

【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30年5月17日(2018.5.17)

【公表番号】特表2017-513904(P2017-513904A)

【公表日】平成29年6月1日(2017.6.1)

【年通号数】公開・登録公報2017-020

【出願番号】特願2016-564173(P2016-564173)

【国際特許分類】

A 6 1 K	38/00	(2006.01)
C 0 7 K	16/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/50	(2017.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	15/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/08	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	5/14	(2006.01)
A 6 1 P	1/02	(2006.01)
A 6 1 P	1/18	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	37/02	
C 0 7 K	16/00	Z N A
A 6 1 K	47/48	
A 6 1 K	39/395	Y
A 6 1 K	39/395	L
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P	1/18	

## 【手続補正書】

【提出日】平成30年3月30日(2018.3.30)

## 【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】

下記式(I)の抗体-薬物複合体またはその薬学的に許容可能な塩：

A b - ( L - D )<sub>n</sub>

(I)

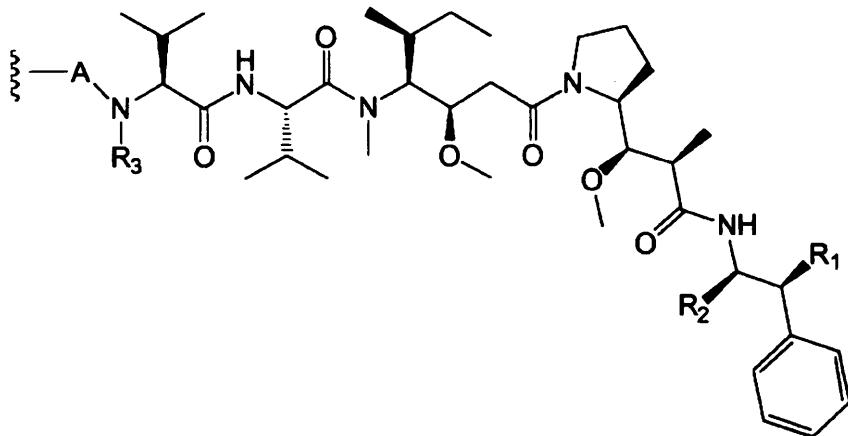
〔式中、

A b は、〔標的〕抗体もしくは抗原抗体、またはその〔標的〕結合フラグメントもしくはその抗原結合フラグメントであり、

L は、リンカーであり、

D は、下記式(II)の薬物部分であり：

## 【化1】



(II)

〔式中、

R<sub>1</sub> は、H または OH であり、R<sub>2</sub> は、基：(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、COOH、COO-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル) またはチアゾリルであり、R<sub>3</sub> は、H または (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル基であり、

A は、下記であり：

式 - Het - Alk - の基、ここで、Alk は (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) アルカンジイル基であり、かつ、NR<sub>3</sub> に連結され、Het は、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル基で置換されていてよく、かつ、少なくとも 1 つの窒素原子を含有する複素環であり、前記窒素原子は L に連結されている、または式 - A<sub>a</sub> - A<sub>b</sub> - の基、ここで、A<sub>a</sub> は L に連結され、かつ、O または NR<sub>9</sub> であり、ここで、R<sub>9</sub> は H または (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキルであり、A<sub>b</sub> は NR<sub>3</sub> に連結され、かつ、・ (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) アルカンジイル基、・ - (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>X<sub>1</sub>)<sub>a1</sub> (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>X<sub>2</sub>)<sub>a2</sub> (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>X<sub>3</sub>)<sub>a3</sub> (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>X<sub>4</sub>)<sub>a4</sub> CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 基、ここで、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub> および X<sub>4</sub> はそれ

それ互いに独立してOまたはN R<sub>8</sub>を表し、a1、a2、a3およびa4はそれぞれ互いに独立して0または1を表し、かつ、R<sub>8</sub>はHまたは(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル基を表す、・アリール-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルカンジイルまたは複素環-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルカンジイル基、前記基は(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル基で置換されていてもよく、アリールまたは複素環部分はA<sub>a</sub>に連結され、かつ、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルカンジイル部分はN R<sub>3</sub>に連結され、

波線は、Lとの結合点を示す)、かつ

nは、1~12である]。

#### 【請求項2】

本発明による前記[標的]抗体もしくは抗原抗体の[標的]もしくは抗原、またはその[標的]もしくは抗原結合フラグメントがCD19、CD20、CD22、CD25、CD30、CD33、CD40、CD56、CD64、CD70、CD74、CD79、CD105、CD138、CD174、CD205、CD227、CD326、CD340、MUC16、GP NMB、PSMA、Cripto、ED-B、TMEFF2、EphB2、EphA2、FAP、avインテグリン、メソテリン、EGFR、TAG-72、GD2、CAIX、5T4、HER1、HER3、HER2、IGF-1R、Ax1およびそれらの細胞膜外(ECD)フラグメントから選択される、請求項1に記載の抗体-薬物複合体。

#### 【請求項3】

本発明による前記[標的]抗体もしくは抗原抗体の前記[標的]もしくは抗原、またはその[標的]もしくは抗原結合フラグメントが、HER2、IGF-1Rおよびタンパク質Ax1、およびそれらの細胞膜外(ECD)フラグメントから選択される、請求項1に記載の抗体-薬物複合体。

#### 【請求項4】

前記Abが、

i) 抗体208F2、212A11、214F8、219D6および213B10、

ii) IGF-1Rとの結合に関してi)の抗体と競合する抗体、ならびに

iii) i)の抗体と同じIGF-1Rのエピトープと結合する抗体

から選択される、ヒトIGF-1Rと結合し得る抗体、またはその抗原結合フラグメントである、請求項1に記載の抗体-薬物複合体。

#### 【請求項5】

前記Abが、

i) 配列番号1、2および3の配列の3つの重鎖CDRと、配列番号4、5および6の配列の3つの軽鎖CDRとを含んでなる抗体、

ii) IGF-1Rとの結合に関してi)の抗体と競合する抗体、ならびに

iii) i)の抗体と同じIGF-1Rのエピトープと結合する抗体

から選択されるヒトIGF-1Rと結合し得る抗体、またはその抗原結合フラグメントである、請求項1に記載の抗体-薬物複合体。

#### 【請求項6】

Abが、

a) 配列番号33の配列の重鎖可変ドメイン(VH)、ここで、該配列番号33の配列は、残基20、34、35、38、48、50、59、61、62、70、72、74、76、77、79、82または95から選択される少なくとも1つの復帰突然変異を含んでなる、ならびに

b) 配列番号35の配列の軽鎖可変ドメイン(VL)、ここで、該配列番号35の配列は、残基22、53、55、65、71、72、77または87から選択される少なくとも1つの復帰突然変異を含んでなる、

を含んでなる、請求項1に記載の抗体-薬物複合体。

#### 【請求項7】

前記Abが、

i ) 配列番号 5 9 、 6 0 および 6 1 の配列の 3 つの重鎖 C D R と、配列番号 5 6 、 5 7 および 5 8 の配列の 3 つの軽鎖 C D R とを含んでなる抗体、

i i ) A × 1 との結合に関して i ) の抗体と競合する抗体、ならびに

i i i ) i ) の抗体と同じ A × 1 のエピトープと結合する抗体

から選択されるヒトタンパク質 A × 1 と結合し得る抗体、またはその抗原結合フラグメントである、請求項 1 に記載の抗体 - 薬物複合体。

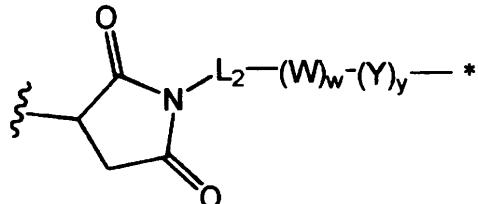
**【請求項 8】**

前記 A b がトラスツズマブからなるヒト H E R 2 と結合し得る抗体、またはその抗原結合フラグメントである、請求項 1 に記載の抗体 - 薬物複合体。

**【請求項 9】**

L が下記式( I I I )のリンカーである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の抗体 - 薬物複合体：

**【化 2】**



(III)

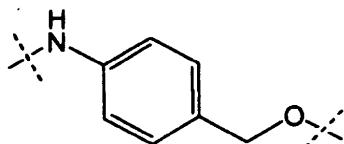
(式中、

L<sub>2</sub> は、(C<sub>4</sub> - C<sub>10</sub>) シクロアルキル - カルボニル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - カルボニルであり、

W は、アミノ酸単位であり、w は、0 ~ 5 の間を含む整数であり、

Y は、PAB - カルボニルであり、ここで、PAB は、

**【化 3】**



であり、y は、0 または 1 であり、

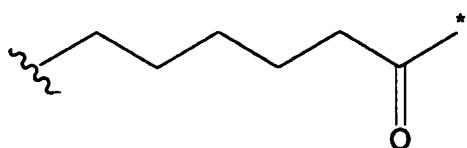
アスタリスクは、D との結合点を示し、かつ、

波線は、A b との結合点を示す)。

**【請求項 10】**

L<sub>2</sub> が下記式である、請求項 9 に記載の抗体 - 薬物複合体：

**【化 4】**



(式中、

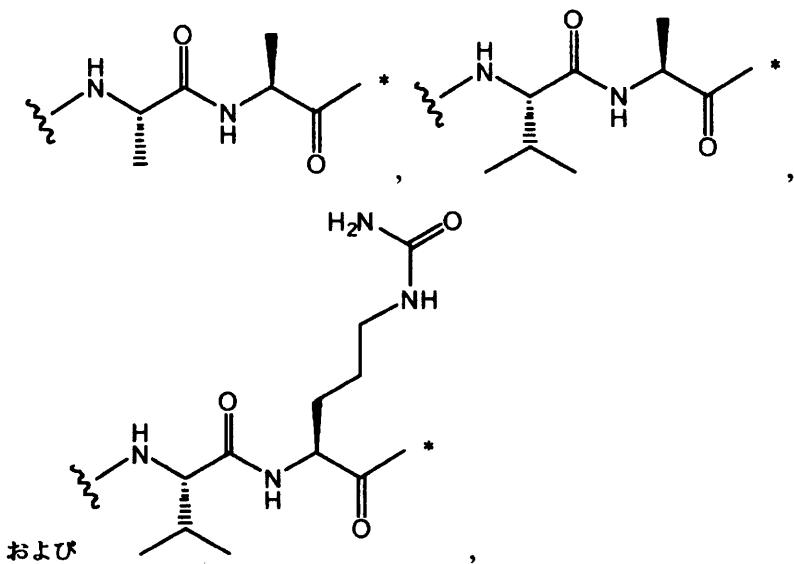
アスタリスクは、(W)<sub>w</sub> との結合点を示し、かつ、

波線は、マレイミド部分の窒素原子との結合点を示す)。

**【請求項 11】**

$w = 0$ 、または $w = 2$ 、かつ $(W)_w$ が下記から選択される、請求項9に記載の抗体-薬物複合体：

## 【化5】

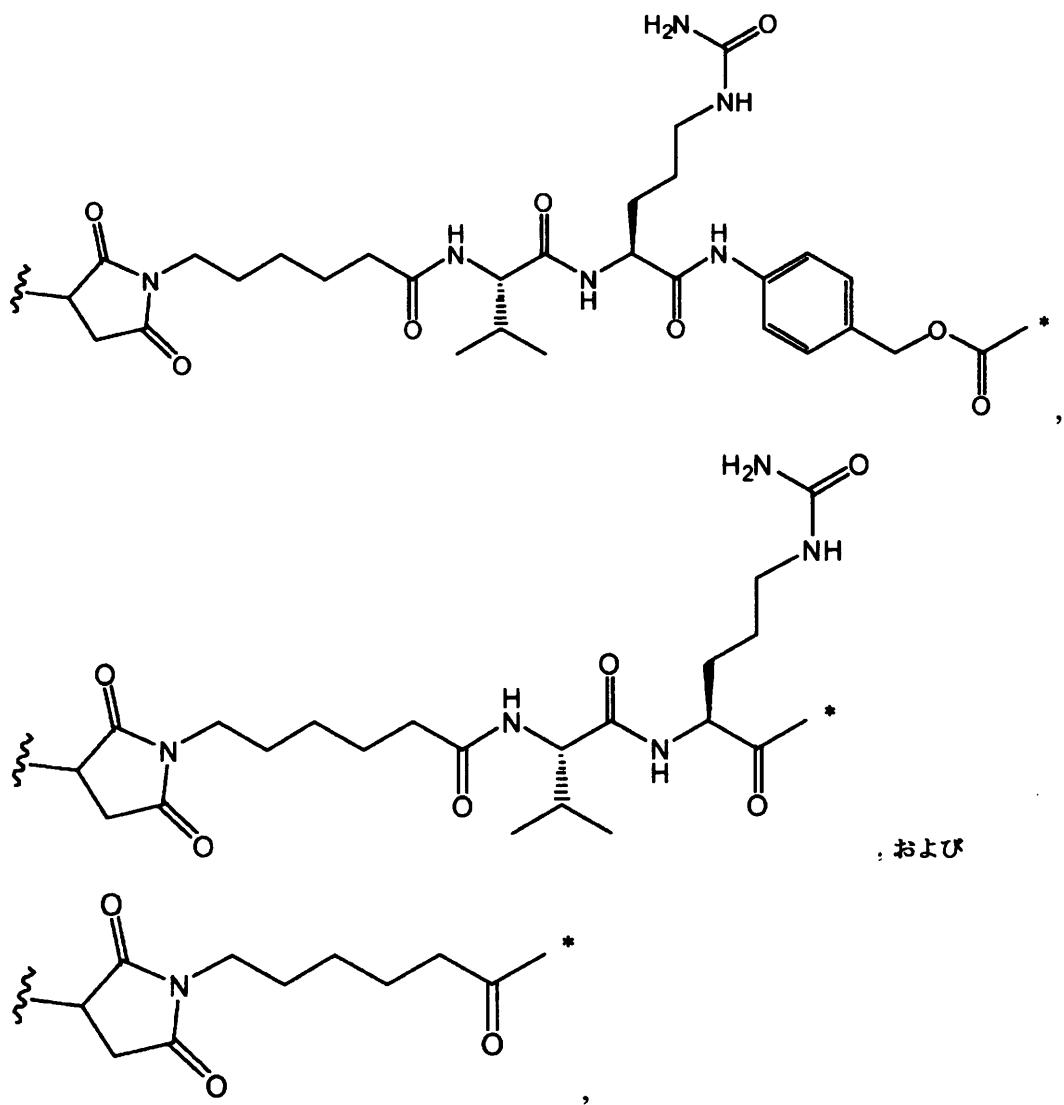


(式中、  
アスタリスクは $(Y)_y$ との結合点を示し、かつ、  
波線は、 $L_2$ との結合点を示す)。

## 【請求項12】

$L$ が下記から選択される、請求項9に記載の抗体-薬物複合体：

【化6】



(式中、アスタリスクはDとの結合点を示し、かつ、波線はA<sub>a</sub>との結合点を示す)。

【請求項13】

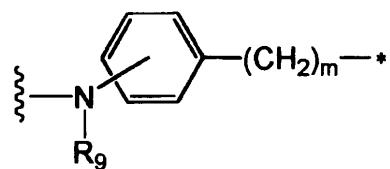
Aが式-A<sub>a</sub>-A<sub>b</sub>-の基であり、ここでA<sub>a</sub>は請求項1に定義される通りであり、かつA<sub>b</sub>は下記基である、請求項1～12のいずれか一項に記載の抗体-薬物複合体：

- フェニル-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルカンジイル、または
- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル基で置換されていてもよい(特に非置換型の)複素環-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルカンジイル、該複素環は、1または2個の窒素原子を含んでなる5または6員を有する飽和、不飽和または芳香環である。

【請求項14】

Aが下記式の基である、請求項1～13のいずれか一項に記載の抗体-薬物複合体：

## 【化7】



(式中、

R<sub>9</sub>は請求項1に定義される通りであり、mは1～8の間を含む整数であり、

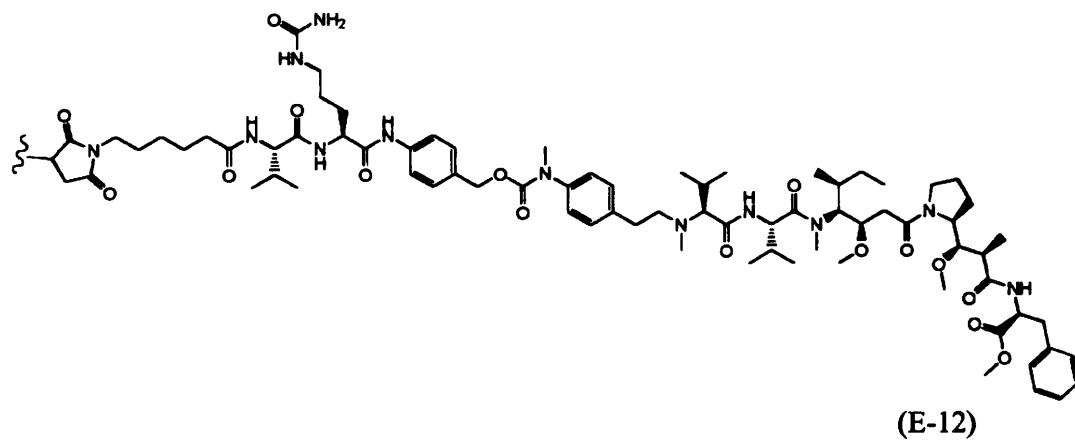
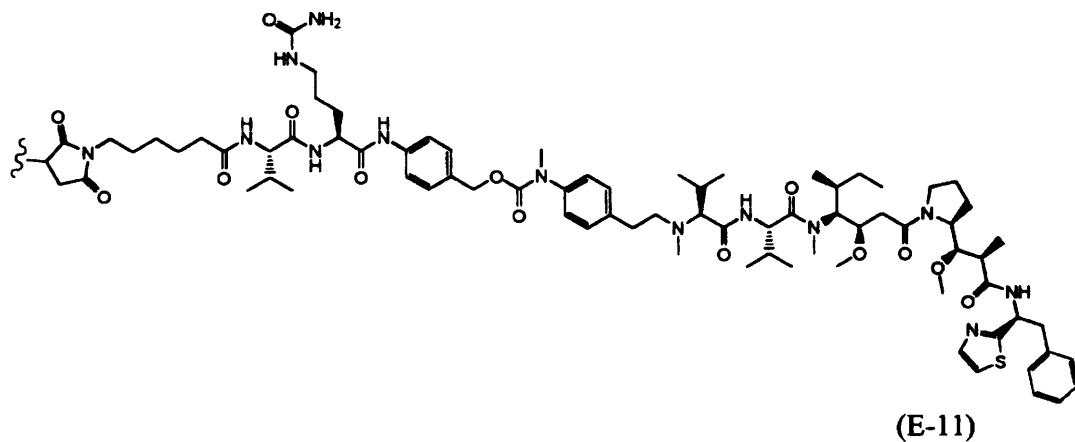
波線は、Lとの結合点を示し、かつ、

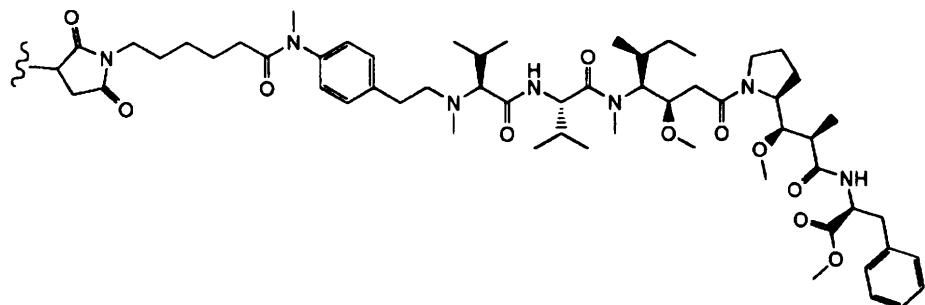
アスタリスクは、NR<sub>3</sub>との結合点を示す)。

## 【請求項15】

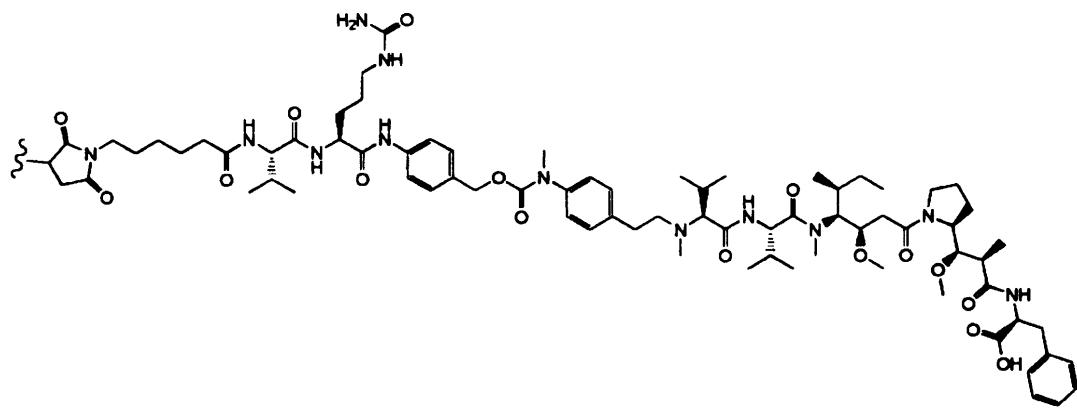
(L-D)が下記から選択される、請求項1～14のいずれか一項に記載の抗体・薬物複合体：

## 【化8】

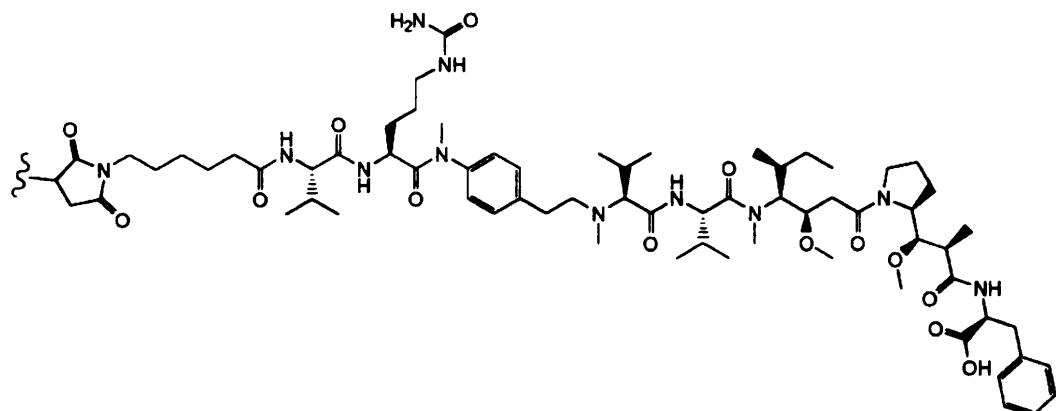




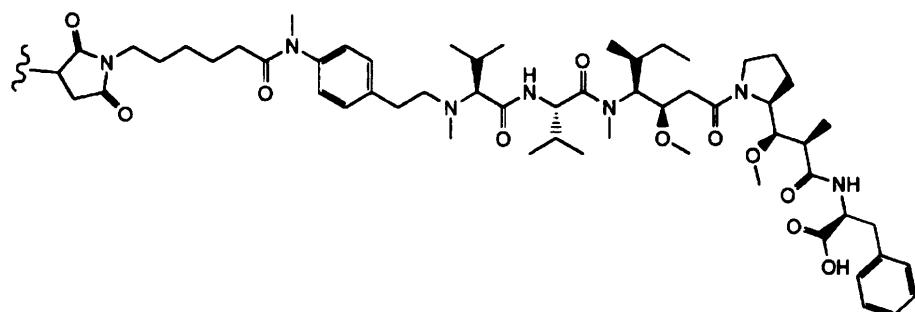
(G-12)



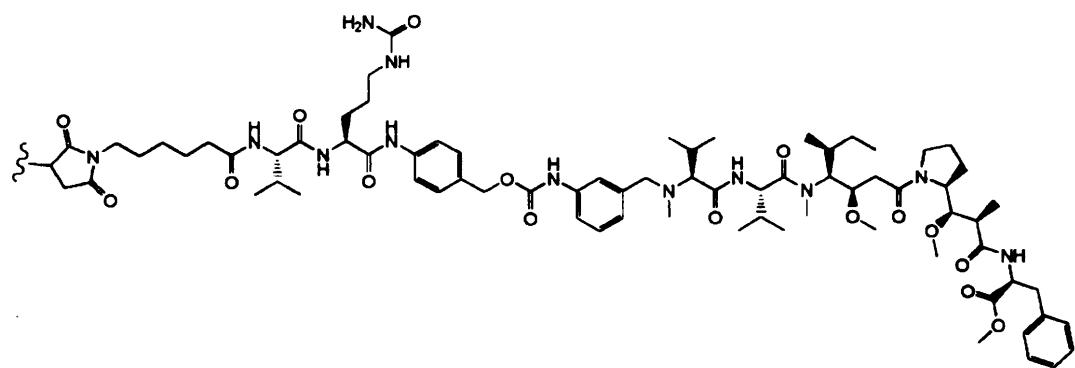
(E-13)



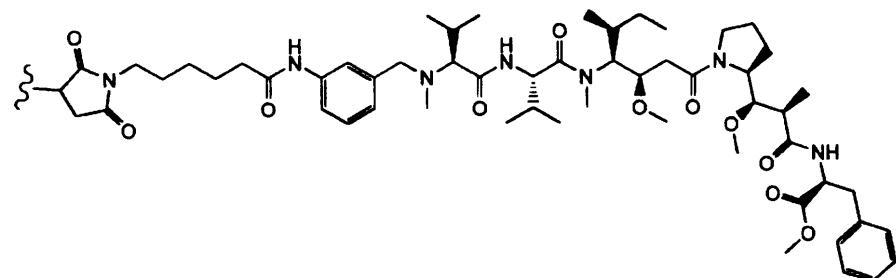
(F-13)



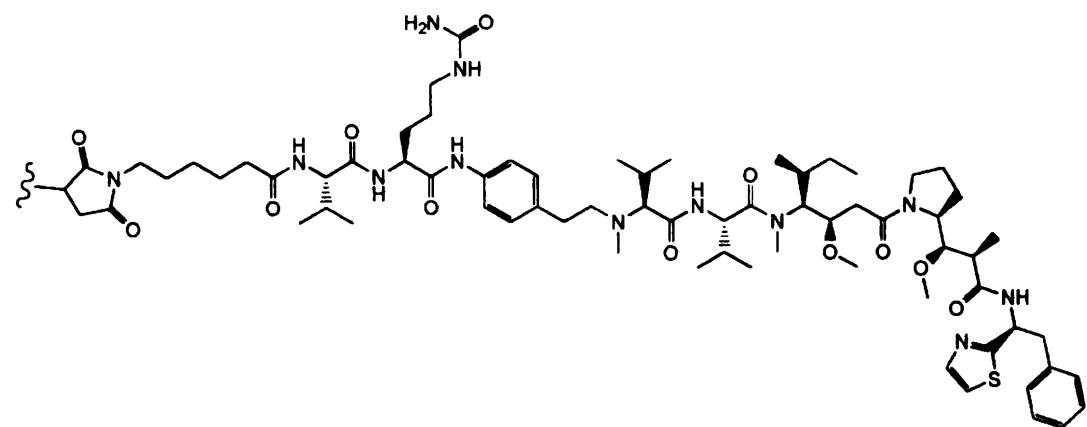
(G-13)



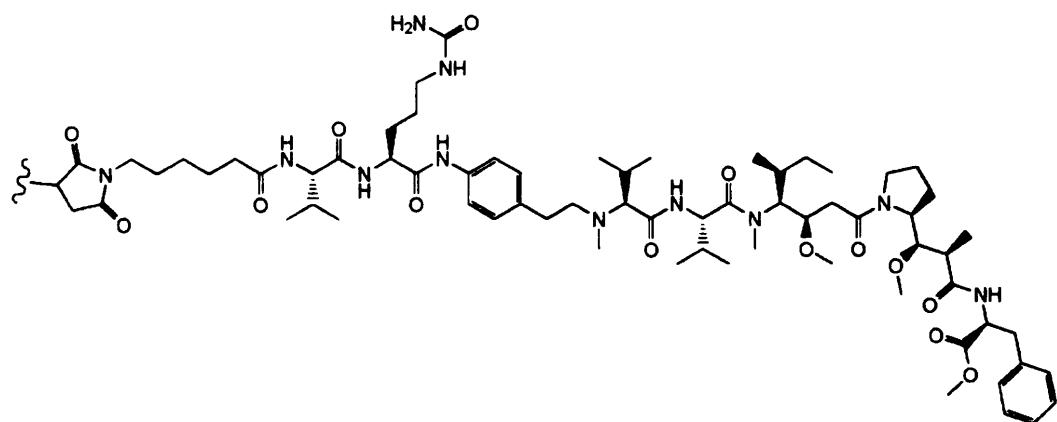
(E-15)



(G-15)

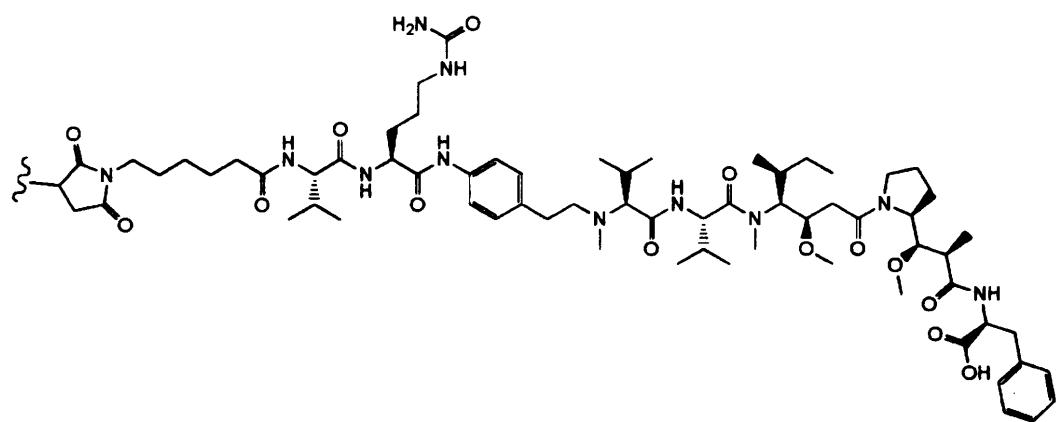


(F-61)



(F-62)

および



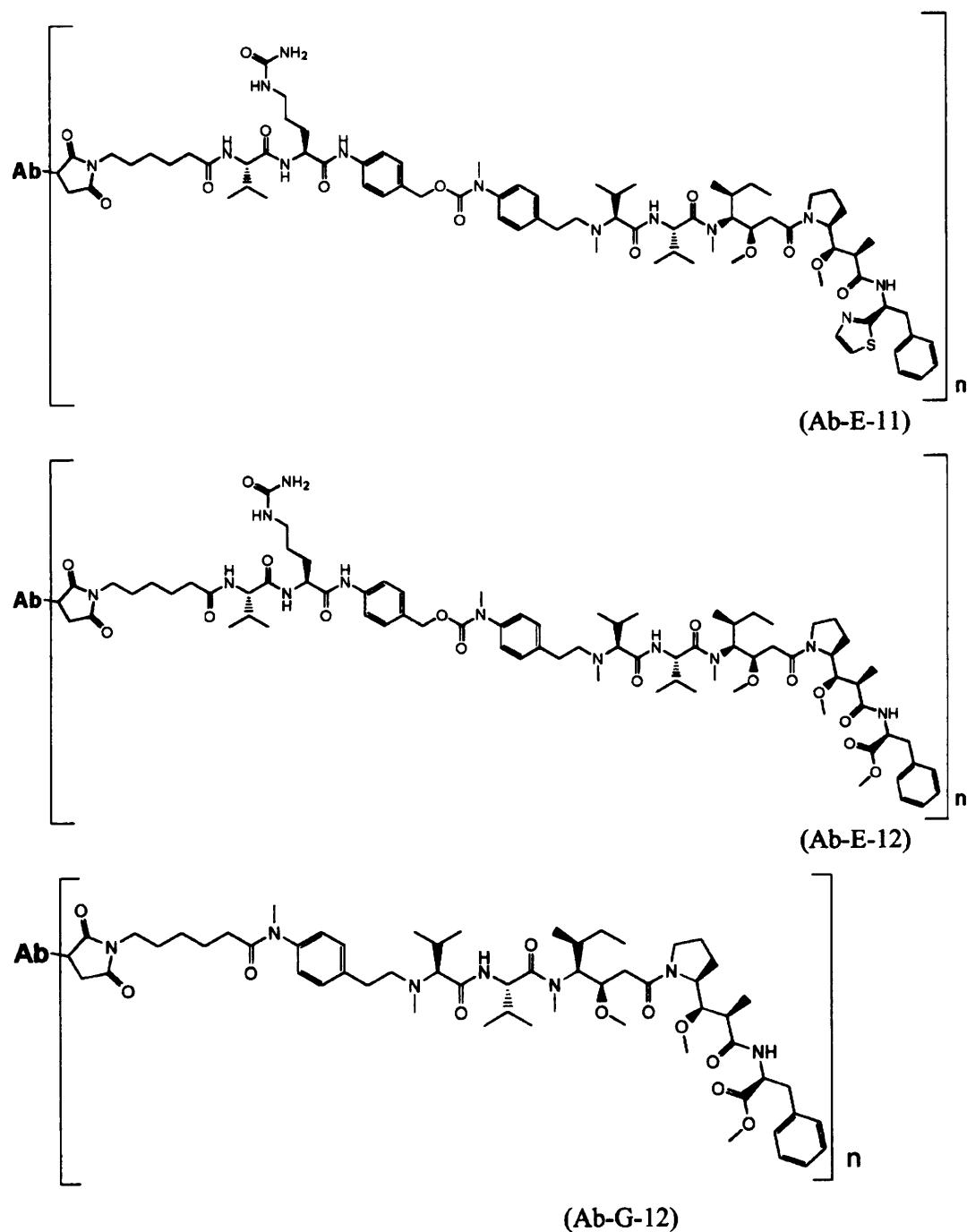
(F-63)

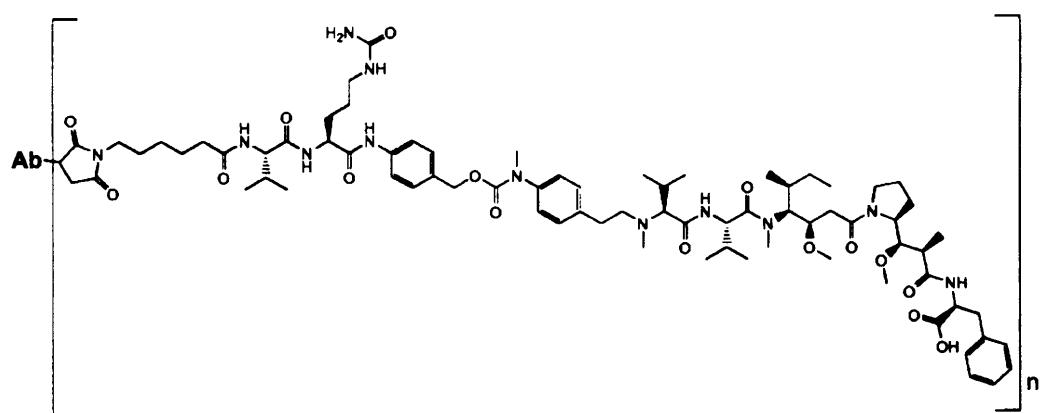
(式中、波線は、A bとの結合点を示す)。

**【請求項 1 6】**

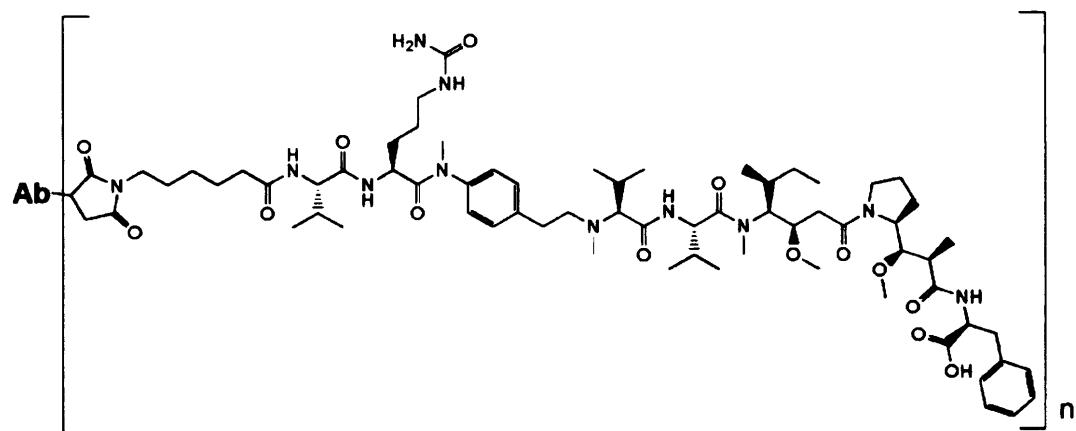
下記から選択される式およびその薬学的に許容可能な塩を有する、請求項 1 に記載の抗体 - 薬物複合体：

【化9】

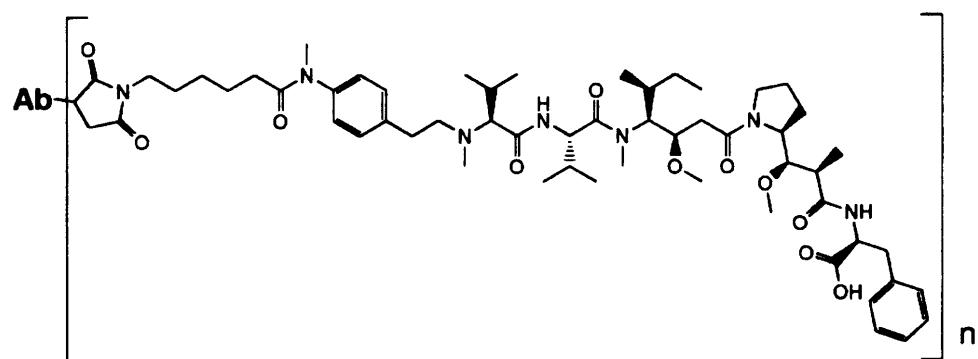




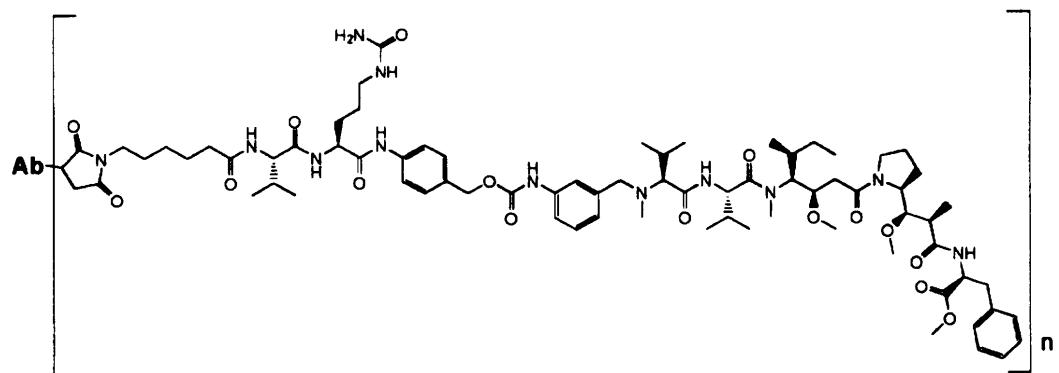
(Ab-E-13)



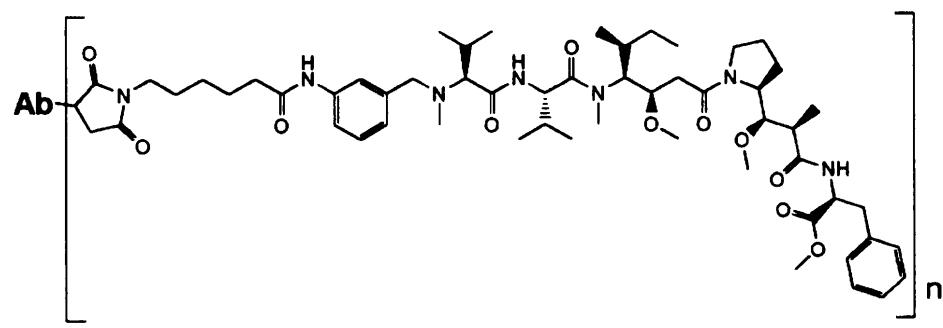
(Ab-F-13)



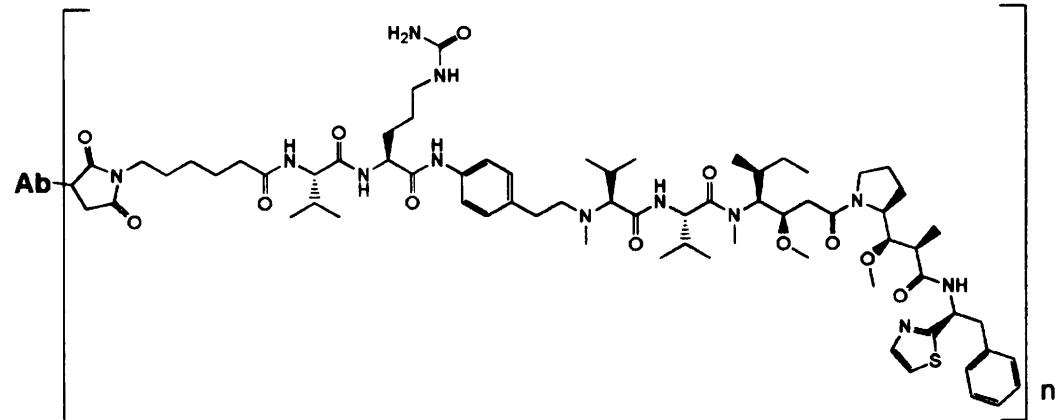
(Ab-G-13)



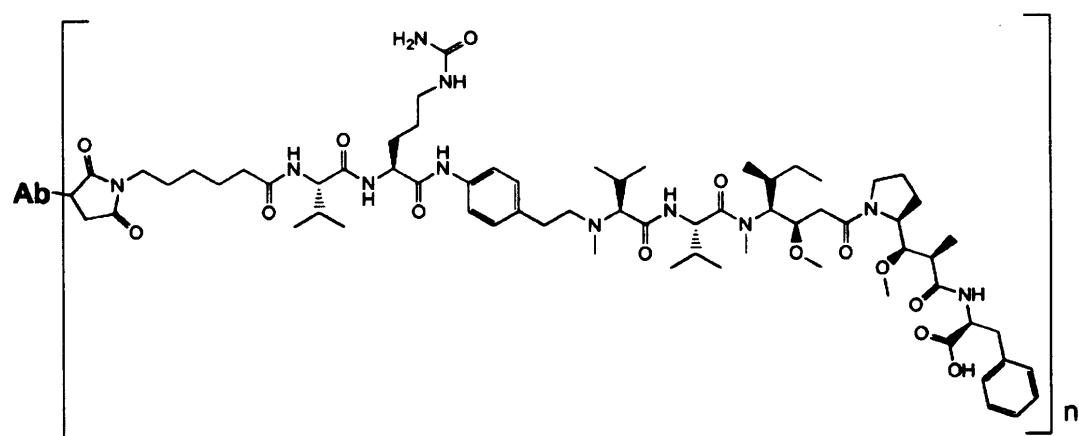
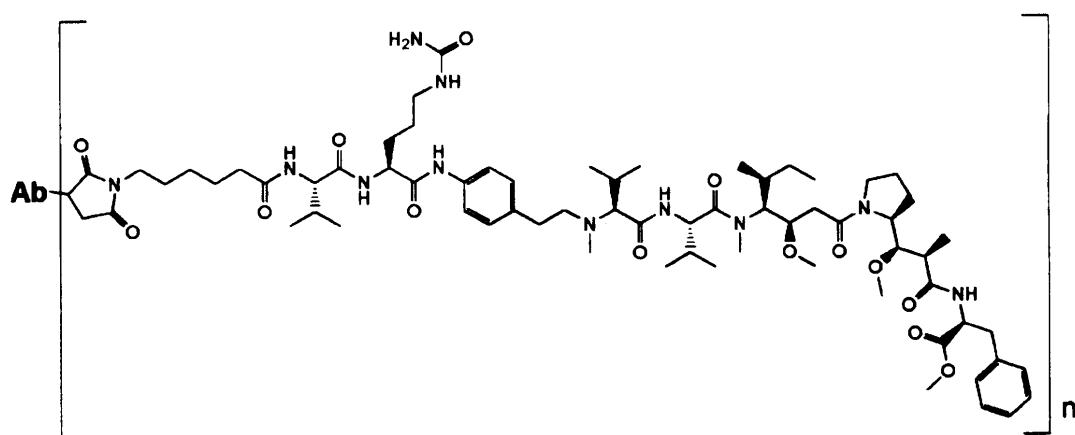
(Ab-E-15)



(Ab-G-15)



(Ab-F-61)



(式中、Abは、[標的]抗体もしくは抗原抗体、またはその[標的]結合フラグメントもしくはその抗原結合フラグメントである)。

**【請求項17】**

前記[標的]抗体の[標的]もしくは前記抗原抗体の抗原、またはその前記[標的]結合フラグメントもしくはその抗原結合フラグメントが、CD19、CD20、CD22、CD25、CD30、CD33、CD40、CD56、CD64、CD70、CD74、CD79、CD105、CD138、CD174、CD205、CD227、CD326、CD340、MUC16、GPNNMB、PSMA、Cripto、ED-B、TMEF2、EphB2、EphA2、FAP、avインテグリン、メソテリン、EGFR、TAG-72、GD2、CAIX、5T4、HER1、HER3、HER2、IGF-1R、Ax1およびそれらの細胞膜外(ECD)フラグメントから選択される、請求項16に記載の抗体-薬物複合体。

**【請求項18】**

前記[標的]抗体の[標的]または前記抗原抗体の抗原がHER2、IGF-1Rおよびタンパク質Ax1から選択される、請求項16に記載の抗体-薬物複合体。

**【請求項19】**

前記Abが抗体、またはその抗原結合フラグメントであり、かつ下記から選択される、請求項16に記載の抗体-薬物複合体：

- 下記から選択されるヒトIGF-1Rと結合し得るAb、またはその抗原結合フラ

グメント：

- i ) 抗体 2 0 8 F 2 、 2 1 2 A 1 1 、 2 1 4 F 8 、 2 1 9 D 6 および 2 1 3 B 1 0 、
- i i ) I G F - 1 R との結合に関して i ) の抗体と競合する抗体、ならびに
- i i i ) i ) の抗体と同じ I G F - 1 R のエピトープと結合する抗体、
- b ) 下記から選択されるヒト I G F - 1 R と結合し得る A b 、またはその抗原結合フラグメント：

i ) 配列番号 1 、 2 および 3 の配列の 3 つの重鎖 C D R と、配列番号 4 、 5 および 6 の配列の 3 つの軽鎖 C D R とを含んでなる抗体、

i i ) I G F - 1 R との結合に関して i ) の抗体と競合する抗体、ならびに

i i i ) i ) の抗体と同じ I G F - 1 R のエピトープと結合する抗体、

c ) 下記を含んでなる A b :

i ) 配列番号 3 3 の配列の重鎖可変ドメイン ( V H ) 、ここで、該配列番号 3 3 の配列は、残基 2 0 、 3 4 、 3 5 、 3 8 、 4 8 、 5 0 、 5 9 、 6 1 、 6 2 、 7 0 、 7 2 、 7 4 、 7 6 、 7 7 、 7 9 、 8 2 または 9 5 から選択される少なくとも 1 つの復帰突然変異を含んでなる、ならびに

i i ) 配列番号 3 5 の配列の軽鎖可変ドメイン ( V L ) 、ここで、該配列番号 3 5 の配列は、残基 2 2 、 5 3 、 5 5 、 6 5 、 7 1 、 7 2 、 7 7 または 8 7 から選択される少なくとも 1 つの復帰突然変異を含んでなる、

d ) 下記から選択されるヒトタンパク質 A × 1 と結合し得る A b 、またはその抗原結合フラグメント：

i ) 配列番号 5 9 、 6 0 および 6 1 の配列の 3 つの重鎖 C D R と、配列番号 5 6 、 5 7 および 5 8 の配列の 3 つの軽鎖 C D R とを含んでなる抗体、

i i ) A × 1 との結合に関して i ) の抗体と競合する抗体、ならびに

i i i ) i ) の抗体と同じ A × 1 のエピトープと結合する抗体、

、ならびに

e ) トラスツズマブまたはペルツズマブからなるヒト H E R 2 と結合し得る A b 、またはその抗原結合フラグメント。

#### 【請求項 2 0】

n が 2 である、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の抗体 - 薬物複合体。

#### 【請求項 2 1】

n が 4 である、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の抗体 - 薬物複合体。

#### 【請求項 2 2】

請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの抗体 - 薬物複合体を含んでなる、組成物。

#### 【請求項 2 3】

薬学的に許容可能なビヒクルをさらに含んでなる、請求項 2 2 に記載の組成物。

#### 【請求項 2 4】

[ 標的 ] または抗原発現癌の処置において使用するための、該 [ 標的 ] または抗原が、好ましくは C D 1 9 、 C D 2 0 、 C D 2 2 、 C D 2 5 、 C D 3 0 、 C D 3 3 、 C D 4 0 、 C D 5 6 、 C D 6 4 、 C D 7 0 、 C D 7 4 、 C D 7 9 、 C D 1 0 5 、 C D 1 3 8 、 C D 1 7 4 、 C D 2 0 5 、 C D 2 2 7 、 C D 3 2 6 、 C D 3 4 0 、 M U C 1 6 、 G P N M B 、 P S M A 、 C r i p t o 、 E D - B 、 T M E F F 2 、 E p h B 2 、 E p h A 2 、 F A P 、 a v インテグリン、メソテリン、 E G F R 、 T A G - 7 2 、 G D 2 、 C A I X 、 5 T 4 、 H E R 2 、 I G F - 1 R 、 A × 1 およびそれらの細胞膜外 ( E C D ) フラグメントから選択される、請求項 2 2 または 2 3 に記載の組成物。

#### 【請求項 2 5】

H E R 2 - 、 I G F - 1 R - または A × 1 - 発現癌の処置において使用するための、請求項 2 2 または 2 3 に記載の組成物。

#### 【請求項 2 6】

前記 [ 標的 ] または抗原発現癌が、乳癌、結腸癌、食道癌、肝細胞癌、胃癌、神経膠腫

、肺癌、黒色腫、骨肉腫、卵巣癌、前立腺癌、横紋筋肉腫、腎臓癌、甲状腺癌、子宮内膜癌、中皮腫、口腔扁平上皮癌、カポジ肉腫、急性白血病、結腸直腸癌、黒色腫、膵管腺癌および任意の薬剤耐性癌から選択される癌である、請求項22～24のいずれか一項に記載の組成物。