

【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 29 年 10 月 12 日 (2017.10.12)

【公表番号】特表 2016-531924 (P2016-531924A)

【公表日】平成 28 年 10 月 13 日 (2016.10.13)

【年通号数】公開・登録公報 2016-059

【出願番号】特願 2016-540383 (P2016-540383)

【国際特許分類】

C 07K 16/46 (2006.01)

A 61K 39/395 (2006.01)

C 12N 15/09 (2006.01)

C 12N 15/00 (2006.01)

【F I】

C 07K 16/46

A 61K 39/395 D

A 61K 39/395 N

C 12N 15/00 A

C 12N 15/00 Z N A

【手続補正書】

【提出日】平成 29 年 9 月 1 日 (2017.9.1)

【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】

5 つまたは 6 つの二重特異性結合単位を含む五量体または六量体環構造を有する結合分子であって、ここで前記二重特異性結合単位のそれぞれが、同じ 2 つの結合特異性を有し、第一の結合ターゲットにつながる第一の結合領域にコンジュゲートされた I g M 重鎖定常領域の少なくとも 1 つの C μ 4 ドメインを含む第一の鎖と、I g M 重鎖定常領域の少なくとも 1 つの C μ 4 ドメイン及び第二の結合ターゲットにつながる第二の結合領域を含む第二の鎖と、を含み、ここで前記第一及び第二の結合ターゲットが異なっており、前記第一及び第二の鎖が、それらの各 I g M 重鎖定常領域の間に生成された非対称界面の結果として、二重特異性結合単位を生成するように組み立てられる、前記結合分子。

【請求項 2】

前記二重特異性結合単位が、同一である、請求項 1 に記載の結合分子。

【請求項 3】

前記第一及び第二の鎖が、I g M 重鎖定常領域の C μ 3 ドメインをさらに含む、請求項 1 または 2 に記載の結合分子。

【請求項 4】

前記第一及び第二の鎖が、I g M 重鎖定常領域の C μ 2 ドメインをさらに含む、請求項 3 に記載の結合分子。

【請求項 5】

前記第一及び第二の結合領域が、それぞれ前記第一及び前記第二の結合ターゲットに結合する 2 つの異なる I g M 抗体重鎖可変領域であり、前記結合分子が、前記 2 つの異なる I g M 重鎖可変領域の少なくとも一方と会合する少なくとも 1 つの I g M 軽鎖可変領域配列を場合によりさらに含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の結合分子。

【請求項 6】

結合単位の 2 つの鎖の I g M 重鎖定常領域の間の非対称界面の少なくとも一部が、前記結合単位の 2 つの鎖の C μ 2、C μ 3 及び / または C μ 4 ドメインの少なくとも 1 つにおける逆電荷アミノ酸残基間のペアごとの切替えに (pair - wise switch) より形成される塩架橋により生成され、前記ペアごとの切替えが、場合により、R 3 2 8 E , D E 3 3 9 R , K ; R 3 4 4 E , D S 3 3 0 R , K ; K 3 7 6 E , D E 3 8 5 R , K ; R 4 2 7 E , D E 3 3 9 R , K ; T 3 5 4 E , D I 3 9 7 R , K ; E 1 6 7 R , K K 1 7 7 E , D ; K 1 6 9 E , D E 1 7 0 R , K ; D 1 2 1 K , R K 3 1 5 D , E ; K 1 5 0 E , D E 3 8 5 K , R ; 及び K 1 8 5 D , E D 3 6 0 K , R からなる群から選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の結合分子。

【請求項 7】

結合単位の 2 つの鎖の I g M 重鎖定常領域間の非対称界面の少なくとも一部が、ノブ・イントゥー・ホールの結合を通して生成され、場合により少なくとも 1 つのノブ・イントゥー・ホールの結合が、ノブ : T 3 5 0 $\rightarrow$ Y , F , W ; 及び H 3 9 5 $\rightarrow$ Y , F と、ホール : L 3 5 2 $\rightarrow$ G , A , V , I , M , S , T ; H 3 9 5 $\rightarrow$ A , V , I , L , M , F , Y ; F 3 9 3 $\rightarrow$ W , Y ; I 3 9 7 $\rightarrow$ A , V , S , T ; T 3 5 0 $\rightarrow$ S , A , V ; 及び T 3 4 8 $\rightarrow$ S と、からなる群から選択される突然変異により生成される、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の結合分子。

【請求項 8】

前記軽鎖可変領域配列が、前記軽鎖と重鎖の間に非対称界面を生成することにより、それらのマッチする重鎖可変領域にカップリングされる、請求項 5 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の結合分子。

【請求項 9】

前記非対称界面が、C r o s s M a b 技術、ノブ・イントゥー・ホールカップリング及び / または塩架橋カップリングにより生成される、請求項 8 に記載の結合分子。

【請求項 10】

5 つまたは 6 つの単一特異性結合単位を含む五量体または六量体環構造を有する多重特異性結合分子であって、ここで (i) 前記単一特異性結合単位のそれぞれが、2 つの I g M 重鎖定常領域を含み、前記定常領域のそれぞれが、結合ターゲットにつながる結合領域にコンジュゲートされた少なくとも 1 つの C μ 3 及び C μ 4 ドメインを含み、(i i) 前記単一特異性結合単位の少なくとも 2 つが、異なる結合ターゲットに結合し、(i i i) 外部非対称界面が、異なる結合ターゲットに結合する隣接の単一特異性結合単位の重鎖定常領域の間に生成される、多重特異性結合分子。

【請求項 11】

5 つまたは 6 つの二重特異性結合単位を含む五量体または六量体環構造を有する多重特異性結合分子であって、ここで (i) 前記二重特異性結合単位のそれぞれが、2 つの I g M 重鎖定常領域を含み、前記定常領域のそれぞれが、結合ターゲットにつながる結合領域にコンジュゲートされた少なくとも 1 つの C μ 3 及び C μ 4 ドメインを含み、(i i) 前記二重特異性結合単位の少なくとも 2 つが、異なる結合ターゲットに結合し、(i i i) 内部非対称界面が、各二重特異性結合単位の 2 つの I g M 重鎖定常領域の間に生成され、(i v) 外部非対称界面が、異なる結合ターゲットに結合する隣接の二重特異性結合単位の重鎖定常領域の間に生成される、多重特異性結合分子。

【請求項 12】

前記結合単位の少なくとも 1 つにおいて、前記 I g M 重鎖定常領域が、C μ 2 ドメインをさらに含む、請求項 10 または 11 に記載の多重特異性結合分子。

【請求項 13】

前記内部非対称界面が、前記 C μ 2、C μ 3 及び / または C μ 4 ドメインの少なくとも 1 つにおける逆電荷アミノ酸残基間のペアごとの切替えにより形成される塩架橋により生成される、請求項 10 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の多重特異性結合分子。

【請求項 14】

前記 2 つの異なる I g M 重鎖可変領域のうちの少なくとも一方と会合する少なくとも 1 つの I g M 軽鎖可変領域配列をさらに含む、請求項 1 0 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の結合分子。

【請求項 1 5】

前記結合ターゲットが、可溶性ポリペプチド、細胞表面受容体、リガンド、分子トランスポータ、酵素及び酵素基質などのペプチド、ポリペプチド、糖タンパク質、核酸分子、ならびに有機及び非有機小分子から選択される、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の結合分子。

【請求項 1 6】

異なるターゲットに結合する前記結合単位が、同じ可溶性ターゲット上の部位；同じ細胞表面受容体ターゲット上の部位；異なる可溶性ターゲット；異なる細胞表面受容体ターゲット；可溶性及び細胞表面受容体ターゲット；可溶性もしくは細胞表面受容体及び長滞留時間ターゲット；可溶性及びマトリックスタンパク質もしくは基質ターゲット；可溶性もしくは受容体及び分子トランスポータターゲット；ならびに異なる細胞型、に結合する結合単位からなる群から選択される、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の結合分子。

【請求項 1 7】

I g M J 鎖をさらに含む、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の結合分子。

【請求項 1 8】

前記結合領域の少なくとも 1 つが、I g M 抗体などの抗体の可変領域である、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の結合分子。

【請求項 1 9】

前記外部非対称界面が、前記 C μ 3 - C μ 3 ドメイン内の少なくとも 1 つのペアごとの電荷アミノ酸残基切替えにより生成される、請求項 1 0 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の多重特異性結合分子。

【請求項 2 0】

前記 I g M 重鎖定常領域間の前記外部及び / または内部非対称界面の少なくとも一部が、ノブ・イントゥー・ホール結合により生成される、請求項 1 0 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の多重特異性結合分子。

【請求項 2 1】

前記軽鎖可変領域配列が、場合により C r o s s M a b 技術、ノブ・イントゥー・ホールカップリング及び / または塩架橋カップリングにより生成される、前記軽鎖と重鎖の間の非対称界面を生成することにより、それらのマッチする重鎖可変領域にカップリングされる、請求項 1 4 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の多重特異性結合分子。

【請求項 2 2】

毒素または化学療法剤にコンジュゲートされ、前記コンジュゲーションが、場合により融合または化学的リンカーによる、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の結合分子。

【請求項 2 3】

キメラまたはヒト化である、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の結合分子。

【請求項 2 4】

請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の結合分子を少なくとも約 7 0 %、または少なくとも約 8 0 %、または少なくとも約 9 0 %、または少なくとも約 9 5 %、または少なくとも約 9 8 %、または少なくとも約 9 9 % 含む組成物であって、場合により前記組成物は医薬組成物である、組成物。