

【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】令和3年10月28日(2021.10.28)

【公表番号】特表2020-534017(P2020-534017A)

【公表日】令和2年11月26日(2020.11.26)

【年通号数】公開・登録公報2020-048

【出願番号】特願2020-516818(P2020-516818)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/13	(2006.01)
C 1 2 N	15/63	(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	16/46	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	51/10	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
C 1 2 N	15/62	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/13	
C 1 2 N	15/63	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 0 7 K	16/46	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	51/10	2 0 0
A 6 1 P	35/00	
C 1 2 N	15/62	Z

【手続補正書】

【提出日】令和3年9月17日(2021.9.17)

【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】

重鎖免疫グロブリン可変ドメイン(VH)および軽鎖免疫グロブリン可変ドメイン(VL)を含む、抗体またはその抗原結合フラグメントであって、

(a) VHが、

FTFSTYDMS(配列番号:37)のVH-CDR1配列、TISGGSYTYYLDVKG(配列番号:38)のVH-CDR2配列、およびTTVVPFAY(配列番号:39)のVH-CDR3配列を含み、および

(b) VLが、

KASQNVRTVVA(配列番号:40)、LASNRHT(配列番号:41)およびQYWSYPLT(配列番号:42)

KASQNVRTVVA (配列番号:40)、LASDRHT (配列番号:43) およびQYWSYPLT (配列番号:42)

KASQNVRTLVA (配列番号:44)、LASNRHT (配列番号:41) およびQHWSYPLT (配列番号:45)

並びに

KASQNVRTLVA (配列番号:44)、LASNRHT (配列番号:41) およびQYWSYPLT (配列番号:42)

から成る群から選択される、VL-CDR1配列、VL-CDR2配列およびVL-CDR3配列を含む前記抗体またはその抗原結合フラグメント。

#### 【請求項2】

(A) 配列番号:5、配列番号:6、配列番号:15、配列番号:19、配列番号:23、配列番号:25、配列番号:27、配列番号:29、配列番号:31、配列番号:33、配列番号:35、配列番号:58、配列番号:62を含む重鎖(HC)アミノ酸配列または1つ以上の保存的アミノ酸置換を有する前記配列の変種、および/または配列番号:9、配列番号:10、配列番号:17、配列番号:21、配列番号:24、配列番号:26、配列番号:28、配列番号:30、配列番号:32、配列番号:34、配列番号:36、配列番号:60、配列番号:63を含む軽鎖(LC)アミノ酸配列または1つ以上の保存的アミノ酸置換を有する前記配列の変種を含む、または、

(B) 配列番号:9、10、17、21、24、26、28、30、32、34、36、60または63のいずれか1つに存在する軽鎖免疫グロブリン可変ドメイン配列と少なくとも95%同一である軽鎖免疫グロブリン可変ドメイン配列；および/または

配列番号:5、6、15、19、23、25、27、29、31、33、35、58または62のいずれか1つに存在する重鎖免疫グロブリン可変ドメイン配列と少なくとも95%同一である重鎖免疫グロブリン可変ドメイン配列、を含む、または、

(C) 配列番号:9、10、17、21、24、26、28、30、32、34、36、60または63のいずれか1つに存在するLC配列と少なくとも95%同一であるLC配列；および/または配列番号:5、6、15、19、23、25、27、29、31、33、35、58または62のいずれか1つに存在するHC配列と少なくとも95%同一であるHC配列、を含む、

請求項1記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

#### 【請求項3】

以下から成る群より選ばれるHCアミノ酸配列およびLCアミノ酸配列を含む、請求項2記載の抗体：

配列番号:5および配列番号:9(3A3-H1/L1)；

配列番号:5および配列番号:10(3A3-H1/L2)；

配列番号:6および配列番号:9(3A3-H2/L1)；

配列番号:6および配列番号:10(3A3-H2/L2)；

配列番号:15および配列番号:17(huA33-IgG1(H2L2))；

配列番号:19および配列番号:21(huA33-BsAb)；

配列番号:23および配列番号:24(クローン31)；

配列番号:25および配列番号:26(クローン32)；

配列番号:27および配列番号:28(クローン48)；

配列番号:29および配列番号:30(クローン49)；

配列番号:31および配列番号:32(クローン53)；

配列番号:33および配列番号:34(クローン56)；

配列番号:35および配列番号:36(クローン57)；

配列番号:58および配列番号:60(huA33-huC825)；および

配列番号:62および配列番号:63(huA33-mC825)

#### 【請求項4】

配列番号:57の連続する少なくとも5から8アミノ酸残基を含むA33タンパク質のエピトープに結合する、請求項1～3のいずれか1項記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

**【請求項 5】**

キメラ抗体、ヒト化抗体または二重特異性抗体である請求項1～4のいずれか1項記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

**【請求項 6】**

抗体が二重特異性抗体であり、前記二重特異性抗体がT細胞、B細胞、骨髄細胞、形質細胞、またはマスト細胞に結合する、または前記二重特異性抗体がCD3、CD4、CD8、CD20、CD19、CD21、CD23、CD46、CD80、HLA-DR、CD74、CD22、CD14、CD15、CD16、CD123、TCRガンマ/デルタ、NKP46、KIR、または小分子DOTAハプテンに結合する、または前記二重特異性抗体が放射性標識DOTAハプテンおよびA33抗原と結合する、請求項1～5のいずれか1項記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

**【請求項 7】**

N297AおよびK322Aから成る群から選択される1つ以上のアミノ酸置換を含むIgG1定常領域を含む、またはS228P変異を含むIgG4定常領域を含む、および/または、  
-1,6-フコース改変を欠く、

請求項1～6のいずれか1項に記載の抗体。

**【請求項 8】**

請求項1～7のいずれか1項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする組換え核酸配列または配列番号:7、8、11、12、16、18、20、22、59および61から成る群から選択される、組換え核酸配列。

**【請求項 9】**

請求項8に記載の組換え核酸配列を含む宿主細胞またはベクター。

**【請求項 10】**

請求項1～7のいずれか1項に記載の抗体または抗原結合フラグメントを含む組成物。

**【請求項 11】**

追加の治療薬剤と別々に投与、逐次的投与にまたは同時投与用に処方されている、請求項10記載の組成物。

**【請求項 12】**

追加の治療薬剤が、アルキル化剤、白金剤、タキサン、ピンカ剤、抗エストロゲン薬、アロマターゼ阻害剤、卵巣抑制剤、VEGF/VEGFR阻害剤、EGF/EGFR阻害剤、PARP阻害剤、細胞増殖抑制アルカロイド、細胞傷害性抗生物質、抗代謝剤、内分泌/ホルモン剤、ビスホスホネート治療剤の1つ以上である、請求項11記載の組成物。

**【請求項 13】**

対象におけるA33関連癌を治療するための、請求項1～7のいずれか1項記載の抗体またはその抗原結合フラグメントを含む組成物。

**【請求項 14】**

A33関連癌が、結腸直腸癌、腹膜偽性粘液腫、虫垂癌、膵臓癌または胃癌である、および/または、

A33関連癌がMSI遺伝子型またはMSS遺伝子型を有する結腸直腸癌である、請求項13記載の組成物。

**【請求項 15】**

請求項1～7のいずれか1項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメントの有効量を含む、対象動物の腫瘍をin vivoで検出するための組成物であって、前記抗体がA33を発現する腫瘍に局在するように構成され、かつ放射性同位体で標識されている、前記組成物

**【請求項 16】**

請求項6記載の二重特異性抗体の有効量を含む、対象動物における固形腫瘍を検出するための組成物であって、前記二重特異性抗体が放射性標識DOTAハプテンおよびA33抗原に結合する、前記組成物。

**【請求項 17】**

A33陽性癌と診断された対象動物で放射線療法に対する腫瘍の感受性を増加させるまたは対象動物で癌を治療するための組成物であって、放射性標識DOTAハプテンおよび請求項

6記載の二重特異性抗体を含む複合体の有効量を含み、前記複合体がA33発現腫瘍に局在するように構成されており、前記二重特異性抗体が放射性標識DOTAハプテンおよびA33抗原に結合する、前記組成物。

**【請求項18】**

A33陽性癌と診断された対象動物において放射線療法に対する腫瘍の感受性を増加させるまたは対象動物で癌を治療するA33ための、請求項6記載の二重特異性抗体を含む組成物であって、前記二重特性抗体が放射性標識DOTAハプテンおよびA33抗原に結合し、前記方法が、

(a) 前記組成物の有効量を対象に投与する工程（前記二重特異性抗体はA33発現腫瘍に局在するように構成される）；および

(b) 放射性標識DOTAハプテンの有効量を対象動物に投与する工程（前記放射性標識DOTAハプテンは二重特異性抗体に結合するように構成される）、を含む、前記組成物。

**【請求項19】**

請求項1～7のいずれか1項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント、および使用のための指示書を含むキット

**【請求項20】**

抗体が、放射性標識、蛍光標識および発色性標識から成る群から選択される少なくとも1つの検出可能標識と結合されている、請求項19記載のキット。

**【請求項21】**

請求項1～7のいずれか1項に記載の抗体と特異的に結合する二次抗体をさらに含む、請求項19または20記載のキット。

**【請求項22】**

抗体またはその抗原結合フラグメントが、同位体、色素、色原体、造影剤、薬物、毒素、サイトカイン、酵素、酵素阻害剤、ホルモン、ホルモンアンタゴニスト、増殖因子、放射性核種、金属、リポソーム、ナノ粒子、RNA、DNAまたは前記の任意の組合せから成る群から選択される薬剤と複合体化されている、請求項10記載の組成物。

**【請求項23】**

結腸直腸癌がKRAS G12D変異またはp53変異を伴う、請求項14記載の組成物。