

【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 1 年 12 月 5 日 (2019.12.5)

【公表番号】特表 2019-500011 (P2019-500011A)

【公表日】平成 31 年 1 月 10 日 (2019.1.10)

【年通号数】公開・登録公報 2019-001

【出願番号】特願 2018-521237 (P2018-521237)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13 (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 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 1 2 P 21/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/13 Z N A

C 1 2 N 15/63 Z

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 19/00

C 0 7 K 16/46

C 0 7 K 16/28

C 1 2 P 21/02 C

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 Y

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 10 月 28 日 (2019.10.28)

【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】

ヘテロダイマー二重特異性免疫グロブリン分子であって、

(i) EGFR と特異的に結合する第一の Fab 又は scFv フラグメントであって、前記第一の Fab 又は scFv フラグメントがセツキシマブ (C225) に由来し、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11、配列番号 12、配列番号 43、配列番号 44、配列番号 45 および配列番号

4 6 からなる群より選ばれるVLおよびVH配列を含み、及び

(ii) c-METと特異的に結合する第二のFab又はscFvフラグメントであって、前記第二の及びFab又はscFvフラグメントが少なくとも 5×10^{-8} Mの K_D でc-METと結合し、かつ、前記第二のFab又はscFvフラグメントが配列番号15、配列番号17、配列番号19、配列番号21、配列番号23、配列番号25、配列番号27、配列番号29、配列番号31、配列番号33、配列番号47、配列番号49および配列番号51からなる群より選ばれるVLを含み、

前記第二のFab又はscFvフラグメントのVH配列が配列番号16、配列番号18、配列番号20、配列番号22、配列番号24、配列番号26、配列番号28、配列番号30、配列番号32、配列番号34、配列番号48、配列番号50および配列番号52からなる群より選ばれ、及び、

(iii) 抗体ヒンジ領域、抗体CH2ドメイン、及びハイブリッドタンパク質-タンパク質相互作用境界ドメインを含む抗体CH3ドメインを含み、前記相互作用境界ドメインの各々が、第一のメンバーのCH3ドメインのアミノ酸セグメント及び第二のメンバーのCH3ドメインのアミノ酸セグメントによって形成され、前記第一鎖の前記タンパク質-タンパク質境界ドメインが、前記相互作用ドメイン内の免疫グロブリンスーパーファミリーの同じメンバーの対応するアミノ酸セグメントのホモダイマー形成によって前記第二鎖の前記タンパク質-タンパク質境界面と相互作用し、

前記第一又は第二の操作された免疫グロブリン鎖が、ポリペプチド配列(“AG-SEED”)、GQPFRPEVHLLPPSREEMTKNQVSLTCLARGFYPS₁DAVEWESNGQPENNYKTTPSRQEPSQGTTFVAVTSKLT₂DKSRWQQGNVFSCSV₃MHEALHNHYTQKX₃ISL(配列番号:1)(式中、X₁、X₂及びX₃は任意のアミノ酸であり得る)を含むか、又は

前記第一の操作された免疫グロブリン鎖がポリペプチド配列(“AG-SEED”)GQPFEPEVHTLPPSREEMTKNQVSLTCLVRGFYPS₁DAVEWESNGQPENNYKTTPSRL₂EPSQGTTFVAVTSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV₃MHEALHNHYTQKSL₄ISLを含む、かつ、前記第二の操作された免疫グロブリン鎖がポリペプチド配列(“GA-SEED”)、GQPREPQVYTLPPPSEELALNNQVTLTCLVKGFYPS₁DAVEWESNGQPEPREKYL₂TWAPVL₃DSDGSFFLYSIL₄RVDASRWQQGNVFSCSV₅MHEALHNHYTQKSL₆ISLを含む、前記ヘテロダイマー二重特異性免疫グロブリン分子。

【請求項2】

免疫グロブリンスーパーファミリーの第一のメンバーがIgGであり、第二のメンバーがIgAである、請求項1に記載のヘテロダイマー二重特異性免疫グロブリン分子。

【請求項3】

X₁がK又はSであり、X₂がV又はTであり、X₃がT又はSである、請求項2に記載のヘテロダイマー二重特異性免疫グロブリン分子。

【請求項4】

第一又は第二の操作された免疫グロブリン鎖が、ポリペプチド配列(“GA-SEED”)、GQPREPQVYTLPPPSEELALNEX₁VTLTCLVKGFYPS₂DAVEWLQGSQELPREKYL₃TWX₄PVX₅DSDGSX₆FLYSILRVX₇AX₈DWKKGDTFSCSV₉MHEALHNHYTQKSLDR(式中、X₁、X₂、X₃、X₄、X₅及びX₆は任意のアミノ酸であり得る)を含む、請求項1-3のいずれか1項に記載のヘテロダイマー二重特異性免疫グロブリン分子。

【請求項5】

X₁がL又はQであり、X₂がA又はTであり、X₃がL、V、D又はTであり、X₄がF、A、D、E、G、H、K、N、P、Q、R、S又はTであり、X₅がA又はTであり、X₆がE又はDである、請求項4に記載のヘテロダイマー二重特異性免疫グロブリン分子。

【請求項6】

第一の操作された免疫グロブリン鎖が、ポリペプチド配列(“AG-SEED”)、GQPFRPEVHLLPPSREEMTKNQVSLTCLARGFYPS₁DAVEWESNGQPENNYKTTPSRQEPSQGTTFVAVTSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV₂MHEALHNHYTQK₃ISLを含む、第二の操作された免疫グロブリン鎖が、ポリペプチド配列(“GA-SEED”)、GQPREPQVYTLPPPSEELALNELVTLTCLVKGFYPS₄DAVEWLQGSQELPREKYL₅TWAPVL₆DSDGSFFLYSIL₇RVA₈AEDWKKGDTFSCSV₉MHEALHNHYTQKSLDRを含む、請求項1-5のいずれか1項に記載

のヘテロダイマー二重特異性免疫グロブリン分子。

【請求項 7】

第一のFabフラグメントが少なくとも $5 \times 10^{-8} \text{M}$ の K_D でEGFRと結合する、請求項1 - 6のいずれか1項に記載のヘテロダイマー二重特異性免疫グロブリン分子。

【請求項 8】

第一及び第二のFab又はscFvフラグメントが、配列番号:9、配列番号:43、配列番号:17、配列番号:18、又は配列番号:47、配列番号:48 (225L、B10)、又は(225M、B10v5)配列番号:11、配列番号:44、配列番号:31、配列番号:51、配列番号:32、又は(225H、F06)配列番号:45、配列番号:46、配列番号:29、配列番号:49、配列番号:30、配列番号:50、又は(225H、CS06)配列番号:45、配列番号:46、配列番号:33、配列番号:34、配列番号:52、又は(225M、CS06)配列番号:11、配列番号:44、配列番号:33、配列番号:34、配列番号:52から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項1に記載のヘテロダイマー二重特異性免疫グロブリン分子。

【請求項 9】

第一及び第二のFab又はscFvフラグメントが、アミノ酸配列(225M、CS06)配列番号:11、配列番号:44、配列番号:33、配列番号:34、配列番号:52、又は(225H、CS06)配列番号:45、配列番号:46、配列番号:29、配列番号:49、配列番号:30、配列番号:50を含む、請求項8に記載のヘテロダイマー二重特異性免疫グロブリン分子。

【請求項 10】

FcドメインがFcRnと相互作用する、請求項1 - 9のいずれか1項に記載のヘテロダイマー二重特異性免疫グロブリン分子。

【請求項 11】

抗体依存細胞性細胞傷害を媒介する、請求項1 - 10のいずれか1項に記載のヘテロダイマー二重特異性免疫グロブリン分子。

【請求項 12】

以下の工程を含む、請求項1 - 11のいずれか1項に記載のヘテロダイマー二重特異性免疫グロブリン分子を生成する方法：

- 前記ヘテロダイマー二重特異性免疫グロブリン分子の異種発現のために十分な条件下で、

(a) 配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、または配列番号52、の少なくとも一つのアミノ酸配列をコードする少なくとも一つのポリヌクレオチド、又は、

(b) 配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、または配列番号52、の少なくとも一つのアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む少なくとも

一つのペクター、

を含む少なくとも1つの宿主細胞を培養する工程、

- 前記ヘテロダイマー二重特異性免疫グロブリン分子を精製する工程。

【請求項 13】

ヘテロダイマー二重特異性免疫グロブリン分子が少なくとも1つのリンカーに共有結合により連結している、請求項1 - 11のいずれか1項又は請求項12に記載のヘテロダイマー二重特異性免疫グロブリン分子。

【請求項 14】

ヘテロダイマー二重特異性免疫グロブリン分子のリンカーが色素、放射性同位元素、又は細胞毒素に連結している、請求項13に記載のヘテロダイマー二重特異性免疫グロブリン分子。

【請求項 15】

少なくとも1つのリンカーが、ヘテロダイマー二重特異性免疫グロブリン分子のFab又はscFv軽鎖の少なくとも1つに共有結合により連結している、請求項14に記載のヘテロダイマー二重特異性免疫グロブリン分子。

【請求項 16】

ヘテロダイマー二重特異性免疫グロブリン分子が、当該ヘテロダイマー二重特異性免疫グロブリン分子のFab又はscFv軽鎖に共有結合により連結している2つのリンカーを含む、請求項15に記載のヘテロダイマー二重特異性免疫グロブリン分子。

【請求項 17】

Fab又はscFv軽鎖及び/又はCH3ドメイン及び/又はCH2ドメインがリンカーに共有結合により連結しており、前記リンカーが色素、放射性同位元素、又は細胞毒素に共有結合により連結している、請求項16に記載のヘテロダイマー二重特異性免疫グロブリン分子。

【請求項 18】

請求項1 - 11、又は請求項13 - 17のいずれか1項に記載のヘテロダイマー二重特異性免疫グロブリン分子を含む、癌の治療用医薬組成物。

【請求項 19】

癌が、前立腺癌、乳癌、副腎癌、白血病、リンパ腫、骨髄腫、骨及び結合組織の肉腫、脳腫瘍、甲状腺癌、脾臓癌、脳下垂体癌、眼の癌、膣癌、外陰癌、子宮頸癌、子宮癌、卵巣癌、食道癌、胃癌、結腸癌、直腸癌、肝癌、胆嚢癌、胆管癌、肺癌、精巣癌、陰茎癌、口部癌、皮膚癌、腎臓癌、ウィルムス腫瘍及び膀胱癌、転移性（mCRC）、切除不能性肝転移、頭部及び頸部の扁平上皮癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）である、請求項18に記載の医薬組成物。