

【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25年1月24日(2013.1.24)

【公表番号】特表2012-510280(P2012-510280A)

【公表日】平成24年5月10日(2012.5.10)

【年通号数】公開・登録公報2012-018

【出願番号】特願2011-539008(P2011-539008)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(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)
A 0 1 K	67/027	(2006.01)
C 1 2 P	21/02	(2006.01)
C 0 7 K	16/30	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(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 0 7 K	16/46	
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/00	1 0 1
A 0 1 K	67/027	
C 1 2 P	21/02	C
C 0 7 K	16/30	
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 P	35/00	
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11月29日(2012.11.29)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 6 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 6 8】

本願明細書において、角括弧の使用は必要なく、例えば、[ 2 2 4 G 1 1 ] [ I g G 2 c h i m ] という表示は 2 2 4 G 1 1 I g G 2 c h i m と同一であると考えなければならない。同様に、抗体がネズミ抗体であることを示すには、ネズミという表現またはmという文字を加えることができ、抗体がキメラ抗体であることを示すには、c h i m という表現またはcという文字を加えることができ、抗体がヒト化抗体であることを示すには、h

u m、h z、Hzという表現またはhという文字を加えることができる。一例として、キメラ抗体224G11 IgG2は、c224G11 IgG2、c224G11 [IgG2]、c[224G11]IgG2、c[224G11][IgG2]、224G11 IgG2 chim、224G11[IgG2chim]、[224G11]IgG2chimまたは[224G11][IgG2chim]と表すことができる。

#### 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0249

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0249】

懸濁液に馴化したHEK293EBNA細胞(Invitrogen,米国)は、オービタルシェーカー(110rpm回転速度)上で250mlフラスコ中の6mMグルタミンを補足した50mlの無血清培地Excell1293(SAFC Biosciences)で日常的に増殖した。一過性トランスフェクションは、1mg/mlの最終濃度で混合した水中で調製した線状の25kDaポリエチレンイミン(PEI)(Polysciences)およびプラスミドDNA(重鎖対軽鎖プラスミド比1:1に対して最終濃度1.25μg/ml)を用いて $2 \times 10^6$ 細胞/mlで行った。トランスフェクションの4時間後に、培養物を1容の新鮮な培養培地で希釈し、最終細胞密度 $10^6$ 細胞/mlを達成した。培養工程は、細胞生育力およびMab産生に基づいて観察した。典型的には、培養物を4~5日間保持した。Mabは、プロテインA樹脂(GE Healthcare,米国)上で通常のクロマトグラフィー法を用いて精製した。

#### 【手続補正3】

【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】

c-Met二量体化を阻害することができるモノクローナル抗体またはその二価の機能性断片もしくは誘導体であって、それぞれ配列番号1、2および3のアミノ酸配列を有するCDR-H1、CDR-H2およびCDR-H3を含む重鎖と、それぞれ配列番号5、6および7のアミノ酸配列を有するCDR-L1、CDR-L2およびCDR-L3を含む軽鎖とを含んでなり、更に配列番号5~6のアミノ酸配列を含むヒンジ領域をも含んでなる、モノクローナル抗体またはその二価の機能性断片もしくは誘導体。

【請求項2】

前記ヒンジ領域が配列番号5~7のアミノ酸配列を含んでなる、請求項1に記載の抗体またはその二価の機能性断片もしくは誘導体。

【請求項3】

前記ヒンジ領域が配列番号2~1のアミノ酸配列を含んでなる、請求項1に記載の抗体またはその二価の機能性断片もしくは誘導体。

【請求項4】

前記ヒンジ領域が配列番号2~28および配列番号5~8~7~2からなる群から選択されるアミノ酸配列を含んでなる、請求項1に記載の抗体またはその二価の機能性断片もしくは誘導体。

【請求項5】

キメラ抗体からなる、請求項1に記載の抗体またはその二価の機能性断片もしくは誘導体。

【請求項6】

ヒト抗体からなる、請求項1に記載の抗体またはその二価の機能性断片もしくは誘導体

。

### 【請求項 7】

ヒト化抗体からなる、請求項 1 に記載の抗体またはその二価の機能性断片もしくは誘導体。

### 【請求項 8】

配列番号 4 のアミノ酸配列を含んでなる配列の重鎖可変ドメインと、配列番号 8 、 9 または 10 のアミノ酸配列を含む配列の軽鎖可変ドメインとを含んでなる、請求項 7 に記載の抗体またはその二価の機能性断片もしくは誘導体。

### 【請求項 9】

配列番号 4 のアミノ酸配列を含む配列の重鎖可変ドメインと、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む配列の軽鎖可変ドメインと、配列番号 22 のアミノ酸配列を含むヒンジ領域とを含んでなる、請求項 8 に記載の抗体またはその二価の機能性断片もしくは誘導体。

### 【請求項 10】

配列番号 4 のアミノ酸配列を含む配列の重鎖可変ドメインと、配列番号 9 のアミノ酸配列を含む配列の軽鎖可変ドメインと、配列番号 22 のアミノ酸配列を含むヒンジ領域とを含んでなる、請求項 8 に記載の抗体またはその二価の機能性断片もしくは誘導体。

### 【請求項 11】

配列番号 4 のアミノ酸配列を含む配列の重鎖可変ドメインと、配列番号 10 のアミノ酸配列を含む配列の軽鎖可変ドメインと、配列番号 22 のアミノ酸配列を含むヒンジ領域とを含んでなる、請求項 8 に記載の抗体またはその二価の機能性断片もしくは誘導体。

### 【請求項 12】

配列番号 4 のアミノ酸配列を含む配列の重鎖可変ドメインと、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む配列の軽鎖可変ドメインと、配列番号 28 のアミノ酸配列を含むヒンジ領域とを含んでなる、請求項 8 に記載の抗体またはその二価の機能性断片もしくは誘導体。

### 【請求項 13】

配列番号 4 のアミノ酸配列を含む配列の重鎖可変ドメインと、配列番号 9 のアミノ酸配列を含む配列の軽鎖可変ドメインと、配列番号 28 のアミノ酸配列を含むヒンジ領域とを含んでなる、請求項 8 に記載の抗体またはその二価の機能性断片もしくは誘導体。

### 【請求項 14】

配列番号 4 のアミノ酸配列を含む配列の重鎖可変ドメインと、配列番号 10 のアミノ酸配列を含む配列の軽鎖可変ドメインと、配列番号 28 のアミノ酸配列を含むヒンジ領域とを含んでなる、請求項 8 に記載の抗体またはその二価の機能性断片もしくは誘導体。

### 【請求項 15】

下記の核酸：

a ) 請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の抗体またはその二価の機能性断片もしくは誘導体をコードする核酸、D N A またはR N A 、

b ) 配列番号 11 、配列番号 12 、配列番号 13 の配列および配列番号 15 、配列番号 16 および配列番号 17 の配列を含むD N A 配列を含んでなる核酸、

c ) 配列番号 14 および配列番号 18 、 19 または 20 の配列を含むD N A 配列を含んでなる核酸、

d ) b ) または c ) で定義された核酸の対応するR N A 核酸、

e ) a ) 、 b ) および c ) で定義された核酸の相補性核酸、

f ) 配列番号 11 ~ 13 および 15 ~ 17 の配列のC D R の少なくとも 1 つと高ストリンジエンシー条件下でハイブリダイズすることができる少なくとも 18 個のヌクレオチドの核酸

から選択される、単離核酸。

### 【請求項 16】

下記の核酸：

本発明による抗体またはその機能性断片もしくは誘導体をコードし、かつ前記抗体のヒンジ領域をコードする核酸配列が配列番号 29 ~ 35 および配列番号 73 ~ 87 の配列か

らなる群から選択される配列を含んでなるまたは有する核酸、D N A またはR N A から選択される、単離核酸。

【請求項 17】

請求項 15 または 16 に記載の核酸を含んでなるベクター。

【請求項 18】

請求項 17 に記載のベクターを含んでなる宿主細胞。

【請求項 19】

請求項 17 に記載のベクターによって形質転換された少なくとも 1 個の細胞を含んでなる、ヒトを除くトランスジェニック動物。

【請求項 20】

下記の段階：

a ) 請求項 18 に記載の細胞の培地および適当な培養条件での培養、および  
b ) このようにして培養培地または前記培養細胞から出発して產生された前記抗体またはその二価の機能性断片もしくは誘導体の回収  
を含んでなる、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の抗体またはその二価の機能性断片もしくは誘導体の產生方法。

【請求項 21】

請求項 20 に記載の方法によって得ることができる、抗体またはその二価の機能性断片もしくは誘導体。

【請求項 22】

医薬としての、請求項 1 ~ 14 および 21 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 23】

請求項 1 ~ 14 、 21 または 22 のいずれか一項に記載の抗体またはその二価の機能性断片もしくは誘導体からなる化合物を活性成分として含んでなる、組成物。

【請求項 24】

同時、単独または逐次使用の組合せ物として抗腫瘍抗体を更に含んでなる、請求項 23 に記載の組成物。

【請求項 25】

同時、単独または逐次使用の組合せ物として細胞傷害性 / 細胞増殖抑制剤を更に含んでなる、請求項 23 に記載の組成物。

【請求項 26】

前記細胞傷害性 / 細胞増殖抑制剤が同時使用のために前記抗体またはその二価の機能性断片もしくは誘導体に化学的にカップリングしている、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 27】

前記細胞傷害性 / 細胞増殖抑制剤が、アルキル化剤、代謝拮抗薬、抗腫瘍抗生物質、有糸分裂抑制因子、クロマチン機能阻害薬、抗血管新生薬、抗エストロゲン剤、抗アンドロゲン剤および免疫調節剤からなる群から選択される、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 28】

前記細胞傷害性 / 細胞増殖抑制剤が、有糸分裂抑制因子である、請求項 27 に記載の組成物。

【請求項 29】

前記抗体またはその二価の機能性断片もしくは誘導体の少なくとも 1 つが細胞毒素および / または放射性元素と接合している、請求項 23 に記載の組成物。

【請求項 30】

前記毒素および / または放射性元素を、同時使用の組成物の成分の少なくとも 1 つに化学的にカップリングしている、請求項 29 に記載の組成物。

【請求項 31】

医薬としての、請求項 23 ~ 30 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 32】

腫瘍細胞の成長および / または増殖を阻害するための、請求項 23 ~ 31 のいずれか一

項に記載の組成物。

【請求項 3 3】

癌を予防または治療するための、請求項 2 3 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 4】

前記癌が前立腺癌、骨肉腫、肺癌、乳癌、子宮内膜癌、神経膠芽腫または結腸癌から選択される癌である、請求項 3 3 に記載の組成物。

【請求項 3 5】

前記癌が H G F 依存性および独立性の M e t - 活性化関連癌である、請求項 3 3 または 3 4 に記載の組成物。

【請求項 3 6】

腫瘍細胞の成長および / または増殖の阻害を目的とする医薬の調製のための、請求項 1 ~ 1 4 、 2 1 または 2 2 のいずれか一項に記載の抗体またはその二価の機能性断片もしくは誘導体、または請求項 2 3 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の組成物の、使用。

【請求項 3 7】

癌の予防または治療を目的とする医薬の調製のための、請求項 1 ~ 1 4 、 2 1 または 2 2 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその二価の機能性断片もしくは誘導体、もしくは請求項 2 3 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の組成物の使用、または請求項 3 6 に記載の使用。

【請求項 3 8】

前記癌が前立腺癌、骨肉腫、肺癌、乳癌、子宮内膜癌、神経膠芽腫または結腸癌から選択される癌である、請求項 3 7 に記載の使用。

【請求項 3 9】

前記癌が H G F 依存性および独立性の M e t - 活性化関連癌である、請求項 3 7 または 3 8 に記載の使用。

【請求項 4 0】

c - M e t 受容体の異常存在が疑われる生物試料から出発する c - M e t 受容体の過剰発現または過小発現によって推定される疾病的インビトロでの診断方法であって、前記生物試料を請求項 1 ~ 1 4 、 2 1 または 2 2 のいずれか一項に記載の抗体と接触させる段階を含んでなり、前記抗体を必要ならば標識することが可能な、方法。