

【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1部門第1区分

【発行日】平成30年6月14日(2018.6.14)

【公表番号】特表2016-525343(P2016-525343A)

【公表日】平成28年8月25日(2016.8.25)

【年通号数】公開・登録公報2016-051

【出願番号】特願2016-517056(P2016-517056)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 K	31/395	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/7056	(2006.01)
A 6 1 K	31/7048	(2006.01)
A 6 1 K	31/46	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/4709	(2006.01)
A 6 1 K	31/085	(2006.01)
A 6 1 K	31/4375	(2006.01)
A 6 1 K	31/422	(2006.01)
A 6 1 K	31/704	(2006.01)
A 6 1 K	31/43	(2006.01)
A 6 1 K	31/407	(2006.01)
A 6 1 K	31/7068	(2006.01)
A 6 1 K	31/7052	(2006.01)
C 1 2 N	9/50	(2006.01)
C 0 7 K	5/062	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/10	
C 1 2 P	21/08	
C 0 7 K	16/28	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	17/00	1 0 1
A 6 1 P	17/02	

A 6 1 K	31/395	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	39/395	L
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/7056	
A 6 1 K	31/7048	
A 6 1 K	31/46	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	31/4709	
A 6 1 K	31/085	
A 6 1 K	31/4375	
A 6 1 K	31/422	
A 6 1 K	31/704	
A 6 1 K	31/43	
A 6 1 K	31/407	
A 6 1 K	31/7068	
A 6 1 K	31/7052	
C 1 2 N	9/50	
C 0 7 K	5/062	

【手続補正書】

【提出日】平成30年5月1日(2018.5.1)

【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】

軽(L)鎖及び重(H)鎖を含む単離抗WTA(細胞壁タイコ酸)モノクローナル抗体であって、

L鎖が、K S S Q S I F R T S R N K N L L N(配列番号99)の配列を含むCDR L1と、W A S T R K S(配列番号100)の配列を含むCDR L2と、Q Q Y F S P P Y T(配列番号101)の配列を含むCDR L3とを含み、H鎖が、S F W M H(配列番号102)の配列を含むCDR H1と、F T N N E G T T A Y A D S V R G(配列番号103)の配列を含むCDR H2と、G E G G L D D(配列番号118)又はG D G G L D D(配列番号104)の配列を含むCDR H3とを含み；

抗WTA(細胞壁タイコ酸)モノクローナル抗体が、黄色ブドウ球菌(staphylococcus aureus)と結合する、

単離抗WTA(細胞壁タイコ酸)モノクローナル抗体。

【請求項2】

抗体が軽鎖可変領域(VL)を含み、VLが、配列番号119のVL配列の全長にわたって少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項1に記載の単離抗WTA(細胞壁タイコ酸)モノクローナル抗体。

【請求項3】

抗体が重鎖可変領域(VH)を含み、VHが、配列番号156のVH配列の全長にわたって少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項1又は2に記載の単離抗WTA(細胞壁タイコ酸)モノクローナル抗体。

【請求項4】

VL及びVHを含む請求項1に記載の単離抗WTAモノクローナル抗体であって、VL

が、配列番号 119 の配列を含み、VH が、配列番号 156 の配列を含む、単離抗 WTA モノクローナル抗体。

【請求項 5】

配列番号 145 のアミノ酸配列を含む軽鎖 (LC) と、配列番号 157 のアミノ酸配列を含む重鎖 (HC) とを含む、請求項 1 に記載の単離抗 WTA モノクローナル抗体。

【請求項 6】

重鎖定常領域が、アミノ酸置換 A118C を含み、かつ / 又は軽鎖定常領域が、アミノ酸置換 V205C を含み、番号付けが、EU 番号付けに従う、請求項 1 に記載の単離抗 WTA モノクローナル抗体。

【請求項 7】

黄色ブドウ球菌 (staphylococcus aureus) と結合し、プロテアーゼにより切断可能なペプチドリンカーによりリファマイシン型抗生物質と共有結合した、抗細胞壁タイコ酸 (WTA) モノクローナル抗体を含む抗体 - 抗生物質コンジュゲート化合物。

【請求項 8】

請求項 7 に記載の抗体 - 抗生物質コンジュゲート化合物であって、

抗 WTA 抗体が軽鎖 (L) 及び重鎖 (H) を含み、ここで、

L鎖は、KSSQSI FRTSRNKNLN (配列番号 99) の配列を含む CDR L1、WASTRK (配列番号 100) の配列を含む CDR L2、及び QQYFSP PYT (配列番号 101) の配列を含む CDR L3 を含み；

H鎖は、SFWMH (配列番号 102) の配列を含む CDR H1、FTNNEGTT TAYADSVRG (配列番号 103) の配列を含む CDR H2、及び GEGGLDD (配列番号 118) 又は GDGGLDD (配列番号 104) の配列を含む CDR H3 を含む、抗体 - 抗生物質コンジュゲート化合物。

【請求項 9】

抗 WTA 抗体が軽鎖可変領域 (VL) を含む請求項 7 に記載の抗体 - 抗生物質コンジュゲート化合物であって、VL が、配列番号 119 の VL 配列の全長にわたって少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、抗体 - 抗生物質コンジュゲート化合物。

【請求項 10】

抗 WTA 抗体が重鎖可変領域 (VH) を含む請求項 7 に記載の抗体 - 抗生物質コンジュゲート化合物であって、VH が、配列番号 156 の VH 配列の全長にわたって少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、抗体 - 抗生物質コンジュゲート化合物。

【請求項 11】

抗 WTA 抗体が軽鎖可変領域 (VL) 及び重鎖可変領域 (VH) を含む請求項 7 に記載の抗体 - 抗生物質コンジュゲート化合物であって、VL が、配列番号 119 の配列を含み、VH が、配列番号 156 の配列を含む、抗体 - 抗生物質コンジュゲート化合物。

【請求項 12】

配列番号 145 のアミノ酸配列を含む軽鎖 (LC) と、配列番号 157 のアミノ酸配列を含む重鎖 (HC) とを含む、請求項 7 に記載の抗体 - 抗生物質コンジュゲート化合物。

【請求項 13】

重鎖定常領域が、アミノ酸置換 A118C を含み、かつ / 又は軽鎖定常領域が、アミノ酸置換 V205C を含み、番号付けが、EU 番号付けに従う、請求項 7 に記載の抗体 - 抗生物質コンジュゲート化合物。

【請求項 14】

リファマイシン型抗生物質が、リファラジル型抗生物質である、請求項 7 に記載の抗体 - 抗生物質コンジュゲート化合物。

【請求項 15】

リファマイシン型抗生物質が、ペプチドリンカーと結合した第四級アミンを含む、請求項 7 に記載の抗体 - 抗生物質コンジュゲート化合物。

## 【請求項 16】

ペプチドリンカーが、抗W T A 抗体のシステイン又は操作されたシステインと結合している、請求項 7 に記載の抗体 - 抗生物質コンジュゲート化合物。

## 【請求項 17】

ペプチドリンカーが、黄色ブドウ球菌 ( *s . a u r e u s* ) エンドペプチダーゼ又はシステインプロテアーゼにより切断可能なリンカーである、請求項 7 に記載の抗体 - 抗生物質コンジュゲート化合物。

## 【請求項 18】

ペプチドリンカーが、スタホパイン B 又はスタホパイン A により切断可能なリンカー、又はヒトプロテアーゼカテプシン B により切断可能なリンカーである、請求項 17 に記載の抗体 - 抗生物質コンジュゲート化合物。

## 【請求項 19】

ペプチドリンカーが、*v a l - c i t* ディペプチドリンカーである、請求項 18 に記載の抗体 - 抗生物質コンジュゲート化合物。

## 【請求項 20】

式 :

$A b - ( L - a b x )_p$

(式中、

$A b$  は、抗細胞壁タイコ酸抗体であり、

$L$  は、式 :

-  $S t r - P e p - Y -$

(式中、 $S t r$  は、ストレッチャー単位であり、 $P e p$  は、2 から 12 アミノ酸残基のペプチドであり、 $Y$  は、スペーサー単位である)

を有するペプチドリンカーであり、

$a b x$  は、リファマイシン型抗生物質であり、

$p$  は、1 から 8 の整数である)

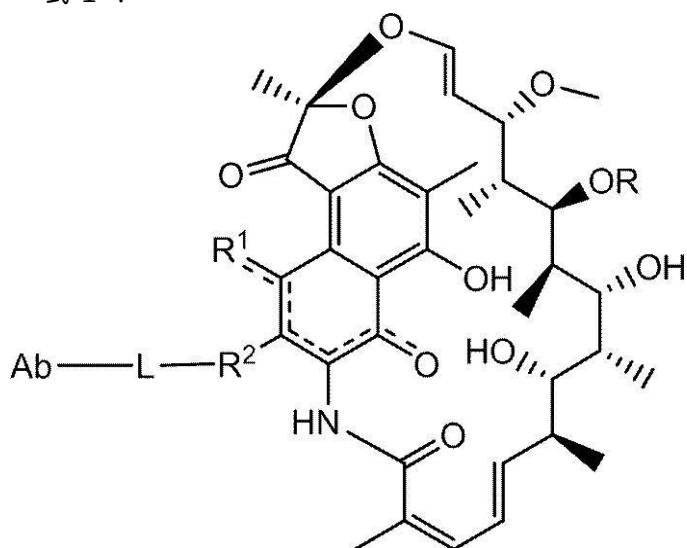
を有する、請求項 7 に記載の抗体 - 抗生物質コンジュゲート化合物。

## 【請求項 21】

$p$  が、2 から 4 である、請求項 20 に記載の抗体 - 抗生物質コンジュゲート化合物。

## 【請求項 22】

式 I :



|

(式中、

破線は、任意選択の結合を示し、

$R$  は、 $H$ 、 $C_1 - C_{12}$  アルキル又は  $C(O)CH_3$  であり、

$R^1$  は、 $OH$  であり、

$R^2$  は、  $CH=N$  - ( ヘテロシクリル ) であり、 ヘテロシクリルは、  $C(O)CH_3$  、  $C_1-C_{1-2}$  アルキル、  $C_1-C_{1-2}$  ヘテロアリール、  $C_2-C_{2-0}$  ヘテロシクリル、  $C_6-C_{2-0}$  アリール及び  $C_3-C_{1-2}$  カルボシクリルから独立して選択される一又は複数の基で置換されていてもよい。

あるいは  $R^1$  及び  $R^2$  は、 5 又は 6 員の縮合ヘテロアリール又はヘテロシクリルを形成し、 スピロ又は縮合 6 員ヘテロアリール、 ヘテロシクリル、 アリール若しくはカルボシクリル環を形成していてもよく、 スピロ又は縮合 6 員ヘテロアリール、 ヘテロシクリル、 アリール若しくはカルボシクリル環は、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、  $C_1-C_{1-2}$  アルキル又は OH で置換されていてもよく。

L は、  $R^2$  、 又は  $R^1$  及び  $R^2$  により形成される縮合ヘテロアリール若しくはヘテロシクリルと結合するペプチドリンカーであり。

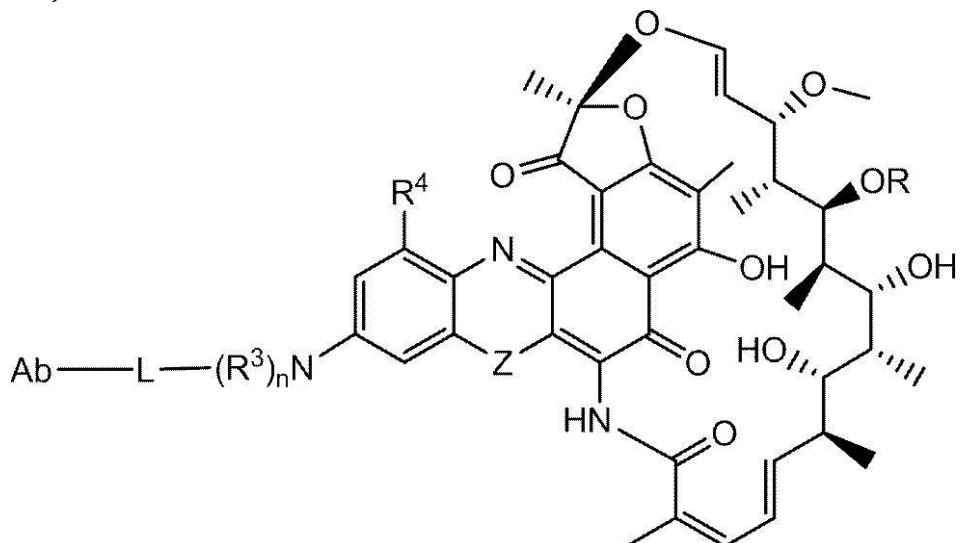
Ab は、 抗細胞壁タイコ酸 (WTA) 抗体である。

を有する、 請求項 20 に記載の抗体 - 抗生物質コンジュゲート化合物。

【請求項 23】

式が

a )



(式中、

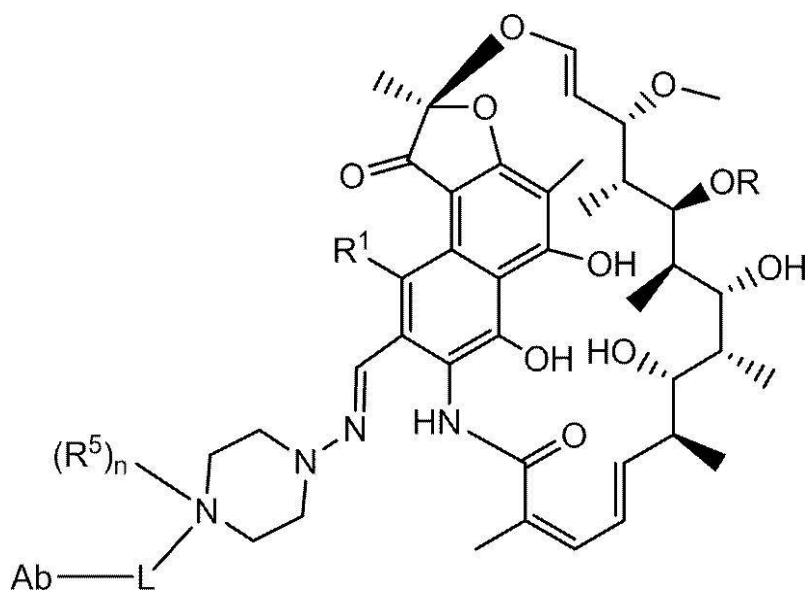
$R^3$  は、 H 及び  $C_1-C_{1-2}$  アルキルから独立して選択され、

$n$  は、 1 又は 2 であり、

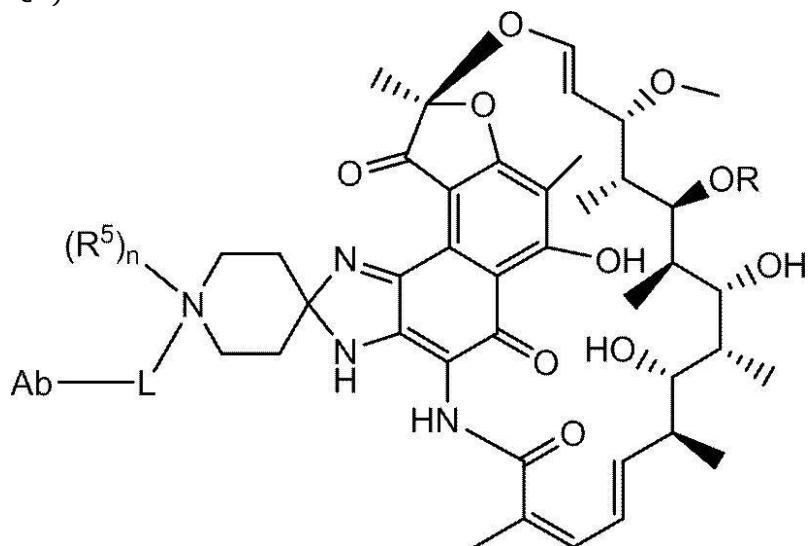
$R^4$  は、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、  $C_1-C_{1-2}$  アルキル及び OH から選択され、

Z は、 NH 、 N (  $C_1-C_{1-2}$  アルキル ) 、 O 及び S から選択される )

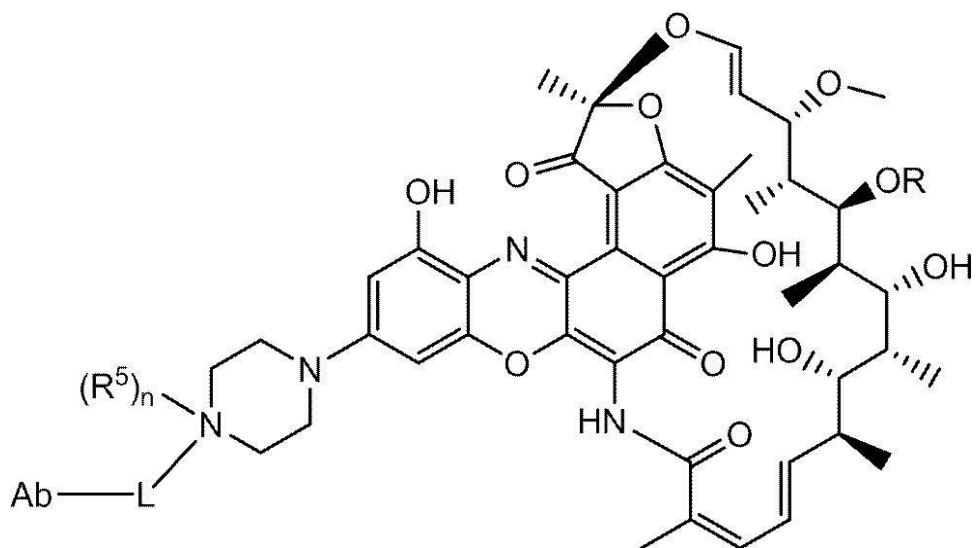
b )



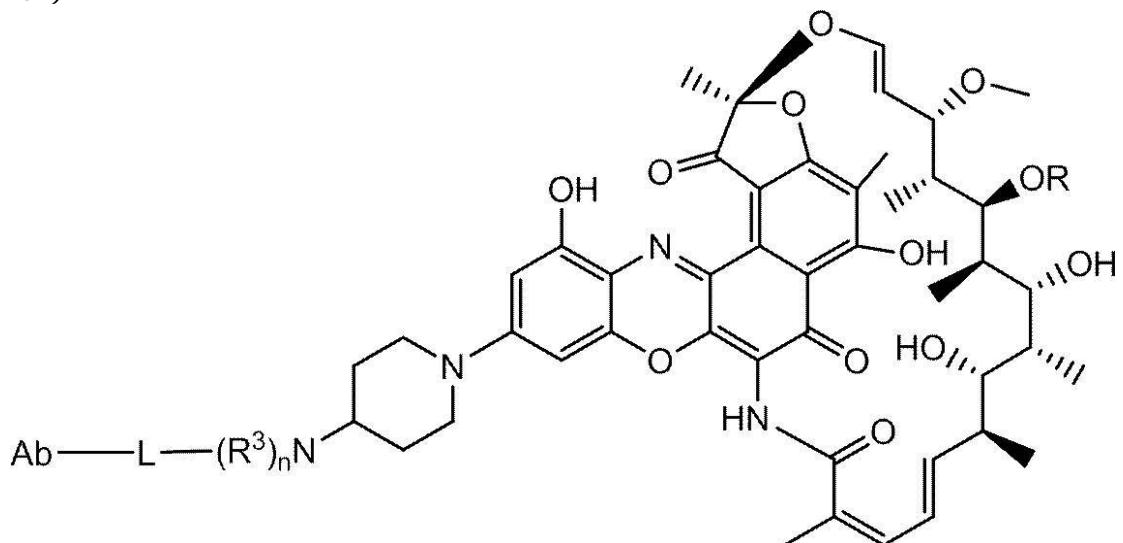
(式中、  
 $R^5$  は、H 及び  $C_{1-2}$  アルキルから選択され、  
n は、0 又は 1 である)  
c )



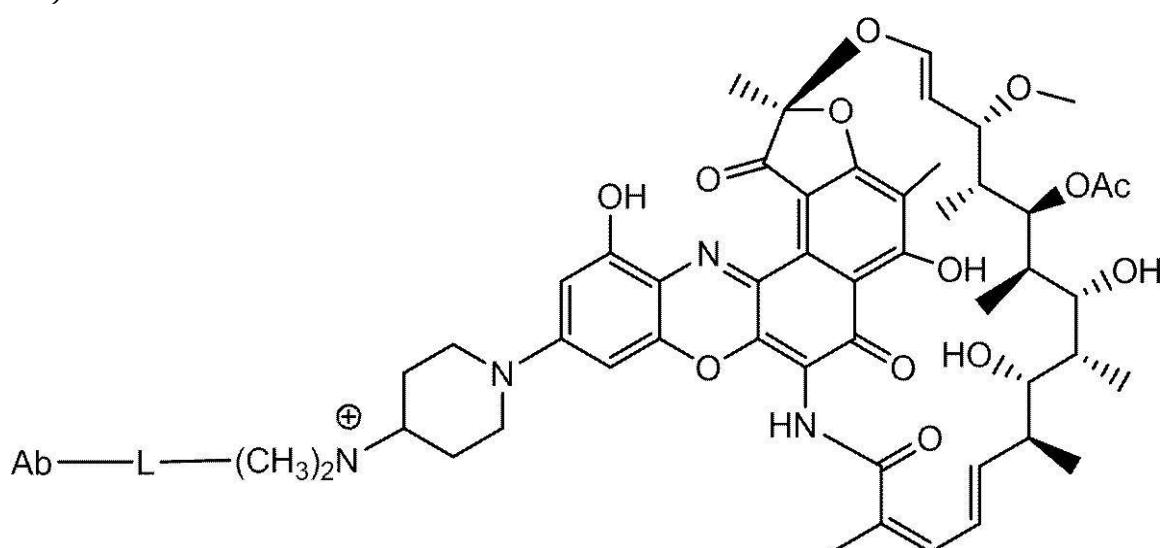
(式中、  
 $R^5$  は、H 及び  $C_{1-2}$  アルキルから選択され、  
n は、0 又は 1 である)  
d )



(式中、  
 $R^5$  は、H 及び  $C_{1-2}$  アルキルから独立して選択され、  
 $n$  は、0 又は 1 である)  
e)



(式中、  
 $R^3$  は、H 及び  $C_{1-2}$  アルキルから独立して選択され、  
 $n$  は、1 又は 2 である)  
f)



からなる群から選択される、請求項 2 2 に記載の抗体 - 抗生物質コンジュゲート化合物。

【請求項 2 4】

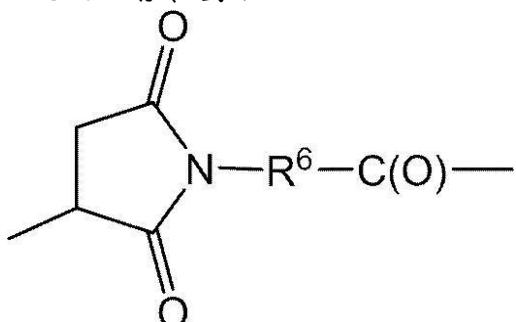
ペプチドリンカーが、式：

- S t r - P e p - Y -

(式中、 S t r は、抗細胞壁タイコ酸 ( W T A ) 抗体と共有結合するストレッチャー単位であり、 P e p は、 2 から 1 2 アミノ酸残基のペプチドであり、 Y は、リファマイシン型抗生物質と共有結合するスペーサー単位である) を有する、請求項 2 0 に記載の抗体 - 抗生物質コンジュゲート化合物。

【請求項 2 5】

S t r が、式：



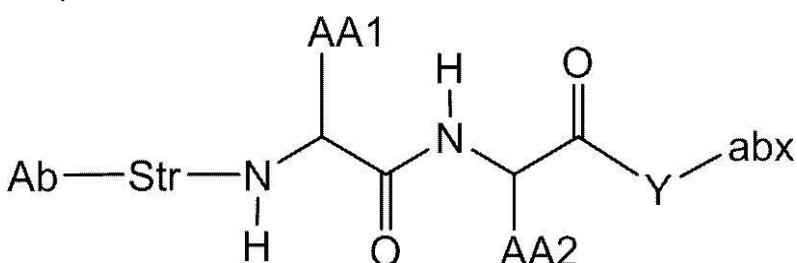
(式中、  $R^6$  は、  $C_1 - C_{10}$  アルキレン - 、  $-C_3 - C_8$  カルボシクロ、  $-O - (C_1 - C_8$  アルキル) - 、  $-$  アリーレン - 、  $-C_1 - C_{10}$  アルキレン - アリーレン - 、  $-$  アリーレン -  $C_1 - C_{10}$  アルキレン - 、  $-C_1 - C_{10}$  アルキレン - (  $C_3 - C_8$  カルボシクロ) - 、  $- (C_3 - C_8$  カルボシクロ) -  $C_1 - C_{10}$  アルキレン - 、  $-C_3 - C_8$  ヘテロシクロ - 、  $-C_1 - C_{10}$  アルキレン - (  $C_3 - C_8$  ヘテロシクロ) - 、  $- (C_3 - C_8$  ヘテロシクロ) -  $C_1 - C_{10}$  アルキレン - 、  $- (CH_2CH_2O)_r -$  及び  $- (CH_2CH_2O)_r - CH_2 -$  からなる群から選択され、  $r$  は、 1 から 1 0 の範囲の整数である) を有し、  $R^6$  が、  $- (CH_2)_5 -$  であり；及び / 又は

(b) P e p が、グリシン、アラニン、フェニルアラニン、リジン、アルギニン、バリン及びシトルリンから独立して選択される 2 から 1 2 アミノ酸残基を含み、 P e p が、バリン - シトルリン ( v a l - c i t 、 v c ) 、フェニルアラニン - リジン ( f k ) 、 G G A F A G G G ( 配列番号 1 2 6 ) 、 t p m - c i t 、 G P I m e L F F ( 配列番号 1 2 9 ) 、バリン - シトルリン - フェニルアラニン ( v a l - c i t - p h e ) 、 G G A F A ( 配列番号 1 3 1 ) 及び L A F G ( 配列番号 1 2 8 ) から選択され；及び / 又は

(c) Y が、パラ - アミノベンジル又はパラ - アミノベンジルオキシカルボニルを含む、請求項 2 4 に記載の抗体 - 抗生物質コンジュゲート化合物。

【請求項 2 6】

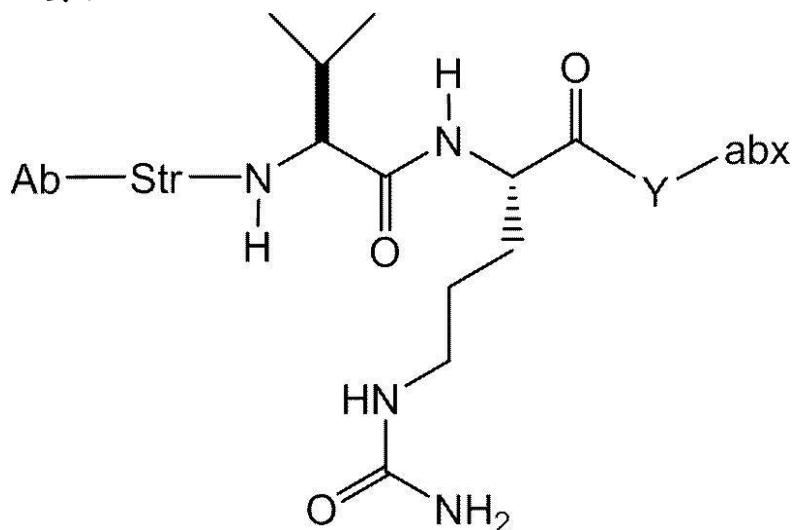
式：



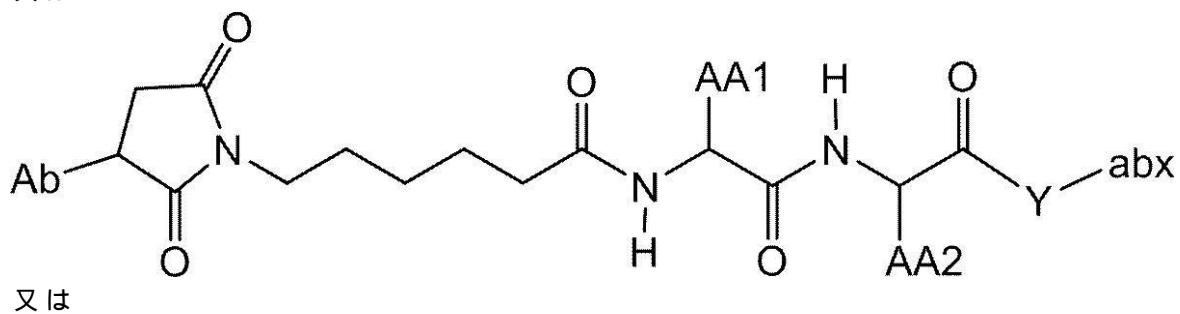
(式中、 AA1 及び AA2 は、それぞれ、 H 、  $-CH_3$  、  $-CH_2(C_6H_5)$  、  $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$  、  $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2CH(C(NH)NH_2)$  、  $-CH_2CH_2(C_6H_5)CH_3$  及び  $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2CO(NH_2)CH_2$  からなる群から独立して選択されるアミノ酸側鎖である) を有する、請求項 7 に記載の抗体 - 抗生物質コンジュゲート化合物。

【請求項 27】

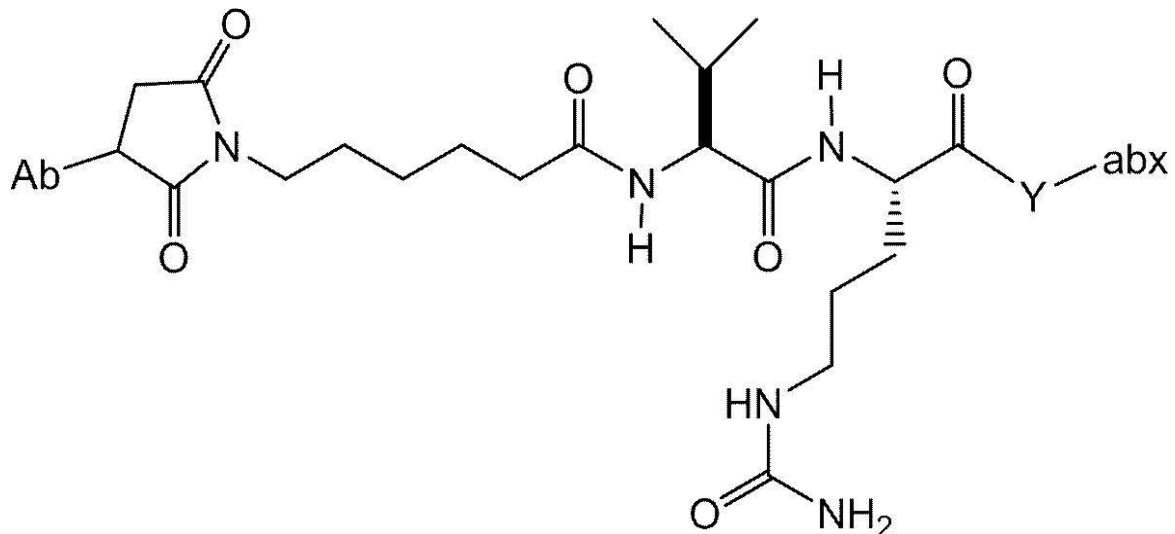
式：



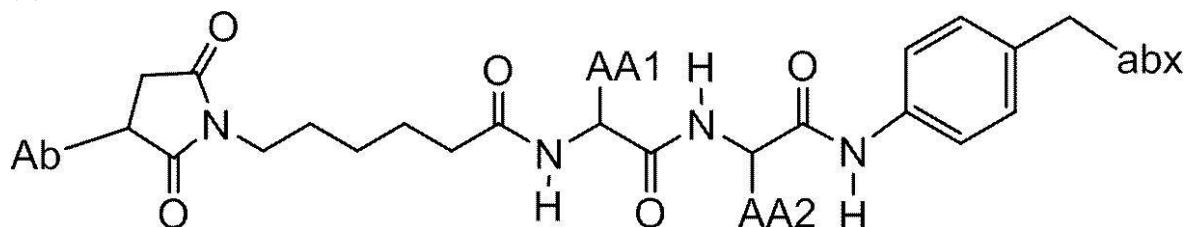
又は



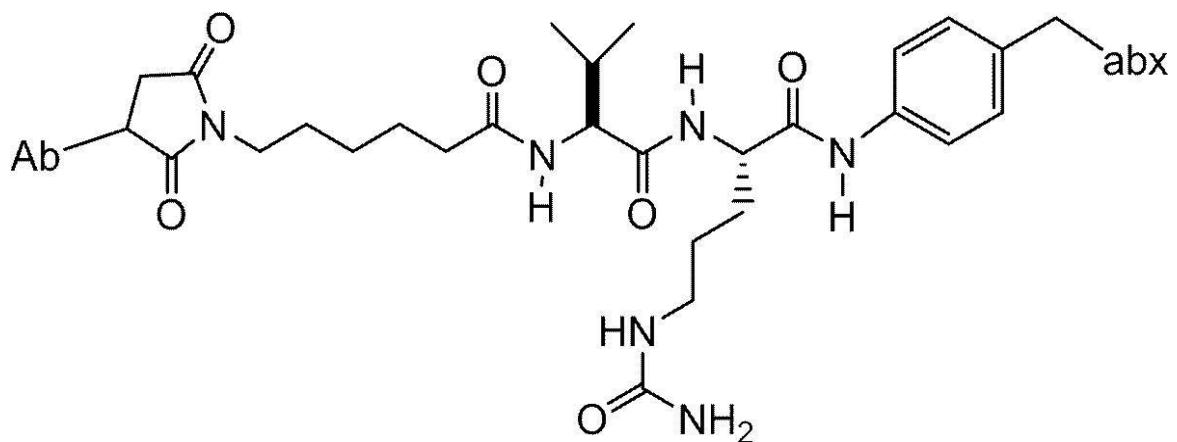
又は



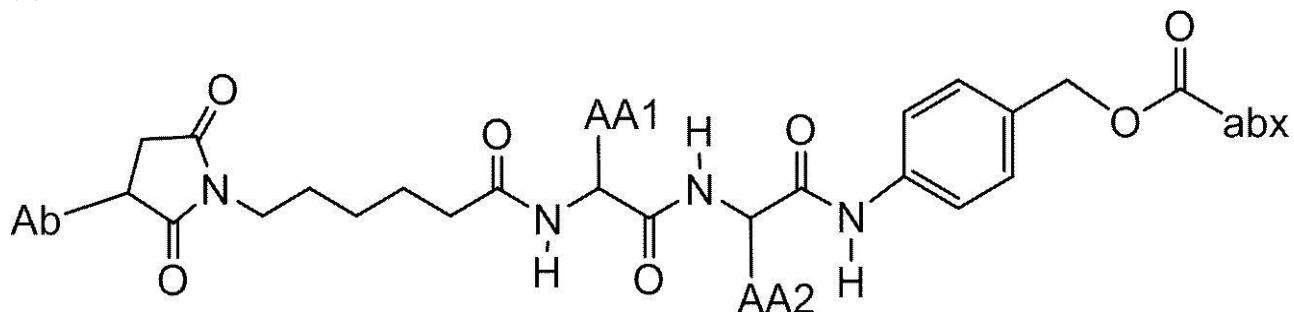
又は



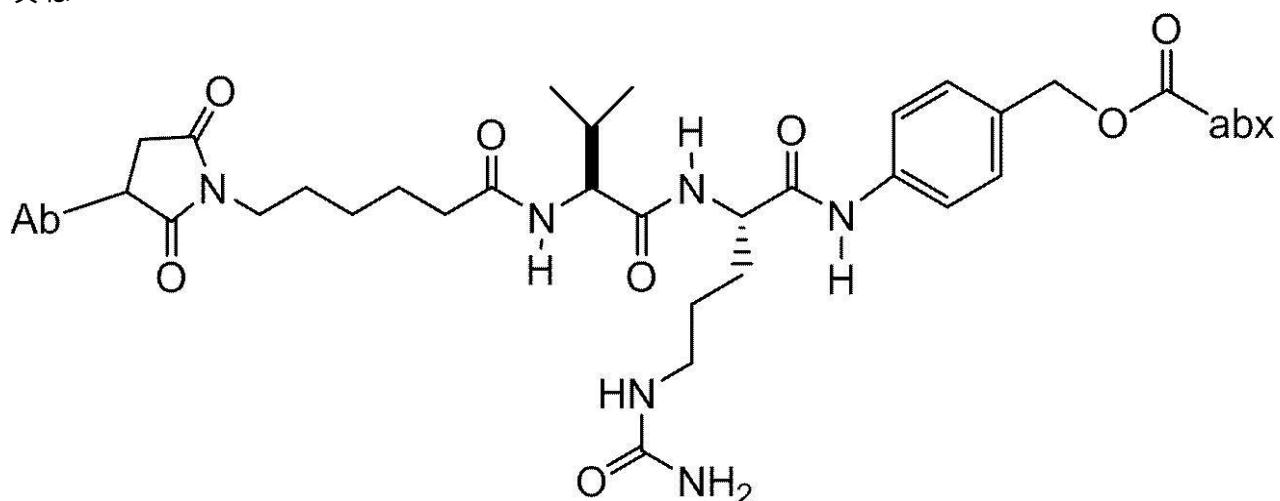
又は



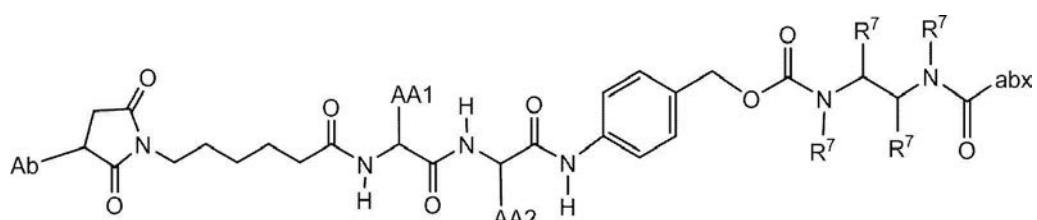
又は



又は

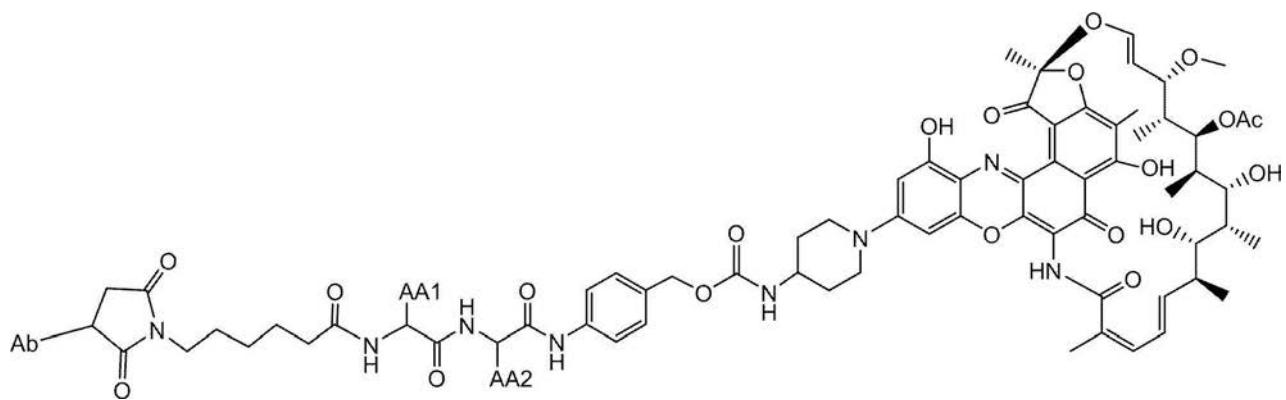


又は

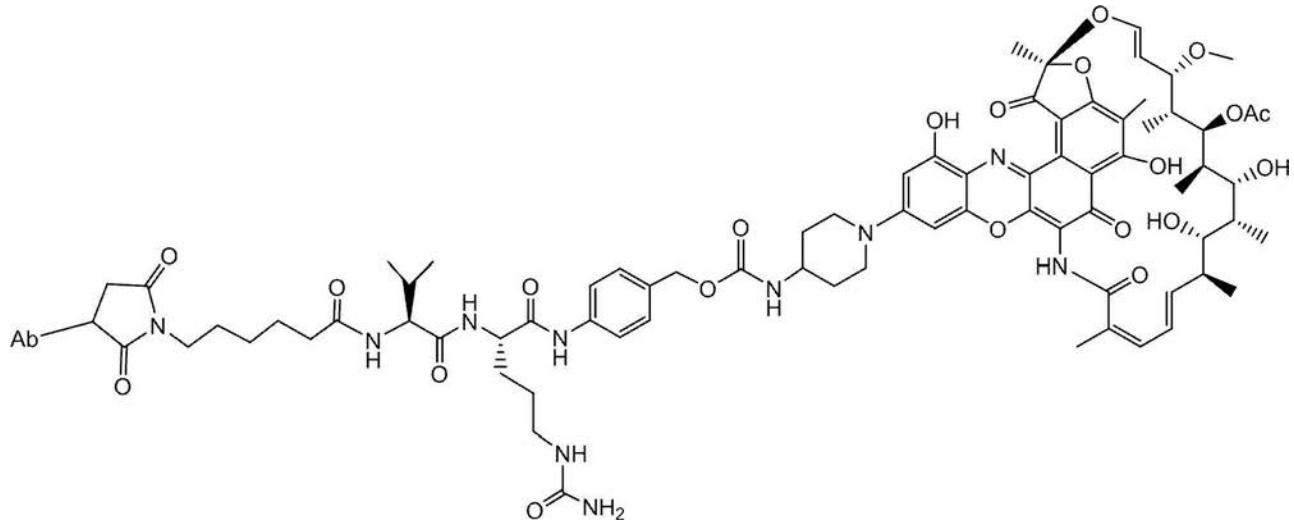


(式中、R<sup>7</sup>は、H及びC<sub>1</sub> - C<sub>12</sub>アルキルから独立して選択される)

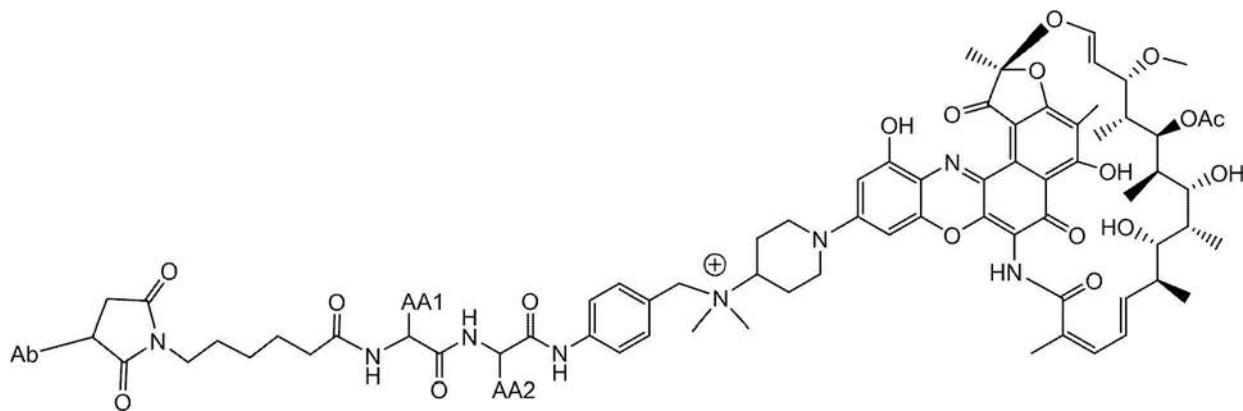
又は



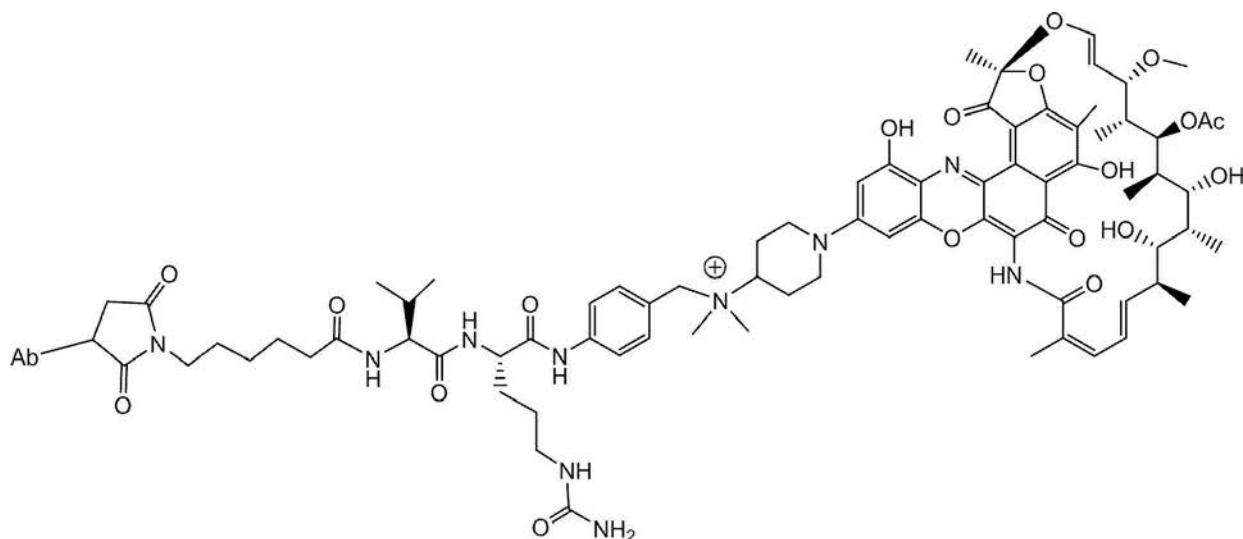
又は



又は



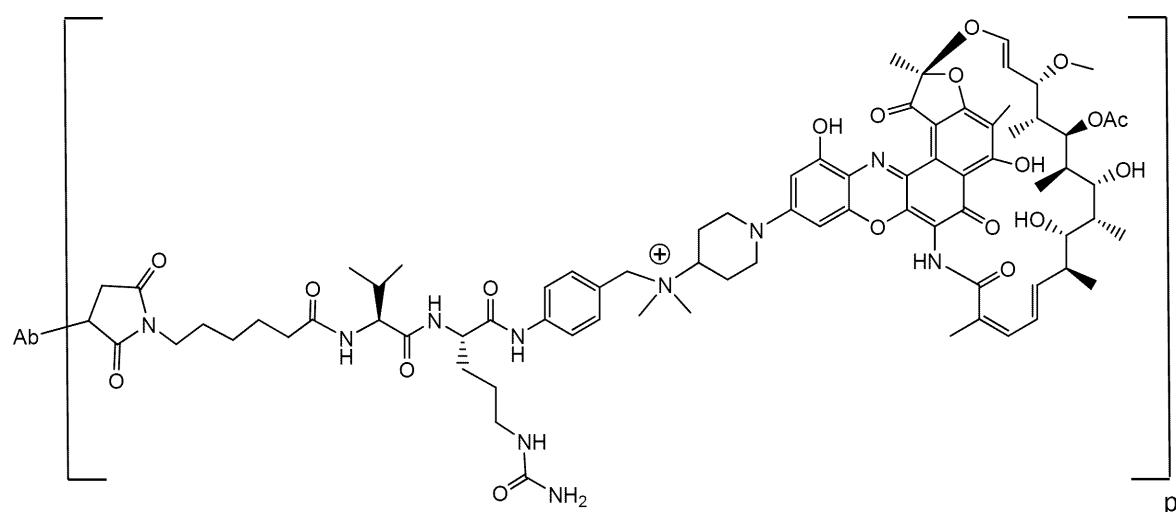
又は



を有する、請求項 2 6 に記載の抗体 - 抗生物質コンジュゲート化合物。

【請求項 2 8】

式 :



(式中、

Ab は、抗 W T A 抗体である)

を有する抗体 - 抗生物質コンジュゲートであって、抗体が、VL 及び VH を含み、VL が、配列番号 1 1 9 の配列を含み、VH が、配列番号 1 5 6 の配列を含み、p は 2 の整数である、抗体 - 抗生物質コンジュゲート化合物。

【請求項 2 9】

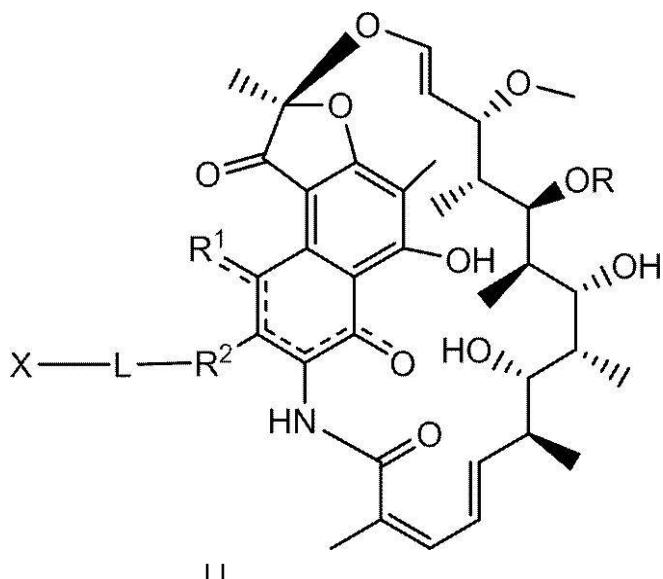
請求項 7 から 2 8 の何れか一項に記載の抗体 - 抗生物質コンジュゲート化合物と、薬学的に許容される担体、流動促進剤、希釈剤又は賦形剤とを含む薬学的組成物。

【請求項 3 0】

リファマイシン型抗生物質を抗 W T A 抗体にコンジュゲートさせることを含む、請求項 7 から 2 8 の何れか一項に記載の抗体 - 抗生物質コンジュゲート化合物を作製する方法。

【請求項 3 1】

式 II :



(式中、

破線は、任意選択の結合を示し、

Rは、H、C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub>アルキル又はC(=O)CH<sub>3</sub>であり、

R<sup>1</sup>は、OHであり、

R<sup>2</sup>は、CH=N-(ヘテロシクリル)であり、ヘテロシクリルは、C(=O)CH<sub>3</sub>、C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub>ヘテロアリール、C<sub>2</sub> - C<sub>20</sub>ヘテロシクリル、C<sub>6</sub> - C<sub>20</sub>アリール及びC<sub>3</sub> - C<sub>12</sub>カルボシクリルから独立して選択される一又は複数の基で置換されていてもよい、

あるいはR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、5又は6員の縮合ヘテロアリール又はヘテロシクリルを形成し、スピロ又は縮合6員ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール若しくはカルボシクリル環を形成してもよく、スピロ又は縮合6員ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール若しくはカルボシクリル環は、H、F、Cl、Br、I、C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub>アルキル又はOHで置換されていてもよく、

Lは、R<sup>2</sup>又はR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>により形成される縮合ヘテロアリール若しくはヘテロシクリルと結合するペプチドリンカーであり、式：

-Str-Pep-Y-

(式中、Strは、ストレッチャー単位であり、Pepは、2から12アミノ酸残基のペプチドであり、Yは、スペーサー単位である)

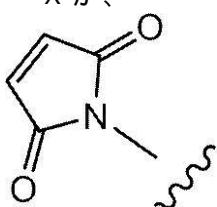
を有し、

Xは、マレイミド、チオール、アミノ、臭化物、プロモアセトアミド、ヨードアセトアミド、p-トルエンスルホネート、ヨウ化物、ヒドロキシル、カルボキシル、ピリジルジスルフィド及びN-ヒドロキシスクシンイミドから選択される反応性官能基である)

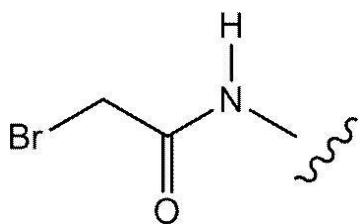
を有する抗生物質-リンカー中間体。

### 【請求項32】

Xが、



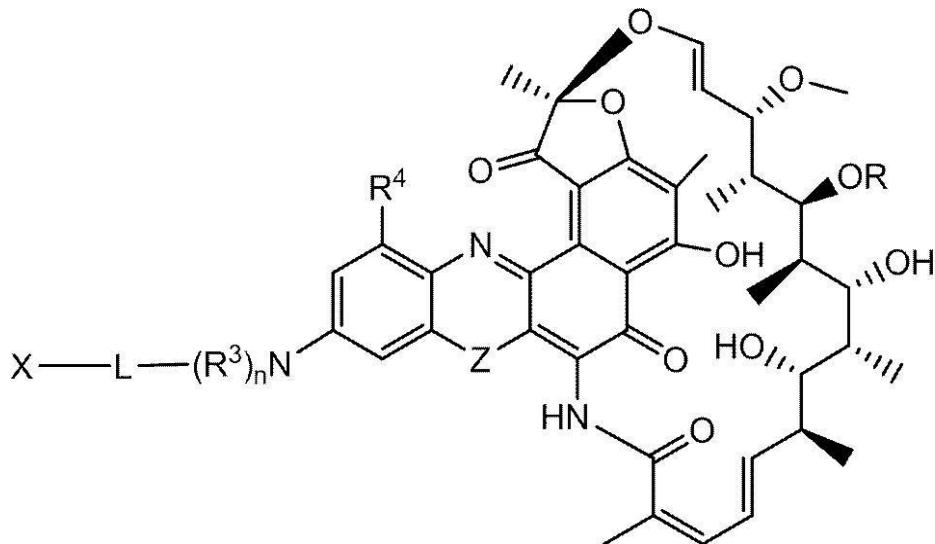
又は



である、請求項 3 1 に記載の抗生物質 - リンカー 中間体。

【請求項 3 3】

式 :



(式中、

$R^3$  は、H 及び  $C_{1-2}$  アルキルから独立して選択され、

$n$  は、1 又は 2 であり、

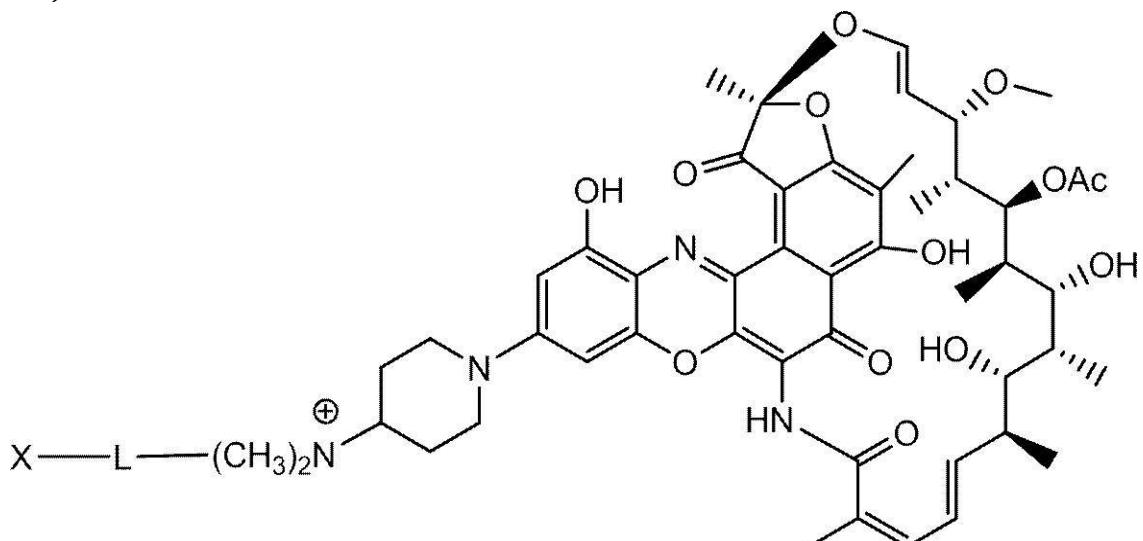
$R^4$  は、H、F、Cl、Br、I、 $C_{1-2}$  アルキル及び OH から選択され、

$Z$  は、NH、N( $C_{1-2}$  アルキル)、O 及び S から選択される)

を有する、請求項 3 1 に記載の抗生物質 - リンカー 中間体。

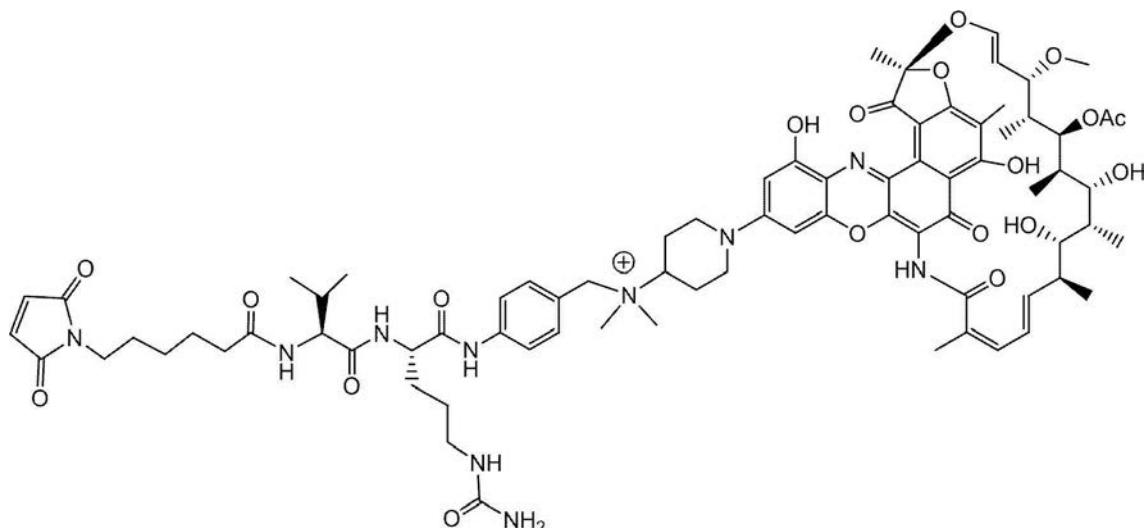
【請求項 3 4】

a )



及び

b )



からなる群から選択される式を有する、請求項 3 3 に記載の抗生物質 - リンカー 中間体。

【請求項 3 5】

請求項 7 から 2 8 の何れか一項に記載の抗体 - 抗生物質コンジュゲート化合物を含む、宿主細胞を死滅させることなく黄色ブドウ球菌 ( *staph aureus* ) 感染患者の宿主細胞における細胞内黄色ブドウ球菌 ( *staph aureus* ) を死滅させる医薬。

【請求項 3 6】

生残菌細菌細胞を死滅させる、請求項 3 5 に記載の医薬。

【請求項 3 7】

第 2 の治療剤をさらに含む、請求 3 5 又は 3 6 に記載の医薬。

【請求項 3 8】

第 2 の治療剤が、抗生物質である、請求 3 7 に記載の医薬。

【請求項 3 9】

抗生物質が、( i ) アミノ配糖体、( ii ) ベータラクタム、( iii ) マクロライド / 環状ペプチド、( iv ) テトラサイクリン、( v ) フルオロキノリン / フルオロキノロン、及び( vi ) オキサゾリジノンからなる構造クラスから選択される、請求項 3 8 に記載の医薬。

【請求項 4 0】

抗生物質が、クリンダマイシン、ノボビオシン、レタパムリン、ダプトマイシン、GSK - 2140944、CG - 400549、シタフロキサシン、ティコプラニン、トリクロサン、ナフチリドン、ラデゾリド、ドキソルビシン、アンピシリン、バンコマイシン、イミペネム、ドリペネム、ゲムシタビン、ダルババンシン及びアジスロマイシンからなる群から選択される、請求項 3 8 に記載の医薬。

【請求項 4 1】

a ) 請求項 2 9 に記載の薬学的組成物と、  
 b ) 使用説明書と  
 を含む、細菌感染症を治療するためのキット。