

【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1部門第1区分

【発行日】平成25年9月5日(2013.9.5)

【公表番号】特表2013-500703(P2013-500703A)

【公表日】平成25年1月10日(2013.1.10)

【年通号数】公開・登録公報2013-002

【出願番号】特願2012-522029(P2012-522029)

【国際特許分類】

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)
C 0 7 K	16/30	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A 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
C 0 7 K	16/30	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 K	48/00	

【手続補正書】

【提出日】平成25年7月16日(2013.7.16)

【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】

ムチンタンパク質に結合することができるヒト化抗体またはその断片もしくは誘導体であって、Kabat番号付けによるアミノ酸28位にプロリン残基を含む重鎖可変領域の少なくとも一部を含み；ここで

(i) 該抗体またはその断片もしくは誘導体は、

(a) グリコシル化MUC1腫瘍エピトープに特異的に結合する、および

(b) 配列番号16のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域および配列番号28のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む；

またはここで

( i i ) 該抗体の断片もしくは誘導体は、特性 ( a ) および ( b ) を有する該抗体の機能的断片または誘導体であり、該機能的断片または誘導体は、

( a ) 配列番号 1 6 および配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む抗体と交差特異性を示す、および

( b ) 配列番号 1 6 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 % 同一であるアミノ酸配列および配列番号 2 8 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、および

( c ) 該重鎖可変領域の、K a b a t 番号付けによる 2 8 位にプロリン残基を含まないこと以外は該機能的断片もしくは誘導体と同一である抗体の断片もしくは誘導体よりも低い解離定数で該グリコシリ化 M U C 1 腫瘍エピトープに結合することができる、抗体またはその断片もしくは誘導体。

### 【請求項 2】

請求項 1 に記載の抗体またはその断片もしくは誘導体であって、該抗体またはその断片もしくは誘導体は、以下の特性：

( a ) 該抗体またはその断片もしくは誘導体のエピトープへの特異的結合が、該エピトープのコンフォメーションおよび / またはグリコシリ化パターンに依存する、

( b ) 該抗体またはその断片もしくは誘導体は、アミノ酸配列 P D T R を含むペプチドに特異的に結合することができる、

( c ) 該抗体またはその断片もしくは誘導体は、トレオニン残基において、N - アセチルガラクトサミン ( T n ) またはガラクトース 1 - 3 N - アセチルガラクトサミン ( T F ) によってグリコシリ化されている、アミノ酸配列 P D T R を含むペプチドに特異的に結合することができる、

( d ) 該抗体またはその断片もしくは誘導体は、アミノ酸配列 P D T R P を含むペプチドに特異的に結合することができ、該結合は、該エピトープが、トレオニン残基において、N - アセチルガラクトサミン ( T n ) またはガラクトース 1 - 3 N - アセチルガラクトサミン ( T F ) によってグリコシリ化される場合に増加する、

( e ) 該抗体またはその断片もしくは誘導体は、同一の長さおよび同一のペプチド配列の非グリコシリ化ペプチドへの結合と比較して結合強度が少なくとも 2 0 倍増加するよう、該グリコシリ化 M U C 1 腫瘍エピトープに特異的に結合する、のうちの 1 つ以上を有する、抗体またはその断片もしくは誘導体。

### 【請求項 3】

請求項 1 または 2 に記載の抗体またはその断片もしくは誘導体であって、ここで、前記機能的断片もしくは誘導体は、以下の特性：

( a ) 該抗体またはその断片もしくは誘導体は、相補性決定領域：

( i ) 配列番号 1 のアミノ酸配列を有する C D R 1 、

( i i ) 配列番号 3 のアミノ酸配列を有する C D R 2 、および

( i i i ) 配列番号 5 のアミノ酸配列を有する C D R 3

を含み；

( b ) 該抗体またはその断片もしくは誘導体は、以下：

( i ) 重鎖可変領域 V H の F R H 1 、 F R H 2 、 F R H 3 および F R H 4 が、アミノ酸位置が K a b a t による記数法に対応する以下のアミノ酸配列：

## 【化9-1】

FRH1 (配列番号7)

位置	アミノ酸
1	E
2	V
3	QまたはK
4	L
5	V
6	E
7	S
8	G
9	G
10	G
11	L
12	V
13	Q
14	P
15	G
16	G
17	S
18	LまたはM
19	R
20	L
21	S
22	C
23	AまたはV

## 【化9 - 2】

24	A
25	S
26	G
27	F
28	P
29	F
30	S

FRH2 (配列番号9)

位置	アミノ酸
36	W
37	V
38	R
39	Q
40	AまたはS
41	P
42	GまたはE
43	K
44	G
45	L
46	E
47	W
48	V
49	GまたはA

FRH3 (配列番号11)

## 【化9 - 3】

位置	アミノ酸
66	R
67	F
68	T
69	I
70	S
71	R
72	D
73	D
74	S
75	K
76	NまたはS
77	S
78	LまたはV
79	Y
80	L
81	Q
82	M
82a	N
82b	S
82c	L
83	K
84	T
85	E
86	D
87	T

## 【化9 - 4】

88	A
89	V
90	Y
91	Y
92	C
93	TまたはA
94	R

FRH4 (配列番号13)

位置	アミノ酸
103	W
104	G
105	Q
106	G
107	T
108	L
109	VまたはL
110	T
111	V
112	S
113	S

を有し、

( i i ) かつ任意選択で、軽鎖可変領域 VL の FRL1、FRL2、FRL3 および FRL4 が、アミノ酸位置が Kabat による記数法に対応する以下のアミノ酸配列：

## 【化10-1】

FRL1 (配列番号23)

位置	アミノ酸
1	D
2	I
3	V
4	M
5	T
6	Q
7	S
8	P
9	L
10	S
11	LまたはN
12	P
13	V
14	T
15	P
16	G
17	EまたはD
18	P
19	A
20	S
21	I
22	S
23	C

## 【化10-2】

FRL2 (配列番号24)

位置	アミノ酸
35	W
36	Y
37	L
38	Q
39	K
40	P
41	G
42	Q
43	S
44	P
45	Q
46	L
47	L
48	I
49	Y

FRL3 (配列番号25)

位置	アミノ酸
57	G
58	V
59	P
60	D
61	R
62	F

## 【化10 - 3】

63	S
64	G
65	S
66	G
67	S
68	G
69	T
70	D
71	F
72	T
73	L
74	KまたはR
75	I
76	S
77	R
78	V
79	E
80	A
81	E
82	D
83	V
84	G
85	V
86	Y
87	Y
88	C

## 【化10-4】

FRL4 (配列番号26)

位置	アミノ酸
98	F
99	G
100	QまたはG
101	G
102	T
103	K
104	V
105	E
106	I
107	K
108	R

を有する、

抗体フレームワーク領域から選択される抗体フレームワーク領域を含む、

(c) 該抗体またはその断片もしくは誘導体は、配列番号7または配列番号8のアミノ酸配列を含むフレームワーク領域1を含む、

(d) 該抗体またはその断片もしくは誘導体は、配列番号15または配列番号16のアミノ酸配列を含む抗体の重鎖可変領域を含む、

(e) 該抗体またはその断片もしくは誘導体は、配列番号27または配列番号28のアミノ酸配列を含む抗体の軽鎖可変領域を含む、

(f) 該抗体またはその断片もしくは誘導体は、重鎖可変領域として配列番号29のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変領域として配列番号30のアミノ酸配列を含む抗体Pankomabと交差特異性を示す、

のうちの1つ以上を有する、抗体またはその断片もしくは誘導体。

## 【請求項4】

前記機能的断片または誘導体が、配列番号16のアミノ酸配列と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列および配列番号28のアミノ酸配列と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の抗体またはその断片もしくは誘導体。

## 【請求項5】

前記機能的断片または誘導体が、配列番号16のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列および配列番号28のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む、請求項4に記載の抗体またはその断片もしくは誘導体。

## 【請求項6】

前記機能的断片もしくは誘導体は、以下の相補性決定領域のセット：

( i ) 配列番号 1 のアミノ酸配列を有する C D R 1 、

( i i ) 配列番号 3 のアミノ酸配列を有する C D R 2 、 および

( i i i ) 配列番号 5 のアミノ酸配列を有する C D R 3

を含む重鎖可変領域を含む、請求項 4 または 5 に記載の抗体またはその断片もしくは誘導体。

#### 【請求項 7】

前記抗体の断片もしくは誘導体は、

( i ) 重鎖および軽鎖各々の可変領域および第一の定常ドメインからなる一価の断片である F a b 断片、

( i i ) ヒンジ領域でジスルフィド架橋によって連結される 2 つの F a b 断片を含む二価の断片である F ( a b ) , 断片、

( i i i ) 抗体の单一の腕の重鎖および軽鎖可変領域からなる F v 断片、

( i v ) 単一のポリペプチド鎖からなる F v 断片である s c F v 断片、

( v ) 共有結合で一緒に連結される 2 つの F v 断片からなる ( F v ) , 断片、ならびに

( v i ) 重鎖および軽鎖可変領域の結合が分子間だけで起こることができるが分子内では起こらない方法で共有結合によって一緒に連結される、重鎖可変領域および軽鎖可変領域からなるマルチボディ

からなる群から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の抗体またはその断片もしくは誘導体。

#### 【請求項 8】

配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域および配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の抗体またはその断片もしくは誘導体。

#### 【請求項 9】

以下の特性：

( a ) 前記グリコシル化パターンは、ヒトグリコシル化パターンである、

( b ) 前記グリコシル化パターンは、その特異的なエピトープに対する該抗体の結合親和性、その下流受容体のうちの一つ以上に対する該抗体の結合親和性、該抗体の補体依存性細胞傷害 ( C D C ) 、および / または該抗体の抗体依存性細胞媒介細胞傷害 ( A D C C ) を増強する、ならびに / あるいは

( c ) 前記グリコシル化パターンは、 K 5 6 2 、 K G 1 、 M U T Z - 3 、 N M - F 9 [ D S M A C C 2 6 0 6 ] 、 N M - D 4 [ D S M A C C 2 6 0 5 ] 、 N M - H 9 D 8 [ D S M A C C 2 8 0 6 ] 、 N M - H 9 D 8 - E 6 [ D S M A C C 2 8 0 7 ] 、 N M H 9 D 8 - E 6 Q 1 2 [ D S M A C C 2 8 5 6 ] および G T - 2 X [ D S M A C C 2 8 5 8 ] からなる群から選択される細胞系において前記抗体またはその断片もしくは誘導体が発現されるときに得られる通りのグリコシル化パターンである、

のうちの一つ以上を有するグリコシル化パターンを有する、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の抗体またはその断片もしくは誘導体。

#### 【請求項 10】

I g G 、 I g M 、 I g A 、 I g E および I g D からなる群から選択されるアイソタイプを有する、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の抗体またはその断片もしくは誘導体。

#### 【請求項 11】

さらなる作用物質に結合された、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の抗体またはその断片もしくは誘導体からなる、コンジュゲート。

#### 【請求項 12】

前記さらなる作用物質が、抗体または抗体の断片、酵素、相互作用ドメイン、安定化ドメイン、シグナル伝達配列、検出可能な標識、蛍光色素、毒素、触媒抗体、細胞溶解性成分、免疫調節薬、免疫エフェクター、M H C クラス I またはクラス I I 抗原、放射性標識化のためのキレート化剤、放射性同位体、リポソーム、膜貫通ドメイン、ウイルス、細胞、癌細胞を死滅させることができるもの質、細胞傷害剤、放射性核種および細胞毒から

なる群より選択される、請求項 1 1 に記載のコンジュゲート。

【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の抗体またはその断片もしくは誘導体をコードする核酸。

【請求項 1 4】

請求項 1 3 に記載の核酸および該核酸に作動可能に連結しているプロモーターを含む発現カセットまたはベクター。

【請求項 1 5】

請求項 1 3 に記載の核酸または請求項 1 4 に記載の発現カセットもしくはベクターを含む宿主細胞。

【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の抗体またはその断片もしくは誘導体、請求項 1 1 もしくは 1 2 に記載のコンジュゲート、請求項 1 3 に記載の核酸、請求項 1 4 に記載の発現カセットまたはベクター、あるいは請求項 1 5 に記載の宿主細胞を含む組成物。

【請求項 1 7】

溶媒、希釈剤および賦形剤からなる群より選択される 1 つ以上の成分をさらに含む医薬組成物である、請求項 1 6 に記載の組成物。

【請求項 1 8】

医療に使用するための、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の抗体またはその断片もしくは誘導体または請求項 1 1 もしくは 1 2 に記載のコンジュゲートを含む組成物、あるいは請求項 1 6 または 1 7 に記載の組成物。

【請求項 1 9】

癌の治療、予後診断、診断および / またはモニタリングで用いるための、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の抗体またはその断片もしくは誘導体または請求項 1 1 もしくは 1 2 に記載のコンジュゲートを含む組成物、あるいは請求項 1 6 または 1 7 に記載の組成物。

【請求項 2 0】

前記癌が、白血病、セミノーマ、黒色腫、奇形腫、リンパ腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、直腸癌、子宮体癌、腎臓癌、副腎癌、甲状腺癌、血液癌、皮膚癌、脳の癌、子宮頸癌、腸癌、肝癌、結腸癌、胃癌、腸癌、頭頸部癌、胃腸癌、リンパ節癌、食道癌、結腸直腸癌、肺臓癌、耳、鼻および咽喉（ENT）癌、乳癌、前立腺癌、子宮癌、卵巣癌および肺癌からなる群より選択される、請求項 1 9 に記載の組成物。

【請求項 2 1】

ムチンタンパク質に結合することができ、重鎖可変領域の少なくとも一部を含む抗体またはその断片もしくは誘導体の抗原結合および / または抗原認識を改善するための方法であって、ここで、該抗体またはその断片もしくは誘導体は、

( a ) グリコシル化 M U C 1 腫瘍エピトープに特異的に結合することができる、および

( b ) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域および配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含むか、または配列番号 3 8 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 % 同一であるアミノ酸配列および配列番号 2 8 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 % 同一であるアミノ酸配列を含むその機能的断片もしくは誘導体であり、

該方法は、K a b a t 番号付けによる該重鎖可変領域の 2 8 位にプロリン残基を提供するステップを含む、方法。

【請求項 2 2】

以下の特性：

( a ) 2 8 位のアミノ酸残基が、前記抗体またはその断片もしくは誘導体をコードする核酸に変異を導入することによって得られ、該アミノ酸残基をコードするコドンに該変異が導入される、ならびに / あるいは

( b ) 前記抗原結合および / または抗原認識を改善することには、該抗体またはその断片もしくは誘導体の、その抗原への親和性を増強することおよび / または該抗体またはそ

の断片もしくは誘導体の、その抗原への特異性を増加させることができるものうちの少なくとも1つ以上を有する、請求項2\_1に記載の方法。

【請求項2\_3】

請求項1\_3に記載の核酸を調製するための方法であって、該方法は：

(a) M U C 1に結合することができる抗体またはその断片もしくは誘導体であって、K a b a t番号付けによるアミノ酸28位にプロリン残基を含まない重鎖可変領域を含む抗体またはその断片もしくは誘導体をコードする核酸配列を含む核酸を提供するステップと、

(b) 該重鎖可変領域のK a b a t番号付けによるアミノ酸番号28をコードするコドンに、該コドンがプロリン残基をコードするように変異を導入するステップとを含む、方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0019】

本発明の他の目的、特徴、利点および態様は、以下の説明および添付の請求項から当業者に明らかになる。しかし、以下の説明、添付の請求項および具体的な実施例は、本出願の好ましい実施形態を示し、例示だけのために提供されていることを理解されたい。開示される発明の精神および範囲内の様々な変更および改変は、以下のものを読むことによって当業者に容易に明らかとなる。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目1)

ムチンタンパク質に結合することができる抗体またはその断片もしくは誘導体であって、K a b a t番号付けによるアミノ酸28位にプロリン残基を含む重鎖可変領域の少なくとも一部を含む抗体またはその断片もしくは誘導体。

(項目2)

項目1に記載の抗体であって、該抗体は、以下の特性：

(a) 該抗体は、グリコシリ化M U C 1腫瘍エピトープに特異的に結合する、および

(b) 該抗体は、配列番号16のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域および配列番号28のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む

を有するか、あるいは該抗体は、特性(a)および(b)を有する該抗体の機能的断片または誘導体であり、ここで、該機能的断片または誘導体は、配列番号16および配列番号28のアミノ酸配列を含む抗体と交差特異性を示す、抗体。

(項目3)

項目1に記載の抗体またはその断片もしくは誘導体であって、該抗体またはその断片もしくは誘導体は、以下の特性：

(a) 該抗体またはその断片もしくは誘導体のエピトープへの特異的結合が、該エピトープのコンフォメーションおよび/またはグリコシリ化パターンに依存する、

(b) 該抗体またはその断片もしくは誘導体は、トレオニン残基で、N-アセチルガラクトサミン(Tn)またはガラクトース1-3N-アセチルガラクトサミン(TF)によって好ましくはグリコシリ化されている、アミノ酸配列P D T Rを含むペプチドに特異的に結合することができる、

(c) 該抗体またはその断片もしくは誘導体は、M U C 1、特に腫瘍由来のM U C 1のグリコシリ化細胞外タンデムリピートの少なくとも一部に特異的に結合することができる、

(d) 該抗体またはその断片もしくは誘導体は、同一の長さおよび同一のペプチド配列の非グリコシリ化ペプチドへの結合と比較して結合強度が少なくとも20倍増加するよう、グリコシリ化M U C 1腫瘍エピトープに特異的に結合する、

( e ) 該抗体またはその断片もしくは誘導体は、操作、好ましくはヒト化されている、  
( f ) 該抗体またはその断片もしくは誘導体は、

( i ) 配列番号 1 のアミノ酸配列を有する C D R 1、

( i i ) 配列番号 3 のアミノ酸配列を有する C D R 2、および

( i i i ) 配列番号 5 のアミノ酸配列を有する C D R 3

からなる群より選択される、少なくとも 1 つ、好ましくは少なくとも 2 つの相補性決定領域を含む、

( g ) 該抗体またはその断片もしくは誘導体は、以下：

( i ) 可変重鎖 V H の F R H 1、F R H 2、F R H 3 および F R H 4 が、アミノ酸位置が K a b a t による記数法に対応する以下のアミノ酸配列：

## 【化9-1】

FRH1 (配列番号7)

位置	アミノ酸
1	E
2	V
3	QまたはK
4	L
5	V
6	E
7	S
8	G
9	G
10	G
11	L
12	V
13	Q
14	P
15	G
16	G
17	S
18	LまたはM
19	R
20	L
21	S
22	C
23	AまたはV

## 【化9 - 2】

24	A
25	S
26	G
27	F
28	P
29	F
30	S

FRH2 (配列番号9)

位置	アミノ酸
36	W
37	V
38	R
39	Q
40	AまたはS
41	P
42	GまたはE
43	K
44	G
45	L
46	E
47	W
48	V
49	GまたはA

FRH3 (配列番号11)

## 【化9 - 3】

位置	アミノ酸
66	R
67	F
68	T
69	I
70	S
71	R
72	D
73	D
74	S
75	K
76	NまたはS
77	S
78	LまたはV
79	Y
80	L
81	Q
82	M
82a	N
82b	S
82c	L
83	K
84	T
85	E
86	D
87	T

## 【化9 - 4】

88	A
89	V
90	Y
91	Y
92	C
93	TまたはA
94	R

FRH4 (配列番号13)

位置	アミノ酸
103	W
104	G
105	Q
106	G
107	T
108	L
109	VまたはL
110	T
111	V
112	S
113	S

を有し、

(i i) かつ任意選択で、軽鎖可変領域VLのFRL1、FRL2、FRL3およびFRL4が、アミノ酸位置がKabatによる記数法に対応する以下のアミノ酸配列：

## 【化10-1】

FRL1 (配列番号23)

位置	アミノ酸
1	D
2	I
3	V
4	M
5	T
6	Q
7	S
8	P
9	L
10	S
11	LまたはN
12	P
13	V
14	T
15	P
16	G
17	EまたはD
18	P
19	A
20	S
21	I
22	S
23	C

## 【化10-2】

FRL2 (配列番号24)

位置	アミノ酸
35	W
36	Y
37	L
38	Q
39	K
40	P
41	G
42	Q
43	S
44	P
45	Q
46	L
47	L
48	I
49	Y

FRL3 (配列番号25)

位置	アミノ酸
57	G
58	V
59	P
60	D
61	R
62	F

## 【化10 - 3】

63	S
64	G
65	S
66	G
67	S
68	G
69	T
70	D
71	F
72	T
73	L
74	KまたはR
75	I
76	S
77	R
78	V
79	E
80	A
81	E
82	D
83	V
84	G
85	V
86	Y
87	Y
88	C

## 【化10-4】

FRL4 (配列番号26)

位置	アミノ酸
98	F
99	G
100	QまたはG
101	G
102	T
103	K
104	V
105	E
106	I
107	K
108	R

を有する、抗体フレームワーク領域から選択される抗体フレームワーク領域を含む、( h ) 該抗体またはその断片もしくは誘導体は、配列番号7、特に配列番号8のアミノ酸配列を含むフレームワーク領域1を含む、( i ) 該抗体またはその断片もしくは誘導体は、配列番号15、好ましくは配列番号16のアミノ酸配列を含む抗体の重鎖可変領域を含む、( j ) 該抗体またはその断片もしくは誘導体は、配列番号27、好ましくは配列番号28のアミノ酸配列を含む抗体の軽鎖可変領域を含む、( k ) 該抗体またはその断片もしくは誘導体は、配列番号16のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域および配列番号28のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含むか、またはその機能的断片もしくは誘導体である、( l ) 該抗体またはその断片もしくは誘導体は、重鎖可変領域として配列番号29のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変領域として配列番号30のアミノ酸配列を含む抗体 Pankomab と交差特異性を示す、ならびに / あるいは( m ) 該抗体またはその断片もしくは誘導体は、重鎖可変領域として配列番号16のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変領域として配列番号28のアミノ酸配列を含む抗体と交差特異性を示すのうちの1つまたは複数を有する、抗体またはその断片もしくは誘導体。(項目4)項目1～3のいずれか一項に記載の抗体またはその断片もしくは誘導体をコードする核酸。(項目5)

項目4に記載の核酸および該核酸に作動可能に連結しているプロモーターを含む発現力セットまたはベクター。

(項目6)

項目4に記載の核酸または項目5に記載の発現力セットもしくはベクターを含む宿主細胞。

(項目7)

項目1～3のいずれか一項に記載の抗体またはその断片もしくは誘導体、項目4に記載の核酸、項目5に記載の発現力セットまたはベクター、あるいは項目6に記載の宿主細胞を含む組成物。

(項目8)

溶媒、希釈剤および賦形剤からなる群より選択される1つ以上の成分を好ましくはさらに含む医薬組成物である、項目7に記載の組成物。

(項目9)

医薬に使用するための、項目1～3のいずれか一項に記載の抗体またはその断片もしくは誘導体、項目4に記載の核酸、項目5に記載の発現力セットまたはベクター、項目6に記載の宿主細胞、あるいは項目7または8に記載の組成物。

(項目10)

癌、好ましくは結腸、胃、肝臓、脾臓、腎臓、血液、肺および卵巣の癌からなる群より選択される癌の治療、予後診断、診断および/またはモニタリングで用いるための、項目1～3のいずれか一項に記載の抗体またはその断片もしくは誘導体、項目4に記載の核酸、項目5に記載の発現力セットまたはベクター、項目6に記載の宿主細胞、あるいは項目7または8に記載の組成物。

(項目11)

ムチンタンパク質に結合することができ、重鎖可変領域の少なくとも一部を含む抗体またはその断片もしくは誘導体の抗原結合および/または抗原認識を改善するための方法であって、Kabat番号付けによる該重鎖可変領域の28位にプロリン残基を提供するステップを含む、方法。

(項目12)

以下の特性：

(a) 28位のアミノ酸残基が、前記抗体またはその断片もしくは誘導体をコードする核酸に変異を導入することによって得られ、該アミノ酸残基をコードするコドンに該変異が導入される、ならびに/あるいは

(b) 前記抗原結合および/または抗原認識を改善することには、該抗体またはその断片もしくは誘導体の、その抗原への親和性を増強することおよび/または該抗体またはその断片もしくは誘導体の、その抗原への特異性を増加させることができるものうちの少なくとも1つまたは複数を有する、項目11に記載の方法。

(項目13)

前記抗体またはその断片もしくは誘導体が、以下の特性：

(a) 該抗体またはその断片もしくは誘導体のエピトープへの特異的結合が、該エピトープのコンフォメーションおよび/またはグリコシル化パターンに依存する、

(b) 該抗体またはその断片もしくは誘導体は、トレオニン残基で、N-アセチルガラクトサミン(Tn)またはガラクトース1-3N-アセチルガラクトサミン(FT)によって好ましくはグリコシル化されている、アミノ酸配列PDTTを含むペプチドに特異的に結合することができる、

(c) 該抗体またはその断片もしくは誘導体は、MUC1、特に腫瘍由来のMUC1のグリコシル化細胞外タンデムリピートの少なくとも一部に特異的に結合することができる、

(d) 該抗体またはその断片もしくは誘導体は、同一の長さおよび同一のペプチド配列の非グリコシル化ペプチドへの結合と比較して結合強度が少なくとも20倍増加するよう、グリコシル化MUC1腫瘍エピトープに特異的に結合する、

( e ) 該抗体またはその断片もしくは誘導体は、操作、好ましくはヒト化されている、

( f ) 該抗体またはその断片もしくは誘導体は、以下：

( i ) 配列番号 1 のアミノ酸配列を有する C D R 1、

( i i ) 配列番号 3 のアミノ酸配列を有する C D R 2、および

( i i i ) 配列番号 5 のアミノ酸配列を有する C D R 3

からなる群より選択される、少なくとも 1 つの相補性決定領域を含む、

( g ) 該抗体またはその断片もしくは誘導体は、以下：

( i ) 可変重鎖 V H の F R H 1、F R H 2、F R H 3 および F R H 4 が、アミノ酸位置が K a b a t による記数法に対応する以下のアミノ酸配列：

## 【化11-1】

FRH1 (配列番号33)

位置	アミノ酸
1	E
2	V
3	QまたはK
4	L
5	V
6	E
7	S
8	G
9	G
10	G
11	L
12	V
13	Q
14	P
15	G
16	G
17	S
18	LまたはM
19	R
20	L
21	S
22	C
23	AまたはV

## 【化11-2】

24	A
25	S
26	G
27	F
28	T
29	F
30	S

FRH2 (配列番号9)

位置	アミノ酸
36	W
37	V
38	R
39	Q
40	AまたはS
41	P
42	GまたはE
43	K
44	G
45	L
46	E
47	W
48	V
49	GまたはA

FRH3 (配列番号11)

## 【化11-3】

位置	アミノ酸
66	R
67	F
68	T
69	I
70	S
71	R
72	D
73	D
74	S
75	K
76	NまたはS
77	S
78	LまたはV
79	Y
80	L
81	Q
82	M
82a	N
82b	S
82c	L
83	K
84	T
85	E
86	D
87	T

## 【化11-4】

88	A
89	V
90	Y
91	Y
92	C
93	TまたはA
94	R

FRH4 (配列番号13)

位置	アミノ酸
103	W
104	G
105	Q
106	G
107	T
108	L
109	VまたはL
110	T
111	V
112	S
113	S

を有し、

(i i) かつ任意選択で、軽鎖可変領域VLのFRL1、FRL2、FRL3およびFRL4が、アミノ酸位置がKabatによる記数法に対応する以下のアミノ酸配列：

## 【化12-1】

FRL1 (配列番号23)

位置	アミノ酸
1	D
2	I
3	V
4	M
5	T
6	Q
7	S
8	P
9	L
10	S
11	LまたはN
12	P
13	V
14	T
15	P
16	G
17	EまたはD
18	P
19	A
20	S
21	I
22	S
23	C

## 【化12-2】

FRL2 (配列番号24)

位置	アミノ酸
35	W
36	Y
37	L
38	Q
39	K
40	P
41	G
42	Q
43	S
44	P
45	Q
46	L
47	L
48	I
49	Y

FRL3 (配列番号25)

位置	アミノ酸
57	G
58	V
59	P
60	D
61	R
62	F

## 【化12-3】

63	S
64	G
65	S
66	G
67	S
68	G
69	T
70	D
71	F
72	T
73	L
74	KまたはR
75	I
76	S
77	R
78	V
79	E
80	A
81	E
82	D
83	V
84	G
85	V
86	Y
87	Y
88	C

## 【化12-4】

FRL4 (配列番号26)

位置	アミノ酸
98	F
99	G
100	QまたはG
101	G
102	T
103	K
104	V
105	E
106	I
107	K
108	R

を有する、抗体フレームワーク領域から選択される抗体フレームワーク領域を含む、(h) 該抗体またはその断片もしくは誘導体は、配列番号33または34のアミノ酸配列を含むフレームワーク領域1を含む、(i) 該抗体またはその断片もしくは誘導体は、配列番号38または29のアミノ酸配列を含む抗体の重鎖可変領域を含む、(j) 該抗体またはその断片もしくは誘導体は、配列番号27または30のアミノ酸配列を含む抗体の重鎖可変領域を含む、(k) 該抗体またはその断片もしくは誘導体は、配列番号38のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域および配列番号27のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含むか、またはその機能的断片もしくは誘導体である、(l) 該抗体またはその断片もしくは誘導体は、配列番号29のアミノ酸配列（重鎖可変領域）および配列番号30のアミノ酸配列（軽鎖可変領域）を含む抗体Pan komabと交差特異性を示す、ならびに/あるいは(m) 該抗体またはその断片もしくは誘導体は、重鎖可変領域として配列番号16のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変領域として配列番号28のアミノ酸配列を含む抗体と交差特異性を示すのうちの1つまたは複数を有する、項目11または12に記載の方法。(項目14)項目4に記載の核酸を調製するための方法であって、該方法は：(a) MUC1に結合することができる抗体またはその断片もしくは誘導体であって、Kabat番号付けによるアミノ酸28位にプロリン残基を含まない重鎖可変領域を含む抗体またはその断片もしくは誘導体をコードする核酸配列を含む核酸を提供するステップ

と、

( b ) 該重鎖可変領域の K a b a t 番号付けによるアミノ酸番号 2 8 をコードするコドンに、該コドンがプロリン残基をコードするように変異を導入するステップとを含む、方法。

( 項目 15 )

以下の特性：

( a ) ヒトグリコシル化パターンである、

( b ) 前記抗体の活性、特にその特異的エピトープへの該抗体の結合親和性、F c 受容体などのその下流受容体の1つまたは複数への該抗体の結合親和性、該抗体の補体依存性細胞傷害（C D C）および／または該抗体の抗体依存性細胞媒介細胞傷害（A D C C）を増強する、ならびに／あるいは

( c ) 該抗体またはその断片もしくは誘導体を K 5 6 2 、 K G 1 、 M U T Z - 3 、 N M - F 9 [ D S M A C C 2 6 0 6 ] 、 N M - D 4 [ D S M A C C 2 6 0 5 ] 、 N M - H 9 D 8 [ D S M A C C 2 8 0 6 ] 、 N M - H 9 D 8 - E 6 [ D S M A C C 2 8 0 7 ] 、 N M H 9 D 8 - E 6 Q 1 2 [ D S M A C C 2 8 5 6 ] および G T - 2 X [ D S M A C C 2 8 5 8 ] からなる群より選択される細胞系で発現させたとき得られるグリコシル化パターンである

のうちの1つまたは複数を有するグリコシル化パターンを有する、項目1～3のいずれか一項に記載の抗体またはその断片もしくは誘導体。