

【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1部門第1区分

【発行日】平成19年12月20日(2007.12.20)

【公表番号】特表2007-515949(P2007-515949A)

【公表日】平成19年6月21日(2007.6.21)

【年通号数】公開・登録公報2007-023

【出願番号】特願2006-539632(P2006-539632)

【国際特許分類】

C 1 2 Q	1/68	(2006.01)
G 0 1 N	33/50	(2006.01)
G 0 1 N	33/15	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 1 2 Q	1/02	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/08	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	45/06	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/337	(2006.01)
C 0 7 K	16/22	(2006.01)

【F I】

C 1 2 Q	1/68	Z N A A
G 0 1 N	33/50	Z
G 0 1 N	33/15	Z
C 1 2 N	15/00	A
C 1 2 Q	1/02	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	19/08	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	45/06	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	31/337	
A 6 1 K	39/395	N
C 0 7 K	16/22	

【手続補正書】

【提出日】平成19年11月2日(2007.11.2)

【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】

(1) 初期腫瘍の存在又は非存在下において少なくとも一つの軟部組織転移又は骨転移を有する非ヒト同系免疫応答性動物モデルに複数の試験物質を投与し；(2) 軟部組織転移又は骨転移及び初期腫瘍の成長に対する該試験物質の効果がある場合にそれを決定し；(3) 初期腫瘍の状態に対する副作用がなく、軟部組織転移又は骨転移の成長を阻害する試験物質がある場合に同定する工程を含んでなるスクリーニング方法。

**【請求項 2】**

軟部組織転移が肺組織及び肝臓組織からなる群から選択される組織に存在する、請求項1に記載の方法。

**【請求項 3】**

骨転移によって骨破壊が生じる、請求項1又は2に記載の方法。

**【請求項 4】**

動物モデルが軟部組織転移及び骨転移を有する、請求項1ないし3の何れか一に記載の方法。

**【請求項 5】**

動物モデルが初期腫瘍を有する、請求項1ないし4の何れか一に記載の方法。

**【請求項 6】**

初期腫瘍が動物から外科的に除去されている、請求項1ないし4の何れか一に記載の方法。

**【請求項 7】**

動物が齧歯類である、請求項1ないし6の何れか一に記載の方法。

**【請求項 8】**

動物がマウス又はラットである、請求項1ないし7の何れか一に記載の方法。

**【請求項 9】**

動物がマウスである、請求項1ないし8の何れか一に記載の方法。

**【請求項 10】**

初期腫瘍が胸部腫瘍である、請求項1ないし9の何れか一に記載の方法。

**【請求項 11】**

胸部腫瘍が自然発生的マウス乳房悪性腫瘍に由来する細胞から発達している、請求項10に記載の方法。

**【請求項 12】**

細胞が4T1マウス乳房悪性腫瘍細胞である、請求項11に記載の方法。

**【請求項 13】**

初期胸部腫瘍がHer2<sup>+</sup>であり、Her2<sup>+</sup>腫瘍又はHer2<sup>+</sup>腫瘍の継代から産生される上皮細胞から発達したものである、請求項10に記載の方法。

**【請求項 14】**

初期乳房腫瘍がトラスツズマブ耐性である、請求項13に記載の方法。

**【請求項 15】**

初期胸部腫瘍がトラスツズマブ応答性である、請求項13に記載の方法。

**【請求項 16】**

初期胸部腫瘍がPymT腫瘍であり、PymT腫瘍又はPymT腫瘍の継代から産生される上皮細胞から発達したものである、請求項10に記載の方法。

**【請求項 17】**

初期腫瘍がメラノーマである、請求項1ないし9の何れか一に記載の方法。

**【請求項 18】**

メラノーマがB16亜系統のものである、請求項17に記載の方法。

**【請求項 19】**

同定した試験物質が分泌分子のアンタゴニストである、請求項1ないし18の何れか一に記載の方法。

**【請求項 20】**

同定した試験物質が形質転換成長因子-<sub>1</sub>(TGF-<sub>1</sub>)アンタゴニストである、請求項1ないし19の何れか一に記載の方法。

**【請求項 21】**

TGF-<sub>1</sub>アンタゴニストがTGF-<sub>1</sub>を特異的に結合する抗体である、請求項20に記載の方法。

**【請求項 22】**

TGF - アンタゴニストが骨転移を阻害する、請求項 20 又は 21 に記載の方法。

【請求項 23】

TGF - アンタゴニストが骨破壊又は骨損失を減少する、請求項 20 ないし 22 の何れか一に記載の方法。

【請求項 24】

前記動物に投与した試験物質が公知の化学療法剤又は細胞障害性剤を包含する、請求項 1 ないし 23 の何れか一に記載の方法。

【請求項 25】

化学療法剤又は細胞障害性剤がタキソイドである、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

動物に 2 つの試験物質が投与され、その一つが TGF - アンタゴニストであり、他方が化学療法剤又は細胞障害性剤であり、初期腫瘍が存在する場合に軟部組織転移又は骨転移及び初期腫瘍成長に対する 2 つの試験物質の混合効果を決定する、請求項 24 又は 25 に記載の方法。

【請求項 27】

TGF - アンタゴニストが TGF - を特異的に結合する抗体であり、化学療法剤又は細胞障害性剤がタキソイドである、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

加えて、前記動物が有効量の放射線療法に曝される、請求項 1 ないし 27 の何れか一に記載の方法。

【請求項 29】

癌と診断された哺乳類患者が TGF - アンタゴニストでの処置により利益を得るかどうかを決定する方法であって、

(a) TGF - の成長阻害効果に対する患者由来の癌細胞の感受性を試験し；

(b) 患者由来の癌細胞の遺伝子発現特性を得て、それを TGF - アンタゴニストを用いる治療に応答する動物モデル由来の癌細胞の遺伝子発現特性と比較し；そして

(c) 患者由来の癌細胞が TGF - の成長阻害効果に対して感受性がなく、該治療に応答する該動物モデル由来の癌細胞の遺伝子発現特性と類似した遺伝子発現特性を有する場合に、TGF - アンタゴニストを用いる治療から利益を得るかどうかを同定することを含んでなる方法。

【請求項 30】

前記癌が乳癌である、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

前記癌が転移性乳癌である、請求項 29 又は 30 に記載の方法。

【請求項 32】

更に、患者由来の乳癌細胞の Her 2 状態を決定し、該細胞が Her 2 陰性の場合に TGF - を用いる治療に応答すると思われる患者を同定する工程を含んでなる、請求項 30 又は 31 に記載の方法。

【請求項 33】

前記患者がヒトである、請求項 29 ないし 32 の何れか一に記載の方法。

【請求項 34】

TGF - アンタゴニストが TGF - を特異的に結合する抗体である、請求項 29 ないし 33 の何れか一に記載の方法。

【請求項 35】

前記患者が軟部組織転移である、請求項 29 ないし 34 の何れか一に記載の方法。

【請求項 36】

軟部組織転移に肺転移及び肝臓転移の少なくとも一が含まれる、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

加えて、前記患者が骨転移を有する、請求項 35 又は 36 に記載の方法。

**【請求項 3 8】**

前記患者が骨破壊又は骨損失を呈する、請求項 2 9ないし 3 7 の何れか一に記載の方法。

**【請求項 3 9】**

更に、前記癌を治療するために有効量の TGF - を患者に投与する工程を含んでなる、請求項 2 9ないし 3 8 の何れか一に記載の方法。

**【請求項 4 0】**

前記治療を初期乳癌の外科的除去後に行う、請求項 3 9 に記載の方法。

**【請求項 4 1】**

前記癌を治療するために、更に、有効量の化学療法剤又は細胞障害性剤、又は有効量の放射線療法を前記患者に投与することを含んでなる、請求項 3 9 又は 4 0 に記載の方法。

**【請求項 4 2】**

化学療法剤がタキソイドである、請求項 4 1 に記載の方法。

**【請求項 4 3】**

前記癌を治療するために、更に、Herr 2 を特異的に結合する有効量の抗体を患者に投与することを含んでなる、請求項 3 9ないし 4 2 の何れか一に記載の方法。

**【請求項 4 4】**

前記抗体がトラスツズマブである、請求項 4 3 に記載の方法。

**【請求項 4 5】**

前記癌を治療するために、更に、有効量の抗血管形成剤を患者に投与することを含んでなる、請求項 3 9ないし 4 4 の何れか一に記載の方法。

**【請求項 4 6】**

抗血管形成剤が脈管内皮性成長因子を特異的に結合する抗体である、請求項 4 5 に記載の方法。

**【請求項 4 7】**

有効量の TGF - アンタゴニストを含有してなる、哺乳動物患者の腫瘍転移に関与する骨破壊又は骨損失の治療のための医薬。

**【請求項 4 8】**

TGF - アンタゴニストが TGF - を特異的に結合する抗体である、請求項 4 7 に記載の医薬。

**【請求項 4 9】**

癌と診断された哺乳類患者の治療のための医薬において、有効量の TGF - アンタゴニストと化学療法剤又は細胞障害性剤との組み合わせを含有してなり、このとき該組み合わせに対する患者の応答がモニタリングされ、該組み合わせの有効量が単剤として別々に投与した場合の該 TGF - アンタゴニストと該化学療法剤又は細胞障害性剤の有効量の総量より低い医薬。

**【請求項 5 0】**

前記癌が乳癌又は結腸直腸癌である、請求項 4 9 に記載の医薬。

**【請求項 5 1】**

前記癌が転移性乳癌である、請求項 4 9 又は 5 0 に記載の医薬。

**【請求項 5 2】**

化学療法剤がタキソイドである、請求項 4 9ないし 5 1 の何れか一に記載の医薬。

**【請求項 5 3】**

加えて、前記患者が有効量の放射線療法で治療される、請求項 4 9ないし 5 2 の何れか一に記載の医薬。

**【請求項 5 4】**

癌と診断された哺乳類患者の治療のための医薬において、有効量の TGF - アンタゴニストと放射線療法との組み合わせを含有してなり、このとき該組み合わせの有効量が単剤として別々に投与した場合の該 TGF - アンタゴニストと該放射線療法の有効量の総量より低い医薬。

**【請求項 5 5】**

前記癌が乳癌である、請求項 5 4 に記載の医薬。

**【請求項 5 6】**

前記癌が結腸直腸癌である、請求項 5 4 に記載の医薬。

**【請求項 5 7】**

更に、抗血管形成剤を患者に投与することを含む、請求項 5 4 ないし 5 6 の何れか一に記載の医薬。

**【請求項 5 8】**

抗血管形成剤が脈管内皮性成長因子を特異的に結合する抗体である、請求項 5 7 に記載の医薬。

**【請求項 5 9】**

TGF - アンタゴニストが TGF - を特異的に結合する抗体である、請求項 5 4 ないし 5 8 の何れか一に記載の医薬。

**【請求項 6 0】**

癌と診断された哺乳類患者の治療のための医薬において、有効量の TGF - アンタゴニストと抗血管形成剤との組み合わせを含有してなり、このとき該組み合わせに対する該患者の応答がモニタリングされる医薬。

**【請求項 6 1】**

抗血管形成剤が脈管内皮性成長因子を特異的に結合する抗体である、請求項 6 0 に記載の医薬。

**【請求項 6 2】**

TGF - アンタゴニストが TGF - を特異的に結合する抗体である、請求項 6 0 又は 6 1 に記載の医薬。

**【請求項 6 3】**

加えて、有効量の化学療法剤又は細胞障害性剤を患者に投与することを含んでなる、請求項 6 0 ないし 6 2 の何れか一に記載の医薬。

**【請求項 6 4】**

前記組み合わせの有効量が単剤として別々に投与した場合の該 TGF - アンタゴニストと該抗血管形成剤の有効量の総量より低い、請求項 6 0 ないし 6 3 の何れか一に記載の医薬。

**【請求項 6 5】**

癌と診断され、TGF - アンタゴニストに対する応答が無いもしくは応答が乏しいと思われる哺乳類患者の治療のための医薬において、TGF - アンタゴニストと化学療法剤又は細胞障害性剤又は放射線療法の組み合わせの有効量を含有してなり、このとき該組み合わせに対する該患者の応答がモニタリングされる医薬。

**【請求項 6 6】**

前記癌が乳癌である、請求項 6 5 に記載の医薬。

**【請求項 6 7】**

前記化学療法剤がタキソイドである、請求項 6 5 又は 6 6 に記載の医薬。

**【請求項 6 8】**

脈管内皮性成長因子を特異的に結合する抗体を包含する容器と、TGF - を特異的に結合する抗体を包含する容器と、有効な量で組み合わせた両抗体の哺乳類患者の癌治療への使用についての指示書とを包含してなるキット。

**【請求項 6 9】**

試験物質が、非ヒト同系免疫応答性動物モデルへの投与の前に分泌された分子のアンタゴニストとして同定されたものである、請求項 1 9 に記載の方法。

**【請求項 7 0】**

試験物質が、非ヒト同系免疫応答性動物モデルへの投与の後に分泌された分子のアンタゴニストとして同定されたものである、請求項 1 9 に記載の方法。

**【請求項 7 1】**

試験物質が、非ヒト同系免疫応答性動物モデルへの投与の前にトランスフォーミング増殖因子- (TGF-) アンタゴニストとして同定されたものである、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 7 2】

試験物質が、非ヒト同系免疫応答性動物モデルへの投与の後にトランスフォーミング増殖因子- (TGF-) アンタゴニストとして同定されたものである、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 7 3】

(1) 初期腫瘍の存在又は非存在下において少なくとも一つの軟部組織転移又は骨転移を有する非ヒト同系免疫応答性動物モデルに試験物質を投与し；

(2) 軟部組織転移又は骨転移に対する該試験物質の効果を決定し；

(3) 軟部組織転移又は骨転移に対する該試験物質の効果と軟部組織転移又は骨転移の初期腫瘍に対する該試験物質の効果とを比較し；

(4) (a) 初期腫瘍に対する該試験物質の効果と異なる軟部組織転移又は骨転移に対する効果を有し；

(b) 初期腫瘍の状態に副作用を示すことなく、軟部組織転移又は骨転移の成長を阻害する

試験物質を同定する

工程を含む、スクリーニング方法。

【請求項 7 4】

更に、複数の試験物質がスクリーニングされるように、非ヒト同系免疫応答性動物に第二の試験物質を投与することを含む、請求項 7 3 に記載の方法。

【請求項 7 5】

動物モデルが初期腫瘍を有する、請求項 7 3 に記載の方法。

【請求項 7 6】

初期腫瘍が動物から外科的に除去されている、請求項 7 3 に記載の方法。

【請求項 7 7】

更に、非ヒト同系免疫応答性動物モデルに投与した試験物質をトランスフォーミング増殖因子- (TGF-) アンタゴニストとして同定する工程を含む、請求項 7 3 に記載の方法。

【請求項 7 8】

TGF- アンタゴニストが TGF- を特異的に結合する抗体である、請求項 7 7 に記載の方法。

【請求項 7 9】

TGF- アンタゴニストが骨破壊又は骨損失を減少する、請求項 7 7 に記載の方法。

【請求項 8 0】

前記動物に投与した試験物質が公知の化学療法剤又は細胞障害性剤を包含する、請求項 7 3 に記載の方法。

【請求項 8 1】

化学療法剤又は細胞障害性剤がタキソイドである、請求項 8 0 に記載の方法。

【請求項 8 2】

動物に 2 つの試験物質が投与され、その一つが TGF- アンタゴニストであり、他方が化学療法剤又は細胞障害性剤であり、初期腫瘍が存在する場合に軟部組織転移又は骨転移及び初期腫瘍成長に対する 2 つの試験物質の混合効果を決定する、請求項 8 0 に記載の方法。

【請求項 8 3】

更に、決定する工程及び / 又は比較する工程がコンピュータ断層撮影を含む、請求項 8 0 に記載の方法。

【請求項 8 4】

更に、非ヒト同系免疫応答性動物モデルに投与した試験物質を非ヒト同系免疫応答性

動物モデルへの投与の後に分泌された分子のアンタゴニストとして同定する工程を含む、  
請求項 8 0 に記載の方法。

**【請求項 8 5】**

非ヒト同系免疫応答性動物モデルが軟部組織転移又は骨転移を有し、初期腫瘍が初期の  
胸部腫瘍であり、このときの初期の胸部腫瘍が Her 2<sup>+</sup> であり、Her 2<sup>+</sup> 腫瘍又は Her 2<sup>+</sup> 腫瘍の継代から產生される上皮細胞から発達したものである、請求項 8 0 に記載  
の方法。

**【請求項 8 6】**

非ヒト同系免疫応答性動物モデルが軟部組織転移又は骨転移を有し、初期腫瘍が動物か  
ら外科的に除去されている、請求項 8 0 に記載の方法。