

【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】令和3年2月25日(2021.2.25)

【公表番号】特表2019-535797(P2019-535797A)

【公表日】令和1年12月12日(2019.12.12)

【年通号数】公開・登録公報2019-050

【出願番号】特願2019-528685(P2019-528685)

【国際特許分類】

A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	31/5383	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/565	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/68	(2017.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	39/395	C
A 6 1 K	39/395	L
A 6 1 K	39/395	E
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	31/5383	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	31/565	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	47/68	
C 0 7 K	16/28	Z N A

【手続補正書】

【提出日】令和3年1月15日(2021.1.15)

【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】

メイタンシノイドにコンジュゲートされた抗体又はその抗原結合断片を含む抗体-薬物コンジュゲート(ADC)を含む、PRLR陽性乳癌を治療するための医薬組成物であって、該抗体又はその抗原結合断片はヒトプロラクチン受容体(PRLR)に結合し、かつ、該抗体又は抗原結合断片は、(i)配列番号404のアミノ酸72～94;(ii)配列番号404のアミノ酸72～95;(iii)配列番号404のアミノ酸96～101;(iv)配列番号404のアミノ酸96～102;及び(v)配列番号405のアミノ酸配列からなる群から選択されるPRLRアミノ酸配列と相互作用し、かつ、該医薬組成物は、該ADCがフルベストラントと共に投与されるように用いられることを特徴とする、前記医薬組成物。

【請求項2】

前記抗体が、PRLRを発現する細胞においてプロラクチン媒介性シグナル伝達を約1.3nM未満のIC<sub>50</sub>で遮断するか、又は、

前記抗体が、PRLRを発現する細胞においてプロラクチン媒介性シグナル伝達を約1.2nM未満のIC<sub>50</sub>で遮断するか、又は、

前記抗体が、PRLRを発現する細胞においてプロラクチン媒介性シグナル伝達を約1.0nM未満のIC<sub>50</sub>で遮断するか、又は、

前記抗体が、PRLRを発現する細胞においてプロラクチン媒介性シグナル伝達を約900pM未満のIC<sub>50</sub>で遮断するか、又は、

前記抗体が、PRLRを発現する細胞においてプロラクチン媒介性シグナル伝達を約800pM未満のIC<sub>50</sub>で遮断するか、又は、

前記抗体が、PRLRを発現する細胞においてプロラクチン媒介性シグナル伝達を約600pM未満のIC<sub>50</sub>で遮断するか、又は、

前記抗体が、PRLRを発現する細胞においてプロラクチン媒介性シグナル伝達を約400pM未満のIC<sub>50</sub>で遮断するか、又は、

前記抗体が、PRLRを発現する細胞においてプロラクチン媒介性シグナル伝達を約200pM未満のIC<sub>50</sub>で遮断するか、又は、

前記抗体が、PRLRを発現する細胞においてプロラクチン媒介性シグナル伝達を約100pM未満のIC<sub>50</sub>で遮断するか、又は、

前記抗体が、PRLRを発現する細胞においてプロラクチン媒介性シグナル伝達を約80pM未満のIC<sub>50</sub>で遮断するか、又は、

前記抗体が、PRLRを発現する細胞においてプロラクチン媒介性シグナル伝達を約60pM未満のIC<sub>50</sub>で遮断するか、又は、

前記抗体が、PRLRを発現する細胞においてプロラクチン媒介性シグナル伝達を約40pM未満のIC<sub>50</sub>で遮断する、

請求項1記載の医薬組成物。

#### 【請求項3】

プロラクチン受容体(PRLR)と結合する前記抗体又はその抗原結合断片が、水素/重水素交換により決定されるように、PRLRの細胞外ドメインの第1のフィプロネクチン様III型ドメイン(配列番号404のアミノ酸27～128)内に含有される1以上のアミノ酸と相互作用するか、又は、

前記抗体又はその抗原結合断片が、水素/重水素交換により決定されるように、配列番号405内に含有される1以上のアミノ酸と相互作用する、

請求項1記載の医薬組成物。

#### 【請求項4】

前記抗体又はその抗原結合断片が、配列番号405内に含有される少なくとも10個のアミノ酸と相互作用するか、又は、

前記抗体又はその抗原結合断片が、配列番号405内に含有される少なくとも20個のアミノ酸と相互作用する、

請求項3記載の医薬組成物。

#### 【請求項5】

前記メイタンシノイドがDM4であるか、又は、

前記メイタンシノイドがDM1であるか、又は、

前記メイタンシノイドが、切斷可能なリンカーを介して前記抗体にコンジュゲートされているか、又は、

前記メイタンシノイドが、切斷不可能なリンカーを介して前記抗体にコンジュゲートされているか、又は、

前記メイタンシノイドが、4-[-マレイミドメチル]シクロヘキサン-1-カルボキシレート)、SPDB、mc-val-cit、及びmc-val-cit-PABからなる群から選択されるリンカーを介して前記抗体にコンジュゲートされているか、又は、

前記メイタンシノイドが、リンカーを介して前記抗体にコンジュゲートされており、ここで、該リンカーは4-(N-マレイミドメチル)シクロヘキサン-1-カルボキシレート(MCC)である、

請求項1記載の医薬組成物。

#### 【請求項6】

前記ADCがプロラクチン媒介性STAT5活性を阻害するか、又は、  
前記ADCがPRLRを発現する細胞において有糸分裂停止を誘導するか、又は、  
前記ADCがPRLRを発現する細胞の成長を阻害するか、又は、  
前記患者が、以前、エストロゲン受容体阻害剤を用いて治療されていたか、又は、  
前記有効量が、癌の進行を遅延させる又は阻害するのに十分であるか、又は、  
前記ADCが、静脈経路で投与されるか、又は、  
前記乳癌におけるPRLRの発現が、治療後に実質的に低減されないか、又は、  
前記ADCが、バックグラウンドの30倍未満の発現レベルでPRLRを発現する細胞を殺傷するか、又は、  
前記ADCが、バックグラウンドの20倍未満の発現レベルでPRLRを発現する細胞を殺傷するか、又は、  
前記ADCが、バックグラウンドの12倍を超えるがバックグラウンドの30倍未満の発現レベルでPRLRを発現する細胞を殺傷する、

請求項1記載の医薬組成物。

【請求項7】

前記抗体又は抗原結合断片が、配列番号18/26;66/74;274/282;290/298;又は370/378からなる群から選択される重鎖可変領域(HCVR)/軽鎖可変領域(LCVR)対の、HCVRアミノ酸配列内に3つの重鎖相補性決定領域(CDR)を、LCVRアミノ酸配列内に3つの軽鎖相補性決定領域を含む、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記抗体又はその抗原結合断片が、配列番号20、配列番号22、配列番号24、配列番号28、配列番号30、及び配列番号32の配列を有するCDRを含む、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記抗体又はその抗原結合断片が、配列番号18/26からなるHCVR/LCVRアミノ酸配列対を含む、請求項8記載の医薬組成物。

【請求項10】

前記抗体又はその抗原結合断片が、配列番号68、配列番号70、配列番号72、配列番号76、配列番号78、及び配列番号80の配列を有するCDRを含む、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記抗体又はその抗原結合断片が、配列番号66/74からなるHCVR/LCVRアミノ酸配列対を含む、請求項10記載の医薬組成物。

【請求項12】

前記抗体又はその抗原結合断片が、配列番号276、配列番号278、配列番号280、配列番号284、配列番号286、及び配列番号288の配列を有するCDRを含む、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項13】

前記抗体又はその抗原結合断片が、配列番号274/282からなるHCVR/LCVRアミノ酸配列対を含む、請求項12記載の医薬組成物。

【請求項14】

前記抗体又はその抗原結合断片が、配列番号292、配列番号294、配列番号296、配列番号300、配列番号302、及び配列番号304の配列を有するCDRを含む、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項15】

前記抗体又はその抗原結合断片が、配列番号290/298からなるHCVR/LCVRアミノ酸配列対を含む、請求項14記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記抗体又はその抗原結合断片が、配列番号372、配列番号374、配列番号376、配列番号380、配列番号382、及び配列番号384の配列を有するCDRを含む、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項17】

前記抗体又はその抗原結合断片が、配列番号370/378からなるHCVR/LCVRアミノ酸配列対を含む、請求項16記載の医薬組成物。

【請求項18】

前記抗体又はその抗原結合断片が、配列番号18/26;66/74;274/282;290/298;及び370/378からなる群から選択されるHCVR/LCVRアミノ酸配列対を含む参照抗体と、PRLRへの結合に関して競合する、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項19】

MCCリンカーを介してDM1にコンジュゲートされた抗体又はその抗原結合断片を含む抗体-薬物コンジュゲート(ADC)を含む、PRLR陽性乳癌を治療するための医薬組成物であって、該抗体又はその抗原結合断片はヒトプロラクチン受容体(PRLR)に結合し、かつ、該抗体又は抗原結合断片は、(i)配列番号404のアミノ酸72～94;(ii)配列番号404のアミノ酸72～95;(iii)配列番号404のアミノ酸96～101;(iv)配列番号404のアミノ酸96～102;及び(v)配列番号405のアミノ酸配列からなる群から選択されるPRLRアミノ酸配列と相互作用し、かつ、該医薬組成物は、該ADCがフルベストラントと共に投与されるように用いられることを特徴とする、前記医薬組成物。

【請求項20】

前記抗体又はその抗原結合断片が、配列番号292、配列番号294、配列番号296、配列番号300、配列番号302、及び配列番号304の配列を有するCDRを含む、請求項19記載の医薬組成物。

【請求項21】

前記抗体又は抗原結合断片が、配列番号18/26;66/74;274/282;290/298;又は370/378からなる群から選択される重鎖可変領域(HCVR)/軽鎖可変領域(LCVR)対の、HCVRアミノ酸配列内に3つの重鎖相補性決定領域(CDR)を、LCVRアミノ酸配列内に3つの軽鎖相補性決定領域を含む、請求項20記載の医薬組成物。

【請求項22】

腫瘍細胞が低レベルのPRLRを発現するPRLR陽性乳癌を治療するための医薬組成物であって、該医薬組成物は、メイタンシノイドにコンジュゲートされた抗体又はその抗原結合断片を含む抗体-薬物コンジュゲート(ADC)を含み、該抗体又はその抗原結合断片はヒトプロラクチン受容体(PRLR)に結合し、かつ、該抗体又は抗原結合断片は、(i)配列番号404のアミノ酸72～94;(ii)配列番号404のアミノ酸72～95;(iii)配列番号404のアミノ酸96～101;(iv)配列番号404のアミノ酸96～102;及び(v)配列番号405のアミノ酸配列からなる群から選択されるPRLRアミノ酸配列と相互作用し、かつ、該医薬組成物は、該ADCがフルベストラントと共に投与されるように用いられることを特徴とする、前記医薬組成物。

【請求項23】

前記腫瘍細胞が、細胞当たり100万コピー未満のPRLRを発現するか、又は、

前記腫瘍細胞が、細胞当たり3000～500,000コピーのPRLRを発現する、

請求項22記載の医薬組成物。

【請求項24】

前記抗体又はその抗原結合断片が、配列番号292、配列番号294、配列番号296、配列番号300、配列番号302、及び配列番号304の配列を有するCDRを含む、請求項22記載の医薬組成物。

【請求項25】

前記抗体又は抗原結合断片が、配列番号18/26;66/74;274/282;290/298;又は370/378からなる群から選択される重鎖可変領域(HCVR)/軽鎖可変領域(LCVR)対の、HCVRアミノ酸配列内に3つの重鎖相補性決定領域(CDR)を、LCVRアミノ酸配列内に3つの軽鎖相補性決定領域を含む、請求項22記載の医薬組成物。

【請求項26】

前記メイタンシノイドがDM1であるか、又は、

前記抗体又はその抗原結合断片が、リンカーを介してDM1にコンジュゲートされており、ここで、該リンカーが4-(N-マレイミドメチル)シクロヘキサン-1-カルボキシレート(MC

C)である、

請求項22記載の医薬組成物。

【請求項27】

前記フルベストラントが所定の時点で前記ADCよりも前に投与されるか;又は、前記ADCが所定の時点で前記フルベストラントよりも前に投与されるか;又は、前記ADC及び前記フルベストラントが同じ時点で投与されるか;又は、前記ADC及び前記フルベストラントが異なる時点で投与されるか;又は、前記ADC及び前記フルベストラントが所定の間隔によって隔てられた異なる日に投与される、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項28】

前記フルベストラントが所定の時点で前記ADCよりも前に投与されるか;又は、前記ADCが所定の時点で前記フルベストラントよりも前に投与されるか;又は、前記ADC及び前記フルベストラントが同じ時点で投与されるか;又は、前記ADC及び前記フルベストラントが異なる時点で投与されるか;又は、前記ADC及び前記フルベストラントが所定の間隔によって隔てられた異なる日に投与される、請求項19記載の医薬組成物。

【請求項29】

前記フルベストラントが所定の時点で前記ADCよりも前に投与されるか;又は、前記ADCが所定の時点で前記フルベストラントよりも前に投与されるか;又は、前記ADC及び前記フルベストラントが同じ時点で投与されるか;又は、前記ADC及び前記フルベストラントが異なる時点で投与されるか;又は、前記ADC及び前記フルベストラントが所定の間隔によって隔てられた異なる日に投与される、請求項22記載の医薬組成物。

【請求項30】

メイタンシノイドにコンジュゲートされた抗体又はその抗原結合断片を含む抗体-薬物コンジュゲート(ADC)の、PRLR陽性乳癌の治療のための医薬の製造における使用であって、該抗体又はその抗原結合断片はヒトプロラクチン受容体(PRLR)に結合し、かつ、該抗体又は抗原結合断片は、(i)配列番号404のアミノ酸72~94;(ii)配列番号404のアミノ酸72~95;(iii)配列番号404のアミノ酸96~101;(iv)配列番号404のアミノ酸96~102;及び(v)配列番号405のアミノ酸配列からなる群から選択されるPRLRアミノ酸配列と相互作用し、該治療は、フルベストラントとの組み合わせにおけるものである、前記使用。