【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30年10月4日(2018.10.4)

【公表番号】特表2017-534571(P2017-534571A)
【公表日】平成29年11月24日(2017.11.24)
【年通号数】公開・登録公報2017-045
【出願番号】特願2017-511183(P2017-511183)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｋ　16/46　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　5/09　(2010.01)
Ｃ１２Ｎ　5/10　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　16/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　39/395　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/02　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　31/12　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　31/14　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/09　(2006.01)
Ｃ１２Ｐ　21/08　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/04　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｋ　16/46　ＺＮＡ
Ｃ１２Ｎ　5/09
Ｃ１２Ｎ　5/10
Ｃ０７Ｋ　16/00
Ａ６１Ｋ　39/395　Ｎ
Ａ６１Ｋ　39/395　Ｔ
Ａ６１Ｋ　39/395　Ｓ
Ａ６１Ｐ　35/00
Ａ６１Ｐ　35/02
Ａ６１Ｐ　31/12
Ａ６１Ｐ　31/14
Ａ６１Ｋ　45/00
Ａ６１Ｐ　43/00　１２１
Ｃ１２Ｎ　15/00　Ａ
Ｃ１２Ｐ　21/08
Ａ６１Ｐ　35/04

【手続補正書】
【提出日】平成30年8月21日(2018.8.21)
【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】

各々が配列番号２の重鎖可変ドメインまたはそのヒト化型、および配列番号３の軽鎖可変ドメインまたはそのヒト化型を含む２つまたはそれを超える一本鎖可変フラグメント（ｓｃＦｖ）を含む抗原結合分子であって、ここで、前記分子は、ＡＴＣＣアクセッション番号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のエピトープに結合し得る、抗原結合分子。

【請求項２】

２つまたはそれを超える前記ｓｃＦｖが、１つまたは複数のリンカーによって連結される、請求項１に記載の抗原結合分子。

【請求項３】

前記重鎖可変ドメインが、配列番号２に対して少なくとも７０％の配列同一性を含む配列番号２のヒト化型である、請求項１または２に記載の抗原結合分子。

【請求項４】

前記重鎖可変ドメインが、配列番号２のアミノ酸配列を含む、請求項１または２に記載の抗原結合分子。

【請求項５】

前記軽鎖可変ドメインが、配列番号３に対して少なくとも７０％の配列同一性を含む配列番号３のヒト化型である、請求項１～４のいずれか１項に記載の抗原結合分子。

【請求項６】

前記軽鎖可変ドメインが、配列番号３のアミノ酸配列を含む、請求項１～４のいずれか１項に記載の抗原結合分子。

【請求項７】

前記分子が、１つまたはそれを超える融合タンパク質を含む、請求項１～６のいずれか１項に記載の抗原結合分子。

【請求項８】

前記融合タンパク質のアミノ酸配列が、前記一本鎖可変フラグメントのうちの少なくとも２つのアミノ酸配列を含む、請求項７に記載の抗原結合分子。

【請求項９】

前記分子が、タンデム型の結合体化されていないジｓｃＦｖまたはトリｓｃＦｖである、請求項８に記載の抗原結合分子。

【請求項１０】

前記分子が、配列番号２６のアミノ酸５～５１７、または配列番号２６のアミノ酸５～５１７に対して少なくとも７０％の配列同一性を含むその機能的フラグメントもしくはバリアントまたはヒト化型を含む結合体化されていないジｓｃＦｖを含む、請求項８に記載の抗原結合分子。

【請求項１１】

前記融合タンパク質のアミノ酸配列が、前記一本鎖可変フラグメントのうちの少なくとも３つのアミノ酸配列を含む、請求項７に記載の抗原結合分子。

【請求項１２】

前記分子が、配列番号２７のアミノ酸５～７８３、または配列番号２７のアミノ酸５～７８３に対して少なくとも７０％の配列同一性を含むその機能的フラグメントもしくはバリアントまたはヒト化型を含むトリｓｃＦｖを含む、請求項１１に記載の抗原結合分子。

【請求項１３】

請求項１～１２のいずれか１項に記載の抗原結合分子および薬学的に許容され得るキャリアを含む、薬学的組成物。

【請求項１４】

有効量の請求項１～１２のいずれか１項に記載の抗原結合分子を含む、新生物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いてＤＮＡ修復を阻害するための組成物。

【請求項１５】

前記細胞が、ＤＮＡ損傷の修復が不十分である、請求項１４に記載の組成物。

【請求項１６】
前記細胞が、ＰＴＥＮ欠損、ＢＲＣＡ１欠損、ＢＲＣＡ２欠損またはこれらの組み合わせである、請求項１４または１５に記載の組成物。
【請求項１７】
有効量の請求項１～１２のいずれか１項に記載の抗原結合分子を含む、癌を処置するための組成物。
【請求項１８】
重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメインを含む結合体化されていないｓｃＦｖであって、
前記重鎖可変ドメインは、配列番号２の重鎖可変ドメインのヒト化型を含み、前記軽鎖可変ドメインは、配列番号３の軽鎖可変ドメインのヒト化型を含み、
ここで、前記結合体化されていないｓｃＦｖは、ＡＴＣＣアクセッション番号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のエピトープに結合し得る、結合体化されていないｓｃＦｖ。
【請求項１９】
前記重鎖可変ドメインは、配列番号２に示されるアミノ酸配列と少なくとも８５％同一であり、前記軽鎖可変ドメインは、配列番号３に示されるアミノ酸配列と少なくとも８５％同一である、請求項１８に記載の結合体化されていないｓｃＦｖ。
【請求項２０】
有効量の請求項１８または１９に記載の結合体化されていないｓｃＦｖを含む、癌を処置するための組成物。

【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００２６
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００２６】
ゆえに、癌もしくはウイルス感染の１つもしくはそれを超える症状を減少させるためもしくは軽減するため、またはウイルスへの曝露の後にウイルス感染を予防するために、その癌または感染を有する被験体に、有効量の、抗原結合分子を含む薬学的組成物を投与する工程を含む、その被験体を処置する方法も提供される。
本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。
（項目１）
モノクローナル抗体３Ｅ１０の２つまたはそれを超えるバリアント一本鎖可変フラグメント（ｓｃＦｖ）を含む抗原結合分子であって、ここで、前記一本鎖可変フラグメントは、３Ｅ１０の対応する配列と比べて１つまたはそれを超える挿入、欠失または置換を含み、前記分子は、３Ｅ１０のエピトープに結合し得る、抗原結合分子。
（項目２）
モノクローナル抗体３Ｅ１０の対応するｓｃＦｖに対して少なくとも９０％の配列同一性を含む、モノクローナル抗体３Ｅ１０の２つまたはそれを超えるバリアントｓｃＦｖを含む抗原結合分子であって、ここで、前記分子は、モノクローナル抗体３Ｅ１０のエピトープに結合し得る、抗原結合分子。
（項目３）
モノクローナル抗体３Ｅ１０の１、２、３、４、５または６個の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、モノクローナル抗体３Ｅ１０のヒト化バリアントの２つまたはそれを超えるｓｃＦｖを含む抗原結合分子であって、ここで、前記分子は、モノクローナル抗体３Ｅ１０のエピトープに結合し得る、抗原結合分子。
（項目４）
２つまたはそれを超える前記ｓｃＦｖが、１つまたは複数のリンカーによって連結され

る、項目１～３のいずれか１項に記載の抗原結合分子。
（項目５）
前記ｓｃＦｖの各々が、重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメインを含む、項目１～４のいずれか１項に記載の抗原結合分子。
（項目６）
前記重鎖可変ドメインが、配列番号１の１、２または３個のＣＤＲを含む、項目５に記載の抗原結合分子。
（項目７）
前記重鎖可変ドメインが、配列番号１を含む、項目６に記載の抗原結合分子。
（項目８）
前記重鎖可変ドメインが、配列番号２の１、２または３個のＣＤＲを含む、項目５に記載の抗原結合分子。
（項目９）
前記重鎖可変ドメインが、配列番号３のアミノ酸配列を含む、項目６に記載の抗原結合分子。
（項目１０）
前記軽鎖可変ドメインが、配列番号３の１、２または３個のＣＤＲを含む、項目５～９のいずれか１項に記載の抗原結合分子。
（項目１１）
前記軽鎖可変ドメインが、配列番号３のアミノ酸配列を含む、項目１０に記載の抗原結合分子。
（項目１２）
分子が、１つまたはそれを超える融合タンパク質を含む、項目１～１１のいずれか１項に記載の抗原結合分子。
（項目１３）
前記融合タンパク質のアミノ酸配列が、前記ｓｃＦｖのうちの少なくとも１つのアミノ酸配列を含み、前記分子が、前記融合タンパク質のうちの２つまたはそれより多くを含む、項目１２に記載の抗原結合分子。
（項目１４）
前記分子が、ダイアボディである、項目１～１３のいずれか１項に記載の抗原結合分子。
（項目１５）
前記分子が、トリボディである、項目１～１３のいずれか１項に記載の抗原結合分子。
（項目１６）
前記分子が、テトラボディである、項目１～１３のいずれか１項に記載の抗原結合分子。
（項目１７）
前記融合タンパク質のアミノ酸配列が、前記一本鎖可変フラグメントのうちの少なくとも２つのアミノ酸配列を含む、項目１２に記載の抗原結合分子。
（項目１８）
前記分子が、タンデム型のジｓｃＦｖである、項目１７に記載の抗原結合分子。
（項目１９）
前記分子が、
（ｉ）配列番号２６のアミノ酸５～５１７であって、ここで、配列番号２６のアミノ酸１１５～１３５および／もしくは配列番号２６のアミノ酸３８１～３８６の一部または全部が、代替のリンカー配列で置換され；ならびに／またはアミノ酸２５２～２６４（配列番号２７）が、代替のリンカー配列で置換されている、配列番号２６のアミノ酸５～５１７；
（ｉｉ）配列番号２６のアミノ酸５～５１７；
（ｉｉｉ）配列番号２６のアミノ酸１～５１７；

（ｉｖ）配列番号２６のアミノ酸１～５３９；または
（ｖ）（ｉ）、（ｉｉ）、（ｉｉｉ）もしくは（ｉｖ）のいずれかの機能的フラグメントもしくはバリアント
を含む、項目１８に記載の抗原結合分子。
（項目２０）
前記融合タンパク質のアミノ酸配列が、前記一本鎖可変フラグメントのうちの少なくとも３つのアミノ酸配列を含む、項目１２に記載の抗原結合分子。
（項目２１）
前記分子が、タンデム型のトリｓｃＦｖである、項目２０に記載の抗原結合分子。
（項目２２）
前記分子が、
（ｉ）配列番号２６のアミノ酸５～５１７であって、ここで、配列番号２７のアミノ酸１１５～１３５および／もしくは配列番号２７のアミノ酸３８１～３８６および／もしくは配列番号２７のアミノ酸６４７～６６７の一部または全部が、代替のリンカー配列で置換され；ならびに／またはアミノ酸２５２～２６４（配列番号２７）および／もしくはアミノ酸５１８～５３６（配列番号２７）が、代替のリンカー配列で置換されている、配列番号２６のアミノ酸５～５１７；
（ｉｉ）配列番号２７のアミノ酸５～７８３；
（ｉｉｉ）配列番号２７のアミノ酸１～７８３；
（ｉｖ）配列番号２７のアミノ酸１～８０５；または
（ｖ）（ｉ）、（ｉｉ）、（ｉｉｉ）もしくは（ｉｖ）のいずれかの機能的フラグメントもしくはバリアント
を含む、項目２１に記載の抗原結合分子。
（項目２３）
タンパク質形質導入ドメインをさらに含む、項目１～２２のいずれか１項に記載の抗原結合分子。
（項目２４）
標的化シグナルをさらに含む、項目１～２３のいずれか１項に記載の抗原結合分子。
（項目２５）
核局在化シグナルをさらに含む、項目１～２４のいずれか１項に記載の抗原結合分子。
（項目２６）
項目１～２２のいずれか１項に記載の抗原結合分子および薬学的に許容され得るキャリアを含む、薬学的組成物。
（項目２７）
新生物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いてＤＮＡ修復を阻害する方法であって、前記細胞を項目２６に記載の薬学的組成物と接触させる工程を含む、方法。
（項目２８）
前記細胞が、ＤＮＡ損傷の修復が不十分である、項目２７に記載の方法。
（項目２９）
前記細胞が、内因性の不完全なまたは欠損したＤＮＡ修復を有する、項目２８に記載の方法。
（項目３０）
前記細胞が、ＤＮＡ修復の欠陥もしくは欠損を有するかもしくは引き起こすウイルスに曝露されるかもしくは感染するか、または感染、組み込みもしくは複製のために宿主のＤＮＡ修復経路に依存する、項目２８に記載の方法。
（項目３１）
前記細胞が、染色体の完全性の維持および／または遺伝子毒性ストレスからの保護が欠損している、項目２７～３０のいずれか１項に記載の方法。
（項目３２）

前記細胞が、ＤＮＡ修復遺伝子に１つもしくはそれを超える変異を有するか、またはＤＮＡ修復遺伝子の異常な発現を有するか、またはＸＲＣＣ１、ＡＤＰＲＴ（ＰＡＲＰ－１）、ＡＤＰＲＴＬ２、（ＰＡＲＰ－２）、ポリメラーゼベータ、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、ＦＡＮＣファミリーの遺伝子、ＦＡＮＣＡ、ＦＡＮＣＢ、ＦＡＮＣＣ、ＦＡＮＣＤ１、ＦＡＮＣＤ２、ＦＡＮＣＥ、ＦＡＮＣＦ、ＦＡＮＣＧ、ＦＡＮＣＬ、ＦＡＮＣＭ、ＦＡＮＣＩ、ＦＡＮＣＪ、ＦＡＮＣＮ、ＦＡＮＣＰ、ＲＡＤ１およびＲＡＤ９からなる群より選択される遺伝子産物の損なわれた機能を有する、項目２７～３１のいずれか１項に記載の方法。

（項目３３）

前記細胞が、ＰＴＥＮ欠損である、項目３２に記載の方法。

（項目３４）

前記細胞が、不完全な癌抑制遺伝子、例えば、ＢＲＣＡ１またはＢＲＣＡ２を有する、項目２７～３３のいずれか１項に記載の方法。

（項目３５）

前記細胞が、放射線抵抗性である、項目２７～３４のいずれか１項に記載の方法。

（項目３６）

前記細胞が、化学療法に対して抵抗性である、項目２７～３５のいずれか１項に記載の方法。

（項目３７）

前記新生物細胞が、肉腫、リンパ腫、白血病、癌腫および腺癌、芽腫、胚細胞性腫瘍、神経膠腫、神経内分泌腫瘍、メラノーマ、ラブドイド腫瘍、胚芽腫、神経外胚葉性腫瘍、カルチノイド腫瘍、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２７～３６のいずれか１項に記載の方法。

（項目３８）

前記細胞が、低酸素性腫瘍の一部である、項目２７～３７のいずれか１項に記載の方法。

（項目３９）

前記細胞が、レンチウイルスに曝露されているかまたは感染している、項目２７～３８のいずれか１項に記載の方法。

（項目４０）

前記細胞を放射線増感剤と接触させる工程をさらに含む、項目２７～３９のいずれか１項に記載の方法。

（項目４１）

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、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、プロテアソーム阻害剤、上皮成長因子レセプター（ＥＧＲＦ）阻害剤、インスリン様成長因子－１（ＩＧＦ－１）レセプター阻害剤、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４０に記載の方法。

（項目４２）

前記被験体を放射線治療で処置する工程をさらに含み、ここで、前記抗原結合分子は、放射線治療に対する前記細胞の感受性を高める、項目２７～４１のいずれか１項に記載の方法。

（項目４３）

前記被験体を化学療法剤または抗新生物剤で処置する工程をさらに含む、項目２７～４

２のいずれか１項に記載の方法。
（項目４４）
前記抗原結合分子が、前記抗新生物薬に対する前記細胞の感受性を高める、項目４３に記載の方法。
（項目４５）
前記接触させる工程が、被験体においてインビボで行われる、項目２７～４４のいずれか１項に記載の方法。
（項目４６）
前記被験体が、癌を有する、項目４５に記載の方法。
（項目４７）
前記癌の１つまたはそれを超える症状を減少させるためまたは軽減するために、前記被験体に有効量の前記薬学的組成物が投与される、項目４６に記載の方法。
（項目４８）
前記癌が、腫瘍を含み、癌の前記症状が、腫瘍量の減少または腫瘍成長の減少である、項目４７に記載の方法。
（項目４９）
前記被験体が、ウイルス感染を有する、項目４５～４７のいずれか１項に記載の方法。
（項目５０）
前記ウイルス感染の１つまたはそれを超える症状を減少させるためまたは軽減するために、前記被験体に有効量の前記薬学的組成物が投与される、項目４９に記載の方法。
（項目５１）
前記被験体が、ウイルスに曝露されたことがある、項目４５～４７のいずれか１項に記載の方法。
（項目５２）
ウイルスへの曝露の後に、ウイルス感染を予防するためまたはウイルス感染の重症度を低下させるために、前記被験体に有効量の前記薬学的組成物が投与される、項目５１に記載の方法。
（項目５３）
前記細胞が、低酸素に起因してＤＮＡ損傷の修復が欠損している、項目２７～４５のいずれか１項に記載の方法。
（項目５４）
前記細胞が、低酸素症を呈している、項目２７～４５のいずれか１項に記載の方法。
（項目５５）
前記細胞が、低酸素に起因して放射線抵抗性である、項目２７～４５のいずれか１項に記載の方法。
（項目５６）
前記細胞が、低酸素に起因して化学療法に対して抵抗性である、項目２７～４５のいずれか１項に記載の方法。
（項目５７）
前記接触させる工程によって、癌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の死または成長の減少がもたらされる、項目２７～４４のいずれか１項に記載の方法。