

【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：

$A b - (L - D)_n$

(Ⅰ)

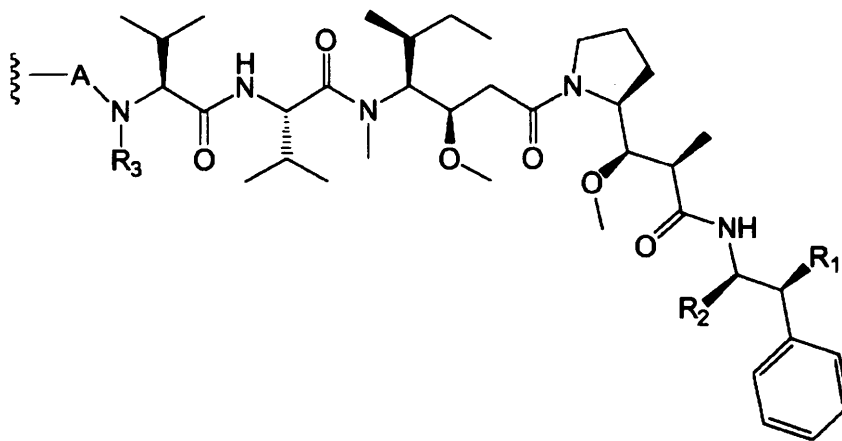
[式中、

$A b$ 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、

$R_1$ は、HまたはOHであり、

$R_2$ は、基：( $C_1 - C_6$ )アルキル、 $COOH$ 、 $COO - ((C_1 - C_6)$ アルキル)またはチアゾリルであり、

$R_3$ は、Hまたは( $C_1 - C_6$ )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( $C_1 - C_8$ )アルカンジイル基であり、かつ、 $NR_3$ に連結され、Hetは、( $C_1 - C_6$ )アルキル基で置換されていてもよく、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 -  $A_a - A_b$  - の基、ここで、 $A_a$ はLに連結され、かつ、Oまたは $NR_9$ であり、ここで、 $R_9$ はHまたは( $C_1 - C_6$ )アルキルであり、 $A_b$ は $NR_3$ に連結され、かつ、

・ ( $C_1 - C_8$ )アルカンジイル基、

・  $-(CH_2CH_2X_1)_{a_1}(CH_2CH_2X_2)_{a_2}(CH_2CH_2X_3)_{a_3}(CH_2CH_2X_4)_{a_4}CH_2CH_2$  - 基、ここで、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ および $X_4$ はそれ

それぞれ互いに独立して0または1を表し、 $a_1$ 、 $a_2$ 、 $a_3$ および $a_4$ はそれぞれ互いに独立して0または1を表し、かつ、 $R_8$ はHまたは( $C_1 - C_6$ )アルキル基を表す、  
・アリール - ( $C_1 - C_8$ )アルカンジイルまたは複素環 - ( $C_1 - C_8$ )アルカンジイル基、前記基は( $C_1 - C_6$ )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 $A_a$ に連結され、かつ、( $C_1 - C_8$ )アルカンジイル部分は $NR_3$ 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、GPNMB、PSMA、Crip to、ED-B、TMEFF2、EphB2、EphA2、FAP、 $\alpha v$ 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 59、60 および 61 の配列の 3 つの重鎖 CDR と、配列番号 56、57 および 58 の配列の 3 つの軽鎖 CDR とを含んでなる抗体、

ii) A x 1 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 A x 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 x 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。

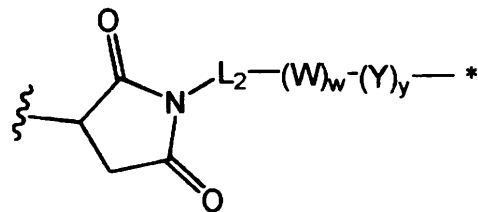
【請求項 8】

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)

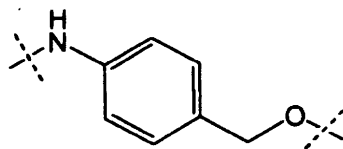
(式中、

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、P A B - カルボニルであり、ここで、P A B は、

【化 3】



であり、y は、0 または 1 であり、

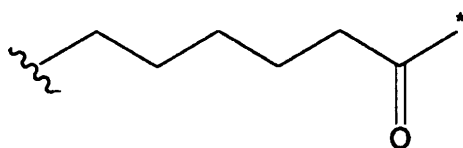
アスタリスクは、D との結合点を示し、かつ、

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、

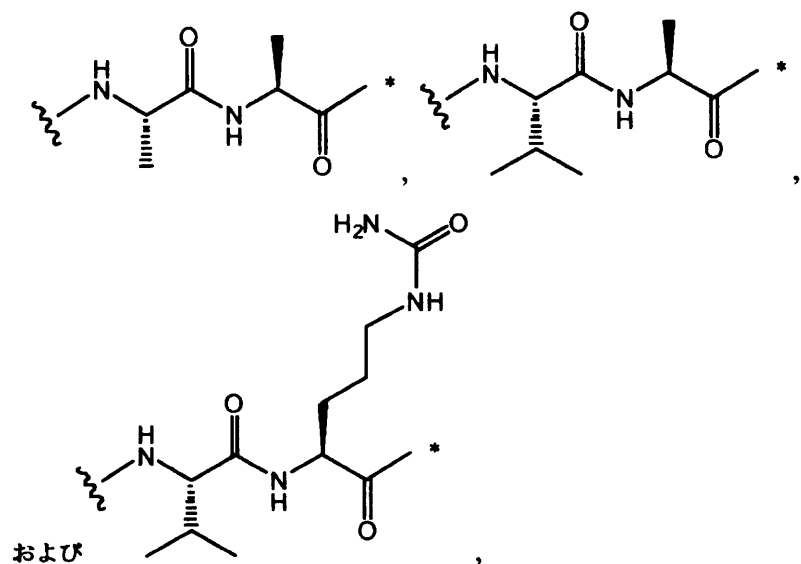
アスタリスクは、(W)<sub>w</sub> との結合点を示し、かつ、

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】

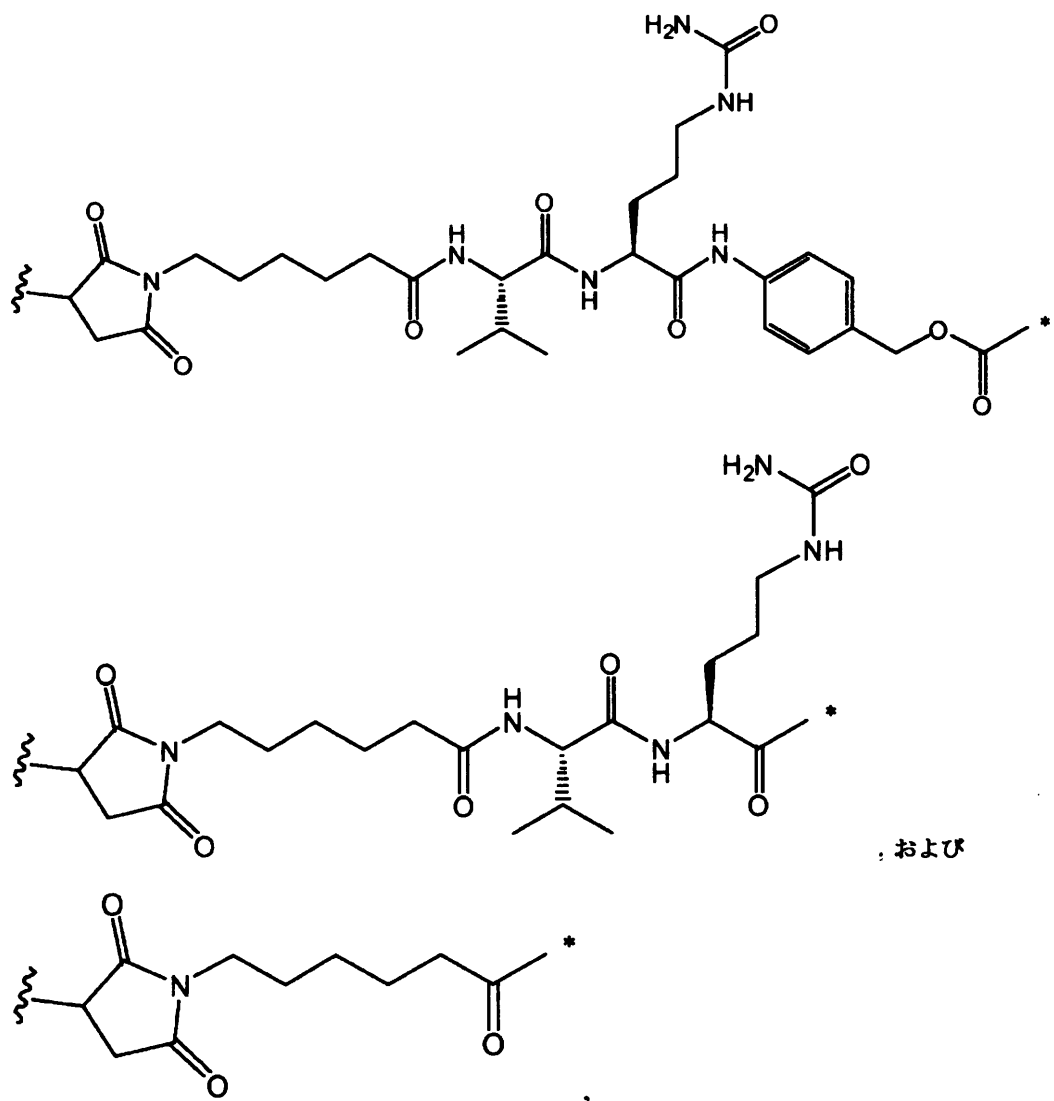


(式中、  
 アスタリスクは  $(Y)_y$  との結合点を示し、かつ、  
 波線は、 $L_2$  との結合点を示す)。

【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>b</sub>との結合点を示す)。

## 【請求項 13】

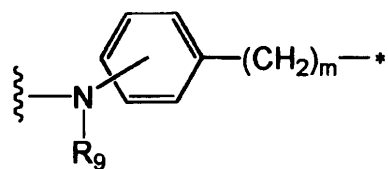
A が式 - A<sub>a</sub> - A<sub>b</sub> - の基であり、ここで A<sub>a</sub> は請求項 1 に定義される通りであり、かつ A<sub>b</sub> は下記基である、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の抗体 - 薬物複合体：

- 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】



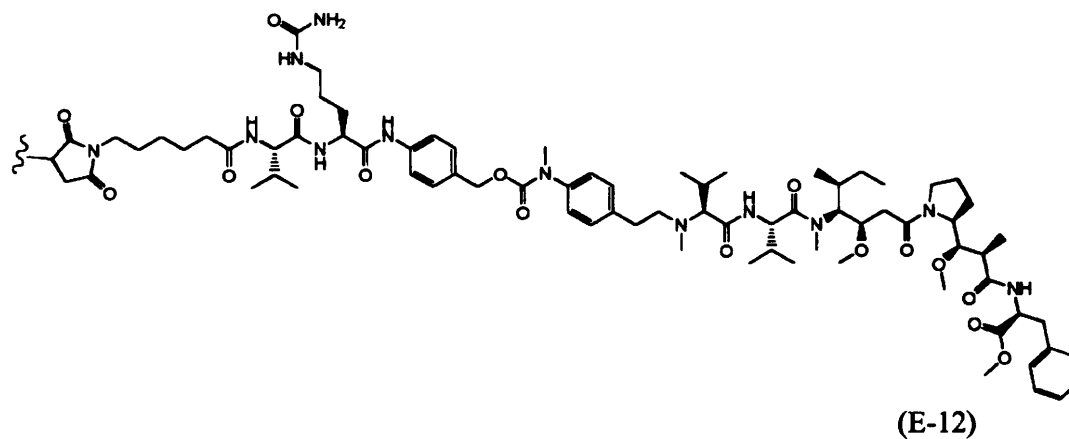
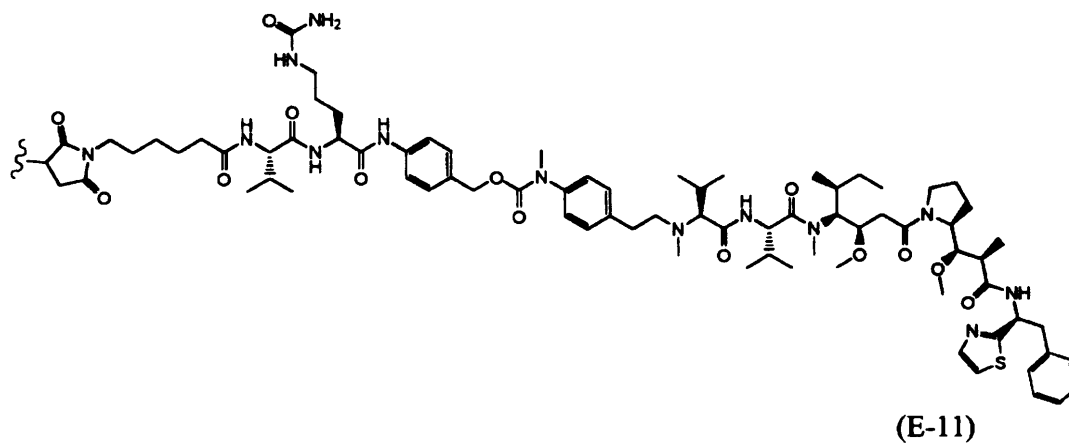
(式中、

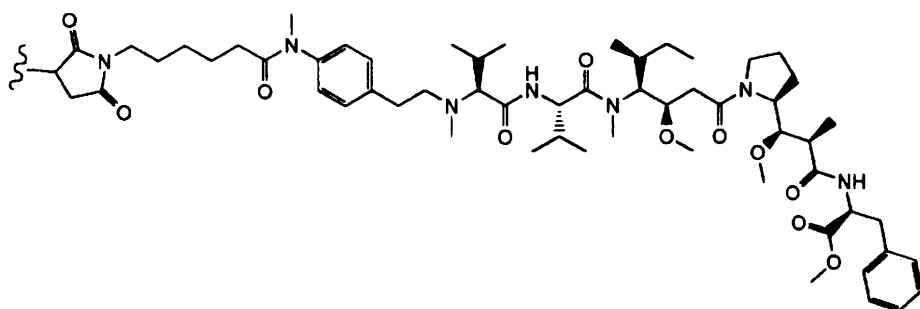
$\text{R}_9$  は請求項 1 に定義される通りであり、 $m$  は 1 ~ 8 の間を含む整数であり、  
 波線は、L との結合点を示し、かつ、  
 アスタリスクは、 $\text{NR}_3$  との結合点を示す)。

## 【請求項 15】

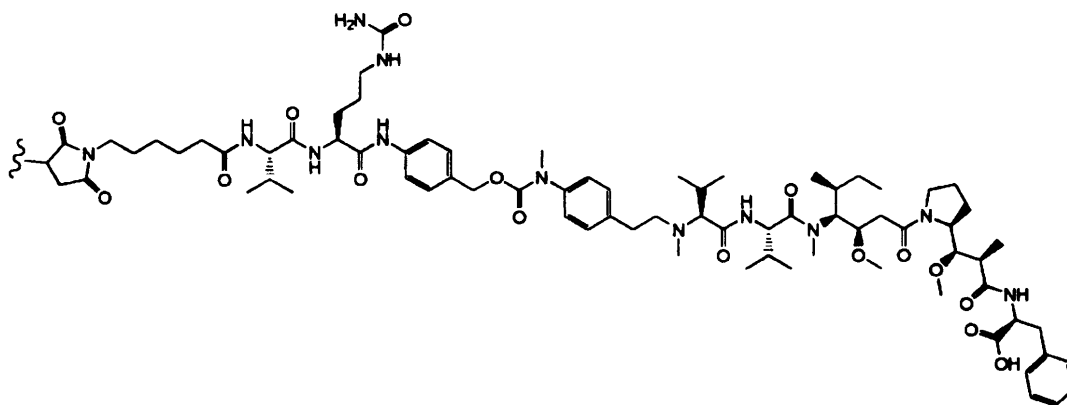
(L - D) が下記から選択される、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の抗体 - 薬物複合体：

## 【化 8】

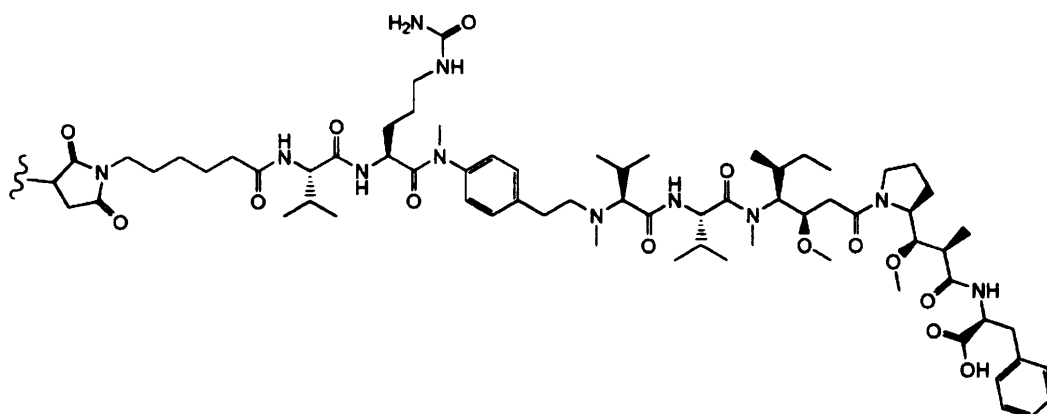




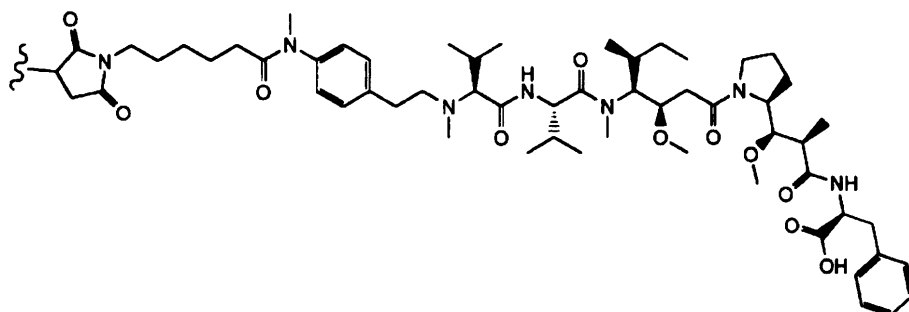
(G-12)



(E-13)

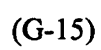


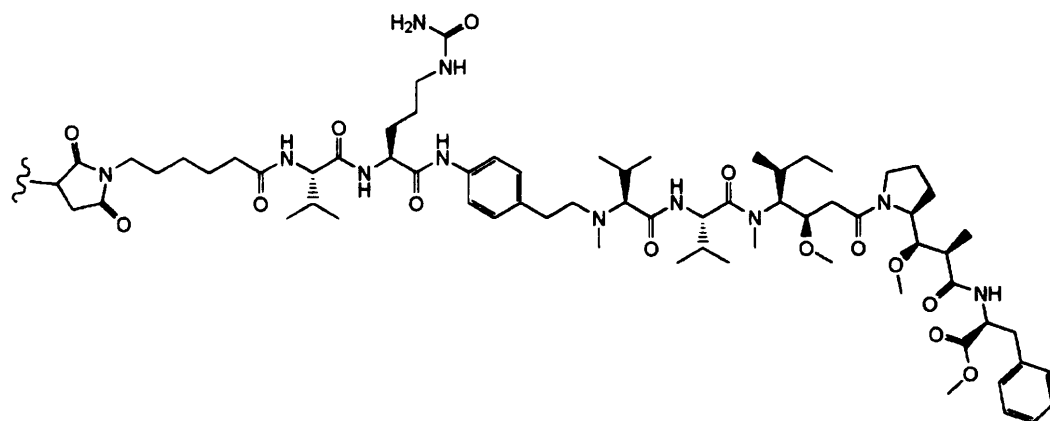
(F-13)



(G-13)

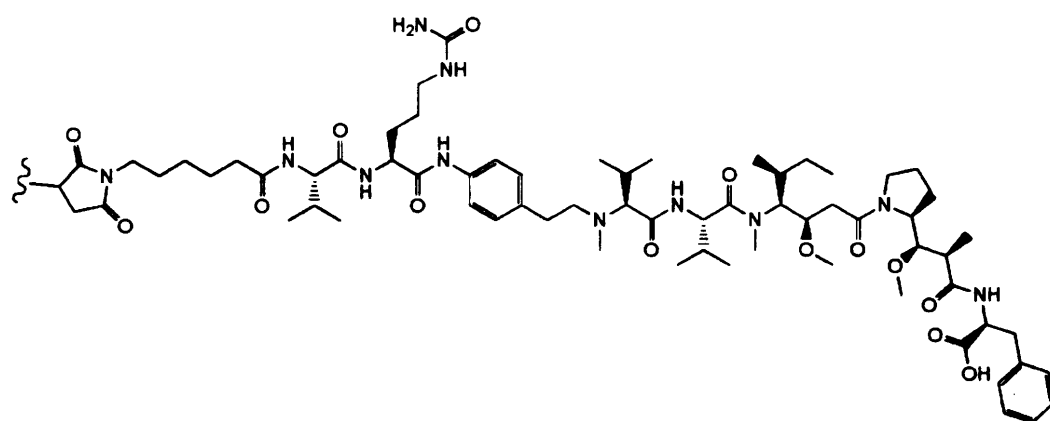






(F-62)

および



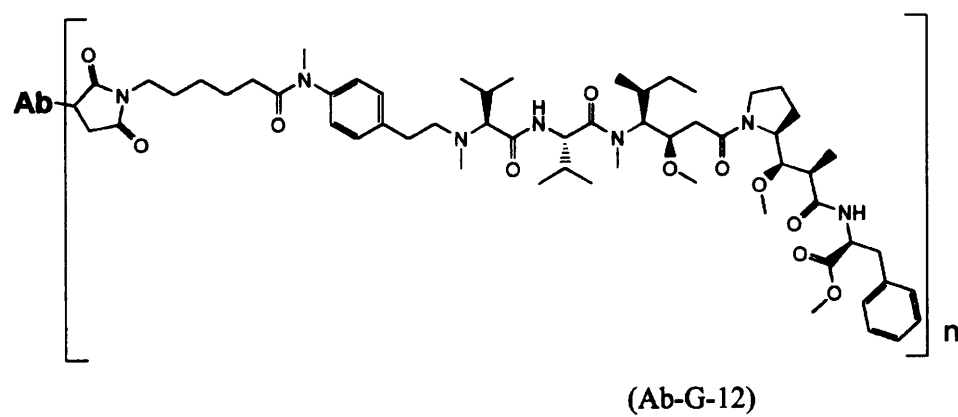
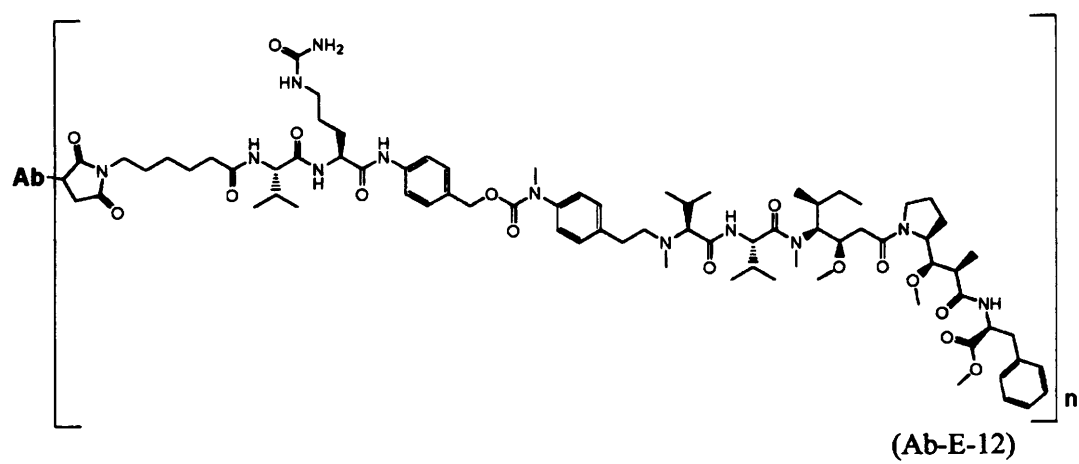
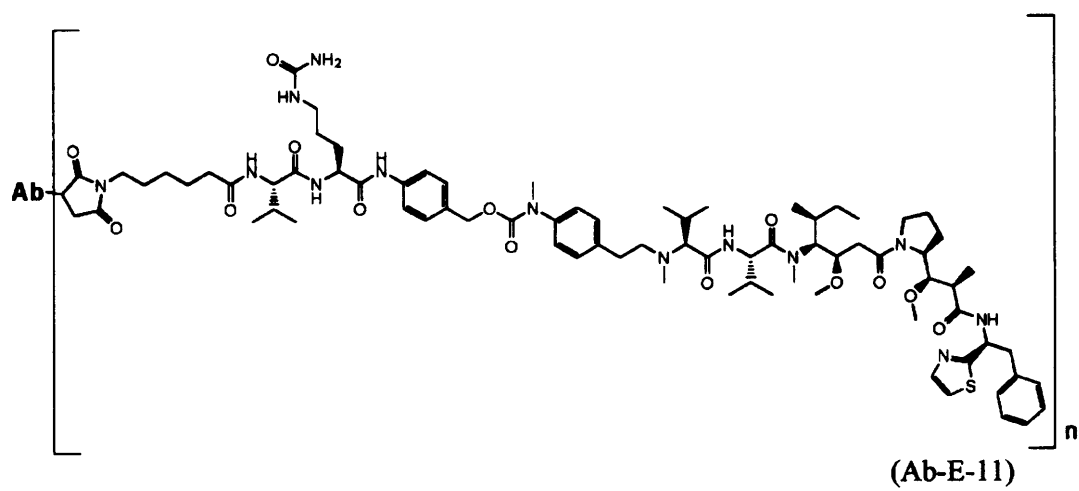
(F-63)

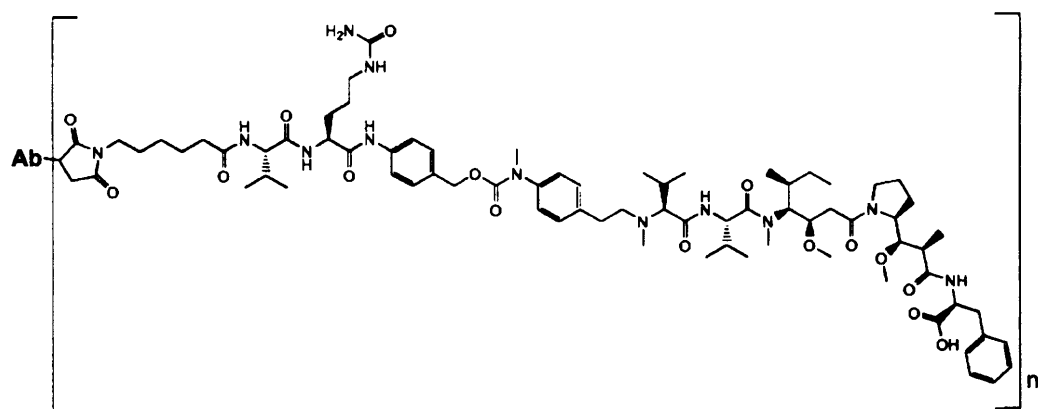
(式中、波線は、A b との結合点を示す)。

【請求項 16】

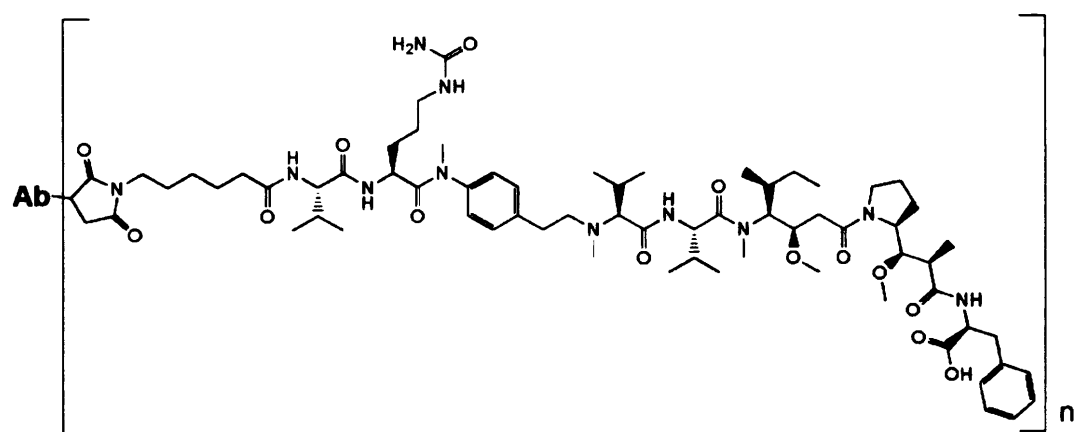
下記から選択される式およびその薬学的に許容可能な塩を有する、請求項 1 に記載の抗体 - 薬物複合体：

【化 9】

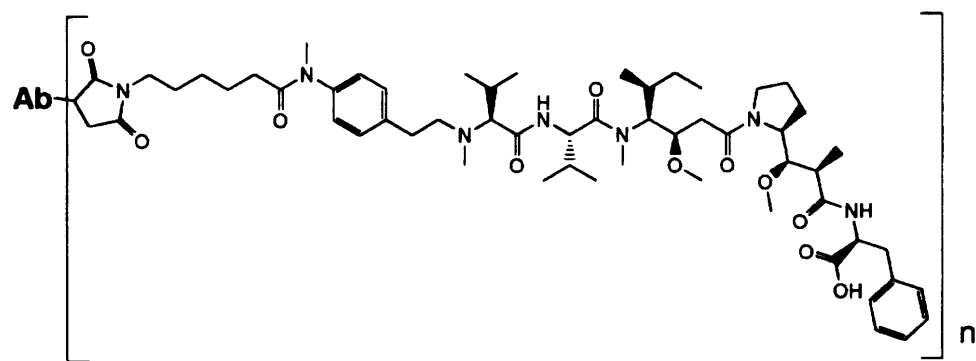




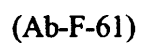
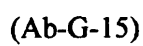
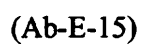
(Ab-E-13)

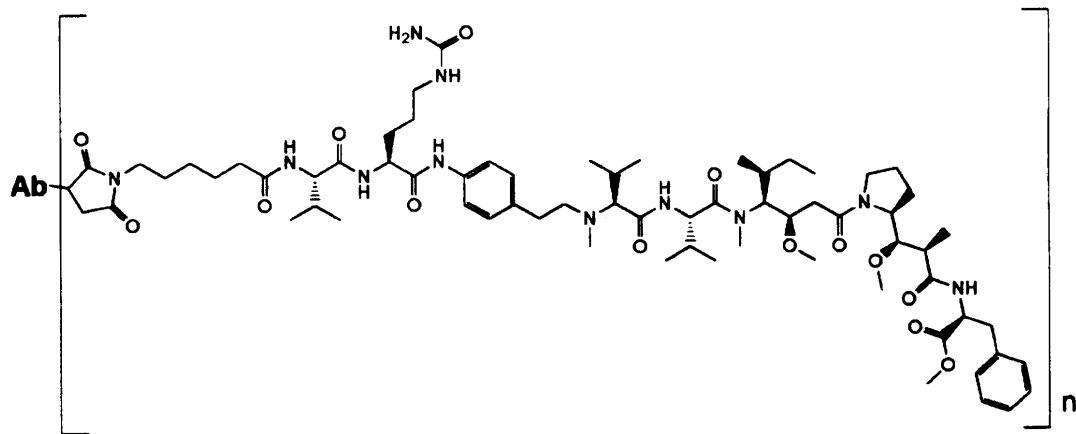


(Ab-F-13)

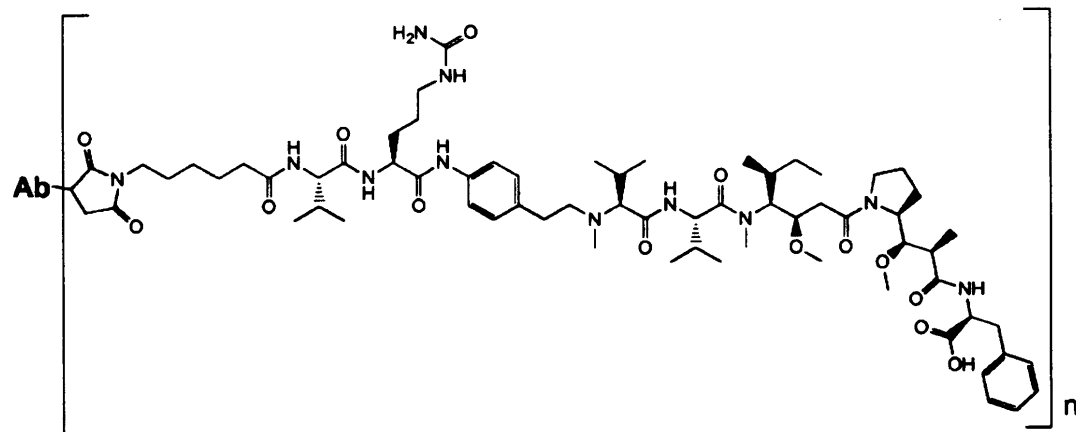


(Ab-G-13)





(Ab-F-62)



(Ab-F-63)

(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、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 1、H E R 3、H E R 2、I G F - 1 R、A x 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 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 H E R 2、I G F - 1 R およびタンパク質 A x 1 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 A b 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：

a ) 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) 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、

b) 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) 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、

c) 下記を含んでなる Ab：

i) 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

ii) 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、

d) 下記から選択されるヒトタンパク質 Ax1 と結合し得る Ab、またはその抗原結合フラグメント：

i) 配列番号 59、60 および 61 の配列の 3 つの重鎖 CDR と、配列番号 56、57 および 58 の配列の 3 つの軽鎖 CDR とを含んでなる抗体、

ii) Ax1 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 Ax1 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ベルツズマブからなるヒト HER2 と結合し得る Ab、またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 20】

n が 2 である、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の抗体 - 薬物複合体。

【請求項 21】

n が 4 である、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の抗体 - 薬物複合体。

【請求項 22】

請求項 1 ~ 21 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 23】

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 22 に記載の組成物。

【請求項 24】

[ 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 CD19、CD20、CD22、CD25、CD30、CD33、CD40、CD56、CD64、CD70、CD74、CD79、CD105、CD138、CD174、CD205、CD227、CD326、CD340、MUC16、GPNMB、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、ST4、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 22 または 23 に記載の組成物。

【請求項 25】

HER2 - 、IGF-1R - または Ax1 - 発現癌の処置において使用するための、請求項 22 または 23 に記載の組成物。

【請求項 26】

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、カボジ肉腫、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 2 2 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の組成物。