

【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25年12月19日 (2013.12.19)

【公表番号】特表2013-510093(P2013-510093A)

【公表日】平成25年3月21日 (2013.3.21)

【年通号数】公開・登録公報2013-014

【出願番号】特願2012-537224(P2012-537224)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

A 0 1 K 67/027 (2006.01)

A 6 1 K 51/00 (2006.01)

G 0 1 T 1/161 (2006.01)

C 1 2 N 15/02 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 16/28 Z N A

C 1 2 P 21/08

A 0 1 K 67/027

A 6 1 K 49/02 C

G 0 1 T 1/161 A

G 0 1 T 1/161 B

C 1 2 N 15/00 C

C 1 2 N 15/00 A

C 0 7 K 19/00

【手続補正書】

【提出日】平成25年10月29日 (2013.10.29)

【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】

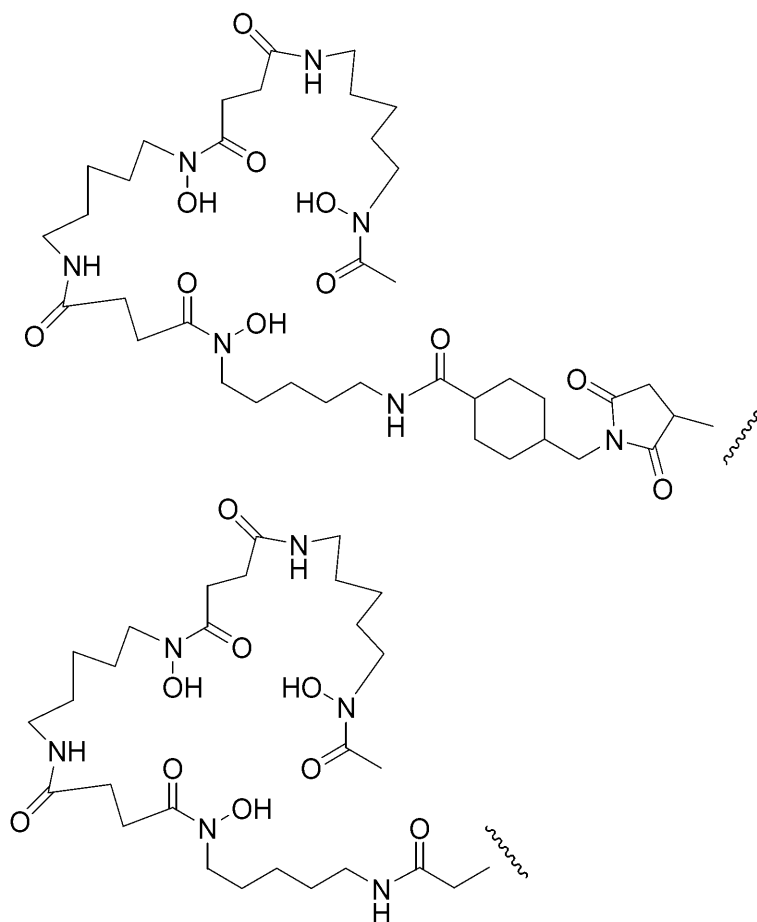
式 I :



(上式中、p は 1 から 4 である)

を有し、遊離システインアミノ酸を介してリンカー (L) 及びジルコニウム錯体 (Z) へ結合したシステイン改変抗体 (Ab) を含む、ジルコニウム標識されたシステイン改変抗体であって、

システイン改変抗体が、リンカー及び



から選択されるデスフェリオキサミン成分へ結合し、

波線は抗体への結合を示し；ジルコニウムはデスフェリオキサミン成分へ錯体形成し；
及び

システイン改変抗体が、配列番号 11、12、13、及び 15：

LVTVCSTKGPS

配列番号:11

LVTVSCSTKGPS

配列番号:12

LVTVSSCSTKGPS

配列番号:13

HTFPCVLQSSGLYS

配列番号:15

から選択される重鎖配列を含み、ここで配列番号 11、12、13、及び 15 のシステインは遊離システインアミノ酸であり、又はシステイン改変抗体が、配列番号 17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、45、及び 46：

| | |
|---------------------|------------------|
| <u>SLSASCGDRVT</u> | <u>(配列番号:17)</u> |
| <u>QKPGKCPKLLI</u> | <u>(配列番号:18)</u> |
| <u>EIKRTCAAPSV</u> | <u>(配列番号:19)</u> |
| <u>TCAAPCVFIFPP</u> | <u>(配列番号:20)</u> |
| <u>FIFPPCDEQLK</u> | <u>(配列番号:21)</u> |
| <u>DEQLKCGTASV</u> | <u>(配列番号:22)</u> |
| <u>FYPRECKVQWK</u> | <u>(配列番号:23)</u> |
| <u>WKVDNCLQSGN</u> | <u>(配列番号:24)</u> |
| <u>ALQSGCSQESV</u> | <u>(配列番号:25)</u> |
| <u>VTEQDCKDSTY</u> | <u>(配列番号:26)</u> |
| <u>GLSSPCTKSFN</u> | <u>(配列番号:27)</u> |
| <u>FLSVSCGGRVT</u> | <u>(配列番号:45)</u> |
| <u>QKPGNCPRLLI</u> | <u>(配列番号:46)</u> |

から選択される軽鎖配列を含み、ここで配列番号 17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、45、及び 46 のシステインは遊離システインアミノ酸である、ジルコニウム標識されたシステイン改変抗体。

【請求項 2】

p が 2 である、請求項 1 に記載のジルコニウム標識されたシステイン改変抗体。

【請求項 3】

システイン改変抗体が

- (i) システイン改変抗体をコードする核酸配列を突然変異誘発し、
- (i i) システイン改変抗体を発現し、及び
- (i i i) システイン改変抗体を単離し精製する

ことを含む方法により調製される、請求項 1 に記載のジルコニウム標識されたシステイン改変抗体。

【請求項 4】

システイン改変抗体がモノクローナル抗体、二重特異性抗体、キメラ抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、F a b 断片から選択される、請求項 1 に記載のジルコニウム標識されたシステイン改変抗体。

【請求項 5】

システイン改変抗体が A 1 2 1 C チオ-トラスツズマブである、請求項 1 に記載のジルコニウム標識されたシステイン改変抗体。

【請求項 6】

システイン改変抗体が親抗体のー以上のアミノ酸残基をー以上の遊離システインアミノ酸で置換することを含む方法で調製され、親抗体は抗原に選択的に結合し、システイン改変抗体は、親抗体と同じ抗原に選択的に結合する、請求項 1 に記載のジルコニウム標識されたシステイン改変抗体。

【請求項 7】

システイン改変抗体又は親抗体が、レセプター (1) - (5 1) :

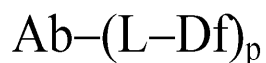
- (1) B M P R 1 B (骨形成タンパク質レセプター I B 型) ;
- (2) E 1 6 (L A T 1 , S L C 7 A 5) ;
- (3) S T E A P 1 (前立腺の 6 回膜貫通型上皮抗原) ;
- (4) O 7 7 2 P (C A 1 2 5 , M U C 1 6) ;
- (5) M P F (M P F , M S L N , S M R , 巨核球増強因子、メソテリン) ;
- (6) N a p i 3 b (N A P I - 3 B , N P T I I b , S L C 3 4 A 2 , 溶質輸送体ファミリー 3 4 (リン酸ナトリウム) , メンバー 2 , I I 型ナトリウム依存性リン酸トランスポーター 3 b) ;
- (7) S e m a 5 b (F L J 1 0 3 7 2 , K I A A 1 4 4 5 , M m . 4 2 0 1 5 , S E M A 5 B , S E M A G , セマフォリン 5 b H l o g , セマドメイン (sema domain) , 7 回トロンボスポンジン反復 (1 型及び 1 型様) , 膜貫通ドメイン (T M) および短い細胞質ドメイン (セマフォリン) 5 B) ;
- (8) P S C A h l g (2 7 0 0 0 5 0 C 1 2 R i k , C 5 3 0 0 0 8 O 1 6 R i k , R I K E N c D N A 2 7 0 0 0 5 0 C 1 2 , R I K E N c D N A 2 7 0 0 0 5 0 C 1 2 遺伝子) ;
- (9) E T B R (エンドセリン B 型レセプター) ;
- (1 0) M S G 7 8 3 (R N F 1 2 4 , 推定タンパク質 F L J 2 0 3 1 5) ;
- (1 1) S T E A P 2 (H G N C _ 8 6 3 9 , I P C A - 1 , P C A N A P 1 , S T A M P 1 , S T E A P 2 , S T M P , 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 回膜貫通型上皮抗原 2 , 6 回膜貫通型前立腺タンパク質) ;
- (1 2) T r p M 4 (B R 2 2 4 5 0 , F L J 2 0 0 4 1 , T R P M 4 , T R P M 4 B , 一過性レセプター電位カチオンチャネル , サブファミリー M , メンバー 4) ;
- (1 3) C R I P T O (C R , C R 1 , C R G F , C R I P T O , T D G F 1 , 奇形癌腫由来増殖因子) ;
- (1 4) 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) ;
- (1 5) 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ベータ (immunoglobulin-associated beta)) , B 2 9) ;
- (1 6) 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) ;
- (1 7) H E R 2 ;
- (1 8) N C A ;
- (1 9) M D P ;
- (2 0) I L 2 0 R ;
- (2 1) プレピカン ;
- (2 2) E p h B 2 R ;
- (2 3) A S L G 6 5 9 ;
- (2 4) P S C A ;
- (2 5) G E D A ;
- (2 6) 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) ;
- (2 7) C D 2 2 (B 細胞レセプター C D 2 2 - B アイソフォーム) ;
- (2 8) C D 7 9 a (C D 7 9 A , C D 7 9 , 免疫グロブリン関連アルファ (immunoglobulin-associated alpha) , 免疫グロブリンベータ (C D 7 9 B) と共有結合性に相互作用し、I g M 分子と表面上で複合体を形成し、B 細胞分化に関与するシグナルを伝達する B 細胞特異的タンパク質) ;
- (2 9) C X C R 5 (パーキットリンパ腫レセプター 1 は、C X C L 1 3 ケモカインによって活性化され、リンパ球遊走及び体液性防御において機能し、H I V - 2 感染、おそらくエイズ、リンパ腫、骨髄腫、及び白血病の発症において役割を果たす、G タンパク質共役型受容体) ;

- (30) H L A - D O B (ペプチドを結合してそれらを C D 4 + T リンパ球に提示する M H C クラス I I 分子 (I a 抗原) のベータサブユニット) ;
- (31) P 2 X 5 (プリンレセプター P 2 X リガンド開口型イオンチャネル 5 は、細胞外 A T P により開閉されるイオンチャネルであり、シナプス伝達及び神経発生に關与する可能性があり、欠乏は、特発性排尿筋不安定性の病態生理の一因となり得る) ;
- (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) , ロイシンリッチリピート (L R R) ファミリーの I 型膜タンパク質であり、B 細胞の活性化及びアポトーシスを制御し、機能喪失は全身性エリテマトーデスの患者における疾患活性の上昇に關連する) ;
- (34) F c R H 1 (F c レセプター様タンパク質 1 , C 2 タイプ I g 様ドメイン及び I T A M ドメインを含む免疫グロブリン F c ドメインについての推定上のレセプターであり、B - リンパ球分化において役割を有し得る) ;
- (35) I R T A 2 (免疫グロブリンスーパーファミリーレセプタートランスロケーション關連 2 (Immunoglobulin superfamily receptor translocation associated 2)、B 細胞発生及びリンパ腫形成において役割を有し得る推定上の免疫レセプター ; 一部の B 細胞悪性腫瘍においてトランスロケーションによる遺伝子の調節解除が発生する) ;
- (36) T E N B 2 (推定上の膜貫通型プロテオグリカン、増殖因子の E G F / ヘレグリンファミリー及びフォリスタチンに關連する) ;
- (37) P M E L 1 7 (シルバーホモログ ; S I L V ; D 1 2 S 5 3 E ; P M E L 1 7 ; (S I) ; (S I L) ; M E 2 0 ; g p 1 0 0) ;
- (38) T M E F F 1 (E G F 様及び 2 つのフォリスタチン様ドメインを有する膜貫通タンパク質 1 ; Tomoregulin-1 ; H 7 3 6 5 ; C 9 o r f 2 ; C 9 O R F 2 ; U 1 9 8 7 8 ; X 8 3 9 6 1 ;
- (39) G D N F - R a 1 (G D N F ファミリーレセプターアルファ 1 ; G F R A 1 ; G D N F R ; G D N F R A ; R E T L 1 ; T R N R 1 ; R E T 1 L ; G D N F R - アルファ 1 ; G F R - A L P H A - 1 ; U 9 5 8 4 7 ; B C 0 1 4 9 6 2) ;
- (40) L y 6 E (リンパ球抗原 6 複合体、遺伝子座 E ; L y 6 7 , R I G - E , S C A - 2 , T S A - 1) ;
- (41) T M E M 4 6 (シガホモログ (shisa homolog) 2 (アフリカツメガエル) ; S H I S A 2) ;
- (42) L y 6 G 6 D (リンパ球抗原 6 複合体、遺伝子座 G 6 D ; L y 6 - D , M E G T 1) ;
- (43) L G R 5 (ロイシンリッチリピート含有 G タンパク質共役型受容体 5 ; G P R 4 9 , G P R 6 7) ;
- (44) R E T (r e t プロトオンコジーン ; M E N 2 A ; H S C R 1 ; M E N 2 B ; M T C 1 ; (P T C) ; C D H F 1 2 ; H s . 1 6 8 1 1 4 ; R E T 5 1 ; R E T - E L E 1) ;
- (45) L Y 6 K (リンパ球抗原 6 複合体、遺伝子座 K ; L Y 6 K ; H S J 0 0 1 3 4 8 ; F L J 3 5 2 2 6) ;
- (46) G P R 1 9 (G タンパク質共役型受容体 1 9 ; M m . 4 7 8 7) ;
- (47) G P R 5 4 (K I S S 1 レセプター ; K I S S 1 R ; G P R 5 4 ; H O T 7 T 1 7 5 ; A X O R 1 2) ;
- (48) A S P H D 1 (アスパラギン酸 - ヒドロキシラーゼドメイン含有 1 ; L O C 2 5 3 9 8 2) ;
- (49) チロシナーゼ (T Y R ; O C A I A ; O C A 1 A ; チロシナーゼ ; S H E P 3) ;
- (50) T M E M 1 1 8 (リングフィンガータンパク質 , 膜貫通型 2 ; R N F T 2 ; F L J 1 4 6 2 7) ; 及び
- (51) G P R 1 7 2 A (G タンパク質共役型受容体 1 7 2 A ; G P C R 4 1 ; F L J 1 1 8 5 6 ; D 1 5 E r t d 7 4 7 e)

のー以上と結合する、請求項 1 に記載のジルコニウム標識されたシステイン改変抗体。

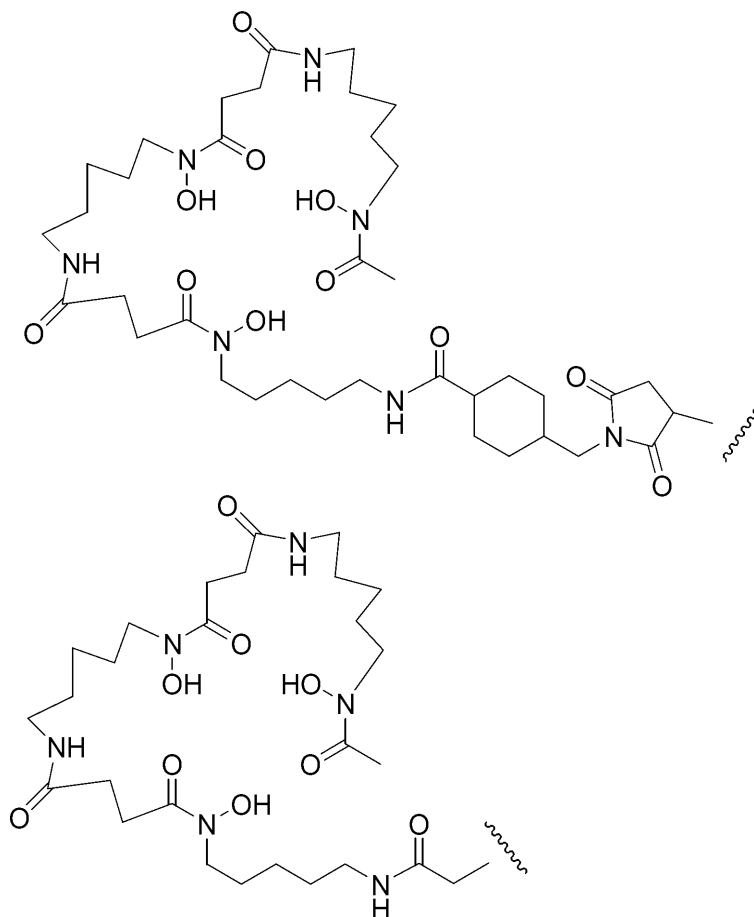
【請求項 8】

式 I I :



II

(上式中、 L - D f は



(上記構造において、破線は抗体 (A b) への結合を示す)

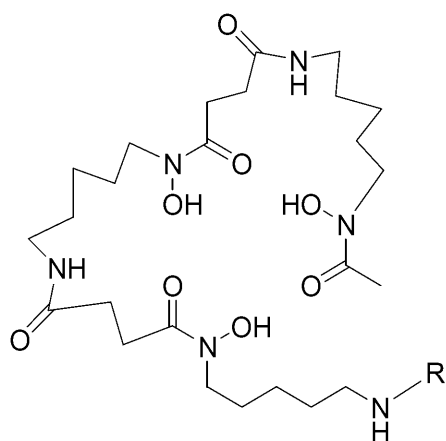
から選択され、及び

p は 1 から 4 である)

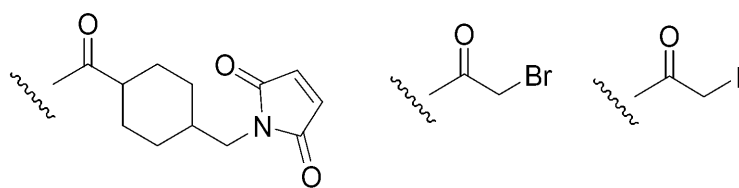
を有し、遊離システインアミノ酸を介してリンカー (L) 及びデスフェリオキサミン成分 (D f) へ結合するシステイン改変抗体 (A b) を含む、デスフェリオキサミン標識されたシステイン改変抗体。

【請求項 9】

構造 :



(上記構造において、Rは

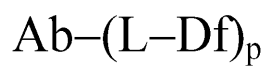


から選択される)

から選択されるデスフェリオキサミン標識試薬。

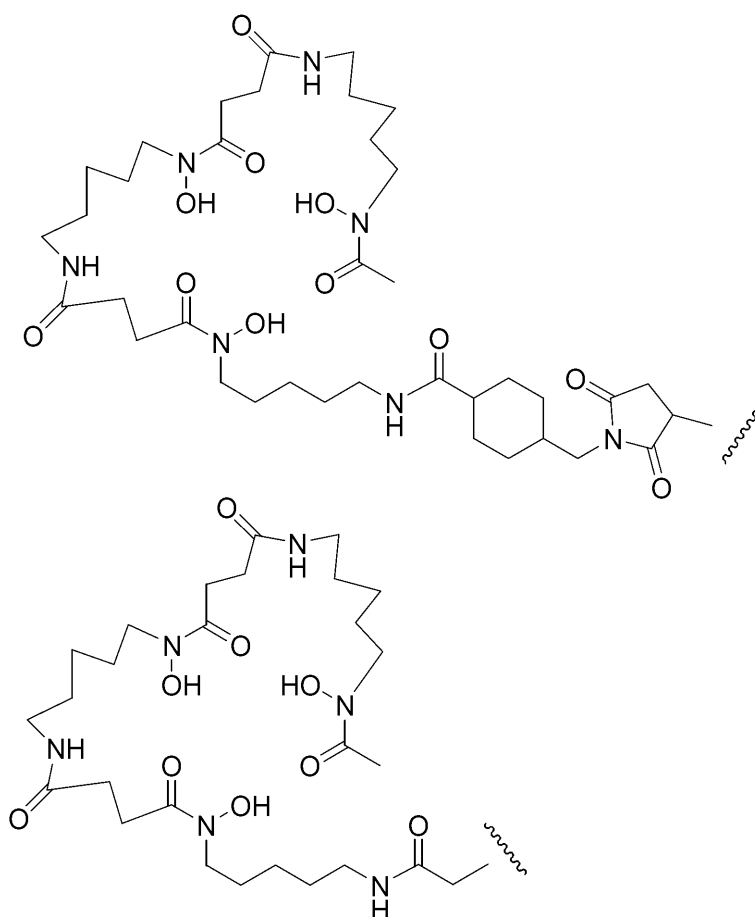
【請求項10】

式II:



II

(上式中、L-Dfは



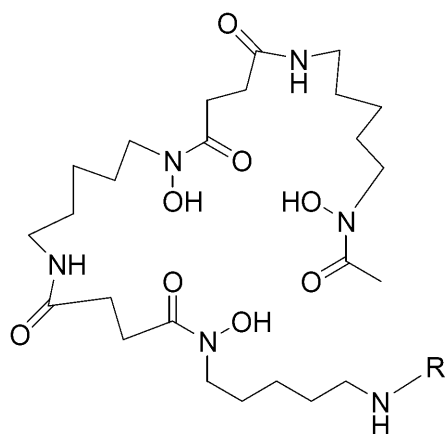
(波線は抗体 (A b) への結合を示す)

から選択され、及び

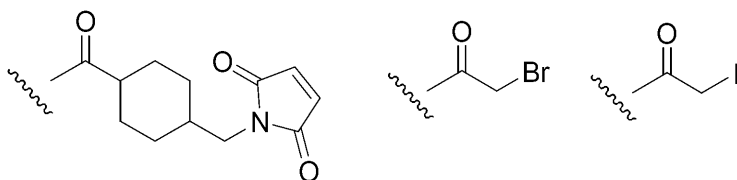
p は 1 から 4 である)

を有し、遊離システインアミノ酸を介してリンカー (L) 及びデスフェリオキサミン成分 (D f) へ結合したシステイン改変抗体 (A b) を含む、デスフェリオキサミン標識されたシステイン改変抗体を作製する方法であって、

構造 :



(上記構造において、R は



から選択される)

から選択される組成物を、一以上の遊離システインアミノ酸を有するシステイン改変抗体と反応させることを含み、

それによって、デスフェリオキサミン標識されたシステイン改変抗体が形成される方法。

【請求項 11】

式 I :



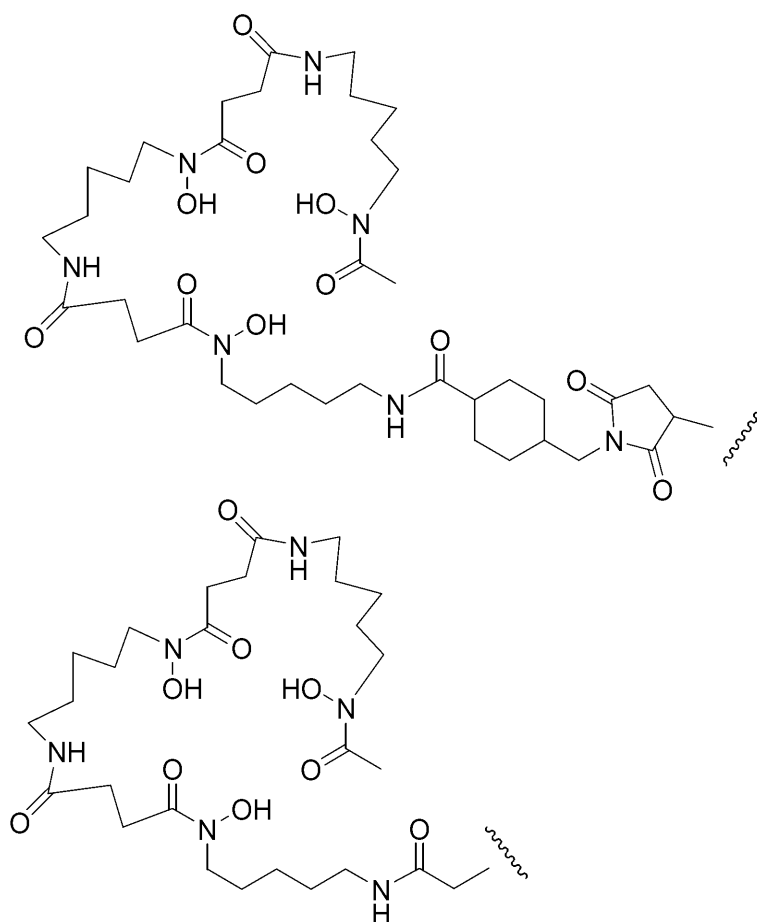
(上式中、p は 1 から 4 である)

を有し、遊離システインアミノ酸を介してリンカー (L) 及びジルコニウム錯体 (Z) へ結合したシステイン改変抗体 (Ab) を含む、ジルコニウム標識されたシステイン改変抗体を作る方法であって、

式 II :



(上式中、L-Df は、



(上記構造において波線は抗体 (A b) への結合を示す)

から選択され、及び

p は 1 から 4 であり、

それによって、デスフェリオキサミン標識されたシステイン改変抗体が形成される)

を有し、遊離システインアミノ酸を介してリンカー (L) 及びデスフェリオキサミン成分 (D f) へ結合したシステイン改変抗体 (A b) を含む、デスフェリオキサミン標識されたシステイン改変抗体でジルコニウム試薬を錯体化させることを含む方法。

【請求項 1 2】

ジルコニウム試薬が⁸⁹ジルコニウムシュウ酸塩である、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

動物ヘジルコニウム標識されたシステイン改変抗体を投与すること、及び

イメージングによりジルコニウム標識されたシステイン改変抗体の存在をインビボで検出することを含む、イメージングの方法であって、

該ジルコニウム標識されたシステイン改変抗体が、式 I :



(ここで p は 1 から 4 である)

を有し、リンカー (L) を介して一以上のジルコニウム錯体 (Z) と結合した一以上の遊離システインアミノ酸を持つシステイン改変抗体 (A b) を含む、イメージングの方法。

【請求項 1 4】

Z がデスフェリオキサミン B へ錯体形成したジルコニウムを含む、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

ジルコニウム標識されたシステイン改変抗体が抗原に結合する、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 6】

動物が腫瘍異種移植マウスモデルである、請求項 1 3 に記載の方法。