

【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1月10日(2008.1.10)

【公表番号】特表2007-533631(P2007-533631A)

【公表日】平成19年11月22日(2007.11.22)

【年通号数】公開・登録公報2007-045

【出願番号】特願2006-533133(P2006-533133)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 31/537 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/19 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 47/04 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/20 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 39/395 L

A 6 1 K 31/537

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 9/19

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/04

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/20

A 6 1 K 47/26

【手続補正書】

【提出日】平成19年5月8日(2007.5.8)

【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) メイタンシノイドと化学的に結合した抗体を含有する治療に効果的な量の複合体、(ii) クエン酸塩バッファー、酢酸塩バッファー、コハク酸塩バッファー、およびヒスチジンバッファーからなる群から選択される緩衝剤、(iii) 界面活性剤、(iv) 等張化させる量の塩化ナトリウム、および(v) 水、を含有しており、pHが約5～6である、組成物。

【請求項2】

上記界面活性剤がポリソルベート20およびポリソルベート80からなる群から選択される、請求項1記載の組成物。

【請求項3】

上記組成物中の上記複合体の濃度が約0.1mg/ml～約5mg/mlである、請求項1～2の何れかに記載の組成物。

【請求項4】

上記組成物中の上記緩衝剤の濃度が約 2 mM～約 50 mMである、請求項 1～3の何れかに記載の組成物。

【請求項 5】

上記組成物は、クエン酸ナトリウムバッファーを約 10 mMの濃度で含有し、その pH が約 5.5である、請求項 4記載の組成物。

【請求項 6】

上記組成物中の上記界面活性剤の濃度が、該組成物の全体積の約 0.002 %～約 0.1 %である、請求項 1～5の何れかに記載の組成物。

【請求項 7】

上記界面活性剤がポリソルベート 20である、請求項 1～6の何れかに記載の組成物。

【請求項 8】

上記組成物中のポリソルベート 20の濃度が、該組成物の全体積の約 0.01 %である、請求項 7記載の組成物。

【請求項 9】

上記組成物中の塩化ナトリウムの濃度が約 50 mM～約 500 mMである、請求項 1～8の何れかに記載の組成物。

【請求項 10】

上記組成物が、(i) DM1と化学的に結合した huN901を含有する約 5 mg/mlの複合体、(ii) 約 10 mMのクエン酸ナトリウムバッファー、(iii) 約 0.01 %のポリソルベート 20、(iv) 約 120 mMの塩化ナトリウム、および(v) 水、を含有しており、pH が約 5.5である、請求項 1記載の組成物。

【請求項 11】

上記組成物が、(i) DM1と化学的に結合した huMy9-6を含有する約 1 mg/ml以上の複合体、(ii) 約 10 mMのクエン酸ナトリウムバッファー、(iii) 約 0.01 %のポリソルベート 20、(iv) 約 135 mMの塩化ナトリウム、および(v) 水、を含有しており、pH が約 5.5である、請求項 1記載の組成物。

【請求項 12】

上記組成物が、(i) DM4と化学的に結合した huMy9-6を含有する約 1 mg/ml以上の複合体、(ii) 約 10 mMのクエン酸ナトリウムバッファー、(iii) 約 0.01 %のポリソルベート 20、(iv) 約 135 mMの塩化ナトリウム、および(v) 水、を含有しており、pH が約 5.5である、請求項 1記載の組成物。

【請求項 13】

上記組成物がさらに酸化防止剤を含有する、請求項 1～12の何れかに記載の組成物。

【請求項 14】

上記組成物中の上記酸化防止剤の濃度が約 100 μM～約 100 mMである、請求項 13記載の組成物。

【請求項 15】

上記酸化防止剤がスーパーオキシド・ジスムターゼ、グルタチオンペルオキシダーゼ、トコトリエノール、ポリフェノール、亜鉛、マンガン、セレン、ビタミンC、ビタミンE、ベータカロチン、システイン、およびメチオニンからなる群から選択される、請求項 14記載の組成物。

【請求項 16】

上記組成物が約 10 mMの濃度でメチオニンを含有する、請求項 15記載の組成物。

【請求項 17】

上記組成物がスクロースを含有する、請求項 1～16の何れかに記載の組成物。

【請求項 18】

上記組成物中のスクロースの濃度が、該組成物の全体積の約 0.1 %～約 10 %である、請求項 17記載の組成物。

【請求項 19】

密封容器およびその中に分散された請求項 1～18の何れかに記載の組成物、ならびに

不活性ガスオーバーレイを含有してなる、パッケージ化された組成物。

【請求項 20】

上記抗体が細胞の表面に結合し、メイタンシノイドの細胞毒性が活性化され、これによって細胞を死滅させる、ヒトにおいて細胞を死滅させるための、請求項 1～18 の何れかに記載の組成物。

【請求項 21】

上記細胞が腫瘍細胞である、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 22】

上記抗体がモノクローナル抗体である、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 23】

上記抗体が、huN901、huMy9-6、huB4、huC242、トラスツズマブ、ビバツズマブ、シプロツズマブ、および、リツキシマブからなる群から選択される、請求項 22 記載の組成物。

【請求項 24】

上記メイタンシノイドがチオール基を有する、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 25】

上記メイタンシノイドがDM1またはDM4である、請求項 24 記載の組成物。

【請求項 26】

上記抗体が、ジスルフィド結合、酸に不安定な結合、光に不安定な結合、ペプチダーゼに不安定な結合、チオエーテル結合、およびエステラーゼに不安定な結合からなる群から選択される化学結合を介してメイタンシノイドと化学的に結合している、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 27】

上記抗体が細胞の表面に存在する抗原と結合する、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 28】

上記抗原が、NCAM/CD56、CD33、CD19、GD₃、CanAg、PSMA、 α 葉酸受容体、Her2/neu、CD44v6、胎児膵腺房（FAP）抗原、Crip1to-1、CA6、CD20、CA55.1、MN/CAIX、およびコンドロイチン硫酸プロテオグリカンからなる群から選択される、請求項 27 記載の組成物。

【請求項 29】

上記組成物が、ヒトの静脈内、腹腔内、あるいは腫瘍内に投与される、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 30】

(i) メイタンシノイドと化学的に結合した抗体を含有する治療に効果的な量の複合体、(ii) クエン酸塩バッファー、酢酸塩バッファー、コハク酸塩バッファー、およびヒスチジンバッファーからなる群から選択される緩衝剤、(iii) 界面活性剤、(iv) 抗凍結剤、および(v) 充填剤、を含有しており、水で再構成したときのpHが約5～6である、凍結乾燥された組成物。

【請求項 31】

上記界面活性剤がポリソルベート20およびポリソルベート80からなる群から選択される、請求項 30 記載の組成物。

【請求項 32】

上記抗体がモノクローナル抗体である、請求項 1～9 および請求項 30 の何れかに記載の組成物。

【請求項 33】

上記抗体が、huN901、huMy9-6、huB4、huC242、トラスツズマブ、ビバツズマブ、シプロツズマブ、および、リツキシマブからなる群から選択される、請求項 30～32 の何れかに記載の組成物。

【請求項 34】

上記メイタンシノイドがチオール基を有する、請求項 1～9 および請求項 30～33 の

何れかに記載の組成物。

【請求項 35】

上記メイタンシノイドが DM1 または DM4 である、請求項 34 記載の組成物。

【請求項 36】

上記抗体が、ジスルフィド結合、酸に不安定な結合、光に不安定な結合、ペプチダーゼに不安定な結合、チオエーテル結合、およびエステラーゼに不安定な結合からなる群から選択される化学結合を介してメイタンシノイドと化学的に結合している、請求項 1～9 および請求項 30～35 の何れかに記載の組成物。

【請求項 37】

複合体 1 mg 当たり約 0.1 mg～約 2 mg の緩衝剤を含有する、請求項 30～36 の何れかに記載の組成物。

【請求項 38】

複合体 1 mg 当たり約 0.3 mg のコハク酸ナトリウムバッファーを含有する、請求項 37 記載の組成物。

【請求項 39】

複合体 1 mg 当たり約 0.005 mg～約 0.1 mg の界面活性剤を含有する、請求項 30～38 の何れかに記載の組成物。

【請求項 40】

上記界面活性剤がポリソルベート 20 である、請求項 30～39 の何れかに記載の組成物。

【請求項 41】

複合体 1 mg 当たり約 0.02 mg のポリソルベート 20 を含有する、請求項 40 記載の組成物。

【請求項 42】

複合体 1 mg 当たり約 0.5 mg～約 5 mg の抗凍結剤を含有する、請求項 30～41 の何れかに記載の組成物。

【請求項 43】

上記抗凍結剤が、グリセロール、ジメチルスルホキシド、ポリエチレングリコール、デキストラン、グルコース、およびトレハロースからなる群から選択される、請求項 30～42 の何れかに記載の組成物。

【請求項 44】

上記充填剤が、グリシン、マンニトール、およびデキストランからなる群から選択される、請求項 30～43 の何れかに記載の組成物。

【請求項 45】

上記抗凍結剤がスクロースである、請求項 42 記載の組成物。

【請求項 46】

複合体 1 mg 当たり約 1 mg のスクロースを含有する、請求項 45 記載の組成物。

【請求項 47】

複合体 1 mg 当たり約 2 mg～約 20 mg の充填剤を含有する、請求項 30～46 の何れかに記載の組成物。

【請求項 48】

上記充填剤がグリシンである、請求項 47 記載の組成物。

【請求項 49】

複合体 1 mg 当たり約 3.8 mg のグリシンを含有する、請求項 48 記載の組成物。

【請求項 50】

(i) DM1 と化学的に結合した huN901 を含有する複合体、(ii) 複合体 1 mg 当たり約 0.3 mg のコハク酸ナトリウムバッファー、(iii) 複合体 1 mg 当たり約 0.02 mg のポリソルベート 20、(iv) 複合体 1 mg 当たり約 1 mg のスクロース、および (v) 複合体 1 mg 当たり約 3.8 mg のグリシン、を含有する、請求項 30 記載の組成物。

【請求項 5 1】

請求項 3 0 ～ 5 0 の何れかに記載の凍結乾燥された組成物に水を加える工程を含む、再構成された組成物の調製のための方法であって、

その結果抗体が細胞の表面に結合し、メイタンシノイドの細胞毒性が活性化され、これによって細胞を死滅させる、方法。

【請求項 5 2】

上記細胞が腫瘍細胞である、請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 3】

上記抗体が細胞の表面に存在する抗原と結合する、請求項 5 1 または 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 4】

上記抗原が、NCAM / CD 5 6、CD 3 3、CD 1 9、GD₃、CanAg、PSMA、 α 葉酸受容体、Her 2 / neu、CD 4 4 v 6、胎児膵腺房 (FAP) 抗原、Crip t o - 1、CA 6、CD 2 0、CA 5 5. 1、MN / CA I X、およびコンドロイチン硫酸プロテオグリカンからなる群から選択される、請求項 5 3 記載の方法。

【請求項 5 5】

上記再構成された組成物中の上記複合体の濃度が約 0. 1 mg / ml ～ 約 5 mg / ml である、請求項 5 1 ～ 5 4 の何れかに記載の方法。

【請求項 5 6】

上記再構成された組成物中の上記緩衝剤の濃度が約 2 mM ～ 約 5 0 mM である、請求項 5 1 ～ 5 5 の何れかに記載の方法。

【請求項 5 7】

上記再構成された組成物は、コハク酸ナトリウムバッファーを約 1 0 mM の濃度で含有し、その pH が約 5. 5 である、請求項 5 6 記載の方法。

【請求項 5 8】

上記再構成された組成物中の上記界面活性剤の濃度が、該再構成された組成物の全体積の約 0. 0 0 2 % ～ 約 0. 1 % である、請求項 5 1 ～ 5 7 の何れかに記載の方法。

【請求項 5 9】

上記界面活性剤がポリソルベート 2 0 である、請求項 5 8 記載の方法。

【請求項 6 0】

上記再構成された組成物中のポリソルベート 2 0 の濃度が、該再構成された組成物の全体積の約 0. 0 1 % である、請求項 5 9 記載の方法。

【請求項 6 1】

上記再構成された組成物中の抗凍結剤の濃度が、該再構成された組成物の全体積の約 0. 1 % ～ 約 3 % である、請求項 5 1 ～ 6 0 の何れかに記載の方法。

【請求項 6 2】

上記抗凍結剤がスクロースである、請求項 6 1 記載の方法。

【請求項 6 3】

上記再構成された組成物中のスクロースの濃度が、該再構成された組成物の全体積の約 0. 5 % である、請求項 6 2 記載の方法。

【請求項 6 4】

上記再構成された組成物中の充填剤の濃度が、約 5 0 mM ～ 約 5 0 0 mM である、請求項 5 1 ～ 6 3 の何れかに記載の方法。

【請求項 6 5】

上記充填剤がグリシンである、請求項 6 4 記載の方法。

【請求項 6 6】

上記再構成された組成物中のグリシンの濃度が、約 2 5 0 mM である、請求項 6 5 記載の方法。

【請求項 6 7】

上記再構成された組成物が、ヒトの静脈内、腹腔内、あるいは腫瘍内に投与される、請

求項 5 1 ～ 6 6 の何れかに記載の方法。

【請求項 6 8】

(i) メイタンシノイドと化学的に結合した抗体を含有する治療に効果的な量の複合体、(i i) クエン酸塩バッファー、酢酸塩バッファー、コハク酸塩バッファー、およびヒスチジンバッファーからなる群から選択される緩衝剤、(i i i) 抗凍結剤、および(i v) 充填剤、を含有しており、水で再構成したときの p H が約 5 ～ 6 である、凍結乾燥された組成物。

【請求項 6 9】

上記抗凍結剤が、グリセロール、ジメチルスルホキシド、ポリエチレングリコール、デキストラン、グルコース、およびトレハロースからなる群から選択される、請求項 6 8 記載の組成物。

【請求項 7 0】

上記充填剤が、グリシン、マンニトール、およびデキストランからなる群から選択される、請求項 6 8 ～ 6 9 の何れかに記載の組成物。