

【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26年9月25日(2014.9.25)

【公表番号】特表2013-535970(P2013-535970A)

【公表日】平成25年9月19日(2013.9.19)

【年通号数】公開・登録公報2013-051

【出願番号】特願2013-523612(P2013-523612)

【国際特許分類】

C 12 N 15/09 (2006.01)

C 07 K 16/46 (2006.01)

C 07 K 16/18 (2006.01)

A 61 K 39/395 (2006.01)

【F I】

C 12 N 15/00 Z N A A

C 07 K 16/46

C 07 K 16/18

A 61 K 39/395 W

A 61 K 39/395 Z

【手続補正書】

【提出日】平成26年8月8日(2014.8.8)

【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】

抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体の循環半減期を制御するための方法であつて、

(a) 循環半減期を延長することについては、

(a1) 該抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体を含む組成物において、該抗体またはその断片もしくは誘導体のF ab部分に存在する少なくとも1つのグリコシル化部位に付いている糖中のシアル酸量を増大させるステップ、および／あるいは

(a2) 該抗体またはその断片もしくは誘導体のF ab部分に存在する1またはそれより多くのグリコシル化部位を除去するステップ、および／あるいは

(a3) 該抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体を含む組成物において、該抗体またはその断片もしくは誘導体のF ab部分に存在する少なくとも1つのグリコシル化部位に付いている糖中のフリーのガラクトース単位量を減少させるステップ、あるいは

(b) 循環半減期を短縮することについては、

(b1) 該抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体を含む組成物において、該抗体またはその断片もしくは誘導体のF ab部分に存在する少なくとも1つのグリコシル化部位に付いている糖中のシアル酸量を減少させるステップ、および／あるいは

(b2) 該抗体またはその断片もしくは誘導体のF ab部分に1またはそれより多くのグリコシル化部位を導入するステップ、および／あるいは

(b3) 該抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体を含む組成物において、該抗体またはその断片もしくは誘導体のF ab部分に存在する少なくとも1つのグリコシル化部位に付いている糖中のフリーのガラクトース単位量を増大させるステップを含む方法。

## 【請求項 2】

ステップ( a 1 )が、以下の特徴：

( i ) 前記組成物において、前記 F a b 部分に存在する前記少なくとも 1 つのグリコシル化部位に付いている糖のうちの少なくとも 5 0 % が、少なくとも 1 つのシアアル酸残基を含むように、シアアル酸量を増大させること、

( i i ) 前記組成物において、前記 F a b 部分に存在する前記少なくとも 1 つのグリコシル化部位に付いている糖における糖鎖 1 本当たりの平均シアアル酸残基量が、少なくとも 0 . 8 となるように、シアアル酸量を増大させること、

( i i i ) 前記 F a b 部分に存在する前記少なくとも 1 つのグリコシル化部位に付いている糖中のシアアル酸量を増大させる一方で、前記組成物において、前記抗体またはその断片もしくは誘導体の F c 部分に存在する前記少なくとも 1 つのグリコシル化部位に付いている糖のうちの 2 0 % 未満、好ましくは 1 0 % 未満が、少なくとも 1 つのシアアル酸を含むこと、および

( i v ) シアアル酸量を増大させるステップが、前記抗体またはその断片もしくは誘導体を、細胞または細胞系において、該細胞または細胞系が高いシアリル化活性を有する条件下で発現させるステップを包含すること

のうちの 1 またはそれより多くを含み；そして / または

ステップ( a 2 )が、以下の特徴：

( i ) 前記 1 またはそれより多くのグリコシル化部位を、前記抗体またはその断片もしくは誘導体をコードする核酸配列を変化させることにより除去すること、

( i i ) 除去される少なくとも 1 つのグリコシル化部位が、前記抗体またはその断片もしくは誘導体の重鎖可変領域内または軽鎖可変領域内、好ましくは重鎖可変領域内、より好ましくはそのフレームワーク領域内に存在すること、

( i i i ) 前記抗体またはその断片もしくは誘導体の前記 F a b 部分に存在する全てのグリコシル化部位を除去すること、

( i v ) 前記 1 またはそれより多くのグリコシル化部位の除去が、前記抗体またはその断片もしくは誘導体の抗原結合および / または抗原特異性を有意に低減しないかまたは消失させないこと、ならびに

( v ) 抗原結合アフィニティーを、2 0 % を超えて、好ましくは 1 5 % を超えて、1 0 % を超えて、または 5 % を超えて低下させることがないこと

のうちの 1 またはそれより多くを含み；そして / または

ステップ( a 3 )が、以下の特徴：

( i ) 前記組成物において、前記 F a b 部分に存在する前記少なくとも 1 つのグリコシル化部位に付いている糖のうちの 5 0 % 未満が、少なくとも 2 つのフリーのガラクトース単位を含むように、フリーのガラクトース単位量を減少させること、および

( i i ) フリーのガラクトース単位量を減少させるステップが、前記抗体またはその断片もしくは誘導体を、細胞または細胞系において、前記細胞または細胞系が高いシアリル化活性を有する条件下で発現させるステップを包含すること

のうちの 1 またはそれより多くを含む、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

前記抗体またはその断片もしくは誘導体が、F c 部分、好ましくは C H 2 領域、より好ましくはアミノ酸 A s n 2 9 7 において、少なくとも 1 つのグリコシル化部位を含み、そして

前記抗体またはその断片もしくは誘導体が、以下の特徴：

( i ) 前記抗体またはその断片もしくは誘導体を含む組成物において、前記抗体またはその断片もしくは誘導体のうちの少なくとも 5 0 % が、前記 F c 部分においてグリコシル化されていること、

( i i ) 前記抗体またはその断片もしくは誘導体を含む組成物において、前記 F c 部分に付いている糖のうちの少なくとも 8 0 % 、好ましくは少なくとも 9 0 % が、フコース残基を保有しないこと、

( i i i ) 前記抗体またはその断片もしくは誘導体を含む組成物において、前記 F c 部分に付いている糖のうちの少なくとも 80 %、好ましくは少なくとも 90 % が、シアル酸残基を保有しないこと、および

( i v ) 前記抗体またはその断片もしくは誘導体を含む組成物において、前記 F c 部分に付いている糖のうちの少なくとも 5 % が、二分枝状 N - アセチルグルコサミン残基を保有すること

のうちの 1 またはそれより多くを有する、請求項 1 または 2 に記載の方法。

#### 【請求項 4】

前記抗体またはその断片もしくは誘導体が、以下の特徴：

( i ) 前記抗体またはその断片もしくは誘導体を含む組成物において、前記抗体またはその断片もしくは誘導体に付いている糖のうちの少なくとも 70 % が、少なくとも 1 つのガラクトース残基を保有すること、

( i i ) 前記抗体またはその断片もしくは誘導体が、ヒトグリコシル化パターンを有すること、

( i i i ) 前記抗体またはその断片もしくは誘導体に付いている糖が、構造 G a 1 ( 1 3 ) G a 1 ( 1 4 ) G l c N A c を有する G a 1 i 1 i エピトープを含まないこと、

( i v ) 前記抗体またはその断片もしくは誘導体に付いている糖が、N - グリコリルノイラミン酸 ( N e u G c ) 残基を含まないこと、

( v ) 前記抗体またはその断片もしくは誘導体を含む組成物において、前記抗体またはその断片もしくは誘導体に付いている糖中のシアル酸のうちの少なくとも 40 % が、2 , 6 結合により連結されていること、

( v i ) 前記抗体またはその断片もしくは誘導体を含む組成物において、前記抗体またはその断片もしくは誘導体に付いている糖のうちの少なくとも 23 % が、二分枝状 N - アセチルグルコサミン ( ビス G l c N A c ) 残基を保有すること、

( v i i ) 前記抗体が、I g G 抗体、I g E 抗体、I g A 抗体、I g D 抗体、または I g M 抗体、好ましくは I g G 1 抗体または I g G 2 抗体、より好ましくは I g G 1 抗体であること、

( v i i i ) 前記抗体が、ヒト抗体、マウス抗体、ラット抗体、ヤギ抗体、靈長動物抗体、またはラクダ抗体であること、

( i x ) 前記抗体が、操作された抗体、モノクローナル抗体、キメラ抗体、またはヒト化抗体であること、および

( x ) 前記組成物において、前記抗体またはその断片もしくは誘導体の前記 F a b 部分に付いている糖のうちの少なくとも 50 %、好ましくは少なくとも 60 %、より好ましくは少なくとも 70 % が、ビス G l c N A c を保有すること、

のうちの 1 またはそれより多くを有する、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

#### 【請求項 5】

前記抗体が、

( a ) キメラまたはヒト化抗 E G F R 抗体であって、

( i ) 配列番号 1 のアミノ酸配列を有する C D R H 1 、配列番号 2 のアミノ酸配列を有する C D R H 2 、および配列番号 3 のアミノ酸配列を有する C D R H 3 を含む重鎖可変領域と、

( i i ) 場合によって、配列番号 4 のアミノ酸配列を有する C D R L 1 、配列番号 5 のアミノ酸配列を有する C D R L 2 、および配列番号 6 のアミノ酸配列を有する C D R L 3 を含む軽鎖可変領域と、

( i i i ) K a b a t の番号付けによる、該重鎖可変領域のうちのアミノ酸 85 位の、F a b 部分に存在するグリコシル化部位と、

( i v ) 重鎖定常領域 2 のうちのアミノ酸 297 位の、F c 部分に存在するグリコシル化部位と

を含む、キメラまたはヒト化抗 E G F R 抗体；および

( b ) キメラまたはヒト化抗 T A - M u c 1 抗体であって、

( i ) 配列番号 7 のアミノ酸配列を有する C D R H 1 、配列番号 8 のアミノ酸配列を有する C D R H 2 、および配列番号 9 のアミノ酸配列を有する C D R H 3 を含む重鎖可変領域と、

( i i ) 場合によって、配列番号 10 のアミノ酸配列を有する C D R L 1 、配列番号 11 のアミノ酸配列を有する C D R L 2 、および配列番号 12 のアミノ酸配列を有する C D R L 3 を含む軽鎖可変領域と、

( i i i ) K a b a t の番号付けによる、該重鎖可変領域のうちのアミノ酸 54 位の、 F a b 部分に存在するグリコシル化部位と、

( i v ) 重鎖定常領域 2 のうちのアミノ酸 297 位の、 F c 部分に存在するグリコシル化部位と

を含む、キメラまたはヒト化抗 T A - M u c 1 抗体、

から選択される、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

#### 【請求項 6】

抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体を含む抗体組成物であって、該抗体またはその断片もしくは誘導体が、それらの F a b 部分に存在する少なくとも 1 つのグリコシル化部位を含むことを特徴とし、該組成物において、該抗体またはその断片もしくは誘導体の該 F a b 部分に存在する該少なくとも 1 つのグリコシル化部位に付いている糖のうちの少なくとも 65 % が、少なくとも 1 つの末端シアル酸残基を保有し、かつ / あるいは該抗体またはその断片もしくは誘導体の該 F a b 部分に存在する該少なくとも 1 つのグリコシル化部位に付いている糖のうちの 35 % 未満が、少なくとも 2 つのフリーのガラクトース単位を保有することを特徴とする抗体組成物。

#### 【請求項 7】

配列番号 1 のアミノ酸配列を有する C D R H 1 、配列番号 2 のアミノ酸配列を有する C D R H 2 、および配列番号 3 のアミノ酸配列を有する C D R H 3 を含む重鎖可変領域と、配列番号 4 のアミノ酸配列を有する C D R L 1 、配列番号 5 のアミノ酸配列を有する C D R L 2 、および配列番号 6 のアミノ酸配列を有する C D R L 3 を含む軽鎖可変領域とを含むキメラまたはヒト化抗 E G F R 抗体を含む抗体組成物であって、

( i ) 該抗体が、 K a b a t の番号付けによる、該重鎖可変領域のうちのアミノ酸 85 位の、 F a b 部分に存在するグリコシル化部位を含み、該組成物において、該 F a b 部分に存在する該グリコシル化部位に付いている糖のうちの少なくとも 65 % が、少なくとも 1 つの末端シアル酸残基を保有し、かつ / もしくは該 F a b 部分に存在する該グリコシル化部位に付いている糖のうちの 35 % 未満が、少なくとも 2 つのフリーのガラクトース単位を保有すること、または

( i i ) 該抗体が、 F a b 部分においてグリコシル化部位を含まないことを特徴とする抗体組成物。

#### 【請求項 8】

前記抗体が、以下の特徴：

( i ) 該抗体が、 F c 部分に存在するグリコシル化部位を含むこと、

( i i ) 前記組成物において、 F c 部分に付いている糖のうちの少なくとも 80 % が、フコース残基を保有しないこと、

( i i i ) 前記組成物において、 F c 部分に付いている糖のうちの少なくとも 70 % 、好ましくは少なくとも 80 % が、シアル酸残基を保有しないこと、

( i v ) 前記組成物において、 F c 部分に付いている糖のうちの少なくとも 10 % が、二分枝状 N - アセチルグルコサミン残基を保有すること、

( v ) 前記組成物において、該抗体に付いている糖のうちの少なくとも 70 % が、少なくとも 1 つのガラクトース残基を保有すること、

( v i ) 該抗体に付いている糖が、構造 G a l ( 1 3 ) G a l ( 1 4 ) G l c N A c を有する G a l i l i エピトープを含まないこと、および

( v i i ) 該抗体に付いている糖が、 N - グリコリルノイラミン酸 ( N e u G c ) 残基

を含まないこと、

(viii) 場合によって、前記組成物において、該抗体またはその断片もしくは誘導体のF<sub>a</sub>b部分に付いている糖のうちの好ましくは少なくとも50%、好ましくは少なくとも60%、より好ましくは少なくとも70%が、ビスG1cNAcを保有することの全てを有する、請求項7に記載の抗体組成物。

【請求項9】

配列番号7のアミノ酸配列を有するCDRH1、配列番号8のアミノ酸配列を有するCDRH2、および配列番号9のアミノ酸配列を有するCDRH3を含む重鎖可変領域と、配列番号10のアミノ酸配列を有するCDRL1、配列番号11のアミノ酸配列を有するCDRL2、および配列番号12のアミノ酸配列を有するCDRL3を含む軽鎖可変領域とを含むキメラまたはヒト化抗Mu c 1抗体を含む抗体組成物であって、該抗体が、Kabatの番号付けによる、該重鎖可変領域のうちのアミノ酸54位の、F<sub>a</sub>b部分に存在するグリコシル化部位を含み、該組成物において、該F<sub>a</sub>b部分に存在する該グリコシル化部位に付いている糖のうちの少なくとも65%が、少なくとも1つの末端シアル酸残基を保有し、かつ／または該F<sub>a</sub>b部分に存在する該グリコシル化部位に付いている糖のうちの35%未満が、少なくとも2つのフリーのガラクトース単位を保有することを特徴とする抗体組成物。

【請求項10】

前記抗体が、以下の特徴：

- (i) 該抗体が、Fc部分に存在するグリコシル化部位を含むこと、
- (ii) 場合によって、前記組成物において、Fc部分に付いている糖のうちの少なくとも80%が、フコース残基を保有しないこと、
- (iii) 前記組成物において、Fc部分に付いている糖のうちの少なくとも80%が、シアル酸残基を保有しないこと、
- (iv) 前記組成物において、Fc部分に付いている糖のうちの少なくとも5%が、二分枝状N-アセチルグルコサミン残基を保有すること、
- (v) 前記組成物において、該抗体に付いている糖のうちの少なくとも70%が、少なくとも1つのガラクトース残基を保有すること、
- (vi) 該抗体に付いている糖が、構造Gal (1 3)Gal (1 4)GlcNAcを有するGalilidiエピトープを含まないこと、
- (vii) 該抗体に付いている糖が、N-グリコリルノイラミン酸(NeuGc)残基を含まないこと、

の全てを有する、請求項9に記載の抗体組成物。

【請求項11】

医療、好ましくはがんの処置において使用するための、請求項6から10のいずれか一項に記載の抗体組成物。

【請求項12】

(a) Erbituxによる処置が不成功であった後のがんの処置において使用するための；および／または

(b) 腫瘍細胞が、EGFRによるシグナル伝達経路における少なくとも1つの活性化変異を含む、がんの処置において使用するための、

請求項9または10に記載の抗体組成物であって、前記活性化変異が、好ましくは、構成的に活性なK-Ras変異体、構成的に活性なPI3キナーゼ変異体、またはRafキナーゼの過剰発現を結果としてもたらす、抗体組成物。

【請求項13】

所望の循環半減期を有する抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体を含む抗体組成物を生成するための方法であって、該抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体を宿主細胞において発現させるステップを含み、ここで、請求項1に記載の抗体またはその断片もしくは誘導体の半減期を制御するための方法が、該方法のステップ(a1)、ステップ(a3)、ステップ(b1)、もしくはステップ(b3)を用いて実施され、かつ／また

は該宿主細胞が、ステップ( a 2 )もしくは( b 2 )を用いる請求項 1 に記載の方法により得られる抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体を発現する方法。

【請求項 1 4】

抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体であって、該抗体またはその断片もしくは誘導体のうちの少なくとも 1 つの C D R のアミノ酸配列が、 F a b 部分において少なくとも 1 つのグリコシル化部位を含む基準抗体に由来し、該抗体またはその断片もしくは誘導体が、 F a b 部分においてグリコシル化部位を含まず、該抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体が、該基準抗体より長い循環半減期を有する、抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体。

【請求項 1 5】

前記基準抗体が、

( i ) 配列番号 1 のアミノ酸配列を有する C D R H 1 、配列番号 2 のアミノ酸配列を有する C D R H 2 、および配列番号 3 のアミノ酸配列を有する C D R H 3 を含む重鎖可変領域と、

( i i ) 場合によって、配列番号 4 のアミノ酸配列を有する C D R L 1 、配列番号 5 のアミノ酸配列を有する C D R L 2 、および配列番号 6 のアミノ酸配列を有する C D R L 3 を含む軽鎖可変領域と、

( i i i ) K a b a t の番号付けによる、重鎖可変領域のうちのアミノ酸 8 5 位の、 F a b 部分に存在するグリコシル化部位と、

( i v ) 場合によって、重鎖定常領域 2 のうちのアミノ酸 2 9 7 位の、 F c 部分に存在するグリコシル化部位と

を含む抗 E G F R 抗体であるか、または

前記基準抗体が、

( i ) 配列番号 7 のアミノ酸配列を有する C D R H 1 、配列番号 8 のアミノ酸配列を有する C D R H 2 、および配列番号 9 のアミノ酸配列を有する C D R H 3 を含む重鎖可変領域と、

( i i ) 場合によって、配列番号 1 0 のアミノ酸配列を有する C D R L 1 、配列番号 1 1 のアミノ酸配列を有する C D R L 2 、および配列番号 1 2 のアミノ酸配列を有する C D R L 3 を含む軽鎖可変領域と、

( i i i ) K a b a t の番号付けによる、重鎖可変領域のうちのアミノ酸 5 4 位の、 F a b 部分に存在するグリコシル化部位と、

( i v ) 場合によって、重鎖定常領域 2 のうちのアミノ酸 2 9 7 位の、 F c 部分に存在するグリコシル化部位と

を含む抗 T A - M u c 1 抗体であるか、または

前記基準抗体が、

( i ) 配列番号 1 5 のアミノ酸配列を有する C D R H 1 、配列番号 1 6 のアミノ酸配列を有する C D R H 2 、および配列番号 1 7 のアミノ酸配列を有する C D R H 3 を含む重鎖可変領域と、

( i i ) 場合によって、配列番号 1 8 のアミノ酸配列を有する C D R L 1 、配列番号 1 9 のアミノ酸配列を有する C D R L 2 、および配列番号 2 0 のアミノ酸配列を有する C D R L 3 を含む軽鎖可変領域と、

( i i i ) 場合によって、 K a b a t の番号付けによる、重鎖可変領域のうちのアミノ酸 6 0 位の、 F a b 部分に存在するグリコシル化部位と、

( i v ) 場合によって、重鎖定常領域 2 のうちのアミノ酸 2 9 7 位の、 F c 部分に存在するグリコシル化部位と

を含む抗 C D 5 2 抗体であるか、または

前記基準抗体が、

( i ) 配列番号 2 1 のアミノ酸配列を有する C D R H 1 、配列番号 2 2 のアミノ酸配列を有する C D R H 2 、および配列番号 2 3 のアミノ酸配列を有する C D R H 3 を含む重鎖可変領域と、

( i i ) 場合によって、配列番号 2 4 のアミノ酸配列を有する C D R L 1 と、配列番号 2 5 のアミノ酸配列を有する C D R L 2 、および配列番号 2 6 のアミノ酸配列を有する C D R L 3 を含む軽鎖可変領域と、

( i i i ) 場合によって、K a b a t の番号付けによる、重鎖可変領域のうちのアミノ酸 5 5 位の、F a b 部分に存在するグリコシル化部位と、

( i v ) 場合によって、重鎖定常領域 2 のうちのアミノ酸 2 9 7 位の、F c 部分に存在するグリコシル化部位と  
を含む抗 A 抗体である、

請求項 1 4 に記載の抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体。

【請求項 1 6】

延長された循環半減期を有する、抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体をコードする核酸を生成するための方法であって、

( a ) F a b 部分においてグリコシル化部位を有する抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体をコードする核酸を供給するステップと、

( b ) 該コードされた抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体の該 F a b 部分における該グリコシル化部位が除去されるように、変異を該核酸へと導入するステップとを含む方法。

【請求項 1 7】

請求項 1 6 に記載の方法により得ることが可能な核酸。

【請求項 1 8】

延長された循環半減期を有する、抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体を生成するための方法であって、

( a ) F a b 部分においてグリコシル化部位を有する抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体をコードする核酸を供給するステップと、

( b ) 該コードされた抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体の該 F a b 部分における該グリコシル化部位が除去されるように、変異を該核酸へと導入するステップと、

( c ) ステップ ( b ) において得られる核酸を発現させて、前記 F a b 部分においてグリコシル化部位を含まず、かつ、F a b 部分においてグリコシル化部位を有する抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体よりも長い循環半減期を有する、抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体を生成するステップとを含む方法。

【請求項 1 9】

請求項 1 8 に記載の方法により得ることが可能な抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体。

【請求項 2 0】

請求項 1 4 または 1 5 に記載の抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体を含む抗体組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 4】

好ましい実施形態では、本発明により提供される抗体が、免疫系の異なる活性、特に、A D C C を誘導する能力をさらに大幅に改善している。これは、抗体のグリコシル化パターンを最適化する結果として、循環半減期の制御のほか、抗体の活性、特に、F c 受容体への結合およびその活性化の改善をもたらすことにより達成される。したがって、さらなる態様における本発明は、循環半減期が延長され、A D C C 活性が改善された抗体を含む抗体組成物のほか、このような抗体を生成する方法も提供する。これらの抗体は、それらのバイオアベイラビリティーならびにそれらの生物学的活性が増大しており、これらのい

ずれもが治療的有効性の増大に寄与するので、治療的使用に特に適する。したがって、本発明の別の利点は、循環半減期が延長されると同時に生物学的活性も増大した抗体を適用する可能性もある。循環半減期の延長は、本発明の第一の態様に従う方法により達成することが好ましい。加えて、生物学的活性の増大は、特に、個別の Fc 受容体に対するより強力な結合から結果として生じる、ADC 活性の増大でもあることが好ましい。このような ADC 活性の増大は、特に、抗体のグリコシル化パターンを最適化することにより、例えば、抗体のFc 部分に存在する少なくとも 1 つのグリコシル化部位に付いている糖中のフコース残基量を低減することにより達成することができる。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目 1)

抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体の循環半減期を制御するための方法であつて、

(a) 循環半減期を延長することについては、

(a 1) 該抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体を含む組成物において、該抗体またはその断片もしくは誘導体の Fab 部分に存在する少なくとも 1 つのグリコシル化部位に付いている糖中のシアル酸量を増大させるステップ、および / あるいは

(a 2) 該抗体またはその断片もしくは誘導体の Fab 部分に存在する 1 またはそれより多くのグリコシル化部位を除去するステップ、および / あるいは

(a 3) 該抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体を含む組成物において、該抗体またはその断片もしくは誘導体の Fab 部分に存在する少なくとも 1 つのグリコシル化部位に付いている糖中のフリーのガラクトース単位量を減少させるステップ、あるいは

(b) 循環半減期を短縮することについては、

(b 1) 該抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体を含む組成物において、該抗体またはその断片もしくは誘導体の Fab 部分に存在する少なくとも 1 つのグリコシル化部位に付いている糖中のシアル酸量を減少させるステップ、および / あるいは

(b 2) 該抗体またはその断片もしくは誘導体の Fab 部分に 1 またはそれより多くのグリコシル化部位を導入するステップ、および / あるいは

(b 3) 該抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体を含む組成物において、該抗体またはその断片もしくは誘導体の Fab 部分に存在する少なくとも 1 つのグリコシル化部位に付いている糖中のフリーのガラクトース単位量を増大させるステップを含む方法。

(項目 2)

ステップ (a 1) が、以下の特徴：

(i) 前記組成物において、前記 Fab 部分に存在する前記少なくとも 1 つのグリコシル化部位に付いている糖のうちの少なくとも 50 % が、少なくとも 1 つのシアル酸残基を含むように、シアル酸量を増大させること、

(ii) 前記組成物において、前記 Fab 部分に存在する前記少なくとも 1 つのグリコシル化部位に付いている糖における糖鎖 1 本当たりの平均シアル酸残基量が、少なくとも 0.8 となるように、シアル酸量を増大させること、

(iii) 前記 Fab 部分に存在する前記少なくとも 1 つのグリコシル化部位に付いている糖中のシアル酸量を増大させる一方で、前記組成物において、前記抗体またはその断片もしくは誘導体の Fc 部分に存在する前記少なくとも 1 つのグリコシル化部位に付いている糖のうちの 20 % 未満、好ましくは 10 % 未満が、少なくとも 1 つのシアル酸を含むこと、および

(iv) シアル酸量を増大させるステップが、前記抗体またはその断片もしくは誘導体を、細胞または細胞系において、該細胞または細胞系が高いシアリル化活性を有する条件下で発現させるステップを包含すること

のうちの 1 またはそれより多くを含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

ステップ (a 2) が、以下の特徴：

( i ) 前記 1 またはそれより多くのグリコシル化部位を、前記抗体またはその断片もしくは誘導体をコードする核酸配列を変化させることにより除去すること、

( i i ) 除去される少なくとも 1 つのグリコシル化部位が、前記抗体またはその断片もしくは誘導体の重鎖可変領域内または軽鎖可変領域内、好ましくは重鎖可変領域内、より好ましくはそのフレームワーク領域内に存在すること、

( i i i ) 前記抗体またはその断片もしくは誘導体の前記 F a b 部分に存在する全てのグリコシル化部位を除去すること、

( i v ) 前記 1 またはそれより多くのグリコシル化部位の除去が、前記抗体またはその断片もしくは誘導体の抗原結合および / または抗原特異性を有意に低減しないかまたは消失させないこと、ならびに

( v ) 抗原結合アフィニティーを、20 % を超えて、好ましくは 15 % を超えて、10 % を超えて、または 5 % を超えて低下させることがないこと  
のうちの 1 またはそれより多くを含む、項目 1 または 2 に記載の方法。

( 項目 4 )

ステップ ( a 3 ) が、以下の特徴 :

( i ) 前記組成物において、前記 F a b 部分に存在する前記少なくとも 1 つのグリコシル化部位に付いている糖のうちの 50 % 未満が、少なくとも 2 つのフリーのガラクトース単位を含むように、フリーのガラクトース単位量を減少させること、および

( i i ) フリーのガラクトース単位量を減少させるステップが、前記抗体またはその断片もしくは誘導体を、細胞または細胞系において、前記細胞または細胞系が高いシアリル化活性を有する条件下で発現させるステップを包含すること  
のうちの 1 またはそれより多くを含む、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 5 )

ステップ ( b 1 ) が、以下の特徴 :

( i ) 前記組成物において、前記 F a b 部分に存在する前記少なくとも 1 つのグリコシル化部位に付いている糖のうちの 50 % 未満が、少なくとも 1 つのシアル酸残基を含むように、シアル酸量を減少させること、

( i i ) 前記組成物において、前記 F a b 部分に存在する前記少なくとも 1 つのグリコシル化部位に付いている糖における糖鎖 1 本当たりの平均シアル酸残基量が、0.5 未満となるように、シアル酸量を減少させること、および

( i i i ) シアル酸量を減少させるステップが、前記抗体またはその断片もしくは誘導体を、細胞または細胞系において、該細胞または細胞系が低いシアリル化活性を有するかまたはシアリル化活性を有さない条件下で発現させるステップを包含すること  
のうちの 1 またはそれより多くを含む、項目 1 に記載の方法。

( 項目 6 )

ステップ ( b 2 ) が、以下の特徴 :

( i ) 正確に 1 つ、少なくとも 2 つ、または少なくとも 3 つのグリコシル化部位が、前記抗体またはその断片もしくは誘導体の前記 F a b 部分に導入されること、

( i i ) 前記 1 またはそれより多くのグリコシル化部位が、前記抗体またはその断片もしくは誘導体をコードする核酸配列を変化させることにより導入されること、

( i i i ) 少なくとも 1 つのグリコシル化部位が、前記抗体またはその断片もしくは誘導体の重鎖可変領域内または軽鎖可変領域内、好ましくは重鎖可変領域内、より好ましくはそのフレームワーク領域内に導入されること、

( i v ) 少なくとも 1 つのグリコシル化部位が重鎖定常領域 1 または軽鎖定常領域に導入されること、

( v ) 前記抗体またはその断片もしくは誘導体が、前記 1 またはそれより多くのグリコシル化部位を導入する前に、その F a b 部分にグリコシル化部位を含有しないこと、

( v i ) 前記 F a b 部分に導入された前記グリコシル化部位のうちの少なくとも 1 つが、配列 A s n X a a S e r / T h r を有し、この場合、X a a が、好ましくは P r o 以外の、任意のアミノ酸であること、

(v i i) 前記 1 もしくはそれより多くの導入されたグリコシル化部位、および／または該グリコシル化部位に付いている糖が、前記抗体またはその断片もしくは誘導体の抗原結合および／または抗原特異性を有意に低減しないかまたは消失させないこと、ならびに

(v i i i) 前記抗体またはその断片もしくは誘導体を含む組成物において、前記 1 またはそれより多くの導入されたグリコシル化部位に付いている糖のうちの 50 % 未満が、少なくとも 1 つのシアリル酸残基を含むこと

のうちの 1 またはそれより多くを含む、項目 1 または 5 に記載の方法。

(項目 7)

ステップ (b 3) が、以下の特徴：

(i) 前記組成物において、前記 F a b 部分に存在する前記少なくとも 1 つのグリコシル化部位に付いている糖のうちの少なくとも 50 % が、少なくとも 2 つのフリーのガラクトース単位を含むように、フリーのガラクトース単位量を増大させること、および

(ii) シアリル酸量を増大させるステップが、前記抗体またはその断片もしくは誘導体を、細胞または細胞系において、前記細胞または細胞系が低いシアリル化活性を有するか、またはシアリル化活性を有さない条件下で発現させるステップを包含することのうちの 1 またはそれより多くを含む、項目 1、5、および 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8)

前記抗体またはその断片もしくは誘導体の前記 F a b 部分に存在する前記グリコシル化部位のうちの少なくとも 1 つが、重鎖可変領域内または軽鎖可変領域内、好ましくは重鎖可変領域内、より好ましくは可変領域のフレームワーク領域内に存在する、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9)

前記抗体またはその断片もしくは誘導体を含む組成物において、前記抗体またはその断片もしくは誘導体のうちの少なくとも 50 % が、前記 F a b 部分においてグリコシル化されている、項目 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 10)

前記抗体またはその断片もしくは誘導体が、F c 部分、好ましくは C H 2 領域、より好ましくはアミノ酸 A s n 2 9 7 において、少なくとも 1 つのグリコシル化部位を含む、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 11)

前記抗体またはその断片もしくは誘導体が、以下の特徴：

(i) 前記抗体またはその断片もしくは誘導体を含む組成物において、前記抗体またはその断片もしくは誘導体のうちの少なくとも 50 % が、前記 F c 部分においてグリコシル化されていること、

(ii) 前記抗体またはその断片もしくは誘導体を含む組成物において、前記 F c 部分に付いている糖のうちの少なくとも 80 %、好ましくは少なくとも 90 % が、フコース残基を保有しないこと、

(iii) 前記抗体またはその断片もしくは誘導体を含む組成物において、前記 F c 部分に付いている糖のうちの少なくとも 80 %、好ましくは少なくとも 90 % が、シアリル酸残基を保有しないこと、および

(iv) 前記抗体またはその断片もしくは誘導体を含む組成物において、前記 F c 部分に付いている糖のうちの少なくとも 5 % が、二分枝状 N - アセチルグルコサミン残基を保有すること

のうちの 1 またはそれより多くを有する、項目 1 0 に記載の方法。

(項目 12)

前記抗体またはその断片もしくは誘導体が、以下の特徴：

(i) 前記抗体またはその断片もしくは誘導体を含む組成物において、前記抗体またはその断片もしくは誘導体に付いている糖のうちの少なくとも 70 % が、少なくとも 1 つのガラクトース残基を保有すること、

( i i ) 前記抗体またはその断片もしくは誘導体が、ヒトグリコシル化パターンを有すること、

( i i i ) 前記抗体またはその断片もしくは誘導体に付いている糖が、構造 G a 1 ( 1 3 ) G a 1 ( 1 4 ) G l c N A c を有する G a l i l i エピトープを含まないこと、

( i v ) 前記抗体またはその断片もしくは誘導体に付いている糖が、N - グリコリルノイラミン酸 ( N e u G c ) 残基を含まないこと、

( v ) 前記抗体またはその断片もしくは誘導体を含む組成物において、前記抗体またはその断片もしくは誘導体に付いている糖中のシアル酸のうちの少なくとも 4 0 % が、2 , 6 結合により連結されていること、

( v i ) 前記抗体またはその断片もしくは誘導体を含む組成物において、前記抗体またはその断片もしくは誘導体に付いている糖のうちの少なくとも 2 3 % が、二分枝状 N - アセチルグルコサミン ( ビス G l c N A c ) 残基を保有すること、

( v i i ) 前記抗体が、I g G 抗体、I g E 抗体、I g A 抗体、I g D 抗体、または I g M 抗体、好ましくは I g G 1 抗体または I g G 2 抗体、より好ましくは I g G 1 抗体であること、

( v i i i ) 前記抗体が、ヒト抗体、マウス抗体、ラット抗体、ヤギ抗体、靈長動物抗体、またはラクダ抗体であること、および

( i x ) 前記抗体が、操作された抗体、モノクローナル抗体、キメラ抗体、またはヒト化抗体であること

のうちの 1 またはそれより多くを有する、項目 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 3 )

前記抗体の前記断片または誘導体が、以下の特徴：

( i ) 該抗体の該断片または誘導体が、該抗体のうちの少なくとも重鎖可変領域を含み、場合によって、該抗体の該断片または誘導体が、該抗体の重鎖定常領域 1 、および / または該抗体の軽鎖可変領域、および / または該抗体の軽鎖定常領域をさらに含むこと、

( i i ) 該抗体の該断片または誘導体が、

( a ) 重鎖および軽鎖の各々のうちの可変領域および第 1 の定常ドメインからなる一価断片である F a b 断片、

( b ) ヒンジ領域においてジスルフィド架橋により連結された 2 つの F a b 断片を含む二価断片である F ( a b ) 2 断片、

( c ) 重鎖の可変領域および第 1 の定常ドメイン C H 1 からなる F d 断片、

( d ) 抗体の单一のアームの重鎖可変領域および軽鎖可変領域からなる F v 断片、

( e ) 単一のポリペプチド鎖からなる F v 断片である s c F v 断片、

( f ) 共有結合的に連結された 2 つの F v 断片からなる ( F v ) 2 断片、

( g ) 重鎖可変ドメイン、および

( h ) 重鎖可変領域と軽鎖可変領域との会合が、分子間だけで生じることが可能であり、分子内で生じることは可能でない形で共有結合的に連結された、前記重鎖可変領域および前記軽鎖可変領域からなる多重抗体

からなる群から選択されること、ならびに

( i i i ) 該抗体の該断片または誘導体が、該抗体と同じ抗原、好ましくは同じエピトープに結合することが可能であること

のうちの 1 またはそれより多くを有する、項目 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 4 )

前記組成物において、前記抗体またはその断片もしくは誘導体の前記 F a b 部分に付いている糖のうちの少なくとも 5 0 % 、好ましくは少なくとも 6 0 % 、より好ましくは少なくとも 7 0 % が、ビス G l c N A c を保有する、項目 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 5 )

前記抗体が、

(i) 配列番号1のアミノ酸配列を有するCDRH1、配列番号2のアミノ酸配列を有するCDRH2、および配列番号3のアミノ酸配列を有するCDRH3を含む重鎖可変領域と、

(ii) 場合によって、配列番号4のアミノ酸配列を有するCDRL1、配列番号5のアミノ酸配列を有するCDRL2、および配列番号6のアミノ酸配列を有するCDRL3を含む軽鎖可変領域と、

(iii) Kabatの番号付けによる、該重鎖可変領域のうちのアミノ酸85位の、Fab部分に存在するグリコシル化部位と、

(iv) 重鎖定常領域2のうちのアミノ酸297位の、Fc部分に存在するグリコシル化部位と

を含む、キメラまたはヒト化抗EGFR抗体である、項目1から14のいずれか一項に記載の方法。

(項目16)

前記抗体が、

(i) 配列番号7のアミノ酸配列を有するCDRH1、配列番号8のアミノ酸配列を有するCDRH2、および配列番号9のアミノ酸配列を有するCDRH3を含む重鎖可変領域と、

(ii) 場合によって、配列番号10のアミノ酸配列を有するCDRL1、配列番号11のアミノ酸配列を有するCDRL2、および配列番号12のアミノ酸配列を有するCDRL3を含む軽鎖可変領域と、

(iii) Kabatの番号付けによる、該重鎖可変領域のうちのアミノ酸54位の、Fab部分に存在するグリコシル化部位と、

(iv) 重鎖定常領域2のうちのアミノ酸297位の、Fc部分に存在するグリコシル化部位と

を含む、キメラまたはヒト化抗TA-Muc1抗体である、項目1から14のいずれか一項に記載の方法。

(項目17)

抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体を含む抗体組成物であって、該抗体またはその断片もしくは誘導体が、それらのFab部分に存在する少なくとも1つのグリコシル化部位を含むことを特徴とし、該組成物において、該抗体またはその断片もしくは誘導体の該Fab部分に付いている糖のうちの少なくとも65%が、少なくとも1つの末端シアリ酸残基を保有し、かつ/あるいは該抗体またはその断片もしくは誘導体の該Fab部分に付いている糖のうちの35%未満が、少なくとも2つのフリーのガラクトース単位を保有することを特徴とする抗体組成物。

(項目18)

前記抗体またはその断片もしくは誘導体が、項目2、4、および8から16のいずれか一項に記載の特徴のうちの1またはそれより多くを有する、項目17に記載の抗体組成物。

(項目19)

前記抗体またはその断片もしくは誘導体が、以下の特徴：

(i) 前記組成物において、該抗体またはその断片もしくは誘導体のうちの少なくとも50%が、前記Fab部分においてグリコシル化されていること、

(ii) 前記組成物において、Fab部分に付いている糖のうちの少なくとも70%、好ましくは少なくとも75%が、少なくとも1つの末端シアリ酸残基を保有すること、

(iii) 該抗体またはその断片もしくは誘導体が、それらのFc部分において、好ましくはCH2領域において、より好ましくはアミノ酸Asn297において、少なくとも1つのグリコシル化部位を含むこと、

(iv) 前記組成物において、該抗体またはその断片もしくは誘導体のうちの少なくとも50%が、前記Fc部分においてグリコシル化されていること、

(v) 前記組成物において、Fc部分に付いている糖のうちの少なくとも80%が、フ

コース残基を保有しないこと、

(v i) 前記組成物において、F c部分に付いている糖のうちの少なくとも70%、好ましくは少なくとも80%が、シアル酸残基を保有しないこと、

(v i i) 前記組成物において、F c部分に付いている糖のうちの少なくとも5%が、二分枝状N-アセチルグルコサミン残基を保有すること、

(v i i i) 前記組成物において、該抗体またはその断片もしくは誘導体に付いている糖のうちの少なくとも70%が、少なくとも1つのガラクトース残基を保有すること、

(i x) 該抗体またはその断片もしくは誘導体が、ヒトグリコシリ化パターンを有すること、

(x) 該抗体またはその断片もしくは誘導体に付いている糖が、構造G a 1 (1 3 ) G a 1 (1 4 ) G l c N A c を有するG a l i l iエピトープを含まないこと、

(x i) 該抗体またはその断片もしくは誘導体に付いている糖が、N-グリコリルノイ ラミン酸(N e u G c)残基を含まないこと、

(x i i) 前記組成物において、該抗体またはその断片もしくは誘導体に付いている糖中のシアル酸のうちの少なくとも40%が、2, 6結合により連結されていること、

(x i i i) 前記組成物において、該抗体またはその断片もしくは誘導体に付いている糖のうちの少なくとも23%が、二分枝状のN-アセチルグルコサミン(ビスG l c N A c)残基を保有すること、

(x i v) 前記組成物において、該抗体またはその断片もしくは誘導体のF a b部分に付いている糖のうちの少なくとも50%、好ましくは少なくとも60%、より好ましくは少なくとも70%が、ビスG l c N A cを保有すること、

(x i v) 該抗体が、I g G抗体、I g E抗体、I g A抗体、I g D抗体、またはI g M抗体、好ましくはI g G 1抗体またはI g G 2抗体、より好ましくはI g G 1抗体であること、

(x v) 該抗体が、ヒト抗体、マウス抗体、ラット抗体、ヤギ抗体、靈長動物抗体、またはラクダ抗体であること、

(x v i) 該抗体が、操作された抗体、モノクローナル抗体、キメラ抗体、またはヒト化抗体であること、

(x v i i) 該抗体の該断片または誘導体が、該抗体のうちの少なくとも重鎖可変領域を含み、F a b部分において前記グリコシリ化部位を含むこと、

(x v i i i) 該断片または誘導体が、

(a) 重鎖および軽鎖の各々の可変領域および第1の定常ドメインからなる一価断片であるF a b断片、

(b) ヒンジ領域においてジスルフィド架橋により連結された2つのF a b断片を含む二価断片であるF (a b) 2断片、

(c) 重鎖の可変領域および第1の定常ドメインC H 1からなるF d断片、

(d) 抗体の单一のアームの重鎖可変領域および軽鎖可変領域からなるF v断片、

(e) 单一のポリペプチド鎖からなるF v断片であるs c F v断片、

(f) 共有結合的に連結された2つのF v断片からなる(F v) 2断片、

(g) 重鎖可変ドメイン、および

(h) 重鎖可変領域と軽鎖可変領域との会合が、分子間だけで生じることが可能であり、分子内で生じることは可能でない形で共有結合的に連結された、該重鎖可変領域および該軽鎖可変領域からなる多重抗体からなる群から選択されること、

(x i x) 該断片または誘導体が、該抗体と同じ抗原、好ましくは同じエピトープに結合することが可能であること、ならびに

(x x) 該抗体が、C e t u x i m a bなどの抗E G F R抗体、K a r o m a bなどの抗T F抗体、P a n k o m a bなどの抗M u c 1抗体、T r a s t u z u m a bなどの抗H E R 2抗体、およびR i t u x i m a bなどの抗C D 2 0抗体からなる群から選択されること

のうちの 1 またはそれより多くを有する、項目 17 または 18 に記載の抗体組成物。

(項目 20)

配列番号 1 のアミノ酸配列を有する CDRH1、配列番号 2 のアミノ酸配列を有する CDRH2、および配列番号 3 のアミノ酸配列を有する CDRH3 を含む重鎖可変領域と、配列番号 4 のアミノ酸配列を有する CDRL1、配列番号 5 のアミノ酸配列を有する CDRL2、および配列番号 6 のアミノ酸配列を有する CDRL3 を含む軽鎖可変領域とを含むキメラまたはヒト化抗 EGFR 抗体を含む抗体組成物であって、

(i) 該抗体が、Kabat の番号付けによる、該重鎖可変領域のうちのアミノ酸 85 位の、Fab 部分に存在するグリコシル化部位を含み、該組成物において、該 Fab 部分に存在する該グリコシル化部位に付いている糖のうちの少なくとも 65% が、少なくとも 1 つの末端シアル酸残基を保有し、かつ / もしくは該 Fab 部分に存在する該グリコシル化部位に付いている糖のうちの 35% 未満が、少なくとも 2 つのフリーのガラクトース単位を保有すること、または

(ii) 該抗体が、Fab 部分においてグリコシル化部位を含まないことを特徴とする抗体組成物。

(項目 21)

前記抗体が、以下の特徴：

(i) 該抗体が、Fc 部分に存在するグリコシル化部位を含むこと、

(ii) 前記組成物において、Fc 部分に付いている糖のうちの少なくとも 80% が、フコース残基を保有しないこと、

(iii) 前記組成物において、Fc 部分に付いている糖のうちの少なくとも 70%、好ましくは少なくとも 80% が、シアル酸残基を保有しないこと、

(iv) 前記組成物において、Fc 部分に付いている糖のうちの少なくとも 10% が、二分枝状 N - アセチルグルコサミン残基を保有すること、

(v) 前記組成物において、該抗体に付いている糖のうちの少なくとも 70% が、少なくとも 1 つのガラクトース残基を保有すること、

(vi) 該抗体に付いている糖が、構造 Gal (1 3) Gal (1 4) GlcNAc を有する Galilie エピトープを含まないこと、および

(vii) 該抗体に付いている糖が、N - グリコリルノイラミン酸 (NeuGc) 残基を含まないこと、

(viii) 場合によって、前記組成物において、該抗体またはその断片もしくは誘導体の Fab 部分に付いている糖のうちの好ましくは少なくとも 50%、好ましくは少なくとも 60%、より好ましくは少なくとも 70% が、ビス GlcNAc を保有することの全てを有する、項目 20 に記載の抗体組成物。

(項目 22)

配列番号 7 のアミノ酸配列を有する CDRH1、配列番号 8 のアミノ酸配列を有する CDRH2、および配列番号 9 のアミノ酸配列を有する CDRH3 を含む重鎖可変領域と、配列番号 10 のアミノ酸配列を有する CDRL1、配列番号 11 のアミノ酸配列を有する CDRL2、および配列番号 12 のアミノ酸配列を有する CDRL3 を含む軽鎖可変領域とを含むキメラまたはヒト化抗 Mu c 1 抗体を含む抗体組成物であって、該抗体が、Kabat の番号付けによる、該重鎖可変領域のうちのアミノ酸 54 位の、Fab 部分に存在するグリコシル化部位を含み、該組成物において、該 Fab 部分に存在する該グリコシル化部位に付いている糖のうちの少なくとも 65% が、少なくとも 1 つの末端シアル酸残基を保有し、かつ / または該 Fab 部分に存在する該グリコシル化部位に付いている糖のうちの 35% 未満が、少なくとも 2 つのフリーのガラクトース単位を保有することを特徴とする抗体組成物。

(項目 23)

前記抗体が、以下の特徴：

(i) 該抗体が、Fc 部分に存在するグリコシル化部位を含むこと、

(ii) 場合によって、前記組成物において、Fc 部分に付いている糖のうちの少なく

とも 80% が、フコース残基を保有しないこと、

( i i i ) 前記組成物において、Fc 部分に付いている糖のうちの少なくとも 80% が、シアル酸残基を保有しないこと、

( i v ) 前記組成物において、Fc 部分に付いている糖のうちの少なくとも 5% が、二分枝状 N - アセチルグルコサミン残基を保有すること、

( v ) 前記組成物において、該抗体に付いている糖のうちの少なくとも 70% が、少なくとも 1 つのガラクトース残基を保有すること、

( v i ) 該抗体に付いている糖が、構造 Gal (1 3) Gal (1 4) GlcNAc を有する Galilie エピトープを含まないこと、

( v i i ) 該抗体に付いている糖が、N - グリコリルノイラミン酸 (NeuGc) 残基を含まないこと、

の全てを有する、項目 22 に記載の抗体組成物。

( 項目 24 )

医療、好ましくはがんの処置において使用するための、項目 17 から 23 のいずれか一項に記載の抗体組成物。

( 項目 25 )

医薬組成物である、項目 17 から 24 のいずれか一項に記載の抗体組成物。

( 項目 26 )

Fc RIIIA - 158F をコードする少なくとも 1 つの対立遺伝子を有する患者におけるがんの処置において使用するための、項目 20 から 23 のいずれか一項に記載の抗体組成物。

( 項目 27 )

Erbбитux による処置が不成功であった後のがんの処置において使用するため、項目 20 または 21 に記載の抗体組成物。

( 項目 28 )

腫瘍細胞が、EGFR によるシグナル伝達経路における少なくとも 1 つの活性化変異を含む、がんの処置において使用するための、項目 20 または 21 に記載の抗体組成物。

( 項目 29 )

前記活性化変異が、構成的に活性な K-Ras 変異体、構成的に活性な PI3 キナーゼ変異体、または Raf キナーゼの過剰発現を結果としてもたらす、項目 28 に記載の抗体組成物。

( 項目 30 )

所望の循環半減期を有する抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体を含む抗体組成物を生成するための方法であって、該抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体を宿主細胞において発現させるステップを含み、ここで、項目 1 に記載の抗体またはその断片もしくは誘導体の半減期を制御するための方法が、該方法のステップ (a1)、ステップ (a3)、ステップ (b1)、もしくはステップ (b3) を用いて実施され、かつ / または該宿主細胞が、ステップ (a2) もしくは (b2) を用いる項目 1 に記載の方法により得られる抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体を発現する方法。

( 項目 31 )

項目 2 から 16 のいずれか一項に記載の方法が実施されるかまたは実施された、項目 30 に記載の方法。

( 項目 32 )

前記抗体組成物が、項目 2 から 25 のうちの 1 またはそれより多くに記載の特徴のうちの 1 またはそれより多くを有する、項目 30 または 31 に記載の方法。

( 項目 33 )

抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体であって、該抗体またはその断片もしくは誘導体のうちの少なくとも 1 つの CDR のアミノ酸配列が、Fab 部分において少なくとも 1 つのグリコシリ化部位を含む基準抗体に由来し、該抗体またはその断片もしくは誘導体が、Fab 部分においてグリコシリ化部位を含まず、該抗体またはその機能的な断片も

しくは誘導体が、該基準抗体より長い循環半減期を有する、抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体。

(項目34)

以下の特徴：

(i) 前記抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体が、前記基準抗体と同じエピトープに結合すること、

(ii) 前記抗体またはその断片もしくは誘導体の重鎖可変領域の3つのCDR全てのアミノ酸配列が、前記基準抗体に由来すること、

(iii) 前記抗体またはその断片もしくは誘導体の軽鎖可変領域の3つのCDR全てのアミノ酸配列が、前記基準抗体に由来すること、

(iv) 前記抗体またはその断片もしくは誘導体の重鎖可変領域のアミノ酸配列全体、および/または軽鎖可変領域のアミノ酸配列全体が、前記基準抗体に由来すること、

(v) 前記抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体の抗原結合アフィニティーが、前記基準抗体の抗原結合アフィニティーと同様であるか、またはこれより高いこと、

(vi) 前記抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体の循環半減期が、前記基準抗体の循環半減期より少なくとも5%、好ましくは、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、または少なくとも25%長いこと、

(vii) 前記抗原結合アフィニティーが、20%を超えて、好ましくは15%を超えて、10%を超えて、または5%を超えて低下しないこと、

(viii) 前記基準抗体が、CetuximabまたはCetuximabと同じエピトープに結合する抗体などの抗EGFR抗体、PancomabまたはPancomabと同じエピトープに結合する抗体などの抗MUC1抗体、SolanezumabまたはSolanezumabと同じエピトープに結合する抗体などの抗A抗体、およびAlentuzumabまたはAlentuzumabと同じエピトープに結合する抗体などの抗CD52抗体からなる群から選択されること、ならびに

(ix) 前記基準抗体のFab部分におけるグリコシル化部位が、好ましくはアミノ酸配列Asn Xaa Ser/Thrを有するN-グリコシル化部位であり、この場合、Xaaが、好ましくはPro以外の任意のアミノ酸であることのうちの1またはそれより多くを有する、項目33に記載の抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体。

(項目35)

前記基準抗体が、

(i) 配列番号1のアミノ酸配列を有するCDRH1、配列番号2のアミノ酸配列を有するCDRH2、および配列番号3のアミノ酸配列を有するCDRH3を含む重鎖可変領域と、

(ii) 場合によって、配列番号4のアミノ酸配列を有するCDRL1、配列番号5のアミノ酸配列を有するCDRL2、および配列番号6のアミノ酸配列を有するCDRL3を含む軽鎖可変領域と、

(iii) Kabatの番号付けによる、重鎖可変領域のうちのアミノ酸85位の、Fab部分に存在するグリコシル化部位と、

(iv) 場合によって、重鎖定常領域2のうちのアミノ酸297位の、Fc部分に存在するグリコシル化部位とを含む抗EGFR抗体であるか、または前記基準抗体が、

(i) 配列番号7のアミノ酸配列を有するCDRH1、配列番号8のアミノ酸配列を有するCDRH2、および配列番号9のアミノ酸配列を有するCDRH3を含む重鎖可変領域と、

(ii) 場合によって、配列番号10のアミノ酸配列を有するCDRL1、配列番号11のアミノ酸配列を有するCDRL2、および配列番号12のアミノ酸配列を有するCDRL3を含む軽鎖可変領域と、

( i i i ) Kabat の番号付けによる、重鎖可変領域のうちのアミノ酸 54 位の、Fab 部分に存在するグリコシル化部位と、

( i v ) 場合によって、重鎖定常領域 2 のうちのアミノ酸 297 位の、Fc 部分に存在するグリコシル化部位と

を含む抗 TA-Muc 1 抗体であるか、または

前記基準抗体が、

( i ) 配列番号 15 のアミノ酸配列を有する CDRH1 、配列番号 16 のアミノ酸配列を有する CDRH2 、および配列番号 17 のアミノ酸配列を有する CDRH3 を含む重鎖可変領域と、

( i i ) 場合によって、配列番号 18 のアミノ酸配列を有する CDRL1 、配列番号 19 のアミノ酸配列を有する CDRL2 、および配列番号 20 のアミノ酸配列を有する CDRL3 を含む軽鎖可変領域と、

( i i i ) 場合によって、Kabat の番号付けによる、重鎖可変領域のうちのアミノ酸 60 位の、Fab 部分に存在するグリコシル化部位と、

( i v ) 場合によって、重鎖定常領域 2 のうちのアミノ酸 297 位の、Fc 部分に存在するグリコシル化部位と

を含む抗 CD52 抗体であるか、または

前記基準抗体が、

( i ) 配列番号 21 のアミノ酸配列を有する CDRH1 、配列番号 22 のアミノ酸配列を有する CDRH2 、および配列番号 23 のアミノ酸配列を有する CDRH3 を含む重鎖可変領域と、

( i i ) 場合によって、配列番号 24 のアミノ酸配列を有する CDRL1 と、配列番号 25 のアミノ酸配列を有する CDRL2 、および配列番号 26 のアミノ酸配列を有する CDRL3 を含む軽鎖可変領域と、

( i i i ) 場合によって、Kabat の番号付けによる、重鎖可変領域のうちのアミノ酸 55 位の、Fab 部分に存在するグリコシル化部位と、

( i v ) 場合によって、重鎖定常領域 2 のうちのアミノ酸 297 位の、Fc 部分に存在するグリコシル化部位と

を含む抗 A 抗体である、

項目 33 または 34 に記載の抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体。

( 項目 36 )

( i ) 前記基準抗体の Fab 部分におけるグリコシル化部位が、重鎖可変領域内または軽鎖可変領域内にあり、そして

( i i ) 前記抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体の重鎖可変領域または軽鎖可変領域のアミノ酸配列が、該重鎖可変領域内または軽鎖可変領域内のグリコシル化部位が除去されるように、少なくとも 1 つのアミノ酸において、該基準抗体の対応するアミノ酸配列とは異なる、

項目 33 から 35 のいずれか一項に記載の抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体。

( 項目 37 )

延長された循環半減期を有する、抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体をコードする核酸を生成するための方法であって、

( a ) Fab 部分においてグリコシル化部位を有する抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体をコードする核酸を供給するステップと、

( b ) 該コードされた抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体の該 Fab 部分における該グリコシル化部位が除去されるように、変異を該核酸へと導入するステップとを含む方法。

( 項目 38 )

項目 37 に記載の方法により得ることが可能な核酸。

( 項目 39 )

延長された循環半減期を有する、抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体を生成す

るための方法であって、

( a ) F a b 部分においてグリコシル化部位を有する抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体をコードする核酸を供給するステップと、

( b ) 該コードされた抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体の該 F a b 部分における該グリコシル化部位が除去されるように、変異を該核酸へと導入するステップと、

( c ) ステップ( b )において得られる核酸を発現させて、前記 F a b 部分においてグリコシル化部位を含まず、かつ、F a b 部分においてグリコシル化部位を有する抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体よりも長い循環半減期を有する、抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体を生成するステップと

を含む方法。

( 項目 4 0 )

項目 3 9 に記載の方法により得ることが可能な抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体。

( 項目 4 1 )

項目 3 3 から 3 6 のうちの 1 またはそれより多くに記載の抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体を含む抗体組成物。

( 項目 4 2 )

前記組成物における前記抗体またはその機能的な断片もしくは誘導体が、F c 部分において、項目 1 1 および / または 1 2 に記載のグリコシル化パターンを有する、項目 4 1 に記載の抗体組成物。