(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-518554
(P2025-518554A)
(43)公表日　令和7年6月17日(2025.6.17)

| (51)国際特許分類 | | FI | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|
| *Ａ６１Ｋ* | *47/68 (2017.01)* | Ａ６１Ｋ | 47/68 | ＺＮＡ | ４Ｃ０７６ |
| *Ａ６１Ｋ* | *45/00 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 45/00 | | ４Ｃ０８４ |
| *Ａ６１Ｐ* | *43/00 (2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 43/00 | １０５ | ４Ｃ０８５ |
| *Ａ６１Ｋ* | *47/55 (2017.01)* | Ａ６１Ｋ | 47/55 | | ４Ｃ０８６ |
| *Ａ６１Ｋ* | *39/395 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 39/395 | Ｃ | ４Ｃ２０６ |

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全189頁）　最終頁に続く

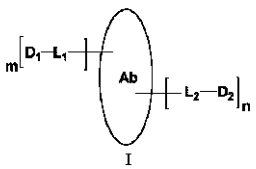
(21)出願番号　特願2024-568600(P2024-568600)
(86)(22)出願日　令和5年5月17日(2023.5.17)
(85)翻訳文提出日　令和7年1月20日(2025.1.20)
(86)国際出願番号　PCT/CN2023/094714
(87)国際公開番号　WO2023/222019
(87)国際公開日　令和5年11月23日(2023.11.23)
(31)優先権主張番号　202210540244.3
(32)優先日　令和4年5月18日(2022.5.18)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

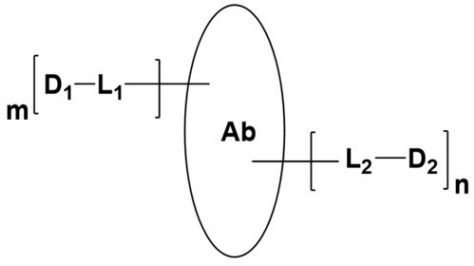
(71)出願人　524182156
システィミューン，インコーポレイテッド
ＳＹＳＴＩＭＭＵＮＥ，　ＩＮＣ．
アメリカ合衆国９８０５２ワシントン州レドモンド、ノースイースト・ナインティーフィフス・ストリート、１５３１８
(74)代理人　100103610
弁理士　▲吉▼田 和彦
(74)代理人　100109070
弁理士　須田 洋之
(74)代理人　100119013
弁理士　山崎 一夫
(74)代理人　100111796
弁理士　服部 博信

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　リガンド薬物複合体及びその使用

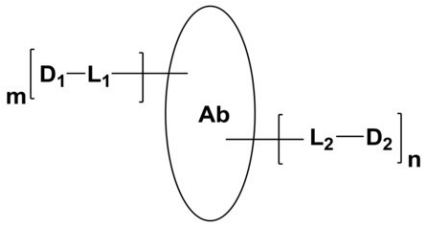
(57)【要約】
リガンド薬物複合体及びその使用が提供される。具体的には、式Ｉで表されるリガンド薬物複合体又はその立体異性体、そのプロドラッグ、その薬学上許容される塩、若しくはその薬学上許容される溶媒和物が提供される。



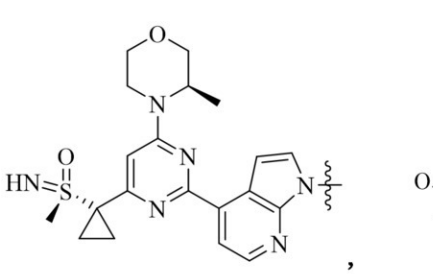


Ｉ
【選択図】なし

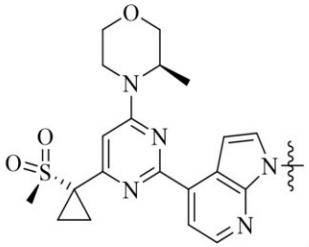
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ：
【化１】



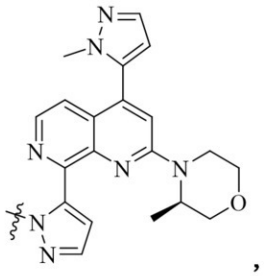

式Ｉ
式中、
Ａｂは、抗体、抗体フラグメント、標的化タンパク質、及びＦｃ融合タンパク質からなる群から選択される標的化部分であり；
$D_1$は、$L_1$に連結された第１の薬物であり；
$D_2$は、ＤＮＡ損傷修復阻害剤から選択される第２の薬物であり、$L_2$に連結され；
$L_1$は、前記第１の薬物と前記標的化部分を連結する第１の連結単位であり；
$L_2$は、前記第２の薬物と前記標的化部分を連結する第２の連結単位であり；
ｍは、０～２０から選択される整数であり；
ｎは、１～２０から選択される整数である、
で表される、リガンド薬物複合体、又はその立体異性体、そのプロドラッグ、その薬学上許容される塩若しくはその薬学上許容される溶媒和物。
【請求項２】
第２の薬物がＡＴＲ阻害剤、ＡＴＭ阻害剤、ＰＡＲＰ阻害剤、ＷＥＥ１阻害剤、ＣＨＫ１阻害剤、及びＤＮＡ－ＰＫ阻害剤からなる群から選択され；
好ましくは、ＡＴＲ阻害剤は、
【化２】



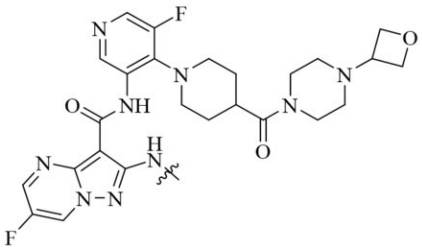
、



、

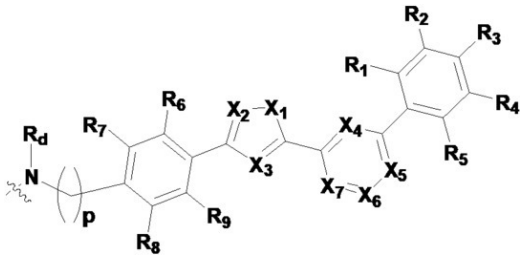


、



、及び式Ａ：

【化３】



式Ａ

式中、

$X_1$は、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、及び$CH_2$からなる群から選択され；

好ましくは、$X_1$は、Ｏ、及びＳからなる群から選択され；

より好ましくは、$X_1$はＯであり；

$X_2$、$X_3$はそれぞれ独立に、Ｎ、及びＣＨからなる群から選択され；

好ましくは、$X_2$はＮであり、$X_3$はＣＨであり；

$X_4$、$X_5$、$X_6$はそれぞれ独立に、Ｎ、及びＣＨからなる群から選択され；

好ましくは、$X_4$及び$X_6$はＮであり、$X_5$はＣＨであり；

$X_7$は、Ｎ、及びＣ（$R_0$）からなる群から選択され；

好ましくは、$X_7$はＣ（$R_0$）であり；

$R_0$は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及び$R_bR_aN$－からなる群から選択され；

好ましくは、$R_0$は$R_bR_aN$－であり；

$R_a$、$R_b$はそれぞれ独立に、Ｈ、及びＣ１－Ｃ６アルキルからなる群から選択され；

好ましくは、$R_a$、$R_b$はＨであり；

$R_1$、$R_2$、$R_3$、$R_4$、$R_5$はそれぞれ独立に、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及び

【化４】



からなる群から選択され；

好ましくは、$R_1$、$R_2$、$R_3$、$R_4$、$R_5$はそれぞれ独立に、Ｈ、及び

【化５】



から選択され；

より好ましくは、$R_1$、$R_2$、$R_3$、$R_4$、$R_5$のいずれか１つは、

【化６】



であり、残りのものはＨであり；

最も好ましくは、$R_3$は、

【化７】

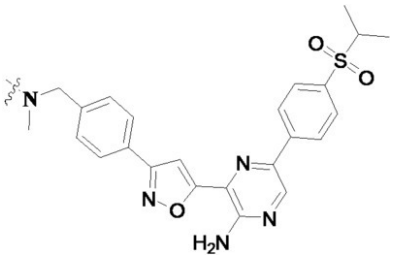


であり、$R_1$、$R_2$、$R_4$、及び$R_5$はＨであり；

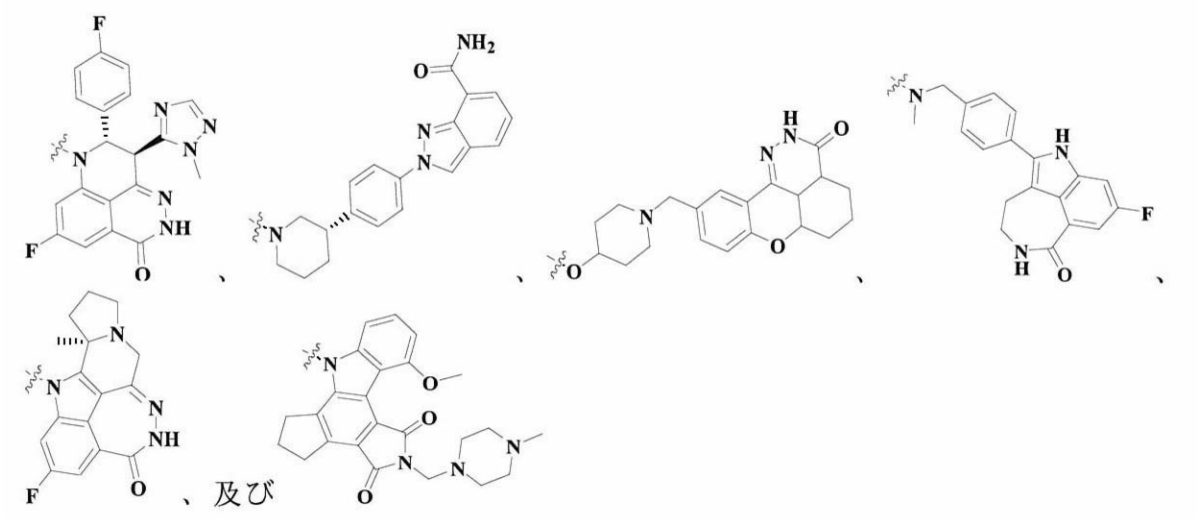
$R_c$は、Ｈ、及びＣ１－Ｃ６アルキルからなる群から選択され；

好ましくは、$R_c$は、Ｃ１－Ｃ６アルキルから選択され；

より好ましくは、$R_c$はイソプロピルであり；
$R_6$、$R_7$、$R_8$、$R_9$はそれぞれ独立に、Ｈ、及びＣ１－Ｃ６アルキルからなる群から選択され；
好ましくは、$R_6$、$R_7$、$R_8$、及び$R_9$はＨであり；
$R_d$は、Ｈ、及びＣ１－Ｃ６アルキルからなる群から選択され；
好ましくは、$R_d$は、Ｃ１－Ｃ６アルキルから選択され；
より好ましくは、$R_d$はメチルであり；
ｐは、１、２、３、４、５、及び６からなる群から選択され；
好ましくは、ｐは、１、２、及び３からなる群から選択され；
より好ましくは、ｐは１である、
で表される化合物又はその重水素化物からなる群から選択され；
より好ましくは、式Ａで表される化合物は、
【化８】

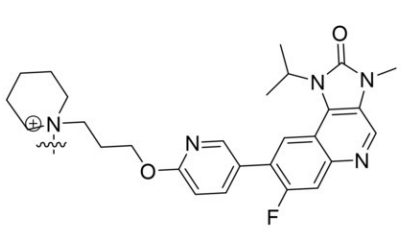
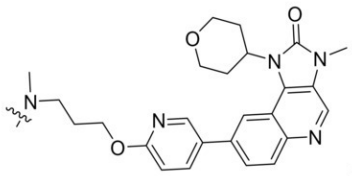
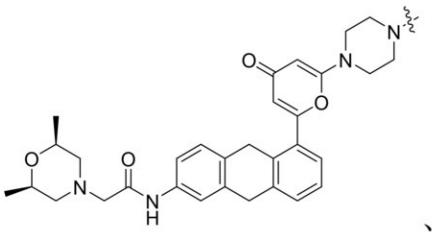
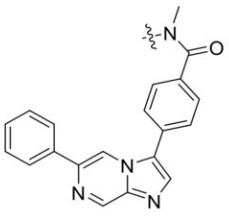


であり；
好ましくは、ＰＡＲＰ阻害剤は、
【化９】



からなる群から選択され；
好ましくは、ＡＴＭ阻害剤は、

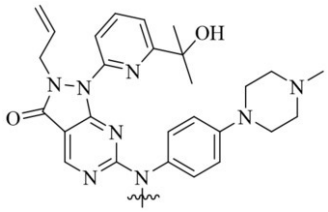
【化１０】


、

、

、

及び

からなる群から選択され；

好ましくは、ＷＥＥ１阻害剤は、

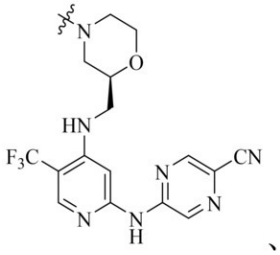
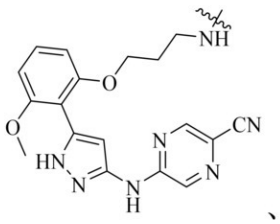
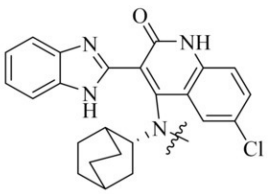
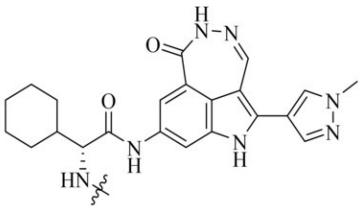
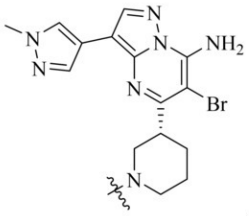
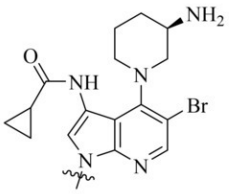
【化１１】



であり；

好ましくは、ＣＨＫ１阻害剤は、

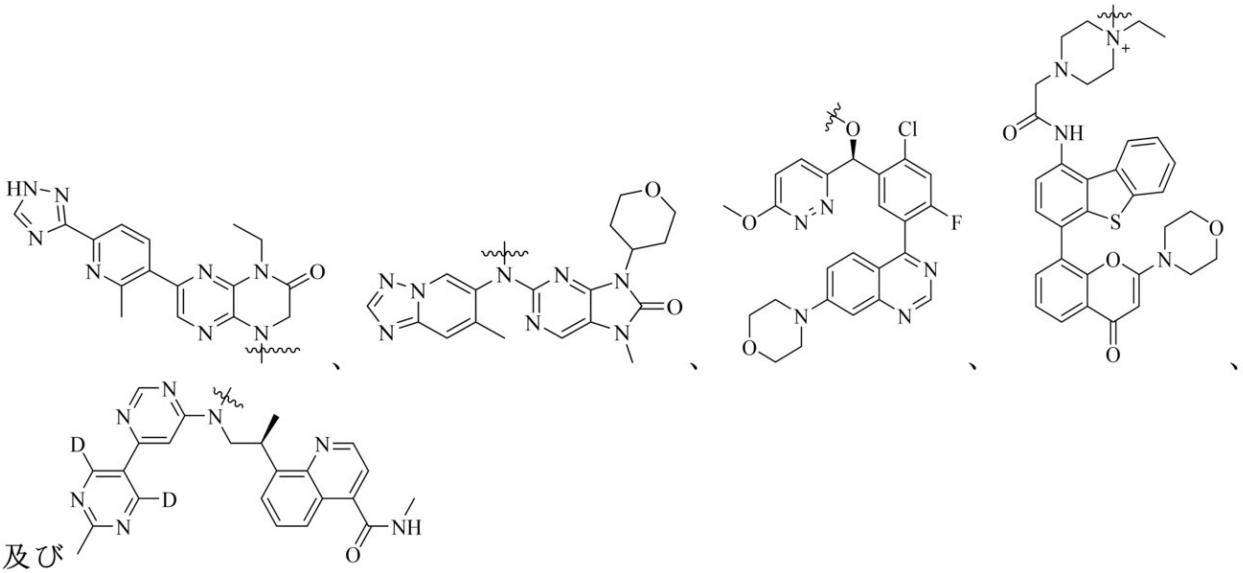
【化１２】


、

、


、

、

、及び

からなる群から選択され；

好ましくは、ＤＮＡ－ＰＫ阻害剤は、

【化１３】




からなる群から選択される、
請求項１に記載のリガンド薬物複合体、又はその立体異性体、そのプロドラッグ、その薬学上許容される塩若しくはその薬学上許容される溶媒和物。

【請求項３】

前記第２の連結単位が崩壊性又は非崩壊性連結単位であり；

好ましくは、$L_2$は、$L_{21}-L_{22}-L_{23}-L_{24}$であり、$L_{24}$は$D_2$に連結され、$L_{21}$はＡｂに連結され（好ましくは、$L_{21}$は、チオール基を介してＡｂに結合され）、

$L_{21}$は、

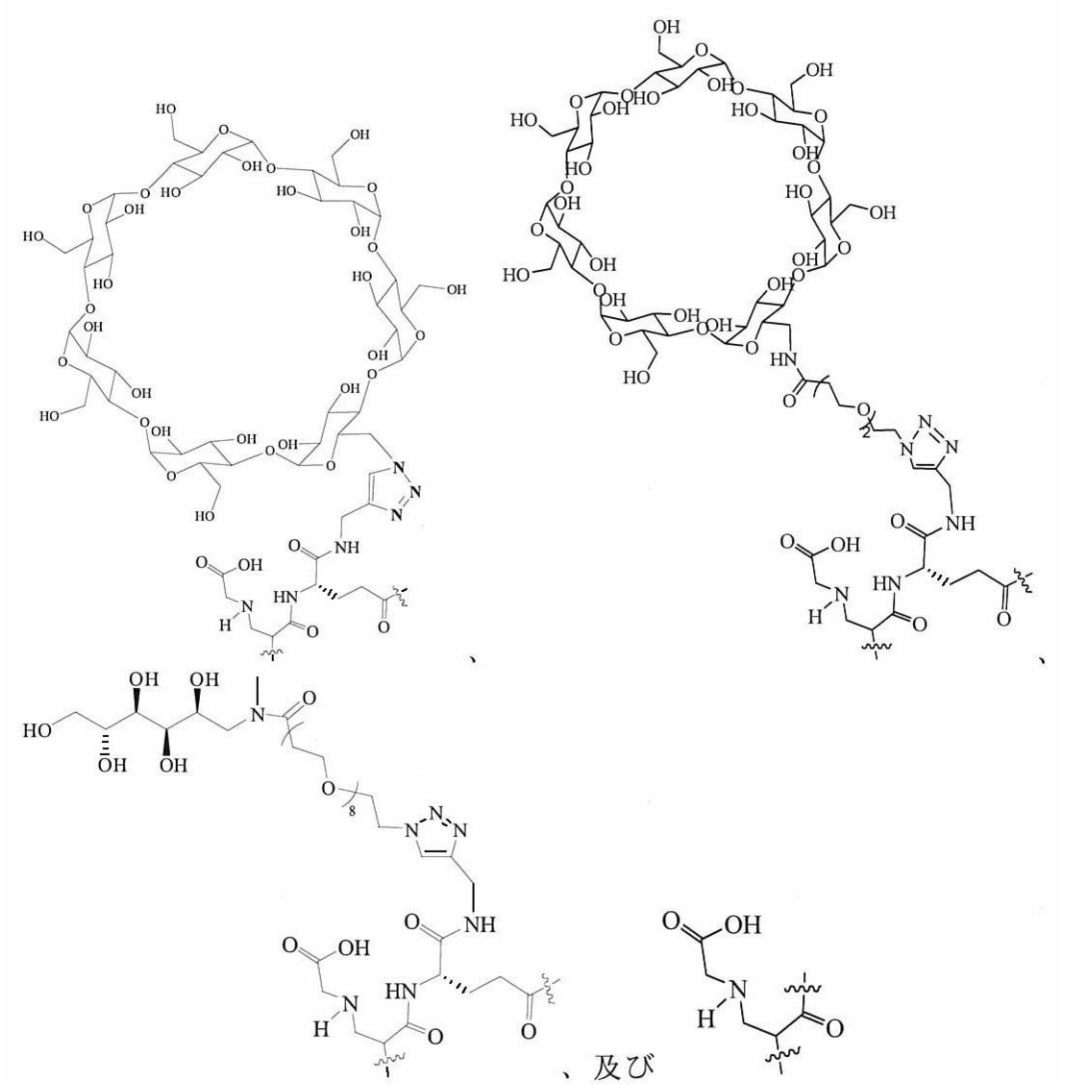
【化１４】




からなる群から選択され、そのＮ末端は$L_{22}$に連結され、

$L_{22}$は、

【化１５】



からなる群から選択され、そのカルボニル末端は$L_{23}$に連結され；

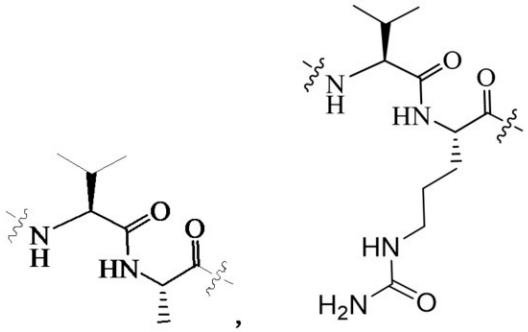
$L_{23}$は、アミノ酸残基又は２～１０個のアミノ酸残基からなるペプチド残基から選択され、そのカルボニル末端は$L_{24}$に連結され；

好ましくは、$L_{23}$は、２～４（好ましくは、２）個のアミノ酸残基からなるペプチド残基であり、そのカルボニル末端は$L_{24}$に連結され、好ましくは、前記アミノ酸は、バリン、アラニン、フェニルアラニン、グリシン、リシン、シトルリン、セリン、グルタミン酸、及びアスパラギン酸からなる群から選択され、より好ましくは、前記アミノ酸は、バリン、アラニン、及びシトルリンからなる群から選択され；

より好ましくは、$L_{23}$は、バリン－アラニン（Ｖａｌ－Ａｌａ）、バリン－シトルリン（Ｖａｌ－Ｃｉｔ）からなる群から選択され、そのカルボニル末端は$L_{24}$に連結され；

最も好ましくは、$L_{23}$は、

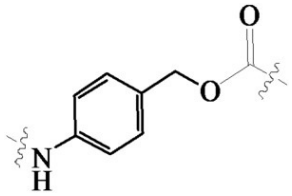
【化１６】



から選択され、そのカルボニル末端はＬ$_{24}$に連結され；

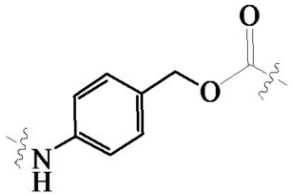
Ｌ$_{24}$は、

【化１７】



又は直接結合であり、Ｌ$_{24}$が

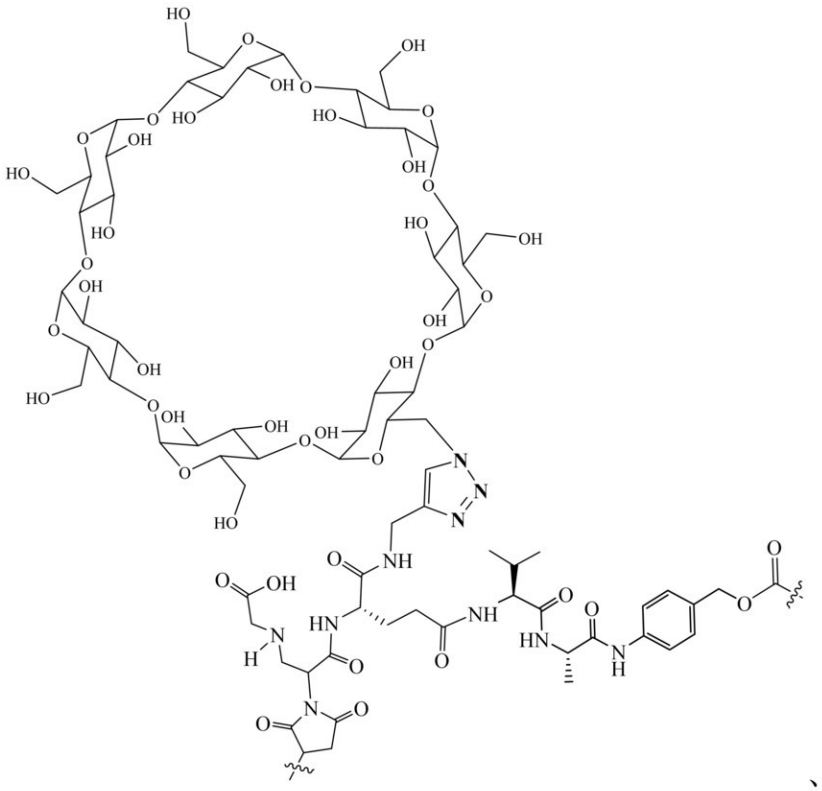
【化１８】



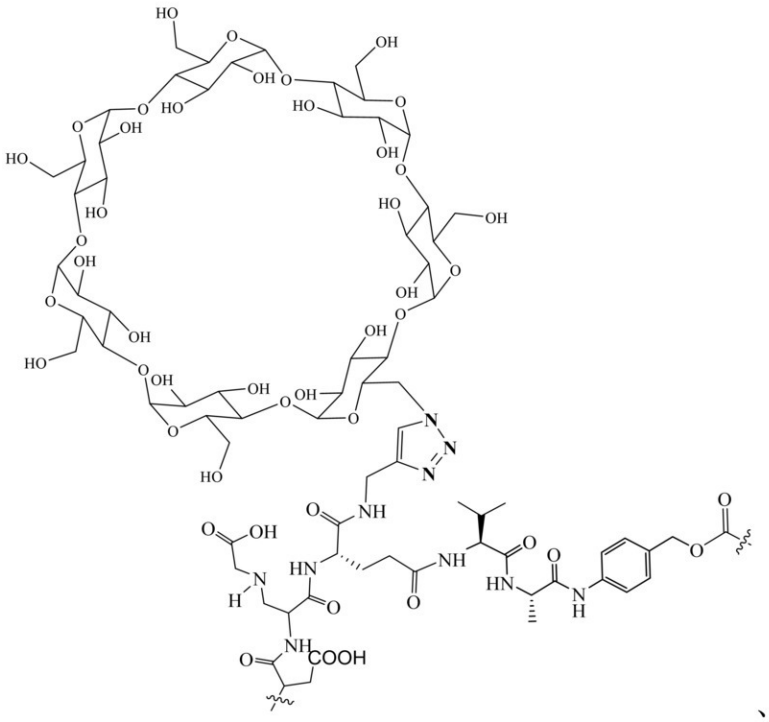
である場合、そのカルボニル末端はＤ$_{2}$に連結され；

好ましくは、Ｌ$_{2}$は、

【化１９－１】

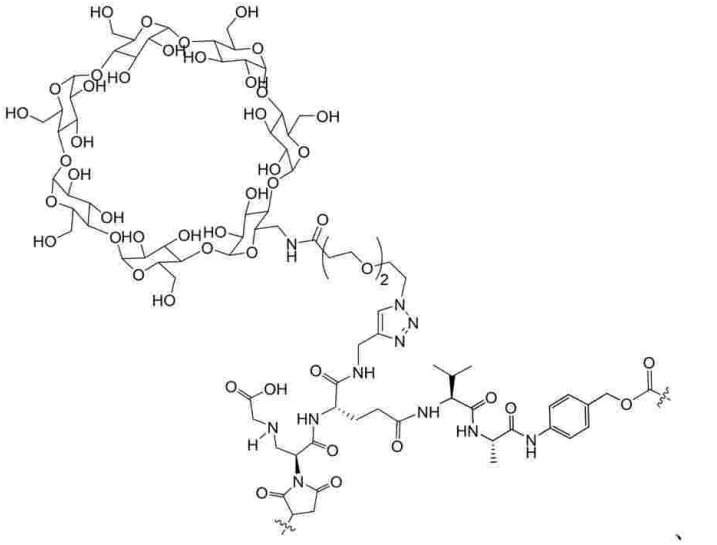


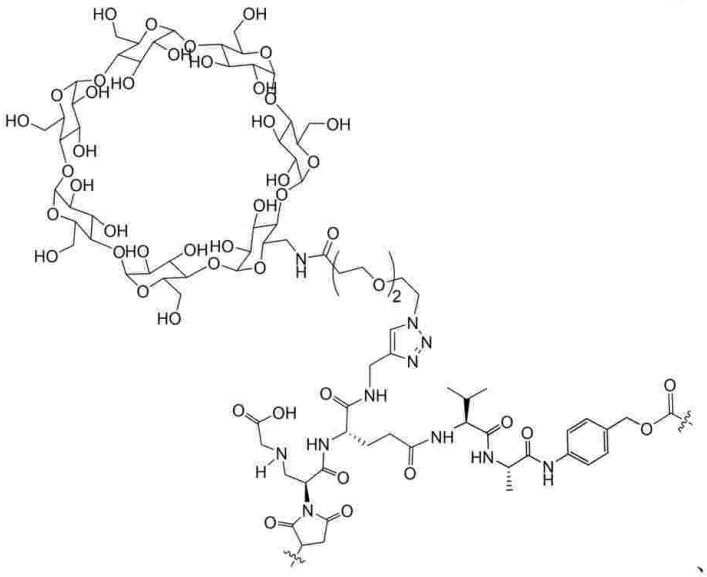
、

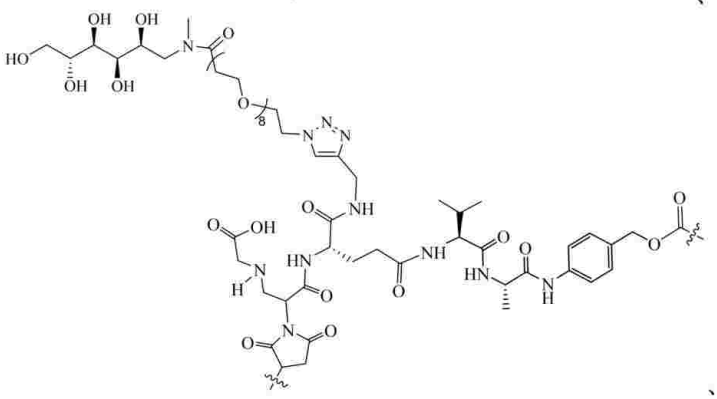


、

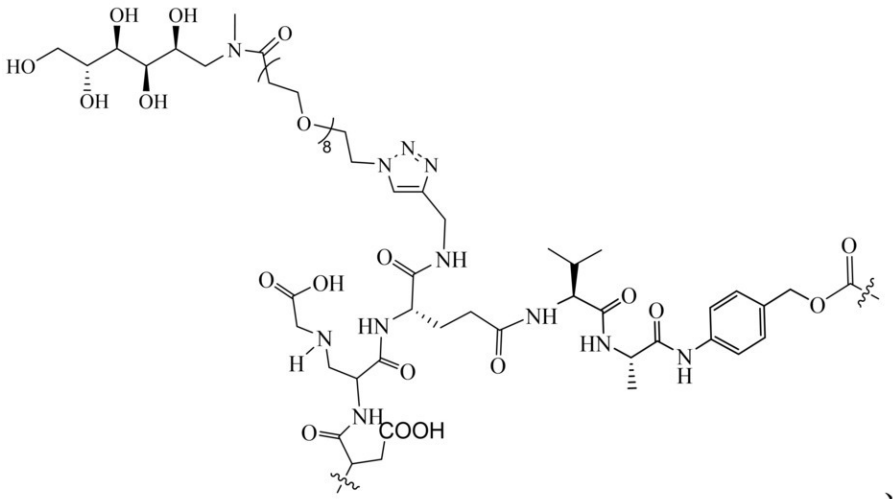
【化１９－２】

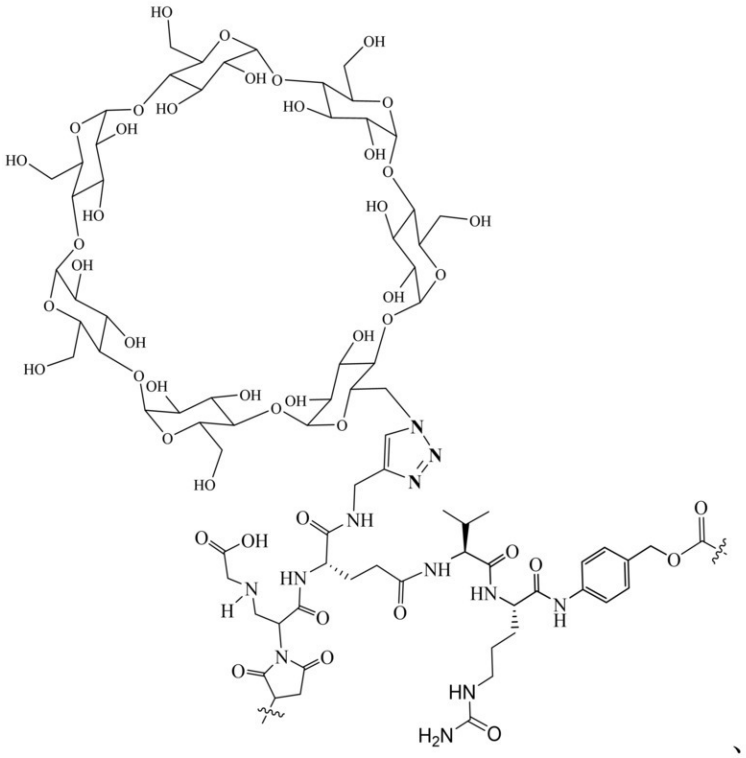




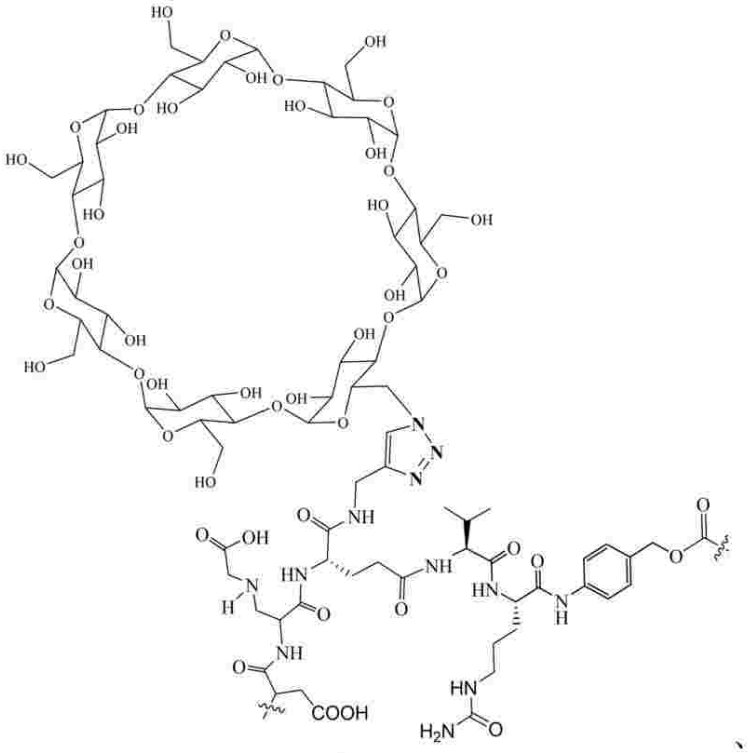


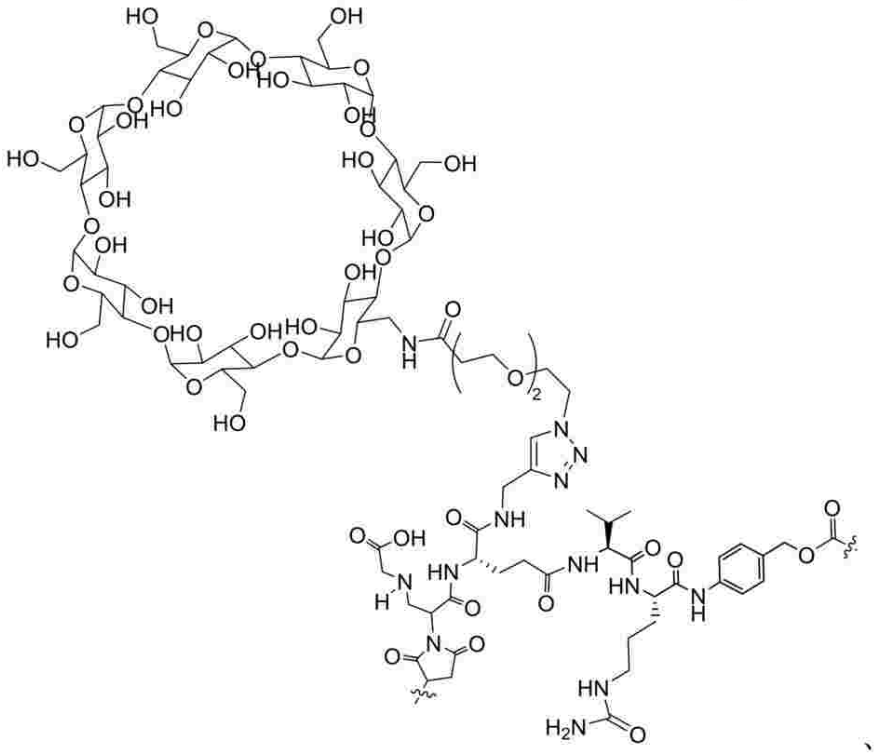
【化１９－３】



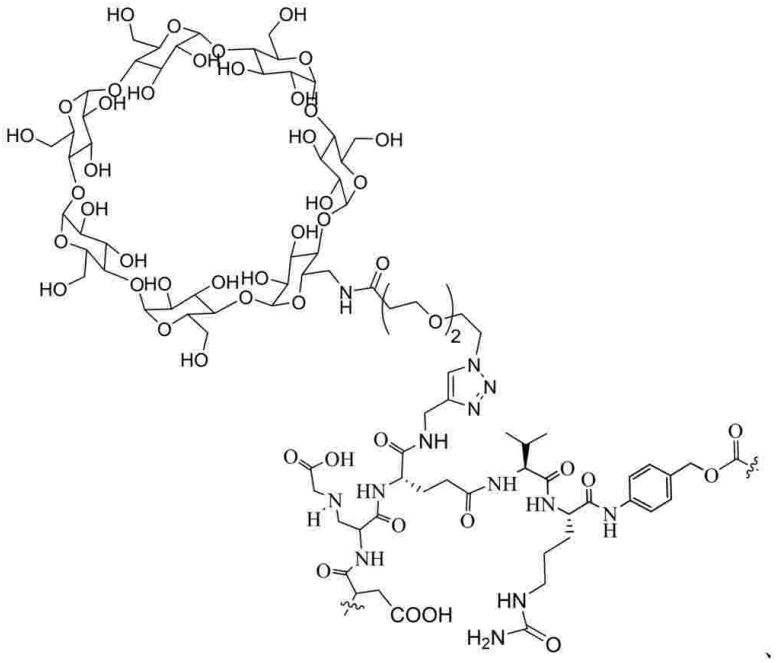


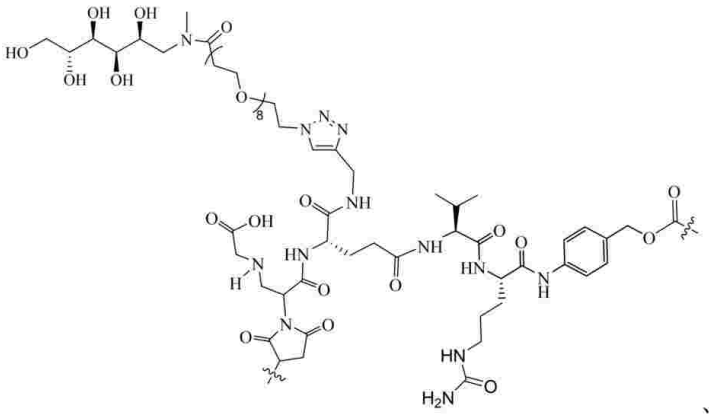
【化１９－４】

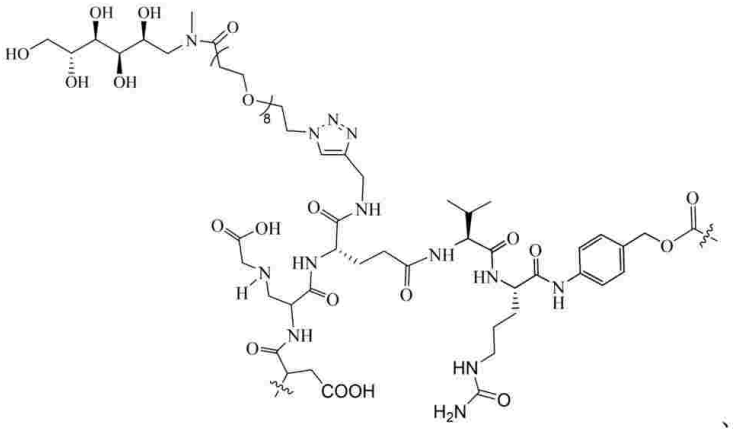




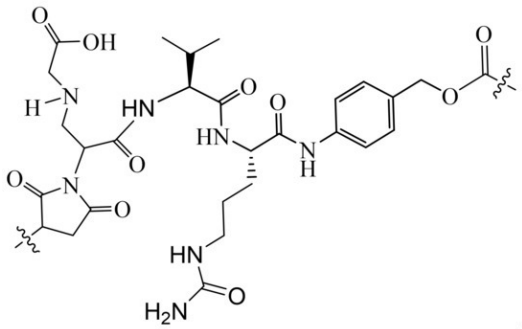
【化１９－５】

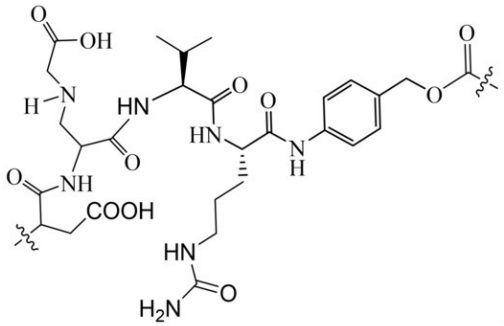


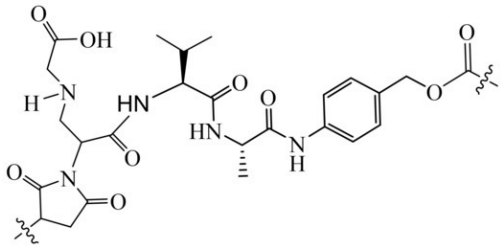




【化１９－６】

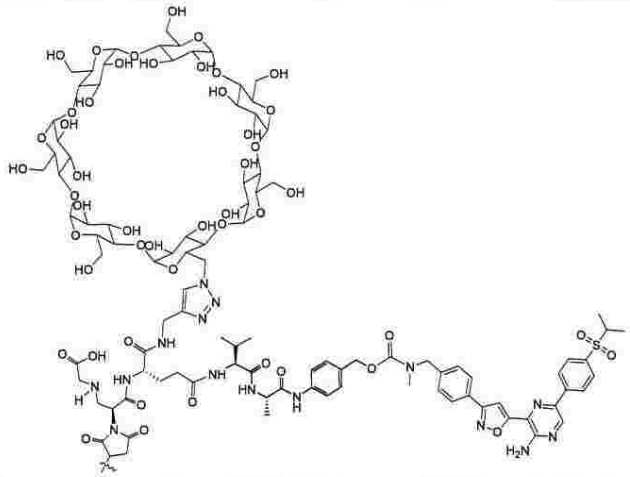
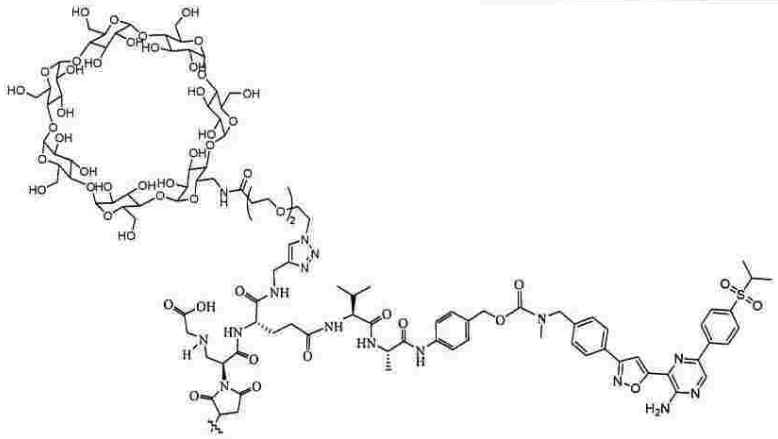
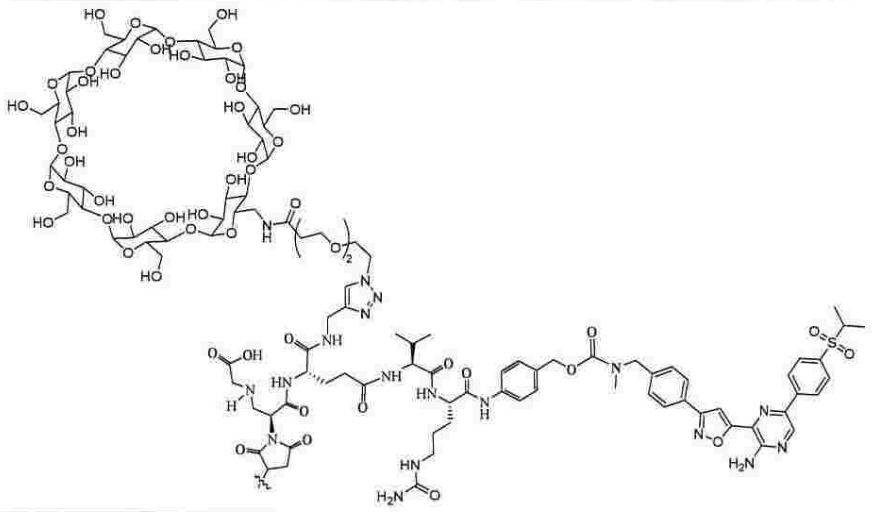

、


、及び

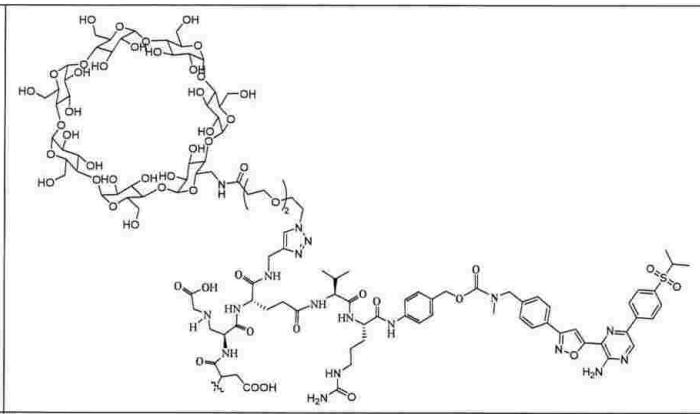
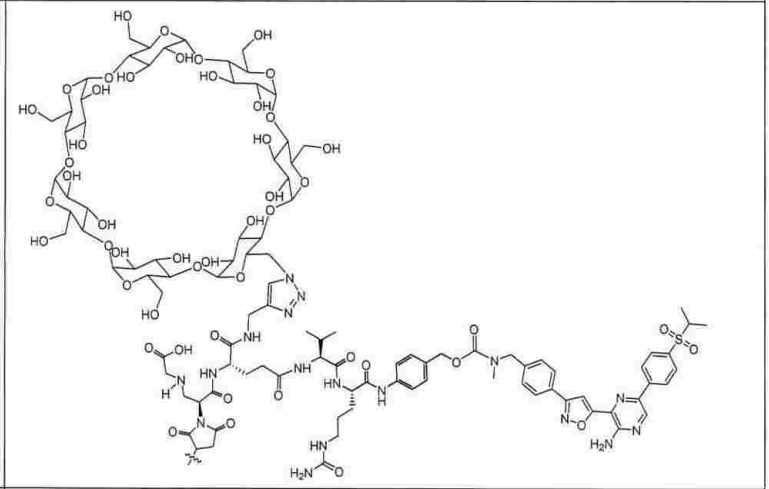
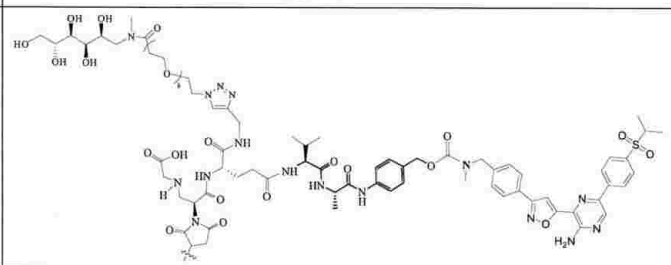
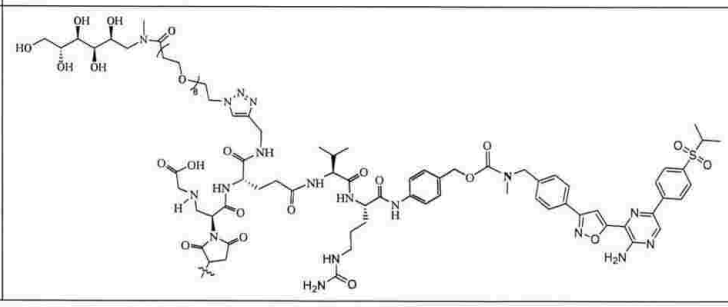


からなる群から選択され、そのカルボニル末端は$D_2$に連結されている、
請求項１～２のいずれか一項に記載のリガンド薬物複合体、又はその立体異性体、そのプロドラッグ、その薬学上許容される塩若しくはその薬学上許容される溶媒和物。
【請求項４】
$D_2-L_2-$が

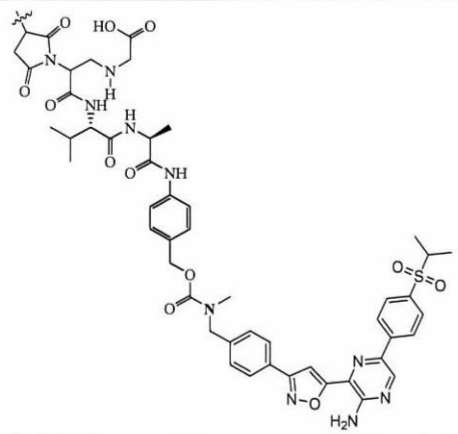
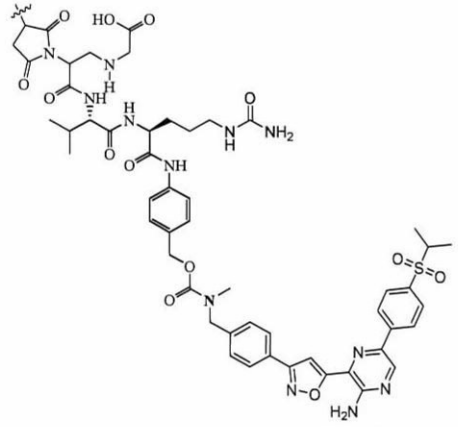
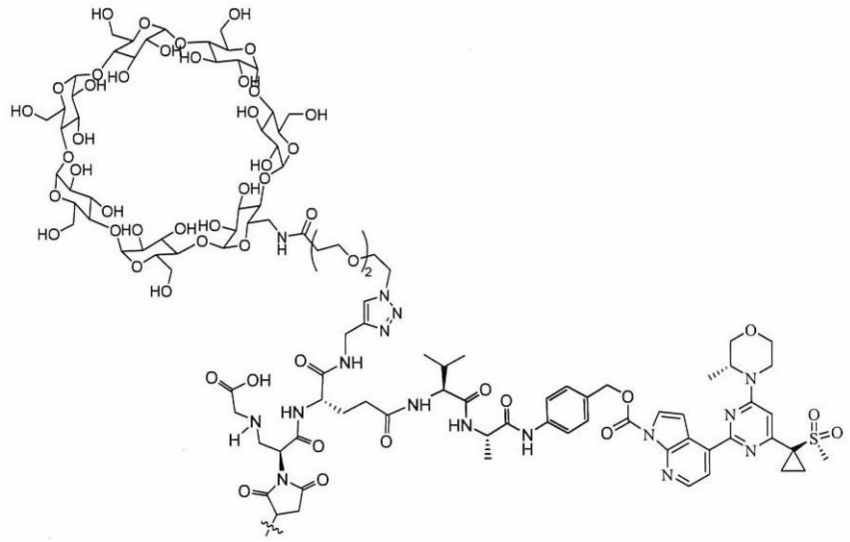
【表１－１】

| | |
|---|---|
| R01 |  |
| R01-1 |  |
| R01-2 |  |

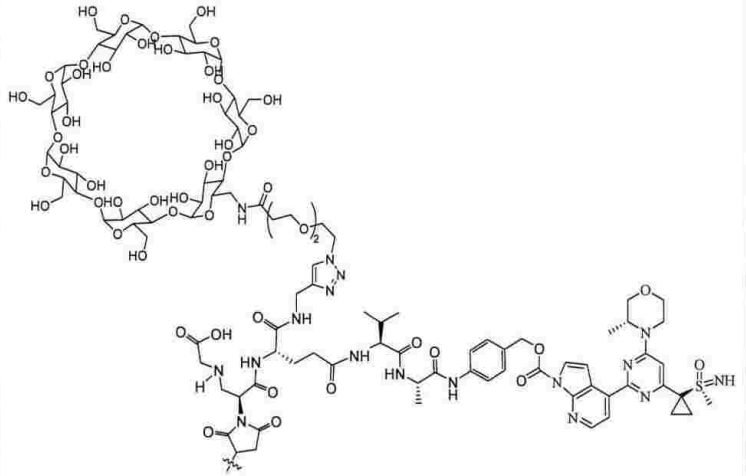
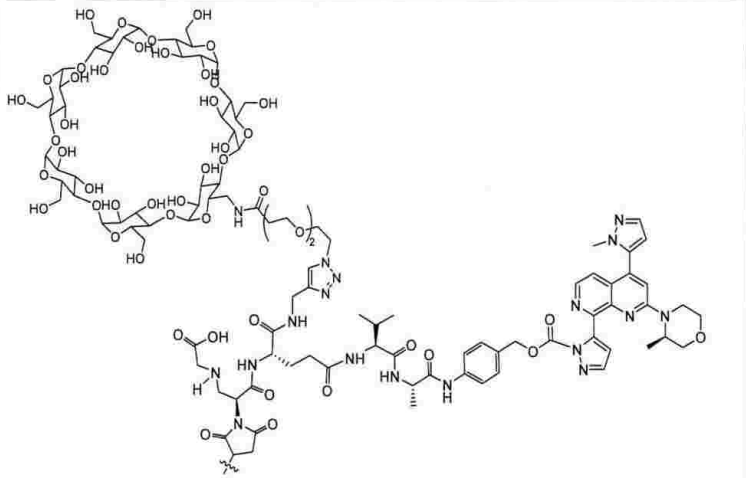
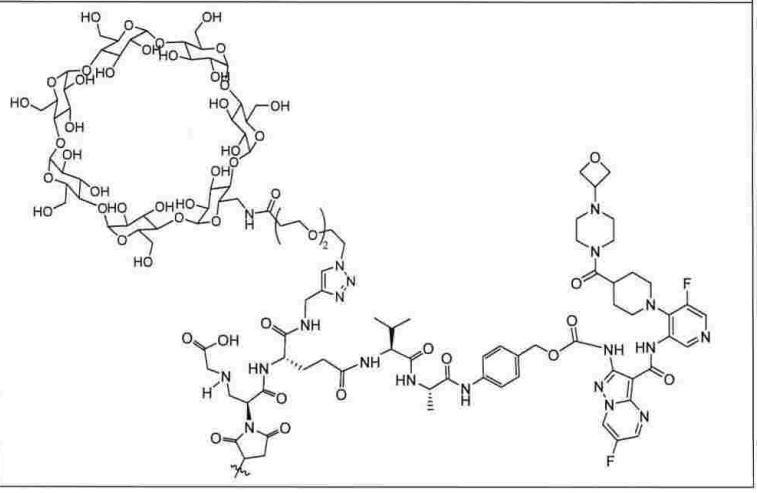
【表１－２】

| | |
|---|---|
| R01-3 |  |
| R01-4 |  |
| R02 |  |
| R02-1 |  |

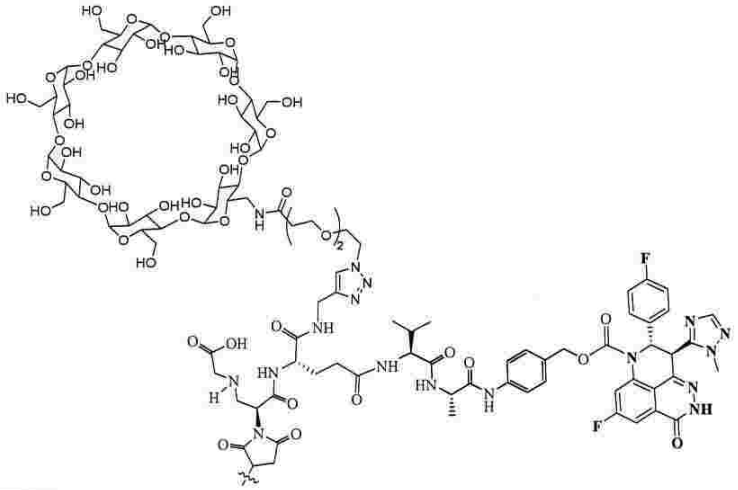
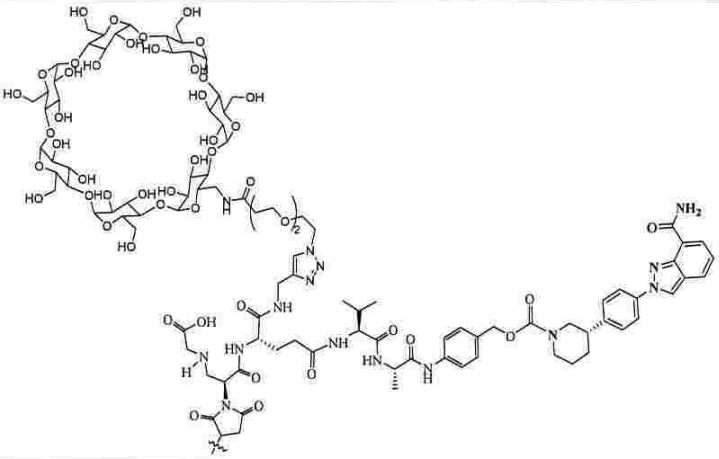
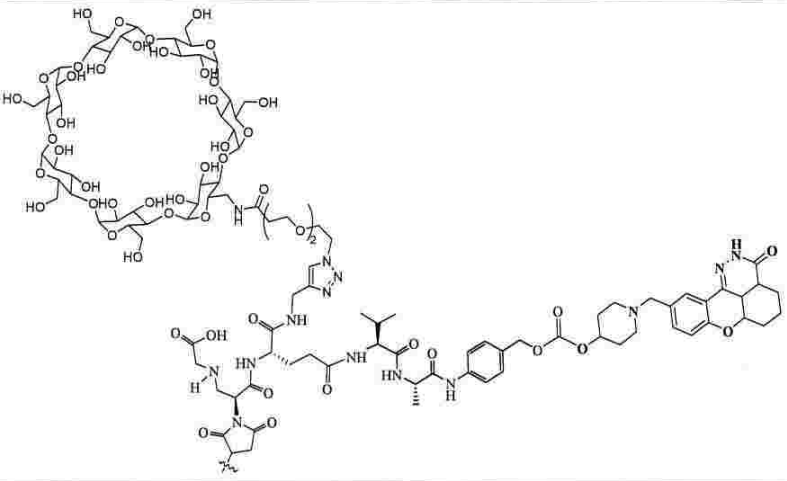
【表１－３】

| | |
|---|---|
| R03 |  |
| R03-1 |  |
| AT01 |  |

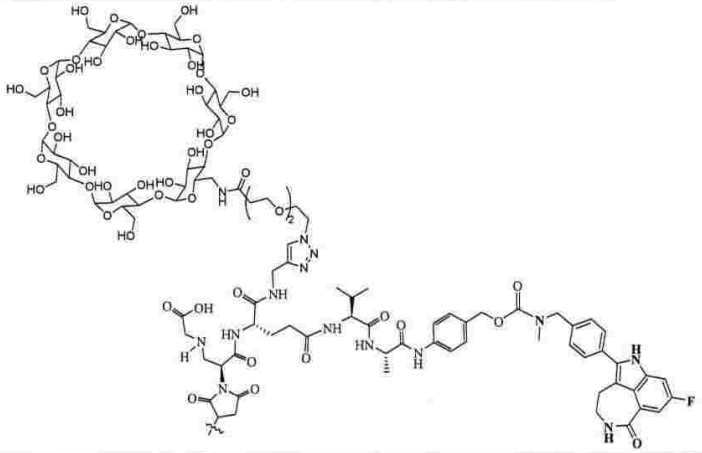
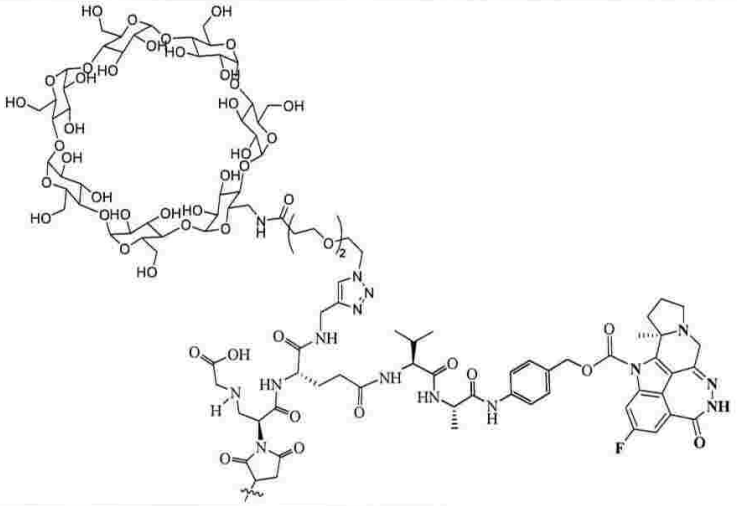
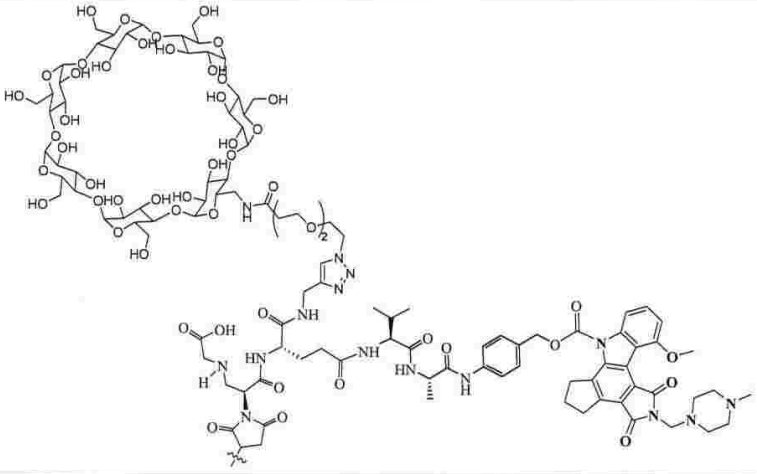
【表１－４】

| | |
|---|---|
| AT02 |  |
| AT03 |  |
| AT04 |  |

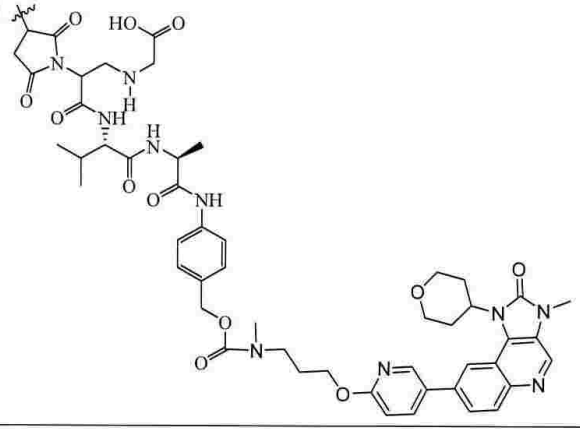
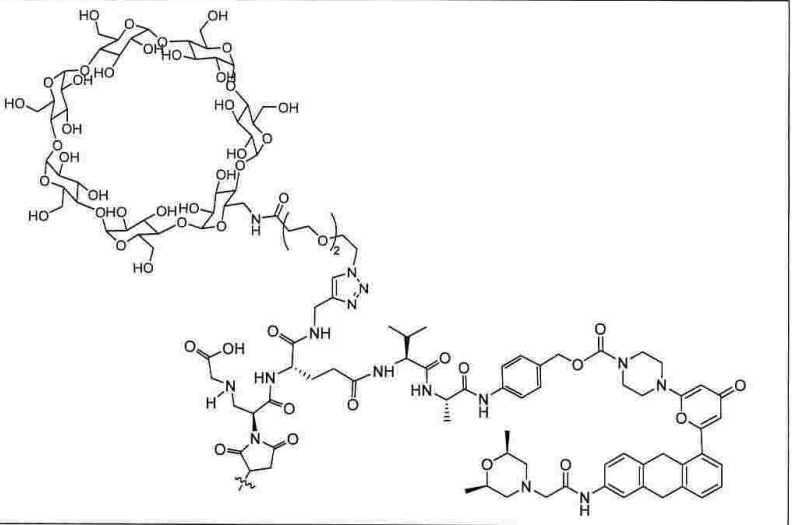
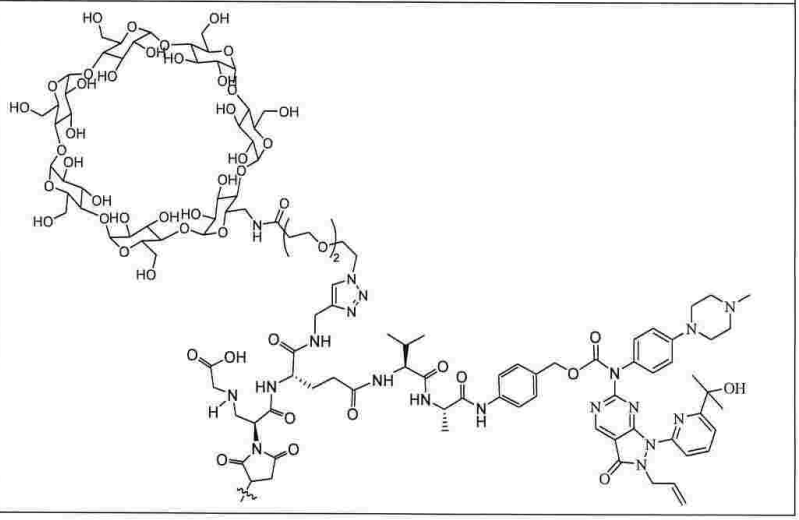
【表１－５】

| | |
|---|---|
| TA01 |  |
| VE01 |  |
| E01 |  |

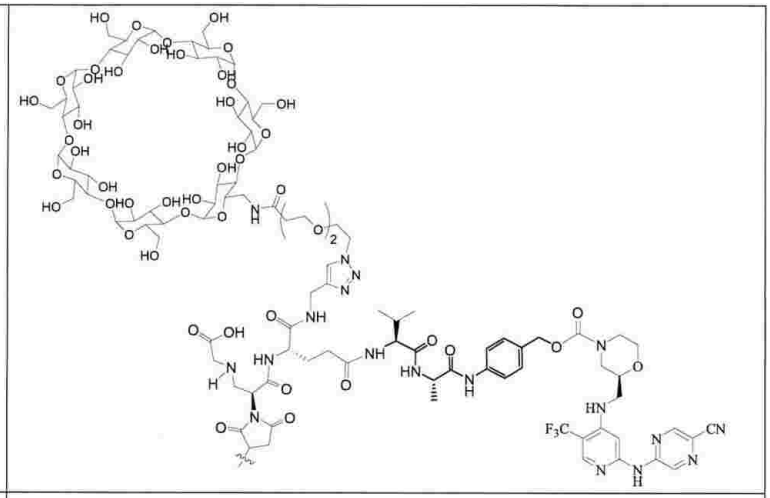
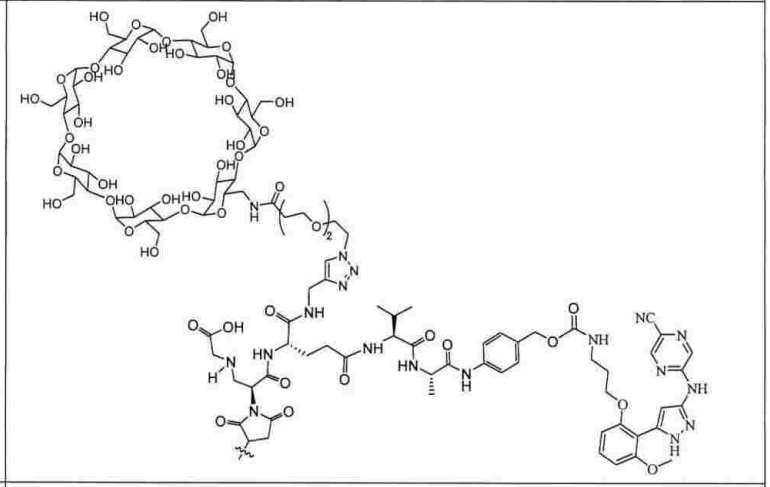
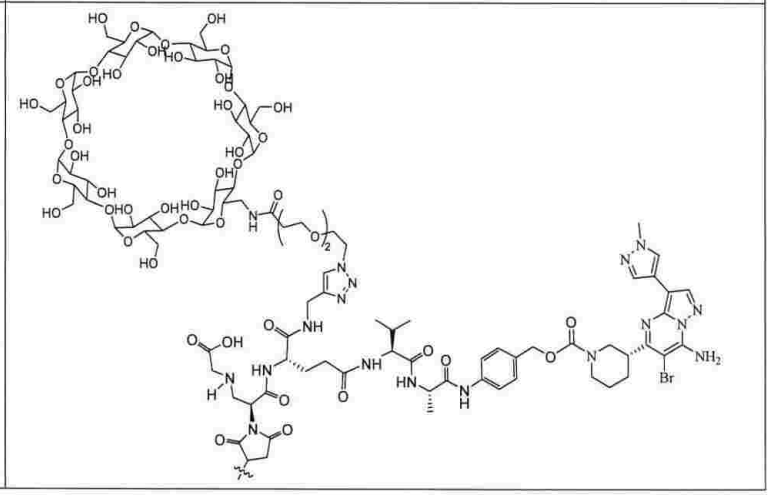
【表１－６】

| | |
|---|---|
| RU01 |  |
| PA01 |  |
| CEP01 |  |

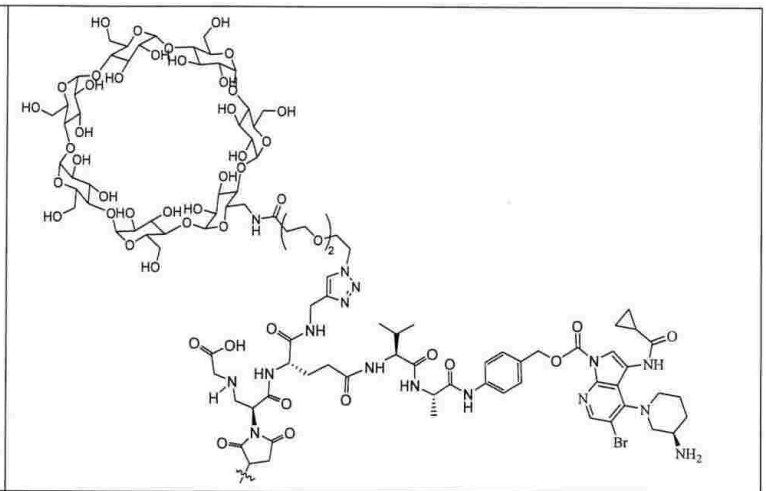
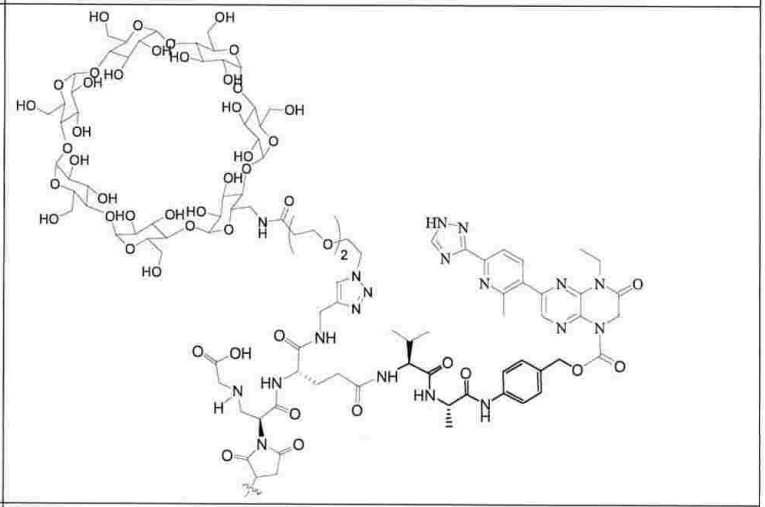
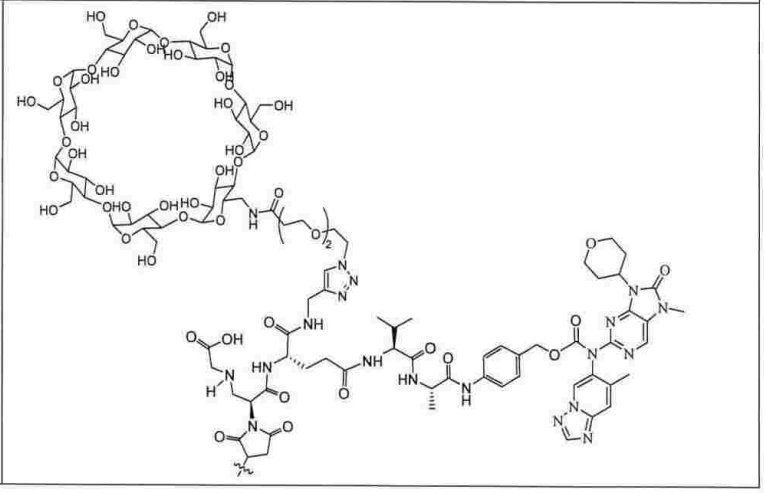
【表１－７】

| | |
|---|---|
| TM01 |  |
| TM02 |  |
| WE01 |  |

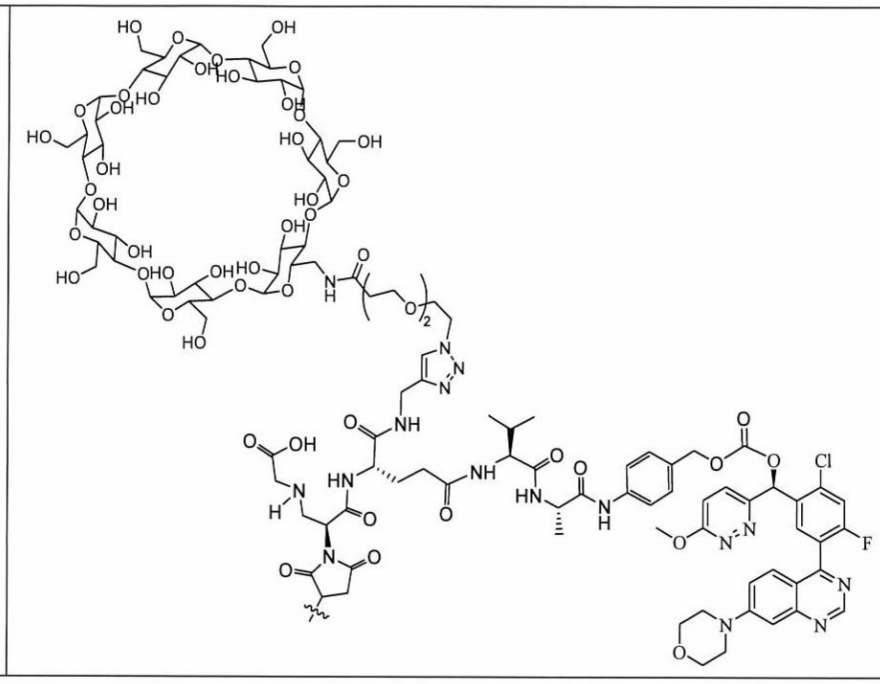
【表１－８】

| | |
|---|---|
| CH01 |  |
| CH02 |  |
| CH03 |  |

【表１－９】

| | |
|---|---|
| CH04 |  |
| DP01 |  |
| DP02 |  |

【表１－１０】

| | |
|---|---|
| DP03 |  |

からなる群から選択される、請求項１～３のいずれか一項に記載のリガンド薬物複合体、又はその立体異性体、そのプロドラッグ、その薬学上許容される塩若しくはその薬学上許容される溶媒和物。

【請求項５】

前記第１の薬物がチューブリン結合剤、ＤＮＡ損傷剤、酵素阻害剤、免疫調節剤、ペプチド及びヌクレオチドからなる群から制限なく選択され；

好ましくは、前記第１の薬物は、

ａ）アルキル化剤、ＰＢＤ及びその誘導体、クロルフェニラメート、クロルプロマジン、シクロホスファミド、ダカルバジン、エストラムスチン、イフォスファミド、メクロレタミン、ジメトキシアミン塩酸塩、メクロレタミンオキシド、アムロジピン塩酸塩、ミコフェノール酸、ダルシトール、ピポブロマン、ノボエンビキン、フェネステリン、プレドニムスチン、チオテパ、トロフォスファミド、ウラシル；ＣＣ－１０６５；ドカマイシン；ベンゾジアゼピンダイマー；ニトロソ尿素；スルホン酸アルキル；トリアゼン；白金含有化合物；クロマノン、キノロン、メツレデパ、及びマドパーなどのアジリジン；ヘキサメチルメラミン、トリエチレントリアミン、トリエチルホスホラミド、トリエチレンチオホスホルアミド及びトリメチロールメチルアミン並びにその誘導体及び重水素化物を含むエチレンイミン及びメチルメラミン；

ｂ）植物アルカロイド、ビンカアルカロイド、タキソール及びこれらの類似体、メイタンシノイド及びこれらの類似体、クリプトフィシン、エポチロン、エリュテロビン、ディスコデルモリド、ブリオスタチン、アプリシアトキシン、オーリスタチン、チューブリシン、セファロスタチン、パンクロチスタチン、サルコジクチイン、スポンギスタチン、モノメチルオーリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）、モノメチルオーリスタチンＦ（ＭＭＡＦ）、メイタンシノイド（例えば、メイタンシンＤＭ１、メイタンシンＤＭ４）、アマトキシン並びに
その誘導体及び重水素化物；

ｃ）ＤＮＡトポイソメラーゼ阻害剤、エトポシド、テニポシド、９－アミノカンプトテシン、カンプトテシン、クリスナトール、ダウノマイシン、リン酸エトポシド、イリノテカン、ミトキサントロン、ノバントロン、レチノイン酸、テニポシド、トポテカン、９－ニトロカンプトテシン、ＳＮ３８、マイトマイシン並びにその誘導体及び重水素化物；

ｄ）代謝拮抗剤、葉酸拮抗剤、ＤＨＦＲ阻害剤；ＭＰデヒドロゲナーゼ阻害剤；リボヌ

クレオチドレダクターゼ阻害剤；ピリミジン類似体、ウラシル類似体；シトシン類似体；プリン類似体；葉酸補給剤；

ｅ）ホルモン療法剤、受容体拮抗剤、抗エストロゲン剤、ＬＨＲＨ作用剤；抗アンドロゲン剤；レチノイド、ビタミンＤ３類似体；光線力学療法剤；サイトカイン、ＴＮＦ含有ヒトタンパク質並びにその誘導体及び重水素化物；

ｆ）キナーゼ阻害剤、ＢＩＢＷ２９９２、イマチニブ、ゲフィチニブ、ペガプタニブ、ソラフェニブ、ダサチニブ、スニチニブ、エルロチニブ、ニロチニブ、ラパチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、バンデタニブ、Ｅ７０８０、ムブリチニブ、ポナチニブ、バフェチニブ、ボスチニブ、カボザンチニブ、ビスモデギブ、イニパリブ、ルキソリチニブ、ＣＹＴ３８７、アキシチニブ、チボザニブ、ソラフェニブ、ベバシズマブ、セツキシマブ、トラスツズマブ、ラニビズマブ、パニツムマブ、イスピネシブ並びにその誘導体及び重水素化物；

ｇ）抗生剤、エンジイン抗生剤、アクラシノマイシン、アントラマイシン、アムリノマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、セトサイクリン、カラマイシン、カルミノマイシン、カルチノフィリン、ドキソルビシン、モルホリノドキソルビシン、２－ピロリンドキソルビシン及びデオキシダウノルビシン、エピルビシン、アクラルビシン、イダルビシン、マルコマイシン、マイシン、ミコフェノール酸、ロピマイシン、ペロマイシン、ピューロマイシン、トリフェリックドキソルビシン、ストレプトゾトシン、ストレプトゾトシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシン、ＰＮＵ－１５９６８２並びにその誘導体及び重水素化物；

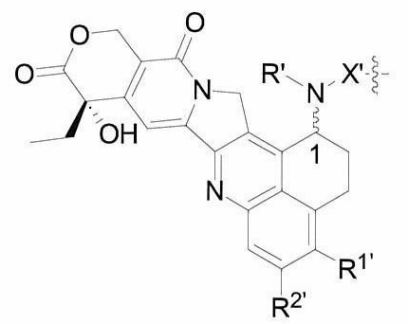
ｈ）ポリケチド、特に、ブラタシン及びブラタシノン；ゲムシタビン、エポキソミシン、ボルテゾミブ、サリドマイド、レナリドマイド、ポマル・イドミド、トセドスタット、ジベレスタット、ＰＬＸ４０３２、ＳＴＡ－９０９０、スチムバックス、アロベクチン－７、Ｘｅｇｅｖａ、プロベンジ、ヤーボイ、プレニル化阻害剤、ドーパミン作動性神経毒、アクチノマイシン、ブレオマイシン、アントラサイクリン系抗生剤、ドキソルビシン、イダルビシン、エピルビシン、ラルビシン、ゾルビシン、ミトキサントロン、ＭＤＲ阻害剤、Ｃａ２＋アデノシン三リン酸分解酵素阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、セレコキシブ、グリタゾン、没食子酸エピガロカテキン、ジスルフィラム、サリノスポラミドＡ；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン、アセグラトン、アルドホスホラミド、アミノレブリン酸、アムサクリン、アラビノシド、ｂｅｓｔＡｂｕｃｉ、ビサントレン、エダトレキサート、デフォファミン、メイケキシン、ジアジコン、エフロルニチン、エルフォルニチン、セリプチウム、エチルグルコン酸、硝酸ガリウム、シトシン、ヒドロキシ尿素、イバンドロン酸、レンチナン、ロニダミン、ミトグアゾン、ミトキサントロン、モピダモール、ニトラクリン、ペントスタチン、フェナメット、ピラルビシン、ポドフィリン酸、２－エチルヒドラジン、プロカルバジン；ＰＳＫ（登録商標）；ラゾキサン；リゾマイシン；シッゾ；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸、トリアジクオン；トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン、ポリウレタン、ｓｉＲＮＡ及びアンチセンス薬などの抗アドレナリン作用剤並びにその誘導体及び重水素化物

からなる群から選択され；

より好ましくは、前記第１の薬物Ｄ１は、カンプトテシン系化合物又はこれらの重水素化物であり；

好ましくは、カンプトテシン系化合物は、式Ｂ

【化２０】



式Ｂ

式中、

Ｎ原子に連結されている１番のキラル炭素原子は、Ｒ配置又はＳ配置のいずれかの絶対キラル構造を有し；

Ｒ’は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、重水素化アルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシアルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され；

好ましくは、Ｒ’は、Ｈ、及びＣ１－Ｃ６アルキルからなる群から選択され；

より好ましくは、Ｒ’はＨであり；

$R^{1'}$は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、重水素化アルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシアルキル、カルボキシル、ヘテロシクリル、アリール、置換アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され；

好ましくは、$R^{1'}$は、Ｈ、及びＣ１－Ｃ６アルキルからなる群から選択され；

より好ましくは、$R^{1'}$は、Ｃ１－Ｃ６アルキルから選択され；

最も好ましくは、$R^{1'}$はメチルであり；

$R^{2'}$は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、重水素化アルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシアルキル、カルボキシル、ヘテロシクリル、アリール、置換アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され

好ましくは、$R^{2'}$は、ハロゲンから選択され；

より好ましくは、$R^{2'}$はＦであり；

Ｘ’は、－Ｃ（Ｏ）－（$CR^{3'}R^{4'}$）ｔ－$CR^{a'}R^{b'}$－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－（$CR^{3'}R^{4'}$）ｔ－$CR^{a'}R^{b'}$－ＮＨ－及び－Ｃ（Ｏ）－（$CR^{3'}R^{4'}$）ｔ－$CR^{a'}R^{b'}$－Ｓ－からなる群から選択され、好ましくは、そのカルボニル末端は、Ｎ原子に連結され；

好ましくは、Ｘ’は、－Ｃ（Ｏ）－（$CR^{3'}R^{4'}$）ｔ－$CR^{a'}R^{b'}$－Ｏ－から選択され、好ましくは、そのカルボニル末端は、Ｎ原子に連結され；

より好ましくは、Ｘ’は、－Ｃ（Ｏ）－$CR^{a'}R^{b'}$－Ｏ－から選択され、好ましくは、そのカルボニル末端は、Ｎ原子に連結され；

$R^{a'}$は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロシクリル、アリール、置換アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され；

好ましくは、$R^{a'}$は、Ｈ、及びＣ１－Ｃ６アルキルからなる群から選択され；

より好ましくは、$R^{a'}$はＨであり；

$R^{b'}$は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロシクリル、アリール、置換アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され；

好ましくは、$R^{b'}$は、Ｈ、Ｄ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、及びＣ１－Ｃ６ハロアルキルからなる群から選択され；

より好ましくは、$R^{b'}$は、Ｈ、Ｄ、メチル、シクロプロピル、及びトリフルオロメチルからなる群から選択されるか；

又はRa’、Rb’とそれらが連結されている炭素原子は、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、シクロアルキルアルキル若しくはヘテロシクリルを形成し；

R3’、R4’は、同一であるか又は異なり、それぞれ独立に、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、重水素化アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル及びヘテロシクリルからなる群から選択されるか；

又はR3’、R4’とそれらが連結されている炭素原子は、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、シクロアルキルアルキル若しくはヘテロシクリルを形成し；

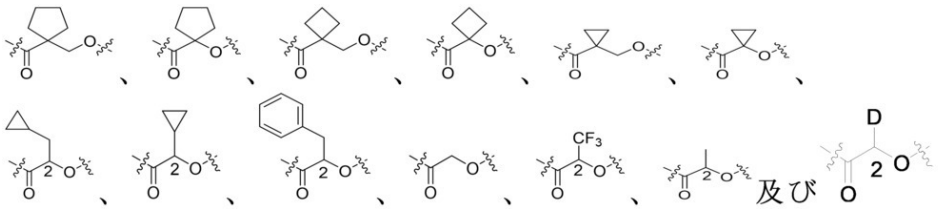
Ｘ’に連結されている右の波線はL1に連結され；

ｔは、０～４から選択される整数であり；

好ましくは、ｔは０であり；

好ましくは、Ｘ’は、以下の構造：

【化２１】



からなる群から制限なく選択され；

式中、

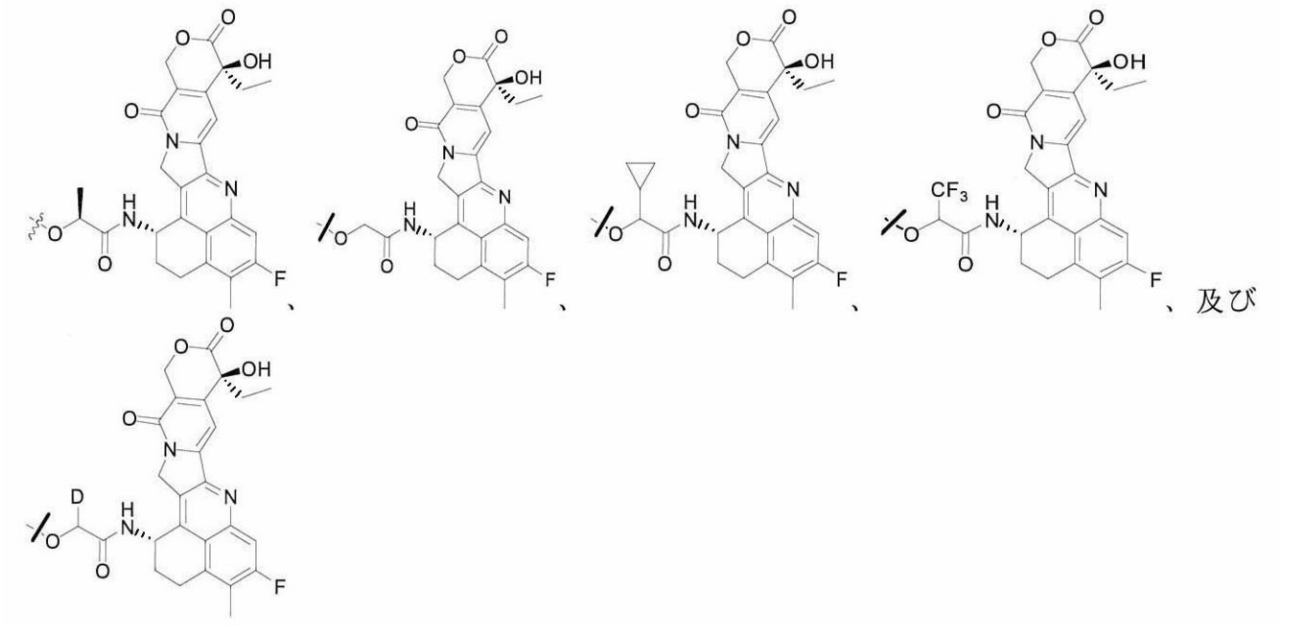
２番のキラル炭素原子は、Ｒ配置又はＳ配置のいずれかの絶対キラル構造を有し；

左の波線は、式Ｂで表される化合物のＮに連結され、右の波線はL1に連結される、

で表される構造を有し；

好ましくは、式Ｂで表される化合物は、

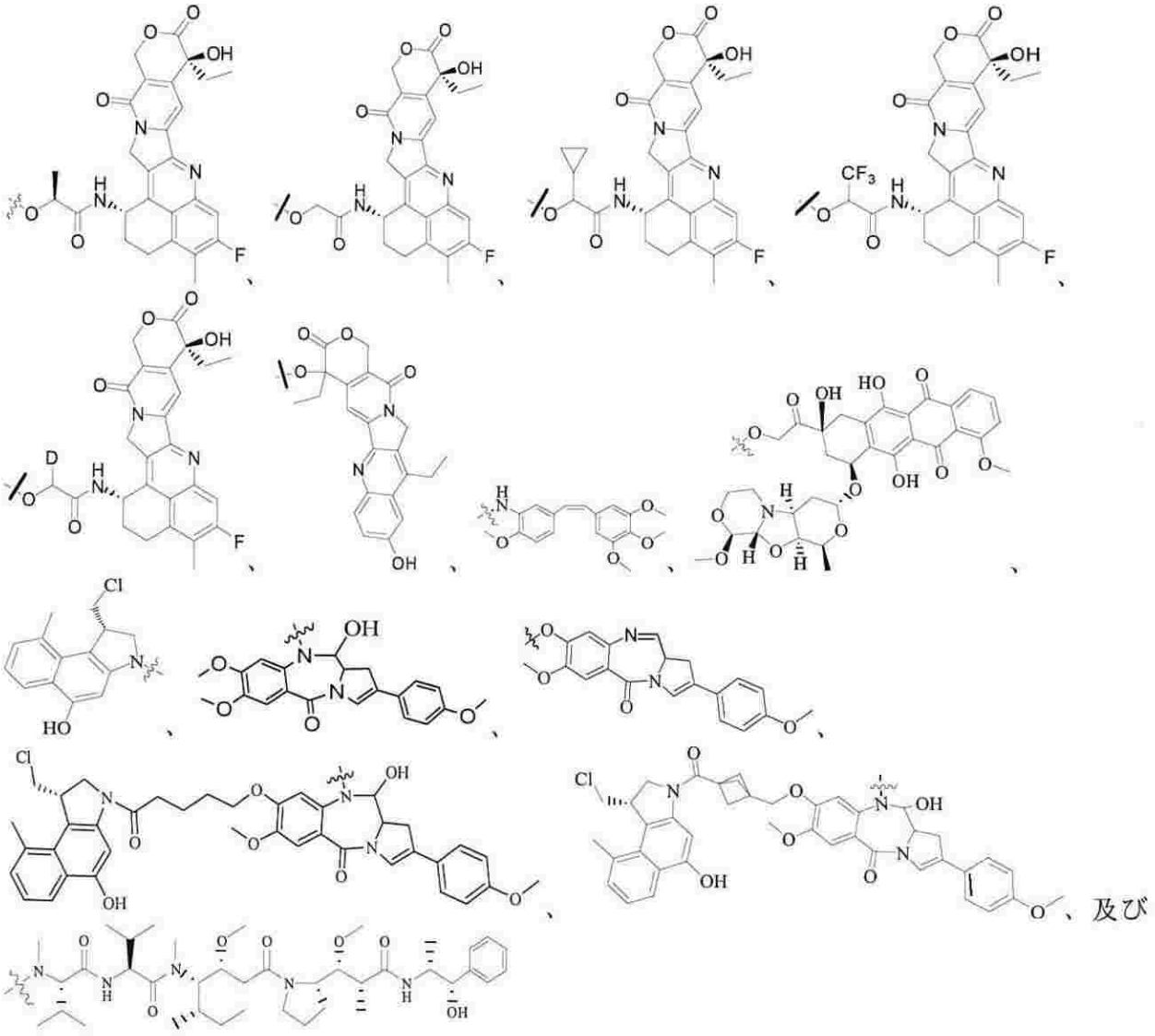
【化２２】



からなる群から選択され；

好ましくは、前記第１の薬物は、

【化２３】



からなる群から選択される、請求項１～４のいずれか一項に記載のリガンド薬物複合体、又はその立体異性体、そのプロドラッグ、その薬学上許容される塩若しくはその薬学上許容される溶媒和物。

【請求項６】

前記第１の連結単位が崩壊性又は非崩壊性連結単位であり；

好ましくは、$L_1$は、$L_{11}-L_{12}-L_{13}-L_{14}$であり、$L_{14}$は$D_1$に連結され、$L_{11}$は$Ab$に連結され（好ましくは、$L_{11}$は、チオール基を介して$Ab$に結合され）、

$L_{11}$は、

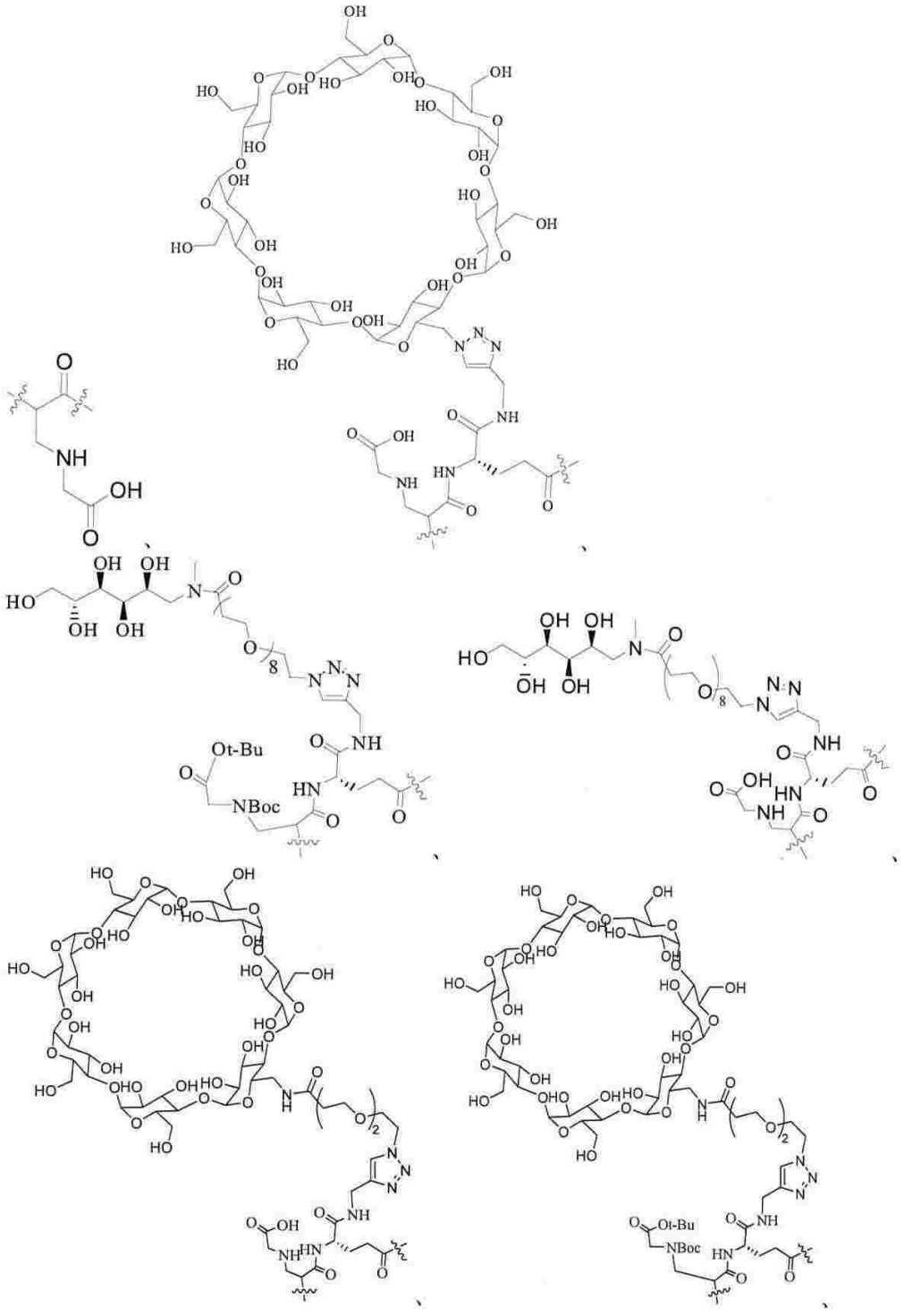
【化２４】



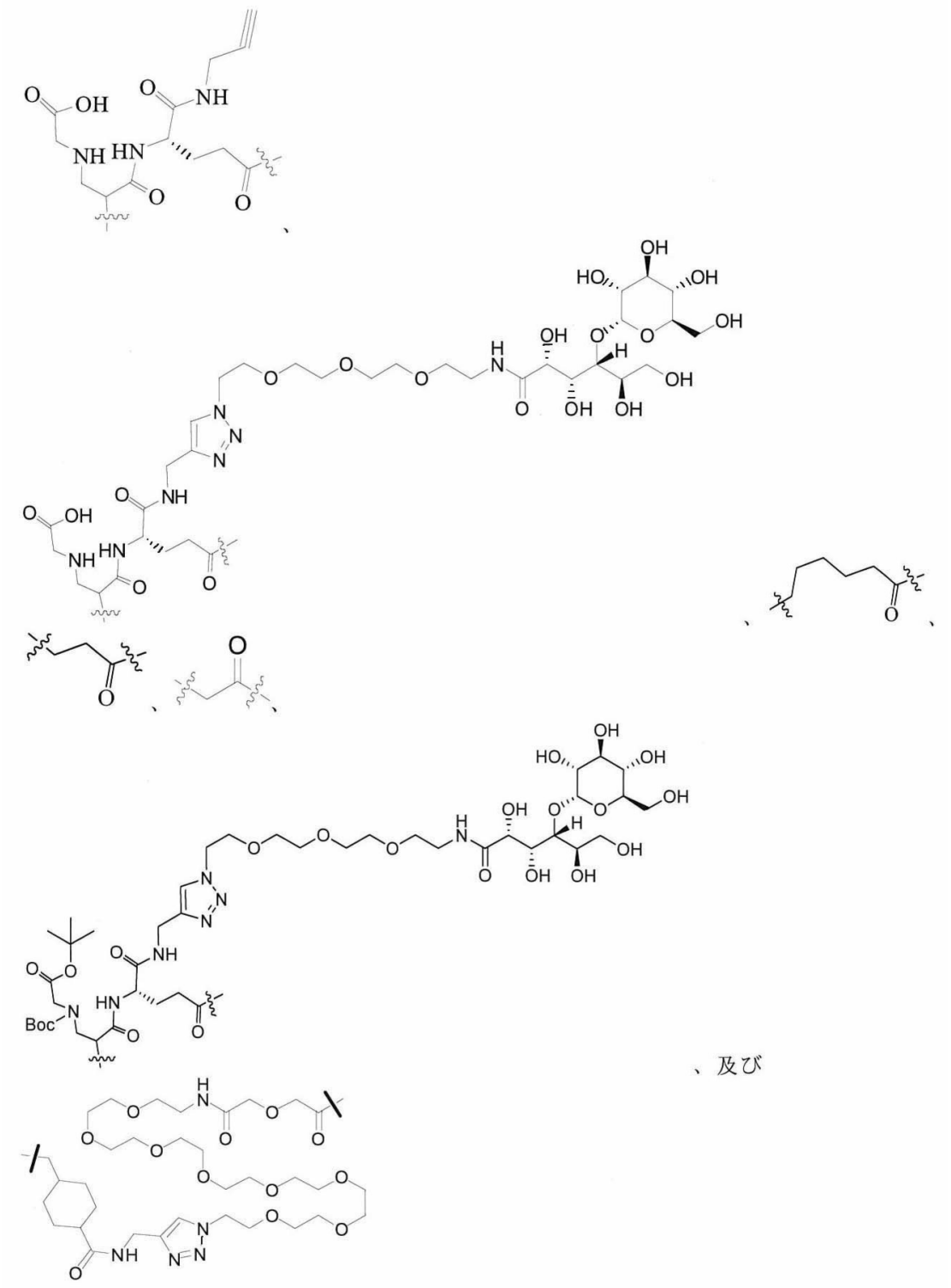
からなる群から選択され、そのＮ末端は$L_{12}$に連結され、

$L_{12}$はＨ、

【化２５－１】



【化２５－２】



からなる群から選択され、そのカルボニル末端は、$L_{13}$又は$L_{14}$に連結され；

$L_{13}$は、直接結合、アミノ酸残基又は２～１０個のアミノ酸残基からなるペプチド残基から選択され、$L_{13}$がアミノ酸残基又は２～１０個のアミノ酸残基からなるペプチド残基から選択される場合、そのカルボニル末端は$L_{14}$に連結され；

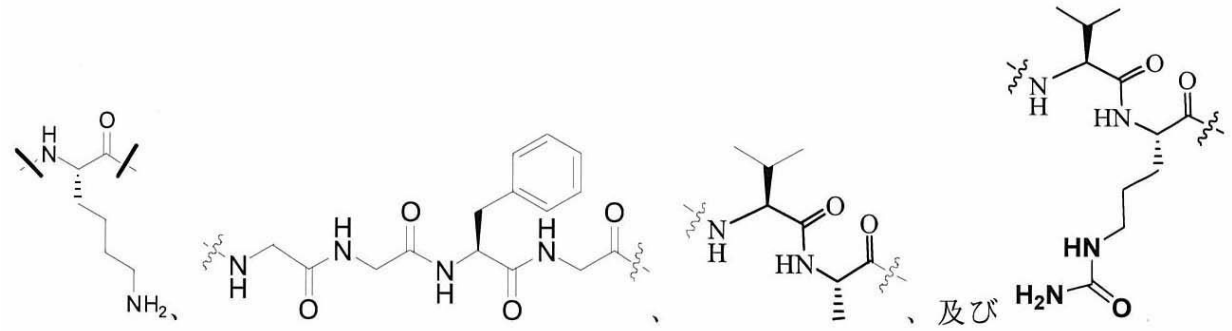
好ましくは、$L_{13}$は、直接結合、アミノ酸残基、２～４個のアミノ酸残基からなるペプチド残基から選択され、$L_{13}$がアミノ酸残基、又は２～４個のアミノ酸残基からなるペプチド残基から選択される場合、そのカルボニル末端は$L_{14}$に連結され、好ましくは、前記アミノ酸は、バリン、アラニン、フェニルアラニン、グリシン、リシン、シトルリン、セリン、グルタミン酸、及びアスパラギン酸からなる群から選択され、より好ましく

は、前記アミノ酸は、バリン、アラニン、フェニルアラニン、グリシン、シトルリン、及びリシンからなる群から選択され；

より好ましくは、$L_{13}$は、直接結合、リシン、グリシン－グリシン－フェニルアラニン－グリシン（Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｐｈｅ－Ｇｌｙ）、バリン－アラニン（Ｖａｌ－Ａｌａ）、及びバリン－シトルリン（Ｖａｌ－Ｃｉｔ）からなる群から選択され、$L_{13}$がリシン、グリシン－グリシン－フェニルアラニン－グリシン（Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｐｈｅ－Ｇｌｙ）、バリン－アラニン（Ｖａｌ－Ａｌａ）、及びバリン－シトルリン（Ｖａｌ－Ｃｉｔ）からなる群から選択される場合、そのカルボニル末端は$L_{14}$に連結され；

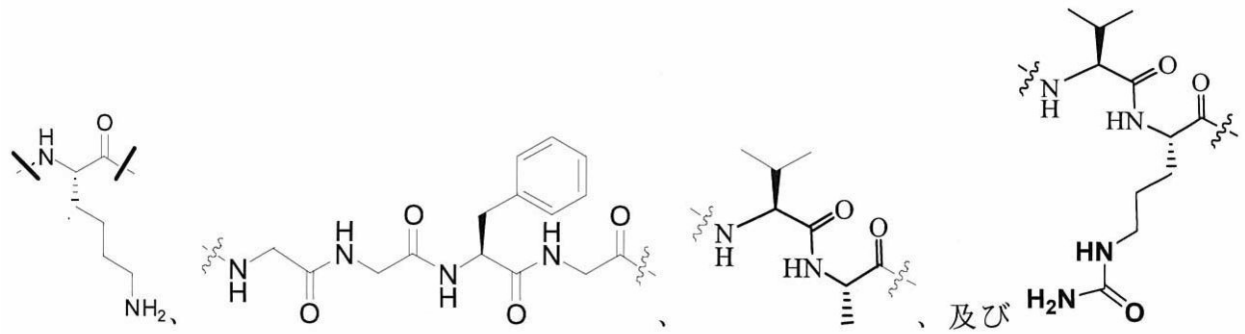
最も好ましくは、$L_{13}$は、直接結合、

【化２６】



からなる群から選択され、$L_{13}$が

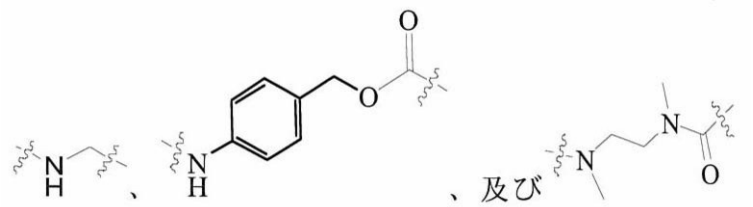
【化２７】



からなる群から選択される場合、そのカルボニル末端は$L_{14}$に連結され；

$L_{14}$は、

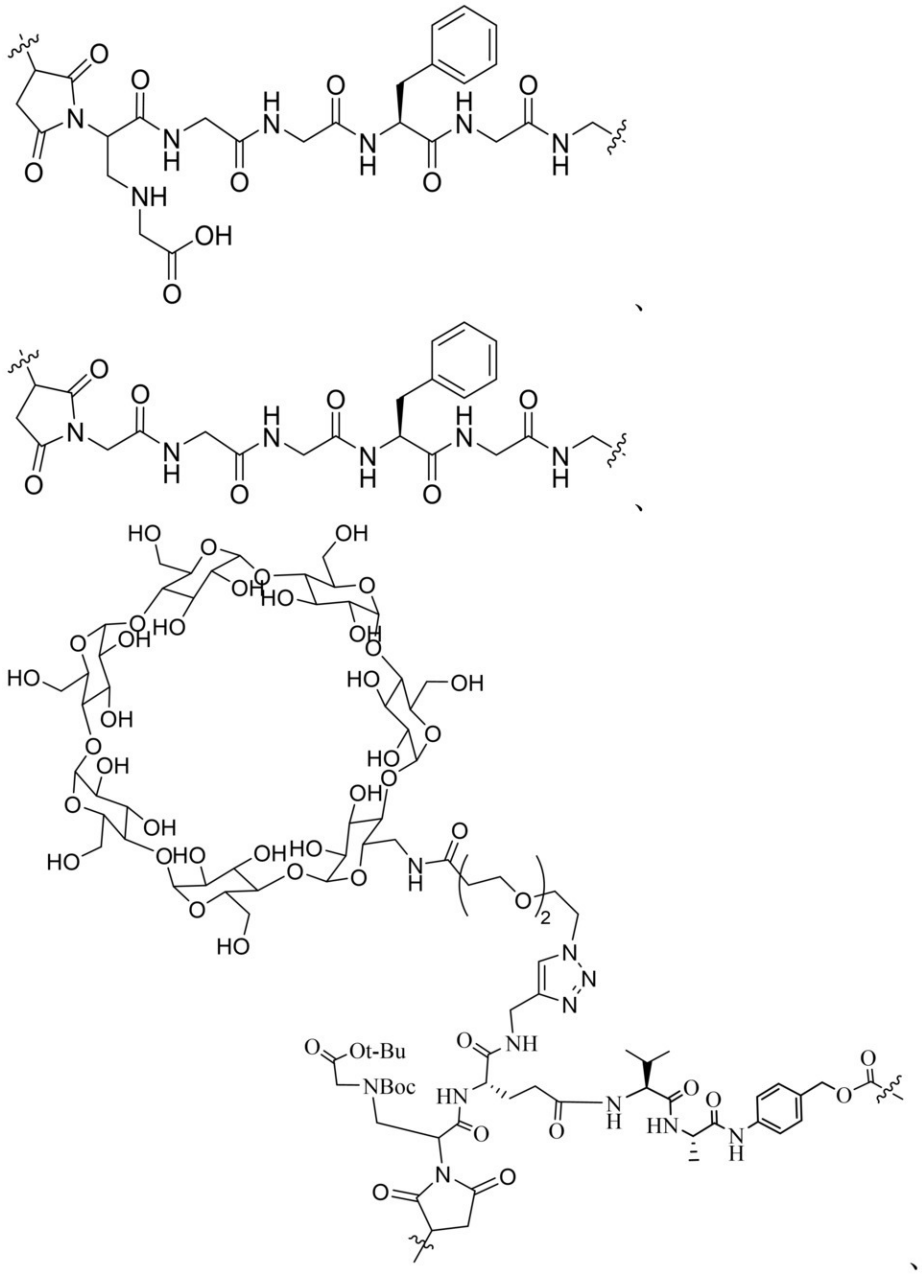
【化２８】



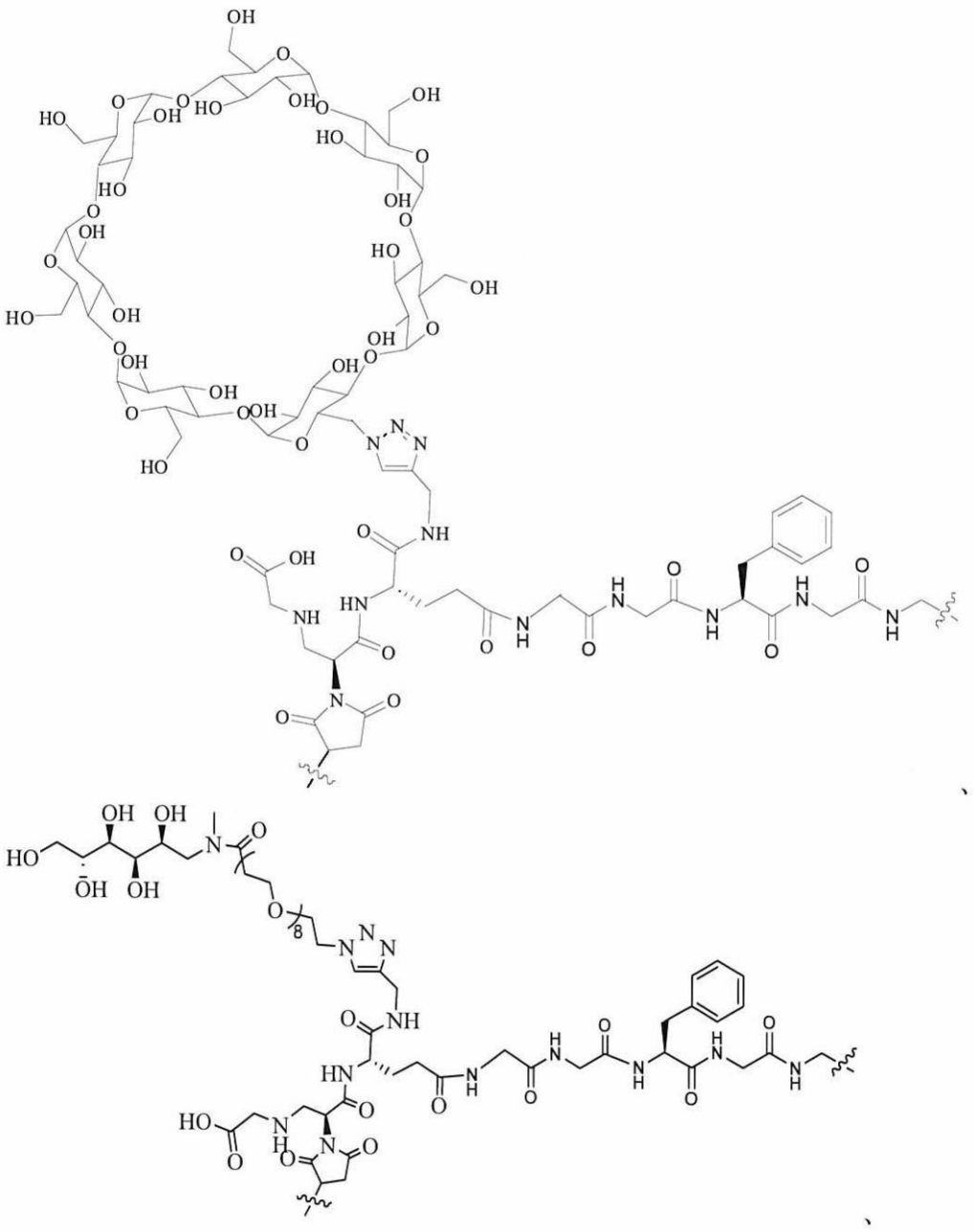
からなる群から選択され、そのアミノ末端は$L_{13}$又は$L_{12}$に連結され、そのカルボニル末端又は炭素末端は$D_1$に連結され；

好ましくは、$L_1$は、

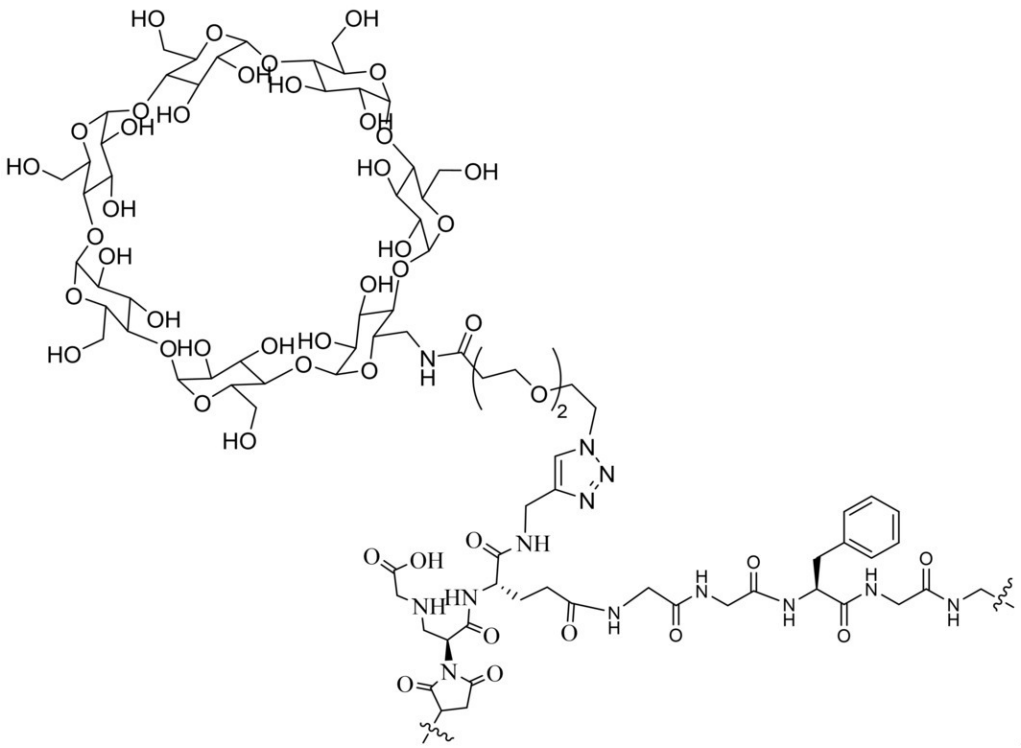
【化２９－１】

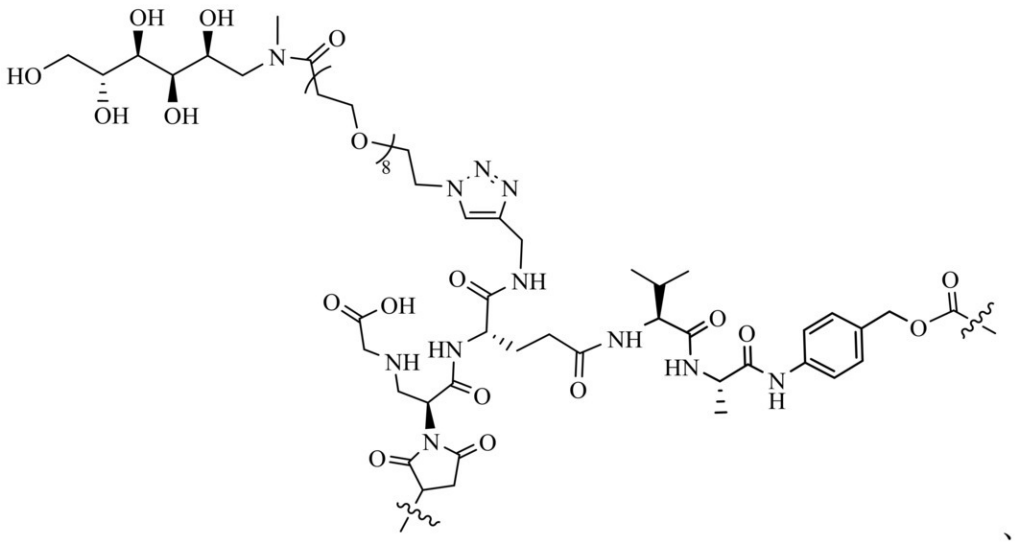


【化２９－２】

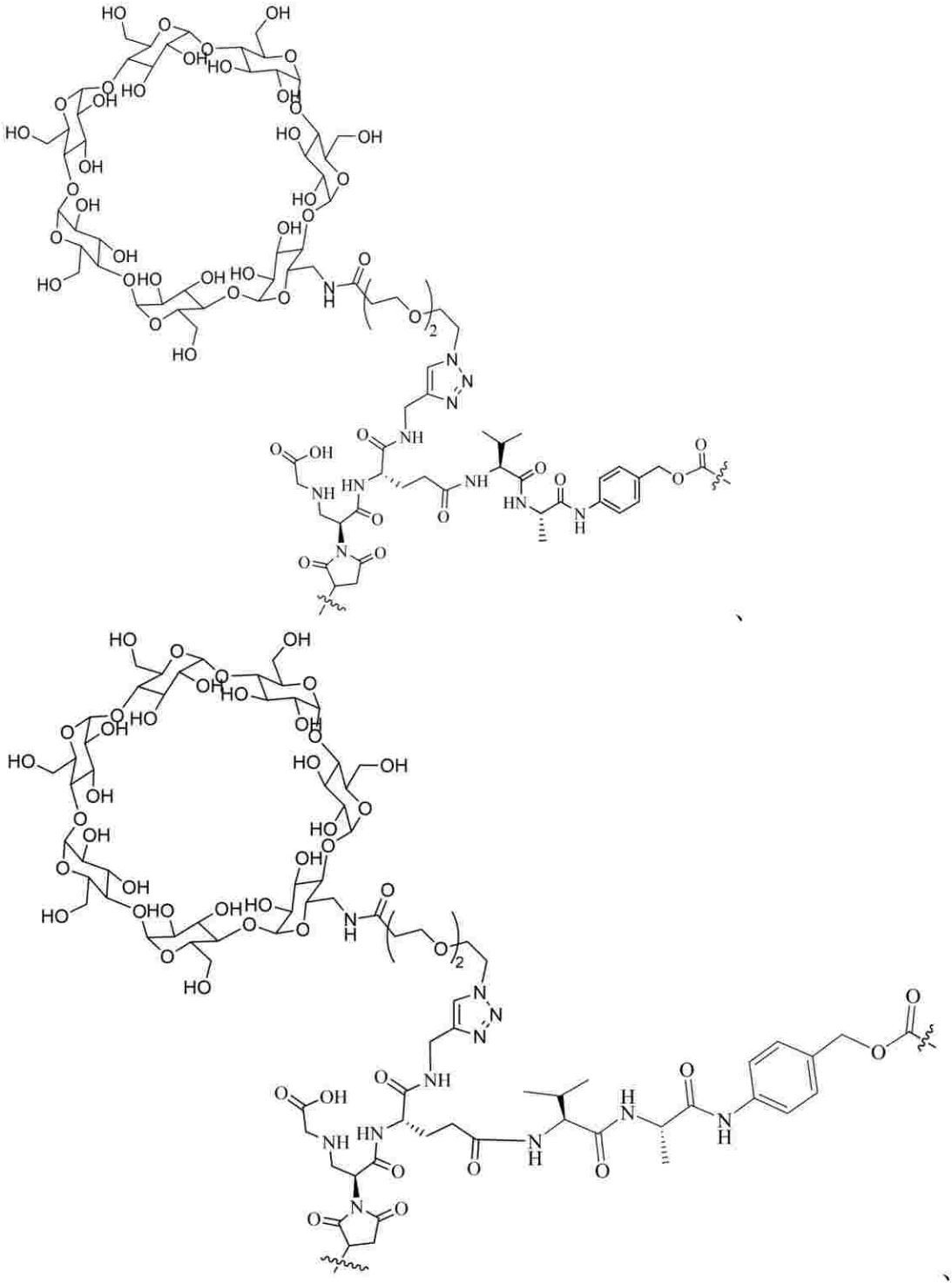


【化２９－３】

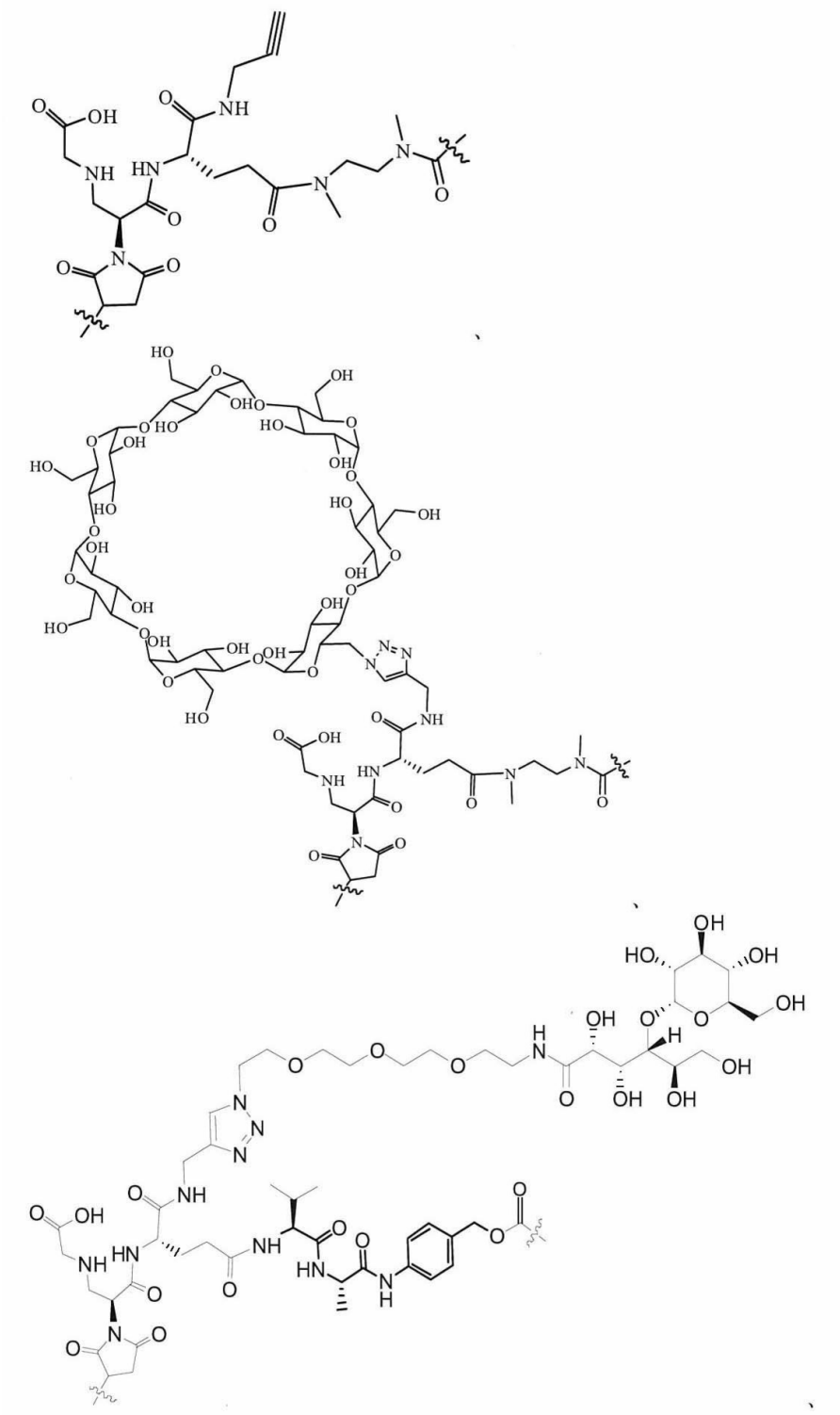




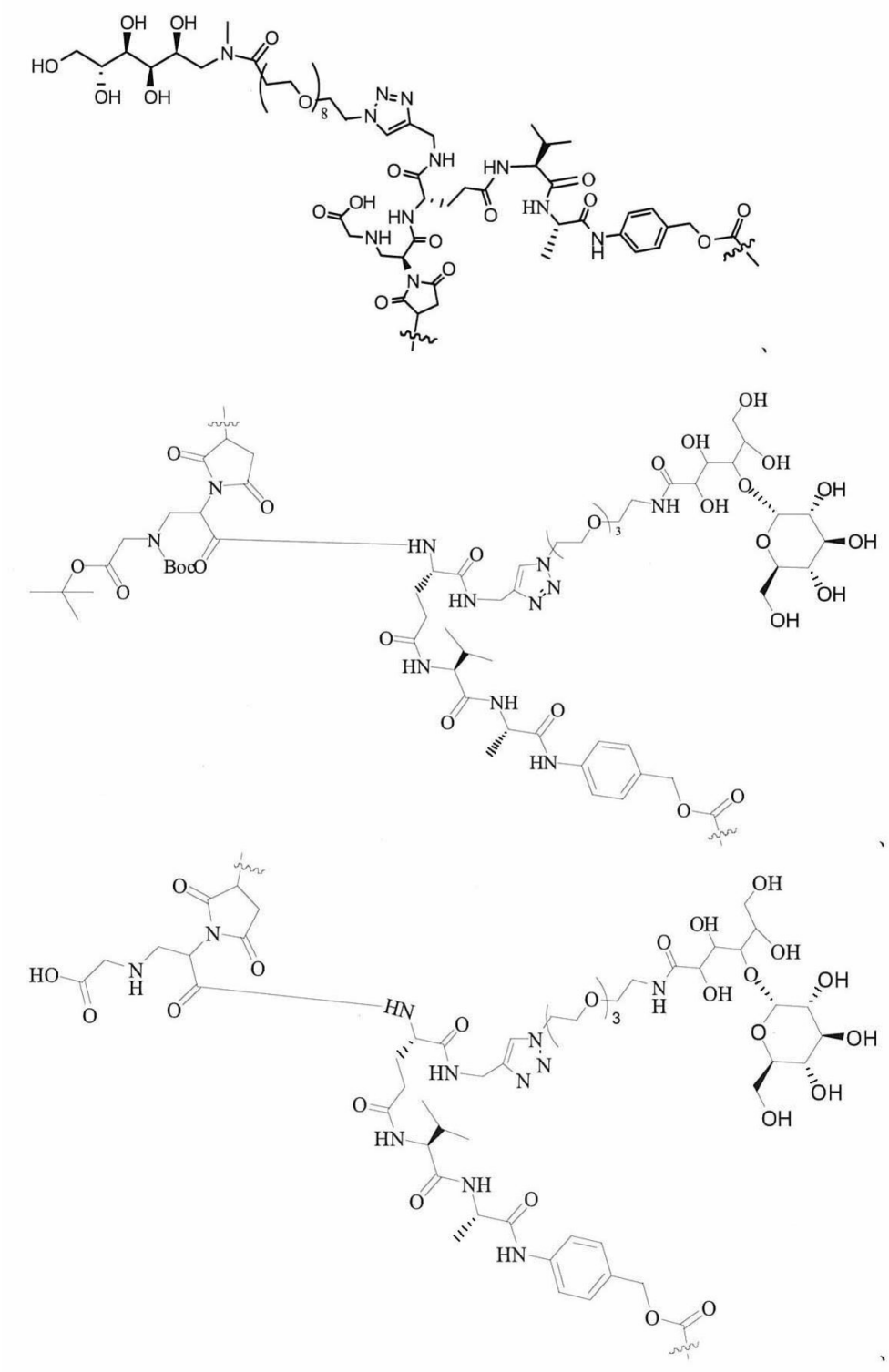
【化２９－４】



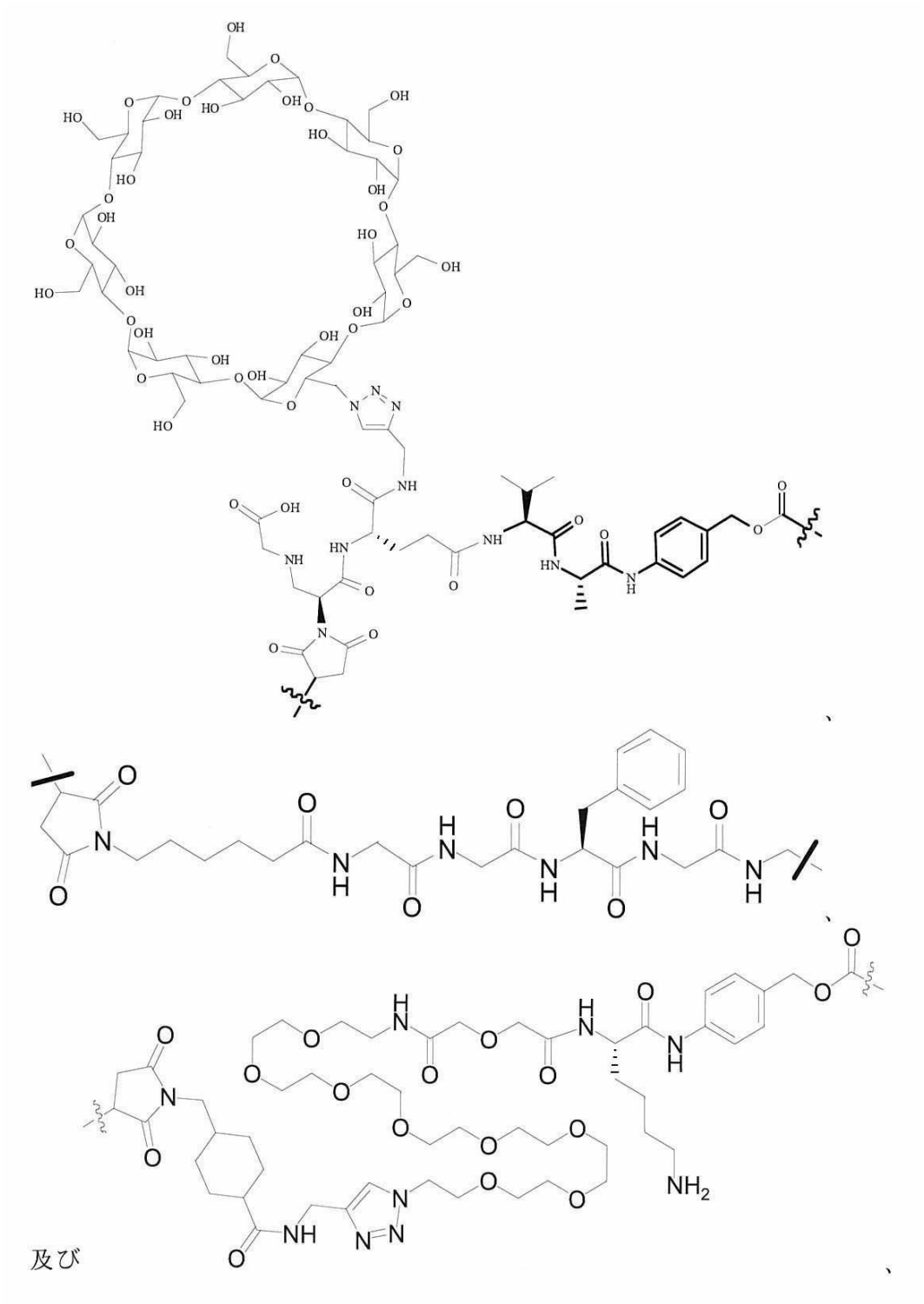
【化２９－５】



【化２９－６】



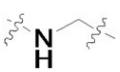
【化２９－７】



及び

からなる群から選択され、そのカルボニル末端又は

【化３０】

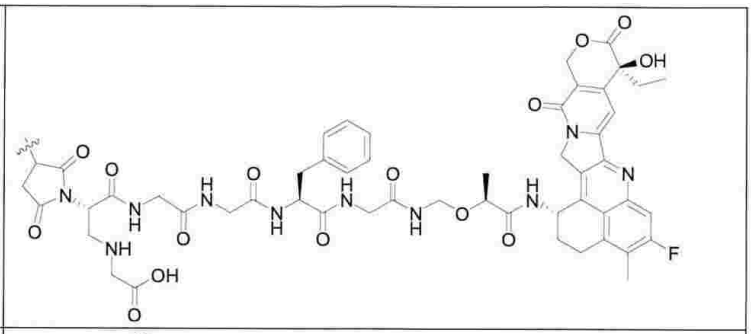
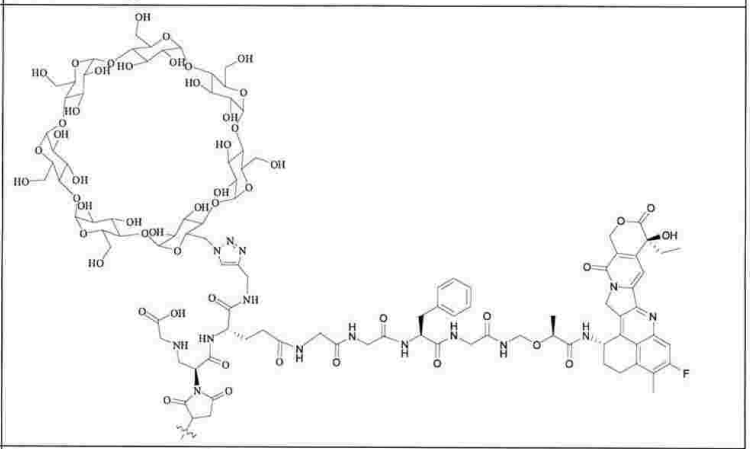
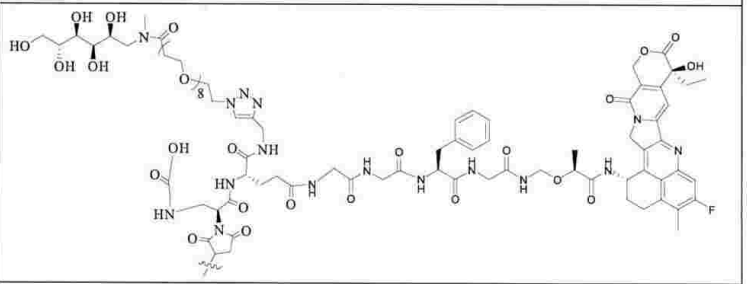
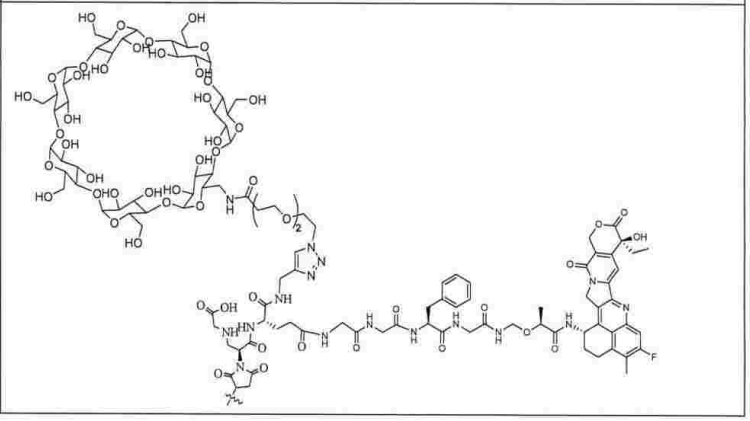


を含む末端の炭素末端は、$D_1$に連結されている、
請求項１～５のいずれか一項に記載のリガンド薬物複合体、又はその立体異性体、そのプロドラッグ、その薬学上許容される塩若しくはその薬学上許容される溶媒和物。

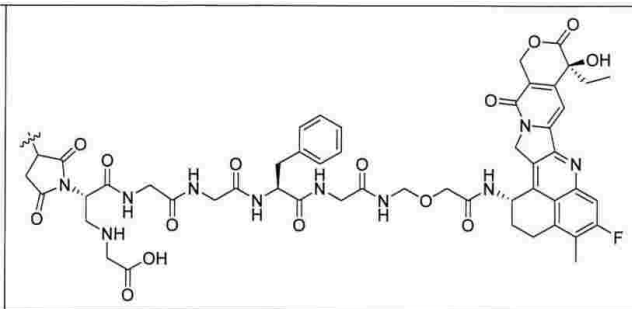
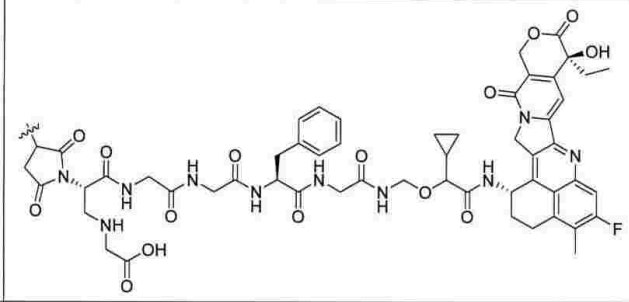
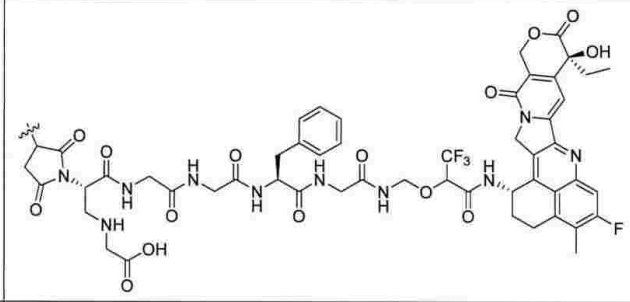
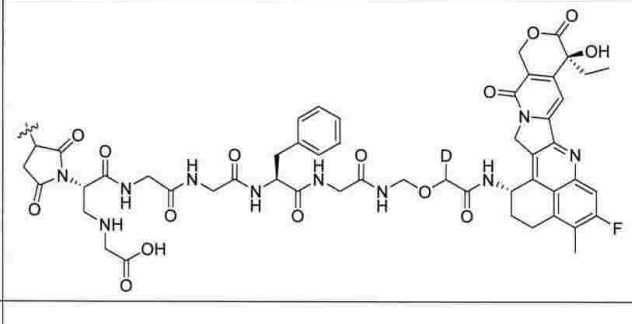
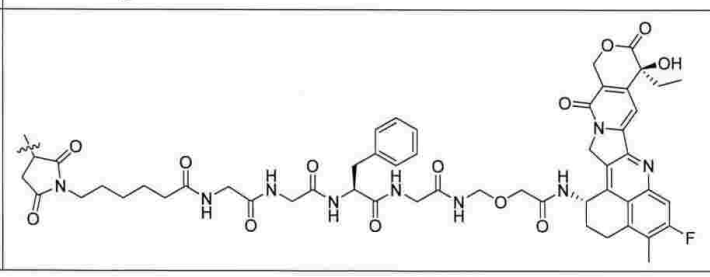
【請求項７】

Ｄ１－Ｌ１－が

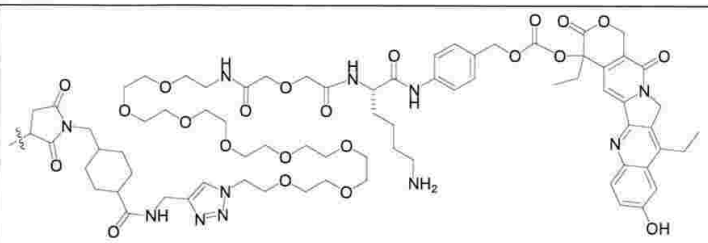
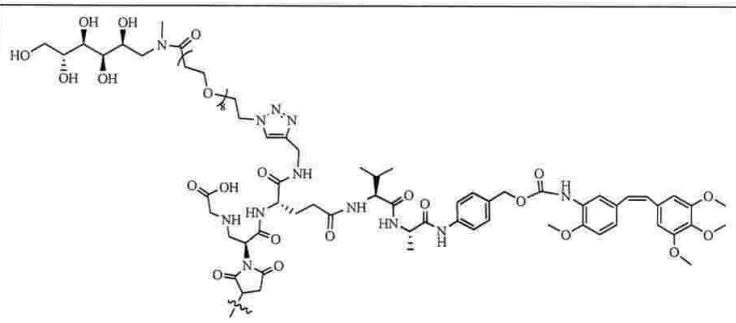
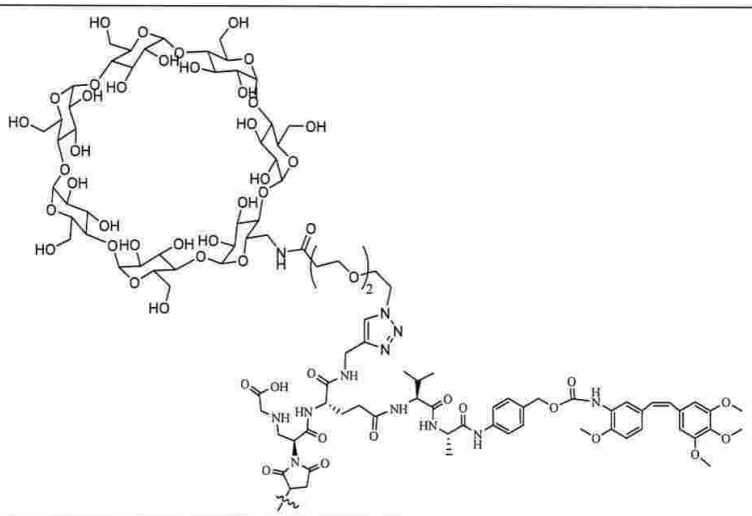
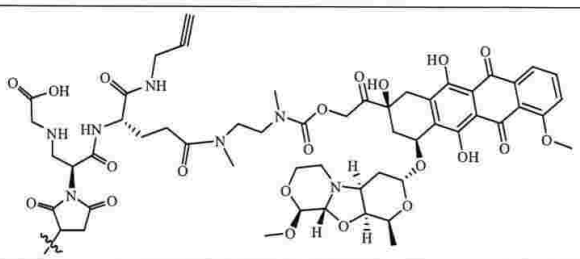
【表２－１】

| | |
|---|---|
| Ex01 |  |
| Ex02 |  |
| Ex03 |  |
| Ex04 |  |

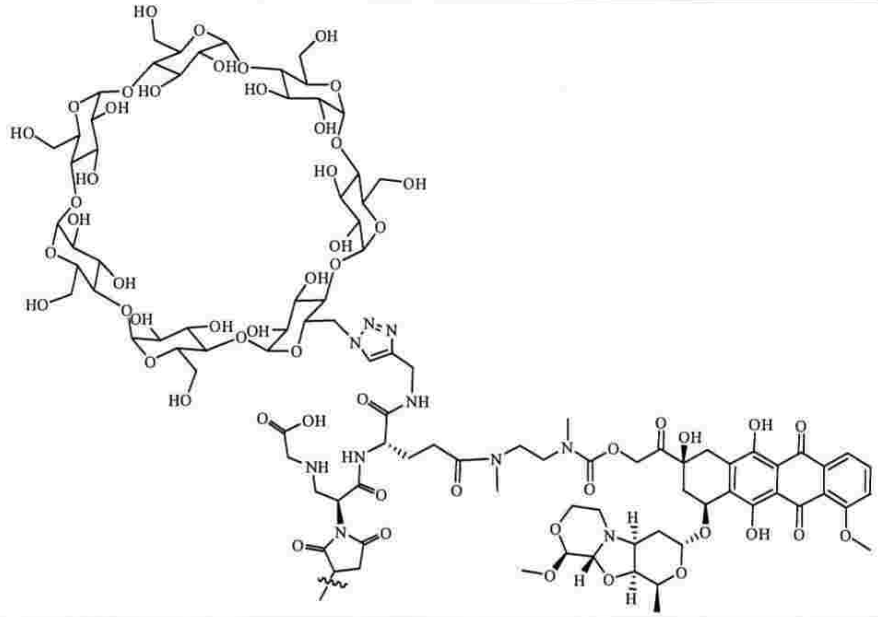
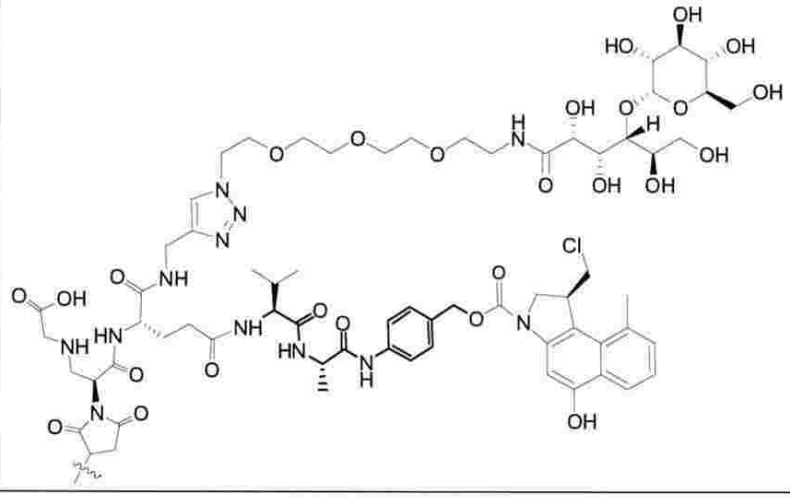
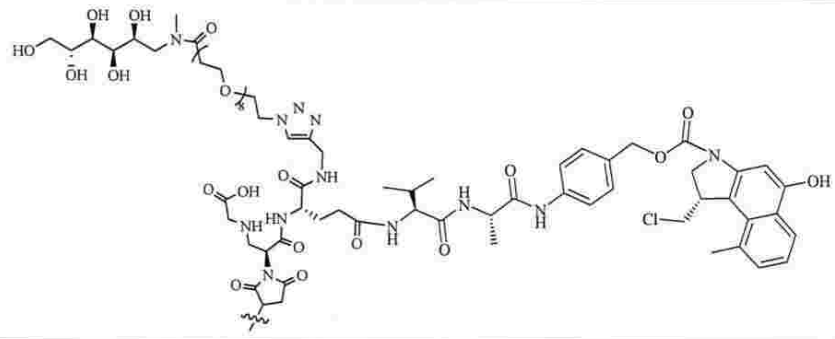
【表２－２】

| | |
|---|---|
| Ex05 |  |
| Ex06 |  |
| Ex07 |  |
| Ex08 |  |
| Ex09 |  |

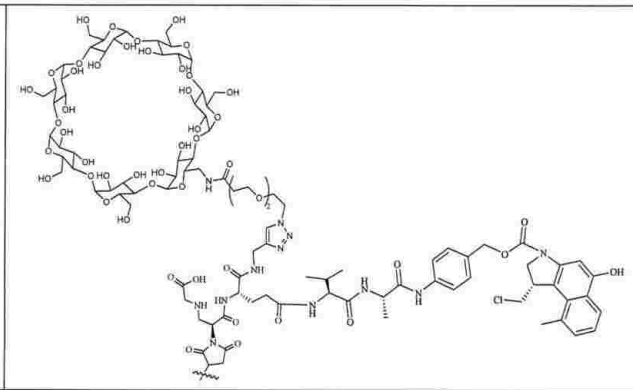
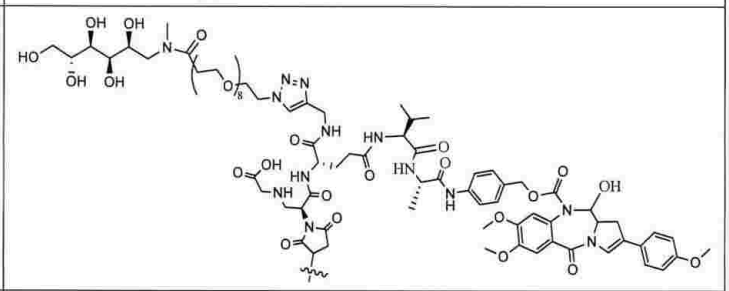
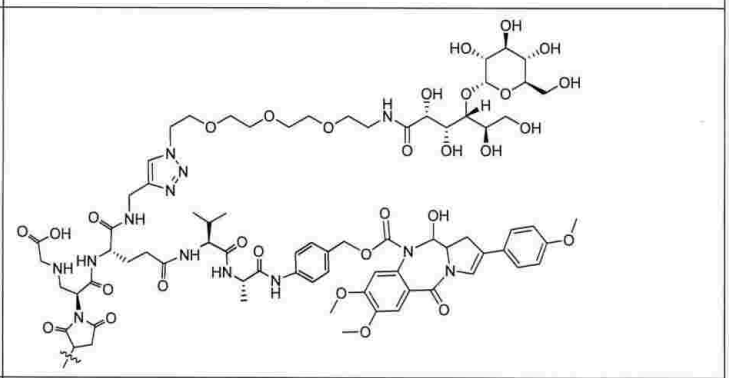
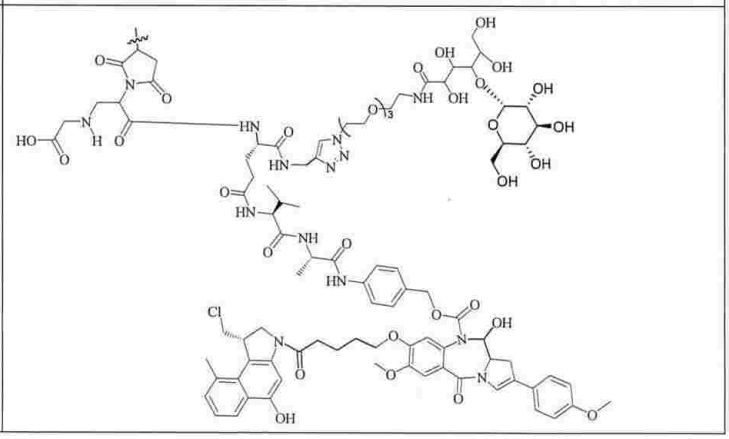
【表２－３】

| | |
|---|---|
| SN01 |  |
| PB01 |  |
| PB02 |  |
| PNU01 |  |

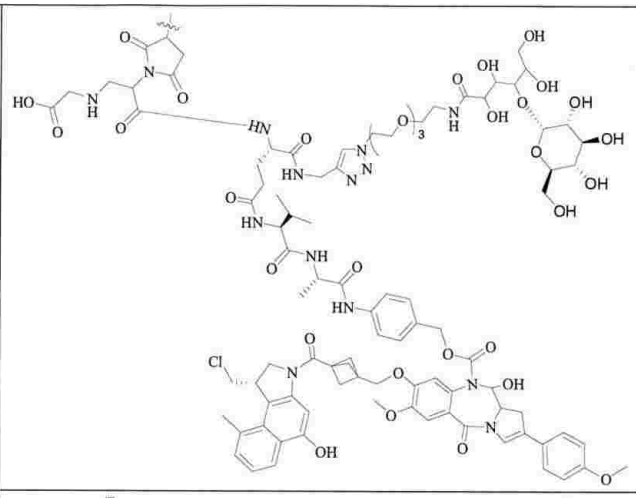
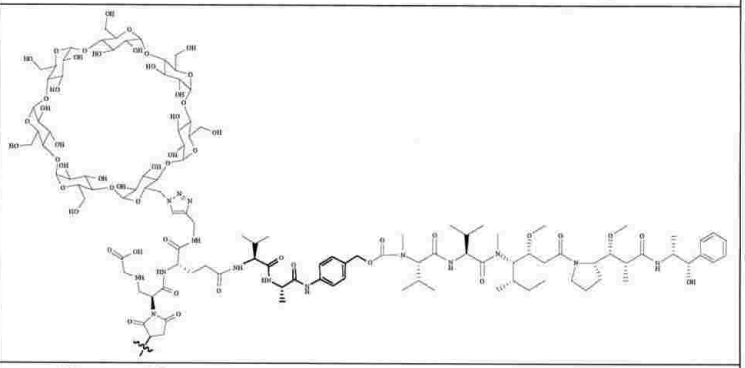
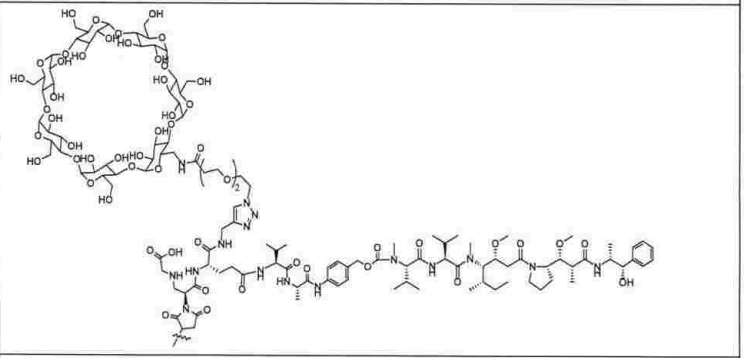
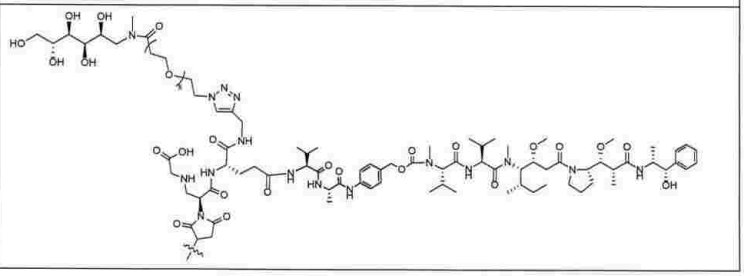
【表２－４】

| | |
|---|---|
| PNU02 |  |
| CBI01 |  |
| CBI02 |  |

【表２－５】

| | |
|---|---|
| CBI03 |  |
| PBD01 |  |
| PBD02 |  |
| PBD-CBI01 |  |

【表２－６】

| | |
|---|---|
| PBD-CBI02 |  |
| M01 |  |
| M02 |  |
| M03 |  |

からなる群から選択される、請求項１～６のいずれか一項に記載のリガンド薬物複合体、又はその立体異性体、そのプロドラッグ、その薬学上許容される塩若しくはその薬学上許容される溶媒和物。

【請求項８】

ｍが１～１０から選択される整数であり；

好ましくは、ｍは、２～８から選択される整数であり；

より好ましくは、ｍは、２、４、及び８からなる群から選択されるか；

又は、ｎが１～１０から選択される整数であり；

又は好ましくは、ｎは、２～８から選択される整数であり；

又はより好ましくは、ｎは、２、４、及び８からなる群から選択される、
請求項１～７のいずれか一項に記載のリガンド薬物複合体、又はその立体異性体、そのプロドラッグ、その薬学上許容される塩若しくはその薬学上許容される溶媒和物。
【請求項９】
ＡｂがマウスＡｂｓ、キメラＡｂ、ヒト化Ａｂ、完全ヒト化Ａｂ、Ａｂフラグメント、二重特異性Ａｂ、及び多重特異性Ａｂからなる群から選択され、好ましくは、Ａｂは、そのシステインチオール基（－ＳＨ）を介して連結単位と連結結合を形成し；
好ましくは、Ａｂは、抗ＥＧＦＲｖＩＩＩ抗体、抗ＤＬＬ－３抗体、抗ＰＳＭＡ抗体、抗ＣＤ７０抗体、抗ＭＵＣ１６抗体、抗ＥＮＰＰ３抗体、抗ＴＤＧＦ１抗体、抗ＥＴＢＲ抗体、抗ＭＳＬＮ抗体、抗ＴＩＭ－１抗体、抗ＬＲＲＣ１５抗体、抗ＬＩＶ－１抗体、抗ＣａｎＡｇ／ＡＦＰ抗体、抗ｃｌａｄｉｎ　１８．２抗体、抗メソテリン抗体、抗ＨＥＲ２（ＥｒｂＢ２）抗体、抗ＥＧＦＲ抗体、抗ｃ－ＭＥＴ抗体、抗ＳＬＩＴＲＫ６抗体、抗ＫＩＴ／ＣＤ１１７抗体、抗ＳＴＥＡＰ１抗体、抗ＳＬＡＭＦ７／ＣＳ１抗体、抗ＮａＰｉ２Ｂ／ＳＬＣ３４Ａ２抗体、抗ＧＰＮＭＢ抗体、抗ＨＥＲ３（ＥｒｂＢ３）抗体、抗ＭＵＣ１／ＣＤ２２７抗体、抗ＡＸＬ抗体、抗ＣＤ１６６抗体、抗Ｂ７－Ｈ３（ＣＤ２７６）抗体、抗ＰＴＫ７／ＣＣＫ４抗体、抗ＰＲＬＲ抗体、抗ＥＦＮＡ４抗体、抗５Ｔ４抗体、抗ＮＯＴＣＨ３抗体、抗ネクチン４抗体、抗ＴＲＯＰ－２抗体、抗ＣＤ１４２抗体、抗ＣＡ６抗体、抗ＧＰＲ２０抗体、抗ＣＤ１７４抗体、抗ＣＤ７１抗体、抗ＥｐｈＡ２抗体、抗ＬＹＰＤ３抗体、抗ＦＧＦＲ２抗体、抗ＦＧＦＲ３抗体、抗ＦＲα抗体、抗ＣＥＡＣＡＭ抗体、抗ＧＣＣ抗体、抗インテグリンＡｖ抗体、抗ＣＡＩＸ抗体、抗Ｐ－カドヘリン抗体、抗ＧＤ３抗体、抗カドヘリン６抗体、抗ＬＡＭＰ１抗体、抗ＦＬＴ３抗体、抗ＢＣＭＡ抗体、抗ＣＤ７９ｂ抗体、抗ＣＤ１９抗体、抗ＣＤ３３抗体、抗ＣＤ５６抗体、抗ＣＤ７４抗体、抗ＣＤ２２抗体、抗ＣＤ３０抗体、抗ＣＤ３７抗体、抗ＣＤ４７抗体、抗ＣＤ１３８抗体、抗ＣＤ３５２抗体、抗ＣＤ２５抗体及び抗ＣＤ１２３抗体からなる群から選択されるモノクローナル抗体である抗体である、請求項１～８のいずれか一項に記載のリガンド薬物複合体、又はその立体異性体、そのプロドラッグ、その薬学上許容される塩若しくはその薬学上許容される溶媒和物。
【請求項１０】
$D_1-L_1-$及び$D_2-L_2-$が共にチオール基を介してＡｂに結合され；
好ましくは、チオール基の供給源は、標的化部分に存在する鎖内ジスルフィド結合の還元後に形成されるシステイン残基上のチオール基、標的化部分の特定のオリジナルアミノ酸の部位特異的突然変異誘発により形成されるシステイン残基上のチオール基、標的化部分へのシステインの部位特異的挿入により形成されるシステイン残基上のチオール基、及び標的化部分へのシステイン含有ペプチドの部位特異的挿入により形成されるシステイン残基上のチオール基からなる群から選択され；
好ましくは、$D_1-L_1-$及び$D_2-L_2-$はそれぞれ、供給源の異なるチオール基を介してＡｂに結合され；
好ましくは、$D_1-L_1-$及び$D_2-L_2-$のいずれか一方は、標的化部分に存在する鎖内ジスルフィド結合の還元後に形成されるシステイン残基上のチオール基を介してＡｂに結合され、他方は、標的化部分の特定のオリジナルアミノ酸の部位特異的突然変異誘発により形成されるシステイン残基上のチオール基、標的化部分へのシステインの部位特異的挿入により形成されるシステイン残基上のチオール基、又は標的化部分へのシステイン－含有ペプチドの部位特異的挿入により形成されるシステイン残基上のチオール基を介してＡｂに結合される、請求項１～９のいずれか一項に記載のリガンド薬物複合体、又はその立体異性体、そのプロドラッグ、その薬学上許容される塩若しくはその薬学上許容される溶媒和物。
【請求項１１】
リガンド薬物複合体が、
Ａｂ－Ｒ０１（２）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－Ｒ０１（８）－Ｅｘ０１（２）、

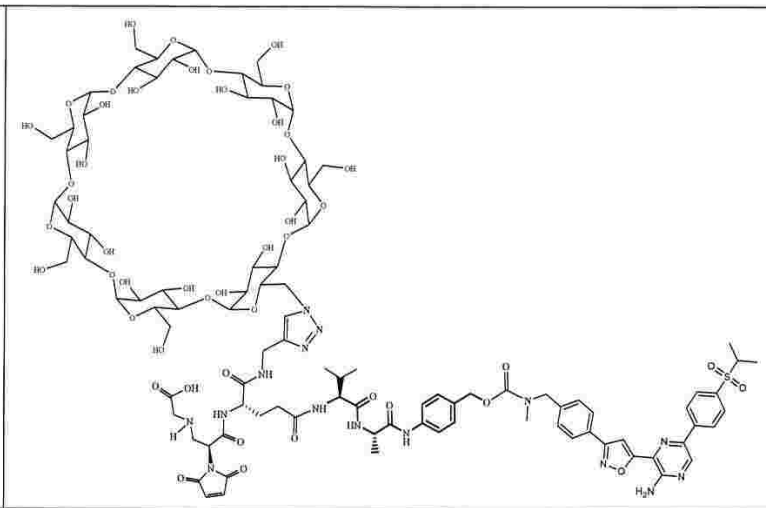
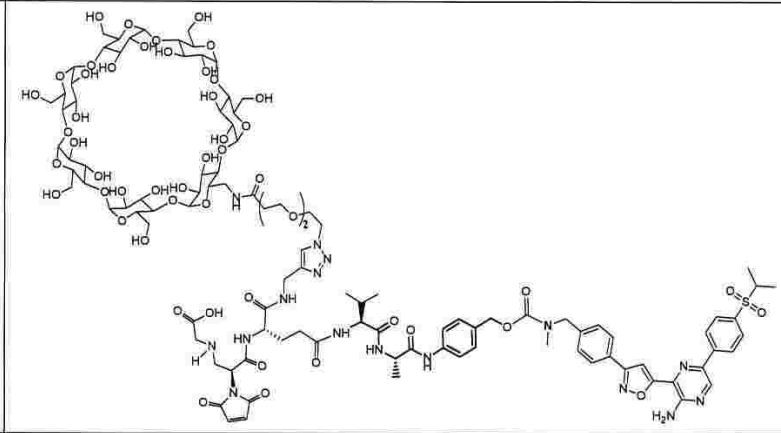
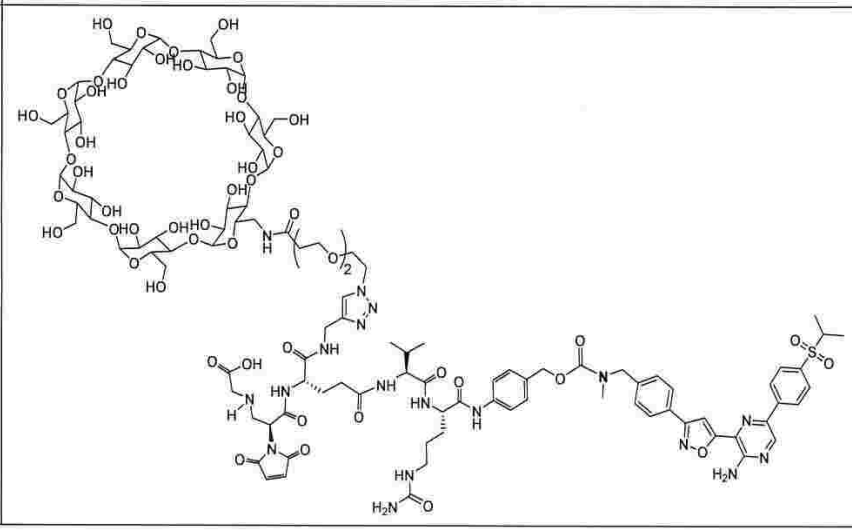
Ａｂ－Ｒ０１（４）－Ｅｘ０１（４）、
Ａｂ－Ｒ０１（４）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－Ｒ０１（８）－Ｅｘ０１（４）、
Ａｂ－Ｒ０１（２）－Ｅｘ０２（８）、
Ａｂ－Ｒ０１（８）－Ｅｘ０２（２）、
Ａｂ－Ｒ０１（４）－Ｅｘ０２（４）、
Ａｂ－Ｒ０１（２）－Ｅｘ０３（８）、
Ａｂ－Ｒ０１（８）－Ｅｘ０３（２）、
Ａｂ－Ｒ０１（４）－Ｅｘ０３（４）、
Ａｂ－Ｒ０１（２）－Ｅｘ０４（８）、
Ａｂ－Ｒ０１（８）－Ｅｘ０４（２）、
Ａｂ－Ｒ０１（４）－Ｅｘ０４（４）、
Ａｂ－Ｒ０１（２）－Ｅｘ０５（８）、
Ａｂ－Ｒ０１（８）－Ｅｘ０５（２）、
Ａｂ－Ｒ０１（４）－Ｅｘ０５（４）、
Ａｂ－Ｒ０１（２）－Ｅｘ０６（８）、
Ａｂ－Ｒ０１（８）－Ｅｘ０６（２）、
Ａｂ－Ｒ０１（４）－Ｅｘ０６（４）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（２）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（８）－Ｅｘ０１（２）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（４）－Ｅｘ０１（４）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（８）－Ｅｘ０１（４）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（４）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（２）－Ｅｘ０２（８）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（８）－Ｅｘ０２（２）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（４）－Ｅｘ０２（４）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（２）－Ｅｘ０３（８）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（８）－Ｅｘ０３（２）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（４）－Ｅｘ０３（４）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（２）－Ｅｘ０４（８）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（８）－Ｅｘ０４（２）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（４）－Ｅｘ０４（４）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（２）－Ｅｘ０５（８）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（８）－Ｅｘ０５（２）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（４）－Ｅｘ０５（４）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（２）－Ｅｘ０６（８）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（８）－Ｅｘ０６（２）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（４）－Ｅｘ０６（４）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（２）－ＰＢ０１（８）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（２）－ＰＢ０２（８）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（８）－ＰＮＵ０１（２）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（８）－ＰＮＵ０２（２）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（２）－ＣＢＩ０１（８）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（２）－ＣＢＩ０２（８）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（２）－ＣＢＩ０３（８）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（２）－ＰＢＤ０１（８）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（２）－ＰＢＤ０２（８）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（２）－ＰＢＤ－ＣＢＩ０１（８）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（２）－ＰＢＤ－ＣＢＩ０２（８）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（８）－Ｍ０１（２）、

Ａｂ－Ｒ０１－１（８）－Ｍ０２（２）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（８）－Ｍ０３（２）、
Ａｂ－ＡＴ０１（２）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－ＡＴ０２（２）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－ＡＴ０３（２）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－ＡＴ０４（２）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－ＴＡ０１（２）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－ＶＥ０１（２）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－Ｅ０１（２）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－ＲＵ０１（２）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－ＰＡ０１（２）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－ＣＥＰ０１（２）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－ＴＭ０１（２）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－ＴＭ０２（２）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－ＷＥ０１（２）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－ＣＨ０１（２）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－ＣＨ０２（２）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－ＣＨ０３（２）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－ＣＨ０４（２）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－ＤＰ０１（２）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－ＤＰ０２（２）－Ｅｘ０１（８）、及び
Ａｂ－ＤＰ０３（２）－Ｅｘ０１（８）
からなる群から選択される、請求項１～１０のいずれか一項に記載のリガンド薬物複合体、又はその立体異性体、そのプロドラッグ、その薬学上許容される塩若しくはその薬学上許容される溶媒和物。

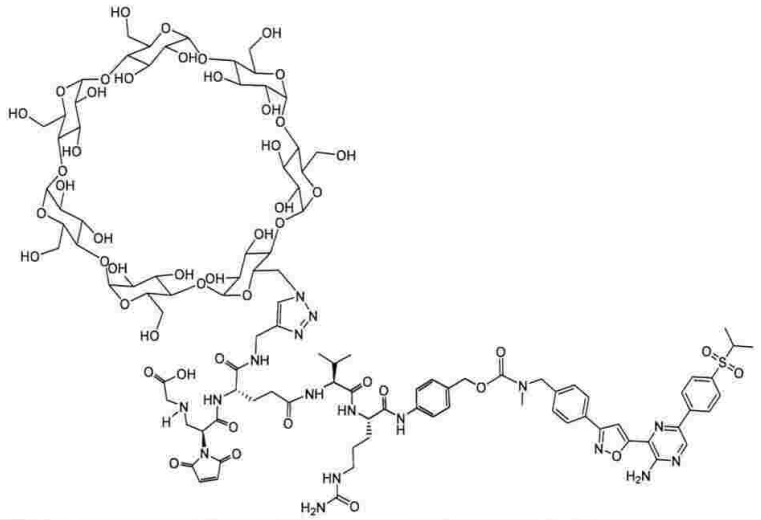
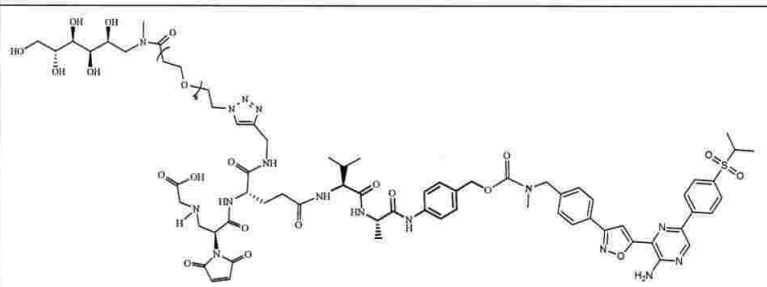
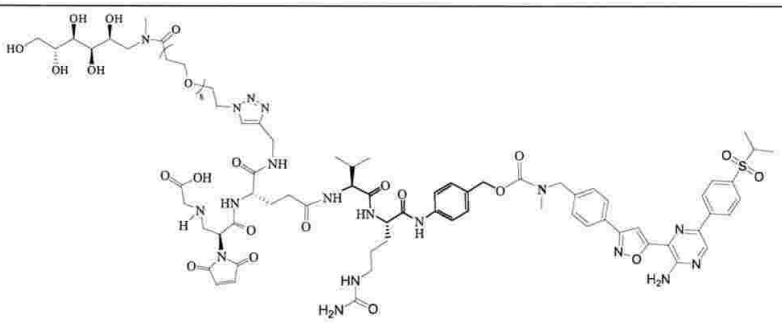
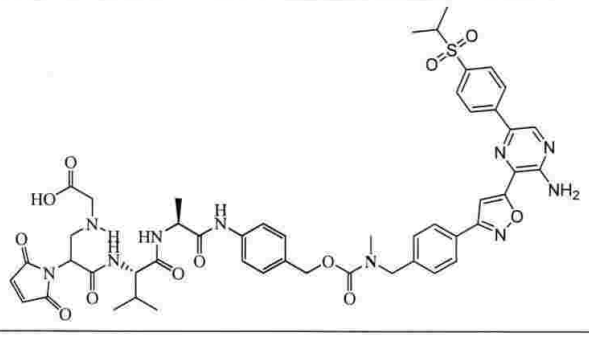
【請求項１２】

薬物連結単位複合体が

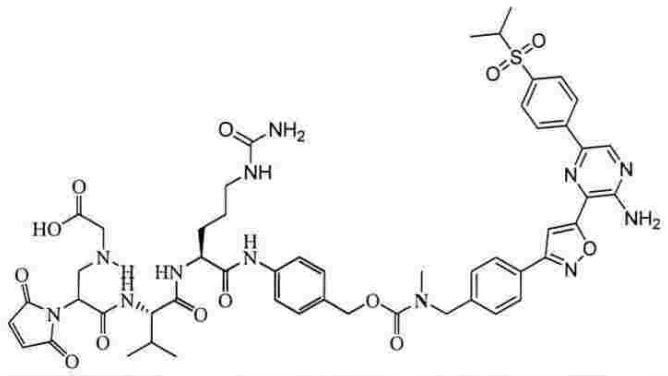
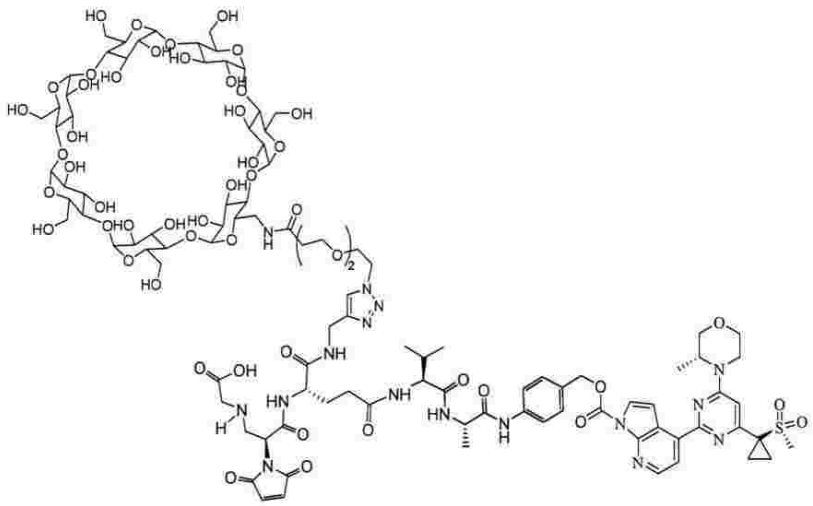
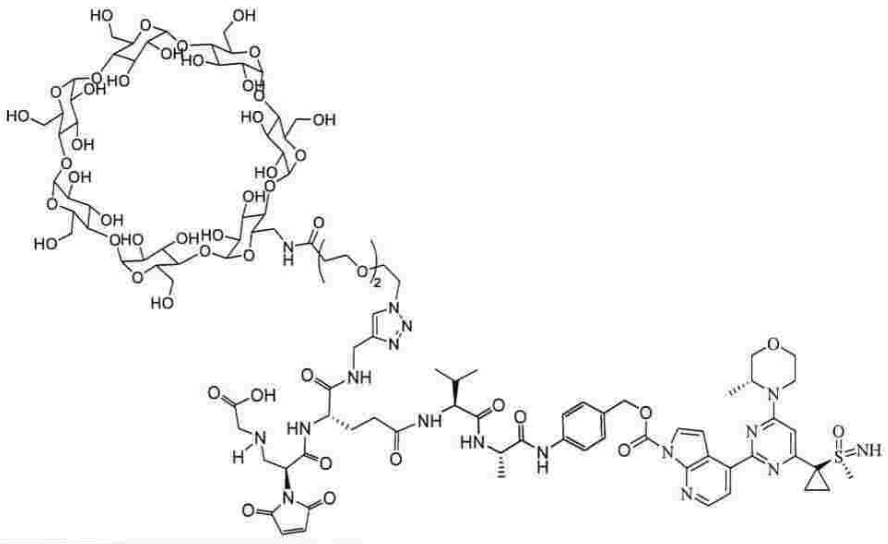
【表３－１】

| | |
|---|---|
| R01’ |  |
| R01-1’ |  |
| R01-2’ |  |

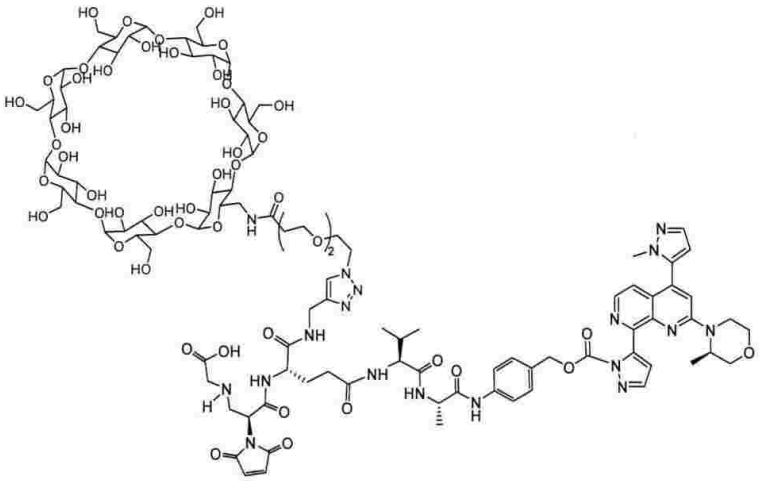
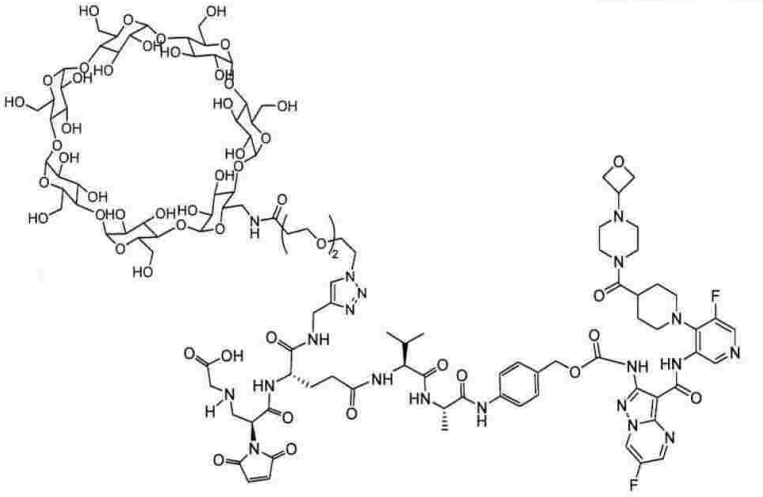
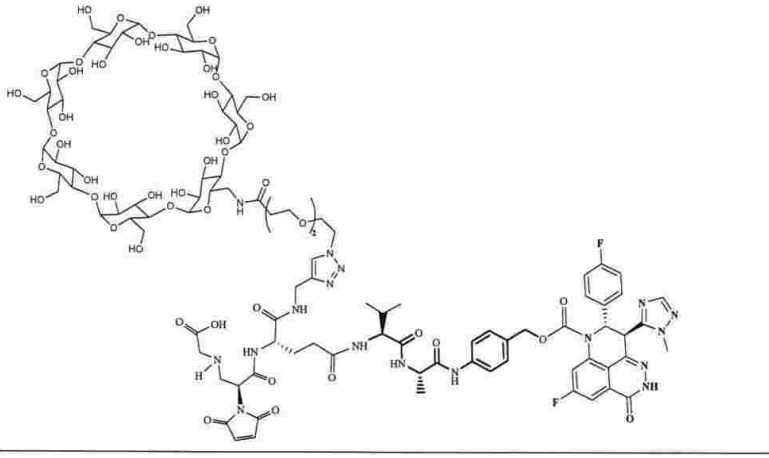
【表３－２】

| | |
|---|---|
| R01-4’ |  |
| R02’ |  |
| R02-1’ |  |
| R03’ |  |

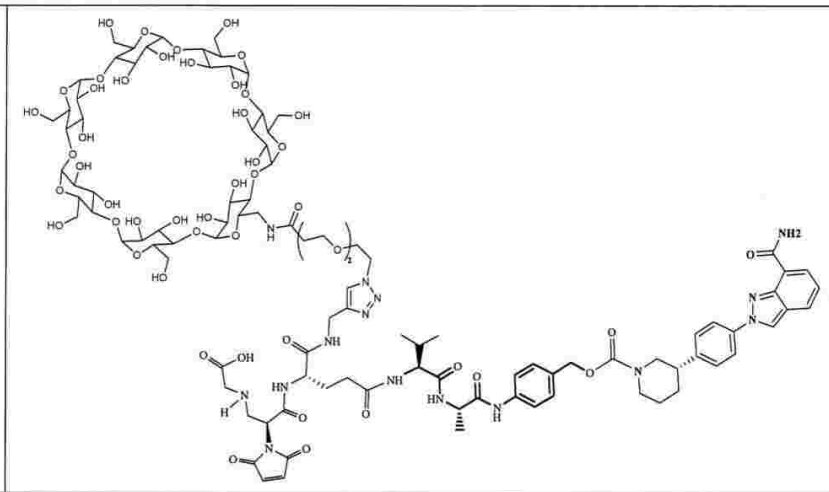
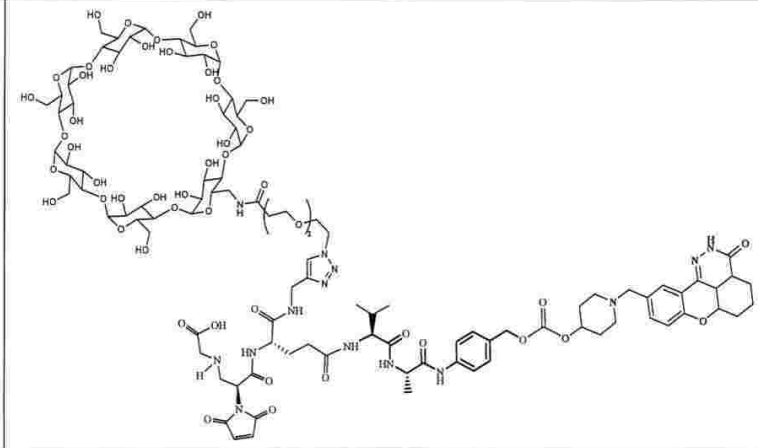
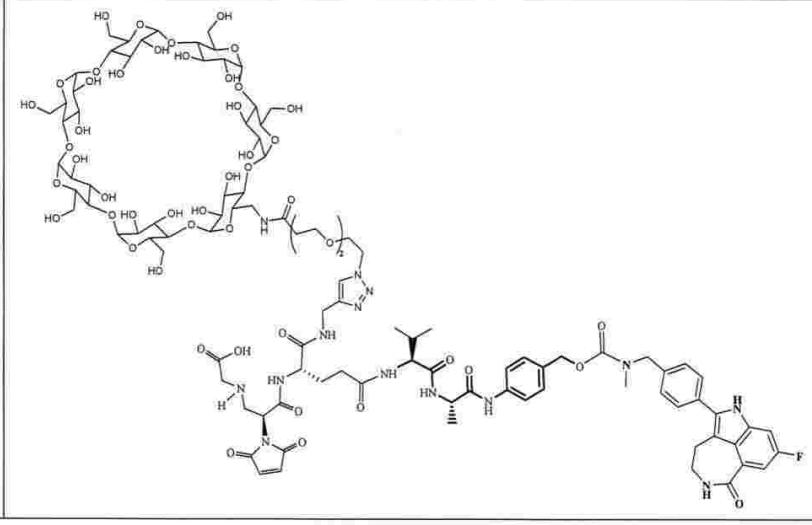
【表３－３】

| | |
|---|---|
| R03-1' |  |
| AT01' |  |
| AT02' |  |

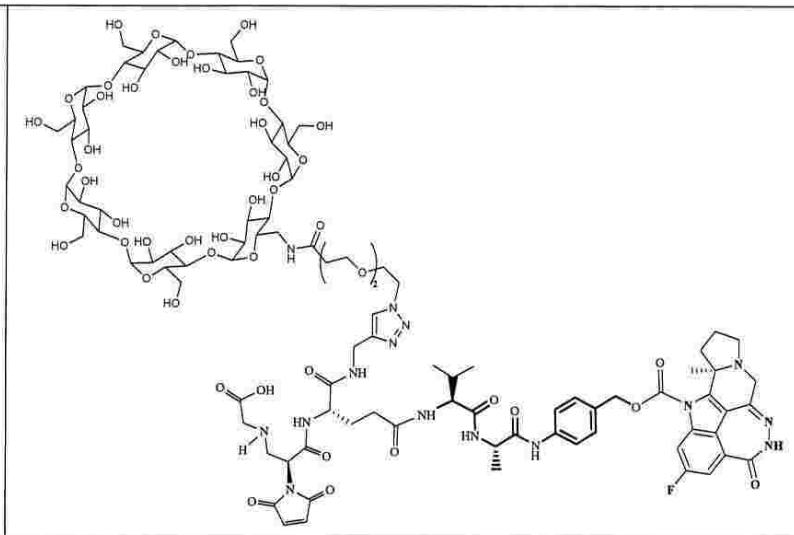
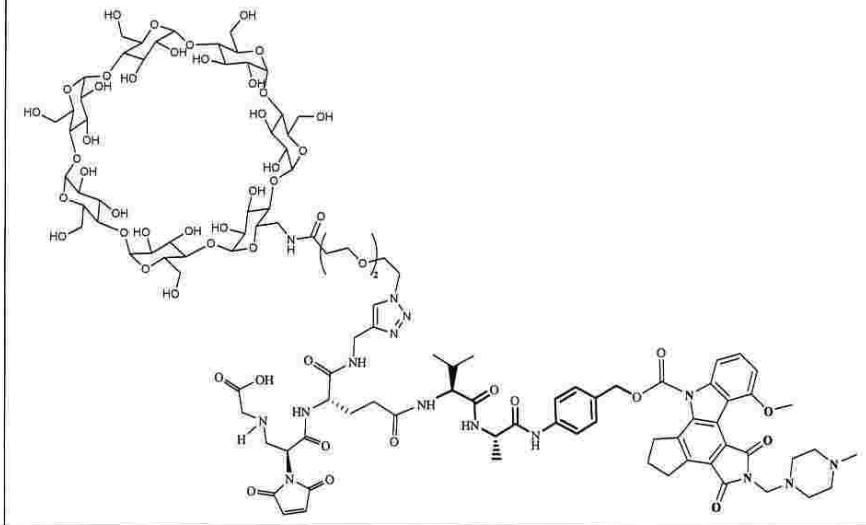
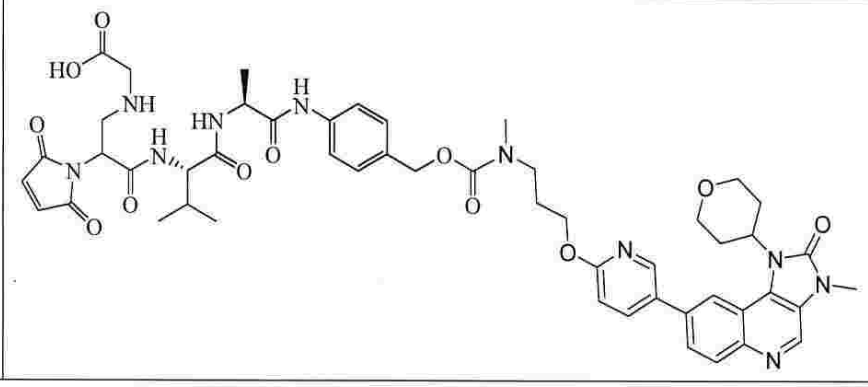
【表３－４】

| | |
|---|---|
| AT03' |  |
| AT04' |  |
| TA01' |  |

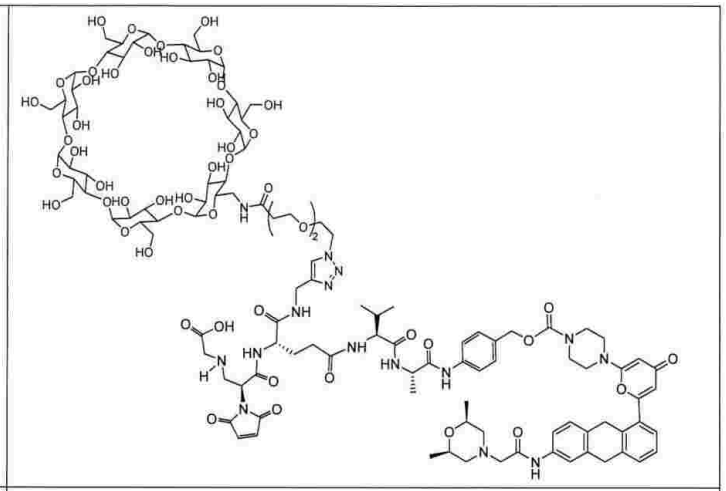
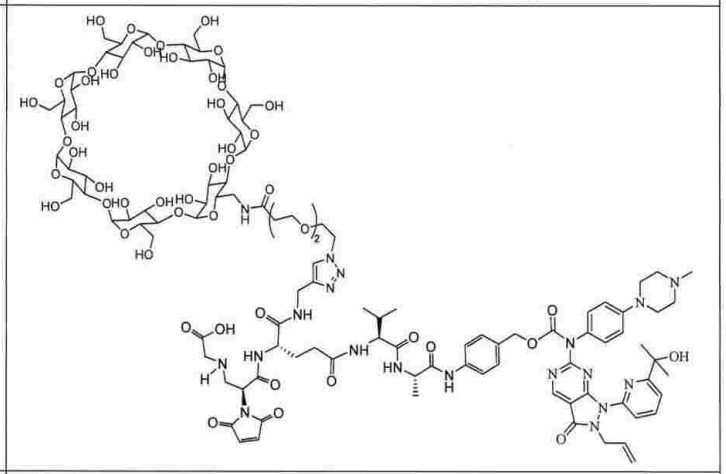
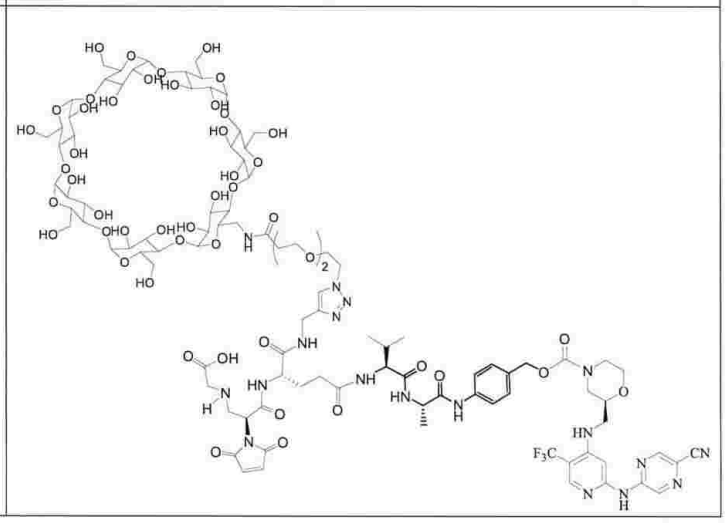
【表３－５】

| | |
|---|---|
| VE01' |  |
| E01' |  |
| RU01' |  |

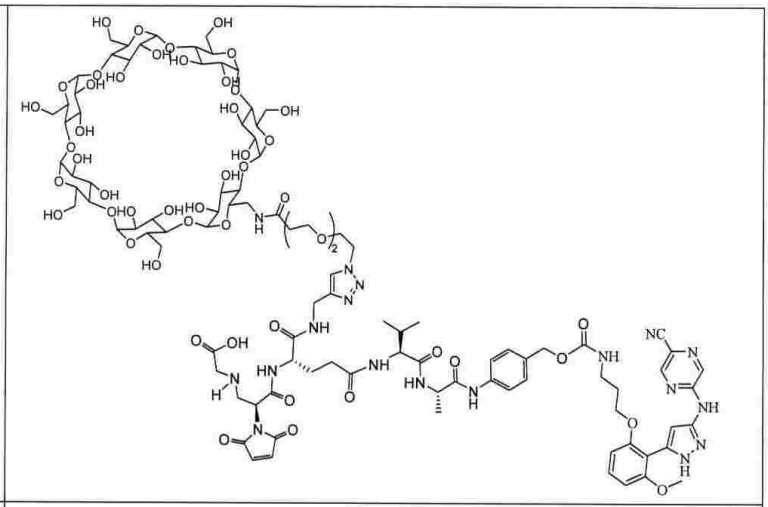
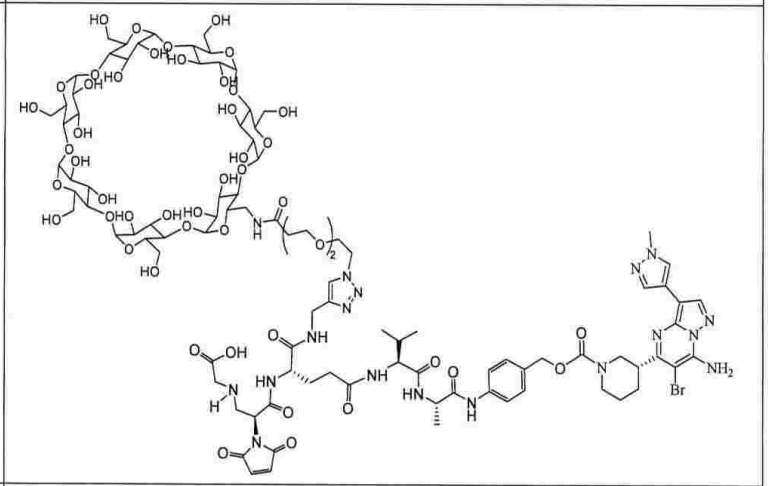
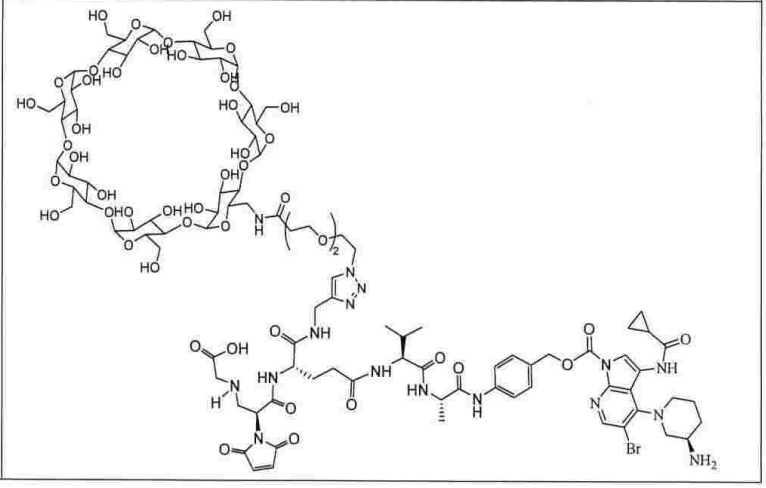
【表３－６】

| | |
|---|---|
| PA01' |  |
| CEP01' |  |
| TM01' |  |

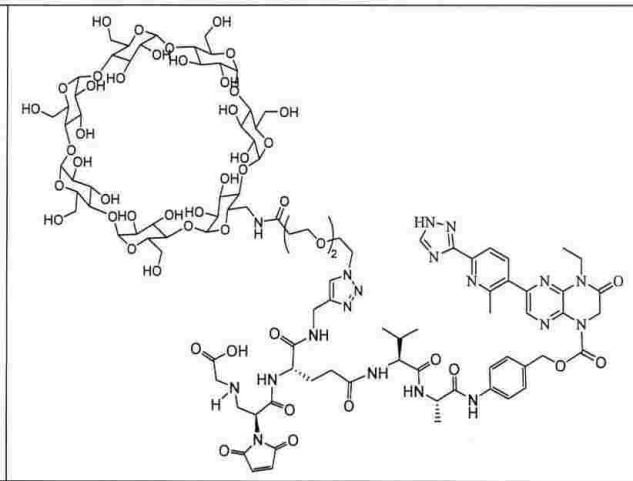
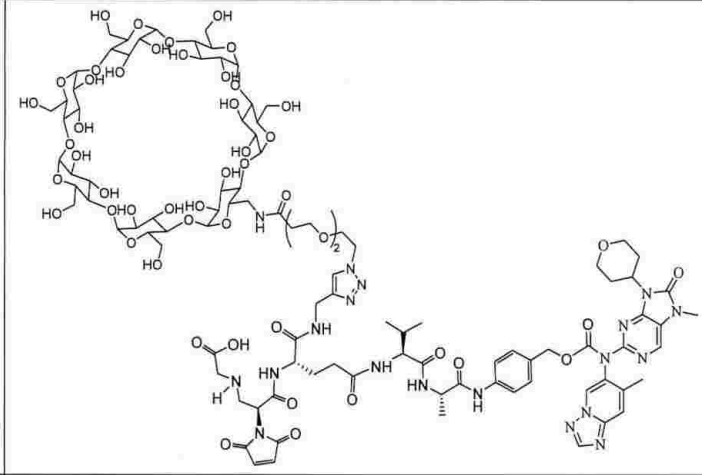
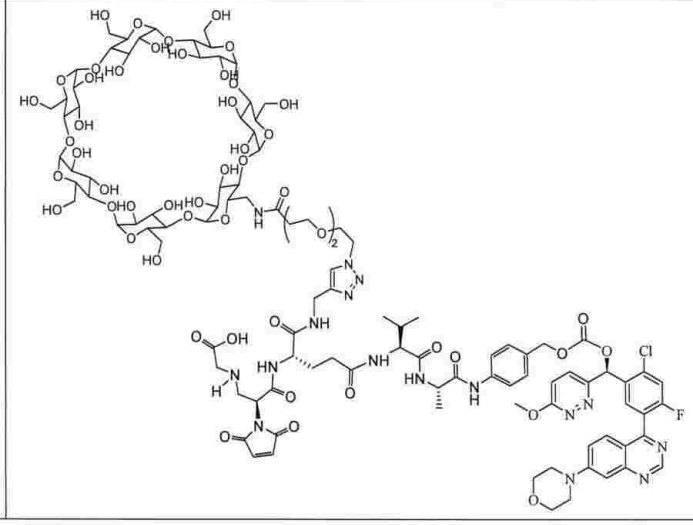
【表３－７】

| | |
|---|---|
| TM02' |  |
| WE01' |  |
| CH01' |  |

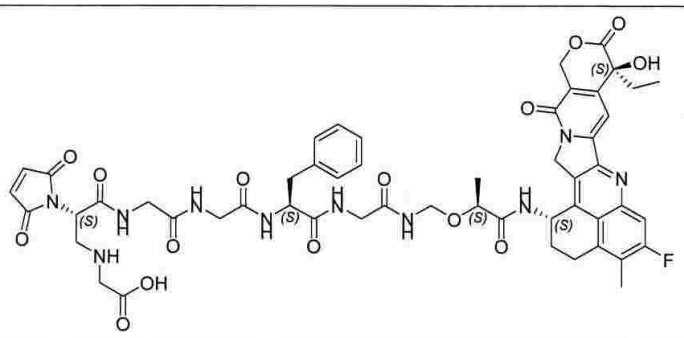
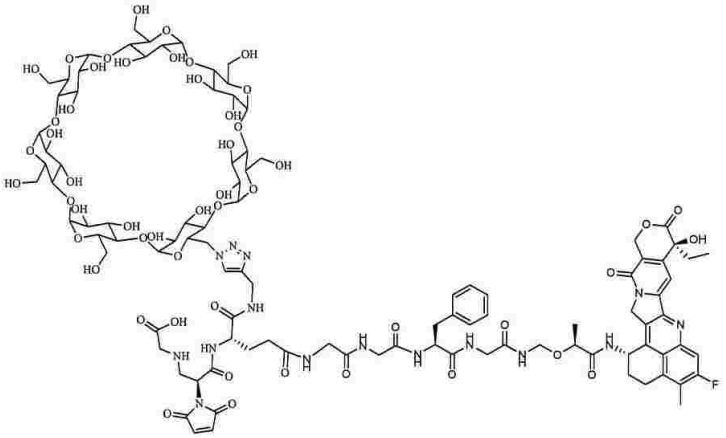
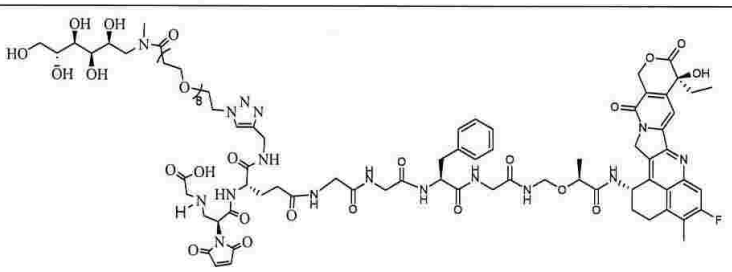
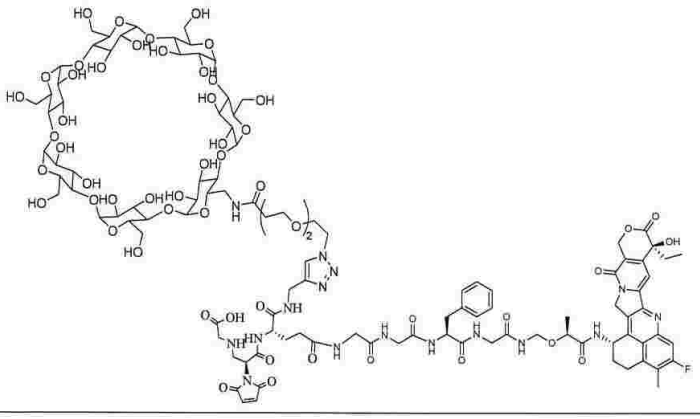
【表３－８】

| | |
|---|---|
| CH02' |  |
| CH03' |  |
| CH04' |  |

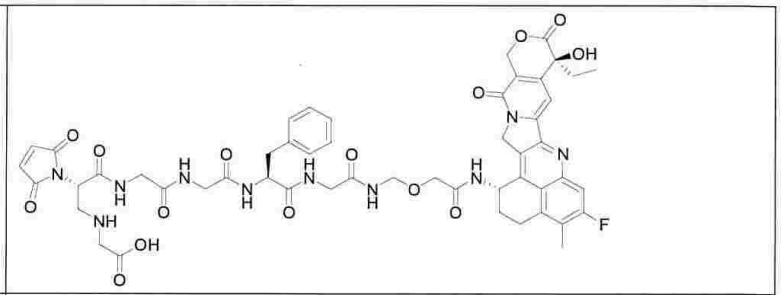
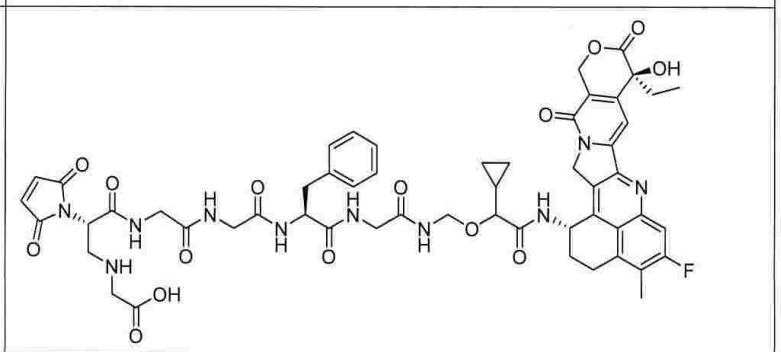
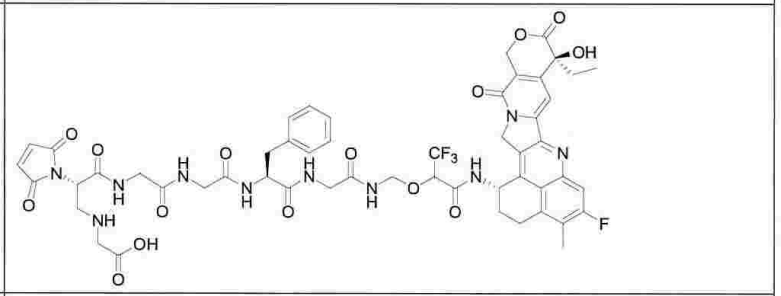
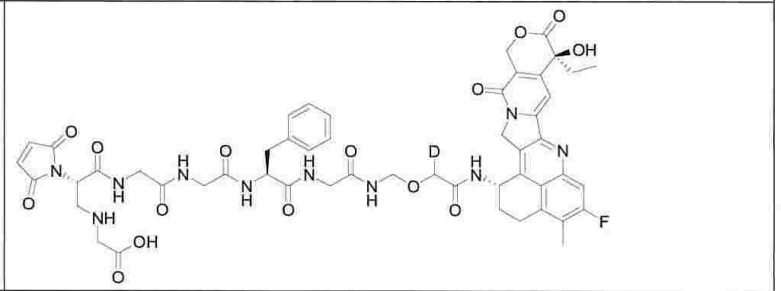
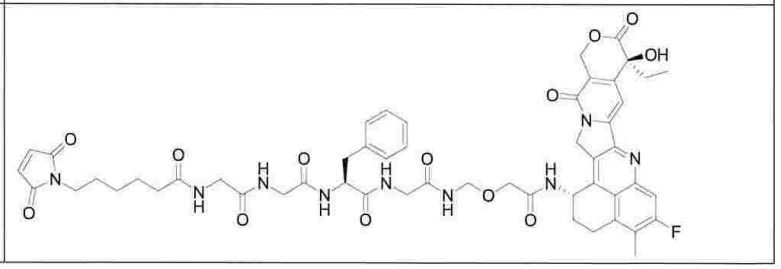
【表３－９】

| | |
|---|---|
| DP01’ |  |
| DP02’ |  |
| DP03’ |  |

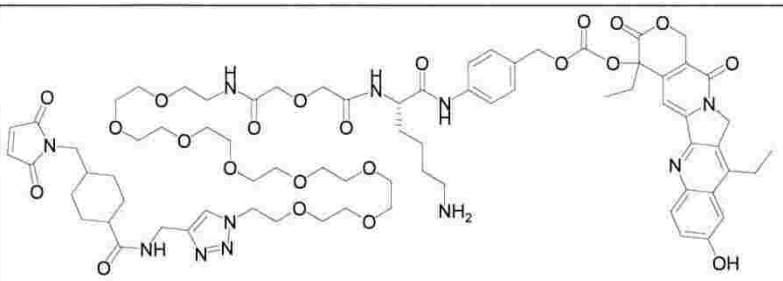
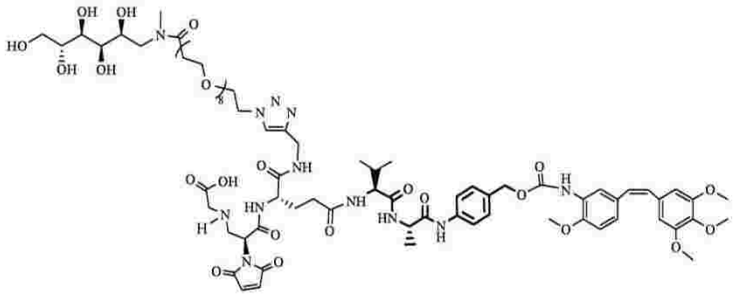
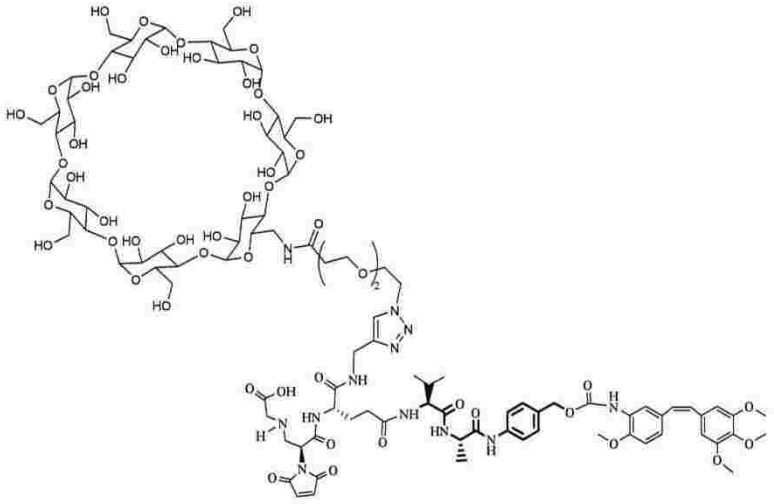
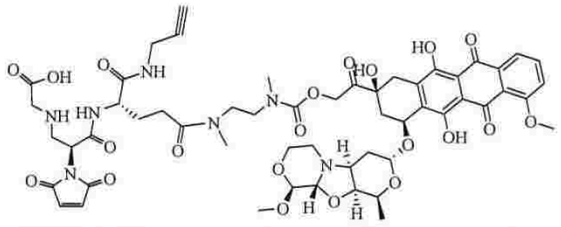
【表３－１０】

| | |
|---|---|
| Ex01' |  |
| Ex02' |  |
| Ex03' |  |
| Ex04' |  |

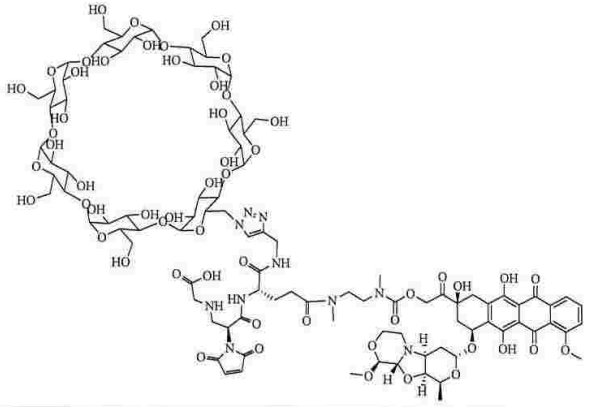
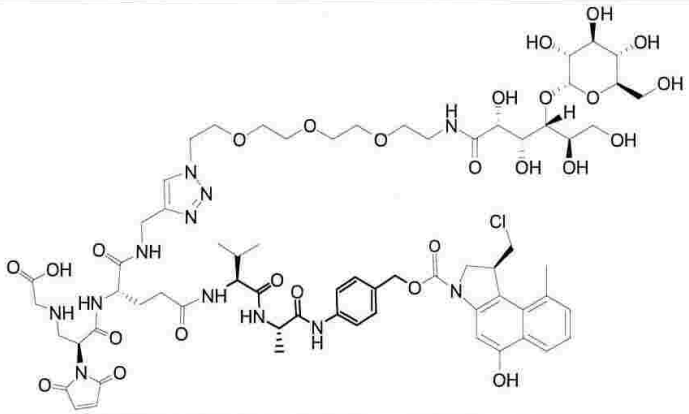
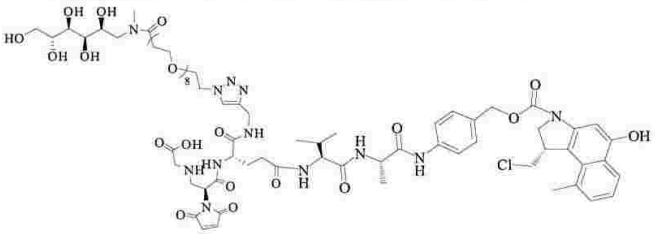
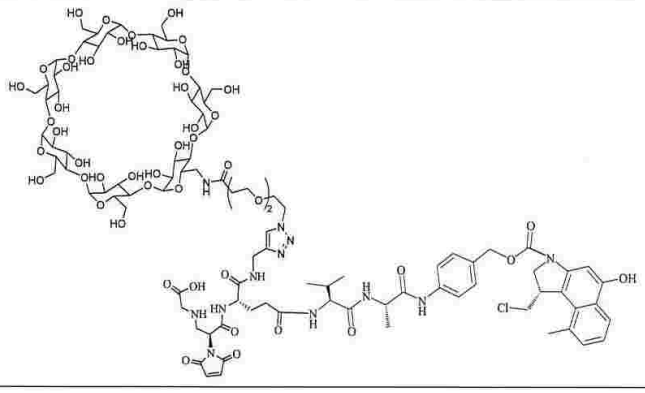
【表３－１１】

| | |
|---|---|
| Ex05' |  |
| Ex06' |  |
| Ex07' |  |
| Ex08' |  |
| Ex09' |  |

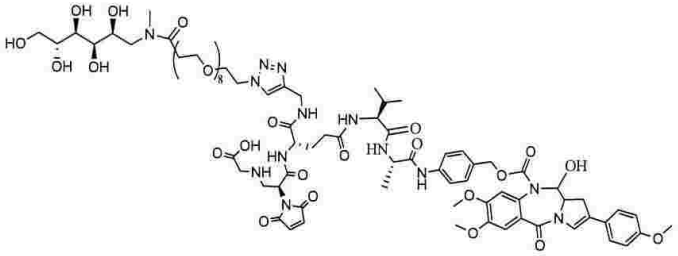
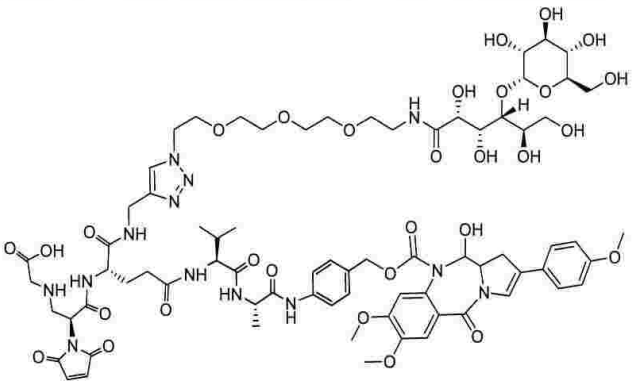
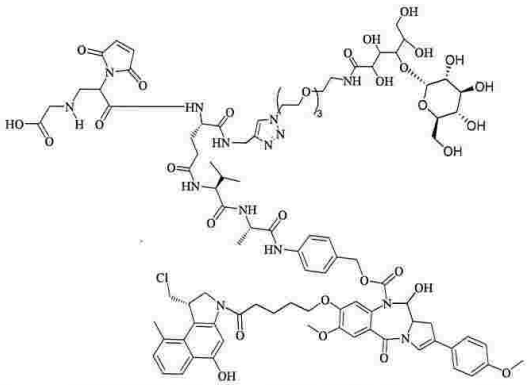
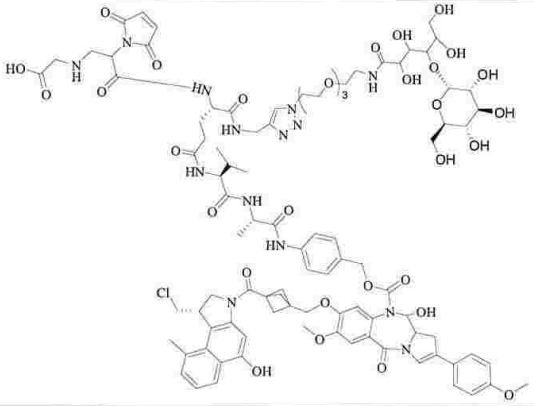
【表３－１２】

| | |
|---|---|
| SN01' |  |
| PB01' |  |
| PB02' |  |
| PNU01' |  |

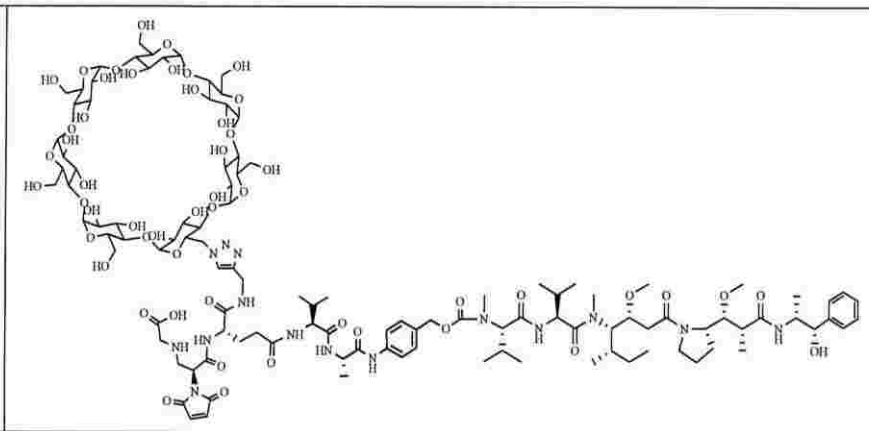
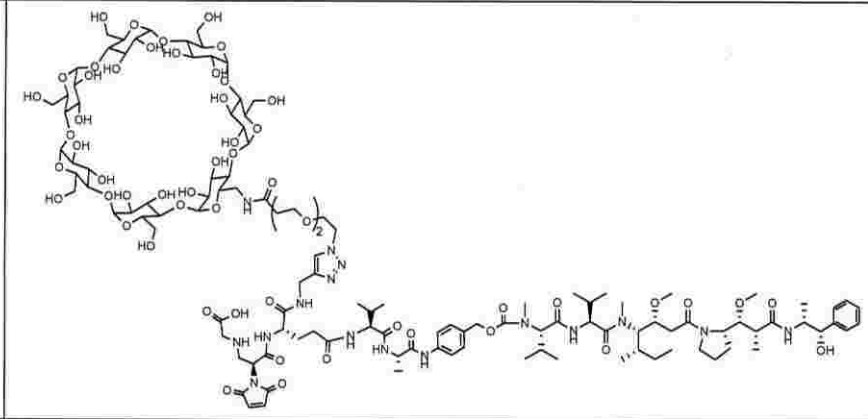
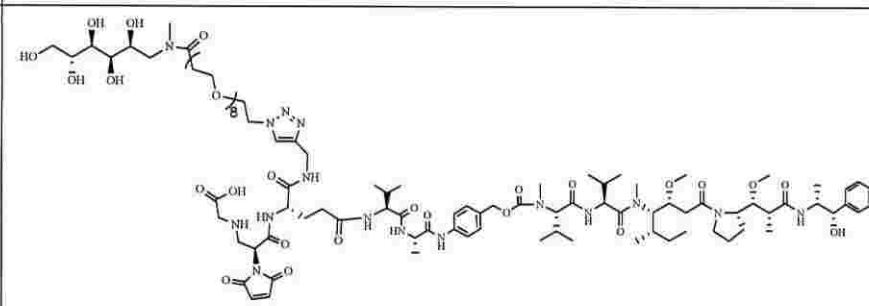
【表３－１３】

| | |
|---|---|
| PNU02' |  |
| CBI01' |  |
| CBI02' |  |
| CBI03' |  |

【表３－１４】

| | |
|---|---|
| PBD01' |  |
| PBD02' |  |
| PBD-CBI01' |  |
| PBD-CBI02' |  |

【表３－１５】

| | |
|---|---|
| M01’ |  |
| M02’ |  |
| M03’ |  |

からなる群から選択される、薬物連結単位複合体、又はその立体異性体、そのプロドラッグ、その薬学上許容される塩若しくはその薬学上許容される溶媒和物。

【請求項１３】

請求項１～１１のいずれか一項に記載のリガンド薬物複合体、又はその立体異性体、そのプロドラッグ、その薬学上許容される塩若しくはその薬学上許容される溶媒和物、或いは請求項１２に記載の薬物連結単位複合体又はその立体異性体、そのプロドラッグ、その薬学上許容される塩若しくはその薬学上許容される溶媒和物と任意選択により１以上の佐剤を含む医薬組成物。

【請求項１４】

疾患の治療及び／又は予防のための薬剤の調製における請求項１～１１のいずれか一項に記載のリガンド薬物複合体、又はその立体異性体、そのプロドラッグ、その薬学上許容される塩若しくはその薬学上許容される溶媒和物、或いは請求項１２に記載の薬物連結単位複合体又はその立体異性体、そのプロドラッグ、その薬学上許容される塩若しくはその薬学上許容される溶媒和物、或いは請求項１３に記載の医薬組成物の使用であって、前記疾患が癌であり；

好ましくは、前記癌は、皮膚癌、リンパ腫、食道癌（例えば、食道腺癌及び食道扁平上皮癌）、脳腫瘍、肺癌（例えば、小細胞肺癌及び非小細胞肺癌）、扁平上皮細胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巣癌、腹膜癌、膵臓癌、乳癌、頭頸部癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、結腸癌、

直腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、腎臓癌、固形腫瘍、非ホジキンリンパ腫、中枢神経系腫瘍（例えば、神経膠腫、多形性膠芽腫、神経芽腫、神経膠腫又は肉腫）、黒色腫、前立腺癌、甲状腺癌、骨癌、尿路癌、唾液腺癌、白血病（例えば、急性骨髄性白血病）、並びに他の固形腫瘍及び血液腫瘍からなる群から選択され；

より好ましくは、前記癌は、肺癌、扁平上皮細胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巣癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、及び腎臓癌からなる群から選択される、

使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、医薬、特に、リガンド薬物複合体及びその使用の技術分野に関する。

【背景技術】

【０００２】

抗体薬物複合体（ＡＤＣ）は、微小分子薬物の強い致死性と抗体の高い特異的標的性を併せ持つ新規療法の高分子であり、抗体の特異性によりｉｎ　ｖｉｖｏで正常細胞を殺さないように腫瘍部分又は／及び腫瘍細胞に正確に薬物を作用させ、それにより治療過程における副作用を軽減することができる。ＡＤＣは、３つの部分、すなわち抗体、薬物及びリンカーからなる。ＡＤＣの抗体部分が腫瘍細胞の表面の特異的抗原と特異的に結合すると、腫瘍細胞の細胞膜は内側に沈み込んでエンドソームを形成し、ＡＤＣを取り込み、これはインターナリゼーションとも呼ばれる。ＡＤＣの抗体部分又はリンカーは細胞内のいくつかの酵素によって分解され、それにより薬物が放出され、放出された薬物が腫瘍細胞を殺し始める。ＡＤＣ薬の開発過程において、リンカー＋薬物（ペイロード）は重要な中間物質であり、リンカーと細胞傷害性分子（薬物）からなる。現段階では、ペイロードの細胞傷害性分子は主にチューブリン阻害剤とトポイソメラーゼ阻害剤を含む。

【発明の概要】

【０００３】

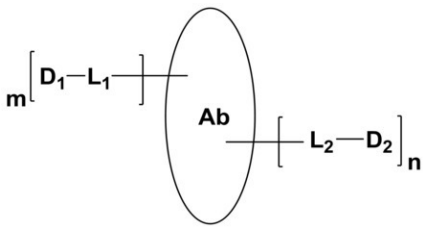
発明の内容

リガンド薬物複合体（例えば、抗体薬物複合体ＡＤＣ）の治療効力を向上させ、治療域を拡大するために、本発明は、式Ｉで表されるリガンド薬物複合体、又はその立体異性体、そのプロドラッグ、その薬学上許容される塩若しくはその薬学上許容される溶媒和物を提供する。リガンド薬物複合体は、２つの異なる薬物、すなわち、低毒性及び低殺傷活性の修復阻害剤と高殺傷活性の損傷剤に結合され、リガンド（例えば抗体）が低毒性の修復阻害剤と高毒性の損傷剤に同時に結合され、得られた二重薬物ＡＤＣ薬物は、リガンド（例えば抗体）を単剤と結合させたＡＤＣよりも高い殺傷活性を有する。リガンド薬物複合体（例えば、二重薬物ＡＤＣ）は、細胞レベルで著しくより高い腫瘍阻害効果を有する。

【０００４】

この目的では、第１の態様において、本発明は、式Ｉ：

【化１】




式Ｉ

式中、

Ａｂは、抗体、抗体フラグメント、標的化タンパク質、及びＦｃ融合タンパク質からなる群から選択される標的化部分であり；

$D_1$は、$L_1$に連結された第１の薬物であり；

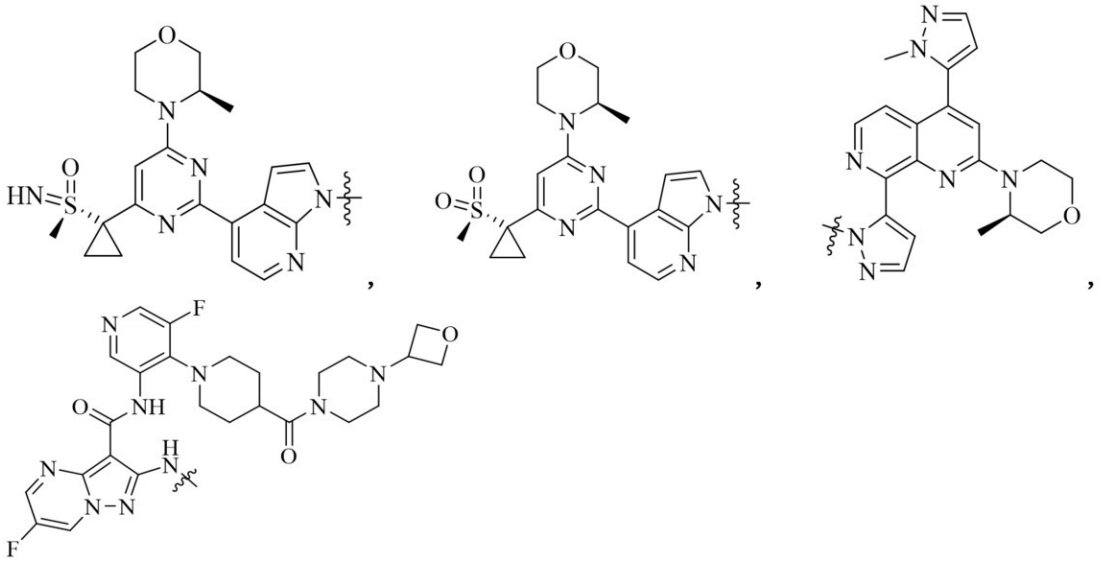
$D_2$は、ＤＮＡ損傷修復阻害剤から選択される第２の薬物であり、$L_2$に連結され；
$L_1$は、第１の薬物と標的化部分を連結する第１の連結単位であり；
$L_2$は、第２の薬物と標的化部分を連結する第２の連結単位であり；
ｍは、０～２０（例えば、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０）から選択される整数であり；
ｎは、１～２０（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０）から選択される整数である、
で表される、リガンド薬物複合体、又はその立体異性体、そのプロドラッグ、その薬学上許容される塩若しくはその薬学上許容される溶媒和物を提供する。

【０００５】

特定の実施形態では、第２の薬物は、ＡＴＲ阻害剤、ＡＴＭ阻害剤、ＰＡＲＰ阻害剤、ＷＥＥ１阻害剤、ＣＨＫ１阻害剤、及びＤＮＡ－ＰＫ阻害剤からなる群から選択される。

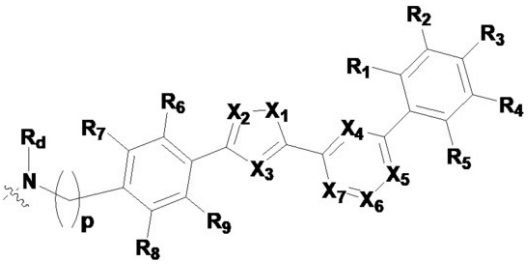
特定の実施形態では、ＡＴＲ阻害剤は、

【化２】



及び式Ａ：

【化３】



式Ａ

式中、
$X_1$は、Ｏ、Ｓ、ＮＨ，及び$CH_2$からなる群から選択され；
$X_2$、$X_3$はそれぞれ独立に、Ｎ、及びＣＨからなる群から選択され；
$X_4$、$X_5$、$X_6$はそれぞれ独立に、Ｎ、及びＣＨからなる群から選択され；
$X_7$は、Ｎ、及びＣ（$R_0$）からなる群から選択され；
$R_0$は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及び$R_bR_aN$－からなる群から選択され；
$R_a$、$R_b$はそれぞれ独立に、Ｈ、及びＣ１－Ｃ６アルキルからなる群から選択され；
$R_1$、$R_2$、$R_3$、$R_4$、$R_5$はそれぞれ独立に、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及び

【化４】



からなる群から選択され；
　$R_c$は、Ｈ、及びＣ１－Ｃ６アルキルからなる群から選択され；
　$R_6$、$R_7$、$R_8$、$R_9$はそれぞれ独立に、Ｈ、及びＣ１－Ｃ６アルキルからなる群から選択され；
　$R_d$は、Ｈ、及びＣ１－Ｃ６アルキルからなる群から選択され；
　ｐは、１、２、３、４、５、及び６からなる群から選択される、
で表される化合物又はこれらの重水素化物からなる群から選択される。

【０００６】

特定の実施形態では、$X_1$は、Ｏ、及びＳからなる群から選択される。
特定の実施形態では、$X_1$はＯである。
特定の実施形態では、$X_2$はＮであり、$X_3$はＣＨである。
特定の実施形態では、$X_4$及び$X_6$はＮであり、$X_5$はＣＨである。
特定の実施形態では、$X_7$はＣ（$R_0$）である。
特定の実施形態では、$R_0$は$R_bR_aN$－である。
特定の実施形態では、$R_a$、$R_b$はそれぞれＨである。
特定の実施形態では、$R_1$、$R_2$、$R_3$、$R_4$、$R_5$はそれぞれ独立に、Ｈ、及び

【化５】



からなる群から選択される。

【０００７】

特定の実施形態では、$R_1$、$R_2$、$R_3$、$R_4$、$R_5$のうちいずれか１つは、

【化６】



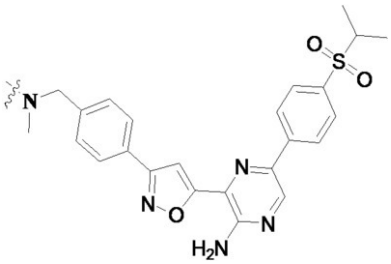
であり、残りのものはＨである。
特定の実施形態では、$R_3$は、

【化７】



であり、$R_1$、$R_2$、$R_4$、及び$R_5$はＨである。
特定の実施形態では、$R_c$は、Ｃ１－Ｃ６アルキルから選択される。
特定の実施形態では、$R_c$はイソプロピルである。
特定の実施形態では、$R_6$、$R_7$、$R_8$、$R_9$はＨである。
特定の実施形態では、$R_d$は、Ｃ１－Ｃ６アルキルから選択される。
特定の実施形態では、$R_d$はメチルである。
特定の実施形態では、ｐは、１、２、及び３からなる群から選択される。
特定の実施形態では、ｐは１である。
特定の実施形態では、式Ａで表される化合物は、

【化８】

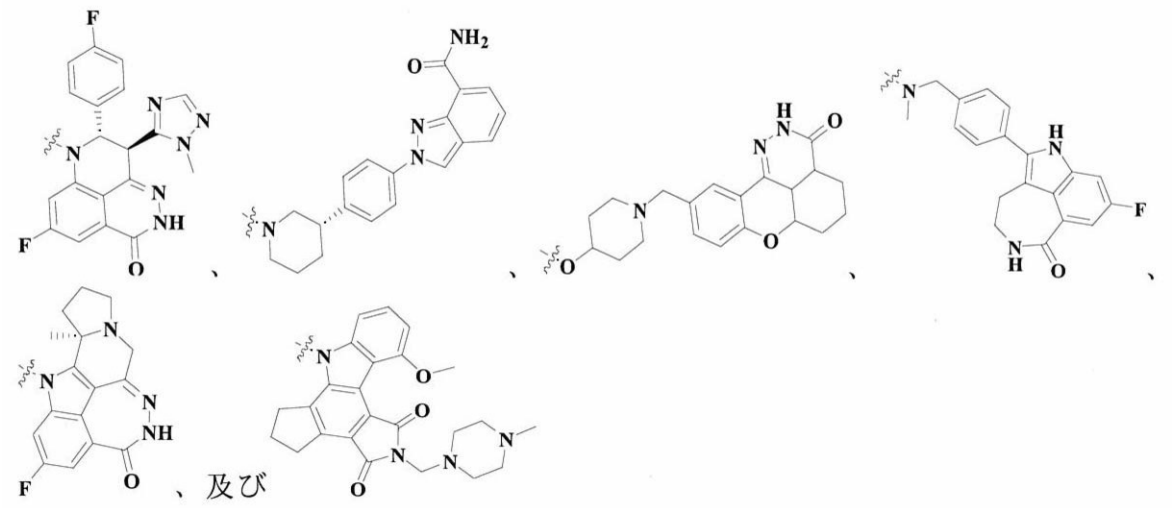


である。

【０００８】

特定の実施形態では、ＰＡＲＰ阻害剤は、

【化９】

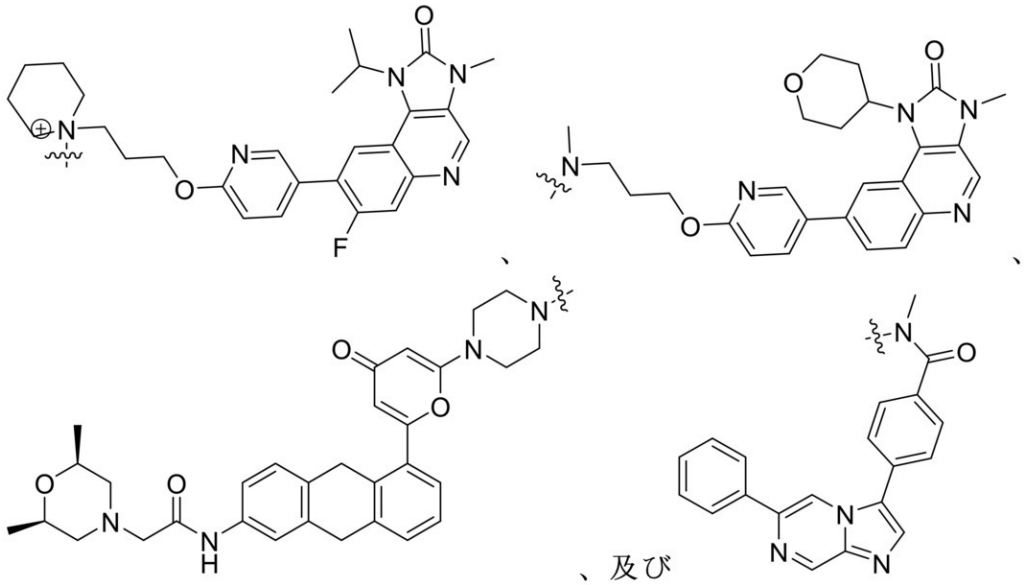


からなる群から選択される。

【０００９】

特定の実施形態では、ＡＴＭ阻害剤は、

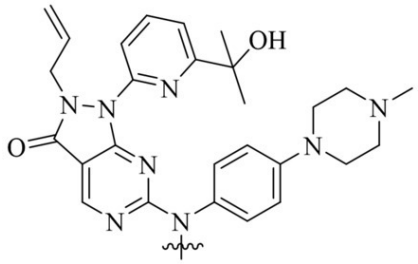
【化１０】



からなる群から選択される。

特定の実施形態では、ＷＥＥ１阻害剤は、

【化１１】

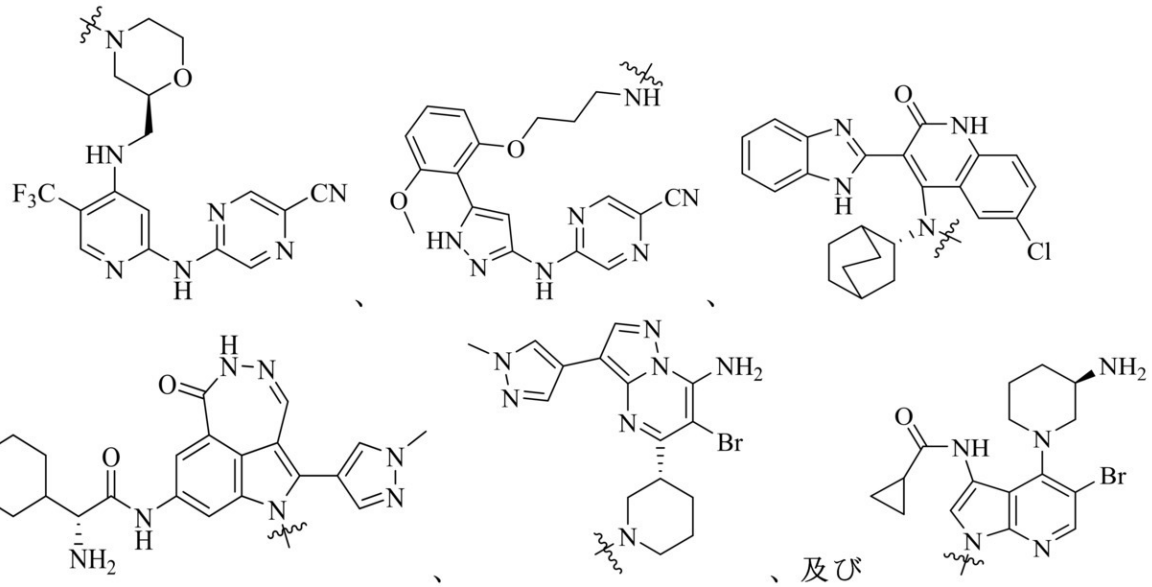


である。

【００１０】

特定の実施形態では、ＣＨＫ１阻害剤は、

【化１２】

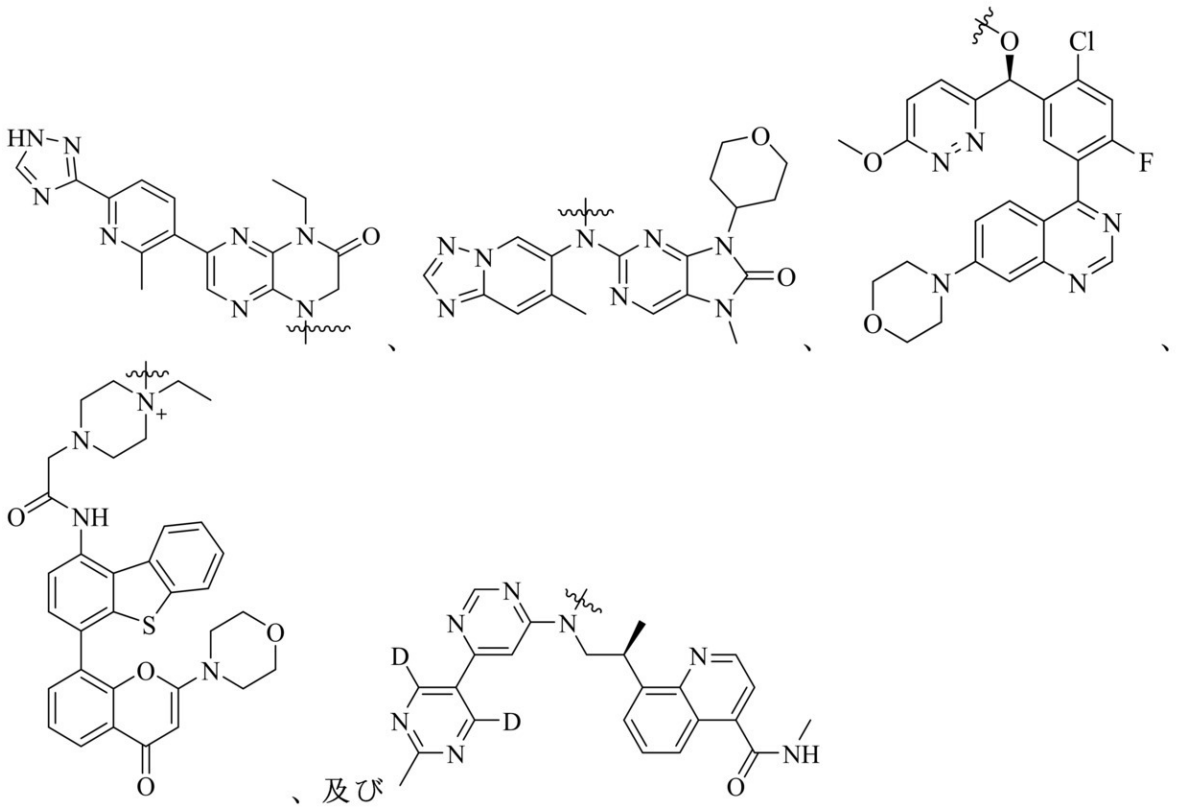


からなる群から選択される。

【００１１】

特定の実施形態では、ＤＮＡ－ＰＫ阻害剤は、

【化１３】



からなる群から選択される。

【００１２】

特定の実施形態では、第２の連結単位は、崩壊性又は非崩壊性連結単位である。

特定の実施形態では、$L_2$は$L_{21}-L_{22}-L_{23}-L_{24}$であり、$L_{24}$は$D_2$に連結され、$L_{21}$はＡｂに連結され（好ましくは、$L_{21}$はチオール基を介してＡｂに結合され）、

$L_{21}$は、

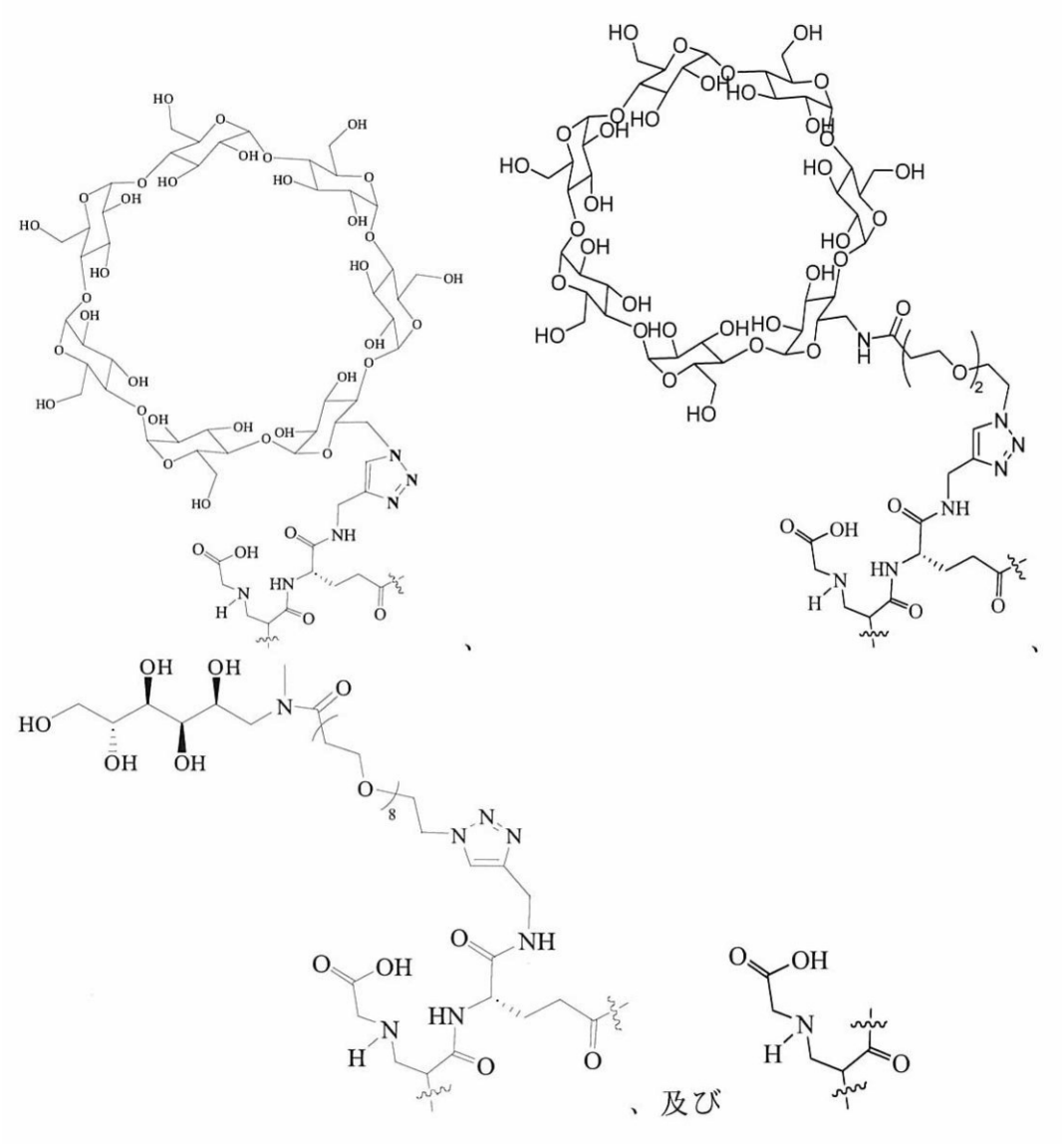
【化１４】



からなる群から選択され、そのＮ末端は$L_{22}$に連結され、

$L_{22}$は、

【化１５】

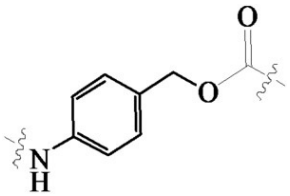


からなる群から選択され、そのカルボニル末端は$L_{23}$に連結され；

$L_{23}$は、アミノ酸残基又は２～１０個のアミノ酸残基からなるペプチド残基から選択され、そのカルボニル末端は$L_{24}$に連結され；

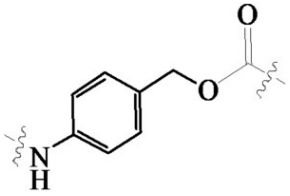
$L_{24}$は、

【化１６】



又は直接結合であるか、$L_{24}$が

【化１７】



である場合、そのカルボニル末端は$D_2$に連結されている。

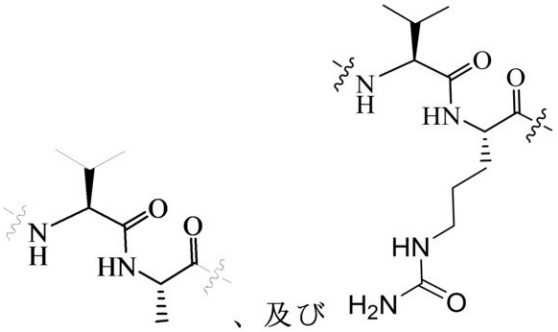
【００１３】

特定の実施形態では、$L_{23}$は、２～４（好ましくは、２）個のアミノ酸残基からなるペプチド残基であり、そのカルボニル末端は$L_{24}$に連結され、好ましくは、前記アミノ酸は、バリン、アラニン、フェニルアラニン、グリシン、リシン、シトルリン、セリン、グルタミン酸、及びアスパラギン酸からなる群から選択され、より好ましくは、前記アミノ酸は、バリン、アラニン、及びシトルリンからなる群から選択される。

特定の実施形態では、$L_{23}$は、バリン－アラニン（Ｖａｌ－Ａｌａ）、及びバリン－シトルリン（Ｖａｌ－Ｃｉｔ）からなる群から選択され、そのカルボニル末端は$L_{24}$に連結されている。

特定の実施形態では、$L_{23}$は、

【化１８】



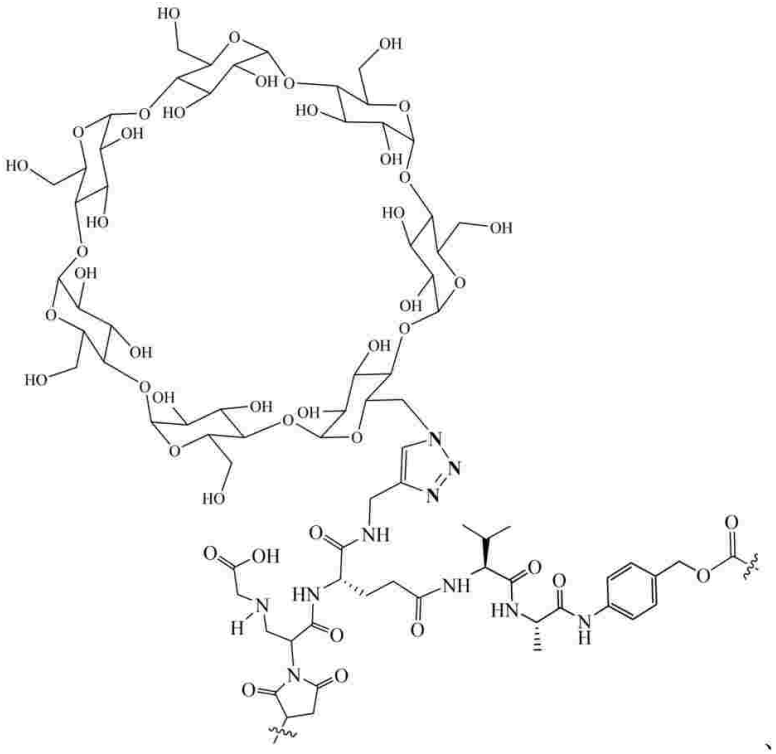
、及び

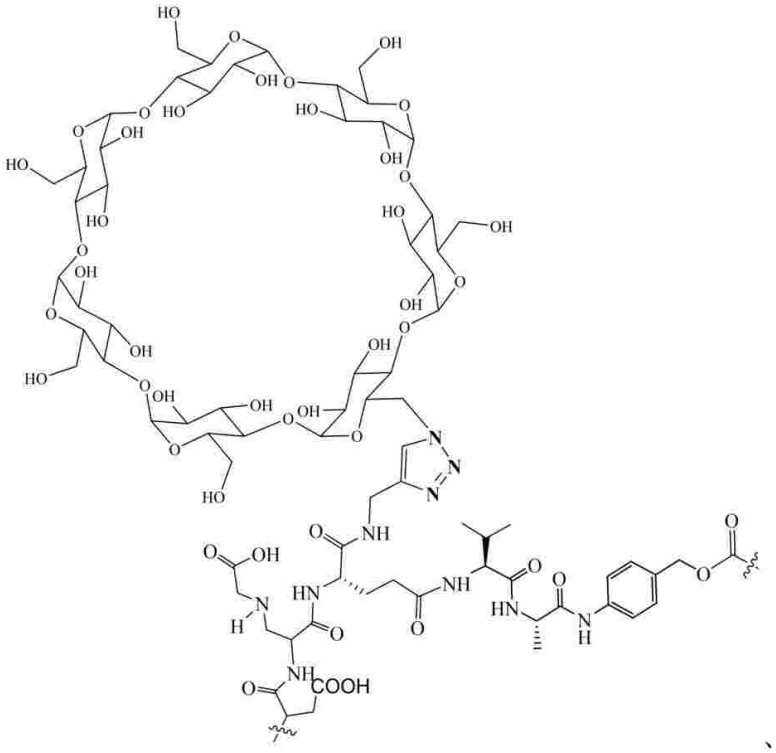
からなる群から選択され、そのカルボニル末端は$L_{24}$に連結されている。

【００１４】

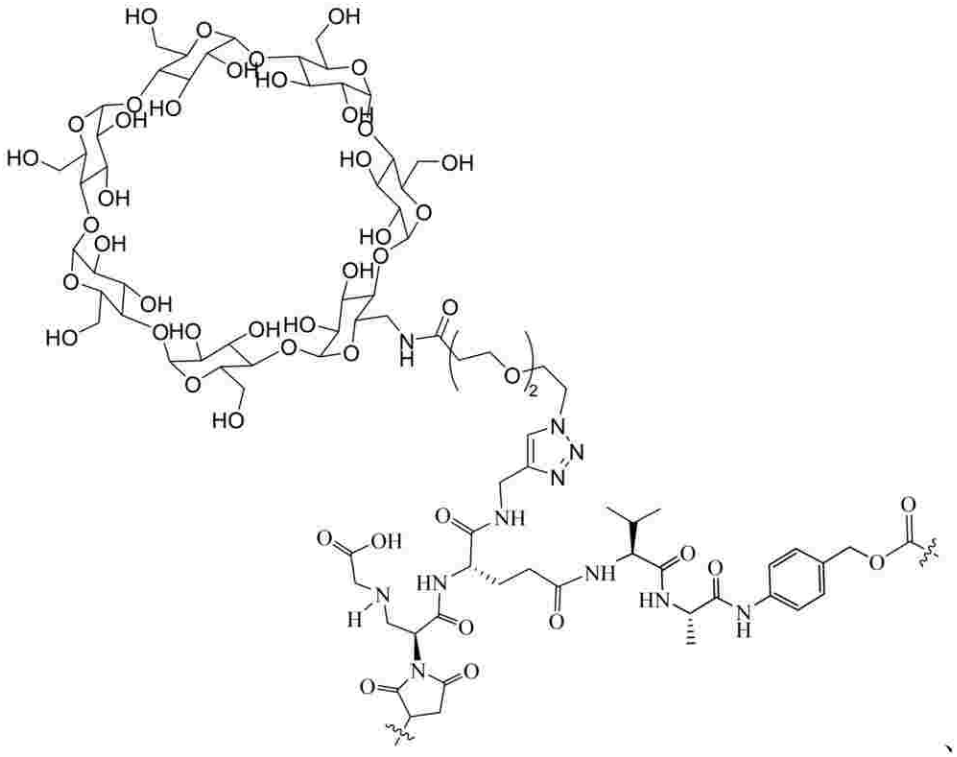
特定の実施形態では、$L_2$は、

【化１９－１】

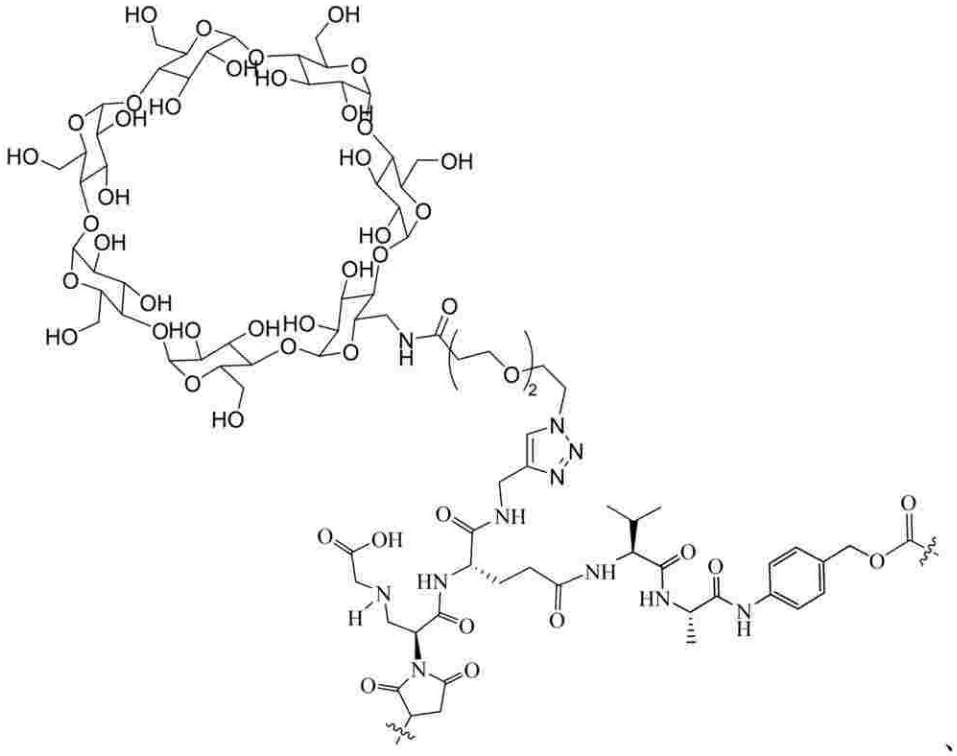




【化１９－２】

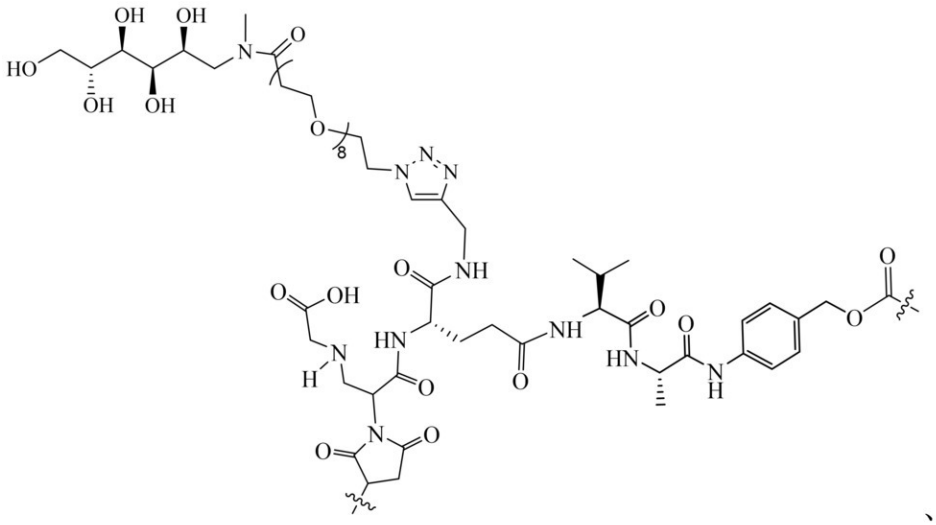


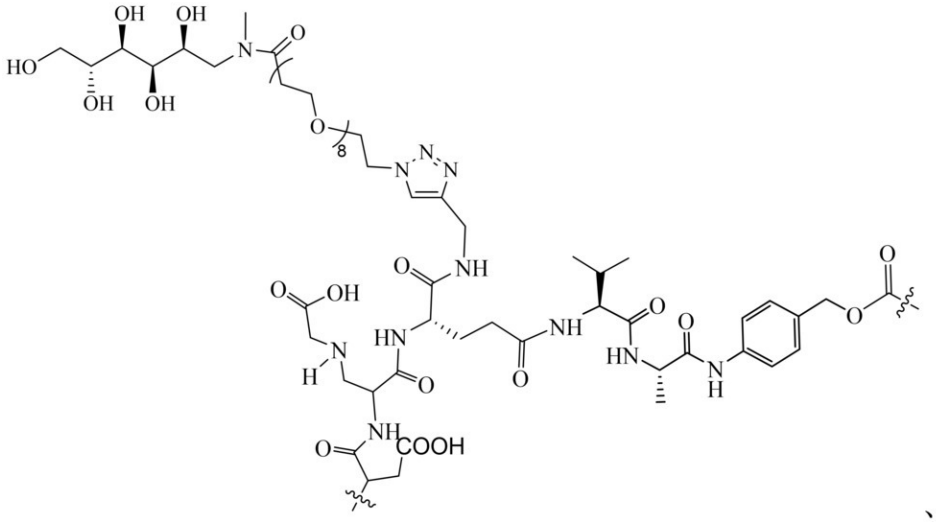
、



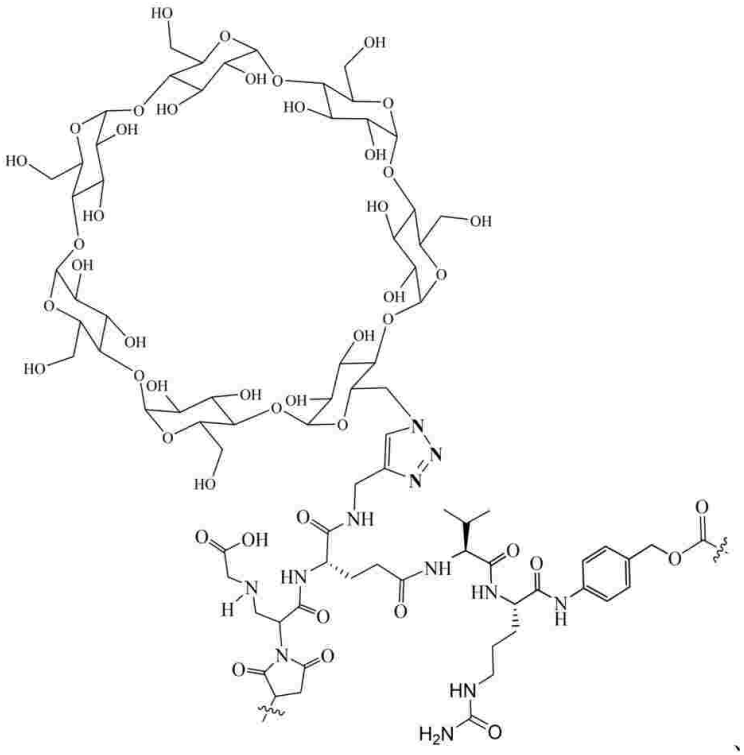
、

【化１９－３】

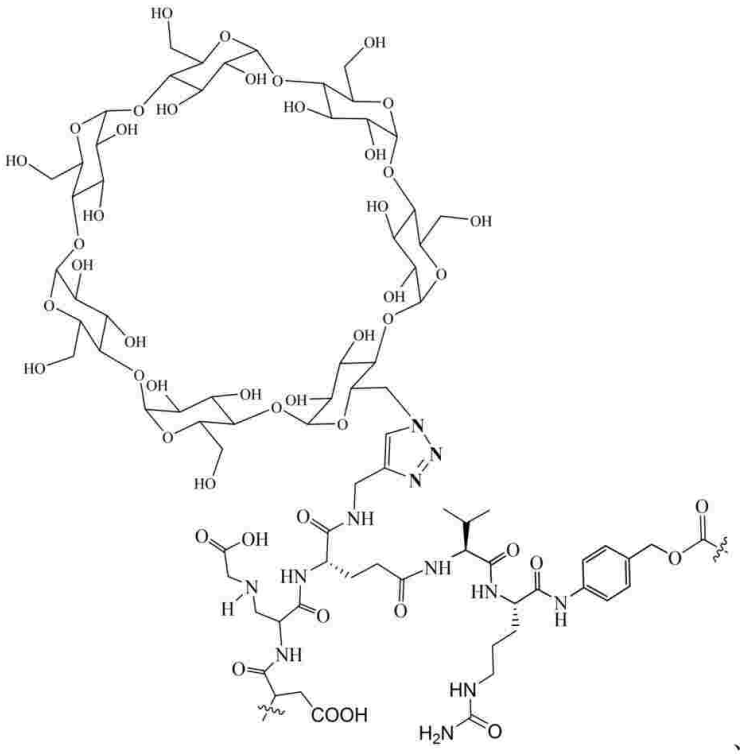




【化１９－４】

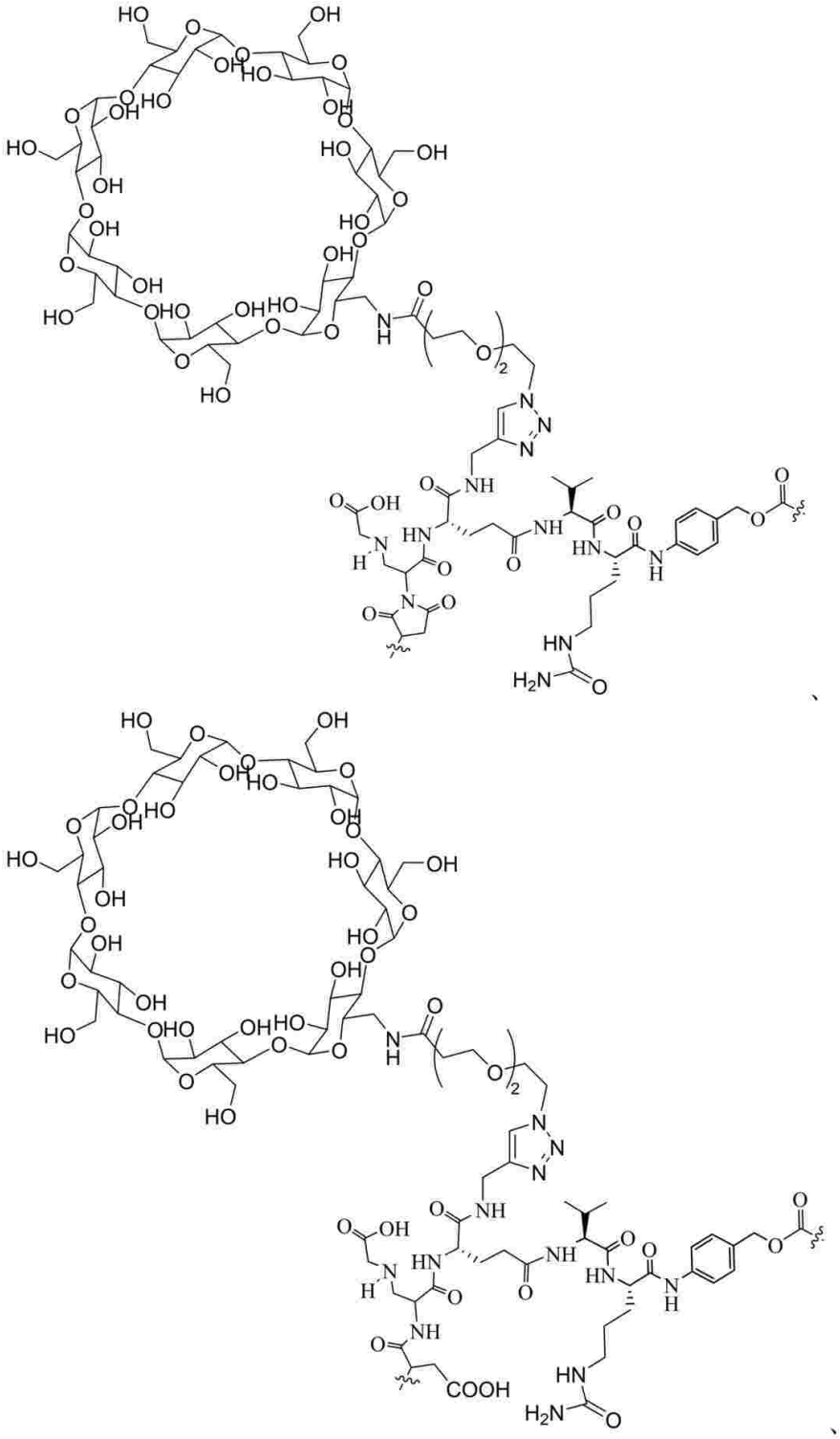


、

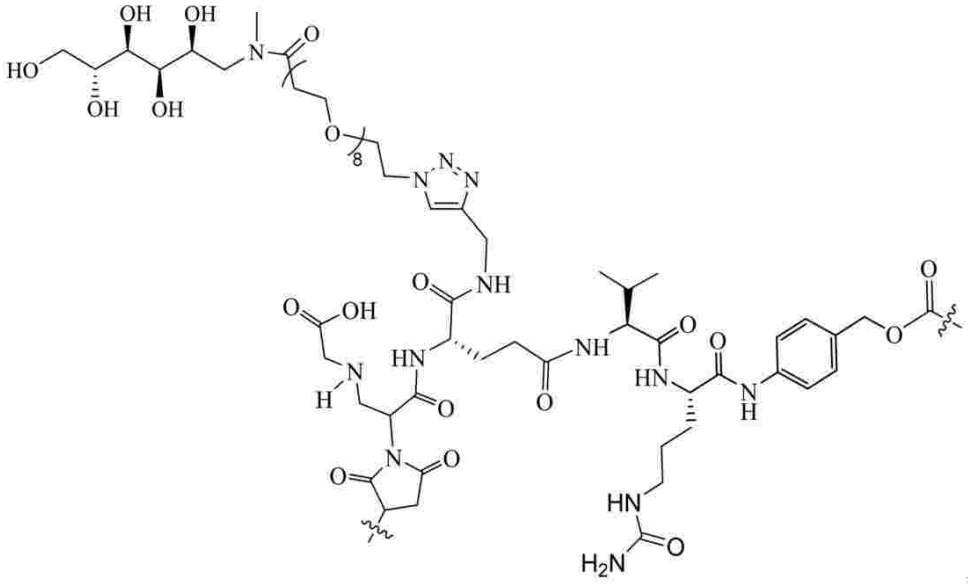


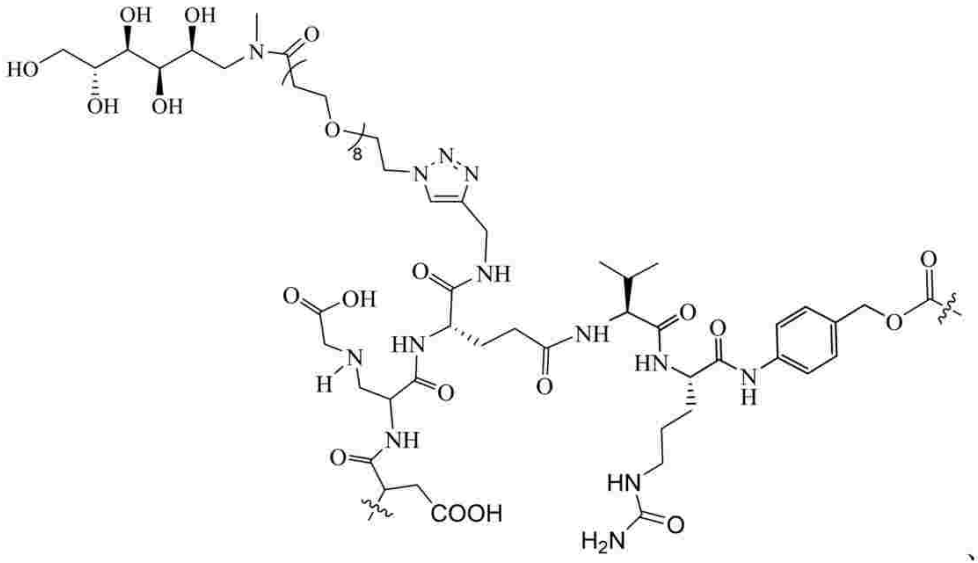
、

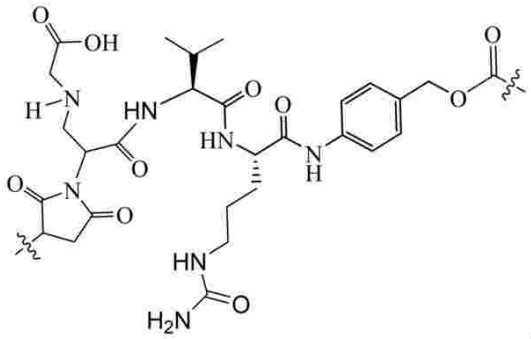
【化１９－５】



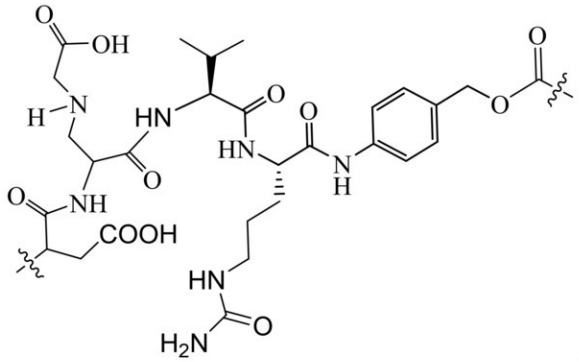
【化１９－６】



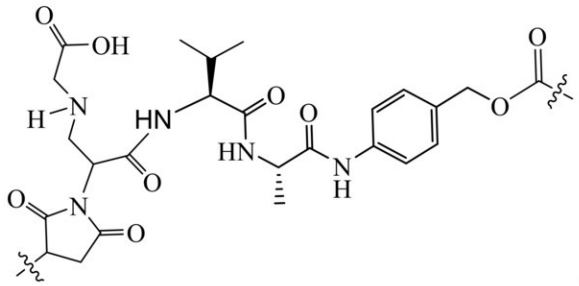




【化１９－７】



、及び



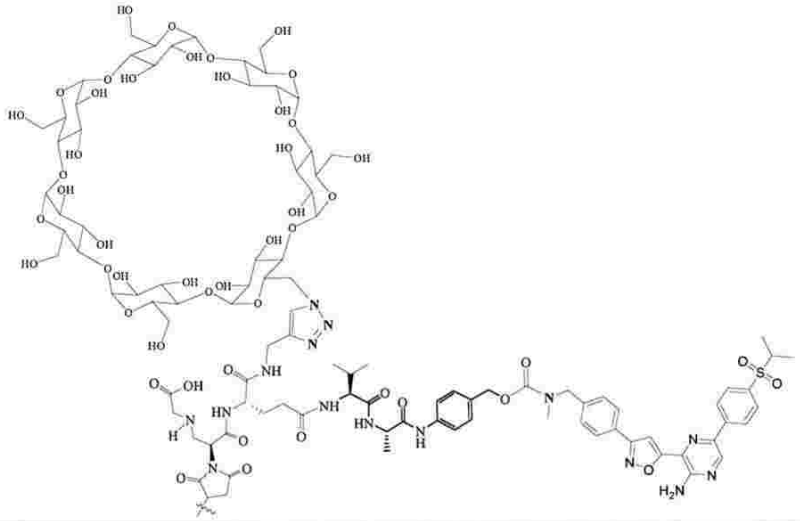
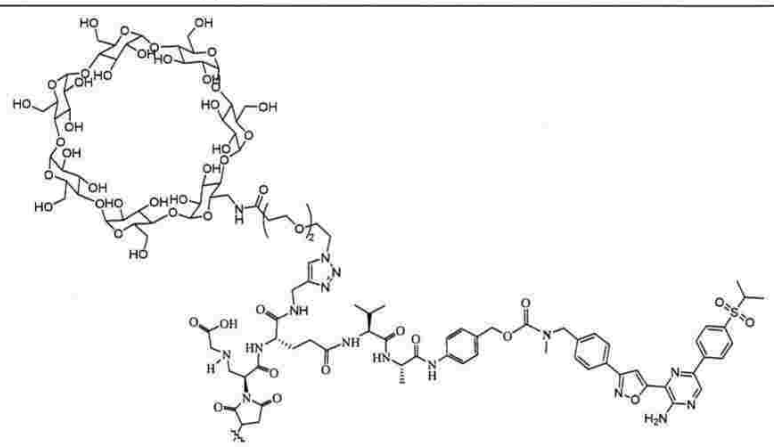
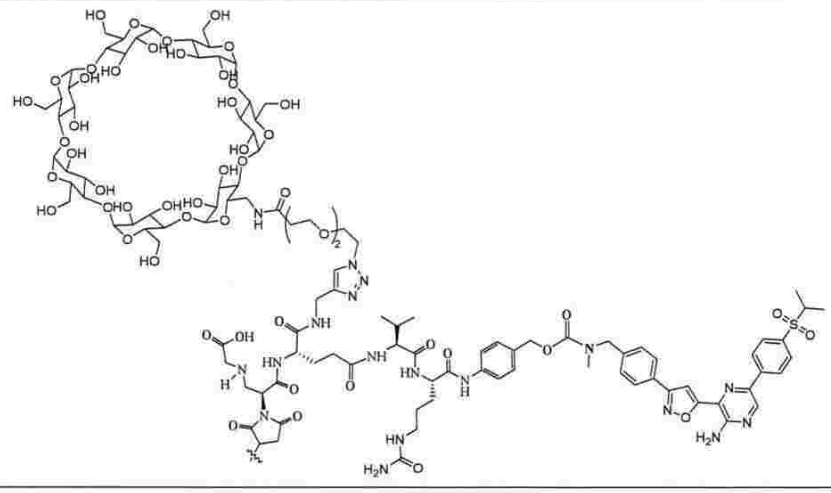
、

からなる群から選択され、そのカルボニル末端は$D_2$に連結されている。

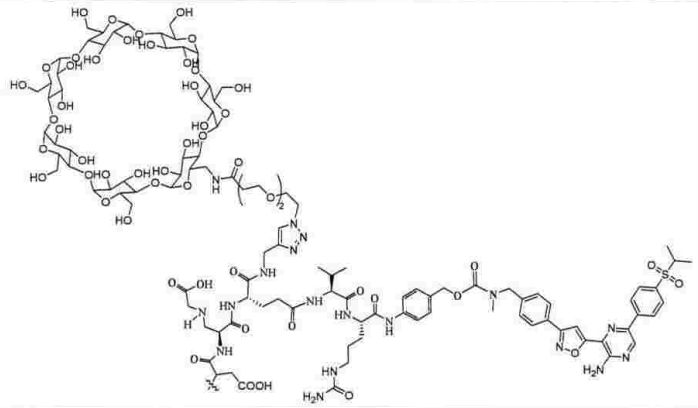
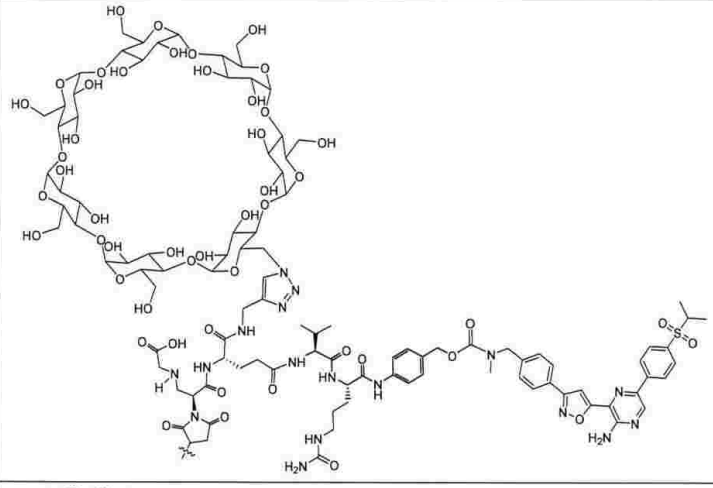
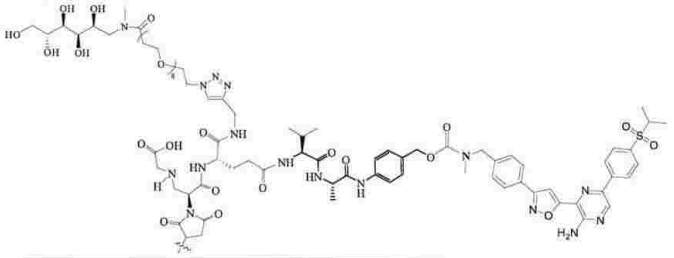
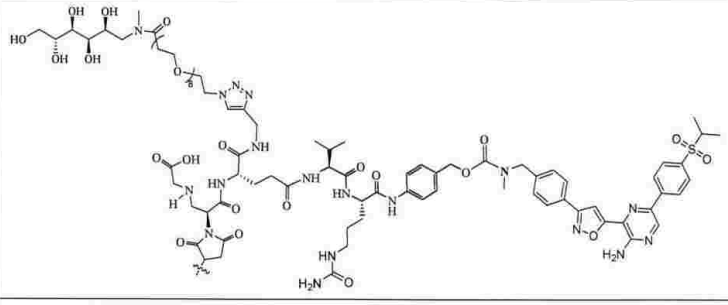
【００１５】

特定の実施形態では、$D_2-L_2-$は、

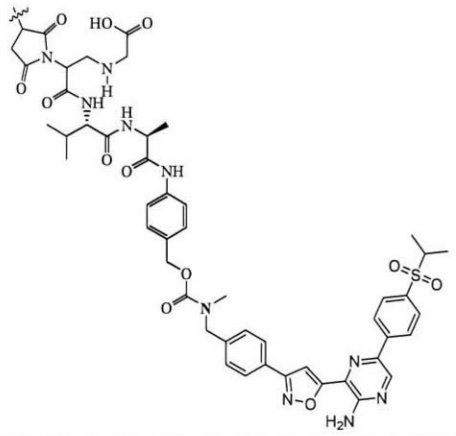
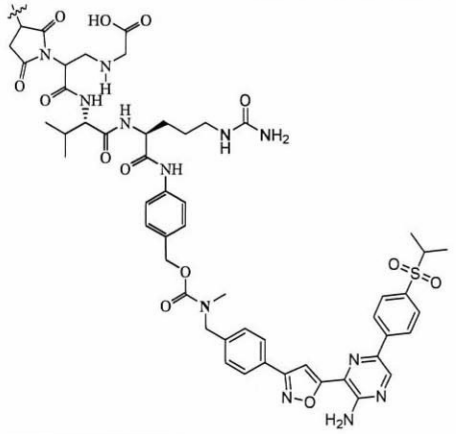
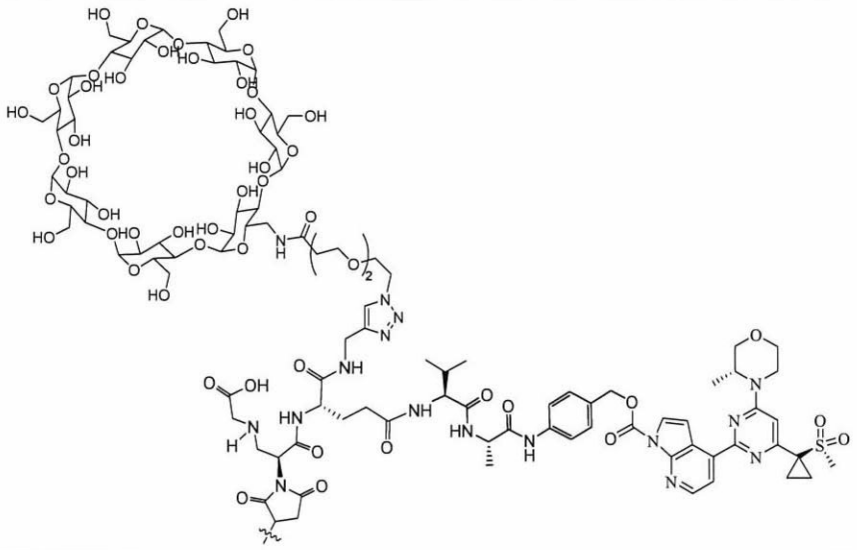
【表１－１】

| | |
|---|---|
| R01 |  |
| R01-1 |  |
| R01-2 |  |

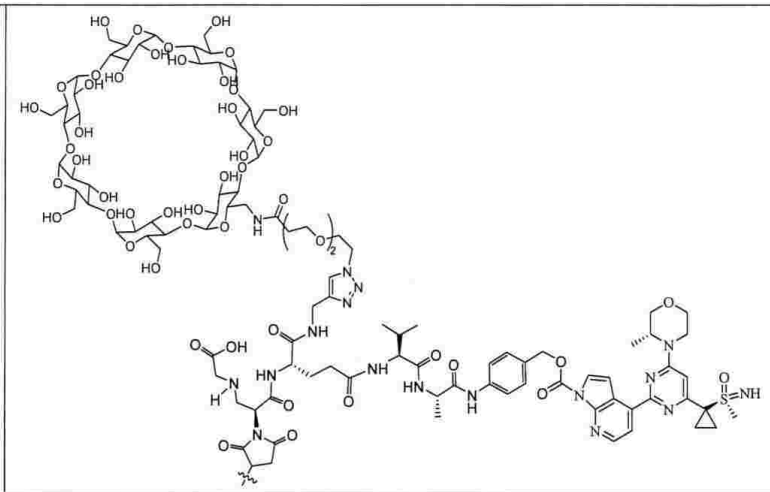
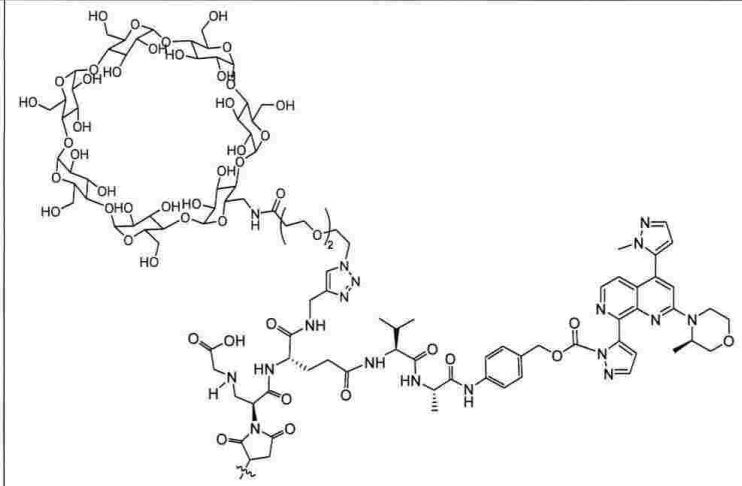
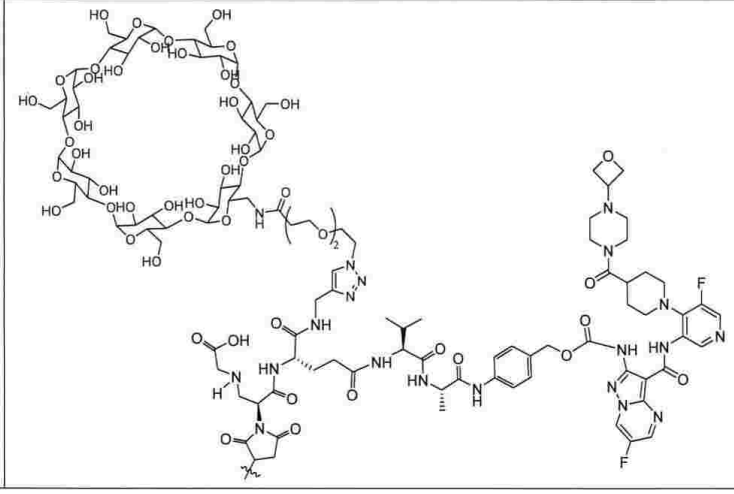
【表１－２】

| | |
|---|---|
| R01-3 |  |
| R01-4 |  |
| R02 |  |
| R02-1 |  |

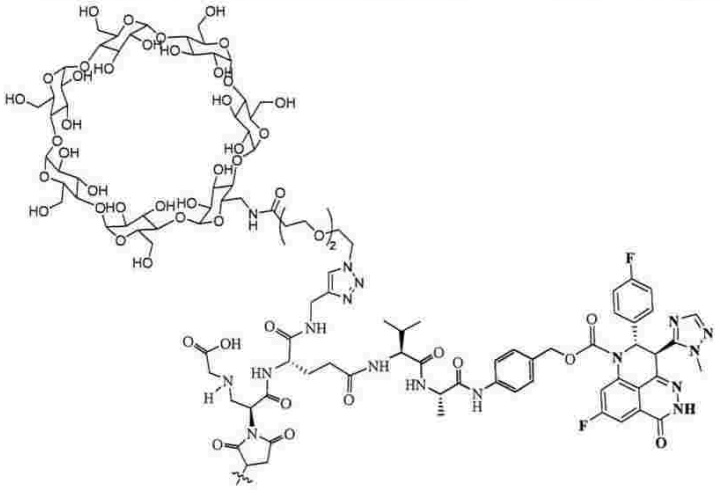
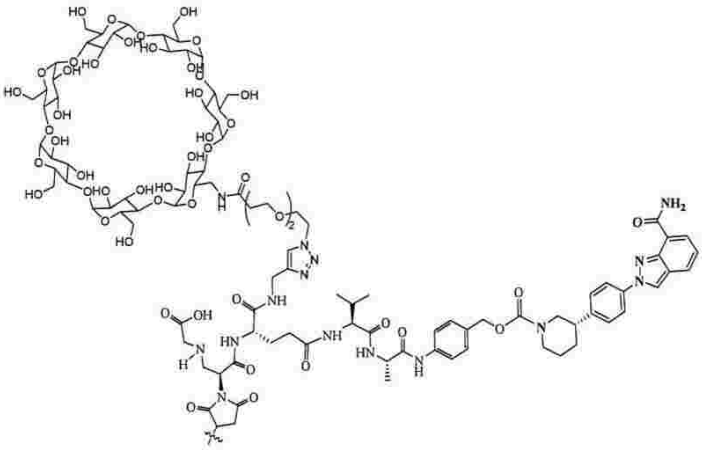
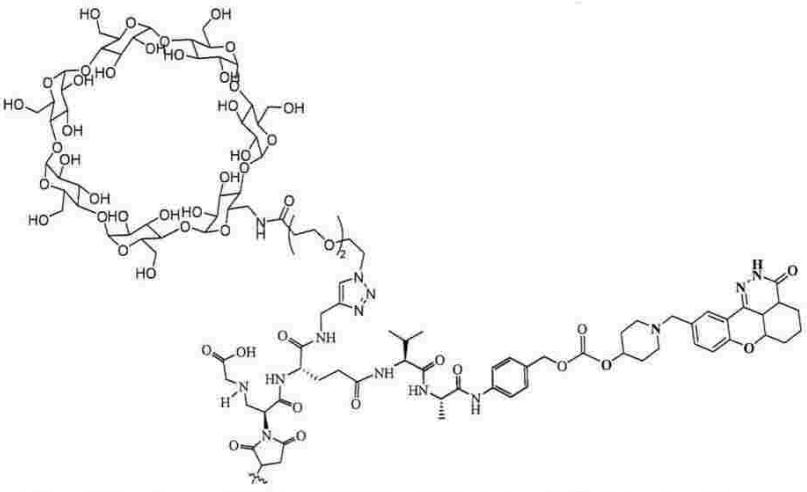
【表１－３】

| | |
|---|---|
| R03 |  |
| R03-1 |  |
| AT01 |  |

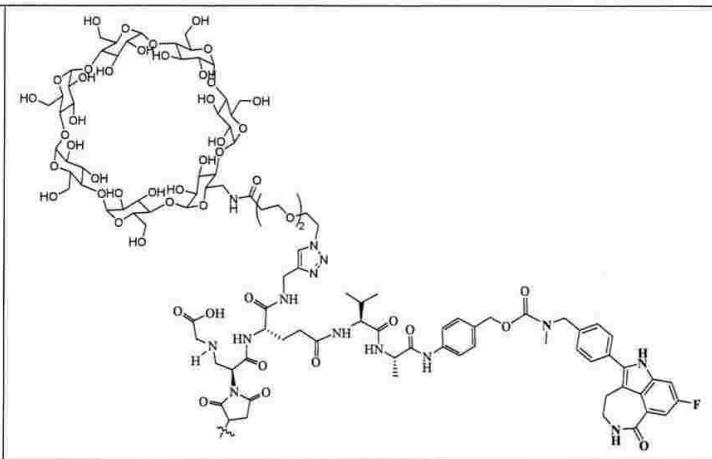
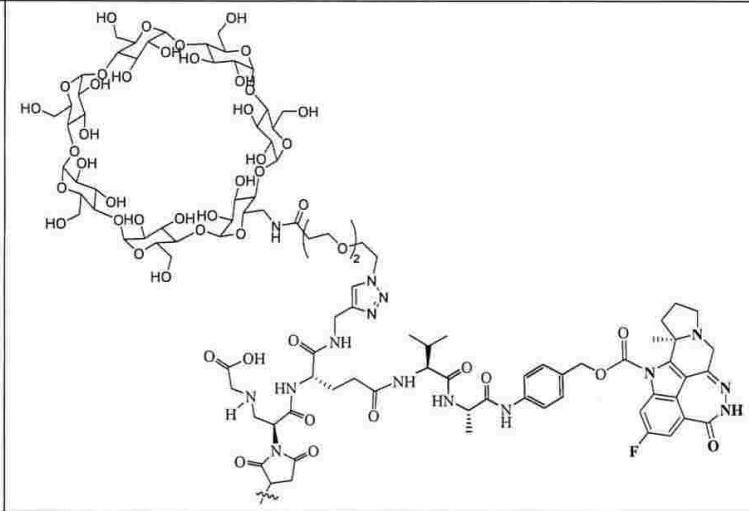
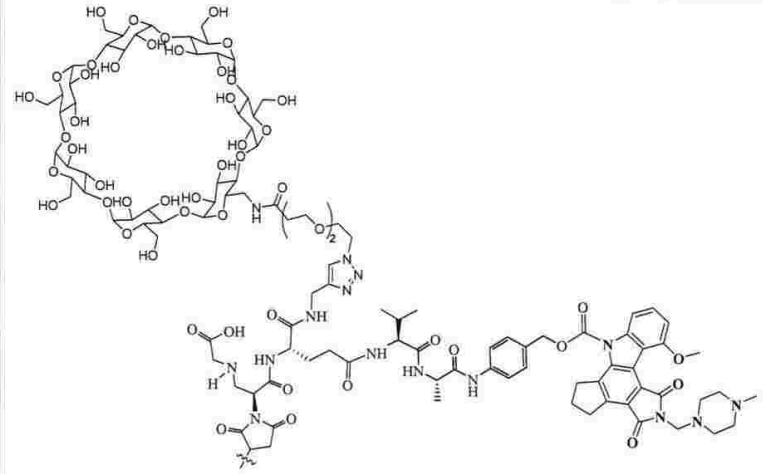
【表１－４】

| | |
|---|---|
| AT02 |  |
| AT03 |  |
| AT04 |  |

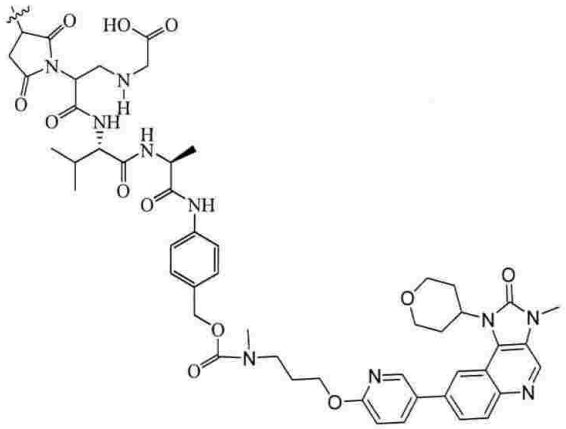
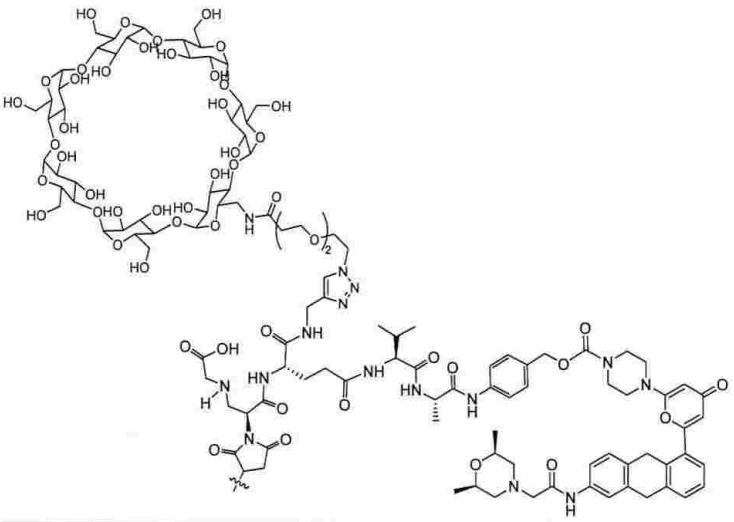
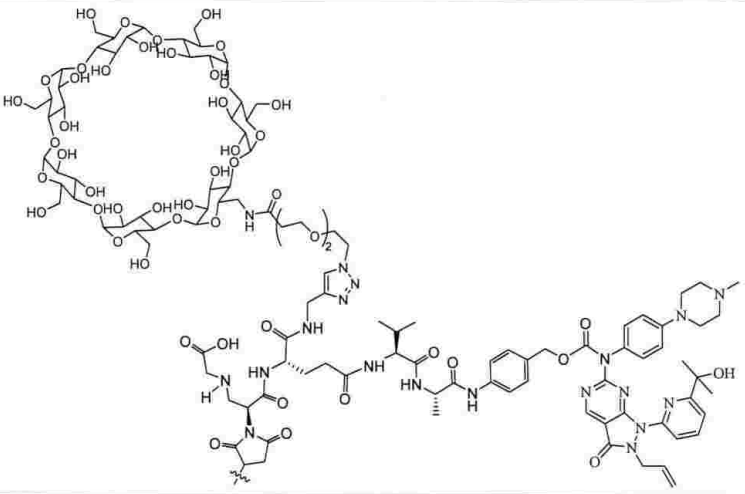
【表１－５】

| | |
|---|---|
| TA01 |  |
| VE01 |  |
| E01 |  |

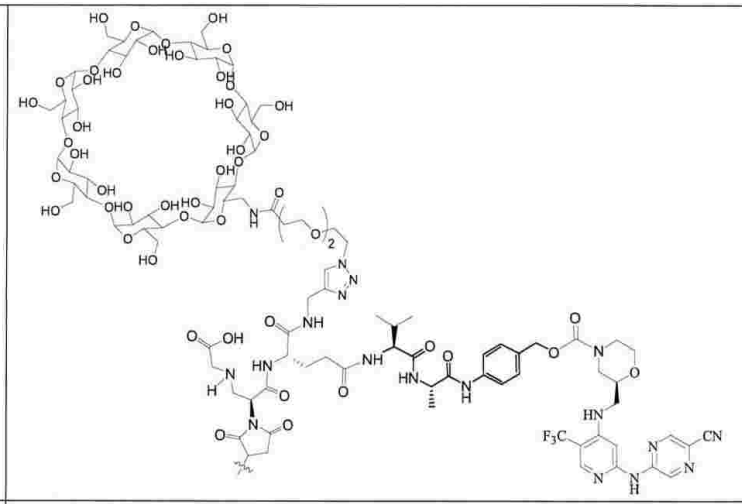
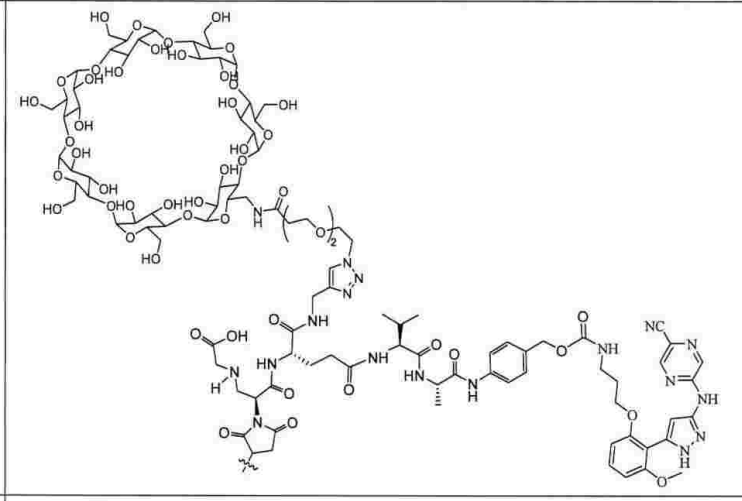
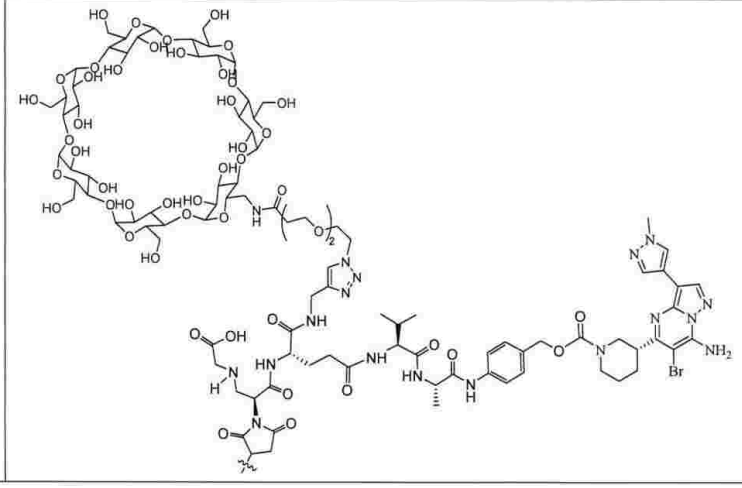
【表１－６】

| | |
|---|---|
| RU01 |  |
| PA01 |  |
| CEP01 |  |

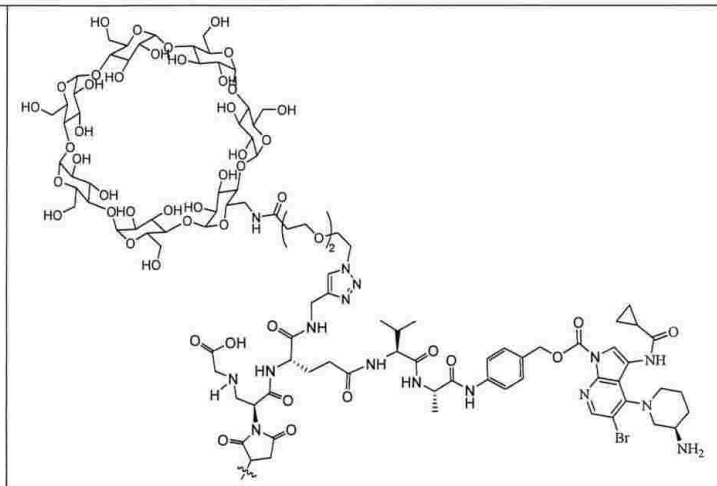
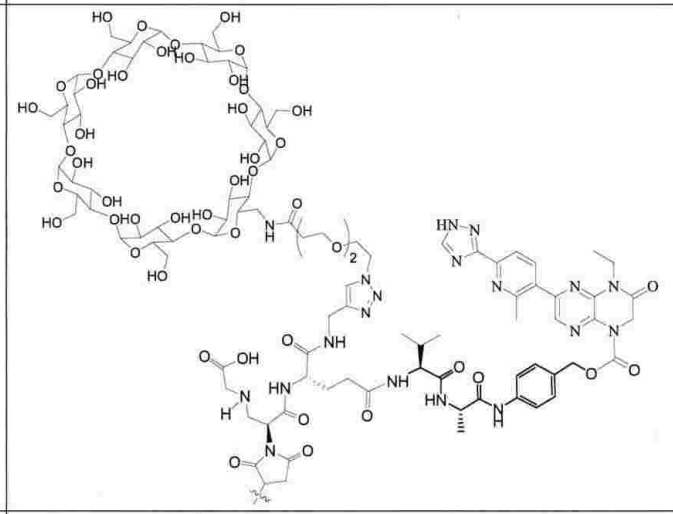
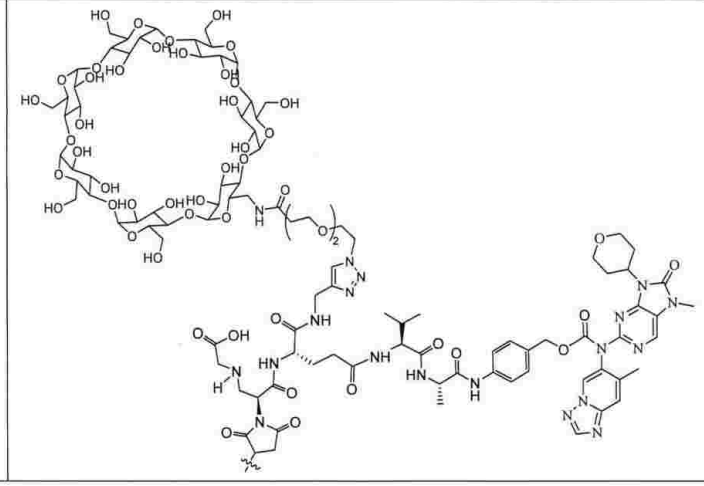
【表１－７】

| | |
|---|---|
| TM01 |  |
| TM02 |  |
| WE01 |  |

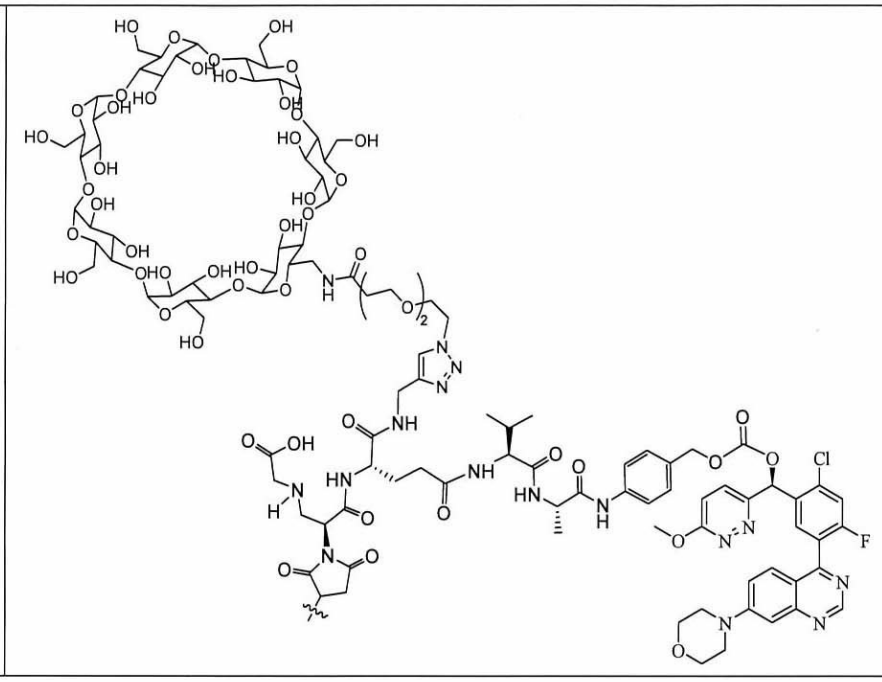
【表１－８】

| | |
|---|---|
| CH01 |  |
| CH02 |  |
| CH03 |  |

【表１－９】

| | |
|---|---|
| CH04 |  |
| DP01 |  |
| DP02 |  |

【表１－１０】

| | |
|---|---|
| DP03 |  |

からなる群から選択される。

【００１６】

特定の実施形態では、第１の薬物は、チューブリン結合剤、ＤＮＡ損傷剤、酵素阻害剤、免疫調節剤、ペプチド及びヌクレオチドからなる群から制限なく選択される。

特定の実施形態では、第１の薬物は、

ａ）アルキル化剤、ＰＢＤ及びその誘導体、クロルフェニラメート、クロルプロマジン、シクロホスファミド、ダカルバジン、エストラムスチン、イフォスファミド、メクロレタミン、ジメトキシアミン塩酸塩、メクロレタミンオキシド、アムロジピン塩酸塩、ミコフェノール酸、ダルシトール、ピポブロマン、ノボエンビキン、フェネステリン、プレドニムスチン、チオテパ、トロフォスファミド、ウラシル；ＣＣ－１０６５；ドカマイシン；ベンゾジアゼピンダイマー；ニトロソ尿素；スルホン酸アルキル；トリアゼン；白金含有化合物；クロマノン、キノロン、メツレデパ、及びマドパーなどのアジリジン；ヘキサメチルメラミン、トリエチレントリアミン、トリエチルホスホラミド、トリエチレンチオホスホルアミド及びトリメチロールメチルアミン並びにその誘導体及び重水素化物を含むエチレンイミン及びメチルメラミン；

ｂ）植物アルカロイド、ビンカアルカロイド、タキソール及びこれらの類似体、メイタンシノイド及びこれらの類似体、クリプトフィシン、エポチロン、エリュテロビン、ディスコデルモリド、ブリオスタチン、アプリシアトキシン、オーリスタチン、チューブリシン、セファロスタチン、パンクロチスタチン、サルコジクチイン、スポンギスタチン、モノメチルオーリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）、モノメチルオーリスタチンＦ（ＭＭＡＦ）、メイタンシノイド（例えば、メイタンシンＤＭ１、メイタンシンＤＭ４）、アマトキシン及びその誘導体及び重水素化物；

ｃ）ＤＮＡトポイソメラーゼ阻害剤、エトポシド、テニポシド、９－アミノカンプトテシン、カンプトテシン、クリスナトール、ダウノマイシン、リン酸エトポシド、イリノテカン、ミトキサントロン、ノバントロン、レチノイン酸、テニポシド、トポテカン、９－ニトロカンプトテシン、ＳＮ３８、マイトマイシン並びにその誘導体及び重水素化物；

ｄ）代謝拮抗剤、葉酸拮抗剤、ＤＨＦＲ阻害剤；ＭＰデヒドロゲナーゼ阻害剤；リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤；ピリミジン類似体、ウラシル類似体；シトシン類似体；プリン類似体；葉酸補給剤；

ｅ）ホルモン療法剤、受容体拮抗剤、抗エストロゲン剤、ＬＨＲＨ作用剤；抗アンドロ

ゲン剤；レチノイド、ビタミンＤ３類似体；光線力学療法剤；サイトカイン、ＴＮＦ含有ヒトタンパク質並びにその誘導体及び重水素化物；

ｆ）キナーゼ阻害剤、ＢＩＢＷ２９９２、イマチニブ、ゲフィチニブ、ペガプタニブ、ソラフェニブ、ダサチニブ、スニチニブ、エルロチニブ、ニロチニブ、ラパチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、バンデタニブ、Ｅ７０８０、ムブリチニブ、ポナチニブ、バフェチニブ、ボスチニブ、カボザンチニブ、ビスモデギブ、イニパリブ、ルキソリチニブ、ＣＹＴ３８７、アキシチニブ、チボザニブ、ソラフェニブ、ベバシズマブ、セツキシマブ、トラスツズマブ、ラニビズマブ、パニツムマブ、イスピネシブ並びにその誘導体及び重水素化物；

ｇ）抗生剤、エンジイン抗生剤、アクラシノマイシン、アントラマイシン、アムリノマイシン(amrinomycin)、アザセリン、ブレオマイシン、セトサイクリン、カラマイシン、カルミノマイシン、カルチノフィリン、ドキソルビシン、モルホリノドキソルビシン、２－ピロリンドキソルビシン及びデオキシダウノルビシン、エピルビシン、アクラルビシン、イダルビシン、マルコマイシン、マイシン、ミコフェノール酸、ロピマイシン(lopimycin)、ペロマイシン(pelomycin)、ピューロマイシン、トリフェリックドキソルビシン、ストレプトゾトシン、ストレプトゾトシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシン、ＰＮＵ－１５９６８２並びにその誘導体及び重水素化物；

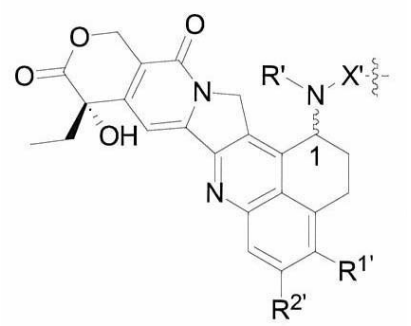
ｈ）ポリケチド、特に、ブラタシン及びブラタシノン；ゲムシタビン、エポキソミシン、ボルテゾミブ、サリドマイド、レナリドマイド、ポマル・イドミド(pomal idomide)、トセドスタット、ジベレスタット、ＰＬＸ４０３２、ＳＴＡ－９０９０、スチムバックス、アロベクチン－７、Ｘｅｇｅｖａ、プロベンジ、ヤーボイ、プレニル化阻害剤、ドーパミン作動性神経毒、アクチノマイシン、ブレオマイシン、アントラサイクリン系抗生剤、ドキソルビシン、イダルビシン、エピルビシン、ラルビシン(larrubicin)、ゾルビシン、ミトキサントロン、ＭＤＲ阻害剤、Ｃａ２＋アデノシン三リン酸分解酵素阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、セレコキシブ、グリタゾン、没食子酸エピガロカテキン、ジスルフィラム、サリノスポラミドＡ；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン、アセグラトン、アルドホスホラミド、アミノレブリン酸、アムサクリン、アラビノシド、ｂｅｓｔＲＡｂｕｃｉ、ビサントレン、エダトレキサート、デフォファミン、メイケキシン(Meikexin)、ジアジコン、エフロルニチン、エルフォルニチン(elfornithine)、セリプチウム(elitism)、エチルグルコン酸、硝酸ガリウム、シトシン、ヒドロキシ尿素、イバンドロン酸、レンチナン、ロニダミン、ミトグアゾン、ミトキサントロン、モピダモール、ニトラクリン、ペントスタチン、フェナメット、ピラルビシン、ポドフィリン酸、２－エチルヒドラジン、プロカルバジン；ＰＳＫ（登録商標）；ラゾキサン；リゾマイシン；シッゾ(sizzo)；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸、トリアジクオン；トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン、ポリウレタン、ｓｉＲＮＡ及びアンチセンス薬などの抗アドレナリン作用剤並びにその誘導体及び重水素化物
からなる群から選択される。

【００１７】

特定の実施形態では、第１の薬物Ｄ１は、カンプトテシン系化合物又はこれらの重水素化物である。

特定の実施形態では、カンプトテシン系化合物は、式Ｂ：

【化２０】



式Ｂ

式中、

Ｎ原子に連結されている１番のキラル炭素原子は、Ｒ配置又はＳ配置のいずれかの絶対キラル構造を有し；

Ｒ’は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、重水素化アルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシアルキル、アリール、置換アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され；

$R^{1'}$は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、重水素化アルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシアルキル、カルボキシル、ヘテロシクリル、アリール、置換アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され；

$R^{2'}$は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、重水素化アルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシアルキル、カルボキシル、ヘテロシクリル、アリール、置換アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され；

Ｘ’は、－Ｃ（Ｏ）－（$CR^{3'}R^{4'}$）ｔ－$CR^{a'}R^{b'}$－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－（$CR^{3'}R^{4'}$）ｔ－$CR^{a'}R^{b'}$－ＮＨ－及び－Ｃ（Ｏ）－（$CR^{3'}R^{4'}$）ｔ－$CR^{a'}R^{b'}$－Ｓ－からなる群から選択され、好ましくは、そのカルボニル末端はＮ原子に連結され；

$R^{a'}$は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロシクリル、アリール、置換アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され；

$R^{b'}$は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロシクリル、アリール、置換アリール及びヘテロアリールからなる群から選択されるか；

又は$R^{a'}$、$R^{b'}$とそれらが連結されている炭素原子は、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、シクロアルキルアルキル若しくはヘテロシクリルを形成し；

$R^{3'}$、$R^{4'}$は、同一であるか又は異なり、それぞれ独立にＨ、Ｄ、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、重水素化アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル及びヘテロシクリルからなる群から選択されるか；

又は$R^{3'}$、$R^{4'}$とそれらが連結されている炭素原子は、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、シクロアルキルアルキル若しくはヘテロシクリルを形成し；

Ｘ’に連結されている右の波線は、$L_1$に連結され；

ｔは、０～４（例えば、０、１、２、３又は４）から選択される整数である、

で表される構造を有する。

【００１８】

特定の実施形態では、Ｒ’は、Ｈ、及びＣ１－Ｃ６アルキルからなる群から選択される。

特定の実施形態では、Ｒ’はＨである。

特定の実施形態では、$R^{1'}$は、Ｈ、及びＣ１－Ｃ６アルキルからなる群から選択される。

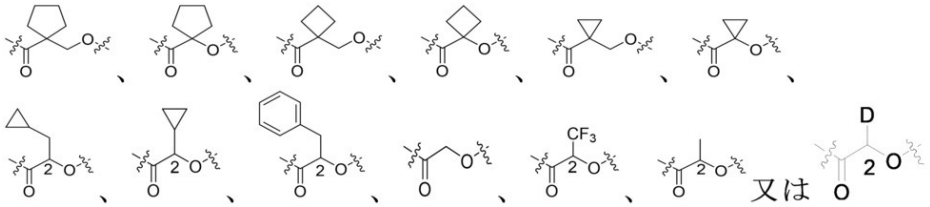
特定の実施形態では、$R^{1'}$は、Ｃ１－Ｃ６アルキルから選択される。

特定の実施形態では、$R^{1'}$はメチルである。
特定の実施形態では、$R^{2'}$は、ハロゲンから選択される。
特定の実施形態では、$R^{2'}$はＦである。
特定の実施形態では、Ｘ’は、－Ｃ（Ｏ）－（$CR^{3'}R^{4'}$）ｔ－$CR^{a'}R^{b'}$－Ｏ－から選択され、好ましくは、そのカルボニル末端はＮ原子に連結されている。
特定の実施形態では、Ｘ’は、－Ｃ（Ｏ）－$CR^{a'}R^{b'}$－Ｏ－から選択され、好ましくは、そのカルボニル末端はＮ原子に連結されている。
特定の実施形態では、$R^{a'}$は、Ｈ、及びＣ１－Ｃ６アルキルからなる群から選択される。
特定の実施形態では、$R^{a'}$はＨである。
特定の実施形態では、$R^{b'}$は、Ｈ、Ｄ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、及びＣ１－Ｃ６ハロアルキルからなる群から選択される。
特定の実施形態では、$R^{b'}$は、Ｈ、Ｄ、メチル、シクロプロピル、及びトリフルオロメチルからなる群から選択される。
特定の実施形態では、ｔは０である。

【００１９】

特定の実施形態では、Ｘ’は、以下の構造：

【化２１】

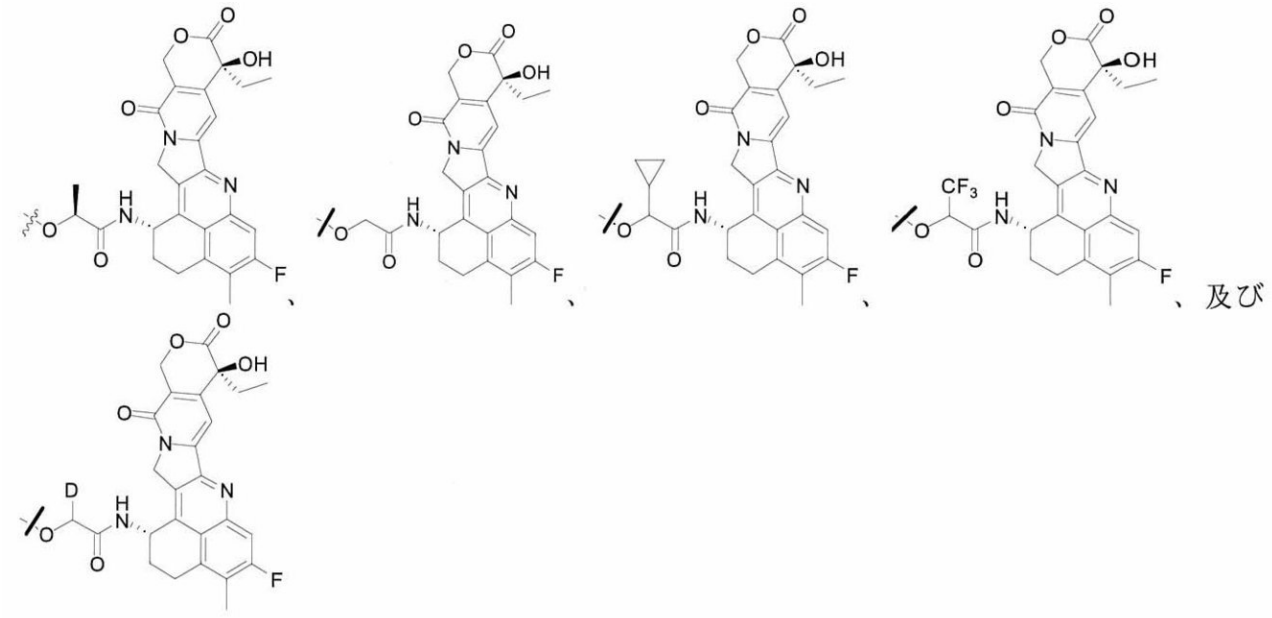



式中、
２番のキラル炭素原子は、Ｒ配置又はＳ配置のいずれかの絶対キラル構造を有し；
左の波線は、式Ｂで表される化合物のＮに連結され、右の波線は、$L_1$に連結されている、
からなる群から制限なく選択される。

【００２０】

特定の実施形態では、式Ｂで表される化合物は、

【化２２】

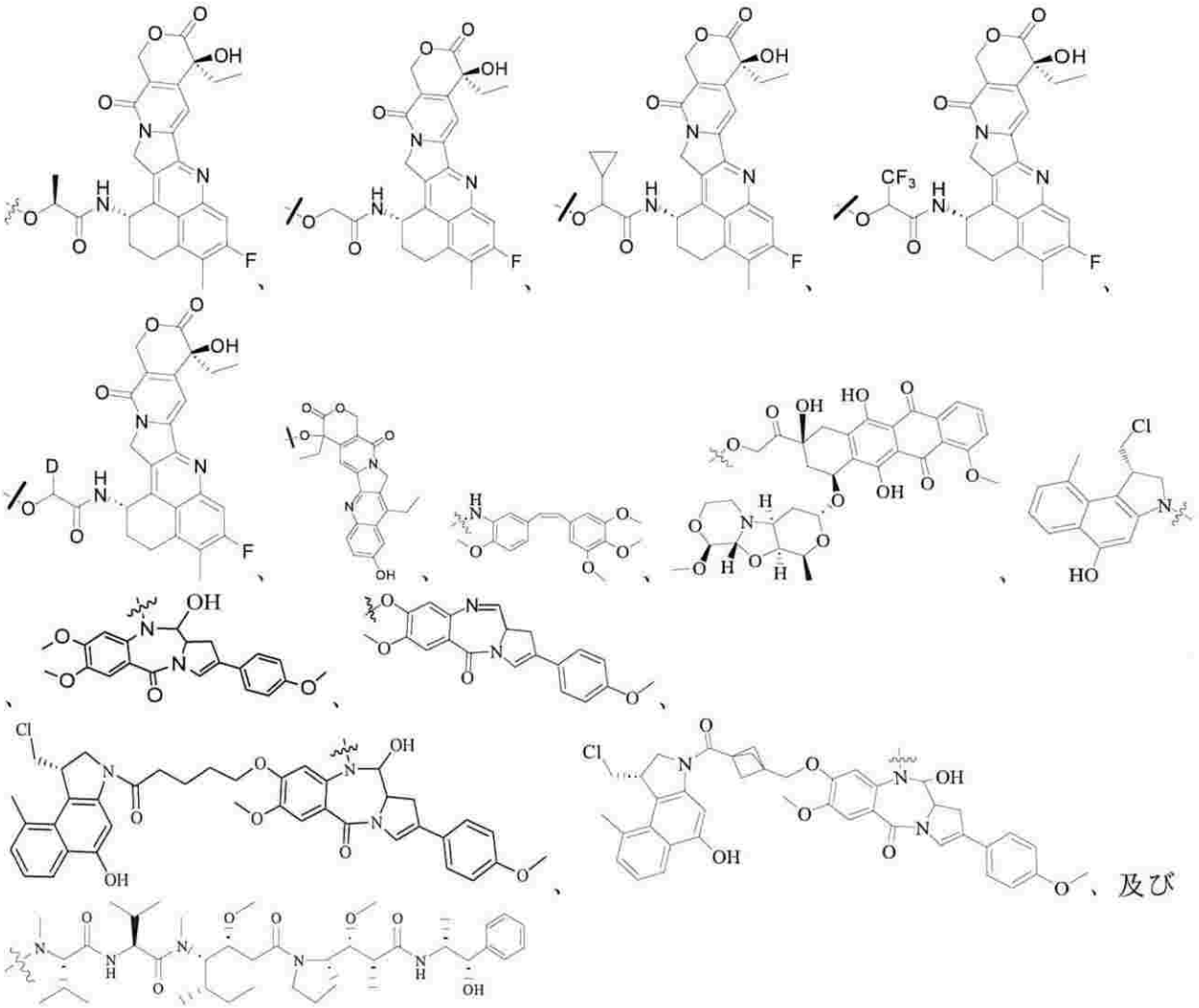


からなる群から選択される。

【００２１】

特定の実施形態では、第１の薬物は、

【化２３】



からなる群から選択される。

【００２２】

特定の実施形態では、第１の連結単位は、崩壊性又は非崩壊性連結単位である。

特定の実施形態では、$L_1$は$L_{11}-L_{12}-L_{13}-L_{14}$であり、$L_{14}$は$D_1$に連結され、$L_{11}$はＡｂに連結され（好ましくは、$L_{11}$はチオール基を介してＡｂに結合され）、

$L_{11}$は、

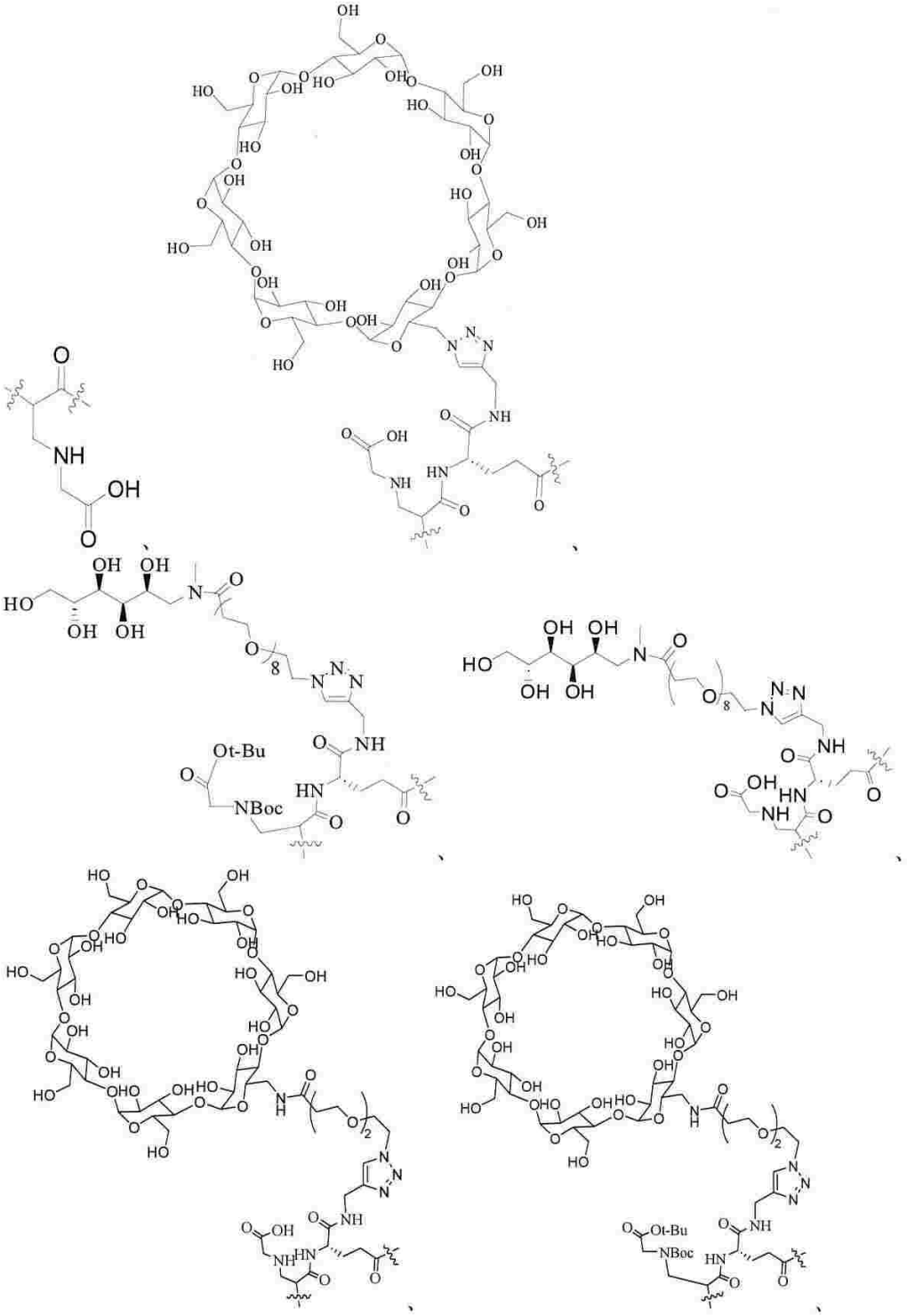
【化２４】



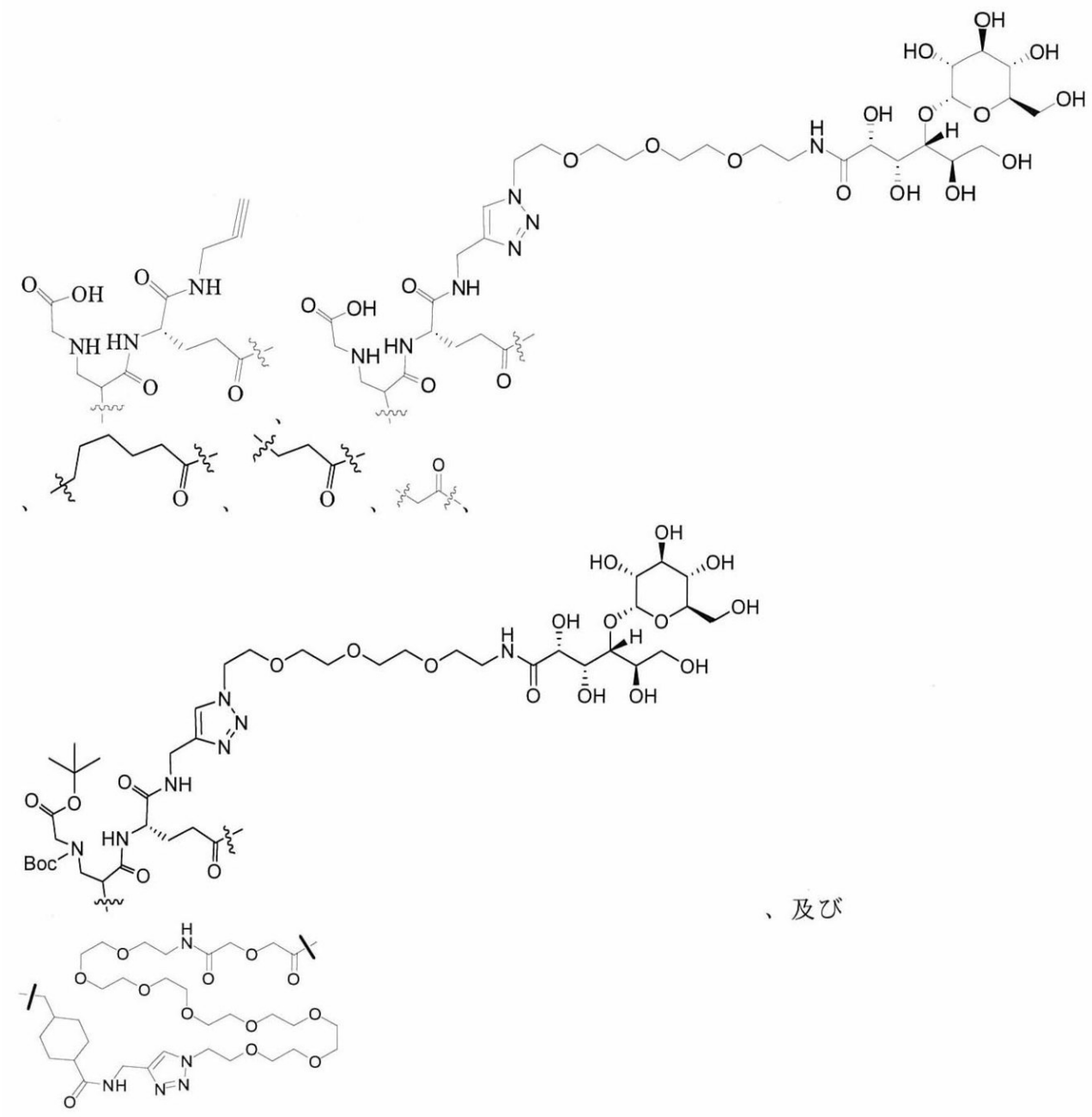
からなる群から選択され、そのＮ末端は$L_{12}$に連結され、

$L_{12}$は、

【化２５－１】



【化２５－２】

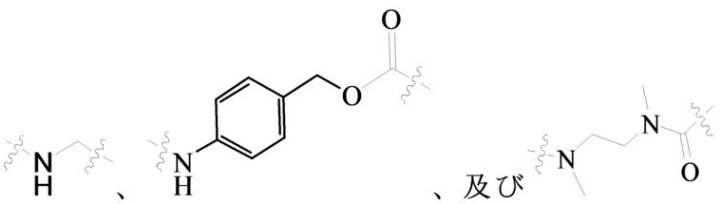


からなる群から選択され、そのカルボニル末端は$L_{13}$又は$L_{14}$に連結され；

$L_{13}$は、直接結合、アミノ酸残基又は２～１０個のアミノ酸残基からなるペプチド残基から選択され、$L_{13}$がアミノ酸残基又は２～１０個のアミノ酸残基からなるペプチド残基から選択される場合、そのカルボニル末端は$L_{14}$に連結され；

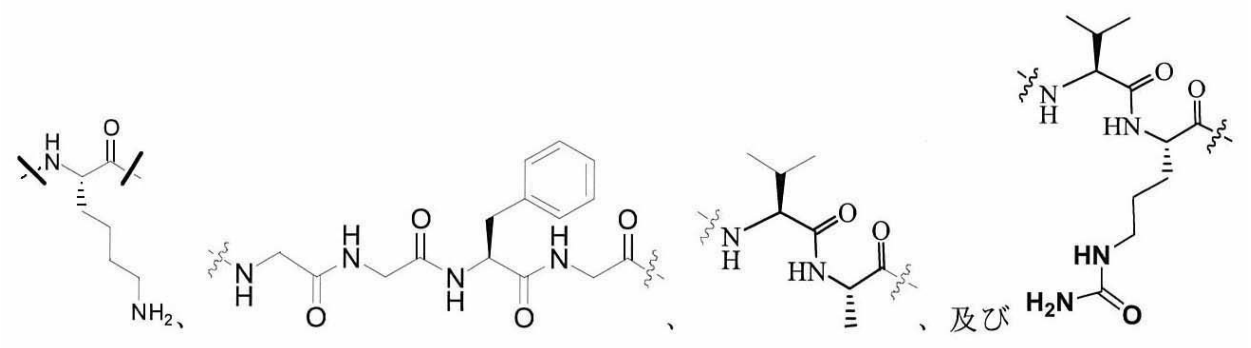
$L_{14}$は、

【化２６】

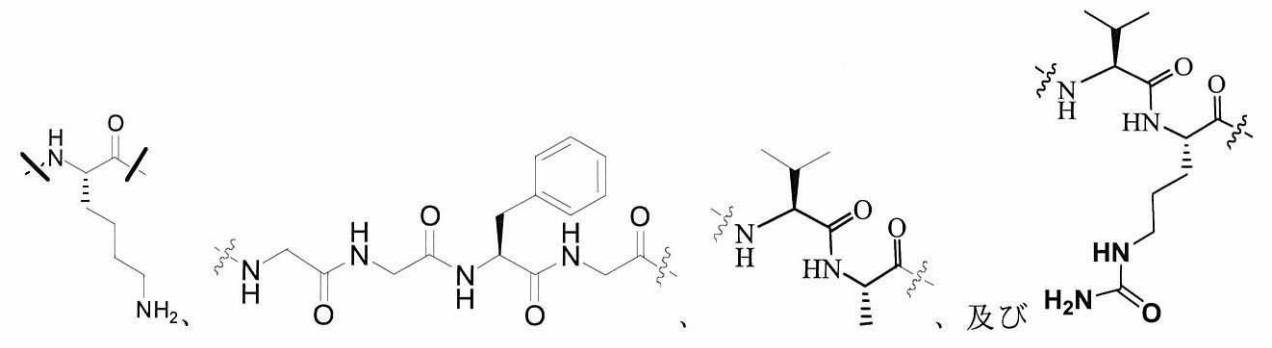


からなる群から選択され、そのアミノ末端は$L_{13}$又は$L_{12}$に連結され、そのカルボニル末端又は炭素末端は$D_1$に連結されている。

【００２３】
特定の実施形態では、$L_{13}$は、直接結合、アミノ酸残基、又は２～４個のアミノ酸残基からなるペプチド残基から選択され、及び$L_{13}$がアミノ酸残基、又は２～４個のアミノ酸残基からなるペプチド残基から選択される場合、そのカルボニル末端は$L_{14}$に連結され、好ましくは、前記アミノ酸は、バリン、アラニン、フェニルアラニン、グリシン、リシン、シトルリン、セリン、グルタミン酸、及びアスパラギン酸からなる群から選択され、より好ましくは、前記アミノ酸は、バリン、アラニン、フェニルアラニン、グリシン、シトルリン、及びリシンからなる群から選択される。
【００２４】
特定の実施形態では、$L_{13}$は、直接結合、リシン、グリシン－グリシン－フェニルアラニン－グリシン（Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｐｈｅ－Ｇｌｙ）、バリン－アラニン（Ｖａｌ－Ａｌａ）、及びバリン－シトルリン（Ｖａｌ－Ｃｉｔ）からなる群から選択され、$L_{13}$は、リシン、グリシン－グリシン－フェニルアラニン－グリシン（Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｐｈｅ－Ｇｌｙ）、バリン－アラニン（Ｖａｌ－Ａｌａ）、及びバリン－シトルリン（Ｖａｌ－Ｃｉｔ）からなる群から選択され、そのカルボニル末端は$L_{14}$に連結されている。
特定の実施形態では、$L_{13}$は、直接結合、
【化２７】

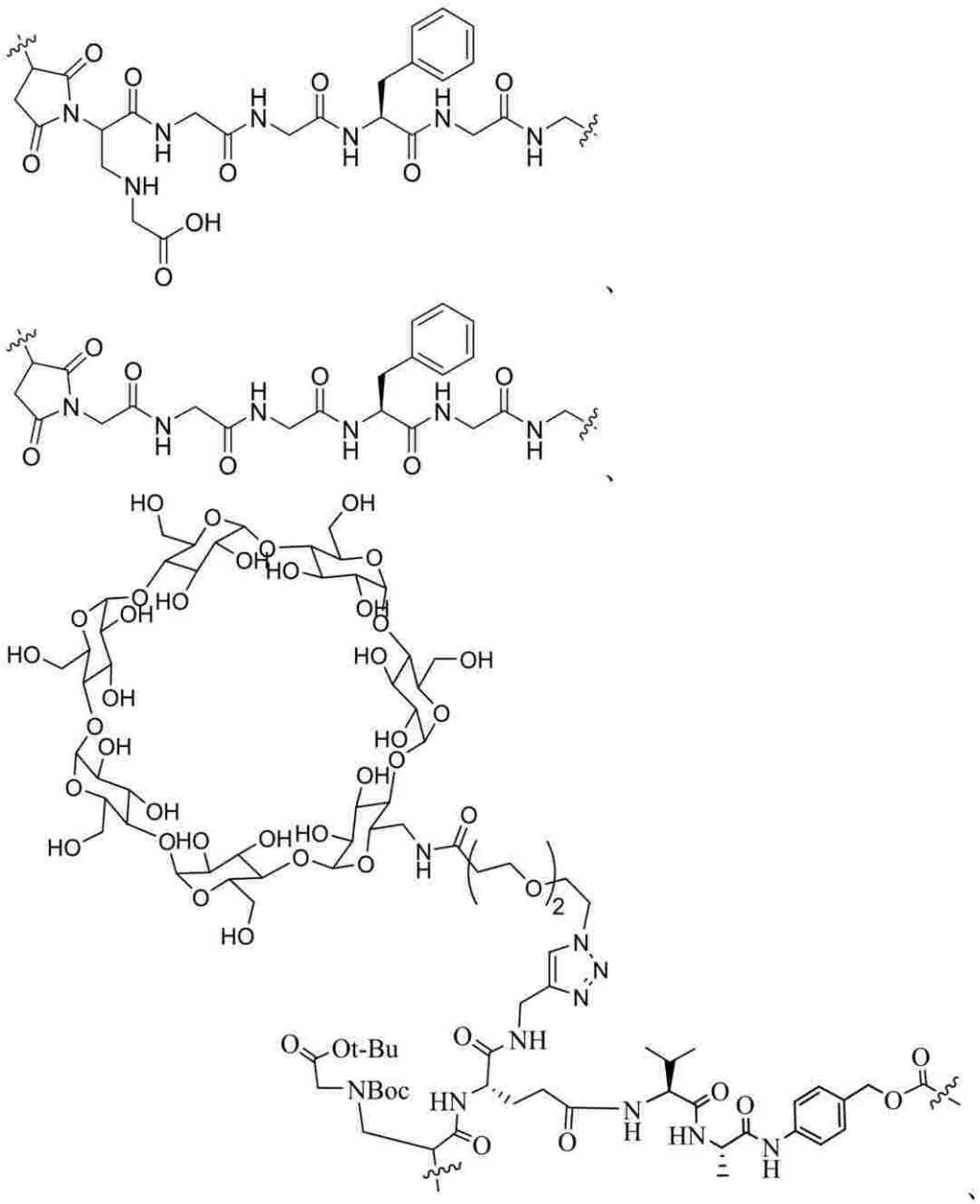


からなる群から選択され、$L_{13}$が
【化２８】

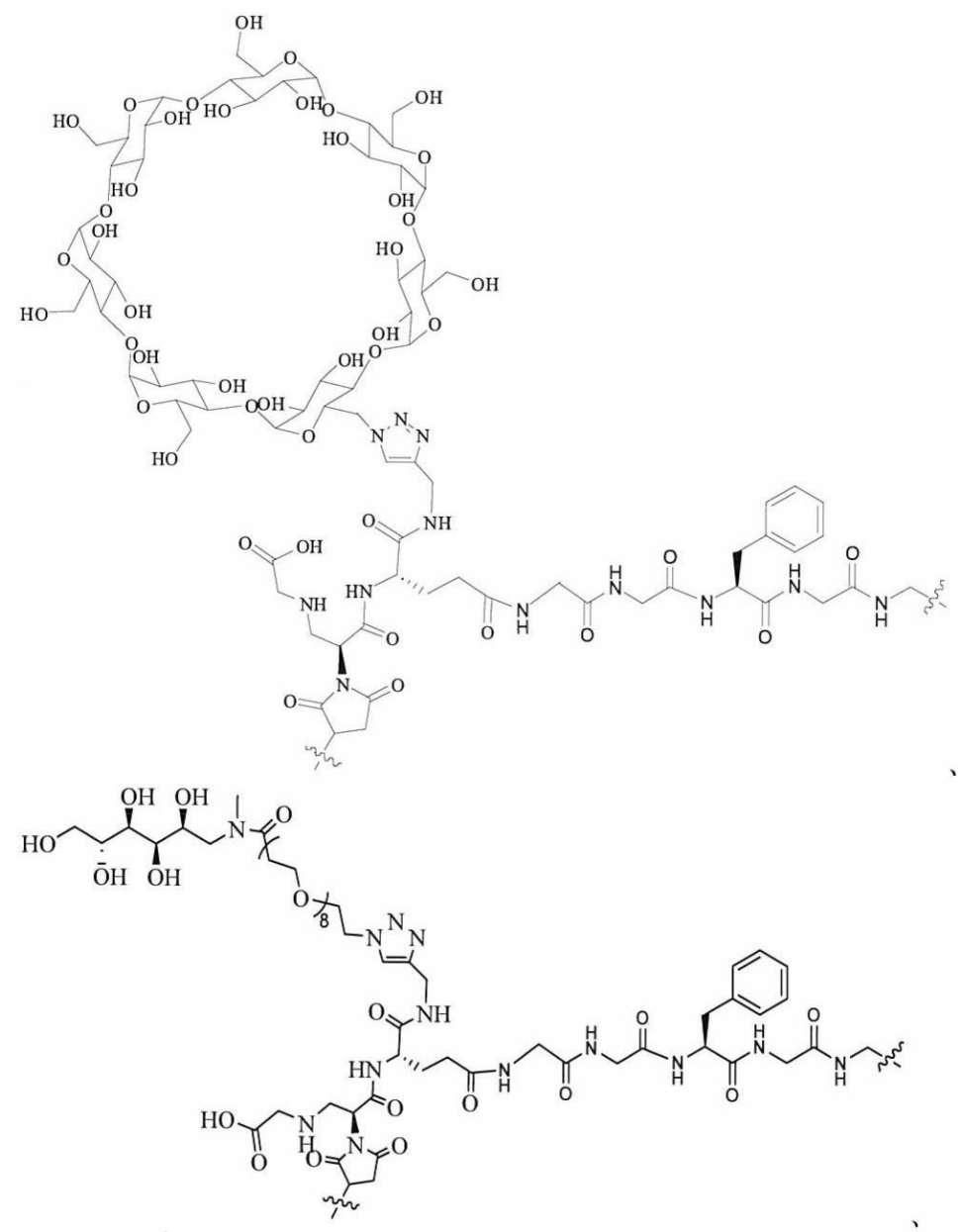


からなる群から選択される場合、そのカルボニル末端は$L_{14}$に連結されている。
【００２５】
特定の実施形態では、$L_1$は、

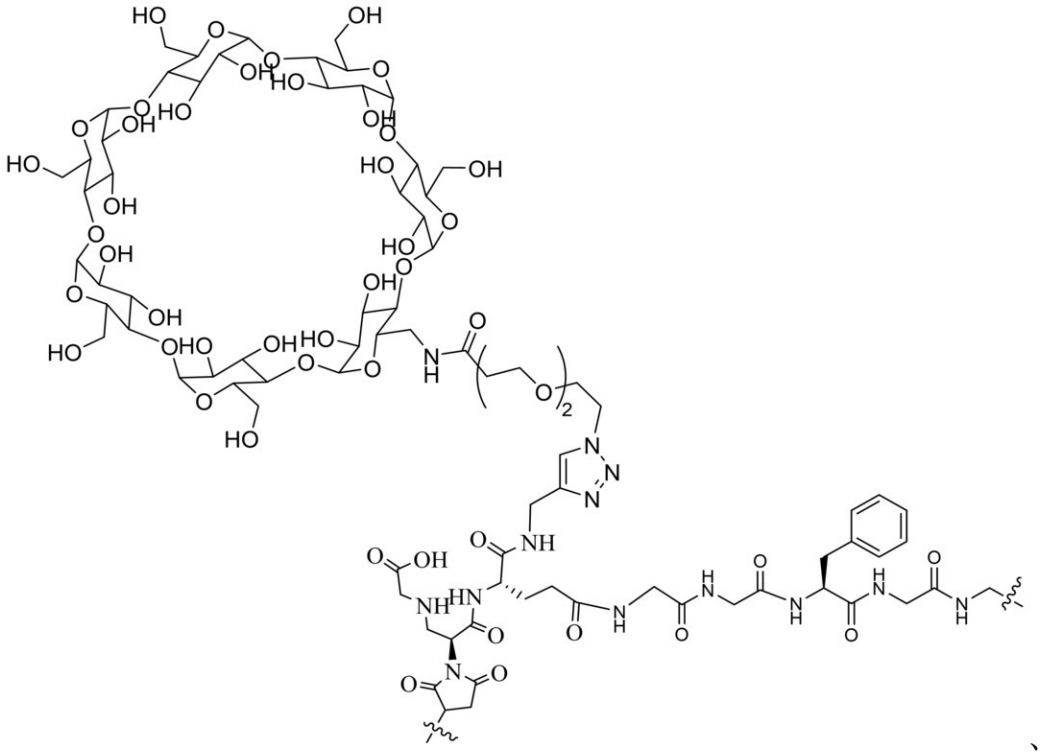
【化２９－１】



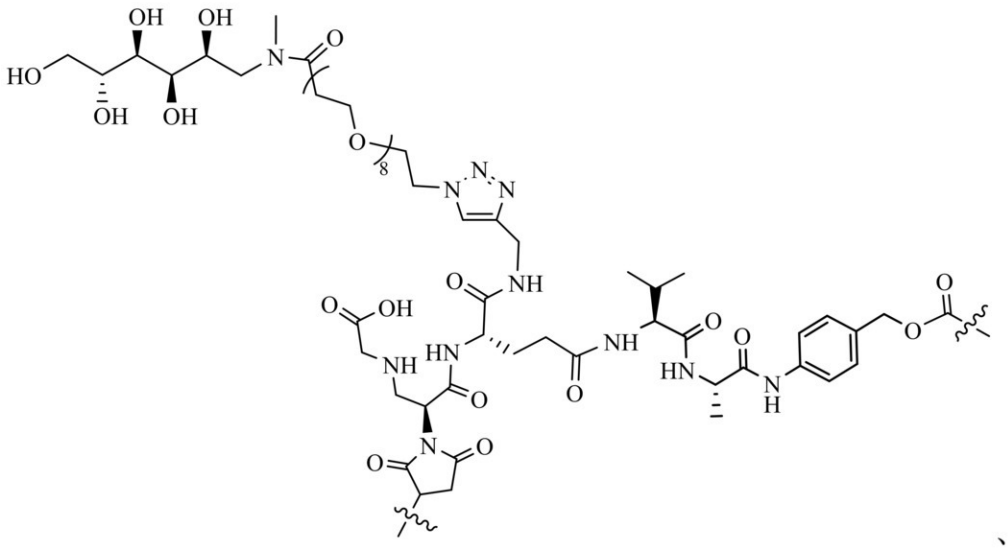
【化２９－２】



【化２９－３】

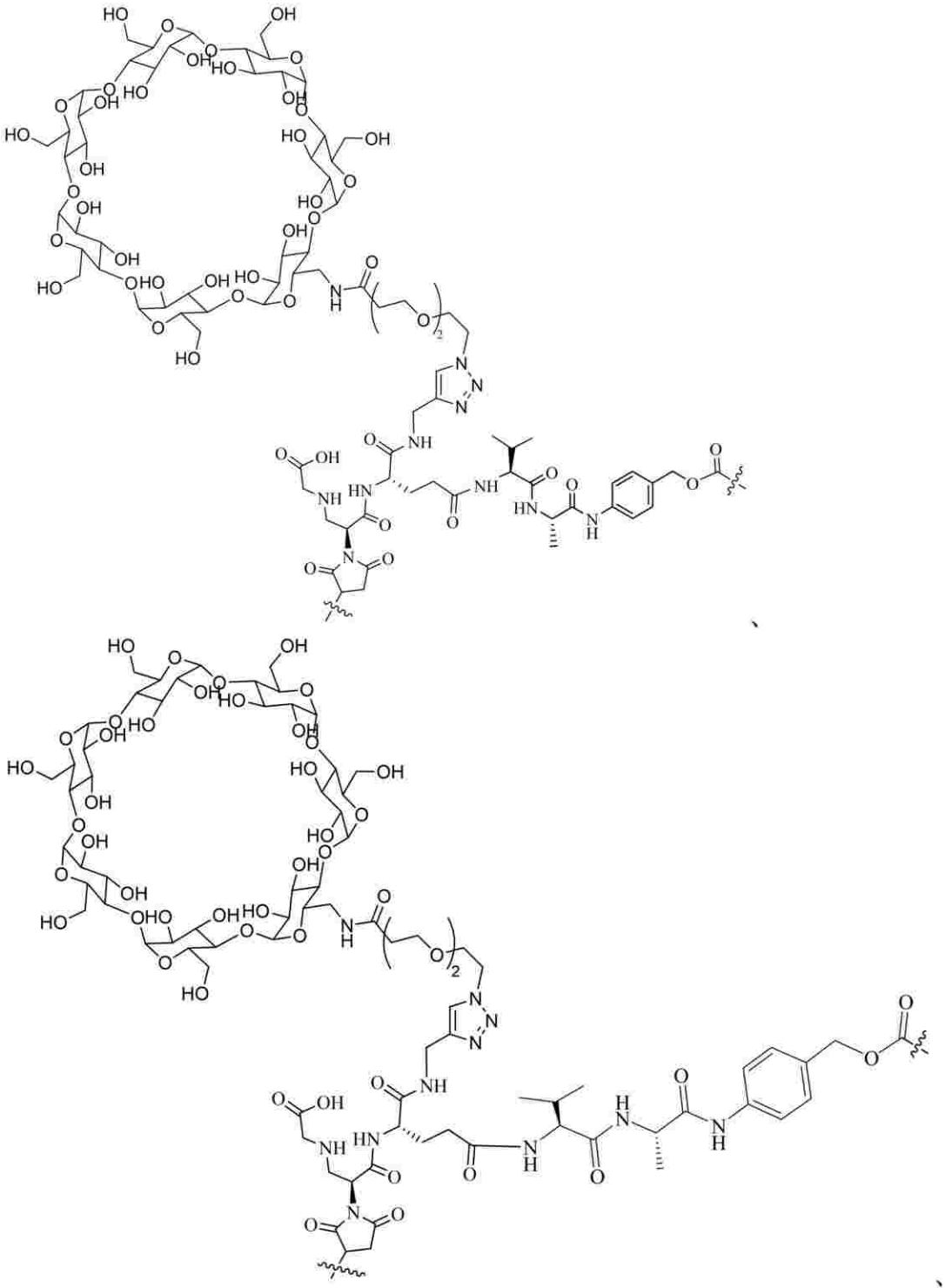


、

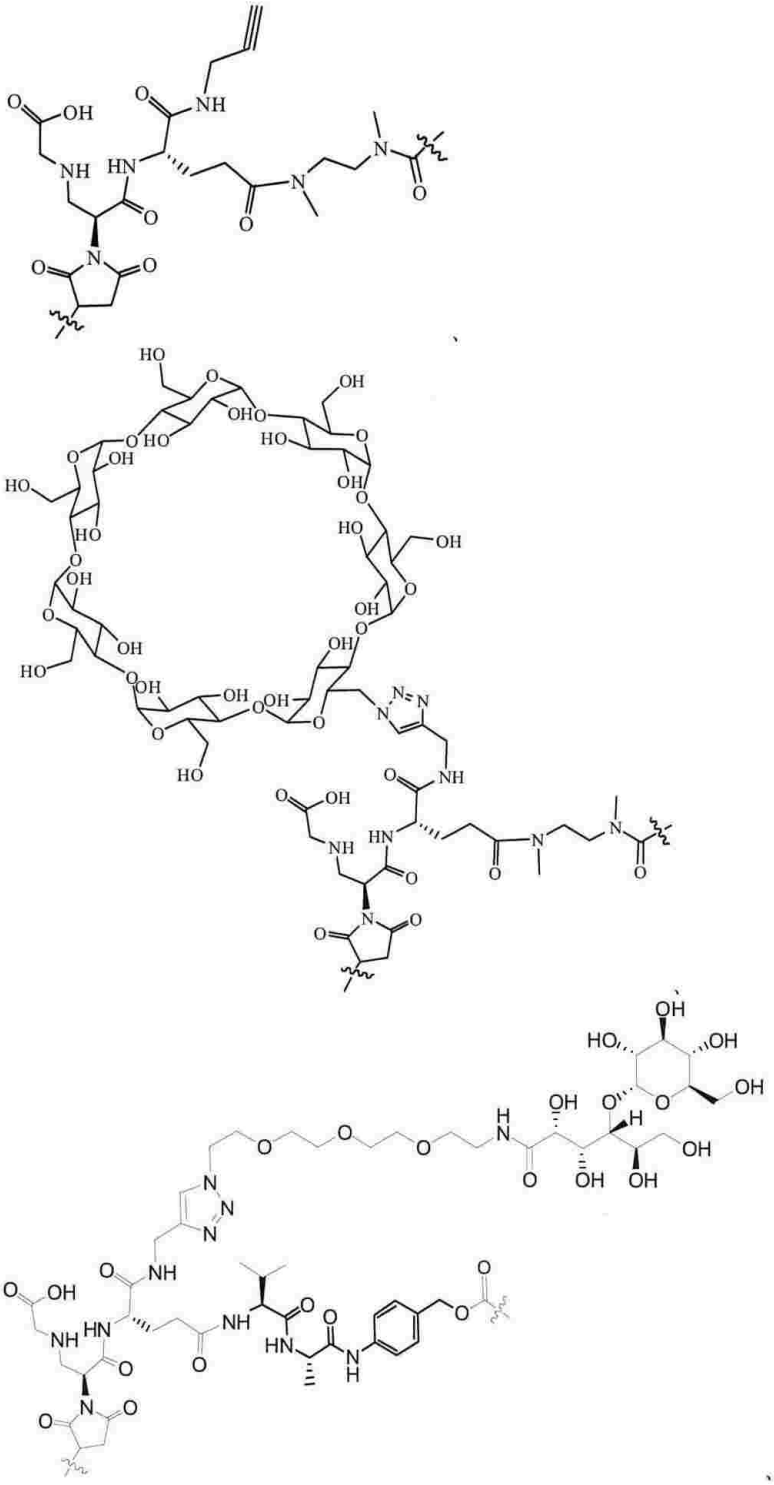


、

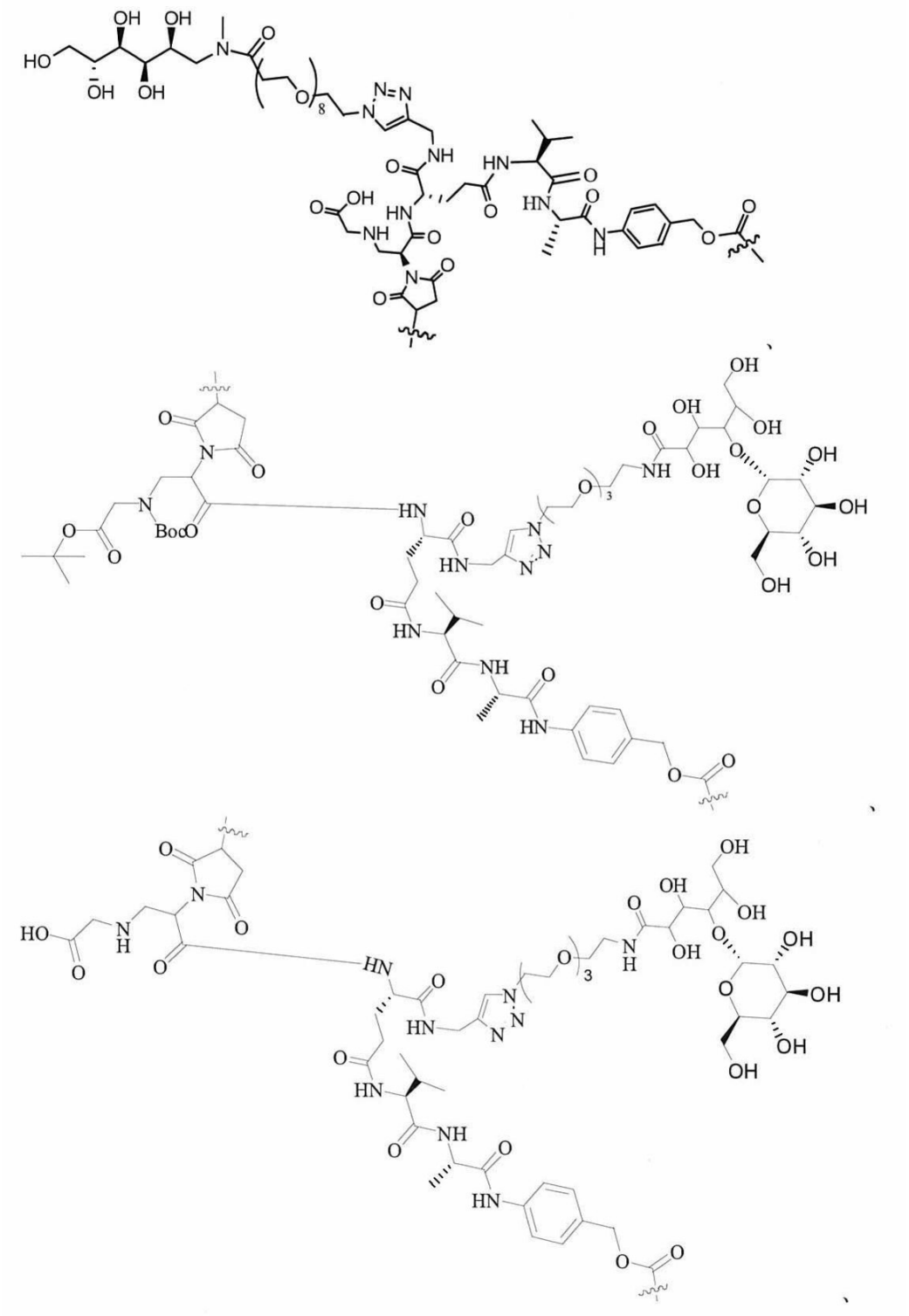
【化２９－４】



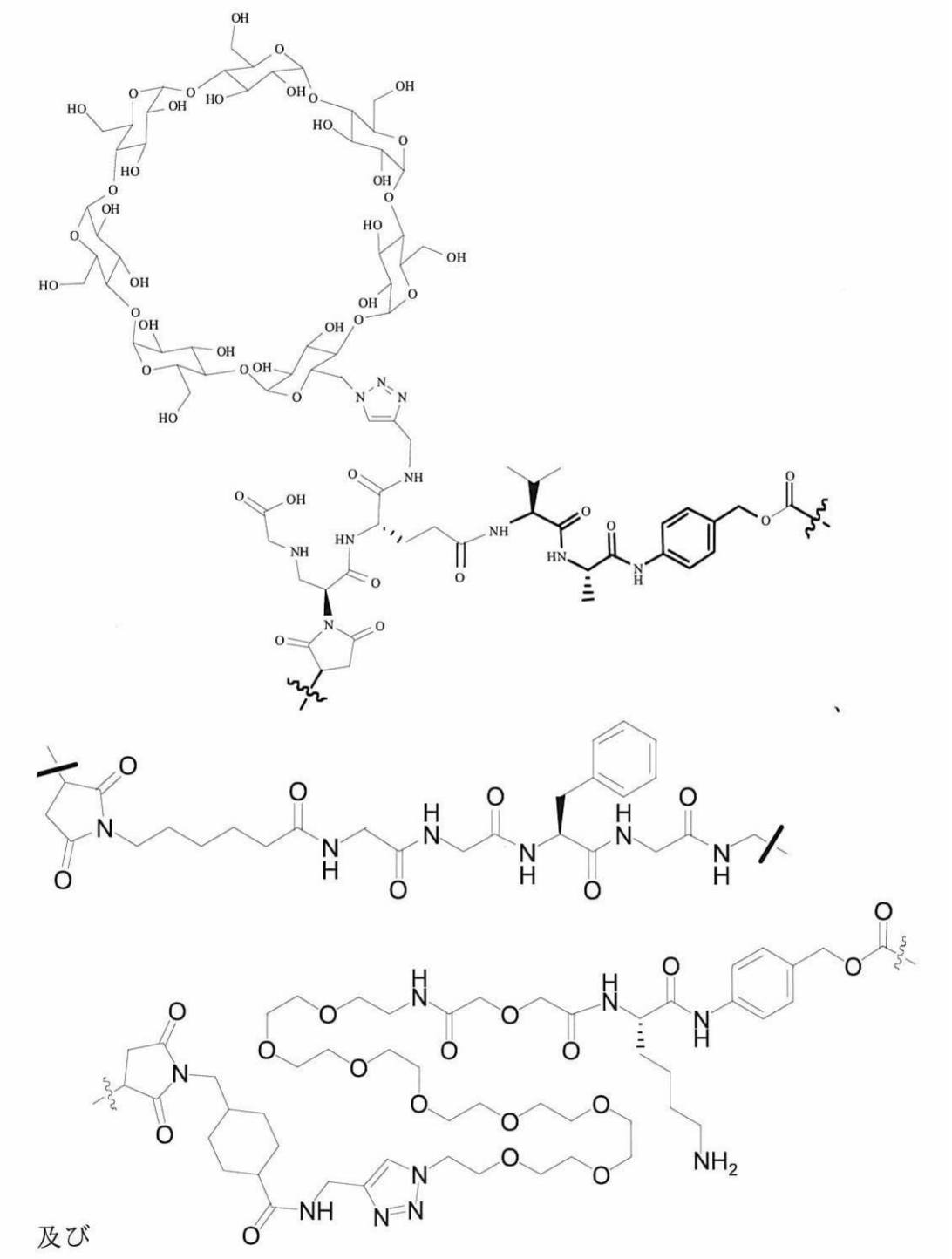
【化２９－５】



【化２９－６】



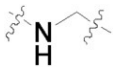
【化２９－７】



及び

からなる群から選択され、そのカルボニル末端又は

【化３０】

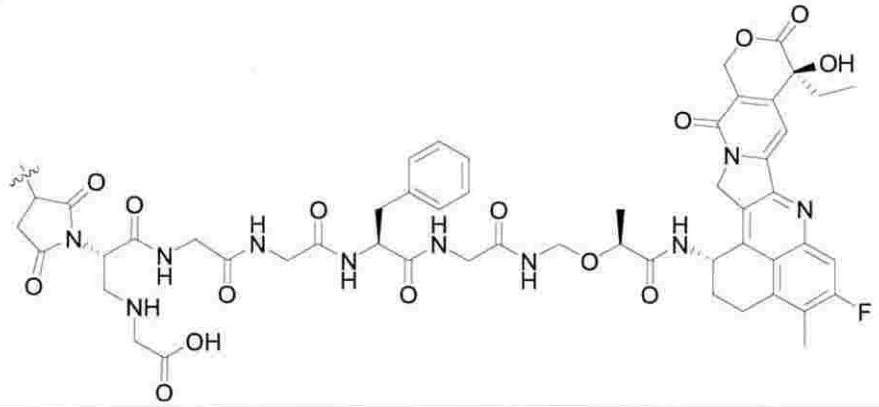
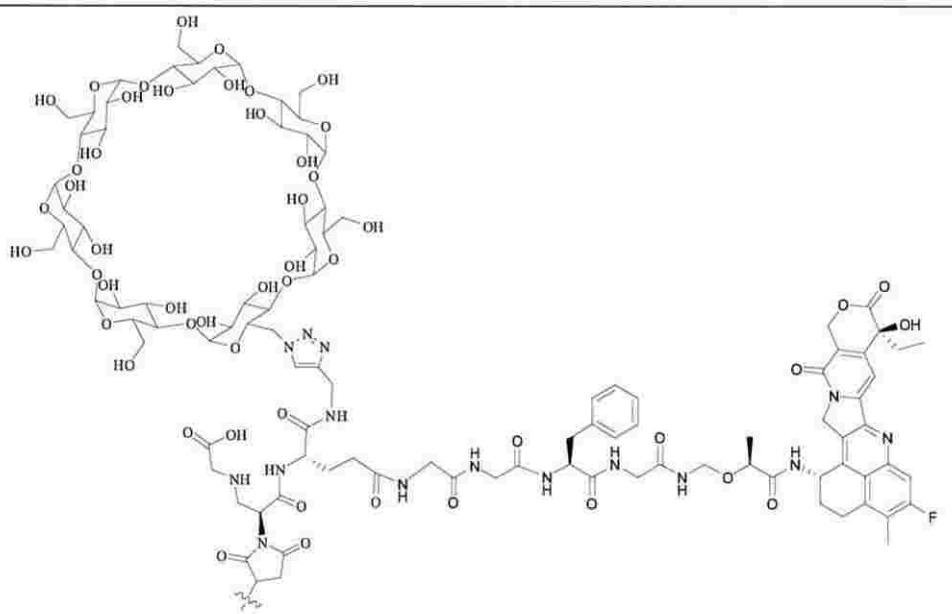
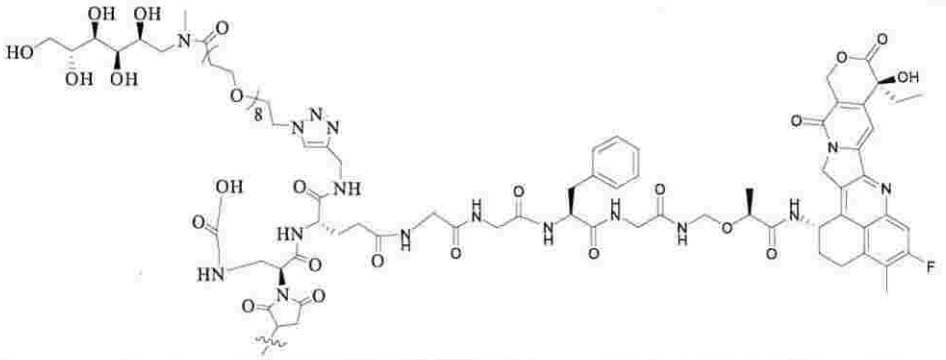


を含む末端の炭素末端は$D_1$に連結されている。

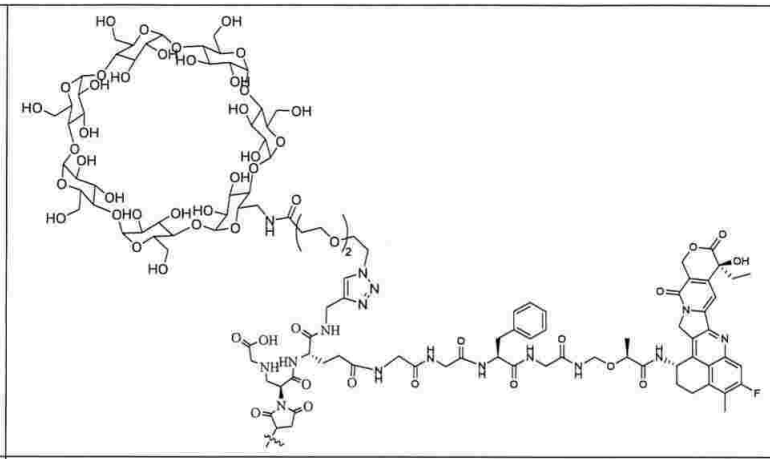
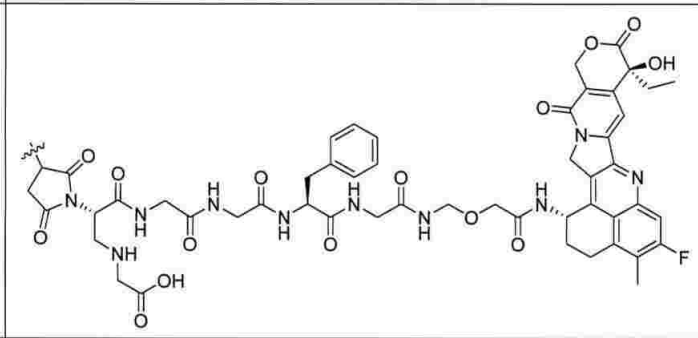
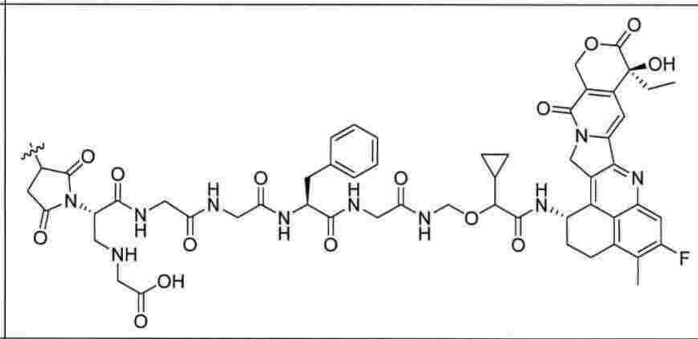
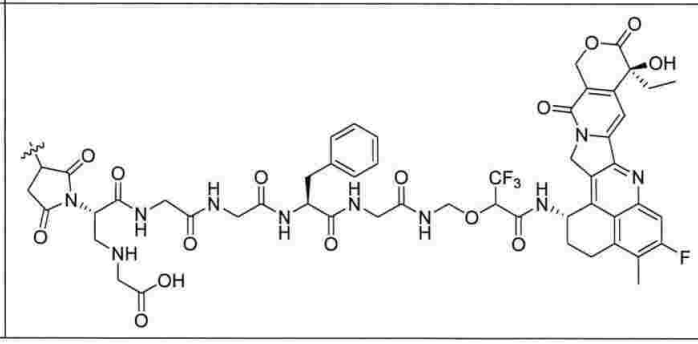
【００２６】

特定の実施形態では、$D_1-L_1-$は、

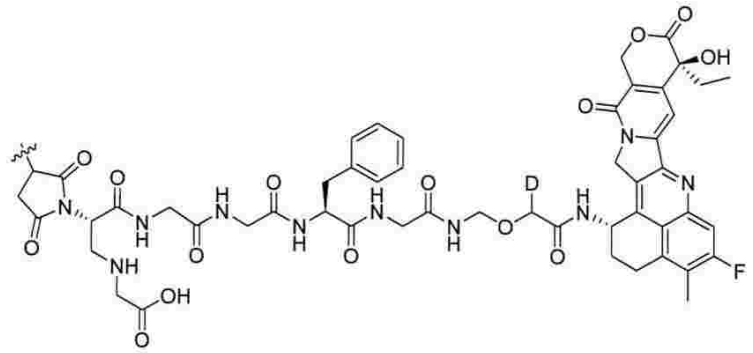
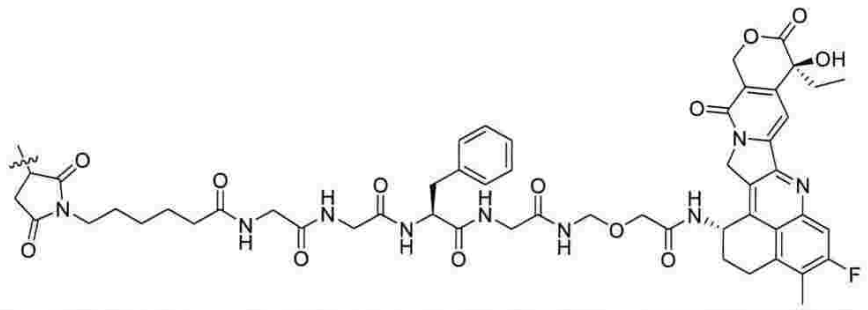
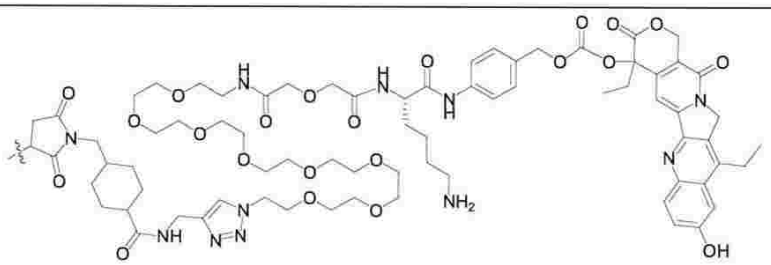
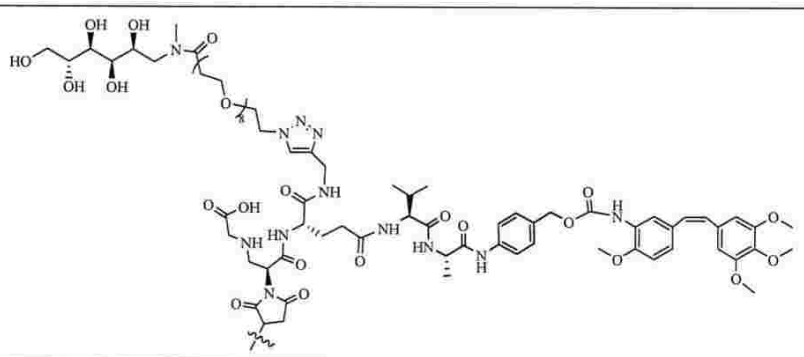
【表２－１】

| | |
|---|---|
| Ex01 |  |
| Ex02 |  |
| Ex03 |  |

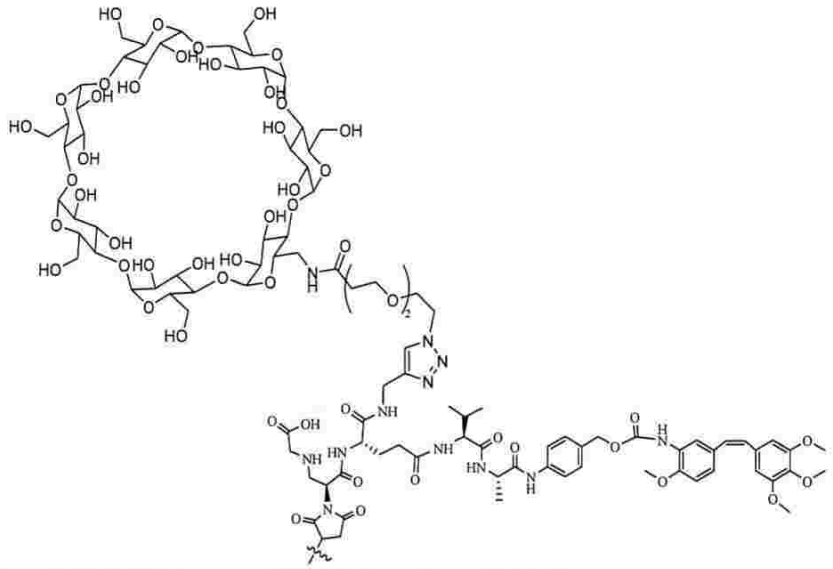
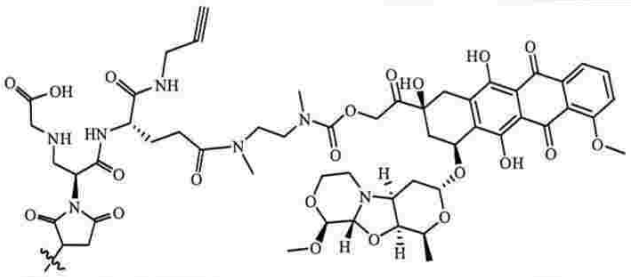
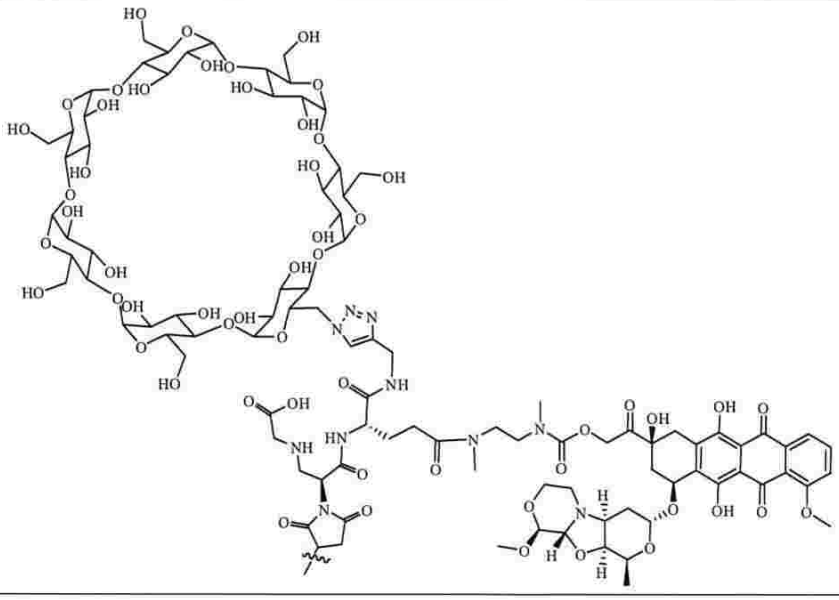
【表２－２】

| | |
|---|---|
| Ex04 |  |
| Ex05 |  |
| Ex06 |  |
| Ex07 |  |

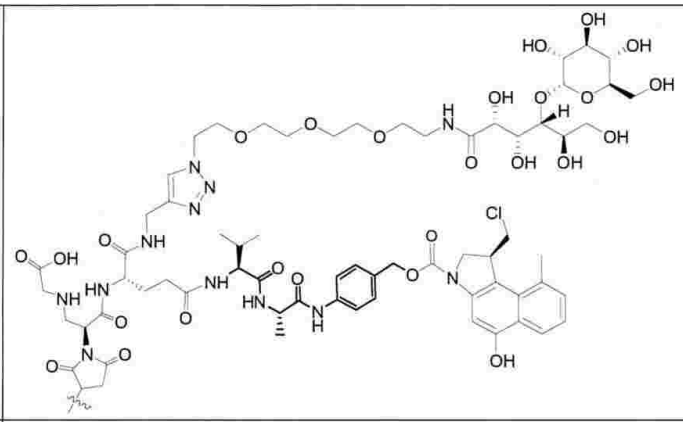
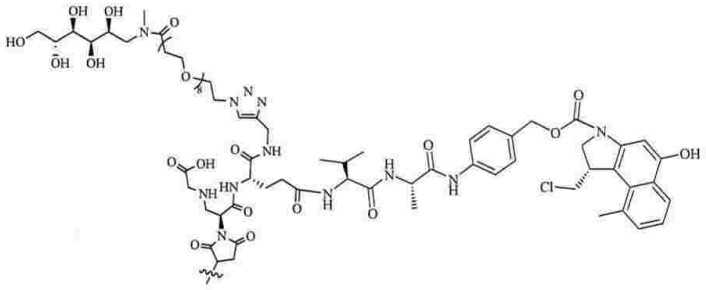
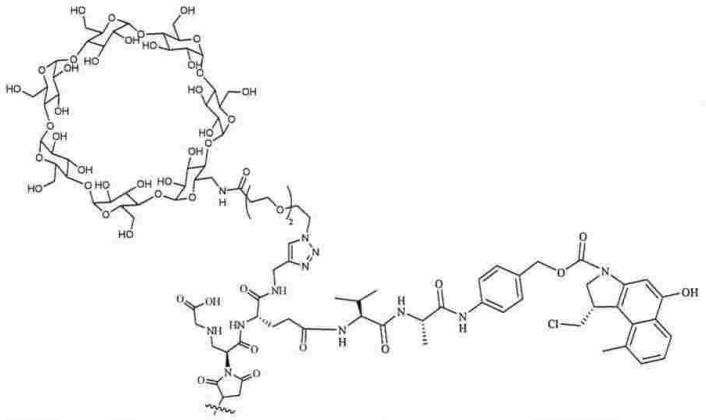
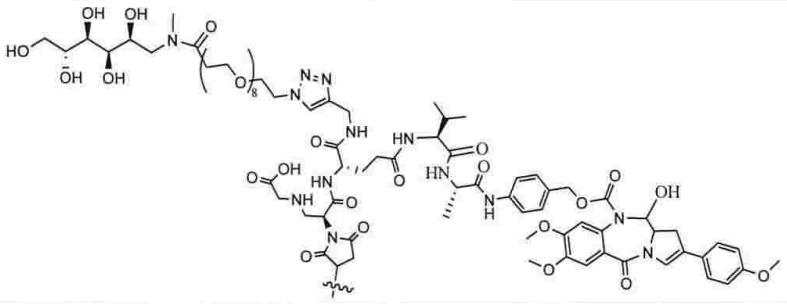
【表２－３】

| | |
|---|---|
| Ex08 |  |
| Ex09 |  |
| SN01 |  |
| PB01 |  |

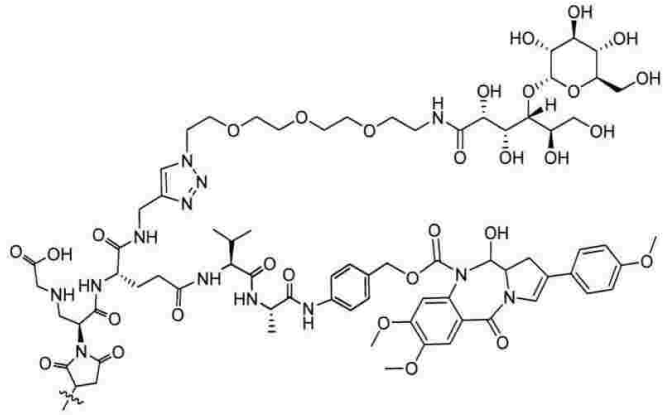
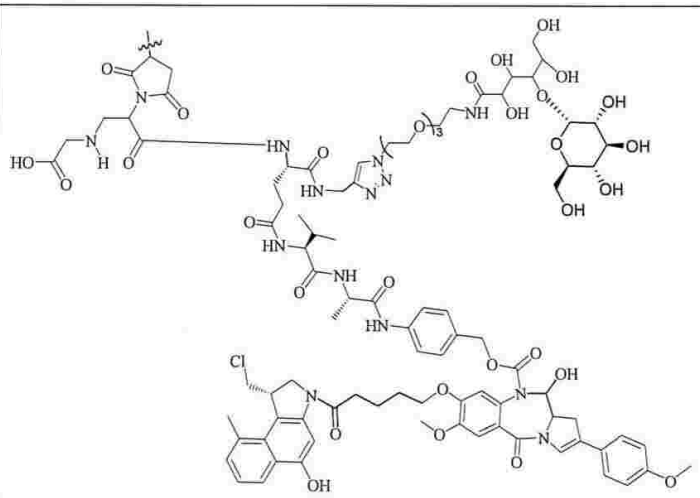
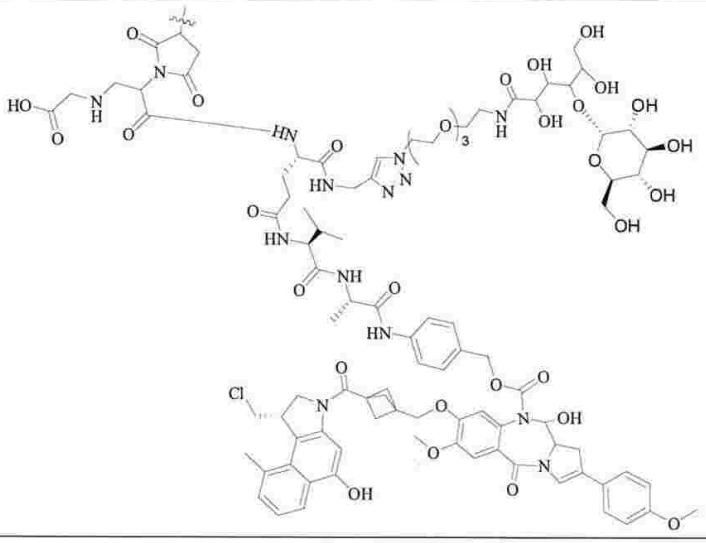
【表２－４】

| | |
|---|---|
| PB02 |  |
| PNU01 |  |
| PNU02 |  |

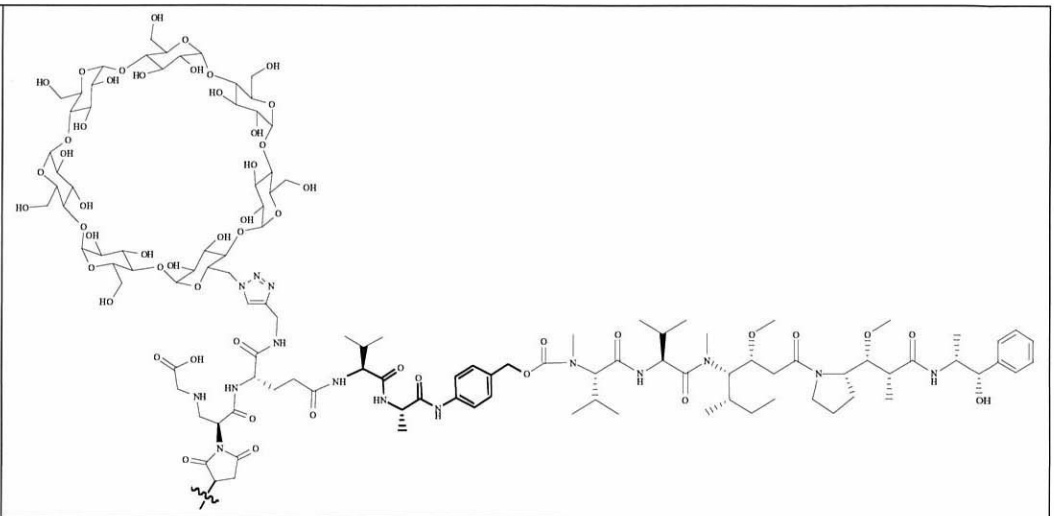
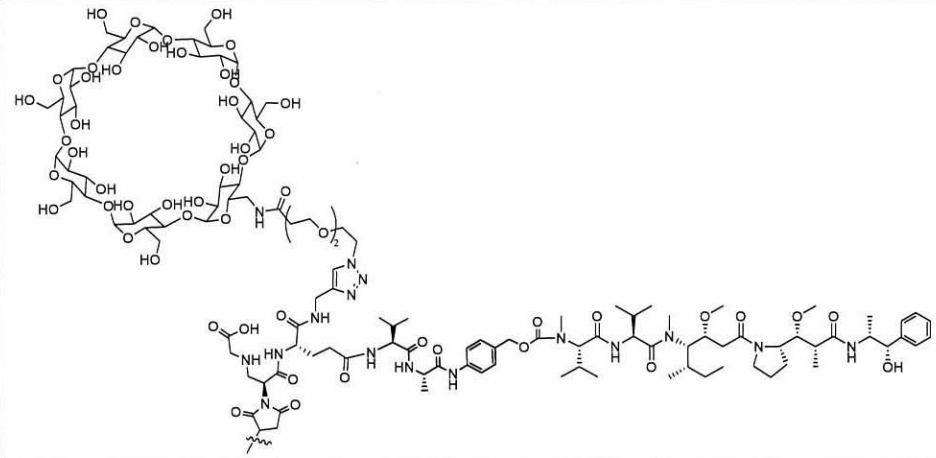
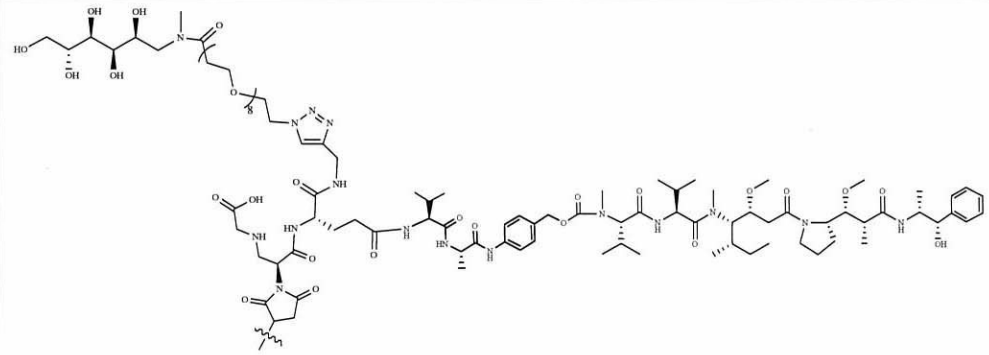
【表２－５】

| | |
|---|---|
| CBI01 |  |
| CBI02 |  |
| CBI03 |  |
| PBD01 |  |

【表２－６】

| | |
|---|---|
| PBD02 |  |
| PBD-CBI01 |  |
| PBD-CBI02 |  |

【表２－７】

| | |
|---|---|
| M01 |  |
| M02 |  |
| M03 |  |

からなる群から選択される。

【００２７】

特定の実施形態では、ｍは、１～１０から選択される整数である。

特定の実施形態では、ｍは、２～８から選択される整数である。

特定の実施形態では、ｍは、２、４、及び８からなる群から選択される。

特定の実施形態では、ｎは、１～１０から選択される整数である。

特定の実施形態では、ｎは、２～８から選択される整数である。

特定の実施形態では、ｎは、２、４、及び８からなる群から選択される。

特定の実施形態では、Ａｂは、マウス抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、完全ヒト化抗体、抗体フラグメント、二重特異性抗体、及び多重特異性抗体からなる群から選択される。

特定の実施形態では、Ａｂは、そのシステインチオール基（－ＳＨ）を介して連結単位と連結結合を形成する。

特定の実施形態では、Ａｂは、抗ＥＧＦＲｖＩＩＩ抗体、抗ＤＬＬ－３抗体、抗ＰＳＭＡ抗体、抗ＣＤ７０抗体、抗ＭＵＣ１６抗体、抗ＥＮＰＰ３抗体、抗ＴＤＧＦ１抗体、抗ＥＴＢＲ抗体、抗ＭＳＬＮ抗体、抗ＴＩＭ－１抗体、抗ＬＲＲＣ１５抗体、抗ＬＩＶ－１抗体、抗ＣａｎＡｇ／ＡＦＰ抗体、抗ｃｌａｄｉｎ　１８．２抗体、抗メソテリン抗体、抗ＨＥＲ２（ＥｒｂＢ２）抗体、抗ＥＧＦＲ抗体、抗ｃ－ＭＥＴ抗体、抗ＳＬＩＴＲＫ６抗体、抗ＫＩＴ／ＣＤ１１７抗体、抗ＳＴＥＡＰ１抗体、抗ＳＬＡＭＦ７／ＣＳ１抗体、抗ＮａＰｉ２Ｂ／ＳＬＣ３４Ａ２抗体、抗ＧＰＮＭＢ抗体、抗ＨＥＲ３（ＥｒｂＢ３）抗体、抗ＭＵＣ１／ＣＤ２２７抗体、抗ＡＸＬ抗体、抗ＣＤ１６６抗体、抗Ｂ７－Ｈ３（ＣＤ２７６）抗体、抗ＰＴＫ７／ＣＣＫ４抗体、抗ＰＲＬＲ抗体、抗ＥＦＮＡ４抗体、抗５Ｔ４抗体、抗ＮＯＴＣＨ３抗体、抗ネクチン４抗体、抗ＴＲＯＰ－２抗体、抗ＣＤ１４２抗体、抗ＣＡ６抗体、抗ＧＰＲ２０抗体、抗ＣＤ１７４抗体、抗ＣＤ７１抗体、抗ＥｐｈＡ２抗体、抗ＬＹＰＤ３抗体、抗ＦＧＦＲ２抗体、抗ＦＧＦＲ３抗体、抗ＦＲα抗体、抗ＣＥＡＣＡＭｓ抗体、抗ＧＣＣ抗体、抗インテグリンＡｖ抗体、抗ＣＡＩＸ抗体、抗Ｐ－カドヘリン抗体、抗ＧＤ３抗体、抗カドヘリン６抗体、抗ＬＡＭＰ１抗体、抗ＦＬＴ３抗体、抗ＢＣＭＡ抗体、抗ＣＤ７９ｂ抗体、抗ＣＤ１９抗体、抗ＣＤ３３抗体、抗ＣＤ５６抗体、抗ＣＤ７４抗体、抗ＣＤ２２抗体、抗ＣＤ３０抗体、抗ＣＤ３７抗体、抗ＣＤ４７抗体、抗ＣＤ１３８抗体、抗ＣＤ３５２抗体、抗ＣＤ２５抗体及び抗ＣＤ１２３抗体からなる群から選択されるモノクローナル抗体である抗体である。

【００２８】

特定の実施形態では、Ａｂは、抗ＣＤ３３抗体である抗ＣＤ３３、抗Ｔｒｏｐ２抗体である抗Ｔｒｏｐ２－１、抗Ｔｒｏｐ２抗体である抗Ｔｒｏｐ２－２、抗ＨＥＲ２抗体であるトラスツズマブ（Ｔｒａｓ）、及び抗ＨＥＲ２抗体であるＴｒａｓ－０１６からなる群から選択される抗体であり、関連配列は次の通りである。

抗ＣＤ３３抗体である抗ＣＤ３３の配列

＞軽鎖－ＬＣ

DIQLTQSPSTLSASVGDRVTITCRASESLDNYGIRFLTWFQQKPGKAPKLLMYAASN
QGSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQTKEVPWSFGQGTKVEVKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVCTKSFNRGEC（配列番号１）

＞重鎖－ＨＣ

EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTITDSNIHWVRQAPGQSLEWIGYIYPYNGG
TDYNQKFKNRATLTVDNPTNTAYMELSSLRSEDTAFYYCVNGNPWLAYWGQGTLV
TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCP
PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG（配列番号２）

抗Ｔｒｏｐ２抗体である抗Ｔｒｏｐ２－１の配列

＞軽鎖－ＬＣ

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDINKYLAWYQQKPGKVPKLLIYSTSTLQSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLQYDDLFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY
SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC（配列番号３）

＞重鎖－ＨＣ

QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTSFDINWVRQAPEQRLEWMGWIFPGDG
NTKYSQKFQGRATITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCVRGEALYYFDYWGQGTL
VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT
FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC

PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG（配列番
号４）
抗Ｔｒｏｐ２抗体である抗Ｔｒｏｐ２－２の配列
＞軽鎖－ＬＣ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDINKYLAWYQQKPGKVPKLLIYSTSTLQSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLQYDDLFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY
SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVCTKSFNRGEC（配列番号５）
＞重鎖－ＨＣ
QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTSFDINWVRQAPEQRLEWMGWIFPGDG
NTKYSQKFQGRATITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCVRGEALYYFDYWGQGTL
VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT
FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC
PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG（配列番
号６）
抗ＨＥＲ２抗体であるトラスツズマブ（Ｔｒａｓ）の配列
＞軽鎖－ＬＣ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSG
VPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSV
FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST
YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC（配列番号７）
＞重鎖－ＨＣ
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGY
TRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQ
GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG（
配列番号８）
抗ＨＥＲ２抗体であるＴｒａｓ－０１６の配列
＞軽鎖－ＬＣ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSG
VPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSV
FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST
YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVCTKSFNRGEC（配列番号９）
＞重鎖－ＨＣ
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGY
TRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQ
GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT

ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG（
配列番号１０）

【００２９】

特定の実施形態では、$D_1-L_1-$及び$D_2-L_2-$はいずれもチオール基を介してＡｂに結合されている。

特定の実施形態では、チオール基の供給源は、標的化部分に存在する鎖内ジスルフィド結合の還元後に形成されるシステイン残基上のチオール基、標的化部分の特定のオリジナルアミノ酸の部位特異的突然変異誘発により形成されるシステイン残基上のチオール基、標的化部分へのシステインの部位特異的挿入により形成されるシステイン残基上のチオール基、及び標的化部分へのシステイン含有ペプチドの部位特異的挿入により形成されるシステイン残基上のチオール基からなる群から選択される。

特定の実施形態では、$D_1-L_1-$及び$D_2-L_2-$はそれぞれ、供給源の異なるチオール基を介してＡｂに結合されている。

特定の実施形態では、$D_1-L_1-$及び$D_2-L_2-$のいずれか一方は、標的化部分に存在する鎖内ジスルフィド結合の還元後に形成されるシステイン残基上のチオール基を介してＡｂに結合され、他方は、標的化部分の特定のオリジナルアミノ酸の部位特異的突然変異誘発により形成されるシステイン残基上のチオール基、標的化部分へのシステインの部位特異的挿入により形成されるシステイン残基上のチオール基、又は標的化部分へのシステイン－含有ペプチドの部位特異的挿入により形成されるシステイン残基上のチオール基を介してＡｂに結合されている。

【００３０】

特定の実施形態では、リガンド薬物複合体は、

Ａｂ－Ｒ０１（２）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－Ｒ０１（８）－Ｅｘ０１（２）、
Ａｂ－Ｒ０１（４）－Ｅｘ０１（４）、
Ａｂ－Ｒ０１（４）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－Ｒ０１（８）－Ｅｘ０１（４）、
Ａｂ－Ｒ０１（２）－Ｅｘ０２（８）、
Ａｂ－Ｒ０１（８）－Ｅｘ０２（２）、
Ａｂ－Ｒ０１（４）－Ｅｘ０２（４）、
Ａｂ－Ｒ０１（２）－Ｅｘ０３（８）、
Ａｂ－Ｒ０１（８）－Ｅｘ０３（２）、
Ａｂ－Ｒ０１（４）－Ｅｘ０３（４）、
Ａｂ－Ｒ０１（２）－Ｅｘ０４（８）、
Ａｂ－Ｒ０１（８）－Ｅｘ０４（２）、
Ａｂ－Ｒ０１（４）－Ｅｘ０４（４）、
Ａｂ－Ｒ０１（２）－Ｅｘ０５（８）、
Ａｂ－Ｒ０１（８）－Ｅｘ０５（２）、
Ａｂ－Ｒ０１（４）－Ｅｘ０５（４）、
Ａｂ－Ｒ０１（２）－Ｅｘ０６（８）、
Ａｂ－Ｒ０１（８）－Ｅｘ０６（２）、
Ａｂ－Ｒ０１（４）－Ｅｘ０６（４）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（２）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（８）－Ｅｘ０１（２）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（４）－Ｅｘ０１（４）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（８）－Ｅｘ０１（４）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（４）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（２）－Ｅｘ０２（８）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（８）－Ｅｘ０２（２）、

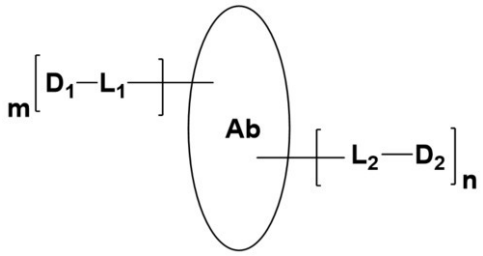
Ａｂ－Ｒ０１－１（４）－Ｅｘ０２（４）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（２）－Ｅｘ０３（８）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（８）－Ｅｘ０３（２）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（４）－Ｅｘ０３（４）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（２）－Ｅｘ０４（８）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（８）－Ｅｘ０４（２）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（４）－Ｅｘ０４（４）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（２）－Ｅｘ０５（８）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（８）－Ｅｘ０５（２）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（４）－Ｅｘ０５（４）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（２）－Ｅｘ０６（８）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（８）－Ｅｘ０６（２）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（４）－Ｅｘ０６（４）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（２）－ＰＢ０１（８）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（２）－ＰＢ０２（８）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（８）－ＰＮＵ０１（２）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（８）－ＰＮＵ０２（２）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（２）－ＣＢＩ０１（８）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（２）－ＣＢＩ０２（８）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（２）－ＣＢＩ０３（８）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（２）－ＰＢＤ０１（８）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（２）－ＰＢＤ０２（８）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（２）－ＰＢＤ－ＣＢＩ０１（８）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（２）－ＰＢＤ－ＣＢＩ０２（８）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（８）－Ｍ０１（２）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（８）－Ｍ０２（２）、
Ａｂ－Ｒ０１－１（８）－Ｍ０３（２）、
Ａｂ－ＡＴ０１（２）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－ＡＴ０２（２）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－ＡＴ０３（２）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－ＡＴ０４（２）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－ＴＡ０１（２）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－ＶＥ０１（２）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－Ｅ０１（２）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－ＲＵ０１（２）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－ＰＡ０１（２）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－ＣＥＰ０１（２）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－ＴＭ０１（２）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－ＴＭ０２（２）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－ＷＥ０１（２）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－ＣＨ０１（２）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－ＣＨ０２（２）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－ＣＨ０３（２）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－ＣＨ０４（２）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－ＤＰ０１（２）－Ｅｘ０１（８）、
Ａｂ－ＤＰ０２（２）－Ｅｘ０１（８）、及び
Ａｂ－ＤＰ０３（２）－Ｅｘ０１（８）
からなる群から選択される。

【００３１】

Ａｂ－Ｒ０１（２）－Ｅｘ０１（８）などの上記リガンド薬物複合体の構造式の意味に

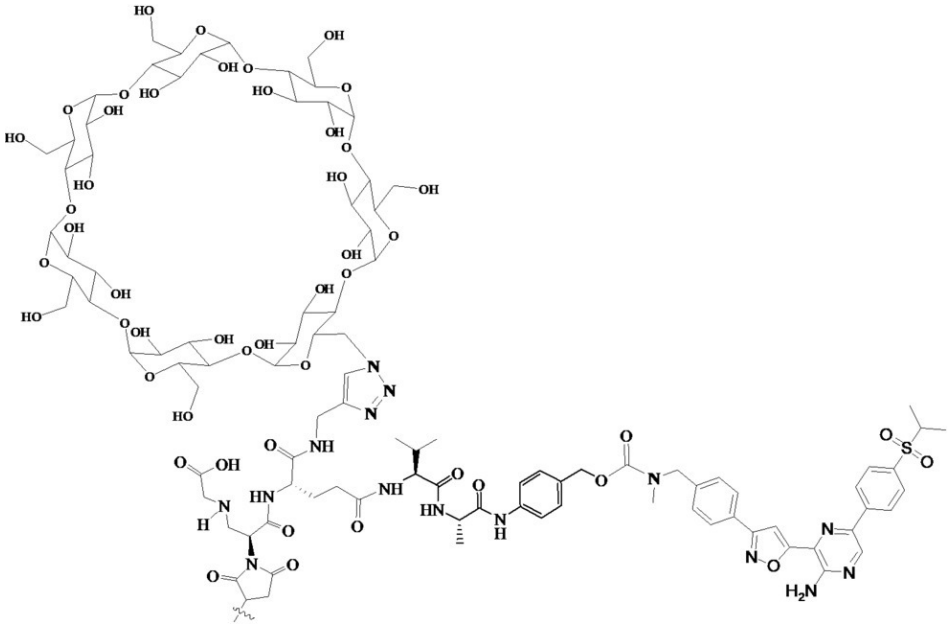
関して、これは式Ｉ：

【化３１】



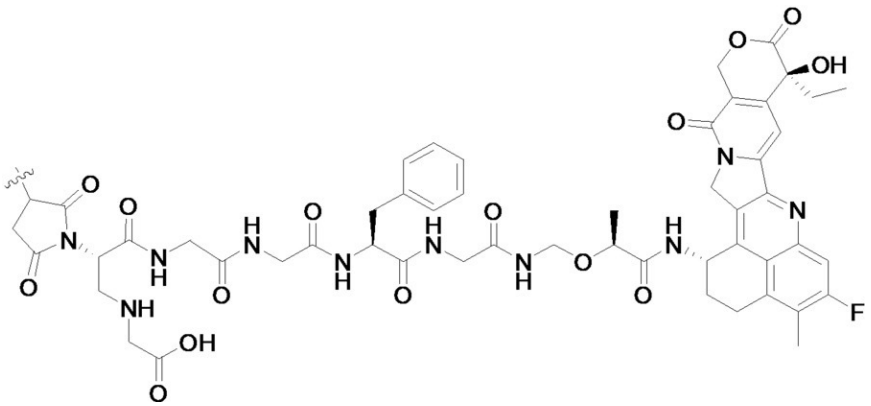

で表されるリガンド薬物複合体において、$D_2-L_2-$はＲ０１、すなわち、

【化３２】



であり、$D_1-L_1-$はＥｘ０１、すなわち

【化３３】

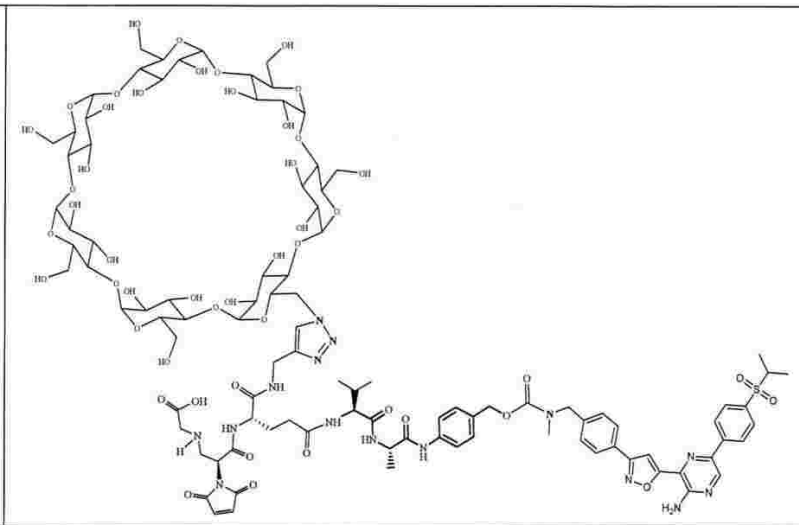
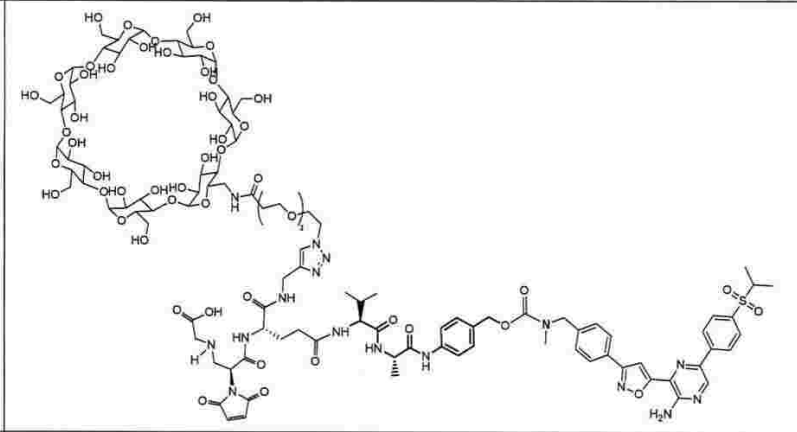
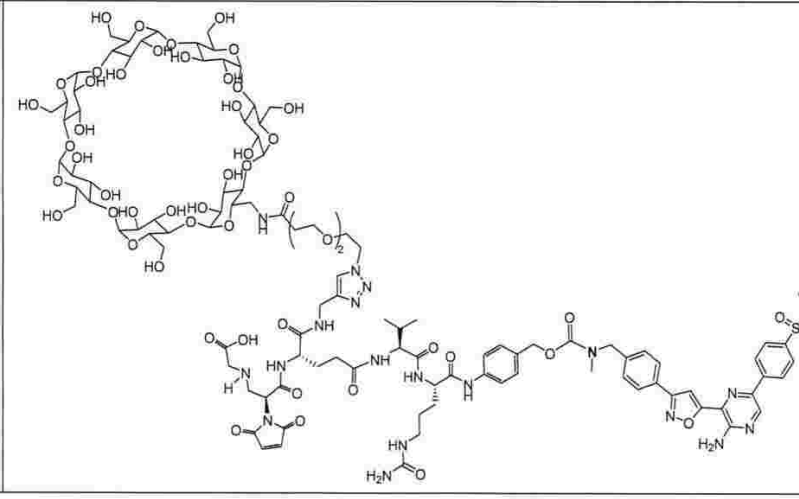


であり、Ａｂに結合されている$D_1-L_1-$の数は８であり、すなわちｍは８であり、Ａｂに結合されている$D_2-L_2-$の数は２であり、すなわちｎは２である。リガンド薬物複合体の他の構造式の意味は、以下を参照して理解することができる。

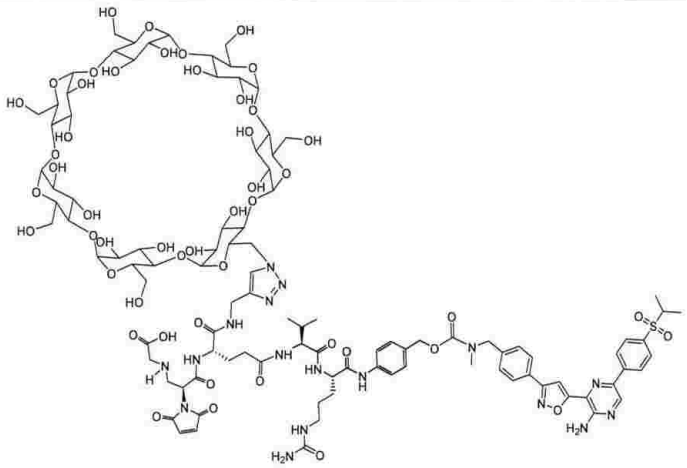
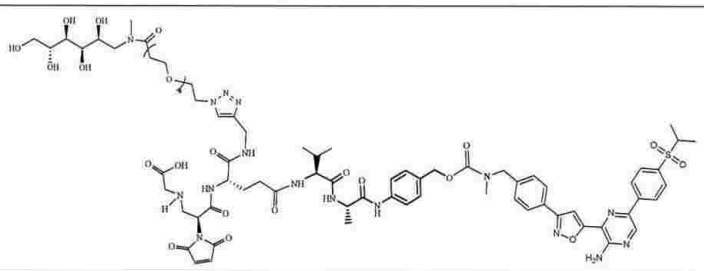
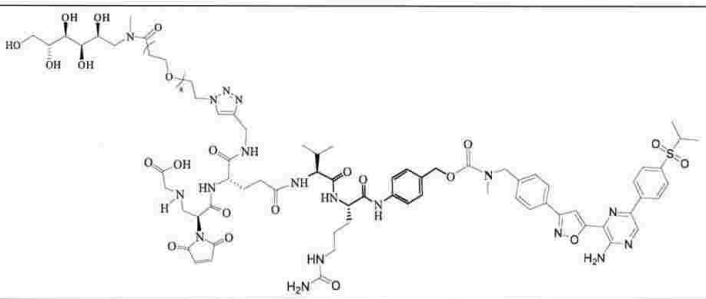
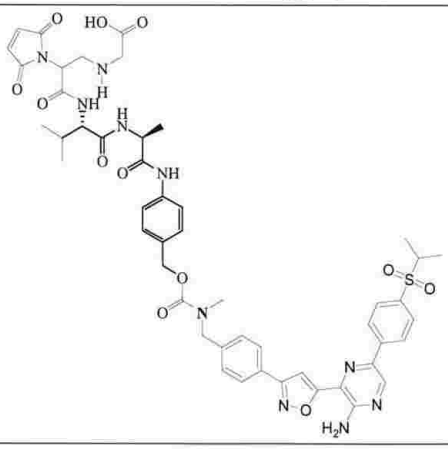
【００３２】

第２の態様において、本発明は、薬物連結単位複合体が以下からなる群から選択される薬物連結単位複合体、又はその立体異性体、そのプロドラッグ、その薬学上許容される塩若しくはその薬学上許容される溶媒和物を提供する。

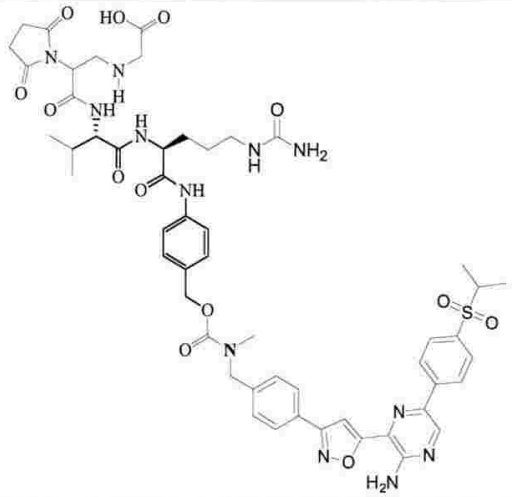
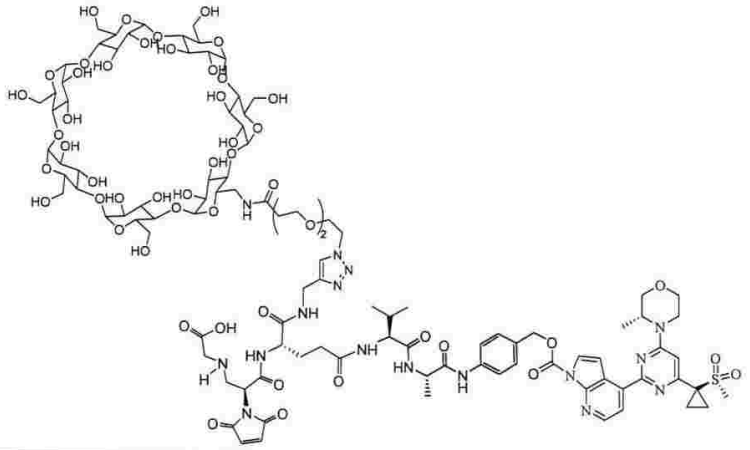
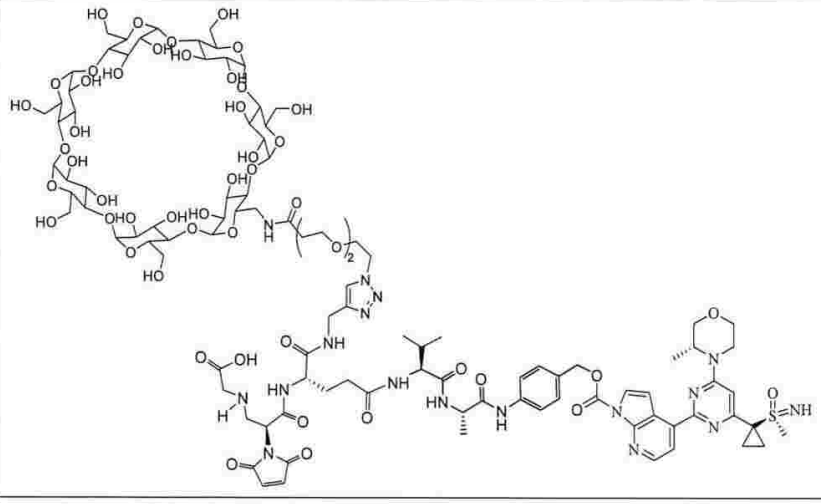
【表３－１】

| | |
|---|---|
| R01’ |  |
| R01-1’ |  |
| R01-2’ |  |

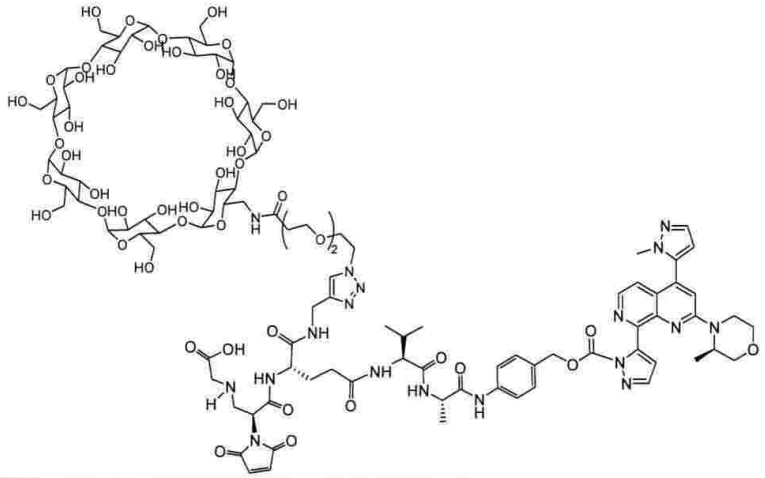
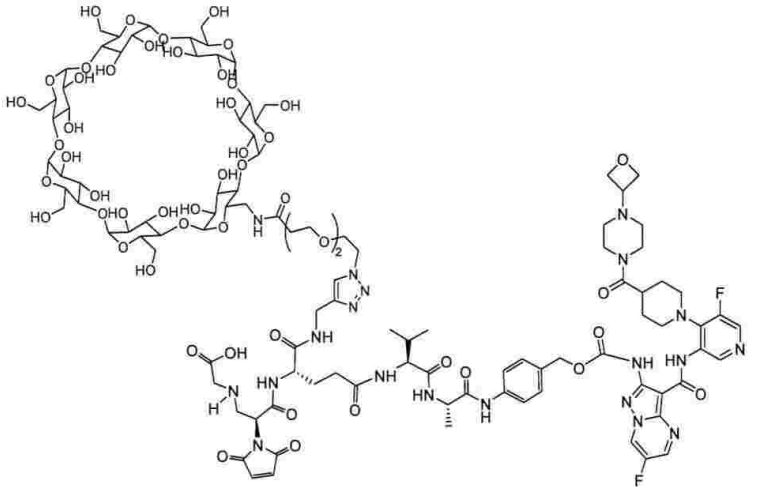
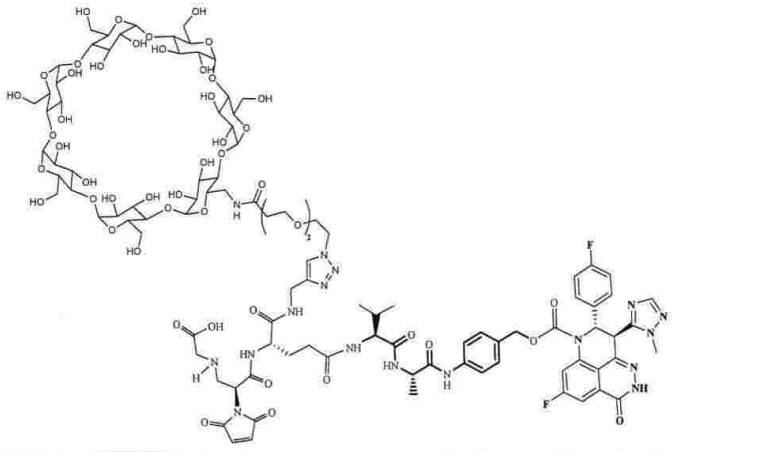
【表３－２】

| | |
|---|---|
| R01-4' |  |
| R02' |  |
| R02-1' |  |
| R03' |  |

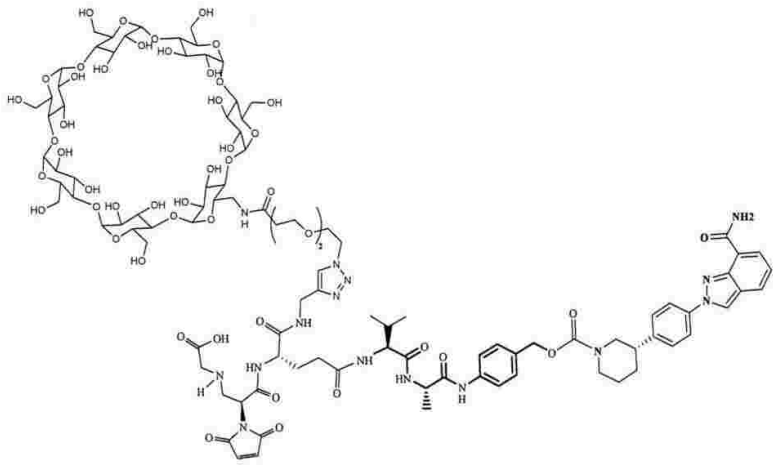
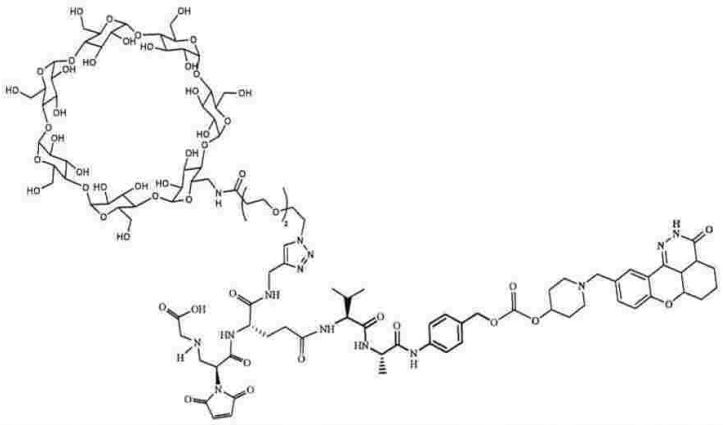
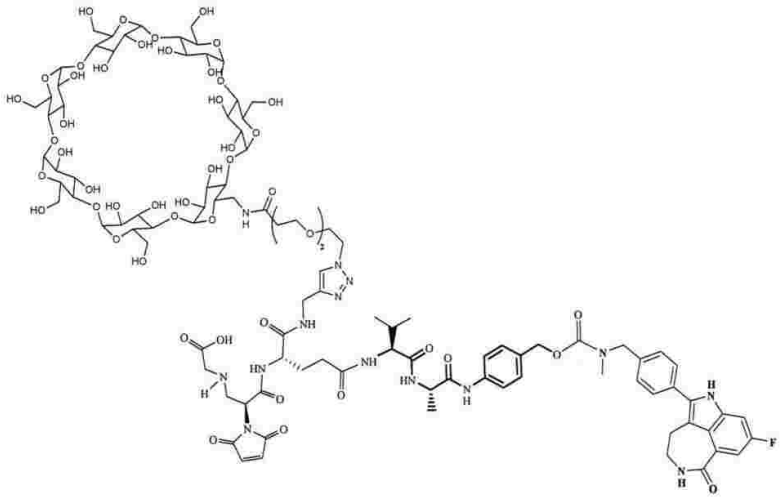
【表３－３】

| | |
|---|---|
| R03-1' |  |
| AT01' |  |
| AT02' |  |

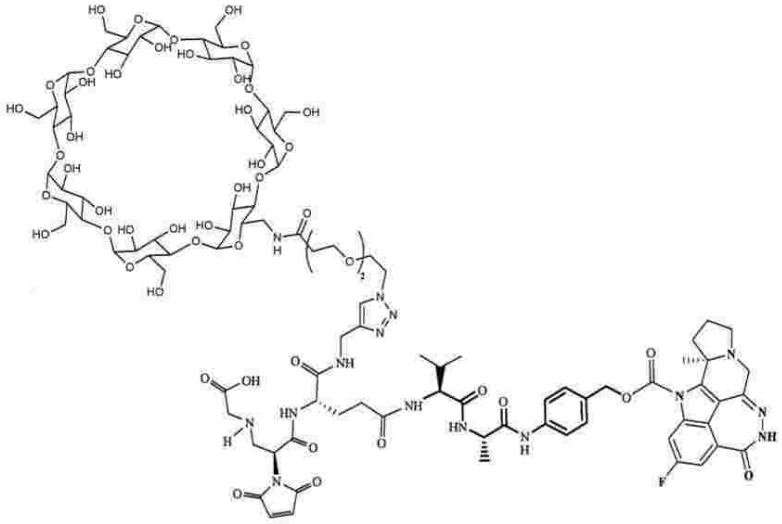
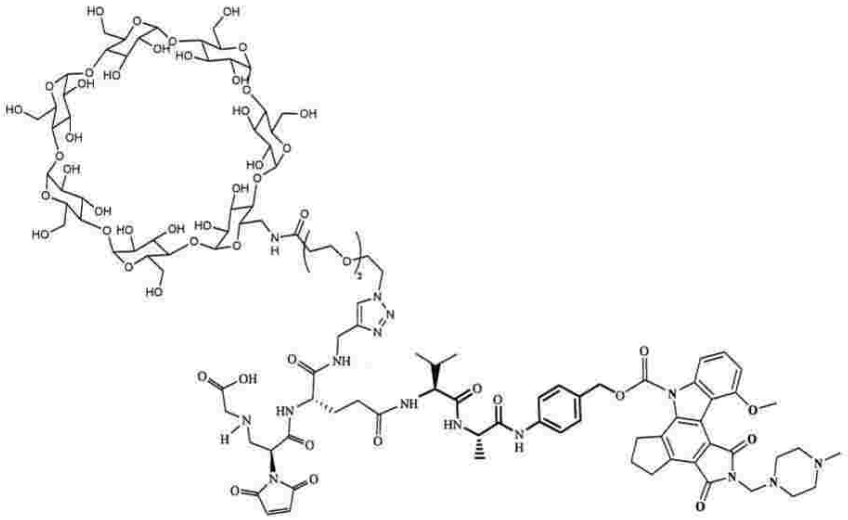
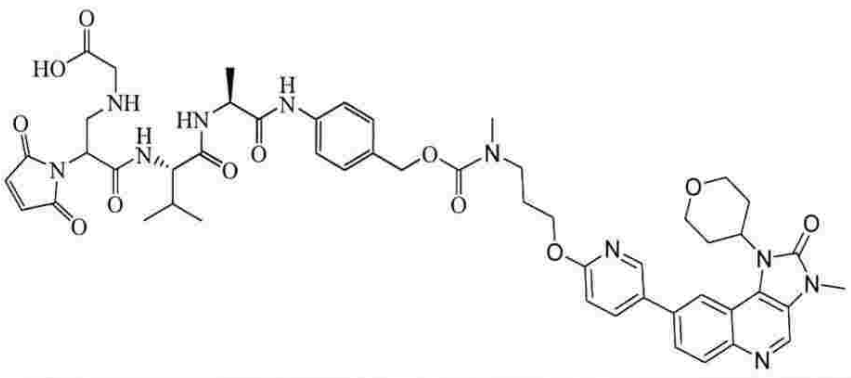
【表３－４】

| | |
|---|---|
| AT03' |  |
| AT04' |  |
| TA01' |  |

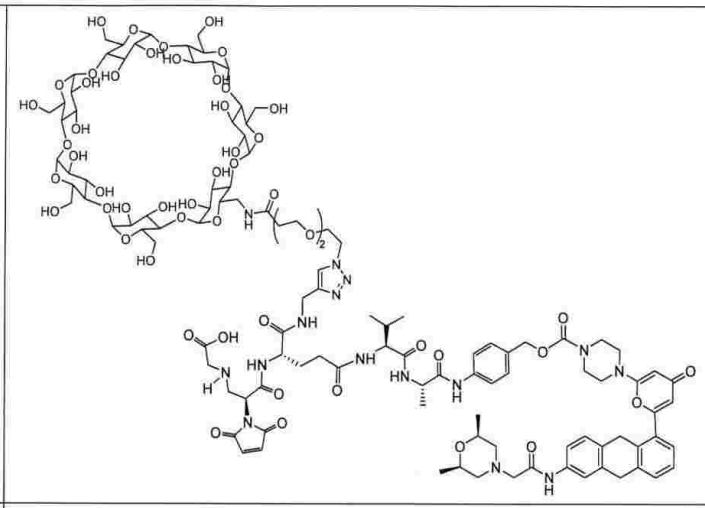
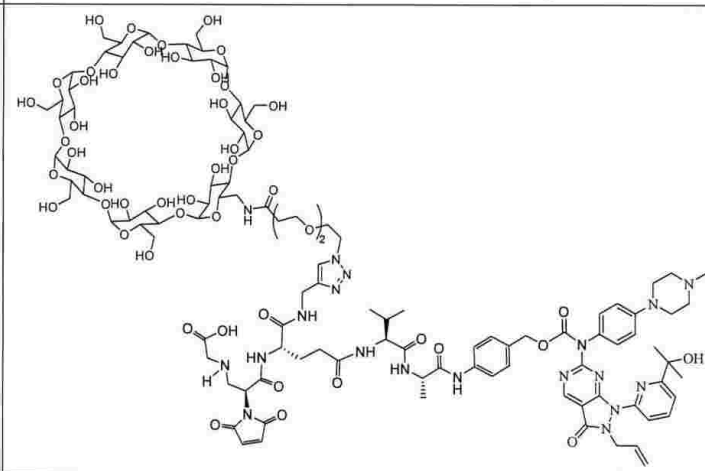
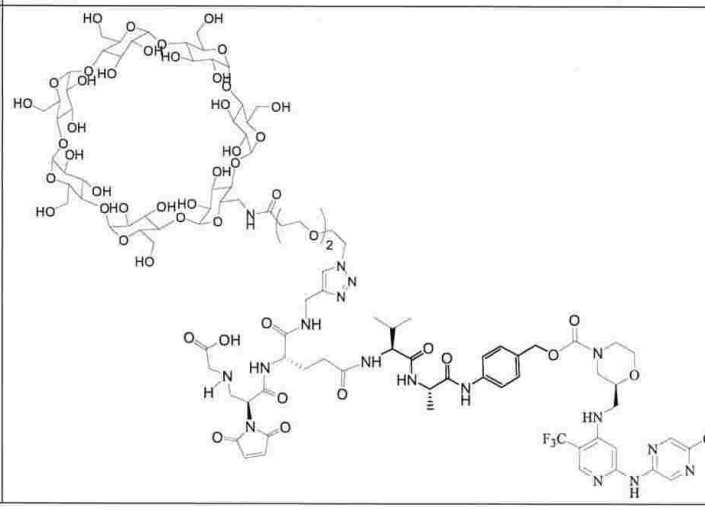
【表３－５】

| | |
|---|---|
| VE01' |  |
| E01' |  |
| RU01' |  |

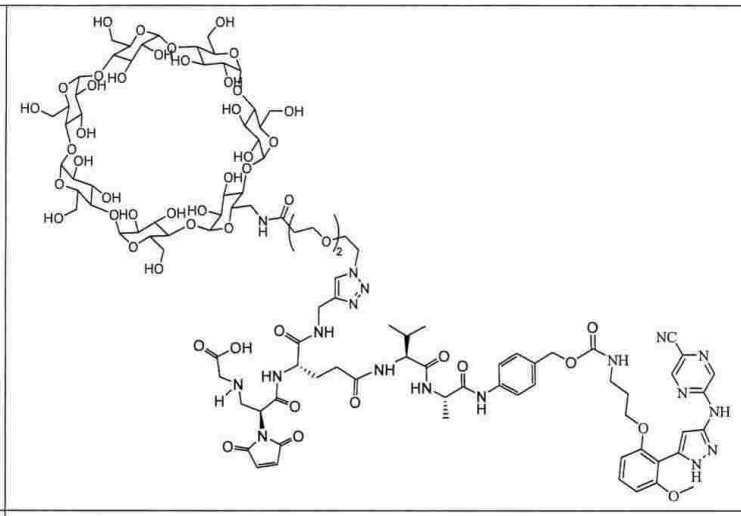
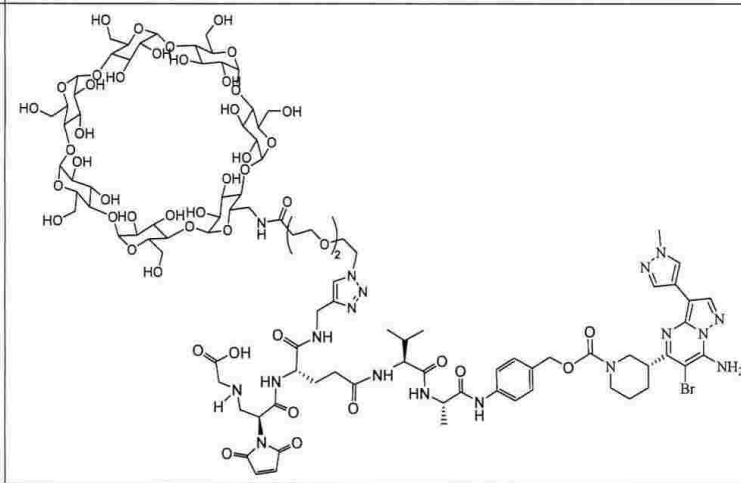
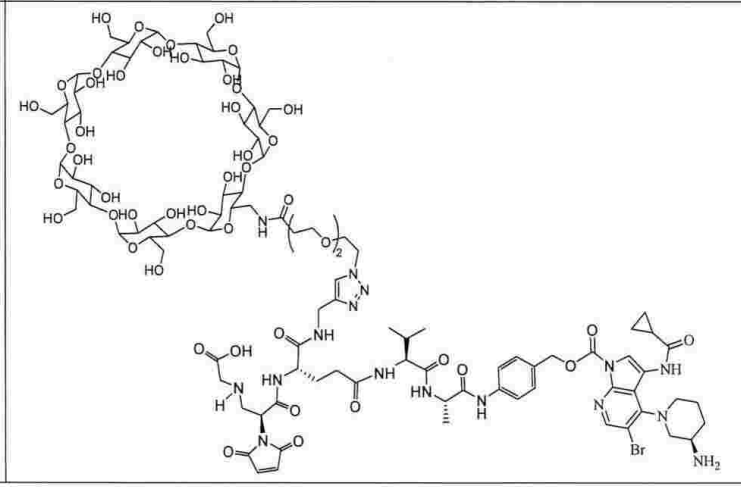
【表３－６】

| | |
|---|---|
| PA01’ |  |
| CEP01’ |  |
| TM01’ |  |

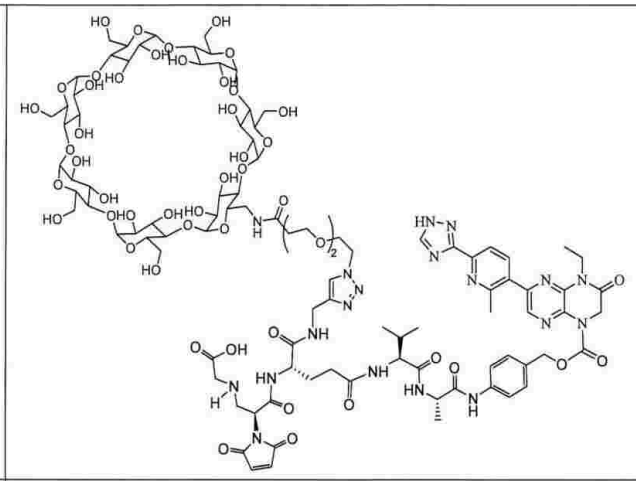
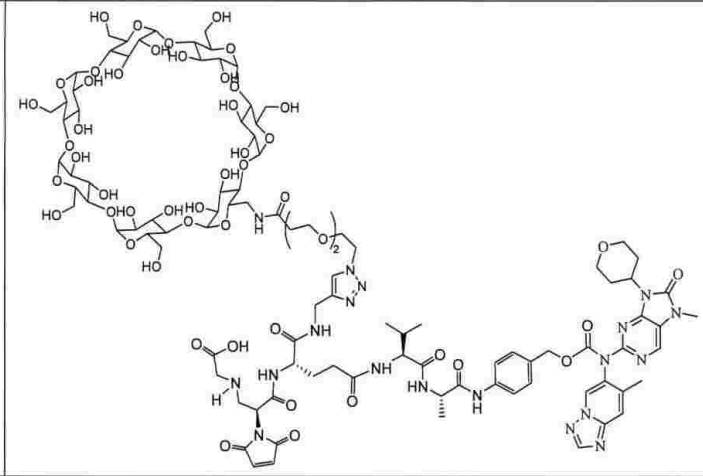
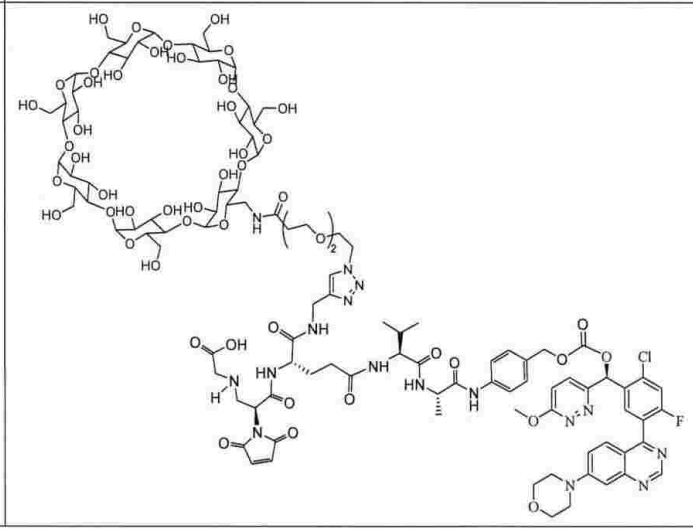
【表３－７】

| | |
|---|---|
| TM02' |  |
| WE01' |  |
| CH01' |  |

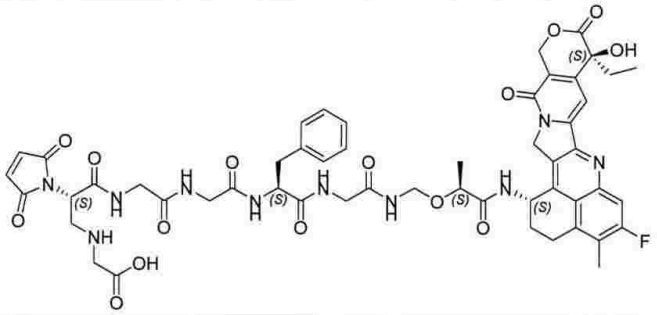
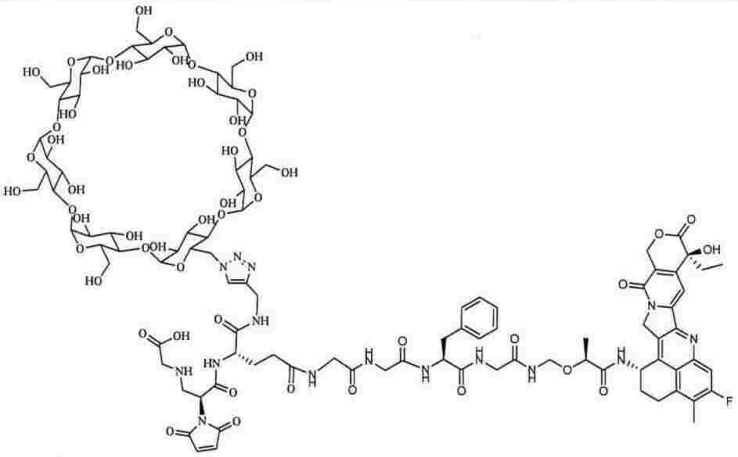
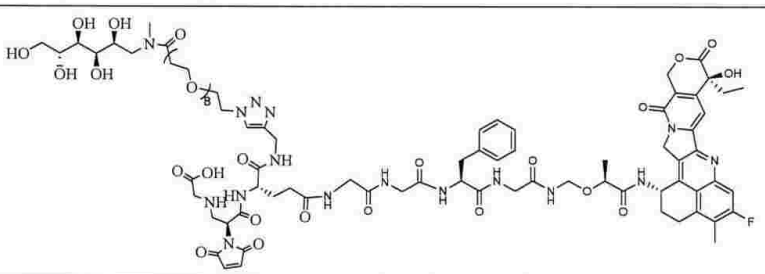
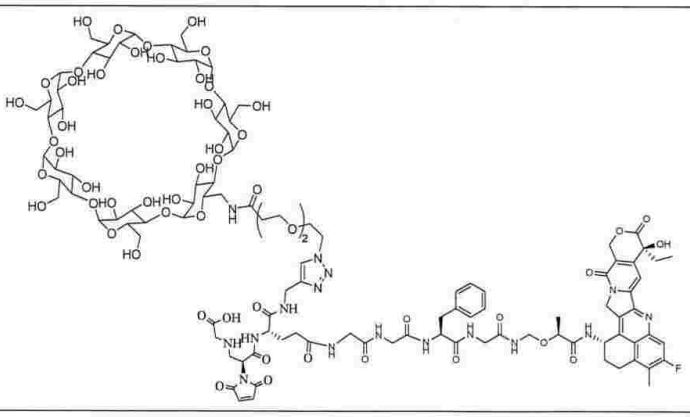
【表３－８】

| | |
|---|---|
| CH02' |  |
| CH03' |  |
| CH04' |  |

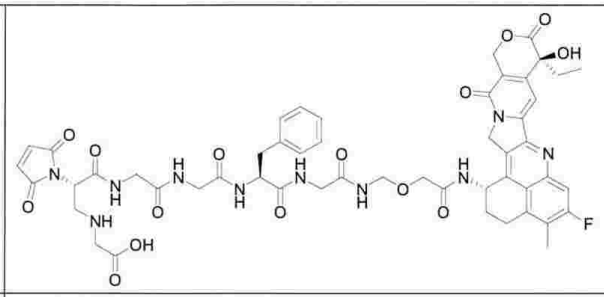
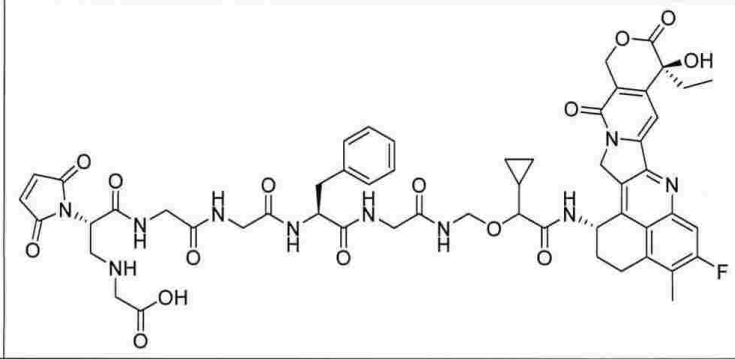
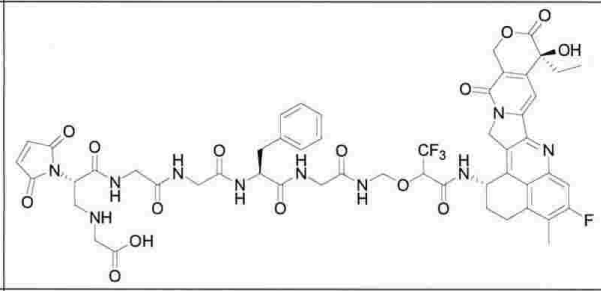
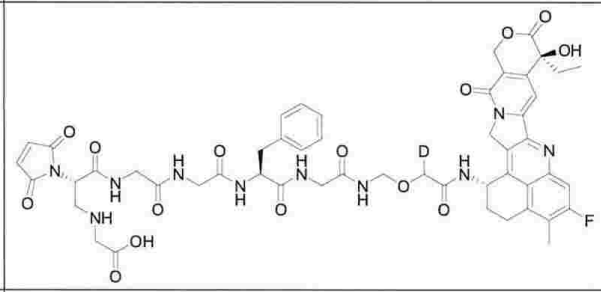
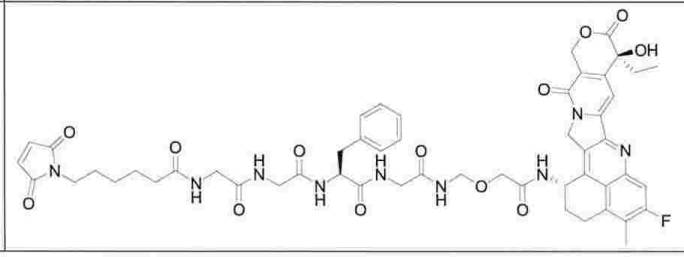
【表３－９】

| | |
|---|---|
| DP01' |  |
| DP02' |  |
| DP03' |  |

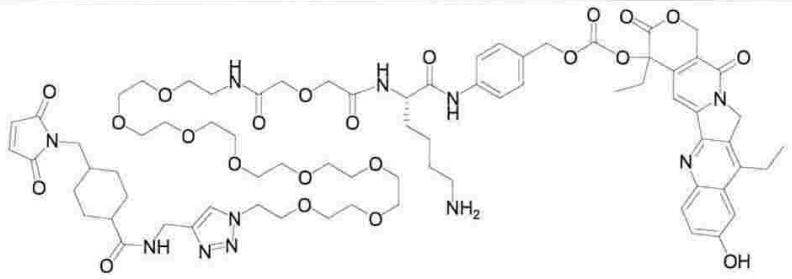
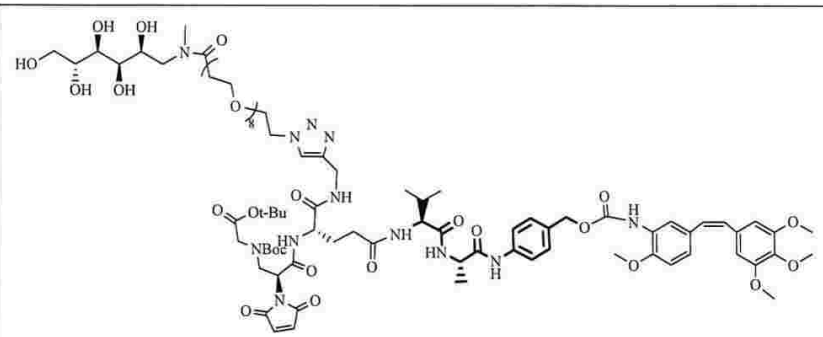
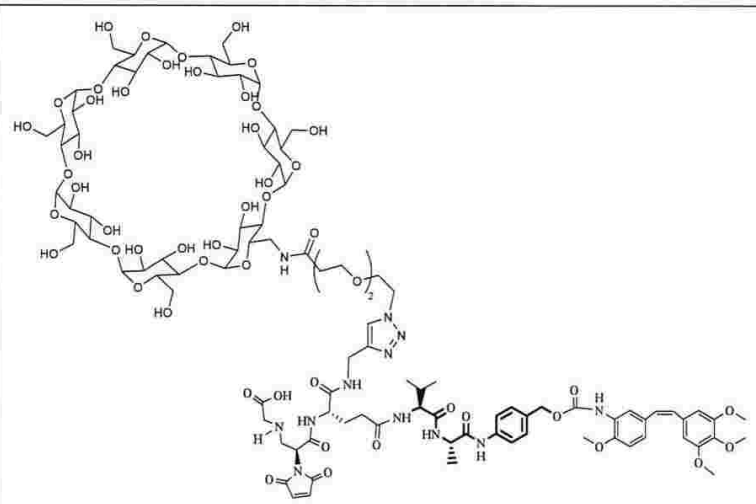
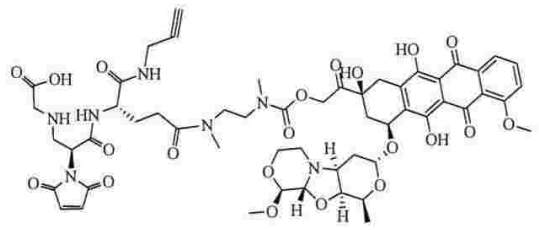
【表３－１０】

| | |
|---|---|
| Ex01' |  |
| Ex02' |  |
| Ex03' |  |
| Ex04' |  |

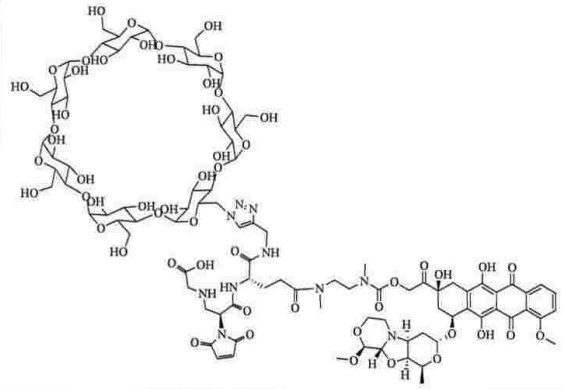
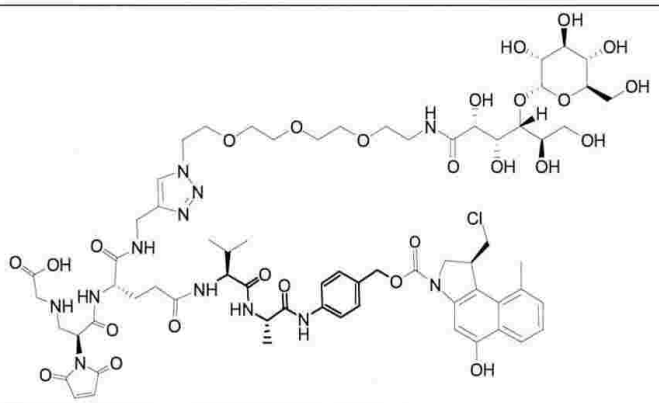
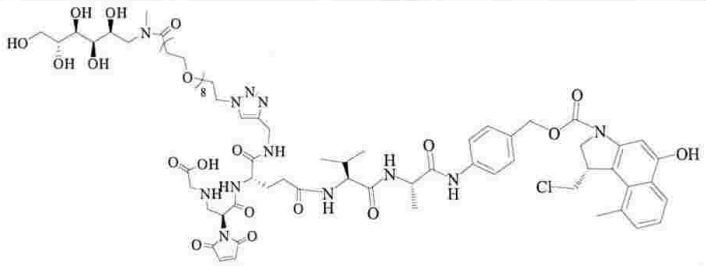
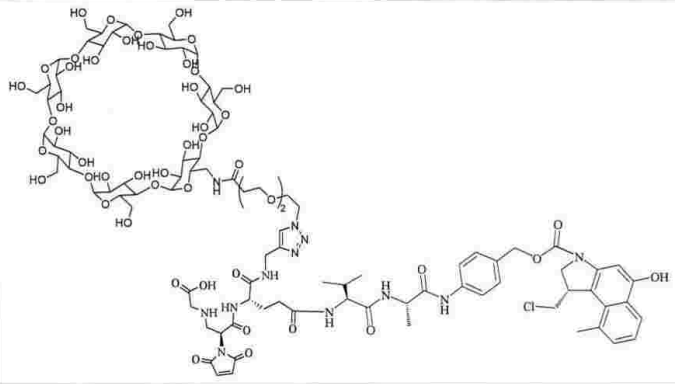
【表３－１１】

| | |
|---|---|
| Ex05’ |  |
| Ex06’ |  |
| Ex07’ |  |
| Ex08’ |  |
| Ex09’ |  |

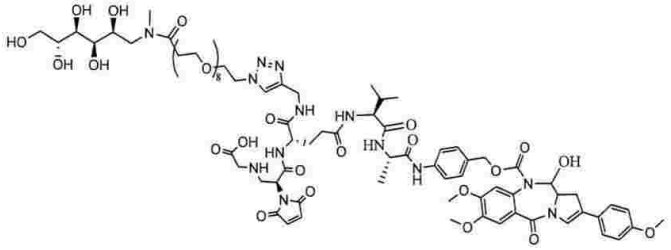
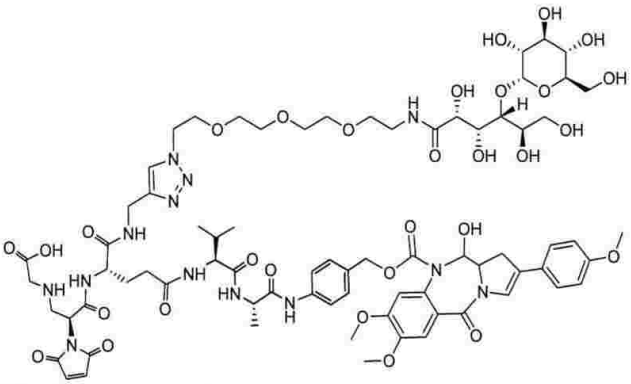
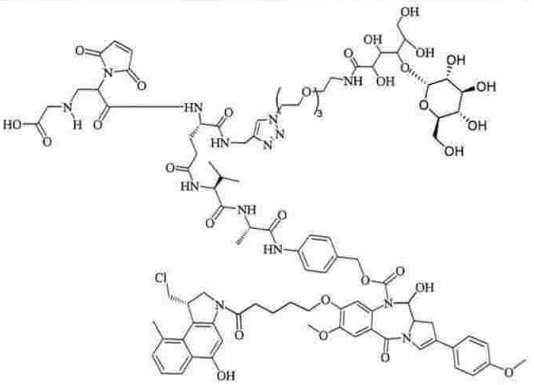
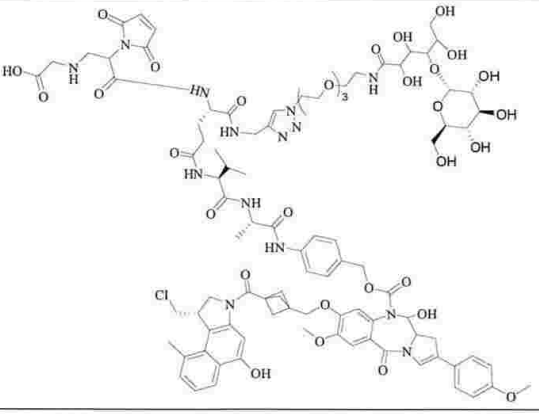
【表３－１２】

| | |
|---|---|
| SN01' |  |
| PB01' |  |
| PB02' |  |
| PNU01' |  |

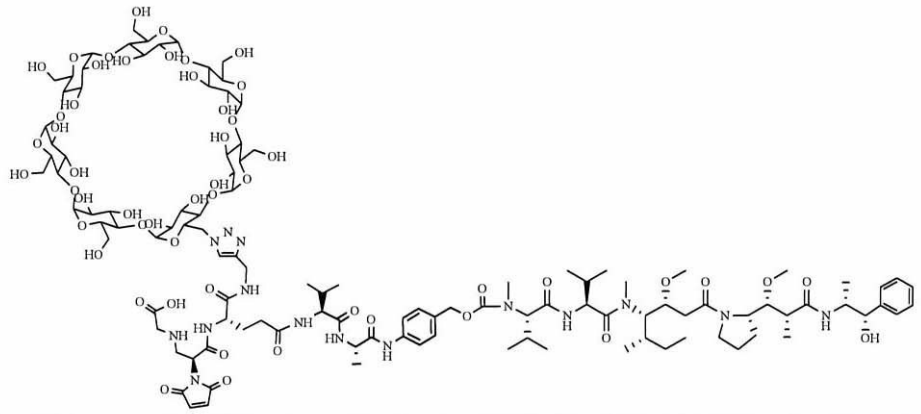
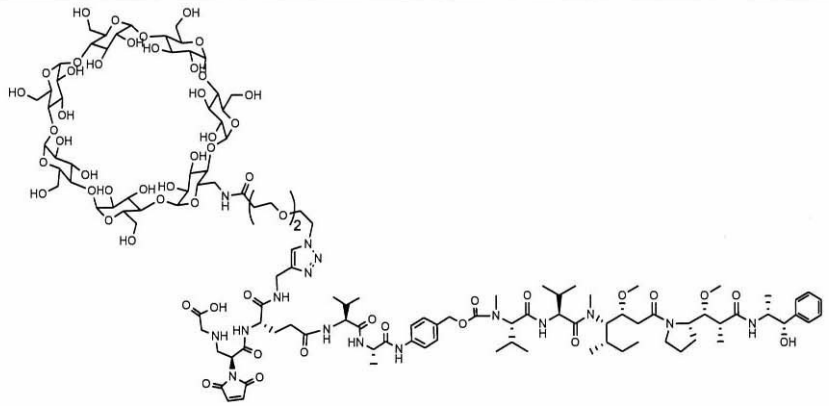
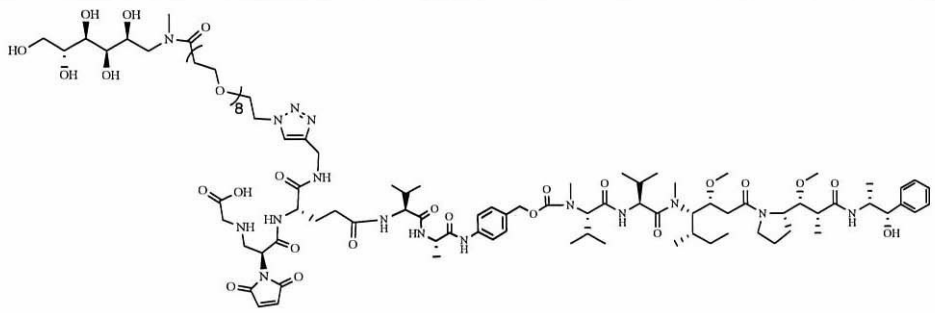
【表３－１３】

| | |
|---|---|
| PNU02' |  |
| CBI01' |  |
| CBI02' |  |
| CBI03' |  |

【表３－１４】

| | |
|---|---|
| PBD01’ |  |
| PBD02’ |  |
| PBD-CBI 01’ |  |
| PBD-CBI 02’ |  |

【表３－１５】

| | |
|---|---|
| M01’ |  |
| M02’ |  |
| M０３’ |  |

【００３３】

第３の態様において、本発明は、上記のようなリガンド薬物複合体、又はその立体異性体、そのプロドラッグ、その薬学上許容される塩若しくはその薬学上許容される溶媒和物、或いは上記のような薬物連結単位複合体又はその立体異性体、そのプロドラッグ、その薬学上許容される塩若しくはその薬学上許容される溶媒和物、及び任意選択により、１以上の佐剤を含む医薬組成物を提供する。

【００３４】

第４の態様において、本発明は、疾患の治療及び／又は予防のための薬剤の調製における、上記のようなリガンド薬物複合体、又はその立体異性体、そのプロドラッグ、その薬学上許容される塩若しくはその薬学上許容される溶媒和物、或いは上記のような薬物連結単位複合体又はその立体異性体、そのプロドラッグ、その薬学上許容される塩若しくはその薬学上許容される溶媒和物、或いは上記のような医薬組成物の使用を提供し、疾患は癌である。

特定の実施形態では、癌は、皮膚癌、リンパ腫、食道癌（例えば、食道腺癌及び食道扁平上皮癌）、脳腫瘍、肺癌（例えば小細胞肺癌及び非小細胞肺癌）、扁平上皮細胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巣癌、腹膜癌、膵臓癌、乳癌、頭頸部癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、腎臓癌、固形腫瘍、非ホジキンリンパ腫、中枢神経系腫

瘍（例えば、神経膠腫、多形性膠芽腫、神経芽腫、神経膠腫又は肉腫）、黒色腫、前立腺癌、甲状腺癌、骨癌、尿路癌、唾液腺癌、白血病（例えば、急性骨髄性白血病）、並びに他の固形腫瘍及び血液腫瘍からなる群から選択される。

特定の実施形態では、癌は、肺癌（例えば小細胞肺癌及び非小細胞肺癌）、扁平上皮細胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巣癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、及び腎臓癌からなる群から選択される。

【００３５】

第５の態様において、本発明は、疾患の治療及び／又は予防において使用するための上記のようなリガンド薬物複合体、又はその立体異性体、そのプロドラッグ、その薬学上許容される塩若しくはその薬学上許容される溶媒和物、或いは上記のような薬物連結単位複合体又はその立体異性体、そのプロドラッグ、その薬学上許容される塩若しくはその薬学上許容される溶媒和物、或いは上記のような医薬組成物を提供し、疾患は癌である。

特定の実施形態では、癌は、皮膚癌、リンパ腫、食道癌（例えば、食道腺癌及び食道扁平上皮癌）、脳腫瘍、肺癌（例えば小細胞肺癌及び非小細胞肺癌）、扁平上皮細胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巣癌、腹膜癌、膵臓癌、乳癌、頭頸部癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、腎臓癌、固形腫瘍、非ホジキンリンパ腫、中枢神経系腫瘍（例えば、神経膠腫、多形性膠芽腫、神経芽腫、神経膠腫又は肉腫）、黒色腫、前立腺癌、甲状腺癌、骨癌、尿路癌、唾液腺癌、白血病（例えば、急性骨髄性白血病）、並びに他の固形腫瘍及び血液腫瘍からなる群から選択される。

特定の実施形態では、癌は、肺癌（例えば小細胞肺癌及び非小細胞肺癌）、扁平上皮細胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巣癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、及び腎臓癌からなる群から選択される。

【００３６】

第６の態様において、本発明は、疾患の治療及び／又は予防のための方法を提供し、疾患は癌であり、方法は、必要とする対象に予防上及び／又は治療上有効な量の上記のようなリガンド薬物複合体、又はその立体異性体、そのプロドラッグ、その薬学上許容される塩若しくはその薬学上許容される溶媒和物、或いは上記のような薬物連結単位複合体又はその立体異性体、そのプロドラッグ、その薬学上許容される塩若しくはその薬学上許容される溶媒和物、或いは上記のような医薬組成物を投与することを含む。

特定の実施形態では、癌は、皮膚癌、リンパ腫、食道癌（例えば、食道腺癌及び食道扁平上皮癌）、脳腫瘍、肺癌（例えば小細胞肺癌及び非小細胞肺癌）、扁平上皮細胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巣癌、腹膜癌、膵臓癌、乳癌、頭頸部癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、腎臓癌、固形腫瘍、非ホジキンリンパ腫、中枢神経系腫瘍（例えば、神経膠腫、多形性膠芽腫、神経芽腫、神経膠腫又は肉腫）、黒色腫、前立腺癌、甲状腺癌、骨癌、尿路癌、唾液腺癌、白血病（例えば、急性骨髄性白血病）、並びに他の固形腫瘍及び血液腫瘍からなる群から選択される。

特定の実施形態では、癌は、肺癌（例えば小細胞肺癌及び非小細胞肺癌）、扁平上皮細胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巣癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、及び腎臓癌からなる群から選択される。

【００３７】

用語の定義

本発明において、特に断りのない限り、本明細書で使用される科学用語及び技術用語は、当業者が一般に理解している意味を有する。又、細胞培養、分子遺伝学、核酸化学、免疫学の研究手法は、本明細書で使用される場合、全て、関連分野で広く使用されている従来の手法である。しかしながら、本発明をより良く理解するために、関連用語の定義及び説明を以下に示す。

本発明において、用語「薬学上許容される塩」の例は、薬学上許容される陰イオンを生じる有機酸から形成される有機酸付加塩であり、限定されるものではないが、ギ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、安息香酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、α－ケトグルタル酸塩、α－グリセロリン酸塩、アル

キルスルホン酸塩又はアリールスルホン酸塩が含まれ；好ましくは、スルホン酸アルキルは、スルホン酸メチル又はスルホン酸エチルであり；スルホン酸アリールは、スルホン酸ベンゼン又はスルホン酸ｐ－トルエンである。好適な無機塩が又、形成可能であり、限定されるものではないが、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、重炭酸塩及び炭酸塩、硫酸塩又はリン酸塩などが含まれる。

薬学上許容される塩は、当技術分野で周知の標準的手順を用いて、例えば、十分な量の塩基性化合物を薬学上許容される陰イオンを提供する好適な酸と反応させることによって得ることができる。

【００３８】

本発明において、「プロドラッグ」という用語は、生物学的条件下（ｉｎ　ｖｉｔｒｏ又はｉｎ　ｖｉｖｏ）で加水分解、酸化、又は他の反応を経て本発明の化合物を提供することができる誘導体を指す。プロドラッグは、生物学的条件下でこの反応によって初めて有効化合物となるか、又は非反応型では活性を持たないか、若しくは低い活性しか持たない。プロドラッグは一般に、Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff, 第5版)に記載されているものなどの周知の方法を用いて調製され得る。

【００３９】

本明細書に記載されている化合物の立体異性体は、化学名で（Ｒ）異性体又は（Ｓ）異性体と明記されている場合、それぞれ（Ｒ）異性体又は（Ｓ）異性体として優勢な配置を有すると理解すべきである。不斉炭素原子はいずれも（Ｒ）配置、（Ｓ）配置又は（Ｒ，Ｓ）配置、好ましくは（Ｒ）配置又は（Ｓ）配置で存在し得る。

本発明において、「溶媒和化合物」又は「溶媒和物」という用語は、互換的に使用することができ、特定の溶媒分子と組み合わせて存在する化合物を指す。この組合せは、一水和物若しくは二水和物などの化学量論的量の特定の溶媒を含んでもよく、又は任意の量の水を含んでもよく、別の例として、メタノール又はエタノールを使用して「アルコラート」を形成してもよく、これも又、化学量論的であっても非化学量論的であってもよい。「溶媒和物」という用語は、本明細書で使用される場合、固体形態を指し、すなわち、溶媒の溶液中の化合物は溶媒和される場合があるが、本明細書で使用する用語が指す溶媒和物ではない。

本発明において、「重水素化物」という用語は、化合物中の１個以上の水素原子を重水素原子で置換することによって得られる物質を指す。

【００４０】

本発明において、佐剤とは、薬物の製造及び処方の際に使用される賦形剤及び添加剤を指し、有効成分の他に、安全性が合理的に評価され、医薬製剤に配合される物質を指す。佐剤は、成形、ビヒクルとしての作用、及び安定性の向上の他、可溶化、溶解補助、持続放出、制御放出などの重要な機能を有し、薬物の品質、安全性、及び有効性に影響を及ぼす可能性のある重要な成分である。それらは供給源によって、天然物質、半合成物質、及び完全合成物質に分けることができる。それらは役割及び用途によって、溶剤、噴射剤、可溶化剤、補助溶剤、乳化剤、着色剤、結合剤、崩壊剤、増量剤、滑沢剤、湿潤剤、浸透圧調整剤、安定剤、流動促進剤、香味剤、保存剤、沈殿防止剤、コーティング剤、香料、固結防止剤、抗酸化剤、キレート剤、浸透促進剤、ｐＨ調整剤、緩衝剤、可塑剤、界面活性剤、発泡剤、消泡剤、増粘剤、封入剤、保湿剤、吸収剤、希釈剤、凝集剤及び解膠剤、濾過助剤、放出遅延剤などに分けることができる。それらは投与経路によって、経口投与、注射、粘膜投与、経皮投与又は局所投与、鼻腔又は口腔吸入投与、眼内投与などに分けることができる。同じ佐剤が医薬製剤の異なる投与経路に使用でき，異なる役割及び用途を持つ。

【００４１】

本発明において、医薬組成物は、投与経路に応じて様々な適切な剤形に調製することができる。例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒、経口溶液、経口懸濁液、経口エマルション、散剤、チンキ、シロップ、注射剤、坐剤、軟膏、クリーム、ペースト、眼科製剤、丸剤、

インプラント、エアロゾル、粉末エアロゾル、スプレーなど。ここで、医薬組成物又は適切な剤形は、０．０１ｍｇ～１０００ｍｇ、適切には０．１ｍｇ～８００ｍｇ、好ましくは０．５～５００ｍｇ、好ましくは０．５～３５０ｍｇ、特に好ましくは１～２５０ｍｇの本明細書に記載されるような化合物又はその薬学上許容される塩又は複合体を含有し得る。

医薬組成物は、注射剤、注射用無菌散剤、及び注射用濃縮溶液を含む注射剤の形態で投与することができる。ここで、使用可能なビヒクル及び溶剤としては、水、リンゲル液及び等張性塩化ナトリウム溶液が挙げられる。更に、モノグリセリド又はジグリセリドなどの無菌不揮発性油も溶剤又は懸濁媒として使用することができる。

【００４２】

本発明において、「治療」という用語は、一般に、必要とされる薬理学的及び／又は生理学的効果の獲得を指す。その効果は、疾患又はその症状を完全に又は部分的に予防するという点では予防的であり得、並びに／又は疾患及び／若しくは疾患による副作用を部分的に若しくは完全に安定化若しくは治癒するという点では治療的であり得る。本明細書で使用される場合、「治療」という用語は、患者における疾患のいずれの治療も包含し、これには、（ａ）疾患若しくはその症状に感受性があるが、まだ疾患若しくはその症状を有すると診断されていない患者において、疾患若しくはその症状を予防すること、（ｂ）疾患の症状を抑制すること、すなわち、その発症を阻止すること、又は（ｃ）疾患の症状を緩和すること、すなわち、疾患若しくはその症状の退縮を引き起こすことが含まれる。

本発明において、「対象」という用語には、ヒト又は非ヒト動物が含まれる。例示的なヒト個体には、疾患（例えば、本明細書に記載される疾患）を有するヒト個体（患者と呼ばれる）又は正常なヒト個体が含まれる。本明細書で使用される「非ヒト動物」という用語には、非哺乳動物（例えば、鳥類、両生類、爬虫類）並びに哺乳動物、例えば、非ヒト霊長類、家畜及び／又は飼育動物（例えば、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウシ、ブタなど）などの全ての脊椎動物が含まれる。

本発明において、「有効量」という用語は、投与した際に、治療される病態の１以上の症状をある程度緩和する化合物の量を指す。

【００４３】

本発明において、「標的化部分」という用語は、細胞表面の標的（又は標的の一部）と特異的に結合し得る複合体の部分を指す。複合体は、標的化部分と標的との相互作用によって特定の細胞集団に送達することができる。好ましくは、標的化部分は抗体である。

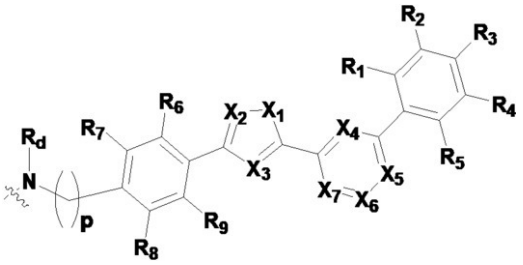
本発明において、最も広義で解釈される「抗体」という用語には、必要な生物活性を有する限り、無傷モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、及び少なくとも２つの無傷抗体から形成される多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）が含まれる。本発明において、「抗体」及び「免疫グロブリン」という用語は、互換的に使用され得る。

本発明において、「モノクローナル抗体」という用語は、実質的に均質な抗体の集団の抗体を指し、すなわち、その集団を構成する抗体は、存在し得る少数の自然突然変異以外は全く同じである。モノクローナル抗体は、１つの抗原決定基（エピトープ）に対して高い特異性を有するが、これに対して、ポリクローナル抗体は、異なる決定基（エピトープ）に対する異なる抗体を含む。特異性の他、モノクローナル抗体は、他の抗体が混入することなく合成できるという利点がある。本明細書で使用される修飾語「モノクローナル」とは、抗体が実質的に均質な抗体の集団に由来することを特徴とすることを示し、特定の方法で調製されなければならないと理解されるべきではない。

本発明の特定の実施形態では、モノクローナル抗体には又、特にキメラ抗体が含まれ、すなわち、重鎖及び／又は軽鎖の部分が特定のタイプ、クラス又はサブクラスの抗体と同一又は相同であり、必要な生物活性を有する限り、残りの部分が別のタイプ、クラス又はサブクラスの抗体と同一又は相同である（例えば、ＵＳ４，８１６，５６７及びMorrison et al, 1984, PNAS, 81: 6851-6855参照）。使用可能なキメラ抗体としては、非ヒト霊長類（例えば、古代ザル、オランウータンなど）由来の可変領域抗原結合配列とヒト定常領域配列を含む霊長類化抗体が含まれる。

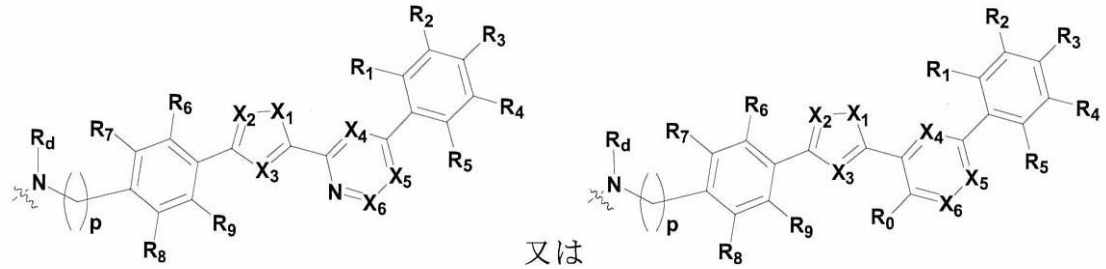
【００４４】
本発明において、「抗体フラグメント」という用語は、抗体の一部、好ましくは、抗原結合領域又は可変領域を指す。抗体フラグメントの例としては、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｄ、Ｆｖ、ｄＡｂ、及び相補性決定領域フラグメント、ダイアボディ、直鎖抗体、及び一本鎖抗体分子が挙げられる。
本発明において、「二重特異性抗体」という用語は、「二機能性抗体複合体」とも呼ばれ、結合腕を介して第１の抗体（フラグメント）及び第２の抗体（フラグメント）により形成された複合体を指し、個々の抗体の活性を保持するので、二機能性及び二重特異性である。
本発明において、「多重特異性抗体」という用語には、例えば、３つの異なる抗原結合特異性を有する抗体である三重特異性抗体、及び４つの異なる抗原結合特異性を有する抗体である四重特異性抗体が含まれる。
本発明において、「無傷抗体」という用語は、抗原結合可変領域及び軽鎖定常領域（ＣＬ）、重鎖定常領域（ＣＨ１、ＣＨ２、及びＣＨ３）を含む抗体を指す。定常領域は、天然配列（例えば、ヒト天然定常領域配列）又はそのアミノ酸配列変異体であり得る。無傷抗体は、好ましくは、１以上のエフェクター機能を有する無傷抗体である。
【００４５】
本発明において、非ヒト（例えば、マウス）抗体の「ヒト化」形態とは、最小限の非ヒト免疫グロブリン配列を含むキメラ抗体を指す。ほとんどのヒト化抗体は、ヒトレシピエント免疫グロブリンの超可変領域残基を、必要な特異性、親和性、及び機能を有する非ヒト（例えば、マウス、ラット、ウサギ、又は非ヒト霊長類）超可変領域残基（ドナー抗体）に置き換えることによって得られる。特定の実施形態では、ヒト免疫グロブリンのフレームワーク領域（ＦＲ）残基も又、非ヒト残基に置き換えられる。更に、ヒト化抗体は又、レシピエント抗体又はドナー抗体には存在しない残基を含んでもよい。これらの修飾は、抗体の性能を更に最適化するために行われる。ヒト化抗体は一般に、全て又は実質的に全ての超可変ループが非ヒト免疫グロブリンに相当し、ＦＲが完全に又は実質的に完全にヒト免疫グロブリンの配列である少なくとも１つ、一般には２つの可変領域を含む。ヒト化抗体は又、免疫グロブリン定常領域（Ｆｃ、一般に、ヒト免疫グロブリンＦｃ）の少なくとも一部も含み得る。詳細については、例えば、Jones et al, 1986, Nature, 321: 522-525; Riechmann et al, 1988, Nature, 332: 323-329;及びPresta, 1992, Curr Op Struct Bwl 2: 593-596を参照。
本明細書で使用されるモノクローナル抗体は、いくつかの方法によって作製可能である。例えば、本明細書で使用されるモノクローナル抗体は、様々な種（マウス、ハムスター、ラット、及びヒト細胞を含む）を用いたハイブリドーマ法（例えば、Kohler et al, 1975, Nature, 256: 495参照）によって得てもよいし、又は組換えＤＮＡ技術（例えば、ＵＳ４，８１６,５６７参照）によって作製してもよいし、又はファージ抗体ライブラリー（例えば、Clackson et al, 1991, Nature, 352: 624-628; and Marks et al, 1991, Journal of Molecular Biology, 222: 581-597参照）から単離してもよい。
【００４６】
本発明において、特に明示しない限り、「各…は独立に、から選択される」及び「…はそれぞれ独立に、から選択される」という表現は互換的であり、広義に理解されるべきであり、これは、異なる群において同一若しくは異なる記号によって表される特定の選択肢が互いに影響しないこと、又は同じ群において同一若しくは異なる記号によって表される特定の選択肢が互いに影響しないことを意味する。
本発明において、式Ａ：

【化３４】



で表される構造で、$X_7$は、Ｎ、又はＣ（$R_0$）から選択され、これは、式Ａで表される構造が

【化３５】




であることを意味する。他の同様の定義は、以下を参照して理解することができる。

【００４７】

本発明において、「直接結合」という用語は、その両側の基が直接連結されていることを意味し、例えば、$L_1$は$L_{11}$－$L_{12}$－$L_{13}$－$L_{14}$であり、$L_{13}$が直接結合である場合、$L_1$は$L_{11}$－$L_{12}$－$L_{14}$であり、すなわち、$L_{12}$は、$L_{14}$に直接連結されている。他の類似の定義は、以下を参照して理解することができる。

本発明の各部分において、本発明の化合物の置換基は、基のタイプ又は範囲に従って開示される。本発明はこれらの基のタイプ及び範囲の様々なメンバーの各独立した二次的組合せを含むことを特に示す。例えば、「Ｃ１－Ｃ６アルキル」という用語は、独立に開示されるメチル、エチル、Ｃ３アルキル、Ｃ４アルキル、Ｃ５アルキル、及びＣ６アルキルを特に指す。

本発明において、「アルキル」という用語は、示された数の炭素原子を有する分岐鎖及び直鎖飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意味する。例えば、「Ｃ１－Ｃ６アルキル」という用語は、１～６個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖アルキルを指し、例えば、「Ｃ１－Ｃ３アルキル」又は「Ｃ１－Ｃ４アルキル」、メチル、エチルなどが含まれ、具体例としては、限定されるものではないが、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、ヘキシルが挙げられる。

【００４８】

本発明において、「Ｃ１－Ｃ４アルキル」という用語は、１～４個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖アルキルを指し、例えば、「Ｃ１－Ｃ３アルキル」、メチル、エチルなどが含まれ、具体例としては、限定されるものではないが、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチルが挙げられる。

本発明において、「重水素化アルキル」という用語は、アルキルの１個以上の水素原子を重水素原子で置換することによって得られる基を指す。ここで、アルキルは、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ４アルキル又はＣ１－Ｃ３アルキルであり得る。アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ４アルキル又はＣ１－Ｃ３アルキルは上記に定義される通りである。

本発明において、「ハロアルキル」という用語は、アルキルの１個以上の水素原子をハロゲンで置換することによって得られる基を指す。例えば、それは、Ｃ１－Ｃ６アルキル（例えば、Ｃ１－Ｃ４アルキル、Ｃ１－Ｃ３アルキルなど）の１個以上の水素原子をハロゲン（好ましくは、フッ素、塩素）で置換することによって得られる基を指す「Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル」であり得、例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロメチルなどである。アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ４アルキル又はＣ１－Ｃ３アルキルは上記に定義される通りである。

【００４９】

本発明において、「ヒドロキシアルキル」という用語は、アルキルの１個以上の水素原子をヒドロキシで置換することによって得られる基を指す。例えば、それは、Ｃ１－Ｃ６アルキル（例えば、Ｃ１－Ｃ４アルキル、Ｃ１－Ｃ３アルキルなど）の１個以上の水素原子をヒドロキシで置換することによって得られる基を指す「Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル」であり得、例えば、ヒドロキシメチル、２－ヒドロキシエチルなどである。アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ４アルキル又はＣ１－Ｃ３アルキルは上記に定義される通りである。

本発明において、「アルコキシ」という用語は、酸素原子（－Ｏ－）を介してその分子の残りの部分と結合している上記に定義される任意のアルキル（例えば、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ４アルキル、Ｃ１－Ｃ３アルキルなど）を指す。

本発明において、「シクロアルキル」という用語は、飽和炭素環の単環式環系を有する炭化水素基を指し、例えば、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキルであり得、具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどであり得る。

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を指す。

【００５０】

本発明において、「アリール」は、置換及び非置換芳香族６員単環式基、１０員二環式基、及び１０員以上の三環式基を指し、それらは全て、環ヘテロ原子を持たず、環炭素原子を含む。具体的には、アリールはフェニル又はナフチルであり得る。

本発明において、「ヘテロアリール」という用語は、少なくとも１つの環に少なくとも１個のヘテロ原子（Ｎ、Ｏ又はＳ）を有し、含ヘテロ原子環が任意選択によりＮ、Ｏ又はＳから選択される１、２又は３個のヘテロ原子を更に有する置換及び非置換芳香族５員又は６員単環式基、８員、９員又は１０員二環式基、及び１１～１４員三環式基を指す。とりわけ、少なくとも１つの環に少なくとも１個のヘテロ原子（Ｎ、Ｏ又はＳ）を有する置換及び非置換芳香族８員、９員又は１０員二環式基及び１１～１４員三環式基は、「縮合ヘテロアリール基」である。二環式又は三環式ヘテロアリールとしては、二環式又は三環式構造全体が芳香族系を形成するために必要とされる。ヘテロアリールは、いずれの環のいずれの利用可能な窒素又は炭素原子と結合されていてもよい。そして、当業者は、２個の隣接原子（好ましくは、炭素原子）が縮合環の各２環間で共有されていることを理解するであろう。

例示的単環式ヘテロアリールとしては、限定されるものではないが、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、チエニル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、トリアゾリルなどが挙げられる。

例示的二環式ヘテロアリールとしては、限定されるものではないが、インドリル、５－アザインドリル、ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジニル、５，６－ジアザインドリル、６－アザインドリル、７－アザインドリル、ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジル、ピロロ［２，３－ｃ］ピリダジニル、チエノ［２，３－ｄ］イミダゾリル、ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフラニル、インドリジニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリミジニル、フラノピリジル、イソインドリルなどが挙げられる。

【００５１】

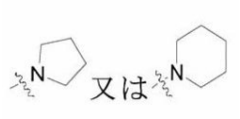
本発明において、「複素環」、「複素環式」又は「ヘテロシクリル」という用語は、互

換的に使用され、１以上の二重結合を含み得るが芳香環を構成せず、少なくとも１つの環が少なくとも１個のヘテロ原子（Ｎ、Ｏ又はＳ）を有する置換及び非置換３～７員（好ましくは４～７員、より好ましくは５～６員）単環式基、７～１１員二環式基、及び１０～１５員三環式基を指す。二環式及び三環式基を完成する縮合環は炭素原子のみを含んでもよく、飽和又は部分的飽和であり、芳香環を形成していなくてよい。複素環式基は、利用可能ないずれの窒素又は炭素原子で結合されていてもよい。

例示的単環式ヘテロシクリルとしては、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、２－オキソピペラジニル、２－オキソピペリジニル、２－オキソピロリジニル、２－オキソアゼピニル、１－ピリドニル、４－ピペリジノニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、１，３－ジオキソラニルなどが挙げられる。

ここで、「飽和複素環」は、上記で定義された複素環が不飽和結合を含まないこと、例えば、それは二重結合を含まないことを意味し、例えば、「含窒素飽和ヘテロシクリル」は、

【化３６】




であり得る。

【００５２】

本発明において、「置換されている」又は「置換された」又は「置換」は互換的に使用され、特定の原子の通常の原子価状態を超えない限り、特定の原子又は基上の任意の１個以上の水素原子の特定の基での選択的置換を指す。１個以上の置換基が存在する場合、各置換基は独立に、重水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルからなる群から選択され、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルは上記で定義される通りである。

上記の全ての説明から、当業者には、その名称が複合名称である基、例えば「シクロアルキルアルキル」は、慣例的にその部分から左から右に、例えば「シクロアルキルアルキル」の場合は「シクロアルキル」で置換された「アルキル」から誘導されたものと解釈されるべきであることが明らかであり、ここで、シクロアルキル及びアルキルは上記で定義される通りである。

【図面の簡単な説明】

【００５３】

【図１】図１は、Ａ４３１細胞の表面でのＣＤ３３標的の発現を示す。

【図２】図２は、ＨＥＬ９２．１．７細胞の表面でのＣＤ３３標的の発現を示す。

【図３】図３は、ＣＭＫ細胞の表面でのＣＤ３３標的の発現を示す。

【図４】図４は、Ｕ９３７細胞の表面でのＣＤ３３標的の発現を示す。

【図５】図５は、ＨＬ－６０細胞の表面でのＣＤ３３標的の発現を示す。

【図６】図６は、ＣＤ３３標的細胞としてそれぞれ４つのＡＭＬ細胞株及びＡ４３１を用いた殺傷試験の結果を示す。

【図７】図７は、ＣＤ３３標的細胞としてそれぞれ４つのＡＭＬ細胞株及びＡ４３１を用いた殺傷試験の結果を示す。

【図８】図８は、ＣＤ３３標的細胞としてそれぞれ４つのＡＭＬ細胞株及びＡ４３１を用いた殺傷試験の結果を示す。

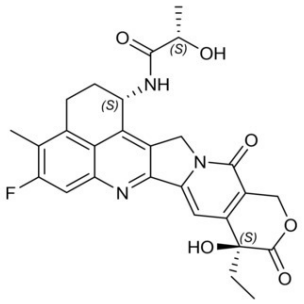
【図９】図９は、ＣＤ３３標的細胞としてそれぞれ４つのＡＭＬ細胞株及びＡ４３１を用いた殺傷試験の結果を示す。

【図１０】図１０は、ＣＤ３３標的細胞としてそれぞれ４つのＡＭＬ細胞株及びＡ４３１

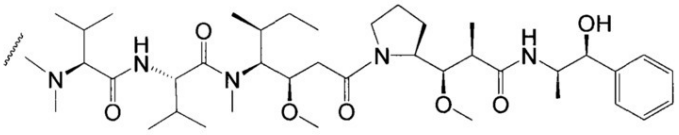
を用いた殺傷試験の結果を示す。
【図１１】図１１は、Ｎ８７細胞の表面でのＴｒｏｐ２標的の発現を示す。
【図１２】図１２は、Ａ４３１＋ＳＷ６２０ヘテロ腫瘍細胞の表面でのＴｒｏｐ２標的の発現を示す。
【図１３】図１３は、それぞれ異なるＴｒｏｐ２標的発現を示す２種類の細胞の殺傷試験の結果を示す。
【図１４】図１４は、それぞれ異なるＴｒｏｐ２標的発現を示す２種類の細胞の殺傷試験の結果を示す。
【図１５】図１５は、それぞれ異なるＨＥＲ２標的発現を示す４種類の細胞の殺傷試験の結果を示す。
【図１６】図１６は、それぞれ異なるＨＥＲ２標的発現を示す４種類の細胞の殺傷試験の結果を示す。
【図１７】図１７は、それぞれ異なるＨＥＲ２標的発現を示す４種類の細胞の殺傷試験の結果を示す。
【図１８】図１８は、それぞれ異なるＨＥＲ２標的発現を示す４種類の細胞の殺傷試験の結果を示す。
【図１９】図１９は、それぞれ抗ＣＤ３３抗体薬物複合体（単剤ＡＤＣ、二剤ＡＤＣ）の、組換えヒトＣＤ３３タンパク質への結合を示す。
【図２０】図２０は、それぞれ抗ＣＤ３３抗体薬物複合体（単剤ＡＤＣ、二剤ＡＤＣ）の、組換えヒトＣＤ３３タンパク質への結合を示す。
【発明を実施するための形態】
【００５４】
有利な効果
１．本発明のＡＤＣ薬剤では、薬物を用いて癌細胞に損傷を与えると共にそれらの損傷修復を阻害して癌細胞を死滅させるという合成致死性の概念により、併用療法に比べて細胞損傷修復阻害剤の用量が少なくて済み、正常細胞への潜在的損傷が更に軽減される。
２．本発明の損傷修復阻害剤を用いたＡＤＣは、中等度毒性の薬剤に対する感受性を高めることができる（又は中等度毒性の薬剤の利用可能性若しくは投与様式を増やすことができる）。
３．本発明の損傷修復阻害剤を用いたＡＤＣでは、毒素薬物が高毒性化合物である場合、ウィンドウを拡大することができる。
【００５５】
本発明を実施するための具体的な様式
本発明を、限定することを意図するものではないが、以下の特定の実施形態の説明により更に説明する。当業者ならば、本発明の基本的な趣旨及び範囲から逸脱することなく、本発明の教示に照らして様々な修正又は改良を行うことができる。使用される試薬又は器具で製造者が示されていないものは全て市販されている従来の製品である。
本出願は、標的化タンパク質がＤＮＡ損傷修復阻害剤及び付加的薬物と同時に結合されている抗体薬物複合体を開示する。特に、特定の実施形態では、ＤＮＡ損傷阻害剤及び付加的薬物の一方が標的化タンパク質のオリジナルの鎖内ジスルフィドシステイン（Ｃｙｓ）残基に結合され、他方は、部位特異的結合様式で標的化タンパク質のシステイン（Ｃｙｓ）残基に連結され、この部位特異的結合機序は、標的化タンパク質上のいくつかのオリジナルアミノ酸が部位特異的突然変異誘発を受けてシステインとなるか、又はシステイン若しくはシステインを含むポリペプチドが部位特異的挿入を受けるというものである。
【００５６】
本発明において、いくつかの薬物の略号とそれらの構造式との対応は次のように示される。

【化３７－１】

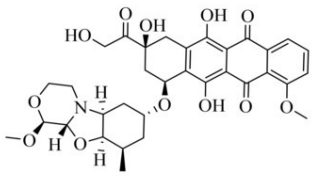
XD－０１：



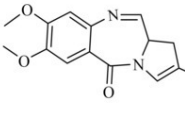
MMAE：



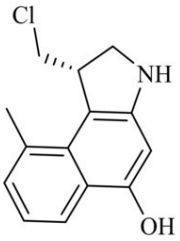
PNU１５９６８２：



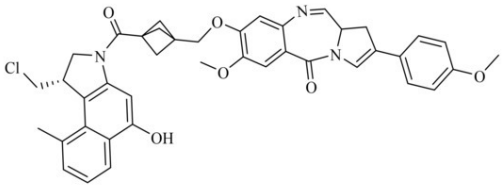
PBD：



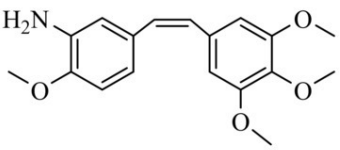
CBI：



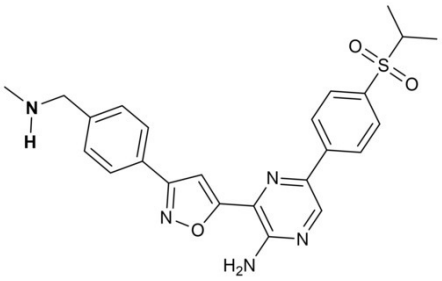
PBD－CBI：

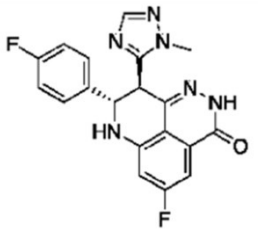


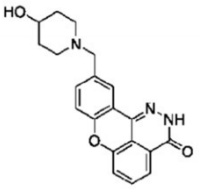
AMCA４：

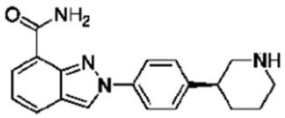


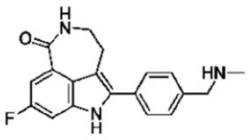
【化３７－２】

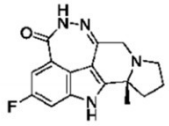
ＶＥ－８２２：

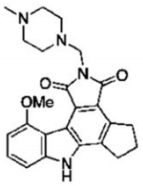
タラゾパリブ：

Ｅ７０１６：

ニラパリブ：

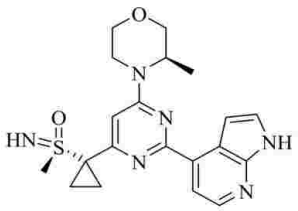
ルカパリブ：

ＢＧＢ－２９０：

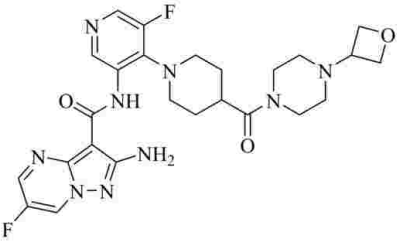
ＣＥＰ－９７２２：

【化３７－３】

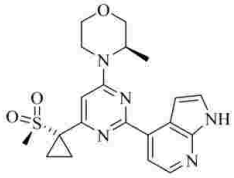
セララセルチブ（ＡＺＤ６７３８）：



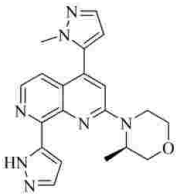
ＶＸ－８０３（Ｍ４３４４）：



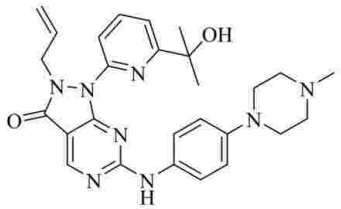
ＡＺ２０：



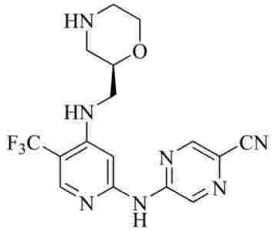
エリムセルチブ（ＢＡＹ－１８９５３４４）：



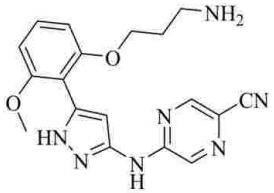
アダボセルチブ（ＭＫ－１７７５、ＡＺＤ１７７５）：



ＳＲＡ７３７（ＣＣＴ２４５７３７、ＰＮＴ－７３７）：

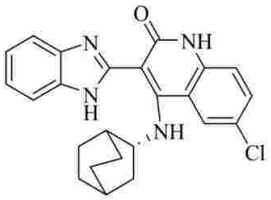


プレキサセルチブ（ＬＹ２６０６３６８、ＡＣＲ３６８）：



【化３７－４】

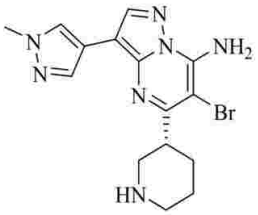
ＣＨＩＲ－１２４：



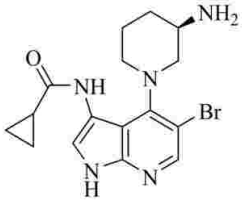
ＰＦ－４７７７３６（ＰＦ－７３６）：



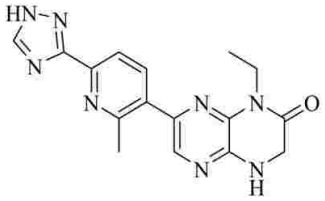
ＭＫ－８７７６（ＳＣＨ　９００７７６）：



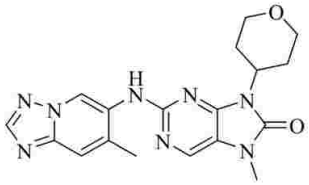
ＧＤＣ－０５７５（ＡＲＲＹ－５７５、ＲＧ７７４１）：



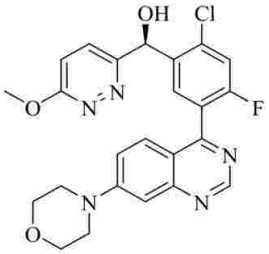
ＣＣ－１１５：



ＡＺＤ７６４８：

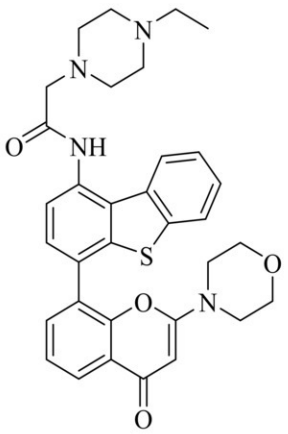


ネディセルチブ（Ｍ３８１４、ペポセルチブ）：

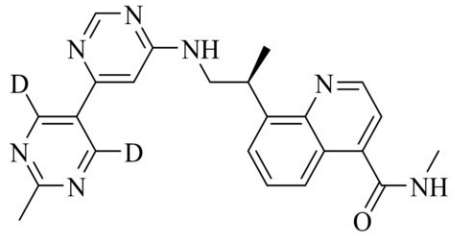


【化３７－５】

ＫＵ－００６０６４８：



ＶＸ－９８４（Ｍ９８３１）：



【実施例】

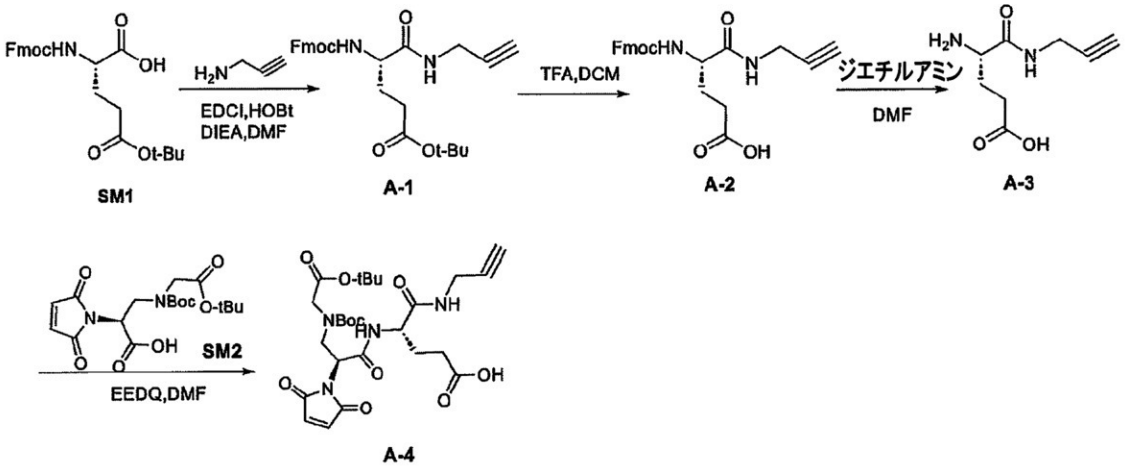
【００５７】

本発明を以下の実施例の組合せにより更に説明する。なお、特に断りのない限り、出発材料は全て市販されている。

実施例１

化合物Ａ－４の合成：

【化３８】




工程１：化合物Ａ－１の合成

２Ｌの一口瓶に、Ｆｍｏｃ－Ｌ－グルタミン酸５－ｔｅｒｔ－ブチルエステル（ＳＭ１、２００ｇ、４７０ｍｍｏｌ）、プロパルギルアミン（２８．５ｇ、５１７ｍｍｏｌ）を加え、４００ｍＬのＤＭＦで溶解させて透明な溶液を得、氷水浴で約０℃に冷却し、次いでＥＤＣＩ（１０８．２ｇ、５６４ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（７６．２ｇ、５６４ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１１７ｍＬ、７０５ｍｍｏｌ）を加え、反応の終点をＴＬＣによりモニタリングしながら、室温で２時間反応させた。反応が完了した後、反応溶液を２Ｌの水に注ぎ、酢酸エチルで３回抽出した（５００ｍＬ*３）。有機相を合わせ、飽和ＮａＣｌ溶液で２回洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過して硫酸ナトリウムを除

去した後、濾液を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を石油エーテル／酢酸エチル（２／１）ですすぎ、化合物Ａ－１（１００．９ｇ）を得た、収率４８％、ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４６３．２。

工程２：化合物Ａ－２の合成

１Ｌの一口瓶に、Ａ－１（１００．０ｇ）を加え、５００ｍＬのジクロロメタンで溶解させ、次いで２００ｍＬのトリフルオロ酢酸を加え、反応の終点をＴＬＣによりモニタリングしながら、室温で２時間反応させた。反応が完了した後、反応溶液を濃縮してＤＣＭとトリフルオロ酢酸の一部を除去して粗生成物を得た。粗生成物にメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルを加えて白色固体を沈殿させた後、濾過し、乾燥させて化合物Ａ－２（７７．５ｇ）を得た、収率８７％、ＬＣＭＳ：［Ｍ－Ｈ］$^{-}$＝４０５．１。

【００５８】

工程３：化合物Ａ－３の合成

２Ｌの一口瓶に、Ａ－２（７７．０ｇ）を加え、１５０ｍＬのＤＭＦで溶解させ、次いで３８ｍＬのジエチルアミンを加え、反応の終点をＴＬＣによりモニタリングしながら、室温で２時間反応させた。反応が完了した後、反応溶液に８００ｍＬのメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルを加えて白色固体を沈殿させ、次いで濾過し、乾燥させて化合物Ａ－３（３３．７ｇ）を得た、収率９６．６％、ＬＣＭＳ：［Ｍ－Ｈ］$^{-}$＝１８３．１。

工程４：化合物Ａ－４の合成

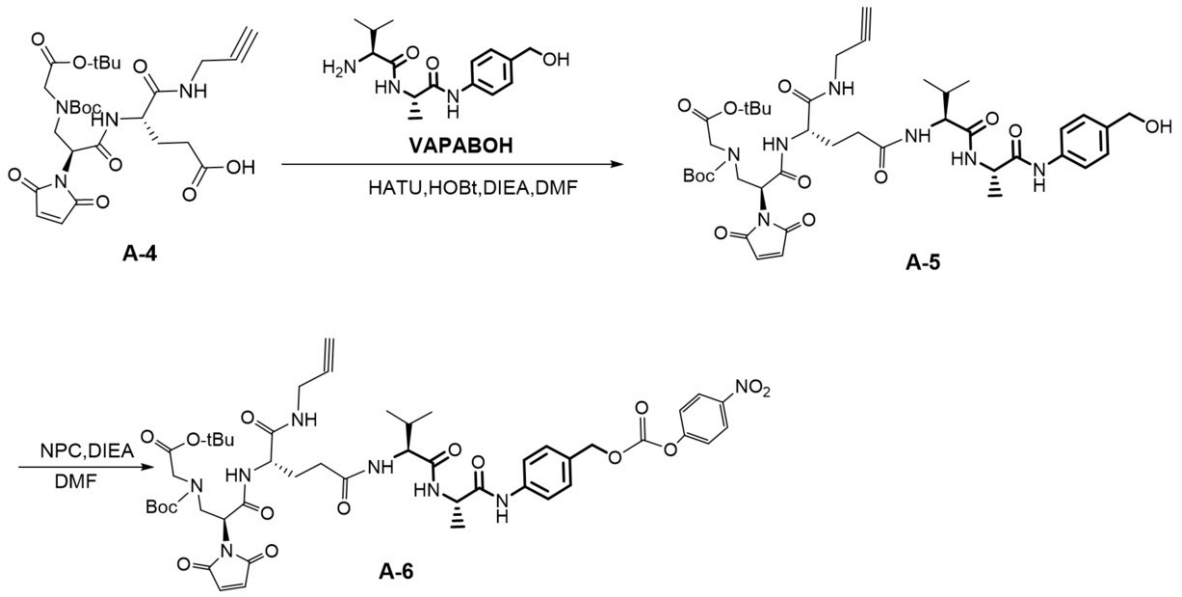
１００ｍＬの一口瓶に、化合物Ａ－３（１０．０２ｇ、５４．４ｍｍｏｌ）、化合物ＳＭ２（１４．４８ｇ、３６．３ｍｍｏｌ）［ＣＮ１０８４５２３２１の方法に従って合成］を加え、１００ｍＬのＤＭＦで溶解させ、次いでＥＥＤＱ（１３．５ｇ、５４．８ｍｍｏｌ）を加え、反応の終点をＨＰＬＣによりモニタリングしながら、室温で２時間反応させた。反応が完了した後、反応溶液を分取液体クロマトグラフィーにより精製して生成物調製溶液を得、次いで調製溶液を凍結乾燥させ、化合物Ａ－４（９．９４ｇ）を得た、収率４８％、ＬＣＭＳ：［Ｍ－Ｈ］$^{-}$＝５６３．２。

【００５９】

実施例２

化合物Ａ－６の合成：

【化３９】




工程１：化合物Ａ－５の合成

２５０ｍＬの一口瓶に、化合物Ａ－４（６．３８ｇ、１１．３ｍｍｏｌ）、化合物ＶＡＰＡＢ－ＯＨ（３．９８ｇ、１３．５６ｍｍｏｌ）を加え、５０ｍＬのＤＭＦで溶解させ、次いでＥＤＣＩ（２．６ｇ、１３．５６ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１．８３ｇ、１３．５６ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（２．８ｍＬ、１６．９６ｍｍｏｌ）を加え、反応の終点をＨ

ＰＬＣによりモニタリングしながら、室温で２時間反応させた。反応が完了した後、反応溶液を分取液体クロマトグラフィーにより精製して生成物調製溶液を得、次いで調製溶液を凍結乾燥させ、白色固体化合物Ａ－５（５．０７ｇ）を得た、収率５３％、ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８４０．４。

工程２：化合物Ａ－６の合成

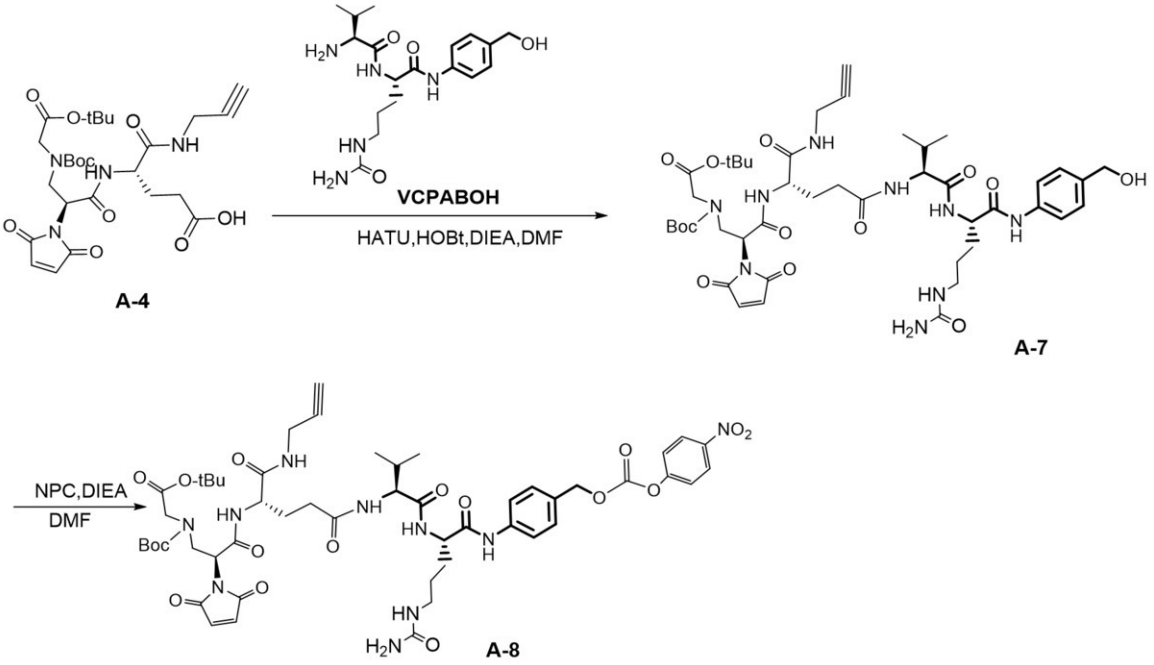
１００ｍＬの一口瓶に、化合物Ａ－５（３．９４ｇ、４．７ｍｍｏｌ）、化合物炭酸ジ（ｐ－ニトロフェニル）（ＮＰＣ、８．５６ｇ、２８．１４ｍｍｏｌ）を加え、４０ｍＬのＤＭＦで溶解させ、次いでＤＩＥＡ（２．３２ｍＬ、１４．０７ｍｍｏｌ）を加え、反応の終点をＴＬＣによりモニタリングしながら、室温で１．５時間反応させた。反応が完了した後、反応溶液をカラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物Ａ－６（３．９ｇ）を得た、収率８３％、ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１００５．４。

【００６０】

実施例３

化合物Ａ－８の合成：

【化４０】




工程１：化合物Ａ－７の合成

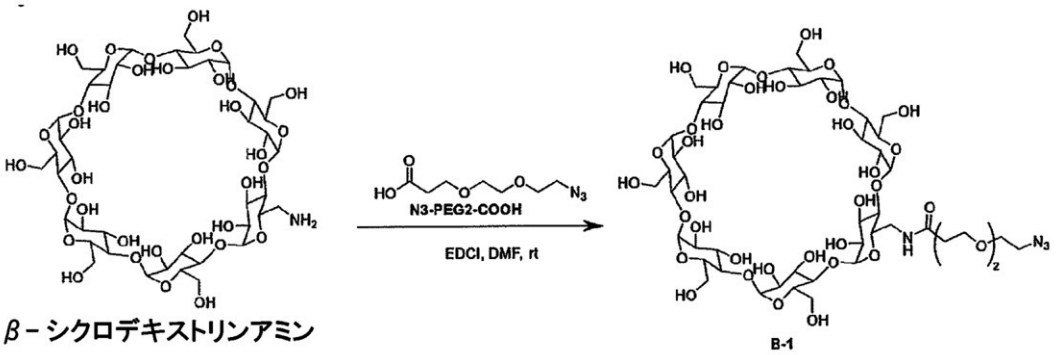
５０ｍＬの一口瓶に、化合物Ａ－４（２．５ｇ、４．４ｍｍｏｌ）、化合物ＶＣＰＡＢ－ＯＨ（２．０ｇ、５．２８ｍｍｏｌ）を加え、２５ｍＬのＤＭＦで溶解させ、次いでＥＤＣＩ（１．０１ｇ、５．２８ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（０．７２ｇ、５．２８ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１．１ｍＬ、６．６ｍｍｏｌ）を加え、反応の終点をＨＰＬＣによりモニタリングしながら、室温で２時間反応させた。反応が完了した後、反応溶液を分取液体クロマトグラフィーにより精製して生成物調製溶液を得、次いで調製溶液を凍結乾燥させ、白色固体化合物Ａ－７（１．９６ｇ）を得た、収率４８％、ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝９２６．４。

工程２：化合物Ａ－８の合成

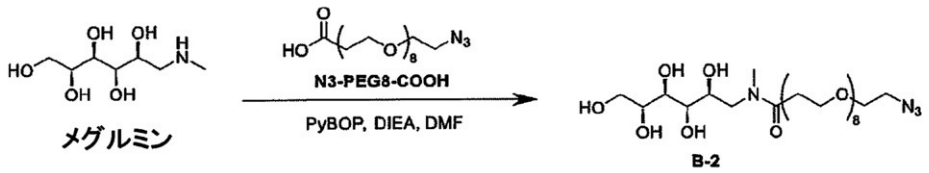
５０ｍＬの一口瓶に、化合物Ａ－７（１．８５ｇ、２．０ｍｍｏｌ）、化合物炭酸ジ（ｐ－ニトロフェニル）（ＮＰＣ、３．６５ｇ、１２．０ｍｍｏｌ）を加え、１５ｍＬのＤＭＦで溶解させ、次いでＤＩＥＡ（１．０５ｍＬ、６．０ｍｍｏｌ）を加え、反応の終点をＴＬＣによりモニタリングしながら、室温で１．５時間反応させた。反応が完了した後、反応溶液をカラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物Ａ－８（１．７７ｇ）を得た、収率８１％、ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１０９１．５。

【００６１】

実施例４
化合物Ｂ－１の合成：
【化４１】

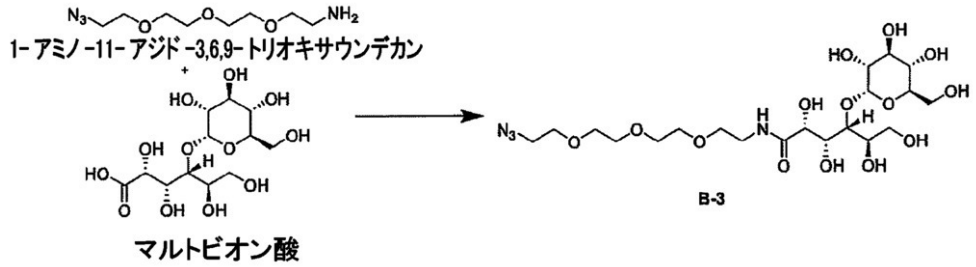



２５ｍＬの一口瓶に、β－シクロデキストリンアミン（モノ（６－アミノ－６－デオキシ）－β－シクロデキストリン、購入品、２．０ｇ、１．７６ｍｍｏｌ）、化合物Ｎ３－ＰＥＧ２－ＣＯＯＨ（購入品、４２８．８ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ）を加え、７ｍＬのＤＭＦで溶解させ、次いでＥＤＣＩ（４０５ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ）を加え、反応の終点をＨＰＬＣによりモニタリングしながら、室温で２時間反応させ、その間にこの系は濁った状態から明澄となった。反応が完了した後、反応溶液を分取液体クロマトグラフィーにより精製して生成物調製溶液を得、次いで調製溶液を凍結乾燥させ、白色固体化合物Ｂ－１（１．６８ｇ）を得た、収率７２％、ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１３１９．５。
【００６２】
実施例５
化合物Ｂ－２の合成：
【化４２】




１００ｍＬの一口瓶に、メグルミン（３．０ｇ、６．４ｍｍｏｌ）、化合物Ｎ３－ＰＥＧ８－ＣＯＯＨ（購入品、１．５ｇ、７．６８ｍｍｏｌ）を加え、２４ｍＬのＤＭＦで溶解させ、次いでＰｙＢＯＰ（４．０ｇ、７．６８ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（１．５８ｍＬ、９．６ｍｍｏｌ）を加え、反応をＨＰＬＣによりモニタリングしながら、室温で２時間反応させた。顕著な進行が見られなくなるまで反応を行った。反応溶液を分取液体クロマトグラフィーにより精製して生成物調製溶液を得、次いで調製溶液を凍結乾燥させ、淡黄色の油性物質Ｂ－２（３．２７ｇ）を得た、収率３２％、ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６４５．３。
【００６３】
実施例６
化合物Ｂ－３の合成：

【化４３】



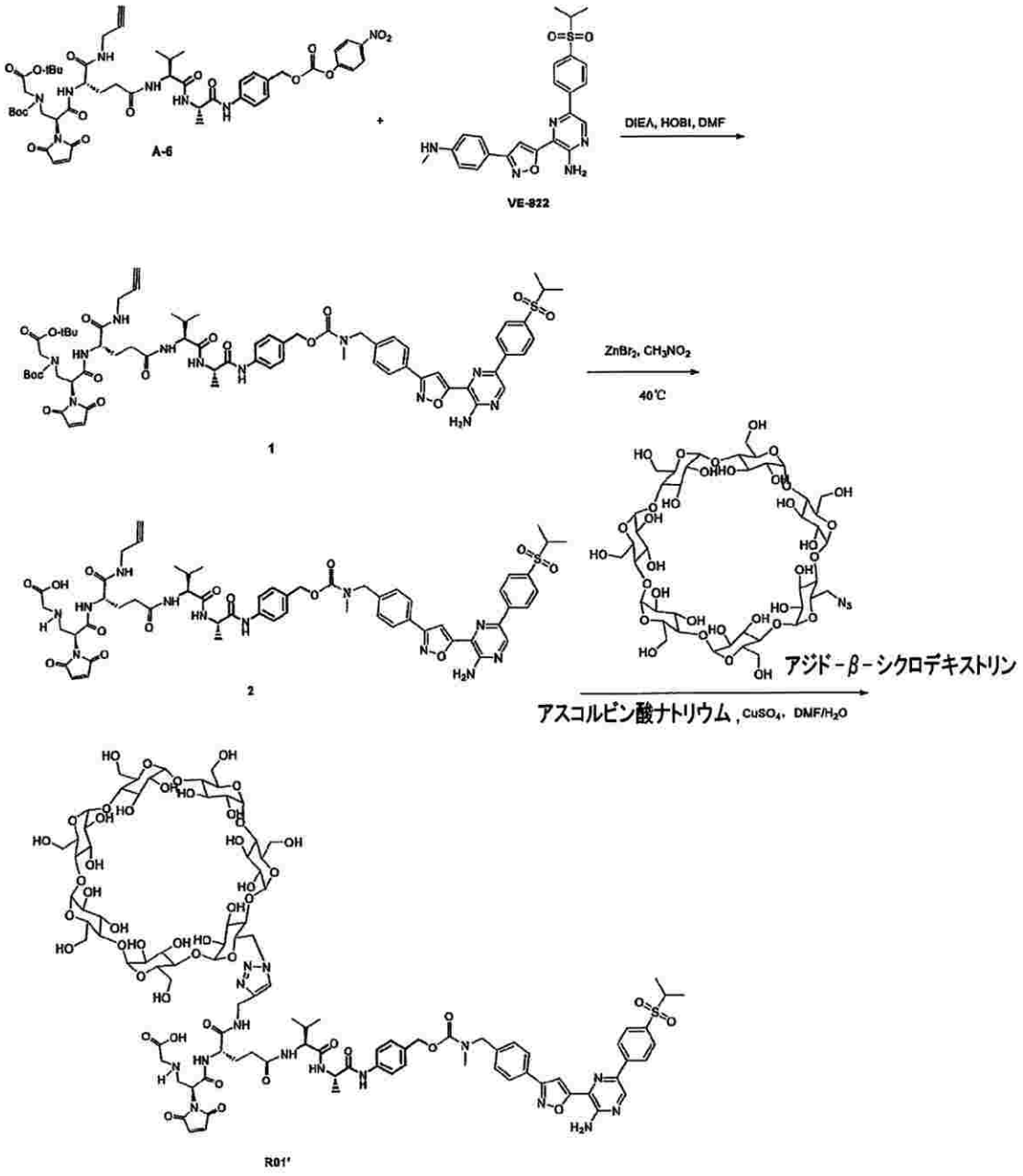

室温で、マルトビオン酸（７．０ｇ、１９．５ｍｍｏｌ）を７０ｍＬの無水メタノールで溶解させ、４Åモレキュラーシーブを加え、この系の雰囲気を窒素で３回置き換え、反応溶液を一晩、加熱還流し、室温条件まで冷却した後、１－アミノ－１１－アジド－３，６，９－トリオキサウンデカンを加え、室温で２４時間撹拌し、次いで反応溶液をそのまま減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を５ｍＬのメタノールで溶解させ、次いで３０ｍＬのクロロホルム及び１００ｍＬのテトラヒドロフランを順次加えた後、撹拌し、静置し、白色固体を得た。濾過後、濾過ケーキをテトラヒドロフランで２回すすいだ。得られた白色固体を３０ｍＬの水で溶解させ、凍結乾燥させ、５．６ｇの白色固体化合物Ｂ－３を得た；ＬＣ－ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５５９．３。

【００６４】

実施例７

化合物Ｒ０１’の合成：

【化４４】




工程１：化合物１の合成

２５ｍＬの一口瓶に、化合物ＶＥ－８２２（８４０．５ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）、Ａ－６（１．９２３１ｇ、１．９０ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（３６９．０ｍｇ、２．７２ｍｍｏｌ）を加え、１０ｍＬのＤＭＦで溶解させ、次いでＤＩＥＡ（３００ｕＬ、１．８１ｍｍｏｌ）を加え、反応をＴＬＣによりモニタリングしながら、室温で１時間反応させた。反応が完了した後、反応溶液を高速液体分取クロマトグラフィーにより精製して生成物調製溶液を得、次いで調製溶液を凍結乾燥させ、黄色固体化合物１（１．９２７０ｇ）を得た、収率８０％、ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１３２９．６。

工程２：化合物２の合成

１００ｍＬの一口瓶に、化合物１（６０４．２ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、臭化亜鉛（２０１７．６ｍｇ、９．０９ｍｍｏｌ）を加え、１８ｍＬの$CH_3NO_2$で溶解させ、均一な黄色の濁った溶液を得、反応の終点をＨＰＬＣによりモニタリングしながら、４０℃で０．５時間反応させ、ウォーターポンプを用い４５℃、減圧下で濃縮することによって溶媒を除去した。濃縮液を高速液体分取クロマトグラフィーにより精製して生成物調製溶

液を得、次いで調製溶液を凍結乾燥させ、化合物２（２２５．６ｍｇ）を得た、収率４２％、ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１１７３．４。

工程３：化合物Ｒ０１’の合成

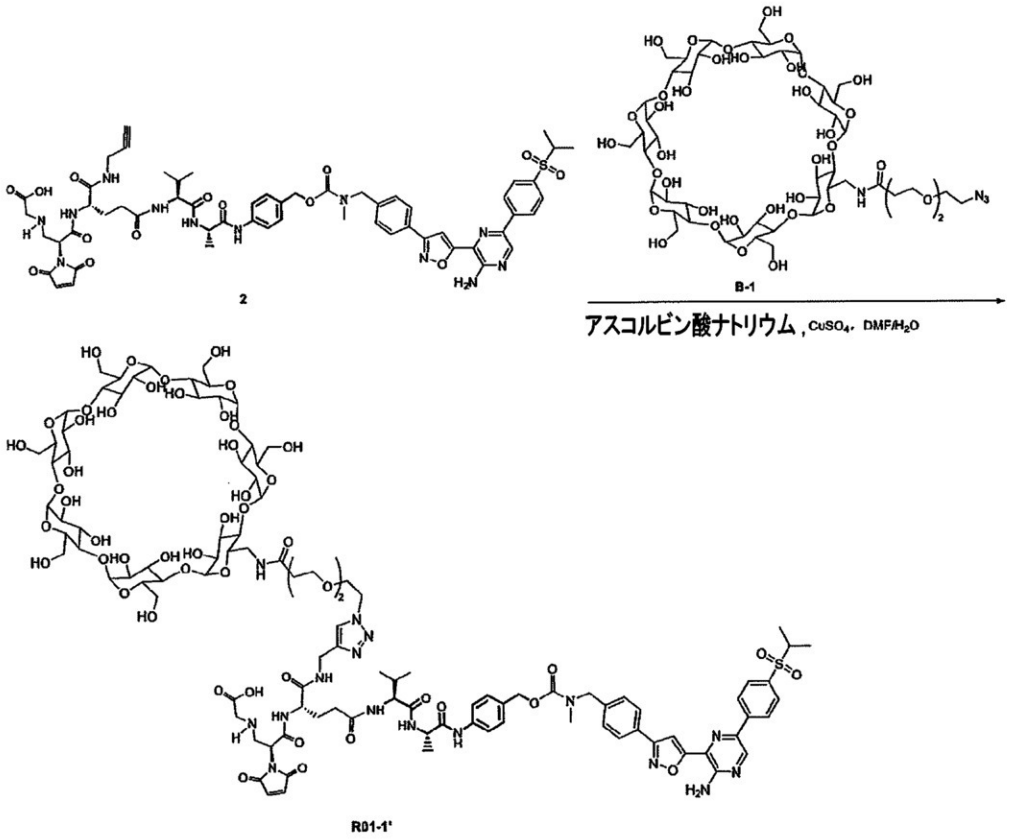
１０ｍＬのＰＥパイプに、化合物２（２７．７３ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、アジド－β－シクロデキストリン（購入品、３３．０ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）を加え、２ｍＬのＤＭＦ及び０．２ｍＬの水で溶解させ、次いで$CuSO_4 \cdot 5H_2O$（３８．０７ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）、アスコルビン酸ナトリウム（２１．９９ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）を加え、反応の終点をＨＰＬＣによりモニタリングしながら、室温で１時間反応させた。反応が完了した後、反応溶液を高速液体分取クロマトグラフィーにより精製して生成物調製溶液を得、次いで調製溶液を凍結乾燥させ、化合物Ｒ０１’（４６．１１ｍｇ）を得た、収率８３．６％、ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$＝１１６７．４。

【００６５】

実施例８

化合物Ｒ０１－１’の合成：

【化４５】



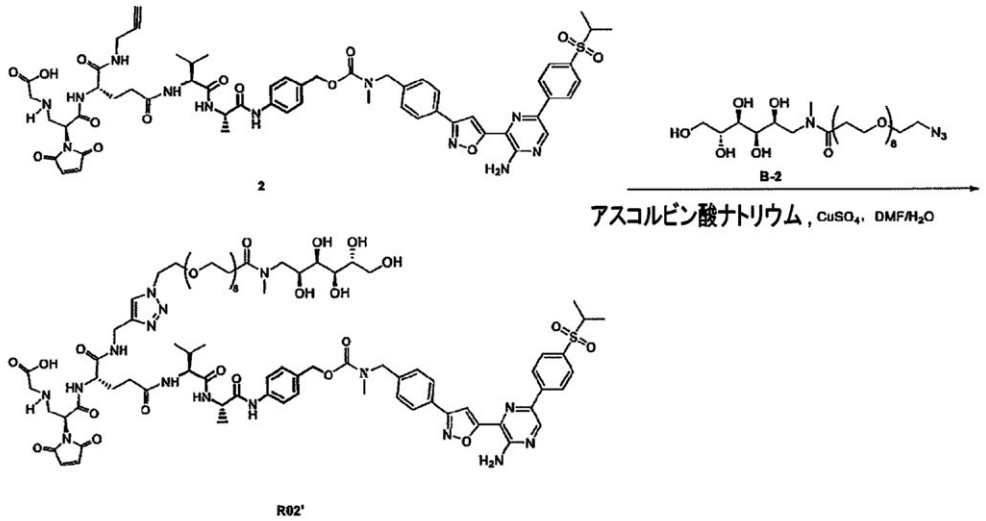

５０ｍＬの丸底フラスコに、化合物２（３７９．８ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、Ｂ－１（４８０．６５ｍｇ、０．３６４ｍｍｏｌ）を加え、４ｍＬのＤＭＦ及び０．４ｍＬの水で溶解させ、次いで$CuSO_4 \cdot 5H_2O$（２６２．８ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）、アスコルビン酸ナトリウム（２０６．１ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）を加え、反応の終点をＨＰＬＣによりモニタリングしながら、室温で１時間反応させた。反応が完了した後、反応溶液を高速液体分取クロマトグラフィーにより精製して生成物調製溶液を得、次いで調製溶液を凍結乾燥させ、化合物Ｒ０１－１’（３８６．４ｍｇ）を得た、収率４８％、ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$＝１２４７．０。

【００６６】

実施例９

化合物Ｒ０２’の合成：

【化４６】



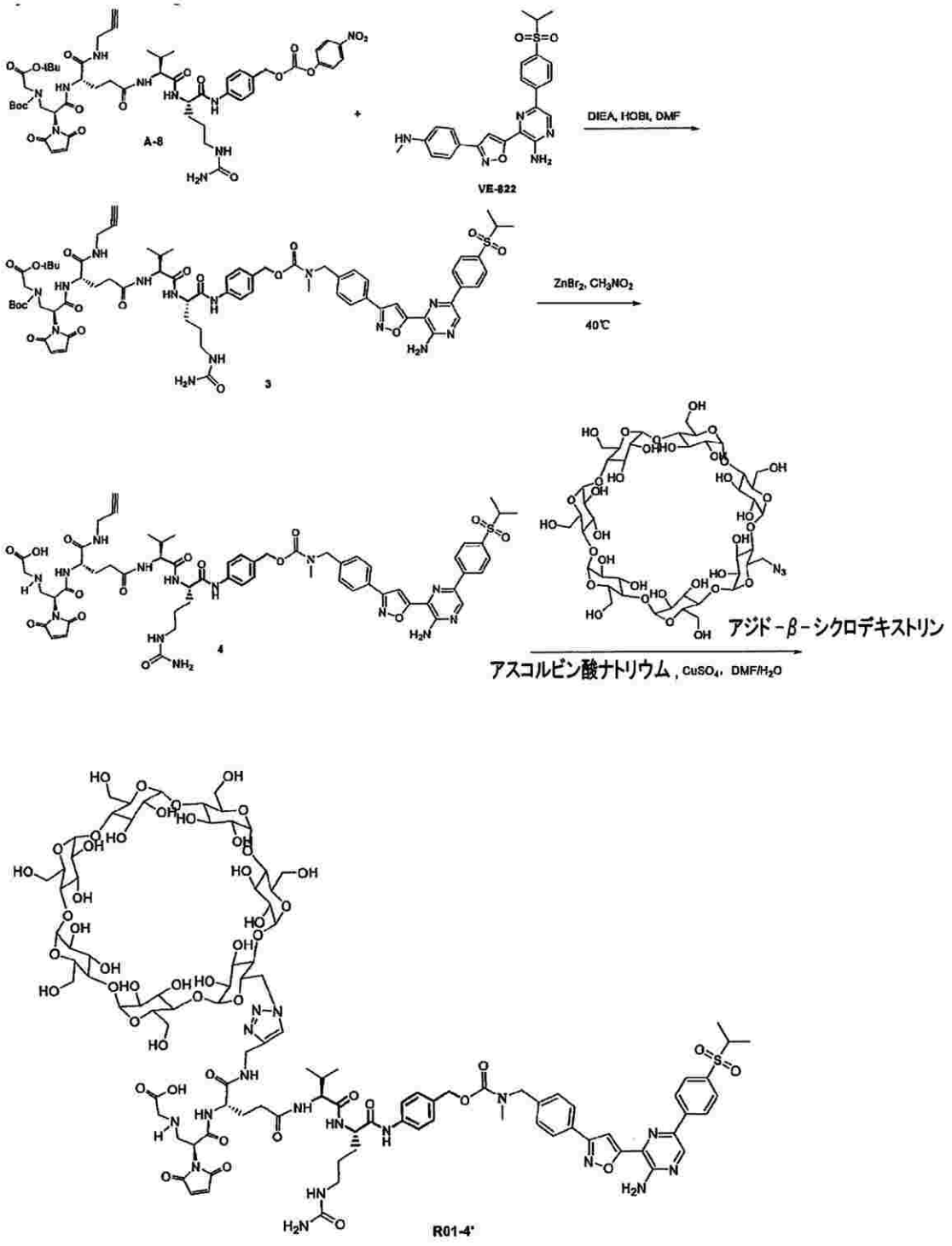

５０ｍＬの丸底フラスコに、化合物２（１０５．２ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、Ｂ－２（７２．３ｍｇ、０．１１２ｍｍｏｌ）を加え、４ｍＬのＤＭＦ及び０．８ｍＬの水で溶解させ、次いで$CuSO_4 \cdot 5H_2O$（６９．９ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、アスコルビン酸ナトリウム（５９．４６ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を加え、反応の終点をＨＰＬＣによりモニタリングしながら、室温で０．５時間反応させた。反応が完了した後、反応溶液を高速液体分取クロマトグラフィーにより精製して生成物調製溶液を得、次いで調製溶液を凍結乾燥させ、化合物Ｒ０２’（１２０．８ｍｇ）を得た、収率７４％、ＬＣ－ＭＳ：$[M+2H]^{2+}$＝９０９．４。

【００６７】

実施例１０

化合物Ｒ０１－４’の合成：

【化４７】




工程１：化合物３の合成

１０ｍＬのＰＥパイプに、化合物ＶＥ－８２２（２８．７７ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）、Ａ－８（７０．７７ｇ、０．０６５ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１３．６２ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を加え、１ｍＬのＤＭＦで溶解させ、次いでＤＩＥＡ（１０ｕＬ、０．０６２ｍｍｏｌ）を加え、反応をＴＬＣによりモニタリングしながら、室温で１時間反応させた。反応が完了した後、反応溶液を高速液体分取クロマトグラフィーにより精製して生成物調製溶液を得、次いで調製溶液を凍結乾燥させ、黄色固体化合物３（７５．４４ｍｇ）を得た、収率８６％、ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１４１５．６。

工程２：化合物４の合成

２５ｍＬの丸底フラスコに、化合物３（７５．０ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）、臭化亜

鉛（２３８．９５ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）を加え、７．５ｍＬのＣＨ$_3$ＮＯ$_2$で溶解させ、反応の終点をＨＰＬＣによりモニタリングしながら、４０℃で０．５時間反応させ、ウォーターポンプを用い４５℃、減圧下で濃縮することによって溶媒を除去した。濃縮液を高速液体分取クロマトグラフィーにより精製して生成物調製溶液を得、次いで調製溶液を凍結乾燥させ、化合物４（１８．８２ｍｇ）を得た、収率２８％、ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１２５９．５。

工程３：化合物Ｒ０１－４’の合成

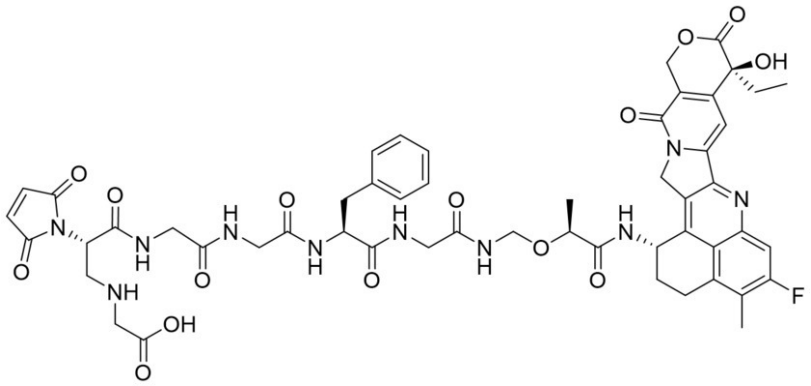
１０ｍＬのＰＥパイプに、化合物４（１８．５ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）、アジド－β－シクロデキストリン（１９．５ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）を加え、１ｍＬのＤＭＦ及び０．１ｍＬの水で溶解させ、次いでＣｕＳＯ$_4$・５Ｈ$_2$Ｏ（５．１２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、アスコルビン酸ナトリウム（４．０２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を加え、反応の終点をＨＰＬＣによりモニタリングしながら、室温で１時間反応させた。反応が完了した後、反応溶液を高速液体分取クロマトグラフィーにより精製して生成物調製溶液を得、次いで調製溶液を凍結乾燥させ、化合物Ｒ０１－４’（２１．６ｍｇ）を得た、収率６０％、ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$＝１２１０．３。

【００６８】

実施例１１

化合物Ｅｘ０１’の合成：

【化４８】



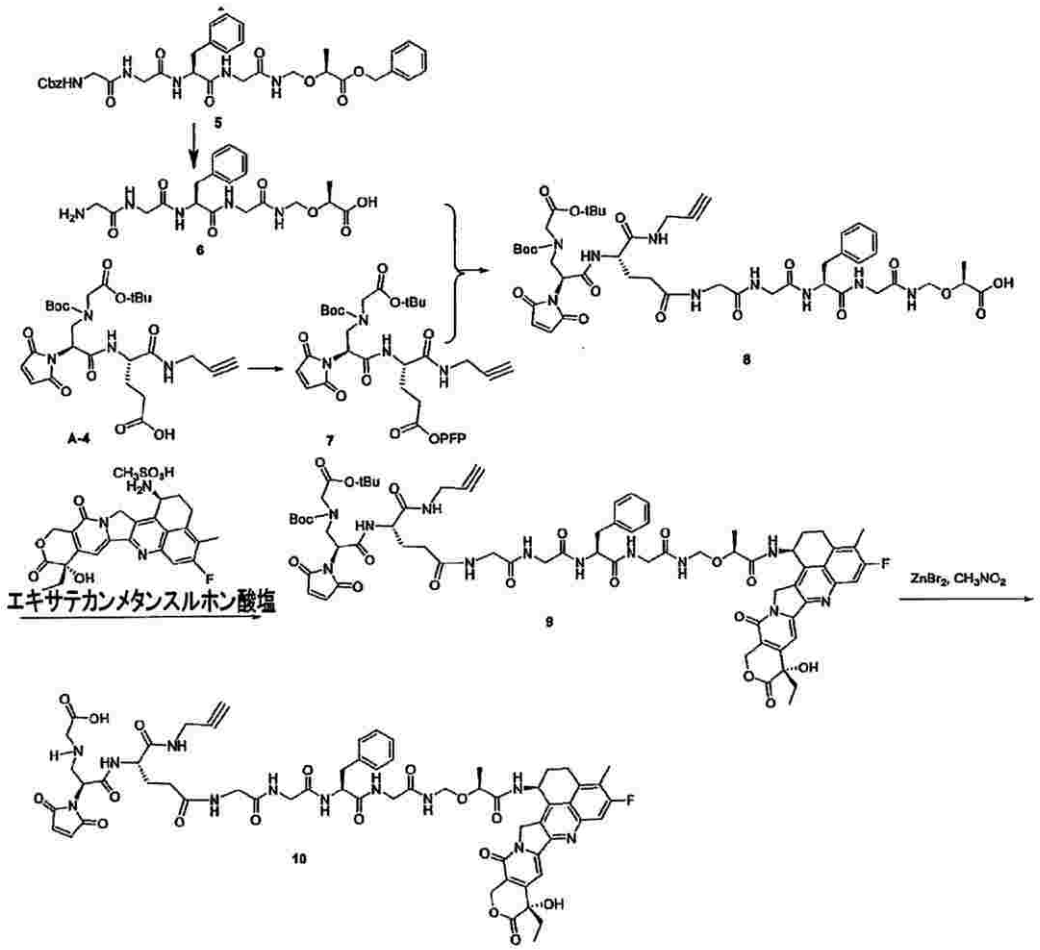
化合物Ｅｘ０１’は、同社の特許ＣＮ１１３８２７７３６Ａに従って合成した。

【００６９】

実施例１２

化合物１０の合成：

【化４９】




工程１：化合物６の合成

５０ｍＬの一口瓶に、化合物５（１．０ｇ、１．５１ｍｍｏｌ、特許ＷＯ２０２００６３６７６Ａ１に従って合成）を加え、１５ｍＬのＤＭＦで溶解させて透明な溶液を得、次いで５％Ｐｄ／Ｃ（１．０ｇ）を加え、反応の終点をＨＰＬＣによりモニタリングしながら、室温で２時間、水素化を行った。反応溶液を濾過し、その後の使用のために濾液を得、濾液１と称した。

工程２：化合物７の合成

別の５０ｍＬの一口瓶に、化合物Ａ－４（０．８５ｇ、１．５１ｍｍｏｌ）を加え、１５ｍＬのＤＭＦで溶解させて透明な溶液を得、次いで氷水浴中でＤＣＣ（１．５５ｇ、７．５６ｍｍｏｌ）、ペンタフルオロフェノール（０．３１ｇ、１．６６ｍｍｏｌ）を加え、反応の終点をＴＬＣによりモニタリングしながら、室温で２時間反応させた。反応が完了した後、反応溶液を濾過して濾液を得、濾液２と称した。

工程３：化合物８の合成

氷水浴中、濾液１を濾液２に加え、次いで反応の終点をＨＰＬＣによりモニタリングしながら、室温で１時間反応させた。反応が完了した後、反応溶液を高速液体分取クロマトグラフィーにより精製して生成物調製溶液を得、次いで調製溶液を凍結乾燥させ、８０５ｍｇの白色固体化合物８を得た、収率５４％、ＬＣ－ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：９８５．２。

【００７０】

工程４：化合物９の合成

５０ｍＬの一口瓶に、化合物８（５００ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）を加え、１０ｍＬのＤＭＦで溶解させて透明な溶液を得、氷水浴中でＰｙＢＯＰ（３９６ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１０３ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）、エキサテカンメタンスルホン酸塩

（２７０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）を順次加え、次いでＤＩＥＡ（２５２ｕＬ、１．５２ｍｍｏｌ）を加え、反応の終点をＨＰＬＣによりモニタリングしながら、室温で２時間反応させた。反応が完了した後、反応溶液を高速液体分取クロマトグラフィーにより精製して生成物調製溶液を得、次いで調製溶液を凍結乾燥させ、５００ｍｇの白色固体化合物９を得た、収率７０％、ＬＣ－ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：１４０２．２。

工程５：化合物１０の合成

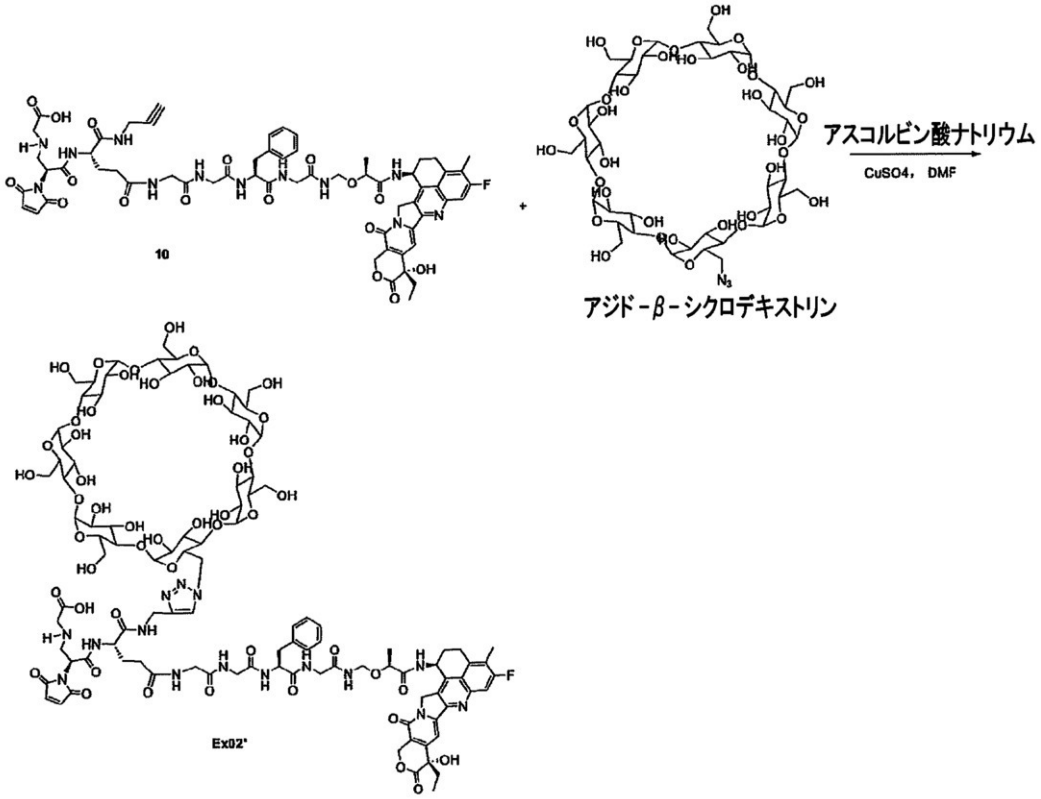
１００ｍＬの丸底フラスコに、化合物９（４５０．１ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、臭化亜鉛（１４４８．２ｍｇ、６．４２ｍｍｏｌ）を加え、３０ｍＬの$CH_3NO_2$で溶解させ、反応の終点をＨＰＬＣによりモニタリングしながら、４５℃で０．５時間反応させ、ウォーターポンプを用い４５℃、減圧下で濃縮することによって溶媒を除去した。濃縮液を高速液体分取クロマトグラフィーにより精製して生成物調製溶液を得、次いで調製溶液を凍結乾燥させ、化合物１０（２０３．９ｍｇ）を得た、収率５１％、ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１２４５．６。

【００７１】

実施例１３

化合物Ｅｘ０２’の合成：

【化５０】



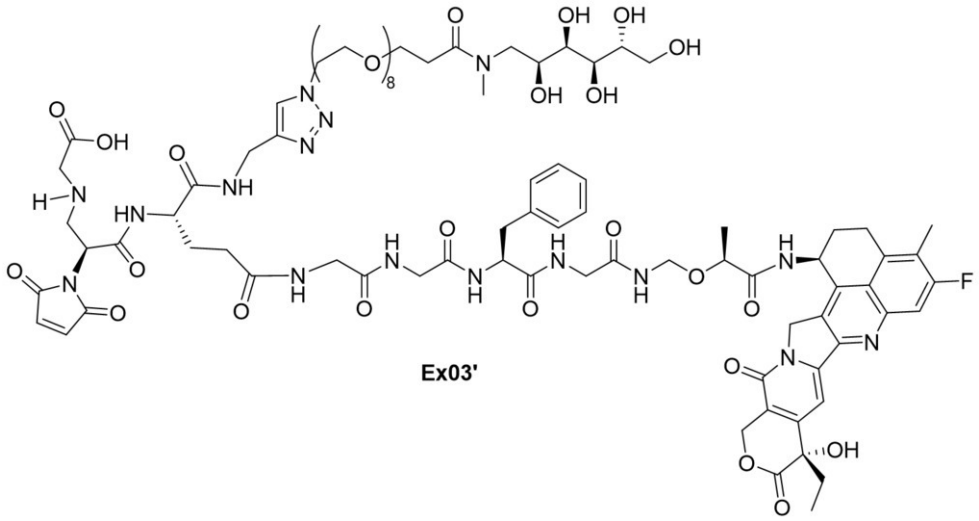

１０ｍＬのＰＥパイプに、化合物１０（１００．１ｍｇ、０．０８１ｍｍｏｌ）、アジド－β－シクロデキストリン（１００．５ｍｇ、０．０８７ｍｍｏｌ）を加え、２ｍＬのＤＭＦ及び０．２ｍＬの精製水で溶解させて透明な溶液を得、次いで$CuSO_4・5H_2O$（２０．１ｍｇ、０．０８１ｍｍｏｌ）、アスコルビン酸ナトリウム（１６．０ｍｇ、０．０８１ｍｍｏｌ）を加え、反応の終点をＨＰＬＣによりモニタリングしながら、室温で１時間反応させた。反応が完了した後、反応溶液を高速液体分取クロマトグラフィーにより精製して生成物調製溶液を得、次いで調製溶液を凍結乾燥させ、化合物Ｅｘ０２’（９１．６ｍｇ）を得た、収率４７％、ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$＝１２０３．０。

【００７２】

実施例１４

化合物Ｅｘ０３’の合成

【化５１】



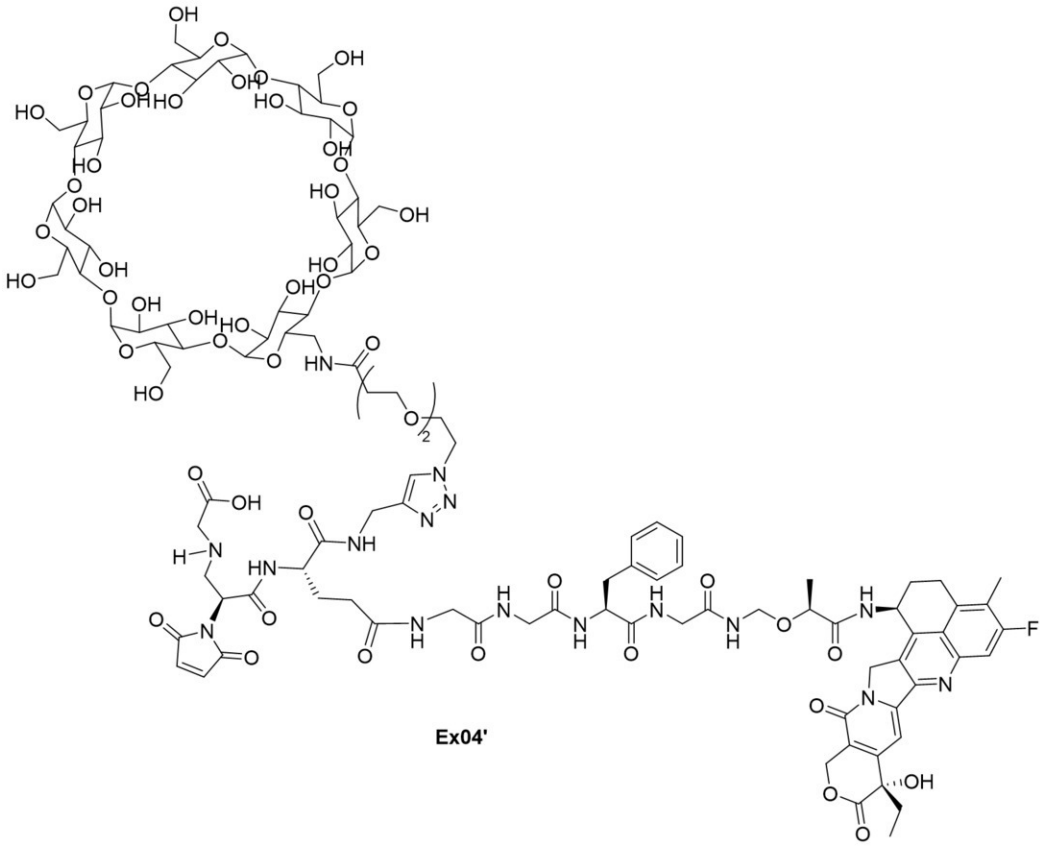

実施例９の合成経路を参照し、化合物１０及び化合物Ｂ－２を用いて化合物Ｅｘ０３’（５７．８ｍｇ）を合成した；ＬＣ－ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋２Ｈ）$^{2+}$：１０２３．９。

【００７３】

実施例１５

化合物Ｅｘ０４’の合成

【化５２】



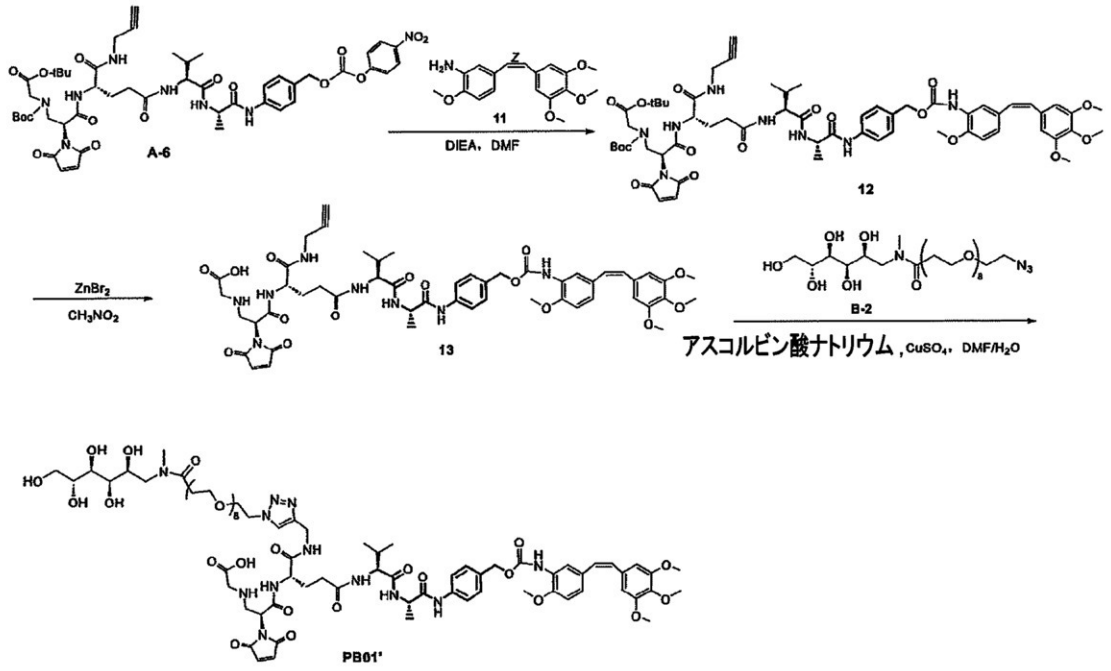

実施例８の合成経路を参照し、化合物１０及び化合物Ｂ－１を用いて化合物Ｅｘ０４’（１２５．２ｍｇ）を合成した；ＬＣ－ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋２Ｈ）$^{2+}$：１２８２．８。

【００７４】

実施例１６

化合物ＰＢ０１’の合成：

【化５３】




工程１：化合物１２の合成

２５ｍＬの一口瓶に、化合物Ａ－６（１００ｍｇ、０．０９９ｍｍｏｌ）、化合物１１（購入品、３１．３ｍｇ、０．０９９ｍｍｏｌ）を加え、５ｍＬのＤＭＦで溶解させ、次いでＤＩＥＡ（３２．８ｕＬ、０．１９９ｍｍｏｌ）を加え、反応の終点をＨＰＬＣによりモニタリングしながら、室温で２時間反応させた。反応が完了した後、反応溶液を高速液体分取クロマトグラフィーにより精製して生成物調製溶液を得、次いで調製溶液を凍結乾燥させ、化合物１２（７５．８ｍｇ）を得た、収率６４．５％、ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１１８１．５。

工程２：化合物１３の合成

２５ｍＬの一口瓶に、化合物１２（７５ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）、臭化亜鉛（２８５．７ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）を加え、１０ｍＬの$CH_3NO_2$で溶解させ、反応の終点をＨＰＬＣによりモニタリングしながら、室温で２時間反応させた。反応が完了した後、ウォーターポンプを用いて４５℃、減圧下で濃縮することによって溶媒を除去して残渣を得た。この残渣を高速液体分取クロマトグラフィーにより精製して生成物調製溶液を得、次いで調製溶液を凍結乾燥させ、化合物１３（４９．６ｍｇ）を得た、収率７６．３％、ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１０２５．４。

工程３：化合物ＰＢ０１’の合成

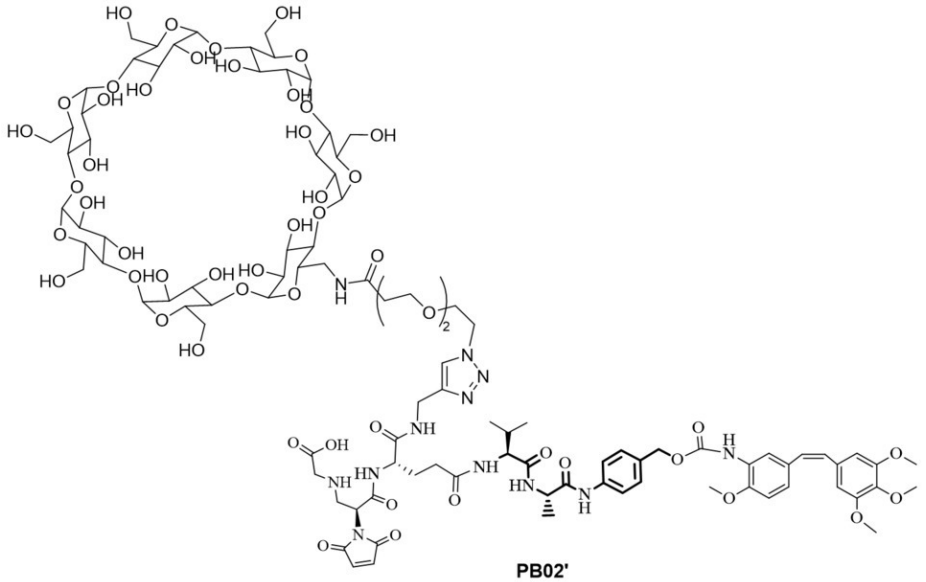
２５ｍＬの一口瓶に、化合物１３（２５ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）、化合物Ｂ－２（１５．８ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）を加え、２ｍＬのＤＭＦ及び１ｍＬの水で溶解させ、次いで$CuSO_4$・$5H_2O$（６．７ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）、アスコルビン酸ナトリウム（５．３ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）を加え、反応の終点をＨＰＬＣによりモニタリングしながら、室温で１時間反応させた。反応が完了した後、反応溶液を高速液体分取クロマトグラフィーにより精製して生成物調製溶液を得、次いで調製溶液を凍結乾燥させ、化合物ＰＢ０１’（３３．１ｍｇ）を得た、収率８２．５％、ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$ｍ／ｚ＝８３５．５。

【００７５】

実施例１７

化合物ＰＢ０２’の合成：

【化５４】



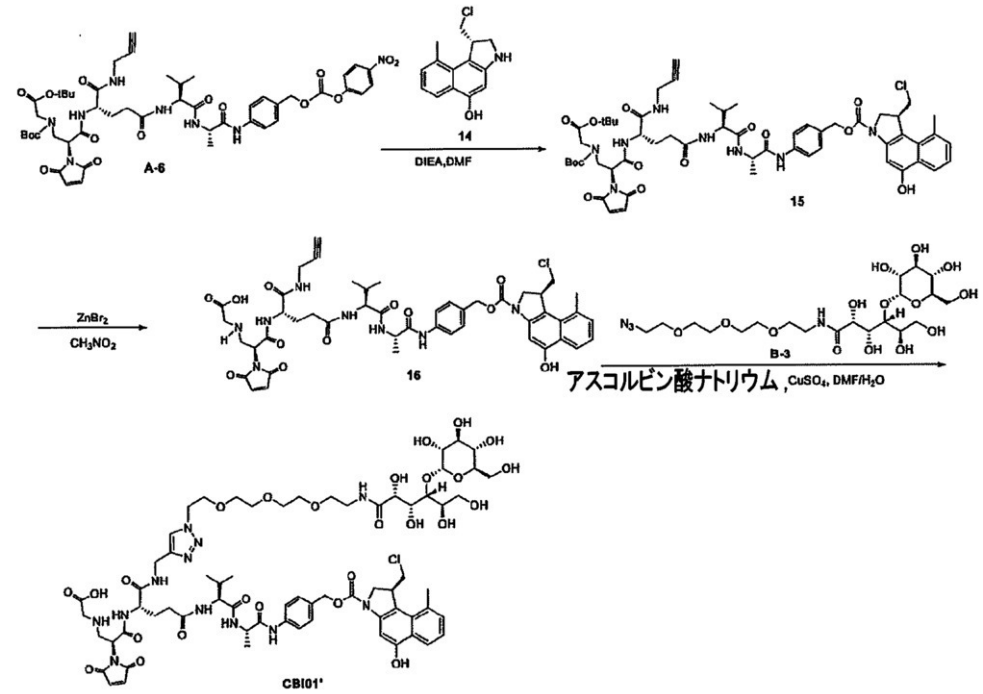

実施例８の合成経路を参照し、化合物１３及び化合物Ｂ－１を用いて化合物ＰＢ０２’（４３．６ｍｇ）を合成した、収率７７．５％、ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$ｍ／ｚ＝１１７３．１。

【００７６】

実施例１８

化合物ＣＢＩ０１’の合成：

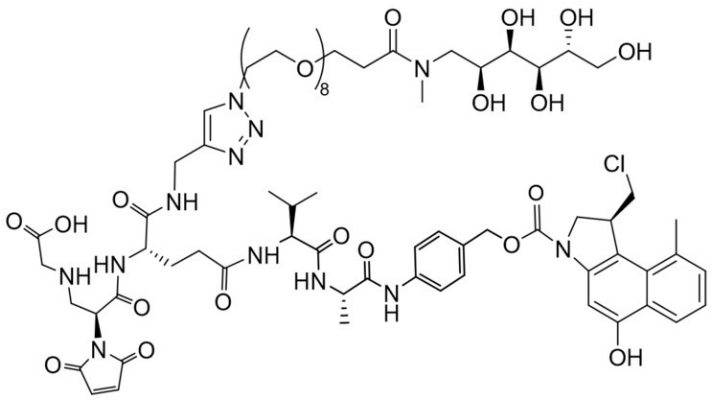
【化５５】




工程１：化合物１５の合成

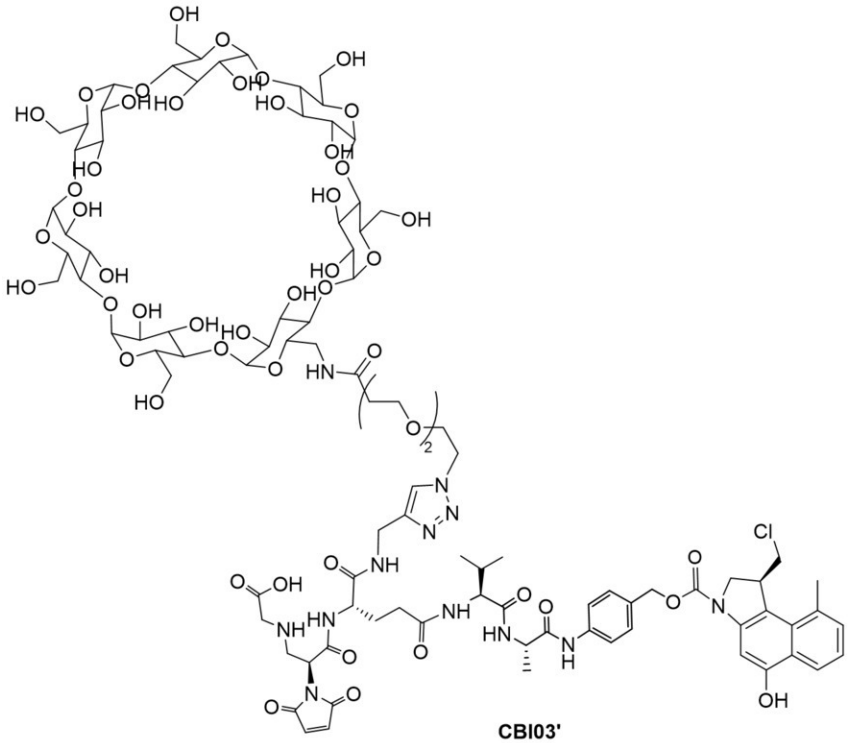
２５ｍＬの一口瓶に、化合物Ａ－６（２３１．６ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、化合物１４（購入品、５０．０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を加え、１０ｍＬのＤＭＦで溶解させ、次いでＤＩＥＡ（４２ｕＬ、０．２５ｍｍｏｌ）を加え、反応の終点をＨＰＬＣによりモニタリングしながら、室温で１時間反応させた。反応が完了した後、反応溶液を高速液体分取クロマトグラフィーにより精製して生成物調製溶液を得、次いで調製溶液を凍結乾燥させ、化合物１５（１９０．９ｍｇ）を得た、収率７８％、ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１

１１３．５。
工程２：化合物１６の合成
５０ｍＬの一口瓶に、化合物１５（１８０．５ｍｇ、０．１６３ｍｍｏｌ）、臭化亜鉛（７４０．８ｍｇ、３．２８ｍｍｏｌ）を加え、１０ｍＬの$CH_3NO_2$で溶解させ、室温で０．５時間反応させ、ウォーターポンプを用い、４５℃、減圧下で濃縮することによって溶媒を除去して残渣を得た。この残渣を高速液体分取クロマトグラフィーにより精製して生成物調製溶液を得、次いで調製溶液を凍結乾燥させ、化合物１６（７３．８ｍｇ）を得た、収率４８％、ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９５７．２。
工程３：化合物ＣＢＩ０１’の合成
２５ｍＬの一口瓶に、化合物１６（３０．５ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）、化合物Ｂ－３（１８．０ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）を加え、２ｍＬのＤＭＦ及び０．５ｍＬの水で溶解させ、次いで$CuSO_4・5H_2O$（８．０ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）、アスコルビン酸ナトリウム（６．４ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）を加え、反応の終点をＨＰＬＣによりモニタリングしながら、室温で１時間反応させた。反応が完了した後、反応溶液を高速液体分取クロマトグラフィーにより精製して生成物調製溶液を得、次いで調製溶液を凍結乾燥させ、化合物ＣＢＩ０１’（２９．５ｍｇ）を得た、収率６２．５％、ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝１５１５．６。
【００７７】
実施例１９
化合物ＣＢＩ０２’の合成
【化５６】



実施例９の合成経路を参照し、化合物１６及び化合物Ｂ－２を用いて化合物ＣＢＩ０２’（１７．６ｍｇ）を合成した；ＬＣ－ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋２Ｈ）$^{2+}$：８０１．４。
【００７８】
実施例２０
化合物ＣＢＩ０３’の合成

【化５７】



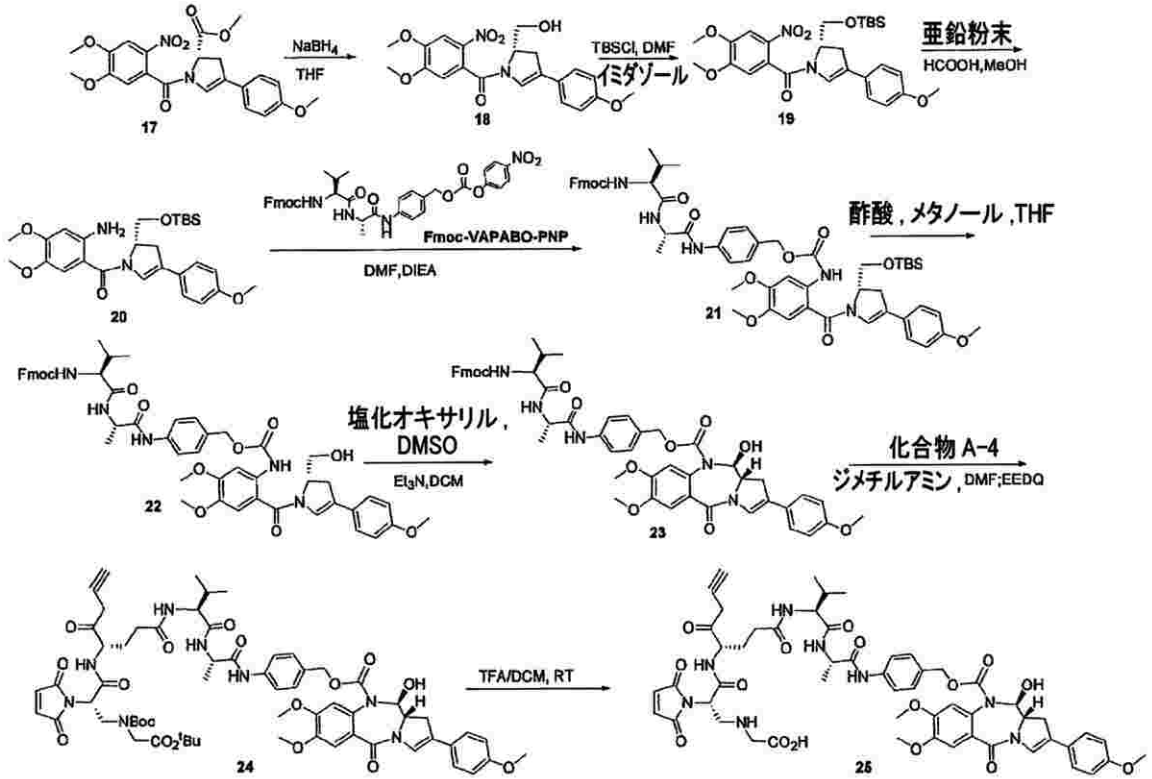

実施例８の合成経路を参照し、化合物１６及び化合物Ｂ－１を用いて化合物ＣＢＩ０３’（１２．５ｍｇ）を合成した；ＬＣ－ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋２Ｈ）$^{2+}$：１１３８．９。

【００７９】

実施例２１

化合物２５の合成：

【化５８】




工程１：化合物１８の合成

特許ＣＮ１０２９３３２３６Ａの「化合物２６」の合成を参照して化合物１８を合成した。２５０ｍＬの三口瓶に、化合物１７（３ｇ、６．７ｍｍｏｌ）を加え、５０ｍＬの無水ＴＨＦで溶解させた。この溶液を氷水浴中、窒素の保護下で０℃に維持しながら、水素化ホウ素ナトリウム固体（３８４ｍｇ、１０．２ｍｍｏｌ）を加え、反応の終点をＴＬＣによりモニタリングしながら、０℃で３０分間、次いで室温で２時間反応させた。反応が完了した後、氷水浴中、反応溶液に５０ｍＬの水をゆっくり加えて反応をクエンチし、次いで、泡が見られなくなるまで１Ｎ希ＨＣｌを加え、反応溶液を酢酸エチル（６０ｍＬ*３）で抽出し、有機相を合わせ、飽和ＮａＣｌ溶液で２回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０：１～５：１）により精製し、化合物１８（２．０８ｇ、黄色固体）を得た、収率７４．３％、ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４１５．１。

工程２：化合物１９の合成

１００ｍＬの一口瓶に、化合物１８（２ｇ、４．８ｍｍｏｌ）、ＴＢＳＣｌ（１．３２ｇ、８．８ｍｍｏｌ）、及びイミダゾール（１．２ｇ、１７．６ｍｍｏｌ）を加え、１５ｍＬの無水ＤＭＦで溶解させ、反応の終点をＴＬＣによりモニタリングしながら、室温で３時間反応させた。反応が完了した後、反応溶液を３０ｍＬの水に注ぎ、ＤＣＭ（２５ｍＬ*３）で抽出し、有機相を合わせ、水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝５：１～１：２）により精製し、化合物１９（２．２８ｇ、黄色固体）を得た、収率８９．３％、ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５２９．２。

【００８０】

工程３：化合物２０の合成

１００ｍＬの一口瓶に、化合物１９（２．２ｇ、４．１６ｍｍｏｌ）を加え、３０ｍＬの５％ギ酸／メタノール溶液で溶解させ、この溶液を氷水浴中で５℃以下に冷却し、これに撹拌しながら亜鉛粉末（５．４４ｇ、８３．２ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、次いでこの溶液を、反応の終点をＴＬＣによりモニタリングしながら、室温で１時間反応させた。反応が完了した後、反応溶液を熱いうちに濾過し、濾過ケーキを少量のメタノールで洗浄し、濾液を飽和重炭酸ナトリウム溶液でｐＨ＝７に調整し、次いで４５℃、減圧下で濃縮して溶媒を除去し、褐色がかった黄色の油性物質を得、これに６０ｍＬのＤＣＭを加えた。有機層を分離し、飽和ブラインで１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次いで４５℃、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１：１～１：３）により精製し、化合物２０（１．８７ｇ、淡黄色固体）を得た、収率９０．１％、ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５００．２。

工程４：化合物２１の合成

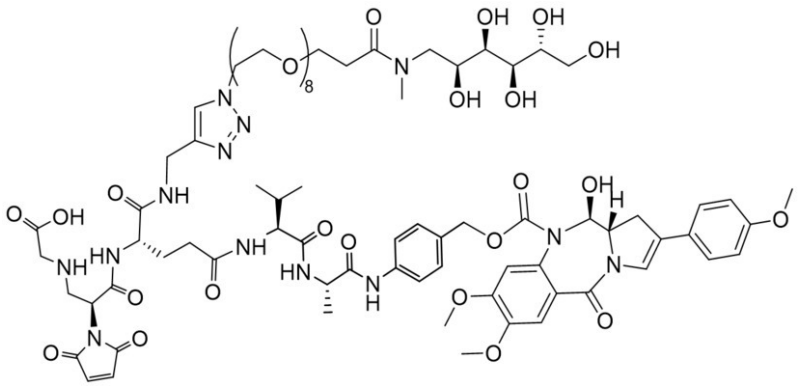
５０ｍＬの一口瓶に、化合物２０（１．８ｇ、３．６ｍｍｏｌ）、Ｆｍｏｃ－ＶＡ－ＰＡＢＯ－ＰＮＰ（購入品、２．４５ｇ、３．６ｍｍｏｌ）を加え、１５ｍＬのＤＭＦで溶解させて透明な溶液を得、次いでＤＩＥＡ（８９３ｕＬ、５．４ｍｍｏｌ）を加え、反応の終点をＨＰＬＣによりモニタリングしながら、室温で２時間反応させた。反応が完了した後、反応溶液を高速液体分取クロマトグラフィーにより精製して生成物調製溶液を得、次いで調製溶液を凍結乾燥させ、化合物２１（２．９４ｇ、淡黄色固体）を得た、収率７８．３％、ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１０４０．５。

【００８１】

工程５：化合物２２の合成

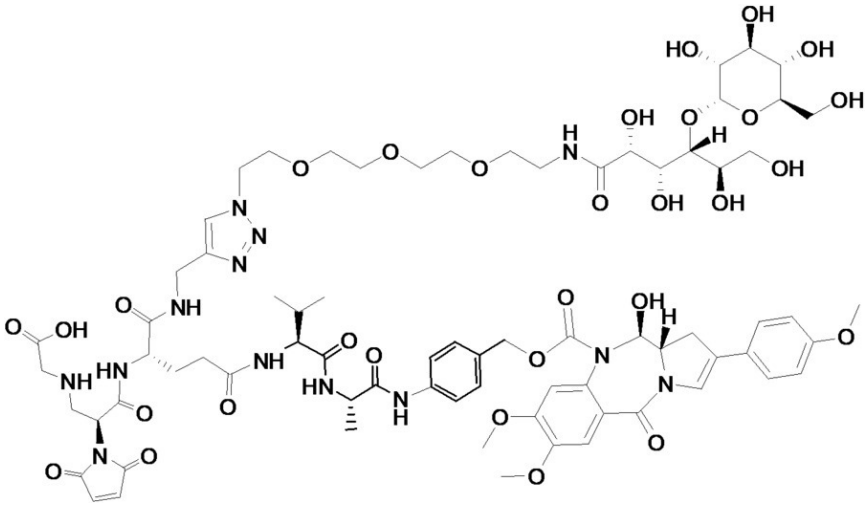
５０ｍＬの一口瓶に、化合物２１（２．９ｇ、２．７８ｍｍｏｌ）を加え、８ｍＬのＴＨＦ及び８ｍＬの水で溶解させ、次いで２０ｍＬの氷酢酸を加え、反応の終点をＨＰＬＣによりモニタリングしながら、室温で反応させた。反応が完了した後、反応溶液を４００ｍＬの飽和重炭酸ナトリウム溶液にゆっくり滴下し、酢酸エチル（１００ｍＬ*３）で抽出し、有機相を合わせ、水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０：１～５：１）により精製し、化合物２２（１．９４ｇ、淡黄色固体）を得た、

収率７５％、ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝９２６．３。
工程６：化合物２３の合成
１００ｍＬの三口瓶に、化合物２２（１．９ｇ、２．０ｍｍｏｌ）を加え、窒素の保護下で、４０ｍＬの無水ＤＣＭで溶解させ、デス・マーチン超原子価ヨウ素試薬（０．９３ｇ、２．２ｍｍｏｌ）を加え、反応の終点をＴＬＣによりモニタリングしながら、室温で４時間反応させた。反応が完了した後、反応溶液を濾過し、濾液を飽和重炭酸ナトリウム溶液、水及び飽和ＮａＣｌ溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を高速液体クロマトグラフィーにより精製して生成物調製溶液を得、次いで調製溶液を凍結乾燥させ、化合物２３（１．６１ｇ、灰白色固体）を得た、収率８５％、ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝９２４．４。
【００８２】
工程７：化合物２４の合成
５０ｍＬの一口瓶に、化合物２３（１．５ｇ、１．６２ｍｍｏｌ）を加え、１５ｍＬのＤＭＦで溶解させて透明な溶液を得、次いで３ｍＬのジエチルアミンを加え、反応の終点をＴＬＣによりモニタリングしながら、室温で１時間反応させた。反応が完了した後、反応溶液を１００ｍＬのメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルに注いで固体を沈殿させ、濾過し、脱保護された生成物を得た。脱保護生成物を１５ｍＬのＤＭＦで溶解させ、次いで化合物Ａ－４（０．９２ｇ、１．６２ｍｍｏｌ）、ＥＥＤＱ（０．４８ｇ、１．９４ｍｍｏｌ）を加え、反応の終点をＨＰＬＣによりモニタリングしながら、室温で２時間反応させた。反応が完了した後、反応溶液を高速液体分取クロマトグラフィーにより精製して生成物調製溶液を得、次いで調製溶液を凍結乾燥させ、化合物２４（１．３０ｇ、灰白色固体）を得た、収率６４．２％、ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１２４８．５。
工程８：化合物２５の合成
５０ｍＬの一口瓶に、化合物２４（５００ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）を加え、５ｍＬのＤＣＭで溶解させ、次いでトリフルオロ酢酸（５ｍＬ）を加え、反応の終点をＨＰＬＣによりモニタリングしながら、室温で１時間反応させた。反応が完了した後、４５℃、減圧下で濃縮することによって溶媒を除去し、残渣を得た。残渣を高速液体分取クロマトグラフィーにより精製して生成物調製溶液を得、次いで調製溶液を凍結乾燥させ、化合物２５（２９４ｍｇ）を得た、収率６７．４％、ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１０９２．４。
【００８３】
実施例２２
化合物ＰＢＤ０１’の合成
【化５９】



実施例９の合成経路を参照し、化合物２５及び化合物Ｂ－２を用いて化合物ＰＢＤ０１’（４５．２ｍｇ）を合成した；ＬＣ－ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋２Ｈ）$^{2+}$：８６９．０。
【００８４】
実施例２３
化合物ＰＢＤ０２’の合成

【化６０】



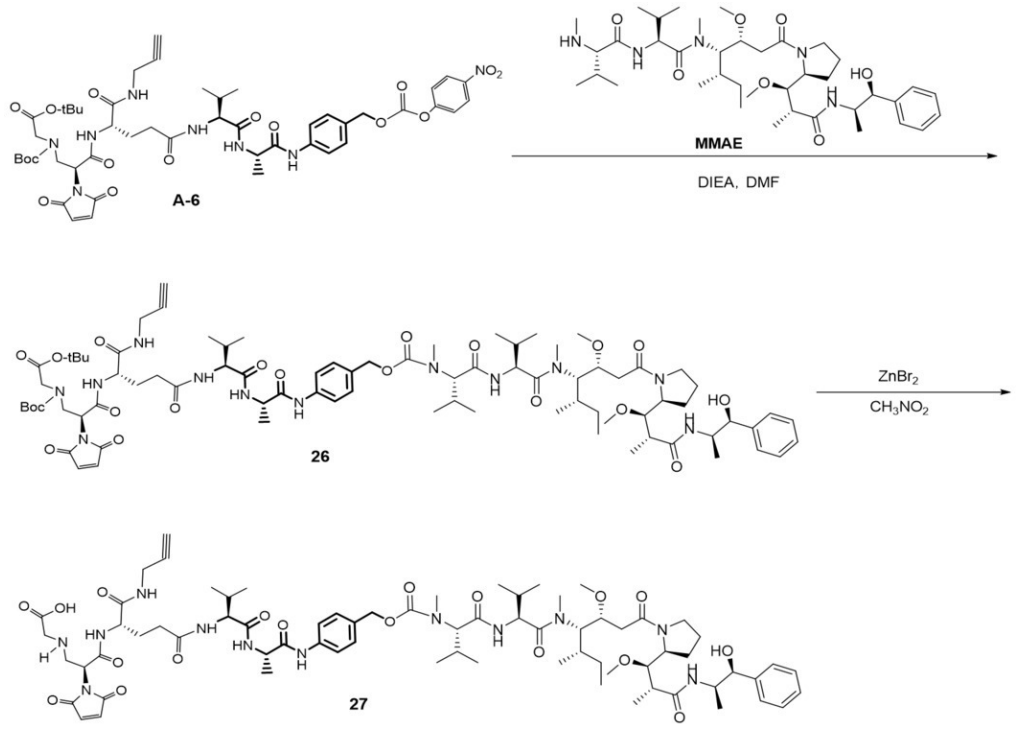
実施例１８の合成経路を参照し、化合物２５及び化合物Ｂ－３を用いて化合物ＰＢＤ０２’（３１．６ｍｇ）を合成した；ＬＣ－ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋２Ｈ）$^{2+}$：８２５．８。

【００８５】

実施例２４

化合物２７の合成：

【化６１】




工程１：化合物２６の合成

５０ｍＬの一口瓶に、化合物Ａ－６（２．００１２ｇ、１．９９ｍｍｏｌ）、化合物ＭＭＡＥ（購入品、１．３６ｇ、１．９０ｍｍｏｌ）を加え、２０ｍＬのＤＭＦで溶解させ、次いでＤＩＥＡ（０．４８ｍＬ、２．８０ｍｍｏｌ）を加え、反応の終点をＨＰＬＣによりモニタリングしながら、室温で２時間反応させた。反応が完了した後、反応溶液を高速液体分取クロマトグラフィーにより精製して生成物調製溶液を得、次いで調製溶液を凍結乾燥させ、化合物２６（２．２１ｇ）を得た、収率７３．５％、ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１５８４．０。

工程２：化合物２７の合成

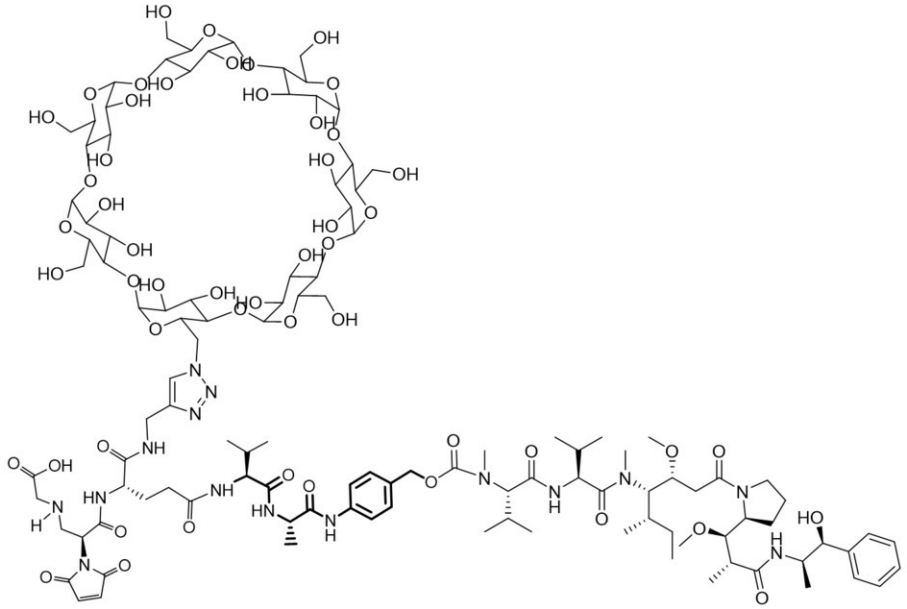
１００ｍＬの一口瓶に、化合物２６（２．０ｇ、１．２６ｍｍｏｌ）、臭化亜鉛（５．６９ｇ、２５．２５ｍｍｏｌ）を加え、４０ｍＬの$CH_3NO_2$で溶解させ、油浴中、４０℃で０．５時間反応させ、ウォーターポンプを用いて４５℃、減圧下で濃縮することによって溶媒を除去し、残渣を得た。この残渣を高速液体分取クロマトグラフィーにより精製して生成物調製溶液を得、次いで調製溶液を凍結乾燥させ、化合物２７（７７３．５ｍｇ）を得た、収率４３％、ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１４２７．８。

【００８６】

実施例２５

化合物Ｍ０１’の合成：

【化６２】



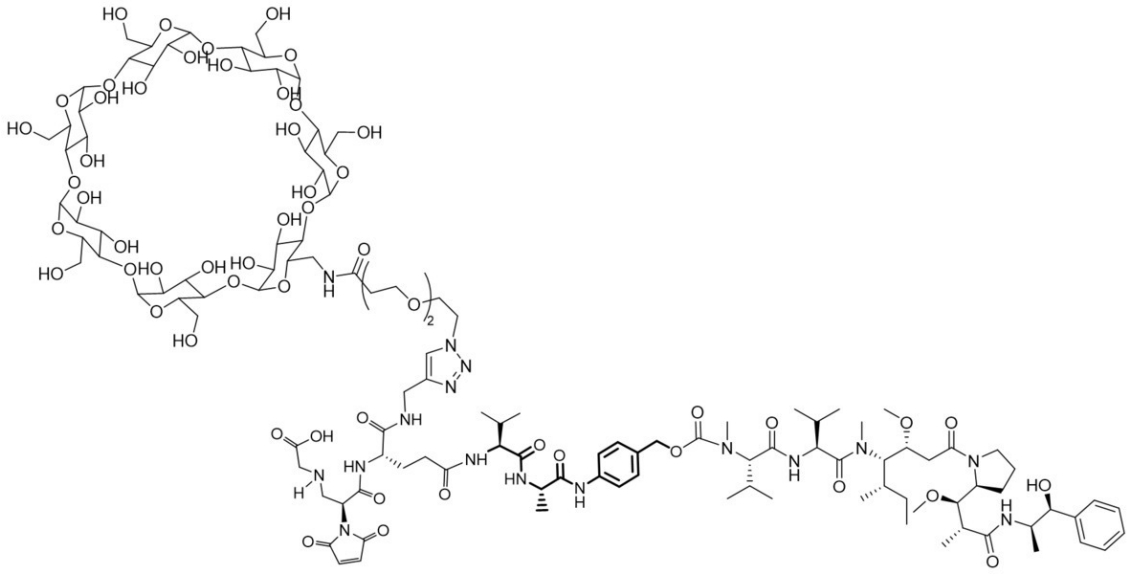
実施例１３の合成経路を参照し、化合物２７及びアジド－β－シクロデキストリンを原料として用いて化合物Ｍ０１’（８５．５ｍｇ）を合成した；ＬＣ－ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋２Ｈ）$^{2+}$：１２９４．５。

【００８７】

実施例２６

化合物Ｍ０２’の合成：

【化６３】



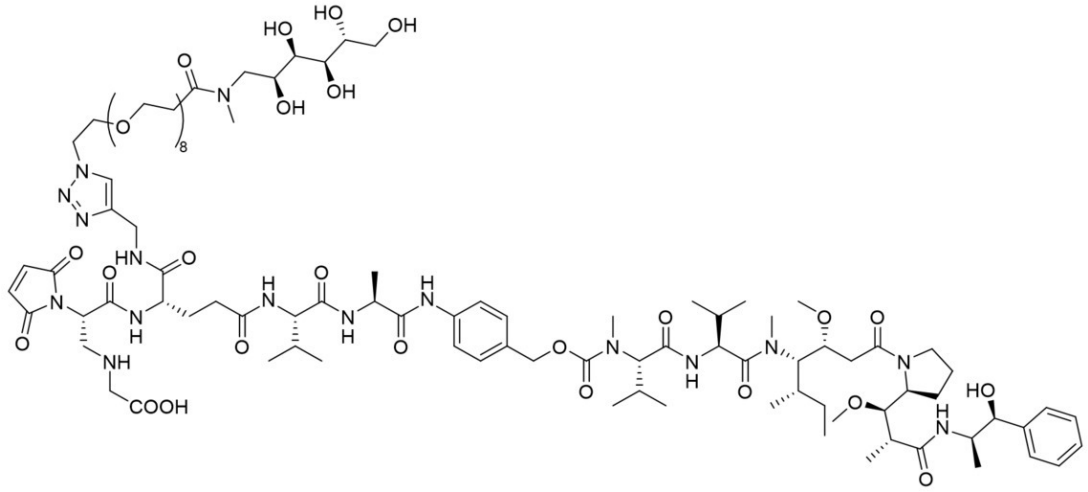
実施例８の合成経路を参照し、化合物２７及び化合物Ｂ－１を用いて化合物Ｍ０２’（２９３．２ｍｇ）を合成した；ＬＣ－ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋２Ｈ）$^{2+}$：１３７４．０。

【００８８】

実施例２７

化合物Ｍ０３’の合成：

【化６４】



実施例９の合成経路を参照し、化合物２７及び化合物Ｂ－２を用いて化合物Ｍ０３’（９８．２ｍｇ）を合成した；ＬＣ－ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋２Ｈ）$^{2+}$：１０３７．１。

【００８９】

実施例２８

使用抗体の配列：

抗ＣＤ３３抗体抗ＣＤ３３の配列

＞軽鎖－ＬＣ

DIQLTQSPSTLSASVGDRVTITCRASESLDNYGIRFLTWFQQKPGKAPKLLMYAASN
QGSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQTKEVPWSFGQGTKVEVKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVCTKSFNRGEC

＞重鎖－ＨＣ

EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTITDSNIHWVRQAPGQSLEWIGYIYPYNGG
TDYNQKFKNRATLTVDNPTNTAYMELSSLRSEDTAFYYCVNGNPWLAYWGQGTLV
TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCP
PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

抗Ｔｒｏｐ２抗体抗Ｔｒｏｐ２－１の配列

＞軽鎖－ＬＣ

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDINKYLAWYQQKPGKVPKLLIYSTSTLQSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLQYDDLFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY
SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

＞重鎖－ＨＣ

QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTSFDINWVRQAPEQRLEWMGWIFPGDG
NTKYSQKFQGRATITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCVRGEALYYFDYWGQGTL
VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT

FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC
PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
抗Ｔｒｏｐ２抗体抗Ｔｒｏｐ２－２の配列
＞軽鎖－ＬＣ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDINKYLAWYQQKPGKVPKLLIYSTSTLQSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLQYDDLFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY
SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVCTKSFNRGEC
＞重鎖－ＨＣ
QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTSFDINWVRQAPEQRLEWMGWIFPGDG
NTKYSQKFQGRATITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCVRGEALYYFDYWGQGTL
VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT
FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC
PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
抗ＨＥＲ２抗体トラスツズマブ（Ｔｒａｓ）の配列
＞軽鎖－ＬＣ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSG
VPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSV
FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST
YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
＞重鎖－ＨＣ
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGY
TRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQ
GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
抗ＨＥＲ２抗体Ｔｒａｓ－０１６の配列
＞軽鎖－ＬＣ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSG
VPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSV
FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST
YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVCTKSFNRGEC
＞重鎖－ＨＣ
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGY
TRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQ
GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

【００９０】
実施例２９
単剤ＡＤＣ（ＤＡＲ＝８）の調製（一般法）
抗体薬物複合体サンプルは、抗体ＡとＬ１－Ｄ１又はＬ２－Ｄ２を結合させることにより調製した：
細胞内で発現させ、プロテインＡアフィニティークロマトグラフィー及びモレキュラーシーブクロマトグラフィーにより精製した後、抗体Ａを２０ｍＭ　ＮａＡｃ－ＨＡｃ、ｐＨ６．０溶液でバッファー交換し、濃縮又は希釈してタンパク質濃度を５ｍｇ／ｍＬとした。Ｌ１－Ｄ１又はＬ２－Ｄ２を、後の使用のために濃度１０ｍｇ／ｍＬとなるようにＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（ＤＭＡ）に溶解させた。
抗体Ａの鎖内ジスルフィド結合を破断するために、まず、トリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン（ＴＣＥＰ）を１５～２５倍のモル比で加え、室温で２時間反応させた。次に、Ｌ１－Ｄ１又はＬ２－Ｄ２溶液を１５～２５倍のモル比で加え、室温で２時間反応させた。反応が完了した後、３０ＫＤａ限外濾過スピンカラムを用いてバッファー交換し、結合していないＬ１－Ｄ１又はＬ２－Ｄ２を除去し、抗体Ａ－Ｄ１（ＤＡＲ＝８）又は抗体Ａ－Ｄ２（８）サンプルを得た。
【００９１】
実施例３０
単剤ＡＤＣ（ＤＡＲ＝１０）及び二剤ＡＤＣ（ＤＡＲ＝２＋８）の調製（一般法）
抗体薬物複合体サンプルＢ－Ｄ２（２）－Ｄ１（８）、抗体Ｂ－Ｄ１（２）－Ｄ２（８）、抗体Ｂ－Ｄ１（１０）又は抗体Ｂ－Ｄ２（１０）は、抗体ＢとＬ１－Ｄ１、Ｌ２－Ｄ２を結合させることにより調製した：
細胞内で発現させ、プロテインＡアフィニティークロマトグラフィー及びモレキュラーシーブクロマトグラフィーにより精製した後、抗体Ｂを２０ｍＭ　ＮａＡｃ－ＨＡｃ、ｐＨ６．０溶液でバッファー交換し、濃縮又は希釈してタンパク質濃度を５ｍｇ／ｍＬとした。Ｌ１－Ｄ１又はＬ２－Ｄ２を、後の使用のために濃度１０ｍｇ／ｍＬとなるようにＤＭＡに溶解させた。
ＴＣＥＰをまず、１５～２５倍のモル比で加え、室温で２～４時間反応させて、抗体Ｂの鎖内ジスルフィド結合を還元するか又は抗体に導入したシステイン側鎖をチオ基に還元した。反応が完了した後、３０ＫＤａ限外濾過スピンカラムを用いてバッファー交換し、反応溶液中の不純物を除去し、抗体Ｂ還元サンプルを得た。
デヒドロアスコルビン酸（ｄＨＡ）溶液を１５～２５倍のモル比で抗体Ｂ還元サンプル溶液に加え、室温で２～４時間反応させて、抗体上の還元チオ基を酸化して鎖内ジスルフィド結合とした。次に、Ｌ２－Ｄ２又はＬ１－Ｄ１溶液を５～１５倍のモル比で加えて、抗体に導入されたジスルフィド結合と室温で２時間反応させた。反応が完了した後、３０ＫＤａ限外濾過スピンカラムをバッファー交換に用い、結合していないＬ２－Ｄ２又はＬ１－Ｄ１を除去し、抗体Ｂ－Ｄ２（２）又は抗体Ｂ－Ｄ１（２）複合体サンプルを得た。
ＴＣＥＰをまず、抗体Ｂ－Ｄ２（２）又は抗体Ｂ－Ｄ１（２）に１５～２５倍のモル比で加え、室温で２時間反応させて、抗体Ｂ－Ｄ２（２）又は抗体Ｂ－Ｄ１（２）上の抗体の鎖内ジスルフィド結合を破断した。次に、Ｌ１－Ｄ１又はＬ２－Ｄ２溶液を１５～２５倍のモル比で加えて、抗体の鎖内ジスルフィド結合を室温で２時間反応させた。反応が完了した後、３０ＫＤａ限外濾過スピンカラムをバッファー交換に用い、反応していないＬ１－Ｄ１又はＬ２－Ｄ２を除去し、抗体Ｂ－Ｄ２（２）－Ｄ１（８）、抗体Ｂ－Ｄ１（２）－Ｄ２（８）、抗体Ｂ－Ｄ１（１０）又は抗体Ｂ－Ｄ２（１０）複合体サンプルを得た。
上記の方法を参照し、それぞれ抗ＣＤ３３、抗Ｔｒｏｐ２－１、抗Ｔｒｏｐ２－２、Ｔｒａｓ、Ｔｒａｓ－０１６抗体を用いて以下のＡＤＣを合成した。

【表４】

| サンプル名 | DAR |
|---|---|
| 抗CD33-Ex01 | 10 |
| 抗CD33-R01-1-Ex01 | 2 (R01-1) +8 (Ex01) |
| 抗CD33-Ex01-R01-1 | 2 (Ex01) +8 (R01-1) |
| 抗Trop2-1-Ex01 | 8 |
| 抗Trop2-2-Ex01 | 10 |
| 抗Trop2-2-R01-1-Ex01 | 2 (R01-1) +8 (Ex01) |
| 抗Trop2-2-R02-Ex01 | 2 (R02) +8 (Ex01) |
| Tras-Ex01 | 8 |
| Tras-016-Ex01 | 10 |
| Tras-016-R01-1-Ex01 | 2 (R01-1) +8 (Ex01) |
| Tras-016-R02-Ex01 | 2 (R02) +8 (Ex01) |

【００９２】

**試験例１：ＣＤ３３、Ｔｒｏｐ２、ＨＥＲ２を標的として用いた二剤ＡＤＣ細胞殺傷試験**

**１．器具、消耗品及び試薬**

【表５】

試薬

| 種類 | 名称 | 製造者 | 出荷番号 |
|---|---|---|---|
| MTS試験 | CellTiter 96（登録商標） One Solution Reagen | Promega | G3581 |
| | 0.25%トリプシン-EDTA（1×） | Gibco | 25200 |
| | 0.4%トリパンブルー | Gibco | 15250 |

器具

| 装置の名称 | モデル |
|---|---|
| 細胞遠心機 | EQ4044 |
| HWS-24電気加熱恒温槽 | EQ4032 |
| Airstreamクラス I A2型バイオセーフティーキャビネット | EQ4007/EQ4008 |
| $CO_2$インキュベーター | EQ4025 |
| 倒立顕微鏡 | EQ4055 |
| Count Star自動セルカウンター | EQ4027 |
| Siemens冷蔵庫 | EQ4020 |
| 細胞インキュベーター | INS-Q-070 |
| マイクロプレートリーダー | EQ4092 |

細胞

| 種類 | |
|---|---|
| ヒト急性前骨髄球性白血病細胞 | HL-60 |
| ヒト組織球性リンパ腫 | U937 |
| ヒト急性巨核球性白血病細胞 | CMK |
| ヒト赤白血病細胞 | HEL92.1.7 |
| ヒト皮膚扁平上皮癌腫細胞 | A431 |
| ヒト胃癌細胞 | N87 |
| ヒト結腸直腸腺癌細胞 | SW620 |
| ヒト肺腺癌細胞 | H1975 |
| ヒト乳癌細胞 | MDA-MB-453 |
| ヒト乳腺癌細胞 | SK-BR-3 |
| ヒト乳癌細胞 | MDA-MB-468 |

【００９３】

２．サンプル情報

【表６】

| サンプル名 | DAR | 保存条件 | サンプルの説明 |
|---|---|---|---|
| 抗CD33 mAb | / | 4℃ | 裸の抗CD33抗体 |
| 抗CD33-Ex01 | 10 | 4℃ | CD33を標的として用いる一抗体結合単剤ADC |
| 抗CD33-R01-1-Ex01 | 2 (R01-1) +8 (Ex01) | 4℃ | CD33を標的として用いる一抗体結合二剤ADC |
| 抗Trop2-1 mAb | / | 4℃ | 裸の抗Trop2抗体 |
| 抗Trop2-2 mAb | / | 4℃ | 裸の抗Trop2抗体 |
| 抗Trop2-1-Ex01 | 8 | 4℃ | Trop2を標的として用いる一抗体結合単剤ADC |
| 抗Trop2-2-Ex01 | 10 | 4℃ | Trop2を標的として用いる一抗体結合単剤ADC |
| 抗Trop2-2-R01-1-Ex01 | 2 (R01-1) +8 (Ex01) | 4℃ | Trop2を標的として使用する一抗体結合二剤ADC |
| 抗Trop2-2-R02-Ex01 | 2 (R02) +8 (Ex01) | 4℃ | Trop2を標的として用いる一抗体結合二剤ADC |
| トラスツズマブ | / | 4℃ | 裸の抗HER2抗体 |
| Tras-Ex01 | 8 | 4℃ | HER2を標的として用いる一抗体結合単剤ADC |
| Tras-016- Ex01 | 10 | 4℃ | HER2を標的として用いる一抗体結合単剤ADC |
| Tras-016-R01-1- Ex01 | 2 (R01-1) +8 (Ex01) | 4℃ | HER2を標的として用いる一抗体結合二剤ADC |
| Tras-016-R02- Ex01 | 2 (R02) +8 (Ex01) | 4℃ | HER2を標的として用いる一抗体結合二剤ADC |

【００９４】

**３．原理及び方法**

**３．１　ＭＴＳ法による細胞殺傷試験の原理**

**細胞レベルでの薬力学的試験：細胞の播種は、９６ウェルプレートにて特定の密度で行った。細胞が壁面に接着した後（通常、少なくとも４時間かかる）、数倍希釈で一連の薬物を各ウェルプレートに加えて、細胞を殺傷するために特定の期間作用させた。薬物の作用の終了時に、特定の量のＭＴＳを加え、３７℃、５％$CO_2$下で１～４時間反応させた。ＭＴＳ試薬を用いて発色させた後、マイクロプレートリーダーを用いてＯＤ４９０ｎｍ吸光度値を検出し、次いで細胞殺傷の$IC_{50}$を分析し、計算した。**

ここで、ＭＴＳ［３－（４，５－ジエチル－チアゾール－２－イル）－５－（３－カルボキシメトキシフェニル）－２－（４－スルホフェニル）－２Ｈ－テトラゾリウム、分子内塩］は新世代の青色テトラゾリウム化合物であり、その還元により形成されるホルマザン生成物は水に対する溶解度及び安定性がより高く、発色がより早い。ＭＴＳは、ＭＴＴと同じ応用原理に基づき、すなわち、生細胞のミトコンドリア中の数種のデヒドロゲナーゼによって還元されて様々な色のホルマザン生成物となり、色の濃さが特定の範囲でいくつかの感受性細胞株の生細胞数と高い相関がある。

【００９５】

３．２．方法

３．２．１．サンプル調製

添加前に、各試験サンプルの濃度に応じて、薬物（５×母液濃度）を、予熱１％ＦＢＳ培養培地を用い、初期濃度５．０μＭとして調製し、次いで１０倍の勾配濃度で希釈して合計８検出点とし、次いで、その後の使用のために静置した。調製中、各濃度を、発振器を用い、具体的には、１回につき２～３秒振動させ、１秒の間隔をおいて再び振動させ、これを２～３回繰り返して均一に混合した。

抗体及び抗体結合薬物の終濃度は０（ビヒクル）、０．６ｐＭ、４．２５ｐＭ、２９．７５ｐＭ、０．２１ｎＭ、１．４６ｎＭ、１０．２０ｎＭ、７１．４３ｎＭ、５００ｎＭとした。

３．２．２．試験

１）細胞の回復：３７℃の水浴中で予熱し、９ｍＬの培養培地を採取し、後の使用のために遠沈管に入れ；細胞を液体窒素から取り出し、すぐに３７℃で急速振盪して完全に解凍した後、遠沈管に移し、１０００ｒｐｍ、室温で３分間遠心し；上清を捨て、沈降物を１ｍＬの完全培養液に再懸濁させ（この工程は気泡が吹き出さないように穏やかに行なって細胞への損傷を減らさなければならない）；細胞を培養フラスコに移し、３７℃、５％$CO_2$、相対湿度９５％の細胞インキュベーター内で培養した。２４時間回復させた後、細胞の状態を観察し、継代培養と細胞計数時に培養培地を新しいものに交換した。

２）細胞の播種：ｉｎ　ｖｉｔｒｏ薬力学的試験に使用する全ての細胞株を回復させた後、それらはそれぞれ３代の継代培養を経る必要があった。確認済みの細胞播種密度に従って、細胞懸濁液を、１％ＦＢＳを含む細胞培養培地を用いて希釈し、９６ウェルプレートに８０μＬ／ウェルで静かに添加し、最後に、２００μＬの滅菌ＰＢＳ又は滅菌ｄｄ$H_2O$を、エッジシールのために端には細胞懸濁液を含まないように９６ウェルプレートに添加し、次いでプレートをＣＯ２インキュベーターに入れて一晩培養した。

３）薬物を、ウェルプレート（例えば、Ｂ２～Ｂ１０、Ｃ２～Ｃ１０、Ｄ２～Ｄ１０、Ｅ２～Ｅ１０、Ｆ２～Ｆ１０、又はＧ２～Ｇ１０）に予想濃度の５倍で、各供試分子につき１濃度当たり３連の原則に従い、２０μＬ／ウェルで順次加え、最初のウェルの薬物濃度は１０００ｎＭとし、各９６ウェルプレートに２種類の試験薬物を添加することができた。一般に、２０μＬの１％ＦＢＳ培養培地のみを補給した、細胞を含む３ウェルＢ１１、Ｃ１１、Ｄ１１を陰性対照とした。細胞を含まずに、１００μＬの１％ＦＢＳ培養培地のみを補給したＥ１１、Ｆ１１、Ｇ１１をブランク対照とした。

４）一般に、ＡＤＣ薬物による処理期間は５日とし、その間に、２４時間、４８時間及び７２時間の時点で添加後薬物の作用を倒立顕微鏡で観察した。

５）ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ　９６（登録商標）Ｏｎｅ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎ　ＲｅａｇｅｎＭＴＳ試薬を－２０℃の環境から取り出し、室温、暗所で解凍し、十分にボルテックス撹拌し、混合した。次に、バイオセーフティーキャビネットで、１００μＬ細胞培養容量につき２０μＬのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ　９６（登録商標）Ｏｎｅ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎ　Ｒｅａｇｅｎ　ＭＴＳ試薬を、ウェルの側壁に沿って加えた。ＭＴＳ試薬は，異なる細胞培養容量に等しい割合で加えた。プレート表面を軽くたたくことでＭＴＳ溶液を均一に混合し、次いで細胞インキュベーターに入れ，暗所で２～４時間インキュベーションを行った。

６）反応が完了した後、９６ウェルプレートを取り出し、マイクロプレートリーダーを用いてＯＤ４９０ｎｍ吸光度値を検出すると共に、データの記録、選別及び保存を行った

。

７）データは下式に従って処理及び解析し、異なる各薬物濃度で細胞生存率を算出した。

【数１】

$$細胞生存力＝\frac{ＯＤ４９０ｎｍ(薬物)−ＯＤ４９０ｎｍ（ブランク対照）}{ＯＤ４９０ｎｍ(陰性対照)−ＯＤ４９０ｎｍ（ブランク対照）}\quad ｘ\quad １００％$$

ＯＤ４９０ｎｍ（薬物）：細胞を低分子薬物で処理した後のＯＤ４９０ｎｍ値；

ＯＤ４９０ｎｍ（陰性対照）：細胞を０．１％ＤＭＳＯを含有する完全培養培地で処理した後のＯＤ４９０ｎｍ値；

ＯＤ４９０ｎｍ（ブランク対照）：０．１％ＤＭＳＯを含有する完全培養培地のＯＤ４９０ｎｍ値

８）Ｇｒａｐｈｐａｄ　Ｐｒｉｓｍ　９．０データプロセシングソフトウエア４パラメーターロジックフィッティングモジュールを用いて処理曲線を当てはめ、ＩＣ$_{50}$を得た。

【００９６】

４．結果及び分析

４．１　ＣＤ３３細胞殺傷試験：

ＣＤ３３高発現急性骨髄性白血病細胞株ＨＥＬ９２．１．７、ＣＤ３３中等度発現急性骨髄性白血病細胞株ＣＭＫ、Ｕ９３７及びＨＬ－６０、並びにＣＤ３３を発現しない皮膚扁平上皮癌腫細胞株Ａ４３１をそれぞれ標的細胞とし、まず、標的細胞のＣＤ３３発現レベルをフロー分析により決定し、次に、ＣＤ３３二剤ＡＤＣの細胞殺傷活性をＭＴＳ法により評価した。結果を図１～１０並びに表１及び表２に示す。

【表７】

表１　試験細胞のＣＤ３３発現

| 細胞株の名称 | CD33比 | CD33の状態 |
|---|---|---|
| HEL92.1.7 | 20.88 | 高発現 |
| CMK | 15.65 | 中等度発現 |
| U937 | 8.79 | |
| HL-60 | 8.42 | |
| A431 | 0.98 | 陰性 |

【表８】

表２　細胞レベルでの試験薬物のＩＣ$_{50}$

| 試験薬物$IC_{50}$(nM) | | | |
|---|---|---|---|
| 細胞 | 抗CD33 mAb | 抗CD33-Ex01 (10) | 抗CD33-R01-1 (2) -Ex01 (8) |
| HEL92.1.7 | ＞500 | 10.089 | 2.136 |
| CMK | ＞500 | 11.462 | 2.525 |
| U937 | ＞500 | 31.642 | 6.627 |
| HL-60 | ＞500 | 5.387 | 2.22 |
| A431 | ＞500 | 87.217 | 14.671 |

結論：

これらの試験条件下、４種のＡＭＬ細胞株と１種の上皮扁平上皮癌腫細胞モデルの殺傷試験で、

１．ＣＤ３３抗ＣＤ３３－ｍＡｂの裸の抗体は、複数のＡＭＬ細胞株に対して有意な殺

傷活性を持たなかった；
２．ＣＤ３３高発現、中等度発現、及びＣＤ３３陰性細胞株では、低毒性修復阻害剤及び高毒性損傷剤を同時に抗ＣＤ３３抗体に結合させることにより得られた二剤ＡＤＣ、すなわち、抗ＣＤ３３－Ｒ０１－１（２）－Ｅｘ０１（８）は、複数のＡＭＬ腫瘍細胞株に対して、高毒性損傷剤のみを結合させることにより得られた単剤ＡＤＣ、すなわち、抗ＣＤ３３－Ｅｘ０１（１０）よりも有意に良好なｉｎ　ｖｉｔｒｏ感受性を示した。
【００９７】
４．２　Ｔｒｏｐ２細胞殺傷試験：
Ｔｒｏｐ２高発現細胞株Ｎ８７及びヘテロ腫瘍癌細胞Ａ４３１＋ＳＷ６２０をそれぞれ標的細胞とし、まず、標的細胞のＴｒｏｐ２発現レベルをフロー分析により決定し、次に、Ｔｒｏｐ２二剤ＡＤＣの細胞殺傷活性をＭＴＳ法により評価した。結果を図１１～１４並びに表３及び表４に示す。
【表９】
表３　試験細胞におけるＴｒｏｐ２発現

| 細胞株の名称 | Trop2比 | Trop2の状態 |
|---|---|---|
| N87 | 298.50 | 高発現 |
| A431+SW620 | 0.92 | 陰性 |

【表１０】
表４　細胞レベルでの試験薬物のＩＣ$_{50}$

| 細胞 | 試験薬物$IC_{50}$(nM) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 抗Trop2-1 mAb | 抗Trop2-2 mAb | 抗Trop2-1-Ex01(8) | 抗Trop2-2-Ex01(10) | 抗Trop2-2-R01-1(2)-Ex01(8) | 抗Trop2-2-R02(2)-Ex01(8) |
| N87 | ＞500 | ＞500 | 336.49 | 64.10 | 24.99 | 26.55 |
| A431+SW620 | ＞500 | ＞500 | ＞500 | 635.30 | 185.36 | 161.17 |

【００９８】
結論：
これらの試験条件下、２種の細胞モデルの殺傷試験で、
１．Ｔｒｏｐ２抗Ｔｒｏｐ２－１－ｍＡｂ及び抗Ｔｒｏｐ２－２－ｍＡｂの裸の抗体は、これら２種類の細胞株に対して有意な殺傷活性を持たなかった；
２．Ｔｒｏｐ２高発現細胞株及び陰性細胞株では、高殺傷活性損傷剤を結合させると同時に、低毒性及び低活性修復阻害剤を抗Ｔｒｏｐ２抗体に結合させることにより得られた二剤ＡＤＣ、すなわち、抗Ｔｒｏｐ２－２－Ｒ０１－１（２）－Ｅｘ０１（８）及び抗Ｔｒｏｐ２－２－Ｒ０２（２）－Ｅｘ０１（８）は、腫瘍細胞に対して、高殺傷活性損傷剤のみを結合させることにより得られた単剤ＡＤＣ、すなわち、抗Ｔｒｏｐ２－１－Ｅｘ０１（８）よりも有意に良好なｉｎ　ｖｉｔｒｏ感受性を示し、単剤ＡＤＣ抗Ｔｒｏｐ２－２－Ｅｘ０１（１０）よりも有意に良好なｉｎ　ｖｉｔｒｏ感受性を示した。
【００９９】
４．３　ＨＥＲ２細胞殺傷試験：
様々な程度のＨＥＲ２発現を示す細胞株ＳＫ－ＢＲ－３、Ｈ１９７５、ＭＤＡ－ＭＢ－４５３、及びＭＤＡ－ＭＢ－４６８をそれぞれ標的細胞として、まず、標的細胞のＨＥＲ２発現レベルをフロー分析により決定し、次に、ＨＥＲ２二剤ＡＤＣの細胞殺傷活性をＭＴＳ法により評価した。結果を図１５～１８並びに表５及び表６に示す。

【表１１】

表５　試験細胞におけるＨＥＲ２発現

| 細胞株の名称 | HER2抗原の数<br>(HER2/細胞) | HER2の状態 |
|---|---|---|
| SK-BR-3 | 822, 659 | 高発現 |
| MDA-MB-453 | 158, 428 | 中等度発現 |
| H1975 | 6, 697 | 低発現 |
| MDA-MB-468 | 検出不能 | 陰性 |

【表１２】

表６　細胞レベルでの試験薬物のＩＣ$_{50}$

| | IC50 (nM) | | | |
|---|---|---|---|---|
| 細胞 | Tras-Ex01<br>(DAR8) | Tras-016-<br>Ex01 (DAR10) | Tras-016-R01-<br>1(2)-Ex01(8) | Tras-016-<br>R02(2)-Ex01(8) |
| SK-BR-3 | >500 | >500 | 343.44 | 178.42 |
| MDA-MB-453 | >500 | >500 | 119.76 | 123.88 |
| H1975 | 365.85 | 162.92 | 36.46 | 21.72 |
| MDA-MB-468 | 99.20 | 22.06 | 5.11 | 3.92 |

【０１００】

結論：

これらの試験条件下、４種の細胞モデルの殺傷試験で、

１．高殺傷活性損傷剤剤を抗ＨＥＲ２抗体に結合させることにより得られた単剤ＡＤＣ、すなわち、Ｔｒａｓ－Ｅｘ０１（ＤＡＲ８）及びＴｒａｓ－０１６－Ｅｘ０１（ＤＡＲ１０）は、腫瘍細胞に対する殺傷活性に有意差を示し、ＤＡＲが１０である場合は、８である場合に比べて活性が有意に高かった；

２．種々のＨＥＲ２発現を示す細胞株において、高殺傷活性損傷剤を結合させると同時に、低毒性及び低活性修復阻害剤を抗ＨＥＲ２抗体に結合させることにより得られた二剤ＡＤＣ、すなわち、Ｔｒａｓ－０１６－Ｒ０１－１（２）－Ｅｘ０１（８）及びＴｒａｓ－０１６－Ｒ０２（２）－Ｅｘ０１（８）は、腫瘍細胞に対して、高殺傷活性損傷剤のみを結合させることにより得られた単剤ＡＤＣ、すなわち、Ｔｒａｓ－Ｅｘ０１（ＤＡＲ８）よりも有意に良好なｉｎ　ｖｉｔｒｏ感受性を示し、単剤ＡＤＣ　Ｔｒａｓ－０１６－Ｅｘ０１（ＤＡＲ１０）よりも有意に良好な活性を示した。

【０１０１】

試験例２：ＥＬＩＳＡによる抗ＣＤ３３抗体薬物複合体の、組換えヒトＣＤ３３タンパク質への結合の試験：

抗体の抗原への結合能は、ＥＬＩＳＡによって事前に判断することができる。ここでは、組換えヒトＣＤ３３タンパク質を酵素ストリップ上に固定化し、一連の濃度勾配のＣＤ３３抗体を添加して試験した。

１．コーティング：１×ＰＢＳを用いて０．５μｇ／ｍＬに希釈したＣＤ３３で、ウェル当たり１００μＬとして、４℃にて一晩コーティングした。

２．プレート洗浄：プレートをプレート洗浄バッファー（１×ＰＢＳ＋０．０５％Ｔｗｅｅｎ２０）で、ウェル当たり２００μＬとして、各１分間、３回、静置して洗浄した。

３．シーリング：３回目の洗浄バッファーのパッティングドライの後、シーリングバッファー（１×ＰＢＳ＋０．０５％Ｔｗｅｅｎ２０＋１％ＢＳＡ）で、ウェル当たり２００μＬとして、３７℃で１時間シーリングした。

４．プレート洗浄：プレートをプレート洗浄バッファーで、ウェル当たり２００μＬとして、各１分間、３回、静置して洗浄した。
５．一次抗体の添加：抗体薬物複合体（試験例１と同じ）を、サンプル希釈剤（１×ＰＢＳ＋０．０５％Ｔｗｅｅｎ２０＋１％ＢＳＡ）を用いて２μｇ／ｍＬから３倍勾配で希釈し；プレートをプレート洗浄バッファーで、ウェル当たり２００μＬとして、各１分間、３回、静置して洗浄した。
６．二次抗体の添加：アッセイバッファー（１×ＰＢＳ＋０．０５％Ｔｗｅｅｎ２０＋１％ＢＳＡ）で１：１００００の比率で、ウェル当たり１００μＬとなるように希釈し、３７℃で１時間静置した。
７．プレート洗浄：プレートをプレート洗浄バッファーで、ウェル当たり２００μＬとして、各１分間、３回、静置して洗浄した。
８．読み取り：ＴＭＢ発色液（５０μＬ／ウェル）を添加して７分発色させた後、２Ｍ$H_2SO_4$（５０μＬ／ウェル）を加えて発色を終了させた。プレートはマイクロプレートリーダーを用い、４５０ｎｍで読み取った。
試験の結果は図１９及び２０に示す。

【０１０２】
結論：抗ＣＤ３３抗体薬物複合体、単剤ＡＤＣ：抗ＣＤ３３－Ｅｘ０１（１０）、二剤ＡＤＣ：抗ＣＤ３３－Ｒ０１－１（２）－Ｅｘ０１（８）、及び抗ＣＤ３３－Ｅｘ０１（２）－　Ｒ０１－１（８）の、組換えヒトＣＤ３３タンパク質への結合能は、裸の抗ＣＤ３３抗体の、組換えヒトＣＤ３３タンパク質への結合能と基本的に同じであり、有意差はなかった。

【０１０３】
試験例３：抗ＣＤ３３抗体及び抗体薬物複合体の血漿安定性試験
裸の抗ＣＤ３３抗体及びＡＤＣ（抗ＣＤ３３－Ｒ０１－１（２）－Ｅｘ０１（８））とＩｇＧを除去したヒト血漿の混合物をそれぞれ配合し、裸の抗体及びＡＤＣの終濃度を０．６ｍｇ／ｍｌとし、３７℃のインキュベーター内、水浴中で０、３及び７日間インキュベートすると共に、非インキュベート、非抽出対照及び非インキュベート、抽出対照を設定した。インキュベーション後、サンプルをＳＥＣ－ＨＰＬＣ法により試験した。結果を表７に示す。

【表１３】
表７．血漿安定性データ

| 名称 | | | 裸の抗CD33抗体 | 抗CD33-R01-1 (2) - Ex01 (8) |
|---|---|---|---|---|
| 血漿安定性SEC | 血漿中で非インキュベート、抽出 | 凝集率% | 5.82 | 7.88 |
| | | モノマー率% | 94.19 | 92.13 |
| | | 分解率% | 0.00 | 0.00 |
| | 0日間血漿中でインキュベート | 凝集率% | 8.48 | 9.11 |
| | | モノマー率% | 91.52 | 90.89 |
| | | 分解率% | 0.00 | 0.00 |
| | 3日間血漿中でインキュベート | 凝集率% | 14.65 | 11.04 |
| | | モノマー率% | 85.35 | 88.96 |
| | | 分解率% | 0.00 | 0.00 |
| | 7日間血漿中でインキュベート | 凝集率% | 15.18 | 19.00 |
| | | モノマー率% | 84.82 | 81.00 |
| | | 分解率% | 0.00 | 0.00 |

結論：本発明に開示されるＡＤＣは、良好な血漿安定性、低分解率、低凝集率、及び高モノマー率を含む優れた特性を有した。

【０１０４】

本発明の具体的な実施形態を詳細に説明したが、当業者ならば、本発明の全体的な教示に照らして細部に様々な修正及び変形を加えてもよく、そのような変更は全て本発明の範囲内にあることを理解するであろう。本発明の全範囲は、添付の特許請求の範囲及びその等価物によって示される。

【図面】

【図１】

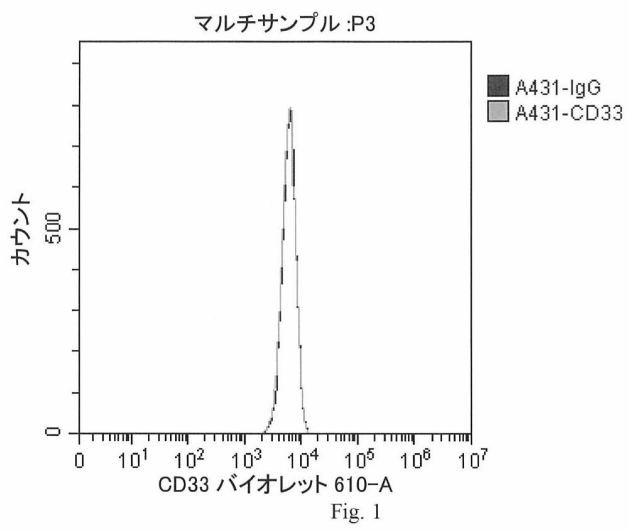



Fig. 1

【図２】

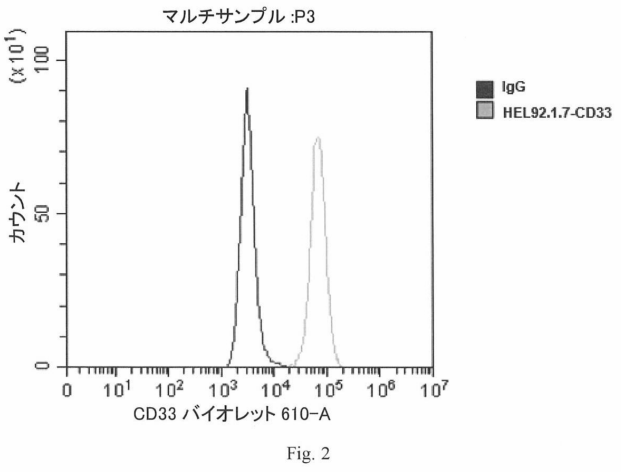



Fig. 2

【図３】

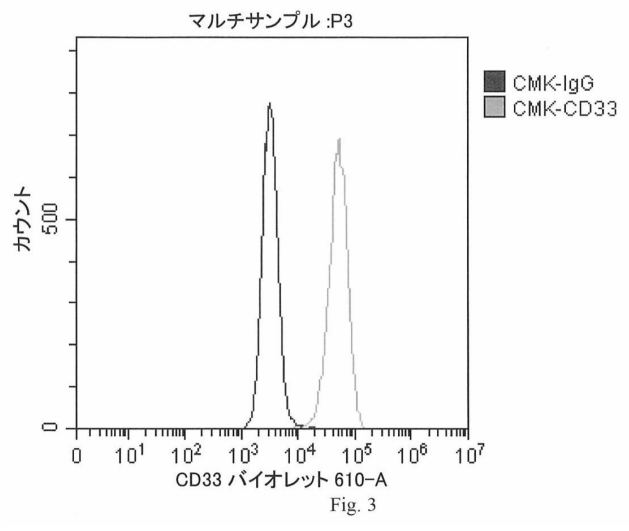



Fig. 3

【図４】

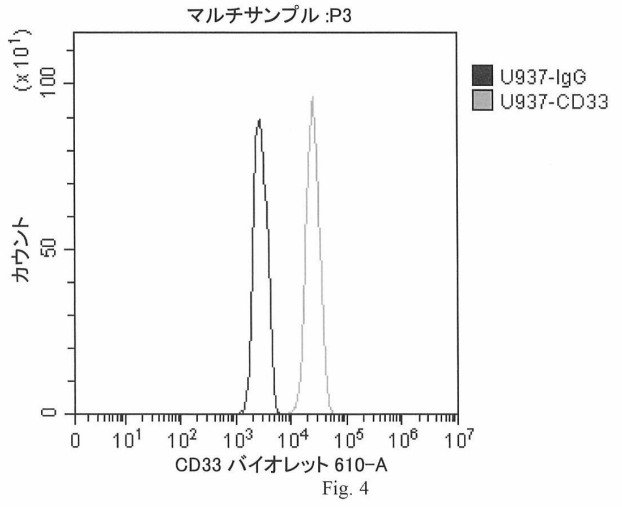



Fig. 4

【図５】

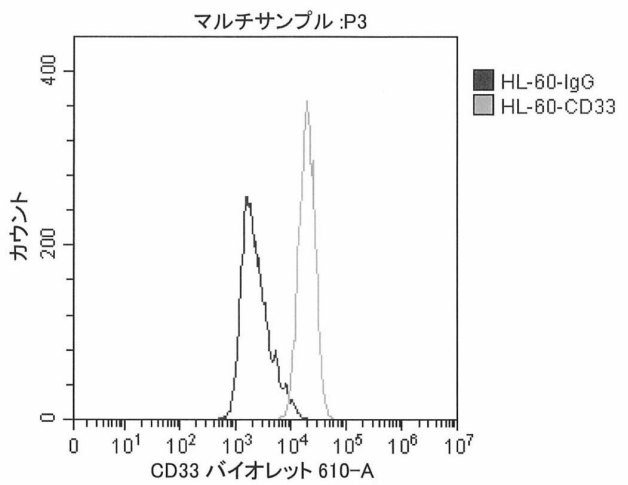



Fig. 5

【図６】

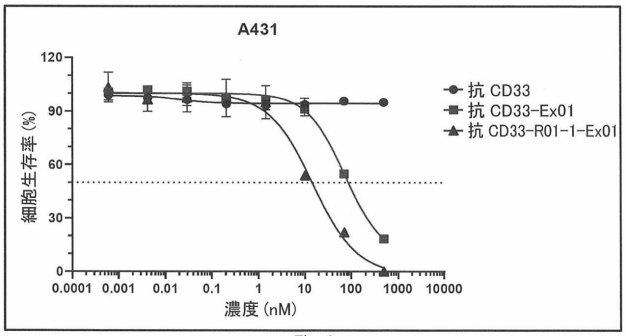



Fig. 6

【図７】

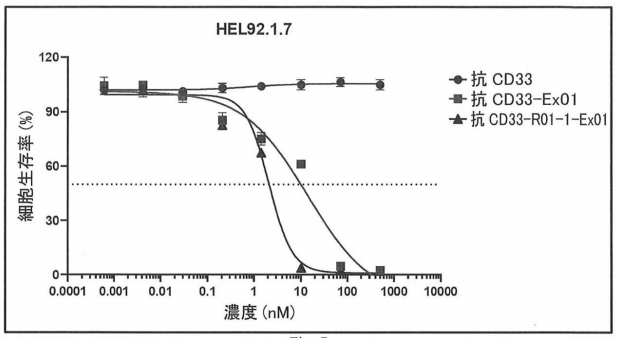



Fig. 7

【図８】

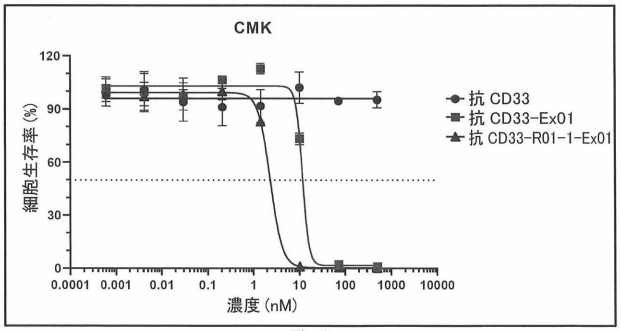



Fig. 8

【図９】

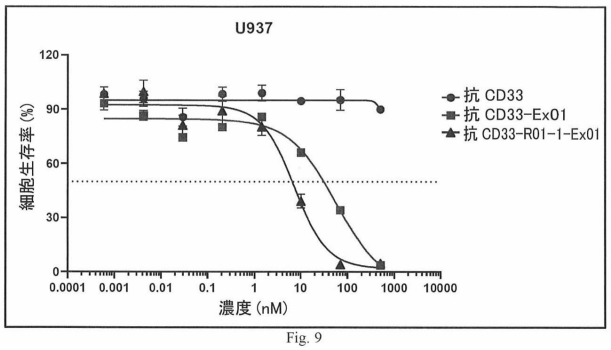



Fig. 9

【図１０】

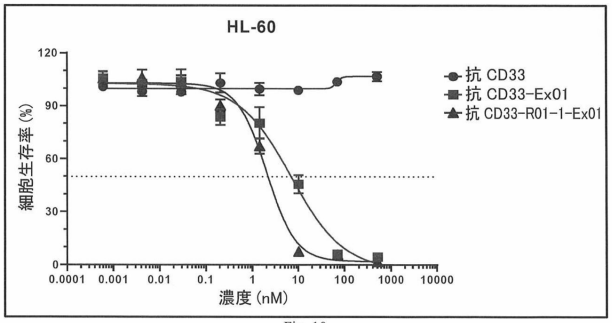



Fig. 10

【図１１】

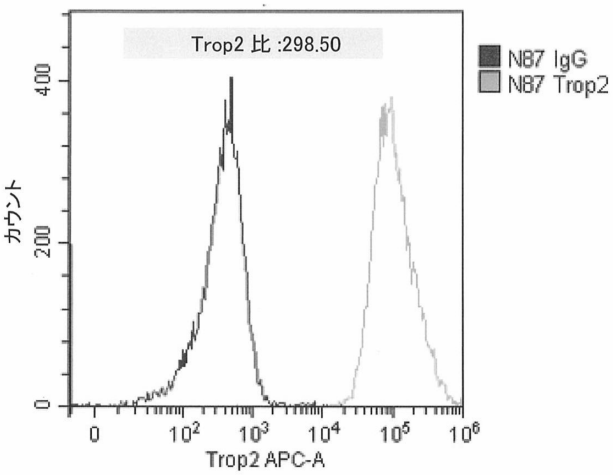



Fig. 11

【図１２】

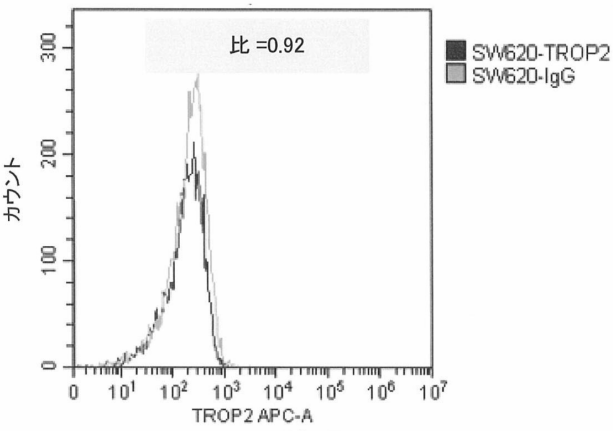



Fig. 12

【図１３】

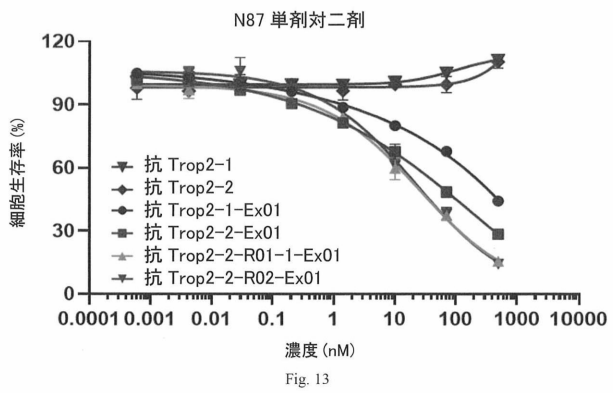



Fig. 13

【図１４】

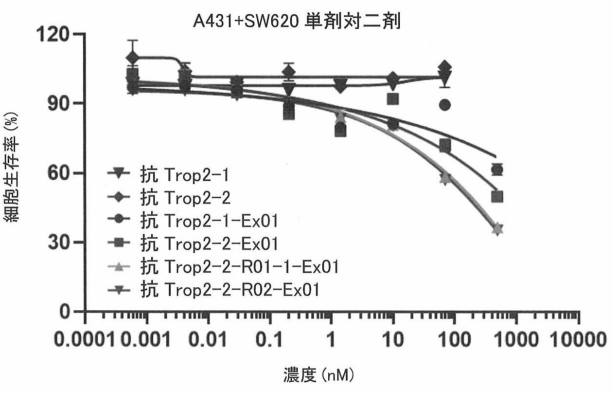



Fig. 14

【図１５】

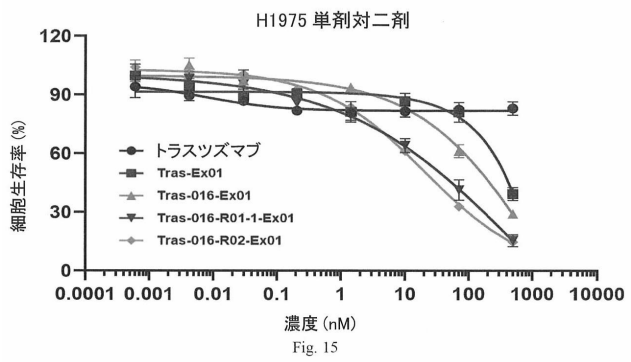



Fig. 15

【図１６】

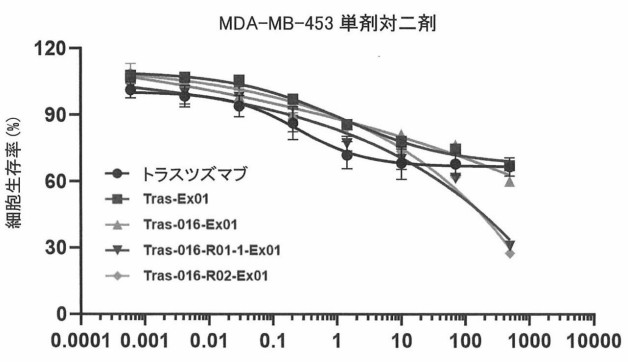



Fig. 16

【図１７】

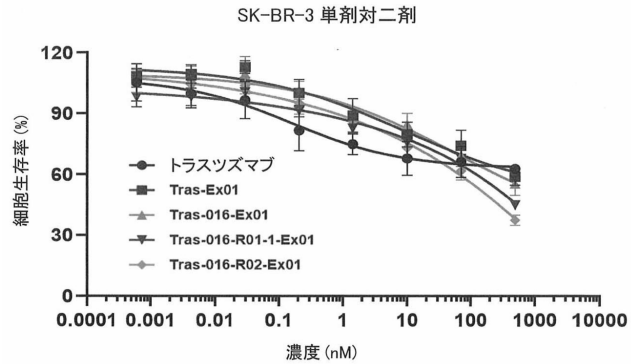



Fig. 17

【図１８】

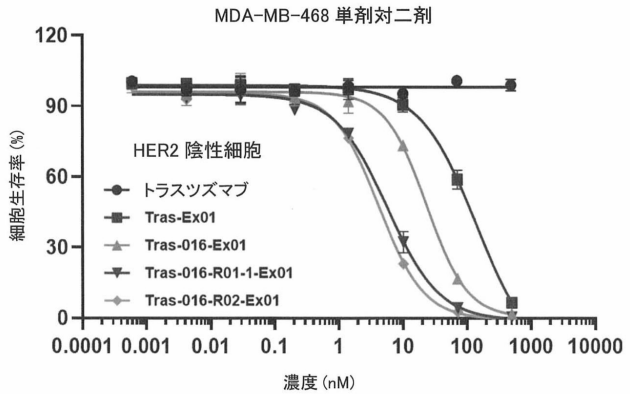



Fig. 18

【図１９】

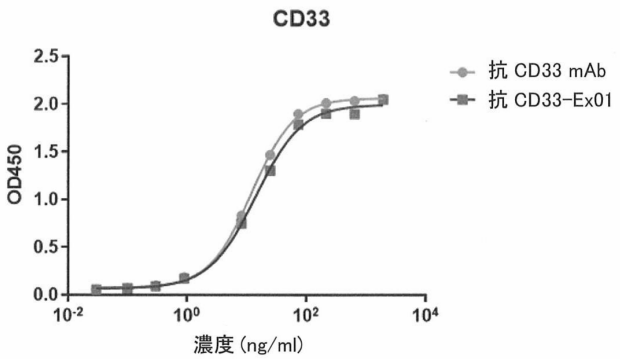



Fig. 19

【図２０】

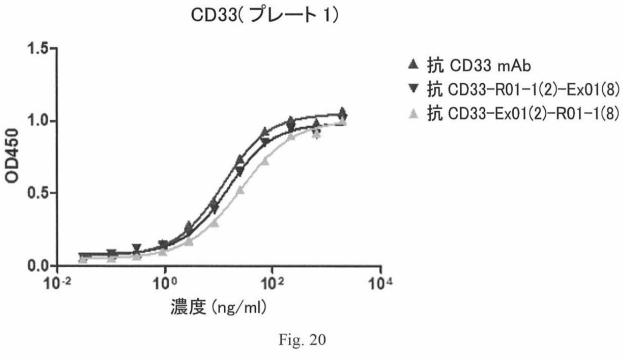



Fig. 20

【配列表】

20255185540000001.xml

【国際調査報告】

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
**PCT/CN2023/094714**

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

A61K47/68(2017.01)i; A61K39/00(2006.01)i; C07D401/00(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC:A61K,C07D,A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, DWPI, CNTXT, EPTXT, WOTXT, USTXT, CNKI, ISI web of science , baidu, Pubmed, STN on web, genbank, NCBI, 中文专利序列检索系统, Chinese Patent Sequence Retrieval System: 成都百利多特生物药业有限责任公司, 朱义, DNA损伤修复抑制剂, DNA损伤反应抑制剂, DDRi, dna damage response inhibitor, ATR or ATM or PARP or WEE1 or CHK1 or PNA-PK, 第一药物, 第二药物, first drug, second drug, dual-drug, 双药, 偶联物, 缀合物, conjugate, ADC, antibody-drug-conjugate, 环糊精, 环糊精叠氮, CD-N3, N3-CD, Cyclodextrins, 组合, 协同, composition, synergism

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| Y | CN 106132431 A (SORRENTO THERAPEUTICS INC.) 16 November 2016 (2016-11-16)<br>abstract, and claims 1-15 | 1-14 |
| Y | CHEN, Tianen et al. "DNA damage response inhibition-based combination therapies in cancer treatment: Recent advances and future directions"<br>*Aging and Cancer,* Vol. 3, No. 1, 07 March 2022 (2022-03-07),<br>p. 44, and abstract | 1-14 |
| Y | CN 110291097 A (REGENERON PHARMACEUTICALS INC.) 27 September 2019 (2019-09-27)<br>description, abstract, claims 29-38, and paragraphs 965-966 and 1009 | 3-14 |
| A | CN 111601619 A (REGENERON PHARMACEUTICALS INC.) 28 August 2020 (2020-08-28)<br>description, abstract, and paragraph 3 | 1-14 |

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| **14 July 2023** | **21 July 2023** |
| Name and mailing address of the ISA/CN<br>**China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)**<br>**China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088** | Authorized officer<br><br>Telephone No. |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
**PCT/CN2023/094714**

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| A | US 2021369705 A1 (MERCK PATENT GMBH) 02 December 2021 (2021-12-02)<br>entire document | 1-14 |
| A | WO 2022022649 A1 (CHENGDU KELINGYUAN MEDICINE TECHNOLOGY CO., LTD.) 03 February 2022 (2022-02-03)<br>entire document | 1-14 |
| A | WO 2020132655 A1 (SEATTLE GENETICS, INC.) 25 June 2020 (2020-06-25)<br>entire document | 1-14 |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
**PCT/CN2023/094714**

**Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)**

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
   a. ☑ forming part of the international application as filed.
   b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)),
      ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**
**Information on patent family members**

International application No.
**PCT/CN2023/094714**

| Patent document cited in search report | | | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) | | | Publication date (day/month/year) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CN | 106132431 | A | 16 November 2016 | IL | 246218 | A0 | 30 November 2016 |
| | | | | AU | 2014337317 | A1 | 15 September 2016 |
| | | | | CA | 2934030 | A1 | 23 April 2015 |
| | | | | RU | 2016134258 | A | 28 February 2018 |
| | | | | RU | 2016134258 | A3 | 25 June 2018 |
| | | | | US | 2021017274 | A1 | 21 January 2021 |
| | | | | US | 2015105540 | A1 | 16 April 2015 |
| | | | | US | 10836821 | B2 | 17 November 2020 |
| | | | | EP | 3057610 | A1 | 24 August 2016 |
| | | | | EP | 3057610 | A4 | 05 July 2017 |
| | | | | EP | 3057610 | B1 | 22 September 2021 |
| | | | | SG | 11201604879 | QA | 28 July 2016 |
| | | | | ZA | 201604375 | B | 24 April 2019 |
| | | | | WO | 2015057876 | A1 | 23 April 2015 |
| | | | | WO | 2015057876 | A8 | 10 November 2016 |
| CN | 110291097 | A | 27 September 2019 | US | 2021332080 | A1 | 28 October 2021 |
| | | | | US | 2021040144 | A1 | 11 February 2021 |
| | | | | AU | 2017359043 | A1 | 23 May 2019 |
| | | | | AU | 2017359043 | B2 | 16 June 2022 |
| | | | | MX | 2019005330 | A | 11 September 2019 |
| | | | | EP | 3538539 | A2 | 18 September 2019 |
| | | | | IL | 266353 | A | 30 June 2019 |
| | | | | KR | 20190074310 | A | 27 June 2019 |
| | | | | JP | 2019536765 | A | 19 December 2019 |
| | | | | CA | 3042428 | A1 | 17 May 2018 |
| | | | | CO | 2019005966 | A2 | 10 July 2019 |
| | | | | CL | 2019001259 | A1 | 19 July 2019 |
| | | | | PH | 12019501021 | A1 | 24 June 2019 |
| | | | | BR | 112019009019 | A2 | 09 July 2019 |
| | | | | SG | 10202104259 | RA | 29 June 2021 |
| | | | | US | 2018155389 | A1 | 07 June 2018 |
| | | | | US | 10711032 | B2 | 14 July 2020 |
| | | | | WO | 2018089373 | A2 | 17 May 2018 |
| | | | | WO | 2018089373 | A3 | 21 June 2018 |
| | | | | WO | 2018089373 | A9 | 12 July 2018 |
| CN | 111601619 | A | 28 August 2020 | AU | 2018365946 | A1 | 14 May 2020 |
| | | | | SG | 11202004151 | YA | 29 June 2020 |
| | | | | JP | 2021502341 | A | 28 January 2021 |
| | | | | MX | 2020004691 | A | 20 August 2020 |
| | | | | EP | 3706805 | A2 | 16 September 2020 |
| | | | | KR | 20200085807 | A | 15 July 2020 |
| | | | | EA | 202091135 | A1 | 14 October 2020 |
| | | | | WO | 2019094395 | A2 | 16 May 2019 |
| | | | | WO | 2019094395 | A3 | 22 August 2019 |
| | | | | IL | 274427 | A | 30 June 2020 |
| | | | | CA | 3080857 | A1 | 16 May 2019 |
| US | 2021369705 | A1 | 02 December 2021 | IL | 282312 | A | 31 May 2021 |
| | | | | EP | 3866785 | A1 | 25 August 2021 |
| | | | | WO | 2020078905 | A1 | 23 April 2020 |
| | | | | CA | 3116234 | A1 | 23 April 2020 |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**
**Information on patent family members**

International application No.
**PCT/CN2023/094714**

| Patent document cited in search report | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) | Publication date (day/month/year) |
|---|---|---|---|
| | | AU 2019360608 A1 | 03 June 2021 |
| | | JP 2022505041 A | 14 January 2022 |
| WO 2022022649 A1 | 03 February 2022 | None | |
| WO 2020132655 A1 | 25 June 2020 | US 2022040320 A1 | 10 February 2022 |
| | | KR 20210141918 A | 23 November 2021 |
| | | MX 2021007548 A | 10 December 2021 |
| | | JP 2022514348 A | 10 February 2022 |
| | | CA 3122316 A1 | 25 June 2020 |
| | | SG 11202106122 QA | 29 July 2021 |
| | | EP 3897734 A1 | 27 October 2021 |
| | | EP 3897734 A4 | 07 December 2022 |
| | | IL 284147 A | 31 August 2021 |
| | | TW 202039008 A | 01 November 2020 |
| | | AU 2019403552 A1 | 17 June 2021 |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

# 国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/094714

A. 主题的分类

A61K47/68(2017.01)i; A61K39/00(2006.01)i; C07D401/00(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC:A61K,C07D,A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

CNABS, DWPI, CNTXT, EPTXT, WOTXT, USTXT, CNKI, ISI web of science , baidu, Pubmed, STN on web, genbank, NCBI, 中文专利序列检索系统，成都百利多特生物药业有限责任公司，朱义，DNA损伤修复抑制剂，DNA损伤反应抑制剂，DDRi，dna damage response inhibitor，ATR or ATM or PARP or WEE1 or CHK1 or PNA-PK，第一药物，第二药物，first drug，second drug，dual-drug，双药，偶联物，缀合物，conjugate，ADC，antibody-drug-conjugate，环糊精，环糊精叠氮，CD-N3，N3-CD，Cyclodextrins，组合，协同，composition，synergism

C. 相关文件

| 类 型* | 引用文件，必要时，指明相关段落 | 相关的权利要求 |
|---|---|---|
| Y | CN 106132431 A (索伦托治疗有限公司) 2016年11月16日 (2016-11-16)<br>说明书摘要，权利要求1-15 | 1-14 |
| Y | CHEN, T.E.等. "DNA damage response inhibition-based combination therapies in cancer treatment: Recent advances and future directions"<br>Aging and Cancer, 第3卷，第1期，2022年3月7日 (2022-03-07),<br>第44页摘要 | 1-14 |
| Y | CN 110291097 A (里珍纳龙药品有限公司) 2019年9月27日 (2019-09-27)<br>说明书摘要，权利要求29-38，说明书第965-966，1009段 | 3-14 |
| A | CN 111601619 A (里珍纳龙药品有限公司) 2020年8月28日 (2020-08-28)<br>说明书摘要、说明书第3段 | 1-14 |
| A | US 2021369705 A1 (MERCK PATENT GMBH) 2021年12月2日 (2021-12-02)<br>全文 | 1-14 |

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。　☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：
"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件
"D" 申请人在国际申请中引证的文件
"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利
"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）
"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件
"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件
"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件
"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性
"&" 同族专利的文件

| 国际检索实际完成的日期 | 国际检索报告邮寄日期 |
|---|---|
| 2023年7月14日 | 2023年7月21日 |
| ISA/CN的名称和邮寄地址<br>中国国家知识产权局<br>中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 | 受权官员<br>陈皓<br>电话号码 (+86) 010-53962068 |

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/094714

C. 相关文件

| 类 型* | 引用文件，必要时，指明相关段落 | 相关的权利要求 |
|---|---|---|
| A | WO 2022022649 A1 (成都科岭源医药技术有限公司) 2022年2月3日 (2022-02-03)<br>全文 | 1-14 |
| A | WO 2020132655 A1 (SEATTLE GENETICS, INC.) 2020年6月25日 (2020-06-25)<br>全文 | 1-14 |

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/094714

第I栏 核苷酸和/或氨基酸序列(续第1页第1.c项)

1. 关于国际申请中所公开的任何核苷酸和/或氨基酸序列,国际检索是基于下列序列表进行的:

a. ☑ 作为国际申请的一部分提交的:
b. ☐ 为国际检索的目的在国际申请日之后提交(细则13之三.1(a)),
☐ 附有说明序列表不超出所提交国际申请公开范围的声明。

2. ☐ 本报告是在没有收到符合WIPO ST.26标准的序列表的情况下,考虑了国际申请中披露的任何核苷酸和/或氨基酸序列,在可进行有意义检索的范围内做出的。

3. 补充意见:

**国际检索报告**
**关于同族专利的信息**

国际申请号
PCT/CN2023/094714

| 检索报告引用的专利文件 | | | 公布日（年/月/日） | 同族专利 | | | 公布日（年/月/日） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CN | 106132431 | A | 2016年11月16日 | IL | 246218 | A0 | 2016年11月30日 |
| | | | | AU | 2014337317 | A1 | 2016年9月15日 |
| | | | | CA | 2934030 | A1 | 2015年4月23日 |
| | | | | RU | 2016134258 | A | 2018年2月28日 |
| | | | | RU | 2016134258 | A3 | 2018年6月25日 |
| | | | | US | 2021017274 | A1 | 2021年1月21日 |
| | | | | US | 2015105540 | A1 | 2015年4月16日 |
| | | | | US | 10836821 | B2 | 2020年11月17日 |
| | | | | EP | 3057610 | A1 | 2016年8月24日 |
| | | | | EP | 3057610 | A4 | 2017年7月5日 |
| | | | | EP | 3057610 | B1 | 2021年9月22日 |
| | | | | SG | 11201604879 | QA | 2016年7月28日 |
| | | | | ZA | 201604375 | B | 2019年4月24日 |
| | | | | WO | 2015057876 | A1 | 2015年4月23日 |
| | | | | WO | 2015057876 | A8 | 2016年11月10日 |
| CN | 110291097 | A | 2019年9月27日 | US | 2021332080 | A1 | 2021年10月28日 |
| | | | | US | 2021040144 | A1 | 2021年2月11日 |
| | | | | AU | 2017359043 | A1 | 2019年5月23日 |
| | | | | AU | 2017359043 | B2 | 2022年6月16日 |
| | | | | MX | 2019005330 | A | 2019年9月11日 |
| | | | | EP | 3538539 | A2 | 2019年9月18日 |
| | | | | IL | 266353 | A | 2019年6月30日 |
| | | | | KR | 20190074310 | A | 2019年6月27日 |
| | | | | JP | 2019536765 | A | 2019年12月19日 |
| | | | | CA | 3042428 | A1 | 2018年5月17日 |
| | | | | CO | 2019005966 | A2 | 2019年7月10日 |
| | | | | CL | 2019001259 | A1 | 2019年7月19日 |
| | | | | PH | 12019501021 | A1 | 2019年6月24日 |
| | | | | BR | 112019009019 | A2 | 2019年7月9日 |
| | | | | SG | 10202104259 | RA | 2021年6月29日 |
| | | | | US | 2018155389 | A1 | 2018年6月7日 |
| | | | | US | 10711032 | B2 | 2020年7月14日 |
| | | | | WO | 2018089373 | A2 | 2018年5月17日 |
| | | | | WO | 2018089373 | A3 | 2018年6月21日 |
| | | | | WO | 2018089373 | A9 | 2018年7月12日 |
| CN | 111601619 | A | 2020年8月28日 | AU | 2018365946 | A1 | 2020年5月14日 |
| | | | | SG | 11202004151 | YA | 2020年6月29日 |
| | | | | JP | 2021502341 | A | 2021年1月28日 |
| | | | | MX | 2020004691 | A | 2020年8月20日 |
| | | | | EP | 3706805 | A2 | 2020年9月16日 |
| | | | | KR | 20200085807 | A | 2020年7月15日 |
| | | | | EA | 202091135 | A1 | 2020年10月14日 |
| | | | | WO | 2019094395 | A2 | 2019年5月16日 |
| | | | | WO | 2019094395 | A3 | 2019年8月22日 |
| | | | | IL | 274427 | A | 2020年6月30日 |
| | | | | CA | 3080857 | A1 | 2019年5月16日 |
| US | 2021369705 | A1 | 2021年12月2日 | IL | 282312 | A | 2021年5月31日 |
| | | | | EP | 3866785 | A1 | 2021年8月25日 |
| | | | | WO | 2020078905 | A1 | 2020年4月23日 |
| | | | | CA | 3116234 | A1 | 2020年4月23日 |

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2022年7月)

**国际检索报告**
**关于同族专利的信息**

国际申请号
PCT/CN2023/094714

| 检索报告引用的专利文件 | | | 公布日（年/月/日） | 同族专利 | | | 公布日（年/月/日） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | AU | 2019360608 | A1 | 2021年6月3日 |
| | | | | JP | 2022505041 | A | 2022年1月14日 |
| WO | 2022022649 | A1 | 2022年2月3日 | 无 | | | |
| WO | 2020132655 | A1 | 2020年6月25日 | US | 2022040320 | A1 | 2022年2月10日 |
| | | | | KR | 20210141918 | A | 2021年11月23日 |
| | | | | MX | 2021007548 | A | 2021年12月10日 |
| | | | | JP | 2022514348 | A | 2022年2月10日 |
| | | | | CA | 3122316 | A1 | 2020年6月25日 |
| | | | | SG | 11202106122 | QA | 2021年7月29日 |
| | | | | EP | 3897734 | A1 | 2021年10月27日 |
| | | | | EP | 3897734 | A4 | 2022年12月7日 |
| | | | | IL | 284147 | A | 2021年8月31日 |
| | | | | TW | 202039008 | A | 2020年11月1日 |
| | | | | AU | 2019403552 | A1 | 2021年6月17日 |

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2022年7月)

フロントページの続き

| (51)国際特許分類 | | FI | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|
| *Ａ６１Ｐ* | *35/00 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 39/395 | Ｌ | ４Ｈ０４５ |
| *Ａ６１Ｐ* | *35/02 (2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 35/00 | | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/497 (2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 35/02 | | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/4745(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 39/395 | Ｄ | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/136 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 39/395 | Ｎ | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/403 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/497 | | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/551 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/4745 | | |
| *Ａ６１Ｋ* | *38/07 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/136 | | |
| *Ｃ０７Ｋ* | *16/00 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/403 | | |
| *Ｃ１２Ｎ* | *15/13 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/551 | | |
| | | Ａ６１Ｋ | 38/07 | | |
| | | Ｃ０７Ｋ | 16/00 | | |
| | | Ｃ１２Ｎ | 15/13 | | |

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

(74)代理人 100123766
弁理士 松田 七重
(74)代理人 100156982
弁理士 秋澤 慈
(72)発明者 ズー イー
アメリカ合衆国 ワシントン州 ９８０５２ レドモンド ノースイースト ナインティフィフス ストリート １５３１８
(72)発明者 ワン ウェイリ
中華人民共和国 ６１１１３０ シーチュアン チェンドゥ ウェンジャン ディストリクト チェンドゥ ナショナル クロス－ストレイト テクノロジー インダストリアル ディベロップメント パーク バイリ ロード １３９
(72)発明者 ズオ シ
中華人民共和国 ６１１１３０ シーチュアン チェンドゥ ウェンジャン ディストリクト チェンドゥ ナショナル クロス－ストレイト テクノロジー インダストリアル ディベロップメント パーク バイリ ロード １３９
(72)発明者 ズー グイリ
中華人民共和国 ６１１１３０ シーチュアン チェンドゥ ウェンジャン ディストリクト チェンドゥ ナショナル クロス－ストレイト テクノロジー インダストリアル ディベロップメント パーク バイリ ロード １３９
(72)発明者 ユ ティアンジー
中華人民共和国 ６１１１３０ シーチュアン チェンドゥ ウェンジャン ディストリクト チェンドゥ ナショナル クロス－ストレイト テクノロジー インダストリアル ディベロップメント パーク バイリ ロード １３９

Ｆターム（参考） 4C076 AA01 AA06 AA11 AA17 AA22 AA24 AA26 AA30 AA31 AA36 AA53 AA95 BB01 BB11 BB21 BB22 BB24 BB25 BB31 BB32 CC26 CC27 CC41 EE41 EE59
4C084 AA02 AA07 AA17 BA01 BA10 BA14 BA41 CA59 DA27 MA13 MA17 MA22 MA23 MA28 MA31 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 MA56

Fターム（参考）
6 MA57 MA58 MA59 MA63 MA66 MA67 NA13 NA14 ZB21 ZB26 ZB27 ZC41
4C085 AA21 AA22 AA24 AA25 AA26 BB31 CC22 CC31 CC32 EE01 GG01 GG08 GG10
4C086 AA01 AA02 AA03 BC10 BC48 CB11 CB22 GA07 GA09 MA01 MA04 MA13 MA17 MA22 MA23 MA28 MA31 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 MA56 MA57 MA58 MA59 MA63 MA66 MA67 NA13 NA14 ZB21 ZB26 ZB27 ZC41
4C206 AA01 AA02 AA03 FA40 KA01 MA01 MA04 MA33 MA37 MA42 MA43 MA48 MA51 MA55 MA57 MA61 MA63 MA72 MA76 MA77 MA78 MA79 MA83 MA86 MA87 NA13 NA14 ZB21 ZB26 ZB27 ZC41
4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 BA72 CA40 DA76 EA20 FA74 GA26