

【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7年1月17日(2025.1.17)

【国際公開番号】WO2022/136642

【公表番号】特表2024-500242(P2024-500242A)

【公表日】令和6年1月5日(2024.1.5)

【年通号数】公開公報(特許)2024-002

【出願番号】特願2023-538891(P2023-538891)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/68(2017.01)

C 0 7 K 16/28(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 31/704(2006.01)

A 6 1 K 31/5383(2006.01)

10

【F I】

A 6 1 K 47/68

C 0 7 K 16/28 Z N A

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 31/704

A 6 1 K 31/5383

20

【手続補正書】

【提出日】令和6年12月20日(2024.12.20)

【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

30

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式 A - (L - T)<sub>n</sub> を有する抗体薬物複合体または薬学的に許容されるその塩もしくはエステルであって、

a . A が、配列番号21のHCDR1配列、配列番号22のHCDR2配列および配列番号23のHCDR3配列と、配列番号24のLCDR1配列、配列番号25のLCDR2配列および配列番号26のLCDR3配列とを含む、CLDN18.2に結合する抗体またはその断片であり、

b . L が、リンカーであり、

c . T が、毒性薬物としてのアントラサイクリンまたはその誘導体であり、

n が、1~10の整数である、

40

抗体薬物複合体または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル。

【請求項2】

前記リンカーが、少なくとも1つの切断不能なリンカーエレメントを含み、好ましくは、該切断不能なリンカーエレメントが、

a . エチレンジアミン(EDA)、

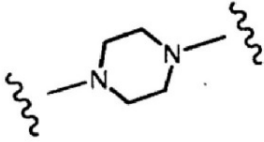
b . N-ホルミル-N,N'-ジメチルエチレンジアミン、

c . ジエチルアミン(DEA)、

d . 下記式：

50

## 【化 1】



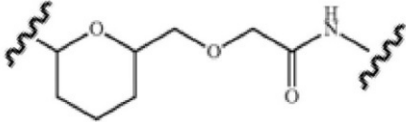
で示されるピペラジン由来化合物

(式中、波線は、前記毒性薬物との結合および別のリンカーエレメントとの結合を示す)

e. 下記式：

10

## 【化 2】



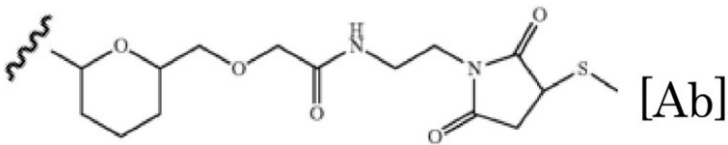
で示される化合物

(式中、波線は、前記毒性薬物との結合および別のリンカーエレメントとの結合を示す)

f. 下記式：

20

## 【化 3】



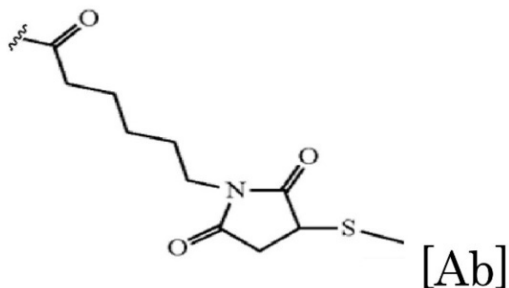
で示される化合物

(式中、波線は、前記毒性薬物との結合を示し、[Ab]は、前記抗体またはその断片を示す)、

g. 下記式：

30

## 【化 4】



で示されるマレイミドカプロイル化合物

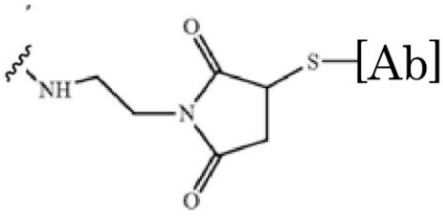
(式中、波線は、別のリンカーエレメントとの結合を示し、[Ab]は、前記抗体またはその断片を示す)、および

h. 下記式：

40

50

## 【化 5】



で示される化合物

(式中、波線は、前記毒性薬物との結合を示し、[Ab]は、前記抗体またはその断片を示す)

10

からなる群から選択されること、ならびに

前記切断不能なリンカーエレメントが、アミド結合またはエーテル結合を介して前記毒性薬物に連結されていることを特徴とする、請求項1に記載の抗体薬物複合体または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル。

## 【請求項3】

前記リンカーが、オリゴペプチドリリンカーエレメント、酵素で切断可能なリンカーエレメントおよび/またはスペーサーエレメントをさらに含む、請求項2に記載の抗体薬物複合体または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル。

20

## 【請求項4】

1つのオリゴペプチドリリンカーエレメントが、ソルターゼ認識モチーフとして、-LPXTG<sub>m</sub>-、-LPXAG<sub>m</sub>-、-LPXSG<sub>m</sub>-、-LAXTG<sub>m</sub>-、-LPXTG<sub>m</sub>-、-LPXTA<sub>m</sub>-、-NPQTG<sub>m</sub>-および-NPQTN<sub>m</sub>-から選択されるオリゴペプチドを含み、

G<sub>m</sub>がオリゴグリシンであり、ここでmは1~21の整数であり；A<sub>m</sub>がオリゴアラニンであり、ここでmは1~21の整数であり；N<sub>m</sub>がオリゴアスパラギンであり、ここでmは1~21の整数であり；Xが、想定可能なアミノ酸のいずれかであること、

好ましくは、ソルターゼ認識モチーフとしてのオリゴペプチドが、-LPQTGG-または-LPETGG-であること、

好ましくは、前記オリゴペプチドリリンカーエレメントが、

30

a. 配列番号131の配列または

b. 配列番号132の配列

を含むことを特徴とする、請求項3に記載の抗体薬物複合体または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル。

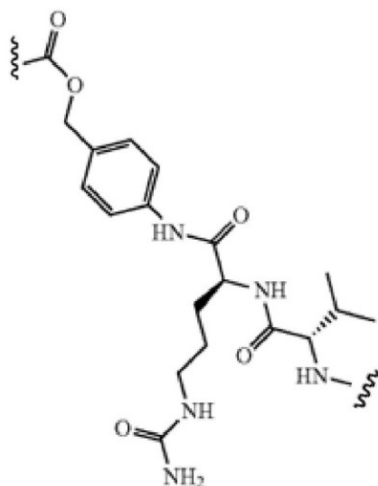
## 【請求項5】

前記酵素で切断可能なリンカーエレメントが、下記式：

40

50

## 【化6】



10

(式中、波線は、別のリンカーエレメントとの結合を示す)

で示される化合物である val-cit-PAB(vc-PAB)リンカーを含む、請求項3または4に記載の抗体薬物複合体または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル。

## 【請求項6】

前記スペーサーエレメントが、ペプチド性の柔軟なオリゴペプチドを含み、好ましくは、前記ペプチド性の柔軟なオリゴペプチドがGとSからなり、より好ましくは、前記ペプチド性の柔軟なオリゴペプチドが、(GGGGGS)<sub>0</sub>。(ここで、0は、1、2、3、4または5である)である、請求項3～5のいずれか1項に記載の抗体薬物複合体または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル。

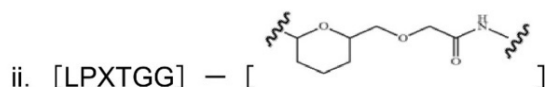
20

## 【請求項7】

a. 前記リンカーが、[オリゴペプチドリンカーエレメント] - [切断不能なリンカーエレメント]であり、好ましくは、前記リンカーが、

i. [LPXTGG] - [エチレンジアミン] (ここで、Xが、想定可能なアミノ酸のいずれかである)および

## 【化7】



30

(ここで、Xが、想定可能なアミノ酸のいずれかである)から選択されるか；

b. 前記リンカーが、[オリゴペプチドリンカーエレメント] - [酵素で切断可能なリンカーエレメント] - [切断不能なリンカーエレメント]であり、好ましくは、前記リンカーが、

i. [LPXTGG] - [vc-PAB] - [N-ホルミル-N,N'-ジメチルエチレンジアミン] (ここで、Xが、想定可能なアミノ酸のいずれかである)および

40

ii. [LPXTGG] - [vc-PAB] - [ピペラジン] (ここで、Xが、想定可能なアミノ酸のいずれかである)

から選択されるか；

c. 前記リンカーが、[スペーサーエレメント] - [オリゴペプチドリンカーエレメント] - [切断不能なリンカーエレメント]であり、好ましくは、前記リンカーが、

i. [GGGGGS] - [LPXTGG] - [エチレンジアミン] (ここで、Xが、想定可能なアミノ酸のいずれかである)および

50

## 【化 8】



(ここで、Xが、想定可能なアミノ酸のいずれかである)から選択されるか;または

d. 前記リンカーが、[スペーサーエレメント] - [オリゴペプチドリンカーエレメント] - [酵素で切断可能なリンカーエレメント] - [切断不能なエレメント]であり、好ましくは、前記リンカーが、

i. [GGGGS] - [LPXTGG] - [vc-PAB] - [N-ホルミル-N,N'-ジメチルエチレンジアミン] (ここで、Xが、想定可能なアミノ酸のいずれかである)および

ii. [GGGGS] - [LPXTGG] - [vc-PAB] - [ピペラジン] (ここで、Xが、想定可能なアミノ酸のいずれかである)

から選択される、

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の抗体薬物複合体または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル。

## 【請求項 8】

前記切断不能なリンカーエレメントがエチレンジアミンであり、前記オリゴペプチドリンカーエレメントがLPXTGG (ここで、XはQまたはEであり、好ましくは、XはQである)である、請求項 7 に記載の抗体薬物複合体または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル。

## 【請求項 9】

a. (L - T) が、前記抗体またはその断片の両方の軽鎖に共有結合で連結されているか、

b. (L - T) が、前記抗体またはその断片の両方の重鎖に共有結合で連結されているか、または

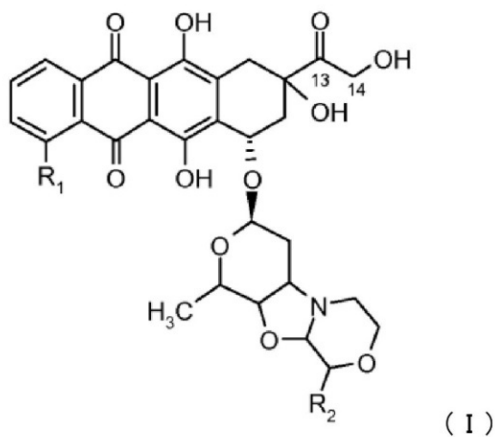
c. (L - T) が、前記抗体またはその断片の両方の軽鎖と両方の重鎖に共有結合で連結されている、

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の抗体薬物複合体または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル。

## 【請求項 10】

前記アントラサイクリン誘導体が、下記式 (I) :

## 【化 9】



(式中、R<sub>1</sub>は、水素原子、ヒドロキシ基またはメトキシ基であり、

R<sub>2</sub>は、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルコキシ基である)

を有し、前記切断不能なリンカーエレメントにC<sub>13</sub>位で共有結合して、C<sub>14</sub>とヒドロキシル基が除去されるか、またはC<sub>14</sub>位のヒドロキシル基において、前記切断不能なリンカー

エレメントに共有結合すること、および

好ましくは、前記アントラサイクリン誘導体が、3'-デアミノ-3'',4'-アンヒドロ-[2'',(S)-メトキシ-3''(R)-オキシ-4''-モルホリニル]ドキシソルピシン(PNU-159682)の誘導体であることを特徴とする、請求項1～9のいずれか1項に記載の抗体薬物複合体または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル。

【請求項11】

前記抗体またはその断片が、

a. 配列番号1のHCDR1配列、配列番号15のHCDR2配列および配列番号3のHCDR3配列と、配列番号4のLCDR1配列、配列番号5のLCDR2配列および配列番号6のLCDR3配列；

10

b. 配列番号1のHCDR1配列、配列番号16のHCDR2配列および配列番号3のHCDR3配列と、配列番号4のLCDR1配列、配列番号5のLCDR2配列および配列番号6のLCDR3配列；

c. 配列番号1のHCDR1配列、配列番号16のHCDR2配列および配列番号3のHCDR3配列と、配列番号17のLCDR1配列、配列番号14のLCDR2配列および配列番号11のLCDR3配列；

d. 配列番号1のHCDR1配列、配列番号16のHCDR2配列および配列番号3のHCDR3配列と、配列番号18のLCDR1配列、配列番号19のLCDR2配列および配列番号11のLCDR3配列；

e. 配列番号12のHCDR1配列、配列番号15のHCDR2配列および配列番号3のHCDR3配列と、配列番号4のLCDR1配列、配列番号5のLCDR2配列および配列番号6のLCDR3配列；

20

f. 配列番号1のHCDR1配列、配列番号20のHCDR2配列および配列番号3のHCDR3配列と、配列番号4のLCDR1配列、配列番号5のLCDR2配列および配列番号6のLCDR3配列；

g. 配列番号1のHCDR1配列、配列番号20のHCDR2配列および配列番号3のHCDR3配列と、配列番号18のLCDR1配列、配列番号19のLCDR2配列および配列番号11のLCDR3配列；

h. 配列番号12のHCDR1配列、配列番号20のHCDR2配列および配列番号8のHCDR3配列と、配列番号4のLCDR1配列、配列番号5のLCDR2配列および配列番号6のLCDR3配列；または

30

i. 配列番号12のHCDR1配列、配列番号20のHCDR2配列および配列番号8のHCDR3配列と、配列番号17のLCDR1配列、配列番号14のLCDR2配列および配列番号11のLCDR3配列

を含む、請求項1～10のいずれか1項に記載の抗体薬物複合体または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル。

【請求項12】

前記抗体またはその断片が、

a. 配列番号1のHCDR1配列、配列番号2のHCDR2配列および配列番号3のHCDR3配列と、配列番号4のLCDR1配列、配列番号5のLCDR2配列および配列番号6のLCDR3配列；

40

b. 配列番号1のHCDR1配列、配列番号7のHCDR2配列および配列番号8のHCDR3配列と、配列番号9のLCDR1配列、配列番号10のLCDR2配列および配列番号11のLCDR3配列；または

c. 配列番号12のHCDR1配列、配列番号2のHCDR2配列および配列番号3のHCDR3配列と、配列番号13のLCDR1配列、配列番号14のLCDR2配列および配列番号11のLCDR3配列

を含み、

好ましくは、前記抗体またはその断片が、

a. 配列番号27のVH配列と配列番号28のVL配列；

50

b . 配列番号29のVH配列と配列番号30のVL配列 ; または

c . 配列番号31のVH配列と配列番号32のVL配列

を含む、

請求項1～10のいずれか1項に記載の抗体薬物複合体または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル。

【請求項13】

前記抗体またはその断片が、

a . 配列番号33のVH配列と配列番号38のVL配列 ;

b . 配列番号34のVH配列と配列番号38のVL配列 ;

c . 配列番号34のVH配列と配列番号39のVL配列 ;

d . 配列番号34のVH配列と配列番号40のVL配列 ;

e . 配列番号35のVH配列と配列番号38のVL配列 ;

f . 配列番号36のVH配列と配列番号41のVL配列 ;

g . 配列番号36のVH配列と配列番号40のVL配列 ;

h . 配列番号37のVH配列と配列番号41のVL配列 ;

i . 配列番号37のVH配列と配列番号38のVL配列 ; または

j . 配列番号37のVH配列と配列番号39のVL配列

を含み、

好ましくは、前記抗体またはその断片が、

a . 配列番号46の重鎖配列と配列番号51の軽鎖配列 ;

b . 配列番号47の重鎖配列と配列番号51の軽鎖配列 ;

c . 配列番号47の重鎖配列と配列番号52の軽鎖配列 ;

d . 配列番号47の重鎖配列と配列番号53の軽鎖配列 ;

e . 配列番号48の重鎖配列と配列番号51の軽鎖配列 ;

f . 配列番号47の重鎖配列と配列番号54の軽鎖配列 ;

g . 配列番号49の重鎖配列と配列番号53の軽鎖配列 ;

h . 配列番号50の重鎖配列と配列番号54の軽鎖配列 ;

i . 配列番号50の重鎖配列と配列番号51の軽鎖配列 ; もしくは

j . 配列番号50の重鎖配列と配列番号52の軽鎖配列 ; または

Fcドメインが組み換えられたこれらの配列

を含む、請求項1～11のいずれか1項に記載の抗体薬物複合体または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル。

【請求項14】

請求項1～19のいずれか1項に記載の抗体薬物複合体または薬学的に許容されるその塩もしくはエステルを製造する方法であって、

a . 軽鎖および/または重鎖に、好ましくはそのC末端にオリゴペプチドリンカーエレメントを有し、該軽鎖および/または重鎖と該オリゴペプチドリンカーエレメントの間にスペーサーエレメントを有していてもよい抗体またはその断片をAとして提供する工程、

b . 切断不能なリンカーエレメントを有する1種以上の毒性薬物をTとして提供する工程、および

c . 前記抗体またはその断片と前記毒性薬物を連結して抗体薬物複合体を得る工程を含む、方法。

【請求項15】

抗体薬物複合体または薬学的に許容されるその塩もしくはエステルであって、

配列番号46に示されるアミノ酸配列を有する2つの重鎖と、配列番号51に示されるアミノ酸配列を有する2つの軽鎖からなる、CLDN18.2に結合する抗体と、

前記軽鎖のC末端に付加された[GGGGGS] - [LPQTGG] - [エチレンジアミン] リンカーと、

前記リンカーのエチレンジアミンにC<sub>13</sub>位で共有結合して、C<sub>14</sub>とヒドロキシル基が除去された3'-デアミノ-3'',4'-アンヒドロ-[2''(S)-メトキシ-3''(R)-オキシ-4''50Eルホ

10

20

30

40

リニル]ドキシソルピシン (PNU-159682) からなるアントラサイクリン由来の低分子毒性薬物と

からなる抗体薬物複合体または薬学的に許容されるその塩もしくはエステルであるか；

配列番号133に示されるアミノ酸配列を有する2つの重鎖と、配列番号51に示されるアミノ酸配列を有する2つの軽鎖からなる、CLDN18.2に結合する抗体と、

前記軽鎖のC末端に付加された [GGGGS] - [LPQTGG] - [エチレンジアミン] リンカーと、

前記リンカーのエチレンジアミンにC<sub>13</sub>位で共有結合して、C<sub>14</sub>とヒドロキシル基が除去された3'-デアミノ-3'',4'-アンヒドロ-[2''(S)-メトキシ-3''(R)-オキシ-4''-ホルリニル]ドキシソルピシン (PNU-159682) からなるアントラサイクリン由来の低分子毒性薬物と

10

からなる抗体薬物複合体または薬学的に許容されるその塩もしくはエステルであるか；または

配列番号134に示されるアミノ酸配列を有する2つの重鎖と、配列番号51に示されるアミノ酸配列を有する2つの軽鎖からなる、CLDN18.2に結合する抗体と、

前記軽鎖のC末端に付加された [GGGGS] - [LPQTGG] - [エチレンジアミン] リンカーと、

前記リンカーのエチレンジアミンにC<sub>13</sub>位で共有結合して、C<sub>14</sub>とヒドロキシル基が除去された3'-デアミノ-3'',4'-アンヒドロ-[2''(S)-メトキシ-3''(R)-オキシ-4''-ホルリニル]ドキシソルピシン (PNU-159682) からなるアントラサイクリン由来の低分子毒性薬物と

20

からなる抗体薬物複合体または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル。

【請求項16】

請求項1～15のいずれか1項に記載の抗体薬物複合体または薬学的に許容されるその塩もしくはエステルと添加剤とを含む医薬組成物。

【請求項17】

治療において使用するための、請求項1～15のいずれか1項に記載の抗体薬物複合体または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル。

【請求項18】

がんの治療において使用するための、請求項1～15のいずれか1項に記載の抗体薬物複合体または薬学的に許容されるその塩もしくはエステルであって、好ましくは、前記がんが、膵臓がん、胃がん、食道がん、卵巣がんおよび肺がんから選択される、抗体薬物複合体または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル。

30

40

50