

【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】令和1年10月10日(2019.10.10)

【公表番号】特表2018-532699(P2018-532699A)

【公表日】平成30年11月8日(2018.11.8)

【年通号数】公開・登録公報2018-043

【出願番号】特願2018-510734(P2018-510734)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/28 (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)
C 1 2 P 21/08 (2006.01)
C 1 2 N 9/02 (2006.01)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)
A 6 1 K 31/5365 (2006.01)
A 6 1 K 47/68 (2017.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 P 35/02 (2006.01)
G 0 1 N 33/53 (2006.01)
G 0 1 N 33/543 (2006.01)
G 0 1 N 33/574 (2006.01)
G 0 1 N 33/48 (2006.01)
C 1 2 Q 1/28 (2006.01)
C 1 2 N 15/13 (2006.01)
C 1 2 N 15/63 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 16/28 Z N A
C 1 2 N 1/15
C 1 2 N 1/19
C 1 2 N 1/21
C 1 2 N 5/10
C 1 2 P 21/08
C 1 2 N 9/02
A 6 1 K 39/395 N
A 6 1 K 39/395 L
A 6 1 K 31/5365
A 6 1 K 47/68
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/02
G 0 1 N 33/53 D
G 0 1 N 33/543 5 0 1 A
G 0 1 N 33/574 A
G 0 1 N 33/574 D
G 0 1 N 33/48 P
C 1 2 Q 1/28
C 1 2 N 15/13
C 1 2 N 15/63

【手続補正書】

【提出日】令和1年9月2日(2019.9.2)

【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のポリペプチドおよび配列番号10のポリペプチドを含む抗体と同じCD37エピトープに特異的に結合する抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項2】

配列番号9のポリペプチドおよび配列番号10のポリペプチドを含む抗体のCD37に対する結合を競合的に阻害する、CD37に特異的に結合する抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項3】

それぞれ配列番号3～5の重鎖可変領域(VH)CDR1、CDR2およびCDR3配列ならびにそれぞれ配列番号6～8の軽鎖可変領域(VL)CDR1、CDR2およびCDR3配列を含む、請求項1または2に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項4】

それぞれ配列番号3～5のVH CDR1、CDR2およびCDR3配列ならびに配列番号6～8のVL CDR1、CDR2およびCDR3配列を含む、CD37に特異的に結合する抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項5】

配列番号9および10のポリペプチド配列と少なくとも90%同一であるポリペプチド配列を含む、請求項1から4のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項6】

前記ポリペプチド配列が、配列番号9および10のポリペプチド配列と少なくとも95%同一である、請求項5に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項7】

前記ポリペプチド配列が、配列番号9および10のポリペプチド配列と少なくとも99%同一である、請求項6に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項8】

配列番号9および10の配列のアミノ酸を含むポリペプチド配列を含む、請求項7に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項9】

配列番号9を含む重鎖可変領域を含む、CD37に特異的に結合する抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項10】

配列番号10を含む重鎖可変領域を含む、CD37に特異的に結合する抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項11】

前記抗体が、組換えにより作製される、請求項1から10のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項12】

マウス、非ヒト、ヒト化、キメラ、またはヒトのものである、請求項1から11のいずれかに記載の抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項13】

前記ヒト化抗体が、表面再構成されたものである、請求項12に記載の抗体またはその

抗原結合性断片。

【請求項 14】

全長抗体である、請求項 1 から 13 のいずれかに記載の抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 15】

抗原結合性断片である、請求項 1 から 13 のいずれかに記載の抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 16】

F a b、F a b'、F (a b')₂、F d、一本鎖 F v もしくは s c F v、ジスルフィド連結された F v、V - N A R ドメイン、I g N a r、細胞内抗体、I g G C H₂、ミニボディ、F (a b')₃、テトラボディ、トリアボディ、ダイアボディ、単一ドメイン抗体、D V D - I g、F c a b、m A b₂、(s c F v)₂または s c F v - F c を含む、請求項 15 に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 17】

F a b、F a b'、F (a b')₂、一本鎖 F v もしくは s c F v、ジスルフィド連結された F v、細胞内抗体、I g G C H₂、ミニボディ、F (a b')₃、テトラボディ、トリアボディ、ダイアボディ、D V D - I g、m A b₂、(s c F v)₂または s c F v - F c を含む、請求項 15 に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 18】

約 0.5 ~ 約 10 n M の K_d でヒト C D 37 に結合する、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 19】

約 1.0 n M またはより良い K_d でヒト C D 37 に結合する、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 20】

C D 37 のアミノ酸 107 ~ 242 (配列番号 20) を含むポリペプチドに結合する、請求項 2 から 19 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 21】

C D 37 のアミノ酸 107 ~ 235 (配列番号 19) を含むポリペプチドに結合する、請求項 2 から 20 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 22】

配列番号 15 に示す配列に結合する、請求項 2 から 21 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 23】

配列番号 16 に示す配列に結合する、請求項 2 から 22 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 24】

配列番号 17 に示す配列に結合する、請求項 2 から 23 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 25】

C D 37 のアミノ酸 107 ~ 242 (配列番号 20) を含むポリペプチドに結合するが、C D 37 のアミノ酸 138 ~ 235 からなるポリペプチドに結合しない、請求項 2 から 24 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 26】

C D 37 のアミノ酸 107 ~ 235 (配列番号 19) を含むポリペプチドに結合するが、C D 37 のアミノ酸 138 ~ 235 からなるポリペプチドに結合しない、請求項 2 から 25 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 27】

配列番号 15 のポリペプチドに結合するが、配列番号 18 のポリペプチドに結合しない、請求項 2 から 26 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 28】

配列番号 16 のポリペプチドに結合するが、配列番号 18 のポリペプチドに結合しない、請求項 2 から 27 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 29】

配列番号 17 のポリペプチドに結合するが、配列番号 18 のポリペプチドに結合しない、請求項 2 から 28 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 30】

CD37 のアミノ酸 110 ~ 137 中の少なくとも 1 つのアミノ酸に結合する、請求項 2 から 29 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 31】

結合親和性が、フローサイトメトリー、Biacore、ELISA またはラジオイムノアッセイによって測定される、請求項 18 から 30 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 32】

検出可能に標識されている、請求項 1 から 31 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 33】

請求項 1 から 32 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片を産生する細胞。

【請求項 34】

単離されている、請求項 33 に記載の細胞。

【請求項 35】

請求項 1 から 32 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片を作製する方法であって、(a) 請求項 33 または 34 に記載の細胞を培養するステップと；(b) 前記培養細胞から前記抗体またはその抗原結合性断片を単離するステップとを含む方法。

【請求項 36】

請求項 1 から 32 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片ならびに IHC 緩衝液、ELISA 緩衝液および FACS 緩衝液からなる群から選択される緩衝液を含む組成物。

【請求項 37】

サンプル中の CD37 発現を検出する方法であって、前記サンプルを請求項 1 から 32 のいずれかに記載の抗体もしくはその抗原結合性断片または請求項 36 に記載の組成物と接触させるステップを含む、方法。

【請求項 38】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、検出可能に標識されている、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

前記標識が、免疫蛍光標識、化学発光標識、リン光標識、酵素標識、放射性標識、アビジン/ビオチン、コロイド金粒子、着色粒子および磁気粒子からなる群から選択される、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 40】

前記標識が、酵素標識である、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 41】

CD37 発現が、ラジオイムノアッセイ、ウェスタンブロットアッセイ、細胞数測定、免疫蛍光アッセイ、酵素イムノアッセイ、免疫沈降アッセイ、化学発光アッセイまたは免疫組織化学アッセイによって決定される、請求項 37 から 40 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 42】

CD37 発現が、免疫組織化学 (IHC) アッセイによって決定される、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 4 3】

抗 C D 3 7 抗体またはその抗原結合性断片を含む治療活性剤を含む、がん治療の有効性を増大させるための組成物であって、前記組成物が、がんを有する対象に投与されることを特徴とし、前記対象由来のがん性サンプルにおいて C D 3 7 の発現の増大が、請求項 1 から 3 2 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合性断片または請求項 3 6 に記載の組成物を使用して検出されている、組成物。

【請求項 4 4】

C D 3 7 に対する請求項 1 から 3 2 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合性断片の結合を、抗 C D 3 7 抗体またはその抗原結合性断片を含む治療活性剤に応答する可能性が高いがんを同定するための指標とする方法であって、

a . 前記がん由来細胞を含む生体サンプルを請求項 1 から 3 2 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合性断片または請求項 3 6 に記載の組成物と接触させるステップと ;

b . (a) の前記生体サンプルにおける、C D 3 7 に対する前記抗体またはその抗原結合性断片の前記結合を検出するステップと ;

c . ステップ (b) の前記結合にスコアを割り当てるステップであって、前記スコアが 1 つまたは複数の参照サンプルとの比較に基づいて割り当てられる、ステップと ;

d . ステップ (c) における前記スコアを参照組織または細胞のスコアと比較するステップと

を含み、正常もしくは低 C D 3 7 発現参照サンプルのスコアより大きい前記がん C D 3 7 レベルのスコアまたは高 C D 3 7 発現参照サンプルのスコアと等しいもしくはより大きい前記がん C D 3 7 レベルのスコアが、前記がんが、抗 C D 3 7 抗体に応答する可能性が高いことを示す、方法。

【請求項 4 5】

抗 C D 3 7 抗体またはその抗原結合性断片を含む治療活性剤を含む、がんを有する患者を処置するための組成物であって、前記組成物は、C D 3 7 発現スコアが、前記患者が前記組成物の投与から利益を得ることになることを示す場合に、前記患者に投与されることを特徴とし、前記 C D 3 7 発現スコアは、前記患者から得たがん性サンプル中の C D 3 7 発現の検出から決定され、前記検出が、請求項 1 から 3 2 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合性断片または請求項 3 6 に記載の組成物を使用して実施される、組成物。

【請求項 4 6】

C D 3 7 発現のレベルを、がんが、抗 C D 3 7 活性がある薬剤による処置に感受性があると同定するための指標とする方法であって、

a . 請求項 1 から 3 2 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合性断片または請求項 3 6 に記載の組成物を使用して前記がん由来がん性サンプル中の C D 3 7 発現のレベルを検出するステップであって、前記検出が、1 つまたは複数の参照サンプルにおける染色強度または染色均一性と比較して C D 3 7 発現がん性サンプルにおける染色強度または染色均一性を区別する方法の使用を含むステップと ;

b . 前記がん性サンプルの 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と ;

c . ステップ (b) において決定した前記 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 つの参照サンプルにおいて C D 3 7 タンパク質発現を測定することによって決定した相対値と比較するステップと

を含み、前記少なくとも 1 つの参照サンプルが、抗 C D 3 7 抗体またはその抗原結合性断片を含む治療活性剤による処置に感受性がない組織、細胞もしくは細胞ペレットサンプルであり、前記相対値より高い、ステップ (b) において決定した前記がん性サンプルの C D 3 7 染色強度スコアが、前記がんが、前記治療活性剤による処置に感受性があることを示す、方法。

【請求項 4 7】

CD37発現のレベルを、がんが、抗CD37抗体またはその抗原結合性断片を含む治療活性剤による処置に感受性があると同定するための指標とする方法であって、

a. 請求項1から32のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合性断片または請求項36に記載の組成物を使用して前記がん由来がん性サンプル中のCD37発現のレベルを検出するステップであって、前記検出が、1つまたは複数の参照サンプルにおける染色強度または染色均一性と比較してCD37発現がん性サンプルにおける染色強度または染色均一性を区別する方法の使用を含むステップと；

b. 前記がん性サンプルのCD37染色強度または染色均一性スコアを決定するステップと；

c. ステップ(b)において決定した前記CD37染色強度または染色均一性スコアを、少なくとも1つの参照サンプルにおいてCD37タンパク質発現を測定することによって決定した相対値と比較するステップと

を含み、前記少なくとも1つの参照サンプルが、抗CD37抗体またはその抗原結合性断片を含む治療活性剤による処置に感受性がある組織、細胞もしくは細胞ペレットサンプルであり、前記相対値より大きいまたは等しい、ステップ(b)において決定した前記がん性サンプルのCD37染色強度スコアが、前記がんが、記治療活性剤による処置に感受性があることを示す、方法。

【請求項48】

前記がん性サンプルまたは生体サンプルを得た前記対象に抗CD37抗体またはその抗原結合性断片を含む治療活性剤が投与される、請求項44、46および47のいずれか一項に記載の方法。

【請求項49】

前記患者のCD37レベルが、前記患者から得たがん性サンプルまたは生体サンプルにおいて検出される、請求項44および46から48のいずれか一項に記載の方法。

【請求項50】

前記がん性サンプルまたは生体サンプルが、体液抽出物、血液、血漿、血清、脊髄液、リンパ液または脾臓調製物である、請求項44および46から49のいずれかに記載の方法。

【請求項51】

前記検出するステップが、免疫組織化学(IHC)による、請求項44および46から50のいずれか一項に記載の方法。

【請求項52】

前記IHCが、CD37発現の異なるレベルを区別することができる校正されたIHCである、請求項42または51に記載の方法。

【請求項53】

前記IHCによって、低CD37発現、中CD37発現または高CD37発現を有するサンプルについての染色強度の範囲が得られる、請求項42、51および52のいずれか一項に記載の方法。

【請求項54】

前記IHCが、参照サンプルと比較してCD37発現がん性サンプルまたは生体サンプルにおける染色強度および染色均一性を区別する、請求項42および51から53のいずれか一項に記載の方法。

【請求項55】

前記IHCが、手作業で実施される、請求項42および51から54のいずれか一項に記載の方法。

【請求項56】

前記IHCが、自動システムを使用して実施される、請求項42および51から54のいずれか一項に記載の方法。

【請求項57】

CD37スコアが、前記IHCから決定される、請求項42および51から56のいずれ

れか一項に記載の方法。

【請求項 5 8】

前記検出するステップが、酵素結合免疫吸着アッセイ（E L I S A）による、請求項 4 4 および 4 6 から 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 9】

前記参照サンプルが、陽性参照サンプルまたは陰性参照サンプルである、請求項 4 4、4 6 および 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 0】

前記参照サンプルが、細胞、細胞ペレットまたは組織を含む、請求項 4 4 および 4 6 から 4 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 1】

請求項 1 から 3 2 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片が、免疫蛍光標識、化学発光標識、リン光標識、酵素、放射性標識、アビジン/ビオチン、コロイド金粒子、着色粒子および磁気粒子からなる群から選択される検出試薬をさらに含む、請求項 4 4 および 4 6 から 6 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 2】

前記検出試薬が、酵素である、請求項 6 1 に記載の方法。

【請求項 6 3】

前記がんが、C D 3 7 陽性がんである、請求項 4 4 および 4 6 から 6 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 4】

前記がんが、白血病またはリンパ腫である、請求項 4 4 および 4 6 から 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 5】

前記がんが、B細胞リンパ腫、N H L、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細胞慢性リンパ球性白血病（C L L）/小リンパ球性リンパ腫（S L L）、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、マンテル細胞リンパ腫（M C L）、濾胞性リンパ腫（F L）、低悪性度、中悪性度および高悪性度（F L）、皮膚濾胞中心リンパ腫、辺縁帯B細胞リンパ腫、M A L T型辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、脾型辺縁帯B細胞リンパ腫、毛様細胞性白血病、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、形質細胞腫、形質細胞骨髓腫、移植後リンパ増殖性疾患、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（A L C L）からなる群から選択される、請求項 4 4 および 4 6 から 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 6】

前記C D 3 7 発現が、少なくとも1つの追加の抗C D 3 7 抗体またはその抗原結合性断片を使用して検出される、請求項 3 7 から 4 2、4 4 および 4 6 から 6 5 のいずれかに記載の方法。

【請求項 6 7】

前記C D 3 7 発現が、2つの抗C D 3 7 抗体またはその抗原結合性断片を使用して測定される、請求項 6 6 に記載の方法。

【請求項 6 8】

前記少なくとも1つの追加の抗体またはその抗原結合性断片が、検出薬剤を含む、請求項 6 6 および 6 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 9】

前記検出薬剤が、発色性検出薬剤、発蛍光性検出薬剤、酵素的検出薬剤または電気化学発光検出薬剤である、請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 7 0】

前記検出薬剤が、ホースラディッシュペルオキシダーゼ（H R P）である、請求項 6 8 または 6 9 に記載の方法。

【請求項 7 1】

前記少なくとも 1 つの追加の抗体またはその抗原結合性断片が、固体支持体に結合している、請求項 6 7 から 7 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 2】

前記少なくとも 1 つの追加の抗体またはその抗原結合性断片が、マイクロタイタープレートに結合している、請求項 7 1 に記載の方法。

【請求項 7 3】

前記 E L I S A が、サンドイッチ E L I S A である、請求項 4 1 または 5 8 に記載の方法。

【請求項 7 4】

前記治療活性剤が、C D 3 7 抗体 h u C D 3 7 - 3 を含む、請求項 4 4 および 4 6 から 7 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 7 5】

前記治療活性剤が、C D 3 7 抗体 h u C D 3 7 - 3、マイタンシノイド D M 1 および切断不能な S M C C リンカー (I M G N 5 2 9) を含む抗体マイタンシノイドコンジュゲートである、請求項 7 4 に記載の方法。

【請求項 7 6】

診断に使用するための、請求項 1 から 3 2 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合性断片または請求項 3 6 に記載の組成物および治療に使用するための抗 C D 3 7 抗体またはその抗原結合性断片を含む治療活性剤を含む組合せ診断および医薬品キット。

【請求項 7 7】

前記検出抗体が、I H C によって C D 3 7 発現を検出することができる、請求項 7 6 に記載の組合せ診断および医薬品キット。

【請求項 7 8】

前記検出抗体が、E L I S A によって C D 3 7 発現を検出することができる、請求項 6 または 7 7 に記載の組合せ診断および医薬品キット。

【請求項 7 9】

前記治療活性剤中の前記抗 C D 3 7 抗体が、細胞毒素にコンジュゲートされている、請求項 7 6 から 7 8 のいずれか一項に記載の組合せ診断および医薬品キット。

【請求項 8 0】

請求項 1 から 3 2 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片、I H C 用の試薬および 1 つまたは複数の標準化された参照サンプルを含む診断キットであって、前記標準化された参照サンプルが、細胞、細胞ペレットまたはホルマリン固定したパラフィン包埋組織サンプルを含み、前記 1 つまたは複数の標準化され参照されたサンプルが、C D 3 7 を発現しない、低 C D 3 7 発現、または高 C D 3 7 発現細胞、細胞ペレットまたは組織由来である、診断キット。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 4 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 4 1】

別の実施形態では、本明細書に提供される診断キットは、本明細書に提供される抗体、その抗原結合性断片、I H C 用の試薬および 1 つまたは複数の標準化された参照サンプルを含み、標準化された参照サンプルは、細胞、細胞ペレットまたはホルマリン固定したパラフィン包埋組織サンプルを含み、1 つまたは複数の標準化され参照されたサンプルは、C D 3 7 を発現しない、低 C D 3 7 発現、または高 C D 3 7 発現細胞、細胞ペレットまたは組織由来である。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

配列番号9のポリペプチドおよび配列番号10のポリペプチドを含む抗体と同じCD37エピトープに特異的に結合する抗体またはその抗原結合性断片。

(項目2)

配列番号9のポリペプチドおよび配列番号10のポリペプチドを含む抗体のCD37に対する結合を競合的に阻害する、CD37に特異的に結合する抗体またはその抗原結合性断片。

(項目3)

それぞれ配列番号3～5の重鎖可変領域(VH)CDR1、CDR2およびCDR3配列ならびにそれぞれ配列番号6～8の軽鎖可変領域(VL)CDR1、CDR2およびCDR3配列を含む、項目1または2に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

(項目4)

それぞれ配列番号3～5のVH CDR1、CDR2およびCDR3配列ならびに配列番号6～8のVL CDR1、CDR2およびCDR3配列を含む、CD37に特異的に結合する抗体またはその抗原結合性断片。

(項目5)

配列番号9および10のポリペプチド配列と少なくとも90%同一であるポリペプチド配列を含む、項目1から4のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

(項目6)

前記ポリペプチド配列が、配列番号9および10のポリペプチド配列と少なくとも95%同一である、項目5に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

(項目7)

前記ポリペプチド配列が、配列番号9および10のポリペプチド配列と少なくとも99%同一である、項目6に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

(項目8)

配列番号9および10の配列のアミノ酸を含むポリペプチド配列を含む、項目7に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

(項目9)

配列番号9を含む重鎖可変領域を含む、CD37に特異的に結合する抗体またはその抗原結合性断片。

(項目10)

配列番号10を含む重鎖可変領域を含む、CD37に特異的に結合する抗体またはその抗原結合性断片。

(項目11)

前記抗体が、組換えにより作製される、項目1から10のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

(項目12)

マウス、非ヒト、ヒト化、キメラ、またはヒトのものである、項目1から11のいずれかに記載の抗体またはその抗原結合性断片。

(項目13)

前記ヒト化抗体が、表面再構成されたものである、項目12に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

(項目14)

全長抗体である、項目1から13のいずれかに記載の抗体またはその抗原結合性断片。

(項目15)

抗原結合性断片である、項目1から13のいずれかに記載の抗体またはその抗原結合性断片。

(項目16)

Fab、Fab'、F(ab')₂、Fd、一本鎖FvもしくはscFv、ジスルフィド連結されたFv、V-NARドメイン、IgNar、細胞内抗体、IgG CH2、ミ

ニボディ、F (a b ') 3、テトラボディ、トリアボディ、ダイアボディ、単一ドメイン抗体、D V D - I g、F c a b、m A b 2、(s c F v) 2またはs c F v - F cを含む、項目15に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

(項目17)

F a b、F a b '、F (a b ') 2、一本鎖F vもしくはs c F v、ジスルフィド連結されたF v、細胞内抗体、I g G C H 2、ミニボディ、F (a b ') 3、テトラボディ、トリアボディ、ダイアボディ、D V D - I g、m A b 2、(s c F v) 2またはs c F v - F cを含む、項目15に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

(項目18)

約0.5~約10nMのKdでヒトCD37に結合する、項目1から17のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

(項目19)

約1.0nMまたはより良いKdでヒトCD37に結合する、項目1から17のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

(項目20)

CD37のアミノ酸107~242(配列番号20)を含むポリペプチドに結合する、項目2から19のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

(項目21)

CD37のアミノ酸107~235(配列番号19)を含むポリペプチドに結合する、項目2から20のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

(項目22)

配列番号15に示す配列に結合する、項目2から21のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

(項目23)

配列番号16に示す配列に結合する、項目2から22のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

(項目24)

配列番号17に示す配列に結合する、項目2から23のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

(項目25)

CD37のアミノ酸107~242(配列番号20)を含むポリペプチドに結合するが、CD37のアミノ酸138~235からなるポリペプチドに結合しない、項目2から24のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

(項目26)

CD37のアミノ酸107~235(配列番号19)を含むポリペプチドに結合するが、CD37のアミノ酸138~235からなるポリペプチドに結合しない、項目2から25のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

(項目27)

配列番号15のポリペプチドに結合するが、配列番号18のポリペプチドに結合しない、項目2から26のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

(項目28)

配列番号16のポリペプチドに結合するが、配列番号18のポリペプチドに結合しない、項目2から27のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

(項目29)

配列番号17のポリペプチドに結合するが、配列番号18のポリペプチドに結合しない、項目2から28のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

(項目30)

CD37のアミノ酸110~137中の少なくとも1つのアミノ酸に結合する、項目2から29のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

(項目31)

結合親和性が、フローサイトメトリー、Biacore、ELISAまたはラジオイムノアッセイによって測定される、項目18から30のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

(項目32)

検出可能に標識されている、項目1から31のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

(項目33)

項目1から32のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片を産生する細胞。

(項目34)

単離されている、項目33に記載の細胞。

(項目35)

項目1から32のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片を作製する方法であって、(a)項目33または34に記載の細胞を培養するステップと；(b)前記培養細胞から前記抗体またはその抗原結合性断片を単離するステップとを含む方法。

(項目36)

項目1から32のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片ならびにIHC緩衝液、ELISA緩衝液およびFACS緩衝液からなる群から選択される緩衝液を含む組成物。

(項目37)

サンプル中のCD37発現を検出する方法であって、前記サンプルを項目1から32のいずれかに記載の抗体もしくはその抗原結合性断片または項目36に記載の組成物と接触させるステップを含む、方法。

(項目38)

前記抗体またはその抗原結合性断片が、検出可能に標識されている、項目37に記載の方法。

(項目39)

前記標識が、免疫蛍光標識、化学発光標識、リン光標識、酵素標識、放射性標識、アビジン/ビオチン、コロイド金粒子、着色粒子および磁気粒子からなる群から選択される、項目38に記載の方法。

(項目40)

前記標識が、酵素標識である、項目39に記載の方法。

(項目41)

CD37発現が、ラジオイムノアッセイ、ウェスタンブロットアッセイ、細胞数測定、免疫蛍光アッセイ、酵素イムノアッセイ、免疫沈降アッセイ、化学発光アッセイまたは免疫組織化学アッセイによって決定される、項目37から40のいずれか一項に記載の方法。

(項目42)

CD37発現が、免疫組織化学(IHC)アッセイによって決定される、項目41に記載の方法。

(項目43)

抗CD37抗体またはその抗原結合性断片を含む治療活性剤によるがん治療の有効性を増大させるための方法であって、前記方法が、がんを有する対象に前記治療活性剤を投与するステップを含み、前記対象由来のがん性サンプルにおいてCD37の発現の増大が、項目1から32のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合性断片または項目36に記載の組成物を使用して検出されている、方法。

(項目44)

抗CD37抗体またはその抗原結合性断片を含む治療活性剤に応答する可能性が高いがんを同定するための方法であって、

a. 前記がん由来細胞を含む生体サンプルを項目1から32のいずれか一項に記載の抗体

もしくはその抗原結合性断片または項目 3 6 に記載の組成物と接触させるステップと；

b . (a) の前記生体サンプルにおける、C D 3 7 に対する前記抗体またはその抗原結合性断片の結合を検出するステップと；

c . ステップ (b) の前記結合にスコアを割り当てるステップであって、前記スコアが 1 つまたは複数の参照サンプルとの比較に基づいて割り当てられる、ステップと；

d . ステップ (c) における前記スコアを参照組織または細胞のスコアと比較するステップであって、正常もしくは低 C D 3 7 発現参照サンプルのスコアより大きい前記がん C D 3 7 レベルのスコアまたは高 C D 3 7 発現参照サンプルのスコアと等しいもしくはより大きい前記がん C D 3 7 レベルのスコアが、前記がんを抗 C D 3 7 抗体に応答する可能性が高いと同定する、ステップと

を含む方法。

(項目 4 5)

がんを有する患者を処置する方法であって、

a . 前記患者から得たがん性サンプル中の C D 3 7 発現の検出から C D 3 7 発現スコアを決定するステップであって、前記検出が、項目 1 から 3 2 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合性断片または項目 3 6 に記載の組成物を使用して実施される、ステップと；

b . 前記スコアが、前記患者が、治療活性剤の投与から利益を得ることになることを示す場合に、前記患者に抗 C D 3 7 抗体またはその抗原結合性断片を含む前記治療活性剤を投与するステップと

を含む方法。

(項目 4 6)

がんを有する患者を処置する方法であって、

a . 前記患者から得たがん性サンプル中の C D 3 7 発現の検出から C D 3 7 発現スコアを決定するステップであって、前記検出が、項目 1 から 3 2 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合性断片または項目 3 6 に記載の組成物を使用して実施される、ステップと；

b . 前記スコアが、前記患者が、治療活性剤の投与から利益を得ることになることを示す場合に、前記患者に抗 C D 3 7 抗体またはその抗原結合性断片を含む前記治療活性剤を投与するように保健医療提供者に指示するステップと

を含む方法。

(項目 4 7)

がんを有する患者を処置する方法であって、

a . がんを有する患者から採取したがん性サンプルを提出して、項目 1 から 3 2 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合性断片または項目 3 6 に記載の組成物を使用する C D 3 7 発現の検出から C D 3 7 発現スコアを決定するステップと；

b . 前記スコアが、前記患者が、治療活性剤の投与から利益を得ることになることを示す場合に、前記患者に抗 C D 3 7 抗体またはその抗原結合性断片を含む前記治療活性剤を投与するステップと

を含む方法。

(項目 4 8)

がんを有する患者を処置する方法であって、

a . 前記患者から得たがん性サンプル中の C D 3 7 発現を検出するステップであって、前記検出が、項目 1 から 3 2 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合性断片または項目 3 6 に記載の組成物を使用して実施される、ステップと；

b . 前記がん性サンプルの C D 3 7 発現スコアを決定するステップと；

c . 前記スコアが、前記患者が、治療活性剤の投与から利益を得ることになることを示す場合に、前記患者に抗 C D 3 7 抗体またはその抗原結合性断片を含む前記治療活性剤を投与するステップと

を含む方法。

(項目 4 9)

がんを抗 C D 3 7 活性がある薬剤による処置に感受性があると同定する方法であって、
a . 項目 1 から 3 2 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合性断片または項目 3 6 に記載の組成物を使用して前記がん由来がん性サンプル中の C D 3 7 発現のレベルを検出するステップであって、前記検出が、1 つまたは複数の参照サンプルにおける染色強度または染色均一性と比較して C D 3 7 発現がん性サンプルにおける染色強度または染色均一性を区別する方法の使用を含むステップと；

b . 前記がん性サンプルの 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と；

c . ステップ (b) において決定した前記 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 つの参照サンプルにおいて C D 3 7 タンパク質発現を測定することによって決定した相対値と比較するステップであって、前記少なくとも 1 つの参照サンプルが、抗 C D 3 7 抗体またはその抗原結合性断片を含む治療活性剤による処置に感受性がない組織、細胞もしくは細胞ペレットサンプルであり、前記相対値より高い、ステップ (b) において決定した前記がん性サンプルの C D 3 7 染色強度スコアが、前記がんを前記治療活性剤による処置に感受性があると同定する、ステップとを含む方法。

(項目 5 0)

がんを抗 C D 3 7 抗体またはその抗原結合性断片を含む治療活性剤による処置に感受性があると同定する方法であって、

a . 項目 1 から 3 2 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合性断片または項目 3 6 に記載の組成物を使用して前記がん由来がん性サンプル中の C D 3 7 発現のレベルを検出するステップであって、前記検出が、1 つまたは複数の参照サンプルにおける染色強度または染色均一性と比較して C D 3 7 発現がん性サンプルにおける染色強度または染色均一性を区別する方法の使用を含むステップと；

b . 前記がん性サンプルの 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と；

c . ステップ (b) において決定した前記 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 つの参照サンプルにおいて C D 3 7 タンパク質発現を測定することによって決定した相対値と比較するステップであって、前記少なくとも 1 つの参照サンプルが、抗 C D 3 7 抗体またはその抗原結合性断片を含む治療活性剤による処置に感受性がある組織、細胞もしくは細胞ペレットサンプルであり、前記相対値より大きいまたは等しい、ステップ (b) において決定した前記がん性サンプルの C D 3 7 染色強度スコアが、前記がんを前記治療活性剤による処置に感受性があると同定する、ステップとを含む方法。

(項目 5 1)

前記がん性サンプルまたは生体サンプルを得た前記対象に抗 C D 3 7 抗体またはその抗原結合性断片を含む治療活性剤を投与するステップをさらに含む、項目 4 3 から 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 2)

前記患者の C D 3 7 レベルが、前記患者から得たがん性サンプルまたは生体サンプルにおいて検出される、項目 4 3 から 5 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 3)

前記がん性サンプルまたは生体サンプルが、体液抽出物、血液、血漿、血清、脊髄液、リンパ液または脾臓調製物である、項目 4 3 から 5 2 のいずれかに記載の方法。

(項目 5 4)

前記検出するステップが、免疫組織化学 (I H C) による、項目 4 4 から 5 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 5)

前記 I H C が、C D 3 7 発現の異なるレベルを区別することができる校正された I H C

である、項目 4 2 または 5 4 に記載の方法。

(項目 5 6)

前記 I H C によって、低 C D 3 7 発現、中 C D 3 7 発現または高 C D 3 7 発現を有するサンプルについての染色強度の範囲が得られる、項目 4 2、5 4 または 5 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 7)

前記 I H C が、参照サンプルと比較して C D 3 7 発現がん性サンプルまたは生体サンプルにおける染色強度および染色均一性を区別する、項目 4 2 または 5 4 から 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 8)

前記 I H C が、手作業で実施される、項目 4 2 または 5 4 から 5 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 9)

前記 I H C が、自動システムを使用して実施される、項目 4 2 または 5 4 から 5 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 0)

C D 3 7 スコアが、前記 I H C から決定される、項目 4 2 または 5 4 から 5 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 1)

前記検出するステップが、酵素結合免疫吸着アッセイ (E L I S A) による、項目 4 4 から 5 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 2)

前記参照サンプルが、陽性参照サンプルまたは陰性参照サンプルである、項目 4 4、4 9 または 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 3)

前記参照サンプルが、細胞、細胞ペレットまたは組織を含む、項目 4 4、4 9、5 0 または 5 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 4)

項目 1 から 3 2 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片が、免疫蛍光標識、化学発光標識、リン光標識、酵素、放射性標識、アビジン/ビオチン、コロイド金粒子、着色粒子および磁気粒子からなる群から選択される検出試薬をさらに含む、項目 4 3 から 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 5)

前記検出試薬が、酵素である、項目 6 4 に記載の方法。

(項目 6 6)

前記がんが、C D 3 7 陽性がんである、項目 4 3 から 6 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 7)

前記がんが、白血病またはリンパ腫である、項目 4 3 から 6 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 8)

前記がんが、B 細胞リンパ腫、N H L、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 細胞慢性リンパ球性白血病 (C L L) / 小リンパ球性リンパ腫 (S L L)、B 細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫 (M C L)、濾胞性リンパ腫 (F L)、低悪性度、中悪性度および高悪性度 (F L)、皮膚濾胞中心リンパ腫、辺縁帯 B 細胞リンパ腫、M A L T 型辺縁帯 B 細胞リンパ腫、節性辺縁帯 B 細胞リンパ腫、脾型辺縁帯 B 細胞リンパ腫、毛様細胞性白血病、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、形質細胞腫、形質細胞骨髄腫、移植後リンパ増殖性疾患、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 (A L C L) からなる群から選択される、項目 4 3 から 6 6 のいずれか一項に記載の方法。

。

(項目69)

前記CD37発現が、少なくとも1つの追加の抗CD37抗体またはその抗原結合性断片を使用して検出される、項目37から68のいずれかに記載の方法。

(項目70)

前記CD37発現が、2つの抗CD37抗体またはその抗原結合性断片を使用して測定される、項目69に記載の方法。

(項目71)

前記少なくとも1つの追加の抗体またはその抗原結合性断片が、検出薬剤を含む、項目69または70のいずれか一項に記載の方法。

(項目72)

前記検出薬剤が、発色性検出薬剤、発蛍光性検出薬剤、酵素的検出薬剤または電気化学発光検出薬剤である、項目71に記載の方法。

(項目73)

前記検出薬剤が、ホースラディッシュペルオキシダーゼ(HRP)である、項目71または72に記載の方法。

(項目74)

前記少なくとも1つの追加の抗体またはその抗原結合性断片が、固体支持体に結合している、項目70から73のいずれか一項に記載の方法。

(項目75)

前記少なくとも1つの追加の抗体またはその抗原結合性断片が、マイクロタイタープレートに結合している、項目74に記載の方法。

(項目76)

前記ELISAが、サンドイッチELISAである、項目41または61に記載の方法

。

(項目77)

前記治療活性剤が、CD37抗体huCD37-3を含む、項目43から76のいずれかに記載の方法。

(項目78)

前記治療活性剤が、CD37抗体huCD37-3、マイタンシノイドDM1および切断不能なSMCCリンカー(IMGN529)を含む抗体マイタンシノイドコンジュゲートである、項目77に記載の方法。

(項目79)

診断に使用するための、項目1から32のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合性断片または項目36に記載の組成物および治療に使用するための抗CD37抗体またはその抗原結合性断片を含む治療活性剤を含む組合せ診断および医薬品キット。

(項目80)

前記検出抗体が、IHCによってCD37発現を検出することができる、項目79に記載の組合せ診断および医薬品キット。

(項目81)

前記検出抗体が、ELISAによってCD37発現を検出することができる、項目79または80に記載の組合せ診断および医薬品キット。

(項目82)

前記治療活性剤中の前記抗CD37抗体が、細胞毒素にコンジュゲートされている、項目79から81のいずれか一項に記載の組合せ診断および医薬品キット。

(項目83)

項目1から32のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片、IHC用の試薬および1つまたは複数の標準化された参照サンプルを含む診断キットであって、前記標準化された参照サンプルが、細胞、細胞ペレットまたはホルマリン固定したパラフィン包埋組織サンプルを含み、前記1つまたは複数の標準化され参照されたサンプルが、CD3

7を発現しない、低CD37発現、または高CD37発現細胞、細胞ペレットまたは組織由来である、診断キット。

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2018532699A5	公开(公告)日	2019-10-10
申请号	JP2018510734	申请日	2016-08-26
[标]发明人	デッカートジュタ タバレスダニエル		
发明人	デッカート, ジュタ タバレス, ダニエル ルイ, リンユン ローブリッチ, スベン ケリー, メーガン		
IPC分类号	C07K16/28 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12P21/08 C12N9/02 A61K39/395 A61K31/5365 A61K47/68 A61P35/00 A61P35/02 G01N33/53 G01N33/543 G01N33/574 G01N33/48 C12Q1/28 C12N15/13 C12N15/63		
CPC分类号	C07K16/2896 C07K16/30 C07K2317/21 C07K2317/24 C07K2317/54 C07K2317/55 C07K2317/56 C07K2317/565 C07K2317/569 C07K2317/622 C07K2317/624 C07K2317/626 C07K2317/92 G01N33/574 G01N2333/70596		
FI分类号	C07K16/28.ZNA C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12P21/08 C12N9/02 A61K39/395.N A61K39/395.L A61K31/5365 A61K47/68 A61P35/00 A61P35/02 G01N33/53.D G01N33/543.501.A G01N33/574.A G01N33/574.D G01N33/48.P C12Q1/28 C12N15/13 C12N15/63		
F-TERM分类号	2G045/AA13 2G045/AA24 2G045/AA26 2G045/BA13 2G045/BB24 2G045/CA23 2G045/CA25 2G045/CA26 2G045/CB01 2G045/CB02 2G045/CB07 2G045/CB11 2G045/CB26 2G045/DA36 2G045/DA37 2G045/FA11 2G045/FA29 2G045/FA37 2G045/FB01 2G045/FB02 2G045/FB03 2G045/FB08 2G045/FB12 2G045/FB13 2G045/FB15 2G045/GC10 2G045/GC12 2G045/GC15 2G045/JA01 4B050/CC07 4B050/KK18 4B050/LL03 4B063/QA01 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063/QQ08 4B063/QQ22 4B064/AG27 4B064/BJ12 4B064/CA02 4B064/CA06 4B064/CA10 4B064/CA11 4B064/CA19 4B064/CC24 4B064/DA13 4B065/AA01X 4B065/AA72X 4B065/AA90X 4B065/AA90Y 4B065/AB01 4B065/BA02 4B065/CA25 4B065/CA46 4C076/CC27 4C076/EE41 4C076/FF34 4C085/AA14 4C085/AA16 4C085/AA26 4C085/BB41 4C085/BB43 4C085/CC23 4C085/DD62 4C085/EE01 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/CB22 4C086/MA01 4C086/MA04 4C086/NA14 4C086/ZB26 4C086/ZB27 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA50 4H045/BA61 4H045/BA70 4H045/BA71 4H045/CA40 4H045/DA76 4H045/EA51 4H045/FA74		
代理人(译)	夏木森下 饭田TakashiSatoshi 石川大介 山本健作		
优先权	62/211455 2015-08-28 US 62/212183 2015-08-31 US		
其他公开文献	JP2018532699A		

摘要(译)

本发明一般涉及结合人CD37的抗体和基于CD37的治疗剂的诊断测定。CD37抗体及其抗原结合片段可以与包含CD37的氨基酸110至137中的一个或多个的表位结合。CD37抗体及其抗原结合片段还可以与包含CD37的氨基酸107至242 (SEQ ID NO : 20) 的多肽和/或包含CD37的氨基酸107至235 (SEQ ID NO : 19) 的多肽结合。 , 由CD37的氨基酸138至235组成它不与多肽结合。

