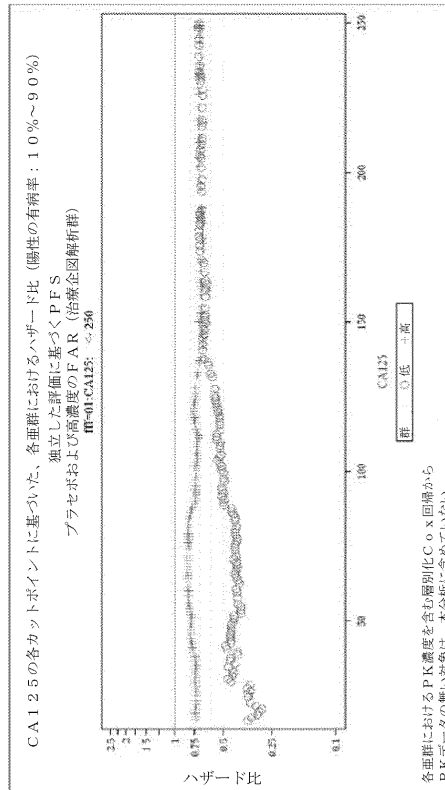


図 5

【図 6】

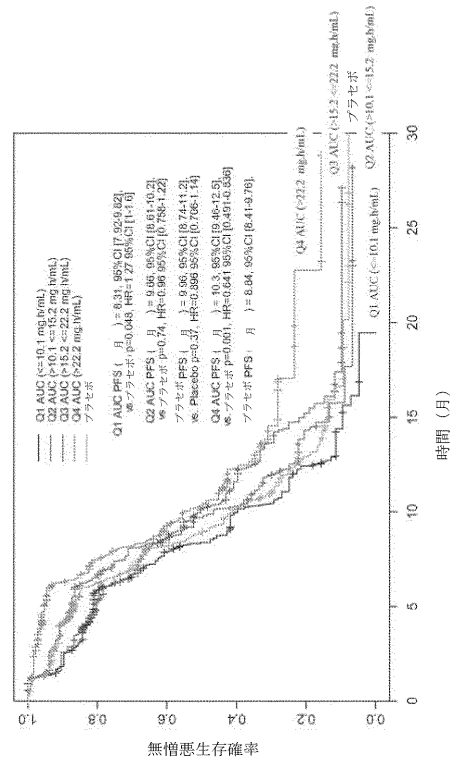


図 6

【図 7】

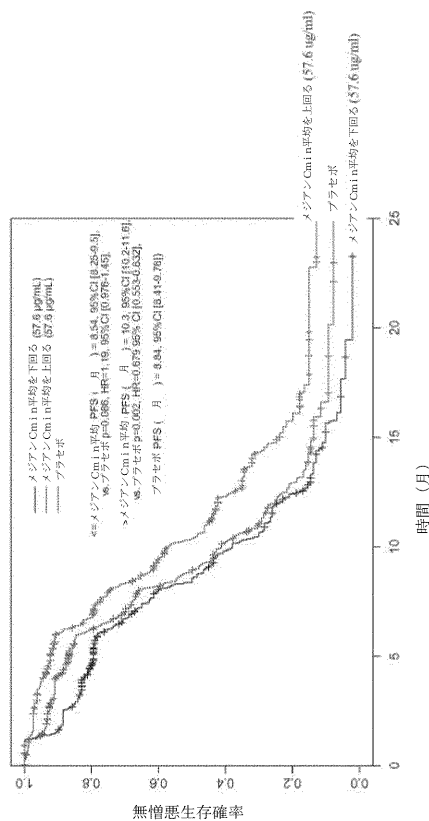


図 7

【図 8】

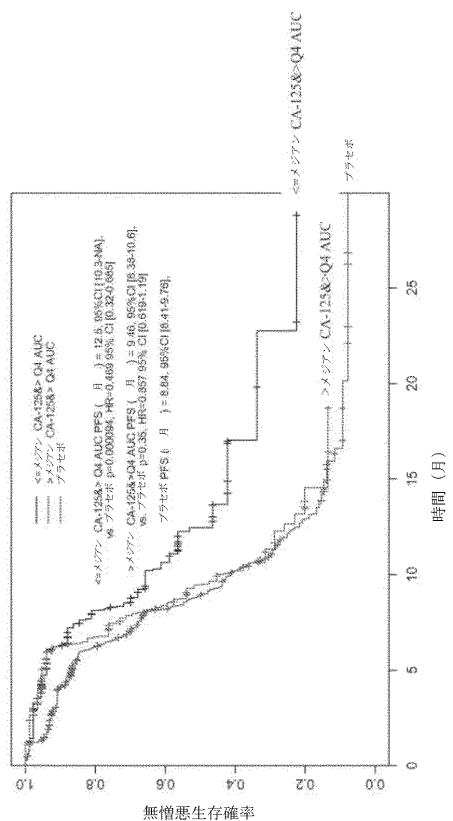


図 8

【図 9】

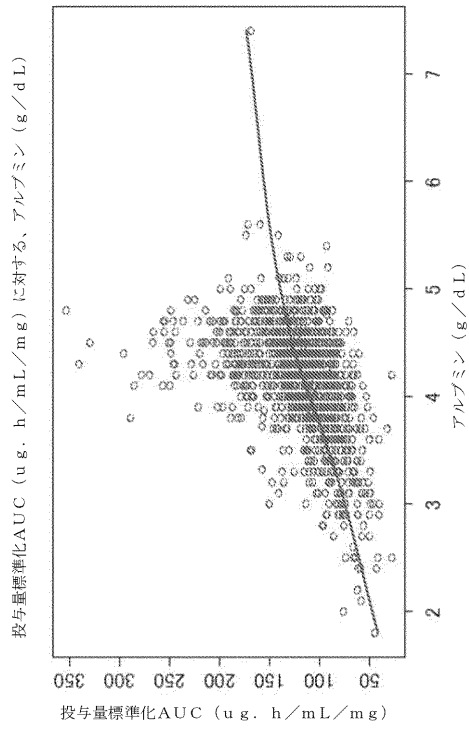


図 9

【図 10】

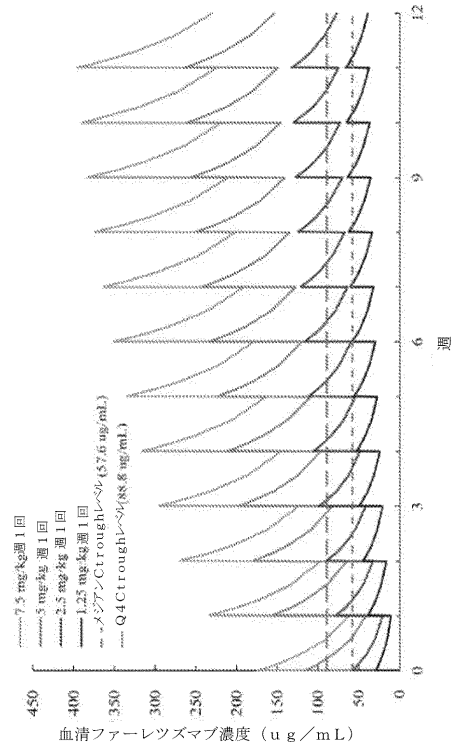


図 10

【図 11】

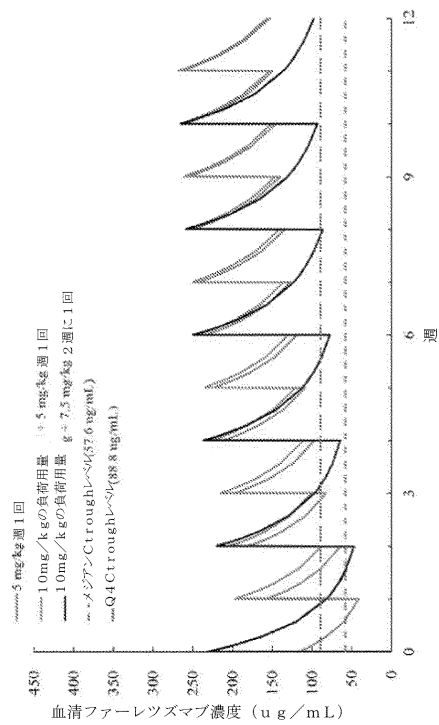


図 11

【配列表】

2016529484000001.app

【手続補正書】

【提出日】平成27年1月21日(2015.1.21)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

抗FRA治療剤を用いた治療に反応性である、葉酸受容体 α (FRA)発現卵巣癌を有する対象を特定する方法であって、前記方法は、前記対象の癌抗原125(CA125)の基準レベルを測定することを含み；ここで、CA125の正常上限(ULN)の約8倍未満である基準CA125レベルが、抗FRA治療剤を用いた治療から利益を受け得る対象の指標である、前記方法。

【請求項2】

CA125に対するULNの約3倍未満である基準CA125レベルが、抗FRA治療剤を用いた治療から利益を受け得る対象の指標である、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

葉酸受容体 α (FRA)発現卵巣癌を有する対象を治療する方法であって；
前記対象の癌抗原125(CA125)の基準レベルを測定すること、および、
前記CA125レベルが、CA125に対する正常上限(ULN)の約8倍未満である場合に、前記対象に抗FRA治療剤を投与すること、
を含む、前記方法。

【請求項4】

前記生物学的試料中の前記基準CA125レベルが、CA125に対するULNの約3倍未満である場合に、前記抗FRA治療剤が、前記対象に投与される、請求項3に記載の方法。

【請求項5】

前記対象のCA125の基準レベルを測定する前記工程が、*in vivo*で行われる、請求項1または3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項6】

前記対象のCA125の基準レベルを測定する前記工程が、前記対象から得られた生物学的試料で行われる、請求項1または3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項7】

前記対象のCA125の基準レベルを測定する前記工程が、抗CA125抗体と、前記生物学的試料を接触させることを含む、請求項6に記載の方法。

【請求項8】

CA125の前記基準レベルの測定に用いられる前記生物学的試料が、全血、血清、血漿、胸水、腹水、または組織を含む、請求項6に記載の方法。

【請求項9】

CA125の基準レベルを測定する前記工程が、タンパク質の発現を検出するための抗体、核酸のハイブリダイゼーション、定量RT-PCR、ウェスタンブロット分析法、放射線免疫測定法、免疫蛍光法、免疫沈降法、平衡透析法、免疫拡散法、電気化学発光(EL)免疫測定法、免疫組織化学法、蛍光活性化細胞ソーティング(FACS)、またはELISAアッセイを用いることを含む、請求項1または3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項10】

前記抗FRA治療剤が、ファーレッズマブを含有する、請求項1または3のいずれか1

項に記載の方法。

【請求項 1 1】

前記卵巣癌が、上皮性卵巣癌である、請求項 1 または 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 2】

前記卵巣癌が、プラチナ感受性である、請求項 1 または 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記卵巣癌が、プラチナ抵抗性である、請求項 1 または 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記対象のアルブミンの基準レベルを測定することをさらに含み、ここで、少なくとも 3 . 2 g / d L の基準血清アルブミン濃度が、抗 F R A 治療剤を用いた治療から利益を受け得る対象のさらなる指標である、請求項 1 または 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記基準 S A 濃度は、*ex vivo* または *in vivo* で測定される、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記試料と、F R A に結合する抗体を接触させることにより、前記対象から得られた試料の葉酸受容体 α (F R A) のレベルを測定すること、および、前記対象から得られた前記試料の F R A のレベルを、対照試料の F R A のレベルと比較することをさらに含む、請求項 1 または 3 のいずれか 1 項に記載の方法であって、ここで、対照試料の F R A レベルと比較した、前記対象から得られた試料の F R A レベルの増加が、前記対象が、抗 F R A 治療剤を用いた治療から利益を受け得る指標である、前記方法。

【請求項 1 7】

F R A の前記レベルを測定するための、前記対象から得た試料は、腫瘍生検、尿、血清、血漿、または腹水である、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

F R A に結合する前記抗体は：

- (a) M O R A b - 0 0 3 抗体と同じエピトープに結合する抗体、
- (b) C D R H 1 として配列番号 1 (G F T F S G Y G L S)、C D R H 2 として配列番号 2 (M I S S G G S Y T Y Y A D S V K G)、C D R H 3 として配列番号 3 (H G D D P A W F A Y、C D R L 1 として配列番号 4 (S V S S S I S S N N L H)、C D R L 2 として配列番号 5 (G T S N L A S)、および、C D R L 3 として配列番号 6 (Q Q W S S Y P Y M Y T) を含有する抗体、
- (c) 5 4 8 9 0 8 抗体、
- (d) 5 4 8 9 0 8 抗体と同じエピトープに結合する抗体、
- (e) 6 D 3 9 8 抗体、
- (f) 6 D 3 9 8 抗体と同じエピトープに結合する抗体、
- (g) 2 6 B 3 抗体と同じエピトープに結合する抗体、
- (h) C D R H 1 として配列番号 1 4 (G Y F M N)、C D R H 2 として配列番号 1 5 (R I F P Y N G D T F Y N Q K F K G)、C D R H 3 として配列番号 1 6 (G T H Y F D Y)、C D R L 1 として配列番号 1 7 (R T S E N I F S Y L A)、C D R L 2 として配列番号 1 8 (N A K T L A E)、および、C D R L 3 として配列番号 1 9 (Q H H Y A F P W T) を含有する抗体、
- (i) 2 6 B 3 抗体、
- (j) 1 9 D 4 抗体と同じエピトープに結合する抗体、
- (k) C D R H 1 として配列番号 2 0 (H P Y M H)、C D R H 2 として配列番号 2 1 (R I D P A N G N T K Y D P K F Q G)、C D R H 3 として配列番号 2 2 (E E V A D Y T M D Y)、C D R L 1 として配列番号 2 3 (R A S E S V D T Y G N N F I H)、C D R L 2 として配列番号 2 4 (L A S N L E S)、および C D R L 3 として配列番号 2 5 (

Q Q N N G D P W T) を含有する抗体、

(l) 1 9 D 4 抗体、

(m) 9 F 3 抗体と同じエピトープに結合する抗体、

(n) C D R H 1 として配列番号 2 6 (S G Y Y W N)、C D R H 2 として配列番号 2 7 (Y I K S D G S N N Y N P S L K N)、C D R H 3 として配列番号 2 8 (E W K A M D Y)、C D R L 1 として配列番号 2 9 (R A S S T V S Y S Y L H)、C D R L 2 として配列番号 3 0 (G T S N L A S)、および C D R L 3 として配列番号 3 1 (Q Q Y S G Y P L T) を含有する抗体、

(o) 9 F 3 抗体、

(p) 2 4 F 1 2 抗体と同じエピトープに結合する抗体、

(q) C D R H 1 として配列番号 3 2 (S Y A M S)、C D R H 2 として配列番号 3 3 (E I G S G G S Y T Y Y P D T V T G)、C D R H 3 として配列番号 3 4 (E T T A G Y F D Y)、C D R L 1 として配列番号 3 5 (S A S Q G I N N F L N)、C D R L 2 として配列番号 3 6 (Y T S S L H S)、および C D R L 3 として配列番号 3 7 (Q H F S K L P W T) を含有する抗体、

(r) 2 4 F 1 2 抗体、

(s) L K 2 6 H u V K (配列番号 3 8)、L K 2 6 H u V K Y (配列番号 3 9)、L K 2 6 H u V K P W (配列番号 4 0)、および、L K 2 6 H u V K P W , Y (配列番号 4 1) からなる群から選択される可変軽鎖領域を含有する抗体、

(t) L K 2 6 H u V H (配列番号 4 2)、L K 2 6 H u V H F A I S , N (配列番号 4 3)、L K 2 6 H u V H S L F (配列番号 4 4)、L K 2 6 H u V H 1 , 1 (配列番号 4 5)、および、L K 2 6 K O L H u V H (配列番号 4 6) からなる群から選択される可変重鎖領域を含有する抗体、

(u) 重鎖可変領域 L K 2 6 K O L H u V H (配列番号 4 6) および、軽鎖可変領域 L K 2 6 H u V K P W , Y (配列番号 4 1) を含有する抗体、

(v) 重鎖可変領域 L K 2 6 H u V H S L F (配列番号 4 4) および、軽鎖可変領域 L K 2 6 H u V K P W , Y (配列番号 4 1) を含有する抗体、

(w) 重鎖可変領域 L K 2 6 K O L H u V H (配列番号 4 6) および、軽鎖可変領域 L K 2 6 H u V K P W , Y (配列番号 4 1) を含有する抗体、ならびに、

(x) 重鎖可変領域 L K 2 6 H u V H F A I S , N (配列番号 4 3) および、軽鎖可変領域 L K 2 6 H u V K P W , Y (配列番号 4 1) を含有する抗体、

である、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 9】

F R A に結合する前記抗体は、標識されている、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 2 0】

F R A に結合する前記抗体は、放射性標識、ビオチン標識、発色標識、蛍光標識、E C L 標識、または酵素標識で標識されている、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

F R A の前記標識は、サンドイッチアッセイ法、ウェスタンブロット法、放射線免疫測定法、免疫蛍光法、免疫沈降法、平衡透析法、免疫拡散法、液相測定法、電気化学発光免疫測定法 (E C L I A)、または E L I S A アッセイを用いることにより測定される、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記対照試料が、健常な対照の標準化対照レベルの F R a を含有する、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記抗 F R A 治療剤が、ファールツズマブであり、ここで、ファールツズマブは、少なくとも約 5 7 . 6 μ g / m l の最小血清ファールツズマブ濃度に到達するように投与される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記抗 F R A 治療剤が、ファーレッズマブであり、ここで、ファーレッズマブは、少なくとも約 $88.8 \mu\text{g}/\text{mL}$ の最小血清ファーレッズマブ濃度に到達するように投与される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 25】

前記抗 F R A 治療剤が、ファーレッズマブであり、ここで、前記対象の血清ファーレッズマブ濃度が測定され、および、ここで、少なくとも約 $57.6 \mu\text{g}/\text{mL}$ の最小血清ファーレッズマブ濃度が、前記対象に対する、正の治療反応の指標である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 26】

前記抗 F R A 治療剤が、ファーレッズマブであり、ここで、前記対象の血清ファーレッズマブ濃度が測定され、および、ここで、少なくとも約 $88.8 \mu\text{g}/\text{mL}$ の最小血清ファーレッズマブ濃度が、前記対象に対する、正の治療反応の指標である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 27】

前記抗 F R A 治療剤が、ファーレッズマブであり、ここで、前記ファーレッズマブの平均曲線下面積薬物動態曝露レベルが測定され、および、ここで、少なくとも約 $15.22 \text{ mg} \cdot \text{h}/\text{L}$ のファーレッズマブの平均曲線下面積薬物動態曝露レベルが、前記対象に対する正の治療反応の指標である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 28】

前記抗 F R A 治療剤が、ファーレッズマブであり、ここで、前記ファーレッズマブの平均曲線下面積薬物動態曝露レベルが測定され、および、ここで、少なくとも約 $22.2 \text{ mg} \cdot \text{h}/\text{L}$ のファーレッズマブの平均曲線下面積薬物動態曝露レベルが、前記対象に対する正の治療反応の指標である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 29】

前記投与工程が、前記抗 F R A 治療剤の静脈内注射を含有する、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 30】

前記投与工程が、前記抗 F R A 治療剤の腹腔内投与を含有する、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 31】

前記投与工程が、前記対象に前記抗 F R A 治療剤を週に 1 度投与することを含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 32】

前記抗 F R A 治療剤が、約 $2.5 \text{ mg}/\text{kg}$ ~ 約 $10 \text{ mg}/\text{kg}$ の用量で投与される、請求項 3 または 31 に記載の方法。

【請求項 33】

前記抗 F R A 治療剤が、約 $5.0 \text{ mg}/\text{kg}$ ~ 約 $7.5 \text{ mg}/\text{kg}$ の用量で投与される、請求項 3 または 31 に記載の方法。

【請求項 34】

前記投与工程が、約 $7.5 \text{ mg}/\text{kg}$ ~ 約 $12.5 \text{ mg}/\text{kg}$ の前記抗 F R A 治療剤の負荷用量を、前記対象に投与することを含む、請求項 3 または 31 に記載の方法。

【請求項 35】

前記投与工程が、約 $7.5 \text{ mg}/\text{kg}$ ~ 約 $12.5 \text{ mg}/\text{kg}$ の前記抗 F R A 治療剤の第二の負荷用量を、前記対象に投与することをさらに含む、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 36】

前記負荷用量が、約 $10 \text{ mg}/\text{kg}$ である、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 37】

前記対象にプラチナ含有化合物を投与することをさらに含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 38】

前記対象にタキサンを投与することをさらに含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 39】

前記対象にタキサンを投与することをさらに含む、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 40】

前記プラチナ含有化合物が、シスプラチンまたはカルボプラチンを含む、請求項 37 または 39 に記載の方法。

【請求項 41】

前記タキサンが、パクリタキセル、ドセタキセル、nab-パクリタキセル、カバジタキセル、DJ-927、パクリタキセルポリグルメックス、XRP9881、EndoTAG+パクリタキセル、ポリメリック-ミセルパクリタキセル、DHA-パクリタキセル、および、BMS-184476を含む、請求項 38 または 39 に記載の方法。

【請求項 42】

前記プラチナ含有化合物が、3週毎に1度、投与される、請求項 37 または 39 に記載の方法。

【請求項 43】

前記タキサンが、3週毎に1度、投与される、請求項 38 または 39 に記載の方法。

【請求項 44】

前記タキサンが、前記プラチナ含有化合物の前、後、または、同時に投与される、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 45】

前記対象が、前記卵巣癌の治療のために、前記CA125の基準レベルを測定する前記工程の前に、卵巣癌の治療のための卵巣癌の外科的切除、プラチナベース一次療法、タキサンベース一次療法、および/または、プラチナおよびタキサンベースの一次療法を受けた、請求項 1 または 3 のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 46】

前記対象が、前記CA125基準レベルを測定する前記工程の前に、前記卵巣癌の症状の進行、血清学的進行、および/または、放射線学的進行を示す、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 47】

前記CA125の基準レベルを測定する前記工程が、1つの時点で、前記対象のCA125レベルを測定することを含む、請求項 1 または 3 のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 48】

前記CA125の基準レベルを測定する前記工程が、少なくとも2つの時点で、前記対象のCA125レベルを測定することを含む、請求項 1 または 3 のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 49】

前記対象が、プラチナベースの一次療法を受けた、請求項 1 または 3 のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 50】

抗CA125抗体、使用されていないときには当該抗体を含むための器、および、前記対象から得られた生物学的試料中のCA125の基準レベルを測定するための、前記抗CA125抗体の使用に関する説明書、を含む、抗葉酸受容体 α (FRA)治療剤を用いた治療に対し反応性である卵巣癌を有する対象を特定するためのキット。

【請求項 51】

前記説明書が、CA125に対する正常上限の約8倍未満である基準CA125レベルが、抗FRA治療剤を用いた治療から利益を受け得る対象の指標であることを記述する、請求項 50 に記載のキット。

【請求項 52】

前記説明書が、CA125に対する正常上限の3倍未満である基準CA125レベルが、抗FRA治療剤を用いた治療から利益を受け得る対象の指標であることを記述する、請求項 50 に記載のキット。

【請求項 5 3】

前記抗 F R A 治療剤が、ファールツズマブを含有する、請求項 5 0 ~ 5 2 のいずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 5 4】

抗葉酸受容体 α (F R A) 抗体、使用されていないときには前記抗 F R A 抗体を含有するための器、および、前記対象から得られた生物学的試料中の F R A のレベルを測定するための前記抗 F R A 抗体の使用に関する説明書、をさらに含有する、請求項 5 0 に記載のキット。

【請求項 5 5】

抗血清アルブミン (S A) 抗体、使用されていないときには前記抗 S A 抗体を含有するための器、および、前記対象から得られた生物学的試料中の S A のレベルを測定するための前記抗 S A 抗体の使用に関する説明書、をさらに含有する、請求項 5 0 または 5 4 のいずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 5 6】

抗葉酸受容体 α (F R A) 治療剤、使用されていないときには前記抗 F R A 治療剤を含有するための器、および、前記抗 F R A 治療剤の使用に関する説明書、を含有する、抗葉酸受容体 α (F R A) 治療剤を用いた治療に反応性でありうる卵巢癌を有する対象を治療するためのキットであって、ここで、前記説明書が、C A 1 2 5 に対する正常上限の約 8 倍未満である基準 C A 1 2 5 レベルが、前記抗 F R A 治療剤を用いた治療から利益を受け得る対象の指標であることを記述する、前記キット。

【請求項 5 7】

抗葉酸受容体 α (F R A) 治療剤、使用されていないときには前記抗 F R A 治療剤を含有するための器、および、前記抗 F R A 治療剤の使用に関する説明書、を含有する、抗葉酸受容体 α (F R A) 治療剤を用いた治療に反応性でありうる卵巢癌を有する対象を治療するためのキットであって、ここで、前記説明書が、C A 1 2 5 に対する正常上限の約 3 倍未満である基準 C A 1 2 5 レベルが、前記抗 F R A 治療剤を用いた治療から利益を受け得る対象の指標であることを記述する、前記キット。

【請求項 5 8】

抗 C A 1 2 5 抗体、使用されていないときには前記抗体を含有するための器、および、前記対象の C A 1 2 5 の基準レベルを測定するための前記抗 C A 1 2 5 抗体の使用に関する説明書、をさらに含有する、請求項 5 6 または 5 7 に記載のキット。

【請求項 5 9】

前記抗 F R A 治療剤が、ファールツズマブを含有する、請求項 5 6 または 5 7 のいずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 6 0】

抗葉酸受容体 α (F R A) 抗体、使用されていないときには前記抗 F R A 抗体を含有するための器、および、前記対象から得られた生物学的試料中の F R A のレベルを測定するための前記抗 F R A 抗体の使用に関する説明書、をさらに含有する、請求項 5 6 または 5 7 のいずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 6 1】

抗血清アルブミン (S A) 抗体、使用されていないときには前記抗 S A 抗体を含有するための器、および、前記対象から得られた生物学的試料中の S A のレベルを測定するための前記抗 S A 抗体の使用に関する説明書、をさらに含有する、請求項 5 6 または 5 7 のいずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 6 2】

前記対象から得られた試料の葉酸受容体 α (F R A) のレベルを、前記試料と、F R A に結合する抗体を接触させることにより測定すること、および、前記対象から得られた前記試料の F R A のレベルを、対照試料の F R A のレベルと比較することをさらに含む、請求項 1 4 に記載の方法であって、ここで、対照試料の F R A レベルと比較した、前記対象から得られた試料の F R A レベルの増加が、前記対象が、抗 F R A 治療剤を用いた治療か

ら利益を受け得る指標である、前記方法。

【請求項 6 3】

前記抗 F R A 治療剤が、ファーレッズマブを含有する、請求項 5 8 に記載のキット。

【請求項 6 4】

抗葉酸受容体 α (F R A) 抗体、使用されていないときには前記抗 F R A 抗体を含有するための器、および、前記対象から得られた生物学的試料中の F R A のレベルを測定するための前記抗 F R A 抗体の使用に関する説明書、をさらに含有する、請求項 5 8 または 6 3 のいずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 6 5】

抗血清アルブミン (S A) 抗体、使用されていないときには前記抗 S A 抗体を含有するための器、および、前記対象から得られた生物学的試料中の S A のレベルを測定するための前記抗 S A 抗体の使用に関する説明書、をさらに含有する、請求項 6 3 に記載のキット。

【請求項 6 6】

抗血清アルブミン (S A) 抗体、使用されていないときには前記抗 S A 抗体を含有するための器、および、前記対象から得られた生物学的試料中の S A のレベルを測定するための前記抗 S A 抗体の使用に関する説明書、をさらに含有する、請求項 6 4 に記載のキット。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US14/43402

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - C12N 5/07, 5/16; G01N 33/574 (2014.01) CPC - C12Q 1/6886; C07K 16/30, 16/18 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8): C12N 5/07, 5/16; G01N 33/574 (2014.01) CPC: C12Q 1/6886; C07K 16/30, 16/18; G01N 33/6893; USPC: 435/7.23, 7.21, 7.1, 7.2, 4, 344, 332, 326, 325 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) MicroPatent (US-Granted, US-Applications, EP-A, EP-B, WO, JP, DE-G, DE-A, DE-T, DE-U, GB-A, FR-A); Dialog ProQuest; IP.com; Google; Google Scholar; 'folate receptor alpha,' 'ovarian cancer,' 'cancer antigen 125,' 'CA125,' 'upper limit of normal,' 'ULN'		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	US 2012/0207771 A1 (O'SHANNESY, DJ et al.); August 16, 2012; abstract; paragraphs [0158], [0198], [0238]-[0240], [0288], [0443], [0419]	50 — 1-4, 23-35, 37-44, 51-53, 56-58
Y	US 2010/0260832 A1 (PERRY, MS et al.) October 14, 2010; abstract; paragraphs [0011], [0035], [0042], [0050], [0053], [0074], [0087], [0114], [0121], [0126], [0127], [0159]	1-4, 23-35, 37-40, 42-44, 51-53, 56-58
Y	US 2012/0064003 A1 (PORT, M et al.) March 15, 2012; paragraphs [0011], [0173], [0177], [0199]-[0202]	23-28, 31-35, 53
Y	WO 2003/094929 A2 (PRESTWICH, GD et al.) November 20, 2003; page 12, lines 15-16; page 18, lines 1-6	23-26
Y	US 2010/0297216 A1 (GABIZON, AA) November 25, 2010; abstract; paragraphs [0028], [0030], [0037]	27, 28
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 November 2014 (11.11.2014)		Date of mailing of the international search report 25 November 2014 (25.11.2014)
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US14/43402

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 5-22, 36, 45-49, 54, 55, 59-61
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I			テーマコード (参考)
A 6 1 K 49/00 (2006.01)		G 0 1 N 33/536		C	4 H 0 4 5
A 6 1 K 39/395 (2006.01)		G 0 1 N 33/536		D	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		C 1 2 Q 1/68		A	
A 6 1 K 31/337 (2006.01)		A 6 1 K 49/00		A	
A 6 1 K 33/24 (2006.01)		A 6 1 K 39/395		E	
A 6 1 K 31/282 (2006.01)		A 6 1 K 39/395		T	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00			
C 0 7 K 16/18 (2006.01)		A 6 1 K 31/337			
		A 6 1 K 33/24			
		A 6 1 K 31/282			
		A 6 1 P 15/00			
		C 0 7 K 16/18			

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, 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, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

F ターム (参考) 2G045 AA26 CA25 CA26 CB01 DA36
 4B063 QA01 QA19 QQ02 QQ03 QQ08 QQ53 QR08 QR42 QR50 QR55
 QR62 QS25 QS28 QS34 QX01
 4C085 AA13 AA14 BB01 BB11 CC21 EE01 EE03 GG01 KA03 KA04
 KB82 LL18
 4C086 AA01 AA02 BA02 HA12 HA24 HA26 HA28 MA01 MA02 MA04
 MA66 NA05 ZA81 ZC37
 4C206 AA01 AA02 JB16 MA01 MA02 MA04 MA86 NA05 NA13 ZA81
 ZB26
 4H045 AA11 AA30 BA70 BA71 CA40 DA76 EA20 EA51 FA71 FA74

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2016529484A5	公开(公告)日	2017-08-03
申请号	JP2016521841	申请日	2014-06-20
[标]申请(专利权)人(译)	莫佛泰克公司		
申请(专利权)人(译)	Morphotek公司		
[标]发明人	シュバイツアーチャールズ オシャネシーダニエルジョン		
发明人	シュバイツアー、チャールズ オシャネシー、ダニエル、ジョン		
IPC分类号	G01N33/68 G01N33/53 G01N33/574 G01N33/536 C12Q1/68 A61K49/00 A61K39/395 A61P35/00 A61K31/337 A61K33/24 A61K31/282 A61P15/00 C07K16/18		
CPC分类号	A61K39/39558 A61K2039/505 A61K2039/545 A61P15/00 A61P35/00 C07K16/28 C07K16/3092 G01N33/57449 G01N2800/52 A61K2300/00 A61K9/0019 A61K45/06 A61K49/00 G01N2333/4725		
FI分类号	G01N33/68.ZNA G01N33/53.M G01N33/53.Y G01N33/574.A G01N33/536.B G01N33/536.C G01N33/ /536.D C12Q1/68.A A61K49/00.A A61K39/395.E A61K39/395.T A61P35/00 A61K31/337 A61K33/24 A61K31/282 A61P15/00 C07K16/18		
F-TERM分类号	2G045/AA26 2G045/CA25 2G045/CA26 2G045/CB01 2G045/DA36 4B063/QA01 4B063/QA19 4B063/ /QQ02 4B063/QQ03 4B063/QQ08 4B063/QQ53 4B063/QR08 4B063/QR42 4B063/QR50 4B063/QR55 4B063/QR62 4B063/QS25 4B063/QS28 4B063/QS34 4B063/QX01 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/ /BB01 4C085/BB11 4C085/CC21 4C085/EE01 4C085/EE03 4C085/GG01 4C085/KA03 4C085/KA04 4C085/KB82 4C085/LL18 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/BA02 4C086/HA12 4C086/HA24 4C086/ /HA26 4C086/HA28 4C086/MA01 4C086/MA02 4C086/MA04 4C086/MA66 4C086/NA05 4C086/ZA81 4C086/ZC37 4C206/AA01 4C206/AA02 4C206/JB16 4C206/MA01 4C206/MA02 4C206/MA04 4C206/ /MA86 4C206/NA05 4C206/NA13 4C206/ZA81 4C206/ZB26 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA70 4H045/BA71 4H045/CA40 4H045/DA76 4H045/EA20 4H045/EA51 4H045/FA71 4H045/FA74		
优先权	61/837543 2013-06-20 US		
其他公开文献	JP2016529484A JP6383787B2		

摘要(译)

本文提供了鉴定可能对靶向表达叶酸受体 α (FRA) 的卵巢肿瘤的治疗方法有响应的卵巢癌患者亚组的方法和抗FRA治疗剂 (例如, 对FRA特异的)。公开了一种用特异性结合的抗原结合蛋白 (例如抗体或其抗原结合片段) 治疗患者的方法。还公开了一种用于鉴定和治疗卵巢癌患者亚组的相关试剂盒。[选型图]图1