

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載  
 【部門区分】第3部門第2区分  
 【発行日】令和3年12月16日(2021.12.16)

【公表番号】特表2021-502329(P2021-502329A)  
 【公表日】令和3年1月28日(2021.1.28)  
 【年通号数】公開・登録公報2021-004  
 【出願番号】特願2020-520153(P2020-520153)  
 【国際特許分類】

A 6 1 K 38/16 (2006.01)  
 A 6 1 K 39/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/04 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/12 (2006.01)  
 C 0 7 K 14/47 (2006.01)  
 C 0 7 K 19/00 (2006.01)  
 C 0 7 K 16/00 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/62 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/63 (2006.01)  
 C 1 2 Q 1/02 (2006.01)  
 C 1 2 Q 1/68 (2018.01)

【F I】

A 6 1 K 38/16 Z N A  
 A 6 1 K 39/00 A  
 A 6 1 K 45/00  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 35/04  
 C 1 2 N 15/12  
 C 0 7 K 14/47  
 C 0 7 K 19/00  
 C 0 7 K 16/00  
 C 1 2 N 15/62 Z  
 C 1 2 N 15/63 Z  
 C 1 2 Q 1/02  
 C 1 2 Q 1/68

【手続補正書】

【提出日】令和3年11月4日(2021.11.4)

【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】

明細書に記載の発明。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 2 3 3

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 2 3 3 】

均等物

当業者は、本明細書に記載される本発明の特定の実施形態に対する多くの均等物を認識し、または日常的な実験のみを使用して確認することができるであろう。そのような均等物は、添付の特許請求の範囲に含まれることが意図される。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

減少した CDH 1 レベルを有する癌に罹患した対象を治療する方法であって、1) RHOA ドミナントネガティブポリペプチドまたはその生物学的に活性な断片をコードする核酸、および 2) RHOA ドミナントネガティブポリペプチドまたはその生物学的に活性な断片、からなる群から選択される少なくとも 1 つの薬剤の治療的有効量を前記対象に投与することを含む、方法。

(項目 2)

前記癌が CDH 1 発現を喪失している、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

前記癌が上皮間葉転換 (EMT) を起こしつつあるか、または既に起こしている、項目 1 または 2 に記載の方法。

(項目 4)

前記癌が、びまん性胃癌 (DGC)、乳小葉癌、転移性乳癌、転移性肺癌、転移性非小細胞肺癌、結腸癌、膵臓癌、前立腺癌、脳腫瘍および黒色腫からなる群から選択される、項目 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5)

前記薬剤が、(i) 配列番号 1、2、および 3 からなる群から選択されるポリペプチドとその全長にわたって少なくとも 80% 同一である RHOA ドミナントネガティブポリペプチド、またはその生物学的に活性な断片ならびに (ii) (i) の RHOA ドミナントネガティブポリペプチドまたはその生物学的に活性な断片をコードする核酸配列、からなる群から選択され、前記核酸配列は、配列番号 4、5、6、7、8、9、10、および 11 からなる群から選択される核酸配列、または前記生物学的に活性な断片をコードするその一部と、その全長にわたって少なくとも 80% 同一である、項目 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6)

前記薬剤が、配列番号 1、2、または 3 の RHOA ドミナントネガティブポリペプチド配列を含む、項目 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7)

前記薬剤が、RHOA ドミナントネガティブポリペプチド、またはその生物学的に活性な断片であり、かつそれに融合した異種ポリペプチドをさらに含む、項目 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8)

前記融合ポリペプチドが、対応する非融合 RHOA ドミナントネガティブポリペプチド、またはその生物学的に活性な断片よりも長い半減期および / または細胞透過性を有する、項目 7 に記載の方法。

(項目 9)

前記異種ポリペプチドが、Fc ドメインおよび / または細胞透過性ペプチドである、項目 7 に記載の方法。

(項目 10)

前記薬剤が、発現ベクターまたは細胞内に含まれる核酸である、項目 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目11)

前記対象に免疫療法および/または癌療法を施すことをさらに含み、任意で、前記免疫療法および/または癌療法が前記薬剤の前、後、または同時に施される、項目1~10のいずれか一項に記載の方法。

(項目12)

前記免疫療法が、細胞ベースである、項目11に記載の方法。

(項目13)

前記免疫療法が、癌ワクチンおよび/またはウイルスを含む、項目11に記載の方法。

(項目14)

前記免疫療法が、免疫チェックポイントを阻害する、項目11に記載の方法。

(項目15)

前記免疫チェックポイントが、CTLA-4、PD-1、VISTA、B7-H2、B7-H3、PD-L1、B7-H4、B7-H6、ICOS、HVEM、PD-L2、CD160、gp49B、PIR-B、KIRファミリー受容体、TIM-1、TIM-3、TIM-4、LAG-3、GITR、4-1BB、OX-40、BTLA、SIRPアルファ(CD47)、CD48、2B4(CD244)、B7.1、B7.2、ILT-2、ILT-4、TIGIT、HHLA2、プチロフィリン、およびA2aRからなる群から選択される、項目14に記載の方法。

(項目16)

前記癌療法が、放射線、放射線増感剤、および化学療法からなる群から選択される、項目11に記載の方法。

(項目17)

前記薬剤が、前記癌中の生存細胞または増殖細胞の数を減少させ、かつ/または前記癌細胞を含む腫瘍の体積またはサイズを減少させる、項目1~16のいずれか一項に記載の方法。

(項目18)

前記癌を治療するための少なくとも1つの追加の治療薬またはレジメンを前記対象に投与することをさらに含む、項目1~17のいずれか一項に記載の方法。

(項目19)

減少したCDH1レベルを有する癌細胞の生存率または増殖を減少させる方法であって、前記癌細胞を1)RHOAドミナントネガティブポリペプチドまたはその生物学的に活性な断片をコードする核酸、および2)RHOAドミナントネガティブポリペプチドまたはその生物学的に活性な断片、からなる群から選択される少なくとも1つの薬剤と接触させることを含む、方法。

(項目20)

前記癌細胞がCDH1発現を喪失している、項目19に記載の方法。

(項目21)

前記癌細胞が、上皮間葉転換(EMT)を起こしつつあるか、または既に起こしている、項目19または20に記載の方法。

(項目22)

前記癌細胞が、びまん性胃癌(DGC)、乳小葉癌、転移性乳癌、転移性肺癌、転移性非小細胞肺癌、結腸癌、膵臓癌、前立腺癌、脳腫瘍、黒色腫からなる群から選択される癌を有する対象から得られる、項目19~21のいずれか一項に記載の方法。

(項目23)

前記薬剤が、(i)配列番号1、2、および3からなる群から選択されるポリペプチドとその全長にわたって少なくとも80%同一であるRHOAドミナントネガティブポリペプチド、またはその生物学的に活性な断片、ならびに(ii)(i)のRHOAドミナントネガティブポリペプチドまたはその生物学的に活性な断片をコードする核酸配列、からなる群から選択され、前記核酸配列は、配列番号4、5、6、7、8、9、10、および11からなる群から選択される核酸配列、または前記生物学的に活性な断片をコードする

その一部と、その全長にわたって少なくとも80%同一である、項目19~22のいずれか一項に記載の方法。

(項目24)

前記薬剤が、配列番号1、2、または3のRHOAドミナントネガティブポリペプチド配列を含む、項目19~23のいずれか一項に記載の方法。

(項目25)

前記薬剤が、RHOAドミナントネガティブポリペプチド、またはその生物学的に活性な断片であり、かつそれに融合した異種ポリペプチドをさらに含む、項目19~24のいずれか一項に記載の方法。

(項目26)

前記融合ポリペプチドが、対応する非融合RHOAドミナントネガティブポリペプチド、またはその生物学的に活性な断片よりも長い半減期および/または細胞透過性を有する、項目25に記載の方法。

(項目27)

前記異種ポリペプチドが、Fcドメインおよび/または細胞透過性ペプチドである、項目26に記載の方法。

(項目28)

前記薬剤が、発現ベクターまたは細胞内に含まれる核酸である、項目19~23のいずれか一項に記載の方法。

(項目29)

前記癌細胞を免疫療法および/または癌療法と接触させることをさらに含み、任意で、前記免疫療法および/または癌療法が前記薬剤の前、後、または同時に施される、項目19~28のいずれか一項に記載の方法。

(項目30)

前記免疫療法が細胞ベースである、項目29に記載の方法。

(項目31)

前記免疫療法が癌ワクチンおよび/またはウイルスを含む、項目29に記載の方法。

(項目32)

前記免疫療法が免疫チェックポイントを阻害する、項目29に記載の方法。

(項目33)

前記免疫チェックポイントが、CTLA-4、PD-1、VISTA、B7-H2、B7-H3、PD-L1、B7-H4、B7-H6、ICOS、HVEM、PD-L2、CD160、gp49B、PIR-B、KIRファミリー受容体、TIM-1、TIM-3、TIM-4、LAG-3、GITR、4-1BB、OX-40、BTLA、SIRPアルファ(CD47)、CD48、2B4(CD244)、B7.1、B7.2、ILT-2、ILT-4、TIGIT、HHLA2、ブチロフィリン、およびA2aRからなる群から選択される、項目29に記載の方法。

(項目34)

前記癌療法が、放射線、放射線増感剤、および化学療法からなる群から選択される、項目29に記載の方法。

(項目35)

対象において減少したCDH1レベルを有する癌を治療するための項目1に記載の薬剤の有効性を評価する方法であって、

a)最初の時点で、対象の試料における生存および/または増殖癌細胞の数を検出することと、

b)前記薬剤の投与後の少なくとも1つの後続時点の間、工程a)を繰り返すことと、

c)工程a)およびb)で検出された生存および/または増殖癌細胞の数を比較することと、を含み、前記最初の時点での前記試料中の量と比較した、後続試料中の生存および/または増殖癌細胞の不在、またはその数の顕著な減少は、前記薬剤が前記対象の癌を治療することを示す、方法。

(項目36)

前記最初の時点と前記後続時点との間で、前記対象が前記癌の治療を受けたか、治療を完了したか、かつ/または寛解にある、項目35に記載の方法。

(項目37)

前記最初および/または少なくとも1つの後続試料が、エキスビボおよびインビボ試料からなる群から選択される、項目35または36に記載の方法。

(項目38)

前記最初および/または少なくとも1つの後続試料が、前記癌の動物モデルから得られる、項目35～37のいずれか一項に記載の方法。

(項目39)

前記最初および/または少なくとも1つの後続試料が、前記対象から得られた単一試料またはプールされた試料の一部である、項目35～38のいずれか一項に記載の方法。

(項目40)

前記試料が、前記対象から得られた細胞、血清、腫瘍周囲組織、および/または腫瘍内組織を含む、項目35～39のいずれか一項に記載の方法。

(項目41)

臨床的有益率、死亡までの生存時間、病理学的完全奏効、病理学的奏効の半定量的測定、臨床的完全寛解、臨床的部分寛解、臨床的安定疾患、無再発生存期間、無転移生存期間、無病生存期間、循環腫瘍細胞減少、循環マーカー反応、およびRECIST基準からなる群から選択される少なくとも1つの基準を測定することにより、前記薬剤に対する奏効性を決定することをさらに含む、項目35～40のいずれか一項に記載の方法。

(項目42)

前記薬剤が薬学的に許容される製剤で投与される、項目1～41のいずれか一項に記載の方法。

(項目43)

前記投与または接触の工程が、インビボ、エキスビボ、またはインビトロで生じる、項目1～42のいずれか一項に記載の方法。

(項目44)

前記対象が前記癌の動物モデルであり、任意に、前記動物モデルがマウスモデルである、項目1～43のいずれか一項に記載の方法。

(項目45)

前記対象が哺乳動物である、項目1～44のいずれか一項に記載の方法。

(項目46)

前記哺乳動物がマウスまたはヒトである、項目45に記載の方法。

(項目47)

前記哺乳動物がヒトである、項目46に記載の方法。

(項目48)

減少したCDH1レベルを有する癌細胞の生存率または増殖を減少させる薬剤をスクリーニングするための細胞ベースのアッセイであって、

a) 前記癌細胞を、1) RHOA変異体、またはその生物学的に活性な断片をコードする核酸、および2) RHOA変異体ポリペプチド、またはその生物学的に活性な断片、からなる群から選択される試験薬剤と接触させることと、

b) 対照と比較して癌細胞の減少した生存率または増殖を決定し、それにより癌細胞の生存率または増殖を減少させる前記試験薬剤を特定することと、を含む細胞ベースのアッセイ。

(項目49)

前記対照が前記試験薬剤と接触していない癌細胞である、項目48に記載の細胞ベースのアッセイ。

(項目50)

前記対照が抗癌剤と接触した癌細胞である、項目48に記載の細胞ベースのアッセイ。

( 項目 5 1 )

前記癌細胞が、癌の動物モデル、または癌に罹患したヒト患者から単離される、項目 4 8 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の細胞ベースのアッセイ。

( 項目 5 2 )

前記接触させる工程がインピボ、エキスピボ、またはインピトロで生じる、項目 4 8 ~ 5 1 のいずれか一項に記載の細胞ベースのアッセイ。