

【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6年3月12日(2024.3.12)

【国際公開番号】WO2020/143720

【公表番号】特表2022-517920(P2022-517920A)

【公表日】令和4年3月11日(2022.3.11)

【年通号数】公開公報(特許)2022-044

【出願番号】特願2021-538762(P2021-538762)

【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 0 7 K 19/00(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)

C 1 2 P 21/02(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

20

A 6 1 K 39/395(2006.01)

C 0 7 K 16/22(2006.01)

C 0 7 K 14/705(2006.01)

C 0 7 K 16/28(2006.01)

C 1 2 N 15/12(2006.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/62 Z

C 0 7 K 19/00 Z N A

C 1 2 N 15/63 Z

30

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

C 1 2 P 21/02 C

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 E

40

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 39/395 N

C 0 7 K 16/22

C 0 7 K 14/705

C 0 7 K 16/28

C 1 2 N 15/12

C 1 2 N 15/13

【誤訳訂正書】

【提出日】令和6年2月26日(2024.2.26)

50

## 【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0022

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0022】

本発明の多標的融合タンパク質と組み合わせて使用する場合、抗PD-1抗体は、PD-1のリガンドへの結合を阻害又は低減することができる抗体であれば、いずれの抗PD-1抗体であってもよく、従来技術で知られていた抗PD-1抗体及び将来開発される抗PD-1抗体を含む。いくつかの実施形態において、前記抗PD-1抗体が、配列番号 47/48、49/50、51/52、53/54、55/56、57/58、59/60、61/62、63/64、65/66、67/68、69/70および71/72からなる群より選択される、ペアとなる重鎖可変領域配列/軽鎖可変領域配列に含まれる重鎖CDR及び軽鎖CDRの6個全て、又は前記6個全ての重鎖CDR及び軽鎖CDRの1個以上と1、2、3、4、又は5個のアミノ酸変化(例えば、アミノ酸置換又は欠失)を有する配列を含み、さらに好ましくは前記抗PD-1抗体が、配列番号47/48、49/50、51/52、53/54、55/56、57/58、59/60、61/62、63/64、65/66、67/68、69/70および71/72からなる群より選択される、ペアとなる重鎖可変領域配列/軽鎖可変領域配列、又は前記ペアとなる重鎖可変領域配列/軽鎖可変領域配列と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上の配列同一性を有する配列を含み、最も好ましくは前記抗PD-1抗体が、ニボルマブ、ピジリズマブ(pidilizumab)、およびペムブロリズマブ(Pembrolizumab)からなる群より選択される。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

血管内皮細胞の増殖をブロックし、T細胞を活性化する多標的融合タンパク質であって、  
血管内皮増殖阻害剤ドメイン(i)であって、抗VEGF抗体の抗原結合断片、抗VEGFR抗体の抗原結合断片、又はVEGFR細胞外受容体機能領域を含み、ここで前記抗VEGF抗体の抗原結合断片は、配列番号1/2のペアとなる重鎖可変領域配列/軽鎖可変領域配列に含まれる重鎖CDR及び軽鎖CDRの6個全てを含み、前記抗VEGFR抗体の抗原結合断片は、配列番号5/6のペアとなる重鎖可変領域配列/軽鎖可変領域配列に含まれる重鎖CDR及び軽鎖CDRの6個全てを含み、又は前記VEGFR細胞外受容体機能領域は、配列番号7のアミノ酸配列を有する、血管内皮増殖阻害剤ドメイン(i)、  
ヒト免疫グロブリンFcドメインである免疫グロブリンFcドメイン(ii)、およびヒトCD80細胞外ドメイン(ECD)であり、配列番号13又は14に示すアミノ酸配列を有するCD80細胞外ドメイン(ECD)(iii)を含む、多標的融合タンパク質。

【請求項 2】

前記(i)は、配列番号1/2又は5/6のペアとなる重鎖可変領域配列/軽鎖可変領域配列を含む、請求項1に記載の多標的融合タンパク質。

【請求項 3】

前記(i)は、Bevacizumab又はRamucirumabのFabを含む、

請求項 2 に記載の多標的融合タンパク質。

【請求項 4】

前記 ( i i ) は、ヒト I g G 1、I g G 2、I g G 3、又は I g G 4 の F c ドメインである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の多標的融合タンパク質。

【請求項 5】

前記 ( i i ) は、配列番号 1 0、1 1 または 1 2 に示すアミノ酸配列の F c ドメインを含む、請求項 4 に記載の多標的融合タンパク質。

【請求項 6】

前記 ( i )、( i i ) および / または ( i i i ) の間のペプチドリンカーをさらに含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の多標的融合タンパク質。

10

【請求項 7】

前記ペプチドリンカーは、少なくとも 5 つのアミノ酸を含む、請求項 6 に記載の多標的融合タンパク質。

【請求項 8】

前記ペプチドリンカーは、配列番号 2 0 ~ 4 6 から選択されるものである、請求項 7 に記載の多標的融合タンパク質。

【請求項 9】

前記多標的融合タンパク質は、N 末端から C 末端に向かって、( i )、( i i )、および ( i i i ) の順、( i i i )、( i ) および ( i i ) の順、または ( i i i )、( i i ) および ( i ) の順で有効に連結される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の多標的融合タンパク質。

20

【請求項 1 0】

( a ) 完全長抗 V E G F 抗体、完全長抗 V E G F R 抗体、又は完全長抗 V E G F 及び V E G F R 二重特異性抗体、および前記抗体の 2 本の重鎖のそれぞれの C 末端において有効に連結された C D 8 0 E C D、

( b ) 完全長抗 V E G F 抗体、完全長抗 V E G F R 抗体、又は完全長抗 V E G F 及び V E G F R 二重特異性抗体、前記抗体の 2 本の重鎖のそれぞれの N 末端において有効に連結された 1 つの C D 8 0 E C D、および前記抗体の 2 つの軽鎖のそれぞれの N 末端において有効に連結された 1 つの C D 8 0 E C D、

( c ) C D 8 0 E C D、C D 8 0 E C D の C 末端において有効に連結された二量体形態の免疫グロブリン F c ドメイン、及び前記二量体形態の免疫グロブリン F c ドメインの C 末端において有効に連結された、抗 V E G F 抗体及び / 又は抗 V E G F R 抗体から誘導される抗原結合断片、

30

又は

( d ) C D 8 0 E C D、C D 8 0 E C D の C 末端において有効に連結された二量体形態の免疫グロブリン F c ドメイン、および前記二量体形態の免疫グロブリン F c ドメインの C 末端において有効に連結された V E G F R 細胞外受容体機能領域を含む、請求項 9 に記載の多標的融合タンパク質。

【請求項 1 1】

抗体は、I g G クラスの抗体である、請求項 1 0 に記載の多標的融合タンパク質。

40

【請求項 1 2】

抗体は、I g G<sub>1</sub> サブクラス、I g G<sub>2</sub> サブクラス、又は I g G<sub>4</sub> サブクラスの抗体である、請求項 1 1 に記載の多標的融合タンパク質。

【請求項 1 3】

前記 I g G<sub>4</sub> サブクラスの抗体は、F c ドメイン中の S 2 2 8 位にアミノ酸による置換を含む、請求項 1 2 に記載の多標的融合タンパク質。

【請求項 1 4】

前記アミノ酸による置換は、S 2 2 8 P である、請求項 1 3 に記載の多標的融合タンパク質。

【請求項 1 5】

50

抗体の軽鎖型は、型または型である、請求項 10 ~ 14 のいずれか一項に記載の多標的融合タンパク質。

【請求項 16】

前記完全長抗 V E G F 抗体は、B e v a c i z u m a bであり、前記完全長抗 V E G F R 抗体は、R a m u c i r u m a bである、請求項 15 に記載の多標的融合タンパク質。

【請求項 17】

配列番号 80 の融合タンパク質の第 1 のサブユニットおよび配列番号 82 の融合タンパク質の第 2 のサブユニットを含む融合タンパク質 (1) と、

配列番号 84 の融合タンパク質の第 1 のサブユニットおよび配列番号 86 の融合タンパク質の第 2 のサブユニットを含む融合タンパク質 (2) と、

配列番号 88 の融合タンパク質サブユニットを含む融合タンパク質 (3) とからなる群から選択される、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の多標的融合タンパク質。

【請求項 18】

請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の多標的融合タンパク質をコードするポリヌクレオチド。

【請求項 19】

請求項 18 に記載のポリヌクレオチドを含むベクター。

【請求項 20】

二重発現カセットを有するグルタミンシンテターゼ発現ベクターである、請求項 19 に記載のベクター。

【請求項 21】

請求項 18 に記載のポリヌクレオチドまたは請求項 19 又は 20 に記載のベクターを含む宿主細胞。

【請求項 22】

C H O、H E K 2 9 3 または N S O 細胞である、請求項 21 に記載の宿主細胞。

【請求項 23】

請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の多標的融合タンパク質を生成するための方法であって、前記多標的融合タンパク質の発現に適した条件下で、請求項 21 又は 22 に記載の宿主細胞を培養するステップ (i) と、前記多標的融合タンパク質を回収するステップ (ii) とを含む、方法。

【請求項 24】

請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の多標的融合タンパク質を含む医薬組成物であって、多標的融合タンパク質は、抗 P D - 1 抗体と組み合わせて投与される、医薬組成物。

【請求項 25】

前記抗 P D - 1 抗体が、配列番号 47 / 48、49 / 50、51 / 52、53 / 54、55 / 56、57 / 58、59 / 60、61 / 62、63 / 64、65 / 66、67 / 68、69 / 70 および 71 / 72 からなる群より選択される、ペアとなる重鎖可変領域配列 / 軽鎖可変領域配列に含まれる重鎖 C D R 及び軽鎖 C D R の 6 個全てを含む、請求項 24 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

前記抗 P D - 1 抗体が、配列番号 47 / 48、49 / 50、51 / 52、53 / 54、55 / 56、57 / 58、59 / 60、61 / 62、63 / 64、65 / 66、67 / 68、69 / 70 および 71 / 72 からなる群より選択される、ペアとなる重鎖可変領域配列 / 軽鎖可変領域配列を含む、請求項 25 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

前記抗 P D - 1 抗体が、ニボルマブ、ピジリズマブ、およびペムプロリズマブ ( P e m b r o l i z u m a b ) からなる群より選択される、請求項 26 に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

個体における癌性疾患の治療または予防のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の多標的融合タンパク質又は請求項 24 ~ 27 のいずれか一項に記

10

20

30

40

50

載の医薬組成物の使用。

【請求項 29】

癌性疾患が、黒色腫、乳癌、結腸癌、食道癌、消化管間質性腫瘍（GIST）、腎臓癌、肝臓癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、頭頸部腫瘍、胃癌、又は血液悪性疾患である、請求項 28 に記載の使用。

【請求項 30】

前記癌性疾患は、結腸癌又はトリプルネガティブ乳癌である、請求項 29 に記載の使用。

【請求項 31】

前記個体は哺乳動物である、請求項 30 に記載の使用。

【請求項 32】

前記個体はヒトである、請求項 31 に記載の使用。

10

20

30

40

50