

【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8月29日(2019.8.29)

【公表番号】特表2018-526981(P2018-526981A)

【公表日】平成30年9月20日(2018.9.20)

【年通号数】公開・登録公報2018-036

【出願番号】特願2018-501159(P2018-501159)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13 (2006.01)
 C 1 2 N 15/10 (2006.01)
 C 1 2 N 15/63 (2006.01)
 C 1 2 Q 1/04 (2006.01)
 C 1 2 P 21/08 (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 16/28 (2006.01)
 C 0 7 K 16/46 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 31/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)
 G 0 1 N 33/53 (2006.01)
 G 0 1 N 33/541 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/13 Z N A
 C 1 2 N 15/10 2 0 0 Z
 C 1 2 N 15/63 Z
 C 1 2 Q 1/04
 C 1 2 P 21/08
 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 16/28
 C 0 7 K 16/46
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 31/00
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 K 39/395 N
 A 6 1 K 39/395 T
 A 6 1 K 39/395 U
 A 6 1 K 39/395 E
 A 6 1 K 39/395 D
 G 0 1 N 33/53 Y
 G 0 1 N 33/53 D
 G 0 1 N 33/541

【手続補正書】

【提出日】令和1年7月16日(2019.7.16)

【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】

ヒトCD3に結合するヒト化またはキメラ抗体であって、該抗体が、重鎖可変(VH)領域を含む結合領域を含み、該VH領域が、CDR1 SEQ ID NO: 1、CDR2 SEQ ID NO: 2、およびCDR3 SEQ ID NO: 3に示すCDR配列を有する参照抗体の3つのCDR配列のうちの1つに変異を含み、該変異が、T31M、T31P、N57、H101、G105、S110、およびY114からなる群より選択される位置のうちの1つにおける変異であり、該位置が、SEQ ID NO: 4の参照配列に従ってナンバリングされている、前記抗体。

【請求項2】

前記抗体が有する、ヒトCD3に対する結合アフィニティーが、CDR1 SEQ ID NO: 1、CDR2 SEQ ID NO: 2、およびCDR3 SEQ ID NO: 3に示すVH CDR配列を有する参照抗体と比較して低減または増強されている、請求項1に記載の抗体。

【請求項3】

(a) 位置N57に変異を含む、
(b) 位置H101に変異を含む、
(c) 位置G105に変異を含む、または
(d) 位置Y114に変異を含む、
請求項1または2に記載の抗体。

【請求項4】

(a) T31MまたはT31P変異を含む、
(b) N57E変異を含む、
(c) H101GまたはH101N変異を含む、
(d) G105P変異を含む、または
(e) Y114M、Y114R、またはY114V変異を含む、
請求項1または2に記載の抗体。

【請求項5】

前記VH領域が、

- a) SEQ ID NO: 55に示すVH配列 [T31M]、
- b) SEQ ID NO: 59に示すVH配列 [T31P]、
- c) SEQ ID NO: 107に示すVH配列 [N57E]、
- d) SEQ ID NO: 177に示すVH配列 [H101G]、
- e) SEQ ID NO: 185に示すVH配列 [H101N]、
- f) SEQ ID NO: 221に示すVH配列 [G105P]、
- g) SEQ ID NO: 237に示すVH配列 [S110A]、
- h) SEQ ID NO: 245に示すVH配列 [S110G]、
- i) SEQ ID NO: 285に示すVH配列 [Y114M]、
- j) SEQ ID NO: 293に示すVH配列 [Y114R]、
- k) SEQ ID NO: 299に示すVH配列 [Y114V]、および

l) a) ~ k) に示す配列のうちのいずれか1つに対して少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、または少なくとも99%のアミノ酸配列同一性を有する、VH配列からなる群より選択されるVH配列を有する、請求項1または2に記載の抗体。

【請求項6】

前記VH領域が、

- a) SEQ ID NO: 55に示すVH配列 [T31M]、
- b) SEQ ID NO: 59に示すVH配列 [T31P]、
- c) SEQ ID NO: 107に示すVH配列 [N57E]、
- d) SEQ ID NO: 177に示すVH配列 [H101G]、
- e) SEQ ID NO: 185に示すVH配列 [H101N]、
- f) SEQ ID NO: 221に示すVH配列 [G105P]、
- g) SEQ ID NO: 237に示すVH配列 [S110A]、
- h) SEQ ID NO: 245に示すVH配列 [S110G]、
- i) SEQ ID NO: 285に示すVH配列 [Y114M]、
- j) SEQ ID NO: 293に示すVH配列 [Y114R]、および
- k) SEQ ID NO: 299に示すVH配列 [Y114V]

からなる群より選択されるVH配列を有する、請求項1または2に記載のヒト化またはキメラ抗体。

【請求項7】

前記結合領域が軽鎖可変(VL)領域を含み、該VL領域が、SEQ ID NO: 6、GTN、およびSEQ ID NO: 7に示すCDR配列を有するCDR1、CDR2、およびCDR3領域を含む、請求項1~6のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項8】

前記結合領域が軽鎖可変(VL)領域を含み、該VL領域が、

- a) SEQ ID NO: 8に示すVL配列；
 - b) SEQ ID NO: 10に示すVL配列、または
 - c) a) ~ b) に示す配列のうちのいずれか1つに対して少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、または少なくとも99%のアミノ酸配列同一性を有するVL配列
- からなる群より選択される、請求項1~7のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項9】

前記VL領域が、SEQ ID NO: 6、GTN、およびSEQ ID NO: 7に示す配列を有するCDR1、CDR2、およびCDR3領域を含み、前記VH領域が、

- a) SEQ ID NO: 54、2、3に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [T31M]；
- b) SEQ ID NO: 58、2、3に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [T31P]；
- c) SEQ ID NO: 1、106、3に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [N57E]；
- d) SEQ ID NO: 1、2、176に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [H101G]；
- e) SEQ ID NO: 1、2、184に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [H101N]；
- f) SEQ ID NO: 1、2、220に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [G105P]；
- g) SEQ ID NO: 1、2、236に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [S110A]；
- h) SEQ ID NO: 1、2、244に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [S110G]；
- i) SEQ ID NO: 1、2、284に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [Y114M]；
- j) SEQ ID NO: 1、2、292に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [Y114R]；ならびに
- k) SEQ ID NO: 1、2、298に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [Y114V]

からなる群より選択されるCDR配列を有するCDR1、CDR2、およびCDR3領域を含む、請求項7に記載の抗体。

【請求項10】

ヒトCD3が、SEQ ID NO: 399にて特定されるヒトCD3 である、請求項1~9のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項11】

前記抗体が有する、SEQ ID NO: 402のヒトCD3 ペプチドに対する結合アフィニティーが、バイオレイヤー干渉法により決定した場合の K_D 値 $1.6 \times 10^{-8} \text{ M} \sim 9.9 \times 10^{-8} \text{ M}$ または $1.0 \times 10^{-7} \sim 9.9 \times 10^{-7} \text{ M}$ に相当する、請求項1~10のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項12】

全長抗体である、請求項1~11のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項13】

IgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4からなる群より選択されるアイソタイプの抗体である、請求項1～12のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項14】

一価、二価、または多価である、請求項1～13のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項15】

第1および第2免疫グロブリン重鎖を含むFc領域を含む、請求項1～14のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項16】

前記第1および第2重鎖の少なくとも一方において、ヒトIgG1重鎖における位置L234、L235、およびD265に対応する位置のアミノ酸が、それぞれF、E、およびA；またはA、A、およびAである、請求項15に記載の抗体。

【請求項17】

請求項1～16のいずれか一項に記載の抗体の第1結合領域と、該第1抗原結合領域とは異なるターゲットに結合する第2結合領域とを含む、二重特異性抗体。

【請求項18】

第1および第2重鎖を含む、請求項17に記載の二重特異性抗体。

【請求項19】

前記第1および第2重鎖のそれぞれが、少なくともヒンジ領域、CH2およびCH3領域を含み、該第1重鎖において、ヒトIgG1重鎖におけるT366、L368、K370、D399、F405、Y407、およびK409からなる群より選択される位置に対応する位置のアミノ酸のうち少なくとも1つが置換されており、該第2重鎖において、ヒトIgG1重鎖におけるT366、L368、K370、D399、F405、Y407、およびK409からなる群より選択される位置に対応する位置のアミノ酸のうち少なくとも1つが置換されており、該第1および第2重鎖が、同じ位置では置換されていない、請求項17または18に記載の二重特異性抗体。

【請求項20】

ヒトIgG1重鎖におけるF405に対応する位置のアミノ酸が、前記第1重鎖においてLであり、かつ、ヒトIgG1重鎖におけるK409に対応する位置のアミノ酸が、前記第2重鎖においてRであるか、またはその逆である、請求項19に記載の二重特異性抗体。

【請求項21】

前記第1結合領域が請求項1～16のいずれか一項に従い、かつ、前記第2結合領域が該第1結合領域とは異なるターゲットに結合する、請求項17～20のいずれか一項に記載の二重特異性抗体。

【請求項22】

ヒトCD3に結合する抗体の結合アフィニティーを、SEQ ID NO: 1、2、3に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列を含む重鎖可変(VH)領域を含む参照抗体と比較して低減させる方法であって、該参照抗体の該3つのCDR配列のうちの一つにおける、T31M、T31P、N57、H101、S110、およびY114の群より選択される位置のうちの一つにおける変異より選択される変異を導入する工程を含み、該位置が、SEQ ID NO: 4の参照配列に従ってナンバリングされている、前記方法。

【請求項23】

前記変異が、T31MまたはT31P変異である、請求項22に記載の方法。

【請求項24】

前記VH CDR2領域における位置N57に対応する変異を導入する工程を含む、請求項22に記載の方法。

【請求項25】

位置N57における前記変異が、N57E変異である、請求項24に記載の方法。

【請求項26】

前記VH CDR3領域におけるH101、S110、およびY114の群より選択される位置に対応する変異を導入する工程を含む、請求項22に記載の方法。

【請求項27】

前記VH CDR3領域における前記変異が、H101G、H101N、S110A、S110G、Y114M、Y114R、およびY114Vからなる群より選択される、請求項26に記載の方法。

【請求項28】

ヒトCD3に結合する抗体の結合アフィニティーを、SEQ ID NO: 1、2、3に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列を含む重鎖可変(VH)領域を含む参照抗体と比較して増強する方法であって、該VH CDR3における位置G105に対応する変異を導入する工程を含み、該位置が、SEQ ID NO: 4の参照配列に従ってナンバリングされている、前記方法。

【請求項29】

位置G105における前記変異が、G105P変異である、請求項28に記載の方法。

【請求項30】

増強または低減されている結合アフィニティーを有する前記抗体が、重鎖可変(VH)領域を含む結合領域を含み、該VH領域が、

- a) SEQ ID NO: 54、2、3に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [T31M] ;
- b) SEQ ID NO: 58、2、3に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [T31P] ;
- c) SEQ ID NO: 1、106、3に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [N57E] ;
- d) SEQ ID NO: 1、2、176に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [H101G] ;
- e) SEQ ID NO: 1、2、184に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [H101N] ;
- f) SEQ ID NO: 1、2、220に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [G105P] ;
- g) SEQ ID NO: 1、2、236に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [S110A] ;
- h) SEQ ID NO: 1、2、244に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [S110G] ;
- i) SEQ ID NO: 1、2、284に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [Y114M] ;
- j) SEQ ID NO: 1、2、292に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [Y114R] ; ならびに
- k) SEQ ID NO: 1、2、298に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [Y114V]

からなる群より選択されるCDR1、CDR2、およびCDR3配列を含む、請求項22~29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項31】

前記抗体が有する、SEQ ID NO: 402のヒトCD3 ペプチドに対する結合アフィニティーが、バイオレイヤー干渉法により決定した場合の K_D 値 $1.6 \times 10^{-8} \text{ M} \sim 9.9 \times 10^{-8} \text{ M}$ または $1.0 \times 10^{-7} \sim 9.9 \times 10^{-7} \text{ M}$ に相当する、請求項22~30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項32】

請求項1~16のいずれか一項に記載の抗体または請求項17~21のいずれか一項に記載の二重特異性抗体をコードする、1つまたは複数の核酸コンストラクト。

【請求項33】

(i) 請求項1~6のいずれか一項に記載のヒト化もしくはキメラ抗体の重鎖配列をコードする核酸配列 ;

(ii) 請求項7または8に記載のヒト化もしくはキメラ抗体の軽鎖配列をコードする核酸配列 ; または

(iii) (i) と (ii) の両方

を含む、発現ベクター。

【請求項34】

請求項33記載の発現ベクターを含む、宿主細胞。

【請求項35】

請求項1~16のいずれか一項に記載の抗体または請求項17~21のいずれか一項に記載の二重特異性抗体を含む、組成物。

【請求項36】

請求項1~16のいずれか一項に記載の抗体または請求項17~21のいずれか一項に記載の二重特異性抗体と、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

【請求項37】

医薬として使用するための、請求項1~21のいずれか一項に記載の抗体、請求項35に記載の組成物、または請求項36に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 8】

がん、感染性疾患、または自己免疫疾患の処置において医薬として使用するための、請求項1～21のいずれか一項に記載の抗体、請求項35に記載の組成物、または請求項36に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 9】

疾患の処置において使用するための、請求項1～16のいずれか一項に記載の抗体、請求項17～21のいずれか一項に記載の二重特異性抗体、請求項35に記載の組成物、または請求項36に記載の薬学的組成物。

【請求項 4 0】

疾患の処置用の医薬を調製するための、請求項1～16のいずれか一項に記載の抗体または請求項17～21のいずれか一項に記載の二重特異性抗体の使用。

【請求項 4 1】

前記疾患が、がん、感染性疾患、または自己免疫疾患である、請求項40に記載の使用。

【請求項 4 2】

請求項1～16のいずれか一項に記載の抗体を生産するための方法であって、

- a) 請求項34に記載の宿主細胞を培養する工程；および
- b) 培養培地から該抗体を精製する工程

を含む、前記方法。

【請求項 4 3】

請求項1～16のいずれか一項に記載の抗体または請求項17～21のいずれか一項に記載の二重特異性抗体を含む、診断用組成物。

【請求項 4 4】

試料中のCD3抗原またはCD3発現細胞の存在を検出するための方法であって、

- a) 該試料と、請求項1～16のいずれか一項に記載の抗体または請求項17～21のいずれか一項に記載の二重特異性抗体とを、該抗体または二重特異性抗体とCD3との間の複合体の形成が可能な条件下で接触させる工程；および
- b) 複合体が形成されているかどうかを解析する工程

を含む、前記方法。

【請求項 4 5】

以下を含む、試料中のCD3抗原またはCD3発現細胞の存在を検出するためのキット：

- i) 請求項1～16のいずれか一項に記載の抗体または請求項17～21のいずれか一項に記載の二重特異性抗体；および
- ii) 該キットの使用説明書。

【請求項 4 6】

請求項1～16のいずれか一項に記載の抗体または請求項17～21のいずれか一項に記載の二重特異性抗体に結合する、抗イディオタイプ抗体。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0040

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0040】

別の局面において、本発明は、本発明の抗体に結合する抗イディオタイプ抗体または抗イディオタイプ抗体の対に関する。

[本発明1001]

ヒトCD3に結合するヒト化またはキメラ抗体であって、該抗体が、重鎖可変(VH)領域を含む結合領域を含み、該VH領域が、CDR1 SEQ ID NO: 1、CDR2 SEQ ID NO: 2、およびCDR3 SEQ ID NO: 3に示すCDR配列を有する参照抗体の3つのCDR配列のうちの1つに変異を含み、該変異が、T31M、T31P、N57、H101、G105、S110、およびY114からなる群より選択される位置のうちの1つにおける変異であり、該位置が、SEQ ID NO: 4の参照配列に従って

ナンバリングされている、前記抗体。

[本発明1002]

前記抗体が有する、ヒトCD3に対する結合アフィニティーが、CDR1 SEQ ID NO: 1、CDR2 SEQ ID NO: 2、およびCDR3 SEQ ID NO: 3に示すVH CDR配列を有する参照抗体と比較して低減または増強されている、本発明1001の抗体。

[本発明1003]

T31MまたはT31P変異を含む、本発明1001～1002のいずれかの抗体。

[本発明1004]

位置N57に変異を含む、本発明1001～1002のいずれかの抗体。

[本発明1005]

N57E変異を含む、本発明1001、1002、および1004のいずれかの抗体。

[本発明1006]

位置H101に変異を含む、本発明1001～1002のいずれかの抗体。

[本発明1007]

H101GまたはH101N変異を含む、本発明1001、1002、および1006のいずれかの抗体。

[本発明1008]

位置G105に変異を含む、本発明1001～1002のいずれかの抗体。

[本発明1009]

G105P変異を含む、本発明1001、1002、および1008のいずれかの抗体。

[本発明1010]

位置Y114に変異を含む、本発明1001～1002のいずれかの抗体。

[本発明1011]

Y114M、Y114R、またはY114V変異を含む、本発明1001、1002、および1010のいずれかの抗体。

[本発明1012]

前記VH領域が、

a) SEQ ID NO: 54、2、3に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [T31M] ;

b) SEQ ID NO: 58、2、3に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [T31P] ;

c) SEQ ID NO: 1、106、3に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [N57E] ;

d) SEQ ID NO: 1、2、176に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [H101G] ;

e) SEQ ID NO: 1、2、184に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [H101N] ;

f) SEQ ID NO: 1、2、220に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [G105P] ;

g) SEQ ID NO: 1、2、236に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [S110A] ;

h) SEQ ID NO: 1、2、244に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [S110G] ;

i) SEQ ID NO: 1、2、284に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [Y114M] ;

j) SEQ ID NO: 1、2、292に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [Y114R] ;

k) SEQ ID NO: 1、2、298に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [Y114V] ;ならびに

l) a) ~ k) に示す3つのCDR配列のうちいずれか1つに対して該3つのCDR配列全体で少なくとも90%または少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有するCDR1、CDR2、およびCDR3配列

からなる群より選択されるCDR1、CDR2、およびCDR3配列を含む、本発明1001～1002のいずれかの抗体。

[本発明1013]

前記VH領域が、

a) SEQ ID NO: 54、2、3に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [T31M] ;

b) SEQ ID NO: 58、2、3に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [T31P] ;

c) SEQ ID NO: 1、106、3に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [N57E] ;

d) SEQ ID NO: 1、2、176に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [H101G] ;

e) SEQ ID NO: 1、2、184に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [H101N] ;

f) SEQ ID NO: 1、2、220に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [G105P];

g) SEQ ID NO: 1、2、236に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [S110A];

h) SEQ ID NO: 1、2、244に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [S110G];

i) SEQ ID NO: 1、2、284に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [Y114M];

j) SEQ ID NO: 1、2、292に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [Y114R];

k) SEQ ID NO: 1、2、298に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [Y114V]、ならびに

l) a) ~ k) にて特定されるCDR1、CDR2、およびCDR3配列であって、該3つのCDR配列全体で、最大で5個のさらなる変異もしくは置換、最大で4個のさらなる変異もしくは置換、最大で3個のさらなる変異もしくは置換、最大で2個のさらなる変異もしくは置換、または、最大で1個のさらなる変異もしくは置換を有し、該変異もしくは置換が、好ましくは、ヒトCD3に対する結合アフィニティーを改変しない、CDR1、CDR2、およびCDR3配列からなる群より選択されるCDR1、CDR2、およびCDR3配列を含む、本発明1001~1002のいずれかの抗体。

[本発明1014]

前記さらなる変異または置換が、保存的、物理的、または機能的アミノ酸である、本発明1013の抗体。

[本発明1015]

前記VH領域が、

a) SEQ ID NO: 55に示すVH配列 [T31M]、

b) SEQ ID NO: 59に示すVH配列 [T31P]、

c) SEQ ID NO: 107に示すVH配列 [N57E]、

d) SEQ ID NO: 177に示すVH配列 [H101G]、

e) SEQ ID NO: 185に示すVH配列 [H101N]、

f) SEQ ID NO: 221に示すVH配列 [G105P]、

g) SEQ ID NO: 237に示すVH配列 [S110A]、

h) SEQ ID NO: 245に示すVH配列 [S110G]、

i) SEQ ID NO: 285に示すVH配列 [Y114M]、

j) SEQ ID NO: 293に示すVH配列 [Y114R]、

k) SEQ ID NO: 299に示すVH配列 [Y114V]、および

l) a) ~ k) に示す配列のうちいずれか1つに対して少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、または少なくとも99%のアミノ酸配列同一性を有する、VH配列からなる群より選択されるVH配列を有する、本発明1001~1002のいずれかの抗体。

[本発明1016]

前記VH領域が、

a) SEQ ID NO: 55に示すVH配列 [T31M]、

b) SEQ ID NO: 59に示すVH配列 [T31P]、

c) SEQ ID NO: 107に示すVH配列 [N57E]、

d) SEQ ID NO: 177に示すVH配列 [H101G]、

e) SEQ ID NO: 185に示すVH配列 [H101N]、

f) SEQ ID NO: 221に示すVH配列 [G105P]、

g) SEQ ID NO: 237に示すVH配列 [S110A]、

h) SEQ ID NO: 245に示すVH配列 [S110G]、

i) SEQ ID NO: 285に示すVH配列 [Y114M]、

j) SEQ ID NO: 293に示すVH配列 [Y114R]、および

k) SEQ ID NO: 299に示すVH配列 [Y114V]

からなる群より選択されるVH配列を有する、本発明1001~1002のいずれかのヒト化またはキメラ抗体。

[本発明1017]

前記結合領域が軽鎖可変(VL)領域を含み、該VL領域が、SEQ ID NO: 6、GTN、およびSEQ ID NO: 7に示すCDR配列を有するCDR1、CDR2、およびCDR3領域を含む、前記本発明のい

ずれかの抗体。

[本発明1018]

前記結合領域が軽鎖可変(VL)領域を含み、該VL領域が、

a) SEQ ID NO: 8に示すVL配列；

b) SEQ ID NO: 10に示すVL配列、または

c) a) ~ b) に示す配列のうちのいずれか1つに対して少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、または少なくとも99%のアミノ酸配列同一性を有するVL配列からなる群より選択される、前記本発明のいずれかの抗体。

[本発明1019]

前記VL領域が、SEQ ID NO: 6、GTN、およびSEQ ID NO: 7に示す配列を有するCDR1、CDR2、およびCDR3領域を含み、前記VH領域が、

a) SEQ ID NO: 54、2、3に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [T31M]；

b) SEQ ID NO: 58、2、3に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [T31P]；

c) SEQ ID NO: 1、106、3に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [N57E]；

d) SEQ ID NO: 1、2、176に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [H101G]；

e) SEQ ID NO: 1、2、184に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [H101N]；

f) SEQ ID NO: 1、2、220に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [G105P]；

g) SEQ ID NO: 1、2、236に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [S110A]；

h) SEQ ID NO: 1、2、244に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [S110G]；

i) SEQ ID NO: 1、2、284に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [Y114M]；

j) SEQ ID NO: 1、2、292に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [Y114R]；ならびに

k) SEQ ID NO: 1、2、298に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [Y114V]

からなる群より選択されるCDR配列を有するCDR1、CDR2、およびCDR3領域を含む、本発明1017の抗体。

[本発明1020]

ヒトCD3が、SEQ ID NO: 399にて特定されるヒトCD3 である、前記本発明のいずれかの抗体。

[本発明1021]

前記抗体が有する、SEQ ID NO: 402のヒトCD3 ペプチドに対する結合アフィニティーが、バイオレイヤー干渉法により決定した場合の K_D 値 $1.6 \times 10^{-8} \text{ M} \sim 9.9 \times 10^{-8} \text{ M}$ または $1.0 \times 10^{-7} \sim 9.9 \times 10^{-7} \text{ M}$ に相当する、前記本発明のいずれかの抗体。

[本発明1022]

前記抗体が有する、SEQ ID NO: 402のヒトCD3 ペプチドに対する結合アフィニティーが、バイオレイヤー干渉法により決定した場合の K_D 値 $1.4 \times 10^{-8} \sim 1.0 \times 10^{-8} \text{ M}$ または $9.9 \times 10^{-9} \sim 1 \times 10^{-9} \text{ M}$ に相当する、前記本発明のいずれかの抗体。

[本発明1023]

ヒト化抗体である、前記本発明のいずれかの抗体。

[本発明1024]

全長抗体である、前記本発明のいずれかの抗体。

[本発明1025]

IgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4からなる群より選択されるアイソタイプの抗体である、前記本発明のいずれかの抗体。

[本発明1026]

一価、二価、または多価である、前記本発明のいずれかの抗体。

[本発明1027]

第1および第2免疫グロブリン重鎖を含むFc領域を含む、前記本発明のいずれかの抗体。

[本発明1028]

前記抗体が第1および第2免疫グロブリン重鎖を含み、該第1および第2免疫グロブリン重鎖の少なくとも一方において、EUナンバリングに従うヒトIgG1重鎖における位置L234、L235、D265、N297、およびP331に対応する位置における1つまたは複数のアミノ酸が、それ

それぞれL、L、D、N、およびPではない、前記本発明のいずれかの抗体。

[本発明1029]

前記第1および第2免疫グロブリン重鎖の少なくとも一方において、ヒトIgG1重鎖における位置D265に対応する位置のアミノ酸がDではない、本発明1028の抗体。

[本発明1030]

前記第1および第2重鎖の少なくとも一方において、ヒトIgG1重鎖における位置N297に対応する位置のアミノ酸がNではない、本発明1028の抗体。

[本発明1031]

前記第1および第2重鎖の少なくとも一方において、ヒトIgG1重鎖における位置L234およびL235に対応する位置のアミノ酸が、それぞれLおよびLではない、本発明1028の抗体。

[本発明1032]

前記第1および第2重鎖の少なくとも一方において、ヒトIgG1重鎖における位置L234およびL235に対応する位置のアミノ酸が、それぞれFおよびE；またはAおよびAである、本発明1028および1031のいずれかの抗体。

[本発明1033]

前記第1および第2重鎖の少なくとも一方において、ヒトIgG1重鎖における位置L234およびL235に対応する位置のアミノ酸が、それぞれFおよびEである、本発明1032の抗体。

[本発明1034]

前記第1および第2重鎖の少なくとも一方において、ヒトIgG1重鎖における位置L234およびL235に対応する位置のアミノ酸が、それぞれAおよびAである、本発明1032の抗体。

[本発明1035]

前記第1および第2重鎖の少なくとも一方において、ヒトIgG1重鎖における位置L234、L235、およびD265に対応する位置のアミノ酸が、それぞれL、L、およびDではない、本発明1027の抗体。

[本発明1036]

前記第1および第2重鎖の少なくとも一方において、ヒトIgG1重鎖における位置L234、L235、およびD265に対応する位置のアミノ酸が、それぞれF、E、およびA；またはA、A、およびAである、本発明1035の抗体。

[本発明1037]

前記第1および第2重鎖の少なくとも一方において、ヒトIgG1重鎖における位置L234、L235、およびD265に対応する位置のアミノ酸が、それぞれF、E、およびAである、本発明1035～1036のいずれかの抗体。

[本発明1038]

前記第1および第2重鎖の少なくとも一方において、ヒトIgG1重鎖における位置L234、L235、およびD265に対応する位置のアミノ酸が、それぞれA、A、およびAである、本発明1035～1036のいずれかの抗体。

[本発明1039]

前記第1および第2重鎖の少なくとも一方において、ヒトIgG1重鎖における位置L234、L235、D265、N297、およびP331に対応する位置のアミノ酸が、それぞれF、E、A、Q、およびSである、本発明1028の抗体。

[本発明1040]

本発明1001～1039のいずれかの抗体の第1結合領域と、該第1抗原結合領域とは異なるターゲットに結合する第2結合領域とを含む、二重特異性抗体。

[本発明1041]

第1および第2重鎖を含む、本発明1040の二重特異性抗体。

[本発明1042]

前記第1および第2重鎖のそれぞれが、少なくともヒンジ領域、CH2およびCH3領域を含み、該第1重鎖において、ヒトIgG1重鎖におけるT366、L368、K370、D399、F405、Y407、およびK409からなる群より選択される位置に対応する位置のアミノ酸のうち少なくとも1つが置換されており、該第2重鎖において、ヒトIgG1重鎖におけるT366、L368、K370、D399

9、F405、Y407、およびK409からなる群より選択される位置に対応する位置のアミノ酸のうち少なくとも1つが置換されており、該第1および該第2重鎖が、同じ位置では置換されていない、本発明1040～1041のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1043]

ヒトIgG1重鎖におけるF405に対応する位置のアミノ酸が、前記第1重鎖においてLであり、かつ、ヒトIgG1重鎖におけるK409に対応する位置のアミノ酸が、前記第2重鎖においてRであるか、またはその逆である、本発明1042の二重特異性抗体。

[本発明1044]

前記第1結合領域が本発明1001～1027のいずれかに従い、かつ、前記第2結合領域が該第1結合領域とは異なるターゲットに結合する、本発明1040～1043のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1045]

ヒトCD3に結合する抗体の結合アフィニティーを、SEQ ID NO: 1、2、3に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列を含む重鎖可変(VH)領域を含む参照抗体と比較して低減させる方法であって、該参照抗体の該3つのCDR配列のうちの一つにおける、T31M、T31P、N57、H101、S110、およびY114の群より選択される位置のうちの一つにおける変異より選択される変異を導入する工程を含み、該位置が、SEQ ID NO: 4の参照配列に従ってナンバリングされている、前記方法。

[本発明1046]

前記変異が、T31MまたはT31P変異である、本発明1045の方法。

[本発明1047]

前記VH CDR2領域における位置N57に対応する変異を導入する工程を含む、本発明1045の方法。

[本発明1048]

位置N57における前記変異が、N57E変異である、本発明1047の方法。

[本発明1049]

前記VH CDR3領域におけるH101、S110、およびY114の群より選択される位置に対応する変異を導入する工程を含む、本発明1045の方法。

[本発明1050]

前記VH CDR3領域における前記変異が、H101G、H101N、S110A、S110G、Y114M、Y114R、およびY114Vからなる群より選択される、本発明1049の方法。

[本発明1051]

ヒトCD3に結合する抗体の結合アフィニティーを、SEQ ID NO: 1、2、3に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列を含む重鎖可変(VH)領域を含む参照抗体と比較して増強する方法であって、該VH CDR3における位置G105に対応する変異を導入する工程を含み、該位置が、SEQ ID NO: 4の参照配列に従ってナンバリングされている、前記方法。

[本発明1052]

位置G105における前記変異が、G105P変異である、本発明1051の方法。

[本発明1053]

SEQ ID NO: 1、2、3に示す前記参照抗体のVH領域のCDR中に、最大で5個のさらなる変異、最大で4個のさらなる変異、最大で3個のさらなる変異、最大で2個のさらなる変異、または最大で1個のさらなる変異を導入する工程を含む、本発明1045～1052の方法。

[本発明1054]

増強または低減されている結合アフィニティーを有する前記抗体が、重鎖可変(VH)領域を含む結合領域を含み、該VH領域が、

- a) SEQ ID NO: 54、2、3に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [T31M] ;
- b) SEQ ID NO: 58、2、3に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [T31P] ;
- c) SEQ ID NO: 1、106、3に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [N57E] ;
- d) SEQ ID NO: 1、2、176に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [H101G] ;
- e) SEQ ID NO: 1、2、184に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [H101N] ;

f) SEQ ID NO: 1、2、220に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [G105P];

g) SEQ ID NO: 1、2、236に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [S110A];

h) SEQ ID NO: 1、2、244に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [S110G];

i) SEQ ID NO: 1、2、284に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [Y114M];

j) SEQ ID NO: 1、2、292に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [Y114R]; ならびに

k) SEQ ID NO: 1、2、298に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [Y114V]

からなる群より選択されるCDR1、CDR2、およびCDR3配列を含む、本発明1045～1053のいずれかの方法。

[本発明1055]

前記抗体が有する、SEQ ID NO: 402のヒトCD3 ペプチドに対する結合アフィニティーが、バイオレイヤー干渉法により決定した場合の K_D 値 1.6×10^{-8} M～ 9.9×10^{-8} Mまたは 1.0×10^{-7} ～ 9.9×10^{-7} Mに相当する、本発明1045～1054のいずれかの方法。

[本発明1056]

前記抗体が有する、SEQ ID NO: 402のヒトCD3 ペプチドに対する結合アフィニティーが、バイオレイヤー干渉法により決定した場合の K_D 値 1.4×10^{-8} ～ 1.0×10^{-8} Mまたは 9.9×10^{-9} ～ 1×10^{-9} Mに相当する、本発明1045～1054のいずれかの方法。

[本発明1057]

前記ヒトCD3 がT細胞上に発現している、本発明1045～1057のいずれかの方法。

[本発明1058]

前記ヒトCD3 が、単離された形態にある、例えば、単離されたヒトCD3 ペプチドである、本発明1045～1057のいずれかの方法。

[本発明1059]

本発明1001～1044のいずれかの1つまたは複数のアミノ酸配列をコードする、核酸コンストラクト。

[本発明1060]

(i) 本発明1001～1016のいずれかのヒト化もしくはキメラ抗体の重鎖配列をコードする核酸配列;

(ii) 本発明1017～1018のいずれかのヒト化もしくはキメラ抗体の軽鎖配列をコードする核酸配列; または

(iii) (i)と(ii)の両方を含む、発現ベクター。

[本発明1061]

本発明1060の発現ベクターを含む、宿主細胞。

[本発明1062]

組換え真核宿主細胞、組換え原核宿主細胞、または組換え微生物宿主細胞である、本発明1061の宿主細胞。

[本発明1063]

本発明1001～1027のいずれかの抗体または本発明1028～1044の二重特異性抗体を含む、組成物。

[本発明1064]

本発明1001～1027のいずれかの抗体または本発明1028～1044のいずれかの二重特異性抗体と、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

[本発明1065]

医薬として使用するための、本発明1001～1044のいずれかの抗体、本発明1063の組成物、または本発明1064の薬学的組成物。

[本発明1066]

がん、感染性疾患、または自己免疫疾患の処置において医薬として使用するための、本発明1001～1044のいずれかの抗体、本発明1063の組成物、または本発明1064の薬学的組成物。

[本発明1067]

疾患の処置において使用するための、本発明1001～1027のいずれかの抗体、本発明1028～1044の二重特異性抗体、本発明1063の組成物、または本発明1064の薬学的組成物。

[本発明1068]

疾患の処置用の医薬を調製するための、本発明1001～1027のいずれかの抗体または本発明1028～1044の二重特異性抗体の使用。

[本発明1069]

がん、感染性疾患、または自己免疫疾患である疾患の処置のための、本発明1068の使用。

[本発明1070]

本発明1001～1027のいずれかの抗体、本発明1028～1044の二重特異性抗体、本発明1063の組成物、または本発明1064の薬学的組成物を、それを必要とする対象に投与する工程を含む、疾患の処置方法。

[本発明1071]

前記疾患が、がん、感染性疾患、または自己免疫疾患である、本発明1070の方法。

[本発明1072]

本発明1001～1027のいずれかの抗体、本発明1063の組成物、または本発明1064の薬学的組成物を対象に投与する工程を含み、任意で該抗体が検出可能な作用物質で標識されている、CD3発現細胞の関与または蓄積を特徴とする疾患を診断する方法。

[本発明1073]

本発明1001～1027のいずれかの抗体を生産するための方法であって、
a) 本発明1061～1062のいずれかの宿主細胞を培養する工程；および
b) 培養培地から該抗体を精製する工程
を含む、前記方法。

[本発明1074]

本発明1001～1027のいずれかの抗体または本発明1028～1044のいずれかの二重特異性抗体を含む、診断用組成物。

[本発明1075]

試料中のCD3抗原またはCD3発現細胞の存在を検出するための方法であって、
a) 該試料と、本発明1001～1027のいずれかの抗体または本発明1028～1044のいずれかの二重特異性抗体とを、該抗体または二重特異性抗体とCD3との間の複合体の形成が可能な条件下で接触させる工程；および
b) 複合体が形成されているかどうかを解析する工程
を含む、前記方法。

[本発明1076]

以下を含む、試料中のCD3抗原またはCD3発現細胞の存在を検出するためのキット：
i) 本発明1001～1027のいずれかの抗体または本発明1028～1044のいずれかの二重特異性抗体；および
ii) 該キットの使用説明書。

[本発明1077]

本発明1001～1027のいずれかの抗体または本発明1028～1044のいずれかの二重特異性抗体に結合する、抗イディオタイプ抗体。

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2018526981A5	公开(公告)日	2019-08-29
申请号	JP2018501159	申请日	2016-07-14
[标]申请(专利权)人(译)	根马布股份公司		
申请(专利权)人(译)	Genmabu ER / ES		
当前申请(专利权)人(译)	Genmabu ER / ES		
[标]发明人	ラーデメイカーリック アルティンタスイシル エンジェルパーツパトリック シュールマンジャーヌ パレンポール		
发明人	ラーデメイカー リック アルティンタス イシル エンジェルパーツ パトリック シュールマン ジャニーヌ パレン ポール		
IPC分类号	C12N15/13 C12N15/10 C12N15/63 C12Q1/04 C12P21/08 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C07K16/28 C07K16/46 A61P35/00 A61P31/00 A61P37/02 A61K39/395 G01N33/53 G01N33/541		
CPC分类号	A61K2039/505 A61P31/00 A61P35/00 A61P37/02 C07K16/2809 C07K16/32 C07K2317/24 C07K2317 /31 C07K2317/526 C07K2317/55 C07K2317/565 C07K2317/73 C07K2317/92 C07K16/4216		
FI分类号	C12N15/13.ZNA C12N15/10.200.Z C12N15/63.Z C12Q1/04 C12P21/08 C12N1/15 C12N1/19 C12N1 /21 C12N5/10 C07K16/28 C07K16/46 A61P35/00 A61P31/00 A61P37/02 A61K39/395.N A61K39/395.T A61K39/395.U A61K39/395.E A61K39/395.D G01N33/53.Y G01N33/53.D G01N33/541		
F-TERM分类号	4B063/QA01 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ03 4B063/QQ08 4B063/QR48 4B063/QS33 4B064 /AG27 4B064/CA01 4B064/CA19 4B064/CC24 4B064/DA01 4B064/DA13 4B065/AA01X 4B065/AA57X 4B065/AA87X 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065/BA02 4B065/CA25 4B065/CA44 4B065/CA46 4C085 /AA13 4C085/AA14 4C085/AA15 4C085/AA16 4C085/BB01 4C085/DD62 4C085/EE01 4C085/GG01 4C085/GG02 4C085/GG03 4C085/GG04 4C085/GG05 4C085/GG06 4C085/GG08 4C085/GG10 4H045 /AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA41 4H045/DA76 4H045/EA20 4H045/EA50 4H045/FA74		
代理人(译)	清水初衷 井上隆一 佐藤俊光 小林智彦 正人大关 五十嵐弘		
优先权	201500414 2015-07-15 DK 201500413 2015-07-15 DK 201500416 2015-07-16 DK PCT/EP2016/050296 2016-01-08 WO		
其他公开文献	JP2018526981A		
摘要(译)			

本発明涉及結合CD3の人源化或嵌合抗体。本発明进一步涉及双特异性抗体，组合物，药物组合物，所述抗体在疾病治疗中的用途以及治疗方法。

ナンバリಂಗされている、前記抗体。
[本発明1002]
前記抗体が有する、ヒトCD3に対する結合アミノ酸配列が、CDR1 SEQ ID NO. 1、CDR2 SEQ ID NO. 2、およびCDR3 SEQ ID NO. 3に示すVH CDR配列を有する参照抗体と比較して低減または増強されている、本発明1001の抗体。
[本発明1003]
T319またはT319P変異を含む、本発明1001-1002のいずれかの抗体。
[本発明1004]
位置N57に変異を含む、本発明1001-1002のいずれかの抗体。
[本発明1005]
N57E変異を含む、本発明1001、1002、および1004のいずれかの抗体。
[本発明1006]
位置H101に変異を含む、本発明1001-1002のいずれかの抗体。
[本発明1007]
H101GまたはH101N変異を含む、本発明1001、1002、および1006のいずれかの抗体。
[本発明1008]
位置G105に変異を含む、本発明1001-1002のいずれかの抗体。
[本発明1009]
G105P変異を含む、本発明1001、1002、および1008のいずれかの抗体。
[本発明1010]
位置Y114に変異を含む、本発明1001-1002のいずれかの抗体。
[本発明1011]
Y114M、Y114R、またはY114V変異を含む、本発明1001、1002、および1010のいずれかの抗体。
[本発明1012]
前記VH領域が—
a) SEQ ID NO. 54、2、3に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [T31M]；
b) SEQ ID NO. 58、2、3に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [T31P]；
c) SEQ ID NO. 1、106、3に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [N57I]；
d) SEQ ID NO. 1、2、176に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [H101G]；
e) SEQ ID NO. 1、2、184に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [H101N]；
f) SEQ ID NO. 1、2、220に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [G105P]；
g) SEQ ID NO. 1、2、236に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [S119A]；
h) SEQ ID NO. 1、2、244に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [S119G]；
i) SEQ ID NO. 1、2、284に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [Y114M]；
j) SEQ ID NO. 1、2、292に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [Y114R]；
k) SEQ ID NO. 1、2、298に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [Y114V]となる。ここで、a)〜k)に示す3つのCDR配列のうちいずれか1つに対して残りの2つのCDR配列全体で少なくとも90%または少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有するCDR1、CDR2、およびCDR3配列であらう。ただし、SEQ ID NO. 1、2、3に示す配列を有さない、CDR1、CDR2、およびCDR3配列からなる群より選択されるCDR1、CDR2、およびCDR3配列を含む、本発明1001-1002のいずれかの抗体。
[本発明1013]
前記VH領域が—
a) SEQ ID NO. 54、2、3に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [T31M]；
b) SEQ ID NO. 58、2、3に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [T31P]；
c) SEQ ID NO. 1、106、3に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [N57I]；
d) SEQ ID NO. 1、2、176に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [H101G]；
e) SEQ ID NO. 1、2、184に示すCDR1、CDR2、およびCDR3配列 [H101N]；