

【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24年11月29日(2012.11.29)

【公表番号】特表2012-505659(P2012-505659A)

【公表日】平成24年3月8日(2012.3.8)

【年通号数】公開・登録公報2012-010

【出願番号】特願2011-532263(P2011-532263)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	16/30	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 0 7 K	14/21	(2006.01)
C 0 7 K	7/06	(2006.01)
C 0 7 K	7/08	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	39/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	37/04	(2006.01)
G 0 1 N	33/577	(2006.01)
G 0 1 N	33/574	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 0 7 K	16/30	
C 0 7 K	19/00	
C 0 7 K	14/21	
C 0 7 K	7/06	
C 0 7 K	7/08	
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/00	1 0 1
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	39/395	L
A 6 1 K	39/00	H
A 6 1 K	39/395	Y
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	37/04	
G 0 1 N	33/577	B
G 0 1 N	33/574	Z
G 0 1 N	33/53	D
C 1 2 P	21/08	

**【手続補正書】**

【提出日】平成24年10月4日(2012.10.4)

**【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】**

単離されたヒトモノクローナル抗体またはその機能性フラグメントであって、ここで、該抗体の重鎖は、配列番号5のアミノ酸27～38、配列番号5のアミノ酸56～65、配列番号5のアミノ酸105～115またはそれらの組み合わせを含み、該抗体またはその機能性フラグメントは、HMW-MAAに特異的に結合する、単離されたヒトモノクローナル抗体またはその機能性フラグメント。

**【請求項2】**

前記抗体の軽鎖が、配列番号6のアミノ酸27～38、配列番号6のアミノ酸56～65、配列番号6のアミノ酸105～110またはそれらの組み合わせを含む、請求項1に記載の単離されたヒトモノクローナル抗体またはその機能性フラグメント。

**【請求項3】**

前記抗体の重鎖が、配列番号5のアミノ酸27～38、配列番号5のアミノ酸56～65および配列番号5のアミノ酸105～115を含む、請求項1または請求項2に記載の単離されたヒトモノクローナル抗体またはその機能性フラグメント。

**【請求項4】**

前記抗体の重鎖が、配列番号5を含む、請求項1～3のいずれか1項に記載の単離されたヒトモノクローナル抗体またはその機能性フラグメント。

**【請求項5】**

前記抗体の軽鎖が、配列番号6のアミノ酸27～38、配列番号6のアミノ酸56～65、および配列番号6のアミノ酸105～110を含む、請求項1～4のいずれか1項に記載の単離されたヒトモノクローナル抗体またはその機能性フラグメント。

**【請求項6】**

前記抗体の軽鎖が、配列番号6を含む、請求項1～5のいずれか1項に記載の単離されたヒトモノクローナル抗体またはその機能性フラグメント。

**【請求項7】**

前記抗体の重鎖が、配列番号5を含み、該抗体の軽鎖が、配列番号6を含む、請求項1～6のいずれか1項に記載の単離されたヒトモノクローナル抗体またはその機能性フラグメント。

**【請求項8】**

前記機能性フラグメントが、Fabフラグメント、Fab'フラグメント、F(ab)<sub>2</sub>フラグメント、一本鎖Fvタンパク質(scFv)またはジスルフィド安定化Fvタンパク質(dsFv)である、請求項1～5のいずれかに記載の単離されたヒトモノクローナル抗体またはその機能性フラグメント。

**【請求項9】**

前記抗体が、scFvである、請求項8に記載のヒトモノクローナル抗体の単離された機能性フラグメント。

**【請求項10】**

前記抗体が、IgGである、請求項1～7のいずれかに記載の単離されたヒトモノクローナル抗体。

**【請求項11】**

前記抗体またはその機能性フラグメントが、標識されている、請求項1～10のいずれか

に記載の単離されたヒトモノクローナル抗体またはその機能性フラグメント。

【請求項 1 2】

前記標識が、蛍光標識、酵素標識または放射性標識である、請求項 1 1 に記載の単離されたヒトモノクローナル抗体またはその機能性フラグメント。

【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の単離されたヒトモノクローナル抗体またはその機能性フラグメントおよび薬学的に許容可能なキャリアを含む、組成物。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の単離されたヒトモノクローナル抗体またはその機能性フラグメントを含む、単離された免疫結合体。

【請求項 1 5】

*Pseudomonas* 外毒素 (P E) またはその変形体もしくはフラグメントを含む、請求項 1 4 に記載の単離された免疫結合体。

【請求項 1 6】

請求項 1 4 または請求項 1 5 に記載の単離された免疫結合体および薬学的に許容可能なキャリアを含む、組成物。

【請求項 1 7】

HMW - MAA を発現する癌と診断された被験体を処置するための組成物であって、治療有効量の請求項 1 1 に記載の単離されたヒトモノクローナル抗体もしくはその機能性フラグメントまたは請求項 1 4 に記載の免疫結合体を含む、組成物。

【請求項 1 8】

前記癌が、メラノーマ、乳癌、頭頸部扁平上皮癌腫、前立腺癌、卵巣癌、結腸癌、神経膠腫、胃癌または膵癌である、請求項 1 7 に記載の組成物。

【請求項 1 9】

転移の数またはサイズは、該組成物の投与によって前記被験体を処置することによって減少する、請求項 1 7 に記載の組成物。

【請求項 2 0】

被験体における癌を検出するかまたは癌の診断を確証するための組成物であって、該組成物は、請求項 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の単離されたヒトモノクローナル抗体またはその機能性フラグメントを含み、ここで該組成物は、該被験体由来のサンプルと接触され、そして該サンプルへの、該単離されたヒトモノクローナル抗体またはその機能性フラグメントの結合が検出され、ここで、コントロールサンプルへの該単離されたヒトモノクローナル抗体またはその機能性フラグメントの結合と比較した際の該サンプルへの該単離されたヒトモノクローナル抗体またはその機能性フラグメントの結合の増加が、該被験体における癌を検出するか、または該被験体における癌の診断を確証する、組成物。

【請求項 2 1】

前記単離されたヒトモノクローナル抗体またはその機能性フラグメントが、直接標識されている、請求項 2 0 に記載の組成物。

【請求項 2 2】

前記単離されたヒトモノクローナル抗体またはその機能性フラグメントに特異的に結合する 2 次抗体が前記組成物と組み合わせて使用され、そして前記サンプルと接触され、そして該 2 次抗体の結合が検出され、ここで、コントロールサンプルへの該 2 次抗体の結合と比較した際の該サンプルへの該 2 次抗体の結合の増加が、該被験体における癌を検出するかまたは該被験体における癌の診断を確証する、請求項 2 0 または 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記癌が、メラノーマ、乳癌、頭頸部扁平上皮癌腫、前立腺癌、卵巣癌、結腸癌、神経膠腫、胃癌または膵癌である、請求項 2 0 ~ 2 2 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記コントロールサンプルが、癌を有しない被験体由来のサンプルである、請求項 2 0 ~ 2 3 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 25】**

前記サンプルが、血液、尿、生検材料、血清、痰、血漿、または脳髄液サンプルである、請求項 20～24 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 26】**

前記癌が、転移性である、請求項 20～25 のいずれか 1 項に記載の組成物。

**【請求項 27】**

請求項 1～10 のいずれかに記載の単離されたヒトモノクローナル抗体またはその機能性フラグメントをコードする単離された核酸分子。

**【請求項 28】**

前記ヒトモノクローナル抗体の  $V_H$  ドメインが、配列番号 1 のヌクレオチド配列を含む、請求項 27 に記載の単離された核酸分子。

**【請求項 29】**

前記ヒトモノクローナル抗体の  $V_L$  ドメインが、配列番号 3 のヌクレオチド配列を含む、請求項 27 または請求項 28 に記載の単離された核酸分子。

**【請求項 30】**

プロモーターに作動可能に連結された、請求項 27～29 のいずれか 1 項に記載の単離された核酸分子。

**【請求項 31】**

請求項 27～30 のいずれか 1 項に記載の単離された核酸分子を含む、発現ベクター。

**【請求項 32】**

請求項 27～30 のいずれか 1 項に記載の単離された核酸分子または請求項 31 に記載の発現ベクターで形質転換された、単離された宿主細胞。

**【請求項 33】**

請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の単離されたヒトモノクローナル抗体に結合する単離されたペプチドであって、ここで、該ペプチドは、コンセンサスモチーフ  $P\ X\ X\ Y\ X\ P\ X\ X\ D$  (配列番号 9 ) を含む、単離されたペプチド。

**【請求項 34】**

請求項 33 に記載の単離されたペプチドであって、該ペプチドのアミノ酸配列は、配列番号 7 、配列番号 10 もしくは配列番号 13 、または配列番号 7 、配列番号 10 もしくは配列番号 13 の改変体を含み、ここで、該改変体は、3 つ以下のアミノ酸の置換を含む、単離されたペプチド。

**【請求項 35】**

請求項 33 に記載の単離されたペプチドであって、該ペプチドのアミノ酸配列は、配列番号 7 、配列番号 10 または配列番号 13 からなる、単離されたペプチド。

**【請求項 36】**

被験体において H M W - M A A 特異的免疫を誘導するための組成物であって、請求項 33 ～35 のいずれか 1 項に記載の単離されたペプチドを含む、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】0013

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0013】

H M W - M A A ペプチド模倣物もまた提供される。本明細書中に開示されるペプチド模倣物は、H M W - M A A に特異的なヒトモノクローナル抗体に結合する。いくつかの実施形態において、そのペプチド模倣物は、コンセンサス配列  $P\ X\ X\ Y\ X\ P\ X\ X\ D$  (配列番号 9 ) を含む。

本発明の好ましい実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目 1)

単離されたヒトモノクローナル抗体またはその機能性フラグメントであって、ここで、該

抗体の重鎖は、配列番号 5 のアミノ酸 27～38、配列番号 5 のアミノ酸 56～65、配列番号 5 のアミノ酸 105～115 またはそれらの組み合わせを含み、該抗体は、H MW-MAA に特異的に結合する、単離されたヒトモノクローナル抗体またはその機能性フラグメント。

(項目 2)

前記抗体の軽鎖が、配列番号 6 のアミノ酸 27～38、配列番号 6 のアミノ酸 56～65、配列番号 6 のアミノ酸 105～110 またはそれらの組み合わせを含む、項目 1 に記載の単離されたヒトモノクローナル抗体またはその機能性フラグメント。

(項目 3)

前記抗体の重鎖が、配列番号 5 のアミノ酸 27～38、配列番号 5 のアミノ酸 56～65 および配列番号 5 のアミノ酸 105～115 を含む、項目 1 または項目 2 に記載の単離されたヒトモノクローナル抗体またはその機能性フラグメント。

(項目 4)

前記抗体の重鎖が、配列番号 5 を含む、項目 1～3 のいずれか 1 項に記載の単離されたヒトモノクローナル抗体またはその機能性フラグメント。

(項目 5)

前記抗体の軽鎖が、配列番号 6 のアミノ酸 27～38、配列番号 6 のアミノ酸 56～65、配列番号 6 のアミノ酸 105～110 を含む、項目 1～4 のいずれか 1 項に記載の単離されたヒトモノクローナル抗体またはその機能性フラグメント。

(項目 6)

前記抗体の軽鎖が、配列番号 6 を含む、項目 1～5 のいずれか 1 項に記載の単離されたヒトモノクローナル抗体またはその機能性フラグメント。

(項目 7)

前記抗体の重鎖が、配列番号 5 を含み、該抗体の軽鎖が、配列番号 6 を含む、項目 1～6 のいずれか 1 項に記載の単離されたヒトモノクローナル抗体またはその機能性フラグメント。

(項目 8)

前記機能性フラグメントが、F<sub>a</sub>b フラグメント、F<sub>a</sub>b' フラグメント、F(a b)<sub>2</sub> フラグメント、一本鎖 F<sub>v</sub> タンパク質 (s c F<sub>v</sub>) またはジスルフィド安定化 F<sub>v</sub> タンパク質 (d s F<sub>v</sub>) である、項目 1～5 のいずれかに記載の単離されたヒトモノクローナル抗体またはその機能性フラグメント。

(項目 9)

前記抗体が、s c F<sub>v</sub> である、項目 8 に記載のヒトモノクローナル抗体の単離された機能性フラグメント。

(項目 10)

前記抗体が、IgG である、項目 1～7 のいずれかに記載の単離されたヒトモノクローナル抗体。

(項目 11)

前記抗体が、標識されている、項目 1～10 のいずれかに記載の単離されたヒトモノクローナル抗体またはその機能性フラグメント。

(項目 12)

前記標識が、蛍光標識、酵素標識または放射性標識である、項目 11 に記載の単離されたヒトモノクローナル抗体またはその機能性フラグメント。

(項目 13)

項目 1～12 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその機能性フラグメントおよび薬学的に許容可能なキャリアを含む、組成物。

(項目 14)

項目 1～10 のいずれかに記載のヒトモノクローナル抗体またはその機能性フラグメントを含む、単離された免疫結合体。

(項目 15)

Pseudomonas 外毒素 (PE) またはその改変体もしくはフラグメントを含む、項目 14 に記載の単離された免疫結合体。

(項目 16)

項目 14 または項目 15 に記載の単離された免疫結合体および薬学的に許容可能なキャリアを含む、組成物。

(項目 17)

HMW-MAA を発現する癌と診断された被験体を処置する方法であって、治療有効量の項目 11 または項目 14 に記載の組成物を該被験体に投与することによって、該被験体において HMW-MAA を発現する癌を処置する工程を包含する、方法。

(項目 18)

前記癌が、メラノーマ、乳癌、頭頸部扁平上皮癌腫、前立腺癌、卵巣癌、結腸癌、神経膠腫、胃癌または膵癌である、項目 15 に記載の方法。

(項目 19)

前記被験体の処置が、転移の数またはサイズの減少を含む、項目 17 に記載の方法。

(項目 20)

被験体における癌を検出するかまたは癌の診断を確証する方法であって、該方法は：該被験体由来のサンプルを、項目 1～10 のいずれかに記載の単離されたヒトモノクローナル抗体またはその機能性フラグメントと接触させる工程；および該サンプルへの、該単離されたヒトモノクローナル抗体またはその機能性フラグメントの結合を検出する工程

を包含し、ここで、コントロールサンプルへの該単離されたヒトモノクローナル抗体またはその機能性フラグメントの結合と比較した際の該サンプルへの該単離されたヒトモノクローナル抗体またはその機能性フラグメントの結合の増加が、該被験体における癌を検出するか、または該被験体における癌の診断を確証する、方法。

(項目 21)

前記単離されたヒトモノクローナル抗体またはその機能性フラグメントが、直接標識されている、項目 20 に記載の方法。

(項目 22)

前記単離されたヒトモノクローナル抗体またはその機能性フラグメントに特異的に結合する 2 次抗体を前記サンプルと接触させる工程、および該 2 次抗体の結合を検出する工程

をさらに包含し、ここで、コントロールサンプルへの該 2 次抗体の結合と比較した際の該サンプルへの該 2 次抗体の結合の増加が、該被験体における癌を検出するかまたは該被験体における癌の診断を確証する、項目 20 または 21 に記載の方法。

(項目 23)

前記癌が、メラノーマ、乳癌、頭頸部扁平上皮癌腫、前立腺癌、卵巣癌、結腸癌、神経膠腫、胃癌または膵癌である、項目 20～22 のいずれかに記載の方法。

(項目 24)

前記コントロールサンプルが、癌を有しない被験体由来のサンプルである、項目 20～23 のいずれかに記載の方法。

(項目 25)

前記サンプルが、血液、尿、生検材料、血清、痰、血漿、脳髄液サンプルである、項目 20～24 のいずれかに記載の方法。

(項目 26)

前記癌が、転移性である、項目 20～25 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 27)

項目 1～10 のいずれかに記載のヒトモノクローナル抗体またはその機能性フラグメントをコードする単離された核酸分子。

(項目 28)

前記ヒトモノクローナル抗体の  $V_H$  ドメインが、配列番号 1 のヌクレオチド配列を含む、

項目 27 に記載の単離された核酸分子。

(項目 29)

前記ヒトモノクローナル抗体のV<sub>1</sub>ドメインが、配列番号3のヌクレオチド配列を含む、項目27または項目28に記載の単離された核酸分子。

(項目30)

プロモーターに作動可能に連結された、項目27～29のいずれか1項に記載の単離された核酸分子。

(項目31)

項目27～30のいずれか1項に記載の単離された核酸分子を含む、発現ベクター。

(項目32)

項目27～30のいずれか1項に記載の核酸分子または項目31に記載の発現ベクターで形質転換された、単離された宿主細胞。

(項目33)

項目1～10のいずれか1項に記載のヒトモノクローナル抗体に結合する単離されたペプチドであって、ここで、該ペプチドは、コンセンサスモチーフP X X Y X P X X D（配列番号9）を含む、単離されたペプチド。

(項目34)

項目33に記載の単離されたペプチドであって、該ペプチドのアミノ酸配列は、配列番号7、配列番号10、配列番号13、または配列番号7、配列番号10、配列番号13の改変体を含み、ここで、該改変体は、3つ以下のアミノ酸の置換を含む、単離されたペプチド。

(項目35)

項目33に記載の単離されたペプチドであって、該ペプチドのアミノ酸配列は、配列番号7、配列番号10または配列番号13からなる、単離されたペプチド。

(項目36)

被験体においてHMW-MAA特異的免疫を誘導する方法であって、項目33～35のいずれか1項に記載のペプチドを該被験体に投与することによって、該被験体においてHMW-MAA特異的免疫を誘導する工程を包含する、方法。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】変更

【補正の内容】

【配列表】

2012505659000001.app