

【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6年9月6日(2024.9.6)

【公開番号】特開2024-56687(P2024-56687A)

【公開日】令和6年4月23日(2024.4.23)

【年通号数】公開公報(特許)2024-075

【出願番号】特願2024-3062(P2024-3062)

【国際特許分類】

C 0 7 K 1 6 / 4 4 (2 0 0 6 . 0 1)

C 1 2 N 1 5 / 1 3 (2 0 0 6 . 0 1)

【 F I 】

C 0 7 K 1 6 / 4 4

C 1 2 N 1 5 / 1 3 Z N A

10

【手続補正書】

【提出日】令和6年8月28日(2024.8.28)

【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】

D O T A M - 鉛 (P b) キレートに特異的な抗原結合部位および標的抗原に特異的な抗原結合部位を含む多重特異性抗体であって、前記 D O T A M - 鉛 (P b) キレートに特異的な抗原結合部位が、少なくとも、

a) 重鎖 C D R 1 ;

b) アミノ酸配列 F I G S R G D T Y Y A S W A K G (配列番号 2) を含む重鎖 C D R 2、または配列番号 2 中に 1、2、もしくは 3 個までの置換を有し、これらの置換が P h e 5 0、A s p 5 6、および T y r 5 8 を含まず、必要に応じて、G l y 5 2 および / もしくは A r g 5 4 も含まない、その変異体 ;

c) アミノ酸配列 E R D P Y G G G A Y P P H L (配列番号 3) を含む重鎖 C D R 3、または配列番号 3 中に 1、2、もしくは 3 個までの置換を有し、これらの置換が G l u 9 5、A r g 9 6、A s p 9 7、P r o 9 8 を含まず、必要に応じて、A l a 1 0 0 C、T y r 1 0 0 D、および / もしくは P r o 1 0 0 E も含まない、ならびに / または必要に応じて、T y r 9 9 も含まない、その変異体 ;

d) アミノ酸配列 Q S S H S V Y S D N D L A (配列番号 4) を含む軽鎖 C D R 1、または配列番号 4 中に 1、2、もしくは 3 個までの置換を有し、これらの置換が T y r 2 8 および A s p 3 2 を含まない、その変異体 ;

e) 軽鎖 C D R 2 ; ならびに

f) アミノ酸配列 L G G Y D D E S D T Y G (配列番号 6) を含む軽鎖 C D R 3、または配列番号 6 中に 1、2、もしくは 3 個までの置換を有し、これらの置換が G l y 9 1、T y r 9 2、A s p 9 3、T h r 9 5 c および T y r 9 6 を含まない、その変異体を含み、

番号付けが、カバットによるものであり、かつ

前記多重特異性抗体が、D O T A M - 鉛 (P b) キレートへの結合に対して参照抗体と競合し、前記多重特異性抗体が、前記参照抗体の D O T A M - 鉛 (P b) への結合を 5 0 % 以上ブロックし、かつ前記参照抗体が、前記多重特異性抗体の D O T A M - 鉛 (P b) への結合を 5 0 % 以上ブロックし、前記参照抗体が、

20

30

40

50

i) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；または

i i) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号 10 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、多重特異性抗体。

【請求項 2】

a) 前記重鎖 C D R 1 が、アミノ酸配列 G F S L S T Y S M S (配列番号 1) もしくは配列番号 1 中に 1、2、もしくは 3 個までの置換、必要に応じて、保存的置換を有するその変異体を含む；および/または

e) 前記軽鎖 C D R 2 が、アミノ酸配列 Q A S K L A S (配列番号 5) もしくは配列番号 5 中に少なくとも 1、2、もしくは 3 個の置換、必要に応じて、保存的置換を有するその変異体を含む、請求項 1 に記載の多重特異性抗体。

【請求項 3】

D O T A M - 鉛 (P b) キレートに特異的な抗原結合部位が、

a) アミノ酸配列 G F S L S T Y S M S (配列番号 1) を含む重鎖 C D R 1

b) アミノ酸配列 F I G S R G D T Y Y A S W A K W G (配列番号 2) を含む重鎖 C D R 2

c) アミノ酸配列 E R D P Y G G G A Y P P H L (配列番号 3) を含む重鎖 C D R 3

d) アミノ酸配列 Q S S H S V Y S D N D L A (配列番号 4) を含む軽鎖 C D R 1

e) アミノ酸配列 Q A S K L A S (配列番号 5) を含む軽鎖 C D R 2

f) アミノ酸配列 L G G Y D D E S D T Y G (配列番号 6) を含む軽鎖 C D R 3

から選択される少なくとも 1、2、3、4、5、または 6 つの C D R を含む、請求項 1 または 2 に記載の多重特異性抗体。

【請求項 4】

D O T A M - 鉛 (P b) キレートに特異的な抗原結合部位が、

b) アミノ酸配列 F I G S R G D T Y Y A S W A K W G (配列番号 2) を含む重鎖 C D R 2 ;

c) アミノ酸配列 E R D P Y G G G A Y P P H L (配列番号 3) を含む重鎖 C D R 3 ;

d) アミノ酸配列 Q S S H S V Y S D N D L A (配列番号 4) を含む軽鎖 C D R 1 ; および

f) アミノ酸配列 L G G Y D D E S D T Y G (配列番号 6) を含む軽鎖 C D R 3 を含む、請求項 1 または 2 に記載の多重特異性抗体。

【請求項 5】

D O T A M - 鉛 (P b) キレートに特異的な抗原結合部位が、

a) アミノ酸配列 G F S L S T Y S M S (配列番号 1) を含む重鎖 C D R 1 ;

b) アミノ酸配列 F I G S R G D T Y Y A S W A K W G (配列番号 2) を含む重鎖 C D R 2 ;

c) アミノ酸配列 E R D P Y G G G A Y P P H L (配列番号 3) を含む重鎖 C D R 3 ;

d) アミノ酸配列 Q S S H S V Y S D N D L A (配列番号 4) を含む軽鎖 C D R 1 ;

e) アミノ酸配列 Q A S K L A S (配列番号 5) を含む軽鎖 C D R 2 ; および

f) アミノ酸配列 L G G Y D D E S D T Y G (配列番号 6) を含む軽鎖 C D R 3 を含む、請求項 1 に記載の多重特異性抗体。

【請求項 6】

ヒト、キメラまたはヒト化されたものである、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項 7】

D O T A M - 鉛 (P b) キレートに特異的な抗原結合部位が、

i) 配列番号 7 および配列番号 9 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、または配列番号 7 もしくは配列番号 9 に対する少なくとも 90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは 99% の同一性を有するアミノ酸配列を

含むその変異体を含む；および/または

i i) 配列番号 8 および配列番号 10 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、または配列番号 8 もしくは配列番号 10 に対する少なくとも 90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは 99% の同一性を有するアミノ酸配列を含むその変異体を含む、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項 8】

i) D O T A M - 鉛 (P b) キレートに特異的な抗原結合部位が、配列番号 7 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインとを含む；または

i i) D O T A M - 鉛 (P b) キレートに特異的な抗原結合部位が、配列番号 9 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号 10 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインとを含む、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の多重特異性抗体。

10

【請求項 9】

D O T A M - 鉛 (P b) キレートに特異的な抗原結合部位が、K i n E x A (結合平衡除外) アッセイにより測定された場合、100 p M、50 p M、20 p M、10 p M、5 p M、1 p M 以下の K d 値で P b - D O T A M キレートに結合する、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項 10】

D O T A M - 鉛 (P b) キレートに特異的な抗原結合部位が、P b - D O T A M キレートおよび B i - D O T A M キレートに結合し、B i - D O T A M キレート / P b - D O T A M キレートの K d 値の比が、K i n E x A (結合平衡除外) アッセイにより測定された場合、0.1 ~ 10 または 1 ~ 10 の範囲にある、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の多重特異性抗体。

20

【請求項 11】

標的抗原が、腫瘍特異的抗原であり、必要に応じて、C E A、H E R 2 および C D 2 0 からなる群から選択される、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項 12】

多重特異性抗体が、P b - D O T A M キレートに特異的な少なくとも 1 つの抗原結合部位と、C E A に特異的な少なくとも 1 つの抗原結合部位とを含み、

i) C E A に特異的な抗原結合部位が、少なくとも 1、2 もしくは 3 つの重鎖 C D R を含む重鎖を含み、

30

a) 重鎖 C D R 1 が、配列番号 11 のアミノ酸配列を含む；

b) 重鎖 C D R 2 が、配列番号 12 のアミノ酸配列を含む；

c) 重鎖 C D R 3 が、配列番号 13 のアミノ酸配列を含む；

かつ/または

i i) C E A に特異的な抗原結合部位が、少なくとも 1、2、もしくは 3 つの軽鎖 C D R を含み、

d) 軽鎖 C D R 1 が、配列番号 14 のアミノ酸配列を含む；

e) 軽鎖 C D R 2 が、配列番号 15 のアミノ酸配列を含む；

f) 軽鎖 C D R 3 が、配列番号 16 のアミノ酸配列を含む；

40

かつ/または

i i i) C E A に対する抗原結合部位が、配列番号 17 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、もしくは配列番号 17 に対する少なくとも 90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは 99% の同一性を有するアミノ酸配列を含むその変異体を含む；

かつ/または

i v) 配列番号 18 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、もしくは配列番号 18 に対する少なくとも 90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは 99% の同一性を有するアミノ酸配列を含むその変異体を含む、請求項 11 に記載の多重特異性抗体。

50

【請求項 13】

多重特異性抗体が、Pb-DOTAMキレートに特異的な少なくとも1つの抗原結合部位と、HER2に特異的な少なくとも1つの抗原結合部位とを含み、

i) HER2に特異的な抗原結合部位が、(a)配列番号28のアミノ酸配列を含むCDR-H1；(b)配列番号29のアミノ酸配列を含むCDR-H2；(c)配列番号30のアミノ酸配列を含むCDR-H3；(d)配列番号31のアミノ酸配列を含むCDR-L1；(e)配列番号32のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および(f)配列番号33のアミノ酸配列を含むCDR-L3から選択される少なくとも1、2、3、4、5、または6つのCDRを含む；

かつ/または

ii) HER2に特異的な抗原結合部位が、配列番号34のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、もしくは配列番号34に対する少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むその変異体を含む；

かつ/または

iii) HER2に特異的な抗原結合部位が、配列番号35のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、もしくは配列番号35に対する少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むその変異体を含む、請求項11に記載の多重特異性抗体。

【請求項 14】

多重特異性抗体が、Pb-DOTAMキレートに特異的な少なくとも1つの抗原結合部位と、CD20に特異的な少なくとも1つの抗原結合部位とを含み、

i) CD20に特異的な抗原結合部位が、(a)配列番号39のアミノ酸配列を含むCDR-H1；(b)配列番号40のアミノ酸配列を含むCDR-H2；(c)配列番号41のアミノ酸配列を含むCDR-H3；(d)配列番号42のアミノ酸配列を含むCDR-L1；(e)配列番号43のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および(f)配列番号44のアミノ酸配列を含むCDR-L3から選択される少なくとも1、2、3、4、5、または6つのCDRを含む；

かつ/または

ii) CD20に特異的な抗原結合部位が、配列番号45のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、もしくは配列番号45に対する少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むその変異体を含む；

かつ/または

iii) CD20に特異的な抗原結合部位が、配列番号46のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、もしくは配列番号46に対する少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むその変異体を含む、請求項11に記載の多重特異性抗体。

【請求項 15】

Fc領域を含む、請求項1から14のいずれか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項 16】

Fc領域がエフェクター機能を低下させるように操作されており、必要に応じて、Fc領域残基234、235、238、265、269、270、297、327および/または329のうちの一つまたは複数の置換によっている、請求項15に記載の多重特異性抗体。

【請求項 17】

i) 第1の抗原に対する抗原結合部位を含む完全長抗体；および

ii) 第2の抗原に対する抗原結合部位と一緒に形成する、少なくとも第2の重鎖可変ドメインと第2の軽鎖可変ドメインを含み、

第1または第2の抗原のいずれかがPb-DOTAMキレートであり、他方が標的抗原

10

20

30

40

50

であり、必要に応じて、第1の抗原が標的抗原であり、第2の抗原がP b - D O T A Mキレートである、請求項15または16に記載の多重特異性抗体。

【請求項18】

第1の抗原に対する抗原結合部位を含む完全長抗体を含み、重鎖の1つのNまたはC末端が、ポリペプチドリンカーを介して、第1のポリペプチドに連結されており、第1のポリペプチドが、第2のポリペプチドと会合して、第2の抗原に対する結合部位を含むF a bまたは交差F a bを形成する、請求項17に記載の多重特異性抗体。

【請求項19】

i) V LおよびC Lドメインからなる第2のポリペプチドと会合している、V HドメインおよびC H 1ドメインからなる第1のポリペプチド；または

i i) V HおよびC Lドメインからなる第2のポリペプチドと会合している、V LドメインおよびC H 1ドメインからなる第1のポリペプチド；または

i i i) V LおよびC H 1ドメインからなる第2のポリペプチドと会合している、V HドメインおよびC Lドメインからなる第1のポリペプチドを含み；

第1および第2のポリペプチドが、一緒になって、第2の抗原に対する抗原結合部位を形成する、請求項18に記載の多重特異性抗体。

【請求項20】

第1の抗原に対する抗原結合部位を含む完全長抗体を含み、重鎖の1つのC末端が、ポリペプチドリンカーを介して、V HおよびC Lドメインからなる第2のポリペプチドと会合している、V LドメインおよびC H 1ドメインからなる第1のポリペプチドに連結される、請求項19に記載の多重特異性抗体。

【請求項21】

多重特異性抗体が、二重特異性抗体である、請求項1から20のいずれか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項22】

療法における使用のための、請求項1から21のいずれか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項23】

プレターゲットングされた放射線免疫療法の方法における使用のための、請求項1から21のいずれか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項24】

腫瘍またはがんを治療する方法における使用のための、請求項1から21のいずれか一項に記載の多重特異性抗体。

10

20

30

40

50