

【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12月7日(2017.12.7)

【公表番号】特表2016-540826(P2016-540826A)

【公表日】平成28年12月28日(2016.12.28)

【年通号数】公開・登録公報2016-070

【出願番号】特願2016-552202(P2016-552202)

【国際特許分類】

C 07 K 16/28 (2006.01)

C 07 K 16/46 (2006.01)

A 61 K 39/395 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

【F I】

C 07 K 16/28 Z N A

C 07 K 16/46

A 61 K 39/395 C

A 61 K 39/395 L

A 61 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成29年10月27日(2017.10.27)

【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】

式：

A b - ( L - D )

の抗体-薬物コンジュゲートであって、式中：

(a) A b は E F N A 4 に結合する抗体、またはその抗原結合断片であり；そして

(b) L - D はリンカー-薬物部分であり、ここで L はリンカーであり、そして D は薬物である、抗体-薬物コンジュゲート。

【請求項2】

A b が、

S E Q I D N O : 1 5 、 1 9 、 および 2 3 として示されている 3 個の C D R を含む重鎖可変領域、ならびに S E Q I D N O : 2 9 、 3 3 、 および 3 5 として示されている 3 個の C D R を含む軽鎖可変領域、または

S E Q I D N O : 4 1 、 4 5 、 および 4 9 として示されている 3 個の C D R を含む重鎖可変領域ならびに S E Q I D N O : 5 5 、 5 9 、 および 6 1 として示されている 3 個の C D R を含む軽鎖可変領域、

を含む、請求項1に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

【請求項3】

A b が、

S E Q I D N O : 1 3 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域および S E Q I D N O : 2 7 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域、または

S E Q I D N O : 3 9 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を有する重鎖可変

領域およびSEQ ID NO: 53と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域、

を含む、請求項1に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

【請求項4】

Abが、

SEQ ID NO: 13として示されている重鎖可変領域およびSEQ ID NO: 27として示されている軽鎖可変領域、または

SEQ ID NO: 39として示されている重鎖可変領域およびSEQ ID NO: 53として示されている軽鎖可変領域、

を含む、請求項3に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

【請求項5】

Abが、

SEQ ID NO: 25として示されている重鎖およびSEQ ID NO: 37として示されている軽鎖、または

SEQ ID NO: 51として示されている重鎖およびSEQ ID NO: 63として示されている軽鎖、

を含む、請求項4に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

【請求項6】

薬物が、カリケアマイシンまたはカリケアマイシンの誘導体である、請求項1~5のいずれか1項に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

【請求項7】

薬物が、N-アセチル- - -カリケアマイシンジメチルヒドラジド(CM)である、請求項6に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

【請求項8】

リンカーが、4-(4'アセチルフェノキシ)ブタン酸(ACBut)を含む、請求項1~7のいずれか1項に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

【請求項9】

1~12のDARを有する、請求項1~8のいずれか1項に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

【請求項10】

式：

Ab-(L-D)

の抗体-薬物コンジュゲートであって、式中：

(a) Abは、

SEQ ID NO: 13として示されている重鎖可変領域およびSEQ ID NO: 27として示されている軽鎖可変領域、または

SEQ ID NO: 39として示されている重鎖可変領域およびSEQ ID NO: 53として示されている軽鎖可変領域、

を含む抗体、またはその抗原結合断片であり；そして

(b) L-Dは、リンカー-薬物部分であり、ここでLはリンカーであり、そしてDは薬物である、抗体-薬物コンジュゲート。

【請求項11】

式：

Ab-(L-D)

の抗体-薬物コンジュゲートであって、式中：

(a) Abは、

SEQ ID NO: 25として示されている重鎖およびSEQ ID NO: 37として示されている軽鎖、または

SEQ ID NO: 51として示されている重鎖およびSEQ ID NO: 63として示されている軽鎖、

を含む抗体、またはその抗原結合断片であり；そして

(b) L-Dは、リンカー-薬物部分であり、ここでLはリンカーであり、そしてDは薬物であり、ここで該リンカーは4-(4'アセチルフェノキシ)ブタン酸(AcBut)であり、かつここで該薬物はN-アセチル-2-カリケアマイシンジメチルヒドラジド(CM)である、抗体-薬物コンジュゲート。

【請求項12】

複数の請求項1～11のいずれか1項に記載の抗体-薬物コンジュゲートおよび場合により医薬用キャリヤーを含む組成物であって、該組成物が、1～12の範囲内の平均DARを有する、上記組成物。

【請求項13】

請求項1～11のいずれか1項に記載の抗体-薬物コンジュゲートを生成するためのプロセスであって、以下の工程：

- (a) LをD部分に連結してL-D部分を準備し；
- (b) L-D部分を抗体にコンジュゲートさせ；そして
- (c) 抗体-薬物コンジュゲートを精製する；

を含む、上記プロセス。

【請求項14】

請求項1～11のいずれか1項に記載の抗体-薬物コンジュゲートおよび薬学的に許容可能なキャリヤーを含む、医薬組成物。

【請求項15】

対象におけるE F N A 関連障害の処置のための医薬品の製造における、請求項1～11のいずれか1項に記載の抗体-薬物コンジュゲートの使用。

【請求項16】

E F N A 関連障害が過剰増殖障害である、請求項15に記載の使用。

【請求項17】

過剰増殖障害が新生物性障害または血液悪性疾患である、請求項16に記載の使用。

【請求項18】

新生物性障害が固形腫瘍を含む、請求項17に記載の使用。

【請求項19】

新生物性障害が、乳癌、卵巣癌、結腸直腸癌、肝臓癌、または肺癌である、請求項18に記載の使用。

【請求項20】

血液悪性疾患が白血病である、請求項17に記載の使用。

【請求項21】

腫瘍細胞集団において腫瘍開始細胞を低減する方法であって、該方法が、腫瘍細胞集団をE F N A 4 抗体-薬物コンジュゲートと接触させることを含み、ここで該集団は、腫瘍開始細胞および腫瘍開始細胞以外の腫瘍細胞を含み；それにより、該腫瘍細胞集団中の腫瘍開始細胞の頻度が低減する、上記方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0337

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0337】

別途示されない限り、詳細な記載全体を通して用いられた際に、用語“約”は、用語“約”の後の値の+/-1%の値を意味する。

ある態様において、本発明は以下であってもよい。

【態様1】式：

A b - ( L - D )

の抗体-薬物コンジュゲートであって、式中：

(a) A b は E F N A 4 に結合する抗体、またはその抗原結合断片であり；そして  
(b) L - D はリンカー - 薬物部分であり、ここで L はリンカーであり、そして D はカリケアマイシンである、抗体 - 薬物コンジュゲート。

[態様 2] 態様 1 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲートであって、該 A b がキメラ抗体、CDR 移植抗体、ヒト化抗体、または組み換えヒト抗体である、抗体 - 薬物コンジュゲート。

[態様 3] 態様 1 または 2 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲートであって、該 A b が内在化抗体および／または中和抗体である、抗体 - 薬物コンジュゲート。

[態様 4] 態様 1 ~ 3 のいずれか 1 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲートであって、該 A b が、以下：

(a) SEQ ID NO : 13 として示されている重鎖可変領域および SEQ ID NO : 27 として示されている軽鎖可変領域；または

(b) SEQ ID NO : 39 として示されている重鎖可変領域および SEQ ID NO : 53 として示されている軽鎖可変領域；

を含む抗体と、ヒト E F N A 4 への結合に関して競合する、および／または同じエピトープに結合する、抗体 - 薬物コンジュゲート。

[態様 5] 態様 4 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲートであって、該 A b が、少なくとも 1 個の重鎖可変領域および少なくとも 1 個の軽鎖可変領域を含み、該少なくとも 1 個の重鎖可変領域が、SEQ ID NO : 15、19、および 23 として示されている 3 個の CDR を含む、抗体 - 薬物コンジュゲート。

[態様 6] 態様 4 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲートであって、該 A b が、少なくとも 1 個の重鎖可変領域および少なくとも 1 個の軽鎖可変領域を含み、該少なくとも 1 個の軽鎖可変領域が、SEQ ID NO : 29、33、および 35 として示されている 3 個の CDR を含む、抗体 - 薬物コンジュゲート。

[態様 7] 態様 4 ~ 6 のいずれか 1 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲートであって、該 A b が、以下：

(a) SEQ ID NO : 15、19、および 23 として示されている 3 個の CDR を含む重鎖可変領域；ならびに

(b) SEQ ID NO : 29、33、および 35 として示されている 3 個の CDR を含む軽鎖可変領域；

を含む、抗体 - 薬物コンジュゲート。

[態様 8] 態様 4 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲートであって、該 A b が、SEQ ID NO : 13 と少なくとも 90 % 同一であるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域および SEQ ID NO : 27 と少なくとも 90 % 同一であるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含む、抗体 - 薬物コンジュゲート。

[態様 9] 態様 8 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲートであって、該 A b が、SEQ ID NO : 13 として示されている重鎖可変領域および SEQ ID NO : 27 として示されている軽鎖可変領域を含む、抗体 - 薬物コンジュゲート。

[態様 10] 態様 9 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲートであって、該 A b が、IgG1 重鎖定常領域を含む、抗体 - 薬物コンジュゲート。

[態様 11] 態様 10 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲートであって、該 A b が、SEQ ID NO : 25 として示されている重鎖を含む、抗体 - 薬物コンジュゲート。

[態様 12] 態様 9 ~ 11 のいずれか 1 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲートであって、該 A b が、カッパ軽鎖定常領域を含む、抗体 - 薬物コンジュゲート。

[態様 13] 態様 12 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲートであって、該 A b が、SEQ ID NO : 37 として示されている軽鎖を含む、抗体 - 薬物コンジュゲート。

[態様 14] 態様 9 ~ 13 のいずれか 1 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲートであって、該 A b が、SEQ ID NO : 25 として示されている重鎖および SEQ ID NO : 37 として示されている軽鎖を含む、抗体 - 薬物コンジュゲート。

[態様 15] 態様 4 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲートであって、該 A b が、少なくとも

1 個の重鎖可変領域および少なくとも 1 個の軽鎖可変領域を含み、該少なくとも 1 個の重鎖可変領域が、SEQ ID NO: 41、45、および 49 として示されている 3 個の CDR を含む、抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 16 ] 態様 4 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲートであって、該 Ab が、少なくとも 1 個の重鎖可変領域および少なくとも 1 個の軽鎖可変領域を含み、該少なくとも 1 個の軽鎖可変領域が、SEQ ID NO: 55、59、および 61 として示されている 3 個の CDR を含む、抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 17 ] 態様 4 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲートであって、該 Ab が、  
( a ) SEQ ID NO: 41、45、および 49 として示されている 3 個の CDR を含む重鎖可変領域；ならびに

( b ) SEQ ID NO: 55、59、および 61 として示されている 3 個の CDR を含む軽鎖可変領域；

を含む、抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 18 ] 態様 5 または 態様 15 ~ 17 のいずれか 1 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲートであって、該 Ab が、SEQ ID NO: 39 に少なくとも 90 % 同一であるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域および SEQ ID NO: 53 に少なくとも 90 % 同一であるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含む、抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 19 ] 態様 18 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲートであって、該 Ab が、SEQ ID NO: 39 として示されている重鎖可変領域および SEQ ID NO: 53 として示されている軽鎖可変領域を含む、抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 20 ] 態様 19 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲートであって、該 Ab が、IgG1 重鎖定常領域を含む、抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 21 ] 態様 20 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲートであって、該 Ab が、SEQ ID NO: 51 として示されている重鎖を含む、抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 22 ] 態様 19 ~ 21 のいずれか 1 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲートであって、該 Ab が、カッパ軽鎖定常領域を含む、抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 23 ] 態様 22 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲートであって、該 Ab が、SEQ ID NO: 63 として示されている軽鎖を含む、抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 24 ] 態様 19 ~ 23 のいずれか 1 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲートであって、該 Ab が、SEQ ID NO: 51 として示されている重鎖および SEQ ID NO: 63 として示されている軽鎖を含む、抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 25 ] 態様 4 ~ 24 のいずれか 1 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲートであって、該 Ab が、SEQ ID NO: 13 または 39 として示されている重鎖可変領域を含む、抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 26 ] 態様 4 ~ 25 のいずれか 1 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲートであって、該 Ab が、SEQ ID NO: 27 または 53 として示されている軽鎖可変領域を含む、抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 27 ] 態様 1 ~ 26 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲートであって、該薬物が、カリケアマイシンの N - アセチル誘導体である、抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 28 ] 態様 27 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲートであって、該薬物が、N - アセチル - - カリケアマイシンである、抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 29 ] 態様 28 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲートであって、該薬物が、N - アセチル - - カリケアマイシンジメチルヒドラジド ( CM ) である、抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 30 ] 態様 1 ~ 29 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲートであって、該リンカーが、4 - ( 4 ' アセチルフェノキシ ) プタン酸 ( AcBut ) を含む、抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 31 ] 態様 1 ~ 30 のいずれか 1 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲートであって、1 ~ 12 の DAR を有する抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 32 ] 式：

## A b - ( L - D )

の抗体 - 薬物コンジュゲートであって、式中：

( a ) A b は、SEQ ID NO : 25 として示されている重鎖およびSEQ ID NO : 37 として示されている軽鎖を含む抗体、またはその抗原結合断片であり；そして

( b ) L - D は、リンカー - 薬物部分であり、ここで L はリンカーであり、そして D は薬物であり、ここで該リンカーは 4 - ( 4 ' アセチルフェノキシ ) ブタン酸 ( A c B u t ) であり、かつここで該薬物は N - アセチル - - カリケアマイシンジメチルヒドラジド ( C M ) である、抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 33 ] 式：

## A b - ( L - D )

の抗体 - 薬物コンジュゲートであって、式中：

( a ) A b は、SEQ ID NO : 51 として示されている重鎖およびSEQ ID NO : 63 として示されている軽鎖を含む抗体、またはその抗原結合断片であり；そして

( b ) L - D は、リンカー - 薬物部分であり、ここで L はリンカーであり、そして D は薬物であり、ここで該リンカーは 4 - ( 4 ' アセチルフェノキシ ) ブタン酸 ( A c B u t ) であり、かつここで該薬物は N - アセチル - - カリケアマイシンジメチルヒドラジド ( C M ) である、抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 34 ] 複数の態様 1 ~ 33 のいずれか 1 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲートおよび場合により医薬用キャリヤーを含む組成物であって、該組成物が、1 ~ 12 の範囲内の平均 D A R を有する、組成物。

[ 態様 35 ] 態様 34 に記載の組成物であって、該組成物が、3 ~ 5 の範囲内の平均 D A R を有する、組成物。

[ 態様 36 ] 態様 35 に記載の組成物であって、該組成物が、3 ~ 4 の範囲内の平均 D A R を有する、組成物。

[ 態様 37 ] 態様 36 に記載の組成物であって、該組成物が、4 ~ 5 の範囲内の平均 D A R を有する、組成物。

[ 態様 38 ] 態様 34 ~ 37 のいずれか 1 に記載の組成物であって、該組成物が、約 4 の平均 D A R を有する、組成物。

[ 態様 39 ] 複数の態様 1 ~ 33 のいずれか 1 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲートおよび場合により医薬用キャリヤーを含む組成物であって、該組成物が、少なくとも 50 % の 3 ~ 5 の D A R を有する抗体 - 薬物コンジュゲートを有する、組成物。

[ 態様 40 ] 態様 39 に記載の組成物であって、該組成物が、少なくとも 60 % の 3 ~ 5 の D A R を有する抗体 - 薬物コンジュゲートを有する、組成物。

[ 態様 41 ] 態様 40 に記載の組成物であって、該組成物が、少なくとも 70 % の 3 ~ 5 の D A R を有する抗体 - 薬物コンジュゲートを有する、組成物。

[ 態様 42 ] 態様 41 に記載の組成物であって、該組成物が、少なくとも 75 % の 3 ~ 5 の D A R を有する抗体 - 薬物コンジュゲートを有する、組成物。

[ 態様 43 ] 態様 41 または 42 に記載の組成物であって、該組成物が、約 70 % ~ 80 % の 3 ~ 5 の D A R を有する抗体 - 薬物コンジュゲートを有する、組成物。

[ 態様 44 ] 態様 1 ~ 33 のいずれか 1 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲートを生成するためのプロセスであって、以下の工程：

( a ) 該リンカーを薬物部分に連結し；

( b ) 該リンカー - 薬物部分を該抗体にコンジュゲートさせ；そして

( c ) 該抗体 - 薬物コンジュゲートを精製する；

を含む、プロセス。

[ 態様 45 ] 態様 1 ~ 33 のいずれか 1 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲートおよび薬学的に許容可能なキャリヤーを含む、医薬組成物。

[ 態様 46 ] 態様 1 ~ 33 のいずれか 1 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲートを含む療法上

有効量の組成物をそれを必要とする対象に投与することを含む、E F N A 関連障害を処置する方法。

[ 態様 4 7 ] 態様 4 6 に記載の方法であって、該 E F N A 関連障害が過剰増殖障害である方法。

[ 態様 4 8 ] 態様 4 7 に記載の方法であって、該過剰増殖障害が新生物性障害である方法。

[ 態様 4 9 ] 態様 4 8 に記載の方法であって、該新生物性障害が固体腫瘍を含む方法。

[ 態様 5 0 ] 態様 4 9 に記載の方法であって、該新生物性障害が、乳癌、卵巣癌、結腸直腸癌、肝臓癌、または肺癌である方法。

[ 態様 5 1 ] 態様 4 8 に記載の方法であって、該新生物性障害が血液悪性疾患を含む方法。

[ 態様 5 2 ] 態様 5 1 に記載の方法であって、該血液悪性疾患が白血病である方法。

[ 態様 5 3 ] 対象における E F N A 関連障害の処置のための医薬品の製造における、態様 1 ~ 3 3 のいずれか 1 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲートの使用。

[ 態様 5 4 ] 態様 5 3 に記載の使用であって、該 E F N A 関連障害が過剰増殖障害である使用。

[ 態様 5 5 ] 態様 5 4 に記載の使用であって、該過剰増殖障害が新生物性障害である使用。

[ 態様 5 6 ] 態様 5 5 に記載の使用であって、該新生物性障害が固体腫瘍を含む使用。

[ 態様 5 7 ] 態様 5 6 に記載の使用であって、該新生物性障害が、乳癌、卵巣癌、結腸直腸癌、肝臓癌、または肺癌である使用。

[ 態様 5 8 ] 態様 5 5 に記載の使用であって、該新生物性障害が血液悪性疾患を含む使用。

[ 態様 5 9 ] 態様 5 8 に記載の使用であって、該血液悪性疾患が白血病である使用。

[ 態様 6 0 ] 対象における E F N A 関連障害の処置における使用のための、態様 1 ~ 3 3 のいずれか 1 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 6 1 ] 態様 6 0 に記載の使用のための抗体 - 薬物コンジュゲートであって、該 E F N A 関連障害が過剰増殖障害である、抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 6 2 ] 態様 6 1 に記載の使用のための抗体 - 薬物コンジュゲートであって、該過剰増殖障害が新生物性障害である、抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 6 3 ] 態様 6 2 に記載の使用のための抗体 - 薬物コンジュゲートであって、該新生物性障害が固体腫瘍を含む、抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 6 4 ] 態様 6 3 に記載の使用のための抗体 - 薬物コンジュゲートであって、該新生物性障害が、乳癌、卵巣癌、結腸直腸癌、肝臓癌、または肺癌である、抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 6 5 ] 態様 6 2 に記載の使用のための抗体 - 薬物コンジュゲートであって、該新生物性障害が血液悪性疾患を含む、抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 6 6 ] 態様 6 5 に記載の使用のための抗体 - 薬物コンジュゲートであって、該血液悪性疾患が白血病である、抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 6 7 ] 腫瘍細胞集団において腫瘍開始細胞を低減する方法であって、該方法が、腫瘍細胞集団を E F N A 4 抗体 - 薬物コンジュゲートと接触させることを含み、ここで該集団は、腫瘍開始細胞および腫瘍開始細胞以外の腫瘍細胞を含み；それにより、該腫瘍細胞集団中の腫瘍開始細胞の頻度が低減する方法。

[ 態様 6 8 ] 態様 6 7 に記載の方法であって、該接触がインピボで実施される方法。

[ 態様 6 9 ] 態様 6 7 に記載の方法であって、該接触がインピトロで実施される方法。