

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和5年4月25日(2023.4.25)

【公開番号】特開2023-52910(P2023-52910A)

【公開日】令和5年4月12日(2023.4.12)

【年通号数】公開公報(特許)2023-068

【出願番号】特願2023-15725(P2023-15725)

【国際特許分類】

C 0 7 K 7/08(2006.01)

C 0 7 K 14/00(2006.01)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

C 0 7 K 1/13(2006.01)

C 0 7 K 16/00(2006.01)

A 6 1 K 47/64(2017.01)

A 6 1 K 47/68(2017.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

10

【F I】

C 0 7 K 7/08 Z N A

C 0 7 K 14/00

C 0 7 K 19/00

C 0 7 K 1/13

C 0 7 K 16/00

A 6 1 K 47/64

A 6 1 K 47/68

A 6 1 K 45/00 1 0 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 39/395 N

20

30

【手続補正書】

【提出日】令和5年4月14日(2023.4.14)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式(I)：

A - L - B - R (I)

〔式中、

Aは、抗体に対する親和性物質であり、

Lは、切断性部分を含む2価の基である切断性リンカーであり、

Bは、(a)生体直交性官能基を含む2価の基、または(b)生体直交性官能基を含まない2価の基であり、

Rは、リジン残基の側鎖に対して特異的な反応性基である。〕で表される、抗体に対する親和性物質、切断性部分および反応性基を有する化合物またはその塩。

40

【請求項2】

50

Lが、(i)切断により生体直交性官能基を反応性基側に生成する能力を有する切断性部分を含む2価の基である切断性リンカー、または(ii)切断により生体直交性官能基を反応性基側に生成する能力を有しない切断性部分を含む2価の基である切断性リンカーである、請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項3】

(1)Lが前記(i)の切断性リンカーであり、かつ、Bが前記(b)の2価の基であるか、または(2)Lが前記(ii)の切断性リンカーであり、かつ、Bが前記(a)の2価の基である、請求項2記載の化合物またはその塩。

【請求項4】

抗体に対する親和性物質がペプチドである、請求項1~3のいずれか一項記載の化合物またはその塩。

10

【請求項5】

ペプチドが、モノクローナル抗体のFc領域に対する結合性ペプチドである、請求項4記載の化合物またはその塩。

【請求項6】

結合性ペプチドが、IgGのFc領域に対する結合性ペプチドである、請求項5記載の化合物またはその塩。

【請求項7】

前記親和性物質が、下記(A)~(C)からなる群より選ばれるいずれか一つのFc領域タンパク質を含み、かつ抗原結合能を有する抗体に対する親和性物質である、請求項1~6のいずれか一項記載の化合物またはその塩；

20

(A)配列番号1のアミノ酸配列を含むFc領域タンパク質；

(B)配列番号1のアミノ酸配列において、1もしくは数個のアミノ酸残基が挿入、付加、欠失もしくは置換されたアミノ酸配列を含むFc領域タンパク質；または

(C)配列番号1のアミノ酸配列と90%以上の同一性を示すアミノ酸配列を含むFc領域タンパク質。

【請求項8】

結合性ペプチドが、下記(1)~(8)のいずれかのペプチドまたはその塩である、請求項5~7のいずれか一項記載の化合物またはその塩；

(1)下記式(i)；

30

(X₁₋₃) - C - (X₂) - H - (X_{aa1}) - G - (X_{aa2}) - L - V - W - C - (X₁₋₃) (配列番号94) (i)

〔式中、

Xは、同一または異なって、システイン以外の任意のアミノ酸残基であり、

Cは、システイン残基であり、

Hは、ヒスチジン残基であり、

X_{aa1}は、アルギニン残基、ロイシン残基、リジン残基、アスパラギン酸残基、グルタミン酸残基、2-アミノスベリン酸残基、またはジアミノプロピオン酸残基であり、

Gは、グリシン残基であり、

X_{aa2}は、リジン残基、グルタミン残基、グルタミン酸残基、アスパラギン残基、またはアスパラギン酸残基であり、

40

Lは、ロイシン残基であり、

Vは、バリン残基であり、かつ

Wは、トリプトファン残基である。〕

によって表される、13~17アミノ酸残基からなるアミノ酸配列を含み、かつヒトIgGおよび/またはウサギIgGと結合可能であるペプチドまたはその塩；

(2)下記式(i-1)；

(X₁₋₃) - C - (X₂) - H - (X_{aa1}) - G - (X_{aa2}) - L - V - W - C - (X₁₋₃) (配列番号95) (i-1)

〔式中、

50

Xは、同一または異なって、システイン以外の任意のアミノ酸残基であり、
 Cは、システイン残基であり、
 Hは、ヒスチジン残基であり、
 X a a 1は、リジン残基、システイン残基、アスパラギン酸残基、グルタミン酸残基、
 2 - アミノスベリン酸残基、又はジアミノプロピオン酸残基であり、
 Gはグリシン残基であり、
 X a a 2はグルタミン酸残基又はアスパラギン残基であり、
 Lはロイシン残基であり、
 Vはバリン残基であり、かつ
 Wはトリプトファン残基である。]

10

によって表される、13 ~ 17アミノ酸残基からなるアミノ酸配列を含み、かつヒト I g Gおよび/またはウサギ I g Gと結合可能であるペプチドまたはその塩である、請求項7 ~ 9のいずれか一項記載の化合物またはその塩；

(3) 下記式 (i - 2) :

$(X_{1-3}) - C - (X_2) - H - (X a a 1) - G - (X a a 2) - L - V - W - C - (X_{1-3})$ (配列番号96) (i - 2)

[式中、

Xは、同一または異なって、システイン以外の任意のアミノ酸残基であり、
 Cは、システイン残基であり、
 Hは、ヒスチジン残基であり、
 X a a 1は、アルギニン残基、またはロイシン残基であり、
 Gは、グリシン残基であり、
 X a a 2は、リジン残基、グルタミン残基、またはアスパラギン酸残基であり、
 Lは、ロイシン残基であり、
 Vは、バリン残基であり、かつ、
 Wは、トリプトファン残基である。] によって表される、13 ~ 17アミノ酸残基からなるアミノ酸配列を含み、かつヒト I g Gおよび/またはウサギ I g Gと結合可能であるペプチドまたはその塩；

20

(4) 下記式 (v) :

$(X_{1-3}) - C - (X a a 3) - (x a a 4) - H - (X a a 1) - G - (X a a 2) - L - V - W - C - (X a a 5) - (X a a 6) - (X a a 7)$ (配列番号102)

30

(v)

[式中、

Xは、同一または異なって、システイン以外の任意のアミノ酸残基であり、
 Cは、システイン残基であり、
 X a a 3は、アラニン残基、またはリジン残基であり、
 X a a 4は、トリプトファン残基、またはチロシン残基であり、
 Hは、ヒスチジン残基であり、
 X a a 1は、アルギニン残基、ロイシン残基、リジン残基、アスパラギン酸残基、グルタミン酸残基、2 - アミノスベリン酸残基、またはジアミノプロピオン酸残基であり、
 Gは、グリシン残基であり、
 X a a 2は、リジン残基、グルタミン残基、グルタミン酸残基、アスパラギン残基、またはアスパラギン酸残基であり、
 Lは、ロイシン残基であり、
 Vは、バリン残基であり、
 Wは、トリプトファン残基であり、
 X a a 5は、スレオニン残基、またはリジン残基であり、
 X a a 6は、チロシン残基、リジン残基、または無しであり、かつ
 X a a 7は、ヒスチジン残基、リジン残基、または無しである。] によって表される、13 ~ 17アミノ酸残基からなるアミノ酸配列を含み、かつヒト I g Gおよび/またはウ

40

50

サギ I g G と結合可能であるペプチドまたはその塩；

(5) 下記式 (v i) ；

D - C - (X a a 3) - (X a a 4) - H - (X a a 1) - G - (X a a 2) - L - V - W - C - (X a a 5) - (X a a 6) - (X a a 7) (配列番号 1 0 3) (v i)

[式中、

D は、アスパラギン酸残基であり、

C は、システイン残基であり、

X a a 3 は、アラニン残基、またはリジン残基であり、

X a a 4 は、トリプトファン残基、またはチロシン残基であり、

H は、ヒスチジン残基であり、

X a a 1 は、アルギニン残基、ロイシン残基、リジン残基、アスパラギン酸残基、グルタミン酸残基、2 - アミノスベリン酸残基、またはジアミノプロピオン酸残基であり、

G は、グリシン残基であり、

X a a 2 は、リジン残基、グルタミン残基、グルタミン酸残基、アスパラギン残基、またはアスパラギン酸残基であり、

L は、ロイシン残基であり、

V は、バリン残基であり、

W は、トリプトファン残基であり、

X a a 5 は、スレオニン残基、またはリジン残基であり、

X a a 6 は、チロシン残基、リジン残基、または無しであり、

X a a 7 は、ヒスチジン残基、リジン残基、または無しである。] で表される、13 ~ 15 アミノ酸残基からなるアミノ酸配列を含み、かつヒト I g G および / またはウサギ I g G と結合可能であることを特徴とするペプチドまたはその塩；

(6) 下記式 (v i i) ；

D - C - (X a a 3) - (X a a 4) - H - (X a a 1) - G - (X a a 2) - L - V - W - C - T (配列番号 1 0 4) (v i i)

[式中、

D は、アスパラギン酸残基であり、

C は、システイン残基であり、

X a a 3 は、アラニン残基、またはリジン残基であり、

X a a 4 は、トリプトファン残基、またはチロシン残基であり、

H は、ヒスチジン残基であり、

X a a 1 は、アルギニン残基、ロイシン残基、リジン残基、アスパラギン酸残基、グルタミン酸残基、2 - アミノスベリン酸残基、またはジアミノプロピオン酸残基であり、

G は、グリシン残基であり、

X a a 2 は、リジン残基、グルタミン残基、グルタミン酸残基、アスパラギン残基、またはアスパラギン酸残基であり、

L は、ロイシン残基であり、

V は、バリン残基であり、

W は、トリプトファン残基であり、かつ

T は、スレオニン残基である] で表される、13 アミノ酸残基からなるアミノ酸配列を含み、かつヒト I g G および / またはウサギ I g G と結合可能であることを特徴とするペプチドまたはその塩；

(7) 下記式 (v i i i) ；

R - G - N - C - (X a a 3) - (X a a 4) - H - (X a a 1) - G - (X a a 2) - L - V - W - C - (X a a 5) - (X a a 6) - (X a a 7) (配列番号 1 0 5)

(v i i i)

[式中、

R は、アルギニン残基であり、

G は、グリシン残基であり、

10

20

30

40

50

Nは、アスパラギン残基であり、
Cは、システイン残基であり、
X a a 3は、アラニン残基、またはリジン残基であり、
X a a 4は、トリプトファン残基、またはチロシン残基であり、
Hは、ヒスチジン残基であり、
X a a 1は、アルギニン残基、ロイシン残基、リジン残基、アスパラギン酸残基、グルタミン酸残基、2 - アミノスベリン酸残基、またはジアミノプロピオン酸残基であり、
Gは、グリシン残基であり、
X a a 2は、リジン残基、グルタミン残基、グルタミン酸残基、アスパラギン残基、またはアスパラギン酸残基であり、
Lは、ロイシン残基であり、
Vは、バリン残基であり、
Wは、トリプトファン残基であり、
X a a 5は、スレオニン残基、またはリジン残基であり、
X a a 6は、チロシン残基、リジン残基、または無しであり、かつ
X a a 7は、ヒスチジン残基、リジン残基、または無しである。】で表される、13 ~ 15アミノ酸残基からなるアミノ酸配列を含み、かつヒトI g Gおよび/またはウサギI g Gと結合可能であることを特徴とするペプチドまたはその塩；

10

(8) (a) F N M Q C Q R R F Y E A L H D P N L N E E Q R N A R I R S I R D D C
(配列番号92)のアミノ酸配列において、いずれかのアミノ酸残基が、リジン残基、アスパラギン酸残基、グルタミン酸残基、2 - アミノスベリン酸残基、およびジアミノプロピオン酸残基からなる群より選ばれる1つのアミノ酸残基により置換されており、かつ
(b) 配列番号92の前記アミノ酸配列に対して90%以上の同一性を有するアミノ酸配列を含む、親和性ペプチドまたはその塩。

20

【請求項9】

切断性部分が、下記(1)、(2)あるいは(3)のいずれかである、請求項1~8のいずれか一項記載の化合物またはその塩；

(1) (a) 酸性物質、塩基性物質、還元剤、酸化剤、酵素からなる群より選ばれる1種以上の物質による処理、(b) 光からなる群より選ばれる物理化学的刺激による処理、または(c) 自己分解性の切断性部分を含む切断性リンカーを用いた場合の放置のいずれかにより切断可能な部分；

30

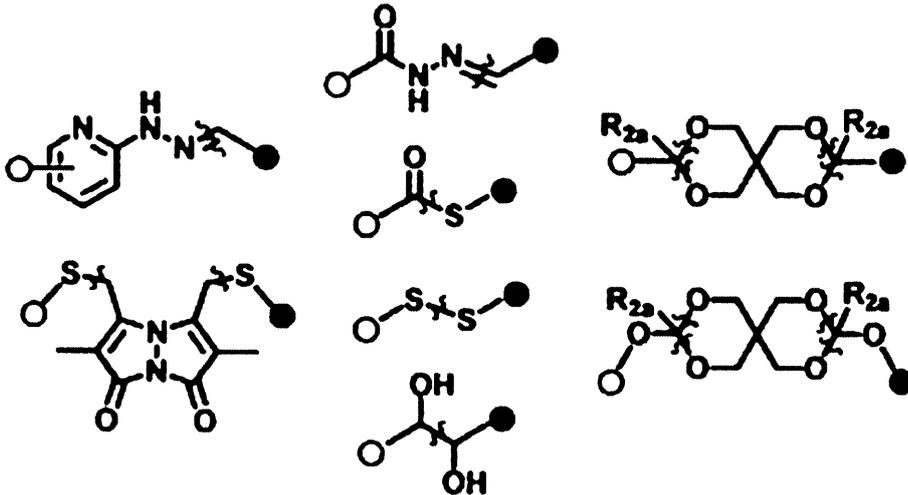
(2) ジスルフィド残基、アセタール残基、ケタール残基、エステル残基、カルバモイル残基、アルコキシアルキル残基、イミン残基、三級アルキルオキシカルバメート残基、シラン残基、ヒドラゾン含有残基、フォスフォルアミデート残基、アコニチル残基、トリチル残基、アゾ残基、ビシナルジオール残基、セレン残基、電子吸引基を有する芳香族環含有残基、クマリン含有残基、スルホン含有残基、不飽和結合含有鎖残基、グリコシル残基からなる群より選ばれる切断性部分；あるいは

(3) 下記；

40

50

【化 2】



10

〔ここで、結合に直交する波線は、切断部位を示し、

R_{2a} は、請求項 9 と同じであり、

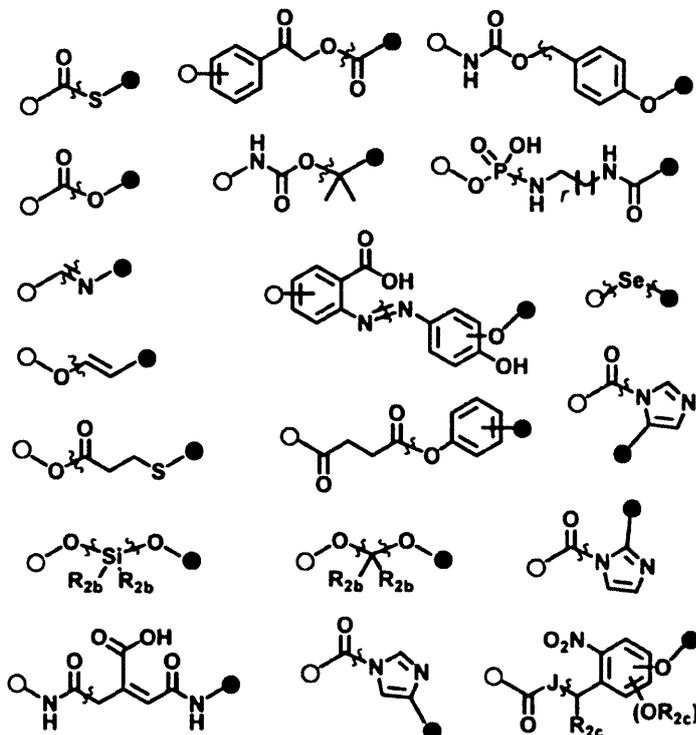
(白丸) は A に対する結合を示し、(黒丸) は B に対する結合を示す。

化学構造が、切断部位を中心にして非対称である場合、が A に対する結合を示し、
が B に対する結合を示していてもよい。〕からなる群より選ばれるいずれか一つの化学構造
20 に対応する、請求項 2 ~ 9 のいずれか一項記載の化合物またはその塩。

【請求項 11】

前記 (i i) の切断性部分が、(1) エステル残基、カルバモイル残基、アルコキシアルキル残基、イミン残基、三級アルキルオキシカルバメート残基、シラン残基、ヒドラゾン含有残基、フォスフォルアミデート残基、アコニチル残基、トリチル残基、アゾ残基、ピシナルジオール残基、セレン残基、電子吸引基を有する芳香族環含有残基、クマリン含有残基、スルホン含有残基、不飽和結合含有鎖残基、グリコシル残基からなる群より選ばれるか、または以下：

【化 3】



30

40

50

[ここで、結合に直交する波線は、切断部位を示し、

R_{2b} 、 R_{2c} 、同一または異なって、

(i) 水素原子、またはハロゲン原子；

(ii) 1価の炭化水素基；

(iii) アラルキル；

(iv) 1価の複素環基；

(v) $R_c - O -$ 、 $R_c - C(=O) -$ 、 $R_c - O - C(=O) -$ 、もしくは $R_c - C(=O) - O -$ (R_c は、水素原子、もしくは一価の炭化水素基を示す。)；

(vi) $NR_d R_e -$ 、 $NR_d R_e - C(=O) -$ 、 $NR_d R_e - C(=O) - O -$ 、もしくは $R_d - C(=O) - NR_e -$ (R_d および R_e は、同一もしくは異なって、水素原子、もしくは一価の炭化水素基を示す。)；または

(vii) ニトロ基、硫酸基、スルホン酸基、シアノ基、もしくはカルボキシル基からなる群より選ばれ、

Jは、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、または $-S-$ であり、

rは、1～4の任意の整数であり、

(白丸)はAに対する結合を示し、(黒丸)はBに対する結合を示す。

化学構造が、切断部位を中心にして非対称である場合、 --- がAに対する結合を示し、 --- がBに対する結合を示していてもよい。]からなる群より選ばれるいずれか一つの化学構造に対応する、請求項2～9のいずれか一項記載の化合物またはその塩。

【請求項12】

生体直交性官能基を含む2価の基が、(1)アジド残基、アルデヒド残基、チオール残基、アルキン残基、アルケン残基、テトラジン残基、ニトロ残基、ヒドロキシルアミン残基、ニトリル残基、ヒドラジン残基、ケトン残基、ボロン酸残基、シアノベンゾチアゾール残基、アリル残基、ホスフィン残基、マレイミド残基、ジスルフィド残基、チオエステル基、 --- ハロカルボニル残基、イソニトリル残基、シドノン残基、セレン残基からなる群より選ばれる生体直交性官能基を主鎖に含む2価の基であるか、または(2)アジド残基、アルデヒド残基、チオール残基、アルキン残基、アルケン残基、ハロゲン残基、テトラジン残基、ニトロ残基、ヒドロキシルアミン残基、ニトリル残基、ヒドラジン残基、ケトン残基、ボロン酸残基、シアノベンゾチアゾール残基、アリル残基、ホスフィン残基、マレイミド残基、ジスルフィド残基、 --- ハロカルボニル残基、イソニトリル残基、シドノン残基、セレン残基からなる群より選ばれる生体直交性官能基を側鎖に含む2価の基である、請求項1～11のいずれか一項記載の化合物またはその塩。

【請求項13】

生体直交性官能基が、下記：

10

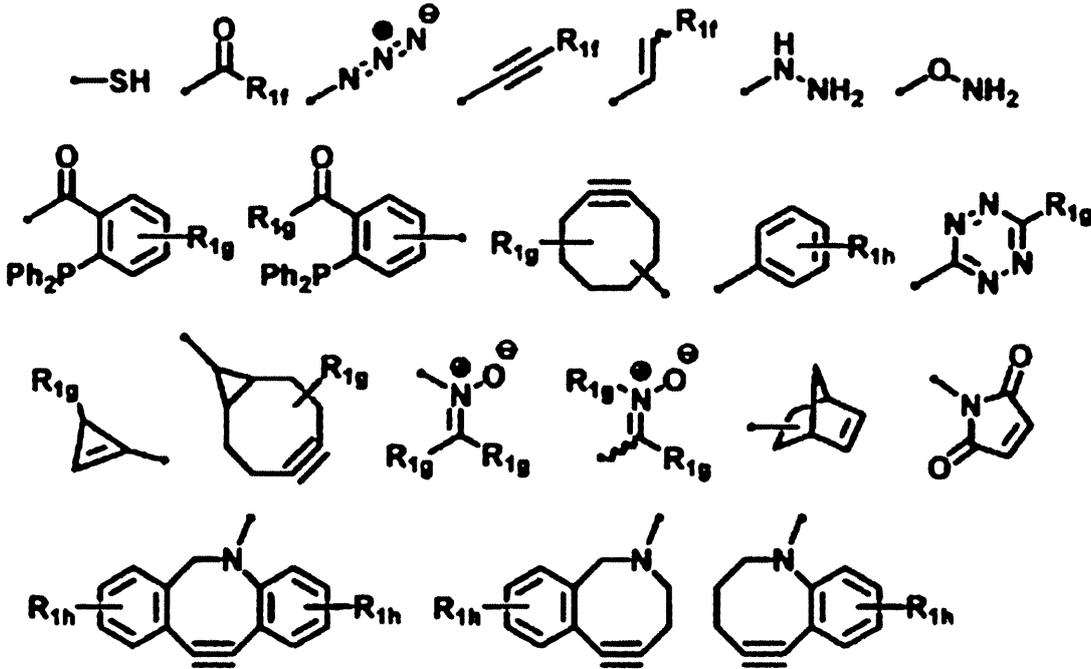
20

30

40

50

【化4】



10

20

【式中、

R_{1f} 、単一もしくは複数の R_{1g} および単一もしくは複数の R_{1h} は、同一もしくは異なって、前記 (i) ~ (vii) からなる群より選ばれる原子もしくは基、または電子吸引基であり、

・は、結合手である。) で表されるいずれか一つである、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項記載の化合物またはその塩。

【請求項 14】

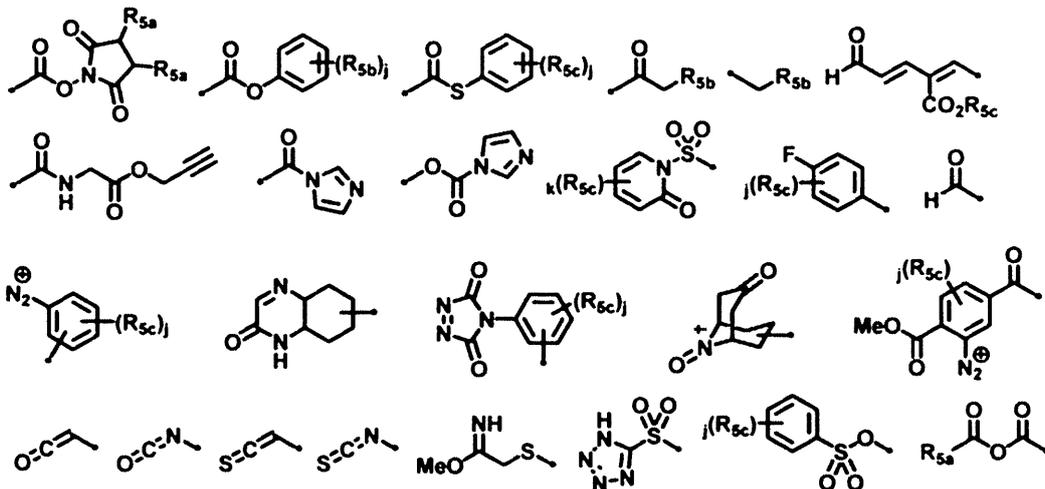
前記 (b) の 2 価の基が、置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいシクロアルキレン、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい 2 価の複素環基、 $-NR_a-$ (R_a は水素原子、または置換基を示す)、 $-O-$ 、またはこれらの 2 以上の組み合わせからなる群より選ばれる、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項記載の化合物またはその塩。

30

【請求項 15】

リジン残基の側鎖に対して特異的な反応性基が、下記：

【化5】



40

【ここで、

50

R_{5a} および R_{5c} は、前記 (i) ~ (vii) からなる群より選ばれる原子または基であり、

R_{5b} は、電子吸引基であり、

j は、1 ~ 5 の任意の整数であり、

k は、1 ~ 4 の任意の整数である。] からなる群より選ばれるいずれか一つの化学構造に対応する、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項記載の化合物またはその塩。

【請求項 16】

A および R を連結する主鎖の原子数が 4 ~ 20 個である、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項記載の化合物またはその塩。

【請求項 17】

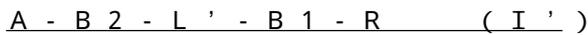
A および R を連結する主鎖が環構造を含まない、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項記載の化合物またはその塩。

【請求項 18】

L - B で表される部分構造がペプチド部分を含まない、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項記載の化合物またはその塩。

【請求項 19】

前記式 (I) で表される化合物が、下記 (I') :



〔式中、

A および R は、前記式 (I) のものと同じであり

L' は、切断性部分を含む 2 価の基である切断性リンカーであり、

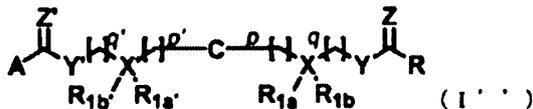
B₁ および B₂ は、同一または異なって、(a) 生体直交性官能基を含む 2 価の基、または (b) 生体直交性官能基を含まない 2 価の基であり、

B₁ および B₂ は、L' を中心にした対称構造を有していてもよい。〕で表される化合物である、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項記載の化合物またはその塩。

【請求項 20】

前記式 (I') で表される化合物が、下記 (I'') :

【化 6】



〔式中、

A および R は、請求項 1 記載の式 (I) のものと同じであり、

C は、切断性部分であり、

p および p' は、同一または異なって、0 ~ 10 の任意の整数であり、

q および q' は、同一または異なって、0 ~ 10 の任意の整数であり、

X および X' は、同一または異なって、炭素原子、窒素原子、または単結合 (ここで、X が窒素原子である場合、R_{1b} は存在せず、X' が窒素原子である場合、R_{1b} は存在しない。X が単結合である場合、R_{1a} および R_{1b} は存在せず、X' が単結合である場合、R_{1a} および R_{1b} は存在しない) であり、

R_{1a}、R_{1b}、R_{1a} および R_{1b} は、同一または異なって、前記 (i) ~ (vii) からなる群より選ばれる原子または基であり、

Y および Y' は、同一または異なって、-NH-、-O-、-CH₂-、または下記式 (B-2) :

【化 7】



〔式中、

10

20

30

40

50

V および V' は、同一または異なって、-NH-、-O-、-CH₂-、または単結合であり、

V 1 は、生体直交性官能基を含む 2 価の基であり、

s は、0 ~ 10 の任意の整数であり、

式 (B - 2) における および は、それぞれ、式 (B - 1) における および と同じ配向である。) であり、

Z および Z' は、同一または異なって、酸素原子、硫黄原子、または水素原子 (Z が水素原子である場合、-C(=Z)- は、-CH₂- を示す。) である。) で表される、請求項 19 記載の化合物またはその塩。

【請求項 21】

下記式 (I) :

A - L - B - R (I)

[式中、

A は、抗体に対する親和性物質であり、

L は、切断性部分を含む 2 価の基である切断性リンカーであり、

B は、(a) 生体直交性官能基を含む 2 価の基、または (b) 生体直交性官能基を含まない 2 価の基であり、

R は、リジン残基の側鎖に対して特異的な反応性基である。) で表される、抗体に対する親和性物質、切断性部分および反応性基を有する化合物またはその塩を含む、抗体の位置選択的修飾試薬。

【請求項 22】

下記式 (II) :

A - L - B - R' - T (II)

[式中、

A は、抗体に対する親和性物質であり、

L は、切断性部分を含む 2 価の基である切断性リンカーであり、

B は、(a) 生体直交性官能基を含む 2 価の基、または (b) 生体直交性官能基を含まない 2 価の基であり、

R' は、抗体と、リジン残基の側鎖に対して特異的な反応性基との間の反応により生成する部分であり、

T は、抗体である。) で表される、抗体に対する親和性物質、および切断性部分を有する抗体またはその塩。

【請求項 23】

抗体がモノクローナル抗体である、請求項 22 記載の抗体またはその塩。

【請求項 24】

抗体が IgG 抗体である、請求項 22 または 23 記載の抗体またはその塩。

【請求項 25】

抗体がヒト由来である、請求項 22 ~ 24 のいずれか一項記載の抗体またはその塩。

【請求項 26】

抗体が、連続する 1 ~ 50 個のアミノ酸残基からなる標的領域中において特定のアミノ酸残基を 1 個以上含み、かつ、前記標的領域以外の非標的領域中において前記特定のアミノ酸残基を 5 個以上含み、

A - L - B - R' で表される構造単位が、前記標的領域中に含まれる 1 個以上の特定のアミノ酸残基に対して 30% 以上の位置選択性で結合している、請求項 22 ~ 25 のいずれか一項記載の抗体またはその塩。

【請求項 27】

前記標的領域が、(a) ヒト IgG Fc 領域における 246 ~ 248 位のアミノ酸残基からなる領域、(b) ヒト IgG Fc 領域における 288 ~ 290 位のアミノ酸残基からなる領域、または (c) ヒト IgG Fc 領域における 317 位のアミノ酸残基からなる領域である、請求項 26 記載の抗体またはその塩。

10

20

30

40

50

【請求項 28】

前記抗体が、複数個の重鎖を含む抗体であり、
 T が、複数個の重鎖中の対応する複数個の標的領域において、A - L - B - R' で表される構造単位を有する結果、前記抗体が A - L - B - R' で表される構造単位を複数個有する、請求項 22 ~ 27 のいずれか一項記載の抗体またはその塩。

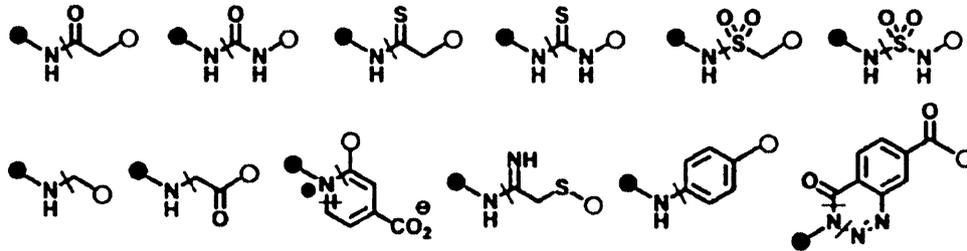
【請求項 29】

重鎖の個数が 2 個である、請求項 28 記載の抗体またはその塩。

【請求項 30】

前記反応により生成する部分が、下記：

【化 8】



〔ここで、 (黒丸) は、T 側の部分に対する結合を示し、 (白丸) は、B 側の部分に対する結合を示す。結合に直交する直線は、反応により生成する結合を示す。〕からなる群より選ばれるいずれか一つの化学構造に対応する、請求項 22 ~ 29 のいずれか一項記載の抗体またはその塩。

【請求項 31】

前記式 (II) で表される化合物が、下記 (II') :

A - B2 - L' - B1 - R' - T (II')

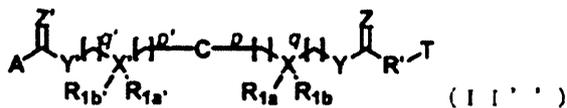
〔式中、

A、R' および T は、前記式 (II) のものと同じであり、
 L' は、切断性部分を含む 2 価の基である切断性リンカーであり、
 B1 および B2 は、同一または異なって、(a) 生体直交性官能基を含む 2 価の基、または (b) 生体直交性官能基を含まない 2 価の基であり、
 B1 および B2 は、L' を中心にした対称構造を有していてもよい。〕で表される化合物である、請求項 22 ~ 30 のいずれか一項記載の抗体またはその塩。

【請求項 32】

前記式 (II') で表される化合物が、下記 (II'') :

【化 9】



〔式中、

A、R' および T は、請求項 44 記載の式 (II) のものと同じであり、
 C は、切断性部分であり、
 p および p' は、同一または異なって、0 ~ 10 の任意の整数であり、
 q および q' は、同一または異なって、0 ~ 10 の任意の整数であり、
 X および X' は、同一または異なって、炭素原子、窒素原子、または単結合 (ここで、X が窒素原子である場合、R1b は存在せず、X' が窒素原子である場合、R1b は存在しない。X が単結合である場合、R1a および R1b は存在せず、X' が単結合である場合、R1a および R1b は存在しない) であり、
 R1a、R1b、R1a' および R1b' は、同一または異なって、
 (i) 水素原子、またはハロゲン原子；

10

20

30

40

50

(i i) 1 価の炭化水素基；

(i i i) アラルキル；

(i v) 1 価の複素環基；

(v) $R_c - O -$ 、 $R_c - C(=O) -$ 、 $R_c - O - C(=O) -$ 、もしくは $R_c - C(=O) - O -$ (R_c は、水素原子、もしくは一価の炭化水素基を示す。)；

(v i) $NR_d R_e -$ 、 $NR_d R_e - C(=O) -$ 、 $NR_d R_e - C(=O) - O -$ 、もしくは $R_d - C(=O) - NR_e -$ (R_d および R_e は、同一もしくは異なって、水素原子、もしくは一価の炭化水素基を示す。)；または

(v i i) ニトロ基、硫酸基、スルホン酸基、シアノ基、もしくはカルボキシル基からなる群より選ばれ、

Y および Y' は、同一または異なって、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、または下記式 (B - 2) ；

【化 1 0】



(式中、

V および V' は、同一または異なって、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、または単結合であり、

V_1 は、生体直交性官能基を含む 2 価の基であり、

s は、0 ~ 10 の任意の整数であり、

式 (B - 2) における Y および Y' は、それぞれ、式 (B - 1) における Y および Y' と同じ配向である。) であり、

Z および Z' は、同一または異なって、酸素原子、硫黄原子、または水素原子 (Z が水素原子である場合、 $-C(=Z)-$ は、 $-CH_2-$ を示す。) である。) で表される、請求項 3 1 記載の抗体またはその塩。

【請求項 3 3】

下記式 (I I I) ；



〔式中、

A は、抗体に対する親和性物質であり、

L は、切断性部分を含む 2 価の基である切断性リンカーであり、

B' は、機能性物質と生体直交性官能基との間の反応により生成する部分を含む 2 価の基であり、

F は、機能性物質であり、

R' は、抗体と、リジン残基の側鎖に対して特異的な反応性基との間の反応により生成する部分であり、

T は、抗体である。) で表される、抗体に対する親和性物質、切断性部分、機能性物質および抗体を有する複合体またはその塩。

【請求項 3 4】

抗体が、連続する 1 ~ 50 個のアミノ酸残基からなる標的領域中において特定のアミノ酸残基を 1 個以上含み、かつ、前記標的領域以外の非標的領域中において前記特定のアミノ酸残基を 5 個以上含み、

$A - L - B' (- F) - R'$ で表される構造単位が、前記標的領域中に含まれる 1 個以上の特定のアミノ酸残基に対して 30 % 以上の位置選択性で結合している、請求項 3 3 記載の複合体またはその塩。

【請求項 3 5】

前記抗体が、複数個の重鎖を含む抗体であり、

T が、複数個の重鎖中の対応する複数個の標的領域において、 $A - L - B' (- F) - R'$ で表される構造単位を有する結果、前記抗体が $A - L - B' (- F) - R'$ で表される 50

10

20

30

40

50

r は、1 ~ 4 の任意の整数であり、
(白丸)はAに対する結合を示し、(黒丸)はBに対する結合を示す。
化学構造が、切断部位を中心にして非対称である場合、 がAに対する結合を示し、
がBに対する結合を示していてもよい。] からなる群より選ばれるいずれか一つの化学構造
に対応する、請求項33 ~ 36のいずれか一項記載の複合体またはその塩。

【請求項38】

機能性物質が薬物または標識物質である、請求項33 ~ 37のいずれか一項記載の複合体
またはその塩。

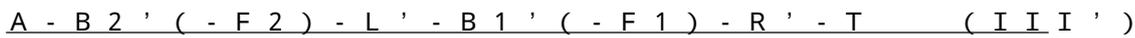
【請求項39】

薬物が抗癌剤である、請求項38記載の複合体またはその塩。

10

【請求項40】

前記式(III)で表される化合物が、下記式(III'):



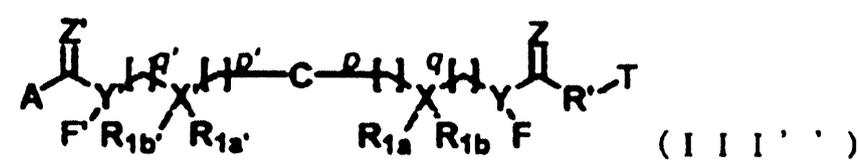
[式中、

A、R'およびTは、前記式(III)のものと同じであり、
L'は、切断性部分を含む2価の基である切断性リンカーであり、
B1'およびB2'は、同一または異なって、機能性物質と生体直交性官能基との間の反
応により生成する部分を含む2価の基であり、
F1およびF2は、同一または異なって、機能性物質であり、
B1'(-F1)およびB2'(-F2)は、L'を中心にした対称構造を有していてもよ
い。]で表される、請求項33 ~ 39のいずれか一項記載の複合体またはその塩。

【請求項41】

前記式(III')で表される化合物が、下記(III''):

【化12】



[式中、

A、R'およびTは、前記式(III)のものと同じであり、
Cは、切断性部分であり、
pおよびp'は、同一または異なって、0 ~ 10の任意の整数であり、
qおよびq'は、同一または異なって、0 ~ 10の任意の整数であり、
XおよびX'は、同一または異なって、炭素原子、窒素原子、または単結合(ここで、
Xが窒素原子である場合、R1bは存在せず、X'が窒素原子である場合、R1bは存在
しない。Xが単結合である場合、R1aおよびR1bは存在せず、X'が単結合である場合
、R1aおよびR1bは存在しない)であり、

30

R1a、R1b、R1a'およびR1b'は、同一または異なって、前記(i) ~ (vii)
)からなる群より選ばれ、

40

YおよびY'は、同一または異なって、-NH-、-O-、-CH2-、または下記式
(B-2):

【化13】



(式中、

VおよびV'は、同一または異なって、-NH-、-O-、-CH2-、または単結合
であり、

V1は、生体直交性官能基を含む2価の基であり、

50

s は、0 ~ 10 の任意の整数であり、
式 (B - 2) における および は、それぞれ、式 (B - 1) における および と同
じ配向である。) であり、

Z および Z ' は、同一または異なって、酸素原子、硫黄原子、または水素原子 (Z が水
素原子である場合、 - C (= Z) - は、 - C H₂ - を示す。) であり、

F および F ' は、同一または異なって、機能性物質である。) で表される、請求項 4 0
記載の複合体またはその塩。

【請求項 4 2】

下記式 (I V) :

L 1 - B - R ' - T (I V)

10

〔式中、

L 1 は、(i ') 生体直交性官能基を含む 1 価の基、または (i i ') 生体直交性官能基
を含まない 1 価の基であり、

B は、(a) 生体直交性官能基を含む 2 価の基、または (b) 生体直交性官能基を含ま
ない 2 価の基であり、

R ' は、抗体と、リジン残基の側鎖に対して特異的な反応性基との間の反応により生成
する部分であり、

T は、抗体であり、

前記抗体は、連続する 1 ~ 5 0 個のアミノ酸残基からなる標的領域中においてリジン残
基を 1 個以上含み、かつ、前記標的領域以外の非標的領域中において前記リジン残基を 5
個以上含む。) で表され、かつ L 1 - B - R ' で表される構造単位が、前記抗体の標的領
域中に含まれる 1 個以上のリジン残基に対して 3 0 % 以上の位置選択性で結合している、
生体直交性官能基を位置選択的に有する抗体またはその塩。

20

【請求項 4 3】

下記式 (V) :

F - (L 1 - B) ' - R ' - T (V)

〔式中、

L 1 は、(i ') 生体直交性官能基を含む 1 価の基、または (i i ') 生体直交性官能基
を含まない 1 価の基であり、

B は、(a) 生体直交性官能基を含む 2 価の基、または (b) 生体直交性官能基を含ま
ない 2 価の基であり、

(L 1 - B) ' で表される構造単位は、機能性物質と、(i ') および (a) における生
体直交性官能基のいずれか一方または双方との間の反応により生成する部分を含む 2 価の
構造単位であり、

F は、機能性物質であり、

R ' は、抗体と、リジン残基の側鎖に対して特異的な反応性基との間の反応により生成
する部分であり、

T は、抗体であり、

前記抗体は、連続する 1 ~ 5 0 個のアミノ酸残基からなる標的領域中においてリジン残
基を 1 個以上含み、かつ、前記標的領域以外の非標的領域中においてリジン残基を 5 個以
上含む。) で表され、かつ

40

F - (L 1 - B) ' - R ' で表される構造単位が、前記抗体の標的領域中に含まれる 1 個
以上のリジン残基に対して 3 0 % 以上の位置選択性で結合している、機能性物質を位置選
択的に有する抗体またはその塩。