

【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12月28日(2022.12.28)

【国際公開番号】WO2020/128049
 【公表番号】特表2022-515770(P2022-515770A)
 【公表日】令和4年2月22日(2022.2.22)
 【年通号数】公開公報(特許)2022-032
 【出願番号】特願2021-535950(P2021-535950)
 【国際特許分類】

10

- C 1 2 N 15/13(2006.01)
- C 0 7 K 16/46(2006.01)
- C 0 7 K 16/36(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 P 7/04(2006.01)
- A 6 1 K 39/395(2006.01)
- A 6 1 K 9/08(2006.01)
- A 6 1 K 47/12(2006.01)
- A 6 1 K 47/18(2006.01)
- A 6 1 K 47/34(2017.01)
- A 6 1 K 38/02(2006.01)
- A 6 1 K 48/00(2006.01)
- A 6 1 K 31/7088(2006.01)

20

【F I】

- C 1 2 N 15/13
- C 0 7 K 16/46 Z N A
- C 0 7 K 16/36
- 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 P 7/04
- A 6 1 K 39/395 Y
- A 6 1 K 39/395 N
- A 6 1 K 9/08
- A 6 1 K 47/12
- A 6 1 K 47/18
- A 6 1 K 47/34
- A 6 1 K 38/02
- A 6 1 K 48/00
- A 6 1 K 31/7088

30

40

【手続補正書】
 【提出日】令和4年12月19日(2022.12.19)
 【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】

F I X a 及び F X に結合し、F X の F I X a 媒介活性化を触媒する二重特異性抗体であって、前記抗体は 2 つの免疫グロブリン重鎖-軽鎖対を含み、

第 1 の重鎖-軽鎖対は、第 1 の V L ドメインと対合した第 1 の V H ドメインを含む F I X a 結合性 F v 領域を含み、

第 2 の重鎖-軽鎖対は、第 2 の V L ドメインと対合した第 2 の V H ドメインを含む F X 結合性 F v 領域を含み、

前記第 1 の V H ドメインは、H C D R 1 が配列番号 4 4 1 であり、H C D R 2 が配列番号 4 3 6 であり、H C D R 3 が配列番号 4 3 3 であると定義されたアミノ酸配列を有する H C D R 1、H C D R 2 及び H C D R 3 を含む H C D R セットを含み、アミノ酸配列レベルで配列番号 4 4 3 の N 1 2 8 0 H V H ドメインと少なくとも 9 5 % 同一であり、

前記第 2 の V H ドメインは、H C D R 1 が配列番号 5 9 8 であり、H C D R 2 が配列番号 4 6 7 であり、H C D R 3 が配列番号 5 6 5 であると定義されたアミノ酸配列を有する H C D R 1、H C D R 2 及び H C D R 3 を含む H C D R セットを含み、アミノ酸配列レベルで配列番号 6 3 2 の T 0 9 9 9 H V H ドメインと少なくとも 9 5 % 同一であり、

前記第 1 の V L ドメイン及び前記第 2 の V L ドメインは、各々、L C D R 1 が配列番号 6 であり、L C D R 2 が配列番号 7 であり、L C D R 3 が配列番号 8 であると定義されたアミノ酸配列を有する L C D R 1、L C D R 2 及び L C D R 3 を含む L C D R セットを含み、アミノ酸配列レベルで配列番号 1 0 の 0 1 2 8 L V L ドメインと少なくとも 9 5 % 同一である、二重特異性抗体。

【請求項 2】

前記第 1 の V H ドメインが、配列番号 4 4 3 の N 1 2 8 0 H V H ドメインと少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、又は少なくとも 9 9 % のアミノ酸配列同一性を有する、請求項 1 に記載の二重特異性抗体。

【請求項 3】

前記第 1 の V H ドメインが配列番号 4 4 3 の N 1 2 8 0 H V H ドメインである、請求項 1 又は 2 に記載の二重特異性抗体。

【請求項 4】

前記第 1 の V H ドメインが配列番号 4 5 6 の N 1 4 4 1 H V H ドメインである、請求項 1 又は 2 に記載の二重特異性抗体。

【請求項 5】

前記第 2 の V H ドメインが配列番号 6 3 2 を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体。

【請求項 6】

前記第 1 の V L ドメイン及び前記第 2 の V L ドメインが、各々、配列番号 1 0 の 0 1 2 8 L と少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、又は少なくとも 9 9 % のアミノ酸配列同一性を有する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体。

【請求項 7】

前記第 1 の V L ドメイン及び前記第 2 の V L ドメインがアミノ酸配列において同一である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体。

【請求項 8】

前記第 1 の V L ドメイン及び前記第 2 の V L ドメインが配列番号 4 1 6 の 0 3 2 5 L アミノ酸配列を含む、請求項 7 に記載の二重特異性抗体。

【請求項 9】

各重鎖-軽鎖対が、C H 1 ドメインと対合した C L 定常ドメインを更に含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体。

【請求項 1 0】

10

20

30

40

50

前記重鎖-軽鎖対が共通の軽鎖を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体。

【請求項 1 1】

前記共通の軽鎖が 0 1 2 8 L 軽鎖の配列番号 1 4 6 の C L アミノ酸配列を含む、請求項 1 0 に記載の二重特異性抗体。

【請求項 1 2】

前記共通の軽鎖が配列番号 4 1 4 の 0 3 2 5 L 軽鎖である、請求項 1 1 に記載の二重特異性抗体。

【請求項 1 3】

各重鎖-軽鎖の重鎖が重鎖定常領域を含み、前記第 1 及び第 2 の重鎖-軽鎖対が会合して、前記重鎖定常領域の二量体化による四量体免疫グロブリンを形成している、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体。

10

【請求項 1 4】

前記第 1 の重鎖-軽鎖対の前記重鎖定常領域が、前記第 2 の重鎖-軽鎖対の前記重鎖定常領域とは異なるアミノ酸配列を含み、前記互いに異なる 2 つのアミノ酸配列が、前記重鎖定常領域のヘテロ二量体化を促進するように操作されている、請求項 1 3 に記載の二重特異性抗体。

【請求項 1 5】

前記重鎖定常領域が、ノブ・イントゥ・ホール変異又は電荷対変異を含む、請求項 1 4 に記載の二重特異性抗体。

20

【請求項 1 6】

一方（例えば、第 1）の重鎖-軽鎖対の前記重鎖定常領域が、置換 K 4 3 9 E を含むヒト I g G 4 定常領域であり、他方（例えば、第 2）の重鎖-軽鎖対の前記重鎖定常領域が、置換 E 3 5 6 K を含む I g G 4 領域であり、定常領域の番号付けが E U 番号付けシステムに従うものである、請求項 1 4 に記載の二重特異性抗体。

【請求項 1 7】

一方又は両方の重鎖-軽鎖対の前記重鎖定常領域が、置換 S 2 2 8 P を含むヒト I g G 4 定常領域であり、定常領域の番号付けが前記 E U 番号付けシステムに従うものである、請求項 1 3 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体。

【請求項 1 8】

一方（例えば、第 1）の重鎖-軽鎖対の前記重鎖定常領域が配列番号 4 0 9 を含み、他方（例えば、第 2）の重鎖-軽鎖対の前記重鎖定常領域が配列番号 4 1 0 を含み、請求項 1 3 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体。

30

【請求項 1 9】

配列番号 4 4 3 又は配列番号 4 5 6 の第 1 の V H ドメインアミノ酸配列を含む第 1 の重鎖と、

配列番号 6 3 2 の第 2 の V H ドメインアミノ酸配列を含む第 2 の重鎖と、

配列番号 4 1 6 の V L ドメインアミノ酸配列を含む共通の軽鎖とを含む請求項 1 3 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体。

【請求項 2 0】

配列番号 4 1 9 のアミノ酸配列を含む第 1 の重鎖と、
配列番号 4 2 1 のアミノ酸配列を含む第 2 の重鎖と、
配列番号 4 1 4 のアミノ酸配列を含む共通の軽鎖とを含む請求項 1 3 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体。

40

【請求項 2 1】

配列番号 4 2 6 のアミノ酸配列を含む第 1 の重鎖と
配列番号 4 2 1 のアミノ酸配列を含む第 2 の重鎖と、
配列番号 4 1 4 のアミノ酸配列を含む共通の軽鎖とを含む請求項 1 3 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体。

【請求項 2 2】

50

ヒト I g G である請求項 1 ~ 2.1 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体。

【請求項 23】

ヒト I g G 4 である請求項 2.2 に記載の二重特異性抗体。

【請求項 24】

請求項 1 ~ 2.3 のいずれか 1 項に記載の抗体をコードする単離された核酸。

【請求項 25】

請求項 1 ~ 2.3 のいずれか 1 項に規定される第 1 の V H ドメインを含む抗体重鎖と、

請求項 1 ~ 2.3 のいずれか 1 項に規定される第 2 の V H ドメインを含む抗体重鎖と、

請求項 1 ~ 2.3 のいずれか 1 項に規定される第 1 若しくは第 2 の V L ドメインを含む抗体軽鎖と

10

をコードする組換え D N A を含むインビトロの宿主細胞。

【請求項 26】

配列番号 4 1 9 又は配列番号 4 2 6 のアミノ酸配列を含む第 1 の重鎖と、

配列番号 4 2 1 のアミノ酸配列を含む第 2 の重鎖と、

配列番号 4 1 4 のアミノ酸配列を含む共通の軽鎖と

をコードする組換え D N A を含む、請求項 2.5 に記載の宿主細胞。

【請求項 27】

請求項 1 ~ 2.3 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体を製造するキットであって、

請求項 1 ~ 2.3 のいずれか 1 項に規定される第 1 の V H ドメインを含む抗体重鎖又は該重鎖をコードする核酸と、

20

請求項 1 ~ 2.3 のいずれか 1 項に規定される第 2 の V H ドメインを含む抗体重鎖又は該重鎖をコードする核酸と、

請求項 1 ~ 2.3 のいずれか 1 項に規定される第 1 の V L ドメインを含む抗体軽鎖又は該軽鎖をコードする核酸と、

請求項 1 ~ 2.3 のいずれか 1 項に規定される第 2 の V L ドメインを含む抗体軽鎖又は該軽鎖をコードする核酸と

を含むキット。

【請求項 28】

配列番号 4 1 9 若しくは配列番号 4 2 6 のアミノ酸配列を含む第 1 の重鎖又は該第 1 の重鎖をコードする核酸と、

30

配列番号 4 2 1 のアミノ酸配列を含む第 2 の重鎖又は該第 2 の重鎖をコードする核酸と

、
配列番号 4 1 4 のアミノ酸配列を含む共通の軽鎖又は該共通の軽鎖をコードする核酸とを含む請求項 2.7 に記載のキット。

【請求項 29】

請求項 1 ~ 2.3 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体を製造する方法であって、

請求項 2.5 又は 2.6 に記載の宿主細胞を、前記二重特異性抗体の発現のための条件下で培養すること、及び

前記宿主細胞の培養物から前記二重特異性抗体を回収すること

を含む方法。

40

【請求項 30】

請求項 1 ~ 2.3 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体又は請求項 2.4 に記載の単離された核酸を、溶液中に、薬学的に許容される賦形剤と共に含む組成物。

【請求項 31】

ヒト身体の治療方法における使用のための請求項 3.0 に記載の組成物。

【請求項 32】

血友病 A 患者の出血を制御する方法における使用のための請求項 3.0 に記載の組成物。

【請求項 33】

血友病 A 患者の出血を制御するための薬剤の製造のための請求項 1 ~ 2.3 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体の使用。

50

【請求項 3 4】

前記患者が、血流中の阻害性抗体の存在に起因して、F V I I Iを用いる治療に耐性である、請求項 3 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物又は使用。

【請求項 3 5】

前記患者が、血流中の阻害性抗体の存在に起因して、F I X a 及び F X に対する別の二重特異性抗体を用いる治療に耐性である、請求項 3 1 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の組成物又は使用。

【請求項 3 6】

前記患者がエミシズマブを用いる治療に耐性である、請求項 3 5 に記載の組成物又は使用。

10

【請求項 3 7】

阻害性抗薬物抗体の発生を低減させつつ血友病 A 患者を治療する方法で使用するための、F V I I I a 活性を補充するポリペプチド薬物若しくはそのコード核酸を含む組成物、又は阻害性抗薬物抗体の発生を低減させつつ血友病 A 患者を治療する方法で使用するための薬剤の製造のための、F V I I I a 活性を補充するポリペプチド薬物若しくはそのコード核酸の使用であって、

前記治療方法が、

F V I I I a 活性を補充する第 1 のポリペプチド薬物を、1 ~ 1 2 か月の期間にわたって前記患者に投与することと、

F V I I I a 活性を補充する第 2 の異なるポリペプチド薬物に切り替えて、1 ~ 1 2 か月の期間にわたって前記患者に投与することと、

20

前記第 1 のポリペプチド薬物又は F V I I I a 活性を補充する第 3 の異なるポリペプチド薬物のいずれかに切り替えて、1 ~ 1 2 か月の期間にわたって前記患者に投与すること

を含み、

前記 F V I I I a 活性を補充する第 1、第 2 又は第 3 のポリペプチド薬物は請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体であり、

各場合において、前記 F V I I I a 活性を補充するポリペプチド薬物又はそのコード核酸は、前記患者において F V I I I a を機能的に補充する治療有効量で投与され、前記患者が、前記 F V I I I a 活性を補充するポリペプチド薬物のいずれかに対する阻害性抗薬物抗体を発生させるリスクが、該 F V I I I a 活性を補充するポリペプチド薬物による治療を受け続ける患者と比較して低減される、組成物又は使用。

30

【請求項 3 8】

前記 F V I I I a 活性を補充する第 1、第 2 及び第 3 のポリペプチド薬物が、任意の順序で、組換えの又は血漿由来の F V I I I、エミシズマブ及び請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体である、請求項 3 7 に記載の使用のための組成物若しくは使用。

【請求項 3 9】

前記治療が、前記患者への前記組成物の皮下投与を含む、請求項 3 1 ~ 3 8 のいずれか 1 項に記載の組成物又は使用。

40

【請求項 4 0】

血友病 A 患者を治療するための組合せ医薬又はキットであって、少なくとも

請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体(第 1 の二重特異性抗体)と

組換えの若しくは血漿由来の F V I I I、エミシズマブ又は請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体であって、第 1 の二重特異性抗体とは異なる二重特異性抗体(第 2 の二重特異性抗体)と

を含む組合せ医薬又はキット。

【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

50

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0026】

FIX a 結合ポリペプチドアームにおけるHC DRのセットは、本明細書に示される任意の抗FIX VHドメインのHC DRのセットであってもよく、例えば、表S-9Aに示される任意のもの、表Nで同定される任意のもの、または図20で示されるVHドメイン、N0128H、N0436H、N0511H、N1091H、N1172H、N1280H、N1314H、N1327H、またはN1333Hの任意のものであり得る。HC DR1は、配列番号441であり得る。HC DR2は、配列番号634または配列番号436であり得る。HC DR3は、配列番号635または配列番号433であり得る。CDRはN1280 CDRであり得、HC DR1は配列番号441であり、HC DR2は配列番号436であり、HC DR3は配列番号433である。あるいは、CDRはN1333H CDRであり得る。

10

20

30

40

50