

【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 2 年 4 月 2 日 (2020.4.2)

【公表番号】特表 2019-520352 (P2019-520352A)

【公表日】令和 1 年 7 月 18 日 (2019.7.18)

【年通号数】公開・登録公報 2019-028

【出願番号】特願 2018-565261 (P2018-565261)

【国際特許分類】

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 K 39/39 (2006.01)

A 6 1 K 47/54 (2017.01)

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

C 0 7 K 16/30 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 E

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 39/39

A 6 1 K 47/54

A 6 1 K 47/22

C 0 7 K 16/30 Z N A

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 2 月 18 日 (2020.2.18)

【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】

(a) (i) 抗原結合ドメイン及び (i i) F c ドメインを含む抗体構築物と、
(b) アジュバント部分と、
(c) リンカーと、を含み、
各アジュバント部分がリンカーを介して抗体構築物に共有結合している、免疫複合体。

【請求項 2】

前記抗体構築物が標的化結合ドメインを更に含む、請求項 1 に記載の免疫複合体。

【請求項 3】

前記抗体構築物が抗体である、請求項 1 に記載の免疫複合体。

【請求項 4】

前記抗原結合ドメインが癌細胞の抗原に結合する、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の免疫複合体。

【請求項 5】

前記抗原結合ドメインが、C D H 1、C D 1 9、C D 2 0、C D 2 9、C D 3 0、C D

38、CD40、CD47、EpCAM、MUC1、MUC16、EGFR、VEGF、HER2、SLAMF7、PDGFRα及びgp75からなる群から選択される抗原に結合する、請求項1～4のいずれか一項に記載の免疫複合体。

【請求項6】

前記抗体が、オララツマブ、オビヌツズマブ、トラスツズマブ、セツキシマブ、リツキシマブ、ペルツズマブ、ベバシズマブ、ダラツムマブ、エタネルセプト、及びエロツズマブからなる群から選択される、請求項3～4のいずれか一項に記載の免疫複合体。

【請求項7】

前記抗体が、免疫チェックポイント阻害剤の抗原に結合する、請求項3～4のいずれか一項に記載の免疫複合体。

【請求項8】

前記抗体が、CTLA4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、B7-H4、KIR、TNFRSF4、OX40L、IDO-1、IDO-2、CEACAM1、BTLA、TIM3、A2Ar、及びVISTAからなる群から選択される抗原に結合する、請求項3～4のいずれか一項に記載の免疫複合体。

【請求項9】

前記抗体が、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブ、及びイビリムマブからなる群から選択される、請求項3～4のいずれか一項に記載の免疫複合体。

【請求項10】

前記抗体が、CLEC4C(BDCA-2、DLEC、CD303、CLECSF7)、CLEC4D(MCL、CLECSF8)、CLEC4E(Mincle)、CLEC6A(Dectin-2)、CLEC5A(MDL-1、CLECSF5)、CLEC1B(CLEC-2)、CLEC9A(DNGR-1)、及びCLEC7A(Dectin-1)からなる群から選択される抗原に結合する、請求項3～4のいずれか一項に記載の免疫複合体。

【請求項11】

前記抗体が、IgG1抗体である、請求項3～4のいずれか一項に記載の免疫複合体。

【請求項12】

前記抗体が、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブ、イビリムマブ、オビヌツズマブ、トラスツズマブ、セツキシマブ、リツキシマブ、ペルツズマブ、ベバシズマブ、ダラツムマブ、エタネルセプト、オララツマブ、及びエロツズマブからなる群から選択される抗体のバイオシミラーである、請求項3～4のいずれか一項に記載の免疫複合体。

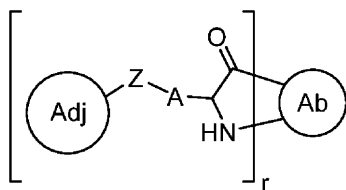
【請求項13】

前記抗体が、修飾されたFc領域を含む、請求項3～4のいずれか一項に記載の免疫複合体。

【請求項14】

前記免疫複合体が、式Iの構造体、

【化1】



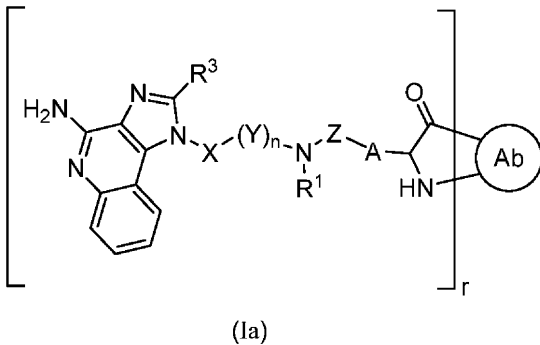
(I)

又はその薬学的に許容される塩を有し、式中、Abは抗体であり、Aは、前記抗体中の未修飾アミノ酸側鎖、又は前記抗体中の修飾アミノ酸側鎖であり、Zは連結部分であり、Adjはアジュバント部分であり、下付き文字rは、1～10の整数である、請求項1～13のいずれか一項に記載の免疫複合体。

【請求項15】

前記免疫複合体が、式 I a の構造体、

【化 2】



又はその薬学的に許容される塩を有し、式中、

A b は抗体であり、

A は、前記抗体中の未改変アミノ酸側鎖、又は前記抗体中の改変アミノ酸側鎖であり、
Z は連結部分であり、

R¹ は、H 及び C₁ ~ 4 アルキルから選択され、又は、

Z、R¹、及び結合先である窒素原子は、5 ~ 8 員複素環を含む連結部分を形成し、

各 Y は、独立して、CHR² であり、式中、R² は、H、OH、及び NH₂ から選択され、

R³ は、C₁ ~ 6 アルキル及び 2 ~ 6 員ヘテロアルキルから選択され、それぞれは、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ (= O)、アルキルアミノ、アミド、アシル、ニトロ、シアノ、及びアルコキシからなる群から選択される、1 つ又は 2 つ以上のメンバーで任意に置換され、

X は、O 及び CH₂ から選択され、

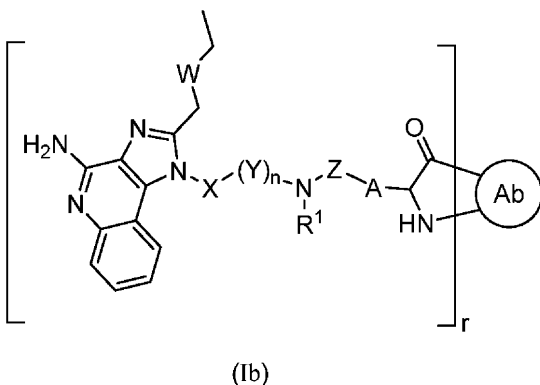
下付き文字 n は、1 ~ 12 の整数であり、

下付き文字 r は、1 ~ 10 の整数である、請求項 14 に記載の免疫複合体。

【請求項 16】

前記免疫複合体が、式 I b の構造体、

【化 3】



又はその薬学的に許容される塩を有し、式中、

A b は抗体であり、

A は、前記抗体中の未改変アミノ酸側鎖、又は前記抗体中の改変アミノ酸側鎖であり、
Z は連結部分であり、

R¹ は、H 及び C₁ ~ 4 アルキルから選択され、又は、

Z、R¹、及び結合先である窒素原子は、5 ~ 8 員複素環を含む連結部分を形成し、

各 Y は、独立して、CHR² であり、式中、R² は、H、OH、及び NH₂ から選択され、

X は、O 及び CH₂ から選択され、

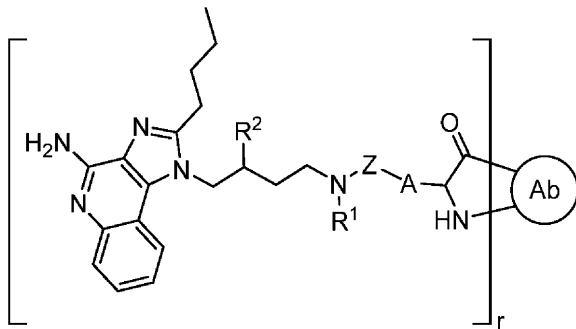
下付き文字 n は、 $1 \sim 12$ の整数であり、

W は、 O 、及び CH_2 からなる群から選択される、請求項 15 に記載の免疫複合体。

【請求項 17】

前記免疫複合体が、式 Ic の構造体、

【化 4】



(Ic)

又はその薬学的に許容される塩を有し、式中、

Ab は抗体であり、

下付き文字 r は、 $1 \sim 10$ の整数であり、

A は、前記抗体中の未改変アミノ酸側鎖、又は前記抗体中の改変アミノ酸側鎖であり、

Z は連結部分であり、

R^1 は、 H 及び $C_1 \sim 4$ アルキルから選択され、又は、

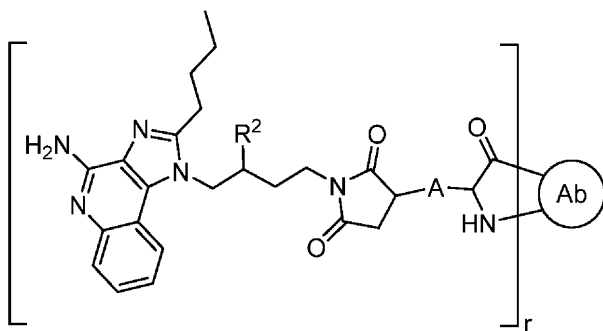
Z 、 R^1 、及び結合先である窒素原子は、 $5 \sim 8$ 員複素環を含む連結部分を形成し、

R^2 は、 H 、 OH 、及び NH_2 から選択される、請求項 16 に記載の免疫複合体。

【請求項 18】

前記免疫複合体が、式 Id の構造体、

【化 5】



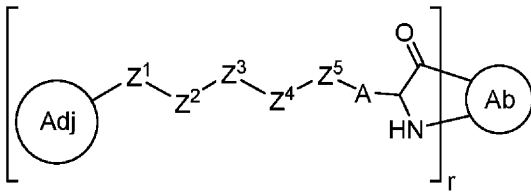
(Id)

又はその薬学的に許容される塩を有し、式中、 Ab は抗体であり、 A は、前記抗体中の未修飾アミノ酸側鎖、又は前記抗体中の修飾アミノ酸側鎖であり、 R^2 は、 H 、 OH 、及び NH_2 から選択され、下付き文字 r は、 $1 \sim 10$ の整数である、請求項 17 に記載の免疫複合体。

【請求項 19】

前記免疫複合体が、式 II の構造体、

【化 6】



(II)

又はその薬学的に許容される塩を有し、式中、A bは抗体であり、Aは、前記抗体中の未修飾アミノ酸側鎖、又は前記抗体中の修飾アミノ酸側鎖であり、A d jはアジュバント部分であり、下付き文字 r は、1 ~ 10の整数であり、

Z¹は、-C(O)-、-C(O)NH-、-CH₂-から選択され、

Z²及びZ⁴は、独立して、結合、C₁ ~ 30アルキレン、及び3 ~ 30員ヘテロアルキレンから選択され、このとき、

C₁ ~ 30アルキレン及び3 ~ 30員ヘテロアルキレン中の隣接する原子のうち1つ又は2つ以上のグループは、任意にかつ独立して、-C(O)-、-NR^aC(O)-、又は-C(O)NR^a-で置換され、

C₁ ~ 30アルキレン及び3 ~ 30員ヘテロアルキレン中の隣接する原子のうち1つ又は2つ以上のグループは、任意にかつ独立して、4 ~ 8員の二価炭素環で置換され、

C₁ ~ 30アルキレン及び3 ~ 30員ヘテロアルキレン中の隣接する原子のうち1つ又は2つ以上のグループは、任意にかつ独立して、O、S、及びNから選択される1 ~ 4つのヘテロ原子を有する4 ~ 8員の二価複素環で置換され、

各R^aは、H及びC₁ ~ 6アルキルから独立して選択され、

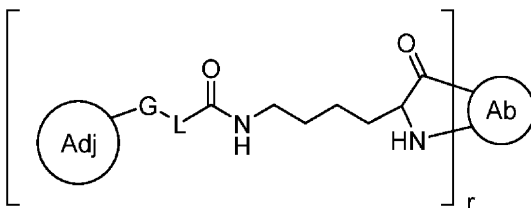
Z³は、結合、二価ペプチド部分、二価ポリマー部分から選択され、

Z⁵は、前記抗体中のアミノ酸側鎖の側鎖に結合される、請求項1 ~ 13のいずれか一項に記載の免疫複合体。

【請求項 20】

前記免疫複合体が、式 I I I の構造体、

【化 7】



(III)

又は薬学的に許容されるその塩を有し、式中、A bは、少なくとも1つのリジン側鎖を有する抗体であり、A d jはアジュバントであり、Gは、CH₂、C=O、又は結合であり、Lはリンカーであり、下付き文字 r は、1 ~ 10の整数である、請求項1 ~ 13のいずれか一項に記載の免疫複合体。

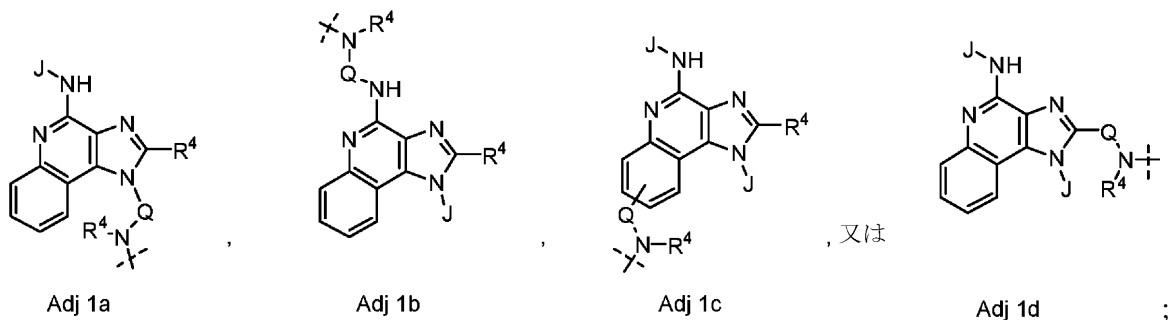
【請求項 21】

前記アジュバント部分が、パターン認識受容体(PRR)アゴニストである、請求項1 ~ 20のいずれか一項に記載の免疫複合体。

【請求項 22】


前記アジュバント部分が、次式のものであり、

【化 8】



式中、各 J は、独立して、水素、OR⁴、又は R⁴ であり、各 R⁴ は、独立して、水素、又は、1～8 個の炭素単位を含むアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、若しくはヘテロアリールアルキル基であり、Q は任意に存在し、1～8 個の炭素単位を含むアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、又はヘテロアリールアルキル基であり、破線

【化 9】

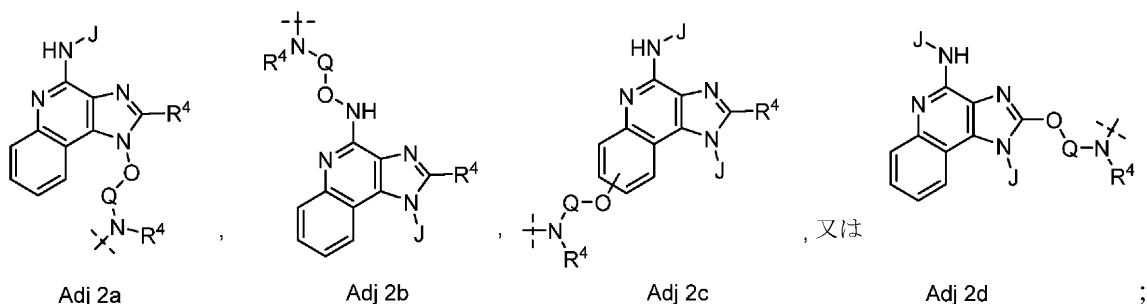
(「」)

は、アジュバントに結合する点を表す、請求項 1～20 のいずれか一項に記載の免疫複合体。

【請求項 23】


前記アジュバント部分が、次式のものであり、

【化 10】



式中、J は、水素、OR⁴、又は R⁴ であり、各 R⁴ は、独立して、水素、又は、1～8 個の炭素単位を含むアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、若しくはヘテロアリールアルキル基であり、Q は、1～8 個の炭素単位を含むアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、又はヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、破線

【化 11】

(「」)

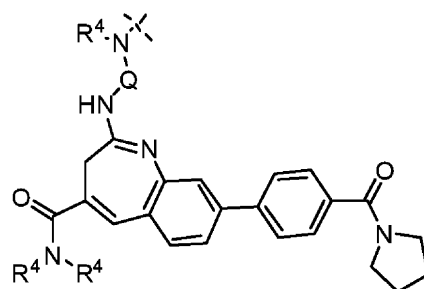
は、アジュバントに結合する点を表す、請求項 1～20 のいずれか一項に記載の免疫複合体。

【請求項 24】

前記アジュバント部分が、次式のものであり、

*N(R4)C(=O)c1ccc2c(c1)c(c3ccccc23)c4ccccc4c5ccccc5N(R4)C(=O)c6ccccc6

又は

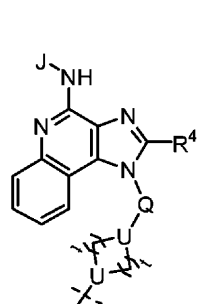


Adj 3b

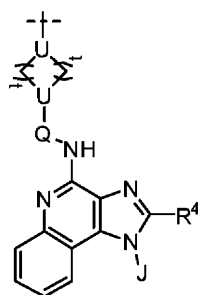
【化 1 3】

【請求項 25】

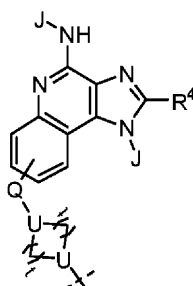
【化 1 4】



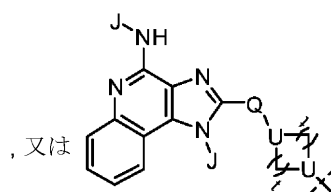
Adj 4a



Adj 4b



Adj 4c



Adj 4d

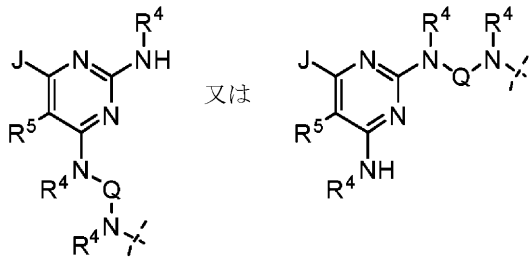
•

【化 1 5】

【請求項 26】

前記アジュバント部分が、次式のものであり、

【化 1 6】



Adj 5a

Adj 5b

;

式中、J は、水素、OR⁴、又は R⁴ であり、各 R⁴ は、独立して、水素、又は 1 ~ 8 個の炭素単位を含むアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、若しくはヘテロアリールアルキル基であり、R⁵ は、水素、又は、1 ~ 10 個の炭素単位を含むアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、若しくはヘテロアリールアルキル基であり、Q は、1 ~ 8 個の炭素単位を含むアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、若しくはヘテロアリールアルキル基であり、破線

【化 1 7】

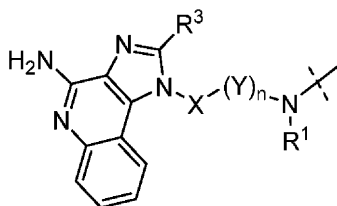
(「」)

は、アジュバントに結合する点を表す、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の免疫複合体。

【請求項 2 7】

前記アジュバント部分が、次式のものであり、

【化 1 8】



Adj 6a

式中、R¹ は、H 及び C₁ ~ 4 アルキルから選択され、R³ は、C₁ ~ 6 アルキル及び 2 ~ 6 員ヘテロアルキルから選択され、これらはそれぞれ、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ (=O)、アルキルアミノ、アミド、アシル、ニトロ、シアノ、及びアルコキシからなる群から選択される 1 つ又は 2 つ以上のメンバーで任意に置換され、X は、O 及び CH₂ から選択され、各 Y は、独立して、CHR² であり、このとき、R² は、H、OH、及び NH₂ から選択され、下付き文字 n は、1 ~ 12 の整数であり、破線

【化 1 9】

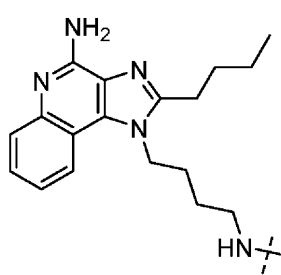
(「」)

は、アジュバントに結合する点を表す、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の免疫複合体。

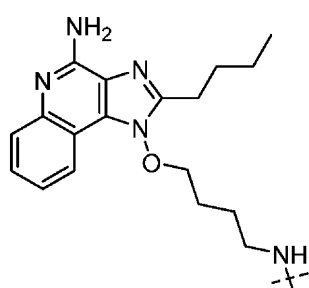
【請求項 2 8】

前記アジュバント部分が、次のものであり、

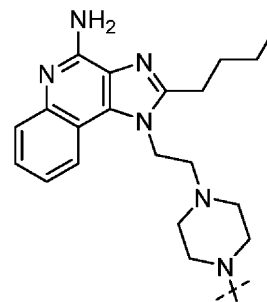
【化 20】



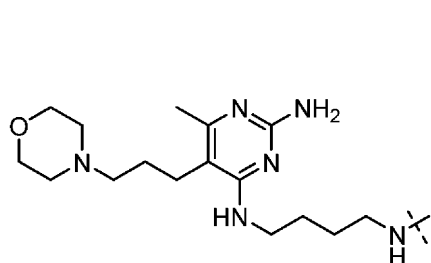
Adj-A



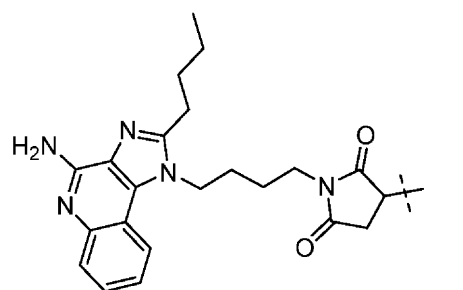
Adj-B



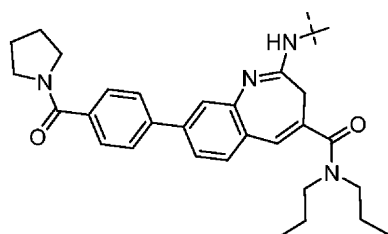
Adj-C



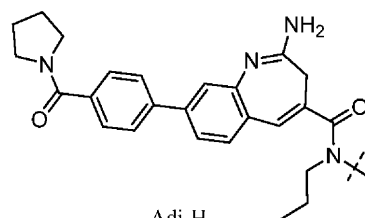
Adj-D



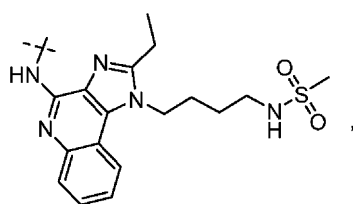
Adj-E



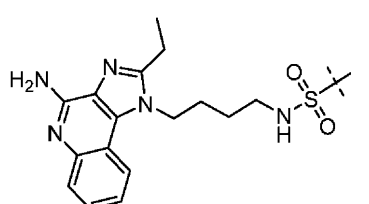
Adj-G



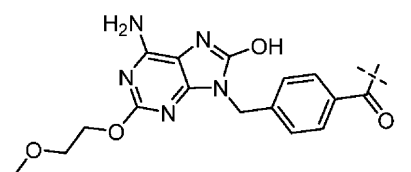
Adj-H



Adj-I

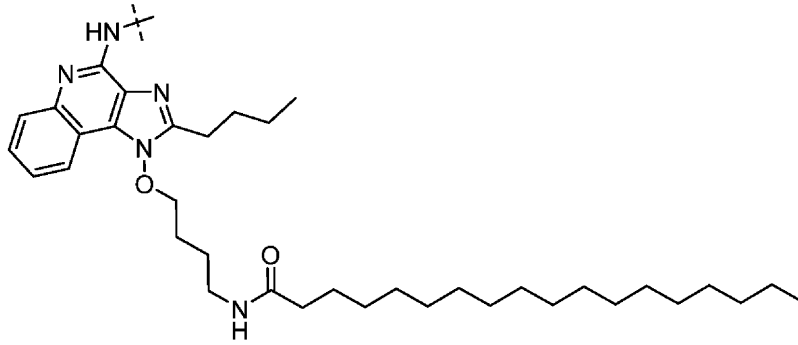


Adj-J

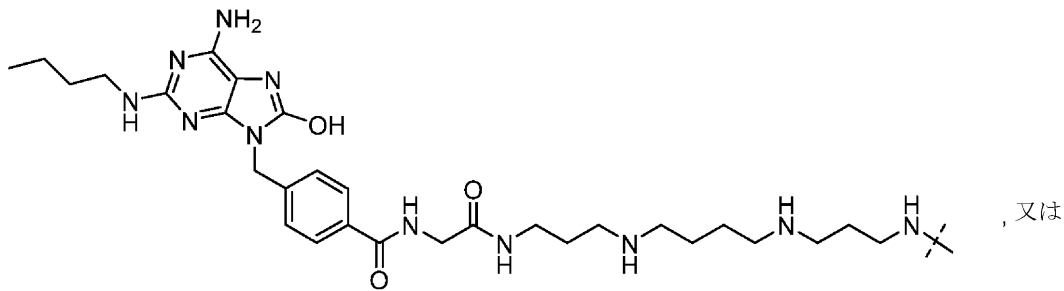


Adj-K

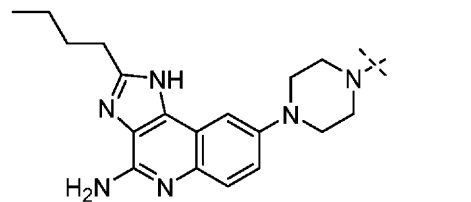
【化 2 1】



Adj-L



Adj-M



Adj-N

式中、破線

【化 2 2】

(「」)

は、アジュバントに結合する点を表す、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の免疫複合体。

【請求項 29】

複数の、請求項 11 ~ 28 のいずれか一項に記載の免疫複合体を含む、組成物。

【請求項 30】

癌を治療するための、請求項 29 に記載の組成物。