

【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 H E R 2 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、H E R 2 / H E R 3 タンパク質複合体および / または H E R 2 / H E R 1 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 H E R 2 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 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 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記抗 H E R 2 抗体が、モノクローナル抗体 2 C 4 である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記抗 H E R 2 抗体が、r h u M A b 2 C 4 である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

H E R 2 / H E R 3 タンパク質複合体および / または H E R 2 / H E R 1 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 抗体および抗 H E R 1 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 H E R 3 抗体および / または抗 H E R 1 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レセプターリガンドを含む、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レセプターリガンドを含む、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レセプターリガンドを含む、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】

HER2 と ErbB 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、HER2 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) HER2 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 ErbB 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 ErbB2 (HER2) 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、HER3、HER1 および HER4 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 HER2 に結合する、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 24】

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 23 に記載の方法。

【請求項 25】

前記抗体が rhumab 2C4 である、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

前記抗体が HER3 に結合する、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 27】

前記抗体が HER1 に結合する、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 28】

前記抗体が HER4 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、HER2 / HER3、HER2 / HER1 および HER2 / HER4 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) 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、抗 HER1 抗体および抗 HER4 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 HER3 抗体および / または抗 HER1 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レセプターリガンドを含む、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レセプターリガンドを含む、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レセプターリガンドを含む、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レセプターリガンドを含む、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 40】

E r b B レセプターのリン酸化が、該 E r b B レセプターの免疫沈降およびウェスタンブロット分析により決定される、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 41】

E r b B レセプターのリン酸化が、ゲル上のリン酸 - E r b B レセプターのバンドの存在により示される、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】

リン酸特異的抗 E r b B レセプター抗体を使用する免疫組織化学により、E r b B 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 40 に記載の方法。

【請求項 43】

E r b B 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 20 に記載の方法。

【請求項 44】

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、H E R 2 / H E R 3 ヘテロダイマーおよび / または H E R 2 / H E R 1 ヘテロダイマーおよび / または H E R 2 / H E R 4 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 45】

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 44 に記載の使用。

【請求項 46】

前記抗体が r h u M A b 2 C 4 である、請求項 45 に記載の使用。

【請求項 47】

前記抗体が、処置の第 1 サイクルの第 1 日目に、約 840 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 420 m g の h u M A b 2 C 4 が投与される、請求項 46 に記載の使用。

【請求項 48】

H E R 2 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、H E R 2 / H E R 3 ヘテロダイマーおよび / または H E R 2 / H E R 1 ヘテロダイマーおよび / または H E R 2 / H E R 4 ヘテロダイマーを含むと決定されている、製造品。

【請求項 49】

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 48 に記載の製造品。

【請求項 50】

前記容器がモノクローナル抗体 2 C 4 を含む、請求項 49 に記載の製造品。

【請求項 51】

前記容器が r h u M A b 2 C 4 を含む、請求項 49 に記載の製造品。

【請求項 52】

r h u M A b 2 C 4 が、処置の第 1 サイクルの第 1 日目に、約 840 m g の r h u M A b 2 C 4 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 420 m g の h u M A b 2 C 4 が投与されるという指示書を提供する、請求項 51 に記載の製造品。

【請求項 53】

投与が、連続注入により行なわれる、請求項 52 に記載の製造品。

【請求項 54】

処置の各サイクルが、21日の長さである、請求項 52 に記載の製造品。

【請求項 55】

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 52 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、HER2 に結合する抗体の使用であって、該患者は、リン酸化 ErbB 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 ErbB レセプターが HER2 である、請求項 5 6 に記載の使用。

【請求項 5 8】

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 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 rh 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 rh 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。