

【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8月12日(2022.8.12)

【国際公開番号】WO2020/037024

【公表番号】特表2021-534165(P2021-534165A)

【公表日】令和3年12月9日(2021.12.9)

【出願番号】特願2021-507775(P2021-507775)

【国際特許分類】

A 61K 47/68(2017.01)

10

A 61P 35/00(2006.01)

A 61K 47/65(2017.01)

A 61K 38/07(2006.01)

A 61K 39/395(2006.01)

A 61K 45/00(2006.01)

C 07K 16/18(2006.01)

C 12N 15/13(2006.01)

【F I】

A 61K 47/68

20

A 61P 35/00

A 61K 47/65

A 61K 38/07

A 61K 39/395 L

A 61K 39/395 T

A 61K 45/00

C 07K 16/18

C 12N 15/13 Z N A

【手続補正書】

【提出日】令和4年8月3日(2022.8.3)

30

【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】

組織因子(TF)に結合する抗体-薬物コンジュゲートを含み、該抗体-薬物コンジュゲートを約0.65mg/kg～約2.1mg/kgの範囲の用量で投与するように用いられることを特徴とする、対象における卵巣癌、腹膜癌、または卵管癌を治療するための薬学的組成物であって、該抗体-薬物コンジュゲートが、アウリストチンまたはその機能的類似体もしくはその機能的誘導体にコンジュゲートされた、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントを含む、薬学的組成物。

40

【請求項2】

前記用量が約2.0mg/kgである、請求項1に記載の薬学的組成物。

【請求項3】

約3週間に1回投与される、請求項1または2に記載の薬学的組成物。

【請求項4】

前記用量が約0.65mg/kgである、請求項1に記載の薬学的組成物。

【請求項5】

50

前記用量が約0.9mg/kgである、請求項1に記載の薬学的組成物。

【請求項6】

約1週間に1回投与される、請求項1、4、または5に記載の薬学的組成物。

【請求項7】

前記薬学的組成物が、連續3週間にわたって約1週間に1回投与され、その後、該薬学的組成物を投与しない約1週間の休薬期間が続く、請求項1、4、または5に記載の薬学的組成物。

【請求項8】

約4週間のサイクルの約1日目、約8日目、および約15日目に投与される、請求項1、4、または5に記載の薬学的組成物。

【請求項9】

前記対象が、1つまたは複数の治療剤で以前に治療されたことがあり、その治療に応答しなかった；ここで、該1つまたは複数の治療剤が前記抗体-薬物コンジュゲートではない、請求項1～8のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項10】

前記対象が、1つまたは複数の治療剤で以前に治療されたことがあり、その治療後に再発した；ここで、該1つまたは複数の治療剤が前記抗体-薬物コンジュゲートではない、請求項1～8のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項11】

前記対象が、1つまたは複数の治療剤で以前に治療されたことがあり、その治療中に病勢進行を経験している；ここで、該1つまたは複数の治療剤が前記抗体-薬物コンジュゲートではない、請求項1～8のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項12】

前記対象が、プラチナベース療法で以前に治療されたことがある、任意で前記癌がプラチナ抵抗性である、請求項1～11のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項13】

前記対象が、前記プラチナベース療法による治療の2ヶ月以上後に病勢進行または再発を経験している、請求項12に記載の薬学的組成物。

【請求項14】

前記対象が、前記プラチナベース療法による治療後6ヶ月以内に病勢進行または再発を経験している、請求項12に記載の薬学的組成物。

【請求項15】

前記対象が、前記プラチナベース療法による治療後2ヶ月から6ヶ月の間に病勢進行または再発を経験している、請求項12に記載の薬学的組成物。

【請求項16】

前記癌がプラチナ不応性ではない、請求項12～15のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項17】

前記対象が、前記プラチナベース療法による治療後2ヶ月以内に病勢進行または再発を経験していない、請求項12～16のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項18】

前記対象が、VEGFアンタゴニストで以前に治療されたことがある、請求項1～17のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項19】

前記VEGFアンタゴニストが抗VEGF抗体である、請求項18に記載の薬学的組成物。

【請求項20】

前記抗VEGF抗体がベバシズマブである、請求項19に記載の薬学的組成物。

【請求項21】

前記対象が、以前の全身療法を受け、該全身療法以降に病勢進行を経験している、任意で、前記対象が、以前の全身療法を1、2、3、4または5ラウンド受けた、請求項1～20

10

20

30

40

50

のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 2】

前記以前の全身療法が化学療法レジメンであり、ここで、ポリADPリボースポリメラーゼ (PARP) 阻害剤は化学療法剤ではない、請求項21に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 3】

前記癌が卵巣癌である、任意で、前記卵巣癌が上皮性卵巣癌である、請求項1～22のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 4】

前記癌が腹膜癌である、任意で、前記腹膜癌が原発性腹膜癌である、請求項1～22のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

10

【請求項 2 5】

前記癌が卵管癌である、請求項1～22のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 6】

前記癌が進行期癌である、任意で、前記進行期癌がステージ3またはステージ4の癌である、請求項1～25のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 7】

前記進行期癌が転移性癌である、請求項26に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 8】

前記癌が再発癌である、請求項1～27のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

20

【請求項 2 9】

前記アウリストチンがモノメチルアウリストチン、任意でモノメチルアウリストチンE (MMAE) である、請求項1～28のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 0】

前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントが、モノクローナル抗体またはそのモノクローナル抗原結合フラグメントである、請求項1～29のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 1】

前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントが重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、該重鎖可変領域が、

- (i) SEQ ID NO:1のアミノ酸配列を含むCDR-H1；
- (ii) SEQ ID NO:2のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および
- (iii) SEQ ID NO:3のアミノ酸配列を含むCDR-H3；

30

を含み、かつ該軽鎖可変領域が、

- (i) SEQ ID NO:4のアミノ酸配列を含むCDR-L1；
- (ii) SEQ ID NO:5のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および
- (iii) SEQ ID NO:6のアミノ酸配列を含むCDR-L3；

を含む、請求項1～30のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 2】

前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントが、SEQ ID NO:7のアミノ酸配列と少なくとも85%同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO:8のアミノ酸配列と少なくとも85%同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項1～31のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

40

【請求項 3 3】

前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントが、SEQ ID NO:7のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO:8のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項1～32のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 4】

前記抗体-薬物コンジュゲートの抗TF抗体がチソツマブである、請求項1～33のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 5】

50

前記抗体-薬物コンジュゲートが、前記抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントと前記アウリストチンとの間にリンカーをさらに含む、請求項1～34のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

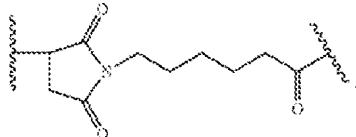
【請求項36】

前記リンカーが、切断可能なペプチドリンカーである、請求項35に記載の薬学的組成物。

【請求項37】

前記切断可能なペプチドリンカーが式：-MC-vc-PAB-を有し、式中、

a) MCは

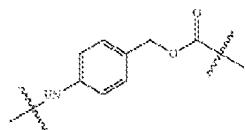


10

であり、

b) vcはジペプチドであるバリン-シトルリンであり、

c) PABは



20

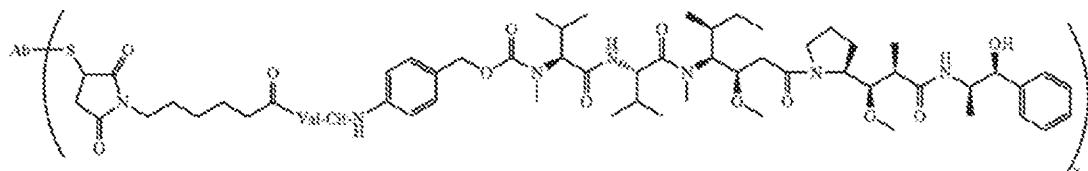
である、請求項36に記載の薬学的組成物。

【請求項38】

前記リンカーが、前記抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントの部分還元または完全還元によって得られた抗TF抗体のスルフヒドリル残基に結合している、請求項35～37のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項39】

前記リンカーがモノメチルアウリストチンE(MMAE)に結合しており、その場合に、前記抗体-薬物コンジュゲートが以下の構造：



30

Ab-MC-vc-PAB-MMAE

を有し、ここで、pは1～8の数を表し、Sは前記抗TF抗体のスルフヒドリル残基を表し、Abは該抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントを表す、請求項38に記載の薬学的組成物。

【請求項40】

前記抗体-薬物コンジュゲートの集団におけるpの平均値が約4である、請求項39に記載の薬学的組成物。

【請求項41】

前記抗体-薬物コンジュゲートがチソツマブベドチンである、請求項1～40のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項42】

前記薬学的組成物の投与経路が静脈内である、請求項1～41のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項43】

40

50

前記癌細胞の少なくとも約0.1%、少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約7%、少なくとも約8%、少なくとも約9%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%が、TFを発現する、請求項1～42のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項44】

前記対象における1つまたは複数の治療効果が、ベースラインと比較して、前記薬学的組成物の投与後に改善される、請求項1～43のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

10

【請求項45】

前記1つまたは複数の治療効果が、前記癌に由来する腫瘍のサイズ、客観的奏効率、奏効持続期間、奏効までの期間、無増悪生存期間、全生存期間、およびCA-125レベルからなる群より選択される、請求項44に記載の薬学的組成物。

【請求項46】

前記癌に由来する腫瘍のサイズが、前記薬学的組成物の投与前の該癌に由来する腫瘍のサイズと比較して、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%減少する、請求項1～45のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

20

【請求項47】

客観的奏効率が、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%である、請求項1～46のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項48】

前記対象が、前記薬学的組成物の投与後に、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年の無増悪生存期間を示す、請求項1～47のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

30

【請求項49】

前記対象が、前記薬学的組成物の投与後に、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年の全生存期間を示す、請求項1～48のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

40

【請求項50】

前記薬学的組成物に対する奏効持続期間が、該薬学的組成物の投与後の少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年である、請求項1～49のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項51】

前記対象が、前記薬学的組成物の投与前に該対象から得られた血液サンプル中のCA-125レベルと比較して、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なく

50

とも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%の、該対象由来の血液サンプル中のCA-125レベルの低下を示す、請求項1～50のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項52】

前記対象が、1つまたは複数の有害事象を有し、該1つまたは複数の有害事象を排除するかまたはその重症度を軽減するために、追加の治療剤をさらに投与される、請求項1～51のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項53】

前記対象が、1つまたは複数の有害事象を発症するリスクを有し、該1つまたは複数の有害事象を予防するかまたはその重症度を軽減するために、追加の治療剤をさらに投与される、請求項1～52のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

10

【請求項54】

前記1つまたは複数の有害事象が、アナフィラキシー、貧血、腹痛、低カリウム血症、低ナトリウム血症、重度の過敏症、鼻血、輸注関連反応、疲労、吐き気、脱毛症、結膜炎、角膜炎、眼瞼癒着、便秘、食欲減退、下痢、嘔吐、末梢神経障害、または全身健康状態悪化である、請求項52または請求項53に記載の薬学的組成物。

【請求項55】

前記1つまたは複数の有害事象がグレード3以上の有害事象である、任意で、前記1つまたは複数の有害事象が重篤な有害事象である、請求項52～54のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

20

【請求項56】

前記1つまたは複数の有害事象が結膜炎および/または角膜炎であり、前記追加の薬剤が防腐剤フリーの潤滑点眼薬、眼科用血管収縮薬、および/またはステロイド点眼薬である、請求項52～55のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項57】

単剤療法として投与される、請求項1～56のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項58】

前記対象がヒトである、請求項1～57のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項59】

薬学的に許容される担体をさらに含む、請求項1～58のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

30

【請求項60】

(a) 約0.65mg/kg～約2.1mg/kgの範囲の投与量の、組織因子(TF)に結合する抗体-薬物コンジュゲートであって、アウリストチンまたはその機能的類似体もしくはその機能的誘導体にコンジュゲートされた、抗TF抗体またはその抗原結合フラグメントを含む、抗体-薬物コンジュゲート；および

(b) 請求項1～59のいずれか一項に記載の薬学的組成物として該抗体-薬物コンジュゲートを使用するための説明書を含む、キット。

40

【請求項61】

前記アウリストチンまたはその機能的類似体もしくはその機能的誘導体がモノメチルアウリストチン、任意でモノメチルアウリストチンE(MMAE)である、請求項60に記載のキット。

50