

【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】令和4年12月19日(2022.12.19)

【国際公開番号】WO2020/132024

【公表番号】特表2022-515611(P2022-515611A)

【公表日】令和4年2月21日(2022.2.21)

【年通号数】公開公報(特許)2022-031

【出願番号】特願2021-535639(P2021-535639)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/46(2006.01)

C 0 7 K 16/30(2006.01)

C 0 7 K 16/28(2006.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 1 2 N 15/63(2006.01)

C 1 2 N 1/15(2006.01)

C 1 2 N 1/19(2006.01)

C 1 2 N 1/21(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 15/00(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 P 37/04(2006.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

C 1 2 P 21/08(2006.01)

【F I】

C 0 7 K 16/46 Z N A

C 0 7 K 16/30

C 0 7 K 16/28

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 15/62 Z

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 15/00

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 39/395 U

A 6 1 P 37/04

A 6 1 K 45/00

C 1 2 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】令和4年12月9日(2022.12.9)

【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

10

20

30

40

50

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

単離された二重特異性抗原結合分子であって、

(a) ヒトCD28に結合し、それぞれ、配列番号20、22および24のアミノ酸配列を含むHCDR1、HCDR2およびHCDR3ドメインを含む重鎖可変領域(HCVR)、ならびに、それぞれ、配列番号12、14および16のアミノ酸配列を含むLCDR1、LCDR2およびLCDR3ドメインを含む軽鎖可変領域(LCVR)、を含む、第1の抗原結合ドメインと；

(b) ヒトムチン16膜抗原(MUC16)に特異的に結合し、それぞれ、配列番号4、6および8のアミノ酸配列を含むHCDR1、HCDR2およびHCDR3ドメインを含むHCVR、ならびに、それぞれ、配列番号12、14および16のアミノ酸配列を含むLCDR1、LCDR2およびLCDR3ドメインを含むLCVR、を含む、第2の抗原結合ドメインと；

を含む、前記単離された二重特異性抗原結合分子。

【請求項 2】

単離された二重特異性抗原結合分子であって、

(a) ヒトCD28に結合し、それぞれ、配列番号44、46および48のアミノ酸配列を含むHCDR1、HCDR2およびHCDR3ドメインを含む重鎖可変領域(HCVR)、ならびに、それぞれ、配列番号36、38および40のアミノ酸配列を含むLCDR1、LCDR2およびLCDR3ドメインを含む軽鎖可変領域(LCVR)、を含む、第1の抗原結合ドメインと；

(b) ヒトムチン16膜抗原(MUC16)に特異的に結合し、それぞれ、配列番号28、30および32のアミノ酸配列を含むHCDR1、HCDR2およびHCDR3ドメインを含むHCVR、ならびに、それぞれ、配列番号36、38および40のアミノ酸配列を含むLCDR1、LCDR2およびLCDR3ドメインを含むLCVR、を含む、第2の抗原結合ドメインと；

を含む、前記単離された二重特異性抗原結合分子。

【請求項 3】

(a) 第1の抗原結合ドメインは、配列番号18のアミノ酸配列を含むHCVR、および配列番号10のアミノ酸配列を含むLCVRを含み、

(b) 第2の抗原結合ドメインは、配列番号2のアミノ酸配列を含むHCVR、および配列番号10のアミノ酸配列を含むLCVRを含む、

請求項1に記載の単離された二重特異性抗原結合分子。

【請求項 4】

(a) 第1の抗原結合ドメインは、配列番号42のアミノ酸配列を含むHCVR、および配列番号34のアミノ酸配列を含むLCVRを含み、

(b) 第2の抗原結合ドメインは、配列番号26のアミノ酸配列を含むHCVR、および配列番号34のアミノ酸配列を含むLCVRを含む、

請求項2に記載の単離された二重特異性抗原結合分子。

【請求項 5】

(a) 前記二重特異性抗原結合分子が、インビトロFACS結合アッセイにより測定して、約 10^{-5} M未満のEC₅₀でヒトT細胞の表面に結合する；

(b) 前記二重特異性抗原結合分子が、インビトロFACS結合アッセイにより測定して、約 6×10^{-6} M未満のEC₅₀でカニクイザルT細胞の表面に結合する；

(c) 前記二重特異性抗原結合分子が、インビトロFACS結合アッセイにより測定して、約 10^{-9} M未満のEC₅₀でMUC16を発現する細胞株の表面に結合する；または

(d) 前記二重特異性抗原結合分子が、抗MUC16×CD3二重特異性抗体と組み合わせて使用され、MUC16を発現する標的細胞で試験された場合、共刺激効果を示す；

10

20

30

40

50

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の単離された二重特異性抗原結合分子。

【請求項 6】

前記共刺激効果が、以下：

(a) M U C 1 6 を発現する標的細胞を殺滅するようにヒト T 細胞を活性化および誘導する能力； (b) T 細胞上の P D - 1 を上方調節する能力； (c) P B M C からのサイトカイン I F N の放出を増加させる能力； (d) 腫瘍細胞を枯渇させる能力； (f) 腫瘍クリアランスを強化する能力； (g) 全身性 T 細胞活性化の誘発の欠如；ならびに / または (h) 一次 C D 4 + T 細胞 / A P C 機能アッセイを使用した I L - 2 サイトカイン産生の測定；のうちの 1 つ以上によって示される、

請求項 5 の (d) に記載の単離された二重特異性抗原結合分子。

10

【請求項 7】

二重特異性抗体である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の単離された二重特異性抗原結合分子。

【請求項 8】

前記二重特異性抗体が、ヒト I g G 重鎖定常領域を含む、請求項 7 に記載の単離された二重特異性抗原結合分子。

【請求項 9】

前記二重特異性抗体のヒト I g G 重鎖定常領域が、アイソタイプ I g G 1 または I g G 4 である、請求項 8 に記載の単離された二重特異性抗原結合分子。

【請求項 10】

第 1 の C H 3 ドメインを含む第 1 の重鎖、および第 2 の C H 3 ドメインを含む第 2 の重鎖を含み、前記第 1 の C H 3 ドメインまたは前記第 2 の C H 3 ドメインは、H 4 3 5 R 修飾 (E U 番号付与による) および Y 4 3 6 F 修飾 (E U 番号付与による) を、両方ではないが、含む、請求項 7 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の単離された二重特異性抗原結合分子。

20

【請求項 11】

前記二重特異性抗体が、同じアイソタイプの野生型ヒンジと比較して F c 受容体結合が減少するヒンジを含む、請求項 7 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の単離された二重特異性抗原結合分子。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗原結合分子、および薬学的に許容される担体または希釈剤を含む、薬学的組成物。

30

【請求項 13】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗原結合分子をコードするヌクレオチド配列を含む核酸分子、または、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗原結合分子の、それぞれ、第 1 の抗原結合ドメインの H C V R、第 2 の抗原結合ドメインの H C V R、ならびに、第 1 および第 2 の抗原結合ドメインの L C V R をコードする、ヌクレオチド配列を含む核酸分子の群。

【請求項 14】

請求項 13 に記載の核酸分子を含む発現ベクター、または、それぞれ、請求項 13 に記載の核酸分子の群を含む発現ベクターの群。

40

【請求項 15】

請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗原結合分子、請求項 13 に記載の核酸分子もしくは核酸分子の群、または、請求項 14 に記載の発現ベクターもしくは発現ベクターの群、を含む宿主細胞。

【請求項 16】

請求項 15 に記載の宿主細胞を、前記二重特異性抗原結合分子の産生を可能にする条件下で培養すること、および、そうして産生された二重特異性抗原結合分子を回収することを含む、抗 C D 2 8 × 抗 M U C 1 6 二重特異性抗原結合分子を産生する方法。

【請求項 17】

前記二重特異性抗原結合分子を、好適な担体とともに薬学的組成物として製剤化するこ

50

とをさらに含む、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

請求項 16 に記載の方法によって取得可能な、抗 CD28 × 抗 MUC16 二重特異性抗原結合分子。

【請求項 19】

患者における MUC16 発現腫瘍を治療するための、請求項 12 に記載の薬学的組成物。

【請求項 20】

前記 MUC16 発現腫瘍が、卵巣癌である、請求項 19 に記載の薬学的組成物。

【請求項 21】

第 2 の治療薬と組み合わせて、MUC16 発現腫瘍を治療するための、請求項 19 または 20 に記載の薬学的組成物。

【請求項 22】

前記第 2 の治療薬が、抗腫瘍剤、放射線療法、抗体薬物複合体、抗腫瘍剤と複合化された二重特異性抗体、チェックポイント阻害剤、またはそれらの組み合わせを含む、請求項 21 に記載の薬学的組成物。

【請求項 23】

前記第 2 の治療薬が、抗 PD-1 抗体である、請求項 21 に記載の薬学的組成物。

【請求項 24】

前記抗 PD-1 抗体が、セミプリマブである、請求項 23 に記載の薬学的組成物。

【請求項 25】

前記第 2 の治療薬が、抗 MUC16 × 抗 CD3 二重特異性抗体である、請求項 21 に記載の薬学的組成物。

10

20

30

40

50