

【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3月16日(2022.3.16)

【国際公開番号】WO2019/176866

【出願番号】特願2020-506514(P2020-506514)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/12(2006.01)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 1 2 P 21/02(2006.01)

C 1 2 N 1/21(2006.01)

C 0 7 K 14/47(2006.01)

C 1 2 N 15/70(2006.01)

A 6 1 K 38/02(2006.01)

A 6 1 K 38/19(2006.01)

A 6 1 K 47/68(2017.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 K 31/704(2006.01)

A 6 1 K 31/519(2006.01)

A 6 1 K 31/475(2006.01)

C 0 7 H 15/252(2006.01)

C 0 7 D 475/08(2006.01)

C 0 7 D 519/04(2006.01)

10

20

【F I】

C 1 2 N 15/12

C 0 7 K 19/00 Z N A

C 1 2 N 15/62 Z

C 1 2 P 21/02 C

C 1 2 N 1/21

C 0 7 K 14/47

C 1 2 N 15/70 Z

A 6 1 K 38/02

A 6 1 K 38/19

A 6 1 K 47/68

A 6 1 K 39/395 C

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 31/704

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/475

C 0 7 H 15/252

C 0 7 D 475/08

C 0 7 D 519/04

30

40

【手続補正書】

【提出日】令和4年3月8日(2022.3.8)

【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

50

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヘテロ二量体ウテログロビンを構造基盤とする二重特異性ポリペプチドであって、
 該ヘテロ二量体ウテログロビンは A 鎖および B 鎖を含み、ここに、A 鎖および B 鎖は、互いに異なり、野生型ウテログロビンモノマーにおいて 1 個または数個のアミノ酸残基の変異を有し、そしてその変異に由来する会合によってヘテロ二量体が形成され、
ヘテロ二量体ウテログロビン A 鎖が第 1 の結合領域と連結している第 1 のポリペプチド
、およびヘテロ二量体ウテログロビン B 鎖が第 1 の結合領域と異なる第 2 の結合領域と連結している第 2 のポリペプチドを含む、二重特異性ポリペプチド。

10

【請求項 2】

A 鎖および B 鎖が有する変異がアミノ酸残基の対置換であり、その対置換により会合が生じ、それによりヘテロ二量体ウテログロビンの形成が促進し、かつホモ二量体ウテログロビンの形成が阻害される、請求項 1 記載の二重特異性ポリペプチド。

【請求項 3】

アミノ酸残基の対置換が、配列番号 1 で表されるアミノ酸配列における 5 番目のセリン (S) および 6 8 番目のロイシン (L)、2 7 番目のロイシン (L) および 6 8 番目のロイシン、2 8 番目のフェニルアラニン (F) および 6 6 番目のセリン (S)、3 3 番目のアスパラギン酸 (D) および 5 1 番目のリジン (K)、ならびに 4 4 番目のロイシン (L)
 および 4 7 番目のスレオニン (T) での一対の置換である、請求項 2 記載の二重特異性ポリペプチド。

20

【請求項 4】

アミノ酸残基の対置換が、A 鎖における、配列番号 1 で表されるアミノ酸配列の 3 3 番目のアスパラギン酸 (D) および B 鎖における 5 1 番目のリジン (K) での一対の置換である、請求項 3 記載の二重特異性ポリペプチド。

【請求項 5】

対置換が、A 鎖において、配列番号 1 で表されるアミノ酸配列の 3 3 番目のアスパラギン酸 (D) を、リジン (K)、アルギニン (R) またはヒスチジン (H) に置換し、かつ B 鎖において 5 1 番目のリジン (K) を、グルタミン酸 (E) またはアスパラギン酸 (D) に置換する、請求項 3 記載の二重特異性ポリペプチド。

30

【請求項 6】

対置換が、A 鎖において、配列番号 1 で表されるアミノ酸配列の 3 3 番目のアスパラギン酸 (D) をリジン (K) に置換し、かつ B 鎖において 5 1 番目のリジン (K) をグルタミン酸 (E) に置換するものである、請求項 3 記載の二重特異性ポリペプチド。

【請求項 7】

ウテログロビン A 鎖および B 鎖がジスルフィド結合している、請求項 1 から 6 のいずれか記載の二重特異性ポリペプチド。

【請求項 8】

ウテログロビン A 鎖および B 鎖がともに、配列番号 1 で表されるアミノ酸配列の 4 4 番目のロイシン (L)、3 4 番目のメチオニン (M) および 5 9 番目のロイシン (L) の中から選ばれる少なくとも 1 つがシステイン (C) に置換する変異を有する、請求項 1 から 7 のいずれか記載の二重特異性ポリペプチド。

40

【請求項 9】

ウテログロビンがヒトウテログロビンである、請求項 1 から 8 のいずれか記載の二重特異性ポリペプチド。

【請求項 10】

アミノ酸残基の対置換が、A 鎖における、配列番号 1 で表されるアミノ酸配列における 2 9 番目のセリン (S) がリジン (K) に置換していること、B 鎖における、配列番号 1 で表されるアミノ酸配列における 6 2 番目のリジン (K) がアスパラギン酸 (D) にかつ

50

29番目のセリン(S)がアスパラギン酸(D)に置換していることである、請求項2記載の二重特異性ポリペプチド。

【請求項11】

アミノ酸残基の対置換が、A鎖における、配列番号1で表されるアミノ酸配列の28番目のフェニルアラニン(F)およびB鎖における66番目のセリン(S)での一对の置換である、請求項2記載の二重特異性ポリペプチド。

【請求項12】

受容体もしくはその断片、癌抗原、MHC抗原、分化抗原からなる群から選択される1つまたはそれ以上の標的分子に結合する、請求項1から11のいずれか記載の二重特異性ポリペプチド。

10

【請求項13】

標的分子が癌抗原の標的分子に結合する、請求項1から12のいずれか記載の二重特異性ポリペプチド。

【請求項14】

第1または第2のポリペプチドのいずれかが癌抗原に結合する、請求項1から13のいずれか記載の二重特異性ポリペプチド。

【請求項15】

第1のポリペプチドおよび第2のポリペプチドにおいて、A鎖と第1の結合領域との連結およびB鎖と第2の結合領域との連結が、該領域の特異性を破壊しない態様である、請求項11記載の二重特異性ポリペプチド。

20

【請求項16】

A鎖と第1の結合領域との連結およびB鎖と第2の結合領域との連結がリンカーを介する、請求項15記載の二重特異性ポリペプチド。

【請求項17】

リンカーが配列番号2で示されるアミノ酸配列を有する、請求項16記載の二重特異性ポリペプチド。

【請求項18】

第1の結合領域および第2の結合領域がそれぞれ一価の特異性を有する、請求項1から17のいずれか記載の二重特異性ポリペプチド。

【請求項19】

第1の結合領域および第2の結合領域の一方または両者が、少なくとも1つのさらなる結合領域を該領域の特異性を破壊しない態様で連結している、請求項1から18のいずれか記載の二重特異性ポリペプチド。

30

【請求項20】

請求項1から19のいずれか記載の二重特異性ポリペプチドおよび薬物を含む複合体。

【請求項21】

請求項1から19のいずれか記載の二重特異性ポリペプチドを含有する医薬組成物。

【請求項22】

請求項20記載の複合体を含有する医薬組成物。

【請求項23】

A鎖およびB鎖を含み、A鎖およびB鎖は、互いに異なり、野生型ウテログロビンモノマーにおいて1個または数個のアミノ酸残基の変異を有し、そしてその変異に由来する会合によってヘテロ二量体を形成する、ヘテロ二量体ウテログロビン。

40

【請求項24】

A鎖およびB鎖が有する変異がアミノ酸残基の対置換であり、その対置換により会合が生じ、それによりヘテロ二量体ウテログロビンの形成が促進し、かつホモ二量体ウテログロビンの形成が阻害される、請求項23記載のヘテロ二量体ウテログロビン。

【請求項25】

対置換に由来する親和性および反発性の静電的相互作用により会合が生じ、それによりヘテロ二量体ウテログロビンの形成が促進し、かつホモ二量体ウテログロビンの形成が阻害

50

される、請求項 2.4 記載のヘテロ二量体ウテログロビン。

【請求項 26】

アミノ酸残基の対置換が、配列番号 1 で表されるアミノ酸配列における 5 番目のセリン (S) および 68 番目のロイシン (L)、27 番目のロイシン (L) および 68 番目のロイシン、28 番目のフェニルアラニン (F) および 66 番目のセリン (S)、33 番目のアスパラギン酸 (D) および 51 番目のリジン (K)、ならびに 44 番目のロイシン (L) および 47 番目のスレオニン (T) での一対の置換である、請求項 2.5 記載のヘテロ二量体ウテログロビン。

【請求項 27】

アミノ酸残基の対置換が、A 鎖における、配列番号 1 で表されるアミノ酸配列の 33 番目のアスパラギン酸 (D) および B 鎖における 51 番目のリジン (K) での一対の置換である、請求項 2.6 記載のヘテロ二量体ウテログロビン。

10

【請求項 28】

対置換が、A 鎖において、配列番号 1 で表されるアミノ酸配列の 33 番目のアスパラギン酸 (D) を、リジン (K)、アルギニン (R) またはヒスチジン (H) に置換し、かつ B 鎖において 51 番目のリジン (K) を、グルタミン酸 (E) またはアスパラギン酸 (D) に置換するものである、請求項 2.7 記載のヘテロ二量体ウテログロビン。

【請求項 29】

対置換が、A 鎖において、配列番号 1 で表されるアミノ酸配列の 33 番目のアスパラギン酸 (D) をリジン (K) に置換し、かつ B 鎖において 51 番目のリジン (K) をグルタミン酸 (E) に置換するものである、請求項 2.6 記載のヘテロ二量体ウテログロビン。

20

【請求項 30】

ウテログロビン A 鎖および B 鎖がジスルフィド結合している、請求項 2.3 から 2.9 のいずれか記載のヘテロ二量体ウテログロビン。

【請求項 31】

ウテログロビン A 鎖および B 鎖がともに、配列番号 1 で表されるアミノ酸配列の 44 番目のロイシン (L)、34 番目のメチオニン (M) および 59 番目のロイシン (L) の中から選ばれる少なくとも 1 つがシステイン (C) に置換する変異を有する、請求項 2.3 から 3.0 のいずれか記載のヘテロ二量体ウテログロビン。

【請求項 32】

ヒトウテログロビンである、請求項 2.3 から 3.1 のいずれか記載のヘテロ二量体ウテログロビン。

30

40

50