

【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25年4月11日 (2013.4.11)

【公表番号】特表2012-520308(P2012-520308A)

【公表日】平成24年9月6日 (2012.9.6)

【年通号数】公開・登録公報2012-035

【出願番号】特願2011-554150(P2011-554150)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 21/04 (2006.01)

A 6 1 P 7/04 (2006.01)

A 6 1 P 5/14 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 7/06 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 16/28 Z N A

C 0 7 K 16/46

C 1 2 N 5/00 1 0 2

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 21/04

A 6 1 P 7/04

A 6 1 P 5/14

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 7/06

C 1 2 P 21/08

C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成25年2月22日(2013.2.22)

【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】

配列番号 9 のポリペプチドに結合する単離された抗体であって、前記抗体は、配列番号 1、配列番号 3、配列番号 5、および配列番号 7 からなる群から選択されるタンパク質配列の C D R 1、C D R 2、または C D R 3 から選択される少なくとも 1 つの C D R を含む、単離された抗体。

【請求項 2】

前記抗体は、配列番号 1、配列番号 3、配列番号 5、および配列番号 7 からなる群から選択されるタンパク質配列の C D R 1、C D R 2、または C D R 3 から選択される少なくとも 2 つの C D R を含む、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 3】

前記抗体は、配列番号 1、配列番号 3、配列番号 5、および配列番号 7 からなる群から選択されるタンパク質配列の C D R 1、C D R 2、および C D R 3 に C D R を含む、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 4】

C D R 1、C D R 2、または C D R 3 から選択される前記少なくとも 1 つの C D R は、配列番号 5 に由来し、前記抗体は、配列番号 6 のアミノ酸 24 ~ 38 と同一の C D R 1 領域、配列番号 6 のアミノ酸 54 ~ 60 と同一の C D R 2 領域、または配列番号 6 のアミノ酸 93 ~ 101 と同一の C D R 3 領域のうちの少なくとも 1 つを含む可変ドメインをさらに含む、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 5】

重鎖可変ドメインは、配列番号 5 を含み、軽鎖可変ドメインは、配列番号 6 を含み、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 6】

請求項 5 に記載の抗体と同じエピトープに結合する、単離された抗体。

【請求項 7】

配列番号 9 のポリペプチドに結合する単離された抗体であって、前記抗体は、

a . 配列番号 1、配列番号 3、配列番号 5、または配列番号 7 から選択される配列の C D R 1、C D R 2、および C D R 3 と同一の C D R 1、C D R 2、および C D R 3 領域を含む、可変ドメイン、または

b . 前記 C D R 領域にある合計最大 10 個のアミノ酸置換を除いて、その他は前記可変ドメインと同一である、項目 (a) に記載の可変ドメインの変異体、を含む、抗体。

【請求項 8】

前記配列は、配列番号 5 であり、前記抗体は、

c . 配列番号 6 のアミノ酸 24 ~ 38 と同一の C D R 1 領域、配列番号 6 のアミノ酸 54 ~ 60 と同一の C D R 2 領域、および配列番号 6 のアミノ酸 93 ~ 101 と同一の C D R 3 領域を含む、可変ドメイン、または

d . 前記 C D R 領域にある合計最大 10 個のアミノ酸置換を除いて、その他は前記可変ドメインと同一である、項目 (c) に記載の可変ドメインの変異体、をさらに含む、請求項 7 に記載の抗体。

【請求項 9】

配列番号 9 のポリペプチドに結合する単離された抗体であって、前記抗体は、配列番号

2、配列番号12、配列番号6、および配列番号8からなる群から選択されるタンパク質配列のCDR1、CDR2、またはCDR3から選択される少なくとも1つのCDRを含む、抗体。

【請求項10】

前記抗体は、配列番号2、配列番号12、配列番号6、および配列番号8からなる群から選択されるタンパク質配列のCDR1、CDR2、またはCDR3から選択される少なくとも2つのCDRを含む、請求項9に記載の抗体。

【請求項11】

前記抗体は、配列番号2、配列番号12、配列番号6、または配列番号8からなる群から選択されるタンパク質配列のCDR1、CDR2、およびCDR3にCDRを含む、請求項10に記載の抗体。

【請求項12】

前記抗体は、キメラ抗体、ヒト化抗体、または一本鎖抗体である、請求項1～11のいずれかに記載の抗体。

【請求項13】

請求項1～11のいずれかに記載の抗体を産生する、ハイブリドーマ。

【請求項14】

請求項1～12のいずれかに記載の抗体と、薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。

【請求項15】

配列番号9に結合し、請求項1～12のいずれかに記載の抗体の抗原結合部位、Fab断片、またはF(ab')₂断片を含む、ポリペプチド。

【請求項16】

請求項1～12のいずれかに記載の抗体の抗原結合部位、Fab断片、またはF(ab')₂断片を産生する、ハイブリドーマ。

【請求項17】

請求項1～12のいずれかに記載の抗体の抗原結合部位、Fab断片、またはF(ab')₂断片と、薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。

【請求項18】

プラズマ細胞を枯渇させるための組成物であって、請求項1～12のいずれかに記載の抗体を含む、組成物。

【請求項19】

B細胞関連疾患を治療するための組成物であって、請求項1～12のいずれか1項に記載の抗体を含む、組成物。

【請求項20】

前記B細胞関連疾患は、プラズマ細胞腫、ホジキンリンパ腫、濾胞性リンパ腫、小型非切れ込み核細胞性リンパ腫、風土病性バーキットリンパ腫、散発性バーキットリンパ腫、辺縁帯リンパ腫、節外性粘膜内リンパ組織リンパ腫、結節性単球様B細胞リンパ腫、脾臓リンパ腫、マンツル細胞リンパ腫、大細胞リンパ腫、びまん性混合細胞型リンパ腫、免疫芽球性リンパ腫、縦隔原発B細胞リンパ腫、肺B細胞血管中心性リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、悪性度不明のB細胞、リンパ腫様肉芽腫症、移植後リンパ球増殖性疾患、免疫調節性疾患、関節リウマチ、重症筋無力症、特発性血小板減少性紫斑病、抗リン脂質症候群、シャーガス病、グレーブス病、ウェゲナー肉芽腫症、結節性多発動脈炎、シェーグレン症候群、尋常性天疱瘡、強皮症、多発性硬化症、抗リン脂質症候群、ANCA関連血管炎、グッドパスチャー病、川崎病、自己免疫性溶血性貧血、および急速進行性糸球体腎炎、重鎖病、原発性もしくは免疫細胞性アミロイドーシス、または意義不明の単クローン性グロブリン血症である、請求項19に記載の組成物。

【請求項21】

前記B細胞関連疾患は、B細胞悪性腫瘍である、請求項19に記載の組成物。

【請求項22】

前記 B 細胞関連疾患は、プラズマ細胞悪性腫瘍である、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 23】

前記プラズマ細胞悪性腫瘍は、多発性骨髄腫である、請求項 22 に記載の組成物。

【請求項 24】

前記 B 細胞関連疾患は、自己免疫疾患である、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 25】

前記自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデスである、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 26】

前記 B 細胞関連疾患は、関節リウマチである、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 27】

前記 B 細胞関連疾患は、特発性血小板減少性紫斑病、または重症筋無力症、または自己免疫性溶血性貧血である、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 28】

前記組成物が R I T U X A N (商標) と組み合わせて投与されるものであることを特徴とする、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 29】

少なくとも 1 つの自己抗体のレベルを減少させるための組成物であって、請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の抗体を含む、組成物。

【請求項 30】

配列番号 9 のポリペプチドに結合する単離された抗体であって、前記抗体は、配列番号 1、配列番号 3、配列番号 5、または配列番号 7 から選択される配列の C D R 1、C D R 2、および C D R 3 領域と、合わせて少なくとも 95 % 同一である C D R 1、C D R 2、および C D R 3 領域を含む可変ドメインを含む、抗体。

【請求項 31】

前記配列は、配列番号 5 であり、前記抗体は、配列番号 6 の C D R 1、C D R 2、および C D R 3 領域と、合わせて少なくとも 95 % 同一である C D R 1、C D R 2、および C D R 3 領域を含む可変領域をさらに含む、請求項 30 に記載の抗体。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0008】

異なる B 細胞サブセットが、異なる B 細胞関連状態に関係していると考えられるため、1 つ以上の B 細胞サブセットを特異的に標的とする薬剤の必要性が存在する。いくつかの B 細胞の表面上における B C M A の発現は、それらの細胞が特異的に標的とされ得るマーカーを提供する。1 つ以上の B 細胞サブセットのマーカーとして B C M A を利用するためには、B C M A に特異的に結合する薬剤と、どの B 細胞サブセットがそれらの B C M A 特異的薬剤によって結合されるかの判定の必要性が存在する。本発明は、B C M A に特異的に結合する抗体を提供する。本発明の抗体は、以下の B 細胞サブセットのうちの 1 つ以上を標的とするように使用することができる：プラズマ細胞、記憶 B 細胞、およびナイーブ B 細胞。

本発明の好ましい実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目 1)

配列番号 9 のポリペプチドに結合する単離された抗体であって、前記抗体は、配列番号 1、配列番号 3、配列番号 5、および配列番号 7 からなる群から選択されるタンパク質配列の C D R 1、C D R 2、または C D R 3 から選択される少なくとも 1 つの C D R を含む、単離された抗体。

(項目 2)

前記抗体は、配列番号 1、配列番号 3、配列番号 5、および配列番号 7 からなる群から

選択されるタンパク質配列の C D R 1、C D R 2、または C D R 3 から選択される少なくとも 2 つの C D R を含む、項目 1 に記載の抗体。

(項目 3)

前記抗体は、配列番号 1、配列番号 3、配列番号 5、および配列番号 7 からなる群から選択されるタンパク質配列の C D R 1、C D R 2、および C D R 3 に C D R を含む、項目 1 に記載の抗体。

(項目 4)

C D R 1、C D R 2、または C D R 3 から選択される前記少なくとも 1 つの C D R は、配列番号 5 に由来し、前記抗体は、配列番号 6 のアミノ酸 2 4 ~ 3 8 と同一の C D R 1 領域、配列番号 6 のアミノ酸 5 4 ~ 6 0 と同一の C D R 2 領域、または配列番号 6 のアミノ酸 9 3 ~ 1 0 1 と同一の C D R 3 領域のうちの少なくとも 1 つを含む可変ドメインをさらに含む、項目 1 に記載の抗体。

(項目 5)

重鎖可変ドメインは、配列番号 5 を含み、軽鎖可変ドメインは、配列番号 6 を含む、項目 1 に記載の抗体。

(項目 6)

項目 5 に記載の抗体と同じエピトープに結合する、単離された抗体。

(項目 7)

配列番号 9 のポリペプチドに結合する単離された抗体であって、前記抗体は、

a . 配列番号 1、配列番号 3、配列番号 5、または配列番号 7 から選択される配列の C D R 1、C D R 2、および C D R 3 と同一の C D R 1、C D R 2、および C D R 3 領域を含む、可変ドメイン、または

b . 前記 C D R 領域にある合計最大 1 0 個のアミノ酸置換を除いて、その他は前記可変ドメインと同一である、項目 (a) に記載の可変ドメインの変異体、を含む、抗体。

(項目 8)

前記配列は、配列番号 5 であり、前記抗体は、

c . 配列番号 6 のアミノ酸 2 4 ~ 3 8 と同一の C D R 1 領域、配列番号 6 のアミノ酸 5 4 ~ 6 0 と同一の C D R 2 領域、および配列番号 6 のアミノ酸 9 3 ~ 1 0 1 と同一の C D R 3 領域を含む、可変ドメイン、または

d . 前記 C D R 領域にある合計最大 1 0 個のアミノ酸置換を除いて、その他は前記可変ドメインと同一である、項目 (c) に記載の可変ドメインの変異体、をさらに含む、項目 7 に記載の抗体。

(項目 9)

配列番号 9 のポリペプチドに結合する単離された抗体であって、前記抗体は、配列番号 2、配列番号 1 2、配列番号 6、および配列番号 8 からなる群から選択されるタンパク質配列の C D R 1、C D R 2、または C D R 3 から選択される少なくとも 1 つの C D R を含む、抗体。

(項目 1 0)

前記抗体は、配列番号 2、配列番号 1 2、配列番号 6、および配列番号 8 からなる群から選択されるタンパク質配列の C D R 1、C D R 2、または C D R 3 から選択される少なくとも 2 つの C D R を含む、項目 9 に記載の抗体。

(項目 1 1)

前記抗体は、配列番号 2、配列番号 1 2、配列番号 6、または配列番号 8 からなる群から選択されるタンパク質配列の C D R 1、C D R 2、および C D R 3 に C D R を含む、項目 1 0 に記載の抗体。

(項目 1 2)

前記抗体は、キメラ抗体、ヒト化抗体、または一本鎖抗体である、項目 1 ~ 1 1 のいずれかに記載の抗体。

(項目 1 3)

項目 1 ~ 1 1 のいずれかに記載の抗体を産生する、ハイブリドーマ。

(項目 1 4)

項目 1 ~ 1 1 のいずれかに記載の抗体と、薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。

(項目 1 5)

配列番号 9 に結合し、項目 1 ~ 1 1 のいずれかに記載の抗体の抗原結合部位、F a b 断片、または F (a b ') 2 断片を含む、ポリペプチド。

(項目 1 6)

項目 1 5 に記載の抗原結合部位、F a b 断片、または F (a b ') 2 断片を産生する、ハイブリドーマ。

(項目 1 7)

項目 1 5 に記載の抗原結合部位、F a b 断片、または F (a b ') 2 断片と、薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。

(項目 1 8)

プラズマ細胞を枯渇させる方法であって、項目 1 ~ 1 1 のいずれかに記載の抗体を投与することを含む、方法。

(項目 1 9)

B 細胞関連疾患を治療する方法であって、項目 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の抗体を投与することを含む、方法。

(項目 2 0)

前記 B 細胞関連疾患は、プラズマ細胞腫、ホジキンリンパ腫、濾胞性リンパ腫、小型非切れ込み核細胞性リンパ腫、風土病性パーキットリンパ腫、散発性パーキットリンパ腫、辺縁帯リンパ腫、節外性粘膜内リンパ組織リンパ腫、結節性単球様 B 細胞リンパ腫、脾臓リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、大細胞リンパ腫、びまん性混合細胞型リンパ腫、免疫芽球性リンパ腫、縦隔原発 B 細胞リンパ腫、肺 B 細胞血管中心性リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、悪性度不明の B 細胞、リンパ腫様肉芽腫症、移植後リンパ球増殖性疾患、免疫調節性疾患、関節リウマチ、重症筋無力症、特発性血小板減少性紫斑病、抗リン脂質症候群、シャーガス病、グレーブス病、ウェゲナー肉芽腫症、結節性多発動脈炎、シェーグレン症候群、尋常性天疱瘡、強皮症、多発性硬化症、抗リン脂質症候群、A N C A 関連血管炎、グッドパスチャー病、川崎病、自己免疫性溶血性貧血、および急速進行性糸球体腎炎、重鎖病、原発性もしくは免疫細胞性アミロイドーシス、または意義不明の単クローン性グロブリン血症である、項目 1 9 に記載の方法。

(項目 2 1)

前記 B 細胞関連疾患は、B 細胞悪性腫瘍である、項目 2 0 に記載の方法。

(項目 2 2)

前記 B 細胞関連疾患は、プラズマ細胞悪性腫瘍である、項目 2 0 に記載の方法。

(項目 2 3)

前記プラズマ細胞悪性腫瘍は、多発性骨髄腫である、項目 2 2 に記載の方法。

(項目 2 4)

前記 B 細胞関連疾患は、自己免疫疾患である、項目 2 0 に記載の方法。

(項目 2 5)

前記自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデスである、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 2 6)

前記 B 細胞関連疾患は、関節リウマチである、項目 2 0 に記載の方法。

(項目 2 7)

前記 B 細胞関連疾患は、特発性血小板減少性紫斑病、または重症筋無力症、または自己免疫性溶血性貧血である、項目 2 0 に記載の方法。

(項目 2 8)

R I T U X A N (商標) を投与することをさらに含む、項目 1 8 に記載の方法。

(項目 2 9)

少なくとも 1 つの自己抗体のレベルを減少させる方法であって、項目 1 ~ 1 1 のいずれかに記載の抗体を投与することを含む、方法。

(項目 3 0)

配列番号 9 のポリペプチドに結合する単離された抗体であって、前記抗体は、配列番号 1、配列番号 3、配列番号 5、または配列番号 7 から選択される配列の C D R 1、C D R 2、および C D R 3 領域と、合わせて少なくとも 9 5 % 同一である C D R 1、C D R 2、および C D R 3 領域を含む可変ドメインを含む、抗体。

(項目 3 1)

前記配列は、配列番号 5 であり、前記抗体は、配列番号 6 の C D R 1、C D R 2、および C D R 3 領域と、合わせて少なくとも 9 5 % 同一である C D R 1、C D R 2、および C D R 3 領域を含む可変領域をさらに含む、項目 3 0 に記載の抗体。