

【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 8 月 5 日 (2021.8.5)

【公表番号】特表 2021-506310 (P2021-506310A)

【公表日】令和 3 年 2 月 22 日 (2021.2.22)

【年通号数】公開・登録公報 2021-009

【出願番号】特願 2020-534385 (P2020-534385)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (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 1 2 P 21/08 (2006.01)

C 0 7 K 1/22 (2006.01)

C 0 7 K 1/36 (2006.01)

C 0 7 K 1/14 (2006.01)

A 6 1 K 47/64 (2017.01)

G 0 1 N 30/88 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/13

C 0 7 K 16/46 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 1 2 P 21/08

C 0 7 K 1/22

C 0 7 K 1/36

C 0 7 K 1/14

A 6 1 K 47/64

G 0 1 N 30/88 J

A 6 1 K 39/395 N

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 6 月 23 日 (2021.6.23)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 3 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 1 3 1 】

表 8 : Biacore による標的 C 及び標的 D の親和性測定。「NB」は結合しないことを意味する。

【表 8】

抗体	範囲 (nM)	フィッティング	標的Cでコーティング (500RU)			標的Dでコーティング (500RU)		
			Cmax での Rmax	KD (M)	Chi <sup>2</sup>	Cmax での Rmax	KD (M)	Chi <sup>2</sup>
5MPm95G7- mIgGD ( 対照 抗 -mIL-5)	66.7±0.0 1	ローカル	NB	NB	-	109	7.7 E-10	1.7
4R36B7-mIgGD	66.7±0.0 1	ローカル	186	1.6 E-10	3.9	NB	NB	-
VHH2H3- mFcD_Hole + 4R36B7mIgGD_ Knob (KIH)	80±0.01	ローカル	254	2.8 E-10	0.9	186	9.6 E-10	3.2
VHH2H3- mFcD_Hole のみ	117±0.0 2	ローカル	NB	NB	-	193	3.0 E-10	3.5
VHH3E2- mFc_Hole + 4R36B7mIgGD_ Knob (KIH)	80±0.01	ローカル	232	3.5 E-10	0.6	67	3.6 E-08	2.1
VHH3E2- mFcD_Hole のみ	117±0.0 2	ローカル	NB	NB	-	190	8.5 E-10	1.5

本件出願は、以下の態様の発明を提供する。

( 態様 1 )

(a) 第1の標的抗原と結合する、第1のIgG Fcドメインポリペプチドと動作可能に連結された単ドメイン抗体 (VHH) 結合領域; 及び

(b) 第2の標的抗原と結合する、第2のIgG Fcドメインポリペプチドと動作可能に連結された従来のIgG抗体のFab部分を含む、二重特異性抗原結合コンストラクトであって、

該第1及び第2のIgG Fcドメインポリペプチドが、二量体化して二重特異性抗原結合コンストラクトを形成する、前記二重特異性抗原結合コンストラクト。

( 態様 2 )

前記VHH結合領域及びFab部分がラクダ科動物由来である、態様1記載の二重特異性抗原結合コンストラクト。

( 態様 3 )

前記第1及び第2のIgG Fcドメインポリペプチドが、ノブ・イントゥ・ホール相互作用、Fabアーム交換 (FAE)、静電的誘導相互作用、又は疎水性相互作用によって二量体化する、態様1又は2記載の二重特異性抗原結合コンストラクト。

( 態様 4 )

前記第1のIgG Fcドメインポリペプチドがノブ置換を含み、かつ前記第2のIgG Fcドメインポリペプチドがホール置換を含む、態様1～3のいずれか1項記載の二重特異性抗原結合コンストラクト。

( 態様 5 )

前記ノブ置換がアルギニン (R)、フェニルアラニン (F)、チロシン (Y)、及びトリプトファン (W) からなる群から選択される、態様4記載の二重特異性抗原結合コンストラクト。

( 態様 6 )

前記ホール置換がアラニン (A)、アスパラギン (N)、アスパラギン酸 (D)、グリシン (G)、セリン (S)、スレオニン (T)、及びバリン (V) からなる群から選択される、態様4又は5記載の二重特異性抗原結合コンストラクト。

( 態様 7 )

約100 kDa～約120 kDaの範囲の分子量を有する、態様1～6のいずれか1項記載の二重特異性抗原結合コンストラクト。

(態様8)

態様1～7のいずれか1項記載の二重特異性抗原結合コンストラクトを含む、医薬組成物。

(態様9)

態様1～7のいずれか1項記載の二重特異性抗原結合コンストラクトをコードする核酸。

(態様10)

態様9記載の核酸を含むベクター。

(態様11)

態様10記載のベクターを含む宿主細胞。

(態様12)

態様11記載の宿主細胞を培養すること、及び前記二重特異性抗原結合コンストラクトを単離することを含む、二重特異性抗原結合コンストラクトの作製方法。

(態様13)

それに罹患する対象における疾患又は障害を治療する方法であって、該対象に態様1～7のいずれか1項記載の二重特異性抗原結合コンストラクトを投与することを含む、前記方法。

(態様14)

態様1～7のいずれか1項記載の二重特異性抗原結合コンストラクトを精製する方法であって、

(a) 異なるサイズの抗原結合コンストラクトを含む、混合抗原結合コンストラクト組成物を提供する工程；並びに

(b) サイズに基づいて混合抗原結合コンストラクト組成物を分離する工程であって、所望の二重特異性抗原結合コンストラクトが、

(i) 第1の標的抗原と結合する、第1のIgG Fcドメインポリペプチドと動作可能に連結された単ドメイン抗体(VHH)結合領域；及び

(ii) 第2の標的抗原と結合する、第2のIgG Fcドメインポリペプチドと動作可能に連結された従来型のIgG抗体のFab部分を含み、該第1及び第2のIgG Fcドメインポリペプチドが、二量体化して該二重特異性抗原結合コンストラクトを形成し、それにより、該二重特異性抗原結合コンストラクトを精製する、前記工程、を含む、前記方法。

(態様15)

前記サイズに基づいて分離する工程が、サイズ排除クロマトグラフィーを含む、態様14記載の方法。

(態様16)

前記混合抗原結合コンストラクト組成物を、最初にプロテインA-、プロテインG-、プロテインL-、又はCH1-選択的クロマトグラフィーによって精製する、態様14又は15記載の方法。

(態様17)

他の抗原結合コンストラクトの混合物中の態様1～7のいずれか1項記載の二重特異性抗原結合コンストラクトの量を決定する方法であって、

(a) 異なるサイズの抗原結合コンストラクトを含む、混合抗原結合コンストラクト組成物を提供する工程；並びに

(b) サイズに基づいて混合抗原結合コンストラクト組成物を分離する工程であって、所望の二重特異性抗原結合コンストラクトが、

(i) 第1の標的抗原と結合する、第1のIgG Fcドメインポリペプチドと動作可能に連結された単ドメイン抗体(VHH)結合領域；及び

(ii) 第2の標的抗原と結合する、第2のIgG Fcドメインポリペプチドと動作可能に連結された従来型のIgG抗体のFab部分を含み、該第1及び第2のIgG Fcドメインポリペプチドが、二量体化して該二重特異性抗原結合コンストラクトを形成する、前記工程、を含む、

前記方法。

( 態様18 )

前記サイズに基づいて分離する工程が、ゲル電気泳動を含む、態様17記載の方法。

( 態様19 )

前記所望の二重特異性抗原結合コンストラクトが、約100 kDa ~ 約120 kDaである、態様17又は18記載の方法。

( 態様20 )

前記他の抗原結合コンストラクトが約75 kDa又は約150 kDaである、態様17 ~ 19のいずれか1項記載の方法。