

【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20年7月10日(2008.7.10)

【公表番号】特表2008-509086(P2008-509086A)

【公表日】平成20年3月27日(2008.3.27)

【年通号数】公開・登録公報2008-012

【出願番号】特願2007-515288(P2007-515288)

【国際特許分類】

C 0 7 K	16/18	(2006.01)
C 0 7 K	7/06	(2006.01)
C 0 7 K	7/08	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	47/42	(2006.01)
A 6 1 K	47/48	(2006.01)
A 6 1 K	51/00	(2006.01)
A 6 1 K	49/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/713	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/04	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	9/08	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/02	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	27/06	(2006.01)
A 6 1 P	15/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	19/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	15/08	(2006.01)
A 6 1 P	5/24	(2006.01)
G 0 1 N	33/15	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)
G 0 1 N	33/543	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)

【F I】

C 0 7 K	16/18	Z N A
---------	-------	-------

C 0 7 K	7/06	
C 0 7 K	7/08	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	47/42	
A 6 1 K	47/48	
A 6 1 K	43/00	
A 6 1 K	49/02	A
A 6 1 K	49/00	C
A 6 1 K	49/00	A
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	31/713	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/08	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	15/08	
A 6 1 P	5/24	
G 0 1 N	33/15	Z
G 0 1 N	33/53	D
G 0 1 N	33/543	5 1 1 A
C 1 2 N	15/00	A

【手続補正書】

【提出日】平成20年5月21日(2008.5.21)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

リガンドであって、該リガンドは、uP a - uP A R複合体に結合するが、(i) 遊離の uP aに実質的には結合せず、(i i) uP a - uP A R結合を阻害もしない、リガンド。

【請求項 2】

遊離のuP A Rに実質的に結合しない、請求項1に記載のリガンド。

【請求項 3】

ポリペプチドである、請求項1または2に記載のリガンド。

【請求項 4】

抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項1～3のうちのいずれか1項に記載のリガンド。

【請求項 5】

mAbである、請求項4に記載のリガンド。

【請求項 6】

前記抗体または抗原結合フラグメントが、キメラ抗体またはキメラ抗原結合フラグメントである、請求項4または5に記載のリガンド。

【請求項 7】

前記抗体または抗原結合フラグメントが、ヒト化抗体、ヒト化抗原結合フラグメント、完全ヒト抗体、または完全ヒト抗原結合フラグメントである、請求項4または5に記載のリガンド。

【請求項 8】

抗体の抗原結合フラグメントである請求項4または5に記載のリガンドであって、該フラグメントは、单鎖Fv(s c F V)、Fa b、Fa b'、F(ab')₂、またはFvである、リガンド。

【請求項 9】

前記抗体またはその抗原結合フラグメントが、

(a) 配列番号3、配列番号4および配列番号5のそれぞれのアミノ酸配列を有するCDR1、CDR2およびCDR3を含むか、または配列番号1の配列を含む、V_L鎖；ならびに

(b) 配列番号6、配列番号7および配列番号8のそれぞれのアミノ酸配列を有するCDR1、CDR2およびCDR3を含むか、または配列番号2の配列を含む、V_H鎖を含む、請求項4～6および8のうちのいずれか1項に記載の抗体。

【請求項 10】

(a) 配列番号1のアミノ酸配列を含むV_L鎖と、配列番号2のアミノ酸配列を含むV_H鎖とを含むか、または

(b) 配列番号9のアミノ酸配列を含むV_L鎖と、配列番号10のアミノ酸配列を含むV_H鎖とを含む、

精製されたモノクローナル抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 11】

前記抗体または抗原結合フラグメントが、

(a) 配列番号11、配列番号12および配列番号13のそれぞれのアミノ酸配列を有するCDR1、CDR2およびCDR3を含むか、または配列番号9の配列を含む、V_L鎖；および

(b) 配列番号14、配列番号15および配列番号16のそれぞれのアミノ酸配列を有するCDR1、CDR2およびCDR3を含むか、または配列番号10の配列を含む、V_H鎖

を含む、請求項4～6および8のうちのいずれか1項に記載のリガンド。

【請求項 12】

請求項4～9のうちのいずれか1項に記載のリガンドであって、

前記抗体または抗体フラグメントは、配列番号1のアミノ酸配列を含むV_L鎖と配列番号2のアミノ酸配列を含むV_H鎖とを含む抗体と同じエピトープを認識して該エピトープに結合する、リガンド。

【請求項13】

請求項4～9のうちのいずれか1項に記載のリガンドであって、

前記抗体または抗体フラグメントは、配列番号3のアミノ酸配列を有するCDR1と、配列番号4のアミノ酸配列を有するCDR2と、配列番号5のアミノ酸配列を有するCDR3とを有するV_L鎖、および配列番号6のアミノ酸配列を有するCDR1と、配列番号7のアミノ酸配列を有するCDR2と、配列番号8のアミノ酸配列を有するCDR3とを有するV_H鎖を含む抗体と、同じエピトープを認識して該エピトープに結合する、リガンド。

【請求項14】

uPAR-uPAR複合体がこれらの複合体に対する第2の生物学的リガンドと結合することを阻害する、請求項1～13のうちのいずれか1項に記載のリガンド。

【請求項15】

前記第2の生物学的リガンドがインテグリンである、請求項14に記載のリガンド。

【請求項16】

前記インテグリンが、5 1、v 3、v 5、3 1、6 1、および4 1からなる群より選択される、請求項15に記載のリガンド。

【請求項17】

前記リガンドが、

(a) フィブロネクチンのuPAR媒介性集合、

(b) インテグリン5 1に対するフィブロネクチンもしくはそのフラグメントの結合、または

(c) ピトロネクチン成分の集合

に干渉し、阻害する、請求項1～16のうちのいずれか1項に記載のリガンド。

【請求項18】

請求項1～17のうちのいずれかに記載のリガンドであって、

(a) 診断的に検出可能に標識されているか、あるいは

(b) 治療的に活性な部分で標識されている、

リガンド。

【請求項19】

(a) 診断的に検出可能に標識された請求項18に記載の標識リガンドと、

(b) 診断的に受容可能なキャリア

とを含む、診断用組成物。

【請求項20】

前記リガンドが、放射性核種、PET造影剤、MRI造影剤、蛍光剤、蛍光原、発色団、クロモゲン、リン光剤、化学発光剤または生物発光剤で標識された、請求項19に記載の組成物。

【請求項21】

前記リガンドが、放射性核種により標識されており、該放射性核種は、³H、¹⁴C、³S、⁶⁷Ga、⁶⁸Ga、⁷²As、⁸⁹Zr、⁹⁷Ru、⁹⁹Tc、¹¹¹In、¹²³I、¹²⁵I、¹³¹I、¹⁶⁹Ybおよび²⁰¹Tlからなる群より選択される、請求項20に記載の組成物。

【請求項22】

前記リガンドが、蛍光剤または蛍光原により標識されており、該蛍光剤または蛍光原は、フルオレセイン、ローダミン、ダンシル、フィコエリトリン、フィコシアニン、アロフィコシアニン、o-フタルデヒド、フルオレサミン、フルオレセイン誘導体、Oregon Green、Rhodamine Green、Rhodol GreenおよびTexas Redからなる群より選択される、請求項20に記載の組成物。

【請求項 2 3】

薬学的組成物であつて、

(a) 治療的に活性な部分により標識された、治療上有効な量の請求項 1 8 に記載のリガンド；および

(b) 薬学的に受容可能なキャリア
を含む、薬学的組成物。

【請求項 2 4】

注入に適切な形態である、請求項 2 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 5】

前記治療的に活性な部分が、前記リガンドに直接結合しているか、または間接的に結合している、請求項 2 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 6】

前記治療的に活性な部分が、化学療法剤、毒素または治療的放射性核種である、請求項 2 3 に記載の治療用薬学的組成物。

【請求項 2 7】

前記治療的に活性な部分が、ペプチドまたはポリペプチドである、請求項 2 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 8】

前記ペプチドまたはポリペプチドが毒素である、請求項 2 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 9】

細胞移動、細胞浸潤または細胞増殖を阻害する必要がある被験体において細胞移動、細胞浸潤または細胞増殖を阻害するための医薬の調製における、治療上有効な量の請求項 1 ~ 1 7 のうちのいずれか 1 項に記載のリガンドの使用。

【請求項 3 0】

新脈管形成を阻害する必要がある被験体において新脈管形成を阻害するための医薬の調製における、治療上有効な量の請求項 1 ~ 1 7 のうちのいずれか 1 項に記載のリガンドの使用。

【請求項 3 1】

腫瘍増殖または腫瘍転移を阻害する必要がある被験体において腫瘍増殖または腫瘍転移を阻害するための医薬の調製における、治療上有効な量の請求項 1 ~ 1 7 のうちのいずれか 1 項に記載のリガンドの使用。

【請求項 3 2】

第一の抗体もしくはそのフラグメントまたは他のリガンドを同定するための方法であつて、該第一の抗体もしくはそのフラグメントまたは該他のリガンドは、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む V_L ドメインと配列番号 2 のアミノ酸配列を含む V_H ドメインとを含む第二の抗体が結合するエピトープ、または配列番号 9 のアミノ酸配列を含む V_H ドメインと配列番号 10 のアミノ酸配列を含む V_L ドメインとを含む第三の抗体が結合するエピトープと、同じエピトープに結合し、

該方法は、

該第一の抗体もしくはそのフラグメントまたは該リガンドが

(i) 固定された S u P A R 、

(ii) S u P A R の固定された D 2 D 3 ドメインまたは

(iii) S u P A R もしくは該 D 2 D 3 の、固定されたフラグメント

に対する検出可能に標識された該第二の抗体または第三の抗体の結合を競合的に阻害する能力を測定する工程

を包含し、

ここで、少なくとも約 20 % の競合阻害は、該第一の抗体もしくはそのフラグメントまたは該他のリガンドが、該第二の抗体または第三の抗体が結合するのと同じエピトープに結合することを示す、

方法。

【請求項 3 3】

ペプチドを同定するための方法であって、該ペプチドは、(a)配列番号9のアミノ酸配列を含むV_Lドメインと配列番号10のアミノ酸配列を含むV_Hドメインとを含む第一の抗体、(b)配列番号1のアミノ酸配列を含むV_Lドメインと配列番号2のアミノ酸配列を含むV_Hドメインとを含む第二の抗体、あるいは(c)該第一の抗体もしくは第二の抗体の結合特性を有する第三の抗体または他のリガンドによって、認識され、

該方法は、

該ペプチドが、

(i) 固定されたS u P A R、

(ii) S u P A Rの固定されたD₂D₃ドメインまたは

(iii) S u P A Rもしくは該D₂D₃ドメインの、固定されたフラグメントに対する検出可能に標識された該第一の抗体、第二の抗体、あるいは第三の抗体または該他のリガンドの結合を競合的に阻害する能力を測定する工程を包含し、

ここで、少なくとも約20%の競合阻害は、該ペプチドが、該第一の抗体、第二の抗体、もしくは第三の抗体、または該他のリガンドによって認識されることを示す、方法。

【請求項 3 4】

前記他のリガンドが、

(a) 約50Da～約2500Daの分子量を有する有機低分子；

(b) 核酸分子；または

(c) オリゴヌクレオチド、例えば、mRNA i分子もしくはアブタマー；である、請求項32または33に記載の方法。

【請求項 3 5】

単離されたペプチドであって、該ペプチドは、

(a) (i) 配列番号3、配列番号4および配列番号5のそれぞれのアミノ酸配列を有するCDR1、CDR2およびCDR3を含むか、または(ii)配列番号1のアミノ酸配列を含む、V_L鎖；ならびに

(b) (i) 配列番号6、配列番号7および配列番号8のそれぞれのアミノ酸配列を有するCDR1、CDR2、およびCDR3を含むか、または(ii)配列番号2のアミノ酸配列を含む、V_H鎖

を有するmAbによって結合される、

単離されたペプチド。

【請求項 3 6】

単離されたペプチドであって、該ペプチドは、

(a) (i) 配列番号11、配列番号12および配列番号13のそれぞれのアミノ酸配列を有するCDR1、CDR2およびCDR3を含むか、または(ii)配列番号9のアミノ酸配列を含む、V_L鎖；ならびに

(b) (i) 配列番号14、配列番号15および配列番号16のそれぞれのアミノ酸配列を有するCDR1、CDR2およびCDR3を含むか、または(ii)配列番号10のアミノ酸配列を含む、V_H鎖

を有するmAbによって結合される、単離されたペプチド。

【請求項 3 7】

細胞移動、細胞浸潤または細胞増殖を阻害するための組成物であって、

治療上有効な量の請求項1～17のうちのいずれか1項に記載のリガンドを含む、組成物。

【請求項 3 8】

新脈管形成を阻害するための組成物であって、

治療上有効な量の請求項1～17のうちのいずれか1項に記載のリガンドを含む、組成物。

【請求項 3 9】

腫瘍増殖または腫瘍転移を阻害するための組成物であつて、

治療上有効な量の請求項 1 ~ 17 のうちのいずれか 1 項に記載のリガンド
を含む、組成物。