

【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11月2日(2017.11.2)

【公表番号】特表2016-537399(P2016-537399A)

【公表日】平成28年12月1日(2016.12.1)

【年通号数】公開・登録公報2016-066

【出願番号】特願2016-542884(P2016-542884)

【国際特許分類】

A 6 1 K	39/395	(2006.01)
C 0 7 K	16/18	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)
A 6 1 K	47/50	(2017.01)
A 6 1 K	47/42	(2017.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/4402	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/40	(2006.01)
A 6 1 K	31/5517	(2006.01)
A 6 1 K	31/5383	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	39/395	Z N A N
C 0 7 K	16/18	
C 1 2 P	21/08	
C 0 7 K	16/46	
C 0 7 K	16/28	
A 6 1 K	39/395	L
A 6 1 K	47/48	
A 6 1 K	47/42	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/4402	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	31/40	
A 6 1 K	31/5517	
A 6 1 K	31/5383	
C 1 2 N	15/00	A

【手続補正書】

【提出日】平成29年9月15日(2017.9.15)

【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】**

個体においてヘッジホッグ関連疾患を治療するための医薬であって、抗 L G R 5 抗体の有効量を含む、医薬。

**【請求項 2】**

個体においてヘッジホッグ経路の阻害剤の有効量と組み合わせてヘッジホッグ関連疾患を治療するための医薬であって、抗 L G R 5 抗体の有効量を含む、医薬。

**【請求項 3】**

抗 L G R 5 抗体及びヘッジホッグ経路の阻害剤の各量が、ヘッジホッグ経路の阻害剤単独を用いた治療と比較して、治療に対する応答の時間を増加させ、及び／又は、再発及び／又は耐性の発症を遅延させるために有効である、請求項 2 に記載の医薬。

**【請求項 4】**

個体においてヘッジホッグ経路の阻害剤の有効量と組み合わせてヘッジホッグ関連疾患の治療の有効性を増加させるための医薬であって、抗 L G R 5 抗体の有効量を含む、医薬。

**【請求項 5】**

個体においてヘッジホッグ経路の阻害剤の有効量と組み合わせてヘッジホッグ関連疾患を治療するための医薬であって、抗 L G R 5 抗体の有効量を含み、かつ、ヘッジホッグ経路の阻害剤と組み合わせた医薬を用いた治療が抗 L G R 5 抗体を含まずに（非存在下で）、ヘッジホッグ経路の阻害剤の有効量を含む標準的治療と比較して増加した有効性を有する、医薬。

**【請求項 6】**

個体においてヘッジホッグ経路の阻害剤と組み合わせてヘッジホッグ関連疾患の再発及び／又はヘッジホッグ経路の阻害剤に対する耐性の発症を遅延させ、及び／又は予防するための医薬であって、抗 L G R 5 抗体の有効量を含む、医薬。

**【請求項 7】**

ヘッジホッグ関連疾患を有する個体においてヘッジホッグ経路の阻害剤と組み合わせて、ヘッジホッグ経路の阻害剤に対する感受性を増加させるための医薬であって、抗 L G R 5 抗体の有効量を含む、医薬。

**【請求項 8】**

ヘッジホッグ関連疾患を有する個体においてヘッジホッグ経路の阻害剤と組み合わせて、ヘッジホッグ経路の阻害剤に対する感受性のある期間を延長するための医薬であって、抗 L G R 5 抗体の有効量を含む、医薬。

**【請求項 9】**

ヘッジホッグ関連疾患を有する個体においてヘッジホッグ経路の阻害剤と組み合わせて、ヘッジホッグ経路の阻害剤に対する反応持続期間を延長するための医薬であって、抗 L G R 5 抗体の有効量を含む、医薬。

**【請求項 10】**

抗 L G R 5 抗体が、モノクローナル抗体である、請求項 1 から 9 の何れか一項に記載の医薬。

**【請求項 11】**

抗 L G R 5 抗体が、配列番号 6 7 のアミノ酸 2 2 - 3 2 3 の中又は配列番号 6 7 のアミノ酸 2 2 - 1 2 3 の中のエピトープに結合し、5 nM の親和性で L G R 5 に結合する、請求項 1 から 1 0 の何れか一項に記載の医薬。

**【請求項 12】**

抗 L G R 5 抗体が、ヒト、ヒト化、又はキメラ抗体である、請求項 1 から 1 1 の何れか一項に記載の医薬。

**【請求項 13】**

抗 L G R 5 抗体が、配列番号 6 7 のヒト L G R 5 に結合する抗体断片である、請求項 1 から 1 2 の何れか一項に記載の医薬。

## 【請求項 1 4】

抗 L G R 5 抗体が、

a ) 配列番号 3 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1 、配列番号 3 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2 、及び配列番号 3 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 ; 並びに

b ) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 、配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 、及び配列番号 2 9 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3

を含む、請求項 1 から 1 3 の何れか一項に記載の医薬。

## 【請求項 1 5】

抗 L G R 5 抗体が、

a ) 配列番号 6 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1 、配列番号 6 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2 、及び配列番号 6 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 ; 並びに

b ) 配列番号 5 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 、配列番号 5 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 、及び配列番号 5 9 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3

を含む、請求項 1 から 1 3 の何れか一項に記載の医薬。

## 【請求項 1 6】

抗 L G R 5 抗体が、

a ) 配列番号 6 の V H 配列及び配列番号 5 の V L 配列；

b ) 配列番号 8 の V H 配列及び配列番号 7 の V L 配列；

c ) 配列番号 1 0 の V H 配列及び配列番号 9 の V L 配列；

d ) 配列番号 1 2 の V H 配列及び配列番号 1 1 の V L 配列；

e ) 配列番号 1 4 の V H 配列及び配列番号 1 3 の V L 配列；

f ) 配列番号 1 6 の V H 配列及び配列番号 1 5 の V L 配列；

g ) 配列番号 1 8 の V H 配列及び配列番号 1 7 の V L 配列；

h ) 配列番号 2 0 の V H 配列及び配列番号 1 9 の V L 配列；又は

i ) 配列番号 2 6 の V H 配列及び配列番号 2 5 の V L 配列

を含む、請求項 1 から 1 3 の何れか一項に記載の医薬。

## 【請求項 1 7】

抗 L G R 5 抗体が、細胞傷害性薬物にコンジュゲートしている、請求項 1 から 1 6 の何れか一項に記載の医薬。

## 【請求項 1 8】

抗 L G R 5 抗体が、式 A b - ( L - D ) p を有し、式中、

( a ) A b は抗 L G R 5 抗体であり；

( b ) L はリンカーであり；

( c ) D はマイタンシノイド、オーリスタチン、カリケアマイシン、ピロロベンゾジアゼピン、及びネモルビシン誘導体から選択される薬物であり、

( d ) p は 1 - 8 の範囲に及ぶ

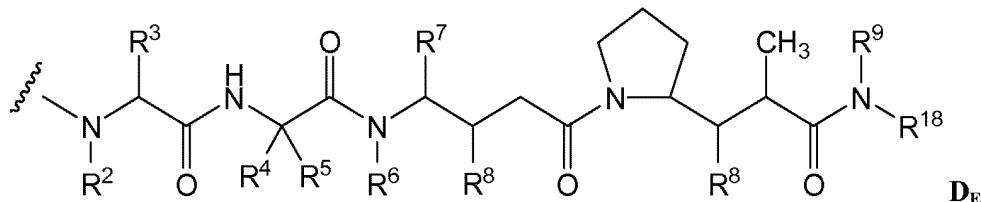
請求項 1 から 1 7 の何れか一項に記載の医薬。

## 【請求項 1 9】

D がオーリスタチンである、請求項 1 8 に記載の医薬。

## 【請求項 2 0】

D が式 D<sub>E</sub>



を有し、

式中、R<sup>2</sup> 及び R<sup>6</sup> は各々メチルであり、R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> は各々イソプロピルであり、R

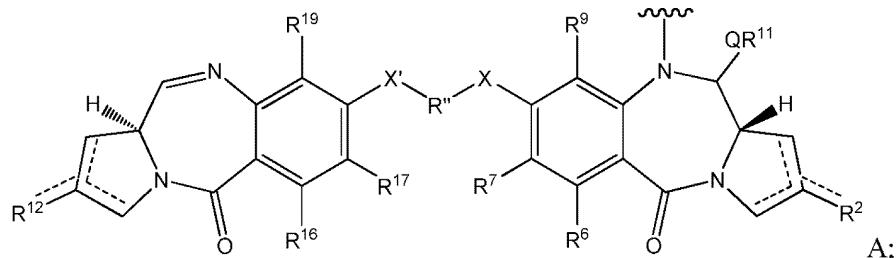
<sup>5</sup> は H、 R <sup>7</sup> は sec - プチルであり、各 R <sup>8</sup> は、 CH <sub>3</sub>、 O - CH <sub>3</sub>、 OH 及び H から独立に選択され； R <sup>9</sup> は H であり；かつ R <sup>1-8</sup> は、 - C (R <sup>8</sup>) <sub>2</sub> - C (R <sup>8</sup>) <sub>2</sub> - アリールである、請求項 1-8 に記載の医薬。

## 【請求項 21】

薬物がMMAEである、請求項18に記載の医薬。

## 【請求項 22】

D が式 A :



のピロロベンゾジアゼピンであり、

式中、点線は、C<sub>1</sub>とC<sub>2</sub>の間又はC<sub>2</sub>とC<sub>3</sub>の間の二重結合の任意選択的な存在を示し；

$R^2$  は、  $H$ 、  $OH$ 、  $=O$ 、  $=CH_2$ 、  $CN$ 、  $R$ 、  $OR$ 、  $=CH-R^D$ 、  $=C(R^D)_2$ 、  $O-SO_2-R$ 、  $CO_2R$  及び  $COR$  から独立に選択され、任意選択的にハロ又はジハロから更に選択されてもよく、  $R^D$  は、  $R$ 、  $CO_2R$ 、  $COR$ 、  $CHO$ 、  $CO_2H$  及びハロから独立に選択され；

R<sup>6</sup> 及び R<sup>9</sup> は、H、R、OH、OR、SH、SR、NH<sub>2</sub>、NHR、NRR'、NO<sub>2</sub>、Me<sub>3</sub>Sn 及びハロから独立に選択され；

R<sup>7</sup>は、H、R、OH、OR、SH、SR、NH<sub>2</sub>、NHR、NRR'、NO<sub>2</sub>、Me<sub>3</sub>Sn及びハロから独立に選択され；

Q は、 O、 S 及び N H から独立に選択され；  
 R <sup>1</sup> <sub>1</sub> は、 H 又は R の何れかであり、又は、 Q が O の場合は、 SO <sub>3</sub> M であり、ここで M は金属カチオンであり：

R 及び R' は、置換されていてもよい C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ヘテロシクリル及び C<sub>5</sub> - C<sub>20</sub> アリール基からそれぞれ独立に選択され、及び任意選択的に、NRR' 基について、R 及び R' は、それらが結合する窒素原子と共に、置換されていてもよい 4、5、6 又は 7 品のヘテロ環を形成し、

$R^{1/2}$ 、 $R^{1/6}$ 、 $R^{1/9}$  及び  $R^{1/7}$  は、それぞれ、 $R^2$ 、 $R^6$ 、 $R^9$  及び  $R^7$  について定義される通りであり：

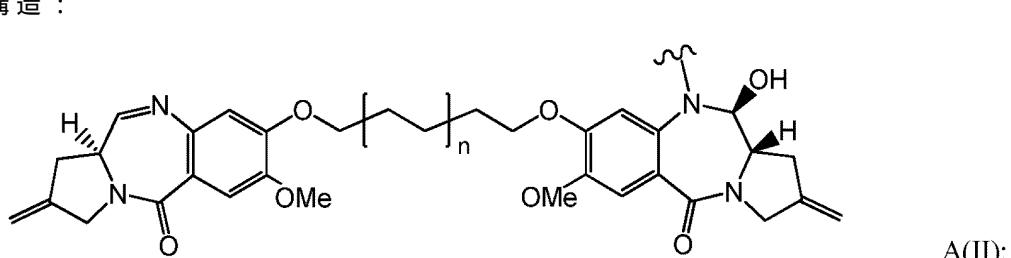
R" は  $C_{10-12}$ -アルキレン基であり、その鎖は 1 つ又は

又は置換されていてもよい芳香族環によって離断されてもよ

$X$  及び  $X'$  は、O, S 及び

### 請求項 1 8 に記

請求項 2 3



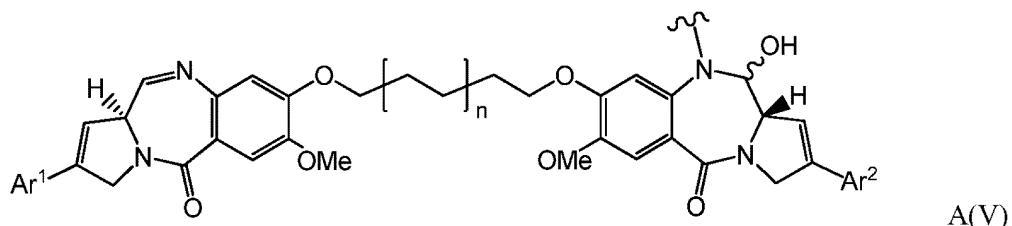
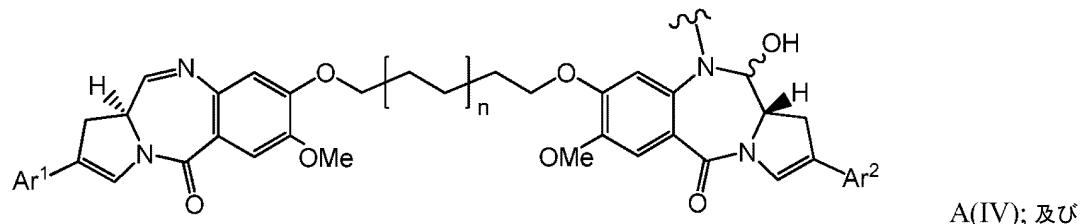
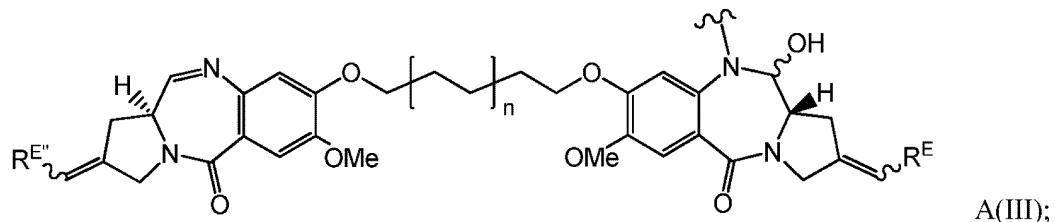
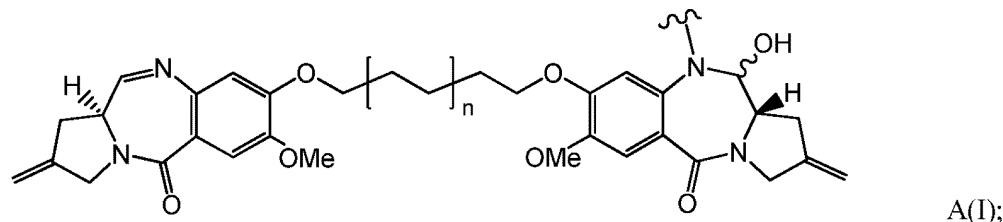
を有し、

式中、 $\eta$  は 0 又は 1 である、

請求項 1 8 に記載の医薬。

【請求項 2 4】

D が、



から選択される構造を有し、

式中、R<sup>E</sup> 及び R<sup>E</sup>”は、H 又は R<sup>D</sup> から各々独立に選択され、ここで、R<sup>D</sup> は、R、CO<sub>2</sub>R、COR、CHO、CO<sub>2</sub>H、及びハロから独立に選択され；

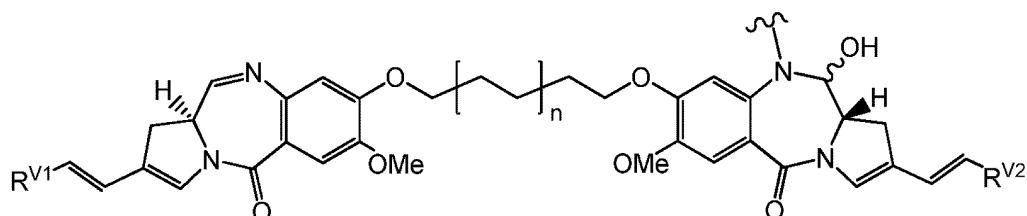
式中、Ar<sup>1</sup> 及び Ar<sup>2</sup> は、各々独立に置換されていてもよいC<sub>5</sub>-<sub>20</sub>アリールであり；

式中、n は 0 又は 1 である、

請求項 1 8 に記載の医薬。

【請求項 2 5】

D が式 B :



のピロロベンゾジアゼピンであり、

式中、水平波線はリンカーへの共有結合部位を示し；

R<sup>V</sup><sup>1</sup> 及び R<sup>V</sup><sup>2</sup> は、H、メチル、エチル、フェニル、フルオロ-置換フェニル、及びC<sub>5</sub>-<sub>6</sub>ヘテロシクリルから独立して選択され；

n は 0 又は 1 である、

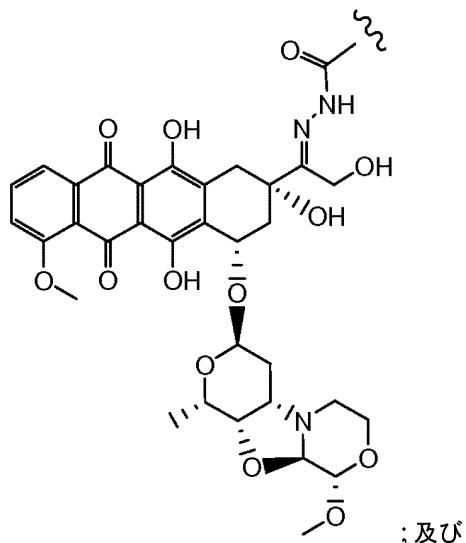
請求項 1 8 に記載の医薬。

【請求項 2 6】

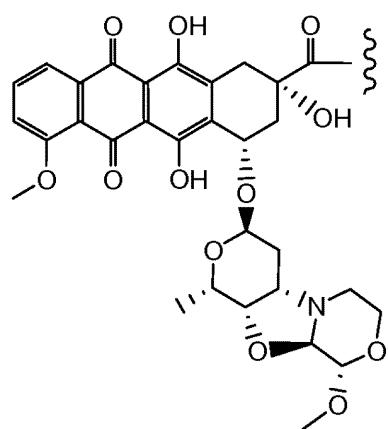
D がネモルビシン誘導体である、請求項 1 8 に記載の医薬。

【請求項 2 7】

D が、



;及び



から選択される構造を有する、請求項 1 8 に記載の医薬。

【請求項 2 8】

リンカーが、プロテアーゼにより切断可能である、請求項 1 8 から 2 7 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 2 9】

リンカーが、*v a l - c i t*ジペプチド又は*P h e - L y s*ジペプチドを含む、請求項 2 8 に記載の医薬。

【請求項 3 0】

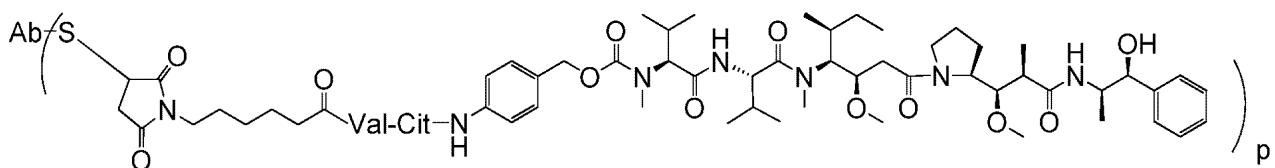
リンカーが、酸に不安定である、請求項 1 8 から 2 7 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 3 1】

リンカーが、ヒドラゾンを含む、請求項 3 0 に記載の医薬。

【請求項 3 2】

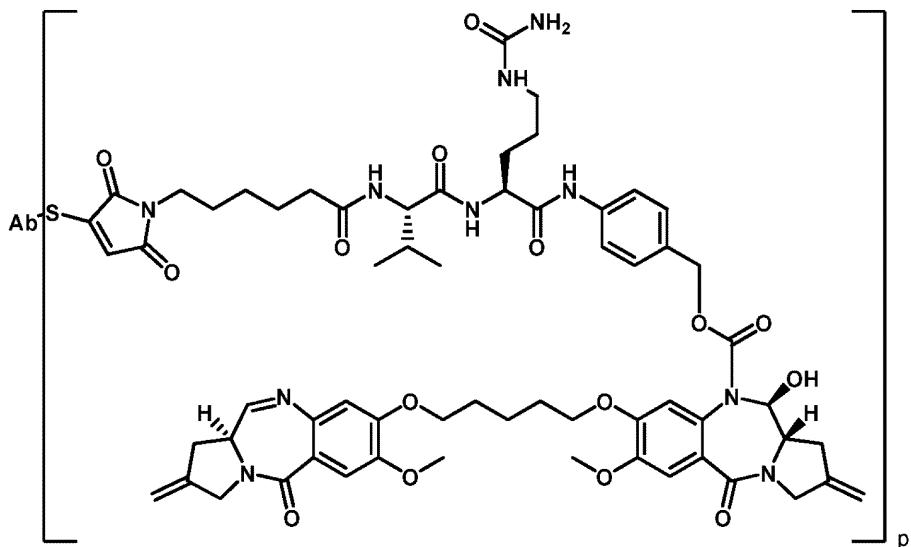
式：



式中、Sは硫黄原子である、  
を有する、請求項18に記載の医薬。

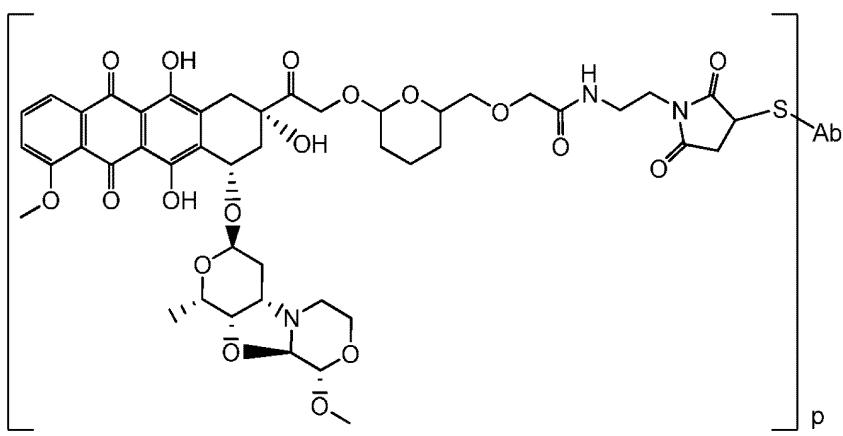
### 【請求項 3 3】

式：

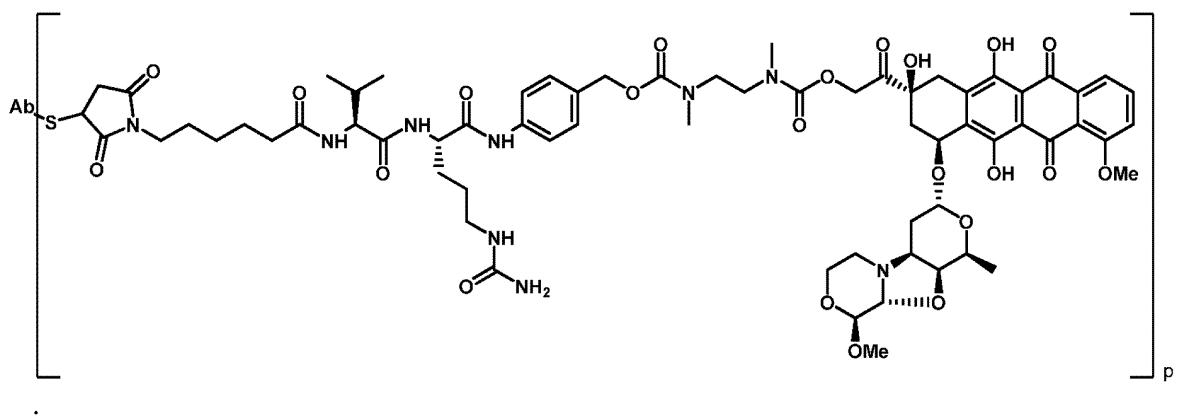
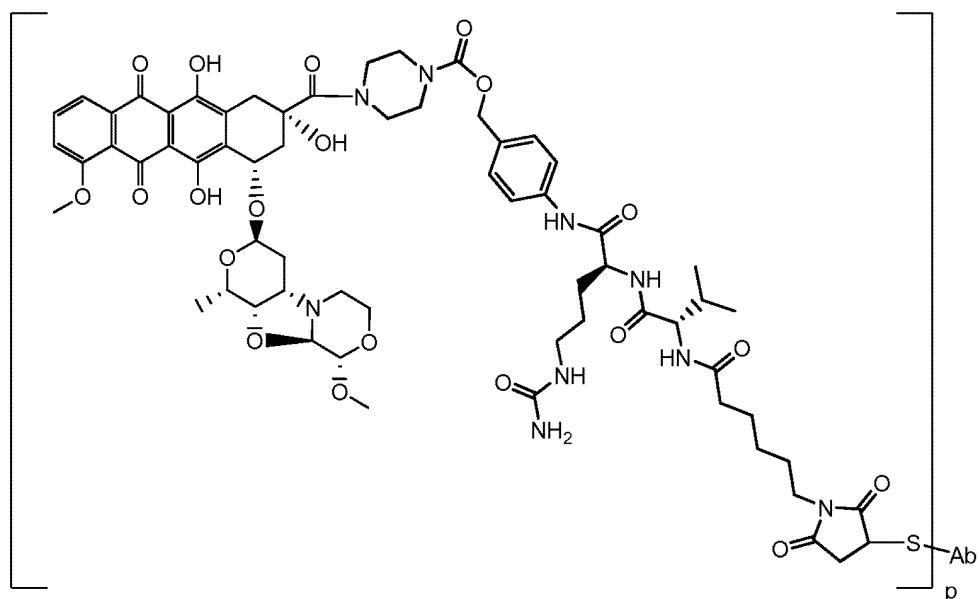


を有する、請求項 1 8 に記載の医薬。

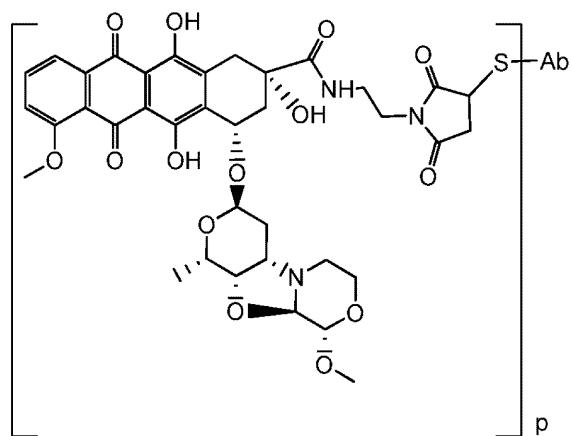
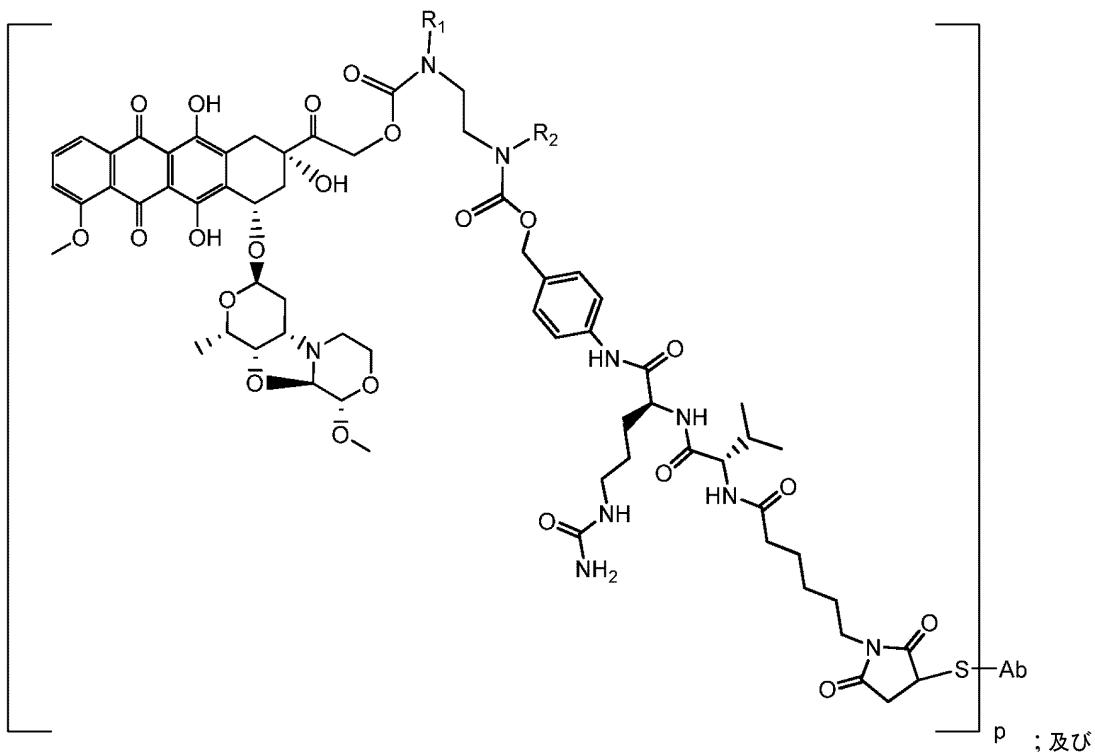
### 【請求項 3 4】



;



;



から選択される式を有する、請求項 1 8 に記載の医薬。

**【請求項 3 5】**

p が 2 - 5 の範囲に及ぶ、請求項 1 8 から 3 4 の何れか一項に記載の医薬。

**【請求項 3 6】**

ヘッジホッグ経路の阻害剤が、スムーズンド受容体のアンタゴニストである、請求項 1 から 3 5 の何れか一項に記載の医薬。

**【請求項 3 7】**

スムーズンド受容体のアンタゴニストが、2 - クロロ - N - [ 4 - クロロ - 3 - (ピリジン - 2 - イル) フェニル ] - 4 - (メチルスルホニル) ベンズアミド又はその塩である、請求項 3 6 に記載の医薬。

**【請求項 3 8】**

スムーズンド受容体のアンタゴニストが、2 - クロロ - N - [ 4 - クロロ - 3 - (ピリジン - 2 - イル) フェニル ] - 4 - (メチルスルホニル) ベンズアミドである、請求項 3 7 に記載の医薬。

**【請求項 3 9】**

スムーズンド受容体のアンタゴニストが、ビスマデギブである、請求項 3 6 に記載の医薬。

【請求項 4 0】

ヘッジホッグ関連疾患が、がんである、請求項 1 から 3 9 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 4 1】

がんが基底細胞癌である、請求項 4 0 に記載の医薬。

【請求項 4 2】

基底細胞癌が、局所進行性又は転移性基底細胞癌である、請求項 4 1 に記載の医薬。

【請求項 4 3】

がんが髄芽腫である、請求項 4 0 に記載の医薬。

【請求項 4 4】

ヘッジホッグ関連疾患が、L G R 5 陽性である、請求項 4 0 から 4 3 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 4 5】

ヘッジホッグ経路の阻害剤が、抗 L G R 5 抗体と併用して投与される、請求項 1 から 4 4 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 4 6】

ヘッジホッグ経路の阻害剤が、抗 L G R 5 抗体と別個に、逐次的に、又は同時に投与される、請求項 1 から 4 4 の何れか一項に記載の医薬。