

【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 26 年 1 月 30 日 (2014.1.30)

【公表番号】特表 2013-512927 (P2013-512927A)  
 【公表日】平成 25 年 4 月 18 日 (2013.4.18)  
 【年通号数】公開・登録公報 2013-018  
 【出願番号】特願 2012-542225 (P2012-542225)  
 【国際特許分類】

C 0 7 K 16/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)  
 C 0 7 K 16/46 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 16/00 Z N A  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 K 39/395 T  
 A 6 1 K 39/395 N  
 C 0 7 K 16/46

【手続補正書】  
 【提出日】平成 25 年 12 月 2 日 (2013.12.2)  
 【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】

多重特異性抗体を合成する方法であって、第一の単一特異性及び遊離のスルフヒドリル基を有する第一の親抗体から得られた第一の抗体断片を、チオ反応性架橋剤と反応させて、抗体断片 - 架橋剤部分を生成し、抗体断片 - 架橋剤部分を、第二の単一特異性及び遊離のスルフヒドリル基を有する第二の親抗体から得られた第二の抗体断片と反応させて、多重特異性抗体を生成し、ここで第一の単一特異性が第二の単一特異性とは異なる方法。

【請求項 2】

多重特異性抗体のパネルを合成する方法であって、第一の単一特異性及び遊離スルフヒドリル基を有する第一の親抗体から得られた第一の抗体断片を、チオ-反応性架橋剤と反応させて、抗体断片 - 架橋剤部分を生成し、抗体断片 - 架橋剤部分を、各々が遊離スルフヒドリル基を有する、第一の親抗体由来の異なる単一特異性の一又は複数の親抗体から得られた二又はそれ以上の付加的抗体断片の各々と対で反応させ、多重特異性抗体のパネルを生成する方法。

【請求項 3】

親抗体が抗 H e r 1、抗 H e r 2、抗 F c R I 及び抗 F c R I I b から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

第一の親抗体が抗 H e r 2 であり、第二の親抗体が抗 H e r 1 であり、又は第一の親抗体が抗 H e r 1 であり、第二の親抗体が抗 H e r 2 であり、又は第一の親抗体が抗 F c R I I b であり、第二の親抗体が抗 F c R I であり、又は第一の親抗体が抗 F c R I であり、第二の親抗体が抗 F c R I I b である、請求項 1 又は 3 に記載の方法。

【請求項 5】

第一の抗体断片が抗 H e r 2 から得られ、二又はそれ以上の付加的抗体断片の各々が抗 H e r 1 から得られ、又は第一の抗体断片が抗 H e r 1 から得られ、二又はそれ以上の付加的抗体断片の各々が抗 H e r 2 から得られ、又は第一の抗体断片が抗 F c R I から得られ、二又はそれ以上の付加的抗体断片の各々が抗 F c R I I b から得られ、又は第一の抗体断片が抗 F c R I I b から得られ、二又はそれ以上の付加的抗体断片の各々が抗 F c R I から得られる、請求項 2 又は 3 に記載の方法。

【請求項 6】

抗体アナログを合成する方法であって、遊離のスルフヒドリル基を有する第一の抗体断片をチオ反応性架橋剤と反応させて、抗体断片 - 架橋剤部分を生成し、抗体断片 - 架橋剤部分を遊離のスルフヒドリル基を有する第二の抗体断片と反応させ、抗体アナログを生成し、第一の抗体断片及び第二の抗体断片が単一の親抗体から得られる方法。

【請求項 7】

抗体アナログを合成する方法であって、遊離のスルフヒドリル基を有する第一の抗体断片をチオ反応性架橋剤と反応させて、抗体断片 - 架橋剤部分を生成し、抗体断片 - 架橋剤部分を遊離のスルフヒドリル基を各々が有する二又はそれ以上の抗体断片の各々と対で反応させて、抗体アナログのパネルを生成し、抗体断片の各々が単一の親抗体から得られる方法。

【請求項 8】

親抗体が抗 H e r 1、抗 H e r 2、抗 F c R I 及び抗 F c R I I b から選択される、請求項 6 又は 7 に記載の方法。

【請求項 9】

抗 H e r 2 がトラスツマブ及びペルツマブから選択される、請求項 3、4、5 及び 8 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 10】

第一の親抗体が抗 H e r 2 であり、及び第一の抗体断片が配列番号 1、2、3、6 及び 7 から選択される軽鎖配列、及び配列番号 4、5 及び 8 から選択される重鎖配列を含む、請求項 1 から 5 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 11】

親抗体が抗 H e r 2 であり、第一の抗体断片及び第二の抗体断片が同じ軽鎖配列及び同じ重鎖配列を含み、軽鎖配列が配列番号 1、2、3、6 及び 7 から選択され、重鎖配列が配列番号 4、5 及び 8 から選択される、請求項 6 又は 8 に記載の方法。

【請求項 12】

抗 H e r 1 が D 1 - 5 及び C 3 - 1 0 1 から選択される、請求項 3、4、5 及び 8 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 13】

第一の親抗体が抗 H e r 1 であり、及び第一の抗体断片が配列番号 1 8、1 9、2 1、及び 2 2 から選択される軽鎖配列、及び配列番号 1 7 及び 2 0 から選択される重鎖配列を含む、請求項 1 から 5 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 14】

親抗体が抗 H e r 1 であり、第一の抗体断片及び第二の抗体断片が同じ軽鎖配列及び同じ重鎖配列を含み、軽鎖配列が配列番号 1 8、1 9、2 1、及び 2 2 から選択され、重鎖配列が配列番号 1 7 及び 2 0 から選択される、請求項 6 又は 8 に記載の方法。

【請求項 15】

抗 F c R I I b が 5 A 6 である、請求項 3、4、5、及び 8 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 16】

第一の親抗体が抗 F c R I I b であり、及び第一の抗体断片が配列番号 1 1 及び 1 2 から選択される軽鎖配列、及び配列番号 9 及び 1 0 から選択される重鎖配列を含む、請求項 1 から 5 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 17】

親抗体が抗 F c R I I b であり、第一の抗体断片及び第二の抗体断片が同じ軽鎖配列及び同じ重鎖配列を含み、軽鎖配列が配列番号 1 1 及び 1 2 から選択され、重鎖配列が配列番号 9 及び 1 0 から選択される、請求項 6 又は 8 に記載の方法。

【請求項 1 8】

抗 F c R I が 2 2 E 7 である、請求項 3、4、5、及び 8 に記載の方法。

【請求項 1 9】

第一の親抗体が抗 F c R I であり、及び第一の抗体断片が配列番号 1 5 及び 1 6 から選択される軽鎖配列、及び配列番号 1 3 及び 1 4 から選択される重鎖配列を含む、請求項 1 から 5 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 2 0】

親抗体が抗 F c R I であり、第一の抗体断片及び第二の抗体断片が同じ軽鎖配列及び同じ重鎖配列を含み、軽鎖配列が配列番号 1 5 及び 1 6 から選択され、重鎖配列が配列番号 1 3 及び 1 4 から選択される、請求項 6 又は 8 に記載の方法。

【請求項 2 1】

チオ反応性架橋剤がビスマレイミドハロゲン化物、ビス-アルキルハロゲン化物、ピリジルジスルフィド、ビス-水銀塩、5-チオ-2-ニトロ安息香酸媒介架橋剤、及びビス-チオスルホン酸塩から選択される、請求項 1 から 2 0 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 2 2】

チオ反応性架橋剤がビスマレイミドである、請求項 1 から 2 1 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 2 3】

第一の抗体断片、第二の抗体断片及び / 又は二以上の付加的抗体断片の各々がシステイン改変抗体から得られる、請求項 1 から 2 2 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 2 4】

システイン改変抗体が軽鎖の位置 1 1 0 又は位置 2 0 5 に置換を含み、残基の番号付けは E U 番号付けシステムに従い、該置換がシステインである、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

システイン改変抗体が重鎖の位置 1 1 8 又は位置 1 2 1 に置換を含み、残基の番号付けは E U 番号付けシステムに従い、該置換がシステインである、請求項 2 3 又は 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

第一の抗体断片、第二の抗体断片及び / 又は二以上の付加的抗体断片の各々が天然型抗体から得られ、天然型抗体がペプシンで消化されて F ( a b ' )<sub>2</sub> 断片を生成し、F ( a b ' )<sub>2</sub> 断片が精製され、還元剤で処置された後、F a b の重鎖及び軽鎖の間にジスルフィドが再形成され、ヒンジ領域のシステイン残基は非酸化のままである条件下で酸化剤により処理される、請求項 1 から 2 5 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 2 7】

架橋剤が保護された S H 基を含む修飾された架橋剤である、請求項 1 から 2 6 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 2 8】

修飾された架橋剤がビスマレイミドアセチルアセテート ( B M a t a ) である、請求項 2 7 に記載の方法。

【請求項 2 9】

修飾された架橋剤を含む抗体が官能基を含む薬剤と更に反応する、請求項 2 7 又は 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 0】

薬剤がポリエチレングリコール ( P E G )、アルブミン結合ペプチド ( A B P )、蛍光タグ、放射性イメージング剤、細胞傷害性薬剤、及び s i R N A から選択される、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 1】

薬剤が PEG であり、該 PEG が 2000mw (2K) PEG、12,000mw (12K) PEG、又は 20,000mw (20K) PEG から選択される、請求項 29 又は 30 に記載の方法。

【請求項 32】

請求項 1 から 5、9、10、11、12、13、15、16、18、19 及び 21 から 31 の何れか一項に記載の方法により合成される多重特異性抗体。

【請求項 33】

第一の親抗体が T 細胞上の標的に特異的に結合し、第二の親抗体が腫瘍細胞上の標的に特異的に結合する、請求項 32 に記載の多重特異性抗体。

【請求項 34】

第一の親抗体が抗 CD3 であり、第二の親抗体が抗 BLR1、抗 BR3、抗 CD19、抗 CD20、抗 CD22、抗 CD72、抗 CD79A、抗 CD79B、抗 CD180、抗 CR2、抗 FCER2、抗 FcRH1、抗 FcRH2、抗 FcRH5、抗 FCRL4、抗 Her2、抗 HLA-DOB、及び抗 NAG14 から選択される、請求項 32 又は 33 に記載の多重特異性抗体。

【請求項 35】

治療を必要とする被験体に前記抗体の治療的有効量を投与することを含む、癌を治療する方法において使用のための、請求項 32 から 34 の何れか一項に記載の多重特異性抗体

。

【請求項 36】

請求項 6 から 9、11、12、14、15、17、18、及び 20 から 31 の何れか一項に記載の方法により合成される抗体アナログ。

【請求項 37】

多重特異性抗体又は抗体アナログが親抗体と区別できない一以上の生物学的活性を示す、請求項 32 に記載の多重特異性抗体又は請求項 36 に記載の抗体アナログ。

【請求項 38】

多重特異性抗体又は抗体アナログが少なくとも一の親抗体と区別できる一以上の生物学的活性を示す、請求項 32 に記載の多重特異性抗体又は請求項 36 に記載の抗体アナログ

。

【請求項 39】

ビス Fab1187、ビス Fab1189、ビス Fab1190、ビス Fab1191、ビス Fab1192、ビス Fab1193、ビス Fab1299、ビス Fab1300、ビス Fab1301、ビス Fab1302、ビス Fab1303、ビス Fab1304、ビス Fab1305、ビス Fab1306、及びビス Fab1307 から選択される一以上の多重特異性抗体を含む組成物。

【請求項 40】

ビス Fab1188、ビス Fab1204、ビス Fab1321、ビス Fab1322、ビス Fab1323、ビス Fab1324、ビス Fab1325、ビス Fab1326、ビス Fab1327、ビス Fab1328、ビス Fab1329、ビス Fab1400 及びビス Fab1401 から選択される一以上の抗体アナログを含む組成物。