

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2003 - 522774

(P2003 - 522774A)

(43)公表日 平成15年7月29日(2003.7.29)

(51) Int. Cl ⁷	識別記号	F I	テマコード (参考)
A 6 1 K 49/00		A 6 1 K 49/00	A 4 C 0 8 5
G 0 1 N 33/53		G 0 1 N 33/53	N

審査請求 未請求 予備審査請求 (全 27数)

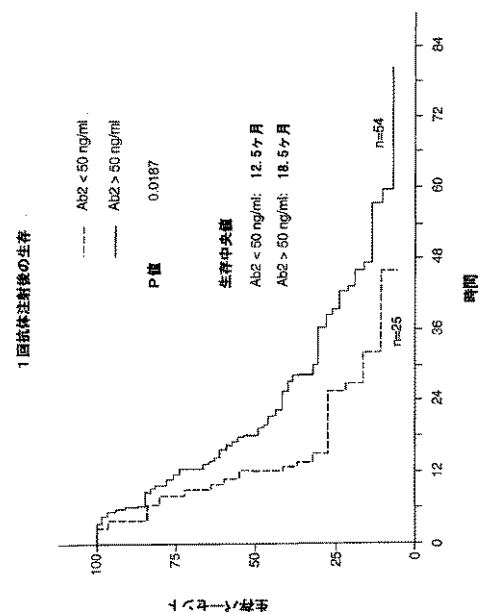
(21)出願番号	特願2001 - 558731(P2001 - 558731)	(71)出願人	アルタレックス コーポレイション カナダ国 アルバータ ティー6ジー 2エヌ8,エドモントン,ユニバーシティー・オブ・アルバータ,デンティストリー・ファーマシー・ビルディング 1123
(86)(22)出願日	平成13年2月8日(2001.2.8)	(72)発明者	ノウジャム, アントワース カナダ国アルバータ ティー6エム・2ケイ4,エドモントン,ウィルキンス・ロード 58
(85)翻訳文提出日	平成14年8月8日(2002.8.8)	(74)代理人	弁理士 社本 一夫 (外 5名)
(86)国際出願番号	PCT/IB01/00423		
(87)国際公開番号	W001/059452		
(87)国際公開日	平成13年8月16日(2001.8.16)		
(31)優先権主張番号	60/181,008		
(32)優先日	平成12年2月8日(2000.2.8)		
(33)優先権主張国	米国(US)		
(31)優先権主張番号	60/201,868		
(32)優先日	平成12年5月4日(2000.5.4)		
(33)優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 異種型抗体療法の効力の診断のための方法

(57)【要約】

本発明は、(1)被験者への異種型抗体の投与後に被験者により産生される、異種型抗体特異的に結合する抗体レベルを測定することを、(2)被験者への異種型抗体の投与後に被験者により産生される、異種型抗体特異的に結合する抗イディオタイプ抗体レベルを測定することを、(3)被験者への異種型抗体の投与後に被験者により産生される、標的抗原特異的に結合する抗体レベルを測定することを、および、(4)被験者への異種型抗体の投与後に被験者により産生される、異種型抗体の標的抗原に対するT細胞応答レベルを測定することをを含む、異種型抗体療法の被験者への効力の診断のための方法を提供する。本発明の方法において、異種型抗体の投与前に被験者により産生される抗体またはT細胞応答レベルと比較した、異種型抗体の投与後に被験者により産生される抗体またはT細胞応答レベルの増加は、効力の望ましい診断を示す。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 被験者に異種型抗体を投与後、異種型抗体に特異的に結合する被験者により産生される抗体レベルを測定することをを含む、異種型抗体を介する免疫療法の効力を診断する方法であって、異種型抗体投与前に被験者により産生される抗体レベルと比較した異種型抗体投与後に被験者により産生される抗体レベルの増加は、効力の望ましい診断を示す、前記方法。

【請求項2】 ヒト抗異種型抗体のレベルが、異種型抗体投与前に被験者に存在するレベルと比較して2倍以上増加する、請求項1の方法。

【請求項3】 異種型抗体がマウスモノクローナル抗体である、請求項1の方法。

【請求項4】 異種型抗体が、CA125、MUC-1、および、前立腺特異抗原からなる群より選択される抗原に特異的に結合する抗体から選ばれる、請求項1の方法。

【請求項5】 被験者に異種型抗体を投与後、被験者により産生されるヒト抗異種型抗体のレベルが5,000 ng/ml血液より多い、あるいは、等しい、請求項1の方法。

【請求項6】 被験者に異種型抗体を投与後、被験者により産生されるヒト抗異種型抗体のレベルが、その標的抗原に対する結合に関して異種型抗体と競合しうる抗体を被験者が産生させるのに十分である、請求項1の方法。

【請求項7】 効力の望ましい診断が疾患の進行までの時間を増加させる、請求項1の方法。

【請求項8】 効力の望ましい診断が被験者の生存の見込みを増加させる、請求項1の方法。

【請求項9】 被験者が、がん、炎症性疾患、細菌感染、寄生虫感染、および、ウイルス感染からなる群から選択される疾患を罹患する、請求項1の方法。

【請求項10】 被験者ががんを罹患する、請求項1の方法。

【請求項11】 被験者がヒトである、請求項1の方法。

【請求項12】 被験者に異種型抗体を投与後、被験者により産生される、異種型抗体に特異的に結合する抗イディオタイプ抗体レベルを測定することをを

含む、異種型抗体を介する免疫療法の効力を診断する方法であって、異種型抗体投与前に被験者により産生される抗イディオタイプ抗体レベルと比較した、異種型抗体投与後に被験者により産生される抗イディオタイプ抗体レベルの増加は効力の望ましい診断を示す、前記方法。

【請求項13】 被験者がヒトである、請求項12の方法。

【請求項14】 被験者が、がん、炎症性疾患、細菌感染、寄生虫感染、および、ウイルス感染からなる群から選択される疾患に罹患する、請求項12の方法。

【請求項15】 異種型抗体が、CA125、MUC-1、および、前立腺特異抗原からなる群より選択される抗原に特異的に結合する抗体から選ばれる、請求項12の方法。

【請求項16】 被験者により産生される抗体レベルが少なくとも50 ng/ml 血液である、請求項12の方法。

【請求項17】 被験者に異種型抗体を投与後、被験者により産生される、異種型抗体の標的抗原に特異的に結合する抗体レベルを測定することをを含む、異種型抗体を介する免疫療法の効力を診断する方法であって、異種型抗体投与前に被験者により産生される抗体レベルと比較した、異種型抗体投与後に被験者により産生される抗体レベルの増加は、効力の望ましい診断を示す、前記方法。

【請求項18】 被験者により産生される抗体が、異種型抗体と、標的抗原に対するその結合部位に関して競合する、請求項17の方法。

【請求項19】 異種型抗体投与前の被験者に存在するレベルに比べて、異種型抗体投与後に被験者により産生される抗体レベルが3倍以上増加する、請求項17の方法。

【請求項20】 被験者がヒトである、請求項17の方法。

【請求項21】 異種型抗体が、CA125、MUC-1、および、前立腺特異抗原からなる群より選択される抗原に特異的に結合する抗体から選ばれる、請求項17の方法。

【請求項22】 被験者に異種型抗体を投与後、被験者により産生される、異種型抗体の標的抗原に対するT細胞応答レベルを測定することをを含む、異種型

抗体を介する免疫療法の効力を診断する方法であって、異種型抗体投与前に被験者により産生されるT細胞応答レベルと比較した、異種型抗体投与後に被験者により産生されるT細胞応答レベルの増加は、効力の望ましい診断を示す、前記方法。

【請求項23】 T細胞応答がヘルパーT細胞応答である、請求項22の方法。

【請求項24】 ヘルパーT細胞応答が細胞傷害性T細胞応答である、請求項22の方法。

【請求項25】 被験者がヒトである、請求項22の方法。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

関連する出願の相互参照

本出願請求項は、2000年2月8日に提出された仮特許出願シリアル番号60/181,008、および、2000年5月4日に提出された仮特許出願シリアル番号60/201,868の利益を受け、そのすべての内容は本明細書中で参照として援用される。

【0002】

発明の背景

発明の属する分野

本発明は異種型抗体を介する免疫療法に関連する。

【0003】

関連する技術の概要

異種型抗体を介する免疫療法は、様々な疾患に対する新興の治療アプローチである。進行中の臨床試験では、ヒトの卵巣がんの治療のためにCA125抗原に対するマウスモノクローナル抗体を使用する。従来の療法では卵巣がん患者は短期間の再発が高頻度にある。不幸なことに、一般的に再発は患者の血流中にCA125抗原が再出現するまで検出されない。その時には、医療介入の選択は、もし再発がより早期に予測された場合に取り得たものよりも、より限定される可能性がある。

【0004】

そのため、異種型抗体を介する免疫療法の成功の見込みを予測するための方法が必要である。

発明の簡単な概要

本発明は、異種型抗体を介する免疫療法の成功の見込みを予測するための方法を提供する。本発明はさらに、異種型抗体を介する免疫療法の後、被験者に再発がないであろう期間を診断するための方法を提供する。

【0005】

本発明の発明者は、異種型抗体を介する免疫療法を受けた被験者が、もしその被験者が最初の処方に際して抗異種型抗体を高レベルに産生する場合、成功の見

込みがずっと高い（再発を逃れている期間がより長い）ことを、驚くべきことに見出した。被験者がヒトである場合、ヒト抗異種型抗体応答をHAXAと略すことに注意せよ。

【0006】

このように、本発明は異種型抗体を介する免疫療法の効力を診断するための方法を提供し、その方法は、被験者に異種型抗体を投与した後に被験者により産生される抗異種型抗体（例えば、HAXA）のレベルを測定することをを含む。好ましい態様において、異種型抗体の投与前に被験者により産生される抗異種型抗体レベルと比較した、異種型抗体の投与後に被験者により産生される抗異種型抗体レベルの増加は、効力の望ましい診断を示す。

【0007】

本発明はさらに、異種型抗体を介する免疫療法の効力を診断するための方法を提供し、その方法は異種型抗体投与に反応して産生される抗イディオタイプ抗体（Ab2）レベルを測定することをを含む。“抗イディオタイプ抗体”とは、抗体の可変領域に特異的に結合する抗体を意味し、そのため、異種型抗体が標的抗原上のそのエピトープに特異的に結合する能力を、部分的または完全に阻害する（例えば、投与された異種型抗体に特異的に結合する抗イディオタイプ抗体が、その異種型抗体の可変領域に特異的に結合する）。

【0008】

本発明はさらに、異種型抗体を介する免疫療法の効力を診断するための方法を提供し、その方法は異種型抗体投与に反応して産生される異種型抗体の標的抗原に対する抗体レベルを測定することをを含む。

【0009】

本発明はさらに、異種型抗体を介する免疫療法の効力を診断するための方法を提供し、その方法は異種型抗体に反応して産生される、異種型抗体の標的抗原に対するT細胞刺激応答のレベルを測定することをを含む。ある態様において、T細胞応答は、ヘルパーT細胞応答、細胞傷害性T細胞応答、または、ヘルパーおよび細胞傷害性T細胞応答の組み合わせである。

【0010】

好ましい態様の詳細な説明

本発明は異種型抗体を介する免疫療法に関連する。本発明は異種型抗体を介する免疫療法の成功の見込みを予測するための方法を提供する。従って、本発明の方法を用いて、異種型抗体を介する免疫療法が効果的であり、またそのためその被験者に続行するべきか、あるいは、異種型抗体を介する免疫療法は非効果的であり、またそのためその被験者は可能な他の療法を再検討するべきかについて、評価を下すことができる。本発明はさらに、異種型抗体を介する免疫療法の後、被験者に再発がないであろう期間を診断するための方法を提供する。

【0011】

本発明者は、異種型抗体を介する免疫療法を受けた被験者が、もしその被験者が最初の処方に際してヒト抗異種型抗体（HAXA）を高レベルに生じさせた場合、成功の見込みがずっと高い（再発を逃れている期間がより長い）ことを、驚くべきことに見出した。

【0012】

このように、第一の観点として、本発明は異種型抗体を介する免疫療法の効力を診断するための方法を提供し、その方法は、被験者に異種型抗体を投与した後に被験者により産生されるHAXAのレベルを測定することを含む。好ましい態様において、異種型抗体の投与前に被験者により産生される抗異種型抗体レベルと比較した、異種型抗体の投与後に被験者により産生される抗異種型抗体レベルの増加は、効力の望ましい診断を示す。

【0013】

本明細書中で使用されている場合に、“効力を診断する”とは、異種型抗体投与後、再発が起こるまでの時間を予測することを意味する。“望ましい診断”とは、異種型抗体投与後再発が起こるまでの時間が、プラセボ（例えば、糖溶液または生理的食塩水）投与後再発が起こるまでの時間より長いことを予測する診断を意味する。本発明のすべての観点において、効力の望ましい診断は疾患の進行までの時間を増加させるか、あるいは、被験者の生存の見込みを増加させる。

【0014】

本明細書中で使用されている場合に、“効力”とは、疾患の進行を遅らせる、

あるいは病気の患者の生命を延長させる能力をもつことを意味する。“再発”とは、臨床的に観察できる、疾患の徴候あるいは症状の再発を意味する。“異種型抗体を介する免疫療法”とは、ある動物種由来の抗体を、疾患をもつ第二の動物種に投与することを意味し、その抗体は、第二の種の体内の疾患に付随する抗原と抗体 抗原の組み合わせを形成し、それにより、通常の技術をもつ健康管理の専門家（例えば、看護師または医師）により決定され得る通り、それによって臨床的に関連のある疾患の徴候または症状を、減少あるいは排除する。“疾患に付随する標的抗原”は、疾患に罹患した患者において、大量にあるいは変化したタンパク質として見出される抗原を意味する。疾患に付随する標的抗原の限定でない例は、卵巣がんが付随するCA125、および、前立腺がんが付随する前立腺特異抗原である。

【0015】

本明細書中で使用されている場合に、“HAXA”とは、異種型抗体に対するヒトの抗体応答を意味し、ここでヒトは異種型抗体を投与された。“異種型抗体”とは、他の種由来の抗体を意味する（ここで単数の“抗体”と複数の“抗体”は、全体を通して交換可能に使用されることに注意せよ。）。従って、もし被験者がヒトである場合、異種型抗体とは非-ヒト抗体である。本明細書中で使用されている場合に、“投与する”または“投与すること”または“投与”は、筋肉内投与、皮内、静脈内、動脈内、腹膜、皮下、および、リンパ内を含むが、これらには限定されない、適切な方法のいずれかにより、異種型抗体を送達することを意味する。当業者は、異種型抗体を本発明の方法に従って、生理学的に許容可能なような製剤（例えば塩類溶液に加えて）においても投与することができることを認識するだろう。医薬的に許容可能なそれらの担体およびそれらの製剤を作る方法は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences (18th edition), ed. A. Gennaro (1990) Mack Publishing Company, Easton, PA.に見出される。

【0016】

異種型抗体を介する免疫療法により治療される好ましい疾患には、がん、炎症疾患、および、細菌、寄生虫およびウイルスの感染が含まれる。特に好ましいのは、卵巣がん、乳がん、および、前立腺がんである。好ましい異種型抗体には、

マウスモノクローナル抗体が含まれるが、これには限定されない。特に好ましい抗体には、OvaRex™ (CA125 抗原に特異的に結合する)、BrevaRex™ (MUC-1抗原に特異的に結合する)、および、ProstaRex™ (前立腺特異抗原に特異的に結合する)が含まれるが、これらには限定されない。ある好ましい態様において、HAXA応答は、異種型抗体の相補性決定領域のいずれかの部分と特異的に結合するヒト抗体を含む。ある態様において、HAXA応答は、投与した異種型抗体の可変領域に特異的に結合する抗イディオタイプ抗体を含み、従って、部分的あるいは完全に、異種型抗体が標的抗原のエピトープに特異的に結合する能力を阻害する。本明細書中で使用されている場合に、“特異的に結合する”とは、抗体が特定の標的抗原(すなわちその標的抗原)を認識しおよび結合するが、実質上、試料、例えば多くの様々なタンパク質を本来含む生物学的試料中の、他の分子を認識および結合しないことを意味する。好ましくは、抗体は、その標的抗原に、エピトープと呼ばれる標的抗原上の部分において特異的に結合する。結合試薬とそのリガンドとの間に形成される結合は、共有結合であってもよく、そして、好ましくは非共有結合である。好ましくは、その標的抗原に特異的に結合する結合試薬は、親和性が少なくとも 10^6 M^{-1} 、より好ましくは 10^7 M^{-1} 、さらにより好ましくは少なくとも 10^8 M^{-1} 、そして最も好ましくは少なくとも 10^9 M^{-1} で、水中あるいは生理学的条件下、または、イオン強度に関してほぼ生理学的条件、例えば140 mM NaCl、5 mM MgCl_2 、の下で、その標的抗原と結合を形成する。

【0017】

ある好ましい態様において、HAXA応答は、異種型抗体の非相補性決定領域と結合するヒト抗体を含む。ある好ましい態様において、HAXAレベルは異種型抗体の投与前に存在したレベルの100倍以上に上昇する。ある好ましい態様において、HAXAレベルは、異種型抗体の投与から2週間以内に、異種型抗体の投与前に存在したレベルの3倍以上に上昇する。ある好ましい態様において、HAXAレベルは、異種型抗体を少なくとも3回注射後に、異種型抗体の投与前に存在したレベルの2倍以上に上昇する。ある好ましい態様において、HAXA応答は、少なくとも200 ng抗体/ml血液である。ある好ましい態様において、HAXA応答は、少なくとも5,000 ng抗体/ml血液である。ある好ましい態様において、HAXA応答は、少なくとも10,0

00 ng抗体/ml血液である。ある好ましい態様において、HAXA応答は、少なくとも40,000 ng抗体/ml血液である。

【0018】

ある好ましい態様において、HAXA応答は、その標的抗原を結合することに関して異種型抗体と競合し得る抗体(Ab3)を生体に作らせる(すなわち、Ab3抗体は、特異的に標的抗原のある領域に結合し、これが完全にあるいは部分的に、異種型抗体が標的抗原のそのエピトープに特異的に結合する能力を阻害する)。ある好ましい態様において、Ab3は、異種型抗体を投与する前に存在するAb3レベルより少なくとも3倍高く存在する。

【0019】

好ましい態様において、HAXA応答は疾患進行までの時間を増加する。従って、もしHAXA応答がある場合、疾患の進行はより遅い。好ましい態様において、HAXA応答は生存の増加を起こす。

【0020】

ある好ましい態様において、異種型抗体の投与は、異種型抗体の標的抗原に対するT細胞応答を引き起こし、異種型抗体の投与前より、1.5倍以上高い刺激インデックスを示す。刺激インデックスは標準T細胞刺激アッセイによって決定することができる(例えば、標的抗原非存在下、T細胞増殖による³Hチミジンの取り込みと比べて、標的抗原存在下、T細胞増殖による³Hチミジンの取り込みが1.5倍高い)。

【0021】

本発明の方法の限定ではない一つの例において、卵巣がんのヒト患者に、卵巣がんが付随する標的抗原に特異的に結合するマウスモノクローナル抗体を投与し、そして、マウス抗体に反応したHAMAを産生するかどうかを決定するために検査した。この限定的ではない例において、卵巣がん患者に、マウスモノクローナル抗CA125抗体を1mg/kg体重の投与量で投与した。その後、血清試料をヒト抗マウス抗体(HAMA)の存在について検査した。血清試料の検査結果の分析において、“HAMA応答者”は、実質的に抗体応答のある処置された被験者が選ばれ、研究中の(on-study)最大HAMA応答が10,000 ng/mlより大きい、あるいは、それと同等

と定義した。再発までの時間の分析は、HAMA応答者/HAMA非応答者を層別化因子として用いて行った。結果は下の表Iに示す。抗体処置群の44被験者が、上記基準を用いてHAMA応答者とみなされた。これら被験者（すなわち、HAMA応答者である被験者）の再発までの時間中央値は、抗体処置HAMA非応答者の7.76ヶ月、プラセボの対照被験者の11.34ヶ月と比較して、16.38ヶ月だった。これらの結果は、顕著なHAMA応答は再発までの時間を強く予想することを証明する。

【0022】

【表1】

表 I : 再発までの時間—Kaplan-Meier分析

パラメーター	HAMA 応答者	HAMA 非応答者	プラセボ
被験者数	44	81	126
再発した N (%)	19 (43.2%)	46 (56.8%)	62 (49.2%)
検査した N (%)	25 (56.8%)	35 (43.2%)	64 (50.8%)
再発までの時間			
25パーセント点	7.66 (6.97, 12.53)	3.62 (2.47, 4.93)	5.49 (4.64, 7.43)
中央値 (95%信頼区間)	16.38 (11.97)	7.76 (6.02, 19.20)	11.34 (9.87, 19.89)
75パーセント点	(18.91)	(19.20)	(19.89)

【0023】

これら被験者の続く分析において、“HAMA応答者”は、OvaRex™を処置された、今回の場合5,000 ng/ml以上の、実質的に抗体応答のある被験者が選ばれた。再発までの時間の分析は、HAMA応答者/非応答者を層別化因子として用いて行った。結果は下の表IIに示す。

【0024】

【表2】

表Ⅱ：再発までの時間—Kaplan—Meier分析

パラメーター	HAMA 応答者	HAMA 非応答者	プラセボ
被験者数	64	61	126
再発した N (%)	27 (42.2%)	38 (62.3%)	62 (49.2%)
検査した N (%)	37 (57.8%)	23 (37.7%)	64 (50.8%)
再発までの時間			
25パーセント点	7.66 (7.37, 10.10)	2.66 (1.84, 4.44)	5.49 (4.64, 7.43)
中央値 (95%信頼区間)	16.38 (10.10)	6.51 (4.51, 12.27)	11.34 (9.87, 19.89)
75パーセント点	(18.91)	(12.27)	(19.89)

【0025】

表IIに示されるとおり、OvaRex™処置の64被験者が、上記基準を用いてHAMA応答者とみなされた。これら被験者の再発までの時間中央値は、OvaRex™処置HAMA非応答者群の6.51ヶ月、プラセボ群の11.34ヶ月と比較して、16.38ヶ月だった。

【0026】

図1は再発までの時間中央値と応答者の定義に用いられるHAMAの様々な値との関連を示す。図1に示す通り、すべてのOvaRex™被験者（HAMAカットオフ0 ng/mlとして表IIに示される；N=125）と比較して、HAMAが少なくとも200 ng/mlである被験者として定義されるHAMA応答者（N=103）の再発までの時間中央値はわずかに増加する。HAMA応答者をHAMA非応答者と比較した場合、時間中央値の増加はより劇的である（図1参照）。図1に示す通り、再発までの時間中央値の上昇はHAMAレベルが5,000 ng/mlの応答者（N=64）で観察され、また、HAMAカットオフ40,000 ng/ml（N=16）でさらに増加する。

【0027】

異種型抗体投与に反応して産生されるHAXA（例えば、HAMAはヒトにマウス抗体を投与する）レベルはまた、異種型抗体の投与に反応して産生される抗イディオタイプ抗体（すなわちAb2）のレベルとも強い相関がある。したがって、2番目の観点として、本発明はさらに、異種型抗体を介する免疫療法の効力を診断する方

法で、異種型抗体投与に应答して産生される抗イディオタイプ抗体 (Ab2) のレベルを測定することをを含む方法を提供する。

【0028】

好ましくは、Ab2レベルは少なくとも50 ng/mlである。すべての他の定義および好ましい態様は、本発明の第一の観点に記載される通りである。

被験者の血清に存在するAb2レベルを測定し、そして、HAMA应答レベルと比較した。結果は図2に示す。これらの結果はAb2レベルとHAMA应答レベルとの間には強い正の相関があることを証明する。

【0029】

生存時間もまた、これらの被験者のAb2レベルと比較した。結果を図3に示す。処置後Ab2レベルが50 ng/mlより多い54被験者の平均生存時間は18.5ヶ月だった。処置後Ab2レベルが50 ng/mlより低い25被験者の平均生存時間は12.5ヶ月だった。これらの結果は処置後Ab2レベルから生存時間を予測しうることを証明する。さらに、これらの結果は、もしマウスモノクローナル抗体の投与後、被験者が産生する抗イディオタイプ抗体レベルが増加する場合、被験者の生存時間が増加することを示す。

【0030】

異種型抗体の投与に应答して産生されるHAXAレベルはまた、異種型抗体の投与に应答して産生される異種型抗体の標的抗原に対する抗体のレベルとも強い相関を示す。従って、3番目の観点として、本発明はさらに、異種型抗体を介する免疫療法の効力を診断する方法で、異種型抗体投与に应答して産生される異種型抗体の標的抗原に対する抗体のレベルを測定することをを含む方法を提供する。“異種型抗体の標的抗原”とは、異種型抗体が抗原抗体結合対を形成する生体内の抗原を意味する。すべての他の定義および好ましい態様は、本発明の第一の観点に記載される通りである。好ましくは、異種型抗体の標的抗原に対する抗体のレベルは、異種型抗体の投与前より少なくとも3倍高い。

【0031】

異種型抗体の標的抗原に対する抗体のレベルをHAMA应答のレベルと比較した。つまり、上記の調査において被験者により産生される抗CA125抗体のレベルを測

定し、そして、これらの被験者のHAMA応答レベルと比較した。図4および図4Bに示されるとおり、HAMA濃度が増加するにつれて、被験者の抗CA125抗体のレベルも増加した。これらの結果は、HAMA応答レベルと被験者が自分自身の抗CA125抗体を産生する能力との間に強い正の相関があることを証明する。

【0032】

被験者の生存時間もまた、異種型抗体の標的抗原に対する抗体のレベルと比較した。結果を図5に示す。(異種型抗体投与前のレベルと比較して)異種型抗体の標的抗原に対する抗体レベルが少なくとも3倍増加する被験者の、処置後3年生存は、38%だった。(異種型抗体投与前のレベルと比較して)異種型抗体の標的抗原に対する抗体レベルが3倍増加より少ない被験者の、処置後3年生存は、8%だった。これらの結果は、異種型抗体の標的抗原に対する抗体のレベルは生存を予測しうることを証明する。

【0033】

他の観点において、本発明は異種型抗体を介する免疫療法の効力を診断する方法で、異種型抗体の投与に反応して産生される異種型抗体の標的抗原に対するT細胞刺激レベルを測定することをを含む方法を提供する。“異種型抗体の標的抗原に対するT細胞刺激レベル”という用語は、異種型抗体の標的抗原に特異的なT細胞の刺激インデックスを意味する。T細胞刺激は、例えば、被験者の細胞を *in vitro* で標的抗原(例えば、CA125抗原)とともに、または、組織培養培地のみ(すなわち抗原なし)でインキュベートし、細胞を³H-チミジンでパルスし、その後、細胞への³Hの取り込みを測定することにより、決定しうる。このアッセイにおいて、刺激インデックスは、標的抗原存在下の細胞による³Hの取り込み量と抗原非存在下の細胞による³Hの取り込み量との比較である。T細胞刺激(例えば細胞傷害性T細胞刺激)を測定する他の方法は、⁵¹Cr放出アッセイで、それは、標的細胞(すなわちMHC適合)を標的抗原とともに、または、組織培養培地のみ(すなわち抗原なし)でインキュベートし、そしてその後⁵¹Crでパルスする。次に、被験者の細胞を加え、そして、細胞の混合液をある程度の時間インキュベートし、そしてその後可溶化した細胞により放出された⁵¹Crの量を測定する。このアッセイにおいて刺激インデックスは、標的抗原存在下の細胞により放出される⁵¹

Crに対する、抗原非存在下の細胞により放出される⁵¹Cr量の比較である。

【0034】

すべての他の定義および好ましい態様は、本発明の第一の観点に記載される通りである。好ましくは、異種型抗体の標的抗原に対するT細胞刺激レベルは、異種型抗体投与前より少なくとも1.5倍高い。

【0035】

生存時間を、異種型抗体の標的抗原に対するT細胞刺激レベルと比較した。結果は図6に示す。T細胞刺激インデックスが少なくとも1.5倍増加した被験者の生存時間中央値は84ヶ月だった。これらの被験者の3年生存は75%だった。T細胞刺激インデックスが1.5倍増加よりも少なかった被験者の生存時間中央値は13.2ヶ月だった。これらの被験者の3年生存は0%だった。

【0036】

以下の実施例は本発明のある好ましい態様をさらに示すために提供するものであり、そして、本発明の範囲を狭めるように解釈されない。

【0037】

【実施例】

実施例1

HAMA応答の決定

被験者のHAMA応答の決定は、本発明の当業者には既知である、抗マウス応答抗体濃度を決定するための多くの方法のいずれかを用いることにより、行うことができる。例えば、ELISAあるいはRIAを含むが、これらには限定されない、標準的な免疫学的アッセイのいずれかを用いて、本発明のマウス抗体の処置を受けた被験者のHAMA応答を決定することができる。このような標準免疫学的アッセイは、例えば、Ausubel ら、(1999) Current Protocols in Molecular Biology. John Wiley & Sons, New York, NY ; およびColigan ら、(1999) Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, New York, NY.に記載される。

【0038】

ある一つの限定的ではない例において、ヒト被験者群には、本発明の方法に従ってマウス抗体が投与される。本発明に従ったマウス抗体投与後、様々な時点に

において、各被験者から血液試料を回収し、そして、投与に使用したマウス抗体などのマウス抗体に反応する、試料中に存在する抗体の量を測定した。各被験者のマウス抗体に反応するヒト抗体の量（すなわち、HAMA反応の量）は、簡単に測定され得る。

【0039】

例えば、HAMA反応を力価測定するためELISAに基づくアッセイを用いるとき、96ウェルプレートのウェルの底をコートするために一定量のマウス抗体を用いる。各被験者の血液サンプルの限界希釈をプレートのウェルに加え、そして、被験者の血液中の抗体がマウス抗体と特異的に結合しうるような条件下におく。

【0040】

抗体特異的結合に続き、プレートをリンスして96ウェルプレート上にコートされたマウス抗体に特異的に結合しなかったヒト抗体を除いた。次に第二抗ヒト抗体を各プレートに加え、そして、抗体特異的な結合が起こり得るような条件下におく。好ましくは、結合した第二抗体が96ウェルプレートリーダーを用いて検出され得るように、抗ヒト抗体は蛍光団によりラベルされている。被験者の血液中のHAMA活性の量は、96ウェルプレートへの第二抗体の結合を決定することにより容易に決定することができる。

【0041】

被験者の血液にAb3抗体（すなわち標的抗原に特異的に結合する、被験者により産生される抗体）が含まれるか否かを、被験者の血清中の抗体が標的抗原をコートした96ウェルプレートに結合するかを決定することによるELISAにより、同様に決定することができる。プレートに結合する第二抗ヒト抗体は、標的抗原に特異的に結合する異種型抗体の投与に続いて、被験者がAb3反応を生じ得ることを示す。

【0042】

被験者の血中にMHCが適合した状況下で標的抗原と特異的に結合するT細胞（ヘルパー、および/または、細胞傷害性）が含まれるか否かは、標的抗原とともに、あるいは、抗原なし（陰性対照）でインキュベートしたMHC適合標的細胞（例えば被験者自身由来）を用いる、ヘルパーT細胞アッセイ（例えば³Hチミジン取

り込みアッセイ)、あるいは、細胞傷害性T細胞アッセイ(例えば ^{51}Cr 放出アッセイ)により容易に決定することができる。抗原なしと比較した標的抗原存在下での、ヘルパーT細胞による増殖の増加、あるいは、細胞傷害性T細胞による溶解の増加は、被験者がヘルパー、および/または、細胞傷害性T細胞応答をもつことを示す。

【0043】

対応

本発明の属する当業者には明らかである通り、本発明は、本発明の精神または本質的な特徴から離れることなく、上に具体的に開示したもの以外の形態を包含することができる。上に記載の本発明の特定の態様は、そのため、例示とみなされ、そして、制限的なものではない。本明細書中に言及の特許および科学的文献は、当業者に使用可能な知識を確定させる。本明細書中で引用された、発行されたアメリカ合衆国特許、許可された出願、公開された外国の出願、および、GenBankデータベース配列を含む参照は、それぞれが具体的に、また、個々に参照として援用されていたのと同程度において、本明細書中で参照として援用される。本明細書中に引用した文献と本明細書との間の矛盾は、後者に同意して解決されるだろう。本発明の範囲は、前の記述に含まれる実施例に限定されるよりむしろ、添附される請求項に示すとおりである。

【図面の簡単な説明】

【図1】 図1は、再発までの時間の中央値と、応答者の決定に用いられるHAMAの様々な値との関係を示す。

【図2】 図2はHAMAのレベルとAb2のレベルとの相関を示す。

【図3】 図3はAb2レベルの増加と生存の増加との相関を示す。

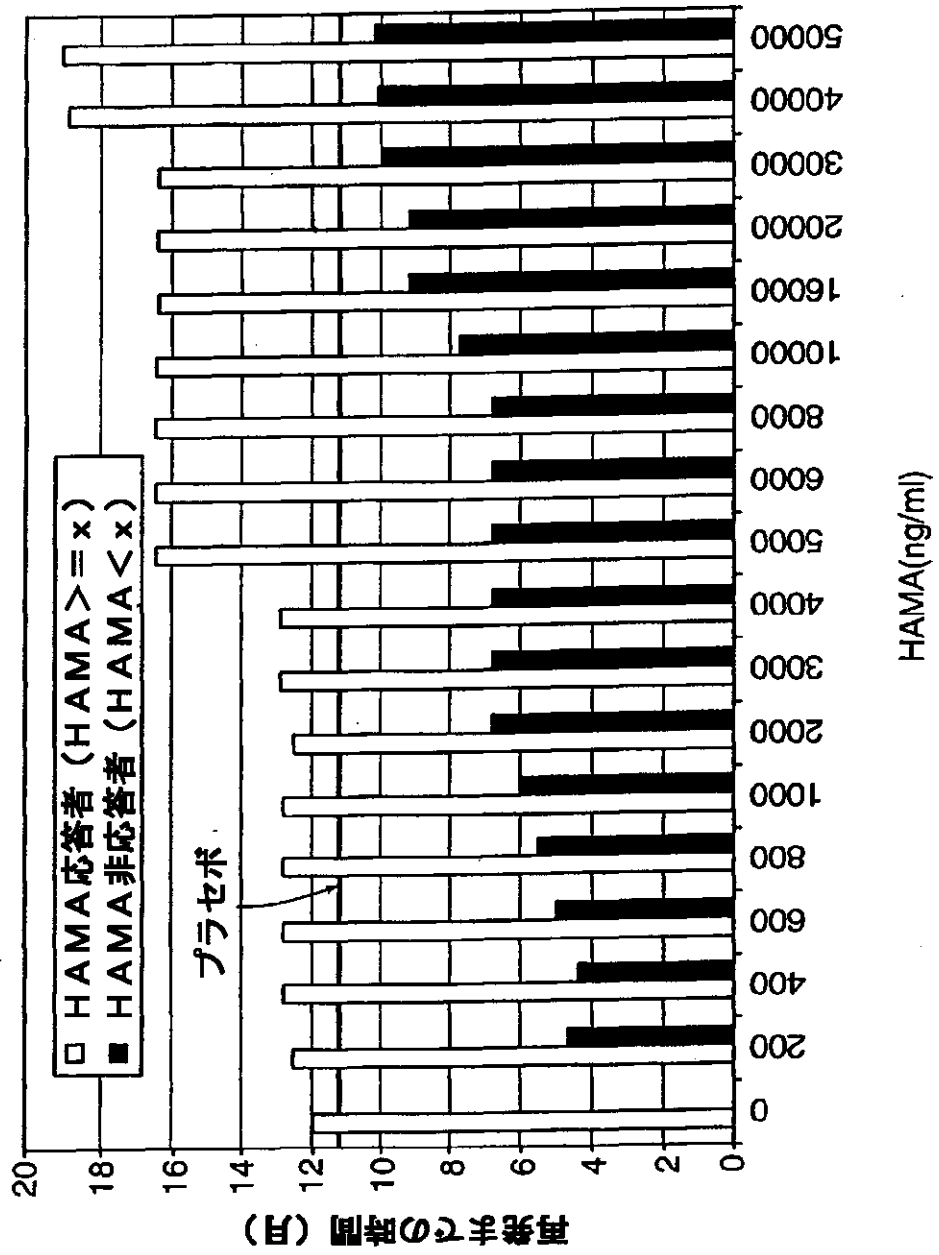
【図4】 図4Aは、被験者により産生される、HAMAのレベルと抗CA125抗体(すなわち、CA125抗原に特異的な抗体)のレベルとの相関を示す。図4Bは、被験者により産生される、HAMAのレベルと抗CA125抗体レベルの増加との相関を示す。

【図5】 図5は抗CA125抗体と生存との相関を示す。

【図6】 図6は増加したT細胞刺激レベルと増加した生存との相関を示す。

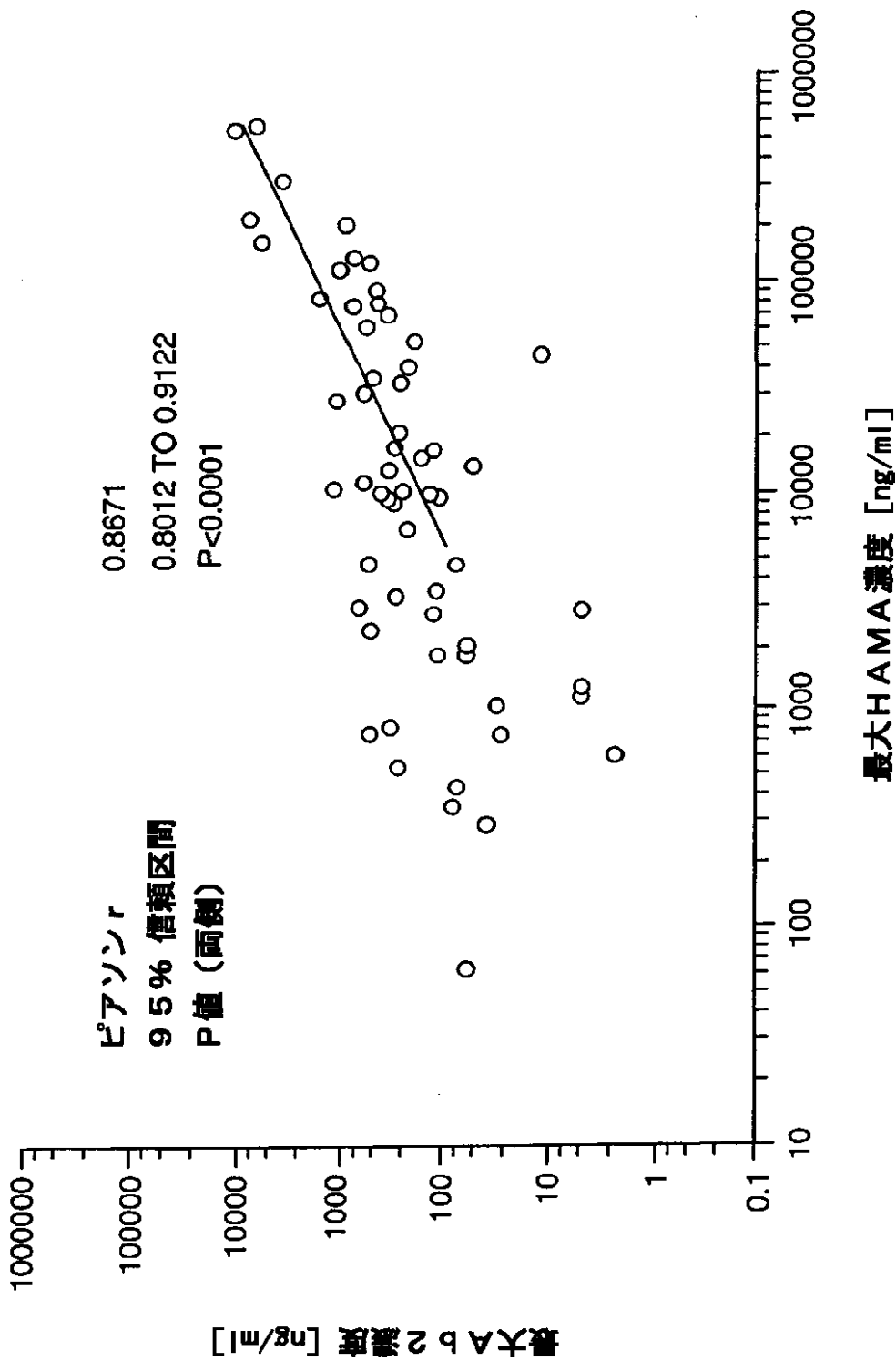
【図1】

HAMA 応答に基づく再発までの時間中央値

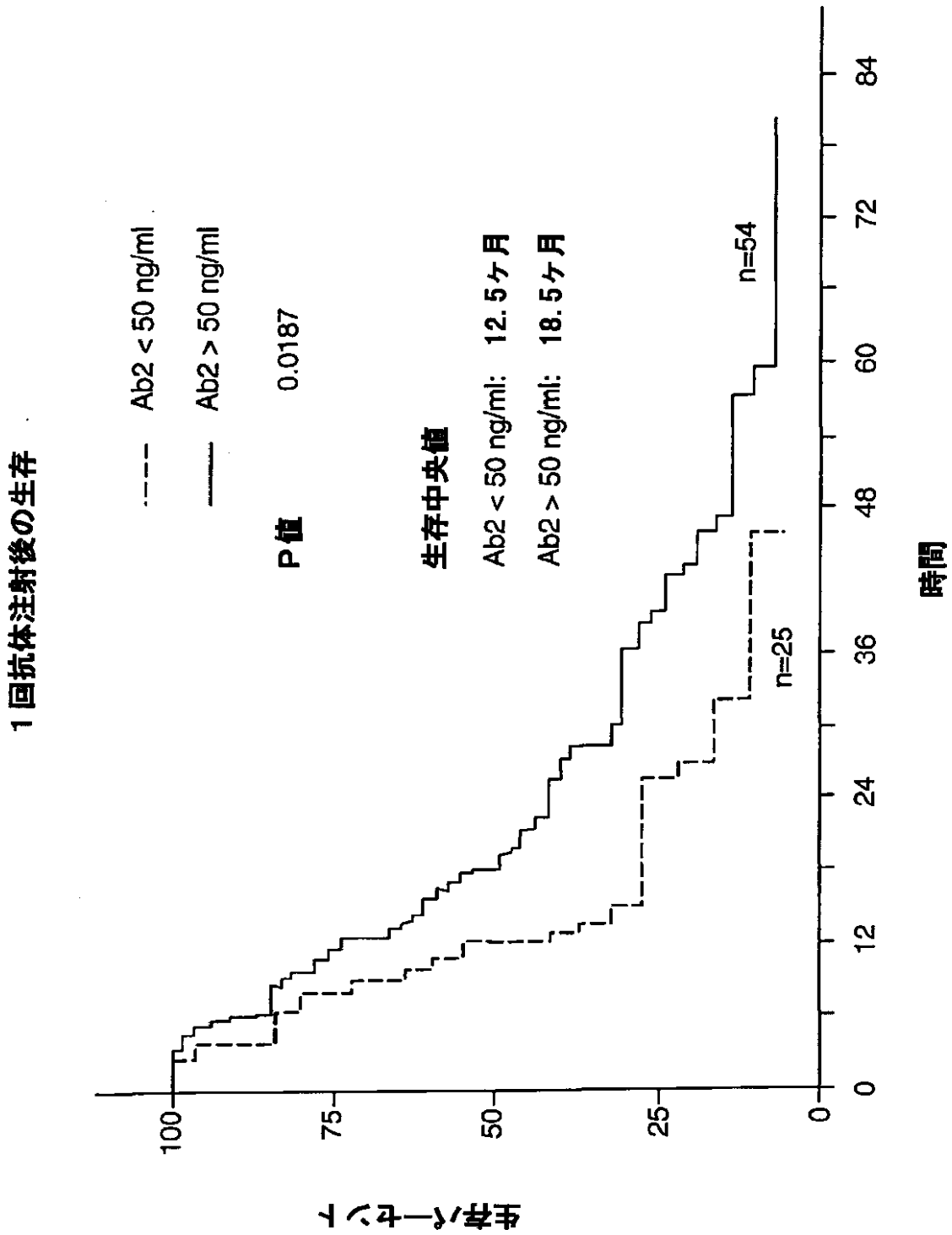


【図2】

HAMAとAb2との相関



【図3】



【図4】

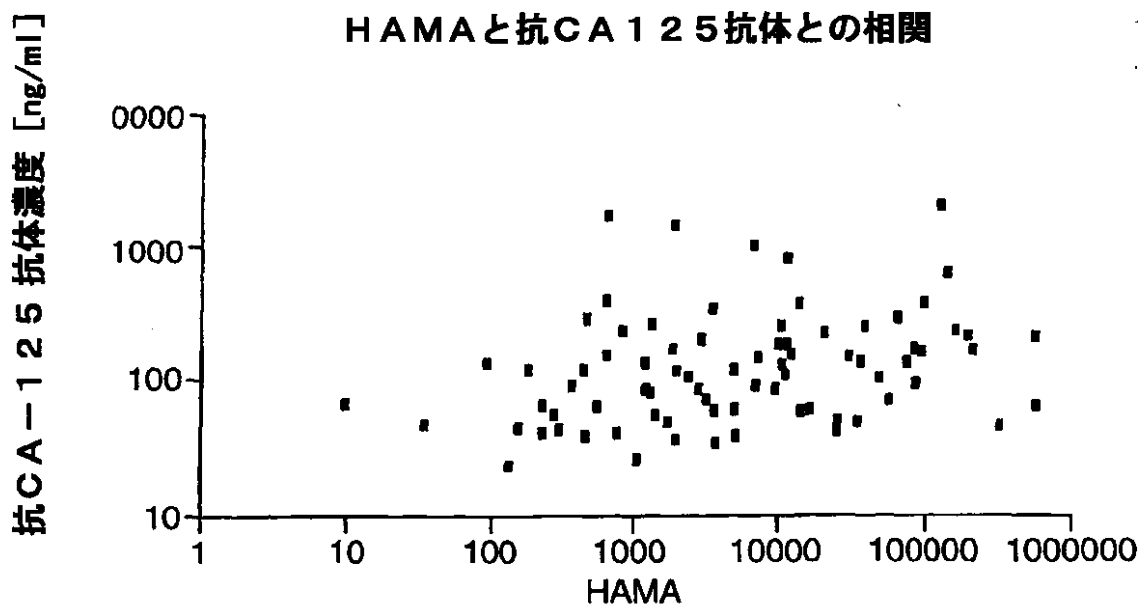


FIG. 4A

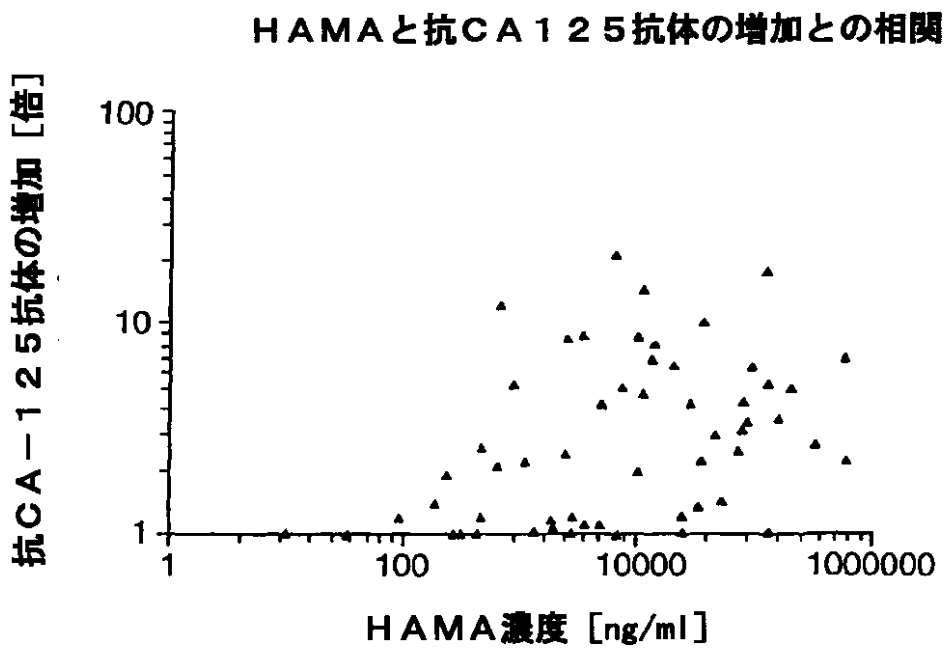
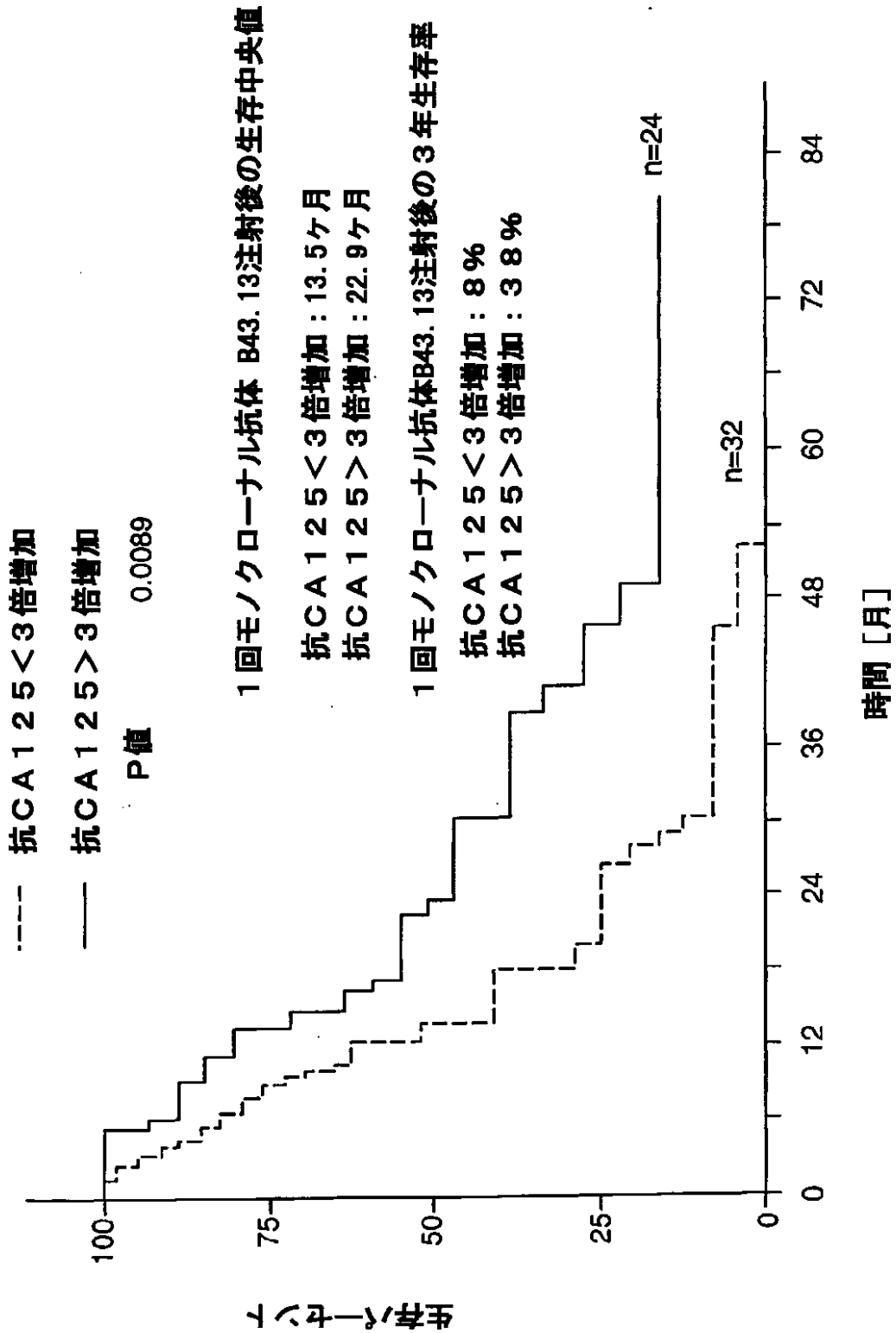
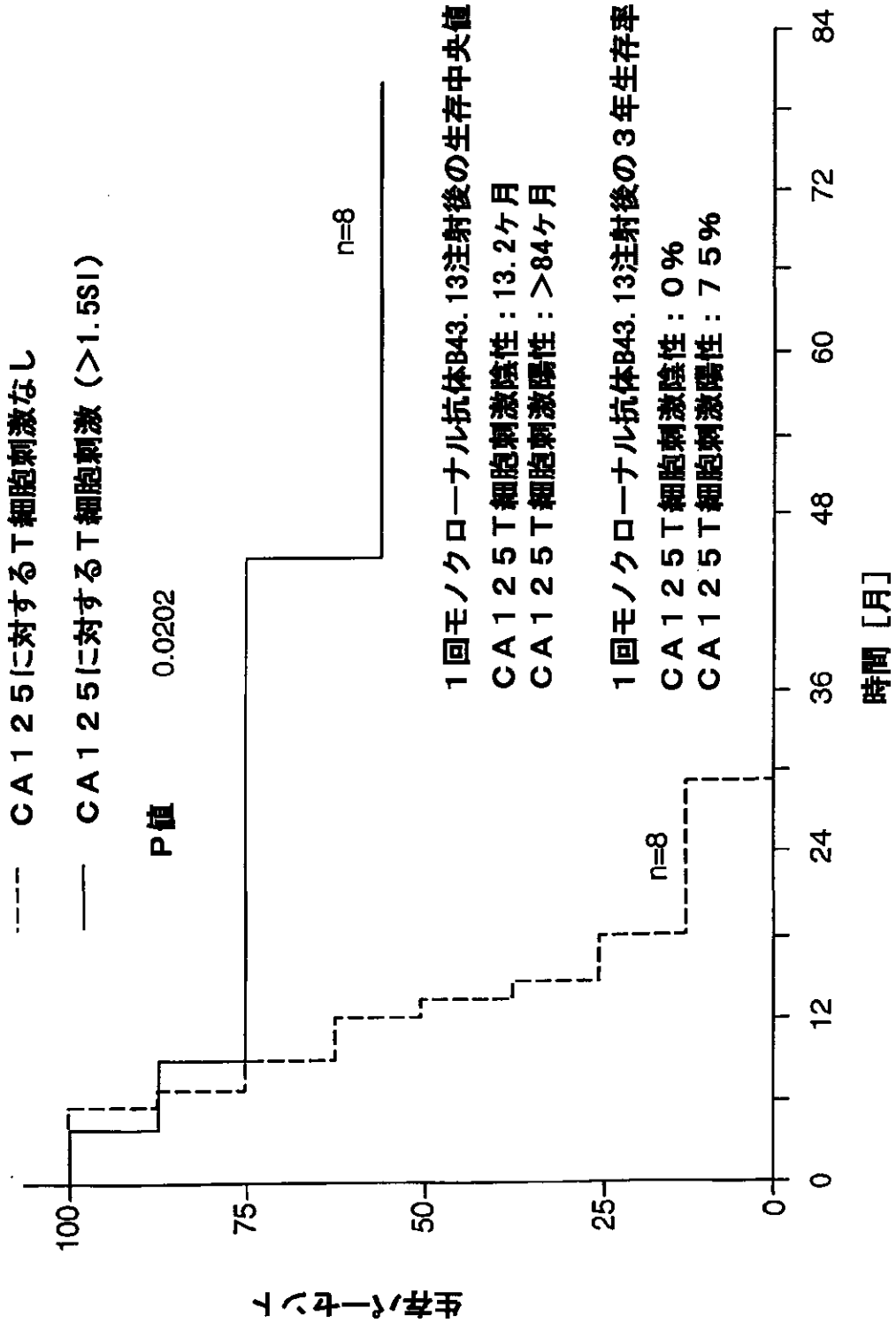


FIG. 4B

【図5】



【図6】



【國際調查報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International Application No PCT/IB 01/00423
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 G01N33/68		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 G01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SCHULTES BIRGIT C ET AL: "Anti-idiotype induction therapy: Anti-CA125 antibodies (AB3) mediated tumor killing in patients treated with Ovarex mAb B43.13 (Ab1)." CANCER IMMUNOLOGY IMMUNOTHERAPY, vol. 46, no. 4, June 1998 (1998-06), pages 201-212, XP002194278 ISSN: 0340-7004 the whole document --- -/--	1-25
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents:		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 3 May 2002		Date of mailing of the international search report 21/05/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Pellegrini, P

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/IB 01/00423

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MADIYALAKAN R ET AL: "Antiidiotype Induction Therapy: Evidence for the Induction of Immune Response through the Idiotype Network in Patients with Ovarian Cancer after Administration of Anti-CA125 Murine Monoclonal Antibody B43.13." HYBRIDOMA, vol. 14, no. 2, 1995, pages 199-203, XP001064580 ISSN: 0272-457X the whole document ---	1-25
X	QI W ET AL: "Induction of idiotype network to anti-MUC-1 antibody in breast cancer." PROCEEDINGS OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH ANNUAL, vol. 39, March 1998 (1998-03), page 367 XP002194279 89th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; New Orleans, Louisiana, USA; March 28-April 1, 1998, March, 1998 ISSN: 0197-016X abstract ---	1-25
X	REINARTZ S ET AL: "Evaluation of immunological responses in patients with ovarian cancer treated with the anti-idiotype vaccine ACA125 by determination of intracellular cytokines-A preliminary report." HYBRIDOMA, vol. 18, no. 1, February 1999 (1999-02), pages 41-45, XP001064593 ISSN: 0272-457X the whole document ---	1-25
X	SCHLEBUSCH HARALD ET AL: "A Monoclonal Antiidiotypic Antibody ACA 125 Mimicking the Tumor-Associated Antigen CA 125 for Immunotherapy of Ovarian Cancer." HYBRIDOMA, vol. 14, no. 2, 1995, pages 167-174, XP001064579 ISSN: 0272-457X the whole document ---	1-25
	-/--	

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/IB 01/00423

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KOEHLER S ET AL: "Immunotherapy of ovarian carcinoma with the monoclonal anti-idiotypic antibody ACA125: Results of the phase Ib study." GEBURTSILFE UND FRAUENHEILKUNDE, vol. 58, no. 4, April 1998 (1998-04), pages 180-186, XP001064559 ISSN: 0016-5751 the whole document	1-25
A	LEVEUGLE B ET AL: "PSA-directed immunotherapy of prostate cancer." PROCEEDINGS OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH ANNUAL, vol. 39, March 1998 (1998-03), page 355 XP002194280 89th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; New Orleans, Louisiana, USA; March 28-April 1, 1998, March, 1998 ISSN: 0197-016X abstract	1-25
A	WAGNER U A ET AL: "IMMUNOTHERAPY OF ADVANCED OVARIAN CARCINOMAS BY ACTIVATION OF THE IDIOTYPIC NETWORK" BIOTECHNOLOGY THERAPEUTICS, vol. 3, no. 1-2, 1992, pages 81-89, XP001053690 ISSN: 0898-2848 the whole document	1-25

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

专利名称(译)	诊断异种抗体治疗功效的方法		
公开(公告)号	JP2003522774A	公开(公告)日	2003-07-29
申请号	JP2001558731	申请日	2001-02-08
[标]申请(专利权)人(译)	阿尔塔雷克斯公司		
申请(专利权)人(译)	阿尔塔雷克斯公司		
[标]发明人	ノウジャイム,アントワーヌ		
发明人	ノウジャイム,アントワーヌ		
IPC分类号	G01N33/53 A61K49/00 G01N33/569 G01N33/574 G01N33/68		
CPC分类号	G01N33/6854 G01N33/569 G01N33/574 G01N2333/96455		
FI分类号	A61K49/00.A G01N33/53.N		
F-TERM分类号	4C085/HH20 4C085/KA04 4C085/LL18 4C085/LL20		
优先权	60/181008 2000-02-08 US 60/201868 2000-05-04 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明是 (1) 在将异源抗体给予受试者后, 测量与由受试者产生的异源抗体特异性结合的抗体的水平, 以及 (2) 在将异源抗体给予受试者后, 测量其水平。测量由受试者产生的与异源抗体特异性结合的抗独特型抗体的水平是 (3) 与向受试者施用异源抗体后由受试者产生的靶抗原特异性结合。一种异源抗体, 其包括测量抗体水平, 和 (4) 在将异源抗体给予受试者后, 测量针对该受试者产生的异源抗体的靶抗原的T细胞应答水平。提供了用于诊断受试者的治疗功效的方法。在本发明的方法中, 与施用异源抗体之前受试者产生的抗体或T细胞应答的水平相比, 施用异源抗体之后受试者产生的抗体或T细胞应答的水平增加是有效的。显示所需的诊断。

