

【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3年11月11日(2021.11.11)

【公表番号】特表2020-536549(P2020-536549A)

【公表日】令和2年12月17日(2020.12.17)

【年通号数】公開・登録公報2020-051

【出願番号】特願2020-520212(P2020-520212)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13 (2006.01)  
 C 0 7 K 16/46 (2006.01)  
 C 0 7 K 16/28 (2006.01)  
 C 0 7 K 7/08 (2006.01)  
 C 0 7 K 7/06 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/62 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/63 (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 21/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/13  
 C 0 7 K 16/46 Z N A  
 C 0 7 K 16/28  
 C 0 7 K 7/08  
 C 0 7 K 7/06  
 C 1 2 N 15/62 Z  
 C 1 2 N 15/63 Z  
 C 1 2 N 1/15  
 C 1 2 N 1/19  
 C 1 2 N 1/21  
 C 1 2 N 5/10  
 C 1 2 P 21/02 C  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 K 39/395 E  
 A 6 1 K 39/395 T

【手続補正書】

【提出日】令和3年9月29日(2021.9.29)

【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】

二重特異性活性化可能抗体(BAA)であって、前記BAAは、活性化されたとき、2

つの標的に特異的に結合し、前記 B A A は以下の構造：

a . 第 1 の標的に特異的に結合する I g G 抗体 ( A B 1 ) であって、 A B 1 は、 2 つの重鎖 ( A B 1 H C ) および 2 つの軽鎖 ( A B 1 L C ) を含み； 2 つの A B 1 L C のそれぞれの各アミノ末端は、対応する M M 1 - C M 1 構築物のカルボキシル末端に連結され、各 M M 1 - C M 1 構築物は、第 1 の切断可能部分 ( C M 1 ) に連結された第 1 のマスキング部分 ( M M 1 ) を含み、 M M 1 - C M 1 構築物を形成し：

B A A が非切断状態にあるときに、 M M 1 はその標的への前記 A B 1 の結合を低減または阻害し；

C M 1 は、第 1 のプロテアーゼの基質として機能するポリペプチドである、 I g G 抗体 ( A B 1 ) ；

ならびに

b . 各々が第 2 の標的に特異的に結合する 2 つの単鎖可変抗体フラグメント ( s c F v s ) ( 各 A B 2 ) であって、各 A B 2 が、重鎖可変領域に連結された軽鎖可変領域を含み、各 A B 2 のカルボキシル末端が、対応する 2 つの A B 1 重鎖の 1 つのアミノ末端に連結され； 2 つの A B 2 のそれぞれのアミノ末端が、対応する M M 2 - C M 2 構築物のカルボキシル末端に連結し、各 M M 2 - C M 2 構築物は、第 2 の切断可能部分 ( C M 2 ) に連結された第 2 のマスキング部分 ( M M 2 ) を含み、 M M 2 - C M 2 構築物を形成し：

B A A が非切断状態にあるときに、 M M 2 はその標的への前記 A B 2 の結合を低減または阻害し；

C M 2 は、第 2 のプロテアーゼの基質として機能するポリペプチドである、単鎖可変抗体フラグメント ( s c F v s ) ；

を含み、

B A A が、以下の特徴：

i . M M 2 が配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む；

i i . M M 1 が配列番号 7 8 - 8 7 から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む；

i i i . A B 2 が、配列番号 2 または配列番号 3 に記載の重鎖可変ドメイン、および配列番号 1 または配列番号 4 に記載の軽鎖可変ドメインを含む；

i v . B A A が低下されたエフェクター機能を有するように、 A B 1 は、 K a b a t に記載の E U インデックスによってナンバリングされる、アミノ酸位置 L 2 3 4、 L 2 3 5、および P 3 3 1、並びに任意でアミノ酸位置 N 2 9 7 において、アミノ酸置換を含む F c 領域を含む；

の少なくとも 1 つを有する、二重特異性活性化可能抗体 ( B A A ) 。

【請求項 2】

A B 1 が腫瘍標的を結合し、 A B 2 が免疫エフェクター標的を結合する、請求項 1 に記載の B A A 。

【請求項 3】

B A A が T 細胞誘導性 B A A である、請求項 1 に記載の B A A 。

【請求項 4】

A B 1 が E G F R を結合し、 A B 2 が C D 3 を結合する、請求項 1 に記載の B A A 。

【請求項 5】

M M 1 が、以下の特徴：

配列番号 7 8 - 8 4 から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む；ならびに

配列番号 8 5 および配列番号 7 8 から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む；

の少なくとも 1 つを有する、請求項 1 に記載の B A A 。

【請求項 6】

C M 1 が、以下の特徴：

a . 配列番号 1 3 - 1 7 から成る群から選択されるアミノ酸配列のいずれか 1 つを含む；

b . セリンプロテアーゼまたは M M P により切断可能な基質を含む；

c . 配列番号 1 8 - 5 6 から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む；

d . 配列番号 1 4、配列番号 1 7 および配列番号 1 6 から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む；

e . 配列番号 1 4 および配列番号 1 6 から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む；ならびに

f . 配列番号 1 4 および配列番号 1 7 から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む；

の少なくとも 1 つを有する、請求項 1 に記載の B A A。

【請求項 7】

C M 2 が、以下の特徴：

a . 配列番号 1 3 - 1 7 から成る群から選択されるアミノ酸配列のいずれか 1 つを含む；

b . セリンプロテアーゼまたは M M P により切断可能な基質を含む；

c . 配列番号 1 8 - 5 6 から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む；

d . 配列番号 1 4、配列番号 1 7 および配列番号 1 6 から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む；

e . 配列番号 1 4 および配列番号 1 6 から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む；ならびに

f . 配列番号 1 4 および配列番号 1 7 から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む；

の少なくとも 1 つを有する、請求項 1 に記載の B A A。

【請求項 8】

A B 1 が、L 2 3 4 F、L 2 3 5 E および P 3 3 1 S、ならびに任意で N 2 9 7 Q においてアミノ酸置換を含む、請求項 1 に記載の B A A。

【請求項 9】

A B 1 の重鎖が、配列番号 6 9、配列番号 7 0、配列番号 7 1、配列番号 7 2、配列番号 7 3、配列番号 7 4、配列番号 7 5 および配列番号 7 6 のアミノ酸配列のいずれか 1 つを含む、請求項 1 に記載の B A A。

【請求項 1 0】

B A A が：

a . 配列番号 1 3 0 の重鎖アミノ酸配列および配列番号 1 3 2 の軽鎖アミノ酸配列を含む B A A ；

b . 配列番号 1 9 7 の重鎖アミノ酸配列および配列番号 1 9 9 の軽鎖アミノ酸配列を含む B A A ；

c . 配列番号 1 3 4 の重鎖アミノ酸配列および配列番号 1 3 6 の軽鎖アミノ酸配列を含む B A A ；ならびに

d . 配列番号 2 0 1 の重鎖アミノ酸配列および配列番号 2 0 3 の軽鎖アミノ酸配列を含む B A A ；

から成る群から選択される、請求項 1 に記載の B A A。

【請求項 1 1】

活性化可能抗体 ( A A ) であって、前記 A A は、活性化されたとき、C D 3 のイプシロン鎖 ( C D 3 ) に特異的に結合し、前記 A A は、：

a ) C D 3 に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片 ( A B ) ；

b ) A B にカップリングされたマスキング部分 ( M M ) であって、前記 M M は、前記 A A が非切断状態にあるときに前記 C D 3 への前記 A B の結合を低減または阻害し、前記 M M が配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む、マスキング部分 ( M M ) ；および

c ) A B にカップリングされた切断可能部分 ( C M ) であって、前記 C M が、プロテアーゼの基質として機能するポリペプチドである、切断可能部分 ( C M ) ；

を含む、活性化可能抗体 ( A A ) 。

【請求項 1 2】

請求項 1 1 に記載の A A であって、

- a . C M が、セリンプロテアーゼもしくはM M P により切断可能な基質を含む；および/または
- b . C M が、配列番号 1 8 - 5 6 から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む；および/または
- c . C M が、配列番号 1 4 のアミノ酸配列を含む；および/または
- d . C M が、配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む；および/または
- e . C M が、配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含む；および/または
- f . C M が、配列番号 1 3 - 1 7 から成る群から選択されるアミノ酸配列のいずれか 1 つを含む、A A 。

【請求項 1 3】

活性化可能抗体 ( A A ) であって、前記 A A は、活性化されたとき、上皮成長因子受容体 ( E G F R ) に特異的に結合し、前記 A A は、：

- a . E G F R に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片 ( A B ) ；
- b . A B にカップリングされたマスキング部分 ( M M ) であって、前記 M M は、前記 A A が非切断状態にあるときに E G F R への前記 A B の結合を低減または阻害し、かつ前記 M M が、配列番号 7 8 - 8 4 から成る群から選択されるアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、マスキング部分 ( M M ) ；および
- c . A B にカップリングされた切断可能部分 ( C M ) であって、前記 C M が、プロテアーゼの基質として機能するポリペプチドである、切断可能部分 ( C M ) ；を含む、活性化可能抗体 ( A A ) 。

【請求項 1 4】

請求項 1 3 に記載の A A であって、

- a . M M が、配列番号 7 8 のアミノ酸配列を含む；および/または
- b . C M が、セリンプロテアーゼもしくはM M P により切断可能な基質を含む；および/または
- c . C M が、配列番号 1 8 - 5 6 から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む；および/または
- d . C M が、配列番号 1 4 のアミノ酸配列を含む；および/または
- e . C M が、配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む；および/または
- f . C M が、配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含む；および/または
- g . C M が、配列番号 1 3 - 1 7 から成る群から選択されるいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む、A A 。

【請求項 1 5】

配列番号 2 または配列番号 3 に記載の重鎖可変ドメインおよび配列番号 1 または配列番号 4 に記載の軽鎖可変ドメインを含む、C D 3 の ( C D 3 ) イプシロン鎖に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片 ( A B ) 。

【請求項 1 6】

活性化可能抗体 ( A A ) であって、前記 A A は、活性化されたとき、C D 3 のイプシロン鎖 ( C D 3 ) に特異的に結合し、前記 A A は、：

請求項 1 5 の A B ；

A B にカップリングされたマスキング部分 ( M M ) であって、前記 M M は、前記 A A が非切断状態にあるときに前記 A B の前記 C D 3 への結合を低減または阻害する、マスキング部分 ( M M ) ；および

A B にカップリングされた切断可能部分 ( C M ) であって、前記 C M が、プロテアーゼの基質として機能するポリペプチドである、切断可能部分 ( C M ) ；を含む、活性化可能抗体 ( A A ) 。

【請求項 1 7】

請求項 1 6 に記載の A A であって、

- a ) A B が、配列番号 2 に記載の重鎖可変ドメインを含む；ならびに/または
- b ) A B が、配列番号 3 に記載の重鎖可変ドメインを含む；ならびに/または

- c) A B が、配列番号 1 に記載の軽鎖可変ドメインを含む；ならびに / または
- d) A B が、配列番号 4 に記載の軽鎖可変ドメインを含む；ならびに / または
- e) A B が、配列番号 2 に記載の重鎖可変ドメインおよび配列番号 1 に記載の軽鎖可変ドメインを含む；ならびに / または
- f) A B が、配列番号 3 に記載の重鎖可変ドメインおよび配列番号 1 に記載の軽鎖可変ドメインを含む；ならびに / または
- g) A B が、配列番号 2 に記載の重鎖可変ドメインおよび配列番号 4 に記載の軽鎖可変ドメインを含む；ならびに / または
- h) A B が、配列番号 3 に記載の重鎖可変ドメインおよび配列番号 4 に記載の軽鎖可変ドメインを含む；ならびに / または
- i) 任意で M M が、配列番号 10、配列番号 11 および配列番号 12 から成る群から選択されるアミノ酸配列のいずれか 1 つを含む；ならびに / または
- j) 任意で C M が、配列番号 13 - 56 から成る群から選択されるアミノ酸配列のいずれか 1 つを含む、A A。

【請求項 18】

二重特異性活性化可能抗体 (B A A) であって、前記 B A A は、活性化されたとき、2 つの標的に特異的に結合し、前記 B A A は：

a) 第 1 の標的に特異的に結合する I g G 抗体 (A B 1) であって、前記 A B 1 は 2 つの重鎖 (A B 1 H C) および 2 つの軽鎖 (A B 1 L C) を含み；2 つの A B 1 L C のそれぞれの各アミノ末端は、対応する M M 1 - C M 1 構築物のカルボキシル末端に連結し、各 M M 1 - C M 2 構築物は、第 1 の切断可能部分 (C M 1) に結合する第 1 のマスキング部分 (M M 1) を含み、M M 1 - C M 1 構築物を形成する：

B A A が非切断状態にあるときに、M M 1 はその標的への前記 A B 1 の結合を低減または阻害し；

C M 1 は、第 1 のプロテアーゼの基質として機能するポリペプチドである、I g G 抗体 (A B 1)；ならびに

b) 2 つの s c F v であって、各 s c F v は請求項 15 に記載の A B である A B 2 であり、各 A B 2 は、重鎖可変領域に連結する軽鎖可変領域を含み、各 A B 2 のカルボキシル末端は、対応する 2 つの A B 1 重鎖の 1 つのアミノ末端に連結し；2 つの A B 2 のそれぞれのアミノ末端は、対応する M M 2 - C M 2 構築物のカルボキシル末端に連結し、各 M M 2 - C M 2 構築物は、第 2 の切断可能部分 (C M 2) に連結する第 2 のマスキング部分 (M M 2) を含み、M M 2 - C M 2 構築物を形成する：

B A A が非切断状態にあるときに、M M 2 はその標的への前記 A B 2 の結合を低減または阻害し；

C M 2 は、第 2 のプロテアーゼの基質として機能するポリペプチドである、s c F v

を含む、二重特異性活性化可能抗体 (B A A)。

【請求項 19】

請求項 18 に記載の B A A であって、

- a. A B 2 が、配列番号 2 に記載の重鎖可変ドメインを含む；ならびに / または
- b. A B 2 が、配列番号 3 に記載の重鎖可変ドメインを含む；ならびに / または
- c. A B 2 が、配列番号 1 に記載の軽鎖可変ドメインを含む；ならびに / または
- d. A B 2 が、配列番号 4 に記載の軽鎖可変ドメインを含む；ならびに / または
- e. A B 2 が、配列番号 2 に記載の重鎖可変ドメインおよび配列番号 1 に記載の軽鎖可変ドメインを含む；ならびに / または
- f. A B 2 が、配列番号 3 に記載の重鎖可変ドメインおよび配列番号 1 に記載の軽鎖可変ドメインを含む；ならびに / または
- g. A B 2 が、配列番号 2 に記載の重鎖可変ドメインおよび配列番号 4 に記載の軽鎖可変ドメインを含む；ならびに / または
- h. A B 2 が、配列番号 3 に記載の重鎖可変ドメインおよび配列番号 4 に記載の軽鎖

可変ドメインを含む；ならびに/または

i . 任意でMM2が、配列番号10、配列番号11および配列番号12から成る群から選択されるアミノ酸配列のいずれか1つを含む；ならびに/または

j . 任意でCM1またはCM2が、配列番号13 - 56から成る群から選択されるアミノ酸配列のいずれか1つを含む、BAA。

【請求項20】

活性化可能抗体(AA)であって、前記AAは、活性化されたとき、標的に特異的に結合し、前記AAは：

a . 標的に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片(AB)；

b . ABにカップリングされたマスキング部分(MM)であって、前記MMは、前記AAが非切断状態にあるときに標的への前記ABの結合を低減または阻害する、マスキング部分(MM)；および

c . ABにカップリングされた切断可能部分(CM)であって、前記CMが、プロテアーゼの基質として機能するポリペプチドである、切断可能部分(CM)；

を含み、

ABはIgG1抗体であり、ABのFc領域は、Kabataに記載のEUインデックスによってナンバリングされる、アミノ酸位置L234、L235、およびP331において、アミノ酸置換を含む、活性化可能抗体(AA)。

【請求項21】

請求項20に記載のAAであって、

a . AAが低下されたエフェクター機能を有するように、ABは、Kabataに記載のEUインデックスによってナンバリングされる、アミノ酸位置L234F、L235E、およびP331Sにおいて、アミノ酸置換を含むFc領域を含み；

b . AAが低下されたエフェクター機能を有するように、ABは、Kabataに記載のEUインデックスによってナンバリングされる、アミノ酸位置L234、L235、P331およびN297において、アミノ酸置換を含むFc領域を含み；

c . AAが低下されたエフェクター機能を有するように、ABは、Kabataに記載のEUインデックスによってナンバリングされる、アミノ酸位置L234F、L235E、P331SおよびN297Qにおいて、アミノ酸置換を含むFc領域を含み；ならびに/または

d . ABの標的が、1-92-LFA-3、アルファ-4インテグリン、アルファ-Vインテグリン、アルファ4ベータ1インテグリン、アルファ4ベータ7インテグリン、AGR2、抗ルイスY、アペリンJレセプター、エイプリル、B7-H4、BAFF、BTLA、C5補体、C-242、CA9、CA19-9(ルイスa)、炭酸脱水酵素9、CD2、CD3、CD6、CD9、CD11a、CD19、CD20、CD22、CD24、CD25、CD27、CD28、CD30、CD33、CD38、CD40、CD40L、CD41、CD44、CD44v6、CD47、CD51、CD52、CD56、CD64、CD70、CD71、CD74、CD80、CD81、CD86、CD95、CD117、CD125、CD132(IL-2RG)、CD133、CD137、CD138、CD166、CD172A、CD248、CDH6、CEACAM5(CEA)、CEACAM6(NCA-90)、クローディン-3、クローディン-4、cMet、コラーゲン、Cripto、CSFR、CSFR-1、CTLA-4、CTGF、CXCL10、CXCL13、CXCR1、CXCR2、CXCR4、CYR61、DL44、DLK1、DLL4、DPP-4、DSG1、EGFR、EGFRviii、エンドセリンBレセプター(ETBR)、ENPP3、EpCAM、EPHA2、EPHB2、ERBB3、RSVのF蛋白、FAP、FGF-2、FGF8、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、葉酸レセプター、GAL3ST1、G-CSF、G-CSFR、GD2、GITR、GLUT1、GLUT4、GM-CSF、GM-CSFR、GPIIb/IIIaレセプター、Gp130、GPIIB/IIIa、GPNMB、GRP78、HER2/neu、HGF、hGH、HVEM、ヒアルロニダーゼ、ICO

S、IFNアルファ、IFNベータ、IFNベータ、IFNガンマ、IgE、IgEレセプター（FcεRI）、IGF、IGF1R、IL1B、IL1R、IL2、IL11、IL12、IL12p40、IL-12R、IL-12Rベータ1、IL13、IL13R、IL15、IL17、IL18、IL21、IL23、IL23R、IL27/IL27R（wsx1）、IL29、IL-31R、IL31/IL31R、IL2R、IL4、IL4R、IL6、IL6R、インシュリンレセプター、Jaggedリガンド、Jagged 1、Jagged 2、LAG-3、LIF-R、ルイスX、LIGHT、LRP4、LRRC26、MCSP、メソテリン、MRP4、MUC1、Mucin-16（MUC16、CA-125）、Na/K ATPase、好中球エラスターゼ、NGF、ニカストリン、Notchレセプター、Notch 1、Notch 2、Notch 3、Notch 4、NOV、OSM-R、OX-40、PAR2、PDGF-AA、PDGF-BB、PDGFRアルファ、PDGFRベータ、PD-1、PD-L1、PD-L2、ホスファチジルセリン、PIGF、PSCA、PSMA、RAAG12、RAGE、SLC44A4、スフィンゴシン 1 リン酸塩、STEAP1、STEAP2、TAG-72、TAPA1、TGFベータ、TIGIT、TIM-3、TLR2、TLR4、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TMEM31、TNFアルファ、TNFR、TNFRS12A、TRAIL-R1、TRAIL-R2、トランスフェリン、トランスフェリンレセプター、TRK-A、TRK-B、uPAR、VAP1、VCAM-1、VEGF、VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、VISTA、WISP-1、WISP-2およびWISP-3から成る群から選択される、AA。

【請求項22】

二重特異性活性化可能抗体（BAA）であって、前記BAAは、活性化されたとき、2つの標的に特異的に結合し、前記BAAは、：

a．請求項20のAAであって、ABは第1の標的（AB1）に特異的に結合し、AB1は、2つの重鎖（AB1 HC）および2つの軽鎖（AB1 LC）を含むIgG抗体を含み；2つのAB1 LCのそれぞれの各アミノ末端は、対応するMM1-CM1構築物のカルボキシル末端に連結し、各MM1-CM1構築物は、第1の切断可能部分（CM1）に連結する第1のマスキング部分（MM1）を含み、MM1-CM1構築物を形成する、AA：

BAAが非切断状態にあるときに、MM1はその標的への前記AB1の結合を低減または阻害し；

CM1は、第1のプロテアーゼの基質として機能するポリペプチドであり；

b．それぞれ第2の標的に特異的に結合する2つのscFvs（各AB2）であって、各AB2は、軽鎖可変領域に連結する重鎖可変領域を含み、各AB2のカルボキシル末端は、対応する2つのAB1重鎖の1つのアミノ末端に連結し；2つのAB2のそれぞれのアミノ末端は、対応するMM2-CM2構築物のカルボキシル末端に連結し、各MM2-CM2構築物は、第2の切断可能部分（CM2）に連結する第2のマスキング部分（MM2）を含み、MM2-CM2構築物を形成する、scFvs：

BAAが非切断状態にあるときに、MM2はその標的への前記AB2の結合を低減または阻害し；

CM2は、第2のプロテアーゼの基質として機能するポリペプチドであり；

を含み、

BAAが低下されたエフェクター機能を有するように、AB1は、Kabataに記載のEUIンデックスによってナンバリングされる、アミノ酸位置L234、L235、およびP331において、アミノ酸置換を含むFc領域を含む、二重特異性活性化可能抗体（BAA）。

【請求項23】

請求項22に記載のBAAであって、

a．BAAが低下されたエフェクター機能を有するように、AB1は、Kabataに

記載のEUインデックスによってナンバリングされる、アミノ酸位置L234F、L235E、およびP331Sにおいて、アミノ酸置換を含むFc領域を含み；

b. BAAが低下されたエフェクター機能を有するように、AB1は、Kabataに記載のEUインデックスによってナンバリングされる、アミノ酸位置L234、L235、P331およびN297において、アミノ酸置換を含むFc領域を含み；

c. BAAが低下されたエフェクター機能を有するように、AB1は、Kabataに記載のEUインデックスによってナンバリングされる、アミノ酸位置L234F、L235E、P331SおよびN297Qにおいて、アミノ酸置換を含むFc領域を含み；ならびに/または

d. AB1の第1の標的またはAB2の第2の標的が、1-92-LFA-3、アルファ-4インテグリン、アルファ-Vインテグリン、アルファ4ベータ1インテグリン、アルファ4ベータ7インテグリン、AGR2、抗ルイスY、アペリンJレセプター、エイプリル、B7-H4、BAFF、BTLA、C5補体、C-242、CA9、CA19-9(ルイスa)、炭酸脱水酵素9、CD2、CD3、CD6、CD9、CD11a、CD19、CD20、CD22、CD24、CD25、CD27、CD28、CD30、CD33、CD38、CD40、CD40L、CD41、CD44、CD44V6、CD47、CD51、CD52、CD56、CD64、CD70、CD71、CD74、CD80、CD81、CD86、CD95、CD117、CD125、CD132(IL-2RG)、CD133、CD137、CD138、CD166、CD172A、CD248、CDH6、CEACAM5(CEA)、CEACAM6(NCA-90)、クローディン-3、クローディン-4、cMet、コラーゲン、Cripto、CSFR、CSFR-1、CTLA-4、CTGF、CXCL10、CXCL13、CXCR1、CXCR2、CXCR4、CYR61、DL44、DLK1、DLL4、DPP-4、DSG1、EGFR、EGFRviii、エンドセリンBレセプター(ETBR)、ENPP3、EPCAM、EPHA2、EPHB2、ERBB3、RSVのF蛋白、FAP、FGF-2、FGF8、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、葉酸レセプター、GAL3ST1、G-CSF、G-CSFR、GD2、GITR、GLUT1、GLUT4、GM-CSF、GM-CSFR、GPIIb/IIIaレセプター、Gp130、GPIIB/IIIA、GPNMB、GRP78、HER2/neu、HGF、hGH、HVEM、ヒアルロニダーゼ、ICOS、IFNアルファ、IFNベータ、IFNベータ、IFNガンマ、IgE、IgEレセプター(FcεRI)、IGF、IGF1R、IL1B、IL1R、IL2、IL11、IL12、IL12p40、IL-12R、IL-12Rベータ1、IL13、IL13R、IL15、IL17、IL18、IL21、IL23、IL23R、IL27/IL27R(wsx1)、IL29、IL-31R、IL31/IL31R、IL2R、IL4、IL4R、IL6、IL6R、インシュリンレセプター、Jaggedリガンド、Jagged1、Jagged2、LAG-3、LIF-R、ルイスX、LIGHT、LRP4、LRRc26、MCSP、メソテリン、MRP4、MUC1、Mucin-16(MUC16、CA-125)、Na/KATpase、好中球エラスターゼ、NGF、ニカストリン、Notchレセプター、Notch1、Notch2、Notch3、Notch4、NOV、OSM-R、OX-40、PAR2、PDGF-AA、PDGF-BB、PDGFRアルファ、PDGFRベータ、PD-1、PD-L1、PD-L2、ホスファチジルセリン、P1GF、PSCA、PSMA、RAAG12、RAGE、SLC44A4、スフィンゴシン1リン酸塩、STEAP1、STEAP2、TAG-72、TAPA1、TGFベータ、TIGIT、TIM-3、TLR2、TLR4、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TMEM31、TNFアルファ、TNFR、TNFRS12A、TRAIL-R1、TRAIL-R2、トランスフェリン、トランスフェリンレセプター、TRK-A、TRK-B、uPAR、VAP1、VCAM-1、VEGF、VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、VISTA、WISP-1、WISP-2およびWISP-3から成る群から選択される、BAA。

## 【請求項 2 4】

二重特異性活性化可能抗体 (B A A) であって、前記 B A A は、活性化されたとき、2つの標的に特異的に結合し、前記 B A A は、：

a . 第 1 の標的に特異的に結合する I g G 抗体 (A B 1) であって、前記 A B 1 は、2つの重鎖 (A B 1 H C) および 2つの軽鎖 (A B 1 L C) を含み；2つの A B 1 L C のそれぞれの各アミノ末端は、対応する M M 1 - C M 1 構築物のカルボキシル末端と連結し、各 M M 1 - C M 1 構築物は、第 1 の切断可能部分 (C M 1) と連結する第 1 のマスキング部分 (M M 1) を含み、M M 1 - C M 1 構築物を形成する、I g G 抗体 (A B 1) ；

B A A が非切断状態にあるときに、M M 1 はその標的への前記 A B 1 の結合を低減または阻害し；

C M 1 は、第 1 のプロテアーゼの基質として機能するポリペプチドである；ならびに

b . それぞれ第 2 の標的に特異的に結合する 2つの s c F v (各 A B 2) であって、各 A B 2 は、重鎖可変領域に連結する軽鎖可変領域を含み、各 A B 2 のカルボキシル末端は、対応する 2つの A B 1 重鎖の 1つのアミノ末端に連結し；2つの A B 2 のそれぞれのアミノ末端は、対応する M M 2 - C M 2 構築物のカルボキシル末端に連結し、各 M M 2 - C M 2 構築物は、第 2 の切断可能部分 (C M 2) に連結する第 2 のマスキング部分 (M M 2) を含み、M M 2 - C M 2 構築物を形成する、s c F v ；

B A A が非切断状態にあるときに、M M 2 はその標的への前記 A B 2 の結合を低減または阻害し；

C M 2 は、第 2 のプロテアーゼの基質として機能するポリペプチドであり；

i . M M 2 は配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含み；

i i . M M 1 は配列番号 7 8 - 8 7 から成る群から選択されるアミノ酸配列を含み；

i i i . A B 2 は配列番号 2 または配列番号 3 に記載の重鎖可変ドメインおよび配列番号 1 または配列番号 4 に記載の軽鎖可変ドメインを含み；ならびに

i v . B A A が低下されたエフェクター機能を有するように、A B 1 は、K a b a t に記載の E U インデックスによってナンバリングされる、アミノ酸位置 L 2 3 4、L 2 3 5、および P 3 3 1、並びに任意でアミノ酸位置 N 2 9 7 において、アミノ酸置換を含む F c 領域を含む；

を含む、二重特異性活性化可能抗体 (B A A) 。

## 【請求項 2 5】

A B 1 が腫瘍標的に結合し、A B 2 が免疫エフェクター標的に結合する、請求項 2 4 に記載の B A A 。

## 【請求項 2 6】

B A A が T 細胞誘導性 B A A である、請求項 2 4 に記載の B A A 。

## 【請求項 2 7】

A B 1 が E G F R に結合し、A B 2 が C D 3 に結合する、請求項 2 4 に記載の B A A 。

## 【請求項 2 8】

M M 1 が、以下の特徴：

配列番号 7 8 - 8 4 から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む；ならびに

配列番号 8 5 および配列番号 7 8 から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む；

の少なくとも 1つを有する、請求項 2 4 に記載の B A A 。

## 【請求項 2 9】

C M 1 が、以下の特徴：

a . 配列番号 1 3 - 1 7 から成る群から選択されるアミノ酸配列のいずれか 1つを含む；

b . セリンプロテアーゼまたは M M P により切断可能な基質を含む；

c . 配列番号 1 8 - 5 6 から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む；

d . 配列番号 1 4、配列番号 1 7 および配列番号 1 6 から成る群から選択されるアミノ

酸配列を含む；

e． 配列番号 14 および配列番号 16 から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む；  
ならびに

f． 配列番号 14 および配列番号 17 から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む；  
の少なくとも 1 つを有する、請求項 24 に記載の B A A。

【請求項 30】

C M 2 が、以下の特徴：

a． 配列番号 13 - 17 から成る群から選択されるアミノ酸配列のいずれか 1 つを含む；

b． セリンプロテアーゼまたは MMP により切断可能な基質を含む；

c． 配列番号 18 - 56 から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む；

d． 配列番号 14、配列番号 17 および配列番号 16 から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む；

e． 配列番号 14 および配列番号 16 から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む；  
ならびに

f． 配列番号 14 および配列番号 17 から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む；  
の少なくとも 1 つを有する、請求項 24 に記載の B A A。

【請求項 31】

A B 1 が、L 2 3 4 F、L 2 3 5 E および P 3 3 1 S、ならびに任意で N 2 9 7 Q においてアミノ酸置換を含む、請求項 24 に記載の B A A。

【請求項 32】

A B 1 の重鎖が、配列番号 69、配列番号 70、配列番号 71、配列番号 72、配列番号 73、配列番号 74、配列番号 75 および配列番号 76 のアミノ酸配列いずれか 1 つを含む、請求項 24 に記載の B A A。

【請求項 33】

B A A が：

a． 配列番号 130 の重鎖アミノ酸配列および配列番号 132 の軽鎖アミノ酸配列を含む B A A；

b． 配列番号 197 の重鎖アミノ酸配列および配列番号 199 の軽鎖アミノ酸配列を含む B A A；

c． 配列番号 134 の重鎖アミノ酸配列および配列番号 136 の軽鎖アミノ酸配列を含む B A A；ならびに

d． 配列番号 201 の重鎖アミノ酸配列および配列番号 203 の軽鎖アミノ酸配列を含む B A A；

から成る群から選択される、請求項 24 に記載の B A A。

【請求項 34】

請求項 1 - 10、18 - 19 および 22 - 33 のいずれか一項の B A A、請求項 11 - 14、16 - 17 および 20 - 21 のいずれか一項の A A、任意で担体、任意でさらなる薬剤を含む医薬組成物であって、任意でさらなる薬剤が治療剤である、医薬組成物。

【請求項 35】

請求項 1 - 10、18 - 19 および 22 - 33 のいずれか一項の B A A、請求項 11 - 14、16 - 17 および 20 - 21 のいずれか一項の A A をコードする単離核酸分子。

【請求項 36】

a． 請求項 35 の単離核酸分子を含むベクター；

b． p L W 2 8 9 の核酸配列を含むベクター；

c． p L W 2 4 6 の核酸配列を含むベクター；

d． p L W 3 0 7 の核酸配列を含むベクター；および

e． p L W 2 9 1 の核酸配列を含むベクター；

から成る群から選択されるベクター。

【請求項 37】

請求項 36 のベクターのいずれか 1 つを含む細胞であって、任意で細胞は：

- a . p L W 2 8 9 および p L W 2 4 6 を含む細胞；ならびに
- b . p L W 3 0 7 および p L W 2 9 1 を含む細胞；

から成る群から選択される、細胞。

【請求項 38】

B A A の発現をもたらす条件下で細胞を培養することによって、請求項 1 - 10、18 - 19 および 22 - 33 のいずれか一項の B A A、請求項 11 - 14、16 - 17 および 20 - 21 のいずれか一項の A A を製造する方法であって、細胞が請求項 36 のベクターを含む、方法。

【請求項 39】

医薬品として使用するための、または治療方法で使用するための、任意で

障害または疾患の治療、症状の緩和、または進行の遅延の方法で使用するための、前記障害または疾患は、E G F R を発現する疾患細胞を含む、および/または

ガンの治療方法で使用するための；任意でガンは肛門がん、基底細胞がん、脳がん、膀胱がん、乳がん、骨がん、子宮頸がん、胆管がん、結腸直腸がん、子宮内膜がん、食道がん、胆嚢がん、胃がん、神経膠芽細胞腫、頭頸部がん、肝がん、肺がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、腎がん、肉腫、小腸がん、扁平上皮がん、皮膚がん、精巣がん、甲状腺がんもしくは子宮がんであり、および/または

治療方法で使用するための、前記方法は血管新生を阻害することを含む、および/または

健康な組織および病気の組織で抗体がその標的に結合することによって引き起こされる健康な組織への損傷を減らす方法で使用するための、および/または

抗体処置の忍容性を改善する方法で使用するための；および/または

腫瘍組織に T 細胞を動員する方法で使用するための、

任意で使用は、さらなる薬剤を投与することを含み、任意でさらなる薬剤が治療剤である、請求項 0 - 10、18 - 19 および 22 - 33 のいずれか一項の B A A、請求項 11 - 14、16 - 17 および 20 - 21 のいずれか一項の A A、または請求項 34 の医薬組成物、または請求項 38 に従って製造された B B A。

【請求項 40】

請求項 15 の A B、任意で担体、および任意でさらなる薬剤を含む医薬組成物であって、任意でさらなる薬剤が治療剤である、医薬組成物。

【請求項 41】

A B の発現をもたらす条件下で細胞を培養することによる、請求項 15 の A B の製造方法。

【請求項 42】

医薬品もしくは請求項 40 の医薬組成物として使用するための請求項 15 の A B、または治療法で使用するための請求項 41 に従って製造された A B、任意で

障害または疾患を処置する、その症状を緩和する、またはその進行を遅延させる方法での使用のための、ならびに/あるいは

がんを処置する方法での使用のための、任意で前記がんが、肛門ガン、基底細胞ガン、脳ガン、膀胱ガン、乳ガン、骨のガン、子宮頸ガン、肝内胆管ガン、結腸直腸ガン、子宮内膜ガン、食道ガン、胆嚢ガン、胃ガン、膠芽細胞腫、頭頸部ガン、肝臓ガン、肺ガン、卵巣ガン、膵臓ガン、前立腺ガン、腎ガン、肉腫、小腸ガン腫、扁平上皮がん、皮膚ガン、睾丸ガン、甲状腺ガンまたは子宮ガンである、ならびに/あるいは

処置の方法での使用のための、前記方法が血管形成を阻害することを含む、および/または

T 細胞を腫瘍組織に動員する方法で使用するための、

任意で前記使用は、さらなる薬剤を投与することを含み、任意で前記さらなる薬剤が治療剤である、A B。