

【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2月12日 (2016.2.12)

【公表番号】特表2015-502397(P2015-502397A)

【公表日】平成27年1月22日 (2015.1.22)

【年通号数】公開・登録公報2015-005

【出願番号】特願2014-548303(P2014-548303)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/00 (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 P 21/08 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 K 47/16 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 16/00 Z N A

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 P 21/08

A 6 1 K 39/395 Y

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 31/04

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 47/16

A 6 1 K 47/34

【手続補正書】

【提出日】平成27年12月18日 (2015.12.18)

【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】

操作された抗体定常ドメインポリペプチドまたはその部分であって、操作された定常ドメインは、コンジュゲーションに有用なシステイン残基を導入するための少なくとも1つのアミノ酸置換を含み、定常ドメインポリペプチドは、

(a) K a b a t の E U インデックスに従って、K 2 4 6、D 2 4 9、D 2 6 5、S 2 6 7、D 2 7 0、N 2 7 6、Y 2 7 8、E 2 8 3、R 2 9 2、E 2 9 3、E 2 9 4、Y 3 0 0、V 3 0 2、V 3 0 3、L 3 1 4、N 3 1 5、E 3 1 8、K 3 2 0、I 3 3 2、E 3 3 3、K 3 3 4、I 3 3 6、E 3 4 5、Q 3 4 7、S 3 5 4、R 3 5 5、M 3 5 8、K 3 6 0、Q 3 6 2、K 3 7 0、Y 3 7 3、D 3 7 6、A 3 7 8、E 3 8 0、E 3 8 2、Q 3 8 6、E 3 8 8、N 3 9 0、K 3 9 2、T 3 9 3、D 4 0 1、F 4 0 4、T 4 1 1、D 4 1 3、K 4 1 4、R 4 1 6、Q 4 1 8、Q 4 1 9、N 4 2 1、M 4 2 8、A 4 3 1、L 4 3 2、T 4 3 7、Q 4 3 8、K 4 3 9、L 4 4 3、および S 4 4 4 におけるものからなる群から選択される少なくとも1つのアミノ酸置換を含む操作されたヒト I g G 重鎖定常ドメイン (C ) ポリペプチドまたはその部分、

(b) K a b a t の番号付けに従って、K 1 1 0、A 1 1 1、L 1 2 5、K 1 4 9 C、V 1 5 5、G 1 5 8、T 1 6 1、Q 1 8 5、S 1 8 8、H 1 8 9、S 1 9 1、T 1 9 7、V 2 0 5、E 2 0 6、K 2 0 7、T 2 0 8、および A 2 1 0 からなる群から選択される少なくとも1つのアミノ酸置換を含む操作されたヒトラムダ軽鎖定常ドメイン (C ) ポリペプチドまたはその部分、

(c) K a b a t の番号付けに従って、A 1 1 1、K 1 8 3、および N 2 1 0 からなる群から選択される少なくとも1つのアミノ酸置換を含む操作されたヒトカップ軽鎖定常ドメイン (C ) ポリペプチドまたはその部分、

(d) 配列番号 9 7 ~ 1 0 0、1 0 2、1 0 4、1 0 7 ~ 1 2 7、および 1 2 9 ~ 1 6 3 のアミノ酸配列からなる群から選択される少なくとも1つのアミノ酸配列を含む操作された C ポリペプチドまたはその部分、

(e) 配列番号 9 0、9 2、9 5、1 6 4、1 6 6、および 1 6 9 のアミノ酸配列からなる群から選択される少なくとも1つのアミノ酸配列を含む操作された C ポリペプチドまたはその部分、ならびに

(f) 配列番号 1 7 2 ~ 1 8 6 のアミノ酸配列からなる群から選択される少なくとも1つのアミノ酸配列を含む操作された C ポリペプチドまたはその部分からなる群から選択される、操作された抗体定常ドメインポリペプチドまたはその部分。

#### 【請求項 2】

K a b a t の E U インデックスに従って、アミノ酸位置 K 3 3 4、Q 3 4 7、Y 3 7 3、E 3 8 8、K 3 9 2、および L 4 4 3 での突然変異からなる群から選択される少なくとも1つの突然変異を含む、請求項 1 (a) に記載の操作された C ポリペプチド。

#### 【請求項 3】

アミノ酸置換の以下の対：a) E 3 8 0 と L 4 4 3、b) L 3 9 8 と L 4 4 3、c) V 4 2 2 と L 4 4 3、d) E 3 8 0 と L 3 9 8、e) L 3 9 8 と V 4 2 2、f) E 3 8 0 と V 4 2 2、g) K 3 9 2 と L 4 4 3、h) F 4 0 4 と L 4 4 3、i) Q 3 4 7 と L 4 4 3、および j) K 3 9 2 と F 4 0 4 のうちの1つまたは複数を含む、請求項 1 (a) に記載の操作された C ポリペプチド。

#### 【請求項 4】

(a) 配列番号 1 0 7 のアミノ酸配列、(b) 配列番号 1 0 2 のアミノ酸配列、(c) 配列番号 1 3 1 のアミノ酸配列、(d) 配列番号 1 3 4 のアミノ酸配列、(e) 配列番号 1 4 1 のアミノ酸配列、(f) 配列番号 1 4 6 のアミノ酸配列、および (g) 配列番号 1 6 6 のアミノ酸配列 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の操作された 定常ドメイン ポリペプチド。

#### 【請求項 5】

I g G 1、I g G 2、I g G 3、または I g G 4 サブクラスから選択される、請求項 1 に記載の操作された C ポリペプチド。

#### 【請求項 6】

細胞傷害性剤、細胞増殖抑制剤、化学療法剤、毒素、放射性核種、DNA、RNA、siRNA、マイクロRNA、ペプチド核酸、非天然アミノ酸、ペプチド、酵素、蛍光タグ、およびビオチンのうちの1つまたは複数にコンジュゲートしており、コンジュゲーションが、置換システムにおけるものである、請求項1に記載の操作された抗体定常ドメインポリペプチドまたはその部分。

【請求項7】

細胞傷害性剤が、リンカーを介してポリペプチドにコンジュゲートしている、請求項6に記載の操作されたポリペプチド。

【請求項8】

リンカーが、mc (マレイミドカプロイル)、val-cit (バリン-シトルリン)、mc-val-cit (マレイミドカプロイル-バリン-シトルリン)、mc-val-cit-PABC (マレイミドカプロイル-バリン-シトルリン-p-アミノベンジルカルバメート)、Mal-PEG2C2 (マレイミド-[CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O]<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O))、Mal-PEG3C2 (マレイミド-[CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O]<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O))、およびMal-PEG6C2 (マレイミド-[CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O]<sub>6</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)) からなる群から選択される、請求項7に記載の操作されたポリペプチド。

【請求項9】

リンカーおよび細胞傷害性剤が、マレイミドカプロイル-モノメチルオーリスタチンD (mcMMAD)、マレイミドカプロイル-0101 (mc0101)、マレイミドカプロイル-3377 (mc3377)、マレイミドカプロイル-8261 (mc8261)、バリン-シトルリン-モノメチルオーリスタチンD (vcMMAD)、バリン-シトルリン-0101 (vc0101)、バリン-シトルリン-3377 (vc3377)、バリン-シトルリン-8261 (vc8261)、mcValCitPABCMMAD (マレイミドカプロイル-バリン-シトルリン-モノメチルオーリスタチンD)、mcValCit0101 (マレイミドカプロイル-バリン-シトルリン-0101)、mcValCit3377 (マレイミドカプロイル-バリン-シトルリン-3377)、mcValCit8261 (マレイミドカプロイル-バリン-シトルリン-8261)、Mal-PEG2C2-MMAD、Mal-PEG3C2-MMAD、Mal-PEG6C2-MMAD、Mal-PEG2C2-0101、Mal-PEG3C2-0101、Mal-PEG6C2-0101、Mal-PEG2C2-3377、Mal-PEG3C2-3377、およびMal-PEG6C2-3377、Mal-PEG2C2-8261、Mal-PEG3C2-8261、およびMal-PEG6C2-8261 からなる群から選択される、請求項8に記載の操作されたポリペプチド。

【請求項10】

請求項1(a)に記載の操作されたC ポリペプチドを含む、抗体またはその抗原結合部分であって、アミノ酸置換がK334、Q347、Y373、E388、K392、およびL443での突然変異からなる群から選択されるものである、抗体またはその抗原結合部分。

【請求項11】

請求項1(c)に記載の操作されたC ポリペプチドを含む、抗体またはその抗原結合部分であって、アミノ酸置換がK183である、抗体またはその抗原結合部分。

【請求項12】

請求項1に記載の操作された定常ドメインまたはその部分を含む、抗体またはその抗原結合部分。

【請求項13】

請求項12に記載された抗体またはその抗原結合部分であって、  
(a) KabatのEUIンデックスに従って、K334、Q347、Y373、E388、K392、およびL443におけるものからなる群から選択される少なくとも1つのアミノ酸置換を含む操作された重鎖定常ドメイン(C )ポリペプチドまたはその部分、

ならびに

(b) K a b a t の番号付けに従って、K 1 8 3 での アミノ酸置換を含む操作されたヒトカップ軽鎖定常ドメイン (C ) ポリペプチドまたはその部分からなる群から選ばれる、少なくとも一つの操作された定常ドメインを含む、抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 1 4】

請求項 1 ( a ) に記載の操作された C ポリペプチドを含む、 F c 融合タンパク質。

【請求項 1 5】

請求項 1 2 に記載の抗体またはその抗原結合部分、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 1 6】

請求項 1 3 に記載の抗体またはその抗原結合部分、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 1 7】

がん、自己免疫性、炎症性、または感染性の疾患または障害の治療を必要とする対象においてこれら进行治疗する方法であって、対象に治療有効量の抗体もしくはその抗原結合部分、または F c 融合タンパク質を投与するステップを含み、抗体もしくはその抗原結合部分、または F c 融合タンパク質は、請求項 1 に記載の操作された定常ドメインポリペプチドまたはその部分を含む、方法。

【請求項 1 8】

操作された定常ドメインポリペプチドまたはその部分が、細胞傷害性剤、細胞増殖抑制剤、化学療法剤、毒素、放射性核種、DNA、RNA、s i RNA、マイクロRNA、ペプチド核酸、非天然アミノ酸、ペプチド、酵素、蛍光タグ、およびビオチンのうちの1つまたは複数にコンジュゲートしており、コンジュゲーションが、置換アミノ酸におけるものである、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

抗体が、請求項 9 に記載の操作された定常ドメインポリペプチドまたはその部分を含む、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 2 0】

請求項 1 に記載の操作された定常ドメインポリペプチドをコードする核酸。

【請求項 2 1】

請求項 1 4 に記載の操作された F c ポリペプチドをコードする核酸。

【請求項 2 2】

請求項 2 0 に記載の核酸を含む、宿主細胞。

【請求項 2 3】

請求項 2 1 に記載の核酸を含む、宿主細胞。

【請求項 2 4】

操作された抗体またはその抗原結合部分を生成する方法であって、抗体またはその抗原結合部分を発現させるのに適当な条件下で請求項 2 2 に記載の宿主細胞をインキュベートするステップと、抗体または抗原結合部分を単離するステップとを含む方法。