

(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2014-534410

(P2014-534410A)

(43) 公表日 平成26年12月18日(2014.12.18)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53 Y	4 B 0 6 3
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 Z N A T	4 C 0 8 4
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 5
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	4 C 0 8 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 E	4 H 0 4 5

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 58 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-529921 (P2014-529921)
 (86) (22) 出願日 平成24年9月7日 (2012.9.7)
 (85) 翻訳文提出日 平成26年4月17日 (2014.4.17)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/054312
 (87) 国際公開番号 WO2013/036872
 (87) 国際公開日 平成25年3月14日 (2013.3.14)
 (31) 優先権主張番号 61/533,097
 (32) 優先日 平成23年9月9日 (2011.9.9)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/533,089
 (32) 優先日 平成23年9月9日 (2011.9.9)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 500049716
 アムジェン・インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国 シーエー 91320,
 サウザンド オークス, ワン アムジェン
 センター ドライブ
 (74) 代理人 110001173
 特許業務法人川口国際特許事務所
 (72) 発明者 アンダーソン, アブラハム
 アメリカ合衆国、カリフォルニア・914
 03、シャーマン・オークス、ウッドクリ
 フ・ロード・3494
 (72) 発明者 オリナー, ケリー
 アメリカ合衆国、カリフォルニア・913
 20、ニューベリー・パーク、カーレ・デ
 ル・ブラド・115

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 食道および胃癌患者における抗肝細胞増殖因子 (「HGF」) 抗体の有効性を予測するための C-MET タンパク質の使用

(57) 【要約】

本発明は、HGF - Met 経路阻害剤の有効性を予測するためのヒト Met 受容体 (「c-Met」としても知られる) の使用に関し、特に、食道および胃癌患者の治療における抗 HGF 抗体に関する。本発明はまた、食道および胃癌治療における抗 HGF 抗体の有用性を予測する方法およびキットにも関する。

【選択図】 図 3 A

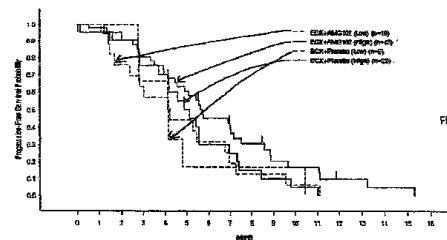


Figure 3A

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

抗 H G F 抗体の有効性を予測する方法であって、胃癌と診断された患者から得られた試料中の c - M e t タンパク質を有する腫瘍細胞の割合を決定するステップを含み、ここで前記 c - M e t を有する腫瘍細胞の少なくとも 1 パーセントの割合が、前記抗 H G F 抗体の投与により患者の胃癌が治療されることを予測する、方法。

【請求項 2】

胃癌患者が抗 H G F 抗体での治療に应答するかどうかを予測する方法であって、胃癌と診断された患者から得られた試料中の c - M e t タンパク質を有する腫瘍細胞の割合を決定するステップを含み、ここで前記 c - M e t タンパク質を有する腫瘍細胞の少なくとも 1 パーセントの割合が、前記抗 H G F 抗体の投与で前記患者の胃癌が治療されることを予測する、方法。

10

【請求項 3】

胃癌と診断された患者が抗 H G F 抗体での治療に应答性があると選別する方法であって、前記胃癌と診断された患者から得られた試料中に c - M e t タンパク質を有する腫瘍細胞の割合を決定するステップを含み、ここで前記 c - M e t タンパク質を有する腫瘍細胞の少なくとも 1 パーセントの割合が、前記胃癌患者が抗 H G F 抗体での治療に应答することを予測する、方法。

【請求項 4】

前記腫瘍細胞の少なくとも 2 5 パーセントが c - M e t タンパク質を有する、請求項 1、2 または 3 に記載の方法。

20

【請求項 5】

前記腫瘍細胞の少なくとも 5 0 パーセントが c - M e t タンパク質を有する、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記 c - M e t タンパク質が主として前記腫瘍細胞の細胞質内に存在する、請求項 1、2 または 3 に記載の方法。

【請求項 7】

前記 c - M e t タンパク質が主として前記腫瘍細胞の膜内に存在する、請求項 1、2 または 3 に記載の方法。

30

【請求項 8】

抗 H G F 抗体の有効性を予測する方法であって、胃癌と診断された患者から得られた腫瘍細胞における c - M e t タンパク質の最大染色強度を決定するステップを含み、ここで少なくとも 1 の最大染色強度が、前記抗 H G F 抗体の投与で、投与した場合に前記患者の胃癌が治療されることを予測する、方法。

【請求項 9】

胃癌患者が抗 H G F 抗体での治療に应答するかどうかを予測する方法であって、胃癌と診断された患者から得られた腫瘍細胞における c - M e t タンパク質の最大染色強度を決定するステップを含み、ここで少なくとも 1 の最大染色強度が、前記抗 H G F 抗体の投与で前記患者の胃癌が治療されることを予測する、方法。

40

【請求項 10】

胃癌と診断された患者が抗 H G F 抗体での治療に应答性があると選別する方法であって、前記胃癌と診断された患者から得られた腫瘍細胞における c - M e t タンパク質の最大染色強度を決定するステップを含み、ここで少なくとも 1 の最大染色強度が、前記胃癌患者が前記抗 H G F 抗体での治療に应答性があることを予測する、方法。

【請求項 11】

前記最大染色強度が少なくとも 2 である、請求項 8 または 9 または 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記最大染色強度が少なくとも 3 である、請求項 8 または 9 または 10 に記載の方法。

【請求項 13】

50

前記 c - M e t タンパク質が主として前記腫瘍細胞の細胞質内に存在する、請求項 8 または 9 または 10 に記載の方法。

【請求項 14】

前記 c - M e t タンパク質が主として前記腫瘍細胞の膜内に存在する、請求項 8 または 9 または 10 に記載の方法。

【請求項 15】

抗 H G F 抗体の有効性を予測する方法であって、胃癌と診断された患者から得られた腫瘍細胞における c - M e t タンパク質の H スコアを決定するステップを含み、ここで少なくとも 1 の H スコアが、前記抗 H G F 抗体の投与で前記患者の胃癌が治療されることを予測する、方法。

10

【請求項 16】

胃癌患者が抗 H G F 抗体での治療に应答するかどうかを予測する方法であって、胃癌と診断された患者から得られた腫瘍細胞における c - M e t タンパク質の H スコアを決定するステップを含み、ここで 1 よりも大きい c - M e t タンパク質の H スコアが、前記抗 H G F 抗体の投与で前記患者の胃癌が治療されることを予測する、方法。

【請求項 17】

胃癌と診断された患者が抗 H G F 抗体での治療に应答性があると選別する方法であって、胃癌と診断された患者から得られた腫瘍細胞における c - M e t タンパク質の H スコアを決定するステップを含み、ここで少なくとも 1 の H スコアが、前記胃癌患者が前記抗 H G F 抗体での治療に应答性があることを予測する、方法。

20

【請求項 18】

前記 H スコアが 50 よりも大きい、請求項 15 または 16 または 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記 H スコアが 100 よりも大きい、請求項 15 または 16 または 17 に記載の方法。

【請求項 20】

前記 H スコアが 200 よりも大きい、請求項 15 または 16 または 17 に記載の方法。

【請求項 21】

前記 c - M e t タンパク質が主として前記腫瘍細胞の細胞質内に存在する、請求項 15 または 16 または 17 に記載の方法。

【請求項 22】

前記 c - M e t タンパク質が主として前記腫瘍細胞の膜内に存在する、請求項 15 または 16 または 17 に記載の方法。

30

【請求項 23】

胃癌と診断された患者を治療する方法であって、ここで前記胃癌と診断された患者から得られた腫瘍細胞の試料は、インビトロアッセイで測定すると c - M e t タンパク質を有する少なくとも 1 パーセントの前記腫瘍細胞の割合を有し、前記方法は、前記胃癌と診断された患者に治療効果を与えるのに有効な抗 H G F 抗体を投与するステップを含む、方法。

【請求項 24】

前記腫瘍細胞の少なくとも 25 パーセントが c - M e t タンパク質を有する、請求項 23 に記載の方法。

40

【請求項 25】

前記腫瘍細胞の少なくとも 50 パーセントが c - M e t タンパク質を有する、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

前記腫瘍細胞の少なくとも 75 パーセントが c - M e t タンパク質を有する、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 27】

前記 c - M e t タンパク質が前記腫瘍細胞の細胞質内で測定される、請求項 23 ~ 26 に記載の方法。

50

- 【請求項 28】
前記 c - M e t タンパク質が前記腫瘍細胞の膜内で測定される、請求項 23 ~ 26 に記載の方法。
- 【請求項 29】
前記 c - M e t タンパク質がさらに前記腫瘍細胞の細胞質内で測定される、請求項 28 に記載の方法。
- 【請求項 30】
胃癌と診断された患者を治療する方法であって、前記胃癌と診断された患者から得られた腫瘍細胞の試料は、インビトロアッセイで測定すると腫瘍細胞における c - M e t タンパク質の最大染色強度が少なくとも 1 であり、前記方法は、前記胃癌と診断された患者に治療効果を与えるのに有効な抗 H G F 抗体を投与するステップを含む。 10
- 【請求項 31】
前記最大染色強度が少なくとも 2 である、請求項 30 に記載の方法。
- 【請求項 32】
前記最大染色強度が少なくとも 3 である、請求項 30 に記載の方法。
- 【請求項 33】
前記 c - M e t タンパク質が前記腫瘍細胞の細胞質内で測定される、請求項 30 ~ 32 に記載の方法。
- 【請求項 34】
前記 c - M e t タンパク質が前記腫瘍細胞の膜内で測定される、請求項 30 ~ 32 に記載の方法。 20
- 【請求項 35】
前記 c - M e t タンパク質がさらに前記腫瘍細胞の細胞質内で測定される、請求項 34 に記載の方法。
- 【請求項 36】
胃癌と診断された患者を治療する方法であって、前記胃癌と診断された患者から得られた腫瘍細胞の試料は、インビトロアッセイで測定すると c - M e t タンパク質の H スコアが少なくとも 1 であり、前記方法は、前記胃癌と診断された患者に治療効果を与えるのに有効な抗 H G F 抗体を投与するステップを含む。 30
- 【請求項 37】
前記 H スコアが 50 よりも大きい、請求項 36 に記載の方法。
- 【請求項 38】
前記 H スコアが 100 よりも大きい、請求項 36 に記載の方法。
- 【請求項 39】
前記 H スコアが 200 よりも大きい、請求項 36 に記載の方法。
- 【請求項 40】
前記 c - M e t タンパク質が前記腫瘍細胞の細胞質内で測定される、請求項 36 ~ 39 に記載の方法。
- 【請求項 41】
前記 c - M e t タンパク質が前記腫瘍細胞の膜内で測定される、請求項 36 ~ 39 に記載の方法。 40
- 【請求項 42】
前記 c - M e t タンパク質がさらに前記腫瘍細胞の細胞質内で測定される、請求項 41 に記載の方法。
- 【請求項 43】
前記 c - M e t タンパク質が免疫組織化学 (I H C) アッセイにより測定される、請求項 1 ~ 42 のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 44】
前記抗 H G F 抗体がヒト H G F タンパク質の サブユニットに特異的に結合する、請求項 1 ~ 43 のいずれか一項に記載の方法。 50

【請求項 45】

前記抗 H G F 抗体が、リロツムマブ、フィクラツズマブおよび T A K 7 0 1 からなる群より選択される、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 46】

抗 H G F 抗体がリロツムマブである、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 47】

前記抗 H G F 抗体が少なくとも 1 つの他の治療薬に加えて投与される、請求項 1 ~ 46 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 48】

前記他の治療薬が化学療法剤である、請求項 47 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 49】

前記化学療法剤が、エピルピシン、シスプラチン、カペシタピン、5 - F U、メトトレキサート、アドリアマイシン、ロイコボリン、S 1、オキサリプラチン、メトトレキサート、イリノテカン、ドセタキセルおよびトラスツズマブからなる群より選択される、請求項 48 に記載の方法。

【請求項 50】

前記他の治療薬がエピルピシン、シスプラチンおよびカペシタピンである、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 51】

エピルピシンは約 $50 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で、シスプラチンは約 $60 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で、およびカペシタピンは約 $625 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で投与される、請求項 50 に記載の方法。

20

【請求項 52】

リロツムマブは約 0.5 から約 30 ミリグラム / キログラムの用量で投与される、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 53】

リロツムマブは約 7.5 から約 20 ミリグラム / キログラムの用量で投与される、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 54】

リロツムマブは $15 \text{ mg} / \text{kg}$ の用量で投与される、請求項 47 に記載の方法。

30

【請求項 55】

リロツムマブは静脈内、皮下、筋肉内、鼻腔内または経皮的に投与される、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 56】

リロツムマブは少なくとも毎週投与される、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 57】

リロツムマブは少なくとも 2 週毎に投与される、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 58】

リロツムマブは少なくとも 3 週毎に投与される、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 59】

リロツムマブは少なくとも毎月投与される、請求項 52 に記載の方法。

40

【請求項 60】

対象は局所進行胃癌、転移性胃癌、食道腺癌または食道胃移行部腺癌を有する、請求項 1 ~ 59 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 61】

前記他の治療薬がシスプラチンおよびカペシタピンである、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 62】

シスプラチンは約 $80 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で投与され、カペシタピンは約 $1000 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で投与される、請求項 61 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

配列表

本願は、ASCIIフォーマットでEFS-Webにより提出されている、その全容が参照によりここに援用される配列表を含む。当該ASCIIコピーは2012年9月7日に作成され、A-1671.txtと名付けられ、サイズは33,956バイトである。

【0002】

本発明は、HGF-Met経路阻害剤の有効性を予測するためのヒトMet受容体（「c-Met」としても知られる）の使用に関し、特に、食道および胃癌患者の治療における抗HGF抗体に関する。本発明はまた、食道および胃癌治療における抗HGF抗体の有効性を予測する方法およびキットにも関する。

10

【背景技術】

【0003】

食道および胃癌は世界的に最も致死率の高い癌タイプのひとつであり、年間発症率はおよそ150万件である。米国内で診断された胃癌患者の5年相対生存率は過去30年で16%から24%へと僅かに伸びただけで（Jemal, A, Siegel, R, Ward, E, et al. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin. 2007;57:43-46）、より効果の高い治療の必要性が強調される。さらに、西洋諸国では胃噴門と胃食道接合部の腺癌が増え続けており、高肥満度指数と関連付けられている（Merry, A, Schouten, L, Golbohm, A, et al. Body mass index, height and risk of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia: a prospective cohort study. Gut. 2007;56:1503-1511）。c-Met過剰発現と浸潤腫瘍深さ、リンパ節転移、段階および腹膜播種との相関関係が証明されている。さらに、c-Met過剰発現と胃癌患者の短期生存との相関関係が証明されている（Nakajima, M, Sawada, H, Yamada, Y, et al. The prognostic significance of amplification and overexpression of c-Met and c-erb B2 in human gastric carcinomas. Cancer. 1999;85:1894-1902、およびTaniguchi, K, Yonemura, Y, Nojima, N, et al. The relation between the growth patterns of gastric carcinoma and the expression of hepatocyte growth factor receptor (c-Met), autocrine motility factor receptor, and urokinase-type plasminogen activator receptor. Cancer. 1998; 82: 2112-2122）。さらに、胃癌診断時の肝細胞増殖因子（HGF）の高血清レベルと疾病段階との相関が証明されており、その後の切除を減ずることが示されている（Tanka, K, Miki, C, Wakuda, R, et al. Circulating level of hepatocyte growth factor as a useful marker in patients with early-stage gastric carcinoma. Scand J Gastroenterol. 2004;39:754-760およびHan, S, Le, J, Kim, W, et al. Significant correlation between serum level of hepatocyte growth factor and progression of gastric carcinoma. World J Surg. 1999; 23:1176-1180、およびBeppu, K, Uchiyama, A, Morisaki, K, et al. Elevation of serum hepatocyte growth factor concentration in patients with gastric cancer is mediated by production from tumor tissue. Anticancer Res. 2000;20:1263-1267）。食道腺癌の大半（80%～100%）が免疫組織化学でc-Metを発現する（Herrera, L, El-Hefnawy, T, Queiroz, P, et al. The HGF receptor c-Met is overexpressed in esophageal adenocarcinoma. Neoplasia. 2005;7:75-84）。

20

30

40

【0004】

進行胃癌の初期の試験での化学療法レジメンは、5FU、アントラサイクリンおよびメトトレキサート（例えば5-FU、メトトレキサート、アドリアマイシンおよびロイコボリンのレジメン[FAMTX]）を含むことが多かった。最近の試験ではシスプラチンが5-FUとの併用で使用されている。REAL1試験では、FAMTXと比較して、エピルビシン、シスプラチンおよび5-FU（ECF）での治療の全生存（OS）の利点が実

50

証された (Webb, A, Cunningham, D, Scarffe, J, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol.* 1997; 15: 261-267)。一般に、ECFの併用は、40～50%の応答率、腫瘍進行までの時間およそ5～7か月、OS中央値9～10か月を実証している。ドセタキセルのシスプラチンおよび5-FUとの使用(DCF)も進行胃癌治療における活性を示している。

【0005】

現行の治療は生存においてはわずかに改善を得ているものの、新規の有効な治療法を特定する必要は依然としてある。従って、食道および/または胃癌と診断された個体が治療薬に应答するかどうかをその薬物での治療開始前に評価するのに使用され得るマーカーを同定し、臨床的に確認するのが望ましい。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Jemal, A, Siegel, R, Ward, E, Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin.* 2007;57:43-46

【非特許文献2】Merry, A, Schouten, L, Goldbohm, A, Body mass index, height and risk of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia: a prospective cohort study. *Gut.* 2007;56:1503-1511

【非特許文献3】Nakajima, M, Sawada, H, Yamada, Y, The prognostic significance of amplification and overexpression of c-Met and c-erb B2 in human gastric carcinomas. *Cancer.* 1999;85:1894-1902

【非特許文献4】Taniguchi, K, Yonemura, Y, Nojima, N, The relation between the growth patterns of gastric carcinoma and the expression of hepatocyte growth factor receptor (c-Met), autocrine motility factor receptor, and urokinase-type plasminogen activator receptor. *Cancer.* 1998; 82: 2112-2122

【非特許文献5】Tanka, K, Miki, C, Wakuda, R, Circulating level of hepatocyte growth factor as a useful marker in patients with early-stage gastric carcinoma. *Scand J Gastroenterol.* 2004;39:754-760

【非特許文献6】Han, S, Le, J, Kim, Significant correlation between serum level of hepatocyte growth factor and progression of gastric carcinoma. *World J Surg.* 1999;23:1176-1180

【非特許文献7】Beppu, K, Uchiyama, A, Morisaki, K, Elevation of serum hepatocyte growth factor concentration in patients with gastric cancer is mediated by production from tumor tissue. *Anticancer Res.* 2000;20: 1263-1267

【非特許文献8】Herrera, L, El-Hefnawy, T, Queiroz, P, The HGF receptor c-Met is overexpressed in esophageal adenocarcinoma. *Neoplasia.* 2005;7 :75-84

【非特許文献9】Webb, A, Cunningham, D, Scarffe, J, Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol.* 1997; 15: 261-267

【発明の概要】

【0007】

患者と医療関係者が直面し得る1つの課題は、限定ではないが局所進行または転移性胃癌または食道胃移行部腺癌を含む胃癌のように様々な治療選択肢が可能な場合は特に、患者にとって適切な治療計画を選択することである。限定ではないが局所進行または転移性

10

20

30

40

50

胃癌または食道胃移行部腺癌を含む胃癌と診断された患者を治療する、抗HGF抗体、より具体的にはリロツムマブを使用する適切な治療選択肢を知らせる有用な方法および試薬がここに記載される。ここに記載される方法および試薬は、リロツムマブなどの抗HGF抗体治療にどの患者が応答しやすいかのガイダンスを提供するのに使用される。

【0008】

リロツムマブを化学療法剤のエピルピシン、シスプラチンおよびカペシタピン（「ECX」）との併用で、多施設共同、第2相、無作為化、二重盲検、プラセボ-対照試験において、限定ではないが局所進行または転移性胃癌または食道胃移行部腺癌を含む胃癌の治療薬として評価した（アムジエン試験番号20060317または‘317試験）。30週の投与期間終了時、リロツムマブをECXと併用投与した場合、プラセボプラスECX

10

【0009】

‘317試験の患者の保存腫瘍検体を回収して分析し、リロツムマブでの治療前のバイオマーカーのレベルを決定した。胃癌と診断された患者から治療前に得られた腫瘍細胞のC-Metタンパク質を、独立した臨床応答予測バイオマーカーとして特定した。これらの結果は、胃癌と診断された患者から得られた腫瘍細胞のc-Metタンパク質レベルを測定することが、抗HGF抗体での治療への患者の応答性を予測するのに有用であることを示唆している。従って、本発明の一実施形態では、抗HGF抗体の有効性を予測する方法が記載され、該方法は、胃癌と診断された患者から得られた試料中のc-Metタンパク質を有する腫瘍細胞パーセンテージを決定するステップを含み、c-Metを有する腫瘍細胞の少なくとも1パーセントのパーセンテージが、抗HGF抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。

20

【0010】

さらに、本開示は、c-Metタンパク質レベルを、胃癌と診断された患者が抗HGF抗体での治療に応答するかどうかを決定する予測バイオマーカーとして使用する方法を提供する。従って、本発明の別の実施形態では、胃癌患者が抗HGF抗体での治療に応答するかどうかを予測する方法が記載され、該方法は、胃癌と診断された患者から得られた試料中のc-Metタンパク質を有する腫瘍細胞パーセンテージを決定するステップを含み、c-Metタンパク質を有する腫瘍細胞の少なくとも1パーセントのパーセンテージが、抗HGF抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。

30

【0011】

さらに、本開示は、c-Metタンパク質を使用して、胃癌と診断された患者が抗HGF抗体での治療に応答性があると選別する方法を提供する。従って、本発明の別の実施形態では、胃癌と診断された患者が抗HGF抗体での治療に応答性があると選別する方法が記載され、該方法は、胃癌と診断された患者から得られた試料中のc-Metタンパク質を表している腫瘍細胞のパーセンテージを決定するステップを含み、c-Metタンパク質を有する腫瘍細胞の少なくとも1パーセントのパーセンテージが、胃癌患者が抗HGF抗体での治療に応答することを予測する。

【0012】

本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は腫瘍細胞の少なくとも約5パーセントで測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は腫瘍細胞の少なくとも約10パーセントで測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は腫瘍細胞の少なくとも約15パーセントで測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は腫瘍細胞の少なくとも約20パーセントで測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は腫瘍細胞の少なくとも約25パーセントで測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は腫瘍細胞の少なくとも約30パーセントで測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Me

40

50

tタンパク質は腫瘍細胞の少なくとも約40パーセントで測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は腫瘍細胞の少なくとも約45パーセントで測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は腫瘍細胞の少なくとも約50パーセントで測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は腫瘍細胞の少なくとも約55パーセントで測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は腫瘍細胞の少なくとも約60パーセントで測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は腫瘍細胞の少なくとも約65パーセントで測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は腫瘍細胞の少なくとも約70パーセントで測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は腫瘍細胞の少なくとも約75パーセントで測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は腫瘍細胞の少なくとも約80パーセントで測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は腫瘍細胞の少なくとも約85パーセントで測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は腫瘍細胞の少なくとも約90パーセントで測定される。

10

20

30

40

50

【0013】

本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は、腫瘍細胞の細胞質で測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は、腫瘍細胞の膜で測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は、腫瘍細胞の細胞質と膜で測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は、腫瘍細胞、例えば細胞質、膜および他の腫瘍細胞オルガネラのc-Metの全測定分である。

【0014】

本発明の別の実施形態では、抗HGF抗体の有効性を予測する方法が記載され、該方法は、胃癌と診断された患者から得られた腫瘍細胞におけるc-Metタンパク質の最大染色強度を決定することを含み、少なくとも1の最大染色強度が、抗HGF抗体の投与が、投与した場合に患者の胃癌を治療することを予測する。

【0015】

本発明のこの態様のさらに別の実施形態では、胃癌患者が抗HGF抗体での治療に应答するかどうかを予測する方法が記載され、該方法は、胃癌と診断された患者から得られた腫瘍細胞におけるc-Metタンパク質の最大染色強度を決定するステップを含み、少なくとも1の最大染色強度が、抗HGF抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。

【0016】

さらに、本開示は、c-Metタンパク質を使用して、胃癌と診断された患者が抗HGF抗体での治療に应答性があると選別する方法を提供する。従って、本発明の別の実施形態は、胃癌と診断された患者が抗HGF抗体での治療に应答性があると選別する方法であり、該方法は、胃癌と診断された患者から得られた腫瘍細胞におけるc-Metタンパク質の最大染色強度を決定するステップを含み、少なくとも1の最大染色強度が、胃癌患者が抗HGF抗体での治療に应答性があることを予測する。

【0017】

本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、最大染色強度は少なくとも2である。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、最大染色強度は少なくとも3である。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は、腫瘍細胞の細胞質で測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は、腫瘍細胞の膜で測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は、腫瘍細胞の細胞質と膜で測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は、腫瘍細胞、例えば細胞質、膜および他の腫瘍細胞オルガネラのc-Metの全測定分である。

【0018】

本発明の別の実施形態では、抗HGF抗体の有効性を予測する方法が記載され、該方法は、胃癌と診断された患者から得られた腫瘍細胞におけるc-Metタンパク質のHスコアを決定することを含み、少なくとも1のHスコアが、抗HGF抗体の投与が、投与した場合に患者の胃癌を治療することを予測する。

【0019】

本発明のこの態様のさらに別の実施形態では、胃癌患者が抗HGF抗体での治療に应答するかどうかを予測する方法が記載され、該方法は、胃癌と診断された患者から得られた腫瘍細胞におけるc-Metタンパク質のHスコアを決定するステップを含み、1よりも大きいc-Metタンパク質のHスコアが、抗HGF抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。

10

【0020】

さらに、本開示は、c-Metタンパク質を使用して、胃癌と診断された患者が抗HGF抗体での治療に应答性があると選別する方法を提供する。従って、本発明の別の実施形態は、胃癌と診断された患者が抗HGF抗体での治療に应答性があると選別する方法であり、該方法は、該方法は、胃癌と診断された患者から得られた腫瘍細胞におけるc-Metタンパク質のHスコアを決定するステップを含み、1よりも大きいc-Metタンパク質のHスコアが、抗HGF抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。

【0021】

本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、Hスコアは約10よりも大きい。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、Hスコアは約25よりも大きい。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、Hスコアは約50よりも大きい。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、Hスコアは約75よりも大きい。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、Hスコアは約100よりも大きい。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、Hスコアは約125よりも大きい。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、Hスコアは約150よりも大きい。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、Hスコアは約175よりも大きい。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、Hスコアは約200よりも大きい。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、Hスコアは約225よりも大きい。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、Hスコアは約250よりも大きい。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、Hスコアは約275よりも大きい。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、Hスコアは約300よりも大きい。

20

30

【0022】

本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は、腫瘍細胞の細胞質で測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は、腫瘍細胞の膜で測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は、腫瘍細胞の細胞質と膜で測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は、腫瘍細胞、例えば細胞質、膜および他の腫瘍細胞オルガネラのc-Metの全測定分である。

【0023】

腫瘍試料のc-Metタンパク質レベルが規定の閾値を上回っている患者は、リロツムマブなどの抗HGF抗体での治療のよりよい候補者であるので、さらに別の態様では、本開示は、胃癌と診断され、腫瘍試料中に規定の閾値を上回るc-Metタンパク質を有する患者を治療する方法を提供する。本発明の一態様では、胃癌と診断された患者を治療する方法が記載され、胃癌と診断された患者から得られた腫瘍細胞の試料は、インビトロアッセイで測定するとc-Metタンパク質を表している少なくとも1パーセントの腫瘍細胞のパーセンテージを有し、該方法は、胃癌と診断された患者に治療効果を与えるのに有効な抗HGF抗体を投与するステップを含む。

40

【0024】

本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は腫瘍細胞の

50

少なくとも約5パーセントで測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は腫瘍細胞の少なくとも約10パーセントで測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は腫瘍細胞の少なくとも約15パーセントで測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は腫瘍細胞の少なくとも約20パーセントで測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は腫瘍細胞の少なくとも約25パーセントで測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は腫瘍細胞の少なくとも約30パーセントで測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は腫瘍細胞の少なくとも約35パーセントで測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は腫瘍細胞の少なくとも約40パーセントで測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は腫瘍細胞の少なくとも約45パーセントで測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は腫瘍細胞の少なくとも約50パーセントで測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は腫瘍細胞の少なくとも約55パーセントで測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は腫瘍細胞の少なくとも約60パーセントで測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は腫瘍細胞の少なくとも約65パーセントで測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は腫瘍細胞の少なくとも約70パーセントで測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は腫瘍細胞の少なくとも約75パーセントで測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は腫瘍細胞の少なくとも約80パーセントで測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は腫瘍細胞の少なくとも約85パーセントで測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は腫瘍細胞の少なくとも約90パーセントで測定される。

【0025】

本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は、腫瘍細胞の細胞質で測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は、腫瘍細胞の膜で測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は、腫瘍細胞の細胞質と膜で測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は、腫瘍細胞、例えば細胞質、膜および他の腫瘍細胞オルガネラのc-Metの全測定分である。

【0026】

本発明の別の態様では、胃癌と診断された患者を治療する方法が記載され、胃癌と診断された患者から得られた腫瘍細胞の試料は、インビトロアッセイで測定すると、腫瘍細胞におけるc-Metタンパク質の最大染色強度が少なくとも1であり、該方法は、胃癌と診断された患者に治療効果を与えるのに有効な抗HGF抗体を投与するステップを含む。

【0027】

本発明のこの態様のいくつかの実施形態では、最大染色強度は少なくとも2である。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、最大染色強度は少なくとも3である。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は、腫瘍細胞の細胞質で測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は、腫瘍細胞の膜で測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は、腫瘍細胞の細胞質と膜で測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c-Metタンパク質は、腫瘍細胞、例えば細胞質、膜および他の腫瘍細胞オルガネラのc-Metの全測定分である。

【0028】

本発明のこの実施形態のさらに別の態様では、胃癌と診断された患者を治療する方法が記載され、胃癌と診断された患者から得られた腫瘍細胞の試料は、インビトロアッセイで

測定すると c - M e t タンパク質の Hスコアが少なくとも 1 であり、該方法は、胃癌と診断された患者に治療効果を与えるのに有効な抗 H G F 抗体を投与するステップを含む。

【 0 0 2 9 】

本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、Hスコアは約 10 よりも大きい。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、Hスコアは約 25 よりも大きい。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、Hスコアは約 50 よりも大きい。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、Hスコアは約 75 よりも大きい。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、Hスコアは約 100 よりも大きい。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、Hスコアは約 125 よりも大きい。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、Hスコアは約 150 よりも大きい。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、Hスコアは約 175 よりも大きい。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、Hスコアは約 200 よりも大きい。

10

【 0 0 3 0 】

本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c - M e t タンパク質は、腫瘍細胞の細胞質で測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c - M e t タンパク質は、腫瘍細胞の膜で測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c - M e t タンパク質は、腫瘍細胞の細胞質と膜で測定される。本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c - M e t タンパク質は、腫瘍細胞、例えば細胞質、膜および他の腫瘍細胞オルガネラの c - M e t の全測定分である。

【 0 0 3 1 】

本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、c - M e t タンパク質は、免疫組織化学 (I H C) アッセイにより測定される。

20

【 0 0 3 2 】

本発明のこれらの態様のいくつかの実施形態では、抗 H G F 抗体は、ヒト H G F タンパク質の - サブユニットに特異的に結合する。本発明のいくつかの実施形態では、抗 H G F 抗体は、リロツムマブ、フィクラツズマブおよび T A K 7 0 1 からなる群より選択される。本発明のいくつかの実施形態では、抗 H G F 抗体はリロツムマブである。

【 0 0 3 3 】

本発明のこの態様のいくつかの実施形態では、リロツムマブは、それを必要とする患者に約 0 . 5 ~ 約 3 0 ミリグラム / キログラムの用量で投与される。本発明のこの態様のいくつかの実施形態では、リロツムマブは、それを必要とする患者に約 7 . 5 ~ 約 2 0 ミリグラム / キログラムの用量で投与される。本発明のこの態様のいくつかの実施形態では、リロツムマブは 5 . 0 m g / k g の用量で投与される。本発明のこの態様のいくつかの実施形態では、リロツムマブは 7 . 5 m g / k g の用量で投与される。本発明のこの態様のいくつかの実施形態では、リロツムマブは 1 0 m g / k g の用量で投与される。本発明のこの態様のいくつかの実施形態では、リロツムマブは 1 5 m g / k g の用量で投与される。本発明のこの態様のいくつかの実施形態では、リロツムマブは 2 0 m g / k g の用量で投与される。本発明のこの態様のいくつかの実施形態では、リロツムマブは、静脈内、皮下、筋肉内、鼻腔内または経皮投与される。本発明のこの態様のいくつかの実施形態では、リロツムマブは少なくとも毎週投与される。本発明のこの態様のいくつかの実施形態では、少なくとも 2 週毎に投与される。本発明のこの態様のいくつかの実施形態では、リロツムマブは、少なくとも 3 週毎に投与される。本発明のこの態様のいくつかの実施形態では、リロツムマブは少なくとも毎月投与される。

30

40

【 0 0 3 4 】

本発明のいくつかの実施形態では、少なくとも 1 つの他の治療薬が抗 H G F 抗体と共に投与される。本発明のこの態様のいくつかの実施形態では、抗 H G F 抗体に加えて投与される他の治療薬は化学療法剤である。本発明のこの態様のいくつかの実施形態では、化学療法剤は、エピルピシン、シスプラチン、カペシタビン、5 - F U、メトトレキサート、アドリアマイシン、ロイコボリン、S 1、オキサリプラチン、メトトレキサート、イリノテカン、ドセタキセルおよびトラスツズマブからなる群より選択される。本発明のこの態

50

様のいくつかの実施形態では、他の治療薬はエピルピシン、シスプラチンおよびカペシタピンである。本発明のこの態様のいくつかの実施形態では、エピルピシンは約 50 mg / m² の用量で、シスプラチンは約 60 mg / m² の用量で、カペシタピンは約 625 mg / m² の用量で投与される。本発明のこの態様のいくつかの実施形態では、他の治療薬はシスプラチンとカペシタピンを含む。本発明のこの態様のいくつかの実施形態では、シスプラチンは1日目に約 80 mg / m² の用量で投与され、カペシタピンは約 1000 mg / m² の用量で1日目～14日目まで1日2回投与される（サイクル長は21日）。

【0035】

本発明のいくつかの実施形態では、胃癌は、より具体的には、局所進行胃癌である。本発明のこの態様のいくつかの実施形態では、胃癌は、より具体的には、転移性胃癌である。本発明のこの態様のいくつかの実施形態では、胃癌は、より具体的には、食道腺癌である。本発明のこの態様のいくつかの実施形態では、胃癌は、より具体的には、食道胃移行部腺癌である。

10

【図面の簡単な説明】

【0036】

【図1】アムジェン治験20060317号の第2相試験デザインの概略図である。

【図2A】カプラン・マイヤー生存曲線であり、合わせたリロツムマブ治療アームの低および高c-Met発現サブグループと、プラセボアーム内の低および高c-Met発現サブグループの患者の無進行生存を示す。IHCサブグループは、細胞質の陽性細胞パーセント > 50%（高）対細胞質の陽性パーセント 50%（低）と定義される。

20

【図2B】カプラン・マイヤー生存曲線であり、合わせたリロツムマブ治療アームの低および高c-Met発現サブグループと、プラセボアーム内の低および高c-Met発現サブグループの患者の全生存を示す。IHCサブグループは、細胞質の陽性細胞パーセント > 50%（高）対細胞質の陽性パーセント 50%（低）と定義される。

【図3A】カプラン・マイヤー生存曲線であり、合わせたリロツムマブ治療アームの低および高c-Met発現サブグループと、プラセボアーム内の低および高c-Met発現サブグループの患者の無進行生存を示す。IHCサブグループは、細胞質の陽性細胞パーセント > 10%（高）対細胞質の陽性パーセント 10%（低）と定義される。

【図3B】カプラン・マイヤー生存曲線であり、合わせたリロツムマブ治療アームの低および高c-Met発現サブグループと、プラセボアーム内の低および高c-Met発現サブグループの患者の全生存を示す。IHCサブグループは、細胞質の陽性細胞パーセント > 10%（高）対細胞質の陽性パーセント 10%（低）と定義される。

30

【図4A】カプラン・マイヤー生存曲線であり、合わせたリロツムマブ治療アームの低および高c-Met発現サブグループと、プラセボアーム内の低および高c-Met発現サブグループの患者の無進行生存を示す。IHCサブグループは、細胞質の陽性細胞パーセント > 80%（高）対細胞質の陽性パーセント 80%（低）と定義される。

【図4B】カプラン・マイヤー生存曲線であり、合わせたリロツムマブ治療アームの低および高c-Met発現サブグループと、プラセボアーム内の低および高c-Met発現サブグループの患者の全生存を示す。IHCサブグループは、細胞質の陽性細胞パーセント > 80%（高）対細胞質の陽性パーセント 80%（低）と定義される。

40

【図5A】細胞質の陽性試料のパーセンテージ増（5～95）に基づき高/低c-Met IHCサブグループの患者の治療効果を評価したコックス回帰モデルを要約した森林プロットである。

【図5B】同上。

【図6A】高/低c-Met IHCサブグループの患者における無進行生存について治療効果（合わせたリロツムマブアーム（「TRT」）対プラセボアーム（「PBO」）を評価したコックス回帰モデルを要約した森林プロットである。（全体染色）

【図6B】高/低c-Met IHCサブグループの患者における無進行生存について治療効果（併用TRT対PBO）を評価したコックス回帰モデルを要約した森林プロットである。（細胞質と膜の染色）

50

【図6C】高/低c-Met IHCサブグループの患者における全生存について治療効果（併用TRT対PBO）を評価したコックス回帰モデルを要約した森林プロットである。（細胞質と膜の染色）

【図6D】高/低c-Met IHCサブグループの患者における全生存について治療効果（併用TRT対PBO）を評価したコックス回帰モデルを要約した森林プロットである。（全体染色）

【図7A】ヒトc-Met前駆タンパク質、アイソフォームBのアミノ酸配列である。

【図7B】ヒトc-Met前駆タンパク質、アイソフォームAのアミノ酸配列である。

【図8】リロツムマブの重鎖可変領域と軽鎖可変領域のアミノ酸配列を示す。抗体の名称、生殖系の表示（designation）および配列番号を示す。天然のシグナルペプチド配列に下線を記す。

【図9】ヒト 定常領域、ヒトIgG1定常領域およびヒトIgG2定常領域のアミノ酸配列である。

【図10】細胞質のHスコア対細胞質の陽性パーセントの散布図である。

【発明を実施するための形態】

【0037】

ここに引用する特許、特許出願、論文、教科書などのすべての参照物、およびそこに引用される参照物は、すでに援用されていない範囲で、あらゆる目的のためにその全容を参照によりここに援用するものとする。参照により援用された文書の1以上が本開示における用途の定義と相反する場合は、本開示が優先される。ここで使用される見出しは、構成上の目的のみであり、記載される発明の主題を制限すると解釈してはならない。

【0038】

定義

特に定義されない限り、本発明との関連で使用される科学および技術用語は当業者が通常理解する意味をもつ。さらに、特に文脈上必要でない限り、単数形用語は複数形を包含し、複数形用語は単数形を包含する。

【0039】

一般に、ここに記載される細胞と組織の培養、分子生物学、およびタンパク質およびオリゴ若しくはポリヌクレオチドの化学と関連して使用される命名法、およびそれらの技法は、当技術分野では公知であり一般的に使用されている。標準的な技法が組換えDNA、オリゴヌクレオチド合成、および組織培養と形質転換（例えば電気穿孔、リポフェクション）に使用される。酵素反応、精製および分析技法が製造者または業者の仕様書に従って、または当技術分野で一般的に達成されるように、またはここに記載されるように、実行される。前述の技法と手順は、一般に、当技術分野で公知の一般的な方法に従い、本明細書全体で引用され論じられる様々な一般的小およびより具体的な参照物において記載されるように、実施される。例えば、参照によりここに援用するSambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989))を参照されたい。ここに記載される分析化学、合成有機化学および医薬化学と関連して使用される命名法およびそれらの実験手順および技法は当技術分野で公知であり一般的に使用されている。標準的技法は、化学合成、化学分析、医薬調製、製剤および送達、および患者治療に使用されている。

【0040】

標準的な慣例に従い、ここでは「a」および「an」という用語は、特に文脈や明言により断らない限り「1以上」を意味する。

【0041】

本開示では、「または」という用語は特に断りがない限り「および/または」を意味する。多重従属請求項の文脈では、「または」の使用は1つ以上前の独立項または従属項に択一的に言及する。さらに、「を含み」という用語並びに「を含む」や「が含まれる」などのその他の形の使用は、限定的ではない。また、「要素」や「成分」などの用語は、特に断りがない限り1単位を含む要素や成分と、2つ以上のサブ単位を含む要素や成分の両

10

20

30

40

50

方を包含する。

【0042】

ある特定の例においては「ネイティブの抗体およびイムノグロブリン」は通常、約150,000ダルトンのヘテロ四量体の糖タンパク質であり、2つの同一の軽(L)鎖と2つの同一の重(H)鎖からなる。各軽鎖は1個の共有ジスルフィド結合で1つの重鎖と結合しているが、ジスルフィド結合の数は様々なイムノグロブリンイソタイプの重鎖間で異なる。各重鎖および各軽鎖は、鎖内に規則的な間隔でジスルフィド架橋も有する。各重鎖は一端に可変ドメイン(VH)を有し、いくつかの定常ドメインがそれに続いている。各軽鎖は一端に可変ドメイン(VL)を有し、他端に定常ドメインを有し；軽鎖定常ドメインは重鎖の第1定常ドメインと整列され、軽鎖可変ドメインは重鎖可変ドメインと整列されている。特定のアミノ酸残基が軽鎖と重鎖の可変ドメインの間の界面を形成すると考えられている(Chothia et al., J. Mol. Biol. 186:651 (1985); Novotny and Haber, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82:4592 (1985)、Chothia et al., Nature 342:877-883 (1989))。

10

【0043】

「抗体」という用語は、特定の抗原に特異的に結合する、またはそれと免疫学的に反応するイムノグロブリン分子を意味し、ポリクローナル、モノクローナル、遺伝子操作された(例えばrIgG)およびその他の修飾をされた形態の抗体を含み、限定ではなくキメラ抗体、ヒト化抗体、ヘテロ結合抗体(例えば二特異性抗体を含む)、例えばFab、Fab'、F(ab')₂、Fv、一本鎖抗体(「scFv」)、Fd'およびFd断片を含む抗体の抗原結合断片、および例えば、ジアボディ、トリアボディおよびテトラボディを含む抗原結合断片の多量体形態を含む。さらに、特に断りがない限り、「モノクローナル抗体」(mAb)という用語は、インタクトな抗体および特異的結合をインタクトな抗体と奪い合うその抗原結合断片の両方を包含するとされる。「その抗原結合断片」とは、インタクトな抗体分子の一部または断片を指し、該断片は抗原結合機能を保持している。結合断片は、組換えDNA法により、またはパインでの切断などによるインタクトな抗体の酵素的若しくは化学的切断により生産される。モノクローナル抗体から様々な断片を生産する方法は当業者には周知である(例えばPluckthun, 1992, Immunol. Rev. 130:151-188を参照)。「二特異性」または「二機能性」抗体以外の抗体は、その結合部位の各々を同一にしていると理解される。抗体は、過剰な抗体が対向受容体に結合される受容体の量を(インビトロ競合結合アッセイで測定して)少なくとも約20%、40%、60%または80%、およびそれ以上、通常は約85%、90%、95%、96%、97%、98%または99%よりも大きく減ずる場合、受容体の対向受容体への接着を大幅に阻害する。

20

30

【0044】

「単離」抗体は、その天然環境の成分から特定され分離された、および/または回収されたものである。その天然環境の夾雑成分は、抗体の診断または治療への使用を妨害する物質であり、酵素、ホルモン類および他のタンパク質性または非タンパク質性の溶質を含み得る。好ましい実施形態では、抗体は、(1)ローリー法で決定される場合抗体の95重量%を超えるまで、およびスピニングカップシークエネーター(spinning cup sequenator)を使用しての末端または内部アミノ酸の配列決定、または(2)クマシーブルーまたは好ましくは銀染色を用いて還元または非還元条件下でSDS-PAGEにより均一になるまで、精製される。単離抗体には、抗体の少なくとも1つの天然環境の成分が存在しないため、組換え細胞内のインサイツの抗体も含まれる。しかし、通常は単離抗体は少なくとも1つの精製ステップで調製される。

40

【0045】

「可変」という用語は、可変ドメインのある特定の部分の配列が抗体間で大きく異なり、個々の抗体のその個々の抗原に対する結合と特異性において使用されるという事実を指す。しかし、可変性は抗体の可変ドメイン全体に均一に分布しているわけではない。可変性は軽鎖および重鎖両方の可変ドメインの相補性決定領域(CDR)または超可変領域と

50

呼ばれる3つのセグメントに集中している。可変ドメインの非常に保存度の高い部分はフレームワーク(FR)と呼ばれる。ネイティブの重鎖と軽鎖の可変ドメインはそれぞれ4つのFR領域を含み、大部分がシート構造をとり、シート構造を連結し場合によってはシート構造の一部を形成するループを形成する3つのCDRにより連結されている。各鎖のCDRはFR領域によって近接近して一緒にまとめられており、他の鎖のCDRと共に抗体の抗原結合部位の形成に貢献する(Kabat et al. (1991)を参照)。定常ドメインは抗体の抗原結合に直接は関与しないが、抗体依存性細胞毒性における抗体の関与など様々なエフェクター機能を呈する。

【0046】

「Fv」は最小の抗体断片であり完全な抗原認識および結合部位を含む。二本鎖Fv種ではこの領域は重鎖一本と軽鎖一本の可変ドメインが密に非共有結合した二量体を含む。一本鎖Fv種では、重鎖一本と軽鎖一本の可変ドメインが柔軟性の高いペプチドリンカーで共有結合され得るので軽鎖と重鎖が二本鎖Fv種のものに類似の「二量体」構造で結合できる。この構造では各可変ドメインの3つのCDRが相互作用してVH-VL二量体表面に抗原結合部位を画定する。6つのCDRは集団で抗体上に抗原結合特異性を与える。しかし、1個の可変ドメイン(またはある抗原に特異的なCDRを3つだけ含むFvの半分)であっても抗原を認識し結合する能力があるが、ただし完全な結合部位よりも結合親和性は低い。

【0047】

「超可変領域」という用語はここでは抗原結合を担う抗体のアミノ酸残基を指す。超可変領域は一般に、「相補性決定領域」または「CDR」由来のアミノ酸残基(例えば軽鎖可変ドメインの24~34(L1)、50~62(L2)および89~97(L3)と重鎖可変ドメインの31~55(H1)、50~65(H2)および95~102(H3)の残基;Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991))および/または「超可変ループ」由来の残基(例えば軽鎖可変ドメインの26~32(L1)、50~52(L2)および91~96(L3)と重鎖可変ドメインの26~32(H1)、53~55(H2)および96~101(H3)の残基;Chothia and Lesk J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987))を含む。「フレームワーク領域」または「FR」残基はここで定義されるように超可変領域の残基とは別の可変ドメインの残基である。

【0048】

「相補性決定領域」または「CDR」という用語は、ここでは特定のリガンドと接触しその特異性を決定する免疫学的受容体の複数部分を指す。免疫学的受容体のCDRは受容体タンパク質の最も可変な部分であり、受容体にその多様性を与え、受容体の可変ドメインの遠位端の6本のループに担持され、3本のループは受容体の2つの可変ドメインのそれぞれに由来する。

【0049】

「エピトープ」とは、抗原上の抗体が結合する部位を指す。エピトープは、連続するアミノ酸からも、連続しないアミノ酸からもタンパク質の三次折り畳みにより隣接して、形成され得る。連続するアミノ酸から形成されたエピトープは、典型的には変性溶媒に曝露しても保持されるが、三次折り畳みから形成されたエピトープは、典型的には変性溶媒での処置により消失する。1個のエピトープは、典型的には少なくとも3個の、より一般的には少なくとも5または8~10個のアミノ酸を独自の空間コンホメーション内に含む。エピトープの空間コンホメーションを決定する方法には、例えばX線結晶解析や二次元核磁気共鳴が含まれる。例えば、Methods in Molecular Biology, Vol. 66, Glenn E. Morris, Ed (1996)のEpitope Mapping Protocolsを参照されたい。

【0050】

2つの抗体が実質的に同じエピトープに結合するかどうかの決定は、当技術分野で既知の競合アッセイなどの方法を用いて達成される。対照抗体(例えばリロツムマブ)と任意

10

20

30

40

50

の試験抗体間の抗体競合実験を行う場合、まずは対照抗体をビオチン、酵素、放射性標識または蛍光標識などの検出可能な標識で標識してその後の同定を可能にしてもよい。そのようなアッセイでは、結合標識の強度を標識された対照抗体を含む試料中で測定し、標識された対照抗体と無標識の試験抗体を含む結合標識試料の強度を測定する。無標識の試験抗体が重複するエピトープへの結合により標識された抗体と競合するならば、検出される標識強度は標識された対照抗体のみを含む試料中での結合に対し低下しよう。結合を決定する他の方法は当技術分野では既知である。

【 0 0 5 1 】

「モノクローナル抗体」という用語は、あらゆる真核生物、原核生物またはファージクローンを含む単一のクローン由来の抗体を意味し、それを生産する方法は意味しない。特定の抗原と免疫学的に反応する抗体は、ハイブリドーマ、組換えおよびファージ提示法、またはそれらの組合せの使用を含む当技術分野で既知の多種多様な技法を用いて調製され得る。例えば、モノクローナル抗体は、当技術分野で既知の、例えばHarlow and Laneの"Antibodies: A Laboratory Manual" Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York (1988)、Hammerling et al., の"Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas," Elsevier, N.Y. (1981), pp. 563 681 (いずれも参照によりその全容がここに援用される)などに教示されるものを含むハイブリドーマ技法を用いて生産され得る。

10

【 0 0 5 2 】

「キメラ抗体」はイムノグロブリン分子であり、(a) 定常領域またはその一部分が改変され、置換されまたは交換されて、抗原結合部位(可変領域)が別のまたは改変クラスの定常領域、エフェクター機能および/または種、または該キメラ抗体に新規の特性を与える全く別の分子、例えば酵素、毒素、ホルモン、増殖因子、薬物などに連結されているか、または(b) 可変領域またはその一部分が別のまたは改変された抗原特異性を有する可変領域で改変され、置換されまたは交換されている。ここに記載される抗HGF抗体はいずれもキメラであり得る。

20

【 0 0 5 3 】

「ヒト化抗体」という用語は、ヒトフレームワークを含み、少なくとも1つまたは好ましくは全ての相補性決定領域(CDR)が非ヒト抗体由来であり、存在するすべての定常領域が実質的にヒトイムノグロブリン定常領域と同一、すなわち少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%および少なくとも約98%同一であるイムノグロブリンを意味する。従って、おそらくCDRを除くヒト化イムノグロブリンの全ての部分は、1以上のネイティブのヒトイムノグロブリン配列の対応する部分と実質的に同一である。ヒトフレームワーク領域のフレームワーク残基をCDRドナー抗体由来の対応する残基で置換して抗原結合を改変、好ましくは改善することが多い。これらのフレームワーク置換は当技術分野で公知の方法、例えば抗原結合と配列比較に重要なフレームワーク残基を決定して特定の位置での異常なフレームワーク残基を同定するCDRとフレームワーク残基の相互作用モデリングにより特定される。例えば、Queenらの米国特許第5,530,101号;第5,585,089号;第5,693,761号;第5,693,762号;第6,180,370号(それぞれその全容が参照によりここに援用される)を参照されたい。抗体は、例えばCDRグラフティング(欧州特許第239,400号;PCT公報国際公開第91/09967号;米国特許第5,225,539号;第5,530,101号および第5,585,089号)、ヴェニアリング(veneering)またはリサーフェシング(resurfacing)(欧州特許第592,106号、欧州特許第519,596号、Padlan, Mol. Immunol., 28:489 498 (1991)、Studnicka et al., Prot. Eng. 7:805 814 (1994)、Roguska et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91:969 973 (1994)および鎖シャッフリング(chain shuffling)(米国特許第5,565,332号)(これら全ての全容が参照によりここに援用される)を含む当技術分野で既知の多様な技法を用いてヒト化され得る。ここに記載されるあらゆる抗HGF抗体は、マウスヒト化抗体などのヒト化抗体であり得る。

30

40

50

【0054】

「抗HGF抗体」は抗体またはその断片であり、インビトロ試験または他の手段により示されるように、肝細胞増殖因子（「HGF」）に特異的に結合し中和することにより、HGFとc-Metの結合を阻害する。ある特定の実施形態では、抗HGF抗体はHGFタンパク質のあらゆる部分に特異的に結合する。ある特定の他の実施形態では、抗HGF抗体はHGFタンパク質のサブユニットを特異的に結合する。さらに他の実施形態では、抗HGF抗体はHGFタンパク質のサブユニットのN末端領域を特異的に結合する。

【0055】

「特異的に結合する」という用語は、抗体などの特異的な結合物質が、非標的への結合よりも大きい親和性で標的に結合する能力を意味する。ある特定の実施形態では、特異的な結合とは、非標的への結合親和性よりも少なくとも10、50、100、250、500または1000倍大きい親和性で標的に結合することを意味する。ある特定の実施形態では、親和性はアフィニティーELISAアッセイにより決定される。ある特定の実施形態では、親和性はBIACore（商標）アッセイにより決定される。ある特定の実施形態では、親和性は動態学的方法により決定される。ある特定の実施形態では、親和性は平衡/解法により決定される。ある特定の実施形態では、抗体は、抗体とその1以上の認識エピトープ間の解離定数が1 μ M以下、好ましくは100nM以下、最も好ましくは10nM以下である場合に、抗原を特異的に結合する、と言われる。

10

【0056】

ここに記載される方法での使用に適した抗HGF抗体は、モノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体または完全ヒト抗体を含む。HGF結合能のある抗HGF抗体の例には、限定ではなく、リロツムマブおよびヒト化抗HGF抗体、フィクラツズマブおよびTAK701（フィクラツズマブはヒト化モノクローナル抗HGF抗体であるという国際公開第2007/143090号と米国特許第7,649,083号の記載、TAK701はヒト化モノクローナル抗HGF/SF抗体であるという国際公開第2005/107800号、同第2007/115049号および米国特許第7,494,650号および同第7,220,410号の記載を参照されたい。それら全ての全容が参照によりここに援用される）が含まれる。

20

【0057】

「リロツムマブ」は、参照によりここに援用する米国特許出願公開第2005/0118643号および国際公開第2005/017107号の全容、特にリロツムマブ、その構造と特性、製造および使用方法および他の類縁抗体に関する部分に記載されているような抗HGF/SF抗体を指す。リロツムマブは、米国特許出願公開第2005/0118643号と国際公開第2005/017107号では抗体2.12.1として特定されている。リロツムマブの重鎖可変領域と軽鎖可変領域のアミノ酸配列を図8（それぞれ配列番号2と3）に示す。さらに、ヒト定常領域、ヒトIgG1定常領域およびヒトIgG2定常領域のアミノ酸配列を図9（それぞれ配列番号4~6）に示す。「リロツムマブ」の定義には、リロツムマブとは別の、ヒトHGF結合能を保持している（例えば「生物学的に同等な」）抗体も含まれる。そのようなバリエーション抗体は、リロツムマブの配列と比較すると1以上のアミノ酸の付加、欠失または置換を含むが、例えばc-MET経路の遮断などリロツムマブと本質的に同等の生物学的活性を呈する。

30

40

【0058】

例えば、抗体が、単回用量でも反復用量でも、同様の実験条件下で、同じモル投与量で投与された場合に吸着の速度と範囲において有意差を示さない薬剂的等価物または薬剂的代替物である場合、その抗体は「生物学的に同等」であるとみなされる。抗体によっては、吸収の範囲は同等であるが吸収の速度は同等でなく、それでもなお生物学的に同等とみなされ得る場合に等価物または薬剂的代替物とみなされようが、これは、そのような吸収速度の差異は意図的なものであり表示に反映され、例えば慢性的使用など効果的な体内薬物濃度を得るのに重要ではなく、研究対象の特定製薬にとって医薬的に重要ではないと考えられるからである。一実施形態では、2つの抗体は、安全性、純度および/または効力

50

に臨床的有意差がない場合、生物学的に同等である。一実施形態では、2つの抗体は、患者が標準製品と生物学的製品を1回以上切り替えることが、そのような切り替えのない継続治療と比較して免疫原性における臨床的に有意な変化または有効性の低下を含む有害作用の危険が増加する見込みなしに可能であれば、生物学的に同等である。一実施形態では、2つの抗体は、両者が使用条件（単数または複数）の一般的な作用機構（単数または複数）によりそのような機構の知られる範囲の作用をする場合、生物学的に同等である。

【0059】

生物学的同等性は、インビボおよびインビトロの方法で示され得る。生物学的同等性の測定は、例えば、(a)抗体またはその代謝物の濃度を時間関数として血液、血漿、血清または他の生物学的体液中で測定する、ヒトまたは他の動物におけるインビボ試験；(b)ヒトのインビボのバイオアベイラビリティデータと相関づけられ、それを合理的に予測するインビトロ試験；(c)抗体（またはその標的）の適切な急性の薬理学的効果を時間関数として測定する、ヒトまたは他の動物におけるインビボ試験；および(d)抗体の安全性、有効性、またはバイオアベイラビリティまたは生物学的同等性を確立するよく管理された治験、を含む。リロツムマブの生物学的同等なバリエーションは、例えば、残基または配列の様々な置換物を作製する、または生物学的活性に不要な末端または内部の残基または配列を削除することにより、構築され得る。例えば、生物学的活性に必須ではないシステイン残基は欠失または他のアミノ酸と置換されて、再生の際に不要なまたは不正確な分子内ジスルフィド架橋の形成を回避し得る。

10

【0060】

「C-Metタンパク質」（c-Met受容体またはHGF受容体（「HGF α 」）としても知られる）は、様々な正常細胞および原発固形腫瘍とそれらの転移腫瘍の細胞表面上に発現する、HGFの高親和性チロシンキナーゼ受容体を指す。C-Metタンパク質は、ジスルフィド結合による45kDaのサブユニットと145kDaのサブユニットでできたヘテロ二量体である。ヒトMET前駆タンパク質、アイソフォームAとBのアミノ酸配列を図7（アイソフォームA（配列番号7；アミノ酸1-1408）およびアイソフォームB（配列番号1、アミノ酸1-1390））に示す。これらの配列はさらに成熟型へと処理される。アイソフォームAの成熟タンパク質の細胞外ドメインはアミノ酸25~950である。アイソフォームBの成熟タンパク質の細胞外ドメインはアミノ酸25~932である。

20

30

【0061】

「c-Metを有する腫瘍細胞」と「腫瘍細胞に存在するc-Met」は、患者の試料中、または例えば胃癌と診断された患者から得られた腫瘍細胞中のc-Metタンパク質の量を指す。C-Metタンパク質は、限定ではなく免疫組織化学（「IHC」）、ELISA、ウエスタンおよび免疫沈降を含む当業者に既知の数々のインビトロアッセイで測定され得る。C-Metタンパク質は、当業者に既知の様々な方法でも定量または点数化され得、次のものを含むがそれらに限られない：細胞の細胞質内でc-Metを有する腫瘍細胞のパーセンテージ；細胞の膜内でc-Metを有する腫瘍細胞のパーセンテージ；細胞内のあらゆる場所でc-Metを有する腫瘍細胞のパーセンテージ（全体、例えば細胞質、膜、他のオルガネラなど）；患者試料（例えば腫瘍細胞）中のc-Metタンパク質の細胞質または膜または全体最大染色強度；および/または患者試料（例えば腫瘍細胞）中のc-Metタンパク質の細胞質または膜または全体Hスコア。

40

【0062】

ここでは、「c-Metタンパク質の最大染色強度」という用語は、患者試料または例えば胃癌と診断された患者から得られた腫瘍細胞におけるc-Metタンパク質の染色最大強度レベルを意味する。一実施形態では、患者の腫瘍細胞の細胞質におけるc-Metタンパク質の染色最大強度レベルが測定される。別の実施形態では、患者の腫瘍細胞の膜におけるc-Metタンパク質の染色最大強度レベルが測定される。さらに別の実施形態では、患者の腫瘍細胞のあらゆる場所におけるc-Metタンパク質の染色最大強度レベルが測定される（すなわち、全体、例えば細胞質、膜、他のオルガネラなど）。特定の文

50

脈では、ここに記載される、自家試験 (laboratory defined test) (「LDT」) により決定された、染色強度の4つの可能なレベルが存在する：0 (未染色)、1+ (弱い染色)、2+ (中程度の染色)、3+ (強い染色)。

【0063】

ここでは、「c-Metタンパク質のHスコア」という用語は試料、例えば胃癌と診断された患者から得られた腫瘍細胞におけるc-Metタンパク質のレベルを意味する。一実施形態では、c-Metタンパク質のHスコアは患者の腫瘍細胞の細胞質におけるc-Metタンパク質の測定値である。別の実施形態では、c-Metタンパク質のHスコアは患者の腫瘍細胞の膜におけるc-Metタンパク質の測定値である。さらに別の実施形態では、Hスコアは患者の腫瘍細胞のあらゆる場所における (すなわち、全体、例えば細胞質、膜、他のオルガネラなど) c-Metタンパク質の測定値である。特定の文脈では、Hスコアは、以下の式を用いて、ここに記載されるLDTにより決定された各強度で染色された細胞パーセントの積の総和をもとに計算される： $(3 \times \text{細胞染色} 3+ \text{の} \%) + (2 \times \text{細胞染色} 2+ \text{の} \%) + (1 \times \text{細胞染色} 1+ \text{の} \%)$ 。「物質」という用語は、ここでは化学物質、化学物質の混合物、生物学的巨大分子または生物学的材料から作製された抽出物を示す。

10

【0064】

ここでは、「標識」または「標識された」という用語は、例えば放射標識されたアミノ酸の取り込みまたは標識されたアビジン (例えば光学的または比色分析法により検出され得る蛍光マーカ―または酵素活性を含むストレプトアビジン) により検出され得るピオチニル部分のポリペプチドへの付着などによる、検出可能なマーカ―の取り込みを指す。ある特定の状況では、標識またはマーカ―は治療用であってもよい。ポリペプチドおよび糖タンパク質を標識する様々な方法が当技術分野で既知であり、使用され得る。ポリペプチドの標識の例としては、限定ではなく、以下が含まれる：放射性同位元素または放射性核種 (例えば ^3H 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{35}S 、 ^{90}Y 、 ^{99}Tc 、 ^{111}In 、 ^{125}I 、 ^{131}I)、蛍光標識 (例えばFITC、ローダミン、ランタニド蛍光体)、酵素標識 (例えば、西洋わさびペルオキシダーゼ、 α -ガラクトシダーゼ、ルシフェラーゼ、アルカリホスファターゼ)、化学発光基、ピオチニル基および二次レポーター (例えばロイシンジッパー対の配列、二次抗体の結合部位、金属結合ドメイン、エピトープタグ) に認識される所定のポリペプチドエピトープ。いくつかの実施形態では、標識は様々な長さのスペースアームにより付着されて可能な立体障害を低減している。

20

30

【0065】

「治療薬」または「薬剤」または「薬物」という用語はここでは患者に適切に投与されると所望の治療効果を誘導することができる化学物質または組成物を指す。本明細書の他の化学用語は当技術分野における一般的な使用法に従い、The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (Parker, S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco (1985) 参照によりここに援用する) に例示されるとおりである。

【0066】

ここでは、「実質的に純粋」とは目的種が存在している主たる種 (すなわちモル基準でその組成物の他の個々のどの種よりも豊富である) であり、好ましくは実質的に精製された画分は、目的種が存在する全巨大分子種の少なくとも約50パーセント (モル基準) を構成する組成物である。一般に、実質的に純粋な組成物は、組成物中に存在する全巨大分子種の約80パーセント超、より好ましくは約85%、90%、95%、96%、97%、98%または99%超を構成する。最も好ましくは、目的種は本質的に均一になるまで精製され (汚染種を一般的な検出方法で組成物中に検出することができない)、ここで組成物は本質的に単一の巨大分子種からなる。

40

【0067】

「患者」という用語はヒト対象を含む。

【0068】

治療目的での「哺乳動物」および「動物」という用語は、哺乳動物に分類されるあらゆる

50

る動物を指し、ヒト、家畜および飼育動物、および動物園、スポーツまたはペットの動物、例えばイヌ、ウマ、ネコ、ウシなどを含む。好ましくは哺乳動物はヒトである。

【0069】

「試料」とはヒト、動物由来の試料を指し、または研究試料、例えば細胞、組織、器官、液体、気体、エアロゾル、スラリー、コロイドまたは凝固物質を指す。「試料」は、例えばヒトまたは動物から取り去ることなくインビボで試験されたり、またはインビトロで試験され得る。試料はプロセッシングの後、例えば組織学的方法により試験され得る。「試料」はまた、例えば液体または組織試料を構成する細胞、または液体または組織試料から分離された細胞も指す。「試料」はまた、ヒトまたは動物から採取したばかりの細胞、組織、器官または液体、または処理または保存されている細胞、組織、器官も指す。

10

【0070】

「疾病状態」という用語は、細胞または体の機能、系または器官の妨害、休止または疾患が生じている細胞または哺乳動物全体の生理学的状態を指す。

【0071】

「治療する」または「治療」という用語は、治療的処置および予防または防止策の両方を指し、目的は癌の発症または拡散などの望まれない生理学的変化または疾患を防止または緩慢にする（低減させる）ことである。本発明の目的では、有益または所望の臨床的結果には、限定ではなく、検出可能であれ不可能であれ、症状の軽減、疾病範囲の減少、疾病状態の安定（すなわち悪化なし）、疾病進行の遅滞または緩慢化、疾患状態の改善または緩和および寛解（部分的でも全体的でも）が含まれる。「治療」は、治療を受けていない場合または部分治療だけを受けている場合の期待生存期間と比較しての延長生存期間も意味する。治療を必要とするものには、既に病状または疾患のあるもの、並びに病状または疾患を有する傾向のあるもの、または病状または疾患を防止すべきものが含まれる。

20

【0072】

ここでは「応答性のある」という用語は、RECIST（固形癌の治療効果判定のためのガイドライン）に従い、患者または腫瘍が完全な応答または部分的応答を薬剤投与後に示していることを意味する。ここでは「応答性のない」という用語は、RECISTに従い、患者または腫瘍が安定な疾病または進行型疾病を薬剤投与後に示していることを意味する。RECISTは、例えば、Therasseらの2000年2月の“New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors,” J. Natl. Cancer

30

Inst. 92(3): 205-216に記載されており、その全容を参照によりここに援用する。例示的薬剤には抗HGF抗体が含まれ、限定ではなくリロツムマブが含まれる。

【0073】

治療薬または治療薬の「治療上有効な量」は、有意義な患者利益を示すのに十分な、すなわち治療されている病状を軽減する、改善するまたは予防するのに十分な治療薬または治療薬の量と定義される。本発明の目的では、有意義な患者利益には、限定ではなく、検出可能であれ不可能であれ症状の軽減、疾病範囲の減少、疾病状態の安定（すなわち悪化なし）、疾病進行の遅滞または緩慢化、疾患状態の改善または緩和および寛解（部分的でも全体的でも）が含まれる。

【0074】

「疾患」は1以上の治療の利益を受け得る任意の病状である。これには、哺乳動物を問題の疾患に罹患しやすくさせる病理学的状況を含む慢性および急性の疾病または疾患が含まれる。ここで治療される疾患の非限定的な例には、良性および悪性腫瘍、白血病およびリンパ系腫瘍、具体的には胃（stomachまたはgastric）、結腸または食道癌が含まれる。本発明のある特定の実施形態では、本発明により治療される疾患は、胃腫瘍、腎細胞癌（RCC）、食道腫瘍および癌由来の細胞株などの悪性腫瘍である。

40

【0075】

「胃（gastric）癌」（胃（stomach）癌としても知られる）は、胃内膜を形成する細胞が異常化し、腫瘍と呼ばれる塊を形成しながら制御不能に分割し始める疾病である。「胃癌」という用語はここでは限定ではなく局所進行および転移性の胃および食道胃移行部の

50

腺癌を含む。

【0076】

「併用療法」において、患者は抗HGF抗体と少なくとも1つの他の治療薬で治療される。ある特定の実施形態では、患者は抗HGF抗体と少なくとも1つの他の化学療法剤で治療される。ある特定の実施形態では、抗HGF抗体はリロツムマブであり、他の治療薬はエピルピシン、シスプラチンおよびカペシタピンを含む。治験実験計画は、腫瘍塊の縮小により評価される有効性並びに標準的な化学療法の通常用量を減ずる能力に取り組む。この用量減少により化学療法剤の用量関連毒性が低下し、追加のおよび/または長期治療が可能になる。

【0077】

一般的考察

胃癌は全世界で2番目に一般的な癌死の原因である。HGFおよびc-Metの発現が胃癌に参与している。リロツムマブはHGFに特異的に結合し、HGFのc-Metへの結合を阻害する完全ヒト抗体である。

【0078】

ここでは胃癌患者に関する方法を提供する。上記定義のとおり、胃癌は、限定ではなく局所進行および転移性の胃および食道胃移行部の腺癌を含む。多くの場合、胃癌は内科医、腫瘍内科医、組織病理医および腫瘍臨床医などの腫瘍学分野の医師によって日常的に同定される。

【0079】

以下の例で提供されるデータは、抗HGF抗体と少なくとも1つの他の治療薬の投与により、治療された疾病の無進行生存並びに全生存がもたらされることを示している。より具体的には、データは、抗HGF抗体、リロツムマブおよびECXの投与により、治療された疾病の無進行生存並びに全生存がもたらされることを示している。実際の効果は、治療される悪性細胞の表面のc-Metタンパク質の発現レベルと相関があるようである。従って、腫瘍細胞中に一定レベルのc-Metタンパク質を有する胃癌と診断された患者はだれでも開示の方法の利益を受け得る。患者の腫瘍ステージに関する要件はなく、腫瘍は例えばT2、T3またはT4など増殖のどのステージであってもよい。腫瘍はリンパ節のステージの例えばN0、N1、N2a、N2b、N2cまたはN3など、どのステージで存在していてもよい。さらに、腫瘍は例えばAJCCシステムまたはTNM染色システムなど、どのようなシステムによってもステージを決定されてもよい。

【0080】

抗HGF抗体と少なくとも1つの他の治療薬での治療に対する応答性または非応答性は、確立されたいかなる基準を用いて決定してもよい。特定の例では、応答性または非応答性は、広く使用されているRECIST（固形癌の治療効果判定のためのガイドライン）基準を用いて決定され得る。例えば、あらゆる目的で参照によりここに援用するTherasse et al., (2000) J. Natl. Cancer Inst. 92(3): 205-216を参照されたい。RECISTにより、完全な応答と部分的応答はいずれも抗HGF抗体と少なくとも1つの追加の治療薬での治療に応答性があるとみなされる。安定疾患および進行型疾患はいずれも抗HGF抗体と少なくとも1つの追加の治療薬での治療に応答していないとみなされる。

【0081】

開示の方法はすべて所望のとおりに補足され得る。例えば開示の方法は、方法の結果の評価に基づき胃癌患者の治療を調節することにより補足されうる。一実施形態では、患者の腫瘍細胞試料中のc-Metタンパク質レベルの決定に基づき、抗HGF抗体と少なくとも1つの他の治療薬を含む治療を受けていない患者をそのような投与計画に配置し得る。

【0082】

胃または食道胃移行部腺癌患者が、抗HGF抗体と少なくとも1つの他の治療薬を含む治療の利益を受けるかどうか予測する方法

10

20

30

40

50

C - M e t は、胃癌の潜在的な予後マーカーとして同定されている（例えば Drebber et al., (2008) Oncol Rep. June;19(6):1477-83を参照）。しかし、本開示までは c - M e t は特に抗 H G F 抗体ベースの療法分野において予測的役割があるとされていなかった。従って、本開示の一態様では、胃癌患者が抗 H G F 抗体を含む治療の利益を受けるかどうか予測する方法。一実施形態では、方法は、胃癌と診断された患者由来の試料中の c - M e t タンパク質のレベルを決定することを含み、患者の試料が一定レベルの c - M e t タンパク質を有すれば、その患者は抗 H G F 抗体での治療の利益を受けると予測される。別の実施形態では、方法は、胃癌と診断された患者由来の試料中の c - M e t タンパク質のレベルを決定することを含み、患者の試料が一定レベルの c - M e t タンパク質を有すれば、その患者はリロツムマブなどの抗 H G F 抗体での治療の利益を受けると予測される。別の実施形態では、方法は、胃癌と診断された患者由来の試料中の c - M e t タンパク質のレベルを決定することを含み、患者の試料が一定レベルの c - M e t タンパク質を有すれば、その患者は化学療法レジメンと併用で投与された場合にリロツムマブなどの抗 H G F 抗体での治療の利益を受けると予測される。別の実施形態では、方法は、胃癌と診断された患者由来の試料中の c - M e t タンパク質のレベルを決定することを含み、患者の試料が一定レベルの c - M e t タンパク質を有すれば、その患者は E C X、シスプラチン (cisplatin) とカペシタピン (「C X」) エピルビシン - シスプラチン - 5 - F Y (「E C F」)、エピルビシン - オキサリプラチン - カペシタピン (「E O X」) または S 1 とシスプラチンなどの化学療法レジメンと併用で投与された場合にリロツムマブなどの抗 H G F 抗体での治療の利益を受けると予測される。さらに別の実施形態では、方法は、胃癌と診断された患者由来の試料中の c - M e t タンパク質のレベルを決定することを含み、患者の試料が一定レベルの c - M e t タンパク質を有すれば、その患者はリロツムマブなどの抗 H G F 抗体と E C X または C X などの少なくとも 1 つの他の治療薬での治療の利益を受けると予測される。

10

20

【 0 0 8 3 】

まず、c - M e t タンパク質レベルを胃癌と診断された患者から得られた腫瘍細胞の試料から決定する。決定するために、任意の便利な方法をとってよい。例えば、I H C、F I S H、q P C R または質量分析ベースなど様々なアプローチをとってもよい。大抵の場合、患者の腫瘍の試料を得て決定をインビトロの設定で実施するのが望ましいであろう。

【 0 0 8 4 】

一特定の実施形態では、胃癌と診断された患者から得られた腫瘍試料の c - M e t タンパク質レベルはあらゆる市販されているキットまたはサービス業者を使用して容易に決定され得る。例えば、ライカマイクロシステムズ社 (Hepatocyte Growth Factor Receptor (c-MT) (クローン8F11)) または Ventana Medical Systems 社 (CONFIRM c-MET (Total) (カタログ番号790-4430)) のインビトロ診断キットを使用して c - M e t タンパク質レベルを決定してよい。あるいは、インビトロアッセイまたは実施例 1 に記載の I H C アッセイなどの自家試験 (Laboratory Defined Test) (「L D T」) を実施可能なカリフォルニア州レイクフォレストの Mosaic Laboratories 社などのプロバイダーに患者の腫瘍試料を供し、結果を報告してもよい。さらに別の例では、抗 c - M e t 抗体を生成し、I H C 手順などのインビトロアッセイの成分として使用してもよい。

30

40

【 0 0 8 5 】

胃癌と診断された患者由来の試料中の c - M e t タンパク質レベルの決定は、標準的な点数化ガイドラインを基になされ得る。ガイドラインは定量的、半定量的または定性的であり得る。1 つの例では、半定量的スケールで評価するのに I H C が使用され得、c - M e t タンパク質を有する腫瘍細胞のパーセント、および以下の各 4 レベルで染色される癌細胞のパーセントが：0 (未染色)、1 + (弱い染色)、2 + (中程度の染色)、3 + (強い染色) と記録され得る。この方法を使用すると、c - M e t タンパク質を有する少なくとも約 1 パーセントの腫瘍細胞のパーセンテージを有する患者試料は、抗 H G F 抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の特定の実施形態では、c - M e t タンパク質を有する、少なくとも約 5、少なくとも約 10、少なくとも約 15、少なくとも

50

約 20、少なくとも約 25、少なくとも約 30、少なくとも約 35、少なくとも約 40；
 少なくとも約 45、少なくとも約 50、少なくとも約 55、少なくとも約 60、少なく
 も約 65、少なくとも約 70、少なくとも約 75、少なくとも約 80、少なくとも約 85
 、少なくとも約 90、少なくとも約 95、少なくとも約 98 パーセントの腫瘍細胞のパー
 センテージを有する患者試料は、抗 HGF 抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予
 測する。別の特定の実施形態では、c - M e t タンパク質を有する、少なくとも約 1、少
 なくとも約 5、少なくとも約 10、少なくとも約 15、少なくとも約 20、少なくとも約
 25、少なくとも約 30、少なくとも約 35、少なくとも約 40；少なくとも約 45、少
 なくとも約 50、少なくとも約 55、少なくとも約 60、少なくとも約 65、少なく
 も約 70、少なくとも約 75、少なくとも約 80、少なくとも約 85、少なくとも約 90、
 少なくとも約 95、少なくとも約 98 パーセントの腫瘍細胞のパーセンテージを有する患
 者試料は、抗 HGF 抗体リロツムマブの投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。
 別の特定の実施形態では、c - M e t タンパク質を有する、少なくとも約 1、少なく
 も約 5、少なくとも約 10、少なくとも約 15、少なくとも約 20、少なくとも約 25、少
 なくとも約 30、少なくとも約 35、少なくとも約 40；少なくとも約 45、少なく
 も約 50、少なくとも約 55、少なくとも約 60、少なくとも約 65、少なくとも約 70、
 少なくとも約 75、少なくとも約 80、少なくとも約 85、少なくとも約 90、少なく
 も約 95、少なくとも約 98 パーセントの腫瘍細胞のパーセンテージを有する患者試料は
 、抗 HGF 抗体リロツムマブが少なくとも 1 つの他の治療薬と併用で投与された場合に患
 者の胃癌が治療されることを予測する。別の特定の実施形態では、c - M e t タンパク質
 を有する、少なくとも約 1、少なくとも約 5、少なくとも約 10、少なくとも約 15、少
 なくとも約 20、少なくとも約 25、少なくとも約 30、少なくとも約 35、少なくとも
 約 40；少なくとも約 45、少なくとも約 50、少なくとも約 55、少なくとも約 60、
 少なくとも約 65、少なくとも約 70、少なくとも約 75、少なくとも約 80、少なく
 も約 85、少なくとも約 90、少なくとも約 95、少なくとも約 98 パーセントの腫瘍細
 胞のパーセンテージを有する患者試料は、抗 HGF 抗体リロツムマブが少なくとも 1 つの
 E C X、C X、E C F、E O X または S I およびシスプラチンなどの化学療法レジメンと
 併用で投与された場合に患者の胃癌が治療されることを予測する。一特定の実施形態では
 、腫瘍細胞の細胞質に存在する c - M e t タンパク質が測定される。別の実施形態では、
 腫瘍細胞の膜に存在する c - M e t タンパク質が測定される。さらに別の実施形態では、
 限定ではなく腫瘍細胞の細胞質、膜および他のオルガネラ中の c - M e t タンパク質を含
 む腫瘍細胞中の全 c - M e t タンパク質。

【0086】

別の特定の実施形態では、胃癌と診断された患者由来の腫瘍細胞中の c - M e t タンパ
 ク質の最大染色強度が I H C を使用して測定される。一実施形態では、少なくとも 1 の最
 大染色強度を有する患者試料は、抗 HGF 抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予
 測する。別の実施形態では、少なくとも 2 の最大染色強度を有する患者試料は、抗 HGF
 抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。さらに別の実施形態では、少な
 くとも 3 の最大染色強度を有する患者試料は、抗 HGF 抗体の投与で患者の胃癌が治療され
 ることを予測する。別の実施形態では、少なくとも 1、少なくとも 2、少なくとも 3 の最
 大染色強度を有する患者試料は、抗 HGF 抗体がここに記載されるような化学療法レジメ
 ンなどの少なくとも 1 つの他の治療薬と併用で投与された場合に患者の胃癌が治療され
 ることを予測する。c - M e t アッセイは、半定量的スケールで評価され得、以下の 4 つの
 各レベルで染色される癌細胞のパーセントが記録される：0（未染色）、1 +（弱い染色）
 ）、2 +（中程度の染色）、3 +（強い染色）。

【0087】

さらに別の特定の実施形態では、胃癌と診断された患者から得られた腫瘍細胞中の c -
 M e t タンパク質の H スコアが決定される。H スコアは、以下の式を用いて、各強度で染
 色された細胞パーセントの積の総和をもとに計算されうる： $(3 \times 3 + \text{で染色された細胞の}\%) + (2 \times 2 + \text{で染色された細胞の}\%) + (1 \times 1 + \text{で染色された細胞の}\%)$ 。一実

施形態では、少なくとも1のHスコアは、抗HGF抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の実施形態では、少なくとも10のHスコアは、抗HGF抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の実施形態では、少なくとも20のHスコアは、抗HGF抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の実施形態では、少なくとも30のHスコアは、抗HGF抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の実施形態では、少なくとも40のHスコアは、抗HGF抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の実施形態では、少なくとも50のHスコアは、抗HGF抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の実施形態では、少なくとも75のHスコアは、抗HGF抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。一実施形態では、少なくとも100のHスコアは、抗HGF抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の実施形態では、少なくとも125のHスコアは、抗HGF抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の実施形態では、少なくとも150のHスコアは、抗HGF抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の実施形態では、少なくとも175のHスコアは、抗HGF抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。ある実施形態では、少なくとも200のHスコアは、抗HGF抗体の投与で胃癌が治療されることを予測する。別の実施形態では、少なくとも225のHスコアは、抗HGF抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の実施形態では、少なくとも250のHスコアは、抗HGF抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の実施形態では、少なくとも275のHスコアは、抗HGF抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。さらに別の実施形態では、少なくとも1、少なくとも10、少なくとも20、少なくとも30、少なくとも40、少なくとも50、少なくとも75、少なくとも100、少なくとも125、少なくとも150、少なくとも175、少なくとも200、少なくとも225、少なくとも250、少なくとも275のHスコアは、抗HGF抗体の投与が化学療法剤などの少なくとも1つの他の治療薬と併用で投与された場合に患者の胃癌が治療されることを予測する。

10

20

【0088】

実施例のデータが示すように、腫瘍試料中に一定レベルのc-Metタンパク質を有し、抗HGF抗体を含む療法を受けた胃癌と診断された患者は、無進行生存と全生存において改善を示した。従って、胃癌と診断された患者が上述のように腫瘍試料中に一定レベルのc-Metタンパク質を有する場合、その患者はリロツムマブなどの抗HGF抗体での治療の利益を受けると予測される。さらに、胃癌と診断された患者が上述のように腫瘍試料中に一定レベルのc-Metタンパク質を有する場合、その患者はリロツムマブなどの抗HGF抗体とECXまたはCXなどの少なくとも1つの他の治療薬での治療の利益を受けると予測される。

30

【0089】

局所進行または転移性胃癌または食道胃移行部腺癌を有する患者集団をスクリーニングする方法

実施例のデータが示すように、限定ではなく局所進行または転移性胃癌または食道胃移行部腺癌を含む胃癌患者であって、その腫瘍が一定レベルのc-Metタンパク質を有する患者は、抗HGF抗体を含む療法の利益を受けよう。従って、c-Metタンパク質レベルを指標として用いる抗HGF抗体での治療をする患者を選別または特定または層別化することが望ましかろう。従って、本開示の別の態様では、限定ではなく局所進行または転移性胃または食道腺癌または食道胃移行部腺癌を含む胃癌を有する患者集団を、抗HGF抗体を含む療法の利益をより多く受け得る群に選別または層別化する方法が提供される。特定の実施形態では、方法は、胃癌と診断された患者由来の試料中のc-Metタンパク質のレベルを決定することを含み、患者の試料が一定レベルのc-Metタンパク質を有する場合、その患者はリロツムマブなどの抗HGF抗体での治療の利益を受けると予測される。別の特定の実施形態では、方法は、胃癌と診断された患者由来の試料中のc-Metタンパク質のレベルを決定することを含み、患者の試料が一定レベルのc-Metタンパク質を有する場合、その患者はECX、CX、ECF、EOXまたはS1とシスプラ

40

50

チンなどの少なくとも1つの他の治療薬と共に投与された場合にリロツムマブなどの抗HGF抗体での治療の利益を受けると予測される。

【0090】

方法を実施する際に患者のc-Metタンパク質レベルが決定される。開示の全方法と同様、決定を行うために任意の便利な方法をとってよい。例えば、IHC、FISH、qPCRまたは質量分析ベースなど様々なアプローチをとってもよい。大抵の場合、患者の腫瘍の試料を得て決定をインビトロの設定で実施するのが望ましいであろう。

【0091】

一特定の実施形態では、胃癌と診断された患者から得られた腫瘍試料のc-Metタンパク質レベルはあらゆる市販されているキットまたはサービス業者を使用して容易に決定され得る。例えば、ライカマイクロシステムズ社(Hepatocyte Growth Factor Receptor (c-MT) (クローン8F11))またはVentana Medical Systems社(CONFIRM c-MET (Total) (カタログ番号790-4430))のインビトロ診断キットを使用してc-Metタンパク質レベルを決定してよい。あるいは、インビトロアッセイまたは実施例1に記載のIHCアッセイなどの自家試験(Laboratory Defined Test) (「LDT」)を実施可能なカリフォルニア州レイクフォレストのMosaic Laboratories社などのプロバイダーに患者の腫瘍試料を供し、結果を報告してもよい。さらに別の例では、抗c-Met抗体を生成し、IHC手順などのインビトロアッセイの成分として使用してもよい。

【0092】

胃癌と診断された患者由来の試料中のc-Metタンパク質レベルの決定は、点数化ガイドラインを基になされ得る。ガイドラインは定量的、半定量的または定性的であり得る。1つの例では、半定量的スケールでの評価にIHCが使用され得、c-Metタンパク質を有する腫瘍細胞のパーセント、および以下の各4レベルで染色される癌細胞のパーセントが：0(未染色)、1+(弱い染色)、2+(中程度の染色)、3+(強い染色)と記録され得る。この方法を使用して、c-Metタンパク質を有する少なくとも約1パーセントの腫瘍細胞のパーセンテージを有する患者試料は、抗HGF抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の特定の実施形態では、c-Metタンパク質を有する、少なくとも約5、少なくとも約10、少なくとも約15、少なくとも約20、少なくとも約25、少なくとも約30、少なくとも約35、少なくとも約40；少なくとも約45、少なくとも約50、少なくとも約55、少なくとも約60、少なくとも約65、少なくとも約70、少なくとも約75、少なくとも約80、少なくとも約85、少なくとも約90、少なくとも約95、少なくとも約98パーセントの腫瘍細胞のパーセンテージを有する患者試料は、抗HGF抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の特定の実施形態では、c-Metタンパク質を有する、少なくとも約1、少なくとも約5、少なくとも約10、少なくとも約15、少なくとも約20、少なくとも約25、少なくとも約30、少なくとも約35、少なくとも約40；少なくとも約45、少なくとも約50、少なくとも約55、少なくとも約60、少なくとも約65、少なくとも約70、少なくとも約75、少なくとも約80、少なくとも約85、少なくとも約90、少なくとも約95、少なくとも約98パーセントの腫瘍細胞のパーセンテージを有する患者試料は、抗HGF抗体リロツムマブおよび少なくとも1つの他の治療薬の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の特定の実施形態では、c-Metタンパク質を有する、少なくとも約1、少なくとも約5、少なくとも約10、少なくとも約15、少なくとも約20、少なくとも約25、少なくとも約30、少なくとも約35、少なくとも約40；少なくとも約45、少なくとも約50、少なくとも約55、少なくとも約60、少なくとも約65、少なくとも約70、少なくとも約75、少なくとも約80、少なくとも約85、少なくとも約90、少なくとも約95、少なくとも約98パーセントの腫瘍細胞のパーセンテージを有する患者試料は、抗HGF抗体リロツムマブがECX、CX、ECF、EOXまたはSIとシスプラチンなどの少なくとも1つの化学療法レジメンと併用で投与された場合に患者の胃癌が治療されることを予測する。一特定の実施形態では、腫瘍細胞の細胞質に存在するc-Metタンパク質が測定される。別の実施形態では、腫瘍細胞の膜に存在する

10

20

30

40

50

c - M e t タンパク質が測定される。さらに別の実施形態では、限定ではなく腫瘍細胞の細胞質、膜および他のオルガネラ中の c - M e t タンパク質を含む腫瘍細胞中の全 c - M e t タンパク質。

【 0 0 9 3 】

別の特定の実施形態では、胃癌と診断された患者由来の腫瘍細胞中の c - M e t タンパク質の最大染色強度が I H C を使用して測定される。一実施形態では、少なくとも 1 の最大染色強度を有する患者試料は、抗 H G F 抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の実施形態では、少なくとも 2 の最大染色強度を有する患者試料は、抗 H G F 抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。さらに別の実施形態では、少なくとも 3 の最大染色強度を有する患者試料は、抗 H G F 抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の実施形態では、少なくとも 1、少なくとも 2、少なくとも 3 の最大染色強度を有する患者試料は、抗 H G F 抗体がここに記載されるような化学療法レジメンなどの少なくとも 1 つの他の治療薬と併用で投与された場合に患者の胃癌が治療されることを予測する。c - M e t アッセイは、半定量的スケールで評価され得、以下の 4 つの各レベルで染色される癌細胞のパーセントが記録される：0（未染色）、1 +（弱い染色）、2 +（中程度の染色）、3 +（強い染色）。

10

【 0 0 9 4 】

さらに別の特定の実施形態では、胃癌と診断された患者から得られた腫瘍細胞中の c - M e t タンパク質の H スコアが決定される。H スコアは、以下の式を用いて、各強度で染色された細胞パーセントの積の総和をもとに計算されうる： $(3 \times 3 + \text{で染色された細胞の} \%) + (2 \times 2 + \text{で染色された細胞の} \%) + (1 \times 1 + \text{で染色された細胞の} \%)$ 。一実施形態では、少なくとも 1 の H スコアは、抗 H G F 抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の実施形態では、少なくとも 10 の H スコアは、抗 H G F 抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の実施形態では、少なくとも 20 の H スコアは、抗 H G F 抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の実施形態では、少なくとも 30 の H スコアは、抗 H G F 抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の実施形態では、少なくとも 40 の H スコアは、抗 H G F 抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の実施形態では、少なくとも 50 の H スコアは、抗 H G F 抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の実施形態では、少なくとも 75 の H スコアは、抗 H G F 抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。一実施形態では、少なくとも 100 の H スコアは、抗 H G F 抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の実施形態では、少なくとも 125 の H スコアは、抗 H G F 抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の実施形態では、少なくとも 150 の H スコアは、抗 H G F 抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の実施形態では、少なくとも 175 の H スコアは、抗 H G F 抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。一実施形態では、少なくとも 200 の H スコアは、抗 H G F 抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の実施形態では、少なくとも 225 の H スコアは、抗 H G F 抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の実施形態では、少なくとも 250 の H スコアは、抗 H G F 抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の実施形態では、少なくとも 275 の H スコアは、抗 H G F 抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。さらに別の実施形態では、少なくとも 1、少なくとも 10、少なくとも 20、少なくとも 30、少なくとも 40、少なくとも 50、少なくとも 75、少なくとも 100、少なくとも 125、少なくとも 150、少なくとも 175、少なくとも 200、少なくとも 225、少なくとも 250、少なくとも 275 の H スコアは、抗 H G F 抗体の投与が化学療法剤（単数または複数）（例えば E C X、C X）などの少なくとも 1 つの他の治療薬と併用で投与された場合に患者の胃癌が治療されることを予測する。

20

30

40

【 0 0 9 5 】

実施例のデータが示すように、腫瘍試料中に一定レベルの c - M e t タンパク質を有し、抗 H G F 抗体を含む療法を受けた胃癌と診断された患者は、無進行生存と全生存におい

50

て改善を示した。より具体的には、実施例のデータは、胃癌と診断された患者であってその腫瘍試料が一定の c - M e t タンパク質レベルを有し化学療法レジメン E C X に加えてリロツムマブを含む療法を受けた患者が、無進行生存と全生存において改善を示したことを示した。従って、胃癌と診断された患者が腫瘍試料中に上述のような一定レベルの c - M e t タンパク質を有する場合、その患者はリロツムマブなどの抗 H G F 抗体での治療の利益を受けると予測される。さらに、胃癌と診断された患者が腫瘍試料中に上述のような一定レベルの c - M e t タンパク質を有する場合、その患者はリロツムマブなどの抗 H G F 抗体と E C X または C S などの少なくとも 1 つの他の治療薬での治療の利益を受けると予測される。

【 0 0 9 6 】

続けて、腫瘍が上記特定された c - M e t タンパク質レベルを有する患者を抗 H G F 抗体を含む療法での治療に選択する。これらの患者は、上記特定されたよりも低い c - M e t タンパク質レベルを有する患者よりも抗 H G F 抗体を含む療法において利益を受けると予測される。上記特定された c - M e t タンパク質レベルを有する腫瘍のある胃癌患者群を選別または層別化することにより、医療専門家は患者固有のニーズに療法を合わせることができ、患者が肯定的に反応する可能性が高まる。

【 0 0 9 7 】

局所進行または転移性胃癌または食道胃移行部腺癌患者を治療する方法

本明細書および実施例に記載のとおり、限定ではなく局所進行または転移性胃癌または食道胃移行部腺癌を含む胃癌患者であって、その腫瘍が一定レベルの c - M e t タンパク質を有する患者は、抗 H G F 抗体で治療された場合に全生存における改善を示すことが判明している。さらに、限定ではなく局所進行または転移性胃または食道腺癌または食道胃移行部腺癌を含む胃癌患者であって、その腫瘍が一定レベルの c - M e t タンパク質を有する患者は、リロツムマブなどの抗 H G F 抗体および E C X、C X、E C F、E O X または S 1 とシスプラチンなどの少なくとも 1 つの他の治療薬で治療された場合に全生存における改善を示すことが判明している。従って、そのような患者を治療する方法が提供される。局所進行または転移性胃または食道腺癌または食道胃移行部腺癌患者を治療する方法の一実施形態では、患者の腫瘍試料中の c - M e t タンパク質レベルを決定することを含む。開示の全方法と同様、決定を行うために任意の便利な方法をとってよい。例えば、I H C、F I S H、q P C R または質量分析ベースなど様々なアプローチをとってもよい。大抵の場合、患者の腫瘍の試料を得て決定をインビトロの設定で実施するのが望ましいであろう。

【 0 0 9 8 】

一特定の実施形態では、胃癌と診断された患者から得られた腫瘍試料の c - M e t タンパク質レベルはあらゆる市販されているキットまたはサービス業者を使用して容易に決定され得る。例えば、ライカマイクロシステムズ社 (Hepatocyte Growth Factor Receptor (c-MT) (クローン 8F11)) または Ventana Medical Systems 社 (CONFIRM c-MET (Total) (カタログ番号 790-4430)) のインビトロ診断キットを使用して c - M e t タンパク質レベルを決定してよい。あるいは、インビトロアッセイまたは実施例 1 に記載の I H C アッセイなどの自家試験 (Laboratory Defined Test) (「L D T」) を実施可能なカリフォルニア州レイクフォレストの Mosaic Laboratories 社などのプロバイダーに患者の腫瘍試料を供し、結果を報告してもよい。さらに別の例では、抗 c - M e t 抗体を生成し、I H C 手順などのインビトロアッセイの成分として使用してもよい。

【 0 0 9 9 】

胃癌と診断された患者由来の試料中の c - M e t タンパク質レベルの決定は、点数化ガイドラインを基になされ得る。ガイドラインは定量的、半定量的または定性的であり得る。1 つの例では、半定量的スケールでの評価に I H C が使用され得、c - M e t タンパク質を有する腫瘍細胞のパーセント、および以下の各 4 レベルで染色される癌細胞のパーセントが：0 (未染色)、1 + (弱い染色)、2 + (中程度の染色)、3 + (強い染色) と記録され得る。この方法を使用して、c - M e t タンパク質を有する少なくとも約 1 パー

10

20

30

40

50

セントの腫瘍細胞のパーセンテージを有する患者試料は、抗HGF抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の特定の実施形態では、c-Metタンパク質を有する、少なくとも約5、少なくとも約10、少なくとも約15、少なくとも約20、少なくとも約25、少なくとも約30、少なくとも約35、少なくとも約40；少なくとも約45、少なくとも約50、少なくとも約55、少なくとも約60、少なくとも約65、少なくとも約70、少なくとも約75、少なくとも約80、少なくとも約85、少なくとも約90、少なくとも約95、少なくとも約98パーセントの腫瘍細胞のパーセンテージを有する患者試料は、抗HGF抗体の投与が を予測する。さらに別の特定の実施形態では、c-Metタンパク質を有する、少なくとも約1、少なくとも約5、少なくとも約10、少なくとも約15、少なくとも約20、少なくとも約25、少なくとも約30、少なくとも約35、少なくとも約40；少なくとも約45、少なくとも約50、少なくとも約55、少なくとも約60、少なくとも約65、少なくとも約70、少なくとも約75、少なくとも約80、少なくとも約85、少なくとも約90、少なくとも約95、少なくとも約98パーセントの腫瘍細胞のパーセンテージを有する患者試料は、抗HGF抗体および少なくとも1つの治療薬の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の特定の実施形態では、c-Metタンパク質を有する、少なくとも約1、少なくとも約5、少なくとも約10、少なくとも約15、少なくとも約20、少なくとも約25、少なくとも約30、少なくとも約35、少なくとも約40；少なくとも約45、少なくとも約50、少なくとも約55、少なくとも約60、少なくとも約65、少なくとも約70、少なくとも約75、少なくとも約80、少なくとも約85、少なくとも約90、少なくとも約95、少なくとも約98パーセントの腫瘍細胞のパーセンテージを有する患者試料は、抗HGF抗体リロツムマブおよび化学療法レジメン（ECX、CX、ECF、EOXまたはSIとシスプラチン）などの少なくとも1つの治療薬の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の実施形態では、腫瘍細胞の細胞質に存在するc-Metタンパク質が測定される。別の実施形態では、腫瘍細胞の膜に存在するc-Metタンパク質が測定される。さらに別の実施形態では、限定ではなく腫瘍細胞の細胞質、膜および他のオルガネラ中のc-Metタンパク質を含む腫瘍細胞中の全c-Metタンパク質。

10

20

30

40

50

【0100】

別の特定の実施形態では、胃癌と診断された患者由来の腫瘍細胞中のc-Metタンパク質の最大染色強度がIHCを使用して測定される。一実施形態では、少なくとも1の最大染色強度を有する患者試料は、抗HGF抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の実施形態では、少なくとも2の最大染色強度を有する患者試料は、抗HGF抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。さらに別の実施形態では、少なくとも3の最大染色強度を有する患者試料は、抗HGF抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の実施形態では、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3の最大染色強度を有する患者試料は、抗HGF抗体がここに記載されるような化学療法レジメンなどの少なくとも1つの他の治療薬と併用で投与された場合に患者の胃癌が治療されることを予測する。c-Metアッセイを半定量スケールで評価し、以下の4つの各レベルで染色される癌細胞のパーセントを記録した：0（未染色）、1+（弱い染色）、2+（中程度の染色）、3+（強い染色）。

【0101】

さらに別の特定の実施形態では、胃癌と診断された患者から得られた腫瘍細胞中のc-Metタンパク質のHスコアが決定される。Hスコアは、以下の式を用いて、各強度で染色された細胞パーセントの積の総和をもとに計算され得る： $(3 \times 3 + \text{で染色された細胞の}\%) + (2 \times 2 + \text{で染色された細胞の}\%) + (1 \times 1 + \text{で染色された細胞の}\%)$ 。一実施形態では、少なくとも1のHスコアは、抗HGF抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の実施形態では、少なくとも10のHスコアは、抗HGF抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の実施形態では、少なくとも20のHスコアは、抗HGF抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の実施形態では、少なくとも30のHスコアは、抗HGF抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予

測する。別の実施形態では、少なくとも40のHスコアは、抗HGF抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の実施形態では、少なくとも50のHスコアは、抗HGF抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の実施形態では、少なくとも75のHスコアは、抗HGF抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。一実施形態では、少なくとも100のHスコアは、抗HGF抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の実施形態では、少なくとも125のHスコアは、抗HGF抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の実施形態では、少なくとも150のHスコアは、抗HGF抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の実施形態では、少なくとも175のHスコアは、抗HGF抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。一実施形態では、少なくとも200のHスコアは、抗HGF抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の実施形態では、少なくとも225のHスコアは、抗HGF抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の実施形態では、少なくとも250のHスコアは、抗HGF抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。別の実施形態では、少なくとも275のHスコアは、抗HGF抗体の投与で患者の胃癌が治療されることを予測する。さらに別の実施形態では、少なくとも10、少なくとも20、少なくとも30、少なくとも40、少なくとも50、少なくとも75、少なくとも100、少なくとも125、少なくとも150、少なくとも175、少なくとも200、少なくとも225、少なくとも250、少なくとも275のHスコアは、抗HGF抗体の投与が化学療法剤（単数または複数）（例えばECX、CXなど）などの少なくとも1つの他の治療薬と併用で投与された場合に患者の胃癌が治療されることを予測する。

10

20

【0102】

実施例のデータが示すように、腫瘍試料中に一定レベルのc-Metタンパク質を有し、抗HGF抗体を含む療法を受けた胃癌と診断された患者は、無進行生存と全生存において改善を示した。さらに、データは、胃癌と診断された患者であってその腫瘍試料が一定のc-Metタンパク質レベルを有し抗HGF抗体と少なくとも1つの他の治療薬を含む療法を受けた患者が、無進行生存と全生存において改善を示したことを実証した。従って、胃癌と診断された患者が腫瘍試料中に上述のような一定レベルのc-Metタンパク質を有する場合、その患者はリロツムマブなどの抗HGF抗体での治療の利益を受けると予測される。さらに、胃癌と診断された患者が腫瘍試料中に上述のような一定レベルのc-Metタンパク質を有する場合、その患者はリロツムマブなどの抗HGF抗体と化学療法剤のエピルピシン、シスプラチンおよびカペシタピンなどの少なくとも1つの他の治療薬での治療の利益を受けると予測される。

30

【0103】

方法の続きとして、患者の腫瘍が上記特定されたc-Metタンパク質レベルを有する場合、該患者は抗HGF抗体を投与される。ある特定の実施形態では、治療上有効量の抗HGF-Met抗体と少なくとも1つの他の治療薬を投与することを含む胃癌を治療または予防する方法が提供される。ある特定の実施形態では、治療上有効量の抗HGF-Met抗体と少なくとも2つの他の治療薬を投与することを含む胃癌を治療または予防する方法が提供される。ある特定の実施形態では、治療上有効量の抗HGF-Met抗体と少なくとも3つの他の治療薬を投与することを含む胃癌を治療または予防する方法が提供される。ここに提示のデータが示すように、上記特定されたc-Metタンパク質レベルを有する患者は、リロツムマブなどの抗HGF抗体と化学療法剤などの少なくとも1つの治療薬を投与された場合、全生存と無進行生存において改善を示す。これらの実施形態のある特定の態様では、ECX、CX、ECF、EOXまたはS1とシスプラチンなどの化学療法剤は、化学療法レジメンの一部として送達される。開示の方法を実施することで、医療専門家はこの病状に苦しむ患者により有効な治療レジメンを提供できる。

40

【0104】

ある特定の実施形態では、治療上有効量の抗HGF抗体と少なくとも1つの他の治療薬の投与は、抗HGF抗体と少なくとも1つの他の治療薬を同時に投与することを含む。あ

50

る特定の実施形態では、治療上有効量の抗HGF抗体と少なくとも1つの他の治療薬の投与は、抗HGF抗体を少なくとも1つの他の治療薬より先に投与することを含む。ある特定の実施形態では、治療上有効量の抗HGF抗体と少なくとも1つの他の治療薬の投与は、抗HGF抗体を少なくとも1つの他の治療薬に続いて投与することを含む。

【0105】

ある特定の実施形態では、抗HGF抗体はリロツムマブ、フィクラツズマブおよび/またはTAK701である。一実施形態では、抗HGF抗体はリロツムマブである。

【0106】

治療薬には、限定ではなく、少なくとも1つの他の癌治療薬が含まれる。例示的な癌治療薬には、限定ではなく、化学療法および放射線療法が含まれる。例示的な化学療法剤には、限定ではなく抗悪性腫瘍薬が含まれる。抗悪性腫瘍薬には、限定ではなく、抗生物質タイプの薬、アルキル化(alkylating)薬、代謝拮抗薬、ホルモン剤、免疫学的製剤、インターフェロンタイプの薬およびその他の薬が含まれる。

10

【0107】

ある特定の実施形態では、抗悪性腫瘍薬は代謝拮抗薬である。代謝拮抗抗悪性腫瘍薬には、限定ではなく5-FU、フィブリノゲン、アカンサス葉酸(acanthifolic acid)、アミノチアジアゾール、プレキナルナトリウム、カルモフル、Ciba-Geigy CGP-30694、シクロペンチルシトシン、シタラピンホスフェートステアレート、シタラピンコンジュゲート、Lilly DATHF、Merrill Dow DDFC、デザグアニン、ジデオキシシチジン、ジデオキシグアノシン、ジドックス、吉富DMDC、ドキシフルリジン、Wellcome EHNA、メルク・アンド・カンパニーEX-015、ファザラビン、フロクスウリジン、フルダラピンホスフェート、5-フルオロウラシル、N-(2'-フラニジル)-5-フルオロウラシル、第一製薬FO-152、フォリン酸、イソプロピルピロリジン、ロイコボリン、Lilly LY-188011、Lilly LY-264618、メトベンザプリム、メトトレキサート、Wellcome MZPES、ノルスベルミジン、NCI NSC-127716、NCI NSC-264880、NCI NSC-39661、NCI NSC-612567、Warner-Lambert PALA、ペントスタチン、ピリトレキシム、プリカマイシン、旭化成PL-AC、武田TAC-788、チオグアニン、チアゾフリン、Erbamont TIF、トリメトレキサート、チロシンキナーゼ阻害剤、大鵬薬品UFTおよびウリシチン(uricytin)が含まれる。

20

30

【0108】

ある特定の実施形態では、抗悪性腫瘍薬はアルキル化タイプの薬である。アルキル化タイプの抗悪性腫瘍薬には、限定ではなく、塩野義254-S、アルド-ホスファミド類似体、アルトレタミン、アナキシロン、Boehringer Mannheim BBR-2207、ベストラブシル、ブドチタン、湧永CA-102、カルボプラチン、カルムスチン、キノイン-139、キノイン-153、クロランブシル、シスプラチン、S1、シクロホスファミド、American Cyanamid CL-286558、サノフィCY-233、シプラテート(cyplatate)、デグサD-19-384、住友DACHP(My)2、ジフェニルスピロムスチン(diphenylspiromustine)、二白金細胞増殖抑制薬、Erbajスタマイシン誘導体、中外DWA-2114R、ITI E09、エルムスチン、Erbamont FCE-24517、エストラムスチンホスフェートナトリウム、ホテムスチン、Unimed G-6-M、キノインGYKI-17230、ヘプスルファミン、イホスファミド、イプロプラチン、ロムスチン、マホスファミド、ミトラクトール、日本火薬NK-121、NCI NSC-264395、NCI NSC-342215、オキサリプラチン、Upjohn PCNU、プレドニムスチン、Proter PTT-119、ラニムスチン、セムスチン、スミスクラインSK&F-101772、ヤクルト本社SN-22、スピロムスチン(spiromustine)、田辺製薬TA-077、タウロムスチン、テモゾロミド、テロキシロン(teroxirone)、テトラプラチン(tetraplatin)およびトリメラモールが含まれる。

40

50

【0109】

ある特定の実施形態では、抗悪性腫瘍薬は抗生物質タイプの抗悪性腫瘍薬である。適切な抗生物質タイプの抗悪性腫瘍薬には、限定ではなく、大鵬薬品4181-A、アクラルピシン、アクチノマイシンD、アクチノプラノン (actinoplanone)、Erbamont ADR-456、アエロプリシニン誘導体、味の素AN-201-II、味の素AN-3、日本曹達アニソマイシン、アントラサイクリン、アジノマイシン-A、ビスカベリン (bisucaberin)、プリストル・マイヤーズBL-6859、プリストル・マイヤーズBMY-25067、プリストル・マイヤーズBMY-25551、プリストル・マイヤーズBMY-26605、プリストル・マイヤーズBMY-27557、プリストル・マイヤーズBMY-28438、プレオマイシン硫酸塩、プリオスタチン-1、大鵬薬品C-1027、カリケアマイシン (calichemyacin)、クロモキシマイシン (chromoximycin)、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、協和発酵DC-102、協和発酵DC-79、協和発酵DC-88A、協和発酵DC89-A1、協和発酵DC92-B、ジトリサルピチン (ditrisarubicin) B、塩野義DOB-41、ドキシソルピシン、アドリアマイシン、ドキシソルピシン-フィブリノゲン、エルサマイシン-A、エピルピシン、エルブスタチン、エソルピシン、エスペラマイシン-A1、エスペラマイシン-A1b、Erbamont FCE-21954、藤沢FK-973、ホストリエシン、藤沢FR-900482、グリドバクチン、グレガチン-A、グリーンカマイシン、ハービマイシン、イダルピシン、イルジン、カズサマイシン、ケサリロジン、協和発酵KM-5539、キリンビールKRN-8602、協和発酵KT-5432、協和発酵KT-5594、協和発酵KT-6149、American Cyanamid LL-D49194、明治製菓ME2303、メノガリル、マイトマイシン、ミトキサントロン、スミスクラインM-TAG、ネオエナクチン、日本火薬NK-313、日本火薬NKT-01、SRI International NSC-357704、オキサリシン、オキサウノマイシン、ペプロマイシン、ピラチン、ピラルピシン、ポロトラマイシン、ピリンダニシン (pyrindanycin) A、Tobishi RA-I、ラバマイシン、リゾキシシン、ロドルピチン (rodorubicin)、シバノマイシン、シウエンマイシン、住友SM-5887、雪印SN-706、雪印SN-07、ソランギシン-A、スパルソマイシン、エスエス製薬SS-21020、エスエス製薬SS-7313B、エスエス製薬SS-9816B、ステフィマイシンB、大鵬薬品4181-2、タリソマイシン、武田TAN-868A、テルペンテシン、トラジン、トリクロザリンA、Upjohn U-73975、協和発酵UCN-10028A、藤沢WF-3405、吉富Y-25024およびゾルピシンが含まれる。

10

20

30

【0110】

さらなる抗悪性腫瘍薬には、限定ではなくチューブリン相互作用剤、ポイソメラーゼI阻害剤、ポイソメラーゼI阻害剤およびホルモン剤が含まれ、限定ではなく、β-カロテン、β-ジフルオロメチル-アルギニン、アシトレチン、Biotec AD-5、キョーリンAHC-52、アルストニン、アモナフィド、アンフェチニル、アムサクリン、アンジオスタット (Angiostat)、アンキノマイシン、アンチネオプラストンA10、アンチネオプラストンA2、アンチネオプラストンA3、アンチネオプラストンA5、アンチネオプラストンAS2-1、Henkel APD、アフィジコリングリシナート、アスパラギナーゼ、アパロール、バッカリン、パトラシリン、ベンフルオン、ベンゾトリプト、Ipsen-Beaufour BIM-23015、ピサントレン、プリストル・マイヤーズBMY-40481、Vestiarホウ素 (boron)-10、プロモホスファミド、Wellcome BW-502、Wellcome BW-773、カラセミド、カルメチゾールヒドロクロリド、味の素CDF、クロルスルファキノキサロン (chlorsulfaquinoxalone)、Chemes CHX-2053、Chemex CHX-100、Warner-Lambert CI-921、Warner-Lambert CI-937、Warner-Lambert CI-941、Warner-Lambert CI-958、クランフェヌル、クラビリデノン、ICN化合物1259、ICN化合物4711、コントラカン (Contracan)、ヤクルト本社CPT-11、クリ

40

50

スナトール、クラダーム (curaderm)、サイトカラシンB、シタラピン、シトシチン (cytocytin)、Merz D - 609、DABISマレエート、ダカルバジン、ダテリプチニウム (datelliptinium)、ジデムニン - B、ジヘマトポルフィリンエーテル、ジヒドロレンペロン (dihydrolenperone)、ジナリン、ジスタマイシン、東洋ファルマーDM - 341、東洋ファルマーDM - 75、第一製薬DN - 9693、ドセタキセルエリブラピン (docetaxel elliprabrin)、エリプチニウムアセテート、ツムラEPMTC、エボシロン、エルゴタミン、エトボシド、エトレチナート、フェンレチニド、藤沢FR - 57704、硝酸ガリウム、ゲンクワダフニン、中外GLA - 43、グラクソGR - 63178、グリフォラン (grifolan) NMF - 5N、ヘキサデシルフォスフォコリン、Green Cross HO - 221、ホモハリントニン、ヒドロキシ尿素、BTG ICRF - 187、イルモホシン、イソグルタミン、イソトレチノイン、大塚JI - 36、Ramot K - 477、大塚 (Otsuak) K - 76COONa、呉羽ケミカル K - AM、MECT Corp KI - 8110、American Cyanamid L - 623、ロイコレグリン (leukoregulin)、ロニダミン、Lundbeck LU - 23 - 112、Lilly LY - 186641、NCI (US) MAP、マリシン (marycin)、Merrill Dow MDL - 27048、Medco MEDR - 340、メルパロン、メロシアニン (merocyanine) 誘導体、メチルアニリノアクリジン (methylanilinoacridine)、Molecular Genetics MGI - 136、ミナクチピン (minactivin)、ミトナフィド、ミトキドンモピダモール、モトレチニド、全薬工業MST - 16、N - (レチノイル) アミノ酸、日清製粉N - 021、N - アシル化 - デヒドロアラニン、ナファザトロム、大正NCU - 190、ノコダゾール誘導体、Normosang、NCI NSC - 145813、NCI NSC - 361456、NCI NSC - 604782、NCI NSC - 95580、オクレオチド (ocreotide)、小野ONO - 112、オキザノシン (oquizanocine)、Akzo Org - 10172、バクリタキセル、パンクラチスタチン、パゼリプチン、Warner - Lambert PD - 111707、Warner - Lambert PD - 115934、Warner - Lambert PD - 131141、Pierre Fabre PE - 1001、ICRTペプチドD、ピロキサントロン (piroxantrone)、ポリヘマトポルフィリン、polypreic酸、Efamolポルフィリン、プロビマン、プロカルバジン、プログルミド、InvitronプロテアーゼネキシンI、Tobishi RA - 700、ラゾキサン、サッポロビールRBS、レストリクチン - P、レテリプチン、レチノイン酸、Rhone - Poulenc RP - 49532、Rhone - Poulenc RP - 56976、スミスクラインSK&F - 104864、住友SM - 108、クラレSMANCS、SeaPharm SP - 10094、スパトール、スピロシクロプロパン誘導体、スピロゲルマニウム、Unimed、エスエス製薬SS - 554、ストリボルジノン (strypolidinone)、スチボルジオン、サントリーSUN0237、サントリーSUN2071、スーパーオキシドジムスターゼ、Toyama T - 506、Toyama T - 680、タキソール、帝人TEI - 0303、テニボシド、タリプラスチン、イーストマン・コダックTJB - 29、トコトリエノール、トポテカン、トポスチン、帝人TT - 82、協和発酵UCN - 01、協和発酵UCN - 1028、ウクライン (ukrain)、イーストマン・コダックUSB - 006、ピンプラスチン硫酸塩、ピンクリスチン、ビンデシン、ビネストラミド (vinestramide)、ピノレルピン、ピントリプトール、ピンゾリジン、ウイタノライドおよび山之内YM - 534からなる群より選択される。

10

20

30

40

50

【0111】

さらなる抗悪性腫瘍薬には、限定ではなく、エースマンナン (acemannan)、アクリラルピシン、アルデスロイキン、アテムツズマブ、アイトレチノイン、アルトレタミン、アミホスチン、アミノレプリン酸、アムルピシン、アムサクリン、アナグレリド、アナストロゾール、ANCER、アンセスチム、ARGLABIN、三酸化ヒ素、BAM 002 (Novelos)、ベキサロテン、ピカルタミド、プロクスウリジン、カペシタピン、セルモロイキン、セトロレリックス、クラドリピン、クロトリマゾール、シタラピンオクホ

スフェート、DA3030 (Dong - A)、ダクリズマブ、デニロイキンディフチトクス、デスロレリン、デキスラゾキサソ、ジラゼブ、ドセタキセル、ドコサノール、ドキセルカルシフェロール、ドキシフルリジン、ドキシソルピシン、プロモクリブチン、カルムスチン、シタラビン、フルオロウラシル、HITジクロフェナク、インターフェロン、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、トレチノイン、エデルホシン、エドレコロマブ、エフロルニチン、エミテフル、エピルピシン、エポエチンベータ、エトポシドホスフェート、エキセメスタン、エクシスリンド、ファドロゾール、フィルグラスチム、フィナスチリド、フルダラビンホスフェート、ホルメスタン、ホテムスチン、硝酸ガリウム、ゲムシタピン、ゲムツズマブゾガマイシン、ギメラシル/オテラシル/テガフルの併用、グリコピン (glycopine)、ゴセレリン、ヘプタプラチン (heptaplatin)、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、ヒト胎児フェトプロテイン、イバンドロン酸、イダルピシン、(イミキモド、インターフェロン、インターフェロン、天然、インターフェロン - 2、インターフェロン - 2a、インターフェロン - 2b、インターフェロン - N1、インターフェロン - n3、インターフェロン con - 1、インターフェロン、天然、インターフェロン、インターフェロン - 1a、インターフェロン - 1b、インターフェロン、天然インターフェロン - 1a、インターフェロン - 1b、インターロイキン - 1、ヨーベンゲアン、イリノテカン、イルソグラジン、ランレオチド、LC9018 (ヤクルト)、レフルノミド、レノグラスチム、硫酸レンチナン、レトロゾール、白血球インターフェロン、リュープロレリン、レバミソール+フルオロウラシル、リアロゾール、ロバプラチン (lobaplatin)、ロニダミン、ロバスタチン、マソプロコール、メラルソプロール、メトクロプラミド、ミフェプリストン、ミルテホシン、ミリモスチム、不適性二本鎖RNA、ミトグアゾン、ミトラクトール、ミトキサントロン、モルグラモスチム、ナファレリン、ナロキソン+ペンタゾシン、ナルトグラスチム、ネダプラチン、ニルタミド、ノスカピン、新規赤血球生成促進タンパク、NSC631570オクトレオチド、オブレルベキン、オサテロン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロン酸、ペガスパルガーゼ、ペグインターフェロン - 2b、ペントサンポリ硫酸ナトリウム、ペントスタチン、ピシバニール、ピラルピシン、ウサギ抗胸腺細胞ポリクローナル抗体、ポリエチレングリコールインターフェロン - 2a、ポルフィマーナトリウム、ラロキシフェン、ラルチトレキセド、ラスブリカーゼ、レニウム Re 186エチドロネート、RIIレチナミド、リツキシマブ、ロムルチド、サマリウム (153 Sm)レキシドロナム (lexidronam)、サルグラモスチム、シゾフィラン、ソブゾキサソ、ソネルミン (sonermin)、ストロンチウム - 89クロリド、スラミン、タソネルミン、タザロテン、テガフル、テモボルフィン、テモゾロミド、テニポシド、テトラクロロデカオキサイド、サリドマイド、チマルファシン (thymalfasin)、チロトロピンアルファ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ - ヨウ素 131、トラスツズマブ、トレオスルファン、トレチノイン、トリロスタン、トリメトレキサート、トリプトレリン、腫瘍壊死因子、天然、ウベニメクス、膀胱癌ワクチン、丸山ワクチン、黒色腫溶解物ワクチン、バルルピシン、ベルテボルフィン、ビノレルピン、VIRULIZIN、ジノスタチンスチマラマーまたはゾレドロン酸; アバレリックス; AE941 (Aeterna)、アンバムスチン、アンチセンスオリゴヌクレオチド、bc1 - 2 (Genta)、APC8015 (Dendreon)、セツキシマブ、デシタピン、デキサミノグルテチミド、ジアジクオン、EL532 (Elian)、EM800 (Endorecherche)、エニルウラシル、エタニダゾール、フェンレチニド、フィルグラスチムSD01 (アムジェン)、フルベストラント、ガロシタピン、ガストリン17免疫原、HLA - B7遺伝子療法 (Vicinal)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒスタミンジヒドロクロリド、イブリツモマブチウキセタン、イロマスタット、IM862 (Cyttran)、インターロイキン - 2、イプロキシフェン、LDI200 (Milkhaus)、レリジスチム (leridistim)、リンツズマブ、CA125MAb (Biomira)、癌MAb (日本薬品開発 (Japan Pharmaceutical Development)、HER - 2およびFc MAb (Medarex)、イディオタイプ105AD7 MAb (CRC Technology)、イディオタイプCEA MAb (

Trilex)、LYM-1-ヨウ素131 MAb (Techniclone)、多形上皮性ムチン-イットリウム90 MAb (Antisoma)、マリマスタット、メノガリル、ミツモマブ (mitumomab)、モテキサフィンガドリニウム、MX 6 (Galderma)、ネララビン、ノラトレキセド、P30タンパク質、ペグピソマント、ペメトレキセド、ポルフィロマイシン、プリノマスタット、RL 0903 (Shire)、ルビテカン、サトラプラチン、フェニルアセテートナトリウム、スパルホス酸、SRL 172 (SR Pharma)、SU 5416 (SUGEN)、TA 077 (田辺)、テトラチオモリブデート (tetrathiomolybdate)、タリプラスチン、トロンボポエチン、すずエチルエチオプルプリン (tin ethyl etiopurpurin)、チラバザミン、癌ワクチン (Biomira)、黒色腫ワクチン (ニューヨーク大学)、黒色腫ワクチン (スローン・ケタリング研究所)、黒色腫腫瘍崩壊産物ワクチン (ニューヨーク医科大学)、ウイルス性黒色腫細胞溶解物ワクチン (ロイヤルニューキャッスル病院) またはバルスポダールが含まれる。

10

【0112】

ある特定の実施形態では、治療薬 (単数または複数) は、エピルピシン、シスプラチン、カペシタビン、5-FU、オキサリプラチン、S1、イリノテカン、ドセタキセル、トラスツズマブ、メトトレキサート、アドリアマイシンおよびロイコボリンからなる群より選択される。ある特定の実施形態では、治療薬はS1である。ある特定の実施形態では、治療薬はシスプラチンである。ある特定の実施形態では、治療薬はカペシタビンである。ある特定の実施形態では、治療薬はイリノテカンである。ある特定の実施形態では、治療薬はエピルピシンである。ある特定の実施形態では、治療薬はアドリアマイシンである。ある特定の実施形態では、治療薬はオキサリプラチンである。ある特定の実施形態では、治療薬はメトトレキサートである。ある特定の実施形態では、治療薬はドセタキセルである。ある特定の実施形態では、治療薬は5-FUである。ある特定の実施形態では、治療薬はトラスツズマブである。ある特定の実施形態では、治療薬 (複数) はシスプラチンおよびカペシタビンである。ある特定の実施形態では、治療薬 (複数) はエピルピシン、シスプラチンおよびカペシタビンである。ある特定の実施形態では、治療薬 (複数) はエピルピシン、シスプラチンおよび5-FUである。ある特定の実施形態では、治療薬 (複数) はエピルピシン、オキサリプラチンおよびカペシタビンである。

20

【0113】

ある特定の実施形態では、病状および治療の所望のレベルに鑑み、抗HGF抗体に加えて2、3以上の治療薬が投与され得る。ある特定の実施形態では、そのような薬剤を同一の製剤に含有することで一緒に提供され得る。ある特定の実施形態では、そのような薬剤は別に製剤されて治療キットに包含して提供され得る。ある特定の実施形態では、そのような薬剤は別々に提供され得る。

30

【0114】

前述の処方または併用療法に対する応答は個々の患者によって異なり得、各患者用の適切かつ有効な薬物の併用は主治医により決定され得ることが理解される。

【0115】

ある特定の実施形態では、治療に用いられる抗HGF抗体の有効量は、例えば治療状況 (context) と目的による。そのため、当業者であれば、ある特定の実施形態に従い、治療の適切な用量レベルが、部分的には、送達される分子、抗HGF抗体が使用される適応、投与経路および患者のサイズ (体重、身長、体表面および/または器官のサイズ) および/または状態 (年齢、体調および/または一般的な健康度) により異なることを理解しよう。ある特定の実施形態では、医師は、抗HGF抗体が使用されている疾病の重症度および病歴を考慮しよう。ある特定の実施形態では、医師は用量を滴定 (titer) および投与経路を変更して最適な治療効果を得る場合がある。

40

【0116】

ある特定の実施形態では、抗HGF抗体の治療上有効な用量は、約0.01 mg/kg ~ 約500 mg/kg、約0.01 mg/kg ~ 約50 mg/kg、約0.5 g/kg ~

50

約 30 mg / kg、または約 7.5 ~ 20 mg / kg、または約 7.5 mg / kg、または約 10 mg / kg、または約 15 mg / kg、または約 20 mg / kg の範囲の量を含む。

【0117】

ある特定の実施形態では、抗 HGF 抗体の治療上有効な用量は、約 0.5 mg / kg ~ 約 30 mg / kg、毎週投与；約 2 mg / kg ~ 約 20 mg / kg、毎週投与；約 5 mg / kg、毎週投与、または約 7.5 mg / kg、または約 10 mg / kg、または約 15 mg / kg、または約 20 mg / kg 毎週投与；または約 0.5 mg / kg ~ 約 20 mg / kg、2 週毎に投与；約 3 mg / kg ~ 約 20 mg / kg、2 週毎に投与；約 10 mg / kg、2 週毎に投与、または約 7.5 mg / kg、または約 10 mg / kg、または約 15 mg / kg、または約 20 mg / kg 2 週毎に投与；または約 7.5 mg / kg ~ 約 30 mg / kg、約 10 mg / kg ~ 約 20 mg / kg；、または約 7.5 mg / kg、または約 10 mg / kg、または約 15 mg / kg、または約 20 mg / kg 3 週毎に投与；または約 10 mg / kg ~ 約 30 mg / kg；または、または約 7.5 mg / kg、または約 10 mg / kg、または約 15 mg / kg、または約 20 mg / kg 毎週投与 4 週毎に投与、の範囲の量の、HGF に対する抗体を含む。

10

【0118】

ある特定の実施形態では、少なくとも 1 つの他の治療薬が抗 HGF 抗体と併用で投与される。抗 HGF 抗体の場合と同様に、使用される他の治療薬の有効量は、例えば治療状況 (context) および目的による。そのため、当業者であれば、ある特定の実施形態に従い、治療の適切な用量レベルが、部分的には、送達される分子、追加の治療薬が使用される適応、投与経路および患者のサイズ (体重、身長、体表面および / または器官のサイズ) および / または状態 (年齢、体調および / または一般的な健康度) により異なることを理解しよう。ある特定の実施形態では、医師は、他の治療薬が使用されている疾病の重症度および病歴を考慮しよう。ある特定の実施形態では、医師は用量を滴定 (titer) および投与経路を変更して最適な治療効果を得る場合がある。追加の治療薬の治療上有効な用量は、典型的には、約 0.1 mg / m² ~ 約 2400 mg / m²、毎日投与；または約 0.1 mg / m² から約 2400 mg / m²、毎週投与；または約 0.1 mg / m² ~ 約 2400 mg / m²、2 週毎に投与；または約 0.1 mg / m² ~ 約 2400 mg / m² 3 週毎に投与；または約 0.1 mg / m²、~ 約 2400 mg / m²、4 週毎に投与、の範囲である。

20

30

【0119】

ある特定の実施形態では、治療薬は、エピルピシン、シスプラチン、S1、カペシタピン、ロイコポリン、5-FU、オキサリプラチン、イリノテカン、ドセタキセル、トラスツズマブ、メトトレキサートおよびアドリアマイシンからなる群より選択される少なくとも 1 つの化学療法剤のある量を含む。ある特定の実施形態では、治療薬は、約 100 mg / m² の用量で 4 週毎に 21 日間毎日投与され；または約 80 mg / m² の用量で 6 週毎に 28 日間毎日投与され；または約 80 mg / m² の用量で 3 週毎に 14 日間毎日投与され；または約 80 mg / m² の用量で 5 週毎に 21 日間毎日投与される S1 である。

40

【0120】

ある特定の実施形態では、治療薬は、約 60 mg / m² ~ 約 80 mg / m² の用量で 3 週に 1 度；または約 60 mg / m² ~ 約 100 mg / m² の用量で 4 週に 1 度投与されるシスプラチンである。

【0121】

ある特定の実施形態では、治療薬は、約 2000 mg / m² の用量で 3 週毎に 14 日間毎日；または約 1250 mg / m² の用量で毎日投与されるカペシタピンである。

【0122】

ある特定の実施形態では、治療薬は、約 80 mg / m² の用量で 6 週間毎週；または 70 mg / m² の用量で 6 週間の間 2 週毎に；または約 180 mg / m² の用量で 2 週毎に投与されるイリノテカンである。

50

【0123】

ある特定の実施形態では、治療薬は、約 $50 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で3週に1度；または約 $120 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で4週に1度投与されるエピルピシンである。

【0124】

ある特定の実施形態では、治療薬は、約 $30 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で4週に1度；または約 $40 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で5週に1度投与されるアドリアマイシンである。

【0125】

ある特定の実施形態では、治療薬は、約 $130 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で3週に1度投与されるオキサリプラチンである。

【0126】

ある特定の実施形態では、治療薬は、約 $1500 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で4週に1度投与されるメトトレキサートである。

【0127】

ある特定の実施形態では、治療薬は、約 $30 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で毎週；または約 $45 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で2週に1度；または約 $75 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で3週に1度投与されるドセタキセルである。

【0128】

ある特定の実施形態では、治療薬は、約 $200 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で；毎日；または約 $1500 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で、3日間毎日、4週毎に；または約 $1000 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で、5日間毎日、4週毎に；または約 $800 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で、5日間毎日、3週毎に；または約 $2400 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で、2日間毎日、2週毎に投与される5-FUである。

【0129】

ある特定の実施形態では、治療薬は、約 $8 \text{ mg} / \text{kg}$ の用量で単回投与され、その後は約 $6 \text{ mg} / \text{kg}$ を3週毎に投与されるトラスツズマブである。

【0130】

ある特定の実施形態では、治療薬は、約 $100 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で21日間毎日投与されるS1と、約 $75 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で4週に1度投与されるシスプラチンである。

【0131】

本発明のこの態様のいくつかの実施形態では、他の治療薬はシスプラチンとカペシタピンを含む。本発明のこの態様のいくつかの実施形態では、シスプラチンは1日目に約 $80 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で投与され、カペシタピンは約 $1000 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で1日目～14日目まで1日2回投与される（サイクル長は21日）。

【0132】

ある特定の実施形態では、治療薬は、約 $50 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で3週に1度投与されるエピルピシンと、約 $60 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で3週に1度投与されるシスプラチンと、約 $200 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で毎日投与される5-FUである。

【0133】

ある特定の実施形態では、治療薬は、約 $50 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で3週に1度投与されるエピルピシンと、約 $60 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で3週に1度投与されるシスプラチンと、約 $1250 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で毎日投与されるカペシタピンである。

【0134】

その抗HGF抗体の用量と投与頻度でのある特定の実施形態では、各投与につき、少なくとも1つの他の治療薬の投与はHGFに対する抗体投与の前に投与される。その抗HGF抗体の用量と投与頻度でのある特定の実施形態では、各投与につき、少なくとも1つの他の治療薬の投与はHGFに対する抗体投与の後に投与される。その抗HGF抗体の用量と投与頻度でのある特定の実施形態では、各投与につき、少なくとも1つの他の治療薬の投与はHGFに対する抗体投与と同時に投与される。

【0135】

ある特定の実施形態では、投与頻度は、製剤中の抗HGF抗体および使用される場合は

10

20

30

40

50

少なくとも1つの治療薬の薬物動態パラメーターを考慮する。ある特定の実施形態では、医師は、抗HGF抗体および使用される場合は少なくとも1つの治療薬の治療上有効な用量を所望の効果が得られるまで投与し得る。ある特定の実施形態では、治療上有効な用量の抗HGF抗体と、使用される場合は治療上有効な用量の少なくとも1つの追加の治療薬は、単回用量として、または時間をずらして2回以上の用量として（所望の分子を等量で含有していても、していなくてもよい）、または埋め込みデバイスまたはカテーテルを通じて連続的輸液として、投与され得る。適切な用量のさらなる改良は当業者により日常的に行われ、当業者が日常的に実施する仕事の範囲内である。

【0136】

ある特定の実施形態では、治療上有効な用量の抗HGF抗体は、患者を治療する途中で増加するある量の抗HGF抗体を含む。ある特定の実施形態では、治療上有効な用量の抗HGF抗体は、患者を治療する途中で減少するある量の抗HGF抗体を含む。

10

【0137】

ある特定の実施形態では、用量レジメンは、治療上有効な用量の抗HGF抗体の毎週投与を含む。ある特定の実施形態では、用量レジメンは、治療上有効な用量の抗HGF抗体の2週毎の投与を含む。ある特定の実施形態では、用量レジメンは、治療上有効な用量の抗HGF抗体の3週毎の投与を含む。ある特定の実施形態では、用量レジメンは、治療上有効な用量の抗HGF抗体の4週毎の投与を含む。ある特定の実施形態では、用量レジメンは、治療上有効な用量の抗HGF抗体の6週毎の投与を含む。

【0138】

ある特定の実施形態では、用量レジメンは、治療上有効な用量の抗HGF抗体の、2サイクル（または6週）の治療期間の間3週毎の投与を含む。ある特定の実施形態では、用量レジメンは、治療上有効な用量の抗HGF抗体の、4サイクル（または12週）の治療期間の間3週毎の投与を含む。ある特定の実施形態では、用量レジメンは、治療上有効な用量の抗HGF抗体の、6サイクル（または18週）の治療期間の間3週毎の投与を含む。ある特定の実施形態では、用量レジメンは、治療上有効な用量の抗HGF抗体の、7サイクル（または21週）の治療期間の間3週毎の開始投与を含む。ある特定の実施形態では、用量レジメンは、治療上有効な用量の抗HGF抗体の、8サイクル（または24週）の治療期間の間3週毎の開始投与を含む。ある特定の実施形態では、用量レジメンは、治療上有効な用量の抗HGF抗体の、9サイクル（または27週）の治療期間の間3週毎の開始投与を含む。ある特定の実施形態では、用量レジメンは、治療上有効な用量の抗HGF抗体の、10サイクル（または30週）の治療期間の間3週毎の開始投与を含む。

20

30

【0139】

ある特定の実施形態では、用量レジメンは、治療上有効な用量の抗HGF抗体と少なくとも1つの追加の治療薬の、2サイクル（または6週）の治療期間の間3週毎の投与を含む。ある特定の実施形態では、用量レジメンは、治療上有効な用量の抗HGF抗体と少なくとも1つの追加の治療薬の、4サイクル（または12週）の治療期間の間3週毎の投与を含む。ある特定の実施形態では、用量レジメンは、治療上有効な用量の抗HGF抗体と少なくとも1つの追加の治療薬の、6サイクル（または18週）の治療期間の間3週毎の投与を含む。ある特定の実施形態では、用量レジメンは、治療上有効な用量の抗HGF抗体を少なくとも1つの追加の治療薬と併用で、7サイクル（または21週）の治療期間の間3週毎の開始投与を含む。ある特定の実施形態では、用量レジメンは、治療上有効な用量の抗HGF抗体を少なくとも1つの追加の治療薬と併用で、8サイクル（または24週）の治療期間の間3週毎の開始投与を含む。ある特定の実施形態では、用量レジメンは、治療上有効な用量の抗HGF抗体を少なくとも1つの追加の治療薬と併用で、9サイクル（または27週）の治療期間の間3週毎の開始投与を含む。ある特定の実施形態では、用量レジメンは、治療上有効な用量の抗HGF抗体を少なくとも1つの追加の治療薬と併用で、10サイクル（または30週）の治療期間の間3週毎の開始投与を含む。

40

【0140】

ある特定の実施形態では、他の治療薬（単数または複数）での治療は6サイクルの治療

50

の後終了するが、抗HGF抗体での治療は21週、6か月、1年またはそれ以上を含む治療期間の間継続する。ある特定の実施形態では、他の治療薬（単数または複数）での治療は7サイクルの治療の後終了するが、抗HGF抗体での治療は6か月、1年またはそれ以上を含む治療期間の間継続する。ある特定の実施形態では、他の治療薬（単数または複数）での治療は8サイクルの治療の後終了するが、抗HGF抗体での治療は7か月、1年またはそれ以上を含む治療期間の間継続する。ある特定の実施形態では、他の治療薬（単数または複数）での治療は9サイクルの治療の後終了するが、抗HGF抗体での治療は8か月、1年またはそれ以上を含む治療期間の間継続する。ある特定の実施形態では、他の治療薬（単数または複数）での治療は10サイクルの治療の後終了するが、抗HGF抗体での治療は9か月、1年またはそれ以上を含む治療期間の間継続する。

10

【0141】

ある特定の実施形態では、HGF-抗体および使用される場合は少なくとも1つの他の治療薬は、治療期間中の各投与の際に同じ治療上有効な用量で投与される。ある特定の実施形態では、抗HGF抗体および使用される場合は少なくとも1つの他の治療薬は、治療期間中の各投与の際に異なる治療上有効な用量で投与される。ある特定の実施形態では、抗HGF-抗体および使用される場合は少なくとも1つの他の治療薬は、治療期間中のある特定の投与の際に同じ治療上有効な用量で投与され、ある特定の別の投与の際には異なる治療上有効な用量で投与される。

【0142】

ある特定の実施形態では、薬剤的組成物の投与経路は、既知の方法に従い、例えば経口、静脈内、腹腔内、脳内（実質内）、脳室内、筋肉内、眼内、動脈内、門脈内または病変内経路の注射による；持続放出システムまたは埋め込みデバイスによる。ある特定の実施形態では、組成物は、ポラス注射により、または輸液若しくは埋め込みデバイスにより連続的に、投与され得る。

20

【0143】

ある特定の実施形態では、静脈内投与は、輸液により1～10時間かけて行われる。ある特定の実施形態では、静脈内投与は、輸液により1～8時間かけて行われる。ある特定の実施形態では、静脈内投与は、輸液により2～7時間かけて行われる。ある特定の実施形態では、静脈内投与は、輸液により4～6時間かけて行われる。ある特定の実施形態では、静脈内投与は、輸液により2～3時間かけて行われる。ある特定の実施形態では、静脈内投与は、輸液により1～2時間かけて行われる。ある特定の実施形態では、静脈内投与は、輸液により0.5～1時間かけて行われる。ある特定の実施形態では、静脈内投与は、輸液により0.1～0.5時間かけて行われる。ある特定の適切な輸液時間の決定は当技術分野の範囲内である。ある特定の実施形態では、輸液は最初は4～6時間かけて投与され、その後はより速く送達される。ある特定のそのような実施形態では、その後の輸液は1～6時間かけて投与される。

30

【0144】

ある特定の実施形態では、HGFに対する抗体を用量15mg/kgで投与する輸液時間は、60分±15分である。ある特定の実施形態では、HGFに対する抗体が良好に忍容されれば（すなわち何ら重篤な輸液関連の反応がなければ）次いでHGFに対する抗体の静脈内輸液を30分±15分かけて投与され得る。その抗HGF抗体の用量と投与頻度と輸液時間でのある特定の実施形態では、各投与につき、他の治療薬（単数または複数）の投与はHGFに対する抗体投与の前に投与される。その抗体の用量、投与頻度および輸液時間でのある特定の実施形態では、各投与につき、他の治療薬（単数または複数）の投与はHGFに対する抗体投与の後に投与される。その抗体の用量、投与頻度および輸液時間でのある特定の実施形態では、各投与につき、他の治療薬（単数または複数）の投与はHGFに対する抗体投与と同時に投与される。

40

【0145】

ここに提示のデータが示すように、上記に記載されたc-Metタンパク質レベルを有する患者は、リロツムマブなどの抗HGF抗体と、エビルピシン、シスプラチンおよびカ

50

ペシタピンなどの少なくとも1つの治療薬を投与された場合、全生存と無進行生存において改善を示す。開示の方法を実施することで、医療専門家はこの病状に苦しむ患者により有効な治療レジメンを提供できる。

【実施例】

【0146】

以下の例は、実施された実験および得られた結果を含め、例示的な目的でのみ提供され、請求の範囲を制限すると解釈されるものではない。

【0147】

実施例1：アムジェン治験番号20060317（「317試験」）

317試験は、切除不能な局所進行または転移性胃癌または食道胃移行部腺癌の被験者においてエピルピシン、シスプラチンおよびカペシタピン+リロツムマブでの第一治療の安全性と有効性を評価する多施設共同、二重盲検、3アーム、第1b/2相試験であった。被験者は1:1:1の比率で無作為化され、ECX+高用量AMG102(15mg/kg)(アームA)、ECX+低用量AMG102(7.5mg/kg)(アームB)またはECX+プラセボ(アームC)を受けた。AMG102は静脈内輸液でECXと共に21日毎(±3日)10サイクルまで投与した。ECXは以下のように投与した：エピルピシン(50mg/m²)は静脈内急速投与で10±2分かけて投与した後、シスプラチン(60mg/m²)を通常の食塩水中4時間(±15分)かけて投与した。シスプラチン(Cisplatin)は、その医療機関での通常の方法に従って、2から4時間かけて投与することもできた。調製および完全な処方情報については、そのリージョンの最新の添付文書を参照されたい。カペシタピン錠剤は500mgと150mgで入手可能であり、朝と晩に投与し水で飲ませた。

10

20

【0148】

全体的な治験デザインを図1の治験大要に記載する。

【0149】

試料：

患者106名の保存用腫瘍試料が入手可能であり、そのうち99はc-Metタンパク質の試験が許容可能であり、そのうち90は解析対象集団の患者由来のものであった。

【0150】

PFSとOS：

PFSは治験の主要エンドポイントであった。主要解析の目的は、AMG102をECXと併用で受けた進行胃癌の被験者のPFSについてECX/プラセボと比較して治療効果を評価することであった。PFSの主要解析のタイミングは、事前指定の標的PFS事象数に基づく事象駆動であった。腫瘍反応を改変を加えたRECISTにより評価した。X線検査をコンピューター断層撮影(CT)または磁気共鳴画像法(MRI)により実施した；選択したモダリティーは試験を通じて各被験者で同じであった。腫瘍反応評価は1日目に開始し、疾病進行の(X線または臨床的)実証、忍容不能な有害事象、同意撤回若しくは試験中止まで治療サイクルに関係なく6週毎に実施した。PFSの主要解析および他の有効性エンドポイントは治験責任医師の評価に従った。OSは二次エンドポイントとして評価した。

30

40

【0151】

免疫組織化学：

c-Metタンパク質を免疫組織化学(「IHC」)を使用して測定した。IHCはMosaic Laboratories社の業務手順書および確認済実施計画に従って実施された。c-Met免疫組織化学(IHC)アッセイを設計し、クラスI「自家」試験妥当性評価のCLIAガイドラインに準拠していることを確認した。c-MetのIHC解析の確認済手順を室温で手動検出を用いて実施した。染色される試料を未染色スライド(5ミクロン)として受領した。染色用のスライドは全てベーキングし、脱パラフィン化し、再水和した。再水和に次いで、組織切片をEnvisionペルオキシダーゼ(カリフォルニア州カーペントリア、ダコ社)中5分間培養し、内在性ペルオキシダーゼをクエンチした。組織切片

50

を次いで B o r g B u f f e r (カリフォルニア州コンコルド、Biocare Medical社) を用いて 1 2 5 に設定したデクローカー内で 3 0 秒間前処置してから S p l a s h - T B u f f e r (0 . 0 5 %、カリフォルニア州レイクフォレスト、Mosaic Laboratories社) ですすいだ。スライドを動物由来成分を含まないブロッキング剤(ダコ社)で 5 分間室温でブロッキングし、軽くたたいてブロッキング剤を落とした。スライドを希釈液(ダコ社)で希釈した抗 c - M e t 抗体(R & D システムズ社、A F 2 7 6)と共に 3 0 分培養した。次いでスライドを緩衝液中で 5 分ずつ 2 回すすいでからウサギ抗ヤギ抗体(カリフォルニア州パーリングーム、Vector Labs社)を用いて 1 5 分検出した。次いでスライドを緩衝液中で 5 分ずつ 2 回すすいでから E n v i s i o n + R a b b i t H R P 検出キット(ダコ社)を用いて 1 5 分検出した。スライドを緩衝液中で 5 分ずつ 2 回すすいでから D A B (ダコ社)と共に 5 分培養した。スライドを水ですすぎ、ヘマトキシリン(ダコ社)で対比染色し、アンモニア水で青色にし、段階的なアルコールを通して脱水させ、キシレンで透徹し、カバーガラスを被せた。

10

【 0 1 5 2 】

データ分析：

治験病理医が各試料の腫瘍細胞の細胞質と膜の染色の存在を検査し、別々に記録した。腫瘍内の全体陽性染色パーセントも、正常な近隣の組織(NAT)、内皮、平滑筋、繊維芽細胞、間質および神経の適用可能な箇所を観察された最大染色強度と共に記録した。c - M e t アッセイを半定量スケールで評価し、以下の 4 つの各レベルで染色される癌細胞のパーセントを記録した：0 (未染色)、1 + (弱い染色)、2 + (中程度の染色)、3 + (強い染色)。Hスコアを、以下の式を用いて、各強度で染色された細胞パーセントの積の総和をもとに計算した： $(3 \times 3 + \text{で染色された細胞の}\%) + (2 \times 2 + \text{で染色された細胞の}\%) + (1 \times 1 + \text{で染色された細胞の}\%)$ 。

20

【 0 1 5 3 】

以下の解析は全て、保存腫瘍試料を有する解析対象集団の被験者のサブセットおよび I H C で測定可能な c - M e t に基づいた。「解析対象集団」とは、少なくとも 1 回リロツムマブの投与を受け、有効性エンドポイントの評価に潜在的に影響を与え得たような事前指定の重要なプロトコル逸脱(リロツムマブを受けていない被験者を含む)のない、無作為化した全ての被験者を含む解析集団である。被験者を実際に受けた治療により解析した。

30

【 0 1 5 4 】

A . C - M e t I H C 細胞質の陽性パーセント > 5 0 % (高) 対細胞質の陽性パーセント < 5 0 % (低)：

I H C により c - M e t 発現で二分化された患者(高発現群対低発現群)の治療効果の調査結果が報告された。c - M e t I H C 細胞質の陽性パーセントの中央値は 5 0 % であった。二分化は c - M e t I H C 細胞質の陽性パーセント > 5 0 % (高) 対細胞質の陽性パーセント < 5 0 % (低)として定義した。

【 0 1 5 5 】

層別化因子で調節したコックス回帰モデルを用いて、合わせたリロツムマブアーム対プラセボアーム両方のそれぞれ高発現群および低発現群の患者の調節後の無進行生存(「PFS」)(または全生存(「OS」))、ハザード比(HR)および 9 5 % 信頼区間(CI)を評価した。層別化因子には局所進行対転移性疾病と E a s t e r n C o o p e r a t i v e O n c o l o g y G r o u p (「E C O G」) パフォーマンスステータスの 0 対 1 を含めた。高発現群と低発現群の治療効果の不均一性を検定する交互作用 p 値を決定した。合わせたリロツムマブアームまたはプラセボアームの高発現群対低発現群の患者のカプラン・マイヤー(K-M)曲線を作成した。PFSについては、合わせたリロツムマブアーム対プラセボアームの HR および CI の結果は、低発現群では $H R = 1 . 0 1 4$ ($9 5 \% C I = (0 . 5 3 3 , 1 . 9 3 1)$) に対し高発現群では $H R = 0 . 5 2 6$ ($9 5 \% C I = (0 . 2 4 5 , 1 . 1 2 6)$) であり、対応する交互作用 p 値は 0 . 0 9 3 であった。OSについては、合わせたリロツムマブアーム対プラセボアームの HR および

40

50

CIの結果は、低発現群ではHR = 1.838 (95% CI = (0.778, 4.343)) に対し高発現群ではHR = 0.290 (95% CI = (0.111, 0.760)) であり、交互作用p値は0.007であった。

【0156】

合わせたリロツムマブアームの高および低発現サブグループの患者と、プラセボアームの高および低発現サブグループの患者の無進行生存時間(月)の中央値K-M評価と80% CIはそれぞれ、5.3(4.2, 5.7)、6.9(5.1, 7.5)、4.8(4.1, 7.0)および4.6(3.7, 5.2)であった。PFSのカプラン・マイヤープロットを図2Aに示す。

【0157】

合わせたリロツムマブアームの高および低バイオマーカーサブグループの患者と、プラセボアームの高および低バイオマーカーサブグループにおける全生存時間(月)の中央値K-M評価と80% CIはそれぞれ、9.9(7.7, 11.6)、11.1(9.2, 13.3)、未評価(8.5, 未評価)および5.7(4.5, 10.4)であった。OSのカプラン・マイヤープロットを図2Bに示す。

【0158】

B.C-Met IHC細胞質の陽性パーセント > 10% (高) 対細胞質の陽性パーセント < 10% (低) :

腫瘍c-Met発現で二分化された患者(高発現群対低発現群)の治療効果の調査結果が報告された。c-Met IHC細胞質の陽性パーセントの第1四分位は10%であった。二分化はc-Met IHC細胞質の陽性パーセント > 10% (高) 対細胞質の陽性パーセント < 10% (低) として定義した。

【0159】

層別化因子で調節したコックス回帰モデルを用いて、合わせたリロツムマブアーム対プラセボアーム両方のそれぞれ高発現群および低発現群の患者の調節後のPFS(またはOS)、ハザード比(HR)および95%信頼区間(CI)を評価した。層別化因子には局所進行対転移性疾病とECOGパフォーマンスステータスの0対1を含めた。高発現群と低発現群の治療効果の不均一性を検定する交互作用p値を決定した。合わせたリロツムマブアームまたはプラセボアームの高発現群対低発現群の患者のカプラン・マイヤー(K-M)曲線を作成した。PFSについては、合わせたリロツムマブアーム対プラセボアームのHRおよびCIの結果は、低発現群ではHR = 0.897 (95% CI = (0.332, 2.422)) に対し高発現群ではHR = 0.658 (95% CI = (0.372, 1.163)) であり、対応する交互作用p値は0.513であった。OSについては、合わせたリロツムマブアーム対プラセボアームのHRおよびCIの結果は、低発現群ではHR = 1.469 (95% CI = (0.406, 5.313)) に対し高発現群ではHR = 0.847 (95% CI = (0.429, 1.672)) であり、交互作用p値は0.563であった。

【0160】

合わせたリロツムマブアームの高および低発現サブグループと、プラセボアームの高および低発現サブグループそれぞれにおける無進行生存時間(月)の中央値カプラン・マイヤー評価と80%のCIは、4.2(2.9, 5.5)、5.7(5.1, 7.0)、4.1(2.8, 4.8)および5.2(4.2, 5.6)であった。PFSのカプラン・マイヤープロットを図3Aに示す。

【0161】

合わせたリロツムマブアームの高および低バイオマーカーサブグループと、プラセボアームの高および低バイオマーカーサブグループそれぞれの患者の全生存時間(月)の中央値カプラン・マイヤー評価と80%のCIは、9.5(5.4, 10.6)、11.6(9.2, 12.5)、8.9(5.0, 未評価)および10.4(5.7, 11.2)であった。OSのカプラン・マイヤープロットを図3Bに示す。

【0162】

10

20

30

40

50

C . C - M e t I H C 細胞質の陽性パーセント > 80 % (高) 対細胞質の陽性パーセント < 80 % (低) :

腫瘍 c - M e t 発現で二分化された患者 (高発現群対低発現群) の治療効果の調査結果が報告された。c - M e t I H C 細胞質の陽性パーセントの第3四分位は80%であった。二分化は c - M e t I H C 細胞質の陽性パーセント > 80 % (高) 対細胞質の陽性パーセント < 80 % (低) として定義した。

【0163】

層別化因子で層別化したコックス回帰モデルを用いて、合わせたリロツムマブアーム対プラセボアーム両方のそれぞれ高発現群および低発現群の患者の調節後の P F S (または O S)、ハザード比 (H R) および 95 % 信頼区間 (C I) を評価した。層別化因子には局所進行対転移性疾病と E C O G パフォーマンスステータスの 0 対 1 を含めた。高発現群と低発現群の治療効果の不均一性を検定する交互作用 p 値を決定した。合わせたリロツムマブアームまたはプラセボアームの高発現群対低発現群の患者のカプラン・マイヤー (K - M) 曲線を作成した。P F S については、合わせたリロツムマブアーム対プラセボアームの H R および C I の結果は、低発現群では H R = 0 . 8 1 3 (95 % C I = (0 . 4 6 7 , 1 . 4 1 4)) に対し高発現群では H R = 0 . 6 6 8 (95 % C I = (0 . 2 0 4 , 2 . 1 8 4)) であり、対応する交互作用 p 値は 0 . 1 7 0 であった。O S については、合わせたリロツムマブアーム対プラセボアームの H R および C I の結果は、低発現群では H R = 1 . 4 7 3 (95 % C I = (0 . 7 0 0 , 3 . 1 0 2)) に対し高発現群では H R = 0 . 1 6 6 (95 % C I = (0 . 0 3 3 , 0 . 8 2 3)) であり、交互作用 p 値は 0 . 0 1 0 であった。

10

20

【0164】

合わせたリロツムマブアームの高および低発現サブグループと、プラセボアームの高および低発現サブグループそれぞれにおける無進行生存時間 (月) の中央値カプラン・マイヤー評価と 80 % の C I は、5 . 5 (4 . 9 , 6 . 8)、4 . 1 (2 . 7 , 7 . 2)、4 . 8 (4 . 1 , 7 . 0) および 4 . 2 (2 . 9 , 5 . 2) であった。P F S のカプラン・マイヤープロットを図 4 A に示す。

【0165】

合わせたリロツムマブアームの高および低バイオマーカーサブグループと、プラセボアームの高および低バイオマーカーサブグループそれぞれにおける全生存時間 (月) の中央値カプラン・マイヤー評価と 80 % の C I は、10 . 6 (8 . 5 , 12 . 0)、11 . 1 (8 . 1 , 未評価)、11 . 2 (8 . 5 , 未評価) および 5 . 5 (4 . 2 , 10 . 4) であった。O S のカプラン・マイヤープロットを図 4 B に示す。

30

【0166】

D . 様々な細胞質の陽性検体パーセントに基づく高 / 低 c - M e t I H C サブグループの患者における治療効果

腫瘍 c - M e t 発現で二分化された患者 (高発現群対低発現群) の治療効果 (治療薬対プラセボ) の調査結果を評価した。高発現群と低発現群の治療効果の不均一性を検定する交互作用 p 値が示された。細胞質の陽性パーセントに基づき高発現群と低発現群を画定するカットオフの様々な方法を探った。層別化因子で層別化したコックス回帰モデルを用いて、合わせたリロツムマブアーム対プラセボアーム両方のそれぞれ高発現群および低発現群の患者の調節後の O S、ハザード比 (H R) および 95 % 信頼区間 (C I) を評価した。層別化因子には局所進行対転移性疾病と E C O G パフォーマンスステータスの 0 対 1 を含めた。図 5 は、様々な細胞質の陽性パーセントのカットオフに基づき高 / 低 c - M e t I H C 群の患者における治療効果を要約した森林プロットを示す。

40

【0167】

E . 膜、細胞質および全体染色に基づく高 / 低 c - M e t I H C サブグループの患者における治療効果

異なる二分化腫瘍 c - M e t 発現の患者 (高発現群対低発現群) の治療効果の調査結果を評価した。この解析では、複数の二分化を用いて腫瘍が c - M e t I H C 低発現群対

50

高発現群に属する患者を画定し、各二分化を膜と細胞質の両方の染色に別々および一緒（全体染色）に適用した。二分化は以下のとおりであった：

- 1) 低：最大SI < 2+ 対高：最大SI 2+；
- 2) 低Hスコア対高Hスコア（カットポイントは試料結果の50%で画定される）；
- 3) 低陽性パーセント対高陽性パーセント（カットポイントは試料結果の50%で画定される）；および
- 4) 低陽性パーセント0~50%対高陽性パーセント50~100%

【0168】

層別化因子で調節したコックス回帰モデルを用いて、合わせたリロツムマブアーム対プラセボアーム両方のそれぞれ高発現群および低発現群の患者の調節後のPFS（またはOS）、ハザード比（HR）および95%信頼区間（CI）を評価した。層別化因子には局所進行対転移性疾病とECOGパフォーマンスステータスの0対1を含めた。図6A~Dは、膜、細胞質および全体染色データに基づくc-Met IHCサブグループの様々な方法に基づき高/低c-Met IHC群の患者における治療効果を要約した森林プロットを示す。

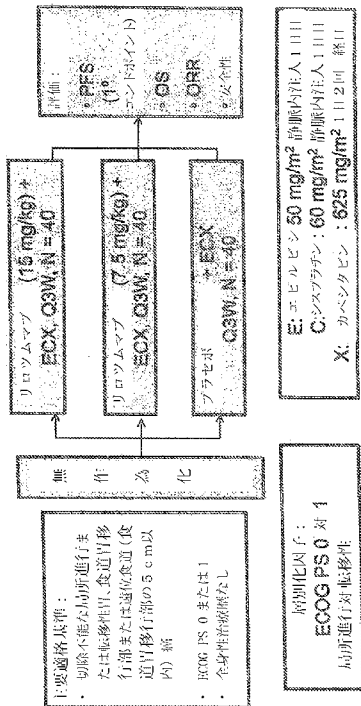
【0169】

F：c-Met IHC細胞質Hスコア対細胞質の陽性パーセント：この解析では、腫瘍試料中の細胞質のc-Metタンパク質レベルをIHCを用いて測定し、Hスコア、最大染色強度（「MSI」）および陽性パーセントで表した。図10は、細胞質のc-Met Hスコア対細胞質のc-Met陽性パーセントの散布図である。図10は、細胞質c-Metを表す様々な方法の相関を示す。

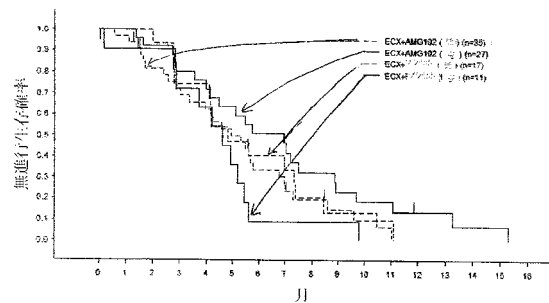
【0170】

本明細書の考察およびここに開示される発明の実施から、当業者には他の実施形態は自明であろう。本明細書および例は単なる例示とみなされることが意図される。

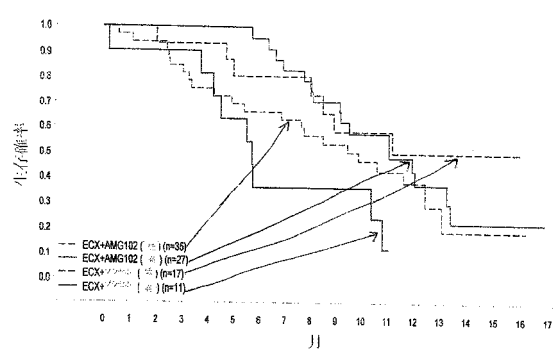
【図1】



【図2A】



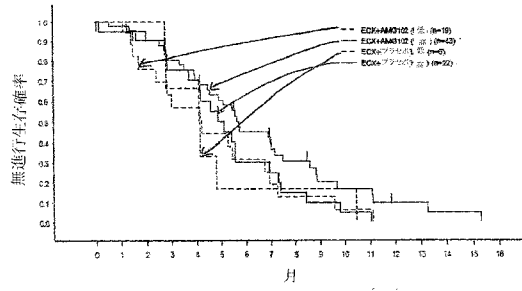
【図2B】



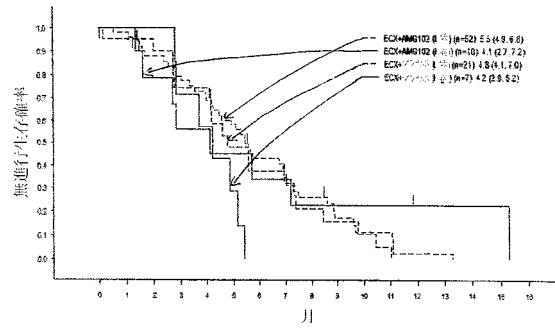
10

20

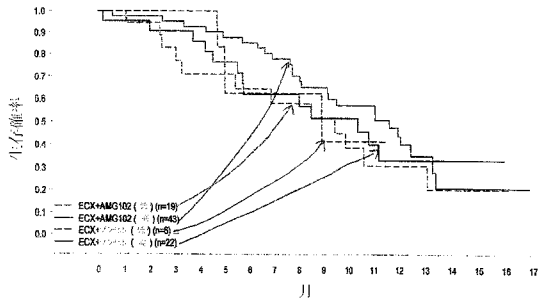
【図 3 A】



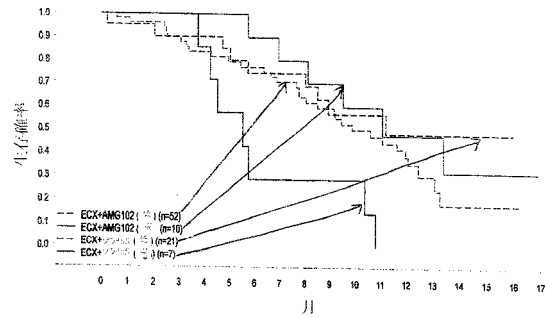
【図 4 A】



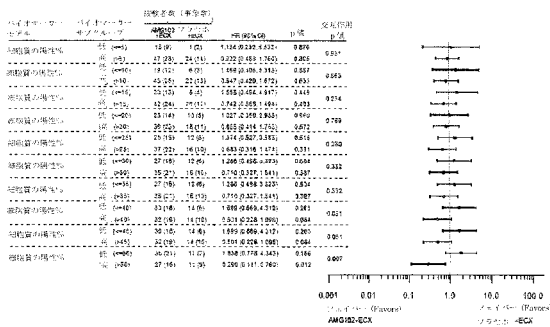
【図 3 B】



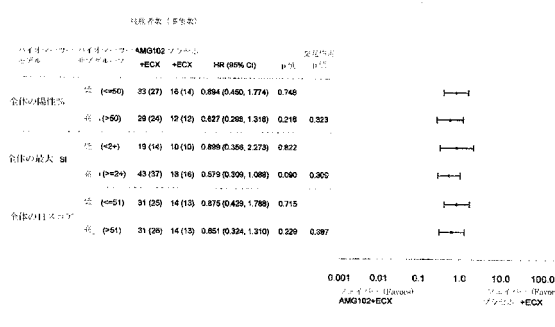
【図 4 B】



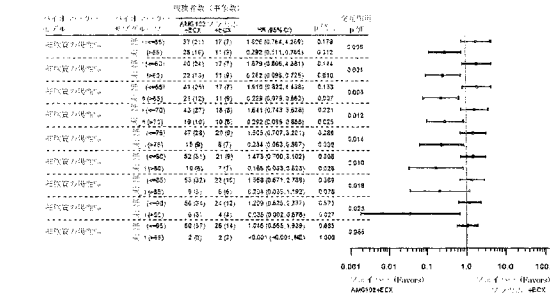
【図 5 A】



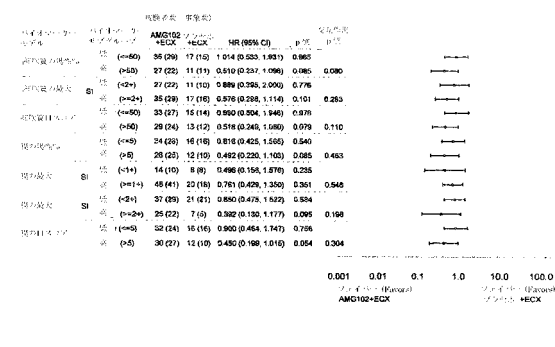
【図 6 A】



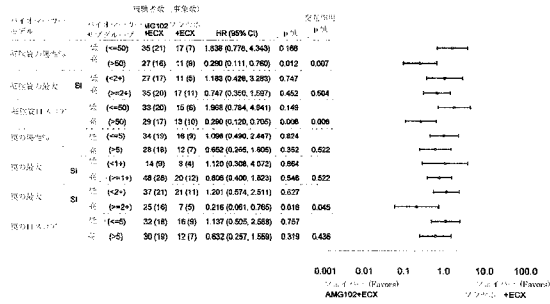
【図 5 B】



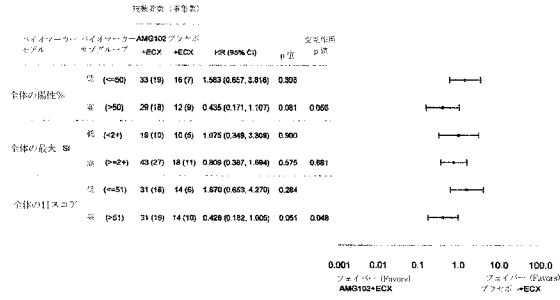
【図 6 B】



【図 6 C】



【図 6 D】



【図 7 B】

ヒトMet、アイソフォームA前駆タンパク質 (配列番号7)

```

1 mkapavlapg ilvllftlvq rsngeckeal eksemvnmk yqlpntaet piqnvilheh
61 hiflगतनयि यवनेदीक वायैकृपवि एहृदृफृपृदृ कसकानसृगृ वृकृदृनमल
121 वृदृयृदृदृदृ इसृगृवृनृगृ कृगृवृफृभृह तदृइसृवृह इफृसृइसृसृ कृपृदृवृवृल
181 कृकृवृसृवृकृ रृनृfृfृvृgृt इंसृyृfृdृpृ lहसृvृrृk इकृdृfृmृt दृsृyृdृvृpृ
241 fृdृsृyृkृyृ hफेसृnृfृyृ fृlतृqृrृeदृl अृtृfृhृrृiरृ fृsृnृsृgृlहs यमेपृlेcृi
301 तृkृrृkृrृkृt कवृnृlृqृs यवृkृpृqृl रृIसृgृsृnृd इlृfृyृfृaृqृs पृdृsृaेपृnृdृs
361 अमृcृfृpृkृyृ nदृfृnृkृvृnृ nृvृrृlृqृhृyृ gृnृhृeफृnृrृ tृlृnृsृgृe अरृdृeयृrृeफृ
421 तृaृlृqृvृdृf मृgृqृsेvृlतृ sृsृtृfृkृgृl तृaंlृgृtृsेg रृfृmृvृvृsृrृs गृpृsृtृpृhृvृnृrृl
481 lदृshृpृvृpेव इवेहृlृnृgृ yृlृvृtृyृkृkृi तृkृiपृnृgृlृc रृhृfृsृcृsृqृl सृaपृfृvृqृcृw
541 cृhृdृkृvृrृeे cृlसृgृtृwृqृi cृlपृaृyृkृvृp नsृaपृlृeगृtृr lृtृcृgृwृdृfृg रृrृnृkृfृdृkृk
601 तृrृvृlृgृnृeसृ tृlृlृsृeसृtृn तृlृkृtृvृpृm nृkृhृfृmृsृiी sृnृgृhृtृtृyृs तृfृsृyृdृvृpृt
661 sृsृpृkृyृgृm गृqृtृlृlृtृgृn यृlृnृsृnृsृrृh sृIगृkृtृcृtृk sृvृsृnृlृeयृ tृpृaृtृsृtृeफृ
721 अvृkृkृdृlन रेतृsृfृsृyृrे dृpृlवृyृeइhृt कृfृlसृtृwके पृnृlवृsृfृl cृeागृsृtृIगृ
781 vृgृkृnृlवृsृvृ pृrृvृnृwृhृe गृnृtृvृaचृh रृnंसृeIcct तृpृsृlृgृlृnृl इpृlृkृkृaफृm
841 lदृgृlृsृyृfृd lृyृvृhृnृpृvृf कृpृेकृvृmइs गृnंवृlृeयृkृ nृdृdृeावृkृ eवृlृkृvृnृkृs
901 eनृhृlृhृeाव लतृvृpृnृdृlक इंसृeनृeकृ qृaısृtृvृlृg वृvृqृdृnृt गृlृaगृvृvृaı
961 तृaıllıllıgıf lıwıkkırkıkı dıgıselıvıyđ arıvıtıphıdı lıvıarsıvıpı tıeıvınsıeıvđ
1021 yıratıfıpedıfı pınsıgıqısrı qıvıplıtdıms pııtsıgıdsıı sıplılıqıtvıhı dıdısalıncıl
1061 vıgıvıghıvıgı pıslılvıhıeıne vıgırhıfıgıvı yıhıtıllıdnıdı kkıhıcıvıksı lırdıtdıgıeıvı
1141 qıflıteıgıımk fıshıpıvıslı lıgıclırsıeıgsı pılvılpımkıhı gıdıcnıfırıne thıpıtdıkđıı
1201 gıflıqıvıakım kılıaskıkfıvıhı rdılaarıncıml dıektıvıkıvıdı gıfıardınyıdık eıyısvıhınkıg
1261 akılpıvıkımal eıslıqıtkıftı ksdıvısfıgıvı lıwılınrıgıapı pıyđvıntıfıdı tıvıylıqırrıı
1321 lıqıpeıyıcđpđı yıevımkıwıhı kımırsıfıse lıvırsııaıfıı tıfıgeıhıyıvıhı natıyıvıvıkıvı
1381 aıpıyıslılsıe dınadıeıvıtrı pısfıwıts

```

【図 8】

HGF 2.12.1 軽鎖V領域 (Vk-3-1/L16)
MEAPAOLELLLLVLPDTTIGVIMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVDSNLAW
YRQKPGQAPRLLYGASTIRKATGIPARFSGSGSTPEPTLTISSLQSEDFAVYYCQYI
NWPPITFGQGTLEIK (配列番号: 1)

HGF 2.12.1 重鎖V領域 (Vg-4-59)-bıfıg2C 領域
MKHLWFLLLVAAAPRWVLSQVQLQESGGGLVQPKSETLSLCTCTVSGGSISYIYWS
WIQDFPKGLEWIGYVYVYSGSTYINPRLSKRVYISVDTSKIQFSKLNLSVTAADT
AVYYCARGGYDFWSSGFDYWGQGITLVSS (配列番号: 2)

【図 7 A】

ヒトMet、アイソフォームB前駆タンパク質 (配列番号1)

```

1 mkapavlapg ilvllftlvq rsngeckeal eksemvnmk yqlpntaet piqnvilheh
61 hiflगतनयि यवनेदीक वायैकृपवि एहृदृफृपृदृ कसकानसृगृ वृकृदृनमल
121 वृदृयृदृदृदृ इसृगृवृनृgृt कृgृvृfृpृhृh तदृइसृvृh इफृsृइसृsृ कृpृdृvृvृl
181 कृकृvृsृvृkृ rृnृfृfृvृgृt इंसृyृfृdृpृ lहसृvृrृk इकृdृfृmृt दृsृyृdृvृpृ
241 fृdृsृyृkृyृ hफेसृnृfृyृ fृlतृqृrृeदृl अृtृfृhृrृiरृ fृsृnृsृgृlहs यमेपृlेcृi
301 तृkृrृkृrृkृt कवृnृlृqृs यवृkृpृqृl रृIसृgृsृnृd इlृfृyृfृaृqृs पृdृsृaेपृnृdृs
361 अमृcृfृpृkृyृ nदृfृnृkृvृnृ nृvृrृlृqृhृyृ gृnृhृeफृnृrृ tृlृnृsृgृe अरृdृeयृrृeफृ
421 तृaृlृqृvृdृf मृgृqृsेvृlतृ sृsृtृfृkृgृl तृaंlृgृtृsेg रृfृmृvृvृsृrृs गृpृsृtृpृhृvृnृrृl
481 lदृshृpृvृpेव इवेहृlृnृgृ yृlृvृtृyृkृkृi तृkृiपृnृgृlृc रृhृfृsृcृsृqृl सृaपृfृvृqृcृw
541 cृhृdृkृvृrृeे cृlसृgृtृwृqृi cृlपृaृyृkृvृp नsृaपृlृeगृtृr lृtृcृgृwृdृfृg रृrृnृkृfृdृkृk
601 तृrृvृlृgृnृeसृ tृlृlृsृeसृtृn तृlृkृtृvृpृm nृkृhृfृmृsृiी sृnृgृhृtृtृyृs तृfृsृyृdृvृpृt
661 sृsृpृkृyृgृm गृqृtृlृlृtृgृn यृlृnृsृnृsृrृh sृIगृkृtृcृtृk sृvृsृnृlृeयृ tृpृaृtृsृtृeफृ
721 अvृkृkृdृlन रेतृsृfृsृyृrे dृpृlवृyृeइhृt कृfृlसृtृwके पृnृlवृsृfृl cृeागृsृtृIगृ
781 vृgृkृnृlवृsृvृ pृrृvृnृwृhृe गृnृtृvृaचृh रृnंसृeIcct तृpृsृlृgृlृnृl इpृlृkृkृaफृm
841 lदृgृlृsृyृfृd lृyृvृhृnृpृvृf कृpृेकृvृmइs गृnंवृlृeयृkृ nृdृdृeावृkृ eवृlृkृvृnृkृs
901 eनृhृlृhृeाव लतृvृpृnृdृlक इंसृeनृeकृ qृaısृtृvृlृg वृvृqृdृnृt गृlृaगृvृvृaı
961 तृaıllıllıgıf lıwıkkırkıkı dıgıselıvıyđ arıvıtıphıdı lıvıarsıvıpı tıeıvınsıeıvđ
1021 yıratıfıpedıfı pınsıgıqısrı qıvıplıtdıms pııtsıgıdsıı sıplılıqıtvıhı dıdısalıncıl
1061 vıgıvıghıvıgı pıslılvıhıeıne vıgırhıfıgıvı yıhıtıllıdnıdı kkıhıcıvıksı lırdıtdıgıeıvı
1141 qıflıteıgıımk fıshıpıvıslı lıgıclırsıeıgsı pılvılpımkıhı gıdıcnıfırıne thıpıtdıkđıı
1201 gıflıqıvıakım kılıaskıkfıvıhı rdılaarıncıml dıektıvıkıvıdı gıfıardınyıdık eıyısvıhınkıg
1261 akılpıvıkımal eıslıqıtkıftı ksdıvısfıgıvı lıwılınrıgıapı pıyđvıntıfıdı tıvıylıqırrıı
1321 lıqıpeıyıcđpđı yıevımkıwıhı kımırsıfıse lıvırsııaıfıı tıfıgeıhıyıvıhı natıyıvıvıkıvı
1381 aıpıyıslılsıe dınadıeıvıtrı pısfıwıts

```

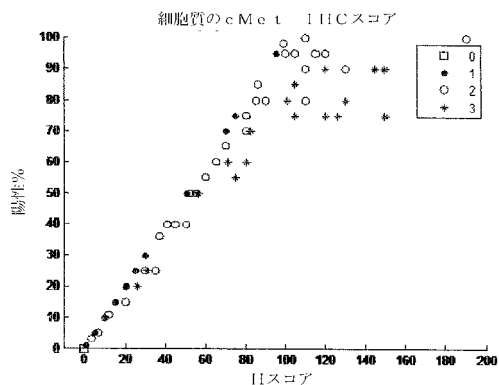
【図 9】

ヒトε 2定常領域
RTVAAPSVPFIPPPSDEOLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQVWVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKSDSTYLSLSTLTLKADYEKKHVVYACEVTHQLSSPVTKSPFNRGEC
(配列番号: 4)

ヒトε G1定常領域
ASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLOSSGLYSLSSVTVTPSSNPGTQYTCNVNHHKPSNTKVDKTKVEPKSCDKTHITCP
PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTIT
SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
YKTTTPPLVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKLSLS
PGK (配列番号: 5)

ヒトε G2定常領域
ASTKGPSVPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLOSSGLYSLSSVTVTPSSNPGTQYTCNVNHHKPSNTKVDKTKVEPKSCDKTHITCP
APFVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQPNWYVDGVVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTIT
KGQPREPQVYTLPPSRDEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPMLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK
(配列番号: 6)

【図 10】



【配列表】

2014534410000001.app

【手続補正書】

【提出日】平成26年6月4日(2014.6.4)

【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HGF抗体の有効性を予測する方法であって、胃癌と診断された患者から得られた試料中のc-Metタンパク質を有する腫瘍細胞の割合を決定するステップを含み、ここで前記c-Metを有する腫瘍細胞の少なくとも1パーセントの割合が、前記抗HGF抗体の投与により患者の胃癌が治療されることを予測する、方法。

【請求項2】

胃癌患者が抗HGF抗体での治療に应答するかどうかを予測する方法であって、胃癌と診断された患者から得られた試料中のc-Metタンパク質を有する腫瘍細胞の割合を決定するステップを含み、ここで前記c-Metタンパク質を有する腫瘍細胞の少なくとも1パーセントの割合が、前記抗HGF抗体の投与で前記患者の胃癌が治療されることを予測する、方法。

【請求項3】

胃癌と診断された患者が抗HGF抗体での治療に应答性があると選別する方法であって、前記胃癌と診断された患者から得られた試料中にc-Metタンパク質を有する腫瘍細胞の割合を決定するステップを含み、ここで前記c-Metタンパク質を有する腫瘍細胞の少なくとも1パーセントの割合が、前記胃癌患者が抗HGF抗体での治療に应答することを予測する、方法。

【請求項4】

前記腫瘍細胞の少なくとも25パーセントがc-Metタンパク質を有する、請求項1、2または3に記載の方法。

【請求項5】

前記腫瘍細胞の少なくとも50パーセントがc-Metタンパク質を有する、請求項4に記載の方法。

【請求項6】

前記c-Metタンパク質が主として前記腫瘍細胞の細胞質内に存在する、請求項1、2または3に記載の方法。

【請求項7】

前記c-Metタンパク質が主として前記腫瘍細胞の膜内に存在する、請求項1、2または3に記載の方法。

【請求項8】

抗HGF抗体の有効性を予測する方法であって、胃癌と診断された患者から得られた腫瘍細胞におけるc-Metタンパク質の最大染色強度を決定するステップを含み、ここで少なくとも1の最大染色強度が、前記抗HGF抗体の投与で、投与した場合に前記患者の胃癌が治療されることを予測する、方法。

【請求項9】

胃癌患者が抗HGF抗体での治療に应答するかどうかを予測する方法であって、胃癌と診断された患者から得られた腫瘍細胞におけるc-Metタンパク質の最大染色強度を決定するステップを含み、ここで少なくとも1の最大染色強度が、前記抗HGF抗体の投与で前記患者の胃癌が治療されることを予測する、方法。

【請求項10】

胃癌と診断された患者が抗 H G F 抗体での治療に応答性があると選別する方法であって、前記胃癌と診断された患者から得られた腫瘍細胞における c - M e t タンパク質の最大染色強度を決定するステップを含み、ここで少なくとも 1 の最大染色強度が、前記胃癌患者が前記抗 H G F 抗体での治療に応答性があることを予測する、方法。

【請求項 1 1】

前記最大染色強度が少なくとも 2 である、請求項 8 または 9 または 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 2】

前記最大染色強度が少なくとも 3 である、請求項 8 または 9 または 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記 c - M e t タンパク質が主として前記腫瘍細胞の細胞質内に存在する、請求項 8 または 9 または 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記 c - M e t タンパク質が主として前記腫瘍細胞の膜内に存在する、請求項 8 または 9 または 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 5】

抗 H G F 抗体の有効性を予測する方法であって、胃癌と診断された患者から得られた腫瘍細胞における c - M e t タンパク質の H スコアを決定するステップを含み、ここで少なくとも 1 の H スコアが、前記抗 H G F 抗体の投与で前記患者の胃癌が治療されることを予測する、方法。

【請求項 1 6】

胃癌患者が抗 H G F 抗体での治療に応答するかどうかを予測する方法であって、胃癌と診断された患者から得られた腫瘍細胞における c - M e t タンパク質の H スコアを決定するステップを含み、ここで 1 よりも大きい c - M e t タンパク質の H スコアが、前記抗 H G F 抗体の投与で前記患者の胃癌が治療されることを予測する、方法。

【請求項 1 7】

胃癌と診断された患者が抗 H G F 抗体での治療に応答性があると選別する方法であって、胃癌と診断された患者から得られた腫瘍細胞における c - M e t タンパク質の H スコアを決定するステップを含み、ここで少なくとも 1 の c - M e t タンパク質の H スコアが、前記胃癌患者が前記抗 H G F 抗体での治療に応答性があることを予測する、方法。

【請求項 1 8】

前記 H スコアが 5 0 よりも大きい、請求項 1 5 または 1 6 または 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記 H スコアが 1 0 0 よりも大きい、請求項 1 5 または 1 6 または 1 7 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記 H スコアが 2 0 0 よりも大きい、請求項 1 5 または 1 6 または 1 7 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記 c - M e t タンパク質が主として前記腫瘍細胞の細胞質内に存在する、請求項 1 5 または 1 6 または 1 7 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記 c - M e t タンパク質が主として前記腫瘍細胞の膜内に存在する、請求項 1 5 または 1 6 または 1 7 に記載の方法。

【請求項 2 3】

胃癌と診断された患者を治療するための医薬組成物であって、
前記患者から得られた腫瘍細胞の試料は、インビトロアッセイで測定すると c - M e t タンパク質を有する少なくとも 1 パーセントの前記腫瘍細胞の割合を有し、
組成物は、治療効果を与えるのに有効な抗 H G F 抗体を含む、
前記医薬組成物。

【請求項 2 4】

前記腫瘍細胞の少なくとも 2 5 パーセントが c - M e t タンパク質を有する、請求項 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

前記腫瘍細胞の少なくとも50パーセントがc-Metタンパク質を有する、請求項24に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

前記腫瘍細胞の少なくとも75パーセントがc-Metタンパク質を有する、請求項24に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

前記c-Metタンパク質が前記腫瘍細胞の細胞質内で測定される、請求項23～26に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

前記c-Metタンパク質が前記腫瘍細胞の膜内で測定される、請求項23～26に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

前記c-Metタンパク質がさらに前記腫瘍細胞の細胞質内で測定される、請求項28に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

胃癌と診断された患者を治療するための医薬組成物であって、
前記患者から得られた腫瘍細胞の試料は、インビトロアッセイで測定すると腫瘍細胞におけるc-Metタンパク質の最大染色強度が少なくとも1であり、
組成物は、治療効果を与えるのに有効な抗HGF抗体を含む、
前記医薬組成物。

【請求項 31】

前記最大染色強度が少なくとも2である、請求項30に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

前記最大染色強度が少なくとも3である、請求項30に記載の医薬組成物。

【請求項 33】

前記c-Metタンパク質が前記腫瘍細胞の細胞質内で測定される、請求項30～32に記載の医薬組成物。

【請求項 34】

前記c-Metタンパク質が前記腫瘍細胞の膜内で測定される、請求項30～32に記載の医薬組成物。

【請求項 35】

前記c-Metタンパク質がさらに前記腫瘍細胞の細胞質内で測定される、請求項34に記載の医薬組成物。

【請求項 36】

胃癌と診断された患者を治療するための医薬組成物であって、
前記患者から得られた腫瘍細胞の試料は、インビトロアッセイで測定するとc-Metタンパク質のHスコアが少なくとも1であり、
組成物は、治療効果を与えるのに有効な抗HGF抗体を含む、
前記医薬組成物。

【請求項 37】

前記Hスコアが50よりも大きい、請求項36に記載の医薬組成物。

【請求項 38】

前記Hスコアが100よりも大きい、請求項36に記載の医薬組成物。

【請求項 39】

前記Hスコアが200よりも大きい、請求項36に記載の医薬組成物。

【請求項 40】

前記c-Metタンパク質が前記腫瘍細胞の細胞質内で測定される、請求項36～39に記載の医薬組成物。

【請求項 41】

前記 c - M e t タンパク質が前記腫瘍細胞の膜内で測定される、請求項 3 6 ~ 3 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 2】

前記 c - M e t タンパク質がさらに前記腫瘍細胞の細胞質内で測定される、請求項 4 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 3】

前記 c - M e t タンパク質が免疫組織化学 (I H C) アッセイにより測定される、請求項 1 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 4】

前記抗 H G F 抗体がヒト H G F タンパク質の サブユニットに特異的に結合する、請求項 1 ~ 4 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 5】

前記抗 H G F 抗体が、リロツムマブ、フィクラツズマブおよび T A K 7 0 1 からなる群より選択される、請求項 4 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 6】

抗 H G F 抗体がリロツムマブである、請求項 4 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 7】

さらに、少なくとも 1 つの他の治療薬を含む、請求項 1 ~ 4 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 8】

前記他の治療薬が化学療法剤である、請求項 4 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 9】

前記化学療法剤が、エピルビシン、シスプラチン、カペシタピン、5 - F U、メトトレキサート、アドリアマイシン、ロイコボリン、S 1、オキサリプラチン、メトトレキサート、イリノテカン、ドセタキセルおよびトラスツズマブからなる群より選択される、請求項 4 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 0】

前記他の治療薬がエピルビシン、シスプラチンおよびカペシタピンである、請求項 4 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 1】

エピルビシンは $50 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で、シスプラチンは $60 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で、およびカペシタピンは $625 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で投与される、請求項 5 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 2】

リロツムマブは $0.5 \sim 30$ ミリグラム / キログラムの用量で投与される、請求項 4 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 3】

リロツムマブは $7.5 \sim 20$ ミリグラム / キログラムの用量で投与される、請求項 4 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 4】

リロツムマブは $15 \text{ mg} / \text{kg}$ の用量で投与される、請求項 4 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 5】

リロツムマブは静脈内、皮下、筋肉内、鼻腔内または経皮的に投与される、請求項 4 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 6】

リロツムマブは少なくとも毎週投与される、請求項 5 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 7】

リロツムマブは少なくとも 2 週毎に投与される、請求項 5 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 8】

リロツムマブは少なくとも 3 週毎に投与される、請求項 5 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 59】

リロツムマブは少なくとも毎月投与される、請求項 52 に記載の医薬組成物。

【請求項 60】

患者は局所進行胃癌、転移性胃癌、食道腺癌または食道胃移行部腺癌を有する、請求項 1 ~ 59 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 61】

前記他の治療薬がシスプラチンおよびカペシタピンである、請求項 49 に記載の医薬組成物。

【請求項 62】

シスプラチンは $80 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で投与され、カペシタピンは $1000 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で投与される、請求項 61 に記載の医薬組成物。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2012/054312

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K39/395 G01N33/574 G01N33/68 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K G01N		
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) EP0-Internal, WPI Data, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/008990 A1 (PROMETHEUS LAB INC [US]; SINGH SHARAT [US]; KIM PHILLIP [US]; LIU XINJ) 20 January 2011 (2011-01-20) paragraphs [0006], [0007], [0082], [0104]; claims 1,22,61,82,121,142; examples 1-14; table 4 ----- -/--	1-62
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier application or patent but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 November 2012		Date of mailing of the international search report 03/12/2012
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Schmidt, Harald

3

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2012/054312

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	M. S. GORDON ET AL: "Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AMG 102, a Fully Human Hepatocyte Growth Factor-Neutralizing Monoclonal Antibody, in a First-in-Human Study of Patients with Advanced Solid Tumors", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 16, no. 2, 15 January 2010 (2010-01-15), pages 699-710, XP55044335, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1365 pages 704, 709; figure 3B	1-62
Y	BIRCHMEIER C ET AL: "MET, METASTASIS, MOTILITY AND MORE", NATURE REVIEWS MOLECULAR CELL BIOLOGY, MACMILLAN MAGAZINES, LONDON, GB, vol. 4, no. 12, 1 December 2003 (2003-12-01), pages 915-925, XP008066902, page 921 - page 923; table 1	1-62
Y	YUJI TOIYAMA ET AL: "Co-expression of hepatocyte growth factor and c-Met predicts peritoneal dissemination established by autocrine hepatocyte growth factor/c-Met signaling in gastric cancer", INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, vol. 130, no. 12, 27 July 2011 (2011-07-27), pages 2912-2921, XP55044326, ISSN: 0020-7136, DOI: 10.1002/ijc.26330 page 2918 - page 2920	1-62
Y	DREBBER U ET AL: "The overexpression of c-met as a prognostic indicator for gastric carcinoma compared to p53 and p21 nuclear accumulation", ONCOLOGY REPORTS, vol. 19, 2008, pages 1477-1483, XP002687318, cited in the application abstract; table 1	1-62
Y	WO 2009/126842 A1 (GALAXY BIOTECH LLC [US]; UNIV VIRGINIA [US]; ABOUNADER ROGER [US]; LI) 15 October 2009 (2009-10-15) paragraph [0047]; claim 1	1-62
A	US 2009/226443 A1 (FILVAROFF ELLEN [US] ET AL) 10 September 2009 (2009-09-10) paragraphs [0004], [0065]; claim 1; examples 1-8	1-62
	----- -/--	

3

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2012/054312

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	WO 2012/003338 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]; FARRELL PAMELA [US]; VINCENT PATRICK [US]) 5 January 2012 (2012-01-05) paragraphs [0003], [0006] - [0008]; claims 1,2,10,11 -----	23-62
T	ERMANN GHERARDI ET AL: "Targeting MET in cancer: rationale and progress", NATURE REVIEWS CANCER, vol. 12, no. 2, 1 January 2012 (2012-01-01), pages 89-103, XP55044370, ISSN: 1474-175X, DOI: 10.1038/nrc3205 the whole document -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/US2012/054312**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.:
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:

see additional sheet

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 an 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.

International Application No. PCT/US2012/054312

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-22(completely); 60(partially)

methods of predicting and screening as defined in
independent claims 1 to 3, 8 to 10 and 15 to 17.

2. claims: 23-59, 61, 62(completely); 60(partially)

methods of treating a patient diagnosed with gastric cancer

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2012/054312

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011008990 A1	20-01-2011	AU 2010273319 A1 CA 2768013 A1 EP 2454598 A1 US 2011281748 A1 WO 2011008990 A1	23-02-2012 20-01-2011 23-05-2012 17-11-2011 20-01-2011
WO 2009126842 A1	15-10-2009	AR 071309 A1 PE 17142009 A1 TW 200948380 A US 2011189169 A1 UY 31756 A1 WO 2009126842 A1	09-06-2010 15-11-2009 01-12-2009 04-08-2011 30-09-2009 15-10-2009
US 2009226443 A1	10-09-2009	AR 070861 A1 AU 2009221808 A1 CA 2716851 A1 CN 102014913 A CR 11717 A EC SP10010527 A EP 2257293 A2 JP 2011513427 A KR 20100135780 A RU 2010140795 A TW 200940064 A US 2009226443 A1 WO 2009111691 A2	12-05-2010 11-09-2009 11-09-2009 13-04-2011 26-11-2010 30-11-2010 08-12-2010 28-04-2011 27-12-2010 20-04-2012 01-10-2009 10-09-2009 11-09-2009
WO 2012003338 A1	05-01-2012	NONE	

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 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 K	39/395 N
A 6 1 K	31/704	(2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 K	33/24	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 1
A 6 1 K	31/7068	(2006.01)	A 6 1 K	31/704
C 1 2 Q	1/02	(2006.01)	A 6 1 K	33/24
C 0 7 K	16/22	(2006.01)	A 6 1 K	31/7068
			C 1 2 Q	1/02
			C 0 7 K	16/22

(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, T M), 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, R S, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, 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, H U, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, 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, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(72) 発明者 タン, ルイ

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 2 0、サウザンド・オークス、フォックス・スプリング
ス・サークル・1 7 8 8

(72) 発明者 ロー, エルウィン

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4 0 6 3、レッドウッド・シティ、ベレスフォード・アベニ
ュー・3 4 2

(72) 発明者 ダービー, サリタ

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4 0 7 0、バーリンゲーム、トロウスデール・ドライブ・2
7 2 5

F ターム(参考) 4B063 QA01 QA05 QA18 QA19 QQ08 QQ79 QR48 QS02 QS33 QX01
4C084 AA19 MA16 MA59 MA63 MA65 MA66 NA05 NA06 NA07 ZA661
ZA662 ZB261 ZB262 ZC751
4C085 AA14 EE01 GG02 GG03 GG04
4C086 AA01 AA02 EA10 EA17 HA12 MA01 MA02 MA04 MA05 MA16
MA59 MA63 MA65 MA66 NA05 NA06 NA07 ZA66 ZB26 ZC75
4H045 AA11 AA30 BA10 CA40 DA75 EA20 EA50

专利名称(译)	使用C-MET蛋白预测抗肝细胞生长因子 (“HGF”) 抗体在食管癌和胃癌患者中的疗效		
公开(公告)号	JP2014534410A	公开(公告)日	2014-12-18
申请号	JP2014529921	申请日	2012-09-07
[标]申请(专利权)人(译)	安姆根有限公司		
申请(专利权)人(译)	每次Amujien酒店股份有限公司的Rete		
[标]发明人	アンダーソンアブラハム オリナーケリー タンルイ ローエルウィン ダービーサリタ		
发明人	アンダーソン,アブラハム オリナー,ケリー タン,ルイ ロー,エルウィン ダービー,サリタ		
IPC分类号	G01N33/53 A61K39/395 A61P35/00 A61P35/04 A61K45/00 A61P43/00 A61K31/704 A61K33/24 A61K31/7068 C12Q1/02 C07K16/22		
CPC分类号	C07K16/22 A61K39/3955 G01N33/57446 G01N2333/4753 G01N2800/52		
FI分类号	G01N33/53.Y A61K39/395.ZNA.T A61P35/00 A61P35/04 A61K39/395.E A61K39/395.N A61K45/00 A61P43/00.121 A61K31/704 A61K33/24 A61K31/7068 C12Q1/02 C07K16/22		
F-TERM分类号	4B063/QA01 4B063/QA05 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ08 4B063/QQ79 4B063/QR48 4B063 /QS02 4B063/QS33 4B063/QX01 4C084/AA19 4C084/MA16 4C084/MA59 4C084/MA63 4C084/MA65 4C084/MA66 4C084/NA05 4C084/NA06 4C084/NA07 4C084/ZA661 4C084/ZA662 4C084/ZB261 4C084/ZB262 4C084/ZC751 4C085/AA14 4C085/EE01 4C085/GG02 4C085/GG03 4C085/GG04 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/EA10 4C086/EA17 4C086/HA12 4C086/MA01 4C086/MA02 4C086 /MA04 4C086/MA05 4C086/MA16 4C086/MA59 4C086/MA63 4C086/MA65 4C086/MA66 4C086/NA05 4C086/NA06 4C086/NA07 4C086/ZA66 4C086/ZB26 4C086/ZC75 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045 /BA10 4H045/CA40 4H045/DA75 4H045/EA20 4H045/EA50		
优先权	61/533097 2011-09-09 US 61/533089 2011-09-09 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及人Met受体 (也称为“c-Met”) 用于预测HGF-Met途径抑制剂,特别是抗HGF抗体在治疗食道和胃中的功效的用途。癌症患者。本发明还涉及用于预测抗HGF抗体在治疗食道癌和胃癌中的有用性的方法和试剂盒。

21.		F I		テーマコード (参考)
'N	33/53 (2006.01)	G O I N	33/53 Y	4 B O 6 3
'K	33/395 (2006.01)	A G I K	39/395 Z N A T	4 C O 8 4
'P	35/00 (2006.01)	A G I P	35/00	4 C O 8 5
'P	35/04 (2006.01)	A G I P	35/04	4 C O 8 6
'K	45/00 (2006.01)	A G I K	38/395 E	4 H O 4 5
		審査請求 未請求 予備審査請求 未請求		(全 58 頁) 最終頁

番号	特願2014-529921 (P2014-529921)	(71) 出願人	500049716
出願日	平成24年9月7日 (2012.9.7)		アムジエン・インコーポレーテッド
文提出日	平成26年4月17日 (2014.4.17)		アメリカ合衆国 シーエー 9131
出願番号	PCT/US2012/054312		サウザンド オークス、ワン アムジ
公開番号	W02013/036872		センター ドライブ
公開日	平成25年3月14日 (2013.3.14)	(74) 代理人	110001173
権主張番号	61/533,097		特許業務法人川口風際特許事務所
日	平成23年9月9日 (2011.9.9)	(72) 発明者	アンダーソン、アブラハム
権主張国	米国 (US)		アメリカ合衆国、カリフォルニア・ス
権主張番号	61/533,089		03、シャーマン・オークス、ウッ
日	平成23年9月9日 (2011.9.9)		フ・ロード・3494
権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	オリナー、ケリー
			アメリカ合衆国、カリフォルニア・ス
			20、ニューベリー・パーク、カー
			ル・ブラッド・115

最終頁に8

項の名称] 食道および胃癌患者における抗肝細胞増殖因子 (HGF) 抗体の有効性を予測するた