

【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7月4日(2022.7.4)

【国際公開番号】WO2020/005945

【公表番号】特表2021-528471(P2021-528471A)

【公表日】令和3年10月21日(2021.10.21)

【出願番号】特願2020-573007(P2020-573007)

【国際特許分類】

C 07 K 16/28(2006.01)

10

A 61 K 47/68(2017.01)

A 61 P 35/00(2006.01)

A 61 K 39/395(2006.01)

A 61 P 35/02(2006.01)

【F I】

C 07 K 16/28 Z N A

A 61 K 47/68

A 61 P 35/00

A 61 K 39/395 C

20

A 61 K 39/395 L

A 61 K 39/395 T

A 61 P 35/02

【手続補正書】

【提出日】令和4年6月24日(2022.6.24)

【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】

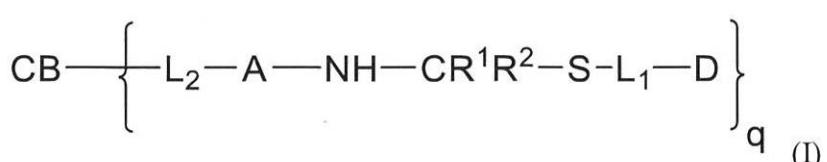
30

【特許請求の範囲】

【請求項1】

次の式：

【化1】



40

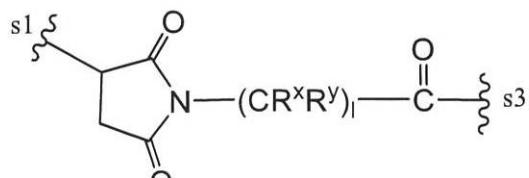
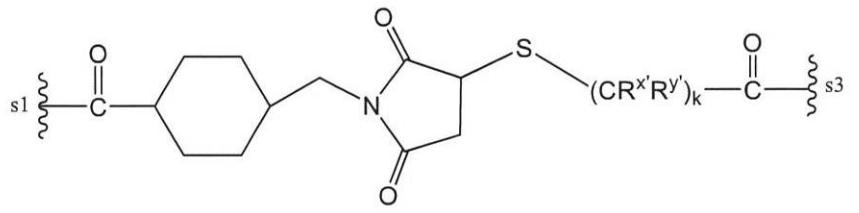
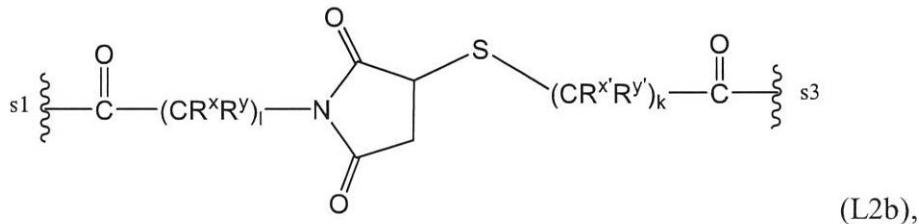
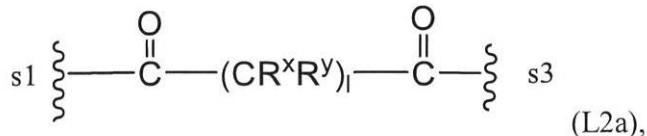
で表される免疫コンジュケート、または、医薬として許容可能なその塩であって、式中：

CBは、抗ADAM9抗体、または、そのADAM9結合フラグメントである；

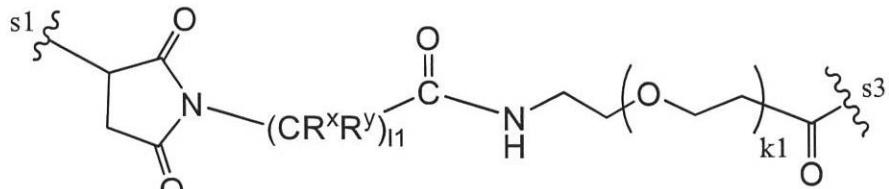
L₂は、次の式：

50

【化2】



(L2d), または



(L2e)

10

20

30

の1つで表されるものであり、

式中：

R^x 、 R^y 、 $R^{x'}$ 及び、 $R^{y'}$ は、それぞれの場合に、独立して、H、-OH、ハロゲン、-O-(C₁-4アルキル)、-SO₃H、-NR₄OR₄1R₄2⁺、または、-OH、ハロゲン、SO₃H、または、NR₄OR₄1R₄2⁺で任意に置換したC₁-4アルキルであり、式中、R₄0、R₄1、及び、R₄2は、それぞれ、独立して、H、または、C₁-4アルキルであり；

l及びkは、それぞれ、独立して、1~10の整数である；

l1は、2~5の整数である；

k1は、1~5の整数である；及び、

s1は、細胞結合剤CBに対して接続した部位を示し、そして、s3は、A基に対して接続した部位を示す；

Aは、アミノ酸残基、または、2~20個のアミノ酸残基を含むペプチドである；

R₁及びR₂は、それぞれ、独立して、H、または、C₁-3アルキルである；

L₁は、次の式：

【化3】



40

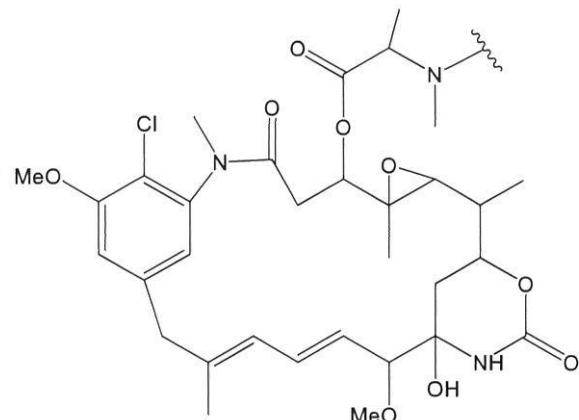
50

で表されるものであり、

式中、R³及びR⁴は、それぞれ、独立して、HまたはMeであり、かつ、L₁の-C(=O)-部分は、Dに対して接続している；

Dは、次の式：

【化4】



10

で表されるものであり；及び

qは、1～20の整数である、前記免疫コンジュケート、または、医薬として許容可能な
その塩。

【請求項2】

R^X、R^Y、R^{X'}、及び、R^{Y'}は、すべてHである；及び、l及びkは、それぞれ、独立して、2～6の整数である、請求項1に記載の免疫コンジュケート。

【請求項3】

Aは、2～5個のアミノ酸残基を含むペプチドである、請求項1または2に記載の免疫コンジュケートであって、任意選択で、Aを、Gly-Gly-Gly、Ala-Val、Val-Ala、D-Val-Ala、Val-Cit、D-Val-Cit、Val-Lys、Phe-Lys、Lys-Lys、Ala-Lys、Phe-Cit、Leu-Cit、Ile-Cit、Phe-Ala、Phe-N⁹-トシリル-Arg、Phe-N⁹-ニトロ-Arg、Phe-Phe-Lys、D-Phe-Phe-Lys、Gly-Phe-Lys、Leu-Ala-Leu、Ile-Ala-Leu、Val-Ala-Val、Ala-Ala-Ala、D-Ala-Ala-Ala、Ala-D-Ala-Ala、Ala-Ala-D-Ala、Ala-Leu-Ala-Leu(配列番号144)、-Ala-Leu-Ala-Leu(配列番号145)、Gly-Phe-Leu-Gly(配列番号146)、Val-Arg、Arg-Arg、Val-D-Cit、Val-D-Lys、Val-D-Arg、D-Val-Cit、D-Val-Lys、D-Val-Arg、D-Val-D-Cit、D-Val-D-Lys、D-Val-D-Arg、D-Arg-D-Arg、Ala-Ala、Ala-D-Ala、D-Ala-Ala、D-Ala-D-Ala、Ala-Met、Gln-Val、Asn-Ala、Gln-Phe、Gln-Ala、D-Ala-Pro、及び、D-Ala-tBu-Glyからなる群から選択し、それぞれのペプチドの最初のアミノ酸を、L₂基に対して接続し、かつ、それぞれのペプチドの最後のアミノ酸を、-NH-CR₁R₂-S-L₁-Dに対して接続する、前記免疫コンジュケート。

30

40

【請求項4】

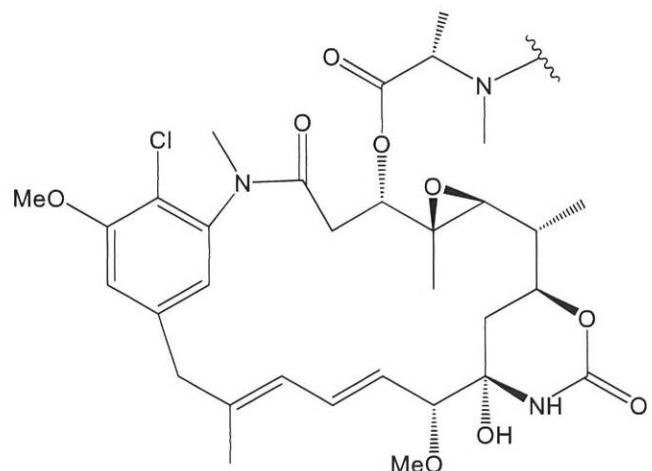
R¹及びR²は、両方ともHであり、

L₁は、-(CH₂)₄-6-C(=O)-であり、

Dは、次の式：

50

【化 5】



10

で表される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の免疫コンジュケート。

【請求項 5】

(i) 前記免疫コンジュケートは、次の式：

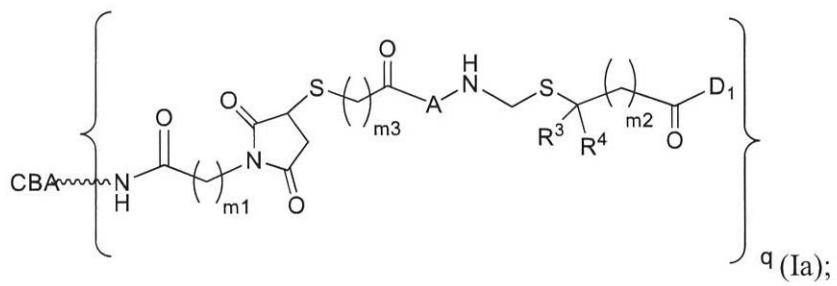
20

30

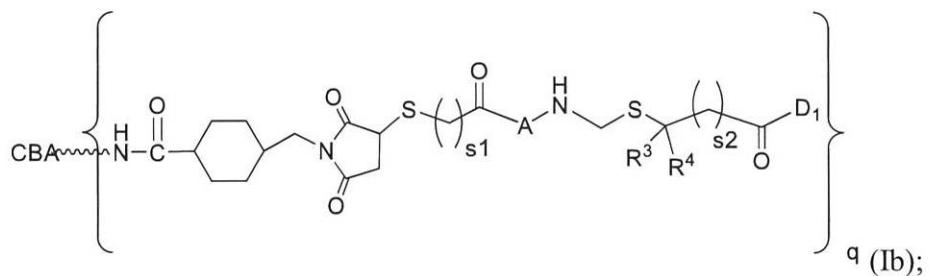
40

50

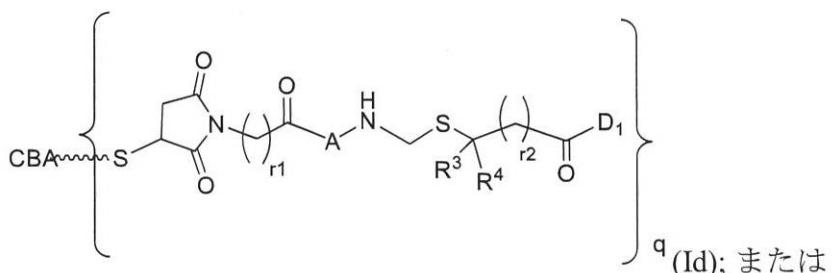
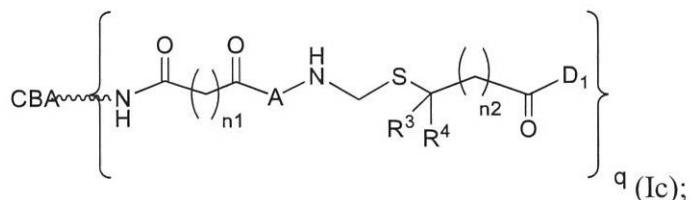
【化 6】



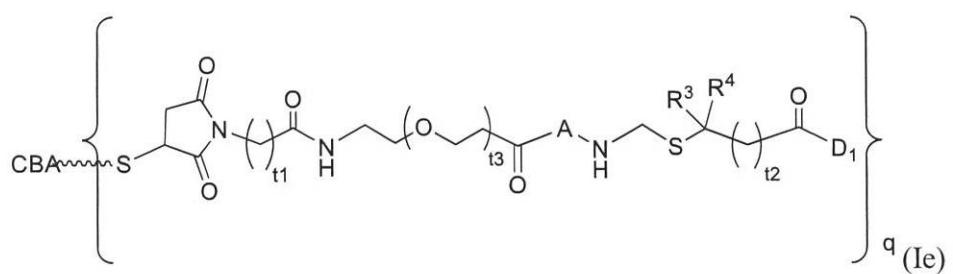
10



20



30



40

で表されるもの、または、医薬として許容可能なその塩であって、式中：
【化 7】



は、Ly5 アミン基を介して、前記 L₂ 基に対して接続した抗 ADAM9 抗体、または、
その ADAM9 結合フラグメントである；

50

【化 8】

CBA \sim S—

は、Cysチオール基を介して、前記L₂基に対して接続した抗ADAM9抗体、または、そのADAM9結合フラグメントである；

R₃及びR₄は、それぞれ、独立して、HまたはMeである；

m₁、m₃、n₁、r₁、s₁、及び、t₁は、それぞれ、独立して、1～6の整数である；

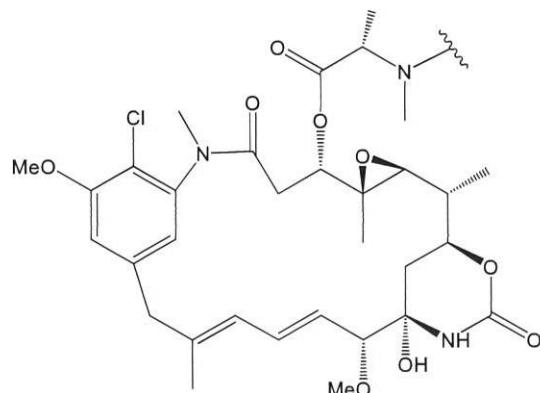
10

m₂、n₂、r₂、s₂、及び、t₂は、それぞれ、独立して、1～7の整数である；

t₃は、1～12の整数である；

D₁は、次の式：

【化 9】



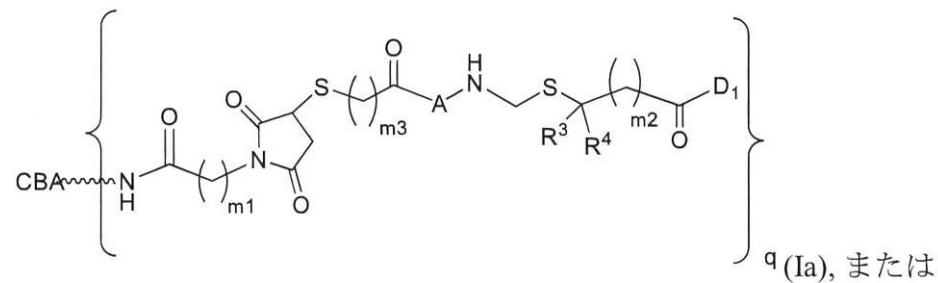
20

で表され、任意選択で、Aが、Ala-Ala-Ala、Ala-D-Ala-Ala、Ala-Ala、D-Ala-Ala、Val-Ala、D-Val-Ala、D-Ala-Ala-Pro、または、D-Ala-tBu-Glyであるか、あるいは、

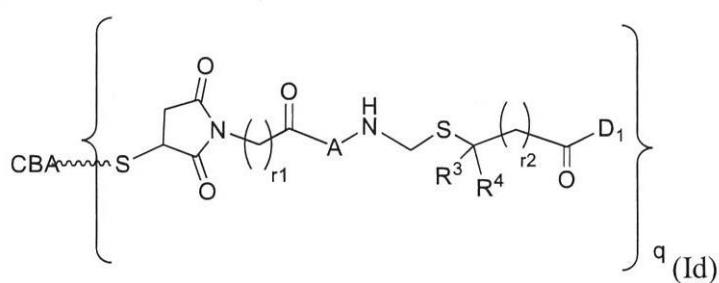
(i) 前記免疫コンジュケートは、次の式：

30

【化 10】



40



で表されるものであって、式中：

50

【化 1 1】



は、Lysアミン基を介して、前記L₂基に対して接続した抗A D A M 9抗体、または、
そのA D A M 9結合フラグメントである；

【化 1 2】



10

は、Cysチオール基を介して、前記L₂基に対して接続した抗A D A M 9抗体、または、
そのA D A M 9結合フラグメントである；

R₃及びR₄は、それぞれ、独立して、HまたはMeである；

m₁及びm₃は、それぞれ、独立して、2～4の整数である；

m₂は、2～5の整数である；

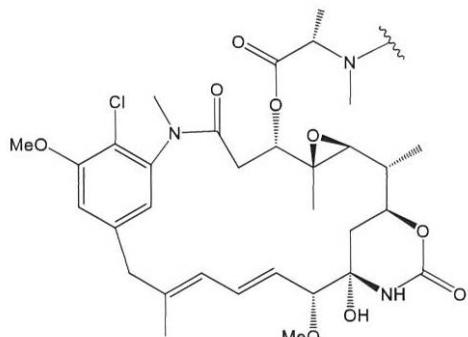
r₁は、2～6の整数である；

r₂は、2～5の整数である；

D₁は、次の式：

【化 1 3】

20



30

で表され、任意選択で、Aが、Ala-Ala-Ala、Ala-D-Ala-Ala、
Ala-Ala、D-Ala-Ala、Val-Ala、D-Val-Ala、D-Ala-Pro、または、D-Ala-tBu-Glyである、
請求項1～4のいずれか1項に記載の免疫コンジュケート。

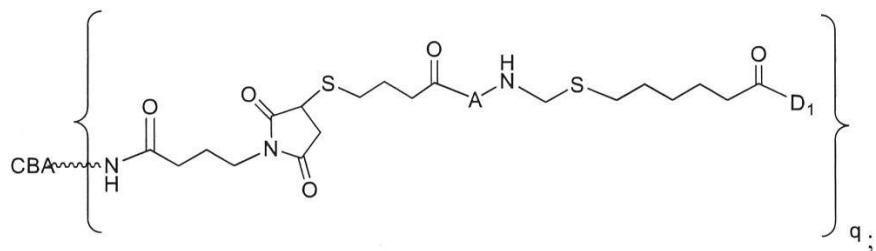
【請求項 6】

前記免疫コンジュケートは、次の式：

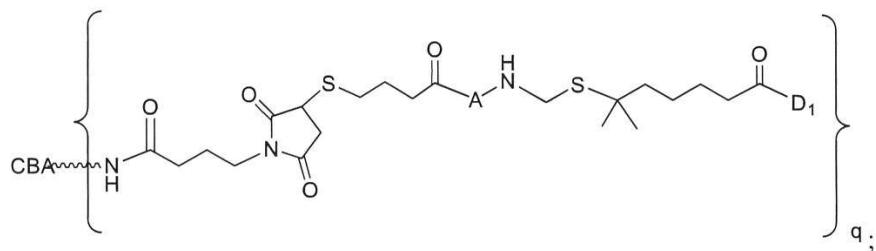
40

50

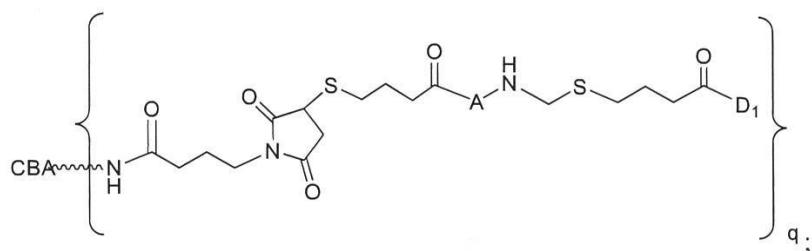
【化 1 4】



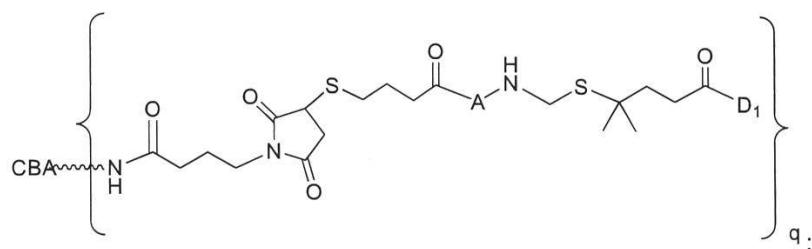
10



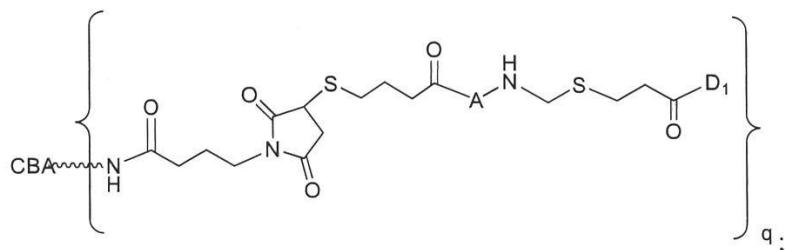
20



30

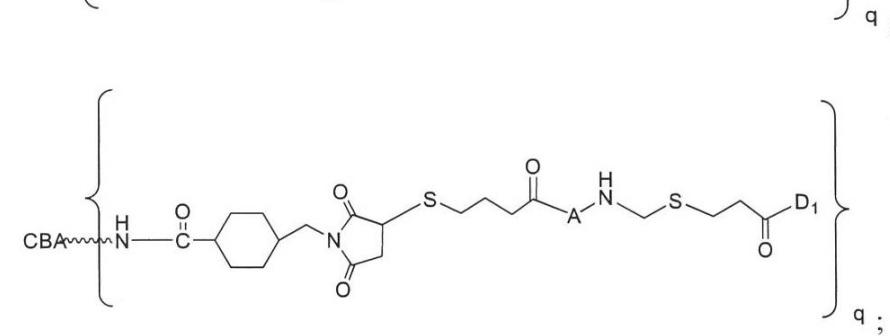
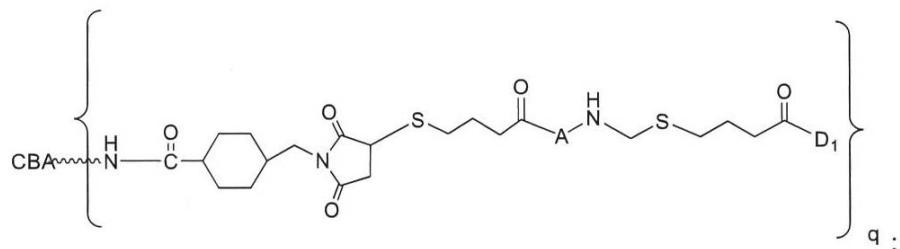
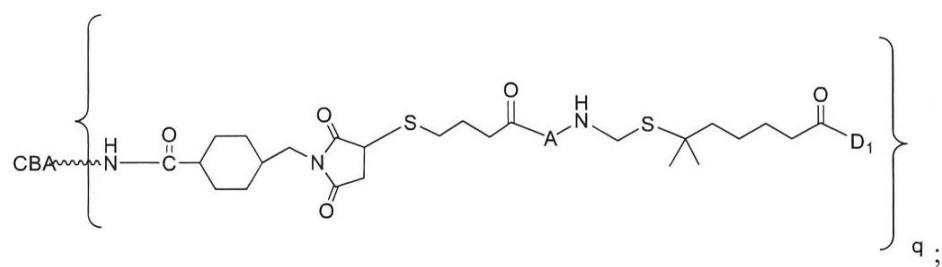
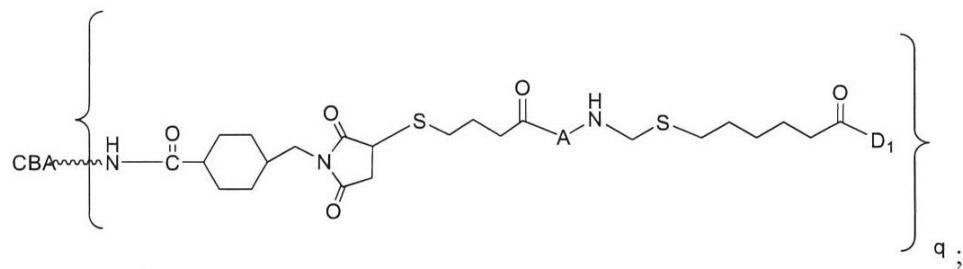


40

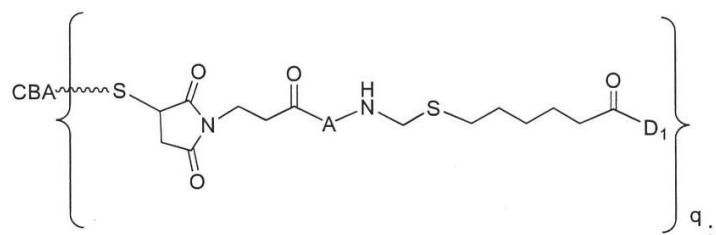
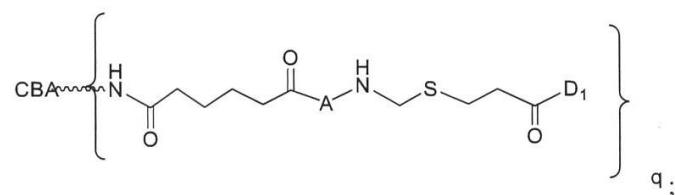
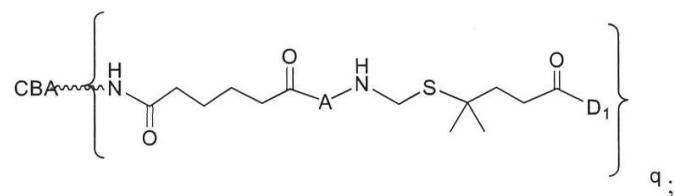
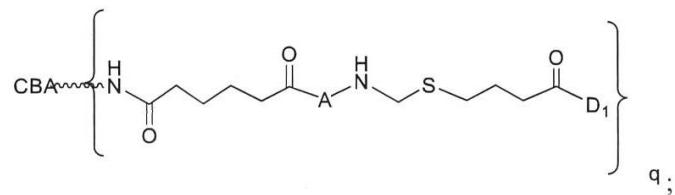
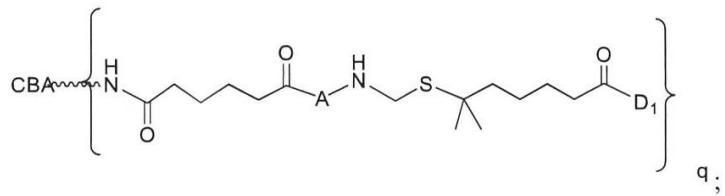
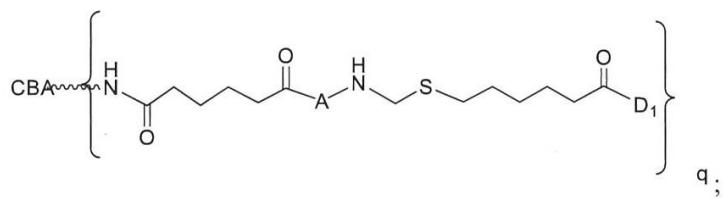


50

【化 15】



【化 1 6】



10

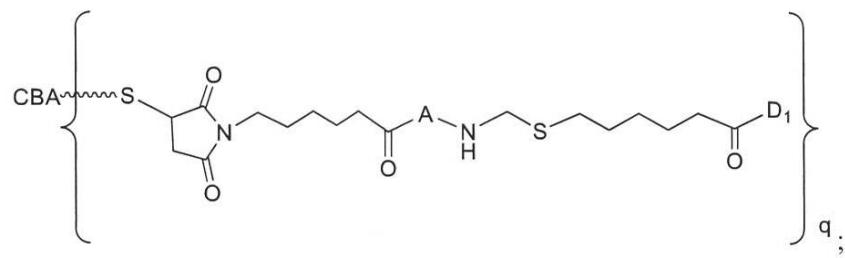
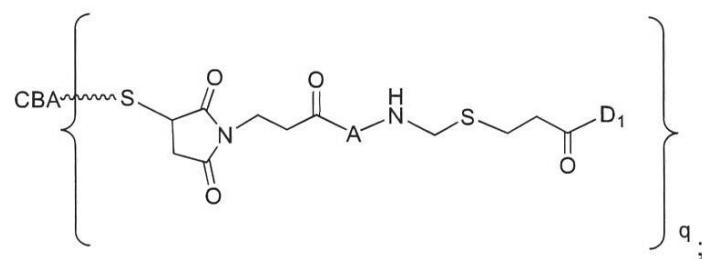
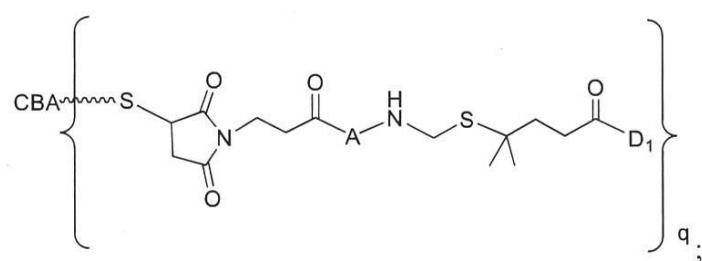
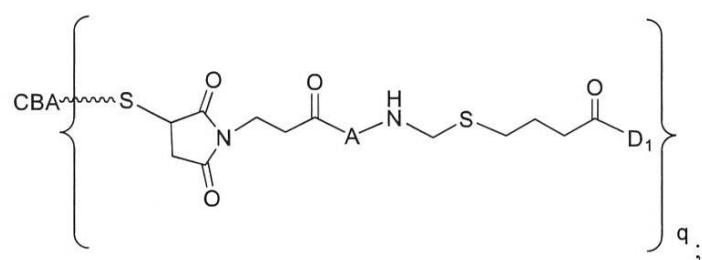
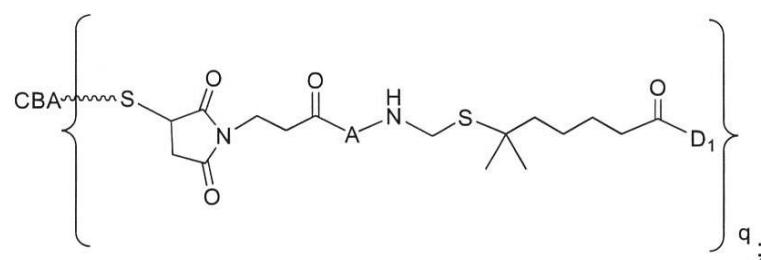
20

30

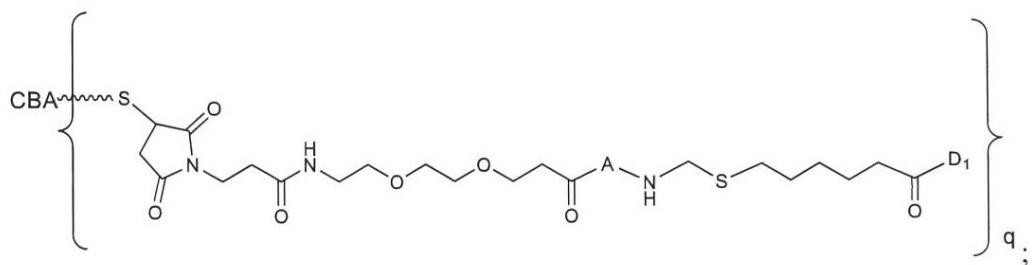
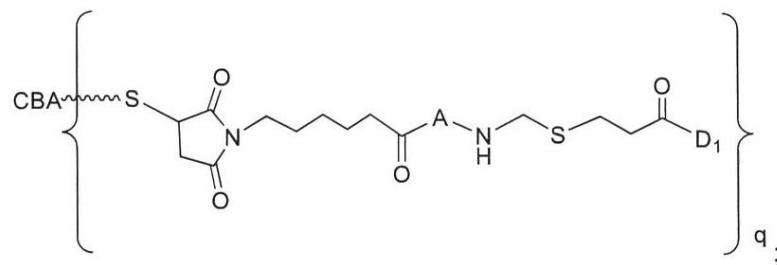
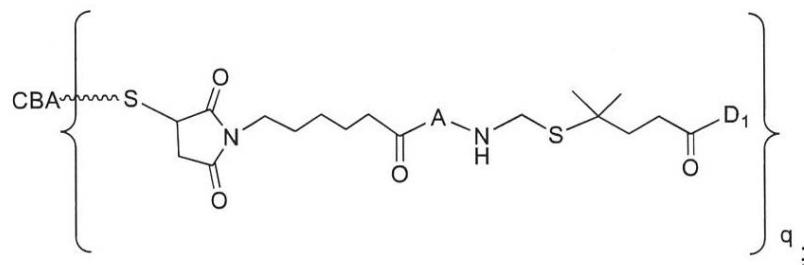
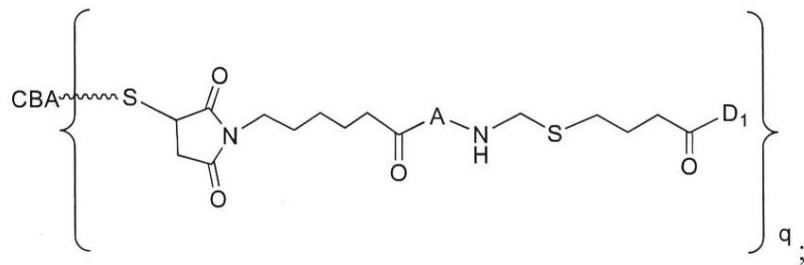
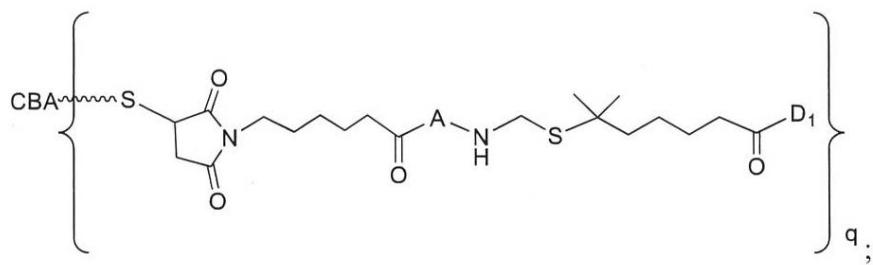
40

50

【化 1 7】



【化 18】



10

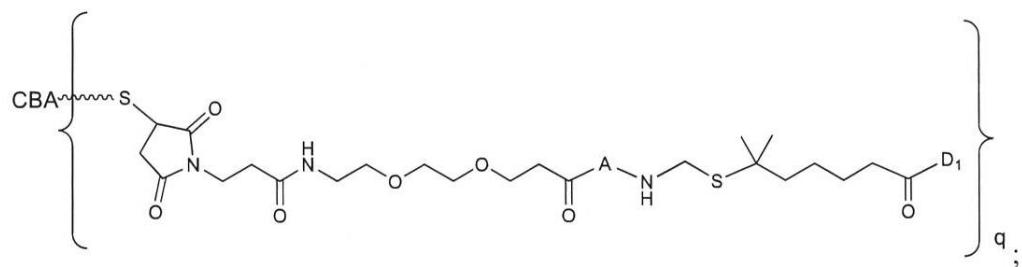
20

30

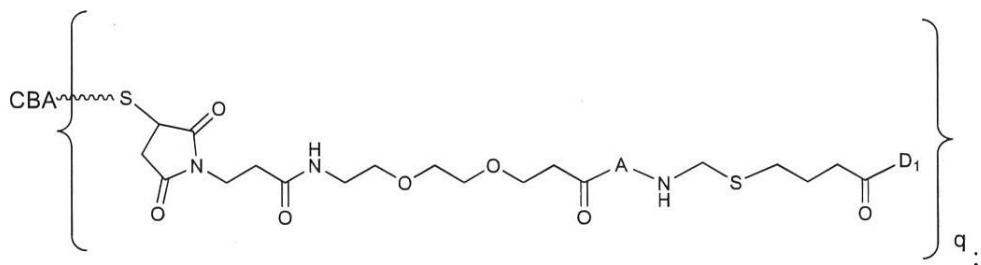
40

50

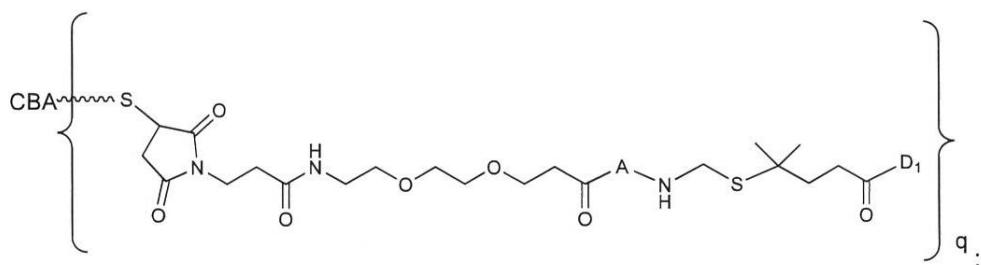
【化 19】



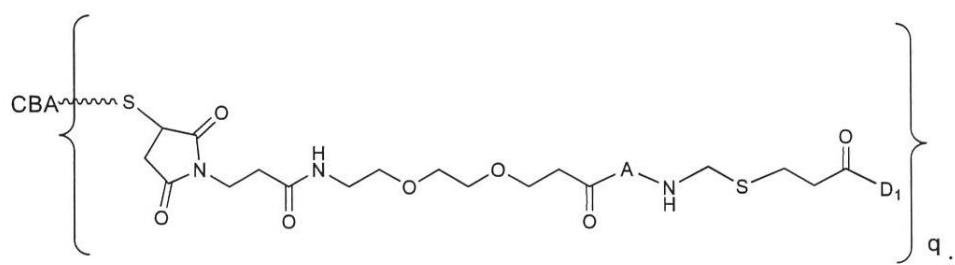
10



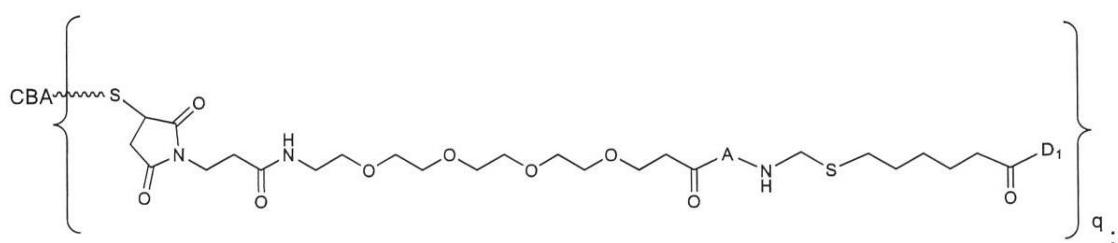
20



30

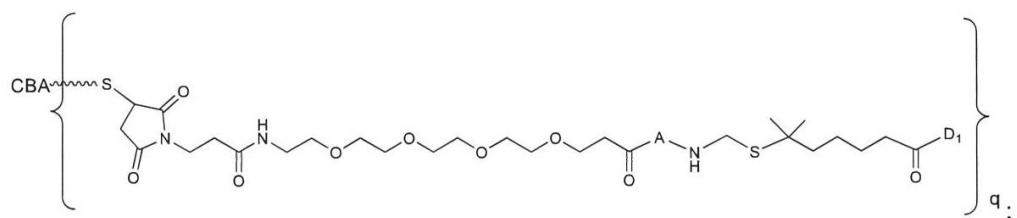


40

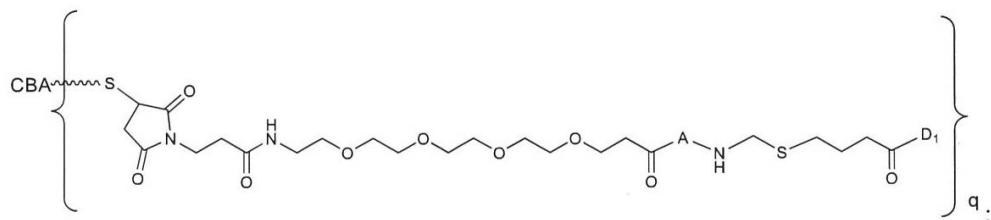


50

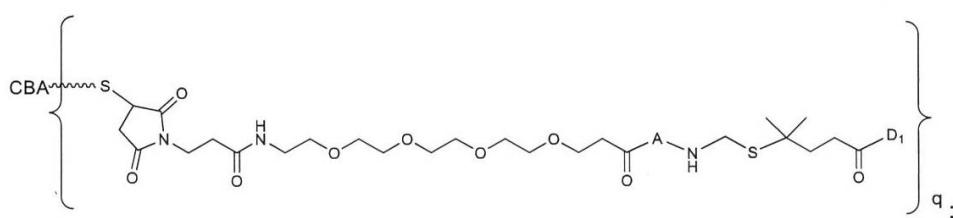
【化 2 0】



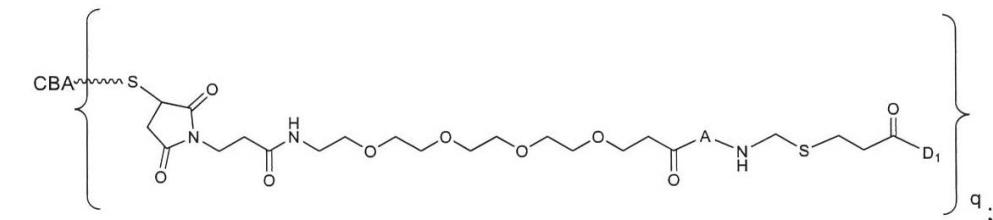
10



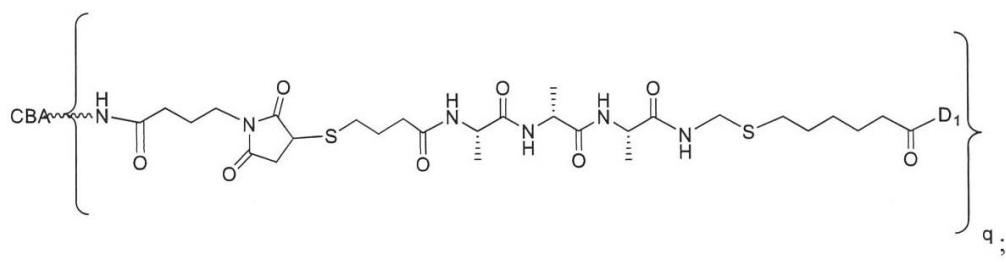
20



30

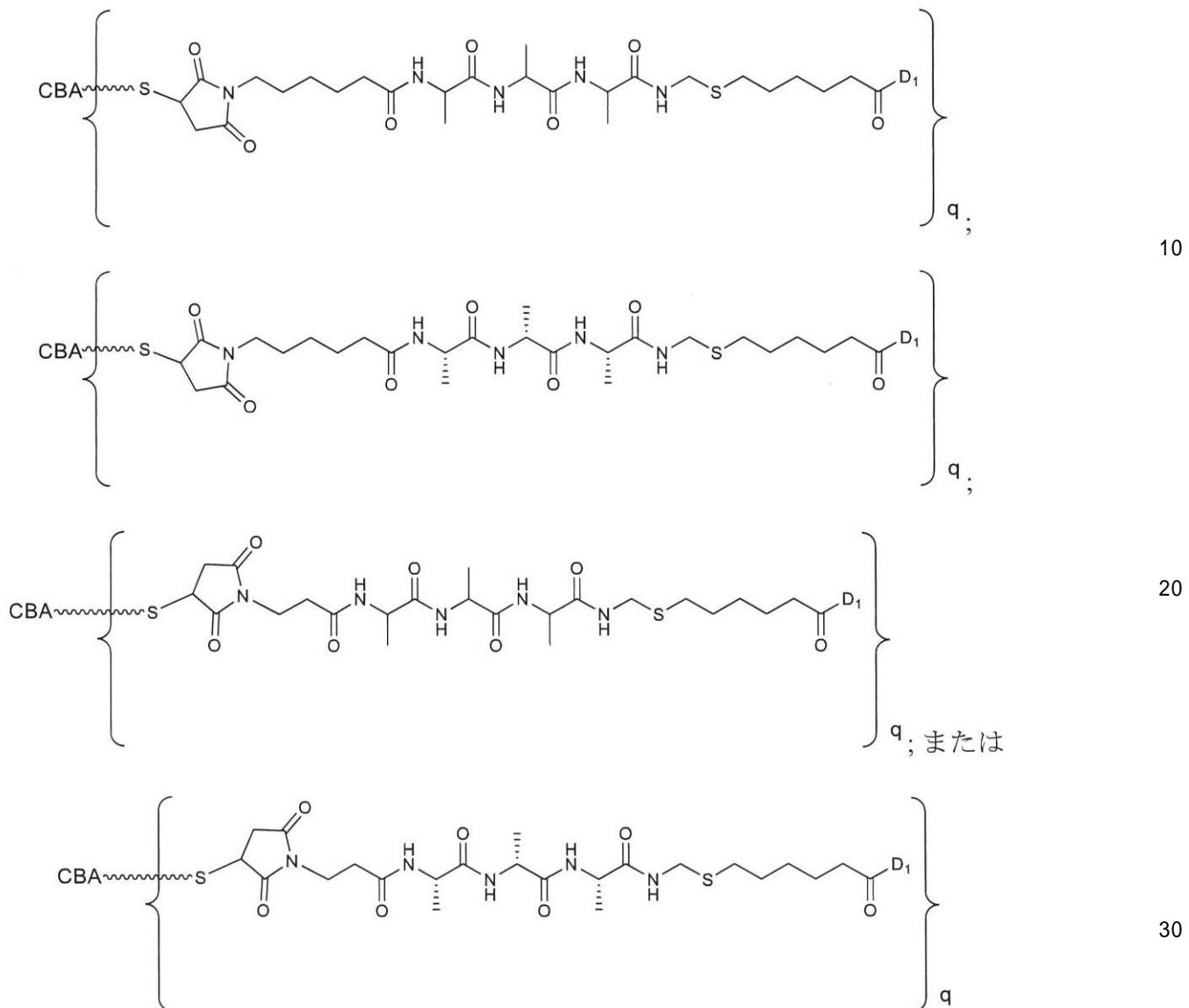


40



50

【化 2 1】



で表されるもの、または、医薬として許容可能なその塩であって、式中：

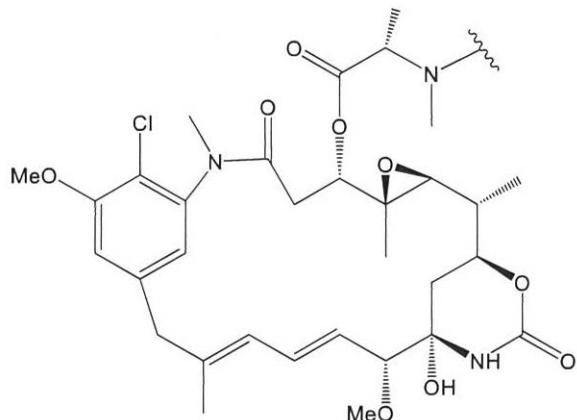
A は、A l a - A l a - A l a 、 A l a - D - A l a - A l a 、 A l a - A l a 、 D - A l a - A l a 、 V a l - A l a 、 D - V a l - A l a 、 D - A l a - P r o 、 または、 D - A l a - t B u - G l y である、及び

D₁ は、次の式：

40

50

【化22】



で表される、請求項5に記載の免疫コンジュケート。

【請求項7】

前記免疫コンジュケートは、ヒトA D A M 9、及び、c y n o A D A M 9に対して特異的に結合するヒト化抗A D A M 9抗体、または、そのA D A M 9結合フラグメントを含み、前記ヒト化抗A D A M 9抗体、または、そのA D A M 9結合フラグメントが、前記薬理学的作用物質に対して結合する、請求項1～6のいずれか1項に記載の免疫コンジュケートであって、

任意選択で、

(1) 前記ヒト化抗A D A M 9抗体、または、そのA D A M 9結合フラグメントは、
 (a) それぞれ、配列番号8、35及び10、及び、配列番号62、13、14；
 (b) それぞれ、配列番号8、35及び10、及び、配列番号63、13、14；
 (c) それぞれ、配列番号8、36及び10、及び、配列番号63、13、14；及び
 (d) それぞれ、配列番号34、36及び10、及び、配列番号64、13、65、
 からなる群から選択される配列を有する、C D R H 1ドメイン、C D R H 2ドメイン、及び、C D R H 3ドメインと、C D R L 1ドメイン、C D R L 2ドメイン、及び、C D R L 3ドメインとを含むか、

(2) 前記ヒト化抗A D A M 9抗体、または、そのA D A M 9結合フラグメントは、
 (a) それぞれ、配列番号17、及び、配列番号55；
 (b) それぞれ、配列番号17、及び、配列番号56；
 (c) それぞれ、配列番号18、及び、配列番号56；及び
 (d) それぞれ、配列番号19、及び、配列番号57

からなる群から選択される配列に対して少なくとも90%、少なくとも95%、または、少なくとも99%の同一性を有する配列を有する重鎖可変ドメイン(V H)、及び、軽鎖可変ドメイン(V L)を含むか、あるいは

(3) 前記ヒト化抗A D A M 9抗体、または、そのA D A M 9結合フラグメントは、
 (a) それぞれ、配列番号17、及び、配列番号55；
 (b) それぞれ、配列番号17、及び、配列番号56；
 (c) それぞれ、配列番号18、及び、配列番号56；及び
 (d) それぞれ、配列番号19、及び、配列番号57

からなる群から選択される配列を有する重鎖可変ドメイン(V H)、及び、軽鎖可変ドメイン(V L)を含む、

前記免疫コンジュケート。

【請求項8】

前記ヒト化抗A D A M 9抗体、または、そのA D A M 9結合フラグメントは、キメラまたはマウス親抗体と比較して、c y n o A D A M 9に対する結合アフィニティが少なくとも100倍向上し、かつ、ヒトA D A M 9に対する高いアフィニティでの結合を保持するよ

10

20

30

40

50

うに最適化する、請求項7に記載の免疫コンジュゲートであって、
任意選択で、

(1) 前記抗A D A M 9 抗体、または、そのA D A M 9 結合フラグメントは、

- (a) それぞれ、配列番号8、35及び37、及び、配列番号62、13、14；
- (b) それぞれ、配列番号8、35及び38、及び、配列番号62、13、14；
- (c) それぞれ、配列番号8、35及び39、及び、配列番号62、13、14；
- (d) それぞれ、配列番号8、35及び40、及び、配列番号62、13、14；
- (e) それぞれ、配列番号8、35及び41、及び、配列番号62、13、14；
- (f) それぞれ、配列番号8、35及び42、及び、配列番号62、13、14；
- (g) それぞれ、配列番号8、35及び43、及び、配列番号62、13、14；
- (h) それぞれ、配列番号8、35及び44、及び、配列番号62、13、14；
- (i) それぞれ、配列番号8、35及び45、及び、配列番号62、13、14；及び
- (j) それぞれ、配列番号8、35及び46、及び、配列番号62、13、14

からなる群から選択される配列を有する、CDR_H1ドメイン、CDR_H2ドメイン、
及び、CDR_H3ドメインと、CDR_L1ドメイン、CDR_L2ドメイン、及び、CDR_L3ドメインを含むか、

(2) 前記ヒト化抗A D A M 9 抗体、または、そのA D A M 9 結合フラグメントは、

- (a) それぞれ、配列番号20、及び、配列番号55；
- (b) それぞれ、配列番号21、及び、配列番号55；
- (c) それぞれ、配列番号22、及び、配列番号55；
- (d) それぞれ、配列番号23、及び、配列番号55；
- (e) それぞれ、配列番号24、及び、配列番号55；
- (f) それぞれ、配列番号25、及び、配列番号55；
- (g) それぞれ、配列番号26、及び、配列番号55；
- (h) それぞれ、配列番号27、及び、配列番号55；
- (i) それぞれ、配列番号28、及び、配列番号55；及び
- (j) それぞれ、配列番号29、及び、配列番号55

からなる群から選択される配列に対して、少なくとも90%、少なくとも95%、または、
少なくとも99%の同一性を有する配列を有する重鎖可変ドメイン(VH)、及び、
軽鎖可変ドメイン(VL)を含むか、

(3) 前記ヒト化抗A D A M 9 抗体、または、そのA D A M 9 結合フラグメントは、

- (a) それぞれ、配列番号20、及び、配列番号55；
- (b) それぞれ、配列番号21、及び、配列番号55；
- (c) それぞれ、配列番号22、及び、配列番号55；
- (d) それぞれ、配列番号23、及び、配列番号55；
- (e) それぞれ、配列番号24、及び、配列番号55；
- (f) それぞれ、配列番号25、及び、配列番号55；
- (g) それぞれ、配列番号26、及び、配列番号55；
- (h) それぞれ、配列番号27、及び、配列番号55；
- (i) それぞれ、配列番号28、及び、配列番号55；及び
- (j) それぞれ、配列番号29、及び、配列番号55

からなる群から選択される配列を有する重鎖可変ドメイン(VH)、及び、軽鎖可変ド
メイン(VL)を含むか、あるいは

(4) 前記ヒト化抗A D A M 9 抗体は、

- (a) それぞれ、配列番号141、及び、配列番号68；
- (b) それぞれ、配列番号142、及び、配列番号68；
- (c) それぞれ、配列番号143、及び、配列番号68；
- (d) それぞれ、配列番号151、及び、配列番号68；
- (e) それぞれ、配列番号152、及び、配列番号68；
- (f) それぞれ、配列番号153、及び、配列番号68；及び

10

20

30

40

50

(g) それぞれ、配列番号 154 及び、配列番号 68

からなる群から選択される配列を有する重鎖と軽鎖とを含み、

任意選択で、配列番号 1 4 1、配列番号 1 4 2、配列番号 1 4 3、配列番号 1 5 1、配列番号 1 5 2、配列番号 1 5 3、もしくは、配列番号 1 5 4 の X は、リシンであるか、または配列番号 1 4 1、配列番号 1 4 2、配列番号 1 4 3、配列番号 1 5 1、配列番号 1 5 2、配列番号 1 5 3、もしくは、配列番号 1 5 4 の X は、存在しない。

前記免疫コンジュゲート。

【請求項 9】

前記ヒト化抗 A D A M 9 抗体が、 F c 領域を含む全長抗体であり、

任意選択で、

10

(i) 前記ヒト化抗 A D A M 9 抗体が、

(a) それぞれ、配列番号 50、及び、配列番号 68；

(b) それぞれ、配列番号 5 1、及び、配列番号 6 8；及び

(c) それぞれ、配列番号 52 及び、配列番号 68 からなる群から選択されるか、あるいは

(i i) 前記 F c 領域は、変異体 F c 領域であり、前記変異体 F c 領域は：

(a) L 2 3 4 A、L 2 3 5 A、ならびに、L 2 3 4 A 及び L 2 3 5 A からなる群から選択される、Fc Rに対する前記変異体Fc領域のアフィニティを抑制する1つ以上のアミノ酸改変；及び／または

(b) S 442にシステイン残基を導入するアミノ酸改変であって、前記付番は、Ka
b a t の E U インデックス付番法に従う、前記アミノ酸改変；及び／または

(c) M 2 5 2 Y、S 2 5 4 T、及び、T 2 5 6 E からなる群から選択される F c R n

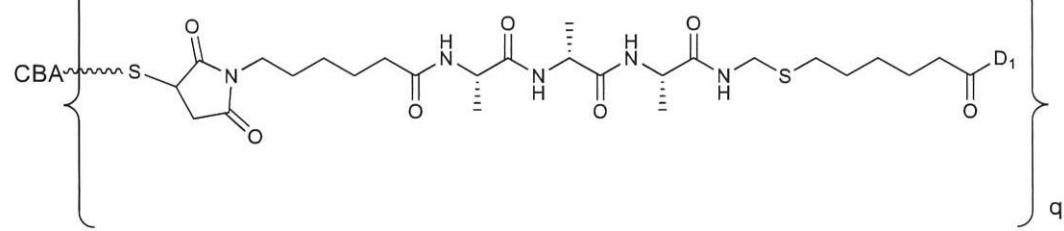
に対する前記変異体 F c 領域の半減期を延ばす 1 つ以上のアミノ酸置換を含む、請求項 7 または 8 に記載の免疫コンジュゲート。

【請求項 10】

前記 免疫コンシ

【化 2 3】

- 1 -



で表されるものであり、

式中：

C B A は、それぞれ、配列番号 8、35 及び 45、及び、配列番号 62、13、14 の配列を有する、CDRH1 ドメイン、CDRH2 ドメイン、及び、CDRH3 ドメインと、CDRL1 ドメイン、CDRL2 ドメイン、及び、CDRL3 ドメインとを含む、ヒト化抗 ADAM9 抗体、または、その ADAM9 結合フラグメントである；

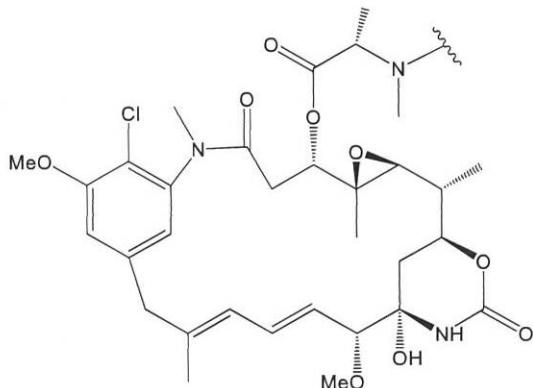
q は、1 または 2 である；

D₁ は、次の式：

30

40

【化24】



10

で表されるものである、請求項1に記載の免疫コンジュケート。

【請求項11】

(i) 前記ヒト化抗A D A M 9抗体、または、そのA D A M 9結合フラグメントは、それぞれ、配列番号28、及び、配列番号55の配列を有する重鎖可変ドメイン(V H)、及び、軽鎖可変ドメイン(V L)を含むか、

(ii) 前記ヒト化抗A D A M 9抗体は、それぞれ、配列番号142、及び、配列番号68の配列を有する重鎖、及び、軽鎖を含むか、

(iii) 前記ヒト化抗A D A M 9抗体は、それぞれ、配列番号152、及び、配列番号68の配列を有する重鎖、及び、軽鎖を含むか、あるいは、

(iv) 前記ヒト化抗A D A M 9抗体は、それぞれ、配列番号156、及び、配列番号68の配列を有する重鎖、及び、軽鎖を含み、

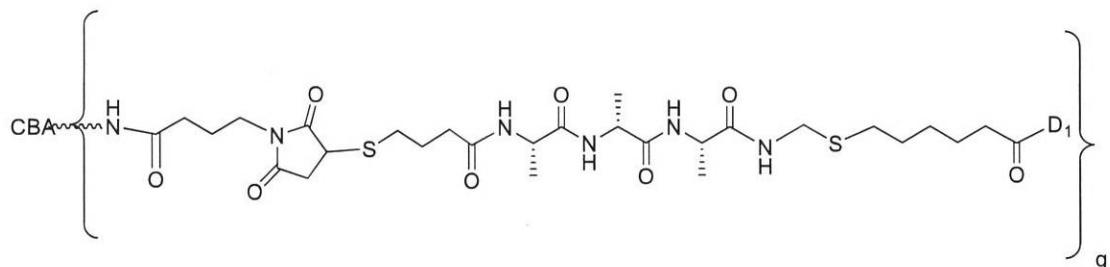
任意選択で、配列番号142、もしくは、配列番号152のXは、リシンであるか、または配列番号142のXは、存在しない、

請求項10に記載の免疫コンジュケート。

【請求項12】

前記免疫コンジュケートは、次の式：

【化25】



30

で表されるものであり、

式中：

C B Aは、それぞれ、配列番号8、35及び45、及び、配列番号62、13、14の配列を有する、CDR H1ドメイン、CDR H2ドメイン、及び、CDR H3ドメインと、CDR L1ドメイン、CDR L2ドメイン、及び、CDR L3ドメインとを含む、ヒト化抗A D A M 9抗体、または、そのA D A M 9結合フラグメントである；

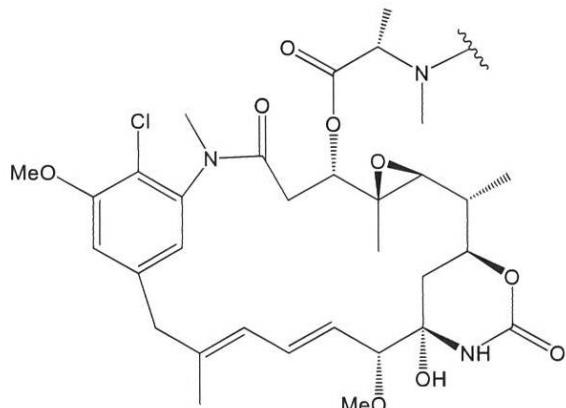
qは、1～10の整数である；

D 1は、次の式：

40

50

【化26】



10

で表されるものである、請求項1に記載の免疫コンジュケート。

【請求項13】

(i) 前記ヒト化抗A D A M 9抗体、または、そのA D A M 9結合フラグメントは、それぞれ、配列番号28、及び、配列番号55の配列を有する重鎖可変ドメイン(V H)、及び、軽鎖可変ドメイン(V L)を含むか、

(ii) 前記ヒト化抗A D A M 9抗体は、それぞれ、配列番号52、及び、配列番号68の配列を有する重鎖、及び、軽鎖を含むか、

(iii) 前記ヒト化抗A D A M 9抗体は、それぞれ、配列番号151、及び、配列番号68の配列を有する重鎖、及び、軽鎖を含むか、あるいは

(iv) 前記ヒト化抗A D A M 9抗体は、それぞれ、配列番号155、及び、配列番号68の配列を有する重鎖、及び、軽鎖を含み、

任意選択で、配列番号52もしくは配列番号151のXは、リシンであるか、または配列番号52のXは、存在しない、

請求項12に記載の免疫コンジュゲート。

【請求項14】

有効量の請求項1～13のいずれかに記載の免疫コンジュゲートと、医薬として許容可能な担体、賦形剤または希釈剤とを含む、医薬組成物。

【請求項15】

対象において、A D A M 9の発現と関連する、または、A D A M 9の発現によって特徴決定される疾患または病態を治療するための方法における使用のための医薬組成物であって、請求項1～13のいずれか1項に記載の免疫コンジュゲート、または、請求項14に記載の医薬組成物を含み、

任意選択で、A D A M 9の発現と関連する、または、A D A M 9の発現によって特徴決定される前記疾患または病態は、がんであり、

任意選択で

(i) 前記がんは、非小細胞肺癌、大腸癌、膀胱癌、胃癌、膵臓癌、腎細胞癌、前立腺癌、食道癌、乳癌、頭頸部癌、子宮癌、卵巣癌、肝臓癌、子宮頸癌、甲状腺癌、精巣癌、骨髄癌、黒色腫、及び、リンパ癌からなる群から選択され、任意選択で前記大腸癌は、腺癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、原発性大腸リンパ腫、平滑筋肉腫、または、扁平上皮細胞癌であり、任意選択で、前記非小細胞肺癌は、扁平上皮細胞癌、非扁平上皮細胞癌、腺癌、または、大細胞未分化癌であるか、あるいは

(ii) 前記がんは、非小細胞肺癌、胃癌、膵臓癌、トリプルネガティブ乳癌(T N B C)、または、大腸癌である、

前記医薬組成物。

20

30

40

50