

【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12月19日(2019.12.19)

【公表番号】特表2019-500859(P2019-500859A)

【公表日】平成31年1月17日(2019.1.17)

【年通号数】公開・登録公報2019-002

【出願番号】特願2018-526904(P2018-526904)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

C 1 2 N 15/62 (2006.01)

C 1 2 N 15/85 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 Q 1/04 (2006.01)

C 1 2 N 15/06 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 49/00 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/13

C 0 7 K 16/28 Z N A

C 0 7 K 16/46

C 1 2 N 15/62 Z

C 1 2 N 15/85 Z

C 1 2 N 5/10

C 1 2 Q 1/04

C 1 2 N 15/06 1 0 0

A 6 1 P 7/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 49/00

G 0 1 N 33/53 D

C 1 2 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】令和1年11月8日(2019.11.8)

【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】

抗体の抗原結合ドメインを含むCD131結合タンパク質であって、その抗原結合ドメインが、

( a ) CD131の部位2内のエピトープに結合するか特異的に結合し、そしてインターロイキン ( IL ) -3、IL-5、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 ( GM-CSF ) によるシグナル伝達を中和し；

( b ) 2つのCD131ポリペプチドが二量体化するときに形成されるエピトープに結合し；そして

( c ) CD131ポリペプチドのドメイン1内の残基と、別の1つのCD131ポリペプチドのドメイン4内の残基に結合する、前記CD131結合タンパク質。

## 【請求項 2】

前記抗原結合ドメインが

( a ) CD131に結合するか特異的に結合し、そしてインターロイキン ( IL ) -3、IL-5、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 ( GM-CSF ) によるシグナル伝達を中和し；そしてここで前記CD131-結合タンパク質が、GM-CSF 誘導性のTF-1赤白血病細胞の増殖を、少なくとも 7 0 0 nMのIC50で抑制するか；又は

( b ) CD131に結合するか特異的に結合し、そしてインターロイキン ( IL ) -3、IL-5、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 ( GM-CSF ) によるシグナル伝達を中和し、そしてここで前記CD131結合タンパク質が、以下の変異ポリペプチド：

- ( i ) 配列番号119に示した配列を含む変異ポリペプチド；
- ( ii ) 配列番号123に示した配列を含む変異ポリペプチド；
- ( iii ) 配列番号124に示した配列を含む変異ポリペプチド；
- ( iv ) 配列番号135に示した配列を含む変異ポリペプチド；
- ( v ) 配列番号131に示した配列を含む変異ポリペプチド；
- ( vi ) 配列番号136に示した配列を含む変異ポリペプチド；
- ( vii ) 配列番号137に示した配列を含む変異ポリペプチド；
- ( viii ) 配列番号139に示した配列を含む変異ポリペプチド；及び
- ( ix ) 配列番号145に示した配列を含む変異ポリペプチド

のすべてに、配列番号192に示した配列を含むポリペプチドへのこのCD131結合タンパク質の結合レベルと比べて低下したレベルで結合する、請求項 1 に記載のCD131結合タンパク質。

## 【請求項 3】

前記抗原結合ドメインが、配列番号 1 2 7 に示した配列を含むポリペプチドに、配列番号 1 9 2 に示した配列を含むポリペプチドへの親和性よりも高い親和性で結合する、請求項 1 又は 2 に記載のCD131結合タンパク質。

## 【請求項 4】

前記抗原結合ドメインがCD131に結合するか特異的に結合し、そしてインターロイキン ( IL ) -3、IL-5、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 ( GM-CSF ) によるシグナル伝達を中和し、そしてここで前記抗原結合ドメインが、重鎖可変領域 ( V<sub>H</sub> ) 及び軽鎖可変領域 ( V<sub>L</sub> ) を含み、ここで

( A )

( i ) 前記 V<sub>H</sub> が、配列番号180のアミノ酸26～35に示した配列を含むCDR1と、配列番号180のアミノ酸50～66に示した配列を含むCDR2と、配列番号180のアミノ酸99～106に示した配列を含むか、又は前記 V<sub>H</sub> が配列番号 1 8 0 に示した配列を含み；

( ii ) 前記 V<sub>L</sub> が、配列番号177のアミノ酸24～34に示した配列を含むCDR1と、配列番号177のアミノ酸44～51に示した配列を含むCDR2と、配列番号177のアミノ酸89～97に示した配列を含むCDR3を含むか、又は前記 V<sub>L</sub> が配列番号 1 7 7 に示した配列を含むか；或いは、

( B ) 前記 V<sub>H</sub> が、配列番号193に示した配列を含み、及び前記 V<sub>L</sub> が、配列番号5に示した配列を含む、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載のCD131結合タンパク質。

## 【請求項5】

前記抗原結合ドメインがCD131に結合するか特異的に結合し、そしてインターロイキン (IL) -3、IL-5、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) によるシグナル伝達を中和し、そしてここで抗原結合ドメインが、

- (i) 配列番号20に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含むV<sub>H</sub>と、配列番号5に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含むV<sub>L</sub>；
- (ii) 配列番号20に示した配列を含むV<sub>H</sub>と、配列番号5に示した配列を含むV<sub>L</sub>；
- (iii) 配列番号20に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含むV<sub>H</sub>と、配列番号6に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含むV<sub>L</sub>；
- (iv) 配列番号20に示した配列を含むV<sub>H</sub>と、配列番号6に示した配列を含むV<sub>L</sub>；
- (v) 配列番号20に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含むV<sub>H</sub>と、配列番号7に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含むV<sub>L</sub>；
- (vi) 配列番号20に示した配列を含むV<sub>H</sub>と、配列番号7に示した配列を含むV<sub>L</sub>；
- (vii) 配列番号20に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含むV<sub>H</sub>と、配列番号8に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含むV<sub>L</sub>；
- (viii) 配列番号20に示した配列を含むV<sub>H</sub>と、配列番号8に示した配列を含むV<sub>L</sub>；
- (ix) 配列番号20に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含むV<sub>H</sub>と、配列番号9に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含むV<sub>L</sub>；
- (x) 配列番号20に示した配列を含むV<sub>H</sub>と、配列番号9に示した配列を含むV<sub>L</sub>；
- (xi) 配列番号20に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含むV<sub>H</sub>と、配列番号10に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含むV<sub>L</sub>；
- (xii) 配列番号20に示した配列を含むV<sub>H</sub>と、配列番号10に示した配列を含むV<sub>L</sub>；
- (xiii) 配列番号20に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含むV<sub>H</sub>と、配列番号11に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含むV<sub>L</sub>；
- (xiv) 配列番号20に示した配列を含むV<sub>H</sub>と、配列番号11に示した配列を含むV<sub>L</sub>；
- (xv) 配列番号20に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含むV<sub>H</sub>と、配列番号12に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含むV<sub>L</sub>；
- (xvi) 配列番号20に示した配列を含むV<sub>H</sub>と、配列番号12に示した配列を含むV<sub>L</sub>；
- (xvii) 配列番号20に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含むV<sub>H</sub>と、配列番号13に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含むV<sub>L</sub>；
- (xviii) 配列番号20に示した配列を含むV<sub>H</sub>と、配列番号13に示した配列を含むV<sub>L</sub>；
- (xix) 配列番号20に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含むV<sub>H</sub>と、配列番号14に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含むV<sub>L</sub>；
- (xx) 配列番号20に示した配列を含むV<sub>H</sub>と、配列番号14に示した配列を含むV<sub>L</sub>；
- (xxi) 配列番号20に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含むV<sub>H</sub>と、配列番号15に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含むV<sub>L</sub>；
- (xxii) 配列番号20に示した配列を含むV<sub>H</sub>と、配列番号15に示した配列を含むV<sub>L</sub>；
- (xxiii) 配列番号20に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含むV<sub>H</sub>と、配列番号16に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含むV<sub>L</sub>；
- (xxiv) 配列番号20に示した配列を含むV<sub>H</sub>と、配列番号16に示した配列を含むV<sub>L</sub>；
- (xxv) 配列番号20に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含むV<sub>H</sub>と、配列番号17に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含むV<sub>L</sub>；
- (xxvi) 配列番号20に示した配列を含むV<sub>H</sub>と、配列番号17に示した配列を含むV<sub>L</sub>；
- (xxvii) 配列番号20に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含むV<sub>H</sub>と、配列番号18に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含むV<sub>L</sub>；
- (xxviii) 配列番号20に示した配列を含むV<sub>H</sub>と、配列番号18に示した配列を含むV<sub>L</sub>；
- (xxix) 配列番号20に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含むV<sub>H</sub>と、配列番号19に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含むV<sub>L</sub>；
- (xxx) 配列番号20に示した配列を含むV<sub>H</sub>と、配列番号19に示した配列を含むV<sub>L</sub>；
- (xxxi) 配列番号21に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含むV<sub>H</sub>と、配列番号5に示した配列











(cxcviii) 配列番号105に示した配列を含む $V_H$ と、配列番号5に示した配列を含む $V_L$  ;  
 (cxci) 配列番号106に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含む $V_H$ と、配列番号5に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含む $V_L$  ;  
 (cc) 配列番号106に示した配列を含む $V_H$ と、配列番号5に示した配列を含む $V_L$  ;  
 (cci) 配列番号107に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含む $V_H$ と、配列番号5に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含む $V_L$  ;  
 (ccii) 配列番号107に示した配列を含む $V_H$ と、配列番号5に示した配列を含む $V_L$  ;  
 (cciii) 配列番号108に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含む $V_H$ と、配列番号5に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含む $V_L$  ;  
 (cciv) 配列番号108に示した配列を含む $V_H$ と、配列番号5に示した配列を含む $V_L$  ;  
 (ccv) 配列番号109に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含む $V_H$ と、配列番号5に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含む $V_L$  ;  
 (ccvi) 配列番号109に示した配列を含む $V_H$ と、配列番号5に示した配列を含む $V_L$  ;  
 (ccvii) 配列番号110に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含む $V_H$ と、配列番号5に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含む $V_L$  ;  
 (ccviii) 配列番号110に示した配列を含む $V_H$ と、配列番号5に示した配列を含む $V_L$  ;  
 (ccix) 配列番号111に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含む $V_H$ と、配列番号5に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含む $V_L$  ;  
 (ccx) 配列番号111に示した配列を含む $V_H$ と、配列番号5に示した配列を含む $V_L$  ;  
 (ccxi) 配列番号112に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含む $V_H$ と、配列番号5に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含む $V_L$  ;  
 (ccxii) 配列番号112に示した配列を含む $V_H$ と、配列番号5に示した配列を含む $V_L$  ;  
 (ccxiii) 配列番号113に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含む $V_H$ と、配列番号5に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含む $V_L$  ;  
 (ccxiv) 配列番号113に示した配列を含む $V_H$ と、配列番号5に示した配列を含む $V_L$  ;  
 (ccxv) 配列番号114に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含む $V_H$ と、配列番号5に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含む $V_L$  ;  
 (ccxvi) 配列番号114に示した配列を含む $V_H$ と、配列番号5に示した配列を含む $V_L$  ;  
 (ccxvii) 配列番号115に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含む $V_H$ と、配列番号5に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含む $V_L$  ;  
 (ccxviii) 配列番号115に示した配列を含む $V_H$ と、配列番号5に示した配列を含む $V_L$  ;  
 (ccxix) 配列番号116に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含む $V_H$ と、配列番号5に示した配列のCDR1、CDR2、CDR3を含む $V_L$  ;  
 (ccxx) 配列番号116に示した配列を含む $V_H$ と、配列番号5に示した配列を含む $V_L$   
 のいずれかを含む、CD131結合タンパク質。

【請求項6】

前記タンパク質が、以下の：

(i) 配列番号64に示した配列のCDR1、CDR2、及びCDR3とを含む重鎖可変領域( $V_H$ )、及び配列番号5に示した配列のCDR1、CDR2、及びCDR3とを含む軽鎖可変領域( $V_L$ )；又は

(ii) 配列番号64に示した配列を含む重鎖可変領域( $V_H$ )、及び配列番号5に示した配列を含む軽鎖可変領域( $V_L$ )

を含む、請求項1～4のいずれか一項に記載のD131結合タンパク質。

【請求項7】

以下の活性：

(i) GM-CSFによって誘導される好中球細胞のサイズ増加の低下または抑制によって判断される、GM-CSFによる単離されたヒト好中球の活性化を低下させる活性または抑制する活性；

(ii) IL-3によって誘導されるヒト好塩基球によるIL-8の分泌を低下させる活性または抑制する活性；

(iii) IL-3を媒介とした形質細胞様樹状細胞 (pDC) の生存率を低下させる活性または阻止する活性；

(iv) フローサイトメトリーによって評価される前方散乱の変化を評価することによって判断される、IL-5によるヒト末梢血好酸球の活性化を低下させる活性または阻止する活性；

(v) IL-5および/またはGM-CSFおよび/またはIL-3の存在下でヒト末梢血好酸球の生存を低下させる活性または阻止する活性；

(vi) IL-3によって誘導されるヒトマスト細胞からの腫瘍壊死因子 (TNF) の放出を低下させる活性または阻止する活性；

(vii) IL-3によって誘導されるヒトマスト細胞からのIL-13の放出を低下させる活性または阻止する活性；

(viii) IL-5および/またはGM-CSFおよび/またはIL-3によるIgEを媒介としたヒトマスト細胞からのIL-8の放出強化を低下させる活性または阻止する活性；

(ix) 幹細胞因子 (SCF) とGM-CSFとIL-3とIL-5の存在下で培養したCD34<sup>+</sup>ヒト骨髓細胞によるコロニー形成単位-顆粒球マクロファージ (CFU-GM) の形成を低下させる活性または阻止する活性

の1つ以上を有する、請求項1~6のいずれか1項のCD131結合タンパク質。

【請求項8】

$V_H$ と $V_L$ が単一のポリペプチド鎖である場合には、このタンパク質が、

(i) 一本鎖Fvフラグメント (scFv) ；

(ii) 二量体scFv (di-scFv) ；

(iii) 抗体の定常領域、Fc、重鎖定常ドメイン ( $C_H$ )<sub>2</sub>および/または $C_H$ <sub>3</sub>のいずれかに連結した、(i)と(ii)のいずれか一方；

(iv) 免疫エフェクタ細胞に結合するタンパク質に連結した、(i)と(ii)のいずれか一方

のいずれかであり、

$V_H$ と $V_L$ が別々のポリペプチド鎖である場合には、このタンパク質が、

(i) 二重特異性抗体；

(ii) 三重特異性抗体 (triabody) ；

(iii) 四重特異性抗体 (tetrabody) ；

(iv) Fab ；

(v) F(ab')<sub>2</sub> ；

(vi) Fv ；

(vii) 抗体の定常領域、Fc、重鎖定常ドメイン ( $C_H$ )<sub>2</sub>および/または $C_H$ <sub>3</sub>のいずれかに連結した、(i)~(vi)の1つ；

(viii) 免疫エフェクタ細胞に結合するタンパク質に連結した、(i)~(vi)の1つ；

(ix) 抗体

のいずれかである、請求項1~7のいずれか1項のCD131結合タンパク質。

【請求項9】

別の化合物に共役する、請求項1~8のいずれか1項のCD131結合タンパク質。

【請求項10】

請求項1~8のいずれか1項のCD131結合タンパク質をコードする核酸。

【請求項11】

請求項10の核酸を含む発現コンストラクト。

【請求項12】

請求項1~8のいずれか1項のCD131結合タンパク質を発現する単離された細胞または組み換え細胞。

【請求項13】

請求項1~9のいずれか1項に記載のCD131結合タンパク質と、医薬として許容可能な基剤を含む組成物。

## 【請求項 1 4】

CD131を媒介とする疾患の治療で利用するための、請求項1～9のいずれか1項のCD131結合タンパク質、または請求項13の組成物であって、前記D131を媒介する疾患が、自己免疫疾患、炎症性疾患、アレルギー性疾患又は癌である、前記DC131結合タンパク質又は組成物。

## 【請求項 1 5】

サンプル中のCD131、またはCD131を発現する細胞を検出する方法であって、そのサンプルを請求項1～9のいずれか1項のCD131結合タンパク質と接触させて複合体を形成させ、その複合体を検出することを含んでいて、その複合体の検出が、サンプル中にCD131、またはCD131を発現する細胞が存在することを示している、前記方法。

## 【請求項 1 6】

好酸球の枯渇又は低減、或いは対象における好酸球増加症を治療するための請求項1～9のいずれか一項に記載のCD131結合タンパク質又は請求項13に記載の組成物。

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	<a href="#">JP2019500859A5</a>	公开(公告)日	2019-12-19
申请号	JP2018526904	申请日	2016-11-25
申请(专利权)人(译)	海洋エスエルリミ红茶徳		
当前申请(专利权)人(译)	海洋エスエルリミ红茶徳		
[标]发明人	キャサリン オフツアレク コスタ パヌシス ニコラス ウィルソン マシュー ハーディ キルステン エドワーズ ペロニカ レイズマン		
发明人	キャサリン オフツアレク コスタ パヌシス ニコラス ウィルソン マシュー ハーディ キルステン エドワーズ ペロニカ レイズマン		
IPC分类号	C12N15/13 C07K16/28 C07K16/46 C12N15/62 C12N15/85 C12N5/10 C12Q1/04 C12N15/06 A61P7/00 A61P43/00 A61K45/00 A61K39/395 A61K49/00 G01N33/53 C12P21/08		
CPC分类号	A61K2039/505 A61K2039/54 A61K2039/543 A61P37/06 C07K16/2866 C07K2317/21 C07K2317/55 C07K2317/56 C07K2317/73 C07K2317/76 C07K2317/92 G01N33/68 G01N2333/70596		
FI分类号	C12N15/13 C07K16/28.ZNA C07K16/46 C12N15/62.Z C12N15/85.Z C12N5/10 C12Q1/04 C12N15/06.100 A61P7/00 A61P43/00.121 A61P43/00.111 A61K45/00 A61K39/395.D A61K39/395.N A61K49/00 G01N33/53.D C12P21/08		
F-TERM分类号	4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063/QQ08 4B063/QQ79 4B063/QR48 4B063/QR72 4B063/QR77 4B063/QS07 4B063/QS33 4B063/QX01 4B064/AG27 4B064/CA20 4B064/CC24 4B064/CE12 4B064/DA01 4B064/DA05 4B065/AA91X 4B065/AA92Y 4B065/AB05 4B065/AC14 4B065/BA05 4B065/BD14 4B065/CA25 4B065/CA44 4B065/CA46 4C084/AA19 4C084/NA05 4C084/ZA511 4C084/ZB081 4C084/ZB111 4C084/ZB131 4C084/ZB261 4C084/ZC022 4C084/ZC751 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/CC01 4C085/CC23 4C085/DD62 4C085/EE01 4C085/EE03 4C085/KA03 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA41 4H045/CA40 4H045/DA76 4H045/EA20 4H045/EA28 4H045/FA72 4H045/FA74 4H045/GA26		
代理人(译)	青木 笃 渡边洋一 中岛胜 武井良太郎		
优先权	2015904924 2015-11-27 AU		
其他公开文献	JP2019500859A		

#### 摘要(译)

本公开提供了包含抗体的抗原结合结构域的CD131结合蛋白及其用途。在这里，抗原结合结构域与CD131结合或特异性结合，并中和白介素4，IL-5和牙龈巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）的信号传导。

