



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2022108079, 23.09.2016

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
24.09.2015 JP 2015-187488(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,
из которой данная заявка выделена:
2018114904 23.04.2018

(43) Дата публикации заявки: 08.04.2022 Бюл. № 10

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городиский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

**ДАЙТИ САНКИО КОМПАНИ,
ЛИМИТЕД (JP)**

(72) Автор(ы):

**САТОХ, Кадзуки (JP),
ХИРАХАРА, Кадзуки (JP),
ВАТАНАБЕ, Итиро (JP),
АМАНО, Масато (JP)**(54) **АНТИТЕЛО ПРОТИВ GARP**(57) **Формула изобретения**

1. Иммуноконъюгат, содержащий антитело и другое лекарственное средство, где антитело связывается с лекарственным средством, и антитело обладает следующими свойствами:

(1) специфичное связывание с Преобладающими Повторами Гликопротеина-А (GARP);

(2) наличие ингибирующей активности по отношению к иммуносупрессивной функции регуляторных Т-клеток;

(3) наличие активности антителозависимой клеточной цитотоксической (ADCC); и

(4) наличие *in vivo* противоопухолевой активности.

2. Иммуноконъюгат по п. 1, где GARP представляет собой молекулу, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1.

3. Иммуноконъюгат по п. 1 или 2, где антитело связывается с:

(1) частями аминокислотной последовательности в положениях аминокислот 366-377, 407-444 и 456-470, представленной в SEQ ID NO: 1,

(2) частями аминокислотной последовательности в положениях аминокислот 54-112 и 366-392, представленной в SEQ ID NO: 1,

(3) частями аминокислотной последовательности в положениях аминокислот 352-392, представленной в SEQ ID NO: 1, или

(4) частями аминокислотной последовательности в положениях аминокислот 18-112, представленной в SEQ ID NO: 1.

4. Иммуноконъюгат по любому из пп. 1-3, где антитело обладает конкурентной ингибирующей активностью за связывание с GARP против антитела, имеющего:

(1) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной

в SEQ ID NO: 2, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 3,

(2) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 4, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 5,

(3) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 25, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 27, или

(4) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 29, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 31.

5. Иммуноконъюгат по любому из пп. 1-4, где опухоль представляет собой злокачественное новообразование.

6. Иммуноконъюгат по п. 5, где злокачественное новообразование представляет собой рак легкого, рак почки, уротелиальный рак, рак толстой кишки, рак предстательной железы, мультиформную глиобластому, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, меланому, рак печени, рак мочевого пузыря, рак желудка, рак пищевода или гемобластоз.

7. Иммуноконъюгат по любому из пп. 1-6, где антитело содержит:

(1) CDRH1, состоящую из аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 26 по 35, представленной в SEQ ID NO: 2, CDRH2, состоящую из аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 50 по 66, представленной в SEQ ID NO: 2, и CDRH3, состоящую из аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 99 по 107, представленной в SEQ ID NO: 2, и CDRL1, состоящую из аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 23 по 36, представленной в SEQ ID NO: 3, CDRL2, состоящую из аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 52 по 58, представленной в SEQ ID NO: 3, и CDRL3, состоящую из аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 91 по 101, представленной в SEQ ID NO: 3,

(2) CDRH1, состоящую из аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 26 по 35, представленной в SEQ ID NO: 4, CDRH2, состоящую из аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 50 по 66, представленной в SEQ ID NO: 4, и CDRH3, состоящую из аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 99 по 112, представленной в SEQ ID NO: 4, и CDRL1, состоящую из аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 23 по 36, представленной в SEQ ID NO: 5, CDRL2, состоящую из аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 52 по 58, представленной в SEQ ID NO: 5, и CDRL3, состоящую из аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 91 по 100, представленной в SEQ ID NO: 5,

(3) CDRH1, состоящую из аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 45 по 54, представленной в SEQ ID NO: 25, CDRH2, состоящую из аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 69 по 78, представленной в SEQ ID NO: 25, и CDRH3, состоящую из аминокислотной последовательности в положениях аминокислот со 118 по 125, представленной в SEQ ID NO: 25, и CDRL1, состоящую из аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 44 по 54, представленной в SEQ ID NO: 27, CDRL2, состоящую из аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 70 по 76, представленной в SEQ ID NO: 27, и CDRL3, состоящую из аминокислотной

последовательности в положениях аминокислот со 109 по 117, представленной в SEQ ID NO: 27, или

(4) CDRH1, состоящую из аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 45 по 54, представленной в SEQ ID NO: 29, CDRH2, состоящую из аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 69 по 77, представленной в SEQ ID NO: 29, и CDRH3, состоящую из аминокислотной последовательности в положениях аминокислот со 117 по 128, представленной в SEQ ID NO: 29, и CDRL1, состоящую из аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 44 по 54, представленной в SEQ ID NO: 31, CDRL2, состоящую из аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 70 по 76, представленной в SEQ ID NO: 31, и CDRL3, состоящую из аминокислотной последовательности в положениях аминокислот со 109 по 117, представленной в SEQ ID NO: 31.

8. Иммуноконъюгат по любому из пп. 1-7, где антитело содержит:

(1) переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 1 по 118, представленной в SEQ ID NO: 2, и переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 1 по 112, представленной в SEQ ID NO: 3,

(2) переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 1 по 123, представленной в SEQ ID NO: 4, и переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 1 по 111, представленной в SEQ ID NO: 5,

(3) переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 20 по 136, представленной в SEQ ID NO: 25, и переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 21 по 129, представленной в SEQ ID NO: 27 или

(4) переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 20 по 139, представленной в SEQ ID NO: 29, и переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 21 по 129, представленной в SEQ ID NO: 31.

9. Иммуноконъюгат по любому из пп. 1-8, где константная область антитела представляет собой константную область человеческого происхождения.

10. Иммуноконъюгат по любому из пп. 1-9, где антитело содержит:

(1) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 2, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 3,

(2) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 4, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 5,

(3) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 20 по 466, представленной в SEQ ID NO: 25, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 21 по 234, представленной в SEQ ID NO: 27 или

(4) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 20 по 469, представленной в SEQ ID NO: 29, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 21 по 234,

представленной в SEQ ID NO: 31.

11. Иммуноконъюгат по любому из пп. 1-10, где антитело является гуманизированным.

12. Иммуноконъюгат по п. 11, где антитело содержит:

вариабельную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из:

(a) аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 20 по 136, представленной в SEQ ID NO: 33,

(b) аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 20 по 136, представленной в SEQ ID NO: 35,

(c) аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 20 по 139, представленной в SEQ ID NO: 41,

(d) аминокислотной последовательности, имеющей гомологию, составляющую по меньшей мере 95% или более, с последовательностью каркасной области, отличной от каждой последовательности CDR в последовательностях от (a) до (c), и

(e) аминокислотной последовательности, содержащей делецию, замену или вставку одной или нескольких аминокислот в последовательности каркасной области, отличной от каждой последовательности CDR в последовательностях от (a) до (c), и

вариабельную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из:

(f) аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 21 по 129, представленной в SEQ ID NO: 37,

(g) аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 21 по 129, представленной в SEQ ID NO: 39,

(h) аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 21 по 129, представленной в SEQ ID NO: 43,

(i) аминокислотной последовательности, имеющей гомологию, составляющую по меньшей мере 95% или более, с последовательностью каркасной области, отличной от каждой последовательности CDR в последовательностях от (f) до (h), и

(j) аминокислотной последовательности, содержащей делецию, замену или вставку одной или нескольких аминокислот в последовательности каркасной области, отличной от каждой последовательности CDR в последовательностях от (f) до (h).

13. Иммуноконъюгат по п. 11 или 12, где антитело содержит:

(1) вариабельную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 20 по 136, представленной в SEQ ID NO: 33, и вариабельную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 21 по 129, представленной в SEQ ID NO: 37,

(2) вариабельную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 20 по 136, представленной в SEQ ID NO: 35, и вариабельную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 21 по 129, представленной в SEQ ID NO: 39 или

(3) вариабельную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 20 по 139, представленной в SEQ ID NO: 41, и вариабельную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности в положениях аминокислот с 21 по 129, представленной в SEQ ID NO: 43.

14. Иммуноконъюгат по любому из пп. 11-13, где антитело содержит:

(1) тяжелую цепь, выбранную из группы, состоящей из тяжелой цепи, имеющей

A
6
2
0
8
0
1
2
2
0
2
R
U

R
U
2
0
2
2
1
0
8
0
7
9
A

аминокислотную последовательность в положениях аминокислот с 20 по 466, представленной в SEQ ID NO: 33, тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность в положениях аминокислот с 20 по 466 показана в SEQ ID NO: 35, и тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность в положениях аминокислот с 20 по 469, представленной в SEQ ID NO: 41, и

(2) легкую цепь, выбранную из группы, состоящей из легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность в положениях аминокислот с 21 по 234, представленной в SEQ ID NO: 37, легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность в положениях аминокислот с 21 по 234 представленной в SEQ ID NO: 39, и легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность в положениях аминокислот с 21 по 234, представленной в SEQ ID NO: 43.

15. Иммуноконъюгат по любому из пп. 11-14, где антитело содержит:

(1) тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность в положениях аминокислот с 20 по 466, представленной в SEQ ID NO: 33, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность в положениях аминокислот с 21 по 234, представленной в SEQ ID NO: 37,

(2) тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность в положениях аминокислот с 20 по 466, представленной в SEQ ID NO: 35, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность в положениях аминокислот с 21 по 234, представленной в SEQ ID NO: 39, или

(3) тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность в положениях аминокислот с 20 по 469, представленной в SEQ ID NO: 41, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность в положениях аминокислот с 21 по 234, представленной в SEQ ID NO: 43.

16. Иммуноконъюгат по любому из пп. 1-15, где указанное антитело содержит одну, две или более модификаций, выбранных из группы, состоящей из N-связанного гликозилирования, O-связанного гликозилирования, N-концевого процессирования, C-концевого процессирования, дезамидирования, изомеризации аспарагиновой кислоты, окисления метионина, добавления остатка метионина к N-концу, амидирования остатка пролина и тяжелой цепи, содержащей делецию одной или двух аминокислот на карбоксильном конце.

17. Иммуноконъюгат по п. 16, где одна или две аминокислоты делетированы на карбоксильном конце тяжелой цепи.

18. Иммуноконъюгат по п. 17, где одна аминокислота делетирована на каждом из карбоксильных концов обеих их тяжелых цепей.

19. Иммуноконъюгат по любому из пп. 16-18, где остаток пролина на карбоксильном конце его тяжелой цепи дополнительно амидирован.

20. Иммуноконъюгат по любому из пп. 1-19, где модификация сахарной цепи регулируется для усиления антителозависимой клеточной цитотоксичности.

21. Иммуноконъюгат по любому из пп. 1-20, где лекарственное средство представляет собой радиоактивное вещество или соединение, имеющее фармакологическое действие.

22. Иммуноконъюгат по п. 21, где радиоактивное вещество представляет собой Индий (^{111}In), Технеций ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), Иттрий (^{90}Y) или Йод (^{131}I).

23. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере один из иммуноконъюгатов по пп. 1-22.

24. Применение фармацевтической композиции по п. 23 для противоопухолевой терапии.

25. Применение по п. 24, где опухоль представляет собой злокачественное новообразование.

26. Применение по п. 25, где злокачественное новообразование представляет собой

рак легких, рак почек, уротелиальный рак, рак толстой кишки, рак предстательной железы, мультиформную глиобластому, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, меланому, рак мочевого пузыря, рак желудка, рак пищевода или гемобластоз.

RU 2022108079 A

A 6708012202 RU