

【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】平成30年8月2日(2018.8.2)

【公表番号】特表2017-527533(P2017-527533A)

【公表日】平成29年9月21日(2017.9.21)

【年通号数】公開・登録公報2017-036

【出願番号】特願2016-575798(P2016-575798)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/04	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/713	(2006.01)
A 6 1 K	31/7105	(2006.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
C 1 2 N	5/0783	(2010.01)
C 1 2 N	15/113	(2010.01)
C 1 2 N	15/115	(2010.01)
C 0 7 K	16/18	(2006.01)
C 1 2 Q	1/68	(2018.01)
G 0 1 N	33/50	(2006.01)
G 0 1 N	33/68	(2006.01)
G 0 1 N	33/574	(2006.01)
C 1 2 N	5/09	(2010.01)

【F I】

A 6 1 K	45/00	Z N A
A 6 1 K	39/395	A
A 6 1 K	39/395	H
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	E
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 K	31/713	
A 6 1 K	31/7105	
A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 K	48/00	

C 1 2 N	5/0783	
C 1 2 N	15/00	G
C 1 2 N	15/00	H
C 0 7 K	16/18	
C 1 2 Q	1/68	A
G 0 1 N	33/50	P
G 0 1 N	33/68	
G 0 1 N	33/574	A
C 1 2 N	5/09	

## 【手続補正書】

【提出日】平成30年6月25日(2018.6.25)

## 【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】

ディコップ2(Dickkopf2)(DKK2)遺伝子枯渇物質(depleting agent)および薬学的に許容される担体を含む、癌を処置するための医薬。

## 【請求項2】

ディコップ2(DKK2)遺伝子枯渇物質および薬学的に許容される担体を含む、血管新生を処置するかまたは減少させるための医薬。

## 【請求項3】

前記血管新生が、癌に関連した腫瘍血管新生である、請求項2に記載の医薬。

## 【請求項4】

前記血管新生が、虚血性疾患および炎症性疾患に関連した病理学的血管新生である、請求項2に記載の医薬。

## 【請求項5】

前記血管新生が心血管疾患に関連する、請求項2に記載の医薬。

## 【請求項6】

前記癌が、腺腫様大腸ポリポーシス(adenomatosis polyposis coli)(APC)変異を発現する細胞を含む腫瘍を含む、請求項1または3に記載の医薬。

## 【請求項7】

前記癌が、結腸直腸癌、膵臓癌、胃癌、腸癌、膵臓癌、およ

## 【請求項8】

前記癌が転移性である、請求項1、3、6、または7に記載の医薬。

## 【請求項9】

前記DKK2枯渇物質が、DKK2抗体、siRNA、リボザイム、アンチセンス分子、アプタマー、ペプチドミメティック(peptidomimetic)、低分子、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項1~8のいずれか一項に記載の医薬。

## 【請求項10】

前記DKK2枯渇物質が中和活性を有する、請求項1~9のいずれか一項に記載の医薬。

## 【請求項11】

前記DKK2抗体が、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、ヒト化抗体、合成抗体、重鎖抗体、ヒト抗体、抗体の生物学的に活性な断片、抗体模倣物、およびそれらの任意の組み合わせを含む群より選択される抗体を含む、請求項9に記載の医薬。

## 【請求項12】

前記DKK2抗体が、SEQ ID NO:1、5、および7からなる群より選択されるアミノ酸配列の

少なくとも1つを含むDDK2中和エピトープを標的とする、請求項9または11に記載の医薬。

【請求項13】

前記DKK2抗体が、YAL008-1-5F8(SEQ ID NO:10および11)、YAL008-5-1A10(SEQ ID NO:8および9)、ならびにYAL008-7-1A10(SEQ ID NO:12および13)からなる群より選択されるアミノ酸配列の少なくとも1つを含む合成抗体である、請求項9に記載の医薬。

【請求項14】

化学療法剤、抗細胞増殖物質、免疫療法剤、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択されるさらなる作用物質を含む、請求項1～13のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項15】

前記さらなる作用物質がプログラム細胞死1(programmed cell death 1)(PD-1)抗体である、請求項14に記載の医薬。

【請求項16】

前記DKK2枯渇物質および前記さらなる作用物質を同時投与するために用いられる、請求項14または15に記載の医薬。

【請求項17】

前記DKK2枯渇物質および前記さらなる作用物質が同時投与用に一緒に製剤化される、請求項14または15に記載の医薬。

【請求項18】

吸入、経口、直腸、腔、非経口、局部的、経皮、肺、鼻腔内、頬側、眼、くも膜下腔内、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される経路を介した投与用の、請求項1～17のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項19】

ディコップ2(DKK2)抗体またはその断片および薬学的に許容される担体を含む、対象において細胞集団または組織に対するT細胞媒介性免疫応答を刺激するための医薬。

【請求項20】

前記DKK2抗体が、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、ヒト化抗体、合成抗体、重鎖抗体、ヒト抗体、抗体の生物学的に活性な断片、抗体模倣物、およびそれらの任意の組み合わせを含む群より選択される抗体を含む、請求項19に記載の医薬。

【請求項21】

前記DKK2抗体が、SEQ ID NO:1、5、および7からなる群より選択されるアミノ酸配列の少なくとも1つを含むDDK2中和エピトープを標的とする、請求項19または20に記載の医薬。

【請求項22】

前記DKK2抗体が、5F8のアミノ酸配列(SEQ ID NO:10および11)ならびに1A10のアミノ酸配列(SEQ ID NO:8、9、12、および13)の少なくとも1つを含む合成抗体である、請求項19または20に記載の医薬。

【請求項23】

前記T細胞媒介性免疫応答がCD8<sup>+</sup>細胞傷害性Tリンパ球(CTL)応答である、請求項19～22のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項24】

対象において癌または癌を発症する素因を検出する方法であって、該対象に由来する生物学的試料におけるDKK2遺伝子の発現レベルを測定する工程を含み、癌を有していない対象に由来する対照生物学的試料におけるDKK2発現のレベルと比較した場合の、該対象に由来する生物学的試料におけるDKK2の発現レベルの増大が、癌または癌を発症する素因を対象が有しているという指標である、方法。

【請求項25】

以下の工程を含む、それを必要とする対象において癌のための処置の有効性を判定するための方法：該対象に由来する生物学的試料におけるディコップ2(DKK2)遺伝子の発現レベルを測定する工程であって、癌を有していない対象に由来する対照生物学的試料におけるDKK2発現のレベルと比較した場合の、該対象に由来する生物学的試料におけるDKK2の発

現レベルの増大が、該処置が有効であるという指標である、工程。

【請求項 26】

前記処置が、化学療法、放射線療法、免疫療法、および癌ワクチン療法からなる群より選択される少なくとも1つを含む、請求項25に記載の方法。

【請求項 27】

前記処置が少なくともDKK2枯渇物質を含む、請求項25または26に記載の方法。

【請求項 28】

前記癌が、結腸直腸癌、肺臓癌、胃癌、腸癌、肺臓癌、および食道癌からなる群より選択される、請求項24～27のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

前記対象に由来する生物学的試料におけるDKK2の発現レベルが、正常対照レベルより少なくとも10%高い、請求項24～28のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 30】

前記対象に由来する生物学的試料または正常対照に由来する生物学的試料におけるDKK2の発現レベルが、前記遺伝子のmRNAの検出、該遺伝子によってコードされるタンパク質の検出、および該遺伝子によってコードされるタンパク質の生物学的活性の検出からなる群より選択される方法を用いて測定される、請求項24～29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 31】

前記対象が哺乳動物である、請求項24～30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 32】

前記哺乳動物がヒトである、請求項31に記載の方法。

【請求項 33】

SEQ ID NO:1、5、および7からなる群より選択されるアミノ酸配列の少なくとも1つを含むDKK2エピトープを標的とする中和ディコップ2(DKK2)抗体を含む、組成物。

【請求項 34】

対象において癌または癌もしくは転移を発症する素因を診断するためのキットであって、ディコップ2(DKK2)遺伝子のmRNAを検出するための試薬、DKK2タンパク質を検出するための試薬、およびDKK2タンパク質の生物学的活性を検出するための試薬からなる群より選択される試薬を含む、キット。

【請求項 35】

前記試薬が、SEQ ID NO:1、5および7からなる群より選択されるアミノ酸配列の少なくとも1つを含むDKK2エピトープを標的とする中和DKK2抗体を含む、請求項34に記載のキット。

【請求項 36】

前記癌が、結腸直腸癌、肺臓癌、胃癌、腸癌、肺臓癌、および食道癌からなる群より選択される、請求項34または35に記載のキット。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 5】

さらなる態様において、本発明のキットの試薬は、SEQ ID NO:1、5、および7からなる群より選択されるアミノ酸配列の少なくとも1つを含むDKK2エピトープを標的とする中和DKK2抗体を含む。

[本発明1001]

それを必要とする対象において癌を処置する方法であって、薬学的に許容される担体中の有効量のディコップ2(Dickkopf2)(DKK2)遺伝子枯渇物質(depleting agent)を該対象に投与する工程を含む、方法。

[本発明1002]

前記癌が、腺腫様大腸ポリポーシス(adenomatosis polyposis coli)(APC)変異を発現する細胞を含む腫瘍を含む、本発明1001の方法。

[本発明1003]

前記DKK2枯渇物質が、DKK2抗体、siRNA、リボザイム、アンチセンス分子、アプタマー、ペプチドミメティック(peptidomimetic)、低分子、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、本発明1001の方法。

[本発明1004]

前記DKK2枯渇物質が中和活性を有する、本発明1001の方法。

[本発明1005]

前記DKK2抗体が、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、ヒト化抗体、合成抗体、重鎖抗体、ヒト抗体、抗体の生物学的に活性な断片、抗体模倣物、およびそれらの任意の組み合わせを含む群より選択される抗体を含む、本発明1003の方法。

[本発明1006]

前記DKK2抗体が、SEQ ID NO:1、5、および7からなる群より選択されるアミノ酸配列の少なくとも1つを含むDDK2中和エピトープを標的とする、本発明1003の方法。

[本発明1007]

前記DKK2抗体が、YAL008-5-1A10(SEQ ID NO:8および9)、YAL008-7-1A10(SEQ ID NO:12および13)、ならびにYAL008-1-5F8(SEQ ID NO:10および11)からなる群より選択されるアミノ酸配列の少なくとも1つを含む合成抗体である、本発明1003の方法。

[本発明1008]

前記癌が、結腸直腸癌、膵臓癌、胃癌、腸癌、膵臓癌、および食道癌からなる群より選択される、本発明1001の方法。

[本発明1009]

前記癌が転移性である、本発明1001の方法。

[本発明1010]

化学療法剤、抗細胞増殖物質、免疫療法剤、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択されるさらなる作用物質を前記対象に投与する工程をさらに含む、本発明1001の方法。

[本発明1011]

前記さらなる作用物質がプログラム細胞死1(programmed cell death 1)(PD-1)抗体である、本発明1010の方法。

[本発明1012]

前記DKK2枯渇物質および前記さらなる作用物質が前記対象に同時投与される、本発明1010の方法。

[本発明1013]

前記DKK2枯渇物質および前記さらなる作用物質が前記対象に同時処方および同時投与される、本発明1010の方法。

[本発明1014]

投与経路が、吸入、経口、直腸、腔、非経口、局部的、経皮、肺、鼻腔内、頬側、眼、くも膜下腔内、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、本発明1001の方法。

[本発明1015]

それを必要とする対象において血管新生を処置するかまたは減少させる方法であって、薬学的に許容される担体中の有効量のディコップ2(DKK2)遺伝子枯渇物質を該対象に投与する工程を含む、方法。

[本発明1016]

前記血管新生が、癌に関連した腫瘍血管新生である、本発明1015の方法。

[本発明1017]

前記血管新生が、虚血性疾患および炎症性疾患に関連した病理学的血管新生である、本発明1015の方法。

[本発明1018]

前記血管新生が心血管疾患に関連する、本発明1015の方法。

[本発明1019]

前記癌が、腺腫様大腸ポリポーラス(APC)変異を発現する細胞を含む腫瘍を含む、本発明1016の方法。

[本発明1020]

前記DKK2枯渇物質が、DKK2抗体、siRNA、リボザイム、アンチセンス分子、アプタマー、ペプチドミメティック、低分子、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、本発明1015の方法。

[本発明1021]

前記DKK2枯渇物質が中和活性を有する、本発明1015の方法。

[本発明1022]

前記DKK2抗体が、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、ヒト化抗体、合成抗体、重鎖抗体、ヒト抗体、抗体の生物学的に活性な断片、抗体模倣物、およびそれらの任意の組み合わせを含む群より選択される抗体を含む、本発明1020の方法。

[本発明1023]

前記DKK2抗体が、SEQ ID NO:1、5、および7からなる群より選択されるアミノ酸配列の少なくとも1つを含むDKK2中和エピトープを標的とする、本発明1022の方法。

[本発明1024]

前記DKK2抗体が、YAL008-5-1A10(SEQ ID NO:8および9)、YAL008-1-5F8(SEQ ID NO:10および11)、ならびにYAL008-7-1A10(SEQ ID NO:12および13)からなる群より選択されるアミノ酸配列の少なくとも1つを含む合成抗体である、本発明1022の方法。

[本発明1025]

前記癌が、結腸直腸癌、肺臓癌、胃癌、腸癌、肺臓癌、および食道癌からなる群より選択される、本発明1016の方法。

[本発明1026]

前記癌が転移性である、本発明1016の方法。

[本発明1027]

化学療法剤、抗細胞増殖物質、免疫療法剤、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択されるさらなる作用物質を前記対象に投与する工程をさらに含む、本発明1015の方法。

[本発明1028]

前記さらなる作用物質がプログラム細胞死1(PD-1)抗体である、本発明1027の方法。

[本発明1029]

前記DKK2枯渇物質および前記さらなる作用物質が前記対象に同時投与される、本発明1027の方法。

[本発明1030]

DKK2枯渇物質および薬学的に許容される担体を含む、対象において癌を処置するための薬学的組成物。

[本発明1031]

前記癌が、腺腫様大腸ポリポーラス(APC)変異を発現する細胞を含む腫瘍を含む、本発明1030の薬学的組成物。

[本発明1032]

前記DKK2枯渇物質が中和活性を有する、本発明1030の薬学的組成物。

[本発明1033]

前記DKK2枯渇物質が、DKK2抗体、siRNA、リボザイム、アンチセンス分子、アプタマー、ペプチドミメティック、低分子、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、本発明1030の薬学的組成物。

[本発明1034]

前記DKK2抗体が、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、ヒト化抗体、合成抗体、

重鎖抗体、ヒト抗体、抗体の生物学的に活性な断片、抗体模倣物、およびそれらの任意の組み合わせを含む群より選択される抗体を含む、本発明1030の薬学的組成物。

[本発明1035]

前記DKK2抗体が、SEQ ID NO:1、5、および7からなる群より選択されるアミノ酸配列の少なくとも1つを含むDKK2中和エピトープを標的とする、本発明1034の薬学的組成物。

[本発明1036]

前記DKK2抗体が、YAL008-5-1A10(SEQ ID NO:8および9)、YAL008-1-5F8(SEQ ID NO:10および11)、ならびにYAL008-7-1A10(SEQ ID NO:12および13)からなる群より選択されるアミノ酸配列の少なくとも1つを含む合成抗体である、本発明1034の薬学的組成物。

[本発明1037]

化学療法剤、抗細胞増殖物質、免疫療法剤、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択されるさらなる作用物質を含む、本発明1030の薬学的組成物。

[本発明1038]

前記さらなる作用物質がプログラム細胞死1(PD-1)抗体である、本発明1030の薬学的組成物。

[本発明1039]

前記癌が、結腸直腸癌、膵臓癌、胃癌、腸癌、膵臓癌、および食道癌からなる群より選択される、本発明1030の薬学的組成物。

[本発明1040]

前記癌が転移性である、本発明1030の薬学的組成物。

[本発明1041]

対象において抗腫瘍免疫を提供するための方法であって、有効量のDKK2抗体またはその断片を薬学的に許容される担体と共に該対象に投与する工程を含む、方法。

[本発明1042]

前記DKK2抗体が、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、ヒト化抗体、合成抗体、重鎖抗体、ヒト抗体、抗体の生物学的に活性な断片、抗体模倣物、およびそれらの任意の組み合わせを含む群より選択される抗体を含む、本発明1041の方法。

[本発明1043]

化学療法剤、抗細胞増殖物質、免疫療法剤、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択されるさらなる作用物質を前記対象に投与する工程をさらに含む、本発明1041の方法。

[本発明1044]

前記さらなる作用物質がプログラム細胞死1(PD-1)抗体である、本発明1043の方法。

[本発明1045]

前記DKK2抗体および前記さらなる作用物質が前記対象に同時投与される、本発明1043の方法。

[本発明1046]

対象において細胞集団または組織に対するT細胞媒介性免疫応答を刺激するための方法であって、有効量のディコップ2(DKK2)抗体またはその断片を薬学的に許容される担体と共に該対象に投与する工程を含む、方法。

[本発明1047]

前記DKK2抗体が、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、ヒト化抗体、合成抗体、重鎖抗体、ヒト抗体、抗体の生物学的に活性な断片、抗体模倣物、およびそれらの任意の組み合わせを含む群より選択される抗体を含む、本発明1046の方法。

[本発明1048]

前記DKK2抗体が、SEQ ID NO:1、5、および7からなる群より選択されるアミノ酸配列の少なくとも1つを含むDKK2中和エピトープを標的とする、本発明1046の方法。

[本発明1049]

前記DKK2抗体が、1A10のアミノ酸配列(SEQ ID NO:9および11)ならびに5F8のアミノ酸配列(SEQ ID NO:13および15)の少なくとも1つを含む合成抗体である、本発明1046の方法。

**[本発明1050]**

前記T細胞媒介性免疫応答がCD8<sup>+</sup>細胞傷害性Tリンパ球(CTL)応答である、本発明1046の方法。

**[本発明1051]**

対象において癌または癌を発症する素因を診断する方法であって、該対象に由来する生物学的試料におけるDKK2遺伝子の発現レベルを判定する工程を含み、癌を有していない対象に由来する対照生物学的試料におけるDKK2発現のレベルと比較した場合の、該対象に由来する生物学的試料におけるDKK2の発現レベルの増大が、癌または癌を発症する素因を対象が有しているという指標であり、かつ、癌または癌を発症する素因が対象において検出された場合にこの対象に対して処置が推奨される、方法。

**[本発明1052]**

前記癌が、結腸直腸癌、肺臓癌、胃癌、腸癌、肺臓癌、および食道癌からなる群より選択される、本発明1051の方法。

**[本発明1053]**

前記対象に由来する生物学的試料におけるDKK2の発現レベルが、正常対照レベルより少なくとも10%高い、本発明1051の方法。

**[本発明1054]**

前記対象に由来する生物学的試料または正常対照に由来する生物学的試料におけるDKK2の発現レベルが、前記遺伝子のmRNAの検出、該遺伝子によってコードされるタンパク質の検出、および該遺伝子によってコードされるタンパク質の生物学的活性の検出からなる群より選択される方法を用いて判定される、本発明1051の方法。

**[本発明1055]**

以下の段階を含む、それを必要とする対象において癌のための処置の有効性を判定するための方法：該対象に由来する生物学的試料におけるディコップ2(DKK2)遺伝子の発現レベルを判定する工程であって、癌を有していない対象に由来する対照生物学的試料におけるDKK2発現のレベルと比較した場合の、該対象に由来する生物学的試料におけるDKK2の発現レベルの増大が、該処置が有効であるという指標である、工程、および、該処置が有効であると判定された場合に該対象に対してさらなる処置を推奨する工程。

**[本発明1056]**

前記処置が、化学療法、放射線療法、免疫療法、および癌ワクチン療法からなる群より選択される少なくとも1つを含む、本発明1055の方法。

**[本発明1057]**

前記対象に由来する生物学的試料におけるDKK2の発現レベルが、正常対照レベルより少なくとも10%高い、本発明1055の方法。

**[本発明1058]**

前記発現レベルが、前記遺伝子のmRNAの検出、該遺伝子によってコードされるタンパク質の検出、および該遺伝子によってコードされるタンパク質の生物学的活性の検出からなる群より選択される方法によって判定される、本発明1055の方法。

**[本発明1059]**

前記処置が少なくともDKK2枯渇物質を含む、本発明1055の方法。

**[本発明1060]**

前記癌が、結腸直腸癌、肺臓癌、胃癌、腸癌、肺臓癌、および食道癌からなる群より選択される、本発明1055の方法。

**[本発明1061]**

前記対象が哺乳動物である、本発明1001、1015、1041、1047、1051、および1055のいずれかの方法。

**[本発明1062]**

前記哺乳動物がヒトである、本発明1061の方法。

**[本発明1063]**

SEQ ID NO:1、5、および7からなる群より選択されるアミノ酸配列の少なくとも1つを含

むDKK2エピトープを標的とする中和ディコップ2(DKK2)抗体を含む、組成物。

[本発明1064]

対象において癌または癌もしくは転移を発症する素因を診断するためのキットであって、ディコップ2(DKK2)遺伝子のmRNAを検出するための試薬、DKK2タンパク質を検出するための試薬、およびDKK2タンパク質の生物学的活性を検出するための試薬からなる群より選択される試薬を含む、キット。

[本発明1065]

前記試薬が、SEQ ID NO:1、5および7からなる群より選択されるアミノ酸配列の少なくとも1つを含むDKK2エピトープを標的とする中和DKK2抗体を含む、本発明1064のキット。

[本発明1066]

前記癌が、結腸直腸癌、肺臓癌、胃癌、腸癌、肺臓癌、および食道癌からなる群より選択される、本発明1064のキット。