【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4年7月28日(2022.7.28)

【国際公開番号】WO2020/071365
【公表番号】特表2022-514148(P2022-514148A)
【公表日】令和4年2月10日(2022.2.10)
【年通号数】公開公報(特許)2022-025
【出願番号】特願2021-518202(P2021-518202)
【国際特許分類】
Ｃ１２Ｎ 15/09(2006.01)
Ｃ１２Ｎ 15/12(2006.01)
Ｃ０７Ｋ 16/46(2006.01)
Ｃ０７Ｋ 16/28(2006.01)
Ａ６１Ｋ 39/395(2006.01)
Ａ６１Ｐ 35/00(2006.01)
Ａ６１Ｐ 35/02(2006.01)
Ａ６１Ｋ 45/00(2006.01)
Ａ６１Ｋ 38/16(2006.01)
Ａ６１Ｋ 47/68(2017.01)
Ａ６１Ｋ 38/07(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/5517(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ１２Ｎ 15/09　　ＺＺＮＡ
Ｃ１２Ｎ 15/12
Ｃ０７Ｋ 16/46
Ｃ０７Ｋ 16/28
Ａ６１Ｋ 39/395　　Ｌ
Ａ６１Ｋ 39/395　　Ｔ
Ａ６１Ｐ 35/00
Ａ６１Ｐ 35/02
Ａ６１Ｋ 45/00
Ａ６１Ｋ 38/16
Ａ６１Ｋ 47/68
Ａ６１Ｋ 38/07
Ａ６１Ｋ 31/5517

【手続補正書】
【提出日】令和4年7月20日(2022.7.20)
【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】
（ａ）シンデカン－１（ＣＤ１３８）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分および（ｂ）線維芽細胞増殖因子受容体３（ＦＧＦＲ３）に特異的に結合するフィノマーを含む二重特異性結合物質であって、フィノマーは、（ｉ）GVTLFVALYDYEVYGPTPMLSFHKGEKFQIL(X_1)(X_2)(X_3)(X_4)GPYWEARSL(X_5)TGETG(X_6)IPSNYVAPVDS

IQ（配列番号９９）または（ｉｉ）GVTLFVALYDYEVMSTTALSFHKGEKFQILSQSP HGQYWEARSLTTGETG(X7)IPSNYVAPVDSIQ（配列番号１１３）のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含み、アミノ酸（Ｘ１）、（Ｘ２）、（Ｘ３）、（Ｘ４）、（Ｘ５）、（Ｘ６）および（Ｘ７）は、任意のアミノ酸から選択される、二重特異性結合物質。

【請求項２】

シンデカン－１（ＣＤ１３８）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分が、以下の軽鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）：

（ｉ）配列番号２～１５から選択されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１（軽鎖ＣＤＲ１）、

（ｉｉ）配列番号１６～２６から選択されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２（軽鎖ＣＤＲ２）および

（ｉｉｉ）配列番号２７～３３から選択されるアミノ酸配列アミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３（軽鎖ＣＤＲ３）、

および、以下の重鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）：

（ｉｖ）配列番号４５～５９から選択されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１（重鎖ＣＤＲ１）、

（ｖ）配列番号６０～７１から選択されるアミノ酸配列アミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２（重鎖ＣＤＲ２）および

（ｖｉ）配列番号７２～８１から選択されるアミノ酸配列アミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３（重鎖ＣＤＲ３）を含む、請求項１に記載の二重特異性結合物質。

【請求項３】

（ｉ）ＣＤＲ－Ｌ１が、配列番号３のアミノ酸配列を含み、

（ｉｉ）ＣＤＲ－Ｌ２が、配列番号１８のアミノ酸配列を含み、

（ｉｉｉ）ＣＤＲ－Ｌ３が、配列番号２８のアミノ酸配列を含み、

（ｉｖ）ＣＤＲ－Ｈ１が、配列番号４７のアミノ酸配列を含み、

（ｖ）ＣＤＲ－Ｈ２が、配列番号６０のアミノ酸配列を含み、および

（ｖｉ）ＣＤＲ－Ｈ３が、配列番号７３のアミノ酸配列アミノ酸配列を含む、請求項２に記載の二重特異性結合物質。

【請求項４】

（ｉ）ＣＤＲ－Ｌ１が、配列番号２のアミノ酸配列を含み、

（ｉｉ）ＣＤＲ－Ｌ２が、配列番号１７のアミノ酸配列を含み、

（ｉｉｉ）ＣＤＲ－Ｌ３が、配列番号２７のアミノ酸配列を含み、

（ｉｖ）ＣＤＲ－Ｈ１が、配列番号４７のアミノ酸配列を含み、

（ｖ）ＣＤＲ－Ｈ２が、配列番号６１のアミノ酸配列を含み、および

（ｖｉ）ＣＤＲ－Ｈ３が、配列番号７３のアミノ酸配列を含む、請求項２に記載の二重特異性結合物質。

【請求項５】

抗体またはその抗原結合部分が、配列番号４１、４２および４３からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むヒト化軽鎖可変領域および配列番号８９、９０、９１および９２からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むヒト化重鎖可変領域を含む、請求項３または４に記載の二重特異性結合物質。

【請求項６】

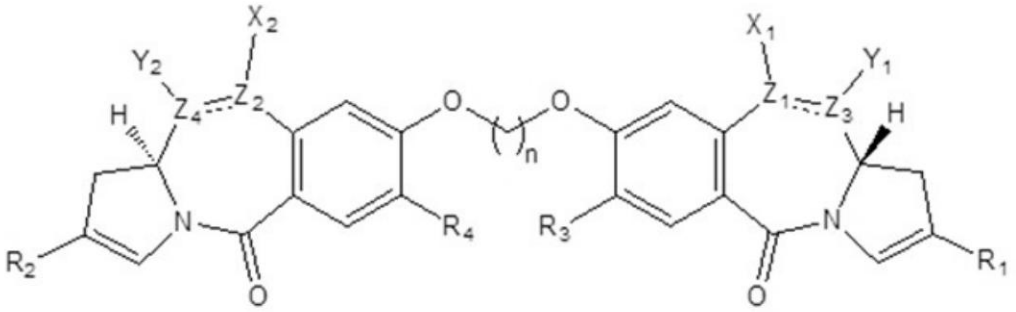
抗体またはその抗原結合部分が、配列番号４１のアミノ酸配列を含むヒト化軽鎖可変領域および配列番号９０のアミノ酸配列を含むヒト化重鎖可変領域を含む、請求項５に記載の二重特異性結合物質。

【請求項７】

抗体またはその抗原結合部分が、配列番号４４のアミノ酸配列アミノ酸配列を含むヒト化軽鎖および配列番号９３のアミノ酸配列アミノ酸配列を含むヒト化重鎖を含む、請求項６に記載の二重特異性結合物質。

【請求項８】
（ｉ）ＣＤＲ－Ｌ１が、配列番号４のアミノ酸配列を含み、
（ｉｉ）ＣＤＲ－Ｌ２が、配列番号２０のアミノ酸配列を含み、
（ｉｉｉ）ＣＤＲ－Ｌ３が、配列番号２９のアミノ酸配列を含み、
（ｉｖ）ＣＤＲ－Ｈ１が、配列番号５０のアミノ酸配列を含み、
（ｖ）ＣＤＲ－Ｈ２が、配列番号６３のアミノ酸配列を含み、および
（ｖｉ）ＣＤＲ－Ｈ３が、配列番号７５のアミノ酸配列を含む、請求項２に記載の二重特異性結合物質。
【請求項９】
フィノマーが、ヒトＦＧＦＲ３アイソフォーム３ｂおよびＦＧＦＲ３アイソフォーム３ｃに特異的に結合する、請求項１から８のいずれか一項に記載の二重特異性結合物質。
【請求項１０】
フィノマーがGVTLFVALYDYEVYGPTPMLSFHKGEKFQIL(X_1)(X_2)(X_3)(X_4)GPYWEARSL(X_5)TGETG(X_6)IPSNYVAPVDSIQ（配列番号９９）を含むアミノ酸配列を有し、
（Ｘ１）が、Ｎ、ＲまたはＫであり、
（Ｘ２）が、Ｓ、Ｇ、ＫまたはＲであり、
（Ｘ３）が、ＳまたはＧであり、
（Ｘ４）が、Ｅ、Ｑ、Ｄ、ＳまたはＫであり、
（Ｘ５）が、ＴまたはＡであり、および
（Ｘ６）が、Ｙ、ＷまたはＬである、請求項１から９のいずれか一項に記載の二重特異性結合物質。
【請求項１１】
（Ｘ１）が、ＲまたはＫであり、
（Ｘ２）が、Ｇ、ＫまたはＲであり、
（Ｘ３）が、Ｓであり、
（Ｘ４）が、Ｑ、Ｄ、ＳまたはＫであり、
（Ｘ５）が、ＴまたはＡであり、および
（Ｘ６）が、ＷまたはＬである、請求項１０に記載の二重特異性結合物質。
【請求項１２】
フィノマーが、
（配列番号１０１；ＦＦ２Ｌ４Ｃ３）GVTLFVALYDYEVYGPTPMLSFHKGEKFQILNSSEGPYWEARSLTTGETGLIPSNYVAPVDSIQ;
（配列番号１０３；ＦＦ４４Ｌ６５Ｇ１２）GVTLFVALYDYEVYGPTPMLSFHKGEKFQILRGGQGPYWEARSLTTGETGLIPSNYVAPVDSIQ;
（配列番号１０５；ＦＦ４４Ｌ６５Ｇ７）GVTLFVALYDYEVYGPTPMLSFHKGEKFQILRGGDGPYWEARSLTTGETGLIPSNYVAPVDSIQ;
（配列番号１０７；ＦＦ４８Ｌ６６Ｇ７；「Ｇ７」）GVTLFVALYDYEVYGPTPMLSFHKGEKFQILKGGSGPYWEARSLTTGETGLIPSNYVAPVDSIQ;
（配列番号１０９；ＦＦ４３Ｌ６５Ｄ５）GVTLFVALYDYEVYGPTPMLSFHKGEKFQILRKGKGPYWEARSLATGETGLIPSNYVAPVDSIQ;
（配列番号１１１；ＦＦ４４Ｌ６５Ｂ７）GVTLFVALYDYEVYGPTPMLSFHKGEKFQILRRGSGPYWEARSLTTGETGLIPSNYVAPVDSIQ;および
（配列番号１１６；ＦＦ４０Ｌ５４Ａ５）GVTLFVALYDYEVMSTTALSFHKGEKFQILSQSPHGQYWEARSLTTGETGWIPSNYVAPVDSIQ
から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項１から１１のいずれか一項に記載の二重特異性結合物質。
【請求項１３】
フィノマーが、リンカーによって抗体またはその抗原結合部分に共有結合によって結合される、請求項１から１２のいずれか一項に記載の二重特異性結合物質。

【請求項１４】
抗悪性腫瘍剤をさらに含む、請求項１から１３のいずれか一項に記載の二重特異性結合物質。
【請求項１５】
抗悪性腫瘍剤が、ピロロベンゾジアゼピン毒素を含む、請求項１４に記載の二重特異性結合物質。
【請求項１６】
ピロロベンゾジアゼピン毒素が、化学式（Ｉ）：
【化１】

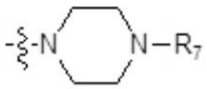


（Ｉ）

［式中、
Ｚ１およびＺ２は、両方ともＮであり、
Ｚ３およびＺ４は、両方ともＣであり、
二重破線
【化２】



は、単結合または二重結合を表し、
ｎは、１～１０であり、
Ｒ３およびＲ４の各々は独立に、ＨまたはＣ１～４アルコキシルであり、
Ｒ１およびＲ２の各々は独立に、Ｈ、Ｃ１～５アルキル、Ｃ３～６シクロアルキル、Ｃ２～５アルケニルおよびＲ５で適宜置換されたフェニルからなる群から選択され、
Ｒ５は、－ＮＨ２、－ＮＨＲ６および次構造
【化３】



を有するＲ７で置換されたピペラジニルからなる群から選択され、
（ここで、Ｒ６は、連結基を含み、
Ｒ７は、ＨまたはＣ１～５アルキルである）、
Ｘ１は、ヌル、保護基であるかまたは連結基を含み、
Ｘ２は、ヌル、保護基であるかまたは連結基を含み、
Ｘ１、Ｘ２、Ｒ１およびＲ２のうち１つのみが連結基を含み、
Ｙ１およびＹ２の各々は独立に、ヌル、ＯＨまたはＳＯ３Ｈのいずれかであり、
（ｉ）Ｘ１が連結基を含む場合には、

【化４－１】



はＮ－Ｃであり、
（ｉｉ）Ｘ２が連結基を含む場合には、
【化４－２】



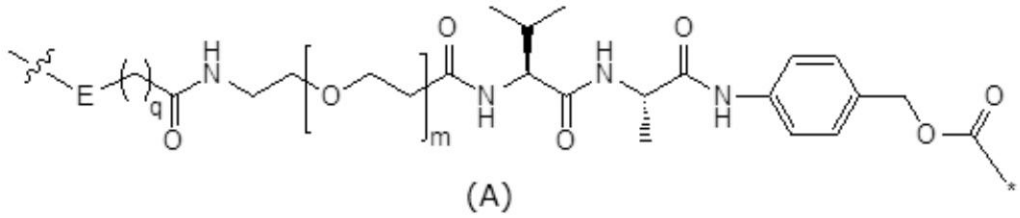
はＮ－Ｃであり、
（ｉｉｉ）Ｘ１が保護基である場合には、
【化４－３】



はＮ－Ｃであり、
（ｉｖ）Ｘ２が保護基である場合には、
【化４－４】



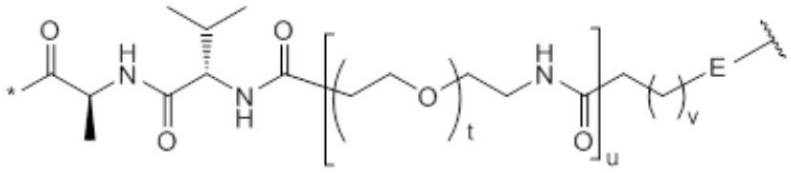
はＮ－Ｃである、
ヌルは、必要な原子価を完成するための部分がないことまたは１つもしくは複数の水素の存在を示す］
で示される構造を有する、請求項１５に記載の二重特異性結合物質。
【請求項１７】
連結基が、化学式（Ａ）：
【化５】



(A)

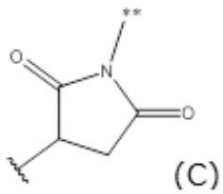
［式中、
アスタリスクは、ピロロベンゾジアゼピン毒素との結合点を示し、
波線は、結合物質との結合点を示し、
ｍは、１～２０であり、
ｑは、０～１０であり、
Ｅは、接続基である］
の構造を含む、請求項１６に記載の二重特異性結合物質。
【請求項１８】
連結基が、化学式（Ｂ）

【化６】



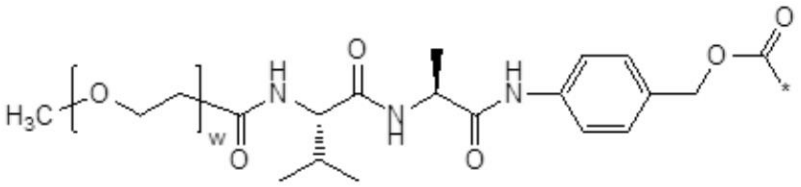
(B)

［式中、
アスタリスクは、ピロロベンゾジアゼピン毒素との結合点を示し、
波線は、結合物質との結合点を示し、
Ｅは、接続基を含み、
ｖは、０～１０であり、
ｕは、０または１であり、
ｕが１である場合には、ｔは、１～１０である］
で示される構造を含む、請求項１６に記載の二重特異性結合物質。
【請求項１９】
Ｅが、化学式（Ｃ）：
【化７】



(C)

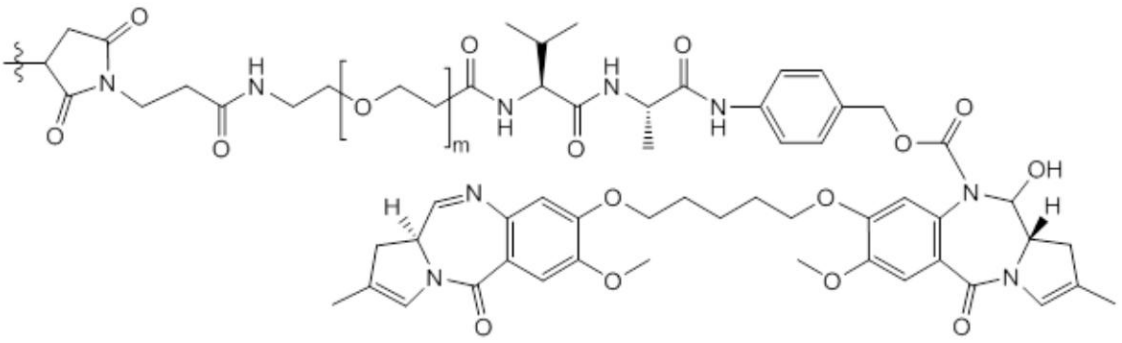
［式中、波線は、結合物質との結合点を示し、２倍のアスタリスクは、連結基との結合点を示す］
で示される構造を含む、請求項１７または１８に記載の二重特異性結合物質。
【請求項２０】
保護基が、化学式（Ｄ）：
【化８】



(D)

［式中、アスタリスクは、ピロロベンゾジアゼピン毒素との結合点を示し、ｗは、１～５である］
で示される構造を有する、請求項１６から１９のいずれか一項に記載の二重特異性結合物質。
【請求項２１】
抗悪性腫瘍剤が、

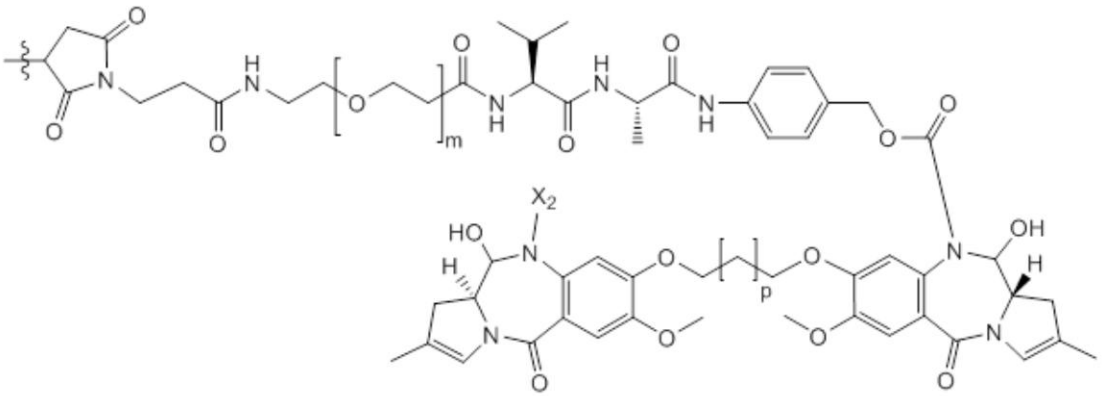
【化９】



（Ⅱ）

［式中、ｍは８である］、

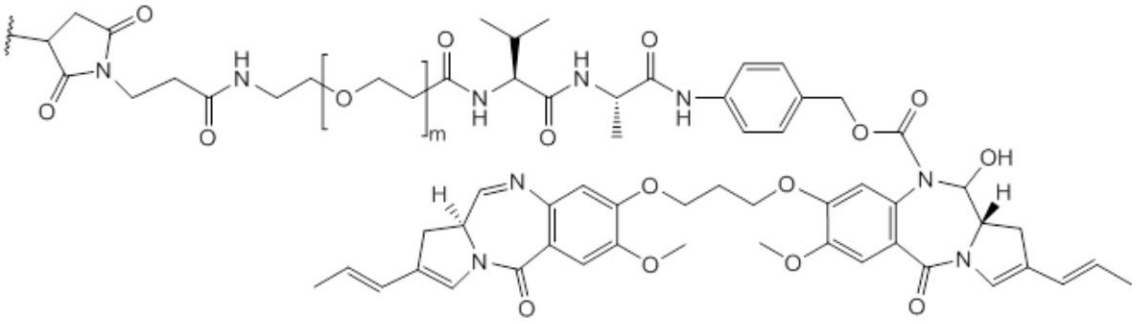
【化１０】



（Ⅲ）

［式中、ｍは８であり、ｐは３であり、Ｘ２は保護基である］、

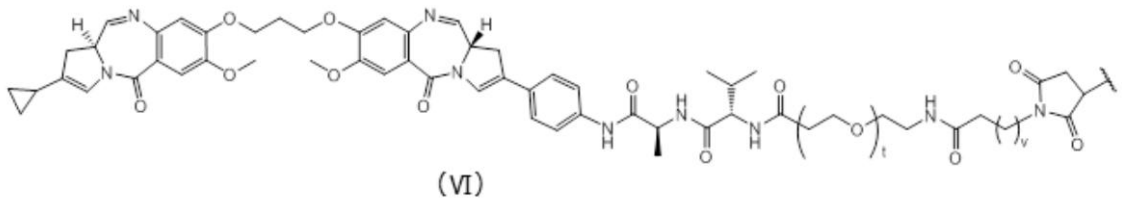
【化１１】



(V)

［式中、ｍは８である］、

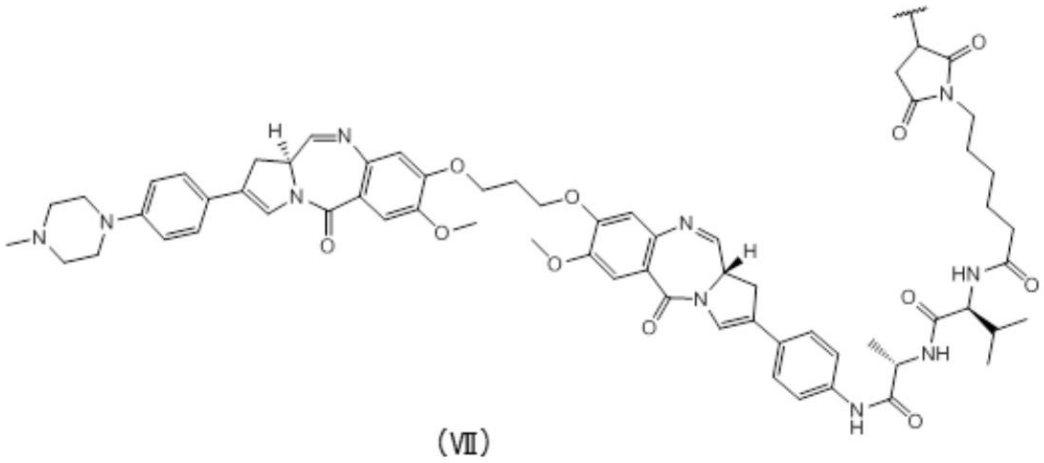
【化１２】



(VI)

［式中、ｔは８であり、ｖは１である］および

【化１３】



(VII)

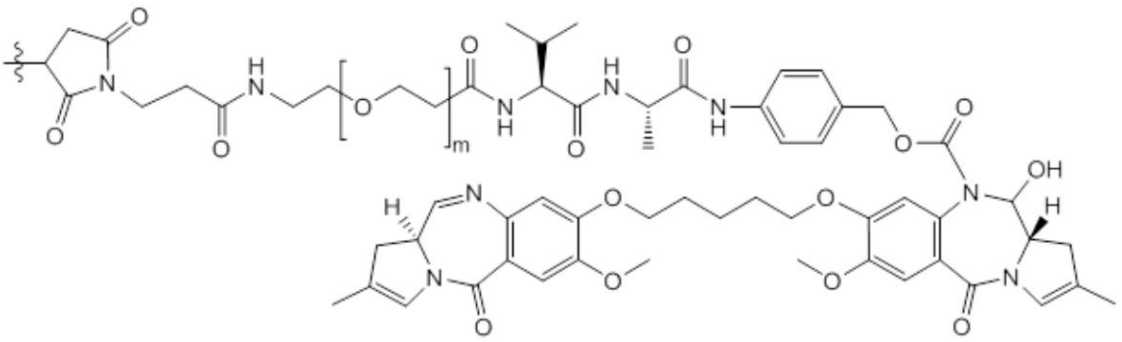
［式中、波線は、結合物質との結合点を示す］

からなる群から選択される構造を含む、請求項１６に記載の二重特異性結合物質。

【請求項２２】

抗悪性腫瘍剤が、化学式（ＩＩ）：

【化１４】



(II)

［式中、ｍは８であり、波線は、結合物質のチオール基との結合点を示す］

の構造を含む、請求項２１に記載の二重特異性結合物質。

【請求項２３】

抗体またはその抗原結合部分が、シンデカン－１への結合について、

配列番号２～１５から選択されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ－Ｌ１、

配列番号１６～２６から選択されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ－Ｌ２、

配列番号２７～３３から選択されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ－Ｌ３、

配列番号４５～５９から選択されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ－Ｈ１、

配列番号６０～７１から選択されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ－Ｈ２および

配列番号７２～８１から選択されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ－Ｈ３
を含む第２の結合物質と競合する、請求項１から２２のいずれか一項に記載の二重特異性結合物質。
【請求項２４】
請求項１から２３のいずれか一項に記載の二重特異性結合物質および医薬上許容される賦形剤、希釈剤、添加物または担体を含む医薬組成物。