

【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6年10月15日(2024.10.15)

【国際公開番号】WO2022/076364
 【公表番号】特表2023-553247(P2023-553247A)
 【公表日】令和5年12月21日(2023.12.21)
 【年通号数】公開公報(特許)2023-240
 【出願番号】特願2023-521107(P2023-521107)

【国際特許分類】

10

- A 6 1 K 39/00(2006.01)
- C 0 7 K 16/18(2006.01)
- C 1 2 N 15/13(2006.01)
- C 1 2 N 15/63(2006.01)
- C 1 2 N 1/15(2006.01)
- C 1 2 N 1/19(2006.01)
- C 1 2 N 1/21(2006.01)
- C 1 2 N 5/10(2006.01)
- C 1 2 P 21/08(2006.01)
- A 6 1 K 31/7056(2006.01)
- A 6 1 P 37/04(2006.01)
- A 6 1 P 31/12(2006.01)
- A 6 1 P 31/04(2006.01)
- A 6 1 P 35/00(2006.01)
- A 6 1 K 39/395(2006.01)
- G 0 1 N 33/53(2006.01)
- A 6 1 K 31/706(2006.01)

20

【F I】

- A 6 1 K 39/00 H
- C 0 7 K 16/18 Z N A
- C 1 2 N 15/13
- C 1 2 N 15/63 Z
- C 1 2 N 1/15
- C 1 2 N 1/19
- C 1 2 N 1/21
- C 1 2 N 5/10
- C 1 2 P 21/08
- A 6 1 K 31/7056
- A 6 1 P 37/04
- A 6 1 P 31/12
- A 6 1 P 31/04
- A 6 1 P 35/00
- A 6 1 K 39/395 N
- G 0 1 N 33/53 S
- A 6 1 K 31/706

30

40

【手続補正書】

【提出日】令和6年10月4日(2024.10.4)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

50

【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】

構造：

(A) x - [(P) y - (L) z] - (M) b ;

(式中、 A は、ガングリオシドまたはそのいずれかの部分であり； x は、 1 ~ 3 2 の整数であり； P は、ヘテロアリールであり； y は、 1 であり； L は、リンカーであり； z は、 0 ~ 8 の整数であり； M は、コアであり； b は、 0 または 1 であり；

10

P は、 (1) 水素； (2) C₁ ~ 7 アシル； (3) C₁ ~ 20 アルキル； (4) アミノ； (5) C₃ ~ 10 アリール； (6) ヒドロキシ； (7) ニトロ； (8) C₁ ~ 20 アルキル - アミノ；および (9) - (C H₂)_q C O N R^B (式中、 q は、 0 ~ 4 の整数であり、 R^B は、 (a) 水素、 (b) C₁ ~ 6 アルキル、 (c) C₃ ~ 10 アリールおよび (d) C₁ ~ 6 アルク - C₆ ~ 10 アリールからなる群から選択される) から独立して選択される 1、 2、 3、 4 または 5 個の置換基により必要に応じて置換されている)

を有するガングリオシドを含む組成物。

【請求項 2】

前記ヘテロアリールが、トリアジンまたはトリアゾールである、請求項 1 に記載の組成物。

20

【請求項 3】

a) 前記トリアジンが、 1 , 3 , 5 トリアジンである；または

b) 前記トリアゾールが、 1 , 2 , 3 トリアゾールまたは 1 , 2 , 4 トリアゾールである、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記 P が、 (1) 水素； (2) C₁ ~ 20 アルキル - アミノ；および (3) - (C H₂)_q C O N R^B (式中、 q は、 0 ~ 4 の整数であり、 R^B は、 (a) 水素、 (b) C₁ ~ 6 アルキル、 (c) C₃ ~ 10 アリールおよび (d) C₁ ~ 6 アルク - C₆ ~ 10 アリールからなる群から選択される) から独立して選択される 1、 2、 3、 4 または 5 個の置換基により置換されている、請求項 1 に記載の組成物。

30

【請求項 5】

(a) 前記 M が、 (1) アミンまたは (2) ポリアミドアミン (P A M A M) である；

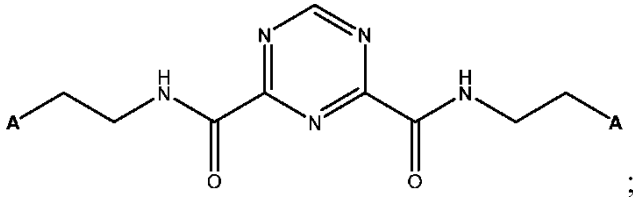
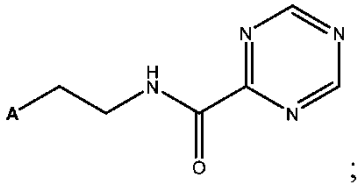
(b) x が、 1、 2、 3、 4、 6 または 8 である；

(c) 前記構造が、

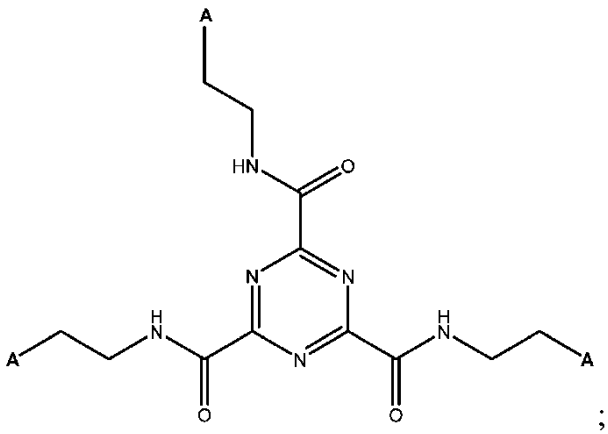
40

50

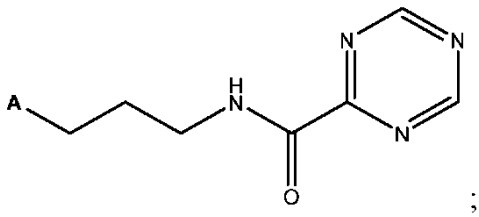
【化 1 3 - 1】



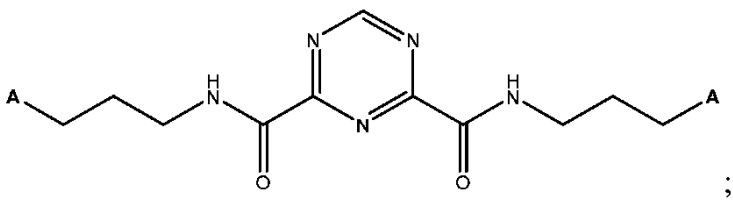
10



20



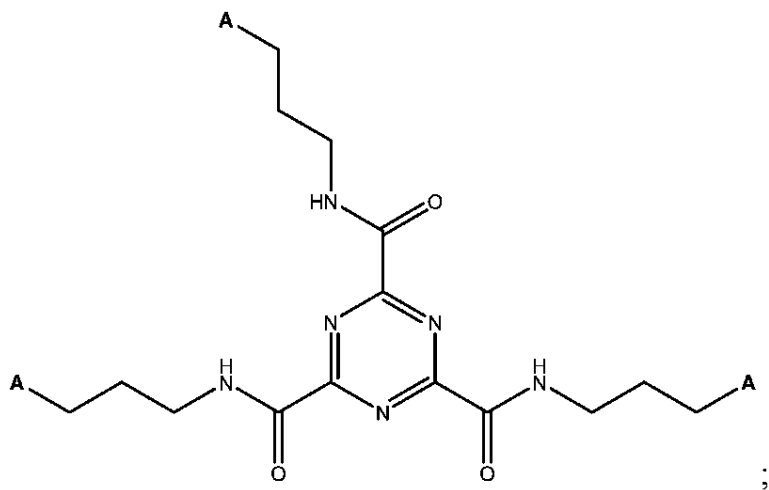
30



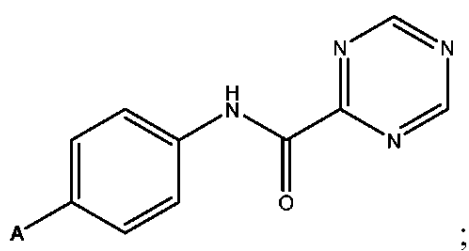
40

50

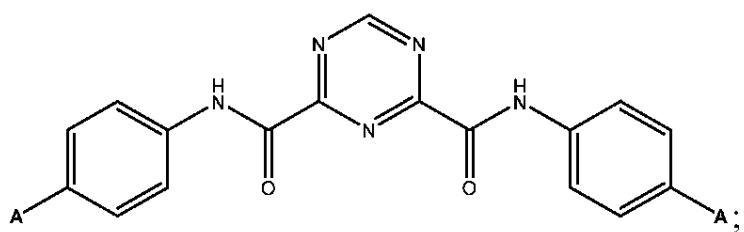
【化 1 3 - 2】



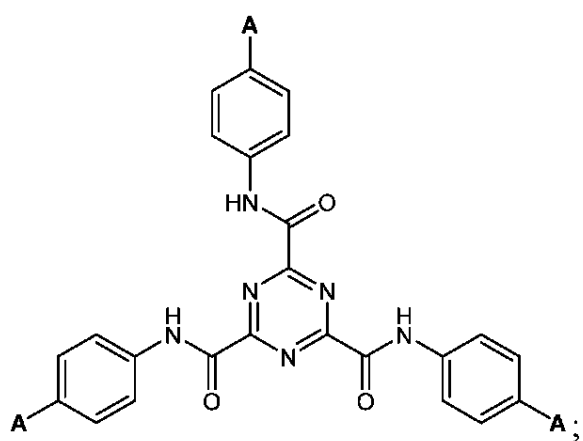
10



20



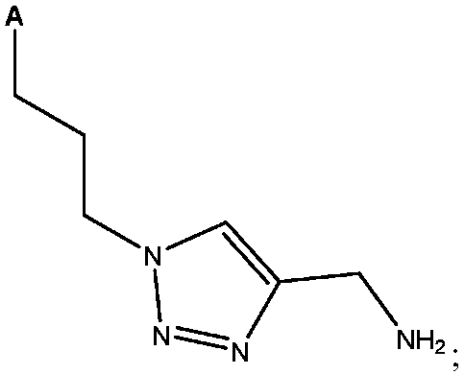
30



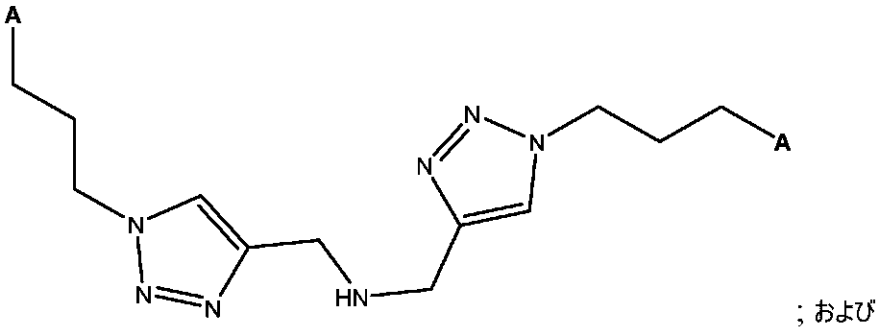
40

50

【化 1 3 - 3】

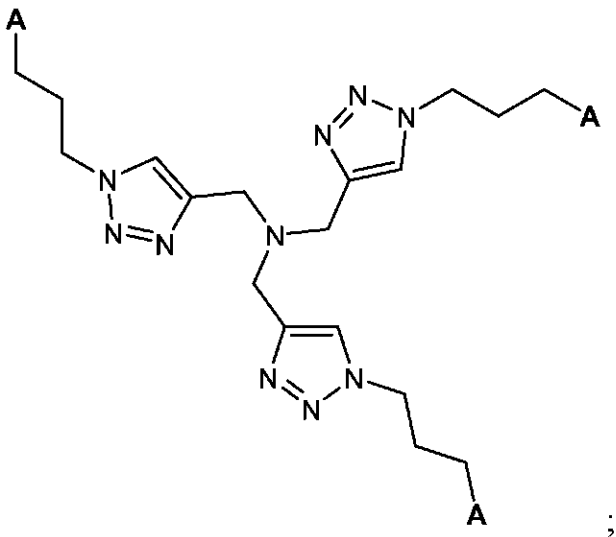


10



; および

20



;

30

(式中、Aは、ガングリオシドである) から選択される；

(d) 前記ガングリオシドが、GD2、GD3、GD1b、GT1b、フコシル-GM1、GloboH、ポリシアル酸(PSA)、GM2、GM3、シアリル-ルイス^X、シアリル-ルイス^Y、シアリル-ルイス^A、シアリル-ルイス^Bおよびルイス^Yから選択され、必要に応じて、前記ガングリオシドが、GD2、GD3、GT1bおよびGM2である；

40

(e) 前記ガングリオシドが、検出可能に標識され、必要に応じて、前記ガングリオシドが、酵素、接合団(例えば、ストレプトアビジン/ビオチン)、フルオロフォア、発光タグ、生物発光タグおよび/または放射性同位体で標識される；および/または

(f) 医薬組成物である、請求項1に記載の組成物。

【請求項6】

50

(a) 対象におけるガングリオシドに対する免疫応答を誘導することにおける使用のため、または (b) 処置を必要とする対象を処置することにおける使用のための、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の組成物であって、必要に応じて、前記対象が、がんを患うか、または感染 (例えば、ウイルスまたは細菌感染) を有する、組成物。

【請求項 7】

(a) 対象におけるガングリオシドに対する免疫応答を誘導するため、または (b) 処置を必要とする対象を処置するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の組成物の使用であって、必要に応じて、前記対象が、がんを患うか、または感染 (例えば、ウイルスまたは細菌感染) を有する、使用。

【請求項 8】

哺乳動物において抗体を産生する方法であって、

(a) 前記哺乳動物を、必要に応じてアジュバントをさらに含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の組成物で免疫化するステップと、

(b) 前記哺乳動物、前記哺乳動物由来の細胞または前記哺乳動物由来の細胞を使用して作製されたハイブリドーマから、ガングリオシドに結合する抗体を単離するステップとを含み、必要に応じて、前記哺乳動物が、ウサギ、マウス、ヤギ、ラクダ、イヌ、ヒツジまたはラットから選択される、方法。

【請求項 9】

a) 配列番号 2、4、6、8、10 および 12 (クローン 4)、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくは約 85 % の配列同一性を有するそのバリエーション配列；

b) 配列番号 14、16、18、20、22 および 24 (クローン 6)、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくは約 85 % の配列同一性を有するそのバリエーション配列；

c) 配列番号 26、28、30、32、34 および 36 (クローン 7)、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくは約 85 % の配列同一性を有するそのバリエーション配列；

d) 配列番号 38、40、42、44、46 および 48 (クローン 8)、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくは約 85 % の配列同一性を有するそのバリエーション配列；

e) 配列番号 50、52、54、56、58 および 60 (クローン 9)、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくは約 85 % の配列同一性を有するそのバリエーション配列；

f) 配列番号 62、64、66、68、70 および 72 (クローン 10)、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくは約 85 % の配列同一性を有するそのバリエーション配列；

g) 配列番号 74、76、78、80、82 および 84 (クローン 13)、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくは約 85 % の配列同一性を有するそのバリエーション配列；

h) 配列番号 86、88、90、92、94 および 96 (クローン 14)、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくは約 85 % の配列同一性を有するそのバリエーション配列；

i) 配列番号 98、100、102、104、106 および 108 (クローン 15)、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくは約 85 % の配列同一性を有するそのバリエーション配列；

j) 配列番号 110、112、114、116、118 および 120 (クローン 17)、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくは約 85 % の配列同一性を有するそのバリエーション配列；

k) 配列番号 122、124、126、128、130 および 132 (クローン 18)、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくは約 85 % の配

10

20

30

40

50

列同一性を有するそのバリエーション配列；ならびに

1) 配列番号 134、136、138、140、142 および 144 (クローン 19)、
または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくは約 85% の配列同一性を有するそのバリエーション配列

から選択される 6 個の CDR アミノ酸配列を含む、GD2 および / または GD3 に結合する抗原結合性タンパク質。

【請求項 10】

a) 配列番号 146 および 148、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくは約 85% の配列同一性を有するそのバリエーション配列；

b) 配列番号 150 および 152、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくは約 85% の配列同一性を有するそのバリエーション配列； 10

c) 配列番号 154 および 156、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくは約 85% の配列同一性を有するそのバリエーション配列；

d) 配列番号 158 および 160、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくは約 85% の配列同一性を有するそのバリエーション配列；

e) 配列番号 162 および 164、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくは約 85% の配列同一性を有するそのバリエーション配列；

f) 配列番号 166 および 168、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくは約 85% の配列同一性を有するそのバリエーション配列；

g) 配列番号 170 および 172、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくは約 85% の配列同一性を有するそのバリエーション配列； 20

h) 配列番号 174 および 176、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくは約 85% の配列同一性を有するそのバリエーション配列；

i) 配列番号 178 および 180、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくは約 85% の配列同一性を有するそのバリエーション配列；

j) 配列番号 182 および 184、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくは約 85% の配列同一性を有するそのバリエーション配列；

k) 配列番号 186 および 188、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくは約 85% の配列同一性を有するそのバリエーション配列；ならびに

l) 配列番号 190 および 192、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくは約 85% の配列同一性を有するそのバリエーション配列 30

から選択される VH および VL アミノ酸配列を含む、請求項 9 に記載の抗原結合性タンパク質。

【請求項 11】

a) キメラ、ヒト化、複合型、マウスもしくはヒトである；

b) IgG、IgG1、IgG2、IgG2A、IgG2B、IgG3、IgG4、IgA、IgM、IgD および IgE 定常ドメインからなる群から選択される免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含む；

(c) 検出可能に標識もしくはコンジュゲートされている；

(d) エフェクタードメインを含む；

40

(e) Fc ドメインを含む；ならびに / または

(f) Fv、F(ab')₂、Fab'、dsFv、scFv、sc(Fv)₂ およびダイアボディ断片からなる群から選択される、

請求項 9 に記載の抗原結合性タンパク質。

【請求項 12】

a) 表 1 および / もしくは表 2 に収載されているアミノ酸配列を含むポリペプチド；

b) 表 1 および / もしくは表 2 に収載されているアミノ酸配列に対して少なくとももしくは約 85% の同一性を有するアミノ酸配列を含むポリペプチド；ならびに / または

c) 請求項 9 に記載の抗原結合性タンパク質

をコードする、単離された核酸分子。

50

【請求項 13】

請求項 12 に記載の単離された核酸を含む、ベクターまたは宿主細胞。

【請求項 14】

抗原結合性タンパク質を産生する方法であって、(i) 請求項 12 に記載の核酸を含む宿主細胞を、前記抗原結合性タンパク質の発現を可能にするのに適した条件下で培養するステップと、(ii) 前記発現された抗原結合性タンパク質を回収するステップとを含む方法。

【請求項 15】

請求項 9 ~ 11 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 種の抗原結合性タンパク質を含む、デバイスまたはキットであって、必要に応じて、前記キットが診断キットである、デバイスまたはキット。

10

【請求項 16】

試料から脂質を抽出する、またはガングリオシドを精製する方法であって、
(a) 前記試料に、 CHCl_3 : メタノール : 水を、必要に応じて、(i) 約 1 : 2 : 1、(ii) 約 4 : 8 : 3 または (iii) 約 2 : 4 : 1 から選択される比で含む約 2 ~ 5 倍体積の有機溶媒を添加するステップと、
(b) (a) の組み合わせた混合物を振盪するステップと、
(c) 前記有機溶媒から前記試料を分離し、これにより、前記試料から脂質を抽出するステップと
を含む方法。

20

【請求項 17】

少なくとも 1 種のガングリオシド (例えば、GD2 および / または GD3) の存在またはレベルを検出する方法であって、請求項 9 ~ 11 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 種の抗原結合性タンパク質を使用して、試料における前記ガングリオシドを検出するステップを含み、必要に応じて、前記試料が、がんを患う対象またはがんのない対象に由来する、方法。

【請求項 18】

前記少なくとも 1 種のモノクローナル抗体またはその抗原結合性断片が、ガングリオシド (例えば、GD2 または GD3) と複合体を形成し、前記複合体が、酵素結合免疫吸着アッセイ (ELISA)、放射免疫アッセイ (RIA)、免疫化学的に (例えば、免疫組織化学)、またはフローサイトメトリーにおいて検出される、請求項 17 に記載の方法。

30

【請求項 19】

少なくとも 1 種のガングリオシドの存在、レベルまたは脂質の長さを検出する方法であって、質量分析 (例えば、LC/MS または LC/MS/MS) を使用して、試料における前記ガングリオシドを検出するステップを含み、必要に応じて、前記試料が、がんを患う対象またはがんのない対象に由来する、方法。

【請求項 20】

対象試料における少なくとも 1 種のガングリオシドのレベルを、対象におけるがんを診断するため、またはがんを有する対象を同定するための指標として得る方法であって、

a) 少なくとも 1 種の抗原結合性タンパク質を使用して、前記対象試料における少なくとも 1 種のガングリオシドの前記レベルを決定するステップであって、必要に応じて、前記少なくとも 1 種の抗原結合性タンパク質が、請求項 9 に係る、ステップと、
b) 前記少なくとも 1 種のガングリオシドの前記レベルを対照試料におけるそれと比較するステップと
を含み、

40

前記対照試料における前記レベルと比較した、前記対象試料における前記少なくとも 1 種のガングリオシドの有意により高いレベルが、前記対象ががんを有することを指し示す方法。

【請求項 21】

50

対象試料における少なくとも1種のガングリオシドのレベルを、がんのグレードを決定するための指標として得る方法であって、

a) 少なくとも1種の抗原結合性タンパク質を使用して、前記対象試料における少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを決定するステップであって、必要に応じて、前記少なくとも1種の抗原結合性タンパク質が、請求項9に係る、ステップと、

b) 前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを対照試料におけるそれと比較するステップと

を含み、

前記対照試料における前記レベルと比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルの増加が、前記がんの前記グレードを指し示し、

必要に応じて、前記対照試料における前記レベルと比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルの少なくとも100%かつ200%以下の増加が、前記対象が低悪性度がんを有することを指し示す、および/または

前記対照試料における前記レベルと比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルの少なくとも200%の増加が、前記対象が高悪性度がんを有することを指し示す、

方法。

【請求項22】

対象試料における少なくとも1種のガングリオシドのレベルを、がんの腫瘍負荷を決定するための指標として得る方法であって、

a) 少なくとも1種の抗原結合性タンパク質を使用して、前記対象試料における少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを決定するステップであって、必要に応じて、前記少なくとも1種の抗原結合性タンパク質が、請求項9に係る、ステップと、

b) 前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを対照試料におけるそれと比較するステップと

を含み、

前記対照試料における前記レベルと比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルの増加が、前記腫瘍負荷を指し示し、

必要に応じて、前記対照試料における前記レベルと比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルの少なくとも100%かつ200%以下の増加が、前記対象が低い腫瘍負荷を有することを指し示す、および/または

前記対照試料における前記レベルと比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルの少なくとも200%の増加が、前記対象が高い腫瘍負荷を有することを指し示す、

方法。

【請求項23】

対象試料における少なくとも1種のガングリオシドのレベルを、対象におけるがんの再発を検出するための指標として得る方法であって、

a) 少なくとも1種の抗原結合性タンパク質を使用して、前記対象試料における少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを決定するステップであって、必要に応じて、前記少なくとも1種の抗原結合性タンパク質が、請求項9に係り、前記試料が、がん処置を受けた後にがんが退縮した前記対象から得られているまたは用意されている、ステップと、

b) 前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを対照試料におけるそれと比較するステップと

を含み、

前記対照試料における前記レベルと比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの有意により高いレベルが、前記対象におけるがんの再発を指し示す、

方法。

【請求項24】

対象試料における少なくとも1種のガングリオシドのレベルを、対象における微小残存病

10

20

30

40

50

変を検出するための指標として得る方法であって、

a) 少なくとも1種の抗原結合性タンパク質を使用して、前記対象試料における少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを決定するステップであって、必要に応じて、前記少なくとも1種の抗原結合性タンパク質が、請求項9に係り、前記試料が、寛解期の前記対象から得られているまたは用意されている、ステップと、

b) 前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを対照試料におけるそれと比較するステップと

を含み、

前記対照試料における前記レベルと比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの有意により高いレベルが、前記対象が微小残存病変を有することを指し示す方法。

10

【請求項25】

対象試料における少なくとも1種のガングリオシドのレベルを、がん治療法から得られる利益に従ってがんを患う対象を層別化するための指標として得る方法であって、

a) 少なくとも1種の抗原結合性タンパク質を使用して、前記対象試料における少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを決定するステップであって、必要に応じて、前記少なくとも1種の抗原結合性タンパク質が、請求項9に係る、ステップと、

b) 対照における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを決定するステップと、

c) ステップa)およびb)において検出された前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを比較するステップと

20

を含み、

前記対照における前記レベルと比較して、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルが有意に変化しないまたは減少することが、前記がんを患う前記対象が、前記がん治療法から利益を得ることを指し示すものである方法。

【請求項26】

対象試料における少なくとも1種のガングリオシドのレベルを、がんを患う対象が、がん治療法に应答する可能性が高いか否か決定するための指標として得る方法であって、

a) 少なくとも1種の抗原結合性タンパク質を使用して、前記対象試料における少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを決定するステップであって、必要に応じて、前記少なくとも1種の抗原結合性タンパク質が、請求項9に係る、ステップと、

30

b) 対照における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを決定するステップと、

c) ステップa)およびb)において検出された前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを比較するステップと

を含み、

前記対照における前記レベルと比較して、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの有意により高いレベルが、前記がんを患う前記対象が、前記がん治療法に应答しないことを指し示すものである、および/または

前記対照における前記レベルと比較して、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルが有意に変化しないまたは減少することが、前記がんを患う前記対象が、前記がん治療法に应答することを指し示すものである方法。

40

【請求項27】

対象試料における少なくとも1種のガングリオシドのレベルを、がんを患う対象の臨床アウトカムを予測するための指標として得る方法であって、

a) 少なくとも1種の抗原結合性タンパク質を使用して、前記対象試料における少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを決定するステップであって、必要に応じて、前記少なくとも1種の抗原結合性タンパク質が、請求項9に係る、ステップと、

b) 対照における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを決定するステップと、

50

c) ステップ a) および b) において決定された前記少なくとも 1 種のガングリオシドの前記レベルを比較するステップと
を含み、

前記対照における前記レベルと比較して、前記対象試料における前記少なくとも 1 種のガングリオシドの有意により高いレベルが、前記対象が不良な臨床アウトカムを有することを指し示すものである。方法。

【請求項 28】

対象試料における少なくとも 1 種のガングリオシドのレベルを、対象におけるがんの進行をモニタリングするための指標として得る方法であって、

a) 少なくとも 1 種の抗原結合性タンパク質を使用して、前記対象試料において、第 1 の時点で、少なくとも 1 種のガングリオシドの前記レベルを検出するステップであって、必要に応じて、前記少なくとも 1 種の抗原結合性タンパク質が、請求項 9 に係る、ステップと、

b) その後の時点でステップ a) を反復するステップと、

c) ステップ a) および b) において検出された前記少なくとも 1 種のガングリオシドの前記レベルを比較して、前記対象における前記がんの進行をモニタリングするステップであって、必要に応じて、前記対象には、がん発症のリスクがある、ステップと

を含み、必要に応じて、(i) 前記第 1 の時点および前記その後の時点の間で、前記対象が、がん治療法を受けている；および / または (ii) 前記第 1 のおよび / または少なくとも 1 つのその後の試料が、前記対象から得られる単一の試料またはプールされた試料の部分である、方法。

【請求項 29】

少なくとも 1 種のガングリオシドのレベルを、対象におけるがん治療法の有効性を査定するための指標として得る方法であって、

a) 少なくとも 1 種の抗原結合性タンパク質を使用して、対象から得られる第 1 の試料において、少なくとも 1 種のガングリオシドの前記レベルを決定するステップであって、必要に応じて、前記少なくとも 1 種の抗原結合性タンパク質が、請求項 9 に係る、ステップと、

b) 前記がん治療法の投与後の少なくとも 1 つのその後の時点において、ステップ a) を反復するステップと、

c) ステップ a) および b) において検出された少なくとも 1 種のガングリオシドの前記レベルを比較するステップと

を含み、

前記第 1 の試料と比べて、前記少なくとも 1 つのその後の試料における前記少なくとも 1 種のガングリオシドの有意により低いレベルが、前記治療法が、前記対象におけるがんの処置に効果的であることを指し示すものであり、必要に応じて、前記第 1 のおよび / または少なくとも 1 つのその後の試料が、前記対象から得られる単一の試料またはプールされた試料の部分である、方法。

【請求項 30】

対象試料における少なくとも 1 種のガングリオシドのレベルを、対象におけるがんを診断するため、またはがんを有する対象を同定するための指標として得る方法であって、

a) 質量分析を使用して、前記対象試料における少なくとも 1 種のガングリオシドの前記レベルを決定するステップと、

b) 前記少なくとも 1 種のガングリオシドの前記レベルを対照試料におけるそれと比較するステップと

を含み、

前記対照試料と比較した、前記対象試料における前記少なくとも 1 種のガングリオシドの有意により高いレベルが、前記対象ががんを有することを指し示す。方法。

【請求項 31】

対象試料における少なくとも 1 種のガングリオシドのレベルを、がんのグレードを決定す

るための指標として得る方法であって、

- a) 質量分析を使用して、前記対象試料における少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを決定するステップと、
- b) 前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを対照試料におけるそれと比較するステップと

を含み、

前記対照試料における前記レベルと比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルの増加が、前記がんの前記グレードを指し示し、

必要に応じて、前記対照試料における前記レベルと比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルの少なくとも100%かつ200%以下の増加が、前記対象が低悪性度がんを有することを指し示す、および/または

前記対照試料における前記レベルと比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルの少なくとも200%の増加が、前記対象が高悪性度がんを有することを指し示す、方法。

【請求項32】

対象試料における少なくとも1種のガングリオシドのレベルを、がんの腫瘍負荷を決定するための指標として得る方法であって、

- a) 質量分析を使用して、前記対象試料における少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを決定するステップと、
- b) 前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを対照試料におけるそれと比較するステップと

を含み、

前記対照試料における前記レベルと比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルの増加が、前記腫瘍負荷を指し示し、

必要に応じて、前記対照試料における前記レベルと比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルの少なくとも100%かつ200%以下の増加が、前記対象が低い腫瘍負荷を有することを指し示す、および/または

前記対照試料における前記レベルと比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルの少なくとも200%の増加が、前記対象が高い腫瘍負荷を有することを指し示す、方法。

【請求項33】

対象試料における少なくとも1種のガングリオシドのレベルを、対象におけるがんの再発を検出するための指標として得る方法であって、

- a) 質量分析を使用して、前記対象試料における少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを決定するステップであって、前記試料が、がん処置を受けた後にがんが退縮した前記対象から得られているまたは用意されている、ステップと、
- b) 前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを対照試料におけるそれと比較するステップと

を含み、

前記対照試料における前記レベルと比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの有意により高いレベルが、前記対象におけるがんの再発を指し示す、方法。

【請求項34】

対象試料における少なくとも1種のガングリオシドのレベルを、対象における微小残存病変を検出するための指標として得る方法であって、

- a) 質量分析を使用して、前記対象試料における少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを決定するステップであって、前記試料が、寛解期の前記対象から得られているまたは用意されている、ステップと、
- b) 前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを対照試料におけるそれと比較するステップと

10

20

30

40

50

を含み、

前記対照試料における前記レベルと比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの有意により高いレベルが、前記対象が微小残存病変を有することを指し示す方法。

【請求項35】

対象試料における少なくとも1種のガングリオシドのレベルを、がん治療法から得られる利益に従ってがんを患う対象を層別化するための指標として得る方法であって、

- a) 質量分析を使用して、前記対象試料における少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを決定するステップと、
- b) 対照における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを決定するステップと、
- c) ステップa)およびb)において検出された前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを比較するステップと

10

を含み、

前記対照における前記レベルと比較して、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルが有意に変化しないまたは減少することが、前記がんを患う前記対象が、前記がん治療法から利益を得ることを指し示すものである方法。

【請求項36】

対象試料における少なくとも1種のガングリオシドのレベルを、がんを患う対象が、がん治療法に应答する可能性が高いか否か決定するための指標として得る方法であって、

- a) 質量分析を使用して、前記対象試料における少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを決定するステップと、
- b) 対照における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを決定するステップと、
- c) ステップa)およびb)において検出された前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを比較するステップと

20

を含み、

前記対照における前記レベルと比較して、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの有意により高いレベルが、前記がんを患う前記対象が、前記がん治療法に应答しないことを指し示すものである、および/または

前記対照における前記レベルと比較して、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルが有意に変化しないまたは減少することが、前記がんを患う前記対象が、前記がん治療法に应答することを指し示すものである方法。

30

【請求項37】

対象試料における少なくとも1種のガングリオシドのレベルを、がんを患う対象の臨床アウトカムを予測するための指標として得る方法であって、

- a) 質量分析を使用して、前記対象試料における少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを決定するステップと、
- b) 対照における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを決定するステップと、
- c) ステップa)およびb)において決定された前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを比較するステップと

40

を含み、

前記対照における前記レベルと比較して、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの有意により高いレベルが、前記対象が不良な臨床アウトカムを有することを指し示すものである方法。

【請求項38】

対象試料における少なくとも1種のガングリオシドのレベルを、対象におけるがんの進行をモニタリングするための指標として得る方法であって、

- a) 質量分析を使用して、前記対象試料において、第1の時点で、少なくとも1種のガン

50

グリオシドの前記レベルを検出するステップと、
 b) その後の時点でステップ a) を反復するステップと、
 c) ステップ a) および b) において検出された前記少なくとも 1 種のガングリオシドの前記レベルを比較して、前記対象における前記がんの進行をモニタリングするステップであって、必要に応じて、前記対象には、がん発症のリスクがある、ステップと
を含み、必要に応じて、(i) 前記第 1 の時点および前記その後の時点の間で、前記対象が、がん治療法を受けている、および / または (i i) 前記第 1 のおよび / または少なくとも 1 つのその後の試料が、前記対象から得られる単一の試料またはプールされた試料の部分である、方法。

【請求項 39】

少なくとも 1 種のガングリオシドのレベルを、対象におけるがん治療法の有効性を査定するための指標として得る方法であって、

a) 質量分析を使用して、対象から得られる第 1 の試料において、少なくとも 1 種のガングリオシドの前記レベルを決定するステップと、
 b) 前記がん治療法の投与後の少なくとも 1 つのその後の時点において、ステップ a) を反復するステップと、
 c) ステップ a) および b) において検出された少なくとも 1 種のガングリオシドの前記レベルを比較するステップと
を含み、

前記第 1 の試料と比べて、前記少なくとも 1 つのその後の試料における前記少なくとも 1 種のガングリオシドの有意により低いレベルが、前記治療法が、前記対象におけるがんの処置に効果的であることを指し示すものであり、必要に応じて、前記第 1 のおよび / または少なくとも 1 つのその後の試料が、前記対象から得られる単一の試料またはプールされた試料の部分である、方法。

【請求項 40】

対象試料における少なくとも 1 種のガングリオシドの脂質の長さを、対象におけるがんを診断するためのまたはがんを有する対象を同定するための指標として得る方法であって、

a) 質量分析を使用して、前記対象試料における少なくとも 1 種のガングリオシドの前記脂質の長さを決定するステップと、
 b) 前記少なくとも 1 種のガングリオシドの前記脂質の長さを対照試料におけるそれと比較するステップと
を含み、

前記対照試料と比較した、前記対象試料における前記少なくとも 1 種のガングリオシドの前記脂質の長さの不均一性の有意な変化が、前記対象ががんを有することを指し示す、方法。

【請求項 41】

対象試料における少なくとも 1 種のガングリオシドの脂質の長さを、がんのグレードを決定するための指標として得る方法であって、

a) 質量分析を使用して、前記対象試料における少なくとも 1 種のガングリオシドの前記脂質の長さを決定するステップと、
 b) 前記少なくとも 1 種のガングリオシドの前記脂質の長さを対照試料におけるそれと比較するステップと
を含み、

前記対照試料におけるレベルと比較した、前記対象試料における前記少なくとも 1 種のガングリオシドの前記脂質の長さの不均一性の有意な変化が、前記がんの前記グレードを指し示し、

必要に応じて、前記対照試料におけるそれと比較した、前記対象試料における前記少なくとも 1 種のガングリオシドの前記脂質の長さの不均一性の少なくとも 100% かつ 200% 以下の変化 (例えば、増加または減少) が、前記対象が低悪性度がんを有することを指し示す、および / または

10

20

30

40

50

前記対照試料におけるそれと比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記脂質の長さの不均一性の少なくとも200%の変化(例えば、増加または減少)が、前記対象が高悪性度がんを有することを指し示す方法。

【請求項42】

対象試料における少なくとも1種のガングリオシドの脂質の長さを、がんの腫瘍負荷を決定するための指標として得る方法であって、

a) 質量分析を使用して、前記対象試料における少なくとも1種のガングリオシドの前記脂質の長さを決定するステップと、

b) 前記少なくとも1種のガングリオシドの前記脂質の長さを対照試料におけるそれと比較するステップと

を含み、

前記対照試料におけるレベルと比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記脂質の長さの不均一性の有意な変化が、前記腫瘍負荷を指し示し、

必要に応じて、前記対照試料におけるそれと比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記脂質の長さの不均一性の少なくとも100%かつ200%以下の変化(例えば、増加または減少)が、前記対象が低い腫瘍負荷を有することを指し示す、および/または

前記対照試料におけるそれと比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記脂質の長さの不均一性の少なくとも200%の変化(例えば、増加または減少)が、前記対象が高い腫瘍負荷を有することを指し示す方法。

【請求項43】

対象試料における少なくとも1種のガングリオシドの脂質の長さを、対象におけるがんの再発を検出するための指標として得る方法であって、

a) 質量分析を使用して、前記対象試料における少なくとも1種のガングリオシドの前記脂質の長さを決定するステップであって、前記試料が、がん処置を受けた後にがんが退縮した前記対象から得られているまたは用意されている、ステップと、

b) 前記少なくとも1種のガングリオシドの前記脂質の長さを対照試料におけるそれと比較するステップと

を含み、

前記対照試料におけるそれと比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記脂質の長さの不均一性の有意な変化が、対象におけるがんの再発を指し示す方法。

【請求項44】

対象試料における少なくとも1種のガングリオシドの脂質の長さを、対象における微小残存病変を検出するための指標として得る方法であって、

a) 質量分析を使用して、前記対象試料における少なくとも1種のガングリオシドの前記脂質の長さを決定するステップであって、前記試料が、寛解期の前記対象から得られているまたは用意されている、ステップと、

b) 前記少なくとも1種のガングリオシドの前記脂質の長さを対照試料におけるそれと比較するステップと

を含み、

前記対照試料におけるそれと比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記脂質の長さの不均一性の有意な変化が、前記対象が微小残存病変を有することを指し示す方法。

【請求項45】

対象試料における少なくとも1種のガングリオシドの脂質の長さを、がん治療法(例えば、免疫療法)から得られる利益に従ってがんを患う対象を層別化するための指標として得る方法であって、

a) 質量分析を使用して、前記対象試料における少なくとも1種のガングリオシドの前記脂質の長さを決定するステップと、

10

20

30

40

50

b) 対照における前記少なくとも 1 種のガングリオシドの前記脂質の長さを決定するステップと、
 c) ステップ a) および b) において検出された前記少なくとも 1 種のガングリオシドの前記脂質の長さを比較するステップと
 を含み、

前記対照におけるそれと比較して、前記対象試料における前記少なくとも 1 種のガングリオシドの前記脂質の長さの不均一性に有意な変化がないことが、前記がんを患う前記対象が、前記がん治療法から利益を得ることを指し示すものである。方法。

【請求項 4 6】

対象試料における少なくとも 1 種のガングリオシドの脂質の長さを、がんを患う対象が、がん治療法（例えば、免疫療法）に応答する可能性が高いか否か決定するための指標として得る方法であって、

a) 質量分析を使用して、前記対象試料における少なくとも 1 種のガングリオシドの前記脂質の長さを決定するステップと、
 b) 対照における前記少なくとも 1 種のガングリオシドの前記脂質の長さを決定するステップと、
 c) ステップ a) および b) において検出された前記少なくとも 1 種のガングリオシドの前記脂質の長さを比較するステップと
 を含み、

前記対照におけるそれと比較して、前記対象試料における前記少なくとも 1 種のガングリオシドの前記脂質の長さの不均一性の有意な変化が、前記がんを患う前記対象が、前記がん治療法に

応答しないことを指し示すものである。および / または
 前記対照におけるそれと比較して、前記対象試料における前記少なくとも 1 種のガングリオシドの前記脂質の長さの不均一性に有意な変化がないことが、前記がんを患う前記対象が、前記がん治療法に

【請求項 4 7】

対象試料における少なくとも 1 種のガングリオシドの脂質の長さを、がんを患う対象の臨床アウトカムを予測するための指標として得る方法であって、

a) 質量分析を使用して、前記対象試料における少なくとも 1 種のガングリオシドの前記脂質の長さを決定するステップと、
 b) 対照における前記少なくとも 1 種のガングリオシドの前記脂質の長さを決定するステップと、
 c) ステップ a) および b) において決定された前記少なくとも 1 種のガングリオシドの前記脂質の長さを比較するステップと
 を含み、

前記対照試料と比較した、前記対象試料における前記少なくとも 1 種のガングリオシドの前記脂質の長さの不均一性の有意な変化が、前記対象が不良な臨床アウトカムを有することを指し示すものである。方法。

【請求項 4 8】

対象試料における少なくとも 1 種のガングリオシドの脂質の長さを、対象におけるがんの進行をモニタリングするための指標として得る方法であって、

a) 質量分析を使用して、前記対象試料において、第 1 の時点で、少なくとも 1 種のガングリオシドの前記脂質の長さを検出するステップと、
 b) その後の時点でステップ a) を反復するステップと、
 c) ステップ a) および b) において検出された前記少なくとも 1 種のガングリオシドの前記脂質の長さの不均一性を比較して、前記対象における前記がんの進行をモニタリングするステップであって、必要に応じて、前記対象には、がん発症のリスクがある、ステップとを含み、必要に応じて、(i) 前記第 1 の時点および前記その後の時点の間で、前記対象が、がん治療法を受けている、および / または (i i) 前記第 1 のおよび / または少なくとも 1 つのその後の試料が、前記対象から得られる単一の試料またはプールされた試

10

20

30

40

50

料の部分である、方法。

【請求項 49】

少なくとも1種のガングリオシドの脂質の長さを、対象におけるがん治療法の有効性を査定するための指標として得る方法であって、

a) 質量分析を使用して、前記対象から得られる第1の試料において、少なくとも1種のガングリオシドの前記脂質の長さを決定するステップと、

b) 前記がん治療法の投与後の少なくとも1つのその後の時点において、ステップ a) を反復するステップと

を含み、

前記第1の試料と比べた、第2の試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記脂質の長さの不均一性の有意な変化が、前記治療法が、前記対象におけるがんの処置に効果的であることを指し示すものであり、必要に応じて、前記第1のおよび/または少なくとも1つのその後の試料が、前記対象から得られる単一の試料またはプールされた試料の部分である、方法。

10

【請求項 50】

前記対象に、がん治療法を推奨、処方および/または投与されることが指し示されることを特徴とする、請求項 20 ~ 49 のいずれか一項に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0030

20

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0030】

ある特定の態様では、本明細書に詳細に記載されている診断および予後予測方法が本明細書に提供される。

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)

構造：

$(A)x - [(P)y - (L)z] - (M)b$ ；

(式中、Aは、ガングリオシドまたはそのいずれかの部分であり；xは、1~32の整数であり；Pは、ヘテロアリアルであり；yは、1であり；Lは、リンカーであり；zは、0~8の整数であり；Mは、コアであり；bは、0または1であり；

30

Pは、(1)水素；(2)C₁₋₇アルキル；(3)C₁₋₂₀アルキル；(4)アミノ；

(5)C₃₋₁₀アリアル；(6)ヒドロキシ；(7)ニトロ；(8)C₁₋₂₀アルキル-

アミノ；および(9) - (CH₂)_qCONR^B (式中、qは、0~4の整数であり、

R^Bは、(a)水素、(b)C₁₋₆アルキル、(c)C₃₋₁₀アリアルおよび(d)C₁₋₆アルク-

C₆₋₁₀アリアルからなる群から選択される)から独立して選択される

1、2、3、4または5個の置換基により必要に応じて置換されている)

を有するガングリオシドを含む組成物。

(項目 2)

前記ヘテロアリアルが、トリアジンまたはトリアゾールである、項目 1 に記載の組成物。

40

(項目 3)

a) 前記トリアジンが、1, 3, 5トリアジンである；または

b) 前記トリアゾールが、1, 2, 3トリアゾールまたは1, 2, 4トリアゾールである、項目 2 に記載の組成物。

(項目 4)

前記Pが、(1)水素；(2)C₁₋₂₀アルキル-アミノ；および(3) - (CH₂)_qCONR^B (式中、qは、0~4の整数であり、R^Bは、(a)水素、(b)C₁₋₆アルキル、(c)C₃₋₁₀アリアルおよび(d)C₁₋₆アルク-

C₆₋₁₀アリアルからなる群から選択される)から独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基

50

により置換されている、項目 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 5)

前記 M が、(1) アミンまたは (2) ポリアミドアミン (PAMAM) である、項目 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

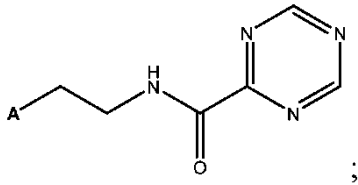
(項目 6)

x が、1、2、3、4、6 または 8 である、項目 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の組成物。

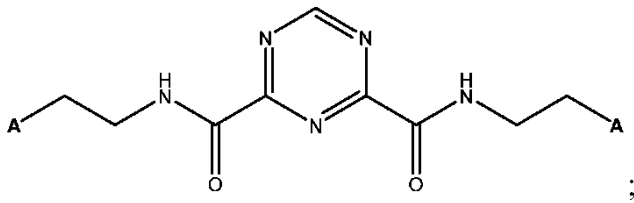
(項目 7)

前記構造が、

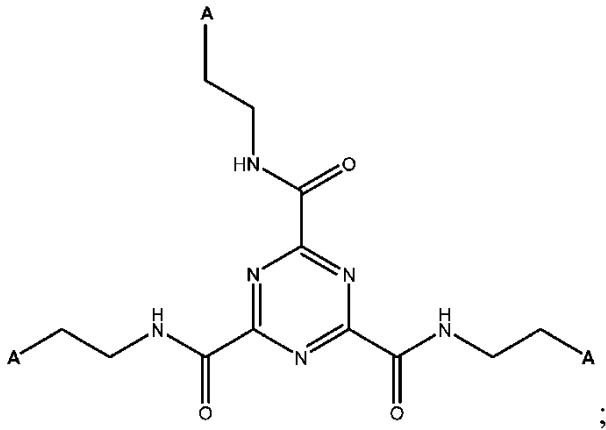
【化 13 - 1】



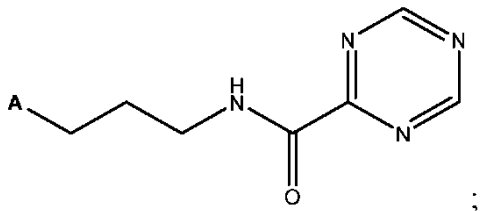
10



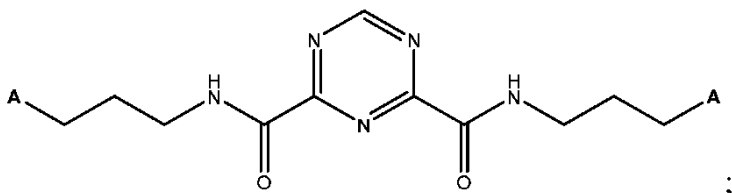
20



30

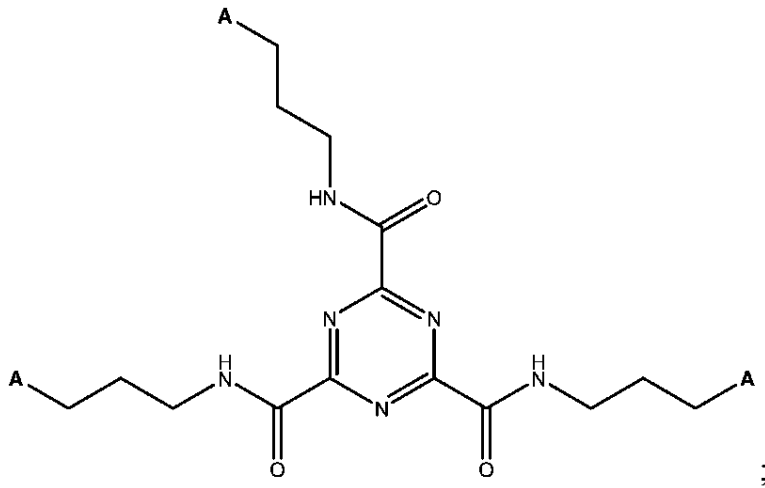


40

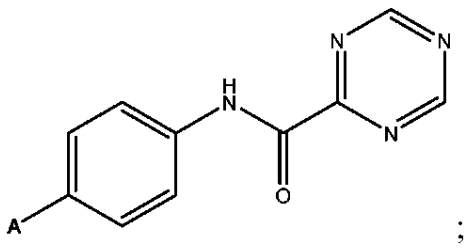


50

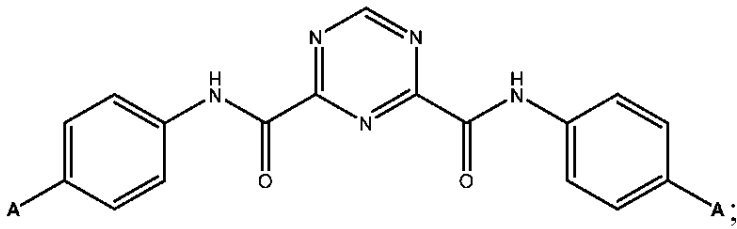
【化 1 3 - 2】



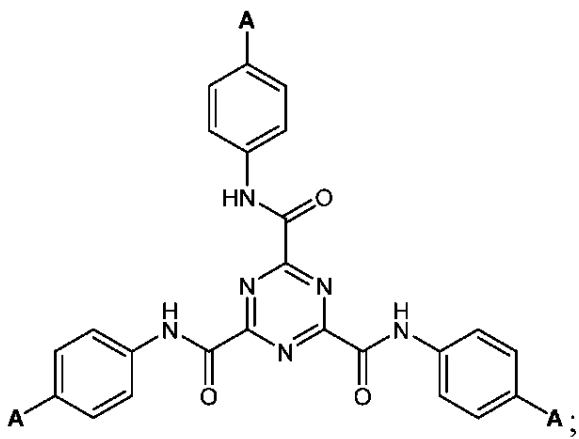
10



20



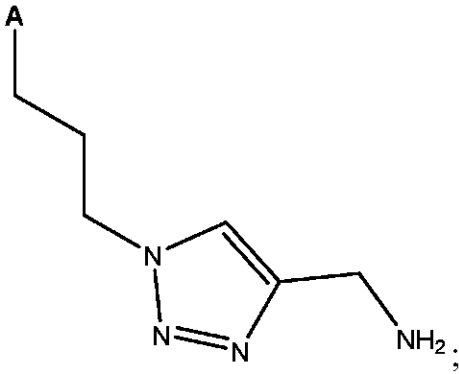
30



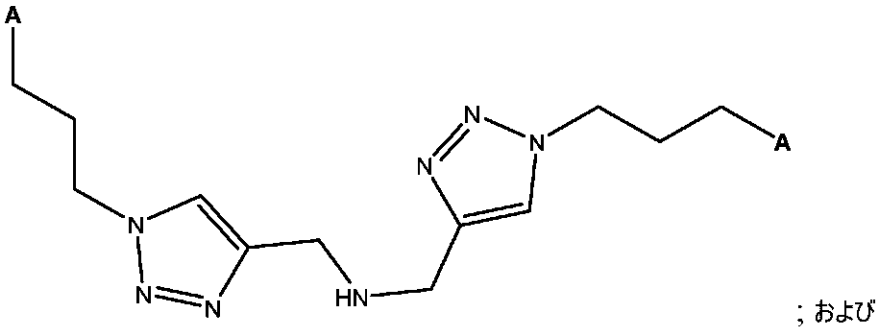
40

50

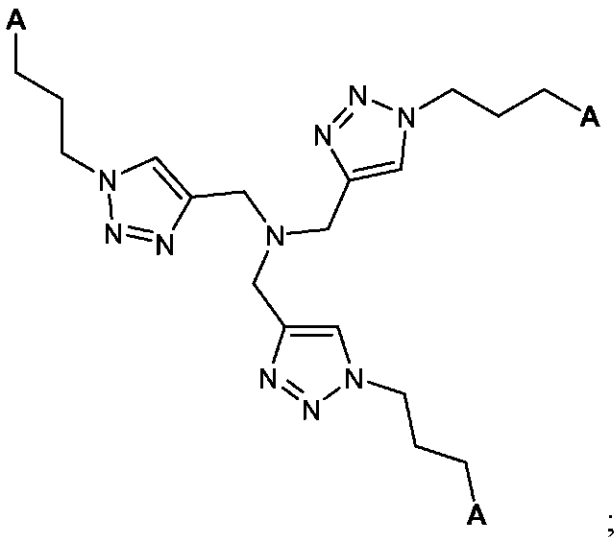
【化 1 3 - 3】



10



20



30

(式中、Aは、ガングリオシドである)

から選択される、項目1～6のいずれか一項に記載の組成物。

(項目8)

前記ガングリオシドが、GD2、GD3、GD1b、GT1b、フコシル-GM1、G1oboh、ポリシアル酸(PSA)、GM2、GM3、シアリル-ルイス^X、シアリル-ルイス^Y、シアリル-ルイス^A、シアリル-ルイス^Bおよびルイス^Yから選択され、必要に応じて、前記ガングリオシドが、GD2、GD3、GT1bおよびGM2である、項目1～7のいずれか一項に記載の組成物。

40

(項目9)

前記ガングリオシドが、検出可能に標識され、必要に応じて、前記ガングリオシドが、酵素、接合団(例えば、ストレプトアビジン/ビオチン)、フルオロフォア、発光タグ、生物発光タグおよび/または放射性同位体で標識される、項目1～8のいずれか一項に記載の組成物。

50

(項目 1 0)医薬組成物である、項目 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の組成物。(項目 1 1)対象におけるガングリオシドに対する免疫応答を誘導する方法であって、前記対象に、項目 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の組成物を投与するステップを含む方法。(項目 1 2)処置を必要とする対象を処置する方法であって、前記対象に、項目 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の組成物を投与するステップを含む方法。(項目 1 3)前記対象が、がんを患うか、または感染（例えば、ウイルスまたは細菌感染）を有する、項目 1 1 または 1 2 に記載の方法。 10(項目 1 4)哺乳動物において抗体を産生する方法であって、(a) 前記哺乳動物を、必要に応じてアジュバントをさらに含む、項目 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の組成物で免疫化するステップと、(b) 前記哺乳動物、前記哺乳動物由来の細胞または前記哺乳動物由来の細胞を使用して作製されたハイブリドーマから、ガングリオシドに結合する抗体を単離するステップとを含む方法。(項目 1 5)前記哺乳動物が、ウサギ、マウス、ヤギ、ラクダ、イヌ、ヒツジまたはラットから選択される、項目 1 4 に記載の方法。 20(項目 1 6)ガングリオシドの炭水化物部分に特異的に結合する、モノクローナル抗体またはその抗原結合性断片。(項目 1 7)前記ガングリオシドが、(a) G D 2、(b) G D 3 または (c) G D 2 および G D 3 である、項目 1 6 に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合性断片。(項目 1 8)a) 表 1 に示す重鎖 C D R 1、C D R 2 および C D R 3 の組合せ、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくはは約 8 5 % の配列同一性を有するそのバリエーション配列；および / または 30b) 表 1 に示す軽鎖 C D R 1、C D R 2 および C D R 3 の組合せ、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくはは約 8 5 % の配列同一性を有するそのバリエーション配列を含む、項目 1 6 または 1 7 に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合性断片。(項目 1 9)a) 表 2 に示す V H 配列、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくはは約 8 5 % の配列同一性を有するそのバリエーション配列；および / またはb) 表 2 に示す V L 配列、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくはは約 8 5 % の配列同一性を有するそのバリエーション配列 40を含む、項目 1 6 または 1 7 に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合性断片。(項目 2 0)a) 配列番号 2、4、6、8、10 および 12 (クローン 4)、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくはは約 8 5 % の配列同一性を有するそのバリエーション配列；b) 配列番号 14、16、18、20、22 および 24 (クローン 6)、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくはは約 8 5 % の配列同一性を有するそのバリエーション配列；c) 配列番号 26、28、30、32、34 および 36 (クローン 7)、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくはは約 8 5 % の配列同一性を有す 50

るそのバリエーション配列；

d) 配列番号 38、40、42、44、46 および 48 (クローン 8)、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくはは約 85% の配列同一性を有するそのバリエーション配列；

e) 配列番号 50、52、54、56、58 および 60 (クローン 9)、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくはは約 85% の配列同一性を有するそのバリエーション配列；

f) 配列番号 62、64、66、68、70 および 72 (クローン 10)、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくはは約 85% の配列同一性を有するそのバリエーション配列；

g) 配列番号 74、76、78、80、82 および 84 (クローン 13)、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくはは約 85% の配列同一性を有するそのバリエーション配列；

h) 配列番号 86、88、90、92、94 および 96 (クローン 14)、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくはは約 85% の配列同一性を有するそのバリエーション配列；

i) 配列番号 98、100、102、104、106 および 108 (クローン 15)、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくはは約 85% の配列同一性を有するそのバリエーション配列；

j) 配列番号 110、112、114、116、118 および 120 (クローン 17)、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくはは約 85% の配列同一性を有するそのバリエーション配列；

k) 配列番号 122、124、126、128、130 および 132 (クローン 18)、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくはは約 85% の配列同一性を有するそのバリエーション配列；ならびに

l) 配列番号 134、136、138、140、142 および 144 (クローン 19)、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくはは約 85% の配列同一性を有するそのバリエーション配列

から選択される 6 個の CDR アミノ酸配列を含む、項目 16 または 17 に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 21)

a) 配列番号 146 および 148、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくはは約 85% の配列同一性を有するそのバリエーション配列；

b) 配列番号 150 および 152、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくはは約 85% の配列同一性を有するそのバリエーション配列；

c) 配列番号 154 および 156、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくはは約 85% の配列同一性を有するそのバリエーション配列；

d) 配列番号 158 および 160、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくはは約 85% の配列同一性を有するそのバリエーション配列；

e) 配列番号 162 および 164、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくはは約 85% の配列同一性を有するそのバリエーション配列；

f) 配列番号 166 および 168、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくはは約 85% の配列同一性を有するそのバリエーション配列；

g) 配列番号 170 および 172、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくはは約 85% の配列同一性を有するそのバリエーション配列；

h) 配列番号 174 および 176、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくはは約 85% の配列同一性を有するそのバリエーション配列；

i) 配列番号 178 および 180、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくはは約 85% の配列同一性を有するそのバリエーション配列；

j) 配列番号 182 および 184、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは

10

20

30

40

50

は少なくとももしくはは約 85% の配列同一性を有するそのバリエーション配列；

k) 配列番号 186 および 188、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくはは約 85% の配列同一性を有するそのバリエーション配列；ならびに

l) 配列番号 190 および 192、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸のみ異なるかまたは少なくとももしくはは約 85% の配列同一性を有するそのバリエーション配列

から選択される V_H および V_L アミノ酸配列を含む、項目 16 または 17 に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 22)

a) キメラ、ヒト化、複合型、マウスもしくはヒトである；ならびに / または

b) I g G、I g G 1、I g G 2、I g G 2 A、I g G 2 B、I g G 3、I g G 4、I g A、I g M、I g D および I g E 定常ドメインからなる群から選択される免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含む、項目 16 ~ 21 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 23)

検出可能に標識もしくはコンジュゲートされている、エフェクタードメインを含む、F_c ドメインを含む、ならびに / または F_v、F (a b ') 2、F a b '、d s F_v、s c F_v、s c (F_v) 2 およびダイアボディ断片からなる群から選択される、項目 16 ~ 22 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 24)

表 2 に記載されている免疫グロブリン重鎖および軽鎖配列から選択される、免疫グロブリン重鎖および / または軽鎖。

(項目 25)

a) 表 1 および / もしくは表 2 に記載されているアミノ酸配列を含むポリペプチド；

b) 表 1 および / もしくは表 2 に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとももしくはは約 85% の同一性を有するアミノ酸配列を含むポリペプチド；ならびに / または

c) 項目 16 ~ 23 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合性断片

をコードする、単離された核酸分子。

(項目 26)

項目 25 に記載の単離された核酸を含む、ベクター。

(項目 27)

(a) 項目 25 に記載の単離された核酸を含む、(b) 項目 26 に記載のベクターを含む、および / または (c) 項目 16 ~ 23 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合性断片を発現する、宿主細胞。

(項目 28)

項目 16 ~ 23 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 種のモノクローナル抗体またはその抗原結合性断片を産生する方法であって、(i) 項目 16 ~ 23 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 種のモノクローナル抗体またはその抗原結合性断片をコードする配列を含む核酸を含む宿主細胞を、前記モノクローナル抗体またはその抗原結合性断片の発現を可能にするのに適した条件下で培養するステップと、(i i) 発現されたモノクローナル抗体またはその抗原結合性断片を回収するステップとを含む方法。

(項目 29)

項目 16 ~ 23 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 種のモノクローナル抗体またはその抗原結合性断片を含む、デバイスまたはキット。

(項目 30)

(a) 前記少なくとも 1 種のモノクローナル抗体もしくはその抗原結合性断片を検出する標識；

(b) 一次抗体の検出のための二次抗体；および / または

(c) 必要に応じてガングリオシドである、少なくとも 1 種の参照抗原

をさらに含む、項目 29 に記載のデバイスまたはキット。

10

20

30

40

50

(項目 3 1)

前記参照抗原が、G D 2、G D 3、および G D 2 または G D 3 の修飾バージョンから選択される、項目 3 0 に記載のデバイスまたはキット。

(項目 3 2)

前記参照抗原が、項目 1 ~ 9 のいずれか一項に記載のガングリオシド；チオフェニル G D 2、チオフェニル G D 3、G D 2 - O - アリール - N H₂、G D 3 - O - アリール - N H₂、p - アミノフェニルエーテル G D 2 (A P - G D 2)、p - アミノフェニルエーテル G D 3 (A P - G D 3)、トリアジン G D 2 (例えば、1, 3, 5 - トリアジン - G D 2、例えば、2 - アミノ - 4, 6 - ジクロロ - 1, 3, 5 - トリアジン - G D 2)、トリアジン G D 3 (例えば、1, 3, 5 - トリアジン - G D 3、例えば、2 - アミノ - 4, 6 - ジクロロ - 1, 3, 5 - トリアジン - G D 3)、多量体 G D 2 (例えば、P A M A M - G D 2) および多量体 G D 3 (P A M A M - G D 3) から選択される、項目 3 0 または 3 1 に記載のデバイスまたはキット。

(項目 3 3)

試料から脂質を抽出する方法であって、

(a) 前記試料を得るステップと、

(b) 前記試料に、C H C l₃ : メタノール : 水を (i) 約 1 : 2 : 1、(i i) 約 4 : 8 : 3 または (i i i) 約 2 : 4 : 1 から選択される比で含む約 2 ~ 5 倍体積の有機溶媒を添加するステップと、

(c) (b) の組み合わせた混合物を振盪するステップと、

(d) 前記有機溶媒から前記試料を分離し、これにより、前記試料から脂質を抽出するステップと

を含む方法。

(項目 3 4)

試料からガングリオシドを精製する方法であって、

(a) 前記試料を得るステップと、

(b) 前記試料に、C H C l₃ : メタノール : 水を (i) 約 1 : 2 : 1、(i i) 約 4 : 8 : 3 または (i i i) 約 2 : 4 : 1 から選択される比で含む約 2 ~ 5 倍体積の有機溶媒を添加するステップと、

(c) (b) の組み合わせた混合物を振盪するステップと、

(d) 前記有機溶媒から前記試料を分離し、これにより、前記試料から脂質を抽出するステップと

を含む方法。

(項目 3 5)

(i) 前記試料が、前記有機溶媒による抽出に先立ち、遠心分離によって清澄化される、

(i i) 前記試料が、哺乳動物、必要に応じて、ヒトに由来する、

(i i i) 前記試料が、遠心分離によって前記有機溶媒から分離される、

(i v) 前記試料が、がんを患う対象もしくはがんのない対象に由来する、

(v) 前記試料が、細胞、血清、血液、腫瘍周囲組織および / もしくは腫瘍内組織を含む

(v i) (b) ~ (d) の前記ステップを少なくとも 1、2、3、4 もしくは 5 回反復するステップをさらに含む、および / または

(v i i) 必要に応じて、真空 (例えば、スピード真空) 下で溶液を遠心分離することにより、(d) の抽出された試料から残留有機溶媒を蒸発させるステップをさらに含む、

項目 3 3 または 3 4 に記載の方法。

(項目 3 6)

少なくとも 1 種のガングリオシド (例えば、G D 2 および / または G D 3) の存在またはレベルを検出する方法であって、項目 1 6 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 種のモノクローナル抗体またはその抗原結合性断片を使用して、試料における前記ガングリオシドを検出するステップを含み、必要に応じて、前記試料が、がんを患う対象または

10

20

30

40

50

がんのない対象に由来する、方法。

(項目 3 7)

前記少なくとも 1 種のモノクローナル抗体またはその抗原結合性断片が、ガングリオシド (例えば、GD 2 または GD 3) と複合体を形成し、前記複合体が、酵素結合免疫吸着アッセイ (ELISA)、放射免疫アッセイ (RIA)、免疫化学的に (例えば、免疫組織化学)、またはフローサイトメトリーにおいて検出される、項目 3 6 に記載の方法。

(項目 3 8)

前記複合体が、酵素結合免疫吸着アッセイ (ELISA) において検出される、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 3 9)

前記複合体が、サンドイッチ ELISA において検出される、項目 3 7 または 3 8 に記載の方法。

(項目 4 0)

前記複合体が、項目 1 6 ~ 2 3 のいずれか一項に記載のいずれか 2 種の抗体またはその抗原結合性断片を使用したサンドイッチ ELISA において検出される、項目 3 9 に記載の方法。

(項目 4 1)

前記複合体が、競合的 ELISA において検出される、項目 3 7 または 3 8 に記載の方法。

(項目 4 2)

前記競合的 ELISA が、GD 2、GD 3、または GD 2 もしくは GD 3 の修飾バージョンから選択される参照抗原を含む、項目 4 1 に記載の方法。

(項目 4 3)

前記参照抗原が、項目 1 ~ 9 のいずれか一項に記載のガングリオシド、チオフェニル GD 2、チオフェニル GD 3、GD 2 - O - アリール - NH₂、GD 3 - O - アリール - NH₂、p - アミノフェニルエーテル GD 2 (AP - GD 2)、p - アミノフェニルエーテル GD 3 (AP - GD 3)、トリアジン GD 2 (例えば、1, 3, 5 - トリアジン - GD 2、例えば、2 - アミノ - 4, 6 - ジクロロ - 1, 3, 5 - トリアジン - GD 2)、トリアジン GD 3 (例えば、1, 3, 5 - トリアジン - GD 3、例えば、2 - アミノ - 4, 6 - ジクロロ - 1, 3, 5 - トリアジン - GD 3)、多量体 GD 2 (例えば、PAMAM - GD 2) および多量体 GD 3 (PAMAM - GD 3) から選択される、項目 4 2 に記載の方法。

(項目 4 4)

前記複合体が、免疫組織化学 (IHC) において検出される、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 4 5)

少なくとも 1 種のガングリオシドの存在、レベルまたは脂質の長さを検出する方法であって、質量分析 (例えば、LC / MS または LC / MS / MS) を使用して、試料における前記ガングリオシドを検出するステップを含み、必要に応じて、前記試料が、がんを患う対象またはがんのない対象に由来する、方法。

(項目 4 6)

前記試料が、項目 3 3 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の方法に従って調製される、項目 3 6 ~ 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 7)

対象におけるがんを診断する方法であって、

a) 少なくとも 1 種のモノクローナル抗体またはその抗原結合性断片を使用して、対象試料における少なくとも 1 種のガングリオシドのレベルを決定するステップであって、必要に応じて、前記少なくとも 1 種のモノクローナル抗体またはその抗原結合性断片が、項目 1 6 ~ 2 3 のいずれか一項に係る、ステップと、

b) 前記少なくとも 1 種のガングリオシドの前記レベルを対照試料におけるそれと比較するステップであって、

10

20

30

40

50

前記対照試料における前記レベルと比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの有意により高いレベルが、前記対象ががんを有することを指し示す、ステップと

を含む方法。

(項目48)

がんを有する対象を同定する方法であって、

a) 少なくとも1種のモノクローナル抗体またはその抗原結合性断片を使用して、対象試料における少なくとも1種のガングリオシドのレベルを決定するステップであって、必要に応じて、前記少なくとも1種のモノクローナル抗体またはその抗原結合性断片が、項目16~23のいずれか一項に係る、ステップと、

10

b) 前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを対照試料におけるそれと比較するステップであって、

前記対照試料における前記レベルと比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの有意により高いレベルが、前記対象を、がんを有すると同定する、ステップと

を含む方法。

(項目49)

がんのグレードを決定する方法であって、

a) 少なくとも1種のモノクローナル抗体またはその抗原結合性断片を使用して、対象試料における少なくとも1種のガングリオシドのレベルを決定するステップであって、必要に応じて、前記少なくとも1種のモノクローナル抗体またはその抗原結合性断片が、項目16~23のいずれか一項に係る、ステップと、

20

b) 前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを対照試料におけるそれと比較するステップであって、

前記対照試料における前記レベルと比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルの少なくとも100%かつ200%以下の増加が、前記対象が低悪性度がんを有することを指し示す、および/または

前記対照試料における前記レベルと比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルの少なくとも200%の増加が、前記対象が高悪性度がんを有することを指し示す、ステップと

30

を含む方法。

(項目50)

がんの腫瘍負荷を決定する方法であって、

a) 少なくとも1種のモノクローナル抗体またはその抗原結合性断片を使用して、対象試料における少なくとも1種のガングリオシドのレベルを決定するステップであって、必要に応じて、前記少なくとも1種のモノクローナル抗体またはその抗原結合性断片が、項目16~23のいずれか一項に係る、ステップと、

b) 前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを対照試料におけるそれと比較するステップであって、

前記対照試料における前記レベルと比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルの少なくとも100%かつ200%以下の増加が、前記対象が低い腫瘍負荷を有することを指し示す、および/または

40

前記対照試料における前記レベルと比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルの少なくとも200%の増加が、前記対象が高い腫瘍負荷を有することを指し示す、ステップと

を含む方法。

(項目51)

対象におけるがんの再発を検出する方法であって、

a) がん処置を受けた後にそのがんが退縮した前記対象から試料を得るまたは用意するステップと、

50

b) 少なくとも1種のモノクローナル抗体またはその抗原結合性断片を使用して、対象試料における少なくとも1種のガングリオシドのレベルを決定するステップであって、必要に応じて、前記少なくとも1種のモノクローナル抗体またはその抗原結合性断片が、項目1.6～2.3のいずれか一項に係る、ステップと、

c) 前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを対照試料におけるそれと比較するステップであって、前記対照試料における前記レベルと比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの有意により高いレベルが、前記対象におけるがんの再発を指し示す、ステップとを含む方法。

(項目5.2)

対象における微小残存病変を検出する方法であって、

a) 寛解期の前記対象から試料を得るまたは用意するステップと、

b) 少なくとも1種のモノクローナル抗体またはその抗原結合性断片を使用して、対象試料における少なくとも1種のガングリオシドのレベルを決定するステップであって、必要に応じて、前記少なくとも1種のモノクローナル抗体またはその抗原結合性断片が、項目1.6～2.3のいずれか一項に係る、ステップと、

c) 前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを対照試料におけるそれと比較するステップであって、

前記対照試料における前記レベルと比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの有意により高いレベルが、前記対象が微小残存病変を有することを指し示す、ステップと

を含む方法。

(項目5.3)

がん治療法から得られる利益に従ってがんを患う対象を層別化する方法であって、

a) 少なくとも1種のモノクローナル抗体またはその抗原結合性断片を使用して、対象試料における少なくとも1種のガングリオシドのレベルを決定するステップであって、必要に応じて、前記少なくとも1種のモノクローナル抗体またはその抗原結合性断片が、項目1.6～2.3のいずれか一項に係る、ステップと、

b) 対照における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを決定するステップと、

c) ステップa)およびb)において検出された前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを比較するステップであって、

前記対照における前記レベルと比較して、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルが有意に変化しないまたは減少することが、前記がんを患う前記対象が、前記がん治療法から利益を得ることを指し示すものである、ステップとを含む方法。

(項目5.4)

がんを患う対象が、がん治療法に応答する可能性が高いか否か決定する方法であって、

a) 少なくとも1種のモノクローナル抗体またはその抗原結合性断片を使用して、対象試料における少なくとも1種のガングリオシドのレベルを決定するステップであって、必要に応じて、前記少なくとも1種のモノクローナル抗体またはその抗原結合性断片が、項目1.6～2.3のいずれか一項に係る、ステップと、

b) 対照における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを決定するステップと、

c) ステップa)およびb)において検出された前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを比較するステップであって、

前記対照における前記レベルと比較して、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの有意により高いレベルが、前記がんを患う前記対象が、前記がん治療法に応答しないことを指し示すものである、および/または

前記対照における前記レベルと比較して、前記対象試料における前記少なくとも1種の

10

20

30

40

50

ガングリオシドの前記レベルが有意に変化しないまたは減少することが、前記がんを患う前記対象が、前記がん治療法に应答することを指し示すものである、ステップとを含む方法。

(項目55)

がんを患う対象の臨床アウトカムを予測するための方法であって、

a) 少なくとも1種のモノクローナル抗体またはその抗原結合性断片を使用して、対象試料における少なくとも1種のガングリオシドのレベルを決定するステップであって、必要に応じて、前記少なくとも1種のモノクローナル抗体またはその抗原結合性断片が、項目16~23のいずれか一項に係る、ステップと、

b) 対照における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを決定するステップと、

c) ステップa)およびb)において決定された前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを比較するステップであって、

前記対照における前記レベルと比較して、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの有意により高いレベルが、前記対象が不良な臨床アウトカムを有することを指し示すものである、ステップと

を含む方法。

(項目56)

対象におけるがんの進行をモニタリングする方法であって、

a) 少なくとも1種のモノクローナル抗体またはその抗原結合性断片を使用して、対象試料において、第1の時点で、少なくとも1種のガングリオシドのレベルを検出するステップであって、必要に応じて、前記少なくとも1種のモノクローナル抗体またはその抗原結合性断片が、項目16~23のいずれか一項に係る、ステップと、

b) その後の時点でステップa)を反復するステップと、

c) ステップa)およびb)において検出された前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを比較して、前記対象における前記がんの進行をモニタリングするステップであって、必要に応じて、前記対象には、がん発症のリスクがある、ステップと

を含む方法。

(項目57)

前記第1の時点および前記その後の時点の間で、前記対象が、がん治療法を受けている、項目56に記載の方法。

(項目58)

対象におけるがん治療法の有効性を査定する方法であって、

a) 少なくとも1種のモノクローナル抗体またはその抗原結合性断片を使用して、対象から得られる第1の試料において、少なくとも1種のガングリオシドのレベルを決定するステップであって、必要に応じて、前記少なくとも1種のモノクローナル抗体またはその抗原結合性断片が、項目16~23のいずれか一項に係る、ステップと、

b) 前記がん治療法の投与後の少なくとも1つのその後の時点において、ステップa)を反復するステップと、

c) ステップa)およびb)において検出された少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを比較するステップであって、

前記第1の試料と比べて、前記少なくとも1つのその後の試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの有意により低いレベルが、前記治療法が、前記対象におけるがんの処置に効果的であることを指し示すものである、ステップと

を含む方法。

(項目59)

前記第1のおよび/または少なくとも1つのその後の試料が、前記対象から得られる単一の試料またはプールされた試料の部分である、項目56~58のいずれか一項に記載の方法。

(項目60)

10

20

30

40

50

前記少なくとも1種のモノクローナル抗体またはその抗原結合性断片が、ガングリオシド（例えば、GD2またはGD3）と複合体を形成し、前記複合体が、酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）、放射免疫アッセイ（RIA）、免疫化学的に（例えば、免疫組織化学）、またはフローサイトメトリーにおいて検出される、項目47～59のいずれか一項に記載の方法。

（項目61）

前記複合体が、酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）において検出される、項目60に記載の方法。

（項目62）

前記複合体が、サンドイッチELISAにおいて検出される、項目60または61に記載の方法。

（項目63）

前記複合体が、項目16～23に記載のいずれか2種の抗体を使用したサンドイッチELISAにおいて検出される、項目62に記載の方法。

（項目64）

前記複合体が、競合的ELISAにおいて検出される、項目60または61に記載の方法。

（項目65）

前記競合的ELISAが、GD2、GD3、またはGD2もしくはGD3の修飾バージョンから選択される参照抗原を含む、項目64に記載の方法。

（項目66）

前記参照抗原が、項目1～9のいずれか一項に記載のガングリオシド、チオフェニルGD2、チオフェニルGD3、GD2-O-アリール-NH₂、GD3-O-アリール-NH₂、p-アミノフェニルエーテルGD2（AP-GD2）、p-アミノフェニルエーテルGD3（AP-GD3）、トリアジンGD2（例えば、1,3,5-トリアジン-GD2、例えば、2-アミノ-4,6-ジクロロ-1,3,5-トリアジン-GD2）、トリアジンGD3（例えば、1,3,5-トリアジン-GD3、例えば、2-アミノ-4,6-ジクロロ-1,3,5-トリアジン-GD3）、多量体GD2（例えば、PAMAM-GD2）および多量体GD3（PAMAM-GD3）から選択される、項目66または67に記載の方法。

（項目67）

前記複合体が、免疫組織化学（IHC）において検出される、項目60に記載の方法。

（項目68）

前記試料が、項目33～35のいずれか一項に記載の方法に従って調製される、項目47～66のいずれか一項に記載の方法。

（項目69）

対象におけるがんを診断する方法であって、

a) 項目45または46に記載の質量分析を使用して、対象試料における少なくとも1種のガングリオシドのレベルを決定するステップと、

b) 前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを対照試料におけるそれと比較するステップであって、

前記対照試料と比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの有意により高いレベルが、前記対象ががんを有することを指し示す、ステップを含む方法。

（項目70）

がんを有する対象を同定する方法であって、

a) 項目45または46に記載の質量分析を使用して、対象試料における少なくとも1種のガングリオシドのレベルを決定するステップと、

b) 前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを対照試料におけるそれと比較するステップであって、

10

20

30

40

50

前記対照試料と比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの有意により高いレベルが、前記対象を、がんを有すると同定する、ステップとを含む方法。

(項目71)

がんのグレードを決定する方法であって、

a) 項目45または46に記載の質量分析を使用して、対象試料における少なくとも1種のガングリオシドのレベルを決定するステップと、

b) 前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを対照試料におけるそれと比較するステップであって、

前記対照試料における前記レベルと比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルの少なくとも100%かつ200%以下の増加が、前記対象が低悪性度がんを有することを指し示す、および/または

前記対照試料における前記レベルと比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルの少なくとも200%の増加が、前記対象が高悪性度がんを有することを指し示す、ステップと

を含む方法。

(項目72)

がんの腫瘍負荷を決定する方法であって、

a) 項目45または46に記載の質量分析を使用して、対象試料における少なくとも1種のガングリオシドのレベルを決定するステップと、

b) 前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを対照試料におけるそれと比較するステップであって、

前記対照試料における前記レベルと比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルの少なくとも100%かつ200%以下の増加が、前記対象が低い腫瘍負荷を有することを指し示す、および/または

前記対照試料における前記レベルと比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルの少なくとも200%の増加が、前記対象が高い腫瘍負荷を有することを指し示す、ステップと

を含む方法。

(項目73)

対象におけるがんの再発を検出する方法であって、

a) がん処置を受けた後にそのがんが退縮した前記対象から試料を得るまたは用意するステップと、

b) 項目45または46に記載の質量分析を使用して、対象試料における少なくとも1種のガングリオシドのレベルを決定するステップと、

c) 前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを対照試料におけるそれと比較するステップであって、

前記対照試料における前記レベルと比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの有意により高いレベルが、前記対象におけるがんの再発を指し示す、ステップと

を含む方法。

(項目74)

対象における微小残存病変を検出する方法であって、

a) 寛解期の前記対象から試料を得るまたは用意するステップと、

b) 項目45または46に記載の質量分析を使用して、対象試料における少なくとも1種のガングリオシドのレベルを決定するステップと、

c) 前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを対照試料におけるそれと比較するステップであって、

前記対照試料における前記レベルと比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの有意により高いレベルが、前記対象が微小残存病変を有することを

10

20

30

40

50

指し示す、ステップと
を含む方法。

(項目75)

がん治療法から得られる利益に従ってがんを患う対象を層別化する方法であって、
a) 項目45または46に記載の質量分析を使用して、対象試料における少なくとも1種の
ガングリオシドのレベルを決定するステップと、
b) 対照における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを決定するステップ
と、
c) ステップa)およびb)において検出された前記少なくとも1種のガングリオシドの
前記レベルを比較するステップであって、

10

前記対照における前記レベルと比較して、前記対象試料における前記少なくとも1種の
ガングリオシドの前記レベルが有意に変化しないまたは減少することが、前記がんを患う
前記対象が、前記がん治療法から利益を得ることを指し示すものである、ステップと
を含む方法。

(項目76)

がんを患う対象が、がん治療法に応答する可能性が高いか否か決定する方法であって、
a) 項目45または46に記載の質量分析を使用して、対象試料における少なくとも1種の
ガングリオシドのレベルを決定するステップと、
b) 対照における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを決定するステップ
と、
c) ステップa)およびb)において検出された前記少なくとも1種のガングリオシドの
前記レベルを比較するステップであって、

20

前記対照における前記レベルと比較して、前記対象試料における前記少なくとも1種の
ガングリオシドの有意により高いレベルが、前記がんを患う前記対象が、前記がん治療法
に
応答しないことを指し示すものである、および/または

前記対照における前記レベルと比較して、前記対象試料における前記少なくとも1種の
ガングリオシドの前記レベルが有意に変化しないまたは減少することが、前記がんを患う
前記対象が、前記がん治療法に
応答することを指し示すものである、ステップと
を含む方法。

(項目77)

がんを患う対象の臨床アウトカムを予測するための方法であって、
a) 項目45または46に記載の質量分析を使用して、対象試料における少なくとも1種の
ガングリオシドのレベルを決定するステップと、
b) 対照における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルを決定するステップ
と、
c) ステップa)およびb)において決定された前記少なくとも1種のガングリオシドの
前記レベルを比較するステップであって、

30

前記対照における前記レベルと比較して、前記対象試料における前記少なくとも1種の
ガングリオシドの有意により高いレベルが、前記対象が不良な臨床アウトカムを有するこ
とを指し示すものである、ステップと
を含む方法。

40

(項目78)

対象におけるがんの進行をモニタリングする方法であって、
a) 項目45または46に記載の質量分析を使用して、対象試料において、第1の時点で
、少なくとも1種のガングリオシドのレベルを検出するステップと、
b) その後の時点でステップa)を反復するステップと、
c) ステップa)およびb)において検出された前記少なくとも1種のガングリオシドの
前記レベルを比較して、前記対象における前記がんの進行をモニタリングするステップで
あって、必要に応じて、前記対象には、がん発症のリスクがある、ステップと
を含む方法。

50

(項目 7 9)

前記第 1 の時点および前記その後の時点の間で、前記対象が、がん治療法を受けている、項目 7 8 に記載の方法。

(項目 8 0)

対象におけるがん治療法の有効性を査定する方法であって、

a) 項目 4 5 または 4 6 に記載の質量分析を使用して、対象から得られる第 1 の試料において、少なくとも 1 種のガングリオシドのレベルを決定するステップと、

b) 前記がん治療法の投与後の少なくとも 1 つのその後の時点において、ステップ a) を反復するステップと、

c) ステップ a) および b) において検出された少なくとも 1 種のガングリオシドの前記レベルを比較するステップであって、 10

前記第 1 の試料と比べて、前記少なくとも 1 つのその後の試料における前記少なくとも 1 種のガングリオシドの有意により低いレベルが、前記治療法が、前記対象におけるがんの処置に効果的であることを指し示すものである、ステップとを含む方法。

(項目 8 1)

前記第 1 のおよび / または少なくとも 1 つのその後の試料が、前記対象から得られる単一の試料またはプールされた試料の部分である、項目 7 8 ~ 8 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 2)

対象におけるがんを診断する方法であって、

a) 項目 4 5 または 4 6 に記載の質量分析を使用して、対象試料における少なくとも 1 種のガングリオシドの脂質の長さを決定するステップと、

b) 前記少なくとも 1 種のガングリオシドの前記脂質の長さを対照試料におけるそれと比較するステップであって、

前記対照試料と比較した、前記対象試料における前記少なくとも 1 種のガングリオシドの脂質の長さの不均一性の有意な変化が、前記対象ががんを有することを指し示す、ステップと

を含む方法。

(項目 8 3)

がんを有する対象を同定する方法であって、

a) 項目 4 5 または 4 6 に記載の質量分析を使用して、対象試料における少なくとも 1 種のガングリオシドの脂質の長さを決定するステップと、

b) 前記少なくとも 1 種のガングリオシドの前記脂質の長さを対照試料におけるそれと比較するステップであって、

前記対照試料と比較した、前記対象試料における前記少なくとも 1 種のガングリオシドの脂質の長さの不均一性の有意な変化が、前記対象を、がんを有すると同定する、ステップと

を含む方法。

(項目 8 4)

がんのグレードを決定する方法であって、

a) 項目 4 5 または 4 6 に記載の質量分析を使用して、対象試料における少なくとも 1 種のガングリオシドの脂質の長さを決定するステップと、

b) 前記少なくとも 1 種のガングリオシドの前記脂質の長さを対照試料におけるそれと比較するステップであって、

前記対照試料におけるそれと比較した、前記対象試料における前記少なくとも 1 種のガングリオシドの脂質の長さの不均一性の少なくとも 1 0 0 % かつ 2 0 0 % 以下の変化 (例えば、増加または減少) が、前記対象が低悪性度がんを有することを指し示す、および / または

前記対照試料におけるそれと比較した、前記対象試料における前記少なくとも 1 種のガ 50

ングリオシドの脂質の長さの不均一性の少なくとも200%の変化(例えば、増加または減少)が、前記対象が高悪性度がんを有することを指し示す、ステップとを含む方法。

(項目85)

がんの腫瘍負荷を決定する方法であって、

a) 項目45または46に記載の質量分析を使用して、対象試料における少なくとも1種のガングリオシドの脂質の長さを決定するステップと、

b) 前記少なくとも1種のガングリオシドの前記脂質の長さを対照試料におけるそれと比較するステップであって、

前記対照試料におけるそれと比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの脂質の長さの不均一性の少なくとも100%かつ200%以下の変化(例えば、増加または減少)が、前記対象が低い腫瘍負荷を有することを指し示す、および/または

10

前記対照試料におけるそれと比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの脂質の長さの不均一性の少なくとも200%の変化(例えば、増加または減少)が、前記対象が高い腫瘍負荷を有することを指し示す、ステップとを含む方法。

(項目86)

対象におけるがんの再発を検出する方法であって、

a) がん処置を受けた後にそのがんが退縮した前記対象から試料を得るまたは用意するステップと、

20

b) 項目45または46に記載の質量分析を使用して、対象試料における少なくとも1種のガングリオシドの脂質の長さを決定するステップと、

c) 前記少なくとも1種のガングリオシドの前記脂質の長さを対照試料におけるそれと比較するステップであって、

前記対照試料におけるそれと比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの脂質の長さの不均一性の有意な変化が、対象におけるがんの再発を指し示す、ステップと

を含む方法。

(項目87)

対象における微小残存病変を検出する方法であって、

a) 寛解期の前記対象から試料を得るまたは用意するステップと、

b) 項目45または46に記載の質量分析を使用して、対象試料における少なくとも1種のガングリオシドの脂質の長さを決定するステップと、

c) 前記少なくとも1種のガングリオシドの前記脂質の長さを対照試料におけるそれと比較するステップであって、

前記対照試料におけるそれと比較した、前記対象試料における前記少なくとも1種のガングリオシドの脂質の長さの不均一性の有意な変化が、前記対象が微小残存病変を有することを指し示す、ステップと

を含む方法。

40

(項目88)

がん治療法(例えば、免疫療法)から得られる利益に従ってがんを患う対象を層別化する方法であって、

a) 項目45または46に記載の質量分析を使用して、対象試料における少なくとも1種のガングリオシドの脂質の長さを決定するステップと、

b) 対照における前記少なくとも1種のガングリオシドの前記脂質の長さを決定するステップと、

c) ステップa)およびb)において検出された前記少なくとも1種のガングリオシドの前記脂質の長さを比較するステップであって、

前記対照におけるそれと比較して、前記対象試料における前記少なくとも1種のガング

50

リオシドの脂質の長さの不均一性に有意な変化がないことが、前記がんを患う前記対象が、前記がん治療法から利益を得ることを指し示すものである、ステップとを含む方法。

(項目 89)

がんを患う対象が、がん治療法(例えば、免疫療法)に応答する可能性が高いか否か決定する方法であって、

a) 項目 45 または 46 に記載の質量分析を使用して、対象試料における少なくとも 1 種のガングリオシドの脂質の長さを決定するステップと、

b) 対照における前記少なくとも 1 種のガングリオシドの前記脂質の長さを決定するステップと、

c) ステップ a) および b) において検出された前記少なくとも 1 種のガングリオシドの前記脂質の長さを比較するステップであって、

前記対照におけるそれと比較して、前記対象試料における前記少なくとも 1 種のガングリオシドの脂質の長さの不均一性の有意な変化が、前記がんを患う前記対象が、前記がん治療法に応答しないことを指し示すものである、および/または

前記対照におけるそれと比較して、前記対象試料における前記少なくとも 1 種のガングリオシドの脂質の長さの不均一性に有意な変化がないことが、前記がんを患う前記対象が、前記がん治療法に応答することを指し示すものである、ステップと

を含む方法。

(項目 90)

がんを患う対象の臨床アウトカムを予測するための方法であって、

a) 項目 45 または 46 に記載の質量分析を使用して、対象試料における少なくとも 1 種のガングリオシドの脂質の長さを決定するステップと、

b) 対照における前記少なくとも 1 種のガングリオシドの前記脂質の長さを決定するステップと、

c) ステップ a) および b) において決定された前記少なくとも 1 種のガングリオシドの前記脂質の長さを比較するステップであって、

前記対照試料と比較した、前記対象試料における前記少なくとも 1 種のガングリオシドの脂質の長さの不均一性の有意な変化が、前記対象が不良な臨床アウトカムを有することを指し示すものである、ステップと

を含む方法。

(項目 91)

対象におけるがんの進行をモニタリングする方法であって、

a) 項目 45 または 46 に記載の質量分析を使用して、対象試料において、第 1 の時点で、少なくとも 1 種のガングリオシドの脂質の長さを検出するステップと、

b) その後の時点でステップ a) を反復するステップと、

c) ステップ a) および b) において検出された前記少なくとも 1 種のガングリオシドの脂質の長さの不均一性を比較して、前記対象における前記がんの進行をモニタリングするステップであって、必要に応じて、前記対象には、がん発症のリスクがある、ステップと

を含む方法。

(項目 92)

前記第 1 の時点および前記その後の時点の間で、前記対象が、がん治療法を受けている、項目 91 に記載の方法。

(項目 93)

対象におけるがん治療法の有効性を査定する方法であって、

a) 項目 45 または 46 に記載の質量分析を使用して、前記対象から得られる第 1 の試料において、少なくとも 1 種のガングリオシドの脂質の長さを決定するステップと、

b) 前記がん治療法の投与後の少なくとも 1 つのその後の時点において、ステップ a) を反復するステップであって、

前記第 1 の試料と比べた、第 2 の試料における前記少なくとも 1 種のガングリオシドの

10

20

30

40

50

脂質の長さの不均一性の有意な変化が、前記治療法が、前記対象におけるがんの処置に効果的であることを指し示すものである、ステップと

を含む方法。

(項目94)

前記第1のおよび/または少なくとも1つのその後の試料が、前記対象から得られる単一の試料またはプールされた試料の部分である、項目91~93のいずれか一項に記載の方法。

(項目95)

前記がん治療法が、外科手術、化学療法、がんワクチン、キメラ抗原受容体、放射線療法、免疫療法、免疫チェックポイント阻害性タンパク質もしくはリガンドの発現のモジュレーター、またはこれらのいずれかの組合せである、項目53、54、57、58、75、76、79、80、88、89、92および93のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目96)

前記免疫療法が、免疫チェックポイント阻害療法である、項目95に記載の方法。

(項目97)

前記がん治療法が、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、BRAF/MEK阻害剤、ペムプロリズマブ、ニボルマブ、イピリムマブまたはこれらの組合せである、項目53、54、57、58、75、76、79、80、88、89、92、93、95および96のいずれか一項に記載の方法。

(項目98)

前記ガングリオシドが、腫瘍関連ガングリオシドである、項目47~97のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目99)

前記腫瘍関連ガングリオシドが、GD2、GD3、GD1b、GT1b、フコシル-GM1、GloboH、ポリシアル酸(PSA)、GM2、GM3、シアリル-ルイス^X、シアリル-ルイス^Y、シアリル-ルイス^A、シアリル-ルイス^B、ルイス^Y、そのいずれかの部分から選択され、必要に応じて、前記腫瘍関連ガングリオシドが、GD1、GD2、GD3、GT1bおよびGM2から選択される、項目98に記載の方法。

(項目100)

前記がんまたは腫瘍が、神経芽細胞腫、リンパ腫、白血病、黒色腫、神経膠腫、小細胞肺癌、乳癌、卵巣がん、軟部組織肉腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、線維形成性円形細胞腫瘍、横紋筋肉腫、網膜芽細胞腫、非小細胞肺癌、腎細胞がん、ウィルムス腫瘍、前立腺がん、胃がん、子宮内膜がん、膀胱がんおよび結腸がんからなる群から選択される、項目13および35~99のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目101)

前記がんまたは腫瘍が、神経芽細胞腫、リンパ腫、白血病、黒色腫、神経膠腫、小細胞肺癌、乳癌、卵巣がん、軟部組織肉腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、線維形成性円形細胞腫瘍、横紋筋肉腫、網膜芽細胞腫からなる群から選択される、項目100に記載の方法。

(項目102)

前記試料が、前記対象から得られる細胞、血清、血液、腫瘍周囲組織および/または腫瘍内組織を含む、項目33~101のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目103)

少なくとも1種のガングリオシドの前記有意により高いレベルが、前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルの少なくとも20パーセントの増加を含む、項目47~102のいずれか一項に記載の方法。

(項目104)

少なくとも1種のガングリオシドの前記有意により低いレベルが、前記少なくとも1種のガングリオシドの前記レベルの少なくとも20パーセントの減少を含む、項目47~102のいずれか一項に記載の方法。

(項目105)

50

脂質の長さの不均一性の前記有意な変化が、前記対照試料と比べた、前記対象試料における少なくとも20パーセントの変化（例えば、増加または減少）を含む、項目82～102のいずれか一項に記載の方法。

（項目106）

前記対照試料が、がんのない対象由来の試料である、項目47～105のいずれか一項に記載の方法。

（項目107）

がん治療法を前記対象に推奨、処方および/または投与するステップをさらに含む、項目47～106のいずれか一項に記載の方法。

（項目108）

前記対象が、哺乳動物である、項目11～13および31～113のいずれか一項に記載の方法。

（項目109）

前記対象が、がんの動物モデルまたはヒトである、項目11～13および31～114のいずれか一項に記載の方法。

（項目110）

前記対象が、ヒトである、項目11～13および31～115のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50