

【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】令和 2 年 7 月 30 日 (2020.7.30)

【公表番号】特表 2019-528040 (P2019-528040A)

【公表日】令和 1 年 10 月 10 日 (2019.10.10)

【年通号数】公開・登録公報 2019-041

【出願番号】特願 2018-566289 (P2018-566289)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (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)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 47/68 (2017.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 31/475 (2006.01)

A 6 1 K 31/704 (2006.01)

A 6 1 K 31/198 (2006.01)

A 6 1 K 31/196 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

C 0 7 D 475/08 (2006.01)

C 0 7 D 519/04 (2006.01)

C 0 7 H 17/04 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/13 Z N A

C 0 7 K 16/18

C 1 2 P 21/08

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 C

A 6 1 K 39/395 L

A 6 1 K 47/68

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/475

A 6 1 K 31/704

A 6 1 K 31/198

A 6 1 K 31/196

G 0 1 N 33/53 D

C 0 7 D 475/08
 C 0 7 D 519/04
 C 0 7 H 17/04

【手続補正書】

【提出日】令和2年6月22日(2020.6.22)

【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】

単一トポロジーのポリユビキチンよりも混合トポロジーのポリユビキチンに対して大きな結合力を有する抗体であって、

混合トポロジーのポリユビキチンが、第 1 の連結及び第 2 の連結を含み、第 1 の連結及び第 2 の連結が、互いに異なり、

抗体が、第 1 及び第 2 の半抗体を含み、

a) 第 1 及び第 2 のうちの半抗体の一方が、

(i) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、

(i i) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、

(i i i) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、

(i v) 配列番号 12 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、

(v) 配列番号 13 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、及び

(v i) 配列番号 14 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3、を含み、かつ

第 1 及び第 2 の半抗体のうちの他方が、

(i) 配列番号 23 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、

(i i) 配列番号 24 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、

(i i i) 配列番号 25 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、

(i v) 配列番号 26 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、

(v) 配列番号 27 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、及び

(v i) 配列番号 28 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3、を含む、または

b) 第 1 及び第 2 のうちの半抗体の一方が、

(i) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、

(i i) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、

(i i i) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、

(i v) 配列番号 12 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、

(v) 配列番号 13 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、及び

(v i) 配列番号 14 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3、を含み、かつ

第 1 及び第 2 の半抗体のうちの他方が、

(i) 配列番号 37 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、

(i i) 配列番号 38 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、

(i i i) 配列番号 39 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、

(i v) 配列番号 40 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、

(v) 配列番号 41 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、及び

(v i) 配列番号 42 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3、を含む、または

c) 第 1 及び第 2 のうちの半抗体の一方が、

(i) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、

(i i) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、

(i i i) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、

(i v) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 、
(v) 配列番号 1 3 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 、 及び
(v i) 配列番号 1 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 、 を含み、 かつ

第 1 及び第 2 の半抗体のうちの他方が、

(i) 配列番号 5 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1 、
(i i) 配列番号 5 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2 、
(i i i) 配列番号 5 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 、
(i v) 配列番号 5 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 、
(v) 配列番号 5 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 、 及び
(v i) 配列番号 5 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 、 を含む、

抗体。

【請求項 2】

第 1 及び第 2 の半抗体のうちの他方が、

(i) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1 、
(i i) 配列番号 2 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2 、
(i i i) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 、
(i v) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 、
(v) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 、 及び
(v i) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 、 を含む、

請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 3】

第 1 及び第 2 の半抗体のうちの他方が、

(i) 配列番号 3 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1 、
(i i) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2 、
(i i i) 配列番号 3 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 、
(i v) 配列番号 4 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 、
(v) 配列番号 4 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 、 及び
(v i) 配列番号 4 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 、 を含む、

請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 4】

第 1 及び第 2 の半抗体のうちの他方が、

(i) 配列番号 5 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1 、
(i i) 配列番号 5 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2 、
(i i i) 配列番号 5 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 、
(i v) 配列番号 5 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 、
(v) 配列番号 5 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 、 及び
(v i) 配列番号 5 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 、 を含む、

請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 5】

a) 第 1 及び第 2 の半抗体のうちの一方が、配列番号 7 と少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する V L 配列、及び配列番号 8 と少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する V H 配列を含み、

第 1 及び第 2 の半抗体のうちの他方が、配列番号 2 1 と少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する V L 配列、及び配列番号 2 2 と少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する V H 配列を含む、

b) 第 1 及び第 2 の半抗体のうちの一方が、配列番号 7 と少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する V L 配列、及び配列番号 8 と少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する V H 配列を含み、

第 1 及び第 2 の半抗体のうちの他方が、配列番号 3 5 と少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する V L 配列、及び配列番号 3 6 と少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する V H

配列を含む、または

c) 第 1 及び第 2 の半抗体のうちの一方が、配列番号 7 と少なくとも約 95 % の配列同一性を有する V L 配列、及び配列番号 8 と少なくとも約 95 % の配列同一性を有する V H 配列を含む、

第 1 及び第 2 の半抗体のうちの他方が、配列番号 49 と少なくとも約 95 % の配列同一性を有する V L 配列、及び配列番号 50 と少なくとも約 95 % の配列同一性を有する V H 配列を含む、

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 6】

第 1 及び第 2 の半抗体のうちの一方が、配列番号 7 の V L 配列及び配列番号 8 の V H 配列を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 7】

第 1 及び第 2 の半抗体のうちの他方が、

a) 配列番号 21 の V L 配列及び配列番号 22 の V H 配列、

b) 配列番号 35 の V L 配列及び配列番号 36 の V H 配列、または

c) 配列番号 49 の V L 配列及び配列番号 50 の V H 配列、を含む、

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 8】

モノクローナル抗体である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 9】

ヒト化、またはキメラ抗体である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 10】

抗体が、I g G 抗体である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 11】

抗体が、I g G 1、I g G 2 a、I g G 2 b、I g G 3、または I g G 4 抗体である、請求項 10 に記載の抗体。

【請求項 12】

第 1 の半抗体が、ノブ変異を含む第 1 の重鎖定常領域を含み、第 2 の半抗体が、ホール変異を含む第 2 の重鎖定常領域を含む、または第 1 の半抗体が、ホール変異を含む第 1 の重鎖定常領域を含み、第 2 の半抗体が、ノブ変異を含む第 2 の重鎖定常領域を含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 13】

抗体が、I g G 1 抗体であり、ノブ変異が、T 3 6 6 W 変異を含む、請求項 12 に記載の抗体。

【請求項 14】

抗体が、I g G 1 抗体であり、ホール変異が、T 3 6 6 S、L 3 6 8 A、及び Y 4 0 7 V から選択される、少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、または 3 つの変異を含む、請求項 12 または 13 に記載の抗体。

【請求項 15】

抗体が、I g G 4 抗体であり、ノブ変異が、T 3 6 6 W 変異を含む、請求項 12 に記載の抗体。

【請求項 16】

抗体が、I g G 4 抗体であり、ホール変異が、T 3 6 6 S、L 3 6 8 A、及び Y 4 0 7 V 変異から選択される、少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、または 3 つの変異を含む、請求項 12 または 15 に記載の抗体。

【請求項 17】

a) 第 1 の半抗体が、配列番号 2 の軽鎖配列及び配列番号 4 の重鎖配列を含み、第 2 の半抗体が、配列番号 16 の軽鎖配列及び配列番号 20 の重鎖配列を含む、

b) 第 1 の半抗体が、配列番号 2 の軽鎖配列及び配列番号 4 の重鎖配列を含み、第 2 の半抗体が、配列番号 30 の軽鎖配列及び配列番号 34 の重鎖配列を含む、

c) 第 1 の半抗体が、配列番号 2 の軽鎖配列及び配列番号 4 の重鎖配列を含み、第 2 の半抗体が、配列番号 4 4 の軽鎖配列及び配列番号 4 8 の重鎖配列を含む、
 d) 第 1 の半抗体が、配列番号 2 の軽鎖配列及び配列番号 6 の重鎖配列を含み、第 2 の半抗体が、配列番号 1 6 の軽鎖配列及び配列番号 1 8 の重鎖配列を含む、
 e) 第 1 の半抗体が、配列番号 2 の軽鎖配列及び配列番号 6 の重鎖配列を含み、第 2 の半抗体が、配列番号 3 0 の軽鎖配列及び配列番号 3 2 の重鎖配列を含む、または
 f) 第 1 の半抗体が、配列番号 2 の軽鎖配列及び配列番号 6 の重鎖配列を含み、第 2 の半抗体が、配列番号 4 4 の軽鎖配列及び配列番号 4 6 の重鎖配列を含む第 1 及び第 2 の半抗体を含む、抗体であって、
任意選択的に、C 末端リジンが、1 つ以上の重鎖から欠損している、
請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 1 8】

混合トポロジのポリユビキチンへの結合について、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の抗体と競合する、抗体。

【請求項 1 9】

標識にコンジュゲートされる、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 2 0】

標識が、(i) 蛍光、酵素、または発色標識、あるいは (i i) 放射性同位体であり、放射性同位体が任意選択的にポジトロン放出体であり、ポジトロン放出体が任意選択的に ^{89}Zr である、請求項 1 9 に記載の抗体。

【請求項 2 1】

請求項 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の抗体と、細胞毒性剤と、を含む、免疫コンジュゲート。

【請求項 2 2】

薬学的に許容される担体と、

a) 請求項 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の抗体、または

b) 請求項 2 1 に記載の免疫コンジュゲート

のうちの少なくとも 1 つと、を含む、

任意選択的に、組成物が、単一特異性抗体、未組み立て半抗体、または単一特異性抗体及び未組み立て半抗体の両方、を実質的に含まない、薬学的製剤。

【請求項 2 3】

請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の抗体をコードする、単離された核酸。

【請求項 2 4】

請求項 2 3 に記載の核酸を含む、宿主細胞。

【請求項 2 5】

抗体または半抗体が産生されるように、請求項 2 4 に記載の宿主細胞を培養することを含む、抗体を産生する方法。

【請求項 2 6】

第 1 の半抗体及び第 2 の半抗体から抗体を形成することを含む、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の抗体を作製する方法。

【請求項 2 7】

生体試料中の (i) 混合トポロジのポリユビキチン、または (i i) ポリユビキチン化タンパク質を検出する方法であって、

生体試料において、ポリユビキチン化タンパク質が、2 つ以上の位置において少なくとも第 1 及び第 2 のポリユビキチンでポリユビキチン化され、第 1 及び第 2 のポリユビキチンが、異なる連結を有し、

混合トポロジのポリユビキチンまたはポリユビキチン化タンパク質への抗体の結合を許容する条件下で、生体試料を請求項 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の抗体と接触させることと、抗体と生体試料中の混合トポロジのポリユビキチンまたはポリユビキチン化タンパク質との間に複合体が形成されたかを検出することと、を含む、

方法。