

【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12月14日(2022.12.14)

【国際公開番号】WO2020/172475

【公表番号】特表2022-523360(P2022-523360A)

【公表日】令和4年4月22日(2022.4.22)

【年通号数】公開公報(特許)2022-073

【出願番号】特願2021-549279(P2021-549279)

【国際特許分類】

10

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

A 6 1 K 31/537(2006.01)

A 6 1 P 27/02(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 38/08(2019.01)

A 6 1 K 31/5517(2006.01)

A 6 1 K 31/407(2006.01)

A 6 1 K 31/4745(2006.01)

20

A 6 1 K 51/10(2006.01)

A 6 1 K 47/68(2017.01)

A 6 1 K 47/65(2017.01)

C 0 7 K 16/46(2006.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 1 2 N 5/09(2010.01)

C 0 7 K 16/28(2006.01)

【F I】

A 6 1 K 39/395 L

30

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/537

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 38/08

A 6 1 K 31/5517

A 6 1 K 31/407

A 6 1 K 31/4745

40

A 6 1 K 51/10 1 0 0

A 6 1 K 47/68

A 6 1 K 47/65

C 0 7 K 16/46 Z N A

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 15/62 Z

C 1 2 N 5/09

C 0 7 K 16/28

【手続補正書】

50

【提出日】令和4年12月6日(2022.12.6)

【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】

二特異性抗原結合分子およびサイトトキシンを含む抗体-薬剤結合体(ADC)を含む、対象において、ブドウ膜メラノーマを治療するため、ブドウ膜メラノーマの腫瘍増殖を低下させるため、および/またはブドウ膜メラノーマの退縮を生じさせるための医薬組成物であって、前記二特異性抗原結合分子は、

第一の抗原結合ドメイン(D1)、および

第二の抗原結合ドメイン(D2)を含み、

D1は、ヒトMETの第一のエピトープに特異的に結合し、および

D2は、ヒトMETの第二のエピトープに特異的に結合する、

医薬組成物。

【請求項2】

前記ブドウ膜メラノーマが、METを発現する、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

D1は、配列番号58のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域(HCVR)内に三つの重鎖相補性決定領域(HCDR1、HCDR2およびHCDR3)、ならびに配列番号138のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(LCVR)内に三つの軽鎖相補性決定領域(LCDR1、LCDR2およびLCDR3)を含む、請求項1または2のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項4】

D2は、配列番号82のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域(HCVR)内に三つの重鎖相補性決定領域(HCDR1、HCDR2およびHCDR3)、ならびに配列番号138のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(LCVR)内に三つの軽鎖相補性決定領域(LCDR1、LCDR2およびLCDR3)を含む、請求項1~3のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項5】

前記二特異性抗原結合分子は、配列番号58のD1-HCVRアミノ酸配列内のCDR、および配列番号82のD2-HCVRアミノ酸配列内のCDRを含む、請求項1~4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項6】

ヒトMETの前記第一のエピトープは、配列番号155のアミノ酸192~204を含む、請求項1~5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項7】

ヒトMETの前記第二のエピトープは、配列番号155のアミノ酸305~315および421~455を含む、請求項1~6のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項8】

ヒトMETの前記第一のエピトープは、配列番号155のアミノ酸192~204を含み、ヒトMETの前記第二のエピトープは、配列番号155のアミノ酸305~315および421~455を含む、請求項1~7のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記サイトトキシンは、バイオトキシン、化学療法剤、および放射性同位体からなる群から選択される、請求項1~8のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項10】

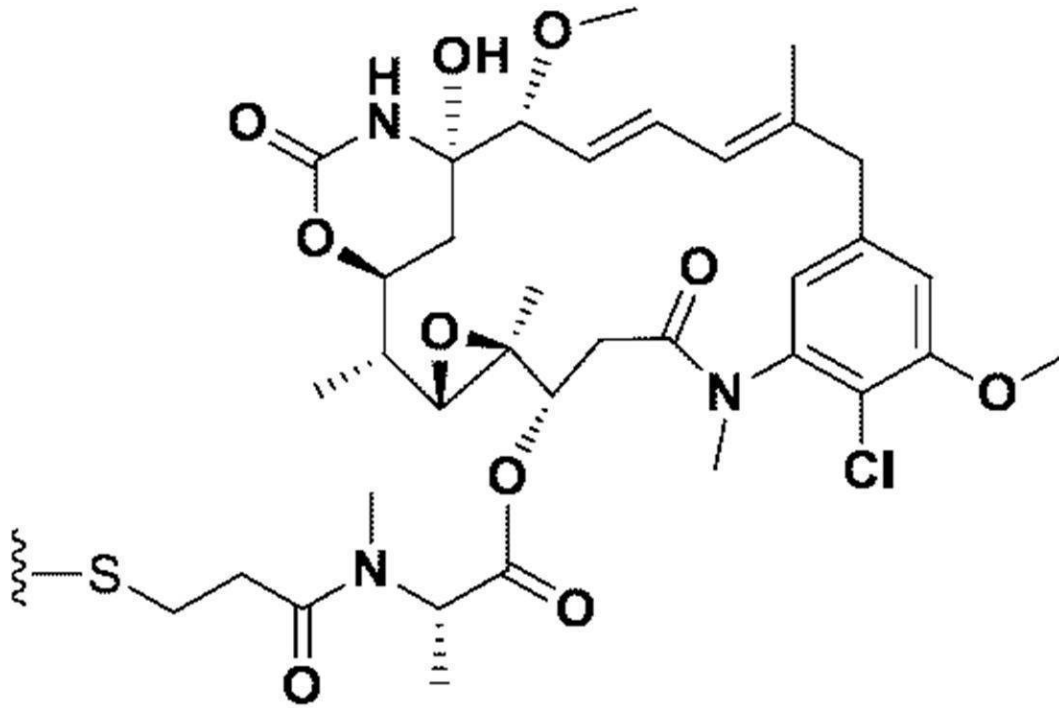
前記サイトトキシンは、メイタンシノイド、オーリスタチン、トメイマイシン、デュオ

カルマイシン、²²⁵Ac、²²⁷Th、およびそれらの任意の誘導体からなる群から選
 択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 1】

前記サイトトキシンが、リンカーを介して前記二特異性抗原結合分子に結合され、前記
 サイトトキシンが、

【化 1】

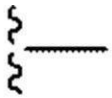


10

20

であり、式中、

【化 2】



30

は、リンカーへの結合である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

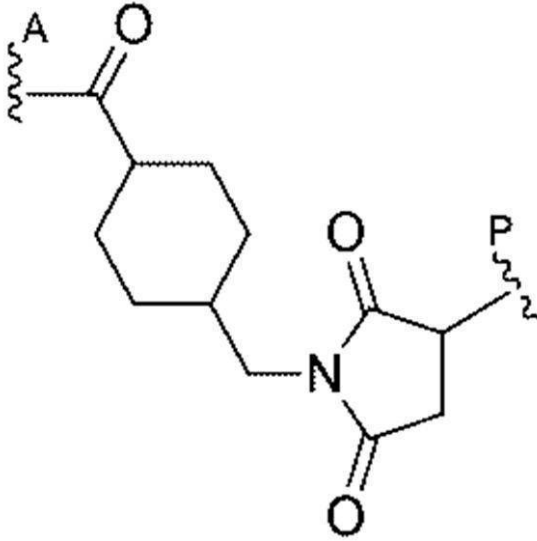
【請求項 1 2】

前記リンカーが、

40

50

【化 3】



10

であり、式中、

【化 4】



20

で記される結合は、前記二特異性抗原結合分子への結合を表し、

【化 5】



30

で記される結合は、前記サイトトキシンへの結合を表す、請求項 1 1 に記載の 医薬組成物。

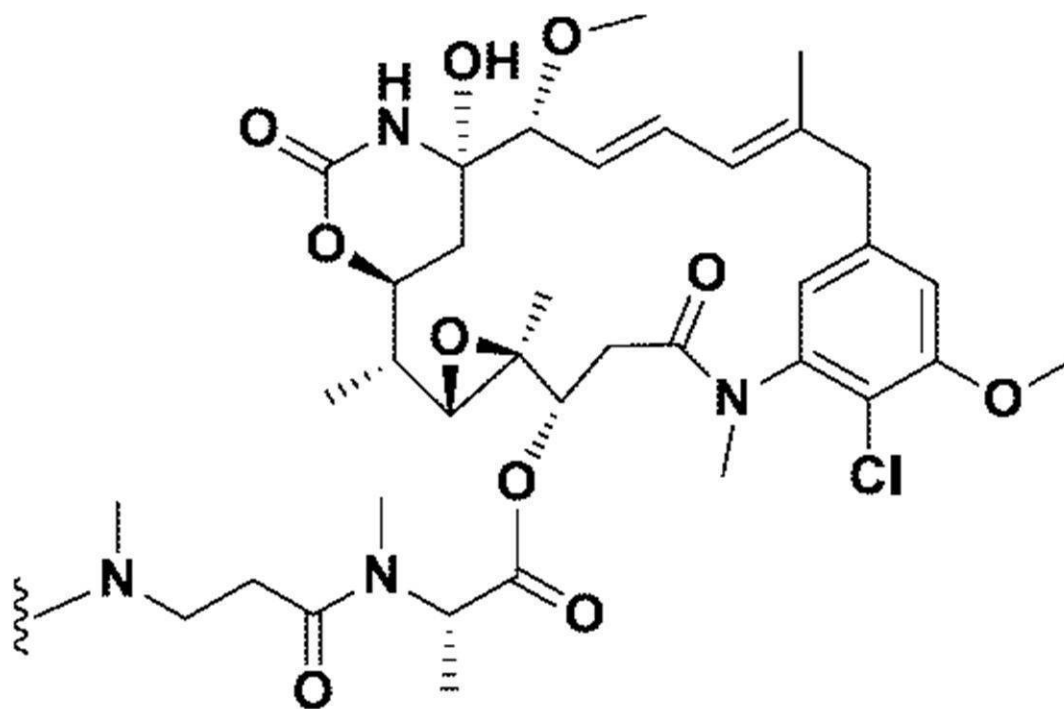
【請求項 1 3】

前記サイトトキシンが、リンカーを介して前記二特異性抗原結合分子に結合され、前記サイトトキシンが、

40

50

【化6】

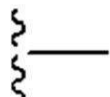


10

20

であり、式中、

【化7】

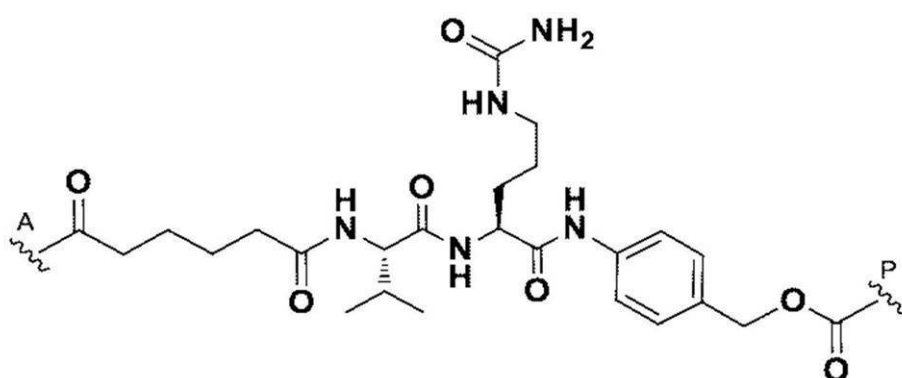


は、リンカーへの結合である、請求項1～8のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項14】

前記リンカーが、

【化8】



40

であり、式中、

【化9】



で記される結合は、前記二特異性抗原結合分子への結合を表し、

50

【化 1 0】



で記される結合は、前記サイトトキシンへの結合を表す、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

二特異性抗原結合分子およびサイトトキシンを含む抗体 - 薬剤結合体 (ADC) を含む医薬組成物であって、前記医薬組成物は、細胞と、前記医薬組成物とを接触させることを含む、ブドウ膜メラノーマ細胞の増殖を阻害するため、浸潤を阻害するため、アポトーシスを生じさせるため、および/または生存率を低下させるための医薬組成物であり、前記二特異性抗原結合分子は、

第一の抗原結合ドメイン (D 1)、および

第二の抗原結合ドメイン (D 2) を含み、

D 1 は、ヒト MET の第一のエピトープに特異的に結合し、および

D 2 は、ヒト MET の第二のエピトープに特異的に結合する、医薬組成物。

【請求項 1 6】

D 1 は、配列番号 5 8 のアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域 (H C V R) 内に三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) と、配列番号 1 3 8 のアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域 (L C V R) 内に三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) とを含む、請求項 1 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

D 2 は、配列番号 8 2 のアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域 (H C V R) 内に三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) と、配列番号 1 3 8 のアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域 (L C V R) 内に三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) とを含む、請求項 1 5 または 1 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

前記サイトトキシンが、リンカーを介して前記二特異性抗原結合分子に結合され、前記サイトトキシンが、

10

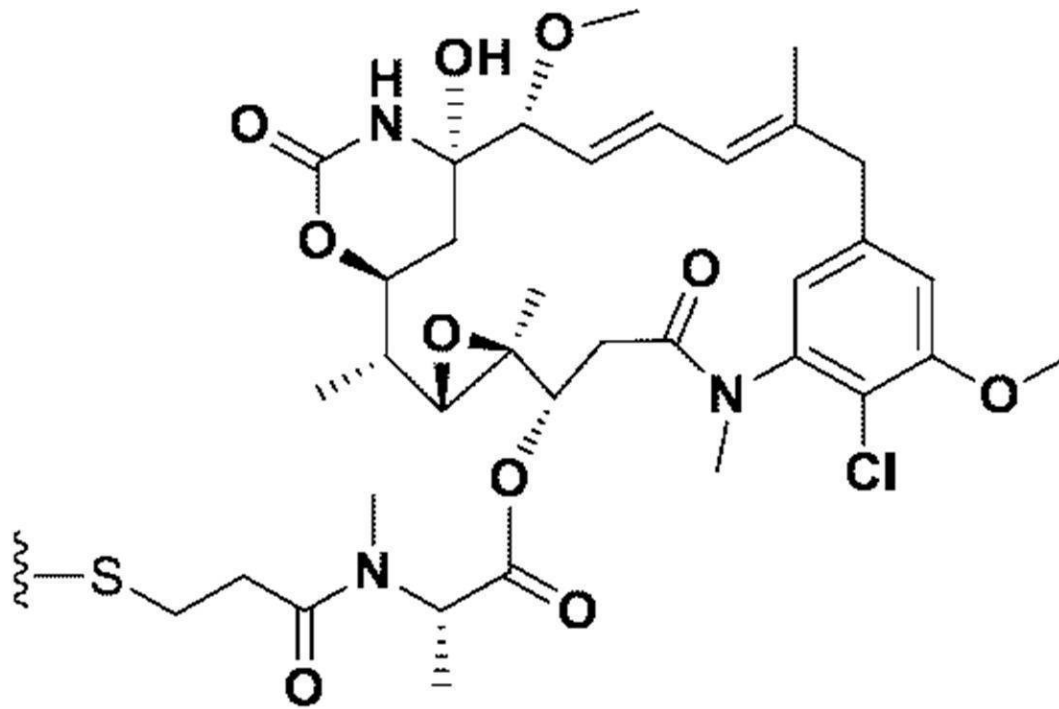
20

30

40

50

【化 1 1】

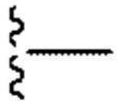


10

20

であり、式中、

【化 1 2】



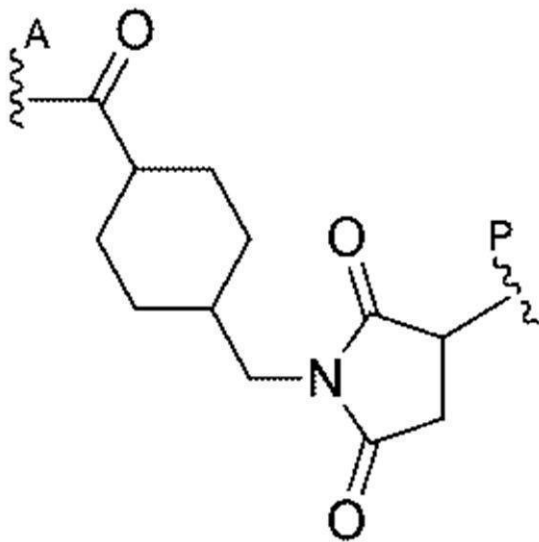
は、リンカーへの結合である、請求項 1 5 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

前記リンカーが、

30

【化 1 3】



40

であり、式中、

50

【化 1 4】



で記される結合は、前記二特異性抗原結合分子への結合を表し、

【化 1 5】



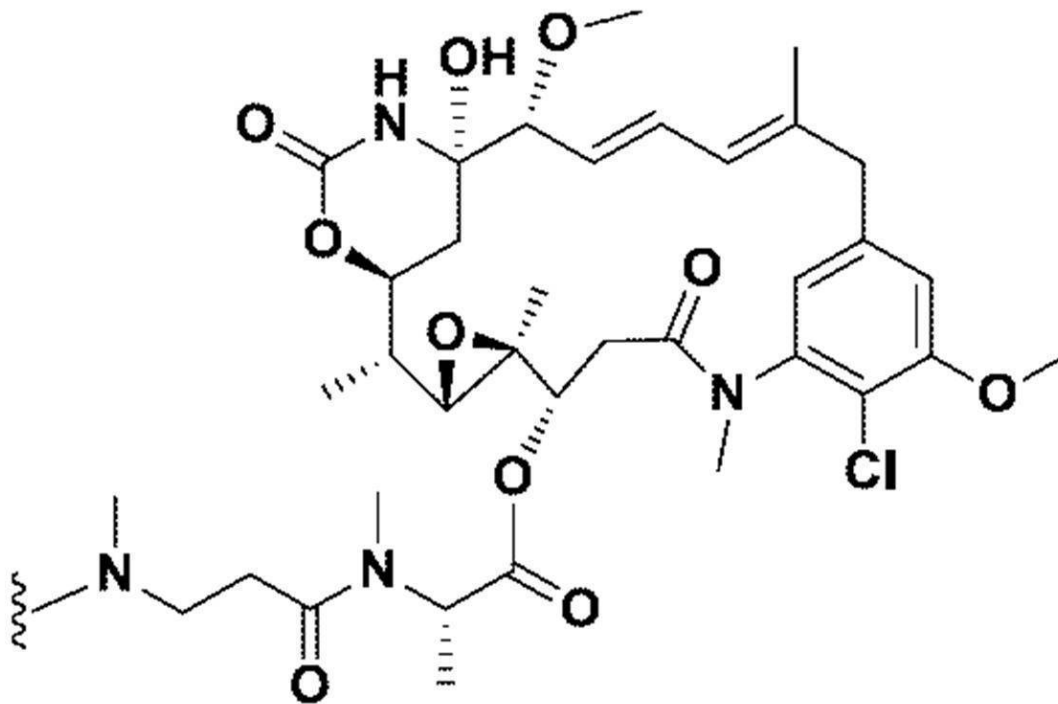
10

で記される結合は、前記サイトトキシンへの結合を表す、請求項 1 8 に記載の 医薬組成物。

【請求項 2 0】

前記サイトトキシンが、リンカーを介して前記二特異性抗原結合分子に結合され、前記サイトトキシンが、

【化 1 6】

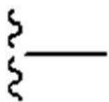


20

30

であり、式中、

【化 1 7】



40

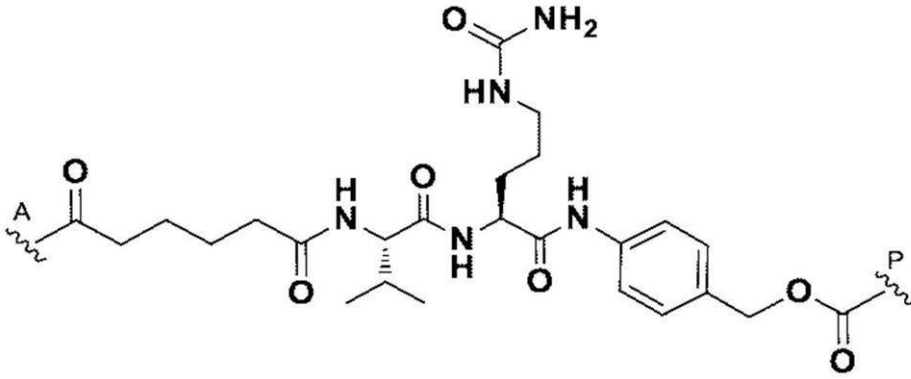
は、前記リンカーへの結合である、請求項 1 5 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 2 1】

前記リンカーが、

50

【化 1 8】



10

であり、式中、

【化 1 9】



で記される結合は、前記二特異性抗原結合分子への結合を表し、

20

【化 2 0】



で記される結合は、前記サイトトキシンへの結合を表す、請求項 2 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

二特異性抗原結合分子およびサイトトキシンを含む抗体 - 薬剤結合体 (ADC) を含む医薬組成物であって、前記医薬組成物は、細胞と、前記医薬組成物とをインビボで接触させることを含む、ブドウ膜メラノーマ細胞の有糸分裂停止を誘導するための医薬組成物であり、前記二特異性抗原結合分子は、

30

第一の抗原結合ドメイン (D 1)、および

第二の抗原結合ドメイン (D 2) を含み、

D 1 は、ヒト MET の第一のエピトープに特異的に結合し、および

D 2 は、ヒト MET の第二のエピトープに特異的に結合する、医薬組成物。

【請求項 2 3】

D 1 は、配列番号 5 8 のアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域 (H C V R) 内に三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) と、配列番号 1 3 8 のアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域 (L C V R) 内に三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) とを含む、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 2 4】

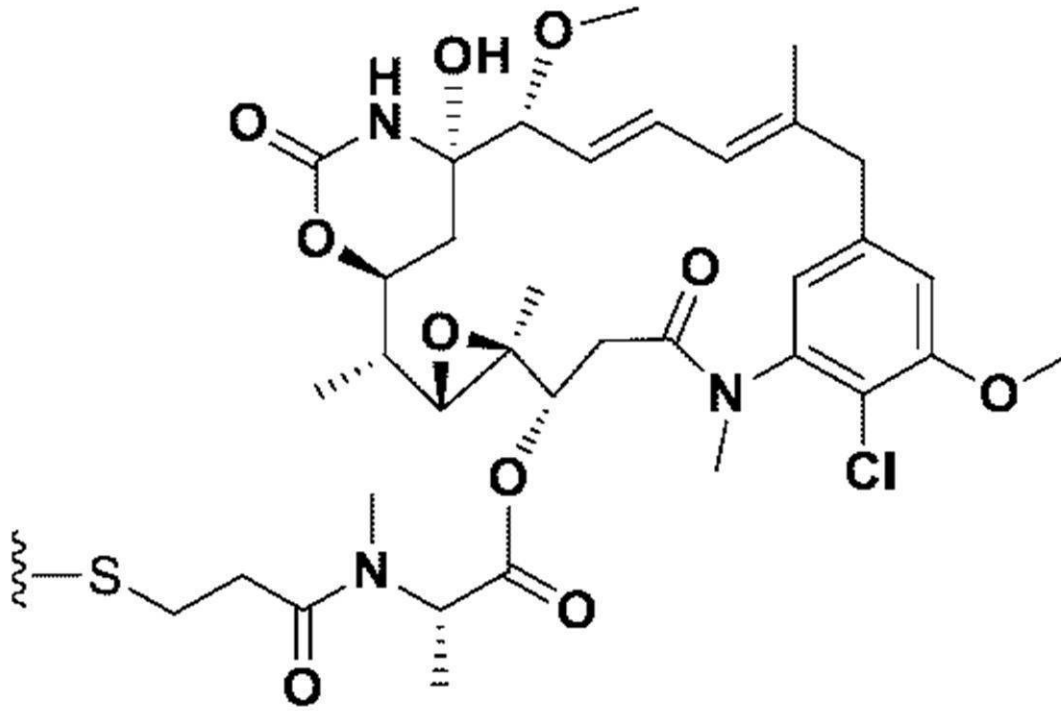
D 2 は、配列番号 8 2 のアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域 (H C V R) 内に三つの重鎖相補性決定領域 (H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3) と、配列番号 1 3 8 のアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域 (L C V R) 内に三つの軽鎖相補性決定領域 (L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3) とを含む、請求項 2 2 または 2 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

前記サイトトキシンが、リンカーを介して前記二特異性抗原結合分子に結合され、前記サイトトキシンの

50

【化 2 1】

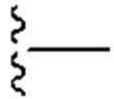


10

20

であり、式中、

【化 2 2】



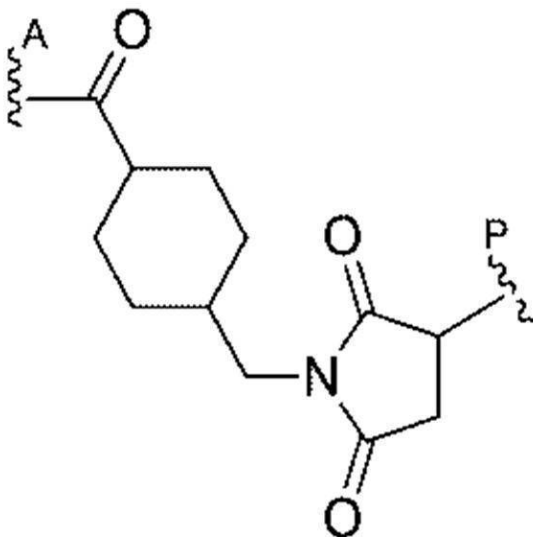
は、リンカーへの結合である、請求項 2 2 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

30

前記リンカーが、

【化 2 3】

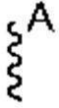


40

であり、式中、

50

【化 2 4】



で記される結合は、前記二特異性抗原結合分子への結合を表し、

【化 2 5】

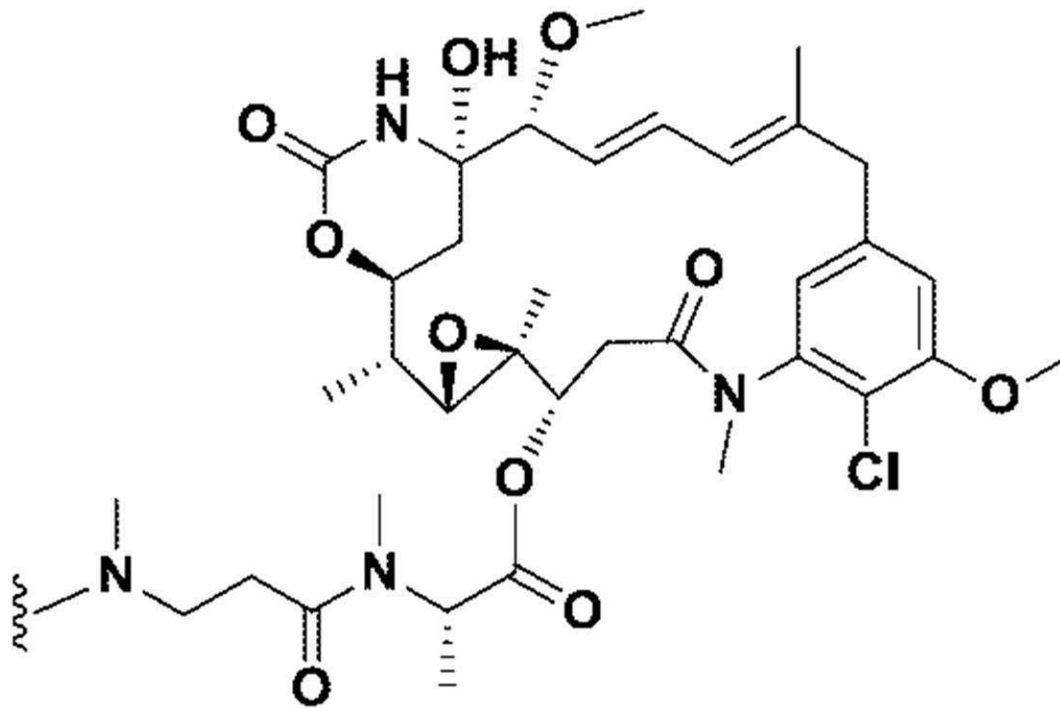


で記される結合は、前記サイトトキシンへの結合を表す、請求項 2 5 に記載の 医薬組成物。

【請求項 2 7】

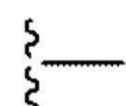
前記サイトトキシンが、リンカーを介して前記二特異性抗原結合分子に結合され、前記サイトトキシンの、

【化 2 6】



であり、式中、

【化 2 7】



は、リンカーへの結合である、請求項 2 2 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 2 8】

前記リンカーが、

10

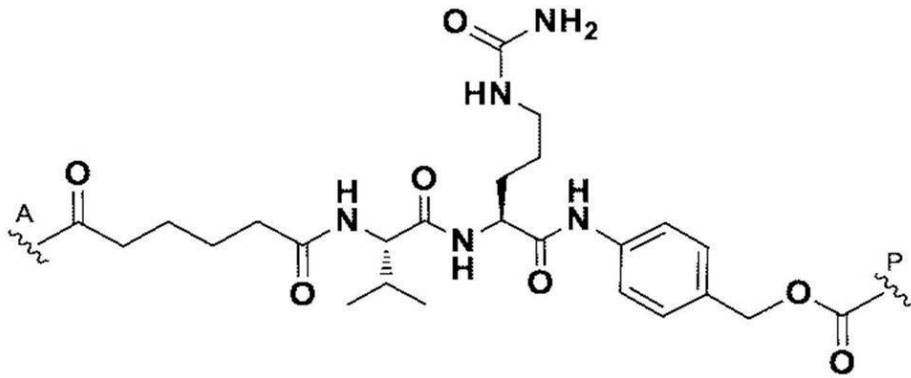
20

30

40

50

【化 2 8】



10

であり、式中、

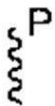
【化 2 9】



で記される結合は、前記二特異性抗原結合分子への結合を表し、

20

【化 3 0】

で記される結合は、前記サイトトキシンへの結合を表す、請求項 2 7 に記載の 医薬組成物

【請求項 2 9】

二特異性抗原結合分子を含む、c - M e t 発現腫瘍に罹患する対象において、眼癌を治療する方法または転移を阻害するための医薬組成物であって、前記 二特異性抗原結合分子は

30

第一の抗原結合ドメイン (D 1)、および

第二の抗原結合ドメイン (D 2)

を含み、

D 1 は、ヒト M E T の第一のエピトープに特異的に結合し、および

D 2 は、ヒト M E T の第二のエピトープに特異的に結合する、医薬組成物。

【請求項 3 0】

前記眼癌は、ブドウ膜メラノーマ、眼窩リンパ腫、網膜芽細胞腫、および髄様上皮腫からなる群から選択される、請求項 2 9 に記載の 医薬組成物。

40

【請求項 3 1】

さらに第二の抗癌治療剤との組み合わせにおける、請求項 2 9 または 3 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

D 1 と D 2 は、ヒト M E T への結合に関し、互いに競合しない、請求項 2 9 ~ 3 1 の いずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 3】

D 1 は、配列番号 5 8 のアミノ酸配列または前記配列に対して少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域 (H C V R) 内に三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 1 3 8 のアミノ酸配列または

50

前記配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域（LCVR）内に三つの軽鎖相補性決定領域（LCDR1、LCDR2およびLCDR3）とを宇組む、請求項29～32のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項34】

HCDR1は、配列番号60のアミノ酸配列を含み、HCDR2は、配列番号62のアミノ酸配列を含み、HCDR3は、配列番号64のアミノ酸配列を含み、LCDR1は、配列番号140のアミノ酸配列を含み、LCDR2は、配列番号142のアミノ酸配列を含み、そしてLCDR3は、配列番号144のアミノ酸配列を含む、請求項29～33のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項35】

前記二特異性抗原結合分子は、配列番号58のアミノ酸配列、または前記配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含むHCDR、および配列番号138のアミノ酸配列、または前記配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含むLCVR、とを含む、請求項34に記載の医薬組成物。

【請求項36】

前記二特異性抗原結合分子は、配列番号58のアミノ酸配列を含むHCDR、および配列番号138のアミノ酸配列を含むLCVR、とを含む、請求項35に記載の医薬組成物。

【請求項37】

D2は、配列番号82のアミノ酸配列または前記配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域（HCDR）内に三つの重鎖相補性決定領域（HCDR1、HCDR2およびHCDR3）、および配列番号138のアミノ酸配列または前記配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域（LCVR）内に三つの軽鎖相補性決定領域（LCDR1、LCDR2およびLCDR3）とを宇組む、請求項36に記載の医薬組成物。

【請求項38】

HCDR1は、配列番号84のアミノ酸配列を含み、HCDR2は、配列番号86のアミノ酸配列を含み、HCDR3は、配列番号88のアミノ酸配列を含み、LCDR1は、配列番号140のアミノ酸配列を含み、LCDR2は、配列番号142のアミノ酸配列を含み、そしてLCDR3は、配列番号144のアミノ酸配列を含む、請求項37に記載の医薬組成物。

【請求項39】

前記二特異性抗原結合分子は、配列番号82のアミノ酸配列、または前記配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含むHCDR、および配列番号138のアミノ酸配列、または前記配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含むLCVR、とを含む、請求項38に記載の医薬組成物。

【請求項40】

前記二特異性抗原結合分子は、配列番号82のアミノ酸配列を含むHCDR、および配列番号138のアミノ酸配列を含むLCVR、とを含む、請求項39に記載の医薬組成物。

【請求項41】

前記二特異性抗原結合分子は、サイトトキシンと結合されて、抗体-薬剤結合体（ADC）を形成し、前記サイトトキシンは、メイタンシノイドである、請求項29に記載の医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0008】

10

20

30

40

50

本明細書において、例えばブドウ膜メラノーマ、眼窩リンパ腫、網膜芽細胞腫、および髄様上皮腫などの眼癌を治療する方法が提供される。当該方法は、抗体、抗体の抗原結合断片、二価一特異性抗体の組み合わせ、またはヒト c - M e t 受容体タンパク質に結合する二特異性抗体 (M E T × M E T) を用いた治療を含む。抗 M E T 抗体およびその抗原結合部分は、非改変の形態で単独で使用されてもよく、または抗体 - 薬剤結合体 (A D C) の一部として、もしくは二特異性抗体の一部として含まれてもよい。抗体および A D C は特に、M E T を発現する腫瘍細胞の標的化に有用であり、したがって本明細書に開示される眼癌の治療方法において有用である。

他の実施形態は、後に続く詳細な説明の検討を行うことから明白となるであろう。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

10

(項目1)

対象において、ブドウ膜メラノーマを治療する方法、ブドウ膜メラノーマの腫瘍増殖を低下させる方法、および/またはブドウ膜メラノーマの退縮を生じさせる方法であって、前記方法は、その必要のある対象に、二特異性抗原結合分子およびサイトトキシンを含む抗体 - 薬剤結合体 (A D C) を投与することを含み、前記二特異性抗原結合分子は、

第一の抗原結合ドメイン (D 1)、および

第二の抗原結合ドメイン (D 2) を含み、

D 1 は、ヒト M E T の第一のエピトープに特異的に結合し、および

D 2 は、ヒト M E T の第二のエピトープに特異的に結合する、方法。

(項目2)

20

前記ブドウ膜メラノーマが、M E T を発現する、項目1に記載の方法。

(項目3)

D 1 は、配列番号 5 8 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 (H C V R) 内に三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)、ならびに配列番号 1 3 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 (L C V R) 内に三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、項目1に記載の方法。

(項目4)

D 2 は、配列番号 8 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 (H C V R) 内に三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)、ならびに配列番号 1 3 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 (L C V R) 内に三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、項目1に記載の方法。

30

(項目5)

前記二特異性抗原結合分子は、配列番号 5 8 の D 1 - H C V R アミノ酸配列内の C D R、および配列番号 8 2 の D 2 - H C V R アミノ酸配列内の C D R を含む、項目1に記載の方法。

(項目6)

ヒト M E T の前記第一のエピトープは、配列番号 1 5 5 のアミノ酸 1 9 2 ~ 2 0 4 を含む、項目1に記載の方法。

(項目7)

ヒト M E T の前記第二のエピトープは、配列番号 1 5 5 のアミノ酸 3 0 5 ~ 3 1 5 および 4 2 1 ~ 4 5 5 を含む、項目1に記載の方法。

40

(項目8)

ヒト M E T の前記第一のエピトープは、配列番号 1 5 5 のアミノ酸 1 9 2 ~ 2 0 4 を含み、ヒト M E T の前記第二のエピトープは、配列番号 1 5 5 のアミノ酸 3 0 5 ~ 3 1 5 および 4 2 1 ~ 4 5 5 を含む、項目1に記載の方法。

(項目9)

前記サイトトキシンは、バイオトキシン、化学療法剤、および放射性同位体からなる群から選択される、項目1に記載の方法。

(項目10)

前記サイトトキシンは、メイタンシノイド、オーリスタチン、トメイマイシン、デュオ

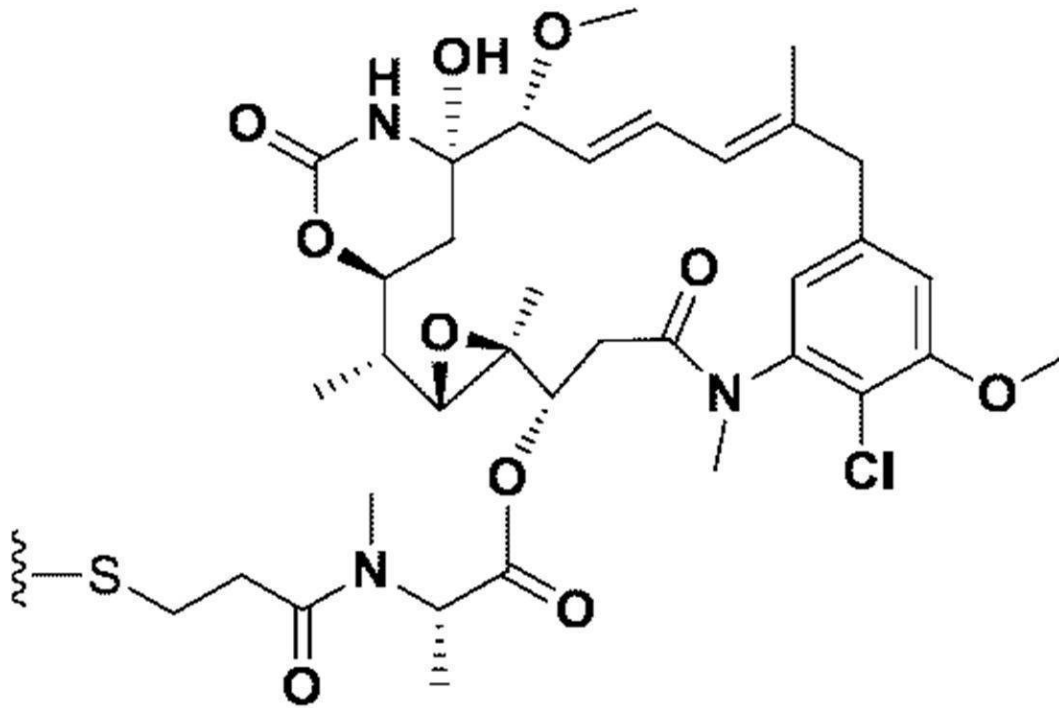
50

カルマイシン、2 2 5 Ac、2 2 7 Th、およびそれらの任意の誘導体からなる群から選
 択される、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 1)

前記サイトトキシンが、リンカーを介して前記二特異性抗原結合分子に結合され、前記
 サイトトキシンが、

【化 1】

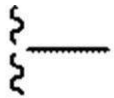


10

20

であり、式中、

【化 2】



30

は、リンカーへの結合である、項目 1 に記載の方法。

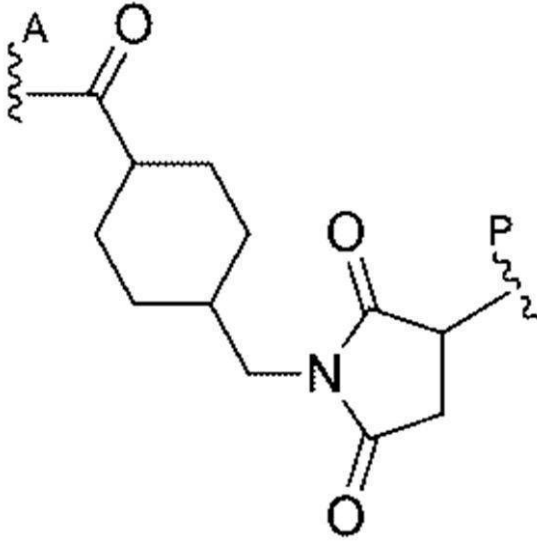
(項目 1 2)

前記リンカーが、

40

50

【化 3】



10

であり、式中、

【化 4】



20

で記される結合は、前記二特異性抗原結合分子への結合を表し、

【化 5】



30

で記される結合は、前記サイトトキシンへの結合を表す、項目 1 1 に記載の方法。

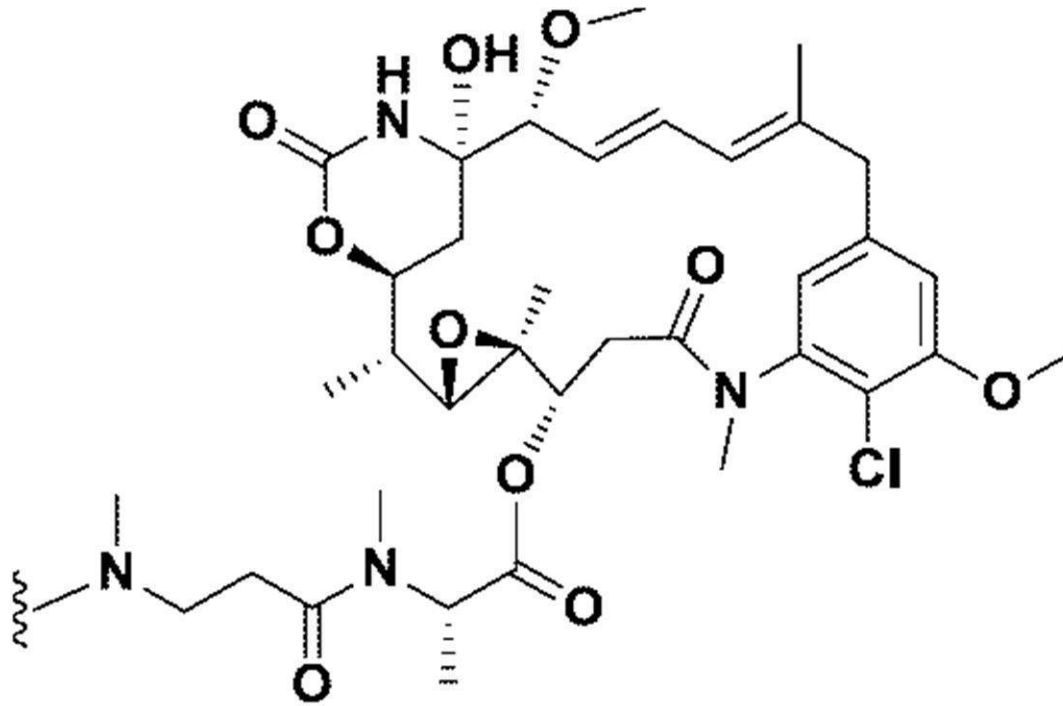
(項目 1 3)

前記サイトトキシンが、リンカーを介して前記二特異性抗原結合分子に結合され、前記サイトトキシンが、

40

50

【化 6】

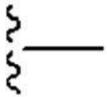


10

20

であり、式中、

【化 7】

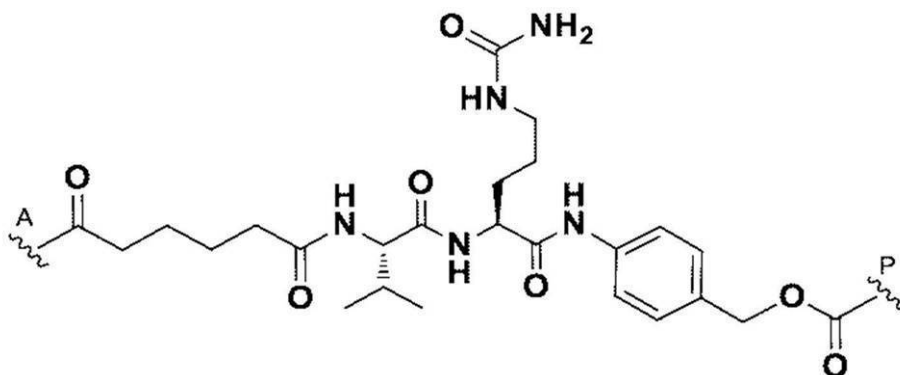


は、リンカーへの結合である、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 4)

前記リンカーが、

【化 8】



40

であり、式中、

【化 9】



で記される結合は、前記二特異性抗原結合分子への結合を表し、

50

【化 1 0】



で記される結合は、前記サイトトキシンへの結合を表す、項目 1 3 に記載の方法。

(項目 1 5)

ブドウ膜メラノーマ細胞の増殖を阻害する方法、浸潤を阻害する方法、アポトーシスを生じさせる方法、および/または生存率を低下させる方法であって、前記細胞と、二特異性抗原結合分子およびサイトトキシンを含む抗体 - 薬剤結合体 (ADC) とを接触させることを含み、前記二特異性抗原結合分子は、

第一の抗原結合ドメイン (D 1)、および

第二の抗原結合ドメイン (D 2) を含み、

D 1 は、ヒト MET の第一のエピトープに特異的に結合し、および

D 2 は、ヒト MET の第二のエピトープに特異的に結合する、方法。

(項目 1 6)

D 1 は、配列番号 5 8 のアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域 (H C V R) 内に三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) と、配列番号 1 3 8 のアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域 (L C V R) 内に三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) とを含む、項目 1 5 に記載の方法。

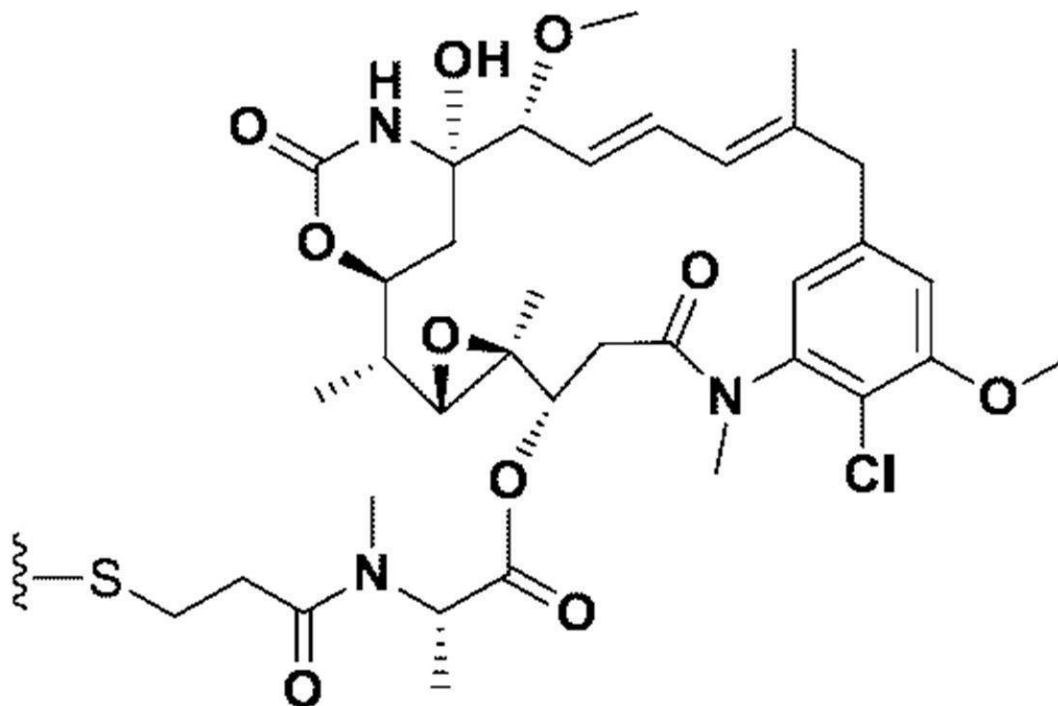
(項目 1 7)

D 2 は、配列番号 8 2 のアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域 (H C V R) 内に三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) と、配列番号 1 3 8 のアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域 (L C V R) 内に三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) とを含む、項目 1 5 に記載の方法。

(項目 1 8)

前記サイトトキシシンが、リンカーを介して前記二特異性抗原結合分子に結合され、前記サイトトキシシンが、

【化 1 1】



10

20

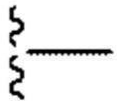
30

40

50

であり、式中、

【化 1 2】

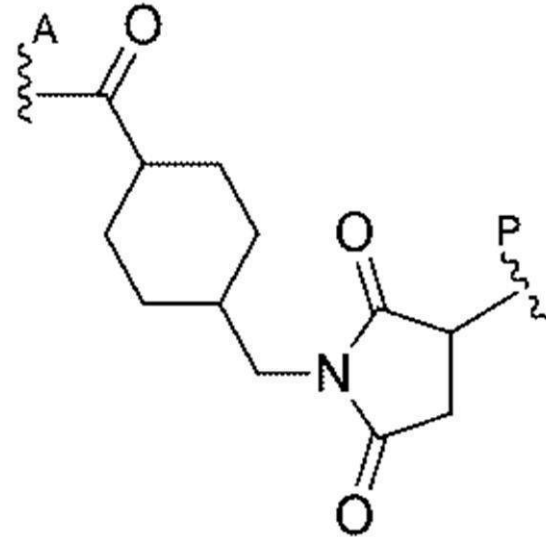


は、リンカーへの結合である、項目 1 5 に記載の方法。

(項目 1 9)

前記リンカーが、

【化 1 3】



であり、式中、

【化 1 4】



で記される結合は、前記二特異性抗原結合分子への結合を表し、

【化 1 5】



で記される結合は、前記サイトトキシンへの結合を表す、項目 1 8 に記載の方法。

(項目 2 0)

前記サイトトキシンが、リンカーを介して前記二特異性抗原結合分子に結合され、前記サイトトキシンが、

10

20

30

40

50

【化 2 0】



で記される結合は、前記サイトトキシンへの結合を表す、項目 2 0 に記載の方法。

(項目 2 2)

ブドウ膜メラノーマ細胞の有糸分裂停止を誘導する方法であって、前記細胞と、二特異性抗原結合分子およびサイトトキシンを含む抗体 - 薬剤結合体 (ADC) とをインビボで接触させることを含み、前記二特異性抗原結合分子は、

第一の抗原結合ドメイン (D 1)、および

第二の抗原結合ドメイン (D 2) を含み、

D 1 は、ヒト M E T の第一のエピトープに特異的に結合し、および

D 2 は、ヒト M E T の第二のエピトープに特異的に結合する、方法。

(項目 2 3)

D 1 は、配列番号 5 8 のアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域 (H C V R) 内に三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) と、配列番号 1 3 8 のアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域 (L C V R) 内に三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) とを含む、項目 2 2 に記載の方法。

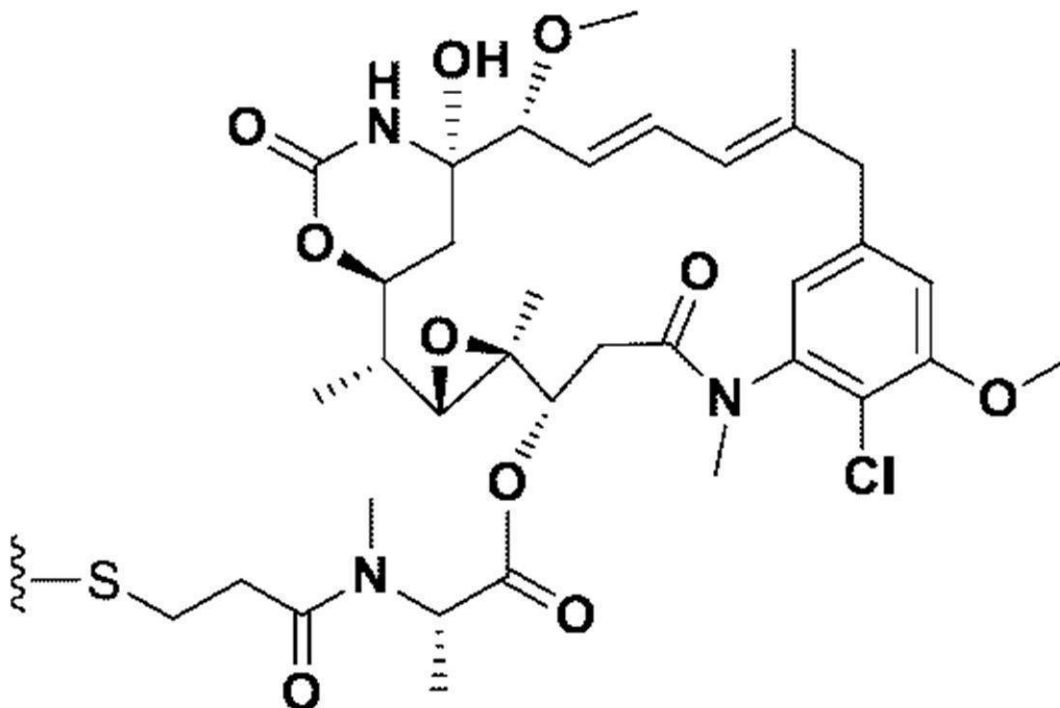
(項目 2 4)

D 2 は、配列番号 8 2 のアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域 (H C V R) 内に三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) と、配列番号 1 3 8 のアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域 (L C V R) 内に三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) とを含む、項目 2 2 に記載の方法。

(項目 2 5)

前記サイトトキシスが、リンカーを介して前記二特異性抗原結合分子に結合され、前記サイトトキシスが、

【化 2 1】



であり、式中、

10

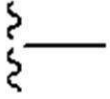
20

30

40

50

【化 2 2】

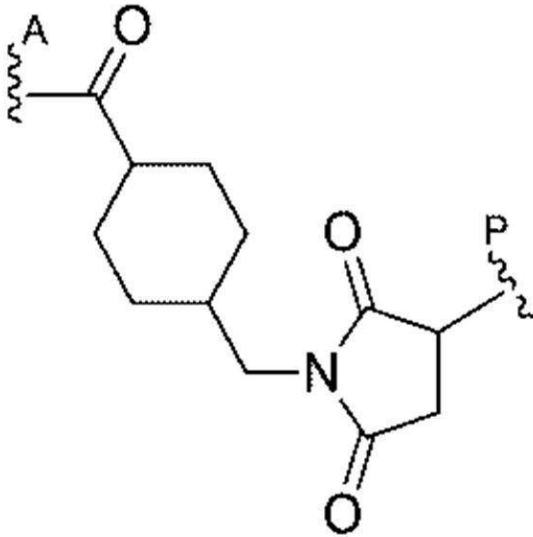


は、リンカーへの結合である、項目 2 2 に記載の方法。

(項目 2 6)

前記リンカーが、

【化 2 3】



10

20

であり、式中、

【化 2 4】



30

で記される結合は、前記二特異性抗原結合分子への結合を表し、

【化 2 5】



で記される結合は、前記サイトトキシンへの結合を表す、項目 2 5 に記載の方法。

(項目 2 7)

前記サイトトキシンが、リンカーを介して前記二特異性抗原結合分子に結合され、前記
サイトトキシンが、

40

で記される結合は、前記二特異性抗原結合分子への結合を表し、
【化 3 0】



で記される結合は、前記サイトトキシンへの結合を表す、項目 2 7 に記載の方法。
(項目 2 9)

c - M e t 発現腫瘍に罹患する対象において、眼癌を治療する方法または転移を阻害する
方法であって、前記対象に、

第一の抗原結合ドメイン (D 1)、および
第二の抗原結合ドメイン (D 2) とを含む二特異性抗原結合分子を投与することを含み、
D 1 は、ヒト M E T の第一のエピトープに特異的に結合し、および
D 2 は、ヒト M E T の第二のエピトープに特異的に結合する、方法。

(項目 3 0)

前記眼癌は、ブドウ膜メラノーマ、眼窩リンパ腫、網膜芽細胞腫、および髄様上皮腫か
らなる群から選択される、項目 2 9 に記載の方法。

(項目 3 1)

前記対象に、第二の抗癌治療剤を投与することをさらに含む、項目 2 9 に記載の方法。

(項目 3 2)

D 1 と D 2 は、ヒト M E T への結合に関し、互いに競合しない、項目 2 9 に記載の方法。

(項目 3 3)

D 1 は、配列番号 5 8 のアミノ酸配列または前記配列に対して少なくとも 9 5 % 同一で
あるアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域 (H C V R) 内に三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 1 3 8 のアミノ酸配列または
前記配列に対して少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域 (L C
V R) 内に三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) とを
宇組む、項目 2 9 に記載の方法。

(項目 3 4)

H C D R 1 は、配列番号 6 0 のアミノ酸配列を含み、H C D R 2 は、配列番号 6 2 のア
ミノ酸配列を含み、H C D R 3 は、配列番号 6 4 のアミノ酸配列を含み、L C D R 1 は、
配列番号 1 4 0 のアミノ酸配列を含み、L C D R 2 は、配列番号 1 4 2 のアミノ酸配列を
含み、そして L C D R 3 は、配列番号 1 4 4 のアミノ酸配列を含む、項目 2 9 に記載の方
法。

(項目 3 5)

前記二特異性抗原結合分子は、配列番号 5 8 のアミノ酸配列、または前記配列に対して
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 1 3 8 のアミ
ノ酸配列、または前記配列に対して少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含む L C
V R、とを含む、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 3 6)

前記二特異性抗原結合分子は、配列番号 5 8 のアミノ酸配列を含む H C V R、および配
列番号 1 3 8 のアミノ酸配列を含む L C V R、とを含む、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 3 7)

D 2 は、配列番号 8 2 のアミノ酸配列または前記配列に対して少なくとも 9 5 % 同一で
あるアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域 (H C V R) 内に三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 1 3 8 のアミノ酸配列または
前記配列に対して少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域 (L C
V R) 内に三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) とを
宇組む、項目 3 6 に記載の方法。

10

20

30

40

50

(項目 3 8)

H C D R 1 は、配列番号 8 4 のアミノ酸配列を含み、H C D R 2 は、配列番号 8 6 のアミノ酸配列を含み、H C D R 3 は、配列番号 8 8 のアミノ酸配列を含み、L C D R 1 は、配列番号 1 4 0 のアミノ酸配列を含み、L C D R 2 は、配列番号 1 4 2 のアミノ酸配列を含み、そして L C D R 3 は、配列番号 1 4 4 のアミノ酸配列を含む、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 3 9)

前記二特異性抗原結合分子は、配列番号 8 2 のアミノ酸配列、または前記配列に対して少なくとも 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 1 3 8 のアミノ酸配列、または前記配列に対して少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含む L C V R、とを含む、項目 3 8 に記載の方法。

10

(項目 4 0)

前記二特異性抗原結合分子は、配列番号 8 2 のアミノ酸配列を含む H C V R、および配列番号 1 3 8 のアミノ酸配列を含む L C V R、とを含む、項目 3 9 に記載の方法。

(項目 4 1)

前記二特異性抗原結合分子は、サイトトキシンと結合されて、抗体 - 薬剤結合体 (A D C) を形成し、前記サイトトキシンは、メイタンシノイドである、項目 2 9 に記載の方法。

20

30

40

50