

【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1年11月28日(2019.11.28)

【公表番号】特表2019-503984(P2019-503984A)

【公表日】平成31年2月14日(2019.2.14)

【年通号数】公開・登録公報2019-006

【出願番号】特願2018-521955(P2018-521955)

【国際特許分類】

A 6 1 K	39/395	(2006.01)
C 1 2 Q	1/6886	(2018.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/04	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/04	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)
G 0 1 N	33/574	(2006.01)
G 0 1 N	33/68	(2006.01)
C 1 2 N	15/13	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	39/395	Z N A N
C 1 2 Q	1/6886	Z
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	39/00	Z
A 6 1 P	37/04	
G 0 1 N	33/53	M
G 0 1 N	33/574	A
G 0 1 N	33/68	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
C 1 2 N	15/13	

【手続補正書】

【提出日】令和1年10月18日(2019.10.18)

【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】

薬学的に許容される担体中のヒト化抗Dickkopf2(抗DKK2)抗体またはその断片を含む、  
その必要がある対象において癌を処置するための医薬。

【請求項2】

前記癌が、大腸腺腫性ポリポーシス(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に記載の医薬。

**【請求項 3】**

前記ヒト化抗DKK2抗体が中和活性を有する、請求項1または2に記載の医薬。

**【請求項 4】**

前記ヒト化抗DKK2抗体が、アミノ酸配列SEQ ID NO:5を含むDKK2中和エピトープを標的とする、請求項1~3のいずれか一項に記載の医薬。

**【請求項 5】**

前記ヒト化抗DKK2抗体が、SEQ ID NO:1、2、および3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、請求項1~4のいずれか一項に記載の医薬。

**【請求項 6】**

前記癌が、結腸直腸癌、肺臓癌、胃癌、腸癌、および食道癌からなる群より選択される、請求項1~5のいずれか一項に記載の医薬。

**【請求項 7】**

前記癌が転移性である、請求項1~6のいずれか一項に記載の医薬。

**【請求項 8】**

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と併用するための、請求項1~7のいずれか一項に記載の医薬。

**【請求項 9】**

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8に記載の医薬。

**【請求項 10】**

前記ヒト化抗DKK2抗体および前記さらなる作用物質を前記対象に同時投与するための、請求項8に記載の医薬。

**【請求項 11】**

前記ヒト化抗DKK2抗体および前記さらなる作用物質が共製剤化されており、前記ヒト化抗DKK2抗体および前記さらなる作用物質を前記対象に同時投与するためのものである、請求項8に記載の医薬。

**【請求項 12】**

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である、請求項1~11のいずれか一項に記載の医薬。

**【請求項 13】**

ヒト化抗Dickkopf2(抗DKK2)抗体またはその断片と薬学的に許容される担体とを含む、対象において癌を処置するための薬学的組成物。

**【請求項 14】**

前記癌が、大腸腺腫性ポリポーシス(APC)変異を発現する細胞を含む腫瘍を含む、請求項13に記載の薬学的組成物。

**【請求項 15】**

前記ヒト化抗DKK2抗体が中和活性を有する、請求項13または14に記載の薬学的組成物。

**【請求項 16】**

前記ヒト化抗DKK2抗体が、アミノ酸配列SEQ ID NO:5を含むDKK2中和エピトープを標的とする、請求項13~15のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

**【請求項 17】**

前記ヒト化抗DKK2抗体が、SEQ ID NO:1、2、および3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、請求項13~16のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

**【請求項 18】**

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13~17のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

**【請求項 19】**

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、請求項13~18のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項20】

前記癌が、結腸直腸癌、肺臓癌、胃癌、腸癌、および食道癌からなる群より選択される、請求項13~19のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項21】

前記癌が転移性である、請求項13~20のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項22】

ヒト化抗Dickkopf2(抗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含む、対象において抗腫瘍免疫を提供するための医薬。

【請求項23】

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と併用するための、請求項22に記載の医薬。

【請求項24】

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、請求項23に記載の医薬。

【請求項25】

前記ヒト化抗DKK2抗体および前記さらなる作用物質を前記対象に同時投与するための、請求項23または24に記載の医薬。

【請求項26】

ヒト化抗Dickkopf2(抗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27】

前記ヒト化抗DKK2抗体が、アミノ酸配列SEQ ID NO:5を含むDDK2中和エピトープを標的とする、請求項26に記載の医薬。

【請求項28】

前記ヒト化抗DKK2抗体が、SEQ ID NO:1、2、および3のアミノ酸配列の少なくとも1つを含む、請求項26または27に記載の医薬。

【請求項29】

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26~28のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項30】

対象において癌を検出するまたは癌を発症する素因を検出する方法であって、該方法は、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段階を含み、該対象に由来する生物学的試料におけるDKK2の発現レベルが、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て増大していることが、癌または癌を発症する素因を該対象が有していることを示す指標であり、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該対象に対してヒト化抗DKK2抗体処置が推奨される、前記方法。

【請求項31】

その必要がある対象において癌に対するヒト化抗DKK2抗体処置の有効性を判定するための方法であって、該方法は、該対象に由来する生物学的試料におけるDickkopf2(DKK2)遺伝子の発現レベルを判定する段階を含み、該対象に由来する生物学的試料におけるDKK2の発現レベルが、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て増大していることが、ヒト化抗DKK2抗体処置が有効であることを示す指標であり、かつ、ヒト化抗DKK2抗体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が推奨される、前記方法。

【請求項32】

前記さらなる処置が、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31に記載の方法。

【請求項 3 3】

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30～32のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 4】

発現レベルが、前記遺伝子のmRNAの検出、前記遺伝子によってコードされるタンパク質の検出、および前記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、請求項30～33のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記癌が、結腸直腸癌、肺臓癌、胃癌、腸癌、および食道癌からなる群より選択される、請求項30～34のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記対象が哺乳動物である、請求項30～35のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 7】

哺乳動物がヒトである、請求項36に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記対象が哺乳動物である、請求項1～12および22～29のいずれか一項に記載の医薬または請求項13～21のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 9】

哺乳動物がヒトである、請求項36に記載の医薬または薬学的組成物。

【請求項 4 0】

アミノ酸配列SEQ ID NO:5を含むDKK2エピトープを標的とするヒト化抗Dickkopf2(抗DKK2)抗体を含む、組成物。

【請求項 4 1】

対象において癌を診断するための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、アミノ酸配列SEQ ID NO:5を含むDKK2エピトープを標的とするヒト化抗DKK2抗体を含む、前記キット。

【請求項 4 2】

前記癌が、結腸直腸癌、肺臓癌、胃癌、腸癌、および食道癌からなる群より選択される、請求項41に記載のキット。

【請求項 4 3】

前記ヒト化抗Dickkopf2(抗DKK2)抗体が、SEQ ID NO:1の中の3つの重鎖CDRおよびSEQ ID NO:2の中の3つの軽鎖CDRを含むか、またはSEQ ID NO:3の中の3つの重鎖CDRおよびSEQ ID NO:2の中の3つの軽鎖CDRを含む、請求項1～12、12～29、および38～39のいずれか一項に記載の医薬、請求項13～21のいずれか一項に記載の薬学的組成物、請求項40に記載の組成物、または請求項41もしくは42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 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 4】

一部の態様において、対象は哺乳動物である。他の態様において、哺乳動物はヒトである。

[本発明1001]

その必要があ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ヒト化抗Dickkopf2(抗DKK2)抗体またはその断片を該対象に投与する段階を含む、前記方法。

[本発明1002]

前記癌が、大腸腺腫性ポリポーシス(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]

前記ヒト化抗DKK2抗体が中和活性を有する、本発明1001の方法。

[本発明1004]

前記ヒト化抗DKK2抗体が、アミノ酸配列SEQ ID NO:5を含むDKK2中和エピトープを標的とする、本発明1001の方法。

[本発明1005]

前記ヒト化抗DKK2抗体が、SEQ ID NO:1、2、および3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、本発明1001の方法。

[本発明1006]

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1001の方法。

[本発明1007]

前記癌が転移性である、本発明1001の方法。

[本発明1008]

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段階をさらに含む、本発明1001の方法。

[本発明1009]

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1008の方法。

[本発明1010]

前記ヒト化抗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1008の方法。

[本発明1011]

前記ヒト化抗DKK2抗体および前記さらなる作用物質が共製剤化され、かつ前記対象に同時に投与される、本発明1008の方法。

[本発明1012]

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1013]

ヒト化抗Dickkopf2(抗DKK2)抗体またはその断片と薬学的に許容される担体とを含む、対象において癌を処置するための薬学的組成物。

[本発明1014]

前記癌が、大腸腺腫性ポリポーシス(APC)変異を発現する細胞を含む腫瘍を含む、本発明1013の薬学的組成物。

[本発明1015]

前記ヒト化抗DKK2抗体が中和活性を有する、本発明1013の薬学的組成物。

[本発明1016]

前記ヒト化抗DKK2抗体が、アミノ酸配列SEQ ID NO:5を含むDKK2中和エピトープを標的とする、本発明1013の薬学的組成物。

[本発明1017]

前記ヒト化抗DKK2抗体が、SEQ ID NO:1、2、および3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、本発明1013の薬学的組成物。

[本発明1018]

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1013の薬学的組成物。

[本発明1019]

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1013の薬学的組成物。

[本発明1020]

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1013の薬学的組成物。

[本発明1021]

前記癌が転移性である、本発明1013の薬学的組成物。

[本発明1022]

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、有効量のヒト化抗Dickkopf2(抗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段階を含む、前記方法。

[本発明1023]

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さらに投与する段階をさらに含む、本発明1022の方法。

[本発明1024]

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1023の方法。

[本発明1025]

前記ヒト化抗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1023の方法。

[本発明1026]

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、有効量のヒト化抗Dickkopf2(抗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段階を含む、前記方法。

[本発明1027]

前記ヒト化抗DKK2抗体が、アミノ酸配列SEQ ID NO:5を含むDDK2中和エピトープを標的とする、本発明1026の方法。

[本発明1028]

前記ヒト化抗DKK2抗体が、SEQ ID NO:1、2、および3のアミノ酸配列の少なくとも1つを含む、本発明1026の方法。

[本発明1029]

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1026の方法。

[本発明1030]

対象において癌を診断するまたは癌を発症する素因を診断する方法であって、該方法は、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段階を含み、該対象に由来する生物学的試料におけるDKK2の発現レベルが、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て増大していることが、癌または癌を発症する素因を該対象が有していることを示す指標であり、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該対象に対してヒト化抗DKK2抗体処置が推奨される、前記方法。

[本発明1031]

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の方法。

[本発明1032]

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も少なくとも10%高い、本発明1030の方法。

[本発明1033]

前記対象に由来する生物学的試料または正常対照におけるDKK2の発現レベルが、前記遺伝子のmRNAの検出、前記遺伝子によってコードされるタンパク質の検出、および前記遺伝

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1030の方法。

[本発明1034]

その必要がある対象において癌に対するヒト化抗DKK2抗体処置の有効性を判定するための方法であって、該方法は、該対象に由来する生物学的試料におけるDickkopf2(DKK2)遺伝子の発現レベルを判定する段階を含み、該対象に由来する生物学的試料におけるDKK2の発現レベルが、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て増大していることが、ヒト化抗DKK2抗体処置が有効であることを示す指標であり、かつ、ヒト化抗DKK2抗体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が推奨される、前記方法。

[本発明1035]

前記さらなる処置が、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1034の方法。

[本発明1036]

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も少なくとも10%高い、本発明1034の方法。

[本発明1037]

発現レベルが、前記遺伝子のmRNAの検出、前記遺伝子によってコードされるタンパク質の検出、および前記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1034の方法。

[本発明1038]

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1034の方法。

[本発明1039]

前記対象が哺乳動物である、本発明1001、1013、1022、1026、1030、および1034のいずれかの方法。

[本発明1040]

哺乳動物がヒトである、本発明1039の方法。

[本発明1041]

アミノ酸配列SEQ ID NO:5を含むDKK2エピトープを標的とするヒト化抗Dickkopf2(抗DKK2)抗体を含む、組成物。

[本発明1042]

対象において癌を診断するための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、アミノ酸配列SEQ ID NO:5を含むDKK2エピトープを標的とするヒト化抗DKK2抗体を含む、前記キット。

[本発明1043]

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1042のキット。