

【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 07 H 15/20 (2006.01)

A 61 K 47/68 (2017.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

C 07 K 16/30 (2006.01)

【F I】

C 07 H 15/20 C S P

A 61 K 47/68

A 61 P 35/00

C 07 K 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

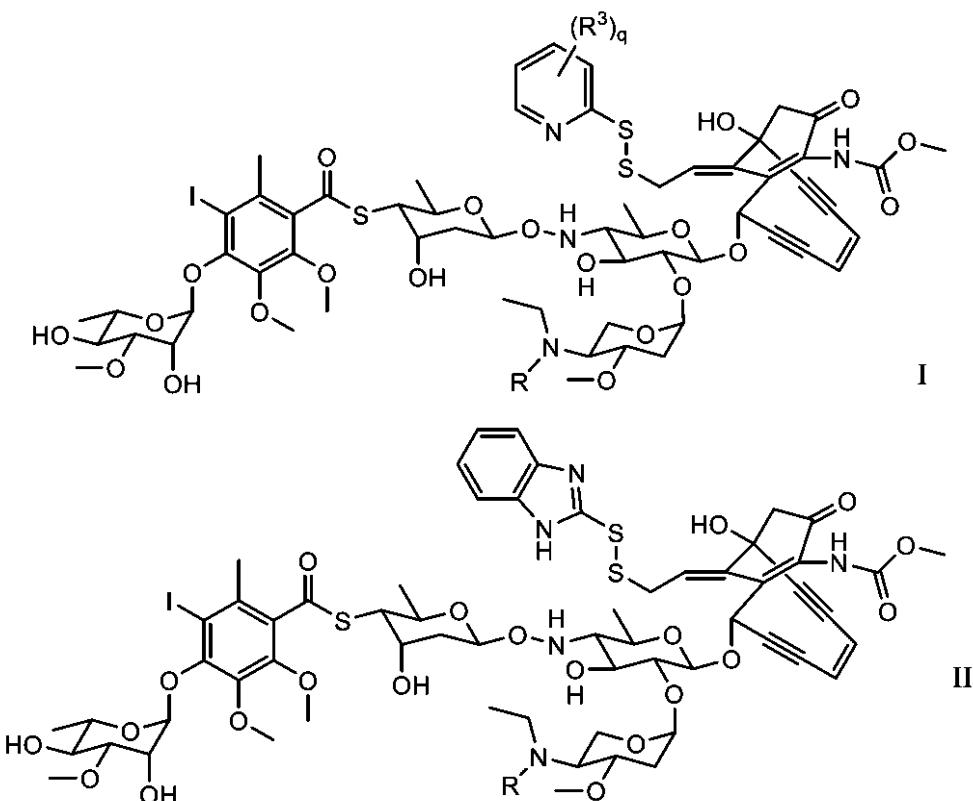
【補正の内容】

【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)R¹、-C(O)NR¹R²、-S(O)₂R¹、及び-S(O)₂NR²R¹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、前記薬物中間体組成物。

【請求項2】

Rが、-C(O)CH₃である、請求項1に記載の薬物中間体組成物。

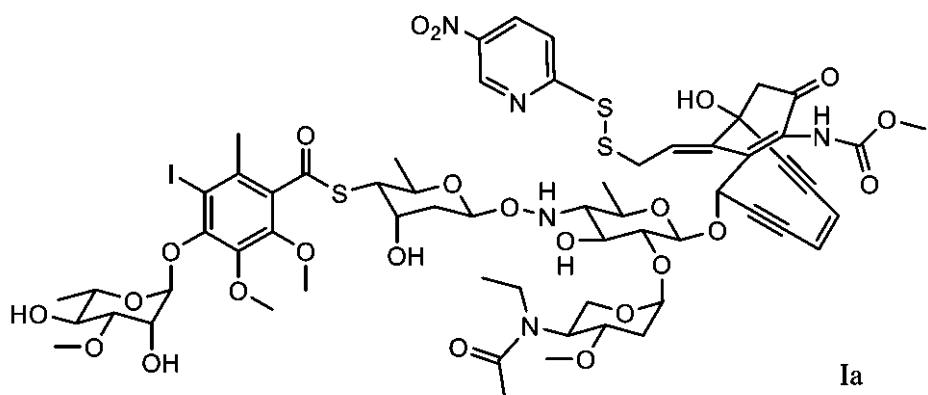
【請求項3】

R³がNO₂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】

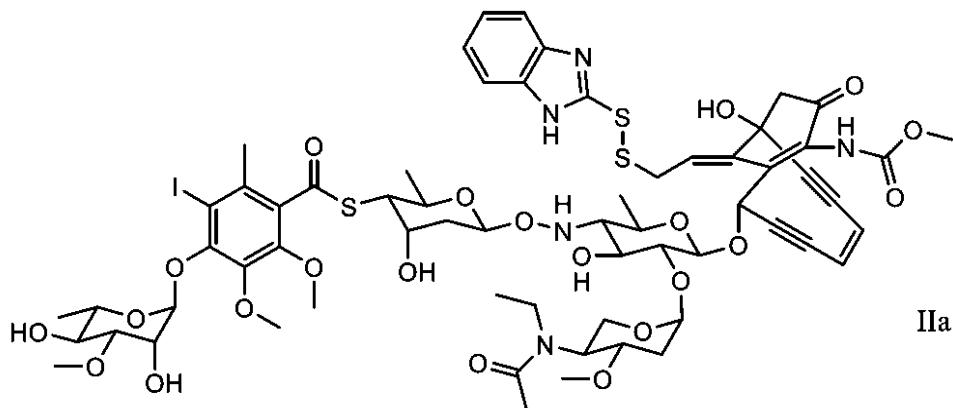


を有する、請求項3に記載の薬物中間体組成物。

【請求項5】

式Ia、

【化11】

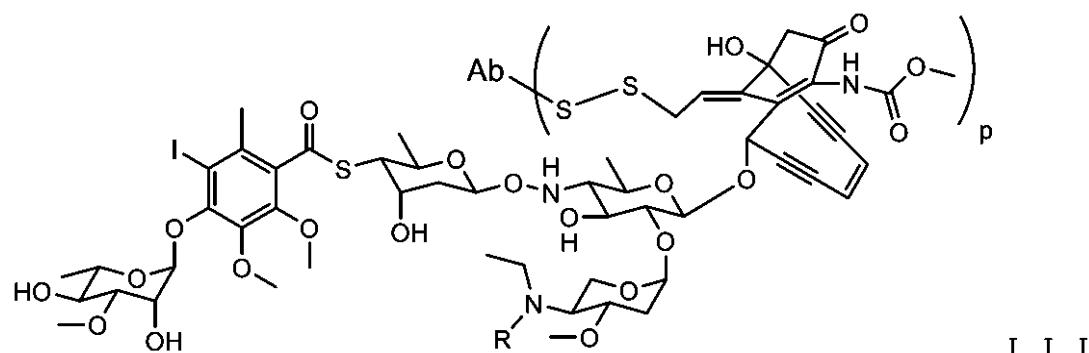


を有する、請求項1または請求項2に記載の薬物中間体組成物。

【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)R¹、-C(O)NR¹R²、-S(O)₂R¹、及び-S(O)₂NR²R¹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) BMP R1B(骨形成タンパク質受容体IB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、SEMA5G、セマフォリン5b-H10g、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、C530008016Rik、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) ブレビカン、
(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 (バ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) 、

(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、RNF2、FLJ14627)、
(51) GPR172A (Gタンパク質結合型受容体172A、GPCR41、FLJ1856、D15Ertd747e)、
(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】

A_b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】

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釗剤、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】

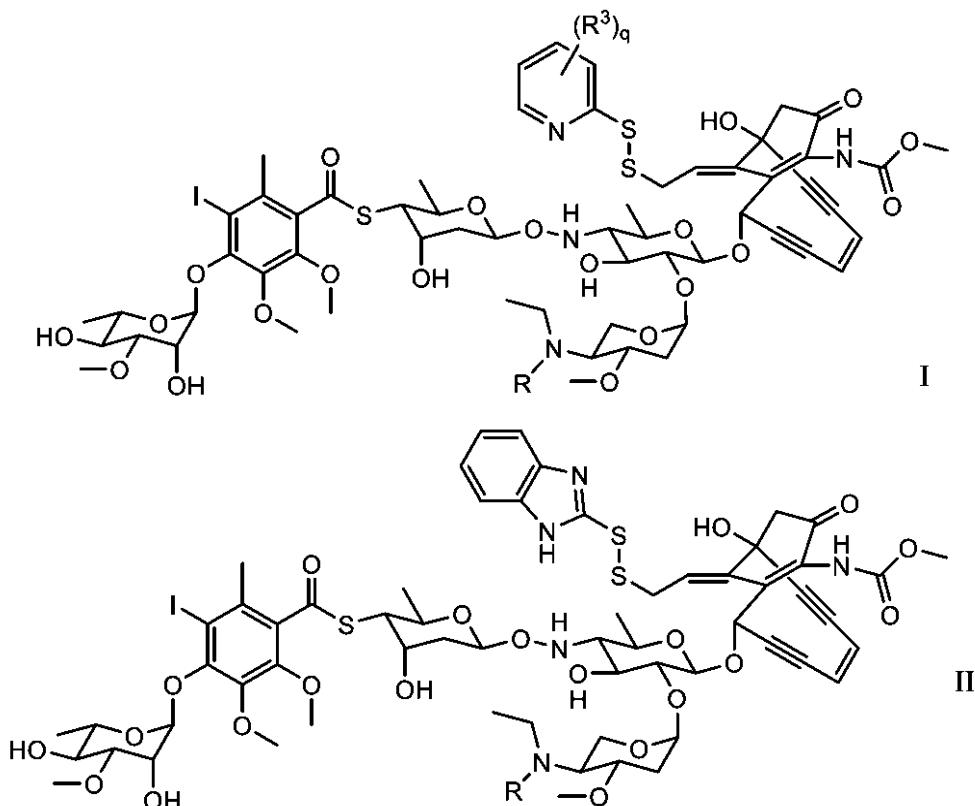
癌の治療のための、請求項 6 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート化合物または請求項 11 に記載の混合物を含む組成物。

【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) ~ (5 3) :
(1) B M P R 1 B (骨形成タンパク質受容体 IB 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 1 g (2 7 0 0 0 5 0 C 1 2 R i k 、 C 5 3 0 0 0 8 0 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・バーウィルス受容体) 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 (バ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
アミリーの 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13】



(式中、Rは、H、-C(O)R¹、-C(O)NR¹R²、-S(O)₂R¹、及び-S(O)₂NR²R¹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。

【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-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】

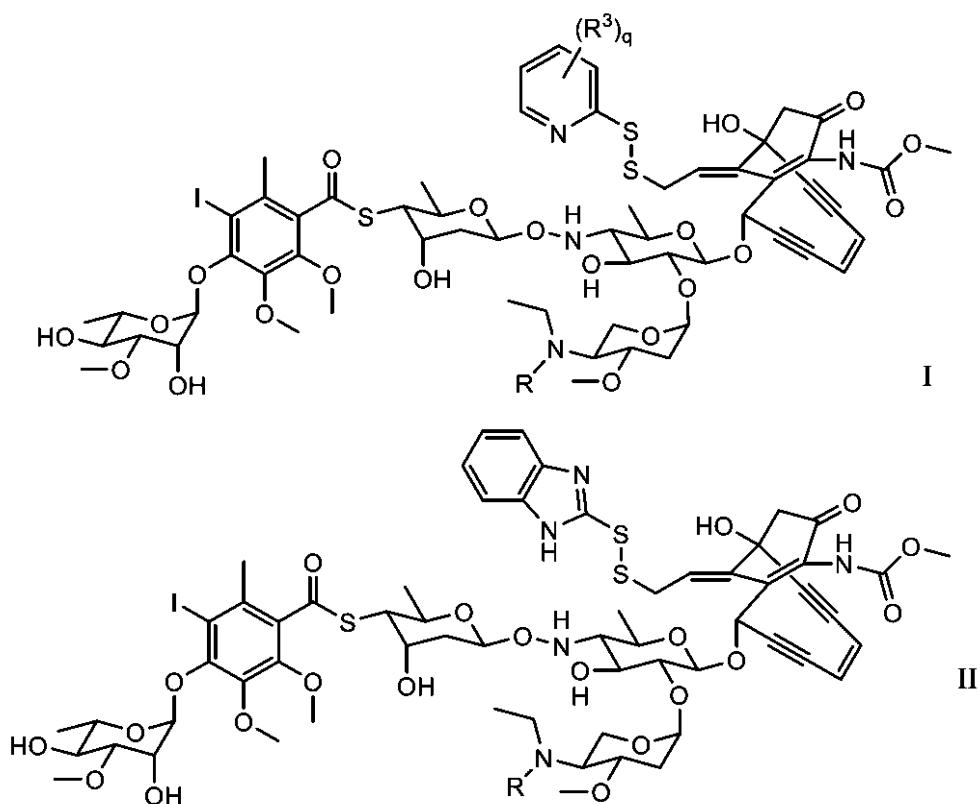
この明細書は、最良の態様を含む、本発明を開示するために実施例を用いており、また、いかなる当業者も本発明を実施することができるように実施例を用いており、任意のデバイスまたはシステムを製作し使用し、任意の組み込まれた方法を実行することを含んでいる。本発明の特許可能な範囲は、特許請求の範囲によって定義され、当業者が想到するその他の実施例を含むことができる。このような他の実施例が特許請求の範囲の文字通りの言葉と異なる構造要素を有する場合、または、それらが特許請求の範囲の文字通りの言葉と実質的な差異がなく等価な構造要素を含む場合には、このような他の実施例は特許請求の範囲内であることを意図している。

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)R¹、-C(O)NR¹R²、-S(O)₂R¹、及び-S(O)₂NR²R¹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、前記薬物中間体組成物。

(項目2)

Rが、-C(O)CH₃である、項目1に記載の薬物中間体組成物。

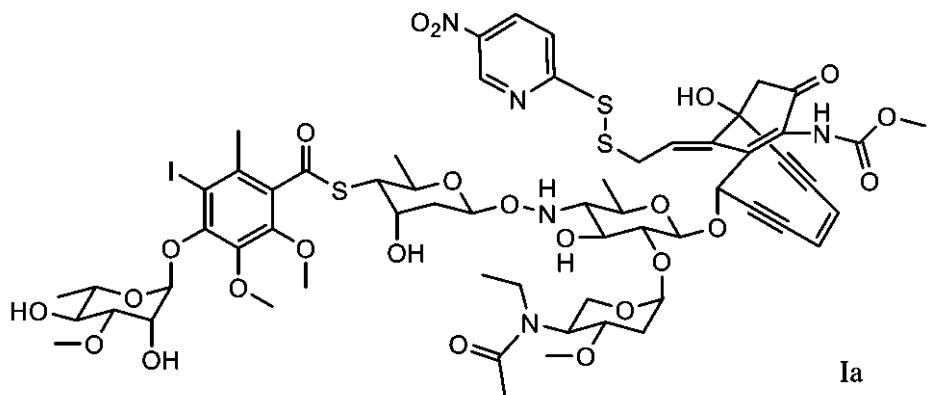
(項目3)

R₃がNO₂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。

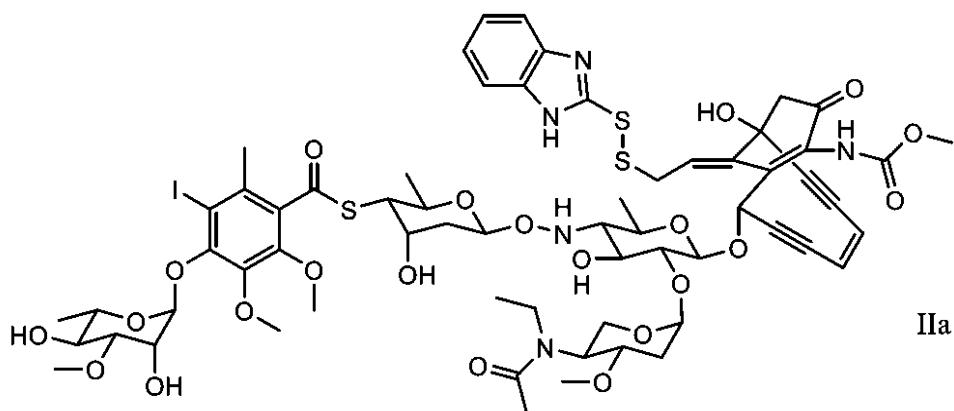
(項目4)

式Ia、

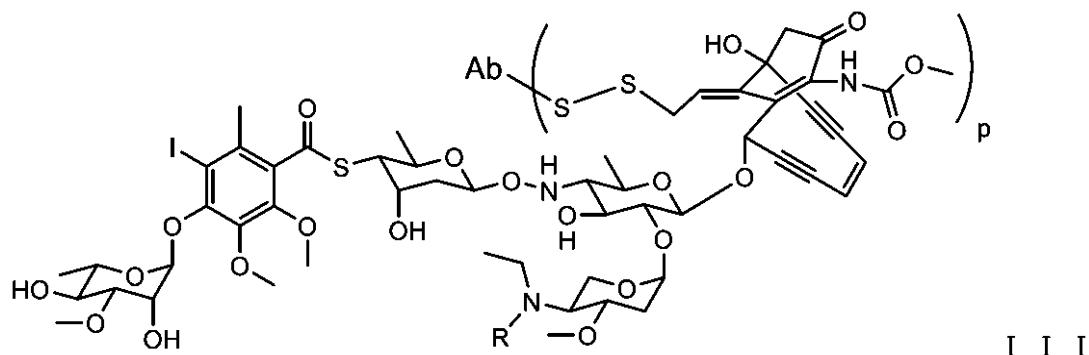
【化10】

を有する、項目3に記載の薬物中間体組成物。(項目5)式IIa、

【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III、

【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)R¹、-C(O)NR¹R²、-S(O)₂R¹、及び-S(O)₂NR²R¹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、A bは、(1)~(53)：(1) BMPR1B(骨形成タンパク質受容体IB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 1 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 1 g (2 7 0 0 0 5 0 C 1 2 R i k 、 C 5 3 0 0 0 8 0 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・バーウィルス受容体) 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) ブレビカン、
(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 (バ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) 、

(36) T E N B 2 (推定上の膜貫通プロテオグリカン)、
 (37) P M E L 1 7 (silver 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)、
 (38) T M E F F 1 (EGF 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)、
 (39) 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)、
 (40) 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)、
 (41) T M E M 4 6 (shisa 相同体2 (Xenopus laevis)、S H I
 S A 2)、
 (42) 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)、
 (43) 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) R E T (ret 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)、
 (45) 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)、
 (46) G P R 1 9 (Gタンパク質結合型受容体19、M m . 4 7 8 7)、
 (47) 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)、
 (48) 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)、
 (49) 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)
 、
 (50) T M E M 1 1 8 (ring 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)、
 (51) G P R 1 7 2 A (Gタンパク質結合型受容体172 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)、
 (52) C D 3 3 、ならびに
 (53) 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10)
 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11)
 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 12)

項目 6 ~ 11 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 13)

治療有効量の化学療法剤をさらに含む、項目 12 に記載の薬学的組成物。

(項目 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項目 6 ~ 11 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 15)

項目 12 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 16)

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 15 に記載の方法。

(項目 17)

癌の治疗方法に使用するための、項目 6 ~ 11 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 18)

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) ~ (53) :

(1) BMPR1B (骨形成タンパク質受容体 IB 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、NPTI1b、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 Holog、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、C530008016Rik、RIKEN cDNA 2700050C12、RIKEN cDNA 2700050C12 遺伝子)、

(9) ETBR (エンドセリン B 型受容体)、

(10) MSG783 (RNFI24、仮説上のタンパク質 FLJ20315)、

(11) STEAP2 (HGNC_8639、IPCA-1、PCANAP1、STAM P1、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 C3DR (C3d / エプスタイン・バーウィルス受容体) 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、SAPP1A (SH2 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 (バ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 (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) 、

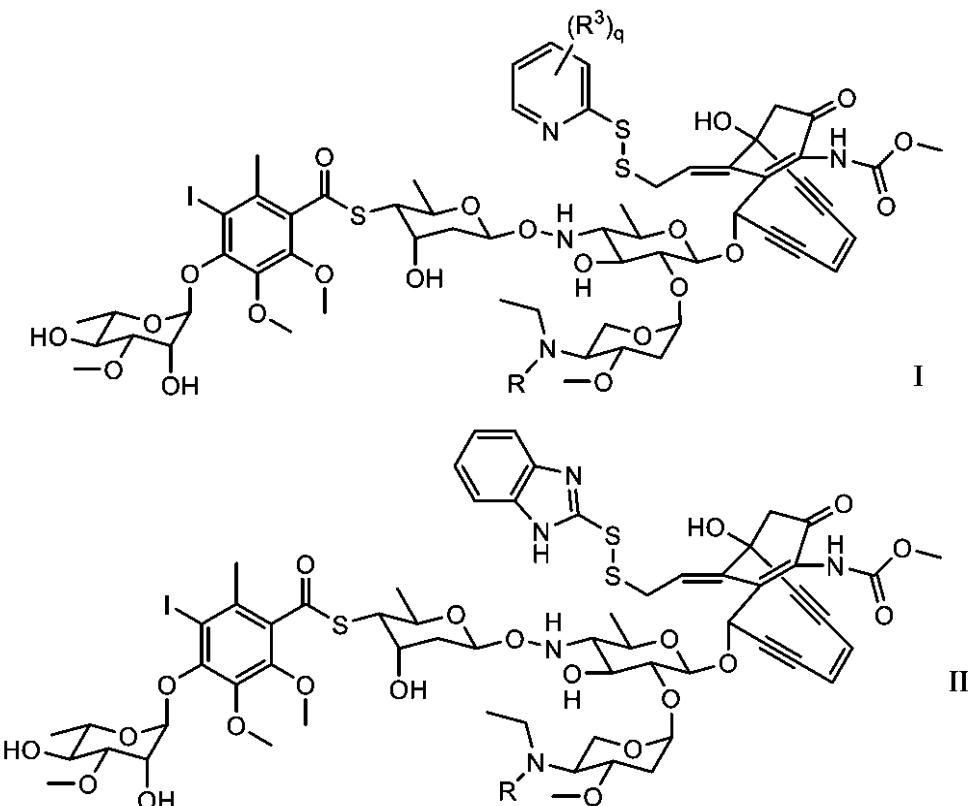
(5 1) G P R 1 7 2 A (G タンパク質結合型受容体 1 7 2 A 、 G P C R 4 1 、 F L J 1
1 8 5 6 、 D 1 5 E r t d 7 4 7 e) 、

(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 II

【化 1 3 】



(式中、 R は、 H 、 - C (O) R ¹ 、 - C (O) N R ¹ R ² 、 - S (O) ₂ R ¹ 、 及び - S (O) ₂ N R ² R 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、 N O ₂ 、 C 1 、 F 、 C N 、 C O ₂ H 、 及び B r 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、システィン操作抗体である、項目 1 8 に記載の方法。

(項目 2 0)

前記システィン操作抗体が、 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24)

項目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。