

【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5年8月7日(2023.8.7)

【国際公開番号】WO2021/020846
 【公表番号】特表2022-542574(P2022-542574A)
 【公表日】令和4年10月5日(2022.10.5)
 【年通号数】公開公報(特許)2022-183
 【出願番号】特願2022-504589(P2022-504589)
 【国際特許分類】

10

C 0 7 K 1 9 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)
 C 0 7 K 1 6 / 2 8 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 K 3 9 / 3 9 5 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 P 3 5 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 P 3 7 / 0 4 (2 0 0 6 . 0 1)
 C 1 2 N 1 5 / 1 3 (2 0 0 6 . 0 1)
 C 1 2 N 1 5 / 6 2 (2 0 0 6 . 0 1)

【 F I 】

C 0 7 K 1 9 / 0 0 Z N A
 C 0 7 K 1 6 / 2 8
 A 6 1 K 3 9 / 3 9 5 D
 A 6 1 K 3 9 / 3 9 5 N
 A 6 1 P 3 5 / 0 0
 A 6 1 P 3 7 / 0 4
 C 1 2 N 1 5 / 1 3
 C 1 2 N 1 5 / 6 2 Z

20

【手続補正書】

【提出日】令和5年7月27日(2023.7.27)

【手続補正1】

30

【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】

(a) 抗 4 - 1 B B 抗体又はその抗原結合断片、及び
 (b) 抗 H E R 2 抗体又はその抗原結合断片
 を含み、抗 4 - 1 B B 抗体又はその抗原結合断片が、
 配列番号 1、2、又は 3 のアミノ酸配列を含む H - C D R 1 ;
 配列番号 4、5、又は 6 のアミノ酸配列を含む H - C D R 2 ;
 配列番号 7、8、9、10、又は 11 のアミノ酸配列を含む H - C D R 3 ;
 配列番号 12 又は 13 のアミノ酸配列を含む L - C D R 1 ;
 配列番号 14 又は 15 のアミノ酸配列を含む L - C D R 2 ; 及び
 配列番号 16 又は 17 のアミノ酸配列を含む L - C D R 3
 を含む、抗 4 - 1 B B / 抗 H E R 2 二重特異性抗体。

40

【請求項2】

抗 4 - 1 B B 抗体又はその抗原結合断片が、
 配列番号 18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、又は
 29 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域；及び

50

配列番号 30、31、32、33、34、又は 88 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 1 に記載の抗 4 - 1 B B / 抗 H E R 2 二重特異性抗体。

【請求項 3】

抗 4 - 1 B B 抗体又はその抗原結合断片が、
配列番号 56、57、58、59、60、又は 61 のアミノ酸配列を含む重鎖；及び
配列番号 62、63、又は 64 のアミノ酸配列を含む軽鎖
を含む、請求項 1 又は 2 に記載の抗 4 - 1 B B / 抗 H E R 2 二重特異性抗体。

【請求項 4】

抗 4 - 1 B B 抗体又はその抗原結合断片が、抗 4 - 1 B B 抗体の抗 4 - 1 B B s c F v である、請求項 1 又は 2 に記載の抗 4 - 1 B B / 抗 H E R 2 二重特異性抗体。

10

【請求項 5】

抗 4 - 1 B B s c F v が、重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間に、ペプチドリンカーをさらに含む、請求項 4 に記載の抗 4 - 1 B B / 抗 H E R 2 二重特異性抗体。

【請求項 6】

抗 H E R 2 抗体が、トラスツズマブ、ベルツズマブ、又はトラスツズマブ・エムタンシン (T - D M 1) である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項 に記載の抗 4 - 1 B B / 抗 H E R 2 二重特異性抗体。

【請求項 7】

抗 H E R 2 抗体又はその抗原結合断片が、
配列番号 65 のアミノ酸配列を含む H - C D R 1 ；
配列番号 66 のアミノ酸配列を含む H - C D R 2 ；
配列番号 67 のアミノ酸配列を含む H - C D R 3 ；
配列番号 68 のアミノ酸配列を含む L - C D R 1 ；
配列番号 69 のアミノ酸配列を含む L - C D R 2 ；及び
配列番号 70 のアミノ酸配列を含む L - C D R 3
を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項 に記載の抗 4 - 1 B B / 抗 H E R 2 二重特異性抗体。

20

【請求項 8】

抗 H E R 2 抗体又はその抗原結合断片が、
配列番号 71 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び
配列番号 72 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域
を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項 に記載の抗 4 - 1 B B / 抗 H E R 2 二重特異性抗体。

30

【請求項 9】

抗 H E R 2 抗体又はその抗原結合断片が、
配列番号 73 又は 74 のアミノ酸配列を含む重鎖；及び
配列番号 75 のアミノ酸配列を含む軽鎖
を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項 に記載の抗 4 - 1 B B / 抗 H E R 2 二重特異性抗体。

【請求項 10】

抗 H E R 2 抗体又はその抗原結合断片が、抗 H E R 2 抗体の抗 H E R 2 s c F v である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項 に記載の抗 4 - 1 B B / 抗 H E R 2 二重特異性抗体。

40

【請求項 11】

抗 H E R 2 s c F v が、重鎖可変領域と、軽鎖可変領域との間に、ペプチドリンカーをさらに含む、請求項 10 に記載の抗 4 - 1 B B / 抗 H E R 2 二重特異性抗体。

【請求項 12】

(a) 抗 H E R 2 抗体の完全長形態、及び
抗 4 - 1 B B 抗体の s c F v ；又は、
(b) 抗 4 - 1 B B 抗体の完全長形態、及び
抗 H E R 2 抗体の s c F v

50

を含む、請求項 1、2 及び 6～8 のいずれか一項に記載の抗 4 - 1 B B / 抗 H E R 2 二重特異性抗体。

【請求項 13】

配列番号 76、77、78、79、80、81、82、83 又は 84 のアミノ酸配列を含むポリペプチド；及び

配列番号 75 のアミノ酸配列を含むポリペプチド

を含む、請求項 1、2 及び 6～8 のいずれか一項に記載の抗 4 - 1 B B / 抗 H E R 2 二重特異性抗体。

【請求項 14】

配列番号 83 のアミノ酸配列を含むポリペプチド；及び

配列番号 75 のアミノ酸配列を含むポリペプチド

を含む、請求項 1、2 及び 6～8 のいずれか一項に記載の抗 4 - 1 B B / 抗 H E R 2 二重特異性抗体。

【請求項 15】

請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の抗 4 - 1 B B / 抗 H E R 2 二重特異性抗体と、薬学的に許容される担体とを含む、がんの治療又は防止のための薬学的組成物。

【請求項 16】

がんが、H E R 2 の発現により特徴づけられる、請求項 15 に記載の薬学的組成物。

【請求項 17】

請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の抗 4 - 1 B B / 抗 H E R 2 二重特異性抗体と、薬学的に許容される担体とを含む、免疫応答を増強するための薬学的組成物。

【請求項 18】

がんの治療又は防止における使用のための、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の抗 4 - 1 B B / 抗 H E R 2 二重特異性抗体。

【請求項 19】

がんが、H E R 2 の発現により特徴づけられる、請求項 18 に記載の使用のための抗 4 - 1 B B / 抗 H E R 2 二重特異性抗体。

【請求項 20】

免疫応答の増強における使用のための、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の抗 4 - 1 B B / 抗 H E R 2 二重特異性抗体。

【請求項 21】

請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の抗 4 - 1 B B / 抗 H E R 2 二重特異性抗体をコードするポリヌクレオチド。

【請求項 22】

請求項 21 に記載のポリヌクレオチドを含む、組換えベクター。

【請求項 23】

請求項 21 に記載のポリヌクレオチドを含む、組換え細胞。

【請求項 24】

請求項 21 に記載のポリヌクレオチドを細胞に発現させることを含む、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の抗 4 - 1 B B / 抗 H E R 2 二重特異性抗体を調製する方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0122

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0122】

1. 2. 4 - 1 B B に対する s c F v 抗体の調製

重鎖可変領域の 44 位におけるアミノ酸残基「G」を、「C」で置換し、軽鎖可変領域の 103 位におけるアミノ酸残基「G」を、「C」で置換した、実施例 1. 1 の表 6～13 に示された、4 - 1 B B に対する完全ヒトモノクローナル抗体の可変領域を使用して、

10

20

30

40

50

(N') - VL - リンカー - VH - (C') の構造を伴う抗 4 - 1 BB scFv 抗体を調製した。scFv 内の、このような「G」から「C」へのアミノ酸置換は、scFv を、1 つの標的特異的部分として含む、二重特異性抗体の安定性の増大に寄与し得る。調製された抗 4 - 1 BB scFv のアミノ酸配列を、以下の表 14 ~ 19 に例示するが、当業者は、以下の実施形態において、(GGGG S) 2、(GGGG S) 3、(GGGG S) 4、又は(G S) 9 など、多様な種類のペプチドリンカーの適用を含む、アミノ酸配列の変化又は修飾を適用して、具体的な目的を満たすことができる。

[表 14]

1A10 (scFv)	アミノ酸配列(N'→C')	10
軽鎖可変領域 (VL)	QSVLTQPPSASGTPGRRVTISCSGSSSNIGNNYVTWYQQLPGTAP KLLIYADSHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAT WDYSLSGYVFGCGTKLTVL (配列番号 33)	
リンカー	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (配列番号 87)	
重鎖可変領域 (VH)	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKC LEWVSWISYSGGSIYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARDGQRNSMREFDYWGQGT LVTVSS (配列番号 24)	

10

20

[表 15]

1A10 M4 (scFv)	アミノ酸配列(N'→C')	
軽鎖可変領域 (VL)	QSVLTQPPSASGTPGRRVTISCSGSSSNIGNNYVTWYQQLPGTAP KLLIYADSHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAT WDYSLSGYVFGCGTKLTVL (配列番号 33)	
リンカー	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (配列番号 87)	
重鎖可変領域 (VH)	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKC LEWVSWISYSGGSIYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARD AQRNSMREFDYWGQGT LVTVSS (配列番号 25)	30

30

[表 16]

1A10 M12 (scFv)	アミノ酸配列(N'→C')	
軽鎖可変領域 (VL)	QSVLTQPPSASGTPGQRTISCSGSSSNIGNNYVTWYQQLPGTAP KLLIYADSHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAT WDYSLSGYVFGCGTKLTVL (配列番号 34)	40
リンカー	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (配列番号 87)	
重鎖可変領域 (VH)	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKC LEWVSWISYSGGSIYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARD AQRNSMREFDYWGQGT LVTVSS (配列番号 25)	

40

50

[表 17]

1A12 (scFv)	アミノ酸配列(N'→C')	
軽鎖可変領域 (VL)	QSVLTQPPSASGTPGRRVTISCSGSSSNIGNNYVTWYQQLPGTAP KLLIYADSHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAT WDYSLSGYVFGCGTKLTVL (配列番号 33)	
リンカー	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (配列番号 87)	
重鎖可変領域 (VH)	EVQLLES GG GLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYDMSWVRQAPGKC LEWVSVIYPDDGNTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED AAVYYCAKHGGQKPTTKSSSAYGMDGWGQGTLVTVSS (配列番号 27)	10

[表 18]

1A12 M1 (scFv)	アミノ酸配列(N'→C')	
軽鎖可変領域 (VL)	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGNNYVTWYQQLPGTAP KLLIYADSHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAT WDYSLSGYVFGCGTKLTVL (配列番号 34)	20
リンカー	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (配列番号 87)	
重鎖可変領域 (VH)	EVQLLES GG GLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYDMSWVRQAPGKC LEWVSVIYPDDGNTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAKHGGQKPTTKSSSAYGMDGWGQGTLVTVSS (配列番号 28)	30

[表 19]

AB41 (scFv)	アミノ酸配列(N'→C')	
軽鎖可変領域 (VL)	DIVMTQSPAFLSVTPGEKVTITCRASQTISDYLHWYQKQKPDQAPKL LIKYASQSIGIPSRFSGSGSGTDFTFISSLEAEDAATYYCQDGHS FPPTFGCGTKLEIKR (配列番号 88)	
リンカー	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (配列番号 87)	
重鎖可変領域 (VH)	QVQLQQSGAEVIKPGASVKLSCKASGYTFSSYWMHWVRQAPGQC LEWIGEINPGNGHTNYNEKFKSRATLTGDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARSFTTARAFAYWGQGTLVTVSS (配列番号 29)	40

【 手続補正 3 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 配列表

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 配列表 】

2021020846000001.app