

【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 1 年 12 月 19 日 (2019.12.19)

【公表番号】特表 2019-503167 (P2019-503167A)

【公表日】平成 31 年 2 月 7 日 (2019.2.7)

【年通号数】公開・登録公報 2019-005

【出願番号】特願 2018-524281 (P2018-524281)

【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 16/46 (2006.01)

C 1 2 N 15/63 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (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 38/02 (2006.01)

A 6 1 K 47/65 (2017.01)

A 6 1 K 47/60 (2017.01)

A 6 1 K 47/64 (2017.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 51/02 (2006.01)

A 6 1 K 49/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 13/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

G 0 1 N 33/68 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/13 Z N A

C 0 7 K 16/28

C 0 7 K 16/46

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 P 21/08

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 38/02

A 6 1 K	47/65		
A 6 1 K	47/60		
A 6 1 K	47/64		
A 6 1 K	39/395		D
A 6 1 K	39/395		N
A 6 1 K	39/395		Y
A 6 1 K	51/02	2 0 0	
A 6 1 K	49/00		
A 6 1 P	35/00		
A 6 1 P	35/02		
A 6 1 P	37/02		
A 6 1 P	19/02		
A 6 1 P	1/04		
A 6 1 P	9/00		
A 6 1 P	25/00		
A 6 1 P	21/00		
A 6 1 P	17/00		
A 6 1 P	13/12		
A 6 1 P	11/06		
A 6 1 P	13/02		
A 6 1 P	29/00		
G 0 1 N	33/68		

## 【手続補正書】

【提出日】令和1年11月8日(2019.11.8)

## 【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

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

200 nM未満のEC<sub>50</sub>値でCD38、好ましくはヒトCD38（配列番号465）と特異的に結合する少なくとも第1のイムノグロブリン単一可変ドメイン（ISVD）を含む、ポリペプチドであって、ここで該ISVDが、好ましくは腫瘍細胞増殖を阻害し、好ましくは、ポリペプチドは、各々が、200 nM未満のEC<sub>50</sub>値でCD38と特異的に結合する第1のISVDおよび第2のISVDを含み、より好ましくは、ポリペプチドは、さらにCH2およびCH3定常ドメインを含み、および、任意に、ポリペプチドは、任意に1つ以上のペプチドリンカーを介して連結される1つ以上の他の基、残基、部分または結合単位を含む、前記ポリペプチド。

【請求項2】

少なくとも1つのイムノグロブリン単一可変ドメインが、本質的に、4つのフレームワーク領域（それぞれ、FR1からFR4）および3つの相補性決定領域（それぞれ、CDR1からCDR3）からなり、

(i) CDR1が、

(a) 配列番号117～174、および

(b) 配列番号117～174のアミノ酸配列に対し4、3、2または1アミノ酸の相違を有するアミノ酸配列、からなる群から選ばれ、ならびに/あるいは、

(ii) CDR2が、

(c) 配列番号233～290、および

(d) 配列番号 233 ~ 290 のアミノ酸配列に対し 4、3、2 または 1 アミノ酸の相違を有するアミノ酸配列、からなる群から選ばれ、ならびに / あるいは、

(iii) CDR3 が、

(e) 配列番号 349 ~ 406、および

(f) 配列番号 349 ~ 406 のアミノ酸配列に対し 4、3、2 または 1 アミノ酸の相違を有するアミノ酸配列、からなる群から選ばれる、請求項 1 に記載のポリペプチド。

【請求項 3】

ISVD が、

- CDR1 が配列番号 117 ~ 174 により表され、CDR2 が配列番号 233 ~ 290 により表され、CDR3 が配列番号 349 ~ 406 により表される ISVD、

- 配列番号 1 ~ 58 により表される ISVD、および、

- 配列番号 1 ~ 58 のいずれか 1 つとの少なくとも 80 % 以上の配列同一性により表される ISVD、

からなる群から選ばれる、請求項 2 に記載のポリペプチド。

【請求項 4】

CDR が、以下からなる群から選ばれる、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のポリペプチド：

CDR1 が配列番号 117 であり、CDR2 が配列番号 233 であり、CDR3 が配列番号 349 である、

CDR1 が配列番号 118 であり、CDR2 が配列番号 234 であり、CDR3 が配列番号 350 である、

CDR1 が配列番号 119 であり、CDR2 が配列番号 235 であり、CDR3 が配列番号 351 である、

CDR1 が配列番号 120 であり、CDR2 が配列番号 236 であり、CDR3 が配列番号 352 である、

CDR1 が配列番号 121 であり、CDR2 が配列番号 237 であり、CDR3 が配列番号 353 である、

CDR1 が配列番号 122 であり、CDR2 が配列番号 238 であり、CDR3 が配列番号 354 である、

CDR1 が配列番号 123 であり、CDR2 が配列番号 239 であり、CDR3 が配列番号 355 である、

CDR1 が配列番号 124 であり、CDR2 が配列番号 240 であり、CDR3 が配列番号 356 である、

CDR1 が配列番号 125 であり、CDR2 が配列番号 241 であり、CDR3 が配列番号 357 である、

CDR1 が配列番号 126 であり、CDR2 が配列番号 242 であり、CDR3 が配列番号 358 である、

CDR1 が配列番号 127 であり、CDR2 が配列番号 243 であり、CDR3 が配列番号 359 である、

CDR1 が配列番号 128 であり、CDR2 が配列番号 244 であり、CDR3 が配列番号 360 である、

CDR1 が配列番号 129 であり、CDR2 が配列番号 245 であり、CDR3 が配列番号 361 である、

CDR1 が配列番号 130 であり、CDR2 が配列番号 246 であり、CDR3 が配列番号 362 である、

CDR1 が配列番号 131 であり、CDR2 が配列番号 247 であり、CDR3 が配列番号 363 である、

CDR1 が配列番号 132 であり、CDR2 が配列番号 248 であり、CDR3 が配列番号 364 である、

CDR1 が配列番号 133 であり、CDR2 が配列番号 249 であり、CDR3 が配列番号



号 390 である、

CDR1 が配列番号 159 であり、CDR2 が配列番号 275 であり、CDR3 が配列番号 391 である、

CDR1 が配列番号 160 であり、CDR2 が配列番号 276 であり、CDR3 が配列番号 392 である、

CDR1 が配列番号 161 であり、CDR2 が配列番号 277 であり、CDR3 が配列番号 393 である、

CDR1 が配列番号 162 であり、CDR2 が配列番号 278 であり、CDR3 が配列番号 394 である、

CDR1 が配列番号 163 であり、CDR2 が配列番号 279 であり、CDR3 が配列番号 395 である、

CDR1 が配列番号 164 であり、CDR2 が配列番号 280 であり、CDR3 が配列番号 396 である、

CDR1 が配列番号 165 であり、CDR2 が配列番号 281 であり、CDR3 が配列番号 397 である、

CDR1 が配列番号 166 であり、CDR2 が配列番号 282 であり、CDR3 が配列番号 398 である、

CDR1 が配列番号 167 であり、CDR2 が配列番号 283 であり、CDR3 が配列番号 399 である、

CDR1 が配列番号 168 であり、CDR2 が配列番号 284 であり、CDR3 が配列番号 400 である、

CDR1 が配列番号 169 であり、CDR2 が配列番号 285 であり、CDR3 が配列番号 401 である、

CDR1 が配列番号 170 であり、CDR2 が配列番号 286 であり、CDR3 が配列番号 402 である、

CDR1 が配列番号 171 であり、CDR2 が配列番号 287 であり、CDR3 が配列番号 403 である、

CDR1 が配列番号 172 であり、CDR2 が配列番号 288 であり、CDR3 が配列番号 404 である、

CDR1 が配列番号 173 であり、CDR2 が配列番号 289 であり、CDR3 が配列番号 405 である、および、

CDR1 が配列番号 174 であり、CDR2 が配列番号 290 であり、CDR3 が配列番号 406 である。

【請求項 5】

第 1 の ISVD が、本質的に、4 つのフレームワーク領域（それぞれ、FR1 から FR4）および 3 つの相補性決定領域（それぞれ、CDR1 から CDR3）からなり、

(i) CDR1 が、

(a) 配列番号 131、132、134、140、144、146、150、151、152、153、155、158、および

(b) 配列番号 131、132、134、140、144、146、150、151、152、153、155、158 のアミノ酸配列に対し 4、3、2 または 1 アミノ酸の相違を有するアミノ酸配列、からなる群から選ばれ、ならびに / あるいは、

(ii) CDR2 が、

(c) 配列番号 247、248、250、256、260、262、266、267、268、269、271、274、および

(d) 配列番号 247、248、250、256、260、262、266、267、268、269、271、274 のアミノ酸配列に対し 4、3、2 または 1 アミノ酸の相違を有するアミノ酸配列、からなる群から選ばれ、ならびに / あるいは、

(iii) CDR3 が、

(e) 配列番号 363、364、366、372、376、378、382、383、3

84、385、387、390、および

(f) 配列番号363、364、366、372、376、378、382、383、384、385、387、390のアミノ酸配列に対し4、3、2または1アミノ酸の相違を有するアミノ酸配列、からなる群から選ばれ、

第2のISVDが、本質的に、4つのフレームワーク領域(それぞれ、FR1からFR4)および3つの相補性決定領域(それぞれ、CDR1からCDR3)からなり、

(i) CDR1が、

(a) 配列番号129、163、164、165、166、および

(b) 配列番号129、163、164、165、166のアミノ酸配列に対し4、3、2または1アミノ酸の相違を有するアミノ酸配列、からなる群から選ばれ、ならびに/あるいは

(ii) CDR2が、

(c) 配列番号245、279、280、281、282、および

(d) 配列番号245、279、280、281、282のアミノ酸配列に対し4、3、2または1アミノ酸の相違を有するアミノ酸配列、からなる群から選ばれ、ならびに/あるいは

(iii) CDR3が、

(e) 配列番号361、395、396、397、398、および

(f) 配列番号361、395、396、397、398のアミノ酸配列に対し4、3、2または1アミノ酸の相違を有するアミノ酸配列、からなる群から選ばれ、

あるいは、

第1のISVDが、本質的に、4つのフレームワーク領域(それぞれ、FR1からFR4)および3つの相補性決定領域(それぞれ、CDR1からCDR3)からなり、

(i) CDR1が、

(a) 配列番号131、132、134、140、144、146、150、151、152、153、155、158、および

(b) 配列番号131、132、134、140、144、146、150、151、152、153、155、158のアミノ酸配列に対し4、3、2または1アミノ酸の相違を有するアミノ酸配列、からなる群から選ばれ、ならびに/あるいは、

(ii) CDR2が、

(c) 配列番号247、248、250、256、260、262、266、267、268、269、271、274、および

(d) 配列番号247、248、250、256、260、262、266、267、268、269、271、274のアミノ酸配列に対し4、3、2または1アミノ酸の相違を有するアミノ酸配列、からなる群から選ばれ、ならびに/あるいは、

(iii) CDR3が、

(e) 配列番号363、364、366、372、376、378、382、383、384、385、387、390、および

(f) 配列番号363、364、366、372、376、378、382、383、384、385、387、390のアミノ酸配列に対し4、3、2または1アミノ酸の相違を有するアミノ酸配列、からなる群から選ばれ、

第2のISVDが、本質的に、4つのフレームワーク領域(それぞれ、FR1からFR4)および3つの相補性決定領域(それぞれ、CDR1からCDR3)からなり、

(i) CDR1が、

(a) 配列番号117、119、120、125、126、136、159、160、161、162、167、168、169、170、171、172、173、174、および

(b) 配列番号117、119、120、125、126、136、159、160、161、162、167、168、169、170、171、172、173、174のアミノ酸配列に対し4、3、2または1アミノ酸の相違を有するアミノ酸配列、からなる群

から選ばれ、ならびに／あるいは、

( i i ) C D R 2 が、

( c ) 配列番号 2 3 3、2 3 5、2 3 6、2 4 1、2 4 2、2 5 2、2 7 5、2 7 6、2 7 7、2 7 8、2 8 3、2 8 4、2 8 5、2 8 6、2 8 7、2 8 8、2 8 9、2 9 0、および

( d ) 配列番号 2 3 3、2 3 5、2 3 6、2 4 1、2 4 2、2 5 2、2 7 5、2 7 6、2 7 7、2 7 8、2 8 3、2 8 4、2 8 5、2 8 6、2 8 7、2 8 8、2 8 9、2 9 0 のアミノ酸配列に対し 4、3、2 または 1 アミノ酸の相違を有するアミノ酸配列、からなる群から選ばれ、ならびに／あるいは、

( i i i ) C D R 3 が、

( e ) 配列番号 3 4 9、3 5 1、3 5 2、3 5 7、3 5 8、3 6 8、3 9 1、3 9 2、3 9 3、3 9 4、3 9 9、4 0 0、4 0 1、4 0 2、4 0 3、4 0 4、4 0 5、4 0 6、および

( f ) 配列番号 3 4 9、3 5 1、3 5 2、3 5 7、3 5 8、3 6 8、3 9 1、3 9 2、3 9 3、3 9 4、3 9 9、4 0 0、4 0 1、4 0 2、4 0 3、4 0 4、4 0 5、4 0 6 のアミノ酸配列に対し 4、3、2 または 1 アミノ酸の相違を有するアミノ酸配列、からなる群から選ばれる、

あるいは、

第 1 の I S V D が、本質的に、4 つのフレームワーク領域（それぞれ、F R 1 から F R 4）および 3 つの相補性決定領域（それぞれ、C D R 1 から C D R 3）からなり、

( i ) C D R 1 が、

( a ) 配列番号 1 2 9、1 6 3、1 6 4、1 6 5、1 6 6、および

( b ) 配列番号 1 2 9、1 6 3、1 6 4、1 6 5、1 6 6 のアミノ酸配列に対し 4、3、2 または 1 アミノ酸の相違を有するアミノ酸配列、からなる群から選ばれ、ならびに／あるいは

( i i ) C D R 2 が、

( c ) 配列番号 2 4 5、2 7 9、2 8 0、2 8 1、2 8 2、および

( d ) 配列番号 2 4 5、2 7 9、2 8 0、2 8 1、2 8 2 のアミノ酸配列に対し 4、3、2 または 1 アミノ酸の相違を有するアミノ酸配列、からなる群から選ばれ、ならびに／あるいは

( i i i ) C D R 3 が、

( e ) 配列番号 3 6 1、3 9 5、3 9 6、3 9 7、3 9 8、および

( f ) 配列番号 3 6 1、3 9 5、3 9 6、3 9 7、3 9 8 のアミノ酸配列に対し 4、3、2 または 1 アミノ酸の相違を有するアミノ酸配列、からなる群から選ばれ、

第 2 の I S V D が、本質的に、4 つのフレームワーク領域（それぞれ、F R 1 から F R 4）および 3 つの相補性決定領域（それぞれ、C D R 1 から C D R 3）からなり、

( i ) C D R 1 が、

( a ) 配列番号 1 1 7、1 1 9、1 2 0、1 2 5、1 2 6、1 3 6、1 5 9、1 6 0、1 6 1、1 6 2、1 6 7、1 6 8、1 6 9、1 7 0、1 7 1、1 7 2、1 7 3、1 7 4、および

( b ) 配列番号 1 1 7、1 1 9、1 2 0、1 2 5、1 2 6、1 3 6、1 5 9、1 6 0、1 6 1、1 6 2、1 6 7、1 6 8、1 6 9、1 7 0、1 7 1、1 7 2、1 7 3、1 7 4 のアミノ酸配列に対し 4、3、2 または 1 アミノ酸の相違を有するアミノ酸配列、からなる群から選ばれ、ならびに／あるいは、

( i i ) C D R 2 が、

( c ) 配列番号 2 3 3、2 3 5、2 3 6、2 4 1、2 4 2、2 5 2、2 7 5、2 7 6、2 7 7、2 7 8、2 8 3、2 8 4、2 8 5、2 8 6、2 8 7、2 8 8、2 8 9、2 9 0、および

( d ) 配列番号 2 3 3、2 3 5、2 3 6、2 4 1、2 4 2、2 5 2、2 7 5、2 7 6、2 7 7、2 7 8、2 8 3、2 8 4、2 8 5、2 8 6、2 8 7、2 8 8、2 8 9、2 9 0 のア

ミノ酸配列に対し4、3、2または1アミノ酸の相違を有するアミノ酸配列、からなる群から選ばれ、ならびに/あるいは、

( i i i ) C D R 3 が、

( e ) 配列番号 3 4 9、3 5 1、3 5 2、3 5 7、3 5 8、3 6 8、3 9 1、3 9 2、3 9 3、3 9 4、3 9 9、4 0 0、4 0 1、4 0 2、4 0 3、4 0 4、4 0 5、4 0 6、および

( f ) 配列番号 3 4 9、3 5 1、3 5 2、3 5 7、3 5 8、3 6 8、3 9 1、3 9 2、3 9 3、3 9 4、3 9 9、4 0 0、4 0 1、4 0 2、4 0 3、4 0 4、4 0 5、4 0 6 のアミノ酸配列に対し4、3、2または1アミノ酸の相違を有するアミノ酸配列、からなる群から選ばれる、

請求項 2 ~ 4 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 6】

F A C S アッセイにおける  $EC_{50}$  が、190 pM 以下、例えば 180、170、160、150、140、130、120、110、100 未満、もしくはさらにはそれ未満、例えば 90、80、70、60、50、40、35、30、25、20 未満、もしくはさらにはそれ未満、例えば 16 pM 未満であり、および/または、

ポリペプチドが、競合 F A C S において決定されたときに、最大 100 nM、例えば 50 nM、20 nM、10 nM、9 nM、8 nM、7 nM、6 nM、5 nM、4 nM、3 nM、好ましくはさらには最大 2 nM、例えば 1 nM の  $IC_{50}$  により CD38 と結合し、および/または、

前記ポリペプチドが、好ましくは競合 F A C S において決定されたときに、ベンチマークの  $IC_{50}$  よりも、少なくとも 10%、例えば 20%、30%、50%、80%、90% もしくはさらには 100% 良好な  $IC_{50}$  により CD38 と結合する、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の第 1 のポリペプチドと、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の第 2 のポリペプチドと、を含み、前記ポリペプチドの CH2 ドメインおよび CH3 ドメインが、Fc 部を形成する、イムノグロブリン構築物。

【請求項 8】

第 1 のポリペプチドおよび第 2 のポリペプチドが同じである、請求項 7 に記載のイムノグロブリン構築物。

【請求項 9】

第 1 のポリペプチドの CH2 ドメインが、第 2 のポリペプチドの CH2 ドメインと対をなし、および/または、第 1 のポリペプチドの CH3 ドメインが、第 2 のポリペプチドの CH3 ドメインと対をなす、請求項 7 または 8 に記載のイムノグロブリン構築物。

【請求項 10】

第 1 の ISVD が CD38 の第 1 のエピトープと結合し、第 2 の ISVD が CD38 上の第 2 のエピトープと結合し、前記第 1 のエピトープが前記第 2 のエピトープと異なり、好ましくは前記第 1 のエピトープが前記第 2 のエピトープと重複しない、請求項 7 ~ 9 のいずれか一項に記載のイムノグロブリン構築物。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のポリペプチドまたは請求項 7 ~ 10 のいずれか一項に記載のイムノグロブリン構築物を含む医薬組成物。

【請求項 12】

高増殖性疾患または自己免疫性疾患などの CD38 の発現増加によって特徴づけられる疾患の治療的処置方法に用いられる、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のポリペプチド、請求項 7 ~ 10 のいずれか一項に記載のイムノグロブリン構築物、または請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

パーキットリンパ腫、T 細胞リンパ腫、有毛細胞白血病、慢性的リンパ球性白血病 (C



L L)、多発性骨髄腫、慢性的骨髄性白血病(CML)、急性骨髄性白血病(AML)、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、CD38発現固形腫瘍、全身性エリテマトーデス(SLE)、関節リウマチ、クローン病、潰瘍性大腸炎、橋本甲状腺炎、強直性脊椎炎、多発性硬化症、グレーブス病、シェーグレン症候群、多発性筋炎、水疱性類天疱瘡、糸球体腎炎、脈管炎または喘息、バラケル・サイモンズ(Barraquer-Simons)症候群、自己免疫心疾患、炎症性腸疾患、発作性夜間ヘモグロビン尿症、非定型溶血性尿毒症症候群および虚血再灌流傷害および移植臓器の拒絶の治療的処置方法に用いられる、請求項1~6のいずれか一項に記載のポリペプチド、請求項7~10のいずれか一項に記載のイムノグロブリン構築物、または請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項14】

請求項1~6のいずれか一項に記載のポリペプチドをコードする核酸分子。

【請求項15】

請求項14に記載の核酸分子を含む発現ベクター。

【請求項16】

請求項14に記載の核酸分子または請求項15に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

【請求項17】

(a) 請求項14に記載の核酸分子の発現を可能にする条件下で、請求項16に記載の宿主細胞を培養することと、

(b) 培養物からポリペプチドを単離することと、を含む、

請求項1~6のいずれか一項に記載のポリペプチドの組換え産生方法。

【請求項18】

- 配列番号1~58により表されるポリペプチドの存在下で、CD38への競合阻害剤ポリペプチドの結合を決定することと、

- 前記競合阻害剤ポリペプチドのCD38に対する結合が、配列番号1~58により表されるポリペプチドの非存在下での、CD38への競合阻害剤の結合と比較し、配列番号1~58により表されるポリペプチドの存在下で、少なくとも10%、例えば20%、30%、40%、50%またはさらにはそれ以上、例えば80%、90%またはさらには100%減少する競合阻害剤ポリペプチドを検出することと、

を含む、

配列番号1~58により表されるポリペプチドと競合する競合阻害剤ポリペプチドを決定する方法。