

【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 7 月 26 日 (2021.7.26)

【公表番号】特表 2020-521481 (P2020-521481A)

【公表日】令和 2 年 7 月 27 日 (2020.7.27)

【年通号数】公開・登録公報 2020-029

【出願番号】特願 2019-565897 (P2019-565897)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 0 7 K 16/40 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

C 1 2 N 15/62 (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)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/19 (2006.01)

A 6 1 K 38/20 (2006.01)

A 6 1 K 31/44 (2006.01)

A 6 1 K 31/404 (2006.01)

A 6 1 K 31/5025 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 31/553 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/4709 (2006.01)

A 6 1 K 31/497 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/13

C 0 7 K 16/28 Z N A

C 0 7 K 16/40

C 0 7 K 16/46

C 1 2 P 21/08

C 1 2 N 15/62 Z

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

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 45/00  
 A 6 1 K 38/19  
 A 6 1 K 38/20  
 A 6 1 K 31/44  
 A 6 1 K 31/404  
 A 6 1 K 31/5025  
 A 6 1 K 31/519  
 A 6 1 K 31/553  
 A 6 1 K 31/5377  
 A 6 1 K 31/4709  
 A 6 1 K 31/497  
 A 6 1 P 43/00 1 2 1

【手続補正書】

【提出日】令和3年5月20日(2021.5.20)

【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】

F m s 様チロシンキナーゼ 3 ( F L T 3 ) に特異的に結合し、

( a ) ( i ) 配列番号 3 7、3 8、3 9、4 3、4 4、4 5、4 9、5 0、5 4、5 5、5 6、6 0、6 1、6 2、6 6、6 7、6 8、7 2、7 3、7 4、7 8、7 9、8 0、8 4、8 5、8 6、9 0、9 1、9 2、9 6、9 7、9 8、1 0 2、1 0 3、1 0 4、1 0 8、1 0 9、1 1 0、1 1 4、1 1 5、1 1 6、1 2 0、1 2 1、1 2 2、1 2 6、1 2 7、1 2 8、1 3 2、1 3 3、1 3 4、1 3 8、1 3 9、1 4 0、2 4 6、もしくは 2 4 7 に示される配列を含む重鎖可変 ( V H ) 相補性決定領域 1 ( C D R 1 ) ; ( i i ) 配列番号 4 0、4 1、4 6、4 7、5 1、5 2、5 7、5 8、6 3、6 4、6 9、7 0、7 5、7 6、8 1、8 2、8 7、8 8、9 3、9 4、9 9、1 0 0、1 0 5、1 0 6、1 1 1、1 1 2、1 1 7、1 1 8、1 2 3、1 2 4、1 2 9、1 3 0、1 3 5、1 3 6、1 4 1、1 4 2、2 4 8、2 4 9、2 5 1、2 5 2、2 5 3、もしくは 2 5 5 に示される配列を含む V H C D R 2 ; および ( i i i ) 配列番号 4 2、4 8、5 3、5 9、6 5、7 1、7 7、8 3、8 9、9 5、1 0 1、1 0 7、1 1 3、1 1 9、1 2 5、1 3 1、1 3 7、1 4 3、2 4 5、2 5 0、もしくは 2 5 4 に示される配列を含む V H C D R 3 を含む重鎖可変 ( V H ) 領域 ; ならびに / または

( b ) ( i ) 配列番号 1 4 4、1 4 7、1 5 0、1 5 3、1 5 6、1 5 9、1 6 2、1 6 5、1 6 8、1 7 1、1 7 4、1 7 7、1 8 0、1 8 3、1 8 6、1 8 9、1 9 2、1 9 5、2 5 7、2 6 1、2 6 3、2 6 5、2 6 8、2 7 0、2 7 3、もしくは 2 7 5 に示される配列を含む軽鎖可変 ( V L ) C D R 1 ; ( i i ) 配列番号 1 4 5、1 4 8、1 5 1、1 5 4、1 5 7、1 6 0、1 6 3、1 6 6、1 6 9、1 7 2、1 7 5、1 7 8、1 8 1、1 8 4、1 8 7、1 9 0、1 9 3、1 9 6、2 5 9、2 6 6、もしくは 2 7 1 に示される配列を含む V L C D R 2 ; および ( i i i ) 配列番号 1 4 6、1 4 9、1 5 2、1 5 5、1 5 8、1 6 1、1 6 4、1 6 7、1 7 0、1 7 3、1 7 6、1 7 9、1 8 2、1 8 5、1 8 8、1 9 1、1 9 4、1 9 7、2 5 6、2 5 8、2 6 0、2 6 2、2 6 4、2 6 7、2 6 9、2 7 2、もしくは 2 7 4 に示される配列を含む V L C D R 3 を含む軽鎖可変 ( V L ) 領域を含む、単離抗体。

【請求項 2】

F m s 様チロシンキナーゼ 3 ( F L T 3 ) に特異的に結合し、

配列番号 2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、もしくは 233 に示される V H 配列の V H C D R 1、V H C D R 2、および V H C D R 3 を含む V H 領域；ならびに / または

配列番号 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、204、206、208、210、212、214、216、218、220、222、224、226、228、230、もしくは 232 に示される V L 配列の V L C D R 1、V L C D R 2、および V L C D R 3 を含む V L 領域を含む、単離抗体。

【請求項 3】

F L T 3 に特異的に結合し、請求項 1 に記載の抗体と競合する、単離抗体。

【請求項 4】

標的抗原に特異的に結合する二重特異性抗体の第 1 の抗体可変ドメインを含み、ヒト免疫エフェクター細胞上に位置するエフェクター抗原に特異的に結合することによって、ヒト免疫エフェクター細胞の活性を動員することができる二重特異性抗体の第 2 の抗体可変ドメインを含む、完全長抗体である二重特異性抗体であって、第 1 の抗体可変ドメインが、配列番号 279 を含む F L T 3 のドメイン 4 に結合する、二重特異性抗体。

【請求項 5】

標的抗原に特異的に結合する二重特異性抗体の第 1 の抗体可変ドメインを含み、ヒト免疫エフェクター細胞上に位置するエフェクター抗原に特異的に結合することによって、ヒト免疫エフェクター細胞の活性を動員することができる二重特異性抗体の第 2 の抗体可変ドメインを含む、完全長抗体である二重特異性抗体であって、第 1 の抗体可変ドメインが、配列番号 2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、もしくは 233 に示される V H 配列の V H C D R 1、V H C D R 2、および V H C D R 3 を含む重鎖可変 ( V H ) 領域；ならびに / または配列番号 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、204、206、208、210、212、214、216、218、220、222、224、226、228、230、もしくは 232 に示される V L 配列の V L C D R 1、V L C D R 2、および V L C D R 3 を含む軽鎖可変 ( V L ) 領域を含む、二重特異性抗体。

【請求項 6】

標的抗原に特異的に結合する二重特異性抗体の第 1 の抗体可変ドメインを含み、ヒト免疫エフェクター細胞上に位置するエフェクター抗原に特異的に結合することによって、ヒト免疫エフェクター細胞の活性を動員することができる二重特異性抗体の第 2 の抗体可変ドメインを含む、完全長抗体である二重特異性抗体であって、第 1 の抗体可変ドメインが、

a . ( i ) 配列番号 37、38、39、43、44、45、49、50、54、55、56、60、61、62、66、67、68、72、73、74、78、79、80、84、85、86、90、91、92、96、97、98、102、103、104、108、109、110、114、115、116、120、121、122、126、127、128、132、133、134、138、139、140、246、もしくは 247 に示される配列を含む 重鎖可変 ( V H ) 相補性決定領域 1 ( C D R 1 ) ; ( i i ) 配列番号 40、41、46、47、51、52、57、58、63、64、69、70、75、76、81、82、87、88、93、94、99、100、105、106、111、112、117、118、123、124、129、130、135、136、141、142、248、249、251、252、253、もしくは 255 に示される配列を含む V H C D R 2 ; および ( i i i ) 配列番号 42、48、53、59、65、71、

77、83、89、95、101、107、113、119、125、131、137、143、245、250、もしくは254に示される配列を含むVH CDR3を含む、VH領域；ならびに/または

b. (i) 配列番号144、147、150、153、156、159、162、165、168、171、174、177、180、183、186、189、192、195、257、261、263、265、268、270、273、もしくは275に示される配列を含む軽鎖可変(VL)CDR1；(ii) 配列番号145、148、151、154、157、160、163、166、169、172、175、178、181、184、187、190、193、196、259、266、もしくは271に示される配列を含むVL CDR2；および(iii) 配列番号146、149、152、155、158、161、164、167、170、173、176、179、182、185、188、191、194、197、256、258、260、262、264、267、269、272、もしくは274に示される配列を含むVL CDR3を含む、VL領域を含む、二重特異性抗体。

【請求項7】

第2の抗体可変ドメインが、エフェクター抗原CD3に特異的に結合する、請求項6に記載の二重特異性抗体。

【請求項8】

第2の抗体可変ドメインが、

a. (i) 配列番号285、286、もしくは287に示される配列を含むVH相補性決定領域1(CDR1)；(ii) 配列番号288もしくは289に示される配列を含むVH CDR2；および(iii) 配列番号290に示される配列を含むVH CDR3を含む重鎖可変(VH)領域；ならびに/または

b. (i) 配列番号291に示される配列を含むVL CDR1；(ii) 配列番号292に示される配列を含むVL CDR2；および(iii) 配列番号234に示される配列を含むVL CDR3を含む軽鎖可変(VL)領域を含む、請求項7に記載の二重特異性抗体。

【請求項9】

ヘテロ二量体タンパク質の第1と第2の両方の抗体可変ドメインが、ヒトIgG2(配列番号290)のヒンジ領域中の223、225、および228位ならびにCH3領域中の409または368位(EU番号付けスキーム)にアミノ酸修飾を含む、請求項4または5に記載の二重特異性抗体。

【請求項10】

ヒトIgG2の265、330および331位の1つまたは複数にアミノ酸修飾をさらに含む、請求項9に記載の二重特異性抗体。

【請求項11】

請求項1から10のいずれか一項に記載の抗体をコードする核酸。

【請求項12】

請求項11に記載の核酸を含むベクター。

【請求項13】

請求項11に記載の核酸を含む宿主細胞。

【請求項14】

FLT3を発現する悪性細胞と関連する状態の治療における使用のための有効成分として請求項1から10のいずれか一項に記載の抗体を含む医薬組成物。

【請求項15】

状態ががんである、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項16】

がんが、多発性骨髄腫、悪性形質細胞新生物、ホジキンリンパ腫、結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫、カーレル病および骨髄腫症、形質細胞白血病、形質細胞腫、B細胞

性前リンパ性白血病、有毛細胞白血病、B細胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、急性リンパ性白血病（ALL）、慢性骨髄性白血病（CML）、濾胞性リンパ腫、バーキットリンパ腫、辺縁帯リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、骨髄性白血病、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、粘膜関連リンパ組織リンパ腫、小細胞型リンパ性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、原発性縦隔（胸腺）大細胞型B細胞性リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、節性辺縁帯B細胞性リンパ腫、脾辺縁帯リンパ腫、血管内大細胞型B細胞性リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、T細胞/組織球豊富型大細胞型B細胞性リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、原発性皮膚びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（下肢型）、高齢者のEBV陽性びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、炎症を伴うびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、血管内大細胞型B細胞性リンパ腫、ALK陽性大細胞型B細胞性リンパ腫、形質芽球性リンパ腫、HHV8関連多中心性キャスルマン病で生じる大細胞型B細胞性リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫とバーキットリンパ腫との間の中間的特徴を有する未分類のB細胞性リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫と古典型ホジキンリンパ腫との間の中間的特徴を有する未分類のB細胞性リンパ腫、および他の造血細胞関連がんからなる群から選択されるFLT3関連がんである、請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項17】

FLT3を発現する悪性細胞を有する対象における腫瘍増殖または進行を阻害するための、有効成分として請求項1から10のいずれか一項に記載の抗体を含む医薬組成物。

【請求項18】

対象におけるFLT3を発現する悪性細胞の転移を阻害するための、有効成分として請求項1から10のいずれか一項に記載の抗体を含む医薬組成物。

【請求項19】

FLT3を発現する悪性細胞を有する対象における腫瘍退縮を誘導するための、有効成分として請求項1から10のいずれか一項に記載の抗体を含む医薬組成物。

【請求項20】

有効量の第2の治療剤を併用することを特徴とする、請求項14から19のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項21】

第2の治療剤が、サイトカイン、TNF（腫瘍壊死因子アルファ）、PAP（ホスファチジン酸ホスファターゼ）阻害剤、腫瘍溶解性ウイルス、キナーゼ阻害剤、IDO（インドールアミン-ピロール2,3-ジオキシゲナーゼ）阻害剤、グルタミナーゼGLS1阻害剤、CAR（キメラ抗原受容体）-T細胞もしくはT細胞療法、TLR（Toll様受容体）アゴニスト、または腫瘍ワクチンである、請求項20に記載の医薬組成物。

【請求項22】

サイトカインがIL-15である、請求項21に記載の医薬組成物。

【請求項23】

キナーゼ阻害剤が、ミドスタウリン、レスタウルチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、キザルチニブ、ボナチニブ、クレノラニブ、パルボシクリブ、またはギルテリチニブである、請求項21に記載の医薬組成物。

【請求項24】

抗体の産生をもたらす条件下で請求項13に記載の宿主細胞を培養するステップと、宿主細胞または培養物から抗体を単離するステップとを含む、抗体を産生する方法。