

【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31年2月7日 (2019.2.7)

【公開番号】特開2018-199675(P2018-199675A)

【公開日】平成30年12月20日 (2018.12.20)

【年通号数】公開・登録公報2018-049

【出願番号】特願2018-111785(P2018-111785)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

C 1 2 Q 1/04 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/49 (2006.01)

C 0 7 K 7/06 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 0 7 K 14/705 (2006.01)

C 0 7 K 14/54 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 39/00 Z N A Z

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/04

A 6 1 K 39/395 E

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 45/00

C 1 2 Q 1/04

G 0 1 N 33/53 Y

G 0 1 N 33/49 K

C 0 7 K 7/06

C 0 7 K 16/28

C 0 7 K 14/705

C 0 7 K 14/54

【手続補正書】

【提出日】平成30年11月20日 (2018.11.20)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 5 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 1 5 7 】

様々な出版物、特許、及び特許出願が本明細書に引用されており、その開示は、その全体が引用により本明細書中に組み込まれる。

本件出願は、以下の構成の発明を提供する。

( 構成 1 )

それを必要とする対象における癌を治療、予防、又は管理する方法であって、(i)該対象にEphA2ペプチドを含む組成物を投与すること、及び(ii)該対象における癌幹細胞の量

を測定することを含む、前記方法。

(構成 2)

前記対象における癌幹細胞の量が低下し、及び又は増加しない、構成1記載の方法。

(構成 3)

癌患者におけるEphA2ペプチドに基づく癌療法の効力をモニタリングする方法であって：

(a) 該癌療法の投与の前後の該患者における又は該患者由来の癌幹細胞の量を測定すること；及び(b) 該癌療法の投与前の該患者における又は該患者由来の癌幹細胞の量を該癌療法の投与後の該患者における又は該患者由来の癌幹細胞の量と比較することを含み；ここで、該癌療法は、該癌療法の投与後の該患者における又は該患者由来の癌幹細胞の量が該癌療法の投与前の該患者における又は該患者由来の癌幹細胞の量と同等又はそれ未満である場合に有効であると決定される、前記方法。

(構成 4)

前記癌幹細胞の量が、前記患者由来の生体液、骨髓生検、腫瘍生検、又は正常組織生検を用いて決定される、構成1又は3記載の方法。

(構成 5)

前記癌幹細胞の量が免疫アッセイを使用することによって決定される、構成1又は3記載の方法。

(構成 6)

前記免疫アッセイが、ウェスタンブロット、免疫組織化学、放射免疫アッセイ、ELISA(酵素結合免疫吸着アッセイ)、「サンドイッチ」免疫アッセイ、免疫沈降アッセイ、沈降素反応、ゲル拡散沈降素反応、免疫拡散アッセイ、凝集アッセイ、補体結合アッセイ、免疫放射測定アッセイ、蛍光免疫アッセイ、免疫蛍光、プロテインA免疫アッセイ、フローサイトメトリー、及びFACS解析からなる群から選択される、構成5記載の方法。

(構成 7)

前記癌幹細胞の量がフローサイトメーターを用いて決定される、構成1又は3記載の方法。

(構成 8)

前記癌幹細胞の量が細胞表面マーカーに結合する1種以上の抗体で決定される、構成7記載の方法。

(構成 9)

前記癌幹細胞が、前記フローサイトメーターでの検出の前に1種以上の色素と接触せられる、構成7記載の方法。

(構成 10)

前記癌幹細胞の量が免疫組織化学によって決定される、構成1又は3記載の方法。

(構成 11)

前記癌幹細胞の量がスフェア形成アッセイを用いて決定される、構成1又は3記載の方法。

(構成 12)

前記癌幹細胞の量が、前記患者から得られた試料、又はその一部を培養し、及び該細胞をインビトロアッセイで定量することによって決定される、構成1又は3記載の方法。

(構成 13)

前記癌幹細胞の量が、免疫不全マウスをインビボ生着アッセイで使用することによって決定される、構成1又は3記載の方法。

(構成 14)

前記癌幹細胞の量がイメージングを用いて決定される、構成1又は3記載の方法。

(構成 15)

前記イメージングが、MRI、PET、FDG-PET、CTスキャン、又はX線である、構成14記載の方法。

(構成 16)

前記患者から得られた試料中の癌幹細胞の量を、参照試料中の癌幹細胞の量、又は所定

の参照範囲と比較することをさらに含み、ここで、該参照試料、又は所定の参照範囲と比べた該試料中の癌幹細胞の量の安定化又は減少は、該方法が有効であることを示す、構成1記載の方法。

(構成17)

前記癌幹細胞が脳癌腫瘍と関連する、構成1～17のいずれか一項記載の方法。

(構成18)

前記量が前記患者由来の生検を用いて測定される、構成2記載の方法。

(構成19)

前記量が、前記生検の細胞を、フローサイトメトリー、免疫組織化学、ニューロスフェア形成、又は免疫欠損マウスでの成長に供することによって測定される、構成18記載の方法。

(構成20)

前記EphA2ペプチドがEphA2のT細胞エピトープである、構成1記載の方法。

(構成21)

前記EphA2のT細胞エピトープが対象における免疫応答を誘導する、構成20記載の方法。

(構成22)

前記EphA2ペプチドが配列番号1を含む、構成1又は20記載の方法。

(構成23)

前記EphA2ペプチドが配列番号1からなる、構成1又は20記載の方法。

(構成24)

前記組成物が細胞を含まない、構成1記載の方法。

(構成25)

前記組成物が細胞を含む、構成1記載の方法。

(構成26)

前記組成物中の前記EphA2ペプチドが樹状細胞に取り込まれる、構成1記載の方法。

(構成27)

前記組成物が前記対象に皮下又は節内投与される、構成1記載の方法。

(構成28)

それを必要とする対象における癌を治療する方法であって、該対象にEphA2を標的とする化合物の治療的有効量を投与することを含む、前記方法。

(構成29)

前記化合物がEphA2に結合する抗体である、構成28記載の方法。

(構成30)

前記抗体が、モノクローナル抗体、単鎖抗体、二重特異性抗体、又はEphA2特異的抗体の断片である、構成29記載の方法。

(構成31)

前記癌が脳癌である、構成29記載の方法。

(構成32)

前記抗体がEphA2発現癌幹細胞に結合する、構成29記載の方法。

(構成33)

前記対象における癌幹細胞の量を測定することをさらに含む、構成28記載の方法。

(構成34)

前記測定が、前記化合物の投与前、投与中、及び投与後に実施される、構成33記載の方法。

(構成35)

前記癌幹細胞の量が、前記患者由来の生体液、骨髓生検、腫瘍生検、又は正常組織生検を用いて決定される、構成33又は34記載の方法。

(構成36)

前記癌幹細胞の量が免疫アッセイを使用することによって決定される、構成33又は34記載の方法。

( 構成 3 7 )

前記免疫アッセイが、ウェスタンブロット、免疫組織化学、放射免疫アッセイ、ELISA(酵素結合免疫吸着アッセイ)、「サンドイッチ」免疫アッセイ、免疫沈降アッセイ、沈降素反応、ゲル拡散沈降素反応、免疫拡散アッセイ、凝集アッセイ、補体結合アッセイ、免疫放射測定アッセイ、蛍光免疫アッセイ、免疫蛍光、プロテインA免疫アッセイ、フローサイトメトリー、及びFACS解析からなる群から選択される、構成36記載の方法。

( 構成 3 8 )

前記癌幹細胞の量がフローサイトメーターを用いて決定される、構成33又は34記載の方法。

( 構成 3 9 )

前記癌幹細胞の量が細胞表面マーカーに結合する1種以上の抗体で決定される、構成38記載の方法。

( 構成 4 0 )

前記癌幹細胞が、前記フローサイトメーターでの検出の前に1種以上の色素と接触せられる、構成38記載の方法。

( 構成 4 1 )

前記癌幹細胞の量が免疫組織化学によって決定される、構成33又は34記載の方法。

( 構成 4 2 )

前記癌幹細胞の量がスフェア形成アッセイを用いて決定される、構成33又は34記載の方法。

( 構成 4 3 )

前記癌幹細胞の量が、前記患者から得られた試料、又はその一部を培養し、及び該細胞をインビトロアッセイで定量することによって決定される、構成33又は34記載の方法。

( 構成 4 4 )

前記癌幹細胞の量が、免疫不全マウスをインビボ生着アッセイで使用することによって決定される、構成33又は34記載の方法。

( 構成 4 5 )

前記癌幹細胞の量がイメージングを用いて決定される、構成33又は34記載の方法。

( 構成 4 6 )

前記イメージングが、MRI、PET、FDG-PET、CTスキャン、又はX線である、構成45記載の方法。

( 構成 4 7 )

癌ワクチンによる癌幹細胞の標的化を改善する方法であって、EphA2由来のクラスI又はクラスIIエピトープの結合モチーフを決定すること、及び修飾ペプチドが野生型ペプチドと少なくとも同じ程度に癌幹細胞を死滅させるのに有効である免疫応答を誘導することができるようにアミノ酸配列を置換することを含む、前記方法。

( 構成 4 8 )

前記置換が、MHC分子への結合に関与する少なくとも1つのアミノ酸の中にある、構成47記載の方法。

( 構成 4 9 )

前記置換が、T細胞受容体の接触に関与する少なくとも1つのアミノ酸の中にある、構成47記載の方法。

( 構成 5 0 )

前記置換がペプチドの立体構造の変化に関与する少なくとも1つのアミノ酸の中にあり、そのような置換が前記MHC分子への結合又は前記T細胞受容体の接触のいずれかに影響を及ぼす、構成47記載の方法。

( 構成 5 1 )

それを必要とする対象における癌を治療、予防、又は管理する方法であって、(i)該対象にEphA2ペプチドを含む癌ワクチンを投与すること、及び(ii)該対象における癌幹細胞の量を測定することを含む、前記方法。

( 構成 5 2 )

前記癌幹細胞の量が、EphA2発現癌幹細胞、IL-13R $\alpha$ 2発現癌幹細胞、又はCD133発現癌幹細胞の量を決定することによって測定される、構成1、3、又は51記載の方法。

( 構成 5 3 )

それを必要とする対象における癌を治療、予防、又は管理する方法であって、(i)該対象にIL-13R $\alpha$ 2ペプチドを含む組成物を投与すること、及び(ii)該対象における癌幹細胞の量を測定することを含む、前記方法。

( 構成 5 4 )

前記対象における癌幹細胞の量が低下し、及び又は増加しない、構成1記載の方法。

( 構成 5 5 )

癌患者におけるIL-13R $\alpha$ 2ペプチドに基づく癌療法の効力をモニタリングする方法であって：(a)該癌療法の投与の前後の該患者における又は該患者由来の癌幹細胞の量を測定すること；及び(b)該癌療法の投与前の該患者における又は該患者由来の癌幹細胞の量を該癌療法の投与後の該患者における又は該患者由来の癌幹細胞の量と比較することを含み；ここで、該癌療法は、該癌療法の投与後の該患者における又は該患者由来の癌幹細胞の量が該癌療法の投与前の該患者における又は該患者由来の癌幹細胞の量と同等又はそれ未満である場合に有効であると決定される、前記方法。

( 構成 5 6 )

前記患者から得られた試料中の癌幹細胞の量を、参照試料中の癌幹細胞の量、又は所定の参照範囲と比較することをさらに含み、ここで、該参照試料、又は所定の参照範囲と比べた該試料中の癌幹細胞の量の安定化又は減少は、該方法が有効であることを示す、構成53記載の方法。

( 構成 5 7 )

それを必要とする対象における癌を治療する方法であって、該対象にIL-13R $\alpha$ 2を標的とする化合物の治療的有効量を投与することを含む、前記方法。

( 構成 5 8 )

前記化合物がIL-13R $\alpha$ 2に結合する抗体である、構成28記載の方法。

( 構成 5 9 )

癌ワクチンによる癌幹細胞の標的化を改善する方法であって、IL-13R $\alpha$ 2由来のクラスI又はクラスIIエピトープの結合モチーフを決定すること、及び修飾ペプチドが野生型ペプチドと少なくとも同じ程度に癌幹細胞を死滅させるのに有効である免疫応答を誘導することができるようアミノ酸配列を置換することを含む、前記方法。

( 構成 6 0 )

それを必要とする対象における癌を治療、予防、又は管理する方法であって、(i)該対象にIL-13R $\alpha$ 2ペプチドを含む癌ワクチンを投与すること、及び(ii)該対象における癌幹細胞の量を測定することを含む、前記方法。

( 構成 6 1 )

前記癌幹細胞の量が、EphA2発現癌幹細胞、IL-13R $\alpha$ 2発現癌幹細胞、又はCD133発現癌幹細胞の量を決定することによって測定される、構成53、55、又は60記載の方法。