

【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5年8月10日(2023.8.10)

【国際公開番号】WO2021/030680

【公表番号】特表2022-545647(P2022-545647A)

【公表日】令和4年10月28日(2022.10.28)

【年通号数】公開公報(特許)2022-199

【出願番号】特願2022-509082(P2022-509082)

【国際特許分類】

C 0 7 K 1 6 / 2 8 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 3 5 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 3 1 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 3 1 / 1 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 3 1 / 0 4 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 3 1 / 1 2 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 3 3 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 4 5 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 4 3 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 9 / 3 9 5 (2 0 0 6 . 0 1)

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

10

20

【 F I 】

C 0 7 K 1 6 / 2 8 Z N A

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 3 1 / 0 0

A 6 1 P 3 1 / 1 0

A 6 1 P 3 1 / 0 4

A 6 1 P 3 1 / 1 2

A 6 1 P 3 3 / 0 0

A 6 1 K 4 5 / 0 0

A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 2 1

A 6 1 K 3 9 / 3 9 5 D

A 6 1 K 3 9 / 3 9 5 E

A 6 1 K 3 9 / 3 9 5 N

A 6 1 K 3 9 / 3 9 5 T

A 6 1 K 3 9 / 3 9 5 R

A 6 1 K 3 9 / 3 9 5 Q

A 6 1 K 3 9 / 3 9 5 S

C 1 2 N 1 5 / 1 3

30

40

【手続補正書】

【提出日】令和5年8月2日(2023.8.2)

【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】

多重特異性抗原結合分子であって、

50

(a) N 末端から C 末端に向かって、(i) T 細胞抗原に特異的に結合する第 1 の抗原結合ドメイン、(i i) 第 1 の多量体化ドメイン、および(i i i) T 細胞抗原に特異的に結合する第 2 の抗原結合ドメインを含む、第 1 のポリペプチドと、

(b) N 末端から C 末端に向かって、(i) 標的抗原に特異的に結合する第 3 の抗原結合ドメイン、および(i i) 第 2 の多量体化ドメインを含む、第 2 のポリペプチドと、を含み、

前記第 1 および前記第 2 の多量体化ドメインが、互いに会合して、前記分子を形成している、分子。

【請求項 2】

前記第 2 のポリペプチドが、前記第 2 の多量体化ドメインの C 末端に第 4 の抗原結合ドメインをさらに含み、前記第 4 の抗原結合ドメインが、好ましくは T 細胞抗原又は標的抗原に特異的に結合する、請求項 1 に記載の分子。

10

【請求項 3】

前記第 3 の抗原結合ドメインおよび前記第 4 の抗原結合ドメインが、異なる標的抗原に特異的に結合し、前記異なる標的抗原が、好ましくは同じ細胞の表面上に発現する、請求項 2 に記載の分子。

【請求項 4】

前記第 3 の抗原結合ドメインおよび前記第 4 の抗原結合ドメインが、同じ標的抗原に特異的に結合する、請求項 2 に記載の分子。

【請求項 5】

前記第 1 の抗原結合ドメインおよび前記第 2 の抗原結合ドメインが、同じ T 細胞抗原に特異的に結合するか、または異なる T 細胞抗原に結合し、好ましくは、前記第 1 の抗原結合ドメインが、共刺激分子である第 1 の T 細胞抗原に特異的に結合し、かつ前記第 2 の抗原結合ドメインが、チェックポイント阻害剤である第 2 の T 細胞抗原に特異的に結合する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の分子。

20

【請求項 6】

前記第 1、第 2、および第 4 の抗原結合ドメインが、同じ T 細胞抗原に特異的に結合するか、または異なる T 細胞抗原に結合する、請求項 2 に記載の分子。

【請求項 7】

前記第 1 および第 4 の抗原結合ドメイン、または、前記第 2 および第 4 の抗原結合ドメインが、同じ T 細胞抗原に特異的に結合する、請求項 2 に記載の分子。

30

【請求項 8】

前記抗原結合ドメインのうちの 1 つ以上が、F a b ドメインまたは s c F v ドメインである、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の分子。

【請求項 9】

前記 s c F v ドメインが、(i) 残基 44 にシステイン変異を含む重鎖可変領域 (H C V R) と、残基 100 (K a b a t 番号付け) にシステイン変異を含む軽鎖可変領域と、を含むか、

(i i) 10 ~ 30 アミノ酸のポリペプチドリンカー、任意に (G 4 S)₄ リンカーを介して一緒に結合した H C V R および L C V R を含むか、または

(i i i) 5 ~ 25 アミノ酸のリンカー、任意に (G 4 S)₃ リンカーを介して前記第 1 および / または第 2 の多量体化ドメインの C 末端に接続している、請求項 8 に記載の分子。

40

【請求項 10】

前記第 1 の抗原結合ドメインおよび前記第 3 の抗原結合ドメインが、F a b ドメインである、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の分子。

【請求項 11】

前記第 2 の抗原結合ドメイン、または、存在する場合は前記第 4 の抗原結合ドメインが、s c F v ドメインである、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の分子。

50

【請求項 1 2】

前記第 1、第 2、第 3、および存在する場合は第 4 の抗原結合ドメインが、F a b ドメインである、請求項 1 または 2 に記載の分子。

【請求項 1 3】

前記第 1 および第 3 の抗原結合ドメインが、F a b ドメインであり、前記第 2 の抗原結合ドメインが、s c F v ドメインである、請求項 1 に記載の分子。

【請求項 1 4】

前記第 1 および第 3 の抗原結合ドメインが、F a b ドメインであり、前記第 2 および第 4 の抗原結合ドメインが、s c F v ドメインであるか、または前記第 1、第 2、第 3、および第 4 の抗原結合ドメインが、F a b ドメインである、請求項 3 に記載の分子。

10

【請求項 1 5】

前記第 4 の抗原結合ドメインが T 細胞抗原に特異的に結合し、

前記第 1 および第 3 の抗原結合ドメインが、F a b ドメインであり、前記第 2 および第 4 の抗原結合ドメインが、s c F v ドメインであるか、または前記第 1、第 2、第 3、および第 4 の抗原結合ドメインが、F a b ドメインである、請求項 2 に記載の分子。

【請求項 1 6】

前記第 1 の抗原結合ドメインおよび前記第 2 の抗原結合ドメインが T 細胞抗原に特異的に結合し、

前記第 1 および第 3 の抗原結合ドメインが、F a b ドメインであり、前記第 2 および第 4 の抗原結合ドメインが、s c F v ドメインであるか、または前記第 1、第 2、第 3、および第 4 の抗原結合ドメインが、F a b ドメインである、請求項 5 に記載の分子。

20

【請求項 1 7】

前記 T 細胞抗原が、

(i) T 細胞受容体複合体抗原であり、前記 T 細胞抗原が、好ましくは C D 3 であるか、
(i i) T 細胞上の共刺激分子またはチェックポイント阻害剤であるか、または
(i i i) C D 2 7、C D 2 8、4 - 1 B B、および P D - 1 からなる群から選択される、

請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の分子。

【請求項 1 8】

前記標的抗原が、腫瘍関連抗原である、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の分子。

30

【請求項 1 9】

前記第 1 および第 2 の多量体化ドメインが、免疫グロブリン F c ドメインであり、前記第 1 および第 2 の多量体化ドメインが、好ましくはジスルフィド結合を介して互いに会合する、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の分子。

【請求項 2 0】

前記第 1 の多量体化ドメインおよび前記第 2 の多量体化ドメインが、ヒト I g G 1 またはヒト I g G 4 F c ドメインである、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の分子。

【請求項 2 1】

前記第 1 の多量体化ドメインまたは前記第 2 の多量体化ドメインが、同じアイソタイプの野生型 F c ドメインと比較してプロテイン A 結合についての親和性を低減するアミノ酸置換を含み、前記アミノ酸置換が、好ましくは、H 4 3 5 R 修飾、または H 4 3 5 R および Y 4 3 6 F 修飾 (E U 番号付け) を含み、より好ましくは、前記第 1 の多量体化ドメインが、H 4 3 5 R および Y 4 3 6 F 修飾を含む、請求項 1 9 または 2 0 に記載の分子。

40

【請求項 2 2】

多重特異性抗原結合分子であって、

(1)

(a) N 末端から C 末端に向かって、(i) T 細胞抗原に特異的に結合する第 1 の F a b、(i i) 第 1 の免疫グロブリン F c ドメイン、および (i i i) T 細胞抗原に特異的に結合する第 1 の s c F v を含む、第 1 のポリペプチドと、

(b) N 末端から C 末端に向かって、(i) 標的抗原に特異的に結合する第 2 の F a b

50

、(i i) 第 2 の免疫グロブリン F c ドメイン、および(i i i) 標的抗原に特異的に結合する第 2 の s c F v を含む、第 2 のポリペプチドと、を含み、

前記第 1 および前記第 2 の免疫グロブリンドメインが、ジスルフィド結合を介して互いに会合して、前記分子を形成しているか、

(2)

(a) N 末端から C 末端に向かって、(i) T 細胞抗原に特異的に結合する第 1 の F a b、(i i) 第 1 の免疫グロブリン F c ドメイン、および(i i i) T 細胞抗原に特異的に結合する第 2 の F a b を含む、第 1 のポリペプチドと、

(b) N 末端から C 末端に向かって、(i) 標的抗原に特異的に結合する第 3 の F a b、(i i) 第 2 の免疫グロブリン F c ドメイン、および(i i i) 標的抗原に特異的に結合する第 4 の F a b を含む、第 2 のポリペプチドと、を含み、

前記第 1 および前記第 2 の免疫グロブリンドメインが、ジスルフィド結合を介して互いに会合して、前記分子を形成しているか、

(3)

(a) N 末端から C 末端に向かって、(i) T 細胞抗原に特異的に結合する第 1 の F a b、(i i) 第 1 の免疫グロブリン F c ドメイン、および(i i i) T 細胞抗原に特異的に結合する第 1 の s c F v を含む、第 1 のポリペプチドと、

(b) N 末端から C 末端に向かって、(i) 標的抗原に特異的に結合する第 2 の F a b、(i i) 第 2 の免疫グロブリン F c ドメイン、および(i i i) T 細胞抗原に特異的に結合する第 2 の s c F v を含む、第 2 のポリペプチドと、を含み、

前記第 1 および前記第 2 の免疫グロブリンドメインが、ジスルフィド結合を介して互いに会合して、前記分子を形成しているか、

(4)

(a) N 末端から C 末端に向かって、(i) T 細胞抗原に特異的に結合する第 1 の F a b、(i i) 第 1 の免疫グロブリン F c ドメイン、および(i i i) T 細胞抗原に特異的に結合する第 2 の F a b を含む、第 1 のポリペプチドと、

(b) N 末端から C 末端に向かって、(i) 標的抗原に特異的に結合する第 2 の F a b、および(i i) 第 2 の免疫グロブリン F c ドメインを含む、第 2 のポリペプチドと、を含み、

前記第 1 および前記第 2 の免疫グロブリンドメインが、ジスルフィド結合を介して互いに会合して、前記分子を形成している、分子。

【請求項 2 3】

請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の分子および薬学的に許容される担体または希釈剤を含む、薬学的組成物。

【請求項 2 4】

がんまたは感染症の治療用の、請求項 2 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 5】

前記標的抗原が、標的細胞当たり 1 0 ~ 1 0 , 0 0 0 , 0 0 0 コピー、標的細胞当たり 1 0 0 ~ 1 , 0 0 0 , 0 0 0 コピー、標的細胞当たり 1 0 0 ~ 2 0 , 0 0 0 コピー、または標的細胞当たり 1 0 0 ~ 5 0 0 0 コピーの密度で存在する、請求項 2 4 に記載の薬学的組成物。

10

20

30

40