

【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 12N 15/13(2006.01)  
 C 07K 16/18(2006.01)  
 C 07K 16/46(2006.01)  
 C 12N 15/63(2006.01)  
 C 12N 5/10(2006.01)  
 C 12N 1/21(2006.01)  
 C 12P 21/08(2006.01)  
 A 61K 39/395(2006.01)  
 A 61P 35/00(2006.01)

10

【F I】

C 12N 15/13  
 C 07K 16/18 Z N A  
 C 07K 16/46  
 C 12N 15/63 Z  
 C 12N 5/10  
 C 12N 1/21  
 C 12P 21/08  
 A 61K 39/395 E  
 A 61K 39/395 T  
 A 61P 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G6D(LY6G6D)及び分化抗原群3(CD3)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(H1)と軽鎖ポリペプチド(L1)とを含むLY6G6D結合ドメイン、および重鎖ポリペプチド(H2)と軽鎖ポリペプチド(L2)とを含むCD3結合ドメインを含み、ここで、各H1及びH2は、重鎖可変ドメイン(VH)及び重鎖定常ドメイン(CH1)を含み、各L1及びL2は、軽鎖可変ドメイン(VL)及び軽鎖定常ドメイン(CL)を含み、ここで：

(a) 前記LY6G6D結合ドメインは、以下の6つのCDR：

(i) 配列番号4のアミノ酸配列を含むCDR-H1；

(ii) 配列番号5のアミノ酸配列を含むCDR-H2；

(iii) 配列番号6のアミノ酸配列を含むCDR-H3；

40

50

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

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

【請求項 2】

(a) H 1 の CH 1 は位置 S 183 でのアミノ酸置換を含み、L 1 の CL は位置 V 133 でのアミノ酸置換を含み、かつ / 又は H 2 の CH 1 は位置 S 183 でのアミノ酸置換を含み、L 2 の CL は位置 V 133 でのアミノ酸置換を含み (すべて EU ナンバリング)、ここで

H 1 の CH 1 における位置 S 183 の置換された残基が、L 1 の CL における位置 V 133 の置換された残基と電荷ペアを形成し、かつ / 又は H 2 の CH 1 における位置 S 183 の置換された残基が、L 2 の CL における位置 V 133 の置換された残基と電荷ペアを形成する；かつ

(b) H 1 の VH は位置 Q 39 でのアミノ酸置換を含み、L 1 の VL は位置 Q 38 でのアミノ酸置換を含み、かつ / 又は H 2 の VH は位置 Q 39 でのアミノ酸置換を含み、L 2 の VL は位置 Q 38 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 VH における位置 Q 39 の置換された残基が、L 1 の VL における位置 Q 38 の置換された残基と電荷ペアを形成し、かつ / 又は H 2 の VH における位置 Q 39 の置換された残基が、L 2 の VL における位置 Q 38 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 CH 1 が S 183 K 突然変異を含み、L 1 の CL が V 133 E 突然変異を含み、H 2 の CH 1 が S 183 E 突然変異を含み、L 2 の CL が V 133 K 突然変異を含み (すべて EU ナンバリング)、かつ

(b) H 1 の VH が Q 39 E 突然変異を含み、L 1 の VL が Q 38 K 突然変異を含み、H 2 の VH が Q 39 K 突然変異を含み、L 2 の VL が Q 38 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 CH 1 が S 183 E 突然変異を含み、L 1 の CL が V 133 K 突然変異を含み、H 2 の CH 1 が S 183 K 突然変異を含み、L 2 の CL が V 133 E 突然変異を含み (すべて EU ナンバリング)、かつ

(b) H 1 の VH が Q 39 K 突然変異を含み、L 1 の VL が Q 38 E 突然変異を含み、H 2 の VH が Q 39 E 突然変異を含み、L 2 の VL が Q 38 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 VL における S 43 (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】

VH 1 が配列番号 10 のアミノ酸配列を含み、VL 1 が配列番号 11 のアミノ酸配列を含み、VH 2 が配列番号 20 のアミノ酸配列を含み、VL 2 が配列番号 21 のアミノ酸配

10

20

30

40

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】

VH1 が配列番号 59 のアミノ酸配列を含み、VL1 が配列番号 60 のアミノ酸配列を含み、VH2 が配列番号 89 のアミノ酸配列を含み、VL2 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】

H1 のFc領域の第1のCH3ドメイン(CH3\_1)及びH2のFc領域の第2のCH3ドメイン(CH3\_2)が、それぞれ突起又は空洞を含み、かつ、CH3\_1の突起又は空洞が、CH3\_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】

CH3\_1 と CH3\_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】

H1 のFc領域のCH3\_1が突起を含み、H2のFc領域のCH3\_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) H1 のFc領域のCH3\_1が、T366Wアミノ酸置換変異( EUナンバリング )を含む突起を含む；(b) H2 のFc領域のCH3\_2が、T366S、L368A、又はY407Vアミノ酸置換変異( EU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) H1 のFc領域のCH3\_1が、T366Wアミノ酸置換変異( EUナンバリング )を含む突起を含む；(b) H2 のFc領域のCH3\_2が、T366S、L368A、及びY407Vアミノ酸置換変異( EU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。

30

【請求項 14】

(a) H1 のFc領域のCH3\_1が、T366Wアミノ酸置換変異( EUナンバリング )を含む突起を含む；かつ(b) H2 のFc領域のCH3\_2が、T366S、L368A、及びY407Vアミノ酸置換変異( EU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。

【請求項 15】

H1 のFc領域のCH3\_1は空洞を含み、H2のFc領域のCH3\_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) H1 のFc領域のCH3\_1が、T366S、L368A、又はY407Vアミノ酸置換変異( EUナンバリング )又はその組み合わせを含む空洞を含む；(b) H2 のFc領域のCH3\_2が、T366Wアミノ酸置換変異( EU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) H1 のFc領域のCH3\_1が、T366S、L368A、及びY407Vアミノ酸置換変異( EUナンバリング )を含む空洞を含む；(b) H2 のFc領域のCH3\_2が、T366Wアミノ酸置換変異( EU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) H1 のFc領域のCH3\_1が、T366S、L368A、及びY407Vアミノ酸置換変異( EUナンバリング )を含む空洞を含む；(b) H2 のFc領域のCH3\_2が、T366Wアミノ酸置換変異( EU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。

50

酸置換変異（E U ナンパリング）を含む空洞を含み、かつ（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 ナンパリング）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 ナンパリング）での変異を含む、請求項 2 0 に記載の二重特異性抗体。

10

【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。

20

【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 、 30 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 、 40 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 、 40 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 、 40 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】

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】**

L Y 6 G 6 D 及び C D 3 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 L Y 6 G 6 D 陽性癌を治療するための、又は L Y 6 G 6 D 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】**

L Y 6 G 6 D 陽性癌が L Y 6 G 6 D 陽性結腸直腸癌 ( C R C ) である、請求項 3 6 に記載の使用。

**【請求項 3 8】**

L Y 6 G 6 D 陽性 C R C が、マイクロサテライト安定性 ( M S S ) 又は低頻度マイクロサテライト不安定性 ( M S I - L ) のマイクロサテライト不安定性 ( M S I ) 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 L Y 6 G 6 D 陽性癌を治療するための、又は L Y 6 G 6 D 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】**

L Y 6 G 6 D 陽性癌が L Y 6 G 6 D 陽性結腸直腸癌 ( C R C ) である、請求項 3 9 に記載の医薬。

**【請求項 4 1】**

L Y 6 G 6 D 陽性 C R C が、M S S 又は M S I - L の M S I 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