

【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6部門第1区分  
 【発行日】平成24年6月28日(2012.6.28)

【公表番号】特表2011-524001(P2011-524001A)  
 【公表日】平成23年8月25日(2011.8.25)  
 【年通号数】公開・登録公報2011-034  
 【出願番号】特願2011-509610(P2011-509610)  
 【国際特許分類】

G 0 1 N 33/531 (2006.01)  
 G 0 1 N 33/53 (2006.01)  
 G 0 1 N 33/50 (2006.01)  
 G 0 1 N 30/06 (2006.01)  
 G 0 1 N 30/88 (2006.01)  
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)  
 G 0 1 N 27/62 (2006.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)

## 【F I】

G 0 1 N 33/531 A  
 G 0 1 N 33/53 D  
 G 0 1 N 33/50 U  
 G 0 1 N 30/06 E  
 G 0 1 N 30/88 1 0 1 M  
 G 0 1 N 30/88 E  
 A 6 1 K 39/395 C  
 A 6 1 K 39/395 L  
 G 0 1 N 27/62 V  
 A 6 1 P 43/00 1 0 5  
 A 6 1 P 35/00

## 【手続補正書】

【提出日】平成24年5月11日(2012.5.11)

## 【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

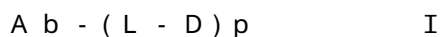
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

(i) 以下の式 I を有する抗体 - 薬剤コンジュゲート化合物を提供すること：



このとき、

A b が抗体であり、

D はメイタンシノイド又はモノメチルアウリスタチン薬剤部分であり、

L は、共有結合で A b に付着し、共有結合で D に付着したリンカーであり、そして、

p は、1、2、3、4、5、6、7 又は 8 であり；

(ii) 抗体 - 薬剤コンジュゲート化合物と、哺乳動物、組織、細胞培養物、血漿又は血清から選択される生物学的な供給源と接触させること；

(iii) 生物学的な供給源から、抗体 - 薬剤コンジュゲートと接触した生体試料を採取する

こと；

(iv) 処方し、固定し、遠心し、単離し、消化し、血液細胞凝集を誘導ないし予防し、加水分解し、又は精製することによって分析試料を生成するために生物学的試料を処理し、処理済みの分析試料を生成すること；

(v) 処理済みの分析試料を、抗体 - 薬剤コンジュゲートの抗体に特異的な抗原を含む免疫親和性ビーズに捕獲すること、このとき該抗原が標的レセプタータンパク質の細胞外ドメイン(E C D)であり；

(vi) 処理した分析試料を溶出すること；

(vii) 分離培地に溶出した処理済みの分析試料を置き、1より多くの試料成分を分離すること、このとき分離した試料成分が抗体 - 薬剤コンジュゲート化合物を含み；そして、

(viii) 一又は複数の分離した試料成分の質量電荷比を質量分析によって確認すること、このときインタクトな抗体 - 薬剤コンジュゲート化合物が検出される、  
という工程を含む、抗体 - 薬剤コンジュゲート化合物の検出方法。

【請求項 2】

さらに、(iii)から(viii)の工程を1回又は複数回繰り返すことを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

生物学的試料が血液であり、この血液が処理されて血漿又は血清を形成する、請求項1に記載の方法。

【請求項 4】

分析試料が変性している、請求項1に記載の方法。

【請求項 5】

分析試料がホルムアミド、ジメチルホルムアミドおよびアセトニトリルから選択される変性試薬によって変性される、請求項1に記載の方法。

【請求項 6】

分析試料が還元剤で処理される、請求項1に記載の方法。

【請求項 7】

還元剤がD T T又はT C E Pである、請求項6に記載の方法。

【請求項 8】

E C Dがビオチン化されている、請求項1に記載の方法。

【請求項 9】

ビオチン化されたE C Dがストレプトアビジンコート常磁性免疫親和性ビーズに結合する、請求項8に記載の方法。

【請求項 10】

抗原が抗薬剤抗体である、請求項1に記載の方法。

【請求項 11】

免疫親和性ビーズが磁気ビーズである、請求項1に記載の方法。

【請求項 12】

免疫親和性ビーズが多孔質ポリマーモノリスを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 13】

免疫親和性ビーズが、回収貯蔵部を有する流体連結内の流入チャンネルに設置される、請求項1に記載の方法。

【請求項 14】

免疫親和性ビーズが流入管に設置され、このとき、生物源からの試料が一端又は開口部に導入され、試料が他端又は開口部から溶出される、請求項13に記載の方法。

【請求項 15】

免疫親和性ビーズが、それぞれ別々の回収貯蔵部に連結した複数の流入管に分配されている、請求項14に記載の方法。

【請求項 16】

管および貯蔵部が12×8の段と列の96マイクロタイターウェル様式、又は24×1

6の段と列の384マイクロタイターウェル様式に設置されている、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

さらに、分析試料を脱グリコシル化試薬で処理する工程を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項18】

脱グリコシル化試薬がPNGaseFである、請求項1に記載の方法。

【請求項19】

分離培地がクロマトグラフィ支持体である、請求項1に記載の方法。

【請求項20】

クロマトグラフィ支持体が逆相吸着剤である、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

逆相がポリスチレン、又はポリスチレンのグラフトないしコポリマーである、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

クロマトグラフィ支持体からの溶出物が質量分析によって間欠的に分析され、1より多くの質量電荷比の被分離清浄成分を得る、請求項20に記載の方法。

【請求項23】

試料成分が重鎖又は軽鎖の抗体断片を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項24】

重鎖又は軽鎖の抗体断片がさらに一又は複数の薬剤部分を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項25】

式Iを有する抗体-薬剤コンジュゲート化合物が、生物学的な供給源の腫瘍関連抗原又は細胞表面レセプターに結合する、請求項1に記載の方法。

【請求項26】

抗体-薬剤コンジュゲート化合物の抗体が、以下の(1)から(36)から選択される一又は複数の腫瘍関連抗原又は細胞表面レセプターに結合する、請求項25に記載の方法：

- (1) BMPR1B (骨形成タンパク質レセプター - タイプIB)；
- (2) E16 (LAT1、SLC7A5)；
- (3) STEAP1 (前立腺の6回膜貫通上皮抗原)；
- (4) O772P (CA125、MUC16)；
- (5) MPF (MPF、MSLN、SMR、巨核球増強因子、メソテリン)；
- (6) Napi3b (NAPI-3B、NPTIIB、SLC34A2、溶質担体ファミリー34 (リン酸ナトリウム)、メンバー2、タイプIIナトリウム依存性リン酸輸送体3b)；
- (7) Sema5b (FLJ10372、KIAA1445、Mm.42015、SEMA5B、SEMA6、セマフォリン5b Hlog、semaドメイン、7回トロンボスポンジンリピート (タイプ1およびタイプ1様)、膜貫通ドメイン(TM)および短い細胞質ドメイン、(セマフォリン)5B)；
- (8) PSCA h1g (2700050C12Rik、C530008O16Rik、RIKEN cDNA 2700050C12、RIKEN cDNA 2700050C12遺伝子)；
- (9) EtBr (エンドセリンB型レセプター)；
- (10) MSG783 (RNF124、仮定タンパク質FLJ20315)；
- (11) STEAP2 (HGNC\_8639、IPCA-1、PCANAP1、STAMP1、STEAP2、STMP、前立腺癌関連遺伝子1、前立腺癌関連タンパク質1、前立腺の6回膜貫通上皮抗原2、6回膜貫通前立腺タンパク質)；
- (12) TrpM4 (BR22450、FLJ20041、TRPM4、TRPM4B、一過性レセプター電位陽イオンチャネル、サブファミリーM、メンバー4)；
- (13) CRIPTO (CR、CR1、CRGF、CRIPTO、TDGF1、テラトカルシ

ノーマ由来の増殖因子)；

- (14) C D 2 1 ( C R 2 ( 補体レセプター 2 ) 又は C 3 D R ( C 3 d / エプスタイン・バーウ  
イルスレセプター) 又は H s . 7 3 7 9 2 G e n b a n k 受託番号 M 2 6 0 0 4 ) ；  
 (15) C D 7 9 b ( C D 7 9 B 、 C D 7 9 \_\_ 、 I G b ( 免疫グロブリン関連 ) 、 B 2 9 ) ；  
 (16) F c R H 2 ( I F G P 4 、 I R T A 4 、 S P A P 1 A ( S H 2ドメイン含有ホスファ  
ターゼアンカータンパク質 1 a ) 、 S P A P 1 B 、 S P A P 1 C ) ；  
 (17) H E R 2 ；  
 (18) N C A ；  
 (19) M D P ；  
 (20) I L 2 0 R \_\_ ；  
 (21) プレビカン ；  
 (22) E p h b 2 R ；  
 (23) A S L G 6 5 9 ；  
 (24) P S C A ；  
 (25) G E D A ；  
 (26) B A F F - R ( B 細胞活性化因子レセプター、 B L y S レセプター 3 、 B R 3 ) ；  
 (27) C D 2 2 ( B 細胞レセプター C D 2 2 - B アイソフォーム ) ；  
 (28) C D 7 9 a ( C D 7 9 A 、 C D 7 9 \_\_ 、 免疫グロブリン関連 ) ；  
 (29) C X C R 5 ( パーキットリンパ腫レセプター 1 ) ；  
 (30) H L A - D O B ( M H C クラス I I 分子 ( I a 抗原) の サブユニット ) ；  
 (31) P 2 X 5 ( プリン 作動性レセプター P 2 X リガンドゲートイオンチャネル 5 ) ；  
 (32) C D 7 2 ( B 細胞分化抗原 C D 7 2 、 L y b - 2 ) ；  
 (33) L Y 6 4 ( リンパ球抗原 6 4 ( R P 1 0 5 ) ) ；  
 (34) F C R H 1 ( F c レセプター様タンパク質 1 ) ；  
 (35) I R T A 2 ( 免疫グロブリンスーパーファミリレセプター転座関連 2 ) ； 及び、  
 (36) T E N B 2 ( 推定膜貫通プロテオグリカン、増殖因子の E G F / ヘレグリンファミリ  
およびフォリスタチンに関連 ) 。

【請求項 2 7】

抗体 - 薬剤コンジュゲート化合物が 0 . 1 ~ 1 0 m g / k g 体重の用量で哺乳動物に投  
与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 8】

L が A b のアミノ、カルボキシル又はチオールに共有結合的に付着している、請求項 1  
に記載の方法。

【請求項 2 9】

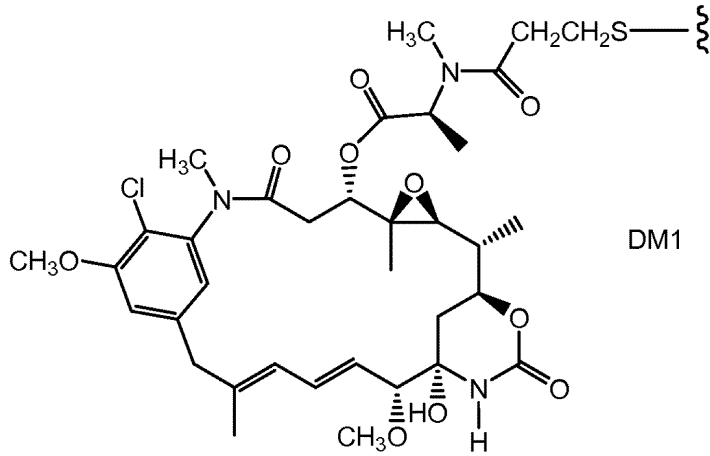
L が、N-スクシンイミジル-4 (2-ピリジルチオ)プロパノエート ( S P D P ) 、 スクシ  
ンイミジル-4-(N-マレイミドメチル)シクロヘキサン-1-カルボキシレート ( S M C C )  
及びN-スクシンイミジル-4-(2-ピリジルチオ)ペンタノエート ( S P P ) から選択される  
リンカー試薬から形成される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3 0】

L が、マレイミドカプロイル ( M C ) 、マレイミドプロパノイル ( M P ) 、 およびマレイミ  
ドカプロイル - パリン - シトルリン - パラ - アミノベンジルオキシカルボニル ( M C - v  
c - P A B ) から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3 1】

D が以下の構造を有する D M 1 である、請求項 1 に記載の方法。

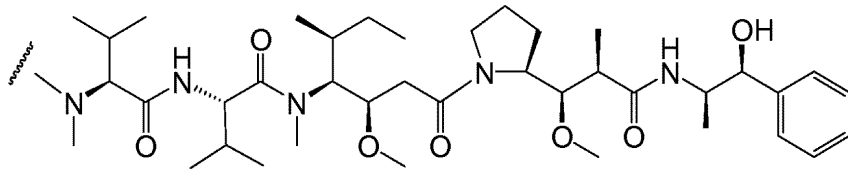


## 【請求項 3 2】

D がモノメチルアウリスタチンである、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3 3】

D が以下の構造を有する MMA E である、請求項 3 2 に記載の方法。



## 【請求項 3 4】

D が以下の構造を有する MMA F である、請求項 3 2 に記載の方法。

