

【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】平成27年11月5日(2015.11.5)

【公表番号】特表2015-527869(P2015-527869A)

【公表日】平成27年9月24日(2015.9.24)

【年通号数】公開・登録公報2015-059

【出願番号】特願2014-527352(P2014-527352)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(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)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 0 7 K	16/28	
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/00	1 0 1
C 1 2 P	21/08	
A 6 1 K	39/395	E
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	48/00	
C 0 7 K	16/46	

【手続補正書】

【提出日】平成27年7月14日(2015.7.14)

【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】

タンデムFc二重特異性抗体(「TFCBA」)である抗体であって、TFCBAは、单一の抗c-Met結合部である第1の結合部及びc-Met以外の細胞表面リセプターに特異的に結合する少なくとも1つの第2の結合部を有し、任意に、Erbb2、Erbb3、Erbb4、IGF1R、IGF2R、インシュリン受容体、RON、EGFR、VEGFR1、VEGFR2、TNFR、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGF

R4、PDGFR、PDGFR、c-Kit、AXL、ALK、CEA、CD44、EPICAM及びEphA2より選択される細胞表面受容体を有し、抗c-Met結合部及び第2の結合部は、タンデムFc(「TFC」)を介して結合され、

TFCは、第1のFc領域及び第2のFc領域を備え、前記第1のFc領域及び第2のFc領域のそれぞれは、C末端及びN末端を有し、第1のFc領域及び第2のFc領域は、C末端及びN末端を有するTFCリンカーを介して結合されて、隣接するポリペチドを形成し、

第1のFc領域は、第1のヒンジ、第1のヒンジのC末端で、N末端にリンクされる第1のCH2ドメイン、第1のCH2ドメインのC末端で、N末端にリンクされる第1のCH3ドメインを備え、

第2のFc領域は、第2のヒンジ、第2のヒンジのC末端で、N末端にリンクされる第2のCH2ドメイン、第2のCH2ドメインのC末端で、N末端にリンクされる第2のCH3ドメインを備え、

第1のヒンジは、ハイブリッドIgG1/IgG4ヒンジまたは野生型IgG1ヒンジを備え、

第2のヒンジは、IgG4の中部及び下部ヒンジまたはIgG1の中部及び下部ヒンジを備え、

第1のCH3ドメインおよび第2のCH3ドメインのそれぞれは、挿入又は置換によってシスティンを付加して、そのシスティンが別のCH3ドメイン中の付加されたシスティンとジスルフィド結合を生成するアミノ酸修飾(「DIS」修飾)を備え、

第1のFc領域及び第2のFc領域が結合してFcダイマーを形成し、第1のFc領域のDIS修飾が第2のFc領域のDIS修飾とジスルフィド結合を生成する、抗体。

#### 【請求項2】

請求項1に記載のTFCBAであって、

a. TFCBAが、少なくとも1つの第2の結合部により特異的に結合されたc-Met及び受容体の一方又は双方のリン酸エステル化の抑制によって示される場合、10nM以下又は1nM以下又は100pM以下のIC50で、又は最大抑制パーセンテージが少なくとも70%、又は少なくとも80%、又は少なくとも90%で、少なくとも1つの第2の結合部により特異的に結合されたHGF及び受容体の同種のリガンドの一方又は双方により誘発される信号伝達を抑制し、或いは、

b. 細胞中のTFCBAの発現が、サイズ排除クロマトグラフィー(SEC)によって決定される正常に生成したTFCAB分子の80%以上を生成するTFCBA。

#### 【請求項3】

第1のヒンジは、ハイブリッドIgG1/IgG4ヒンジを備え、および/または第2のヒンジは、IgG4の中部及び下部ヒンジを備えるが、上部ヒンジを備えない、請求項1又は2に記載のTFCBA。

#### 【請求項4】

TFCリンカーが、20~50のアミノ酸を備え、任意にGly-Serリンカーであり、任意に(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>n</sub>(式中、nは4、5、6、7又は8である)である、請求項1~3のいずれか1項に記載のTFCBA。

#### 【請求項5】

請求項1~4のいずれか1項に記載のTFCBAであって、

第1のCH3ドメイン及び第2のCH3ドメインのそれぞれが、第1のCH3ドメインの第2のCH3ドメインとの関連を強化する関連強化修飾(「AEM」)であるアミノ酸修飾を有し、

AEMは、任意にAEMモジュール1、AEMモジュール2、AEMモジュール3及びAEMモジュール4からなる群より選択されるモジュールによって構成される、TFCBA。

#### 【請求項6】

請求項1~5のいずれか1項に記載のTFCBAであって、

a. 第1のCH3ドメイン及び第2のCH3ドメインの一方又は双方が、配列番号27～98からなる群より選択されるアミノ酸配列と、少なくとも70%が同一であるか、又は、前記アミノ酸配列から最大で30のアミノ酸付加、アミノ酸欠失又はアミノ酸置換があるという点で異なるアミノ酸配列を備え、または

b. 第1のCH3ドメイン又は第2のCH3ドメインが、配列番号27～98からなる群より選択されるアミノ酸配列を備える、TFcBA。

#### 【請求項7】

請求項1～6のいずれか1項に記載のTFcBAであって、

第1のCH3及び第2のCH3ドメインが共に、対である2つの異なるメンバーを備え、それぞれのメンバーはCH3アミノ酸配列であり、

それぞれの対は、配列番号31及び35、配列番号33及び37、配列番号39及び43、配列番号41及び45、配列番号47及び51、配列番号49及び53、配列番号55及び59、配列番号57及び61、配列番号63及び67、配列番号65及び69、配列番号71及び73、配列番号72及び74、配列番号75及び79、配列番号77及び81、配列番号83及び85、配列番号84及び86、配列番号87及び89、配列番号88及び90、配列番号91及び93、配列番号92及び94、配列番号95及び97、並びに、配列番号96及び98の対からなる群から選択され、これらメンバーアミノ酸配列のそれぞれは、それぞれの前記対のそれぞれの配列と、少なくとも70%が同一であるか、或いは、最大で30のアミノ酸付加、アミノ酸欠失又はアミノ酸置換がある点で異なり、

第1のCH3ドメインは、第2のCH3ドメインが有する対の異なるメンバーを備える、TFcBA。

#### 【請求項8】

請求項1～7のいずれか1項に記載のTFcBAであって、

a. 第1のヒンジは、最大で3つのアミノ酸欠失、アミノ酸付加又はアミノ酸置換がある点で、配列番号4、18、19、20、21、22、263～265及び267～273からなる群より選択されるアミノ酸配列とは異なるアミノ酸配列を備え、

b. 第1のヒンジは、配列番号4、18、19、20、21、22、263～265及び267～273からなる群より選択されるアミノ酸配列を備え、

c. 第2のヒンジは、最大で3つのアミノ酸欠失、アミノ酸付加又はアミノ酸置換がある点で配列番号23、24、263～265及び267～273からなる群より選択されるアミノ酸配列とは異なるアミノ酸配列を備え、または

d. 第1および第2のCH2ドメインは、配列番号25、26、261又は262と、少なくとも70%が同一であるアミノ酸配列を備える、TFcBA。

#### 【請求項9】

請求項1～8のいずれか1項に記載のTFcBAであって、

a. 第1のヒンジは、配列番号4、18、19、20、21、22、263～265及び267～273からなる群より選択されるアミノ酸配列を備え、

b. 第1のCH2ドメインは、非グリコシル化され、配列番号25および26からなる群から選択されるアミノ酸配列を備え、

c. 第1のCH3ドメインは、配列番号31及び35、配列番号33及び37、配列番号39及び43、配列番号41及び45、配列番号47及び51、配列番号49及び53、配列番号55及び59、配列番号57及び61、配列番号63及び67、配列番号65及び69、配列番号71及び73、配列番号72及び74、配列番号75及び79、配列番号77及び81、配列番号83及び85、配列番号84及び86、配列番号87及び89、配列番号88及び90、配列番号91及び93、配列番号92及び94、配列番号95及び97、並びに、配列番号96及び98の配列からなるCH3ドメイン配列の対の群より選択される配列の対のいずれかの配列であるアミノ酸配列を備え、

d. 第2のヒンジは、配列番号23、24、263～265及び267～273からなる群より選択される配列からなるアミノ酸配列を備え、

e. 第2のC H 2ドメインは、非グリコシル化され、配列番号25、26および262からなる群から選択されるアミノ酸配列を備え、配列番号262はさらにT299Dアミノ酸変化を有し、および

f. 第2のC H 3ドメインは、配列番号31及び35、配列番号33及び37、配列番号39及び43、配列番号41及び45、配列番号47及び51、配列番号49及び53、配列番号55及び59、配列番号57及び61、配列番号63及び67、配列番号65及び69、配列番号71及び73、配列番号72及び74、配列番号75及び79、配列番号77及び81、配列番号83及び85、配列番号84及び86、配列番号87及び89、配列番号88及び90、配列番号91及び93、配列番号92及び94、配列番号95及び97、並びに、配列番号96及び98の配列からなるC H 3ドメイン配列の対の群より選択される配列の対のいずれかの配列であるアミノ酸配列を備え、第1のC H 3ドメインが配列対の第1の配列を備える場合は、第2のC H 3ドメインは、配列の対の第2の配列を備え、第1のC H 3ドメインが配列対の第2の配列を備える場合は、第2のC H 3ドメインは、配列の対の第1の配列を備える、T F c B A。

#### 【請求項10】

請求項1～9のいずれか1項に記載のT F c B Aであって、第1のF c領域又は第2のF c領域の一方もしくは双方が、

a. 配列番号99～166からなる群より選択されるアミノ酸配列と、少なくとも70%が同一であるか、もしくは前記アミノ酸配列から最大で50のアミノ酸欠失、アミノ酸付加又はアミノ酸置換がある点で異なるアミノ酸配列を備えるか、

b. 配列番号99～166からなる群より選択されるアミノ酸配列を備えるか、

c. 配列番号99及び100、配列番号101及び102、配列番号103及び104、配列番号105及び106、配列番号107及び108、配列番号109及び110、配列番号111及び112、配列番号113及び114、配列番号115及び116、配列番号117及び118、配列番号119及び120、配列番号121及び122、配列番号123及び124、配列番号125及び126、配列番号127及び128、配列番号129及び130、配列番号131及び132、配列番号133及び134、配列番号135及び136、配列番号137及び138、配列番号139及び140、配列番号141及び142、配列番号143及び144、配列番号145及び146、配列番号147及び148、配列番号149及び150、配列番号151及び152、配列番号153及び154、配列番号155及び156、配列番号157及び158、配列番号159及び160、配列番号161及び162、配列番号163及び164、並びに、配列番号165及び166の配列からなる群より選択される対のアミノ酸配列の一方のアミノ酸配列と、少なくとも70%が同一であるか、もしくは前記アミノ酸配列から最大で50のアミノ酸欠失、アミノ酸付加又はアミノ酸置換がある点で異なるアミノ酸配列を備え、第1のF c領域は、第2のF c領域によって構成されるメンバーとは異なる対のメンバーを備えるか、または

d. 共に、対の2つの異なるメンバーを備え、メンバーのそれぞれは、F cアミノ酸配列であり、それぞれの対は、配列番号99及び100、配列番号101及び102、配列番号103及び104、配列番号105及び106、配列番号107及び108、配列番号109及び110、配列番号111及び112、配列番号113及び114、配列番号115及び116、配列番号117及び118、配列番号119及び120、配列番号121及び122、配列番号123及び124、配列番号125及び126、配列番号127及び128、配列番号129及び130、配列番号131及び132、配列番号133及び134、配列番号135及び136、配列番号137及び138、配列番号139及び140、配列番号141及び142、配列番号143及び144、配列番号145及び146、配列番号147及び148、配列番号149及び150、配列番号151及び152、配列番号153及び154、配列番号155及び156、配列番号157及び158、配列番号159及び160、配列番号161及び162、配列番号163及び164、並びに、配列番号165及び166の配列からなる対の群から選択され、それぞれのメ

ンバーアミノ酸配列は、それぞれの前記対のそれぞれの配列と少なくとも 70 % が同一であるか、または前記対のそれぞれの配列から最大で 30 のアミノ酸付加、アミノ酸欠失又はアミノ酸置換がある点で異なり、第 1 の Fc 領域は、第 2 の Fc 領域によって構成されるメンバーとは異なる対のメンバーを備える、TFcBA。

#### 【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の TFcBA であって、

a. 配列番号 171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219 及び 221 からなる群より選択されるアミノ酸配列と少なくとも 70 % が同一であるか、もしくは前記アミノ酸配列から最大で 30 のアミノ酸欠失、アミノ酸付加又はアミノ酸置換がある点で異なるアミノ酸配列を備える TFc を有するか、または

b. 配列番号 171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219 及び 221 からなる群より選択されるアミノ酸配列を備える TFc を有する、TFcBA。

#### 【請求項 12】

第 1 の VH ドメインと二量化して第 1 の結合部を生成する第 1 の VL ドメインを備える軽鎖を有し、

前記軽鎖は、VL ドメインのカルボキシル末端にリンクされる軽鎖不变 (CL) ドメインを任意に備える、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の TFcBA。

#### 【請求項 13】

第 1 の結合部は N 末端結合部であり、第 2 の結合部は C 末端結合部である請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の TFcBA。

#### 【請求項 14】

第 2 の結合部は、全体が重鎖によって構成される C 末端 scFv である、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の TFcBA。

#### 【請求項 15】

電荷相補対 TFcBA である請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の TFcBA であつて、

電荷相補対 TFcBA は、群 A から選択されるアミノ酸及び群 B から選択されるアミノ酸（電荷相補対）を備える対の帶電アミノ酸を備える TFcBA であり、

群 A は、pI が 7 より大きいすべての天然のアミノ酸を含み、群 B は、pI が 7 より小さいすべての天然のアミノ酸を含み、任意に、群 A は、His、Lys 及び Arg を含み、群 B は、Asp、Glu、Asn、Phe、Gln、Tyr、Ser、Met、Thr、Ile、Gly、Val、Trp、Leu、Ala 及び Pro を含み、

前記電荷相補対は、第 1 のアミノ酸残基及び第 2 のアミノ酸残基からなり、

前記電荷相補対は、位置 297 の電荷相補対又は位置 299 の電荷相補対であり、

位置 297 の電荷相補対は、前記第 1 の Fc 領域の EU 位置 297 に位置する前記第 1 のアミノ酸残基及び前記第 2 の Fc 領域の EU 位置 297 に位置する前記第 2 のアミノ酸残基を有する電荷相補対であり、位置 299 の電荷相補対は、前記第 1 の Fc 領域の EU 位置 299 に位置する前記第 1 のアミノ酸残基及び前記第 2 の Fc 領域の EU 位置 299 に位置する前記第 2 のアミノ酸残基を有する電荷相補対である TFcA 又は TFcBA。

#### 【請求項 16】

請求項 1 ~ 15 のいずれかの TFcBA を含む医薬組成物。

#### 【請求項 17】

少なくとも 1 つの暗号配列を備える核酸分子であつて、前記少なくとも 1 つの暗号配列が、請求項 1 ~ 15 のいずれかの TFcBA の重鎖をコード化する核酸分子。

#### 【請求項 18】

請求項 17 の核酸分子を備える細胞。

**【請求項 19】**

請求項18の細胞を、核酸を発現する条件下で培養することと、T F c B Aを分離することとを有する、T F c B Aを製造する方法。

**【請求項 20】**

癌を有する対象を治療するための、請求項16に記載の医薬組成物。