

【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10月21日(2022.10.21)

【国際公開番号】WO2020/074724

【公表番号】特表2022-512672(P2022-512672A)

【公表日】令和4年2月7日(2022.2.7)

【年通号数】公開公報(特許)2022-022

【出願番号】特願2021-519849(P2021-519849)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/704(2006.01)

C 0 7 K 16/00(2006.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 47/68(2017.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

C 1 2 P 21/08(2006.01)

10

【F I】

A 6 1 K 31/704

C 0 7 K 16/00 Z N A

C 1 2 N 15/13

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 47/68

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 E

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 39/395 U

A 6 1 K 45/00

C 1 2 P 21/08

20

30

【手続補正書】

【提出日】令和4年10月5日(2022.10.5)

【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

40

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

c o l d t u m o rとして特徴づけられる腫瘍性疾患の治療において使用するための、結合タンパク質に結合された、1つ以上のアントラサイクリン毒素部分を含む、結合タンパク質 - 毒素融合体を含む医薬品。

【請求項2】

c o l d t u m o rとして特徴づけられる腫瘍性疾患の治療に使用されるための

(i) 1つ以上のアントラサイクリン毒素部分を含み、結合タンパク質に融合された結合タンパク質 - 毒素融合体、および、

50

(ii) 免疫チェックポイント阻害剤；

の組合せを含む医薬品。

ここで、結合タンパク質 - 毒素融合体および免疫チェックポイント阻害剤は、同時に、または任意の順序で、連続して患者に投与される。

【請求項 3】

c o l d t u m o rとして特徴づけられる腫瘍性疾患の治療のための薬剤の製造のための、結合タンパク質に融合された1つ以上のアントラサイクリン毒素部分を含む結合タンパク質 - 毒素融合体の使用：

【請求項 4】

c o l d t u m o rとして特徴づけられる腫瘍性疾患の治療のための薬剤の製造のための、結合タンパク質に融合された1つ以上のアントラサイクリン毒素部分を含む結合タンパク質 - 毒素融合体と組み合わせて使用するための免疫チェックポイント阻害剤 (I C I) の使用：

10

【請求項 5】

c o l d t u m o rとして特徴付けられる腫瘍性疾患が、不応性であるか、免疫チェックポイント阻害剤治療に抵抗性であるか、または免疫チェックポイント阻害剤治療後に再発性である腫瘍である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の使用のための医薬品または使用。

【請求項 6】

c o l d t u m o rとして特徴付けられる腫瘍性疾患が、以下からなる群より選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の使用のための医薬品または使用：

20

- ・ 黒色腫、
- ・ 大腸癌または大腸腫瘍、
- ・ 膵臓癌や膵腫瘍
- ・ 膠芽腫、
- ・ 卵巣癌または腫瘍、および / または
- ・ 前立腺癌または腫瘍。

【請求項 7】

結合タンパク質が、以下からなる群から選択される少なくとも1つの標的に結合する、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の使用のための医薬品または使用：

30

- ・ R O R 1
- ・ C S 1
- ・ H E R 2
- ・ メソテリン (M N) および / または
- ・ R O R 2 . .

【請求項 8】

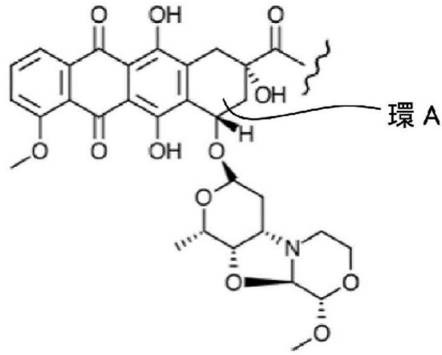
c o l d t u m o rであると特徴付けられる腫瘍性疾患が、 < 1 の i m m u n o s c o r e を有すると特徴付けられる、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の使用のための医薬品または使用。

【請求項 9】

少なくとも1つのアントラサイクリン毒素部分が、以下の式 (i) を有するアントラサイクリン P N U - 1 5 9 6 8 2 の誘導体である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の使用のための医薬品または使用：

40

【化 1】



式 (i)

10

なお、前記毒素は、リンカーを介してその波線で結合タンパク質に融合される。

【請求項 10】

免疫チェックポイント阻害剤が、以下からなる群から選択される少なくとも1つである、請求項 3 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の使用のための医薬品または使用：

- ・抗 PD - 1
- ・抗 PD - L 1
- ・抗 PD - L 2
- ・抗 CTLA - 4
- ・抗 LAG 3
- ・抗 CD 4 0 または抗 CD 4 0 L
- ・抗 TIM 3、
- ・抗 OX 4 0 または抗 OX 4 0 L (CD 1 3 4 / CD 1 3 4 L)、
- ・抗 CD 1 1 2
- ・抗 CD 1 5 5
- ・抗 B 7 - H 3
- ・抗 B 7 - H 4
- ・抗 IDO 1
- ・抗 IDO 2
- ・抗 TDO 2
- ・抗 TIGIT
- ・抗 GITR、および / または
- ・抗ガレクチン - 9。

20

30

【請求項 11】

複合体が、その波線部で、リンカー構造 $X - L_1 - L_2 - L_3 - Y$ を含み、ここで、 $L_1 - L_3$ はリンカーを表し、 $L_1 - L_3$ の 2 つは必須であり、そして、 X および Y はそれぞれ 1 つ以上の任意のリンカーをさらに表す、及び / または

40

リンカー構造が、 L_2 として、前記アントラサイクリン誘導体に、直接に、または別のリンカー L_1 の手段によって連結された、オリゴグリシンペプチド $(Gly)_n$ を含む、ここで、 n が 1 以上 21 以下、好ましくは 2 ~ 5 の整数である、及び / または

オリゴグリシンペプチド $(Gly)_n$ は、 L_1 と呼ばれるアルキレンジアミノリンカー (EDA) の手段によって、式 (i) のアントラサイクリン誘導体に融合され、このアルキレンジアミノリンカーは第 1 のアミド結合の手段によってアントラサイクリン誘導体に融合され、一方、第 2 のアミド結合の手段によってオリゴグリシンペプチドのカルボキシ末端に融合され、前記アルキレンジアミノリンカーおよびオリゴグリシンペプチドの融合体は以下の式 (ii) を有する、

50

【化 2】



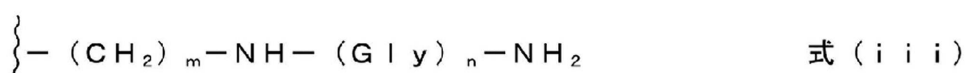
式中、波線は、式 (i) のアントラサイクリン誘導体への結合を示し、式中、 m は 1 以上 11 以下の整数であり、 n は、1 以上 21 以下の整数であり、好ましくは 2 ~ 5 である、又は

前記オリゴグリシンペプチド (Gly_n) が、式 (ii) のアントラサイクリン誘導体に、 L_1 と呼ばれるアルキレンアミノリンカー (EA) の手段によって融合され、

アルキレンアミノリンカーが、アミド結合の手段によって前記オリゴグリシンペプチドのカルボキシ末端に融合され、アルキレンアミノリンカーおよびオリゴグリシンペプチドの前記融合体は、以下の式 (iii) を有する、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の使用のための医薬品または使用：

10

【化 3】



式中、波線は、式 (ii) のアントラサイクリン誘導体への結合を示し、式中、 m は 1 以上 11 以下の整数であり、 n は 1 以上 21 以下の整数であり、好ましくは 2 ~ 5 である。

20

【請求項 12】

リンカー構造 L_3 が、ソルターゼ酵素認識モチーフの特異的切断から生じるペプチドモチーフを含み、

好ましくは、前記ソルターゼ酵素認識モチーフが、以下のアミノ酸配列：

L P X T G、

L P X A G、

L P X S G、

L A X T G、

L P X T A、または

N P Q T N

30

のうちの少なくとも 1 つを含み、 X が任意の考えられるアミノ酸配列であり、かつ

得られたリンカーが、以下のアミノ酸配列：

- L P X T G_n -、

- L P X A G_n -、

- L P X S G_n -、

- L A X T G_n -、

- L P X T G_n -、

- L P X T A_n -、または

- N P Q T G_n -

40

の少なくとも 1 つを有し、

G_n はオリゴまたはポリグリシンであり、 n は 1 ~ 21 の整数であり、

A_n はオリゴまたはポリアラニンであり、 n は 1 ~ 21 の整数であり、好ましくは 2 ~ 5 であり、

そして、 X は任意の考えられるアミノ酸配列である、請求項 11 に記載の使用のための医薬品または使用。

【請求項 13】

アントラサイクリン誘導体が、1 つ以上のリンカーの手段によって、結合タンパク質のカルボキシ末端、または少なくとも 1 つのドメインもしくはそのサブユニットのカルボキ

50

シ末端に融合されている、請求項 9 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の使用のための医薬品または使用。

【請求項 14】

結合タンパク質が、アミド結合の手段によって、オリゴグリシンペプチド (Gly)_n のアミノ末端に融合される、請求項 11 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の使用のための医薬品または使用。

【請求項 15】

結合タンパク質が、
抗体、
抗体ベースの結合タンパク質、
標的結合能を保持する修飾抗体フォーマット、
標的結合能を保持する抗体誘導体または断片、
代替足場、および/または
抗体模倣物、
からなる群から選択される少なくとも 1 つである、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の使用のための医薬品または使用。

【請求項 16】

結合タンパク質が、以下の抗体である、請求項 15 に記載の使用のための医薬品または使用：

a) 配列番号 1 および 2 ; 3 および 4、5 および 6 および / または 20 および 21 の対に記載された、重鎖 / 軽鎖可変ドメイン配列対に含まれる重鎖 / 軽鎖相補性決定領域 (CDR) のセットを含む抗体；

b) 以下の配列番号 (HCDR1 ; HCDR2 ; HCDR3 ; LCDR1 ; LCDR2 および LCDR3 の順番で) を含む、重鎖 / 軽鎖相補性決定領域 (CDR) のセットを含む抗体；

・ 22 , 23、24、25、26、および 27、

・ 28 , 29、30、31、32、および 33、

・ 34 , 35、36、37、38、および 39、および / または

・ 40 , 41、42、43、44、および 45；

c) b) の重鎖 / 軽鎖相補性決定領域 (CDR) を含むが、ただし、CDR の少なくとも 1 つはそれぞれの配列番号に対して 3 個のアミノ酸までの置換を有する抗体；

d) b) または c) の重鎖 / 軽鎖相補性決定領域 (CDR) を含むが、ただし、CDR の少なくとも 1 つはそれぞれの配列番号に対して 66 % の配列同一性を有する抗体；

ここで、CDR は、十分な結合親和性で ROR1 に結合することができるように、適切なタンパク質フレームワークに埋め込まれ、

好ましくは、結合タンパク質が、以下を含む抗体である、請求項 23 または 24 に記載の、融合体、方法、組み合わせ、または ICI：

a) 配列番号 1 および 2 ; 3 および 4、5 および 6 および / または 20 および 21 の対に記載された重鎖 / 軽鎖可変ドメイン (HCVD / LCVD) 対を含む抗体、

b) a) の重鎖 / 軽鎖可変ドメイン (HCVD / LCVD) 対を含む抗体、ただし、
・ HCVD は、それぞれの配列番号に対して 80 % の配列同一性を有する、および / または

・ LCVD は、それぞれの配列番号に対して 80 % の配列同一性を有する、

c) a) または b) の重鎖 / 軽鎖可変ドメイン (VD) 対を含む抗体であって、ただし、HCVD または LCVD の少なくとも 1 つが、それぞれの配列番号に対して 10 個までのアミノ酸置換を有する、

前記タンパク質バインダーは、依然として十分な結合親和性で ROR1 に結合することができる。

【請求項 17】

結合タンパク質が、保存的アミノ酸置換 (conservative amino a 50

c i d s u b s t i t u t i o n) である少なくとも1つのアミノ酸置換を含む、請求項 1.6 に記載の 使用のための医薬品または使用。

【請求項 18】

結合タンパク質が、R O R 1 に対する標的結合親和性が、請求項 1.6 に記載の抗体のそれと比較して少なくとも50%である、請求項 1 ~ 1.7 のいずれか1項に記載の 使用のための医薬品または使用。

【請求項 19】

結合タンパク質が、請求項 1.6 に記載の抗体と、R O R 1 に結合するために競合する、及び/又は、結合タンパク質が、請求項 1.6 に記載の抗体と、R O R 1 上の、本質的に同一または同一の領域に結合する、請求項 1 ~ 1.8 のいずれか1項に記載の使用のための医薬品または使用。

10

20

30

40

50