

【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24年2月16日 (2012.2.16)

【公表番号】特表2011-507932(P2011-507932A)

【公表日】平成23年3月10日 (2011.3.10)

【年通号数】公開・登録公報2011-010

【出願番号】特願2010-540129(P2010-540129)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

C 1 2 N 5/09 (2010.01)

C 0 7 K 16/30 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 16/28 Z N A

A 6 1 K 39/395 C

A 6 1 K 39/395 E

A 6 1 K 39/395 Y

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 45/00

C 1 2 N 5/00 2 0 2 U

C 0 7 K 16/30

【手続補正書】

【提出日】平成23年12月22日 (2011.12.22)

【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】

(a) 以下の (i) 及び (i i) のいずれかである改変された標的抗体と、

(i) C D 1 3 8 に対する非ヒト抗体の抗原結合領域 (A B R) から本質的に成る抗体、

(i i) C D 1 3 8 に対する非ヒト抗体の抗原結合領域 (A B R) と、少なくとも一部がヒト抗体のものである、更なる抗体領域とを含む抗体、

(b) エフェクタ分子と、を含み、

均一に C D 1 3 8 発現標的細胞を標的とすることを特徴とする免疫複合体。

【請求項 2】

エフェクタ分子が、改変された標的抗体にリンカーを介して結合する、請求項 1 に記載の免疫複合体。

【請求項 3】

リンカーが、切断可能なリンカーであり、好ましくはジスルフィド結合を含む、請求項 1 に記載の免疫複合体。

【請求項 4】

エフェクタ分子が、標的抗体と前記エフェクタ分子との間に立体障害をもたらす、請求項 1、2、及び 3 のいずれかに記載の免疫複合体。

【請求項 5】

免疫複合体が 2 . 6 未満の K_D 値を有する、請求項 1 に記載の免疫複合体。

【請求項 6】

エフェクタ分子が、少なくとも 1 種のマイタンシノイド、タキサン、CC1065、及びこれらの類似体のいずれかである、請求項 1 に記載の免疫複合体。

【請求項 7】

エフェクタ分子が、少なくとも 1 種のマイタンシノイドである、請求項 6 に記載の免疫複合体。

【請求項 8】

少なくとも 1 種のマイタンシノイドが、DM1、DM3、及び DM4 のいずれかである、請求項 7 に記載の免疫複合体。

【請求項 9】

エフェクタ分子が DM4 である、請求項 4 に記載の免疫複合体。

【請求項 10】

免疫複合体が、150%未満のターゲティング変動で CD138 に結合する、請求項 1 に記載の免疫複合体。

【請求項 11】

ABR が、

(a) 配列番号 1 で表されるアミノ酸配列のアミノ酸残基 99 ~ 111 を含む重鎖可変領域 CDR3、及び

(b) 配列番号 2 で表されるアミノ酸配列のアミノ酸残基 89 ~ 97 を含む軽鎖可変領域 CDR3

を含む、請求項 1 に記載の免疫複合体。

【請求項 12】

ABR が、

(a) 配列番号 1 で表されるアミノ酸配列のアミノ酸残基 31 ~ 35 を含む重鎖可変領域 CDR1、及び配列番号 1 で表されるアミノ酸配列のアミノ酸残基 51 ~ 68 を含む重鎖可変領域 CDR2 と、

(b) 配列番号 2 で表されるアミノ酸配列のアミノ酸残基 24 ~ 34 を含む軽鎖可変領域 CDR1、及び配列番号 2 で表されるアミノ酸配列のアミノ酸残基 50 ~ 56 を含む軽鎖可変領域 CDR2 と、

の少なくともいずれかを更に含む、請求項 11 に記載の免疫複合体。

【請求項 13】

更なる抗体領域が、

(a) 配列番号 1 で表されるアミノ酸配列のアミノ酸残基 123 ~ 448、及び

(b) 配列番号 2 で表されるアミノ酸配列のアミノ酸残基 108 ~ 214、の少なくともいずれかと、以下の (i) 及び (ii) の少なくともいずれかの突然変異とを含む、請求項 11 に記載の免疫複合体、

(i) 改変された標的抗体の抗体依存性細胞傷害性及び補体依存性細胞傷害性の少なくともいずれかを、維持させる或いは低下させる突然変異、

(ii) 改変された標的抗体を安定化させる突然変異。

【請求項 14】

CD138 を標的とする標的剤が、免疫グロブリン重鎖及びその一部のいずれかのアミノ酸配列を含む単離ポリペプチドを含み、前記免疫グロブリン重鎖及びその一部のいずれかのアミノ酸配列が配列番号 1 で表されるアミノ酸配列と少なくとも 70% の配列同一性を有する、請求項 11 に記載の免疫複合体。

【請求項 15】

免疫グロブリン重鎖及びその一部のいずれかの定常領域が、IgG4 アイソタイプ定常

領域である、請求項 1 4 に記載の免疫複合体。

【請求項 1 6】

被験体における多発性骨髄腫を治療するための医薬を製造するための請求項 1 4 に記載の免疫複合体の使用。

【請求項 1 7】

標的剤が、配列番号 2 で表されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 % の配列同一性を有する軽鎖配列を含む、請求項 1 6 に記載の使用。

【請求項 1 8】

I g G 4 アイソタイプが、A D C C、補体依存性細胞傷害性、及び肝 F c R の F c - 媒介性標的の少なくともいずれかを緩和する免疫複合体媒介薬物送達のための医薬を製造するための請求項 1 5 に記載の免疫複合体の使用。

【請求項 1 9】

細胞培養物中の腫瘍細胞の増殖の阻害、遅延、及び防止の少なくともいずれかを行う方法であって、

前記腫瘍細胞の増殖の阻害、遅延、及び防止の少なくともいずれかに有効な量の、請求項 1、4、及び 1 4 のいずれかに記載の免疫複合体を前記細胞培養物に接種する工程、を含むことを特徴とする方法。

【請求項 2 0】

免疫複合体の有効な量の接種により、C D 1 3 8 発現腫瘍細胞と、任意的に C D 1 3 8 を発現していない補助細胞、特に腫瘍間質細胞における、細胞死及び連続細胞周期停止のいずれかが誘導される、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

細胞培養物中の腫瘍細胞が、癌患者から得られ、前記細胞に有効な量の免疫複合体を接種した後、前記細胞培養物中の細胞を、前記癌患者に再移植する、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 2】

細胞培養物中の細胞が、C D 1 3 8 発現細胞を含む血液悪性疾患及び固形腫瘍の少なくともいずれかに罹患している患者から単離されたものである、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 3】

癌患者が、多発性骨髄腫、卵巣癌の細胞腫、腎臓癌腫、胆嚢癌腫、乳癌腫、前立腺癌、肺癌、結腸癌腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病（C L L）、急性リンパ球性白血病（A L L）、急性骨髄芽球性白血病（A M L）、固形組織肉腫、及び結腸癌腫のいずれか 1 種に罹患している、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 4】

患者が、多発性骨髄腫に罹患している、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

C D 1 3 8 腫瘍細胞を含む腫瘍の増殖及び該腫瘍の腫瘍細胞の伝播の少なくともいずれかの阻害、遅延、及び防止の少なくともいずれかを、それを必要とする患者において行うための医薬を製造するための請求項 1、4、及び 1 4 のいずれかに記載の免疫複合体の使用。

【請求項 2 6】

患者が、C D 1 3 8 発現細胞を含む血液悪性疾患及び固形腫瘍の少なくともいずれかに罹患している、請求項 2 5 に記載の使用。

【請求項 2 7】

患者が、多発性骨髄腫、卵巣癌の細胞腫、腎臓癌腫、胆嚢癌腫、乳癌腫、前立腺癌、肺癌、結腸癌腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病（C L L）、急性リンパ球性白血病（A L L）、急性骨髄芽球性白血病（A M L）、固形組織肉腫、及び結腸癌腫のいずれか 1 種に罹患している、請求項 2 6 に記載の使用。

【請求項 2 8】

患者が罹患している疾患が、多発性骨髄腫である、請求項 2 7 に記載の使用。

【請求項 29】

免疫複合体のエフェクタ分子が、毒素、細胞傷害性酵素、低分子量細胞傷害性薬物、ボア形成剤、生物学的反応調節物質、プロドラッグ活性化酵素、抗体、サイトカイン、及び放射性核種のいずれかである、請求項 25 に記載の使用。

【請求項 30】

免疫複合体を、 $5 \text{ mg} / \text{m}^2 \sim 300 \text{ mg} / \text{m}^2$ の単回用量で投与する、請求項 25 に記載の使用。

【請求項 31】

免疫複合体が、 $5 \text{ mg} / \text{m}^2 \sim 300 \text{ mg} / \text{m}^2$ の単回用量で、任意的に 1 時間、1 日、1 週間間隔及びこれらを組み合わせた間隔のいずれかで、少なくとも 2 回投与する、請求項 25 に記載の使用。

【請求項 32】

CD138 発現細胞を含む悪性腫瘍細胞の増殖及び該悪性腫瘍細胞の伝播の少なくともいずれかの阻害、遅延、及び防止の少なくともいずれかを、それを必要とする患者において、同時に、別々に、或いは連続して使用するための複合製剤を製造するための、請求項 1、4、及び 14 の少なくともいずれかに記載の少なくとも 1 種の免疫複合体と、1 種以上の細胞傷害性剤の使用。

【請求項 33】

細胞傷害性剤が、メルファラン、ビンクリスチン、ドキソルビシン、デキサメサゾン、シクロホスファミド、エトポシド、シタラビン、シスプラチン、プレドニゾン、サリドマイド、ボルテゾミブ、レナリドマイド、ソラフェニブ、ロミデプシン、及びこれらの組み合わせのいずれかである、請求項 32 に記載の使用。

【請求項 34】

細胞傷害性剤が、抗体に基づくものである、請求項 32 に記載の使用。

【請求項 35】

複合製剤が、放射線で処理された患者に投与される請求項 32 から 34 のいずれかに記載の使用。

【請求項 36】

骨髄腫細胞の生存を抑制することによって利益を得る状態を有する被験体を治療するための医薬を製造するための、請求項 1、4、及び 14 のいずれかに記載の少なくとも 1 種の免疫複合体の使用であって、

前記免疫複合体が、前記被験体の前記骨髄腫細胞の生存及び増殖のいずれかを選択的に減少させることが可能であることを特徴とする使用。

【請求項 37】

腫瘍の増殖及び腫瘍細胞の伝播の少なくともいずれかの阻害、遅延、及び防止のいずれかを行うための、請求項 1、4、及び 14 のいずれかに記載の免疫複合体と、1 種以上の薬学的に許容される賦形剤と、を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 38】

少なくとも 1 種の細胞傷害性剤を更に含む、請求項 37 に記載の医薬組成物。

【請求項 39】

細胞傷害性剤が、メルファラン、ビンクリスチン、ドキソルビシン、デキサメサゾン、シクロホスファミド、エトポシド、シタラビン、シスプラチン、プレドニゾン、サリドマイド、ボルテゾミブ、レナリドマイド、ソラフェニブ、ロミデプシン、及びこれらの組み合わせのいずれかである、請求項 38 に記載の医薬組成物。

【請求項 40】

細胞傷害性剤が、抗体に基づくものである、請求項 38 に記載の医薬組成物。

【請求項 41】

腫瘍の増殖及び腫瘍細胞の伝播の少なくともいずれかの阻害、遅延、及び防止のいずれかを行うために組み合わせて用いられる医薬組成物を別々の容器に含むキットであって、1 つの容器が、有効な量の請求項 37 に記載の医薬組成物を含み、別の容器が、腫瘍の増

殖及び腫瘍細胞の伝播の少なくともいずれかの阻害、遅延、及び防止のいずれかを行うための有効な量の更なる薬剤、好ましくは細胞傷害性剤、を含む第2の医薬組成物と、1種以上の薬学的に許容される賦形剤とを含むことを特徴とするキット。

【請求項42】

第2の医薬組成物中の薬剤が、メルファラン、ビンクリスチン、ドキソルビシン、デキサメサゾン、シクロホスファミド、エトポシド、シタラビン、シスプラチン、プレドニゾン、サリドマイド、ボルテゾミブ、レナリドマイド、ソラフェニブ、ロミデプシン、及びこれらの組み合わせから成る群から選択されるか、或いは抗体に基づくものである、請求項41に記載のキット。

【請求項43】

CD138腫瘍細胞を含む腫瘍の増殖及び該腫瘍の腫瘍細胞の伝播の少なくともいずれかの阻害、遅延、及び防止のいずれかを、それを必要とする被験体において行う医薬を製造するための請求項1に記載の免疫複合体の使用であって、

CD138に対する改変された標的抗体が立体障害のあるエフェクタ分子に切断可能なリンカーを介して結合して、

前記免疫複合体が、立体障害のない相当物の腫瘍増殖阻害活性を約10%以上、上回る腫瘍増殖阻害活性を提供する使用。

【請求項44】

切断できないリンカーを含む、免疫複合体の立体障害のない相当物の腫瘍増殖阻害活性が、切断可能なリンカーを含む、立体障害のない相当物の腫瘍増殖阻害活性を、約5%上回る、請求項43に記載の使用。

【請求項45】

切断可能なリンカーが、ジスルフィド結合を含む、請求項43及び44のいずれかに記載の使用。

【請求項46】

エフェクタ分子がDM4である、請求項43及び44のいずれかに記載の使用。

【請求項47】

免疫複合体を、約5mg/m²～約300mg/m²の量で、少なくとも1回被験体に投与する、請求項43及び44のいずれかに記載の使用。

【請求項48】

免疫複合体を、複数回投与で被験体に投与し、そのように投与された前記免疫複合体が、立体障害のない相当物の腫瘍増殖阻害活性を約20%以上、上回る腫瘍増殖阻害活性を提供する、請求項43及び44のいずれかに記載の使用。

【請求項49】

切断可能なリンカーが、ジスルフィド結合を含む、請求項48に記載の使用。

【請求項50】

エフェクタ分子がDM4である、請求項48に記載の使用。

【請求項51】

複数回投与を、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、13時間、14時間、15時間、16時間、17時間、18時間、19時間、20時間、21時間、22時間、23時間、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、及び8週間のいずれかの間隔で行う、請求項48に記載の使用。

【請求項52】

免疫複合体を、約5mg/m²～約300mg/m²の用量で投与する、請求項48に記載の方法。

【請求項53】

CD138発現腫瘍細胞と直接的或いは間接的に接触する細胞の数を、それを必要とする被験体において減少させるための医薬を製造するための請求項1、4、及び14のいずれかに記載の少なくとも1種の免疫複合体の使用。

【請求項 5 4】

C D 1 3 8 発現腫瘍細胞と直接的或いは間接的に接触する細胞が、不均一に C D 1 3 8 を発現する細胞、C D 1 3 8 を発現しない細胞、及び有効量の少なくとも 1 種の免疫複合体に接近不可能な細胞の少なくともいずれかから成る、請求項 5 3 に記載の使用。

【請求項 5 5】

細胞が、C D 1 3 8 発現腫瘍細胞と直接接触する、或いは結合する細胞である、請求項 5 3 に記載の使用。

【請求項 5 6】

試験管内において、C D 1 3 8 発現腫瘍細胞と直接的或いは間接的に接触する細胞の数を減少させる方法であって、

前記腫瘍細胞、及び前記腫瘍細胞に直接的或いは間接的に接触する前記細胞に、C D 1 3 8 発現腫瘍細胞と直接的或いは間接的に接触する前記細胞の数を減少させるのに有効な量の、請求項 1、4、及び 1 4 のいずれかに記載の少なくとも 1 種の免疫複合体を投与する工程を含むことを特徴とする方法。

【請求項 5 7】

癌患者の治療のための医薬を製造するための腫瘍細胞培養物の使用であって、

前記培養物中の腫瘍細胞が、請求項 1、3、及び 7 のいずれかに記載の免疫複合体を含む細胞培養物中で処理される使用。