

【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6年10月7日(2024.10.7)

【国際公開番号】WO2022/068809

【公表番号】特表2023-543826(P2023-543826A)

【公表日】令和5年10月18日(2023.10.18)

【年通号数】公開公報(特許)2023-196

【出願番号】特願2023-519496(P2023-519496)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 0 7 K 16/28(2006.01)

C 1 2 N 15/63(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

C 1 2 N 1/19(2006.01)

C 1 2 P 21/08(2006.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

A 6 1 K 38/19(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

10

20

【F I】

C 1 2 N 15/13 Z N A

C 0 7 K 16/28

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 5/10

C 1 2 N 1/19

C 1 2 P 21/08

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 38/19

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 E

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 48/00

30

40

【手続補正書】

【提出日】令和6年9月27日(2024.9.27)

【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】

ヒト化抗CD3抗体またはその抗原結合断片であって、配列番号50に示されるVHに含まれる3つの相補性決定領域HCDR1、HCDR2およびHCDR3、ならびに配列番号80に

50

示されるVLに含まれる3つの相補性決定領域LCDR1、LCDR2およびLCDR3を含む、ヒト化抗CD3抗体またはその抗原結合断片。

【請求項2】

配列番号1に示されるHCDR1、配列番号2に示されるHCDR2、および配列番号8に示されるHCDR3、ならびに配列番号29に示されるLCDR1、配列番号30に示されるLCDR2、および配列番号31に示されるLCDR3を含む、請求項1に記載のヒト化抗CD3抗体またはその抗原結合断片。

【請求項3】

配列番号50のアミノ酸配列または配列番号50のアミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、その配列からなるVH、および配列番号80のアミノ酸配列または配列番号80のアミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、その配列からなるVLを含む、請求項1または2に記載のヒト化抗体。

10

【請求項4】

以下を含む、ヒト化抗CD3抗体またはその抗原結合断片：

(i)配列番号50に示されるアミノ酸配列を含むかその配列からなるVH、および配列番号80に示されるアミノ酸配列を含むかその配列からなるVL；

(ii)配列番号48に示されるアミノ酸配列を含むかその配列からなるVH、および配列番号77～84のいずれかに示されるアミノ酸配列を含むかその配列からなるVL；

(iii)配列番号49に示されるアミノ酸配列を含むかその配列からなるVH、および配列番号77～84のいずれかに示されるアミノ酸配列を含むかその配列からなるVL；

20

(iv)配列番号50に示されるアミノ酸配列を含むかその配列からなるVH、および配列番号77～84のいずれかに示されるアミノ酸配列を含むかその配列からなるVL；または

(v)配列番号51に示されるアミノ酸配列を含むかその配列からなるVH、および配列番号77～84のいずれかに示されるアミノ酸配列を含むかその配列からなるVL。

【請求項5】

以下を含む、ヒト化抗CD3抗体またはその抗原結合断片：

(i)配列番号50のいずれかのアミノ酸配列に、Kabatの付番によるH31、H32、H33、H52、H52A、H52C、H53、H54、H95、H96、H97、H98、H99、H100、H100A、H100B、H100C(Kabat番号)のうち1箇所、2箇所または3箇所に、以下の変異、すなわち、

30

アミノ酸Y、WもしくはFからアミノ酸G、A、Sへの変異、アミノ酸R、KもしくはHからアミノ酸G、AもしくはSへの変異、アミノ酸Gからアミノ酸Yへの変異、アミノ酸NもしくはQからアミノ酸G、S、DもしくはEへの変異、および/またはアミノ酸TもしくはSからG、L、Rへの変異

から選択される変異を有するアミノ酸配列を含むか、その配列からなる重鎖可変領域VH；ならびに

(ii)配列番号80のいずれかのアミノ酸配列に、Kabatの付番によるL24、L28、L29、L30、L31、L53、L91、L92、L93、L94(Kabat番号)のうち1箇所、2箇所または3箇所に、以下の変異、すなわち、

アミノ酸Y、WもしくはFからアミノ酸G、A、Sへの変異、アミノ酸R、KもしくはHからアミノ酸G、AもしくはSへの変異、アミノ酸Gからアミノ酸Yへの変異、アミノ酸NもしくはQからアミノ酸G、S、DもしくはEへの変異、および/またはアミノ酸TもしくはSからG、L、Rへの変異

40

から選択される変異を有するアミノ酸配列を含むか、その配列からなる軽鎖可変領域VL。

【請求項6】

以下を含む、請求項5に記載のヒト化抗CD3抗体またはその抗原結合断片：

(i)配列番号52～75のいずれかに示されるVHに含まれる3つの相補性決定領域HCDR1、HCDR2およびHCDR3、ならびに配列番号80に示されるVLに含まれる3つの相補性決定領域LCDR1、LCDR2およびLCDR3；または

(ii)配列番号50に示されるVHに含まれる3つの相補性決定領域HCDR1、HCDR2お

50

よびHCDR3、ならびに配列番号85～99のいずれかに示されるVLに含まれる3つの相補性決定領域LCDR1、LCDR2およびLCDR3。

【請求項7】

以下を含む、請求項6に記載のヒト化抗CD3抗体またはその抗原結合断片：

(1)配列番号1に示されるHCDR1、配列番号2に示されるHCDR2、および配列番号8に示されるHCDR3、ならびに配列番号29に示されるLCDR1、配列番号30に示されるLCDR2、および配列番号31に示されるLCDR3；

(2)配列番号6に示されるHCDR1、配列番号2に示されるHCDR2、および配列番号8に示されるHCDR3、ならびに配列番号29に示されるLCDR1、配列番号30に示されるLCDR2、および配列番号31に示されるLCDR3；

10

(3)配列番号1に示されるHCDR1、配列番号2に示されるHCDR2、および配列番号14に示されるHCDR3、ならびに配列番号29に示されるLCDR1、配列番号30に示されるLCDR2、および配列番号31に示されるLCDR3；

(4)配列番号1に示されるHCDR1、配列番号24に示されるHCDR2、および配列番号8に示されるHCDR3、ならびに配列番号29に示されるLCDR1、配列番号30に示されるLCDR2、および配列番号31に示されるLCDR3；

(5)配列番号1に示されるHCDR1、配列番号2に示されるHCDR2、および配列番号26に示されるHCDR3、ならびに配列番号29に示されるLCDR1、配列番号30に示されるLCDR2、および配列番号31に示されるLCDR3；

(6)配列番号1に示されるHCDR1、配列番号2に示されるHCDR2、および配列番号8に示されるHCDR3、ならびに配列番号29に示されるLCDR1、配列番号45に示されるLCDR2、および配列番号46に示されるLCDR3；

20

(7)配列番号4～6のいずれかに示されるHCDR1、配列番号2に示されるHCDR2、および配列番号8に示されるHCDR3、ならびに配列番号29に示されるLCDR1、配列番号30に示されるLCDR2、および配列番号31に示されるLCDR3；

(8)配列番号1に示されるHCDR1、配列番号7、9、10、11、または12のいずれかに示されるHCDR2、および配列番号8に示されるHCDR3、ならびに配列番号29に示されるLCDR1、配列番号30に示されるLCDR2、および配列番号31に示されるLCDR3；

(9)配列番号1に示されるHCDR1、配列番号2に示されるHCDR2、および配列番号13～21のいずれかに示されるHCDR3、ならびに配列番号29に示されるLCDR1、配列番号30に示されるLCDR2、および配列番号31に示されるLCDR3；

30

(10)配列番号1に示されるHCDR1、配列番号23または24に示されるHCDR2、および配列番号8に示されるHCDR3、ならびに配列番号29に示されるLCDR1、配列番号30に示されるLCDR2、および配列番号31に示されるLCDR3；

(11)配列番号22に示されるHCDR1、配列番号2に示されるHCDR2、および配列番号8に示されるHCDR3、ならびに配列番号29に示されるLCDR1、配列番号30に示されるLCDR2、および配列番号31に示されるLCDR3；

(12)配列番号1に示されるHCDR1、配列番号2に示されるHCDR2、および配列番号25～28のいずれかに示されるHCDR3、ならびに配列番号29に示されるLCDR1、配列番号30に示されるLCDR2、および配列番号31に示されるLCDR3；

40

(13)配列番号1に示されるHCDR1、配列番号2に示されるHCDR2、および配列番号8に示されるHCDR3、ならびに配列番号32～36、41および42のいずれかに示されるLCDR1、配列番号30に示されるLCDR2、および配列番号31に示されるLCDR3；

(14)配列番号1に示されるHCDR1、配列番号2に示されるHCDR2、および配列番号8に示されるHCDR3、ならびに配列番号29に示されるLCDR1、配列番号30に示されるLCDR2、および配列番号37～40、43および44のいずれかに示されるLCDR3；

(15)配列番号1に示されるHCDR1、配列番号2に示されるHCDR2、および配列番号

50

8 に示されるHCDR3、ならびに配列番号 29 に示されるLCDR1、配列番号 45 に示されるLCDR2、および配列番号 31 もしくは 46 に示されるLCDR3；

(16)配列番号 103 に示されるHCDR1、配列番号 104 に示されるHCDR2、および配列番号 105 のいずれかに示されるHCDR3、ならびに配列番号 29 に示されるLCDR1、配列番号 30 に示されるLCDR2、および配列番号 31 に示されるLCDR3；

(17)配列番号 103 に示されるHCDR1、配列番号 2 に示されるHCDR2、および配列番号 8 に示されるHCDR3、ならびに配列番号 29 に示されるLCDR1、配列番号 30 に示されるLCDR2、および配列番号 31 に示されるLCDR3；

(18)配列番号 1 に示されるHCDR1、配列番号 104 に示されるHCDR2、および配列番号 8 に示されるHCDR3、ならびに配列番号 29 に示されるLCDR1、配列番号 30 に示されるLCDR2、および配列番号 31 に示されるLCDR3；

(19)配列番号 1 に示されるHCDR1、配列番号 2 に示されるHCDR2、および配列番号 105 に示されるHCDR3、ならびに配列番号 29 に示されるLCDR1、配列番号 30 に示されるLCDR2、および配列番号 31 に示されるLCDR3；

(20)配列番号 103 に示されるHCDR1、配列番号 104 に示されるHCDR2、および配列番号 8 に示されるHCDR3、ならびに配列番号 29 に示されるLCDR1、配列番号 30 に示されるLCDR2、および配列番号 31 に示されるLCDR3；

(21)配列番号 103 に示されるHCDR1、配列番号 2 に示されるHCDR2、および配列番号 105 に示されるHCDR3、ならびに配列番号 29 に示されるLCDR1、配列番号 30 に示されるLCDR2、および配列番号 31 に示されるLCDR3；

(22)配列番号 1 に示されるHCDR1、配列番号 104 に示されるHCDR2、および配列番号 105 に示されるHCDR3、ならびに配列番号 29 に示されるLCDR1、配列番号 30 に示されるLCDR2、および配列番号 31 に示されるLCDR3；

(23)配列番号 1 に示されるHCDR1、配列番号 2 に示されるHCDR2、および配列番号 8 に示されるHCDR3、ならびに配列番号 106 に示されるLCDR1、配列番号 30 もしくは 45 に示されるLCDR2、および配列番号 107 に示されるLCDR3；

(24)配列番号 1 に示されるHCDR1、配列番号 2 に示されるHCDR2、および配列番号 8 に示されるHCDR3、ならびに配列番号 106 に示されるLCDR1、配列番号 30 もしくは 45 に示されるLCDR2、および配列番号 31 に示されるLCDR3；

(25)配列番号 1 に示されるHCDR1、配列番号 2 に示されるHCDR2、および配列番号 8 に示されるHCDR3、ならびに配列番号 29 に示されるLCDR1、配列番号 30 もしくは 45 に示されるLCDR2、および配列番号 107 に示されるLCDR3；または

(26)配列番号 103 に示されるHCDR1、配列番号 104 に示されるHCDR2、および配列番号 105 に示されるHCDR3、ならびに配列番号 106 に示されるLCDR1、配列番号 30 もしくは 45 に示されるLCDR2、および配列番号 107 に示されるLCDR3。

【請求項 8】

以下を含む、請求項 5 ~ 7 のいずれか一項に記載のヒト化抗体：

(i)配列番号 75 のアミノ酸配列または配列番号 75 のアミノ酸配列と少なくとも 90% の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、その配列からなるVH、および配列番号 80 のアミノ酸配列または配列番号 80 のアミノ酸配列と少なくとも 90% の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、その配列からなるVL；

(ii)配列番号 54 のアミノ酸配列または配列番号 54 のアミノ酸配列と少なくとも 90% の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、その配列からなるVH、および配列番号 80 のアミノ酸配列または配列番号 80 のアミノ酸配列と少なくとも 90% の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、その配列からなるVL；

(iii)配列番号 61 のアミノ酸配列または配列番号 61 のアミノ酸配列と少なくとも 90% の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、その配列からなるVH、および配列番号 80 のアミノ酸配列または配列番号 80 のアミノ酸配列と少なくとも 90% の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、その配列からなるVL；

(iv)配列番号 71 のアミノ酸配列または配列番号 71 のアミノ酸配列と少なくとも 90

10

20

30

40

50

%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、その配列からなるVH、および配列番号80のアミノ酸配列または配列番号80のアミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、その配列からなるVL；

(v)配列番号73のアミノ酸配列または配列番号73のアミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、その配列からなるVH、および配列番号80のアミノ酸配列または配列番号80のアミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、その配列からなるVL；

(vi)配列番号50のアミノ酸配列または配列番号50のアミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、その配列からなるVH、および配列番号99のアミノ酸配列または配列番号99のアミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、その配列からなるVL；

10

(vii)配列番号52～75のいずれかのアミノ酸配列または配列番号52～75のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、その配列からなるVH、および配列番号80のアミノ酸配列または配列番号80のアミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、その配列からなるVL；あるいは

(viii)配列番号50のアミノ酸配列または配列番号50のアミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、その配列からなるVH、および配列番号85～99のいずれかのアミノ酸配列または配列番号85～99のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、その配列からなるVL。

20

【請求項9】

重鎖定常領域および/または軽鎖定常領域をさらに含む、請求項1～8のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項10】

前記重鎖定常領域HCは、

(i)配列番号100のアミノ酸配列と少なくとも85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、その配列からなる、

(ii)配列番号100のアミノ酸配列を含むか、その配列からなる、あるいは

(iii)配列番号100のアミノ酸配列と比較して、1つ以上（好ましくは20以下または10以下、より好ましくは5つ、4つ、3つ、2つ、1つ以下）のアミノ酸変化（好ましくはアミノ酸置換、より好ましくは保存的アミノ酸置換）を有するアミノ酸配列を含むか、その配列からなり、かつ/あるいは、

30

前記軽鎖定常領域LCは、

(i)配列番号101または102から選択されるアミノ酸配列と少なくとも85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、その配列からなる、

(ii)配列番号101または102から選択されるアミノ酸配列を含むか、その配列からなる、あるいは

(iii)配列番号101または102から選択されるアミノ酸配列と比較して、1つ以上（好ましくは20以下または10以下、より好ましくは5つ、4つ、3つ、2つ、1つ以下）のアミノ酸変化（好ましくはアミノ酸置換、より好ましくは保存的アミノ酸置換）を有するアミノ酸配列を含むか、その配列からなる。

40

請求項9に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項11】

前記抗体はIgG1形態またはIgG2形態またはIgG3形態またはIgG4形態の抗体または抗原結合断片であり、好ましくはIgG1形態の抗体または抗原結合断片由来である、請求項1～10のいずれか一項に記載のCD3結合抗体またはその抗原結合断片抗体。

【請求項12】

前記抗体はモノクローナル抗体である、請求項1～11のいずれか一項に記載CD3結

50

合抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 13】

前記抗原結合断片は、以下の抗体断片、すなわちFab、Fab'、Fab'-SH、Fv、単鎖抗体（scFvなど）、(Fab')₂、単ドメイン抗体、たとえばVHH、dAb、および線状抗体から選択される、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 14】

前記抗体は、CD3に特異的に結合する第1の抗原結合領域および腫瘍関連抗原に結合する第2の抗原結合領域を含む、二重特異性抗体などの、多重特異性抗体であって、好ましくは、前記腫瘍関連抗原はHER2またはCD70またはクローニン18.2である、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

10

【請求項 15】

請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載のCD3結合抗体またはその抗原結合断片の軽鎖可変領域もしくは重鎖可変領域または軽鎖もしくは重鎖をコードする単離された核酸。

【請求項 16】

発現ベクターである、請求項 15 に記載の核酸を含むベクター。

【請求項 17】

請求項 15 に記載の核酸または請求項 16 に記載のベクターを含む宿主細胞であって、好ましくは、前記宿主細胞は原核細胞または真核細胞であり、より好ましくは、酵母細胞、哺乳動物細胞（293細胞またはCHO細胞、たとえばCHO-S細胞またはHEK293細胞など）、および抗体またはその抗原結合断片の調製に適した他の細胞から選択される、宿主細胞。

20

【請求項 18】

請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載のCD3結合抗体またはその抗原結合断片をコードする核酸を発現させるのに適した条件で請求項 17 に記載の宿主細胞を培養すること、必要に応じて前記抗体またはその抗原結合断片を単離すること、さらには必要に応じて前記宿主細胞から前記CD3結合抗体またはその抗原結合断片を回収することを含む、CD3に結合する抗体またはその抗原結合断片を調製する方法。

【請求項 19】

請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の抗CD3抗体またはその抗原結合断片、および標識などの他の物質を含む、免疫複合体。

30

【請求項 20】

請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載のCD3結合抗体もしくはその抗原結合断片または請求項 19 に記載の免疫複合体を含む、医薬組成物。

【請求項 21】

請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載のCD3結合抗体もしくはその抗原結合断片または請求項 19 に記載の免疫複合体、および化学療法剤、サイトカイン、細胞傷害性薬剤、別の抗体、小分子薬、または免疫調節剤などの1種以上のその他の治療剤を含む、薬学的組合せ。

【請求項 22】

対象の腫瘍を予防あるいは治療するための、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載のCD3結合抗体もしくはその抗原結合断片、または請求項 19 に記載の免疫複合体、または請求項 20 に記載の医薬組成物、または請求項 21 に記載の薬学的組合せ。

40

【請求項 23】

治療様式および/または他の治療剤などの1つ以上の治療と組み合わせる前記患者に投与され、好ましくは、前記治療様式は放射線療法または手術を含み、あるいは前記治療剤は化学療法剤、サイトカイン、細胞傷害性薬剤、別の抗体、小分子薬、または免疫調節剤を含む、請求項 22 に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、免疫複合体、医薬組成物、または薬学的組合せ。

【請求項 24】

対象の腫瘍を予防あるいは治療するための、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載のC

50

D3結合抗体もしくはその抗原結合断片、または請求項19に記載の免疫複合体、または請求項20に記載の医薬組成物、または請求項21に記載の薬学的組合せの使用。

【請求項25】

前記抗体もしくはその抗原結合断片、免疫複合体、医薬組成物、または薬学的組合せは、治療様式および/または他の治療剤などの1つ以上の治療と組み合わせて前記患者に投与され、好ましくは、前記治療様式は放射線療法または手術を含み、あるいは前記治療剤は化学療法剤、サイトカイン、細胞傷害性薬剤、別の抗体、小分子薬、または免疫調節剤を含む、請求項24に記載の使用。

10

20

30

40

50