【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3月5日(2015.3.5)

【公表番号】特表2014-513069(P2014-513069A)
【公表日】平成26年5月29日(2014.5.29)
【年通号数】公開・登録公報2014-028
【出願番号】特願2014-502905(P2014-502905)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｋ　16/44　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　16/18　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　16/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/704　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　39/395　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　31/12　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/02　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｋ　16/44
Ｃ０７Ｋ　16/18
Ｃ０７Ｋ　16/00
Ａ６１Ｋ　31/704
Ａ６１Ｋ　39/395　Ｎ
Ａ６１Ｋ　45/00
Ａ６１Ｐ　31/12
Ａ６１Ｐ　35/00
Ａ６１Ｐ　43/00　１２１
Ａ６１Ｐ　35/02

【手続補正書】
【提出日】平成27年1月16日(2015.1.16)
【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】
新生細胞またはウイルスに曝露されたもしくは感染した細胞におけるＤＮＡ修復を阻害するために有効な量で、ＤＮＡ損傷を強化するまたはＤＮＡ代謝に干渉する細胞浸透性抗ＤＮＡ抗体を含む医薬投薬単位。
【請求項２】
前記新生細胞が、肉腫、リンパ腫、白血病、癌腫および腺癌腫、芽細胞腫、胚細胞性腫瘍、神経膠腫、神経内分泌腫瘍、黒色腫、ラブドイド腫瘍（ｒｈａｂｄｏｉｄ　ｔｕｍｏｒ）、胚芽腫、神経外胚葉性腫瘍、カルチノイド、頭蓋咽頭腫、組織球腫、髄上皮腫、中皮腫、多発性骨髄腫、慢性骨髄増殖性疾患、未分化神経外胚葉性腫瘍、唾液腺腫瘍、胸腺腫、胸腺癌腫、甲状腺癌、およびウィルムス腫瘍からなる群より選択される癌細胞である、請求項１に記載の医薬投薬単位。

【請求項３】
前記細胞が放射線抵抗性である、請求項１または２に記載の医薬投薬単位。
【請求項４】
前記細胞が化学療法に対して抵抗性である、請求項１から３までのいずれか１項に記載の医薬投薬単位。
【請求項５】
前記細胞が、ＤＮＡ修復の内因性の欠陥または欠損を有する、請求項１から４までのいずれか1項に記載の医薬投薬単位。
【請求項６】
前記細胞を、ＤＮＡ修復の欠陥もしくは欠損を有するもしくはそれを引き起こす、または感染、組込み、もしくは複製について宿主ＤＮＡ修復経路に依存するウイルスに曝露または感染させる、請求項１から５までのいずれか１項に記載の医薬投薬単位。
【請求項７】
放射線増感剤をさらに含む、請求項１から６までのいずれか１項に記載の医薬投薬単位。
【請求項８】
ＤＮＡに損傷を与えるまたはＤＮＡ修復を阻害する抗新生物薬をさらに含み、ここで、前記細胞浸透性抗ＤＮＡ抗体により、前記抗新生物薬に対する前記細胞の感受性が増大する、請求項１から７までのいずれか１項に記載の医薬投薬単位。
【請求項９】
前記細胞浸透性抗ＤＮＡ抗体が自己免疫疾患の被験体または動物に由来する、請求項１から８までのいずれか１項に記載の医薬投薬単位。
【請求項１０】
前記細胞浸透性抗ＤＮＡ抗体が、モノクローナル抗体３Ｅ１０、その細胞浸透性断片、保存的改変体、またはヒト化形態を含む、請求項１から９までのいずれか１項に記載の医薬投薬単位。
【請求項１１】
前記細胞浸透性抗ＤＮＡ抗体が、３Ｅ１０の単鎖可変性断片（３Ｅ１０　ｓｃＦｖ）を含む、請求項１０に記載の医薬投薬単位。
【請求項１２】
ＤＮＡ修復を阻害するヒトまたはヒト化モノクローナル細胞浸透性抗ＤＮＡ抗体であって、ＡＴＣＣ受託番号ＰＴＡ２４３９ハイブリドーマによって産生されるモノクローナル抗体３Ｅ１０以外の、担体または結合体による補助を伴わずに細胞の核内に輸送される、細胞浸透性抗ＤＮＡ抗体。
【請求項１３】
ＡＴＣＣ受託番号ＰＴＡ２４３９ハイブリドーマによって産生されるモノクローナル抗体３Ｅ１０と同じまたは異なるエピトープ特異性を有する、請求項１２に記載の抗体。
【請求項１４】
単鎖抗体、その断片、または第２の標的に特異的に結合する二重特異性モノクローナル抗体である、請求項１３に記載の抗体。
【請求項１５】
新生細胞またはウイルスに曝露されたもしくは感染した細胞におけるＤＮＡ修復の阻害において使用するための、請求項１から１１までのいずれか１項に記載の投薬単位または請求項１２から１４までのいずれか１項に記載の抗体を含む組成物であって、前記組成物を前記細胞と接触させることを特徴とする、組成物。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００１９
【補正方法】変更
【補正の内容】

【００１９】
医薬組成物（例えば、投薬単位）は、癌を処置するための１種または複数種の治療用モノクローナル抗体をさらに含有してよい。好ましい実施形態では、治療用モノクローナル抗体は、ベバシズマブ、セツキシマブ、リツキシマブ、トラスツズマブ、またはそれらの組合せである。
上記に加えて、本発明は以下を提供する。
（項目１）
新生細胞またはウイルスに曝露されたもしくは感染した細胞におけるＤＮＡ修復を阻害する方法であって、前記細胞を、ＤＮＡ損傷を強化するまたはＤＮＡ代謝に干渉する細胞浸透性抗ＤＮＡ抗体を含む医薬組成物と接触させるステップを含む、方法。
（項目２）
前記新生細胞が、肉腫、リンパ腫、白血病、癌腫および腺癌腫、芽細胞腫、胚細胞性腫瘍、神経膠腫、神経内分泌腫瘍、黒色腫、ラブドイド腫瘍（ｒｈａｂｄｏｉｄ　ｔｕｍｏｒ）、胚芽腫、神経外胚葉性腫瘍、カルチノイド、頭蓋咽頭腫、組織球腫、髄上皮腫、中皮腫、多発性骨髄腫、慢性骨髄増殖性疾患、未分化神経外胚葉性腫瘍、唾液腺腫瘍、胸腺腫、胸腺癌腫、甲状腺癌、およびウィルムス腫瘍からなる群より選択される癌細胞である、項目１に記載の方法。
（項目３）
前記細胞が放射線抵抗性である、項目１に記載の方法。
（項目４）
前記細胞が化学療法に対して抵抗性である、項目１に記載の方法。
（項目５）
前記細胞が、ＤＮＡ修復の内因性の欠陥または欠損を有する、項目１に記載の方法。
（項目６）
前記細胞を、ＤＮＡ修復の欠陥もしくは欠損を有するもしくはそれを引き起こす、または感染、組込み、もしくは複製について宿主ＤＮＡ修復経路に依存するウイルスに曝露または感染させる、項目１に記載の方法。
（項目７）
前記細胞をレンチウイルスに曝露または感染させる、項目６に記載の方法。
（項目８）
前記細胞が、ＸＲＣＣ１、ＡＤＰＲＴ（ＰＡＲＰ－１）、ＡＤＰＲＴＬ２、（ＰＡＲＰ－２）、ＰＯＬＹＭＥＲＡＳＥ　ＢＥＴＡ、ＣＴＰＳ、ＭＬＨ１、ＭＳＨ２、ＦＡＮＣＤ２、ＰＭＳ２、ｐ５３、ｐ２１、ＰＴＥＮ、ＲＰＡ、ＲＰＡ１、ＲＰＡ２、ＲＰＡ３、ＸＰＤ、ＥＲＣＣ１、ＸＰＦ、ＭＭＳ１９、ＲＡＤ５１、ＲＡＤ５１ｂ．、ＲＡＤ５１Ｃ、ＲＡＤ５１Ｄ、ＤＭＣ１、ＸＲＣＣＲ、ＸＲＣＣ３、ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２、ＰＡＬＢ２、ＲＡＤ５２、ＲＡＤ５４、ＲＡＤ５０、ＭＲＥ１１、ＮＢ５１、ＷＲＮ、ＢＬＭ、ＫＵ７０、ＫＵ８０、ＡＴＭ、ＡＴＲ　ＣＨＫ１、ＣＨＫ２、ＦＡＮＣＡ、ＦＡＮＣＢ、ＦＡＮＣＣ、ＦＡＮＣＤ１、ＦＡＮＣＤ２、ＦＡＮＣＥ、ＦＡＮＣＦ、ＦＡＮＣＧ、ＦＡＮＣＣ、ＦＡＮＣＤ１、ＦＡＮＣＤ２、ＦＡＮＣＥ、ＦＡＮＣＦ、ＦＡＮＣＧ、ＲＡＤ１、およびＲＡＤ９からなる群より選択されるＤＮＡ修復遺伝子に１つまたは複数の変異を有するか、またはその異常な発現を有する、項目１に記載の方法。
（項目９）
前記細胞が、欠陥のある癌抑制遺伝子、例えば、ＢＲＣＡ１またはＢＲＣＡ２などを有する、項目１に記載の方法。
（項目１０）
前記細胞が低酸素性腫瘍の一部である、項目１に記載の方法。
（項目１１）
前記抗体を放射線増感剤と組み合わせて投与する、項目１に記載の方法。
（項目１２）
前記放射線増感剤が、シスプラチン、ドキソルビシン、ゲムシタビン、５－フルオロウ

ラシル、ＰＡＲＰ１阻害剤、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤、プロテアソーム阻害剤、上皮増殖因子受容体（ＥＧＲＦ）阻害剤、インスリン様増殖因子－１（ＩＧＦ－１）受容体阻害剤、ＣＨＫ１阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、キナーゼ阻害剤、ペントキシフィリン、およびビノレルビンからなる群より選択される、項目１１に記載の方法。

（項目１３）

被験体を、放射線療法で処置するステップをさらに含み、ここで、前記細胞浸透性抗ＤＮＡ抗体により、放射線療法に対する前記細胞の感受性が増大する、項目１に記載の方法。

（項目１４）

前記細胞を、ＤＮＡに損傷を与えるまたはＤＮＡ修復を阻害する抗新生物薬で処理するステップをさらに含み、ここで、前記細胞浸透性抗ＤＮＡ抗体により、前記抗新生物薬に対する前記細胞の感受性が増大する、項目１に記載の方法。

（項目１５）

前記新生細胞が被験体内にあり、前記被験体を、治療用モノクローナル抗体を用いて処置するステップをさらに含む、項目１に記載の方法。

（項目１６）

前記細胞浸透性抗ＤＮＡ抗体が自己免疫疾患の被験体または動物に由来する、項目１に記載の方法。

（項目１７）

前記自己免疫疾患が全身性エリテマトーデス、またはその動物モデルである、項目１６に記載の方法。

（項目１８）

前記細胞浸透性抗ＤＮＡ抗体が、モノクローナル抗体３Ｅ１０、その細胞浸透性断片、保存的改変体、またはヒト化形態を含む、項目１に記載の方法。

（項目１９）

前記細胞浸透性抗ＤＮＡ抗体が、３Ｅ１０の単鎖可変性断片（３Ｅ１０　ｓｃＦｖ）を含む、項目１８に記載の方法。

（項目２０）

前記細胞浸透性抗ＤＮＡ抗体が、担体または結合体による補助を伴わずに前記細胞の核内に輸送される、項目１に記載の方法。

（項目２１）

薬学的に許容される賦形剤中の細胞浸透性抗ＤＮＡ抗体またはその断片を含む投薬単位であって、前記抗体が、ＤＮＡ修復の内因性の欠損を伴う、または伴わない癌細胞またはウイルス感染細胞におけるＤＮＡ修復を阻害するために有効な量で存在する、投薬単位。

（項目２２）

抗新生物剤または放射線感作剤をさらに含む、項目２１に記載の投薬単位。

（項目２３）

前記抗新生物剤が、シスプラチン、シトキサン、ドキソルビシン、メトトレキセート、マイトマイシンＣ、ナイトロジェンマスタード、ヒドロキシウレア、チラパザミン、テモゾロミド、カンプトテシン、ＰＡＲＰ阻害剤、カルボプラチン、エピルビシン、リボヌクレオチド還元酵素阻害剤、イホスファミド、セツキシマブ、リツキシマブ、スニチニブ、ストレプトゾシン、ソラフェニブ、アクチノマイシンＤ、プロカルバジン、ＤＴＩＣ、８－ＭＯＰ、ペメトレキセド、エベロリムス、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ブレオマイシン、ダカルバジン、エトポシド、グリアデル（Ｇｌｉａｄｅｌ）、アルキル化剤、ヌクレオシドまたはヌクレオチド類似体およびそれらの組合せからなる群より選択される、項目２２に記載の投薬単位。

（項目２４）

放射線増感剤が、シスプラチン、ドキソルビシン、ゲムシタビン、５－フルオロウラシル、ＰＡＲＰ１阻害剤、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤、プロテアソーム阻害剤、上皮増殖因子受容体（ＥＧＲＦ）阻害剤、インスリン様増殖因子－１（ＩＧＦ－１）受容体阻

害剤、ＣＨＫ１阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、ペントキシフィリン、ビノレルビン、ミソニダゾール、マイトマイシンＣ、アルキル化剤、ヌクレオシド類似体、およびヌクレオチド類似体からなる群より選択される、項目２２に記載の投薬単位。

（項目２５）

ＤＮＡ修復を阻害するヒトまたはヒト化モノクローナル細胞浸透性抗ＤＮＡ抗体であって、ＡＴＣＣ受託番号ＰＴＡ２４３９ハイブリドーマによって産生されるモノクローナル抗体３Ｅ１０以外の、担体または結合体による補助を伴わずに細胞の核内に輸送される、細胞浸透性抗ＤＮＡ抗体。

（項目２６）

ＡＴＣＣ受託番号ＰＴＡ２４３９ハイブリドーマによって産生されるモノクローナル抗体３Ｅ１０と同じまたは異なるエピトープ特異性を有する、項目２５に記載の抗体。

（項目２７）

モノクローナル抗体３Ｅ１０のパラトープを有する組換え抗体を含む、項目２６に記載の抗体。

（項目２８）

自己免疫疾患のヒト被験体から、または自己免疫疾患の動物モデルから単離されたリンパ球を用いて調製したハイブリドーマにより産生される、項目２５に記載の抗体。

（項目２９）

単鎖抗体、またはその断片である、項目２６から２８までのいずれか一項に記載の抗体。

（項目３０）

第２の標的に特異的に結合する二重特異性モノクローナル抗体である、項目２６から２８までのいずれか一項に記載の抗体。

（項目３１）

ＤＮＡ修復タンパク質、ＤＮＡ複製タンパク質、およびＤＮＡ損傷応答タンパク質からなる群より選択されるタンパク質に特異的に結合する、項目３０に記載の抗体。

（項目３２）

熱ショックタンパク質（ＨＳＰ）、Ｍｙｃタンパク質、またはＲａｆ／Ｒａｓタンパク質に特異的に結合する、項目３１に記載の抗体。

（項目３３）

ＤＮＡ損傷療法に対する被験体の感受性を決定する方法であって、前記被験体由来の試料を、細胞浸透性抗ＤＮＡ抗体のレベルについてアッセイするステップを含み、前記試料中の細胞浸透性抗ＤＮＡ抗体が対照と比較して増大することは、前記被験体が、前記ＤＮＡ損傷療法に対して感受性であることの指標である、方法。