

【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】 令和 4 年 8 月 3 日(2022.8.3)

【公開番号】 特開 2020-180110(P2020-180110A)
【公開日】 令和 2 年 11 月 5 日(2020.11.5)
【年通号数】 公開・登録公報 2020-045
【出願番号】 特願 2020-58049(P2020-58049)
【国際特許分類】

A 61 K 31/5517(2006.01)

A 61 K 47/66(2017.01)

A 61 K 39/395(2006.01)

A 61 P 35/00(2006.01)

【F I】

A 61 K 31/5517

A 61 K 47/66

A 61 K 39/395 N

A 61 K 39/395 T

A 61 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】 令和 4 年 7 月 26 日(2022.7.26)

【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】

結合剤およびペイロードを含む結合剤－薬物複合体であって、
結合剤が、

配列番号 9 または 10 のアミノ酸配列を含む C D R－L 1；

配列番号 24 または 25 のアミノ酸配列を含む C D R－L 2；

配列番号 34 または 35 のアミノ酸配列を含む C D R－L 3；

配列番号 58 または 59 のアミノ酸配列を含む C D R－H 1；

配列番号 70 または 71 のアミノ酸配列を含む C D R－H 2；および

配列番号 87 または 88 のアミノ酸配列を含む C D R－H 3 を含む抗体またはその結合断片であり、

ペイロードはピロロベンゾジアゼピン毒素および連結基を含み；

ピロロベンゾジアゼピン毒素は連結基に共有結合で連結され、連結基は結合剤に共有結合で連結され、および結合剤は間葉上皮転換因子（c M E T）の細胞外ドメインに特異的に結合する、結合剤－薬物複合体、および

薬学的に許容される賦形剤、希釈剤、添加剤またはキャリアを含む医薬組成物。

【請求項 2】

結合剤およびペイロードを含む結合剤－薬物複合体であって、

結合剤が、配列番号 105、106、107 および 108 から選択されたアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 46、47、48 および 49 から選択されたアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を有し、

ペイロードはピロロベンゾジアゼピン毒素および連結基を含み；

10

20

30

40

50

ピロロベンゾジアゼピン毒素は連結基に共有結合で連結され、連結基は結合剤に共有結合で連結され、および結合剤は間葉上皮転換因子（cMET）の細胞外ドメインに特異的に結合する、結合剤－薬物複合体

および

薬学的に許容される賦形剤、希釈剤、添加剤またはキャリアを含む医薬組成物。

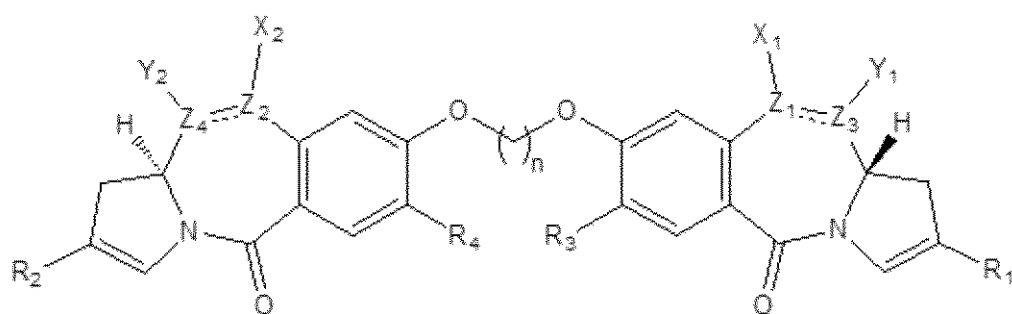
【請求項 3】

結合剤の軽鎖可変領域配列が配列番号 47、および重鎖可変領域配列が配列番号 108 の配列からなる、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 4】

ピロロベンゾジアゼピン毒素が、化学式 I：

【化 1】



(I)

【式中、

Z1 および Z2 は両方とも N であり；

Z3 および Z4 は両方とも C であり；

【化 2】

二重破線  は単結合または二重結合を表し；

n は 1 ～ 10 であり；R3 および R4 のそれぞれは独立して H または C1－4 アルコシルであり；および R1 および R2 のそれぞれは独立して H、C1－5 アルキル、C3－6 シクロアルキル、C2－5 アルケニルおよび R5 で置換されていてもよいフェニルからなる群より選択され、

R5 は、－NH2、－NHR6 および構造：

【化 3】



を有する R7 で置換されたピペラジニルからなる群より選択され、

R6 は連結基を含み、および R7 は H または C1－5 アルキルであり；

X1 はヌルであるか、保護基であるか、または連結基を含み；X2 はヌルであるか、保護基であるか、または連結基を含み；X1、X2、R1 および R2 の 1 つだけが連結基を含み；および Y1 および Y2 のそれぞれが独立してヌル、OH または SO3H のいずれかであり；

ただし、

10

20

30

40

50

【化 4】

- (i) X_1 が連結基を含む場合、 $Z_1 \text{---} Z_3$ はN-Cであり、
- (ii) X_2 が連結基を含む場合、 $Z_2 \text{---} Z_4$ はN-Cであり、
- (iii) X_1 が保護基を含む場合、 $Z_1 \text{---} Z_3$ はN-Cであり、および
- (iv) X_2 が保護基を含む場合、 $Z_2 \text{---} Z_4$ はN-Cであり、

ヌルは、部分が存在しないこと、または必要とされる原子価を完全にするための1つまたは複数の水素が存在することを示す]

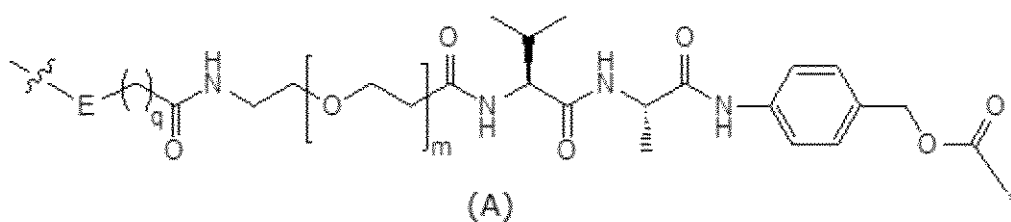
10

の構造を含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項5】

連結基が化学式A：

【化5】



20

[式中、

アスタリスクはピロロベンゾジアゼピン毒素に到着されている点を示し；

波線は結合剤に到着されている点を示し；mは1～20であり；qは0～10であり；

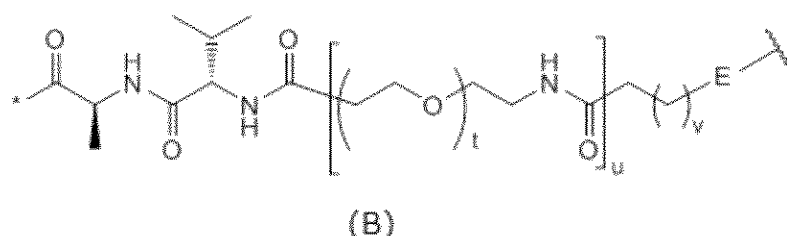
およびEは結合基である]

の構造を含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項6】

連結基が化学式B：

【化6】



30

[式中、

アスタリスクはピロロベンゾジアゼピン毒素に到着されている点を示し；波線は結合剤に到着されている点を示し；Eは結合基であり；vは0～10であり；およびuは0または1であり；uが1である場合、tは1～10である]

の構造を含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

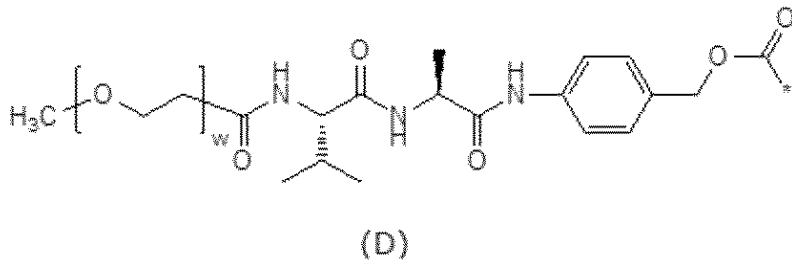
【請求項7】

保護基が以下の構造(D)：

40

50

【化 7】



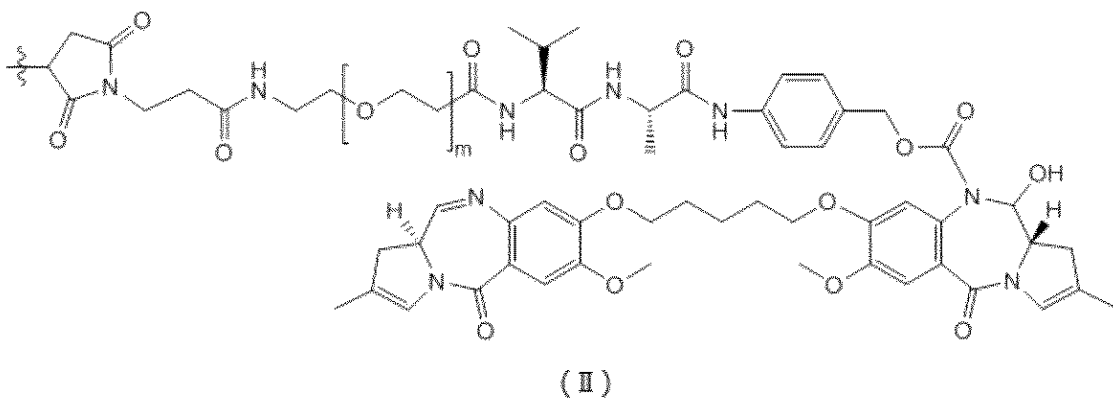
【式中、アスタリスクはピロロベンゾジアゼピン毒素に取着されている点を示し；および 10
w は 1 ～ 5 である】

を有する、請求項 4 ～ 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

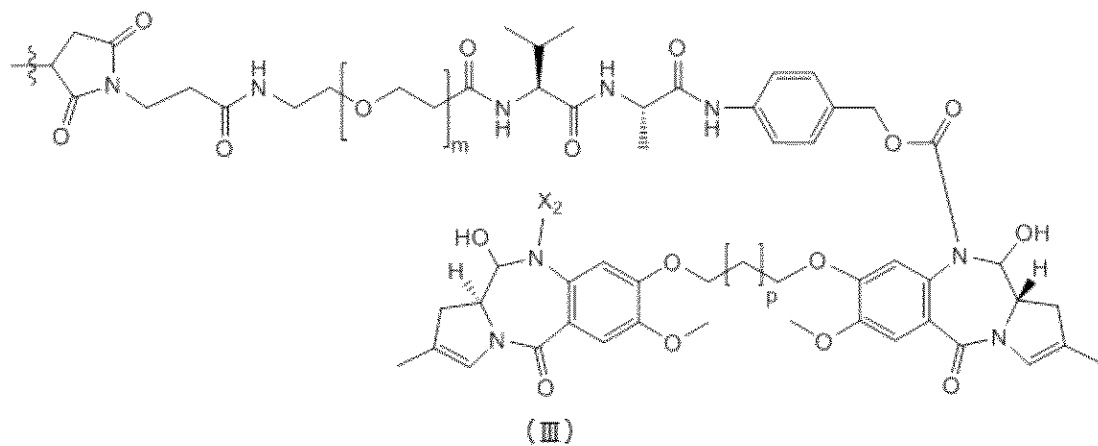
ペイロードが

【化 8】



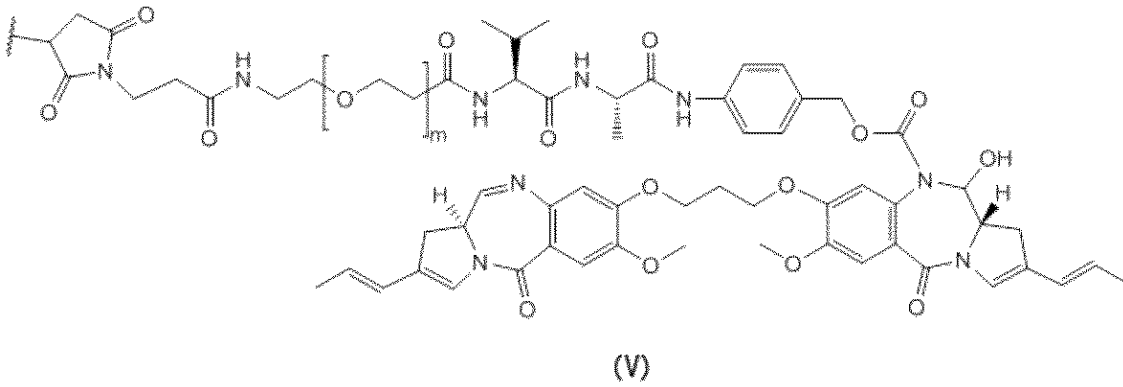
【式中、m は 8 である】；

【化 9】



【式中、m は 8 であり、p は 3 であり、および X₂ は保護基である】；

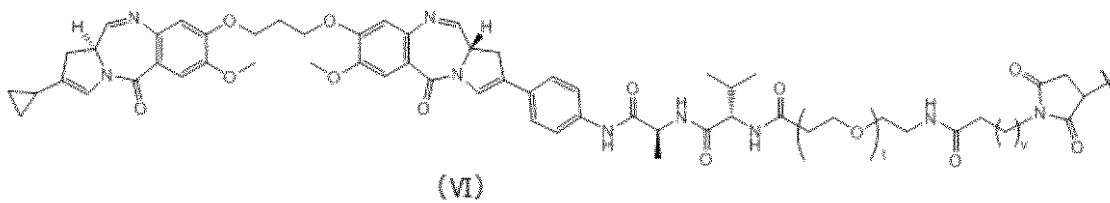
【化 1 0】



10

【式中、mは8である】；

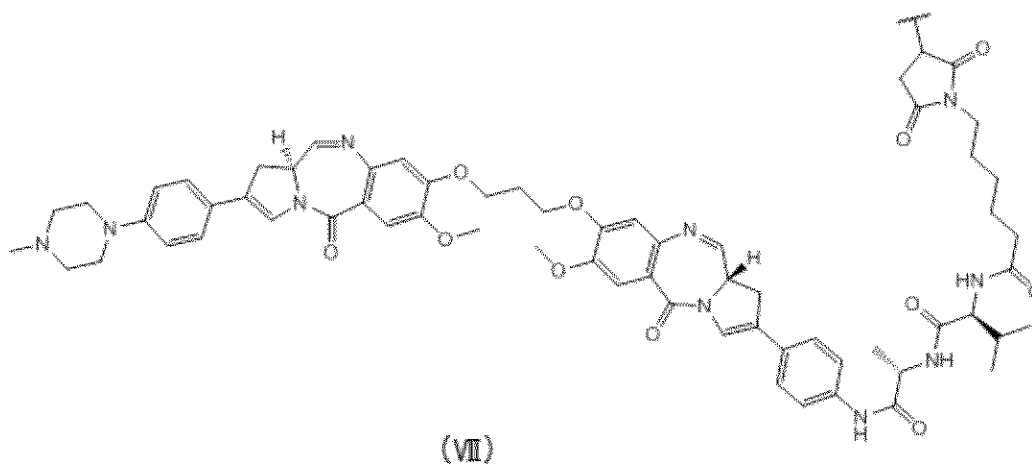
【化 1 1】



20

【式中、tは8であり、およびvは1である】；および

【化 1 2】



30

【式II、III、V、VIおよびVIIにおいて、波線は結合剤に取着されている点を示す】
 からなる群より選択される構造を含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

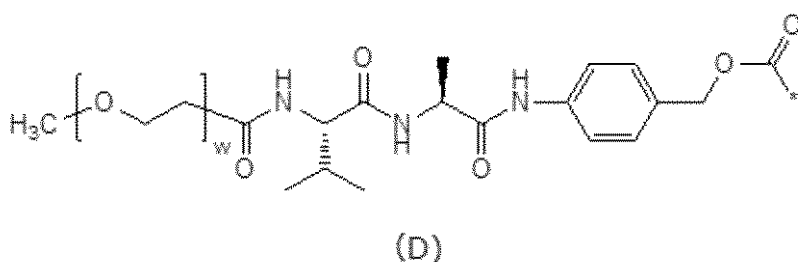
40

【請求項9】

ペイロードが式(III)であり、X₂の保護基が以下の構造(D)：

50

【化 1 3】



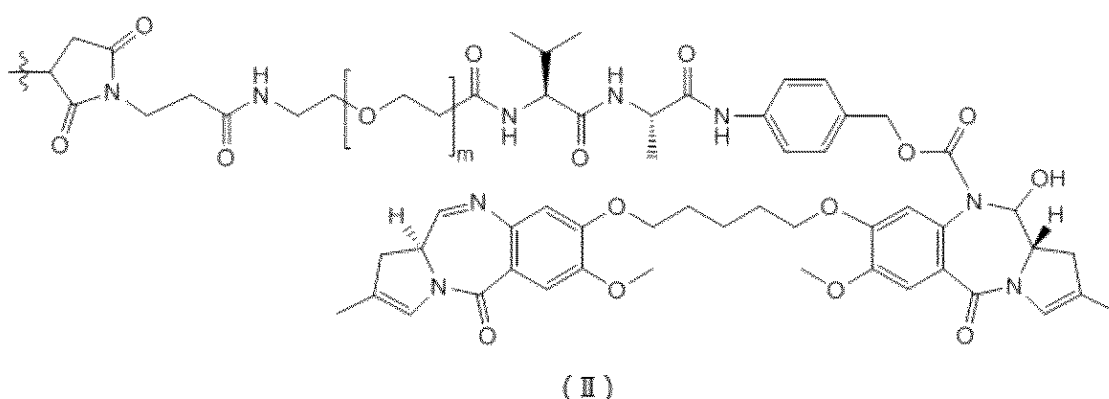
【式中、アスタリスクはペイロードに取着されている点を示し；およびwは1～5である】 10

を有する、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項10】

化学式（II）：

【化 1 4】



【式中、mは8であり、波線は結合剤のチオール基に取着されている点を示す】
の構造を有するペイロードを含む、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項11】

結合剤がヒトcMET、サルcMETまたはラットcMETに特異的に結合する、請求項1～10のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項12】

結合剤がcMET変異体の細胞外ドメインに特異的に結合する、請求項1～11のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項13】

腫瘍性障害またはがんを治療するためのものである、請求項1～12のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項14】

腫瘍性障害またはがんが、癌腫、肉腫、神経芽腫、膠芽細胞腫、骨髄腫、リンパ腫、黒色腫、固形腫瘍、および軟組織腫瘍からなる群から選択される、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項15】

腫瘍性障害またはがんが、膀胱がん、乳がん、結腸直腸がん、胃がん、膵臓がん、食道がん、肝臓がん、肝細胞がん、下咽頭がん、肺がん、腺がん、卵巣がんおよび腎臓がんからなる群から選択される、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項16】

腫瘍性障害またはがんが、膵臓腺がん、膵神経内分泌がん、結腸直腸腺がん、小腸悪性腫瘍、胆管がん、非小細胞肺癌（NSCLC）、甲状腺がん、食道もしくは食道胃接合部（EGJ）がん、胃腺がん、肝臓肝細胞がん、頭頸部扁平上皮がん、女性生殖器悪性腫

10

20

30

40

50

瘍、乳がん、トリプルネガティブ乳がん、肺小細胞がん、卵巣表面上皮がん、後腹膜もしくは腹膜肉腫、前立腺腺がん、神経内分泌腫瘍、消化管間質腫瘍、膠芽細胞腫および非上皮性卵巣がんからなる群から選択される、請求項 14 または 15 に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50