

【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】平成30年11月1日(2018.11.1)

【公表番号】特表2017-533891(P2017-533891A)

【公表日】平成29年11月16日(2017.11.16)

【年通号数】公開・登録公報2017-044

【出願番号】特願2017-516489(P2017-516489)

【国際特許分類】

C 07 K	16/28	(2006.01)
C 07 K	19/00	(2006.01)
A 61 P	35/02	(2006.01)
A 61 P	35/00	(2006.01)
A 61 K	39/395	(2006.01)

【F I】

C 07 K	16/28	Z N A
C 07 K	19/00	
A 61 P	35/02	
A 61 P	35/00	
A 61 K	39/395	N
A 61 K	39/395	T
A 61 K	39/395	D
A 61 K	39/395	E

【手続補正書】

【提出日】平成30年9月19日(2018.9.19)

【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

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

C D 1 9 及び C D 3 に特異的に結合できる C D 1 9 × C D 3 二重特異性 1 値 F c ダイアボディであって、

前記ダイアボディは、第1、第2及び第3のポリペプチド鎖を含み、

前記第1、第2及び第3のポリペプチド鎖は共有結合複合体を形成し：

I . 前記第1のポリペプチド鎖は、N末端からC末端への方向に：

A . ドメインIAであって：

(1) C D 1 9 (V L_{CD19}) 又は C D 3 (V L_{CD3}) に結合できる V L ドメインを含むサブドメイン (IA1) ; 及び

(2) C D 1 9 (V H_{CD19}) 又は C D 3 (V H_{CD3}) に結合できる V H ドメインを含むサブドメイン (IA2) ;

を含み、

前記サブドメインIA1及びIA2は、ポリペプチドリンクによって互いから分離されており、また：

(a) V L_{CD19} 及び V H_{CD3} ; 又は

(b) V L_{CD3} 及び V H_{CD19}

である、ドメインIA；

B . ドメインIBであって、荷電ヘテロ二量体促進ドメインを含み、前記ドメインI

Bは、ポリペプチドリンカーによって前記ドメインⅠAから分離されている、ドメインⅠB；

C. 抗体のCH2 CH3ドメインを含む、ドメインⅠC；
を含み；

ⅠⅠ. 前記第2のポリペプチド鎖は、N末端からC末端への方向に：

A. ドメインⅠⅠAであって：

(1) CD19 (VL_{CD19}) 又はCD3 (VL_{CD3}) に結合できるVLドメインを含むサブドメイン (ⅠⅠA1)；及び

(2) CD19 (VH_{CD19}) 又はCD3 (VH_{CD3}) に結合できるVHドメインを含むサブドメイン (ⅠⅠA2)；

を含み、

前記サブドメインⅠⅠA1及びⅠⅠA2は、ポリペプチドリンカーによって互いから分離されており、また：

(a) 前記サブドメインⅠA1及びⅠA2がVL_{CD3}及びVH_{CD19}である場合には、VL_{CD19}及びVH_{CD3}；又は

(b) 前記サブドメインⅠA1及びⅠA2がVL_{CD19}及びVH_{CD3}である場合には、VL_{CD3}及びVH_{CD19}

である、ドメインⅠⅠA；

B. ドメインⅠⅠBであって、荷電ヘテロ二量体促進ドメインを含み、前記ドメインⅠⅠBは、ポリペプチドリンカーによって前記ドメインⅠⅠAから分離され、また前記ドメインⅠⅠBの前記荷電ヘテロ二量体促進ドメイン及び前記ドメインⅠⅠBの前記荷電ヘテロ二量体促進ドメインは反対の電荷を有する、ドメインⅠⅠB；

を含み；

ⅠⅡ. 前記第3のポリペプチド鎖は、N末端からC末端への方向に、抗体のCH2 CH3ドメインを含むドメインⅠⅡCを含み；

前記VL_{CD19}及び前記VH_{CD19}ドメインはCD19結合ドメインを形成し、前記VL_{CD3}及び前記VH_{CD3}ドメインはCD3結合ドメインを形成し；

前記第1及び第3のポリペプチド鎖の前記CH2 CH3ドメインは、Fc受容体に結合できるFcドメインを形成し、それによって前記CD19 × CD3二重特異性1価Fcダイアボディを形成する、CD19 × CD3二重特異性1価Fcダイアボディ。

【請求項2】

(A) 前記ドメインⅠB及びⅠⅠBは、それぞれジスルフィド結合を介して前記第1のポリペプチド鎖と前記第2のポリペプチド鎖とを共有結合させるシステイン残基を含み；

(B) 前記ドメインⅠC及びⅠⅡCは、それぞれジスルフィド結合を介して前記第1のポリペプチド鎖と前記第3のポリペプチド鎖とを共有結合させるシステイン残基を含む、請求項1に記載のCD19 × CD3二重特異性1価Fcダイアボディ。

【請求項3】

前記VL_{CD19}は、配列番号17のアミノ酸配列を含み、前記VH_{CD19}は、配列番号21のアミノ酸配列を含む、請求項1又は2に記載のCD19 × CD3二重特異性1価Fcダイアボディ。

【請求項4】

前記VL_{CD3}は、配列番号25のアミノ酸配列を含み、前記VH_{CD3}は、配列番号29のアミノ酸配列を含む、請求項1～3のいずれか1項に記載のCD19 × CD3二重特異性1価Fcダイアボディ。

【請求項5】

前記ドメインⅠCの前記CH2 CH3ドメインは、配列番号15のアミノ酸配列を含み、前記ドメインⅠⅡCの前記CH2 CH3ドメインは、配列番号16のアミノ酸配列を含む、請求項1～4のいずれか1項に記載のCD19 × CD3二重特異性1価Fcダイアボディ。

【請求項6】

(A) 前記ドメインⅠBの前記荷電ヘテロ二量体促進ドメインは、配列番号10のアミノ酸配列を含み、前記ドメインⅠⅠBの前記荷電ヘテロ二量体促進ドメインは、配列番号11のアミノ酸配列を含む；又は

(B) 前記ドメインⅠBの前記荷電ヘテロ二量体促進ドメインは、配列番号12のアミノ酸配列を含み、前記ドメインⅠⅠBの前記荷電ヘテロ二量体促進ドメインは、配列番号13のアミノ酸配列を含む、請求項1～5のいずれか1項に記載のCD19×CD3二重特異性1価Fcダイアボディ。

【請求項7】

前記ドメインⅠBを前記ドメインⅠAから分離する前記ポリペプチドリンカーは配列番号2のアミノ酸配列を含み、前記ドメインⅠⅠBを前記ドメインⅠⅠAから分離する前記ポリペプチドリンカーは配列番号2のアミノ酸配列を含む、請求項1～6のいずれか1項に記載のCD19×CD3二重特異性1価Fcダイアボディ。

【請求項8】

前記ドメインⅠBを前記ドメインⅠAから分離する前記ポリペプチドリンカーは配列番号3のアミノ酸配列を含み、前記ドメインⅠⅠBを前記ドメインⅠⅠAから分離する前記ポリペプチドリンカーは配列番号3のアミノ酸配列を含む、請求項1～6のいずれか1項に記載のCD19×CD3二重特異性1価Fcダイアボディ。

【請求項9】

(A) 前記第1のポリペプチド鎖は、配列番号35のアミノ酸配列を含み；
 (B) 前記第2のポリペプチド鎖は、配列番号37のアミノ酸配列を含み；
 (C) 前記第3のポリペプチド鎖は、配列番号39のアミノ酸配列を含む、請求項1～7のいずれか1項に記載のCD19×CD3二重特異性1価Fcダイアボディ。

【請求項10】

ヒト及び靈長類両方のCD19及びCD3と交差反応できる、請求項1～9のいずれか1項に記載のCD19×CD3二重特異性1価Fcダイアボディ。

【請求項11】

請求項1～10のいずれか1項に記載のCD19×CD3二重特異性1価Fcダイアボディと、生理学的に許容可能なキャリアとを含む、医薬組成物。

【請求項12】

CD19の発現に関連する又はCD19の発現を特徴とする疾患又は状態の治療において使用するための、請求項1～10のいずれか1項に記載のCD19×CD3二重特異性1価Fcダイアボディ、又は請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項13】

前記CD19の発現に関連する又はCD19の発現を特徴とする疾患又は状態は、癌である、請求項12に記載の使用のための、CD19×CD3二重特異性1価Fcダイアボディ、又は医薬組成物。

【請求項14】

前記癌は：急性骨髓性白血病(AML)；慢性骨髓性白血病(CML)；CMLの急性転化；CMLに関連するAbelson癌遺伝子(BcrABL転座)；骨髓異形成症候群(MDS)；急性Bリンパ芽球性白血病(BALL)；びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)；濾胞性リンパ腫；慢性骨髓性白血病(CLL)；リヒター症候群；CLLのリヒター形質転換；毛様細胞白血病(HCL)；芽球性形質細胞様樹状細胞新生物(BPDCN)；非ホジキンリンパ腫(NHL)；マントル細胞白血病(MCL)；小リンパ球性リンパ腫(SLL)；ホジキンリンパ腫；全身性肥満細胞症；並びにバーキットリンパ腫からなる群から選択される、請求項13に記載の使用のための、CD19×CD3二重特異性1価Fcダイアボディ、又は医薬組成物。

【請求項15】

共有結合ポリペプチド複合体であって、

前記ポリペプチド複合体は、第1のポリペプチド鎖及び第2のポリペプチド鎖を含み：

(A) 前記第1のポリペプチド鎖は、配列番号12のアミノ酸配列を含むヘテロ二量体

促進ドメインに連結された、配列番号2のアミノ酸配列を含むポリペプチドを含み；

(B) 前記第2のポリペプチド鎖は、配列番号13のアミノ酸配列を含むヘテロ二量体促進ドメインに連結された、配列番号2のアミノ酸配列を含むポリペプチドを含み；

前記第1のポリペプチド鎖の前記ヘテロ二量体促進ドメイン、及び前記第2のポリペプチド鎖の前記ヘテロ二量体促進ドメインは、ジスルフィド結合を介して互いと共有結合する、ポリペプチド複合体。

【請求項16】

共有結合ポリペプチド複合体であって、

前記ポリペプチド複合体は、第1のポリペプチド鎖及び第2のポリペプチド鎖を含み；

(A) 前記第1のポリペプチド鎖は、配列番号12のアミノ酸配列を含むヘテロ二量体促進ドメインに連結された、配列番号3のアミノ酸配列を含むポリペプチドを含み；

(B) 前記第2のポリペプチド鎖は、配列番号13のアミノ酸配列を含むヘテロ二量体促進ドメインに連結された、配列番号3のアミノ酸配列を含むポリペプチドを含み；

前記第1のポリペプチド鎖の前記ヘテロ二量体促進ドメイン、及び前記第2のポリペプチド鎖の前記ヘテロ二量体促進ドメインは、ジスルフィド結合を介して互いと共有結合する、ポリペプチド複合体。

【請求項17】

請求項15又は16に記載の共有結合ポリペプチド複合体と、生理学的に許容可能なキヤリアとを含む、医薬組成物。

【請求項18】

配列番号35、配列番号37、及び/又は配列番号39のアミノ酸配列を含むポリペプチドをエンコードする、ポリヌクレオチド。

【請求項19】

請求項18に記載のポリヌクレオチドを含む、発現ベクター。

【請求項20】

配列番号36、配列番号38、及び/又は配列番号40のアミノ酸配列を含む、請求項18に記載のポリヌクレオチド。