

【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6部門第1区分

【発行日】平成21年3月12日(2009.3.12)

【公表番号】特表2006-508336(P2006-508336A)

【公表日】平成18年3月9日(2006.3.9)

【年通号数】公開・登録公報2006-010

【出願番号】特願2004-521625(P2004-521625)

【国際特許分類】

G 0 1 N 33/574 (2006.01)

G 0 1 N 21/78 (2006.01)

G 0 1 N 33/542 (2006.01)

G 0 1 N 33/577 (2006.01)

【F I】

G 0 1 N 33/574 A

G 0 1 N 21/78 C

G 0 1 N 33/542 A

G 0 1 N 33/577 B

【手続補正書】

【提出日】平成20年12月26日(2008.12.26)

【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】

抗HER2抗体を用いる処置に応答性であるとして腫瘍を同定する方法であって、  
 a) 該腫瘍のサンプルにおいて、HER2/HER3タンパク質複合体および/またはHER2/HER1タンパク質複合体の存在を検出する工程；  
 c) 複合体が検出される場合に、抗HER2抗体を用いる処置に応答性であるとして腫瘍を同定する工程  
 を包含する、方法。

【請求項2】

前記抗HER2抗体が、HER2を含むErbbヘテロダイマーのリガンド活性化をブロックする、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記抗HER2抗体が、モノクローナル抗体2C4である、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

前記抗HER2抗体が、rhumaab 2C4である、請求項1に記載の方法。

【請求項5】

HER2/HER3タンパク質複合体および/またはHER2/HER1タンパク質複合体の存在が、

a) HER2を含む任意のタンパク質複合体を、抗HER2抗体を用いて免疫沈降する工程；

b) 抗HER3抗体および抗HER1抗体からなる群から選択される抗体に、該免疫沈降複合体を接触させる工程；ならびに

c) 抗HER3抗体および/または抗HER1抗体が、該免疫沈降複合体に結合するか否かを決定する工程

により検出され、ここで、抗HER3抗体および/または抗HER1抗体が、該免疫沈降複合体に結合することが決定される場合に、HER2/HER3複合体および/またはHER2/HER1複合体が検出される、請求項1に記載の方法。

【請求項6】

HER2/HER3タンパク質複合体および/またはHER2/HER1タンパク質複合体の存在が、

- a) 前記腫瘍サンプルを、発蛍光団を含む抗HER2抗体と接触させる工程；
- b) 抗HER3抗体および抗HER1抗体からなる群から選択される抗体に、該腫瘍サンプルを接触させる工程であって、該抗体は、第2の発蛍光団を含む、工程；
- c) 蛍光共鳴エネルギー移動を測定することによって、該第1の発蛍光団および該第2の発蛍光団が、近接しているか否かを決定する工程

により検出され、ここで、該第1および第2の発蛍光団が近接していると決定される場合に、該HER2/HER3タンパク質複合体および/またはHER2/HER1タンパク質複合体の存在が検出される、請求項1に記載の方法。

【請求項7】

HER2/HER3タンパク質複合体および/またはHER2/HER1タンパク質複合体の存在が、

- a) 前記腫瘍サンプルを、第1の結合化合物と接触させる工程であって、該第1の結合化合物は、HER2に特異的に結合する第1の標的結合部分を含み、さらに、切断可能なリンカーによって該第1の標的結合部分に連結された検出可能な部分を含む、工程；
- b) 該腫瘍サンプルを、第2の結合化合物と接触させる工程であって、該第2の結合化合物は、HER3またはHER1に特異的に結合する第2の標的結合部分と、活性化可能な切断因子とを含む、工程；
- c) 該第1の結合化合物と第2の結合化合物が、近接している場合に、該第2の結合化合物が、該第1の結合化合物における切断可能なリンカーを切断し、遊離した検出可能な部分を生じるように、該切断因子を活性化する、工程；
- d) 該遊離した検出可能な部分の存在を同定する工程；

により検出され、ここで、遊離した検出可能な部分が同定される場合に、該HER2/HER3タンパク質複合体またはHER2/HER1タンパク質複合体の存在が検出される、請求項1に記載の方法。

【請求項8】

前記第1の標的結合部分が、抗HER2抗体または抗体フラグメント、あるいはHER2レセプタリガンドを含む、請求項7に記載の方法。

【請求項9】

前記第2の標的結合部分が、抗HER3抗体または抗体フラグメント、あるいはHER3レセプタリガンドを含む、請求項7に記載の方法。

【請求項10】

前記第2の標的結合部分が、抗HER1抗体または抗体フラグメント、あるいはHER1レセプタリガンドを含む、請求項7に記載の方法。

【請求項11】

前記サンプルは、前記腫瘍に罹患する患者に由来する、請求項7に記載の方法。

【請求項12】

前記サンプルは、前記腫瘍の生検に由来する、請求項11に記載の方法。

【請求項13】

前記サンプルは、前記患者の血液に由来する、精製された循環する腫瘍細胞を含む、請求項11に記載の方法。

【請求項14】

前記サンプルは、前記患者から前記腫瘍を除去するための手術に由来する、請求項11に記載の方法。

【請求項15】

前記腫瘍のサンプルは、マウスから得られる、請求項1に記載の方法。

【請求項16】

前記腫瘍が異種移植された腫瘍である、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

前記異種移植された腫瘍が、ヒト腫瘍のフラグメントのマウスへの移植により生成される、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

前記腫瘍が肺腫瘍である、請求項1に記載の方法。

【請求項19】

前記腫瘍が乳房腫瘍である、請求項1に記載の方法。

【請求項20】

H E R 2 と E r b B レセプターファミリーの別のメンバーとの会合を阻害する抗体を用いる処置に応答性であるとして腫瘍細胞を同定するため、または、H E R 2 陽性腫瘍を有すると診断された被験体の応答を予測するための方法であって、

a ) H E R 2 陽性腫瘍細胞を含む生物学的サンプルを提供する工程；および

b ) 該生物学的サンプルにおいてE r b B レセプターのリン酸化を検出する工程を包含し、該リン酸化は、該腫瘍細胞が、該抗体を用いる処置に応答性であること、または、該被験体が該抗体を用いる処置に応答性である傾向があることを示す、方法。

【請求項21】

前記E r b B 2 ( H E R 2 ) レセプターのリン酸化が検出される、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

前記他のメンバーが、H E R 3 、H E R 1 およびH E R 4 からなる群から選択される、請求項20に記載の方法。

【請求項23】

前記抗体がH E R 2 に結合する、請求項20に記載の方法。

【請求項24】

前記抗H E R 2 抗体が、H E R 2 を含むE r b B ヘテロダイマーのリガンド活性化をブロックする、請求項23に記載の方法。

【請求項25】

前記抗体がr h u M A b 2 C 4 である、請求項24に記載の方法。

【請求項26】

前記抗体がH E R 3 に結合する、請求項22に記載の方法。

【請求項27】

前記抗体がH E R 1 に結合する、請求項22に記載の方法。

【請求項28】

前記抗体がH E R 4 に結合する、請求項22に記載の方法。

【請求項29】

前記サンプルにおいて、H E R 2 / H E R 3 、H E R 2 / H E R 1 およびH E R 2 / H E R 4 からなる群から選択される少なくとも1つのタンパク質複合体の存在を検出する工程をさらに包含する、請求項20に記載の方法。

【請求項30】

前記タンパク質複合体の存在が、

a ) H E R 2 を含む任意のタンパク質複合体を、抗H E R 2 抗体を用いて免疫沈降する工程；

b ) 抗H E R 3 抗体、抗H E R 1 抗体および抗H E R 4 抗体からなる群から選択される少なくとも1つの抗体に、該免疫沈降複合体を接触させる工程；

c ) 該抗H E R 3 抗体および/または抗H E R 1 抗体および/または抗H E R 4 抗体が、該免疫沈降複合体に結合するか否かを決定する工程

により検出され、ここで、抗H E R 3 抗体および/または抗H E R 1 抗体および/または

抗HER4抗体が、該免疫沈降複合体に結合することが決定される場合に、HER2/HER3複合体および/またはHER2/HER1複合体および/またはHER2/HER4複合体が検出される、請求項29に記載の方法。

【請求項31】

前記タンパク質複合体の存在が、

- a) 前記腫瘍サンプルを、発蛍光団を含む抗HER2抗体と接触させる工程；
- b) 抗HER3抗体、抗HER1抗体および抗HER4抗体からなる群から選択される抗体に、該腫瘍サンプルを接触させる工程であって、該抗体は、第2の発蛍光団を含む、工程；
- c) 蛍光共鳴エネルギー移動を測定することによって、該第1の発蛍光団および該第2の発蛍光団が、近接しているか否かを決定する工程

により検出され、ここで、該第1および第2の発蛍光団が近接していると決定される場合に、HER2/HER3タンパク質複合体および/またはHER2/HER1タンパク質複合体および/またはHER2/HER4タンパク質複合体の存在が検出される、請求項29に記載の方法。

【請求項32】

前記タンパク質複合体の存在が、

- a) 前記腫瘍サンプルを、第1の結合化合物と接触させる工程であって、該第1の結合化合物は、HER2に特異的に結合する第1の標的結合部分を含み、さらに、切断可能なリンカーによって該第1の標的結合部分に連結された検出可能な部分を含む、工程；
  - b) 該腫瘍サンプルを、第2の結合化合物と接触させる工程であって、該第2の結合化合物は、HER3またはHER1またはHER4に特異的に結合する第2の標的結合部分と、活性化可能な切断因子とを含む、工程；
  - c) 該第1の結合化合物と第2の結合化合物が、近接している場合に、該第2の結合化合物が、該第1の結合化合物における切断可能なリンカーを切断し、遊離した検出可能な部分を生じるように、該切断因子を活性化する、工程；
  - d) 該遊離した検出可能な部分の存在を同定する工程；
- により検出され、ここで、遊離した検出可能な部分が同定される場合に、該HER2/HER3タンパク質複合体またはHER2/HER1タンパク質複合体またはHER2/HER4タンパク質複合体の存在が検出される、請求項29に記載の方法。

【請求項33】

前記第1の標的結合部分が、抗HER2抗体もしくは抗HER2抗体フラグメント、または、HER2レセプタリガンドを含む、請求項32に記載の方法。

【請求項34】

前記第2の標的結合部分が、抗HER3抗体もしくは抗HER3抗体フラグメント、または、HER3レセプタリガンドを含む、請求項32に記載の方法。

【請求項35】

前記第2の標的結合部分が、抗HER1抗体もしくは抗HER1抗体フラグメント、または、HER1レセプタリガンドを含む、請求項32に記載の方法。

【請求項36】

前記第2の標的結合部分が、抗HER4抗体もしくは抗HER4抗体フラグメント、または、HER4レセプタリガンドを含む、請求項32に記載の方法。

【請求項37】

前記生物学的サンプルが、腫瘍生検に由来する組織である、請求項20に記載の方法。

【請求項38】

前記生物学的サンプルが、循環する腫瘍細胞および/または循環する血漿タンパク質を含む生物学的流体である、請求項20に記載の方法。

【請求項39】

前記腫瘍が、乳癌、前立腺癌、肺癌、結腸直腸癌および卵巣癌からなる群から選択される、請求項20に記載の方法。

**【請求項 4 0】**

ErbB レセプターのリン酸化が、該 ErbB レセプターの免疫沈降およびウェスタンプロット分析により決定される、請求項 2 0 に記載の方法。

**【請求項 4 1】**

ErbB レセプターのリン酸化が、ゲル上のリン酸 - ErbB レセプターのバンドの存在により示される、請求項 4 0 に記載の方法。

**【請求項 4 2】**

リン酸特異的抗 ErbB レセプター抗体を使用する免疫組織化学により、ErbB レセプターのリン酸化を確認する工程をさらに包含する、請求項 4 0 に記載の方法。

**【請求項 4 3】**

ErbB レセプターのリン酸化が、免疫組織化学により決定される、請求項 2 0 に記載の方法。

**【請求項 4 4】**

患者における腫瘍を処置するための医薬の製造における、HER2 に結合する抗体の使用であって、該患者は、HER2 / HER3 ヘテロダイマーおよび / または HER2 / HER1 ヘテロダイマーおよび / または HER2 / HER4 ヘテロダイマーを含むと決定された腫瘍に罹患している、使用。

**【請求項 4 5】**

前記抗体が HER2 を含む ErbB ヘテロダイマーのリガンド活性化をブロックする、請求項 4 4 に記載の使用。

**【請求項 4 6】**

前記抗体が rhuMab 2C4 である、請求項 4 5 に記載の使用。

**【請求項 4 7】**

前記抗体が、処置の第 1 サイクルの第 1 日目に、約 840mg の rhuMab 2C4 の負荷用量で前記患者に投与され、その後、処置のその後のサイクルの各々の第 1 日目に、約 420mg の huMab 2C4 が投与される、請求項 4 6 に記載の使用。

**【請求項 4 8】**

HER2 に結合する抗体を含む容器と、該抗体を腫瘍に罹患している被験体に投与するための指示書とを含む製造品であって、該腫瘍は、HER2 / HER3 ヘテロダイマーおよび / または HER2 / HER1 ヘテロダイマーおよび / または HER2 / HER4 ヘテロダイマーを含むと決定されている、製造品。

**【請求項 4 9】**

前記抗体が、HER2 を含む ErbB ヘテロダイマーのリガンド活性化をブロックする、請求項 4 8 に記載の製造品。

**【請求項 5 0】**

前記容器がモノクローナル抗体 2C4 を含む、請求項 4 9 に記載の製造品。

**【請求項 5 1】**

前記容器が rhuMab 2C4 を含む、請求項 4 9 に記載の製造品。

**【請求項 5 2】**

rhuMab 2C4 が、処置の第 1 サイクルの第 1 日目に、約 840mg の rhuMab 2C4 の負荷用量で投与され、その後、処置のその後のサイクルの各々の第 1 日目に、約 420mg の huMab 2C4 が投与されるという指示書を提供する、請求項 5 1 に記載の製造品。

**【請求項 5 3】**

投与が、連続注入により行なわれる、請求項 5 2 に記載の製造品。

**【請求項 5 4】**

処置の各サイクルが、21日の長さである、請求項 5 2 に記載の製造品。

**【請求項 5 5】**

疾患の進行の証拠を提示しない患者について、処置が 1 年まで継続する、請求項 5 2 に記載の製造品。

**【請求項 5 6】**

患者における腫瘍を処置するための医薬の製造における、H E R 2 に結合する抗体の使用であって、該患者は、リン酸化E r b B レセプターを有すると決定された腫瘍に罹患している、使用。

**【請求項 5 7】**

前記E r b B レセプターがH E R 2 である、請求項5 6 に記載の使用。

**【請求項 5 8】**

前記抗体が、H E R 2 を含むE r b B ヘテロダイマーのリガンド活性化をブロックする、請求項4 4 または請求項5 6 に記載の使用。

**【請求項 5 9】**

前記抗体がモノクローナル抗体2 C 4 である、請求項4 4 または請求項5 6 に記載の使用。

**【請求項 6 0】**

前記抗体がr h u M A b 2 C 4 である、請求項4 4 または請求項5 6 に記載の使用。

**【請求項 6 1】**

前記抗体が、処置の第1サイクルの第1日目に、約8 4 0 m g のr h u M A b 2 C 4 の負荷用量で前記患者に投与され、その後、処置のその後のサイクルの各々の第1日目に、約4 2 0 m g のh u M A b 2 C 4 が投与される、請求項6 0 に記載の使用。

**【請求項 6 2】**

癌患者の治療のための医薬の製造における組換えヒト化抗体2 C 4 (r h u M A b 2 C 4 ) の使用であって、治療においてr h u M A b 2 C 4 が4 2 0 m g の固定用量で3週毎に投与される使用。

**【請求項 6 3】**

医薬が癌患者の治療のためのものであり、r h u M A b 2 C 4 での治療が8 4 0 m g の初回負荷量で開始される請求項6 2 に記載の使用。

**【請求項 6 4】**

癌患者の治療法における使用のための組換えヒト化抗体2 C 4 (r h u M A b 2 C 4 ) であって、治療においてr h u M A b 2 C 4 が4 2 0 m g の固定用量で3週毎に投与される組換えヒト化抗体。

**【請求項 6 5】**

r h u M A b 2 C 4 での治療が8 4 0 m g の初回負荷量で開始される請求項6 4 に記載の使用のための組換えヒト化抗体。