

【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18年11月2日(2006.11.2)

【公表番号】特表2005-539067(P2005-539067A)

【公表日】平成17年12月22日(2005.12.22)

【年通号数】公開・登録公報2005-050

【出願番号】特願2004-536556(P2004-536556)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 31/16 (2006.01)

A 6 1 P 31/18 (2006.01)

A 6 1 P 31/22 (2006.01)

A 6 1 P 33/02 (2006.01)

A 6 1 P 33/06 (2006.01)

C 0 7 K 1/10 (2006.01)

C 0 7 K 16/12 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 16/18

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 39/395 Y

A 6 1 K 47/48

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 31/16

A 6 1 P 31/18

A 6 1 P 31/22

A 6 1 P 33/02

A 6 1 P 33/06

C 0 7 K 1/10

C 0 7 K 16/12

A 6 1 K 37/02

【手続補正書】

【提出日】平成18年9月15日(2006.9.15)

【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】

(a) C3b様受容体に結合する第一認識結合部分；
及び、

(b) 病原性抗原分子に結合する第二認識結合部分；

を含む二重特異性分子であって、該第一認識結合部分がポリエチレングリコール(PEG)リンカーを介して該第二認識結合部分に架橋しており、該ポリエチレングリコール(PEG)リンカーの分子量が5～500ダルトン、200～20,000ダルトン、500～1000ダルトン、1000～8000ダルトンもしくは、3250～5000ダルトンの範囲にあるか、または約5000ダルトンである、前記二重特異性分子。

【請求項2】

前記ポリエチレングリコール(PEG)リンカーが直鎖PEG分子を含んでいる、請求項1に記載の二重特異性分子。

【請求項3】

前記ポリエチレングリコール(PEG)リンカーが非直鎖PEG分子を含んでいる、請求項1に記載の二重特異性分子。

【請求項4】

前記非直鎖ポリエチレングリコール(PEG)分子が、分枝鎖ポリエチレングリコール(PEG)分子、直鎖フォーク状ポリエチレングリコール(PEG)分子、又は、分枝鎖フォーク状ポリエチレングリコール(PEG)分子を含んでいる、請求項3に記載の二重特異性分子。

【請求項5】

前記PEGリンカーがNHS-ポリエチレングリコール(PEG)-ベンズアルデヒドから作製されている、請求項1～4のいずれか1項に記載の二重特異性分子。

【請求項6】

哺乳動物の循環中において前記病原性抗原分子の量が低減するのが望ましい、請求項1～5のいずれか1項に記載の二重特異性分子。

【請求項7】

前記病原性抗原分子が自己免疫抗原である、請求項1～6のいずれか1項に記載の二重特異性分子。

【請求項8】

前記病原性抗原分子が感染性疾患因子の抗原である、請求項1～6のいずれか1項に記載の二重特異性分子。

【請求項9】

前記第二認識結合部分が、前記病原性抗原分子に結合する抗体であるか又はその抗原結合性抗体フラグメントである、請求項1～8のいずれか1項に記載の二重特異性分子。

【請求項10】

前記抗原結合性抗体フラグメントが、Fabフラグメント、Fab'フラグメント、(Fab)'₂フラグメント、Fvフラグメント、およびsFvフラグメントからなる群から選択される、請求項9に記載の二重特異性分子。

【請求項11】

前記第二認識結合部分が、ポリペプチド、ペプチド、エピトープ、抗原決定基、核酸分子又は小分子である、請求項1～8のいずれか1項に記載の二重特異性分子。

【請求項12】

第二認識結合部分が、バシルス・アンスラシス(Bacillus anthracis)(炭疽菌)の防御抗原(PA)タンパク質に結合する、請求項1～11のいずれか1項に記載の二重特異性分子。

【請求項13】

前記第一及び第二認識結合部分がタンパク質を含有し、該第一認識結合部分又は該第二認識結合部分に含まれている1以上のアミノ酸が二官能性PEGリンカーにより誘導体化されている、請求項1～12のいずれか1項に記載の二重特異性分子。

【請求項14】

前記アミノ酸が前記第一認識結合部分または前記第二認識結合部分の表面に存在している、請求項13に記載の二重特異性分子。

【請求項15】

前記アミノ酸が、リシン、システイン、ヒスチジン、セリン、トレオニン、グルタミン

酸又はアルギニンである、請求項 1 4 に記載の二重特異性分子。

【請求項 1 6】

前記第一及び第二認識結合部分がタンパク質を含有し、該第一認識結合部分又は該第二認識結合部分の N-末端アミノ基が二官能性 PEG リンカーにより誘導体化されている、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項 に記載の二重特異性分子。

【請求項 1 7】

前記第一及び第二認識結合部分がタンパク質を含有し、該第一認識結合部分又は該第二認識結合部分の C-末端カルボン酸が二官能性 PEG リンカーにより誘導体化されている、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項 に記載の二重特異性分子。

【請求項 1 8】

前記第一および第二認識結合部分が抗体であり、且つ、前記二重特異性分子が前記第一認識結合部分又は第二認識結合部分の Fc 領域内の 1 以上の糖質部分において酸化されており、且つ、酸化されている該糖質が PEG リンカーにより誘導体化されている部位である、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項 に記載の二重特異性分子。

【請求項 1 9】

前記酸化されている糖質部分が、化学的に酸化されているか、又は、酵素的に酸化されている、請求項 1 8 に記載の二重特異性分子。

【請求項 2 0】

前記第一認識結合部分が CR1 に結合するモノクローナル抗体である、請求項 1 ～ 1 9 のいずれか 1 項 に記載の二重特異性分子。

【請求項 2 1】

前記第二認識結合部分が前記第一認識結合部分の重鎖又は軽鎖に前記 PEG リンカーを介して架橋しているが、但し、該架橋はカルボキシ末端を介していない、請求項 2 0 に記載の二重特異性分子。

【請求項 2 2】

前記モノクローナル抗体がマウスモノクローナル抗体である、請求項 2 0 または 2 1 に記載の二重特異性分子。

【請求項 2 3】

前記モノクローナル抗体がヒト化モノクローナル抗体である、請求項 2 0 または 2 1 に記載の二重特異性分子。

【請求項 2 4】

前記第一認識結合部分が非免疫化抗 CR1 モノクローナル抗体である、請求項 2 0 または 2 1 に記載の二重特異性分子。

【請求項 2 5】

前記非免疫化抗 CR1 モノクローナル抗体が H9 である、請求項 2 3 に記載の二重特異性分子。

【請求項 2 6】

二重特異性分子を產生する方法であって、(a) 二官能性ポリエチレングリコール (PEG) リンカーとコンジュゲートした抗体を含む抗体コンジュゲートと、(b) 該二官能性ポリエチレングリコール (PEG) リンカーと反応するように誘導体化された認識結合部分とを、該認識結合部分が該 PEG リンカーと反応して共有結合を形成する条件下にて接触させる工程を含み、該抗体は C3b 様受容体に結合し、該認識結合部分は病原性抗原分子に結合し、それによって該二重特異性分子を產生する、前記方法。

【請求項 2 7】

誘導体化剤を用いて前記認識結合部分をチオール化することを含む方法により該認識結合部分を誘導体化する、請求項 2 6 に記載の方法。

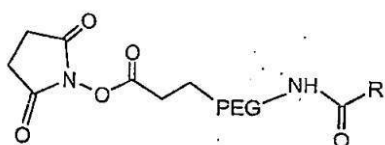
【請求項 2 8】

前記誘導体化剤が、スクシンイミジル-3-(2-ピリジルチオ-プロピオネート) (SPDP)、又は、スクシンイミジルアセチルチオアセテート (SATA) である、請求項 2 7 に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記二官能性PEGリンカーが、式：

【化1】



I.

で表される部分を含む、請求項26に記載の方法。

【請求項30】

ヒドラジン修飾試薬又はアルデヒド修飾試薬を用いて前記認識結合部分を修飾することを含む方法により該認識結合部分を誘導体化する、請求項29に記載の方法。

【請求項31】

前記ヒドラジン修飾試薬またはアルデヒド修飾試薬が、スクシンイミジル6-ヒドラジノニコチネートアセトンヒドラゾン(SANH)又はスクシンイミジル4-ホルミルベンゾエート(SFB)である、請求項30に記載の方法。

【請求項32】

前記二官能性ポリエチレングリコール(PEG)リンカーが、式X-PEG-Yで表されるヘテロ二官能性ポリエチレングリコール(PEG)である、請求項26に記載の方法。

【請求項33】

前記ヘテロ二官能性ポリエチレングリコール(PEG)が、NHS-PEG-マレイミド、NHS-PEG-ビニルスルホン、及びアルデヒド-PEG-NHSからなる群から選択される、請求項32に記載の方法。

【請求項34】

二重特異性分子を産生する方法であって：

(a) 抗CR1抗体をNHS-ポリエチレングリコール(PEG)-マレイミドと接触させて、該抗CR1抗体の1以上の部位を該NHS-PEG-マレイミドのNHS官能基で誘導体化すること；

(b) 認識結合部分をN-スクシンイミジル-S-アセチル-チオアセテート(SATA)と接触させて、1以上の遊離チオールを含むように該抗原認識結合部分を誘導体化すること、ここで、該認識結合部分は病原性抗原分子に結合する；

(c) ステップ(a)で産生したポリエチレングリコール(PEG)で誘導体化された抗CR1抗体をステップ(b)で産生したSATAで誘導体化された認識結合部分と、該SATAで誘導体化された認識結合部分が該二官能性PEGリンカーと反応して共有結合を形成する条件下にて結合すること；

を含み、それにより、該二重特異性分子を産生する、前記方法。

【請求項35】

前記ステップ(c)を、前記PEGで誘導体化された抗CR1抗体と前記SATAで誘導体化された認識結合部分とを1:1または2:1のモル比で混合することを含む方法により行う、請求項34に記載の方法。

【請求項36】

抗CR1抗体：NHS-PEG-マレイミドが1:4、1:8、または1:16のモル比で、前記ステップ(a)を行う、請求項34に記載の方法。

【請求項37】

認識結合部分：SATAが、1:4、1:8、または1:16のモル比で、前記ステップ(b)を行う、請求項34に記載の方法。

【請求項38】

二重特異性分子を産生する方法であって：

(a) 抗CR1抗体をNHS-ポリエチレングリコール(PEG)-ベンズアルデヒドと接触させて、該抗CR1抗体の1以上の部位を該NHS-ポリエチレングリコール(PEG)-ベンズアルデヒドのNHS官能基で誘導体化すること；

(b) 認識結合部分をC6 4-ヒドラジノ-ニコチンアミドアセトンヒドラゾンと接触させて、該抗原認識結合部分を誘導体化すること、ここで、該認識結合部分は病原性抗原分子に結合する；

及び、

(c) ステップ(a)で产生した誘導体化された抗CR1抗体をステップ(b)で产生したヒドラゾンで誘導体化された認識結合部分と、該ヒドラゾンで誘導体化された認識結合部分がベンズアルデヒド官能基と反応して共有結合を形成する条件下にて結合させること；

を含み、それにより、二重特異性分子の集団を产生する、前記方法。

【請求項 3 9】

前記二重特異性分子を精製することをさらに含む、請求項 2 6 ~ 3 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記二重特異性分子を精製する方法がサイズ排除クロマトグラフィーを使用することを含んでいる、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記病原性抗原分子が、自己免疫抗原であるか、又は、感染性疾患因子の抗原である、請求項 2 6 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記病原性抗原分子がバシルス・アンスラシス(Bacillus anthracis)(炭疽菌)の防御抗原(PA)タンパク質である、請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 3】

哺乳動物の循環中において前記病原性抗原分子の量が低減するのが望ましい、請求項 2 9 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 4】

請求項 2 6 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の方法により产生された二重特異性分子。

【請求項 4 5】

C3b様受容体に結合する抗体とポリエチレングリコールリンカーを含むポリエチレングリコールで誘導体化された抗体を产生する方法であって、C3b様受容体と結合する抗体をポリエチレングリコールリンカーと接触させて、該抗体の1以上の部位を該ポリエチレングリコールリンカーで誘導体化することを含み、それにより、該PEGで誘導体化された抗体を产生する、前記方法。

【請求項 4 6】

前記PEGで誘導体化された抗体が、PEGを含まない抗体が示した活性の少なくとも50%の活性でC3b様受容体に結合する、請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 4 7】

請求項 4 5 または 4 6 に記載の方法により产生されたPEGで誘導体化されている抗体。

【請求項 4 8】

医薬品として使用するための、請求項 1 ~ 2 5、および 4 4 のいずれか1項に記載の二重特異性分子及び製薬上許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 4 9】

哺乳動物の循環中に存在する前記病原性抗原分子に関連する望ましくない状態である哺乳動物を治療するための医薬品の製造における請求項 1 ~ 2 5、および 4 4 のいずれか1項に記載の二重特異性分子を含む医薬組成物の使用。

【請求項 5 0】

(a) 第一の容器中のポリエチレングリコールで誘導体化された抗CR1抗体；

(b) 第二の容器中の抗CR1抗体以外の認識結合部分；

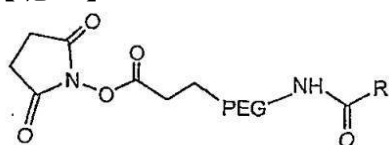
及び、

(c) 第三の容器中の前記認識結合部分を誘導体化するのに適した誘導体化剤；
を含むキット。

【請求項 5 1】

式：

【化 2】



(I)

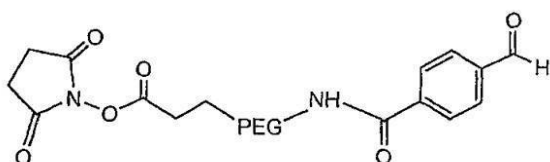
[式中、Rは、フェニル、ナフチル又は芳香族ヘテロ環であり、これらは、いずれも、少なくとも1つの-C(=O)H基又は-NH-NH₂基で置換されている]

で表される化合物又はその製薬上許容される塩。

【請求項 5 2】

式：

【化 3】

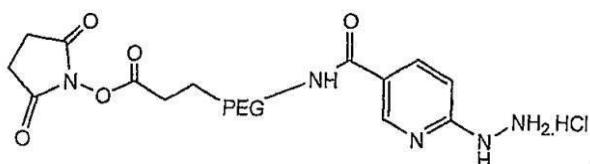


で表される請求項 5 1 に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

【請求項 5 3】

式：

【化 4】



で表される請求項 5 1 に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

【請求項 5 4】

請求項 5 1 ～ 5 3 のいずれか1項に記載の化合物で誘導体化されている抗体。