

【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24年3月1日(2012.3.1)

【公表番号】特表2011-515069(P2011-515069A)

【公表日】平成23年5月19日(2011.5.19)

【年通号数】公開・登録公報2011-020

【出願番号】特願2010-545049(P2010-545049)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(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	21/02	(2006.01)
C 0 7 K	14/705	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(2006.01)
C 1 2 Q	1/02	(2006.01)
C 0 7 K	2/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 K	35/76	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 K	41/00	(2006.01)
G 0 1 N	33/574	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/00	1 0 2
C 1 2 P	21/02	C
C 0 7 K	14/705	
C 0 7 K	19/00	
C 0 7 K	16/28	
C 0 7 K	16/46	
C 1 2 Q	1/02	
C 0 7 K	2/00	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	31/7088	

A 6 1 K 35/76
 A 6 1 P 43/00 1 0 5
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 K 41/00
 G 0 1 N 33/574 A
 C 1 2 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】平成24年1月6日(2012.1.6)

【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】

ー又は複数の遊離システインアミノ酸と

Cys 変異付近の配列	配列番号	カバット番号付け	Eu番号付け	Seq I.D.
VTVSSCSTKGP	A118C	A114C	A118C	67
GLSSPCTKSFN	V209C	V205C		87

から選択される配列を含むキメラシステイン改変抗 C D 7 9 b 抗体。

【請求項2】

システイン改変抗 C D 7 9 b 抗体が C D 7 9 b ポリペプチドに結合する請求項1のシステイン改変抗 C D 7 9 b 抗体。

【請求項3】

親抗 C D 7 9 b 抗体の一又は複数のアミノ酸残基をシステインで置換することを含む工程によって調製される請求項1又は請求項2のシステイン改変抗 C D 7 9 b 抗体。

【請求項4】

ー又は複数の遊離システインアミノ酸残基が重鎖に位置している、請求項1から3の何れか一項のシステイン改変抗 C D 7 9 b 抗体。

【請求項5】

更に

Cys 変異付近の配列	配列番号	カバット番号付け	Eu番号付け	Seq I.D.
EVQLCQSGAE	Q5C	Q5C		63
VKISCCATGYT	K23C	K23C		64
LSSLTCEDSAV	S88C	S84C		65
TSVTVCSSASTK	S116C	S114C	S118C	66
VSSASCKGPSC	T120C	T116C	T120C	68
KFNWYCDGVEV	V279C	V275C	V279C	69
KGFYPCDIAVE	S375C	S371C	S375C	70
PPVLDCDGSFF	S400C	S396C	S400C	71
SLAVSCGQRAT	L15C	L15C		81
ELKRTCAAPSV	V114C	V114C		82
TVAAPCVFIFP	S118C	S118C		83

から選択されるー又は複数の配列を含む請求項4のシステイン改変抗 C D 7 9 b 抗体。

【請求項 6】

一又は複数の遊離システインアミノ酸残基が軽鎖に位置している、請求項 1 から 3 の何れか一項のシステイン改変抗 C D 7 9 b 抗体。

【請求項 7】

Cys 変異付近の配列	配列番号	カバット 番号付け	Eu 番号付け	Seq I.D.
FIFPPCDEQLK	S125C	S121C		84
DEQLKCGTASV	S131C	S127C		85
VTEQDCDKSTY	S172C	S168C		86

から選択される一又は複数の配列を含む請求項 6 のシステイン改変抗 C D 7 9 b 抗体。

【請求項 8】

配列番号：1 2 を含む重鎖配列及び / 又は配列番号：1 0 を含む軽鎖を含む以下の請求項の何れか一項に記載のシステイン改変抗 C D 7 9 b 抗体。

【請求項 9】

細菌又は C H O 細胞において産生される、請求項 1 から 8 の何れか一項に記載のシステイン改変抗 C D 7 9 b 抗体。

【請求項 10】

抗体がアウリスタチン薬剤部分に共有結合しており、それによって抗体薬剤コンジュゲートが形成される、請求項 1 から 9 の何れか一項に記載のシステイン改変抗 C D 7 9 b 抗体。

【請求項 11】

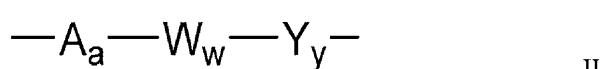
システイン改変抗 C D 7 9 b 抗体抗体 (A b) とアウリスタチン薬剤部分 (D) とを含み、ここで、システイン改変抗 C D 7 9 b 抗体がリンカー部分 (L) によって一又は複数の遊離システインアミノ酸を介して D に結合しており、化合物が式 I :



を有し、ここで、p が 1 、 2 、 3 、 4 又は好ましくは 2 である、請求項 1 0 に記載の抗体 - 薬剤コンジュゲート。

【請求項 12】

L が式 :



を有し、

ここで :

A がシステイン改変抗体 (A b) のシステインチオールに共有結合したストレッチャー単位であり、

a が 0 又は 1 であり、

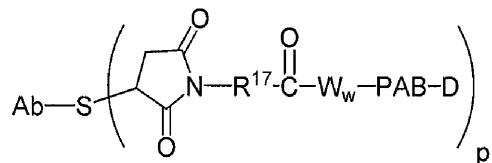
各々の W が独立してアミノ酸単位であり、

w が 0 から 1 2 までの整数であり、

Y が、薬剤部分に共有結合したスペーサー単位であり、y が 0 、 1 又は 2 である、請求項 1 1 に記載の抗体 - 薬剤コンジュゲート。

【請求項 13】

式 :



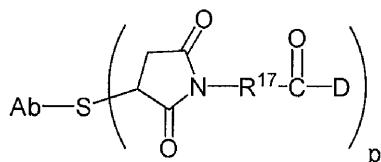
を有し、ここで、PABがパラ-アミノベンジルカルバモイルであり、R¹⁷が、(CH₂)_r、C₃-C₈カルボシクリル、O-(CH₂)_r、アリーレン、(CH₂)_r-アリーレン、-アリーレン-(CH₂)_r-、(CH₂)_r-(C₃-C₈-カルボシクリル)、(C₃-C₈カルボシクリル)-(CH₂)_r、C₃-C₈ヘテロシクリル、(CH₂)_r-(C₃-C₈ヘテロシクリル)、(C₃-C₈ヘテロシクリル)-(CH₂)_r-、-(CH₂)_rC(O)NR^b(CH₂)_r-、-(CH₂CH₂O)_r-、-(CH₂CH₂O)_r-CH₂-、-(CH₂)_rC(O)NR^b(CH₂CH₂O)_r-、-(CH₂)_rC(O)NR^b(CH₂CH₂O)_r-CH₂-、-(CH₂CH₂O)_rC(O)NR^b(CH₂CH₂O)_r-CH₂-、及び-(CH₂CH₂O)_rC(O)NR^b(CH₂)_r-から選択される二価の基であり、このときR^bがH、C₁-C₆アルキル、フェニル又はベンジルであり、そして、rがそれぞれ1から10までの整数である、請求項12に記載の抗体-薬剤コンジュゲート化合物。

【請求項14】

W_wがバリン-シトルリンである、請求項12に記載の抗体-薬剤コンジュゲート化合物。

【請求項15】

式：



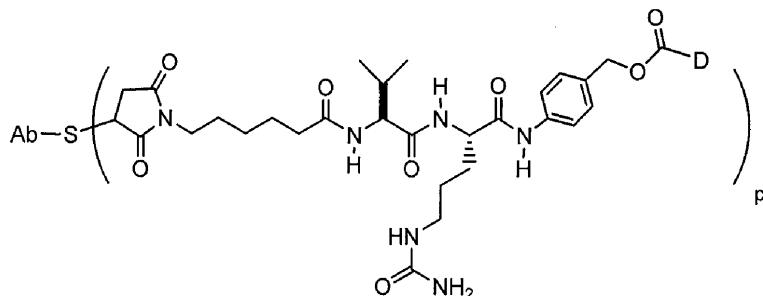
を有する、請求項12に記載の抗体-薬剤コンジュゲート化合物。

【請求項16】

R¹⁷が(CH₂)₅又は(CH₂)₂である、請求項13又は15に記載の抗体-薬剤コンジュゲート化合物。

【請求項17】

式：



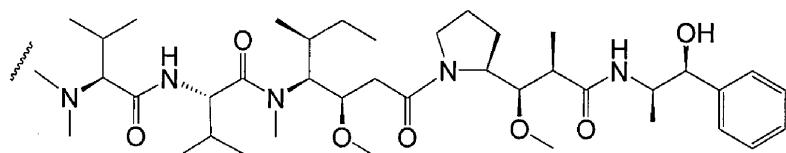
を有する、請求項12に記載の抗体-薬剤コンジュゲート化合物。

【請求項18】

LがSMCC又はBMP EOである、請求項12に記載の抗体-薬剤コンジュゲート化合物。

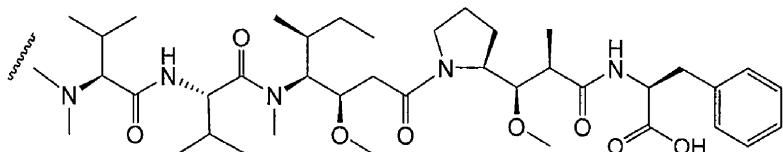
【請求項19】

Dが好ましくは、波形の線がリンカーLへの結合部位を示す構造：



を有する、MMAEであるか、

又は好ましくは、波形の線がリンカーLへの結合部位を示す構造：



を有する、MMAFである、請求項12に記載の抗体-薬剤コンジュゲート化合物。

【請求項20】

請求項1から9の何れか一項に記載のシステイン改変抗CD79b抗体又は親抗CD79b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、及びヒト化抗体から選択される、請求項10から19の何れか一項に記載の抗体-薬剤コンジュゲート化合物。

【請求項21】

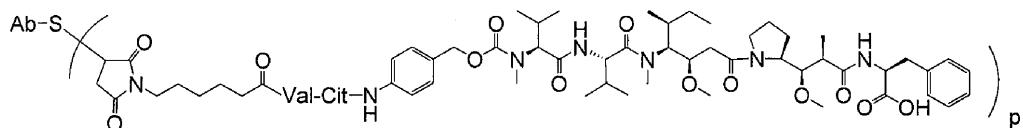
請求項1から9の何れか一項に記載のシステイン改変抗CD79b抗体又は親抗CD79b抗体が、抗体断片、好ましくはFab断片である、請求項10から19の何れか一項に記載の抗体-薬剤コンジュゲート化合物。

【請求項22】

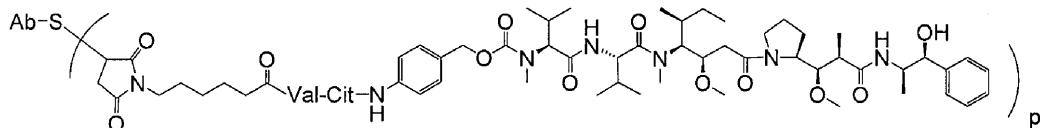
LがMC-val-cit-PAB又はMC、SMCC、SPP、又はBMP EOである、請求項10に記載の抗体-薬剤コンジュゲート。

【請求項23】

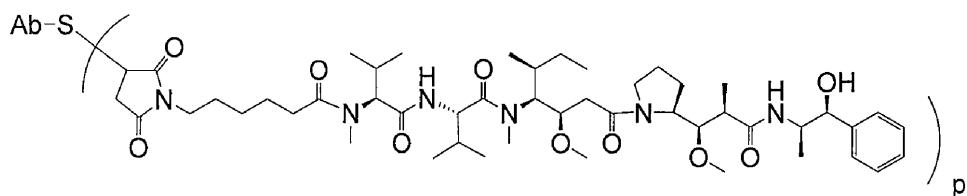
構造：



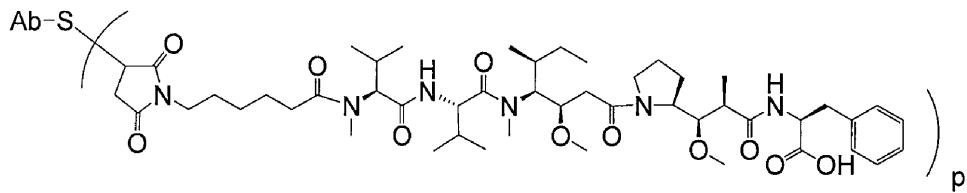
Ab-MC-vc-PAB-MMAF



Ab-MC-vc-PAB-MMAE



Ab-MC-MMAE



Ab-MC-MMAF

から選択され、

このとき、Val がバリンであり、Cit がシトルリンであり、p が 1、2、3 又は 4 であり、Ab が請求項 1 に記載のシステイン改変抗 CD79b 抗体である、抗体 - 薬剤コンジュゲート化合物。

【請求項 24】

Ab が配列番号：10 及び / 又は配列番号：12 を含む請求項 23 の抗体薬剤コンジュゲート。

【請求項 25】

請求項 1 に記載のシステイン改変抗 CD79b 抗体又は請求項 10 に記載の抗体薬剤コンジュゲートと、薬学的に許容可能な希釈液、担体又は賦形剤とを含有する、薬学的製剤。

【請求項 26】

更に治療的有効量の化学療法剤を更に含む、請求項 25 に記載の抗体薬剤コンジュゲートを含有する、薬学的製剤。

【請求項 27】

請求項 25 に記載抗体薬剤コンジュゲートを含む薬学的製剤と、容器と、

化合物が CD79b ポリペプチドの過剰発現に特徴がある癌の治療に用いられることを示すパッケージ挿入物又はラベルと

を具備し、癌が、好ましくは、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫(NHL)、高悪性度NHL、再発性高悪性度NHL、再発性低悪性度NHL、難治性NHL、難治性低悪性度NHL、慢性リンパ球性白血病(CLL)、小リンパ球性リンパ腫、白血病、毛様細胞白血病(HCL)、急性リンパ球性白血病(ALL)、及びマントル細胞リンパ腫からなる群から選択される、製品。

【請求項28】

CD79bタンパク質を含むことが疑われる試料においてCD79bタンパク質の存在を決定する方法であって、該試料を請求項1に記載のシステイン改変抗CD79b抗体にさらし、該試料中の該CD79bタンパク質への該抗体の結合を決定することを含み、ここで、該タンパク質に対する抗体の結合が該試料中の該タンパク質の存在を示し、前記抗体が、蛍光色素、放射性同位体、ビオチン、又は金属錯体リガンドから選択される標識に共有結合していてもよい、方法。

【請求項29】

前記試料が前記CD79bタンパク質を発現することが疑われる細胞を含み、前記細胞が好ましくは造血性腫瘍細胞である、請求項28に記載の方法。

【請求項30】

(a) 細胞を請求項10の抗体-薬剤コンジュゲート化合物に曝し；
(b) 抗体-薬剤コンジュゲート化合物の細胞への結合量を決定することを含む癌細胞を検出するためのアッセイであって、好ましくは細胞が造血性腫瘍細胞であるアッセイ。

【請求項31】

請求項10の抗体-薬剤コンジュゲート化合物を用いた細胞培養培地中の哺乳類腫瘍細胞の治療を含む細胞増殖の阻害方法であって、これによって、腫瘍細胞の増殖が阻害され、ここで、哺乳類腫瘍細胞が好ましくは造血性腫瘍細胞である方法。

【請求項32】

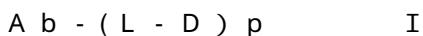
癌の治療方法における請求項25に記載の薬学的組成物であって、癌が、好ましくは、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫(NHL)、高悪性度NHL、再発性高悪性度NHL、再発性低悪性度NHL、難治性NHL、難治性低悪性度NHL、慢性リンパ球性白血病(CLL)、小リンパ球性リンパ腫、白血病、毛様細胞白血病(HCL)、急性リンパ球性白血病(ALL)、及びマントル細胞リンパ腫からなる群から選択される薬学的組成物。

【請求項33】

方法が抗体-薬剤コンジュゲート化合物と組み合わせて患者に化学療法剤を投与することを含む、請求項32に記載の薬学的組成物。

【請求項34】

請求項1に記載のシステイン改変抗CD79b抗体(Ab)とアウリスタチン薬剤部分(D)とを含む抗体薬剤コンジュゲート化合物の生産方法であって、ここで、該システイン改変抗体がリンカー部分(L)によって一又は複数の改変システインアミノ酸によってDに結合しており、該化合物が式I：



を有し、ここで、pが1、2、3又は4であり、

(a) システイン改変抗体の改変システイン基をリンカー試薬と反応させ、抗体-リンカー中間生成物Ab-Lを形成させ、そして、

(b) 活性化された薬剤部分DとAb-Lを反応させ、これによって、抗体-薬剤コンジュゲートが形成される

工程を含むか、又は、

(c) 薬剤部分の求核基をリンカー試薬と反応させ、薬剤-リンカー中間生成物D-Lを形成させ、

(d) D-Lをシステイン改変抗体の改変システイン基と反応させ、これによって、抗体-薬剤コンジュゲートが形成される

工程を含み、

ここで、該方法がチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞におけるシステイン改変抗

体の発現の工程を含んでもよい方法。

【請求項 3 5】

更に発現されたシステイン改変抗体を還元剤で処理する工程を含む請求項 3 4 に記載の方法であって、ここで、還元剤が好ましくは T C E P 及び D T T から選択される方法。

【請求項 3 6】

還元剤で処理した後に、更に発現されたシステイン改変抗体を酸化剤で処理する工程を含む請求項 3 4 に記載の方法であって、ここで、酸化剤が好ましくは硫酸銅、デヒドロアスコルビン酸及び空気から選択される方法。