

【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21年2月26日(2009.2.26)

【公表番号】特表2008-532487(P2008-532487A)

【公表日】平成20年8月21日(2008.8.21)

【年通号数】公開・登録公報2008-033

【出願番号】特願2007-554188(P2007-554188)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(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)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/4745	(2006.01)
A 6 1 K	31/7068	(2006.01)
A 6 1 K	31/282	(2006.01)
A 6 1 K	31/337	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	35/04	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	A
C 0 7 K	16/28	Z N A
C 0 7 K	16/46	
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/00	A
C 1 2 P	21/08	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/4745	
A 6 1 K	31/7068	
A 6 1 K	31/282	
A 6 1 K	31/337	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	43/00	1 2 1

【手続補正書】

【提出日】平成21年1月6日(2009.1.6)

【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】

全長抗体16E2の重鎖および／または軽鎖（各々、配列番号：11および13）において少なくとも1つの変異を含む抗DR5抗体、またはその断片であって、ここに、該抗体または抗体断片は該全長抗体16E2よりもDR5に対してより大きな親和性を有し、および／または該全長抗体16E2よりも大きな生物学的活性および／または効力を呈する、抗体または抗体断片。

【請求項2】

前記抗体が全長抗体16E2、またはその断片と本質的に同一のエピトープに結合する請求項1記載の抗DR5抗体。

【請求項3】

表1ないし7、および9ないし12いずれかにリストされた少なくとも1つの置換を有する重鎖および／または軽鎖を含む請求項1記載の抗DR5抗体、またはその断片。

【請求項4】

全長16E2抗体重鎖（配列番号：11）可変ドメインのフレームワークに1以上の変異を含む請求項1記載の抗DR5抗体、またはその断片。

【請求項5】

前記フレームワーク変異がQ6E、V11L、E12V、R13Q、およびK105Qよりなる群から選択される請求項4記載の抗DR5抗体、またはその断片。

【請求項6】

フレームワーク変異Q6E、V11L、E12V、R13Q、およびK105Qの全てを含む請求項5記載の抗DR5抗体、またはその断片。

【請求項7】

配列番号：11のアミノ酸配列において、T28A、G33A、M34L、M34A、M34I、M34S、N53Q、N53Y、およびL102Yよりなる群から選択される少なくとも1つの変異を含む請求項1または6記載の抗DR5抗体、またはその断片。

【請求項8】

配列番号：11のアミノ酸配列において、変異G99AおよびR100Aの少なくとも1つを含む請求項1または6記載の抗DR5抗体、またはその断片。

【請求項9】

配列番号：11のアミノ酸配列において、(i)N53Q、L102Y；(ii)M34L、N53Q、L102Y；(iii)N53Y、L102Y；(iv)M34L、N53Y、L102Y；(v)G33A、N53Q、L102Y；(vi)M34L、N53Y、L102Y；(vii)G33A、N53Q、L102Y；(viii)G33A、N53Y、L102Y；(ix)T28A、N53Q、L102Y；および(x)T28A、N53Y、L102Yよりなる群から選択される変異の組を含む請求項6記載の抗DR5抗体、またはその断片。

【請求項10】

全長16E2抗体の軽鎖（配列番号：13）において少なくとも1つの変異を含む請求項1または6記載の抗DR5抗体、またはその断片。

【請求項11】

前記軽鎖がラムダ鎖である請求項10記載の抗DR5抗体、またはその断片。

【請求項12】

前記変異がCDRL1におけるものである請求項11記載の抗DR5抗体、またはその断片。

【請求項 1 3】

前記変異が配列番号：13のアミノ酸配列におけるQ24A、Q24S、G25A、D26E、S27A、L28A、R29A、S30A、Y31A、Y31K、Y32H、A33G、S34A、およびS34Yよりなる群から選択される請求項12記載の抗DR5抗体またはその断片。

【請求項 1 4】

配列番号：13のアミノ酸配列における(i)Q24S、D26E、Y31K、S34Y；および(ii)D26E、Y31Kよりなる群から選択される変異の組を含む請求項12記載の抗DR5抗体、またはその断片。

【請求項 1 5】

前記変異がCDRL2におけるものである請求項11記載の抗DR5抗体、またはその断片。

【請求項 1 6】

前記変異が配列番号：13のアミノ酸配列におけるG50A、G50K、G50S、K51D、N52A、N52S、N52L、N52Q、N53A、N53E、N53Q、N53S、P55A、およびS56Aよりなる群から選択される請求項15記載の抗DR5抗体。

【請求項 1 7】

配列番号：13のアミノ酸配列における(i)G50K、K52S、N53E；(ii)G50S、K51D、N52S、N53E；(iii)N52S、N53E；および(iv)N52Q、N53Sよりなる群から選択される変異の組を含む請求項15記載の抗DR5抗体、またはその断片。

【請求項 1 8】

前記変異がCDRL3におけるものである請求項11記載の抗DR5抗体、またはその断片。

【請求項 1 9】

配列番号：13においてN89A、N89L、N89Q、R91A、S93A、N95aA、N95aT、N95aQ、H95bA、N95bY、V96A、V97Aよりなる群から選択される少なくとも1つの変異を含む請求項18記載の抗DR5抗体、またはその断片。

【請求項 2 0】

配列番号：13の配列において(i)N89L、R91A、N95aT、H95bY；および(ii)N95aT、H95bYよりなる群から選択される変異の組を含む請求項18記載の抗DR5抗体、またはその断片。

【請求項 2 1】

配列番号：13のアミノ酸配列において(i)Q24S、G50K、K51D、H95bY；(ii)Q24S、K51A、D92S、S93Y；および(iii)Q24S、K51A、R91Aよりなる群から選択される軽鎖変異の組を含む請求項1記載の抗DR5抗体、またはその断片。

【請求項 2 2】

配列番号：11のアミノ酸配列において(i)M34L、N53Q、L102Y；(ii)M34L、N53Y、L102Y；(iii)G33A、N53Q、L102Y；(iv)G33A、N53Y、L102Y；(v)M34L、N53Q、L102Y；(vi)M34L、N53Y、L103Y；(vii)G33A、N53Q、L102Y；(viii)G33A、N53Y、L102Y；および(ix)T28A、N53Q、L102Yよりなる群から選択される重鎖変異の組をさらに含む請求項21記載の抗DR5抗体、またはその断片。

【請求項 2 3】

表5にリストされたフレームワーク変異の組をさらに含む請求項22記載の抗DR5抗体、またはその断片。

【請求項 2 4】

以下の変異：配列番号：1 1 の配列における G 3 3 A、N 5 3 Q、L 1 0 2 Y、および配列番号：1 3 の配列における Q 2 4 S、K 5 1 A、R 9 1 A を含む請求項 1 記載の抗 D R 5 抗体、またはその断片。

【請求項 2 5】

少なくとも 1 つのフレームワーク変異をさらに含む請求項 2 4 記載の抗 D R 5 抗体、またはその断片。

【請求項 2 6】

前記フレームワーク変異が配列番号：1 1 の残基 6、1 1、1 2、1 3 および 1 0 5 の少なくとも 1 つである請求項 2 5 記載の抗 D R 5 抗体、またはその断片。

【請求項 2 7】

A p o m a b 1 . 1、2 . 1、3 . 1、4 . 1、5 . 1、6 . 1、7 . 1、8 . 1、9 . 1、1 . 2、2 . 2、3 . 2、4 . 2、5 . 2、6 . 2、7 . 2、8 . 2、9 . 2、1 . 3、2 . 2、3 . 3、4 . 3、5 . 3、6 . 3、7 . 3、8 . 3 および 9 . 3 よりなる群から選択される請求項 2 4 記載の抗 D R 5 抗体、またはその断片。

【請求項 2 8】

A p o m a b 7 . 3 または 8 . 3 である請求項 2 7 記載の抗 D R 5 抗体、またはその断片。

【請求項 2 9】

A p o m a b 7 . 3 である請求項 2 8 記載の抗 D R 5 抗体、またはその断片。

【請求項 3 0】

前記抗体は A p o m a b 7 . 3 と同一のエピトープに本質的に結合する請求項 1 記載の抗 D R 5 抗体、またはその断片。

【請求項 3 1】

前記断片が F a b、F a b'、F (a b') 2、および F v 断片、ダイヤボディー、单一鎖抗体分子、および抗体断片から形成された多特異的抗体よりなる群から選択される請求項 1 または 2 9 記載の抗 D R 5 抗体。

【請求項 3 2】

前記抗体が单一鎖抗体である請求項 3 1 記載の抗 D R 5 抗体。

【請求項 3 3】

前記断片が F v 断片である請求項 3 1 記載の抗 D R 5 抗体。

【請求項 3 4】

前記生物学的活性が抗癌活性である請求項 1 記載の抗 D R 5 抗体または抗体断片。

【請求項 3 5】

前記生物学的活性が癌細胞におけるアポトーシスの活性化または刺激である請求項 1 記載の抗 D R 5 抗体または抗体断片。

【請求項 3 6】

癌が癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫および白血病よりなる群から選択される請求項 3 4 記載の抗 D R 5 抗体または抗体断片。

【請求項 3 7】

前記癌が扁平上皮細胞癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌（N S C L C）、非 - ホジキンリンパ腫、芽細胞腫、胃腸癌、腎臓癌、卵巣癌、肝臓癌、胃癌、膀胱癌、ヘパトーム、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、脾臓癌、内膜癌腫、唾液腺癌腫、腎臓癌、肝臓癌、前立腺癌、外陰癌、甲状腺癌、肝臓癌腫、および頭部および頸部癌よりなる群から選択される請求項 3 6 記載の抗 D R 5 抗体または抗体断片。

【請求項 3 8】

前記癌が N S C L C、非 - ホジキンリンパ腫、結腸直腸癌、または脾臓癌である請求項 3 7 記載の抗 D R 5 抗体または抗体断片。

【請求項 3 9】

前記癌が腺癌である請求項 3 6 記載の抗 D R 5 抗体または抗体断片。

【請求項 4 0】

前記腺癌が結腸直腸、胰臓、または転移性腺癌である請求項 3 9 記載の抗 D R 5 抗体または抗体断片。

【請求項 4 1】

前記能力がイン・ビトロ腫瘍殺傷アッセイにおいて決定される請求項 1 記載の抗 D R 5 抗体または抗体断片。

【請求項 4 2】

キメラ、ヒト化またはヒト抗体である請求項 1 記載の抗 D R 5 抗体または抗体断片。

【請求項 4 3】

抗体 - 依存性細胞傷害性 (A D C C) を媒介する請求項 1 記載の抗 D R 5 抗体または抗体断片。

【請求項 4 4】

A p o m a b 7 . 3 または A p o m a b 8 . 3 を含む請求項 1 記載の抗 D R 5 抗体、またはその断片。

【請求項 4 5】

二量体形態である請求項 1 記載の抗 D R 5 抗体またはその断片。

【請求項 4 6】

抗ヒト I g G F c 領域で架橋された請求項 2 記載の抗 D R 5 抗体またはその断片。

【請求項 4 7】

エピトープタグ配列に融合された請求項 1 記載の抗 D R 5 抗体または抗体断片。

【請求項 4 8】

異種アミノ酸配列に融合された請求項 4 4 記載の抗体を含むキメラ分子。

【請求項 4 9】

前記異種アミノ酸配列が免疫グロブリン配列を含む請求項 4 8 記載のキメラ分子。

【請求項 5 0】

前記免疫グロブリン配列が抗ヒト I g G F c 領域である請求項 4 9 記載のキメラ分子。

【請求項 5 1】

請求項 1 記載の抗 D R 5 抗体の重鎖または軽鎖をコードする単離された核酸。

【請求項 5 2】

A p o m a b 7 . 3 または A p o m a b 8 . 3 の重鎖または軽鎖をコードする単離された核酸。

【請求項 5 3】

請求項 5 1 または 5 2 記載の核酸を含むベクター。

【請求項 5 4】

請求項 5 1 または 5 2 記載の核酸を含む宿主細胞。

【請求項 5 5】

前記 D N A が発現される条件下で請求項 5 4 記載の宿主細胞を培養することを含む抗 D R 5 抗体の生産方法。

【請求項 5 6】

請求項 1 、 2 8 または 2 9 記載の抗 D R 5 抗体、またはその断片、および担体を含む組成物。

【請求項 5 7】

前記担体が医薬上許容される担体である請求項 5 6 記載の組成物。

【請求項 5 8】

さらに、追加の抗癌剤を含む請求項 5 7 記載の組成物。

【請求項 5 9】

前記追加の抗癌剤が抗体である請求項 5 8 記載の組成物。

【請求項 6 0】

前記抗体がさらなる抗 D R 5 抗体、リツキサン (リツキシマブ) 、および抗 V E G F 抗体よりなる群から選択される請求項 5 9 記載の組成物。

【請求項 6 1】

前記追加の抗癌剤が化学療法剤である請求項 5 8 記載の組成物。

【請求項 6 2】

前記化学療法剤が C P T - 1 1 (イリノテカン)、ゲムシタビン、カルボプラチニン、タキソールおよびパクリタキセルよりなる群から選択される請求項 6 1 記載の組成物。

【請求項 6 3】

前記追加の抗癌剤が図 1 のアミノ酸 1 1 4 ないし 2 8 1 (配列番号 : 1) を含む A p o 2 L リガンドである請求項 5 8 記載の組成物。

【請求項 6 4】

請求項 1 、 2 8 または 2 9 記載の抗 D R 5 抗体、またはその断片に哺乳動物癌細胞を暴露することを含むアポトーシスを誘導する方法。

【請求項 6 5】

前記抗体がキメラ、ヒト化またはヒト抗体である請求項 6 4 記載の方法。

【請求項 6 6】

前記哺乳動物癌細胞が、 D R 5 を活性化する因子に暴露される請求項 6 4 記載の方法。

【請求項 6 7】

請求項 1 、 2 8 または 2 9 記載の抗 D R 5 抗体、またはその断片を含む、哺乳動物対象における癌の治療用組成物。

【請求項 6 8】

前記哺乳動物対象がヒト患者である請求項 6 7 記載の組成物。

【請求項 6 9】

前記癌が扁平上皮細胞癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌 (N S C L C) 、非 - ホジキンリンパ腫、芽細胞腫、胃腸癌、腎臓癌、卵巣癌、肝臓癌、胃癌、膀胱癌、ヘパトーム、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、脾臓癌、内膜癌腫、唾液腺癌腫、腎臓癌、肝臓癌、前立腺癌、外陰癌、甲状腺癌、肝臓癌腫、および頭部および頸部癌より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】

前記癌が N S C L C 、結腸直腸癌、非 - ホジキンリンパ腫または脾臓癌である請求項 6 9 記載の組成物。

【請求項 7 1】

前記癌が腺癌である請求項 6 8 記載の組成物。

【請求項 7 2】

前記腺癌が結腸直腸、脾臓、または転移性腺癌である請求項 7 1 記載の組成物。

【請求項 7 3】

さらなる抗癌剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 6 7 ないし 7 2 いずれか 1 記載の組成物。

【請求項 7 4】

容器および該容器に含まれる組成物を含む製品であって、該組成物は請求項 1 、 2 8 または 2 9 記載の抗 D R 5 抗体、またはその断片を含む、製品。

【請求項 7 5】

さらに、イン・ビトロまたはイン・ビボで前記抗 D R 5 抗体を用いるための指示書を含む請求項 7 4 記載の製品。

【請求項 7 6】

前記指示書が癌の治療に関する請求項 7 5 記載の製品。