

【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】平成29年4月27日(2017.4.27)

【公表番号】特表2016-516061(P2016-516061A)

【公表日】平成28年6月2日(2016.6.2)

【年通号数】公開・登録公報2016-034

【出願番号】特願2016-503078(P2016-503078)

【国際特許分類】

C 07 K	16/28	(2006.01)
A 61 K	39/395	(2006.01)
A 61 P	35/00	(2006.01)
A 61 P	35/02	(2006.01)
C 12 N	15/09	(2006.01)

【F I】

C 07 K	16/28	Z N A
A 61 K	39/395	E
A 61 K	39/395	T
A 61 P	35/00	
A 61 P	35/02	
C 12 N	15/00	A

【手続補正書】

【提出日】平成29年3月10日(2017.3.10)

【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】

標的化剤抗体抱合体であつて：

- a . 抗体または抗体フラグメントではない、標的細胞に結合する標的化剤；および
- b . 標的細胞に対して結合しない抗体または抗体フラグメント；および
- c . 1つ以上のリンカー

を含み、

ここで抗体または抗体フラグメントは1つ以上のリンカーによって標的化剤に連結され、ここで抗体または抗体フラグメントは細胞傷害性エフェクター細胞上の抗原を結合することを特徴とする標的化剤抗体抱合体。

【請求項2】

抗体又は抗体フラグメントは1つ以上の非天然アミノ酸を含む、ことを特徴とする請求項1に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項3】

標的化剤は、抗体または抗体フラグメントの1つ以上の非天然アミノ酸に対して1つ以上のリンカーによって部位特異的に連結される、ことを特徴とする請求項2に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項4】

- 標的化剤抗体抱合体は式I : X - L 1 - Y又は式II A : Y - L 1 - Xであり、式中、 :
- a . Xは抗体または抗体フラグメントを含み；
  - b . L 1は1つの以上のリンカーを含み；及び

c. Y は標的化剤を含む

ことを特徴とする請求項 1 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 5】

抗体の少なくとも一部分は、ヒトの、ヒト化された、ヒトの操作された、または完全にヒトの抗体に基づくか又は由来する、ことを特徴とする請求項 1 又は 4 に記載の抗体。

【請求項 6】

抗体はキメラ抗体であることを特徴とする請求項 1 又は 4 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 7】

標的化剤は標的細胞上の細胞表面タンパク質または細胞表面マーカを結合することを特徴とする請求項 1 又は 4 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 8】

細胞傷害性エフェクター細胞は、免疫応答を開始することが可能であることを特徴とする、請求項 7 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 9】

抗原は T 細胞受容体 (T C R) であることを特徴とする、請求項 7 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 10】

抗原は T 細胞共受容体を含むことを特徴とする、請求項 7 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 11】

共受容体は C D 3 T 細胞共受容体である請求項 10 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 12】

細胞傷害性エフェクター細胞は造血細胞である、ことを特徴とする請求項 7 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 13】

造血細胞は、マクロファージ、好中球、好酸球、ナチュラルキラー細胞、B 細胞、または T 細胞から選択される、ことを特徴とする請求項 12 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 14】

細胞傷害性エフェクター細胞は、細胞傷害性 T 細胞である、ことを特徴とする請求項 7 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 15】

抗体または抗体フラグメントは抗 C D 3 F a b フラグメントを含む、ことを特徴とする請求項 1 又は 4 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 16】

抗 C D 3 F a b フラグメントは U C H T 1 である、ことを特徴とする請求項 15 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 17】

抗体フラグメントは、配列番号：1 および 2 から選択される配列によってコード化される、ことを特徴とする請求項 1 又は 4 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 18】

標的化剤は、細胞標的分子、ホルモンリガンド、タンパク質、ペプチド、ペプトイド、D N A アプタマー、およびペプチド核酸から選択される、ことを特徴とする請求項 1 又は 4 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 19】

標的化剤は、抗体または抗体フラグメントを含まない、ことを特徴とする請求項 1 又は 4 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 20】

細胞表面タンパク質は、コレシストキニン B 受容体、ゴナドトロピン放出ホルモン受容体、ソマトスタチン受容体 2、a v b 3 インテグリン、ガストリン放出ペプチド受容体、

ニューロキニン 1 受容体、メラノコルチン 1 受容体、ニューロテンシン受容体、ニューロペプチド Y 受容体および C 型レクチン様分子 1 から選択される、ことを特徴とする請求項 1 又は 4 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 2 1】

標的化剤は前立腺特異的膜抗原を結合する、ことを特徴とする請求項 1 又は 4 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 2 2】

標的化剤は、オクトレオチド、オクトレオタート、ソマトスタチンアナログ、C D 3 8 N A D + グリコヒドロラーゼ阻害剤、ペントガストリン、ゴナドトロピン放出ホルモン、C C K B アンタゴニスト、c R G D 、およびポンベシンから選択される、ことを特徴とする請求項 1 又は 4 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 2 3】

標的化剤は、2 - [3 - (1 , 3 - ジカルボキシプロピ)ウレイド] ペンタン二酸 (D U P A ) を含む、ことを特徴とする請求項 1 又は 4 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 2 4】

標的化剤抗体抱合体は、腫瘍に浸透するのに十分小さい、ことを特徴とする請求項 1 又は 4 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 2 5】

標的化剤は、配列番号：3 - 4 0 から選択される配列によってコード化される、ことを特徴とする請求項 1 又は 4 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 2 6】

第 2 の標的化剤をさらに含むことを特徴とする請求項 1 又は 4 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 2 7】

標的細胞は癌細胞であることを特徴とする請求項 7 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 2 8】

癌細胞は、前立腺癌に由来することを特徴とする請求項 2 7 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 2 9】

癌細胞は、上皮癌、乳癌、腎臓癌、肺癌、結腸癌、結腸直腸癌、胃癌、脳癌、神経膠芽腫、肺臓癌、骨髄性白血病、子宮頸癌、甲状腺髄様癌、間質性卵巣癌、星細胞腫、子宮内膜癌、神経内分泌癌、胃腸すい管の腫瘍、非ホジキンリンパ腫、外分泌膵臓癌、ユーイング肉腫、皮膚癌に由来する、ことを特徴とする請求項 2 7 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 3 0】

X 及び / または Y はオキシムによって L 1 に結合される、ことを特徴とする請求項 4 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 3 1】

L 1 は、X と Y の間に約 1 0 乃至 1 0 0 オングストローム ( ) の距離を提供する、ことを特徴とする請求項 4 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 3 2】

抗体または抗体フラグメントの 1 以上の非天然アミノ酸は、P アセチルフェニルアラニン (p A c F ) を含む、ことを特徴とする請求項 2 又は 3 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 3 3】

抗体または抗体フラグメントの 1 以上の非天然アミノ酸は、セレノシステインを含む、ことを特徴とする請求項 2 又は 3 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 3 4】

請求項 1 乃至 3 3 の標的化剤抗体抱合体を含む、医薬組成物。

【請求項 3 5】

被験体の疾患または疾病を処置する製剤の製造における請求項 1 - 3 3 の標的化剤抗体抱合体または請求項 3 4 の医薬組成物の使用。

**【請求項 3 6】**

疾患または疾病は癌であることを特徴とする、請求項 3 5 に記載の使用。

**【請求項 3 7】**

癌は前立腺癌であることを特徴とする、請求項 3 6 に記載の使用。

**【請求項 3 8】**

癌は、上皮癌、腎臓癌、肺癌、結腸癌、結腸直腸癌、胃癌、脳癌、神経膠芽腫、肺臓癌、骨髄性白血病、子宮頸癌、甲状腺髓様癌、乳癌、卵巣癌、星細胞腫、子宮内膜癌、神経内分泌癌、胃腸すい管の腫瘍、非ホジキンリンパ腫、外分泌肺臓癌、ヨーイング肉腫、および皮膚癌から選択される、ことを特徴とする請求項 3 6 に記載の使用。

**【請求項 3 9】**

製剤はマイクロニードルデバイスを使用して投与可能である、ことを特徴とする請求項 3 5 に記載の使用。

**【請求項 4 0】**

標的化剤抗体抱合体であって、該標的化剤抗体抱合体は、

- a . 抗 C D 3 F a b ;
- b . 1 つ以上の D U P A 分子；及び
- c . 1 つ以上のリンカー

を含み、

ここで抗体または抗体フラグメントは 1 つ以上のリンカーによって 1 つ以上の標的化剤に対して連結される、ことを特徴とする標的化剤抗体抱合体。

**【請求項 4 1】**

抗 C D 3 F a b は 1 つ以上の非天然アミノ酸を含む、ことを特徴とする請求項 4 1 に記載の標的化剤抗体抱合体。

**【請求項 4 2】**

第 1 の非天然アミノ酸および第 2 の非天然アミノ酸は、抗 C D 3 F a b の天然アミノ酸を置換し、ここで天然アミノ酸は、抗 C D 3 F a b の重鎖のリジン 1 3 8 ( L y s 1 3 8 )、抗 C D 3 F a b の重鎖のアラニン 1 2 3 ( A l a <sup>1</sup> 2 3 )、抗 C D 3 F a b の重鎖のスレオニン 1 0 9 ( T h r 1 0 9 )、及び抗 C D 3 F a b の重鎖のセリン 2 0 2 ( S e r 2 0 2 )から選択される、ことを特徴とする請求項 4 2 に記載の標的化剤抗体抱合体。

**【請求項 4 3】**

第 1 の D U P A 分子および第 2 の D U P A 分子は、抗 C D 3 F a b の第 1 の非天然アミノ酸および第 2 の非天然アミノ酸に対して部位特異的に連結される、ことを特徴とする請求項 4 2 に記載の標的化剤抗体抱合体。

**【請求項 4 4】**

標的化剤抗体抱合体は式 I : X - L 1 - Y 又は式 I A : Y - L 1 - X であり：式中

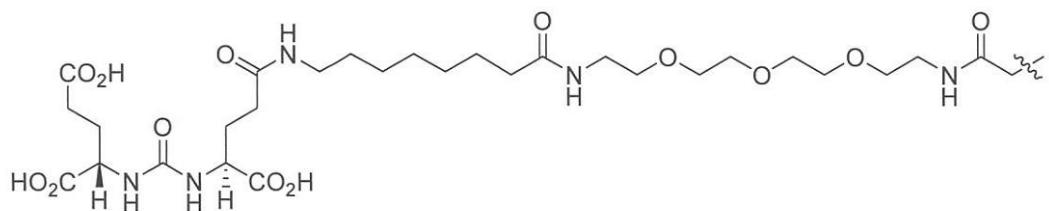
- a . X は抗 C D 3 F a b を含み；
- b . L 1 は 1 つの以上のリンカーを含み；および
- c . Y は 1 つ以上の D U P A 分子を含む

ことを特徴とする請求項 4 0 に記載の標的化剤抗体抱合体。

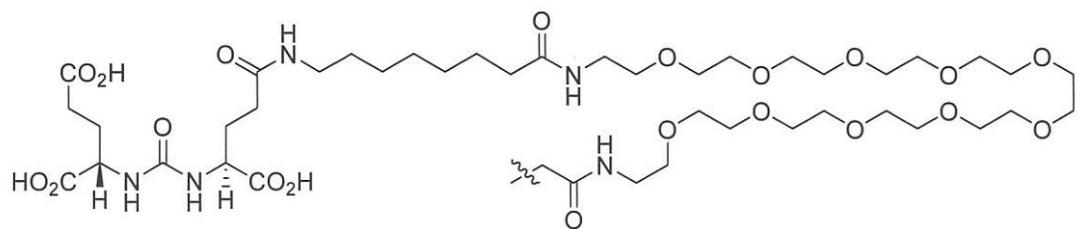
**【請求項 4 5】**

式 V 、式 V I 、式 V I I および式 V I I I の化合物：

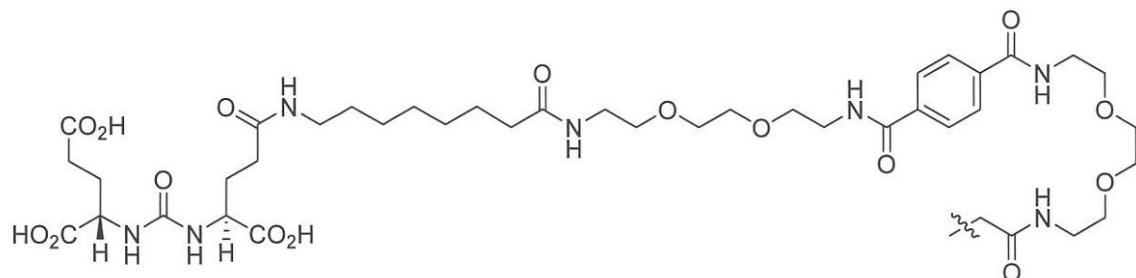
【化 1】



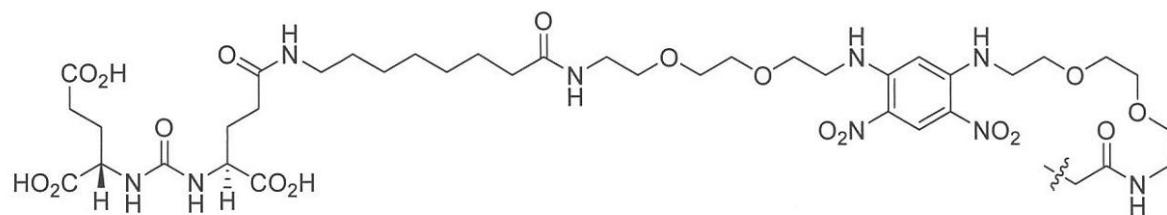
(式 V),



(式 VI)



(式 VII) 及び



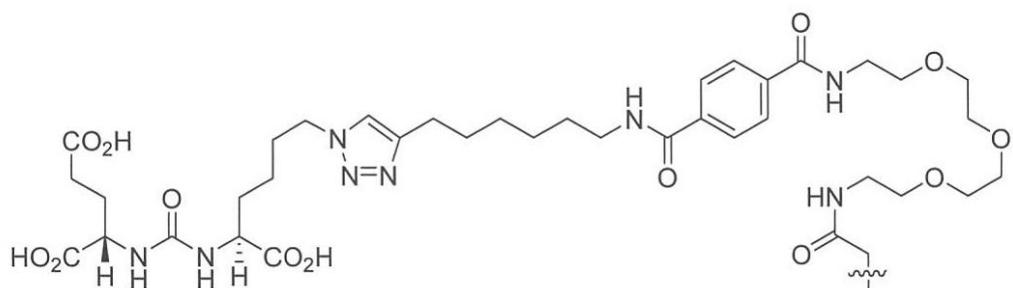
(式 VIII).

から選択される化合物を含む、ことを特徴とする請求項 4 1 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 4 6】

式 IX の化合物：

【化2】



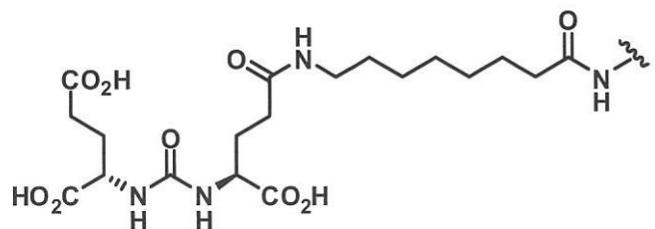
(式 IX).

を含む、ことを特徴とする請求項4-4に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項4-7】

式Xの化合物：

【化3】



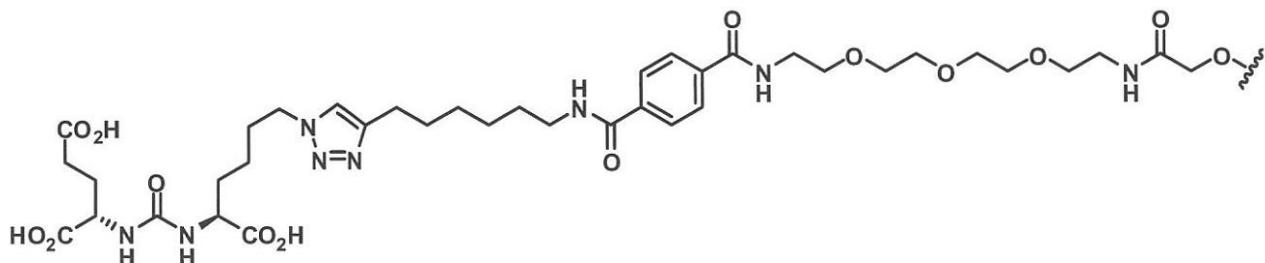
(式 X).

を含む、ことを特徴とする請求項1又は4に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項4-8】

式X-Iの化合物：

【化4】



(式 XI).

を含む、ことを特徴とする請求項1又は4に記載の標的化剤抗体抱合体。

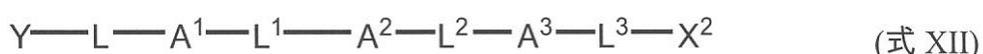
【請求項4-9】

1つ以上のリンカーはP-TriA由来のリンカーを含む、ことを特徴とする請求項1又は4に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項5-0】

式X-IIの化合物又はその立体異性体であって：

【化5】

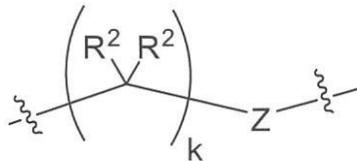


式中：

Yは前立腺特異的膜抗原(PSMA)のリガンドであり；

Lは

【化6】

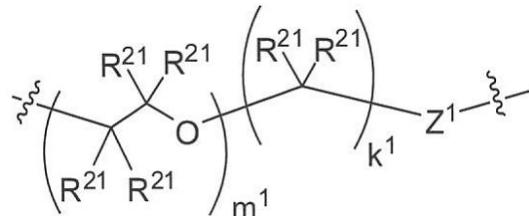


であり；

A<sup>1</sup>は、アリール、5乃至6員環ヘテロアリール、-C(O)-、-N(R<sup>1</sup>)-、-O-、-C(O)N(R<sup>1</sup>)-、-N(R<sup>1</sup>)C(O)-、-S(O)<sub>1,2</sub>N(R<sup>1</sup>)-、および-N(R<sup>1</sup>)S(O)<sub>1,2</sub>-からなる群から選択され；

L<sup>1</sup>は

【化7】

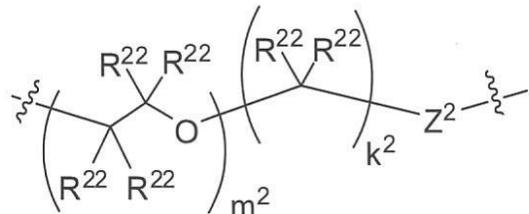


であり；

A<sup>2</sup>は、単結合、-C(O)-、-N(R<sup>1</sup>)-、-O-、-C(O)N(R<sup>1</sup>)-、-N(R<sup>1</sup>)C(O)-、-S(O)<sub>1,2</sub>N(R<sup>1</sup>)-、および-N(R<sup>1</sup>)S(O)<sub>1,2</sub>-からなる群から選択され；

L<sup>2</sup>は

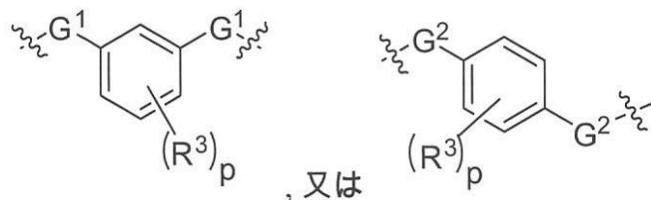
【化8】



であり；

A<sup>3</sup>は単結合、

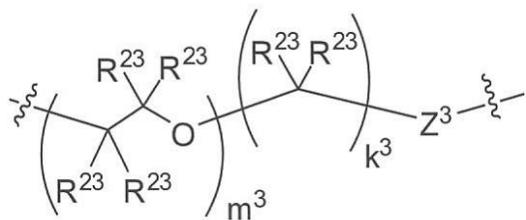
【化9】



であり；

L<sup>3</sup>は

## 【化10】



であり；

X<sup>2</sup>は、非天然アミノ酸と反応する官能基に結合されたリンカー、または修飾された非天然アミノ酸に結合されたリンカーであり、ここで、修飾された非天然アミノ酸はXの一部であり、ここでXは修飾された治療用ペプチド、タンパク質、または抗体であり；

各々のR<sup>1</sup>は、H、アルキル、又はハロアルキルから独立して選択され；

各々のR<sup>2</sup>、R<sup>2</sup><sup>1</sup>、R<sup>2</sup><sup>2</sup>、及びR<sup>2</sup><sup>3</sup>は、独立して、H、ハロ、-OR<sup>1</sup>、-CN、-SR<sup>1</sup>、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルから選択され；

各々のR<sup>3</sup>は、ハロ、-OR<sup>1</sup>、-CN、-SR<sup>1</sup>、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキル、-NO<sub>2</sub>、およびNR<sup>1</sup>R<sup>1</sup>から独立して選択され；

各々のG<sup>1</sup>及びG<sup>2</sup>は、単結合、-C(O)-、-N(R<sup>1</sup>)-、-O-、-C(O)N(R<sup>1</sup>)-、-N(R<sup>1</sup>)C(O)-、-S(O)<sub>1,2</sub>N(R<sup>1</sup>)-、-N(R<sup>1</sup>)S(O)<sub>1,2</sub>-から成る群から独立して選択され；

各々のZ、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、およびZ<sup>3</sup>は、単結合、-O-、および-N(R<sup>1</sup>)-、からなる群から独立して選択され；

k、k<sup>1</sup>、k<sup>2</sup>、及びk<sup>3</sup>は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び10からそれぞれ独立して選択され；

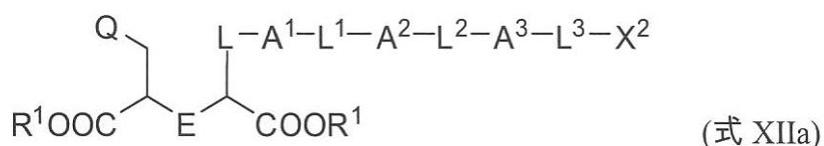
m<sup>1</sup>、m<sup>2</sup>およびm<sup>3</sup>は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び10からそれぞれ独立して選択され；および

pは0、1、2、3、又は4であることを特徴とする化合物。

## 【請求項51】

化合物は式XIIaであり：

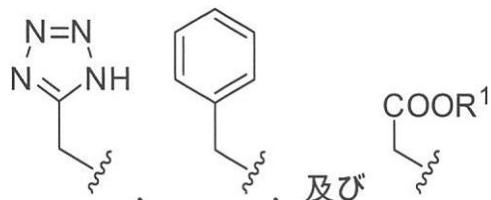
## 【化11】



式中：

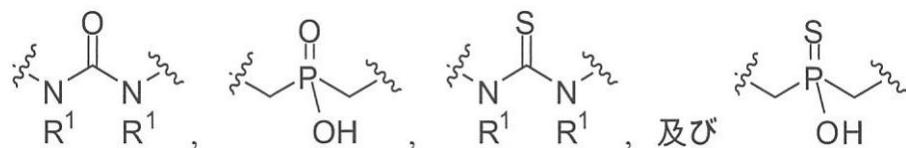
Qは

## 【化12】



から成る群から選択され：および

E は  
【化 1 3】

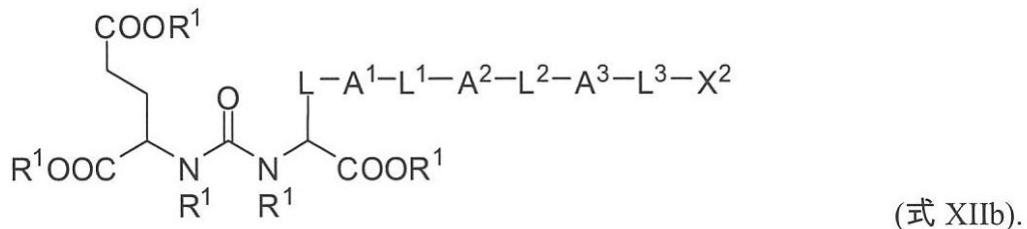


から成る群から選択される  
ことを特徴とする請求項 5 0 に記載の化合物。

【請求項 5 2】

化合物は式 I I b であることを特徴とする請求項 5 1 に記載の化合物。

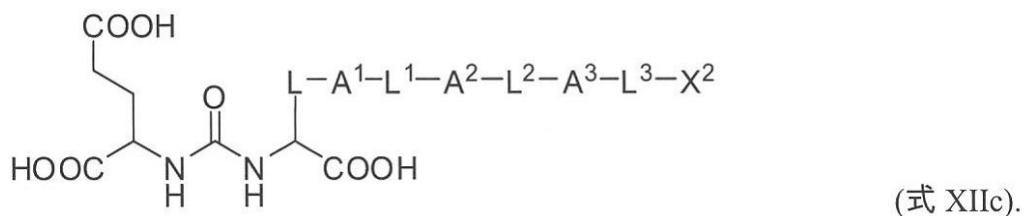
【化 1 4】



【請求項 5 3】

化合物は式 I I c であることを特徴とする請求項 5 2 に記載の化合物。

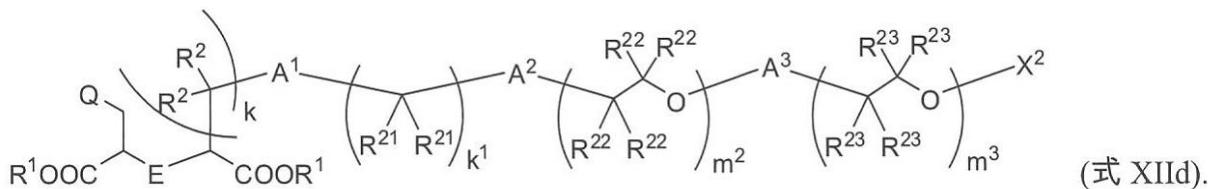
【化 1 5】



【請求項 5 4】

化合物は式 I I d であることを特徴とする請求項 5 1 に記載の化合物。

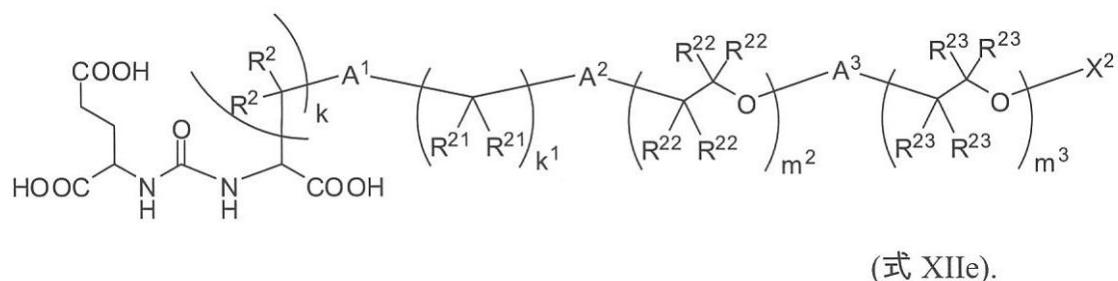
【化 1 6】



【請求項 5 5】

化合物は式 I I e であることを特徴とする請求項 5 4 に記載の化合物。

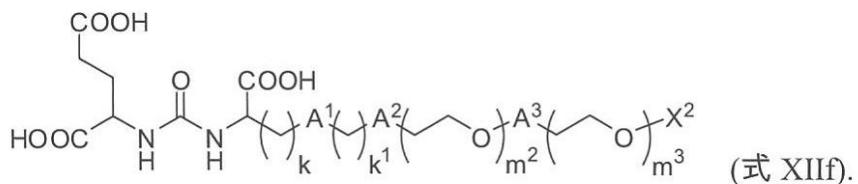
【化 1 7】



## 【請求項 5 6】

化合物は式 I I f であることを特徴とする請求項 5 5 に記載の化合物。

## 【化 1 8】



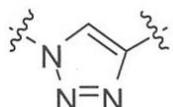
## 【請求項 5 7】

$A^1$  は  $-C(O)N(H)-$  であることを特徴とする請求項 5 0 乃至 5 6 の何れか 1 つに記載の化合物。

## 【請求項 5 8】

$A^1$  は

## 【化 1 9】

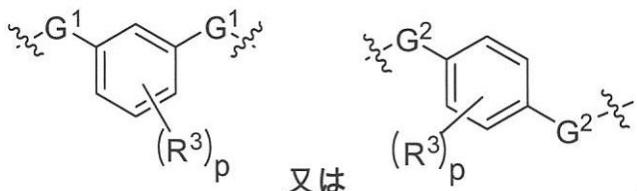


であることを特徴とする請求項 5 0 乃至 5 6 の何れか 1 つに記載の化合物。

## 【請求項 5 9】

$A^3$  は

## 【化 2 0】

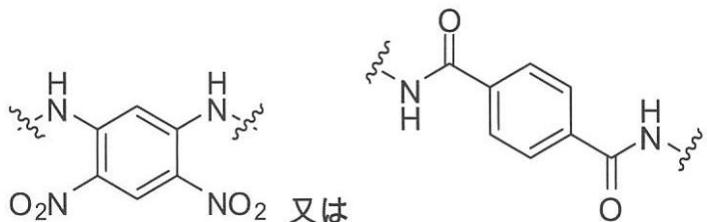


であることを特徴とする請求項 5 0 乃至 5 8 の何れか 1 つに記載の化合物。

## 【請求項 6 0】

$A^3$  は

## 【化 2 1】



であることを特徴とする請求項 5 9 に記載の化合物。

## 【請求項 6 1】

各々の  $R^2$ 、 $R^{2\ 1}$ 、 $R^{2\ 2}$ 、 $R^{2\ 3}$  および  $R^{2\ 4}$  は、H、F、 $CH_3$  または  $CF_3$  から独立して選択されることを特徴とする請求項 5 0 に記載の化合物。

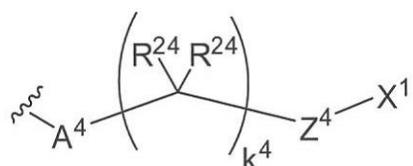
## 【請求項 6 2】

各々の  $R^2$ 、 $R^{2\ 1}$ 、 $R^{2\ 2}$ 、 $R^{2\ 3}$  および  $R^{2\ 4}$  は H であることを特徴とする請求項 5 0 に記載の化合物。

## 【請求項 6 3】

$X^2$  は

## 【化22】



であり；

式中：

$A^4$  は、単結合、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^1)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)C(O)-$ 、 $-S(O)_1, 2 N(R^1)-$ 、および $-N(R^1)S(O)_1, 2 -$ からなる群から選択され；

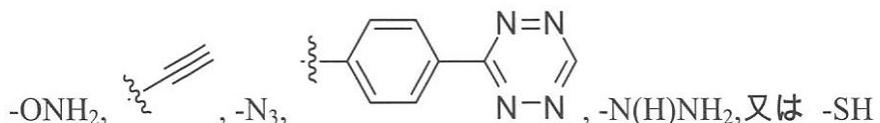
各々の  $R^{24}$  は、H、ハロ、 $-OR^1$ 、 $-CN$ 、 $-SR^1$ 、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルから独立して選択され；

$k^4$  は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び10から選択され；

$Z^4$  は、単結合、アリールおよび5乃至6員環ヘテロアリールから選択され；および

$X^1$  は、

## 【化23】

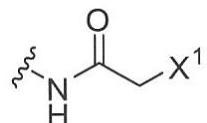


であることを特徴とする、化合物。

## 【請求項64】

$X^2$  は

## 【化24】

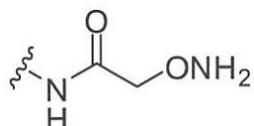


であることを特徴とする請求項63に記載の化合物。

## 【請求項65】

$X^2$  は

## 【化25】

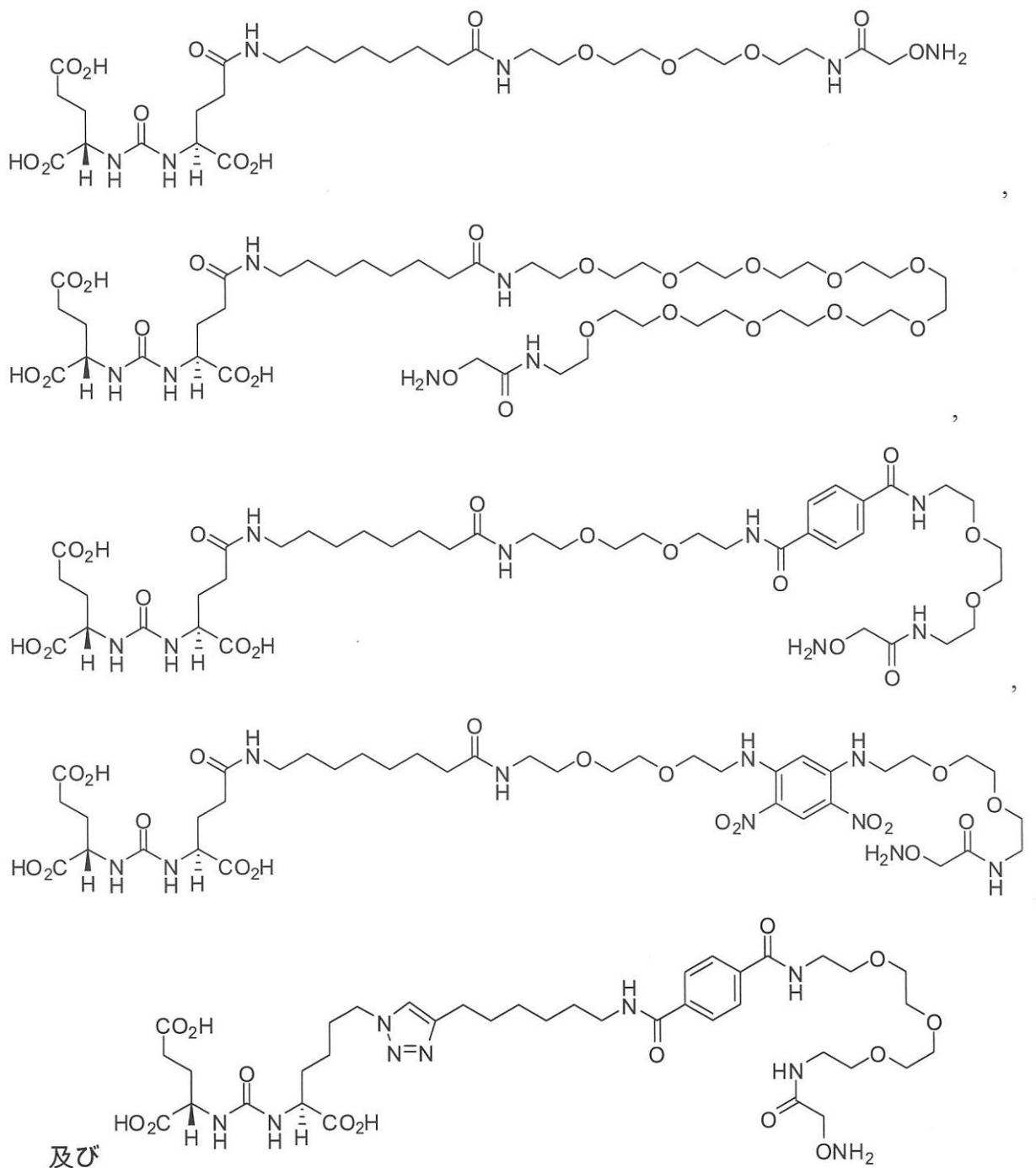


であることを特徴とする請求項64に記載の化合物。

## 【請求項66】

化合物またはその立体異性体は

【化26】

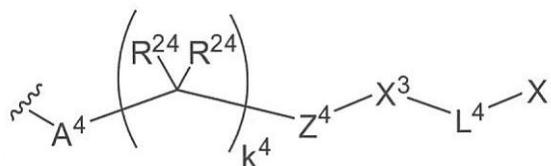


から選択される、ことを特徴とする請求項50に記載の化合物。

【請求項67】

 $X^2$ は

【化27】



であり、

式中：

$A^4$  は、単結合、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^1)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)C(O)-$ 、 $-S(O)_1, 2 N(R^1)-$ 、および $-N(R^1)S(O)_1, 2 -$ からなる群から選択され；

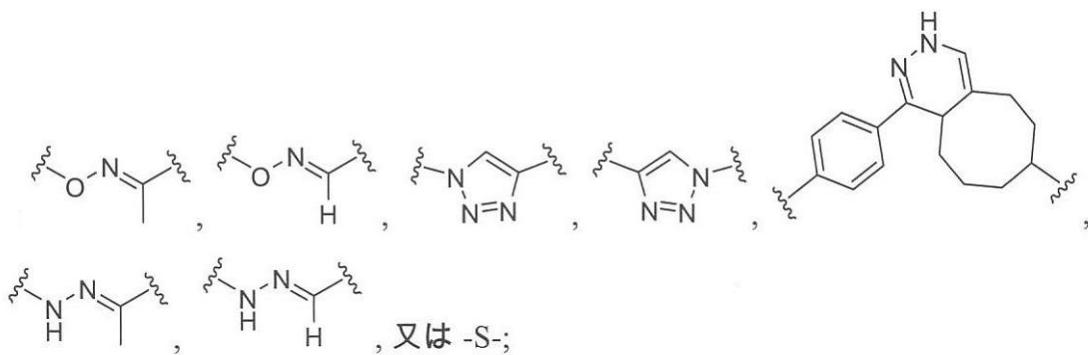
各々の  $R^{2-4}$  は、H、ハロ、 $-OR^1$ 、 $-CN$ 、 $-SR^1$ 、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルから独立して選択され；

$k^4$  は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び10から選択され；

$Z^4$  は、単結合、アリールおよび5乃至6員環ヘテロアリールから選択され；および

$X^3$  は

【化28】



から選択され；

$X$  は修飾された治療用のペプチド、タンパク質または抗体であり；

$L^4$  は、修飾されたアミノ酸に直接付けられた単結合、または修飾されたアミノ酸に結合されたリンカーであり、ここで、修飾されたアミノ酸は  $X$  の一部であることを特徴とする請求項50乃至62の何れか1つに記載の化合物。

【請求項68】

アミノ酸は非天然アミノ酸であることを特徴とする、請求項50乃至67の何れか1つに記載の化合物。

【請求項69】

請求項1乃至33の標的化剤抗体抱合体または請求項50乃至68の化合物を含む組成物。

【請求項70】

標的化剤抗体抱合体または化合物の純度が少なくとも90%であることを特徴とする請求項69に記載の組成物。

【請求項71】

被験体の前立腺癌を処置する製剤の製造における、請求項1乃至33の標的化剤抗体構築物または請求項50乃至70の化合物の使用。