

【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23年5月6日(2011.5.6)

【公表番号】特表2010-534191(P2010-534191A)

【公表日】平成22年11月4日(2010.11.4)

【年通号数】公開・登録公報2010-044

【出願番号】特願2010-503072(P2010-503072)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

C 0 7 K 16/00 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/714 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 39/395 L

C 0 7 K 16/00 Z N A

C 1 2 P 21/08

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 31/714

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 39/395 V

A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成23年3月14日(2011.3.14)

【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】

治療剤にコンジュゲートされた A B C B 5 に選択的に結合する単離された分子を含む、細胞の細胞内区画に治療剤を送達するための組成物。

【請求項 2】

A B C B 5 に選択的に結合する前記単離された分子が単離されたペプチドであり、該単離されたペプチドが必要に応じて抗体またはその抗原結合断片である、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】

前記治療剤が毒素、s i R N A、化学治療剤および治療抗体からなる群より選択される、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 4】

A B C B 5 に選択的に結合する単離されたペプチドを含む組成物であって、該単離されたペプチドは、

(a) 配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7 および配列番号 8 よりなる群から選択されるアミノ酸配列、または保存的置換を含有するその機能的に同等な変異体を含み、ここで、該単離されたペプチドは m A b 3 C 2 - 1 D 1 2 ではないか；

(b) 配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7 および配列番号 8 よりなる群から選択されるアミノ酸配列、または保存的置換を含有するその機能的に同等な変異体を含む、ここで、該単離されたペプチドはヒト被験体において化学的増感を増強するのに有効な量にて存在するか；または

(c) 配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7 および配列番号 8 よりなる群から選択されるアミノ酸配列、または保存的置換を含有するその機能的に同等な変異体を含む、ここで、該単離されたペプチドは治療剤と同時に製剤化される、組成物。

【請求項 5】

A B C B 5 に選択的に結合し、かつ配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7 および配列番号 8 よりなる群から選択されるアミノ酸配列、または保存的置換を含有するその機能的に同等な変異体を含む単離されたペプチドを含む、癌を有する被験体に全身投与するために製剤化された、癌を有する被験体を治療するための組成物。

【請求項 6】

請求項 4 の組成物を、癌を治療するのに有効な量にて含む、癌を有する被験体を治療するための組成物。

【請求項 7】

免疫グロブリン重鎖可変ドメインを含む単離されたペプチドであって、ここで：(i) C D R 1 - H 1 は配列番号 3 のアミノ酸配列を含み；(ii) C D R 2 - H 2 は配列番号 4 のアミノ酸配列を含み；および(iii) C D R 3 - H 3 配列、ここで、該単離されたペプチドは m A b 3 C 2 - 1 D 1 2 ではない、単離されたペプチド。

【請求項 8】

ヒト A B C B 5 に結合する、請求項 7 記載の単離されたペプチド。

【請求項 9】

抗体である、請求項 8 記載の単離されたペプチド。

【請求項 10】

免疫グロブリン軽鎖可変ドメインを含む単離されたペプチドであって、ここで：(i) C D R 1 - L 1 は配列番号 6 のアミノ酸配列を含み；(ii) C D R 2 - L 2 は配列番号 7 のアミノ酸配列を含み；および(iii) C D R 3 - L 3 配列、ここに、該単離されたペプチドは m A b 3 C 2 - 1 D 1 2 ではない、単離されたペプチド。

【請求項 11】

前記 C D R 3 - L 3 が配列番号 8 のアミノ酸配列を含む、請求項 10 記載の単離されたペプチド。

【請求項 12】

(a) 請求項 7 記載の単離されたペプチドを含む重鎖抗体可変ドメイン；および(b) 請求項 10 記載の単離されたペプチドを含む軽鎖抗体可変ドメインを含む少なくとも 2 つの抗体可変ドメインを含む、単離されたペプチド。

【請求項 13】

前記ペプチドが単一鎖 F v、F a b 単離ペプチドまたは完全にヒトの単離されたペプチドである、請求項 12 記載の単離されたペプチド。

【請求項 14】

さらに、変異体 C D R 1 - H 1、C D R 2 - H 2、C D R 3 - H 3 に対応する単離されたペプチド変異体ドメインについてのフレームワーク領域 F R 1、F R 2、F R 3 および/または F R 4 を含み、ここで、該フレームワーク領域は単一のポリペプチド鑄型から得られる、請求項 12 記載の単離されたペプチド。

【請求項 15】

前記単離されたペプチドがモノクローナル抗体である、請求項 7 記載の単離されたペプチド。

【請求項 16】

少なくとも1つのヒト領域を有する、抗A B C B 5抗体またはその抗原結合断片であって、ここで、該抗A B C B 5抗体または抗原結合断片はm A b 3 C 2 - 1 D 1 2のA B C B 5への結合を競合的に阻害する、抗A B C B 5抗体またはその抗原結合断片。

【請求項17】

前記抗体または抗原結合断片がヒト定常領域およびヒト可変フレームワーク領域を含む、請求項16記載の抗体。

【請求項18】

前記抗原結合断片が単鎖抗体である、請求項16記載の抗体。

【請求項19】

機能的抗原結合領域を有するヒト化抗体可変ドメインであって、前記ヒト化抗体可変ドメインは、ヒト抗体可変ドメインに一体化された、m A b 3 C 2 - 1 D 1 2のC D R 1 - H 1、C D R 2 - H 2、C D R 3 - H 3、C D R 1 - L 1、C D R 2 - L 2、およびC D R 3 - L 3に対して少なくとも90%相同性を有する非ヒトC D R 1 - H 1、C D R 2 - H 2、C D R 3 - H 3、C D R 1 - L 1、C D R 2 - L 2、およびC D R 3 - L 3を含む、ヒト化抗体可変ドメイン。

【請求項20】

A B C B 5に特異的に結合する可変ドメイン、および定常ドメインを含むキメラ抗体であって、ここで、該可変ドメインおよび該定常ドメインは異なる種からのものである、キメラ抗体。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0030

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0030】

本発明は、その適用を、以下に記述されまたは図面において示された構成の詳細、および構成要素の配置に制限されない。本発明は、他の実施形態が可能であり、かつ種々の方法で実行し、または行うことができる。また、本明細書中で用いられる用語および専門用語は記述を目的とするものであり、限定的であるとみなされるべきではない。本明細書において、「包含する」、「含む」、または「有する」、「含有する」、「関連する」、およびその変形の使用は、後にリストされる項目、およびその均等物、ならびに追加の項目を含むことを意図する。

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)

細胞を、該細胞の細胞内区画に治療剤を送達するのに有効な量の、治療剤にコンジュゲートされたA B C B 5に選択的に結合する単離された分子と接触させることを含む、細胞の細胞内区画に治療剤を送達する方法。

(項目2)

A B C B 5に選択的に結合する該単離された分子が単離されたペプチドである、項目1記載の方法。

(項目3)

前記単離されたペプチドが抗体またはその抗原結合断片である、項目2記載の方法。

(項目4)

前記治療剤が毒素である、項目1記載の方法。

(項目5)

前記治療剤がs i R N Aである、項目1記載の方法。

(項目6)

前記治療剤が化学治療剤である、項目1記載の方法。

(項目7)

前記治療剤が治療抗体である、項目1記載の方法。

(項目 8)

さらに細胞を、C D 4 9 e、C D 1 3 3、およびC D 1 6 6 よりなる群から選択される表面マーカーに選択的に結合する単離された分子と接触させることを含む、項目 1 記載の方法。

(項目 9)

さらに細胞を、B M P R - 1 a、T I R - 1、V E - カドヘリン (C D 1 4 4) およびネスチンよりなる群から選択される表面マーカーに選択的に結合する単離された分子と接触させることを含む、項目 1 記載の方法。

(項目 1 0)

A B C B 5 に選択的に結合し、かつ配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7 および配列番号 8 よりなる群から選択されるアミノ酸配列、または保存的置換を含有するその機能的に同等な変異体を含む単離されたペプチドを含み、ここで、該単離されたペプチドはm A b 3 C 2 - 1 D 1 2 ではない、組成物。

(項目 1 1)

A B C B 5 に選択的に結合し、かつ配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7 および配列番号 8 よりなる群から選択されるアミノ酸配列、または保存的置換を含有するその機能的に同等な変異体を含む単離されたペプチドを含み、ここで、該単離されたペプチドはヒト被験体において化学的増感を増強するのに有効な量にて存在する、組成物。

(項目 1 2)

A B C B 5 に選択的に結合し、かつ配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7 および配列番号 8 よりなる群から選択されるアミノ酸配列、または保存的置換を含有するその機能的に同等な変異体を含む単離されたペプチドを含み、ここで、該単離されたペプチドは治療剤と同時に製剤化される、組成物。

(項目 1 3)

前記単離されたペプチドが治療剤にコンジュゲートされている、項目 1 2 記載の組成物。

(項目 1 4)

前記治療剤がカンプトテシン 9 - N H 2、ミトキサントロン、カンプトテシン 7 - C 1、ピラゾフリン、メノガリル、カンプトテシン 2 0 エステル、カンプトテシン、アムサクリン、エトポシド、アントラピラゾール誘導体、テルニポシド、カンプトテシン 1 1 - ホルミル、カンプトテシン 1 0 - O H、ダウノルビシン、デオキシドキシソルビシン、ドキシソルビシン、オキサントラゾール、カンプトテシン 1 1 - H O M e、ゾルビシン、ウラシルマスタード、ピペラジンジオン、ヘプスルファム、メルファラン、ピサントレン、トリエチレンメラミン、スピロムスチン、Y o s h i - 8 6 4、クロラムブシル、ピペラジンマスタード、ヒドロキシ尿素、ポルフィロマイシン、メクロレタミン、フルオロドパン、マイトマイシン、シタラビン (a r a C)、ジアンヒドロガラクトール、ゲムシタビン、チオテパ、N , N - ジベンジルダウノマイシン、テロキシロンおよびアフジコリングリシネートよりなる群から選択される、項目 1 2 記載の組成物。

(項目 1 5)

A B C B 5 に選択的に結合し、かつ配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7 および配列番号 8 よりなる群から選択されるアミノ酸配列、または保存的置換を含有するその機能的に同等な変異体を含む単離されたペプチドを収容する容器、および該単離されたペプチドをヒト被験体に投与するための指示書を含む、キット。

(項目 1 6)

A B C B 5 に選択的に結合し、かつ配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7 および配列番号 8 よりなる群から選択されるアミノ酸配列、または保存的置換を含有するその機能的に同等な変異体を含む単離されたペ

チドを、癌を治療するのに有効な量にて癌を有する被験体に全身投与することを含む、被験体を治療する方法。

(項目 17)

項目 10 ~ 12 の組成物のうちのいずれか 1 つを、癌を治療するのに有効な量にて癌を有する被験体に投与することを含む、被験体を治療する方法。

(項目 18)

A B C B 5 に選択的に結合し、かつ配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7 および配列番号 8 よりなる群から選択されるアミノ酸配列、または保存的置換を含有するその機能的に同等な変異体を含む単離されたペプチド、および化学治療剤を、癌を治療するのに有効な量にて癌を有する被験体に投与することを含む、被験体を治療する方法。

(項目 19)

A B C B 5 に選択的に結合する単離された抗体または抗体断片、および化学治療剤を、癌を治療するのに有効な量にて癌を有する被験体に全身投与することを含む、被験体を治療する方法。

(項目 20)

免疫グロブリン重鎖可変ドメインを含む単離されたペプチドであって、ここで：(i) C D R 1 - H 1 は配列番号 3 のアミノ酸配列を含み；(ii) C D R 2 - H 2 は配列番号 4 のアミノ酸配列を含み；および(iii) C D R 3 - H 3 配列、ここで、該単離されたペプチドは m A b 3 C 2 - 1 D 1 2 ではない、単離されたペプチド。

(項目 21)

前記 C D R 3 - H 3 が配列番号 3 のアミノ酸配列を含む、項目 20 記載の単離されたペプチド。

(項目 22)

ヒト A B C B 5 に結合する、項目 20 記載の単離されたペプチド。

(項目 23)

抗体である、項目 22 記載の単離されたペプチド。

(項目 24)

さらに、軽鎖可変ドメインを含み、ここで、C D R 1 - L 1 が配列番号 6 のアミノ酸配列を含む、項目 20 記載の単離されたペプチド。

(項目 25)

さらに、配列番号 7 のアミノ酸配列を含む C D R 2 - L 2 を含む、項目 24 記載の単離されたペプチド。

(項目 26)

さらに、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む C D R 3 - L 3 を含む、項目 24 記載の単離されたペプチド。

(項目 27)

免疫グロブリン軽鎖可変ドメインを含み、ここで：(i) C D R 1 - L 1 は配列番号 6 のアミノ酸配列を含み；(ii) C D R 2 - L 2 は配列番号 7 のアミノ酸配列を含み；および(iii) C D R 3 - L 3 配列、ここに、該単離されたペプチドは m A b 3 C 2 - 1 D 1 2 ではない、単離されたペプチド。

(項目 28)

前記 C D R 3 - L 3 が配列番号 8 のアミノ酸配列を含む、項目 27 記載の単離されたペプチド。

(項目 29)

(a) 項目 20 記載の単離されたペプチドを含む重鎖抗体可変ドメイン；および(b) 項目 27 記載の単離されたペプチドを含む軽鎖抗体可変ドメインを含む少なくとも 2 つの抗体可変ドメインを含む、単離されたペプチド。

(項目 30)

単一鎖 F v である、項目 29 記載の単離されたペプチド。

(項目 3 1)

F a b 単離ペプチドである、項目 2 9 記載の単離されたペプチド。

(項目 3 2)

完全にヒトの単離されたペプチドである、項目 2 9 記載の単離されたペプチド。

(項目 3 3)

さらに、変異体 C D R 1 - H 1、C D R 2 - H 2、C D R 3 - H 3 に対応する単離されたペプチド変異体ドメインについてのフレームワーク領域 F R 1、F R 2、F R 3 および / または F R 4 を含み、ここで、該フレームワーク領域は単一のポリペプチド鑄型から得られる、項目 2 9 記載の単離されたペプチド。

(項目 3 4)

前記フレームワーク領域の各々が、ポリペプチド配列番号 1 のフレームワーク領域アミノ酸配列に対応するアミノ酸配列を含む、項目 3 3 記載の単離されたペプチド。

(項目 3 5)

さらに、重鎖ポリペプチド可変ドメインの C 末端領域に連結された二量体化ドメインを含む、項目 2 9 記載の単離されたペプチド。

(項目 3 6)

前記二量体化ドメインがロイシンジッパードメイン、または少なくとも 1 つのシステイン残基を含む配列を含む、項目 3 5 記載の単離されたペプチド。

(項目 3 7)

前記二量体化ドメインがポリペプチドからのヒンジ領域、およびロイシンジッパーを含む、項目 3 5 記載の単離されたペプチド。

(項目 3 8)

前記二量体化ドメインが単一システインである、項目 3 5 記載の単離されたペプチド。

(項目 3 9)

前記単離されたペプチドがモノクローナル抗体である、項目 2 0 記載の単離されたペプチド。

(項目 4 0)

前記単離されたペプチドが二重特異性抗体である、項目 2 0 記載の単離されたペプチド。

(項目 4 1)

前記単離されたペプチドが合成抗体である、項目 2 0 記載の単離されたペプチド。

(項目 4 2)

少なくとも 1 つのヒト領域を有する、抗 A B C B 5 抗体またはその抗原結合断片であって、ここで、該抗 A B C B 5 抗体または抗原結合断片は m A b 3 C 2 - 1 D 1 2 の A B C B 5 への結合を競合的に阻害する、抗 A B C B 5 抗体またはその抗原結合断片。

(項目 4 3)

前記抗原結合断片が F a b、F a b'、F (a b')₂、F v、s c F v、d s F v、F d、V H d A b、および V L d A b よりなる群から選択される、項目 4 2 記載の抗体。

(項目 4 4)

前記抗体または抗原結合断片が免疫グロブリンクラス I g A、I g G b 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4 または I g M のものである、項目 4 2 記載の抗体。

(項目 4 5)

前記抗体または抗原結合断片がヒト定常領域およびヒト可変フレームワーク領域を含む、項目 4 2 記載の抗体。

(項目 4 6)

前記抗原結合断片が単一鎖抗体である、項目 4 2 記載の抗体。

(項目 4 7)

前記単一鎖抗体がラクダ科動物抗体である、項目 4 6 記載の抗体。

(項目 4 8)

機能的抗原結合領域を有するヒト化抗体可変ドメインであって、前記ヒト化抗体可変ドメインは、ヒト抗体可変ドメインに一体化されたm A b 3 C 2 - 1 D 1 2のCDR 1 - H 1、CDR 2 - H 2、CDR 3 - H 3、CDR 1 - L 1、CDR 2 - L 2、およびCDR 3 - L 3に対して少なくとも90%相同性を有する非ヒトCDR 1 - H 1、CDR 2 - H 2、CDR 3 - H 3、CDR 1 - L 1、CDR 2 - L 2、およびCDR 3 - L 3を含む、ヒト化抗体可変ドメイン。

(項目49)

A B C B 5に特異的に結合する可変ドメイン、および定常ドメインを含み、ここで、該可変ドメインおよび該定常ドメインは異なる種からのものである、キメラ抗体。

(項目50)

前記単離されたペプチドがA B C B 5結合CDR 3 - H 3のアミノ酸配列またはその機能的に同等な変異体を含む、項目10記載の組成物。

(項目51)

前記単離されたペプチドがA B C B 5結合CDR 2 - H 2のアミノ酸配列またはその機能的に同等な変異体を含む、項目10記載の組成物。

(項目52)

前記単離されたペプチドがA B C B 5結合CDR 1 - H 1のアミノ酸配列またはその機能的に同等な変異体を含む、項目10記載の組成物。

(項目53)

前記単離されたペプチドがA B C B 5結合CDR 3 - L 3のアミノ酸配列またはその機能的に同等な変異体を含む、項目10記載の組成物。

(項目54)

前記単離されたペプチドがA B C B 5結合CDR 2 - L 2のアミノ酸配列またはその機能的に同等な変異体を含む、項目10記載の組成物。

(項目55)

前記単離されたペプチドがA B C B 5結合CDR 1 - L 1のアミノ酸配列またはその機能的に同等な変異体を含む、項目10記載の組成物。

(項目56)

前記単離されたペプチドが単離された抗体または抗体断片である、項目10記載の組成物。

(項目57)

前記単離された抗体または抗体断片が完全な可溶性モノクローナル抗体である、項目56記載の組成物。

(項目58)

前記単離された抗体または抗体断片がF a b、F a b'、F (a b')₂、F v、s c F v、d s F v、F d、V H d A b、およびV L d A bよりなる群から選択される単離されたモノクローナル抗体断片である、項目56記載の組成物。

(項目59)

前記単離された抗体または抗体断片が化学増感を増強させる、項目56記載の組成物。

(項目60)

前記単離されたペプチドが検出可能な標識にコンジュゲートされている、項目10記載の組成物。

(項目61)

さらに、医薬上許容される担体を含む、項目10記載の組成物。

(項目62)

前記単離されたペプチドがA B C B 5に選択的に結合する、項目10記載の組成物。

(項目63)

前記単離された抗体または抗体断片がヒト化抗体である、項目56記載の組成物。

(項目64)

前記単離されたペプチドがs c F vである、項目10記載の組成物。

(項目 6 5)

A B C B 5 に選択的に結合し、かつ配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7 および配列番号 8 よりなる群から選択されるアミノ酸配列、または保存的置換を含有するその機能的に同等な変異体を含む単離されたペプチドを含む、癌を有する被験体の治療に用いる組成物であって、ここで、該組成物は全身投与のために製剤化される、組成物。

(項目 6 6)

項目 1 0 ~ 1 2 の組成物のいずれか 1 つを含む、癌を有する被験体の治療用組成物。

(項目 6 7)

A B C B 5 に選択的に結合し、かつ配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7 および配列番号 8 よりなる群から選択されるアミノ酸配列、または保存的置換を含有するその機能的に同等な変異体を含む単離されたペプチド、および化学治療剤を含む、癌を有する被験体の治療用組成物。

(項目 6 8)

A B C B 5 に選択的に結合する単離された抗体または抗体断片、および化学治療剤を含む、癌を有する被験体の治療用組成物であって、ここで、該組成物は全身投与用に製剤化される、組成物。

(項目 6 9)

A B C B 5 に選択的に結合し、かつ配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7 および配列番号 8 よりなる群から選択されるアミノ酸配列、または保存的置換を含有するその機能的に同等な変異体を含む単離されたペプチドを含む組成物の使用であって、ここで、該組成物は癌を有する被験体の治療において全身投与用に製剤化される、使用。

(項目 7 0)

癌を有する被験体の治療における、項目 1 0 ~ 1 2 の組成物のいずれか 1 つを含む組成物の使用。

(項目 7 1)

A B C B 5 に選択的に結合し、かつ配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7 および配列番号 8 よりなる群から選択されるアミノ酸配列、または保存的置換を含有するその機能的に同等な変異体を含む単離されたペプチド、および化学治療剤を含む組成物の、癌を有する被験体の治療における使用。