

【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29年3月23日(2017.3.23)

【公表番号】特表2016-520520(P2016-520520A)

【公表日】平成28年7月14日(2016.7.14)

【年通号数】公開・登録公報2016-042

【出願番号】特願2016-502189(P2016-502189)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
C 1 2 N	15/113	(2010.01)
C 0 7 K	16/30	(2006.01)
C 0 7 K	16/18	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(2006.01)
C 1 2 N	5/09	(2010.01)
A 0 1 K	67/027	(2006.01)
C 1 2 N	9/16	(2006.01)
A 6 1 K	38/43	(2006.01)
A 6 1 K	51/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/00	Z N A
C 1 2 N	15/00	G
C 0 7 K	16/30	
C 0 7 K	16/18	
C 0 7 K	16/46	
C 1 2 N	5/09	
A 0 1 K	67/027	
C 1 2 N	9/16	Z
A 6 1 K	37/48	
A 6 1 K	43/00	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	39/395	T
C 1 2 P	21/08	

【手続補正書】

【提出日】平成29年2月16日(2017.2.16)

【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】

肝臓がん治療を必要とする個体における肝臓がんを治療するための医薬であって、Notch2シグナル伝達阻害剤を含む、医薬。

【請求項2】

図11に示されるポリペプチドに対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むペプチドをコードするSpp1遺伝子を発現する細胞を含む肝臓がんを有する哺乳動物を治療的に処置するための医薬であって、Notch2シグナル伝達阻害剤を含む、医薬。

【請求項3】

肝臓がんにおいて、Notch2シグナル伝達阻害剤が、SPP1発現の減少をもたらす、請求項2に記載の医薬。

【請求項4】

哺乳動物はヒトである、請求項2又は3に記載の医薬。

【請求項5】

Notch2シグナル伝達阻害剤を含む、肝臓がんを有する個体を治療するための方法に使用するための医薬であって、前記方法は

(a) 個体にNotch2シグナル伝達阻害剤を投与する工程、及び

(b) Notch2シグナル伝達を決定する工程を含み、

治療前のNotch2シグナル伝達と比較した、治療後のNotch2シグナル伝達の減少が、個体における肝臓がんの減少を示している、医薬。

【請求項6】

Notch2シグナル伝達が、Notch2ICDの核局在化を測定することによって、又はNotch2、Jag1、Hes又はHey1の発現を測定することによって決定される、請求項5に記載の医薬。

【請求項7】

肝臓がんを有する個体における血清SPP1タンパク質レベルを減少させるための医薬であって、Notch2シグナル伝達阻害剤の有効量が個体に投与され、これにより個体における血清SPP1濃度を減少させることを含む、医薬。

【請求項8】

個体にNotch2シグナル伝達阻害剤を投与する前の血清SPP1タンパク質レベルが、少なくとも約80ng/mlであるか、又は約80ng/mlと約500ng/mlの間である、請求項7に記載の医薬。

【請求項9】

個体にNotch2シグナル伝達阻害剤を投与する前の血清SPP1タンパク質レベルが、約86ng/mlと約250ng/mlの間であるか、又は約120ng/mlと約170ng/mlの間である、請求項7に記載の医薬。

【請求項10】

個体にNotch2シグナル伝達阻害剤を投与すると、80ng/ml未満の血清SPP1タンパク質レベルをもたらす、請求項7から9の何れか一項に記載の医薬。

【請求項11】

Notch2シグナル伝達阻害剤を投与する前の血清SPP1タンパク質レベルが、Notch2シグナル伝達阻害剤を投与する前24時間に決定される、請求項7から9の何れか一項に記載の医薬。

【請求項12】

Notch2シグナル伝達阻害剤を投与する前の血清SPP1タンパク質レベルが、酵素結合免疫吸着法により決定される、請求項7から11の何れか一項に記載の医薬。

【請求項13】

血清SPP1タンパク質レベルが、Notch2シグナル伝達阻害剤を投与した後、約1ヶ月、2ヶ月、又は3ヶ月減少する、請求項7から12の何れか一項に記載の医薬。

【請求項14】

哺乳動物の肝臓がんを治療的に処置するための医薬であって、Notch2シグナル伝

達の増殖増強効果に少なくとも一部依存している腫瘍を、Notch2又はJag1に結合する抗体であるNotch2シグナル伝達阻害剤と接触させ、それによって腫瘍を効果的に治療することを含む、医薬。

【請求項15】

抗体の、がんに対する結合が、Notch2の増殖増強活性に拮抗する、請求項14に記載の医薬。

【請求項16】

肝臓がんを有する危険性にある個体における肝臓がんを予防するための医薬であって、抗Jag1抗体であるNotch2シグナル伝達阻害剤を含む、医薬。

【請求項17】

図8Cに示されるポリペプチドに対して少なくとも90%のアミノ酸配列の同一性を有するタンパク質の増加した発現又は活性と関連した肝細胞増殖性疾患を治療するための医薬であって、抗Jag1アンタゴニスト抗体であるNotch2シグナル伝達阻害剤を含む、医薬。

【請求項18】

細胞増殖性疾患ががんである、請求項17に記載の医薬。

【請求項19】

個体が、B型又はC型肝炎、肝硬変、良性肝腫瘍、血管腫、肝腺腫、及び限局性結節性過形成からなる群から選択される肝臓の状態を有する、請求項16又は17に記載の医薬。

【請求項20】

分泌型ホスホプロテイン1(SPP1)を発現する肝臓がん細胞の増殖を阻害するための医薬であって、Notch2シグナル伝達阻害剤と細胞を接触させ、それによって細胞の増殖を阻害することを含む、医薬。

【請求項21】

Notch2シグナル伝達阻害剤が抗体であり、細胞と前記抗体接触させることが肝臓がん細胞においてSPP1発現を減少させる、請求項20に記載の医薬。

【請求項22】

SPP1発現を、少なくとも約50%、60%、70%、80%、90%、95%又は100%減少させる、請求項21に記載の医薬。

【請求項23】

発現が、RNAseq、マイクロアレイ分析、免疫組織化学、酵素結合免疫吸着法、遺伝子発現プロファイリング、ポリメラーゼ連鎖反応、SAGE、MassARRAY技術、蛍光インサイツハイブリダイゼーション及びウェスタンブロッティングからなる群から選択される方法により決定される、請求項21又は22に記載の医薬。

【請求項24】

細胞を抗体と接触させると、(i)細胞によるEpCAM、AFP、Prom1、Sp1、FoxM1、Plk1、ccnb1及びAurkbの少なくとも一の発現の減少をもたらすか、又は(ii)細胞によるWnt2、Axin2及びG1u1の少なくとも一の発現の増加をもたらす、請求項20から23の何れか一項に記載の医薬。

【請求項25】

細胞は個体中にある、請求項20から24の何れか一項に記載の医薬。

【請求項26】

SPP1タンパク質が、図11に示されるアミノ酸配列を含む、請求項6から13及び20から25の何れか一項に記載の医薬。

【請求項27】

肝臓がんが、肝細胞がん、ヘパトーマ、胆管がん、肝芽腫、肝がん、肝血管肉腫、又は転移性肝臓がんである、請求項1から14及び17の何れか一項に記載の医薬。

【請求項28】

肝臓がんが、EpCAM、AFP、Notch2、Jag1、Sox9、CK19、R

a s、P r o m 1、S p p 1、F o x M 1、P l k 1、c c n b 1、A u r k b、W n t 2、A x i n 2、又はG l u 1の少なくとも一を発現する細胞を含む、請求項1から14、18、及び27の何れか一項に記載の医薬。

【請求項29】

肝臓がんが、核N o t c h 2を有する細胞を含むか、又は活性化R a sを有する細胞を含む；

肝臓がんが、E p C A Mを発現する細胞を含み、N o t c h 2シグナル伝達阻害剤の投与が、細胞におけるE p C A M発現の減少をもたらす；

肝臓がんが、A F Pを発現する細胞を含み、N o t c h 2シグナル伝達阻害剤の投与が、細胞におけるA F P発現の減少をもたらす；

肝臓がんにおいて、N o t c h 2シグナル伝達阻害剤の投与が、阻害剤を投与する前の発現と比較して、P r o m 1、S p p 1、F o x M 1、P l k 1、c c n b 1及びA u r k bの少なくとも一の発現の減少をもたらす；又は

肝臓がんにおいて、N o t c h 2シグナル伝達阻害剤の投与が、W n t 2、A x i n 2及びG l u 1の少なくとも一の発現の増加をもたらす、請求項28に記載の医薬。

【請求項30】

N o t c h 2シグナル伝達阻害剤が、抗体、s i R N A又は小分子阻害剤である、請求項1から14、及び20に記載の医薬。

【請求項31】

N o t c h 2シグナル伝達阻害剤が、モノクローナル抗体及び／又はアンタゴニスト抗体である、請求項1から30の何れか一項に記載の医薬。

【請求項32】

N o t c h 2シグナル伝達阻害剤が、抗N o t c h 2抗体であり、場合により抗N o t c h 2 N R R抗体である、請求項1から14、及び19から30の何れか一項に記載の医薬。

【請求項33】

抗体が、N o t c h 2以外のN o t c h ファミリーメンバーには有意に結合せず、抗体が、マウスN o t c h 2 N R R及びヒトN o t c h 2 N R Rに結合するか、若しくは抗体が、N o t c h 2 N R Rに10nM以下のK dで結合する、請求項31に記載の医薬。

【請求項34】

抗体が、

- (a) 配列番号1のアミノ酸配列を含むH V R - H 1；
- (b) 配列番号3のアミノ酸配列を含むH V R - H 2；
- (c) 配列番号4のアミノ酸配列を含むH V R - H 3；
- (d) 配列番号9のコンセンサス配列に一致するアミノ酸配列を含むH V R - L 1；
- (e) 配列番号14のコンセンサス配列に一致するアミノ酸配列を含むH V R - L 2；

及び

(f) 配列番号19のコンセンサス配列に一致するアミノ酸配列を含むH V R - L 3を含む、請求項30から33の何れか一項に記載の医薬。

【請求項35】

N o t c h 2シグナル伝達阻害剤が、抗J a g 1抗体である、請求項1から14及び19から31の何れか一項に記載の医薬。

【請求項36】

N o t c h 2シグナル伝達阻害剤が、

- (i)
- (a) 配列番号81のアミノ酸配列を含むH V R - H 1；
- (b) 配列番号84のアミノ酸配列を含むH V R - H 2；
- (c) 配列番号87のアミノ酸配列を含むH V R - H 3；
- (d) 配列番号88のアミノ酸配列を含むH V R - L 1；

(e) 配列番号 8 9 のアミノ酸配列を含む HVR - L 2 ; 及び

(f) 配列番号 9 2 のアミノ酸配列を含む HVR - L 3

から選択される、少なくとも 1、2、3、4、5、又は 6 つ HVR を含む抗体；

(i i)

(a) 配列番号 8 1 のアミノ酸配列を含む HVR - H 1 ;

(b) 配列番号 8 2 のアミノ酸配列を含む HVR - H 2 ;

(c) 配列番号 8 5 のアミノ酸配列を含む HVR - H 3 ;

(d) 配列番号 8 8 のアミノ酸配列を含む HVR - L 1 ;

(e) 配列番号 8 9 のアミノ酸配列を含む HVR - L 2 ; 及び

(f) 配列番号 9 0 のアミノ酸配列を含む HVR - L 3

を含む抗体；

(i i i)

(a) 配列番号 8 1 のアミノ酸配列を含む HVR - H 1 ;

(b) 配列番号 8 2 のアミノ酸配列を含む HVR - H 2 ;

(c) 配列番号 8 6 のアミノ酸配列を含む HVR - H 3 ;

(d) 配列番号 8 8 のアミノ酸配列を含む HVR - L 1 ;

(e) 配列番号 8 9 のアミノ酸配列を含む HVR - L 2 ; 及び

(f) 配列番号 9 1 のアミノ酸配列を含む HVR - L 3

を含む抗体；又は

(i v)

(a) 配列番号 8 1 のアミノ酸配列を含む HVR - H 1 ;

(b) 配列番号 8 3 のアミノ酸配列を含む HVR - H 2 ;

(c) 配列番号 8 5 のアミノ酸配列を含む HVR - H 3 ;

(d) 配列番号 8 8 のアミノ酸配列を含む HVR - L 1 ;

(e) 配列番号 8 9 のアミノ酸配列を含む HVR - L 2 ; 及び

(f) 配列番号 9 0 のアミノ酸配列を含む HVR - L 3

を含む抗体

である、請求項 1 から 3 1 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 3 7】

抗体が、

(i) 図 1 8 の、huMAb 4 D 5 - 8 の軽鎖可変ドメインフレームワークの LC - FR 1、LC - FR 2、LC - FR 3、及び LC - FR 4 のアミノ酸配列を順番に含む、軽鎖の可変ドメインフレームワークの LC - FR 1、LC - FR 2、LC - FR 3、及び LC - FR 4；

(i i) 図 1 8 の、huMAb 4 D 5 - 8 の重鎖可変ドメインフレームワークの HC - FR 1、HC - FR 2、HC - FR 3、及び HC - FR 4 のアミノ酸配列を順番に含む、重鎖の可変ドメインフレームワークの HC - FR 1、HC - FR 2、HC - FR 3、及び HC - FR 4；

(i i i) 図 1 9 の、huMAb 4 D 5 - 8 の軽鎖可変ドメインフレームワークの LC - FR 1、LC - FR 2、LC - FR 3、及び LC - FR 4 のアミノ酸配列を順番に含む、軽鎖の可変ドメインフレームワークの LC - FR 1、LC - FR 2、LC - FR 3、及び LC - FR 4；又は

(i v) 図 1 9 の、huMAb 4 D 5 - 8 の重鎖可変ドメインフレームワークの HC - FR 1、HC - FR 2、HC - FR 3、及び HC - FR 4 のアミノ酸配列を順番に含む、重鎖の可変ドメインフレームワークの HC - FR 1、HC - FR 2、HC - FR 3、及び HC - FR 4 を更に含む、請求項 3 6 に記載の医薬。

【請求項 3 8】

抗体が、

(a) 配列番号 9 3 のアミノ酸配列に対して、少なくとも 95 % の配列同一性を有する VH 配列；

(b) 配列番号96のアミノ酸配列に対して、少なくとも95%の配列同一性を有するVL配列；

(c) (a)に記載のVH配列及び(b)に記載のVL配列；

(d) 配列番号94のアミノ酸配列に対して、少なくとも95%の配列同一性を有するVH配列；

(e) 配列番号97のアミノ酸配列に対して、少なくとも95%の配列同一性を有するVL配列；

(f) (d)に記載のVH配列及び(e)に記載のVL配列；

(g) 配列番号95のアミノ酸配列に対して、少なくとも95%の配列同一性を有するVH配列；

(h) 配列番号98のアミノ酸配列に対して、少なくとも95%の配列同一性を有するVL配列；又は

(i) (g)に記載のVH配列及び(h)に記載のVL配列を含む、Jag1に結合する単離された抗体である、請求項1から31及び35から37の何れか一項に記載の医薬。

【請求項39】

抗体が、

(i) 配列番号93のVH配列及び/又は配列番号96のVL配列；

(ii) 配列番号94のVH配列及び/又は配列番号97のVL配列；又は

(iii) 配列番号95のVH配列及び/又は配列番号98のVL配列を含む、請求項38に記載の医薬。

【請求項40】

Notch2シグナル伝達阻害剤が、

完全長IgG1又gはIgG2a抗体であるか、

抗体断片であるか、

ヒト、ヒト化、又はキメラ抗体であるか、

増殖阻害剤にコンジュゲートされているか、又は

細胞傷害性薬剤にコンジュゲートされており、任意に毒素、抗生物質、放射性同位体又は核酸分解酵素である、

請求項1から39の何れか一項に記載の医薬。

【請求項41】

Notch2シグナル伝達阻害剤が細菌で産生されるか、又はCHO細胞で産生される抗体である、請求項1から40の何れか一項に記載の医薬。

【請求項42】

Notch2シグナル伝達阻害剤が、がん細胞死を引き起こす抗体である、請求項1から41の何れか一項に記載の医薬。

【請求項43】

少なくとも一の付加的な治療剤を更に含み、場合により付加的な治療剤が化学療法剤又は抗体である、請求項1から42の何れか一項に記載の医薬。

【請求項44】

付加的な治療剤が抗Notch2アンタゴニスト抗体である、請求項43に記載の医薬。

【請求項45】

Notch2又はJag1に対する抗体を用いて、哺乳動物の肝臓がん細胞を治療するための薬剤を含む、細胞の増殖を阻害するための医薬。

【請求項46】

細胞が、ヒトにあるか、又は培地中にある、請求項45に記載の医薬。

【請求項47】

(a) 容器；(b) 肝臓がんの治療のための抗Notch2抗体又は抗Jag1抗体及び担体を含む、容器内に含まれる組成物；及び(c) 肝臓がんの治療的処置又は診断的検出のための組成物の使用に言及する、容器に貼付されたラベル又は容器と共に含まれる添

付文書を含む製造品。

【請求項 4 8】

肝臓がん又は肝細胞増殖性疾患の治療のための医薬の調製における、請求項 4 7 に記載される製造品の使用。