【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11月1日(2018.11.1)

【公表番号】特表2018-502047(P2018-502047A)
【公表日】平成30年1月25日(2018.1.25)
【年通号数】公開・登録公報2018-003
【出願番号】特願2017-516780(P2017-516780)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｋ　16/18　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/68　(2017.01)
Ａ６１Ｋ　47/66　(2017.01)
Ａ６１Ｋ　39/395　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　49/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　31/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　31/12　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　31/04　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　31/10　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　33/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　33/10　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　33/14　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　37/06　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　9/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　38/08　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/704　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/475　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　38/05　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/537　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/5517　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/4745　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/404　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/337　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｋ　16/18　ＺＮＡ
Ａ６１Ｋ　47/68
Ａ６１Ｋ　47/66
Ａ６１Ｋ　39/395　Ｃ
Ａ６１Ｋ　39/395　Ｌ
Ａ６１Ｋ　49/00
Ａ６１Ｋ　45/00
Ａ６１Ｐ　35/00
Ａ６１Ｐ　31/00
Ａ６１Ｐ　31/12
Ａ６１Ｐ　31/04
Ａ６１Ｐ　31/10
Ａ６１Ｐ　33/00
Ａ６１Ｐ　33/10
Ａ６１Ｐ　33/14

Ａ６１Ｐ　37/06
Ａ６１Ｐ　 9/00
Ａ６１Ｋ　38/08
Ａ６１Ｋ　31/704
Ａ６１Ｋ　31/475
Ａ６１Ｋ　38/05
Ａ６１Ｋ　31/537
Ａ６１Ｋ　31/5517
Ａ６１Ｋ　31/4745
Ａ６１Ｋ　31/404
Ａ６１Ｋ　31/337

【手続補正書】
【提出日】平成30年9月21日(2018.9.21)
【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】
５：１の最低カップリング比で担体分子とカップリングされた治療剤を含む化合物であって、前記担体分子は、（ｉ）抗体断片もしくはその誘導体、または（ｉｉ）抗体模倣物もしくはその誘導体であり、前記治療剤は、リジンアミノ酸残基上にカップリングされ、さらに、前記治療剤は、光感作剤ではない、化合物。
【請求項２】
前記治療剤及び前記担体分子の機能特性及び物理特性は、カップリングされていない形態のときの特性と比較して、カップリング形態で定性的に、実質的に変更されないか、および／または、
前記化合物は、１００ｎＭ以下のＩＣ５０を有するか、および／または、
前記化合物は、複合化されていないときの前記治療剤よりも少なくとも１０倍低いＩＣ５０を有するか、および／または、
前記化合物は、少なくとも２時間の血清半減期を有し、任意選択的に、前記少なくとも２時間の血清半減期が、マウスまたはヒトにおいて測定されるか、および／または、
前記化合物は、複合化されていないときの前記遊離抗体の血清半減期の少なくとも５０％の血清半減期を有するか、および／または、
前記化合物は、室温のリン酸緩衝食塩水中、少なくとも１ｍｇ／ｍｌの溶解度を有するか、および／または、
前記化合物は、ＦＤＡによって認可された濃度及び種類の賦形剤の存在下で、室温のリン酸緩衝食塩水中、少なくとも１ｍｇ／ｍｌの溶解度を有し、任意選択的に、前記賦形剤は、最大０．５％のポリソルベート、１％のグリセロール、０．５％のグリシン、０．１％のヒスチジン、０．５％のクロロブタノール、５％のプロピレングリコール、２％のベンジルアルコール、０．０５％のオクタン酸、及び／または０．１％のＮ－アセチルトリプトファンであるか、および／または、
前記化合物は、室温のリン酸緩衝食塩水中、最大５％の凝集レベルを有する、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
前記治療剤は、前記担体分子とカップリングされたとき、少なくとも２つのアミノ酸の距離（３．５～７．５オングストローム）を隔てられ、
任意選択的に、前記治療剤は、前記担体分子とカップリングされたとき、２つのアミノ

酸（３．５～７．５オングストローム）、３つのアミノ酸（９～１２オングストローム）、４つのアミノ酸（１０～１５オングストローム）、５つのアミノ酸（１５～２０オングストローム）、または６つのアミノ酸（２０～２５オングストローム）の距離を隔てられる、請求項１または２に記載の化合物。

【請求項４】

前記治療剤は、前記アミノ酸で前記担体分子と直接的にカップリングされ、任意選択的に、前記アミノ酸との前記直接的カップリングは、Ｎ－ヒドロキシ－サクシンイミドエステルを介する、請求項１～３のいずれかに記載の化合物。

【請求項５】

前記治療剤は、前記アミノ酸で前記担体分子と間接的にカップリングされ、任意選択的に、前記アミノ酸との前記間接的カップリングは、チオールまたはマレイミドを介する、請求項１～４のいずれに記載の化合物。

【請求項６】

前記担体分子は、標的に選択的に結合し、任意選択的に、前記標的は、標的細胞または細胞外標的分子であり、任意選択的に、前記担体分子は、標的細胞に結合すると、前記細胞内へ内在化され、任意選択的に、前記担体分子は、前記標的の結合後に、前記治療剤から分離される、請求項１～５のいずれかに記載の化合物。

【請求項７】

前記担体分子は、全抗体のＣＨ２及びＣＨ３抗体領域を含まない抗体断片であるか、および／または、

前記担体分子は、ｓｃＦｖ、Ｆｖ、Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆａｂ－ＳＨ、ｄｓＦｖ、ｂｃ－ｓｃＦｖ、ｓｄＡｂ、ｄｉ－ｓｃＦｖ（別名ｂｉ－ｓｃＦｖ）、Ｆｃａｂ、ドメイン抗体、ナノボディ、ＶＨＨドメイン、二重特異性Ｔ細胞エンゲイジャー、ダイアボディ、及びタンダブ等の二重特異性形態から選択される抗体断片である、請求項１～６のいずれかに記載の化合物。

【請求項８】

前記担体分子は、ＤＡＲＰｉｎ、アフィボディ、アフィチン、アンチカリン、アビマー、クニッツドメインペプチド、アドネクチン、センチリン、Ｆｙｎｏｍｅｒ、ＩｇＮＡＲ、及びモノボディから選択される抗体模倣物である、請求項１～７のいずれかに記載の化合物。

【請求項９】

前記担体分子は、ヒト化されているか、またはヒトであるか、および／または、

前記担体分子は、ＨＥＲ２、ＥＧＦＲ、ＨＥＲ３、ＭＵＣ１、ＥｐＣＡＭ、ＣＥＡ、フィブロネクチン－ＥＤＢ、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、ＬｅＹ、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ７９ｂ、ＧＰＮＭＢ、ＰＳＭＡ、ＣＤ５６、ＣＤ３７、葉酸受容体、ＣＡ６、ＣＤ２７Ｌ、ＭＵＣ１６、ＣＤ６６ｅ、ＣＤ７４、Ｔｒｏｐ－２、またはグアニル酸シクラーゼに特異的に結合する、請求項１～８のいずれかに記載の化合物。

【請求項１０】

前記治療剤は、細胞毒性剤または細胞分裂阻害剤であるか、および／または、

前記治療剤は、細胞周期進行阻害剤、血管新生阻害剤、ＭＡＰＫシグナル伝達経路阻害剤、ＰＩ３Ｋ／ｍ－ＴＯＲ／ＡＫＴ経路阻害剤、キナーゼ阻害剤、ＨＤＡＣ阻害剤、タンパク質シャペロン阻害剤、ＰＡＲＰ阻害剤、Ｗｎｔ／ヘッジホッグ／ノッチシグナル伝達経路阻害剤、ＲＮＡポリメラーゼ阻害剤、ＤＮＡ結合薬物、ＤＮＡ損傷薬物、ＤＮＡアルキル化薬物、微小管安定化剤、微小管不安定化剤、白金化合物、キナーゼ阻害剤、ピリドカルバゾール及びその誘導体、ならびにトポイソメラーゼＩ阻害剤から選択されるか、および／または、

前記治療剤は、セマドチン、Ｐ５、Ｐ５－Ｃ５、ドキソルビシン、エリプチシン、ＭＭＡＥ、パクリタキセル、オーリスタチン、マイタンシン、ドロスタチン、カンプトテシン、ＳＮ－３８及びピロロベンゾジアゼピン二量体（ＰＢＤ）、ＰＮＵ－１５９８６２、インドリノ－ベンゾジアゼピン二量体（ＩＧＮ）、ならびにＭＭＡＦから選択される、請求

項１～９のいずれかに記載の化合物。
【請求項１１】
前記担体分子は、ｓｃＦｖであり、前記治療剤は、セマドチン、ドキソルビシン、エリプチシン、ＭＭＡＥ、Ｐ５－Ｃ５、マイタンシン、ピロロベンゾジアゼピン二量体（ＰＢＤ）およびＭＭＡＦからなる群から選択される、である、請求項１～７または９～１０のいずれかに記載の化合物。
【請求項１２】
前記ｓｃＦｖは、ＨＥＲ２に特異的に結合し、任意選択的に、前記ｓｃＦｖは、配列番号２、配列番号４、または配列番号５のアミノ酸配列を有する、請求項１１に記載の化合物。
【請求項１３】
請求項１～１２のいずれかに記載の化合物、及び薬学的に許容される担体、賦形剤、または希釈剤を含む、薬学的組成物。
【請求項１４】
疾患の診断、治療、及び／または予防において使用するための化合物または組成物であり、任意選択的に、前記疾患は、癌、良性腫瘍、細菌性、ウイルス性、真菌性、トリパノソーマ、線虫、及びプリオン感染症を含む感染病、循環器疾患、自己免疫性疾患から選択され、
前記癌は、結腸、肺、乳、頭部／頸部、前立腺、皮膚、胃／胃腸、膀胱グリオーマ（ｂｌａｄｄｅｒ　ｇｌｉｏｍａ）、腎臓、卵巣、甲状腺、及び骨の癌から選択される、請求項１～１３のいずれかに記載される化合物または組成物。
【請求項１５】
（ｉ）治療剤を提供するステップと、
（ｉｉ）担体分子を提供するステップと、
（ｉｉｉ）少なくとも１つの極性非プロトン性溶媒及び水性緩衝液の存在下で、前記治療剤及び前記担体分子を複合化させるステップと、を含み、任意選択的に、前記少なくとも１つの極性非プロトン性溶媒は、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、アセトニトリル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、ＨＭＰＡ、ジオキサン、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、二硫化炭素、グリム及びジグリム、２－ブタノン（ＭＥＫ）、スルホラン、ニトロメタン、Ｎ－メチルピロリドン、ピリジン、ならびにアセトンからなる群から選択されるか、および／または、
前記治療剤及び前記担体分子を複合化させる前記ステップは、約０℃～約３７℃の温度で行なわれるか、および／または、
前記治療剤及び前記担体分子を複合化させる前記ステップは、６．０～１０．０のｐＨで行なわれるか、および／または、
前記治療剤及び前記担体分子を複合化させる前記ステップは、０．１時間～４８時間行なわれるか、および／または、
（ｉｖ）前記化合物を薬学的に許容される担体と合わせて、薬学的組成物を形成するステップをさらに含む、請求項１～１３のいずれかに記載の化合物を作製する方法。