

【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29年8月17日 (2017.8.17)

【公表番号】特表2016-531100(P2016-531100A)

【公表日】平成28年10月6日 (2016.10.6)

【年通号数】公開・登録公報2016-058

【出願番号】特願2016-525831(P2016-525831)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 N 5/09 (2010.01)

C 1 2 N 5/18 (2006.01)

C 1 2 N 5/22 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 31/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 33/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

C 1 2 N 5/0783 (2010.01)

C 1 2 N 5/0781 (2010.01)

【 F I 】

C 0 7 K 16/46 Z N A

C 1 2 N 15/00 A

C 1 2 P 21/08

C 1 2 N 5/10

C 1 2 N 5/09

C 1 2 N 5/18

C 1 2 N 5/22

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 35/04

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	33/00	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	27/02	
G 0 1 N	33/53	D
C 1 2 N	5/0783	
C 1 2 N	5/0781	

## 【手続補正書】

【提出日】平成29年7月4日(2017.7.4)

## 【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】

C D 19抗原またはC D 20抗原に、一価でかつ特異的に結合する、第1の抗原結合ポリペプチド構築物；

C D 3抗原に、一価でかつ特異的に結合する、第2の抗原結合ポリペプチド構築物；

それぞれ修飾C H 3ドメインを含む第1及び第2F c ポリペプチドを含むヘテロ二量体F c であって、各修飾C H 3ドメインが、約68 以上の融解温度(T m)を有するヘテロ二量体F c 及び二量体C H 3ドメインの形成を促進する非対称なアミノ酸修飾を含み、前記第1のF c ポリペプチドが、第1のリンカーを含んでまたは含まずに前記第1の抗原結合ポリペプチド構築物に結合し、かつ前記第2のモノマーF c ポリペプチドが、第2のリンカーを含んでまたは含まずに前記第2の抗原結合ポリペプチド構築物に結合する、前記ヘテロ二量体F c ；

を含む、単離二重特異的抗原結合構築物であって、

前記第1の抗原結合ポリペプチド構築物がF a bであり、かつ前記第2の抗原結合ポリペプチド構築物がs c F vであるか、または前記第1の抗原結合ポリペプチド構築物がs c F vであり、かつ前記第2の抗原結合ポリペプチド構築物がF a bである、前記単離二重特異的抗原結合構築物。

【請求項 2】

変異体6754、6751、1853、10151、6475、6749、10152、10153、6476、5850、5851、5852、もしくは6325からなる、または

変異体6754、6751、1853、10151、6475、6749、10152、10153、6476、5850、5851、5852、もしくは6325のうち少なくとも3個、少なくとも6個、もしくは少なくとも12個のC D Rを含む、または

少なくとも1つのポリペプチドが、変異体6754、6751、1853、10151、6475、6749、10152、10153、6476、5850、5851、5852、もしくは6325のうち少なくとも1つのポリペプチド

に、少なくとも80%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%同一であるアミノ酸配列を含む、請求項1に記載の単離二重特異的抗原結合構築物。

【請求項3】

a. 前記第1の抗原結合ポリペプチド構築物が、4G7; B4; B43; BU12; CLB - CD19; Leu - 12; SJ25 - C1; J4.119, B43, SJ25C1, FMC63 (IgG2a)、HD237 (IgG2b)、Mor - 208、MEDI - 551、及びMDX - 1342からなる群から選択される抗体に由来する、CD19に特異的な前記抗原結合ポリペプチド構築物を含み、

b. かつ、前記第2の抗原結合ポリペプチド構築物が、OKT3; テプリズマブ (商標) (MGA031, Eli Lilly); Micromet、プリナツモマブ (商標); UCHT1; NI0401; ビジリズマブ; X35 - 3, VIT3, BMA030 (BW264/56)、CLB - T3/3, CRIS7, YTH12.5, F111 - 409, CLB - T3.4.2, WT31, WT32, SPV - T3b, 11D8, XIII - 141, XIII - 46, XIII - 87, 12F6, T3/RW2 - 8C8, T3/RW2 - 4B6, OKT3D, M - T301, SMC2及びF101.01から選択される抗体に由来する、CD3に特異的な前記結合ポリペプチド構築物を含み、

c. かつ/または前記抗原結合構築物が、aもしくはbに記載した抗体と競合し、

d. かつ/またはこれらのヒト化版であり、

任意に、前記第1の抗原結合ポリペプチド構築物が、CD19に特異的な前記抗原結合ポリペプチド構築物に少なくとも80%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%同一であるアミノ酸配列を含む、かつ前記第2の抗原結合ポリペプチド構築物が、CD3に特異的な前記抗原結合ポリペプチド構築物に少なくとも80%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%同一であるアミノ酸配列を含む、請求項1に記載の単離二重特異的抗原結合構築物。

【請求項4】

表Aの前記ヘテロ二量体Fc、または変異体6754、6751、1853、10151、6475、6749、10152、10153、6476、5850、5851、5852、もしくは6325を含む、または

少なくとも1つのFcポリペプチドが、表Aのヘテロ二量体Fc、または変異体6754、6751、1853、10151、6475、6749、10152、10153、6476、5850、5851、5852、もしくは6325のうち少なくとも1つのFcポリペプチドに少なくとも80%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%同一であるアミノ酸配列を含む、請求項1に記載の単離二重特異的抗原結合構築物。

【請求項5】

前記ヘテロ二量体Fcが

ヒトFcである; かつ/または

ヒトIgG1 FcもしくはIgG4 Fcである; かつ/または

前記CH3ドメインのうち少なくとも1つにおける1つ以上の修飾を含む; かつ/または野生型ホモ二量体Fcに相当する安定性を有するヘテロ二量体の形成を促進する、前記CH3ドメインのうち少なくとも1つにおける1つ以上の修飾を含む; かつ/または

表Aに記載した前記CH3ドメインのうち少なくとも1つにおける1つ以上の修飾を含み

;

少なくとも1つのCH2ドメインを更に含む; かつ/または

1つ以上の修飾を含む少なくとも1つのCH2ドメインを更に含む; かつ/または

表Bに記載した前記CH2ドメインのうち少なくとも1つにおける1つ以上の修飾を含む、少なくとも1つのCH2ドメインを更に含む; かつ/または

Fc受容体及び/もしくは補体の選択的結合を促進する1つ以上の修飾を含む、上記請求項のいずれか一項に記載の単離二重特異的抗原結合構築物。

【請求項6】

各ヘテロ二量体Fcポリペプチドが、リンカーにより各抗原結合ポリペプチド構築物に融合し、任意に、前記リンカーがポリペプチドリンカーである、または前記リンカーがIgG1ヒンジ領域を含む、請求項1~5のいずれか一項に記載の単離二重特異的抗原結合構築物。

築物。

【請求項 7】

低下した Fc 受容体結合を示し、かつ関係する免疫細胞が仲立ちするエフェクター活性を示さない、請求項1～6のいずれか一項に記載の単離二重特異的抗原結合構築物。

【請求項 8】

前記二重特異的抗原結合構築物が、

FACS 及び / もしくは顕微鏡検査法によりアッセイしたように、CD19+ Raji B 細胞及び Jurkat T 細胞間でのシナプス形成並びに結合が可能である；かつ / またはヒト全血において、T 細胞が導く CD20+ B 細胞の死滅の仲立ちをする；かつ / または v875 と比較して向上した生物物理学的特性を示す；かつ / または

v875 と比較して、例えば SEC (サイズ排除クロマトグラフィー) 後に 10 mg / L を超えて発現する、向上した収量を示す；かつ / または

同等の発現条件下で、所望の均一種の 10 倍良好な収量を示す、かつ / または

例えば 95 % を超えるヘテロ二量体純度を示す、請求項1～7のいずれか一項に記載の単離二重特異的抗原結合構築物。

【請求項 9】

前記抗原結合構築物が薬剤に結合している、請求項1～8のいずれか一項に記載の単離二重特異的抗原結合構築物。

【請求項 10】

請求項1～9のいずれか一項に記載の前記単離二重特異的抗原結合構築物、及び医薬担体を含み、任意に、前記担体が、緩衝液、酸化防止剤、低分子量分子、薬剤、タンパク質、アミノ酸、炭水化物、脂質、キレート化剤、安定剤、または賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 11】

請求項1～9のいずれか一項に記載の前記二重特異的抗原結合構築物を含む、がん治療に使用するための医薬組成物。

【請求項 12】

請求項1～9のいずれか一項に記載の前記単離抗原結合構築物を含む、対象におけるがんの治療方法において使用するための医薬組成物であって、前記がんが、好ましくは、血球系がん、白血病、リンパ腫、血液がん、B 細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、CD19 溶解抗体、CD20 溶解抗体、及びブリナツモマブのうち少なくとも1種に非応答性のがん、ブリナツモマブでの治療後に退行性となるがん細胞、ALL、CLL、NHL、外套細胞リンパ腫、播種性 B 細胞病、並びに脳、肺、肝臓及び / または骨の転位である、医薬組成物。

【請求項 13】

請求項1～9のいずれか一項に記載の前記単離抗原結合構築物を含む、対象における状態の治療方法において使用するための医薬組成物であって、前記状態が、炎症性状態、増殖性疾患、最小残存がん、腫瘍性疾患、炎症性疾患、免疫不全、自己免疫疾患、感染症、ウイルス性疾患、アレルギー反応、寄生虫反応、移植片対宿主病もしくは宿主対移植片病、または細胞悪性疾患、B 細胞に関する疾患、抗 CD19 抗体及び抗 CD20 抗体のうち少なくとも1つによる治療に非応答性の疾患であり、前記自己免疫状態が、好ましくは、多発性硬化症、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、乾癬性関節炎、乾癬、血管炎、ぶどう膜炎、クローン病、及び1型糖尿病の1つ以上である、医薬組成物。

【請求項 14】

前記二重特異的抗原結合構築物の発現に好適な条件下で宿主細胞を培養する段階であって、前記宿主細胞が、上記請求項のいずれか一項に記載の前記単離二重特異的抗原結合構築物をコードするポリヌクレオチドを含む、段階、及び

前記二重特異的抗原結合構築物を精製する段階を含む、請求項1～9のいずれか一項に記載の前記二重特異的抗原結合構築物の作製方法。

【請求項 15】

サンプルにおける CD3 及び / または CD19 の検出または測定方法であって、前記サン

ブルを、請求項1～9のいずれか一項に記載の前記二重特異的抗原結合構築物と接触させる段階、及び結合複合体を検出または測定する段階を含む、前記検出または測定方法。

【請求項 16】

有効量の請求項1～9のいずれか一項に記載の前記二重特異的抗原結合構築物を含む、細胞におけるCD3及び/またはCD19シグナル伝達の阻害、低下またはブロック方法に用いるための医薬組成物であって、所望により、低分子または第2の抗体を組み合わせて用いられる、医薬組成物。

【請求項 17】

上記請求項のいずれか一項に記載の前記単離二重特異的抗原結合構築物のうち少なくとも1つのポリペプチドをコードする少なくとも1つの核酸配列を含み、好ましくはcDNAである、単離ポリヌクレオチドまたは単離ポリヌクレオチドのセット。

【請求項 18】

請求項17に記載の1つ以上のポリヌクレオチドまたはポリヌクレオチドのセットを含む、ベクターまたはベクターのセット。

【請求項 19】

請求項17に記載のポリヌクレオチドもしくはポリヌクレオチドのセット、または請求項18に記載のベクターもしくはベクターのセットを含む、ハイブリドーマ、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞、またはHEK293細胞などの、単離細胞。

【請求項 20】

v1813またはv1812またはv1823からなる単離二重特異的抗原結合構築物。