

【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】平成28年8月12日(2016.8.12)

【公表番号】特表2016-503023(P2016-503023A)

【公表日】平成28年2月1日(2016.2.1)

【年通号数】公開・登録公報2016-007

【出願番号】特願2015-547923(P2015-547923)

【国際特許分類】

A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	47/48	(2006.01)
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	35/04	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/513	(2006.01)
A 6 1 K	31/506	(2006.01)
A 6 1 K	31/4196	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	47/48	
A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	35/04	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/513	
A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/4196	

【手続補正書】

【提出日】平成28年6月22日(2016.6.22)

【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】

抗体またはその抗原結合性断片にコンジュゲートされているSN-38を含むイムノコンジュゲートを含む癌治療用医薬組成物であって、前記抗体またはその断片が、EGP-1(TROP-2)、CEACAM5、CEACAM6、CD74、CD19、CD20、CD22、CSAp、HLA-DR、MUC5ac、およびAFP(フェトプロテイン)から選択される抗原に結合されており、かつ癌を有するヒト対象に対して、前記イムノコンジュゲートが4mg/kgから18mg/kgの間の投薬量で投与されるように用いられる、癌治療用医薬組成物。

【請求項2】

前記投薬量が4mg/kg、6mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg

k g、12 mg / k g、16 mg / k g、および18 mg / k gからなる群から選択される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記抗体が、hLL1(抗CD74)、hLL2(抗CD22)、hRFB4(抗CD22)、hRS7(抗TROP-2)、hPAM4(抗MUC5ac)、hMN-3(抗CEACAM6)、hMN-14(抗CEACAM5)、hMN-15(抗CEACAM6)、hA19(抗CD19)、hA20(抗CD22)、hMu-9(抗CSAp)、hL243(抗HLA-DR)、およびhIMMU31(抗AFP)からなる群から選択される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記癌が充実性腫瘍であり、前記イムノコンジュゲートでの治療が少なくとも15%の腫瘍サイズの縮小をもたらす、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項5】

前記癌が、B細胞リンパ腫、B細胞白血病、結腸癌、胃癌、食道癌、髄様甲状腺癌、腎臓癌、乳癌、肺癌、脾臓癌、膀胱癌、卵巣癌、子宮癌、子宮頸癌、睾丸癌、前立腺癌、肝臓癌、皮膚癌、骨癌、脳癌、直腸癌、および黒色腫からなる群から選択される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記B細胞白血病またはB細胞リンパ腫が、B細胞リンパ腫の無痛型、B細胞リンパ腫の攻撃型、慢性リンパ球性白血病、急性リンパ球性白血病、ヘアリーセル白血病、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、びまん性B細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、および多発性骨髄腫からなる群から選択される、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項7】

前記癌が転移性である、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記イムノコンジュゲートでの治療が前記転移性癌のサイズの縮小または消失をもたらす、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記癌が、他の治療に対して治療不応性であるが、前記イムノコンジュゲートに対しては応答する、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項10】

前記ヒト対象が、前記イムノコンジュゲートでの治療の前に、少なくとも1つの他の治療に対して応答に失敗している、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記ヒト対象が、前記イムノコンジュゲートでの治療の前に、イリノテカンでの治療に対して応答に失敗している、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項12】

前記癌が充実性腫瘍であり、前記イムノコンジュゲートでの治療が少なくとも15%の腫瘍サイズの縮小をもたらす、請求項10に記載の医薬組成物。

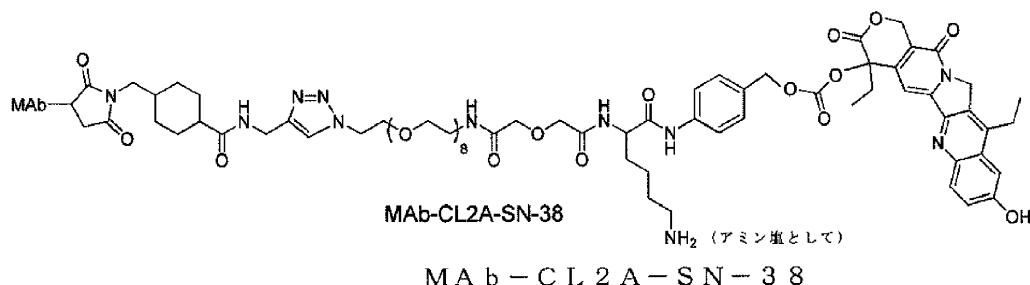
【請求項13】

前記SN-38と前記抗体との間にリンカーが存在する、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項14】

前記リンカーがCL2Aであり、前記イムノコンジュゲートの構造がMAb-CL2A-SN-38

## 【化1】



である、請求項13に記載の医薬組成物。

## 【請求項15】

MAb-CL2A-SN-38中のSN-38の10-ヒドロキシ位が、「C O R」部分を使用する10-O-エステルまたは10-O-カルボナート誘導体であり、ここで、「C O」はカルボニルであり、「R」基は、「(i) N, N-二置換アミノアルキル基「N(C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- (C H<sub>2</sub>)<sub>n</sub>」(ここで、nは1~10であり、末端アミノ基は、任意選択により第四級塩の形態である)；(ii)アルキル残基「C H<sub>3</sub>- (C H<sub>2</sub>)<sub>n</sub>」(ここで、nは0~10である)；(iii)アルコキシ部分「C H<sub>3</sub>- (C H<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-」(ここで、nは0~10である)；(iv)「N(C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- (C H<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-」(ここで、nは2~10である)；または(v)「R<sub>1</sub>O- (C H<sub>2</sub>- C H<sub>2</sub>-O)<sub>n</sub>-C H<sub>2</sub>-C H<sub>2</sub>-O-」(ここで、R<sub>1</sub>はエチルまたはメチルであり、nは0~10の値の整数である)から選択される、請求項14に記載の医薬組成物。

## 【請求項16】

6個以上のSN-38分子が各抗体分子に結合している、請求項1に記載の医薬組成物。

## 【請求項17】

前記抗体がIgG1またはIgG4抗体である、請求項1に記載の医薬組成物。

## 【請求項18】

前記抗体が、G1m3、G1m3, 1、G1m3, 2、G1m3, 1, 2、nG1m1、nG1m1, 2、およびKm3アロタイプからなる群から選択されるアロタイプを有する、請求項1に記載の医薬組成物。

## 【請求項19】

前記イムノコンジュゲートが、前記ヒト対象に、(i)毎週；(ii)隔週；(iii)1週間の治療と、それに続く2、3、または4週間の休止；(iv)2週間の治療と、それに続く2、3、または4週間の休止；(v)3週間の治療と、それに続く2、3、4、または5週間の休止；(vi)4週間の治療と、それに続く2、3、4、または5週間の休止；(vii)5週間の治療と、それに続く2、3、4、または5週間の休止；および(viii)毎月からなる群から選択されるサイクルでのスケジュールで週1回または2回投与されるように用いられる、請求項1に記載の医薬組成物。

## 【請求項20】

前記サイクルを4、6、8、10、12、16、または20回繰り返す、請求項19に記載の医薬組成物。

## 【請求項21】

前記イムノコンジュゲートが、コンジュゲートされていない抗体、放射標識された抗体、薬物コンジュゲートされた抗体、毒素コンジュゲートされた抗体、遺伝子療法、化学療法、治療用ペプチド、サイトカイン療法、オリゴヌクレオチド、限局性放射線療法、外科手術、および干渉RNA療法からなる群から選択される1種または複数の治療モダリティーと組み合わせて投与されるように用いられる、請求項1に記載の医薬組成物。

## 【請求項22】

前記薬物、毒素、または化学療法薬が、5-フルオロウラシル、アファチニブ、アブリ

ジン、アザリビン、アナストロゾール、アンスラサイクリン、アキシチニブ、A V L - 1 0 1、A V L - 2 9 1、ベンダムスチン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ボスチニブ、ブリオスタチン - 1、ブスルファン、カリチアマイシン、カンプトテシン、カルボプラチニブ、1 0 - ヒドロキシカンプトテシン、カルムスチン、セレブレックス、クロラムブシリブ、シスプラチニブ(C D D P)、C o x - 2 阻害薬、イリノテカン(C P T - 1 1)、S N - 3 8、カルボプラチニブ、クラドリビン、カンプトテカン、シクロフォスファミド、クリゾチニブ、シタラビン、ダカルバジン、ダサチニブ、ジナシクリブ、ドセタキセル、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、2 - ピロリノドキソルビシン(2 P - D O X)、シアノ - モルホリノドキソルビシン、ドキソルビシングルクロニド、エピルビシングルクロニド、エルロチニブ、エストラムスチン、エピドフィロトキシン、エルロチニブ、エンチノスタッフ、エストロゲン受容体結合薬、エトポシド(V P 1 6)、エトポシドグルクロニド、エトポシドフォスファート、エキセメスタン、フィンゴリモド、フラボピリドール、フロクスウリジン(F U d R)、3' , 5' - O - ジオオレオイル - F u d R(F U d R - d O)、フルダラビン、フルタミド、ファルネシル - タンパク質トランスフェラーーゼ阻害薬、フォスタマチニブ、ガネテスピブ、G D C - 0 8 3 4、G S - 1 1 0 1、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素、イブルチニブ、イダルビシン、イデラリシブ、イホスファミド、イマチニブ、L - アスパラギナーゼ、ラパチニブ、レノリダミド、ロイコボリン、L F M - A 1 3、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、メルカプトプリン、6 - メルカプトプリン、メトトレキサート、ミトキサントロン、ミトラマイシン、マイトイマイシン、ミトタン、ナベルビン、ネラチニブ、ニロチニブ、ニトロソウレア、オラパリブ、プリコマイシン、プロカルバジン、パクリタキセル、P C I - 3 2 7 6 5、ペントスタチン、P S I - 3 4 1、ラロキシフェン、セムスチン、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、S U 1 1 2 4 8、スニチニブ、タモキシフェン、テマゾロミド(D T I Cの水性形態)、トランス白金、サリドマイド、チオグアニン、チオテバ、テニポシド、トポテカン、ウラシルマスターード、バタラニブ、ビノレルビン、ビンプラスチン、ビンクリスチン、ビンカアルカロイド、およびZ D 1 8 3 9からなる群から選択される、請求項2 1に記載の医薬組成物。

#### 【請求項2 3】

h R S 7(抗T R O P - 2)抗体または抗原結合性のその断片にコンジュゲートされているS N - 3 8を含むイムノコンジュゲートを含む、脾臓、結腸直腸、肺、胃、膀胱、腎臓、乳房、卵巣、子宮、または前立腺の癌の治療用医薬組成物であって、脾臓、結腸直腸、肺、胃、膀胱、腎臓、乳房、卵巣、子宮、または前立腺の癌を有するヒト対象に対する、前記イムノコンジュゲートが、4 m g / k gから2 4 m g / k gの間の投薬量で投与されるように用いられる、医薬組成物。

#### 【請求項2 4】

前記投薬量が4 m g / k g、6 m g / k g、8 m g / k g、9 m g / k g、1 0 m g / k g、1 2 m g / k g、1 6 m g / k g、および1 8 m g / k gからなる群から選択される、請求項2 3に記載の医薬組成物。

#### 【請求項2 5】

前記イムノコンジュゲートでの治療が少なくとも1 5 %の腫瘍サイズの縮小をもたらす、請求項2 3に記載の医薬組成物。

#### 【請求項2 6】

前記癌が転移性結腸癌であり、前記ヒト対象が、前記イムノコンジュゲートの投与前に、F O L F I R IまたはF O L F O X化学療法に失敗している、請求項2 3に記載の医薬組成物。

#### 【請求項2 7】

前記癌が三種陰性転移性乳癌であり、前記ヒト対象が、前記イムノコンジュゲートの投与前に、C M F、カルボプラチニブ、またはパクリタキセルでの治療に失敗している、請求項2 3に記載の医薬組成物。

#### 【請求項2 8】

前記癌が転移性肺癌であり、前記ヒト対象が、前記イムノコンジュゲートの投与前に、カルボプラチニン、ベバシズマブ、エトポシド、トポテカン、ドセタキセル、またはゲムシタビンでの治療に失敗している、請求項23に記載の医薬組成物。

【請求項29】

hMN-14(抗CEACAM5)抗体またはその抗原結合性断片にコンジュゲートされたSN-38を含むイムノコンジュゲート含む、乳房、肺、脾臓、食道、髄様甲状腺、卵巣、子宮、前立腺、精巣、結腸、直腸、または胃の癌の治療用医薬組成物であって、乳房、肺、脾臓、食道、髄様甲状腺、卵巣、子宮、前立腺、精巣、結腸、直腸、または胃の癌を有するヒト対象に対して、前記イムノコンジュゲートが4mg/kgから24mg/kgの間の投薬量で投与されるように用いられる、医薬組成物。

【請求項30】

前記対象に、抗CEACAM6-SN-38イムノコンジュゲートを投与することをさらに含む、請求項29に記載の医薬組成物。

【請求項31】

前記投薬量が4mg/kg、6mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、12mg/kg、16mg/kg、および18mg/kgからなる群から選択される、請求項29に記載の医薬組成物。

【請求項32】

前記イムノコンジュゲートでの治療が少なくとも15%の腫瘍サイズの縮小をもたらす、請求項29に記載の医薬組成物。

【請求項33】

前記癌が転移性結腸癌であり、前記ヒト対象が、前記イムノコンジュゲートの投与前に、イリノテカン、オキサリプラチニン、FOLFIRINOX、FOLFIROI、FOLFOX、ベバシズマブ、セツキシマブ、ラムシルマブ、5-フルオロウラシル、またはロイコボリンでの治療に失敗している、請求項29に記載の医薬組成物。

【請求項34】

hMN-15(抗CEACAM6)抗体またはその抗原結合性断片にコンジュゲートされているSN-38を含むイムノコンジュゲートを含む、乳房、肺、脾臓、食道、髄様甲状腺、卵巣、子宮、前立腺、精巣、結腸、直腸または胃の癌の治療用医薬組成物であって、乳房、肺、脾臓、食道、髄様甲状腺、卵巣、子宮、前立腺、精巣、結腸、直腸または胃の癌を有するヒト対象に対して、前記イムノコンジュゲートが4mg/kgから24mg/kgの間の投薬量で投与されるように用いられる、医薬組成物。

【請求項35】

抗CEACAM5-SN-38イムノコンジュゲートをさらに含む、請求項34に記載の医薬組成物。

【請求項36】

前記投薬量が4mg/kg、6mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、12mg/kg、16mg/kg、および18mg/kgからなる群から選択される、請求項34に記載の医薬組成物。

【請求項37】

前記イムノコンジュゲートでの治療が少なくとも15%の腫瘍サイズの縮小をもたらす、請求項34に記載の医薬組成物。

【請求項38】

hPAM4(抗MUC5ac)抗体またはその抗原結合性断片にコンジュゲートされているSN-38を含むイムノコンジュゲートを含む脾臓癌治療用医薬組成物であって、脾臓癌を有するヒト対象に対して、前記イムノコンジュゲートが、4mg/kgから24mg/kgの間の投薬量で投与されるように用いられる、医薬組成物。

【請求項39】

前記投薬量が、4mg/kg、6mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、12mg/kg、16mg/kg、および18mg/kgからなる群から選択さ

れる、請求項 3 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 0】

前記イムノコンジュゲートでの治療が少なくとも 15% の腫瘍サイズの縮小をもたらす、請求項 3 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 1】

h L L 1 ( 抗 C D 7 4 ) 抗体またはその抗原結合性断片にコンジュゲートされている S N - 3 8 を含むイムノコンジュゲートを含む B 細胞リンパ腫、B 細胞白血病、黒色腫、腎臓、肺、腸管、胃、乳房、前立腺、または卵巣の癌の治療用医薬組成物であって、B 細胞リンパ腫、B 細胞白血病、黒色腫、腎臓、肺、腸管、胃、乳房、前立腺、または卵巣の癌を有するヒト対象に対して、前記イムノコンジュゲートが 4 mg / kg から 24 mg / kg の間の投薬量で投与されるように用いられる、医薬組成物。

【請求項 4 2】

前記投薬量が 4 mg / kg、6 mg / kg、8 mg / kg、9 mg / kg、10 mg / kg、12 mg / kg、16 mg / kg、および 18 mg / kg からなる群から選択される、請求項 4 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 3】

前記癌が充実性腫瘍であり、前記イムノコンジュゲートでの治療が少なくとも 15% の腫瘍サイズの縮小をもたらす、請求項 4 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 4】

h L L 2 ( 抗 C D 2 2 ) 抗体またはその抗原結合性断片にコンジュゲートされた S N - 3 8 を含むイムノコンジュゲートを含む、B 細胞リンパ腫または B 細胞白血病の治療用医薬組成物であって、B 細胞リンパ腫または B 細胞白血病を有するヒト対象に対して、前記イムノコンジュゲートが 4 mg / kg から 24 mg / kg の間の投薬量で投与されるように用いられる、医薬組成物。

【請求項 4 5】

前記投薬量が 4 mg / kg、6 mg / kg、8 mg / kg、9 mg / kg、10 mg / kg、12 mg / kg、16 mg / kg、および 18 mg / kg からなる群から選択される、請求項 4 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 6】

前記癌が充実性腫瘍であり、前記イムノコンジュゲートでの治療が少なくとも 15% の腫瘍サイズの縮小をもたらす、請求項 4 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 7】

h L 2 4 3 ( 抗 H L A - D R ) 抗体またはその抗原結合性断片にコンジュゲートされている S N - 3 8 を含むイムノコンジュゲートを含む、B 細胞リンパ腫、B 細胞白血病、皮膚、食道、胃、結腸、直腸、脾臓、肺、乳房、卵巣、膀胱、子宮内膜、子宮頸部、精巣、黒色腫、腎臓、または肝臓の癌の治療用医薬組成物であって、B 細胞リンパ腫、B 細胞白血病、皮膚、食道、胃、結腸、直腸、脾臓、肺、乳房、卵巣、膀胱、子宮内膜、子宮頸部、精巣、腎臓、または肝臓の癌を有するヒト対象に対して、前記イムノコンジュゲートが 4 mg / kg から 24 mg / kg の間の投薬量で投与されるように用いられる、医薬組成物。

【請求項 4 8】

前記投薬量が 4 mg / kg、6 mg / kg、8 mg / kg、9 mg / kg、10 mg / kg、12 mg / kg、16 mg / kg、および 18 mg / kg からなる群から選択される、請求項 4 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 9】

前記癌が充実性腫瘍であり、前記イムノコンジュゲートでの治療が少なくとも 15% の腫瘍サイズの縮小をもたらす、請求項 4 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 0】

h A 2 0 ( 抗 C D 2 0 ) 抗体またはその抗原結合性断片にコンジュゲートされている S N - 3 8 を含むイムノコンジュゲートを含む、B 細胞リンパ腫または B 細胞白血病の治療

用医薬組成物であって、B細胞リンパ腫またはB細胞白血病を有するヒト対象に対して、前記イムノコンジュゲートが4mg/kgから24mg/kgの間の投薬量で投与されるように用いられる、前記イムノコンジュゲートが4mg/kgから24mg/kgの間の投薬量で投与されるように用いられる、医薬組成物。

【請求項51】

前記投薬量が4mg/kg、6mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、12mg/kg、16mg/kg、および18mg/kgからなる群から選択される、請求項50に記載の医薬組成物。

【請求項52】

前記癌が充実性腫瘍であり、前記イムノコンジュゲートでの治療が少なくとも15%の腫瘍サイズの縮小をもたらす、請求項50に記載の医薬組成物。

【請求項53】

hIMMU31(抗AFP)抗体またはその抗原結合性断片にコンジュゲートされているSN-38を含むイムノコンジュゲートを含む、肝細胞癌、胚細胞腫瘍、またはAFP産生腫瘍の治療用医薬組成物であって、肝細胞癌、胚細胞腫瘍、またはAFP産生腫瘍を有するヒト対象に対して、前記イムノコンジュゲートが4mg/kgから24mg/kgの間の投薬量で投与されるように用いられる、医薬組成物。

【請求項54】

前記投薬量が4mg/kg、6mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、12mg/kg、16mg/kg、および18mg/kgからなる群から選択される、請求項53に記載の医薬組成物。

【請求項55】

前記イムノコンジュゲートでの治療が少なくとも15%の腫瘍サイズの縮小をもたらす、請求項53に記載の医薬組成物。

【請求項56】

hA19(抗CD19)抗体またはその抗原結合性断片にコンジュゲートされているSN-38を含むイムノコンジュゲートを含む、B細胞リンパ腫、B細胞白血病、自己免疫疾患、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、急性リンパ球性白血病、多発性骨髄腫、特発性血小板減少性紫斑病、全身性エリテマトーデス、または関節リウマチの治療用医薬組成物であって、B細胞リンパ腫、B細胞白血病、自己免疫疾患、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、急性リンパ球性白血病、多発性骨髄腫、特発性血小板減少性紫斑病、全身性エリテマトーデス、または関節リウマチを有するヒト対象に対して、前記イムノコンジュゲートが4mg/kgから24mg/kgの間の投薬量で投与されるように用いられる、医薬組成物。

【請求項57】

前記投薬量が4mg/kg、6mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、12mg/kg、16mg/kg、および18mg/kgからなる群から選択される、請求項56に記載の医薬組成物。

【請求項58】

前記疾患がリンパ腫であり、前記イムノコンジュゲートでの治療が少なくとも15%の全腫瘍インデックス病変の縮小をもたらす、請求項56に記載の医薬組成物。

【請求項59】

前記イムノコンジュゲートが、pH6~7において、N-(2-アセトアミド)-2-アミノエタンスルホン酸(ACES)；N-(2-アセトアミド)イミノ二酢酸(ADA)；N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-2-アミノエタンスルホン酸(BES)；4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-エタンスルホン酸(HEPES)；2-(N-モルホリノ)エタンスルホン酸(MES)；3-(N-モルホリノ)プロパンスルホン酸(MOPS)；3-(N-モルホリニル)-2-ヒドロキシプロパンスルホン酸(MOPS-O)；およびピペラジン-N,N'-ビス(2-エタンスルホン酸)[Pipes]からなる群から選択される緩衝液を含む医薬組成物中で貯蔵される、請求項1に記載

の医薬組成物。

【請求項 60】

前記組成物が、25 mMトレハロースおよび0.01% v/vポリソルベート80をさらに含む、請求項59に記載の医薬組成物。