

【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22年1月28日(2010.1.28)

【公表番号】特表2009-519931(P2009-519931A)

【公表日】平成21年5月21日(2009.5.21)

【年通号数】公開・登録公報2009-020

【出願番号】特願2008-545643(P2008-545643)

【国際特許分類】

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

C 0 7 K 16/40 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 0 7 K 16/24 (2006.01)

C 0 7 K 16/26 (2006.01)

C 0 7 K 14/52 (2006.01)

C 0 7 K 14/475 (2006.01)

C 0 7 K 14/525 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 19/00 Z N A

C 0 7 K 16/18

C 0 7 K 16/40

C 0 7 K 16/28

C 0 7 K 16/24

C 0 7 K 16/26

C 0 7 K 14/52

C 0 7 K 14/475

C 0 7 K 14/525

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 L

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 31/00

C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成21年12月4日(2009.12.4)

【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】

2 個の A D 2 (配列番号 4) 部分に結合した I g G 抗体と、各断片が D D D 2 (配列番号 2) 部分に結合した同一の又は異なる I g G の 4 本の抗体断片とを含み、前記 A D 2 部分が前記 D D D 2 部分に結合している、6 量体の安定係留構造体。

【請求項 2】

前記 A D 2 部分が、前記 D D D 2 部分にジスルフィド結合により共有結合している、請求項 1 記載の構造体。

【請求項 3】

前記構造体が、6本の F a b 断片と1本の F c 断片を含む、請求項 1 記載の構造体。

【請求項 4】

前記構造体が、1つの I g G 抗体と4本の F v 抗体断片を含む、請求項 1 記載の構造体。

【請求項 5】

前記抗体断片のそれぞれが、同一の抗原エピトープに結合する、請求項 1 記載の構造体。

【請求項 6】

前記抗体断片のうち2本の断片が第1の抗原エピトープに結合し、そして前記抗体断片のうち4本の断片が第2の抗原エピトープに結合する、請求項 1 記載の構造体。

【請求項 7】

前記抗体又は抗体断片が、ヒト抗体、ヒト化抗体若しくはキメラ抗体、又はこれらの抗体断片である、請求項 1 記載の構造体。

【請求項 8】

前記抗体断片が、h M N - 1 4、L 1 9、h A 2 0、h L L 2、h L 2 4 3、h C C 4 9、7 E 3、h L L 1、h P A M 4、h R S 7、r H 1、L 4 9、抗 C D 1 4、抗 C D 1 1 1、アダリムマブ、インフリキシマブ、オマリズマブ、パリビズマブ及び h M N - 1 5 の断片から成る群から選択される、請求項 1 記載の構造体。

【請求項 9】

前記 I g G 抗体及び / 又は抗体断片が、炭酸脱水酵素 I X、 α -フェトプロテイン、A 3、A 3 3 抗体の特異的抗原、B a 7 3 3、B r E 3 抗原、C A 1 2 5、C D 1、C D 1 a、C D 3、C D 5、C D 1 5、C D 1 6、C D 1 9、C D 2 0、C D 2 1、C D 2 2、C D 2 3、C D 2 5、C D 3 0、C D 3 3、C D 3 8、C D 4 5、C D 7 4、C D 7 9 a、C D 8 0、C D 1 3 8、大腸特異的抗原-p (c o l o n - s p e c i f i c a n t i g e n - p) (C S A p)、C E A (C E A C A M 5)、C E A C A M 6、C S A p、E G F R、E G P - 1、E G P - 2、E p - C A M、F l t - 1、F l t - 3、葉酸レセプター、H L A - D R、ヒト絨毛性ゴナドトロピン (H C G) 及びそのサブユニット、H E R 2 / n e u、低酸素誘導因子 (H I F - 1)、I a、I L - 2、I L - 6、I L - 8、インシュリン成長因子-1 (I G F - 1)、K C 4 抗原、K S - 1 抗原、K S 1 - 4、L e - Y、マクロファージ遊走阻止因子 (M I F)、M A G E、M U C 1、M U C 2、M U C 3、M U C 4、N C A 6 6、N C A 9 5、N C A 9 0、P A M - 4 抗体の特異的抗原、胎盤成長因子、p 5 3、前立腺酸性フォスファターゼ、P S A、P S M A、R S 5、S 1 0 0、T A C、T A G - 7 2、テネイシン、T R A I L レセプター、T n 抗原、トムソン-フリーデンライヒ抗原、腫瘍壊死抗原、V E G F、E D - B フィブロネクチン、1 7 - 1 A 抗原、脈管形成マーカー、癌遺伝子マーカー又は癌遺伝子産物から成る群から選択される抗原に結合する、請求項 1 記載の構造体。

【請求項 10】

前記構造体に、共有結合若しくは非共有結合により結合した1又は2個以上のエフェクター又は担体を更に含む、請求項 1 記載の構造体。

【請求項 11】

前記エフェクターが、診断剤、治療剤、化学療法剤、放射線同位体、造影剤 (i m a g i n g a g e n t)、抗脈管形成剤、サイトカイン、ケモカイン、成長因子、薬物、プロドラッグ、酵素、結合分子、細胞表面レセプターに対するリガンド、キレート剤、免疫調節剤、オリゴヌクレオチド、ホルモン、光検出性標識、色素、ペプチド、毒素、造影剤 (c o n t r a s t a g e n t)、常磁性標識、超音波標識、アポトーシス促進剤、リボソーム、ナノ粒子又はこれらの組み合わせ、である、請求項 10 記載の構造体。

【請求項 12】

前記 IgG 抗体及び前記抗体断片が、標的の分子、複合体、凝集体、細胞、抗原又は組織に対する結合親和力を有する、請求項 1 記載の構造体。

【請求項 13】

前記 IgG 抗体が、標的の分子、複合体、凝集体、細胞、抗原又は組織に対する結合親和力を有し、そして少なくとも 1 つの抗体断片が、ハプテンに対する結合部位を有する、請求項 1 記載の構造体。

【請求項 14】

前記 IgG 抗体が、細胞表面レセプター、アルカリホスファターゼ、ホースラディッシュユロキシダーゼ、 α -ガラクトシダーゼ、tpA、ストレプトキナーゼ、ヒルジン、ウロキナーゼ、CA19-9、CEA、CEACAM6、CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD40、CD74、ED-Bフィブロネクチン、EGFR、GD₂、G250 抗原、HER2/neu、hTR、HLAクラスII、HMW/MAA、HN/NDV、IGF1R、IL-2R/Tac、IL-17、MUC1、PSMA、M13コートタンパク質、GpIIb/IIIa、CD74、EGP-1、CD25/Tac、Le^y、メソセリン(mesothelin)、Erb-B2、Erb-B3、EpCAM、GP240、GPIIb/IIIa、p97、CD3、IL-4R、IL-4、IL-13、VEGFR-2、CD14、CD111/ネクチン-1、葉酸レセプター、gp120、IL-6、IL-5、IL-8、CD154、IGE、LFA-1、 α -トリプターゼ、CD105/エンドグリン(endoglin)、TNF、RSV Fタンパク質、CEAのA1B1、CEAのNDメイン、PfMSP-1、TAG-72、MUC1、MUC2、MUC3、MUC4、VEGFR1/Flt-1、VEGFR2/KDR又はVEGFR3/Flt-4、に対する結合親和力を有する、請求項 13 記載の構造体。

【請求項 15】

少なくとも 1 つの抗体断片が、IL-17、ヒスタミンスクシニルグリシン(HSG)、インジウム-DTPA、CD22、CD20、EGFR、IGF1R、VEGFR1/Flt-1、VEGFR2/KDR、VEGFR3/Flt-4、CD3、CD16、CD64、CD89、CD2、アデノウィルスファイバーノブ、M13コートタンパク質、GpIIb/IIIa、アルカリホスファターゼ、ホースラディッシュペロキシダーゼ、 α -ガラクトシダーゼ、tpA、ストレプトキナーゼ、ヒルジン又はウロキナーゼ、に対する結合親和力を有する、請求項 14 記載の構造体。

【請求項 16】

前記 IgG 抗体が、CEA、ED-Bフィブロネクチン、CD20、CD22、CD19、EGFR、IGF1R、VEGFR1/Flt-1、VEGFR2/KDR、VEGFR3/Flt-4、HER2/neu、CD30、CD33、PfMSP-1、HN/NDV、EpCAM/17-1A、hTR、IL-2R/Tac、CA19-9、MUC1、HLAクラスII、GD₂、G250、TAG-72、PSMA、CEACAM6、HMWMAA、CD40、M13コートタンパク質及びGpIIb/IIIaから成る群から選択される細胞表面抗原に対する結合親和力を有し、そして少なくとも 1 つの抗体断片が、ヒスタミンスクシニルグリシン(HSG)及びインジウム-DTPAから成る群から選択されるハプテン、又はCD22、CD20、EGFR、IGF1R、VEGFR1/Flt-1、VEGFR2/KDR、VEGFR3/Flt-4、CD3、CD16、CD64、CD89、CD2及びアデノウィルスファイバーノブから成る群から選択される細胞表面抗原のいずれかに対する結合親和力を有する、請求項 13 記載の構造体。

【請求項 17】

前記 IgG 抗体が、M13コートタンパク質及びGpIIb/IIIaから成る群から選択される細胞表面抗原、又はアルカリホスファターゼ、ホースラディッシュペロキシダーゼ、 α -ガラクトシダーゼ、tpA、ストレプトキナーゼ、ヒルジン及びウロキナーゼから成る群から選択される生体分子のいずれかに対する結合親和力を有し、そして少なくとも 1 つの抗体断片が、M13コートタンパク質及びGpIIb/IIIaから成る群か

ら選択される細胞表面抗原、又はアルカリホスファターゼ、ホースラディッシュペロキシダーゼ、 α -ガラクトシダーゼ、tpA、ストレプトキナーゼ、ヒルジン及びウロキナーゼから成る群から選択される生体分子のいずれかに対する結合親和力を有する、請求項1記載の構造体。

【請求項18】

前記IgG抗体及び前記抗体断片が、同一の抗原に結合し、前記抗原が、CD14、CD111/ネクチン-1、葉酸レセプター、gp120、IL-6、IL-5、IL-8、CD154、IgE、LFA-1、 α -トリプターゼ、CD105/エンドグリン(endoglin)、GpIIb/IIIa、TNF、RSV F-タンパク質、CEAのA1B1及びCEAのNDメインから成る群から選択される、請求項1記載の構造体。

【請求項19】

前記IgG抗体及び前記抗体断片が、CD20/CD22；CD20/CD74；CD20/HLA-DR；CD22/CD74；CD22/HLA-DR；CD74/HLA-DR；CD74/CEA又はHLA-DR/CEAの抗原の組合せに結合する、請求項5記載の構造体。

【請求項20】

疾病を伴う又は病的状態にある対象を治療する製剤の製造における請求項1乃至19のいずれか1項に記載の6量体の安定係留構造体の使用において、前記構造体が前記疾病又は病的状態に治療的効果を有する、使用。

【請求項21】

前記疾病又は病的状態が癌または自己免疫疾患である、請求項20に記載の使用。

【請求項22】

前記疾病又は病的状態が癌であり、前記IgG抗体及び/又は抗体断片が、炭酸脱水酵素IX、 α -フェトプロテイン、A3、A33抗体の特異的抗原、Ba733、BrE3抗原、CA125、CD1、CD1a、CD3、CD5、CD15、CD16、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD25、CD30、CD33、CD38、CD45、CD74、CD79a、CD80、CD138、大腸特異的抗原-p(colon-specific antigen-p)(CSAp)、CEA(CEACAM5)、CEACAM6、EGFR、EGP-1、EGP-2、Ep-CAM、Flt-1、Flt-3、葉酸レセプター、G250抗原、HLA-DR、ヒト絨毛性ゴナドトロピン(HCG)及びそのサブユニット、HER2/neu、低酸素誘導因子(HIF-1)、Ia、IL-2、IL-6、IL-8、インシュリン成長因子-1(IGF-1)、KC4抗原、KS-1抗原、KS1-4、Le-Y、マクロファージ遊走阻止因子(MIF)、MAGE、MUC1、MUC2、MUC3、MUC4、NCA66、NCA95、NCA90、PAM-4抗体の特異的抗原、胎盤成長因子、p53、前立腺酸性ホスファターゼ、PSA、PSMA、RS5、S100、TAC、TAG-72、テネイシン、TRAILレセプター、Tn抗原、トムソン-フリーデンライヒ抗原、腫瘍壊死抗原、VEGF、ED-Bフィブロネクチン、17-1A抗原、脈管形成マーカー、癌遺伝子マーカー又は癌遺伝子産物から成る群から選択される腫瘍関連抗原に対する結合親和力を有する、請求項21に記載の使用。

【請求項23】

一又はそれ以上の抗癌治療の使用と組み合わせた、請求項22に記載の使用。

【請求項24】

前記治療が、化学療法剤、サイトカイン、放射線療法、免疫療法、放射線免疫療法、局所温熱療法、レーザー照射、抗脈管形成、または外科的切除を含む、請求項23に記載の使用。

【請求項25】

前記抗体断片の少なくとも1つが、ハプテンに対する結合親和力を有する、請求項22に記載の使用。

【請求項26】

前記対象へ投与するための前記ハプテンの使用を含む、請求項 2 5 に記載の使用。

【請求項 2 7】

前記ハプテンが、抗脈管形成剤、化学療法剤、サイトカイン、薬物、プロドラッグ、毒素、酵素、オリゴヌクレオチド、放射線同位体、免疫刺激剤、抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌剤、ホルモン、結合分子、脂質、ポリマ、ミセル、リボソーム、ナノ粒子、またはこれらの組み合わせからなる群から選択された薬剤に結合する、請求項 2 6 に記載の使用。

【請求項 2 8】

前記疾病又は病的状態が、真菌、ウイルス、バクテリア、又はパラサイトによって生じる、請求項 2 0 に記載の使用。

【請求項 2 9】

前記疾病又は病的状態が、自己免疫疾患である、請求項 2 0 に記載の使用。

【請求項 3 0】

前記構造体が、I g G 抗体と、抗 C D 7 4 × 抗 C D 2 0、抗 C D 7 4 × 抗 C D 2 2、抗 C D 2 2 × 抗 C D 2 0、抗 C D 2 0 × 抗 H L A - D R、抗 C D 1 9 × 抗 C D 2 0、抗 C D 2 0 × 抗 C D 8 0、抗 C D 2 × 抗 C D 2 5、抗 C D 8 × 抗 C D 2 5、抗 C D 2 × 抗 C D 1 4 7、抗 C E A C A M 5 4 × 抗 C D 3、抗 C E A C A M 6 × 抗 C D 3、抗 E G F R × 抗 C D 3、抗 H E R 2 / n e u × 抗 C D 3、抗 C D 2 0 × 抗 C D 3、抗 C D 7 4 × 抗 C D 3、及び、抗 C D 2 2 × 抗 C D 3、からなる群から選択された抗体断片の組み合わせを含む、請求項 2 0 に記載の使用。

【請求項 3 1】

前記疾病又は病的状態が、神経変性症、アルツハイマー病、代謝疾患、心疾患、アテローム性動脈硬化、又は、臓器移植拒否反応である、請求項 2 0 に記載の使用。

【請求項 3 2】

前記癌が、上皮癌、間葉性癌、血液癌、神経癌、上皮性悪性腫瘍、黒色腫、非上皮性悪性腫瘍、神経芽細胞腫、白血病、リンパ腫、神経膠腫及び骨髄腫からなる群から選択される、請求項 2 2 に記載の使用。