

【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】令和2年3月12日(2020.3.12)

【公表番号】特表2019-511904(P2019-511904A)

【公表日】令和1年5月9日(2019.5.9)

【年通号数】公開・登録公報2019-017

【出願番号】特願2018-539977(P2018-539977)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13 (2006.01)
 C 0 7 K 16/28 (2006.01)
 C 1 2 N 1/19 (2006.01)
 C 1 2 N 1/15 (2006.01)
 C 1 2 N 1/21 (2006.01)
 C 1 2 N 5/10 (2006.01)
 C 1 2 P 21/08 (2006.01)
 C 1 2 Q 1/04 (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)
 A 6 1 P 15/00 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/18 (2006.01)
 A 6 1 P 35/04 (2006.01)
 G 0 1 N 33/48 (2006.01)
 G 0 1 N 33/53 (2006.01)
 G 0 1 N 33/574 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/13 Z N A
 C 0 7 K 16/28
 C 1 2 N 1/19
 C 1 2 N 1/15
 C 1 2 N 1/21
 C 1 2 N 5/10
 C 1 2 P 21/08
 C 1 2 Q 1/04
 A 6 1 K 39/395 N
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 15/00
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 1/18
 A 6 1 P 35/04
 G 0 1 N 33/48 P
 G 0 1 N 33/53 D
 G 0 1 N 33/574 D

【手続補正書】

【提出日】令和2年2月3日(2020.2.3)

【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】

(i) 配列番号 3 を含むペプチド、および / または (i i) R O R 1 タンパク質のエピトープに特異的に結合する、結合タンパク質であって、前記エピトープが、配列番号 3 に記載のアミノ酸配列内にあり、前記結合タンパク質がモノクローナル抗体またはその抗原結合断片である、結合タンパク質。

【請求項 2】

配列番号 1 5 または 1 6 に記載のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % 同一である軽鎖可変ドメイン (V_L) と、配列番号 1 2、1 3 または 1 4 に記載のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % 同一である重鎖可変ドメイン (V_H) とを含む抗体またはその抗原結合断片を含む結合タンパク質であって、前記抗体が、(i) 配列番号 3 を含むペプチド、および / または (i i) R O R 1 タンパク質のエピトープに特異的に結合し、前記エピトープが、配列番号 3 に記載のアミノ酸配列内にある、結合タンパク質。

【請求項 3】

前記 R O R 1 タンパク質が、ヒト R O R 1 である、請求項 1 または 2 に記載の結合タンパク質。

【請求項 4】

(1) (a) 配列番号 6 または 1 つもしくは 2 つのアミノ酸置換を有する配列番号 6 のバリエントに記載の重鎖 C D R 1 アミノ酸配列； (b) 配列番号 7 または 1 つもしくは 2 つのアミノ酸置換を有する配列番号 7 のバリエントで示される重鎖 C D R 2 アミノ酸配列；および (c) 配列番号 8 または 1 つもしくは 2 つのアミノ酸置換を有する配列番号 8 のバリエントで示される重鎖 C D R 3 アミノ酸配列を含み、ならびに

(2) (a) 配列番号 9 または 1 つもしくは 2 つのアミノ酸置換を有する配列番号 9 のバリエントで示される軽鎖 C D R 1 アミノ酸配列； (b) 配列番号 1 0 または 1 つもしくは 2 つのアミノ酸置換を有する配列番号 1 0 のバリエントで示される軽鎖 C D R 2 アミノ酸配列；および (c) 配列番号 1 1 または 1 つもしくは 2 つのアミノ酸置換を有する配列番号 1 1 のバリエントで示される軽鎖 C D R 3 アミノ酸配列を含む、
請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の結合タンパク質。

【請求項 5】

(i) それぞれ、配列番号 1 2、1 3 もしくは 1 4 に記載の重鎖可変ドメイン (V_H) 配列内の C D R 1、C D R 2 および C D R 3 のアミノ酸配列を有する重鎖 C D R 1、重鎖 C D R 2 および重鎖 C D R 3；および / または (i i) それぞれ、配列番号 1 5 もしくは 1 6 に記載の軽鎖可変ドメイン (V_L) 配列内の C D R 1、C D R 2 および C D R 3 のアミノ酸配列を有する軽鎖 C D R 1、軽鎖 C D R 2 および軽鎖 C D R 3 を含む、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の結合タンパク質。

【請求項 6】

前記重鎖 C D R 1 が、配列番号 2 1、2 2、2 3 または 2 4 に記載の配列を含み、前記重鎖 C D R 2 が、配列番号 2 5、2 6、2 7 または 2 8 に記載の配列を含み、前記重鎖 C D R 3 が配列番号 2 9 または 3 0 に記載の配列を含み；かつ前記軽鎖 C D R 1 が、配列番号 3 1 または 3 2 に記載の配列を含み、前記軽鎖 C D R 2 が、配列番号 3 3 または 3 4 に記載の配列を含み、前記軽鎖 C D R 3 が配列番号 3 5 または 3 6 に記載の配列を含む、請求項 4 または 5 に記載の結合タンパク質。

【請求項 7】

前記結合タンパク質が配列番号 3 7 を含む V_H および配列番号 3 8 を含む V_L を含む、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の結合タンパク質。

【請求項 8】

配列番号 15 または 16 に記載の軽鎖可変ドメイン (V_L) 配列、および配列番号 12、13 または 14 に記載の重鎖可変ドメイン (V_H) 配列を含む、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の結合タンパク質。

【請求項 9】

前記結合タンパク質が、モノクローナル抗体またはその抗原結合断片である、請求項 2 から 8 のいずれか一項に記載の結合タンパク質。

【請求項 10】

前記抗体またはその抗原結合断片が、モノクローナル抗体 6D4 の V_L および V_H を含む、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の結合タンパク質。

【請求項 11】

ROR2 に結合しない、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の結合タンパク質。

【請求項 12】

マーカーをさらに含む、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の結合タンパク質。

【請求項 13】

前記マーカーが、酵素、色素、蛍光標識、ペプチドタグ、またはタンパク質タグである、請求項 12 に記載の結合タンパク質。

【請求項 14】

前記結合タンパク質が、被験体からの生物学的試料の細胞中に内因的に存在する前記 ROR1 タンパク質と特異的に結合することができる、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の結合タンパク質。

【請求項 15】

前記試料が、血液悪性疾患および固形腫瘍からなる群より選択される腫瘍組織に由来する、請求項 14 に記載の結合タンパク質。

【請求項 16】

前記試料が、慢性リンパ性白血病 (CLL)、マンツル細胞リンパ腫 (MCL)、卵巣がん、肺がん、膵がんまたは乳がん由来する、請求項 14 または 15 に記載の結合タンパク質。

【請求項 17】

請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の結合タンパク質と担体または賦形剤とを含む組成物。

【請求項 18】

請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の結合タンパク質をコードする、ポリヌクレオチド。

【請求項 19】

発現制御配列に作動可能に連結されている請求項 18 に記載のポリヌクレオチドを含む、発現構築物。

【請求項 20】

請求項 18 に記載のポリヌクレオチドまたは請求項 19 に記載の発現構築物を含む、宿主細胞。

【請求項 21】

請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の結合タンパク質を作製するための方法であって、請求項 18 に記載のポリヌクレオチドまたは請求項 19 に記載の発現構築物を含む宿主細胞を、前記結合タンパク質を発現させるのに好適な条件下で培養するステップを含む、方法。

【請求項 22】

完全長 ROR1 を発現する細胞を同定するための方法であって、細胞を請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の結合タンパク質または請求項 17 に記載の組成物と接触させるステップ、および前記細胞への前記結合タンパク質の特異的結合を検出することによって、完全長 ROR1 を発現する細胞を同定するステップを含む、方法。

【請求項 23】

(a) 生物学的試料を請求項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の結合タンパク質または請求項 1 7 に記載の組成物と接触させるステップ、および (b) 前記結合タンパク質と前記試料中のタンパク質もしくはエピトープとの特異的結合またはその欠如を検出するステップを含み、それによって、前記試料中の R O R 1 タンパク質または R O R 1 エピトープの存在または非存在を検出する、検出方法。

【請求項 2 4】

組織試料中の R O R 1 の存在を同定するための方法であって、組織試料を請求項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の結合タンパク質または請求項 1 7 に記載の組成物と接触させるステップ、および前記組織への前記結合タンパク質の特異的結合を検出することによって、R O R 1 を発現する組織を同定するステップを含む、方法。

【請求項 2 5】

請求項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の結合タンパク質または請求項 1 7 に記載の組成物の、被験体からの組織試料への特異的結合を、被験体が完全長 R O R 1 を発現する細胞に関連する疾患を有する、または有するリスクがあるかどうかの指標とする方法であって、前記被験体からの前記組織試料を請求項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の結合タンパク質または請求項 1 7 に記載の組成物と接触させるステップ、および前記組織への前記結合タンパク質の前記特異的結合を検出するステップを含み、前記特異的結合は、前記被験体が完全長 R O R 1 を発現する細胞に関連する前記疾患を有する、または有するリスクがあることを示す、方法。

【請求項 2 6】

請求項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の結合タンパク質または請求項 1 7 に記載の組成物の、被験体からの組織試料への特異的結合を、疾患または状態を有する被験体が、R O R 1 特異的処置から恩恵を受けることになるかどうかの指標とする方法であって、前記被験体からの前記組織試料を請求項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の結合タンパク質または請求項 1 7 に記載の組成物と接触させるステップ、および前記組織への前記結合タンパク質の前記特異的結合を検出するステップを含み、前記特異的結合は前記被験体が R O R 1 特異的処置から恩恵を受けることになるか否かを示す、方法。

【請求項 2 7】

請求項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の結合タンパク質または請求項 1 7 に記載の組成物の、被験体からの組織試料への特異的結合を、完全長 R O R 1 を発現する細胞に関連する疾患または状態を有する被験体の予後の指標とする方法であって、前記被験体からの前記組織試料を請求項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の結合タンパク質または請求項 1 7 に記載の組成物と接触させるステップ、および前記組織への前記結合タンパク質の前記特異的結合を検出するステップを含み、前記特異的結合は、前記被験体が R O R 1 特異的処置の非存在下で予後不良であると示す、方法。

【請求項 2 8】

前記結合タンパク質の前記結合は、免疫組織化学または免疫プロットにより検出される、請求項 2 2 から 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記試料が被験体から得られる、請求項 2 3 から 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記試料が、ホルマリン固定もしくは凍結された組織切片および / または透過処理された細胞を含むか、ならびに / あるいは前記試料が、血液悪性疾患および固形腫瘍からなる群より選択される腫瘍に由来し、および / または正常組織に由来する、請求項 2 3 から 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記試料が、C L L、M C L、卵巣がん、肺がん、膵がんまたは乳がん由来する、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記試料が由来する前記組織中の前記 R O R 1 またはエピトープの均一または均質な発

現は、前記被験体または試料が抗ROR1療法での処置の候補であることを示す、請求項23から31のいずれか一項に記載の方法。

【請求項33】

抗ROR1療法での処置の候補と示された前記被験体または試料は、前記抗ROR1療法の投与の候補である、請求項32に記載の方法。

【請求項34】

前記抗ROR1療法は養子細胞療法である、請求項32または33に記載の方法。

【請求項35】

疾患または状態の処置のための医薬組成物であって、抗ROR1治療剤を含み、請求項1から16のいずれか一項に記載の結合タンパク質または請求項17に記載の組成物の、前記疾患または状態を有する被験体からの組織または試料への結合の検出により決定されるとき、前記組織または試料が、表面で発現されるROR1の均一または均質な発現を有すると同定されている、方法。

【請求項36】

疾患または状態の処置のための医薬の製造における、抗ROR1治療剤を含む医薬組成物の使用であって、請求項1から16のいずれか一項に記載の結合タンパク質または請求項17に記載の組成物の、前記疾患または状態を有する被験体からの組織または試料への結合の検出により決定されるとき、前記組織または試料が、表面で発現されるROR1の均一または均質な発現を有すると同定されている、使用。

【請求項37】

前記疾患または状態が、CLL、MCL、乳がん、肺がん、卵巣がん、および膵がんからなる群より選択される腫瘍である、請求項35に記載の医薬組成物または請求項36に記載の使用。

【請求項38】

表面で発現されるROR1の前記発現が、請求項22から33のいずれか一項に記載の方法によって決定される、請求項35から37のいずれか一項に記載の医薬組成物または使用。

【請求項39】

前記ROR1治療剤が、養子細胞療法を含む、請求項35から38のいずれか一項に記載の医薬組成物または使用。

【請求項40】

請求項1から16のいずれか一項に記載の結合タンパク質または請求項17に記載の組成物を含む、キット。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0190

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0190】

一般に、下記の特許請求の範囲において使用する用語は、本明細書および本特許請求の範囲において開示する特定の実施形態に本特許請求の範囲を限定すると解釈すべきでなく、そのような特許請求の範囲を伴う均等物の全範囲とともにすべての可能な実施形態を含むと解釈すべきである。したがって、本特許請求の範囲は、本開示によって限定されない。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

ROR1の細胞内プロテインキナーゼのC末端側にある前記ROR1の部分と特異的に結合する結合タンパク質であって、任意選択で、免疫グロブリン様結合タンパク質である、および/あるいは抗体もしくはその抗原結合断片であるか、または抗体もしくはその抗原結合断片を含む、結合タンパク質。

(項目 2)

(i) 配列番号 3 を含むペプチドであって、前記ペプチドが、任意選択で配列番号 3 からなる、ペプチド、および/または (i i) R O R 1 タンパク質のエピトープに特異的に結合する、結合タンパク質であって、前記エピトープが、(a) 配列番号 3 に記載のアミノ酸配列内にあるか、および/または (b) 配列番号 3 に記載のアミノ酸配列内の 1 つもしくは複数のアミノ酸を含む、結合タンパク質。

(項目 3)

配列番号 1 5 または 1 6 に記載のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % 同一である軽鎖可変ドメイン (V_L) と、配列番号 1 2、1 3 または 1 4 に記載のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % 同一である重鎖可変ドメイン (V_H) とを含む抗体またはその断片を含む結合タンパク質であって、前記抗体が、任意選択で、(i) 配列番号 3 を含むペプチドであって、前記ペプチドが、任意選択で配列番号 3 からなる、ペプチド、および/または (i i) R O R 1 タンパク質のエピトープに特異的に結合し、前記エピトープが、(a) 配列番号 3 に記載のアミノ酸配列内にあるか、および/または (b) 配列番号 3 に記載のアミノ酸配列内の 1 つもしくは複数のアミノ酸を含む、結合タンパク質。

(項目 4)

配列番号 3 に記載のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列内に位置するエピトープに結合する、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の結合タンパク質。

(項目 5)

前記 R O R 1 または R O R 1 タンパク質が、ヒト R O R 1 である、項目 1 から 4 のいずれか一項に記載の結合タンパク質。

(項目 6)

前記 R O R 1 および/または前記ペプチドおよび/または前記エピトープと 1 × 1 0⁻⁷ M またはそれ未満の K_d で結合する、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の結合タンパク質。

(項目 7)

(a) 配列番号 6 または 1 つもしくは 2 つのアミノ酸置換を有する配列番号 6 のバリエーションに記載の重鎖 C D R 1 アミノ酸配列；(b) 配列番号 7 または 1 つもしくは 2 つのアミノ酸置換を有する配列番号 7 のバリエーションで示される重鎖 C D R 2 アミノ酸配列；および (c) 配列番号 8 または 1 つもしくは 2 つのアミノ酸置換を有する配列番号 8 のバリエーションで示される重鎖 C D R 3 アミノ酸配列を含む、項目 1 から 6 のいずれか一項に記載の結合タンパク質。

(項目 8)

(a) 配列番号 9 または 1 つもしくは 2 つのアミノ酸置換を有する配列番号 9 のバリエーションで示される軽鎖 C D R 1 アミノ酸配列；(b) 配列番号 1 0 または 1 つもしくは 2 つのアミノ酸置換を有する配列番号 1 0 のバリエーションで示される軽鎖 C D R 2 アミノ酸配列；および (c) 配列番号 1 1 または 1 つもしくは 2 つのアミノ酸置換を有する配列番号 1 1 のバリエーションで示される軽鎖 C D R 3 アミノ酸配列を含む、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の結合タンパク質。

(項目 9)

(i) 配列番号 1 2、1 3 もしくは 1 4 に記載の重鎖可変ドメイン (V_H) 配列内の C D R 3 のアミノ酸配列を有する重鎖 C D R 3；および/または (i i) 配列番号 1 5 もしくは 1 6 に記載の軽鎖可変ドメイン (V_L) 配列内の C D R 3 のアミノ酸配列を有する軽鎖 C D R 3 を含む、項目 1 から 8 のいずれか一項に記載の結合タンパク質。

(項目 1 0)

前記重鎖 C D R 3 が、配列番号 2 9 または配列番号 3 0 に記載の配列を含み、および/または前記軽鎖 C D R 3 が、配列番号 3 5 または配列番号 3 6 に記載の配列を含む、項目 9 に記載の結合タンパク質。

(項目 1 1)

配列番号 1 2、1 3 もしくは 1 4 に記載の重鎖可変ドメイン (V_H) 配列内の、C D R

1 および / もしくは C D R 2 のアミノ酸配列をそれぞれ有する、重鎖 C D R 1 および / もしくは重鎖 C D R 2 ; ならびに / または (i i) 配列番号 1 5 もしくは 1 6 に記載の軽鎖可変ドメイン (V _L) 配列内の C D R 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する、軽鎖 C D R 1 および / もしくは軽鎖 C D R 2 をさらに含む、項目 9 または 1 0 に記載の結合タンパク質。

(項目 1 2)

前記重鎖 C D R 1 が、配列番号 2 1、2 2、2 3 または 2 4 に記載の配列を含み、および / または前記重鎖 C D R 2 が、配列番号 2 5、2 6、2 7 または 2 8 に記載の配列を含むか ; および / または前記軽鎖 C D R 1 が、配列番号 3 1 または 3 2 に記載の配列を含み、前記軽鎖 C D R 2 が、配列番号 3 3 または 3 4 に記載の配列を含む、項目 1 1 に記載の結合タンパク質。

(項目 1 3)

配列番号 1 5 または 1 6 に記載のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % 同一である軽鎖可変ドメイン (V _L)、および配列番号 1 2、1 3 または 1 4 に記載のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % 同一である重鎖可変ドメイン (V _H) を含むか ; ならびに / あるいは配列番号 3 7 を含む V _H、および / または配列番号 3 8 を含む V _L を含む、項目 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の結合タンパク質。

(項目 1 4)

抗体またはその抗原結合断片である、項目 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の結合タンパク質。

(項目 1 5)

抗体を含み、前記抗体が、モノクローナル抗体またはその抗原結合断片である、項目 1 4 に記載の結合タンパク質。

(項目 1 6)

前記モノクローナル抗体が、6 D 4 と称する抗体の抗原結合部分である、および / または 6 D 4 と称する抗体の抗原結合部分を含む、項目 1 5 に記載の結合タンパク質。

(項目 1 7)

抗体の抗原結合断片を含み、前記抗原結合断片が s c F v である、項目 1 6 に記載の結合タンパク質。

(項目 1 8)

前記 s c F v が、モノクローナル抗体 6 D 4 の V _L および V _H を含む、項目 1 7 に記載の結合タンパク質。

(項目 1 9)

R O R 2 に結合しない、項目 1 から 1 8 のいずれか一項に記載の結合タンパク質。

(項目 2 0)

R O R 1 の細胞内プロテインキナーゼドメインの C 末端側に位置する R O R 1 エピトープとの特異的結合について基準結合タンパク質または免疫グロブリン様結合タンパク質と競合する、結合タンパク質。

(項目 2 1)

R O R 1 との結合および / または配列番号 3 のペプチドとの結合について項目 1 から 1 9 のいずれか一項に記載の結合タンパク質と競合する、ならびに / あるいは項目 1 から 1 9 のいずれか一項に記載の結合タンパク質と同じまたは重複する R O R 1 のエピトープと結合する、結合タンパク質。

(項目 2 2)

前記基準結合タンパク質が、配列番号 6 に記載の重鎖 C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 7 に記載の重鎖 C D R 2 アミノ酸配列、配列番号 8 に記載の重鎖 C D R 3 アミノ酸配列、配列番号 9 に記載の軽鎖 C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 1 0 に記載の軽鎖 C D R 2 アミノ酸配列、および配列番号 1 1 に記載の軽鎖 C D R 3 アミノ酸配列を含む、項目 2 0 に記載の結合タンパク質。

(項目 2 3)

前記基準結合タンパク質が、配列番号 15 または 16 に記載のアミノ酸配列と少なくとも 90% 同一である軽鎖可変ドメイン (V_L)、および配列番号 12、13 または 14 に記載のアミノ酸配列と少なくとも 90% 同一である重鎖可変ドメイン (V_H) を含む、項目 20 または 22 に記載の結合タンパク質。

(項目 24)

前記結合タンパク質、前記基準結合タンパク質、または両方が、抗体またはその抗原結合断片である、項目 20 から 23 のいずれか一項に記載の結合タンパク質。

(項目 25)

前記結合タンパク質、前記基準結合タンパク質、または両方が抗体を含み、前記抗体が、モノクローナル抗体である、項目 24 に記載の結合タンパク質。

(項目 26)

前記結合タンパク質、前記基準結合タンパク質、または両方が、キメラまたはヒト化抗体である、項目 24 または 25 に記載の結合タンパク質。

(項目 27)

前記結合タンパク質、前記基準結合タンパク質、または両方が、抗体の抗原結合断片を含み、前記抗原結合断片が、s c F v である、項目 24 に記載の結合タンパク質。

(項目 28)

前記結合タンパク質、前記基準結合タンパク質、または両方が、抗原結合ドメインを含む融合タンパク質である、項目 20 から 27 のいずれか一項に記載の結合タンパク質。

(項目 29)

前記融合タンパク質の抗原結合ドメインが、抗体の抗原結合断片である、項目 28 に記載の結合タンパク質。

(項目 30)

抗体の前記抗原結合断片が、s c F v である、項目 29 に記載の結合タンパク質。

(項目 31)

基準抗体が、モノクローナル抗体 6D4 である、項目 20 から 30 のいずれか一項に記載の結合タンパク質。

(項目 32)

マーカーをさらに含む、項目 1 から 31 のいずれか一項に記載の結合タンパク質。

(項目 33)

前記マーカーが、酵素、色素、蛍光標識、ペプチドタグ、またはタンパク質タグである、項目 32 に記載の結合タンパク質。

(項目 34)

(a) 前記結合タンパク質が、生物学的試料の細胞中に内因的に存在する前記タンパク質、前記 ROR1 および / または エピトープと特異的に結合することができ、前記試料が、ホルマリン固定もしくは凍結された組織切片および / または 透過処理された細胞を任意選択で含むか、および / または 任意選択で被験体の腫瘍に由来するものであり、ならびに / あるいは (b) 前記結合タンパク質が、ROR1 の内因性発現を、基準抗体が前記内因性発現を検出しない条件下で検出することができ、前記基準抗体が、任意選択で、ポリクローナル ROR1 抗体、ROR1 の N 末端部分を認識する ROR1 抗体、a b 1 3 5 6 6 9、抗ヒト ROR1 ヤギポリクローナル抗体、抗ヒト ROR1 ウサギポリクローナル抗体、抗 ROR1 4 A 5、および抗ヒト ROR1 2 A 2 からなる群より選択される、項目 1 から 33 のいずれか一項に記載の結合タンパク質。

(項目 35)

前記試料が、血液悪性疾患および固形腫瘍からなる群より選択される腫瘍組織に由来する、項目 34 に記載の結合タンパク質。

(項目 36)

前記試料が、(a) CLL または MCL に由来するか、あるいは (b) 卵巣がん、任意選択で肺腺癌、腺癌、扁平上皮癌、小細胞癌および非定型カルチノイドの中から選択される肺がん、または任意選択でトリプルネガティブ乳がんである乳がん由来する、項目 3

5 に記載の結合タンパク質。

(項目 3 7)

前記試料が、骨髄、脂肪組織、副甲状腺、食道および膵臓からなる群より選択される正常組織に由来する、項目 3 5 に記載の結合タンパク質。

(項目 3 8)

完全長 R O R 1 と特異的に結合する、項目 1 から 3 7 のいずれか一項に記載の結合タンパク質。

(項目 3 9)

項目 1 から 3 8 のいずれか一項に記載の結合タンパク質と担体または賦形剤とを含む組成物。

(項目 4 0)

項目 1 から 3 8 のいずれか一項に記載の結合タンパク質をコードする、単離されたポリヌクレオチド。

(項目 4 1)

前記ポリヌクレオチドを含有する宿主細胞用にコドン最適化される、項目 4 0 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 4 2)

発現制御配列に作動可能に連結されている項目 4 0 または 4 1 に記載のポリヌクレオチドを含む、発現構築物。

(項目 4 3)

プラスミドまたはウイルスベクター内に存在する、項目 4 2 に記載の発現構築物。

(項目 4 4)

レンチウイルスベクターまたは - レトロウイルスベクターから選択されるウイルスベクター内に存在する、項目 4 2 または 4 3 に記載の発現構築物。

(項目 4 5)

項目 4 2 から 4 4 のいずれか一項に記載の発現構築物を含むか、または発現構築物により提供されるポリヌクレオチドを含む宿主細胞。

(項目 4 6)

項目 1 から 3 8 のいずれか一項に記載の結合タンパク質を作製するための方法であって、項目 4 2 から 4 5 のいずれか一項に記載の発現構築物を含むか、または発現構築物により提供されるポリヌクレオチドを含む宿主細胞を、前記結合タンパク質を発現させるのに好適な条件下で培養するステップ、および任意選択で、前記結合タンパク質を培養物から単離するステップを含む、方法。

(項目 4 7)

完全長 R O R 1 を発現する細胞を同定するための方法であって、細胞を項目 1 から 3 8 のいずれか一項に記載の結合タンパク質と接触させるステップ、および前記細胞への前記結合タンパク質の特異的結合を検出することによって、完全長 R O R 1 を発現する細胞を同定するステップを含む、方法。

(項目 4 8)

(a) 生物学的試料を項目 1 から 3 8 のいずれか一項に記載の結合タンパク質または項目 3 8 に記載の組成物と接触させるステップ、および (b) 前記結合タンパク質と前記試料中のペプチドもしくはエピトープとの特異的結合またはその欠如を検出するステップを含み、それによって、前記試料中の R O R 1 または R O R 1 エピトープの存在または非存在を検出する、検出方法。

(項目 4 9)

(b) で検出された前記特異的結合のレベルを基準レベルと比較するステップをさらに含み、前記基準レベルと比較した結合レベルの増加が、前記試料中の R O R 1 または R O R 1 エピトープの存在を示す、項目 4 8 に記載の検出方法。

(項目 5 0)

前記試料が、被験体から得られる、項目 4 8 または 4 9 に記載の検出方法。

(項目 5 1)

前記試料が、組織切片および/または細胞を含む、項目 4 8 から 5 0 のいずれかに記載の検出方法。

(項目 5 2)

前記試料が、ホルマリン固定もしくは凍結された組織切片および/または透過処理された細胞を含むか、ならびに/あるいは前記試料が、血液悪性疾患および固形腫瘍からなる群より選択される腫瘍に由来し、および/または正常組織に由来する、項目 5 0 または 5 1 に記載の検出方法。

(項目 5 3)

前記試料が、(a) CLL または MCL に由来するか、あるいは (b) 卵巣がん、任意選択で肺腺癌、腺癌、扁平上皮癌、小細胞癌および非定型カルチノイドの中から選択される肺がん、または任意選択でトリプルネガティブ乳がんである乳がん由来するか、あるいは (c) 骨髄、脂肪組織、副甲状腺、食道および膵臓からなる群より選択される正常組織に由来する、項目 5 2 に記載の方法。

(項目 5 4)

前記細胞が、ホルマリン固定され、パラフィンに包埋されているか、または前記細胞が、凍結され、最適切断温度化合物に包埋されている、項目 4 7 から 5 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 5)

前記細胞中の完全長 ROR1 の存在が、免疫組織化学または免疫プロットングによって検出される、項目 4 7 から 5 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 6)

組織試料中の ROR1 の存在を同定するための方法であって、組織試料を項目 1 から 3 8 のいずれか一項に記載の結合タンパク質と接触させるステップ、および前記組織への前記結合タンパク質の特異的結合を検出することによって、前記 ROR1 を発現する組織を同定するステップを含み、前記 ROR1 は、任意選択で完全長および/または細胞表面 ROR1 である、方法。

(項目 5 7)

完全長 ROR1 を発現する細胞に関連する疾患を有する、または有するリスクがある被験体を同定するための方法であって、前記被験体からの組織試料を項目 1 から 3 8 のいずれか一項に記載の結合タンパク質と接触させるステップ、および前記組織への前記結合タンパク質の特異的結合を検出することによって、完全長 ROR1 を発現する細胞に関連する疾患を有する、または有するリスクがある被験体を同定するステップを含む、方法。

(項目 5 8)

完全長 ROR1 を発現する細胞に関連する前記疾患が、過剰増殖性疾患または状態である、項目 5 7 に記載の方法。

(項目 5 9)

前記過剰増殖性疾患または状態が、腫瘍である、項目 5 8 に記載の方法。

(項目 6 0)

前記腫瘍が、任意選択で CLL または MCL である血液腫瘍であり、および/または任意選択で肺腺癌、腺癌、扁平上皮癌、小細胞癌、非定型カルチノイドもしくはトリプルネガティブ乳がんである、任意選択で乳がん、肺がん、卵巣がんもしくは膵がん腫瘍である、固形腫瘍である、項目 5 9 に記載の方法。

(項目 6 1)

前記腫瘍が、原発性腫瘍、転移性腫瘍、または両方を含む、項目 5 9 または 6 0 に記載の方法。

(項目 6 2)

前記結合タンパク質を接触させる前記試料またはその一部分の中の細胞の少なくとも 5 0 %、少なくとも 6 0 %、少なくとも 7 0 %、少なくとも 8 0 %、または少なくとも 9 0 % が、前記方法により前記 ROR1 またはエピトープを発現すると決定された場合、前記

被験体または試料が、抗 R O R 1 療法での処置の候補として同定され、前記抗 R O R 1 療法が、任意選択で養子細胞療法である任意選択で免疫療法である、項目 4 7 から 6 1 のいずれかに記載の方法。

(項目 6 3)

前記試料が由来する前記組織が、前記方法により、前記 R O R 1 またはエピトープを均一にまたは均質に発現すると決定された場合、前記被験体または試料が、抗 R O R 1 療法での処置の候補として同定され、前記抗 R O R 1 療法が、任意選択で養子細胞療法である任意選択で免疫療法である、項目 4 7 から 6 1 のいずれかに記載の方法。

(項目 6 4)

前記試料を得た前記被験体に、R O R 1 標的化療法を投与するステップをさらに含み、前記 R O R 1 標的化療法が、任意選択で養子細胞療法である任意選択で免疫療法である、項目 4 7 から 6 3 のいずれかに記載の方法。

(項目 6 5)

過剰増殖性疾患または状態を有する被験体が、R O R 1 特異的処置から恩恵を受けることになるかどうかを同定するための方法であって、前記被験体からの組織試料を項目 1 から 3 8 のいずれか一項に記載の結合タンパク質と接触させるステップ、および前記組織への前記結合タンパク質の特異的結合を検出することによって、前記被験体が R O R 1 特異的処置から恩恵を受けることになるか否かを同定するステップを含む、方法。

(項目 6 6)

前記特異的結合が、前記結合タンパク質を接触させた前記組織もしくはその一部分の表面積の、または前記組織もしくはその一部分の中の細胞の、少なくとも 5 0 %、少なくとも 6 0 %、少なくとも 7 0 %、少なくとも 8 0 %、または少なくとも 9 0 % において検出された、および / あるいは前記組織において均一にまたは均質に観察された場合には、前記被験体が、前記 R O R 1 特異的処置から恩恵を受けることになる被験体として同定される、項目 6 5 に記載の方法。

(項目 6 7)

前記処置が、免疫療法であり、前記免疫療法が、任意選択で養子細胞療法であり、任意選択で抗 R O R 1 抗体を含むキメラ抗原受容体を含み、前記抗 R O R 1 抗体が、任意選択で、R 1 2 と称する抗体であるか、または R 1 2 と称する抗体と結合について競合する、項目 6 5 または 6 6 に記載の方法。

(項目 6 8)

完全長 R O R 1 を発現する細胞に関連する過剰増殖性疾患または状態を有する被験体の予後を決定するための方法であって、前記被験体からの組織試料を項目 1 から 3 8 のいずれか一項に記載の結合タンパク質と接触させるステップ、および前記組織への前記結合タンパク質の特異的結合を検出するステップを含み、特異的結合を検出するステップによって前記被験体が R O R 1 特異的処置の非存在下で予後不良であると同定される、方法。

(項目 6 9)

特異的結合を検出するステップによって前記被験体が腫瘍転移を有すると同定され、および / または前記組織試料が、ホルマリン固定され、パラフィンに包埋されているか、もしくは前記細胞が、凍結され、最適切断温度化合物に包埋されている、項目 6 8 に記載の方法。

(項目 7 0)

前記被験体を前記抗 R O R 1 療法で処置するステップをさらに含み、項目 4 7 から 6 9 のいずれかに記載の方法。

(項目 7 1)

疾患または状態を有する被験体に抗 R O R 1 療法を投与するステップを含む処置の方法であって、被験体における前記疾患または状態の組織または試料が、表面で発現される R O R 1 の均一または均質な発現を有すると同定されている、方法。

(項目 7 2)

前記疾患または状態が、腫瘍であり、任意選択で固形腫瘍または血液腫瘍である、項目

7 1 に記載の方法。

(項目 7 3)

前記腫瘍が、C L L、M C L、乳がん、肺がん、卵巣がん、および膵がんからなる群より選択される、項目 7 2 に記載の方法。

(項目 7 4)

前記腫瘍が、肺腺癌、腺癌、扁平上皮癌、小細胞癌、非定型カルチノイド、またはトリプルネガティブ乳がんである、項目 7 3 に記載の方法。

(項目 7 5)

決定が、項目 4 7 から 7 0 のいずれか一項に記載の方法によって行われる、項目 7 1 から 7 4 のいずれかに記載の方法。

(項目 7 6)

前記疾患または状態が、肺腺癌、腺癌、扁平上皮癌、小細胞癌、非定型カルチノイド、またはトリプルネガティブ乳がんである、項目 1 から 7 5 のいずれかに記載の方法。

(項目 7 7)

前記抗 R O R 1 療法が、免疫療法を含む、項目 7 0 から 7 6 のいずれかに記載の方法。

(項目 7 8)

前記免疫療法が、養子細胞療法を含む、項目 7 7 に記載の方法。

(項目 7 9)

前記免疫療法が、抗 R O R 1 抗体断片を含むキメラ抗原受容体を発現する細胞を含む、項目 7 8 に記載の方法。

(項目 8 0)

前記抗体断片が、R 1 2 と称する抗体、その抗原結合領域を含有する抗体に由来するか、または R 1 2 と称する抗体と結合について競合する、項目 7 9 に記載の方法。

(項目 8 1)

前記細胞が、T 細胞または N K 細胞を含む、項目 7 9 または 8 0 に記載の方法。

(項目 8 2)

前記組織への前記結合タンパク質の特異的結合が、免疫組織化学または免疫ブロッティングによって検出される、項目 4 7 から 7 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 3)

項目 1 から 3 8 のいずれか一項に記載の結合タンパク質または免疫グロブリン様結合タンパク質を含む、キット。

(項目 8 4)

項目 3 9 に記載の組成物を含む、キット。

(項目 8 5)

組織試料中の完全長 R O R 1 の存在を検出するために使用される、項目 8 3 または 8 4 に記載のキット。

(項目 8 6)

組織試料が、ホルマリン固定され、パラフィンに包埋されているか、または前記組織試料が、凍結され、最適切断温度化合物に包埋されている、項目 8 3 または 8 4 に記載のキット。

(項目 8 7)

組織試料中の完全長 R O R 1 の存在が、免疫組織化学または免疫ブロッティングによって検出される、項目 8 3 から 8 6 のいずれか一項に記載のキット。

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2019511904A5	公开(公告)日	2020-03-12
申请号	JP2018539977	申请日	2017-02-02
[标]申请(专利权)人(译)	弗莱德哈钦森癌症研究中心		
申请(专利权)人(译)	弗雷德·哈钦森癌症研究中心		
[标]发明人	リデルスタンリーアール		
发明人	バラクリシュナン, アシュウイニ ホフストロム, ベンジャミン ジー. ランドルフ-ハベッカー, ジュリー リデル, スタンリー アール.		
IPC分类号	C12N15/13 C07K16/28 C12N1/19 C12N1/15 C12N1/21 C12N5/10 C12P21/08 C12Q1/04 A61K39/395 A61P35/00 A61P35/02 A61P15/00 A61P11/00 A61P1/18 A61P35/04 G01N33/48 G01N33/53 G01N33/574		
CPC分类号	A61P1/18 A61P11/00 A61P15/00 C07K16/2803 C07K2317/33 C07K2317/34 C07K2317/24 C07K2317/622 C07K2317/92 G01N33/57492 G01N2333/70503		
FI分类号	C12N15/13.ZNA C07K16/28 C12N1/19 C12N1/15 C12N1/21 C12N5/10 C12P21/08 C12Q1/04 A61K39/395.N A61P35/00 A61P35/02 A61P15/00 A61P11/00 A61P1/18 A61P35/04 G01N33/48.P G01N33/53.D D G01N33/574.D		
F-TERM分类号	2G045/AA01 2G045/AA24 2G045/AA26 2G045/BA13 2G045/BB20 2G045/BB22 2G045/BB24 2G045/CA18 2G045/CA19 2G045/CA25 2G045/CB01 2G045/CB02 2G045/CB17 2G045/CB26 2G045/DA13 2G045/DA14 2G045/DA30 2G045/DA36 2G045/DA37 2G045/FA11 2G045/FA19 2G045/FA28 2G045/FA37 2G045/FB01 2G045/FB02 2G045/FB03 2G045/FB12 2G045/FB15 2G045/GB01 2G045/GB02 2G045/GB03 2G045/GC15 2G045/JA01 4B063/QA01 4B063/QA07 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ08 4B063/QR48 4B063/QS33 4B064/AG27 4B064/CA01 4B064/CA19 4B064/CC24 4B065/AA01X 4B065/AA57X 4B065/AA87X 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065/BA02 4B065/CA25 4B065/CA44 4B065/CA46 4C085/AA14 4C085/AA16 4C085/CC23 4C085/DD62 4C085/EE01 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA41 4H045/DA50 4H045/DA76 4H045/EA20 4H045/EA51 4H045/FA74		
代理人(译)	夏木森下 饭田TakashiSatoshi 石川大介 山本健作		
优先权	62/290337 2016-02-02 US 62/324876 2016-04-19 US		
其他公开文献	JP2019511904A		

摘要(译)

本公开涉及抗ROR1结合蛋白，包括与ROR1或其部分结合的那些，例如ROR1蛋白的细胞内C末端部分，以及这些结合蛋白在免疫组织化学和诊断方法中的用途。还提供了相关试剂盒和使用该结合蛋白的方法，以及治疗患有疾病或病症的受试者的方法，其中所述受试者是根据本公开的结合蛋白或方法进行这种治疗的候选者。还提供了已经确定的方法。

