

【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】

10

C 0 7 K 16/28(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

A 6 1 K 47/68(2017.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 51/10(2006.01)

C 0 7 K 16/40(2006.01)

C 0 7 K 16/46(2006.01)

C 1 2 P 21/08(2006.01)

20

【F I】

C 0 7 K 16/28 Z N A

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 47/68

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 39/395 L

A 6 1 K 51/10 1 0 0

C 0 7 K 16/40

C 0 7 K 16/46

C 1 2 P 21/08

30

【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】

40

【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パク質キナーゼMER(hMerTK)に特異的に結合し、MER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hMerTKの第2のIgドメイン内に存在するBin2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】

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 2 3 1 ~ 2 4 9 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 2 3 4、S 2 3 6、R 2 3 7、E 2 4 0、Q 2 4 1、P 2 4 2 および G 2 6 9 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 2 3 4、S 2 3 6、R 2 3 7、E 2 4 0、Q 2 4 1、P 2 4 2 および G 2 6 9 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 2 3 1 ~ 2 4 9 およびアミノ酸残基 G 2 6 9 の内の少なくとも 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、1 0 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。 10

【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 5 0：

(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ーシスを阻害する、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。 20

【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 5 0：

(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。 40

【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；

- (h) 約 0.05 nM 以下；
- (i) 約 0.01 nM 以下；
- (j) 約 100 nM ~ 約 0.1 nM；
- (k) 約 50 nM ~ 約 0.5 nM；
- (l) 約 10 nM ~ 約 1 nM；または
- (m) 約 6 nM ~ 約 2 nM、

にてヒト MerTK 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、

カニクイザル MerTK に特異的に結合し、配列が配列番号：260 に示されており、任意に、実施例 2 に記載の表面プラズモン共鳴分析を使用して計測して、以下の K_D ：

- (a) 約 100 nM 以下；
- (b) 約 50 nM 以下；
- (c) 約 10 nM 以下；
- (d) 約 5 nM 以下；
- (e) 約 1 nM 以下；
- (f) 約 0.5 nM 以下；
- (g) 約 0.1 nM 以下；
- (h) 約 100 nM ~ 約 0.1 nM；
- (i) 約 50 nM ~ 約 0.5 nM；
- (j) 約 10 nM ~ 約 1 nM；または
- (k) 約 5 nM ~ 約 1 nM、

にて、カニクイザル MerTK 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 MerTK に特異的に結合し、配列が配列番号：261 に示されており、任意に、実施例 2 に記載の表面プラズモン共鳴分析を使用して計測して、以下の K_D ：

- (a) 約 100 nM 以下；
- (b) 約 50 nM 以下；
- (c) 約 10 nM 以下；
- (d) 約 5 nM 以下；
- (e) 約 1 nM 以下；
- (f) 約 0.5 x nM 以下；
- (g) 約 0.1 nM 以下；
- (h) 約 100 nM ~ 約 0.1 nM；
- (i) 約 50 nM ~ 約 0.5 nM；
- (j) 約 10 nM ~ 約 1 nM；または
- (k) 約 5 nM ~ 約 1 nM、

にて、マウス MerTK 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 MerTK の両方；
- (b) 少なくともヒトおよびマウス MerTK の両方；または
- (c) ヒト、カニクイザルおよびマウスの MerTK、

と交差反応し、

任意に、

- (d) 約 70 nM、約 50 nM ~ 約 1 nM、または約 25 nM ~ 約 2 nM の K_D で、少なくともヒトおよびカニクイザル MerTK の両方；または
- (e) 約 70 nM 以下、約 50 nM ~ 約 1 nM、または約 25 nM ~ 約 3 nM の K_D で、ヒト、カニクイザル、およびマウス MerTK のそれぞれ、

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って、

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。

【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；

(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MerTK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。

【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；

10

20

30

40

50

(a) プログラム死 1 (PD-1)、プログラム死リガンド-1 (PD-L1)、細胞毒性 T-リンパ球抗原-4 (CTLA-4)、リンパ球活性化遺伝子-3 (LAG-3)、B および T リンパ球抑制因子 (BTLA)、T 細胞イムノグロブリンおよびムチンドメイン-3 (TIM-3)、キラーイムノグロブリン様受容体 (KIR)、キラー細胞レクチン様受容体 G1 (KLRG-1)、アデノシン A2a レセプター (A2aR)、ナチュラルキラー細胞受容体 2B4 (CD244) または CD160 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 (ICOS)、CD137 (4-1BB)、CD134 (OX40)、CD27、グルコシルチコイド誘導性 TNFR 関連タンパク質 (GITR) およびヘルペスウイルスエンタリメディエーター (HVEM) に特異的に結合するアゴニスト性抗体、であり、任意に、

(c) PD-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ブロリズマブであるか；または

(d) PD-L1 に特異的に結合するアンタゴニスト性抗体が、BMS-936559、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、STI-A1014、CX-072、KN035、LY3300054、または CK-301 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) 小細胞肺癌 (SCLC)、扁平上皮非小細胞肺癌 (NSCLC)、非扁平上皮 NSCLC およびトリプルネガティブ乳がん (TNBC)；

(f) 食道がん、胃がん、直腸がん、非小細胞肺癌 (NSCLC) および頭頸部扁平上皮がん (SCCHN)；

(g) 膵管腺がん (PDAC)、転移性去勢抵抗性前立腺がん (mCRPC) および多形性膠芽腫 (GBM)；または

(h) 扁平上皮がん、非小細胞肺癌、扁平上皮非小細胞肺癌 (NSCLC)、非扁平上皮 NSCLC、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、膣がん、卵管がん、子宮内膜がん、子宮頸部の癌腫、膣がん、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 (CNS) 新生物、原発性 CNS 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、カボジ肉腫、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 (ALL)、急性骨髄性白血病 (AML)、慢性リンパ球性白血病 (CLL)、慢性骨髄性白血病 (CML)、ホジキンリンパ腫 (HL) 非ホジキンリンパ腫 (NHL)、多発性骨髄腫、くすぶり型骨髄腫、意義不明のモノクローナル免疫グロブリン血症 (MGUS)、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 20 mg / kg 体重の範囲である 1 回以上の投与量の MerTK に特異的に結合する抗 MerTK 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 200 ~ 約 1600 mg の範囲である 1 回以上の投与量の PD-1 または PD-L1 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。

10

20

30

40