

【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 1 年 11 月 28 日 (2019.11.28)

【公表番号】特表 2018-533568 (P2018-533568A)

【公表日】平成 30 年 11 月 15 日 (2018.11.15)

【年通号数】公開・登録公報 2018-044

【出願番号】特願 2018-520096 (P2018-520096)

【国際特許分類】

C 07H 15/20 (2006.01)

A 61K 47/68 (2017.01)

A 61P 35/00 (2006.01)

C 07K 16/30 (2006.01)

【FI】

C 07H 15/20 C S P

A 61K 47/68

A 61P 35/00

C 07K 16/30

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 10 月 17 日 (2019.10.17)

【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

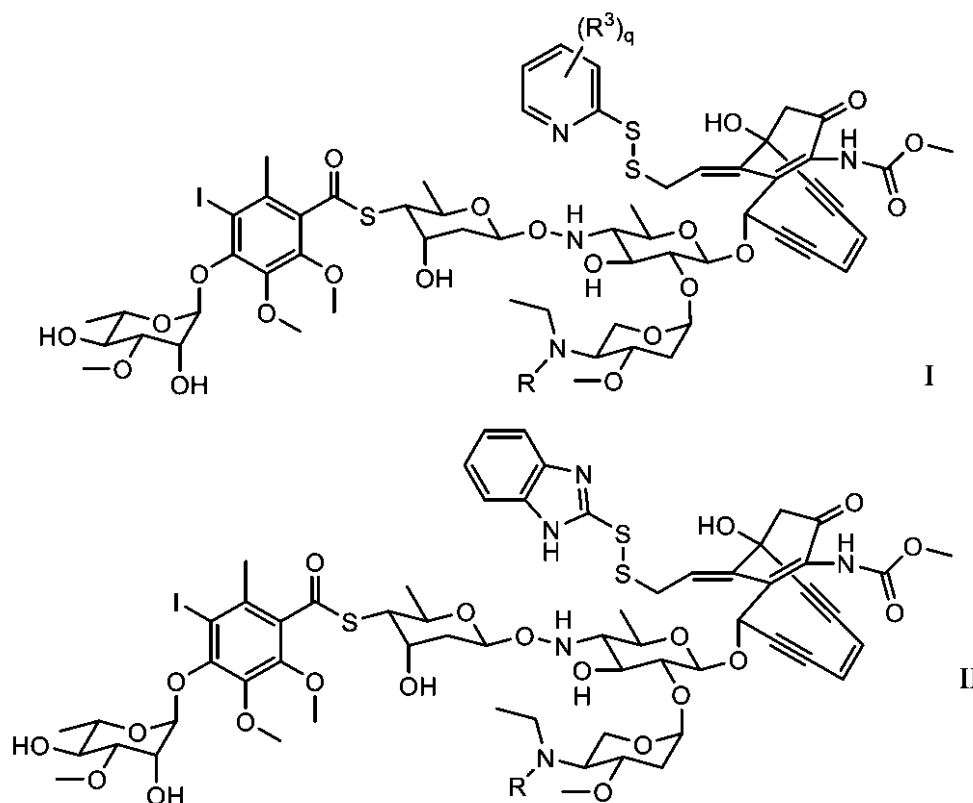
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I または式 II、

【化 9】



の薬物中間体組成物であって、

式中、Rは、H、 $-C(O)R^1$ 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-S(O)_2R^1$ 、及び $-S(O)_2NR^2R^1$ から選択され、 R^1 及び R^2 は、独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル及び $C_6 - C_{20}$ アリールから選択され、 R^3 は、 NO_2 、Cl、F、CN、 CO_2H 、及びBrから選択され、qは、0、1、または2である、前記薬物中間体組成物。

【請求項 2】

Rが、 $-C(O)CH_3$ である、請求項 1 に記載の薬物中間体組成物。

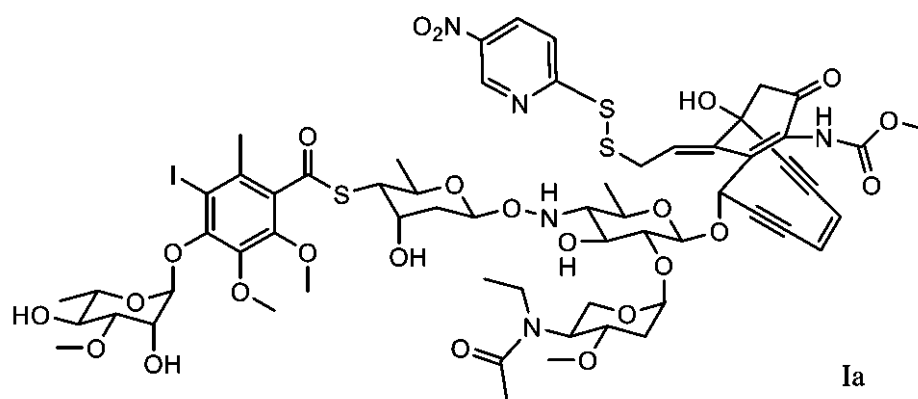
【請求項 3】

R^3 が NO_2 であり、qが1である、請求項 1 または請求項 2 に記載の薬物中間体組成物。

【請求項 4】

式 Ia、

【化 10】

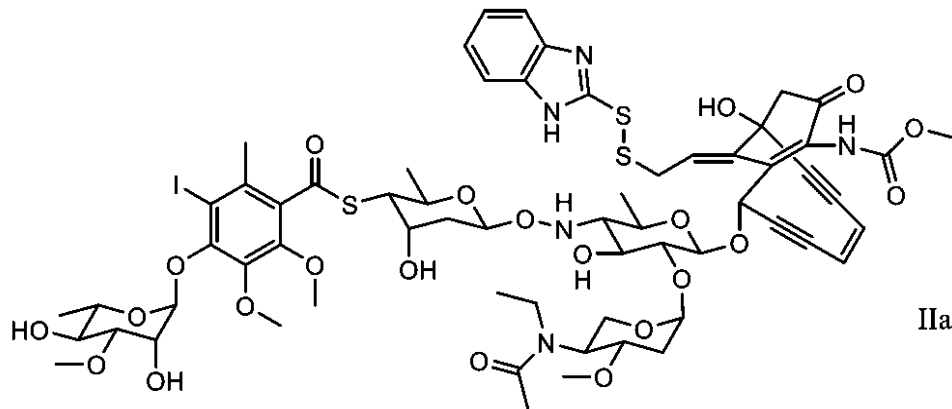


を有する、請求項 3 に記載の薬物中間体組成物。

【請求項 5】

式 II a、

【化 1 1】

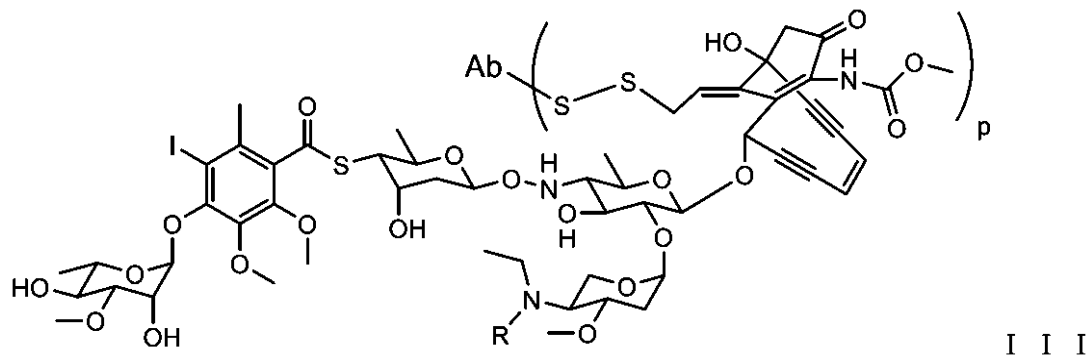


を有する、請求項 1 または請求項 2 に記載の薬物中間体組成物。

【請求項 6】

式 I I I、

【化 1 2】



を有する抗体 - 薬物コンジュゲート化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、R は、H、 $-C(O)R^1$ 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-S(O)_2R^1$ 、及び $-S(O)_2NR^2R^1$ から選択され、

R¹ 及び R² は、独立して、C₁ - C₆ アルキル及び C₆ - C₂₀ アリールから選択され、

p は、1 ~ 8 の整数であり、

Ab は、(1) ~ (53)：

- (1) BMPR1B (骨形成タンパク質受容体 I B 型)、
- (2) E16 (LAT1、SLC7A5)、
- (3) STEAP1 (前立腺の 6 回膜貫通上皮抗原)、
- (4) MUC16 (0772P、CA125)、
- (5) MPF (MPF、MSLN、SMR、巨核球増強因子、メソテリン)、
- (6) Nap12b (NAPI-3B、NPTIIB、SLC34A2、溶質輸送体ファミリー 34 (リン酸ナトリウム)、メンバー 2、II 型ナトリウム依存性リン酸輸送体 3b)、
- (7) Sema5b (FLJ10372、KIAA1445、Mm.42015、SEMA5B、SEMA5G、セマフォリン 5b H1log、セマドメイン、7 回トロンボスポンジン反復 (1 型及び 1 型様)、膜貫通ドメイン (TM)、及び短い細胞質ドメイン、(セマフォリン) 5B)、
- (8) PSCA h1g (2700050C12Rik、C530008O16Rik、RIKEN cDNA 2700050C12、RIKEN cDNA 2700050C12 遺伝子)、
- (9) ETBR (エンドセリン B 型受容体)、
- (10) MSG783 (RNF124、仮説上のタンパク質 FLJ20315)、

- (1 1) S T E A P 2 (H G N C _ 8 6 3 9 、 I P C A - 1 、 P C A N A P 1 、 S T A M P 1 、 S T E A P 2 、 S T M P 、 前立腺癌関連遺伝子 1 、 前立腺癌関連タンパク質 1 、 前立腺の 6 回膜貫通上皮抗原 2 、 6 回膜貫通前立腺タンパク質) 、
- (1 2) T r p M 4 (B R 2 2 4 5 0 、 F L J 2 0 0 4 1 、 T R P M 4 、 T R P M 4 B 、 一過性受容器電位カチオンチャネル、サブファミリー M 、メンバー 4) 、
- (1 3) C R I P T O (C R 、 C R 1 、 C R G F 、 C R I P T O 、 T D G F 1 、 奇形癌由来の成長因子) 、
- (1 4) C D 2 1 (C R 2 (補体受容体 2) または C 3 D R (C 3 d / エプスタイン・バーウイルス受容体) または H s . 7 3 7 9 2) 、
- (1 5) C D 7 9 b (C D 7 9 B 、 C D 7 9 、 I G b (免疫グロブリン関連ベータ) 、 B 2 9) 、
- (1 6) F c R H 2 (I F G P 4 、 I R T A 4 、 S P A P 1 A (S H 2 ドメイン含有ホスファターゼアンカータンパク質 1 a) 、 S P A P 1 B 、 S P A P 1 C) 、
- (1 7) H E R 2 、
- (1 8) N C A 、
- (1 9) M D P 、
- (2 0) I L 2 0 R 、
- (2 1) プレビカン、
- (2 2) E p h B 2 R 、
- (2 3) A S L G 6 5 9 、
- (2 4) P S C A 、
- (2 5) G E D A 、
- (2 6) B A F F - R (B 細胞活性化因子受容体、B L y S 受容体 3 、 B R 3) 、
- (2 7) C D 2 2 (B 細胞受容体 C D 2 2 - B アイソフォーム) 、
- (2 8) C D 7 9 a (C D 7 9 A 、 C D 7 9 、 免疫グロブリン関連アルファ) 、
- (2 9) C X C R 5 (パーキットリンバ腫受容体 1) 、
- (3 0) H L A - D O B (M H C クラス I I 分子のベータサブユニット (I a 抗原)) 、
- (3 1) P 2 X 5 (プリン受容体 P 2 X リガンド開口型イオンチャネル 5) 、
- (3 2) C D 7 2 (B 細胞分化抗原 C D 7 2 、 L y b - 2) 、
- (3 3) L Y 6 4 (リンパ球抗原 6 4 (R P 1 0 5) 、 ロイシンリッチ反復 (L R R) ファミリーの I 型膜タンパク質) 、
- (3 4) F c R H 1 (F c 受容体様タンパク質 1) 、
- (3 5) F c R H 5 (I R T A 2 、 免疫グロブリンスーパーファミリー受容体転位関連 2) 、
- (3 6) T E N B 2 (推定上の膜貫通プロテオグリカン) 、
- (3 7) P M E L 1 7 (s i l v e r 相同体、S I L V 、 D 1 2 S 5 3 E 、 P M E L 1 7 、 S I 、 S I L) 、
- (3 8) T M E F F 1 (E G F 様ドメイン及び 2 つのフォリスタチン様ドメインを有する膜貫通タンパク質 1 、 トモレグリン - 1) 、
- (3 9) G D N F - R a 1 (G D N F ファミリー受容体アルファ 1 、 G F R A 1 、 G D N F R 、 G D N F R A 、 R E T L 1 、 T R N R 1 、 R E T 1 L 、 G D N F R - アルファ 1 、 G F R - A L P H A - 1) 、
- (4 0) L y 6 E (リンパ球抗原 6 複合体、遺伝子座 E 、 L y 6 7 、 R I G - E 、 S C A - 2 、 T S A - 1) 、
- (4 1) T M E M 4 6 (s h i s a 相同体 2 (X e n o p u s l a e v i s) 、 S H I S A 2) 、
- (4 2) L y 6 G 6 D (リンパ球抗原 6 複合体、遺伝子座 G 6 D 、 L y 6 - D 、 M E G T 1) 、
- (4 3) L G R 5 (ロイシンリッチ反復含有 G タンパク質結合型受容体 5 、 G P R 4 9 、 G P R 6 7) 、

(44) RET (ret 癌原遺伝子、MEN2A、HSCR1、MEN2B、MTC1、PTC、CDHF12、Hs.168114、RET51、RET-ELE1)、
(45) LY6K (リンパ球抗原6複合体、遺伝子座K、LY6K、HSJ001348、FLJ35226)、
(46) GPR19 (Gタンパク質結合型受容体19、Mm.4787)、
(47) GPR54 (KISS1受容体、KISS1R、GPR54、HOT7T175、AXOR12)、
(48) ASPHD1 (アスパラギン酸ベータヒドロキシラーゼドメイン含有1、LOC253982)、
(49) チロシナーゼ (TYR、OCAIA、OCA1A、チロシナーゼ、SHEP3)、
(50) TMEM118 (ringフィンガータンパク質、膜貫通2、RNFT2、FLJ14627)、
(51) GPR172A (Gタンパク質結合型受容体172A、GPCR41、FLJ11856、D15Ert d747e)、
(52) CD33、ならびに
(53) CLL-1から選択される1つ以上の腫瘍関連抗原または細胞表面受容体に結合する抗体である、前記抗体-薬物コンジュゲート化合物。

【請求項7】

Abが、システイン操作抗体である、請求項6に記載の抗体-薬物コンジュゲート化合物。

【請求項8】

前記システイン操作抗体が、LC K149C、HC A140、HC A118C、及びHC L177Cから選択された変異体である、請求項7に記載の抗体-薬物コンジュゲート化合物。

【請求項9】

Abが、抗HER2 4D5、抗CD22、抗CD33、抗Ly6E、抗Napi3b、抗HER2 7C2、及び抗CLL-1から選択される、請求項6～8のいずれか1項に記載の抗体-薬物コンジュゲート化合物。

【請求項10】

pが、1、2、3、または4である、請求項6～9のいずれか1項に記載の抗体-薬物コンジュゲート化合物。

【請求項11】

前記抗体-薬物コンジュゲート化合物の混合物における1抗体当たりの平均薬物負荷が、約2～約5である、請求項6～9のいずれか1項に記載の抗体-薬物コンジュゲート化合物の混合物。

【請求項12】

請求項6～10のいずれか1項に記載の抗体-薬物コンジュゲート化合物もしくは請求項11に記載の混合物、及び薬学的に許容される希釈剤、担体、または賦形剤を含む、薬学的組成物。

【請求項13】

治療有効量の化学療法剤をさらに含む、請求項12に記載の薬学的組成物。

【請求項14】

哺乳動物における癌の治療のための医薬品の製造における請求項6～10のいずれか1項に記載の抗体-薬物コンジュゲート化合物または請求項11に記載の混合物の使用。

【請求項15】

癌の治療のための、請求項12に記載の薬学的組成物。

【請求項16】

前記組成物が、化学療法剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項15に記載の薬学的組成物。

【請求項 17】

癌の治療のための、請求項 6 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート化合物または請求項 11 に記載の混合物を含む組成物。

【請求項 18】

請求項 6 の抗体 - 薬物コンジュゲート化合物の作製方法であって、

(a) (1) ～ (53) :

(1) BMPRII (骨形成タンパク質受容体 II 型)、

(2) E16 (LAT1、SLC7A5)、

(3) STEAP1 (前立腺の 6 回膜貫通上皮抗原)、

(4) MUC16 (0772P、CA125)、

(5) MPF (MPF、MSLN、SMR、巨核球増強因子、メソテリン)、

(6) Napi2b (NAPI-3B、NPTIIB、SLC34A2、溶質輸送体ファミリー 34 (リン酸ナトリウム)、メンバー 2、II 型ナトリウム依存性リン酸輸送体 3b)、

(7) Sema5b (FLJ10372、KIAA1445、Mm.42015、SEMA5B、SEMA6、セマフォリン 5b Hlog、セマドメイン、7 回トロンボスポンジン反復 (1 型及び 1 型様)、膜貫通ドメイン (TM)、及び短い細胞質ドメイン、(セマフォリン) 5B)、

(8) PSCA hlg (2700050C12Rik、C530008O16Rik、RIKEN cDNA 2700050C12、RIKEN cDNA 2700050C12 遺伝子)、

(9) ETBR (エンドセリン B 型受容体)、

(10) MSG783 (RNF124、仮説上のタンパク質 FLJ20315)、

(11) STEAP2 (HGNC_8639、IPCA-1、PCANAP1、STAMP1、STEAP2、STMP、前立腺癌関連遺伝子 1、前立腺癌関連タンパク質 1、前立腺の 6 回膜貫通上皮抗原 2、6 回膜貫通前立腺タンパク質)、

(12) TrpM4 (BR22450、FLJ20041、TRPM4、TRPM4B、一過性受容器電位カチオンチャネル、サブファミリー M、メンバー 4)、

(13) CRIPTO (CR、CR1、CRGF、CRIPTO、TDGF1、奇形癌由来の成長因子)、

(14) CD21 (CR2 (補体受容体 2) または CD22 (CD22 / エプスタイン・バーウイルス受容体) または Hs.73792)、

(15) CD79b (CD79B、CD79、IGb (免疫グロブリン関連ベータ)、B29)、

(16) FcRH2 (IFGP4、IRTA4、SPAP1A (SH2 ドメイン含有ホスファターゼアンカータンパク質 1a)、SPAP1B、SPAP1C)、

(17) HER2、

(18) NCA、

(19) MDP、

(20) IL20R、

(21) プレピカン、

(22) EphB2R、

(23) ASLG659、

(24) PSCA、

(25) GEDA、

(26) BAFF-R (B 細胞活性化因子受容体、BlyS 受容体 3、BR3)、

(27) CD22 (B 細胞受容体 CD22 - B アイソフォーム)、

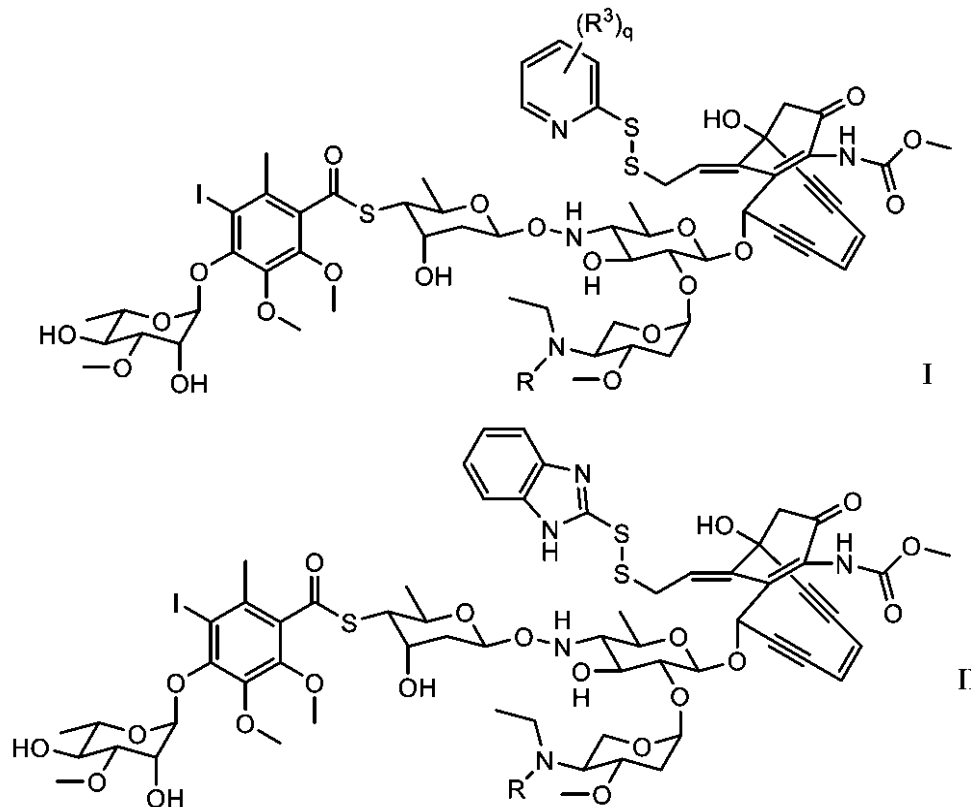
(28) CD79a (CD79A、CD79、免疫グロブリン関連アルファ)、

(29) CXCR5 (パーキットリンパ腫受容体 1)、

(30) HLA-DOB (MHC クラス II 分子のベータサブユニット (Ia 抗原))、

- (3 1) P 2 X 5 (ブリン受容体 P 2 X リガンド開口型イオンチャネル 5) 、
(3 2) C D 7 2 (B 細胞分化抗原 C D 7 2 、 L y b - 2) 、
(3 3) L Y 6 4 (リンパ球抗原 6 4 (R P 1 0 5) 、ロイシンリッチ反復 (L R R) ファミリーの I 型膜タンパク質) 、
(3 4) F c R H 1 (F c 受容体様タンパク質 1) 、
(3 5) F c R H 5 (I R T A 2 、免疫グロブリンスーパーファミリー受容体転位関連 2) 、
(3 6) T E N B 2 (推定上の膜貫通プロテオグリカン) 、
(3 7) P M E L 1 7 (s i l v e r 相同体、S I L V 、D 1 2 S 5 3 E 、P M E L 1 7 、S I 、S I L) 、
(3 8) T M E F F 1 (E G F 様ドメイン及び 2 つのフォリスタチン様ドメインを有する膜貫通タンパク質 1 、トモレグリン - 1) 、
(3 9) G D N F - R a 1 (G D N F ファミリー受容体アルファ 1 、G F R A 1 、G D N F R 、G D N F R A 、R E T L 1 、T R N R 1 、R E T 1 L 、G D N F R - アルファ 1 、G F R - A L P H A - 1) 、
(4 0) L y 6 E (リンパ球抗原 6 複合体、遺伝子座 E 、L y 6 7 、R I G - E 、S C A - 2 、T S A - 1) 、
(4 1) T M E M 4 6 (s h i s a 相同体 2 (X e n o p u s l a e v i s) 、S H I S A 2) 、
(4 2) L y 6 G 6 D (リンパ球抗原 6 複合体、遺伝子座 G 6 D 、L y 6 - D 、M E G T 1) 、
(4 3) L G R 5 (ロイシンリッチ反復含有 G タンパク質結合型受容体 5 、G P R 4 9 、G P R 6 7) 、
(4 4) R E T (r e t 癌原遺伝子、M E N 2 A 、H S C R 1 、M E N 2 B 、M T C 1 、P T C 、C D H F 1 2 、H s . 1 6 8 1 1 4 、R E T 5 1 、R E T - E L E 1) 、
(4 5) L Y 6 K (リンパ球抗原 6 複合体、遺伝子座 K 、L Y 6 K 、H S J 0 0 1 3 4 8 、F L J 3 5 2 2 6) 、
(4 6) G P R 1 9 (G タンパク質結合型受容体 1 9 、M m . 4 7 8 7) 、
(4 7) G P R 5 4 (K I S S 1 受容体、K I S S 1 R 、G P R 5 4 、H O T 7 T 1 7 5 、A X O R 1 2) 、
(4 8) A S P H D 1 (アスパラギン酸ベータヒドロキシラーゼドメイン含有 1 、L O C 2 5 3 9 8 2) 、
(4 9) チロシナーゼ (T Y R 、O C A I A 、O C A 1 A 、チロシナーゼ、S H E P 3) 、
(5 0) T M E M 1 1 8 (r i n g フィンガータンパク質、膜貫通 2 、R N F T 2 、F L J 1 4 6 2 7) 、
(5 1) G P R 1 7 2 A (G タンパク質結合型受容体 1 7 2 A 、G P C R 4 1 、F L J 1 1 8 5 6 、D 1 5 E r t d 7 4 7 e) 、
(5 2) C D 3 3 、ならびに
(5 3) C L L - 1 から選択される 1 つ以上の腫瘍関連抗原または細胞表面受容体に結合する抗体を、
(b) 式 I または式 I I

【化 1 3】



(式中、Rは、H、 $-C(O)R^1$ 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-S(O)_2R^1$ 、及び $-S(O)_2NR^2R^1$ から選択され、 R^1 及び R^2 は、独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル及び $C_6 - C_{20}$ アリールから選択され、 R^3 は、 NO_2 、Cl、F、CN、 CO_2H 、及びBrから選択され、qは、0、1、または2である)の薬物中間体と反応させることを含む、前記方法。

【請求項 19】

A bが、システイン操作抗体である、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記システイン操作抗体が、LC K 149 C、HC A 140、HC A 118 C、及びHC L 177 Cから選択された変異体である、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 21】

A bが、抗HER2 4D5、抗CD22、抗CD33、抗Ly6E、抗Napi3b、抗HER2 7C2、及び抗CLL-1から選択される、請求項 18 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 22】

pが、1、2、3、または4である、請求項 18 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 23】

結果として生じる生成物が、前記抗体 - 薬物コンジュゲート化合物の混合物であり、前記抗体 - 薬物コンジュゲート化合物の混合物における 1 抗体当たりの平均薬物負荷が、約 2 ~ 約 5 である、請求項 18 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 24】

請求項 12 に記載の薬学的組成物、容器、及び前記薬学的組成物が癌の治療に使用され得ることを示す添付文書またはラベルを含む、製造品。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0253

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0253】

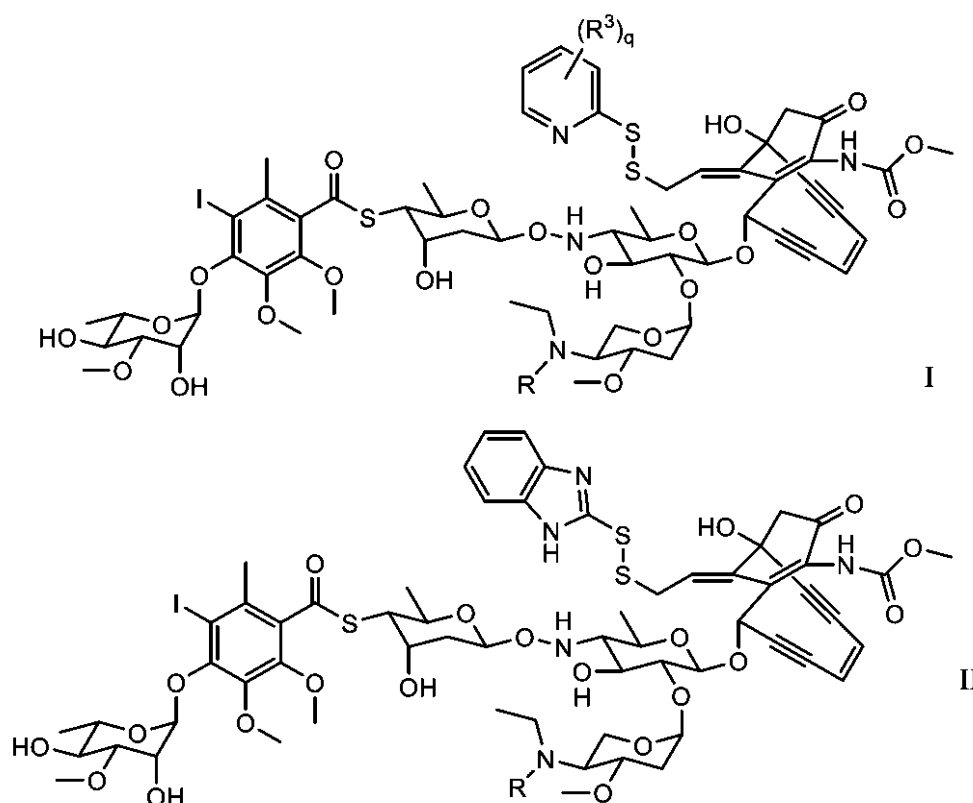
この明細書は、最良の態様を含む、本発明を開示するために実施例を用いており、また、いかなる当業者も本発明を実施することができるように実施例を用いており、任意のデバイスまたはシステムを製作し使用し、任意の組み込まれた方法を実行することを含んでいる。本発明の特許可能な範囲は、特許請求の範囲によって定義され、当業者が想到するその他の実施例を含むことができる。このような他の実施例が特許請求の範囲の文字通りの言葉と異なる構造要素を有する場合、または、それらが特許請求の範囲の文字通りの言葉と実質的な差異がなく等価な構造要素を含む場合には、このような他の実施例は特許請求の範囲内であることを意図している。

本発明の実施形態の例として、以下の項目が挙げられる。

(項目1)

式Iまたは式II、

【化9】



の薬物中間体組成物であって、

式中、Rは、H、 $-C(O)R^1$ 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-S(O)_2R^1$ 、及び $-S(O)_2NR^2R^1$ から選択され、 R^1 及び R^2 は、独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル及び $C_6 - C_{20}$ アリールから選択され、 R^3 は、 NO_2 、Cl、F、CN、 CO_2H 、及びBrから選択され、qは、0、1、または2である、前記薬物中間体組成物。

(項目2)

Rが、 $-C(O)CH_3$ である、項目1に記載の薬物中間体組成物。

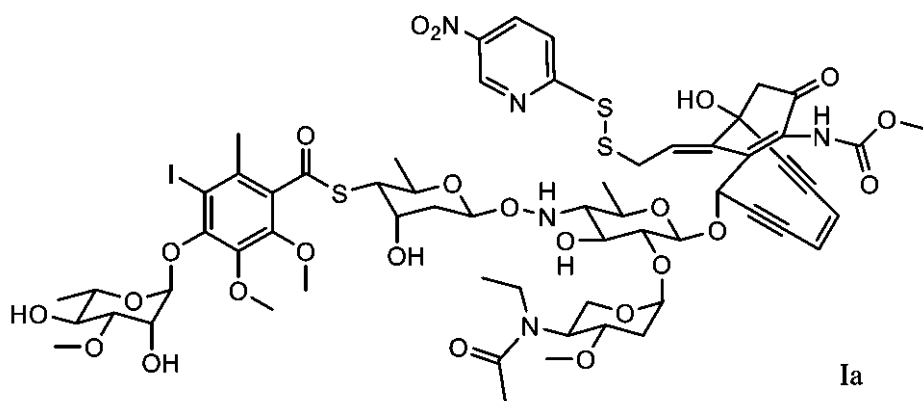
(項目3)

R^3 が NO_2 であり、qが1である、項目1または項目2に記載の薬物中間体組成物。

(項目4)

式Ia、

【化 10】

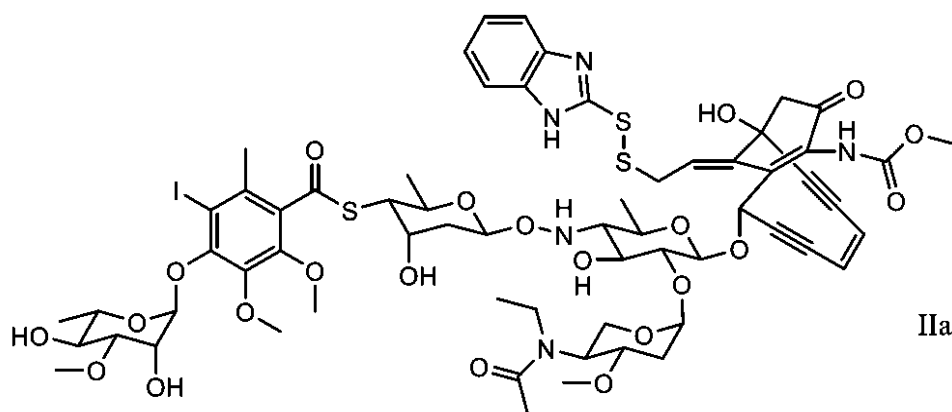


を有する、項目 3 に記載の薬物中間体組成物。

(項目 5)

式 I I a、

【化 11】

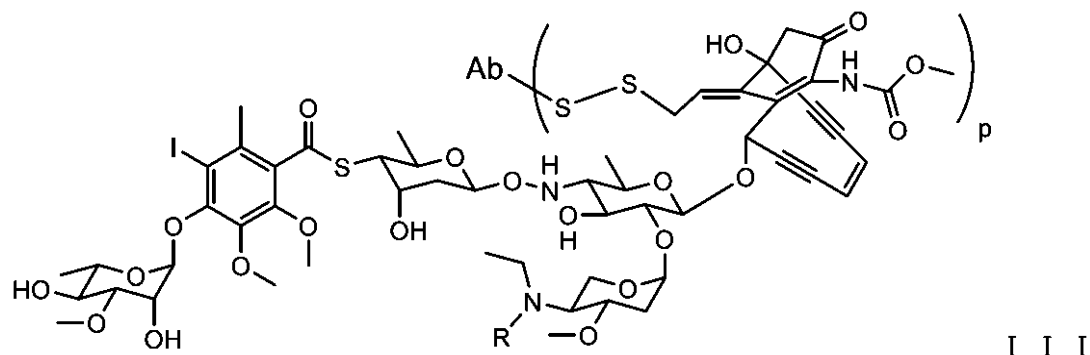


を有する、項目 1 または項目 2 に記載の薬物中間体組成物。

(項目 6)

式 I I I、

【化 12】



を有する抗体 - 薬物コンジュゲート化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、
 式中、R は、H、 $-C(O)R^1$ 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-S(O)_2R^1$ 、及び $-S(O)_2NR^2R^1$ から選択され、

R¹ 及び R² は、独立して、C₁ - C₆ アルキル及び C₆ - C₂₀ アリールから選択され

p は、1 ~ 8 の整数であり、

Ab は、(1) ~ (53) :

(1) B M P R 1 B (骨形成タンパク質受容体 I B 型)、

- (2) E 1 6 (L A T 1、S L C 7 A 5)、
 (3) S T E A P 1 (前立腺の 6 回膜貫通上皮抗原)、
 (4) M U C 1 6 (0 7 7 2 P、C A 1 2 5)、
 (5) M P F (M P F、M S L N、S M R、巨核球増強因子、メソテリン)、
 (6) N a p i 2 b (N A P I - 3 B、N P T I I b、S L C 3 4 A 2、溶質輸送体ファミリ-34 (リン酸ナトリウム)、メンバー2、I I 型ナトリウム依存性リン酸輸送体3 b)、
 (7) S e m a 5 b (F L J 1 0 3 7 2、K I A A 1 4 4 5、M m . 4 2 0 1 5、S E M A 5 B、S E M A G、セマフォリン5 b H l o g、セマドメイン、7 回トロンボスポンジン反復 (1 型及び1 型様)、膜貫通ドメイン (T M)、及び短い細胞質ドメイン、(セマフォリン) 5 B)、
 (8) P S C A h l g (2 7 0 0 0 5 0 C 1 2 R i k、C 5 3 0 0 0 8 O 1 6 R i k、R I K E N c D N A 2 7 0 0 0 5 0 C 1 2、R I K E N c D N A 2 7 0 0 0 5 0 C 1 2 遺伝子)、
 (9) E T B R (エンドセリン B 型受容体)、
 (1 0) M S G 7 8 3 (R N F 1 2 4、仮説上のタンパク質 F L J 2 0 3 1 5)、
 (1 1) S T E A P 2 (H G N C _ 8 6 3 9、I P C A - 1、P C A N A P 1、S T A M P 1、S T E A P 2、S T M P、前立腺癌関連遺伝子1、前立腺癌関連タンパク質1、前立腺の 6 回膜貫通上皮抗原2、6 回膜貫通前立腺タンパク質)、
 (1 2) T r p M 4 (B R 2 2 4 5 0、F L J 2 0 0 4 1、T R P M 4、T R P M 4 B、一過性受容器電位カチオンチャネル、サブファミリーM、メンバー4)、
 (1 3) C R I P T O (C R、C R 1、C R G F、C R I P T O、T D G F 1、奇形癌由来の成長因子)、
 (1 4) C D 2 1 (C R 2 (補体受容体2) または C 3 D R (C 3 d / エプスタイン・バーウイルス受容体) または H s . 7 3 7 9 2)、
 (1 5) C D 7 9 b (C D 7 9 B、C D 7 9、I G b (免疫グロブリン関連ベータ)、B 2 9)、
 (1 6) F c R H 2 (I F G P 4、I R T A 4、S P A P 1 A (S H 2 ドメイン含有ホスファターゼアンカータンパク質 1 a)、S P A P 1 B、S P A P 1 C)、
 (1 7) H E R 2、
 (1 8) N C A、
 (1 9) M D P、
 (2 0) I L 2 0 R、
 (2 1) プレピカン、
 (2 2) E p h B 2 R、
 (2 3) A S L G 6 5 9、
 (2 4) P S C A、
 (2 5) G E D A、
 (2 6) B A F F - R (B 細胞活性化因子受容体、B L y S 受容体3、B R 3)、
 (2 7) C D 2 2 (B 細胞受容体 C D 2 2 - B アイソフォーム)、
 (2 8) C D 7 9 a (C D 7 9 A、C D 7 9、免疫グロブリン関連アルファ)、
 (2 9) C X C R 5 (パーキットリンパ腫受容体1)、
 (3 0) H L A - D O B (M H C クラス I I 分子のベータサブユニット (I a 抗原))、
 (3 1) P 2 X 5 (プリン受容体 P 2 X リガンド開口型イオンチャネル5)、
 (3 2) C D 7 2 (B 細胞分化抗原 C D 7 2、L y b - 2)、
 (3 3) L Y 6 4 (リンパ球抗原 6 4 (R P 1 0 5)、ロイシンリッチ反復 (L R R) ファミリーの I 型膜タンパク質)、
 (3 4) F c R H 1 (F c 受容体様タンパク質1)、
 (3 5) F c R H 5 (I R T A 2、免疫グロブリンスーパーファミリー受容体転位関連2)、

- (3 6) T E N B 2 (推定上の膜貫通プロテオグリカン)、
 (3 7) P M E L 1 7 (s i l v e r 相同体、S I L V、D 1 2 S 5 3 E、P M E L 1 7、S I、S I L)、
 (3 8) T M E F F 1 (E G F 様ドメイン及び2つのフォリスタチン様ドメインを有する膜貫通タンパク質1、トモレグリン - 1)、
 (3 9) G D N F - R a 1 (G D N F ファミリー受容体アルファ1、G F R A 1、G D N F R、G D N F R A、R E T L 1、T R N R 1、R E T 1 L、G D N F R - アルファ1、G F R - A L P H A - 1)、
 (4 0) L y 6 E (リンパ球抗原6複合体、遺伝子座E、L y 6 7、R I G - E、S C A - 2、T S A - 1)、
 (4 1) T M E M 4 6 (s h i s a 相同体2 (X e n o p u s l a e v i s)、S H I S A 2)、
 (4 2) L y 6 G 6 D (リンパ球抗原6複合体、遺伝子座G 6 D、L y 6 - D、M E G T 1)、
 (4 3) L G R 5 (ロイシンリッチ反復含有Gタンパク質結合型受容体5、G P R 4 9、G P R 6 7)、
 (4 4) R E T (r e t 癌原遺伝子、M E N 2 A、H S C R 1、M E N 2 B、M T C 1、P T C、C D H F 1 2、H s . 1 6 8 1 1 4、R E T 5 1、R E T - E L E 1)、
 (4 5) L Y 6 K (リンパ球抗原6複合体、遺伝子座K、L Y 6 K、H S J 0 0 1 3 4 8、F L J 3 5 2 2 6)、
 (4 6) G P R 1 9 (Gタンパク質結合型受容体19、M m . 4 7 8 7)、
 (4 7) G P R 5 4 (K I S S 1 受容体、K I S S 1 R、G P R 5 4、H O T 7 T 1 7 5、A X O R 1 2)、
 (4 8) A S P H D 1 (アスパラギン酸ベータヒドロキシラーゼドメイン含有1、L O C 2 5 3 9 8 2)、
 (4 9) チロシナーゼ (T Y R、O C A I A、O C A 1 A、チロシナーゼ、S H E P 3)、
 (5 0) T M E M 1 1 8 (r i n g フィンガータンパク質、膜貫通2、R N F T 2、F L J 1 4 6 2 7)、
 (5 1) G P R 1 7 2 A (Gタンパク質結合型受容体172A、G P C R 4 1、F L J 1 1 8 5 6、D 1 5 E r t d 7 4 7 e)、
 (5 2) C D 3 3、ならびに
 (5 3) C L L - 1 から選択される1つ以上の腫瘍関連抗原または細胞表面受容体に結合する抗体である、前記抗体 - 薬物コンジュゲート化合物。
 (項目 7)
 A b が、システイン操作抗体である、項目 6 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート化合物。
 (項目 8)
 前記システイン操作抗体が、L C K 1 4 9 C、H C A 1 4 0、H C A 1 1 8 C、及び H C L 1 7 7 C から選択された変異体である、項目 7 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート化合物。
 (項目 9)
 A b が、抗 H E R 2 4 D 5、抗 C D 2 2、抗 C D 3 3、抗 L y 6 E、抗 N a p i 3 b、抗 H E R 2 7 C 2、及び抗 C L L - 1 から選択される、項目 6 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート化合物。
 (項目 1 0)
 p が、1、2、3、または 4 である、項目 6 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート化合物。
 (項目 1 1)
 前記抗体 - 薬物コンジュゲート化合物の混合物を含み、前記抗体 - 薬物コンジュゲート

化合物の混合物における 1 抗体当たりの平均薬物負荷が、約 2 ～ 約 5 である、項目 6 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート化合物。

(項目 1 2)

項目 6 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート化合物、及び薬学的に許容される希釈剤、担体、または賦形剤を含む、薬学的組成物。

(項目 1 3)

治療有効量の化学療法剤をさらに含む、項目 1 2 に記載の薬学的組成物。

(項目 1 4)

哺乳動物における癌の治療のための医薬品の製造における項目 6 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート化合物の使用。

(項目 1 5)

項目 1 2 に記載の薬学的組成物を患者に投与することを含む、癌の治療方法。

(項目 1 6)

前記患者が、前記抗体 - 薬物コンジュゲートと組み合わせて化学療法剤を投与される、項目 1 5 に記載の方法。

(項目 1 7)

癌の治療方法に使用するための、項目 6 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート化合物。

(項目 1 8)

項目 6 の抗体 - 薬物コンジュゲート化合物の作製方法であって、

(a) (1) ～ (5 3) :

(1) B M P R 1 B (骨形成タンパク質受容体 I B 型)、

(2) E 1 6 (L A T 1、S L C 7 A 5)、

(3) S T E A P 1 (前立腺の 6 回膜貫通上皮抗原)、

(4) M U C 1 6 (0 7 7 2 P、C A 1 2 5)、

(5) M P F (M P F、M S L N、S M R、巨核球増強因子、メソテリン)、

(6) N a p i 2 b (N A P I - 3 B、N P T I I b、S L C 3 4 A 2、溶質輸送体ファミリー 3 4 (リン酸ナトリウム)、メンバー 2、I I 型ナトリウム依存性リン酸輸送体 3 b)、

(7) S e m a 5 b (F L J 1 0 3 7 2、K I A A 1 4 4 5、M m . 4 2 0 1 5、S E M A 5 B、S E M A G、セマフォリン 5 b H l o g、セマドメイン、7 回トロンボスポンジン反復 (1 型及び 1 型様)、膜貫通ドメイン (T M)、及び短い細胞質ドメイン、(セマフォリン) 5 B)、

(8) P S C A h l g (2 7 0 0 0 5 0 C 1 2 R i k、C 5 3 0 0 0 8 O 1 6 R i k、R I K E N c D N A 2 7 0 0 0 5 0 C 1 2、R I K E N c D N A 2 7 0 0 0 5 0 C 1 2 遺伝子)、

(9) E T B R (エンドセリン B 型受容体)、

(1 0) M S G 7 8 3 (R N F 1 2 4、仮説上のタンパク質 F L J 2 0 3 1 5)、

(1 1) S T E A P 2 (H G N C _ 8 6 3 9、I P C A - 1、P C A N A P 1、S T A M P 1、S T E A P 2、S T M P、前立腺癌関連遺伝子 1、前立腺癌関連タンパク質 1、前立腺の 6 回膜貫通上皮抗原 2、6 回膜貫通前立腺タンパク質)、

(1 2) T r p M 4 (B R 2 2 4 5 0、F L J 2 0 0 4 1、T R P M 4、T R P M 4 B、一過性受容器電位カチオンチャネル、サブファミリー M、メンバー 4)、

(1 3) C R I P T O (C R、C R 1、C R G F、C R I P T O、T D G F 1、奇形癌由来の成長因子)、

(1 4) C D 2 1 (C R 2 (補体受容体 2) または C 3 D R (C 3 d / エプスタイン・バーウイルス受容体) または H s . 7 3 7 9 2)、

(1 5) C D 7 9 b (C D 7 9 B、C D 7 9、I G b (免疫グロブリン関連ベータ)、B 2 9)、

(1 6) F c R H 2 (I F G P 4、I R T A 4、S P A P 1 A (S H 2 ドメイン含有ホス

ファターゼアンカータンパク質 1 a)、S P A P 1 B、S P A P 1 C)、
(1 7) H E R 2、
(1 8) N C A、
(1 9) M D P、
(2 0) I L 2 0 R、
(2 1) プレビカン、
(2 2) E p h B 2 R、
(2 3) A S L G 6 5 9、
(2 4) P S C A、
(2 5) G E D A、
(2 6) B A F F - R (B 細胞活性化因子受容体、B L y S 受容体 3、B R 3)、
(2 7) C D 2 2 (B 細胞受容体 C D 2 2 - B アイソフォーム)、
(2 8) C D 7 9 a (C D 7 9 A、C D 7 9、免疫グロブリン関連アルファ)、
(2 9) C X C R 5 (パーキットリンバ腫受容体 1)、
(3 0) H L A - D O B (M H C クラス I I 分子のベータサブユニット (I a 抗原))、
(3 1) P 2 X 5 (プリン受容体 P 2 X リガンド開口型イオンチャネル 5)、
(3 2) C D 7 2 (B 細胞分化抗原 C D 7 2、L y b - 2)、
(3 3) L Y 6 4 (リンパ球抗原 6 4 (R P 1 0 5)、ロイシンリッチ反復 (L R R) フ
ァミリーの I 型膜タンパク質)、
(3 4) F c R H 1 (F c 受容体様タンパク質 1)、
(3 5) F c R H 5 (I R T A 2、免疫グロブリンスーパーファミリー受容体転位関連 2
)、
(3 6) T E N B 2 (推定上の膜貫通プロテオグリカン)、
(3 7) P M E L 1 7 (s i l v e r 相同体、S I L V、D 1 2 S 5 3 E、P M E L 1 7
、S I、S I L)、
(3 8) T M E F F 1 (E G F 様ドメイン及び 2 つのフォリスタチン様ドメインを有する
膜貫通タンパク質 1、トモレグリン - 1)、
(3 9) G D N F - R a 1 (G D N F ファミリー受容体アルファ 1、G F R A 1、G D N
F R、G D N F R A、R E T L 1、T R N R 1、R E T 1 L、G D N F R - アルファ 1、
G F R - A L P H A - 1)、
(4 0) L y 6 E (リンパ球抗原 6 複合体、遺伝子座 E、L y 6 7、R I G - E、S C A
- 2、T S A - 1)、
(4 1) T M E M 4 6 (s h i s a 相同体 2 (X e n o p u s l a e v i s)、S H I
S A 2)、
(4 2) L y 6 G 6 D (リンパ球抗原 6 複合体、遺伝子座 G 6 D、L y 6 - D、M E G T
1)、
(4 3) L G R 5 (ロイシンリッチ反復含有 G タンパク質結合型受容体 5、G P R 4 9、
G P R 6 7)、
(4 4) R E T (r e t 癌原遺伝子、M E N 2 A、H S C R 1、M E N 2 B、M T C 1、
P T C、C D H F 1 2、H s . 1 6 8 1 1 4、R E T 5 1、R E T - E L E 1)、
(4 5) L Y 6 K (リンパ球抗原 6 複合体、遺伝子座 K、L Y 6 K、H S J 0 0 1 3 4 8
、F L J 3 5 2 2 6)、
(4 6) G P R 1 9 (G タンパク質結合型受容体 1 9、M m . 4 7 8 7)、
(4 7) G P R 5 4 (K I S S 1 受容体、K I S S 1 R、G P R 5 4、H O T 7 T 1 7 5
、A X O R 1 2)、
(4 8) A S P H D 1 (アスパラギン酸ベータヒドロキシラーゼドメイン含有 1、L O C
2 5 3 9 8 2)、
(4 9) チロシナーゼ (T Y R、O C A I A、O C A 1 A、チロシナーゼ、S H E P 3)
、
(5 0) T M E M 1 1 8 (r i n g フィンガータンパク質、膜貫通 2、R N F T 2、F L

J 1 4 6 2 7)、

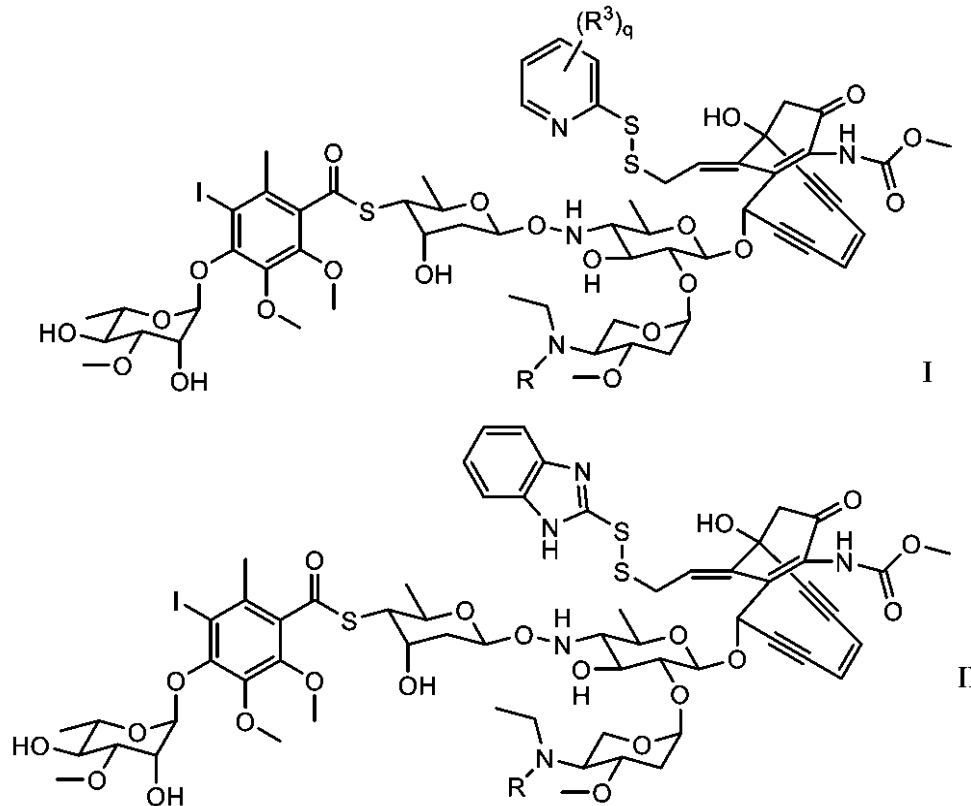
(5 1) G P R 1 7 2 A (G タンパク質結合型受容体 1 7 2 A、G P C R 4 1、F L J 1 1 8 5 6、D 1 5 E r t d 7 4 7 e)、

(5 2) C D 3 3、ならびに

(5 3) C L L - 1 から選択される 1 つ以上の腫瘍関連抗原または細胞表面受容体に結合する抗体を、

(b) 式 I または式 I I

【化 1 3】



(式中、R は、H、- C (O) R¹、- C (O) N R¹ R²、- S (O)₂ R¹、及び - S (O)₂ N R² R¹ から選択され、R¹ 及び R² は、独立して、C₁ - C₆ アルキル及び C₆ - C₂₀ アリールから選択され、R³ は、NO₂、Cl、F、CN、CO₂H、及び Br から選択され、q は、0、1、または 2 である) の薬物中間体と反応させることを含む、前記方法。

(項目 1 9)

A b が、システイン操作抗体である、項目 1 8 に記載の方法。

(項目 2 0)

前記システイン操作抗体が、L C K 1 4 9 C、H C A 1 4 0、H C A 1 1 8 C、及び H C L 1 7 7 C から選択された変異体である、項目 1 8 に記載の方法。

(項目 2 1)

A b が、抗 H E R 2 4 D 5、抗 C D 2 2、抗 C D 3 3、抗 L y 6 E、抗 N a p i 3 b、抗 H E R 2 7 C 2、及び抗 C L L - 1 から選択される、項目 1 8 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 2)

p が、1、2、3、または 4 である、項目 1 8 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 3)

前記抗体 - 薬物コンジュゲート化合物の混合物を含み、前記抗体 - 薬物コンジュゲート化合物の混合物における 1 抗体当たりの平均薬物負荷が、約 2 ~ 約 5 . 2 4 である、項目 1 8 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 4)

項目 1 2 に記載の薬学的組成物、容器、及び前記薬学的組成物が癌の治療に使用され得ることを示す添付文書またはラベルを含む、製造品。