

【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4年10月18日(2022.10.18)

【国際公開番号】WO2020/076799

【公表番号】特表2022-512642(P2022-512642A)

【公表日】令和4年2月7日(2022.2.7)

【年通号数】公開公報(特許)2022-022

【出願番号】特願2021-519595(P2021-519595)

【国際特許分類】

C 07 K 16/28(2006.01)

A 61 K 39/395(2006.01)

A 61 K 45/00(2006.01)

A 61 K 47/68(2017.01)

A 61 P 35/00(2006.01)

A 61 P 43/00(2006.01)

A 61 K 51/10(2006.01)

C 07 K 16/40(2006.01)

C 07 K 16/46(2006.01)

C 12 P 21/08(2006.01)

10

20

【F I】

C 07 K 16/28 Z N A

A 61 K 39/395 N

A 61 K 45/00

A 61 K 47/68

A 61 P 35/00

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 K 39/395 L

A 61 K 51/10 1 0 0

C 07 K 16/40

30

C 07 K 16/46

C 12 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】令和4年10月7日(2022.10.7)

【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】

細胞表面上で発現したヒトがん原遺伝子チロシンタントラニパク質キナーゼM E R (hM e r T K)に特異的に結合し、M e r T K発現細胞によるエフェロサイトーシスを阻害し、配列が配列番号：259に示されているモノクローナル抗体またはその抗原結合部分であって、前記抗体または抗原結合部分は、酵母ディスプレイおよび/または水素-重水素交換質量スペクトル分析(HDX-MS)のエピトープマッピングにより決定される通り、アミノ酸残基約195～270の範囲の領域内のhM e r T Kの第2のIgドメイン内に存在するB i n 2エピトープに結合する、モノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項2】

40

50

B i n 2 エピトープが、

(a) H D X - M S エピトープマッピングにより決定される通り、アミノ酸残基約 231 ~ 249 の範囲の h M e r T K 領域内に存在しているか；

(b) 酵母ディスプレイエピトープマッピングにより決定される通り、アミノ酸残基 N 234、S 236、R 237、E 240、Q 241、P 242 および G 269 の 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個または全てを含んでいるか；

(c) 酵母ディスプレイエピトープマッピングにより決定される通り、アミノ酸残基 N 234、S 236、R 237、E 240、Q 241、P 242 および G 269 を含んでいるか；または

(d) H D X - M S および酵母ディスプレイエピトープマッピングにより決定される通り、アミノ酸残基 231 ~ 249 およびアミノ酸残基 G 269 の内の少なくとも 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、10 個または全てを含んでいる、

請求項 1 に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 3】

実施例 2 に記載の細胞系アッセイを使用して計測して、以下の I C 50 :

(a) 約 5 n M 以下；

(b) 約 1 n M 以下；

(c) 約 0 . 1 n M 以下；

(d) 約 0 . 0 1 n M ~ 約 1 n M ；

(e) 約 0 . 0 1 n M ~ 約 0 . 7 n M ；

(f) 約 0 . 0 4 n M ~ 約 0 . 7 n M ；または

(g) 約 0 . 0 4 n M ~ 約 0 . 1 n M 、

にて、h M e r T K 発現細胞のエフェロサイトシスを阻害する、請求項 1 または 2 に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分であって、h M e r T K への成長停止特異的タンパク質 6 (G a s 6) の結合を阻害し、M e r T K / G a s 6 シグナル伝達を阻害する、および

任意に、実施例 2 に記載のシグナル伝達アッセイを使用して計測して、以下の I C 50 :

(a) 約 5 0 n M 以下；

(b) 約 1 0 n M 以下；

(c) 約 5 n M 以下；

(d) 約 1 n M 以下；

(e) 約 0 . 5 n M 以下；

(f) 約 0 . 1 n M 以下；

(g) 約 0 . 0 1 n M ~ 約 1 0 n M ；

(h) 約 0 . 0 5 n M ~ 約 6 n M ；

(i) 約 0 . 0 8 n M ~ 約 2 n M ；または

(j) 約 0 . 2 n M ~ 約 2 n M 、

にて、M e r T K / G a s 6 シグナル伝達を阻害する、モノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 5】

実施例 2 に記載の表面プラスモン共鳴分析を使用して計測して、以下の K D :

(a) 約 1 0 0 n M 以下；

(b) 約 5 0 n M 以下；

(c) 約 1 0 n M 以下；

(d) 約 5 n M 以下；

(e) 約 1 n M 以下；

(f) 約 0 . 5 n M 以下；

(g) 約 0 . 1 n M 以下；

10

20

30

40

50

- (h) 約 0 . 0 5 n M 以下；
- (i) 約 0 . 0 1 n M 以下；
- (j) 約 1 0 0 n M ~ 約 0 . 1 n M ；
- (k) 約 5 0 n M ~ 約 0 . 5 n M ；
- (l) 約 1 0 n M ~ 約 1 n M ；または
- (m) 約 6 n M ~ 約 2 n M 、

にてヒト M e r T K に結合する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分であつて、10

カニクイザル M e r T K に特異的に結合し、配列が配列番号：2 6 0 に示されており、任意に、実施例 2 に記載の表面プラスモン共鳴分析を使用して計測して、以下の K_D ：

- (a) 約 1 0 0 n M 以下；
- (b) 約 5 0 n M 以下；
- (c) 約 1 0 n M 以下；
- (d) 約 5 n M 以下；
- (e) 約 1 n M 以下；
- (f) 約 0 . 5 n M 以下；
- (g) 約 0 . 1 n M 以下；
- (h) 約 1 0 0 n M ~ 約 0 . 1 n M ；
- (i) 約 5 0 n M ~ 約 0 . 5 n M ；
- (j) 約 1 0 n M ~ 約 1 n M ；または
- (k) 約 5 n M ~ 約 1 n M 、

にて、カニクイザル M e r T K に結合するモノクローナル抗体またはその抗原結合部分、または

マウス M e r T K に特異的に結合し、配列が配列番号：2 6 1 に示されており、任意に、実施例 2 に記載の表面プラスモン共鳴分析を使用して計測して、以下の K_D ：

- (a) 約 1 0 0 n M 以下；
- (b) 約 5 0 n M 以下；
- (c) 約 1 0 n M 以下；
- (d) 約 5 n M 以下；
- (e) 約 1 n M 以下；
- (f) 約 0 . 5 x n M 以下；
- (g) 約 0 . 1 n M 以下；
- (h) 約 1 0 0 n M ~ 約 0 . 1 n M ；
- (i) 約 5 0 n M ~ 約 0 . 5 n M ；
- (j) 約 1 0 n M ~ 約 1 n M ；または
- (k) 約 5 n M ~ 約 1 n M 、

にて、マウス M e r T K に結合するモノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 7】

- (a) 少なくともヒトおよびカニクイザル M e r T K の両方；
- (b) 少なくともヒトおよびマウス M e r T K の両方；または
- (c) ヒト、カニクイザルおよびマウスの M e r T K 、

と交差反応し、

任意に、

- (d) 約 7 0 n M 、約 5 0 n M ~ 約 1 n M 、または約 2 5 n M ~ 約 2 n M の K_D で、少なくともヒトおよびカニクイザル M e r T K の両方；または
- (e) 約 7 0 n M 以下、約 5 0 n M ~ 約 1 n M 、または約 2 5 n M ~ 約 3 n M の K_D で、ヒト、カニクイザル、およびマウス M e r T K のそれぞれ、

10

20

30

40

50

に特異的に結合する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分であつて、

下記：

(a) 配列番号：229に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含むV_Hおよび配列番号：230に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含むV_L；

(b) 配列番号：233に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含むV_Hおよび配列番号：234に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含むV_L；

(c) 配列番号：245に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含むV_Hおよび配列番号：246に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含むV_L；

(d) 配列番号：249に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含むV_Hおよび配列番号：250に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含むV_L；

(e) 配列番号：253に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含むV_Hおよび配列番号：254に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含むV_L；または

(f) 配列番号：255に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含むV_Hおよび配列番号：256に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含むV_L；

の各々において、CDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含んでいる、モノクローナル抗体またはその抗原結合部分、または、

Kabat方法により規定される通り、以下のCDRドメイン：

(g) 配列番号：55に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR1；配列番号：58に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR2；配列番号：61に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR3；配列番号：64に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR1；配列番号：67に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR2；および配列番号：70に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR3；

(h) 配列番号：73に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR1；配列番号：76に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR2；配列番号：79に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR3；配列番号：82に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR1；配列番号：85に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR2；および配列番号：88に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR3；

(i) 配列番号：127に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR1；配列番号：130に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR2；配列番号：133に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR3；配列番号：136に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR1；配列番号：139に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR2；および配列番号：142に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR3；

(j) 配列番号：145に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む重鎖

可変領域 C D R 1 ; 配列番号 : 1 4 8 に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 2 ; 配列番号 : 1 5 1 に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 3 ; 配列番号 : 1 5 4 に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 : 1 5 7 に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 2 ; および配列番号 : 1 6 0 に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 3 ;

(k) 配列番号 : 1 6 3 に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 : 1 6 6 に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 2 ; 配列番号 : 1 6 9 に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 3 ; 配列番号 : 1 7 2 に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 : 1 7 5 に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 2 ; および配列番号 : 1 7 8 に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 3 ; または

(l) 配列番号 : 1 8 1 に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 : 1 8 4 に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 2 ; 配列番号 : 1 8 7 に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 3 ; 配列番号 : 1 9 0 に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 : 1 9 3 に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 2 ; および配列番号 : 1 9 6 に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 3 ;

を含む、モノクローナル抗体またはその抗原結合部分、または、

(m) 配列番号 : 2 2 9 に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む V_H および配列番号 : 2 3 0 に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む V_L ;

(n) 配列番号 : 2 3 3 に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む V_H および配列番号 : 2 3 4 に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む V_L ;

(o) 配列番号 : 2 4 5 に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む V_H および配列番号 : 2 4 6 に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む V_L ;

(p) 配列番号 : 2 4 9 に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む V_H および配列番号 : 2 5 0 に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む V_L ;

(q) 配列番号 : 2 5 3 に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む V_H および配列番号 : 2 5 4 に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む V_L ; または

(r) 配列番号 : 2 5 5 に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む V_H および配列番号 : 2 5 6 に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む V_L ;

を含む、モノクローナル抗体またはその抗原結合部分、または、

(s) 配列番号 : 2 3 1 に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む重鎖 および配列番号 : 2 3 2 に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む軽鎖 ;

(t) 配列番号 : 2 3 5 に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む重鎖 および配列番号 : 2 3 6 に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む軽鎖 ;

(u) 配列番号 : 2 4 7 に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む重鎖

10

20

30

40

50

および配列番号：248に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む軽鎖；または

(v) 配列番号：251に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む重鎖および配列番号：252に示される配列を有する連続的に結合されたアミノ酸を含む軽鎖を含む、モノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項9】

(a) ヒトIgG1、IgG2、IgG3またはIgG4アイソタイプである重鎖定常領域を含む；

(b) ヒトIgG1またはIgG4アイソタイプである重鎖定常領域を含む；

(c) IgG1、IgG2、IgG3またはIgG4アイソタイプの全長抗体を含む；

(d) IgG1またはIgG4アイソタイプの全長抗体を含む；

(e) 抗体断片または単鎖抗体であり、任意に、抗体断片は、Fab、F(ab')₂、FdおよびFv断片、単一ドメイン抗体、一本鎖可変断片(scfv)、二価のscfv(ジ-scfv)および二価のscfv(ビ-scfv)、ダイアボディー、ミニボディーおよびCDR、から選択され、任意に、抗体断片は、Fab、F(ab')₂、FdおよびFv断片および一本鎖可変断片(scfv)から選択される；

(f) ヒト抗体またはその断片である；

(g) ヒト化抗体またはその断片である；または

(h) キメラ抗体またはその断片である

請求項1～8のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

10

20

【請求項10】

治療薬に結合されており、任意に該治療薬が細胞毒または放射活性同位体である、請求項1～9のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分を含む、イムノコンジュゲート、または

請求項1～9のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分を含んでおり、該モノクローナル抗体またはその抗原結合部分とは異なる結合特異性を有する結合ドメインと結合されている、二重特異性分子。

【請求項11】

(a) 請求項1～9のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分；

30

(b) 請求項10に記載のイムノコンジュゲート；または

(c) 請求項10に記載の二重特異性分子、

および医薬的に許容し得る担体を含む、組成物。

【請求項12】

請求項1～9のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合部分をコードする単離された核酸；

該核酸を含む発現ベクター；または

該発現ベクターを含む宿主細胞。

【請求項13】

モノクローナル抗体またはその抗原結合部分を請求項12に記載の宿主細胞において発現させること、およびモノクローナル抗体またはその抗原結合部分を宿主細胞から単離することを含む、抗MerkTKモノクローナル抗体またはその抗原結合部分の製造方法。

40

【請求項14】

治療上有効量の請求項1～9のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分、請求項10に記載のイムノコンジュゲート、請求項10に記載の二重特異性分子または請求項11に記載の医薬組成物を含む、任意に別のがんの治療薬と組合せて使用される、がんに罹患した対象を治療するための医薬組成物であって、

任意に、対象はヒトであり、

任意に、別のがんの治療薬は、低分子化合物、大環状ペプチド、融合タンパク質または抗体であり、任意に、該抗体は：

50

(a) プログラム死 1 (P D - 1)、プログラム死リガンド - 1 (P D - L 1)、細胞毒性 T - リンパ球抗原 - 4 (C T L A - 4)、リンパ球活性化遺伝子 - 3 (L A G - 3)、B および T リンパ球抑制因子 (B T L A)、T 細胞イムノグロブリンおよびムチンドメイン - 3 (T I M - 3)、キラーイムノグロブリン様受容体 (K I R)、キラー細胞レクチン様受容体 G 1 (K L R G - 1)、アデノシン A 2 a レセプター (A 2 a R)、ナチュラルキラー細胞受容体 2 B 4 (C D 2 4 4) または C D 1 6 0 に特異的に結合するアンタゴニスト性抗体；または

(b) 誘導性 T 細胞共刺激因子 (I C O S)、C D 1 3 7 (4 - 1 B B)、C D 1 3 4 (O X 4 0)、C D 2 7、グルココルチコイド誘導性 T N F R 関連タンパク質 (G I T R) およびヘルペスウイルスエントリーメディエーター (H V E M) に特異的に結合するアゴニスト性抗体、であり、任意に、

(c) P D - 1 に特異的に結合するアンタゴニスト性抗体が、ニボルマブまたはペムプロリズマブであるか；または

(d) P D - L 1 に特異的に結合するアンタゴニスト性抗体が、B M S - 9 3 6 5 5 9、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、S T I - A 1 0 1 4、C X - 0 7 2、K N 0 3 5、L Y 3 3 0 0 0 5 4、または C K - 3 0 1 である、

任意に、がんは 固形腫瘍 であり、任意に、 固形腫瘍 は以下：

(e) 小細胞肺がん (S C L C)、扁平上皮非小細胞肺がん (N S C L C)、非扁平上皮 N S C L C およびトリプルネガティブ乳がん (T N B C)；

(f) 食道がん、胃がん、直腸がん、非小細胞肺がん (N S C L C) および頭頸部扁平上皮がん (S C C H N)；

(g) 膜管腺がん (P D A C)、転移性去勢抵抗性前立腺がん (m C R P C) および多形性膠芽腫 (G B M)；または

(h) 扁平上皮がん、非小細胞肺がん、扁平上皮非小細胞肺がん (N S C L C)、非扁平上皮 N S C L C、神経膠腫、消化器がん、腎細胞がん、卵巣がん、肝臓がん、大腸がん、子宮内膜がん、腎臓がん、前立腺がん、甲状腺がん、神経芽腫、膠芽腫、胃腸がん、膀胱がん、肝細胞がん、乳がん、結腸がん、頭頸部がん、胃がん、胚細胞腫瘍、小児肉腫、メラノーマ、皮膚がん、骨がん、子宮頸がん、脛がん、卵管がん、子宮内膜がん、子宮頸部の癌腫、脛がん、外陰がん、肛門がん、精巣がん、食道がん、小腸がん、内分泌系のがん、副甲状腺がん、副腎がん、軟部組織肉腫、尿道がん、尿管がん、陰茎がん、腎盂がん、中枢神経系 (C N S) 新生物、原発性 C N S リンパ腫、腫瘍血管形成、脊髄軸腫瘍、脳がん、神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、表皮腫、扁平上皮細胞がん、小児 固形腫瘍、環境起因性がん、ウイルス関連がん、ウイルス由来のがん

から選択されるがんであり、

任意に、がんは 血液悪性腫瘍 であり、任意に、 血液悪性腫瘍 は 急性リンパ芽球性白血病 (A L L)、急性骨髓性白血病 (A M L)、慢性リンパ球性白血病 (C L L)、慢性骨髓性白血病 (C M L)、ホジキンリンパ腫 (H L) 非ホジキンリンパ腫 (N H L)、多発性骨髓腫、くすぶり型骨髓腫、意義不明のモノクローナル免疫グロブリン血症 (M G U S)、副鼻腔ナチュラルキラー / T 細胞リンパ腫、進行性、転移性、難治性および / または再発性血液悪性腫瘍、ならびに前記血液悪性腫瘍の任意の組み合わせから選択されるがんである、

医薬組成物。

【請求項 15】

(a) 約 0.1 ~ 約 2 0 m g / k g 体重の範囲である 1 回以上の投与量の M e r T K に特異的に結合する抗 M e r T K モノクローナル抗体またはその抗原結合部分である請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分；および

(b) 任意に、約 2 0 0 ~ 約 1 6 0 0 m g の範囲である 1 回以上の投与量の P D - 1 または P D - L 1 に特異的に結合するモノクローナル抗体またはその抗原結合部分を含む、がん罹患対象を治療するためのキット。