

【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19年3月29日(2007.3.29)

【公表番号】特表2006-524039(P2006-524039A)

【公表日】平成18年10月26日(2006.10.26)

【年通号数】公開・登録公報2006-042

【出願番号】特願2006-500901(P2006-500901)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	16/18	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(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 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	13/02	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 K	31/519	(2006.01)
A 6 1 K	31/42	(2006.01)
A 6 1 K	31/675	(2006.01)
A 6 1 K	31/436	(2006.01)
A 6 1 K	31/7056	(2006.01)
A 6 1 K	31/164	(2006.01)
A 6 1 K	31/47	(2006.01)
A 6 1 K	31/56	(2006.01)
A 6 1 K	31/573	(2006.01)
A 6 1 K	31/616	(2006.01)
A 6 1 K	31/192	(2006.01)
A 6 1 K	31/196	(2006.01)
A 6 1 K	31/121	(2006.01)
A 6 1 P	35/04	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	37/08	(2006.01)
A 6 1 P	11/02	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	31/20	(2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 0 7 K 16/18

C 0 7 K 16/46

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/00 A

C 1 2 P 21/08

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 E

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 13/02

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 29/00

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/42

A 6 1 K 31/675

A 6 1 K 31/436

A 6 1 K 31/7056

A 6 1 K 31/164

A 6 1 K 31/47

A 6 1 K 31/56

A 6 1 K 31/573

A 6 1 K 31/616

A 6 1 K 31/192

A 6 1 K 31/196

A 6 1 K 31/121

A 6 1 P 35/04

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 37/08

A 6 1 P 11/02

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 31/20

A 6 1 P 31/04

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 31/7088

【手続補正書】

【提出日】平成19年2月2日(2007.2.2)

【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】

変異型Fc領域を含んでなるポリペプチドであって、該変異型Fc領域は野生型Fc領域に対して少なくとも1個のアミノ酸の改変を含み、その結果、該ポリペプチドは、野生型Fc領域を含むポリペプチドに対して改変された親和性でFc Rと結合するようになるが、ただし、前記少なくとも1個のアミノ酸の改変は：

(1) 単独で255、258、267、269、270、276、278、280、283、285、289、292、293、294、295、296、300、303、305、307、309、322、329、332、331、337、338、340、373、376、416、419、434、435、437、438、439位の任意の位置での置換ではなく；

また、

(2)

- (a) 256、290、298、312、333、334、359、360、326もしくは430位のいずれにもアラニンを；
- (b) 330位にリシンを；
- (c) 339位にトレオニンを；
- (d) 320位にメチオニンを；
- (e) 326位にセリン、アスパラギン、アスパラギン酸もしくはグルタミン酸を；
- (f) 334位にグルタミン、グルタミン酸、メチオニン、ヒスチジン、バリンもしくはロイシンを；
- (g) 335位にリシンを、および268位にアスパラギンを；
- (h) 272位にグルタミンを；
- (i) 286位にグルタミン、セリンもしくはアスパラギン酸を；
- (j) 290位にセリンを；
- (k) 320位にメチオニン、グルタミン、グルタミン酸もしくはアルギニンを；
- (l) 322位にグルタミン酸を；
- (m) 326位にセリン、グルタミン酸もしくはアスパラギン酸を；
- (n) 330位にリシンを；
- (o) 335位にグルタミンを；

または

- (p) 301位にメチオニンを有しないものである、

上記ポリペプチド。

【請求項2】

変異型Fc領域を含んでなる請求項1に記載のポリペプチドであって、該変異型Fc領域は野生型Fc領域に対して少なくとも1個のアミノ酸の改変を含み、その結果、該ポリペプチドは、野生型Fc領域を含む対応するポリペプチドがFc RIIIAと結合するよりも高い親和性でFc RIIIAと特異的に結合するようになるが、ただし、前記少なくとも1個のアミノ酸の改変は：

(1) 単独で329、331または332位での置換ではなく；

また、

(2)

- (a) 256、290、298、312、326、333、334、359、360もしくは430位のいずれにもアラニンを；
- (b) 330位にリシンを；
- (c) 339位にトレオニンを；
- (d) 320位にメチオニンを；
- (e) 326位にセリン、アスパラギン、アスパラギン酸もしくはグルタミン酸を；
- (f) 334位にグルタミン、グルタミン酸、メチオニン、ヒスチジンもしくはバリンを；
- (g) 330位にリシンを；
- (h) 335位にリシンを；

または

- (i) 334位にロイシンを有しないものである、

上記ポリペプチド。

【請求項3】

変異型Fc領域を含んでなるポリペプチドであって、該変異型Fc領域は野生型Fc領域に対して少なくとも1個のアミノ酸の改変を含み、その結果、該ポリペプチドは野生型Fc領域を含む対応するポリペプチドよりも高い親和性でFc RIIIAと特異的に結合するようになり、前記少なくとも1個のアミノ酸の改変が；

- (1) 339位でのバリンによる置換および347位でのヒスチジンによる置換；
- (2) 251位でのプロリンによる置換および415位でのイソロイシンによる置換；
- (3) 185位でのメチオニンによる置換、218位でのアスパラギンによる置換、292位でのロイシンによる置換、および399位でのグルタミン酸による置換；
- (4) 290位でのプロリンによる置換および142位でのプロリンによる置換；
- (5) 141位でのバリンによる置換、268位でのロイシンによる置換、288位でのグルタミン酸による置換、および291位でのセリンによる置換；
- (6) 133位でのメチオニンによる置換、149位でのチロシンによる置換、205位でのグルタミン酸による置換、334位でのアスパラギンによる置換、および384位でのリシンによる置換；
- (7) 125位でのロイシンによる置換、215位でのイソロイシンによる置換、および408位でのイソロイシンによる置換；
- (8) 395位でのイソロイシンによる置換；
- (9) 247位でのヒスチジンもしくはロイシンによる置換；
- (10) 396位でのヒスチジンもしくはロイシンによる置換；
- (11) 392位でのアルギニンによる置換；
- (12) 415位でのイソロイシンによる置換および251位でのフェニルアラニンによる置換；
- (13) 301位でのシステインによる置換、252位でのロイシンによる置換、および192位でのトレオニンによる置換；
- (14) 315位でのイソロイシンによる置換；
- (15) 132位でのイソロイシンによる置換；
- (16) 162位でのバリンによる置換；
- (17) 348位でのメチオニンによる置換、334位でのアスパラギンによる置換、275位でのイソロイシンによる置換、202位でのメチオニンによる置換、および147位でのトレオニンによる置換；
- (18) 310位でのチロシンによる置換、289位でのアラニンによる置換、および337位でのグルタミン酸による置換；
- (19) 119位でのフェニルアラニンによる置換、371位でのセリンによる置換、407位でのバリンによる置換、および258位でのアスパラギン酸による置換；
- (20) 409位でのアルギニンによる置換および166位でのアスパラギンによる置換；
- (21) 408位でのイソロイシンによる置換、215位でのイソロイシンによる置換、および125位でのイソロイシンによる置換；

- (22) 385位でのグルタミン酸による置換および247位でのヒスチジンによる置換；
 - (23) 379位でのメチオニンによる置換；
 - (24) 219位でのチロシンによる置換；
 - (25) 282位でのメチオニンによる置換；
 - (26) 276位でのイソロイシンによる置換、334位でのアスパラギンによる置換、および348位でのメチオニンによる置換；
 - (27) 401位でのバリンによる置換；
 - (28) 280位でのロイシンによる置換および395位でのセリンによる置換；
 - (29) 222位でのアスパラギンによる置換；
 - (30) 246位でのトレオニンによる置換および319位でのフェニルアラニンによる置換；
 - (31) 243位でのイソロイシンによる置換および379位でのロイシンによる置換；
 - (32) 246位でのトレオニンによる置換および396位でのヒスチジンによる置換；
 - (33) 268位でのアスパラギン酸による置換および318位でのアスパラギン酸による置換；
 - (34) 288位でのアスパラギンによる置換、330位でのセリンによる置換、および396位でのロイシンによる置換；
 - (35) 243位でのロイシンによる置換、255位でのロイシンによる置換、および318位でのリシンによる置換；
 - (36) 334位でのグルタミン酸による置換、359位でのアスパラギンによる置換、および366位でのセリンによる置換；
 - (37) 377位でのフェニルアラニンによる置換；
 - (38) 334位でのイソロイシンによる置換；
 - (39) 244位でのヒスチジンによる置換、358位でのメチオニンによる置換、379位でのメチオニンによる置換、384位でのリシンによる置換、および397位でのメチオニンによる置換；
 - (40) 217位でのセリンによる置換、378位でのバリンによる置換、および408位でのアルギニンによる置換；
 - (41) 247位でのロイシンによる置換、253位でのアスパラギンによる置換、および334位でのアスパラギンによる置換；
 - (42) 288位でのメチオニンによる置換および334位でのグルタミン酸による置換；
 - (43) 334位でのグルタミン酸による置換および380位でのアスパラギン酸による置換；
 - (44) 256位でのセリンによる置換、305位でのイソロイシンによる置換、334位でのグルタミン酸による置換、および390位でのセリンによる置換；
 - (45) 372位でのチロシンによる置換；
 - (46) 246位でのイソロイシンによる置換および334位でのアスパラギンによる置換；
 - (47) 335位でのアスパラギンによる置換、370位でのグルタミン酸による置換、378位でのグルタミン酸による置換、394位でのメチオニンによる置換、および424位でのロイシンによる置換；
 - (48) 320位でのグルタミン酸による置換および326位でのグルタミン酸による置換；
 - (49) 224位でのロイシンによる置換；
 - (50) 375位でのシステインによる置換および396位でのロイシンによる置換；
 - (51) 233位でのアスパラギン酸による置換および334位でのグルタミン酸による置換；
 - (52) 334位でのグルタミン酸による置換、359位でのアスパラギンによる置換、366位でのセリンによる置換、および386位でのアルギニンによる置換；
 - (53) 247位でのロイシンによる置換および420位でのバリンによる置換；
- または
- (54) 334位でのグルタミン酸による置換および292位でのロイシンによる置換、を含むものである、上記ポリペプチド。

【請求項4】

変異型Fc領域を含んでなるポリペプチドであって、該変異型Fc領域は少なくとも1個のアミノ酸の改変を含み、該少なくとも1個のアミノ酸の改変が：

- (1) 255位でのロイシンによる置換および396位でのロイシンによる置換；
- (2) 370位でのグルタミン酸による置換および396位でのロイシンによる置換；
- (3) 392位でのトレオニンによる置換および396位でのロイシンによる置換；
- (4) 221位でのグルタミン酸による置換、270位でのグルタミン酸による置換、308位でのアラニンによる置換、311位でのヒスチジンによる置換、396位でのロイシンによる置換、および402位でのアスパラギン酸による置換；
- (5) 243位でのロイシンによる置換、305位でのイソロイシンによる置換、378位でのアスパラギン酸による置換、404位でのセリンによる置換、および396位でのロイシンによる置換；

または

- (6) 284位でのメチオニンによる置換、298位でのアスパラギンによる置換、334位でのグルタミン酸による置換、355位でのトリプトファンによる置換、および416位でのトレオニンによる置換、

を含むものである、上記ポリペプチド。

【請求項5】

変異型Fc領域を含んでなるポリペプチドであって、該変異型Fc領域は野生型Fc領域に対して少なくとも1個のアミノ酸の改変を含み、その結果、該ポリペプチドは、野生型Fc領域を含む対応するポリペプチドがFc RIIIAと結合するよりも高い親和性でFc RIIIAと特異的に結合するようになり、さらに、該ポリペプチドは、野生型Fc領域を含む対応するポリペプチドがFc RIIBと結合するよりも低い親和性でFc RIIBと特異的に結合するようになるが、ただし、前記変異型Fc領域は：

- (1) 256、298、333または334位のいずれにもアラニンを有しないか；

または

(2)

- (a) 243位でのイソロイシンによる置換および379位でのロイシンによる置換；
- (b) 288位でのアスパラギンによる置換、330位でのセリンによる置換および396位でのロイシンによる置換；
- (c) 243位でのロイシンによる置換および255位でのロイシンによる置換；
- (d) 288位でのメチオニンによる置換および334位でのグルタミン酸による置換；
- (e) 316位でのアスパラギン酸による置換、378位でのバリンによる置換および399位でのグルタミン酸による置換；
- (f) 315位でのイソロイシンによる置換、379位でのメチオニンによる置換および399位でのグルタミン酸による置換；
- (g) 243位でのイソロイシンによる置換、379位でのロイシンによる置換および420位でのバリンによる置換；
- (h) 392位でのトレオニンによる置換および396位でのロイシンによる置換；
- (i) 293位でのバリンによる置換、295位でのグルタミン酸による置換および327位でのトレオニンによる置換；
- (j) 268位でのアスパラギンによる置換および396位でのロイシンによる置換；
- (k) 319位でのフェニルアラニンによる置換、352位でのロイシンによる置換および396位でのロイシンによる置換；

または

- (l) 248位でのメチオニンによる置換を含むものである、
上記ポリペプチド。

【請求項6】

前記アミノ酸の改変がFc領域のCH2ドメインにおける少なくとも1個のアミノ酸の改変を含む、請求項2に記載のポリペプチド。

【請求項7】

前記アミノ酸の改変がPro247の別のアミノ酸による置換を含む、請求項5に記載のポリペプチド。

【請求項 8】

前記アミノ酸の改変がFc領域のCH3ドメインにおける少なくとも1個のアミノ酸の改変を含む、請求項 2 に記載のポリペプチド。

【請求項 9】

前記アミノ酸の改変が396位での別のアミノ酸による置換を含む、請求項 8 に記載のポリペプチド。

【請求項 10】

前記アミノ酸の改変が、Fc領域のヒンジ部における少なくとも1個のアミノ酸の改変を含む、請求項 2 に記載のポリペプチド。

【請求項 11】

親ポリペプチドのFc領域がヒトIgG Fc領域である、請求項 2 または 5 のいずれか1項に記載のポリペプチド。

【請求項 12】

Fc領域が、請求項 1 ~ 11 のいずれか1項に記載のポリペプチドの変異型Fc領域を含んでなる抗体。

【請求項 13】

前記抗体がモノクローナル抗体である、請求項 12 に記載の抗体。

【請求項 14】

前記抗体がヒト化抗体である、請求項 12 に記載の抗体。

【請求項 15】

請求項 2 または 5 のいずれか1項に記載のポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含んでなる核酸。

【請求項 16】

前記抗体は、野生型Fc領域を含む対応する抗体がFc RIIIAと結合するよりも少なくとも2倍高い親和性でFc RIIIAと特異的に結合する、請求項 12 ~ 14 のいずれか1項に記載の抗体。

【請求項 17】

変異型Fc領域を含んでなる、癌抗原と特異的に結合する治療用抗体であって、該変異型Fc領域は野生型Fc領域に対して少なくとも1個のアミノ酸の改変を含み、その結果、該治療用抗体は、野生型Fc領域を含む治療用抗体がFc RIIIAと結合するよりも高い親和性でFc RIIIAと特異的に結合するようになるが、ただし、該少なくとも1個のアミノ酸の改変は：

(1) 単独で329、331または332位での置換ではなく；

また、

(2)

(a) 256、290、298、312、333、334、359、360もしくは430位のいずれにもアラニンを；

(b) 330位にリシンを；

(c) 339位にトレオニンを；

(d) 320位にメチオニンを；

(e) 326位にセリンを；

(f) 326位にアスパラギン、アスパラギン酸もしくはグルタミン酸を；

(g) 334位にグルタミン、グルタミン酸、メチオニン、ヒスチジン、バリンもしくはロイシンを有しないものである、

上記治療用抗体。

【請求項 18】

変異型Fc領域を含んでなる、癌抗原と特異的に結合する治療用抗体であって、該変異型Fc領域は野生型Fc領域に対して少なくとも1個のアミノ酸の改変を含み、その結果、該治療用抗体は、野生型Fc領域を含む治療用抗体がFc RIIIAと結合するよりも高い親和性でFc RIIIAと特異的に結合するようになり、かつ、該治療用抗体はさらに、野生型Fc領域を

含む治療用抗体がFc RIIBと結合するよりも低い親和性でFc RIIBと特異的に結合するようになるが、ただし、該変異型Fc領域は256、298、333または334位のいずれにもアラニンを含み、有しないものである、上記治療用抗体。

【請求項 19】

前記治療用抗体が、抗体依存性細胞傷害を、野生型Fc領域を含む治療用抗体よりも2倍効率的に媒介する、請求項 17 または 18 に記載の治療用抗体。

【請求項 20】

前記癌抗原がMAGE-1、MAGE-3、BAGE、GAGE-1、GAGE-2、N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ、p15、 α -カテニン、MUM-1、CDK4、HER-2/neu、ヒトパピローマウイルス-E6、ヒトパピローマウイルス-E7、またはMUC-1である、請求項 17 または 18 に記載の治療用抗体。

【請求項 21】

前記抗体が、野生型Fc領域を含む対応する抗体に対して増強されたADCC活性を有する、請求項 12 ~ 14 および請求項 16 ~ 20 のいずれか1項に記載の抗体。

【請求項 22】

患者の癌の治療における、治療に有効な量の請求項 18 ~ 22 のいずれか1項に記載の治療用抗体の使用。

【請求項 23】

前記癌抗原が乳癌、卵巣癌、前立腺癌、子宮頸癌または膵臓癌の抗原である、治療に有効な量の請求項 22 に記載の治療用抗体の使用。

【請求項 24】

治療に有効な量の1種以上の請求項 2 または 5 に記載のポリペプチドおよび製薬上許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 25】

治療に有効な量の1種以上の請求項 12 または 21 に記載の抗体および製薬上許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 26】

患者の自己免疫疾患の治療における、治療に有効な量の請求項 2 ~ 11 のいずれか1項に記載のポリペプチドまたは請求項 12 に記載の抗体の使用であって、該ポリペプチドまたは抗体の変異型Fc領域は野生型Fc領域に対して少なくとも1個のアミノ酸の改変を含み、その結果、該分子は、野生型Fc領域を含む対応する分子よりも高い親和性でFc RIIBと特異的に結合するようになり、さらに、該分子は、野生型Fc領域を含む対応する分子よりも低い親和性でFc RIIBと特異的に結合するようになる、上記使用。

【請求項 27】

前記自己免疫疾患が関節リウマチ、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、ライター症候群、乾癬、または紅斑性狼瘡である、治療に有効な量の前記ポリペプチドまたは前記抗体の、請求項 26 に記載の使用。

【請求項 28】

患者の感染性疾患の治療における、治療に有効な量の請求項 2 ~ 11 のいずれか1項に記載のポリペプチド、または請求項 12 に記載の抗体の使用であって、該ポリペプチドまたは抗体の変異型Fc領域は野生型Fc領域に対して少なくとも1個のアミノ酸の改変を含み、その結果、該分子は、野生型Fc領域を含む対応する分子よりも高い親和性でFc RIIBと特異的に結合するようになり、さらに、該分子は、野生型Fc領域を含む対応する分子よりも低い親和性でFc RIIBと特異的に結合するようになる、上記使用。