

【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27年2月12日 (2015.2.12)

【公表番号】特表2014-509835(P2014-509835A)

【公表日】平成26年4月24日 (2014.4.24)

【年通号数】公開・登録公報2014-021

【出願番号】特願2013-544871(P2013-544871)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	16/30	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(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 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/7068	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	51/00	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)
G 0 1 N	33/574	(2006.01)
G 0 1 N	33/48	(2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 0 7 K	16/30	
C 1 2 P	21/08	
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 6 1 K	39/395	L
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	31/7068	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	49/02	C
G 0 1 N	33/53	V
G 0 1 N	33/574	A
G 0 1 N	33/53	Y
G 0 1 N	33/48	P

【手続補正書】

【提出日】平成26年12月16日 (2014.12.16)

【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】

(i) E 1 5 3 及び D 1 7 4 を含む配列番号 4 3 のエピトープに結合し、任意で以下の特徴の一以上を有する抗体：

(a) メソテリンのグリコシル化形態に対する結合の減少を示さない；

(b) メソテリンの M U C 1 6 に対する結合を遮断しない；及び

(c) 5 n M の親和性でメソテリンに結合する；

(i i) E 2 1 1 を含む配列番号 4 3 のエピトープに結合し、任意で以下の特徴の一以上を有する抗体：

(a) メソテリンの M U C 1 6 に対する結合を遮断しない；及び

(b) 5 n M の親和性でメソテリンに結合する；

及び

(i i i) 配列番号 4 3 のアミノ酸配列 1 - 1 3 1 内のエピトープに結合し、5 n M の親和性でメソテリンに結合する抗体
から選択されるメソテリンに結合する単離された抗体。

【請求項 2】

モノクローナル抗体である、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 3】

ヒト、ヒト化、又はキメラ抗体である、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 4】

メソテリンに結合する抗体断片である、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 5】

メソテリンが配列番号 4 3 のヒトメソテリンである、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 6】

抗体が、

(a) (i) 配列番号 2 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(i i) 配列番号 1 9 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3、及び (i i i) 配列番号 2 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2；

(b) (i) 配列番号 3 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(i i) 配列番号 3 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3、及び (i i i) 配列番号 3 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2；又は

(c) A T C C 受託番号 P T A - 1 1 4 6 4 を有するバイブリドーマ 1 9 C 3 により産生される抗体の H V R - H 3、H V R - L 3 及び H V R - H 2
を含む、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 7】

抗体が、

(a) (i) 配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(i i) 配列番号 2 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、及び (i i i) 配列番号 2 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3；

(b) (i) 配列番号 3 6 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(i i) 配列番号 3 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、及び (i i i) 配列番号 3 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3；又は

(c) A T C C 受託番号 P T A - 1 1 4 6 4 を有するバイブリドーマ 1 9 C 3 により産生される抗体の H V R - H 1、H V R - H 2 及び H V R - H 3
を含む、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 8】

(a) (i) 配列番号 20 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1 ; (i i) 配列番号 21 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2 ; (i i i) 配列番号 22 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 ; (i v) 配列番号 17 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 ; (v) 配列番号 18 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 ; 及び (v i) 配列番号 19 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 ;

(b) (i) 配列番号 36 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1 ; (i i) 配列番号 37 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2 ; (i i i) 配列番号 39 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 ; (i v) 配列番号 33 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 ; (v) 配列番号 34 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 ; 及び (v i) 配列番号 35 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 ; 又は

(c) A T C C 受託番号 P T A - 1 1 4 6 4 を有するパイブリドーマ 1 9 C 3 により産生される抗体の H V R - H 1 、 H V R - H 2 、 H V R - H 3 、 H V R - L 1 、 H V R - L 2 及び H V R - L 3

を含む、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 9】

抗体が、

(a) (i) 配列番号 17 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 、 (i i) 配列番号 18 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 、 及び (i i i) 配列番号 19 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 ;

(b) (i) 配列番号 33 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 、 (i i) 配列番号 34 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 、 及び (i i i) 配列番号 35 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 ; 又は

(c) A T C C 受託番号 P T A - 1 1 4 6 4 を有するパイブリドーマ 1 9 C 3 により産生される抗体の H V R - L 1 、 H V R - L 2 及び H V R - L 3

を含む、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 10】

配列番号 25 のフレームワーク F R 2 配列と配列番号 27 の F R 3 配列を含む軽鎖可変ドメインを更に含む、請求項 8 (a) 又は 9 (a) に記載の抗体。

【請求項 11】

抗体が、

(a) 配列番号 8 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有する V H 配列 ;

(b) 配列番号 4 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有する V L 配列 ;

(c) (a) の V H 配列及び (b) の V L 配列 ;

(d) 配列番号 16 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有する V H 配列 ;

(e) 配列番号 12 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有する V L 配列 ;

(f) (d) の V H 配列及び (e) の V L 配列 ;

(g) A T C C 受託番号 P T A - 1 1 4 6 4 を有するパイブリドーマ 1 9 C 3 により産生される抗体の V H 配列のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有する V H 配列 ;

(h) A T C C 受託番号 P T A - 1 1 4 6 4 を有するパイブリドーマ 1 9 C 3 により産生される抗体の V L 配列のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有する V L 配列 ; 又は

(i) (g) の V H 配列及び (h) の V L 配列 ;

を含む、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 12】

配列番号 8 の V H 配列、配列番号 16 の V H 配列、又は A T C C 受託番号 P T A - 1 1

4 6 4 を有するバイブリドーマ 1 9 C 3 により産生される抗体の V H 配列を含む、請求項 1 1 に記載の抗体。

【請求項 1 3】

配列番号 4 の V L 配列、配列番号 1 2 の V L 配列、又は A T C C 受託番号 P T A - 1 1 4 6 4 を有するバイブリドーマ 1 9 C 3 により産生される抗体の V L 配列を含む、請求項 1 1 に記載の抗体。

【請求項 1 4】

(a) 配列番号 8 の V H 配列及び配列番号 4 の V L 配列；(b) 配列番号 1 6 の V H 配列及び配列番号 1 2 の V L 配列；(c) A T C C 受託番号 P T A - 1 1 4 6 4 を有するバイブリドーマ 1 9 C 3 により産生される抗体の V H 配列及び V L 配列；又は(d) A T C C 受託番号 P T A - 1 1 4 6 4 を有するバイブリドーマ 1 9 C 3 により産生される抗体を含む抗体。

【請求項 1 5】

I g G 1、I g G 2 a 又は I g G 2 b 抗体である、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 1 6】

請求項 1 から 1 5 の何れか一項に記載の抗体をコードする単離された核酸。

【請求項 1 7】

請求項 1 6 に記載の核酸を含む宿主細胞。

【請求項 1 8】

請求項 1 7 に記載の宿主細胞を抗体が産生されるように培養することを含む、抗体を産生する方法。

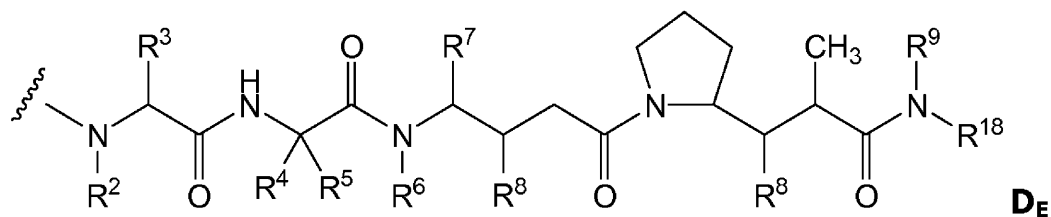
【請求項 1 9】

式 A b - (L - D) p を有するイムノコンジュゲートであって、

(a) A b は請求項 1 から 1 5 の何れか一項に記載の抗体であり；

(b) L はリンカーであり；

(c) D は式 D_E の薬物であり



かつ、R² 及び R⁶ の各々はメチルであり、R³ 及び R⁴ の各々はイソプロピルであり、R⁵ は H、R⁷ は s e c - ブチルであり、各 R⁸ は C H₃、O - C H₃、O H、及び H から独立に選択され；R⁹ は H であり；かつ R¹⁸ は - C (R⁸)₂ - C (R⁸)₂ - アリールであり；及び

(d) p は 1 ~ 8 の範囲である

イムノコンジュゲート。

【請求項 2 0】

薬物がアウリスタチンである、請求項 1 9 に記載のイムノコンジュゲート。

【請求項 2 1】

薬物が M M A E である、請求項 2 0 に記載のイムノコンジュゲート。

【請求項 2 2】

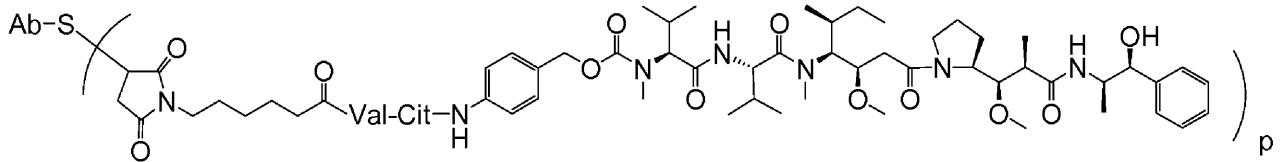
リンカーがプロテアーゼにより切断可能である、請求項 1 9 に記載のイムノコンジュゲート。

【請求項 2 3】

リンカーが v a l - c i t ジペプチドを含む、請求項 2 2 に記載のイムノコンジュゲート。

【請求項 2 4】

S が硫黄原子である式



を有する、請求項 19 に記載のイムノコンジュゲート。

【請求項 25】

p が 2 ～ 5 の範囲である、請求項 24 に記載のイムノコンジュゲート。

【請求項 26】

請求項 8 (a) の抗体を含む、請求項 24 に記載のイムノコンジュゲート。

【請求項 27】

請求項 8 (b) の抗体を含む、請求項 24 に記載のイムノコンジュゲート。

【請求項 28】

請求項 14 (a) の抗体を含む、請求項 24 に記載のイムノコンジュゲート。

【請求項 29】

請求項 14 (b) の抗体を含む、請求項 24 に記載のイムノコンジュゲート。

【請求項 30】

請求項 19 から 29 の何れか一項に記載のイムノコンジュゲート及び薬学的に許容される担体を含む薬学的製剤。

【請求項 31】

付加的治療薬を更に含む請求項 30 に記載の薬学的製剤。

【請求項 32】

付加的治療薬がゲムシタピンである、請求項 31 に記載の薬学的製剤。

【請求項 33】

付加的治療薬は、細胞傷害性薬物にコンジュゲートした抗 MUC 16 抗体である、請求項 31 に記載の薬学的製剤。

【請求項 34】

医薬として使用のための、請求項 19 から 29 の何れか一項に記載のイムノコンジュゲート。

【請求項 35】

メソテリン陽性癌の治療において使用のための、請求項 19 から 29 の何れか一項に記載のイムノコンジュゲート。

【請求項 36】

メソテリン陽性癌が、膵臓癌、卵巣癌、肺癌、子宮内膜癌、及び中皮腫から選択される、請求項 35 における使用のためのイムノコンジュゲート。

【請求項 37】

メソテリン陽性癌が二重陽性癌である、請求項 35 における使用のためのイムノコンジュゲート。

【請求項 38】

医薬の製造のための、請求項 19 から 29 の何れか一項に記載のイムノコンジュゲートの使用。

【請求項 39】

医薬が二重陽性癌の治療用である、請求項 38 に記載の使用。

【請求項 40】

メソテリン陽性癌が、膵臓癌、卵巣癌、肺癌、子宮内膜癌、及び中皮腫から選択される、請求項 39 に記載の使用。

【請求項 41】

メソテリン陽性癌が二重陽性癌である、請求項 39 に記載の使用。

【請求項 4 2】

メソテリン陽性癌を有する個体を治療するための医薬であって、請求項 1 9 から 2 9 の何れか一項に記載のイムノコンジュゲートの有効量を含む医薬。

【請求項 4 3】

メソテリン陽性癌が、膵臓癌、卵巣癌、肺癌、子宮内膜癌、及び中皮腫から選択される、請求項 4 2 に記載の医薬。

【請求項 4 4】

メソテリン陽性癌が二重陽性癌である、請求項 4 2 に記載の医薬。

【請求項 4 5】

付加的治療薬を更に含む、請求項 4 2 に記載の医薬。

【請求項 4 6】

付加的治療薬がゲムシタピンである、請求項 4 5 に記載の医薬。

【請求項 4 7】

付加的治療薬は、細胞傷害性薬物にコンジュゲートした抗 M U C 1 6 抗体である、請求項 4 5 に記載の医薬。

【請求項 4 8】

メソテリン陽性細胞の増殖を阻害する方法であって、该方法が、細胞の表面上のメソテリンに対するイムノコンジュゲートの結合を許容する条件下で、請求項 1 9 から 2 9 の何れか一項に記載のイムノコンジュゲートに細胞を曝露することを含み、それにより細胞の増殖を阻害することを含む方法。

【請求項 4 9】

細胞が、膵臓、卵巣、肺、又は子宮内膜癌細胞又は中皮腫細胞である、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 0】

細胞が二重陽性癌である、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 1】

標識にコンジュゲートした、請求項 1 から 1 5 の何れか一項に記載の抗体。

【請求項 5 2】

標識が陽電子放出体である、請求項 5 1 に記載の抗体。

【請求項 5 3】

陽電子放出体が ^{89}Zr である、請求項 5 2 に記載の抗体。

【請求項 5 4】

生物学的サンプル中のヒトメソテリンを検出する方法であって、天然に生じるヒトメソテリンに対する抗メソテリン抗体の結合を許容する条件下で、生物学的サンプルを請求項 1 から 1 5 の何れか一項に記載の抗メソテリン抗体と接触させることを含み、生物学的サンプル中で抗メソテリン抗体と天然に生じるヒトメソテリンの間に複合体が形成されるかを決定することを含む方法。

【請求項 5 5】

抗メソテリン抗体が請求項 8 (c)、1 4 (c) 及び 1 4 (d) の何れかに記載の抗体である、請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 6】

生物学的サンプルが、膵臓癌サンプル、卵巣癌サンプル、肺癌サンプル、子宮内膜癌サンプル、又は中皮腫サンプルである、請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 7】

方法が、組織切片における免疫組織化学法を実施することを含む、請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 8】

生物学的サンプルが血清である、請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 9】

メソテリン陽性癌を有する又は有すると疑われる被検体からのサンプル中で標識された

抗メソテリン抗体を検出するための方法であって、標識された抗メソテリン抗体は請求項 1 から 15 の何れか一項に記載の抗メソテリン抗体を含み、標識された抗メソテリン抗体は被検体におけるメソテリン陽性癌を示す、方法。

【請求項 60】

標識された抗メソテリン抗体が請求項 8 (a) 又は 14 (a) に記載の抗体である、請求項 59 に記載の方法。

【請求項 61】

標識された抗メソテリン抗体が、陽電子放出体にコンジュゲートした抗メソテリン抗体を含む、請求項 59 又は請求項 60 に記載の方法。

【請求項 62】

陽電子放出体が ^{89}Zr である、請求項 61 に記載の方法。

【請求項 63】

(i) 配列番号 20 のアミノ酸配列を含む HVR - H1 ; (ii) 配列番号 21 のアミノ酸配列を含む HVR - H2 ; (iii) 配列番号 22 のアミノ酸配列を含む HVR - H3 ; (iv) 配列番号 17 のアミノ酸配列を含む HVR - L1 ; (v) 配列番号 18 のアミノ酸配列を含む HVR - L2 ; 及び (vi) 配列番号 19 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 を含む、請求項 8 に記載の抗体。

【請求項 64】

配列番号 25 のフレームワーク FR2 配列と配列番号 27 の FR3 配列を含む軽鎖可変ドメインを更に含む、請求項 63 に記載の抗体。

【請求項 65】

(i) 配列番号 36 のアミノ酸配列を含む HVR - H1 ; (ii) 配列番号 37 のアミノ酸配列を含む HVR - H2 ; (iii) 配列番号 39 のアミノ酸配列を含む HVR - H3 ; (iv) 配列番号 33 のアミノ酸配列を含む HVR - L1 ; (v) 配列番号 34 のアミノ酸配列を含む HVR - L2 ; 及び (vi) 配列番号 35 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 を含む、請求項 8 に記載の抗体。

【請求項 66】

ATCC 受託番号 PTA - 11464 を有するバイブリドーマ 19C3 により産生される抗体の HVR - H1、HVR - H2、HVR - H3、HVR - L1、HVR - L2、及び HVR - L3 を含む、請求項 8 に記載の抗体。

【請求項 67】

配列番号 8 の VH 配列、及び配列番号 4 の VL 配列を含む、請求項 14 に記載の抗体。

【請求項 68】

配列番号 16 の VH 配列、及び配列番号 12 の VL 配列を含む、請求項 14 に記載の抗体。

【請求項 69】

ATCC 受託番号 PTA - 11464 を有するバイブリドーマ 19C3 により産生される抗体の VH 配列及び VL 配列を含む、請求項 14 に記載の抗体。

【請求項 70】

ATCC 受託番号 PTA - 11464 を有するバイブリドーマ 19C3 により産生される、請求項 14 に記載の抗体。