

【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4年2月22日(2022.2.22)

【国際公開番号】WO2019/180658

【公表番号】特表2021-518170(P2021-518170A)

【公表日】令和3年8月2日(2021.8.2)

【出願番号】特願2021-500367(P2021-500367)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

C 0 7 K 16/22(2006.01)

C 0 7 K 14/71(2006.01)

C 1 2 N 15/12(2006.01)

C 1 2 N 15/62(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 35/04(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

10

【F I】

C 1 2 N 15/13

C 0 7 K 19/00 Z N A

C 0 7 K 16/22

C 0 7 K 14/71

C 1 2 N 15/12

C 1 2 N 15/62 Z

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/04

A 6 1 K 39/395 T

20

【手続補正書】

30

【提出日】令和4年2月14日(2022.2.14)

【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】

腫瘍および/または転移、好ましくは転移を患っている患者の治療における使用のための、ヒトHGF Rの細胞外部分と組み合わせた抗-肝細胞増殖因子受容体(HGF R)抗体フラグメントであって、

40

ここで：

(i) 前記抗-HGF R抗体フラグメントは、ヒトHGF Rの前記細胞外部分のエピトープに結合することが可能なパラトープを1つのみ有し、HGF Rへ向けたアンタゴニスト活性を有し、

(ii) ヒトHGF Rの前記細胞外部分は、安定した様式で肝細胞増殖因子(HGF)に結合することが可能であり、前記抗-HGF R抗体フラグメントによって認識されるエピトープ内に少なくとも1つのアミノ酸突然変異を含み、前記抗-HGF R抗体フラグメントがそれに結合するのを防ぎ、および

(iii) 前記抗-HGF R抗体フラグメントおよびヒトHGF Rの前記細胞外部分は、

50

(a) タンパク質形態で、または (b) 核酸形態で、前記患者へ投与するのに適切であり、

ここで、前記抗 - H G F R 抗体フラグメントは、1つの軽鎖可変ドメイン (V L) および1つの重鎖可変ドメイン (V H) を含み、

ここで前記軽鎖および重鎖可変ドメインは、非ヒト、またはヒト化であり、

前記軽鎖可変ドメインは配列番号 1 ~ 3 に示されるアミノ酸配列を有する相補性決定領域 (C D R s) を含み、前記重鎖可変ドメインは配列番号 4 ~ 6 に示されるアミノ酸配列を有する C D R s を含み、

ヒト H G F R の前記細胞外部分は、配列番号 1 9 に記載の配列を含み、ここで配列番号 1 9 の 7 9 7 位および 8 7 5 位の間のアミノ酸の少なくとも1つは、前記抗 - H G F R 抗体フラグメントがそれに結合するのを防ぐために突然変異している、

(i) 前記抗 - H G F R 抗体フラグメントは、リンカーを用いてヒト H G F R の前記細胞外部分に N 末から C 末の方向でコンジュゲートされて、その結果、抗 - H G F R 抗体フラグメント - リンカー - ヒト H G F R の細胞外部分の融合タンパク質を生じさせる；または、

(i i) ヒト H G F R の前記細胞外部分は、リンカーを用いて前記抗 - H G F R 抗体フラグメントに N 末から C 末の方向でコンジュゲートされて、その結果、ヒト H G F R の細胞外部分 - リンカー - 抗 - H G F R 抗体フラグメントの融合タンパク質を生じさせる、ヒト H G F R の細胞外部分と組み合わせた抗 - H G F R 抗体フラグメント。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の使用のための、ヒト H G F R の細胞外部分と組み合わせた抗 - H G F R 抗体フラグメントであって、

前記抗 - H G F R 抗体フラグメントは、1つのヒト軽鎖定常ドメインおよび1つのヒト重鎖 C H 1 定常ドメインをさらに含み、前記軽鎖可変ドメインは、N 末から C 末の方向で前記ヒト軽鎖定常ドメインに融合されていて、前記重鎖可変ドメインは、N 末から C 末の方向で前記ヒト重鎖 C H 1 定常ドメインに融合されている、ヒト H G F R の細胞外部分と組み合わせた抗 - H G F R 抗体フラグメント。

【請求項 3】

請求項 2 に記載の使用のための、ヒト H G F R の細胞外部分と組み合わせた抗 - H G F R 抗体フラグメントであって、

前記抗 - H G F R 抗体フラグメントは、単鎖 F a b フラグメントである、ヒト H G F R の細胞外部分と組み合わせた抗 - H G F R 抗体フラグメント。

【請求項 4】

請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の使用のための、ヒト H G F R の細胞外部分と組み合わせた抗 - H G F R 抗体フラグメントであって、

ヒト H G F R の前記細胞外部分は、S E M A、P S I、I P T - 1、I P T - 2、I P T - 3 および I P T - 4 ドメインを含む、

ヒト H G F R の細胞外部分と組み合わせた抗 - H G F R 抗体フラグメント。

【請求項 5】

請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の使用のための、ヒト H G F R の細胞外部分と組み合わせた抗 - H G F R 抗体フラグメントであって、

ヒト H G F R の前記細胞外部分は、配列番号 2 0 に示される配列を有する、ヒト H G F R の細胞外部分と組み合わせた抗 - H G F R 抗体フラグメント。

【請求項 6】

請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の使用のための、ヒト H G F R の細胞外部分と組み合わせた抗 - H G F R 抗体フラグメントであって、

(i) 前記抗 - H G F R 抗体フラグメントをコードする核酸分子は、リンカーをコードする核酸分子を用いて、ヒト H G F R の前記細胞外部分をコードする核酸分子に、5' 末から 3' 末の方向で連結されて、その結果、抗 - H G F R 抗体フラグメント - リンカー - ヒト H G F R の細胞外部分の融合タンパク質をコードする；または、

(i i) ヒト H G F R の前記細胞外部分をコードする核酸分子は、リンカーをコードする核酸分子を用いて、前記抗 - H G F R 抗体フラグメントをコードする核酸分子に、5' 末から 3' 末の方向で連結されて、その結果、ヒト H G F R の細胞外部分 - リンカー - 抗 - H G F R 抗体フラグメントの融合タンパク質をコードする、ヒト H G F R の細胞外部分と組み合わせた抗 - H G F R 抗体フラグメント。

【請求項 7】

請求項 1 または 6 のいずれか一項に記載の使用のための、ヒト H G F R の細胞外部分と組み合わせた抗 - H G F R 抗体フラグメントであって、

(i) 前記の抗 - H G F R 抗体フラグメント - リンカー - ヒト H G F R の細胞外部分の融合タンパク質は、配列番号 26、27 および 28 から選択されるアミノ酸配列を含む；または、

10

(i i) 前記のヒト H G F R の細胞外部分 - リンカー - 抗 - H G F R 抗体フラグメントの融合タンパク質は、配列番号 23、24 および 25 から選択されるアミノ酸配列を含む、ヒト H G F R の細胞外部分と組み合わせた抗 - H G F R 抗体フラグメント。

【請求項 8】

請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の使用のための、ヒト H G F R の細胞外部分と組み合わせた抗 - H G F R 抗体フラグメントであって、

前記患者は、野生型 M E T がん遺伝子を保有している、

ヒト H G F R の細胞外部分と組み合わせた抗 - H G F R 抗体フラグメント。

【請求項 9】

20

N 末から C 末の方向で：

(i) 抗 - H G F R 抗体フラグメント、リンカー、およびヒト H G F R の細胞外部分；または、

(i i) ヒト H G F R の細胞外部分、リンカー、および抗 - H G F R 抗体フラグメントを含む、融合タンパク質であって、

ここで前記抗 - H G F R 抗体フラグメントは、ヒト H G F R の前記細胞外部分のエピトープに結合することが可能なパラトープを 1 つのみ有し、H G F R へ向けたアンタゴニスト活性を有し、

ヒト H G F R の前記細胞外部分は、前記抗 - H G F R 抗体フラグメントによって認識されるエピトープ内に少なくとも 1 つのアミノ酸突然変異を含み、前記抗 - H G F R 抗体フラグメントがそれに結合するのを防ぎ、

30

ここで、前記抗 - H G F R 抗体フラグメントは、1 つの軽鎖可変ドメイン (V L) および 1 つの重鎖可変ドメイン (V H) を含み、

ここで前記軽鎖および重鎖可変ドメインは、非ヒト、またはヒト化であり、

前記軽鎖可変ドメインは配列番号 1 ~ 3 に示されるアミノ酸配列を有する相補性決定領域 (C D R s) を含み、前記重鎖可変ドメインは配列番号 4 ~ 6 に示されるアミノ酸配列を有する C D R s を含み、

ヒト H G F R の前記細胞外部分は、配列番号 19 に記載の配列を含み、ここで配列番号 19 の 797 位および 875 位の間のアミノ酸の少なくとも 1 つは、前記抗 - H G F R 抗体フラグメントがそれに結合するのを防ぐために突然変異している、

40

融合タンパク質。

【請求項 10】

請求項 9 に記載の融合タンパク質であって、

前記抗 - H G F R 抗体フラグメントは、1 つのヒト軽鎖定常ドメインおよび 1 つのヒト重鎖 C H 1 定常ドメインをさらに含み、前記軽鎖可変ドメインは、N 末から C 末の方向で前記ヒト軽鎖定常ドメインに融合されていて、前記重鎖可変ドメインは、N 末から C 末の方向で前記ヒト重鎖 C H 1 定常ドメインに融合されている、

融合タンパク質。

【請求項 11】

請求項 9 または 10 に記載の融合タンパク質であって、

50

前記抗 - H G F R 抗体フラグメントは、単鎖 F a b フラグメントである、融合タンパク質。

【請求項 1 2】

請求項 9 から 1 1 のいずれか一項に記載の融合タンパク質であって、

ヒト H G F R の前記細胞外部分は、S E M A、P S I、I P T - 1、I P T - 2、I P T - 3 および I P T - 4 ドメインを含む、

融合タンパク質。

【請求項 1 3】

請求項 9 から 1 1 のいずれか一項に記載の融合タンパク質であって、

ヒト H G F R の前記細胞外部分は、配列番号 2 0 に示される配列を有する、

融合タンパク質。

【請求項 1 4】

請求項 9 から 1 3 のいずれか一項に記載の融合タンパク質であって、

前記融合タンパク質は、配列番号 2 3 ~ 2 8 のいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含む、

融合タンパク質。

【請求項 1 5】

請求項 9 から 1 4 のいずれか一項に記載の融合タンパク質をコードする、核酸分子。

【請求項 1 6】

請求項 9 から 1 4 のいずれか一項に記載の融合タンパク質または請求項 1 5 に記載の核酸分子および薬学的に許容できるビヒクルを含む、

医薬組成物。

10

20

30

40

50