

【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】令和 1 年 10 月 17 日 (2019.10.17)

【公表番号】特表 2018-536628 (P2018-536628A)

【公表日】平成 30 年 12 月 13 日 (2018.12.13)

【年通号数】公開・登録公報 2018-048

【出願番号】特願 2018-516418 (P2018-516418)

【国際特許分類】

C 07K 16/30 (2006.01)

A 61K 39/395 (2006.01)

A 61K 45/00 (2006.01)

A 61P 35/00 (2006.01)

A 61P 35/02 (2006.01)

C 07K 16/46 (2006.01)

C 12P 21/08 (2006.01)

C 12N 15/13 (2006.01)

【F I】

C 07K 16/30 Z N A

A 61K 39/395 N

A 61K 45/00

A 61P 35/00

A 61P 35/02

C 07K 16/46

C 12P 21/08

C 12N 15/13

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 9 月 5 日 (2019.9.5)

【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】

炭水化物抗原と結合、且つ重鎖可変領域を含む抗体またはその抗原結合部分であって、前記重鎖可変領域は 3 つの相補性決定領域 (C D R) である C D R 1、C D R 2 と C D R 3 を含み、それぞれ配列番号：1, 2 および 3 に示すアミノ酸配列と約 90% ~ 約 100% 相同のアミノ酸配列を有し、

前記抗体またはその抗原結合部分は以下のアミノ酸置換：

(a) C D R 1 におけるアミノ酸残基 28 が、塩基性アミノ酸、セリン以外の中性アミノ酸または疎水性アミノ酸で置換、

(b) C D R 1 におけるアミノ酸残基 31 が、塩基性アミノ酸で置換、

(c) C D R 2 におけるアミノ酸残基 57 が、中性、塩基性または疎水性アミノ酸で置換、

(d) C D R 2 におけるアミノ酸残基 63 が、中性アミノ酸、塩基性アミノ酸またはプロリン以外の疎水性アミノ酸で置換、および / または

(e) C D R 3 におけるアミノ酸残基 105 が、塩基性アミノ酸、疎水性アミノ酸または中性アミノ酸で置換、

の少なくとも1つを含むことを特徴とする、抗体またはその抗原結合部分。

【請求項2】

前記抗体またはその抗原結合部分は、さらに以下のフレームワーク：

- (a) 前記重鎖のリーダー配列とCDR1との間にある、配列番号：4と約90%～約100%相同のアミノ酸配列を有するフレームワーク、
- (b) 前記重鎖のCDR1とCDR2との間にある、配列番号：5と約90%～約100%相同のアミノ酸配列を有するフレームワーク、
- (c) 前記重鎖のCDR1とCDR2との間にある、配列番号：5と約90%～約100%相同のアミノ酸配列を有するフレームワーク、そのフレームワークにおけるアミノ酸残基46がグリシンであり、且つ置換されていない、および/または
- (d) 前記重鎖のCDR2とCDR3との間にある、配列番号：6と約90%～約100%相同のアミノ酸配列を有するフレームワーク、

の少なくとも1つを含むことを特徴とする、請求項1に記載の抗体またはその抗原結合部分。

【請求項3】

前記CDR1におけるアミノ酸残基28は、以下：

- (a) リジンまたはアルギニンから選ばれた塩基性アミノ酸、
- (b) チロシンである中性アミノ酸、または
- (c) フェニルアラニンである疎水性アミノ酸、

のいずれか1つで置換されることを特徴とする、請求項1または2に記載の抗体またはその抗原結合部分。

【請求項4】

前記CDR1におけるアミノ酸残基31は、リジンまたはアルギニンから選ばれた塩基性アミノ酸で置換されることを特徴とする、請求項1～3のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

【請求項5】

前記CDR2におけるアミノ酸残基57は、以下：

- (a) グルタミン、グリシンまたはセリンから選ばれた中性の酸、
- (b) ヒスチジンである塩基性アミノ酸、または
- (c) トリプトファンである疎水性アミノ酸、

のいずれか1つで置換されることを特徴とする、請求項1～4のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

【請求項6】

前記CDR2におけるアミノ酸残基63は、以下：

- (a) チロシンである中性アミノ酸、
- (b) アラニン、ロイシンまたはバリンから選ばれた疎水性アミノ酸、または
- (c) ヒスチジンまたはアルギニンから選ばれた塩基性アミノ酸、

のいずれか1つで置換されることを特徴とする、請求項1～5のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

【請求項7】

前記CDR3におけるアミノ酸残基105は、以下：

- (a) アルギニンまたはリジンから選ばれた塩基性アミノ酸、
 - (b) グリシンまたはスレオニンから選ばれた中性アミノ酸、または
 - (c) メチオニン、アラニン、イソロイシンまたはバリンから選ばれた疎水性アミノ酸、
- のいずれか1つで置換されることを特徴とする、請求項1～6のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

【請求項8】

炭水化物抗原と結合、且つ軽鎖可変領域を含む抗体またはその抗原結合部分であって、前記軽鎖可変領域は3つのCDRであるCDR1、CDR2とCDR3を含み、それぞれ配列番号：7，8，9に示すアミノ酸配列と約90%～約100%相同のアミノ酸配列を

有し、

前記 C D R は以下のアミノ酸置換：

- (a) C D R 1 におけるアミノ酸残基 2 4 が、中性アミノ酸または疎水性アミノ酸で置換、
 - (b) C D R 1 におけるアミノ酸残基 3 2 が、中性アミノ酸またはメチオニン以外の疎水性アミノ酸で置換、
 - (c) C D R 2 におけるアミノ酸残基 4 9 が、中性アミノ酸で置換、
 - (d) C D R 2 におけるアミノ酸残基 5 3 が、中性アミノ酸または塩基性アミノ酸で置換、および / または
 - (e) C D R 3 におけるアミノ酸残基 9 3 が、アスパラギン以外の中性アミノ酸、塩基性アミノ酸または疎水性アミノ酸で置換、
- の少なくとも 1 つを含むことを特徴とする、抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 9】

前記抗体またはその抗原結合部分は、さらに以下のフレームワーク：

- (a) 前記軽鎖のリーダー配列と C D R 1 との間にある、配列番号：1 0 と約 9 0 % ~ 約 1 0 0 % 相同のアミノ酸配列を有するフレームワーク、
 - (b) 前記軽鎖の C D R 1 と C D R 2 との間にある、配列番号：1 1 と約 9 0 % ~ 約 1 0 0 % 相同のアミノ酸配列を有するフレームワーク、
 - (c) 前記軽鎖の C D R 1 と C D R 2 との間にある、配列番号：1 1 と約 9 0 % ~ 約 1 0 0 % 相同のアミノ酸配列を有するフレームワーク、そのフレームワークにおけるアミノ酸残基 4 5 がプロリンであり、且つ置換されていない、
 - (d) 前記軽鎖の C D R 1 と C D R 2 との間にある、配列番号：1 1 と約 9 0 % ~ 約 1 0 0 % 相同のアミノ酸配列を有するフレームワーク、そのフレームワークにおけるアミノ酸残基 4 6 がトリプトファンであり、且つ置換されていない、および / または
 - (e) 前記軽鎖の C D R 2 と C D R 3 との間にある、配列番号：1 2 と約 9 0 % ~ 約 1 0 0 % 相同のアミノ酸配列を有するフレームワーク、
- の少なくとも 1 つを含むことを特徴とする、請求項 8 に記載の抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 1 0】

前記 C D R 1 におけるアミノ酸残基 2 4 は、以下：

- (a) グリシンまたはセリンから選ばれた中性アミノ酸、または
 - (b) トリプトファンである疎水性アミノ酸、
- のいずれか 1 つで置換されることを特徴とする、請求項 8 または 9 に記載の抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 1 1】

前記 C D R 1 におけるアミノ酸残基 3 2 は、以下：

- (a) グリシンまたはグルタミンから選ばれた中性アミノ酸、または
 - (b) バリンである疎水性アミノ酸、
- のいずれか 1 つで置換されることを特徴とする、請求項 8 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 1 2】

前記 C D R 2 におけるアミノ酸残基 4 9 は、グリシンである中性アミノ酸で置換されることを特徴とする、請求項 8 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 1 3】

前記 C D R 2 におけるアミノ酸残基 5 3 は、以下：

- (a) グリシンまたはスレオニンから選ばれた中性アミノ酸、または
 - (b) リジンである塩基性アミノ酸、
- のいずれか 1 つで置換されることを特徴とする、請求項 8 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 14】

前記 C D R 3 におけるアミノ酸残基 93 は、以下：

- (a) グルタミン、セリンまたはスレオニンから選ばれた中性アミノ酸、
 - (b) アルギニンである塩基性アミノ酸、または
 - (c) フェニルアラニン、ロイシンまたはメチオニンから選ばれた疎水性アミノ酸、
- のいずれか 1 つで置換されることを特徴とする、請求項 8 ~ 13 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 15】

炭水化物抗原と結合、且つ重鎖可変領域または軽鎖可変領域を含む抗体またはその抗体結合部分であって、前記重鎖可変領域は 3 つの C D R である C D R 1、C D R 2 と C D R 3 を含み、それぞれ配列番号：1, 2 および 3 に示すアミノ酸配列と約 90% ~ 約 100% 相同のアミノ酸配列を有し、および / または前記軽鎖可変領域は 3 つの C D R である C D R 1、C D R 2 と C D R 3 を含み、それぞれ配列番号：7, 8, 9 に示すアミノ酸配列と約 90% ~ 約 100% 相同のアミノ酸配列を有することを特徴とする、抗体またはその抗体結合部分。

【請求項 16】

前記抗体またはその抗体結合部分は、さらに以下のフレームワーク：

- (a) 配列番号：4 と約 90% ~ 約 100% 相同のアミノ酸配列を有する重鎖フレームワーク、
- (b) 配列番号：5 と約 90% ~ 約 100% 相同のアミノ酸配列を有する重鎖フレームワーク、
- (c) 配列番号：6 と約 90% ~ 約 100% 相同のアミノ酸配列を有する重鎖フレームワーク、
- (d) 配列番号：5 と約 90% ~ 約 100% 相同のアミノ酸配列を有する重鎖フレームワーク、そのフレームワークにおけるアミノ酸残基 46 がグリシンであり、且つ置換されていない、
- (e) 配列番号：10 と約 90% ~ 約 100% 相同のアミノ酸配列を有する軽鎖フレームワーク、
- (f) 配列番号：11 と約 90% ~ 約 100% 相同のアミノ酸配列を有する軽鎖フレームワーク、
- (g) 配列番号：12 と約 90% ~ 約 100% 相同のアミノ酸配列を有する軽鎖フレームワーク、
- (h) 配列番号：11 と約 90% ~ 約 100% 相同のアミノ酸配列を有する軽鎖フレームワーク、そのフレームワークにおけるアミノ酸残基 45 がプロリンであり、且つ置換されていない、
- (i) 配列番号：11 と約 90% ~ 約 100% 相同のアミノ酸配列を有する軽鎖フレームワーク、そのフレームワークにおけるアミノ酸残基 46 がトリプトファンであり、且つ置換されていない、

の少なくとも 1 つを含むことを特徴とする、請求項 15 に記載の抗体またはその抗体結合部分。

【請求項 17】

前記炭水化物抗原は、G l o b o H、段階特異的胚抗原 3 (S S E A - 3)、段階特異的胚抗原 4 (S S E A - 4)、G b 4、G b 3、s L e ^x、L e ^x、s L e ^a、L e ^a、L e ^y、ポリシアル酸 (P S A)、s T n、T n、T F、G D 1 a、G T 1 b、A 2 B 5、G D 2、G D 3、フコシル G M 1、G M 1、G M 2、G M 3 または N e u 5 G c G M 3 であることを特徴とする、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 18】

請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合部分と、薬学的に許容される担体と、を含むことを特徴とする、医薬組成物。

【請求項 19】

少なくとも1つの追加の治療剤をさらに含むことを特徴とする、請求項18に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

癌細胞増殖を抑制する方法において使用するための医薬組成物であって、
前記方法が、請求項1～17のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合部分の有効量を、それを必要としている被験体に投与することを含む、医薬組成物。

【請求項 21】

前記被験体は、ヒトであることを特徴とする、請求項20に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記癌は、G l o b o H 発現癌であることを特徴とする、請求項20 または21に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

前記G l o b o H 発現癌は、肉腫、皮膚癌、白血病、リンパ腫、脳腫瘍、神経膠芽細胞腫、肺癌、乳癌、口腔癌、頭頸部癌、鼻咽頭癌、食道癌、胃癌、肝臓癌、胆管癌、胆嚢癌、膀胱癌、膵臓癌、腸癌、結腸直腸癌、腎臓癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、卵巣癌、精巣癌、頬癌、口腔咽頭癌、喉頭癌および前立腺癌から選ばれることを特徴とする、請求項22に記載の医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0042

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0042】

【表1】

アミノ酸残基		W*	I	R	Q	P	P	G	K	G	L	E	W	L	A**
位置NO.		38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0047

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0047】

【表2】

アミノ酸残基	W*	Y	Q	Q	K	P	G	K	S	P	K	P	W	I	Y**
位置NO.	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48