

【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30年5月17日 (2018.5.17)

【公表番号】特表2017-511379(P2017-511379A)

【公表日】平成29年4月20日 (2017.4.20)

【年通号数】公開・登録公報2017-016

【出願番号】特願2017-501529(P2017-501529)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/18 (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 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 31/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 16/18

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 0 7 K 16/28

C 0 7 K 19/00

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 31/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/08

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 29/00

C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成30年3月26日 (2018.3.26)

【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】

ヒト細胞表面で発現される受容体またはリガンドに特異的に結合する修飾された抗体であって、前記修飾された抗体が、前記受容体もしくはリガンドにより誘発された 1 以上の

生物学的活性、または前記リガンドとその対応する受容体との相互作用により誘発された生物学的活性を刺激または減弱し、前記抗体がヒト I g G 2 抗体以外であり、さらにヒト I g G 2 以外である前記修飾された抗体の全体的または実質的に全体的な重鎖ヒンジ及び C<sub>H</sub> 1 ドメイン、そして場合により軽鎖定常領域が、h I g G 2 抗体の対応する全体的または実質的に全体的なヒンジ及び C<sub>H</sub> 1 ドメイン、そして場合により軽鎖定常領域と交換されており：

( i ) 前記修飾された抗体が、前記受容体もしくはリガンドにより誘発された 1 以上の生物学的活性、または前記リガンドとその対応する受容体との相互作用により誘発された生物学的活性を刺激する場合、前記 I g G 2 領域の 1 以上のシステイン残基は欠失されているかまたは異なるアミノ酸残基に変換されており、得られたアゴニスト抗体のアゴニスト性は、前記 1 以上のシステイン残基が不変であり他が同一の抗体よりも増強される；または

( i i ) 前記修飾された抗体が、前記受容体もしくはリガンドにより誘発された 1 以上の生物学的活性、または前記リガンドとその対応する受容体との相互作用により誘発された生物学的活性を減弱する場合、前記 I g G 2 領域の 1 以上のシステイン残基は場合により修飾されており、前記修飾は、得られた修飾された抗体のアнтаゴニスト性を増強させる

前記修飾された抗体。

#### 【請求項 2】

前記修飾された抗体が、前記受容体もしくはリガンドにより誘発された 1 以上の生物学的活性、または前記リガンドとその対応する受容体との相互作用により誘発された生物学的活性を刺激し：

( a ) 前記修飾された抗体は、h I g G 1、h I g G 3、h I g G 4、I g A、I g D、I g E、または I g M から選択され、前記抗体の全体的または実質的に全体的なヒンジ及び C<sub>H</sub> 1 ドメイン、そして場合により全体的または実質的に全体的な軽鎖定常領域が、h I g G 2 の対応する全体的または実質的に全体的な軽鎖、ならびにヒンジ及び C<sub>H</sub> 1 ドメイン(「H 2 領域」または「H 2 ドメイン」)と交換されている；

( b ) 1 2 7 位の重鎖システイン残基及び 2 1 4 位の軽鎖システイン残基のいずれか一方または両方が(ナンバリングは K a b a t による)、欠失されているかまたは異なるアミノ酸残基に変換されており、得られた修飾された抗体のアゴニスト性は、前記システイン残基のいずれか一方または両方が不変であり他が同一の抗体よりも増強される；

( c ) 突然変異または欠失される前記修飾された抗体の H 2 領域の唯一のシステイン残基が、前記軽鎖の 2 1 4 位のシステインであり、前記修飾された抗体は、( i ) システイン残基が H 2 領域で欠失もしくは修飾されていない重鎖を含むか、または( i i ) 前記重鎖の 1 2 7 位、2 3 2 位、もしくは 2 3 3 位のシステイン残基の 1 以上が欠失もしくは突然変異されており、得られた修飾された抗体のアゴニスト性は、前記欠失もしくは修飾を欠き他が同一の抗体よりも増強されている修飾された抗体を生じる；

( d ) 修飾された抗体が修飾された h I g G 1 または h I g G 3 である；

( e ) 前記修飾された抗体がヒト免疫細胞に特異的に結合し、前記免疫細胞は場合により樹状細胞、肥満細胞、単球、マクロファージ、N K 細胞、B リンパ球、T リンパ球、または前述のものの任意の組み合わせを包含する；及び / または

( f ) 前記修飾が存在しなければ、前記抗体はアゴニスト活性を欠き；または前記修飾が存在しなければ、アゴニズムを定量するための許容されたアッセイでアゴニスト活性を検出すると、前記抗体は、前記修飾された抗体のアゴニスト活性の 1 0 % 以下、2 0 % 以下、3 0 % 以下、4 0 % 以下、5 0 % 以下、もしくは 5 0 ~ 8 0 % 以下を有する、

請求項 1 に記載の修飾された抗体。

#### 【請求項 3】

前記修飾された抗体が、前記受容体もしくはリガンドにより誘発された 1 以上の生物学的活性、または前記リガンドとその対応する受容体との相互作用により誘発された生物学的活性を刺激し：

( a ) 前記修飾された抗体の H 2 領域は、h 2 B 立体配座である ( 重鎖 C 1 2 7 及び軽鎖 C 2 1 4 が、重鎖システイン 2 3 2 及び 2 3 3 とジスルフィド架橋を形成する ) ；

( b ) 除去されているか、修飾されているか、または別のアミノ酸残基で置換されている h I g G 2 重鎖 H 2 領域内の唯一のシステイン残基は、1 2 7 位に重鎖システイン残基を含み；そして場合により軽鎖 H 2 領域内のシステイン残基は、除去されていないか、修飾されていないか、または別のアミノ酸残基で置換されていない；及び / または

( c ) ( i ) 除去されているか、修飾されているか、または別のアミノ酸残基で置換されている h I g G 2 軽鎖領域内の唯一のシステイン残基は、2 1 4 位に軽鎖システイン残基を含む；または ( i i ) 除去されているか、修飾されているか、または別のアミノ酸残基で置換されている h I g G 2 H 2 領域内の唯一のシステイン残基は、1 2 7 位の重鎖システイン残基及び 2 1 4 位の軽鎖システイン残基から選択される；または ( i i i ) 修飾された抗体は、軽鎖内の 2 1 4 位のシステインを置換するセリン及び / または重鎖内の 1 2 7 位のシステイン残基を置換するセリン残基を含む、

請求項 1 に記載の修飾された抗体。

#### 【請求項 4】

前記修飾された抗体が、前記受容体もしくはリガンドにより誘発された 1 以上の生物学的活性、または前記リガンドとその対応する受容体との相互作用により誘発された生物学的活性を刺激し；

( a ) 前記修飾された抗体が、前記修飾された抗体のアゴニスト性に影響を及ぼさないかまた感知できる程度に影響を及ぼす ( 1 0 % 以下の 変化 ) H 2 領域外のさらなる修飾を含む；

( b ) 前記修飾された抗体は、ヒト細胞、例えば免疫細胞の表面で発現される T N F または B 7 スーパーファミリーメンバーに特異的に結合し、免疫細胞は、場合により T リンパ球、B リンパ球、単球、肥満細胞、マクロファージ、N K 細胞、及び樹状細胞、またはそれらの組み合わせから選択される；

( c ) 前記修飾された抗体は、少なくとも 1 つのタイプのヒト免疫細胞で発現される受容体またはリガンドに特異的に結合し、免疫細胞は場合により、T リンパ球、B リンパ球、単球、肥満細胞、マクロファージ、N K 細胞、及び樹状細胞、またはそれらの組み合わせから選択される；

( d ) 前記修飾された抗体が、全体的なヒト I g G 2 C<sub>H</sub> 1 ならびにヒンジ及び軽鎖定常領域を含む；

( e ) 前記修飾された抗体はヒト I g G 2 F c 領域を欠く；

( f ) 前記修飾された抗体のアゴニスト性は F c R 非依存性である；

( g ) 前記修飾された抗体は、C D 4 0、L T<sub>α</sub>、L T<sub>β</sub>、C D 3 0、C D 2 7、O X 4 0、4 - 1 B B、T N F - R、T R A N C E - R、G I T R もしくは「グルコシルチコイド誘導性 T N F 受容体」、T W E A K、及び F N 1 4 から選択される T N F R スーパーファミリーメンバーに、または B 7 . 1 ( C D 8 0 )、B 7 . 2 ( C D 8 6 )、B 7 - H 1、B 7 - H 2、B 7 - H 3 ( C D 2 7 6 )、B 7 - H 4 ( V T C N 1 )、B 7 - H 5 ( V I S T A )、B 7 - H 6 ( N C R 3 L G 1 )、B 7 - H 7 ( H H L A 2 )、P D - 1 ( C D 2 7 9 )、C D 2 8、C T L A - 4 ( C D 1 5 2 )、I C O S ( C D 2 7 8 )、B T L A、N C R 3、C D 2 8 H、及び N K p 3 0 から選択される B 7 / C D 2 8 ファミリーメンバーに特異的に結合し、場合により前記 T N F R メンバーは、4 - 1 B B、C D 4 0、もしくは C D 2 7 であるか、または前記 B 7 / C D 2 8 ファミリーメンバーは、C T L A - 4 もしくは C D 2 8 である；及び / または

( h ) 前記修飾された抗体は、L O B 7 . 4 の可変領域を含む、

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の修飾された抗体。

#### 【請求項 5】

前記修飾された抗体が、前記受容体もしくはリガンドにより誘発された 1 以上の生物学的活性、または前記リガンドとその対応する受容体との相互作用により誘発された生物学的活性を減弱し；

(a) 前記修飾された抗体は、C 2 1 4 が不変である h I g G 2 定常領域及びヒト細胞で発現される所望のヒトリガンドまたは受容体に特異的な抗体の軽鎖可変領域を含有する、場合により修飾された軽鎖と、h I g G 2 の C<sub>H</sub> 1 及びヒンジ領域ならびに前記軽鎖可変領域と同じヒトリガンドまたは受容体に特異的な同じ抗体の可変領域を含む、修飾された重鎖とを組み合わせることにより生成され、前記修飾された重鎖が、2 3 2 位、2 3 3 位、2 3 6 位、及び 2 3 9 位の 1 以上の（任意の組み合わせの）システイン残基の欠失または置換を含む 1 以上の修飾を含み、そのような組み合わせが、特異的に結合して、それにより結合された特定のヒトリガンドまたは受容体により誘発される生物学的活性を減弱させる、h 2 A 立体配座の修飾された抗体を選択的にもたらす；

(b) 前記修飾された抗体は、h I g G 1、h I g G 3、h I g G 4、I g A、I g D、I g E、または I g M から選択され、前記抗体の全体的なまたは実質的に全体的なヒンジ及び C<sub>H</sub> 1 ドメインは、h I g G 2 の対応する全体的なまたは実質的に全体的なヒンジ及び C<sub>H</sub> 1 ドメイン（「H 2 領域」または「H 2 ドメイン」）と交換されている；

(c) 2 3 2 位、2 3 3 位、2 3 6 位、及び 2 3 9 位のシステイン残基から選択される、前記 I g G 2 H 2 領域に含まれる少なくとも 1 つのシステイン残基の任意の組み合わせは、除去されるかまたは異なるアミノ酸残基に変換されており、得られた修飾された抗体のアンタゴニスト性は、1 以上のシステイン残基が不変であり他が同一の抗体よりも増強される；

(d) 修飾された抗体の軽鎖内の 2 1 4 位のシステイン及び重鎖内の 1 2 7 位のシステインは、欠失されておらず、修飾されておらず、または別のアミノ酸残基で置換されていない；

(e) 前記抗体の H 2 領域内のシステイン修飾は、軽鎖の 2 1 4 位のシステイン及び重鎖の 1 2 7 位のシステインを介して、修飾された抗体の重鎖と軽鎖との会合に選択的に好適であるか、またはその会合をもたらす；

(f) 前記修飾された抗体の H 2 領域は h 2 A 立体配座である；

(g) C 2 1 4 及び C 1 2 7 以外の H 2 内のシステイン残基の少なくとも 1 つはセリン残基に変換されている；

(h) 前記修飾された抗体は、前記重鎖内の 2 3 2 位のシステインを置換したセリンを含む；

(i) 前記修飾された抗体は、前記重鎖内の 2 3 3 位のシステインを置換したセリンを含むアンタゴニスト抗体である；

(j) 前記修飾された抗体は、修飾された h I g G 1 または h I g G 3 である；

(k) 前記修飾された抗体はヒト免疫細胞に特異的に結合し、ヒト免疫細胞は、場合により樹状細胞、肥満細胞、単球、マクロファージ、NK 細胞、B リンパ球、T リンパ球、または前述のものの任意の組み合わせを包含する；

(l) 前記修飾が存在しなければ、前記抗体はアンタゴニスト活性を欠く；及び/または

(m) 前記修飾が存在しなければ、アンタゴニズムを定量するための許容されたアッセイでアンタゴニスト活性を検出すると、前記抗体は、修飾された抗体のアンタゴニスト活性の 1 0 % 以下、2 0 % 以下、3 0 % 以下、4 0 % 以下、5 0 % 以下を有する、

請求項 1 に記載の修飾された抗体。

#### 【請求項 6】

前記修飾された抗体が、前記受容体もしくはリガンドにより誘発された 1 以上の生物学的活性、または前記リガンドとその対応する受容体との相互作用により誘発された生物学的活性を減弱し；

(a) h I g G 2 H 2 領域内の 1 以上のシステインまたは他のアミノ酸残基は、除去されているか、修飾されているか、または別のアミノ酸残基に置換されて、h 2 A 立体配座である H 2 領域をもたらす、ここで h 2 A 立体配座は、C<sub>H</sub> 1 内の重鎖 C 1 2 7 が前記軽鎖内の C 2 1 4 に結合し、そして場合により 0、1、2、または 3 個の H C 間ジスルフィド結合が向き合ったヒンジ システイン 2 3 2、2 3 3、2 3 6、及び 2 3 9 の間に存在することを意味する；

(b) h I g G 2 H 2 領域内の C 1 2 7 及び C 2 1 4 以外の前記 H 2 領域のシステイン残基の少なくとも 1、2、3 個、または全てはセリン残基に変換されており、さらに C 1 2 7 及び C 2 1 4 は修飾されていない；

(c) 前記修飾された抗体は、重鎖内の 2 3 2 位のシステインを置換したセリン、または 2 3 3 位のシステインを置換したセリン、または 2 3 6 位のシステインを置換したセリン、または 2 3 9 位のシステインを置換したセリン、または前記修飾の 2 つ、3 つ、もしくは全ての任意の組み合わせを含む；

(d) 前記修飾された抗体は、重鎖内の 2 3 3 位のシステインを置換したセリンを含む；

(e) 前記修飾された抗体は、ヒト細胞表面で発現される T N F もしくは T N F R スーパーファミリーメンバーまたは B 7 ファミリーメンバーに特異的に結合する；

(f) 前記修飾された抗体は、ヒト免疫細胞の少なくとも 1 つのタイプに特異的に結合する；

(g) 前記修飾された抗体は、T 細胞、B 細胞、肥満細胞、マクロファージ、単球、N K 細胞、または樹状細胞で発現される受容体またはリガンドに特異的に結合する；

(h) 前記修飾された抗体は、全体的なヒト l g G 2 重鎖及び軽鎖定常領域を含む；

(i) 前記修飾された抗体は、ヒト I g G 2 F c 領域を欠く；

(j) 前記修飾された抗体のアンタゴニスト性は、F c R 非依存性である；及び / または

(k) 前記修飾された抗体は、C D 4 0、C D 4 0 L ( C D 1 5 4 )、L T 、L T 、F A S L ( C D 1 7 8 )、C D 3 0、C D 3 0 L ( C D 1 5 3 )、C D 2 7、C D 2 7 L ( C D 7 0 )、O X 4 0、O X 4 0 L、T R A I L / A P O - 2 L、4 - 1 B B、4 - 1 B B L、T N F、T N F - R、T R A N C E、T R A N C E - R、G I T R または「グルココルチコイド誘導性 T N F 受容体」、T W E A K、及び F N 1 4 から選択される T N F R スーパーファミリーメンバーに特異的に結合し、場合により T N F R または B 7 ファミリーメンバーは、4 - 1 B B、4 - 1 B B L、C D 4 0、C D 4 0 L、C D 2 7、C D 2 8、B 7 . 1、B 7 . 2、または C D 7 0 である、

請求項 1 または 5 に記載の修飾された抗体。

#### 【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の修飾された抗体を含む、医薬組成物または診断組成物であって、場合により；

(a) 実質的に均質である、即ち、前記抗体の任意の他の「h 2 a」または「h 2 b」形態を実質的に含まない；

(b) 前記抗体の任意の他の形態を最大 0 . 1、0 . 5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 1 0 % 含む；

(c) 請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の修飾された抗体の有効量を含む；及び / または

(d) 別の免疫アゴニストもしくはアンタゴニストまたは他の活性剤、例えば抗体またはサイトカインを含む、

前記医薬組成物または診断組成物。

#### 【請求項 8】

医薬に使用するための、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の修飾された抗体を含む、修飾された抗体または組成物。

#### 【請求項 9】

癌、アレルギー、感染症、自己免疫疾患、または炎症から選択される病態の治療に使用するための、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の修飾された抗体を含む、修飾された抗体または組成物。

#### 【請求項 10】

L O B 7 . 4 の可変領域、または C D 4 0、4 - 1 B B、もしくは C D 2 8 に特異的な別の抗体の可変領域を含む抗体の投与を含む請求項 7 に記載の使用のための、修飾された抗体または組成物。

**【請求項 1 1】**

組換え宿主細胞において、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の修飾された抗体を発現する方法。

**【請求項 1 2】**

前記修飾された抗体の軽鎖及び重鎖の発現が、誘導型または構成型プロモーターまたはプロモーター（複数）により調節される、請求項 1 1 に記載の方法。

**【請求項 1 3】**

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の修飾された抗体を発現し、場合により分泌する、組換え宿主細胞。

**【請求項 1 4】**

哺乳動物、酵母、真菌、細菌、または昆虫の細胞である、請求項 1 3 に記載の組換え宿主細胞。

**【請求項 1 5】**

ヒトタンパク質の内因性グリコシル化に必要な酵素を発現するか、または発現するように操作されている、請求項 1 3 または 1 4 に記載の組換え宿主細胞。