

【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4年2月18日(2022.2.18)

【国際公開番号】WO2019/160904

【公表番号】特表2021-513961(P2021-513961A)

【公表日】令和3年6月3日(2021.6.3)

【出願番号】特願2020-542908(P2020-542908)

【国際特許分類】

C 0 7 K 1 6 / 3 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

10

A 6 1 P 3 7 / 0 4 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 P 3 5 / 0 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 P 3 1 / 0 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 P 3 1 / 2 2 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 P 3 1 / 1 8 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 P 3 1 / 2 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 P 3 1 / 1 4 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 P 3 5 / 0 2 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 K 3 9 / 3 9 5 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 K 4 7 / 6 6 ( 2 0 1 7 . 0 1 )

20

C 1 2 N 1 5 / 1 3 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

C 1 2 N 1 5 / 6 2 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

【 F I 】

C 0 7 K 1 6 / 3 0                    Z N A

A 6 1 P 3 7 / 0 4

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 3 1 / 0 0

A 6 1 P 3 1 / 2 2

A 6 1 P 3 1 / 1 8

A 6 1 P 3 1 / 2 0

30

A 6 1 P 3 1 / 1 4

A 6 1 P 3 5 / 0 2

A 6 1 K 3 9 / 3 9 5                    N

A 6 1 K 3 9 / 3 9 5                    T

A 6 1 K 3 9 / 3 9 5                    Q

A 6 1 K 3 9 / 3 9 5                    S

A 6 1 K 4 7 / 6 6

C 1 2 N 1 5 / 1 3

C 1 2 N 1 5 / 6 2                    Z

40

【手続補正書】

【提出日】令和4年2月9日(2022.2.9)

【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】

C D 3 のエピトープに結合できる C D 3 結合ドメインと、疾患抗原のエピトープに結合で 50

きる疾患抗原結合ドメインとを含む、疾患抗原×CD3(DA×CD3)結合分子であって、前記CD3結合ドメインは：

- (I) (A) 配列番号99、配列番号91、配列番号93、配列番号95、及び配列番号97からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、CDRH1ドメイン；
  - (B) 配列番号58のアミノ酸配列を含む、CDRH2ドメイン；
  - (C) 配列番号59のアミノ酸配列を含む、CDRH3ドメイン；
  - (D) 配列番号60のアミノ酸配列を含む、CDRL1ドメイン；
  - (E) 配列番号61のアミノ酸配列を含む、CDRL2ドメイン；並びに
  - (F) 配列番号62のアミノ酸配列を含む、CDRL3ドメイン；又は
  - (II) (A) 配列番号57のアミノ酸配列を含む、CDRH1ドメイン； 10
  - (B) 配列番号58のアミノ酸配列を含む、CDRH2ドメイン；
  - (C) 配列番号69、配列番号71、配列番号73、配列番号75、配列番号77、配列番号79、配列番号81、配列番号83、配列番号85、配列番号87、配列番号89、配列番号101、配列番号103、配列番号105、及び配列番号107からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、CDRH3ドメイン；
  - (D) 配列番号60のアミノ酸配列を含む、CDRL1ドメイン；
  - (E) 配列番号61のアミノ酸配列を含む、CDRL2ドメイン；並びに
  - (F) 配列番号62のアミノ酸配列を含む、CDRL3ドメイン；又は
  - (III) (A) 配列番号57のアミノ酸配列を含む、CDRH1ドメイン；
  - (B) 配列番号58のアミノ酸配列を含む、CDRH2ドメイン； 20
  - (C) 配列番号59のアミノ酸配列を含む、CDRH3ドメイン；
  - (D) 配列番号60のアミノ酸配列を含む、CDRL1ドメイン；
  - (E) 配列番号61のアミノ酸配列を含む、CDRL2ドメイン；並びに
  - (F) 配列番号109及び配列番号111からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、CDRL3ドメイン；又は
  - (IV) (A) 配列番号57のアミノ酸配列を含む、CDRH1ドメイン；
  - (B) 配列番号58のアミノ酸配列を含む、CDRH2ドメイン；
  - (C) 配列番号59のアミノ酸配列を含む、CDRH3ドメイン；
  - (D) 配列番号60のアミノ酸配列を含む、CDRL1ドメイン；
  - (E) 配列番号113及び配列番号115からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、CDRL2ドメイン；並びに 30
  - (F) 配列番号62のアミノ酸配列を含む、CDRL3ドメイン
- を含む、DA×CD3結合分子。

【請求項2】

前記CD3結合ドメインは：

- (I) (A) 配列番号56のアミノ酸配列を含む、VLドメイン；
  - (B) 配列番号98、配列番号68、配列番号70、配列番号72、配列番号74、配列番号76、配列番号78、配列番号80、配列番号82、配列番号84、配列番号86、配列番号88、配列番号90、配列番号92、配列番号94、配列番号96、配列番号100、配列番号102、配列番号104、及び配列番号106からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、VHドメイン；又は 40
  - (II) (A) 配列番号108、配列番号110、配列番号112、及び配列番号114からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、VLドメイン；
  - (B) 配列番号55のアミノ酸配列を含む、VHドメイン
- を含む、請求項1に記載のDA×CD3結合分子。

【請求項3】

前記DA×CD3結合分子は、二重特異性抗体、二重特異性ダイアボディ、二重特異性scFv、二重特異性TandAb、又は3価結合分子である、請求項1又は2に記載のDA×CD3結合分子。

【請求項4】

前記 D A × C D 3 結合分子は、2つ以上の疾患抗原、及び / 又はエフェクタ細胞の異なる細胞表面分子に結合できる、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の D A × C D 3 結合分子。

【請求項 5】

前記疾患抗原は癌抗原である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の D A × C D 3 結合分子。

【請求項 6】

前記疾患抗原は病原体関連抗原である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の D A × C D 3 結合分子。

【請求項 7】

エフェクタ細胞の前記異なる細胞表面分子は、C D 2、C D 8、C D 1 6、T C R、N K p 4 6、又は N K G 2 D である、請求項 4 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の D A × C D 3 結合分子。

【請求項 8】

前記癌抗原は、1 9 . 9、4 . 2、A D A M 9、A H 6、A L C A M、B 1、B 7 H 3、B A G E、 カテニン、血液型 A L e b / L e y、パーキットリンパ腫抗原 3 8 . 1 3、C 1 4、C A 1 2 5、カルボキシペプチダーゼ M、C D 5、C D 1 9、C D 2 0、C D 2 2、C D 2 3、C D 2 5、C D 2 7、C D 2 8、C D 3 3、C D 3 6、C D 4 0 / C D 1 5 4、C D 4 5、C D 5 6、C D 4 6、C D 5 2、C D 5 6、C D 7 9 a / C D 7 9 b、C D 1 0 3、C D 1 2 3、C D 3 1 7、C D K 4、C E A、C E A C A M 5 / C E A C A M 6、C O 1 7 1 A、C O 4 3、C O 5 1 4、C T A 1、C T L A 4、サイトケラチン 8、D 1 . 1、D 1 5 6 2 2、D R 5、E 1 シリーズ、E G F R、エフリン受容体、E p h A 2、E r b、G A G E、G D 2 / G D 3 / G M 2 ガングリオシド、G I C A 1 9 9、g p 1 0 0、G p 3 7、g p 7 5、g p A 3 3、H E R 2 / n e u、H M F G、ヒトパピローマウイルス E 6 / ヒトパピローマウイルス E 7、H M W M A A、I 抗原、I L 1 3 R 2、インテグリン 6、J A M 3、K I D 3、K I D 3 1、K S 1 / 4 汎癌腫抗原、L 6、L 2 0、L E A、L U C A 2、M 1 : 2 2 : 2 5 : 8、M 1 8、M 3 9、M A G E、M A R T、メソテリン、M U C 1、M U M 1、M y 1、N アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ、ネオ糖タンパク質、N S 1 0、O F A 1、O F A 2、オンコスタチン M、p 1 5、p 9 7、P E M、P E M A、P I P A、P S A、P S M A、前立腺酸性リン酸塩、R 2 4、R O R 1、スフィンゴ脂質、S S E A 1、S S E A 3、S S E A 4、s T n、T 細胞受容体由来ペプチド、T 5 A 7、T A G 7 2、T L 5、T N F 受容体、T N F 受容体、T R A 1 8 5、トランスフェリン受容体、5 T 4、T S T A、V E G F、V E G F 受容体、V E P 8、V E P 9、V I M D 5、及び Y ハプテン、L e y からなる群から選択される、請求項 5 又は 7 に記載の D A × C D 3 結合分子。

【請求項 9】

前記疾患抗原は、B 7 H 3、C E A C A M 5 / C E A C A M 6、E G R F、E p h A 2、g p A 3 3、H E R 2 / n e u、V E G F、5 T 4、I L 1 3 R 2、C D 1 2 3、C D 1 9、又は R O R 1 である、請求項 8 に記載の D A × C D 3 結合分子。

【請求項 10】

前記病原体関連抗原は、単純ヘルペスウイルス感染細胞タンパク質 ( I C P ) 4 7、単純ヘルペスウイルス g D、エプスタイン バーウイルス L M P 1、エプスタイン バーウイルス L M P 2 A、エプスタイン バーウイルス L M P 2 B、ヒト免疫不全ウイルス g p 1 6 0、ヒト免疫不全ウイルス g p 1 2 0、ヒト免疫不全ウイルス g p 4 1、ヒトパピローマウイルス E 6、ヒトパピローマウイルス E 7、ヒト T 細胞白血病ウイルス g p 6 4、ヒト T 細胞白血病ウイルス g p 4 6、及びヒト T 細胞白血病ウイルス g p 2 1 からなる群から選択される、請求項 6 又は 7 に記載の D A × C D 3 結合分子。

【請求項 11】

前記 D A × C D 3 結合分子は、互いに対して共有結合する第 1 のポリペプチド鎖及び第 2

10

20

30

40

50

のポリペプチド鎖を含み：

( A ) 前記第 1 のポリペプチド鎖は、N 末端から C 末端への方向に：

( i ) ドメイン 1 であって：

( 1 ) 疾患抗原の前記エピトープに結合できるモノクローナル抗体の V L ドメイン ( V L D A ) を含む、サブドメイン ( 1 A ) ；及び

( 2 ) C D 3 の前記エピトープに結合できるモノクローナル抗体の V H ドメイン ( V H C D 3 ) を含む、サブドメイン ( 1 B )

を含み、前記サブドメイン 1 A 及び前記サブドメイン 1 B は、ペプチドリンカーによって互いから隔てられている、ドメイン 1 ；並びに

( i i ) ヘテロ二量体促進ドメインである、ドメイン 2

を含み；

( B ) 前記第 2 のポリペプチド鎖は、N 末端から C 末端への方向に：

( i ) ドメイン 1 であって：

( 1 ) C D 3 の前記エピトープに結合できる前記モノクローナル抗体の V L ドメイン ( V L C D 3 ) を含む、サブドメイン ( 1 A ) ；及び

( 2 ) 疾患抗原の前記エピトープに結合できる前記モノクローナル抗体の V H ドメイン ( V H D A ) を含む、サブドメイン ( 1 B )

を含み、前記サブドメイン 1 A 及び前記サブドメイン 1 B は、ペプチドリンカーによって互いから隔てられている、ドメイン 1 ；並びに

( i i ) ヘテロ二量体促進ドメインである、ドメイン 2 であって、前記第 1 のポリペプチド鎖と前記第 2 のポリペプチド鎖との前記ヘテロ二量体促進ドメインは異なる、ドメイン 2

を含み、

前記第 1 のポリペプチド鎖の前記 V L ドメインと、前記第 2 のポリペプチド鎖の前記 V H ドメインとは、会合して前記疾患抗原結合ドメインを形成し、前記第 1 のポリペプチド鎖の前記 V H ドメインと、前記第 2 のポリペプチド鎖の前記 V L ドメインとは、会合して前記 C D 3 結合ドメインを形成する。請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の D A × C D 3 結合分子。

【請求項 1 2】

( a ) 前記第 1 のポリペプチド鎖の前記ヘテロ二量体促進ドメインは E コイルドメインであり、前記第 2 のポリペプチド鎖の前記ヘテロ二量体促進ドメインは K コイルドメインであるか；又は

( b ) 前記第 1 のポリペプチド鎖の前記ヘテロ二量体促進ドメインは K コイルドメインであり、前記第 2 のポリペプチド鎖の前記ヘテロ二量体促進ドメインは E コイルドメインである、

請求項 1 1 に記載の D A × C D 3 結合分子。

【請求項 1 3】

前記第 1 のポリペプチド鎖又は前記第 2 のポリペプチド鎖は、免疫グロブリン F c ドメインの C H 2 ドメイン及び C H 3 ドメインを含むドメイン 3 を更に含む、請求項 1 1 又は 1 2 に記載の D A × C D 3 結合分子。

【請求項 1 4】

前記 D A × C D 3 結合分子は、免疫グロブリン F c ドメインの C H 2 ドメイン及び C H 3 ドメインを含む第 3 のポリペプチド鎖を更に含む、請求項 1 3 に記載の D A × C D 3 結合分子。

【請求項 1 5】

前記 D A × C D 3 結合分子は C D 8 結合ドメインを更に含む、請求項 1 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の D A × C D 3 結合分子。

【請求項 1 6】

前記 D A × C D 3 結合分子は：

( I ) ( A ) 配列番号 1 7 9 を含む第 1 のポリペプチド；

10

20

30

40

50

- ( B ) 配列番号 1 7 5 を含む第 2 のポリペプチド ; 及び  
 ( C ) 配列番号 1 7 6 を含む第 3 のポリペプチド ; 又は  
 ( I I ) ( A ) 配列番号 1 8 4 を含む第 1 のポリペプチド ;  
 ( B ) 配列番号 1 8 1 を含む第 2 のポリペプチド ; 及び  
 ( C ) 配列番号 1 7 6 を含む第 3 のポリペプチド ; 又は  
 ( I I I ) ( A ) 配列番号 1 9 6 を含む第 1 のポリペプチド ;  
 ( B ) 配列番号 1 8 6 を含む第 2 のポリペプチド ; 及び  
 ( C ) 配列番号 1 7 6 を含む第 3 のポリペプチド ; 又は  
 ( I V ) ( A ) 配列番号 1 9 7 を含む第 1 のポリペプチド ;  
 ( B ) 配列番号 1 9 2 を含む第 2 のポリペプチド ; 及び 10  
 ( C ) 配列番号 1 7 6 を含む第 3 のポリペプチド ; 又は  
 ( V ) ( A ) 配列番号 1 9 3 を含む第 1 のポリペプチド ;  
 ( B ) 配列番号 1 9 4 を含む第 2 のポリペプチド ; 及び  
 ( C ) 配列番号 1 7 6 を含む第 3 のポリペプチド ; 又は  
 ( V I ) ( A ) 配列番号 1 7 9 を含む第 1 のポリペプチド ;  
 ( B ) 配列番号 1 7 5 を含む第 2 のポリペプチド ;  
 ( C ) 配列番号 1 8 7 を含む第 3 のポリペプチド ; 及び  
 ( D ) 配列番号 1 8 8 を含む第 4 のポリペプチド ; 又は  
 ( V I I ) ( A ) 配列番号 1 8 4 を含む第 1 のポリペプチド ;  
 ( B ) 配列番号 1 8 1 を含む第 2 のポリペプチド ; 20  
 ( C ) 配列番号 1 8 7 を含む第 3 のポリペプチド ; 及び  
 ( D ) 配列番号 1 8 8 を含む第 4 のポリペプチド ; 又は  
 ( V I I I ) ( A ) 配列番号 1 9 6 を含む第 1 のポリペプチド ;  
 ( B ) 配列番号 1 8 6 を含む第 2 のポリペプチド ;  
 ( C ) 配列番号 1 8 7 を含む第 3 のポリペプチド ; 及び  
 ( D ) 配列番号 1 8 8 を含む第 4 のポリペプチド ; 又は  
 ( I X ) ( A ) 配列番号 1 9 3 を含む第 1 のポリペプチド ;  
 ( B ) 配列番号 1 9 4 を含む第 2 のポリペプチド ;  
 ( C ) 配列番号 1 8 7 を含む第 3 のポリペプチド ; 及び  
 ( D ) 配列番号 1 8 8 を含む第 4 のポリペプチド 30  
 を含む、請求項 1 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の D A × C D 3 結合分子。

【請求項 1 7】

請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の D A × C D 3 結合分子のうちのいずれ、及び薬学的に許容可能なキャリアを含む、医薬組成物。

【請求項 1 8】

請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の D A × C D 3 結合分子又は請求項 1 7 に記載の医薬組成物を含む、疾患の治療のための薬剤。

【請求項 1 9】

前記疾患抗原は癌抗原であり、前記疾患は癌である、請求項 1 8 に記載の薬剤。

【請求項 2 0】

前記癌は、副腎癌、膀胱癌、乳癌、結腸直腸癌、胃癌、膠芽腫、腎臓癌、非小細胞肺癌、血液癌、多発性骨髄腫、黒色腫、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、皮膚癌、腎細胞癌、精巣癌、及び子宮癌からなる群から選択される、請求項 1 9 に記載の薬剤。

【請求項 2 1】

前記疾患抗原は病原体関連抗原であり、前記疾患は病原体関連疾患である、請求項 1 8 に記載の薬剤。

【請求項 2 2】

前記病原体関連抗原は、単純ヘルペスウイルス感染細胞タンパク質 ( I C P ) 4 7、単純ヘルペスウイルス g D、エプスタイン バーウイルス L M P 1、エプスタイン バーウイルス L M P 2 A、エプスタイン バーウイルス L M P 2 B、ヒト免疫不全ウイルス 40

g p 1 6 0、ヒト免疫不全ウイルス g p 1 2 0、ヒト免疫不全ウイルス g p 4 1、ヒトパピローマウイルス E 6、ヒトパピローマウイルス E 7、ヒト T 細胞白血病ウイルス g p 6 4、ヒト T 細胞白血病ウイルス g p 4 6、及びヒト T 細胞白血病ウイルス g p 2 1 からなる群から選択される、請求項 2 1 に記載の薬剤。

【請求項 2 3】

疾患の治療において使用するための、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の D A × C D 3 結合分子又は請求項 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

前記疾患は癌である、請求項 2 3 に記載の D A × C D 3 結合分子又は医薬組成物。

【請求項 2 5】

前記癌は、副腎癌、膀胱癌、乳癌、結腸直腸癌、胃癌、膠芽腫、腎臓癌、非小細胞肺癌、血液癌、多発性骨髄腫、黒色腫、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、皮膚癌、腎細胞癌、精巣癌、及び子宮癌からなる群から選択される、請求項 2 4 に記載の D A × C D 3 結合分子又は医薬組成物。

【請求項 2 6】

前記疾患抗原は病原体関連抗原であり、前記疾患は病原体関連疾患である、請求項 2 3 に記載の D A × C D 3 結合分子又は医薬組成物。

【請求項 2 7】

前記病原体関連抗原は、単純ヘルペスウイルス感染細胞タンパク質 ( I C P ) 4 7、単純ヘルペスウイルス g D、エプスタイン バーウイルス L M P 1、エプスタイン バーウイルス L M P 2 A、エプスタイン バーウイルス L M P 2 B、ヒト免疫不全ウイルス g p 1 6 0、ヒト免疫不全ウイルス g p 1 2 0、ヒト免疫不全ウイルス g p 4 1、ヒトパピローマウイルス E 6、ヒトパピローマウイルス E 7、ヒト T 細胞白血病ウイルス g p 6 4、ヒト T 細胞白血病ウイルス g p 4 6、及びヒト T 細胞白血病ウイルス g p 2 1 からなる群から選択される、請求項 2 6 に記載の D A × C D 3 結合分子又は医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 3 2 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 2 4】

5 T 4 m A b 1 の V H ドメインのアミノ酸配列 ( 配列番号 1 5 6 ) を以下に示す ( C D R 残基は下線を付して示されている ) :

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SFWMHWVRQA PGQGLEWMGR  
IDPNRGGTEYNEKAKSRVTM TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAGGN  
 PYYPMDYWGQ GTTVTVSS

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 3 2 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 2 6】

5 T 4 m A b 2 の V H ドメインのアミノ酸配列 ( 配列番号 1 5 8 ) を以下に示す ( C D R 残基は下線を付して示されている ) :

QVQLQQPGAE LVKPGASVKM SCKASGYTFT SYWITWVKQR PGQGLEWIGD  
IYPGSGRANYNEKFKSKATL TVDTSSSTAY MQLSSLTSED SAVYNCARYG  
 PLFTTVVDPNSYAMDYWGQ GTSVTVSS

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 3 3 1

10

20

30

40

50

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0331】

h u 0 8 の V H ドメインのアミノ酸配列（配列番号 1 6 0 ）を以下に示す（C D R 残基は下線を付して示されている）：

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS RNGMSWVRQA PGKGLEWVAT  
VSSGGSYIYY ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCARQG  
ITALATRFED VWGQGTLVTV SS

10

20

30

40

50