

【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ＣＤＲ　Ｌ１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 13】

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 14】

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 15】

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 16】

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 17】

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 18】

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 19】

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 20】

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 21】

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 22】

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 23】

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 24】

以下の変異：配列番号：11の配列におけるG33A、N53Q、L102Y、および配列番号：13の配列におけるQ24S、K51A、R91Aを含む請求項1記載の抗DR5抗体、またはその断片。

【請求項 25】

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24記載の抗DR5抗体、またはその断片。

【請求項 26】

前記フレームワーク変異が配列番号：11の残基6、11、12、13および105の少なくとも1つである請求項25記載の抗DR5抗体、またはその断片。

【請求項 27】

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24記載の抗DR5抗体、またはその断片。

【請求項 28】

A p o m a b 7 . 3または8 . 3である請求項27記載の抗DR5抗体、またはその断片。

【請求項 29】

A p o m a b 7 . 3である請求項28記載の抗DR5抗体、またはその断片。

【請求項 30】

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DR5抗体、またはその断片。

【請求項 31】

前記断片がF a b、F a b'、F (a b') 2、およびF v断片、ダイアボディー、単一鎖抗体分子、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29記載の抗DR5抗体。

【請求項 32】

前記抗体が単一鎖抗体である請求項31記載の抗DR5抗体。

【請求項 33】

前記断片がF v断片である請求項31記載の抗DR5抗体。

【請求項 34】

前記生物学的活性が抗癌活性である請求項1記載の抗DR5抗体または抗体断片。

【請求項 35】

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DR5抗体または抗体断片。

【請求項 36】

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34記載の抗DR5抗体または抗体断片。

【請求項 37】

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、膵臓癌、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36記載の抗DR5抗体または抗体断片。

【請求項 38】

前記癌がN S C L C、非 - ホジキンリンパ腫、結腸直腸癌、または膵臓癌である請求項37記載の抗DR5抗体または抗体断片。

【請求項 39】

前記癌が腺癌である請求項36記載の抗DR5抗体または抗体断片。

【請求項 40】

前記腺癌が結腸直腸、膵臓、または転移性腺癌である請求項 39 記載の抗 D R 5 抗体または抗体断片。

【請求項 41】

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 42】

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 43】

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 44】

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 45】

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 46】

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 47】

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 48】

異種アミノ酸配列に融合された請求項 44 記載の抗体を含むキメラ分子。

【請求項 49】

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 48 記載のキメラ分子。

【請求項 50】

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 49 記載のキメラ分子。

【請求項 51】

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 52】

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 53】

請求項 51 または 52 記載の核酸を含むベクター。

【請求項 54】

請求項 51 または 52 記載の核酸を含む宿主細胞。

【請求項 55】

前記 D N A が発現される条件下で請求項 54 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 56】

請求項 1、28 または 29 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 57】

前記担体が医薬上許容される担体である請求項 56 記載の組成物。

【請求項 58】

さらに、追加の抗癌剤を含む請求項 57 記載の組成物。

【請求項 59】

前記追加の抗癌剤が抗体である請求項 58 記載の組成物。

【請求項 60】

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 59 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)、ゲムシタピン、カルボプラチン、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、膵臓癌、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膵臓癌である請求項 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、膵臓、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。