

【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1部門第1区分

【発行日】令和2年9月17日(2020.9.17)

【公表番号】特表2019-535232(P2019-535232A)

【公表日】令和1年12月12日(2019.12.12)

【年通号数】公開・登録公報2019-050

【出願番号】特願2019-502698(P2019-502698)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/13	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(2006.01)
C 1 2 N	15/63	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
A 6 1 K	47/68	(2017.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/427	(2006.01)
A 6 1 K	31/706	(2006.01)
A 6 1 K	49/16	(2006.01)
A 6 1 K	49/04	(2006.01)
A 6 1 P	13/08	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
G 0 1 N	33/573	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/13	Z N A
C 0 7 K	16/28	
C 0 7 K	16/46	
C 1 2 N	15/63	Z
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/10	
A 6 1 K	47/68	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/427	
A 6 1 K	31/706	
A 6 1 K	49/16	
A 6 1 K	49/04	
A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P	35/00	
G 0 1 N	33/573	A

【手続補正書】

【提出日】令和2年8月5日(2020.8.5)

【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】

PSMAと結合する抗体又はその抗原結合部分であって、配列：

CDR1: EYTIH(配列番号33)

CDR2: NINPNX<sup>1</sup>GGTTYNQKFED(配列番号34)

CDR3: X<sup>2</sup> ~ <sup>5</sup>DY(配列番号35)

(配列中、

X<sup>1</sup>は、N又はQであり、X<sup>2</sup> ~ <sup>5</sup>は、YWLF、GWTF又はAWTMであり、  
ここで、

X<sup>2</sup> ~ <sup>5</sup>がGWTF又はAWTMである場合、カバット番号付けに基づき、重鎖可変領域のH94位のアミノ酸残基はGであり、

X<sup>2</sup> ~ <sup>5</sup>がYWLFである場合、カバット番号付けに基づき、重鎖可変領域のH94位のアミノ酸残基はAである)

を含む重鎖可変ドメインと、配列：

CDR1: KASQDVGTAVD(配列番号36)

CDR2: WASTRHT(配列番号37)

CDR3: QQX<sup>1</sup> ~ <sup>5</sup>LT(配列番号38)

(配列中、X<sup>1</sup> ~ <sup>5</sup>は、FTRYP又はYNAYSである)

を含む軽鎖可変ドメインを含む、抗体又はその抗原結合部分。

【請求項2】

配列番号29で示される配列を含む重鎖可変ドメインを含み、

配列番号29が、

【化1】

EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT EYTIHWVRQA PGKGLEWIGN  
INPNNGGTTY NQKFEDRVTI TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAX<sup>98</sup>X<sup>99</sup>  
102DYWQGQGTT VTVSS

(配列中、

X<sup>98</sup> ~ <sup>102</sup>は、AYWLF、GGWTF、又はGAWTMである)

であり、

それに従って、前記重鎖可変ドメインが、配列番号29の1 ~ 30位、36 ~ 49位、67 ~ 97位及び104 ~ 115位のいずれかに12以下のアミノ酸配列修飾を含み、及び

配列番号31で示される配列を含む重鎖可変ドメインを含み、

配列番号31が、

【化2】

DIQMTQSPST LSASVGDRVT ITCKKASQDVG TAVDWYQQKP GQAPKLLIYW  
ASTRHTGVPD RFSGSGSGTD FTLTISRLQP EDFAVYYCQQ X<sup>91-95</sup>LTFGQ  
 GTKVDIK

(配列中、

X<sup>91</sup> ~ <sup>95</sup>は、FTRYP又はYNAYSである)

であり、

それに従って、前記軽鎖可変ドメインが、配列番号31の1 ~ 23位、35 ~ 49位、57 ~ 88位及び98 ~ 107位の間に10以下のアミノ酸配列修飾を含む、請求項1に記載の抗体又はその抗

原結合部分。

【請求項3】

PSMAと結合し、配列番号30で示される配列を含む重鎖可変ドメインを含み、  
配列番号30が、

【化3】

EVQLVQSGX<sup>9</sup>E X<sup>11</sup>KKPGASVKV SCKX<sup>24</sup>SGYTFT EYTIHWVX<sup>38</sup>QA  
X<sup>41</sup>GKGLEWIGN INPNX<sup>55</sup>GGTTY NQKFEDRX<sup>68</sup>TX<sup>70</sup> TVDKSTSTAY  
 MELSSX<sup>86</sup>RSED TAVYYCAX<sup>98</sup>X<sup>99</sup>X<sup>100</sup> X<sup>101</sup>X<sup>102</sup>DYWGQGTT VTVSS

(配列中、

X<sup>9</sup>は、A又はPであり、  
 X<sup>11</sup>は、V又はLであり、  
 X<sup>24</sup>は、A又はTであり、  
 X<sup>38</sup>は、R又はKであり、  
 X<sup>41</sup>は、P又はHであり、  
 X<sup>55</sup>は、N又はQであり、  
 X<sup>68</sup>は、V又はAであり、  
 X<sup>70</sup>は、I又はLであり、  
 X<sup>86</sup>はL又はPであり、  
 X<sup>98</sup> ~ <sup>102</sup>はAYWLF、GGWTF、又はGAWTMである)

であり、

それに従って、前記重鎖可変ドメインが、配列番号30の1～30位、36～49位、67～98位  
 及び105～115位の間に3つ以下のアミノ酸配列修飾を含み、及び  
配列番号32で示される配列を含む軽鎖可変ドメインを含み、  
配列番号32が、

【化4】

DIX<sup>3</sup>MTQSPSX<sup>10</sup> LSASVGDRVT ITCKASQDVG TAVDWYQQKP GQAPKLLIYW  
ASTRHTGVPD RFX<sup>63</sup>GSGSGTD FTLTISRLQX<sup>80</sup> EDFAX<sup>85</sup>YX<sup>87</sup>CQQ X<sup>91-95</sup>LTFGQ  
 GTX<sup>103</sup>VDIK

(配列中、

X<sup>3</sup>は、Q又はVであり、  
 X<sup>10</sup>は、T又はFであり、  
 X<sup>63</sup>は、S又はTであり、  
 X<sup>80</sup>は、P又はSであり、  
 X<sup>85</sup>は、V又はDであり、  
 X<sup>87</sup>は、Y又はFであり、  
 X<sup>91</sup> ~ <sup>95</sup>は、FTRYP又はYNAYSであり、  
 X<sup>103</sup>は、K又はMである)

であり、

それに従って、前記軽鎖可変ドメインが、配列番号32の1～23位、35～49位、57～88位  
 及び98～107位の間に3つ以下のアミノ酸配列修飾を含む、請求項1に記載の抗体又は抗体  
 の抗原結合部分。

【請求項4】

配列番号30中、X<sup>9</sup>がAであり、X<sup>11</sup>がVであり、X<sup>24</sup>がA又はTであり、X<sup>38</sup>がR又はKであり、  
 X<sup>41</sup>がPであり、X<sup>55</sup>がN又はQであり、X<sup>68</sup>がV又はAであり、X<sup>70</sup>がIであり、及びX<sup>86</sup>がL又

はPであり、好ましくは、X<sup>9</sup>がAであり、X<sup>11</sup>がVであり、X<sup>24</sup>がAであり、X<sup>38</sup>がRであり、X<sup>4</sup>  
1がPであり、X<sup>55</sup>がNであり、X<sup>68</sup>がVであり、X<sup>70</sup>がIであり、及びX<sup>86</sup>がL又はPである、請求項3に記載の抗体又はその抗原結合部分。

【請求項5】

配列番号32中、X<sup>3</sup>がQ又はVであり、X<sup>10</sup>がTであり、X<sup>63</sup>がS又はTであり、X<sup>80</sup>がP又はSであり、X<sup>85</sup>がV又はDであり、X<sup>87</sup>がY又はFであり、X<sup>103</sup>がKであり、好ましくは、X<sup>3</sup>がQであり、X<sup>10</sup>がTであり、X<sup>63</sup>がSであり、X<sup>80</sup>がPであり、X<sup>85</sup>がVであり、X<sup>87</sup>がYであり、X<sup>103</sup>がKである、請求項3に記載の抗体又はその抗原結合部分。

【請求項6】

請求項1から5のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合部分をコードする、ポリヌクレオチド。

【請求項7】

請求項6に記載のポリヌクレオチドを含む、ベクター。

【請求項8】

請求項7に記載のベクターを含む、宿主細胞。

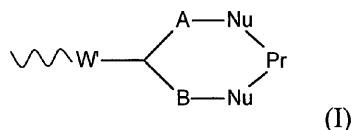
【請求項9】

請求項1から5のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合部分と、ペイロード、例えば、治療剤、診断剤若しくは標識剤及び/又はポリマーとを含む、抗体コンジュゲート。

【請求項10】

前記ペイロードが、一般式：

【化5】



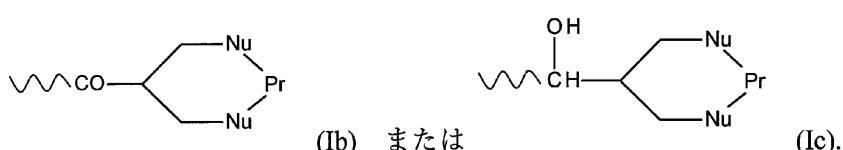
(式中、Prは、前記抗体又はその抗原結合部分を表し、各Nuは、前記抗体又はその抗原結合部分中に存在する又はそれに結合されている求核剤を表し、A及びBの各々は、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキレン又はアルケニレン鎖を独立して表し、W'は、電子求引基を表すか又は電子吸引基の還元により得られる基を表し、例えば、W'が、ケト基-CO-である)

を有する結合部分を介して前記抗体又はその抗原結合部分へ結合している、請求項9に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項11】

前記結合部分が、式：

【化6】



を有する、請求項10に記載のコンジュゲート。

【請求項12】

一般式：

$((D_q - Lk^1)^r - P^1)_p - Lk^2 - Lk^3)_e - Ab \quad (III)$

(式中、

Dは、ペイロードを表し；

qは、1～10の整数を表し；

Lk<sup>1</sup>は、リンカーを表し；

rは、1～10の整数を表し；

P<sup>1</sup>は、結合又はc価の基-P<sup>2</sup>-NH-を表し、ここでcは、2～11であり、P<sup>2</sup>は、少なくとも1つのエチレン単位-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-又はエチレングリコール単位-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-を含有する基であり；

eは、1～10の整数を表し；

Lk<sup>2</sup>は、結合又はd価のリンカーを表し、ここでdは2～11であり、該リンカーは、1～9個のアスパラギン酸残基及び/又はグルタミン酸残基からなり；

Lk<sup>3</sup>は、下記一般式のリンカー：

-CO-Ph-Y-Z- (AII)

(式中、Phは、置換されていてもよいフェニル基であり、Yは、CO基又はCH.OH基を表し、Zは、下記式の基：

【化7】



を表し、この式中のA及びBの各々は、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキレン又はアルケニレン基を表す)を表し；

Abは、請求項1から5のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合部分を表し、前記抗体又はその抗原結合部分中のジスルフィド結合に由来する2個の硫黄原子を介してLk<sup>3</sup>と結合されており；

eは、1～sの整数を表し、ここでsは、Lk<sup>3</sup>とコンジュゲートする前の前記抗体又はその抗原結合部分中に存在するジスルフィド結合の数である)を有する、請求項9に記載のコンジュゲート。

【請求項13】

前記ペイロードが、アウリスタチン又はメイタンシノイドであるか、又はそれを含む、請求項9から12のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項14】

例えば、ヨウ素-131、イットリウム-90、ルテチウム-177、銅-67、アスタチン-211、鉛-212/ビスマス-212、アクチニウム-225/ビスマス-213、及びトリウムからなる群から選択される放射性同位元素を含む、請求項9から13のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項15】

前記ペイロードが、放射性物質、色素、コントラスト剤、蛍光化合物、生物発光化合物、酵素、造影剤又はナノ粒子からなる群から選択される検出可能なマーカーであるか、又はそれを含む、請求項9から14のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項16】

診断又は治療での使用のための、請求項1から5のいずれか一項に記載の抗体若しくはその抗原結合部分、又は請求項9から15のいずれか一項に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項17】

PSMAにより媒介される又はPSMAの発現増加を特徴とする疾患又は状態の診断、処置又は予防に使用するための、請求項1から5のいずれか一項に記載の抗体若しくはその抗原結合部分、又は請求項9から15のいずれか一項に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項18】

前記PSMAにより媒介される疾患が、がん、例えば、前立腺がん、又は非前立腺がん、例えば、一過性細胞癌を含む膀胱がん；腎管癌を含む腎臓がん；非小細胞肺癌を含む肺がん；通常の腎細胞癌を含む腎臓がん；軟部組織肉腫を含む肉腫；転移性腺癌を含む肝臓がん；乳癌を含む乳がん；多形神経膠芽腫を含む脳がん；神経内分泌癌；結腸癌を含む結腸がん；精巣胎児性癌を含む精巣がん；及び悪性黒色腫を含む黒色腫からなる群から選択される、非前

立腺がんである、請求項17に記載の使用のための、請求項1から5のいずれか一項に記載の抗体若しくはその抗原結合部分、又は請求項9から15のいずれか一項に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項 19】

PSMAにより媒介される又はPSMAの発現増加を特徴とする疾患又は状態を処置又は予防するための医薬の製造における、請求項1から5のいずれか一項に記載の抗体若しくはその抗原結合部分、又は請求項9から15のいずれか一項に記載の抗体コンジュゲートの使用。

【請求項 20】

請求項1から5のいずれか一項に記載の抗体若しくはその抗原結合部分、又は請求項9から15のいずれか一項に記載の抗体コンジュゲートを使用する、試料中のPSMA抗原の存在を検出する方法。