

【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3月9日(2022.3.9)

【国際公開番号】WO2019/164930  
 【公表番号】特表2021-514396(P2021-514396A)  
 【公表日】令和3年6月10日(2021.6.10)  
 【出願番号】特願2020-566544(P2020-566544)  
 【国際特許分類】

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

10

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

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

A 6 1 K 4 7 / 6 5 ( 2 0 1 7 . 0 1 )

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

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

【 F I 】

C 0 7 K 1 6 / 4 6

C 0 7 K 1 6 / 3 0

20

A 6 1 K 3 9 / 3 9 5 N

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 2

A 6 1 K 4 7 / 6 5

C 1 2 N 1 5 / 6 2 Z

C 1 2 N 1 5 / 1 3

【手続補正書】

【提出日】令和4年2月22日(2022.2.22)

【手続補正1】

30

【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】

( a ) N K G 2 D に結合する F a b フラグメントを含む第1の抗原結合部位と、

( b ) 重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含む、C D 3 3 に結合する一本鎖可変フラグメント ( s c F v ) を含む第2の抗原結合部位と、

( c ) C D 1 6 に結合するのに十分な抗体 F c ドメインもしくはその一部分、または C D 1 6 に結合する第3の抗原結合部位とを含み、前記 s c F v は、C D 1 6 に結合するのに十分な前記抗体 F c ドメインもしくはその一部分、または C D 1 6 に結合する前記第3の抗原結合部位に、A l a - S e r または G l y - A l a - S e r を含むヒンジを介して連結される、タンパク質。

40

【請求項2】

前記 s c F v が、前記抗体 F c ドメインに連結される、請求項1に記載のタンパク質。

【請求項3】

前記 s c F v の前記重鎖可変ドメインが、前記 s c F v の前記軽鎖可変ドメインとジスルフィド架橋を形成する、請求項1または2に記載のタンパク質。

【請求項4】

50

前記ジスルフィド架橋が、前記重鎖可変ドメインの C 4 4 と前記軽鎖可変ドメインの C 1 0 0 との間に形成される、請求項 3 に記載のタンパク質。

【請求項 5】

前記 s c F v が、前記抗体 F c ドメインに連結され、前記 s c F v の前記軽鎖可変ドメインが、前記 s c F v の前記重鎖可変ドメインの N 末端に配置され、前記 s c F v の前記重鎖可変ドメインにフレキシブルリンカーを介して連結され、前記 F a b が、前記抗体 F c ドメインに連結され、かつ前記フレキシブルリンカーのアミノ酸配列が、配列番号 1 8 6 のアミノ酸配列である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 6】

前記 s c F v の前記重鎖可変ドメインが、前記 s c F v の前記軽鎖可変ドメインにフレキシブルリンカーを介して連結される、請求項 2 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。 10

【請求項 7】

前記フレキシブルリンカーが、配列番号 1 8 6 のアミノ酸配列を含む、請求項 6 に記載のタンパク質。

【請求項 8】

前記 s c F v の前記重鎖可変ドメインが、前記 s c F v の前記軽鎖可変ドメインの N 末端または C 末端に配置される、請求項 2 ~ 4、6 または 7 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 9】

前記 s c F v の前記軽鎖可変ドメインが、前記 s c F v の前記重鎖可変ドメインの N 末端に配置される、請求項 8 に記載のタンパク質。 20

【請求項 10】

前記 F a b フラグメントが、C D 1 6 に結合するのに十分な前記抗体 F c ドメインもしくはその一部分または C D 1 6 に結合する前記第 3 の抗原結合部位に連結される、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 11】

前記 F a b フラグメントの前記重鎖部分が、重鎖可変ドメイン及び C H 1 ドメインを含み、前記重鎖可変ドメインが、前記 C H 1 ドメインに連結される、請求項 10 に記載のタンパク質。

【請求項 12】

前記 F a b フラグメントが、前記抗体 F c ドメインに連結される、請求項 10 または 11 に記載のタンパク質。 30

【請求項 13】

( a ) N K G 2 D に結合する第 1 の抗原結合部位と、  
 ( b ) 表 1 に列挙された重鎖可変ドメインに対して少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び表 1 に列挙された軽鎖可変ドメインに対して少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、C D 3 3 に結合する第 2 の抗原結合部位と、  
 ( c ) C D 1 6 に結合するのに十分な抗体 F c ドメインもしくはその一部分、または C D 1 6 に結合する第 3 の抗原結合部位とを含む、タンパク質。 40

【請求項 14】

前記第 2 の抗原結合部位の前記重鎖可変ドメイン及び前記軽鎖可変ドメインが、同じポリペプチド上に存在する、請求項 13 に記載のタンパク質。

【請求項 15】

前記第 1 の抗原結合部位が：

( 1 ) 配列番号 1 9 2 のアミノ酸配列を含む、重鎖相補性決定領域 1 ( C D R 1 ) 配列と、配列番号 1 1 2 のアミノ酸配列を含む、重鎖相補性決定領域 2 ( C D R 2 ) 配列と、配列番号 1 9 3 のアミノ酸配列を含む、重鎖相補性決定領域 3 ( C D R 3 ) 配列と；配列番号 1 1 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 1 配列と、配列番号 1 1 5 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 2 配列と、配列番号 1 1 6 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 3 配列と； 50



## 【請求項 16】

前記第 1 の抗原結合部位が：

(1) 配列番号 192 のアミノ酸配列と、配列番号 112 のアミノ酸配列と、配列番号 193 のアミノ酸配列と、配列番号 114 のアミノ酸配列と、配列番号 115 のアミノ酸配列と、配列番号 116 のアミノ酸配列と；

(2) 配列番号 93 のアミノ酸配列と、配列番号 94 のアミノ酸配列と、配列番号 95 のアミノ酸配列と、配列番号 96 のアミノ酸配列と、配列番号 97 のアミノ酸配列と、配列番号 98 のアミノ酸配列と；

(3) 配列番号 99 のアミノ酸配列と、配列番号 100 のアミノ酸配列と、配列番号 101 のアミノ酸配列と、配列番号 102 のアミノ酸配列と、配列番号 103 のアミノ酸配列と、配列番号 104 のアミノ酸配列と；

(4) 配列番号 105 のアミノ酸配列と、配列番号 106 のアミノ酸配列と、配列番号 107 のアミノ酸配列と、配列番号 108 のアミノ酸配列と、配列番号 109 のアミノ酸配列と、配列番号 110 のアミノ酸配列と；

(5) 配列番号 192 のアミノ酸配列と、配列番号 112 のアミノ酸配列と、配列番号 195 のアミノ酸配列と、配列番号 114 のアミノ酸配列と、配列番号 115 のアミノ酸配列と、配列番号 116 のアミノ酸配列と；

(6) 配列番号 117 のアミノ酸配列と、配列番号 118 のアミノ酸配列と、配列番号 119 のアミノ酸配列と、配列番号 120 のアミノ酸配列と、配列番号 121 のアミノ酸配列と、配列番号 122 のアミノ酸配列と；

(7) 配列番号 192 のアミノ酸配列と、配列番号 112 のアミノ酸配列と、配列番号 588 のアミノ酸配列と、配列番号 114 のアミノ酸配列と、配列番号 115 のアミノ酸配列と、配列番号 116 のアミノ酸配列と；

(8) 配列番号 192 のアミノ酸配列と、配列番号 112 のアミノ酸配列と、配列番号 591 のアミノ酸配列と、配列番号 114 のアミノ酸配列と、配列番号 115 のアミノ酸配列と、配列番号 116 のアミノ酸配列と；

(9) 配列番号 192 のアミノ酸配列と、配列番号 112 のアミノ酸配列と、配列番号 594 のアミノ酸配列と、配列番号 114 のアミノ酸配列と、配列番号 115 のアミノ酸配列と、配列番号 116 のアミノ酸配列と；

(10) 配列番号 192 のアミノ酸配列と、配列番号 112 のアミノ酸配列と、配列番号 597 のアミノ酸配列と、配列番号 114 のアミノ酸配列と、配列番号 115 のアミノ酸配列と、配列番号 116 のアミノ酸配列と；または

(11) 配列番号 192 のアミノ酸配列と、配列番号 112 のアミノ酸配列と、配列番号 123 のアミノ酸配列と、配列番号 114 のアミノ酸配列と、配列番号 115 のアミノ酸配列と、配列番号 116 のアミノ酸配列とを含む、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

## 【請求項 17】

前記第 1 の抗原結合部位が、

(1) 配列番号 87 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% 同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号 88 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% 同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

(2) 配列番号 81 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% 同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号 82 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% 同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

(3) 配列番号 83 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% 同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号 84 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% 同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

(4) 配列番号 85 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% 同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号 86 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% 同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

10

20

30

40

50

(5) 配列番号191のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号88のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

(6) 配列番号89のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号90のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

(7) 配列番号586のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号88のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

(8) 配列番号589のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号88のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

(9) 配列番号592のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号88のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

(10) 配列番号595のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号88のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、または

(11) 配列番号91のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号88のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項1~16のいずれか1項に記載のタンパク質。

【請求項18】

前記第2の抗原結合部位が、重鎖CDR1(CDRH1)、重鎖CDR2(CDRH2)、及び重鎖CDR3(CDRH3)を含む重鎖可変ドメインと、軽鎖CDR1(CDRL1)、軽鎖CDR2(CDRL2)、及び軽鎖CDR3(CDRL3)を含む軽鎖可変ドメインとを含み、CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2、及びCDRL3のアミノ酸配列が、それぞれ配列番号181、46、182、48、49、及び50；434、22、435、24、25、及び26；181、28、436、30、31、及び32；183、34、184、36、185、及び38；437、40、438、42、43、及び44；181、52、439、54、55、及び56；440、58、441、60、61、及び62；442、64、443、66、67、及び68；181、70、444、72、73、及び74；445、76、446、78、79、及び80；304、305、306、307、308、及び309；310、311、312、313、314、及び315；316、317、318、319、320、及び321；322、323、324、325、326、及び327；328、329、330、331、332、及び333；334、335、336、337、338、及び339；340、341、342、343、344、及び345；346、347、348、349、350、及び351；352、353、354、355、356、及び357；358、359、360、361、362、及び363；364、365、366、367、368、及び369；370、371、372、373、374、及び375；376、377、378、379、380、及び381；382、383、384、385、386、及び387；388、389、390、391、392、及び393；394、395、396、397、398、及び399；400、401、402、403、404、及び405；406、407、408、409、410、及び411；412、413、414、415、416、及び417；422、423、424、425、426、及び427；または428、429、430、431、432、及び433のアミノ酸配列である、請求項1~17のいずれか1項に記載のタンパク質。

【請求項19】

前記第2の抗原結合部位が、配列番号181、46、182、48、49、及び50；4

10

20

30

40

50

34、22、435、24、25、及び26；181、28、436、30、31、及び32；183、34、184、36、185、及び38；437、40、438、42、43、及び44；181、52、439、54、55、及び56；440、58、441、60、61、及び62；442、64、443、66、67、及び68；181、70、444、72、73、及び74；445、76、446、78、79、及び80；304、305、306、307、308、及び309；310、311、312、313、314、及び315；316、317、318、319、320、及び321；322、323、324、325、326、及び327；328、329、330、331、332、及び333；334、335、336、337、338、及び339；340、341、342、343、344、及び345；346、347、348、349、350、及び351；352、353、354、355、356、及び357；358、359、360、361、362、及び363；364、365、366、367、368、及び369；370、371、372、373、374、及び375；376、377、378、379、380、及び381；382、383、384、385、386、及び387；388、389、390、391、392、及び393；394、395、396、397、398、及び399；400、401、402、403、404、及び405；406、407、408、409、410、及び411；412、413、414、415、416、及び417；422、423、424、425、426、及び427；または428、429、430、431、432、及び433のアミノ酸配列を含む、請求項1～17のいずれか1項に記載のタンパク質。

10

20

【請求項20】

前記第1の抗原結合部位の前記重鎖可変ドメイン及び前記軽鎖可変ドメインが、同じポリペプチド上に存在する、請求項17～19のいずれか1項に記載のタンパク質。

【請求項21】

前記第2の抗原結合部位が、

(a) 配列番号9のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号10のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

(b) 配列番号1のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号2のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

30

(c) 配列番号3のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号4のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

(d) 配列番号5のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号6のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

(e) 配列番号7のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号8のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

40

(f) 配列番号11のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号12のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

(g) 配列番号13のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号14のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

(h) 配列番号15のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号16のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

(i) 配列番号17のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を

50



( z ) 配列番号 296 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% 同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号 297 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% 同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

( a a ) 配列番号 298 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% 同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号 299 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% 同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

( b b ) 配列番号 300 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% 同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号 301 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% 同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

( c c ) 配列番号 302 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% 同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号 303 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% 同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

( d d ) 配列番号 418 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% 同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号 419 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% 同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、または

( e e ) 配列番号 420 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% 同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号 421 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% 同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

10

【請求項 22】

配列番号 188、198、206 ~ 223、及び 447 ~ 488 のアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

20

【請求項 23】

抗体 Fc ドメインに連結された s c F v を含み、前記抗体 Fc ドメインに連結された前記 s c F v が、配列番号 187、配列番号 197、配列番号 224、配列番号 225、配列番号 226、配列番号 227、配列番号 228、配列番号 229、配列番号 230、配列番号 231、配列番号 232、配列番号 233、配列番号 234、配列番号 235、配列番号 236、配列番号 237、配列番号 238、配列番号 239、配列番号 240、配列番号 241、配列番号 242、または配列番号 243 のアミノ酸配列である、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

30

【請求項 24】

配列番号 189、配列番号 196、配列番号 244、または配列番号 245 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 25】

配列番号 188、198、206 ~ 223、または 447 ~ 488 のアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも 95%、または少なくとも 99% 同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 26】

配列番号 187、配列番号 197、配列番号 224、配列番号 225、配列番号 226、配列番号 227、配列番号 228、配列番号 229、配列番号 230、配列番号 231、配列番号 232、配列番号 233、配列番号 234、配列番号 235、配列番号 236、配列番号 237、配列番号 238、配列番号 239、配列番号 240、配列番号 241、配列番号 242、または配列番号 243 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95%、または少なくとも 99% 同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

40

【請求項 27】

( a ) 配列番号 187 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95%、または少なくとも 99% 同一であるアミノ酸配列を含む、第 1 のポリペプチド；

( b ) 配列番号 189 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95%、または少なくとも 99% 同一であるアミノ酸配列を含む、第 2 のポリペプチド；及び

50

(c) 配列番号 190 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95%、または少なくとも 99% 同一であるアミノ酸配列を含む、第 3 のポリペプチド、を含む、請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 28】

前記第 1 のポリペプチドが、ヘテロ二量体化及び少なくとも 1 つのジスルフィド結合を介して前記第 2 のポリペプチドに連結されており、かつ前記第 2 のポリペプチドが、ジスルフィド結合を介して前記第 3 のポリペプチドに連結されている、請求項 27 記載のタンパク質。

【請求項 29】

NKG2D に結合する Fab フラグメントを含む前記第 1 の抗原結合部位と、CD33 に結合する一本鎖可変フラグメント (scFv) を含む前記第 2 の抗原結合部位と、CD16 に結合するのに十分な前記抗体 Fc ドメインもしくはその一部分とが図 44 に表されるように連結されている、請求項 1 ~ 28 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。 10

【請求項 30】

前記タンパク質が、10 nM の  $K_D$  またはそれより弱い親和性で NKG2D に結合し、任意選択により、前記  $K_D$  は、Biacore 表面プラズモン共鳴 (SPR) 解析によって測定される、請求項 1 ~ 29 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 31】

請求項 1 ~ 30 のいずれか 1 項に記載のタンパク質と、薬学的に許容される担体とを含む、製剤。 20

【請求項 32】

CD33 発現癌を治療するための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 30 のいずれか 1 項に記載のタンパク質を含む、前記医薬組成物。

【請求項 33】

前記がんが、急性骨髄性白血病 (AML)、骨髄異形成症候群 (MDS)、慢性骨髄性白血病 (CML)、CML の骨髄急性転化、急性リンパ芽球性白血病 (ALL)、急性リンパ芽球性リンパ腫、骨髄増殖性腫瘍 (MPN)、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、及び古典的ホジキンリンパ腫からなる群から選択される、請求項 32 に記載の医薬組成物。

【請求項 34】

前記 AML が、未分化型急性骨髄芽球性白血病、最小分化型急性骨髄芽球性白血病、分化型急性骨髄芽球性白血病、急性前骨髄球性白血病 (APL)、急性骨髄単球性白血病、好酸球増加症を伴う急性骨髄単球性白血病、急性単球性白血病、急性赤白血病、急性巨核芽球性白血病 (AMKL)、急性好塩基球性白血病、線維症を伴う急性汎骨髄症、及び芽球形質細胞様樹状細胞腫瘍 (BPDCN) から選択される、請求項 33 に記載の医薬組成物。 30

【請求項 35】

前記 AML が、AML 白血病幹細胞 (LSC) 上の CLL-1 の発現を特徴とする、請求項 33 または 34 に記載の医薬組成物。

【請求項 36】

前記 LSC が、CD34、CD38、CD123、TIM3、CD25、CD32、及び CD96 から選択される膜マーカーを更に発現する、請求項 35 に記載の医薬組成物。 40

【請求項 37】

前記 AML が微小残存病変 (MRD) である、請求項 33 ~ 35 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 38】

前記 MRD が、FLT3-ITD ( (Fms 様チロシンキナーゼ 3) - 遺伝子内縦列重複 (ITD) )、NPM1 (ヌクレオフォスミン 1)、DNMT3A (DNAメチルトランスフェラーゼ遺伝子 DNMT3A)、及び IDH (イソクエン酸デヒドロゲナーゼ 1 及び 2 (IDH1 及び IDH2)) から選択される変異の有無によって特徴づけられる、請求項 37 に記載の医薬組成物。 50

## 【請求項 39】

前記MDSが、多血球系異形成を伴うMDS(MDS-MLD)、単一血球系統の異形成を伴うMDS(MDS-SLD)、環状鉄芽球を伴うMDS(MDS-RS)、芽球増加を伴うMDS(MDS-EB)、単独染色体異常del(5q)を伴うMDS、及び未分類型MDS(MDS-U)から選択される、請求項33に記載の医薬組成物。

## 【請求項 40】

前記MDSが、原発性MDSまたは二次性MDSである、請求項33または39に記載の医薬組成物。

## 【請求項 41】

前記ALLが、B細胞急性リンパ芽球性白血病(B-ALL)及びT細胞急性リンパ芽球性白血病(T-ALL)から選択される、請求項33に記載の医薬組成物。 10

## 【請求項 42】

前記MPNが、真性赤血球増加症、本態性血小板血症(ET)、及び骨髓線維症から選択される、請求項33に記載の医薬組成物。

## 【請求項 43】

前記非ホジキンリンパ腫が、B細胞リンパ腫及びT細胞リンパ腫から選択される、請求項33に記載の医薬組成物。

## 【請求項 44】

前記リンパ腫が、慢性リンパ性白血病(CLL)、リンパ芽球性リンパ腫(LPL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、バーキットリンパ腫(BL)、縦隔原発大細胞型B細胞リンパ腫(PMBL)、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、毛様細胞性白血病、形質細胞骨髄腫(PCM)または多発性骨髄腫(MM)、成熟T/NK細胞腫瘍、及び組織球腫瘍から選択される、請求項33に記載の医薬組成物。 20

## 【請求項 45】

治療における使用のための、請求項1～30のいずれか1項に記載のタンパク質または請求項31に記載の製剤。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0003

【補正方法】変更 30

【補正の内容】

【0003】

(発明の分野)

本発明は、CD33(Siglec-3)に結合し、抗CD33モノクローナル抗体と比較して高い効力及び標的細胞の最大溶解を呈する、多重特異性結合タンパク質に関する。

## 【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0316

【補正方法】変更

【補正の内容】 40

【0316】

本開示の特定の実施形態において、抗体定常領域の一方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、Q347R、D399V及びF405T置換の点でIgG1定常領域のアミノ酸配列と異なり、抗体定常領域の他方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、K360E及びK409W置換の点でIgG1定常領域のアミノ酸配列と異なる。

## 【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0388

【補正方法】変更

【補正の内容】 50

## 【0388】

細胞外CD33結合ドメイン（例えば、CD33結合scFvドメイン）ドメインは、ヒンジ領域によって、膜貫通ドメインに接続され得る。様々なヒンジを採用することができ、これらには、ヒトIg（免疫グロブリン）ヒンジ（例えば、IgG4ヒンジ、IgDヒンジ）、Gly-Serリンカー、（G4S）4リンカー、KIR2DS2ヒンジ、及びCD8 ヒンジが含まれるが、これらに限定されない。

## 【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0468

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0468】

CD33モノクローナル抗体に由来するFabフラグメントのヒトCD33細胞外ドメイン（ECD）への結合をBiacoreにより37 で測定した。ADI-10159のBiacoreプロファイルを図3Aに示し、ADI-10177のBiacoreプロファイルを図3Bに示し、ADI-11776のBiacoreプロファイルを図3Cに示し、ADI-11801のBiacoreプロファイルを図3Dに示し、ADI-11807のBiacoreプロファイルを図3Eに示し、ADI-11809のBiacoreプロファイルを図3Fに示し、ADI-11815のBiacoreプロファイルを図3Gに示し、ADI-11819のBiacoreプロファイルを図3Hに示し、ADI-11830のBiacoreプロファイルを図3Iに示し、ADI-11835のBiacoreプロファイルを図3Jに示し、リンツズマブ由来のFabフラグメントのBiacoreプロファイルを図3Kに示す。

10

20

30

40

50