

【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 3 年 12 月 2 日 (2021.12.2)

【公開番号】特開 2021-87429 (P2021-87429A)

【公開日】令和 3 年 6 月 10 日 (2021.6.10)

【年通号数】公開・登録公報 2021-026

【出願番号】特願 2021-12481 (P2021-12481)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 1 2 N 15/62 (2006.01)

C 1 2 N 15/63 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (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)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/13 Z N A

C 1 2 N 15/62 Z

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 P 21/08

C 0 7 K 16/28

C 0 7 K 19/00

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 L

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 47/68

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 0 5

C 0 7 K 16/46

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 10 月 21 日 (2021.10.21)

【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】

活性化された状態で、第 1 標的及び第 2 標的に結合する、多重特異的活性化可能抗体であって、ここで、前記第 1 標的が C D 3 のイプシロン鎖 ( C D 3 ) であり、かつ前記第 2 標的が E G F R であり、前記多重特異的活性化可能抗体が：

C D 3 に特異的に結合する第 1 抗体又はその抗原結合フラグメント ( A B 1 )、及び、E G F R に結合する第 2 抗体又はその抗原結合フラグメント ( A B 2 ) [ ここで、前記

A B 1 が、アミノ酸配列 K Y A M N (配列番号 8 5 0) を含む V H C D R 1 ; アミノ酸配列 R I R S K Y N N Y A T Y Y A D S V K D (配列番号 5 4) を含む V H C D R 2 ; アミノ酸配列 H G N F G N S Y I S Y W A Y (配列番号 8 5 1) を含む V H C D R 3 ; アミノ酸配列 G S S T G A V T S G Y Y P N (配列番号 8 4 7) を含む V L C D R 1 ; アミノ酸配列 G T K F L A P (配列番号 8 4 8) を含む V L C D R 2 ; 及びアミノ酸配列 A L W Y S N R W V (配列番号 8 4 9) を含む V L C D R 3 を含む ] ;

前記多重特異的活性化可能抗体が未切断状態にある場合に、前記 A B 1 の C D 3 への結合を阻害するマスキング部分 ( M M 1 ) ;

前記 A B 1 にカップリングされた切断可能部分 ( C M 1 ) であって、ここで前記 C M 1 はプロテアーゼの基質として機能するポリペプチドである、切断可能部分 ( C M 1 ) 、

前記多重特異的活性化可能抗体が未切断状態にある場合に、前記 A B 2 の前記第 2 標的への結合を阻害するマスキング部分 ( M M 2 ) ; 及び

前記 A B 2 にカップリングされた切断可能部分 ( C M 2 ) であって、ここで前記 C M 2 はプロテアーゼの基質として機能するポリペプチドである、切断可能部分 ( C M 2 ) を含む、多重特異的活性化可能抗体。

#### 【請求項 2】

前記 M M 1 が、配列番号 3 7 1 ~ 3 9 1 から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の多重特異的活性化可能抗体。

#### 【請求項 3】

前記 A B 2 が、以下 : N Y G V H (配列番号 9 4) のアミノ酸配列を含む V H C D R 1 ; V I W S G G N T D Y N T P F T S (配列番号 9 5) のアミノ酸配列を含む V H C D R 2 ; A L T Y Y D Y E F A Y (配列番号 9 6) のアミノ酸配列を含む V H C D R 3 ; R A S Q S I G T N I H (配列番号 9 7) のアミノ酸配列を含む V L C D R 1 ; K Y A S E S I S (配列番号 9 8) のアミノ酸配列を含む V L C D R 2 ; Q Q N N N W P T T (配列番号 9 9) のアミノ酸配列を含む V L C D R 3 、を含む、請求項 1 に記載の多重特異的活性化可能抗体。

#### 【請求項 4】

多重特異的活性化可能抗体が、少なくとも 1 つの以下の特徴 :

( a ) 前記 A B 1 の抗原結合フラグメントが、F a b フラグメント、F ( a b ' )<sub>2</sub> フラグメント、s c F v、及び s c A b から成る群から選択される ;

( b ) 前記 M M 1 が、前記多重特異的活性化可能抗体が切断された状態にある場合、前記第 1 標的へ結合する前記 A B 1 を妨害しないか、又は競合しない ;

( c ) 前記 M M 1 が 4 0 個以下の長さのアミノ酸のポリペプチドである ;

( d ) 前記 M M 1 ポリペプチド配列が、前記第 1 標的とは異なる ;

( e ) 前記 C M 1 が 1 5 個までの長さのアミノ酸のポリペプチドである ;

( f ) 前記 C M 1 が、以下 :

ADAMS、ADAMTS、ADAM8、ADAM9、ADAM10、ADAM12、ADAM15、ADAM17/TACE、ADAMDEC1、ADAMTS1、ADAMTS4、ADAMTS5、アスパラギン酸プロテアーゼ、BACE、レニン、アスパラギン酸カテプシン、カテプシン D、カテプシン E、カスパーゼ、カスパーゼ 1、カスパーゼ 2、カスパーゼ 3、カスパーゼ 4、カスパーゼ 5、カスパーゼ 6、カスパーゼ 7、カスパーゼ 8、カスパーゼ 9、カスパーゼ 10、カスパーゼ 14、システインカテプシン、カテプシン B、カテプシン C、カテプシン K、カテプシン L、カテプシン S、カテプシン V/L2、カテプシン X/Z/P、システインプロテイナーゼ、クルジバイン、レグマイン、オツバシン-2 (Otubain-2)、KLKs、KLK4、KLK5、KLK6、KLK7、KLK8、KLK10、KLK11、KLK13、KLK14、メタロプロテイナーゼ、メブリン、ネプリライシン、PSMA、BMP-1、MMPs、MMP1、MMP2、MMP3、MMP7、MMP8、MMP9、MMP10、MMP11、MMP12、MMP13、MMP14、MMP15、MMP16、MMP17、MMP19、MMP20、MMP23、MMP24、MMP26、MMP27、セリンプロテアーゼ、活性化プロテイン C、カテプシン A、カテプシン G、キマーゼ、凝固因子プロテアーゼ、FVIIa、FIXa、FXa、FXIa、FXIIa、エラスターゼ、グランザイム B、グアニジノベンゾエターゼ、HtrA1、ヒト好中球エラスターゼ、ラクトフェリン、マラプシン (Marapsin)、NS3/4A、PACE4、プラスミン、PSA、tPA、トロン

ビン、トリプターゼ、uPA、II型トランスメンブラン、セリンプロテアーゼ(TTSPs)、DESC1、DPP-4、FAP、ヘプシン、マトリプターゼ-2、MT-SP1/マトリプターゼ、TMPRSS2、TMPRSS3、及びTMPRSS4、

に示されるプロテアーゼから成る群から選択されるプロテアーゼの基質である；

(g) 前記CM1が、配列番号67～86、321～341、及び896～926から成る群から選択されるアミノ酸を含む；

(h) 前記多重特異的活性化可能抗体が、前記MM1と前記CM1との間に結合ペプチドを含む；

(i) 前記多重特異的活性化可能抗体が、前記CM1と前記AB1との間に結合ペプチドを含む、

を有する、請求項1から3のいずれか1項に記載の多重特異的活性化可能抗体。

#### 【請求項5】

多重特異的活性化可能抗体が、少なくとも1つの以下の特徴：

(a) 前記AB2の抗原結合フラグメントが、Fabフラグメント、F(ab')<sub>2</sub>フラグメント、scFv、及びscAbから成る群から選択される；

(b) 前記MM2が、多重特異的活性化可能抗体が切断された状態にある場合、前記標的へ結合する前記AB2を妨害しないか、又は競合しない；

(c) 前記MM2が、40個以下の長さのアミノ酸のポリペプチドである；

(d) 前記MM2ポリペプチド配列が、前記第2標的とは異なる；

(e) 前記CM2が、15個までの長さのアミノ酸のポリペプチドである；

(f) 前記CM2が、以下：

ADAMS、ADAMTS、ADAM8、ADAM9、ADAM10、ADAM12、ADAM15、ADAM17/TACE、ADAMDEC1、ADAMTS1、ADAMTS4、ADAMTS5、アスパラギン酸プロテアーゼ、BACE、レニン、アスパラギン酸カテプシン、カテプシンD、カテプシンE、カスパーゼ、カスパーゼ1、カスパーゼ2、カスパーゼ3、カスパーゼ4、カスパーゼ5、カスパーゼ6、カスパーゼ7、カスパーゼ8、カスパーゼ9、カスパーゼ10、カスパーゼ14、システインカテプシン、カテプシンB、カテプシンC、カテプシンK、カテプシンL、カテプシンS、カテプシンV/L2、カテプシンX/Z/P、システインプロテイナーゼ、クルジパイン、レグマイン、オツバシン-2 (Otubain-2)、KLKs、KLK4、KLK5、KLK6、KLK7、KLK8、KLK10、KLK11、KLK13、KLK14、メタロプロテイナーゼ、メプリン、ネプリライシン、PSMA、BMP-1、MMPs、MMP1、MMP2、MMP3、MMP7、MMP8、MMP9、MMP10、MMP11、MMP12、MMP13、MMP14、MMP15、MMP16、MMP17、MMP19、MMP20、MMP23、MMP24、MMP26、MMP27、セリンプロテアーゼ、活性化プロテインC、カテプシンA、カテプシンG、キマーゼ、凝固因子プロテアーゼ、FVIIa、FIXa、FXa、FXIa、FXIIa、エラスターゼ、グランザイムB、グアニジノベンゾエターゼ、HtrA1、ヒト好中球エラスターゼ、ラクトフェリン、マラプシン(Marapsin)、NS3/4A、PACE4、プラスミン、PSA、tPA、トロンビン、トリプターゼ、uPA、II型トランスメンブラン、セリンプロテアーゼ(TTSPs)、DESC1、DPP-4、FAP、ヘプシン、マトリプターゼ-2、MT-SP1/マトリプターゼ、TMPRSS2、TMPRSS3、及びTMPRSS4、

に示されるプロテアーゼから成る群から選択されるプロテアーゼの基質である；

(g) 前記CM2が、配列番号67～86、321～341、及び896～926から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む；

(h) 前記多重特異的活性化可能抗体が、前記MM2と前記CM2との間に結合ペプチドを含む；及び

(i) 前記多重特異的活性化可能抗体が、前記CM2と前記AB2との間に結合ペプチドを含む、

を有する、請求項1～4のいずれか一項に記載の多重特異的活性化可能抗体。

#### 【請求項6】

前記プロテアーゼが、組織においてCD3を発現する細胞に近接する腫瘍により生成される、及び/又は組織において前記第2標的と共局在される腫瘍により生成されるものであって、ここで、前記プロテアーゼは、前記多重特異的活性化可能抗体が前記プロテア

ーゼに暴露される場合、前記多重特異的活性化可能抗体における前記 C M 1 又は C M 2 を切断する、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の多重特異的活性化可能抗体。

【請求項 7】

前記多重特異的活性化可能抗体が、第 1 結合ペプチド ( L P 1 ) と第 2 結合ペプチド ( L P 2 ) とを含み、ここで；

( a ) 未切断状態における前記多重特異的活性化可能抗体が、次のような N - 末端から C - 末端への構造配置： M M 1 - L P 1 - C M 1 - L P 2 - A B 1 を有する；

( b ) L P 1 及び L P 2 が互いに同一ではない；

( c ) L P 1 及び L P 2 のそれぞれが、1 ～ 20 個の長さのアミノ酸のペプチドである；及び / 又は

( d ) L P 1 又は L P 2 の少なくとも 1 つが、( G S ) n、( G G S ) n、( G S G G S ) n ( 配列番号 59 ) 及び ( G G G S ) n ( 配列番号 60 )、G G S G ( 配列番号 61 )、G G S G G ( 配列番号 62 )、G S G S G ( 配列番号 63 )、G S G G G ( 配列番号 64 )、G G G S G ( 配列番号 65 )、及び G S S S G ( 配列番号 66 ) ( 式中、n は少なくとも 1 の整数である ) から成る群から選択されたアミノ酸配列を含む、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の多重特異的活性化可能抗体。

【請求項 8】

前記多重特異的活性化可能抗体が、第 1 結合ペプチド ( L P 1 ) と第 2 結合ペプチド ( L P 2 ) とを含み、ここで；

( a ) 未切断状態における前記多重特異的活性化可能抗体が、次のような N - 末端から C - 末端への構造配置： M M 2 - L P 1 - C M 2 - L P 2 - A B 2 を有する；

( b ) L P 1 及び L P 2 が互いに同一ではない；

( c ) L P 1 及び L P 2 のそれぞれが、1 ～ 20 個の長さのアミノ酸のペプチドである；及び / 又は

( d ) L P 1 又は L P 2 の少なくとも 1 つが、( G S ) n、( G G S ) n、( G S G G S ) n ( 配列番号 59 ) 及び ( G G G S ) n ( 配列番号 60 )、G G S G ( 配列番号 61 )、G G S G G ( 配列番号 62 )、G S G S G ( 配列番号 63 )、G S G G G ( 配列番号 64 )、G G G S G ( 配列番号 65 )、及び G S S S G ( 配列番号 66 ) ( 式中、n は少なくとも 1 の整数である ) から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の多重特異的活性化可能抗体。

【請求項 9】

前記多重特異的活性化可能抗体が、少なくとも 1 つの以下の特徴；

( a ) 前記 A B 1 が、配列番号 2 のアミノ酸配列を含む可変軽鎖 ( L v )を含む；

( b ) 前記 A B 1 及び / 又は A B 2 が、s c F v フラグメントを含む；

( c ) 前記 A B 1 が、s c F v フラグメントを含む；

( d ) 前記 A B 1 が、配列番号 446、462、524 及び 526 から成る群から選択される重鎖配列を含む；及び

( e ) 前記 A B 1 が、配列番号 587 のアミノ酸配列を含む、を有する、請求項 1 ～ 8 の何れか 1 項に記載の多重特異的活性化可能抗体。

【請求項 10】

前記多重特異的活性化可能抗体が、F c ドメインを含む、請求項 1 ～ 9 の何れか 1 項に記載の多重特異的活性化可能抗体。

【請求項 11】

A B 1 及び A B 2 の少なくとも 1 つに結合された剤を含み、ここで前記剤が、治療剤、抗腫瘍剤、トキシン又はそのフラグメント、検出可能成分又は診断剤である、及び / 又は、前記剤が、リンカーを介して A B 1 及び A B 2 の少なくとも 1 つに結合されており、ここで前記リンカーが、切断可能リンカー又は非切断可能リンカーである、請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の多重特異的活性化可能抗体。

【請求項 12】

前記多重特異的活性化可能抗体が、二重特異的である、請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項

に記載の多重特異的活性化可能抗体。

【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 1 2 の何れか 1 項に記載の多重特異的活性化可能抗体、及び担体を含む医薬組成物。

【請求項 1 4】

追加の剤を含む、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

前記追加の剤が治療剤である、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の多重特異的活性化可能抗体をコードする単離された核酸分子。

【請求項 1 7】

請求項 1 6 に記載の単離された核酸分子を含むベクター。

【請求項 1 8】

少なくとも CD 3 のイプシロン鎖 (CD 3 ) を特異的に結合する多重特異的活性化可能抗体の生成方法であって、前記方法が、多重特異的活性化可能抗体の発現をもたらす条件下で、細胞を培養することを含むものであって、ここで、前記細胞が、請求項 1 6 に記載の単離された核酸分子又は請求項 1 7 に記載のベクターを含む、方法。

【請求項 1 9】

癌の治療に使用するための、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の多重特異的活性化可能抗体、又は請求項 1 8 に従って産生される多重特異的活性化可能抗体、又は請求項 1 3 から 1 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

対象における障害に関連する臨床適応症の症状を緩和するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の多重特異的活性化可能抗体、又は請求項 1 8 に従って産生される多重特異的活性化可能抗体、又は請求項 1 3 から 1 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 2 1】

前記対象がヒトである、請求項 1 9 及び 2 0 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 2 2】

前記障害が癌である、請求項 2 0 又は 2 1 に記載の使用。