

【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28年5月12日(2016.5.12)

【公表番号】特表2015-514062(P2015-514062A)

【公表日】平成27年5月18日(2015.5.18)

【年通号数】公開・登録公報2015-033

【出願番号】特願2015-500673(P2015-500673)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

G 0 1 N 33/68 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/06

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/04

G 0 1 N 33/68

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 0 7 K 16/18

【手続補正書】

【提出日】平成28年3月15日(2016.3.15)

【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】

第1作用物質及び第2作用物質を含む医薬組成物であって、

(a) 第1作用物質は、E-カドヘリンエクトドメイン又はその可溶性E-カドヘリン(sEcad)断片の第2、第3、第4、又は第5サブドメイン(それぞれEC2、EC3、EC4及びEC5)の1個以上を特異的に標的化するが、E-カドヘリンエクトドメイン又はsEcadの第1サブドメイン(EC1)は標的化せず、且つ、第2作用物質は、セツキシマブ及びパニツムマブが除かれるという条件でHER1を阻害し；トラスツズマブが除かれるという条件でHER2を阻害し；HER3を阻害し；HER4を阻害し；又は以下の受容体ファミリー：VEGFRファミリー、PDGFRファミリー、FGFファミリー、HGFファミリー、Trk受容体ファミリー、Eph受容体ファミリー、AXL受容体ファミリー、TIE受容体ファミリー、RET受容体ファミリー、MuSK受容体ファミリー、若しくはIGFR受容体ファミリーの1個において受容体を阻害するか；又は、

(b) 第1作用物質は、E-カドヘリンエクトドメイン又はその可溶性E-カドヘリン(sEcad)断片の第2、第3、第4、又は第5サブドメイン(それぞれEC2、EC3、EC4及びEC5)の1個以上を特異的に標的化するが、E-カドヘリンエクトドメイン又はsEcadの第1サブドメイン(EC1)は標的化せず、且つ、第2作用物質は、ジブ-アフリベルセプト(ziv-aflibercept)、バンデタニブ、AG1024、又はNVP-ADW742であるか；又は、

(c) 第1作用物質は、E-カドヘリンエクトドメイン又はその可溶性E-カドヘリン(sEcad)断片の第2、第3、第4、又は第5サブドメイン(それぞれEC2、EC3、EC4及びEC5)の1個以上を特異的に標的化するが、sEcadの第1サブドメイン(EC1)は標的化せず、且つ、第2作用物質は、MAPK(即ちRas、Raf、MEK、ERKなど)細胞内シグナル伝達経路又はPI3K/Akt/mTORシグナル伝達経路においてエフェクターを阻害するか；又は、

(d) 第1作用物質は、EC1サブドメインではなくE-カドヘリンエクトドメイン又はその可溶性E-カドヘリン(sEcad)断片のEC2～EC5サブドメインの1個以上に由来するアミノ酸配列を含む抗原ポリペプチド、その抗原活性断片若しくは他の変異体、或いは該抗原ポリペプチド又はその抗原活性断片若しくは他の変異体をコードする核酸配列を含む発現ベクターであり、且つ、第2作用物質は、MAPK細胞内シグナル伝達経路又はPI3K/Akt/mTORシグナル伝達経路においてエフェクターを阻害するか；又は、

(e) 第1作用物質は、EC1サブドメインではなくE-カドヘリンエクトドメイン又はその可溶性E-カドヘリン(sEcad)断片のEC2～EC5サブドメインの1個以上に由来するアミノ酸配列を含む抗原ポリペプチド、その抗原活性断片若しくは他の変異体、或いは該抗原ポリペプチド又はその抗原活性断片若しくは他の変異体をコードする核酸配列を含む発現ベクターであり、且つ、第2作用物質は、ジブ-アフリベルセプト、バンデタニブ、AG1024、又はNVPADW742であるか；又は、

(f) 第1作用物質は、EC1サブドメインではなくE-カドヘリンエクトドメイン又はその可溶性E-カドヘリン(sEcad)断片のEC2～EC5サブドメインの1個以上に由来するアミノ酸配列を含む抗原ポリペプチド、その抗原活性断片若しくは他の変異体、或いは該抗原ポリペプチド又はその抗原活性断片若しくは他の変異体をコードする核酸配列を含む発現ベクターであり、且つ、第2作用物質は、MAPK細胞内シグナル伝達経路又はPI3K/Akt/mTORシグナル伝達経路においてエフェクターを阻害する、  
前記医薬組成物。

【請求項2】

第1作用物質及び第2作用物質は、単一の剤形として又は2つの別々の剤形として投与される、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】

第1作用物質及び第2作用物質を含む医薬組成物であって、

第1作用物質は、E-カドヘリンエクトドメイン又はその可溶性E-カドヘリン(sEcad)断片の第2、第3、第4、又は第5サブドメイン(それぞれEC2、EC3、EC4及びEC5)の1個以上を特異的に標的化するが、E-カドヘリンエクトドメイン又はsEcadの第1サブドメイン(EC1)は標的化せず、且つ、

第2作用物質は、セツキシマブ及びパニツムマブが除かれるという条件でHER1を阻害し；トラスツズマブが除かれるという条件でHER2を阻害し；HER3を阻害し；HER4を阻害し；又は以下の受容体ファミリー：VEGFRファミリー、PDGFRファミリー、FGFファミリー、HGFファミリー、Trk受容体ファミリー、Eph受容体ファミリー、AXL受容体ファミリー、TIE受容体ファミリー、RET受容体ファミリー、MuSK受容体ファミリー、若しくはIGFR受容体ファミリーの1個において受容体を阻害する、  
前記医薬組成物。

【請求項4】

第1作用物質、第2作用物質又はこれらの双方が足場タンパク質である、請求項3記載の医薬組成物。

【請求項5】

第1作用物質の足場が、sEcadのEC1サブドメインではなく、E-カドヘリンエクトドメイン又はその可溶性E-カドヘリン(sEcad)断片のEC2、EC3、EC4又はEC5サブドメインの1個以上におけるアミノ酸残基を含むエピトープと特異的に結合する抗体又はその生物活性断片であるか、及び/又は、

第2作用物質の足場が、HER1、HER2、HER3、HER4、又はそれらの組合せと特異的に結合し阻害する、

請求項 4 記載の医薬組成物。

【請求項 6】

第1作用物質及び第2作用物質を含む医薬組成物であって、

第1作用物質は、E-カドヘリンエクトドメイン又はその可溶性E-カドヘリン(sEcad)断片の第2、第3、第4、又は第5サブドメイン(それぞれEC2、EC3、EC4及びEC5)の1個以上を特異的に標的化するが、E-カドヘリンエクトドメイン又はsEcadの第1サブドメイン(EC1)は標的化せず、且つ、

第2作用物質は、ジブ-アフリベルセプト、バンデタニブ、AG1024、又はNVP-ADW742である、

前記医薬組成物。

【請求項 7】

第1作用物質及び第2作用物質を含む医薬組成物であって、

第1作用物質は、E-カドヘリンエクトドメイン又はその可溶性E-カドヘリン(sEcad)断片の第2、第3、第4、又は第5サブドメイン(それぞれEC2、EC3、EC4及びEC5)の1個以上を特異的に標的化するが、sEcadの第1サブドメイン(EC1)は標的化せず、且つ、

第2作用物質は、MAPK(即ちRas、Raf、MEK、ERKなど)細胞内シグナル伝達経路又はPI3K/Akt/mTORシグナル伝達経路においてエフェクターを阻害する、

前記医薬組成物。

【請求項 8】

悪性E-カドヘリン発現細胞は殺傷するが非悪性細胞は如何なる測定可能な程度も殺傷しない、請求項 1～7のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 9】

経口投与、静脈内投与、鼻腔若しくは吸入投与、筋肉内投与、腹腔内投与、経粘膜投与、又は経皮投与による送達用に製剤化された、請求項 1～7のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 10】

癌の治療において使用するための、請求項 1～9のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 11】

癌の治療において使用するための、請求項 10 記載の医薬組成物であって、前記癌が上皮組織内に存在するか、又は消化管、中枢神経系、乳房、皮膚、生殖器系、肺、若しくは尿路の癌である、前記医薬組成物。

【請求項 12】

癌の治療において使用するための、請求項 10 記載の医薬組成物であって、患者内の癌細胞の増殖、移動、又は浸潤性を阻害する、前記医薬組成物。

【請求項 13】

第1作用物質及び/又は第2作用物質が抗体である、請求項 1～9のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 14】

第1作用物質及び第2作用物質を含む医薬組成物であって、

第1作用物質は、EC1サブドメインではなくshed sEcad断片中のエクトドメインを含めたE-カドヘリンエクトドメインのEC2～EC5サブドメインの1個以上に由来するアミノ酸配列を含む抗原ポリペプチド、その抗原活性断片若しくは他の変異体、或いは該抗原ポリペプチド又はその抗原活性断片若しくは他の変異体をコードする核酸配列を含む発現ベクターであり、且つ

第2作用物質は、(セツキシマブ及びパニツムマブが除かれるという条件で)HER1を阻害し、(トラスツズマブが除かれるという条件で)HER2を阻害し、HER3を阻害し、HER4を阻害し、血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)を阻害し、インスリン様増殖因子受容体(IGFR)を阻害し、又はPI3K/Akt/mTORシグナル伝達経路を介してシグナル伝達可能又は不能である受容体のチロシンキナーゼファミリーの任意の他の受容体を阻害する、  
前記医薬組成物。

**【請求項 15】**

第1作用物質及び第2作用物質を含む医薬組成物であって、

第1作用物質は、EC1サブドメインではなくE-カドヘリンエクトドメイン又はその可溶性E-カドヘリン(sEcad)断片のEC2～EC5サブドメインの1個以上に由来するアミノ酸配列を含む抗原ポリペプチド、その抗原活性断片若しくは他の変異体、或いは該抗原ポリペプチド又はその抗原活性断片若しくは他の変異体をコードする核酸配列を含む発現ベクターであり、且つ

第2作用物質は、ジブ-アフリベルセプト、バンデタニブ、AG1024、又はNVP-ADW742である、

前記医薬組成物。

**【請求項 16】**

第1作用物質及び第2作用物質を含む医薬組成物であって、

第1作用物質は、EC1サブドメインではなくE-カドヘリンエクトドメイン又はその可溶性E-カドヘリン(sEcad)断片のEC2～EC5サブドメインの1個以上に由来するアミノ酸配列を含む抗原ポリペプチド、その抗原活性断片若しくは他の変異体、或いは該抗原ポリペプチド又はその抗原活性断片若しくは他の変異体をコードする核酸配列を含む発現ベクターであり、且つ

第2作用物質は、MAPK細胞内シグナル伝達経路又はPI3K/Akt/mTORシグナル伝達経路においてエフェクターを阻害する、

前記医薬組成物。

**【請求項 17】**

第2作用物質が、MEK阻害剤GDC-0973；ERK阻害剤；PI3K阻害剤GDC-0941、GSK1059615、BKM120、又はGDC0941；Akt阻害剤ペリフォシン又はMK2206；mTOR阻害剤テムシロリムス、エベロリムス、ラパマイシン、又はAZD8055；p70S6K阻害剤LY2584702；PI3K/mTOR阻害剤NVP-BEZ235又はp70S6K/Akt阻害剤LY2780301から成る群より選択される、請求項3、7、13及び15のいずれか1項記載の医薬組成物。

**【請求項 18】**

第1作用物質及び第2作用物質を含むキットであって、

(a) 第1作用物質は、E-カドヘリンエクトドメイン又はその可溶性E-カドヘリン(sEcad)断片の第2、第3、第4、又は第5サブドメイン(それぞれEC2、EC3、EC4及びEC5)の1個以上を特異的に標的化するが、E-カドヘリンエクトドメイン又はsEcadの第1サブドメイン(EC1)は標的化せず、且つ、第2作用物質は、セツキシマブ及びパニツムマブが除かれるという条件でHER1を阻害し；トラスツズマブが除かれるという条件でHER2を阻害し；HER3を阻害し；HER4を阻害し；又は以下の受容体ファミリー：VEGFRファミリー、PDGFRファミリー、FGFファミリー、HGFファミリー、Trk受容体ファミリー、Eph受容体ファミリー、AXL受容体ファミリー、TIE受容体ファミリー、RET受容体ファミリー、MuSK受容体ファミリー、若しくはIGFR受容体ファミリーの1個において受容体を阻害するか；又は、

(b) 第1作用物質は、E-カドヘリンエクトドメイン又はその可溶性E-カドヘリン(sEcad)断片の第2、第3、第4、又は第5サブドメイン(それぞれEC2、EC3、EC4及びEC5)の1個以上を特異的に標的化するが、E-カドヘリンエクトドメイン又はsEcadの第1サブドメイン(EC1)は標的化せず、且つ、第2作用物質は、ジブ-アフリベルセプト、バンデタニブ、AG1024、又はNVP-ADW742であるか；又は、

(c) 第1作用物質は、E-カドヘリンエクトドメイン又はその可溶性E-カドヘリン(sEcad)断片の第2、第3、第4、又は第5サブドメイン(それぞれEC2、EC3、EC4及びEC5)の1個以上を特異的に標的化するが、sEcadの第1サブドメイン(EC1)は標的化せず、且つ、第2作用物質は、MAPK(即ちRas、Raf、MEK、ERKなど)細胞内シグナル伝達経路又はPI3K/Akt/mTORシグナル伝達経路においてエフェクターを阻害するか；又は、

(d) 第1作用物質は、EC1サブドメインではなくE-カドヘリンエクトドメイン又はその可溶性E-カドヘリン(sEcad)断片のEC2～EC5サブドメインの1個以上に由来するアミノ酸配列を含む抗原ポリペプチド、その抗原活性断片若しくは他の変異体、或いは該抗原ポリペ

チド又はその抗原活性断片若しくは他の変異体をコードする核酸配列を含む発現ベクターであり、且つ、第2作用物質は、MAPK細胞内シグナル伝達経路又はPI3K/Akt/mTORシグナル伝達経路においてエフェクターを阻害するか；又は、

(e) 第1作用物質は、EC1サブドメインではなくE-カドヘリンエクトドメイン又はその可溶性E-カドヘリン(sEcad)断片のEC2～EC5サブドメインの1個以上に由来するアミノ酸配列を含む抗原ポリペプチド、その抗原活性断片若しくは他の変異体、或いは該抗原ポリペプチド又はその抗原活性断片若しくは他の変異体をコードする核酸配列を含む発現ベクターであり、且つ、第2作用物質は、ジブ-アフリベルセプト、パンデタニブ、AG1024、又はNVPADW742であるか；又は、

(f) 第1作用物質は、EC1サブドメインではなくE-カドヘリンエクトドメイン又はその可溶性E-カドヘリン(sEcad)断片のEC2～EC5サブドメインの1個以上に由来するアミノ酸配列を含む抗原ポリペプチド、その抗原活性断片若しくは他の変異体、或いは該抗原ポリペプチド又はその抗原活性断片若しくは他の変異体をコードする核酸配列を含む発現ベクターであり、且つ、第2作用物質は、MAPK細胞内シグナル伝達経路又はPI3K/Akt/mTORシグナル伝達経路においてエフェクターを阻害する、  
前記キット。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0095

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0095】

当技術分野で知られている任意の方法を使用して、個々の応答が誘導されたかどうか決定することができる。個々の疾患状態の程度を評価する臨床法を使用して、応答が誘導されたかどうか決定することができる。応答を評価するために使用する個々の方法は、患者の障害の性質、患者の年齢及び性別、投与する他の薬剤、及び担当医の判断に依存する。

以下、本発明の実施形態を示す。

(1) 第1作用物質及び第2作用物質を含む医薬組成物であって、

第1作用物質はE-カドヘリンエクトドメイン又はその可溶性E-カドヘリン(sEcad)断片の第2、第3、第4、又は第5サブドメイン(それぞれEC2、EC3、EC4及びEC5)の1個以上を特異的に標的化するが、E-カドヘリンエクトドメイン又はsEcadの第1サブドメイン(EC1)は標的化せず、

第2作用物質が、セツキシマブ及びパニツムマブが除かれるという条件でHER1を阻害し；トラスツズマブが除かれるという条件でHER2を阻害し；HER3を阻害し；HER4を阻害し；又は以下の受容体ファミリー：VEGFRファミリー、PDGFRファミリー、FGFファミリー、HGFファミリー、Trk受容体ファミリー、Eph受容体ファミリー、AXL受容体ファミリー、TIE受容体ファミリー、RET受容体ファミリー、MuSK受容体ファミリー、若しくはIGFR受容体ファミリーの1個において受容体を阻害し、且つ

一緒にした第1作用物質及び第2作用物質の量が治療上有効である、  
前記医薬組成物。

(2) 第1作用物質が足場タンパク質である、(1)に記載の医薬組成物。

(3) 足場が、sEcadのEC1サブドメインではなく、E-カドヘリンエクトドメイン又はその可溶性E-カドヘリン(sEcad)断片のEC2、EC3、EC4又はEC5サブドメインの1個以上におけるアミノ酸残基を含むエピトープと特異的に結合する抗体又はその生物活性断片である、(2)に記載の医薬組成物。

(4) 第2作用物質が足場タンパク質である、(1)に記載の医薬組成物。

(5) 足場タンパク質がHER1、HER2、HER3、HER4、又はその組合せと特異的に結合し阻害する、(4)に記載の医薬組成物。

(6) 第1作用物質及び第2作用物質を含む医薬組成物であって、

第1作用物質はE-カドヘリンエクトドメイン又はその可溶性E-カドヘリン(sEcad)断片の第

2、第3、第4、又は第5サブドメイン(それぞれEC2、EC3、EC4及びEC5)の1個以上を特異的に標的化するが、E-カドヘリンエクトドメイン又はsEcadの第1サブドメイン(EC1)は標的化せず、

第2作用物質がジブ-アフリベルセプト(ziv-aflibercept)、パンデタニブ、AG1024、又はNVP-ADW742であり、且つ

一緒にした第1作用物質及び第2作用物質の量が治療上有効である、

前記医薬組成物。

(7) 第1作用物質及び第2作用物質を含む医薬組成物であって、

第1作用物質はE-カドヘリンエクトドメイン又はその可溶性E-カドヘリン(sEcad)断片の第2、第3、第4、又は第5サブドメイン(それぞれEC2、EC3、EC4及びEC5)の1個以上を特異的に標的化するが、sEcadの第1サブドメイン(EC1)は標的化せず、

第2作用物質はMAPK(即ちRas、Raf、MEK、ERKなど)細胞内シグナル伝達経路又はPI3K/Akt/mTORシグナル伝達経路においてエフェクターを阻害し、且つ

一緒にした第1作用物質及び第2作用物質の量が治療上有効である、

前記医薬組成物。

(8) 悪性E-カドヘリン発現細胞は殺傷するが非悪性細胞は如何なる測定可能な程度も殺傷しない、(1)に記載の医薬組成物。

(9) (a)患者に投与すると、約1~50mg/kgの第1作用物質の血清中レベルをもたらし、又は(b)細胞培養物に加えると、約1~500 µg/mL細胞培養培地の第1作用物質の濃度をもたらず医薬製剤で送達される、(1)に記載の医薬組成物。

(10) 経口投与、静脈内投与、鼻腔若しくは吸入投与、筋肉内投与、腹腔内投与、経粘膜投与、又は経皮投与による送達用に製剤化された、(1)に記載の医薬組成物。

(11) (1)~(10)のいずれか1に記載の医薬組成物を治療の必要がある患者に投与することを含む、癌を治療するための方法。

(12) 癌が上皮組織内に存在する、(11)に記載の方法。

(13) 癌が消化管、中枢神経系、乳房、皮膚、生殖器系、肺、又は尿路の癌である、(11)に記載の方法。

(14) 消化管の癌が口部、咽頭、食道、胃、腸、結腸、直腸又は肛門の癌である、(13)に記載の方法。

(15) 皮膚の癌が扁平上皮癌又はメラノーマである、(13)に記載の方法。

(16) 生殖器系の癌が頸部癌、尿路癌、卵巣癌、外陰若しくは陰唇癌、前立腺癌、精巣癌、又は男性生殖管の癌である、(13)に記載の方法。

(17) 患者由来の生体サンプルを提供するステップ、及びサンプルが高レベルのsEcad及び/又は癌に関する別の予想バイオマーカーを含むかどうか決定するステップをさらに含む、(11)に記載の方法。

(18) 生体サンプルが尿、唾液、脳脊髄液、血液、大便、又は生検サンプルである、(17)に記載の方法。

(19) 医薬組成物を投与する前に前記ステップを実施し、高レベルのsEcad及び/又は癌に関する別の予想バイオマーカーが患者が治療に適した候補であることを示す、(17)に記載の方法。

(20) 医薬組成物を投与した後に一回以上前記ステップを実施し、低レベルのsEcad及び/又は癌に関する別の予想バイオマーカーが患者が治療に十分応答していることを示す、(17)に記載の方法。

(21) 医薬組成物が患者内の癌細胞の増殖、移動、又は浸潤性を阻害する、(11)に記載の方法。

(22) 第1作用物質及び第2作用物質を含む医薬組成物であって、

第1作用物質が、EC1サブドメインではなくshed sEcad断片中のエクトドメインを含めたE-カドヘリンエクトドメインのEC2~EC5サブドメインの1個以上に由来するアミノ酸配列を含む抗原ポリペプチド、又はその抗原活性断片若しくは他の変異体、或いは該抗原ポリペプチド又はその抗原活性断片若しくは他の変異体をコードする核酸配列を含む発現ベクタ

ーであり、

第2作用物質が(セツキシマブ及びパニツムマブが除かれるという条件で)HER1を阻害し、(トラスツズマブが除かれるという条件で)HER2を阻害し、HER3を阻害し、HER4を阻害し、血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)を阻害し、又はインスリン様増殖因子受容体(IGFR)を阻害し、又はPI3K/Akt/mTORシグナル伝達経路を介してシグナル伝達可能又は不能である任意の他の受容体の受容体チロシンキナーゼファミリーを阻害する、前記医薬組成物。

( 2 3 ) 第1作用物質及び第2作用物質を含む医薬組成物であって、

第1作用物質が、EC1サブドメインではなくE-カドヘリンエクトドメイン又はその可溶性E-カドヘリン(sEcad)断片のEC2～EC5サブドメインの1個以上に由来するアミノ酸配列を含む抗原ポリペプチド、又はその抗原活性断片若しくは他の変異体、或いは該抗原ポリペプチド又はその抗原活性断片若しくは他の変異体をコードする核酸配列を含む発現ベクターであり、且つ

第2作用物質がジブ-アフリベルセプト、バンデタニブ、AG1024、又はNVP-ADW742である、前記医薬組成物。

( 2 4 ) 第1作用物質及び第2作用物質を含む医薬組成物であって、

第1作用物質が、EC1サブドメインではなくE-カドヘリンエクトドメイン又はその可溶性E-カドヘリン(sEcad)断片のEC2～EC5サブドメインの1個以上に由来するアミノ酸配列を含む抗原ポリペプチド、又はその抗原活性断片若しくは他の変異体、或いは該抗原ポリペプチド又はその抗原活性断片若しくは他の変異体をコードする核酸配列を含む発現ベクターであり、且つ

第2作用物質がMAPK細胞内シグナル伝達経路又はPI3K/Akt/mTORシグナル伝達経路においてエフェクターを阻害する、

前記医薬組成物。