

【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6月23日(2016.6.23)

【公開番号】特開2016-47845(P2016-47845A)

【公開日】平成28年4月7日(2016.4.7)

【年通号数】公開・登録公報2016-021

【出願番号】特願2015-247222(P2015-247222)

【国際特許分類】

C 0 7 K	16/28	(2006.01)
C 1 2 N	5/16	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/04	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)

【F I】

C 0 7 K	16/28	Z N A
C 1 2 N	5/16	
C 1 2 P	21/08	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/04	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	39/395	L
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	C
C 1 2 N	15/00	A

【手続補正書】

【提出日】平成28年5月6日(2016.5.6)

【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】

C L D N 6と結合する、抗C L D N 6抗体または当該C L D N 6の抗原結合フラグメントを産生する方法であって、

当該方法は、

(A)前記抗C L D N 6抗体または前記抗原結合フラグメントをエンコードする、1または2以上の発現ベクターにより形質転換された宿主細胞を、前記宿主細胞が前記抗C L D N 6抗体または前記抗原結合フラグメントを発現する環境下で培養する工程と、

(B)前記宿主細胞から発現された前記抗C L D N 6抗体または前記抗原結合フラグメントを採取する工程と、を含み、

前記発現ベクターが、

下記(I)から(IV)に示す核酸配列:

(I)配列番号:34に記載のC D R 1配列、C D R 2配列およびC D R 3配列からなる

重鎖の相補性決定領域をエンコードする核酸配列、および配列番号：35に記載のCDR1配列、CDR2配列およびCDR3配列からなる軽鎖の相補性決定領域をエンコードする核酸配列、

(I I) 配列番号：36に記載のCDR1配列、CDR2配列およびCDR3配列からなる重鎖の相補性決定領域をエンコードする核酸配列、および配列番号：37に記載のCDR1配列、CDR2配列およびCDR3配列からなる軽鎖の相補性決定領域をエンコードする核酸配列、

(I I I) 配列番号：38に記載のCDR1配列、CDR2配列およびCDR3配列からなる重鎖の相補性決定領域をエンコードする核酸配列、および配列番号：39に記載のCDR1配列、CDR2配列およびCDR3配列からなる軽鎖の相補性決定領域をエンコードする核酸配列、または

(I V) 配列番号：40に記載のCDR1配列、CDR2配列およびCDR3配列からなる重鎖の相補性決定領域をエンコードする核酸配列、および配列番号：41に記載のCDR1配列、CDR2配列およびCDR3配列からなる軽鎖の相補性決定領域をエンコードする核酸配列、

のいずれかを有する、方法。

【請求項2】

前記宿主細胞は、CHO細胞、NS/0細胞、HEK293細胞、HEK293T細胞、植物細胞、真菌細胞、樹状細胞、B細胞、COS細胞、K562細胞、HEK293細胞、HELA細胞、酵母細胞、昆虫細胞、リンパ球細胞、および真核細胞から成る群より選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記発現ベクターは、プロモーター、リーダー配列、翻訳開始、軽鎖定常領域、重鎖定常領域、3'末端非翻訳、ポリアデニル化配列および転写終結配列を含む、請求項1または2に記載の方法。

【請求項4】

(I) 配列番号：34に記載のCDR1配列、CDR2配列およびCDR3配列からなる重鎖の相補性決定領域を有する抗体重鎖をエンコードする核酸配列、

(I I) 配列番号：36に記載のCDR1配列、CDR2配列およびCDR3配列からなる重鎖の相補性決定領域を有する抗体重鎖をエンコードする核酸配列、

(I I I) 配列番号：38に記載のCDR1配列、CDR2配列およびCDR3配列からなる重鎖の相補性決定領域を有する抗体重鎖をエンコードする核酸配列、および

(I V) 配列番号：40に記載のCDR1配列、CDR2配列およびCDR3配列からなる重鎖の相補性決定領域を有する抗体重鎖をエンコードする核酸配列、からなる群より選択される核酸配列を含む、組換え核酸。

【請求項5】

前記核酸配列は、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、および配列番号：40からなる群より選択されるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域をエンコードするものである、請求項4に記載の組換え核酸。

【請求項6】

当該組換え核酸が、ヒト重鎖定常領域またはマウス重鎖定常領域を含む、請求項4または5に記載の組換え核酸。

【請求項7】

前記ヒト重鎖定常領域が、配列番号：24に記載の核酸配列を含むものであるか、または配列番号：25に記載のアミノ酸配列をエンコードするものである、請求項6に記載の組換え核酸。

【請求項8】

(I) 配列番号：35に記載のCDR1配列、CDR2配列およびCDR3配列からなる軽鎖の相補性決定領域を有する抗体軽鎖をエンコードする核酸配列、

(I I) 配列番号：37に記載のCDR1配列、CDR2配列およびCDR3配列からな

る軽鎖の相補性決定領域を有する抗体軽鎖をエンコードする核酸配列、

(I I I) 配列番号：39に記載のCDR1配列、CDR2配列およびCDR3配列からなる軽鎖の相補性決定領域を有する抗体軽鎖をエンコードする核酸配列、および

(I V) 配列番号：41に記載のCDR1配列、CDR2配列およびCDR3配列からなる軽鎖の相補性決定領域を有する抗体軽鎖をエンコードする核酸配列、からなる群より選択される核酸配列を含む、組換え核酸。

【請求項9】

前記核酸配列は、配列番号：35、配列番号：37、配列番号：39、および配列番号：41からなる群より選択されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域をエンコードするものである、請求項8に記載の組換え核酸。

【請求項10】

当該組換え核酸が、ヒト軽鎖定常領域またはマウス軽鎖定常領域を含む、請求項8または9に記載の組換え核酸。

【請求項11】

前記ヒト軽鎖定常領域が、配列番号：26に記載の核酸配列を含むものであるか、または配列番号：27に記載のアミノ酸配列をエンコードするものである、請求項10に記載の組換え核酸。

【請求項12】

前記核酸配列が、発現制御配列に機能的に連結されている、請求項4から11のいずれか1項に記載の組換え核酸。

【請求項13】

前記発現制御配列が、真核細胞または原核細胞における発現を可能にするものである、請求項12に記載の組換え核酸。

【請求項14】

(I) 請求項4から7のいずれか1項に記載の組換え核酸、および、
(I I) 請求項8から11のいずれか1項に記載の組換え核酸、
を含む、組換え細胞。

【請求項15】

当該組換え細胞の細胞は、CHO細胞、NS/0細胞、HEK293細胞、HEK293T細胞、植物細胞、真菌細胞、樹状細胞、B細胞、COS細胞、K562細胞、HEK293細胞、HELA細胞、酵母細胞、昆虫細胞、リンパ球細胞、および真核細胞からなる群より選択される、請求項14に記載の組換え細胞。

【請求項16】

CLDN6と結合する、抗CLDN6抗体または当該CLDN6の抗原結合フラグメントにおいて、その抗体または抗原結合フラグメントが、請求項14または15に記載の組換え細胞により発現されたものである、抗CLDN6抗体または当該CLDN6の抗原結合フラグメント。

【請求項17】

抗体産生細胞を製造する方法であって、

(I) 請求項4から7のいずれか1項に記載の組換え核酸、および、
(I I) 請求項8から11のいずれか1項に記載の組換え核酸、
を含む、発現ベクターを用いて、細胞を形質転換する工程と、

抗体の重鎖をエンコードする核酸配列および/または抗体の軽鎖をエンコードする核酸配列を有する組換え細胞を得る工程と、を含む、抗体産生細胞を製造する方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0378

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0378】

高解像度エピトープマッピングは、C L D N 6 の最初の細胞外ドメインのアミノ酸 F 3 5 、 G 3 7 、 S 3 9 およびおそらく T 3 3 が、 C L D N 6 特異的キメラ抗体 c h i m A B 6 1 D 、 6 4 A 、 6 7 A および 8 9 A との相互作用のために重要であることを明らかにした。残基 I 4 0 は c h i m A B 8 9 A の結合のために必須であり、 c h i m A B 6 1 D および 6 7 A の結合に寄与する。加えて、 C L D N 6 の 2 番目の細胞外ドメインの L 1 5 1 は c h i m A B 6 7 A との相互作用のために重要である（図 2 4 ）。

以下、本発明の参考形態の一例を付記する。

< 1 >

C L D N 6 を発現する細胞の表面に会合した C L D N 6 に結合することができ、 C L D N 9 を発現する細胞の前記表面に会合した C L D N 9 には実質的に結合することができない抗体。

< 2 >

C L D N 6 、好ましくは C L D N 6 を発現する細胞の表面に会合した C L D N 6 に結合することができ、 C D R 3 配列 X a a 1 G 1 y X a a 2 V a 1 X a a 3 を有する抗体重鎖を含む抗体であって、前記配列中、 X a a 1 は任意のアミノ酸、好ましくは芳香族アミノ酸、より好ましくは P h e または T y r 、最も好ましくは T y r であり、 X a a 2 は任意のアミノ酸、好ましくは芳香族アミノ酸、より好ましくは P h e または T y r 、最も好ましくは T y r であり、および X a a 3 は任意のアミノ酸、好ましくは L e u または P h e 、より好ましくは L e u である、抗体。

< 3 >

C L D N 9 を発現する細胞の表面に会合した C L D N 9 に実質的に結合することができない、< 2 > に記載の抗体。

< 4 >

C L D N 4 を発現する細胞の表面に会合した C L D N 4 に実質的に結合することができないおよび / または C L D N 3 を発現する細胞の表面に会合した C L D N 3 に実質的に結合することができない、< 1 > ~ < 3 > のいずれか一項に記載の抗体。

< 5 >

C L D N 6 に特異的である、< 1 > ~ < 4 > のいずれか一項に記載の抗体。

< 6 >

前記細胞が無傷細胞、特に非透過性細胞である、< 1 > ~ < 5 > のいずれか一項に記載の抗体。

< 7 >

C L D N 6 の細胞外画分内に位置するエピトープに結合することができる、< 1 > ~ < 6 > のいずれか一項に記載の抗体。

< 8 >

C L D N 6 の前記細胞外画分が配列番号： 6 または配列番号： 7 のアミノ酸配列を含む、< 1 > ~ < 7 > のいずれか一項に記載の抗体。

< 9 >

C L D N 6 への抗体の結合が、配列番号： 6 または配列番号： 7 のアミノ酸配列内に位置するエピトープへの結合を含む、< 1 > ~ < 8 > のいずれか一項に記載の抗体。

< 1 0 >

配列番号： 6 または配列番号： 7 のアミノ酸配列を有するペプチドもしくは免疫学的に等価のペプチド、または前記ペプチドを発現する核酸もしくは宿主細胞で動物を免疫する工程を含む方法によって得られる、< 1 > ~ < 9 > のいずれか一項に記載の抗体。

< 1 1 >

C L D N 6 が配列番号： 2 のアミノ酸配列または配列番号： 8 のアミノ酸配列を有する、< 1 > ~ < 1 0 > のいずれか一項に記載の抗体。

< 1 2 >

配列番号： 2 のアミノ酸配列を有する C L D N 6 に結合することができ、かつ配列番号： 8 のアミノ酸配列を有する C L D N 6 に結合することができる、< 1 > ~ < 1 1 > のい

すれか一項に記載の抗体。

< 1 3 >

以下の活性：

(i) C L D N 6 を発現する細胞の死滅化、

(i i) C L D N 6 を発現する細胞の増殖の阻害、

(i i i) C L D N 6 を発現する細胞のコロニー形成の阻害、

(i v) 定着腫瘍の寛解を媒介すること、

(v) 肿瘍の形成または再形成を防止すること、および

(v i) C L D N 6 を発現する細胞の転移の阻害

の1またはそれ以上を有する、< 1 > ~ < 1 2 > のいずれか一項に記載の抗体。

< 1 4 >

C L D N 6 をその天然立体配座で担持する細胞に対して1またはそれ以上の免疫エフェクター機能を示す、< 1 > ~ < 1 2 > のいずれか一項に記載の抗体。

< 1 5 >

1またはそれ以上の免疫エフェクター機能が、補体依存性細胞傷害（C D C）、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（A D C C）、アポトーシスの誘導、および増殖の阻害からなる群より選択され、好ましくはエフェクター機能がA D C C および / またはC D C である、< 1 4 > に記載の抗体。

< 1 6 >

前記1もしくはそれ以上の活性または1もしくはそれ以上の免疫エフェクター機能が、C L D N 6 の細胞外画分内に位置するエピトープへの前記抗体の結合によって誘導される、< 1 3 > ~ < 1 5 > のいずれか一項に記載の抗体。

< 1 7 >

C L D N 6 の前記細胞外画分が配列番号：6または配列番号：7のアミノ酸配列を含む、< 1 6 > に記載の抗体。

< 1 8 >

C L D N 6 を発現する前記細胞またはC L D N 6 をその天然立体配座で担持する細胞が腫瘍細胞である、< 1 > ~ < 1 7 > のいずれか一項に記載の抗体。

< 1 9 >

C L D N 6 を発現する前記細胞またはC L D N 6 をその天然立体配座で担持する細胞が癌細胞である、< 1 > ~ < 1 8 > のいずれか一項に記載の抗体。

< 2 0 >

前記癌細胞が、卵巣癌、特に卵巣腺癌および卵巣奇形癌、小細胞肺癌（S C L C）および非小細胞肺癌（N S C L C）を含む肺癌、特に扁平上皮肺癌および腺癌、胃癌、乳癌、肝癌、脾癌、皮膚癌、特に基底細胞癌および扁平上皮癌、悪性黒色腫、頭頸部癌、特に悪性多形腺癌、肉腫、特に滑膜肉腫および癌肉腫、胆管癌、膀胱の癌、特に移行上皮癌および乳頭状癌、腎癌、特に腎細胞癌および乳頭状腎細胞癌を含む腎細胞癌、結腸癌、回腸の癌を含む小腸癌、特に小腸腺癌および回腸の腺癌、精巣胎児性癌、胎盤絨毛癌、子宮頸癌、精巣癌、特に精巣セミノーマ、精巣奇形腫および精巣胎児性癌、子宮癌、奇形癌または胎生期癌などの生殖細胞腫瘍、特に精巣の生殖細胞腫瘍、ならびにそれらの転移形態からなる群より選択される癌に由来する、< 1 9 > に記載の抗体。

< 2 1 >

モノクローナル、キメラ、ヒトもしくはヒト化抗体、または抗体のフラグメントである、< 1 > ~ < 2 0 > のいずれか一項に記載の抗体。

< 2 2 >

天然立体配座のC L D N 6 の1またはそれ以上のエピトープに結合することができる、< 1 > ~ < 2 1 > のいずれか一項に記載の抗体。

< 2 3 >

(i) アクセッション番号D S M A C C 3 0 6 7 (G T 5 1 2 m u M A B 5 9 A) 、D S M A C C 3 0 6 8 (G T 5 1 2 m u M A B 6 0 A) 、D S M A C C 3 0 6 9

(G T 5 1 2 m u M A B 6 1 D)、D S M A C C 3 0 7 0 (G T 5 1 2 m u M A B 6 4 A)、D S M A C C 3 0 7 1 (G T 5 1 2 m u M A B 6 5 A)、D S M A C C 3 0 7 2 (G T 5 1 2 m u M A B 6 6 B)、D S M A C C 3 0 7 3 (G T 5 1 2 m u M A B 6 7 A)、D S M A C C 3 0 8 9 (G T 5 1 2 m u M A B 5 5 A)またはD S M A C C 3 0 9 0 (G T 5 1 2 m u M A B 8 9 A)の下で寄託されたクローンによって產生されるまたは前記クローンから得られる抗体、(i i)(i)の下にある抗体のキメラまたはヒト化形態である抗体、(i i i)(i)の下にある抗体の特異性を有する抗体、および(i v)(i)の下にある抗体の抗原結合部分または抗原結合部位を含む抗体からなる群より選択される抗体。

< 2 4 >

< 1 > ~ < 2 3 > のいずれか一項に記載の抗体を產生することができるハイブリドーマ。

。

< 2 5 >

アクセッション番号D S M A C C 3 0 6 7 (G T 5 1 2 m u M A B 5 9 A)、D S M A C C 3 0 6 8 (G T 5 1 2 m u M A B 6 0 A)、D S M A C C 3 0 6 9 (G T 5 1 2 m u M A B 6 1 D)、D S M A C C 3 0 7 0 (G T 5 1 2 m u M A B 6 4 A)、D S M A C C 3 0 7 1 (G T 5 1 2 m u M A B 6 5 A)、D S M A C C 3 0 7 2 (G T 5 1 2 m u M A B 6 6 B)、D S M A C C 3 0 7 3 (G T 5 1 2 m u M A B 6 7 A)、D S M A C C 3 0 8 9 (G T 5 1 2 m u M A B 5 5 A)またはD S M A C C 3 0 9 0 (G T 5 1 2 m u M A B 8 9 A)の下で寄託されたハイブリドーマ。

< 2 6 >

治療薬に共役された< 1 > ~ < 2 3 > のいずれか一項に記載の抗体を含むコンジュゲート。

< 2 7 >

前記治療薬が、毒素、放射性同位体、薬剤または細胞傷害性薬物である、< 2 6 >に記載のコンジュゲート。

< 2 8 >

< 1 > ~ < 2 3 > のいずれか一項に記載の抗体および/または< 2 6 >もしくは< 2 7 >に記載のコンジュゲート、および医薬的に許容される担体を含有する医薬組成物。

< 2 9 >

細胞の増殖を阻害する方法であって、C L D N 6 を発現し、その細胞表面とC L D N 6 の会合を特徴とする、前記細胞を< 1 > ~ < 2 3 > のいずれか一項に記載の抗体および/または< 2 6 >もしくは< 2 7 >に記載のコンジュゲートと接触させることを含む方法。

< 3 0 >

細胞を死滅させる方法であって、C L D N 6 を発現し、その細胞表面とC L D N 6 の会合を特徴とする、前記細胞を< 1 > ~ < 2 3 > のいずれか一項に記載の抗体および/または< 2 6 >もしくは< 2 7 >に記載のコンジュゲートと接触させることを含む方法。

< 3 1 >

細胞が関与する疾患または障害を治療するまたは予防する方法であって、被験者において、C L D N 6 を発現し、その細胞表面とC L D N 6 の会合を特徴とする< 1 > ~ < 2 3 > のいずれか一項に記載の抗体、< 2 6 >もしくは< 2 7 >に記載のコンジュゲートまたは< 2 8 >に記載の医薬組成物を前記被験者に投与することを含む方法。

< 3 2 >

前記疾患または前記障害が腫瘍関連疾患である、< 3 1 >に記載の方法。

< 3 3 >

前記腫瘍関連疾患が癌である、< 3 2 >に記載の方法。

< 3 4 >

前記癌が、卵巣癌、特に卵巣腺癌および卵巣奇形癌、小細胞肺癌(S C L C)および非小細胞肺癌(N S C L C)を含む肺癌、特に扁平上皮肺癌および腺癌、胃癌、乳癌、肝癌、胰癌、皮膚癌、特に基底細胞癌および扁平上皮癌、悪性黒色腫、頭頸部癌、特に悪性多

形腺腫、肉腫、特に滑膜肉腫および癌肉腫、胆管癌、膀胱の癌、特に移行上皮癌および乳頭状癌、腎癌、特に腎明細胞癌および乳頭状腎細胞癌を含む腎細胞癌、結腸癌、回腸の癌を含む小腸癌、特に小腸腺癌および回腸の腺癌、精巣胎児性癌、胎盤絨毛癌、子宮頸癌、精巣癌、特に精巣セミノーマ、精巣奇形腫および精巣胎児性癌、子宮癌、奇形癌または胎生期癌などの生殖細胞腫瘍、特に精巣の生殖細胞腫瘍、ならびにそれらの転移形態からなる群より選択される、<33>に記載の方法。

<35>

細胞の転移拡大を阻害する方法であつて、CLDN6を発現し、その細胞表面とCLDN6の会合を特徴とする、前記細胞を<1>～<23>のいずれか一項に記載の抗体および/または<26>もしくは<27>に記載のコンジュゲートと接触させることを含む方法。