

【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4年4月26日(2022.4.26)

【国際公開番号】WO2019/201959

【公表番号】特表2021-520832(P2021-520832A)

【公表日】令和3年8月26日(2021.8.26)

【出願番号】特願2020-556869(P2020-556869)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 0 7 K 16/44(2006.01)

C 0 7 K 16/46(2006.01)

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 0 7 K 16/30(2006.01)

C 1 2 N 15/63(2006.01)

C 1 2 N 1/15(2006.01)

C 1 2 N 1/19(2006.01)

C 1 2 N 1/21(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

10

【F I】

C 1 2 N 15/13

C 0 7 K 16/44 Z N A

C 0 7 K 16/46

C 1 2 N 15/62 Z

C 0 7 K 16/30

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

20

30

【手続補正書】

【提出日】令和4年4月18日(2022.4.18)

【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】

DOTAM - 鉛(Pb)キレートに特異的な抗原結合部位を含む抗体であって、前記抗原結合部位が、少なくとも、

a) 重鎖CDR1；

b) アミノ酸配列FIGSRGDTYYASWAKG(配列番号2)を含む重鎖CDR2、または配列番号2中に1、2、もしくは3個までの置換を有し、これらの置換がPhe50、Asp56、およびTyr58を含まず、必要に応じて、Gly52および/もしくはArg54も含まない、その変異体；

c) アミノ酸配列ERDPYGGGAYPPHL(配列番号3)を含む重鎖CDR3、または配列番号3中に1、2、もしくは3個までの置換を有し、これらの置換がGlu95、Arg96、Asp97、Pro98を含まず、必要に応じて、Ala100C、Ty

40

50

r 1 0 0 D、および/もしくは P r o 1 0 0 E も含まない、ならびに/または必要に応じて、T y r 9 9 も含まない、その変異体；

d) アミノ酸配列 Q S S H S V Y S D N D L A (配列番号 4) を含む軽鎖 C D R 1、または配列番号 4 中に 1、2、もしくは 3 個までの置換を有し、これらの置換が T y r 2 8 および A s p 3 2 を含まない、その変異体；

e) 軽鎖 C D R 2；および

f) アミノ酸配列 L G G Y D D E S D T Y G (配列番号 6) を含む軽鎖 C D R 3、または配列番号 6 中に 1、2、もしくは 3 個までの置換を有し、これらの置換が G l y 9 1、T y r 9 2、A s p 9 3、T h r 9 5 c および T y r 9 6 を含まない、その変異体

を含み、

番号付けが、カバットによるものである、抗体。

10

【請求項 2】

a) 前記重鎖 C D R 1 が、アミノ酸配列 G F S L S T Y S M S (配列番号 1) を含む、もしくは配列番号 1 中に 1、2、もしくは 3 個までの置換、必要に応じて、保存的置換を有するその変異体を含む；および/または

e) 前記軽鎖 C D R 2 が、アミノ酸配列 Q A S K L A S (配列番号 5) を含む、もしくは配列番号 5 中に少なくとも 1、2、もしくは 3 個の置換、必要に応じて、保存的置換を有するその変異体を含む、

請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 3】

抗原結合部位が、

a) アミノ酸配列 G F S L S T Y S M S (配列番号 1) を含む重鎖 C D R 1

b) アミノ酸配列 F I G S R G D T Y Y A S W A K W G (配列番号 2) を含む重鎖 C D R 2

c) アミノ酸配列 E R D P Y G G G A Y P P H L (配列番号 3) を含む重鎖 C D R 3

d) アミノ酸配列 Q S S H S V Y S D N D L A (配列番号 4) を含む軽鎖 C D R 1

e) アミノ酸配列 Q A S K L A S (配列番号 5) を含む軽鎖 C D R 2

f) アミノ酸配列 L G G Y D D E S D T Y G (配列番号 6) を含む軽鎖 C D R 3

から選択される少なくとも 1、2、3、4、5、または 6 つの C D R を含む、請求項 1 または 2 に記載の抗体。

20

30

【請求項 4】

ヒト、キメラまたはヒト化されたものである、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 5】

i) 抗原結合部位が、配列番号 7 および配列番号 9 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、または配列番号 7 もしくは配列番号 9 に対する少なくとも 9 0、9 1、9 2、9 3、9 4、9 5、9 6、9 7、9 8、もしくは 9 9 % の同一性を有するアミノ酸配列を含むその変異体を含む；および/または

i i) 抗原結合部位が、配列番号 8 および配列番号 1 0 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、または配列番号 8 もしくは配列番号 1 0 に対する少なくとも 9 0、9 1、9 2、9 3、9 4、9 5、9 6、9 7、9 8、もしくは 9 9 % の同一性を有するアミノ酸配列を含むその変異体を含む、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の抗体。

40

【請求項 6】

i) 抗原結合部位が、配列番号 7 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインとを含む；および/または

i i) 抗原結合部位が、配列番号 9 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインとを含む、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 7】

50

抗原結合部位が、100 pM、50 pM、20 pM、10 pM、5 pM、1 pM以下のK_d値でPb-DOTAMキレートに結合する、請求項1から6のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項8】

抗原結合部位が、Pb-DOTAMキレートおよびBi-DOTAMキレートに結合し、Bi-DOTAMキレート/Pb-DOTAMキレートのK_d値の比が、0.1~10または1~10の範囲にある、請求項1から7のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項9】

全抗体である、またはFv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab)₂ダイアボディ、直鎖状抗体、もしくは単鎖抗体分子からなる群から選択される抗体断片である、請求項1から8のいずれか一項に記載の抗体。

10

【請求項10】

抗体が、標的抗原に特異的に結合する部分にカップリングされている、請求項1から9のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項11】

標的抗原が、腫瘍特異的抗原である、請求項10に記載の抗体。

【請求項12】

多重特異性または二重特異性抗体である、請求項10または11に記載の抗体。

【請求項13】

腫瘍特異的抗原が、CEA、HER2およびCD20からなる群から選択される、請求項12に記載の多重特異性または二重特異性抗体。

20

【請求項14】

多重特異性または二重特異性抗体が、Pb-DOTAMキレートに特異的な少なくとも1つの抗原結合部位と、CEAに特異的な少なくとも1つの抗原結合部位とを含み、CEAに特異的な抗原結合部位が、少なくとも1、2もしくは3つの重鎖CDRを含む重鎖を含み、

a) 重鎖CDR1が、配列番号11のアミノ酸配列を含む

b) 重鎖CDR2が、配列番号12のアミノ酸配列を含む

c) 重鎖CDR3が、配列番号13のアミノ酸配列を含む；

かつ/またはCEAに特異的な抗原結合部位が、少なくとも1、2、もしくは3つの軽鎖CDRを含む軽鎖を含み、

30

d) 軽鎖CDR1が、配列番号14のアミノ酸配列を含む；

e) 軽鎖CDR2が、配列番号15のアミノ酸配列を含む；

f) 軽鎖CDR3が、配列番号16のアミノ酸配列を含む、

請求項12または13に記載の多重特異性または二重特異性抗体。

【請求項15】

多重特異性または二重特異性抗体が、Pb-DOTAMキレートに特異的な少なくとも1つの抗原結合部位と、CEAに特異的な少なくとも1つの抗原結合部位とを含み、CEAに特異的な抗原結合部位が、

i) 配列番号17のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、もしくは配列番号17に対する少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むその変異体；および/または

40

ii) 配列番号18のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、もしくは配列番号18に対する少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むその変異体

を含む、請求項12または13に記載の多重特異性または二重特異性抗体。

【請求項16】

多重特異性または二重特異性抗体が、Pb-DOTAMキレートに特異的な少なくとも1つの抗原結合部位と、HER2に特異的な少なくとも1つの抗原結合部位とを含み、HER2に特異的な抗原結合部位が、(a) 配列番号28のアミノ酸配列を含むCDR-H1

50

；(b)配列番号29のアミノ酸配列を含むCDR-H2；(c)配列番号30のアミノ酸配列を含むCDR-H3；(d)配列番号31のアミノ酸配列を含むCDR-L1；(e)配列番号32のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および(f)配列番号33のアミノ酸配列を含むCDR-L3から選択される少なくとも1、2、3、4、5、または6つのCDRを含む、請求項12または13に記載の多重特異性または二重特異性抗体。

【請求項17】

多重特異性または二重特異性抗体が、Pb-DOTAMキレートに特異的な少なくとも1つの抗原結合部位と、HER2に特異的な少なくとも1つの抗原結合部位とを含み、HER2に特異的な抗原結合部位が、

i)配列番号34のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、もしくは配列番号34に対する少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むその変異体；および/または

ii)配列番号35のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、もしくは配列番号35に対する少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むその変異体

を含む、請求項12または13に記載の多重特異性または二重特異性抗体。

【請求項18】

多重特異性または二重特異性抗体が、Pb-DOTAMキレートに特異的な少なくとも1つの抗原結合部位と、CD20に特異的な少なくとも1つの抗原結合部位とを含み、CD20に特異的な抗原結合部位が、(a)配列番号39のアミノ酸配列を含むCDR-H1

；(b)配列番号40のアミノ酸配列を含むCDR-H2；(c)配列番号41のアミノ酸配列を含むCDR-H3；(d)配列番号42のアミノ酸配列を含むCDR-L1；(e)配列番号43のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および(f)配列番号44のアミノ酸配列を含むCDR-L3から選択される少なくとも1、2、3、4、5、または6つのCDRを含む、請求項12または13に記載の多重特異性または二重特異性抗体。

【請求項19】

多重特異性または二重特異性抗体が、Pb-DOTAMキレートに特異的な少なくとも1つの抗原結合部位と、CD20に特異的な少なくとも1つの抗原結合部位とを含み、CD20に特異的な抗原結合部位が、

i)配列番号45のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、もしくは配列番号45に対する少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むその変異体；および/または

ii)配列番号46のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、もしくは配列番号46に対する少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むその変異体

を含む、請求項12に記載の多重特異性または二重特異性抗体。

【請求項20】

Fc領域を含む、請求項12から19のいずれか一項に記載の多重特異性または二重特異性抗体。

【請求項21】

Fc領域がエフェクター機能を低下させるように操作されており、必要に応じて、Fc領域残基234、235、238、265、269、270、297、327および/または329のうちの1つまたは複数の置換により操作されている、請求項20に記載の多重特異性または二重特異性抗体。

【請求項22】

i)第1の抗原に対する抗原結合部位を含む完全長抗体；および

ii)第2の抗原に対する抗原結合部位と一緒に形成する、少なくとも第2の重鎖可変ドメインと第2の軽鎖可変ドメインを含み、

第1または第2の抗原のいずれかがPb-DOTAMキレートであり、他方が標的抗原であり、必要に応じて、前記第1の抗原が標的抗原であり、前記第2の抗原がPb-DOTAM

10

20

30

40

50

T A Mキレートである、請求項 2 0 または 2 1 に記載の多重特異性または二重特異性抗体

。

【請求項 2 3】

第 1 の抗原に対する抗原結合部位を含む完全長抗体を含み、重鎖の 1 つの N または C 末端が、ポリペプチドリッカーを介して、第 1 のポリペプチドに連結されており、第 1 のポリペプチドが、第 2 のポリペプチドと会合して、第 2 の抗原に対する結合部位を含む F a b または交差 F a b を形成する、請求項 2 2 に記載の多重特異性または二重特異性抗体。

【請求項 2 4】

i) V L および C L ドメインからなる第 2 のポリペプチドと会合している、V H ドメインおよび C H 1 ドメインからなる第 1 のポリペプチド；または

10

i i) V H および C L ドメインからなる第 2 のポリペプチドと会合している、V L ドメインおよび C H 1 ドメインからなる第 1 のポリペプチド；または

i i i) V L および C H 1 ドメインからなる第 2 のポリペプチドと会合している、V H ドメインおよび C L ドメインからなる第 1 のポリペプチドを含み；

第 1 および第 2 のポリペプチドが、一緒になって、第 2 の抗原に対する抗原結合部位を形成する、請求項 2 3 に記載の多重特異性または二重特異性抗体。

【請求項 2 5】

第 1 の抗原に対する抗原結合部位を含む完全長抗体を含み、重鎖の 1 つの C 末端が、ポリペプチドリッカーを介して、V H および C L ドメインからなる第 2 のポリペプチドと会合している、V L ドメインおよび C H 1 ドメインからなる第 1 のポリペプチドに連結される、請求項 2 4 に記載の多重特異性または二重特異性抗体。

20

【請求項 2 6】

請求項 1 から 2 5 のいずれか一項に記載の抗体をコードする、単離されたポリヌクレオチドまたは単離されたポリヌクレオチドのセット。

【請求項 2 7】

請求項 2 6 に記載のポリヌクレオチドまたはポリヌクレオチドのセットを含む、発現ベクターまたは発現ベクターのセット。

【請求項 2 8】

必要に応じて、請求項 2 7 に記載の発現ベクターまたは発現ベクターのセットを含む、請求項 2 6 に記載の単離されたポリヌクレオチドまたは単離されたポリヌクレオチドのセットを含む、原核または真核宿主細胞。

30

【請求項 2 9】

請求項 2 8 に記載の宿主細胞から抗体を発現させることを含む、請求項 1 から 2 5 のいずれか一項に記載の抗体を生産する方法。

40

50