

【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26年5月29日(2014.5.29)

【公開番号】特開2014-65708(P2014-65708A)

【公開日】平成26年4月17日(2014.4.17)

【年通号数】公開・登録公報2014-019

【出願番号】特願2013-192736(P2013-192736)

【国際特許分類】

C 07 K	16/28	(2006.01)
C 12 P	21/08	(2006.01)
C 07 K	16/46	(2006.01)
C 07 K	16/18	(2006.01)
A 61 K	39/395	(2006.01)
A 61 P	43/00	(2006.01)
C 40 B	30/04	(2006.01)
G 01 N	33/15	(2006.01)
G 01 N	33/50	(2006.01)
G 01 N	33/53	(2006.01)
C 12 N	15/09	(2006.01)

【F I】

C 07 K	16/28	Z N A
C 12 P	21/08	
C 07 K	16/46	
C 07 K	16/18	
A 61 K	39/395	N
A 61 P	43/00	1 1 1
C 40 B	30/04	
G 01 N	33/15	Z
G 01 N	33/50	Z
G 01 N	33/53	D
C 12 N	15/00	A

【手続補正書】

【提出日】平成26年3月27日(2014.3.27)

【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】

抗原結合ドメインとヒトFcRn結合ドメインとを含み、pH酸性域においてヒトFcRnへの結合活性を有する抗原結合分子において、抗原結合分子のpH中性域におけるヒトFcRn結合活性を増大させることにより、抗原結合分子による抗原の細胞内への取込を促進する方法。

【請求項2】

抗原結合ドメインとヒトFcRn結合ドメインとを含み、pH酸性域においてヒトFcRnへの結合活性を有する抗原結合分子において、抗原結合分子のpH中性域におけるヒトFcRnへの結合活性を増大させ、かつ、抗原結合分子のpH酸性域における抗原結合活性をpH中性域における抗原結合活性より低下させることにより、抗原結合分子による抗原の細胞内への取込

を促進する方法。

【請求項3】

pH酸性域がpH5.5～6.5であり、pH中性域がpH7.0～8.0である、請求項1または2記載の方法。

【請求項4】

pH中性域におけるヒトFcRn結合活性の増大が、ヒトFcRn結合ドメインの親IgG Fcドメインにおける少なくとも1つのアミノ酸を他のアミノ酸に置換することによる増大である、請求項1～3のいずれか一項記載の方法。

【請求項5】

pH中性域におけるヒトFcRn結合活性の増大が、ヒトFcRn結合ドメインの親IgG FcドメインにおけるEUナンバリング237番目、238番目、239番目、248番目、250番目、252番目、254番目、255番目、256番目、257番目、258番目、265番目、270番目、286番目、289番目、297番目、298番目、303番目、305番目、307番目、308番目、309番目、311番目、312番目、314番目、315番目、317番目、325番目、332番目、334番目、360番目、376番目、380番目、382番目、384番目、385番目、386番目、387番目、389番目、424番目、428番目、433番目、434番目、および436番目のアミノ酸から選択される少なくとも1つのアミノ酸を他のアミノ酸に置換することによる増大である、請求項1～4のいずれか一項記載の方法。

【請求項6】

EUナンバリング

237番目のGlyをMetに置換するアミノ酸置換、

238番目のProをAlaに置換するアミノ酸置換、

239番目のSerをLysに置換するアミノ酸置換、

248番目のLysをIleに置換するアミノ酸置換、

250番目のThrをAla、Phe、Ile、Met、Gln、Ser、Val、Trp、またはTyrに置換するアミノ酸置換、

252番目のMetをPhe、Trp、またはTyrに置換するアミノ酸置換、

254番目のSerをThrに置換するアミノ酸置換、

255番目のArgをGluに置換するアミノ酸置換、

256番目のThrをAsp、Glu、またはGlnに置換するアミノ酸置換、

257番目のProをAla、Gly、Ile、Leu、Met、Asn、Ser、Thr、またはValに置換するアミノ酸置換、

258番目のGluをHisに置換するアミノ酸置換、

265番目のAspをAlaに置換するアミノ酸置換、

270番目のAspをPheに置換するアミノ酸置換、

286番目のAsnをAlaまたはGluに置換するアミノ酸置換、

289番目のThrをHisに置換するアミノ酸置換、

297番目のAsnをAlaに置換するアミノ酸置換、

298番目のSerをGlyに置換するアミノ酸置換、

303番目のValをAlaに置換するアミノ酸置換、

305番目のValをAlaに置換するアミノ酸置換、

307番目のThrをAla、Asp、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Val、Trp、またはTyrに置換するアミノ酸置換、

308番目のValをAla、Phe、Ile、Leu、Met、Pro、Gln、またはThrに置換するアミノ酸置換、

、

309番目のLeuまたはValをAla、Asp、Glu、Pro、またはArgに置換するアミノ酸置換、

311番目のGlnをAla、His、またはIleに置換するアミノ酸置換、

312番目のAspをAlaまたはHisに置換するアミノ酸置換、

314番目のLeuをLysまたはArgに置換するアミノ酸置換、

315番目のAsnをAlaまたはHisに置換するアミノ酸置換、

317番目のLysをAlaに置換するアミノ酸置換、

325番目のAsnをGlyに置換するアミノ酸置換、
332番目のIleをValに置換するアミノ酸置換、
334番目のLysをLeuに置換するアミノ酸置換、
360番目のLysをHisに置換するアミノ酸置換、
376番目のAspをAlaに置換するアミノ酸置換、
380番目のGluをAlaに置換するアミノ酸置換、
382番目のGluをAlaに置換するアミノ酸置換、
384番目のAsnまたはSerをAlaに置換するアミノ酸置換、
385番目のGlyをAspまたはHisに置換するアミノ酸置換、
386番目のGlnをProに置換するアミノ酸置換、
387番目のProをGluに置換するアミノ酸置換、
389番目のAsnをAlaまたはSerに置換するアミノ酸置換、
424番目のSerをAlaに置換するアミノ酸置換、
428番目のMetをAla、Asp、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Asn、Pro、Gln、Ser、Thr、Val、Trp、またはTyrに置換するアミノ酸置換、
433番目のHisをLysに置換するアミノ酸置換、
434番目のAsnをAla、Phe、His、Ser、Trp、またはTyrに置換するアミノ酸置換、および
436番目のTyrをHisまたはPheに置換するアミノ酸置換
から選択される少なくとも1つのアミノ酸置換を含む、親IgGのFcドメインにおけるアミノ酸置換

を含む、請求項5記載の方法。

【請求項7】

ヒトFcRn結合ドメインが、親IgGのFcドメインにおいて、EUナンバリング

237番目のアミノ酸におけるMet、
238番目のアミノ酸におけるAla、
239番目のアミノ酸におけるLys、
248番目のアミノ酸におけるIle、
250番目のアミノ酸におけるAla、Phe、Ile、Met、Gln、Ser、Val、Trp、またはTyr、
252番目のアミノ酸におけるPhe、Trp、またはTyr、
254番目のアミノ酸におけるThr、
255番目のアミノ酸におけるGlu、
256番目のアミノ酸におけるAsp、Glu、またはGln、
257番目のアミノ酸におけるAla、Gly、Ile、Leu、Met、Asn、Ser、Thr、またはVal、
258番目のアミノ酸におけるHis、
265番目のアミノ酸におけるAla、
270番目のアミノ酸におけるPhe、
286番目のアミノ酸におけるAlaまたはGlu、
289番目のアミノ酸におけるHis、
297番目のアミノ酸におけるAla、
298番目のアミノ酸におけるGly、
303番目のアミノ酸におけるAla、
305番目のアミノ酸におけるAla、
307番目のアミノ酸におけるAla、Asp、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Val、Trp、またはTyr、
308番目のアミノ酸におけるAla、Phe、Ile、Leu、Met、Pro、Gln、またはThr、
309番目のアミノ酸におけるAla、Asp、Glu、Pro、またはArg、
311番目のアミノ酸におけるAla、His、またはIle、
312番目のアミノ酸におけるAlaまたはHis、
314番目のアミノ酸におけるLysまたはArg、
315番目のアミノ酸におけるAlaまたはHis、

317番目のアミノ酸におけるAla、
325番目のアミノ酸におけるGly、
332番目のアミノ酸におけるVal、
334番目のアミノ酸におけるLeu、
360番目のアミノ酸におけるHis、
376番目のアミノ酸におけるAla、
380番目のアミノ酸におけるAla、
382番目のアミノ酸におけるAla、
384番目のアミノ酸におけるAla、
385番目のアミノ酸におけるAspまたはHis、
386番目のアミノ酸におけるPro、
387番目のアミノ酸におけるGlu、
389番目のアミノ酸におけるAlaまたはSer、
424番目のアミノ酸におけるAla、
428番目のアミノ酸におけるAla、Asp、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Asn、Pro、Gln、
Ser、Thr、Val、Trp、またはTyr、
433番目のアミノ酸におけるLys、
434番目のアミノ酸におけるAla、Phe、His、Ser、Trp、またはTyr、および
436番目のアミノ酸におけるHisまたはPhe
から選択される少なくとも1つのアミノ酸を含む、請求項1～4のいずれか一項記載の方法
。

【請求項8】

抗原結合分子の少なくとも1つのアミノ酸をヒスチジンに置換するかまたは少なくとも1つのヒスチジンを挿入することにより、抗原結合分子のpH酸性域における抗原結合活性をpH中性域における抗原結合活性より低下させる、請求項1～7のいずれか一項記載の方法。

【請求項9】

抗原結合活性の低下が、pH酸性域における抗原結合活性とpH中性域における抗原結合活性の比であるKD(pH酸性域) / KD(pH中性域)の値がヒスチジン置換または挿入前と比較して大きくなることにより表される、請求項8記載の方法。

【請求項10】

抗原結合ドメインが抗原結合ドメインライブラリーから得られる、請求項1～9のいずれか一項記載の方法。