

【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28年9月1日 (2016.9.1)

【公表番号】特表2015-528003(P2015-528003A)

【公表日】平成27年9月24日 (2015.9.24)

【年通号数】公開・登録公報2015-059

【出願番号】特願2015-521877(P2015-521877)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

C 0 7 K 16/30 (2006.01)

C 0 7 K 16/22 (2006.01)

C 0 7 K 16/24 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 31/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 33/14 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

C 0 7 K 14/76 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 16/46 Z N A

C 0 7 K 16/28

C 0 7 K 19/00

C 0 7 K 16/18

C 0 7 K 16/30

C 0 7 K 16/22

C 0 7 K 16/24

C 1 2 P 21/08

A 6 1 K 39/395 U

A 6 1 K 39/395 G

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 31/00

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 37/08

A 6 1 P 33/14

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 39/395 E

A 6 1 K 39/395 T

C 0 7 K 14/76

C 1 2 N 15/00

A

【手続補正書】

【提出日】平成28年7月11日(2016.7.11)

【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】

第一重鎖ポリペプチドと、少なくとも1つのCD3発現細胞上のCD3複合体と結合するCD3結合ポリペプチド構築物とを含む第一ポリペプチド構築物；

前記第一重鎖ポリペプチドとは異なる第二重鎖ポリペプチドと、少なくとも1つのB細胞上の標的抗原と結合する抗原結合ポリペプチド構築物とを含む第二ポリペプチド構築物を含む単離多重特異性ヘテロ多量体構築物であって、

前記CD3結合ポリペプチド構築物および前記抗原結合ポリペプチド構築物のうちの少なくとも1つが一本鎖Fv領域を含み；

任意で、前記多重特異性ヘテロ多量体構築物が1より大きい結合価で前記少なくとも1つのB細胞に結合し；

CD3発現細胞が活性化され、それによりB細胞の死滅を誘導するように、前記多重特異性ヘテロ多量体構築物が前記少なくとも1つのB細胞および前記少なくとも1つのCD3発現細胞に同時に関与し；かつ

前記第一および第二重鎖ポリペプチドが、前記ヘテロ二量体Fcの形成を促す少なくとも1つのアミノ酸突然変異を含む変異体免疫グロブリンCH3領域を含むヘテロ二量体Fc領域を形成し、

前記ヘテロ二量体Fcは少なくともネイティブホモ二量体Fcに匹敵する安定性を伴って形成され、かつ

前記ヘテロ二量体Fcは、前記多重特異性ヘテロ多量体構築物が発現生成物において安定な哺乳動物細胞から同時発現される場合、前記発現生成物が少なくとも約70%の前記多重特異性ヘテロ多量体構築物を含み、かつ前記第一または第二ポリペプチド構築物の単量体またはホモ二量体を10%未満含むような純度で形成され；

前記ヘテロ多量体構築物が任意で少なくとも1つのリンカーを含み、かつ前記リンカーが任意で約1～約100個のアミノ酸を含むポリペプチドを含む、単離多重特異性ヘテロ多量体構築物。

【請求項 2】

前記第一または第二ポリペプチド構築物が、免疫グロブリン軽鎖および免疫グロブリン第一定常(CH1)領域のうちの少なくとも1つを欠いている、請求項1記載の単離多重特異性ヘテロ多量体構築物。

【請求項 3】

前記ヘテロ二量体Fc領域が、すべてのFcガンマ受容体との機能的に有効な結合を妨げるアミノ酸修飾を含む、変異体CH2ドメインまたはヒンジを含み；

任意で、アミノ酸修飾を含む前記変異体CH2ドメインまたはヒンジが、補体タンパク質(C1q複合体)との機能的に有効な結合も妨げ；

任意で、前記ヘテロ二量体Fc領域が、FcRIIb受容体との結合を増強するアミノ酸修飾を含む変異体CH2ドメインまたはヒンジを含み；

任意で、前記ヘテロ二量体Fc領域が、Fcガンマ受容体の選択的結合を促進するためのアミノ酸修飾を含む変異体CH2ドメインを含み；

任意で、前記変異体CH2ドメインが、野生型CH2ドメインより多くFcガンマIIb受容体に選択的に結合し、かつ任意で前記変異体CH2ドメインが、野生型CH2ドメイン

より多くFcガンマIIaおよびFcガンマIIa受容体のうちの少なくとも1つに選択的に結合する、請求項1~2のいずれか一項に記載の単離多重特異性ヘテロ多量体構築物。

【請求項4】

前記抗原結合ポリペプチド構築物が、存在しないかまたは立体調節構築物に取って代わられている、請求項1~3のいずれか一項に記載の単離多重特異性ヘテロ多量体構築物。

【請求項5】

第一重鎖ポリペプチドと、少なくとも1つのCD3発現細胞上のCD3複合体と結合するCD3結合ポリペプチド構築物とを含む第一ポリペプチド構築物；

前記第一重鎖ポリペプチドとは異なる第二重鎖ポリペプチドを含む第二ポリペプチド構築物であって、抗原結合ポリペプチド構築物を含まない、第二ポリペプチド構築物を含む単離多重特異性ヘテロ多量体構築物であって、

CD3発現細胞が活性化され、それによりB細胞の死滅を誘導するように、前記多重特異性ヘテロ多量体構築物が少なくとも1つのB細胞および前記少なくとも1つのCD3発現細胞に同時に関与し；かつ

前記第一および第二重鎖ポリペプチドが、前記ヘテロ二量体Fcの形成を促す少なくとも1つのアミノ酸突然変異を含む変異体免疫グロブリンCH3領域を含むヘテロ二量体Fc領域を形成し、

前記ヘテロ二量体Fcは少なくともネイティブホモ二量体Fcに匹敵する安定性を伴って形成され、かつ

前記ヘテロ二量体Fcは、前記多重特異性ヘテロ多量体構築物が発現生成物において安定な哺乳動物細胞から同時発現される場合、前記発現生成物が少なくとも約75%の前記多重特異性ヘテロ多量体構築物を含み、かつ前記第一または第二ポリペプチド構築物の単量体またはホモ二量体を10%未満含むような純度で形成される、単離多重特異性ヘテロ多量体構築物。

【請求項6】

前記ヘテロ二量体Fc領域が90%以上の純度で形成され、T_mが少なくとも75であり；任意で、前記ヘテロ二量体Fc領域が95%以上の純度で形成されている、請求項1~5のいずれか一項に記載の単離多重特異性ヘテロ多量体構築物。

【請求項7】

a. 第一重鎖ポリペプチドの変異体CH3配列がアミノ酸修飾L351Y、F405A、およびY407Vを含み、かつ第二重鎖ポリペプチドの変異体CH3配列がアミノ酸修飾T366L、K392M、およびT394Wを含むか；

b. 第一重鎖ポリペプチドの変異体CH3配列がアミノ酸修飾L351Y、F405A、およびY407Vを含み、かつ第二重鎖ポリペプチドの変異体CH3配列がアミノ酸修飾T366L、K392L、およびT394Wを含むか；

c. 第一重鎖ポリペプチドの変異体CH3配列がアミノ酸修飾T350V、L351Y、F405A、およびY407Vを含み、かつ第二重鎖ポリペプチドの変異体CH3配列がアミノ酸修飾T350V、T366L、K392M、およびT394Wを含むか；

d. 第一重鎖ポリペプチドの変異体CH3配列がアミノ酸修飾T350V、L351Y、F405A、およびY407Vを含み、かつ第二重鎖ポリペプチドの変異体CH3配列がアミノ酸修飾T350V、T366L、K392L、およびT394Wを含むか；

e. 第一重鎖ポリペプチドの変異体CH3配列がアミノ酸修飾T366L、N390R、K392R、およびT394Wを含み、かつ第二重鎖ポリペプチドの変異体CH3配列がアミノ酸修飾L351Y、S400E、F405A、およびY407Vを含むか；あるいは

f. 第一重鎖ポリペプチドの変異体CH3配列がアミノ酸修飾T350V、T366L、N390R、K392R、およびT394Wを含み、かつ第二重鎖ポリペプチドの変異体CH3配列がアミノ酸修飾T350V、L351Y、S400E、F405A、およびY407Vを含む、請求項1~6のいずれか一項に記載の単離多重特異性ヘテロ多量体構築物。

【請求項8】

前記ヘテロ二量体Fcがアフコシル化(afucosylated)されている、および/またはアグリコシル化(aglycosylated)されている、請求項1~7のいずれか一項に記載の単離多重特異性ヘテロ多量体構築物。

【請求項9】

少なくとも1つのCD3発現細胞上のCD3複合体と結合する少なくとも1つのCD3結合ポリペプチド構築物と融合された第一輸送体ポリペプチドを含む第一ポリペプチド構築物；

少なくとも1つのB細胞上の標的抗原と結合する少なくとも1つの抗原結合ポリペプチド構築物と融合された、前記第一輸送体ポリペプチドとは異なる第二輸送体ポリペプチドを含む第二ポリペプチド構築物

を含む単離多重特異性ヘテロ多量体構築物であって、

前記第一および第二輸送体ポリペプチドが前記タンパク質のセグメント化によるタンパク質に由来し、各輸送体ポリペプチドが前記タンパク質のセグメントと少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ前記輸送体ポリペプチドが自己集合して前記単量体タンパク質の擬似ネイティブ構造を形成し；

任意で、各輸送体ポリペプチドがアルブミン誘導体であり；

任意で、前記アルブミンがヒト血清アルブミンであるかまたはアロアルブミン誘導体であり；

任意で、各輸送体ポリペプチドが異なるアロアルブミンに由来する、単離多重特異性ヘテロ多量体構築物。

【請求項10】

少なくとも1つのB細胞上の標的抗原と結合する前記抗原結合ポリペプチド構築物が、抗体、フィブロネクチン、アフィボディ、アンチカリン、システインノットタンパク質、DARPin、アビマー、クニツドメイン、またはその変異体もしくは誘導体に由来する少なくとも1つの標的抗原結合ドメインを含む、請求項1~3および5~9のいずれか一項に記載の単離多重特異性ヘテロ多量体構築物。

【請求項11】

前記抗原結合ポリペプチド構築物が、少なくとも1つのCD19結合ドメインまたは少なくとも1つのCD20結合ドメインを含む、請求項1~10のいずれか一項に記載の単離多重特異性ヘテロ多量体構築物。

【請求項12】

前記少なくとも1つのCD3結合ポリペプチド構築物が、CD3特異的抗体、ナノボディ、フィブロネクチン、アフィボディ、アンチカリン、システインノットタンパク質、DARPin、アビマー、クニツドメイン、またはその変異体もしくは誘導体に由来する少なくとも1つのCD3結合ドメインを含み；

任意で、前記少なくとも1つのCD3結合ドメインが、修飾を含まない対応するCD3結合ドメインと比較した場合に免疫原性を低減させる少なくとも1つのアミノ酸修飾を含み；

任意で、前記少なくとも1つのCD3結合ドメインが、修飾を含まない対応するCD3結合ドメインと比較した場合にTmにより測定されるその安定性を増大させる少なくとも1つのアミノ酸修飾を含み；

任意で、前記少なくとも1つのCD3結合ポリペプチド構築物が、非抗体タンパク質足場ドメイン由来の少なくとも1つのCD3結合ドメインを含む、請求項1~11のいずれか一項に記載の単離多重特異性ヘテロ多量体構築物。

【請求項13】

前記CD3特異的抗体が、軽鎖を欠く重鎖抗体である、請求項12に記載の単離多重特異性ヘテロ多量体構築物。

【請求項14】

前記第一および第二ポリペプチド構築物のうちの少なくとも1つが、一本鎖Fvポリペプチドをさらに含み；

任意で、前記第一および第二ポリペプチド構築物のうちの少なくとも1つが、一本鎖 Fab ポリペプチドをさらに含む、請求項1~13のいずれか一項に記載の単離多重特異性ヘテロ多量体構築物。

【請求項15】

C D3発現細胞がT細胞であり；

任意で、前記ヘテロ多量体構築物が、十分な親和性でT細胞と結合し、T細胞とB細胞が架橋される際にB細胞死滅活性を示すようT細胞を誘導する十分な能力でT細胞を修飾する、請求項1~14のいずれか一項に記載の単離多重特異性ヘテロ多量体構築物。

【請求項16】

請求項1~15のいずれか一項に記載の多重特異性ヘテロ多量体構築物を発現するための一式の発現ベクターであって、前記第一ポリペプチド構築物をコードする少なくとも1つの第一DNA配列および前記第二ポリペプチド構築物をコードする少なくとも1つの第二DNA配列を含む、一式の発現ベクター。

【請求項17】

安定な哺乳動物細胞で、請求項1~15のいずれか一項に記載の多重特異性ヘテロ多量体構築物を含有する発現生成物の産生方法であって、

前記第一ポリペプチド構築物をコードする少なくとも1つの第一DNA配列および前記第二ポリペプチド構築物をコードする少なくとも1つの第二DNA配列で少なくとも1つの哺乳動物細胞をトランスフェクトし、これにより前記少なくとも1つの第一DNA配列、前記少なくとも1つの第二DNA配列が、予定比率で前記少なくとも1つの哺乳動物細胞にトランスフェクトされて安定な哺乳動物細胞を生成する段階；

前記安定な哺乳動物細胞を培養して前記多重特異性ヘテロ多量体構築物を含む前記発現生成物を産生する段階を含むし、

任意で、少なくとも1つの第一DNA配列：少なくとも1つの第二DNA配列の前記予定比率が、約1:1であり；

任意で、前記哺乳動物細胞が、VERO、HeLa、HEK、NS0、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）、W138、BHK、COS-7、Caco-2およびMDCK細胞、ならびにそのサブクラスおよび変異体からなる群から選択される、方法。

【請求項18】

請求項1~15のいずれか一項で定義されるような多重特異性ヘテロ多量体構築物、および適切な賦形剤を含み；任意で、前記ヘテロ二量体が別の治療薬と一緒にになっている、薬学的組成物。

【請求項19】

別の治療薬をさらに含む、請求項1~15のいずれか一項に記載の前記ヘテロ多量体構築物を含む組成物。

【請求項20】

(i) 増殖性疾患、微小残存癌、腫瘍性疾患、炎症性疾患、免疫学的障害、自己免疫疾患、感染性疾患、ウイルス性疾患、アレルギー反応、寄生生物性反応、移植片対宿主疾患または宿主対移植片疾患、あるいは細胞悪性腫瘍のうちの少なくとも1つの防止、処置または改善のための方法；

(ii) それを必要とする哺乳動物における癌の処置方法であって、有効量の請求項18に記載の薬学的組成物を任意で他の薬学的に活性な分子と組み合わせて含む組成物を前記哺乳動物に投与する段階を包含し、

任意で、前記癌が固形腫瘍であり；

任意で、前記固形腫瘍が肉腫、癌腫およびリンパ腫のうちの1つ以上であり；

任意で、前記癌が血液学的癌であり；

任意で、前記血液学的癌が、B細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、および白血病のうちの1つ以上である、方法；

(iii) それを必要とする哺乳動物における、CD19溶解性抗体、CD20溶解性抗体およ

びブリナツモマブのうちの少なくとも1つに非応答性であるか、その後の再発であるか、それで処置されている癌の処置方法であって、有効量の請求項18に記載の薬学的組成物を含む組成物を前記哺乳動物に投与する段階を包含する、方法；および

(iv)それを必要とする哺乳動物における自己免疫症状の処置方法であって、有効量の請求項18で提供される薬学的組成物を含む組成物を前記哺乳動物に投与する段階を包含し、

任意で、前記自己免疫症状が、多発性硬化症、関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、乾癬性関節炎、乾癬、血管炎、ブドウ膜炎、クローン病、および1型糖尿病のうちの1つ以上である、方法

における使用のための請求項18に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 1】

請求項1～15のいずれか一項で定義されるようなヘテロ多量体構築物を含むキット、ならびにその使用説明書。