

【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 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 16/28 Z N A

C 0 7 K 19/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 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 価 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 末端への方に：

A．ドメイン I A 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 (I A 1) ；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 (I A 2) ；

を含み、

前記サブドメイン I A 1 及び I A 2 は、ポリペプチドリinker 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 I A ；

B．ドメイン I B 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 I A から分離されている、ドメイン I B；

C．抗体の C H 2 C H 3 ドメインを含む、ドメイン I C；
を含む；

I I．前記第 2 のポリペプチド鎖は、N 末端から C 末端へ方向に：

A．ドメイン I I A 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 (I I A 1) ；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 (I I A 2) ；

を含む、

前記サブドメイン I I A 1 及び I I A 2 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 I A 1 及び I A 2 が V L_{CD3} 及び V H_{CD19} である場合には、V L_{CD19} 及び V H_{CD3}；又は

(b) 前記サブドメイン I A 1 及び I A 2 が V L_{CD19} 及び V H_{CD3} である場合には、V L_{CD3} 及び V H_{CD19}

である、ドメイン I I A ；

B．ドメイン I I B であって、荷電ヘテロ二量体促進ドメインを含む、前記ドメイン I I B は、ポリペプチドリンカーによって前記ドメイン I I A から分離され、また前記ドメイン I B 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 I I B 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 I I B ；

を含む；

I I I．前記第 3 のポリペプチド鎖は、N 末端から C 末端へ方向に、抗体の C H 2 C H 3 ドメインを含むドメイン I I I C を含む；

前記 V L_{CD19} 及び前記 V H_{CD19} ドメインは C D 1 9 結合ドメインを形成し、前記 V L_{CD3} 及び前記 V H_{CD3} ドメインは C D 3 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 C H 2 C H 3 ドメインは、F c 受容体に結合できる F c ドメインを形成し、それによって前記 C D 1 9 × C D 3 二重特異性 1 価 F c ダイアボディを形成する、C D 1 9 × C D 3 二重特異性 1 価 F c ダイアボディ。

【請求項 2】

(A) 前記ドメイン I B 及び I I B 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む；

(B) 前記ドメイン I C 及び I I I C 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 C D 1 9 × C D 3 二重特異性 1 価 F c ダイアボディ。

【請求項 3】

前記 V L_{CD19} は、配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含む、前記 V H_{CD19} は、配列番号 2 1 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 又は 2 に記載の C D 1 9 × C D 3 二重特異性 1 価 F c ダイアボディ。

【請求項 4】

前記 V L_{CD3} は、配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む、前記 V H_{CD3} は、配列番号 2 9 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 C D 1 9 × C D 3 二重特異性 1 価 F c ダイアボディ。

【請求項 5】

前記ドメイン I C の前記 C H 2 C H 3 ドメインは、配列番号 1 5 のアミノ酸配列を含む、前記ドメイン I I I C の前記 C H 2 C H 3 ドメインは、配列番号 1 6 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 C D 1 9 × C D 3 二重特異性 1 価 F c ダイアボディ。

【請求項 6】

(A) 前記ドメイン I B 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む、前記ドメイン I I B 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 I B 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む、前記ドメイン I I B 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 C D 19 × C D 3 二重特異性 1 価 F c ダイアボディ。

【請求項 7】

前記ドメイン I B を前記ドメイン I A 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、前記ドメイン I I B を前記ドメイン I I A 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 C D 19 × C D 3 二重特異性 1 価 F c ダイアボディ。

【請求項 8】

前記ドメイン I B を前記ドメイン I A 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、前記ドメイン I I B を前記ドメイン I I A 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 C D 19 × C D 3 二重特異性 1 価 F c 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む；

(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む；

(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 C D 19 × C D 3 二重特異性 1 価 F c ダイアボディ。

【請求項 10】

ヒト及び霊長類両方の C D 19 及び C D 3 と交差反応できる、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の C D 19 × C D 3 二重特異性 1 価 F c 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 C D 19 × C D 3 二重特異性 1 価 F c 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】

C D 19 の発現に関連する又は C D 19 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 C D 19 × C D 3 二重特異性 1 価 F c 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 C D 19 の発現に関連する又は C D 19 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、C D 19 × C D 3 二重特異性 1 価 F c ダイアボディ、又は医薬組成物。

【請求項 14】

前記癌は：急性骨髄性白血病 (A M L)；慢性骨髄性白血病 (C M L)；C M L の急性転化；C M L に関連する A b e l s o n 癌遺伝子 (B c r A B L 転座)；骨髄異形成症候群 (M D S)；急性 B リンパ芽球性白血病 (B A L L)；びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (D L B C L)；濾胞性リンパ腫；慢性骨髄性白血病 (C L L)；リヒター症候群；C L L のリヒター形質転換；毛様細胞白血病 (H C L)；芽球性形質細胞様樹状細胞新生物 (B P D C N)；非ホジキンリンパ腫 (N H L)；マントル細胞白血病 (M C L)；小リンパ球性リンパ腫 (S L L)；ホジキンリンパ腫；全身性肥満細胞症；並びにパ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、C D 19 × C D 3 二重特異性 1 価 F c 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む；

(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ャリアとを含む、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。