

【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27年12月17日 (2015.12.17)

【公表番号】特表2015-502339(P2015-502339A)

【公表日】平成27年1月22日 (2015.1.22)

【年通号数】公開・登録公報2015-005

【出願番号】特願2014-539018(P2014-539018)

【国際特許分類】

A 6 1 K 49/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 P 13/08 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 51/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/4166 (2006.01)

A 6 1 K 31/704 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 38/43 (2006.01)

A 6 1 K 31/713 (2006.01)

A 6 1 B 5/055 (2006.01)

G 0 1 T 1/161 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 49/00 Z N A A

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/04

A 6 1 P 13/08

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 43/00

A 6 1 P 43/00 1 2 3

A 6 1 K 39/00 H

A 6 1 K 31/4166

A 6 1 K 31/704

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 49/02 B

A 6 1 K 49/02 C

A 6 1 K 49/00 C

A 6 1 K 37/48

A 6 1 K 31/713

A 6 1 B 5/05 3 8 3

G 0 1 T 1/161 D

C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成27年10月26日 (2015.10.26)

【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】

被験体における腫瘍結合 f P S A または腫瘍内 f P S A の発現または活性の処置前レベルおよび処置後レベルを、前立腺がん治療または処置が有効である可能性の指標とする方法であって、該方法は：

該被験体における腫瘍結合 f P S A または腫瘍内 f P S A の発現または活性の処置前レベルを判定するステップであって、該被験体に、f P S A の触媒クレフト内にあるか、または該触媒クレフトに隣接するエピトープに結合する抗体ポリペプチドが投与されることを特徴とする、ステップと、

該被験体における腫瘍結合 f P S A または腫瘍内 f P S A の発現または活性の処置前レベルを判定するステップであって、該被験体に、前立腺がん処置または治療が投与され、そして f P S A の触媒クレフト内にあるか、または該触媒クレフトに隣接するエピトープに結合する抗体ポリペプチドが再投与されることを特徴とする、ステップと、

腫瘍結合 f P S A または腫瘍内 f P S A の発現または活性の該処置後レベルを該処置前レベルと比較するステップと、

該比較するステップに基づいて、in situ の腫瘍結合 f P S A もしくは腫瘍内 f P S A の活性または発現の減少によって該治療または処置が有効であるかどうか示されることを判定するステップと

を含む方法。

【請求項 2】

前記前立腺がん処置または治療が抗アンドロゲン治療である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記抗体ポリペプチドがポリクローナル抗体である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記抗体ポリペプチドが検出用実体を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記検出用実体が、ジルコニウム - 89 (^{89}Zr)、ヨウ素 - 124 (^{124}I)、ヨウ素 - 131 (^{131}I)、ヨウ素 - 125 (^{125}I)、ビスマス - 212 (^{212}Bi)、ビスマス - 213 (^{213}Bi)、アスタチン - 221 (^{221}At)、銅 - 67 (^{67}Cu)、銅 - 64 (^{64}Cu)、レニウム - 186 (^{186}Re)、レニウム - 188 (^{188}Re)、リン - 32 (^{32}P)、サマリウム - 153 (^{153}Sm)、ルテチウム - 177 (^{177}Lu)、テクネチウム - 99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)、ガリウム - 67 (^{67}Ga)、インジウム - 111 (^{111}In)、およびタリウム - 201 (^{201}Tl) からなる群から選択される、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記判定するステップが、単一光子放出型コンピュータ断層撮影 (SPECT)、ポジトロン放出断層撮影 (PET)、または磁気共鳴画像法 (MRI) による検出を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記前立腺がん処置または治療が、去勢、RU58642、LG120907、LG105、RD162、MDV3100、BMS-641988、CH5137291、アタル酸、N-ブチルベンゼンスルホンアミド、酢酸シプロテロン、ヒドロキシフルタミド、ピカルタミド、ニルタミド、ペプチドアンタゴニスト、TAK700、ARN-509、カボザンチミブ、イピリムマブ、クスチルセン、BPX-101、アルファラディン、デノスマブ、および Protsvac-VF を含む群から選択される、請求項 1 に記載の方

法。

【請求項 8】

効果的な処置が、f P S A の発現または活性の前記処置前レベルに対する f P S A の発現または活性の前記処置後レベルの低減によって示される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

検出用実体の存在を被験体におけるアンドロゲン受容体シグナル伝達の指標とする方法であって、該方法は：

イメージングプロトコルによって、前立腺腫瘍またはその転移細胞における該検出用実体の存在を検出するステップであって、P S A の触媒クレフト内の、または該触媒クレフトに隣接する少なくとも 1 つのエピトープに結合する抗体ポリペプチドが該被験体に投与されることを特徴とし、該抗体ポリペプチドは、該検出用実体と複合体化される、ステップ

を含み、

該前立腺腫瘍またはその転移細胞における該検出用実体の該存在は、アンドロゲン受容体シグナル伝達と定量的に相関付けられる、方法。

【請求項 10】

アンドロゲン受容体シグナル伝達が *in vitro* で画像化される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

アンドロゲン受容体シグナル伝達が *in vivo* で画像化される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 12】

前記検出用実体の前記存在を定量化して、腫瘍結合 f P S A または腫瘍内 f P S A 発現または活性の尺度、あるいは腫瘍結合または腫瘍内アンドロゲン受容体シグナル伝達の尺度を判定するステップをさらに含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 13】

前記イメージングプロトコルが、単一光子放出型コンピュータ断層撮影 (S P E C T)、ポジトロン放出断層撮影 (P E T)、または磁気共鳴画像法 (M R I) を含む群から選択される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 14】

被験体の骨格前立腺がんもしくは肝臓における前立腺がんを処置するための組成物であって、抗アンドロゲン治療薬にコンジュゲートした f P S A に特異的な抗体ポリペプチドを含む、組成物。

【請求項 15】

被験体の骨格前立腺がんもしくは肝臓における前立腺がんの医薬処置のための組成物であって、該組成物は、f P S A に対して特異的な抗体またはその抗原結合断片を含み、該抗体またはその抗原結合断片は、抗がん剤と組み合わせられるか、または該抗がん剤にコンジュゲートされる、組成物。

【請求項 16】

前記抗体またはその抗原結合断片がモノクローナル抗体である、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記抗体またはその抗原結合断片がヒトモノクローナル抗体である、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記抗体またはその抗原結合断片がマウスモノクローナル抗体である、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記抗体が 5 A 1 0 である、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 20】

前記抗がん剤が、光増感剤、核酸、放射線増感剤、放射性同位体、スーパー抗原、プロドラッグ、プロドラッグ活性化酵素、抗脈管形成剤、および抗アンドロゲン治療薬を含む群から選択される、請求項 1 5 に記載の組成物。

【請求項 2 1】

前記抗がん剤が、MDV 3 1 0 0、ARN - 5 0 9、およびドキシソルピシンからなる群から選択される、請求項 2 0 に記載の組成物。

【請求項 2 2】

前記抗体またはその抗原結合断片が、f P S A の触媒クレフト内の、または該触媒クレフトに隣接するエピトープに対して特異的である、請求項 1 5 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記 f P S A が、実質的に腫瘍内にあり、または前立腺がん細胞に結合している、請求項 1 5 に記載の組成物。

【請求項 2 4】

悪性疾患と非悪性の骨再形成とを区別するための、f P S A の触媒クレフト内の、または該触媒クレフトに隣接する少なくとも 1 つのエピトープに特異的に結合する抗体ポリペプチドを含む組成物であって、該組成物は被験体に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 2 5】

前記悪性疾患は、骨格転移性疾患である、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記悪性疾患は、骨格前立腺がんである、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 7】

肝臓または骨における転移性前立腺がん疾患を診断するための、f P S A の触媒クレフト内の、または該触媒クレフトに隣接する少なくとも 1 つのエピトープに特異的に結合する抗体ポリペプチドを含む組成物であって、該組成物は被験体に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 2 8】

検出用実体の存在を、被験体特異的なベースライン、または患者の集団に由来するベースラインと比較した、アンドロゲン受容体シグナル伝達に対する前立腺がんに関連する処置の効果の指標とする方法であって、該方法は：

イメージングプロトコールによって、該被験体の肝臓または骨における前立腺がん細胞中の検出用実体の存在を検出するステップ

を含み、P S A の触媒クレフト内の、または該触媒クレフトに隣接する少なくとも 1 つのエピトープに結合する抗体ポリペプチドが該被験体に投与されることを特徴とし、該抗体ポリペプチドが、該検出用実体と複合体化される、方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 3】

本発明の別の実施形態では、アンドロゲン受容体シグナル伝達を *in situ* で監視するためのキットであって、f P S A に対して特異的な抗体ポリペプチド；f P S A 発現または活性のレベルを検出することができる作用物質；対照；ならびにキットによって組み立てられるアッセイを実行するため、およびそのアッセイに基づいてアンドロゲン受容体シグナル伝達の判定をするための指針を提供する指示を含む、キットが提供される。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

前立腺がん処置または治療に対する応答を *in situ* で監視する方法であって、
f P S A のエピトープに結合する抗体ポリペプチドを投与するステップと、
被験体の腫瘍または組織中の f P S A の発現または活性の処置前レベルを判定するス
テップと、

該被験体に前立腺がん処置または治療を投与するステップと、
f P S A の該エピトープに結合する該抗体ポリペプチドを再投与するステップと、
該被験体の該腫瘍または組織中の f P S A の発現または活性の処置後レベルを判定する
ステップと、
該腫瘍または組織中の f P S A の発現または活性の該処置後レベルを該処置前レベルと
比較するステップと、

該比較するステップに基づいて、*in situ* の f P S A 活性または発現の減少によ
って実証して、該治療または処置が有効であるかどうかを判定するステップと
を含む方法。

(項目 2)

f P S A の前記エピトープが、触媒クレフト内にあり、またはこれに隣接する、項目 1
に記載の方法。

(項目 3)

前記前立腺がん処置または治療が抗アンドロゲン治療である、項目 1 に記載の方法。

(項目 4)

前記抗体ポリペプチドがポリクローナル抗体である、項目 1 に記載の方法。

(項目 5)

前記投与するステップの前に、前記抗体ポリペプチドを検出用実体と組み合わせるス
テップをさらに含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 6)

前記検出用実体が、ジルコニウム - 89 (^{89}Zr)、ヨウ素 - 124 (^{124}I)、
ヨウ素 - 131 (^{131}I)、ヨウ素 - 125 (^{125}I)、ビスマス - 212 (^{212}Bi)、
ビスマス - 213 (^{213}Bi)、アスタチン - 221 (^{221}At)、銅 - 6
7 (^{67}Cu)、銅 - 64 (^{64}Cu)、レニウム - 186 (^{186}Re)、レニウム -
186 (^{188}Re)、リン - 32 (^{32}P)、サマリウム - 153 (^{153}Sm)、ル
テチウム - 177 (^{177}Lu)、テクネチウム - 99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)、ガリウム - 6
7 (^{67}Ga)、インジウム - 111 (^{111}In)、およびタリウム - 201 (^{201}Tl) からなる群から選択される、項目 5 に記載の方法。

(項目 7)

前記判定するステップが、単一光子放出型コンピュータ断層撮影 (SPECT)、ポジ
トロン放出断層撮影 (PET)、または磁気共鳴画像法 (MRI) による検出を含む、項
目 1 に記載の方法。

(項目 8)

前記前立腺がん処置または治療が、去勢、RU58642、LG120907、LG1
05、RD162、MDV3100、BMS-641988、CH5137291、アタ
ル酸、N-ブチルベンゼンスルホンアミド、酢酸シプロテロン、ヒドロキシフルタミド、
ピカルタミド、ニルタミド、ペプチドアンタゴニスト、TAK700、ARN-509、
カボザンチミブ、イピリムマブ、クスチルセン、BPX-101、アルファラディン、デ
ノスマブ、および Protovac-VF を含む群から選択される、項目 1 に記載の方法

。

(項目 9)

効果的な処置が、f P S A の発現または活性の前記処置前レベルに対する f P S A の発
現または活性の前記処置後レベルの低減によって示される、項目 1 に記載の方法。

(項目 10)

被験体においてアンドロゲン受容体シグナル伝達を *in situ* で監視する方法であ
って、

P S A の触媒クレフト内の、またはこれに隣接する少なくとも 1 つのエピトープに結合する抗体ポリペプチドを該被験体に投与するステップであって、該抗体ポリペプチドは、検出用実体と複合体化している、ステップと、

イメージングプロトコールによって、前立腺腫瘍またはその転移細胞における該検出用実体の存在を検出するステップと
を含み、

該検出用実体の該存在は、アンドロゲン受容体シグナル伝達と関連する方法。

(項目 1 1)

アンドロゲン受容体シグナル伝達が i n v i t r o で画像化される、項目 1 0 に記載の方法。

(項目 1 2)

アンドロゲン受容体シグナル伝達が i n v i v o で画像化される、項目 1 0 に記載の方法。

(項目 1 3)

前記検出用実体の前記存在を定量化して、f P S A 発現または活性の尺度を判定するステップであって、f P S A 発現の該尺度は、アンドロゲン受容体シグナル伝達と定量的に関連する、ステップをさらに含む、項目 1 0 に記載の方法。

(項目 1 4)

前記イメージングプロトコールが、単一光子放出型コンピュータ断層撮影 (S P E C T)、ポジトロン放出断層撮影 (P E T)、または磁気共鳴画像法 (M R I) を含む群から選択される、項目 1 0 に記載の方法。

(項目 1 5)

被験体における前立腺がんまたはその転移性疾患を処置する方法であって、抗アンドロゲン治療薬にコンジュゲートした f P S A に特異的な抗体ポリペプチドを該被験体に投与するステップを含む、方法。

(項目 1 6)

f P S A に特異的なモノクローナル抗体またはその断片を含む、医薬組成物。

(項目 1 7)

アンドロゲン受容体シグナル伝達を i n s i t u で監視するためのキットであって、

(a) f P S A に対して特異的な抗体ポリペプチド、

(b) f P S A 発現または活性のレベルを検出することができる作用物質、

(c) 対照、ならびに

(d) 該キットによって組み立てられるアッセイを実行するため、およびそのアッセイに基づいてアンドロゲン受容体シグナル伝達の判定をするための指針を提供する指示を含む、キット。

(項目 1 8)

前立腺がん用医薬処置剤の製造における、f P S A に対して特異的な抗体またはその抗原結合断片の使用であって、該抗体またはその抗原結合断片は、抗がん剤と組み合わせられ、またはこれにコンジュゲートされる、使用。

(項目 1 9)

前記抗体またはその抗原結合断片がモノクローナル抗体である、項目 1 8 に記載の使用。

(項目 2 0)

前記抗体またはその抗原結合断片がヒトモノクローナル抗体である、項目 1 8 に記載の使用。

(項目 2 1)

前記抗体またはその抗原結合断片がマウスモノクローナル抗体である、項目 1 8 に記載の使用。

(項目 2 2)

前記抗体が 5 A 1 0 である、項目 2 1 に記載の使用。

(項目 2 3)

前記抗がん剤が、光増感剤、核酸、放射線増感剤、放射性同位体、スーパー抗原、プロドラッグ、プロドラッグ活性化酵素、抗脈管形成剤、および抗アンドロゲン治療薬を含む群から選択される、項目 1 8 に記載の使用。

(項目 2 4)

前記抗がん剤が、MDV 3 1 0 0、ARN - 5 0 9、およびドキソルビシンからなる群から選択される、項目 2 3 に記載の使用。

(項目 2 5)

前記抗体またはその抗原結合断片が、f P S A の触媒クレフト内の、またはこれに隣接するエピトープに対して特異的である、項目 1 8 に記載の使用。

(項目 2 6)

前記 f P S A が、実質的に腫瘍内にあり、または前立腺がん細胞に結合している、項目 1 8 に記載の使用。