

【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27年2月5日(2015.2.5)

【公表番号】特表2014-534233(P2014-534233A)

【公表日】平成26年12月18日(2014.12.18)

【年通号数】公開・登録公報2014-070

【出願番号】特願2014-540611(P2014-540611)

【国際特許分類】

C 0 7 K	16/28	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)
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 1 2 N	15/02	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/04	(2006.01)

【F I】

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

【手続補正書】

【提出日】平成26年12月9日(2014.12.9)

【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】

栄養膜細胞表面抗原-2(Trop-2)に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片であって、

(a) (i) 配列S Y G V H(配列番号30)、G G S I S S Y(配列番号36)、もしくはG G S I S S Y G V H(配列番号37)を含む重鎖可変(VH)領域相補性決定領域1(CDR1)、(ii)配列V I W T X₁ G X₂ T D Y N S A L M X₃(式中、X₁は、GもしくはSであり、X₂は、SもしくはVであり、X₃は、SもしくはGである)(配列番号49)、もしくはW T X₁ G X₂(式中、X₁は、GもしくはSであり、X₂

は、SもしくはVである）（配列番号50）を含むVH CDR2、および(iii)配列DYDRYTX₁DY（式中、X₁、はEもしくはMである）（配列番号82）を含むVH CDR3を含むVH領域相補性決定領域、ならびに/または

(b)(i)配列RASKSVSTSX₁YSYMH（式中、X₁は、G、L、もしくはNである）（配列番号63）を含む軽鎖可変領域（VL）CDR1、(ii)配列ASNLES（配列番号55）を含むVL CDR2、および(iii)配列QHHSREL PYT（配列番号56）を含むVL CDR3を含むVL領域相補性決定領域を含む、単離抗体またはその抗原結合断片。

【請求項2】

Trop-2に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片であって、配列番号5もしくは85に示したVH配列のVH CDR1、VH CDR2、およびVH CDR3を含むVH領域、ならびに/または

配列番号3もしくは6に示したVL配列のVL CDR1、VL CDR2、およびVL CDR3を含むVL領域を含む、単離抗体またはその抗原結合断片。

【請求項3】

VH領域が、(i)配列SYGVH（配列番号30）、GGSISSY（配列番号36）、またはGGSISSYGVH（配列番号37）を含むVH CDR1、(ii)配列VIWTSGVTDYNNSALMG（配列番号38）またはWTSGV（配列番号39）を含むVH CDR2、および(iii)配列DGODYDRYTMDY（配列番号35）、DYDRYTMDY（配列番号99）、またはDYDRYTEDY（配列番号100）を含むVH CDR3を含む、請求項2に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項4】

VL領域が、(i)配列RASKSVSTS₁SYMH（配列番号54）またはRASKSVSTS₁SYMH（配列番号57）を含むVL CDR1、(ii)配列ASNLES（配列番号55）を含むVL CDR2、および(iii)配列QHHSREL PYT（配列番号56）を含むVL CDR3を含む、請求項3に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項5】

VH領域が、配列番号5、85に示した配列、またはCDR内にない残基中に1つもしくはいくつかの保存的アミノ酸置換を有するバリアントを含み、かつ/またはVL領域が、配列番号3、6に示したアミノ酸配列、またはCDR内にないアミノ酸中に1つもしくはいくつかのアミノ酸置換を有するそのバリアントを含む、請求項4に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項6】

配列番号66に示した配列を含む軽鎖、および配列番号65または102に示した配列を含む重鎖を含む、請求項5に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項7】

ATCC受託番号PTA-12872を有する発現ベクターによって生成されるVH領域を含む、請求項3に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項8】

ATCC受託番号PTA-12871を有する発現ベクターによって生成されるVL領域を含む、請求項4に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項9】

表面プラズモン共鳴によって測定して約6.5nM以下の一価抗体結合親和性（K_D）でヒトTrop-2（配列番号27）のドメイン3およびドメイン4に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片。

【請求項10】

Trop-2に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片であって、(a)(i)配列SYWIN（配列番号40）、GYTFTSY（配列番号41）、も

しくは G Y T F T S Y W I N (配列番号 4 2) を含む重鎖可変 (V H) 相補性決定領域 1 (C D R 1)、(i i) 配列 N I X₁ P S D S Y S N Y N X₂ K F K D (式中、X₁ は、Y もしくは F であり、X₂ は、Q もしくは K である) (配列番号 5 1)、もしくは X₁ P S D S Y (式中、X₁ は、Y もしくは F である) (配列番号 5 2) を含む V H C D R 2 、および i i i) 配列 G S X₁ F D Y (式中、X₁ は、S もしくは G である) (配列番号 5 3) を含む V H C D R 3 を含む V H 領域相補性決定領域、ならびに / または (b) (i) 配列 R A S Q T I G T S I H (配列番号 5 9) を含む 軽鎖可変領域 (V L) C D R 1 、(i i) 配列 Y A S E S I S (配列番号 6 0) を含む V L C D R 2 、および (i i i) 配列 X₁ Q S X₂ S W P F T (X₁ は、Q もしくは S であり、X₂ は、N もしく F である) (配列番号 6 4) を含む V L C D R 3 を含む V L 領域相補性決定領域を含む、単離抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 1 1】

T r o p - 2 に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片であって、配列番号 1 3 に示した V H 配列の V H C D R 1 、V H C D R 2 、および V H C D R 3 を含む V H 領域、ならびに / または 配列番号 1 2 に示した V L 配列の V L C D R 1 、V L C D R 2 、および V L C D R 3 を含む V L 領域を含む、単離抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 1 2】

V H 領域が、(i) 配列 S Y W I N (配列番号 4 0) 、G Y T F T S Y (配列番号 4 1) 、または G Y T F T S Y W I N (配列番号 4 2) を含む V H C D R 1 、(i i) 配列 N I F P S D S Y S N Y N K K F K D (配列番号 4 6) または F P S D S Y (配列番号 4 7) を含む V H C D R 2 、および (i i i) 配列 G S G F D Y (配列番号 4 8) を含む V H C D R 3 を含む、請求項 1 1 に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 1 3】

V L 領域が、(i) 配列 R A S Q T I G T S I H (配列番号 5 9) を含む V L C D R 1 、(i i) 配列 Y A S E S I S (配列番号 6 0) を含む V L C D R 2 、および (i i i) 配列 S Q S F S W P F T (配列番号 6 2) を含む V L C D R 3 を含む、請求項 1 2 に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 1 4】

V H 領域が、配列番号 1 3 に示した配列、または C D R 内にない残基中に 1 つもしくはいくつかの保存的アミノ酸置換を有するバリアントを含み、かつ / または V L 領域が、配列番号 1 2 に示したアミノ酸配列、または C D R 内にないアミノ酸中に 1 つもしくはいくつかのアミノ酸置換を有するそのバリアントを含む、請求項 1 3 に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 1 5】

配列番号 6 8 に示した配列を含む 軽鎖、および配列番号 6 7 に示した配列を含む 重鎖を含む、請求項 1 4 に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 1 6】

T r o p - 2 に特異的に結合し、請求項 2 または 4 に記載の抗体と競合する 単離抗体。

【請求項 1 7】

表面プラズモン共鳴によって測定して、約 6 . 5 n M 以下の 一価抗体結合親和性 (K_D) を有する、請求項 1 6 に記載の抗体。

【請求項 1 8】

特定の部位で遺伝子工学的に改変されたアシルドナーグルタミン含有タグを含む、請求項 1 から 1 5 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 1 9】

タグが、アミノ酸配列 G G L L Q G G (配列番号 7 8) 、L L Q G A (配列番号 7 9) 、または L L Q を含む、請求項 1 8 に記載の抗体。

【請求項 2 0】

222位、340位、または370位でアミノ酸修飾をさらに含む、請求項19に記載の抗体。

【請求項21】

アミノ酸修飾が、リシンからアルギニンへの置換である、請求項20に記載の抗体。

【請求項22】

請求項1から15および18から21のいずれか一項に記載の、抗体または抗原結合断片のコンジュゲートであって、抗体または抗原結合断片が、細胞毒性剤、免疫調節剤、造影剤、治療用タンパク質、バイオポリマー、およびオリゴヌクレオチドからなる群から選択される作用物質にコンジュゲートしている、コンジュゲート。

【請求項23】

作用物質が細胞毒性剤である、請求項22に記載のコンジュゲート。

【請求項24】

細胞毒性剤が、MMA D (モノメチルオーリスタチンD)、または0101 (2-メチルアラニル-N-[(3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-{ (2S)-2-[(1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-{ [(1S)-2-フェニル-1-(1,3-チアゾール-2-イル)エチル]アミノ}プロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド)である、請求項23に記載のコンジュゲート。

【請求項25】

式：抗体- (アシルドナーグルタミン含有タグ)- (リンカー)- (細胞毒性剤)を有する、請求項24に記載のコンジュゲート。

【請求項26】

アシルドナーグルタミン含有タグが、アミノ酸配列GGLLQGG (配列番号78)、LLQGA (配列番号79)、LLQ、またはLLQX₁X₂X₃X₄X₅ (式中、X₁は、GもしくはPであり、X₂は、A、G、Pであるかもしくは存在せず、X₃は、A、G、K、Pであるかもしくは存在せず、X₄は、G、Kであるかもしくは存在せず、X₅は、Kであるかもしくは存在しない) (配列番号88)を含み、リンカーが、アセチル-リシン-バリン-シトルリン-p-アミノベンジルオキシカルボニル、またはアミノ-P EG6-プロピオニルを含む、請求項25に記載のコンジュゲート。

【請求項27】

1) 抗体-LLQGA (配列番号79)- (アセチル-リシン-バリン-シトルリン-p-アミノベンジルオキシカルボニル (AcLys-VC-PABC)) - 0101、2) 抗体-LLQGA (配列番号79)- (AcLys-VC-PABC) - MMA D、3) 抗体-LLQX₁X₂X₃X₄X₅ (配列番号88)- (AcLys-VC-PABC) - 0101、4) 抗体-LLQX₁X₂X₃X₄X₅ (配列番号88)- (AcLys-VC-PABC) - MMA D、5) 抗体-GGLLQGG (配列番号78)- (AcLys-VC-PABC) - 0101、および6) 抗体-GGLLQGG (配列番号78)- (AcLys-VC-PABC) - MMA Dからなる群から選択される、請求項26に記載のコンジュゲート。

【請求項28】

コンジュゲート1) 抗体-GGLLQGG (配列番号78)- (AcLys-VC-PABC) - 0101、2) 抗体-GGLLQGG (配列番号78)- (AcLys-VC-PABC) - MMA D、3) 抗体-LLQX₁X₂X₃X₄X₅ (配列番号88)- (AcLys-VC-PABC) - 0101、4) 抗体-LLQX₁X₂X₃X₄X₅ (配列番号88)- (AcLys-VC-PABC) - MMA D、5) 抗体-LLQGA (配列番号79)- (AcLys-VC-PABC) - 0101、または6) 抗体-LLQGA (配列番号79)- AcLys-VC-PABC - MMA Dが、該抗体の222位でリシンからアルギニンへのアミノ酸置換を含む、請求項27に記載のコンジュゲート。

【請求項29】

コンジュゲートが、1) 抗体-LLQGA (配列番号79)- (AcLys-VC-P

A B C) - 0 1 0 1 、 2) 抗体 - L L Q G A (配列番号 7 9) - A c L y s - V C - P A B C - M M A D 、 3) 抗体 - L L Q X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ (配列番号 8 8) - (A c L y s - V C - P A B C) - 0 1 0 1 、 または 4) 抗体 - L L Q X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ (配列番号 8 8) - (A c L y s - V C - P A B C) - M M A D であって、かつ、抗体の重鎖の C 末端におけるアミノ酸リシンが欠失している、請求項 2 7 に記載のコンジュゲート。

【請求項 3 0】

前記抗体の N 2 9 7 Q 位および K 2 2 2 R 位におけるアミノ酸置換、アミノ - P E G 6 - プロピオニルを含むリンカー、ならびに M M A D を含む細胞毒性剤を含む、請求項 2 4 に記載のコンジュゲート。

【請求項 3 1】

コンジュゲートが、抗体 - L L Q G A (配列番号 7 9) - (A c L y s - V C - P A B C) - 0 1 0 1 であって、該抗体の 2 2 2 位でリシンからアルギニンへのアミノ酸置換を含み、該抗体の重鎖の C 末端におけるアミノ酸リシンが欠失している、請求項 2 4 に記載のコンジュゲート。

【請求項 3 2】

治療有効量の請求項 1 から 1 5 のいずれか一項に記載の抗体または請求項 2 2 から 3 1 のいずれか一項に記載のコンジュゲート、および薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

【請求項 3 3】

請求項 1 から 1 5 のいずれか一項に記載の抗体をコードするヌクレオチド配列を含む単離ポリヌクレオチド。

【請求項 3 4】

請求項 3 3 に記載のポリヌクレオチドを含むベクター。

【請求項 3 5】

請求項 1 から 1 5 のいずれか一項に記載の抗体を組換え產生する単離宿主細胞。

【請求項 3 6】

抗体を生成する方法であって、抗体の產生をもたらす条件下で請求項 3 5 に記載の宿主細胞を培養するステップと、宿主細胞または培養物から抗体を単離するステップとを含む、方法。

【請求項 3 7】

対象における T r o p - 2 発現に関連する状態を治療する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の請求項 3 2 に記載の医薬組成物を投与するステップを含む、方法。

【請求項 3 8】

状態ががんである、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 3 9】

がんが、膀胱、乳房、子宮頸部、絨毛癌、大腸、食道、胃、グリア芽細胞腫、頭頸部、腎臓、肺、口腔、卵巣、臍臓、前立腺、および皮膚のがんからなる群から選択される、請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 0】

T r o p - 2 発現腫瘍を有する対象における腫瘍増殖または進行を阻害する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の請求項 3 2 に記載の医薬組成物を投与するステップを含む、方法。

【請求項 4 1】

対象における T r o p - 2 発現がん細胞の転移を阻害する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の請求項 3 2 に記載の医薬組成物を投与するステップを含む、方法。

【請求項 4 2】

T r o p - 2 発現腫瘍を有する対象における腫瘍退縮を誘導する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の請求項 3 2 に記載の医薬組成物を投与するステップを含む、方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図4】

図4

	1	50
hTrop1	(1) MA-----FPQVIAFGIIIAAATATFAAAQHECVCENYKIAVNCFVNNN	
hTrop2	(1) MARGPGLAPPEPLRCPPLIILVLAATGHTAAQUNCTCPTNKNTVCSPDGPG	
コンセンサス	(1) PP L LLL AA AAQD C C KL V	
	51	100
hTrop1	(44) RQCQGTGAQNTVICSKIAKCLVKAEMNSKLCRAK-P-EGALQNN	
hTrop2	(51) GRCQCRLGSGMAVDCSTETKCLIKARMSAPKNARTLVRESEHALVDN	
コンセンサス	(51) CQC ALGA V CS L AKCLLKA M A K AR P E AL N	
	101	150
hTrop1	(92) DGLYDPDCDDESCLFKAQCNQGTSTCWCVNAGVRRTDK-DTEITCSEVR	
hTrop2	(101) DGLYDPDCPPEGRFKAQCNQTSVCWCVNAGVRRTDKGDLSLRCDELVR	
コンセンサス	(101) DGLYDPDCD G FKAKQCN TS CWCVNS GVRRTDK D I C E VR	
	151	200
hTrop1	(141) T W I I L K H AREKP DSKSERTAQ EITTRYQLDPKE T S I LYEN NV	
hTrop2	(151) T H I I L K H PTAGAFNHSDDDAEIR LFRPYRLHPKEVAVHYE OPT	
コンセンサス	(151) TH IIIDLKHK F L L K RY L PKFI AI YEN	
	201	250
hTrop1	(191) T T I I V D N S Q K T Q N D V D I I D V A Y F E E D V K G E S L F H S K N D I T V N G E Q	
hTrop2	(201) I Q I I R Q N S Q K A A G D V D I I D A Y Y F E E D I K G E S L F Q G I G G I D I R V R G E	
コンセンサス	(201) I IDL QNSSQK DVDIAD AYYFEKDIKGESLF K LDL V GE	
	251	300
hTrop1	(240) L D D D P G Q T L I Y Y D E K A R E F S M Q G I K A G V I A V I V V V I A V A G I V V L V I S	
hTrop2	(250) - P Q O V E R T L I Y Y D E I P P K E S M K R L T A G I A V I V V V V A V A G M A V I V T I	
コンセンサス	(251) L T L I Y Y L D E P F S M L A G L I A V I V V V V I A L V A G I V L V I S	
	301	325
hTrop1	(290) R P K R M K Y E K A E I K E N G E I H R E L N A	
hTrop2	(299) N P R K S K K K V E I K E N G E I R E P S L	
コンセンサス	(301) K K K A K Y K E I K E L G E L K E	

ドメイン 1
ドメイン 2

ドメイン 3
ドメイン 4

【手続補正3】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図5】

図5

1 50
 hTrop2 (1) MARGPGIAPPPLRLP  LAAVTGHTAAQDNCTCPTNKMTVCSPDGS
 mTrop2 (1) MARGLDIAP  LLLL TAAATRFCTAQSNCTCPTNKMTVCDTNPG
 コンセンサス (51) MARG LAP LLLLLA T AQ NCTCPTNKMTVC GPG
 51 100
 hTrop2 (51) GRCQCRALCSGMVDCS  LITSKCLLLKARMSAPKN R I VRPSEHA VDN
 mTrop2 (45) GVEGCRALCSQ  LVDCSTLTSKCLLLKARMSARKS R G VMPSEHA I DN
 コンセンサス (51) G CQCRALGS M VDCSTLTSKCLLLKARMSA K ARSLV PSEHAILDN
 101 150
 hTrop2 (101) DGLYDPE  CDPPEGREKARQCNQTSVCW VNSVGVRRIDKCDLSLRCDE VR
 mTrop2 (95) DGLYDPE  CDDKGREKARQCNQTSVCW VNSVGVRRIDKGDQSLRCDE VR
 コンセンサス (101) DGLYDPDCD GRFKARQCNQTSVCWC VNSVGVRRTDKGD SLRCDELVR
 151 200
 hTrop2 (151) THHILL LRHRRPTAGAFNHSQLD ELRRLFQERY LHPKF IAVHYEQPT
 mTrop2 (145) THHILL LRHRRPTDRAFNHSQLD ELRRLFQERY LHPKF IAVHYEQPT
 コンセンサス (151) THHILL DLRHRPT AFNHSQLD AELRRLF ERYKLHP FLAAVHYE PT
 201 250
 hTrop2 (201) IQIELRONTSQK AGDVBI DAAYYFERDIKGESLFQGRGGLD I RVRGEF
 mTrop2 (195) IQIELRQN ASQK LRDVBI DAAYYFERDIKGESLFMGRGGLD I QVRGEF
 コンセンサス (201) IQIELRQN SQKA DVDIADAAYYFERDIKGESLF GR GLDL VRGEP
 251 300
 hTrop2 (251) L  VERTLIYYLDE IPPKESMKRLTAG IAVIVVVVVA VAG IAVL V TNR
 mTrop2 (245) L  HVERTLIYYLDEKPPQESMKRLTAG IAVI AVVVA VAG VVVL V TKE
 コンセンサス (251) L VERTLIYYLDE PP FSMKRLTAGLIAVI VV VALVAGM VLVIT R
 301 323
 hTrop2 (301) RKSGKYKKVE KELGE RKEPSL
 mTrop2 (295) RKSGKYKKVE KELGE RSEPSL
 コンセンサス (301) RKSGKYKKVEIKELGELR EPSL

— ドメイン 1 ドメイン 2
 — — ドメイン 3 — · — ドメイン 4