【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３部門第２区分
【発行日】令和6年9月12日(2024.9.12)

【公開番号】特開2024-116410(P2024-116410A)
【公開日】令和6年8月27日(2024.8.27)
【年通号数】公開公報(特許)2024-160
【出願番号】特願2024-100911(P2024-100911)
【国際特許分類】
*Ｃ０７Ｋ 16/46(2006.01)*
*Ｃ１２Ｎ 15/62(2006.01)*
*Ｃ１２Ｎ 15/63(2006.01)*
*Ｃ１２Ｎ 1/15(2006.01)*
*Ｃ１２Ｎ 1/19(2006.01)*
*Ｃ１２Ｎ 1/21(2006.01)*
*Ｃ１２Ｎ 5/10(2006.01)*
*Ｃ１２Ｐ 21/08(2006.01)*
*Ａ６１Ｐ 7/04(2006.01)*
*Ａ６１Ｐ 43/00(2006.01)*
*Ａ６１Ｋ 39/395(2006.01)*
*Ｃ０７Ｋ 16/36(2006.01)*
*Ｃ１２Ｎ 15/13(2006.01)*
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｋ 16/46 ＺＮＡ
Ｃ１２Ｎ 15/62 Ｚ
Ｃ１２Ｎ 15/63 Ｚ
Ｃ１２Ｎ 1/15
Ｃ１２Ｎ 1/19
Ｃ１２Ｎ 1/21
Ｃ１２Ｎ 5/10
Ｃ１２Ｐ 21/08
Ａ６１Ｐ 7/04
Ａ６１Ｐ 43/00 １１１
Ａ６１Ｋ 39/395 Ｎ
Ｃ０７Ｋ 16/46
Ｃ０７Ｋ 16/36
Ｃ１２Ｎ 15/13

【手続補正書】
【提出日】令和6年8月20日(2024.8.20)
【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】
血液凝固第IX因子（F.IX）および／または活性化血液凝固第IX因子（F.IXa）を認識する第一の抗原結合部位ならびに血液凝固第X因子（F.X）を認識する第二の抗原結合部位を含む二重特異性抗体であって、

前記二重特異性抗体は、配列番号：165と166からなるH鎖および配列番号：167からなる共通L鎖を有する二重特異性抗体(hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ)と比較して高いF.Xa産生促進活性を有し、かつ、hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQと比較して低い、F.IXaとF.VIIIaとの複合体（F.Xase）の阻害作用を有し、

前記二重特異性抗体は、

（i）前記第一の抗原結合部位の重鎖（H鎖）において、Kabatナンバリングによる34位のアミノ酸残基がイソロイシン、35位のアミノ酸残基がアスパラギン、グルタミンまたはセリン、49位のアミノ酸残基がセリン、61位のアミノ酸残基がアルギニン、62位のアミノ酸残基がグルタミン酸、96位のアミノ酸残基がセリンまたはスレオニン、98位のアミノ酸残基がリジンまたはアルギニン、100位のアミノ酸残基がフェニルアラニンまたはチロシン、100b位のアミノ酸残基がグリシン、あるいは、102位のアミノ酸残基がチロシンであること、

（ii）前記第二の抗原結合部位のH鎖において、Kabatナンバリングによる35位のアミノ酸残基がアスパラギン酸、53位のアミノ酸残基がアルギニン、73位のアミノ酸残基がリジン、76位のアミノ酸残基がグリシン、96位のアミノ酸残基がリジンまたはアルギニン、98位のアミノ酸残基がチロシン、100位のアミノ酸残基がチロシン、あるいは、100a位のアミノ酸残基がヒスチジンであること、または

（iii）前記二重特異性抗体の軽鎖（L鎖）において、Kabatナンバリングによる27位のアミノ酸残基がリジンまたはアルギニン、30位のアミノ酸残基がグルタミン酸、31位のアミノ酸残基がアルギニン、32位のアミノ酸残基がグルタミン、50位のアミノ酸残基がアルギニンまたはグルタミン、52位のアミノ酸残基がセリン、53位のアミノ酸残基がアルギニン、54位のアミノ酸残基がリジン、55位のアミノ酸残基がグルタミン酸、92位のアミノ酸残基がセリン、93位のアミノ酸残基がセリン、94位のアミノ酸残基がプロリン、あるいは、95位のアミノ酸残基がプロリンであること、

を特徴とする、二重特異性抗体。

【請求項２】

F.IXおよび／またはF.IXaを認識する第一の抗原結合部位を含む第一のポリペプチド、F.IXおよび／またはF.IXaを認識する第三の抗原結合部位を含む第三のポリペプチド、F.Xを認識する第二の抗原結合部位を含む第二のポリペプチド、およびF.Xを認識する第四の抗原結合部位を含む第四のポリペプチドを含み、

第一のポリペプチドと第三のポリペプチドがそれぞれF.IXまたはF.IXaに対する抗体のH鎖とL鎖の抗原結合部位を含み、第二のポリペプチドと第四のポリペプチドがそれぞれFXに対する抗体のH鎖とL鎖の抗原結合部位を含み、

第一のポリペプチドと第三のポリペプチドが会合し、第二のポリペプチドと第四のポリペプチドが会合し、

第三のポリペプチドまたは第四のポリペプチドにおいて、Kabatナンバリングによる27位のアミノ酸残基がリジンまたはアルギニン、30位のアミノ酸残基がグルタミン酸、31位のアミノ酸残基がアルギニン、32位のアミノ酸残基がグルタミン、50位のアミノ酸残基がアルギニンまたはグルタミン、52位のアミノ酸残基がセリン、53位のアミノ酸残基がアルギニン、54位のアミノ酸残基がリジン、55位のアミノ酸残基がグルタミン酸、92位のアミノ酸残基がセリン、93位のアミノ酸残基がセリン、94位のアミノ酸残基がプロリン、あるいは、95位のアミノ酸残基がプロリンである、

請求項１に記載の二重特異性抗体。

【請求項３】

前記第一のポリペプチドにおいて、Kabatナンバリングによる49位のアミノ酸残基がセリンであり、

前記第二のポリペプチドにおいて、Kabatナンバリングによる73位のアミノ酸残基がリジン、かつ98位のアミノ酸残基がチロシンであり、かつ

第三のポリペプチドまたは第四のポリペプチドにおいて、Kabatナンバリングによる52位のアミノ酸残基がセリン、55位のアミノ酸残基がグルタミン酸、92位のアミノ酸残

基がセリン、かつ93位のアミノ酸残基がセリンである、
請求項２に記載の二重特異性抗体。
【請求項４】
前記第一の抗原結合部位の重鎖（H鎖）において、Kabatナンバリングによる49位のアミノ酸残基がセリンであり、
前記第二の抗原結合部位のH鎖において、Kabatナンバリングによる73位のアミノ酸残基がリジン、かつ98位のアミノ酸残基がチロシンであり、かつ
前記二重特異性抗体の軽鎖（L鎖）において、Kabatナンバリングによる52位のアミノ酸残基がセリンである、
請求項１に記載の二重特異性抗体。
【請求項５】
H鎖定常領域およびL鎖定常領域を含む、請求項１～４のいずれか一項に記載の二重特異性抗体。
【請求項６】
IgG抗体の定常領域を含む、請求項５に記載の二重特異性抗体。
【請求項７】
gG4の定常領域を含む、請求項６に記載の二重特異性抗体。
【請求項８】
ヒト抗体またはヒト化抗体である、請求項１～７のいずれか一項に記載の二重特異性抗体。
【請求項９】
第一の抗原結合部位が下記（a1）～（a11）から選ばれるいずれかのアミノ酸配列からなるH鎖CDRを含む抗原結合部位またはこれと機能的に同等の抗原結合部位を含み、第二の抗原結合部位が下記（b1）～（b11）から選ばれるいずれかのアミノ酸配列からなるH鎖CDRを含む抗原結合部位またはこれと機能的に同等の抗原結合部位を含み、前記二重特異性抗体のL鎖に含まれる抗原結合部位が下記（c1）～（c10）から選ばれるいずれかのアミノ酸配列からなるL鎖CDRを含む抗原結合部位またはこれと機能的に同等の抗原結合部位を含む、請求項１に記載の二重特異性抗体：
（a1） 配列番号：75、76、77（Q1のH鎖CDR）に記載のH鎖CDR1、2、3のアミノ酸配列を有する抗原結合部位、
（a2） 配列番号：78、79、80（Q31のH鎖CDR）に記載のH鎖CDR1、2、3のアミノ酸配列を有する抗原結合部位、
（a3） 配列番号：81、82、83（Q64のH鎖CDR）に記載のH鎖CDR1、2、3のアミノ酸配列を有する抗原結合部位、
（a4） 配列番号：84、85、86（Q85のH鎖CDR）に記載のH鎖CDR1、2、3のアミノ酸配列を有する抗原結合部位、
（a5） 配列番号：87、88、89（Q153のH鎖CDR）に記載のH鎖CDR1、2、3のアミノ酸配列を有する抗原結合部位、
（a6） 配列番号：90、91、92（Q354のH鎖CDR）に記載のH鎖CDR1、2、3のアミノ酸配列を有する抗原結合部位、
（a7） 配列番号：93、94、95（Q360のH鎖CDR）に記載のH鎖CDR1、2、3のアミノ酸配列を有する抗原結合部位、
（a8） 配列番号：96、97、98（Q405のH鎖CDR）に記載のH鎖CDR1、2、3のアミノ酸配列を有する抗原結合部位、
（a9） 配列番号：99、100、101（Q458のH鎖CDR）に記載のH鎖CDR1、2、3のアミノ酸配列を有する抗原結合部位、
（a10） 配列番号：102、103、104（Q460のH鎖CDR）に記載のH鎖CDR1、2、3のアミノ酸配列を有する抗原結合部位、
（a11） 配列番号：105、106、107（Q499のH鎖CDR）に記載のH鎖CDR1、2、3のアミノ酸配列を有する抗原結合部位、

（ｂ１）　配列番号：１０８、１０９、１１０（Ｊ２３２のＨ鎖ＣＤＲ）に記載のＨ鎖ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列を有する抗原結合部位、
（ｂ２）　配列番号：１１１、１１２、１１３（Ｊ２５９のＨ鎖ＣＤＲ）に記載のＨ鎖ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列を有する抗原結合部位、
（ｂ３）　配列番号：１１４、１１５、１１６（Ｊ２６８のＨ鎖ＣＤＲ）に記載のＨ鎖ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列を有する抗原結合部位、
（ｂ４）　配列番号：１１７、１１８、１１９（Ｊ３００のＨ鎖ＣＤＲ）に記載のＨ鎖ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列を有する抗原結合部位、
（ｂ５）　配列番号：１２０、１２１、１２２（Ｊ３２１のＨ鎖ＣＤＲ）に記載のＨ鎖ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列を有する抗原結合部位、
（ｂ６）　配列番号：１２３、１２４、１２５（Ｊ３２６のＨ鎖ＣＤＲ）に記載のＨ鎖ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列を有する抗原結合部位、
（ｂ７）　配列番号：１２６、１２７、１２８（Ｊ３２７のＨ鎖ＣＤＲ）に記載のＨ鎖ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列を有する抗原結合部位、
（ｂ８）　配列番号：１２９、１３０、１３１（Ｊ３３９のＨ鎖ＣＤＲ）に記載のＨ鎖ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列を有する抗原結合部位、
（ｂ９）　配列番号：１３２、１３３、１３４（Ｊ３４４のＨ鎖ＣＤＲ）に記載のＨ鎖ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列を有する抗原結合部位、
（ｂ１０）　配列番号：１３５、１３６、１３７（Ｊ３４６のＨ鎖ＣＤＲ）に記載のＨ鎖ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列を有する抗原結合部位、
（ｂ１１）　配列番号：１７４、１７５、１７６（Ｊ１４２のＨ鎖ＣＤＲ）に記載のＨ鎖ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列を有する抗原結合部位
（ｃ１）　配列番号：１３８、１３９、１４０（Ｌ２のＬ鎖ＣＤＲ）に記載のＬ鎖ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列を有する抗原結合部位、
（ｃ２）　配列番号：１４１、１４２、１４３（Ｌ４５のＬ鎖ＣＤＲ）に記載のＬ鎖ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列を有する抗原結合部位、
（ｃ３）　配列番号：１４４、１４５、１４６（Ｌ２４８のＬ鎖ＣＤＲ）に記載のＬ鎖ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列を有する抗原結合部位、
（ｃ４）　配列番号：１４７、１４８、１４９（Ｌ３２４のＬ鎖ＣＤＲ）に記載のＬ鎖ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列を有する抗原結合部位、
（ｃ５）　配列番号：１５０、１５１、１５２（Ｌ３３４のＬ鎖ＣＤＲ）に記載のＬ鎖ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列を有する抗原結合部位、
（ｃ６）　配列番号：１５３、１５４、１５５（Ｌ３７７のＬ鎖ＣＤＲ）に記載のＬ鎖ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列を有する抗原結合部位、
（ｃ７）　配列番号：１５６、１５７、１５８（Ｌ４０４のＬ鎖ＣＤＲ）に記載のＬ鎖ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列を有する抗原結合部位、
（ｃ８）　配列番号：１５９、１６０、１６１（Ｌ４０６のＬ鎖ＣＤＲ）に記載のＬ鎖ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列を有する抗原結合部位、
（ｃ９）　配列番号：１３７、１３８、１３９（Ｌ４０８のＬ鎖ＣＤＲ）に記載のＬ鎖ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列を有する抗原結合部位、
（ｃ１０）　配列番号：１７７、１７８、１７９（Ｌ１８０のＬ鎖ＣＤＲ）に記載のＬ鎖ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列を有する抗原結合部位。

【請求項１０】

請求項９に記載の二重特異性抗体が結合するエピトープと重複するエピトープに結合する二重特異性抗体であって、

配列番号：１６５と１６６からなるＨ鎖および配列番号：１６７からなる共通Ｌ鎖を有する二重特異性抗体(hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ)と比較して高いF.Xa産生促進活性を有し、かつ、hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQと比較して低い、F.IXaとF.VIIIaとの複合体（F.Xase）の阻害作用を有する、二重特異性抗体。

【請求項１１】

請求項１～１０のいずれか一項に記載の二重特異性抗体をコードする核酸。
【請求項１２】
請求項１１に記載の核酸が挿入されたベクター。
【請求項１３】
請求項１１に記載の核酸または請求項１２に記載のベクターを含む細胞。
【請求項１４】
請求項１３に記載の細胞を培養することを含む、請求項１～１０のいずれか一項に記載の二重特異性抗体を製造する方法。
【請求項１５】
請求項１～１０のいずれか一項に記載の二重特異性抗体を含む、血友病A治療剤。
【請求項１６】
請求項１～１０のいずれか一項に記載の二重特異性抗体を含む、F.VIII/F.VIIIaに対するインヒビターが出現している血友病Aの治療剤。