

【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 3 月 14 日(2022.3.14)

【公開番号】特開 2021-94022(P2021-94022A)

【公開日】令和 3 年 6 月 24 日(2021.6.24)

【年通号数】公開・登録公報 2021-028

【出願番号】特願 2020-206866(P2020-206866)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 0 7 K 16/18(2006.01)

C 0 7 K 16/46(2006.01)

C 1 2 N 15/63(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

C 1 2 N 1/21(2006.01)

C 1 2 P 21/08(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

10

【F I】

C 1 2 N 15/13

C 0 7 K 16/18 Z N A

C 0 7 K 16/46

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 5/10

C 1 2 N 1/21

C 1 2 P 21/08

A 6 1 K 39/395 E

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 P 35/00

20

30

【手続補正書】

【提出日】令和 4 年 3 月 4 日(2022.3.4)

【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】

抗リンパ球抗原 6 ファミリーメンバー G 6 D (L Y 6 G 6 D) 及び分化抗原群 3 (C D 3) に結合する二重特異性抗体であって、ここで前記二重特異性抗体は以下：重鎖ポリペプチド (H 1) と軽鎖ポリペプチド (L 1) とを含む L Y 6 G 6 D 結合ドメイン、および重鎖ポリペプチド (H 2) と軽鎖ポリペプチド (L 2) とを含む C D 3 結合ドメインを含み、ここで、各 H 1 及び H 2 は、重鎖可変ドメイン (V H) 及び重鎖定常ドメイン (C H 1) を含み、各 L 1 及び L 2 は、軽鎖可変ドメイン (V L) 及び軽鎖定常ドメイン (C L) を含み、ここで：

(a) 前記 L Y 6 G 6 D 結合ドメインは、以下の 6 つの C D R :

(i) 配列番号 4 のアミノ酸配列を含む C D R - H 1 ;

(i i) 配列番号 5 のアミノ酸配列を含む C D R - H 2 ;

(i i i) 配列番号 6 のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 ;

50

(i v) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含む C D R - L 1 ;
 (v) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む C D R - L 2 ; 及び
 (v i) 配列番号 3 のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 ;
 を含み、かつ

(b) 前記 C D 3 結合ドメインは、以下の 6 つの C D R :
 (i) 配列番号 15 のアミノ酸配列を含む C D R - H 1 ;
 (i i) 配列番号 16 のアミノ酸配列を含む C D R - H 2 ;
 (i i i) 配列番号 17 のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 ;
 (i v) 配列番号 12 のアミノ酸配列を含む C D R - L 1 ;
 (v) 配列番号 13 のアミノ酸配列を含む C D R - L 2 ; 及び
 (v i) 配列番号 14 のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 ;
 を含む、二重特異性抗体。

10

【請求項 2】

(a) H 1 の C H 1 は位置 S 1 8 3 でのアミノ酸置換を含み、L 1 の C L は位置 V 1 3 3 でのアミノ酸置換を含み、かつ / 又は H 2 の C H 1 は位置 S 1 8 3 でのアミノ酸置換を含み、L 2 の C L は位置 V 1 3 3 でのアミノ酸置換を含み (すべて E U ナンバリング) 、ここで

H 1 の C H 1 における位置 S 1 8 3 の置換された残基が、L 1 の C L における位置 V 1 3 3 の置換された残基と電荷ペアを形成し、かつ / 又は H 2 の C H 1 における位置 S 1 8 3 の置換された残基が、L 2 の C L における位置 V 1 3 3 の置換された残基と電荷ペアを形成する ; かつ

20

(b) H 1 の V H は位置 Q 3 9 でのアミノ酸置換を含み、L 1 の V L は位置 Q 3 8 でのアミノ酸置換を含み、かつ / 又は H 2 の V H は位置 Q 3 9 でのアミノ酸置換を含み、L 2 の V L は位置 Q 3 8 でのアミノ酸置換を含み (すべてカバットナンバリング) 、ここで

H 1 の V H における位置 Q 3 9 の置換された残基が、L 1 の V L における位置 Q 3 8 の置換された残基と電荷ペアを形成し、かつ / 又は H 2 の V H における位置 Q 3 9 の置換された残基が、L 2 の V L における位置 Q 3 8 の置換された残基と電荷ペアを形成する、請求項 1 に記載の二重特異性抗体。

【請求項 3】

(a) H 1 の C H 1 が S 1 8 3 K 突然変異を含み、L 1 の C L が V 1 3 3 E 突然変異を含み、H 2 の C H 1 が S 1 8 3 E 突然変異を含み、L 2 の C L が V 1 3 3 K 突然変異を含み (すべて E U ナンバリング) 、かつ

30

(b) H 1 の V H が Q 3 9 E 突然変異を含み、L 1 の V L が Q 3 8 K 突然変異を含み、H 2 の V H が Q 3 9 K 突然変異を含み、L 2 の V L が Q 3 8 E 突然変異を含む (すべてカバットナンバリング) 、

請求項 2 に記載の二重特異性抗体。

【請求項 4】

(a) H 1 の C H 1 が S 1 8 3 E 突然変異を含み、L 1 の C L が V 1 3 3 K 突然変異を含み、H 2 の C H 1 が S 1 8 3 K 突然変異を含み、L 2 の C L が V 1 3 3 E 突然変異を含み (すべて E U ナンバリング) 、かつ

40

(b) H 1 の V H が Q 3 9 K 突然変異を含み、L 1 の V L が Q 3 8 E 突然変異を含み、H 2 の V H が Q 3 9 E 突然変異を含み、L 2 の V L が Q 3 8 K 突然変異を含む (すべてカバットナンバリング) 、

請求項 2 に記載の二重特異性抗体。

【請求項 5】

L 2 の V L における S 4 3 (カバットナンバリング) のアミノ酸がプロリンで置換されている、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体。

【請求項 6】

V H 1 が配列番号 10 のアミノ酸配列を含み、V L 1 が配列番号 11 のアミノ酸配列を含み、V H 2 が配列番号 20 のアミノ酸配列を含み、V L 2 が配列番号 21 のアミノ酸配

50

列を含む、請求項 1 ~ 3 及び 5 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体。

【請求項 7】

V H 1 が配列番号 59 のアミノ酸配列を含み、V L 1 が配列番号 60 のアミノ酸配列を含み、V H 2 が配列番号 89 のアミノ酸配列を含み、V L 2 が配列番号 90 のアミノ酸配列を含む、請求項 1、2、4 及び 5 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体。

【請求項 8】

抗体が完全長抗体である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体。

【請求項 9】

H 1 の F c 領域の第 1 の C H 3 ドメイン (C H 3 ₁) 及び H 2 の F c 領域の第 2 の C H 3 ドメイン (C H 3 ₂) が、それぞれ突起又は空洞を含み、かつ、C H 3 ₁ の突起又は空洞が、C H 3 ₂ の空洞又は突起内にそれぞれ位置することが可能である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体。

10

【請求項 10】

C H 3 ₁ と C H 3 ₂ が、突起と空洞との間の界面で会合する、請求項 9 に記載の二重特異性抗体。

【請求項 11】

H 1 の F c 領域の C H 3 ₁ が突起を含み、H 2 の F c 領域の C H 3 ₂ が空洞を含む、請求項 9 又は 10 に記載の二重特異性抗体。

【請求項 12】

(a) H 1 の F c 領域の C H 3 ₁ が、T 3 6 6 W アミノ酸置換変異 (E U ナンバリング) を含む突起を含む；(b) H 2 の F c 領域の C H 3 ₂ が、T 3 6 6 S、L 3 6 8 A、又は Y 4 0 7 V アミノ酸置換変異 (E U ナンバリング)、又はその組み合わせを含む空洞を含む；又は (c) (a) と (b) の両方である、請求項 9 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体。

20

【請求項 13】

(a) H 1 の F c 領域の C H 3 ₁ が、T 3 6 6 W アミノ酸置換変異 (E U ナンバリング) を含む突起を含む；(b) H 2 の F c 領域の C H 3 ₂ が、T 3 6 6 S、L 3 6 8 A、及び Y 4 0 7 V アミノ酸置換変異 (E U ナンバリング) を含む空洞を含む；又は、(c) (a) と (b) の両方である、請求項 12 に記載の二重特異性抗体。

【請求項 14】

(a) H 1 の F c 領域の C H 3 ₁ が、T 3 6 6 W アミノ酸置換変異 (E U ナンバリング) を含む突起を含む；かつ (b) H 2 の F c 領域の C H 3 ₂ が、T 3 6 6 S、L 3 6 8 A、及び Y 4 0 7 V アミノ酸置換変異 (E U ナンバリング) を含む空洞を含む、請求項 13 に記載の二重特異性抗体。

30

【請求項 15】

H 1 の F c 領域の C H 3 ₁ は空洞を含み、H 2 の F c 領域の C H 3 ₂ は突起を含む、請求項 9 又は 10 に記載の二重特異性抗体。

【請求項 16】

(a) H 1 の F c 領域の C H 3 ₁ が、T 3 6 6 S、L 3 6 8 A、又は Y 4 0 7 V アミノ酸置換変異 (E U ナンバリング) 又はその組み合わせを含む空洞を含む；(b) H 2 の F c 領域の C H 3 ₂ が、T 3 6 6 W アミノ酸置換変異 (E U ナンバリング) を含む空洞を含む；又は (c) (a) と (b) の両方である、請求項 9、10、及び 15 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体。

40

【請求項 17】

(a) H 1 の F c 領域の C H 3 ₁ が、T 3 6 6 S、L 3 6 8 A、及び Y 4 0 7 V アミノ酸置換変異 (E U ナンバリング) を含む空洞を含む；(b) H 2 の F c 領域の C H 3 ₂ が、T 3 6 6 W アミノ酸置換変異 (E U ナンバリング) を含む空洞を含む；又は (c) (a) と (b) の両方である、請求項 16 に記載の二重特異性抗体。

【請求項 18】

(a) H 1 の F c 領域の C H 3 ₁ が、T 3 6 6 S、L 3 6 8 A、及び Y 4 0 7 V アミノ

50

酸置換変異（E Uナンバリング）を含む空洞を含み、かつ（b）H 2のF c領域のC H 3₂が、T 3 6 6 Wアミノ酸置換変異（E Uナンバリング）を含む空洞を含む、請求項 1 7 に記載の二重特異性抗体。

【請求項 1 9】

F c領域がヒトI g GアイソタイプF c領域、またはそのF c領域変異体である、請求項 9 ～ 1 8 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体。

【請求項 2 0】

F c領域がヒトI g GアイソタイプF c領域変異体である、請求項 1 9 に記載の二重特異性抗体。

【請求項 2 1】

ヒトI g GアイソタイプF c領域の変異体は、それぞれ、グリコシル化の非存在をもたらすアミノ酸残基N 2 9 7（E Uナンバリング）での変異を含む、請求項 2 0 に記載の二重特異性抗体。

【請求項 2 2】

アミノ酸残基N 2 9 7における変異が置換変異である、請求項 2 1 に記載の二重特異性抗体。

【請求項 2 3】

アミノ酸残基N 2 9 7における変異が、F c領域のエフェクター機能を低下させる、請求項 2 1 又は 2 2 に記載の二重特異性抗体。

【請求項 2 4】

置換変異がN 2 9 7 G又はN 2 9 7 Aの変異である、請求項 2 2 又は 2 3 に記載の二重特異性抗体。

【請求項 2 5】

ヒトI g GアイソタイプF c領域の変異体はそれぞれN 2 9 7 G変異を含む、請求項 2 4 に記載の二重特異性抗体。

【請求項 2 6】

（a）H 1 が、配列番号 7 のアミノ酸配列を含み；
（b）L 1 が、配列番号 9 のアミノ酸配列を含み；
（c）H 2 が、配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含み；かつ
（d）L 2 が、配列番号 1 9 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 ～ 3、5、6、8 ～ 1 4、及び 1 9 ～ 2 5 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体。

【請求項 2 7】

（a）H 1 が、配列番号 6 4 のアミノ酸配列を含み；
（b）L 1 が、配列番号 6 5 のアミノ酸配列を含み；
（c）H 2 が、配列番号 6 9 のアミノ酸配列を含み；かつ
（d）L 2 が、配列番号 7 0 のアミノ酸配列を含む、請求項 1、2、4、5、7 ～ 1 4、及び 1 9 ～ 2 5 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体。

【請求項 2 8】

（a）H 1 が、配列番号 8 のアミノ酸配列を含み；
（b）L 1 が、配列番号 9 のアミノ酸配列を含み；
（c）H 2 が、配列番号 6 7 のアミノ酸配列を含み；かつ
（d）L 2 が、配列番号 1 9 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 ～ 3、5、6、8 ～ 1 0、及び 1 5 ～ 2 5 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体。

【請求項 2 9】

（a）H 1 が、配列番号 6 6 のアミノ酸配列を含み；
（b）L 1 が、配列番号 6 5 のアミノ酸配列を含み；
（c）H 2 が、配列番号 6 8 のアミノ酸配列を含み；かつ
（d）L 2 が、配列番号 7 0 のアミノ酸配列を含む、請求項 1、2、4、5、7 ～ 1 0、及び 1 5 ～ 2 5 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体。

【請求項 3 0】

10

20

30

40

50

請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体をコードする 1 つ以上の単離された核酸。

【請求項 3 1】

請求項 3 0 に記載の 1 つ以上の単離された核酸を含む 1 つ以上のベクター。

【請求項 3 2】

請求項 3 1 に記載の 1 つ以上のベクターを含む宿主細胞。

【請求項 3 3】

LY6G6D 及び CD3 に結合する二重特異性抗体を製造する方法であって、請求項 3 2 に記載の宿主細胞を培養液中で培養することを含む、方法。

【請求項 3 4】

請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体を含む組成物。

【請求項 3 5】

医薬としての使用のための請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体。

【請求項 3 6】

それを必要とする被験者における LY6G6D 陽性癌を治療するための、又は LY6G6D 陽性癌の進行を遅延させるための医薬の製造における、請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体の使用。

【請求項 3 7】

LY6G6D 陽性癌が LY6G6D 陽性結腸直腸癌 (CRC) である、請求項 3 6 に記載の使用。

【請求項 3 8】

LY6G6D 陽性 CRC が、マイクロサテライト安定性 (MSS) 又は低頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-L) のマイクロサテライト不安定性 (MSI) ステータスを有する、請求項 3 7 に記載の使用。

【請求項 3 9】

それを必要とする被験者における LY6G6D 陽性癌を治療するための、又は LY6G6D 陽性癌の進行を遅延させるための医薬であって、請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体の有効量を含む、医薬。

【請求項 4 0】

LY6G6D 陽性癌が LY6G6D 陽性結腸直腸癌 (CRC) である、請求項 3 9 に記載の医薬。

【請求項 4 1】

LY6G6D 陽性 CRC が、MSS 又は MSI-L の MSI ステータスを有する、請求項 4 0 に記載の医薬。

10

20

30

40

50