

【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7月23日(2024.7.23)

【公開番号】特開2024-59609(P2024-59609A)

【公開日】令和6年5月1日(2024.5.1)

【年通号数】公開公報(特許)2024-080

【出願番号】特願2023-214174(P2023-214174)

【国際特許分類】

C 07 K 16/28(2006.01)  
 C 07 K 16/46(2006.01)  
 A 61 K 47/68(2017.01)  
 A 61 K 39/395(2006.01)  
 A 61 K 31/4745(2006.01)  
 C 07 D 491/22(2006.01)  
 C 07 H 15/203(2006.01)  
 A 61 P 35/00(2006.01)

10

【F I】

C 07 K 16/28 Z N A  
 C 07 K 16/46  
 A 61 K 47/68  
 A 61 K 39/395 L  
 A 61 K 39/395 C  
 A 61 K 31/4745  
 C 07 D 491/22 C S P  
 C 07 H 15/203  
 A 61 P 35/00

20

【手続補正書】

【提出日】令和6年7月12日(2024.7.12)

30

【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】

式(A)：

B A - ( N H - L 1 - B - ( - L 2 - ( - M - D x d ) m ) k ) n ( A )

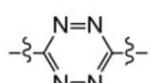
40

による構造を有する化合物であって、式中、

L 1 は、存在しないか、またはグルタミン残基(Gln)の側鎖を介して前記BAに連結される第1のリンカーであり、

Bは、基B'および基B''のうち少なくとも1つの付加物を含む分枝ユニットであり、基B'および基B''のうち少なくとも1つは、 $\beta$ -および

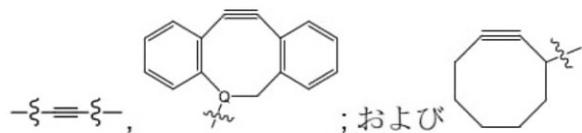
【化1】



から選択され、基B'および基B''のうち他方は、

50

## 【化 2】

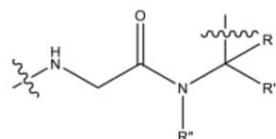


から選択され、式中、QはC HまたはNであり、

L 2は、少なくとも1つの基B'を介して分枝ユニットBに共有結合される第2のリンクマーであり、10

Mは、構造：

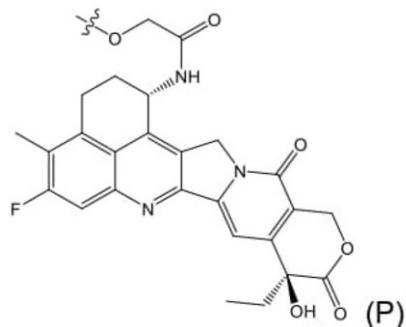
## 【化 3】



を有する部分であり、式中、R、R'、およびR''は、独立してそれぞれの出現時に水素またはC 1 - C 4 アルキルであり、またはR' とR''は一体となることで5員環または6員環を形成し、

D x dは、式(P)：

## 【化 4】



30

による構造を有する抗腫瘍薬剤であり、

kは、約1～約12の数であり、

mは、約1～約30の数であり、

nは、約1～約30の数であり、

B Aは、抗S T E A P 2抗体またはその抗原結合性フラグメントである、または、第1の抗原結合性ドメイン(D 1)と第2の抗原結合性ドメイン(D 2)とを含む、抗M E T二重特異性抗体またはその抗原結合性フラグメントであり、40

前記D 1は、ヒトM E Tの第1のエピトープを特異的に結合し、

前記D 2は、ヒトM E Tの第2のエピトープを特異的に結合する、化合物。

## 【請求項 2】

前記B Aは抗M E T二重特異性抗体またはその抗原結合性フラグメントであり、

前記D 1は、配列番号2012のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域(H C V R)内の3つの重鎖相補性決定領域(H C D R 1、H C D R 2、およびH C D R 3)、および配列番号2092のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(L C V R)内の3つの軽鎖相補性決定領域(L C D R 1、L C D R 2、およびL C D R 3)を含み、50

前記 D 2 は、配列番号 2 0 3 6 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（H C V R）内の 3 つの重鎖相補性決定領域（H C D R 1、H C D R 2、および H C D R 3）、および配列番号 2 0 9 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（L C V R）内の 3 つの軽鎖相補性決定領域（L C D R 1、L C D R 2、および L C D R 3）を含む、  
請求項 1 に記載の化合物。

#### 【請求項 3】

前記 B A は、抗 S T E A P 2 抗体またはその抗原結合性フラグメントである、請求項 1 に記載の化合物。

#### 【請求項 4】

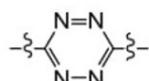
前記抗 S T E A P 2 抗体またはその抗原結合性フラグメントが、配列番号 2 / 1 0 、 1 10  
8 / 2 6 、 3 4 / 4 2 、 5 0 / 5 8 、 6 6 / 5 8 、 7 4 / 5 8 、 8 2 / 5 8 、 9 0 / 5 8  
、 9 8 / 5 8 、 1 0 6 / 1 1 4 、 1 2 2 / 1 3 0 、 1 3 8 / 1 4 6 、 1 5 4 / 1 6 2 、 1  
7 0 / 1 7 8 、 1 8 6 / 1 9 4 、 2 0 2 / 2 1 0 、 2 1 8 / 2 2 6 、 2 3 4 / 2 4 2 、 2  
5 0 / 2 5 8 、 2 6 6 / 2 7 4 、 2 8 2 / 2 9 0 、 2 9 8 / 3 0 6 、 3 1 4 / 3 2 2 、 3  
3 0 / 3 3 8 、 3 4 6 / 3 5 4 、 3 6 2 / 3 7 0 、 および 3 7 8 / 3 8 6 からなる群から  
選択される H C V R / L C V R アミノ酸配列対の重鎖 C D R および軽鎖 C D R を含む、  
請求項 3 に記載の化合物。

#### 【請求項 5】

前記 L 1 は存在せず、

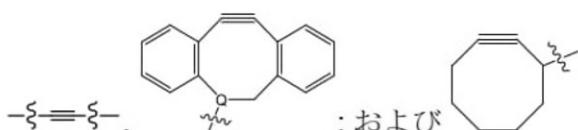
前記 B は、基 B' および基 B'' のうち少なくとも 1 つの付加物を含む分枝ユニットであり、基 B' および基 B'' のうち少なくとも 1 つは、<sub>3</sub> および

#### 【化 5】



から選択され、基 B' および基 B'' のうち他方は、

#### 【化 6】



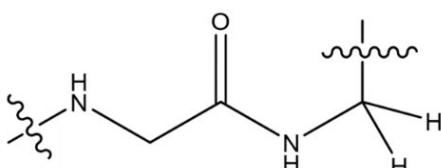
30

から選択され、式中、Q は C H または N であり、

前記 L 2 は、自己犠牲部分および / または酵素不安定部分を有する第 2 のリンカーであり、

前記 M は、構造：

#### 【化 7】



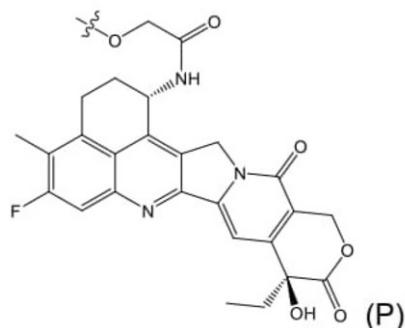
40

を有する部分であり、

前記 D × d は、式 (P) :

50

## 【化 8】



による構造を有する抗腫瘍薬剤であり、

nは、約1～約10の数である、  
請求項1に記載の化合物。

## 【請求項6】

前記グルタミン残基G1nが、前記BAのCH2またはCH3ドメインに自然に存在する、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項7】

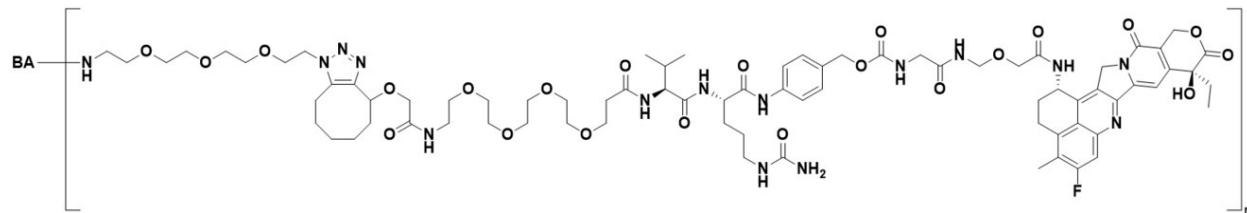
前記G1nが、Q295および/またはN297Qである、請求項6に記載の化合物。

20

## 【請求項8】

以下の構造を有する化合物であって、

## 【化9】



30

nは、1～8の整数である、請求項5に記載の化合物。

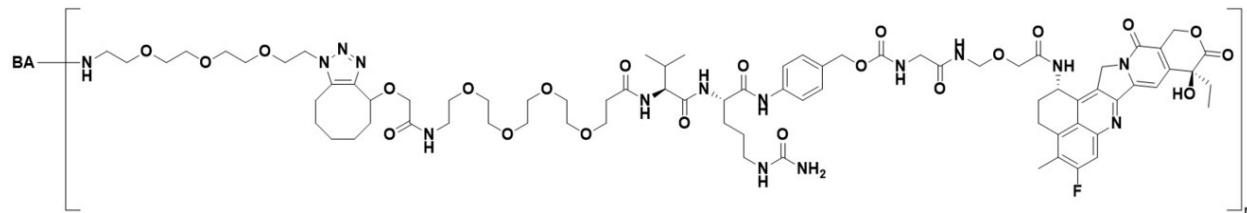
## 【請求項9】

請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物。

## 【請求項10】

以下の構造を有する化合物であって、

## 【化10】



40

nは、1～8の整数であり、

BAは、第1の抗原結合性ドメイン(D1)と第2の抗原結合性ドメイン(D2)とを含む、抗MET二重特異性抗体またはその抗原結合性フラグメントであり、

前記D1は、ヒトMETの第1のエピトープを特異的に結合し、

前記D2は、ヒトMETの第2のエピトープを特異的に結合する、  
化合物、を含む医薬組成物。

50

**【請求項 1 1】**

前記二重特異性抗体またはその抗原結合性フラグメントの第1の抗原結合性ドメイン(D1)は、

配列番号2014のアミノ酸配列を含むHCDR1、

配列番号2016のアミノ酸配列を含むHCDR2、

配列番号2018のアミノ酸配列を含むHCDR3、

配列番号2094のアミノ酸配列を含むLCDR1、

配列番号2096のアミノ酸配列を含むLCDR2、

配列番号2098のアミノ酸配列を含むLCDR3、

を含み、

前記二重特異性抗体またはその抗原結合性フラグメントの第2の抗原結合性ドメイン(D2)は、

配列番号2038のアミノ酸配列を含むHCDR1、

配列番号2040のアミノ酸配列を含むHCDR2、

配列番号2042のアミノ酸配列を含むHCDR3、

配列番号2094のアミノ酸配列を含むLCDR1、

配列番号2096のアミノ酸配列を含むLCDR2、

配列番号2098のアミノ酸配列を含むLCDR3、

を含む、請求項10に記載の医薬組成物。

**【請求項 1 2】**

METの発現もしくは活性、またはMET+細胞の増殖に関連するか媒介される腫瘍に罹患した対象における癌を治療するための薬剤の製造における、請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物、または請求項10から11のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。

**【請求項 1 3】**

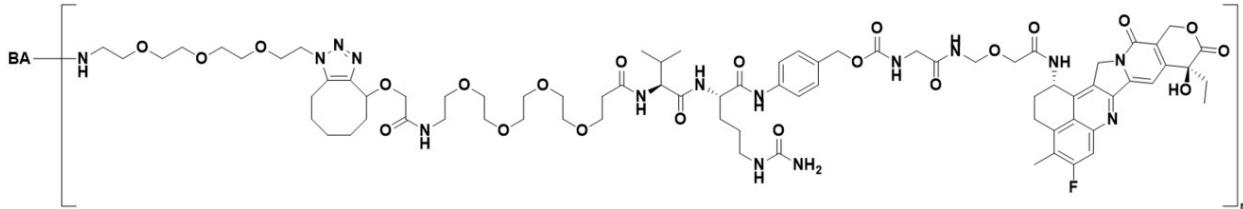
前記癌が、肺癌、前立腺癌、膀胱癌、子宮頸癌、結腸癌、腎臓癌、乳癌、肺臓癌、胃癌、子宮癌および卵巣癌からなる群より選択される、請求項12に記載の使用。

**【請求項 1 4】**

前記癌が、非小細胞肺癌である、請求項13に記載の使用。

**【請求項 1 5】**

前記化合物は、以下の構造を有し、

**【化11】**

nは約1～約8の数であり、

BAは第1の抗原結合性ドメイン(D1)と第2の抗原結合性ドメイン(D2)とを含む、二重特異性抗体またはその抗原結合性フラグメントであり、

前記D1は、ヒトMETの第1のエピトープを特異的に結合し、

前記D2は、ヒトMETの第2のエピトープを特異的に結合する、

請求項12に記載の使用。

**【請求項 1 6】**

前記二重特異性抗体またはその抗原結合性フラグメントの第1の抗原結合性ドメイン(D1)は、

配列番号2014のアミノ酸配列を含むHCDR1、

配列番号2016のアミノ酸配列を含むHCDR2、

10

20

30

40

50

配列番号 2018 のアミノ酸配列を含む H C D R 3、  
 配列番号 2094 のアミノ酸配列を含む L C D R 1、  
 配列番号 2096 のアミノ酸配列を含む L C D R 2、  
 配列番号 2098 のアミノ酸配列を含む L C D R 3、  
 を含み、

前記二重特異性抗体またはその抗原結合性フラグメントの第 2 の抗原結合性ドメイン (D 2) は、

配列番号 2038 のアミノ酸配列を含む H C D R 1、  
 配列番号 2040 のアミノ酸配列を含む H C D R 2、  
 配列番号 2042 のアミノ酸配列を含む H C D R 3、  
 配列番号 2094 のアミノ酸配列を含む L C D R 1、  
 配列番号 2096 のアミノ酸配列を含む L C D R 2、  
 配列番号 2098 のアミノ酸配列を含む L C D R 3、  
 を含む、請求項 15 に記載の使用。

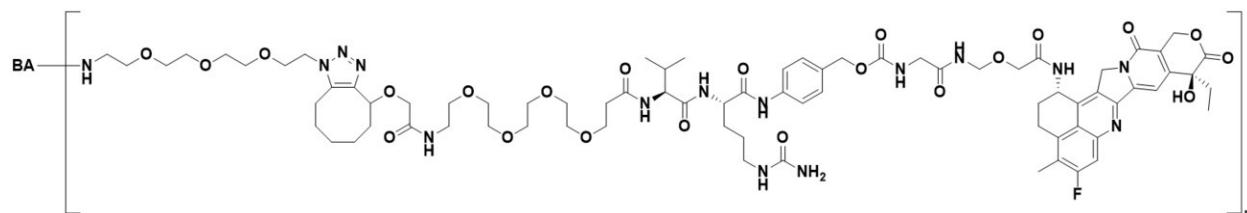
10

20

#### 【請求項 17】

以下の構造を有する化合物であって、

#### 【化 12】



20

n は、1 ~ 8 の整数であり、

BA は抗 S T E A P 2 抗体またはその抗原結合性フラグメントである、化合物を含む、医薬組成物。

#### 【請求項 18】

前記抗 S T E A P 2 抗体またはその抗原結合性フラグメントは、それぞれ配列番号 4 - 6 - 8 - 1 2 - 1 4 - 1 6、2 0 - 2 2 - 2 4 - 2 8 - 3 0 - 3 2、3 6 - 3 8 - 4 0 - 4 4 - 4 6 - 4 8、5 2 - 5 4 - 5 6 - 6 0 - 6 2 - 6 4、6 8 - 7 0 - 7 2 - 6 0 - 6 2 - 6 4、7 6 - 7 8 - 8 0 - 6 0 - 6 2 - 6 4、8 4 - 8 6 - 8 8 - 6 0 - 6 2 - 6 4、9 2 - 9 4 - 9 6 - 6 0 - 6 2 - 6 4、1 0 0 - 1 0 2 - 1 0 4 - 6 0 - 6 2 - 6 4、1 0 8 - 1 1 0 - 1 1 2 - 1 1 6 - 1 1 8 - 1 2 0、1 2 4 - 1 2 6 - 1 2 8 - 1 3 2 - 1 3 4 - 1 3 6、1 4 0 - 1 4 2 - 1 4 4 - 1 4 8 - 1 5 0 - 1 5 2、1 5 6 - 1 5 8 - 1 6 0 - 1 6 4 - 1 6 6 - 1 6 8、1 7 2 - 1 7 4 - 1 7 6 - 1 8 0 - 1 8 2 - 1 8 4、1 8 8 - 1 9 0 - 1 9 2 - 1 9 6 - 1 9 8 - 2 0 0、2 0 4 - 2 0 6 - 2 0 8 - 2 1 2 - 2 1 4 - 2 1 6、2 2 0 - 2 2 2 - 2 2 4 - 2 2 8 - 2 3 0 - 2 3 2、2 3 6 - 2 3 8 - 2 4 0 - 2 4 4 - 2 4 6 - 2 4 8、2 5 2 - 2 5 4 - 2 5 6 - 2 6 0 - 2 6 2 - 2 6 4、2 6 8 - 2 7 0 - 2 7 2 - 2 7 6 - 2 7 8 - 2 8 0、2 8 4 - 2 8 6 - 2 8 8 - 2 9 2 - 2 9 4 - 2 9 6、3 0 0 - 3 0 2 - 3 0 4 - 3 0 8 - 3 1 0 - 3 1 2、3 1 6 - 3 1 8 - 3 2 0 - 3 2 4 - 3 2 6 - 3 2 8、3 3 2 - 3 3 4 - 3 3 6 - 3 4 0 - 3 4 2 - 3 4 4、3 4 8 - 3 5 0 - 3 5 2 - 3 5 6 - 3 5 8 - 3 6 0、3 6 4 - 3 6 6 - 3 6 8 - 3 7 2 - 3 7 4 - 3 7 6、および 3 8 0 - 3 8 2 - 3 8 4 - 3 8 8 - 3 9 0 - 3 9 2 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、H C D R 1 - H C D R 2 - H C D R 3 - L C D R 1 - L C D R 2 - L C D R 3 ドメインを含む、請求項 17 に記載の医薬組成物。

40

#### 【請求項 19】

S T E A P 2 の発現もしくは活性または S T E A P 2 + 細胞の増殖に関連するか媒介される、疾患または障害を処置するための薬剤の製造における、請求項 17 から 18 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。

50

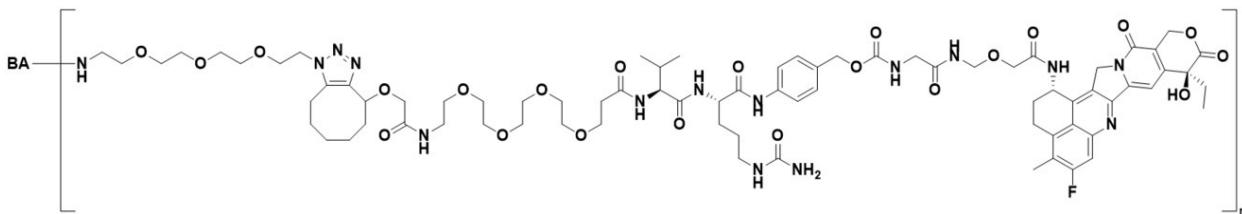
## 【請求項 20】

前記疾患または障害は前立腺癌である、請求項 19 に記載の使用。

## 【請求項 21】

以下の式を有する抗体薬物コンジュゲートを調製する方法であって、

## 【化 13】

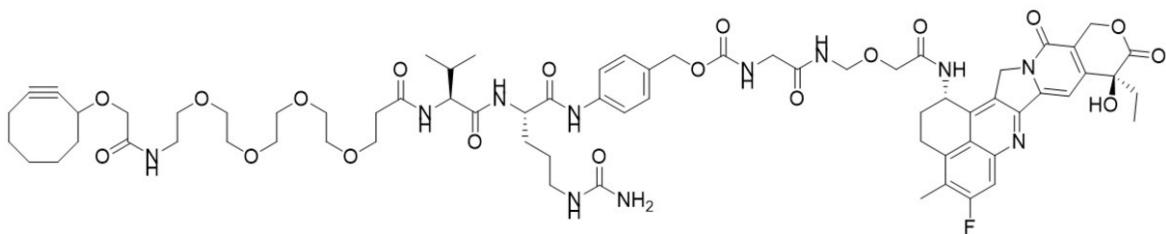


10

該方法は、

a )

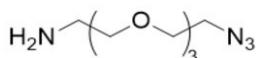
## 【化 14】



20

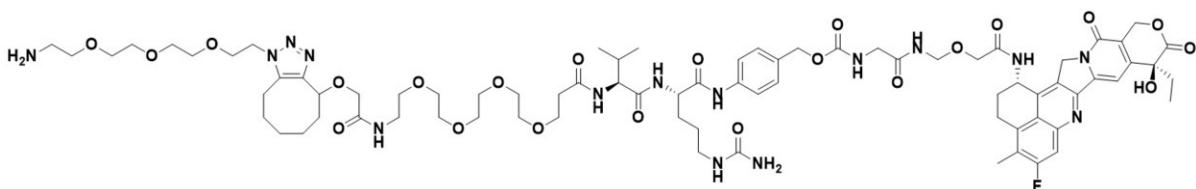
の構造を有する化合物を、

## 【化 15】



の構造を有する化合物に接触させ、

## 【化 16】



30

の構造を有する中間体化合物を得る工程と、

b ) 微生物トランスクルタミナーゼの存在下、前記中間体を B A にさらし、前記抗体薬物コンジュゲートを得る工程と、を含み、

ここで、前記 B A は、抗 S T E A P 2 抗体またはその抗原結合性フラグメントであるか、または、第 1 の抗原結合性ドメイン ( D 1 ) と第 2 の抗原結合性ドメイン ( D 2 ) とを含む、抗 M E T 二重特異性抗体またはその抗原結合性フラグメントであり、

40

前記 D 1 は、ヒト M E T の第 1 のエピトープを特異的に結合し、

前記 D 2 は、ヒト M E T の第 2 のエピトープを特異的に結合する、方法。

## 【請求項 22】

前記 B A は、抗 M E T 二重特異性抗体またはその抗原結合性フラグメントであり、

前記 D 1 は、配列番号 2 0 1 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 ( H C V R ) 内の 3 つの重鎖相補性決定領域 ( H C D R 1 、 H C D R 2 、および H C D R 3 ) 、および配列番号 2 0 9 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 ( L C V R ) 内の 3 つの軽鎖相補性決定領域 ( L C D R 1 、 L C D R 2 、および L C D R 3 ) を含み、

50

前記 D 2 は、配列番号 2 0 3 6 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 ( H C V R ) 内の 3 つの重鎖相補性決定領域 ( H C D R 1 、 H C D R 2 、 および H C D R 3 ) 、 および配列番号 2 0 9 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 ( L C V R ) 内の 3 つの軽鎖相補性決定領域 ( L C D R 1 、 L C D R 2 、 および L C D R 3 ) を含む、  
請求項 2 1 に記載の方法。

**【請求項 2 3】**

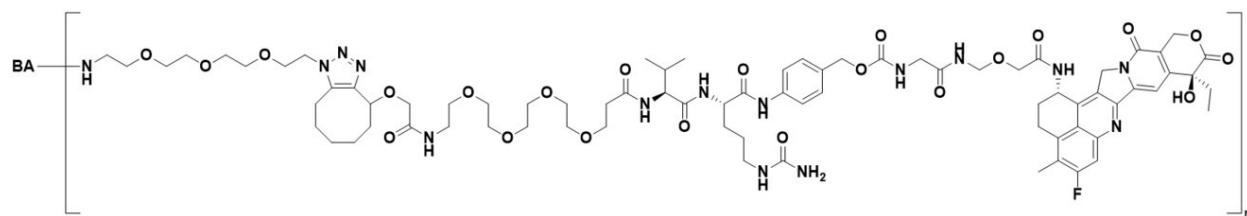
前記 B A は、抗 S T E A P 2 抗体またはその抗原結合性フラグメントであり、

前記抗 S T E A P 2 抗体またはその抗原結合性フラグメントは、配列番号 2 / 1 0 、 1  
8 / 2 6 、 3 4 / 4 2 、 5 0 / 5 8 、 6 6 / 5 8 、 7 4 / 5 8 、 8 2 / 5 8 、 9 0 / 5 8  
、 9 8 / 5 8 、 1 0 6 / 1 1 4 、 1 2 2 / 1 3 0 、 1 3 8 / 1 4 6 、 1 5 4 / 1 6 2 、 1  
10  
7 0 / 1 7 8 、 1 8 6 / 1 9 4 、 2 0 2 / 2 1 0 、 2 1 8 / 2 2 6 、 2 3 4 / 2 4 2 、 2  
5 0 / 2 5 8 、 2 6 6 / 2 7 4 、 2 8 2 / 2 9 0 、 2 9 8 / 3 0 6 、 3 1 4 / 3 2 2 、 3  
3 0 / 3 3 8 、 3 4 6 / 3 5 4 、 3 6 2 / 3 7 0 、 および 3 7 8 / 3 8 6 からなる群から  
選択される H C V R / L C V R アミノ酸配列対の重鎖 C D R および軽鎖 C D R を含む、  
請求項 2 1 に記載の方法。

**【請求項 2 4】**

以下の式を有する抗体薬物コンジュゲートを調製する方法であって、

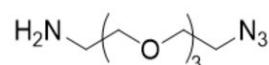
**【化 1 7】**



該方法は、

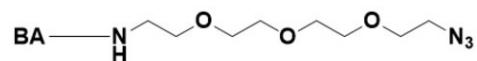
a ) 微生物トランスグルタミナーゼの存在下、

**【化 1 8】**



の構造を有する化合物を B A にさらし、

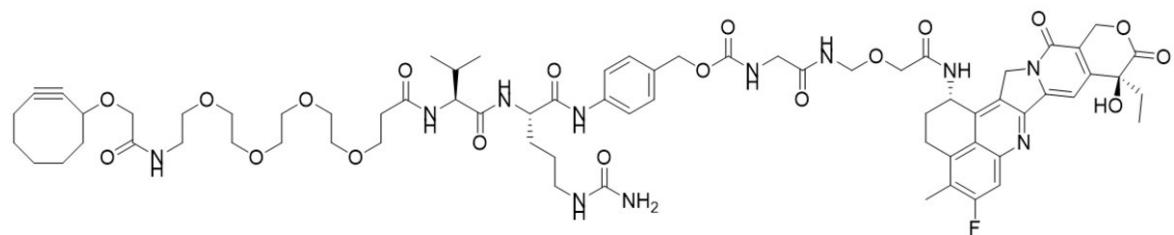
**【化 1 9】**



の構造の、ハンドルを有する中間体抗体を得る工程と、

b ) 前記ハンドルを有する中間体抗体を、

**【化 2 0】**



の構造を有する化合物に接触させ、前記抗体薬物コンジュゲートを得る工程と、を含み、

前記 B A は、抗 S T E A P 2 抗体またはその抗原結合性フラグメントであるか、または  
、第 1 の抗原結合性ドメイン ( D 1 ) と第 2 の抗原結合性ドメイン ( D 2 ) とを含む、抗  
M E T 二重特異性抗体またはその抗原結合性フラグメントであり、

20

30

40

50

前記 D 1 は、ヒト M E T の第 1 のエピトープを特異的に結合し、  
前記 D 2 は、ヒト M E T の第 2 のエピトープを特異的に結合する、  
方法。

#### 【請求項 2 5】

前記 B A は、抗 M E T 二重特異性抗体またはその抗原結合性フラグメントであり、  
前記 D 1 は、配列番号 2 0 1 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 ( H C V R ) 内の 3  
つの重鎖相補性決定領域 ( H C D R 1 、 H C D R 2 、および H C D R 3 ) 、および配列番  
号 2 0 9 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 ( L C V R ) 内の 3 つの軽鎖相補性決定領域  
( L C D R 1 、 L C D R 2 、および L C D R 3 ) を含み、  
前記 D 2 は、配列番号 2 0 3 6 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 ( H C V R ) 内の 3  
つの重鎖相補性決定領域 ( H C D R 1 、 H C D R 2 、および H C D R 3 ) 、および配列番  
号 2 0 9 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 ( L C V R ) 内の 3 つの軽鎖相補性決定領域  
( L C D R 1 、 L C D R 2 、および L C D R 3 ) を含む、  
請求項 2 4 に記載の方法。

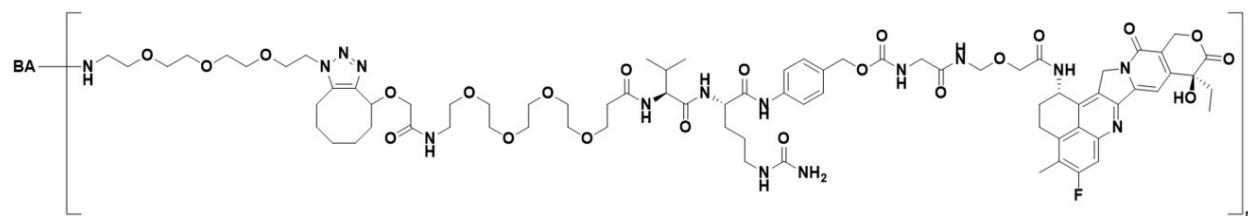
#### 【請求項 2 6】

前記 B A は、抗 S T E A P 2 抗体またはその抗原結合性フラグメントであり、  
前記抗 S T E A P 2 抗体またはその抗原結合性フラグメントは、配列番号 2 / 1 0 、 1  
8 / 2 6 、 3 4 / 4 2 、 5 0 / 5 8 、 6 6 / 5 8 、 7 4 / 5 8 、 8 2 / 5 8 、 9 0 / 5 8  
、 9 8 / 5 8 、 1 0 6 / 1 1 4 、 1 2 2 / 1 3 0 、 1 3 8 / 1 4 6 、 1 5 4 / 1 6 2 、 1  
7 0 / 1 7 8 、 1 8 6 / 1 9 4 、 2 0 2 / 2 1 0 、 2 1 8 / 2 2 6 、 2 3 4 / 2 4 2 、 2  
5 0 / 2 5 8 、 2 6 6 / 2 7 4 、 2 8 2 / 2 9 0 、 2 9 8 / 3 0 6 、 3 1 4 / 3 2 2 、 3  
3 0 / 3 3 8 、 3 4 6 / 3 5 4 、 3 6 2 / 3 7 0 、 および 3 7 8 / 3 8 6 からなる群から  
選択される H C V R / L C V R アミノ酸配列対の重鎖 C D R および軽鎖 C D R を含む、 請  
求項 2 4 に記載の方法。

#### 【請求項 2 7】

以下の構造を有する化合物であって、

#### 【化 2 1】



30

n は 1 ~ 8 の整数であり、

B A は第 1 の抗原結合性ドメイン ( D 1 ) と第 2 の抗原結合性ドメイン ( D 2 ) とを含  
む、二重特異性抗体またはその抗原結合性フラグメントであり、

前記 D 1 は、ヒト M E T の第 1 のエピトープを特異的に結合し、

前記 D 2 は、ヒト M E T の第 2 のエピトープを特異的に結合し、

前記 D 1 は、配列番号 2 0 1 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 ( H C V R ) 内の  
3 つの重鎖相補性決定領域 ( H C D R 1 、 H C D R 2 、および H C D R 3 ) 、および配列  
番号 2 0 9 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 ( L C V R ) 内の 3 つの軽鎖相補性決定  
領域 ( L C D R 1 、 L C D R 2 、および L C D R 3 ) を含み、

前記 D 2 は、配列番号 2 0 3 6 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 ( H C V R ) 内の  
3 つの重鎖相補性決定領域 ( H C D R 1 、 H C D R 2 、および H C D R 3 ) 、および配列  
番号 2 0 9 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 ( L C V R ) 内の 3 つの軽鎖相補性決定  
領域 ( L C D R 1 、 L C D R 2 、および L C D R 3 ) を含む、  
化合物。

#### 【請求項 2 8】

前記 D 1 は、配列番号 2 0 1 2 のアミノ酸配列またはそれと少なくとも 9 5 % 同一であ

50

るアミノ酸配列を含む H C V R 、および、

配列番号 2 0 9 2 のアミノ酸配列またはそれと少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含む L C V R を含む、

請求項 2 7 に記載の化合物。

**【請求項 2 9】**

前記 D 1 は、配列番号 2 0 1 2 のアミノ酸配列を含む H C V R 、および、

配列番号 2 0 9 2 のアミノ酸配列を含む L C V R を含む、

請求項 2 8 に記載の化合物。

**【請求項 3 0】**

前記 D 2 は、配列番号 2 0 3 6 のアミノ酸配列またはそれと少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含む H C V R 、および、

配列番号 2 0 9 2 のアミノ酸配列またはそれと少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含む L C V R を含む、

請求項 2 7 に記載の化合物。

**【請求項 3 1】**

前記 D 2 は、配列番号 2 0 3 6 のアミノ酸配列を含む H C V R 、および、

配列番号 2 0 9 2 のアミノ酸配列を含む L C V R を含む、

請求項 3 0 に記載の化合物。

**【請求項 3 2】**

請求項 2 7 から 3 1 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物。

**【請求項 3 3】**

M E T の発現もしくは活性、または M E T + 細胞の増殖に関連するか媒介される腫瘍に罹患した対象における癌を治療するための薬剤の製造における、請求項 2 7 から 3 1 のいずれか一項に記載の化合物または請求項 3 2 に記載の医薬組成物の使用。

**【請求項 3 4】**

前記癌が、肺癌、前立腺癌、膀胱癌、子宮頸癌、結腸癌、腎臓癌、乳癌、肺臓癌、胃癌、子宮癌および卵巣癌からなる群より選択される、請求項 3 3 に記載の使用。

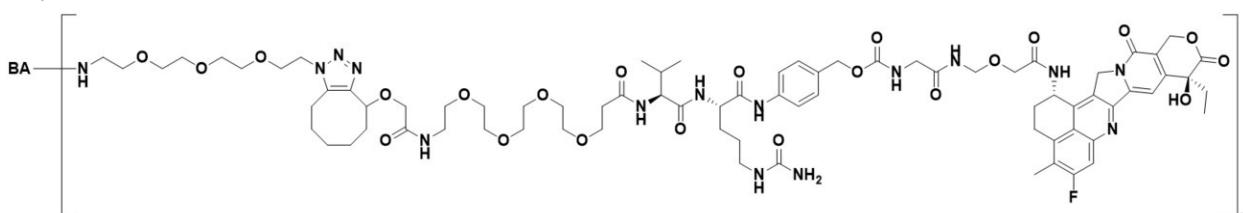
**【請求項 3 5】**

前記癌が、非小細胞肺癌である、請求項 3 4 に記載の使用。

**【請求項 3 6】**

以下の構造を有する化合物であって、

**【化 2 2】**



n は約 1 ~ 約 8 の範囲であり、

B A は、抗 S T E A P 2 抗体またはその抗原結合性フラグメントであるか、または、第 1 の抗原結合性ドメイン (D 1 ) と第 2 の抗原結合性ドメイン (D 2 ) とを含む、抗 M E T 二重特異性抗体またはその抗原結合性フラグメントである、化合物。

**【請求項 3 7】**

前記 B A は、抗 M E T 二重特異性抗体またはその抗原結合性フラグメントであり、

前記 D 1 は、ヒト M E T の第 1 のエピトープを特異的に結合し、

前記 D 1 は、配列番号 2 0 1 4 のアミノ酸配列を含む H C D R 1 、

配列番号 2 0 1 6 のアミノ酸配列を含む H C D R 2 、

配列番号 2 0 1 8 のアミノ酸配列を含む H C D R 3 、

10

20

30

40

50

配列番号 2094 のアミノ酸配列を含む L C D R 1、  
 配列番号 2096 のアミノ酸配列を含む L C D R 2、  
 配列番号 2098 のアミノ酸配列を含む L C D R 3、  
 を含み、

前記 D 2 は、ヒト M E T の第 2 のエピトープを特異的に結合し、  
 前記 D 2 は、配列番号 2038 のアミノ酸配列を含む H C D R 1、  
 配列番号 2040 のアミノ酸配列を含む H C D R 2、  
 配列番号 2042 のアミノ酸配列を含む H C D R 3、  
 配列番号 2094 のアミノ酸配列を含む L C D R 1、  
 配列番号 2096 のアミノ酸配列を含む L C D R 2、  
 配列番号 2098 のアミノ酸配列を含む L C D R 3、  
 を含む、請求項 36 に記載の化合物。

#### 【請求項 38】

前記 D 1 は、配列番号 2012 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 (H C V R ) 内の 3 つの重鎖相補性決定領域 (H C D R 1、H C D R 2、および H C D R 3)、および配列番号 2092 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 (L C V R ) 内の 3 つの軽鎖相補性決定領域 (L C D R 1、L C D R 2、および L C D R 3) を含み、

前記 D 2 は、配列番号 2036 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 (H C V R ) 内の 3 つの重鎖相補性決定領域 (H C D R 1、H C D R 2、および H C D R 3)、および配列番号 2092 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 (L C V R ) 内の 3 つの軽鎖相補性決定領域 (L C D R 1、L C D R 2、および L C D R 3) を含む、  
 請求項 37 に記載の化合物。

#### 【請求項 39】

M E T の発現もしくは活性、または M E T + 細胞の増殖に関連するか媒介される腫瘍に罹患した対象における癌を治療するための薬剤の製造における、請求項 36 から 38 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

#### 【請求項 40】

前記癌が、肺癌、前立腺癌、膀胱癌、子宮頸癌、結腸癌、腎臓癌、乳癌、肺臓癌、胃癌、子宮癌および卵巣癌からなる群より選択される、請求項 39 に記載の使用。

#### 【請求項 41】

前記癌が、非小細胞肺癌である、請求項 40 に記載の使用。

#### 【請求項 42】

前記 B A は抗 S T E A P 2 抗体またはその抗原結合性フラグメントであり、  
 前記抗 S T E A P 2 抗体またはその抗原結合性フラグメントは、それぞれ配列番号 4 - 6 - 8 - 1 2 - 1 4 - 1 6、2 0 - 2 2 - 2 4 - 2 8 - 3 0 - 3 2、3 6 - 3 8 - 4 0 - 4 4 - 4 6 - 4 8、5 2 - 5 4 - 5 6 - 6 0 - 6 2 - 6 4、6 8 - 7 0 - 7 2 - 6 0 - 6 2 - 6 4、7 6 - 7 8 - 8 0 - 6 0 - 6 2 - 6 4、8 4 - 8 6 - 8 8 - 6 0 - 6 2 - 6 4、9 2 - 9 4 - 9 6 - 6 0 - 6 2 - 6 4、1 0 0 - 1 0 2 - 1 0 4 - 6 0 - 6 2 - 6 4、1 0 8 - 1 1 0 - 1 1 2 - 1 1 6 - 1 1 8 - 1 2 0、1 2 4 - 1 2 6 - 1 2 8 - 1 3 2 - 1 3 4 - 1 3 6、1 4 0 - 1 4 2 - 1 4 4 - 1 4 8 - 1 5 0 - 1 5 2、1 5 6 - 1 5 8 - 1 6 0 - 1 6 4 - 1 6 6 - 1 6 8、1 7 2 - 1 7 4 - 1 7 6 - 1 8 0 - 1 8 2 - 1 8 4、1 8 8 - 1 9 0 - 1 9 2 - 1 9 6 - 1 9 8 - 2 0 0、2 0 4 - 2 0 6 - 2 0 8 - 2 1 2 - 2 1 4 - 2 1 6、2 2 0 - 2 2 2 - 2 2 4 - 2 2 8 - 2 3 0 - 2 3 2、2 3 6 - 2 3 8 - 2 4 0 - 2 4 4 - 2 4 6 - 2 4 8、2 5 2 - 2 5 4 - 2 5 6 - 2 6 0 - 2 6 2 - 2 6 4、2 6 8 - 2 7 0 - 2 7 2 - 2 7 6 - 2 7 8 - 2 8 0、2 8 4 - 2 8 6 - 2 8 8 - 2 9 2 - 2 9 4 - 2 9 6、3 0 0 - 3 0 2 - 3 0 4 - 3 0 8 - 3 1 0 - 3 1 2、3 1 6 - 3 1 8 - 3 2 0 - 3 2 4 - 3 2 6 - 3 2 8、3 3 2 - 3 3 4 - 3 3 6 - 3 4 0 - 3 4 2 - 3 4 4、3 4 8 - 3 5 0 - 3 5 2 - 3 5 6 - 3 5 8 - 3 6 0、3 6 4 - 3 6 6 - 3 6 8 - 3 7 2 - 3 7 4 - 3 7 6、および 3 8 0 - 3 8 2 - 3 8 4 - 3 8 8 - 3 9 0 - 3 9 2 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、H C D R 1 - H C D R 2 - H C D R 3 - L C D R 1 - 40

L C D R 2 - L C D R 3 ドメインを含む、請求項 3 6 に記載の化合物。

【請求項 4 3】

前記抗 S T E A P 2 抗体またはその抗原結合性フラグメントは、配列番号 2 / 1 0 、 1 8 / 2 6 、 3 4 / 4 2 、 5 0 / 5 8 、 6 6 / 5 8 、 7 4 / 5 8 、 8 2 / 5 8 、 9 0 / 5 8 、 9 8 / 5 8 、 1 0 6 / 1 1 4 、 1 2 2 / 1 3 0 、 1 3 8 / 1 4 6 、 1 5 4 / 1 6 2 、 1 7 0 / 1 7 8 、 1 8 6 / 1 9 4 、 2 0 2 / 2 1 0 、 2 1 8 / 2 2 6 、 2 3 4 / 2 4 2 、 2 5 0 / 2 5 8 、 2 6 6 / 2 7 4 、 2 8 2 / 2 9 0 、 2 9 8 / 3 0 6 、 3 1 4 / 3 2 2 、 3 3 0 / 3 3 8 、 3 4 6 / 3 5 4 、 3 6 2 / 3 7 0 、 および 3 7 8 / 3 8 6 からなる群から選択される H C V R / L C V R アミノ酸配列対の重鎖 C D R および軽鎖 C D R を含む、請求項 4 2 に記載の化合物。

【請求項 4 4】

S T E A P 2 の発現もしくは活性、または S T E A P 2 + 細胞の増殖に関連するか媒介される疾患または障害を処置するための薬剤の製造における、請求項 4 2 から 4 3 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 4 5】

前記疾患または障害は前立腺癌である、請求項 4 4 に記載の使用。

10

20

30

40

50