

【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22年2月18日 (2010.2.18)

【公表番号】特表2009-521474(P2009-521474A)

【公表日】平成21年6月4日 (2009.6.4)

【年通号数】公開・登録公報2009-022

【出願番号】特願2008-547600(P2008-547600)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 16/28 Z N A

C 1 2 N 15/00 A

C 0 7 K 16/46

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 31/00

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 27/02

【手続補正書】

【提出日】平成21年12月18日 (2009.12.18)

【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】

( a ) C D 3 に免疫特異的に結合する抗体にそれぞれ由来する第 1 の重鎖可変ドメイン ( V H ドメイン ) および第 1 の軽鎖可変ドメイン ( V L ドメイン ) であって、前記第 1 の

VHドメインおよび前記第1のVLドメインがフォールディングしてCD3に結合する第1の結合ドメインを形成するような十分な長さの第1のリンカーにより、前記第1のVHドメインが前記第1のVLドメインに共有結合している第1のVHドメインおよび第1のVLドメインと、

(b)細胞表面に露出したEphA2のエピトープと免疫特異的に結合する抗体に由来する第2のVHドメインおよび第2のVLドメインであって、前記第2のVHドメインおよび前記第2のVLドメインがフォールディングしてEphA2の前記エピトープと結合する第2の結合ドメインを形成するような十分な長さの第2のリンカーにより、前記第2のVHドメインが前記第2のVLドメインに共有結合している第2のVHドメインおよび第2のVLドメインと

を含む二重特異性単鎖抗体であって、

前記第1の結合ドメインおよび前記第2の結合ドメインが相互に独立してフォールディングするような長さの第3のリンカーにより、前記第1の結合ドメインおよび前記第2の結合ドメインが共有結合している二重特異性単鎖抗体。

【請求項2】

CD3に免疫特異的に結合する前記第1の結合ドメインが、CD3のイプシロン( )サブユニットに結合する、請求項1に記載の二重特異性単鎖抗体。

【請求項3】

CD3のサブユニットに特異的な前記第1の結合ドメインが、前記第2の結合ドメインのN末端に位置する、請求項2に記載の二重特異性単鎖抗体。

【請求項4】

CD3のサブユニットに特異的な前記第1の結合ドメインが、前記第2の結合ドメインのC末端に位置する、請求項2に記載の二重特異性単鎖抗体。

【請求項5】

前記第1の結合ドメインおよび前記第2の結合ドメインが、VH<sub>CD3</sub>-VL<sub>CD3</sub>-VH<sub>EphA2</sub>-VL<sub>EphA2</sub>の順に配置されている、請求項2に記載の二重特異性単鎖抗体。

【請求項6】

CD3のサブユニットに免疫特異的に結合する前記第1の結合ドメインが脱免疫化されている、請求項2に記載の二重特異性単鎖抗体。

【請求項7】

前記第2の結合ドメインの前記VHおよび/またはVLドメインが、EA2、EA3、EA4、EA5、3F2、4H5、2A4、2E7、12E2、Eph099B-102、147、Eph099B-208、261、Eph099B-210、248、Eph099B-233、152、Eph101、530、241、233、またはG5のVHおよび/またはVLドメインである、請求項2に記載の二重特異性抗体。

【請求項8】

前記第1、第2、および第3のリンカーの配列の長さが、少なくとも5残基、少なくとも10残基、少なくとも15残基、少なくとも20残基、少なくとも25残基、または少なくとも30残基を含む、請求項2に記載の二重特異性単鎖抗体。

【請求項9】

CD3のサブユニットに結合する前記第1の結合ドメインの前記第1の重鎖可変ドメインと前記第1の軽鎖可変ドメインとの間の前記第1のリンカーが配列番号57の配列を含む、請求項2に記載の二重特異性単鎖抗体。

【請求項10】

EphA2に結合する前記第2の結合ドメインの前記第2の重鎖可変ドメインと前記第2の軽鎖可変ドメインとの間の前記第2のリンカーが配列番号59の配列を含む、請求項2に記載の二重特異性単鎖抗体。

【請求項11】

前記第1の結合ドメインと前記第2の結合ドメインとの間の前記第3のリンカーが配列

番号 5 8 の配列を含む、請求項 2 に記載の二重特異性単鎖抗体。

【請求項 1 2】

前記第 1 の結合ドメインの前記 V H および / または V L ドメインが、ヒト化された抗 C D 3 抗体由来である、請求項 2 に記載の二重特異性単鎖抗体。

【請求項 1 3】

前記第 2 の結合ドメインの前記 V H および / または V L ドメインが、ヒト化された抗 E p h A 2 抗体由来である、請求項 2 に記載の二重特異性単鎖抗体。

【請求項 1 4】

前記第 2 の結合ドメインが E p h A 2 と結合するよりも低い親和性で、前記第 1 の結合ドメインが C D 3 の サブユニットと結合する、請求項 2 に記載の二重特異性単鎖抗体。

【請求項 1 5】

C D 3 の サブユニットに結合する前記第 1 の結合ドメインの解離定数が  $4 \times 10^{-7}$  M である、請求項 1 4 に記載の二重特異性単鎖抗体。

【請求項 1 6】

E p h A 2 に結合する前記第 2 の結合ドメインの解離定数が  $1.13 \times 10^{-7}$  M である、請求項 1 4 に記載の二重特異性単鎖抗体。

【請求項 1 7】

配列番号 6 5 の配列を含む、請求項 2 に記載の二重特異性単鎖抗体。

【請求項 1 8】

請求項 1 から 1 7 のいずれかに記載の二重特異性単鎖抗体および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 1 9】

癌細胞が E p h A 2 を発現している癌を治療、予防、または管理するための組成物であって、請求項 1 から 1 7 のいずれかに記載の二重特異性単鎖抗体の治療有効量および薬学的に許容される担体を含む組成物。

【請求項 2 0】

前記二重特異性単鎖抗体が、細胞間接触部ではなく細胞上に発現している場合の E p h A 2 と結合する、請求項 1 9 に記載の組成物。

【請求項 2 1】

前記癌が転移性癌である、請求項 1 9 に記載の組成物。

【請求項 2 2】

二重特異性単鎖抗体ではない追加の抗癌療法と併用される、請求項 1 9 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記追加の癌療法が、化学療法、生物学的療法、免疫療法、放射線療法、ホルモン療法、および外科手術からなる群から選択される、請求項 2 2 に記載の組成物。

【請求項 2 4】

感染を治療、予防、または管理するための組成物であって、請求項 1 から 1 7 のいずれかに記載の二重特異性単鎖抗体の治療有効量および薬学的に許容される担体を含む組成物。

【請求項 2 5】

前記感染が細胞内病原体感染である、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記感染が呼吸器合胞体ウイルス ( R S V ) 感染である、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 7】

追加の療法と併用される、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 8】

前記追加の療法が、抗ウイルス療法、抗真菌療法、抗細菌療法、または抗原虫療法である、請求項 2 7 に記載の組成物。

【請求項 2 9】

非癌性過剰増殖性細胞障害を治療、予防、または管理するための組成物であって、請求項 1 から 17 のいずれかに記載の二重特異性単鎖抗体の治療有効量および薬学的に許容される担体を含む組成物。

【請求項 30】

前記非癌性過剰増殖性細胞障害が、喘息、COPD、肺線維症、石綿沈着症、IPF、DIP、UIP、腎線維症、肝線維症、他の線維症、気管支反応性亢進、乾癬、脂漏性皮膚炎、嚢胞性線維症、または再狭窄、過剰増殖性血管疾患、ベーチェット症候群、アテローム性動脈硬化症、黄斑変性、もしくは過剰増殖性線維芽細胞障害などの過剰増殖性内皮細胞障害である、請求項 29 に記載の組成物。

【請求項 31】

追加の療法と併用される、請求項 29 に記載の組成物。

【請求項 32】

前記追加の療法が、抗ウイルス療法または免疫調節剤である、請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 33】

前記対象がヒトである、請求項 19、24、または 29 に記載の組成物。