

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 1 区分

【発行日】平成21年4月2日 (2009.4.2)

【公表番号】特表2008-529494(P2008-529494A)

【公表日】平成20年8月7日 (2008.8.7)

【年通号数】公開・登録公報2008-031

【出願番号】特願2007-554221(P2007-554221)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 16/30 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

C 1 2 N 1/15 (2006.01)

C 1 2 N 1/19 (2006.01)

C 1 2 N 1/21 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

G 0 1 N 33/574 (2006.01)

G 0 1 N 33/577 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 A

C 0 7 K 16/30

C 1 2 P 21/08

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/00 A

A 6 1 K 39/395 Y

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

G 0 1 N 33/574 A

G 0 1 N 33/577 B

G 0 1 N 33/50 Z

G 0 1 N 33/15 Z

【手続補正書】

【提出日】平成21年1月30日 (2009.1.30)

【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】

K I D 2 4 に特異的に結合して、抗体  $\mu$  - 抗 K I D 2 4 が優先的に結合するのと同じ K I D 2 4 のエピトープに優先的に結合し、次の特徴：

- a . 癌細胞上の K I D 2 4 に結合する能力 ;
- b . 試験管内または生体内で生癌性細胞の表面に露出されている K I D 2 4 の部分に結合する能力 ;
- c . 治療剤または検出可能なマーカーを、K I D 2 4 を発現する癌細胞へ送達する能力 ;
- d . 治療剤または検出可能なマーカーを、K I D 2 4 を発現する癌細胞内へ送達する能力 ;

の少なくとも 1 つ以上を有する、単離された抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 2】

前記癌細胞が、副腎腫瘍、A I D S 関連癌、胞状軟部肉腫、星状細胞腫瘍、膀胱癌（扁平上皮癌および移行上皮癌）、骨癌（エナメル上皮腫、動脈瘤性骨嚢、骨軟骨腫、骨肉腫）、脳および脊髄癌、転移性脳腫瘍、乳癌、頸動脈球腫瘍、子宮頸癌、軟骨肉腫、脊索腫、嫌色素細胞性腎癌、明細胞癌、結腸癌、結腸直腸癌、皮膚良性線維性組織球腫、線維形成性小円形細胞腫瘍、上衣細胞腫、ユーイング腫瘍、骨外性粘液型軟骨肉腫、骨性線維形成不全症、線維性骨異形成、胆嚢および胆管癌、妊娠性絨毛性疾患、胚細胞性腫瘍、頭部および頸部癌、膵島細胞腫瘍、カポジ肉腫、腎臓癌（腎芽細胞腫、乳頭状腎細胞癌）、白血病、脂肪腫 / 良性脂肪腫性腫瘍、脂肪肉腫 / 悪性脂肪腫性腫瘍、肝臓癌（肝芽腫、肝細胞癌）、リンパ腫、肺癌（小細胞癌、腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌など）、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、多発性内分泌腫瘍症、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、神経芽腫、神経内分泌腫瘍、卵巣癌、膵臓癌、乳頭状甲状腺癌、上皮小体腫瘍、小児癌、末梢神経鞘腫瘍、褐色細胞腫、下垂体腫瘍、前立腺癌、後部ブドウ膜黒色腫、まれな血液疾患、転移性腎臓癌、ラブドイド腫瘍、横紋筋肉腫、肉腫、皮膚癌、軟部組織肉腫、扁平上皮癌、胃癌、滑膜肉腫、精巣癌、胸腺癌、胸腺腫、転移性甲状腺癌、ならびに子宮癌（子宮頸癌、子宮内膜癌、および平滑筋腫）由来の癌細胞から成る群より選択される、請求項 1 に記載の単離された抗体または抗原結合断片。

【請求項 3】

寄託番号 A T C C N o . P T A # 5 1 7 4 を有する宿主細胞またはその子孫により賛成される単離された抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 4】

K I D 2 4 に結合する単離された抗体であって、該抗体は、A T C C 番号 P T A # 5 1 7 4 を有する細胞系によって産生される抗体の、重鎖由来の 3 つの相補性決定領域および軽鎖由来の 3 つの相補性決定領域を含む、単離された抗体。

【請求項 5】

前記単離された抗体は、ヒト化抗体である、請求項 4 に記載の単離された抗体。

【請求項 6】

前記単離された抗体は、P T A # 5 1 7 4 を有する細胞系によって産生される抗体の重鎖可変領域および軽鎖可変領域に由来する、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含むキメラ抗体である、請求項 4 に記載の単離された抗体。

【請求項 7】

前記キメラ抗体は、ヒト抗体由来の重鎖定常領域および軽鎖定常領域を含む、請求項 6 に記載の単離された抗体。

【請求項 8】

前記単離された抗体は、治療剤に連結されている、請求項 4 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の単離された抗体。

【請求項 9】

K I D 2 4 に結合する単離された抗体であって、該抗体は、P T A # 5 1 7 4 を有する細胞系によって産生される抗体の重鎖可変領域に由来する重鎖可変領域を含む、単離された抗体。

【請求項 10】

K I D 2 4 に結合する単離された抗体であって、該抗体は、P T A # 5 1 7 4 を有する

細胞系によって産生される抗体の軽鎖可変領域に由来する軽鎖可変領域を含む、単離された抗体。

【請求項 1 1】

請求項 4 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の単離された抗体の抗原結合断片であって、該抗原結合断片は、F a b、F a b'、F ( a b' ) 2 および F v からなる群より選択され；該抗原結合断片は、A T C C 番号 P T A # 5 1 7 4 を有する細胞系によって産生される抗体の結合特異性を保持している、抗原結合断片。

【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の単離された抗体またはその抗原結合断片をコードする単離核酸。

【請求項 1 3】

前記核酸がプロモータに作動可能に連結している、請求項 1 2 に記載の核酸。

【請求項 1 4】

前記プロモータおよび前記核酸が発現ベクター内に含有されている、請求項 1 3 に記載の核酸。

【請求項 1 5】

前記単離された抗体がモノクローナル抗体である、請求項 1 2 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の核酸。

【請求項 1 6】

請求項 1 2 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の核酸を含有するベクターによって形質移入、形質転換、または感染された細胞系。

【請求項 1 7】

a . 請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の単離された抗体または抗原結合断片を産生する細胞系を増殖させるステップと；

b . 該発現された抗体または断片を収集するステップと；  
から成る、抗体またはその抗原結合断片を産生する方法。

【請求項 1 8】

前記単離された抗体はモノクローナル抗体である、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の単離された抗体またはその抗原結合断片の治療的有效量を製薬的に許容される担体と共に含む、製薬組成物。

【請求項 2 0】

前記組成物が追加の治療部分を含む、請求項 1 9 に記載の製薬組成物。

【請求項 2 1】

A T C C No . P T A # 5 1 7 4 より成る単離細胞系、またはその子孫。

【請求項 2 2】

化学療法剤を癌細胞に送達するための組成物であって、該化学療法剤と結合した抗 K I D 2 4 抗体を含み、該癌細胞が、副腎腫瘍、A I D S 関連癌、胞状軟部肉腫、星状細胞腫瘍、膀胱癌（扁平上皮癌および移行上皮癌）、骨癌（エナメル上皮腫、動脈瘤性骨嚢、骨軟骨腫、骨肉腫）、脳および脊髄癌、転移性脳腫瘍、乳癌、頸動脈球腫瘍、子宮頸癌、軟骨肉腫、脊索腫、嫌色素細胞性腎癌、明細胞癌、結腸癌、結腸直腸癌、皮膚良性線維性組織球腫、線維形成性小円形細胞腫瘍、上衣細胞腫、ユーイング腫瘍、骨外性粘液型軟骨肉腫、骨性線維形成不全症、線維性骨異形成、胆嚢および胆管癌、妊娠性絨毛性疾患、胚細胞性腫瘍、頭部および頸部癌、膵島細胞腫瘍、カボジ肉腫、腎臓癌（腎芽細胞腫、乳頭状腎細胞癌）、白血病 s、脂肪腫 / 良性脂肪腫性腫瘍、脂肪肉腫 / 悪性脂肪腫性腫瘍、肝臓癌（肝芽腫、肝細胞癌）、リンパ腫、肺癌（小細胞癌、腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌など）、髓芽腫、黒色腫、髓膜腫、多発性内分泌腫瘍症、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、神経芽腫、神経内分泌腫瘍、卵巣癌、膵臓癌、乳頭状甲状腺癌、上皮小体腫瘍、小児癌、末梢神経鞘腫瘍、褐色細胞腫、下垂体腫瘍、前立腺癌、後部ブドウ膜黒色腫、まれな血液疾患、転移性腎臓癌、ラブドイド腫瘍、横紋筋肉腫、肉腫、皮膚癌、軟部組織肉腫、扁平上

皮癌、胃癌、滑膜肉腫、精巣癌胸腺癌、胸腺腫、転移性甲状腺癌、ならびに子宮癌（子宮頸癌、子宮内膜癌、および平滑筋腫）由来の癌細胞から成る群より選択される、組成物。

【請求項 23】

前記抗 K I D 2 4 抗体は、請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の単離された抗体またはその抗原結合断片である、請求項 22 に記載の組成物。

【請求項 24】

前記組成物は、個体に投与されることを特徴とする、請求項 22 または 23 に記載の組成物。

【請求項 25】

個体における癌細胞の増殖を阻害するための組成物であって、請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の単離された抗体またはその抗原結合断片の有効量を含み、該癌細胞が、副腎腫瘍、A I D S 関連癌、胞状軟部肉腫、星状細胞腫瘍、膀胱癌（扁平上皮癌および移行上皮癌）、骨癌（エナメル上皮腫、動脈瘤性骨嚢、骨軟骨腫、骨肉腫）、脳および脊髄癌、転移性脳腫瘍、乳癌、頸動脈球腫瘍、子宮頸癌、軟骨肉腫、脊索腫、嫌色素細胞性腎癌、明細胞癌、結腸癌、結腸直腸癌、皮膚良性線維性組織球腫、線維形成性小円形細胞腫瘍、上衣細胞腫、ユーイング腫瘍、骨外性粘液型軟骨肉腫、骨性線維形成不全症、線維性骨異形成、胆嚢および胆管癌、妊娠性絨毛性疾患、胚細胞性腫瘍、頭部および頸部癌、膵島細胞腫瘍、カボジ肉腫、腎臓癌（腎芽細胞腫、乳頭状腎細胞癌）、白血病、脂肪腫 / 良性脂肪腫性腫瘍、脂肪肉腫 / 悪性脂肪腫性腫瘍、肝臓癌（肝芽腫、肝細胞癌）、リンパ腫、肺癌（小細胞癌、腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌など）、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、多発性内分泌腫瘍症、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、神経芽腫、神経内分泌腫瘍、卵巣癌、膵臓癌、乳頭状甲状腺癌、上皮小体腫瘍、小児癌、末梢神経鞘腫瘍、褐色細胞腫、下垂体腫瘍、前立腺癌、後部ブドウ膜黒色腫、まれな血液疾患、転移性腎臓癌、ラブドイド腫瘍、横紋筋肉腫、肉腫、皮膚癌、軟部組織肉腫、扁平上皮癌、胃癌、滑膜肉腫、精巣癌胸腺癌、胸腺腫、転移性甲状腺癌、ならびに子宮癌（子宮頸癌、子宮内膜癌、および平滑筋腫）由来の癌細胞から成る群より選択される、組成物。

【請求項 26】

前記抗体または抗原結合断片は、化学療法剤と結合されている、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 27】

前記化学療法剤が前記癌細胞内に送達されることを特徴とする、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 28】

個体から得られたサンプル中における癌細胞の存在または非存在を検出する方法であって、該個体から得られたサンプル中の細胞に抗 K I D 2 4 抗体を接触させるステップと、該細胞由来の K I D 2 4 および該抗体の複合体を検出するステップとを含み、該癌細胞が、副腎腫瘍、A I D S 関連癌、胞状軟部肉腫、星状細胞腫瘍、膀胱癌（扁平上皮癌および移行上皮癌）、骨癌（エナメル上皮腫、動脈瘤性骨嚢、骨軟骨腫、骨肉腫）、脳および脊髄癌、転移性脳腫瘍、乳癌、頸動脈球腫瘍、子宮頸癌、軟骨肉腫、脊索腫、嫌色素細胞性腎癌、明細胞癌、結腸癌、結腸直腸癌、皮膚良性線維性組織球腫、線維形成性小円形細胞腫瘍、上衣細胞腫、ユーイング肉腫、骨外性粘液型軟骨肉腫、骨性線維形成不全症、線維性骨異形成、胆嚢および胆管癌、妊娠性絨毛性疾患、胚細胞性腫瘍、頭部および頸部癌、膵島細胞腫瘍、カボジ肉腫、腎臓癌（腎芽細胞腫、乳頭状腎細胞癌）、白血病、脂肪腫 / 良性脂肪腫性腫瘍、脂肪肉腫 / 悪性脂肪腫性腫瘍、肝臓癌（肝芽腫、肝細胞癌）、リンパ腫、肺癌（小細胞癌、腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌など）、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、多発性内分泌腫瘍症、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、神経芽腫、神経内分泌腫瘍、卵巣癌、膵臓癌、乳頭状甲状腺癌、上皮小体腫瘍、小児癌、末梢神経鞘腫瘍、褐色細胞腫、下垂体腫瘍、前立腺癌、後部ブドウ膜黒色腫、まれな血液疾患、転移性腎臓癌、ラブドイド腫瘍、横紋筋肉腫、肉腫、皮膚癌、軟部組織肉腫、扁平上皮癌、胃癌、滑膜肉腫、精巣癌胸腺癌、胸腺腫、転移性甲状腺癌、ならびに子宮癌（子宮頸癌、子宮内膜癌、および平滑

筋腫)由来の癌細胞から成る群より選択される、方法。

【請求項 29】

前記抗 K I D 2 4 抗体は、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の単離された抗体であつたはその抗原結合断片である、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

K I D 2 4 と K I D 2 4 結合パートナーとの間の次の相互作用：

- a . 癌細胞上の K I D 2 4 に結合する能力；
- b . 試験管内または生体内で生細胞の表面に露出されている K I D 2 4 の部分に結合する能力；
- c . 治療剤または検出可能なマーカーを、K I D 2 4 を発現する癌細胞へ送達する能力；
- d . 治療剤または検出可能なマーカーを、K I D 2 4 を発現する癌細胞内へ送達する能力；

の少なくとも 1 つを遮断する K I D 2 4 モジュレータ。

【請求項 31】

請求項 30 に記載の K I D 2 4 モジュレータの治療的有效用量を、製薬的に許容される担体と共に含む製薬組成物。

【請求項 32】

K I D 2 4 改変体、K I D 2 4 ペプチドアンタゴニスト、ペプチド模倣薬、小型分子、抗 K I D 2 4 抗体および免疫グロブリン改変体、アミノ酸置換、欠失、および付加改変体、またはそのいずれかの組合せを含むヒト K I D 2 4 のアミノ酸改変体、ならびにキメラ免疫グロブリンから成る群より選択される、請求項 30 に記載の K I D 2 4 モジュレータ。

【請求項 33】

原発性腫瘍を有している個体での転移の発生を防止または遅延させるための、請求項 31 に記載の製薬組成物。

【請求項 34】

前記製薬組成物が追加の診断部分または治療部分を含む、請求項 33 に記載の製薬組成物。

【請求項 35】

前記原発性腫瘍が外科手術、放射線または化学療法によって以前に処置されている、請求項 33 に記載の製薬組成物。

【請求項 36】

前記原発性腫瘍が副腎腫瘍、A I D S 関連癌、胞状軟部肉腫、星状細胞腫瘍、膀胱癌(扁平上皮癌および移行上皮癌)、骨癌(エナメル上皮腫、動脈瘤性骨嚢、骨軟骨腫、骨肉腫)、脳および脊髄癌、転移性脳腫瘍、乳癌、頸動脈球腫瘍、子宮頸癌、軟骨肉腫、脊索腫、嫌色素細胞性腎癌、明細胞癌、結腸癌、結腸直腸癌、皮膚良性線維性組織球腫、線維形成性小円形細胞腫瘍、上衣細胞腫、ユーイング腫瘍、骨外性粘液型軟骨肉腫、骨性線維形成不全症、線維性骨異形成、胆嚢および胆管癌、妊娠性絨毛性疾患、胚細胞性腫瘍、頭部および頸部癌、膵島細胞腫瘍、カボジ肉腫、腎臓癌(腎芽細胞腫、乳頭状腎細胞癌)、白血病、脂肪腫/良性脂肪腫性腫瘍、脂肪肉腫/悪性脂肪腫性腫瘍、肝臓癌(肝芽腫、肝細胞癌)、リンパ腫、肺癌(小細胞癌、腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌など)、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、多発性内分泌腫瘍症、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、神経芽腫、神経内分泌腫瘍、卵巣癌、膵臓癌、乳頭状甲状腺癌、上皮小体腫瘍、小児癌、末梢神経鞘腫瘍、褐色細胞腫、下垂体腫瘍、前立腺癌、後部ブドウ膜黒色腫、まれな血液疾患、転移性腎臓癌、ラブドイド腫瘍、横紋筋肉腫、肉腫、皮膚癌、軟部組織肉腫、扁平上皮癌、胃癌、滑膜肉腫、精巣癌、胸腺癌、胸腺腫、転移性甲状腺癌、および子宮癌(子宮頸癌、子宮内膜癌、および平滑筋腫)から成る群より選択される、請求項 33 に記載の製薬組成物。