

【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24年3月8日 (2012.3.8)

【公表番号】特表2011-514146(P2011-514146A)

【公表日】平成23年5月6日 (2011.5.6)

【年通号数】公開・登録公報2011-018

【出願番号】特願2010-545053(P2010-545053)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(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)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)
C 1 2 Q	1/04	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	49/00	(2006.01)
A 6 1 K	51/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	17/04	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	7/06	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	21/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/08	(2006.01)
A 6 1 P	9/08	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	5/14	(2006.01)
A 6 1 P	19/06	(2006.01)
A 6 1 P	37/08	(2006.01)
A 6 1 P	11/02	(2006.01)
A 6 1 P	17/08	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	21/02	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)

A 6 1 P 15/08 (2006.01)
 A 6 1 P 27/16 (2006.01)
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)
 A 6 1 P 7/04 (2006.01)
 A 6 1 P 25/06 (2006.01)
 A 6 1 P 25/08 (2006.01)
 A 6 1 P 9/06 (2006.01)
 A 6 1 P 33/06 (2006.01)
 A 6 1 P 33/00 (2006.01)
 A 6 1 P 33/10 (2006.01)
 A 6 1 P 33/12 (2006.01)
 A 6 1 P 31/04 (2006.01)
 A 6 1 P 31/12 (2006.01)
 A 6 1 P 31/18 (2006.01)
 A 6 1 P 25/14 (2006.01)
 A 6 1 P 1/18 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 G 0 1 N 33/53 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/00	1 0 1
C 1 2 P	21/08	
C 0 7 K	16/28	
C 1 2 Q	1/04	
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	39/395	L
A 6 1 K	49/00	A
A 6 1 K	49/02	A
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	7/00	

A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	9/08	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	19/06	
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	17/08	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	21/02	
A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	15/08	
A 6 1 P	27/16	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	7/04	
A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	9/06	
A 6 1 P	33/06	
A 6 1 P	33/00	
A 6 1 P	33/10	
A 6 1 P	33/12	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	11/00	
G 0 1 N	33/53	D

【手続補正書】

【提出日】平成24年1月11日(2012.1.11)

【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】

一又は複数の遊離システインアミノ酸と、配列番号：255及び284から選択される配列とを含んでなるシステイン改変抗CD79b抗体。

【請求項 2】

一又は複数の遊離システインアミノ酸残基が重鎖に位置している、請求項1に記載のシステイン改変抗CD79b抗体。

【請求項 3】

配列番号：251、252、253、254、256、257、258及び259から選択される一又は複数の配列を含む、請求項2に記載のシステイン改変抗CD79b抗体。

【請求項 4】

一又は複数の遊離システインアミノ酸残基が軽鎖に位置している、請求項 1 に記載のシステイン改変抗 C D 7 9 b 抗体。

【請求項 5】

配列番号：278、279、280、281、282 及び 283 から選択される一又は複数の配列を含む、請求項 4 に記載のシステイン改変抗 C D 7 9 b 抗体。

【請求項 6】

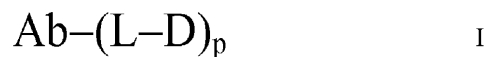
親抗 C D 7 9 b 抗体の一又は複数のアミノ酸残基をシステインによって置き換えることを含む方法によって調製され、このとき親抗体が配列番号：308、304、306 及び 310 から選択される重鎖配列及び / 又は配列番号：307、303、305 及び 309 から選択される軽鎖配列を含むものである、請求項 1 に記載のシステイン改変抗 C D 7 9 b 抗体。

【請求項 7】

抗体がアウリスタチン薬剤部分に共有結合的に付着しており、それによって抗体薬剤コンジュゲートが形成される、請求項 1 から 6 の何れかーに記載のシステイン改変抗 C D 7 9 b 抗体。

【請求項 8】

システイン改変抗 C D 7 9 b 抗体 (A b) とアウリスタチン薬剤部分 (D) とを含み、このときシステイン改変抗 C D 7 9 b 抗体がリンカー部分 (L) によって一又は複数の遊離システインアミノ酸によって D に付着しており、化合物が以下の式 I を有し、



ここで、p が 1、2、3 又は 4、好ましくは 2 である、請求項 7 に記載のシステイン改変抗 C D 7 9 b 抗体。

【請求項 9】

L が以下の式を有し、



そこで：

A がシステイン改変抗体 (A b) のシステインチオールに共有結合的に付着したストレッチャーユニットであり、

a が 0 又は 1 であり、

各々の W が独立したアミノ酸ユニットであり、

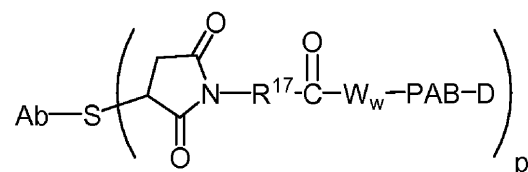
w が 0 から 12 までの整数であり、

Y が、薬剤部分に共有結合的に付着したスペーサーユニットであり、そして、

y が 0、1 又は 2 である、請求項 8 に記載のシステイン改変抗 C D 7 9 b 抗体。

【請求項 10】

抗体 - 薬剤コンジュゲートが、以下の式を有し、



ここで、PAB がパラ-アミノベンジルカルバモイルであり、そして、 R^{17} が、 $(\text{CH}_2)_r$ 、 C_3-C_8 カルボシクリル、 $\text{O}-(\text{CH}_2)_r$ 、アリーレン、 $(\text{CH}_2)_r$ -アリーレン、-アリーレン- $(\text{CH}_2)_r$ 、 $(\text{CH}_2)_r$ -(C_3-C_8 -カルボシクリル)、(C_3-C_8 カ

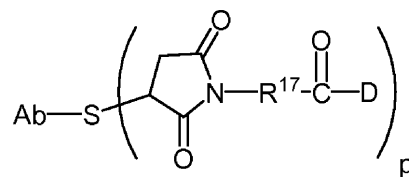
ルボシクリル)-(CH₂)_r、C₃-C₈ヘテロシクリル、(CH₂)_r-(C₃-C₈ヘテロシクリル)、-(C₃-C₈ヘテロシクリル)-(CH₂)_r-、-(CH₂)_rC(O)NR^b(CH₂)_r-、-(CH₂CH₂O)_r-、-(CH₂CH₂O)_r-CH₂-、-(CH₂)_rC(O)NR^b(CH₂CH₂O)_r-、-(CH₂)_rC(O)NR^b(CH₂CH₂O)_r-CH₂-、-(CH₂CH₂O)_rC(O)NR^b(CH₂CH₂O)_r-、-(CH₂CH₂O)_rC(O)NR^b(CH₂CH₂O)_r-CH₂-、及び-(CH₂CH₂O)_rC(O)NR^b(CH₂)_r-から選択される二価のラジカルであり、このときR^bがH、C₁-C₆アルキル、フェニル又はベンジルであり、そして、rがそれぞれ1から10までの整数である、請求項8に記載のシステイン改変抗CD79b抗体。

【請求項11】

Wwがバリン-シトルリンである、請求項9に記載のシステイン改変抗CD79b抗体。

【請求項12】

以下の式を有する、請求項8に記載のシステイン改変抗CD79b抗体。

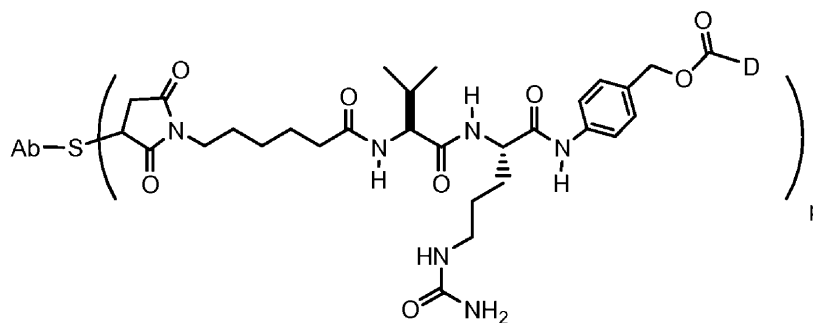


【請求項13】

R¹⁷が(CH₂)₅又は(CH₂)₂である、請求項12に記載のシステイン改変抗CD79b抗体。

【請求項14】

以下の式を有する、請求項8に記載のシステイン改変抗CD79b抗体。

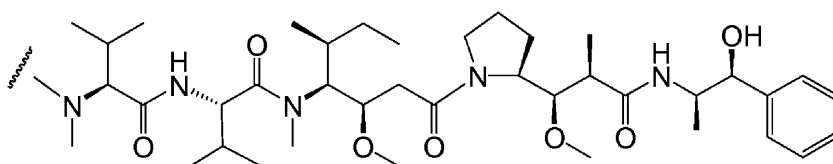


【請求項15】

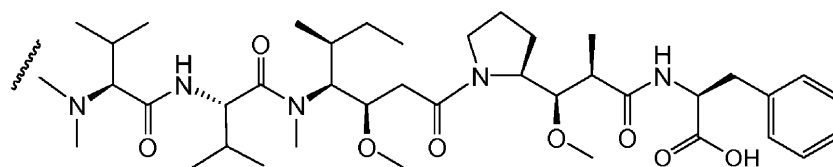
LがSMCC、SPP、SPDB又はBMPEOである、請求項8に記載のシステイン改変抗CD79b抗体。

【請求項16】

Dが、MMAE、好ましくは以下の構造を有し、



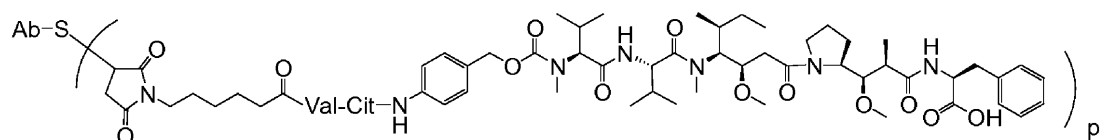
ここで、波形の線がリンカーLへの付着部位を示すものであるか、又は、MMAF、好ましくは以下の構造を有し、



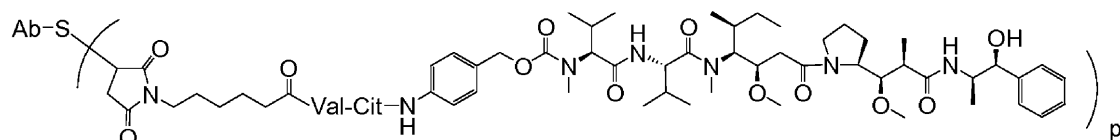
ここで、波形の線がリンカー L への付着部位を示すものである、請求項 8 に記載のステイン改変抗 C D 7 9 b 抗体。

【請求項 17】

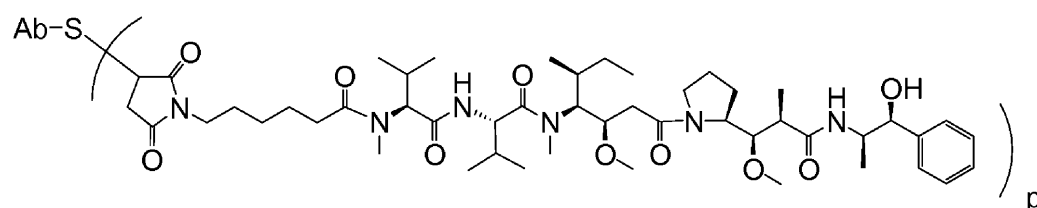
以下の構造：



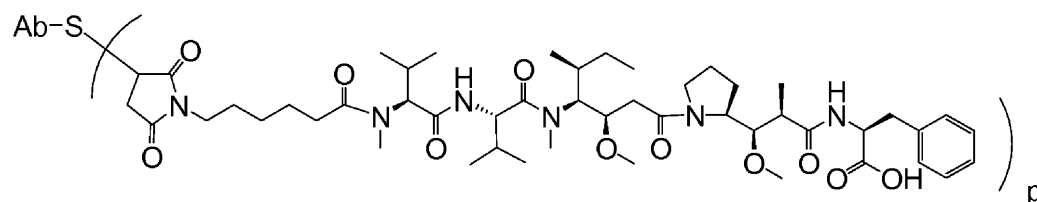
Ab-MC-vc-PAB-MMAF



Ab-MC-vc-PAB-MMAE



Ab-MC-MMAE



Ab-MC-MMAF

から選択され、

このとき、Val がバリンであり、Cit がシトルリンであり、p が 1、2、3 又は 4 である、抗体 - 薬剤コンジュゲート化合物。

【請求項 18】

親抗 C D 7 9 b 抗体が、モノクローナル抗体、二重特異性抗体、キメラ抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体及び抗体断片から選択され、好ましくは F a b 断片である、請求項 1 から 6 の何れかーに記載のシステイン改変抗 C D 7 9 b 抗体、又は請求項 7 から 1 7 の何れかーに記載の抗体 - 薬剤コンジュゲート化合物。

【請求項 1 9】

親抗 C D 7 9 b 抗体の一又は複数のアミノ酸残基をシステインによって置き換えることを含む方法によって調製され、このとき親抗体が

- i) 配列番号：3 0 7 及び / 又は配列番号：3 0 8、
 - ii) 配列番号：3 0 3 及び / 又は配列番号：3 0 4、
 - iii) 配列番号：3 0 5 及び / 又は配列番号：3 0 6、又は、
 - iv) 配列番号：3 0 9 及び / 又は配列番号：3 1 0、
- を含むものである、請求項 1 7 に記載の抗体 - 薬剤コンジュゲート。

【請求項 2 0】

請求項 1 に記載のシステイン改変抗 C D 7 9 b 抗体又は請求項 7 に記載の抗体 - 薬剤コンジュゲートと、薬学的に許容可能な希釈剤、担体又は賦形剤と、場合によって治療上有効な量の化学療法剤とを含有する薬学的製剤。

【請求項 2 1】

C D 7 9 b タンパク質を含むことが疑われる試料中における C D 7 9 b タンパク質の存在の決定方法であって、請求項 1 に記載のシステイン改変抗 C D 7 9 b 抗体に該試料をさらし、該試料における C D 7 9 b タンパク質への該抗体の結合を決定することを含み、このとき該タンパク質への該抗体の結合が該試料中の該タンパク質の存在を表す方法。

【請求項 2 2】

前記抗体が、蛍光色素、放射性同位体、ビオチン又は金属-錯体形成リガンドから選択される標識に共有結合的に付着しているか、又は前記試料が C D 7 9 b タンパク質を発現することが疑われる細胞を含むか、又は前記細胞が造血系癌細胞である、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

- 癌細胞を検出するためのアッセイであり、
- (a) 細胞を請求項 7 に記載の抗体 - 薬剤コンジュゲート化合物にさらし、そして、
 - (b) 抗体 - 薬剤コンジュゲート化合物の細胞への結合の程度を決定することを含み、好ましくは該細胞が造血系腫瘍細胞である、アッセイ。

【請求項 2 4】

請求項 7 に記載の抗体 - 薬剤コンジュゲート化合物にて、細胞培養培地中の哺乳類の腫瘍細胞を処置することを含み、これによって腫瘍細胞の増殖が抑制され、このとき哺乳類の腫瘍細胞が好ましくは造血系腫瘍細胞である、細胞増殖の阻害方法。

【請求項 2 5】

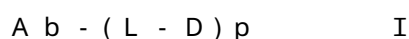
癌を治療するための方法において使用する、好ましくは該癌がリンパ腫、骨髄腫及び白血病からなる群から選択されるものである、請求項 1 から 6 の何れかーに記載の抗体、請求項 7 から 1 9 の何れかーに記載の抗体 - 薬剤コンジュゲート又は請求項 2 0 に記載の薬学的製剤。

【請求項 2 6】

前記方法が、前記抗体 - 薬剤コンジュゲート化合物と組み合わせて化学療法剤を患者に投与することを含む、請求項 2 5 に記載の使用のための抗体、抗体 - 薬剤コンジュゲート又は薬学的製剤。

【請求項 2 7】

請求項 1 に記載のシステイン改変抗 C D 7 9 b 抗体 (A b) とアウリスチン薬剤部分 (D) とを含む抗体 - 薬剤コンジュゲート化合物の製造方法であって、このとき該システイン改変抗体がリンカー部分 (L) によって一又は複数の改変システインアミノ酸によって D に付着しており、該化合物が以下の式 I を有し、



ここで、 p が 1、2、3 又は 4 であるものであり、

(a) シス테인改変抗体の改変シス테인基をリンカー試薬と反応させ、抗体 - リンカー中間生成物 $A b - L$ を形成させ、そして、

(b) 活性化された薬剤部分 D と $A b - L$ を反応させ、これによって、抗体 - 薬剤コンジュゲートが形成される

工程を含むか、又は、

(c) 薬剤部分の求核基をリンカー試薬と反応させ、薬剤 - リンカー中間生成物 $D - L$ を形成させ、そして、

(d) $D - L$ をシス테인改変抗体の改変シス테인基と反応させ、これによって、抗体 - 薬剤コンジュゲートが形成される

工程を含み、

場合によって、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞においてシス테인改変抗体を発現させる工程を含む方法。

【請求項 28】

さらに、発現されたシス테인改変抗体を還元剤にて処理する工程を含み、このとき還元剤が好ましくは TCEP 及び DTT から選択される、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

さらに、還元剤にて処理した後に、発現されたシス테인改変抗体を酸化剤にて処理する工程を含み、このとき酸化剤が好ましくは硫酸銅、デヒドロアスコルビン酸及び空気から選択される、請求項 28 に記載の方法。