

【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6年6月3日(2024.6.3)

【国際公開番号】WO2021/242848  
 【公表番号】特表2023-527385(P2023-527385A)  
 【公表日】令和5年6月28日(2023.6.28)  
 【年通号数】公開公報(特許)2023-120  
 【出願番号】特願2022-572657(P2022-572657)  
 【国際特許分類】

10

A 6 1 K 47/68(2017.01)  
 A 6 1 K 39/395(2006.01)  
 A 6 1 P 35/00(2006.01)  
 A 6 1 P 35/04(2006.01)  
 A 6 1 K 51/10(2006.01)  
 C 0 7 K 16/00(2006.01)  
 C 0 7 K 16/46(2006.01)

【F I】

A 6 1 K 47/68  
 A 6 1 K 39/395 T  
 A 6 1 K 39/395 L  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 35/04  
 A 6 1 K 51/10 1 0 0  
 C 0 7 K 16/00 Z N A  
 C 0 7 K 16/46

20

【手続補正書】

【提出日】令和6年5月24日(2024.5.24)

【手続補正1】

30

【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】

それを必要とする対象におけるアルファ放射免疫療法関連毒性を低減又は緩和する方法において使用する、p 5 3又はp 6 3の自己集合解集合(S A D A)ポリペプチドを含む抗D O T A二特異性抗原結合性断片を含む医薬組成物であって、前記方法は、

有効量の前記抗D O T A二特異性抗原結合性断片を対象に投与するステップであって、前記抗D O T A二特異性抗原結合性断片が、G D 2を発現する腫瘍に局在化するように構成されている、ステップ、及び

40

アルファ粒子放出同位元素を含む有効量のD O T Aハプテンを前記対象に投与するステップであって、前記D O T Aハプテンが、前記抗D O T A二特異性抗原結合性断片に結合するように構成されている、ステップを含む、医薬組成物。

【請求項2】

前記対象が1つ又は複数のサイクルのアルファ放射免疫療法を受けたか、又は受けている；または、

前記アルファ粒子放出同位元素が、<sup>213</sup>B i、<sup>211</sup>A t、<sup>225</sup>A c、<sup>152</sup>D y、<sup>212</sup>B i

50

、<sup>223</sup>Ra、<sup>219</sup>Rn、<sup>215</sup>Po、<sup>211</sup>Bi、<sup>221</sup>Fr、<sup>217</sup>At、又は<sup>255</sup>Fmである；  
または、  
前記アルファ放射免疫療法関連毒性が、脳、腎、膀胱、肝、骨髄、及び脾臓からなる群から  
選択される1つ又は複数の臓器に対する毒性である、請求項1に記載の医薬組成物。

**【請求項3】**

それを必要とする対象におけるベータ放射免疫療法の有効性を増大させる方法において  
使用する、p53又はp63の自己集合解集合(SADA)ポリペプチドを含む抗DOTA  
A二特異性抗原結合性断片を含む医薬組成物であって、前記方法は、

(I)

(a) 有効量の前記抗DOTA二特異性抗原結合性断片を対象に投与するステップであ  
 10 って、前記抗DOTA二特異性抗原結合性断片が、GD2を発現する腫瘍に局在化するよ  
うに構成されている、ステップ、

(b) 前記抗DOTA二特異性抗原結合性断片の投与の約48時間後に、第1の用量のD  
 OTAハプテンを前記対象に投与するステップであって、前記DOTAハプテンが(i)  
 ベータ粒子放出同位元素を含み、(ii)前記抗DOTA二特異性抗原結合性断片に結合  
 するように構成されている、ステップ

(c) 前記第1の用量のDOTAハプテンの投与の約24時間後に、第2の用量の前記D  
 OTAハプテンを前記対象に投与するステップ、及び

(d) 前記第2の用量のDOTAハプテンの投与の約24時間後に、第3の用量の前記D  
 OTAハプテンを前記対象に投与するステップ

を含み、

前記方法がステップ(a)~(d)を少なくとも1回のさらなるサイクルで繰り返すステ  
ップをさらに含んでいてもよく；または、

(II)

(a) 第1の有効量の前記抗DOTA二特異性抗原結合性断片を対象に投与するステッ  
 プであって、前記抗DOTA二特異性抗原結合性断片が、GD2を発現する腫瘍に局在化  
 するように構成されている、ステップ、

(b) 前記第1の有効量の抗DOTA二特異性抗原結合性断片の投与の約48時間後に、  
 第1の用量のDOTAハプテンを前記対象に投与するステップであって、前記DOTAハ  
 30 プテンが(i)ベータ粒子放出同位元素を含み、(ii)前記抗DOTA二特異性抗原結  
合性断片に結合するように構成されている、ステップ

(c) 前記第1の有効量の抗DOTA二特異性抗原結合性断片の投与の約7日後に、第2  
 の有効量の前記抗DOTA二特異性抗原結合性断片を前記対象に投与するステップ、

(d) 前記第2の有効量の抗DOTA二特異性抗原結合性断片の投与の約48時間後に、  
 第2の用量の前記DOTAハプテンを前記対象に投与するステップ、

(e) 前記第2の有効量の抗DOTA二特異性抗原結合性断片の投与の約7日後に、第3  
 の有効量の前記抗DOTA二特異性抗原結合性断片を前記対象に投与するステップ、及び

(f) 前記第3の有効量の抗DOTA二特異性抗原結合性断片の投与の約48時間後に、  
 第3の用量の前記DOTAハプテンを前記対象に投与するステップ

を含む、医薬組成物。

**【請求項4】**

前記DOTAハプテンの第1の用量、第2の用量、及び第3の用量が異なる、又は同一  
であり；または、

前記ベータ粒子放出同位元素が<sup>86</sup>Y、<sup>90</sup>Y、<sup>89</sup>Sr、<sup>165</sup>Dy、<sup>186</sup>Re、<sup>188</sup>Re、<sup>1</sup>  
<sup>77</sup>Lu、又は<sup>67</sup>Cuである、請求項3項に記載の医薬組成物。

**【請求項5】**

それを必要とする対象におけるGD2関連がんを処置する方法において使用する、p5  
3又はp63の自己集合解集合(SADA)ポリペプチドを含む抗DOTA二特異性抗原  
結合性断片を含む医薬組成物であって、前記方法は、

(I)

10

20

30

40

50

( a ) 有効量の前記抗 D O T A 二特異性抗原結合性断片を対象に投与するステップであって、前記抗 D O T A 二特異性抗原結合性断片が、G D 2 を発現する腫瘍に局在化するように構成されている、ステップ、

( b ) 前記抗 D O T A 二特異性抗原結合性断片の投与の約 4 8 時間後に、第 1 の用量の D O T A ハプテンを前記対象に投与するステップであって、前記 D O T A ハプテンが ( i ) ベータ粒子放出同位元素又はアルファ粒子放出同位元素を含み、( i i ) 前記抗 D O T A 二特異性抗原結合性断片に結合するように構成されている、ステップ

( c ) 前記第 1 の用量の D O T A ハプテンの投与の約 2 4 時間後に、第 2 の用量の前記 D O T A ハプテンを前記対象に投与するステップ、及び

( d ) 前記第 2 の用量の D O T A ハプテンの投与の約 2 4 時間後に、第 3 の用量の前記 D O T A ハプテンを前記対象に投与するステップ

を含み、

前記方法がステップ ( a ) ~ ( d ) を少なくとも 1 回のさらなるサイクルで繰り返すステップをさらに含んでいてもよく；または、

( I I )

( a ) 第 1 の有効量の前記抗 D O T A 二特異性抗原結合性断片を対象に投与するステップであって、前記抗 D O T A 二特異性抗原結合性断片が、G D 2 を発現する腫瘍に局在化するように構成されている、ステップ、

( b ) 前記第 1 の有効量の抗 D O T A 二特異性抗原結合性断片の投与の約 4 8 時間後に、第 1 の用量の D O T A ハプテンを前記対象に投与するステップであって、前記 D O T A ハプテンが ( i ) ベータ粒子放出同位元素又はアルファ粒子放出同位元素を含み、( i i ) 前記抗 D O T A 二特異性抗原結合性断片に結合するように構成されている、ステップ

( c ) 前記第 1 の有効量の抗 D O T A 二特異性抗原結合性断片の投与の約 7 日後に、第 2 の有効量の前記抗 D O T A 二特異性抗原結合性断片を前記対象に投与するステップ、

( d ) 前記第 2 の有効量の抗 D O T A 二特異性抗原結合性断片の投与の約 4 8 時間後に、第 2 の用量の前記 D O T A ハプテンを前記対象に投与するステップ、

( e ) 前記第 2 の有効量の抗 D O T A 二特異性抗原結合性断片の投与の約 7 日後に、第 3 の有効量の前記抗 D O T A 二特異性抗原結合性断片を前記対象に投与するステップ、及び

( f ) 前記第 3 の有効量の抗 D O T A 二特異性抗原結合性断片の投与の約 4 8 時間後に、第 3 の用量の前記 D O T A ハプテンを前記対象に投与するステップ

を含む、医薬組成物。

【請求項 6】

前記ベータ粒子放出同位元素が  $^{86}\text{Y}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{89}\text{Sr}$ 、 $^{165}\text{Dy}$ 、 $^{186}\text{Re}$ 、 $^{188}\text{Re}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 、又は  $^{67}\text{Cu}$  である、または、

前記アルファ粒子放出同位元素が、 $^{213}\text{Bi}$ 、 $^{211}\text{At}$ 、 $^{225}\text{Ac}$ 、 $^{152}\text{Dy}$ 、 $^{212}\text{Bi}$ 、 $^{223}\text{Ra}$ 、 $^{219}\text{Rn}$ 、 $^{215}\text{Po}$ 、 $^{211}\text{Bi}$ 、 $^{221}\text{Fr}$ 、 $^{217}\text{At}$ 、又は  $^{255}\text{Fm}$  である、

請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記抗 D O T A 二特異性抗原結合性断片が、それぞれ配列番号 1 及び配列番号 5 の重鎖可変ドメイン (  $V_H$  ) 配列及び軽鎖可変ドメイン (  $V_L$  ) 配列を含む G D 2 特異的抗原結合性ドメインを含む；または、

前記抗 D O T A 二特異性抗原結合性断片が、配列番号 9 又は配列番号 1 7 の重鎖可変ドメイン (  $V_H$  ) 配列及び配列番号 1 3 又は配列番号 1 8 の軽鎖可変ドメイン (  $V_L$  ) 配列を含む D O T A 特異的抗原結合性ドメインを含み、

前記 G D 2 特異的抗原結合性ドメインにおける  $V_H$  ドメイン配列と  $V_L$  ドメイン配列との間のペプチド内リンカーの配列が、配列番号 1 9 ~ 2 1 のいずれか 1 つであってもよく；

前記 D O T A 特異的抗原結合性ドメインにおける  $V_H$  ドメイン配列と  $V_L$  ドメイン配列との間のペプチド内リンカーの配列が、配列番号 1 9 ~ 2 1 のいずれか 1 つであってもよく；

または、

前記 G D 2 特異的抗原結合性ドメインと前記 D O T A 特異的抗原結合性ドメインとの間の

10

20

30

40

50

ペプチド内リンカーの配列が、配列番号 19 ~ 21 のいずれか 1 つであってもよい、  
請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の 医薬組成物。

【請求項 8】

前記抗 D O T A 二特異性抗原結合性断片が、第 1 のポリペプチド鎖を含み、前記第 1 のポリペプチド鎖が、N 末端から C 末端の方向に、

( I )

i . 配列番号 5 の V<sub>L</sub> 配列、

i i . 配列番号 19 ~ 21 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む可撓性ペプチドリンカー、

i i i . 配列番号 1 の V<sub>H</sub> 配列、

i v . 配列番号 19 ~ 21 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む可撓性ペプチドリンカー、

v . 配列番号 9 又は配列番号 17 の V<sub>H</sub> 配列、

v i . 配列番号 19 ~ 21 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む可撓性ペプチドリンカー、

v i i . 配列番号 13 又は配列番号 18 の V<sub>L</sub> 配列、

v i i i . アミノ酸配列 T P L G D T T H T ( 配列番号 40 ) を含む可撓性ペプチドリンカー配列、及び

i x . 配列番号 36 又は配列番号 37 の自己集合解集合 ( S A D A ) ポリペプチド配列を含む、または、

( I I )

i . 配列番号 5 の V<sub>L</sub> 配列、

i i . 配列番号 19 ~ 21 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む可撓性ペプチドリンカー、

i i i . 配列番号 1 の V<sub>H</sub> 配列、

i v . 配列番号 19 ~ 21 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む可撓性ペプチドリンカー、

v . 配列番号 13 又は配列番号 18 の V<sub>L</sub> 配列、

v i . 配列番号 19 ~ 21 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む可撓性ペプチドリンカー、

v i i . 配列番号 9 又は配列番号 17 の V<sub>H</sub> 配列、

v i i i . アミノ酸配列 T P L G D T T H T ( 配列番号 40 ) を含む可撓性ペプチドリンカー配列、及び

i x . 配列番号 36 又は配列番号 37 の自己集合解集合 ( S A D A ) ポリペプチド配列を含む；または、

( I I I )

i . 配列番号 1 の V<sub>H</sub> 配列、

i i . 配列番号 19 ~ 21 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む可撓性ペプチドリンカー、

i i i . 配列番号 5 の V<sub>L</sub> 配列、

i v . 配列番号 19 ~ 21 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む可撓性ペプチドリンカー、

v . 配列番号 9 又は配列番号 17 の V<sub>H</sub> 配列、

v i . 配列番号 19 ~ 21 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む可撓性ペプチドリンカー、

v i i . 配列番号 13 又は配列番号 18 の V<sub>L</sub> 配列、

v i i i . アミノ酸配列 T P L G D T T H T ( 配列番号 40 ) を含む可撓性ペプチドリンカー配列、及び

i x . 配列番号 36 又は配列番号 37 の自己集合解集合 ( S A D A ) ポリペプチド配列を含む；または、

10

20

30

40

50

## ( I V )

- i . 配列番号 1 の V<sub>H</sub>配列、  
 i i . 配列番号 19 ~ 21 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む可撓性ペプチドリンカー、  
 i i i . 配列番号 5 の V<sub>L</sub>配列、  
 i v . 配列番号 19 ~ 21 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む可撓性ペプチドリンカー、  
 v . 配列番号 13 又は配列番号 18 の V<sub>L</sub>配列、  
 v i . 配列番号 19 ~ 21 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む可撓性ペプチドリンカー、  
 v i i . 配列番号 9 又は配列番号 17 の V<sub>H</sub>配列、  
 v i i i . アミノ酸配列 T P L G D T T H T ( 配列番号 40 ) を含む可撓性ペプチドリンカー配列、及び  
 i x . 配列番号 36 又は配列番号 37 の自己集合解集合 ( S A D A ) ポリペプチド配列を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 9】

前記抗 D O T A 二特異性抗原結合性断片のアミノ酸配列が配列番号 22 ~ 35 又は 38 ~ 39 から選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 10】

前記対象が G D 2 関連がんに罹患しているか、又は罹患していると診断されており、  
前記 G D 2 関連がんが、神経芽腫、黒色腫、軟組織肉腫、脳腫瘍、骨肉腫、小細胞肺癌ん、乳がん、又は網膜芽腫であってもよい、  
 請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 11】

前記軟組織肉腫が、脂肪肉腫、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、平滑筋肉腫、又は紡錘細胞肉腫である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 12】

前記 D O T A ハブテンが、D O T A、P r o t e u s - D O T A、D O T A - B n、D O T A - デスフェリオキサミン、D O T A - P h e - L y s ( H S G ) - D - T y r - L y s ( H S G ) - N H<sub>2</sub>、A c - L y s ( H S G ) D - T y r - L y s ( H S G ) - L y s ( T s c g - C y s ) - N H<sub>2</sub>、D O T A - D - A s p - D - L y s ( H S G ) - D - A s p - D - L y s ( H S G ) - N H<sub>2</sub> ; D O T A - D - G l u - D - L y s ( H S G ) - D - G l u - D - L y s ( H S G ) - N H<sub>2</sub>、D O T A - D - T y r - D - L y s ( H S G ) - D - G l u - D - L y s ( H S G ) - N H<sub>2</sub>、D O T A - D - A l a - D - L y s ( H S G ) - D - G l u - D - L y s ( H S G ) - N H<sub>2</sub>、D O T A - D - P h e - D - L y s ( H S G ) - D - T y r - D - L y s ( H S G ) - N H<sub>2</sub>、A c - D - P h e - D - L y s ( D O T A ) - D - T y r - D - L y s ( D O T A ) - N H<sub>2</sub>、A c - D - P h e - D - L y s ( D T P A ) - D - T y r - D - L y s ( D T P A ) - N H<sub>2</sub>、A c - D - P h e - D - L y s ( B z - D T P A ) - D - T y r - D - L y s ( B z - D T P A ) - N H<sub>2</sub>、A c - D - L y s ( H S G ) - D - T y r - D - L y s ( H S G ) - D - L y s ( T s c g - C y s ) - N H<sub>2</sub>、D O T A - D - P h e - D - L y s ( H S G ) - D - T y r - D - L y s ( H S G ) - D - L y s ( T s c g - C y s ) - N H<sub>2</sub>、( T s c g - C y s ) - D - P h e - D - L y s ( H S G ) - D - T y r - D - L y s ( H S G ) - D - L y s ( D O T A ) - N H<sub>2</sub>、T s c g - D - C y s - D - G l u - D - L y s ( H S G ) - D - G l u - D - L y s ( H S G ) - N H<sub>2</sub>、( T s c g - C y s ) - D - G l u - D - L y s ( H S G ) - D - G l u - D - L y s ( H S G ) - N H<sub>2</sub>、A c - D - C y s - D - L y s ( D O T A ) - D - T y r - D - A l a - D - L y s ( D O T A ) - D - C y s - N H<sub>2</sub>、A c - D - C y s - D - L y s ( D T P A ) - D - T y r - D - L y s ( D T P A ) - N H<sub>2</sub>、A c - D - L y s ( D T P A ) - D - T y r - D - L y s ( D T P A ) - D - L y s ( T s c g - C y s ) - N H<sub>2</sub>、及び A c - D - L y s ( D O T

10

20

30

40

50

A) - D - T y r - D - L y s ( D O T A ) - D - L y s ( T s c g - C y s ) - N H <sub>2</sub>  
 からなる群から選択される、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

前記抗 D O T A 二特異性抗原結合性断片の投与が、抗 D O T A × 抗 G D 2 I g G - s c F v - B s A b で処置された G D 2 関連がん患者と比較して対象における腎アポトーシスの減少をもたらす；または、

前記抗 D O T A 二特異性抗原結合性断片の投与が、抗 D O T A × 抗 G D 2 I g G - s c F v - B s A b で処置された G D 2 関連がん患者と比較して対象における免疫原性の低減をもたらす；または、

前記抗 D O T A 二特異性抗原結合性断片の投与が、抗 D O T A × 抗 G D 2 I g G - s c F v - B s A b で処置された G D 2 関連がん患者と比較して対象における卵巣の萎縮の重症度の減少をもたらす；または、

前記抗 D O T A 二特異性抗原結合性断片の投与が、抗 D O T A × 抗 G D 2 I g G - s c F v - B s A b で処置された G D 2 関連がん患者と比較して対象における寛解の長期化をもたらす、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 1 4】

前記抗 D O T A × 抗 G D 2 I g G - s c F v - B s A b が、( a ) それぞれ配列番号 1 及び配列番号 5 の重鎖可変ドメイン ( V <sub>H</sub> ) 配列及び軽鎖可変ドメイン ( V <sub>L</sub> ) 配列を含む G D 2 特異的抗原結合性ドメイン、並びに ( b ) 配列番号 9 又は配列番号 1 7 の重鎖可変ドメイン ( V <sub>H</sub> ) 配列及び配列番号 1 3 又は配列番号 1 8 の軽鎖可変ドメイン ( V <sub>L</sub> ) 配列を含む D O T A 特異的抗原結合性ドメインを含む、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 1 5】

前記抗 D O T A 二特異性抗原結合性断片の投与が、前記抗 D O T A 二特異性抗原結合性断片を受けなかった対照の G D 2 関連がん患者と比較して、前記対象における腎アポトーシスの減少、卵巣の萎縮の重症度の減少、及び / 又は寛解の長期化をもたらす、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

30

40

50