

【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3年5月13日(2021.5.13)

【公表番号】特表2020-516309(P2020-516309A)

【公表日】令和2年6月11日(2020.6.11)

【年通号数】公開・登録公報2020-023

【出願番号】特願2020-503365(P2020-503365)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/13	(2006.01)
C 0 7 K	14/705	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(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 0 7 K	16/42	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/08	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/704	(2006.01)
A 6 1 K	31/17	(2006.01)
A 6 1 K	31/675	(2006.01)
A 6 1 K	33/243	(2019.01)
A 6 1 K	31/196	(2006.01)
A 6 1 K	31/4184	(2006.01)
A 6 1 K	31/475	(2006.01)
A 6 1 K	31/7076	(2006.01)
A 6 1 K	31/519	(2006.01)
A 6 1 K	38/14	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)
G 0 1 N	33/531	(2006.01)
C 1 2 N	15/63	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/13	
C 0 7 K	14/705	Z N A
C 0 7 K	16/28	
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 0 7 K	16/42	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/06	

A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	37/08
A 6 1 P	35/02
A 6 1 K	45/00
A 6 1 K	31/704
A 6 1 K	31/17
A 6 1 K	31/675
A 6 1 K	33/243
A 6 1 K	31/196
A 6 1 K	31/4184
A 6 1 K	31/475
A 6 1 K	31/7076
A 6 1 K	31/519
A 6 1 K	38/14
G 0 1 N	33/53
G 0 1 N	33/53
G 0 1 N	33/531
C 1 2 N	15/63
	D
	Y
	A
	Z

【手続補正書】

【提出日】令和3年4月1日(2021.4.1)

【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】

SEQ ID NO: 62の配列を有するヒトCD37に結合する第一および第二の抗原結合領域、ならびにヒト免疫グロブリンの第一および第二のFc領域を含む二重特異性抗体であって、該第一および第二の抗原結合領域がCD37上の異なるエピトープに結合し、該第一および第二のFc領域が少なくとも1つのE430G置換を含む、前記二重特異性抗体。

【請求項2】

前記第一の抗原結合領域が、CDR配列：

SEQ ID NO: 16に記されるVH CDR1配列、

SEQ ID NO: 17に記されるVH CDR2配列、

SEQ ID NO: 18に記されるVH CDR3配列、

SEQ ID NO: 20に記されるVL CDR1配列、

KASであるVL CDR2配列、および

SEQ ID NO: 21に記されるVL CDR3配列 [010]

を含む、請求項1記載の二重特異性抗体。

【請求項3】

前記第一の抗原結合領域が、VHおよびVL配列：

(i) SEQ ID NO: 15に記されるVH配列、およびSEQ ID NO: 19に記されるVL配列；または

(ii) SEQ ID NO: 15および19のVH配列およびVL配列に対して、少なくとも90%の同一性、少なくとも95%の同一性、少なくとも98%の同一性、または少なくとも99%の同一性を有するVH配列、および少なくとも90%の同一性、少なくとも95%の同一性、少なくとも98%の同一性、または少なくとも99%の同一性を有するVL配列

を含む、請求項1または2記載の二重特異性抗体。

【請求項4】

前記第一の抗原結合領域が、SEQ ID NO: 62 (CD37) のY182、D189、T191、I192、D194、K195、V196、I197、およびP199からなる群より選択されるアミノ酸のうちの1つまたは複数を含む機能的エピトープに結合する、請求項1~3のいずれか一項記載の二重特異性抗体。

【請求項5】

前記第二の抗原結合領域が、CDR配列：

(i) SEQ ID NO: 23に記されるVH CDR1配列、
SEQ ID NO: 24に記されるVH CDR2配列、
SEQ ID NO: 25に記されるVH CDR3配列、
SEQ ID NO: 27に記されるVL CDR1配列、
YASであるVL CDR2配列、および
SEQ ID NO: 28に記されるVL CDR3配列 [016]

を含むCD37抗体と、ヒトCD37への結合に関して競合する抗体から得られる、請求項1~4のいずれか一項記載の二重特異性抗体。

【請求項6】

前記第二の抗原結合領域が、

(i) SEQ ID NO: 23に記されるVH CDR1配列、
SEQ ID NO: 24に記されるVH CDR2配列、
SEQ ID NO: 25に記されるVH CDR3配列、
SEQ ID NO: 27に記されるVL CDR1配列、
YASであるVL CDR2配列、および
SEQ ID NO: 28に記されるVL CDR3配列 [016] ;
(ii) SEQ ID NO: 2に記されるVH CDR1配列、
SEQ ID NO: 3に記されるVH CDR2配列、
SEQ ID NO: 4に記されるVH CDR3配列、
SEQ ID NO: 6に記されるVL CDR1配列、
EASであるVL CDR2配列、および
SEQ ID NO: 7に記されるVL CDR3配列 [004] ;
(iii) SEQ ID NO: 40に記されるVH CDR1配列、
SEQ ID NO: 41に記されるVH CDR2配列、
SEQ ID NO: 42に記されるVH CDR3配列、
SEQ ID NO: 44に記されるVL CDR1配列、
FAKであるVL CDR2配列、および
SEQ ID NO: 45に記されるVL CDR3配列 [G28.1] ; ならびに
(iv) SEQ ID NO: 47に記されるVH CDR1配列、
SEQ ID NO: 48に記されるVH CDR2配列、
SEQ ID NO: 49に記されるVH CDR3配列、
SEQ ID NO: 51に記されるVL CDR1配列、
VATであるVL CDR2配列、および
SEQ ID NO: 52に記されるVL CDR3配列 [37.3]

を含む群より選択されるCDR配列を含むCD37抗体と同じ、ヒトCD37上のエピトープに結合する、請求項1~5のいずれか一項記載の二重特異性抗体。

【請求項7】

前記第二の抗原結合領域が、以下のCDR配列：

SEQ ID NO: 23に記されるVH CDR1配列、
SEQ ID NO: 24に記されるVH CDR2配列、
SEQ ID NO: 25に記されるVH CDR3配列、
SEQ ID NO: 27に記されるVL CDR1配列、
YASであるVL CDR2配列、および

SEQ ID NO: 31に記されるVL CDR3配列 [016-C90S]
を含む、請求項6(i)に記載の二重特異性抗体。

【請求項 8】

前記第二の抗原結合領域が、SEQ ID NO: 62 (CD37) のE124、F162、Q163、V164、L165、およびH175からなる群より選択されるアミノ酸のうちの1つまたは複数を含む機能的エピトープに結合する、請求項1~7のいずれか一項記載の二重特異性抗体。

【請求項 9】

前記第二の抗原結合領域が、

- (i) SEQ ID NO: 23に記されるVH CDR1配列、
SEQ ID NO: 24に記されるVH CDR2配列、
SEQ ID NO: 25に記されるVH CDR3配列、
SEQ ID NO: 27に記されるVL CDR1配列、
YASであるVL CDR2配列、および
SEQ ID NO: 28に記されるVL CDR3配列 [016] ；
- (ii) SEQ ID NO: 2に記されるVH CDR1配列、
SEQ ID NO: 3に記されるVH CDR2配列、
SEQ ID NO: 4に記されるVH CDR3配列、
SEQ ID NO: 6に記されるVL CDR1配列、
EASであるVL CDR2配列、および
SEQ ID NO: 7に記されるVL CDR3配列 [004] ；
- (iii) SEQ ID NO: 40に記されるVH CDR1配列、
SEQ ID NO: 41に記されるVH CDR2配列、
SEQ ID NO: 42に記されるVH CDR3配列、
SEQ ID NO: 44に記されるVL CDR1配列、
FAKであるVL CDR2配列、および
SEQ ID NO: 45に記されるVL CDR3配列 [G28.1] ；ならびに
- (iv) SEQ ID NO: 47に記されるVH CDR1配列、
SEQ ID NO: 48に記されるVH CDR2配列、
SEQ ID NO: 49に記されるVH CDR3配列、
SEQ ID NO: 51に記されるVL CDR1配列、
VATであるVL CDR2配列、および
SEQ ID NO: 52に記されるVL CDR3配列 [37.3]

を含む群より選択されるCDR配列を含む、請求項1~8のいずれか一項記載の二重特異性抗体。

【請求項 10】

前記第二の抗原結合領域が、

- (i) SEQ ID NO: 22に記されるVH配列、およびSEQ ID NO: 26に記されるVL配列；または
- (ii) SEQ ID NO: 1に記されるVH配列、およびSEQ ID NO: 5に記されるVL配列；または
- (iii) SEQ ID NO: 39に記されるVH配列、およびSEQ ID NO: 43に記されるVL配列；または
- (iv) SEQ ID NO: 46に記されるVH配列、およびSEQ ID NO: 50に記されるVL配列；または
- (v) (i) ~ (iv) のいずれか1つに記されるVH配列およびVL配列に対して、それぞれ、少なくとも90%の同一性、少なくとも95%の同一性、少なくとも98%の同一性、もしくは少なくとも99%の同一性を有するVH配列、および少なくとも90%の同一性、少なくとも95%の同一性、少なくとも98%の同一性、もしくは少なくとも99%の同一性を有するVL配列を含む群より選択されるVHおよびVL配列を含む、請求項1~9のいずれか一項記載の二重特異性抗体。

【請求項 11】

前記第二の抗原結合領域が、SEQ ID NO: 22に記されるVH配列、およびSEQ ID NO: 29に記されるVL配列を含む、請求項10(v)に記載の二重特異性抗体。

【請求項 1 2】

IgG1、IgG2、IgG3もしくはIgG4アイソタイプまたはそれらの組み合わせである、請求項1～11のいずれか一項記載の二重特異性抗体。

【請求項 1 3】

IgG1アイソタイプである、請求項1～12のいずれか一項記載の二重特異性抗体。

【請求項 1 4】

完全長抗体である、請求項1～13のいずれか一項記載の二重特異性抗体。

【請求項 1 5】

ヒト抗体、ヒト化抗体もしくはキメラ抗体またはそれらの組み合わせである、請求項1～14のいずれか一項記載の二重特異性抗体。

【請求項 1 6】

それぞれSEQ ID NO: 62および63に記された配列を有するヒトおよびカニクイザルCD37に結合する、請求項1～15のいずれか一項記載の二重特異性抗体。

【請求項 1 7】

EUナンバリングを使用する場合、

A) 前記第一のFc領域がヒトIgG1中のF405Lに対応するさらなる変異を含み、かつ前記第二のFc領域がヒトIgG1中のK409Rに対応するさらなる変異を含むか、または

B) 前記第二のFc領域がヒトIgG1中のF405Lに対応するさらなる変異を含み、かつ前記第一のFc領域がヒトIgG1中のK409Rに対応するさらなる変異を含む、

請求項1～16のいずれか一項記載の二重特異性抗体。

【請求項 1 8】

Fc-Fc相互作用増強変異を有しない同一の二重特異性分子と比べて、増強されたCDC、または増強されたCDCおよびADCCエフェクター機能を有する、請求項1～17のいずれか一項記載の二重特異性抗体。

【請求項 1 9】

(i) SEQ ID NO: 16に記されるCDR1配列、SEQ ID NO: 17に記されるCDR2配列、およびSEQ ID NO: 18に記されるCDR3配列を含む、VH領域、ならびにSEQ ID NO: 20に記されるCDR1配列、KASであるCDR2配列、およびSEQ ID NO: 21に記されるCDR3配列を含む、VL領域 [0 10]

を含む抗CD37抗体と同じ、ヒトCD37上のエピトープに結合する、抗CD37抗体。

【請求項 2 0】

(i) SEQ ID NO: 16に記されるCDR1配列、SEQ ID NO: 17に記されるCDR2配列、およびSEQ ID NO: 18に記されるCDR3配列を含む、VH領域、ならびにSEQ ID NO: 20に記されるCDR1配列、KASであるCDR2配列、およびSEQ ID NO: 21に記されるCDR3配列を含む、VL領域 [0 10]

を含む、請求項19記載の抗CD37抗体。

【請求項 2 1】

(i) SEQ ID NO: 23に記されるCDR1配列、SEQ ID NO: 24に記されるCDR2配列、およびSEQ ID NO: 25に記されるCDR3配列を含む、VH領域、ならびにSEQ ID NO: 27に記されるCDR1配列、YASであるCDR2配列、およびSEQ ID NO: 28に記されるCDR3配列を含む、VL領域 [0 16]

を含む、ヒトCD37に結合する抗CD37抗体。

【請求項 2 2】

E430GまたはE345Kより選択される、Fc領域中の少なくとも1つの置換を含む、請求項19～21のいずれか一項記載の抗体。

【請求項 2 3】

前記少なくとも1つの置換がE430Gである、請求項22記載の抗体。

【請求項 2 4】

ヒトIgG1中のF405LまたはK409Rに対応する変異を含む、請求項19～23のいずれか一項記載の抗体。

【請求項 25】

IgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4アイソタイプである、請求項19～24のいずれか一項記載の抗体。

【請求項 26】

ヒト抗体、ヒト化抗体、またはキメラ抗体である、請求項19～25のいずれか一項記載の抗体。

【請求項 27】

ヒトおよびカニクイザル両方のCD37に結合する、請求項19～26のいずれか一項記載の抗体。

【請求項 28】

請求項1～18のいずれか一項記載の二重特異性抗体または請求項19～27のいずれか一項記載の抗体と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 29】

医薬として使用するための、請求項1～18のいずれか一項記載の二重特異性抗体または請求項19～27のいずれか一項記載の抗体または請求項28記載の医薬組成物。

【請求項 30】

がんまたは自己免疫疾患または炎症性障害の治療に使用するための、請求項1～18のいずれか一項記載の二重特異性抗体または請求項19～27のいずれか一項記載の抗体または請求項28記載の医薬組成物。

【請求項 31】

アレルギー、移植片拒絶、またはB細胞悪性腫瘍の治療に使用するための、請求項1～18のいずれか一項記載の二重特異性抗体または請求項19～27のいずれか一項記載の抗体または請求項28記載の医薬組成物。

【請求項 32】

B細胞悪性腫瘍が、非ホジキンリンパ腫(NHL)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、う胞性リンパ腫(FL)、マントル細胞リンパ腫(MCL)、形質細胞性白血病(PCL)、びまん性大B細胞リンパ腫(DLBCL)、または急性リンパ芽球性白血病(ALL)である、請求項31記載の二重特異性抗体、抗体、または医薬組成物。

【請求項 33】

1つまたは複数のさらなる治療剤との組み合わせて用いられることを特徴とする、請求項28～32のいずれか一項記載の二重特異性抗体、抗体、または医薬組成物。

【請求項 34】

前記1つまたは複数のさらなる治療剤が、ドキソルビシン、シスプラチン、ブレオマイシン、カルムスチン、シクロホスファミド、クロラムブシリ、ベンダムスチン、ビンクリスチン、フルダラビン、イブルチニブ、および抗CD20抗体を含む群より選択される、請求項33記載の二重特異性抗体、抗体、医薬組成物。

【請求項 35】

前記抗CD20抗体が、リツキシマブまたはオファツムマブである、請求項34記載の二重特異性抗体、抗体、または医薬組成物。

【請求項 36】

前記さらなる治療剤が、

i) SEQ ID NO: 75に記されるVH CDR1配列、

SEQ ID NO: 76に記されるVH CDR2配列、

SEQ ID NO: 77に記されるVH CDR3配列、

SEQ ID NO: 79に記されるVL CDR1配列、

DASであるVL CDR2配列、および

SEQ ID NO: 80に記されるVL CDR3配列；

ii) SEQ ID NO: 82に記されるVH CDR1配列、

SEQ ID NO: 83に記されるVH CDR2配列、

SEQ ID NO: 84に記されるVH CDR3配列、

SEQ ID NO: 85に記されるVL CDR1配列、
DASであるVL CDR2配列、および
SEQ ID NO: 86に記されるVL CDR3配列；
i ii) SEQ ID NO: 95に記されるVH CDR1配列、
SEQ ID NO: 96に記されるVH CDR2配列、
SEQ ID NO: 97に記されるVH CDR3配列、
SEQ ID NO: 99に記されるVL CDR1配列、
ATSであるVL CDR2配列、および
SEQ ID NO: 100に記されるVL CDR3配列；
i v) SEQ ID NO: 88に記されるVH CDR1配列、
SEQ ID NO: 89に記されるVH CDR2配列、
SEQ ID NO: 90に記されるVH CDR3配列、
SEQ ID NO: 92に記されるVL CDR1配列、
DASであるVL CDR2配列、および
SEQ ID NO: 93に記されるVL CDR3配列；ならびに
v) SEQ ID NO: 102に記されるVH CDR1配列、
SEQ ID NO: 103に記されるVH CDR2配列、
SEQ ID NO: 104に記されるVH CDR3配列、
SEQ ID NO: 106に記されるVL CDR1配列、
QMSであるVL CDR2配列、および
SEQ ID NO: 107に記されるVL CDR3配列

からなる群より選択されるCDR配列を含む、ヒトCD20に結合することができる抗CD20抗体である、請求項33～35のいずれか一項記載の二重特異性抗体、抗体、または医薬組成物。

【請求項37】

請求項1～18のいずれか一項記載の二重特異性抗体または請求項19～27のいずれか一項記載の抗体をコードする、核酸構築物。

【請求項38】

請求項37記載の1つまたは複数の核酸構築物を含む、発現ベクター。

【請求項39】

請求項38記載の発現ベクターを含む、宿主細胞。

【請求項40】

組換え宿主細胞である、請求項39記載の宿主細胞。

【請求項41】

組換え原核細胞、組換え真核細胞、または組換え微生物宿主細胞である、請求項39または40記載の宿主細胞。

【請求項42】

請求項19～27のいずれか一項記載の抗体に結合する、抗イディオタイプ抗体。

【請求項43】

試料中のヒトCD37抗原またはヒトCD37を発現する細胞の存在を検出するためのインピット法である、

(i) 試料を、請求項1～18のいずれか一項記載の二重特異性抗体または請求項19～27のいずれか一項記載の抗体と、該抗体または該二重特異性抗体とCD37との間での複合体の形成を可能にする条件下で接触させる工程；および

(ii) 複合体の形成を検出する工程

を含む、前記方法。

【請求項44】

対象中のヒトCD37抗原またはヒトCD37を発現する細胞の存在を検出するための、請求項1～18のいずれか一項記載の二重特異性抗体または請求項19～27のいずれか一項記載の抗体を含む組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0021

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0021】

他の局面において、本発明は、治療方法、併用治療、本発明の抗体をコードする核酸配列、それらを発現させるベクター、および宿主細胞、ならびに試料または対象におけるCD37抗原またはCD37抗原を発現する細胞の存在を検出する方法に関する。

[本発明1001]

SEQ ID NO: 62の配列を有するヒトCD37に結合する第一および第二の抗原結合領域、ならびにヒト免疫グロブリンの第一および第二のFc領域を含む二重特異性抗体であって、該第一および第二の抗原結合領域がCD37上の異なるエピトープに結合し、該第一および第二のFc領域が1つまたは複数のアミノ酸変異を含み、該変異が、膜結合標的への結合時の該二重特異性抗体間のFc-Fc相互作用を、該変異を有しない二重特異性抗体間のFc-Fc相互作用と比べて増強する、前記二重特異性抗体。

[本発明1002]

前記第一の抗原結合領域が、CDR配列：

SEQ ID NO: 16に記されるVH CDR1配列、

SEQ ID NO: 17に記されるVH CDR2配列、

SEQ ID NO: 18に記されるVH CDR3配列、

SEQ ID NO: 20に記されるVL CDR1配列、

KASであるVL CDR2配列、および

SEQ ID NO: 21に記されるVL CDR3配列 [010]

を含むCD37抗体と、ヒトCD37への結合に関して競合する抗体から得られる、本発明1001の二重特異性抗体。

[本発明1003]

前記第一の抗原結合領域が、CDR配列：

SEQ ID NO: 16に記されるVH CDR1配列、

SEQ ID NO: 17に記されるVH CDR2配列、

SEQ ID NO: 18に記されるVH CDR3配列、

SEQ ID NO: 20に記されるVL CDR1配列、

KASであるVL CDR2配列、および

SEQ ID NO: 21に記されるVL CDR3配列 [010]

を含むCD37抗体と同じ、ヒトCD37上のエピトープに結合する、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1004]

前記第一の抗原結合領域が、CDR配列：

SEQ ID NO: 16に記されるVH CDR1配列、

SEQ ID NO: 17に記されるVH CDR2配列、

SEQ ID NO: 18に記されるVH CDR3配列、

SEQ ID NO: 20に記されるVL CDR1配列、

KASであるVL CDR2配列、および

SEQ ID NO: 21に記されるVL CDR3配列 [010]

を含む、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1005]

前記第一の抗原結合領域が、VHおよびVL配列：

(i) SEQ ID NO: 15に記されるVH配列、およびSEQ ID NO: 19に記されるVL配列；または

(ii) SEQ ID NO: 15および19のVH配列およびVL配列に対して、少なくとも90%の同一性、例えば少なくとも95%の同一性、例えば少なくとも98%の同一性、例えば少なくとも

99 % の同一性を有するVH配列、および少なくとも90 % の同一性、例えば少なくとも95 % の同一性、例えば少なくとも98 % の同一性、例えば少なくとも99 % の同一性を有するVL配列を含む、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1006]

前記第一の抗原結合領域が、SEQ ID NO: 62 (CD37) のY182、D189、T191、I192、D194、K195、V196、I197、およびP199からなる群より選択されるアミノ酸のうちの1つまたは複数を含む機能的エピトープに結合する、本発明1001～1006のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1007]

前記第一の抗原結合領域が、CDR配列：

SEQ ID NO: 9に記されるVH CDR1配列、

SEQ ID NO: 10に記されるVH CDR2配列、

SEQ ID NO: 11に記されるVH CDR3配列、

SEQ ID NO: 13に記されるVL CDR1配列、

AASであるVL CDR2配列、および

SEQ ID NO: 14に記されるVL CDR3配列 [005]

を含むCD37抗体と、ヒトCD37への結合に関して競合する抗体から得られる、本発明1001の二重特異性抗体。

[本発明1008]

前記第一の抗原結合領域が、CDR配列：

SEQ ID NO: 9に記されるVH CDR1配列、

SEQ ID NO: 10に記されるVH CDR2配列、

SEQ ID NO: 11に記されるVH CDR3配列、

SEQ ID NO: 13に記されるVL CDR1配列、

AASであるVL CDR2配列、および

SEQ ID NO: 14に記されるVL CDR3配列 [005]

を含むCD37抗体と同じ、ヒトCD37上のエピトープに結合する、本発明1001または1007の二重特異性抗体。

[本発明1009]

前記第一の抗原結合領域が、CDR配列：

SEQ ID NO: 9に記されるVH CDR1配列、

SEQ ID NO: 10に記されるVH CDR2配列、

SEQ ID NO: 11に記されるVH CDR3配列、

SEQ ID NO: 13に記されるVL CDR1配列、

AASであるVL CDR2配列、および

SEQ ID NO: 14に記されるVL CDR3配列 [005]

を含む、本発明1001、1007または1008の二重特異性抗体。

[本発明1010]

前記第一の抗原結合領域が、VHおよびVL配列：

(i) SEQ ID NO: 8に記されるVH配列、およびSEQ ID NO: 12に記されるVL配列；または

(ii) SEQ ID NO: 8および12のVH配列およびVL配列に対して、少なくとも90 % の同一性、例えば少なくとも95 % の同一性、例えば少なくとも98 % の同一性、例えば少なくとも99 % の同一性を有するVH配列、および少なくとも90 % の同一性、例えば少なくとも95 % の同一性、例えば少なくとも98 % の同一性、例えば少なくとも99 % の同一性を有するVL配列を含む、本発明1001または1007～1009のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1011]

前記第二の抗原結合領域が、

(i) SEQ ID NO: 23に記されるVH CDR1配列、

SEQ ID NO: 24に記されるVH CDR2配列、

SEQ ID NO: 25に記されるVH CDR3配列、

SEQ ID NO: 27に記されるVL CDR1配列、
YASであるVL CDR2配列、および
SEQ ID NO: 28に記されるVL CDR3配列 [016] ;
(i i) SEQ ID NO: 2に記されるVH CDR1配列、
SEQ ID NO: 3に記されるVH CDR2配列、
SEQ ID NO: 4に記されるVH CDR3配列、
SEQ ID NO: 6に記されるVL CDR1配列、
EASであるVL CDR2配列、および
SEQ ID NO: 7に記されるVL CDR3配列 [004] ;
(i i i) SEQ ID NO: 40に記されるVH CDR1配列、
SEQ ID NO: 41に記されるVH CDR2配列、
SEQ ID NO: 42に記されるVH CDR3配列、
SEQ ID NO: 44に記されるVL CDR1配列、
FAKであるVL CDR2配列、および
SEQ ID NO: 45に記されるVL CDR3配列 [G28.1] ; ならびに
(i v) SEQ ID NO: 47に記されるVH CDR1配列、
SEQ ID NO: 48に記されるVH CDR2配列、
SEQ ID NO: 49に記されるVH CDR3配列、
SEQ ID NO: 51に記されるVL CDR1配列、
VATであるVL CDR2配列、および
SEQ ID NO: 52に記されるVL CDR3配列 [37.3]

を含む群より選択されるCDR配列を含むCD37抗体と、ヒトCD37への結合に関して競合する抗体から得られる、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1012]

前記第二の抗原結合領域が、
(i) SEQ ID NO: 23に記されるVH CDR1配列、
SEQ ID NO: 24に記されるVH CDR2配列、
SEQ ID NO: 25に記されるVH CDR3配列、
SEQ ID NO: 27に記されるVL CDR1配列、
YASであるVL CDR2配列、および
SEQ ID NO: 28に記されるVL CDR3配列 [016] ;
(i i) SEQ ID NO: 2に記されるVH CDR1配列、
SEQ ID NO: 3に記されるVH CDR2配列、
SEQ ID NO: 4に記されるVH CDR3配列、
SEQ ID NO: 6に記されるVL CDR1配列、
EASであるVL CDR2配列、および
SEQ ID NO: 7に記されるVL CDR3配列 [004] ;
(i i i) SEQ ID NO: 40に記されるVH CDR1配列、
SEQ ID NO: 41に記されるVH CDR2配列、
SEQ ID NO: 42に記されるVH CDR3配列、
SEQ ID NO: 44に記されるVL CDR1配列、
FAKであるVL CDR2配列、および
SEQ ID NO: 45に記されるVL CDR3配列 [G28.1] ; ならびに
(i v) SEQ ID NO: 47に記されるVH CDR1配列、
SEQ ID NO: 48に記されるVH CDR2配列、
SEQ ID NO: 49に記されるVH CDR3配列、
SEQ ID NO: 51に記されるVL CDR1配列、
VATであるVL CDR2配列、および
SEQ ID NO: 52に記されるVL CDR3配列 [37.3]

を含む群より選択されるCDR配列を含むCD37抗体と同じ、ヒトCD37上のエピトープに結合

する、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1013]

前記第二の抗原結合領域が、SEQ ID NO: 62 (CD37) のE124、F162、Q163、V164、L165、およびH175からなる群より選択されるアミノ酸のうちの1つまたは複数を含む機能的エピトープに結合する、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1014]

前記第二の抗原結合領域が、

- (i) SEQ ID NO: 23に記されるVH CDR1配列、
SEQ ID NO: 24に記されるVH CDR2配列、
SEQ ID NO: 25に記されるVH CDR3配列、
SEQ ID NO: 27に記されるVL CDR1配列、
YASであるVL CDR2配列、および
SEQ ID NO: 28に記されるVL CDR3配列 [016] ;
- (ii) SEQ ID NO: 2に記されるVH CDR1配列、
SEQ ID NO: 3に記されるVH CDR2配列、
SEQ ID NO: 4に記されるVH CDR3配列、
SEQ ID NO: 6に記されるVL CDR1配列、
EASであるVL CDR2配列、および
SEQ ID NO: 7に記されるVL CDR3配列 [004] ;
- (iii) SEQ ID NO: 40に記されるVH CDR1配列、
SEQ ID NO: 41に記されるVH CDR2配列、
SEQ ID NO: 42に記されるVH CDR3配列、
SEQ ID NO: 44に記されるVL CDR1配列、
FAKであるVL CDR2配列、および
SEQ ID NO: 45に記されるVL CDR3配列 [G28.1] ; ならびに
- (iv) SEQ ID NO: 47に記されるVH CDR1配列、
SEQ ID NO: 48に記されるVH CDR2配列、
SEQ ID NO: 49に記されるVH CDR3配列、
SEQ ID NO: 51に記されるVL CDR1配列、
VATであるVL CDR2配列、および
SEQ ID NO: 52に記されるVL CDR3配列 [37.3]

を含む群より選択されるCDR配列を含む、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1015]

前記第二の抗原結合領域が、

- (i) SEQ ID NO: 22に記されるVH配列、およびSEQ ID NO: 26に記されるVL配列；または
- (ii) SEQ ID NO: 1に記されるVH配列、およびSEQ ID NO: 5に記されるVL配列；または
- (iii) SEQ ID NO: 39に記されるVH配列、およびSEQ ID NO: 43に記されるVL配列；または
- (iv) SEQ ID NO: 46に記されるVH配列、およびSEQ ID NO: 50に記されるVL配列；または
- (v) (i) ~ (iv) のいずれか1つに記されるVH配列およびVL配列に対して、それぞれ、少なくとも90%の同一性、例えば少なくとも95%の同一性、例えば少なくとも98%の同一性、例えば少なくとも99%の同一性を有するVH配列、および少なくとも90%の同一性、例えば少なくとも95%の同一性、例えば少なくとも98%の同一性、例えば少なくとも99%の同一性を有するVL配列

を含む群より選択されるVHおよびVL配列を含む、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1016]

前記第一および第二のFc領域中の1つまたは複数のFc-Fc相互作用増強変異がアミノ酸置換である、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1017]

前記第一および第二のFc領域中の1つまたは複数のFc-Fc相互作用増強変異が、EUナンバリングシステムを使用する場合のヒトIgG1中のアミノ酸位置430、440および345に対応する1つまたは複数の位置におけるアミノ酸置換である、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1018]

E430G、E435K、E430S、E430F、E430T、E345Q、E345R、E345Y、S440Y、およびS440Wを含む群より選択される、前記第一および第二のFc領域中の少なくとも1つの置換を含む、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1019]

E430GまたはE345Kより選択され、好ましくはE430Gである、前記第一および第二のFc領域中の少なくとも1つの置換を含む、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1020]

前記第一および第二のFc領域中の前記Fc-Fc相互作用増強変異が、前記第一および第二のFc領域中の同一の置換である、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1021]

IgG1、IgG2、IgG3もしくはIgG4アイソタイプまたはそれらの組み合わせであり、好ましくはIgG1アイソタイプである、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1022]

完全長抗体である、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1023]

ヒト抗体、ヒト化抗体もしくはキメラ抗体またはそれらの組み合わせである、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1024]

それぞれSEQ ID NO: 62および63に記された配列を有するヒトおよびカニクイザルCD37に結合する、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1025]

EUナンバリングを使用する場合、

A) 前記第一のFc領域がヒトIgG1中のF405Lに対応するさらなる変異を含み、かつ前記第二のFc領域がヒトIgG1中のK409Rに対応するさらなる変異を含むか、または

B) 前記第二のFc領域がヒトIgG1中のF405Lに対応するさらなる変異を含み、かつ前記第一のFc領域がヒトIgG1中のK409Rに対応するさらなる変異を含む、
前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1026]

Fc-Fc相互作用増強変異を有しない同一の二重特異性分子と比べて、増強されたCDC、または増強されたCDCおよびADCCエフェクター機能を有する、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1027]

(i) SEQ ID NO: 16に記されるCDR1配列、SEQ ID NO: 17に記されるCDR2配列、およびSEQ ID NO: 18に記されるCDR3配列を含む、VH領域、ならびにSEQ ID NO: 20に記されるCDR1配列、KASであるCDR2配列、およびSEQ ID NO: 21に記されるCDR3配列を含む、VL領域[0 10]；または

(ii) SEQ ID NO: 9に記されるCDR1配列、SEQ ID NO: 10に記されるCDR2配列、およびSEQ ID NO: 11に記されるCDR3配列を含む、VH領域、ならびにSEQ ID NO: 113に記されるCDR1配列、AASであるCDR2配列、およびSEQ ID NO: 14に記されるCDR3配列を含む、VL領域[005]

を含む抗CD37抗体と同じ、ヒトCD37上のエピトープに結合する、抗CD37抗体。

[本発明1028]

(i) SEQ ID NO: 16に記されるCDR1配列、SEQ ID NO: 17に記されるCDR2配列、およびSEQ ID NO: 18に記されるCDR3配列を含む、VH領域、ならびにSEQ ID NO: 20に記されるCDR1配列、KASであるCDR2配列、およびSEQ ID NO: 21に記されるCDR3配列を含む、VL領域[0

10] ; または

(ii) SEQ ID NO: 9に記されるCDR1配列、SEQ ID NO: 10に記されるCDR2配列、およびSEQ ID NO: 11に記されるCDR3配列を含む、VH領域、ならびにSEQ ID NO: 113に記されるCDR1配列、AASであるCDR2配列、およびSEQ ID NO: 14に記されるCDR3配列を含む、VL領域 [005]

を含む、本発明1027の抗CD37抗体。

[本発明1029]

(i) SEQ ID NO: 23に記されるCDR1配列、SEQ ID NO: 24に記されるCDR2配列、およびSEQ ID NO: 25に記されるCDR3配列を含む、VH領域、ならびにSEQ ID NO: 27に記されるCDR1配列、YASであるCDR2配列、およびSEQ ID NO: 28に記されるCDR3配列を含む、VL領域 [016] ; または

(ii) SEQ ID NO: 2に記されるCDR1配列、SEQ ID NO: 3に記されるCDR2配列、およびSEQ ID NO: 4に記されるCDR3配列を含む、VH領域、ならびにSEQ ID NO: 6に記されるCDR1配列、EASであるCDR2配列、およびSEQ ID NO: 7に記されるCDR3配列を含む、VL領域 [004] を含む、ヒトCD37に結合する抗CD37抗体。

[本発明1030]

前記抗体が1つまたは複数のアミノ酸変異を含むFc領域を含み、該変異が、標的結合時の該抗体間のFc-Fc相互作用を、前記変異を有しない抗体間のFc-Fc相互作用と比べて増強する、本発明1027～1029のいずれかの抗体。

[本発明1031]

前記抗体のFc領域中の1つまたは複数のアミノ酸変異が、EUナンバリングシステムを使用する場合のヒトIgG1中のアミノ酸位置430、440および345に対応する1つまたは複数の位置におけるアミノ酸置換である、本発明1030の抗体。

[本発明1032]

E430G、E345K、E430S、E430F、E430T、E345Q、E345R、E345Y、S440Y、およびS440Wを含む群より選択される、Fc領域中の少なくとも1つのアミノ酸置換を含む、本発明1031の抗体。

[本発明1033]

E430GまたはE345Kより選択され、好ましくはE430Gである、前記Fc領域中の少なくとも1つの置換を含む、本発明1032の抗体。

[本発明1034]

ヒトIgG1中のF405LまたはK409Rに対応する変異を含む、本発明1027～1033のいずれかの抗体。

[本発明1035]

ヒトCD37に結合する抗CD37抗体であって、

(i) SEQ ID NO: 40に記されるCDR1配列、SEQ ID NO: 41に記されるCDR2配列、およびSEQ ID NO: 42に記されるCDR3配列を含む、VH領域、ならびにSEQ ID NO: 44に記されるCDR1配列、FAKであるCDR2配列、およびSEQ ID NO: 45に記されるCDR3配列を含む、VL領域 [G28.1] または

(ii) SEQ ID NO: 47に記されるCDR1配列、SEQ ID NO: 48に記されるCDR2配列、およびSEQ ID NO: 49に記されるCDR3配列を含む、VH領域、ならびにSEQ ID NO: 51に記されるCDR1配列、VATであるCDR2配列、およびSEQ ID NO: 52に記されるCDR3配列を含む、VL領域 [37.3]

を含み；

(iii) (i)または(ii)の抗体が、E430G、E345K、E430S、E430F、E430T、E345Q、E345R、E345Y、S440Y、およびS440Wを含む群より選択される少なくとも1つのアミノ酸置換を含むFc領域を含み；

(iv) 任意で、該Fc領域が、K409RまたはF405Lである変異をさらに含む、前記抗体。

[本発明1036]

IgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4アイソタイプである、本発明1027～1035のいずれかの抗

体。

[本発明1037]

ヒト抗体、ヒト化抗体、またはキメラ抗体である、本発明1027～1036のいずれかの抗体。

[本発明1038]

ヒトおよびカニクイザル両方のCD37に結合する、本発明1027～1037のいずれかの抗体。

[本発明1039]

本発明1001～1026のいずれかの二重特異性抗体または本発明1027～1038のいずれかの抗体と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

[本発明1040]

医薬として使用するための、本発明1001～1026のいずれかの二重特異性抗体または本発明1027～1038のいずれかの抗体または本発明1039の組成物。

[本発明1041]

がんまたは自己免疫疾患または炎症性障害の治療に使用するための、本発明1001～1026のいずれかの二重特異性抗体または本発明1027～1038のいずれかの抗体または本発明1039の組成物。

[本発明1042]

アレルギー、移植片拒絶、またはB細胞悪性腫瘍、例えば、非ホジキンリンパ腫（NHL）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、ろ胞性リンパ腫（FL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、形質細胞性白血病（PCL）、びまん性大B細胞リンパ腫（DLBCL）、または急性リンパ芽球性白血病（ALL）の治療に使用するための、本発明1001～1026のいずれかの二重特異性抗体または本発明1027～1038のいずれかの抗体または本発明1039の組成物。

[本発明1043]

1つまたは複数のさらなる治療剤との組み合わせでの本発明1040～1042のいずれかの使用のための、本発明1001～1026のいずれかの二重特異性抗体または本発明1027～1038のいずれかの抗体または本発明1039の組成物。

[本発明1044]

前記1つまたは複数のさらなる治療剤が、ドキソルビシン、シスプラチン、ブレオマイシン、カルムスチン、シクロホスファミド、クロラムブシル、ベンダムスチン、ビンクリスチン、フルダラビン、イブルチニブ、および抗CD20抗体、例えばリツキシマブまたはオファツムマブを含む群より選択される、本発明1040～1043のいずれかの使用のための、本発明1001～1026のいずれかの二重特異性抗体または本発明1027～1038のいずれかの抗体または本発明1039の組成物。

[本発明1045]

前記さらなる治療剤が、

i) SEQ ID NO: 75に記されるVH CDR1配列、

SEQ ID NO: 76に記されるVH CDR2配列、

SEQ ID NO: 77に記されるVH CDR3配列、

SEQ ID NO: 79に記されるVL CDR1配列、

DASであるVL CDR2配列、および

SEQ ID NO: 80に記されるVL CDR3配列；

ii) SEQ ID NO: 82に記されるVH CDR1配列、

SEQ ID NO: 83に記されるVH CDR2配列、

SEQ ID NO: 84に記されるVH CDR3配列、

SEQ ID NO: 85に記されるVL CDR1配列、

DASであるVL CDR2配列、および

SEQ ID NO: 86に記されるVL CDR3配列；

iii) SEQ ID NO: 95に記されるVH CDR1配列、

SEQ ID NO: 96に記されるVH CDR2配列、

SEQ ID NO: 97に記されるVH CDR3配列、

SEQ ID NO: 99に記されるVL CDR1配列、

ATSであるVL CDR2配列、および

SEQ ID NO: 100に記されるVL CDR3配列；

iv) SEQ ID NO: 88に記されるVH CDR1配列、

SEQ ID NO: 89に記されるVH CDR2配列、

SEQ ID NO: 90に記されるVH CDR3配列、

SEQ ID NO: 92に記されるVL CDR1配列、

DASであるVL CDR2配列、および

SEQ ID NO: 93に記されるVL CDR3配列；ならびに

v) SEQ ID NO: 102に記されるVH CDR1配列、

SEQ ID NO: 103に記されるVH CDR2配列、

SEQ ID NO: 104に記されるVH CDR3配列、

SEQ ID NO: 106に記されるVL CDR1配列、

QMSであるVL CDR2配列、および

SEQ ID NO: 107に記されるVL CDR3配列

からなる群より選択されるCDR配列を含む、ヒトCD20に結合することができる抗CD20抗体である、本発明1043または1044の使用のための、本発明1043または1044の二重特異性抗体または本発明1043または1044の抗体または本発明1043または1044の組成物。

[本発明1046]

医薬を製造するための、本発明1001～1026のいずれかの二重特異性抗体または本発明1027～1038のいずれかの抗体または本発明1039の組成物の使用。

[本発明1047]

がん、自己免疫疾患、または炎症性疾患の治療のための医薬を製造するための、本発明1046の使用。

[本発明1048]

アレルギー、移植片拒絶、またはB細胞悪性腫瘍、例えば、非ホジキンリンパ腫(NHL)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、ろ胞性リンパ腫(FL)、マントル細胞リンパ腫(MCL)、形質細胞性白血病(PCL)、びまん性大B細胞リンパ腫(DLBCL)または急性リンパ球性白血病(ALL)の治療のための医薬を製造するための、本発明1047の使用。

[本発明1049]

1つまたは複数のさらなる治療剤との組み合わせでの、本発明1046～1048のいずれかの使用。

[本発明1050]

前記1つまたは複数のさらなる治療剤が、ドキソルビシン、シスプラチニン、ブレオマイシン、カルムスチン、シクロホスファミド、クロラムブシル、ベンダムスチン、ビンクリスチン、フルダラビン、イブルチニブおよび抗CD20抗体、例えばリツキシマブまたはオファツムマブを含む群より選択される、本発明1049の使用。

[本発明1051]

CD37を発現する腫瘍細胞の細胞死を誘導する、または該細胞の成長および／もしくは増殖を阻害する方法であって、それを必要とする個体に、有効量の本発明1001～1026のいずれかの二重特異性抗体または本発明1027～1038のいずれかの抗体または本発明1039の組成物を投与する工程を含む、前記方法。

[本発明1052]

アレルギー、自己免疫疾患、炎症性疾患、移植片拒絶、またはB細胞悪性腫瘍、例えば、非ホジキンリンパ腫(NHL)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、ろ胞性リンパ腫(FL)、マントル細胞リンパ腫(MCL)、形質細胞性白血病(PCL)、びまん性大B細胞リンパ腫(DLBCL)、または急性リンパ球性白血病(ALL)を有する個体を治療する方法であって、有効量の本発明1001～1025のいずれかの二重特異性抗体または本発明1027～1038のいずれかの抗体または本発明1039の組成物を前記個体に投与する工程を含む、前記方法。

[本発明1053]

前記抗体または前記二重特異性抗体と組み合わせて1つまたは複数のさらなる治療剤を投与する工程を含む、本発明1051または1052の方法。

[本発明1054]

前記1つまたは複数のさらなる治療剤が、ドキソルビシン、シスプラチン、ブレオマイシン、カルムスチン、シクロホスファミド、クロラムブシリ、ベンダムスチン、ピンクリスチン、フルダラビン、イブルチニブ、および抗CD20抗体、例えばリツキシマブまたはオファツムマブを含む群より選択される、本発明1053の方法。

[本発明1055]

表1に提示されるSEQ ID NO: 1、2、3、4、5、6、6a、7、8、9、10、11、12、13、13a、14、15、16、17、18、19、20、20a、21、22、23、24、25、26、27、27a、28、29、30、30aおよび31を含む群より選択される1つまたは複数の配列をコードする、核酸構築物。

[本発明1056]

本発明1001～1026のいずれかの二重特異性抗体または本発明1027～1038のいずれかの抗体をコードする、核酸構築物。

[本発明1057]

本発明1055または1056の1つまたは複数の核酸構築物を含む、発現ベクター。

[本発明1058]

本発明1057の発現ベクターを含む、宿主細胞。

[本発明1059]

組換え宿主細胞、例えば、組換え原核細胞、組換え真核細胞、または組換え微生物宿主細胞である、本発明1058の宿主細胞。

[本発明1060]

本発明1027～1038のいずれかの抗体に結合する、抗イディオタイプ抗体。

[本発明1061]

試料中のヒトCD37抗原またはヒトCD37を発現する細胞の存在を検出するためのインピット法である、

(i) 該試料を、本発明1001～1026のいずれかの二重特異性抗体または本発明1027～1038のいずれかの抗体と、該抗体または該二重特異性抗体とCD37との間での複合体の形成を可能にする条件下で接触させる工程；および

(ii) 複合体の形成を検出する工程を含む、前記方法。

[本発明1062]

対象中のヒトCD37抗原またはヒトCD37を発現する細胞の存在を検出するためのインピット法である、

(i) 本発明1001～1026のいずれかの二重特異性抗体または本発明1027～1038のいずれかの抗体を、該抗体または該二重特異性抗体とCD37との間での複合体の形成を可能にする条件下で投与する工程；および

(ii) 形成された該複合体を検出する工程を含む、前記方法。