(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2020-537690
(P2020-537690A)
(43)公表日　令和2年12月24日(2020.12.24)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 39/395	(2006.01)	A61K	39/395	N	4C076
A61K 45/00	(2006.01)	A61K	45/00		4C084
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/00		4C085
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	121	4C086
A61P 15/00	(2006.01)	A61P	15/00		4H045

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 39 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2020-542037 (P2020-542037)
(86)(22)出願日　平成30年10月11日 (2018.10.11)
(85)翻訳文提出日　令和2年6月9日 (2020.6.9)
(86)国際出願番号　PCT/US2018/055438
(87)国際公開番号　WO2019/075216
(87)国際公開日　平成31年4月18日 (2019.4.18)
(31)優先権主張番号　62/571,246
(32)優先日　平成29年10月11日 (2017.10.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

(71)出願人　520128004
アイティーアイ　ヘルス，インコーポレーテッド　ディー／ビー／エー　ジィールバイオ
ＩＴＩ　ＨＥＡＬＴＨ，ＩＮＣ．　Ｄ／Ｂ／Ａ　ＺＩＥＬＢＩＯ
アメリカ合衆国　バージニア州　２２９０３、シャーロッツビル、オールド　アイビー　ウェイ　３１５、スイート　３０１
Ｓｕｉｔｅ　３０１，３１５　Ｏｌｄ　Ｉｖｙ　Ｗａｙ，Ｃｈａｒｌｏｔｔｅｓｖｉｌｌｅ，Ｖｉｒｇｉｎｉａ　２２９０３，Ｕ．Ｓ．Ａ．
(74)代理人　100102842
弁理士　葛和　清司

最終頁に続く

(54)【発明の名称】プレクチン１結合抗体およびその使用

(57)【要約】
本開示の態様は、プレクチン１の表面発現により特徴付けられる癌を処置するための組成物および方法を提供する。本開示は、一部、一緒に機能して（例えば、相乗的に）、癌細胞成長を阻害する、治療剤の組み合わせ（例えば、抗プレクチン１抗体とある種の小分子）に関する。いくつかの実施形態において、本開示は、抗プレクチン１抗体薬物複合体（ＡＤＣ）に関する。
【選択図】図３

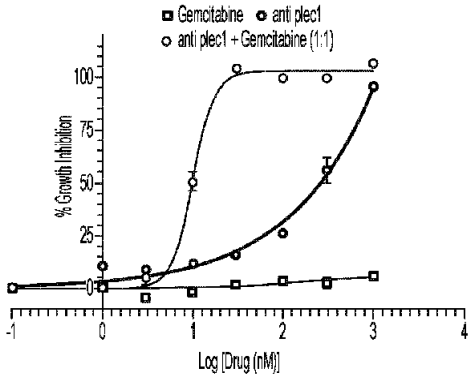


FIG. 3

【特許請求の範囲】
【請求項１】
（ｉ）癌細胞の表面に曝露されたプレクチン１に特異的に結合する抗体；および
（ｉｉ）抗癌剤
を含む、組成物であって、
前記抗体と前記抗癌剤は結合されていない、組成物。
【請求項２】
（ｉ）配列番号２と少なくとも８５％の同一性を有するアミノ酸配列に特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメント；および
（ｉｉ）抗癌剤
を含む、組成物であって、
前記抗体と前記抗癌剤は結合されていない、組成物。
【請求項３】
前記抗体または抗原結合フラグメントが、配列番号２３または配列番号６７として記載される配列を有する重鎖可変領域を含む、請求項２に記載の組成物。
【請求項４】
前記抗体または抗原結合フラグメントが、配列番号４５または配列番号８９として記載される配列を有する軽鎖可変領域をさらに含む、請求項３に記載の組成物。
【請求項５】
前記抗体が、配列番号２３として記載される配列を有する重鎖可変領域および配列番号４５として記載される配列を有する軽鎖可変領域を含む、請求項１～４のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項６】
前記抗体が、配列番号６７として記載される配列を有する重鎖可変領域および配列番号８９として記載される配列を有する軽鎖可変領域を含む、請求項１～４のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項７】
前記抗体または抗原結合フラグメントが、細胞表面に曝露されたプレクチン１に結合する、請求項２～６のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項８】
前記抗癌剤が、アブラキサン（パクリタキセルアルブミン－安定化ナノ粒子製剤）、アドルシル（フルオロウラシル）、アフィニトール（エベロリムス）、エフデックス（フルオロウラシル）、塩酸エルロチニブ、エベロリムス、フルオロプレックス（フルオロウラシル）、フルオロウラシル、塩酸ゲムシタビン、ジェムザール（塩酸ゲムシタビン）、マイトマイシンＣ、マイトザイトレックス（マイトマイシンＣ）、ムタマイシン（マイトマイシンＣ）、パクリタキセルアルブミン－安定化ナノ粒子製剤、リンゴ酸スニチニブ、スーテント（リンゴ酸スニチニブ）、およびタルセバ（塩酸エルロチニブ）、アルトレタミン、アルケラン（メルファラン）、アバスチン（ベバシズマブ）、ベバシズマブ、カルボプラチン、クレード（シクロホスファミド）、シスプラチン、シクロホスファミド、シトキサン（シクロホスファミド）、塩酸ドキソルビシン、Ｄｏｘ－ＳＬ（ドキソルビシン塩酸塩リポソーム）、ＤＯＸＩＬ（ドキソルビシン塩酸塩リポソーム）、ドキソルビシン塩酸塩リポソーム、エバセット（ドキソルビシン塩酸塩リポソーム）、塩酸ゲムシタビン、ジェムザール（塩酸ゲムシタビン）、ハイカムチン（塩酸トポテカン）、ＬｉｐｏＤｏｘ（ドキソルビシン塩酸塩リポソーム）、リムパーザ（オラパリブ）、メルファラン、ネオザール（シクロホスファミド）、トシル酸ニラパリブ一水和物、オラパリブ、パクリタキセル、パラプラット（カルボプラチン）、パラプラチン（カルボプラチン）、プラチノール（シスプラチン）、プラチノール－ＡＱ（シスプラチン）、ルブラカ（ルカパリブカンシル酸塩）、ルカパリブカンシル酸塩、タキソール（パクリタキセル）、チオテパ、塩酸トポテカン、ゼジュラ（トシル酸ニラパリブ一水和物）からなる群から選択される、請求項１～７のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項９】
前記抗癌剤が、ゲムシタビンまたはシスプラチンである、請求項１～８のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１０】
前記抗プレクチン１抗体および前記抗癌剤が、相乗的に作用する（例えば、Ｃｈｏｕ－Ｔａｌａｌａｙ法により測定される）、請求項１～９のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１１】
１種または複数の抗癌剤分子に結合した癌細胞の表面に曝露されたプレクチン１に特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントを含む、抗体薬物複合体（ＡＤＣ）。
【請求項１２】
１種または複数の抗癌剤分子に結合した配列番号２と少なくとも８５％の同一性を有するアミノ酸配列に特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントを含む、抗体薬物複合体（ＡＤＣ）。
【請求項１３】
前記１種または複数の抗癌剤分子が、前記抗体または抗原結合フラグメントに直接結合されている、請求項１１または１２に記載のＡＤＣ。
【請求項１４】
前記１種または複数の抗癌剤分子が、リンカー、場合により、フォトリンカーまたは可動性アミノ酸配列リンカーを介して前記抗体または抗原結合フラグメントに間接的に結合されている、請求項１１または１２に記載のＡＤＣ。
【請求項１５】
２、３、４、または５種の抗癌剤分子が、前記抗体または抗原結合フラグメントに結合されている、請求項１１～１４のいずれか１項に記載のＡＤＣ。
【請求項１６】
前記１種または複数の抗癌剤分子のそれぞれが、オーリスタチンまたはピロロベンゾジアゼピン（ＰＢＤ）であり、場合により、それぞれのＰＢＤが、ＰＢＤダイマーである、請求項１１～１５のいずれか１項に記載のＡＤＣ。
【請求項１７】
前記抗体または抗原結合フラグメントが、配列番号２３または配列番号６７として記載される配列を有する重鎖可変領域を含む、請求項１１～１６のいずれか１項に記載のＡＤＣ。
【請求項１８】
前記抗体または抗原結合フラグメントが、配列番号４５または配列番号８９として記載される配列を有する軽鎖可変領域をさらに含む、請求項１１～１６のいずれか１項に記載のＡＤＣ。
【請求項１９】
前記抗体が、配列番号２３として記載される配列を有する重鎖可変領域および配列番号４５として記載される配列を有する軽鎖可変領域を含む、請求項１１～１８のいずれか１項に記載のＡＤＣ。
【請求項２０】
前記抗体が、配列番号６７として記載される配列を有する重鎖可変領域および配列番号８９として記載される配列を有する軽鎖可変領域を含む、請求項１１～１８のいずれか１項に記載のＡＤＣ。
【請求項２１】
前記抗体または抗原結合フラグメントが、細胞表面に曝露されたプレクチン１に結合する、請求項１２～２０のいずれか１項に記載のＡＤＣ。
【請求項２２】
癌を処置する方法であって、癌を有する対象に、配列番号２と少なくとも８５％の同一性を有するアミノ酸配列と特異的に結合する、有効量の抗体または抗原結合フラグメント、および抗癌剤を投与することを含む、方法。

【請求項２３】
前記抗体または抗原結合フラグメントおよび前記抗癌剤が、請求項１～１０のいずれか１項に記載の組成物または請求項１１～２１のいずれか１項に記載のＡＤＣとして、一緒に投与される、請求項２２に記載の方法。
【請求項２４】
前記抗体または抗原結合フラグメントおよび前記抗癌剤が、別々に投与される、請求項２２に記載の方法。
【請求項２５】
前記癌が、前記癌細胞の表面でのプレクチン１の発現により特徴付けられる、請求項２２～２４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２６】
前記癌が、卵巣癌、食道癌、頭頸部扁平上皮癌、または膵臓癌であり、場合により、前記膵臓癌が、膵管腺癌（ＰＤＡＣ）である、請求項２２～２５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２７】
前記対象が、哺乳類、場合により、ヒトである、請求項２２～２６のいずれか１項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本出願は、「ＰＬＥＣＴＩＮ－１　ＢＩＮＤＩＮＧ　ＡＮＴＩＢＯＤＩＥＳ　ＡＮＤ　ＵＳＥＳ　ＴＨＥＲＥＯＦ」と題された、２０１７年１０月１１日付で出願された、米国仮特許出願番号第６２／５７１，２４６号の出願時の３５　Ｕ．Ｓ．Ｃ．第１１９条（ｅ）に基づく優先権を主張し、その内容全体は参照により本明細書に援用される。
【背景技術】
【０００２】
膵管腺癌（ＰＤＡＣ）は、死を導く急速な臨床経過を示す、米国における癌による死亡の第４の主な原因である。診断されると、ＰＤＡＣは、生存期間中央値６ヶ月および５年生存率３パーセントのみである（Ｌｉら、Ｌａｎｃｅｔ　３６３：１０４９～１０５７頁（２００４年））。
【０００３】
化学療法および放射線療法は、中程度の長所のみを有するので、外科手術は、患者の２０％のみにおいて可能であり、外科的切除が可能な早期発見が、より長期的な生存の最大の希望を与える（Ｙｅｏら、Ａｎｎ　Ｓｕｒｇ　２２２：５８０～５８８頁（１９９５年）；考察５８８～５９２頁）。実際、ＰＤＡＣまたはハイリスク患者群（例えば、遺伝性癌症候群、慢性膵炎、および新規発症糖尿病）における高悪性の前兆の検出および処置は、癌診断ポートフォリオにおける重大な、満たされていない要求を示す（Ｂｒｅｎｔｎａｌｌら、Ａｎｎ．Ｉｎｔｅｒｎ．Ｍｅｄ、１３１：２４７～２５５頁（１９９９年）；Ｃａｎｔｏら、Ｃｌｉｎ．Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ．Ｈｅｐａｔｏｌ、２：６０６～６２１頁（２００４年））。
【発明の概要】
【０００４】
いくつかの態様において、本開示は、ある種の癌（例えば、膵臓癌、卵巣癌など）を処置するのに有用な組成物および方法に関する。本開示は、一部、一緒に（例えば、相乗的に）作用して、癌細胞成長を阻害する、単一組成物としてまたは別々に投与される、抗プレクチン１抗体と抗癌剤（例えば、ゲムシタビン、ピロロベンゾジアゼピン（ＰＢＤ）などのような、小分子）の組み合わせに基づく。いくつかの実施形態において、組み合わせを処方して、抗体薬物複合体（ＡＤＣ）を製造する。
【０００５】

本開示の態様は、細胞（例えば、癌細胞）の表面に曝露されるプレクチン１に特異的に結合するプレクチン１抗体に基づく。従って、いくつかの態様において、本開示は、癌細胞の表面に曝露されるプレクチン１に特異的に結合する抗体；および１種または複数の抗癌剤を含む組成物を提供し、抗体と抗癌剤は、結合されていない。

【０００６】

いくつかの態様において、本開示は、配列番号２と少なくとも８５％の同一性を有するアミノ酸配列（例えば、配列番号２と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％の同一性を有するアミノ酸配列）に特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメント；および抗癌剤を含む組成物を提供し、抗体と抗癌剤は、結合されていない。いくつかの実施形態において、抗プレクチン１抗体および抗癌剤は、相乗的に作用する（例えば、Ｃｈｏｕ－Ｔａｌａｙ法により測定される）。

【０００７】

いくつかの実施形態において、抗体または抗原結合フラグメントは、配列番号２３または配列番号６７として記載される配列を有する重鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗体または抗原結合フラグメントは、配列番号４５または配列番号８９として記載される配列を有する軽鎖可変領域を含む。

【０００８】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２３として記載される配列を有する重鎖可変領域および配列番号４５として記載される配列を有する軽鎖可変領域を含む。

【０００９】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６７として記載される配列を有する重鎖可変領域および配列番号８９として記載される配列を有する軽鎖可変領域を含む。

【００１０】

いくつかの実施形態において、抗体または抗原結合フラグメントは、細胞表面に曝露されたプレクチン１（例えば、細胞、例えば、癌細胞の表面上で発現するプレクチン１）に結合する。

【００１１】

いくつかの実施形態において、抗癌剤は、アブラキサン（パクリタキセルアルブミン－安定化ナノ粒子製剤）、アドルシル（フルオロウラシル）、アフィニトール（エベロリムス）、エフデックス（フルオロウラシル）、塩酸エルロチニブ、エベロリムス、フルオロプレックス（フルオロウラシル）、フルオロウラシル、塩酸ゲムシタビン、ジェムザール（塩酸ゲムシタビン）、マイトマイシンＣ、マイトザイトレックス（マイトマイシンＣ）、ムタマイシン（マイトマイシンＣ）、パクリタキセルアルブミン－安定化ナノ粒子製剤、リンゴ酸スニチニブ、スーテント（リンゴ酸スニチニブ）、およびタルセバ（塩酸エルロチニブ）、アルトレタミン、アルケラン（メルファラン）、アバスチン（ベバシズマブ）、ベバシズマブ、カルボプラチン、クレード（シクロホスファミド）、シスプラチン、シクロホスファミド、シトキサン（シクロホスファミド）、塩酸ドキソルビシン、Ｄｏｘ－ＳＬ（ドキソルビシン塩酸塩リポソーム）、ＤＯＸＩＬ（ドキソルビシン塩酸塩リポソーム）、ドキソルビシン塩酸塩リポソーム、エバセット（ドキソルビシン塩酸塩リポソーム）、塩酸ゲムシタビン、ジェムザール（塩酸ゲムシタビン）、ハイカムチン（塩酸トポテカン）、ＬｉｐｏＤｏｘ（ドキソルビシン塩酸塩リポソーム）、リムパーザ（オラパリブ）、メルファラン、ネオザール（シクロホスファミド）、トシル酸ニラパリブ一水和物、オラパリブ、パクリタキセル、パラプラット（カルボプラチン）、パラプラチン（カルボプラチン）、プラチノール（シスプラチン）、プラチノール－ＡＱ（シスプラチン）、ルブラカ（ルカパリブカンシル酸塩）、ルカパリブカンシル酸塩、タクソール（パクリタキセル）、チオテパ、塩酸トポテカン、ならびにゼジュラ（トシル酸ニラパリブ一水和物）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、抗癌剤は、ゲムシタビン（ｇｅｍ）またはシスプラチンである。

【００１２】

いくつかの態様において、本開示は、１種または複数の抗癌剤分子（例えば、２～１００種の抗癌剤分子）に結合した細胞（例えば、癌細胞）の表面に曝露されたプレクチン１に特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントを含む抗体薬物複合体（ＡＤＣ）を提供する。

【００１３】

いくつかの態様において、本開示は、１種または複数の抗癌剤分子（例えば、２～１００種の抗癌剤分子）に結合した配列番号２と少なくとも８５％の同一性を有するアミノ酸配列（例えば、配列番号２と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％の同一性を有するアミノ酸配列）に特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントを含む抗体薬物複合体（ＡＤＣ）を提供する。

【００１４】

いくつかの実施形態において、１種または複数の抗癌剤分子は、抗体または抗原結合フラグメントに直接結合する。

【００１５】

いくつかの実施形態において、１種または複数の抗癌剤分子は、リンカー、例えば、フォトリンカーまたは可動性アミノ酸配列リンカーを介して抗体または抗原結合フラグメントに間接的に結合する。

【００１６】

いくつかの実施形態において、２、３、４、または５種の抗癌剤分子は、抗体または抗原結合フラグメントに結合する。

【００１７】

いくつかの実施形態において、抗癌剤分子は、オーリスタチンまたはピロロベンゾジアゼピン（ＰＢＤ）である。いくつかの実施形態において、ＰＢＤ分子は、ＰＢＤダイマーである。

【００１８】

いくつかの態様において、本開示は、癌を処置する方法であって、癌を有する対象に配列番号２と少なくとも８５％の同一性を有するアミノ酸配列に特異的に結合する有効量の抗体または抗原結合フラグメント、および抗癌剤を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態において、対象は、哺乳類、例えば、ヒトである。

【００１９】

本開示により記載される方法のいくつかの実施形態において、抗体または抗原結合フラグメントおよび抗癌剤は、一緒に（例えば、本明細書において記載される組成物またはＡＤＣとして）投与される。いくつかの実施形態において、抗体または抗原結合フラグメントおよび抗癌剤は、対象に別々に投与される。

【００２０】

いくつかの実施形態において、癌は、癌細胞の表面でのプレクチン１の発現により特徴付けられる。いくつかの実施形態において、癌は、卵巣癌、食道癌、頭頸部扁平上皮癌、または膵臓癌である。いくつかの実施形態において、膵臓癌は、膵管腺癌（ＰＤＡＣ）である。

【００２１】

本開示により記載される方法のいくつかの実施形態において、抗体、抗癌剤、ＡＤＣ、または組成物は、１ｎｇ／ｋｇ～１００ｍｇ／ｋｇの範囲の用量にて投与される。

【図面の簡単な説明】

【００２２】

【図１】図１Ａ～１Ｂは、ヒト組換えタンパク質（図１Ａ）およびヒト（ＹａｐＣおよびＬ３．６ｐｌ）ならびにマウス（Ｈａｎ１４．３）膵細胞株（図１Ｂ）における抗ｐｌｅｃ１抗体の親和性および特異性についての代表的なデータを示す。

【図２】図２Ａ～２Ｃは、抗ｐｌｅｃ１抗体を用いたＹａｐＣ細胞の処置を示す。図２Ａは、Ｇ０およびＧ２成長停止における抗ｐｌｅｃ１結果を用いた細胞の処置を示す。図２

Ｂは、ＹａｐＣ細胞についての抗ｐｌｅｃ１のＥＣ５０についての代表的なデータを示す。図２Ｃは、ＹａｐＣ微小管（上、左から右）およびアクチンマイクロフィラメント（下、左から右）に対する抗ｐｌｅｃ１処置の表現型作用を示す。

【図３】図３は、抗ｐｌｅｃ１のゲムシタビン（ｇｅｍ）との組み合わせは、癌細胞に対して相乗作用を有する。等モル濃度の抗ｐｌｅｃ１およびｇｅｍを、細胞と７２時間インキュベーションした。インキュベーション後、細胞を処理した。併用療法は、ＩＣ５０における２０分の１の減少をもたらした。

【発明を実施するための形態】

【００２３】

本開示は、いくつかの態様において、ある種の癌（例えば、プレクチン１の表面発現により特徴付けられる癌）の処置のための組成物および方法に関する。プレクチン１は、卵巣、食道、および頭頸部扁平上皮細胞癌腫、ならびに膵管腺癌を含む、様々な癌についての有用なバイオマーカーである。ブレンツキシマブベドチンにより標的にされるＣＤ３０、およびアドートラスツズマブエムタンシンにより標的にされるＨｅｒ２のような、抗体標的と対照的に、プレクチン１は、ある種の癌細胞（例えば、膵管腺癌細胞、卵巣癌細胞など）において排他的に、細胞表面に存在し、これにより、精巧な特異性および選択性を生じるので、特に有用である。したがって、いくつかの実施形態において、本開示は、癌細胞の表面上のプレクチン１に特異的に結合する抗体および抗原結合フラグメント、ならびにその使用方法に関する。いくつかの実施形態において、本開示により記載される抗プレクチン１抗体のプレクチン１発現細胞への結合は、細胞の死を誘導する（例えば、アポトーシスの引き金をひく）。

【００２４】

本開示は、一部、抗プレクチン１抗体と抗癌剤のある種の組み合わせが、別々の組成物としてまたは単一の組成物（例えば、抗プレクチン１抗体および抗癌剤、または本明細書において記載されるＡＤＣを含む組成物）として、一緒にデリバリーされたとき、癌細胞成長の増強された阻害を媒介する能力を有するという認識に基づく。

【００２５】

プレクチン１に結合する抗体

本開示は、癌細胞の表面のプレクチン１に結合する抗体および抗原結合フラグメントを含む組成物（例えば、ＡＤＣ）を提供する。本開示のモノクローナル抗体は、マウス、ヒト化もしくはキメラまたは他の形態であってもよい。本開示の抗体の詳細な説明は、本明細書において提供される。

【００２６】

プレクチン１は、細胞骨格、細胞膜および核膜を固定することに加えて、中間フィラメントを微小管およびマイクロフィラメントに結びつける、高分子量のタンパク質（５００ｋＤａ）である（Ｓｏｎｎｅｎｂｅｒｇら、Ｅｘｐ Ｃｅｌｌ Ｒｅｓ、３１３：２１８９～２２０３頁（２００７年）において総説される）。

【００２７】

一般に、プレクチン１レベルは、正常な膵管腺細胞において低いが、その発現は、ある種の癌を有する細胞（例えば、前駆膵上皮内腫瘍（ＰａｎＩＮ）、膵管腺癌細胞（ＰＤＡＣ）、卵巣癌細胞など）においてアップレギュレーションされる。プレクチン１は、正常な線維芽細胞において異なる細胞質および核局在性を示し、一方、細胞膜における異常な発現は、ある種の癌を有する細胞（例えば、ＰＤＡＣ）において観察される。プレクチン１の変化した細胞内局在性はまた、自己免疫状態、腫瘍随伴性天疱瘡、および関連するリンパ増殖性腫瘍、キャッスルマン病において観察されている（Ａｈｏら、Ｊ Ｉｎｖｅｓｔ Ｄｅｒｍａｔｏｌ、１１３：４２２～４２３頁（１９９９年））。プレクチン１はまた、シグナル伝達において重要な役割を果たす。したがって、ある種の癌を有する細胞（例えば、前駆膵上皮内腫瘍（ＰａｎＩＮ）、膵管腺癌細胞（ＰＤＡＣ）、卵巣癌細胞など）におけるプレクチン１は、発癌性と関連する細胞遊走、極性およびエネルギー代謝を調節するシグナル伝達経路に対する影響を有するかもしれない。したがって、いくつかの実

施形態において、本開示は、癌細胞の表面上のプレクチン１に結合する抗体および抗原結合フラグメントを提供する。

【００２８】

いくつかの実施形態において、免疫グロブリンとしても知られる抗体は、それぞれおよそ２５ｋＤａの２つの軽（Ｌ）鎖およびそれぞれおよそ５０ｋＤａの２つの重（Ｈ）鎖を含む、４量体のグリコシル化タンパク質である。ラムダおよびカッパーと呼ばれる、２つの種類の軽鎖が、抗体において見いだされ得る。重鎖の定常ドメインのアミノ酸配列に依存して、免疫グロブリンは、５つの主要なクラス：Ａ、Ｄ、Ｅ、Ｇ、およびＭに割り当てることができ、これらのいくつかは、サブクラス（アイソタイプ）、例えば、IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1、およびIgA_2にさらに分けられ得る。それぞれの軽鎖は、典型的には、Ｎ末端の可変（Ｖ）ドメイン（V_L）および定常（Ｃ）ドメイン（C_L）を含む。それぞれの重鎖は、典型的には、Ｎ末端のＶドメイン（V_H）、３または４つのＣドメイン（C_H１～３）、およびヒンジ領域を含む。V_Hに最も近いC_Hドメインは、C_H１と呼ばれる。V_HおよびV_Lドメインは、フレームワーク領域（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、およびＦＲ４）と呼ばれる、比較的保存された配列の４つの領域からなり、高頻度可変配列（相補性決定領域、ＣＤＲ）の３つの領域のためのスキャフォールドを形成する。ＣＤＲは、抗体の抗原との特異的な相互作用に関与する残基の大部分を含有する。ＣＤＲは、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３として言及される。したがって、重鎖上のＣＤＲ構成物は、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３として言及され、一方、軽鎖上のＣＤＲ構成物は、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３として言及される。ＣＤＲは、典型的には、Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ、ＵＳ Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ（１９９１年）、Ｋａｂａｔら編において記載される通り、カバットＣＤＲと呼ぶ。抗原結合部位を特徴付けるための別のスタンダードは、Ｃｈｏｔｈｉａにより記載される高頻度可変ループを指すことである。例えば、Ｃｈｏｔｈｉａ、Ｄ．ら、（１９９２年）、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ、２２７：７９９～８１７頁；およびＴｏｍｌｉｎｓｏｎら、（１９９５年）、ＥＭＢＯ Ｊ、１４：４６２８～４６３８頁を参照のこと。なお別のスタンダードは、オクスフォードの分子ＡｂＭ抗体モデリングソフトウエアにより使用されるＡｂＭ定義である。一般に、例えば、Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ Ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｖａｒｉａｂｌｅ Ｄｏｍａｉｎｓ、Ｉｎ：Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ Ｌａｂ Ｍａｎｕａｌ（編：Ｄｕｅｂｅｌ，Ｓ、およびＫｏｎｔｅｒｍａｎｎ，Ｒ、Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ、Ｈｅｉｄｅｌｂｅｒｇ）を参照のこと。カバットＣＤＲに関して記載される実施形態は、Ｃｈｏｔｈｉａ高頻度可変ループ、もしくはＡｂＭ規定ループ、またはこれらの方法のいずれかの組み合わせに関する同様の記載される関係性を使用して代わりに実行され得る。

【００２９】

いくつかの実施形態において、本開示の抗プレクチン１抗体および抗体をコードする本開示の核酸分子は、以下の表１において示されるＣＤＲアミノ酸および核酸配列を含む。

【００３０】

【表１】

表1.

抗体	CDRH1	CDRH2	CDRH3	CDRL1	CDRL2	CDRL3
Pab2 アミノ酸: 核酸:	(配列番号17) (配列番号6)	(配列番号19) (配列番号8)	(配列番号21) (配列番号10)	(配列番号39) (配列番号28)	(配列番号41) (配列番号30)	(配列番号43) (配列番号32)
Pab1 アミノ酸: 核酸:	(配列番号61) (配列番号50)	(配列番号63) (配列番号52)	(配列番号65) (配列番号54)	(配列番号83) (配列番号72)	(配列番号85) (配列番号74)	(配列番号87) (配列番号76)

【００３１】

いくつかの実施形態において、本開示の抗プレクチン１結合剤（例えば、抗プレクチン１抗体）は、表１において示される抗体の任意の１つについて提供される、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、もしくはＣＤＲＬ３、またはその組み合わせを含む任意の抗体または抗原結合フラグメントを含む。いくつかの実施形態において、抗プレクチン１結合剤は、表１において示される抗体の任意の１つのＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３を含む。本開示はまた、表１において示される抗体の任意の１つについて提供される、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、またはＣＤＲＬ３をコードする任意の核酸配列を含む。抗体重鎖および軽鎖ＣＤＲ３ドメインは、抗原に対する抗体の結合特異性／親和性について特に重要な役割を果たし得る。したがって、本開示の抗プレクチン１抗体、またはその核酸分子は、表１において示される、または配列番号１４、２１、２３、３６、４３、４５、５８、６５、６７、８０、８７もしくは８９により記載される、抗体の重鎖および／または軽鎖ＣＤＲ３を少なくとも含む。

【００３２】

抗体の重鎖可変領域および軽鎖可変領域についての完全なアミノ酸および核酸配列は、表２において挙げられる。

【００３３】

【表２】

表2.

抗体	重鎖可変領域	軽鎖可変領域
PAb2 アミノ酸: 核酸:	 配列番号23 配列番号12	 配列番号45 配列番号34
PAb1 アミノ酸: 核酸:	 配列番号67 配列番号56	 配列番号89 配列番号78

【００３４】

いくつかの実施形態において、本開示の抗プレクチン抗体は、表１において示されるか、または本開示の配列表において記載される（例えば、配列番号１４、２３、３６、４５、５８、６７、８０、または８９）、重鎖可変ドメインもしくは軽鎖可変ドメインまたは両方を含む任意の抗体を含む。本開示はまた、表１において示されるか、または本開示の配列表において記載される（例えば、配列番号３、１２、２５、３４、４７、５６、６９、または７８）、重鎖可変ドメインもしくは軽鎖可変ドメイン核酸配列、または両方を含む抗体をコードする任意の核酸分子を含む。

【００３５】

本開示の抗プレクチン１抗体は、任意選択で、抗体定常領域またはその一部を含んでもよい。例えば、V_Lドメインは、ＣκまたはＣλの様な軽鎖定常ドメインに対するそのＣ末端にて結合されてもよい。同様に、V_Hドメインまたはその一部は、ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ、およびＩｇＭの様な重鎖の全てまたは一部、ならびに任意のアイソタイプサブクラスに結合されてもよい。抗体は、適当な定常領域を含んでもよい（例えば、Ｋａｂａｔら、Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ、Ｎｏ．９１～３２４２、Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎｓ、Ｂｅｔｈｅｓｄａ、Ｍｄ、（１９９１年）を参照）。それ故、本開示の範囲内の抗体は、当該技術分野において公知の定常領域と組み合わされた、V_HおよびV_Lドメイン、またはその抗原結合部分を含んでもよい。いくつかの実施形態において、本開示の抗プレクチン１抗体は、配列番号３、１３、２５、３５、４７、５７、６９、または７９により表される配列を含む重鎖定常領

域を含む。

【００３６】

ある種の実施形態において、V_Hおよび／またはV_Lドメインは、生殖系列配列に復帰されてもよく、例えば、これらのドメインのＦＲを、従来の分子生物学技術を使用して変異させて、生殖系列細胞により産生されるものと一致させる。他の実施形態において、ＦＲ配列は、共通生殖系列配列から逸脱したままである。

【００３７】

いくつかの実施形態において、抗プレクチン１抗体または抗原結合フラグメントは、例えば、配列番号５、７、９、１１、１６、１８、２０、２２、２７、２９、３１、３３、３８、４０、４２、４４、４９、５１、５３、５５、６０、６２、６４、６６、７１、７３、７５、７７、８２、または８４において記載される、抗体のフレームワーク領域を含んでもよいし、または含まなくてもよい。いくつかの実施形態において、抗プレクチン１抗体は、マウス抗体である。いくつかの実施形態において、抗プレクチン１抗体は、キメラまたはヒト化抗体である。

【００３８】

いくつかの実施形態において、本開示は、抗体の重鎖可変領域および軽鎖可変領域についてのアミノ酸および核酸配列のバリアント（例えば、相同体）を考慮することは、理解されるべきである。「相同性」は、２つのポリヌクレオチドまたは２つのポリペプチド部分の間のパーセント同一性を指す。核酸、またはそのフラグメントに言及するとき、用語「実質的な相同性」は、別の核酸（またはその相補鎖）と適切なヌクレオチド挿入または欠損を用いて最適に整列したとき、整列配列の約９０～１００％のヌクレオチド配列同一性が存在することを示す。例えば、いくつかの実施形態において、実質的な相同性を共有する核酸配列は、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％の配列同一性である。ポリペプチド、またはそのフラグメントに言及するとき、用語「実質的な相同性」は、別のポリペプチドと適切なギャップ、挿入または欠損を用いて最適に整列したとき、整列配列の約９０～１００％のヌクレオチド配列同一性が存在する。用語「高度に保存された」は、少なくとも８０％の同一性、好ましくは、少なくとも９０％の同一性、より好ましくは、９７％より高い同一性を意味する。例えば、いくつかの実施形態において、高度に保存されたタンパク質は、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％の同一性を共有する。ある場合では、高度に保存されたは、１００％の同一性を指してもよい。同一性は、例えば、当業者により公知のアルゴリズムおよびコンピュータープログラムの使用により、当業者により容易に決定される。

【００３９】

いくつかの実施形態において、本開示の抗プレクチン１抗体は、高い親和性、例えば、$Kd10^{-7}$Ｍ、10^{-8}Ｍ、10^{-9}Ｍ、10^{-10}Ｍ、10^{-11}Ｍ以下でプレクチン１に結合することができる。例えば、抗プレクチン１抗体またはその抗原結合フラグメントは、親和性５ｐＭ～５００ｎＭ、例えば、５０ｐＭ～１００ｎＭ、例えば、５００ｐＭ～５０ｎＭでプレクチン１に結合することができる。本開示はまた、プレクチン１への結合について本明細書において記載される抗体のいずれかと競合し、親和性５０ｎＭ以下（例えば、２０ｎＭ以下、１０ｎＭ以下、５００ｐＭ以下、５０ｐＭ以下、または５ｐＭ以下）を有する抗体または抗原結合フラグメントを含む。抗プレクチン１抗体の親和性および結合動態は、バイオセンサーテクノロジー（例えば、ＯＣＴＥＴまたはＢＩＡＣＯＲＥ）を含むが、これに限定されない、当該技術分野において公知の任意の方法を使用して試験することができる。

【００４０】

本明細書において使用される、用語「抗体」は、一般に、免疫グロブリンを指す。特定の結合能を維持するか、または有する、その全ての誘導体はまた、本明細書において提供

される。抗体調製物は、モノクローナルまたはポリクローナルであってもよい。

【００４１】

本明細書において使用される、用語「抗体フラグメント」または「抗原結合フラグメント」は、全長未満である、抗体の任意の誘導体を指す。一般に、抗原結合フラグメントは、全長抗体の特定の結合能の有意な部分を少なくとも保持する。抗原結合フラグメントの例は、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、ｓｃＦｖ、Ｆｖ、ｄｓＦｖ二重特異性抗体、アフィボディ、およびＦｄフラグメントを含むが、これらに限定されない。抗原結合フラグメントは、任意の適切な手段により製造されてもよい。例えば、抗原結合フラグメントは、インタクトな抗体の断片化により酵素的または化学的に製造されてもよいか、またはそれは、親抗体配列をコードする遺伝子から組換え的に製造されてもよい。あるいは、抗原結合フラグメントは、全体的または部分的に合成で製造されてもよい。抗原結合フラグメントは、場合により、１本鎖抗体フラグメントであってもよい。あるいは、フラグメントは、例えば、ジスルフィド結合により、一緒に結合している、複数の鎖を含んでもよい。抗原結合フラグメントはまた、場合により、多分子複合体であってもよい。機能的抗原結合フラグメントは、典型的には、少なくとも約５０個のアミノ酸を含み、より典型的には、少なくとも約２００個のアミノ酸を含む。

【００４２】

１本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）は、ポリペプチドリンカーにより互いに共有結合した、可変軽鎖（ＶＬ）および可変重鎖（ＶＨ）のみからなる組換え抗原結合フラグメントである。ＶＬまたはＶＨのいずれかは、ＮＨ２末端のドメインであってもよい。ポリペプチドリンカーは、２つの可変ドメインが、重大な立体障害なく架橋される限り、可変の長さおよび組成のものであり得る。典型的には、リンカーは、溶解性のため分散したいくつかのグルタミン酸またはリジン残基と共に、グリシンおよびセリン残基のひと続きから主に構成される。

【００４３】

二重特異性抗体は、ダイマーｓｃＦｖである。二重特異性抗体の成分は、典型的には、大抵のｓｃＦｖより短いペプチドリンカーを有し、それらは、ダイマーとしての結合を好む。

【００４４】

Ｆｖフラグメントは、非共有相互作用により一緒に保持される１つのＶＨおよび１つのＶＬドメインからなる、抗原結合フラグメントである。用語、ｄｓＦｖを本明細書において使用して、ＶＨ－ＶＬ対を安定化させるための操作された分子間ジスルフィド結合を含むＦｖを指す。

【００４５】

Ｆ（ａｂ’）２フラグメントは、ｐＨ４．０～４．５での酵素ペプシンを用いた切断により、免疫グロブリン（典型的には、ＩｇＧ）から得られるものと本質的に等しい抗原結合フラグメントである。フラグメントは、組換え的に製造されてもよい。

【００４６】

Ｆａｂフラグメントは、Ｆ（ａｂ’）２フラグメントにおける２つの重鎖片を結合するジスルフィド架橋または複数のジスルフィド架橋の還元により得られるものと本質的に等しい抗原結合フラグメントである。Ｆａｂ’フラグメントは、組換え的に製造されてもよい。

【００４７】

Ｆａｂフラグメントは、酵素パパインを用いた免疫グロブリン（典型的には、ＩｇＧ）の消化により得られるものと本質的に等しい抗原結合フラグメントである。Ｆａｂフラグメントは、組換え的に製造されてもよい。Ｆａｂフラグメントの重鎖セグメントは、Ｆｄ片である。

【００４８】

アフィボディは、抗原結合分子（例えば、抗体模倣物）として機能する３ヘリックスバンドルを含む、小タンパク質である。一般に、アフィボディは、およそ５８アミノ酸長で

あり、モル質量およそ６ｋＤａを有する。固有の結合特性を有するアフィボディ分子は、親タンパク質ドメインの結合活性に関与する２つのアルファ－ヘリックスに位置する１３個のアミノ酸の無作為化により取得される。所望の標的タンパク質に結合する特定のアフィボディ分子は、ファージディスプレイのような方法を使用して、何十億個の異なるバリアントを含有するプール（ライブラリー）から単離することができる。

【００４９】

抗体薬物複合体（ＡＤＣ）

本開示のいくつかの態様は、プレクチン１を標的とする抗体薬物複合体に関する。本明細書において使用される、「抗体薬物複合体」または「ＡＤＣ」は、１種または複数の標的化分子（例えば、治療分子、および／または検出可能な標識のような、生物学的に活性な分子）に結合した、抗体、または抗原結合フラグメントを含む分子を指す。したがって、いくつかの実施形態において、本開示の抗体または抗原結合フラグメントは、治療剤を用いて修飾されてもよい。本明細書において使用される、用語「治療剤」は、細胞機能を阻害するか、細胞複製を阻害するか、または哺乳類細胞、好ましくは、ヒト細胞、より好ましくは、ヒト癌細胞を殺傷することができる化学物質または薬物またはタンパク質を指す。治療剤の例は、細胞傷害部分、ラジオアイソトープ、植物、真菌、もしくは細菌起源の分子（例えば、植物由来の毒素（例えば、二次代謝産物）、グリコシド、抗微生物化合物（例えば、ストレプトマイシン、ペニシリンなど）、生物学的タンパク質（例えば、タンパク質毒素）、粒子（例えば、組換えウイルス粒子、例えば、ウイルスコートタンパク質を介して））、またはその混合物を含むが、これらに限定されない。治療剤は、例えば、短期間の高エネルギーのアルファ－エミッタ（例えば、^{131}Ｉ）を含む、短期間の放射線エミッタのような、細胞内活性薬物または他の剤であり得る。

【００５０】

いくつかの実施形態において、治療剤は、抗癌剤である。用語「抗癌剤」は、癌細胞機能を阻害するか、癌細胞成長または複製を阻害するか、または癌細胞を殺傷することができる、化学物質または薬物またはタンパク質を指す。いくつかの実施形態において、抗癌剤は、癌の処置のための、米国食品医薬品局（ＦＤＡ）により承認されている、化学物質または薬物またはタンパク質である。抗癌剤の例は、アブラキサン（パクリタキセルアルブミン－安定化ナノ粒子製剤）、アドルシル（フルオロウラシル）、アフィニトール（エベロリムス）、エフデックス（フルオロウラシル）、塩酸エルロチニブ、エベロリムス、フルオロプレックス（フルオロウラシル）、フルオロウラシル、塩酸ゲムシタビン、ジェムザール（塩酸ゲムシタビン）、マイトマイシンＣ、マイトザイトレックス（マイトマイシンＣ）、ムタマイシン（マイトマイシンＣ）、パクリタキセルアルブミン－安定化ナノ粒子製剤、リンゴ酸スニチニブ、スーテント（リンゴ酸スニチニブ）、およびタルセバ（塩酸エルロチニブ）、アルトレタミン、アルケラン（メルファラン）、アバスチン（ベバシズマブ）、ベバシズマブ、カルボプラチン、クレード（シクロホスファミド）、シスプラチン、シクロホスファミド、シトキサン（シクロホスファミド）、塩酸ドキソルビシン、Ｄｏｘ－ＳＬ（ドキソルビシン塩酸塩リポソーム）、ＤＯＸＩＬ（ドキソルビシン塩酸塩リポソーム）、ドキソルビシン塩酸塩リポソーム、エバセット（ドキソルビシン塩酸塩リポソーム）、塩酸ゲムシタビン、ジェムザール（塩酸ゲムシタビン）、ハイカムチン（塩酸トポテカン）、ＬｉｐｏＤｏｘ（ドキソルビシン塩酸塩リポソーム）、リムパーザ（オラパリブ）、メルファラン、ネオザール（シクロホスファミド）、トシル酸ニラパリブ一水和物、オラパリブ、パクリタキセル、パラプラット（カルボプラチン）、パラプラチン（カルボプラチン）、プラチノール（シスプラチン）、プラチノール－ＡＱ（シスプラチン）、ルブラカ（ルカパリブカンシル酸塩）、ルカパリブカンシル酸塩、タキソール（パクリタキセル）、チオテパ、塩酸トポテカン、ならびにゼジュラ（トシル酸ニラパリブ一水和物）を含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、抗癌剤は、ゲムシタビン（ｇｅｍ）またはシスプラチンである。

【００５１】

いくつかの実施形態において、抗癌剤は、ピロロベンゾジアゼピン（ＰＢＤ）である。

一般に、ＰＤＢは、例えば、Ａｎｔｏｎｏｗ Ｄら、（２０１１年）、Ｃｈｅｍ Ｒｅｖ １１１：２８１５～２８６４頁；Ｃｉｐｏｌｌａら、（２００９年）、Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ａｇｅｎｔｓ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ、９：１～３１頁；およびＧｅｒｒａｔａｎａ、（２０１２年）、Ｍｅｄ Ｒｅｓ Ｒｅｖ ３２：２５４～２９３頁により記載される、配列特異的様式でＤＮＡ副溝に結合する、１つのクラスのダイマー架橋剤である。

【００５２】

いくつかの実施形態において、治療剤（例えば、抗癌剤）は、免疫調節部分（例えば、免疫調節剤）である。本明細書において使用される、「免疫調節剤」は、剤に応答して対象の免疫応答を増大させるか、または減少させる化合物または分子を指す。例えば、免疫調節剤は、対象の腫瘍に対する免疫応答を増強し得る、例えば、インターロイキン－１（ＩＬ－１）、および腫瘍壊死因子－アルファ（ＴＮＦ－α）のような炎症性サイトカインのレベルを増大させ得る。対象の免疫応答を増大させる免疫調節剤の例は、顆粒球コロニー刺激因子（Ｇ－ＣＳＦ）、インターフェロン、イミキモド、細菌由来の細胞膜画分、ある種のインターロイキンおよびサイトカイン（例えば、ＩＬ－１β、ＩＬ－６、およびＴＮＦ－α）、ならびに免疫チェックポイント阻害剤（例えば、ＰＤ－１阻害剤、ＰＤ１－Ｌ阻害剤など）を含む。いくつかの実施形態において、免疫調節剤は、対象の免疫応答を減少させ得る（例えば、免疫抑制を仲介するかまたは達成する）。免疫抑制性の免疫調節物質の例は、免疫抑制薬物（例えば、グルココルチコイド、細胞分裂阻害薬、抗炎症性モノクローナル抗体（例えば、抗ＩＬ－２受容体抗体））、および薬物標的イムノフィリン（例えば、シクロスポリン、シロリムスなど）を含むが、これらに限定されない。

【００５３】

１種または複数の治療剤（例えば、抗癌剤）は、当該技術分野において公知の技術を使用して、中間体（例えば、当該技術分野に公知のリンカー）を通じて、本開示の抗プレクチン１抗体に直接的または間接的に結合するか、または共役されてもよい。いくつかの実施形態において、複数（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０種以上）の治療剤（例えば、抗癌剤分子）は、抗プレクチン１抗体に結合するか、または共役される。例えば、いくつかの実施形態において、ＡＤＣは、抗プレクチン１抗体に共役された１、２、３、４、または５種のＰＤＢ分子（例えば、ＰＤＢダイマー、トリマーなど）を含む。

【００５４】

いくつかの実施形態において、抗体は、リンカーを介して標的化された剤に結合される。本明細書において使用される、用語「リンカー」は、架橋のように、一方の分子または配列を別の分子または配列に結び付ける、アミノ酸配列のような、分子または配列を指す。「結び付けられた」、「共役された」、または「結合した」は、共有結合、または非共有結合、またはファンデルワールス力のような、他の結合により接合されるか、または結合されることを意味する。本開示により記載される抗体は、例えば、タンパク質もしくはペプチド検出可能な部分との融合タンパク質（任意選択の結合配列、例えば、可動性リンカー配列を含むか、または含まない）として、または化学共役部分を介して直接的に標的化剤（例えば、治療部分または検出可能な部分）に結び付けられ得る。多数のかかる共役部分は、当該技術分野において公知であり、例えば、国際特許出願公開第２００９／０３６０９２号において記載される、例えば、ペプチドリンカーまたは化学リンカーである。いくつかの実施形態において、リンカーは、可動性アミノ酸配列である。可動性アミノ酸配列の例は、２個以上のグリシン残基（例えば、ＧＧＧＳ；配列番号９１）のひと続きを含む、グリシンおよびセリンリッチなリンカーを含む。いくつかの実施形態において、リンカーは、フォトリンカーである。フォトリンカーの例は、ケチル反応性ベンゾフェノン（ＢＰ）、アントラキノン（ＡＱ）、ニトレン反応性ニトロフェニルアジド（ＮＰＡ）、およびカルベン反応性フェニル－（トリフルオロメチル）ジアジリン（ＰＴＤ）を含む。

【００５５】

医薬組成物

いくつかの態様において、本開示は、抗プレクチン１抗体を含む医薬組成物（例えば、抗プレクチン１抗体を含むＡＤＣ）に関する。いくつかの実施形態において、組成物は、

抗プレクチン１抗体、抗癌剤、および医薬的に許容される担体を含む。本開示の組成物における抗プレクチン１抗体の抗癌剤に対する比（例えば、濃度比）は、変動することができる。いくつかの実施形態において、抗プレクチン１抗体の抗癌剤に対する比は、約１：１００～約１００：１の範囲にあり、例えば、その間の任意の比である。いくつかの実施形態において、抗プレクチン１抗体の抗癌剤に対する比（例えば、濃度比）は、約１：１である。

【００５６】

本明細書において使用される、用語「医薬的に許容される担体」は、医薬投与と適合可能な、任意および全ての溶媒、分散媒、コーティング、抗菌および抗真菌剤、等調および吸収遅延剤などを含むことが意図される。医薬的に有効な物質のためのかかる媒体および剤の使用は、当該技術分野において周知である。任意の従来の媒体または剤が、有効な化合物と適合しない程度または範囲を除き、組成物におけるその使用が考慮される。補足の有効な化合物はまた、組成物に取り込まれ得る。医薬組成物は、以下で記載される通り、調製することができる。有効成分は、任意の従来の医薬的に許容される担体または賦形剤と混合されるか、または配合されてもよい。組成物は、無菌であってもよい。

【００５７】

典型的には、医薬組成物は、有効量の剤をデリバリーするため製剤化される（例えば、抗プレクチン１抗体を含む組成物、または抗プレクチン１抗体と抗癌剤を含む抗体薬物複合体）。一般に、「有効量」の有効な剤は、所望される生物学的応答（例えば、癌性細胞の殺傷または腫瘍成長の抑制）を誘発するのに十分な量を指す。有効量の剤は、所望される生物学的エンドポイント、化合物の薬物動態、処置されている疾患（例えば、プレクチン１の表面発現により特徴付けられるある種の癌）、投与様式、および患者のような要因に依存して変動し得る。

【００５８】

組成物は、その投与が、レシピエント患者により許容され得るなら、「医薬的に許容される担体」であると言われる。無菌のリン酸緩衝食塩水は、医薬的に許容される担体の一例である。他の適当な担体は、当該技術分野において周知である。例えば、ＲＥＭＩＮＧＴＯＮ’Ｓ　ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡＬ　ＳＣＩＥＮＣＥＳ、第１８編、（１９９０年）を参照のこと。

【００５９】

便宜的に利用され、有効な剤に関して不活性である、任意の投与様式、ビークルまたは担体が、本開示の組成物を調製し、投与するために利用され得ることは、当業者に理解される。かかる方法、ビークルおよび担体の説明は、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、第４編、（１９７０年）において記載されるものであり、その開示は、参照により本明細書に取り込まれる。本開示の原理にさらされている当業者は、適当および適切なビークル、賦形剤ならびに担体を決定するか、または活性な剤をそれらと配合して、本開示の医薬組成物を形成させる際において困難さを経験しない。

【００６０】

化合物（例えば、抗プレクチン１抗体または抗プレクチン１抗体および標的化された剤を含む抗体薬物複合体）の、治療上有効量としても言及される、有効量は、癌と関連する少なくとも１つの副作用（例えば、腫瘍成長、転移）を改善するのに十分な量である。医薬組成物において含まれるべき治療上有効量は、それぞれの場合において、いくつかの要因、例えば、処置されるべき患者のタイプ、大きさおよび状態、意図される投与様式、意図される剤形を取り込む患者の能力などに依存する。一般に、活性な剤の量は、約０．１～約２５０ｍｇ／ｋｇ、好ましくは、約０．１～約１００ｍｇ／ｋｇをもたらすようにそれぞれの剤形において含まれる。当業者は、経験的に適切な治療上有効量を決定することができる。

【００６１】

様々な有効な化合物から選択すること、および効力、相対的バイオアベイラビリティ、

患者の体重、重大な副作用の重症度および選択された投与様式のような要因をはかることにより、本明細書において提供される教示と組み合わせて、実質的な毒性を引き起こさず、依然として特定の対象を処置するのに全体的に有効である、有効な予防または治療処置計画を計画することができる。任意の特定の適用の有効量は、処置されている疾患もしくは状態、投与されている特定の治療剤、対象の大きさ、または疾患もしくは状態の重症度のような要因に依存して変動し得る。当業者は、過度の実験を必要とすることなく、特定の核酸および／または他の治療剤の有効量を経験的に決定することができる。

【００６２】

いくつかの場合では、本開示の化合物は、コロイド分散系において調製される。コロイド分散系は、水中油型エマルジョン、ミセル、混合ミセル、およびリポソームを含む、脂質ベースの系を含む。いくつかの実施形態において、本開示のコロイド系は、リポソームである。リポソームは、インビボまたはインビトロでのデリバリーベクターとして有用である、人工メンブレンベシクルである。サイズ０．２～４．０μｍの範囲にある、大単ラメラ小胞（ＬＵＶ）が、巨大な高分子をカプセル化することができることが、示されている。

【００６３】

リポソームは、リポソームをモノクローナル抗体、糖、糖脂質、またはタンパク質のような特定のリガンドに結合させることにより、特定の組織に標的化されてもよい。リポソームを、例えば、平滑筋細胞に標的化するのに有用であり得るリガンドは、癌細胞の細胞表面マーカーと相互作用する抗体のような、平滑筋細胞特異的な受容体および分子と相互作用する分子のインタクトまたはフラグメントを含むが、これらに限定されない。かかるリガンドは、当業者に周知の結合アッセイにより容易に同定され得る。さらに他の実施形態において、リポソームは、それを当該技術分野において公知の抗体に結合させることにより、組織に標的化されてもよい。

【００６４】

本開示により記載される化合物は、単独（例えば、食塩水もしくは緩衝液中）または当該技術分野において公知の任意のデリバリービークルを使用して投与されてもよい。例えば、次のデリバリービークル：コクリエート；エマルソーム；ＩＳＣＯＭ；リポソーム；生きた細菌ベクター（例えば、サルモネラ、大腸菌、無菌化ウシ型結核菌、シゲラ、ラクトバチルス）；生きたウイルスベクター（例えば、ワクシニア、アデノウイルス、単純ヘルペス）；微粒子；核酸ワクチン；ポリマー（例えば、カルボキシメチルセルロース、キトサン）；ポリマー環；プロテオソーム；フッ化ナトリウム；遺伝子導入植物；ビロソーム；およびウイルス様粒子が記載されている。

【００６５】

本開示の製剤は、医薬的に許容される濃度の塩、緩衝剤、保存剤、適合可能な担体、アジュバント、および場合により、他の治療成分を常に含有し得る、医薬的に許容される溶液において投与される。

【００６６】

用語、医薬的に許容される担体は、ヒトまたは他の脊椎動物への投与に適当である、１種もしくは複数の適合可能な固体または液体充填剤、希釈剤あるいはカプセル化物質を意味する。用語、担体は、有効成分と組み合わされて、適用を促進する、天然もしくは合成の、有機もしくは無機の成分を示す。医薬組成物の成分はまた、所望される医薬効率を実質的に損なう相互作用が存在しないような方法で、互いに、本開示の化合物と混合される能力がある。

【００６７】

糖衣錠コアは、適当なコーティングと共に提供される。この目的のため、濃縮糖溶液が使用されてもよく、それは、場合により、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコール、および／または二酸化チタン、ラッカー溶液、ならびに適当な有機溶媒または溶媒混合物を含有する。染料または含量を、同定のため、または有効な化合物用量の異なる組み合わせを特徴付けるために、錠剤または糖衣

錠コーティングに加えてもよい。

【００６８】

本明細書において記載される製剤に加えて、化合物はまた、デポ製剤として製剤化されてもよい。かかる長期作用製剤は、適当なポリマーまたは疎水性物質と共に（例えば、許容可能な油中のエマルジョンとして）もしくはイオン交換樹脂と共に、または難溶性の誘導体として、例えば、難溶性の塩として製剤化されてもよい。

【００６９】

医薬組成物はまた、適当な固体もしくはゲルフェーズの担体または賦形剤を含んでもよい。かかる担体または賦形剤の例は、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、およびポリエチレングリコールのようなポリマーを含むが、これらに限定されない。

【００７０】

適当な液体または固体医薬調製物形態は、例えば、吸入用水溶液または食塩水、マイクロカプセル化されるか、渦巻き状にされるか、顕微鏡的金色粒子にコーティングされるか、リポソームにおいて含有されるか、噴霧されるか、エアロゾル、皮膚への移植用ペレットであるか、または皮膚をひっかくために鋭い物体上に乾燥される。医薬組成物はまた、顆粒剤、粉剤、錠剤、被覆錠剤、（マイクロ）カプセル剤、座薬、シロップ、エマルジョン、懸濁液、クリーム剤、ドロップまたは有効な化合物の保護された放出を有する調製物を含み、調製物の賦形剤および添加物ならびに／または崩壊剤、結合剤、コーティング剤、膨潤剤、滑沢剤、芳香剤、甘味剤もしくは溶解剤のような補助剤が、上で記載される通り、習慣的に使用される。医薬組成物は、様々な薬物デリバリーシステムにおける使用に適当である。薬物デリバリーの方法の簡単な概説について、Ｌａｎｇｅｒ　Ｒ、（１９９０年）、Ｓｃｉｅｎｃｅ、２４９：１５２７～１５３３頁を参照し、それは、参照により本明細書に取り込まれる。

【００７１】

化合物は、それ自体（正味）、または医薬的に許容される塩の形態で投与されてもよい。医薬において使用されるとき、塩は、医薬的に許容されるべきであるが、非医薬的に許容される塩を便宜的に使用して、その医薬的に許容される塩を調製してもよい。かかる塩は、次の酸：塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、マレイン酸、酢酸、サリチル酸、ｐ－トルエンスルホン酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、マロン酸、コハク酸、ナフタレン－２－スルホン酸、およびベンゼンスルホン酸から調製されるものを含むが、これらに限定されない。また、かかる塩は、カルボン酸基の、アルカリ金属またはアルカリ土類金属、例えば、ナトリウム、カリウムまたはカルシウム塩として調製することができる。

【００７２】

適当な緩衝剤は、酢酸および塩（１～２％ｗ／ｖ）；クエン酸および塩（１～３％ｗ／ｖ）；ホウ酸および塩（０．５～２．５％ｗ／ｖ）；ならびにリン酸および塩（０．８～２％ｗ／ｖ）を含む。適当な保存剤は、塩化ベンザルコニウム（０．００３～０．０３％ｗ／ｖ）；クロロブタノール（０．３～０．９％ｗ／ｖ）；パラベン（０．０１～０．２５％ｗ／ｖ）およびチメロサール（０．００４～０．０２％ｗ／ｖ）を含む。

【００７３】

組成物は、便宜上、単位投薬形態で提示されてもよく、薬局の当該技術分野において周知の任意の方法により調製されてもよい。全ての方法は、化合物を、１種または複数のアクセサリー成分を構成する担体と関連させる工程を含む。一般に、組成物は、化合物を、液体担体と均一または親密に関連させ、細かく固体担体に分け、次に、必要に応じて、製品を形作ることにより調製される。液体用量単位は、バイアルまたはアンプル剤である。固体用量担体は、錠剤、カプセル剤および座薬である。

【００７４】

処置方法

本開示の態様は、一緒に作用して（例えば、相乗的に）、ある種の癌細胞の成長を阻害

する、単一組成物としてまたは別々に投与される、抗プレクチン１抗体と抗癌剤の組み合わせに関する。相乗作用を測定する方法は、知られており、例えば、Ｃｈｏｕ、（２０１０年）、Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ、７０（２）：４４０～６頁により記載される。いくつかの実施形態において、抗プレクチン１抗体と１種または複数の抗癌剤の組み合わせは、細胞（例えば、癌細胞）の成長を、抗体または抗癌剤単独より２倍～１００倍（例えば、２倍、４倍、５倍、１０倍、２０倍、２５倍、５０倍、７５倍など）阻害する。いくつかの実施形態において、抗プレクチン１抗体と１種または複数の抗癌剤の組み合わせは、細胞（例えば、癌細胞）の成長を、抗体または抗癌剤単独より１００倍より高く阻害する。

【００７５】

任意の特定の理論により束縛されるものではないが、本開示により記載される組成物およびＡＤＣは、いくつかの実施形態において、プレクチン１の表面発現により特徴付けられる癌を処置するのに有用である。本明細書において使用される、「癌を処置すること」は、患者における癌細胞の数を減少すること、患者における癌細胞の成長を遅延させること、患者における癌細胞の維持を低減することを指し、癌の症状を和らげるか、または患者の寿命を増大させるための任意のタイプの応答を含む。

【００７６】

プレクチン１の表面発現により特徴付けられる癌の例は、卵巣癌細胞、食道癌細胞、頭頸部扁平上皮癌細胞、または膵臓癌細胞（例えば、膵管腺癌（ＰＤＡＣ））を含むが、これらに限定されない。しかしながら、他の癌（例えば、肺癌、膀胱癌、乳癌、食道癌、口腔癌、舌癌、歯肉癌、皮膚癌（例えば、メラノーマ、基底細胞癌、カポジ肉腫など）、筋肉の癌、心臓癌、肝臓癌、気管支癌、軟骨癌、骨の癌、胃癌、前立腺癌、精巣癌、子宮頸部癌、子宮内膜癌、子宮癌、大腸癌、結腸直腸癌、胃癌、腎臓癌、膀胱癌、リンパ腫癌、脾臓癌、胸腺癌、甲状腺癌、脳の癌、神経の癌、中皮腫、胆嚢癌、眼の癌（例えば、角膜の癌、ぶどう膜の癌、脈絡膜の癌、斑の癌、硝子体液の癌など）、関節の癌（例えば、滑膜の癌）、神経膠芽腫、白血球細胞癌（例えば、リンパ腫、白血病など）、遺伝性非ポリポーシス癌（ＨＮＰＣ）、大腸炎関連癌など）が、プレクチン１の表面発現により特徴付けられ、および／または本開示により記載される組成物およびＡＤＣを使用して処置され得ることは、理解されるべきである。肉腫（例えば、骨肉腫およびカポジ肉腫）によりさらに例示される癌は、いくつかの実施形態において、本開示により記載される組成物およびＡＤＣを使用して処置され得る。

【００７７】

いくつかの態様において、本開示は、癌を処置する方法であって、癌を有する対象に、本開示により記載される有効量の組成物またはＡＤＣ（例えば、抗プレクチン１抗体と抗癌剤を含む組成物またはＡＤＣ）を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態において、対象は、哺乳類である。ある実施形態において、対象はヒトである。

【００７８】

一般に、本開示の抗体および医薬組成物は、好ましくは、錠剤、カプセル剤もしくはピル剤として経口投与される、あるいは非経口、静脈内、皮内、筋肉内もしくは皮下、または経皮投与される、化合物または混合物を与えるのに適当な、医薬的に許容される担体または賦形剤を含有する。

【００７９】

医薬組成物および／またはＡＤＣは、医薬の投与に適当な任意の経路により投与され得る。様々な投与経路が、利用可能である。選択される特定の様式は、大抵、選択される特定の剤または複数の特定の剤、処置されている特定の状態、および治療有効性に要求される投薬量に依存する。本開示の方法は、一般的に言うと、臨床上許容できない副作用を引き起こすことなく、治療効果を生じる任意の様式を意味する、医薬上許容される任意の投与様式を使用して実行され得る。様々な投与様式が、本明細書において考察される。治療における使用のため、有効量の抗プレクチン１抗体および／または他の治療剤は、剤を所望される表面、例えば、粘膜、全身にデリバリーする任意の様式により対象に投与することができる。

【００８０】
本開示の医薬組成物の投与は、当業者に公知の任意の手段により成し遂げられ得る。投与経路は、経口、非経口、静脈内、筋肉内、腹腔内、鼻腔内、舌下、気管内、吸入、皮下、眼、膣、および直腸を含むが、これらに限定されない。全身経路は、経口および非経口を含む。いくつかの種類の装置は、吸入による投与のため定期的に使用される。これらの種類の装置は、定量噴霧式吸入器（ＭＤＩ）、呼吸作動ＭＤＩ、ドライパウダー吸入器（ＤＰＩ）、ＭＤＩと組み合わせたスペーサー／ホールディングチャンバー、およびネブライザーを含む。
【００８１】
経口投与のため、化合物は、有効な化合物（複数可）を当該技術分野において周知の医薬的に許容される担体を組み合わせることにより、容易に製剤化することができる。かかる担体は、本開示の化合物を、処置されるべき対象による経口接種のため、錠剤、ピル、糖衣錠、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリーおよび懸濁剤などとして製剤化されることを可能にする。経口使用のための医薬調製物は、固形賦形剤として得ることができ、場合により、得られた混合物を粉砕し、顆粒の混合物を処理し、適当な補助剤を加えた後、所望なら、錠剤または糖衣錠コアを得ることができる。適当な賦形剤は、特に、ラクトース、スクロース、マンニトール、もしくはソルビトールを含む、糖；例えば、メイズスターチ、小麦スターチ、ライススターチ、ジャガイモでんぷん、ゼラチン、トラガカントガム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、および／またはポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）のようなセルロース調製物のような充填剤である。所望されるなら、架橋結合したポリビニルピロリドン、寒天、もしくはアルギン酸またはアルギン酸ナトリウムのようなその塩のような、崩壊剤が、加えられてもよい。場合により、経口製剤はまた、食塩水または内部の酸状態を中和するための緩衝液において製剤化され得るか、または任意の担体なしで投与されてもよい。
【００８２】
経口で使用され得る医薬調製物は、ゼラチンで作られたプッシュフィットカプセル剤、ならびにゼラチンおよびグリセロールまたはソルビトールのような、可塑剤で作られた、軟性の密封されたカプセル剤を含む。プッシュフィットカプセル剤は、ラクトースのような充填剤、でんぷんのような結合剤、および／またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤、ならびに場合により、安定剤と混合して有効な成分を含有することができる。軟カプセル剤において、有効な化合物は、脂肪油、液体パラフィン、または液体ポリエチレングリコールのような、適当な液体において溶解されるか、または懸濁されてもよい。加えて、安定剤が、加えられてもよい。経口投与用に製剤化された微粒子がまた、使用されてもよい。かかる微粒子は、当該技術分野において十分に定義されている。経口投与用の全ての製剤は、かかる投与に適当な投薬量であるべきである。
【００８３】
口腔投与のため、組成物は、従来の方法で製剤化された錠剤またはトローチ剤の形態をとってもよい。
【００８４】
吸入による投与のため、本開示による使用のための化合物は、便宜的に、適当な噴霧剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適当なガスを使用して、加圧包装または噴霧吸入器からのエアロゾルスプレー提示の形態でデリバリーされてもよい。加圧エアロゾルの場合、投薬単位は、計量された量をデリバリーするための弁を備えることにより、決定されてもよい。化合物と、ラクトースまたはスターチのような適当な粉末基剤の粉末混合物を含有する、吸入器または注入器における使用のための例えば、ゼラチンのカプセル剤及びカートリッジが、製剤化されてもよい。
【００８５】
化合物は、それらを全身的にデリバリーすることが望まれるとき、注入により、例えば

、ボーラス注射または持続点滴により非経口投与されてもよい。注射用製剤は、添加された保存剤と共に、例えば、アンプル剤における、または多用量の容器における単位投薬形態で提示されてもよい。組成物は、油性もしくは水性ビークル中の懸濁液、溶液またはエマルジョンのような形態をとってもよく、懸濁化剤、安定化剤および／または分散剤のような配合剤を含有してもよい。

【００８６】

非経口投与用の医薬製剤は、水溶性形態の有効な化合物の水溶液を含む。加えて、有効な化合物の懸濁液は、適切な油性注射懸濁液として調製されてもよい。適当な親油性溶媒またはビークルは、ゴマ油のような脂肪油、またはオレイン酸エチルもしくはトリグリセリドのような合成脂肪酸エステル、またはリポソームを含む。水性注射懸濁液は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストランのような、懸濁液の粘度を増大させる物質を含有してもよい。場合により、懸濁液はまた、高度に濃縮された溶液の調製を可能にするよう化合物の溶解性を増大させる適当な安定剤または剤を含有してもよい。

【００８７】

あるいは、有効な化合物は、使用前の、適当なビークル、例えば、無菌パイロジェンフリーの水との構成のための粉末形態であってもよい。

【００８８】

化合物はまた、例えば、ココアバターまたは他のグリセリドのような従来の座剤基剤を含有する、座薬または保持浣腸剤のような直腸または膣用組成物において製剤化されてもよい。

【００８９】

他のデリバリーシステムは、時間放出、遅延放出または持続放出デリバリーシステムを含み得る。かかるシステムは、化合物の繰り返し投与を回避することができ、これにより、対象および医師にとっての便利さを増大させる。多くの種類の放出デリバリーシステムが、入手可能であり、当業者に公知である。それらは、ポリ（ラクチド－グリコライド）、コポリオキサレート、ポリカプロラクトン、ポリエステルアミド、ポリオルトエステル、ポリヒドロキシ酪酸、およびポリ無水物のようなポリマーベース系を含む。薬物を含有する前述のポリマーのマイクロカプセル剤は、例えば、米国特許第５，０７５，１０９号において記載される。デリバリーシステムはまた、コレステロール、コレステロールエステルおよび脂肪酸のようなステロールまたはモノ、ジ、およびトリグリセリドのような中性脂肪を含む脂質；ヒドロゲル放出システム；サイラスティックシステム；ペプチドベースのシステム；ワックスコーティング；従来の結合剤および賦形剤を使用した圧縮錠剤；部分的に融合した移植片などである、非ポリマー系を含む。特定の例は、（ａ）本開示の剤が、米国特許第４，４５２，７７５号、第４，６７５，１８９号、および第５，７３６，１５２号において記載されるもののようなマトリックス内の形態において含有される、浸食システム、および（ｂ）有効な成分が、米国特許第３，８５４，４８０号、第５，１３３，９７４号および第５，４０７，６８６号において記載されるような、ポリマーから制御された割合で浸透する、拡散システムを含むが、これらに限定されない。加えて、ポンプベースのハードウェアデリバリーシステムを使用することができ、その一部は、移植に適合する。

【００９０】

本開示により記載される組成物およびＡＤＣは、複数の機会で対象（例えば、癌を有する対象）に投与することができる。いくつかの実施形態において、本開示の抗体または組成物が、対象にデリバリーされる、機会数は、２～１０回（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０回）の範囲にある。いくつかの実施形態において、本開示の抗体または組成物は、対象に１０回より多くデリバリーされる。

【００９１】

いくつかの実施形態において、本開示の組成物またはＡＤＣの用量は、１日毎に１回以下（例えば、２４時間の期間）対象に投与される。いくつかの実施形態において、本開示

の組成物またはＡＤＣの用量は、２、３、４、５、６、または７日毎に１回以下で対象に投与される。いくつかの実施形態において、本開示の組成物またはＡＤＣの用量は、１週間毎に１回以下（例えば、７日間）対象に投与される。いくつかの実施形態において、本開示の組成物またはＡＤＣの用量は、２週間毎に１回以下（例えば、２週間の期間において１回）対象に投与される。いくつかの実施形態において、本開示の組成物またはＡＤＣの用量は、１ヶ月毎に１回以下（例えば、３０日間において１回）対象に投与される。いくつかの実施形態において、本開示の組成物またはＡＤＣの用量は、６ヶ月毎に１回以下で対象に投与される。いくつかの実施形態において、本開示の組成物またはＡＤＣの用量は、１年（例えば、３６５日またはうるう年において３６６日）毎に１回以下対象に投与される。

【００９２】

本開示は、以下の実施例によりさらに説明され、それらは、決して、さらなる制限と解釈されるべきではない。本出願を通じて引用された参考文献（文献参照物、付与された特許、公開された特許出願、および係属中の特許出願を含む）の全ての全内容が、参照により本明細書に明白に取り込まれる。

【実施例】

【００９３】

細胞アッセイ

ＰＤＡＣ細胞生存を、スルホローダミンＢ（ＳＲＢ）プロトコールを使用して評価する。簡単に言うと、細胞を、９６ウェルプレートに播種し、適当な培地において一晩インキュベーションする。翌日、細胞を、増加する濃度のＩｇＧ対照、抗ｐｌｅｃ１、またはゲムシタビン（ｇｅｍ）を用いて処理する。処理の３日後に、細胞を、ＳＲＢを用いて染色し、吸光度５６２ｎｍの波長（Ab_{562}）に設定したプレートリーダーを使用し、定量する。追加のプレートを用意して、処理前０日目の細胞数を決定する。それぞれの濃度におけるパーセント対照成長を、対照細胞成長の％＝［平均$OD_{試料}$－平均$OD_{0日目}$］／［平均$OD_{負の対照}$－平均$OD_{0日目}$］×１００として決定する。パーセント成長阻害を、次の通り：％成長阻害＝１００－［対照細胞成長の％］計算する。

【００９４】

抗ｐｌｅｃ１、ＩｇＧ、およびｇｅｍのＩＣ５０を決定した後、細胞を、それぞれの細胞株に特異的である、等効力の抗ｐｌｅｃ１のｇｅｍに対する比（例えば、ＩＣ５０）を有する、増大する薬物濃度を用いてインキュベーションすることにより、同一の細胞アッセイを行い、相乗効果を決定する。

【００９５】

相乗効果の決定

相乗効果を、Ｃｈｏｕ－Ｔａｌａｌａｙ法（例えば、Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ、２０１０年１月１５日；７０（２）：４４０～６頁において記載される）を使用し計算して、相乗作用を決定する。次に、組み合わせ指数（ＣＩ）を、それぞれの試験した処理濃度について計算する。ＣＩ＜１、ＣＩ＝１、およびＣＩ＞１は、それぞれ、相乗効果、相加効果、および拮抗作用を示す。例となるアウトプットを、以下の通り提供し、式中、ＣＩ：組み合わせ指数；Ｄ：用量；Ｆａ＝影響された分画；ｘ＝Ｆａ。

【数１】

$$CI = \frac{(D)_1}{(D_x)_1} + \frac{(D)_2}{(D_x)_2}$$

Fa	CI値	総用量
0.9	0.10887	599.616
0.95	0.07791	1243.30
0.97	0.06153	2088.90

【００９６】

抗ｐｌｅｃ１およびゲムシタビン処理の効果

癌細胞生存に対する抗ｐｌｅｃ１処理を調べた。クローンＰＡｂ１（抗ｐｌｅｃ１としても言及する）は、試験した抗プレクチン１抗体の最大の親和性および治療効果（図１Ａ～１Ｂ）を示すことが観察された。抗ｐｌｅｃ１を用いた癌細胞の処理は、Ｇ０ならびにＧ２成長停止をもたらした（図２Ａ）。抗ｐｌｅｃ１細胞のＥＣ５０を、４４４．４ｎＭとして計算した（図２Ｂ）。抗ｐｌｅｃ１処理はまた、微小管およびアクチンフィラメントに作用することにより、均一な上皮様形態の細胞から星様の形態の細胞へ細胞形態を変えることが観察された（図２Ｃ）。

【００９７】

細胞株を、増大する濃度の抗ｐｌｅｃ１と７２時間インキュベーションした。細胞を、スルホローダミンＢ（ＳＲＢ）ベースの細胞生存アッセイを介して解析した。ＥＣ５０を、ロジスティック回帰分析（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ）により計算し、細胞生存能を５０％まで低減した、モノクローナル抗体（ｍＡｂ）の濃度（ナノモル濃度、ｎＭで表す）として報告した。成長阻害は、プレクチン１発現癌細胞に限定された。心臓、腎臓、皮膚、および膵臓のような、細胞質プレクチン１発現を有する正常細胞は、抗ｐｌｅｃ１処理により影響されなかった（表３；ＮＤ：示していない；「／」：データなし）。

【００９８】

【表３】

表3. 72時間後の細胞生存に対する抗plec1の効果

					EC50 (nM)	
細胞株	起源	表現型	組織種類	Plec陽性	抗plec1	IgG
YapC	ヒト	癌	膵臓	+++	570	ND
L3.6pl	ヒト	癌	膵臓	++	801	ND
Panc-1	ヒト	癌	膵臓	++	467	/
BxPC-3	ヒト	癌	膵臓	++	363	/
MiaPACA2	ヒト	癌	膵臓	++	140	ND
LNcaPs	ヒト	癌	前立腺	+	ND	/
HEK293T	ヒト	正常	腎臓	−	ND	ND
RL14	ヒト	正常	心臓	−	ND	ND
HPDE	ヒト	正常	膵臓	−	ND	ND
ケラチノサイト	ヒト	正常	皮膚	−	ND	ND

【００９９】

癌と正常細胞の両方が、対照ＩｇＧを用いた処理により影響を受けなかった。皮下ＹＡＰＣ（ＰＤＡＣ細胞株）異種移植片を有する動物を用いたインビボ実験は、腫瘍体積における用量依存性の低減を示した。処置を受けた動物は、体重を維持し、別段影響を受けなかった。

【０１００】
抗ｐｌｅｃ１療法は、癌細胞株および処置抵抗性異種移植片に対してインビボで有効であることが示された。単独療法は、長期間で稀に有効であるので（例えば、リツキシマブおよびトラスツズマブ）、抗ｐｌｅｃ１療法が、癌ケア療法のスタンダードと相乗的であるかどうかを調べた。１：１の濃度比にて、抗ｐｌｅｃ１は、膵管腺癌（ＰＤＡＣ）のためのケア療法のスタンダードである、ゲムシタビン（ｇｅｍ）との組み合わせにおいて相乗的である（図３）。
【０１０１】
配列
＞配列番号１－プレクチン（半接着斑のタンパク質１）、ヒト（Ｈｏｍｏ　ｓａｐｉｅｎｓ）；標的タンパク質に下線。
ＭＶＡＧＭＬＭＰＲＤＱＬＲＡＩＹＥＶＬＦＲＥＧＶＭＶＡＫＫＤＲＲＰＲＳＬＨＰＨＶ
ＰＧＶＴＮＬＱＶＭＲＡＭＡＳＬＲＡＲＧＬＶＲＥＴＦＡＷＣＨＦＹＷＹＬＴＮＥＧＩＡ
ＨＬＲＱＹＬＨＬＰＰＥＩＶＰＡＳＬＱＲＶＲＲＰＶＡＭＶＭＰＡＲＲＴＰＨＶＱＡＶＱ
ＧＰＬＧＳＰＰＫＲＧＰＬＰＴＥＥＱＲＶＹＲＲＫＥＬＥＥＶＳＰＥＴＰＶＶＰＡＴＴＱ
ＲＴＬＡＲＰＧＰＥＰＡＰＡＴＤＥＲＤＲＶＱＫＫＴＦＴＫＷＶＮＫＨＬＩＫＡＱＲＨＩ
ＳＤＬＹＥＤＬＲＤＧＨＮＬＩＳＬＬＥＶＬＳＧＤＳＬＰＲＥＫＧＲＭＲＦＨＫＬＱＮＶ
ＱＩＡＬＤＹＬＲＨＲＱＶＫＬＶＮＩＲＮＤＤＩＡＤＧＮＰＫＬＴＬＧＬＩＷＴＩＩＬＨ
ＦＱＩＳＤＩＱＶＳＧＱＳＥＤＭＴＡＫＥＫＬＬＬＷＳＱＲＭＶＥＧＹＱＧＬＲＣＤＮＦ
ＴＳＳＷＲＤＧＲＬＦＮＡＩＩＨＲＨＫＰＬＬＩＤＭＮＫＶＹＲＱＴＮＬＥＮＬＤＱＡＦ
ＳＶＡＥＲＤＬＧＶＴＲＬＬＤＰＥＤＶＤＶＰＱＰＤＥＫＳＩＩＴＹＶＳＳＬＹＤＡＭＰ
ＲＶＰＤＶＱＤＧＶＲＡＮＥＬＱＬＲＷＱＥＹＲＥＬＶＬＬＬＬＱＷＭＲＨＨＴＡＡＦＥ
ＥＲＲＦＰＳＳＦＥＥＩＥＩＬＷＳＱＦＬＫＦＫＥＭＥＬＰＡＫＥＡＤＫＮＲＳＫＧＩＹ
ＱＳＬＥＧＡＶＱＡＧＱＬＫＶＰＰＧＹＨＰＬＤＶＥＫＥＷＧＫＬＨＶＡＩＬＥＲＥＫＱ
ＬＲＳＥＦＥＲＬＥＣＬＱＲＩＶＴＫＬＱＭＥＡＧＬＣＥＥＱＬＮＱＡＤＡＬＬＱＳＤＶ
ＲＬＬＡＡＧＫＶＰＱＲＡＧＥＶＥＲＤＬＤＫＡＤＳＭＩＲＬＬＦＮＤＶＱＴＬＫＤＧＲ
ＨＰＱＧＥＱＭＹＲＲＶＹＲＬＨＥＲＬＶＡＩＲＴＥＹＮＬＲＬＫＡＧＶＡＡＰＡＴＱＶ
ＡＱＶＴＬＱＳＶＱＲＲＰＥＬＥＤＳＴＬＲＹＬＱＤＬＬＡＷＶＥＥＮＱＨＲＶＤＧＡＥ
ＷＧＶＤＬＰＳＶＥＡＱＬＧＳＨＲＧＬＨＱＳＩＥＥＦＲＡＫＩＥＲＡＲＳＤＥＧＱＬＳ
ＰＡＴＲＧＡＹＲＤＣＬＧＲＬＤＬＱＹＡＫＬＬＮＳＳＫＡＲＬＲＳＬＥＳＬＨＳＦＶＡ
ＡＡＴＫＥＬＭＷＬＮＥＫＥＥＥＥＶＧＦＤＷＳＤＲＮＴＮＭＴＡＫＫＥＳＹＳＡＬＭＲ
ＥＬＥＬＫＥＫＫＩＫＥＬＱＮＡＧＤＲＬＬＲＥＤＨＰＡＲＰＴＶＥＳＦＱＡＡＬＱＴＱ
ＷＳＷＭＬＱＬＣＣＣＩＥＡＨＬＫＥＮＡＡＹＦＱＦＦＳＤＶＲＥＡＥＧＱＬＱＫＬＱＥ
ＡＬＲＲＫＹＳＣＤＲＳＡＴＶＴＲＬＥＤＬＬＱＤＡＱＤＥＫＥＱＬＮＥＹＫＧＨＬＳＧ
ＬＡＫＲＡＫＡＶＶＱＬＫＰＲＨＰＡＨＰＭＲＧＲＬＰＬＬＡＶＣＤＹＫＱＶＥＶＴＶＨ
ＫＧＤＥＣＱＬＶＧＰＡＱＰＳＨＷＫＶＬＳＳＳＧＳＥＡＡＶＰＳＶＣＦＬＶＰＰＰＮＱ
ＥＡＱＥＡＶＴＲＬＥＡＱＨＱＡＬＶＴＬＷＨＱＬＨＶＤＭＫＳＬＬＡＷＱＳＬＲＲＤＶ
ＱＬＩＲＳＷＳＬＡＴＦＲＴＬＫＰＥＥＱＲＱＡＬＨＳＬＥＬＨＹＱＡＦＬＲＤＳＱＤＡ
ＧＧＦＧＰＥＤＲＬＭＡＥＲＥＹＧＳＣＳＨＨＹＱＱＬＬＱＳＬＥＱＧＡＱＥＥＳＲＣＱ
ＲＣＩＳＥＬＫＤＩＲＬＱＬＥＡＣＥＴＲＴＶＨＲＬＲＬＰＬＤＫＥＰＡＲＥＣＡＱＲＩ
ＡＥＱＱＫＡＱＡＥＶＥＧＬＧＫＧＶＡＲＬＳＡＥＡＥＫＶＬＡＬＰＥＰＳＰＡＡＰＴＬ
ＲＳＥＬＥＬＴＬＧＫＬＥＱＶＲＳＬＳＡＩＹＬＥＫＬＫＴＩＳＬＶＩＲＧＴＱＧＡＥＥ
ＶＬＲＡＨＥＥＱＬＫＥＡＱＡＶＰＡＴＬＰＥＬＥＡＴＫＡＳＬＫＫＬＲＡＱＡＥＡＱＱ
ＰＴＦＤＡＬＲＤＥＬＲＧＡＱＥＶＧＥＲＬＱＱＲＨＧＥＲＤＶＥＶＥＲＷＲＥＲＶＡＱ
ＬＬＥＲＷＱＡＶＬＡＱＴＤＶＲＱＲＥＬＥＱＬＧＲＱＬＲＹＹＲＥＳＡＤＰＬＧＡＷＬ
ＱＤＡＲＲＲＱＥＱＩＱＡＭＰＬＡＤＳＱＡＶＲＥＱＬＲＱＥＱＡＬＬＥＥＩＥＲＨＧＥ
ＫＶＥＥＣＱＲＦＡＫＱＹＩＮＡＩＫＤＹＥＬＱＬＶＴＹＫＡＱＬＥＰＶＡＳＰＡＫＫＰ
ＫＶＱＳＧＳＥＳＶＩＱＥＹＶＤＬＲＴＨＹＳＥＬＴＴＬＴＳＱＹＩＫＦＩＳＥＴＬＲＲ
ＭＥＥＥＥＲＬＡＥＱＱＲＡＥＥＲＥＲＬＡＥＶＥＡＡＬＥＫＱＲＱＬＡＥＡＨＡＱＡＫ
ＡＱＡＥＲＥＡＫＥＬＱＱＲＭＱＥＥＶＶＲＲＥＥＡＡＶＤＡＱＱＱＫＲＳＩＱＥＥＬＱ

QLRQSSEAEIQAKARQAEAAERSRLRIEEEIRVVRLQLEA
TERQRGGAEGELQALRARAEEAEAQKRQAQEEAERLRRQV
QDESQRKRQAEVELASRVKAEAEAARERKQRALQALEELRL
QAEEAERRLRQAEVERARQVQVALETAQRSAEAELQSKRA
SFAEKTAQLERSLQEEHVAVAQLREEAERRAQQQAEAERA
REEAERELERWQLKANEALRLRLQAEEVAQQKSLAQAEAE
KQKEEAERERARRRGKAEEQAVRQRELAEQELEKQRQLAEG
TAQQRLAAEQELIRLRAETEQGEQQRQLLEEELARLQREA
AAATQKRQELEAELAKVRAEMEVLLASKARAEEESRSTSE
KSKQRLEAEAGRFRELAEEAARLRALAEEAKRQRQLAEED
AARQRAEAERVLAEKLAAIGEATRLKTEAEIALKEKEAEN
ERLRRLAEDEAFQRRRLEEQAAQHKADIEERLAQLRKASD
SELERQKGLVEDTLRQRRQVEEEILALKASFEKAAAGKAE
LELELGRIRSNAEDTLRSKEQAELEAARQRQLAAEEERRR
REAEERVQKSLAAEEEAARQRKAALEEVERLKAKVEEARR
LRERAEQESARQLQLAQEAAQKRLQAEEKAHAFAVQQKEQ
ELQQTLQQEQSVLDQLRGEAEAARRAAEEAEEARVQAERE
AAQSRRQVEEAERLKQSAEEQAQARAQAQAAAEKLRKEAE
QEAARRAQAEQAALRQKQAADAEMEKHKKFAEQTLRQKAQ
VEQELTTLRLQLEETDHQKNLLDEELQRLKAEATEAARQR
SQVEEELFSVRVQMEELSKLKARIEAENRALILRDKDNTQ
RFLQEEAEKMKQVAEEAARLSVAAQEAARLRQLAEEDLAQ
QRALAEKMLKEKMQAVQEATRLKAEAELLQQQKELAQEQA
RRLQEDKEQMAQQLAEETQGFQRTLEAERQRQLEMSAEAE
RLKLRVAEMSRAQARAEEDAQRFRKQAEEIGEKLHRTELA
TQEKVTLVQTLEIQRQQSDHDAERLREAIAELEREKEKLQ
QEAKLLQLKSEEMQTVQQEQLLQETQALQQSFLSEKDSLL
QRERFIEQEKAKLEQLFQDEVAKAQQLREEQQRQQQQMEQ
ERQRLVASMEEARRRQHEAEEGVRRKQEELQQLEQQRRQQ
EELLAEENQRLREQLQLLEEQHRAALAHSEEVTASQVAAT
KTLPNGRDALDGPAAEAEPEHSFDGLRRKVSAQRLQEAGI
LSAEELQRLAQGHTTVDELARREDVRHYLQGRSSIAGLLL
KATNEKLSVYAALQRQLLSPGTALILLEAQAASGFLLDPV
RNRRLTVNEAVKEGVVGPELHHKLLSAERAVTGYKDPYTG
QQISLFQAMQKGLIVREHGIRLLEAQIATGGVIDPVHSHR
VPVDVAYRRGYFDEEMNRVLADPSDDTKGFFDPNTHENLT
YLQLLERCVEDPETGLCLLPLTDKAAKGGELVYTDSEARD
VFEKATVSAPFGKFQGKTVTIWEIINSEYFTAEQRRDLLR
QFRTGRITVEKIIKIIITVVEEQEQKGRLCFEGLRSLVPA
AELLESRVIDRELYQQLQRGERSVRDVAEVDTVRRALRGA
NVIAGVWLEEAGQKLSIYNALKKDLLPSDMAVALLEAQAG
TGHIIDPATSARLTVDEAVRAGLVGPEFHEKLLSAEKAVT
GYRDPYTGQSVSLFQALKKGLIPREQGLRLLDAQLSTGGI
VDPSKSHRVPLDVACARGCLDEETSRALSAPRADAKAYSD
PSTGEPATYGELQQRCRPDQLTGLSLLPLSEKAARARQEE
LYSELQARETFEKTPVEVPVGGFKGRTVTVWELISSEYFT
AEQRQELLRQFRTGKVTVEKVIKILITIVEEVETLRQERL
SFSGLRAPVPASELLASGVLSRAQFEQLKDGKTTVKDLSE
LGSVRTLLQGSGCLAGIYLEDTKEKVSIYEAMRRGLLRAT
TAALLLEAQAATGFLVDPVRNQRLYVHEAVKAGVVGPELH

EQLLSAEKAVTGYRDPYSGSTISLFQAMQKGLVLRQHGIR
LLEAQIATGGIIDPVHSHRVPVDVAYQRGYFSEEMNRVLA
DPSDDTKGFFDPNTHENLTYRQLLERCVEDPETGLRLLPL
KGAEKAEVVETTQVYTEEETRRAFEETQIDIPGGGSHGGS
TMSLWEVMQSDLIPEEQRAQLMADFQAGRVTKERMIIIII
EIIEKTEIIRQQGLASYDYVRRRLTAEDLFEARIISLETY
NLLREGTRSLREALEAESAWCYLYGTGSVAGVYLPGSRQT
LSIYQALKKGLLSAEVARLLLEAQAATGFLLDPVKGERLT
VDEAVRKGLVGPELHDRLLSAERAVTGYRDPYTEQTISLF
QAMKKELIPTEEALRLLDAQLATGGIVDPRLGFHLPLEVA
YQRGYLNKDTHDQLSEPSEVRSYVDPSTDERLSYTQLLRR
CRRDDGTGQLLLPLSDARKLTFRGLRKQITMEELVRSQVM
DEATALQLREGLTSIEEVTKNLQKFLEGTSCIAGVFVDAT
KERLSVYQAMKKGIIRPGTAFELLEAQAATGYVIDPIKGL
KLTVEEAVRMGIVGPEFKDKLLSAERAVTGYKDPYSGKLI
SLFQAMKKGLILKDHGIRLLEAQIATGGIIDPEESHRLPV
EVAYKRGLFDEEMNEILTDPSDDTKGFFDPNTEENLTYLQ
LMERCITDPQTGLCLLPLKEKKRERKTSSKSSVRKRRVVI
VDPETGKEMSVYEAYRKGLIDHQTYLELSEQECEWEEITI
SSSDGVVKSMIIDRRSGRQYDIDDAIAKNLIDRSALDQYR
AGTLSITEFADMLSGNAGGFRSRSSSVGSSSSYPISPAVS
RTQLASWSDPTEETGPVAGILDTETLEKVSITEAMHRNLV
DNITGQRLLEAQACTGGIIDPSTGERFPVTDAVNKGLVDK
IMVDRINLAQKAFCGFEDPRTKTKMSAAQALKKGWLYYEA
GQRFLEVQYLTGGLIEPDTPGRVPLDEALQRGTVDARTAQ
KLRDVGAYSKYLTCPKTKLKISYKDALDRSMVEEGTGLRL
LEAAAQSTKGYYSPYSVSGSGSTAGSRTGSRTGSRAGSRR
GSFDATGSGFSMTFSSSSYSSSGYGRRYASGSSASLGGPE
SAVA

＞配列番号２－プレクチン（半接着斑のタンパク質１）、ヒト；標的タンパク質に下線。
SSSDGVVKSMIIDRRSGRQYDIDDAIAKNLIDRSALDQYR
AGTLSITEFADMLSGNAGGFRSRSSSVGSSSSYPISPAVS
RTQLASWSDPTEETGPVAGILDTETLEKVSITEAMHRNLV
DNITGQRLLEAQACTGGIIDPSTGERFPVTDAVNKGLVDK
IMVDRINLAQKAFCGFEDPRTKTKMSAAQALKKGWLYYEA
GQRFLEVQYLTGGLIEPDTPGRVPLDEALQRGTVDARTAQ
KLRDVGAYSKYLTCPKTKLKISYKDALDRSMVEEGTGLRL
LEAAAQSTKGYYSPYSVSGSGSTAGSRTGSRTGSRAGSRR
GSFDATGSGFSMTFSSSSYSSSGYGRRYASGSSASLGGPE
SAVA

【０１０２】

Ｐａｂ２配列

【表４－１】

名称	配列	配列番号
Pab2重鎖	ATGAACTTCGGGCTCAGCTTGATTTTCCTTGCCCTCATTTTAAAAGGTGTCCAGTG TGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACTTGGTGAAGCCTGGAGGGTCCCTGA AACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTCAGTAGGTATGGCATGTCTTGGGTT CGCCAGACTCCAGACAAGAGGCTGGAGTGGGTCGCAACCATTAGTATTGGTGGTAC TTACACCTACTATCCAGACAGTATGAAGGGGCGATTCACCATCTCCAGAGACAATG CCAAGAACACCCTGTACCTGCAAATGAGCAGTCTGAAGTCTGAGGACACAGCCATG TATTACTGTGCAAGACGGGGGTATGGTAACTACTCTTACTATGGTATGGACTACTG GGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCAGCCAAAACGACACCCCCATCTGTCT ATCCACTGGCCCCTGGATCTGCTGCCCAAACTAACTCCATGGTGACCCTGGGATGC CTGGTCAAGGGCTATTTCCCTGAGCCAGTGACAGTGACCTGGAACTCTGGATCCCT GTCCAGCGGTGTGCACACCTTCCCAGCTGTCCTGCAGTCTGACCTCTACACTCTGA GCAGCTCAGTGACTGTCCCCTCCAGCACCTGGCCCAGCGAGACCGTCACCTGCAAC GTTGCCCACCCGGCCAGCAGCACCAAGGTGGACAAGAAAATTGTGCCCAGGGATTG TGGTTGTAAGCCTTGCATATGTACAGTCCCAGAAGTATCATCTGTCTTCATCTTCC CCCCAAAGCCCAAGGATGTGCTCACCATTACTCTGACTCCTAAGGTCACGTGTGTT GTGGTAGACATCAGCAAGGATGATCCCGAGGTCCAGTTCAGCTGGTTTGTAGATGA TGTGGAGGTGCACACAGCTCAGACGCAACCCCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACTT TCCGCTCAGTCAGTGAACTTCCCATCATGCACCAGGACTGGCTCAATGGCAAGGAG TTCAAATGCAGGGTCAACAGTGCAGCTTTCCCTGCCCCCATCGAGAAAACCATCTC CAAAACCAAAGGCAGACCGAAGGCTCCACAGGTGTACACCATTCCACCTCCCAAGG AGCAGATGGCCAAGGATAAAGTCAGTCTGACCTGCATGATAACAGACTTCTTCCCT GAAGACATTACTGTGGAGTGGCAGTGGAATGGGCAGCCAGCGGAGAACTACAAGAA CACTCAGCCCATCATGGACACAGATGGCTCTTACTTCGTCTACAGCAAGCTCAATG TGCAGAAGAGCAACTGGGAGGCAGGAAATACTTTCACCTGCTCTGTGTTACATGAG GGCCTGCACAACCACCATACTGAGAAGAGCCTCTCCCACTCTCCTGGTAAATGA	3
Pab2重鎖リーダー	ATGAACTTCGGGCTCAGCTTGATTTTCCTTGCCCTCATTTTAAAAGGTGTCCAGTG T	4
Pab2重鎖FR1	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACTTGGTGAAGCCTGGAGGGTCCCTGAA ACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTCAGT	5
Pab2重鎖CDR1	AGGTATGGCATGTCT	6
Pab2重鎖FR2	TGGGTTCGCCAGACTCCAGACAAGAGGCTGGAGTGGGTCGCA	7
Pab2重鎖CDR2	ACCATTAGTATTGGTGGTACTTACACCTACTATCCAGACAGTATGAAGGGG	8
Pab2重鎖FR3	CGATTCACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAACACCCTGTACCTGCAAATGAGCAG TCTGAAGTCTGAGGACACAGCCATGTATTACTGTGCAAGA	9
Pab2重鎖CDR3	CGGGGGTATGGTAACTACTCTTACTATGGTATGGACTAC	10
Pab2重鎖FR4	TGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA	11
Pab2重鎖可変領域	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACTTGGTGAAGCCTGGAGGGTCCCTGAA ACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTCAGTAGGTATGGCATGTCTTGGGTTC GCCAGACTCCAGACAAGAGGCTGGAGTGGGTCGCAACCATTAGTATTGGTGGTACT TACACCTACTATCCAGACAGTATGAAGGGGCGATTCACCATCTCCAGAGACAATGC CAAGAACACCCTGTACCTGCAAATGAGCAGTCTGAAGTCTGAGGACACAGCCATGT ATTACTGTGCAAGACGGGGGTATGGTAACTACTCTTACTATGGTATGGACTACTGG GGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA	12

【表４－２】

Pab2重鎖定常領域	GCCAAAACGACACCCCCATCTGTCTATCCACTGGCCCCTGGATCTGCTGCCCAAAC TAACTCCATGGTGACCCTGGGATGCCTGGTCAAGGGCTATTTCCCTGAGCCAGTGA CAGTGACCTGGAACTCTGGATCCCTGTCCAGCGGTGTGCACACCTTCCCAGCTGTC CTGCAGTCTGACCTCTACACTCTGAGCAGCTCAGTGACTGTCCCCTCCAGCACCTG GCCCAGCGAGACCGTCACCTGCAACGTTGCCCACCCGGCCAGCAGCACCAAGGTGG ACAAGAAAATTGTGCCCAGGGATTGTGGTTGTAAGCCTTGCATATGTACAGTCCCA GAAGTATCATCTGTCTTCATCTTCCCCCCAAAGCCCAAGGATGTGCTCACCATTAC TCTGACTCCTAAGGTCACGTGTGTTGTGGTAGACATCAGCAAGGATGATCCCGAGG TCCAGTTCAGCTGGTTTGTAGATGATGTGGAGGTGCACACAGCTCAGACGCAACCC CGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACTTTCCGCTCAGTCAGTGAACTTCCCATCATGCA CCAGGACTGGCTCAATGGCAAGGAGTTCAAATGCAGGGTCAACAGTGCAGCTTTCC CTGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAAGGCAGACCGAAGGCTCCACAG GTGTACACCATTCCACCTCCCAAGGAGCAGATGGCCAAGGATAAAGTCAGTCTGAC CTGCATGATAACAGACTTCTTCCCTGAAGACATTACTGTGGAGTGGCAGTGGAATG GGCAGCCAGCGGAGAACTACAAGAACACTCAGCCCATCATGGACACAGATGGCTCT TACTTCGTCTACAGCAAGCTCAATGTGCAGAAGAGCAACTGGGAGGCAGGAAATAC TTTCACCTGCTCTGTGTTACATGAGGGCCTGCACAACCACCATACTGAGAAGAGCC TCTCCCACTCTCCTGGTAAA	13
Pab2重鎖	MNFGLSLIFLALILKGVQCEVQLVESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFTFSRYGMSWV RQTPDKRLEWVATISIGGTYTYYPDSMKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAM YYCARRGYGNYSYYGMDYWGQGTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGC LVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSD	14
Pab2重鎖リーダー	MNFGLSLIFLALILKGVQC	15
Pab2重鎖FR1	EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFTFS	16
Pab2重鎖CDR1	RYGMS	17
Pab2重鎖FR2	WVRQTPDKRLEWVA	18
Pab2重鎖CDR2	TISIGGTYTYYPDSMKG	19
Pab2重鎖FR3	RFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYYCAR	20
Pab2重鎖CDR3	RGYGNYSYYGMDY	21
Pab2重鎖FR4	WGQGTSVTVSS	22
Pab2重鎖可変領域	EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFTFSRYGMSWVRQTPDKRLEWVATISIGGT YTYYPDSMKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYYCARRGYGNYSYYGMDYW GQGTSVTVSS	23
Pab2重鎖定常領域	AKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAV LQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVP EVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQP REEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQ VYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGS YFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK	24

【表４－３】

Pab2軽鎖	ATGAGGTTCTCTGCTCAGCTTCTGGGGCTGCTTGTGCTCTGGATCCCTGGATCCAC TGCAGATATTGTGATGACGCAGGCTGCATTCTCCAATCCAGTCACTCTTGGAACAT CAGCTTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTACATAGTAATGGCATCACT TATTTGTATTGGTATCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCTCAGCTCCTGATTTATCA GATGTCCAACCTTGCCTCAGGAGTCCCAGACAGGTTCAGTAGCAGTGGGTCAGGAA CTGATTTCACACTGAGAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGTGTTTATTAC TGTGCTCAAAATCTAGAACTTCCGCTCACGTTCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCT GAAACGGGCTGATGCTGCACCAACTGTATCCATCTTCCCACCATCCAGTGAGCAGT TAACATCTGGAGGTGCCTCAGTCGTGTGCTTCTTGAACAACTTCTACCCCAAAGAC ATCAATGTCAAGTGGAAGATTGATGGCAGTGAACGACAAAATGGCGTCCTGAACAG TTGGACTGATCAGGACAGCAAAGACAGCACCTACAGCATGAGCAGCACCCTCACGT TGACCAAGGACGAGTATGAACGACATAACAGCTATACCTGTGAGGCCACTCACAAG ACATCAACTTCACCCATTGTCAAGAGCTTCAACAGGAATGAGTGTTAG	25
Pab2軽鎖リーダー	ATGAGGTTCTCTGCTCAGCTTCTGGGGCTGCTTGTGCTCTGGATCCCTGGATCCAC TGCA	26
Pab2軽鎖FR1	GATATTGTGATGACGCAGGCTGCATTCTCCAATCCAGTCACTCTTGGAACATCAGC TTCCATCTCCTGC	27
Pab2軽鎖CDR1	AGGTCTAGTAAGAGTCTCCTACATAGTAATGGCATCACTTATTTGTAT	28
Pab2軽鎖FR2	TGGTATCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCTCAGCTCCTGATTTAT	29
Pab2軽鎖CDR2	CAGATGTCCAACCTTGCCTCA	30
Pab2軽鎖FR3	GGAGTCCCAGACAGGTTCAGTAGCAGTGGGTCAGGAACTGATTTCACACTGAGAAT CAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGTGTTTATTACTGT	31
Pab2軽鎖CDR3	GCTCAAAATCTAGAACTTCCGCTCACG	32
Pab2軽鎖FR4	TTCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA	33
Pab2軽鎖可変領域	GATATTGTGATGACGCAGGCTGCATTCTCCAATCCAGTCACTCTTGGAACATCAGC TTCCATCTCCTGCAGGTC TAGTAAGAGTCTCCTACATAGTAATGGCATCACTTATTTGTATTGGTATCTGCAGA AGCCAGGCCAGTCTCCTCAGCTCCTGATTTATCAGATGTCCAACCTTGCCTCAGGA GTCCCAGACAGGTTCAGTAGCAGTGGGTCAGGAACTGATTTCACACTGAGAATCAG CAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGTGTTTATTACTGTGCTCAAAATCTAGAACTTC CGCTCACGTTCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA	34
Pab2軽鎖定常領域	CTGTGCTCAAAATCTAGAACTTCCGCTCACGTTCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGC TGAAACGGGCTGATGCTGCACCAACTGTATCCATCTTCCCACCATCCAGTGAGCAG TTAACATCTGGAGGTGCCTCAGTCGTGTGCTTCTTGAACAACTTCTACCCCAAAGA CATCAATGTCAAGTGGAAGATTGATGGCAGTGAACGACAAAATGGCGTCCTGAACA GTTGGACTGATCAGGACAGCAAAGACAGCACCTACAGCATGAGCAGCACCCTCACG TTGACCAAGGACGAGTATGAACGACATAACAGCTATACCTGTGAGGCCACTCACA AGACATCAACTTCACCCATTGTCAAGAGCTTCAACAGGAATGAGTGT	35
Pab2軽鎖	MRFSAQLLGLLVLWIPGSTADIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRSSKSLLHSNGIT YLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYY CAQNLELPLTFGAGTKLELKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKD INVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHK TSTSPIVKSFNRNEC	36
Pab2軽鎖リーダー	MRFSAQLLGLLVLWIPGSTA	37
Pab2軽鎖FR1	DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISC	38
Pab2軽鎖CDR1	RSSKSLLHSNGITYLY	39
Pab2軽鎖FR2	WYLQKPGQSPQLLIY	40

【表４－４】

Pab2軽鎖CDR2	QMSNLAS	41
Pab2軽鎖FR3	GVPDRFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYYC	42
Pab2軽鎖CDR3	AQNLELPLT	43
Pab2軽鎖FR4	FGAGTKLELK	44
Pab2軽鎖可変領域	DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQM SNLASGVPDRFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYYCAQNLELPLTFGAGTKLELK	45
Pab2軽鎖定常領域	RADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSW TDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC	46

【０１０３】

Ｐａｂ１配列

【表５－１】

名称	配列	配列番号
Pab1重鎖	ATGGCTTGGGTGTGGACCTTGCTATTCCTGATGGCAGCTGCCCAAAGTATCCAAGC ACAGATCCAGTTGGTGCAGTCTGGACCTGAGCTGAAGAAGCCTGGAGAGACAGTCA AGATCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTATACCTTCACAGACTATTCAATGCACTGGGTG AAGCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACACTGAGACTGG TGAGCCAACATATGCAGATGACTTCAAGGGACGGTTTGCCTTCTCTTTGGAAACCT CTGCCAGCACTGCCTATTTGCAGATCAACAACCTCAAAAATGAGGACACGGCTAC ATATTTCTGTGCCCCCGGAGGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTG TCTCTGCAGCCAAAACAACACCCCCATCAGTCTATCCACTGGCCCCTGGGTGTGGA GATACAACTGGTTCCTCCGTGACTCTGGGATGCCTGGTCAAGGGCTACTTCCCTGA GTCAGTGACTGTGACTTGGAACTCTGGATCCCTGTCCAGCAGTGTGCACACCTTCC CAGCTCTCCTGCAGTCTGGACTCTACACTATGAGCAGCTCAGTGACTGTCCCCTCC AGCACCTGGCCAAGTCAGACCGTCACCTGCAGCGTTGCTCACCCAGCCAGCAGCAC CACGGTGGACAAAAAACTTGAGCCCAGCGGGCCCATTTCAACAATCAACCCCTGTC CTCCATGCAAGGAGTGTCACAAATGCCCAGCTCCTAACCTCGAGGGTGGACCATCC GTCTTCATCTTCCCTCCAAATATCAAGGATGTACTCATGATCTCCCTGACACCCAA GGTCACGTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCGAGGATGACCCAGACGTCCAGATCAGCT GGTTTGTGAACAACGTGGAAGTACACACAGCTCAGACACAAACCCATAGAGAGGAT TACAACAGTACTATCCGGGTGGTCAGCACCCTCCCCATCCAGCACCAGGACTGGAT GAGTGGCAAGGAGTTCAAATGCAAGGTCAACAACAAAGACCTCCCATCACCCATCG AGAGAACCATCTCAAAAATTAAAGGGCTAGTCAGAGCTCCACAAGTATACATCTTG CCGCCACCAGCAGAGCAGTTGTCCAGGAAAGATGTCAGTCTCACTTGCCTGGTCGT GGGCTTCAACCCTGGAGACATCAGTGTGGAGTGGACCAGCAATGGGCATACAGAGG AGAACTACAAGGACACCGCACCAGTCCTGGACTCTGACGGTTCTTACTTCATATAT AGCAAGCTCAATATGAAAACAAGCAAGTGGGAGAAAACAGATTCCTTCTCATG CAACGTGAGACACGAGGGTCTGAAAAATTACTACCTGAAGAAGACCATCTCCCGGT CTCCGGGTAAATGA	47
Pab1重鎖リーダー	ATGGCTTGGGTGTGGACCTTGCTATTCCTGATGGCAGCTGCCCAAAGTATCCAAGC A	48
Pab1重鎖FR1	CAGATCCAGTTGGTGCAGTCTGGACCTGAGCTGAAGAAGCCTGGAGAGACAGTCAA GATCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTATACCTTCACA	49
Pab1重鎖CDR1	GACTATTCAATGCAC	50
Pab1重鎖FR2	TGGGTGAAGCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTAAAGTGGATGGGC	51
Pab1重鎖CDR2	TGGATAAACACTGAGACTGGTGAGCCAACATATGCAGATGACTTCAAGGGA	52
Pab1重鎖FR3	CGGTTTGCCTTCTCTTTGGAAACCTCTGCCAGCACTGCCTATTTGCAGATCAACAA CCTCAAAAATGAGGACACGGCTACATATTTCTGTGCCCCC	53
Pab1重鎖CDR3	GGAGGGTTTGCTTAC	54
Pab1重鎖FR4	TGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA	55
Pab1重鎖可変領域	CAGATCCAGTTGGTGCAGTCTGGACCTGAGCTGAAGAAGCCTGGAGAGACAGTCAA GATCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTATACCTTCACAGACTATTCAATGCACTGGGTGA AGCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACACTGAGACTGGT GAGCCAACATATGCAGATGACTTCAAGGGACGGTTTGCCTTCTCTTTGGAAACCTC TGCCAGCACTGCCTATTTGCAGATCAACAACCTCAAAAATGAGGACACGGCTACAT ATTTCTGTGCCCCCGGAGGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTC TCTGCA	56

【表５－２】

Pab1重鎖定常領域	GCCAAAACAACACCCCCATCAGTCTATCCACTGGCCCCTGGGTGTGGAGATACAAC TGGTTCCTCCGTGACTCTGGGATGCCTGGTCAAGGGCTACTTCCCTGAGTCAGTGA CTGTGACTTGGAACTCTGGATCCCTGTCCAGCAGTGTGCACACCTTCCCAGCTCTC CTGCAGTCTGGACTCTACACTATGAGCAGCTCAGTGACTGTCCCCTCCAGCACCTG GCCAAGTCAGACCGTCACCTGCAGCGTTGCTCACCCAGCCAGCAGCACCACGGTGG ACAAAAAACTTGAGCCCAGCGGGCCCATTTCAACAATCAACCCCTGTCCTCCATGC AAGGAGTGTCACAAATGCCCAGCTCCTAACCTCGAGGGTGGACCATCCGTCTTCAT CTTCCCTCCAAATATCAAGGATGTACTCATGATCTCCCTGACACCCAAGGTCACGT GTGTGGTGGTGGATGTGAGCGAGGATGACCCAGACGTCCAGATCAGCTGGTTTGTG AACAACGTGGAAGTACACACAGCTCAGACACAAACCCATAGAGAGGATTACAACAG TACTATCCGGGTGGTCAGCACCCTCCCCATCCAGCACCAGGACTGGATGAGTGGCA AGGAGTTCAAATGCAAGGTCAACAACAAAGACCTCCCATCACCCATCGAGAGAACC ATCTCAAAAATTAAAGGGCTAGTCAGAGCTCCACAAGTATACATCTTGCCGCCACC AGCAGAGCAGTT GTCCAGGAAAGATGTCAGTCTCACTTGCCTGGTCGTGGGCTTCAACCCTGGAGACA TCAGTGTGGAGTGGACCAGCAATGGGCATACAGAGGAGAACTACAAGGACACCGCA CCAGTCCTGGACTCTGACGGTTCTTACTTCATATATAGCAAGCTCAATATGAAAAC AAGCAAGTGGGAGAAAACAGATTCCTTCTCATGCAACGTGAGACACGAGGGTCTGA AAAATTACTACCTGAAGAAGACCATCTCCCGGTCTCCGGGTAAA	57
Pab1重鎖	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSMHWV KQAPGKGLKWMGWINTETGEPTYADDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNLKNEDTAT YFCAPGGFAYWGQGTLVTVSAAKTTPPSVYPLAPGCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPE SVTVTWNSGSLSSSVHTFPALLQSGLYTMSSSVTVPSSTWPSQTVTCSVAHPASST TVDKKLEPSGPISTINPCPPCKECHKCPAPNLEGGPSVFIFPPNIKDVLMISLTPK VTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTIRVVSTLPIQHQDWM SGKEFKCKVNNKDLPSPIERTISKIKGLVRAPQVYILPPPAEQLSRKDVSLTCLVV GFNPGDISVEWTSNGHTEENYKDTAPVLDSDGSYFIYSKLNMKTSKWEKTDSFSCN VRHEGLKNYYLKKTISRSPGK	58
Pab1重鎖リーダー	MAWVWTLLFLMAAAQSIQA	59
Pab1重鎖FR1	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFT	60
Pab1重鎖CDR1	DYSMH	61
Pab1重鎖FR2	WVKQAPGKGLKWMG	62
Pab1重鎖CDR2	WINTETGEPTYADDFKG	63
Pab1重鎖FR3	RFAFSLETSASTAYLQINNLKNEDTATYFCAP	64
PAb1重鎖CDR3	GGFAY	65
PAb1重鎖FR4	WGQGTLVTVSA	66
PAb1重鎖可変領域	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSMHWVKQAPGKGLKWMGWINTETG EPTYADDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNLKNEDTATYFCAPGGFAYWGQGTLVTV SA	67
PAb1重鎖定常領域	AKTTPPSVYPLAPGCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPESVTVTWNSGSLSSSVHTFPAL LQSGLYTMSSSVTVPSSTWPSQTVTCSVAHPASSTTVDKKLEPSGPISTINPCPPC KECHKCPAPNLEGGPSVFIFPPNIKDVLMISLTPKVTCVVVDVSEDDPDVQISWFV NNVEVHTAQTQTHREDYNSTIRVVSTLPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPSPIERT ISKIKGLVRAPQVYILPPPAEQLSRKDVSLTCLVVGFNPGDISVEWTSNGHTEENY KDTAPVLDSDGSYFIYSKLNMKTSKWEKTDSFSCNVRHEGLKNYYLKKTISRSPGK	68

【表５－３】

PAb1軽鎖	ATGAGGTGCCTAGCTGAGTTCCTGGGGCTGCTTGTGCTCTGGATCCCTGGAGCCAT TGGGGATATTGTGATGACTCAGGCTGCACCCTCTGTACCTGTCACTCCTGGAGAGT CAGTATCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTGCATAGTAATGGCAACACT TACTTGTATTGGTTCCTGCAGAGGCCAGGCCAGTCTCCTCAGCTCCTGATATATCG GATGTCCAACCTTGCCTCAGGAGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCAGGAA CTGCTTTCACACTGAGAATCAGTAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGTGTTTATTAC TGTATGCAACATCTAGAATATCCGCTCACGTTCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCT GAAACGGGCTGATGCTGCACCAACTGTATCCATCTTCCCACCATCCAGTGAGCAGT TAACATCTGGAGGTGCCTCAGTCGTGTGCTTCTTGAACAACTTCTACCCCAAAGAC ATCAATGTCAAGTGGAAGATTGATGGCAGTGAACGACAAAATGGCGTCCTGAACAG TTGGACTGATCAGGACAGCAAAGACAGCACCTACAGCATGAGCAGCACCCTCACGT TGACCAAGGACGAGTATGAACGACATAACAGCTATACCTGTGAGGCCACTCACAAG ACATCAACTTCACCCATTGTCAAGAGCTTCAACAGGAATGAGTGTTAG	69
PAb1軽鎖リーダー	ATGAGGTGCCTAGCTGAGTTCCTGGGGCTGCTTGTGCTCTGGATCCCTGGAGCCAT TGGG	70
PAb1軽鎖FR1	GATATTGTGATGACTCAGGCTGCACCCTCTGTACCTGTCACTCCTGGAGAGTCAGT ATCCATCTCCTGC	71
PAb1軽鎖CDR1	AGGTCTAGTAAGAGTCTCCTGCATAGTAATGGCAACACTTACTTGTAT	72
PAb1軽鎖FR2	TGGTTCCTGCAGAGGCCAGGCCAGTCTCCTCAGCTCCTGATATAT	73
PAb1軽鎖CDR2	CGGATGTCCAACCTTGCCTCA	74
PAb1軽鎖FR3	GGAGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCAGGAACTGCTTTCACACTGAGAAT CAGTAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGTGTTTATTACTGT	75
PAb1軽鎖CDR3	ATGCAACATCTAGAATATCCGCTCACG	76
PAb1軽鎖FR4	TTCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA	77
PAb1軽鎖可変領域	GATATTGTGATGACTCAGGCTGCACCCTCTGTACCTGTCACTCCTGGAGAGTCAGT ATCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTGCATAGTAATGGCAACACTTACT TGTATTGGTTCCTGCAGAGGCCAGGCCAGTCTCCTCAGCTCCTGATATATCGGATG TCCAACCTTGCCTCAGGAGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCAGGAACTGC TTTCACACTGAGAATCAGTAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGTGTTTATTACTGTA TGCAACATCTAGAATATCCGCTCACGTTCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA	78
PAb1軽鎖定常領域	CGGGCTGATGCTGCACCAACTGTATCCATCTTCCCACCATCCAGTGAGCAGTTAAC ATCTGGAGGTGCCTCAGTCGTGTGCTTCTTGAACAACTTCTACCCCAAAGACATCA ATGTCAAGTGGAAGATTGATGGCAGTGAACGACAAAATGGCGTCCTGAACAGTTGG ACTGATCAGGACAGCAAAGACAGCACCTACAGCATGAGCAGCACCCTCACGTTGAC CAAGGACGAGTATGAACGACATAACAGCTATACCTGTGAGGCCACTCACAAGACAT CAACTTCACCCATTGTCAAGAGCTTCAACAGGAATGAGTGT	79
PAb1軽鎖	MRCLAEFLGLLVLWIPGAIGDIVMTQAAPSVPVTPGESVSISCRSSKSLLHSNGNT YLYWFLQRPGQSPQLLIYRMSNLASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYY CMQHLEYPLTFGAGTKLELKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKD INVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHK TSTSPIVKSFNRNEC	80
PAb1軽鎖リーダー	MRCLAEFLGLLVLWIPGAIG	81
PAb1軽鎖FR1	DIVMTQAAPSVPVTPGESVSISC	82
PAb1軽鎖CDR1	RSSKSLLHSNGNTYLY	83
PAb1軽鎖FR2	WFLQRPGQSPQLLIY	84
PAb1軽鎖CDR2	RMSNLAS	85
PAb1軽鎖FR3	GVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYC	86

【表５－４】

PAb1軽鎖CDR3	MQHLEYPLT	87
PAb1軽鎖FR4	FGAGTKLELKR	88
PAb1軽鎖可変領域	DIVMTQAAPSVPVTPGESVSISCRSSKSLLHSNGNTYLYWFLQRPGQSPQLLIYRM SNLASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPLTFGAGTKLELK R	89
PAb1軽鎖定常領域	ADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWT DQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC	90

【図１Ａ】

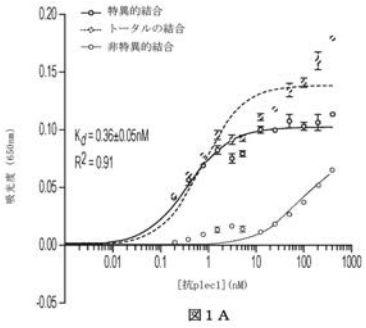


図１Ａ

【図１Ｂ】

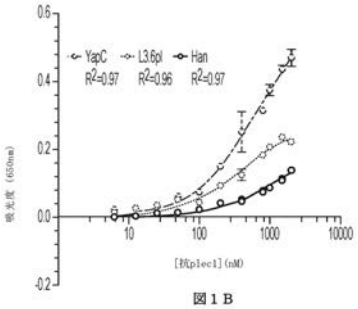


図１Ｂ

【図２Ａ】

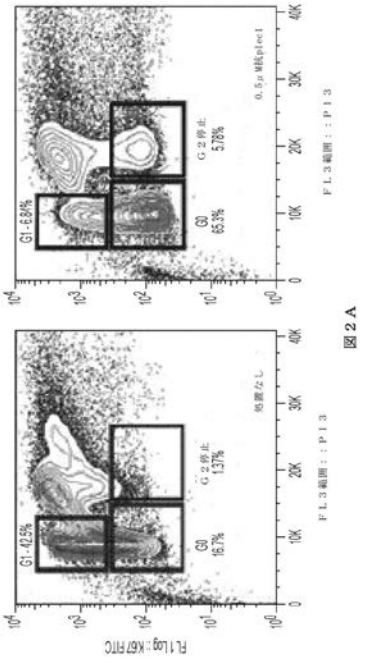


図２Ａ

【図２Ｂ】

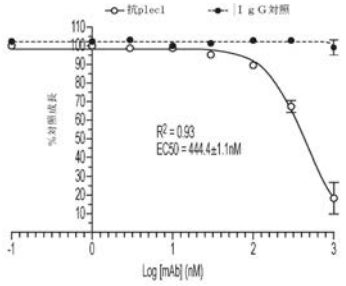


図２Ｂ

【図２Ｃ】

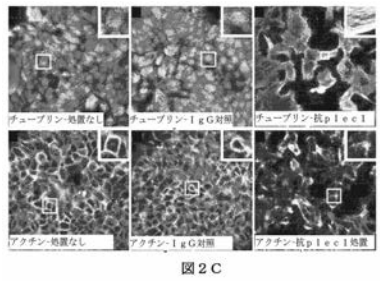


図２Ｃ

【図３】

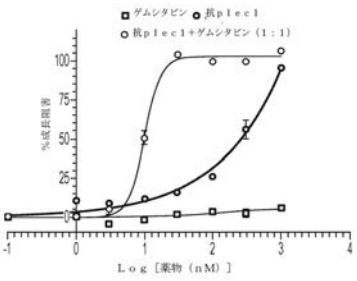


図３

【配列表】

2020537690000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 18/55438

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. ☒ forming part of the international application as filed:

      ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      ☐ on paper or in the form of an image file.

   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 18/55438

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 7-10, 15-21, 23, and 25-27
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Groups I+, claims 1-6, directed to a composition comprising: (i) an antibody that specifically binds to plectin-1 (claim 1), or (i) an antibody or antigen binding fragment that specifically binds an amino acid sequence having at least 85% identity to SEQ ID NO: 2 (claim 2). The antibody or antigen binding fragment will be searched to the extent that the antibody or antigen binding fragment encompasses wherein the antibody comprises a heavy chain variable region having a sequence set forth as: SEQ ID NO 23 and a light chain variable region having a sequence set forth as: SEQ ID NO: 45. It is believed that claims 1-2, 3-4(in part), 5/[1-2, 3-4(in part)] encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass wherein the antibody comprises a heavy chain variable region having a sequence set forth as: SEQ ID NO 23 and a light chain variable region having a sequence set forth as: SEQ ID NO: 45. **********Continued in the extra sheet**********

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-2, 3-4(in part), 5/[1-2, 3-4(in part)], limited to SEQ ID NO 23 and SEQ ID NO: 45 [SEQ ID NO: 2 is a common technical feature]

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 18/55438

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 39/00; A61K 39/395; A61K 38/00; A61K 9/14; C12P 21/08; C07K 16/00 (2018.01)
CPC - A61K 2039/505; C07K 2317/24; A61K 39/00; C07K 16/18; C07K 2319/00; A61K 47/48769; A61K 47/48853; C07K 2317/60; C07K 2317/56; C07K 2317/565

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History Document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History Document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History Document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y --- A	US 2017/0087257 A1 (THE GENERAL HOSPITAL CORPORATOIN) 30 March 2017 (30.03.2017), para [0011], [0018], [0034], [0040], [0041], [0078], [0148], [0166], [0192], [0207], [0235], and [0236]	1-2 --- 3-5
Y --- A	US 2017/0267719 A1 (COUNCIL OF SCIENTIFIC & INDUSTRIAL RESEARCH et al.) 21 September 2017 (21.09.2017), Abstract, para [0068], [0079], and [0085]	1-2 --- 3-5
Y --- A	US 2004/0101874 A1 (GHOSH et al.) 27 May 2004 (27.05.2004), pg 52, SEQ ID NO: 1801 (1029 a.a.), the region between amino acid residues 666-1029	2 --- 3-5
A	US 2015/0299334 A1 (MINERVA BIOTECHNOLOGIES CORPORATION) 22 October 2015 (22.10.2015), para [0027], [0034], and pg 6, col 2, SEQ ID NO: 17	3-5
A	US 2010/0279932 A1 (LEDBETTER et al.) 04 November 2010 (04.11.2010), para [0077], [0649], and SEQ ID NO: 121 (133 a.a), the region between amino acid residues 21-132	4-5
A	CHENG et al., Plectin deficiency in liver cancer cells promotes cell migration and sensitivity to sorafenib treatment. Cell Adh Migr. 2018 Jan, Vol. 12(1), p. 19-27. Epub 2017 Feb 17. Entire documentation, especially Abstract	1-5
A	SHIN et al., Unexpected gain of function for the scaffolding protein plectin due to mislocalization in pancreatic cancer. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013, Vol. 110(48), p. 19414-9. Entire documentation, especially Abstract, and pg 19414, col 2, middle para	1-5
A	PROBY et al., Human Autoantibodies against HD1/Plectin In Paraneoplastic Pemphigus. J Invest Dermatol. 1999, Vol. 112(2), p. 153-6. Entire documentation, especially Abstract	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
10 December 2018	24 JAN 2019
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 18/55438

Continuation of:
Box No III (unity of invention is lacking)

(Continuation of Groups I+) Additional antibody or antigen binding fragment will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected antibody or antigen binding fragment. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. An exemplary election would be wherein the antibody comprises a heavy chain variable region having a sequence set forth as: SEQ ID NO 67 and a light chain variable region having a sequence set forth as: SEQ ID NO: 89 [claims: (1-2), 3-4(in part), 6/[(1-2), 3-4(in part)]].

Group II, claims 11-14, directed to an antibody-drug-conjugate (ADC).

Group III, claims 22 and 24, directed to a method for treating cancer.

The inventions listed as Groups I+, II-III do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Feature
Groups I+, II-III are related as a product (Groups I+ or II) and methods of potentially using the product (Group III).

Groups I+ include the special technical feature of wherein the antibody and the anti-cancer agent are not linked, not required by Group II.

Group II includes the special technical feature of an antibody-drug-conjugate (ADC), not required by Groups I+.

Group III includes the special technical feature of treating cancer, not required by Groups I+ and II.

Among Groups I+, each SEQ ID NO represents a structurally different antibody sequence.

Common Technical Features
The inventions of Groups I+, II-III share the technical features of: I) an antibody that specifically binds to plectin-1 exposed on the surface of a cancer cell, and an anti-cancer agent (part of claim 1); and/or II) an antibody or antigen binding fragment that specifically binds an amino acid sequence having at least 85% identity to SEQ ID NO: 2, and an anti-cancer agent (part of claim 2); and
–part of the inventions of Groups I+ further share the technical features of:
-- a composition comprising:
(i) an antibody that specifically binds to plectin-1 exposed on the surface of a cancer cell; and
(ii) an anti-cancer agent,
wherein the antibody and the anticancer agent are not linked (claim 1; which covers the shared technical features I) by Groups I+, II-III); or
--a composition comprising:
(i) an antibody or antigen binding fragment that specifically binds an amino acid sequence having at least 85% identity to SEQ ID NO: 2; and
(ii) an anti-cancer agent,
wherein the antibody and the anti-cancer agent are not linked (claim 2; which covers the shared technical features II) by Groups I+, II-III); and further
--wherein the antibody comprises a heavy chain variable region and a light chain variable region (part of claims 3-6).

However, these shared technical features do not represent a contribution over prior art as being obvious over US 2017/0087257 A1 to THE GENERAL HOSPITAL CORPORATOIN (hereinafter 'GEN_HOSP'), in view of US 2017/0267719 A1 to COUNCIL OF SCIENTIFIC & INDUSTRIAL RESEARCH et al. (hereinafter 'COUNCIL_SCI'); or/and further in view of US 2004/0101874 A1 to GHOSH et al. (hereinafter 'Ghosh') as follows:

GEN_HOSP discloses a composition (para [0040] - 'a pharmaceutical composition') comprising:
(i) an antibody that specifically binds to plectin-1 (para [0040] - ' a pharmaceutical composition comprising a ligand, wherein the ligand binds to plectin-1'; para [0018] - 'plectin-1 binding moiety is the invention provides ligands for a biomarker, wherein the ligand is ... an antibody'; para [0011] - 'plectin-1 ligands ... including a plectin-1 binding moiety, ... the plectin-1 binding moiety is an anti-plectin-1 antibody or antigen-binding fragment thereof')
–exposed on the surface of a cancer cell (para [0078] - 'a binding molecule may reside on a cell surface... binding molecule is a plectin-1 molecule'; para [0166] - 'bind to cell surface antigens on PDAC cells. ...identified plectin-1 as a novel biomarker of PDAC...discovered plectin-1 as a biomarker for pancreatic cancer cells... in the diagnosis... treatment of PDAC in humans'; para [0148] - 'biomarkers of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) cell biomarkers ... such as plectin-1'; para [0018] - 'plectin-1 binding moiety is the invention provides ligands for a biomarker, wherein the ligand is ... an antibody'); and
(ii) an anti-cancer agent (para [0040] - 'treating a patient with pancreatic cancer ... providing...a pharmaceutical composition comprising a ligand, wherein the ligand binds to plectin-1... the pharmaceutical composition further comprises a therapeutic agent.... the therapeutic agent is...a toxin, ... a drug', wherein each of 'a toxin, ... a drug' comprising 'an anti-cancer agent', see the quotations that follow; para [0235] - 'provides drugs ... that reduce or eliminate cancer by binding to a cancer biomarker (e.g., plectin)'; para [0236] - 'anticancer drugs'; para [0041] - 'treating a subject who has pancreatic cancer. .. administering a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition including ... a cytotoxic agent, e.g., a toxin or a drug').

**********Continued in the next extra sheet**********

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 18/55438

Continuation of:
The previous extra sheet - Box No III (unity of invention is lacking)

GEN_HOSP further discloses wherein the plectin-1 serves as a receptor for targeted cancer therapy (para [0192] - 'kill or ablate cancerous cells, a peptide ligand can be conjugated with a prodrug ... prodrug activator is conjugated with a second peptide ligand, ... that binds to a non-competing site on the same receptor (e.g., plectin-1)'; para [0078] - 'receptor, ... refers to any "binding molecule" ...a cancer cell protein ... a binding molecule may reside on a cell surface ...binding molecule is a plectin-1 molecule'; para [0034] - 'receptor is plectin-1'; para [0207] - 'Concentration ranges of a drug in vitro in which peptide ligand targeting may enhance the ability of a drug to selectively kill cancer cells'; para [0011] - 'plectin-1 ligands ... including a plectin-1 binding moiety, ... the plectin-1 binding moiety is an anti-plectin-1 antibody'; para [0040], quotation as above).

GEN_HOSP does not specifically teach wherein the antibody and the anticancer agent are not linked. COUNCIL_SCI discloses a formulation comprising a Plectin-1 receptor targeting peptide and a therapeutic agent for treating cancer (Abstract - 'a Plectin-1 receptor targeting novel cationic KTLLPTPK-lipopeptide. ...a liposomal formulation comprising the cationic KTLLPTPK-lipopeptide, ... therapeutic agents and a pharmaceutically acceptable carrier... a method for regressing established pancreatic tumors comprising administering therapeutically effective amount of the liposomal formulation with the therapeutic agents'; para [0068] - 'combating pancreatic cancer'), wherein the Plectin-1 receptor targeting peptide and the therapeutic agent are not linked (para [0068] - 'combating pancreatic cancer by simultaneous applications of both the targeted chemotherapy ...the targeted chemotherapy part of the present combination approach, pancreatic tumor targeting liposomes of KTLLPTPK-lipopeptide A is used in delivering the liposomally co-encapsulated curcumin & gemcitabine', wherein 'co-encapsulated' indicating wherein 'the Plectin-1 receptor targeting peptide' -'KTLLPTPK-lipopeptide' and 'the therapeutic agent ' - 'curcumin & gemcitabine' are not linked; para [0079] - 'Combination of Curcumin and Gemcitabine Co-Encapsulated in Liposomes of KTLLPTPK-Lipopeptide Show Synergistic Effect in Inducing Apoptosis in Pancreatic Tumor Cells'; para [0085] - 'ingredients of liposomal formulation of the present invention for targeted chemotherapy include plectin-1 receptor selective novel lipopeptide comprising plectin-1 targeting KTLLPTPK-octapeptide ... potent therapeutic agents (curcumin and gemcitabine, co-encapsulated within the liposomes of KTLLPTPK-lipopeptide)').

It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time the invention was made to combine the teachings of GEN_HOSP and COUNCIL_SCI, to obtain a composition comprising: (i) an antibody that specifically binds to plectin-1 exposed on the surface of a cancer cell; and (ii) an anti-cancer agent, based on the teaching of GEN_HOSP, and further wherein the antibody and the anti-cancer agent are not linked, based on the combination of COUNCIL_SCI and GEN_HOSP, in order to combine methods, antibodies that specifically bind to plectin-1 exposed on the surface of a cancer cell, and technologies available in the art for facilitating obtaining a composition comprising an anti-plectin-1 antibody that can target an anti-cancer agent to a targeted cancer cell without conjugating the anti-cancer agent for treating the targeted cancer with a desired effect with an expected success and without undue experimentation.

Furthermore, GEN_HOSP discloses a composition (para [0040]; quotation as above, this will be applied to the following discussions when the same quotations and explanations are used) comprising:

(i) an antibody or antigen binding fragment that specifically binds an amino acid sequence of plectin-1 (para [0040]; para [0018]; para [0011] - 'plectin-1 ligands ... including a plectin-1 binding moiety, ... the plectin-1 binding moiety is an anti-plectin-1 antibody or antigen-binding fragment thereof', wherein 'the plectin-1 binding moiety is an anti-plectin-1 antibody or antigen-binding fragment thereof' indicating 'an antibody or antigen binding fragment that specifically binds an amino acid sequence of plectin-1'); and

(ii) an anti-cancer agent (para [0040]; para [0235]; para [0236]; para [0041]).

GEN_HOSP further discloses wherein the plectin-1 serves as a receptor for targeted cancer therapy (para [0192]; para [0078]; para [0207]; para [0011]; para [0040]).

GEN_HOSP neither specifically teaches wherein 'the amino acid sequence of plectin-1' is 'an amino acid sequence having at least 85% identity to SEQ ID NO: 2', nor teaches wherein the antibody and the anti-cancer agent are not linked. Ghosh discloses a plectin-1 amino acid sequence (pg 52, SEQ ID NO: 1801, GENEBANK ACC. NO. 14043217 - 'plectin 1, intermediate filament bindi'), which consisting of 1029 amino acid residues, and comprising a region between amino acid residues 666-1029, which is 100% identical to the claimed SEQ ID NO: 2.

Ghosh also does not specifically teach wherein the antibody and the anti-cancer agent are not linked.

COUNCIL_SCI discloses a formulation comprising a Plectin-1 receptor targeting peptide and a therapeutic agent for treating cancer (Abstract; para [0068]), wherein the Plectin-1 receptor targeting peptide and the therapeutic agent are not linked (para [0068]; para [0079]; para [0085]).

It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time the invention was made to combine the teachings of GEN_HOSP, Ghosh, and COUNCIL_SCI, to obtain a composition comprising: (i) an antibody or antigen binding fragment that specifically binds an amino acid sequence of plectin-1; and (ii) an anti-cancer agent, based on the teaching of GEN_HOSP, wherein 'the amino acid sequence of plectin-1' is 'an amino acid sequence having at least 85% identity to SEQ ID NO: 2', based on the combination of Ghosh and GEN_HOSP, and further wherein the antibody and the anti-cancer agent are not linked, based on the combination of COUNCIL_SCI, Ghosh, and GEN_HOSP, in order to combine methods, antibodies that specifically bind to an amino acid sequence of plectin-1, the amino acid sequences of plectin-1, and technologies available in the art for facilitating obtaining a composition comprising an anti-plectin-1 antibody that can target an anti-cancer agent to a targeted cancer cell without conjugating the anti-cancer agent for treating the targeted cancer with a desired effect with an expected success and without undue experimentation.

Although the said combination does not specifically teach wherein the antibody comprises a heavy chain variable region and a light chain variable region, this limitation is determined by the inherent property of an antibody, as evident by Wikipedia_Antibody (Heavy chain - 'Each heavy chain has two regions, the constant region and the variable region'; Light Chain - 'A light chain has two successive domains: one constant domain and one variable domain'; The reference is not provided, as it belongs to common knowledge).

Without a shared special technical feature, the inventions lack unity with one another.

Groups I+, II-III therefore lack unity under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

Continuation of item 4: Claims 7-10, 15-21, 23, and 25-27 are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4 (a). These claims are improper multiple dependent claims.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*1/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/04	
Ａ６１Ｐ	*11/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/02	
Ａ６１Ｐ	*11/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/04	
Ａ６１Ｐ	*27/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/16	
Ａ６１Ｐ	*1/18*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/18	
Ａ６１Ｋ	*31/7068*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7068	
Ａ６１Ｋ	*33/243*	*(2019.01)*	Ａ６１Ｋ	33/243	
Ａ６１Ｋ	*31/5517*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5517	
Ａ６１Ｋ	*38/08*	*(2019.01)*	Ａ６１Ｋ	38/08	
Ａ６１Ｋ	*47/68*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/68	
Ｃ１２Ｎ	*15/13*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/13	ＺＮＡ
Ｃ０７Ｋ	*16/30*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	16/30	

(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(72)発明者　ケリー，キンバリー，エー.
アメリカ合衆国　バージニア州　２３０６３、グーチランド、ベイベリー　レーン　３２７２

Ｆターム(参考)　4C076 CC27 EE41 EE59 FF34
4C084 AA02 AA19 BA01 BA10 BA17 DA27 MA02 NA05 NA14 ZA341
ZA591 ZA661 ZA811 ZB262 ZC751
4C085 AA14 AA16 CC23 DD62 EE03
4C086 AA01 AA02 CB11 EA17 HA12 HA24 HA26 MA02 MA04 NA05
NA14 ZA34 ZA59 ZA66 ZA81 ZB26 ZC75
4H045 AA11 AA30 BA10 CA41 DA76 EA28 FA74 GA26