

【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2年6月18日(2020.6.18)

【公表番号】特表2019-524640(P2019-524640A)

【公表日】令和1年9月5日(2019.9.5)

【年通号数】公開・登録公報2019-036

【出願番号】特願2018-559715(P2018-559715)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

A 6 1 K 47/68 (2017.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 38/05 (2006.01)

A 6 1 K 31/537 (2006.01)

A 6 1 K 31/704 (2006.01)

A 6 1 K 31/5517 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/531 (2006.01)

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 1 2 N 15/62 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 16/28

C 0 7 K 16/46

A 6 1 K 47/68

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 38/05

A 6 1 K 31/537

A 6 1 K 31/704

A 6 1 K 31/5517

A 6 1 P 35/00

G 0 1 N 33/53 D

G 0 1 N 33/531 A

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 15/13 Z N A

C 1 2 N 15/62 Z

【手続補正書】

【提出日】令和2年5月11日(2020.5.11)

【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】

R o r 2 タンパク質に特異的に結合する単離ポリペプチドであって、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、前記重鎖可変領域は、H 1、H 2、およびH 3配列を有する3つの相補性決定領域を含み、

(a) 前記 H 1 配列は、G Y T X₁ T E X₂ X₃ X₄ H (配列番号 1) または G Y S I T T G X₂₉ Y W N (配列番号 4) であり；

(b) 前記 H 2 配列は、X₅ X₆ X₇ X₈ N N G G T G Y N Q K F K G (配列番号 2) または Y I T Y D G S X₃₀ N Y N P S L K N (配列番号 5) であり；

(c) 前記 H 3 配列は、X₉ X₁₀ X₁₁ S X₁₂ Y X₁₃ Y X₁₄ X₁₅ S Y F X₁₆ X₁₇ X₁₈ (配列番号 3) または C S X₃₁ X₃₂ X₃₃ X₃₄ V X₃₅ X₃₆ X₃₇ L D X₃₈ (配列番号 6) であり；

X₁ は、F または E であり、

X₂ は、Y または D であり、

X₃ は、T または C であり、

X₄ は、M または D または E または Y であり、

X₅ は、G または S であり、

X₆ は、I または E であり、

X₇ は、N または C または L または V であり、

X₈ は、T または D または E であり、

X₉ は、A または I または M または S または T であり、

X₁₀ は、R または Q または H であり、

X₁₁ は、G または E であり、

X₁₂ は、L または F であり、

X₁₃ は、S または G であり、

X₁₄ は、G または D であり、

X₁₅ は、N または E であり、

X₁₆ は、D または L であり、

X₁₇ は、Y または C または T であり、

X₁₈ は、W または L であり、

X₂₉ は、Y または E または R または T であり、

X₃₀ は、K または S であり、

X₃₁ は、R または G または H または W または Y であり、

X₃₂ は、F または C または N または Q であり、

X₃₃ は、E または S であり、

X₃₄ は、G または E または F または H または M または Q または S であり、

X₃₅ は、W または A または I または P または Q または T または V であり、

X₃₆ は、Y または G または N または Q であり、

X₃₇ は、G または S または T であり、

X₃₈ は、Y または I あり、

前記軽鎖可変領域は、L 1、L 2、およびL 3配列を有する3つの相補性決定領域を含み、

(a) 前記 L 1 配列は、S A T S S X₁₉ X₂₀ X₂₁ M X₂₂ (配列番号 7) または R A S E S V D R Y G N S X₃₉ I H (配列番号 1 0) であり；

(b) 前記 L 2 配列は、X₂₃ T S N L A S (配列番号 8) または X₄₀ T Y X₄₁ L E S (配列番号 1 1) であり；

(c) 前記 L 3 配列は、Q X₂₄ X₂₅ S X₂₆ Y P F X₂₇ X₂₈ (配列番号 9) または Q Q X₄₂ N X₄₃ D P X₄₄ T X₄₅ (配列番号 1 2) であり；

X₁₉ は、V または E であり、

X₂₀ は、S または D であり、

X₂₁ は、Y または C または D であり、

X₂₂ は、H または G または L であり、

X₂₃ は、G または C または H または P であり、

X₂₄は、QまたはEであり、
X₂₅は、RまたはHであり、
X₂₆は、SまたはDまたはGまたはIまたはQまたはVであり、
X₂₇は、TまたはDであり、
X₂₈は、FまたはDまたはEであり、
X₃₉は、FまたはSまたはTであり、
X₄₀は、RまたはCまたはDまたはEまたはWであり、
X₄₁は、NまたはDであり、
X₄₂は、TまたはDまたはIまたはPであり、
X₄₃は、EまたはVであり、
X₄₄は、WまたはTであり、
X₄₅は、FまたはSである、
 単離ポリペプチド。

【請求項 2】

前記重鎖可変領域が、配列番号 18 ~ 26 の配列から選択されるアミノ酸配列を有する、請求項 1 に記載のポリペプチド。

【請求項 3】

前記軽鎖可変領域が、配列番号 13 ~ 17 および 27 から選択されるアミノ酸配列を有する、請求項 1 または 2 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 4】

前記 X₂₉ が、Y である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 5】

前記 X₂₉ が、E である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 6】

前記軽鎖相補性決定領域が配列番号 10 ~ 12 のアミノ酸配列をそれぞれ有する、請求項 1 ~ 2 および 4 ~ 5 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 7】

前記ポリペプチドの重鎖および/または軽鎖が、親ポリペプチドの重鎖可変領域および/または軽鎖可変領域とそれぞれ比較して単一の点突然変異のみを有し、前記親ペプチドでは X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、X₇、X₈、X₉、X₁₀、X₁₁、X₁₂、X₁₃、X₁₄、X₁₅、X₁₆、X₁₇、X₁₈、X₂₉、X₃₀、X₃₁、X₃₂、X₃₃、X₃₄、X₃₅、X₃₆、X₃₇、X₃₈、X₁₉、X₂₀、X₂₁、X₂₂、X₂₃、X₂₄、X₂₅、X₂₆、X₂₇、X₂₈、X₃₉、X₄₀、X₄₁、X₄₂、X₄₃、X₄₄、および X₄₅ がそれぞれ F、Y、T、M、G、I、N、T、A、R、G、L、S、G、N、D、Y、W、Y、K、R、F、E、G、W、Y、G、Y、V、S、Y、H、G、Q、R、S、T、F、F、R、N、T、E、W および F である、請求項 1 に記載のポリペプチド。

【請求項 8】

前記重鎖可変領域が、親ポリペプチドの重鎖可変領域と比較して単一の点突然変異を有し、前記親ポリペプチドでは X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、X₇、X₈、X₉、X₁₀、X₁₁、X₁₂、X₁₃、X₁₄、X₁₅、X₁₆、X₁₇、X₁₈、X₂₉、X₃₀、X₃₁、X₃₂、X₃₃、X₃₄、X₃₅、X₃₆、X₃₇ および X₃₈ がそれぞれ F、Y、T、M、G、I、N、T、A、R、G、L、S、G、N、D、Y、W、Y、K、R、F、E、G、W、Y、G および Y である、請求項 1 に記載のポリペプチド。

【請求項 9】

前記軽鎖可変領域が、親ポリペプチドの軽鎖可変領域と比較して単一の点突然変異を有し、前記親ペプチドでは X₁₉、X₂₀、X₂₁、X₂₂、X₂₃、X₂₄、X₂₅、X₂₆、X₂₇、X₂₈、X₃₉、X₄₀、X₄₁、X₄₂、X₄₃、X₄₄ および X₄₅ がそれぞれ V、S、Y、H、G、Q、R、S、T、F、F、R、N、T、E、W および F である、請求項 1 および 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載のポリペプチドを含む抗 R o r 2 抗体または抗体断片。

【請求項 1 1】

腫瘍微小環境中の条件の値において、非腫瘍微小環境中で生じる同一条件の異なる値と比較して R o r 2 タンパク質に対する高い結合親和性を有する、請求項 1 0 に記載の抗体または抗体断片。

【請求項 1 2】

前記条件が、pH である、請求項 1 1 に記載の抗体または抗体断片。

【請求項 1 3】

前記腫瘍微小環境中の pH が、5 . 8 ~ 6 . 8 の範囲であり、前記非腫瘍微小環境中の pH が、7 . 0 ~ 7 . 6 の範囲である、請求項 1 2 に記載の抗体または抗体断片。

【請求項 1 4】

少なくとも 1 . 5 : 1、少なくとも 2 : 1、少なくとも 3 : 1、少なくとも 4 : 1、少なくとも 5 : 1、少なくとも 6 : 1、少なくとも 7 : 1、少なくとも 8 : 1、少なくとも 9 : 1、少なくとも 1 0 : 1、少なくとも 2 0 : 1、少なくとも 3 0 : 1、少なくとも 5 0 : 1、少なくとも 7 0 : 1、または少なくとも 1 0 0 : 1 の、腫瘍微小環境中の条件の値における R o r 2 タンパク質に対する結合親和性と、非腫瘍微小環境中の同一条件の異なる値における R o r 2 タンパク質に対する結合親和性との比を有する、請求項 1 0 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の抗体または抗体断片。

【請求項 1 5】

キメラ抗体、多重特異的抗体、またはヒト化抗体である、請求項 1 0 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の抗体または抗体断片。

【請求項 1 6】

請求項 1 0 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の抗体または抗体断片を含む免疫コンジュゲート。

【請求項 1 7】

化学療法剤、放射性原子、細胞増殖抑制剤および細胞毒性剤から選択される少なくとも 1 つの薬剤を含む、請求項 1 6 に記載の免疫コンジュゲート。

【請求項 1 8】

少なくとも 2 つの前記薬剤を含む、請求項 1 7 に記載の免疫コンジュゲート。

【請求項 1 9】

前記抗体または抗体断片および少なくとも 1 つ または 2 つ の薬剤が、リンカー分子に共有結合している、請求項 1 7 または 1 8 に記載の免疫コンジュゲート。

【請求項 2 0】

前記少なくとも 1 つ または 2 つ の薬剤が、メイタンシノイド、アウリスタチン、ドラスタチン、カリケマイシン、ピロロベンゾジアゼピン、およびアントラサイクリンから選択される、請求項 1 7 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の免疫コンジュゲート。

【請求項 2 1】

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載のポリペプチド、請求項 1 0 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の抗体もしくは抗体断片、または請求項 1 6 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の免疫コンジュゲート；および薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物。

【請求項 2 2】

等張化剤をさらに含む、請求項 2 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

請求項 2 1 または 2 2 に記載の医薬組成物を、癌を有する患者に投与するステップを含む、癌を治療する方法。

【請求項 2 4】

診断または治療用キットであって、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載のポリペプチド

、請求項 10 ~ 15 のいずれか一項に記載の抗体もしくは抗体断片、または請求項 16 ~ 20 のいずれか一項に記載の免疫コンジュゲート、または請求項 21 もしくは 22 に記載の医薬組成物ならびに前記抗体もしくは抗体断片、前記免疫コンジュゲートおよび/または前記医薬組成物を診断または治療に使用するための説明書を含むキット。

【**手続補正 2**】

【**補正対象書類名**】明細書

【**補正対象項目名**】0008

【**補正方法**】変更

【**補正の内容**】

【0008】

一態様において、本発明は、Ror2 タンパク質に特異的に結合する単離重鎖可変領域ポリペプチドを提供する。ポリペプチドは、3つの相補性決定領域 H1、H2、および H3 配列を含み、

H1 配列は、GYTX₁TEX₂X₃X₄H (配列番号 1) または GYSITTGX₂₉YWN (配列番号 4) であり；

H2 配列は、X₅X₆X₇X₈NNGGTGYNQKFKG (配列番号 2) または YITYDGSX₃₀NYNPSSLKN (配列番号 5) であり；

H3 配列は、X₉X₁₀X₁₁SX₁₂YX₁₃YX₁₄X₁₅SYFX₁₆X₁₇X₁₈ (配列番号 3) または CSX₃₁X₃₂X₃₃X₃₄VX₃₅X₃₆X₃₇LDX₃₈ (配列番号 6) であり；

X₁ は、F または E であり、

X₂ は、Y または D であり、

X₃ は、T または C であり、

X₄ は、M または D または E または Y であり、

X₅ は、G または S であり、

X₆ は、I または E であり、

X₇ は、N または C または L または V であり、

X₈ は、T または D または E であり、

X₉ は、A または I または M または S または T であり、

X₁₀ は、R または Q または H であり、

X₁₁ は、G または E であり、

X₁₂ は、L または F であり、

X₁₃ は、S または G であり、

X₁₄ は、G または D であり、

X₁₅ は、N または E であり、

X₁₆ は、D または L であり、

X₁₇ は、Y または C または T であり、

X₁₈ は、W または L であり、

X₂₉ は、Y または E または R または T であり、

X₃₀ は、K または S であり、

X₃₁ は、R または G または H または W または Y であり、

X₃₂ は、F または C または N または Q であり、

X₃₃ は、E または S であり、

X₃₄ は、G または E または F または H または M または Q または S であり、

X₃₅ は、W または A または I または P または Q または T または V であり、

X₃₆ は、Y または G または N または Q であり、

X₃₇ は、G または S または T であり、

X₃₈ は、Y または I である。

【**手続補正 3**】

【**補正対象書類名**】明細書

【**補正対象項目名**】0009

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0009】

別の態様において、この単離重鎖可変領域ポリペプチドは、3つの相補性決定領域L1、L2、およびL3配列を含み、

L1配列は、S A T S S X₁₉ X₂₀ X₂₁ M X₂₂ (配列番号7) または R A S E S V D R Y G N S X₃₉ I H (配列番号10) であり；

L2配列は、X₂₃ T S N L A S (配列番号8) または X₄₀ T Y X₄₁ L E S (配列番号11) であり；

L3配列は、Q X₂₄ X₂₅ S X₂₆ Y P F X₂₇ X₂₈ (配列番号9) または Q Q X₄₂ N X₄₃ D P X₄₄ T X₄₅ (配列番号12) であり；

X₁₉は、VまたはEであり、

X₂₀は、SまたはDであり、

X₂₁は、YまたはCまたはDであり、

X₂₂は、HまたはGまたはLであり、

X₂₃は、GまたはCまたはHまたはPであり、

X₂₄は、QまたはEであり、

X₂₅は、RまたはHであり、

X₂₆は、SまたはDまたはGまたはIまたはQまたはVであり、

X₂₇は、TまたはDであり、

X₂₈は、FまたはDまたはEであり、

X₃₉は、FまたはSまたはTであり、

X₄₀は、RまたはCまたはDまたはEまたはWであり、

X₄₁は、NまたはDであり、

X₄₂は、TまたはDまたはIまたはPであり、

X₄₃は、EまたはVであり、

X₄₄は、WまたはTであり、

X₄₅は、FまたはSである、

単離軽鎖可変領域と組み合わせられている。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0084

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0084】

A. 抗Ror2抗体

一態様において、本発明は、ヒトRor2タンパク質に特異的に結合する単離重鎖可変領域ポリペプチドを提供する。重鎖可変領域ポリペプチドは、3つの相補性決定領域H1、H2、およびH3配列を含み、

H1配列は、G Y T X₁ T E X₂ X₃ X₄ H (配列番号1) または G Y S I T T G X₂₉ Y W N (配列番号4) であり；

H2配列は、X₅ X₆ X₇ X₈ N N G G T G Y N Q K F K G (配列番号2) または Y I T Y D G S X₃₀ N Y N P S L K N (配列番号5) であり；

H3配列は、X₉ X₁₀ X₁₁ S X₁₂ Y X₁₃ Y X₁₄ X₁₅ S Y F X₁₆ X₁₇ X₁₈ (配列番号3) または C S X₃₁ X₃₂ X₃₃ X₃₄ V X₃₅ X₃₆ X₃₇ L D X₃₈ (配列番号6) であり；

X₁は、FまたはEであり、

X₂は、YまたはDであり、

X₃は、TまたはCであり、

X₄は、MまたはDまたはEまたはYであり、

X₅は、GまたはSであり、

X_6 は、I または E であり、
 X_7 は、N または C または L または V であり、
 X_8 は、T または D または E であり、
 X_9 は、A または I または M または S または T であり、
 X_{10} は、R または Q または H であり、
 X_{11} は、G または E であり、
 X_{12} は、L または F であり、
 X_{13} は、S または G であり、
 X_{14} は、G または D であり、
 X_{15} は、N または E であり、
 X_{16} は、D または L であり、
 X_{17} は、Y または C または T であり、
 X_{18} は、W または L であり、
 X_{29} は、Y または E または R または T であり、
 X_{30} は、K または S であり、
 X_{31} は、R または G または H または W または Y であり、
 X_{32} は、F または C または N または Q であり、
 X_{33} は、E または S であり、
 X_{34} は、G または E または F または H または M または Q または S であり、
 X_{35} は、W または A または I または P または Q または T または V であり、
 X_{36} は、Y または G または N または Q であり、
 X_{37} は、G または S または T であり、
 X_{38} は、Y または I である。

【**手続補正 5**】

【**補正対象書類名**】明細書

【**補正対象項目名**】0086

【**補正方法**】変更

【**補正の内容**】

【**0086**】

別の態様において、本発明は、ヒト R o r 2 タンパク質に特異的に結合する単離軽鎖可変領域ポリペプチドを提供する。軽鎖可変領域ポリペプチドは、3つの相補性決定領域 L1、L2、および L3 配列を含み、

L1 配列は、S A T S S X_{19} X_{20} X_{21} M X_{22} (配列番号 7) または R A S E S V D R Y G N S X_{39} I H (配列番号 10) であり；

L2 配列は、 X_{23} T S N L A S (配列番号 8) または X_{40} T Y X_{41} L E S (配列番号 11) であり；

L3 配列は、Q X_{24} X_{25} S X_{26} Y P F X_{27} X_{28} (配列番号 9) または Q Q X_{42} N X_{43} D P X_{44} T X_{45} (配列番号 12) であり；

X_{19} は、V または E であり、

X_{20} は、S または D であり、

X_{21} は、Y または C または D であり、

X_{22} は、H または G または L であり、

X_{23} は、G または C または H または P であり、

X_{24} は、Q または E であり、

X_{25} は、R または H であり、

X_{26} は、S または D または G または I または Q または V であり、

X_{27} は、T または D であり、

X_{28} は、F または D または E であり、

X_{39} は、F または S または T であり、

X_{40} は、R または C または D または E または W であり、

X_{41} は、N または D であり、

X_{42} は、T または D または I または P であり、

X_{43} は、E または V であり、

X_{44} は、W または T であり、

X_{45} は、F または S である。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】変更

【補正の内容】

【配列表】

2019524640000001.app

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2019524640A5	公开(公告)日	2020-06-18
申请号	JP2018559715	申请日	2017-05-12
[标]申请(专利权)人(译)	生物蛋白有限公司		
申请(专利权)人(译)	生物ATRA, LLC		
[标]发明人	シヨートジェイエム チャングフウェイウエン フレイガーハード		
发明人	シヨート ジェイ エム チャング フウェイ ウエン フレイ ガーハード		
IPC分类号	C07K16/28 C07K16/46 A61K47/68 A61K39/395 A61K38/05 A61K31/537 A61K31/704 A61K31/5517 A61P35/00 G01N33/53 G01N33/531 C12N15/13 C12N15/62		
CPC分类号	A61K47/6803 A61K47/6849 C07K16/2803 C07K2317/24 C07K2317/33 C07K2317/92 C07K2317/94 G01N33/574 A61K2039/505 C07K2317/31 C07K2317/565 G01N2333/70503 A61K38/07 A61K47/6811 A61P35/00		
FI分类号	C07K16/28 C07K16/46 A61K47/68 A61K39/395.D A61K39/395.N A61K39/395.C A61K39/395.L A61K38/05 A61K31/537 A61K31/704 A61K31/5517 A61P35/00 G01N33/53.D G01N33/531.A C12N15 /13 C12N15/13.ZNA C12N15/62.Z		
F-TERM分类号	4C076/AA95 4C076/CC27 4C076/CC41 4C076/EE41 4C076/EE59 4C076/FF02 4C076/FF14 4C084 /AA02 4C084/AA03 4C084/BA08 4C084/BA14 4C084/BA23 4C084/BA32 4C084/BA44 4C084/CA59 4C084/NA05 4C084/NA13 4C084/ZB261 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/AA16 4C085/AA25 4C085 /AA26 4C085/AA27 4C085/BB41 4C085/BB43 4C085/BB50 4C085/CC02 4C085/CC23 4C085/CC32 4C085/DD62 4C085/EE01 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/CB11 4C086/CB22 4C086/EA08 4C086 /EA10 4C086/MA01 4C086/MA04 4C086/NA05 4C086/NA13 4C086/ZB26 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/BA51 4H045/CA40 4H045/DA75 4H045/EA20 4H045/EA50 4H045/FA74		
优先权	62/335719 2016-05-13 US 62/447218 2017-01-17 US		
其他公开文献	JP2019524640A		

摘要(译)

具有与Ror2蛋白特异性结合的重链可变区和/或轻链可变区的多肽，以及含有与Ror2蛋白结合的重链可变区和/或轻链可变区的抗体和抗体片段。还提供了药物组合物和试剂盒，其包括含有多肽或多肽的抗体或抗体片段。