

【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4月16日(2020.4.16)

【公表番号】特表2019-513701(P2019-513701A)

【公表日】令和1年5月30日(2019.5.30)

【年通号数】公開・登録公報2019-020

【出願番号】特願2018-548416(P2018-548416)

【国際特許分類】

A 6 1 K	39/395	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(2006.01)
C 1 2 N	15/13	(2006.01)
C 1 2 N	15/62	(2006.01)
A 6 1 K	31/573	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/68	(2017.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	39/395	Z N A D
C 0 7 K	16/28	
C 0 7 K	16/46	
C 1 2 N	15/13	
C 1 2 N	15/62	Z
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	39/395	P
A 6 1 K	31/573	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	47/68	
C 1 2 P	21/08	

【手続補正書】

【提出日】令和2年3月5日(2020.3.5)

【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】

個体においてがんを処置するための多重特異性F a b融合タンパク質を含む組成物であって、前記組成物が、CD3に特異的に結合するF a b断片と、E p C A Mに特異的に結合する結合ドメインとを含む多重特異性F a b融合タンパク質を含み、前記結合ドメインが、前記F a b断片のN末端に融合しており、前記組成物は約0.01 μ g/kg～約250 μ g/kgの用量で投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項2】

前記結合ドメインが、単鎖F v (s c F v)である、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記多重特異性F a b融合タンパク質が、E p C A Mに特異的に結合する第1のs c F vと、E p C A Mに特異的に結合する第2のs c F vとを含み、前記第1のs c F vが、

前記 F a b 断片の重鎖可変領域 (V H) の N 末端に融合しており、前記第 2 の s c F v が、前記 F a b 断片の軽鎖可変領域 (V L) の N 末端に融合している、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

静脈内投与のための組成物である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5】

毎週 2 回投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

前記個体に第 1 の期間の間第 1 の用量で投与され、引き続いて、前記個体に第 2 の期間の間第 2 の用量で投与されることを特徴とし、前記第 2 の用量が、前記第 1 の用量を超える、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記個体にグルココルチコイドと合わせて投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記グルココルチコイドが、デキサメタゾンである、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記個体が、ヒト個体である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

前記 F a b 断片が、CD3イプシロンの N 末端に特異的に結合する、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

前記 F a b 断片が、CD3イプシロンのアミノ酸 1 ~ 27 内のエピトープに特異的に結合する、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記 F a b 断片の V H が、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1 、配列番号 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2 および配列番号 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 を含み、かつ / または前記 F a b 断片の V L が、配列番号 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 、配列番号 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 および配列番号 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 を含む、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記 F a b 断片の V H が、配列番号 7 および 39 ~ 43 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含み、かつ / または前記 F a b 断片の V L が、配列番号 8 および 44 ~ 47 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 14】

前記 F a b 断片が、配列番号 9 のアミノ酸配列を含むヒト免疫グロブリン重鎖定常領域 1 (C H 1) を含む、かつ / または前記 F a b 断片が、配列番号 10 のアミノ酸配列を含むヒトラムダ軽鎖定常領域 (C L) を含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 15】

前記 F a b 断片の C H 1 および C L が、1 つまたは複数のジスルフィド結合により接続している、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 16】

前記 F a b 断片が、配列番号 11 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチドを含む、かつ / または前記 F a b 断片が、配列番号 12 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドを含む、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 17】

前記がんが、小腸がん、結腸直腸がん、肺がん、子宮頸がん、肝臓がん、胃がん、脾臓がん、皮膚がん、腎がん、膀胱がん、甲状腺がん、前立腺がん、卵巣がん、子宮内膜がん

、乳がん、胆管がんおよび頭頸部がんからなる群より選択される、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 18】

前記がんが、結腸直腸腺癌または肺腺癌である、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記 s c F v の V H が、配列番号 13 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、配列番号 14 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2 および配列番号 15 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 を含み、かつ / または前記 s c F v の V L が、配列番号 16 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、配列番号 17 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 および配列番号 18 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 を含む、請求項 2 ~ 18 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 20】

前記 s c F v の V H が、配列番号 19 のアミノ酸配列を含み、かつ / または前記 s c F v の V L が、配列番号 20 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 ~ 19 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 21】

前記 s c F v が、配列番号 21 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 ~ 20 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 22】

前記多重特異性 F a b 融合タンパク質が、配列番号 22 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチドを含み、かつ / または前記多重特異性 F a b 融合タンパク質が、配列番号 23 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドを含む、請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 23】

V H および V L を含む抗 E p C A M 抗体またはその抗原結合性断片であって、前記 V H が、(1) 配列番号 13 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(2) 配列番号 14 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2 および (3) 配列番号 15 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 を含む重鎖可変領域を含み、前記 V L が、(1) 配列番号 16 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(2) 配列番号 17 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 および (3) 配列番号 18 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 を含む軽鎖可変領域を含む、抗 E p C A M 抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 24】

前記 V H が、配列番号 19 のアミノ酸配列を含み、かつ / または前記 V L が、配列番号 20 のアミノ酸配列を含む、請求項 23 に記載の抗 E p C A M 抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 25】

多重特異性抗体である、請求項 23 または 24 に記載の抗 E p C A M 抗体。

【請求項 26】

s c F v である、請求項 23 または 24 に記載の抗 E p C A M 抗体の抗原結合性断片。

【請求項 27】

前記 s c F v が、配列番号 21 のアミノ酸配列を含む、請求項 26 に記載の抗 E p C A M 抗体の抗原結合性断片。

【請求項 28】

請求項 23、24、26 および 27 のいずれか一項に記載の抗 E p C A M 抗原結合性断片を含む、多重特異性 F a b 融合タンパク質。

【請求項 29】

C D 3 に特異的に結合する F a b 断片と、抗 E p C A M 抗原結合性断片の第 1 のコピーと、抗 E p C A M 抗原結合性断片の第 2 のコピーとを含み、前記抗 E p C A M 抗原結合性断片の前記第 1 のコピーが、前記 F a b 断片の V H の N 末端に融合しており、前記抗 E p C A M 抗原結合性断片の前記第 2 のコピーが、前記 F a b 断片の V L の N 末端に融合している、請求項 28 に記載の多重特異性 F a b 融合タンパク質。

【請求項 3 0】

前記 F a b 断片の V H が、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1 、配列番号 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2 および配列番号 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 を含み、かつ / または前記 F a b 断片の V L が、配列番号 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 、配列番号 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 および配列番号 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 を含む、請求項 2 9 に記載の多重特異性 F a b 融合タンパク質。

【請求項 3 1】

前記 F a b 断片の V H が、配列番号 7 および 3 9 ~ 4 3 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含み、かつ / または前記 F a b 断片の V L が、配列番号 8 および 4 4 ~ 4 7 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 2 9 または 3 0 に記載の多重特異性 F a b 融合タンパク質。

【請求項 3 2】

前記 F a b 断片が、配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチドを含む、かつ / または前記 F a b 断片が、配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドを含む、請求項 2 9 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の多重特異性 F a b 融合タンパク質。

【請求項 3 3】

配列番号 2 2 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチドを含む、かつ / または配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドを含む、請求項 2 9 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の多重特異性 F a b 融合タンパク質。

【請求項 3 4】

請求項 2 3 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の抗 E p C A M 抗体もしくはその抗原結合性断片、または請求項 2 8 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の多重特異性 F a b 融合タンパク質と、薬学的に許容される担体とを含む、組成物。

【請求項 3 5】

個体においてがんを処置するための組成物であって、請求項 2 3 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の抗 E p C A M 抗体もしくはその抗原結合性断片、または請求項 2 8 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の多重特異性 F a b 融合タンパク質を含む、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 0 2 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 6】

本明細書で参照される全ての出版物、特許、特許出願および公開された特許出願の開示は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

個体においてがんを処置するための医薬の調製における多重特異性 F a b 融合タンパク質の使用であって、前記多重特異性 F a b 融合タンパク質が、C D 3 に特異的に結合する F a b 断片と、E p C A M に特異的に結合する結合ドメインとを含み、前記結合ドメインが、前記 F a b 断片の N 末端に融合しており、前記多重特異性 F a b 融合タンパク質が、約 0 . 1 μ g / k g ~ 約 2 5 0 μ g / k g の用量で投与される、使用。

(項目 2)

前記結合ドメインが、s c F v である、項目 1 に記載の使用。

(項目 3)

前記多重特異性 F a b 融合タンパク質が、E p C A M に特異的に結合する第 1 の s c F v と、E p C A M に特異的に結合する第 2 の s c F v とを含み、前記第 1 の s c F v が、前記 F a b 断片の V H の N 末端に融合しており、前記第 2 の s c F v が、前記 F a b 断片の V L の N 末端に融合している、項目 2 に記載の使用。

(項目4)

前記多重特異性 F a b 融合タンパク質が、静脈内投与される、項目1～3のいずれか一項に記載の使用。

(項目5)

前記多重特異性 F a b 融合タンパク質が、低頻度で投与される、項目1～4のいずれか一項に記載の使用。

(項目6)

前記多重特異性 F a b 融合タンパク質が、前記個体に第1の期間の間第1の用量で投与され、引き続いて、前記多重特異性 F a b 融合タンパク質が、前記個体に第2の期間の間第2の用量で投与され、前記第2の用量が、前記第1の用量を超える、項目1～5のいずれか一項に記載の使用。

(項目7)

前記個体にグルココルチコイドを投与することをさらに含む、項目1～6のいずれか一項に記載の使用。

(項目8)

前記グルココルチコイドが、デキサメタゾンである、項目7に記載の使用。

(項目9)

前記個体が、ヒト個体である、項目1～8のいずれか一項に記載の使用。

(項目10)

前記 F a b 断片が、CD3イプシロンのN末端に特異的に結合する、項目1～9のいずれか一項に記載の使用。

(項目11)

前記 F a b 断片が、CD3イプシロンのアミノ酸1～27内のエピトープに特異的に結合する、項目10に記載の使用。

(項目12)

前記 F a b 断片のVHが、配列番号1のアミノ酸配列を含むHVR-H1、配列番号2のアミノ酸配列を含むHVR-H2および配列番号3のアミノ酸配列を含むHVR-H3を含み、かつ／または前記 F a b 断片のVLが、配列番号4のアミノ酸配列を含むHVR-L1、配列番号5のアミノ酸配列を含むHVR-L2および配列番号6のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む、項目11に記載の使用。

(項目13)

前記 F a b 断片のVHが、配列番号7および39～43からなる群より選択されるアミノ酸配列を含み、かつ／または前記 F a b 断片のVLが、配列番号8および44～47からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、項目11または項目12に記載の使用。

(項目14)

前記 F a b 断片が、配列番号9のアミノ酸配列を含むヒト免疫グロブリン重鎖定常領域1(CH1)を含む、項目11～13のいずれか一項に記載の使用。

(項目15)

前記 F a b 断片が、配列番号10のアミノ酸配列を含むヒトラムダ軽鎖定常領域を含む、項目11～14のいずれか一項に記載の使用。

(項目16)

前記 F a b 断片のCH1およびCLが、1つまたは複数のジスルフィド結合により接続している、項目11～15のいずれか一項に記載の使用。

(項目17)

前記 F a b 断片が、配列番号11のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチドおよび／または配列番号12のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを含む、項目16に記載の使用。

(項目18)

前記がんが、EpCAM陽性固形がんである、項目1～17のいずれか一項に記載の使用。

(項目19)

前記E p C A M陽性固形がんが、癌腫または腺癌である、項目18に記載の使用。

(項目20)

前記がんが、小腸がん、結腸直腸がん、肺がん、子宮頸がん、肝臓がん、胃がん、膵臓がん、皮膚がん、腎がん、膀胱がん、甲状腺がん、前立腺がん、卵巣がん、子宮内膜がん、乳がん、胆管がんおよび頭頸部がんからなる群より選択される、項目1~19のいずれか一項に記載の使用。

(項目21)

前記がんが、結腸直腸腺癌である、項目20に記載の使用。

(項目22)

前記がんが、肺腺癌である、項目20に記載の使用。

(項目23)

前記s c F vのV Hが、配列番号13のアミノ酸配列を含むH V R - H 1、配列番号14のアミノ酸配列を含むH V R - H 2および配列番号15のアミノ酸配列を含むH V R - H 3を含み、かつ/または前記s c F vのV Lが、配列番号16のアミノ酸配列を含むH V R - L 1、配列番号17のアミノ酸配列を含むH V R - L 2および配列番号18のアミノ酸配列を含むH V R - L 3を含む、項目2~22のいずれか一項に記載の使用。

(項目24)

前記s c F vのV Hが、配列番号19のアミノ酸配列を含み、かつ/または前記s c F vのV Lが、配列番号20のアミノ酸配列を含む、項目2~23のいずれか一項に記載の使用。

(項目25)

前記s c F vが、配列番号21のアミノ酸配列を含む、項目24に記載の使用。

(項目26)

前記多重特異性F a b融合タンパク質が、配列番号22のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチドを含み、かつ/または前記多重特異性F a b融合タンパク質が、配列番号23のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを含む、項目1~25のいずれか一項に記載の使用。

(項目27)

個体においてがんを処置する方法であって、前記個体に、C D 3に特異的に結合するF a b断片とE p C A Mに特異的に結合する結合ドメインとを含む有効量の多重特異性F a b融合タンパク質を投与することを含み、前記結合ドメインが、前記F a b断片のN末端に融合しており、前記多重特異性F a b融合タンパク質が、約0.01μg/kg~約250μg/kgの用量で投与される、方法。

(項目28)

(1)配列番号13のアミノ酸配列を含むH V R - H 1、(2)配列番号14のアミノ酸配列を含むH V R - H 2および(3)配列番号15のアミノ酸配列を含むH V R - H 3を含む重鎖可変領域と、(1)配列番号16のアミノ酸配列を含むH V R - L 1、(2)配列番号17のアミノ酸配列を含むH V R - L 2および(3)配列番号18のアミノ酸配列を含むH V R - L 3を含む軽鎖可変領域とを含む、抗E p C A M抗体またはその抗原結合性断片。

重鎖可変ドメイン配列が、配列番号19のアミノ酸配列を含むV Hを含み、かつ/または軽鎖可変ドメイン配列が、配列番号20のアミノ酸配列を含むV Lを含む、項目28に記載の抗E p C A M抗体またはその抗原結合性断片。

(項目29)

多重特異性抗体である、項目27または項目28に記載の抗E p C A M抗体。

(項目30)

単鎖F v(s c F v)である、項目27または項目28に記載の抗E p C A M抗体の抗原結合性断片。

(項目31)

前記 s c F v が、配列番号 2 1 のアミノ酸配列を含む、項目 3 0 に記載の抗 E p C A M 抗体の抗原結合性断片。

(項目 3 2)

項目 2 7 ~ 2 9 および 3 0 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の抗 E p C A M 抗原結合性断片を含む、多重特異性 F a b 融合タンパク質。

(項目 3 3)

C D 3 に特異的に結合する F a b 断片と、抗 E p C A M 抗原結合性断片の第 1 のコピーと、抗 E p C A M 抗原結合性断片の第 2 のコピーとを含み、前記抗 E p C A M 抗原結合性断片の前記第 1 のコピーが、前記 F a b 断片の V H の N 末端に融合しており、前記抗 E p C A M 抗原結合性断片の前記第 2 のコピーが、前記 F a b 断片の V L の N 末端に融合している、項目 3 2 に記載の多重特異性 F a b 融合タンパク質。

(項目 3 4)

前記 F a b 断片の V H が、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1 、配列番号 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2 および配列番号 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 を含み、かつ / または前記 F a b 断片の V L が、配列番号 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 、配列番号 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 および配列番号 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 を含む、項目 3 3 に記載の多重特異性 F a b 融合タンパク質。

(項目 3 5)

配列番号 2 2 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチドおよび配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドを含む、項目 3 4 に記載の多重特異性 F a b 融合タンパク質。

(項目 3 6)

項目 2 7 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の抗 E p C A M 抗体もしくはその抗原結合性断片または多重特異性 F a b 融合タンパク質と、薬学的に許容される担体とを含む、組成物。

(項目 3 7)

個体においてがんを処置するための医薬の調製における、項目 2 7 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の抗 E p C A M 抗体もしくはその抗原結合性断片または多重特異性 F a b 融合タンパク質の使用。