

【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27年6月25日(2015.6.25)

【公表番号】特表2014-510080(P2014-510080A)  
 【公表日】平成26年4月24日(2014.4.24)  
 【年通号数】公開・登録公報2014-021  
 【出願番号】特願2013-557924(P2013-557924)  
 【国際特許分類】

C 0 7 K 16/30 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/48 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/34 (2006.01)  
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/7068 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/585 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 16/30 Z N A  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 K 45/00  
 A 6 1 K 47/48  
 A 6 1 K 47/34  
 A 6 1 K 39/395 T  
 A 6 1 K 31/7068  
 A 6 1 K 31/585  
 C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成27年4月15日(2015.4.15)

【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】

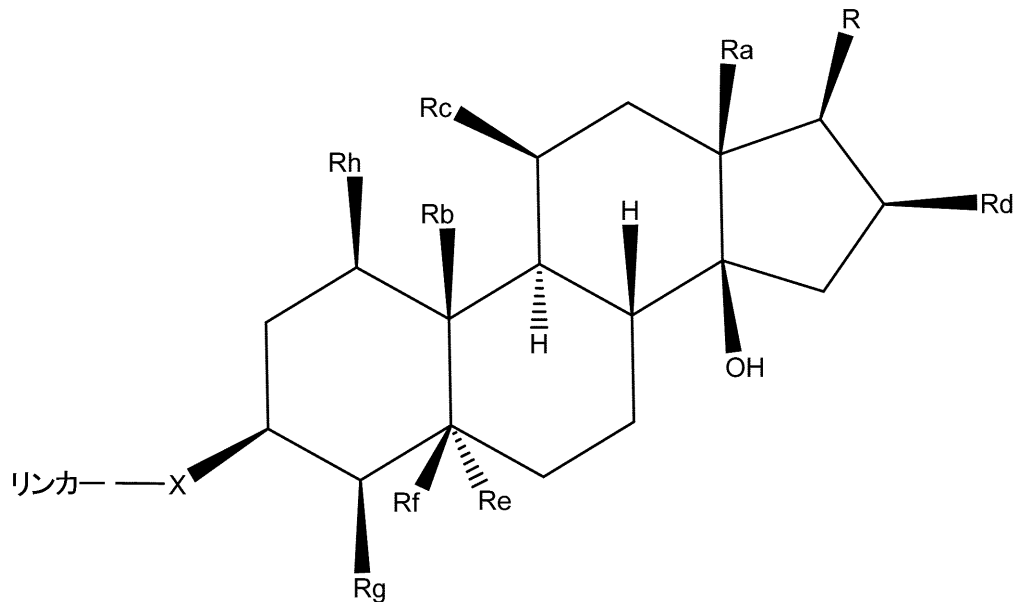
【特許請求の範囲】

【請求項1】

細胞外標的化薬物複合体(EDC)であって：

1～8単位の式(I)の薬剤：

## 【化 1】

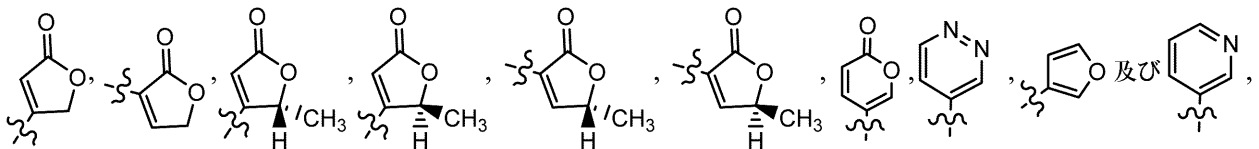


式 (I)

(式中：

ステロイド環は、飽和、不飽和又はそれらの組み合わせのいずれかであり、  
R は、

## 【化 2】



からなる群から選択され、

R a は、 $\text{CH}_3$  であり、

R b は、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{OH}$ 、又は  $\text{CHO}$  であり、

R c は、 $\text{H}$ 、 $\text{OH}$ 、又は  $\text{CH}_3\text{COO}$  であり、

R d は、 $\text{H}$ 、 $\text{OH}$ 、又は  $\text{CH}_3\text{COO}$  であり、

R e は、 $\text{H}$  であるか、又は基が存在せず、

R f は、 $\text{H}$ 、 $\text{OH}$  であるか、又は R e が  $\text{H}$  であるか、若しくは R e、R f 及び R g と結合した原子間に  $\text{C}=\text{C}$  が存在する場合、R f は基が存在せず、

R g は、 $\text{H}$  であるか、又は R e が  $\text{H}$  であるか、若しくは R e、R f 及び R g と結合した原子間に  $\text{C}=\text{C}$  が存在する場合、R g は基が存在せず、

R h は、 $\text{H}$  又は  $\text{OH}$  であり、

X は、 $\text{O}$  であり、かつ

リンカーは、2 - アミノ - 2 - デオキシ - D - グルコース、3 - アミノ - リボシド、4 - アミノ - リボシド、3 - アミノ - キシロシド、及び 4 - アミノ - キシロシドから選択されるアミノグリコシドを含む。) ; 並びに

該リンカーと共有結合したキメラ又はヒト化抗体であって、配列番号 33 ~ 35 からなる群から選択される 1 以上の重鎖 CDR、及び / 又は配列番号 36 ~ 38 からなる群から選択される 1 以上の軽鎖 CDR を含む、該抗体 ;

を含む、前記細胞外標的化薬物複合体 (EDC)。

## 【請求項 2】

X が、O - グリコシド結合を形成するアミノグリコシドの C 1 原子によりリンカーと共有結合する、請求項 1 記載の EDC。

**【請求項 3】**

リンカーが、前記アミノグリコシドのアミノ基と共有結合したリンカー Spacer 基を更に含む、請求項 1 又は 2 記載の EDC。

**【請求項 4】**

前記リンカー Spacer 基が、2 ~ 36 のグリコール単位を含有するポリエチレングリコール (PEG) を含む、請求項 3 記載の EDC。

**【請求項 5】**

前記 PEG が 24 のグリコール単位を含有する、請求項 4 記載の EDC。

**【請求項 6】**

前記 PEG が 36 のグリコール単位を含有する、請求項 4 記載の EDC。

**【請求項 7】**

リンカーが、(i) 2 - アミノ - 2 - デオキシ - D - グルコース、3 - アミノ - リボシド、4 - アミノ - リボシド、3 - アミノ - キシロシド、及び 4 - アミノ - キシロシドから選択されるアミノグリコシド、並びに (ii) 該アミノグリコシドのアミノ基に共有結合したポリエチレングリコールから構成され、該ポリエチレングリコールが 2 ~ 36 のグリコール単位を含有し；かつ

X が O であり、O - グリコシド結合を形成する該アミノグリコシドの C1 原子によりリンカーと共有結合する、請求項 1 記載の EDC。

**【請求項 8】**

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の EDC、並びに薬学的に許容されるビヒクル、ベクター、希釈剤、及び / 又は賦形剤を含む、非経口投与に好適な医薬製剤。

**【請求項 9】**

単位投与形態であり、かつ 5 mg ~ 10 g の前記 EDC を含有する、請求項 8 記載の医薬製剤。

**【請求項 10】**

ガンの治療のための薬剤の製造における、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の EDC の使用。

**【請求項 11】**

前記治療が、タンパク質キナーゼ阻害剤、繊維芽細胞成長因子受容体キナーゼ阻害剤、化学療法剤、チューブリン形成阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、DNA バインダー、細胞毒性剤、サイトカイン、成長阻害剤、抗ホルモン剤、アロマトラーゼ阻害剤、脂質キナーゼ阻害剤、抗アンドロゲン、アンチセンスオリゴヌクレオチド、リボザイム、遺伝子治療ワクチン、血管新生阻害剤、心臓保護剤、組織壊死因子 (TNF) 関連アポトーシス誘導リガンド (TRAIL)、TRAIL 活性を有するアゴニスト mAb、ペバシズマブ、カルボプラチン、シスプラチン、シクロホスファミド、ドセタキセル、ドキシソルピシン、エトポシド、ゲムシタピン、トポテカン、イフォスファミド、ゲフィチニブ、イリノテカン、メトトレキサート、マイトマイシン、パクリタキセル、フォトフリン (ポルフィマーナトリウム)、ペメトレキセド、プロカルバジン、ストレプトゾシン、エルロチニブ、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビノレルピン、及び CEN10-128-cys からなる群から選択される第 2 薬物を投与することを更に含む、請求項 10 記載の使用。

**【請求項 12】**

前記ガンが肺ガンであり、前記第 2 薬物が、投与される場合、TRAIL 又は繊維芽細胞成長因子受容体キナーゼ阻害剤のいずれかである、請求項 10 又は 11 記載の使用。

**【請求項 13】**

前記ガンが膵臓ガンであり、前記第 2 薬物が、投与される場合、ゲムシタピンである、請求項 10 又は 11 記載の使用。

**【請求項 14】**

前記ガンがリンパ腫又は白血病である、請求項 10 又は 11 記載の使用。

**【請求項 15】**

前記治療が、CEN10-128-cys を投与することを更に含む、請求項 10 ~ 1

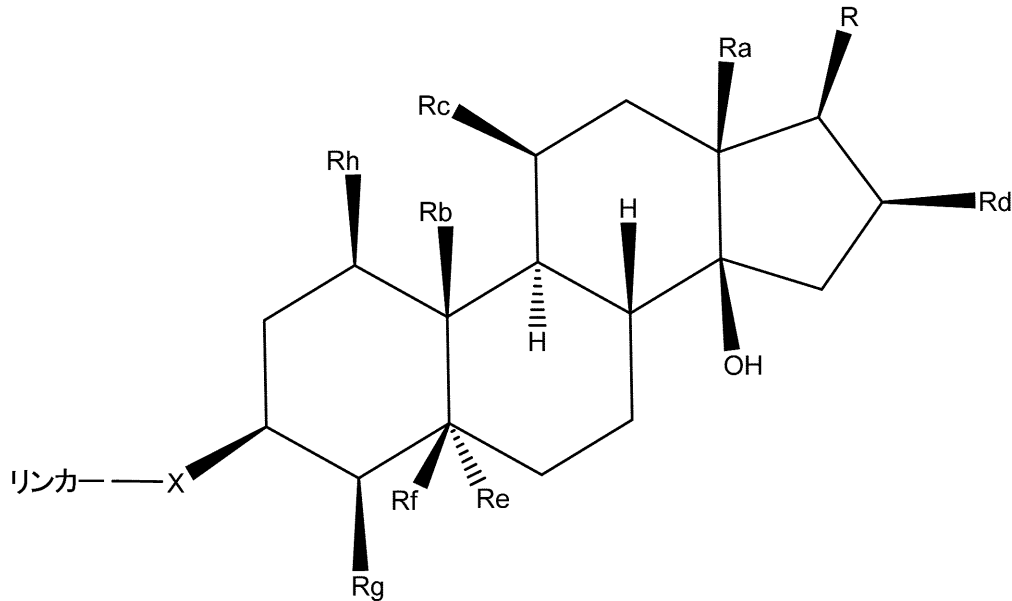
4 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 16】

ガンの治療に使用するための細胞外標的化薬物複合体 (EDC) であって：

1 ~ 8 単位の式 (I) の薬剤：

【化 3】



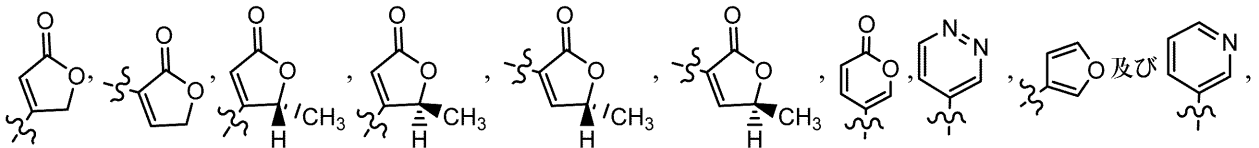
式 (I)

(式中：

ステロイド環は、飽和、不飽和又はそれらの組み合わせのいずれかであり、

R は、

【化 4】



からなる群から選択され、

R a は、 $\text{CH}_3$  であり、

R b は、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{OH}$ 、又は  $\text{CHO}$  であり、

R c は、 $\text{H}$ 、 $\text{OH}$ 、又は  $\text{CH}_3\text{COO}$  であり、

R d は、 $\text{H}$ 、 $\text{OH}$ 、又は  $\text{CH}_3\text{COO}$  であり、

R e は、 $\text{H}$  であるか、又は基が存在せず、

R f は、 $\text{H}$ 、 $\text{OH}$  であるか、又は R e が  $\text{H}$  であるか、若しくは R e、R f 及び R g と結合した原子間に  $\text{C}=\text{C}$  が存在する場合、R f は基が存在せず、

R g は、 $\text{H}$  であるか、又は R e が  $\text{H}$  であるか、若しくは R e、R f 及び R g と結合した原子間に  $\text{C}=\text{C}$  が存在する場合、R g は基が存在せず、

R h は、 $\text{H}$  又は  $\text{OH}$  であり、

X は、 $\text{O}$  であり、かつ

リンカーは、リンカー Spacer 基、並びに 3 - アミノ - リボシド、4 - アミノ - リボシド、3 - アミノ - キシロシド、及び 4 - アミノ - キシロシドから選択されるアミノグリコシドを含む。) ; 並びに

該リンカーと共有結合したキメラ又はヒト化抗体であって、ヒトディスアドヘリン (配列番号 1) 又はそのエピトープに結合することができる、該抗体；

を含み、

該ガンが肺ガンであり、かつ該 E D C が T R A I L 又は纖維芽細胞成長因子受容体キナーゼ阻害剤と任意に同時投与されるか、又は

該ガンが膵臓ガンであり、かつ該 E D C がゲムシタピンと任意に同時投与される、前記細胞外標的化薬物複合体。