

【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31年4月11日 (2019.4.11)

【公表番号】特表2018-517888(P2018-517888A)

【公表日】平成30年7月5日 (2018.7.5)

【年通号数】公開・登録公報2018-025

【出願番号】特願2017-549500(P2017-549500)

【国際特許分類】

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/4745 (2006.01)

A 6 1 K 31/704 (2006.01)

A 6 1 K 31/537 (2006.01)

A 6 1 K 31/7034 (2006.01)

A 6 1 K 31/513 (2006.01)

A 6 1 K 31/517 (2006.01)

A 6 1 K 31/4184 (2006.01)

A 6 1 K 38/06 (2006.01)

C 1 2 Q 1/04 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2018.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

G 0 1 N 33/536 (2006.01)

G 0 1 N 33/543 (2006.01)

C 0 7 K 16/30 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

C 0 7 K 16/40 (2006.01)

【F I】

G 0 1 N 33/53 Z N A D

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/04

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/4745

A 6 1 K 31/704

A 6 1 K 31/537

A 6 1 K 31/7034

A 6 1 K 31/513

A 6 1 K 31/517

A 6 1 K 31/4184

A 6 1 K 38/06

C 1 2 Q 1/04

C 1 2 Q 1/68 A

C 1 2 N 15/00 A

G 0 1 N 33/53 M

G 0 1 N	33/53	Y
G 0 1 N	33/536	B
G 0 1 N	33/536	D
G 0 1 N	33/543	5 4 1 A
C 0 7 K	16/30	
C 0 7 K	16/46	
C 0 7 K	16/40	

【手続補正書】

【提出日】平成31年3月4日(2019.3.4)

【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】

循環 T r o p - 2 ⁺ 腫瘍細胞を単離し、検出し、または特徴付ける方法であって、

a) T r o p - 2 ⁺ 癌を有する疑いのある対象由来の血液に、抗 T r o p - 2 抗体またはその抗原結合性断片を露出させることと、

b) 前記抗 T r o p - 2 抗体またはその断片を、前記 T r o p - 2 ⁺ 循環腫瘍細胞 (C T C) に結合させることと、

c) 前記抗 T r o p - 2 抗体またはその断片に結合した前記 C T C を検出することを含む方法。

【請求項2】

請求項1に記載の方法であって、更に、前記 C T C を濃縮または単離することを含む方法。

【請求項3】

請求項1又は2に記載の方法であって、前記抗 T r o p - 2 抗体またはその断片が磁気ナノ粒子に結合される方法。

【請求項4】

請求項3に記載の方法であって、更に、磁場を用いて前記磁性ナノ粒子に結合した C T C を正常細胞から分離することを含む方法。

【請求項5】

請求項1～4のいずれか一項に記載の方法であって、前記抗 T r o p - 2 抗体またはその断片が、軽鎖 C D R 配列の C D R 1 (K A S Q D V S I A V A、配列番号1)、C D R 2 (S A S Y R Y T、配列番号2)、及び C D R 3 (Q Q H Y I T P L T、配列番号3)、並びに重鎖 C D R 配列の C D R 1 (N Y G M N、配列番号4)、C D R 2 (W I N T Y T G E P T Y T D D F K G、配列番号5)及び C D R 3 (G G F G S S Y W Y F D V、配列番号6)を含む R S 7 抗体である方法。

【請求項6】

請求項1～5のいずれか一項に記載の方法であって、前記抗 T r o p - 2 抗体が、マウス R S 7、h R S 7、M A B 6 5 0、K 5 - 7 0、K 5 - 1 0 7、K 5 - 1 1 6 - 2 - 1、T 6 - 1 6、T 5 - 8 6、B R 1 1 0、A R 4 7 A 6. 4. 2、3 E 9、6 G 1 1、7 E 6、1 5 E 2、1 8 B 1、P D 0 8 0 1 9、P D 0 8 0 2 0、P D 0 8 0 2 1、7 7 2 2 0、K M 4 0 9 7、K M 4 5 9 0、A 1、A 4、1 6 2 - 2 5. 3、1 6 2 - 4 6. 2、および P r 1 E 1 1 からなる群から選択される方法。

【請求項7】

請求項1～6のいずれか一項に記載の方法であって、前記抗 T r o p - 2 抗体が、マウス抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体またはヒト抗体である方法。

【請求項 8】

請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の方法であって、前記抗 T r o p - 2 抗体が、放射性同位元素、色素、造影剤、発光剤、化学発光剤、蛍光剤、及び増強剤からなる群から選択される少なくとも 1 つの診断剤に結合される、方法。

【請求項 9】

請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の方法であって、更に、腫瘍関連抗原に結合する第 2 の抗体またはその抗原結合性断片に前記 C T C を露出させることを含み、ここで前記第 2 の抗体またはその断片は、放射性同位体、色素、造影剤、発光剤、化学発光剤、蛍光剤、及び増強剤からなる群から選択される少なくとも 1 つの診断剤に結合される、方法。

【請求項 10】

請求項 9 に記載の方法であって、前記第 2 の抗体またはその断片が、T r o p - 2、E p C A M、サイトケラチン (C K) 及び C D 4 5 からなる群から選択される T A A に結合する、方法。

【請求項 11】

請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の方法であって、前記 C T C が、蛍光顕微鏡法、F I S H (蛍光 i n - s i t u ハイブリダイゼーション)、免疫組織化学、F A C S (蛍光活性化された細胞の選別)、フローサイトメトリー、マイクロ流体アッセイ、及び R T - P C R からなる群から選択される方法により検出される、方法。

【請求項 12】

請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の方法であって、更に、蛍光標識抗体により、上皮癌マーカーについて前記 C T C を分析することを含む、方法。

【請求項 13】

請求項 1 2 に記載の方法であって、前記 C T C が、F I S H (蛍光インサイチューハイブリダイゼーション) により上皮癌マーカーについて分析される、方法。

【請求項 14】

請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の方法であって、更に、R T - P C R により上皮癌マーカーについて C T C を分析することを含む、方法。

【請求項 15】

請求項 9 に記載の方法であって、前記抗 T r o p - 2 抗体が R S 7 抗体であり、前記第 2 の抗体が、R S 7 とは異なるエピトープに結合する抗 T r o p - 2 抗体である、方法。

【請求項 16】

請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の方法であって、前記 T r o p - 2 ⁺ 癌が、膵臓癌、トリプルネガティブ乳癌、転移性結腸直腸癌、H E R +、E R +、プロゲステロン + 乳癌、転移性非小細胞肺癌 (N S C L C)、転移性膵臓癌、転移性食道癌、転移性尿路上皮癌、転移性腎細胞癌、転移性胃癌、転移性前立腺癌及び転移性小細胞肺癌を含む転移性 T r o p - 2 陽性癌からなる群から選択される、方法。

【請求項 17】

請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の方法であって、前記抗 T r o p - 2 抗体またはその断片が、エクスピボで血液試料に露出される、方法。

【請求項 18】

請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の方法であって、前記抗 T r o p - 2 抗体またはその断片が、インピボで血液試料に露出される、方法。

【請求項 19】

請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の方法であって、T r o p - 2 ⁺ C T C の存在は転移性癌のための診断に役立つ、方法。

【請求項 20】

請求項 1 ～ 19 のいずれか一項に記載の方法であって、前記対象がヒト対象である、方法。

【請求項 21】

請求項 9 に記載の方法であって、前記 第 2 の 抗体は、M N - 1 4 (抗 - C E A C A M 5

)、PAM4 (抗-MUC5ac)、LL1 (抗-CD74)、L243 (抗-HLA-DR)、Mu-9 (抗-CSAp)、IMMU31 (抗-AFP)、トラストズマブ (抗-HER2)、セツキシマブ (抗-EGFR)、パニツムマブ (抗-EGFR) 及び R1 (抗-IGF-1R) からなる群から選択される、方法。

【請求項22】

抗Trop-2抗体での治療に応答する患者を選別する方法であって、

a) 抗Trop-2抗体またはその抗原結合性断片を、Trop-2⁺癌を有することが疑われる対象からの血液に露出させることと、

b) 前記抗Trop-2抗体またはその抗原結合性断片を、Trop-2⁺循環腫瘍細胞(CTC)に結合させることと、

c) 前記抗Trop-2抗体またはその断片に結合したCTCを検出することとを含む、方法。

【請求項23】

請求項22に記載の方法であって、更に、前記CTCにおけるTrop-2のコピー数を分析することを含む、方法。

【請求項24】

請求項23に記載の方法であって、高コピー数のTrop-2を有するTrop-2⁺CTC存在が治療用抗Trop-2抗体に対する応答を予測し、ここでの高コピー数とは細胞当たり3以上である、方法。

【請求項25】

請求項22に記載の方法であって、更に、循環系におけるTrop-2⁺CTCの存在をモニタリングして、治療用抗Trop-2抗体に対する腫瘍の応答を決定することを含む、方法。

【請求項26】

請求項22～25のいずれか一項に記載の方法であって、前記抗Trop-2抗体での治療が、抗体、抗体断片、薬物、毒素、ホルモン、免疫調節物質、アポトーシス促進剤、抗血管新生剤、ホウ素化合物、光活性剤及び放射性核種からなる群から選択される少なくとも1つの治療剤に複合体化された抗Trop-2抗体による治療である、方法。

【請求項27】

請求項26に記載の方法であって、前記薬物は、アントラサイクリン、カンプトテシン、チューブリン阻害剤、メイタンシノイド、カリケアマイシン、アウリスタチン、ナイトロジェンマスタード、エチレンイミン誘導体、アルキルスルホネート、ニトロソ尿素、トリアゼン、葉酸類似体、タキサン、COX-2阻害剤、ピリミジン類似体、プリン類似体、抗生物質、酵素阻害剤、エピポドフィロトキシン、白金配位錯体、ピンカアルカロイド、置換尿素、メチルヒドラジン誘導体、副腎皮質抑制剤、ホルモンアンタゴニスト、代謝拮抗物質、アルキル化剤、有糸分裂阻害剤、抗血管新生剤、チロシンキナーゼ阻害剤、mTOR阻害剤、熱ショックタンパク質(HSP90)阻害剤、プロテオソーム阻害剤、HDAC阻害剤、及びアポトーシス促進剤からなる群から選択される、方法。

【請求項28】

請求項26に記載の方法であって、前記薬物は、5-フルオロウラシル、アフアチニブ、アブリジン、アザリビン、アナストロゾール、アントラサイクリン、アキシチニブ、AVL-101、AVL-291、ベンダムスチン、プレオマイシン、ボルテゾミブ、ボスチニブ、ブリオスタチン-1、ブスルファン、カリケアマイシン、カンプトテシン、カルボプラチン、10-ヒドロキシカンプトテシン、カルムスチン、セレコキシブ、クロラムブシル、シスプラチン、COX-2阻害剤、イリノテカン(CPT-11)、SN-38、カルボプラチン、クラドリビン、カンプトテカン、クリゾチニブ、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダサチニブ、ディナシクリブ(dinaciclib)、ドセタキセル、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、DM1、DM3、DM4、ドキシソルビシン、2-ピロリノドキシソルビシン(2-PDox)、2-PDoxのプロドラッグ形態(pro-2-PDox)、シアノーモルホリノドキシソルビシン、ドキシソルビシングル

クロニド、エンドスタチン、エピルビシングルクロニド、エルロチニブ、エストラムスチン、エピドフィロトキシシン (epidophyllotoxin)、エルロチニブ、エンチノスタット、エストロゲン受容体結合剤、エトポシド (VP16)、エトポシドグルクロニド、リン酸エトポシド、エキセメスタン、フィンゴリモド、フロクスウリジン (FUDR)、3', 5'-O-ジオレオイル-FUDR (FUDR-dO)、フルダラビン、フルタミド、ファルネシル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、フラボピリドール、フォスタマチニブ (fostamatinib)、ガネテスピブ (ganetespib)、GDC-0834、GS-1101、ゲフィチニ、ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素、イブルチニブ、イダルビシン、イデラリシブ、イフォスファミド、イマチニブ、ラパチニブ、レノリダミド (lenolidamide)、ロイコボリン、LFM-A13、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、メルカプトプリン、6-メルカプトプリン、メソトレキセート、ミトキサントロン、ミトラマイシン、マイトマイシン、ミトタン、モノメチルオーリスタチンF (MMAF)、モノメチルオーリスタチンD (MMAD)、モノメチルオーリスタチンE (MMAE)、ナベルピン、ネラチニブ、ニロチニブ、ニトロソ尿素、オラパリブ、プリコマイシン (plicomycin)、プロカルバジン、パクリタキセル、PCI-32765、ペントスタチン、PSI-341、ラロキシフェン、セムスチン、SN-38、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、SU11248、スニチニブ、タモキシフェン、テマゾロミド (temazolomide)、トランスプラチナ、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、テニポシド、トボテカン、ウラシルマスタード、バタラニブ、ビノレルビン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンカアルカロイド、及びZD1839からなる群から選択される、方法。

【請求項29】

請求項26に記載の方法であって、前記薬物が、SN-38、pro-2-ピロリノドキソルビシン (pro-2-PDox)、パクリタキセル、カリケマイシン、DM1、DM3、DM4、MMAE、MMAD、及びMMAFからなる群から選択される、方法。

【請求項30】

請求項22～29のいずれか一項に記載の方法であって、前記癌は少なくとも1つの抗癌療法での治療に対して抵抗性である、方法。

【請求項31】

請求項22～30のいずれか一項に記載の方法であって、前記癌が膵臓癌である、方法。

【請求項32】

請求項26に記載の方法であって、前記免疫調節物質が、サイトカイン、幹細胞成長因子、リンホトキシシン、造血因子、コロニー刺激因子 (CSF)、インターフェロン (IFN)、インターロイキン、エリスロポエチン及びトロンプオエチンからなる群から選択される、方法。

【請求項33】

請求項32に記載の方法であって、前記サイトカインが、ヒト成長ホルモン、N-メチオニルヒト成長ホルモン、ウシ成長ホルモン、副甲状腺ホルモン、チロキシシン、インスリン、プロインスリン、リラキシシン、プロリラキシシン、卵胞刺激ホルモン (FSH)、甲状腺刺激ホルモン (TSH)、黄体形成ホルモン (LH)、肝臓成長因子、プロスタグランジン、線維芽細胞成長因子、プロラクチン、胎盤ラクトゲン、OBタンパク質、腫瘍壊死因子 α 、腫瘍壊死因子 β 、ミューラー管阻害物質、マウスゴナドトロピン関連ペプチド、インヒビン、アクチビン、血管内皮増殖因子、インテグリン、トロンプオエチン (TPO)、NGF- β 、血小板成長因子、TGF- α 、TGF- β 、インスリン様増殖因子-I、インスリン様成長因子-II、エリスロポエチン (EPO)、骨誘導因子、インターフェロン- α 、インターフェロン- β 、インターフェロン- γ 、マクロファージ-CSF (M-CSF)、IL-1、IL-1 α 、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-14、IL-15、IL-16、IL-17、IL-18、IL-21、IL-

25、L I F、F L T－3、アンジオスタチン、トロンボスポンジン、エンドスタチン、腫瘍壊死因子及びリンホトキシンからなる群から選択される、 方法。

专利名称(译)	循环TROP-2阳性癌细胞的分离，检测，诊断和/或表征		
公开(公告)号	JP2018517888A5	公开(公告)日	2019-04-11
申请号	JP2017549500	申请日	2016-04-22
[标]申请(专利权)人(译)	免疫医疗公司 IMMUNOMEDICS , INC		
申请(专利权)人(译)	李宙卢武铉梅迪库斯公司		
当前申请(专利权)人(译)	李宙卢武铉梅迪库斯公司		
[标]发明人	ゴールデンバーグデイヴィッドエム ハンセンハンスジェイ チャンチェンシン		
发明人	ゴールデンバーグ, デイヴィッド エム. ハンセン, ハンス ジェイ. チャン, チェン-シン		
IPC分类号	G01N33/53 A61P35/00 A61P35/04 A61K39/395 A61K45/00 A61K31/4745 A61K31/704 A61K31/537 A61K31/7034 A61K31/513 A61K31/517 A61K31/4184 A61K38/06 C12Q1/04 C12Q1/68 C12N15/09 G01N33/536 G01N33/543 C07K16/30 C07K16/46 C07K16/40		
CPC分类号	A61K47/6803 A61K47/6855 A61K47/6857 A61K47/6859 A61K47/6863 G01N33/57488 G01N33/57492 G01N2333/705 A61K31/4745 G01N1/405 G01N33/574 G01N2001/4038		
FI分类号	G01N33/53.ZNA.D A61P35/00 A61P35/04 A61K39/395.D A61K39/395.N A61K39/395.T A61K45/00 A61K31/4745 A61K31/704 A61K31/537 A61K31/7034 A61K31/513 A61K31/517 A61K31/4184 A61K38/ 06 C12Q1/04 C12Q1/68.A C12N15/00.A G01N33/53.M G01N33/53.Y G01N33/536.B G01N33/536.D G01N33/543.541.A C07K16/30 C07K16/46 C07K16/40		
F-TERM分类号	4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ03 4B063/QQ08 4B063/QQ53 4B063/QQ79 4B063/QR36 4B063/ /QR48 4B063/QR62 4B063/QR72 4B063/QR77 4B063/QS02 4B063/QS07 4B063/QS12 4B063/QS25 4B063/QS33 4B063/QS34 4B063/QS39 4B063/QX01 4B063/QX10 4C084/AA01 4C084/AA02 4C084/ /AA17 4C084/DA28 4C084/NA05 4C084/ZB261 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/AA15 4C085/CC23 4C085/EE01 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/BC39 4C086/BC42 4C086/BC43 4C086/CB22 4C086/ /EA03 4C086/EA10 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA41 4H045/CA40 4H045/DA76 4H045/EA28 4H045/EA51 4H045/FA72		
代理人(译)	池田 成人 小泉纯酒卷 山口和弘		
优先权	62/151169 2015-04-22 US		
其他公开文献	JP2018517888A		

摘要(译)

本文描述了Trop-2抗体或抗原结合片段组合物以及用于分离，富集，检测，诊断和/或表征Trop-2阳性癌症患者中的循环肿瘤细胞（CTC）的方法。它被描述。优选地，抗体是RS 7,162-46.2或MAB 650抗体。如乳腺癌，卵巢癌，子宫颈癌，子宫内膜癌，肺癌，前列腺癌，结肠癌，直肠癌，胃癌的组合物和方法，转移性TROP-2 + 癌，，食道癌，膀胱癌，肾癌，胰腺癌，甲状腺癌，上皮癌或头颈部癌，在诊断和/或治疗中有用的检测。背景技术

