

【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28年4月28日 (2016.4.28)

【公表番号】特表2015-514716(P2015-514716A)

【公表日】平成27年5月21日 (2015.5.21)

【年通号数】公開・登録公報2015-034

【出願番号】特願2015-503652(P2015-503652)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 K 47/16 (2006.01)

A 6 1 K 31/537 (2006.01)

A 6 1 K 47/42 (2006.01)

G 0 1 N 33/574 (2006.01)

G 0 1 N 33/48 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 47/16

A 6 1 K 31/537

A 6 1 K 47/42

G 0 1 N 33/574 A

G 0 1 N 33/48 P

G 0 1 N 33/53 Y

C 0 7 K 16/28 Z N A

【手続補正書】

【提出日】平成28年3月10日 (2016.3.10)

【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】

対象における癌を治療するための、C D 3 7 に特異的に結合する抗体もしくはその断片
または抗 C D 3 7 イムノコンジュゲートを含む組成物であって、

1 つまたは複数の標準試料の染色強度または染色均一性と比較して C D 3 7 を発現する
 癌性試料の染色強度または染色均一性を識別する検出方法を利用して、前記対象の癌性試
 料中の C D 3 7 遺伝子または蛋白質の発現増加が検出されている、組成物。

【請求項 2】

癌を C D 3 7 に特異的に結合する抗体もしくはその断片 または抗 C D 3 7 イムノコンジ

ユゲートでの治療に対して感受性があると同定するための、C D 3 7 に特異的に結合する抗体もしくはその断片を含む組成物であって、前記同定することは、以下：

(a) 1 つまたは複数の標準試料の染色強度または染色均一性と比較して C D 3 7 を発現する癌性試料の染色強度または染色均一性を識別する検出方法の利用を含む、前記組成物を使用して前記癌から得られた癌性試料中の C D 3 7 発現レベルを測定するステップ；

(b) 前記癌性試料の C D 3 7 染色強度または染色均一性スコアを決定するステップ；および

(c) ステップ (b) で決定された前記 C D 3 7 染色強度または染色均一性スコアを、少なくとも 1 つの標準試料中の C D 3 7 蛋白質発現を測定することにより決定された相対値に対して比較するステップを含み、ここで、

前記少なくとも 1 つの標準試料が、C D 3 7 に特異的に結合する抗体もしくはその断片または抗 C D 3 7 イムノコンジュゲートでの治療に感受性がない組織、細胞、または細胞ペレット試料であり、前記相対値よりも高い、ステップ (b) において決定された前記試料の C D 3 7 染色強度スコアにより、前記癌が C D 3 7 に特異的に結合する抗体もしくはその断片または抗 C D 3 7 イムノコンジュゲートでの治療に感受性があると同定される、組成物。

【請求項 3】

C D 3 7 に特異的に結合する抗体もしくはその断片または抗 C D 3 7 イムノコンジュゲートに応答する可能性があるとして癌を同定するための、C D 3 7 に特異的に結合する抗体もしくはその断片を含む組成物であって、前記同定することは、以下：

(a) 前記癌の細胞を含む生物学的試料を、細胞表面 C D 3 7 蛋白質に結合する薬剤と接触させるステップ；

(b) (a) の前記生物学的試料の細胞表面 C D 3 7 蛋白質に結合する前記薬剤の結合を検出するステップ；

(c) 1 つまたは複数の標準試料への比較に基づいて、ステップ (b) の前記結合にスコアを割り付けるステップ；および

(d) ステップ (c) における前記スコアを、標準組織または細胞のスコアと比較するステップを含み、ここで、

陰性もしくは C D 3 7 発現レベルが低い標準試料のスコアを超える前記癌 C D 3 7 レベルのスコア、または C D 3 7 発現レベルが高い標準試料のスコア以上となる前記癌 C D 3 7 レベルのスコアにより、前記癌が C D 3 7 に特異的に結合する抗体もしくはその断片または抗 C D 3 7 イムノコンジュゲートに応答する可能性があると同定される、組成物。

【請求項 4】

対象の癌性試料中の癌細胞の細胞表面 C D 3 7 発現を検出するための、C D 3 7 に特異的に結合する抗体もしくはその断片を含む組成物であって、前記検出することは、以下：

(a) ホルマリン固定パラフィン包埋された癌性試料を得るステップ；

(b) 前記試料を、前記組成物と接触させるステップ；

(c) 1 つまたは複数の標準試料の染色強度または染色均一性と比較して C D 3 7 発現試料の染色強度または染色均一性を識別し得る検出方法を利用して、前記癌性試料中の前記細胞表面 C D 3 7 への (b) の前記抗体もしくはその断片の結合を測定するステップ；および

(d) 腫瘍の癌性試料中の細胞表面 C D 3 7 染色強度または染色均一性のレベルを 1 つまたは複数の標準試料と比較した後、C D 3 7 発現スコアを前記 C D 3 7 に割り付けるステップを含む、組成物。

【請求項 5】

前記検出することまたは前記検出方法が、免疫組織化学的検査 (I H C) によるものである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 6】

前記 I H C が、異なる C D 3 7 発現レベルを識別し得る、校正された I H C (c a l i

brated IHC)である、請求項5に記載の組成物。

【請求項7】

前記検出することまたは前記検出方法が、細胞表面のCD37発現レベルが低い、細胞表面のCD37発現レベルが中程度である、または細胞表面のCD37発現レベルが高い試料に関して、一定範囲の染色強度を生成する、請求項1～6のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項8】

前記検出することまたは前記検出方法が、標準試料と比較して、CD37を発現する癌性試料の染色強度および染色均一性を識別する、請求項1～7のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項9】

前記癌性試料または前記生物学的試料が、IHCによる、CD37発現についての2、3、または3+の染色強度スコアを有する、請求項1～8のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項10】

前記癌性試料または前記生物学的試料が、ホルマリン固定パラフィン包埋試料でのIHCによる、CD37発現についての2、3、または3+の染色強度スコアを有する、請求項9に記載の組成物。

【請求項11】

前記癌性試料または前記生物学的試料が、均質または不均質であるCD37発現の染色均一性を有する、請求項8～10のいずれかに記載の組成物。

【請求項12】

少なくとも25%の細胞が、2またはそれを超える染色レベルを有する、請求項5～10のいずれかに記載の組成物。

【請求項13】

前記IHCが、用手法で実施される、請求項5～12のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項14】

前記IHCが、自動化システムを利用して実施される、請求項5～12のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項15】

前記標準試料が、陽性標準試料または陰性標準試料である、請求項1～14のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項16】

前記標準試料が、細胞、細胞ペレット、または組織を含む、請求項1～15のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項17】

前記検出することまたは前記検出方法が、細胞表面CD37に特異的に結合する抗体もしくはその断片を用いてCD37発現を検出することを含む、請求項1～16のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項18】

前記抗体もしくはその断片が、CT1である、請求項17に記載の組成物。

【請求項19】

前記抗体もしくはその断片が、酵素、フルオロフォア、放射性標識、およびルミノフォアからなる群より選択される検出試薬を更に含む、請求項17または18に記載の組成物。

【請求項20】

前記検出試薬が、ビオチン、ジゴキシゲニン、フルオレセイン、トリチウム、ローダミン、および西洋ワサビペルオキシダーゼからなる群より選択される、請求項19に記載の組成物。

【請求項21】

前記抗体もしくはその断片の濃度が、約 $1 \sim 10 \mu\text{g/mL}$ である、請求項 17～20 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 22】

前記抗体もしくはその断片の濃度が、約 $4 \sim 5 \mu\text{g/mL}$ である、請求項 21 に記載の組成物。

【請求項 23】

前記抗体もしくはその断片の濃度が、約 $4 \sim 2 \mu\text{g/mL}$ である、請求項 22 に記載の組成物。

【請求項 24】

前記癌が、白血病またはリンパ腫である、請求項 1～23 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 25】

前記癌が、B 細胞リンパ腫、NHL、前駆体 B 細胞リンパ芽球性白血病／リンパ腫および成熟 B 細胞新生物、B 細胞慢性リンパ性白血病 (CLL)／小リンパ球性リンパ腫 (SLL)、B 細胞性前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、マンツル細胞リンパ腫 (MCL)、低悪性度、中悪性度および高悪性度の濾胞性リンパ腫 (FL)、皮膚濾胞中心リンパ腫、辺縁帯 B 細胞リンパ腫、MALT 型辺縁帯 B 細胞リンパ腫、結節型辺縁帯 B 細胞リンパ腫、脾臓型辺縁帯 B 細胞リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)、バーキットリンパ腫 (BL)、形質細胞腫、形質細胞性骨髓腫、移植後リンパ増殖性障害、ワルデンストレームマクログロブリン血症、ならびに未分化大細胞リンパ腫 (ALCL) からなる群より選択される、請求項 1～23 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 26】

前記 CD37 イムノコンジュゲートが、CD37 に特異的に結合する抗体もしくはその断片、リンカー、および細胞毒を含む、請求項 1～3 または 5～25 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 27】

CD37 に特異的に結合する前記抗体もしくはその断片が、キメラ、またはヒト化 CD37-3、CD37-38 または CD37-50 である、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 28】

CD37 に特異的に結合する前記抗体もしくはその断片が、それぞれ配列番号 4、5 および 6 である重鎖可変領域 (VH) CDR1 配列、CDR2 配列および CDR3 配列、ならびにそれぞれ配列番号 28、29 および 30 である軽鎖可変領域 (VL) CDR1 配列、CDR2 配列および CDR3 配列を含む、請求項 26 または 27 に記載の組成物。

【請求項 29】

CD37 に特異的に結合する前記抗体もしくはその断片が、配列番号 57 または 58 である VH 配列、および配列番号 74 である VL 配列を含む、請求項 26～28 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 30】

前記リンカーが、開裂性リンカー、非開裂性リンカー、親水性リンカー、およびジカルボン酸系リンカーからなる群より選択される、請求項 26～29 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 31】

前記リンカーが、N-スクシンイミジル 4-(2-ピリジルジチオ)ペンタノアート (SPP) または N-スクシンイミジル 4-(2-ピリジルジチオ)-2-スルホペンタノアート (スルホ-SPP)；N-スクシンイミジル 4-(2-ピリジルジチオ)ブタノアート (SPDB) または N-スクシンイミジル 4-(2-ピリジルジチオ)-2-スルホブタノアート (スルホ-SPDB)；N-スクシンイミジル 4-(マレイミドメチル)シクロヘキサンカルボキシラート (SMCC)；N-スルホスクシンイミジル 4-(マレイミドメチル)シクロヘキサンカルボキシラート (スルホ-SMCC)；N-スクシン

イミジル - 4 - (ヨードアセチル) - アミノベンゾアート (S I A B) ; および N - スクシンイミジル - [(N - マレイミドプロピオンアミド) - テトラエチレングリコール] エステル (N H S - P E G 4 - マレイミド) からなる群より選択される、請求項 3 0 に記載の組成物。

【請求項 3 2】

前記リンカーが、N - スクシンイミジル 4 - (マレイミドメチル) シクロヘキサンカルボキシラート (S M C C) である、請求項 3 1 に記載の組成物。

【請求項 3 3】

前記細胞毒が、メイタンシノイド、メイタンシノイド類似体、ベンゾジアゼピン、タキソイド、C C - 1 0 6 5、C C - 1 0 6 5 類似体、デュオカルマイシン、デュオカルマイシン類似体、カリケアマイシン、ドラスタチン、ドラスタチン類似体、オーリスタチン、トマイマイシン誘導体およびレプトマイシン誘導体または前記細胞毒のプロドラッグからなる群より選択される、請求項 2 6 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 3 4】

前記細胞毒が、メイタンシノイドである、請求項 3 3 に記載の組成物。

【請求項 3 5】

前記メイタンシノイドが、N (2 ') - デアセチル - N (2 ') - (3 - メルカプト - 1 - オキソプロピル) - メイタンシン (D M 1) または N (2 ') - デアセチル - N (2 ') - (4 - メルカプト - 4 - メチル - 1 - オキソベンチル) - メイタンシン (D M 4) である、請求項 3 4 に記載の組成物。

【請求項 3 6】

前記メイタンシノイドが、N (2 ') - デアセチル - N (2 ') - (3 - メルカプト - 1 - オキソプロピル) - メイタンシン (D M 1) である、請求項 3 5 に記載の組成物。

【請求項 3 7】

C D 3 7 に特異的に結合する前記抗体もしくはその断片が、それぞれ配列番号 4、5 および 6 である V H C D R 1 配列、C D R 2 配列および C D R 3 配列、ならびにそれぞれ配列番号 2 8、2 9 および 3 0 である V L C D R 1 配列、C D R 2 配列および C D R 3 配列を含み、前記リンカーが S M C C であり、そして前記細胞毒が、メイタンシノイド D M 1 である、請求項 2 6 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 3 8】

C D 3 7 に特異的に結合する前記抗体もしくはその断片が、配列番号 5 7 または 5 8 である V H 配列、および配列番号 7 4 である V L 配列を含み、前記リンカーが S M C C であり、そして前記細胞毒が、メイタンシノイド D M 1 である、請求項 2 6 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 3 9】

C D 3 7 に特異的に結合する抗体もしくはその断片または抗 C D 3 7 イムノコンジュゲートと、容器と、前記抗体もしくはその断片または前記イムノコンジュゲートを用いて I H C による測定での 2、3、または 3 + レベルの C D 3 7 発現を特徴とする癌を治療し得ることを示した添付文書またはラベルと、を含む、製造品。

【請求項 4 0】

診断に使用するための C D 3 7 に特異的に結合するネズミ抗体もしくはその断片と、治療に使用するための C D 3 7 に特異的に結合する抗体もしくはその断片または抗 C D 3 7 イムノコンジュゲートと、を含む診断薬および医薬品混合キット。