

【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25年3月7日(2013.3.7)

【公表番号】特表2012-515226(P2012-515226A)

【公表日】平成24年7月5日(2012.7.5)

【年通号数】公開・登録公報2012-026

【出願番号】特願2011-546410(P2011-546410)

【国際特許分類】

C 07 K 16/30 (2006.01)

G 01 N 33/53 (2006.01)

G 01 N 33/574 (2006.01)

G 01 N 33/532 (2006.01)

【F I】

C 07 K 16/30 Z N A

G 01 N 33/53 D

G 01 N 33/574 Z

G 01 N 33/532 A

【手続補正書】

【提出日】平成25年1月15日(2013.1.15)

【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】

配列番号1、4、および6～8のうちの少なくとも一つで示されるアミノ酸配列を有するペプチドに特異的に結合するモノクローナル抗体。

【請求項2】

前記抗体が、配列番号6で示されるアミノ酸配列を有するペプチドに特異的に結合する、請求項1に記載のモノクローナル抗体。

【請求項3】

前記モノクローナル抗体は：

(a)配列番号13、14、および15で示される配列をそれぞれ有するCDR1、CDR2、およびCDR3を含む軽鎖可変領域、ならびに、配列番号16、17、および18で示される配列をそれぞれ有するCDR1、CDR2、およびCDR3を含む重鎖可変領域；あるいは

(b)配列番号19、20、および21で示される配列をそれぞれ有するCDR1、CDR2、およびCDR3を含む軽鎖可変領域、ならびに、配列番号22、23、および24で示される配列をそれぞれ有するCDR1、CDR2、およびCDR3を含む重鎖可変領域

を含む、請求項1に記載のモノクローナル抗体。

【請求項4】

前記抗体は：

(a)軽鎖および重鎖が、それぞれ、配列番号9および11を含むアミノ酸配列、あるいは

(b)軽鎖および重鎖が、それぞれ、配列番号10および12を含むアミノ酸配列を含む、請求項1に記載の抗体。

【請求項 5】

被験体に由来する試料におけるHer-3または複合体化したHer-3の存在および/または量を測定および/または定量化する方法であって、配列番号1、4、および6～8のうちの少なくとも一つで示されるアミノ酸配列を有するペプチドに特異的に結合するHer-3抗体を用いて、前記試料におけるHer-3および/または複合体化したHer-3の存在および/または量を決定するステップを含む方法。

【請求項 6】

前記Her-3抗体は、配列番号6で示されるアミノ酸配列を有するペプチドに特異的に結合する、請求項5に記載の方法。

【請求項 7】

全Her-3、Her-3ホモ二量体、またはHer-3ヘテロ二量体のうちの少なくとも一つの存在および/または量を測定および/または定量化するステップを含む、請求項5～6のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記試料が腫瘍試料を含む、請求項5～7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記試料が、乳がん試料、結腸直腸がん試料、卵巣がん試料、非小細胞肺がん試料、または胃がん試料を含む、請求項5～8のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記試料が、乳がん試料を含む、請求項5～9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記試料が、早期乳がん試料または転移性乳がん試料を含む、請求項5～10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記試料が、Her-2陽性乳がん試料を含む、請求項5～11のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記試料が、FFPE試料または可溶化FFPE試料を含む、請求項5～12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記測定が、広範なダイナミックレンジにわたり定量的であり得る、請求項5～13のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

前記Her-3抗体は：

(a) 配列番号13、14、および15で示される配列をそれぞれ有するCDR1、CDR2、およびCDR3を含む軽鎖可変領域、ならびに、配列番号16、17、および18で示される配列をそれぞれ有するCDR1、CDR2、およびCDR3を含む重鎖可変領域；あるいは

(b) 配列番号19、20、および21で示される配列をそれぞれ有するCDR1、CDR2、およびCDR3を含む軽鎖可変領域、ならびに、配列番号22、23、および24で示される配列を有するそれぞれCDR1、CDR2、およびCDR3を含む重鎖可変領域

を含む、請求項5～14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

前記Her-3抗体は：

(a) 軽鎖および重鎖が、それぞれ、配列番号9および11を含むアミノ酸配列、あるいは

(b) 軽鎖および重鎖が、それぞれ、配列番号10および12を含むアミノ酸配列を含む、請求項5～15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

(a) (i) 前記被験体由来の試料と；(ii) 有効近接距離を有する、Her-3に結合することが可能な近接プローブと；(iii) Her-3に結合することが可能であり、1つ以上のシグナル伝達分子が結合している少なくとも1つの結合化合物とを混合するステップであって、ここで、前記有効近接距離内において前記近接プローブおよび前記結合化合物が結合すると、前記Her-3および/または複合体化したHer-3の存在および/または量と相關するシグナルが分子タグから生成される、ステップ；

(b) 前記分子タグからの前記シグナルを検出して、Her-3および/または複合体化したHer-3の存在および/または量を決定するステップを含む、請求項5～16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項18】

前記近接プローブおよび/または前記結合化合物が、Her-3または少なくとも1つの他の検体に特異的に結合することが可能である、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

前記近接プローブおよび/または前記結合化合物が、前記Her-3抗体を含む、請求項18に記載の方法。

【請求項20】

前記近接プローブは、切断誘導部分を有する切断プローブを含み、前記少なくとも1つの結合化合物は、切断可能な結合により前記結合化合物に結合した1つ以上の分子タグを有し、前記切断可能な結合が前記有効近接距離内において切断されることにより、Her-3の存在および/または量と相關するシグナルが生成され得る、請求項18に記載の方法。

【請求項21】

請求項5～17のいずれか一項に記載の方法であって、前記方法は、

(a) 前記試料を、タグ化Her-3結合組成物と接触させるステップであって、前記タグ化Her-3結合組成物は、Her-3に特異的に結合し、そして切断可能なリンカーにより前記タグ化Her-3結合組成物に結合した1つ以上の分子タグを有する、ステップ；

(b) 前記試料を、切断剤と接触させるステップ；

(c) 前記タグ化Her-3結合組成物の切断可能な結合を切断し、それにより前記1つ以上の分子タグを放出する工程；および

(d) 前記放出した分子タグを定量化して、前記試料中のHer-3の存在および/または量を決定する工程

を含み、ここで、前記タグ化Her-3結合組成物は前記Her-3抗体を含む、方法。

【請求項22】

免疫組織化学によりHer-3の存在および/または量を測定および/または定量化するステップを含む、請求項5～17、および21のいずれか一項に記載の方法。

【請求項23】

Her-3のレベルを、がんを有する被験体が、標的化療法による治療に応答する可能性があるかどうかの、疾患の時間経過の、そして/または前記被験体のがんの時間経過における重要事象の可能性の指標とする方法であって、前記方法は、

配列番号1、4、および6～8のうちの少なくとも一つで示されるアミノ酸配列を有するペプチドに特異的に結合するHer-3抗体を用いて、前記被験体のがん由来の生物学的試料中で、Her-3の量を測定するステップ

を含み、ここで、

Her-3の前記量は、前記被験体が、標的化療法による治療に応答する可能性があるかどうかと、前記被験体の疾患の時間経過と、そして/または前記被験体のがんの時間経過における重要事象の可能性と相關付けられ、そして

前記生物学的試料中の高レベルのHer-3は、前記被験体が、標的化療法に応答する可能性がより低くなり、長い時間経過を有する可能性がより低くなり、かつ重要事象を有する可能性がより高くなることの指標となり、前記生物学的試料中の低レベルのHer-

3は、前記被験体が、標的化療法に応答する可能性がより高くなり、長い時間経過を有する可能性がより高くなり、重要事象を有する可能性がより低くなることの指標となる、方法。

【請求項24】

前記Her-3抗体が、配列番号6で示されるアミノ酸配列を有するペプチドに特異的に結合する、請求項23に記載の方法。

【請求項25】

前記被験体のがんが、乳がん、結腸直腸がん、卵巣がん、非小細胞肺がん、または胃がんを含む、請求項23～24のいずれか一項に記載の方法。

【請求項26】

前記被験体のがんが、乳がんを含む、請求項23に記載の方法。

【請求項27】

前記被験体のがんが、早期乳がんまたは転移性乳がんを含む、請求項23～25のいずれか一項に記載の方法。

【請求項28】

前記被験体のがんが、Her-2陽性乳がんを含む、請求項23～25、および27のいずれか一項に記載の方法。

【請求項29】

前記生物学的試料が、FFPE試料または可溶化FFPE試料を含む、請求項23～25、27、および28のいずれか一項に記載の方法。

【請求項30】

前記標的化療法が、Herファミリー標的化剤を含む、請求項23～25、および27～29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項31】

前記Herファミリー標的化剤が、多重標的化剤または単一標的化剤を含む、請求項30に記載の方法。

【請求項32】

前記Herファミリー標的化剤が、二重キナーゼ阻害剤または二重特異性抗体を含む、請求項31に記載の方法。

【請求項33】

前記Herファミリー標的化剤が、トラスツズマブ、ラバチニブ、ペルツズマブ、セツキシマブ、パニツムマブ、エルロチニブ、またはゲフィチニブを含む、請求項30に記載の方法。

【請求項34】

前記Herファミリー標的化剤が、トラスツズマブを含む、請求項30に記載の方法。

【請求項35】

応答する可能性、長い時間経過を有する可能性、および/または重要事象を有する可能性が、全生存率、無増悪期間、無病生存期間、無増悪生存期間、再発までの長い期間、ハザード比のうちの少なくとも一つとして、そして/または客観的腫瘍応答、またはECIST基準を用いる臨床的利益として測定される、請求項23～25、および27～30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項36】

全Her-3、Her-3ホモ二量体、またはHer-3ヘテロ二量体のうちの少なくとも一つの存在および/もしくは量を測定ならびに/または定量化するステップを含む、請求項23～25、27～30、および35のいずれか一項に記載の方法。

【請求項37】

前記Her-3抗体は：

(a)配列番号13、14、および15で示される配列をそれぞれ含むCDR1、CDR2、およびCDR3を含む軽鎖可変領域、ならびに、配列番号16、17、および18で示される配列を含むCDR1、CDR2、およびCDR3をそれぞれ含む重鎖可変領域；

あるいは

(b) 配列番号 19、20、および 21 で示される配列をそれぞれ含む CDR1、CDR2、および CDR3 を含む軽鎖可変領域、ならびに、配列番号 22、23、および 24 で示される配列をそれぞれ有する CDR1、CDR2、および CDR3 を含む重鎖可変領域を含む、請求項 23～25、27～30、35、および 36 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 38】

前記 Her-3 抗体は：

(a) 軽鎖および重鎖が、それぞれ、配列番号 9 および 11 を有するアミノ酸配列、あるいは

(b) 軽鎖および重鎖が、それぞれ、配列番号 10 および 12 を有するアミノ酸配列を含む、請求項 23～25、27～30、および 35～37 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 39】

(a) (i) 前記被験体由来の試料と；(ii) 有効近接距離を有する、Her-3 に結合することが可能な近接プローブと；(iii) Her-3 に結合することが可能であり、1つ以上のシグナル伝達分子が結合している少なくとも1つの結合化合物とを混合するステップであって、ここで、前記有効近接距離内において前記近接プローブおよび前記結合化合物が結合すると、前記 Her-3 および／または複合体化した Her-3 の存在および／または量と相関するシグナルが前記分子タグから生成される、ステップ；

(b) 前記分子タグからの前記シグナルを検出して、Her-3 および／または複合体化した Her-3 の存在および／または量を決定するステップを含む、請求項 23～25、27～30、および 35～38 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 40】

前記近接プローブおよび／または前記結合化合物が、Her-3 または少なくとも1つの他の検体に特異的に結合することが可能である、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 41】

前記近接プローブおよび／または前記結合化合物が、前記 Her-3 抗体を含む、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 42】

前記近接プローブは、切断誘導部分を有する切断プローブを含み、前記少なくとも1つの結合化合物は、切断可能な結合により前記結合化合物に結合した1つ以上の分子タグを有し、前記切断可能な結合が前記有効近接距離内において切断されることにより、Her-3 の存在および／または量と相関するシグナルが生成され得る、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 43】

請求項 23～25、27～30、および 35～39 のいずれか一項に記載の方法であって、前記方法は、

(a) 前記試料を、タグ化 Her-3 結合組成物と接触させるステップであって、前記タグ化 Her-3 結合組成物は、Her-3 に特異的に結合し、そして切断可能なリンカーにより前記タグ化 Her-3 結合組成物に結合した1つ以上の分子タグを有する、ステップ；

(b) 前記試料を、切断剤と接触させるステップ；

(c) 前記タグ化 Her-3 結合組成物の切断可能な結合を切断し、それにより前記1つ以上の分子タグを放出する工程；および

(d) 前記放出した分子タグを定量化して、前記試料中の Her-3 の存在および／または量を決定する工程を含み、ここで、前記タグ化 Her-3 結合組成物は前記 Her-3 抗体を含む、方法。

【請求項 44】

免疫組織化学により Her - 3 の存在および / または量を測定および / または定量化するステップを含む、請求項 23 ~ 25、27 ~ 30、35 ~ 39、および 43 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 45】

請求項 23 ~ 25、27 ~ 30、35 ~ 39、43、および 44 のいずれか一項に記載の方法であって、前記方法は、

前記生物学的試料中の p95 の量を測定するステップ

をさらに含み、Her - 3 および p95 の量は、前記被験体が、標的化療法による治療に応答する可能性があるかどうかと、前記被験体の疾患の時間経過と、そして / または前記被験体のがんの時間経過における重要事象の可能性と相関付けられ、そして、

前記生物学的試料中の Her - 3 および p95 のレベルが高い場合、前記被験体は、標的化療法に応答する可能性がより低くなり、長い時間経過を有する可能性がより低くなり、かつ重要事象を有する可能性がより高くなり、そして、前記生物学的試料中の Her - 3 および p95 のレベルが低い場合、前記被験体は、標的化療法に応答する可能性がより高くなり、長い時間経過を有する可能性がより高くなり、かつ重要事象を有する可能性がより低くなる、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

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0030】

第三の態様では、本発明が、Her - 3 に結合する精製抗体を対象とする。好ましい実施形態では、抗体が、ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体である。好ましい実施形態では、抗体が、モノクローナル抗体である。好ましい実施形態では、抗体が、実施例 2 に記載され、図 2A に示される、配列番号 1 ~ 8 を有するペプチドのうちの 1 つに対して産生させた抗体である。好ましい実施形態では、抗体が、(a) それぞれ、配列番号 13、14、および 15 に示される配列を有する CDR1、CDR2、および CDR3 を含む軽鎖可変領域と、(b) それぞれ、配列番号 16、17、および 18 に示される配列を有する CDR1、CDR2、および CDR3 を含む重鎖可変領域を含むモノクローナル抗体；ならびに / または (a) それぞれ、配列番号 19、20、および 21 に示される配列を有する CDR1、CDR2、および CDR3 を含む軽鎖可変領域と、(b) それぞれ、配列番号 22、23、および 24 に示される配列を有する CDR1、CDR2、および CDR3 を含む重鎖可変領域を含むモノクローナル抗体である。好ましい実施形態では、抗体が、軽鎖および重鎖のアミノ酸配列が、それぞれ、表 1 (「発明を実施するための形態」を参照されたい) に示される配列番号 9 および 11 を有する抗体、ならびに / または 軽鎖および重鎖のアミノ酸配列が、それぞれ、表 1 (「発明を実施するための形態」を参照されたい) に示される配列番号 10 および 12 を有する抗体である。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目 1)

患者に由来する試料における Her - 3 または複合体化した Her - 3 の存在および / または量を測定および / または定量化する方法であって、試料を供給するステップと、前記試料における Her - 3 および / または複合体化した Her - 3 の存在および / または量を決定するステップを含む方法。

(項目 2)

Her - 3 レベルが高ければ、標的化療法が前記患者に奏効する可能性が低い、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

Her - 3 レベルが低ければ、前記標的化療法が前記患者に奏効する可能性がある、項

目 1 に記載の方法。(項目 4)

前記試料が腫瘍試料である、項目 1 に記載の方法。

(項目 5)

前記試料が、FFPE 試料または可溶化FFPE 試料である、項目 1 に記載の方法。

(項目 6)

前記試料が、乳がん試料を含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 7)

前記測定が、広範なダイナミックレンジにわたり定量的であり得る、項目 1 に記載の方法。

(項目 8)

前記試料を結合化合物と混合するステップと、Her-3 および / または複合体化した Her-3 に結合した前記結合化合物の存在および / または量を決定するステップを含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 9)

前記結合化合物が、Her-3 に特異的に結合する、項目 8 に記載の方法。

(項目 10)

前記結合化合物が、抗体を含む、項目 8 に記載の方法。

(項目 11)

前記抗体が、配列番号 1 ~ 8 を有するペプチドのうちの 1 つに対して産生させた抗体である、項目 10 に記載の方法。

(項目 12)

前記抗体が、(a) それぞれ、配列番号 13、14、および 15 に示される配列を有する CDR1、CDR2、および CDR3 を含む軽鎖可変領域と、(b) それぞれ、配列番号 16、17、および 18 に示される配列を有する CDR1、CDR2、および CDR3 を含む重鎖可変領域を含むモノクローナル抗体；または (a) それぞれ、配列番号 19、20、および 21 に示される配列を有する CDR1、CDR2、および CDR3 を含む軽鎖可変領域と、(b) それぞれ、配列番号 22、23、および 24 に示される配列を有する CDR1、CDR2、および CDR3 を含む重鎖可変領域を含むモノクローナル抗体のうちの少なくとも 1 つである、項目 10 に記載の方法。

(項目 13)

前記抗体が、前記軽鎖および前記重鎖のアミノ酸配列が、それぞれ、配列番号 9 および 11 を有する抗体、または前記軽鎖および前記重鎖のアミノ酸配列が、それぞれ、表 1 に示される配列番号 10 および 12 を有する抗体のうちの少なくとも 1 つである、項目 10 に記載の方法。

(項目 14)

(i) Her-3 および / または複合体化した Her-3 を含有し得る試料と；(ii) 有効近接距離を有する、Her-3 に結合することが可能な近接プローブと；(iii) Her-3 に結合することが可能であり、1 つ以上のシグナル伝達分子が結合している少なくとも 1 つの結合化合物とを混合するステップを含み、ここで、前記有効近接距離内において前記近接プローブおよび前記結合化合物が結合すると、前記 Her-3 および / または複合体化した Her-3 の存在および / または量と相關するシグナルが分子タグから生成される、項目 1 に記載の方法。

(項目 15)

前記近接プローブおよび / または前記結合化合物が、Her-3 または少なくとも 1 つの他の検体に特異的に結合することが可能である、項目 14 に記載の方法。

(項目 16)

前記近接プローブおよび / または前記結合化合物が、抗体をさらに含み、各抗体が、Her-3 における特定のエピトープに結合し得る、項目 15 に記載の方法。

(項目 17)

前記近接プローブは、切斷誘導部分を有する切斷プローブを含み、前記少なくとも1つの結合化合物は、切斷可能な結合により1つ以上の分子タグが結合しており、前記切斷可能な結合が前記有効近接距離内において切斷されることにより、Her-3の存在および/または量と相關するシグナルが生成され得る、項目14に記載の方法。

(項目18)

標的化療法による治療が、がんを有する被験体に奏効する可能性があるかどうかを判定し、疾患の時間経過を予測し、かつ/または前記被験体のがんの時間経過において重要事象が生じる確率を予測する方法であって、前記被験体のがんに由来する生物学的試料においてHer-3の量を測定するステップを含み、ここで、前記方法が、Her-3レベルに依存する、方法。

(項目19)

前記Her-3レベルが高ければ、標的化療法が前記患者に奏効する可能性が低い、項目18に記載の方法。

(項目20)

前記Her-3レベルが低ければ、前記標的化療法が前記患者に奏効する可能性がある、項目18に記載の方法。

(項目21)

前記被験体のがんが、乳がん、結腸直腸がん、卵巣がん、非小細胞肺がん、または胃がんである、項目18に記載の方法。

(項目22)

前記被験体のがんが、早期乳がん(すなわち、アジュvant療法)または転移性乳がんのうちの少なくとも1つである、項目18に記載の方法。

(項目23)

前記標的化療法が、少なくとも1つのHerファミリー標的化剤である、項目18に記載の方法。

(項目24)

前記Herファミリー標的化剤が、多重標的化剤または単一標的化剤である、項目23に記載の方法。

(項目25)

前記Herファミリー標的化剤が、二重キナーゼ阻害剤または二重特異性抗体である、項目23に記載の方法。

(項目26)

前記Herファミリー標的化剤が、トラスツズマブ、ラパチニブ、またはペルツズマブである、項目23に記載の方法。

(項目27)

奏効する可能性、増悪までの期間が長い可能性、および/または重要事象が生じる可能性を、全生存率として、無増悪期間として、無病生存期間として、無増悪生存期間として、かつ/またはRECIST基準を用いる腫瘍縮小効果として測定する、項目18に記載の方法。

(項目28)

本発明の方法による治療が奏功する可能性がないHer-2陽性がんに被験体が罹患していることを判定し、次いで、前記被験体に、有効量の、異なる治療剤を投与する前記治療の選択肢について、医療担当者に助言するステップをさらに含む、項目18に記載の方法。

(項目29)

配列番号1~8を有するペプチドのうちの1つに対して産生させた抗体。

(項目30)

(a) それぞれ、配列番号13、14、および15に示される配列を有するCDR1、CDR2、およびCDR3を含む軽鎖可変領域と、(b)配列番号16、17、および18に示される配列を有するCDR1、CDR2、およびCDR3を含む重鎖可変領域を含

むモノクローナル抗体；または(a)それぞれ、配列番号19、20、および21に示される配列を有するCDR1、CDR2、およびCDR3を含む軽鎖可変領域と、(b)それぞれ、配列番号22、23、および24に示される配列を有するCDR1、CDR2、およびCDR3を含む重鎖可変領域を含むモノクローナル抗体のうちの少なくとも1つである、項目29に記載の抗体。

(項目31)

軽鎖および重鎖のアミノ酸配列が、それぞれ、配列番号9および11を有する抗体、または前記軽鎖および重鎖のアミノ酸配列が、それぞれ、配列番号10および12を有する抗体である、項目29に記載の抗体。