

【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 27 日(2022.12.27)

【国際公開番号】WO2020/132584

【公表番号】特表 2022-513482(P2022-513482A)

【公表日】令和 4 年 2 月 8 日(2022.2.8)

【年通号数】公開公報(特許)2022-023

【出願番号】特願 2021-533671(P2021-533671)

【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 19/00(2006.01)

C 1 2 N 15/11(2006.01)

C 1 2 N 15/113(2010.01)

C 0 7 K 14/52(2006.01)

C 1 2 N 15/63(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 K 47/68(2017.01)

20

A 6 1 K 31/7088(2006.01)

A 6 1 K 31/713(2006.01)

A 6 1 K 31/537(2006.01)

A 6 1 K 38/05(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

A 6 1 K 31/7125(2006.01)

A 6 1 K 31/712(2006.01)

A 6 1 P 35/02(2006.01)

A 6 1 P 21/02(2006.01)

30

C 0 7 K 16/28(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/13 Z N A

C 0 7 K 16/46

C 0 7 K 19/00

C 1 2 N 15/11 Z

C 1 2 N 15/113 Z

C 0 7 K 14/52

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 15/113 1 3 0 Z

40

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 47/68

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 31/713

A 6 1 K 31/537

A 6 1 K 38/05

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/7125

50

A 6 1 K 31/712
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 21/02
 C 0 7 K 16/28

【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

10

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

可変重鎖(VH)領域と可変軽鎖(VL)領域を含む、抗トランスフェリン受容体抗体であって、前記VH領域は、配列番号：1を含むHCDR1配列と、E I N P I X₁ G R S N Y A X₂ K F Q G(配列番号：88)を含むHCDR2配列であって、X₁がNまたはQから選択され、X₂がQまたはEから選択される、HCDR2配列と、配列番号：3を含むHCDR3配列とを含み、ならびに前記VL領域は、R T S E N I Y X₃ N L A(配列番号：89)を含むLCDR1配列と、A X₄ T N L A X₅(配列番号：90)を含むLCDR2配列と、Q H F W G T P L T X₆(配列番号：91)を含むLCDR3配列とを含み、X₃はNまたはSから選択され、X₄はAまたはGから選択され、X₅はDまたはEから選択され、X₆は存在するか、存在せず、存在する場合にはFである、抗トランスフェリン受容体抗体。

20

【請求項2】

前記VH領域は、配列番号：1を含むHCDR1配列、配列番号：4を含むHCDR2配列、および配列番号：3を含むHCDR3配列を含む、請求項1に記載の抗トランスフェリン受容体抗体。

【請求項3】

V_L領域は、配列番号：6を含むLCDR1配列、A A T N L A X₅(配列番号：92)を含むLCDR2配列、およびQ H F W G T P L T X₆(配列番号：91)を含むLCDR3配列を含み、ここで、X₅はDまたはEから選択され、X₆は存在するか、存在せず、存在する場合にはFである、請求項1に記載の抗トランスフェリン受容体抗体。

30

【請求項4】

前記VL領域は、配列番号：6を含むLCDR1配列、配列番号：7を含むLCDR2配列、および配列番号：8を含むLCDR3配列を含む、請求項1に記載の抗トランスフェリン受容体抗体。

【請求項5】

前記VH領域は、配列番号：1を含むHCDR1配列、配列番号：4を含むHCDR2配列、および配列番号：3を含むHCDR3配列を含み、ならびに、前記VL領域は、配列番号：6を含むLCDR1配列、配列番号：7を含むLCDR2配列、および配列番号：8を含むLCDR3配列を含む、請求項1に記載の抗トランスフェリン受容体抗体。

40

【請求項6】

前記VH領域は、配列番号：13-16から選択される配列に対する少なくとも80%、85%、90%、95%、99%、または100%の配列同一性を含み、および前記VL領域は、配列番号：18-21から選択される配列に対する少なくとも80%、85%、90%、95%、99%、または100%の配列同一性を含む、請求項1に記載の抗トランスフェリン受容体抗体。

【請求項7】

前記抗トランスフェリン受容体抗体は、多特異性抗体またはその結合フラグメントを含む

50

請求項 1 に記載の抗トランスフェリン受容体抗体。

【請求項 8】

トランスフェリン受容体に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントであって、前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、i) 配列番号：13 - 16 から選択される配列を含む可変重鎖 (VH) 領域、および ii) 配列番号：18 - 21 から選択される配列を含む可変軽鎖 (VL) 領域を含む、抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 9】

前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、ヒト化抗体またはその結合フラグメント、あるいはキメラ抗体またはその結合フラグメントを含む、請求項 8 に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

10

【請求項 10】

前記抗原結合フラグメントは、IgG - scFv、ナノボディ、BiTE、ダイアボディ、DART、TandAb、scダイアボディ、scダイアボディ - CH3、トリプルボディ、ミニ抗体、ミニボディ、TriBiミニボディ、scFv - CH3 KIH、Fab - scFv - Fc KIH、Fab - scFv、scFv - CH - CL - scFv、Fab'、F(ab')₂、F(ab')₃、F(ab')₂ - scFv₂、scFv、scFv - KIH、Fab - scFv - Fc、四価HCAb、scダイアボディ - Fc、ダイアボディ - Fc、タンデムscFv - Fc、およびイントラボディから選択される、請求項 8 に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 11】

前記抗原結合フラグメントは、ナノボディ、BiTE、ダイアボディ、DART、TandAb、scダイアボディ、scダイアボディ - CH3、トリプルボディ、scFv - CH3 KIH、Fab - scFv - Fc KIH、Fab - scFv、scFv - CH - CL - scFv、Fab'、F(ab')₂、F(ab')₃、F(ab')₂ - scFv₂、scFv、およびscFv - KIHから選択される、請求項 10 に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

20

【請求項 12】

前記抗トランスフェリン受容体抗体は、IgG1 フレームワーク、IgG2 フレームワーク、IgG2b フレームワーク、またはIgG4 フレームワークのうちの少なくとも1つを含む、請求項 1 に記載の抗トランスフェリン受容体抗体。

30

【請求項 13】

前記抗トランスフェリン受容体抗体は、Fc 領域中に少なくとも1つの突然変異をさらに含み、前記少なくとも1つの突然変異はエフェクター機能を調節する、請求項 1 に記載の抗トランスフェリン受容体抗体。

【請求項 14】

前記エフェクター機能は、Fc - 受容体結合を弱めるか、または取り除くことを含む、請求項 13 に記載の抗トランスフェリン受容体抗体。

【請求項 15】

前記少なくとも1つの突然変異は、残基位置 D265、N297、K322、L328、またはP329 にあり、ここで、前記残基位置はIgG1 を基準としている、請求項 13 に記載の抗トランスフェリン受容体抗体。

40

【請求項 16】

前記 Fc 領域は L233 と L234 において突然変異を含み、ここで、残基は配列番号：23 の位置 233 と位置 234 に対応する、請求項 13 に記載の抗トランスフェリン受容体抗体。

【請求項 17】

前記 Fc 領域は、D265 と N297 において突然変異を含む、請求項 13 に記載の抗トランスフェリン受容体抗体。

【請求項 18】

前記抗トランスフェリン受容体抗体は、配列番号：23 - 46 から選択された重鎖 (HC

50

）配列と、配列番号：47 - 50 から選択された軽鎖（L C）配列とを含む、請求項 1 に記載の抗トランスフェリン受容体抗体。

【請求項 19】

前記抗トランスフェリン受容体抗体はヒトトランスフェリン受容体（T f R）に特異的に結合する、請求項 1 に記載の抗トランスフェリン受容体抗体。

【請求項 20】

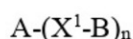
請求項 8 の抗体またはその抗原結合フラグメントと、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 21】

式（I）を含む、抗トランスフェリン受容体抗体コンジュゲートであって、

10

【化 1】



式 (I)

式中、

A は抗トランスフェリン受容体抗体を含み、前記抗トランスフェリン受容体抗体は可変重鎖（V H）領域と可変軽鎖（V L）領域を含み、前記 V H 領域は、配列番号：1 を含む H C D R 1 配列と、E I N P I X₁ G R S N Y A X₂ K F Q G（配列番号：88）を含む H C D R 2 配列であって、X₁ が N または Q から選択され、X₂ が Q または E から選択される、H C D R 2 配列と、配列番号：3 を含む H C D R 3 配列とを含み、ならびに V L 領域は、R T S E N I Y X₃ N L A（配列番号：89）を含む L C D R 1 配列と、A X₄ T N L A X₅（配列番号：90）を含む L C D R 2 配列と、Q H F W G T P L T X₆（配列番号：91）を含む L C D R 3 配列とを含み、X₃ は N または S から選択され、X₄ は A または G から選択され、X₅ は D または E から選択され、X₆ は存在するか、存在せず、存在する場合には F であり、

20

B はポリ核酸分子を含み、

X¹ は単結合またはリンカーからなり、および、

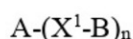
n は 1 - 12 から選択された平均値である、抗トランスフェリン受容体抗体コンジュゲート。

30

【請求項 22】

式（I）を含む、抗トランスフェリン受容体抗体コンジュゲートであって、

【化 2】



式 (I)

式中、

A は抗トランスフェリン受容体抗体またはその抗原結合フラグメントを含み、前記抗トランスフェリン受容体抗体またはその抗原結合フラグメントは配列番号：13 - 16 から選択される配列を含む可変重鎖（V H）領域、および配列番号：18 - 21 から選択される配列を含む可変軽鎖（V L）領域を含み、

40

B はポリ核酸分子を含み、

X¹ は単結合またはリンカーからなり、および、

n は 1 - 12 から選択された平均値である、抗トランスフェリン受容体抗体コンジュゲート。

【請求項 23】

前記抗原結合フラグメントは、I g G - s c F v、ナノボディ、B i T E、ダイアボディ、D A R T、T a n d A b、s c ダイアボディ、s c ダイアボディ - C H 3、トリプルボディ、ミニ抗体、ミニボディ、T r i B i ミニボディ、s c F v - C H 3 K I H、F a

50

b - s c F v - F c K I H、F a b - s c F v、s c F v - C H - C L - s c F v、F a b'、F (a b') 2、F (a b') 3、F (a b') 2 - s c F v 2、s c F v、s c F v - K I H、F a b - s c F v - F c、四価 H C A b、s c ダイアボディ - F c、ダイアボディ - F c、タンデム s c F v - F c、およびイントラボディから選択される、請求項 2 1 または 2 2 に記載の抗トランスフェリン受容体抗体コンジュゲート。

【請求項 2 4】

前記ポリ核酸分子は、短干渉核酸 (s i N A)、低分子干渉 R N A (s i R N A)、二本鎖 R N A (d s R N A)、マイクロ R N A (m i R N A)、低分子ヘアピン型 R N A (s h R N A)、アンチセンスオリゴヌクレオチド (A S O)、ホスホロジアミデートモルホリノオリゴ (P M O)、および m R N A から選択される、請求項 2 1 または 2 2 に記載の抗トランスフェリン受容体抗体コンジュゲート。

10

【請求項 2 5】

前記ポリ核酸分子は、二本鎖 R N A (d s R N A) である、請求項 2 1 または 2 2 に記載の抗トランスフェリン受容体抗体コンジュゲート。

【請求項 2 6】

前記ポリ核酸分子は、一本鎖アンチセンスオリゴヌクレオチド (A S O) である、請求項 2 1 または 2 2 に記載の抗トランスフェリン受容体抗体コンジュゲート。

【請求項 2 7】

前記ポリ核酸分子は、パッセンジャー鎖とガイド鎖とを含む、請求項 2 1 または 2 2 に記載の抗トランスフェリン受容体抗体コンジュゲート。

20

【請求項 2 8】

前記ガイド鎖は、少なくとも 1 つの修飾されたヌクレオチド間結合、少なくとも 1 つの反転脱塩基部分、少なくとも 1 つの 5' - ビニルホスホネート修飾された非天然のヌクレオチド、あるいは、これらの組み合わせを含む、請求項 2 7 に記載の抗トランスフェリン受容体抗体コンジュゲート。

【請求項 2 9】

ポリ核酸分子は、2' 位置での糖部分の修飾をさらに含み、2' - 位置での修飾は、2' - O - メチル、2' - O - メトキシエチル (2' - O - M O E)、2' - デオキシ、2' - デオキシ - 2' - フルオロ、2' - O - アミノプロピル (2' - O - A P)、2' - O - ジメチルアミノエチル (2' - O - D M A O E)、2' - O - ジメチルアミノプロピル (2' - O - 30 D M A P)、2' - O - ジメチルアミノエチルオキシエチル (2' - O - D M A E O E)、または、2' - O - N - メチルアセトアミド (2' - O - N M A) 修飾されたヌクレオチドから選択される、請求項 2 1 または 2 2 に記載の抗トランスフェリン受容体抗体コンジュゲート。

【請求項 3 0】

前記パッセンジャー鎖は、少なくとも 6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、またはそれ以上のホスホロジアミデートモルホリノオリゴマー修飾された非天然のヌクレオチドを含む、請求項 2 7 に記載の抗トランスフェリン受容体抗体コンジュゲート。

【請求項 3 1】

A - X¹ は前記パッセンジャー鎖の 5' 末端または前記パッセンジャー鎖の 3' 末端にコンジュゲートする、請求項 2 7 に記載の抗トランスフェリン受容体抗体コンジュゲート。

40

【請求項 3 2】

前記ポリ核酸分子は遺伝子の標的配列にハイブリダイズし、および、前記ポリ核酸分子は、前記遺伝子に対する R N A 干渉を媒介する、請求項 2 1 または 2 2 に記載の抗トランスフェリン受容体抗体コンジュゲート。

【請求項 3 3】

前記遺伝子は、I G F 1 - A k t - F o x O 経路、グルココルチコイド - G R 経路、P G C 1 - F o x O 経路、T N F - N F _ B 経路、またはミオスタチン - A c t R I I b - S m a d 2 / 3 経路、E 3 リガーゼ、フォークヘッドボックス転写因子、アトロジン -

50

1 遺伝子 (F B X O 3 2)、M u R F 1 遺伝子 (T R I M 6 3)、F O X O 1、F O X O 3、M S T N、D M D、または D M P K 内のアップレギュレートされた遺伝子を含む、請求項 3 2 に記載の抗トランスフェリン受容体抗体コンジュゲート。

【請求項 3 4】

前記 R N A 干渉は、前記抗トランスフェリン受容体抗体コンジュゲートが被験体に投与されるときに、筋肉で優先的に媒介される、請求項 3 2 に記載の抗トランスフェリン受容体抗体コンジュゲート。

【請求項 3 5】

請求項 2 1 または 2 2 に記載の抗トランスフェリン受容体抗体コンジュゲートと、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む、医薬組成物。

10

20

30

40

50