

【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12月15日 (2016.12.15)

【公表番号】特表2015-535002(P2015-535002A)

【公表日】平成27年12月7日 (2015.12.7)

【年通号数】公開・登録公報2015-076

【出願番号】特願2015-540135(P2015-540135)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (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 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/12 (2015.01)

A 6 1 K 35/74 (2015.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 16/28 Z N A

C 0 7 K 16/46

C 0 7 K 16/18

C 1 2 N 15/00 A

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 N

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 35/12

A 6 1 K 35/74

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 19/00

A 6 1 K 45/00

## 【手続補正書】

【提出日】平成28年10月25日(2016.10.25)

## 【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】

CD269(BCMA)に結合する単離された抗体若しくは抗体断片であって、該抗体は、CD269の残基13～32(SEQ ID No.14)の1つ以上のアミノ酸を含むエピトープを結合する、単離された抗体若しくは抗体断片。

## 【請求項 2】

該抗体は、CD269のアミノ酸残基13、15、16、17、18、19、20、22、23、26、27及び32を含むエピトープを結合する、請求項 1 に記載の単離された抗体若しくは抗体断片。

## 【請求項 3】

CD269(BCMA)に結合している抗体は、BAFF-CD269及び/又はAPRIL-CD269相互作用を遮断する、請求項 1 又は 2 に記載の単離された抗体若しくは抗体断片。

## 【請求項 4】

VHドメイン及び/又はVLドメインを含む請求項 1～3 のいずれかーに記載の単離された抗体若しくは抗体断片であって、

(i) 該VHドメインが、CDR xH1 (SEQ ID No. 57; X<sub>8</sub>YWMS), CDR xH2 (SEQ ID No. 58; EINPDSSTINYAPSLKX<sub>1,1</sub>) 及び/又は CDR H3 (SEQ ID No. 3; SLYYDYGDAMDYW) (ここではX<sub>8</sub>はR若しくはD、X<sub>11</sub>はD若しくはGである)の配列に少なくとも80%の配列同一性をもつ少なくとも一つのCDR領域を含み、そして、該抗体若しくはその断片は、請求項 1～3 のいずれかーに記載のCD269(BCMA)の細胞外ドメインのエピトープに特異的に結合する、単離された抗体若しくは抗体断片、又は

該VHドメインが、CDR H1 (SEQ ID No. 1; RYWMS), CDR H2 (SEQ ID No. 2; EINPDSSTINYAPSLKD) 及び/又は CDR H3 (SEQ ID No. 3; SLYYDYGDAMDYW) の配列と80%の配列同一性を持つ、少なくとも1つのCDR領域を含み、そして、該抗体若しくはその断片は、請求項 1～3 のいずれかーに記載のCD269(BCMA)の細胞外ドメインのエピトープに特異的に結合する、単離された抗体若しくは抗体断片、

及び/又は

(ii) 該VLドメインは、CDR L1 (SEQ ID No. 4; KASQSVDSNVA), CDR xL2 (SEQ ID No. 59; SX<sub>1,4</sub>X<sub>1,5</sub>LRFS) 及び/又は CDR L3 (SEQ ID No. 6; QQYNNYPLTFG) (ここで X<sub>1,4</sub>は A 若しくは D 及び X<sub>1,5</sub>は S 若しくは D である)の配列と少なくとも80%の配列同一性を持つ少なくとも一つのCDR領域を含み、そして、該抗体若しくはその断片は、特異的に、請求項 1～3 のいずれかーに記載のCD269(BCMA)の細胞外ドメインのエピトープに結合する、単離された抗体若しくは抗体断片、又は

該VLドメインは、CDR L1 (SEQ ID No. 4; KASQSVDSNVA), CDR L2 (SEQ ID No. 5; SASLRFS) 及び/又は CDR L3 (SEQ ID No. 6; QQYNNYPLTFG) の配列と少なくとも80%の配列同一性を持つ少なくとも一つのCDR領域を含み、そして、該抗体若しくはその断片は、特異的に、請求項 1～3 のいずれかーに記載のCD269(BCMA)の細胞外ドメインのエピトープに結合する、単離された抗体若しくは抗体断片。

## 【請求項 5】

請求項 4 に記載の単離された抗体若しくは抗体断片であって、少なくともCDR H1の残基W3とS5、CDR H2の残基E1、及びCDR H3の残基L1、Y2とY3が、修飾されておらず、及び少なくとも、CDR L1の残基S8、N9、A11、CDR L2の残基S1、S3、L4、F6及びCDR L3の残基Q1、Y3、Y6、L8は、修飾されていない、単離された抗体若しくは抗体断片。

## 【請求項 6】

VHドメイン及び／又はVLドメインを含む請求項 1 ～ 5 のいずれかーに記載の単離された抗体若しくは抗体断片であって、

(i) 該VHドメインが、SEQ ID No.60 (X<sub>1</sub>VQLX<sub>2</sub>X<sub>3</sub>SGGGLVQPGGSLX<sub>4</sub>LSCAASGX<sub>5</sub>X<sub>6</sub>FX<sub>7</sub>X<sub>8</sub>YWMSWVRX<sub>9</sub>APGKGLEWX<sub>10</sub>GEINPDSSTINYAPSLKX<sub>11</sub>X<sub>12</sub>FX<sub>13</sub>ISRDNAKNTLYLQMX<sub>14</sub>X<sub>15</sub>X<sub>16</sub>RX<sub>17</sub>EDTAX<sub>18</sub>YYCASLYYDYGDAMDYWGQGTGX<sub>19</sub>VTVSS) (ここで X1: Q, E; X2: Q, V; X3: Q, E; X4: K, R; X5: I, F; X6: D, T; X7: S, D; X8: R, D; X9: R, Q; X10: I, V; X11: D, G; X12: K, R; X13: I, T; X14: S, N; X15: K, S; X16: V, L; X17: S, A; X18: L, V; X19: S, Lである)の配列と少なくとも80%配列同一性を持ち、そして、該抗体若しくはその断片は、特異的に、請求項 1 ～ 5 のいずれかーに記載のCD269(BCMA)の細胞外ドメインのエピトープに結合する、単離された抗体若しくは抗体断片、又は

該VHドメインは、SEQ ID No. 7 (QVQLQQSGGGLVQPGGSLKLSCAASGIDFSRYWMSWVRRAPGKGLEWIGEINPDSSTINYAPSLKDKFIIISRDNAKNTLYLQMSKVRSEDTALYYCASLYYDYGDAMDYWGQGTSTVTSS)の配列と少なくとも80%配列同一性を持ち、そして、該抗体若しくはその断片は、特異的に、請求項 1 ～ 5 のいずれかーに記載のCD269(BCMA)の細胞外ドメインのエピトープに結合する、単離された抗体若しくは抗体断片、及び／又は

(ii) 該VLドメインは、SEQ ID No. 61(DIVMTQSQX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>SVGDX<sub>7</sub>VX<sub>8</sub>X<sub>9</sub>TCKASQSVDSNVAWYQKQPX<sub>10</sub>QX<sub>11</sub>PKX<sub>12</sub>LIX<sub>13</sub>SX<sub>14</sub>X<sub>15</sub>LRFSGVPARFX<sub>16</sub>SGSGTDFTLTISX<sub>17</sub>LQSEDX<sub>18</sub>AX<sub>19</sub>YX<sub>20</sub>CQQYNNYPLTFGAGTKLELKR) (ここで X1: Q, P; X2: R, A; X3: F, T; X4: M, L; X5: T, S; X6: T, V; X7: R, E; X8: S, T; X9: V, L; X10: R, G; X11: S, A; X12: A, L; X13: F, Y; X14: A, D; X15: S, D; X16: T, S; X17: N, S; X18: L, F; X19: E, V; X20: F, Yである)の配列と少なくとも80%の配列同一性をもつ配列を含み、そして、該抗体若しくはその断片は、特異的に、請求項 1 ～ 5 のいずれかーに記載のCD269(BCMA)の細胞外ドメインのエピトープに結合する、単離された抗体若しくは抗体断片、又は

該VLドメインは、SEQ ID No. 8 (DIVMTQSQRFMTTSVGDVSVTCKASQSVDSNVAWYQKQPRQSPKALIFSASLRFGVPARFTGSGSGTDFTLTISNLQSEDLAEYFCQQYNNYPLTFGAGTKLELKR)の配列と少なくとも80%の配列同一性をもつ配列を含み、そして、該抗体若しくはその断片は、特異的に、請求項 1 ～ 5 のいずれかーに記載のCD269(BCMA)の細胞外ドメインのエピトープに結合する、単離された抗体若しくは抗体断片。

#### 【請求項 7】

請求項 6 に記載の単離された抗体若しくは抗体断片であって、SEQ ID No.60若しくは6の、少なくとも残基W33、S35、W47、E50、L99、Y100、Y101及びA106は、修飾されておらず、及び少なくとも、SEQ ID No.61若しくは8の残基S31、N32、A34、Y36、F49、S50、S52、L53、F55、G66、S67、Q89、Y91、Y94及びL96は修飾されていない、単離された抗体若しくは抗体断片。

#### 【請求項 8】

VHドメイン及びVLドメインを含む請求項 1 ～ 7 のいずれかーに記載の単離された抗体若しくは抗体断片であって、該VHドメインが、CDR H1(SEQ ID No.1; RYWMS)、CDR H2(SEQ ID No.2; EINPDSSTINYAPSLKD)及びCDR H3(SEQ ID No.3; SLYYDYGDAMDYW)のCDR領域を含み、及び該VLドメインが、CDR L1 (SEQ ID No. 4; KASQSVDSNVA)、CDR L2 (SEQ ID No. 5; SASLRFS)及びCDR L3 (SEQ ID No. 6; QQYNNYPLTFG)のCDR領域を含む、単離された抗体若しくは抗体断片。

#### 【請求項 9】

SEQ ID No.7のVHドメイン及びSEQ ID No.8のVLドメインを含む請求項 1 ～ 8 のいずれかーに記載の単離された抗体若しくは抗体断片。

#### 【請求項 10】

ヒト化された若しくは部分的にヒト化されたVHドメイン及び／又はVLドメインを含む請求項 1 ～ 9 のいずれかーに記載の単離された抗体若しくは抗体断片であって、

(i) 該VHドメインが、CDR hH1 (SEQ ID No.15; DYWMS)、CDR hH2 (SEQ ID No. 16; EINPDSSTINYAPSLKG)及び／又はCDR hH3 (SEQ ID No. 3; SLYYDYGDAMDYW)の配列に少なくとも

も80%の配列同一性をもつ、少なくとも一つのCDR領域を含み、そして、該抗体若しくはその断片は、特異的に、請求項1～9のいずれかに記載のCD269(BCMA)の細胞外ドメインのエピトープに結合する、単離された抗体若しくは抗体断片、及び/又は

(ii) 該VLドメインが、CDR hL1 (SEQ ID No.4; KASQSVDSNVA), CDR hL2 (SEQ ID No. 17; SDDLRFSS) 及び/又はCDR hL3 (SEQ ID No. 6; QQYNNYPLTFG)の配列に少なくとも80%の配列同一性をもつ、少なくとも一つのCDR領域を含み、そして該抗体若しくはその断片は、特異的に、請求項1～9のいずれかに記載のCD269(BCMA)の細胞外ドメインのエピトープに結合する、単離された抗体若しくは抗体断片。

【請求項11】

少なくとも、CDR hH1の残基W3とS5、CDR hH2の残基E1及びCDR hH3の残基S1、L2とY3が、修飾されておらず、及び少なくとも、CDR hL1の残基S8、N9、A11、CDR hL2の残基S1、L4、F6及びCDR hL3の残基Q1、Y3、Y6、L8は修飾されていない、請求項10に記載の単離された抗体若しくは抗体断片。

【請求項12】

ヒト化された若しくは部分的にヒト化されたVHドメイン及び/又はVLドメインを含む請求項1～11のいずれかに記載の単離された抗体若しくは抗体断片であって、

(i) 該VHドメインは、SEQ ID No.8～25の配列に、少なくとも80%の、配列同一性をもつ配列を含み、そして該抗体若しくはその断片は、特異的に、請求項1～11のいずれかに記載のCD269(BCMA)の細胞外ドメインのエピトープに結合する、単離された抗体若しくは抗体断片、及び/又は

(ii) 該VLドメインは、SEQ ID No.26～56の配列に少なくとも80%の配列同一性をもつ配列を含み、そして該抗体若しくはその断片は、特異的に、請求項1～11のいずれかに記載のCD269(BCMA)の細胞外ドメインのエピトープに結合する、単離された抗体若しくは抗体断片。

【請求項13】

少なくとも、SEQ ID No.18～25による配列の残基W33、S35、W47、E50、L99、Y100、及びY101は修飾されておらず、及び少なくとも、SEQ ID No.26～56の配列の残基S31、N32、A34、Y36、F49、S50、L53、F55、G66、S67、Q89、Y91、Y94、及びL96は、修飾されていない、請求項12に記載の単離された抗体若しくは抗体断片。

【請求項14】

ヒト化された若しくは部分的にヒト化されたVHドメイン及びVLドメイン

を含む請求項1～13のいずれかに記載の単離された抗体若しくは抗体断片であって、該VHドメインが、CDR hH1 (SEQ ID No.15; DYWMS), CDR hH2 (SEQ ID No. 16; EINPDSSTI NYAPSLKG) 及び CDR hH3 (SEQ ID No. 3; SLYYDYGDAMDYW)のCDR領域を含み、及び該VLドメインは、CDR hL1 (SEQ ID No.4; KASQSVDSNVA), CDR hL2 (SEQ ID No. 17; SDDLRFSS) 及び CDR hL3 (SEQ ID No. 6; QQYNNYPLTFG)のCDR領域を含む、単離された抗体若しくは抗体断片。

【請求項15】

SEQ ID No.18～25の一つの配列のヒト化若しくは部分的にヒト化されたVHドメイン、及びSEQ ID No. 26番～56のうちの1つの配列のヒト化若しくは部分的にヒト化されたVLドメインを含む請求項1～14のいずれかに記載の単離された抗体若しくは抗体断片。

【請求項16】

該抗体が、グリコシル化されてなる、請求項1～15のいずれかに記載の単離された抗体若しくは抗体断片。

【請求項17】

多糖が、重鎖のAsn297でN結合オリゴ糖鎖である請求項16に記載の単離された抗体若しくは抗体断片。

【請求項18】

請求項1～17のいずれかに記載の単離された抗体若しくは抗体断片を含む、病原性のB細胞の存在に関連した医学的疾患の治療用薬剤。

**【請求項 19】**

病原性のB細胞に関連した医学的疾患が、プラズマ細胞の癌又はBリンパ細胞の癌である、請求項 18 に記載の薬剤。

**【請求項 20】**

プラズマ細胞の癌が、多発性骨髄腫、形質細胞腫、ワルデンストロームマクログロブリン血症、若しくはプラズマ細胞白血病、及びBリンパ細胞の癌が、ホジキン病である、請求項 19 に記載の薬剤。

**【請求項 21】**

病原性のB細胞の存在に関連した医学的疾患が、自己反応性プラズマ細胞及び / 又は自己反応性メモリーB細胞と関連のある自己免疫疾患である、請求項 18 に記載の薬剤。

**【請求項 22】**

病原性のB細胞に関連した医学的疾患が、炎症性の自己免疫疾患、全身性紅斑狼瘡 (SLE)、又はリウマチ関節炎である請求項 21 に記載の薬剤。

**【請求項 23】**

治療薬に結合された請求項 1 ~ 17 のいずれかーに記載の単離された抗体若しくは抗体断片を含む抗体-医薬結合体 (以下ADC)。

**【請求項 24】**

以下のグループから選択される核酸分子；

a) ヌクレオチド配列を含む核酸分子

請求項 1 ~ 17 のいずれかーに記載の単離された抗体若しくは抗体断片をコードする、SEQ ID No.1 ~ 8若しくは15 ~ 61による配列から成るグループから選択されたアミノ酸配列をコードする、

VH2(SEQ ID No.9)の配列若しくは配列断片を含む、

VL2(SEQ ID No.10)の配列若しくは配列断片を含む；

b) a) によるヌクレオチド配列に相補的な核酸分子；

c) a) 若しくはb) によるヌクレオチド配列へ少なくとも80%の配列同一性を含む、a) 若しくはb) のヌクレオチド配列と機能的に、相似 / 等価なために十分な配列同一性を保持するヌクレオチド配列を含む核酸分子；

d) 遺伝子コードの帰結として、a) ~ c) によるヌクレオチド配列へ縮重させられた核酸分子；及び

e) 欠失、付加、置換、転置、転換及び / 又は挿入によって修飾され、そしてa) ~ d) のヌクレオチド配列と機能的に相似 / 等価である、a) ~ d) のヌクレオチド配列による核酸分子。

**【請求項 25】**

請求項 1 ~ 17 のいずれかーに記載の抗体若しくは抗体断片を生産できる及び / 又は請求項 24 のいずれかーに記載の核酸分子を含む、細菌細胞若しくは哺乳類細胞である宿主細胞。

**【請求項 26】**

薬学的に許容可能な担体と共に、請求項 1 ~ 17 及び 23 ~ 25 のいずれかーに記載の単離された抗体若しくは抗体断片、核酸分子、ADC又は宿主細胞を含む薬学的組成物。