

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-545161
(P2024-545161A)

(43)公表日 令和6年12月5日(2024.12.5)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 K	16/28 (2006.01)	C 0 7 K	16/28	Z N A	4 C 0 7 6
A 6 1 K	47/68 (2017.01)	A 6 1 K	47/68		4 C 0 8 5
A 6 1 K	39/395(2006.01)	A 6 1 K	39/395	L	4 H 0 4 5
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全152頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-534450(P2024-534450)		(71)出願人	523348782	
(86)(22)出願日	令和4年12月9日(2022.12.9)			リティカ セラピューティクス, インコーポレーテッド	
(85)翻訳文提出日	令和6年8月8日(2024.8.8)			L Y T I C A T H E R A P E U T I C S , I N C .	
(86)国際出願番号	PCT/US2022/052358			アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139、ケンブリッジ、メモリアルドライブ 840	
(87)国際公開番号	WO2023/107674			840 Memorial Drive, Cambridge, MA 02139, United States of America	
(87)国際公開日	令和5年6月15日(2023.6.15)			(74)代理人 110003971	
(31)優先権主張番号	63/288,498			弁理士法人葛和国際特許事務所	
(32)優先日	令和3年12月10日(2021.12.10)			(72)発明者 ムルタダ, ライダー	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				
(31)優先権主張番号	63/321,968				
(32)優先日	令和4年3月21日(2022.3.21)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				
(31)優先権主張番号	63/353,275				
		最終頁に続く	最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 ステープルドペプチド-抗体抱合体 (SPACs) およびそれらの使用

(57)【要約】

本明細書に提供されるのは、抗体またはその抗原結合性フラグメントへ抱合されたステープルドペプチドを含む、ステープルドペプチド-抗体抱合体(SPACs)である。ある態様において、ステープルドペプチドは、抗体またはその抗原結合性フラグメントへ、リンカーを介して抱合されている。ある態様において、本明細書に提供されるSPACsは、ステープルドペプチドを、相対的に高い選択性かつ相対的に低いオフターゲット毒性で細胞(例として、がん細胞)へ送達するのに使用され得る。また本明細書に提供されるのは、本明細書に記載のSPACsを含む医薬組成物およびキット、それらを(例として、対象におけるがんを処置および/または腫瘍成長を阻害するために)使用する方法、ならびにそれらを調製する方法もある。

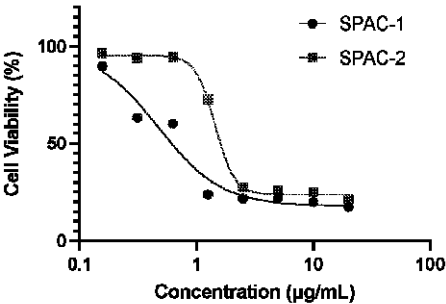


FIG. 1A

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

抗体またはその抗原結合性フラグメントへ抱合されたステーブルドペプチドを含む、ステーブルドペプチド-抗体抱合体 (SPAC)。

【請求項 2】

抗体が、モノクローナル抗体 (mAb) またはその抗原結合性フラグメントである、請求項 1 に記載の SPAC。

【請求項 3】

抗体が、抗がん抗体またはその抗原結合性フラグメントである、請求項 1 または 2 に記載の SPAC。

【請求項 4】

抗体またはその抗原結合性フラグメントが、がん細胞上に発現される標的抗原へ向けられる、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の SPAC。

【請求項 5】

抗体が、ヒト上皮成長因子受容体 2 (HER2) に対して向けられる抗体、またはその抗原結合性フラグメントである、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の SPAC。

【請求項 6】

抗体が、トラスツズマブである、請求項 5 に記載の SPAC。

【請求項 7】

抗体が、ペルツズマブである、請求項 5 に記載の SPAC。

【請求項 8】

抗体が、CD38、CD33、CD22、TROP2、CD30、CD79b、ネクチン-4、もしくは TM4SF1 に対して向けられる抗体、またはそれらの抗原結合性フラグメントである、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の SPAC。

【請求項 9】

抗体が、TM4SF1 に対して向けられる抗体、またはその抗原結合性フラグメントである、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の SPAC。

【請求項 10】

抗体が、CD38 に対して向けられる抗体、またはその抗原結合性フラグメントである、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の SPAC。

【請求項 11】

抗体が、ダラツムマブである、請求項 10 に記載の SPAC。

【請求項 12】

抗体が、抗体-薬物抱合体 (ADC) またはその抗原結合性フラグメントである、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の SPAC。

【請求項 13】

抗体が、トラスツズマブ エムタンシンである、請求項 12 に記載の SPAC。

【請求項 14】

ステーブルドペプチドが、ステーブルド抗がんペプチドである、請求項 1～13 のいずれか一項に記載の SPAC。

【請求項 15】

ステーブルドペプチドが、ステーブルド抗菌ペプチド (StAMP) である、請求項 1～14 のいずれか一項に記載の SPAC。

【請求項 16】

ステーブルドペプチドが、単ステーブルドペプチド、二重ステーブルドペプチド、またはステッチドペプチドである、請求項 1～15 のいずれか一項に記載の SPAC。

【請求項 17】

ステーブルドペプチドが、タンパク質-タンパク質相互作用 (PPI) のインヒビターである、請求項 1～16 のいずれか一項に記載の SPAC。

【請求項 18】

10

20

30

40

50

ステーブルドペプチドが、BCL-2ファミリーメンバータンパク質のインヒビターである、請求項1～17のいずれか一項に記載のSPAC。

【請求項19】

ステーブルドペプチドが、BCL-x_L、BCL-2、BCL-W、および/またはMCL1のインヒビターである、請求項18に記載のSPAC。

【請求項20】

ステーブルドペプチドが、MCL1インヒビターである、請求項19に記載のSPAC。

【請求項21】

ステーブルドペプチドが、BCL-2ファミリーメンバータンパク質エフェクターのアクチベーターである、請求項1～20のいずれか一項に記載のSPAC。

【請求項22】

ステーブルドペプチドが、BAX、BAK、またはBOKのアクチベーターである、請求項21に記載のSPAC。

【請求項23】

ステーブルドペプチドが、細胞死のステーブルドBCL-2相互作用メディエーター(BIM)ペプチドである、請求項1～22のいずれか一項に記載のSPAC。

【請求項24】

ステーブルドペプチドが、SAHBA₁またはBIM SAHBA₂である、請求項1～23のいずれか一項に記載のSPAC。

【請求項25】

ステーブルドペプチドが、β-カテニンインヒビターである、請求項1～17のいずれか一項に記載のSPAC。

【請求項26】

ステーブルドペプチドが、Wnt/β-カテニンシグナル伝達のインヒビターである、請求書25に記載のSPAC。

【請求項27】

ステーブルドペプチドが、MDM2インヒビターである、請求項1～17のいずれか一項に記載のSPAC。

【請求項28】

ステーブルドペプチドが、MDM2のp53への結合を阻害する、請求書27に記載のSPAC。

【請求項29】

ステーブルドペプチドが、ALRN-6924、ATSP-7041、またはATSP 7041 Cba10Lである、請求項27または28に記載のSPAC。

【請求項30】

ステーブルドペプチドが、配列番号161～166のいずれか1つ、またはその薬学的に許容し得る塩を含む、請求項27または28に記載のSPAC。

【請求項31】

ステーブルドペプチドが、がん細胞死を誘発する、請求項1～30のいずれか一項に記載のSPAC。

【請求項32】

ステーブルドペプチドが、ステーブルドマガイニンペプチドである、請求項1～17のいずれか一項に記載のSPAC。

【請求項33】

ステーブルドペプチドが、ステーブルドマガイニンIIペプチドである、請求項32に記載のSPAC。

【請求項34】

ステーブルドペプチドが、アミノ酸配列：

10

20

30

40

50

【化 1】

G X¹ G K F X² H S K K K F G K A X³ V G E X⁴ (配列番号 1)、

またはその薬学的に許容し得る塩を含み、ここで:

X¹、X²、X³、およびX⁴は、アミノ酸である;

X¹とX²とは、架橋を介して接続されており、およびX³とX⁴とも、架橋を介して接続されている;ならびに

アミノ酸配列は、0~9アミノ酸(両端含む)の置換を、X¹、X²、X³、およびX⁴以外の位置にて包含する、請求項33に記載のSPAC。

10

【請求項 3 5】

ステープルドペプチドが、アミノ酸配列:

【化 2】

G X¹ G K F X² H S K K K F G K A X³ V G E X⁴ A K K (配列番号 2)、

またはその薬学的に許容し得る塩を含み、ここでアミノ酸配列は、は0~11アミノ酸(両端含む)の置換を、X¹、X²、X³、およびX⁴以外の位置にて包含する、請求項34に記載のSPAC。

20

【請求項 3 6】

ステープルドペプチドが、アミノ酸配列:

【化 3】

G X¹ G K F X² Dap K K K K F G K A X³ V G E X⁴ A K K (配列番号 48)、

またはその薬学的に許容し得る塩を含む、請求項35に記載のSPAC。

【請求項 3 7】

ステープルドペプチドが、アミノ酸配列:

【化 4】

G X¹ G Dap F X² Dap Dap Dap Dap Dap F G Dap A X³ V G E X⁴ A Dap Dap (配列番号 26)、

30

G X¹ G K F X² K K K K K F G K A X³ V G E X⁴ A K K (配列番号 5)、

G X¹ G K F X² H K K K K F G K A X³ V F E X⁴ A K K (配列番号 23)、

G X¹ G Dab F X² Dab Dab Dab Dab Dab F G Dab A X³ V G E X⁴ A Dab Dab (配列番号 24)、

またはその薬学的に許容し得る塩を含む、請求項35に記載のSPAC。

【請求項 3 8】

ステープルドペプチドが、ステープルドエスクレチンペプチドである、請求項1~17のいずれか一項に記載のSPAC。

【請求項 3 9】

ステープルドペプチドが、ステープルドエスクレンチン-1Aペプチドである、請求項38に記載のSPAC。

40

【請求項 4 0】

ステープルドペプチドが、アミノ酸配列:

【化 5】

G X¹ F S K X² K G K K I K N L X³ I S G X⁴ K G (配列番号 73)、

およびそれらの薬学的に許容し得る塩を含み、ここで:

X¹、X²、X³、およびX⁴は、アミノ酸である;

50

X^1 と X^2 とは、架橋を介して接続されており、および X^3 と X^4 とも、架橋を介して接続されている;ならびに

アミノ酸配列は、0～9アミノ酸(両端含む)の置換を、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 以外の位置にて包含する、請求項39に記載のSPAC。

【請求項41】

ステーブルドペプチドが、アミノ酸配列:

【化6】

$G X^1 F S K X^2 K G K K I K N L L X^3 S G L X^4 G$ (配列番号 105)、

10

およびそれらの薬学的に許容し得る塩を含み、ここで:

X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 は、アミノ酸である;

X^1 と X^2 とは、架橋を介して接続されており、および X^3 と X^4 とも、架橋を介して接続されている;ならびに

アミノ酸配列は任意に、0～8アミノ酸(両端含む)の置換を、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 以外の位置にて包含する、請求項40に記載のSPAC。

【請求項42】

ステーブルドペプチドが、配列番号73、またはその薬学的に許容し得る塩を含む、請求項40に記載のSPAC。

【請求項43】

ステーブルドペプチドが、配列番号105、またはその薬学的に許容し得る塩を含む、請求項41に記載のSPAC。

20

【請求項44】

ステーブルドペプチドが、アミノ酸配列:

【化7】

$G X^1 F S K X^2 K G K K I K N L L X^3 S G L X^4 K G G E$ (配列番号 113)、

またはその薬学的に許容し得る塩を含む、請求項41に記載のSPAC。

【請求項45】

ステーブルドペプチドが、 α -ヘリックスのペプチドである、請求項1～44のいずれか一項に記載のSPAC。

30

【請求項46】

ステーブルドペプチドが、長さが100アミノ酸以下である、請求項1～45のいずれか一項に記載のSPAC。

【請求項47】

ステーブルドペプチドが、長さが30アミノ酸以下である、請求項1～46のいずれか一項に記載のSPAC。

【請求項48】

ステーブルドペプチドが、1以上のステーブルドペプチドへ抱合されている、請求項1～47のいずれか一項に記載のSPAC。

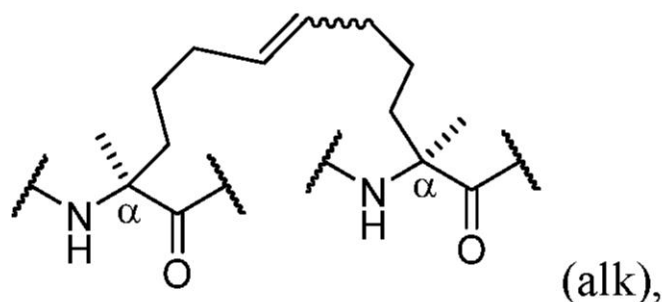
40

【請求項49】

ステーブルドペプチドが、配列番号48で表され、ここで X^1 と X^2 と、および X^3 と X^4 とは、以下の式:

50

【化 8】



10

式中 α は、架橋アミノ酸の α -炭素を表示する; および式中ステープルドペプチドの C 末端は、 $-\text{NH}_2$ でアミド化されている、

で表される架橋を介して接続されている、請求項 36 に記載の SPAC。

【請求項 50】

ステープルドペプチドが、配列番号 26 で表され、ここで X^1 と X^2 と、および X^3 と X^4 とは、以下の式 (alk) で表される架橋を介して接続されている; ならびにここでステープルドペプチドの C 末端は、 $-\text{NH}_2$ でアミド化されている、請求項 37 に記載の SPAC。

【請求項 51】

ステープルドペプチドが、配列番号 73 で表され、ここで X^1 と X^2 と、および X^3 と X^4 とは、以下の式 (alk) で表される架橋を介して接続されている; ならびにここでステープルドペプチドの C 末端は、 $-\text{NH}_2$ でアミド化されている、請求項 42 に記載の SPAC。

20

【請求項 52】

ステープルドペプチドが、配列番号 105 で表され、ここで X^1 と X^2 と、および X^3 と X^4 とは、以下の式 (alk) で表される架橋を介して接続されている; ならびにここでステープルドペプチドの C 末端は、 $-\text{NH}_2$ でアミド化されている、請求項 43 に記載の SPAC。

【請求項 53】

ステープルドペプチドが、配列番号 113 で表され、ここで X^1 と X^2 と、および X^3 と X^4 とは、以下の式 (alk) で表される架橋を介して接続されている; ならびにここでステープルドペプチドの C 末端は、 $-\text{NH}_2$ でアミド化されている、請求項 44 に記載の SPAC。

30

【請求項 54】

抗体またはその抗原結合性フラグメントが、ステープルドペプチドの N 末端へ抱合されている、請求項 1～53 のいずれか一項に記載の SPAC。

【請求項 55】

抗体またはその抗原結合性フラグメントが、ステープルドペプチドの C 末端へ、リシン残基を介して抱合されている、請求項 1～53 のいずれか一項に記載の SPAC。

【請求項 56】

ステープルドペプチドが、抗体またはその抗原結合性フラグメントのシステイン残基へ抱合されている、請求項 1～55 のいずれか一項に記載の SPAC。

【請求項 57】

ステープルドペプチドが、抗体またはその抗原結合性フラグメントのリシン残基を通して抱合されている、請求項 1～55 のいずれか一項に記載の SPAC。

40

【請求項 58】

抗体またはその抗原結合性フラグメントが、ステープルドペプチドへ、リンカーを介して抱合されている、請求項 1～57 のいずれか一項に記載の SPAC。

【請求項 59】

リンカーが、任意に置換されたアルキレン、任意に置換されたアルケニレン、任意に置換されたアルキニレン、任意に置換されたヘテロアルキレン、任意に置換されたヘテロアルケニレン、任意に置換されたヘテロアルキニレン、任意に置換されたカルボシクリレン、任意に置換されたヘテロシクリレン、任意に置換されたアリーレン、任意に置換された

50

ヘテロアリーレン、任意に置換されたアシレン、またはそれらいずれかの組み合わせを含む、請求項58に記載の抱合体。

【請求項60】

リンカーが、切断可能なリンカーである、請求項58または59に記載のSPAC。

【請求項61】

リンカーが、pHにより切断可能であるか、またはプロテアーゼ、エステラーゼ、もしくは細胞内ジスルフィド還元によって切断可能である、請求項58～60のいずれか一項に記載のSPAC。

【請求項62】

リンカーが、プロテアーゼによって切断可能である、請求項61に記載のSPAC。

10

【請求項63】

リンカーが、ペプチドリinkerである、請求項58～62のいずれか一項に記載のSPAC

。

【請求項64】

ペプチドリinkerが、 $-Y^A Y^B Y^C Y^D-$ (配列番号159)を含み、ここで Y^A は、グリシン、グルタミン酸であるか、または存在しない; Y^B は、バリン、フェニルアラニン、アラニン、チロシン、またはグリシンである; Y^C は、シトルリン、アルギニン、リシン、アラニン、またはグリシンである;および Y^D は、グリシンであるか、または存在しない、請求項63に記載のSPAC。

【請求項65】

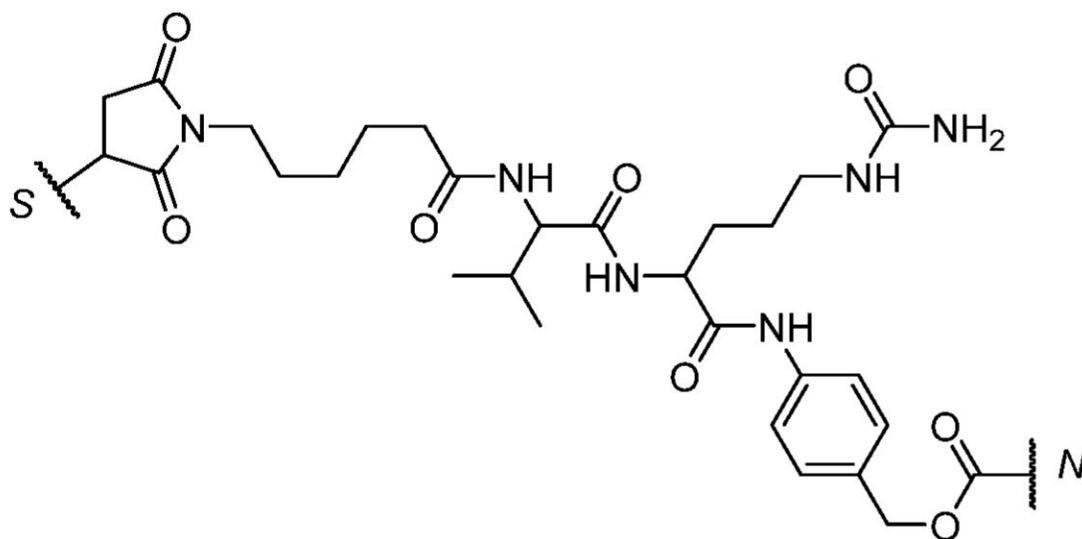
ペプチドリinkerが、-バリン-シトルリン-を含む、請求項64に記載のSPAC。

20

【請求項66】

リンカーが、以下の式:

【化9】



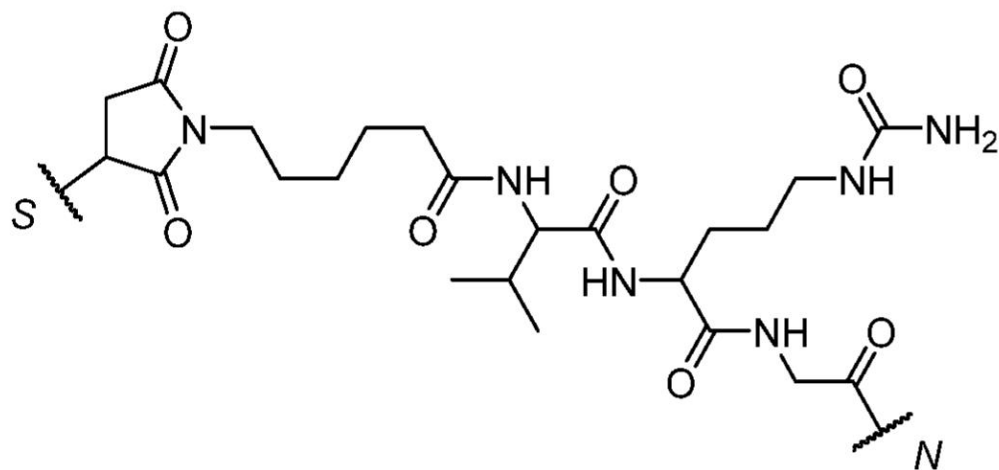
30

(マレイミド-カプロン酸-バリン-シトルリン-パラ-アミノベンジル)、

40

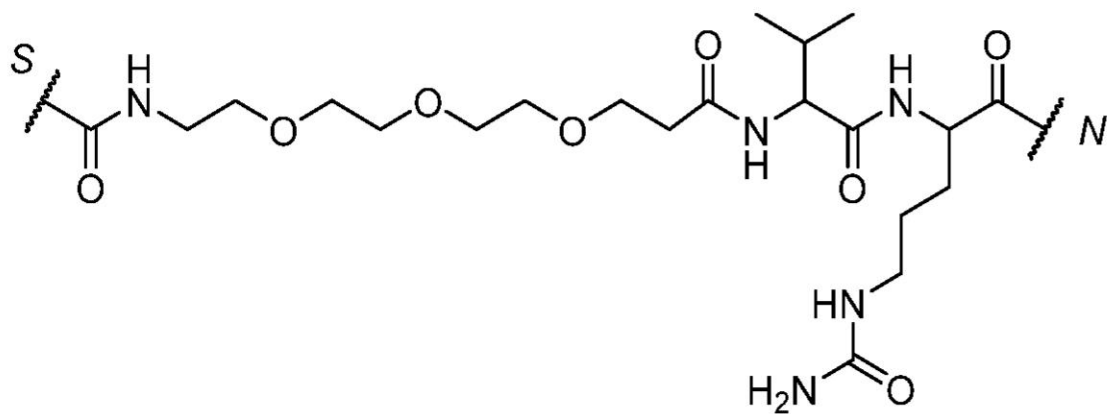
50

【化 1 0】



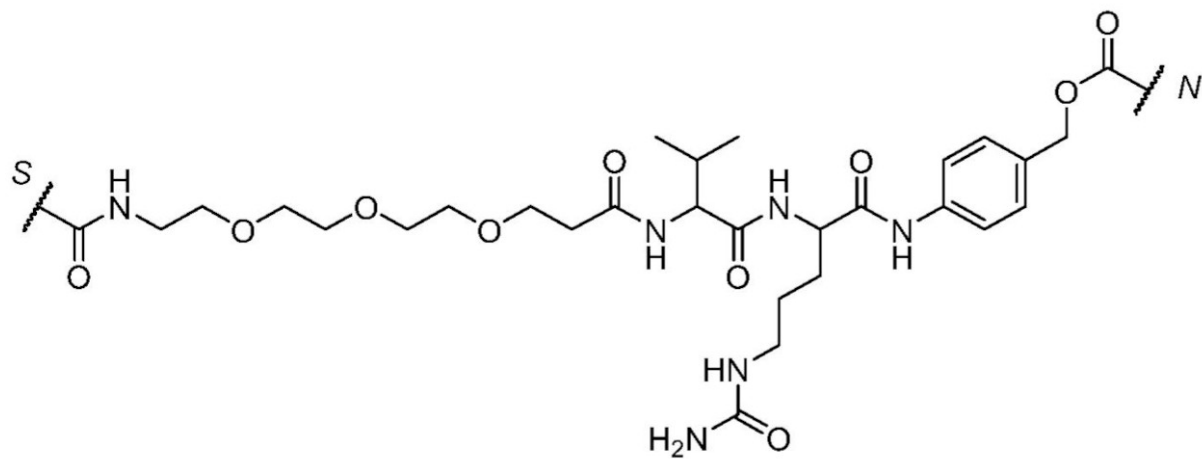
10

(マレイミド-カプロン酸-バリン-シトルリン-グリシン)、
【化 1 1】



20

(ヨードアセトアミド-(PEG3)-バリン-シトルリン)、
【化 1 2】

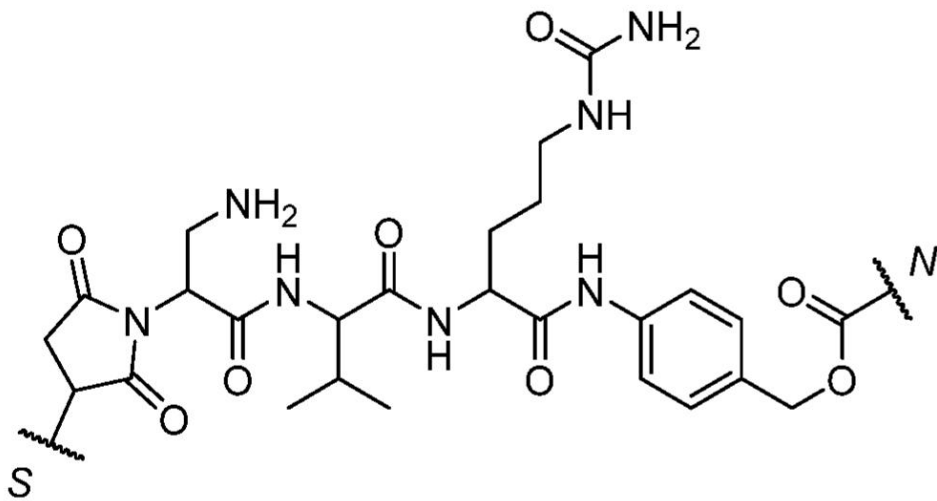


40

(ヨードアセトアミド-(PEG3)-バリン-シトルリン-パラ-アミノベンジル)、

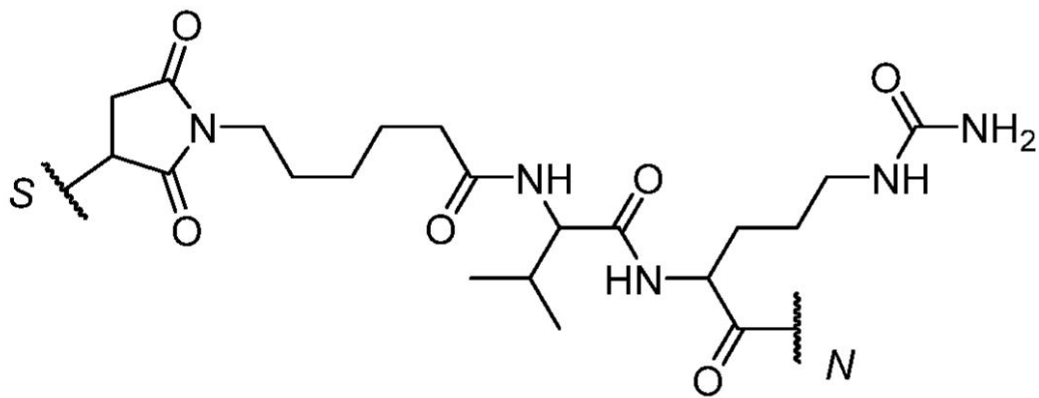
50

【化 1 3】



10

(マレイミド-2,3-ジアミノプロピオナート-バリン-シトルリン-パラ-アミノベンジル)、
【化 1 4】



20

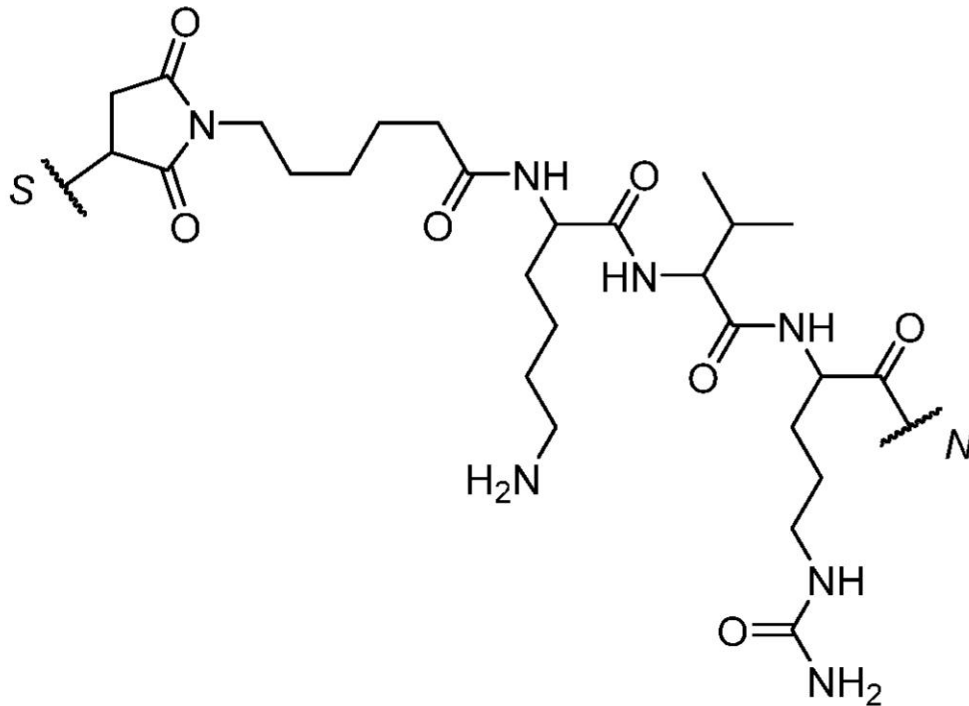
(マレイミド-カプロン酸-バリン-シトルリン)、

30

40

50

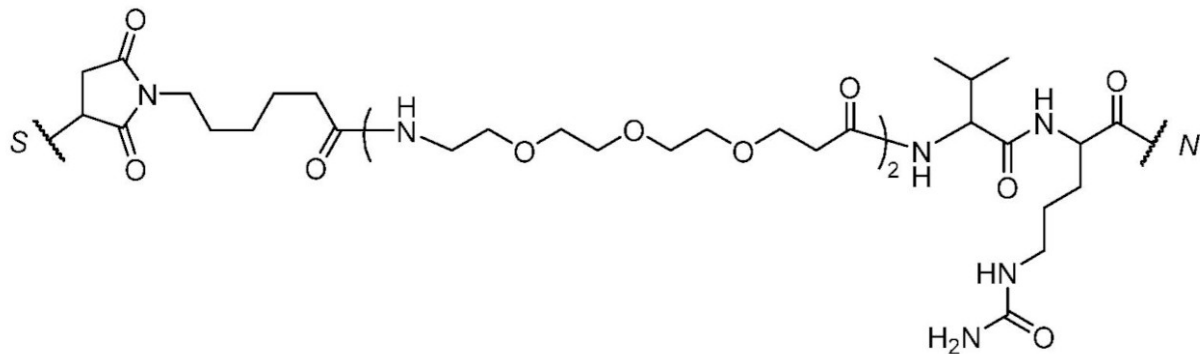
【化 1 5】



10

20

(マレイミド-カプロン酸-リシン-バリン-シトルリン)、または
【化 1 6】



30

(マレイミド-カプロン酸-(PEG3)-(PEG3)-バリン-シトルリン)

の1つで表される;式中Sは、抗体またはその抗原結合性フラグメントへの付着点を表示する;Nは、ステーブルドペプチドのN末端への付着点を表示する、請求項58～65のいずれか一項に記載のSPAC。

【請求項 6 7】

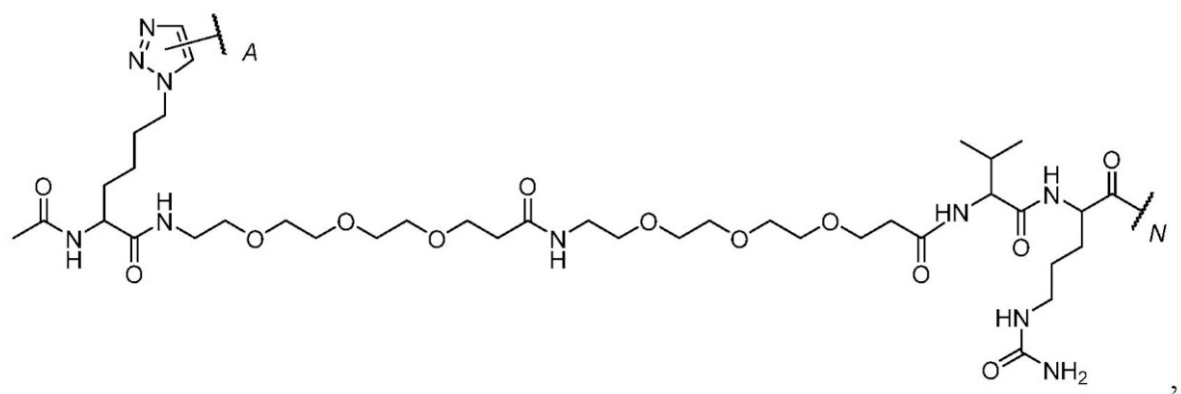
リンカーが、以下の式:

40

50

[illegible]

10



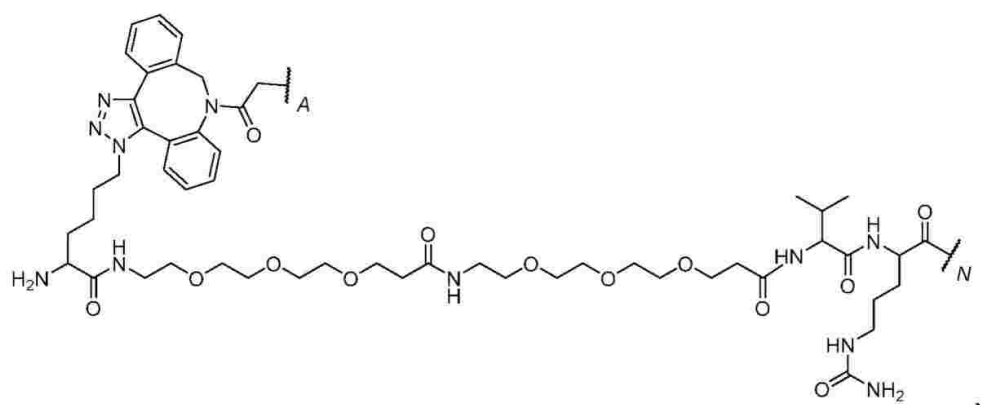
20

30

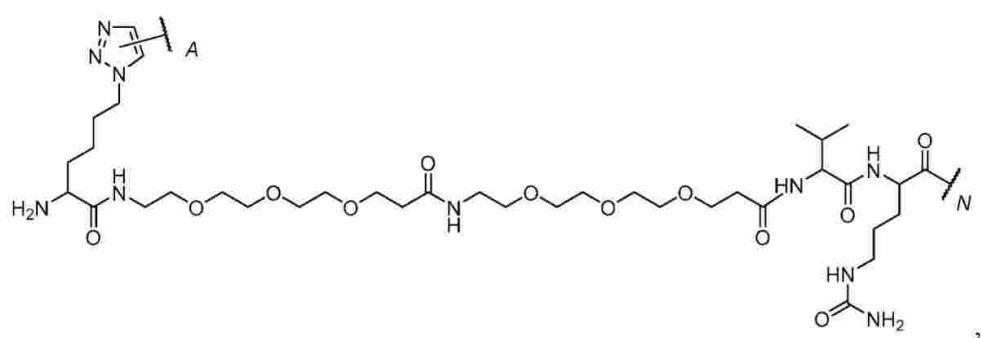
40

50

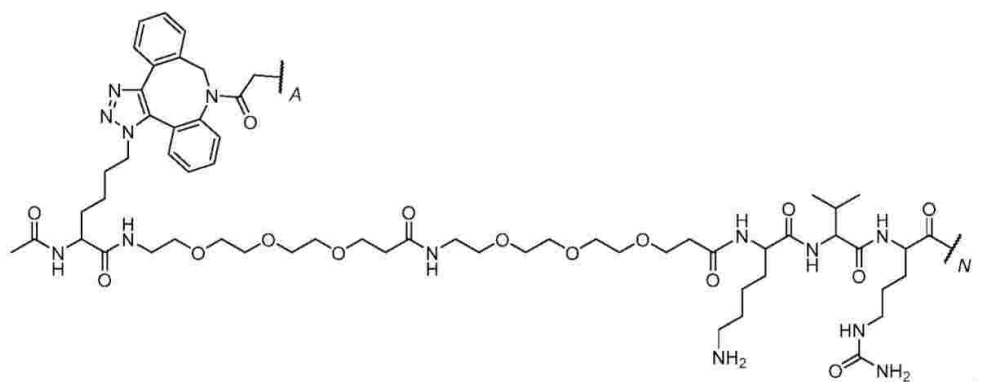
【化 1 8】



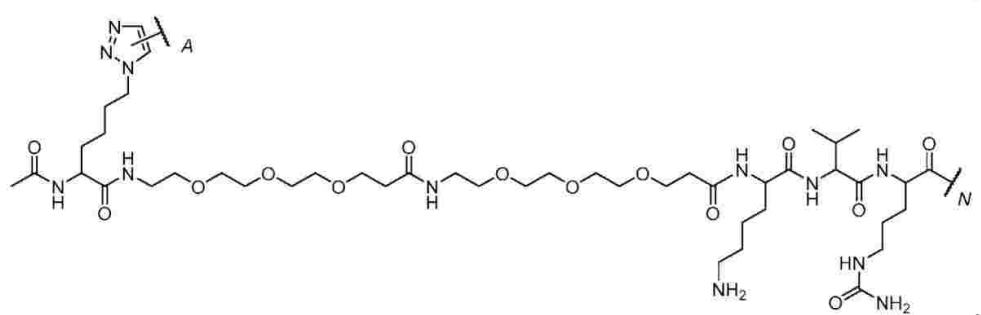
10



20



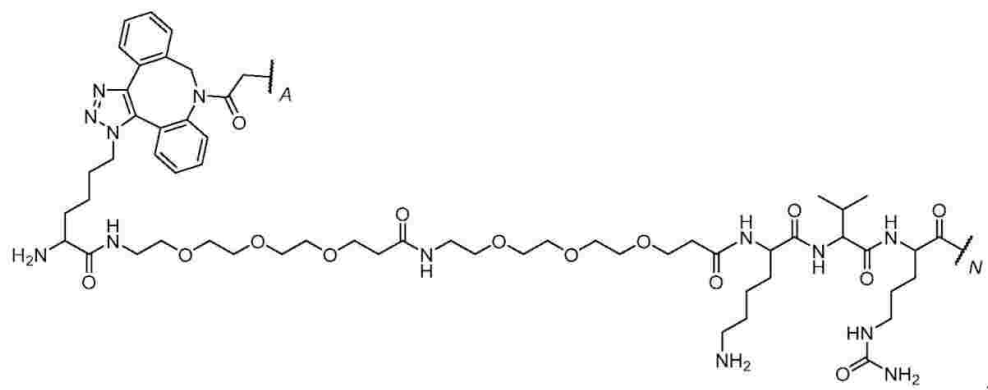
30



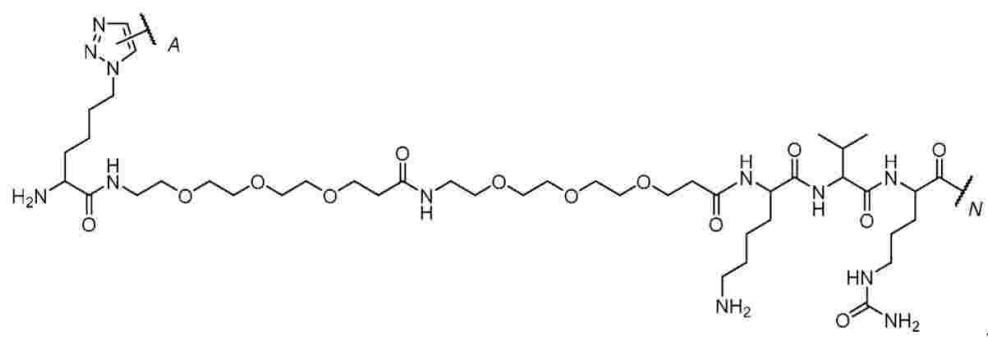
40

50

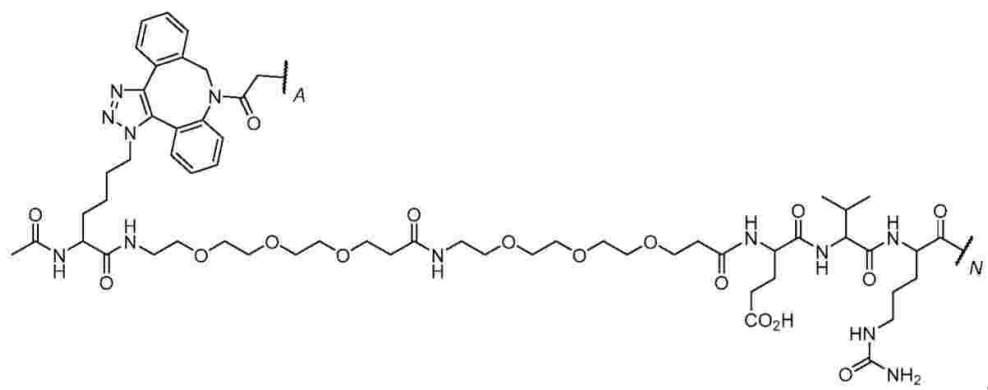
【化 1 9】



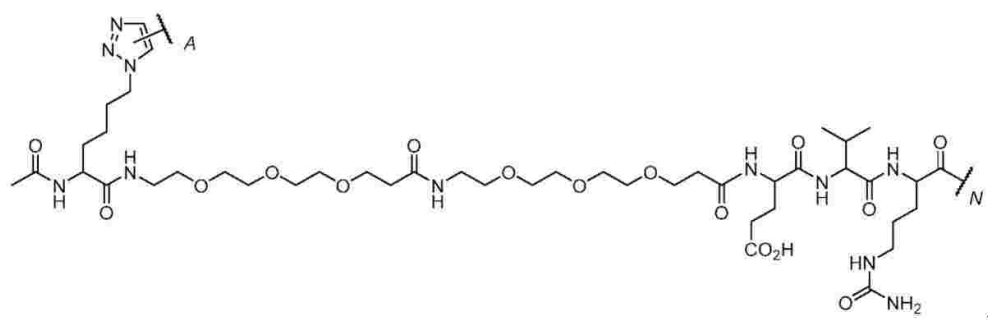
10



20



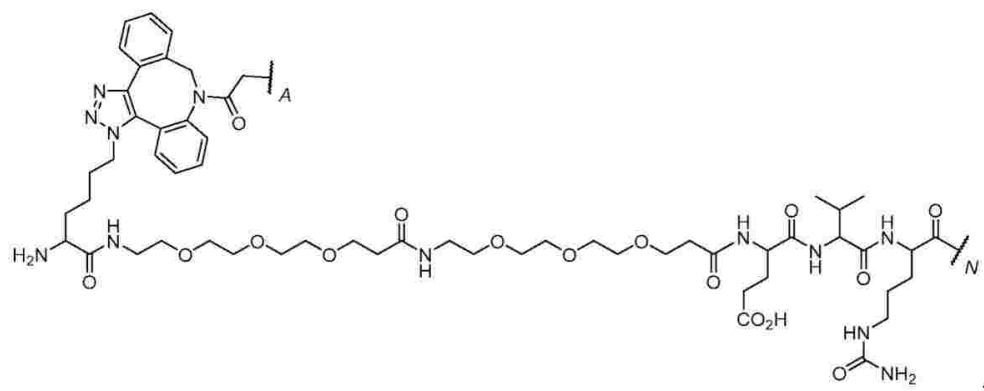
30



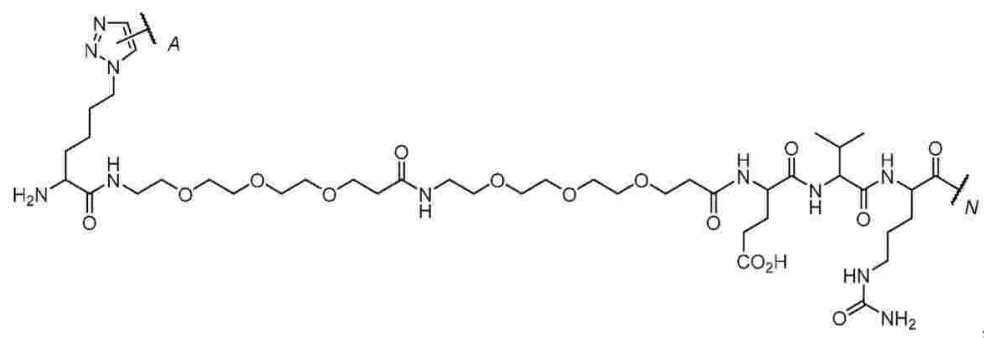
40

50

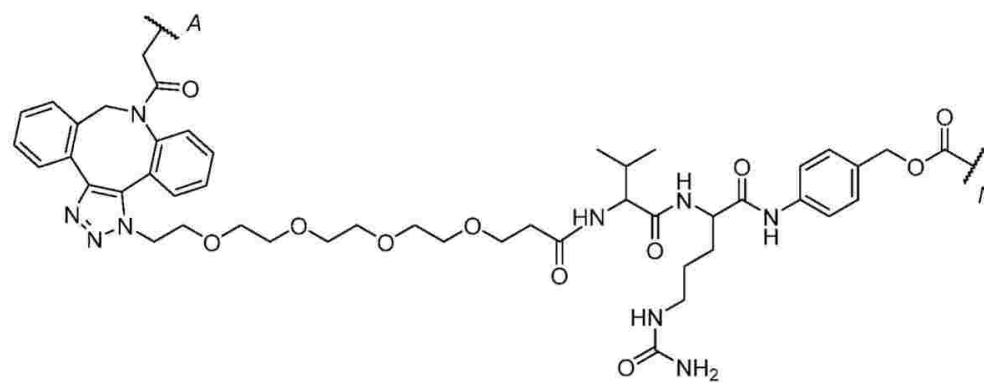
【化 2 0】



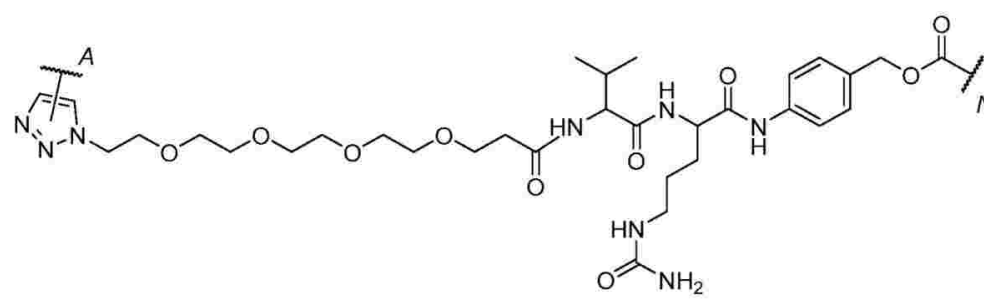
10



20



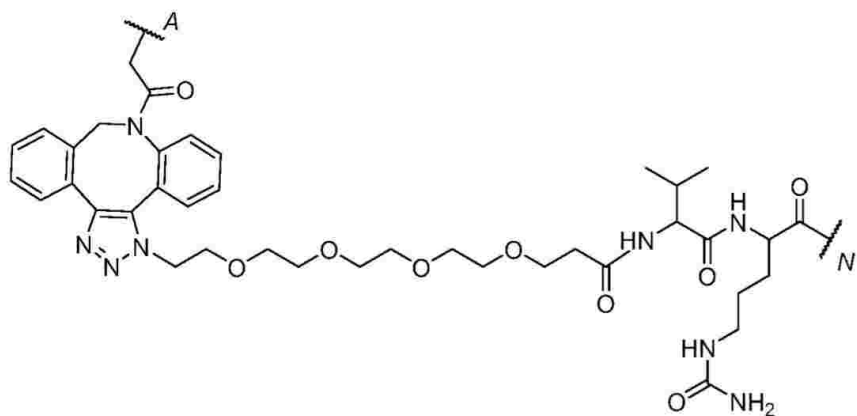
30



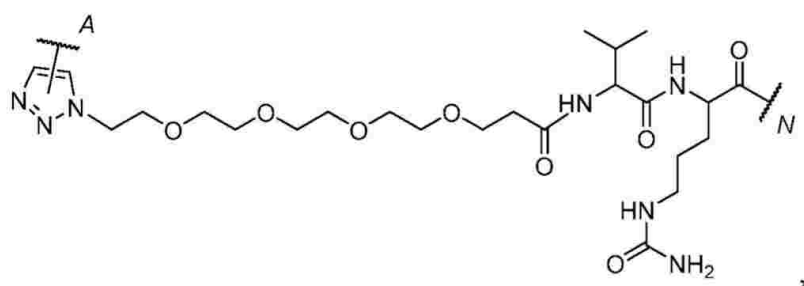
40

50

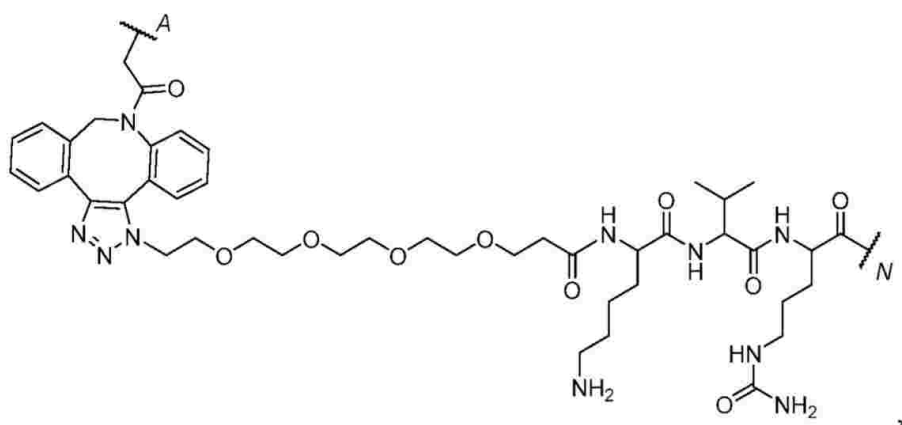
【化 2 1】



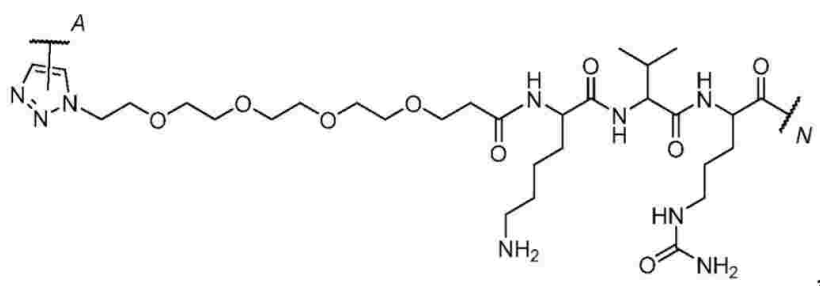
10



20



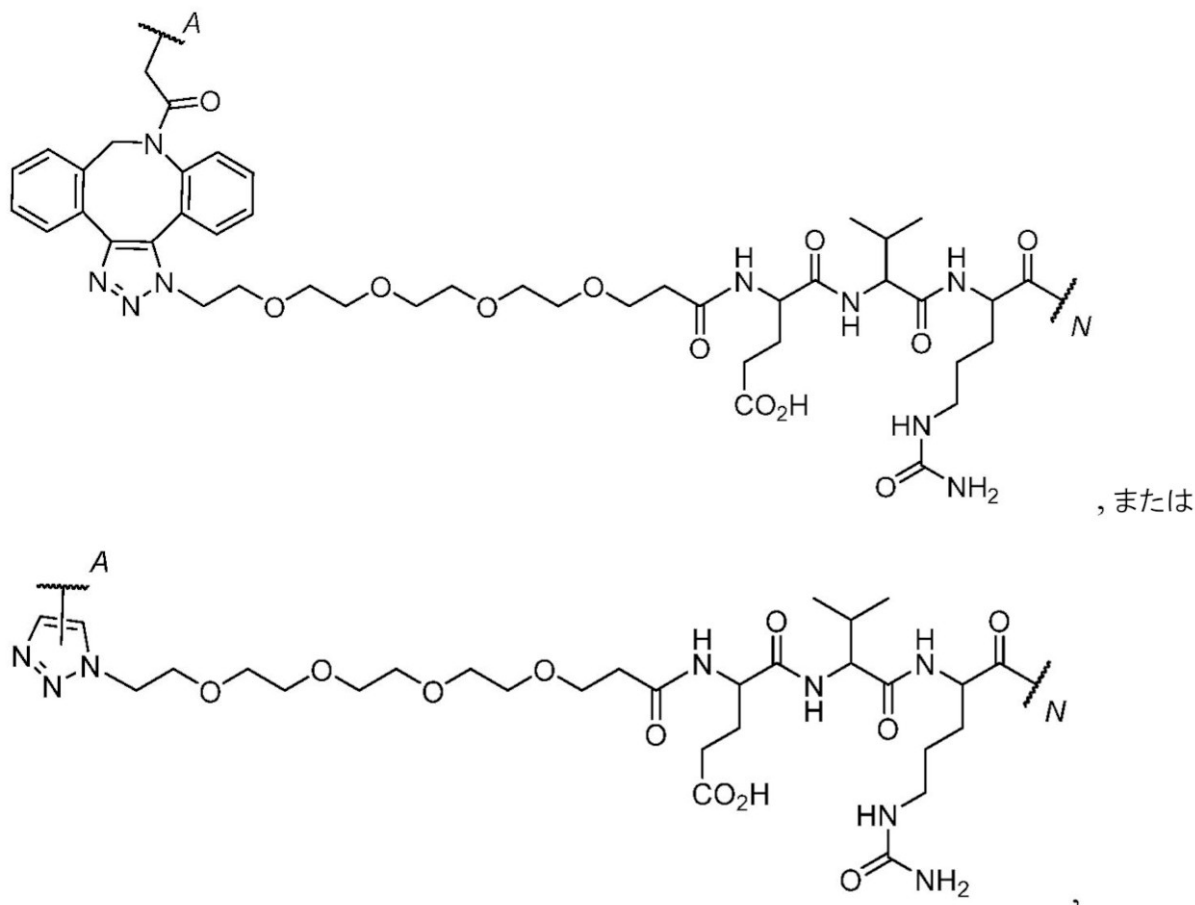
30



40

50

【化 2 2】



式中Aは、抗体またはその抗原結合性フラグメントへの連結点を表示する；Nは、ステープルドペプチドのN末端への付着点を表示する、
 の1つを含む、請求項58～65のいずれか一項に記載のSPAC。

【請求項68】

抗体またはその抗原結合性フラグメントが、2以上のステープルドペプチドへ抱合されている、請求項1～67のいずれか一項に記載のSPAC。

【請求項69】

抗体またはその抗原結合性フラグメントが、2～10のステープルドペプチド(両端含む)へ抱合されている、請求項1～68のいずれか一項に記載のSPAC。

【請求項70】

約1:8の、抗体またはその抗原結合性フラグメント:ステープルドペプチド比を含む、請求項1～69のいずれか一項に記載のSPAC。

【請求項71】

請求項1～70のいずれか一項に記載のSPACと薬学的に許容し得る担体とを含む、医薬組成物。

【請求項72】

対象における増殖性疾患を処置する方法であって、対象へ、請求項1～70のいずれか一項に記載のSPACまたはその医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

【請求項73】

増殖性疾患が、がんである、請求項72に記載の方法。

【請求項74】

がんが、HER2陽性がんである、請求項73に記載の方法。

【請求項75】

がんが、大腸がん、乳がん、胃がん、卵巣がん、または食道がんである、請求項73ま

たは74に記載の方法。

【請求項76】

がんが、HER2陽性乳がんである、請求項73～75のいずれか一項に記載の方法。

【請求項77】

がんが、CD38を発現する、請求項73に記載の方法。

【請求項78】

がんが、多発性骨髄腫、白血病、またはリンパ腫である、請求項73または77に記載の方法。

【請求項79】

対象における腫瘍成長を阻害する方法であって、対象へ、請求項1～70のいずれか一項に記載のSPACまたはその医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

10

【請求項80】

ステーブルドペプチドを細胞へ送達する方法であって、細胞を請求項1～70のいずれか一項に記載のSPACまたはその医薬組成物と接触させることを含む、前記方法。

【請求項81】

細胞が、がん細胞である、請求項80に記載の方法。

【請求項82】

ステーブルドペプチドが、対応する未抱合ステーブルドペプチドと比べて、改善された細胞取り込みを有する、請求項80または81に記載の方法。

【請求項83】

がん細胞死を誘発する方法であって、がん細胞を、請求項1～70のいずれか一項に記載のSPACまたはその医薬組成物と接触させることを含む、前記方法。

20

【請求項84】

非がん細胞の存在下でがん細胞を選択的に死滅させるための、請求項83に記載の方法。

【請求項85】

細胞が、in vitroにある、請求項80～84のいずれか一項に記載の方法。

【請求項86】

細胞が、対象中のin vivoにある、請求項80～84のいずれか一項に記載の方法。

【請求項87】

SPACが、静脈内投与される、先行する請求項のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項88】

対象が、ヒトである、先行する請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項89】

先行する請求項のいずれか一項に記載の方法における使用のための、請求項1～70のいずれか一項に記載のSPAC。

【請求項90】

医薬の製造のための、請求項1～70のいずれか一項に記載のSPACの使用。

【請求項91】

請求項1～70のいずれか一項に記載のSPAC、またはその医薬組成物と、任意に使用のための指示とを含む、キット。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、35 U.S.C. § 119(e)の下、2021年12月10日出願の米国仮特許出願第(U.S.S.N)63/288,498号;2022年3月21日出願の第63/321,968号;および2022年6月17日出願の第63/353,275号(これらの内容全体は、参照により本明細書に組み込まれる)に対して優先権を主張するものである、

【背景技術】

【0002】

50

背景

抗体-薬物抱合体(ADCs)は、高度に細胞毒性のあるペイロード(payloads)を細胞(例として、がん細胞)中へ直接運び込み得る、ユニークなクラスの抗腫瘍薬(oncology drugs)である。この精密医療の進歩により、これまでは極めて狭い治療濃度域を有していた極めて強力な化学治療薬(chemotherapeutics)の使用が可能となった。ADCは、例として、Drago et al., Nature Reviews Clinical Oncology, 2021, vol.18, 327-344; Baah et al., Molecules, 2021, 26(10), 2943; Khongorzul et al., Mol. Cancer Res., 2020, 18(1):3-19; および Beck et al., Nature Reviews Drug Discovery, 2017, vol.16, 315-337 に記載されている。

【0003】

興味深いことに、ADCsは、それら積荷(cargo)の高い効力に起因して、同じ治療クラスにある化学治療薬を包含する他の化学治療薬で、および同じ未抱合抗体でも、予めきつく処置されたがん患者を処置するのに使用され得る。しかしながら、当該分野においては大きな進歩であったにもかかわらず、ADCsのいくつかの重大な欠点(liabilities)は、解決される必要が依然としてある。これら問題点の1つは、例としてリンカーの不安定性に起因する、ADC積荷の非特異的毒性である。これら積荷は細胞毒性が高い傾向にあるため、それらは、腫瘍細胞の外側に意図せず放出されると、健常組織に損傷を与え得る。この問題を解決するための取り組みは、主に焦点を、安定性と放出選択性とがより高い新しいリンカーの創出に合せられてきた。

【発明の概要】

【0004】

本発明の概要

本明細書に記載されるのは、現抗体-薬物抱合体(ADCs)の多くの問題点を解決し、かつ高度に細胞毒性のある現薬剤を超えてペイロードを拡張させる新しいクラスの治療剤である。本明細書に記載の抱合体は、ステーブルドペプチドとして知られているユニークなクラスのペプチドに依拠しており、現ADCsの欠点の多くがなく、明白な優位性(advantages)を有している。

【0005】

ステーブルドペプチドは、架橋(つまり「ステーブル」)を介して接続された少なくとも2つの非天然アミノ酸を含む合成ペプチドである。例えば、ステーブルドペプチドは、少なくとも2つの非天然オレフィン担持アミノ酸を含み得、これらはメタセシスを介して環化されることで、内部炭化水素架橋(すなわち、「炭化水素ステーブル」)を形成する。この環化のプロセス、つまり「ステープリング」は、ペプチドをアルファ-ヘリックス立体配座または他の二次構造に折り畳むのに役立ち得、これによりタンパク質構造の天然の三次元配向が取り戻されてそれらの生物学的機能が模倣される。ステーブルドペプチド技術の例は、例として、2017年1月5日公開の国際PCT出願刊行物第WO 2017/004591号; 2019年1月24日公開の第WO 2019/018499号; および2021年6月24日公開の第WO 2021/126827号(これら各々の内容全体は参照により本明細書に組み込まれる)において見出され得る。また例として、Mourtada et al., Nature Biotechnology, 2019, vol.37, 1186-1197(この全内容は参照により本明細書に組み込まれる)も見よ。

【0006】

2000年代初頭にそれらが開発されて以来、ステーブルドペプチドは、細胞外と細胞内との両方においてタンパク質-タンパク質相互作用(PPIs)を妨害することができることが示されている。目下、Aileron Therapeuticsは、化学治療により誘導される(-induced)好中球減少症の予防的処置として第2相臨床試験にあるステーブルドペプチド薬物候補ALRN-6924を有している。ステーブルドペプチド自体は有望な治療剤ではあるものの、一部の(some)開発努力における課題は、ステーブルドペプチドを、オフターゲット細胞の溶解(lysis)を誘発すること(triggering)なく細胞内に送達できないことである。これは、多くのステーブルドペプチドが、低い細胞浸透率を呈しているからである。

【0007】

しかしながら、抗体抱合体という文脈において、一部のステープルドペプチドの低細胞浸透率は、欠点よりむしろ利点(asset)となり得る。ステープルドペプチドを抗体または抗原結合性フラグメントへ抱合させることによって、抱合体の内在化を駆使することで積荷/ペイロード(すなわち、ステープルドペプチド)が細胞中へ送達され得るが、前記積荷/ペイロードは細胞中へ送達されなければ、細胞外で不活性であるかまたは低活性を有するであろう。同様に、抗体の、受容体陽性細胞の原形質膜でのペイロード凝集能により、そうでなければ非特異的に溶解を起こす(lytic)ステープルドペプチドの標的化送達が可能になることもある。これら系においてステープルドペプチドのユニークな特性を活用することで、効力は高いが先のADCsのオフターゲット毒性のない治療剤の送達が可能になる。

10

【0008】

本明細書に提供されるのは、抗体またはその抗原結合性フラグメントへ抱合されたステープルドペプチドを含む、ステープルドペプチド-抗体抱合体(SPACs)である。ある態様において、ステープルドペプチドは、抗体またはその抗原結合性フラグメントへ、リンカーを介して抱合されている。ある態様において、本明細書に提供されるSPACsは、ステープルドペプチドを、相対的に高い選択性および/または相対的に低いオフターゲット毒性で細胞(例として、がん細胞、細菌性細胞)へ送達するのに使用され得る。

【0009】

本明細書に提供されるSPACsは、抗体または抗原結合性フラグメントを含む。抗体(無傷の(intact)抗体および抗原結合性フラグメントを包含する)、そのバリエーション、および誘導体は、これらに限定されないが、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、多重特異性抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、霊長類動物化(primatized)抗体、またはキメラ抗体、ヘテロ抱合抗体(例として、二重、三重、および四重特異性抗体、ダイアボディ、トリアボディ、ならびにテトラボディ)、単ドメイン抗体(sdAb)、エピトープ結合性フラグメント(例として、Fab、Fab'、およびF(ab')₂、Fd、Fvs、単鎖Fvs(scFv)、rIgG、単鎖抗体、ジスルフィド連結Fvs(sdFv)、VLDメインまたはVHドメインのいずれかを含有するフラグメント、Fab発現ライブラリによって産生されたフラグメント)、および抗イディオタイプ(抗Id)抗体を包含する。FabフラグメントおよびF(ab')₂フラグメントは、例えば、無傷の抗体のFcフラグメントを欠く。抱合体の抗体分子は、免疫グロブリン分子のいずれかのタイプ(例として、IgG、IgE、IgM、IgD、IgA、およびIgY)、クラス(IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、およびIgA2)、またはサブクラスから成り得る。

20

30

【0010】

ある態様において、抗体は、モノクローナル抗体(mAb)またはその抗原結合性フラグメントである。ある態様において、抗体は、抗がん抗体またはその抗原結合性フラグメントである。ある態様において、抗体または抗原結合性フラグメントは、がん細胞上に発現される(例として、がん細胞上に特異的に発現される)標的抗原に対して向けられる。ある態様において、抗体は、本明細書に記載の抗体またはその抗原結合性フラグメントのホモログである。

【0011】

ある態様において、抗体は、抗体-薬物抱合体(ADC)またはその抗原結合性フラグメントである。かかる態様において、SPACは、二重(dual)ペイロード:(i)ステープルドペプチドもしくはその薬学的に許容し得る塩;および(ii)第2の薬剤(すなわち、抗体-薬物抱合体の「薬物」構成要素)へ抱合された抗体またはその抗原結合性フラグメントを含む。

40

【0012】

SPACのステープルドペプチド構成要素は、いずれかのステープルドペプチド(例として、いずれかの単一ステープルド、二重(doubly)ステープルド、多重ステープルド、またはステッチド(stitched)ペプチド)であってもよい。ある態様において、ステープルドペプチドは、ステープルド抗がんペプチドである。ある態様において、ステープルドペプチドは、ステープルド抗菌ペプチド(StAMP)である。ある態様において、ステープルド

50

ペプチドは、ステープルドマガイニン(Magainin)ペプチド(例として、ステープルドマガイニンIIペプチド)である。ある態様において、ステープルドペプチドは、ステープルドエスクレンチン(Esculentin)ペプチド(例えば、ステープルドエスクレンチン-1Aペプチド)である。

【0013】

ある態様において、ステープルドペプチドは、タンパク質-タンパク質相互作用(PPI)のインヒビターである。ある態様において、ステープルドペプチドは、BCL-2ファミリーメンバータンパク質(例として、BCL-x_L、BCL-2、BCL-W、またはMCL1)のインヒビターである。ある態様において、ステープルドペプチドは、BCL-2ファミリーメンバータンパク質エフェクター(例として、BAX、BAK、またはBOK)のアクチベーターである。ある態様において、ステープルドペプチドは、細胞死のステープルドBCL-2相互作用メディエーター(BIM)ペプチドである。ある態様において、ステープルドペプチドは、 β -カテニンインヒビター(例として、Wnt/ β -カテニンシグナル伝達のインヒビター)である。ある態様において、ステープルドペプチドは、MDM2および/またはMDMXのインヒビターである(例として、MDM2および/またはMDMXのp53への結合を阻害する)。ステープルドペプチドの他の例も、本明細書に記載されている。

10

【0014】

ある態様において、抗体またはその抗原結合性フラグメントは、ステープルドペプチドへ直接(例として、結合を介して)抱合されている。ある態様において、抗体またはその抗原結合性フラグメントは、ステープルドペプチドへ、リンカーを介して抱合されている。ある態様において、リンカーは、切断可能なリンカー(例として、pHにより切断可能なリンカー、またはプロテアーゼ、エステラーゼ、もしくは細胞内ジスルフィド還元によって切断可能なリンカー)である。ある態様において、リンカーは、ペプチドリリンカー(例として、切断可能なペプチドリリンカー)である。

20

【0015】

また本明細書に提供されるのは、本明細書に提供されるSPACおよび薬学的に許容し得る担体を含む医薬組成物もある。ある態様において、医薬組成物は、本明細書に提供されるSPACの、治療的に(例として、対象において、がんを処置するのに、または腫瘍成長を阻害するのに)有効な量を含む。

【0016】

30

本明細書に提供されるステープルド-ペプチド抗体抱合体(SPACs)は、生物学的に活性なステープルドペプチドを細胞(例として、がん細胞、細菌性細胞)へ送達し得、したがって様々な疾患(例として、がんなどの増殖性疾患、感染性疾患)の処置および/または予防に有用である。本明細書に提供される方法は、次を包含する:

(i) 治療的および/または予防的に有効な量の本明細書に提供されるSPAC、あるいはその医薬組成物を、対象へ投与することを含む、対象における疾患を処置および/または予防する方法。ある態様において、疾患は、増殖性疾患(例として、がん)である;

(ii) 治療的に有効な量の本明細書に提供されるSPAC、あるいはその医薬組成物を、対象へ投与することを含む、対象におけるがんを処置する方法;

(iii) 有効量の本明細書に提供されるSPAC、あるいはその医薬組成物を、対象へ投与することを含む、対象における腫瘍成長を阻害する方法;

40

(iv) 細胞を本明細書に提供されるSPACまたはその医薬組成物と接触させることを含む、ステープルドペプチドを細胞中へ送達する方法。ある態様において、細胞は、がん細胞である。ある態様において、ステープルドペプチドは、細胞へin vitroで送達される。ある態様において、ステープルドペプチドは、細胞へin vivoで(すなわち、対象中に)送達される;および

(v) がん細胞を、有効量の本明細書に提供されるSPACまたはその医薬組成物と接触させることを含む、がん細胞死を誘発する方法。ある態様において、ステープルドペプチドは、細胞へin vitroで送達される。ある態様において、ステープルドペプチドは、細胞へin vivoで(すなわち、対象中に)送達される。

50

(vi) 有効量の本明細書に提供されるSPACまたはその医薬組成物を対象へ投与することを含む、対象における感染性疾患(例として、細菌感染症)を治療および/または予防する方法;

(vii) 細菌を、有効量の本明細書に提供されるSPACまたはその医薬組成物と接触させることを含む、細菌を死滅および/またはその成長を阻害する方法;

【0017】

またここに提供されるのは、本明細書に記載の方法のいずれかにおける使用のための、本明細書に記載のSPACおよびその医薬組成物もある。別の側面において、本明細書に提供されるのは、本明細書に記載のSPACおよびその医薬組成物の、医薬の製造のための使用である。

【0018】

別の側面において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供されるSPACまたはその医薬組成物を含むキットである。本明細書に記載のキットは、SPACもしくはその医薬組成物の単回用量または複数回用量を包含していてもよい。本明細書に記載のキットは、本明細書に提供されるいずれかの方法または使用に有用であり、任意に、キットを使用するための指示(例として、キットに包含されるSPACまたは組成物を使用するための指示)をさらに含む。

【0019】

本明細書に記載のSPACを調製する方法もまた、本明細書に提供される。

【0020】

本発明のある態様の詳細は、下に記載されるとおり、ある態様の詳細な記載において定められている。本発明の他の特色、目的、および優位性は、定義、例、図、およびクレームから明らかであろう。

【0021】

定義

一般的な定義

以下の定義は、本出願を通してずっと使用される一般的な用語である。

【0022】

用語「ペプチド」および「ポリペプチド」は互換的に使用され、ペプチド結合によって一緒に連結されたアミノ酸残基の重合体を指す。またそれらの用語はタンパク質も包含し、いずれかのサイズ、構造、または機能の、ペプチド、ポリペプチド、およびタンパク質を指す。典型的には、ペプチドは、少なくとも3アミノ酸長、または少なくとも、本明細書に提供されるアミノ酸配列によって要される長さであろう。ペプチドは、個々のペプチド、またはペプチドの一群を指してもよい。本明細書に提供されるペプチドは、天然アミノ酸および/または非天然アミノ酸(すなわち、天然には存在しないが、ペプチド鎖中へ組み込まれ得る化合物)をいずれかの組み合わせにおいて包含し得る。ペプチド中のアミノ酸の1以上が、例えば、化学的実体(炭水化物基、ヒドロキシル基、ホスファート基、ファルネシル基、イソファルネシル基、脂肪酸基、抱合もしくは官能基化のためのリンカーなど)の付加、または他の修飾によって、修飾されていてもよい。ペプチドは、天然に存在するペプチドもしくはタンパク質の、フラグメントまたはその修飾型(modified version)であってもよい。ペプチドは、天然に存在するもの、組換えたもの、合成したもの、またはこれらのいずれかの組み合わせであってもよい。

【0023】

用語「アミノ酸」は、アミノ基とカルボキシル基との両方を含有する分子を指す。アミノ酸はアルファ-アミノ酸を包含しており、その包括的構造は下に描かれている。本明細書に言及される各アミノ酸は、1-~4-文字表記によって表示されてもよい(例として、RおよびArgはL-アルギニンを表し、hArgはL-ホモアルギニンを表す)。

10

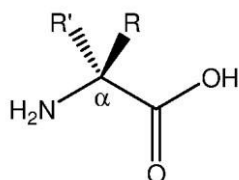
20

30

40

50

【化 1】



アルファ-アミノ酸

【0024】

10

好適なアミノ酸は、限定せずに、ペプチド中に見出される、天然に存在する一般的な20種のアルファ-アミノ酸のD-およびL-異性体などの、天然のアルファ-アミノ酸(例として、下に提供されるとおりのA、R、N、C、D、Q、E、G、H、I、L、K、M、F、P、S、T、W、Y、V)、および非天然アルファ-アミノ酸を包含する。

【0025】

例示の天然アルファ-アミノ酸(1文字表記が丸括弧中に提供される)は、L-アラニン(A)、L-アルギニン(R)、L-アスパラギン(N)、L-アスパラギン酸(D)、L-システイン(C)、L-グルタミン酸(E)、L-グルタミン(Q)、グリシン(G)、L-ヒスチジン(H)、L-イソロイシン(I)、L-ロイシン(L)、L-リシン(K)、L-メチオニン(M)、L-フェニルアラニン(F)、L-プロリン(P)、L-セリン(S)、L-トレオニン(T)、L-トリプトファン(W)、L-チロシン(Y)、およびL-バリン(V)を包含する。

20

【0026】

例示の非天然アルファ-アミノ酸は、D-アルギニン、D-アスパラギン、D-アスパラギン酸、D-システイン、D-グルタミン酸、D-グルタミン、D-ヒスチジン、D-イソロイシン、D-ロイシン、D-リシン、D-メチオニン、D-フェニルアラニン、D-プロリン、D-セリン、D-トレオニン、D-トリプトファン、D-チロシン、D-バリン、ジ-ビニル、 α -メチル-アラニン(Aib)、 α -メチル-アルギニン、 α -メチル-アスパラギン、 α -メチル-アスパラギン酸、 α -メチル-システイン、 α -メチル-グルタミン酸、 α -メチル-グルタミン、 α -メチル-ヒスチジン、 α -メチル-イソロイシン、 α -メチル-ロイシン、 α -メチル-リシン、 α -メチル-メチオニン、 α -メチル-フェニルアラニン、 α -メチル-プロリン、 α -メチル-セリン、 α -メチル-トレオニン、 α -メチル-トリプトファン、 α -メチル-チロシン、 α -メチル-バリン、ノルロイシン、および末端が不飽和のアルファ-アミノ酸を包含する。多くの非天然アミノ酸が知られており、これらのいずれも本開示のペプチド中に包含されていてもよい。例えば、S.Hunt, The Non-Protein Amino Acids: In Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids, edited by G.C.Barrett, Chapman and Hall, 1985を見よ。非天然アミノ酸はまた、窒素置換基を含むアミノ酸も包含する。

30

【0027】

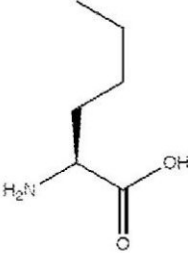
本明細書に言及されるあるアミノ酸は、下の表1に提供される(名称、構造、および1-~4-文字表記によって表される)。

表1. あるアミノ酸

40

【表 1－1】

表1. あるアミノ酸

名称	表記	構造
L-ノルロイシン	B	

10

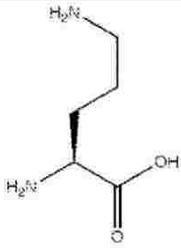
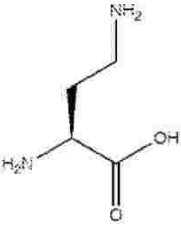
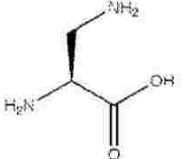
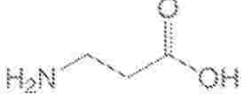
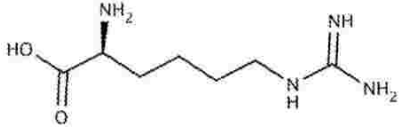
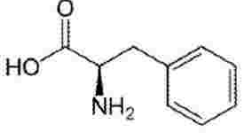
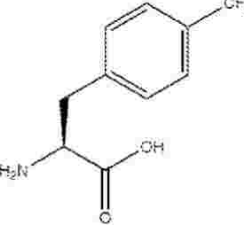
20

30

40

50

【表 1 - 2】

L-オルニチン	Orn	
L-ジアミノ酪酸	Dab	
L-ジアミノプロピオン酸	Dap	
β-アラニン	βAla	
L-ホモアルギニン	hArg	
D-フェニルアラニン	F ¹	
L-4-トリフルオロメチル フェニルアラニン	F ²	

10

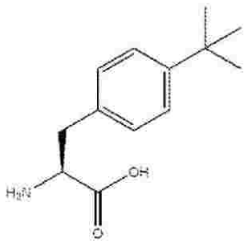
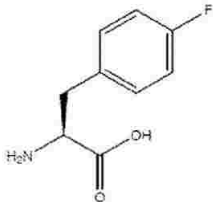
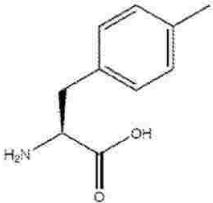
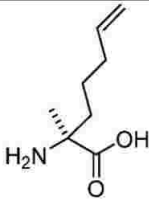
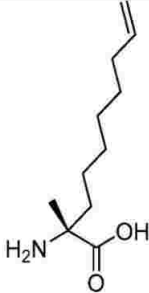
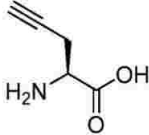
20

30

40

50

【表 1 - 3】

L-4- <i>t</i> -ブチルフェニルアラニン	F ³	
L-4-フルオロフェニルアラニン	F ⁴	
L-4-メチルフェニルアラニン	F ⁵	
S-2-(4'-ペンテニル)アラニン	S ⁵	
R-2-(7'-オクテニル)アラニン	R ⁸	
L-プロパルギルグリシン	J	

10

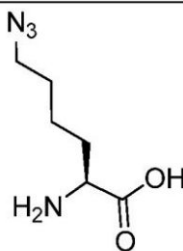
20

30

40

50

【表 1－4】

L-アジドリシン	Azi	
----------	-----	---

10

【0028】

用語「アミノ酸の置換」は、アミノ酸配列に関して使用されるとき、アミノ酸配列のアミノ酸が、異なるアミノ酸によって置き換えられる(例として、天然アミノ酸または非天然アミノ酸によって置き換えられる)ことを指す。本明細書に提供されるアミノ酸配列は、1以上のアミノ酸の置換を含んでいても、またはこれを包含していてもよい。特定のアミノ酸の置換は、アミノ酸配列の変異(variations)を表示するために、ペプチド配列決定の技術分野において一般的に使用されている口語的(colloquial)命名法によって表示される。例えば、配列番号2(下)を参照すると、「H7でのアミノ酸の置換」は、アミノ酸配列の位置7でのヒスチジン(H)が、異なるアミノ酸(例として、ヒスチジン以外の天然アミノ酸または非天然アミノ酸)によって置き換えられることを指す。また例えば、配列番号2を参照すると、アミノ酸の置換「H7K」は、配列番号2で表されるアミノ酸配列の位置7でのヒスチジン(H)を、リシン(K)と置き換えることも指し、配列番号3(下)によって表されるアミノ酸配列がもたらされる。

20

【表 A】

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	位置 #
G	X ¹	G	K	F	X ²	H	S	K	K	K	F	G	K	A	X ³	V	G	E	X ⁴	A	K	K	配列番号 2
G	X ¹	G	K	F	X ²	K	S	K	K	K	F	G	K	A	X ³	V	G	E	X ⁴	A	K	K	配列番号 3

30

【0029】

用語「アミノ酸付加」は、アミノ酸配列に関して使用されるとき、アミノ酸(例として、天然アミノ酸または非天然アミノ酸)が、アミノ酸配列の2アミノ酸間に挿入されるか、または配列のいずれかの端にて付加されることを指す。標準的な口語的命名法が、特定のアミノ付加を表すために使用される(例として、配列番号2を参照すると、「G3_K4in sX」は、仮想上のアミノ酸Xが、アミノ酸配列のG3とK4とのアミノ酸間に挿入されていることを表示する)。ある態様において、本明細書のアミノ酸配列は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10アミノ酸の付加を含み得る。

40

【0030】

用語「アミノ酸欠失」は、アミノ酸配列に関して使用されるとき、アミノ酸配列のアミノ酸が、アミノ酸配列から欠失されることを指す。標準的な口語的命名法が、特定のアミノ欠失を表すために使用される(例として、配列番号2を参照すると、「G1del」は、アミノ酸G1が配列から欠失されていることを表示する)。ある態様において、本明細書のアミノ酸配列は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10アミノ酸の欠失を含み得る。

【0031】

本明細書に使用されるとき、用語「塩」は、ありとあらゆる塩を指し、かつ薬学的に許容し得る塩を網羅する。塩は、酸および塩基の中和反応の結果生じるイオン性の化合物を包含する。塩は、その塩が電氣的に中性である(正味の電荷がない)ように、1以上のカチ

50

オン(正に帯電したイオン)と1以上のアニオン(陰イオン)とから構成されている。本発明のペプチドの塩は、無機および有機の酸ならびに塩基に由来する塩を包含する。酸付加塩の例は、無機酸(塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、および過塩素酸など)と、または有機酸(酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、もしくはマロン酸など)とともに、あるいはイオン交換などの当該技術分野において知られている他の方法を使用することによって形成されたアミノ基の塩である。他の塩は、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩、馬尿酸塩等を包含する。適切な塩基に由来する塩は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム、および $N^+(C_1\sim 4 \text{ アルキル})_4$ の塩を包含する。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等を包含する。さらなる塩は、アンモニウム、四級アンモニウム、ならびにハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸、硫酸、リン酸、硝酸、低級アルキルスルホン酸(lower alkyl sulfonate)、およびアリアルスルホン酸などの対イオンを使用して形成されたアミンカチオンを包含する。

10

20

30

40

50

【0032】

用語「薬学的に許容し得る塩」は、正当な医学的見識の範囲内において、ヒトおよび下等動物の組織との接触における使用に好適であって、過度の毒性、刺激、アレルギー性応答等がなく、妥当なベネフィット/リスク比に見合った塩を指す。薬学的に許容し得る塩は、当該技術分野において周知である。例えば、Bergeらは、薬学的に許容し得る塩を詳細にJ.Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19(参照により本明細書に組み込まれる)に記載している。本発明のペプチドの薬学的に許容し得る塩は、好適な無機および有機の酸ならびに塩基に由来するものを包含する。薬学的に許容し得る無毒な酸付加塩の例は、無機酸(塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、および過塩素酸など)で、または有機酸(酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、またはマロン酸)で、または当該技術分野において知られている他の方法(イオン交換など)を使用することによって、形成されるアミノ基の塩である。他の薬学的に許容し得る塩は、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチニン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩等を包含する。適切な塩基に由来する塩は、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、および $N^+(C_1\sim 4 \text{ アルキル})_4$ 塩を包含する。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等を包含する。さらなる薬学的に許容し得る塩は、適切な場合、無毒のアンモニウム、四級アンモニウム、および対イオン(ハロゲン化物、

水酸化物、カルボン酸、硫酸、リン酸、硝酸、低級アルキルスルホン酸、およびアリールスルホン酸など)を使用して形成されたアミンカチオンを包含する。

【0033】

本開示を通してずっと、本明細書に提供される「ステープルドペプチド」への言及は、本明細書に提供されるいずれかのアミノ酸配列(開示されるいずれかのアミノ酸の置換、付加、欠失、および/または修飾を包含する)を含むペプチド、ならびにそれらの薬学的に許容し得る塩、立体異性体、互変異性体、同位体標識された誘導体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、およびプロドラッグを包含することが意図される。

【0034】

用語「組成物」および「製剤」は、互換的に使用される。

10

【0035】

投与が企図される「対象」は、ヒト(すなわち、いずれかの年齢群の男性(male)またはいずれかの年齢群の女性(female)、例として小児対象(例として、幼児、子ども、未成年)、または成人対象(例として、若年成人、中年成人、もしくは高齢成人))、あるいは非ヒト動物を指す。ある態様において、非ヒト動物は、哺乳動物(例として、霊長目の動物(例として、カニクイザルもしくは赤毛猿)、商業的に関係のある哺乳動物(例として、畜牛、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、もしくはイヌ)、または鳥類(例として、ニワトリ、アヒル、ガチョウ、もしくはシチメンチョウなどの、商業的に関係のある鳥類))である。ある態様において、非ヒト動物は、魚類、爬虫類、または両生類の動物である。非ヒト動物は、いずれかの発生段階にあるオス(male)またはメス(female)であってもよい。非ヒト動物は、トランスジェニック動物または遺伝子学的に改変された動物であってもよい。用語「患者」は、疾患の処置を必要とするヒト対象を指す。

20

【0036】

用語「生体試料」は、組織試料(組織切片および組織の針生検など);細胞試料(例として、細胞学的塗抹標本(Papもしくは血液の塗抹標本など)または顕微解剖によって得られた試料);全生物の試料(酵母または細菌の試料など);あるいは細胞画分、フラグメント、またはオルガネラ(細胞を溶解して、その構成要素を遠心分離によってまたは別様に分離することによって得られたものなど)を包含するいずれの試料も指す。生体試料の他の例は、血液、血清、尿、精液、排泄物、脳脊髄液、間質液、粘液、涙液、汗、膿、生検組織(例として、外科生検もしくは針生検によって得られたもの)、乳頭吸引物、乳、膿液、唾液、ぬぐい液(口腔内のぬぐい液など)、または最初の生体試料に由来する生体分子を含有するいずれの材料も包含する。

30

【0037】

用語「投与する(施す)」、「投与すること(施すこと)」、または「投与(施し)」は、本明細書に記載のペプチドもしくはその組成物を、対象中にまたは対象上に、インプラントすること、吸収させること、摂取させること、注射すること、吸入させること、あるいは別様に導入することを指す。

【0038】

用語「処置」、「処置する」、および「処置すること」は、本明細書に記載の疾患を食い止めること、緩和すること、その発病を遅延させること、またはその進行を阻害することを指す。いくつかの態様において、処置は、疾患の1以上の兆候もしくは症状が発症した後または観察された後に施されてもよい。他の態様において、処置は、疾患もしくは疾病の兆候または症状の非存在下で施されてもよい。例えば、処置は、症状の発病に先立って(例として、症状の既往に照らして、および/または病原体への曝露に照らして)、罹患しやすい(susceptible)対象に施されてもよい。処置はまた、例えば、再発(recurrence)を遅延させるかおよび/または予防するために、症状が消散した後でも継続されてもよい。

40

【0039】

用語「疾病」、「疾患」、および「障害」は、互換的に使用される。

【0040】

50

本明細書に記載のSPACの「有効量」は、所望の生物学的応答を惹起するのに十分な量を指す。本明細書に記載のSPACの有効量は、所望の生物学的エンドポイント、副作用、疾患、または障害の重症度、具体的なペプチドの同一性、薬物動態および薬力学、処置されている状態、投与モード、投与ルート、および所望または必要な投与頻度、対象の種、年齢(age)および健康状態または全身状態などの因子に依存して変動してもよい。ある態様において、有効量は、治療的に有効な量である。ある態様において、有効量は、予防的な処置である。ある態様において、有効量は、単回用量中の本明細書に記載のSPACの量である。ある態様において、有効量は、複数回用量における本明細書に記載のSPACの合わされた量である。

【0041】

本明細書に記載のSPACの「治療的に有効な量」は、疾病の処置の点で治療ベネフィットを提供するのに、または疾病と関連する1以上の症状を遅延もしくは最小化するのに、十分な量である。SPACの治療的に有効な量は、治療剤単独での量、または他の治療と組み合わせた治療剤の量を意味し、この量は、疾病の処置の点で治療ベネフィットを提供する。用語「治療的に有効な量」は、治療を全面的に改善する量、疾病の症状、兆候、もしくは原因を低減または回避する量、および/または別の治療剤の治療有効性を増強する量を網羅し得る。

【0042】

本明細書に記載のSPACの「予防的に有効な量」は、疾病、もしくは疾病と関連する1以上の症状を予防するのに、またはその再発(recurrence)を予防するのに、十分な量である。SPACの予防的に有効な量は、治療剤単独での量、または他の剤と組み合わせた治療剤の量を意味し、この量は、疾病の予防の点で予防的ベネフィットを提供する。用語「予防的に有効な量」は、予防法を全面的に改善する量、または別の予防薬の予防的有効性を増強する量を網羅し得る。

【0043】

用語「予防する」、「予防すること」、または「予防」は、疾患をもたずかつ過去にも疾患をもたなかったが疾患を発症するリスクがある対象、または疾患をもっていて今は疾患をもっていないが疾患が再燃するリスクがある対象の予防的な処置を指す。ある態様において、対象は、疾患を発症するリスクまたは疾患が再燃するリスクが、平均的な健常集団のメンバーより高い。

【0044】

化学的な定義

特定の官能基および化学用語の定義は、下により詳細に記載される。元素は、Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. 内表紙に従って同定され、特定の官能基は一般に、そこに記載されるとおりに定義される。加えて、有機化学ならびに特定の機能的部分および反応性の一般原則は、Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Michael B. Smith, March's Advanced Organic Chemistry, 7th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2013; Richard C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2018; および C. Arruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987に記載されている。

【0045】

本明細書に記載のペプチドは、1以上の不斉中心を含み得、ひいては様々な立体異性体の形態、例として鏡像異性体および/またはジアステレオマーで存在し得る。例えば、本明細書に記載のペプチドは、個々の鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくは幾何異性体の形態で存在し得るか、または立体異性体の混合物(ラセミ混合物および1以上の立体異性体が濃縮された混合物を包含する)の形態であり得る。異性体は、キラル高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)ならびにキラル塩の形成および結晶化を包含する当業者に知られている方法によって混合物から単離され得る; または好ましい異性体は、不斉合成によっ

10

20

30

40

50

て調製され得る。例えば、Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); および Wilen, S.H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972) を見よ。本発明は加えて、ペプチドを、他の異性体を実質的にない個々の異性体として、代替的には様々な異性体の混合物として包含する。

【0046】

式において、結合

【化2】

10

~~~~

は、単結合であり、破線

【化3】

----

は、単結合であるかまたは存在せず、結合

【化4】

=== または ===

20

は、単結合または二重結合である。加えて、結合

【化5】

=== または ===

は、二重結合または三重結合である。

【0047】

別段の規定がない限り、本明細書に描かれる式および構造は、同位体が濃縮された原子を包含しないペプチドを包含し、また同位体が濃縮された原子を包含するペプチド(「同位体標識された誘導体」)も包含する。例えば、水素が重水素もしくはトリチウムによって置き換えられているか、 $^{19}\text{F}$ が $^{18}\text{F}$ と置き換えられているか、または炭素が $^{13}\text{C}$ もしくは $^{14}\text{C}$ が濃縮された炭素によって置き換えられていることを除いて本構造を有するペプチドも、本開示の範囲内にある。かかるペプチドは、例えば、生物学的アッセイにおける分析ツールまたはプローブとして有用である。用語「同位体」は、所定の元素のすべての同位体が元素の各原子において同数の陽子を共有するもののそれら同位体が中性子の数の点で相違するような、具体的な化学元素のバリエーションを指す。

30

【0048】

ある範囲の値(「範囲」)が列举されているとき、その範囲内の各値および部分範囲を網羅する。範囲は、別段の規定がない限り、その範囲の端にある2つの値も包含する。例えば、「 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル」は、 $\text{C}_1$ 、 $\text{C}_2$ 、 $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_5$ 、 $\text{C}_6$ 、 $\text{C}_1\sim 6$ 、 $\text{C}_1\sim 5$ 、 $\text{C}_1\sim 4$ 、 $\text{C}_1\sim 3$ 、 $\text{C}_1\sim 2$ 、 $\text{C}_2\sim 6$ 、 $\text{C}_2\sim 5$ 、 $\text{C}_2\sim 4$ 、 $\text{C}_2\sim 3$ 、 $\text{C}_3\sim 6$ 、 $\text{C}_3\sim 5$ 、 $\text{C}_3\sim 4$ 、 $\text{C}_4\sim 6$ 、 $\text{C}_4\sim 5$ 、および $\text{C}_5\sim 6$ アルキルを網羅する。

40

【0049】

句「少なくとも1つ」の使用は、1、2、3、4、またはそれより多くの場合を指すが、範囲、例として、例えば、1から4つまで、1から3つまで、1から2つまで、2から4つまで、2から3つまで、または3から4つまでの場合(両端含む)もまた網羅する。

【0050】

「非水素基」は、水素ではない具体的な可変のもの(variable)について定義されるいずれの基も指す。

50

## 【0051】

用語「脂肪族」は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、および炭素環式基を指す。同じく、用語「ヘテロ脂肪族」は、ヘテロアルキル基、ヘテロアルケニル基、ヘテロアルキニル基、および複素環基を指す。

## 【0052】

用語「アルキル」は、1個から20個までの炭素原子を有する直鎖または分枝の飽和炭化水素基のラジカルを指す(「C<sub>1</sub>~20アルキル」)。いくつかの態様において、アルキル基は、1~6個の炭素原子を有する(「C<sub>1</sub>~6アルキル」)。C<sub>1</sub>~6アルキル基の例は、メチル(C<sub>1</sub>)、エチル(C<sub>2</sub>)、プロピル(C<sub>3</sub>)(例として、n-プロピル、イソプロピル)、ブチル(C<sub>4</sub>)(例として、n-ブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、イソブチル)、ペンチル(C<sub>5</sub>)(例として、n-ペンチル、3-ペンタニル、アミル、ネオペンチル、3-メチル-2-ブタニル、tert-アミル)、およびヘキシル(C<sub>6</sub>)(例として、n-ヘキシル)を包含する。アルキル基の追加の例は、n-ヘプチル(C<sub>7</sub>)、n-オクチル(C<sub>8</sub>)、n-ドデシル(C<sub>12</sub>)等を包含する。

## 【0053】

用語「ハロアルキル」は、水素原子の1個以上が、独立して、ハロゲン、例として、フルオロ、ブロモ、クロロ、またはヨードによって置き換えられている置換アルキル基である。「ペルハロアルキル」は、ハロアルキルの部分集合であって、水素原子のすべてが、独立して、ハロゲン、例として、フルオロ、ブロモ、クロロ、またはヨードによって置き換えられているアルキル基を指す。いくつかの態様において、ハロアルキル部分は、1~20個の炭素原子を有する(「C<sub>1</sub>~20ハロアルキル」)。いくつかの態様において、ハロアルキル水素原子のすべてが、独立して、フルオロに置き換えられることで、「ペルフルオロアルキル」基が提供される。いくつかの態様において、ハロアルキル水素原子のすべてが、独立して、クロロに置き換えられることで、「ペルクロロアルキル」基が提供される。ハロアルキル基の例は、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CFCl<sub>2</sub>、-CF<sub>2</sub>Cl等を包含する。

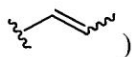
## 【0054】

用語「ヘテロアルキル」は、酸素、窒素、または硫黄から選択される少なくとも1個のヘテロ原子(例として、1個、2個、3個、もしくは4個のヘテロ原子)を親鎖内に(例として、隣接する炭素原子間に挿入されて)および/または1以上の末端位(単数もしくは複数)にて置かれてさらに包含するアルキル基を指す。ある態様において、ヘテロアルキル基は、1個から20個までの炭素原子および1個以上のヘテロ原子を親鎖内に有する飽和基を指す(「ヘテロC<sub>1</sub>~20アルキル」)。

## 【0055】

用語「アルケニル」は、1個から20個までの炭素原子および1以上の炭素-炭素二重結合(例として、1、2、3または4つの二重結合)を有する、直鎖または分枝の炭化水素基のラジカルを指す。いくつかの態様において、アルケニル基は、1~20個の炭素原子を有する(「C<sub>1</sub>~20アルケニル」)。1以上の炭素-炭素二重結合は、内部に(たとえば、2-ブテニルに)または末端に(たとえば、1-ブテニルに)あり得る。アルケニル基において、立体化学が特定されていないC=C二重結合(例として、-CH=CHCH<sub>3</sub>または

## 【化6】



は、(E)-または(Z)-立体配置にあってもよい。

## 【0056】

用語「ヘテロアルケニル」は、酸素、窒素、または硫黄から選択される少なくとも1個のヘテロ原子(例として、1個、2個、3個、もしくは4個のヘテロ原子)を、親鎖内に(例として、隣接する炭素間に挿入されて)および/または1以上の末端位(単数もしくは複数)にて置かれてさらに包含する、アルケニルを指す。ある態様において、ヘテロアルケニル基は、親鎖内に、1個から20個までの炭素原子と、少なくとも1つの二重結合と、1

個以上のヘテロ原子を有する基を指す(「ヘテロC<sub>1</sub>~20アルケニル」)。

【0057】

用語「アルキニル」は、1個から20個までの炭素原子および1以上の炭素-炭素三重結合(例として、1、2、3もしくは4つの三重結合)を有する、直鎖または分枝の炭化水素基ラジカルを指す(「C<sub>1</sub>~20アルキニル」)。1以上の炭素-炭素三重結合は、内部に(たとえば、2-ブチニルに)または末端に(たとえば、1-ブチニルに)あり得る。

【0058】

用語「ヘテロアルキニル」は、酸素、窒素、または硫黄から選択される少なくとも1個のヘテロ原子(例として、1個、2個、3個、もしくは4個のヘテロ原子)を、親鎖内に(例として、隣接する炭素間に挿入されて)および/または1以上の末端位(単数もしくは複数)にて置かれてさらに包含する、アルキニル基を指す。ある態様において、ヘテロアルキニル基は、親鎖内に、1個から20個までの炭素原子、少なくとも1つの三重結合、および1個以上のヘテロ原子を有する基を指す(「ヘテロC<sub>1</sub>~20アルキニル」)。

10

【0059】

用語「カルボシクリル」または「炭素環式」は、非芳香族系中に3個から14個までの環炭素原子(「C<sub>3</sub>~14カルボシクリル」)およびゼロ個のヘテロ原子を有する、非芳香族環式炭化水素基のラジカルを指す。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、3~6個の環炭素原子を有する(「C<sub>3</sub>~6カルボシクリル」)。例示のC<sub>3</sub>~6カルボシクリル基は、シクロプロピル(C<sub>3</sub>)、シクロプロペニル(C<sub>3</sub>)、シクロブチル(C<sub>4</sub>)、シクロブテニル(C<sub>4</sub>)、シクロペンチル(C<sub>5</sub>)、シクロペンテニル(C<sub>5</sub>)、シクロヘキシル(C<sub>6</sub>)、シクロヘキセニル(C<sub>6</sub>)、シクロヘキサジエニル(C<sub>6</sub>)等を包含する。上記の例が説明するとおり、ある態様において、カルボシクリル基は、単環式(「単環式カルボシクリル」)、あるいは多環式(例として、二環系(「二環式カルボシクリル」)もしくは三環系(「三環式カルボシクリル」)などの、縮合環系、架橋環系、またはスピロ環系を含有する)のいずれかであって、かつ飽和であり得るか、または1以上の炭素-炭素間の二重結合もしくは三重結合を含有し得る。「カルボシクリル」はまた、上に定義されるとおりのカルボシクリル環が1以上のアリール基またはヘテロアリール基で縮合されており、かつ付着点がカルボシクリル環上にある環系も包含し、かかる場合において炭素数は、カルボシクリル環系中の炭素数が途切れなく指定される。

20

【0060】

用語「ヘテロシクリル」または「複素環式」は、環炭素原子および1~4個の環ヘテロ原子を有する、3~14員の非芳香族環系のラジカルを指すが、ここで各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される(「3~14員のヘテロシクリル」)。1個以上の窒素原子を含有するヘテロシクリル基において、原子価が許す限り、付着点は炭素原子または窒素原子にあり得る。ある態様において、ヘテロシクリルは、置換または非置換の3~7員単環式ヘテロシクリルであって、ここで複素環式の環系中の1個、2個、または3個の原子は、独立して、原子価が許す限り、酸素、窒素、または硫黄である。ヘテロシクリル基は、単環式(「単環式ヘテロシクリル」)、あるいは多環式(例として、二環系(「二環式ヘテロシクリル」)もしくは三環系(「三環式ヘテロシクリル」)などの、縮合環系、架橋環系、またはスピロ環系)のいずれかであり得、かつ飽和あり得るかまたは1以上の炭素-炭素二重結合もしくは三重結合を含有し得る。ヘテロシクリル多環式の環系は、1個以上のヘテロ原子を一方または両方の環中に包含し得る。「ヘテロシクリル」はまた、上に定義されるとおりのヘテロシクリル環が1以上のカルボシクリル基と縮合された環系(ここで付着点はカルボシクリル環上もしくはヘテロシクリル環上のいずれかにある)、または上に定義されるとおりのヘテロシクリル環が1以上のアリール基もしくはヘテロアリール基と縮合された環系(ここで付着点はヘテロシクリル環上にある)も包含し、かかる場合において、環員数はヘテロシクリル環系中の環員数を通して指定される。

30

40

【0061】

用語「アリール」は、芳香族環系中に提供される6~14個の環炭素原子とゼロ個のヘテロ原子とを有する、単環式または多環式(例として、二環式または三環式)の4n+2芳香

50

族環系(例として、環式のアレイ中に共有される6個、10個、または14個の $\pi$ 電子を有する)のラジカルを指す(「 $C_6\sim 14$ アリール」)。いくつかの態様において、アリール基は、6個の環炭素原子を有する(「 $C_6$ アリール」;例として、フェニル)。いくつかの態様において、アリール基は、10個の環炭素原子を有する(「 $C_{10}$ アリール」;例として、1-ナフチルおよび2-ナフチルなどのナフチル)。いくつかの態様において、アリール基は、14個の環炭素原子を有する(「 $C_{14}$ アリール」;例として、アントラシル(anthracyl))。「アリール」はまた、アリール環が、上に定義されたとおり、1以上のカルボシクリル基またはヘテロシクリル基と縮合されている環系であるが、ここでラジカルまたは付着点が、アリール環上にある前記環系をも包含する。かかる実例において、炭素原子数は、アリール環系中の炭素原子数を通して指定される。

10

【0062】

用語「ヘテロアリール」は、芳香族環系中に提供される環炭素原子および1~4個の環ヘテロ原子を有する、5~14員の単環式または多環式(例として、二環式、三環式)の $4n+2$ 芳香族環系(例として、環式のアレイ中に共有される6個、10個、または14個の $\pi$ 電子を有する)のラジカルを指すが、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される(「5~14員のヘテロアリール」)。ある態様において、ヘテロアリールは、置換もしくは非置換の5員または6員の単環式ヘテロアリールであって、ここでヘテロアリール環系中の1個、2個、3個、または4個の原子は、独立して、酸素、窒素、または硫黄である。ある態様において、ヘテロアリールは、置換もしくは非置換の9員または10員の二環式ヘテロアリールであって、ここでヘテロアリール環系中の1個、2個、3個、または4個の原子は、独立して、酸素、窒素、または硫黄である。1個以上の窒素原子を含有するヘテロアリール基において、付着点は、原子価が許す限り、炭素原子または窒素原子にあり得る。ヘテロアリール多環式の環系は、1個以上のヘテロ原子を一方または両方の環中に包含し得る。「ヘテロアリール」は、上に定義されたとおりのヘテロアリール環が1以上のカルボシクリル基またはヘテロシクリル基と縮合されており、かつ付着点がヘテロアリール環上にある環系を包含し、かかる場合において、環員数はヘテロアリール環系中の環員数を通して指定される。「ヘテロアリール」はまた、上に定義されたとおりのヘテロアリール環が1以上のアリール基と縮合されており、かつ付着点がアリール環上またはヘテロアリール環上のいずれかにある環系も包含し、かかる場合において、環員数は縮合された多環式の(アリール/ヘテロアリール)環系において環員数が指定される。1つの環がヘテロ原子を含有しない多環ヘテロアリール基(例として、インドリル、キノリニル、カルバゾリル等)において、付着点は、いずれかの環上、例として、ヘテロ原子を担持する環上またはヘテロ原子を含有しない環上のいずれかにあり得る。

20

30

【0063】

接尾辞「エン(-ene)」を基へ付することは、基が二価成分であることを指し示し、例として、アルキレンはアルキルの二価成分であり、アルケニレンはアルケニルの二価成分であり、アルキニレンはアルキニルの二価成分であり、ヘテロアルキレンはヘテロアルキルの二価成分であり、ヘテロアルケニレンはヘテロアルケニルの二価成分であり、ヘテロアルキニレンはヘテロアルキニルの二価成分であり、カルボシクリレンはカルボシクリルの二価成分であり、ヘテロシクリレンはヘテロシクリルの二価成分であり、アリーレンはアリールの二価成分であり、ヘテロアリーレンはヘテロアリールの二価成分である。

40

【0064】

化学物質部分は、別様にはっきりと提供されていない限り、任意に置換されている。用語「任意に置換された(されている)」は、置換されていることまたは非置換であることを指す。ある態様において、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ヘテロアルキル基、ヘテロアルケニル基、ヘテロアルキニル基、カルボシクリル基、ヘテロシクリル基、アリール基、ヘテロアリール基、アシル基は、任意に置換されている。一般に、用語「置換された(されている)」は、化学物質基に対して言及するとき、基上に存在する少なくとも1個の水素が、容認できる置換基(例として、置換の際に安定した化合物、例として、転位、環化、脱離、または他の反応などによる転換を自発的に経ない化合物をもたらす置換

50

基)に置き換えられていることを意味する。別様に指し示されていない限り、「置換された(されている)」基は、基の1以上の置換可能な位置にて置換基を有し、いずれか所定の構造において1より多くの位置が置換されたとき、置換基は各位置にて同じであるかまたは異なるかのいずれかである。本発明は、本明細書に記載の例示の置換基によって、形はどうあれ限定されない。

#### 【0065】

例示の置換基は、これらに限定されないが、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SCN}$ 、 $-\text{SSR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ 、 $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2)_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2)_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2)_2$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{P}(\text{OR}^{\text{cc}})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_4$ 、 $-\text{P}(\text{OR}^{\text{cc}})_4$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{OP}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{OR}^{\text{cc}})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_4$ 、 $-\text{OP}(\text{OR}^{\text{cc}})_4$ 、 $-\text{B}(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{BR}^{\text{aa}}(\text{OR}^{\text{cc}})$ 、 $\text{C}_1\sim 20$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 20$ ペルハロアルキル、 $\text{C}_1\sim 20$ アルケニル、 $\text{C}_1\sim 20$ アルキニル、ヘテロ $\text{C}_1\sim 20$ アルキル、ヘテロ $\text{C}_1\sim 20$ アルケニル、ヘテロ $\text{C}_1\sim 20$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim 10$ カルボシクリル、 $3\sim 14$ 員ヘテロシクリル、 $\text{C}_6\sim 14$ アリール、および $5\sim 14$ 員ヘテロアリールを包含する;ここで $\text{X}^-$ は、対イオンである;

あるいは、炭素原子上の2個のジェミナルな水素は、基 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NN}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $=\text{NR}^{\text{bb}}$ 、または $=\text{NOR}^{\text{cc}}$ に置き換えられている;

ここで:

$\text{R}^{\text{aa}}$ の各場合は、独立して、 $\text{C}_1\sim 20$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 20$ ペルハロアルキル、 $\text{C}_1\sim 20$ アルケニル、 $\text{C}_1\sim 20$ アルキニル、ヘテロ $\text{C}_1\sim 20$ アルキル、ヘテロ $\text{C}_1\sim 20$ アルケニル、ヘテロ $\text{C}_1\sim 20$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim 10$ カルボシクリル、 $3\sim 14$ 員ヘテロシクリル、 $\text{C}_6\sim 14$ アリール、および $5\sim 14$ 員ヘテロアリールから選択されるか、または2つの $\text{R}^{\text{aa}}$ 基は、結び合わされることで、 $3\sim 14$ 員ヘテロシクリル環もしくは $5\sim 14$ 員ヘテロアリール環を形成している;

$\text{R}^{\text{bb}}$ の各場合は、独立して、水素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SOR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2)_2$ 、 $\text{C}_1\sim 20$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 20$ ペルハロアルキル、 $\text{C}_1\sim 20$ アルケニル、 $\text{C}_1\sim 20$ アルキニル、ヘテロ $\text{C}_1\sim 20$ アルキル、ヘテロ $\text{C}_1\sim 20$ アルケニル、ヘテロ $\text{C}_1\sim 20$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim 10$ カルボシクリル、 $3\sim 14$ 員ヘテロシクリル、 $\text{C}_6\sim 14$ アリール、および $5\sim 14$ 員ヘテロアリールから選択されるか、または2つの $\text{R}^{\text{bb}}$ 基は、結び合わされることで、 $3\sim 14$ 員ヘテロシクリル環もしくは $5\sim 14$ 員ヘテロアリール環を形成している;

$\text{R}^{\text{cc}}$ の各場合は、独立して、水素、 $\text{C}_1\sim 20$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 20$ ペルハロアルキル、 $\text{C}_1\sim 20$ アルケニル、 $\text{C}_1\sim 20$ アルキニル、ヘテロ $\text{C}_1\sim 20$ アルキル、ヘテロ $\text{C}_1\sim 20$ アルケニル、ヘテロ $\text{C}_1\sim 20$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim 10$ カルボシクリル、 $3\sim 14$ 員のヘテロシクリル、 $\text{C}_6\sim 14$ アリール、および $5\sim 14$ 員のヘテロアリールから選択される、または2つの $\text{R}^{\text{cc}}$ 基は、結び合わされることで、 $3\sim 14$ 員ヘテロシクリルもしくは $5\sim 14$ 員ヘテロアリール環を形成している;ならびに各 $\text{X}^-$ は、対イオンである。

#### 【0066】

ある態様において、各置換基は、独立して、ハロゲン、置換された(例として、1個以上のハロゲンで置換された)もしくは非置換の $C_1\sim 6$ アルキル、 $-OR^{aa}$ 、 $-SR^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$ 、または $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$ である。

【0067】

用語「ハロ」または「ハロゲン」は、フッ素(フルオロ、 $-F$ )、塩素(クロロ、 $-Cl$ )、臭素(ブロモ、 $-Br$ )またはヨウ素(ヨード、 $-I$ )を指す。

【0068】

用語「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」は、 $-OH$ 基を指す。用語「置換ヒドロキシル」または「置換ヒドロキシ」は、敷衍して、親分子へ直接付着された酸素原子が、水素以外の基で置換されているヒドロキシル基を指し、 $-OR^{aa}$ 、 $-ON(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-OSi(R^{aa})_3$ 、 $-OP(R^{cc})_2$ 、 $-OP(R^{cc})_3^+X^-$ 、 $-OP(OR^{cc})_2$ 、 $-OP(OR^{cc})_3^+X^-$ 、 $-OP(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{cc})_2$ 、および $-OP(=O)(N(R^{bb}))_2$ から選択される基を包含するが、ここで $X^-$ 、 $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 、および $R^{cc}$ は、本明細書に定義されるとおりである。

【0069】

用語「チオール」または「チオ」は、基 $-SH$ を指す。用語「置換チオール」または「置換チオ」は、敷衍して、親分子へ直接付着された硫黄原子が、水素以外の基で置換されており、かつ $-SR^{aa}$ 、 $-S-SR^{cc}$ 、 $-SC(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=S)OR^{aa}$ 、 $-SC(=S)N(R^{bb})_2$ 、 $-SC(=O)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)OR^{aa}$ 、 $-SC(=O)N(R^{bb})_2$ 、および $-SC(=O)R^{aa}$ (ここで $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 、および $R^{cc}$ は、本明細書に定義されるとおりである)から選択される基を包含する、チオール基を指す。

【0070】

用語「アミノ」は、 $-NH_2$ 基を指す。用語「置換アミノ」は、敷衍して、単置換されたアミノ、二置換されたアミノ、または三置換されたアミノを指す。ある態様において、「置換アミノ」は、単置換されたアミノ基または二置換されたアミノ基である。用語「単置換されたアミノ」は、親分子へ直接付着された窒素原子が、1個の水素および水素以外の1つの基で置換されたアミノ基を指し、 $-NH(R^{bb})$ 、 $-NHC(=O)R^{aa}$ 、 $-NHCO_2R^{aa}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NHC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-NHSO_2R^{aa}$ 、 $-NHP(=O)(OR^{cc})_2$ 、および $-NHP(=O)(N(R^{bb}))_2$ から選択される基を包含するが、ここで $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 、および $R^{cc}$ は、本明細書に定義されるとおりであり、ならびにここで $-NH(R^{bb})$ 基の $R^{bb}$ は、水素ではない。用語「二置換されたアミノ」は、親分子へ直接付着された窒素原子が、水素以外の2つの基で置換されたアミノ基を指し、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$ 、および $-NR^{bb}P(=O)(N(R^{bb}))_2$ から選択される基を包含するが、ここで $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 、および $R^{cc}$ は、本明細書に定義されるとおりであり、ただし親分子へ直接付着された窒素原子は、水素で置換されていない。用語「三置換されたアミノ」は、親分子へ直接付着された窒素原子が、3つの基で置換されたアミノ基を指し、 $-N(R^{bb})_3$ および $-N(R^{bb})_3^+X^-$ から選択される基を包含するが、ここで $R^{bb}$ および $X^-$ は、本明細書に定義されるとおりである。

【0071】

用語「アシル」は、一般式 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)OR^{aa}$ 、 $-C(=O)-O-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=S)R^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{bb})_2$ 、および $-C(=S)S(R^{aa})$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})SR^{aa}$ 、および $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ (式中 $R^{aa}$ および $R^{bb}$ は、本明細書に定義されるとおりである)を有する基を指す。例示のアシル基は、アルデヒド( $-CHO$ )、カルボン酸( $-CO_2H$ )、ケトン、ハロゲン化アシル、エステル、アミド、イミン、カーボナート、カルバマート、および尿素を包含する。

【0072】

10

20

30

40

50

「対イオン」または「アニオン性対イオン」は、電子的中性を維持するために、正に帯電した基と結び付けられた、負に帯電した基である。アニオン性対イオンは、一価(例として、1つの形式負電荷を包含する)であってもよい。アニオン性対イオンはまた、二価または三価などの多価(例として、1つより多くの形式負電荷を包含する)であってもよい。例示の対イオンは、ハロゲン化物イオン(例として、 $F^-$ 、 $Cl^-$ 、 $Br^-$ 、 $I^-$ )、 $NO_3^-$ 、 $ClO_4^-$ 、 $OH^-$ 、 $H_2PO_4^-$ 、 $HSO_4^-$ 、スルホン酸イオン(例として、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、10-シヨウノウスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1-スルホン酸-5-スルホン酸、エタン-1-スルホン酸-2-スルホン酸等)、カルボン酸イオン(例として、酢酸、プロパン酸、安息香酸、グリセリン酸、乳酸、酒石酸、グリコール酸、グルコン酸等)、 $BF_4^-$ 、 $PF_4^-$ 、 $PF_6^-$ 、 $AsF_6^-$ 、 $SbF_6^-$ 、 $B[3,5-(CF_3)_2C_6H_3]_4^-$ 、 $B(C_6F_5)_4^-$ 、 $BPh_4^-$ 、 $Al(OC(CF_3)_3)_4^-$ 、およびカルボランアニオン(例として、 $CB_{11}H_{12}^-$ または $(HCB_{11}Me_5Br_6)^-$ )を包含する。多価であってもよい例示の対イオンは、 $CO_3^{2-}$ 、 $HPO_4^{2-}$ 、 $PO_4^{3-}$ 、 $B_4O_7^{2-}$ 、 $SO_4^{2-}$ 、 $S_2O_3^{2-}$ 、カルボン酸アニオン(例として、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、グルコン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸、アゼライン酸、セバシン酸、サリチル酸、フタル酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等)、およびカルボランを包含する。

10

【0073】

これらの例示置換基および他の例示置換基は、詳細な記載、例、図、およびクレームにおいてより詳細に記載されている。本発明は、形はどうあれ、置換基の上の例示列挙によって限定されない。

20

【図面の簡単な説明】

【0074】

図面の簡単な記載

本明細書に組み込まれかつその一部を構成する添付の図面は、本発明の数種の態様を説明するものであって、記載と一緒に、本発明の非限定例を提供するものである。

【0075】

【図1】図1A~1Bは、乳がん(breast cancer)細胞株における抗HER2 SPACsの細胞毒性を示す。図1Aは、HER2発現の高い(HER2+++ )BT-474細胞株における抗HER2 SPACs(SPAC1およびSPAC2)の細胞毒性を示す。図1Bは、HER2発現の低い(HER2+)MCF7細胞株における抗HER2 SPACs(SPAC1およびSPAC2)の細胞毒性を示す。

30

【0076】

【図2】図2は、CD38+ 多発性骨髄腫細胞株RPMI 8226における抗CD38 SPAC(SPAC3)の細胞毒性を示す。

【0077】

【図3】図3は、2つのCD38+ 多発性骨髄腫細胞株(NCI-H929およびRPMI 8226)における、ステーブルドMCL-1インヒビターペプチドを含む抗CD38 SPAC(SPAC11)での細胞増殖の阻害を示す。

【0078】

【図4】図4は、CD38+ 多発性骨髄腫細胞株(RPMI 8226)における、ステーブルドMDM2インヒビターペプチドを含む抗CD38 SPAC(SPAC 8)での細胞増殖の阻害を示す。

40

【0079】

【図5】図5は、CD38+ 多発性骨髄腫細胞株(RPMI 8226)における、 $\beta$ -カテニンインヒビターペプチドを含む抗CD38 SPAC(SPAC16)での細胞増殖の阻害を示す。

【0080】

【図6】図6A~6Bは、HER2-低p53 WT乳がん細胞株(MCF7)(図6A)およびHER2+++ p53 mut乳がん細胞株(SK-BR-3)(図6B)における、伝統的なADC(トラスツズマブ エムタンシン)と比較した、ステーブルドMDM2インヒビターペプチドを含む抗HER2 SPAC(SPAC7)の活性を示す。

【0081】

50

【図 7】図 7A は、乳がん細胞株における、配列番号 73 を含むステープルドペプチドの細胞毒性活性を示す。図 7B は、乳がん細胞株における、配列番号 24 を含むステープルドペプチドの細胞毒性活性を示す。

【発明を実施するための形態】

【0082】

ある態様の詳細な記載

本明細書に提供されるのは、抗体またはその抗原結合性フラグメントへ抱合されたステープルドペプチドを含む、ステープルドペプチド-抗体抱合体 (SPACs) である。ある態様において、ステープルドペプチドは、抗体またはその抗原結合性フラグメントへ、リンカーを介して抱合されている。また本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される SPACs を含む医薬組成物およびキット、本明細書に提供される SPACs を調製する方法、ならびに本明細書に提供される SPACs を使用する方法 (例として、対象における疾患 (例として、がん) を治療するための、対象の細胞 (例として、がん細胞) へステープルドペプチドを送達するための、等々) もある。

10

【0083】

ステープルドペプチド-抗体抱合体 (SPACs)

本開示は、抗体またはその抗原結合性フラグメントへ抱合されたステープルドペプチドを含む、ステープルドペプチド-抗体抱合体 (SPACs) を提供する。ある態様において、ステープルドペプチドは、抗体またはその抗原結合性フラグメントへ、リンカー (例として、切断可能なリンカー) を介して抱合されている。ある態様において、抗体または抗原結合性フラグメントは、抗がん抗体またはその抗原結合性フラグメントである; およびステープルドペプチドは、ステープルド抗がんペプチドである。

20

【0084】

抗体および抗原結合性フラグメント

本明細書に提供されるステープルドペプチド-抗体抱合体 (SPACs) は、抗体または抗原結合性フラグメントを含む。本明細書に使用されるとき、用語「抗体」は、具体的な抗原へ特異的に結合するか、または具体的な抗原との免疫学的な反応性がある分子であって、少なくとも重鎖の可変ドメインを包含し、かつ通常免疫グロブリンの重鎖と軽鎖との可変ドメインを少なくとも含む分子を指す。別様に指し示されない限り、用語「抗体」(Ab) は、無傷の (全) 分子と、標的抗原へ特異的に結合することが可能な抗体フラグメント (例として、Fab および  $F(ab')_2$  フラグメント) との両方を包含することが意図される。抗体 (無傷の (intact) 抗体および抗原結合性フラグメントを包含する)、そのバリエーション、および誘導体は、これらに限定されないが、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、多重特異性抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、霊長類動物化 (primatized) 抗体、またはキメラ抗体、ヘテロ抱合抗体 (例として、二重、三重、および四重特異性抗体、ダイアボディ、トリアボディ、ならびにテトラボディ)、単ドメイン抗体 (sdAb)、エピトープ結合性フラグメント (例として、Fab、Fab'、および  $F(ab')_2$ 、Fd、Fvs、単鎖 Fvs (scFv)、rIgG、単鎖抗体、ジスルフィド連結 Fvs (sdFv)、 $V_L$  ドメインまたは  $V_H$  ドメインのいずれかを含有するフラグメント、Fab 発現ライブラリによって産生されたフラグメント)、および抗イディオタイプ (抗 Id) 抗体を包含する。Fab フラグメントおよび  $F(ab')_2$  フラグメントは、例えば、無傷の抗体の Fc フラグメントを欠く。抱合体の抗体分子は、免疫グロブリン分子のいずれかのタイプ (例として、IgG、IgE、IgM、IgD、IgA、および IgY)、クラス (IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、および IgA2)、またはサブクラスから成り得る。

30

40

【0085】

用語「抗原結合性フラグメント」は、本明細書に使用されるとき、標的抗原への特異的結合能を保持する免疫グロブリンの 1 以上のフラグメントを指す。免疫グロブリンの抗原結合機能は、全長抗体のフラグメントによって実施され得る。抗体フラグメントは、例として、Fab、 $F(ab')_2$ 、scFv、SMIP、ダイアボディ、トリアボディ、アフィボディ、ナノボディ、アダプター、またはドメイン抗体であり得る。抗体の用語「抗原結合性フラグ

50

メント」によって網羅される結合性フラグメントの例は、これらに限定されないが、次を包含する:(i)  $V_L$ 、 $V_H$ 、 $C_L$ 、および $C_{H1}$ のドメインからなる一価フラグメントである、Fabフラグメント;(ii) ヒンジ領域にてジスルフィド架橋によって連結された2つのFabフラグメントを含有する二価フラグメントである、 $F(ab')_2$ フラグメント;(iii)  $V_H$ および $C_{H1}$ のドメインからなる、Fdフラグメント;(iv) 抗体の単一アームの $V_L$ および $V_H$ のドメインからなる、Fvフラグメント;(v)  $V_L$ および $V_H$ のドメインを包含する、dAb(Ward et al., Nature, 1989, 341, 544-546);(vi)  $V_H$ ドメインからなる、dAbフラグメント;(vii)  $V_H$ または $V_L$ のドメインからなる、dAb;(viii) 単離された相補性決定領域(CDR);ならびに(ix) 任意にリンカー(例として、合成リンカー)によって結び合わされていてもよい、2以上の単離されたCDRの組み合わせ。さらにまた、Fvフラグメントの2つのドメイン $V_L$ および $V_H$ は、別々の遺伝子によってコード化されているものの、それらは、組換え方法を使用して、リンカーによって結び合わせられ得るが、前記リンカーは、それらが、 $V_L$ 領域と $V_H$ 領域とが対になって一価分子を形成する単一タンパク質鎖(単鎖Fv(scFv)として知られている)として作製されることを可能にする。これらの抗体フラグメント(すなわち、「抗原結合性フラグメント」)は、当業者に知られている従来の技法を使用して得られ得、かつフラグメントは、実用性について無傷の抗体と同じ様式でスクリーニングされ得る。抗原結合性フラグメントは、組換えDNA技法、無傷の免疫グロブリンの酵素的もしくは化学的な切断によって、またはあるケースにおいて当該技術分野で知られている化学的ペプチド合成手順によって、産生され得る。

10

20

【0086】

本明細書に記載の抗体は、マウス、ラット、ヒトのもの、またはいずれか他の起源から成り得る(キメラ抗体もしくはヒト化抗体およびそれらのフラグメントを包含する)。本明細書に記載の抗体はいずれも、モノクローナル抗体またはポリクローナル抗体のいずれかであり得る。「モノクローナル抗体」は、均一な抗体集団を指し、「ポリクローナル抗体」は、不均一な抗体集団を指す。これら2つの用語は、抗体の供給源にも、それが作製される様式にも限定されない。

30

【0087】

ある態様において、抗体は、モノクローナル抗体(mAb)またはその抗原結合性フラグメントである。ある態様において、抗体は、無傷の(すなわち、全)mAbである。ある態様において、抗体は、mAbの抗原結合性フラグメントである。モノクローナル抗体(mAbs)の例(一般名、商品名(単数または複数)、知られている標的抗原(単数または複数)、および例示の使用(単数または複数)を包含する)は、下の表2に提供される。下に列挙されるmAbsの治療への応用は、提供される具体的な知られている標的抗原および例示の使用に限定されない。

表2. モノクローナル抗体(mAbs)の例

40

50

【表 2 - 1】

| 一般名     | 商品名<br>(単数または複数) | 知られている標的抗原<br>(単数または複数)      | 例示の使用(単数または複数)                                                     |
|---------|------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 3F8     |                  | GD2 ガングリオシド                  | 神経芽細胞腫                                                             |
| アバゴボマブ  |                  | CA-125                       | 卵巣がん                                                               |
| アブシキシマブ | ReoPro           | CD41 (インテグリン アルファ-IIb)       | 血小板凝集インヒビター                                                        |
| アビツズマブ  |                  | CD51                         | がん                                                                 |
| アブレゼキマブ |                  | インターロイキン13                   |                                                                    |
| アブリルマブ  |                  | インテグリン $\alpha_4 \beta_7$    | 炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、<br>クローン病                                            |
| アクトクスマブ |                  | <i>Clostridium difficile</i> | <i>Clostridium difficile</i> 大腸炎                                   |
| アダリムマブ  | Humira           | TNF- $\alpha$                | リウマチ性関節炎、クローン病、<br>尋常性乾癬、乾癬性関節炎、<br>強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎、<br>新生児の溶血性疾患 |
| アデカツムマブ |                  | EpCAM                        | 前立腺がんおよび乳がん                                                        |
| アデュカヌマブ | Aduhelm          | ベータ-アミロイド                    | アルツハイマー病                                                           |

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

| 一般名       | 商品名<br>(単数または複数)                   | 知られている標的抗原<br>(単数または複数)                      | 例示の使用(単数または複数)              |
|-----------|------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------|
| アフアセビクマブ  |                                    | IL17AおよびIL17F                                | 多発性硬化症                      |
| アフエリモマブ   |                                    | TNF- $\alpha$                                | 敗血症                         |
| アラシズマブ    |                                    | VEGFR2                                       | がん                          |
| アレムツズマブ   | Lemtrada, Campath                  | CD52                                         | 多発性硬化症                      |
| アリロクマブ    | Praluent                           | PCSK9                                        | 高コレステロール血症                  |
| アルツモマブ    | Hybri-ceaker<br>(アルツモマブ<br>ペンテト酸塩) | 癌胎児性抗原 (CEA)                                 | 大腸がん                        |
| アマツキシマブ   |                                    | メソテリン                                        | がん                          |
| アミバンタマブ   | Rybrevant                          | 上皮成長因子受容体<br>(EGFR)、cMet                     | 非小細胞肺がん<br>(NSCLC)          |
| アナツモマブ    |                                    | 腫瘍関連糖タンパク質 72<br>(TAG-72)                    | 非小細胞肺がん                     |
| アンデカリキシマブ |                                    | ゼラチナーゼ B                                     | 胃部のがん、胃食道がん                 |
| アネツマブ     |                                    | メソテリン (MSLN)                                 | がん                          |
| アニフロルマブ   | Saphnelo                           | インターフェロン $\alpha/\beta$ 受容体                  | 全身性エリテマトーデス                 |
| アンズビマブ    | Ebanga                             | エボラウイルス糖タンパク質                                | エボラウイルス                     |
| アンルキンズマブ  |                                    | IL-13                                        | 喘息                          |
| アボリズマブ    |                                    | HLA-DR                                       | 血液がん                        |
| アブルツマブ    |                                    | FGFR2                                        |                             |
| アルシツモマブ   | CEA-Scan                           | 癌胎児性抗原 (CEA)                                 | 消化管がん                       |
| アスクリンバクマブ |                                    | アクチビン受容体様<br>キナーゼ 1                          | がん                          |
| アセリズマブ    |                                    | L-セレクチン (CD62L)                              | 重傷患者                        |
| アテゾリズマブ   | Tecentriq                          | PD-L1                                        | 膀胱がん、非小細胞肺がん、<br>および三種陰性乳がん |
| アチドルトクスマブ |                                    | <i>Staphylococcus aureus</i> アルファ毒素          |                             |
| アチヌマブ     |                                    | RTN4                                         |                             |
| アトルチピマブ   |                                    |                                              | Zaire ebolavirus (エボラウイルス)  |
| アトロリムマブ   |                                    | アカゲザル因子                                      | 新生児の溶血性疾患                   |
| アベルマブ     | Bavencio                           | PD-L1                                        | 尿路上皮癌およびメルケル細胞癌             |
| アジンツキシズマブ |                                    | CD319                                        | がん                          |
| バムラニビマブ   |                                    | SARS-CoV-2 の<br>スパイクタンパク質<br>受容体結合ドメイン (RBD) | コロナウイルス感染症 2019 (COVID-19)  |
| バビネウズマブ   |                                    | ベータ アミロイド                                    | アルツハイマー病                    |
| バシリキシマブ   | Simulect                           | CD25<br>(IL-2 受容体の $\alpha$ 鎖)               | 臓器移植拒絶反応の予防                 |

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

| 一般名       | 商品名<br>(単数または複数)                | 知られている標的抗原<br>(単数または複数)                     | 例示の使用(単数または複数)                    |
|-----------|---------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------|
| パピツキシマブ   |                                 | ホスファチジルセリン                                  | がん、ウイルス感染症                        |
| BCD-100   |                                 | PD-1                                        | 黒色腫                               |
| ベクツモマブ    | LymphoScan                      | CD22                                        | 非ホジキンリンパ腫(検出)                     |
| ベゲロマブ     |                                 | DPP4                                        |                                   |
| ベランタマブ    | Blenrep<br>(ベランタマブ<br>マホドチン)    | B細胞成熟抗原(BCMA)                               | 多発性骨髄腫                            |
| ベリムマブ     | Benlysta                        | B細胞活性化因子(BAFF)                              | 腎またはCNDへの関与のない<br>全身性エリテマトーデス     |
| ベマリツズマブ   |                                 | FGFR2                                       | 胃部のがんまたは<br>胃食道接合部腺癌              |
| ベンラリズマブ   | Fasenra                         | CD125                                       | 喘息                                |
| ベルリマトクスマブ |                                 | <i>Staphylococcus aureus</i><br>二構成要素ロイコシジン |                                   |
| ベルメキマブ    | Xilonix                         | IL1A                                        | 大腸がん                              |
| ベルサンリマブ   |                                 | ICAM-1                                      |                                   |
| ベルチリムマブ   |                                 | CCL11 (エオタキシン-1)                            | 重度のアレルギー障害                        |
| ベシレソマブ    | Scintimun                       | 癌胎児性抗原<br>(CEA)関連抗原                         | 炎症性病変および転移(検出)                    |
| ベバシズマブ    | Avastin                         | VEGF                                        | 大腸がん、非小細胞肺がん、<br>腎がん、膠芽腫、および卵巣がん  |
| ベズロトクスマブ  | Zinplava                        | <i>Clostridium difficile</i>                | <i>Clostridium difficile</i> 大腸炎  |
| ビシロマブ     | FibriScint                      | フィブリンII、ペータ鎖                                | 血栓塞栓症(診断)                         |
| ビマグルマブ    |                                 | ACVR2B                                      | ミオスタチンインヒビター                      |
| ビメキズマブ    | Bimzelx                         | IL17A, IL17F, IL17AF                        | 乾癬                                |
| ビルタミマブ    |                                 | 血清アミロイドAタンパク質                               | アミロイドーシス                          |
| ビバツズマブ    |                                 | CD44 v6                                     | 扁平上皮細胞癌                           |
| ブレセルマブ    |                                 | CD40                                        | 臓器移植拒絶反応                          |
| ブリナツモマブ   | Blinicyto                       | CD19                                        | 前駆B細胞急性性リンパ芽球性<br>白血病(ALL)(CD19+) |
| ブロンツベトマブ  | Blontress                       | CD20                                        |                                   |
| ブロソズマブ    |                                 | SOST                                        | 骨粗鬆症                              |
| ポコシズマブ    |                                 | PCSK9                                       | 脂質異常                              |
| ブラジクマブ    |                                 | IL23                                        | クローン病                             |
| ブレンツキシマブ  | Adcentris<br>(ブレンツキシマブ<br>ペドチン) | CD30 (TNFRSF8)                              | ホジキンリンパ腫、<br>未分化大細胞リンパ腫           |
| ブリアキヌマブ   |                                 | IL-12, IL-23                                | 乾癬、リウマチ性関節炎、<br>炎症性腸疾患、多発性硬化症     |

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

| 一般名       | 商品名<br>(単数または複数)           | 知られている標的抗原<br>(単数または複数)                    | 例示の使用(単数または複数)                                         |
|-----------|----------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| ブロダルマブ    | Siliq                      | IL-17                                      | 尋常性乾癬                                                  |
| ブロルシズマブ   | Beovu                      | 血管内皮成長因子A<br>(VEGFA)                       | 滲出型加齢性黄斑変性症                                            |
| ブロンチクツズマブ |                            | Notch 1                                    | がん                                                     |
| ブロスマブ     | Crysvita                   | FGF 23                                     | X連鎖性低リン血症                                              |
| カビラリズマブ   |                            | CSF1R                                      | 転移性膀胱がん                                                |
| カミダニルマブ   |                            | CD25<br>(IL-2 受容体の $\alpha$ 鎖)             | B細胞ホジキンリンパ腫、<br>非ホジキンリンパ腫、<br>急性リンパ芽球性白血病、<br>急性骨髄性白血病 |
| カムレリズマブ   |                            | PD-1                                       | 肝細胞癌                                                   |
| カナキヌマブ    | Ilaris                     | IL-1                                       | クリオピリン関連周期性症候群                                         |
| カンツズマブ    |                            | CanAg<br>(MUC1のグリコフォーム)                    | がん                                                     |
| カブラシズマブ   | Cablivi                    | VWF                                        | 血栓性血小板減少性紫斑病、<br>血栓症                                   |
| カシリピマブ    |                            | SARS-CoV-2のスパイク<br>タンパク質受容体結合<br>ドメイン(RBD) | コロナウイルス感染症2019(COVID-<br>19)                           |
| カプロマブ     | Prostascint                | グルタミン酸カルボキ<br>シペプチダーゼII                    | 前立腺がん                                                  |
| カルルマブ     |                            | MCP-1                                      | 腫瘍学的/免疫性の徴候<br>(oncology/immune indications)           |
| カロツキシマブ   |                            | エンドグリン                                     | 血管肉腫                                                   |
| カツマキノマブ   | Removab                    | EpCAM, CD3                                 | 卵巣がん、悪性腹水、胃部のがん                                        |
| cBR96     |                            | ルイス-Y抗原                                    | がん                                                     |
| セデリズマブ    |                            | CD4                                        | 臓器移植拒絶反応の予防、<br>自己免疫疾患の処置                              |
| セミプリマブ    | Libtayo                    | PD-1                                       | 皮膚扁平上皮細胞癌                                              |
| セルグツズマブ   |                            | IL2                                        | がん                                                     |
| セルトリズマブ   | Cimzia<br>(セルトリズマブ<br>ベゴル) | TNF- $\alpha$                              | クローン病、リウマチ性関節炎、<br>軸性脊椎関節炎、乾癬性関節炎                      |
| セトレリマブ    |                            | PD-1                                       | がん                                                     |
| セツキシマブ    | Erbitux                    | 上皮成長因子受容体<br>(EGFR)                        | 大腸がんおよび頭頸部<br>扁平上皮細胞癌                                  |
| シビサタマブ    |                            | CEACAM5                                    | がん                                                     |
| シルムツズマブ   |                            | ROR1                                       | 慢性リンパ球性白血病                                             |
| シタツズマブ    |                            | EpCAM                                      | 卵巣がんおよび他の固形腫瘍                                          |
| シクストムマブ   |                            | IGF-1 受容体 (CD221)                          | 固形腫瘍                                                   |
| クラザギズマブ   |                            | インターロイキン6 (IL-6)                           | リウマチ性関節炎                                               |

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

| 一般名            | 商品名<br>(単数または複数)                   | 知られている標的抗原<br>(単数または複数) | 例示の使用(単数または複数)         |
|----------------|------------------------------------|-------------------------|------------------------|
| クレノリキシマブ       |                                    | CD4                     | リウマチ性関節炎               |
| クリバツズマブ        | hPAM4-Cide<br>(クリバツズマブ<br>テトラキセタン) | MUC1                    | 膵臓がん                   |
| コドリツズマブ        |                                    | グリピカン3                  | がん                     |
| コフェツズマブ        |                                    | PTK7                    | がん                     |
| コルツキシマブ        |                                    | CD19                    | がん                     |
| コナツムマブ         |                                    | TRAIL-R2                | がん                     |
| コンシズマブ         |                                    | 組織因子経路<br>インヒビター(TFPI)  | 出血                     |
| コスフロビキシマブ      | ZMapp                              | エボラウイルス糖タンパク質           | エボラウイルス                |
| クレネズマブ         |                                    | I-40-β- アミロイド           | アルツハイマー病               |
| クリザンリズマブ       | Adakveo                            | P- セレクチン                | 鎌状赤血球病                 |
| クロテデュマブ        |                                    | グルカゴン受容体<br>(GCGR)      | 糖尿病                    |
| CR6261         |                                    | インフルエンザ<br>A型血球凝集素      | 感染性疾患／インフルエンザA         |
| クサツズマブ         |                                    | CD70                    | がん                     |
| ダセツズマブ         |                                    | CD40                    | 血液がん                   |
| ダクリズマブ         | Zenapax                            | CD25<br>(IL-2受容体のα鎖)    | 臓器移植拒絶反応、<br>多発性硬化症の予防 |
| ダロツズマブ         |                                    | IGF-1 受容体 (CD221)       | がん                     |
| ダピロリズマブ        |                                    | CD154 (CD40L)           |                        |
| ダラツムマブ         | Darzalex                           | CD38                    | 多発性骨髄腫                 |
| デクトレクマブ        |                                    | IL-13                   |                        |
| デムシズマブ         |                                    | DLL4                    | がん                     |
| デニンツズマブ        |                                    | CD19                    | がん                     |
| デノスマブ          | Prolia                             | RANKL                   | 骨粗鬆症、骨転移               |
| デバツキシズマブ       |                                    | EGFR                    | 膠芽腫                    |
| デルロツキシマブ       |                                    | ヒストン複合体                 | 再発性多形性膠芽腫              |
| デツモマブ          |                                    | Bリンパ腫細胞                 | リンパ腫                   |
| デザミズマブ         |                                    | 血清アミロイドP構成要素            |                        |
| ジヌツキシマブ        | Unituxin                           | GD2ガングリオシド              | 神経芽細胞腫                 |
| ジヌツキシマブ<br>ベータ | Qarziba                            | GD2ガングリオシド              | 神経芽細胞腫                 |
| ディリダブマブ        |                                    | 血球凝集素                   | インフルエンザA               |
| ドマグロズマブ        |                                    | GDF-8                   | デュシェンヌ型筋ジストロフィー        |
| ドルリモマブ         |                                    |                         |                        |
| ドスタルリマブ        | Jemperli                           | PD-1                    | 子宮内膜がん                 |
| ドロジツマブ         |                                    | DR5                     | がん                     |

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

| 一般名        | 商品名<br>(単数または複数)             | 知られている標的抗原<br>(単数または複数)                                 | 例示の使用(単数または複数)                |
|------------|------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------|
| DS-8201    |                              | HER2                                                    | 胃部のまたは胃食道接合部の腺癌               |
| ドゥリゴツズマブ   |                              | ERBB3 (HER3)                                            | 精巣がん                          |
| デュピルマブ     | Dupixent                     | IL-4R $\alpha$                                          | アトピー性皮膚炎、喘息、鼻ポリープ             |
| デュルバルマブ    | Imfinzi                      | PD-L1                                                   | 膀胱がん                          |
| デュシギツマブ    |                              | ILGF2                                                   | B細胞悪性腫瘍                       |
| デュボルツキシズマブ |                              | CD19, CD3E                                              | がん                            |
| エクロメキシマブ   |                              | GD3 ガングリオシド                                             | 悪性黒色腫                         |
| エクリズマブ     | Soliris                      | C5                                                      | 発作性夜間ヘモグロビン尿、<br>非典型溶血性尿毒症症候群 |
| エドバコマブ     |                              | 内毒素                                                     | グラム陰性菌によって<br>引き起こされる敗血症      |
| エドレコロマブ    | Panorex                      | EpCAM                                                   | 大腸癌                           |
| エファリズマブ    | Raptiva                      | LFA-1 (CD11a)                                           | 乾癬                            |
| エフングマブ     | Mycograb                     | Hsp90                                                   | 侵襲性 <i>Candida</i> 感染症        |
| エルデルマブ     |                              | インターフェロン<br>ガンマ誘導タンパク質                                  | クローン病、潰瘍性大腸炎                  |
| エレザヌマブ     |                              | 反発性のガイダンス分子<br>(repulsive guidance<br>molecule)A (RGMA) | 脊髄損傷および多発性硬化症                 |
| エルゲムツマブ    |                              | ERBB3 (HER3)                                            | がん                            |
| エロツズマブ     | Empliciti                    | SLAMF7                                                  | 多発性骨髄腫                        |
| エルシリモマブ    |                              | IL-6                                                    |                               |
| エマクツツマブ    |                              | CSF1R                                                   | がん                            |
| エマバルマブ     | Gamifant                     | インターフェロン ガンマ                                            | 血球貪食性リンパ組織球症                  |
| エミベツズマブ    |                              | hHGFR                                                   | がん                            |
| エミシズマブ     | Hemlibra                     | 活性化F9、F10                                               | 血友病 A                         |
| エナボタマブ     |                              | AXL                                                     | がん                            |
| エナバツズマブ    |                              | TWEAK 受容体                                               | がん                            |
| エンホルツマブ    | Padcev<br>(エンフォルツマブ<br>ペドチン) | ネクチン-4                                                  | 膀胱がん                          |
| エンリモマブ     |                              | ICAM-1 (CD54)                                           |                               |
| エノブリツズマブ   |                              | CD276                                                   | がん                            |
| エノキズマブ     |                              | IL9                                                     | 喘息                            |
| エノチクマブ     |                              | DLL4                                                    |                               |
| エンシツキシマブ   |                              | MUC5AC                                                  | がん                            |
| エプコリタマブ    |                              | CD3, CD20                                               | B細胞リンパ腫                       |
| エビツモマブ     |                              | エピシアリン                                                  |                               |

10

20

30

40

50

【表 2 - 7】

| 一般名      | 商品名<br>(単数または複数) | 知られている標的抗原<br>(単数または複数)                    | 例示の使用(単数または複数)               |
|----------|------------------|--------------------------------------------|------------------------------|
| エブラツズマブ  |                  | CD22                                       | がん、全身性エリテマトーデス(SLE)          |
| エプチネズマブ  | Vyepti           | カルシトニン<br>遺伝子関連ペプチド                        | 片頭痛                          |
| エレヌマブ    | Aimovig          | カルシトニン遺伝子関連<br>ペプチド受容体(CGRP)               | 片頭痛                          |
| エルリズマブ   |                  | ITGB2 (CD18)                               | 心臓発作、脳卒中、外傷性ショック             |
| エルツマキシマブ | Rexomun          | HER2/neu, CD3                              | 乳がん                          |
| エタラシズマブ  | Abegrin          | インテグリン $\alpha_5\beta_3$                   | 黒色腫、前立腺がん、卵巣がん等々             |
| エテセビマブ   |                  | SARS-CoV-2のスパイク<br>タンパク質受容体結合<br>ドメイン(RBD) | コロナウイルス感染症2019(COVID-<br>19) |
| エチギリマブ   |                  | TIGIT                                      |                              |
| エトロリズマブ  |                  | インテグリン $\beta_7$                           | 炎症性腸疾患                       |
| エビナクマブ   | Evkeeza          | アンジオボイエチン3                                 | 脂質異常                         |
| エボロクマブ   | Repatha          | PCSK9                                      | 高コレステロール血症                   |
| エクスビビルマブ |                  | B型肝炎表面抗原                                   | B型肝炎                         |
| ファノレソマブ  | NeutroSpec       | CD15                                       | 虫垂炎                          |
| ファラリモマブ  |                  | インターフェロン受容体                                |                              |
| ファリシマブ   |                  | VEGF-AおよびAng-2                             | 血管新生、眼血管疾患                   |
| ファーレッツマブ |                  | 葉酸受容体 1                                    | 卵巣がん                         |
| ファシヌマブ   |                  | 神経成長因子(HNGF)                               | 急性坐骨神経痛                      |
| FBTA05   | Lymphomun        | CD20                                       | 慢性リンパ球性白血病                   |
| フェルビズマブ  |                  | 呼吸器合胞体ウイルス                                 | 呼吸器合胞体ウイルス感染症                |
| フェザキヌマブ  |                  | IL-22                                      | リウマチ性関節炎、乾癬                  |
| フィバツズマブ  |                  | エフリン受容体 A3                                 |                              |
| フィクラツズマブ |                  | 肝細胞成長因子(HGF)                               | がん                           |
| フィギツムマブ  |                  | IGF-1 受容体 (CD221)                          | 副腎皮質癌、非小細胞肺癌等々               |
| フィリブマブ   |                  | インフルエンザAウイルス<br>血球凝集素                      |                              |
| フランボツマブ  |                  | TYRP1 (糖タンパク質75)                           | 黒色腫                          |
| フレチクマブ   |                  | IL 20                                      | リウマチ性関節炎                     |
| フロテツズマブ  |                  | IL 3 受容体                                   | 血液悪性腫瘍                       |
| フォントリズマブ | HuZAF            | IFN- $\gamma$                              | クローン病                        |
| フォラルマブ   |                  | CD3イブシロン                                   |                              |
| フォラビルマブ  |                  | 狂犬病ウイルス糖タンパク質                              | 狂犬病(予防法)                     |

10

20

30

40

50

【表 2 - 8】

| 一般名                | 商品名<br>(単数または複数)                | 知られている標的抗原<br>(単数または複数)            | 例示の使用(単数または複数)             |
|--------------------|---------------------------------|------------------------------------|----------------------------|
| フレマネズマブ            | Ajovy                           | カルシトニン遺伝子関連<br>ペプチド アルファおよび<br>ベータ | 片頭痛                        |
| フレソリムマブ            |                                 | TGF- $\beta$                       | 特発性肺線維症、<br>巣状分節性糸球体硬化症、がん |
| フロボシマブ             |                                 | PCSK9                              | 高コレステロール血症                 |
| フルネボマブ             |                                 | 神経成長因子 (NGF)                       |                            |
| フルラヌマブ             |                                 | 神経成長因子 (NGF)                       | 疼痛                         |
| フツキシマブ             |                                 | 上皮成長因子受容体<br>(EGFR)                | がん                         |
| ガルカネズマブ            | Emgality                        | カルシトニン                             | 片頭痛                        |
| ガリキシマブ             |                                 | CD80                               | B細胞リンパ腫                    |
| ガンコタマブ             |                                 | HER2/neu                           | がん                         |
| ガニツマブ              |                                 | IGF-1 受容体 (CD221)                  | がん                         |
| ガンテネルマブ            |                                 | ベータ アミロイド                          | アルツハイマー病                   |
| ガチボツズマブ            |                                 | MUC1                               | がん                         |
| ガビリモマブ             |                                 | CD147 (ペイシジン)                      | 移植片対宿主病                    |
| ゲディブマブ             |                                 | 血球凝集素 HA                           |                            |
| ゲムツズマブ             | Mylotarg<br>(ゲムツズマブ<br>オゾガマイシン) | CD33                               | 急性骨髄性白血病                   |
| ゲボキズマブ             |                                 | IL-1 $\beta$                       | 糖尿病                        |
| ギルベトマブ (Gilvetmab) |                                 | PCDC1                              |                            |
| ギムシルマブ             |                                 | CSF2                               | リウマチ性関節炎                   |
| ギレンツキシマブ           | Rencarex                        | 炭酸脱水酵素9 (CA-IX)                    | 腎明細胞癌                      |
| グレムバツムマブ           |                                 | GPNMB                              | 黒色腫、乳がん                    |
| ゴリムマブ              | Simponi                         | TNF- $\alpha$                      | リウマチ性関節炎、乾癬性関節炎、<br>強直性脊椎炎 |
| ゴミリキシマブ            |                                 | CD23 (IgE 受容体 )                    | アレルギー性喘息                   |
| ゴスラネマブ             |                                 | タウタンパク質                            | 進行性核上性麻痺                   |
| グセルクマブ             | Tremfya                         | IL23                               | 乾癬                         |
| イアナルマブ             |                                 | BAFF-R                             | 自己免疫性肝炎                    |
| イバリズマブ             | Trogarzo                        | CD4                                | HIV感染症                     |
| シンチリマブ             |                                 | PD-1                               | 扁平上皮非小細胞肺癌                 |
| イブリツモマブ            | Zevalin<br>(イブリツモマブ<br>チウキセタン)  | CD20                               | 非ホジキンリンパ腫                  |
| イクルクマブ             |                                 | VEGFR-1                            | がん等々                       |

10

20

30

40

50

【表 2 - 9】

| 一般名      | 商品名<br>(単数または複数)                | 知られている標的抗原<br>(単数または複数)                    | 例示の使用(単数または複数)                                 |
|----------|---------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------|
| イダルシズマブ  | Praxbind                        | ダビガトラン                                     | ダビガトランの抗凝固作用の逆転                                |
| イファボツズマブ |                                 | EPHA3                                      | 多形性膠芽腫                                         |
| イゴボマブ    | Indimacis-125                   | CA-125                                     | 卵巣がん                                           |
| イラダツズマブ  |                                 | CD79B                                      | がん                                             |
| イマルマブ    |                                 | マクロファージ遊走<br>阻止因子(MIF)                     | がん                                             |
| イマブレリマブ  |                                 | 黒色腫細胞接着分子<br>(MCAM)                        |                                                |
| イミシロマブ   | Myoscint                        | 心筋ミオシン                                     | 心臓画像                                           |
| イムデビマブ   |                                 | SARS-CoV-2のスパイク<br>タンパク質受容体結合<br>ドメイン(RBD) | コロナウイルス感染症2019 (COVID-<br>19)                  |
| イムガツズマブ  |                                 | 上皮成長因子受容体<br>(EGFR)                        | がん                                             |
| インクラクマブ  |                                 | セレクテンP                                     | 心血管疾患                                          |
| インダツキシマブ |                                 | SDC1                                       | がん                                             |
| インデュサツマブ |                                 | GUCY2C                                     | がん                                             |
| イネビリズマブ  | Uplizna                         | CD19                                       | がん、全身性硬化症、<br>多発性硬化症                           |
| インフリキシマブ | Remicade                        | TNF- $\alpha$                              | リウマチ性関節炎、強直性脊椎炎、<br>乾癬性関節炎、乾癬、クローン病、<br>潰瘍性大腸炎 |
| インテツムマブ  |                                 | CD51                                       | 固形腫瘍(前立腺がん、黒色腫)                                |
| イノリモマブ   |                                 | CD25<br>(IL-2受容体の $\alpha$ 鎖)              | 移植片対宿主病                                        |
| イノツズマブ   | Besponsa<br>(イノツズマブ<br>オゾガマイシン) | CD22                                       | 急性リンパ芽球性白血病(ALL)                               |
| イビリムマブ   | Yervoy                          | CD152, CTLA-4                              | 黒色腫および腎細胞癌                                     |
| Iomab-B  |                                 | CD45                                       | 骨髄の切除                                          |
| イラツムマブ   |                                 | CD30 (TNFRSF8)                             | ホジキンリンパ腫                                       |
| イサツキシマブ  | Sarclisa                        | CD38                                       | 多発性骨髄腫                                         |
| イスカリマブ   |                                 | CD40                                       |                                                |
| イスチラツマブ  |                                 | IGF1R, CD221                               | 進行した固形腫瘍                                       |
| イトリズマブ   | Alzumab                         | CD6                                        | 乾癬                                             |
| イクセキズマブ  | Taltz                           | IL 17A                                     | 自己免疫疾患                                         |
| ケリキシマブ   |                                 | CD4                                        | 慢性喘息                                           |
| ラベツズマブ   | CEA-Cide                        | 癌胎児性抗原(CEA)                                | 大腸がん                                           |

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 0】

| 一般名       | 商品名<br>(単数または複数)                | 知られている標的抗原<br>(単数または複数)                | 例示の使用(単数または複数)               |
|-----------|---------------------------------|----------------------------------------|------------------------------|
| ラクノツズマブ   |                                 | CSF1,マクロファージコロニー<br>刺激因子(MCSF)         | がん                           |
| ラディラツズマブ  |                                 | LIV-1                                  | がん                           |
| ランパリズマブ   |                                 | 補体因子D(CFD)                             | 加齢性黄斑変性症に<br>続発する地図状萎縮       |
| ラナデルマブ    | Takhzyro                        | カリクレイン                                 | 血管性浮腫                        |
| ランドグロズマブ  |                                 | GDF-8                                  | 筋肉消耗障害                       |
| ラブリツキシマブ  |                                 | 上皮成長因子受容体<br>(EGFR)                    |                              |
| ラルカビキシマブ  |                                 | エボラウイルス糖タンパク質                          | エボラウイルス                      |
| レブリキズマブ   |                                 | IL-13                                  | 喘息                           |
| レマレソマブ    |                                 | NCA-90<br>(顆粒球抗原)                      | 診断用薬                         |
| レンダリズマブ   |                                 | C5                                     |                              |
| レンベルビマブ   |                                 | B型肝炎表面抗原                               | B型肝炎                         |
| レンジルマブ    |                                 | CSF2                                   | 慢性骨髄単球性白血病および<br>若年性骨髄単球性白血病 |
| レルデリムマブ   |                                 | TGFベータ2                                | 緑内障手術後の瘢痕化の低減                |
| レロンリマブ    |                                 | CCR5                                   | 乳がん、HIV                      |
| レソファブマブ   |                                 | 血球凝集素 HA                               |                              |
| レトリズマブ    |                                 | 腫瘍壊死因子関連活性化<br>タンパク質(TRAP)             | 炎症性疾患                        |
| レキサツムマブ   |                                 | TRAIL-R2                               | がん                           |
| リビビルマブ    |                                 | B型肝炎表面抗原                               | B型肝炎                         |
| リファスツズマブ  |                                 | ホスファート-ナトリウム<br>コトランスポーター              | がん                           |
| リゲリズマブ    |                                 | IGHE                                   | 重症喘息および慢性自発性蕁麻疹              |
| ロンカスツキシマブ | Zynlonta<br>(ロンカスツキシマブ<br>テシリン) | CD19                                   | びまん性大細胞型B細胞リンパ腫              |
| ロサツキシズマブ  |                                 | 上皮成長受容体因子<br>(EGRF)、ERBB1 HER1         | がん                           |
| リロトマブ     |                                 | CD37                                   | がん                           |
| リンツズマブ    |                                 | CD33                                   | がん                           |
| リリルマブ     |                                 | KIR2D                                  | 固形がんおよび血液がん                  |
| ロデルシズマブ   |                                 | PCSK9                                  | 高コレステロール血症                   |
| ロキベトマブ    | Cytopoint                       | <i>Canis lupus<br/>familiaris</i> IL31 | イヌのアトピー性皮膚炎の臨床兆候             |

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

| 一般名                 | 商品名<br>(単数または複数)                | 知られている標的抗原<br>(単数または複数) | 例示の使用(単数または複数)                |
|---------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| ロルボツズマブ             |                                 | CD56                    | がん                            |
| ルカツムマブ              |                                 | CD40                    | 多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、<br>ホジキンリンパ腫 |
| ルリズマブ               |                                 | CD28                    | 自己免疫疾患                        |
| ルミリキシマブ             |                                 | CD23 (IgE 受容体)          | 慢性リンパ球性白血病                    |
| ルムレツズマブ             |                                 | ERBB3 (HER3)            | がん                            |
| ルバルツマブ              |                                 |                         |                               |
| ルバルツマブ              |                                 | LYPD3                   |                               |
| ルチキズマブ              |                                 | インターロイキン1アルファ           |                               |
| マフティビマブ             |                                 |                         | Zaire ebolavirus (エボラウイルス)    |
| マバツムマブ              |                                 | TRAIL-R1                | がん                            |
| マルゲツキシマブ            | Margenza                        | HER2                    | 乳がん                           |
| マルスタシマブ             |                                 | 組織因子経路インヒビター<br>(TFPI)  | 血友病による出血                      |
| マスリモマブ              |                                 | T 細胞受容体                 |                               |
| マブリリムマブ             |                                 | GMCSF 受容体 $\alpha$ -鎖   | リウマチ性関節炎                      |
| マツズマブ               |                                 | 上皮成長因子受容体<br>(EGFR)     | 大腸がん、肺がん、および胃がん               |
| メボリズマブ              | Bosatria                        | IL-5                    | 喘息および白血球疾患                    |
| メテリムマブ              |                                 | TGFベータ1                 | 全身性強皮症                        |
| ミラツズマブ              |                                 | CD74                    | 多発性骨髄腫および<br>他の血液悪性腫瘍         |
| ミンレツモマブ             |                                 | TAG-72                  | 腫瘍の検出および治療                    |
| ミリキズマブ              |                                 | IL23A                   | 乾癬                            |
| ミルベツキシマブ<br>ソラブタンシン |                                 | 葉酸受容体アルファ               | 卵巣がん                          |
| ミツモマブ               |                                 | GD3 ガングリオシド             | 小細胞肺癌                         |
| モドツキシマブ             |                                 | EGFR<br>細胞外ドメインIII      | がん                            |
| モガムリズマブ             | Poteligeo                       | CCR4                    | 皮膚T細胞性リンパ腫                    |
| モナリズマブ              |                                 | NKG2A                   | リウマチ性関節炎、婦人科悪性腫瘍、<br>および他のがん  |
| モロリムマブ              |                                 | アカゲザル因子                 |                               |
| モスネツズマブ             |                                 | CD3E, MS4A1, CD20       | がん                            |
| モタビズマブ              | Numax                           | 呼吸器合胞体ウイルス              | 呼吸器合胞体ウイルス(予防)                |
| モキセツモマブ             | Lumoxiti<br>(モキセツモマブ<br>バストックス) | CD22                    | 有毛細胞白血病                       |
| ムロモナブ-CD3           | Orthoclone OKT3                 | CD3                     | 臓器移植拒絶反応の予防                   |

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 2】

| 一般名        | 商品名<br>(単数または複数)                   | 知られている標的抗原<br>(単数または複数)       | 例示の使用(単数または複数)                   |
|------------|------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| ナコロマブ      |                                    | C242 抗原                       | 大腸がん                             |
| ナミルマブ      |                                    | CSF2                          |                                  |
| ナブツモマブ     |                                    | 5T4                           | 非小細胞肺癌、腎細胞癌                      |
| ナラツキシマブ    |                                    | CD37                          |                                  |
| ナルナツマブ     |                                    | MST1R (別名RON)                 | がん                               |
| ナタリズマブ     | Tysabri                            | インテグリン $\alpha_4$             | 多発性硬化症、クローン病                     |
| ナビシキシズマブ   |                                    | DLL4 および VEGFA                | がん                               |
| ナビブマブ      |                                    | インフルエンザAウイルス<br>血球凝集素HA       |                                  |
| ナキシタマブ     | Danyleza                           | c-Met, GD2                    | 神経芽細胞腫                           |
| ネバクマブ      |                                    | 内毒素                           | 敗血症                              |
| ネシツムマブ     | Portrazza                          | 上皮成長因子受容体<br>(EGFR)           | 非小細胞肺癌                           |
| ネモリズマブ     |                                    | IL31RA                        | 湿疹                               |
| NEOD001    |                                    | アミロイド                         | 原発性全身性アミロイドーシス                   |
| ネレリモマブ     |                                    | TNF- $\alpha$                 |                                  |
| ネスバクマブ     |                                    | アンジオホエイチン2                    | がん                               |
| ネタキマブ      | Efleira                            | インターロイキン17A                   | 尋常性乾癬                            |
| ニモツズマブ     | BioMab-EGFR,<br>Theracim, Theraloc | 上皮成長因子受容体<br>(EGFR)           | 扁平上皮細胞癌、頭頸部がん、<br>鼻咽腔がん、神経膠腫     |
| ニルセビマブ     |                                    | RSV 融合糖タンパク質                  | 呼吸器合胞体ウイルス                       |
| ニボルマブ      | オプジーボ                              | PD-1                          | 黒色腫、肺癌、および腎がん                    |
| ノフェツモマブ    | Verluma<br>(ノフェツモマブ<br>メルペンタン)     |                               | がん                               |
| オビルトキサキシマブ | Anthim                             | <i>Bacillus anthracis</i> 炭疽病 | <i>Bacillus anthracis</i> 孢子     |
| オビヌツズマブ    | Gazyva                             | CD20                          | 慢性リンパ球性白血病                       |
| オカラツズマブ    |                                    | CD20                          | がん                               |
| オクレリズマブ    | Ocrevus                            | CD20                          | 多発性硬化症                           |
| オデシビマブ     |                                    |                               | Zaire ebolavirus (エボラウイルス)       |
| オデュリモマブ    |                                    | LFA-1 (CD11a)                 | 臓器移植拒絶反応、<br>免疫疾患の予防             |
| オフアツムマブ    | Arzerra, Kesimpta                  | CD20                          | 慢性リンパ球性白血病、<br>多発性硬化症            |
| オララツマブ     | Lartruvo                           | PDGFR $\alpha$                | 肉腫                               |
| オレクルマブ     |                                    | 5'-ヌクレオチダーゼ                   | 膵臓がんおよび大腸がん                      |
| オレンダリズマブ   |                                    | 補体 C5a                        | 全身性エリテマトーデス、<br>ループス腎炎、急性移植片対宿主病 |
| オロキズマブ     |                                    | IL6                           | リウマチ性関節炎                         |

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 3】

| 一般名      | 商品名<br>(単数または複数)               | 知られている標的抗原<br>(単数または複数)       | 例示の使用(単数または複数)                    |
|----------|--------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| オマリズマブ   | Xolair                         | IgE Fc 領域                     | アレルギー性喘息                          |
| オムブルタマブ  |                                | CD276                         | がん                                |
| OMS721   |                                | MASP-2                        | 非典型溶血性尿毒症症候群                      |
| オナルツズマブ  |                                | ヒト分散因子受容体<br>キナーゼ             | がん                                |
| オンツキシズマブ |                                | TEM1                          | がん                                |
| オンパチリマブ  |                                | VISTA (タンパク質) (VSIR)          |                                   |
| オビシヌマブ   |                                | LINGO-1                       | 多発性硬化症                            |
| オボルツズマブ  | Vicinium<br>(オボルツズマブ<br>モナトクス) | EpCAM                         | 膀胱がん                              |
| オレゴボマブ   | OvaRex                         | CA-125                        | 卵巣がん                              |
| オルチクマブ   |                                | αLDL                          |                                   |
| オテリキシズマブ |                                | CD3                           | 1型糖尿病                             |
| オチリマブ    |                                | GMCSF                         | 骨関節炎、リウマチ性関節炎                     |
| オトレルツズマブ |                                | CD37                          | がん                                |
| オキセルマブ   |                                | OX-40                         | 喘息                                |
| オザネズマブ   |                                | NOGO-A                        | ALSおよび多発性硬化症                      |
| オゾラリズマブ  |                                | TNF-α                         | 炎症                                |
| バギバキシマブ  |                                | リポタイコ酸                        | 敗血症 ( <i>Staphylococcus</i> )     |
| バリビズマブ   | Synagis,<br>Abbosynagis        | 呼吸器合胞体ウイルスの<br>Fタンパク質         | 呼吸器合胞体ウイルス(予防)                    |
| バムレブルマブ  |                                | 結合組織成長因子<br>(CTGF)            | 特発性肺線維症 (IPF)、<br>肺臓がん            |
| バニツムマブ   | Vectibix                       | 上皮成長因子受容体<br>(EGFR)           | 大腸がん                              |
| バンコマブ    |                                | MUC1の腫瘍特異的<br>グリコシル化          | 卵巣がん                              |
| パノバクマブ   |                                | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 感染症 |
| バルサツズマブ  |                                | EGFL7                         | がん                                |
| バスコリズマブ  |                                | IL-4                          | 喘息                                |
| バスツキシズマブ |                                | 葉酸ヒドロラーゼ                      | がん                                |
| バテクリズマブ  |                                | リンホトキシン アルファ (LTA)            | TNF                               |
| バトリツマブ   |                                | ERBB3 (HER3)                  | がん                                |
| PDR001   |                                | PD-1                          | 黒色腫                               |
| ベムプロリズマブ | Keytruda                       | PD-1                          | 黒色腫および他のがん                        |
| ベムツモマブ   | Theragyn                       | MUC1                          | がん                                |
| ベンプリマブ   |                                | PD-1                          | がん                                |
| ベラキズマブ   |                                | IL 17A                        | 関節炎                               |
| ベルツズマブ   | Perjeta                        | HER2                          | 乳がん                               |

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 4】

| 一般名       | 商品名<br>(単数または複数)           | 知られている標的抗原<br>(単数または複数)               | 例示の使用(単数または複数)                |
|-----------|----------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|
| パキセリズマブ   |                            | C5                                    | 心臓手術の副作用の低減                   |
| ピジリズマブ    |                            | PD-1                                  | がんおよび感染性疾患                    |
| ピナツズマブ    |                            | CD22                                  | がん                            |
| ピニツモマブ    |                            | 腺癌抗原                                  | 腺癌                            |
| ブラクルマブ    |                            | ヒト TNF                                | 疼痛および炎症性疾患                    |
| プレザルマブ    |                            | ヒト TNF                                |                               |
| プロザリズマブ   |                            | CCR2                                  | 糖尿病性腎症および<br>動静脈グラフトの開存性      |
| ボガリズマブ    |                            | 腫瘍壊死因子受容体<br>(TNFR)スーパーファミリー<br>メンバー4 |                               |
| ボラツズマブ    | Polivy<br>(ボラツズマブ<br>ベドチン) | CD79B                                 | B細胞リンパ腫                       |
| ボネズマブ     |                            | ヒトベータ-アミロイド                           | アルツハイマー病                      |
| ポルガビキシマブ  |                            | ザイールエボラウイルス糖<br>タンパク質                 | エボラウイルス病                      |
| ブラシネズマブ   |                            | アルファ-シヌクレイン                           | パーキンソン病                       |
| プレザリズマブ   |                            | 誘導性T細胞共刺激<br>リガンド(ICOSL)              |                               |
| ブリリキシマブ   |                            | CD4                                   | クローン病、多発性硬化症                  |
| ブリトキサキシマブ |                            | <i>E. coli</i> 志賀毒素1型                 |                               |
| ブリツムマブ    |                            | ビメンチン                                 | 脳がん                           |
| PRO 140   |                            | CCR5                                  | HIV 感染症                       |
| キリズマブ     |                            | IGHE                                  | 喘息                            |
| ラコツモマブ    | Vaxira                     | NGNA ガングリオシド                          | 非小細胞肺がん                       |
| ラドレツマブ    |                            | フィブロネクチン外(extra)<br>ドメイン-B            | がん                            |
| ラフィビルマブ   |                            | 狂犬病ウイルス糖タンパク質                         | 狂犬病(予防法)                      |
| ラルバンシズマブ  |                            | PCSK9                                 | 脂質異常                          |
| ラムシルマブ    | Cyramza                    | VEGFR2                                | 胃部のがん                         |
| ラネベトマブ    |                            | NGF                                   | イヌの骨関節炎                       |
| ラニビズマブ    | Lucentis                   | VEGF-A                                | 黄斑変性症(湿性型)                    |
| ラキシバクマブ   |                            | 炭疽菌毒素、防御抗原                            | 炭疽病(予防法および処置)                 |
| ラバガリマブ    |                            | CD40                                  | クローン病                         |
| ラブリズマブ    | Ultomiris                  | C5                                    | 発作性夜間ヘモグロビン尿、<br>非典型溶血性尿毒症症候群 |

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 5】

| 一般名       | 商品名<br>(単数または複数)              | 知られている標的抗原<br>(単数または複数)               | 例示の使用(単数または複数)           |
|-----------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|
| レファネズマブ   |                               | ミエリン関連糖タンパク質                          | 脳卒中後の運動機能の回復             |
| レガビルマブ    |                               | サイトメガロウイルス糖タンパク質B                     | サイトメガロウイルス感染症            |
| レグダンビマブ   | Regkirona                     | SARS-CoV-2のスパイクタンパク質受容体結合ドメイン(RBD)    | コロナウイルス感染症2019(COVID-19) |
| レラトリマブ    |                               | LAG3                                  | 黒色腫                      |
| レムトルマブ    |                               | インターロイキン17アルファ、TNF                    |                          |
| レスリズマブ    | Cinqair                       | IL-5                                  | 気道、皮膚、および胃腸管の炎症          |
| リロツムマブ    |                               | 肝細胞成長因子(HGF)                          | 固形腫瘍                     |
| リヌクマブ     |                               | 血小板由来成長因子受容体ベータ                       | 新生血管加齢性黄斑変性症             |
| リサンキズマブ   | Skyrizi                       | IL23A                                 | クローン病、乾癬、乾癬性関節炎、および喘息    |
| リツキシマブ    | MabThera, Rituxan             | CD20                                  | B細胞リンパ腫                  |
| リババズマブ    |                               | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> III型分泌系 |                          |
| ロバツムマブ    |                               | IGF-1 受容体 (CD221)                     | がん                       |
| Rmab      | RabiShield                    | 狂犬病ウイルスG糖タンパク質                        | 狂犬病への曝露後の予防法             |
| ロレデュマブ    |                               | RHD (遺伝子) (RHD)                       | Rh病                      |
| ロミルキマブ    |                               | インターロイキン13                            |                          |
| ロモソズマブ    | Evenity                       | スクレロステチン                              | 骨粗鬆症                     |
| ロンタリズマブ   |                               | IFN-α                                 | 全身性エリテマトーデス              |
| ロスマンツズマブ  |                               | 根板(root plate)特異的スポンジン3               | がん                       |
| ロバルピツズマブ  |                               | DLL3                                  | 小細胞肺がん                   |
| ロベリズマブ    | LeukArrest                    | CD11, CD18                            | 出血性ショック等々                |
| ロザノリキシズマブ |                               | FCGRT                                 | 免疫血小板減少性紫斑病(ITP)、重症筋無力症  |
| ルブリズマブ    | Antova                        | CD154 (CD40L)                         | リウマチ性疾患                  |
| SA237     |                               | IL-6R                                 | 視神経脊髄炎および視神経脊髄炎スペクトラム障害  |
| サシツズマブ    | Trodelvy<br>(サシツズマブ<br>ゴビテカン) | TROP-2                                | 三種陰性乳がん                  |
| サマリズマブ    |                               | CD200                                 | がん                       |
| サムロタマブ    |                               | LRRC15                                | がん                       |

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 6】

| 一般名       | 商品名<br>(単数または複数) | 知られている標的抗原<br>(単数または複数)                    | 例示の使用(単数または複数)                        |
|-----------|------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------|
| サリルマブ     | Kevzara          | IL6                                        | リウマチ性関節炎、強直性脊椎炎                       |
| サトラリズマブ   | Enspryng         | IL6 受容体                                    | 視神経脊髄炎                                |
| サツモマブ     |                  | TAG-72                                     | がん                                    |
| セクキヌマブ    | Cosentyx         | IL 17A                                     | ブドウ膜炎、リウマチ性関節炎<br>乾癬                  |
| セリクレルマブ   |                  | CD40                                       |                                       |
| セリバンツマブ   |                  | ERBB3 (HER3)                               | がん                                    |
| セトキサキシマブ  |                  | <i>E. coli</i> 志賀毒素2型                      |                                       |
| セトルスマブ    |                  | スクレロステチン(SOST)                             |                                       |
| セビルマブ     |                  | サイトメガロウイルス                                 | サイトメガロウイルス感染症                         |
| シブロットズマブ  |                  | FAP (遺伝子) (FAP)                            | がん                                    |
| SGN-CD19A |                  | CD19                                       | 急性リンパ芽球性白血病<br>およびB細胞非ホジキンリンパ腫        |
| SHP647    |                  | 粘膜アプレシン細胞<br>接着分子                          | クローン病                                 |
| シファリムマブ   |                  | IFN- $\alpha$                              | 全身性エリテマトーデス(SLE)、<br>皮膚筋炎、多発性筋炎       |
| シルツキシマブ   | Sylvant          | IL-6                                       | がん                                    |
| シムツズマブ    |                  | LOXL2                                      | 線維症                                   |
| シブリズマブ    |                  | CD2                                        | 乾癬、移植片対宿主病(予防)                        |
| シルトラツマブ   |                  | SLITRK6                                    | がん                                    |
| シルクマブ     |                  | IL-6                                       | リウマチ性関節炎                              |
| ソフィツズマブ   |                  | CA-125                                     | 卵巣がん                                  |
| ソラネズマブ    |                  | ベータ アミロイド                                  | アルツハイマー病                              |
| ソリトマブ     |                  | EpCAM                                      | 胃腸がん、肺がん、および他のがん                      |
| ソネブシズマブ   |                  | スフィンゴシン-1-<br>ホスファート                       | 脈絡膜および網膜の新血管新生                        |
| ソンツズマブ    |                  | エピシアリン                                     |                                       |
| ソトロビマブ    | Xevudy           | SARS-CoV-2のスパイク<br>タンパク質受容体結合<br>ドメイン(RBD) | コロナウイルス感染症2019(COVID-<br>19)          |
| スパルタリズマブ  |                  | PDCD1, CD279                               | 黒色腫                                   |
| スタムルマブ    |                  | ミオスタチン                                     | 筋ジストロフィー                              |
| スレソマブ     | LeukoScan        | NCA-90<br>(顆粒球抗原)                          | 骨髄炎                                   |
| スプタブマブ    |                  | RSVFR                                      | 医療を受けた(medically attended)<br>下部呼吸器疾患 |
| スチムリマブ    |                  | Cl <sub>s</sub>                            | 寒冷凝集素症                                |

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 7】

| 一般名            | 商品名<br>(単数または複数)                | 知られている標的抗原<br>(単数または複数)             | 例示の使用(単数または複数)                   |
|----------------|---------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| スビズマブ          |                                 | HIV-1                               | ウイルス感染症                          |
| スプラトクスマブ       |                                 | <i>Staphylococcus aureus</i> アルファ毒素 | 院内肺炎                             |
| タバルマブ          |                                 | B細胞活性化因子 (BAFF)                     | B細胞がん                            |
| タカツズマブ         | AFP-Cide<br>(タカツズマブ<br>テトラキセタン) | アルファ-フェトプロテイン                       | がん                               |
| タドシズマブ         |                                 | インテグリン $\alpha_5\beta_3$            | 経皮的冠動脈形成術                        |
| タファシタマブ        | Monjuvi                         | CD19                                | びまん性大細胞型B細胞リンパ腫                  |
| タラコツズマブ        |                                 | CD123                               | 白血病                              |
| タリズマブ          |                                 | IgE                                 | アレルギー反応                          |
| トアルクエタマブ       |                                 | GPRC5D, CD3                         | 再発性または難治性の多発性<br>骨髄腫             |
| タムツベトマブ        | Tactress                        | CD52                                |                                  |
| タネズマブ          |                                 | 神経成長因子 (NGF)                        | 疼痛                               |
| タブリツモマブ        |                                 | CD19                                | がん                               |
| タレクスツマブ        |                                 | Notch 受容体                           | がん                               |
| タボリマブ          |                                 | CD134                               | がん                               |
| テクリスタマブ        |                                 | B細胞成熟抗原 (BCMA)、<br>CD3              | 再発性または難治性の多発性<br>骨髄腫             |
| テフィバズマブ        | Aurexis                         | クランピング因子 A                          | <i>Staphylococcus aureus</i> 感染症 |
| テリモマブ<br>アリトクス |                                 |                                     |                                  |
| テリソツズマブ        |                                 | HGFR                                | がん                               |
| テリソツズマブ        |                                 | HGFR                                | がん                               |
| テナツモマブ         |                                 | テネイシンC                              | がん                               |
| テネリキシマブ        |                                 | CD40                                | 自己免疫疾患および<br>臓器移植拒絶反応の予防         |
| テブリズマブ         |                                 | CD3                                 | 1型糖尿病                            |
| テポディタマブ        |                                 | 樹状細胞関連レクチン2                         | がん                               |
| テプロツムマブ        | Tepezza                         | IGF-1 受容体 (CD221)                   | 甲状腺眼症                            |
| テシドルマブ         |                                 | C5                                  |                                  |
| テツロマブ          |                                 | CD37                                | がん                               |
| テゼベルマブ         |                                 | 胸腺間質性リンパ球新生<br>因子 (TSLP)            | 喘息、アトピー性皮膚炎                      |
| TGN1412        |                                 | CD28                                | 慢性リンパ球性白血病、<br>リウマチ性関節炎          |
| チブリズマブ         |                                 | B細胞活性化因子 (BAFF)                     | 自己免疫障害                           |

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 8】

| 一般名      | 商品名<br>(単数または複数)                                                               | 知られている標的抗原<br>(単数または複数)      | 例示の使用(単数または複数)                |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| チルドラキズマブ | Ilumya                                                                         | IL23                         | 免疫介在性炎症性障害                    |
| チガツズマブ   |                                                                                | TRAIL-R2                     | がん                            |
| チミグツズマブ  |                                                                                | HER2                         | がん                            |
| チモルマブ    |                                                                                | AOC3                         |                               |
| チラゴルマブ   |                                                                                |                              |                               |
| チラゴツマブ   |                                                                                | TIGIT                        | がん                            |
| チスレリズマブ  |                                                                                | PCDC1, CD279                 | 非小細胞肺癌                        |
| チソツマブ    | Tivdak<br>(チソツマブ ペドチン)                                                         | 凝固因子III                      | 子宮頸がん                         |
| TNX-650  |                                                                                | IL-13                        | ホジキンリンパ腫                      |
| トシリズマブ   | Actemra,<br>RoActemra                                                          | IL-6 受容体                     | リウマチ性関節炎                      |
| トムツツキシマブ |                                                                                | 上皮成長因子<br>受容体(EGFR)、HER1     | がん                            |
| トラリズマブ   |                                                                                | CD154 (CD40L)                | リウマチ性関節炎、<br>ループス腎炎等々         |
| トリバリマブ   | Tuoyi                                                                          | PD-1                         | がん                            |
| トサトクスマブ  |                                                                                | <i>Staphylococcus aureus</i> |                               |
| トシツモマブ   | Bexxar                                                                         | CD20                         | 非ホジキンリンパ腫                     |
| トベツマブ    |                                                                                | PDGFRA                       | がん                            |
| トラロキヌマブ  | Adtralza                                                                       | IL-13                        | アトピー性皮膚炎                      |
| トラスツズマブ  | Herceptin, Kadcyla<br>(トラスツズマブ<br>デュオカルマジン)、<br>Kadcyla<br>(トラスツズマブ<br>エムタンシン) | HER2                         | 乳がん                           |
| TRBS07   | エクトマブ                                                                          | GD2 ガングリオンド                  | 黒色腫                           |
| トレガリズマブ  |                                                                                | CD4                          |                               |
| トレメリムマブ  |                                                                                | CTLA-4                       | 非小細胞肺癌、頭頸部がん、<br>尿路上皮がん       |
| トレボグルマブ  |                                                                                | 成長分化因子8                      | 整形外科的不使用に起因する<br>筋萎縮症および筋肉減少症 |
| ツコツズマブ   |                                                                                | EpCAM                        | がん                            |
| ツビルマブ    |                                                                                | B型肝炎ウイルス                     | 慢性B型肝炎                        |
| ウブリツキシマブ |                                                                                | MS4A1                        | 多発性硬化症、慢性リンパ球性<br>白血病         |
| ウロクブルマブ  |                                                                                | CXCR4 (CD184)                | 血液悪性腫瘍                        |
| ウレルマブ    |                                                                                | 4-1BB (CD137)                | がん                            |
| ウルトキサズマブ |                                                                                | <i>Escherichia coli</i>      | <i>E. coli</i> によって引き起こされる下痢  |
| ウステキヌマブ  | Stelara                                                                        | IL-12, IL-23                 | 多発性硬化症、乾癬、<br>乾癬性関節炎          |

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 9】

| 一般名       | 商品名<br>(単数または複数) | 知られている標的抗原<br>(単数または複数)  | 例示の使用(単数または複数)          |
|-----------|------------------|--------------------------|-------------------------|
| ウトミルマブ    |                  | 4-1BB (CD137)            | びまん性大細胞型B細胞リンパ腫         |
| パダスツキシマブ  |                  | CD33                     | 急性骨髄性白血病                |
| バナリマブ     |                  | CD40                     |                         |
| バンドルツズマブ  |                  | STEAP1                   | がん                      |
| パンチクツマブ   |                  | Frizzled 受容体             | がん                      |
| パヌシズマブ    |                  | アンジオポイエチン2               | がん                      |
| パバリキシマブ   |                  | AOC3 (VAP-1)             |                         |
| バリサクマブ    |                  | VEGF-A                   | 血管新生                    |
| バルリルマブ    |                  | CD27                     | 固形腫瘍および血液悪性腫瘍           |
| バテリズマブ    |                  | ITGA2 (CD49b)            |                         |
| ベドリズマブ    | Entyvio          | インテグリン $\alpha_4\beta_7$ | クローン病、潰瘍性大腸炎            |
| ベルツズマブ    |                  | CD20                     | 非ホジキンリンパ腫               |
| ベバリモマブ    |                  | AOC3 (VAP-1)             | 炎症                      |
| ベセンクマブ    |                  | NRP1                     | 固形悪性腫瘍                  |
| ビシリズマブ    | Nuvion           | CD3                      | クローン病、潰瘍性大腸炎            |
| ボバリリズマブ   |                  | IL6R                     | 炎症性自己免疫疾患               |
| ボロキシマブ    |                  | インテグリン $\alpha_5\beta_1$ | 固形腫瘍                    |
| ボンレロリズマブ  |                  | CD134                    | がん                      |
| ボプラテリマブ   |                  | CD278, 別名 ICOS           |                         |
| ボルセツズマブ   |                  | CD70                     | がん                      |
| ボツムマブ     | HumaSPECT        | 腫瘍抗原<br>CTAA16.88        | 大腸腫瘍                    |
| ブナキズマブ    |                  | インターロイキン17アルファ           |                         |
| ゼンツズマブ    |                  | IGF1, IGF2               |                         |
| XMAB-5574 |                  | CD19                     | びまん性大細胞型B細胞リンパ腫         |
| ザルトムマブ    |                  | 上皮成長因子受容体<br>(EGFR)      | 頭頸部の扁平上皮細胞癌             |
| ザノリムマブ    |                  | CD4                      | リウマチ性関節炎、乾癬、<br>T細胞リンパ腫 |
| ザツキシマブ    |                  | HER1                     | がん                      |
| ゼノクツズマブ   |                  | ERBB3, HER3              | がん                      |
| ジラリムマブ    |                  | CD147 (ヘシジン)             |                         |
| ゾルベツキシマブ  |                  | クローデイン18<br>アイソフォーム2     | 胃部のがん、消化管腺癌、<br>および脾臓がん |
| ゾリモマブ     |                  | CD5                      | 全身性エリテマトーデス、<br>移植片対宿主病 |

## 【0088】

ある態様において、抗体は、抗がん抗体またはその抗原結合性フラグメントである。本明細書に使用されるとき、「抗がん抗体」は、がん細胞上に発現された抗原(例として、がん関連抗原もしくはがん特異抗原)を標的にして、がんもしくは腫瘍の増殖を阻害し得るか、および/またはがん細胞死を誘発し得る抗体を指す。ある態様において、抗体は、抗がんmAbまたはその抗原結合性フラグメントである。下の表3は、抗がんmAbs(一般名、知られている標的抗原(単数または複数)、および例示の使用(単数または複数)を包含する)の例を提供する。抗がんmAbsの他の非限定例は、上の表2に提供される。下に列挙される抗がんmAbsの治療への応用は、提供される具体的な知られている標的抗原(単数

または複数)および例示の使用(単数または複数)に限定されない。

表3. 抗がんモノクローナル抗体(mAbs)の例

【表3-1】

| 一般名      | 知られている標的抗原<br>(単数または複数) | 例示の使用(単数または複数)                   |
|----------|-------------------------|----------------------------------|
| アテゾリズマブ  | PD-L1                   | 膀胱がん、非小細胞肺がん、および三種陰性乳がん          |
| アベルマブ    | PD-L1                   | 尿路上皮癌およびメルケル細胞癌                  |
| ベバシズマブ   | VEGF                    | 大腸がん、非小細胞肺がん、腎がん、膠芽腫、<br>および卵巣がん |
| セミプリマブ   | PD-1                    | 皮膚扁平上皮細胞癌                        |
| セツキシマブ   | EGFR                    | 大腸がんおよび頭頸部扁平上皮細胞癌                |
| ダラツムマブ   | CD38                    | 多発性骨髄腫                           |
| ジヌツキシマブ  | GD2                     | 神経芽細胞腫                           |
| デュルバルマブ  | PD-L1                   | 膀胱がん                             |
| エロツズマブ   | SLAMF7                  | 多発性骨髄腫                           |
| イビリムマブ   | CTLA-4                  | 黒色腫および腎細胞癌                       |
| イサツキシマブ  | CD38                    | 多発性骨髄腫                           |
| モガムリズマブ  | CCR4                    | 皮膚T細胞性リンパ腫                       |
| ネシツムマブ   | EGFR                    | 非小細胞肺がん                          |
| ニボルマブ    | PD-1                    | 黒色腫、肺がん、および腎がん                   |
| オビヌツズマブ  | CD20                    | 慢性リンパ球性白血病                       |
| オフアツムマブ  | CD20                    | 慢性リンパ球性白血病                       |
| オララツマブ   | PDGFR $\alpha$          | 肉腫                               |
| パニツムマブ   | EGFR                    | 大腸がん                             |
| ペムブロリズマブ | PD-1                    | 黒色腫および他のがん                       |
| ベルツズマブ   | HER2                    | 乳がん                              |
| ラムシルマブ   | VEGFR2                  | 胃部のがん                            |
| リツキシマブ   | CD20                    | B細胞リンパ腫                          |
| トラスツズマブ  | HER2                    | 乳がん                              |
| ゲムツズマブ   | CD33                    | 急性骨髄性白血病                         |

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

| 一般名       | 知られている標的抗原<br>(単数または複数) | 例示の使用(単数または複数)        |
|-----------|-------------------------|-----------------------|
| ブレンツキシマブ  | CD30                    | ホジキンリンパ腫および未分化大細胞リンパ腫 |
| イノツズマブ    | CD22                    | 急性リンパ芽球性白血病           |
| ボラツズマブ    | CD79B                   | B細胞リンパ腫               |
| エンホルツマブ   | ネクチン-4                  | 膀胱がん                  |
| サシツズマブ    | TROP2                   | 三種陰性乳がん               |
| モキセツモマブ   | CD22                    | 有毛細胞白血病               |
| イブリツモマブ   | CD20                    | 非ホジキンリンパ腫             |
| トシツモマブ    | CD20                    | 非ホジキンリンパ腫             |
| ブリナツモマブ   | CD19, CD3               | 急性リンパ芽球性白血病           |
| チソツマブ     | 組織因子                    | 子宮頸がん                 |
| アミバンタマブ   | EGFR, cMET              | 非小細胞肺がん               |
| ロンカスツキシマブ | CD19                    | びまん性大細胞型B細胞リンパ腫       |
| ドスタルリマブ   | PD-1                    | 子宮内膜がん                |
| マルゲツキシマブ  | HER2                    | 乳がん                   |
| ナキシタマブ    | GD2                     | 神経芽細胞腫                |
| ベランタマブ    | BCMA                    | 多発性骨髄腫                |
| タファシタマブ   | CD19                    | びまん性大細胞型B細胞リンパ腫       |

10

20

30

40

## 【0089】

ある態様において、抗体は、本明細書に記載の抗体のホモログ、またはその抗原結合性フラグメントである。本明細書に使用されるとき、用語「ホモログ」は、開示された抗体と同様のアミノ酸組成または配列の抗体であって、抗体の、その正常な機能(例として、標的抗原への結合)の実行能に対して弊害を有さないバリエーションを許容するものを指す。ホモログは、開示された抗体と同じ長さであってもよく、それより短くても、または長くてもよい。ホモログは、開示された抗体のアミノ酸配列に対し、少なくとも約60%(例として、少なくとも約60%、少なくとも約62%、少なくとも約64%、少なくとも約66%、少なくとも約68%、少なくとも約70%、少なくとも約72%、少なくとも約74%、少なくとも約76%、少なくとも約78%、少なくとも約80%、少なくとも約82%、少なくとも約84%、少なくとも約86%、少なくとも約88%、少なくとも約90%、少なくとも約92%、少なくとも約94%、少なくとも約96%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%)の配列同一性(すなわち、相同性)を有していてもよい。ホモログは、例えば、1以上のアミノ酸残基の削除、付加、突然変異、または置換によって修飾された抗体配列であり得る。

## 【0090】

ある態様において、抗体は、トラスツズマブのホモログ、またはその抗原結合性フラグメントである。ある態様において、抗体は、ダラツムマブのホモログ、またはその抗原結合性フラグメントである。

## 【0091】

本明細書に開示されていないかおよび/または当該技術分野においてまだ知られていない抗体も、本明細書に提供されるSPACsに使用されてもよい。

## 【0092】

ある態様において、抗体は、抗体-薬物抱合体(ADC)またはその抗原結合性フラグメン

50

トである。かかる態様において、SPACは、(i)ステープルドペプチドもしくはその薬学的に許容し得る塩;および(ii)第2の薬剤(すなわち、ADCの「薬物」構成要素)、へ抱合された抗体またはその抗原結合性フラグメントを含む。換言すれば、本明細書に提供されるSPACは、種々のクラスの薬剤(例として、作用機序の異なる薬剤)から選択され得る2以上の別個のペイロードを含み得る。例えば、本明細書に提供されるSPACは、トラスツズマブ エムタンシンへ抱合された抗がんステープルドペプチドまたはその薬学的に許容し得る塩(すなわち、(i)抗がんステープルドペプチドまたはその薬学的に許容し得る塩;および(ii)エムタンシンへ抱合されたトラスツズマブ)を含み得る。下の表8は、抗体-薬物抱合体(ADCs)(一般名、商品名、および例示の使用(単数または複数)を包含する)の例を提供する。これらADCsのいずれも、ステープルドペプチドまたはその薬学的に許容し得る塩へ抱合させられることで、本明細書に提供されるSPACが形成されてもよい。下に列挙されるADCsの治療への応用は、提供される具体的な知られている標的抗原(単数または複数)および例示の使用(単数または複数)に限定されない。

表8. 抗体-薬物抱合体(ADCs)の例

【表8】

| 一般名             | 例示の使用(単数または複数)                                                              | 商品名      |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------|
| ゲムツズマブ オゾガマイシン  | 急性骨髄性白血病(AML)                                                               | Mylotarg |
| ブレンツキシマブ ベドチン   | ホジキンリンパ腫(HL)および全身性未分化大細胞リンパ腫(ALCL)                                          | Adcetris |
| トラスツズマブ エムタンシン  | 乳がん(例として、HER2陽性転移性乳がん)                                                      | Kadcyla  |
| イノツズマブ オゾガマイシン  | 急性リンパ芽球性白血病(ALL)                                                            | Besponsa |
| ボラツズマブ ベドチン     | びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)                                                      | Polivy   |
| エンホルツマブ ベドチン    | 尿路上皮がん                                                                      | Padcev   |
| トラスツズマブ デルクステカン | 乳がん(例として、HER2陽性転移性乳がん)                                                      | Enhertu  |
| サシツズマブ ゴビテカン    | 乳がん(例として、転移性三種陰性乳がん)                                                        | Trodelvy |
| ベランタマブ マホドチン    | 多発性骨髄腫                                                                      | Blenrep  |
| モキセツモマブ パスドックス  | 有毛細胞白血病(HCL)                                                                | Lumoxiti |
| ロンカスキシマブ テシリン   | 大細胞型B細胞リンパ腫(びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、低悪性度リンパ腫から発生するDLBCL、および高悪性度B細胞リンパ腫を包含する) | Zynlonta |
| チソツマブ ベドチン-tftv | 頸部                                                                          | Tivdak   |

【0093】

本明細書に使用されるとき、「抗原」は、抗体によって標的にされ、かつ抗体に結合する薬剤を指す。いくつかの場合において、抗原は、免疫系を誘発することで抗原に対する抗体を産生させるが、このことは免疫応答として知られている。ある態様において、抗原は、細胞中または細胞(例として、がん細胞)の表面上で発現される。ある態様において、本明細書に記載の抗体は、表面抗原分類(CD)抗原(例として、CD2、CD3、CD4、CD5、CD6、CD8、CD11、CD11a(LFA-1)、CD15、CD18(ITGB2)、CD19、CD20(MS4A1)、CD22、CD23、CD25、CD27、CD28、CD30、CD33、CD37、CD38、CD40、CD41、CD44、CD49b(ITGA2)、CD51、CD52、CD54(ICAM-1)、CD56、CD62L、CD70、CD74、CD79B、CD80、CD125、CD140a、CD142、CD147、CD152(CTLA4)、CD154、CD200、CD221、CD240D、CD248、CD257(BAFF)、CD274(PD-L1)、CD276、CD279(PD-1))に対して向けられる抗体である。抗原(すなわち、本明細書に記載の抗体が向けられ得る抗原)の他の例は、これらに限定されないが、糖タンパク質(例として、TROP2、TPBG、EpCAM、CEA、gpA33、ムチン、TA

G-72、CA-IX、CA-125(MUC16)、PSMA、エンドグリン、フィブロネクチン、MUC 1、ムチンCanAg、狂犬病ウイルス糖タンパク質)、糖脂質(例として、ガングリオシド(例として、GD2、GD3、GM2)、ミエリン関連糖タンパク質、TAG-72、TN-C、TYRP1)、炭水化物(例として、ルイス-Y<sup>2</sup>)、葉酸結合タンパク質(例として、葉酸受容体1、葉酸受容体アルファ)、血管標的(例として、VEGF、VEGFR、 $\alpha V\beta 3$ 、 $\alpha 5\beta 1$ 、VAP-1、VEGF-A、VEGFR-1、VEGFR-2)、成長因子(例として、HGF、IGF-1、NGF、HNGF、TGF- $\beta$ 、TGF- $\beta 1$ 、TGF- $\beta 2$ 、EGFL7、GDF-8)、成長因子受容体(例として、EGFR/ERBB1/HER1、ERBB2/HER2、ERBB3/HER3、HGFR/c-Met、HGFR、HHGFR、IGF-1受容体、PDGF-R $\alpha$ 、PDGF-R $\beta$ 、EphA3、TRAIL-R1、TRAIL-R2(DR5)、RANKL)、間質および細胞外マトリックス抗原(例として、FAP、テンサシン)、アクチビン受容体(例として、ACVR2B)、アクチビン受容体様キナーゼ(例として、アクチビン受容体様キナーゼ2)、アンジオポイエチン(例として、アンジオポイエチン-2、アンジオポイエチン-3)、インターフェロン(例として、INF- $\alpha$ 、INF- $\beta$ 、INF- $\gamma$ )、インターロイキン(例として、IL 17A、IL 17F、IL20、IL-12、IL-23、IL-13、IL-17、IL-1 $\beta$ 、IL-22、IL-4、IL-5、IL-6、IL-6受容体、IL-2、IL-23A、IL-31RA、IL-4、IL-6、IL-9、ILGF2)、インテグリン(例として、 $\alpha 4\beta 7$ 、 $\alpha 5\beta 1$ 、 $\alpha 7\beta 7$ 、 $\alpha 11\beta 3$ 、 $\alpha v\beta 3$ )、補体構成要素(例として、C5、CFD)、ケモカイン(例として、CCL11、CCL2(MCP-1))、ケモカイン受容体(例として、CCR2、CCR4、CCR5)、Notch受容体(例として、Notch 1、NRP1)、病毒性因子(例として、ClfA)、コロニー刺激因子(例として、CSF2)、コロニー刺激因子受容体(例として、CSF1R)、デルタ様リガンド(例として、DLL3、DLL4)、リポ多糖(例として、内毒素)、ヒト白血球抗原(例として、HLA-DR)、熱ショックタンパク質(例として、Hsp90)、SLAMタンパク質(例として、SLAMF7)、組織因子経路インヒビター、腫瘍壊死因子(例として、TNF- $\alpha$ )、腫瘍壊死因子受容体(TNFRスーパーファミリーメンバー4)、マイクロファージ遊走阻止因子、アカゲザル因子、神経突起伸長インヒビター、アルファ-フェトプロテイン、アミロイド ベータ、癌胎児性抗原(CEA)、神経アポトーシス調節プロテアーゼ1、Ch4D5、CLDN18.2、LOXL2、MSLN、NCA-90、PCSK9、スクレロスチン、シンデカン1、STEAP1、TSLP、TWEAK受容体、腫瘍抗原CTAA16.88、ネクチン-4、およびTM4SF1を包含する。知られている抗原の他の例は、例として上の表2および表3から見出され得る。

10

20

30

40

50

#### 【0094】

ある態様において、抗体は、がん細胞上に発現される抗原に対して向けられる。がん細胞上に発現される抗原の種々のクラスは、次を包含する:(i)がん細胞上に発現される抗原であって、また正常細胞上にも存在し得る抗原を意味する、「がん関連抗原」(CAAs);(ii)がん細胞上に発現される抗原であって、正常細胞上には見出されない抗原を意味する、「がん特異抗原」(CSAs);(iii)固形腫瘍細胞上に発現される抗原であって、また正常細胞上にも存在し得る抗原を意味する、「腫瘍関連抗原」(TAAs);および(iv)固形腫瘍細胞上に発現される抗原であって、正常細胞上には見出されない抗原を意味する「腫瘍特異抗原」(TSAs)。ある態様において、抗体は、がん関連抗原に対して向けられる。ある態様において、抗体は、がん特異的抗原に対して向けられる。ある態様において、抗体は、腫瘍関連抗原に対して向けられる。ある態様において、抗体は、腫瘍特異的抗原に対して向けられる。

#### 【0095】

ある態様において、抗体は、成長因子受容体(例として、EGFR/ERBB1/HER1、ERBB2/HER2、ERBB3/HER3、HGFR/c-Met、HGFR、HHGFR、IGF-1受容体、PDGF-R $\alpha$ 、PDGF-R $\beta$ 、EphA3、TRAIL-R1、TRAIL-R2(DR5)、RANKL)に対して向けられる。ある態様において、抗体は、ヒト上皮成長因子受容体2(HER2)に対して向けられる抗体、またはその抗原結合性フラグメントである。ある態様において、抗体は、HER2に対して向けられるmAb、またはその抗原結合性フラグメントである。ある態様において、抗体は、トラスツズマブである。ある態様において、抗体は、ペルツズマブである。ある態様において、抗体は、マルゲツキシマブである。

## 【0096】

ある態様において、抗体は、CD38、CD33、CD22、TROP2、CD30、CD79b、もしくはネクチン-4に対して向けられる抗体、またはそれらの抗原結合性フラグメントである。ある態様において、抗体は、CD38、CD33、CD22、TROP2、CD30、CD79b、もしくはネクチン-4に対して向けられるmAb、またはそれらの抗原結合性フラグメントである。

## 【0097】

ある態様において、抗体は、CD38に対して向けられる抗体、またはその抗原結合性フラグメントである。ある態様において、抗体は、CD38に対して向けられるmAb、またはその抗原結合性フラグメントである。ある態様において、抗体は、ダラツムマブである。ある態様において、抗体は、イサツキシマブである。

10

## 【0098】

## TM4SF1-標的化抗体

TM4SF1(膜貫通-4 L 6ファミリーメンバー1)は、膜糖タンパク質であって、本来多くのヒト上皮腫瘍細胞上に発見された。がん細胞において、TM4SF1は、成長、浸潤、および転移を支持することが知られており、したがってがんの治療標的になっている。例として、Hellstrom et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1986, 83(18), 7059-7063; Kao et al., Clin. Cancer Res., 2003, 9(7), 2807-2816; Gao et al., Cell, 2016, 166(1), 47-62; Shih et al., Cancer Res., 2009, 69(8), 3272-3277; Lin et al., Angiogenesis, 2014, 17(4), 897-907; および Zukauskas et al., Angiogenesis, 2011, 14(3), 345-354(これら各々の全内容は参照により本明細書に組み込まれる)を見よ。

20

## 【0099】

ある態様において、本明細書に提供されるSPACは、TM4SF1に対して向けられる抗体、またはその抗原結合性フラグメントを含む。ある態様において、抗体は、TM4SF1に対して向けられるmAb、またはその抗原結合性フラグメントである。ある態様において、抗体またはその抗原結合性フラグメントは、がん細胞の核を標的にする(例として、がん細胞の核中の抗原を標的にする)。ある態様において、抗体は、がん細胞の核へ内在化されることが可能である。

## 【0100】

TM4SF1に対して向けられる抗体は、例として、Sciuto et al., Biochem Biophys Res. Commun., 2015, 465(3), 338-43; および Visintin et al., Mol. Cancer. Ther., 2015, 14(8), 1868-1876に記載されている。ある態様において、抗体は、2020年9月3日公開のWO 2020/176794; 2021年11月4日公開のWO 2021/222783; 2021年9月30日公開のWO 2021/195598; 2019年3月7日公開のWO 2019/046338; または2019年12月19日公開のWO 2019/241430(これら各々の全内容は参照により本明細書に組み込まれる)に開示される抗体である。

30

## 【0101】

## ステーブルドペプチド

本明細書に記載のステーブルドペプチド-抗体抱合体(SPACs)は、抗体へ抱合されたステーブルドペプチドを含む。用語「ステーブルド」および「架橋された」は互換的に使用され、2つのアミノ酸(すなわち、架橋されるアミノ酸)が、内部の架橋を介して接続(すなわち、ステーブル)されて大員環が形成されたペプチドを指す。用語「架橋」および「ステーブル」は互換的に使用され、架橋されるアミノ酸対を接続して大員環を形成する、ペプチド主鎖以外の共有結合連結部分を指す。

40

## 【0102】

ステーブルドペプチド技術は、例として、米国特許第7,192,713号; 第7,786,072号; 第8,895,699号; 第9,505,801号; 第9,951,099号; および第10,487,110号(これら各々の全内容は参照により本明細書に組み込まれる)に記載されている。ステーブルドペプチド技術の他の例は、例として、2017年1月5日公開の国際PCT出願刊行物第WO 2017/004591号; 2019年1月24日公開の第WO 2019/018499号; 2021年6月24日公開

50

の第WO 2021/126827号;2021年6月24日公開の第WO 2021/126827号;2014年4月3日公開の第WO 2014/052647号;2014年10月2日公開の第WO 2014/159969号;2011年1月20日公開の第WO 2011/008260号;2009年10月15日公開の第WO 2009/126292号;2013年8月22日公開の第WO 2013/123266号;および2021年9月23日公開の第WO 2021/188659号(これら各々の内容全体は参照により本明細書に組み込まれる)において見出され得る。また例として、Mourtada et al., Nature Biotechnology, 2019, vol.37, 1186-1197も見よ。

#### 【0103】

本開示のステーブルドペプチドは、(i)架橋された2つのアミノ酸を接続する1つの内部架橋を包含するペプチドを意味する、「単ーステュブルド」ペプチド;(ii)異なる対の架橋アミノ酸を各々接続する2つの内部架橋を包含するペプチドを意味する、「二重ステーブルド」ペプチド;および(iii)少なくとも2つのタンデムステーブル、すなわち同じ架橋アミノ酸へ付着されたステーブルを包含するペプチドを意味する、「ステッチド」ペプチド、を包含する。ステーブルドペプチドは、ステッチド立体配置におけるステーブル数がいずれかである、2より多くの架橋(すなわち、多重ステーブルド)を包含し得る。

#### 【0104】

ある態様において、架橋は、架橋されたアミノ酸の $\alpha$ -位へ付着されている。ある態様において、架橋されたアミノ酸同士は、アミノ酸配列中それらの間に3アミノ酸あり、「 $i+4$ 架橋」を形成している。ある態様において、架橋されたアミノ酸同士は、アミノ酸配列中それらの間に4アミノ酸あり、「 $i+5$ 架橋」を形成している。ある態様において、架橋されたアミノ酸同士は、アミノ酸配列中それらの間に6アミノ酸あり、「 $i+7$ 架橋」を形成している。ある態様において、架橋されたアミノ酸同士は、アミノ酸配列中それらの間に7アミノ酸あり、「 $i+8$ 架橋」を形成している。

#### 【0105】

ペプチドをステープリングすること(stapling)(例として、架橋すること)は、ペプチドの2次構造(例として、 $\alpha$ -ヘリックスの2次構造)を安定させ得る。ある態様において、本明細書に提供されるステーブルドペプチドの1以上の架橋は、ペプチドの $\alpha$ -ヘリックスを安定させる。ある態様において、ペプチドは、対応する未ステーブルド(例として、架橋されていない)ペプチドと比較して、増大した $\alpha$ -ヘリシティを有する。

#### 【0106】

ステーブルドペプチドは、円二色性またはNMRによって測定されたとき、 $\alpha$ -ヘリックスの構造の維持によって $\alpha$ -ヘリックスの安定性を呈し得る。例えば、ある態様において、ステーブルドペプチドは、対応する未ステーブルドペプチドと比較して $\alpha$ -ヘリシティが(例として、円二色性またはNMRによって測定されたとき)少なくとも1.1、1.2、1.25、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.75、1.8、1.9、または2倍増加することを呈する。ある態様において、本明細書に提供されるステーブルドペプチドは、対応する未ステーブルドペプチドと比較して(例として、円二色性またはNMRによって測定されたとき)約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または100%の $\alpha$ -ヘリシティを呈し得る。

#### 【0107】

ステーブルドペプチドは、いずれかの長さから成り得る。ある態様において、ステーブルドペプチドは、長さが100アミノ酸以下である。ある態様において、ステーブルドペプチドは、長さが90アミノ酸以下である。ある態様において、ステーブルドペプチドは、長さが80アミノ酸以下である。ある態様において、ステーブルドペプチドは、長さが70アミノ酸以下である。ある態様において、ステーブルドペプチドは、長さが60アミノ酸以下である。ある態様において、ステーブルドペプチドは、長さが50アミノ酸以下である。ある態様において、ステーブルドペプチドは、長さが45アミノ酸以下である。ある態様において、ステーブルドペプチドは、長さが40アミノ酸以下である。ある態様において、ステーブルドペプチドは、長さが35アミノ酸以下である。ある態様において、

ステーブルドペプチドは、長さが30アミノ酸以下である。ある態様において、ステーブルドペプチドは、長さが25アミノ酸以下である。ある態様において、ステーブルドペプチドは、長さが20アミノ酸以下である。ある態様において、ステーブルドペプチドは、長さが19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、または40アミノ酸以下である。ある態様において、ステーブルドペプチドは、少なくとも、本明細書に提供されるアミノ酸配列の長さである。ある態様において、ステーブルドペプチドは、本明細書に提供されるいずれかのアミノ酸配列の長さである。

#### 【0108】

ある態様において、ステーブルドペプチドは、1以上のステーブルドペプチドへ(例として、切断可能なリンカーなどのリンカーを介して)抱合されている。ある態様において、ステーブルドペプチドは、線状または非線状の形状に互いに(例として、切断可能なリンカーなどのリンカーを介して)連結された2以上のステーブルドペプチドの鎖(string)の一部である。

#### 【0109】

ある態様において、ステーブルドペプチドは、ステーブルド抗がんペプチドである。「ステーブルド抗がんペプチド」(また「ステーブルド腫瘍溶解性(oncolytic)ペプチド」とも称される)は、本明細書に使用されるとき、抗がん活性を有するペプチド(すなわち、がん細胞死を誘発および/またはがんもしくは腫瘍の成長を阻害することが可能なペプチド)のステーブルドバリエーションを指す。ある態様において、ステーブルドペプチドは、がん細胞死を誘発する。ステーブルド抗がんペプチド(すなわち、ステーブルド腫瘍溶解性ペプチド)の例は、それらのいずれも本明細書に提供されるSPACsのステーブルドペプチド構成要素として使用され得るが、2021年6月24日に公開された国際PCT出願公開第WO 2021/126827号(その内容全体は参照により本明細書に組み込まれる)から見出され得る。

#### 【0110】

ある態様において、ステーブルドペプチドは、ステーブルド抗菌ペプチド(StAMP)である。「ステーブルド抗微生物ペプチド」は、本明細書に使用されるとき、抗微生物(例として、抗細菌)活性を有するペプチドのステーブルドバリエーションを指す。StAMPの例は、これらのいずれも本明細書に提供されるSPACsのステーブルドペプチド構成要素として使用され得るが、2017年1月5日に公開された国際PCT出願公開第WO 2017/004591号;および2019年1月24日に公開された第WO 2019/018499号(これら各々の内容全体は参照により本明細書に組み込まれる)から見出され得る。ステーブルドペプチドは、抗がん活性と抗菌活性との両方を有していてもよい。

#### 【0111】

タンパク質-タンパク質相互作用(PPI)のステーブルドペプチドインヒビター

ある態様において、ステーブルドペプチドは、タンパク質-タンパク質相互作用(PPI)のインヒビターである。ある態様において、PPIは、がんの形成および/または増殖に関連する。例として、Wang et al. Chem. Sci., 2021, 12, 5977; Ali et al., Computational and Structural Biotechnology, Journal, 2019, vol. 17, 263-281; Iyer, Current Medicinal Chemistry, 2016, vol. 23, no. 27, pp. 3025-3043; および Jamieson et al., Reports in Organic Chemistry, 2015, 5, 65-74(これら各々の内容全体は参照により本明細書に組み込まれる)を見よ。

#### 【0112】

ステーブルドBCL-2ファミリーメンバータンパク質インヒビター

例えば、ある態様において、ステーブルドペプチドは、BCL-2ファミリーメンバータンパク質(例として、BCL-xL、BCL-2、BCL-W、またはMCL1)のインヒビターである。ある態様において、ステーブルドペプチドは、MCL-1インヒビター(例として、MCL-1 SAHBA、MCL-1 SAHBB、MCL-1 SAHBC、MCL-1 SAHBD、MCL-1 SAHBE)である。ある態様において、ステーブルドペプチドは、BFL-1インヒビターである。例と

10

20

30

40

50

して、Huhn et al., Cell Chem. Biol., 2016, 23(9):1123-1134(その内容全体は参照により本明細書に組み込まれる)を見よ。

【0113】

ある態様において、ステープルドペプチドは、例としてStewart et al., Nat. Chem. Biol., 2010, 6(8):595-601(その内容全体は参照により本明細書に組み込まれる)に記載されているとおり、MCL-1 SAHB<sub>D</sub>である。MCL-1 SAHB<sub>D</sub>は、以下のアミノ酸配列:

【化7】

KALETLRVGDGVXRNHXTAF

10

(配列番号148)を含み、ここで両Xとも、架橋alkを介して接続されている。

【0114】

ある態様において、ステープルドペプチドは、BCL-2ファミリーメンバータンパク質エフェクター(例として、BAX、BAK、またはBOK)のアクチベーターである。ある態様において、ステープルドペプチドは、ステープルドBH3ペプチドである。ある態様において、ステープルドペプチドは、細胞死のステープルドBCL-2相互作用メディエーター(BIM)ペプチドである。ある態様において、ステープルドペプチドは、BIM SAHB<sub>A1</sub>またはBIM SAHB<sub>A2</sub>である。例として、Walensky et al., Science, 2004, 305(5689):1466-1470; Walensky et al., Mol. Cell., 2006, 24(2):199-210; Gavathiotis et al., Nature, 2008, 455(7216):1076-1081; Araghi et al., PNAS, 2018, 115(5), E886-E895(これら各々の内容全体は参照により本明細書に組み込まれる)を見よ。また例として、2010年6月17日に公開された国際PCT出願公開第WO 2010/068684号; 2016年9月22日に公開された第WO 2016/149613号; および2017年5月4日に公開された第WO 2017/075349号(これら各々の内容全体は参照により本明細書に組み込まれる)も見よ。ある態様において、ステープルドペプチドは、BID SAHB<sub>A</sub>である。例として、Walensky et al., Molecular Cell, 2006, vol. 24, 199-210を見よ。ある態様において、ステープルドペプチドは、ステープルドPUMAペプチドである。例として、Edwards et al., Chemistry & Biology, 2013, vol. 20, 888-902を見よ。

20

【0115】

ステープルドβ-カテニンインヒビター

ある態様において、ステープルドペプチドは、β-カテニンインヒビターである。ある態様において、ステープルドペプチドは、Wnt/β-カテニンシグナル伝達のインヒビターである。ある態様において、ステープルドペプチドは、ステープルドBCL9ペプチドである。例として、Takada et al., Sci. Transl. Med. 2012, 4(148):148ra117, pp. 1-19; Grossman et al., PNAS, 2012, 109(44), 17942-17947; およびLiao et al., Cell Discovery, 2020, 6, No. 35(これら各々の内容全体は参照により本明細書に組み込まれる)を見よ。また例として、2012年3月29日に公開された国際PCT出願公開第WO 2012/040459号; 2012年10月18日に公開された第WO 2012/142604号; 2019年3月14日に公開された第WO 2019/051327号; および2020年2月7日に公開された第WO 2020/041270号(これら各々の内容全体は参照により本明細書に組み込まれる)も見よ。

30

40

【0116】

例えば、ある態様において、ステープルドペプチドは、例としてGrossman et al., PNAS, 2012, 109(44), 17942-17947(その内容全体は参照により本明細書に組み込まれる)に記載されるとおりのxStAx-34である。xStAx-34は、以下のアミノ酸配列: RWPQXILDHXHVRVWR(配列番号149)を含み、ここで両Xとも、架橋alkを介して接続されている。

【0117】

例えば、ある態様において、ステープルドペプチドは、例としてTakada et al., Sci.

50

Transl. Med. 2012, 4(148):148ra117, pp. 1-19 (その内容全体は参照により本明細書に組み込まれる)に記載されているとおりのSAH-BCL9<sub>B</sub>である。SAH-BCL9<sub>B</sub>は、以下のアミノ酸配列:LSQEQLEHRERSLXTLRXIQRBLF(配列番号150)を含み、ここで両Xとも、架橋alkを介して接続されている。

【0118】

ステープルドMDM2/MDMXインヒビター

ある態様において、ステープルドペプチドは、MDM2および/またはMDMXのインヒビターである。ある態様において、ステープルドペプチドは、MDM2インヒビターである。ある態様において、ステープルドペプチドは、MDMXインヒビターである。ある態様において、ステープルドペプチドは、MDM2のp53への結合を阻害する。ある態様において、ステープルドペプチドは、MDMXのp53への結合を阻害する。ある態様において、ステープルドペプチドは、ステープルドp53ペプチドである。例として、Verdine et al., J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 2456-2457; Bernal et al., Cancer Cell, 2010, 18(5):411-422; Chang et al., PNAS, 2013, 110(36), E3445-E3454を見よ。例として、2021年11月4日に公開された国際PCT出願公開WO 2021/222243号; 2017年9月28日に公開された第WO 2017/165617号; 2008年8月7日に公開された第WO 2008/095063号; 2009年10月15日に公開された第WO 2009/126292号; および2013年8月22日に公開された第WO 2013/123266号(これら各々の内容全体は参照により本明細書に組み込まれる)を見よ。例として、米国特許第7,192,713号; 第7,786,072号; 第8,895,699号; 第9,505,801号; 第9,951,099号; および第10,487,110号(これら各々の内容全体は参照により本明細書に組み込まれる)を見よ。ある態様において、ステープルドペプチドは、ALRN-6924またはATSP-7041である。例として、Ye Che, Methods Mol. Biol., 2019, 2001, 97-106; およびChang et al., PNAS, 2013, 110(36), E3445-E3454(これら各々の内容全体は参照により本明細書に組み込まれる)を見よ。

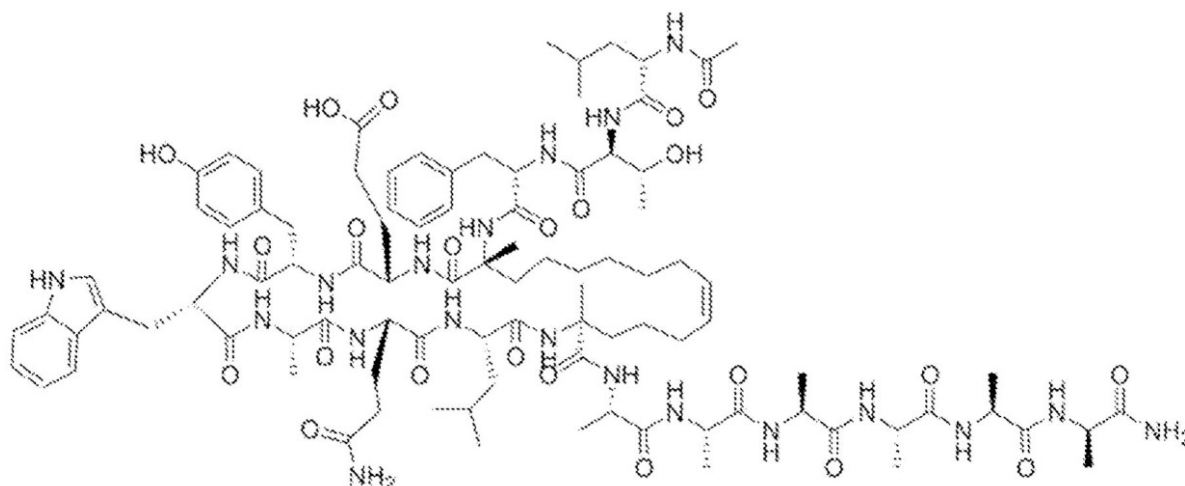
10

20

【0119】

ALRN-6924およびATSP-7041の構造が下に示される:

【化8】



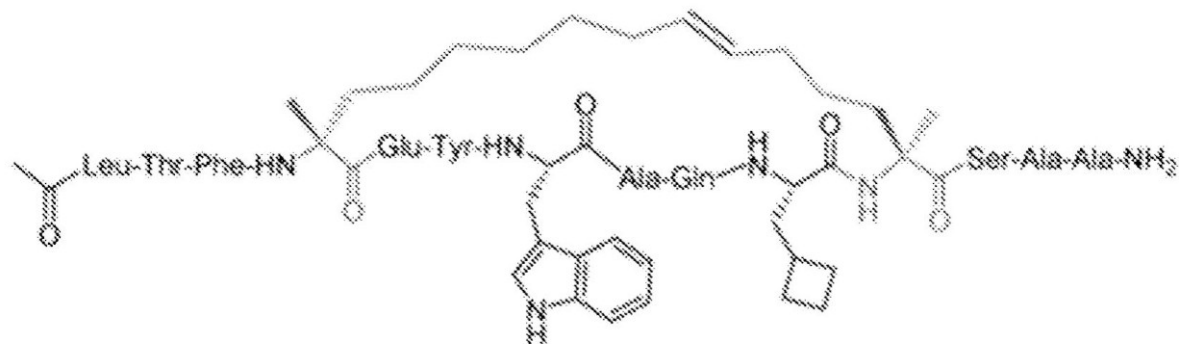
30

40

(ALRN-6924; 配列番号151)

50

## 【化 9】



10

(ATSP-7041; 配列番号152)。

## 【0120】

ある態様において、ステープルドペプチドはATSP-7041であり、ここでシクロブチルアラニンアミノ酸(Cba)はロイシン(L)によって置換されている(すなわち、Cba10Lアミノ酸置換をもつ配列番号152)(本明細書において「ATSP-7041 Cba10L」と称される)。ある態様において、ステープルドペプチドは、以下のアミノ酸配列(ここで両Xとも、架橋を介して接続されたアミノ酸である)：

## 【化10】

20

LTFXEYWAQLXSAA (配列番号 161)、

LTFXEYWAQLXSAAGGG (配列番号 162)、

LTFXEYWAQLXSAA-PEG3 (配列番号 163)

の1つ、またはその薬学的に許容し得る塩を含む。

## 【0121】

30

ある態様において、ステープルドペプチドは、以下(ここでR<sup>8</sup>およびS<sup>5</sup>は、一緒に結び合わされて架橋alk2を形成している)：

## 【化11】

LTFR<sup>8</sup>EYWAQLS<sup>5</sup>SAA-NH<sub>2</sub> (配列番号 164)、

LTFR<sup>8</sup>EYWAQLS<sup>5</sup>SAAGGG-NH<sub>2</sub> (配列番号 165)、

LTFR<sup>8</sup>EYWAQLS<sup>5</sup>SAA-PEG3-NH<sub>2</sub> (配列番号 166)

40

の1つ、またはその薬学的に許容し得る塩を含む。

## 【0122】

ステープルドマガイニンペプチド

ある態様において、ステープルドペプチドは、マガイニンペプチド(例として、マガイニンII)のアミノ酸配列に基づく。マガイニンは、抗微生物ペプチド(AMP)の類であって、アフリカツメガエル(*Xenopus laevis*)において初めて見出された。ペプチドは、カチオン性であり、一般に水中での安定した立体配座を欠くが、膜中では両親媒性 $\alpha$ -ヘリックスを形成する。これらは一般に、細菌、原生動物、および真菌を包含する広範囲の細胞の細胞膜を壊すことが知られている。それらはまた、抗がん活性も有することが報告さ

50

れている。「マガイニンI」および「マガイニンII」として知られているペプチドのアミノ酸配列は下に提供される。

【表 B】

|          |                         |             |
|----------|-------------------------|-------------|
| マガイニンI:  | GIGKFLHSAGKFGKAFVGEIMKS | ( 配列番号 153) |
| マガイニンII: | GIGKFLHSAKKFGKAFVGEIMNS | ( 配列番号 154) |

【0123】

ステープルドマガイニンペプチドの例は、これらのいずれも本明細書に提供されるSPACsのステープルドペプチド構成要素として使用され得るが、2017年1月5日に公開された国際PCT出願公開第WO 2017/004591号;2019年1月24日に公開された第WO 2019/018499号;および2021年6月24日に公開された第WO 2021/126827号(これら各々の内容全体は参照により本明細書に組み込まれる)から見出され得る。また例として、2021年3月12日に出版された米国仮出願第(U.S.S.N.)63/160,245号(この内容全体は参照により本明細書に組み込まれる)も見よ。また例として、Mourtada et al., Nature Biotechnology, 2019, vol.37, 1186-1197(この全内容は参照により本明細書に組み込まれる)も見よ。

【0124】

ある態様において、ステープルドペプチドは、ステープルドマガイニンペプチドである。ある態様において、ステープルドペプチドは、ステープルドマガイニンIIペプチドである。

【0125】

ある態様において、ステープルドペプチドは、アミノ酸配列:

【化12】

$G X^1 G K F X^2 H S K K K F G K A X^3 V G E X^4$  ( 配列番号 1)、

またはその薬学的に許容し得る塩を含み、ここで:

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、および $X^4$ は、アミノ酸(すなわち、架橋されたアミノ酸)である;

$X^1$ と $X^2$ とは、架橋を介して接続されており、および $X^3$ と $X^4$ とも、架橋を介して接続されている;ならびに

アミノ酸配列は、0~9アミノ酸(両端含む)の置換を、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、および $X^4$ 以外の位置にて包含する。ある態様において、アミノ酸配列は、0アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、1アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、2アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、3アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、4アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、5アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、6アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、7アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、8アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、9アミノ酸の置換を含む。

【0126】

ある態様において、ステープルドペプチドは、アミノ酸配列:

【化13】

$G X^1 G K F X^2 H S K K K F G K A X^3 V G E X^4 A K K$  ( 配列番号 2)、

またはその薬学的に許容し得る塩を含み、ここで:

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、および $X^4$ は、アミノ酸(すなわち、架橋されたアミノ酸)である;

$X^1$ と $X^2$ とは、架橋を介して接続されており、かつ $X^3$ と $X^4$ とも、架橋を介して接続されている;アミノ酸配列は、0~11アミノ酸(両端含む)の置換を、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、および $X^4$ 以外の位置にて包含する。ある態様において、アミノ酸配列は、0アミノ酸の置換

を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、1アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、2アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、3アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、4アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、5アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、6アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、7アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、8アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、9アミノ酸の置換を含む。

【0127】

ある態様において、ステープルドペプチドまたはその薬学的に許容し得る塩は、以下のアミノ酸配列の1つを含む:

【化14】

|                                                                                            |             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| GX <sup>1</sup> G K FX <sup>2</sup> K S K K K FG K AX <sup>3</sup> VGEX <sup>4</sup> A K K | ( 配列番号 3)、  |
| GX <sup>1</sup> G K FX <sup>2</sup> H K K K K FG K AX <sup>3</sup> VGEX <sup>4</sup> A K K | ( 配列番号 4)、  |
| GX <sup>1</sup> G K FX <sup>2</sup> K K K K K FG K AX <sup>3</sup> VGEX <sup>4</sup> A K K | ( 配列番号 5)、  |
| GX <sup>1</sup> G S FX <sup>2</sup> H K K K K FG K AX <sup>3</sup> VGEX <sup>4</sup> A K K | ( 配列番号 6)、  |
| GX <sup>1</sup> G K FX <sup>2</sup> H N K K K FG K AX <sup>3</sup> VGEX <sup>4</sup> A K K | ( 配列番号 7)、  |
| GX <sup>1</sup> G K FX <sup>2</sup> H Q K K K FG K AX <sup>3</sup> VGEX <sup>4</sup> A K K | ( 配列番号 8)、  |
| GX <sup>1</sup> G K FX <sup>2</sup> H T K K K FG K AX <sup>3</sup> VGEX <sup>4</sup> A K K | ( 配列番号 9)、  |
| GX <sup>1</sup> G K FX <sup>2</sup> H Y K K K FG K AX <sup>3</sup> VGEX <sup>4</sup> A K K | ( 配列番号 10)、 |
| GX <sup>1</sup> G K FX <sup>2</sup> H S K K K FG K AX <sup>3</sup> VWEX <sup>4</sup> A K K | ( 配列番号 11)、 |
| GX <sup>1</sup> G K FX <sup>2</sup> H S K K K FG K AX <sup>3</sup> VVEX <sup>4</sup> A K K | ( 配列番号 12)、 |
| GX <sup>1</sup> G K FX <sup>2</sup> H S K K K FG K AX <sup>3</sup> VLEX <sup>4</sup> A K K | ( 配列番号 13)、 |
| GX <sup>1</sup> G K FX <sup>2</sup> H S K K K FG K AX <sup>3</sup> VYEX <sup>4</sup> A K K | ( 配列番号 14)、 |
| GX <sup>1</sup> G K FX <sup>2</sup> H S K K K FG K AX <sup>3</sup> VFEX <sup>4</sup> A K K | ( 配列番号 15)、 |
| GX <sup>1</sup> G K FX <sup>2</sup> H S K K K FG K AX <sup>3</sup> VTEx <sup>4</sup> A K K | ( 配列番号 16)、 |
| GX <sup>1</sup> G K FX <sup>2</sup> H S K K K FG K AX <sup>3</sup> VGDX <sup>4</sup> A K K | ( 配列番号 17)、 |
| GX <sup>1</sup> G K FX <sup>2</sup> H S K K K FG K AX <sup>3</sup> VGQX <sup>4</sup> A K K | ( 配列番号 18)、 |
| GX <sup>1</sup> G K FX <sup>2</sup> H S K K K FG K AX <sup>3</sup> VGNX <sup>4</sup> A K K | ( 配列番号 19)、 |
| GX <sup>1</sup> G K FX <sup>2</sup> K S K K K FG K AX <sup>3</sup> VVEX <sup>4</sup> A K K | ( 配列番号 20)、 |
| GX <sup>1</sup> G K FX <sup>2</sup> K S K K K FG K AX <sup>3</sup> VFEX <sup>4</sup> A K K | ( 配列番号 21)、 |

10

20

30

40

50

## 【化 1 5】

|                                                                                                                          |              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| GX <sup>1</sup> G K F X <sup>2</sup> H K K K K F G K AX <sup>3</sup> V V EX <sup>4</sup> A K K                           | ( 配列番号 22)、  |
| GX <sup>1</sup> G K F X <sup>2</sup> H K K K K F G K AX <sup>3</sup> V F EX <sup>4</sup> A K K                           | ( 配列番号 23)、  |
| GX <sup>1</sup> G Dab F X <sup>2</sup> Dab Dab Dab Dab Dab F G Dab AX <sup>3</sup> V G EX <sup>4</sup> A Dab Dab         | ( 配列番号 24)、  |
| GX <sup>1</sup> G Orn F X <sup>2</sup> Orn Orn Orn Orn Orn F G Orn AX <sup>3</sup> V G EX <sup>4</sup> A Orn Orn         | ( 配列番号 25)、  |
| GX <sup>1</sup> G Dap F X <sup>2</sup> Dap Dap Dap Dap Dap Dap F G Dap AX <sup>3</sup> V G EX <sup>4</sup> A Dap Dap     | ( 配列番号 26)、  |
| GX <sup>1</sup> G K F X <sup>2</sup> K K K K K F G K AX <sup>3</sup> V G EX <sup>4</sup> A K K GGE                       | ( 配列番号 27)、  |
| GX <sup>1</sup> G K F X <sup>2</sup> K K K K K F G K AX <sup>3</sup> V G EX <sup>4</sup> K                               | ( 配列番号 28)、  |
| GX <sup>1</sup> G K F <sup>1</sup> X <sup>2</sup> H K K K K F <sup>1</sup> G K AX <sup>3</sup> V V EX <sup>4</sup> A K K | ( 配列番号 29)、  |
| GX <sup>1</sup> G K F <sup>4</sup> X <sup>2</sup> H K K K K F <sup>4</sup> G K AX <sup>3</sup> V V EX <sup>4</sup> A K K | ( 配列番号 30)、  |
| GX <sup>1</sup> G K F <sup>5</sup> X <sup>2</sup> H K K K K F <sup>5</sup> G K AX <sup>3</sup> V V EX <sup>4</sup> A K K | ( 配列番号 31)、  |
| GX <sup>1</sup> G K F <sup>2</sup> X <sup>2</sup> H K K K K F <sup>2</sup> G K AX <sup>3</sup> V V EX <sup>4</sup> A K K | ( 配列番号 32)、  |
| GX <sup>1</sup> G K F <sup>3</sup> X <sup>2</sup> H K K K K F <sup>3</sup> G K AX <sup>3</sup> V V EX <sup>4</sup> A K K | ( 配列番号 33)、  |
| GX <sup>1</sup> G K F X <sup>2</sup> K K K K K F G K AX <sup>3</sup> V V EX <sup>4</sup> A K K GGE                       | ( 配列番号 34)、  |
| GX <sup>1</sup> G K F X <sup>2</sup> K K K K K F G K AX <sup>3</sup> V F EX <sup>4</sup> A K K GGE                       | ( 配列番号 35)、  |
| GX <sup>1</sup> G K F X <sup>2</sup> K K K K K F G K AX <sup>3</sup> V F <sup>1</sup> EX <sup>4</sup> A K K GGE          | ( 配列番号 36)、  |
| GX <sup>1</sup> G K F X <sup>2</sup> K K K K K F G K AX <sup>3</sup> V F <sup>2</sup> EX <sup>4</sup> A K K GGE          | ( 配列番号 37)、  |
| GX <sup>1</sup> G K F X <sup>2</sup> K K K K K F G K AX <sup>3</sup> V F <sup>3</sup> EX <sup>4</sup> A K K GGE          | ( 配列番号 38)、  |
| GX <sup>1</sup> G Dab F X <sup>2</sup> K K K K K F G K AX <sup>3</sup> V G EX <sup>4</sup> A K K                         | ( 配列番号 39)、  |
| GX <sup>1</sup> G K F X <sup>2</sup> K Dab K K K F G K AX <sup>3</sup> V G EX <sup>4</sup> A K K                         | ( 配列番号 40)、  |
| GX <sup>1</sup> G K F X <sup>2</sup> K K K K K F G Dab AX <sup>3</sup> V G EX <sup>4</sup> A K K                         | ( 配列番号 41)、  |
| GX <sup>1</sup> G K F X <sup>2</sup> K K Dap K K F G K AX <sup>3</sup> V G EX <sup>4</sup> A K K                         | ( 配列番号 42)、  |
| GX <sup>1</sup> G K F X <sup>2</sup> Dab K K K K F G K AX <sup>3</sup> V G EX <sup>4</sup> A K K                         | ( 配列番号 43)、  |
| GX <sup>1</sup> G K F X <sup>2</sup> K K Dab K K F G K AX <sup>3</sup> V G EX <sup>4</sup> A K K                         | ( 配列番号 44)、  |
| GX <sup>1</sup> G K F X <sup>2</sup> K K K Dab K F G K AX <sup>3</sup> V G EX <sup>4</sup> A K K                         | ( 配列番号 45)、  |
| GX <sup>1</sup> G K F X <sup>2</sup> K K K K K F G K AX <sup>3</sup> V G EX <sup>4</sup> A Dab K                         | ( 配列番号 46)、  |
| GX <sup>1</sup> G Dap F X <sup>2</sup> K K K K K F G K AX <sup>3</sup> V G EX <sup>4</sup> A K K                         | ( 配列番号 47)、  |
| GX <sup>1</sup> G K F X <sup>2</sup> Dap K K K K F G K AX <sup>3</sup> V G EX <sup>4</sup> A K K                         | ( 配列番号 48)、  |
| GX <sup>1</sup> G K F X <sup>2</sup> K Dap K K K F G K AX <sup>3</sup> V G EX <sup>4</sup> A K K                         | ( 配列番号 49)、  |
| GX <sup>1</sup> G K F X <sup>2</sup> K K K Dap K F G K AX <sup>3</sup> V G EX <sup>4</sup> A K K                         | ( 配列番号 50)、  |
| GX <sup>1</sup> G K F X <sup>2</sup> K K K K Dap F G K AX <sup>3</sup> V G EX <sup>4</sup> A K K                         | ( 配列番号 51)、  |
| GX <sup>1</sup> G K F X <sup>2</sup> K K K K K F G Dap AX <sup>3</sup> V G EX <sup>4</sup> A K K                         | ( 配列番号 52)、  |
| GX <sup>1</sup> G K F X <sup>2</sup> K K K K K F G K AX <sup>3</sup> V G EX <sup>4</sup> A Dap K                         | ( 配列番号 53)、  |
| GX <sup>1</sup> G K F X <sup>2</sup> K K K K K F G K AX <sup>3</sup> V G EX <sup>4</sup> A K Dap                         | ( 配列番号 54)、  |
| GX <sup>1</sup> G K F X <sup>2</sup> K K K K K F G K AX <sup>3</sup> V G EX <sup>4</sup> A K K GE                        | ( 配列番号 55)、  |
| GX <sup>1</sup> G K F X <sup>2</sup> K K K K K F G K AX <sup>3</sup> V G EX <sup>4</sup> A K K GGGE                      | ( 配列番号 56)、  |
| GX <sup>1</sup> G K F X <sup>2</sup> K K K K K F G K AX <sup>3</sup> V G EX <sup>4</sup> A K K GGEE                      | ( 配列番号 57)、  |
| GX <sup>1</sup> G Dap F X <sup>2</sup> Dap Dap Dap Dap Dap F G Dap AX <sup>3</sup> V G EX <sup>4</sup> A Dap Dap G       | ( 配列番号 167)、 |
| GX <sup>1</sup> G K F X <sup>2</sup> K K K K K F G K AX <sup>3</sup> V G EX <sup>4</sup> A K K GGQ                       | ( 配列番号 168)、 |
| GX <sup>1</sup> G Dap F X <sup>2</sup> Dap Dap Dap Dap Dap F G Dap AX <sup>3</sup> V G EX <sup>4</sup> A K K             | ( 配列番号 169)、 |
| GX <sup>1</sup> G K F X <sup>2</sup> Dab K K K K F G K AX <sup>3</sup> V G EX <sup>4</sup> A K K                         | ( 配列番号 170)、 |
| GX <sup>1</sup> G K F X <sup>2</sup> Dap K K K K F G K AX <sup>3</sup> V G EX <sup>4</sup> A K K GGE                     | ( 配列番号 171)、 |
| GX <sup>1</sup> G K F X <sup>2</sup> K K Dap K K F G K AX <sup>3</sup> V G EX <sup>4</sup> A K K GGE                     | ( 配列番号 172)、 |
| GX <sup>1</sup> G K F X <sup>2</sup> Dap K Dap K K F G K AX <sup>3</sup> V G EX <sup>4</sup> A K K                       | ( 配列番号 173)、 |

10

20

30

40

50

## 【化 1 6】

$GX^1G K F X^2Dap K Dap K K F G K AX^3VGEX^4A K K GGE$  ( 配列番号 174)、  
 $J X^1G Dap F X^2Dap Dap Dap Dap Dap F G Dap AX^3VGEX^4A Dap Dap$  ( 配列番号 175)、  
 $GX^1G K F X^2Dap S K K K F G K AX^3VGEX^4A K K$  ( 配列番号 176)、  
 $GX^1G K F X^2Dap K K K K F S K AX^3VGEX^4A K K$  ( 配列番号 177)、  
 $GX^1G K F X^2Dap K K K K F G K SX^3VGEX^4A K K$  ( 配列番号 178)、  
 $GX^1G K F X^2Dap K K K K F G K AX^3VSEX^4A K K$  ( 配列番号 179)、  
 $GX^1G K F X^2Dap K K K K F G K AX^3VGEX^4S K K$  ( 配列番号 180)、  
 $GX^1G K F X^2 K S K K K F G K AX^3VGEX^4A K K GGE$  ( 配列番号 181)、  
 $GX^1G K F X^2 K K K K K F S K AX^3VGEX^4A K K GGE$  ( 配列番号 182)、  
 $GX^1G K F X^2 K K K K K F G K SX^3VGEX^4A K K GGE$  ( 配列番号 183)、  
 $GX^1G K F X^2 K K K K K F G K AX^3VSEX^4A K K GGE$  ( 配列番号 184)、  
 $GX^1G K F X^2 K K K K K F G K AX^3VGEX^4S K K GGE$  ( 配列番号 185) または  
 $GX^1G K F X^2 K K K K K F G K AX^3VGEX^4A K K GGEJ$  ( 配列番号 186)。

10

## 【0 1 2 8】

ある態様において、ステープルドペプチドは、配列番号1～57および167～186の1つで表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩である。ある態様において、ステープルドペプチドは、配列番号1～57および167～186の1つで表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩であり、ここでペプチドのC末端は $-NH_2$ でアミド化されている。ある態様において、ステープルドペプチドは、配列番号1～57および167～186の1つで表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩であり、ここでペプチドのC末端は $-NH_2$ でアミド化されている;ならびにここで $X^1$ と $X^2$ と、および $X^3$ と $X^4$ とは各々、架橋(alk)を介して接続されている。

20

## 【0 1 2 9】

ある態様において、ステープルドペプチドは、アミノ酸配列:

## 【化 1 7】

$G X^1 G K F X^2 Dap K K K K F G K A X^3 V G E X^4 A K K$  ( 配列番号 48)、

30

またはその薬学的に許容し得る塩を含む。ある態様において、ステープルドペプチドまたはその薬学的に許容し得る塩は、配列番号48で表され、ここで $X^1$ と $X^2$ と、および $X^3$ と $X^4$ とは、式(alk)で表される架橋を介して接続されている;ならびにここでステープルドペプチドのC末端は、 $-NH_2$ でアミド化されている。

## 【0 1 3 0】

ある態様において、ステープルドペプチドは、アミノ酸配列:

## 【化 1 8】

$G X^1 G Dap F X^2 Dap Dap Dap Dap Dap F G Dap A X^3 V G E X^4 A Dap Dap$  ( 配列番号 26)、

40

またはその薬学的に許容し得る塩を含む。ある態様において、ステープルドペプチドまたはその薬学的に許容し得る塩は、配列番号26で表され、ここで $X^1$ と $X^2$ と、および $X^3$ と $X^4$ とは、式(alk)で表される架橋を介して接続されている;ならびにここでステープルドペプチドのC末端は、 $-NH_2$ でアミド化されている。

## 【0 1 3 1】

ある態様において、ステープルドペプチドは、アミノ酸配列:

50

## 【化 1 9】

G X<sup>1</sup> G K F X<sup>2</sup> K K K K K F G K A X<sup>3</sup> V G E X<sup>4</sup> A K K ( 配列番号 5)、

またはその薬学的に許容し得る塩を含む。ある態様において、ステープルドペプチドまたはその薬学的に許容し得る塩は、配列番号5で表され、ここでX<sup>1</sup>とX<sup>2</sup>と、およびX<sup>3</sup>とX<sup>4</sup>とは、式(alk)で表される架橋を介して接続されている;ならびにここでステープルドペプチドのC末端は、-NH<sub>2</sub>でアミド化されている。

## 【0 1 3 2】

ある態様において、ステープルドペプチドは、アミノ酸配列:

10

## 【化 2 0】

G X<sup>1</sup> G K F X<sup>2</sup> H K K K K F G K A X<sup>3</sup> V F E X<sup>4</sup> A K K ( 配列番号 23)、

またはその薬学的に許容し得る塩を含む。ある態様において、ステープルドペプチドまたはその薬学的に許容し得る塩は、配列番号23で表され、ここでX<sup>1</sup>とX<sup>2</sup>と、およびX<sup>3</sup>とX<sup>4</sup>とは、式(alk)で表される架橋を介して接続されている;ならびにここでステープルドペプチドのC末端は、-NH<sub>2</sub>でアミド化されている。

## 【0 1 3 3】

ある態様において、ステープルドペプチドは、アミノ酸配列:

20

## 【化 2 1】

G X<sup>1</sup> G Dab F X<sup>2</sup> Dab Dab Dab Dab Dab F G Dab A X<sup>3</sup> V G E X<sup>4</sup> A Dab Dab ( 配列番号 24)、

を含む。

## 【0 1 3 4】

またはその薬学的に許容し得る塩。ある態様において、ステープルドペプチドまたはその薬学的に許容し得る塩は、配列番号24で表され、ここでX<sup>1</sup>とX<sup>2</sup>と、およびX<sup>3</sup>とX<sup>4</sup>とは、式(alk)で表される架橋を介して接続されている;ならびにここでステープルドペプチドのC末端は、-NH<sub>2</sub>でアミド化されている。ある態様において、本明細書に提供されるステープルドペプチドまたはその薬学的に許容し得る塩は、以下のアミノ酸配列:

30

## 【化 2 2】

W X<sup>1</sup> G K F X<sup>2</sup> H S K K K F G K A X<sup>3</sup> V G E X<sup>4</sup> A K K ( 配列番号 58)、

G X<sup>1</sup> W K F X<sup>2</sup> H S K K K F G K A X<sup>3</sup> V G E X<sup>4</sup> A K K ( 配列番号 59)、

G X<sup>1</sup> G W F X<sup>2</sup> H S K K K F G K A X<sup>3</sup> V G E X<sup>4</sup> A K K ( 配列番号 60)、

G X<sup>1</sup> G K W X<sup>2</sup> H S K K K F G K A X<sup>3</sup> V G E X<sup>4</sup> A K K ( 配列番号 61)、

G X<sup>1</sup> G K F X<sup>2</sup> W S K K K F G K A X<sup>3</sup> V G E X<sup>4</sup> A K K ( 配列番号 62)、

G X<sup>1</sup> G K F X<sup>2</sup> H W K K K F G K A X<sup>3</sup> V G E X<sup>4</sup> A K K ( 配列番号 63)、

G X<sup>1</sup> G K F X<sup>2</sup> H S K K K W W K A X<sup>3</sup> V G E X<sup>4</sup> A K K ( 配列番号 64)、

40

G X<sup>1</sup> G K F X<sup>2</sup> H S K K K F G K W X<sup>3</sup> V G E X<sup>4</sup> A K K ( 配列番号 65)、

G X<sup>1</sup> G K F X<sup>2</sup> H S K K K F G K A X<sup>3</sup> W G E X<sup>4</sup> A K K ( 配列番号 66)、

G X<sup>1</sup> G K F X<sup>2</sup> H S K K K F G K A X<sup>3</sup> V W E X<sup>4</sup> A K K ( 配列番号 67)、

G X<sup>1</sup> G K F X<sup>2</sup> H S K K K F G K A X<sup>3</sup> V G W X<sup>4</sup> A K K ( 配列番号 68)、

G X<sup>1</sup> G K F X<sup>2</sup> H S K K K F G K A X<sup>3</sup> V G E X<sup>4</sup> A K W ( 配列番号 69)、

G X<sup>1</sup> G K F X<sup>2</sup> H S K K K W G K A X<sup>3</sup> V G E X<sup>4</sup> A K K ( 配列番号 70)、または

G X<sup>1</sup> G K F X<sup>2</sup> H S K K K F W K A X<sup>3</sup> V G E X<sup>4</sup> A K K ( 配列番号 71)

の1つを含む。

50

## 【0135】

ある態様において、ステープルドペプチドは、配列番号58～71の1つで表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩である。ある態様において、ステープルドペプチドは、配列番号58～71の1つで表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩であり、ここでC末端は、 $-NH_2$ でアミド化されている。ある態様において、ステープルドペプチドは、配列番号58～71の1つで表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩であり、ここでペプチドのC末端は $-NH_2$ でアミド化されている;ならびにここで $X^1$ と $X^2$ と、および $X^3$ と $X^4$ とは各々、架橋(alk)を介して接続されている。

## 【0136】

ある態様において、ステープルドペプチドは、以下のアミノ酸配列:

10

## 【化23】

G  $X^1$  G K F  $X^2$  K K K K K  $X^3$  V G E  $X^4$  A K K ( 配列番号 72)、

またはその薬学的に許容し得る塩を含み、ここで:

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、および $X^4$ は、アミノ酸(すなわち、架橋されたアミノ酸)である;

$X^1$ と $X^2$ とは、架橋を介して接続されており、および $X^3$ と $X^4$ とも、架橋を介して接続されている;ならびに

アミノ酸配列は任意に、0～5アミノ酸(両端含む)の置換を、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、および $X^4$ 以外の位置にて包含する。ある態様において、アミノ酸配列は、0アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、1アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、2アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、3アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、4アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、5アミノ酸の置換を含む。

20

## 【0137】

ある態様において、ステープルドペプチドまたはその薬学的に許容し得る塩は、配列番号72を含む。ある態様において、ステープルドペプチドは、配列番号72で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩である。ある態様において、ステープルドペプチドは、配列番号72で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩であり、ここでC末端は、 $-NH_2$ でアミド化されている。ある態様において、ステープルドペプチドは、配列番号72で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩であり、ここでC末端は、 $-NH_2$ でアミド化されている;ならびにここで $X^1$ と $X^2$ と、および $X^3$ と $X^4$ とは各々、架橋(alk)を介して接続されている。

30

## 【0138】

ステープルドエスクレンチンペプチド

ある態様において、ステープルドペプチドは、エスクレンチンペプチド(例として、エスクレンチン-1A)のアミノ酸配列に基づく。エスクレンチンは、抗菌活性および抗真菌活性のある細胞毒性ペプチドの類であって、多くの種のカエルおよびヒキガエルの皮膚分泌物から初めて見出された。エスクレンチン-1Aは、初めてカエルの皮膚から単離された具体的な抗菌ペプチド(AMP)である。エスクレンチンペプチドはまた、抗がん活性も有し得る。「エスクレンチン-1A」として知られているペプチドのアミノ酸配列は下に提供される。ある態様において、ステープルドペプチドは、配列番号155で表されるアミノ酸で表される1～21に基づく。

40

## 【表C】

エスクレンチン-1A: GIFSKLAGKKIKNLLISGLKNVG ( 配列番号 155)  
KEVGMDVVRTGIDIAGCKIKGEC

## 【0139】

50

ある態様において、ステープルドペプチドは、ステープルドエスクレンチンペプチドである。ある態様において、ステープルドペプチドは、ステープルドエスクレンチン-1Aペプチドである。ステープルドエスクレンチンペプチドの例は、これらのいずれも本明細書に提供されるSPACsのステープルドペプチド構成要素として使用され得るが、例として2021年5月7日に出願された米国仮出願第(U.S.S.N.)63/185,641号;および2021年5月7日に出願された第63/185,673号(これら各々の内容全体は参照により本明細書に組み込まれる)から見出され得る。また例として、Mourtada,et al.,Nature Biotechnology,2019,vol.37,1186-1197(この全内容は参照により本明細書に組み込まれる)も見よ。

【0140】

10

ある態様において、ステープルドペプチドは、アミノ酸配列:

【化24】

$G X^1 F S K X^2 K G K K I K N L X^3 I S G X^4 K G$  ( 配列番号 73)、

またはその薬学的に許容し得る塩を含み、ここで:

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、および $X^4$ は、アミノ酸(すなわち、架橋されたアミノ酸)である;

$X^1$ と $X^2$ とは、架橋を介して接続されており、および $X^3$ と $X^4$ とも、架橋を介して接続されている;ならびに

アミノ酸配列は、0~9アミノ酸(両端含む)の置換を、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、および $X^4$ 以外の位置にて包含する。ある態様において、アミノ酸配列は、0アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、1アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、2アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、3アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、4アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、5アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、6アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、7アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、8アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、9アミノ酸の置換を含む。

20

[00129] ある態様において、ステープルドペプチドまたはその薬学的に許容し得る塩は、以下のアミノ酸配列:

30

40

50

## 【化 2 5】

|                                                                                                            |                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| G X <sup>1</sup> K S K X <sup>2</sup> K G K K I K N L X <sup>3</sup> I S G X <sup>4</sup> K G              | ( 配列番号 74)、    |
| G X <sup>1</sup> F S K X <sup>2</sup> K G K K I K N L X <sup>3</sup> I S K X <sup>4</sup> K G              | ( 配列番号 75)、    |
| G X <sup>1</sup> F S K X <sup>2</sup> K G K K I K N L X <sup>3</sup> I S G X <sup>4</sup> K K              | ( 配列番号 76)、    |
| G X <sup>1</sup> K S K X <sup>2</sup> K G K K I K N L X <sup>3</sup> I S K X <sup>4</sup> K G              | ( 配列番号 77)、    |
| G X <sup>1</sup> K V K X <sup>2</sup> K G K K I K N L X <sup>3</sup> I S G X <sup>4</sup> K G              | ( 配列番号 78)、    |
| G X <sup>1</sup> K S K X <sup>2</sup> K V K K I K N L X <sup>3</sup> I S G X <sup>4</sup> K G              | ( 配列番号 79)、    |
| G X <sup>1</sup> K S K X <sup>2</sup> K G K K V K N L X <sup>3</sup> I S G X <sup>4</sup> K G              | ( 配列番号 80)、    |
| G X <sup>1</sup> K S K X <sup>2</sup> A G K K L K N L X <sup>3</sup> I S G X <sup>4</sup> K N              | ( 配列番号 81)、    |
| G X <sup>1</sup> F S K X <sup>2</sup> A G K K I K N L X <sup>3</sup> I S G X <sup>4</sup> K N              | ( 配列番号 82)、    |
| G X <sup>1</sup> K S K X <sup>2</sup> A G K K I K N L X <sup>3</sup> I S G X <sup>4</sup> K N              | ( 配列番号 83)、    |
| G X <sup>1</sup> K S K X <sup>2</sup> A G K K L K N L X <sup>3</sup> I S G X <sup>4</sup> K G              | ( 配列番号 84)、    |
| G X <sup>1</sup> F S K X <sup>2</sup> A G K K L K N L X <sup>3</sup> I S G X <sup>4</sup> K N              | ( 配列番号 85)、    |
| G X <sup>1</sup> F S Dab X <sup>2</sup> Dab G Dab Dab I Dab N L X <sup>3</sup> I S G X <sup>4</sup> Dab G  | ( 配列番号 86)、    |
| G X <sup>1</sup> F S Orn X <sup>2</sup> Orn G Orn Orn I Orn N L X <sup>3</sup> I S G X <sup>4</sup> Orn G  | ( 配列番号 87)、    |
| G X <sup>1</sup> F S Dap X <sup>2</sup> Dap G Dap Dap I Dap N L X <sup>3</sup> I S G X <sup>4</sup> Dap G  | ( 配列番号 88)、    |
| G X <sup>1</sup> K S K X <sup>2</sup> K G K K I K N L X <sup>3</sup> I S G X <sup>4</sup> K N              | ( 配列番号 89)、    |
| G X <sup>1</sup> K S K X <sup>2</sup> K G K K F <sup>3</sup> K N L X <sup>3</sup> I S G X <sup>4</sup> K N | ( 配列番号 90)、    |
| G X <sup>1</sup> K S K X <sup>2</sup> K G K K I K N F <sup>3</sup> X <sup>3</sup> I S G X <sup>4</sup> K N | ( 配列番号 91)、    |
| G X <sup>1</sup> K S K X <sup>2</sup> K G K K I K N L X <sup>3</sup> F <sup>3</sup> S G X <sup>4</sup> K N | ( 配列番号 92)、    |
| G X <sup>1</sup> K S K X <sup>2</sup> K G K K I K N L X <sup>3</sup> I S V X <sup>4</sup> K N              | ( 配列番号 93)、    |
| G X <sup>1</sup> K S K X <sup>2</sup> K G K K I K N L X <sup>3</sup> I S F X <sup>4</sup> K N              | ( 配列番号 94)、    |
| G X <sup>1</sup> K S K X <sup>2</sup> K G K K I K N L X <sup>3</sup> I S F X <sup>4</sup> K N E            | ( 配列番号 95)、または |
| G X <sup>1</sup> K S K X <sup>2</sup> K G K K I K N L X <sup>3</sup> I S F X <sup>4</sup> K N G G G E      | ( 配列番号 96)     |

10

20

の1つを含む。

## 【0 1 4 1】

ある態様において、ステープルドペプチドは、配列番号73～96の1つで表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩である。ある態様において、ステープルドペプチドは、配列番号73～96の1つで表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩であり、ここでペプチドのC末端は-NH<sub>2</sub>でアミド化されている。ある態様において、ステープルドペプチドは、配列番号73～96の1つで表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩であり、ここでペプチドのC末端は-NH<sub>2</sub>でアミド化されている;ならびにここでX<sup>1</sup>とX<sup>2</sup>と、およびX<sup>3</sup>とX<sup>4</sup>とは各々、架橋(alk)を介して接続されている。

30

## 【0 1 4 2】

ある態様において、ステープルドペプチドまたはその薬学的に許容し得る塩は、配列番号73を含む。ある態様において、ステープルドペプチドは、配列番号73で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩である。ある態様において、ステープルドペプチドは、配列番号73で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩であり、ここでC末端は、-NH<sub>2</sub>でアミド化されている。ある態様において、ステープルドペプチドは、配列番号73で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩であり、ここでC末端は、-NH<sub>2</sub>でアミド化されている;ならびにここでX<sup>1</sup>とX<sup>2</sup>と、およびX<sup>3</sup>とX<sup>4</sup>とは各々、架橋(alk)を介して接続されている。

40

## 【0 1 4 3】

ある態様において、本明細書に提供されるステープルドペプチドまたはその薬学的に許容し得る塩は、以下のアミノ酸配列:

## 【化 2 6】

|                                                                                               |              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| K X <sup>1</sup> F S K X <sup>2</sup> K G K K I K N L X <sup>3</sup> I S G X <sup>4</sup> K G | ( 配列番号 97)、  |
| G X <sup>1</sup> F K K X <sup>2</sup> K G K K I K N L X <sup>3</sup> I S G X <sup>4</sup> K G | ( 配列番号 98)、  |
| G X <sup>1</sup> F S K X <sup>2</sup> K K K K I K N L X <sup>3</sup> I S G X <sup>4</sup> K G | ( 配列番号 99)、  |
| G X <sup>1</sup> F S K X <sup>2</sup> K G K K K K N L X <sup>3</sup> I S G X <sup>4</sup> K G | ( 配列番号 100)、 |
| G X <sup>1</sup> F S K X <sup>2</sup> K G K K I K K L X <sup>3</sup> I S G X <sup>4</sup> K G | ( 配列番号 101)、 |
| G X <sup>1</sup> F S K X <sup>2</sup> K G K K I K N K X <sup>3</sup> I S G X <sup>4</sup> K G | ( 配列番号 102)、 |

50

【化 2 7】

G X<sup>1</sup> F S K X<sup>2</sup> K G K K I K N L X<sup>3</sup> K S G X<sup>4</sup> K G ( 配列番号 103)、または  
G X<sup>1</sup> F S K X<sup>2</sup> K G K K I K N L X<sup>3</sup> I K G X<sup>4</sup> K G ( 配列番号 104)

の1つを含む。

【0 1 4 4】

ある態様において、ステープルドペプチドは、配列番号97～104の1つで表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩である。ある態様において、ステープルドペプチドは、配列番号97～104の1つで表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩であり、ここでC末端は、-NH<sub>2</sub>でアミド化されている。ある態様において、ステープルドペプチドは、配列番号97～104の1つで表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩であり、ここでC末端は-NH<sub>2</sub>でアミド化されている;ならびにここでX<sup>1</sup>とX<sup>2</sup>と、およびX<sup>3</sup>とX<sup>4</sup>とは各々、架橋(alk)を介して接続されている。

10

【0 1 4 5】

ある態様において、ステープルドペプチドは、アミノ酸配列:

【化 2 8】

G X<sup>1</sup> F S K X<sup>2</sup> K G K K I K N L L X<sup>3</sup> S G L X<sup>4</sup> G ( 配列番号 105)、

20

およびそれらの薬学的に許容し得る塩を含み、ここで:

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、およびX<sup>4</sup>は、アミノ酸(すなわち、架橋されたアミノ酸)である;

X<sup>1</sup>とX<sup>2</sup>とは、架橋を介して接続されており、およびX<sup>3</sup>とX<sup>4</sup>とも、架橋を介して接続されている;ならびに

アミノ酸配列は任意に、0～8アミノ酸(両端含む)の置換を、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、およびX<sup>4</sup>以外の位置にて包含する。ある態様において、アミノ酸配列は、0アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、1アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、2アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、3アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、4アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、5アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、6アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、7アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、8アミノ酸の置換を含む。

30

【0 1 4 6】

ある態様において、ステープルドペプチドは、以下のアミノ酸配列:

【化 2 9】

G X<sup>1</sup> F S K X<sup>2</sup> K G K K I K N X<sup>3</sup> L I S X<sup>4</sup> L K G ( 配列番号 106)、  
G X<sup>1</sup> F S K X<sup>2</sup> K G K K I K X<sup>3</sup> L L I X<sup>4</sup> G L K G ( 配列番号 107)、  
G X<sup>1</sup> F S K X<sup>2</sup> K G K K X<sup>3</sup> K N L X<sup>4</sup> I S G L K G ( 配列番号 108)、  
G I F S K L X<sup>1</sup> G K K X<sup>2</sup> K N L L I S G L K G ( 配列番号 109)、  
G X<sup>1</sup> F S K X<sup>2</sup> K G K K X<sup>3</sup> I S G X<sup>4</sup> K G ( 配列番号 110)

40

の1つ、またはその薬学的に許容し得る塩を含み、ここで:

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、およびX<sup>4</sup>は、アミノ酸(すなわち、架橋されたアミノ酸)である;

X<sup>1</sup>とX<sup>2</sup>とは、架橋を介して接続されており、およびX<sup>3</sup>とX<sup>4</sup>とも、架橋を介して接続されている;ならびに

アミノ酸配列は任意に、0～8アミノ酸(両端含む)の置換を、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、およびX<sup>4</sup>以外の位置にて包含する。ある態様において、アミノ酸配列は、0アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、1アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、2アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、3アミノ

50

酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、4アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、5アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、6アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、7アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、8アミノ酸の置換を含む。

【0147】

ある態様において、ステープルドペプチドまたはその薬学的に許容し得る塩は、以下のアミノ酸配列:

【化30】

GX<sup>1</sup>FSKX<sup>2</sup>KGKKIKNLLX<sup>3</sup>SGKX<sup>4</sup>G (配列番号 111)、  
GX<sup>1</sup>FSKX<sup>2</sup>KGKKIKNLLX<sup>3</sup>SLX<sup>4</sup>K (配列番号 112)、  
GX<sup>1</sup>FSKX<sup>2</sup>KGKKIKNLLX<sup>3</sup>SLX<sup>4</sup>KGGE (配列番号 113) または  
GIFSKLX<sup>1</sup>GKKX<sup>2</sup>KNLLKISGLKG (配列番号 114)

10

の1つを含む。

【0148】

ある態様において、ステープルドペプチドは、またはその薬学的に許容し得る塩は、配列番号105~114の1つで表される。ある態様において、ステープルドペプチドまたはその薬学的に許容し得る塩は、配列番号105~114の1つで表され、ここでC末端は-NH<sub>2</sub>でアミド化されている。ある態様において、ステープルドペプチドまたはその薬学的に許容し得る塩は、配列番号105~114の1つで表され、ここでC末端は-NH<sub>2</sub>でアミド化されている;ならびにここでX<sup>1</sup>とX<sup>2</sup>と、およびX<sup>3</sup>とX<sup>4</sup>とは各々、架橋(alk)を介して接続されている。

20

【0149】

ある態様において、ステープルドペプチドまたはその薬学的に許容し得る塩は、配列番号105を含む。ある態様において、ステープルドペプチドは、配列番号105で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩である。ある態様において、ステープルドは、配列番号105で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩であり、ここでC末端は、-NH<sub>2</sub>でアミド化されている。ある態様において、ステープルドペプチドは、配列番号105で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩であり、ここでC末端は、-NH<sub>2</sub>でアミド化されている;ならびにここでX<sup>1</sup>とX<sup>2</sup>と、およびX<sup>3</sup>とX<sup>4</sup>とは各々、架橋(alk)を介して接続されている。

30

【0150】

ある態様において、ステープルドペプチドは、アミノ酸配列:

【化31】

GX<sup>1</sup>FSKX<sup>2</sup>KGKKIKNLLX<sup>3</sup>SLX<sup>4</sup>KGGE (配列番号 113)、

またはその薬学的に許容し得る塩を含む。ある態様において、ステープルドペプチドは、配列番号113で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩である。ある態様において、ステープルドペプチドは、配列番号113で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩であり、ここでC末端は、-NH<sub>2</sub>でアミド化されている。ある態様において、ステープルドペプチドは、配列番号113で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩であり、ここでC末端は、-NH<sub>2</sub>でアミド化されている;ならびにここでX<sup>1</sup>とX<sup>2</sup>と、およびX<sup>3</sup>とX<sup>4</sup>とは各々、架橋(alk)を介して接続されている。

40

【0151】

いくつかの態様において、ステープルドペプチドは、以下のアミノ酸配列:

50

## 【化 3 2】

|                |                |                |                |                |                |                |                |                |                |                |                |                |                |                |                |                |                |                |                |                |              |             |
|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------|-------------|
| X <sup>1</sup> | I              | F              | S              | X <sup>2</sup> | L              | A              | G              | K              | K              | I              | K              | N              | L              | L              | I              | S              | G              | L              | K              | G              | ( 配列番号 115)、 |             |
| G              | X <sup>1</sup> | F              | S              | K              | X <sup>2</sup> | A              | G              | K              | K              | I              | K              | N              | L              | L              | I              | S              | G              | L              | K              | G              | ( 配列番号 116)、 |             |
| G              | I              | X <sup>1</sup> | S              | K              | L              | X <sup>2</sup> | G              | K              | K              | I              | K              | N              | L              | L              | I              | S              | G              | L              | K              | G              | ( 配列番号 117)、 |             |
| G              | I              | F              | X <sup>1</sup> | K              | L              | A              | X <sup>2</sup> | K              | K              | I              | K              | N              | L              | L              | I              | S              | G              | L              | K              | G              | ( 配列番号 118)、 |             |
| G              | I              | F              | S              | X <sup>1</sup> | L              | A              | G              | X <sup>2</sup> | K              | I              | K              | N              | L              | L              | I              | S              | G              | L              | K              | G              | ( 配列番号 119)、 |             |
| G              | I              | F              | S              | K              | X <sup>1</sup> | A              | G              | K              | X <sup>2</sup> | I              | K              | N              | L              | L              | I              | S              | G              | L              | K              | G              | ( 配列番号 120)、 |             |
| G              | I              | F              | S              | K              | L              | X <sup>1</sup> | G              | K              | K              | X <sup>2</sup> | K              | N              | L              | L              | I              | S              | G              | L              | K              | G              | ( 配列番号 121)、 |             |
| G              | I              | F              | S              | K              | L              | A              | X <sup>1</sup> | K              | K              | I              | X <sup>2</sup> | N              | L              | L              | I              | S              | G              | L              | K              | G              | ( 配列番号 122)、 |             |
| G              | I              | F              | S              | K              | L              | A              | G              | X <sup>1</sup> | K              | I              | K              | X <sup>2</sup> | L              | L              | I              | S              | G              | L              | K              | G              | ( 配列番号 123)、 |             |
| G              | I              | F              | S              | K              | L              | A              | G              | K              | X <sup>1</sup> | I              | K              | N              | X <sup>2</sup> | L              | I              | S              | G              | L              | K              | G              | ( 配列番号 124)、 |             |
| G              | I              | F              | S              | K              | L              | A              | G              | K              | K              | X <sup>1</sup> | K              | N              | L              | X <sup>2</sup> | I              | S              | G              | L              | K              | G              | ( 配列番号 125)、 |             |
| G              | I              | F              | S              | K              | L              | A              | G              | K              | K              | I              | X <sup>1</sup> | N              | L              | L              | X <sup>2</sup> | S              | G              | L              | K              | G              | ( 配列番号 126)、 |             |
| G              | I              | F              | S              | K              | L              | A              | G              | K              | K              | I              | K              | X <sup>1</sup> | L              | L              | I              | X <sup>2</sup> | G              | L              | K              | G              | ( 配列番号 127)、 |             |
| G              | I              | F              | S              | K              | L              | A              | G              | K              | K              | I              | K              | N              | X <sup>1</sup> | L              | I              | S              | X <sup>2</sup> | L              | K              | G              | ( 配列番号 128)、 |             |
| G              | I              | F              | S              | K              | L              | A              | G              | K              | K              | I              | K              | N              | L              | X <sup>1</sup> | I              | S              | G              | X <sup>2</sup> | K              | G              | ( 配列番号 129)、 |             |
| G              | I              | F              | S              | K              | L              | A              | G              | K              | K              | I              | K              | N              | L              | L              | X <sup>1</sup> | S              | G              | L              | X <sup>2</sup> | G              | ( 配列番号 130)、 |             |
| G              | I              | F              | S              | K              | L              | A              | G              | K              | K              | I              | K              | N              | L              | L              | I              | X <sup>1</sup> | G              | L              | K              | X <sup>2</sup> | ( 配列番号 131)、 |             |
| X <sup>1</sup> | I              | F              | S              | K              | L              | A              | X <sup>2</sup> | K              | K              | I              | K              | N              | L              | L              | I              | S              | G              | L              | K              | G              | ( 配列番号 132)、 |             |
| G              | X <sup>1</sup> | F              | S              | K              | L              | A              | G              | X <sup>2</sup> | K              | I              | K              | N              | L              | L              | I              | S              | G              | L              | K              | G              | ( 配列番号 133)、 |             |
| G              | I              | X <sup>1</sup> | S              | K              | L              | A              | G              | K              | X <sup>2</sup> | I              | K              | N              | L              | L              | I              | S              | G              | L              | K              | G              | ( 配列番号 134)、 |             |
| G              | I              | F              | X <sup>1</sup> | K              | L              | A              | G              | K              | K              | X <sup>2</sup> | K              | N              | L              | L              | I              | S              | G              | L              | K              | G              | ( 配列番号 135)、 |             |
| G              | I              | F              | S              | X <sup>1</sup> | L              | A              | G              | K              | K              | I              | X <sup>2</sup> | N              | L              | L              | I              | S              | G              | L              | K              | G              | ( 配列番号 136)、 |             |
| G              | I              | F              | S              | K              | X <sup>1</sup> | A              | G              | K              | K              | I              | K              | X <sup>2</sup> | L              | L              | I              | S              | G              | L              | K              | G              | ( 配列番号 137)、 |             |
| G              | I              | F              | S              | K              | L              | A              | X <sup>1</sup> | K              | K              | I              | K              | N              | L              | X <sup>2</sup> | I              | S              | G              | L              | K              | G              | ( 配列番号 138)、 |             |
| G              | I              | F              | S              | K              | L              | A              | G              | X <sup>1</sup> | K              | I              | K              | N              | L              | L              | X <sup>2</sup> | S              | G              | L              | K              | G              | ( 配列番号 139)、 |             |
| G              | I              | F              | S              | K              | L              | A              | G              | K              | X <sup>1</sup> | I              | K              | N              | L              | L              | I              | X <sup>2</sup> | G              | L              | K              | G              | ( 配列番号 140)、 |             |
| G              | I              | F              | S              | K              | L              | A              | G              | K              | K              | X <sup>1</sup> | K              | N              | L              | L              | I              | S              | X <sup>2</sup> | L              | K              | G              | ( 配列番号 141)、 |             |
| G              | I              | F              | S              | K              | L              | A              | G              | K              | K              | I              | X <sup>1</sup> | N              | L              | L              | I              | S              | G              | X <sup>2</sup> | K              | G              | ( 配列番号 142)、 |             |
| G              | I              | F              | S              | K              | L              | A              | G              | K              | K              | I              | K              | X <sup>1</sup> | L              | L              | I              | S              | G              | L              | X <sup>2</sup> | G              | ( 配列番号 143)、 |             |
| G              | I              | F              | S              | K              | L              | A              | G              | K              | K              | I              | K              | N              | X <sup>1</sup> | L              | I              | S              | G              | L              | K              | X <sup>2</sup> | ( 配列番号 144)、 |             |
| G              | I              | F              | S              | K              | L              | X <sup>1</sup> | G              | K              | K              | I              | K              | N              | X <sup>2</sup> | L              | I              | S              | G              | L              | K              | G              | ( 配列番号 145)、 |             |
| G              | I              | F              | S              | K              | L              | X <sup>1</sup> | G              | K              | K              | X <sup>2</sup> | K              | N              | L              | L              | I              | X <sup>3</sup> | G              | L              | K              | X <sup>4</sup> | ( 配列番号 146)、 |             |
| G              | I              | F              | S              | K              | L              | X <sup>1</sup> | G              | K              | K              | X <sup>2</sup> | K              | N              | L              | L              | I              | S              | G              | L              | K              | G              | G            | ( 配列番号 147) |

10

20

30

の1つ、またはその薬学的に許容し得る塩を含み、ここで:

X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>は、アミノ酸(すなわち、架橋されたアミノ酸)である;

ここでアミノ酸配列は、0~6アミノ酸(両端含む)の置換を、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>以外の位置にて包含する。ある態様において、アミノ酸配列は、0アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、1アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、2アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、3アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、4アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、5アミノ酸の置換を含む。ある態様において、アミノ酸配列は、6アミノ酸の置換を含む。ある態様において、X<sup>1</sup>とX<sup>2</sup>とは、ジチオ架橋(例として、(mxy)、(pxy)、(but)、(bbn)、(bbf)、(bbp)、(pfb)、(hfb))を介して接続されている。

40

## 【0152】

ある態様において、ステーブルドペプチドは、以下の1つまたはその薬学的に許容し得る塩である:

50

【表 D】

| StAMP # | 配列 |   |   |   |   |   |                |   |   |   |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | 配列<br>番号: | X <sup>1</sup> -X <sup>2</sup><br>架橋 | C 末端               |
|---------|----|---|---|---|---|---|----------------|---|---|---|----------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-----------|--------------------------------------|--------------------|
| E2      | G  | I | F | S | K | L | X <sup>1</sup> | G | K | K | X <sup>2</sup> | K | N | L | L | I | S | G | L | K | G |   |   | 121       | mxy                                  | −NH <sub>2</sub>   |
| E3      | G  | I | F | S | K | L | X <sup>1</sup> | G | K | K | X <sup>2</sup> | K | N | L | L | I | S | G | L | K | G |   |   | 121       | pxy                                  | −NH <sub>2</sub>   |
| E4      | G  | I | F | S | K | L | X <sup>1</sup> | G | K | K | X <sup>2</sup> | K | N | L | L | I | S | G | L | K | G |   |   | 121       | but                                  | −NH <sub>2</sub>   |
| E91     | G  | I | F | S | K | L | X <sup>1</sup> | G | K | K | X <sup>2</sup> | K | N | L | L | I | S | G | L | K | G |   |   | 121       | mxy                                  | −CO <sub>2</sub> H |
| E92     | G  | I | F | S | K | L | X <sup>1</sup> | G | K | K | X <sup>2</sup> | K | N | L | L | I | S | G | L | K | G | G | G | 147       | mxy                                  | −CO <sub>2</sub> H |

【0153】

10

ある態様において、ステープルドペプチドは、以下の1つまたはその薬学的に許容し得る塩である:

【表 E - 1】

| StAMP # | 配列 |   |                |                |   |                |                |                |                |                |                |                |                |                |                |                |   |   |   |   | 配列番号： | X <sup>1</sup> -X <sup>2</sup><br>架橋 | C 末端 |                  |
|---------|----|---|----------------|----------------|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|---|---|---|-------|--------------------------------------|------|------------------|
| E1      | G  | I | X <sup>1</sup> | S              | K | L              | X <sup>2</sup> | G              | K              | K              | I              | K              | N              | L              | L              | I              | S | G | L | K | G     | 117                                  | but  | -NH <sub>2</sub> |
| E2      | G  | I | F              | S              | K | L              | X <sup>1</sup> | G              | K              | K              | X <sup>2</sup> | K              | N              | L              | L              | I              | S | G | L | K | G     | 121                                  | mxy  | -NH <sub>2</sub> |
| E3      | G  | I | F              | S              | K | L              | X <sup>1</sup> | G              | K              | K              | X <sup>2</sup> | K              | N              | L              | L              | I              | S | G | L | K | G     | 121                                  | pxy  | -NH <sub>2</sub> |
| E4      | G  | I | F              | S              | K | L              | X <sup>1</sup> | G              | K              | K              | X <sup>2</sup> | K              | N              | L              | L              | I              | S | G | L | K | G     | 121                                  | but  | -NH <sub>2</sub> |
| E5      | G  | I | F              | X <sup>1</sup> | K | L              | A              | X <sup>2</sup> | K              | K              | I              | K              | N              | L              | L              | I              | S | G | L | K | G     | 118                                  | mxy  | -NH <sub>2</sub> |
| E6      | G  | I | F              | X <sup>1</sup> | K | L              | A              | X <sup>2</sup> | K              | K              | I              | K              | N              | L              | L              | I              | S | G | L | K | G     | 118                                  | pxy  | -NH <sub>2</sub> |
| E7      | G  | I | F              | X <sup>1</sup> | K | L              | A              | X <sup>2</sup> | K              | K              | I              | K              | N              | L              | L              | I              | S | G | L | K | G     | 118                                  | but  | -NH <sub>2</sub> |
| E8      | G  | I | F              | S              | K | X <sup>1</sup> | A              | G              | K              | X <sup>2</sup> | I              | K              | N              | L              | L              | I              | S | G | L | K | G     | 120                                  | pxy  | -NH <sub>2</sub> |
| E9      | G  | I | F              | S              | K | X <sup>1</sup> | A              | G              | K              | X <sup>2</sup> | I              | K              | N              | L              | L              | I              | S | G | L | K | G     | 120                                  | but  | -NH <sub>2</sub> |
| E10     | G  | I | F              | S              | K | L              | A              | X <sup>1</sup> | K              | K              | I              | X <sup>2</sup> | N              | L              | L              | I              | S | G | L | K | G     | 122                                  | mxy  | -NH <sub>2</sub> |
| E11     | G  | I | F              | S              | K | L              | A              | X <sup>1</sup> | K              | K              | I              | X <sup>2</sup> | N              | L              | L              | I              | S | G | L | K | G     | 122                                  | pxy  | -NH <sub>2</sub> |
| E12     | G  | I | F              | S              | K | L              | A              | X <sup>1</sup> | K              | K              | I              | X <sup>2</sup> | N              | L              | L              | I              | S | G | L | K | G     | 122                                  | but  | -NH <sub>2</sub> |
| E13     | G  | I | F              | S              | K | L              | A              | G              | X <sup>1</sup> | K              | I              | K              | X <sup>2</sup> | L              | L              | I              | S | G | L | K | G     | 123                                  | pxy  | -NH <sub>2</sub> |
| E14     | G  | I | F              | S              | K | L              | A              | G              | K              | X <sup>1</sup> | I              | K              | N              | X <sup>2</sup> | L              | I              | S | G | L | K | G     | 124                                  | mxy  | -NH <sub>2</sub> |
| E15     | G  | I | F              | S              | K | L              | A              | G              | K              | X <sup>1</sup> | I              | K              | N              | X <sup>2</sup> | L              | I              | S | G | L | K | G     | 124                                  | pxy  | -NH <sub>2</sub> |
| E16     | G  | I | F              | S              | K | L              | A              | G              | K              | X <sup>1</sup> | I              | K              | N              | X <sup>2</sup> | L              | I              | S | G | L | K | G     | 124                                  | but  | -NH <sub>2</sub> |
| E17     | G  | I | F              | S              | K | L              | A              | G              | K              | K              | X <sup>1</sup> | K              | N              | L              | X <sup>2</sup> | I              | S | G | L | K | G     | 125                                  | mxy  | -NH <sub>2</sub> |
| E18     | G  | I | F              | S              | K | L              | A              | G              | K              | K              | X <sup>1</sup> | K              | N              | L              | X <sup>2</sup> | I              | S | G | L | K | G     | 125                                  | pxy  | -NH <sub>2</sub> |
| E19     | G  | I | F              | S              | K | L              | A              | G              | K              | K              | X <sup>1</sup> | K              | N              | L              | X <sup>2</sup> | I              | S | G | L | K | G     | 125                                  | but  | -NH <sub>2</sub> |
| E20     | G  | I | F              | S              | K | L              | A              | G              | K              | K              | I              | X <sup>1</sup> | N              | L              | L              | X <sup>2</sup> | S | G | L | K | G     | 126                                  | mxy  | -NH <sub>2</sub> |

20

30

40

50

【表 E - 2】

|     |                |                |                |   |                |                |                |   |                |                |   |                |                |                |                |                |                |                |                |                |                |     |     |                  |
|-----|----------------|----------------|----------------|---|----------------|----------------|----------------|---|----------------|----------------|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----|-----|------------------|
| E21 | G              | I              | F              | S | K              | L              | A              | G | K              | K              | I | X <sup>1</sup> | N              | L              | L              | X <sup>2</sup> | S              | G              | L              | K              | G              | 126 | pxy | -NH <sub>2</sub> |
| E22 | G              | I              | F              | S | K              | L              | A              | G | K              | K              | I | X <sup>1</sup> | N              | L              | L              | X <sup>2</sup> | S              | G              | L              | K              | G              | 126 | but | -NH <sub>2</sub> |
| E23 | G              | I              | F              | S | K              | L              | A              | G | K              | K              | I | K              | X <sup>1</sup> | L              | L              | I              | X <sup>2</sup> | G              | L              | K              | G              | 127 | mxy | -NH <sub>2</sub> |
| E24 | G              | I              | F              | S | K              | L              | A              | G | K              | K              | I | K              | X <sup>1</sup> | L              | L              | I              | X <sup>2</sup> | G              | L              | K              | G              | 127 | pxy | -NH <sub>2</sub> |
| E25 | G              | I              | F              | S | K              | L              | A              | G | K              | K              | I | K              | X <sup>1</sup> | L              | L              | I              | X <sup>2</sup> | G              | L              | K              | G              | 127 | but | -NH <sub>2</sub> |
| E26 | G              | I              | F              | S | K              | L              | A              | G | K              | K              | I | K              | N              | X <sup>1</sup> | L              | I              | S              | X <sup>2</sup> | L              | K              | G              | 128 | mxy | -NH <sub>2</sub> |
| E27 | G              | I              | F              | S | K              | L              | A              | G | K              | K              | I | K              | N              | X <sup>1</sup> | L              | I              | S              | X <sup>2</sup> | L              | K              | G              | 128 | pxy | -NH <sub>2</sub> |
| E28 | G              | I              | F              | S | K              | L              | A              | G | K              | K              | I | K              | N              | X <sup>1</sup> | L              | I              | S              | X <sup>2</sup> | L              | K              | G              | 128 | but | -NH <sub>2</sub> |
| E29 | G              | I              | F              | S | K              | L              | A              | G | K              | K              | I | K              | N              | L              | X <sup>1</sup> | I              | S              | G              | X <sup>2</sup> | K              | G              | 129 | mxy | -NH <sub>2</sub> |
| E30 | G              | I              | F              | S | K              | L              | A              | G | K              | K              | I | K              | N              | L              | X <sup>1</sup> | I              | S              | G              | X <sup>2</sup> | K              | G              | 129 | pxy | -NH <sub>2</sub> |
| E31 | G              | I              | F              | S | K              | L              | A              | G | K              | K              | I | K              | N              | L              | X <sup>1</sup> | I              | S              | G              | X <sup>2</sup> | K              | G              | 129 | but | -NH <sub>2</sub> |
| E32 | G              | I              | F              | S | K              | L              | A              | G | K              | K              | I | K              | N              | L              | L              | X <sup>1</sup> | S              | G              | L              | X <sup>2</sup> | G              | 130 | mxy | -NH <sub>2</sub> |
| E33 | G              | I              | F              | S | K              | L              | A              | G | K              | K              | I | K              | N              | L              | L              | X <sup>1</sup> | S              | G              | L              | X <sup>2</sup> | G              | 130 | pxy | -NH <sub>2</sub> |
| E34 | G              | I              | F              | S | K              | L              | A              | G | K              | K              | I | K              | N              | L              | L              | X <sup>1</sup> | S              | G              | L              | X <sup>2</sup> | G              | 130 | but | -NH <sub>2</sub> |
| E35 | G              | I              | F              | S | K              | L              | A              | G | K              | K              | I | K              | N              | L              | L              | I              | X <sup>1</sup> | G              | L              | K              | X <sup>2</sup> | 131 | but | -NH <sub>2</sub> |
| E36 | X <sup>1</sup> | I              | F              | S | X <sup>2</sup> | L              | A              | G | K              | K              | I | K              | N              | L              | L              | I              | S              | G              | L              | K              | G              | 115 | mxy | -NH <sub>2</sub> |
| E37 | X <sup>1</sup> | I              | F              | S | X <sup>2</sup> | L              | A              | G | K              | K              | I | K              | N              | L              | L              | I              | S              | G              | L              | K              | G              | 115 | pxy | -NH <sub>2</sub> |
| E38 | X <sup>1</sup> | I              | F              | S | X <sup>2</sup> | L              | A              | G | K              | K              | I | K              | N              | L              | L              | I              | S              | G              | L              | K              | G              | 115 | but | -NH <sub>2</sub> |
| E39 | G              | I              | X <sup>1</sup> | S | K              | L              | X <sup>2</sup> | G | K              | K              | I | K              | N              | L              | L              | I              | S              | G              | L              | K              | G              | 117 | mxy | -NH <sub>2</sub> |
| E40 | G              | I              | X <sup>1</sup> | S | K              | L              | X <sup>2</sup> | G | K              | K              | I | K              | N              | L              | L              | I              | S              | G              | L              | K              | G              | 117 | pxy | -NH <sub>2</sub> |
| E41 | G              | I              | F              | S | K              | X <sup>1</sup> | A              | G | K              | X <sup>2</sup> | I | K              | N              | L              | L              | I              | S              | G              | L              | K              | G              | 120 | mxy | -NH <sub>2</sub> |
| E42 | G              | I              | F              | S | K              | L              | A              | G | X <sup>1</sup> | K              | I | K              | X <sup>2</sup> | L              | L              | I              | S              | G              | L              | K              | G              | 123 | mxy | -NH <sub>2</sub> |
| E43 | G              | I              | F              | S | K              | L              | A              | G | X <sup>1</sup> | K              | I | K              | X <sup>2</sup> | L              | L              | I              | S              | G              | L              | K              | G              | 123 | but | -NH <sub>2</sub> |
| E44 | G              | I              | F              | S | K              | L              | A              | G | K              | K              | I | K              | N              | L              | L              | I              | X <sup>1</sup> | G              | L              | K              | X <sup>2</sup> | 131 | mxy | -NH <sub>2</sub> |
| E45 | G              | I              | F              | S | K              | L              | A              | G | K              | K              | I | K              | N              | L              | L              | I              | X <sup>1</sup> | G              | L              | K              | X <sup>2</sup> | 131 | pxy | -NH <sub>2</sub> |
| E46 | G              | X <sup>1</sup> | F              | S | K              | X <sup>2</sup> | A              | G | K              | K              | I | K              | N              | L              | L              | I              | S              | G              | L              | K              | G              | 116 | mxy | -NH <sub>2</sub> |
| E47 | G              | X <sup>1</sup> | F              | S | K              | X <sup>2</sup> | A              | G | K              | K              | I | K              | N              | L              | L              | I              | S              | G              | L              | K              | G              | 116 | pxy | -NH <sub>2</sub> |
| E48 | G              | X <sup>1</sup> | F              | S | K              | X <sup>2</sup> | A              | G | K              | K              | I | K              | N              | L              | L              | I              | S              | G              | L              | K              | G              | 116 | but | -NH <sub>2</sub> |

10

20

30

40

50

## 【0154】

ある態様において、ステープルドペプチドは、以下の1つまたはその薬学的に許容し得る塩である：

【表 F - 1】

| StAMP # | 配列             |                |                |                |                |                |   |                |                |                |                |                |                |   |                |                |   |   |   |   | 配列番号： | X <sup>1</sup> -X <sup>2</sup><br>架橋 | C 末端 |                  |
|---------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|----------------|----------------|---|---|---|---|-------|--------------------------------------|------|------------------|
| E49     | X <sup>1</sup> | I              | F              | S              | K              | L              | A | X <sup>2</sup> | K              | K              | I              | K              | N              | L | L              | I              | S | G | L | K | G     | 132                                  | bbp  | -NH <sub>2</sub> |
| E50     | X <sup>1</sup> | I              | F              | S              | K              | L              | A | X <sup>2</sup> | K              | K              | I              | K              | N              | L | L              | I              | S | G | L | K | G     | 132                                  | bbn  | -NH <sub>2</sub> |
| E51     | X <sup>1</sup> | I              | F              | S              | K              | L              | A | X <sup>2</sup> | K              | K              | I              | K              | N              | L | L              | I              | S | G | L | K | G     | 132                                  | bbf  | -NH <sub>2</sub> |
| E52     | G              | X <sup>1</sup> | F              | S              | K              | L              | A | G              | X <sup>2</sup> | K              | I              | K              | N              | L | L              | I              | S | G | L | K | G     | 133                                  | bbn  | -NH <sub>2</sub> |
| E53     | G              | X <sup>1</sup> | F              | S              | K              | L              | A | G              | X <sup>2</sup> | K              | I              | K              | N              | L | L              | I              | S | G | L | K | G     | 133                                  | bbf  | -NH <sub>2</sub> |
| E54     | G              | I              | X <sup>1</sup> | S              | K              | L              | A | G              | K              | X <sup>2</sup> | I              | K              | N              | L | L              | I              | S | G | L | K | G     | 134                                  | bbp  | -NH <sub>2</sub> |
| E55     | G              | I              | X <sup>1</sup> | S              | K              | L              | A | G              | K              | X <sup>2</sup> | I              | K              | N              | L | L              | I              | S | G | L | K | G     | 134                                  | bbn  | -NH <sub>2</sub> |
| E56     | G              | I              | X <sup>1</sup> | S              | K              | L              | A | G              | K              | X <sup>2</sup> | I              | K              | N              | L | L              | I              | S | G | L | K | G     | 134                                  | bbf  | -NH <sub>2</sub> |
| E57     | G              | I              | F              | X <sup>1</sup> | K              | L              | A | G              | K              | K              | X <sup>2</sup> | K              | N              | L | L              | I              | S | G | L | K | G     | 135                                  | bbp  | -NH <sub>2</sub> |
| E58     | G              | I              | F              | X <sup>1</sup> | K              | L              | A | G              | K              | K              | X <sup>2</sup> | K              | N              | L | L              | I              | S | G | L | K | G     | 135                                  | bbn  | -NH <sub>2</sub> |
| E59     | G              | I              | F              | X <sup>1</sup> | K              | L              | A | G              | K              | K              | X <sup>2</sup> | K              | N              | L | L              | I              | S | G | L | K | G     | 135                                  | bbf  | -NH <sub>2</sub> |
| E60     | G              | I              | F              | S              | X <sup>1</sup> | L              | A | G              | K              | K              | I              | X <sup>2</sup> | N              | L | L              | I              | S | G | L | K | G     | 136                                  | bbp  | -NH <sub>2</sub> |
| E61     | G              | I              | F              | S              | X <sup>1</sup> | L              | A | G              | K              | K              | I              | X <sup>2</sup> | N              | L | L              | I              | S | G | L | K | G     | 136                                  | bbf  | -NH <sub>2</sub> |
| E62     | G              | I              | F              | S              | X <sup>1</sup> | L              | A | G              | K              | K              | I              | X <sup>2</sup> | N              | L | L              | I              | S | G | L | K | G     | 136                                  | bbn  | -NH <sub>2</sub> |
| E63     | G              | I              | F              | S              | K              | X <sup>1</sup> | A | G              | K              | K              | I              | K              | X <sup>2</sup> | L | L              | I              | S | G | L | K | G     | 137                                  | bbp  | -NH <sub>2</sub> |
| E64     | G              | I              | F              | S              | K              | X <sup>1</sup> | A | G              | K              | K              | I              | K              | X <sup>2</sup> | L | L              | I              | S | G | L | K | G     | 137                                  | bbn  | -NH <sub>2</sub> |
| E65     | G              | I              | F              | S              | K              | X <sup>1</sup> | A | G              | K              | K              | I              | K              | X <sup>2</sup> | L | L              | I              | S | G | L | K | G     | 137                                  | bbf  | -NH <sub>2</sub> |
| E66     | G              | I              | F              | S              | K              | L              | A | X <sup>1</sup> | K              | K              | I              | K              | N              | L | X <sup>2</sup> | I              | S | G | L | K | G     | 138                                  | bbp  | -NH <sub>2</sub> |
| E67     | G              | I              | F              | S              | K              | L              | A | X <sup>1</sup> | K              | K              | I              | K              | N              | L | X <sup>2</sup> | I              | S | G | L | K | G     | 138                                  | bbn  | -NH <sub>2</sub> |
| E68     | G              | I              | F              | S              | K              | L              | A | X <sup>1</sup> | K              | K              | I              | K              | N              | L | X <sup>2</sup> | I              | S | G | L | K | G     | 138                                  | bbf  | -NH <sub>2</sub> |
| E69     | G              | I              | F              | S              | K              | L              | A | G              | X <sup>1</sup> | K              | I              | K              | N              | L | L              | X <sup>2</sup> | S | G | L | K | G     | 139                                  | bbn  | -NH <sub>2</sub> |
| E70     | G              | I              | F              | S              | K              | L              | A | G              | X <sup>1</sup> | K              | I              | K              | N              | L | L              | X <sup>2</sup> | S | G | L | K | G     | 139                                  | bbf  | -NH <sub>2</sub> |

10

20

【表 F - 2】

|     |   |   |   |   |   |   |                |   |                |                |                |                |                |                |   |                |                |                |                |                |                |     |     |                  |
|-----|---|---|---|---|---|---|----------------|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----|-----|------------------|
| E71 | G | I | F | S | K | L | A              | G | X <sup>1</sup> | K              | I              | K              | N              | L              | L | X <sup>2</sup> | S              | G              | L              | K              | G              | 139 | bbp | -NH <sub>2</sub> |
| E72 | G | I | F | S | K | L | A              | G | K              | X <sup>1</sup> | I              | K              | N              | L              | L | I              | X <sup>2</sup> | G              | L              | K              | G              | 140 | bbp | -NH <sub>2</sub> |
| E73 | G | I | F | S | K | L | A              | G | K              | X <sup>1</sup> | I              | K              | N              | L              | L | I              | X <sup>2</sup> | G              | L              | K              | G              | 140 | bbn | -NH <sub>2</sub> |
| E74 | G | I | F | S | K | L | A              | G | K              | X <sup>1</sup> | I              | K              | N              | L              | L | I              | X <sup>2</sup> | G              | L              | K              | G              | 140 | bbf | -NH <sub>2</sub> |
| E75 | G | I | F | S | K | L | A              | G | K              | K              | X <sup>1</sup> | K              | N              | L              | L | I              | S              | X <sup>2</sup> | L              | K              | G              | 141 | bbn | -NH <sub>2</sub> |
| E76 | G | I | F | S | K | L | A              | G | K              | K              | X <sup>1</sup> | K              | N              | L              | L | I              | S              | X <sup>2</sup> | L              | K              | G              | 141 | bbf | -NH <sub>2</sub> |
| E77 | G | I | F | S | K | L | A              | G | K              | K              | X <sup>1</sup> | K              | N              | L              | L | I              | S              | X <sup>2</sup> | L              | K              | G              | 141 | bbp | -NH <sub>2</sub> |
| E78 | G | I | F | S | K | L | A              | G | K              | K              | I              | X <sup>1</sup> | N              | L              | L | I              | S              | G              | X <sup>2</sup> | K              | G              | 142 | bbn | -NH <sub>2</sub> |
| E79 | G | I | F | S | K | L | A              | G | K              | K              | I              | X <sup>1</sup> | N              | L              | L | I              | S              | G              | X <sup>2</sup> | K              | G              | 142 | bbf | -NH <sub>2</sub> |
| E80 | G | I | F | S | K | L | A              | G | K              | K              | I              | C              | N              | L              | L | I              | S              | G              | C              | K              | G              | 142 | bbp | -NH <sub>2</sub> |
| E81 | G | I | F | S | K | L | A              | G | K              | K              | I              | K              | X <sup>1</sup> | L              | L | I              | S              | G              | L              | X <sup>2</sup> | G              | 143 | bbp | -NH <sub>2</sub> |
| E82 | G | I | F | S | K | L | A              | G | K              | K              | I              | K              | X <sup>1</sup> | L              | L | I              | S              | G              | L              | X <sup>2</sup> | G              | 143 | bbn | -NH <sub>2</sub> |
| E83 | G | I | F | S | K | L | A              | G | K              | K              | I              | K              | X <sup>1</sup> | L              | L | I              | S              | G              | L              | X <sup>2</sup> | G              | 143 | bbf | -NH <sub>2</sub> |
| E84 | G | I | F | S | K | L | A              | G | K              | K              | I              | K              | N              | X <sup>1</sup> | L | I              | S              | G              | L              | K              | X <sup>2</sup> | 144 | bbp | -NH <sub>2</sub> |
| E85 | G | I | F | S | K | L | A              | G | K              | K              | I              | K              | N              | X <sup>1</sup> | L | I              | S              | G              | L              | K              | X <sup>2</sup> | 144 | bbn | -NH <sub>2</sub> |
| E86 | G | I | F | S | K | L | A              | G | K              | K              | I              | K              | N              | X <sup>1</sup> | L | I              | S              | G              | L              | K              | X <sup>2</sup> | 144 | bbf | -NH <sub>2</sub> |
| E87 | G | I | F | S | K | L | X <sup>1</sup> | G | K              | K              | I              | K              | N              | X <sup>2</sup> | L | I              | S              | G              | L              | K              | G              | 145 | bbn | -NH <sub>2</sub> |
| E88 | G | I | F | S | K | L | X <sup>1</sup> | G | K              | K              | I              | K              | N              | X <sup>2</sup> | L | I              | S              | G              | L              | K              | G              | 145 | bbf | -NH <sub>2</sub> |
| E89 | G | I | F | S | K | L | X <sup>1</sup> | G | K              | K              | I              | K              | N              | X <sup>2</sup> | L | I              | S              | G              | L              | K              | G              | 145 | bbp | -NH <sub>2</sub> |

30

40

【0155】

ある態様において、ステープルドペプチドは、以下のものまたはその薬学的に許容し得る塩である：

【表 G】

| StAMP # | 配列 |   |   |   |   |   |                |   |   |   |                |   |   |   |   |   | 配列番号：          | X <sup>1</sup> -X <sup>2</sup> および<br>X <sup>3</sup> -X <sup>4</sup><br>架橋 | C 末端 |   |                |     |     |                  |
|---------|----|---|---|---|---|---|----------------|---|---|---|----------------|---|---|---|---|---|----------------|----------------------------------------------------------------------------|------|---|----------------|-----|-----|------------------|
| E90     | G  | I | F | S | K | L | X <sup>1</sup> | G | K | K | X <sup>2</sup> | K | N | L | L | I | X <sup>3</sup> | G                                                                          | L    | K | X <sup>4</sup> | 146 | pxy | -NH <sub>2</sub> |

50

## 【0156】

## ステーブルドペプチド架橋

本明細書に記載のとおり、ステーブルドペプチドは、架橋(例として、ステーブル)を含み、ここで各架橋は、2アミノ酸(すなわち、架橋されるアミノ酸)を接続させることで大員環を形成させる。ある態様において、アミノ酸配列(例として、本明細書に提供される配列番号1~147)が $X^1$ および $X^2$ を含むとき、 $X^1$ および $X^2$ は、架橋を介して接続されている、架橋されたアミノ酸である。同じく、ある態様において、アミノ酸配列(例として、本明細書に提供される配列番号1~147)が $X^3$ および $X^4$ を含むとき、 $X^3$ および $X^4$ は、架橋を介して接続されている、架橋されたアミノ酸である。ステーブルドペプチド架橋を記載する以下のある態様は、本明細書に記載されるすべてのアミノ酸配列(例として、配列番号1~147)およびそれらのバリエーションを包含する、本明細書に記載されるすべてのステーブルドペプチドへ適用される。

10

## 【0157】

ある態様において、架橋は、独立して、架橋されたアミノ酸の $\alpha$ -位(例として、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、および $X^4$ の $\alpha$ -位)へ付着されている。ある態様において、架橋は、独立して、架橋されたアミノ酸(例として、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、および $X^4$ )の $\alpha$ -位へ付着されており、架橋されたアミノ酸は、独立して、 $\alpha$ , $\alpha$ -二置換アミノ酸である。

## 【0158】

ある態様において、各架橋は、独立して、長さが約5 Åから約35 Åまで(両端含む)である。ある態様において、各架橋は、独立して、長さが約5 Åから約25 Åまで(両端含む)である(例として、 $i+4$ 架橋のケースにおいて)。ある態様において、各架橋は、独立して、長さが約6 Åから約22 Åまで(両端含む)である。ある態様において、各架橋は、独立して、長さが約7 Åから約20 Åまで(両端含む)である。ある態様において、各架橋は、独立して、長さが約8 Åから約18 Åまで(両端含む)である。ある態様において、各架橋は、独立して、長さが約9 Åから約17 Åまで(両端含む)である。各架橋は、独立して、長さが約10 Åから約16 Åまで(両端含む)である。ある態様において、各架橋は、独立して、長さが約11 Åから約15 Åまで(両端含む)である。ある態様において、各架橋は、独立して、長さが約12 Åから約14 Åまで(両端含む)である。ある態様において、各架橋は、独立して、長さが約5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、または25 Åである。

20

30

## 【0159】

ある態様において、各架橋は、独立して、長さが約15 Åから約35 Åまで(両端含む)である(例として、 $i+7$ 架橋のケースにおいて)。ある態様において、各架橋は、独立して、長さが約17 Åから約33 Åまで(両端含む)である。ある態様において、各架橋は、独立して、長さが約19 Åから約31 Åまで(両端含む)である。ある態様において、各架橋は、独立して、長さが約20 Åから約30 Åまで(両端含む)である。ある態様において、各架橋は、独立して、長さが約22 Åから約29 Åまで(両端含む)である。各架橋は、独立して、長さが約24 Åから約28 Åまで(両端含む)である。ある態様において、各架橋は、独立して、長さが約25 Åから約27 Åまで(両端含む)である。ある態様において、各架橋は、独立して、長さが約15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、または35 Åである。

40

## 【0160】

ある態様において、各架橋の長さは、5~25(両端含む)の炭素-炭素結合および/または炭素-硫黄結合の長さにおよそ等しい。ある態様において、各架橋の長さは、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、または25(両端含む)の炭素-炭素結合および/または炭素-硫黄結合の長さにおよそ等しい。

## 【0161】

ある態様において、各架橋の長さは、5~20(両端含む)の炭素-炭素結合および/または炭素-硫黄結合の長さにおよそ等しい。ある態様において、各架橋の長さは、5~15(両

50

端含む)の炭素-炭素結合および/または炭素-硫黄結合の長さにおよそ等しい。ある態様において、各架橋の長さは、5～13(両端含む)の炭素-炭素結合および/または炭素-硫黄結合の長さにおよそ等しい。ある態様において、各架橋の長さは、6～12(両端含む)の炭素-炭素結合および/または炭素-硫黄結合の長さにおよそ等しい。ある態様において、各架橋の長さは、7～11(両端含む)の炭素-炭素結合および/または炭素-硫黄結合の長さにおよそ等しい。ある態様において、各架橋の長さは、8～10(両端含む)の炭素-炭素結合および/または炭素-硫黄結合の長さにおよそ等しい。

#### 【0162】

ある態様において、各架橋の長さは、10～20(両端含む)の炭素-炭素結合および/または炭素-硫黄結合の長さにおよそ等しい。ある態様において、各架橋の長さは、11～19(両端含む)の炭素-炭素結合および/または炭素-硫黄結合の長さにおよそ等しい。ある態様において、各架橋の長さは、12～18(両端含む)の炭素-炭素結合および/または炭素-硫黄結合の長さにおよそ等しい。ある態様において、各架橋の長さは、13～17(両端含む)の炭素-炭素結合および/または炭素-硫黄結合の長さにおよそ等しい。ある態様において、各架橋の長さは、14～16(両端含む)の炭素-炭素結合および/または炭素-硫黄結合の長さにおよそ等しい。

10

#### 【0163】

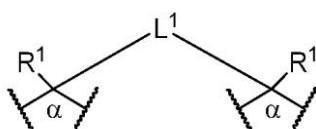
ある態様において、少なくとも1つの架橋は、ペプチドの $\alpha$ -ヘリックスの少なくとも1つの回転分に亘る(spans at least one turn)。ある態様において、各架橋は、ペプチドの $\alpha$ -ヘリックスの少なくとも1つの回転分に亘る。ある態様において、少なくとも1つの架橋は、ペプチドの $\alpha$ -ヘリックスの少なくとも1つの回転分に亘る。ある態様において、各架橋は、ペプチドの $\alpha$ -ヘリックスの少なくとも1つの回転分に亘る。

20

#### 【0164】

ある態様において、架橋されたアミノ酸の各対(例として、 $X^1$ と $X^2$ と、および $X^3$ と $X^4$ と)は、独立して、架橋によって接続されることで、以下の式:

#### 【化33】



30

を形成しており、式中 $\alpha$ は、架橋されたアミノ酸の $\alpha$ -炭素を表示する; $L^1$ は、架橋である;および $R^1$ の各場合は、独立して、水素または任意に置換された $C_1\sim 6$ アルキルである。

#### 【0165】

ある態様において、各架橋(例として、 $L^1$ )は、独立して、任意に置換されたアルキレン、任意に置換されたアルケニレン、任意に置換されたアルキニレン、任意に置換されたヘテロアルキレン、任意に置換されたヘテロアルケニレン、任意に置換されたヘテロアルキニレン、任意に置換されたカルボシクリレン、任意に置換されたヘテロシクリレン、任意に置換されたアリーレン、任意に置換されたヘテロアリーレン、任意に置換されたアシレン、またはそれらいずれかの組み合わせである。

40

#### 【0166】

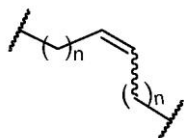
ある態様において、各架橋(例として、 $L^1$ )は、独立して、炭化水素架橋である。「炭化水素架橋」は、本開示の目的から、任意に置換されたアルキレン、任意に置換されたアルケニレン、任意に置換されたアルキニレン、およびそれらの組み合わせからなる架橋である。

#### 【0167】

ある態様において、各架橋(例として、 $L^1$ )は、独立して、任意に置換されたアルケニレン(例として、非置換アルケニレン)である。ある態様において、各架橋は、独立して、以下の式:

50

## 【化 3 4】

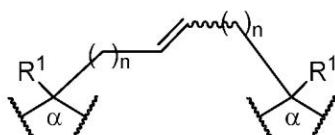


で表される; 式中各  $n$  は、独立して、1 から 10 の整数 (両端含む) である。ある態様において、同じ架橋上の 2 つの  $n$  の和は、6 である。

## 【0 1 6 8】

ある態様において、架橋されたアミノ酸 (例として、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、および  $X^4$ ) は、独立して、 $\alpha$ 、 $\alpha$ -二置換されているアミノ酸である。実例として、ある態様において、架橋されたアミノ酸の各対 (例として、 $X^1$  と  $X^2$  と、および  $X^3$  と  $X^4$  と) は、独立して、架橋によって接続されることで、以下の式:

## 【化 3 5】

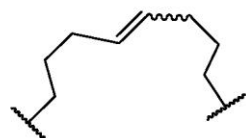


を形成しており、式中  $\alpha$  は、架橋されたアミノ酸の  $\alpha$ -炭素を表示する; および式中  $R^1$  の各場合は、独立して、任意に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキルである。ある態様において、同じ架橋上の 2 つの  $n$  の和は、6 である。

## 【0 1 6 9】

例えば、ある態様において、架橋 (例として、 $L^1$ ) は、独立して、式で:

## 【化 3 6】

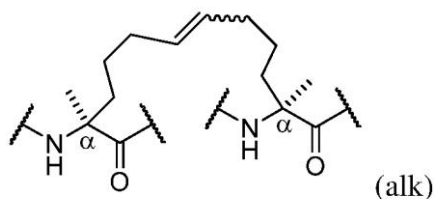


表される。

## 【0 1 7 0】

例えば、ある態様において、架橋されたアミノ酸の対 (例として、 $X^1$  と  $X^2$  と、および  $X^3$  と  $X^4$  と) は、独立して、架橋を介して接続されることで、以下の式:

## 【化 3 7】



を形成しており、式中  $\alpha$  は、架橋されたアミノ酸の  $\alpha$ -炭素を表示する。

## 【0 1 7 1】

ある態様において、 $X^1$  と  $X^2$  とは、接続されることで式 (alk) を形成している。

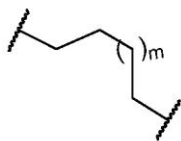
## 【0 1 7 2】

ある態様において、 $X^3$  と  $X^4$  とは、接続されることで式 (alk) を形成している。

## 【0 1 7 3】

ある態様において、架橋(例として、 $L^1$ )は、独立して、任意に置換されたアルキレン(例として、非置換アルキレン)である。ある態様において、各架橋は、独立して、以下の式:

【化 3 8】



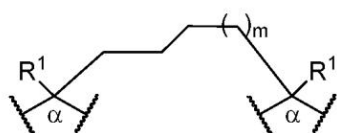
で表される; 式中  $m$  は、1 から 20 の整数(両端含む)である。ある態様において、 $m$  は、6 である。

10

【0 1 7 4】

ある態様において、架橋されたアミノ酸の対(例として、 $X^1$  と  $X^2$  と、および  $X^3$  と  $X^4$  と)は、独立して、架橋によって結び合わされることで、以下の式:

【化 3 9】



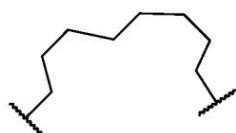
20

を形成しており、式中  $\alpha$  は、架橋されたアミノ酸の  $\alpha$ -炭素を表示する; および式中  $R^1$  の各場合は、独立して、任意に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキルである。ある態様において、 $m$  は、6 である。

【0 1 7 5】

例えば、ある態様において、架橋(例として、 $L^1$ )は、独立して、式:

【化 4 0】



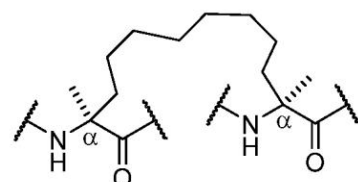
30

で表される。

【0 1 7 6】

例えば、ある態様において、架橋されたアミノ酸の対(例として、 $X^1$  と  $X^2$  と、および  $X^3$  と  $X^4$  と)は、架橋を介して接続されることで、以下の式:

【化 4 1】



40

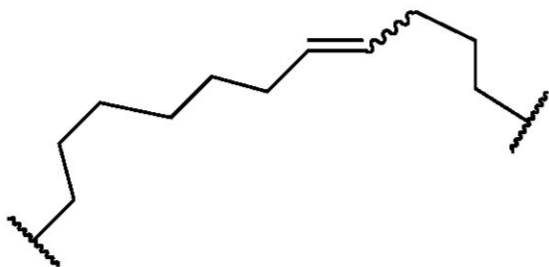
を形成しており、式中  $\alpha$  は、架橋されたアミノ酸の  $\alpha$ -炭素を表示する。

【0 1 7 7】

ある態様において、架橋(例として、 $L^1$ )は、独立して、式:

50

【化 4 2】



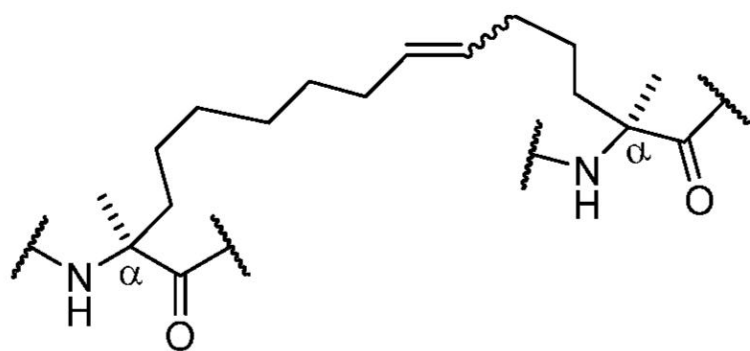
10

で表される。

【0 1 7 8】

例えば、ある態様において、架橋されたアミノ酸の対(例として、 $X^1$ と $X^2$ と、および $X^3$ と $X^4$ と)は、独立して、架橋を介して接続されることで、以下の式:

【化 4 3】



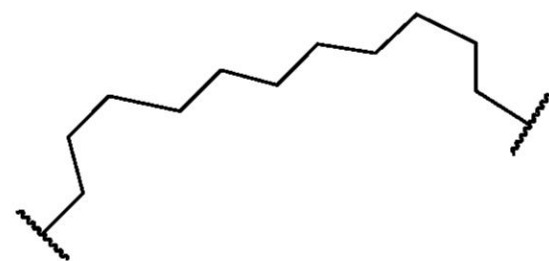
20

を形成しており、式中 $\alpha$ は、架橋されたアミノ酸の $\alpha$ -炭素を表示する。

【0 1 7 9】

ある態様において、架橋(例として、 $L^1$ )は、独立して、式:

【化 4 4】



で表される。

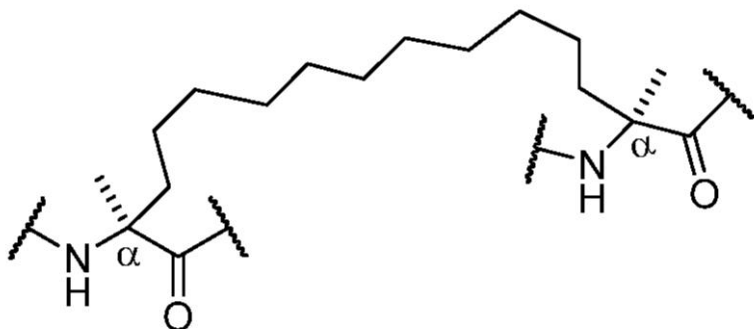
【0 1 8 0】

例えば、ある態様において、架橋されたアミノ酸の対(例として、 $X^1$ と $X^2$ と、および $X^3$ と $X^4$ と)は、独立して、架橋を介して接続されることで、以下の式:

40

50

## 【化 4 5】



10

を形成しており、式中  $\alpha$  は、架橋されたアミノ酸の  $\alpha$ -炭素を表示する。

## 【0181】

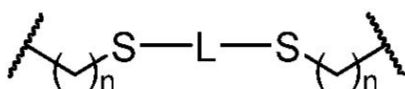
ある態様において、架橋(例として、 $L^1$ )は、独立して、任意に置換されたアルキニレン(例として、非置換アルキニレン)である。

## 【0182】

ある態様において、架橋(例として、 $L^1$ )は、独立して、ジチオ架橋である。本開示の目的から、「ジチオ架橋」(すなわち、「ジチオステープル」)は、2つのチオエーテル(すなわち、2つの-S-基)を含む架橋である。ある態様において、架橋は、独立して、以下の式:

20

## 【化 4 6】



で表されるジチオ架橋であって、式中各  $n$  は、独立して、1から10の整数(両端含む)である;ならびに

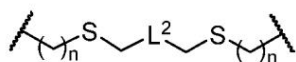
$L$  は、独立して、任意に置換されたアルキレン、任意に置換されたアルケニレン、任意に置換されたアルキニレン、任意に置換されたヘテロアルキレン、任意に置換されたヘテロアルケニレン、任意に置換されたヘテロアルキニレン、任意に置換されたカルボシクリレン、任意に置換されたヘテロシクリレン、任意に置換されたアリーレン、任意に置換されたヘテロアリーレン、任意に置換されたアシレン、またはそれらいずれかの組み合わせである。ある態様において、 $n$  の各場合は、1である。ある態様において、 $n$  の各場合は、2である。

30

## 【0183】

ある態様において、架橋は、独立して、以下の式:

## 【化 4 7】

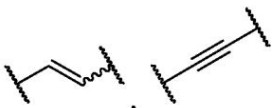


40

で表されるジチオ架橋であって、式中各  $n$  は、独立して、1から10の整数(両端含む)である;ならびに

$L^2$  は、任意に置換されたアルキレン、

## 【化 4 8】



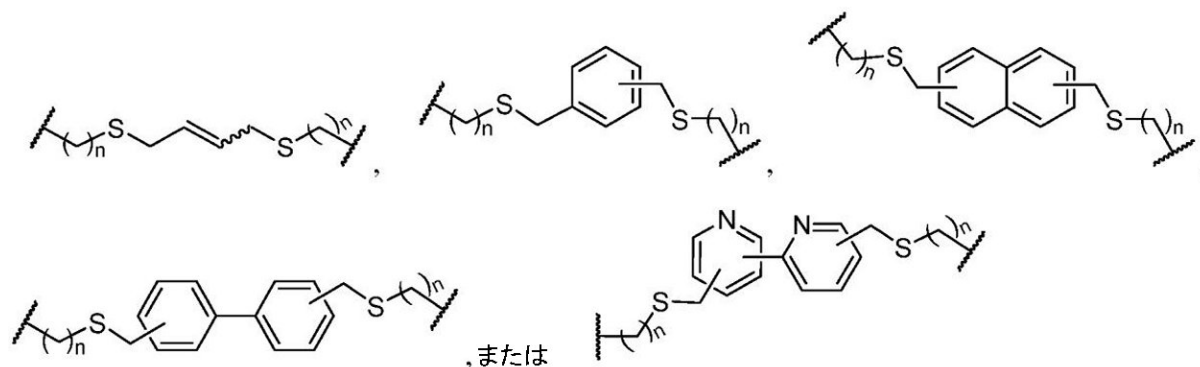
50

、任意に置換されたアリーレン、任意に置換されたヘテロアリーレン、または-A<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>-である;式中A<sup>1</sup>の各々は、独立して、任意に置換されたアリーレンまたは任意に置換されたヘテロアリーレンである。ある態様において、nの各場合は、1である。ある態様において、nの各場合は、2である。

【0184】

ある態様において、架橋は、独立して、以下の式:

【化49】



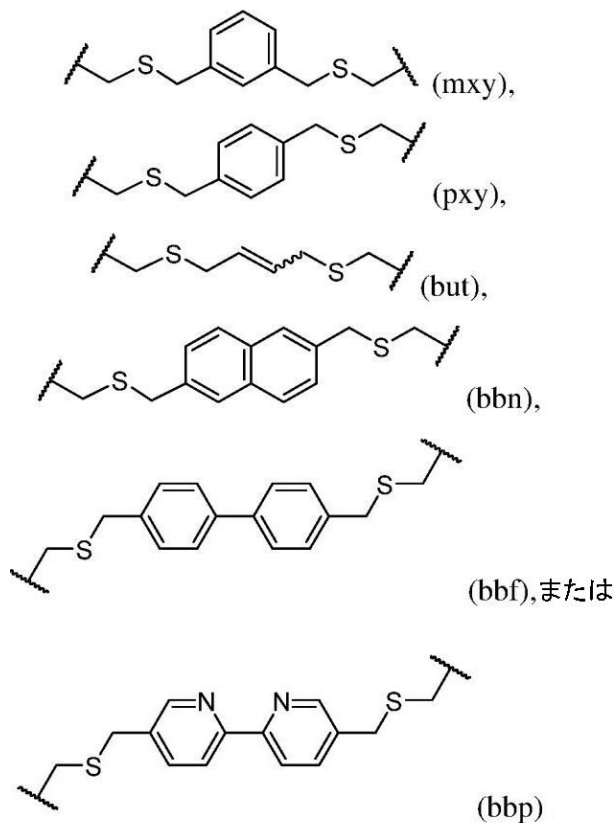
の1つで表されるジチオ架橋である。ある態様において、nの各場合は、1である。ある態様において、nの各場合は、2である。

20

【0185】

例えば、ある態様において、架橋は、独立して、以下の式:

【化50】



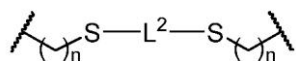
の1つで表されるジチオ架橋である。

【0186】

他の態様において、架橋は、独立して、以下の式:

50

## 【化 5 1】



で表されるジチオ架橋であって、式中各 $n$ は、独立して、1から10の整数(両端含む)である；

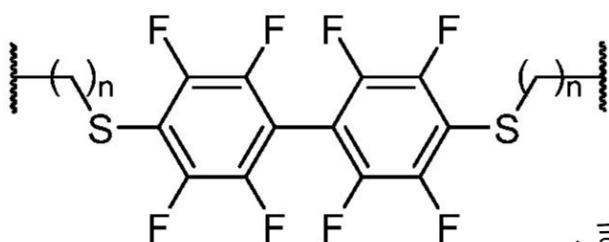
$L^2$ は、任意に置換された芳香環(例として、ポリハロゲン化されたアリールもしくはヘテロアリール環)または $-A^1-A^1-$ である；ここで $A^1$ の各々は、独立して、任意に置換された芳香環(例として、ポリハロゲン化されたアリールまたはヘテロアリール環)である。ある態様において、 $n$ の各場合は、1である。ある態様において、 $n$ の各場合は、2である。

10

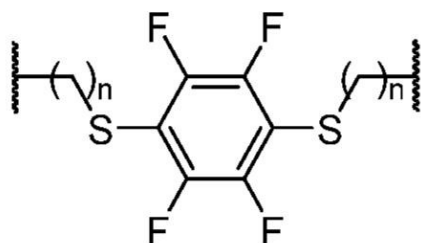
## 【0 1 8 7】

ある態様において、架橋は、独立して、以下の式：

## 【化 5 2】



20



30

の1つで表されるジチオ架橋であって、式中各 $n$ は、独立して、1から10の整数(両端含む)である。ある態様において、 $n$ の各場合は、1である。ある態様において、 $n$ の各場合は、2である。

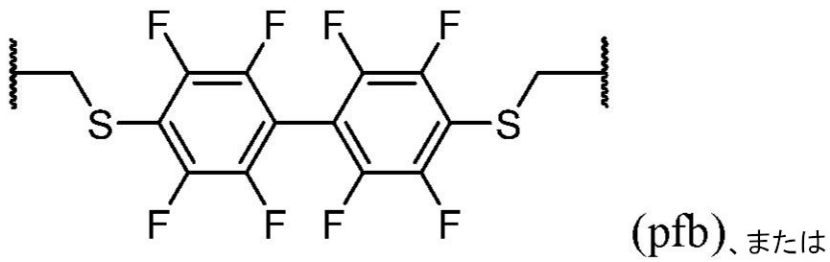
## 【0 1 8 8】

例えば、ある態様において、架橋は、独立して、以下の式：

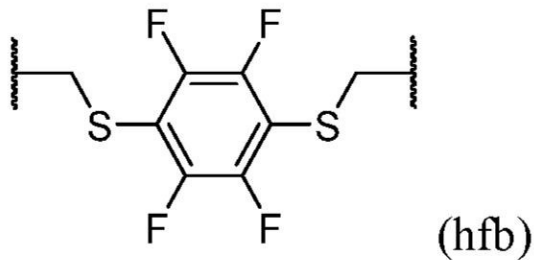
40

50

【化 5 3】



10



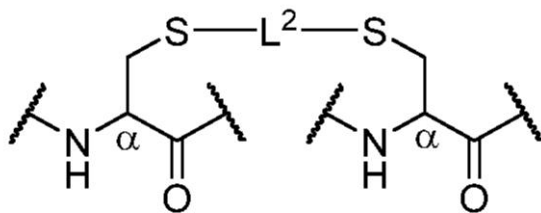
の1つで表される。

【0189】

20

本開示の目的から、本明細書に言及される具体的な架橋(mxy)、(pxy)、(but)、(bbn)、(bbf)、(bbp)、(pfb)、および(hfb)は、ペプチドの2つのシステイン(C)残基を架橋することによって形成されている。換言すれば、(mxy)、(pxy)、(but)、(bbn)、(bbf)、(bbp)、(pfb)、および/または(hfb)架橋を含む、本明細書に提供されるペプチドまたはその薬学的に許容し得る塩は、以下の式を形成するジチオ架橋を介して接続された架橋アミノ酸の各対(例として、 $X^1$ および $X^2$ 、 $X^3$ および $X^4$ )を包含する：

【化 5 4】



30

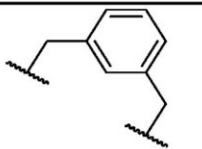
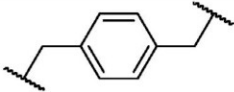
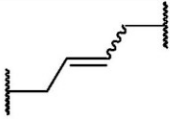
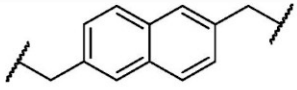
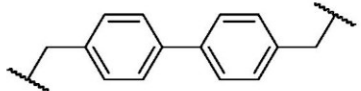
式中各 $\alpha$ は、ジチオ架橋されたアミノ酸の $\alpha$ -位(例として、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ )を表し、および $L^2$ は、下の表4に指し示されるとおりである。

表4. あるジチオ架橋

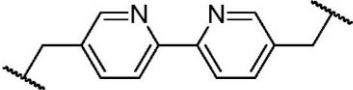
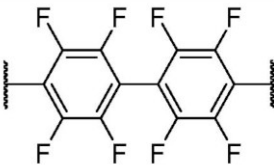
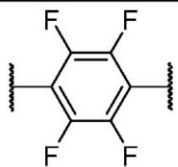
40

50

【表 4－1】

| ジチオ架橋 | L <sup>2</sup>                                                                     |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|
| mxy   |  |
| pxy   |  |
| but   |  |
| bbn   |  |
| bbf   |  |

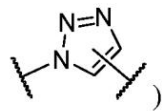
【表 4－2】

| ジチオ架橋 | L <sup>2</sup>                                                                       |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| bbp   |  |
| pfb   |  |
| hfb   |  |

【0190】

ある態様において、架橋(例として、L<sup>1</sup>)は、独立して、トリアゾリレン架橋である。  
本開示の目的から、「トリアゾリレン架橋」は、少なくとも1つのトリアゾリレン部分(例として、

【化55】

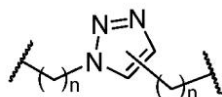


によって割り込まれた架橋である。

【0191】

ある態様において、架橋は、独立して、以下の式:

【化 5 6】

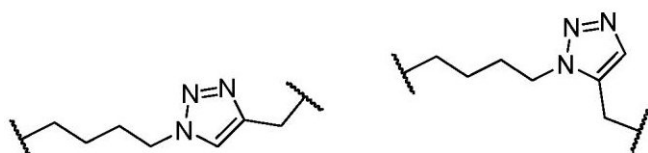


で表されるトリアゾリレン架橋であって、式中各 $n$ は、独立して、1～10の整数(両端含む)である。ある態様において、同じ架橋上の2つの $n$ の和は、5である。

【0 1 9 2】

例えば、ある態様において、架橋は、独立して、以下の式:

【化 5 7】



または

の1つで表されるトリアゾリレン架橋である。

【0 1 9 3】

$n$ および $R^1$ に係る以下の態様は、本明細書に提供されるすべての一般式および二次式(subgenera)、ならびに本明細書に提供されるすべてのステープルドおよび未ステープルドペプチドに適用される。

【0 1 9 4】

ある態様において、同じ架橋上の2つの $n$ の和は、3～9の整数(両端含む)である。ある態様において、同じ架橋上の2つの $n$ の和は、4～8の整数(両端含む)である。ある態様において、同じ架橋上の2つの $n$ の和は、5～7の整数(両端含む)である。ある態様において、同じ架橋上の2つの $n$ の和は、5である。ある態様において、同じ架橋上の2つの $n$ の和は、6である。ある態様において、同じ架橋上の2つの $n$ の和は、7である。

【0 1 9 5】

ある態様において、 $n$ の少なくとも1つは、1である。ある態様において、 $n$ の少なくとも1つは、2である。ある態様において、 $n$ の少なくとも1つは、3である。ある態様において、 $n$ の少なくとも1つは、4である。ある態様において、 $n$ の少なくとも1つは、5である。ある態様において、 $n$ の少なくとも1つは、6である。ある態様において、 $n$ の少なくとも1つは、7である。ある態様において、 $n$ の少なくとも1つは、8である。ある態様において、 $n$ の少なくとも1つは、9である。ある態様において、 $n$ の少なくとも1つは、10である。

【0 1 9 6】

ある態様において、 $m$ は、3から9の整数(両端含む)である。ある態様において、 $m$ は、4から8の整数(両端含む)である。ある態様において、 $m$ は、5から7の整数(両端含む)である。ある態様において、 $m$ は、5である。ある態様において、 $m$ は、6である。ある態様において、 $m$ は、7である。

【0 1 9 7】

ある態様において、 $R^1$ の少なくとも1つの場合は、水素である。ある態様において、 $R^1$ の各場合は、水素である。ある態様において、 $R^1$ の少なくとも1つの場合は、非置換 $C_{1\sim6}$ アルキルである。ある態様において、 $R^1$ の少なくとも1つの場合は、非置換 $C_{1\sim3}$ アルキルである。ある態様において、 $R^1$ の少なくとも1つの場合は、メチルである。ある態様において、 $R^1$ の各場合は、メチルである。

【0 1 9 8】

本明細書において、可変体(variable)のいずれかの定義における化学基のリストの列

挙は、その可変体の定義を、いずれかの単一基またはリストの基の組み合わせとして包含する。本明細書において、可変体に係る態様の列挙は、その態様を、いずれか単一の態様として、またはいずれか他の態様もしくはそれらの一部と組み合わせたものとして包含する。本明細書において、態様の列挙は、その態様を、いずれか単一の態様として、またはいずれか他の態様もしくはそれらの一部と組み合わせたものとして包含する。

【0199】

#### ペプチドC末端修飾

ステーブルドペプチドは、1以上の追加の修飾をペプチド上のどこへでも(例として、アミノ酸の側鎖上、アミノ酸の $\alpha$ -炭素上、ペプチド性窒素上、C末端、N末端にて、等々)含み得る。ステーブルドペプチドは、ポリペプチドのC末端および/またはN末端への修飾を含み得る。ある態様において、ステーブルドペプチドは、修飾されたC末端を含む。C末端修飾の例は、本明細書に記載される。

10

【0200】

ある態様において、ステーブルドペプチドは、アミド化されたC末端を含む。伝統的に、ペプチドは、カルボキシル基( $-C(=O)OH$ )をC末端にて含む。ステーブルドペプチドは、アミドをC末端にて含んでいてもよく(例として、 $-C(=O)NR_2$ 、ここで基 $NR_2$ は、 $NH_2$ 、単置換アミノ、二置換アミノ、または三置換アミノである)、「アミド化されたC末端」と称される。例えば、「 $-NH_2$ でアミド化されたC末端」をもつペプチドは、基 $-C(=O)NH_2$ をC末端にて、カルボキシル( $-C(=O)OH$ )の代わりに含む。アミド化されたC末端はまた、 $-NR_2$ (例として、 $-NH_2$ )をアミノ酸配列の端にて包含することによっても表され得る。

20

【0201】

ステーブルドペプチドはまた、C末端にて、アミノ酸、ペプチド、またはタンパク質でアミド化されていてもよい。アミノ酸、ペプチド、またはタンパク質は、天然または非天然のものであり得る。ある態様において、ステーブルドペプチドは、C末端へ抱合されたペプチドを含む。ある態様において、ペプチドは、長さが2アミノ酸から6アミノ酸まで(両端含む)であって、G、E、S、A、およびKから選択されるアミノ酸を含む。

【0202】

ある態様において、ペプチドは、長さが2アミノ酸から6アミノ酸まで(両端含む)であって、G、E、およびSから選択されるアミノ酸を含む。ある態様において、ペプチドは、長さが2アミノ酸から6アミノ酸まで(両端含む)であって、GおよびEから選択されるアミノ酸を含む。ある態様において、ペプチドは、長さが2アミノ酸であって、GおよびEから選択されるアミノ酸を含む。ある態様において、ペプチドは、長さが3アミノ酸であって、GおよびEから選択されるアミノ酸を含む。ある態様において、ペプチドは、長さが4アミノ酸であって、GおよびEから選択されるアミノ酸を含む。ステーブルドペプチドのC末端へ抱合され得るペプチドの非限定例は、以下のとおりである：

30

40

50

## 【表 H】

|        |        |          |    |
|--------|--------|----------|----|
| GE、    |        |          |    |
| AG、    |        |          |    |
| AA、    |        |          |    |
| GG、    |        |          |    |
| GGE、   |        |          |    |
| GGs、   |        |          | 10 |
| GGG、   |        |          |    |
| GGK、   |        |          |    |
| GGQ、   |        |          |    |
| GGGC   | ( 配列番号 | 187)、    |    |
| GGGE   | ( 配列番号 | 156)、    |    |
| GGEE   | ( 配列番号 | 157)、または |    |
| GGSGGS | ( 配列番号 | 158)。    | 20 |

## 【0203】

ステーブルドペプチドはまた、ペプチドのC末端へ抱合された小分子、親油性基、または重合体も含むことがある。

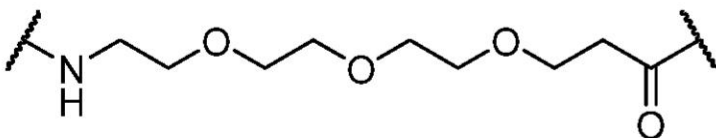
## 【0204】

ある態様において、ステーブルドペプチドは、ペプチドのC末端へ抱合された親油性基を含む。ある態様において、親油性基は、脂質または脂肪酸である。ある態様において、親油性基は、炭化水素鎖である。

## 【0205】

ある態様において、ステーブルドペプチドは、ペプチドのC末端へ抱合された重合体を含む。ある態様において、重合体は、ポリエーテル、例として、ポリエチレングリコール(PEG)である。ある態様において、重合体は、PEGである。ある態様において、重合体は、PEG3である。本明細書に記載のとおり、PEG3は、式：

## 【化58】



で表される。

## 【0206】

ある態様において、ステーブルドペプチドは、C末端にて、以下の式： $-\text{NH}-(\text{PEG})-\text{CO}-\text{NH}_2$  (式中PEGは、ポリエチレングリコールである) で表される基でアミド化されている。ある態様において、ステーブルドペプチドは、C末端にて、以下の式： $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{1\sim 20}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$  で表される基でアミド化されている。ある態様において、ステーブルドペプチドは、C末端にて、以下の式の1つで表される基でアミド化されている： $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、または $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2$

10

20

30

40

50

O)<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>。

【0207】

ある態様において、ステープルドペプチドは、ペプチドのC末端へ抱合された小分子を含む。ある態様において、小分子は、抗がん剤である。

【0208】

リンカーおよび抱合

本明細書に記載のとおり、本明細書に提供されるSPACsは、抗体またはその抗原結合性フラグメントへ抱合されたステープルドペプチドを含む。ある態様において、抗体またはその抗原結合性フラグメントは、ステープルドペプチドのN末端へ抱合されている。ある態様において、抗体またはその抗原結合性フラグメントは、ステープルドペプチドのC末端へ抱合されている。ある態様において、抗体またはその抗原結合性フラグメントは、ステープルドペプチド上の内部位置へ(例として、ステープルドペプチドのアミノ酸残基へまたは架橋へ)抱合されている。

10

【0209】

ある態様において、ステープルドペプチドは、抗体またはその抗原結合性フラグメントのチオールを通して抱合されている。ある態様において、ステープルドペプチドは、抗体またはその抗原結合性フラグメントのシステイン残基を通して抱合されている。ある態様において、ステープルドペプチドは、抗体またはその抗原結合性フラグメントのアミンを通して抱合されている。ある態様において、ステープルドペプチドは、抗体またはその抗原結合性フラグメントのリシン残基を通して抱合されている。

20

【0210】

ある態様において、抗体またはその抗原結合性フラグメントは、ステープルドペプチドへ直接(例として、結合を介して)抱合されている。ある態様において、抗体またはその抗原結合性フラグメントは、ステープルドペプチドへ、リンカーを介して抱合されている。

「リンカー」は、本明細書に使用されるとき、抗体またはその抗原結合性フラグメントをステープルドペプチドへ連結する部分を指し、ステープルドペプチドのアミノ酸同士を接続する1以上の「架橋」と混同すべきではない。

【0211】

ある態様において、リンカーは、任意に置換されたアルキレン、任意に置換されたアルケニレン、任意に置換されたアルキニレン、任意に置換されたヘテロアルキレン、任意に置換されたヘテロアルケニレン、任意に置換されたヘテロアルキニレン、任意に置換されたカルボシクリレン、任意に置換されたヘテロシクリレン、任意に置換されたアリーレン、任意に置換されたヘテロアリーレン、任意に置換されたアシレン、またはそれらいずれかの組み合わせを含む。

30

【0212】

ある態様において、リンカーは、任意に置換されたアルキレンを含む。ある態様において、リンカーは、任意に置換されたアルケニレンを含む。ある態様において、リンカーは、任意に置換されたアルキニレンを含む。ある態様において、リンカーは、任意に置換されたヘテロアルキレンを含む。ある態様において、リンカーは、任意に置換されたヘテロアルケニレンを含む。ある態様において、リンカーは、任意に置換されたヘテロアルキニレンを含む。ある態様において、リンカーは、任意に置換されたカルボシクリレンを含む。ある態様において、リンカーは、任意に置換されたヘテロシクリレンを含む。ある態様において、リンカーは、任意に置換されたアリーレンを含む。ある態様において、リンカーは、任意に置換されたヘテロアリーレンを含む。ある態様において、リンカーは、任意に置換されたアシレンを含む。

40

【0213】

ある態様において、リンカーは、切断可能なリンカーである。「切断可能なリンカー」は、本明細書に使用されるとき、生理学的条件下で切断することが可能なリンカーを指す。ある態様において、リンカーは、pHにより切断可能であるか、またはプロテアーゼ、エステラーゼ、もしくは細胞内ジスルフィド還元によって切断可能である。ある態様にお

50

いて、リンカーは、プロテアーゼによって切断可能である。例として、Bargh et al., Chem. Soc. Rev. 2019, 48(16), 4361-4374; Zheng Su et al., "Antibody-drug conjugates: Recent advances in linker chemistry", Acta Pharmaceutica Sinica B, 2021; および Leriche et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2012, vol. 20, 571-582 (これら各々の内容全体は参照により本明細書に組み込まれる)を見よ。

#### 【0214】

ある態様において、リンカーは、ペプチドリinkerである。ある態様において、リンカーは、切断可能なペプチドリinkerである。「ペプチドリinker」は、本明細書に使用されるとき、ペプチド結合を介して連結された2以上のアミノ酸を含むリンカーを指す。ある態様において、ペプチドリinkerは、-Y<sup>A</sup>Y<sup>B</sup>Y<sup>C</sup>Y<sup>D</sup>- (配列番号159)を含み、ここで：

Y<sup>A</sup>は、グリシン、グルタミン酸であるか、または存在しない；

Y<sup>B</sup>は、バリン、フェニルアラニン、アラニン、チロシン、またはグリシンである；

Y<sup>C</sup>は、シトルリン、アルギニン、リジン、アラニン、またはグリシンである；および

Y<sup>D</sup>は、グリシンであるか、または存在しない。

#### 【0215】

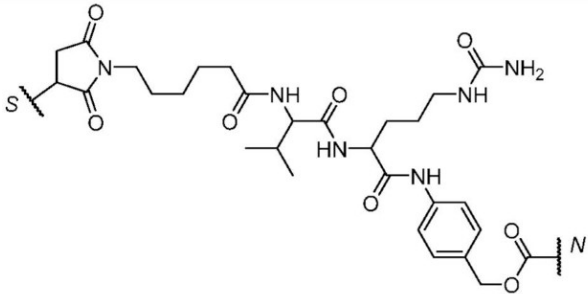
ある態様において、ペプチドリinkerは、-GGFG- (配列番号160)を含む。ある態様において、ペプチドリinkerは、-GGG-を含む。ある態様において、ペプチドリinkerは、-EVC-を含む。例として、Anami et al., Nature Communications, 2018, 9, 2512 (この内容全体は参照により本明細書に組み込まれる)を見よ。

#### 【0216】

ある態様において、ペプチドリinkerは、-バリン-シトルリン- (すなわち、-V-C-)を含む。下の表5は、連結試薬およびその結果得られる対応するリンカー構造によって表される、かかるリンカーの非限定例を示す。

表5. リンカーおよび連結試薬の例

#### 【表5-1】

| リンカー番号 | リンカー構造*                                                                                                                       | 例示の連結試薬                                                                                                           |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| L1     |  <p>(マレイミド-カプロン酸-バリン-シトルリン-パラ-アミノベンジル)</p> | <p>マレイミドカプロイル-L-<br/>-バリン-L-シトルリン-p<br/>-アミノベンジルアルコー<br/>ルp-ニトロフェニルカー<br/>ボナート<br/>(Mc-Val-Cit-PABC-<br/>PNP)</p> |

10

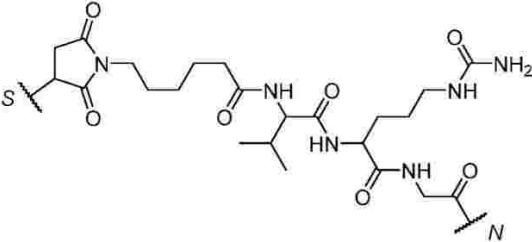
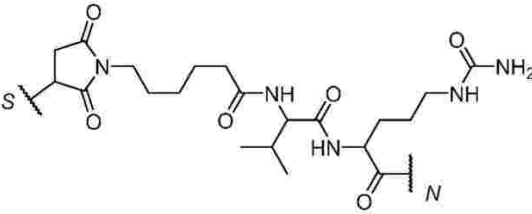
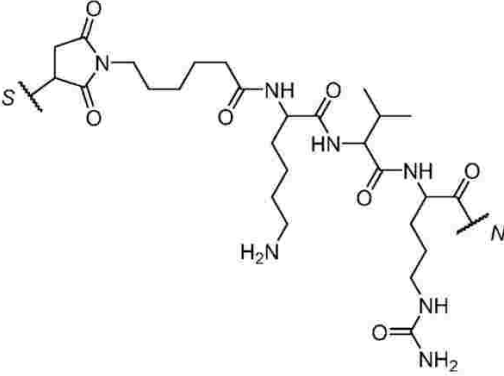
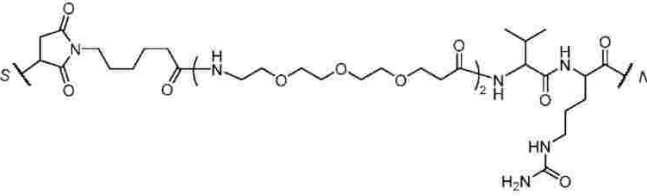
20

30

40

50

【表 5 - 2】

| リンカー番号 | リンカー構造*                                                                                                                                         | 例示の連結試薬                                                                                                |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| L2     | <div></div> <div>(マレイミド-カプロン酸-バリン-シトルリン-グリシン)</div>            | マレイミドカプロイル-<br>-バリン- $\text{L}$ -シトルリン-<br>グリシン<br>(Mc-Val-Cit-Gly)                                    |
| L3     | <div></div> <div>(マレイミド-カプロン酸-バリン-シトルリン)</div>                 | マレイミドカプロイル-<br>-バリン- $\text{L}$ -シトルリン<br>(Mc-Val-Cit)                                                 |
| L4     | <div></div> <div>(マレイミド-カプロン酸-リシン-バリン-シトルリン)</div>            | マレイミドカプロイル-<br>-リジン- $\text{L}$ -バリン- $\text{L}$ -<br>シトルリン<br>(Mc-Lys-Val-Cit)                        |
| L5     | <div></div> <div>(マレイミド-カプロン酸-(PEG3)-(PEG3)-バリン-シトルリン)</div> | マレイミドカプロイル-<br>(PEG3)-(PEG3)- $\text{L}$ -<br>バリン- $\text{L}$ -シトルリン<br>(Mc-(PEG3)-(PEG3)-<br>Val-Cit) |

10

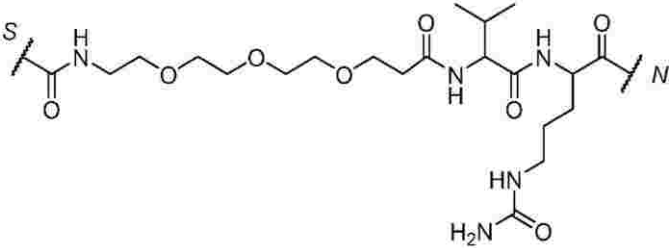
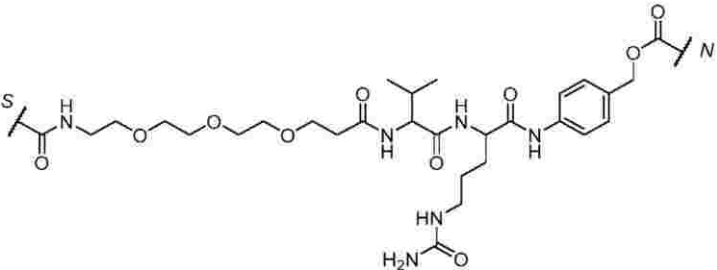
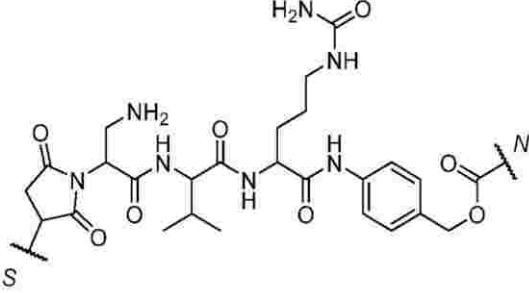
20

30

40

50

【表 5 - 3】

| リンカー番号 | リンカー構造*                                                                                                                                 | 例示の連結試薬                                                                                                            |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| L6     |  <p>(ヨードアセトアミド-(PEG3)-バリン-シトルリン)</p>                  | ヨードアセトアミド-(PEG3)-<br>L-バリン-L-シトルリン<br>(IAA-(PEG3)-Val-Cit)                                                         |
| L7     |  <p>(ヨードアセトアミド-(PEG3)-バリン-シトルリン-パラ-アミノベンジル)</p>       | ヨードアセトアミド-(PEG3)-<br>L-バリン-L-シトルリン<br>-p-アミノベンジルアル<br>コールp-ニトロフェニル<br>カーボナート (IAA-(PE<br>G3)-Val-Cit-PABC-PN<br>P) |
| L8     |  <p>(マレイミド-2,3-ジアミノプロピオナート-バリン-シトルリン-パラ-アミノベンジル)</p> | マレイミド-L-2,3-ジアミ<br>ノプロピオナート-L-バリ<br>ン-L-シトルリン-p-アミ<br>ノベンジルアルコールp<br>-ニトロフェニルカーボ<br>ナート                            |

\*構造中Sは、抗体またはその抗原結合性フラグメントへの付着点を表示する;Nは、ステープルドペプチドのN末端への付着点を表示する。

【0217】

ある態様において、リンカーは、トリアゾリレン部分を含む。本明細書に記載のとおり、トリアゾリレン部分を含むリンカーは、アジド-アルキン付加環化(cycloaddition)反応によって形成されてもよい。トリアゾール含有リンカーの非限定例は下の表9に示される。

表9. トリアゾリレン含有リンカーの例

10

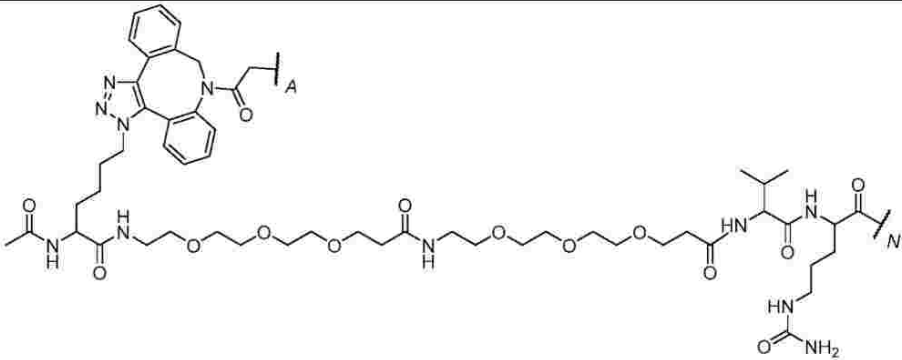
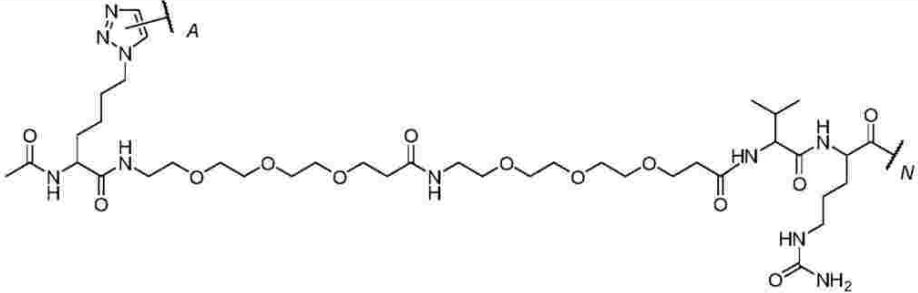
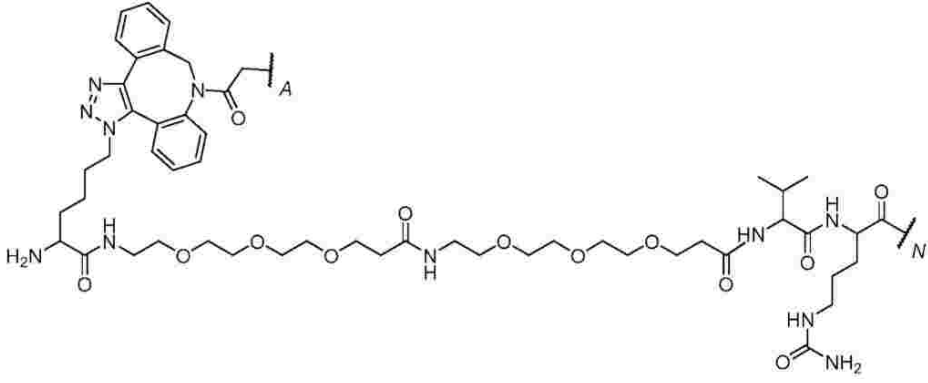
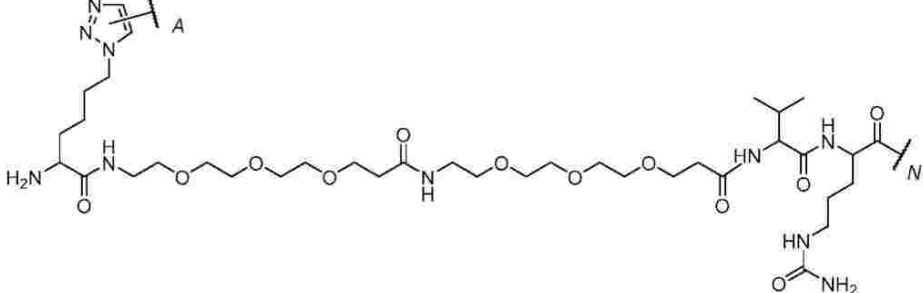
20

30

40

50

【表 9 - 1】

| リンカー番号 | リンカー構造*                                                                              |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A1     |    |
| A2     |    |
| A3     |   |
| A4     |  |

10

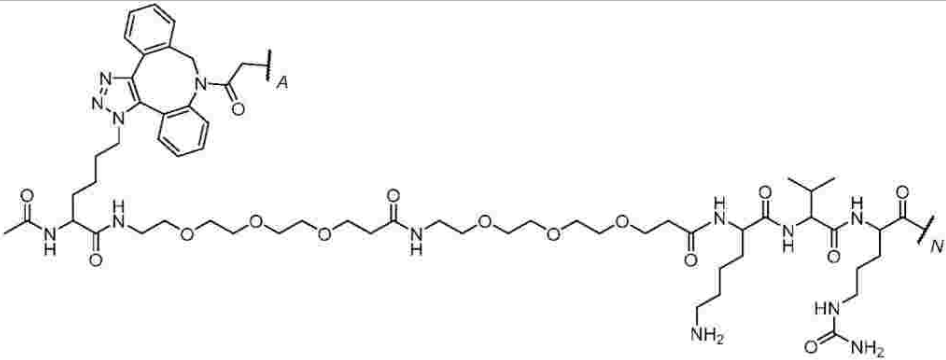
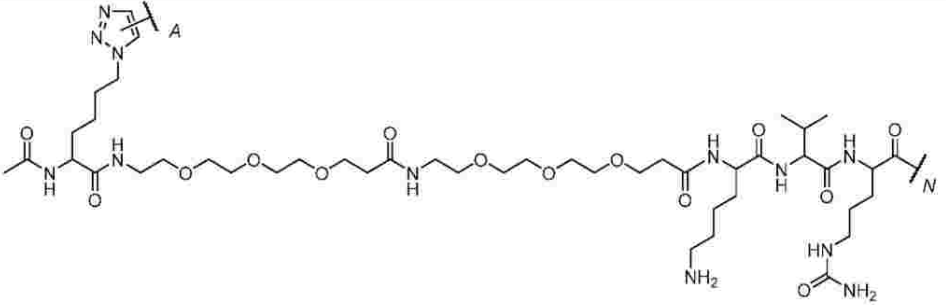
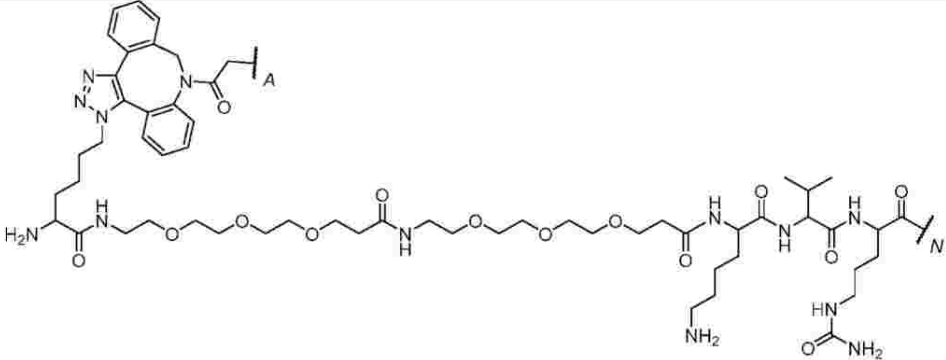
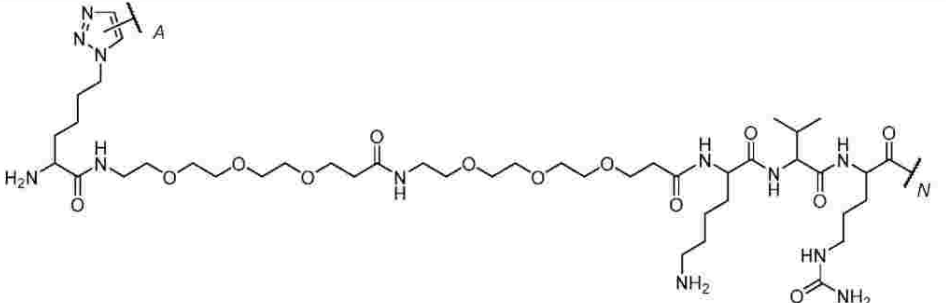
20

30

40

50

【表 9 - 2】

| リンカー番号 | リンカー構造*                                                                              |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A5     |    |
| A6     |    |
| A7     |   |
| A8     |  |

10

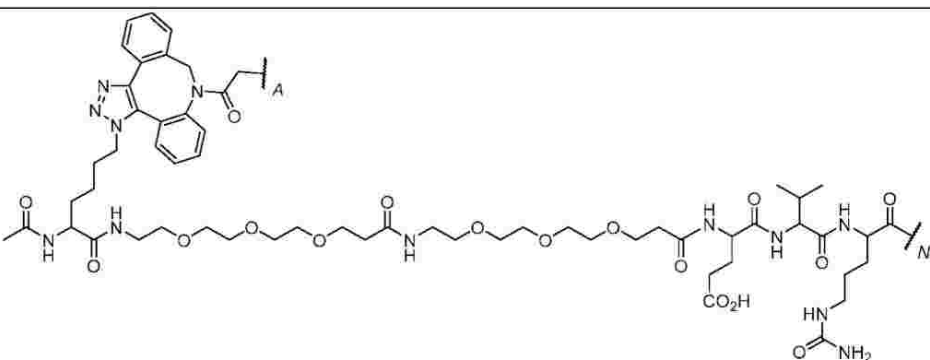
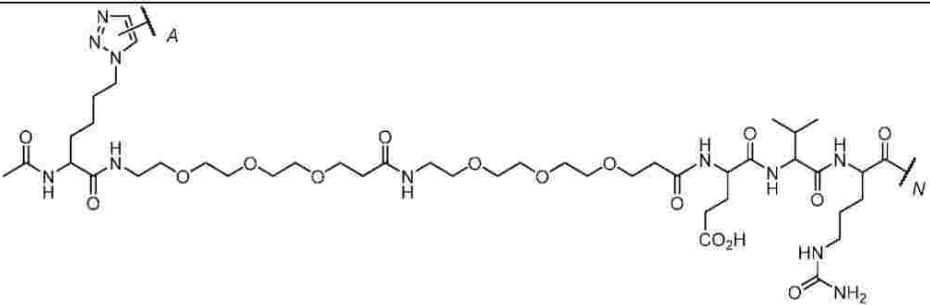
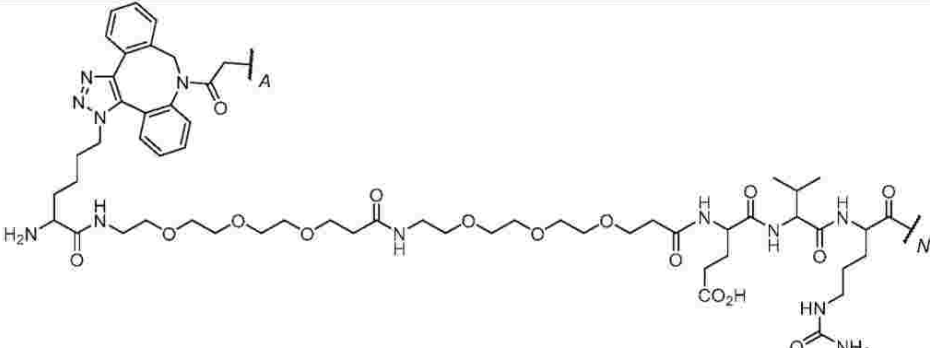
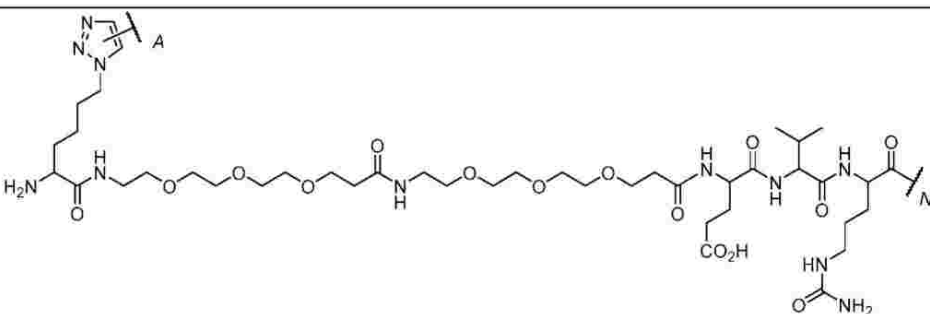
20

30

40

50

【表 9 - 3】

| リンカー番号 | リンカー構造*                                                                              |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A9     |    |
| A10    |    |
| A11    |   |
| A12    |  |

10

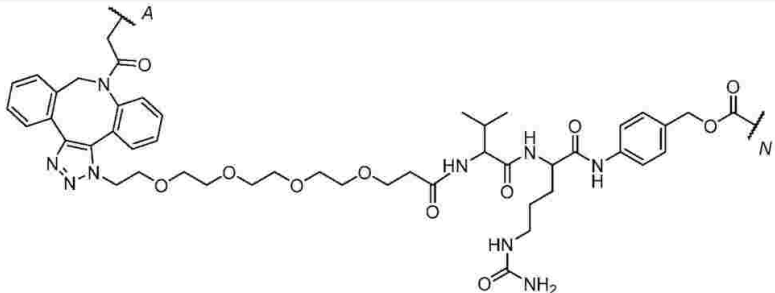
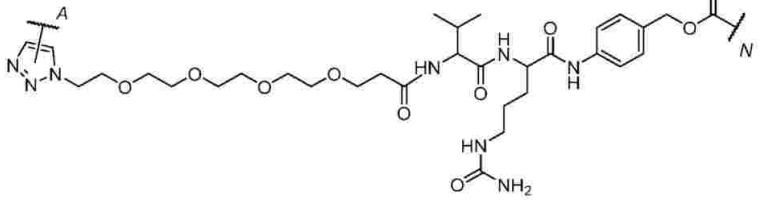
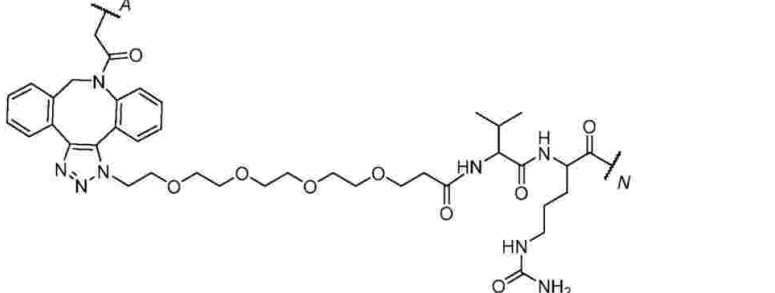
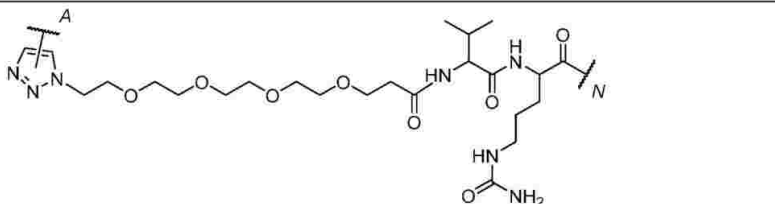
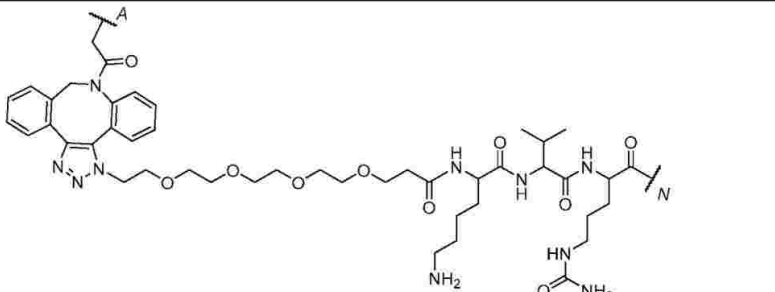
20

30

40

50

【表 9 - 4】

| リンカー番号 | リンカー構造*                                                                              |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A13    |    |
| A14    |    |
| A15    |   |
| A16    |  |
| A17    |  |

10

20

30

40

50



原結合性フラグメントへ抱合されている(すなわち、8:1のステーブルドペプチド:抗体比)。ある態様において、ステーブルドペプチドは、いずれかの組み合わせにおいて、同じであるかまたは異なる。

【0219】

追加の態様

SPACsの追加の態様および例は、下に、表6も含め、提供される。

【0220】

ある態様において、ステーブルドペプチドは、ステーブルド抗がんペプチドである;および抗体は、HER2に対して向けられるmAb抗体、またはその抗原結合性フラグメントである。ある態様において、ステーブルドペプチドは、ステーブルド抗がんペプチドである;および抗体は、CD38に対して向けられるmAb抗体、またはその抗原結合性フラグメントである。ある態様において、ステーブルドペプチドは、ステーブルド抗がんペプチドである;および抗体は、トラスツズマブである。ある態様において、ステーブルドペプチドは、ステーブルド抗がんペプチドである;および抗体は、トラスツズマブ エムタンシンである。ある態様において、ステーブルドペプチドは、ステーブルド抗がんペプチドであり;および抗体は、ダラツムマブである。

10

【0221】

ある態様において、ステーブルドペプチドは、配列番号48で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩である;および抗体は、HER2に対して向けられるmAb抗体、またはその抗原結合性フラグメントである。ある態様において、ステーブルドペプチドは、配列番号26で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩である;および抗体は、HER2に対して向けられるmAb抗体、またはその抗原結合性フラグメントである。ある態様において、ステーブルドペプチドは、配列番号5で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩である;および抗体は、HER2に対して向けられるmAb抗体、またはその抗原結合性フラグメントである。

20

【0222】

ある態様において、ステーブルドペプチドは、配列番号48で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩である;および抗体は、CD38に対して向けられるmAb抗体、またはその抗原結合性フラグメントである。ある態様において、ステーブルドペプチドは、配列番号26で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩である;および抗体は、CD38に対して向けられるmAb抗体、またはその抗原結合性フラグメントである。ある態様において、ステーブルドペプチドは、配列番号5で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩である;および抗体は、CD38に対して向けられるmAb抗体、またはその抗原結合性フラグメントである。

30

【0223】

ある態様において、ステーブルドペプチドは、配列番号26で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩である;および抗体は、トラスツズマブ(例として、下の表6中のSPAC1)である。ある態様において、ステーブルドペプチドは、配列番号26で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩である;および抗体は、トラスツズマブ エムタンシン(例として、下の表6中のSPAC17およびSPAC18)である。ある態様において、ステーブルドペプチドは、配列番号48で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩である;および抗体は、トラスツズマブ(例として、下の表6中のSPAC2)である。ある態様において、ステーブルドペプチドは、配列番号26で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩である;および抗体は、ダラツムマブ(例として、下の表6中のSPAC3)である。ある態様において、ステーブルドペプチドは、配列番号48で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩である;および抗体は、ダラツムマブ(例として、下の表6中のSPAC4)である。ある態様において、ステーブルドペプチドは、配列番号5で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩である;および抗体は、トラスツズマブ(例として、下の表6中のSPAC5)である。ある態様において、ステーブルドペプチドは、配列番号5で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩である;および抗体は、ダラツムマブ(例として、下の

40

50

表6中のSPAC6)である。

表6. SPACsの例

【表6】

| SPAC # | ステーブルド<br>ペプチド<br>配列番号 | X <sup>1</sup> -X <sup>2</sup><br>架橋 | X <sup>3</sup> -X <sup>4</sup><br>架橋 | ステーブルド<br>ペプチド<br>C末端 | リンカー番号 | 抗体                |
|--------|------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|--------|-------------------|
| 1      | 26                     | alk                                  | alk                                  | -NH <sub>2</sub>      | L1     | トラスツズマブ           |
| 2      | 48                     | alk                                  | alk                                  | -NH <sub>2</sub>      | L1     | トラスツズマブ           |
| 3      | 26                     | alk                                  | alk                                  | -NH <sub>2</sub>      | L1     | ダラツムマブ            |
| 4      | 48                     | alk                                  | alk                                  | -NH <sub>2</sub>      | L1     | ダラツムマブ            |
| 5      | 5                      | alk                                  | alk                                  | -NH <sub>2</sub>      | L1     | トラスツズマブ           |
| 6      | 5                      | alk                                  | alk                                  | -NH <sub>2</sub>      | L1     | ダラツムマブ            |
| 17     | 26                     | alk                                  | alk                                  | -NH <sub>2</sub>      | L1     | トラスツズマブ<br>エムタンシン |
| 18     | 26                     | alk                                  | alk                                  | -NH <sub>2</sub>      | L5     | トラスツズマブ<br>エムタンシン |

10

【0224】

SPACsの追加の態様および例は、下に、表7も含め、提供される。

【0225】

ある態様において、ステーブルドペプチドは、MDM2インヒビター、またはその薬学的に許容し得る塩である;および抗体は、HER2に対して向けられるmAb抗体、またはその抗原結合性フラグメントである。ある態様において、ステーブルドペプチドは、ATSP-7041、またはその薬学的に許容し得る塩である;および抗体は、HER2に対して向けられるmAb抗体、またはその抗原結合性フラグメントである。ある態様において、ステーブルドペプチドは、ATSP-7041、またはその薬学的に許容し得る塩である;および抗体は、トラスツズマブである。ある態様において、ステーブルドペプチドは、ATSP-7041、またはその薬学的に許容し得る塩である;および抗体は、トラスツズマブ エムタンシンである。

20

【0226】

ある態様において、ステーブルドペプチドは、配列番号161~166のいずれか1つ、またはその薬学的に許容し得る塩を含む;および抗体は、HER2に対して向けられるmAb抗体、またはその抗原結合性フラグメントである。ある態様において、ステーブルドペプチドは、配列番号161~166のいずれか1つ、またはその薬学的に許容し得る塩を含む;および抗体は、トラスツズマブである。ある態様において、ステーブルドペプチドは、配列番号161~166のいずれか1つ、またはその薬学的に許容し得る塩を含む;および抗体は、トラスツズマブ エムタンシンである。ある態様において、ステーブルドペプチドは、ATSP-7041 Cba10L、またはその薬学的に許容し得る塩である;および抗体は、HER2に対して向けられるmAb抗体、またはその抗原結合性フラグメントである。ある態様において、ステーブルドペプチドは、ATSP-7041 Cba10L、またはその薬学的に許容し得る塩である;および抗体は、トラスツズマブ(例として、下の表7中のSPAC7)である。ある態様において、ステーブルドペプチドは、ATSP-7041 Cba10L、またはその薬学的に許容し得る塩である;および抗体は、トラスツズマブ エムタンシン(例として、下の表7中のSPAC9)である。

30

40

【0227】

ある態様において、ステーブルドペプチドは、MDM2インヒビター、またはその薬学的に許容し得る塩である;および抗体は、CD38に対して向けられるmAb抗体、またはその抗原結合性フラグメントである。ある態様において、ステーブルドペプチドは、ATSP-7041、またはその薬学的に許容し得る塩である;および抗体は、CD38に対して向けられるmAb抗体、またはその抗原結合性フラグメントである。ある態様において、ステーブルドペプチドは、ATSP-7041、またはその薬学的に許容し得る塩である;および抗体

50

は、ダラツムマブである。

【0228】

ある態様において、ステープルドペプチドは、配列番号161～166のいずれか1つ、またはその薬学的に許容し得る塩を含む;および抗体は、CD38に対して向けられるmAb抗体、またはその抗原結合性フラグメントである。ある態様において、ステープルドペプチドは、配列番号161～166のいずれか1つ、またはその薬学的に許容し得る塩を含む;および抗体は、ダラツムマブである。ある態様において、ステープルドペプチドは、ATSP-7041 Cba10L、またはその薬学的に許容し得る塩である;および抗体は、CD38に対して向けられるmAb抗体、またはその抗原結合性フラグメントである。ある態様において、ステープルドペプチドは、ATSP-7041 Cba10L、またはその薬学的に許容し得る塩である;および抗体は、ダラツムマブ(例として、下の表7中のSPAC8)である。

10

【0229】

ある態様において、ステープルドペプチドは、MCL-1インヒビターである;および抗体は、HER2に対して向けられるmAb抗体、またはその抗原結合性フラグメントである。ある態様において、ステープルドペプチドは、MCL-1 SAHBD、またはその薬学的に許容し得る塩である;および抗体は、HER2に対して向けられるmAb抗体、またはその抗原結合性フラグメントである。ある態様において、ステープルドペプチドは、MCL-1 SAHBD、またはその薬学的に許容し得る塩である;および抗体は、トラスツズマブ(例として、下の表7中のSPAC10)である。ある態様において、ステープルドペプチドは、MCL-1 SAHBD、またはその薬学的に許容し得る塩である;および抗体は、トラスツズマブ エムタンシン(例として、下の表7中のSPAC12)である。

20

【0230】

ある態様において、ステープルドペプチドは、MCL-1インヒビターである;および抗体は、CD38に対して向けられるmAb抗体、またはその抗原結合性フラグメントである。ある態様において、ステープルドペプチドは、MCL-1 SAHBD、またはその薬学的に許容し得る塩である;および抗体は、CD38に対して向けられるmAb抗体、またはその抗原結合性フラグメントである。ある態様において、ステープルドペプチドは、MCL-1 SAHBD、またはその薬学的に許容し得る塩である;および抗体は、ダラツムマブ(例として、下の表7中のSPAC11)である。

【0231】

ある態様において、ステープルドペプチドは、 $\beta$ -カテニンインヒビターである;および抗体は、HER2に対して向けられるmAb抗体、またはその抗原結合性フラグメントである。ある態様において、ステープルドペプチドは、SAH-BCL9B、またはその薬学的に許容し得る塩である;および抗体は、HER2に対して向けられるmAb抗体、またはその抗原結合性フラグメントである。ある態様において、ステープルドペプチドは、SAH-BCL9B、またはその薬学的に許容し得る塩である;および抗体は、トラスツズマブ(例として、下の表7中のSPAC13)である。

30

【0232】

ある態様において、ステープルドペプチドは、 $\beta$ -カテニンインヒビターである;および抗体は、CD38に対して向けられるmAb抗体、またはその抗原結合性フラグメントである。ある態様において、ステープルドペプチドは、SAH-BCL9B、またはその薬学的に許容し得る塩である;および抗体は、CD38に対して向けられるmAb抗体、またはその抗原結合性フラグメントである。ある態様において、ステープルドペプチドは、SAH-BCL9B、またはその薬学的に許容し得る塩である;および抗体は、ダラツムマブ(例として、下の表7中のSPAC14)である。

40

【0233】

ある態様において、ステープルドペプチドは、xStAx-34、またはその薬学的に許容し得る塩である;および抗体は、HER2に対して向けられるmAb抗体、またはその抗原結合性フラグメントである。ある態様において、ステープルドペプチドは、xStAx-34、またはその薬学的に許容し得る塩である;および抗体は、トラスツズマブ(例として、下の表7

50

中のSPAC15)である。

【0234】

ある態様において、ステープルドペプチドは、xStAx-34、またはその薬学的に許容し得る塩である;および抗体は、CD38に対して向けられるmAb抗体、またはその抗原結合性フラグメントである。ある態様において、ステープルドペプチドは、xStAx-34、またはその薬学的に許容し得る塩である;および抗体は、ダラツムマブ(例として、下の表7中のSPAC16)である。

表7. SPACsの追加例

【表7】

| SPAC # | ステープルドペプチド              | リンカー番号 | 抗体             |
|--------|-------------------------|--------|----------------|
| 7      | ATSP-7041 Cba10L        | L3     | トラスツズマブ        |
| 8      | ATSP-7041 Cba10L        | L3     | ダラツムマブ         |
| 9      | ATSP-7041 Cba10L        | L3     | トラスツズマブ エムタンシン |
| 10     | MCL-1 SAHB <sub>D</sub> | L2     | トラスツズマブ        |
| 11     | MCL-1 SAHB <sub>D</sub> | L2     | ダラツムマブ         |
| 12     | MCL-1 SAHB <sub>D</sub> | L2     | トラスツズマブ エムタンシン |
| 13     | SAH-BCL9 <sub>B</sub>   | L2     | トラスツズマブ        |
| 14     | SAH-BCL9 <sub>B</sub>   | L2     | ダラツムマブ         |
| 15     | xStAx-34                | L2     | トラスツズマブ        |
| 16     | xStAx-34                | L2     | ダラツムマブ         |

10

20

【0235】

ある態様において、ステープルドペプチドは、MDM2インヒビターである;および抗体は、TM4SF1に対して向けられる抗体、またはその抗原結合性フラグメントである。ある態様において、ステープルドペプチドは、配列番号161~166のいずれか1つ、またはその薬学的に許容し得る塩を含む;および抗体は、TM4SF1に対して向けられる抗体、またはその抗原結合性フラグメントである。ある態様において、ステープルドペプチドは、配列番号164~166のいずれか1つで表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩である;および抗体は、TM4SF1に対して向けられる抗体、またはその抗原結合性フラグメントである。ある態様において、ステープルドペプチドは、配列番号164~166のいずれか1つで表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩である;抗体は、TM4SF1に対して向けられる抗体、またはその抗原結合性フラグメントである;およびリンカーは、A1~A20のいずれか1つを含む。

30

【0236】

ステープルドペプチド-抗体抱合体(SPACs)を調製する方法

また本明細書に提供されるのは、本明細書に記載のステープルドペプチド-抗体抱合体(SPACs)を調製する方法もある。ある態様において、ステープルドペプチドは、抗体またはその抗原結合性フラグメントへ、連結試薬を使用して抱合されている。「連結試薬」は、本明細書に使用されるとき、2つの反応性部分を含む分子を指し、その一方は、抗体上の反応性部分と反応することで少なくとも1つの共有結合を形成することが可能であり、もう一方は、ステープルドペプチド上の反応性部分と反応することで少なくとも1つの共有結合を形成することが可能である。

40

【0237】

例えば、連結試薬は、(i)抗体のチオール(例として、システイン残基)またはアミン(例として、リシン残基)と反応することが可能な部分;および(ii)ステープルドペプチドのN末端アミンと反応することが可能な部分を含んでもよい。例えば、連結試薬は、(i)(例として、抗体のチオール(例として、システイン残基)もしくはアミン(例として、リシン残基)と反応することが可能な)マレイミドまたはヨードアセトアミド;および(ii)(例として、ステープルドペプチドのN末端アミンと反応することが可能な)カルボン酸またはカルボン酸エステルを含んでもよい。連結試薬の非限定例は表5に提供される。

【0238】

50

ある態様において、本明細書に記載のステープルドペプチド-抗体抱合体(SPAC)を調製する方法は、次のステップを含む:

(a) 連結試薬をステープルドペプチドと抱合させるのに十分な条件下で、ステープルドペプチドを連結試薬と接触させること、それによってステープルドペプチド-連結試薬中間体が形成されること;および

(b) ステープルドペプチド-連結試薬中間体を抗体またはその抗原結合性フラグメントへ抱合させるのに十分な条件下で、ステープルドペプチド-連結試薬中間体を抗体またはその抗原結合性フラグメントと接触させること、それによってステープルドペプチド-抗体抱合体(SPAC)が形成されること。

【0239】

ある態様において、本明細書に記載のステープルドペプチド-抗体抱合体(SPAC)を調製する方法は、次のステップを含む:

(a) 連結試薬を抗体またはその抗原結合性フラグメントと抱合させるのに十分な条件下で、抗体またはその抗原結合性フラグメントを連結試薬と接触させること、それによって抗体-連結試薬中間体が形成されること;および

(b) 抗体-連結試薬中間体をステープルドペプチドへ抱合させるのに十分な条件下で、抗体-連結試薬中間体をステープルドペプチドと接触させること、それによってステープルドペプチド-抗体抱合体(SPAC)が形成されること。

【0240】

他の態様において、本明細書に記載のステープルドペプチド-抗体抱合体(SPAC)を調製するための方法は、第1の反応性部分を含むステープルドペプチドを、第2の反応性部分を含む抗体またはその抗原結合性フラグメントと、第1の反応性部分と第2の反応性部分との間に少なくとも1つの共有結合を形成させるのに十分な条件下で接触させるステップを含み、それによってSPACが形成される。ある態様において、第1の反応性部分と第2の反応性部分とは、互いに反応してそれらの間に1以上の共有結合を形成することが可能な「クリックケミストリー」ハンドル(handles)である。

【0241】

「クリックケミストリー」は、2001年にSharplessによって導入された化学的アプローチであって、小さいユニットと一緒に結び合わせることによって迅速かつ確実に物質を生成するよう調整された化学を記載する。例として、Kolb, Finn and Sharpless *Angewandte Chemie International Edition* (2001) 40:2004-2021; Evans, *Australian Journal of Chemistry* (2007) 60:384-395を見よ。例示のカップリング反応(これらのいくつかは「クリックケミストリー」に分類されることもある)は、これらに限定されないが、活性化された酸またはハロゲン化アシルからの、エステル、チオエステル、アミドの形成(例として、ペプチドカップリングなど); 求核置換反応(例として、ハロゲン化物の求核置換または歪んだ環系の開環など); アジド-アルキンヒュスゲン付加環化; チオール-イン付加; イミン形成; マイケル付加(例として、マレイミド付加); およびディールス-アルダー反応(例として、テトラジン[4+2]付加環化)を包含する。アルキン-アジド反応の例は、例として、Kolb, Finn and Sharpless *Angewandte Chemie International Edition* (2001) 40:2004-2021; Kolb and Sharpless, *Drug Discovery Today* (2003) 24:1128-1137; および Evans, *Australian Journal of Chemistry* (2007) 60:384-395に見出され得る。

【0242】

ある態様において、第1の反応性部分はアジドである; および第2の反応性部分はアルキンである。ある態様において、第1の反応性部分はアルキンである; および第2の反応性部分はアジドである。

【0243】

例えば、本明細書に記載のステープルドペプチド-抗体抱合体(SPAC)を調製するための方法は、トリアゾリレン含有リンカーを形成するのに十分な条件下で、アジドを含むステープルドペプチドを、アルキンを含む抗体またはその抗原結合性フラグメントと接触さ

10

20

30

40

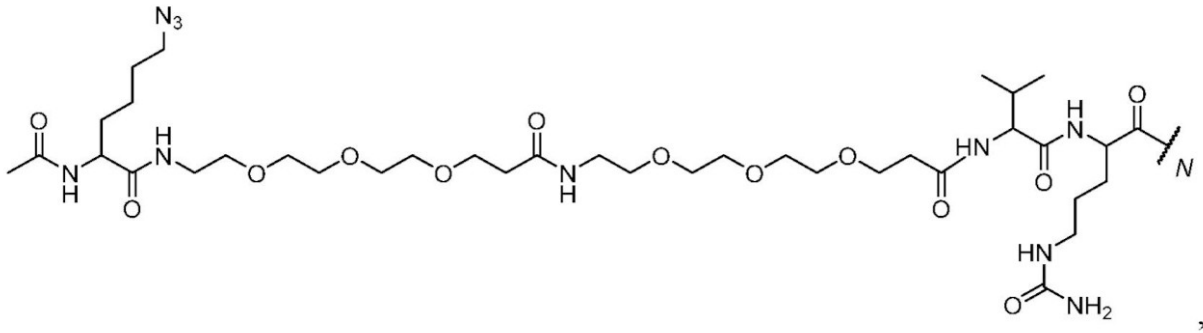
50

せるステップを含み、それによってSPACが形成される。

【 0 2 4 4 】

ある態様において、アジドを含むステーブルドペプチドは、以下の式：

【 化 5 9 】



10

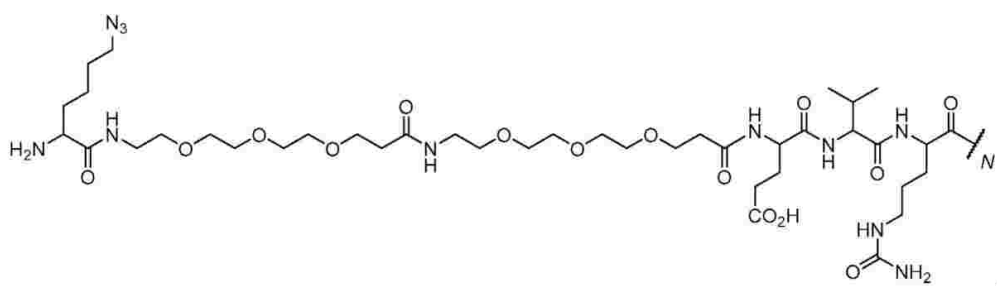
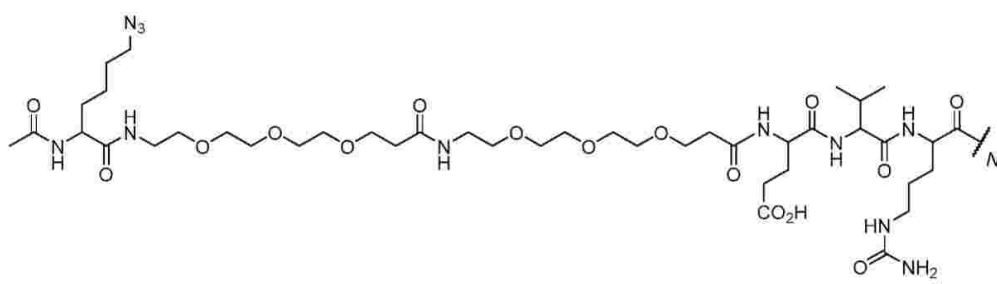
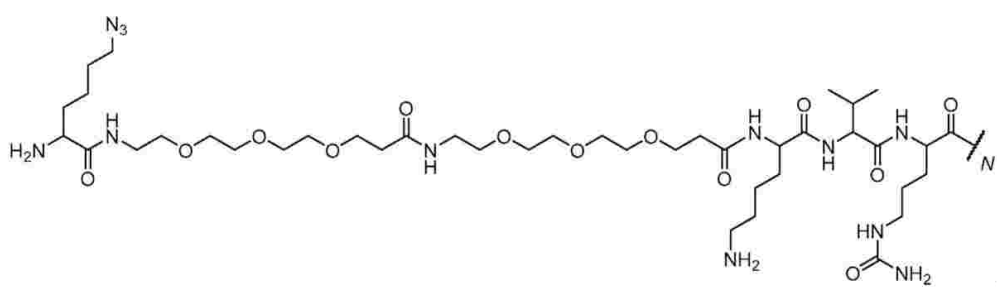
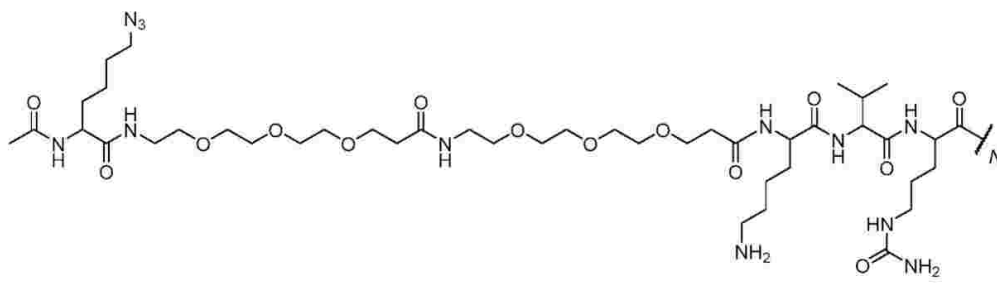
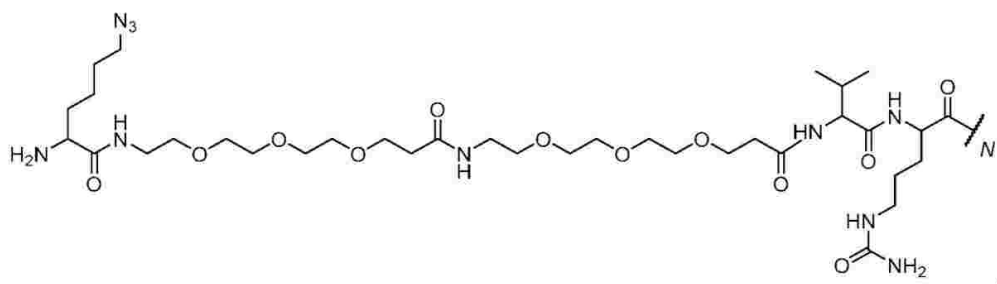
20

30

40

50

## 【化 6 0】



10

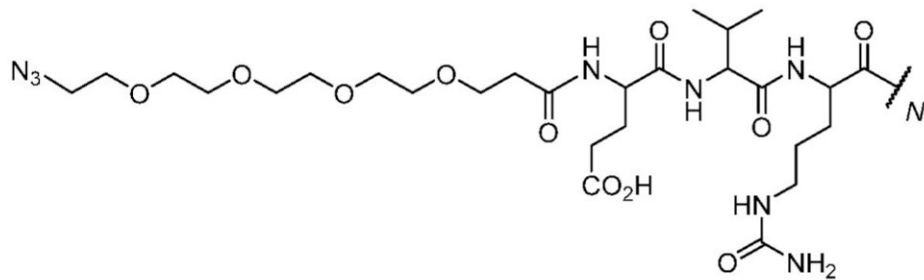
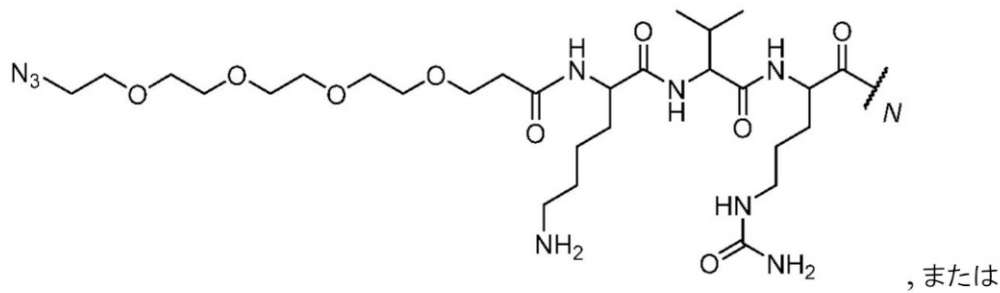
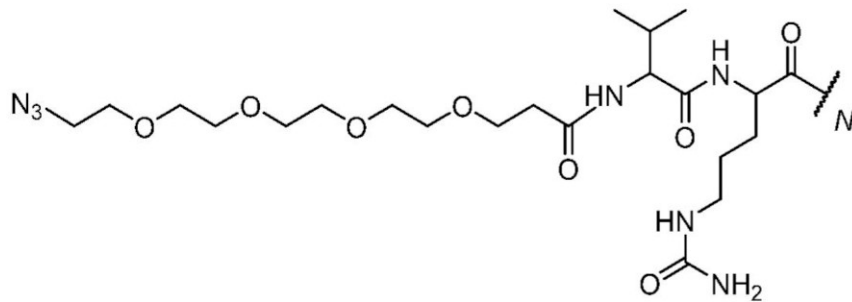
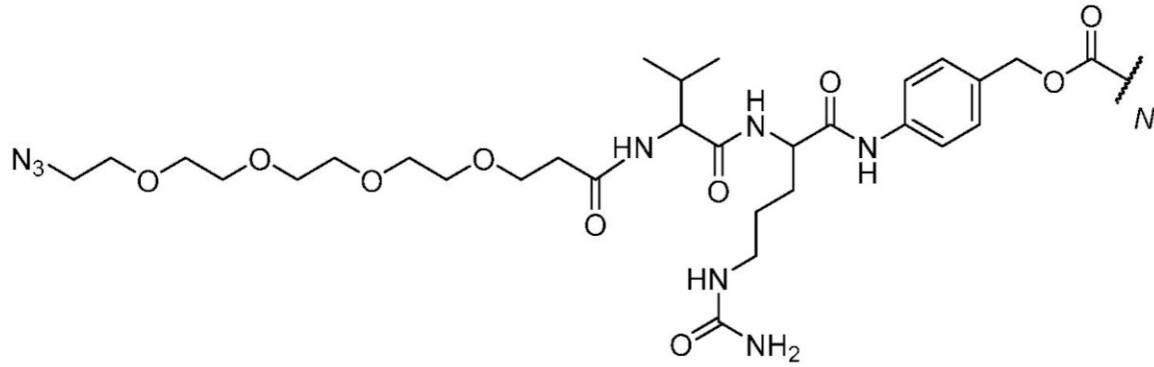
20

30

40

50

## 【化 6 1】



の1つを含む(例として、リンカーA1～A20のいずれか1つを形成する)。

## 【0245】

本明細書に提供されるのは、配列番号161～166のいずれか1つ、またはその薬学的に許容し得る塩を含む;さらにアジドを含む、ステーブルドペプチドである。例えば、本明細書に提供されるのは、配列番号161～166のいずれか1つ、またはその薬学的に許容し得る塩を含む;および以下の式:

10

20

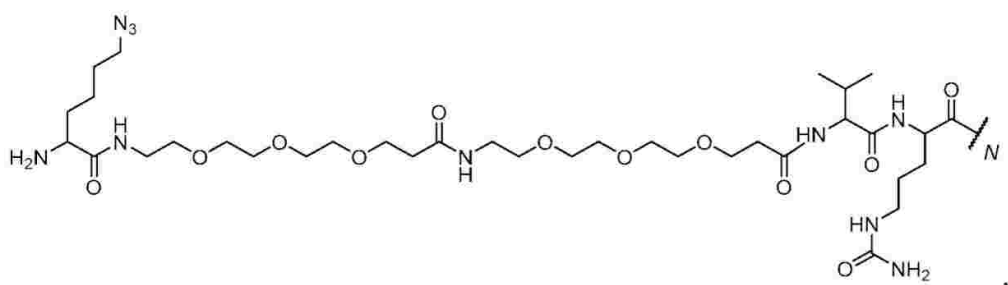
30

40

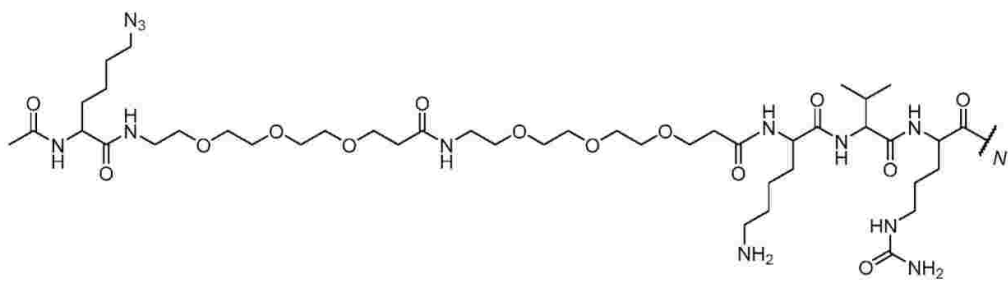
50



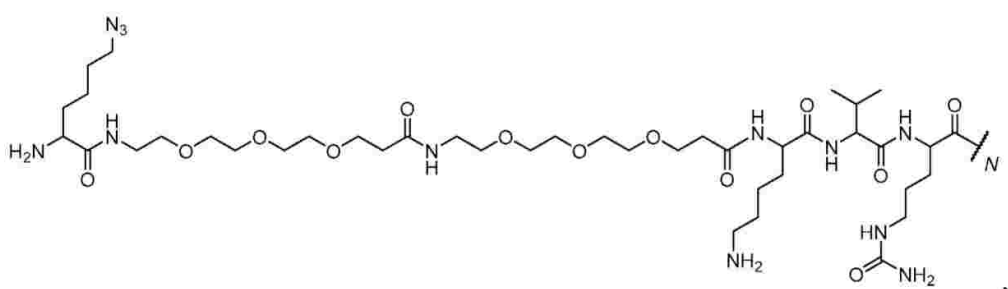
## 【化 6 3】



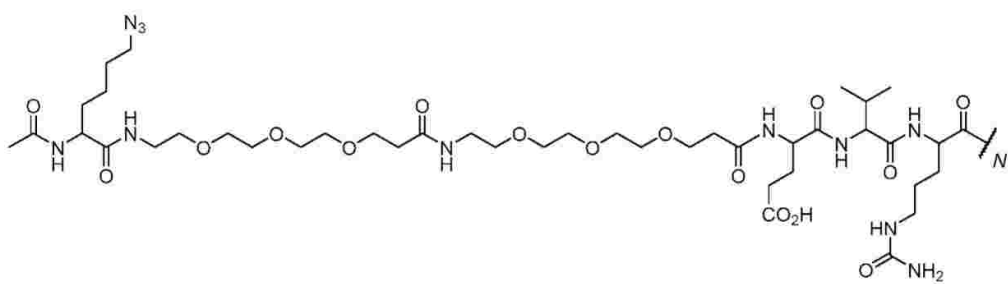
10



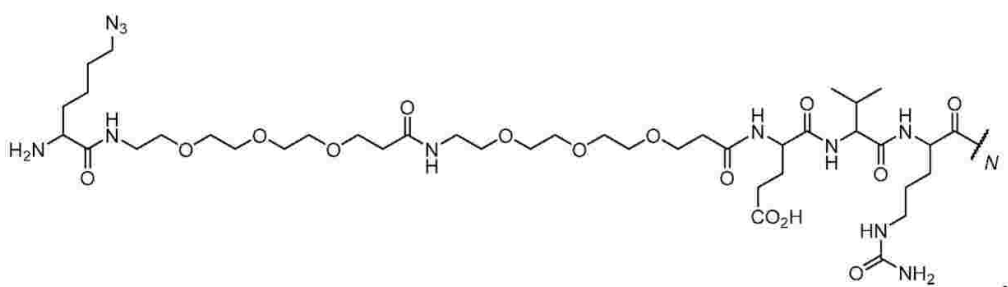
20



30

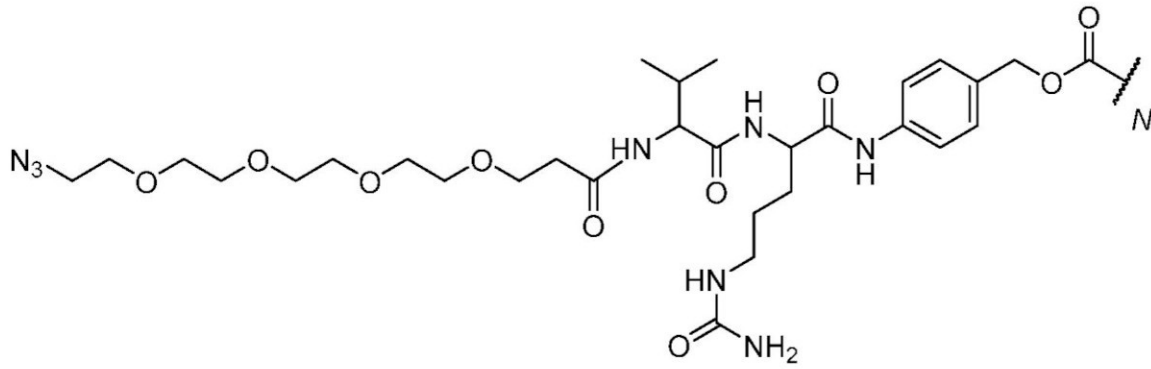


40

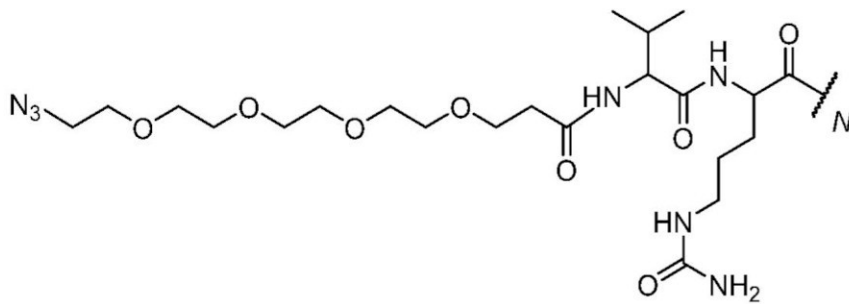


50

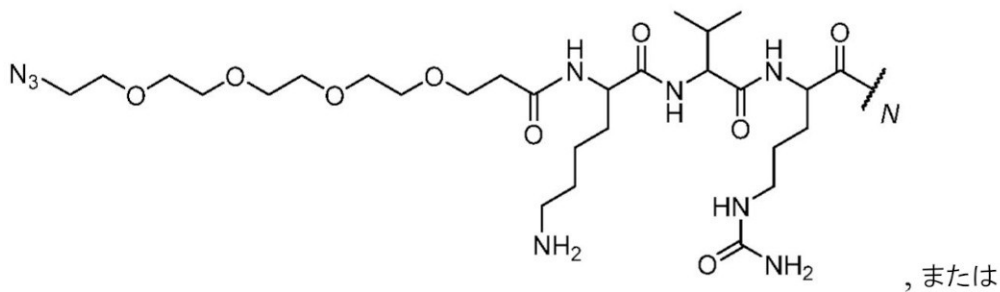
## 【化 6 4】



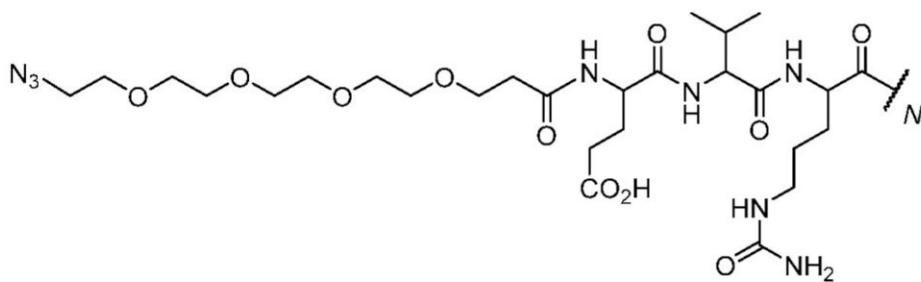
10



20



30



の1つを、アミノ酸配列のN末端にてさらに含む、ステーブルドペプチドである。

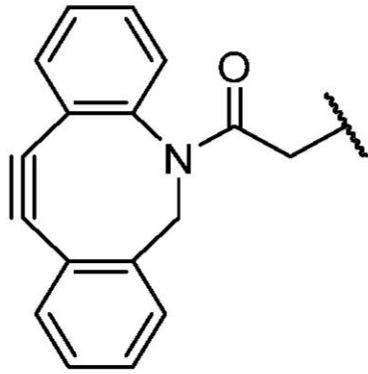
## 【0246】

ある態様において、抗体またはその抗原結合性フラグメントは、(例として、アジドとの銅促進付加環化における使用のための)末端アルキンを含む。ある態様において、抗体またはその抗原結合性フラグメントは、(例として、アジドとの歪み促進(例として、銅がない)付加環化における使用のための)環状アルキンを含む。環状アルキン部分の非限定例は、DBCOおよびスルホ-DBCO:

40

50

【化 6 5】

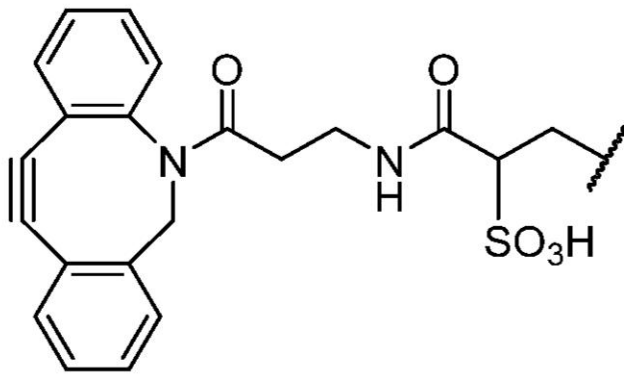


(DBCO),

10

および

【化 6 6】



(sulfo-DBCO)

20

を包含する。

【0 2 4 7】

医薬組成物、キット、および投与

30

本発明は、本明細書に開示のSPACを含む医薬組成物を提供する。医薬組成物は、1以上の薬学的に許容し得る担体/賦形剤を含んでもよい。ある態様において、本明細書に記載のSPACは、医薬組成物において有効量で提供される。ある態様において、有効量は、治療的に(例として、対象におけるがんを処置するのに、および/または対象における腫瘍成長を阻害するのに)有効な量である。ある態様において、有効量は、予防的に有効な量である。

【0 2 4 8】

本明細書に記載の医薬組成物は、薬理学の分野において知られているいずれかの方法によって調製され得る。一般に、かかる調製方法は、本明細書に記載のSPAC(すなわち、「活性成分」)を、担体または賦形剤、および/または1以上の他の補助成分と結び付けさせること、次いで、必要ならばおよび/または所望ならば、生成物を所望の単回用量または複数回用量の単位に成形および/または梱包することを包含する。

40

【0 2 4 9】

医薬組成物は、バルクで、単回単位用量として、および/または複数の単回単位用量として、調製、梱包、および/または販売され得る。「単位用量」は、活性成分の所定量を含む医薬組成物の個別の量である。活性成分の量は一般に、対象に投与されるであろう活性成分の投薬量、および/または、かかる投薬量の2分の1または3分の1など、かかる投薬量の好都合な画分に等しい。

【0 2 5 0】

本明細書に記載の医薬組成物中の活性成分、薬学的に許容し得る賦形剤、および/また

50

はいずれの追加の成分の相対量は、処置される対象の固有性(identity)、サイズ、および/または状態に応じて、およびさらに、組成物が投与されるべき経路に応じて、変動し得る。組成物は、0.1%と100%(w/w)との間で活性成分を含んでいてもよい。組成物は、0.1%と50%(w/w)との間で活性成分を含んでいてもよい。

#### 【0251】

提供される医薬組成物の製造に使用される薬学的に許容し得る賦形剤は、不活性希釈剤、分散剤および/または造粒剤、界面活性剤および/または乳化剤、崩壊剤、結合剤、保存料、緩衝剤(buffering agents)、平滑剤、および/または油を包含する。カカオバターおよび坐薬ワックスなどの賦形剤、着色剤、コーティング剤、甘味料、フレーバー剤(flavoring)、および芳香剤(perfuming agents)もまた、組成物中に存在していてもよい。

10

#### 【0252】

例示の希釈剤は、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸ニカルシウム、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸ナトリウム、ラクトース、スクロース、セルロース、微結晶性セルロース、カオリン、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、コーンスターチ、粉砂糖、およびこれらの混合物を包含する。

#### 【0253】

例示の造粒剤および/または分散剤は、ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン、タピオカデンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、クレー、アルギン酸、グアーガム、シトラスパルプ、寒天、ベントナイト、セルロース、および木製品、天然スポンジ、カチオン交換樹脂、炭酸カルシウム、ケイ酸塩、炭酸ナトリウム、架橋ポリ(ビニル-ピロリドン)(クロスポリドン)、カルボキシメチルスターチナトリウム(デンプングリコール酸ナトリウム)、カルボキシメチルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム(クロスカルメロース)、メチルセルロース、アルファ化デンプン(starch 1500)、微晶質デンプン、水不溶性デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム(Veegum)、ラウリル硫酸ナトリウム、四級アンモニウム化合物、およびこれらの混合物を包含する。

20

#### 【0254】

例示の界面活性剤および/または乳化剤は、天然の乳化剤(例として、アカシア、寒天(agar)、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、トラガカント、コンドラックス(chondrux)、コレステロール、キサンタン、ペクチン、ゼラチン、卵黄、カゼイン、羊毛脂、コレステロール、ワックス、およびレシチン)、コロイドクレー(例として、ベントナイト(ケイ酸アルミニウム)およびVeegum(ケイ酸アルミニウムマグネシウム))、長鎖アミノ酸誘導体、高分子量アルコール(例として、ステアリルアルコール、セチルアルコール、オレイルアルコール、トリアセチンモノステアラート、エチレングリコールジステアラート、グリセリルモノステアラート、およびプロピレングリコールモノステアラート、ポリビニルアルコール)、カルボマー(例として、カルボキシポリメチレン、ポリアクリル酸、アクリル酸重合体、およびカルボキシビニル重合体)、カラギーナン、セルロース誘導体(例として、カルボキシメチルセルロースナトリウム、粉末セルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース)、ソルビタン脂肪酸エステル類(例として、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート(Tween(登録商標)20)、ポリオキシエチレンソルビタン(Tween(登録商標)60)、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート(Tween(登録商標)80)、ソルビタンモノパルミタート(Span(登録商標)40)、ソルビタンモノステアラート(Span(登録商標)60)、ソルビタントリスステアラート(Span(登録商標)65)、グリセリルモノオレアート、ソルビタンモノオレアート(Span(登録商標)80))、ポリオキシエチレンエステル(例として、ポリオキシエチレンモノステアラート(Myrij(登録商標)45)、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリエトキシ化ヒマシ油、ポリオキシメチレンステアラート、およびSolutol(登録商標))、シヨ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステ

30

40

50

ル(例として、Cremophor(登録商標))、ポリオキシエチレンエーテル(例えば、ポリオキシエチレンラウリルエーテル(Brij(登録商標)30))、ポリ(ビニルピロリドン)、ジエチレングリコールモノラウラート、トリエタノールアミンオレアート、オレイン酸ナトリウム、オレイン酸カリウム、オレイン酸エチル、オレイン酸、ラウリン酸エチル、ラウリル硫酸ナトリウム、Pluronic(登録商標)F-68、Poloxamer(登録商標)P-188、臭化セトリモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、ドクサート・ナトリウム、および/またはこれらの混合物を包含する。

【0255】

例示の結合剤は、デンプン(例として、コーンスターチおよびデンプン糊)、ゼラチン、糖(例として、スクロース、グルコース、デキストロース、デキストリン、糖蜜、ラクトース、ラクチトール、マンニトールなど)、天然および合成ゴム(例として、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アイリッシュモスの抽出物、パンワルゴム(panwar gum)、ガッチゴム(ghatti gum)、イサポール殻(isapol husk)の粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶性セルロース、酢酸セルロース、ポリ(ビニルピロリドン)、ケイ酸アルミニウムマグネシウム(Veegum(登録商標))、および落葉松アラボガラクタン)、アルギナート、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、無機カルシウム塩、ケイ酸、ポリメタクリラート、ワックス、水、アルコール、および/またはこれらの混合物を包含する。

【0256】

例示の保存料は、抗酸化剤、キレート剤、抗微生物性保存剤、抗真菌性保存剤、抗原虫性保存剤(antiprotozoan preservatives)、アルコール保存料、酸性保存料、および他の保存料を包含する。ある態様において、保存料は、抗酸化剤である。他の態様において、保存料は、キレート剤である。

【0257】

例示の酸化防止剤は、アルファ トコフェロール、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、モノチオグリセロール、メタ重亜硫酸カリウム、プロピオン酸、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、および亜硫酸ナトリウムを包含する。

【0258】

例示のキレート剤は、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)およびその塩および水和物(例として、エデト酸ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム、エデト酸二カリウム等)、クエン酸およびその塩および水和物(例として、クエン酸一水和物)、フマル酸およびその塩および水和物、リンゴ酸塩およびその塩および水和物、リン酸およびその塩および水和物、ならびに酒石酸およびその塩および水和物を包含する。例示的な抗菌性保存剤は、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、プロノポール、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、クロルヘキシジン、クロロブタノール、クロロクレゾール、クロロキシレノール、クレゾール、エチルアルコール、グリセリン、ヘキセチジン、イミド尿素、フェノール、フェノキシエタノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀、プロピレングリコール、およびチメロサルを包含する。

【0259】

例示の抗真菌性保存料は、ブチルパラベン、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、安息香酸カリウム、ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、およびソルビン酸を包含する。

【0260】

例示のアルコール保存料は、エタノール、ポリエチレングリコール、フェノール、フェノール化合物、ビスフェノール、クロロブタノール、ヒドロキシベンゾアート、およびフェニルエチルアルコールを包含する。

## 【0261】

例示の酸性保存料は、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンE、ベータカロチン、クエン酸、酢酸、デヒドロ酢酸、アスコルビン酸、ソルビン酸、およびフィチン酸を包含する。

## 【0262】

他の保存料は、トコフェロール、酢酸トコフェロール、メシル酸デテロキシム(deteroxime mesylate)、セトリミド、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、エチレンジアミン、ラウリル硫酸ナトリウム(SLS)、ラウリルエーテル硫酸ナトリウム(SLES)、亜硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸カリウム、Glydant(登録商標)Plus、Phenonip(登録商標)、メチルパラベン、Germall(登録商標)115、Germaben(登録商標)II、Neolone(登録商標)、Kathon(登録商標)、およびEuxyl(登録商標)を包含する。

10

## 【0263】

例示の緩衝剤は、クエン酸緩衝溶液(buffer solutions)、酢酸緩衝溶液、リン酸緩衝溶液、塩化アンモニウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グルビオン酸カルシウム、グルセプト酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、D-グルコン酸、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、プロパン酸、レブリン酸カルシウム、ペンタン酸、二塩基性リン酸カルシウム、リン酸、三塩基性リン酸カルシウム、リン酸カルシウムヒドロキシド(calcium hydroxide phosphate)、酢酸カリウム、塩化カリウム、グルコン酸カリウム、カリウム混合物、二塩基性リン酸カリウム、一塩基性リン酸カリウム、リン酸カリウム混合物、酢酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、二塩基性リン酸ナトリウム、一塩基性リン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム混合物、トロメタミン、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、アルギン酸、発熱物質非含有水、等張食塩水、リンゲル液、エチルアルコール、およびこれらの混合物を包含する。

20

## 【0264】

例示の平滑剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、シリカ、タルク、麦芽、ベヘン酸グリセリル、水素化植物油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ラウリル硫酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、およびこれらの混合物を包含する。

## 【0265】

例示の天然油は、アーモンド、杏仁、アボカド、ババス、ベルガモット、ブラックカレント種子、ルリジサ、カデ、カモミール、キャノーラ、キャラウェイ、カルナバ、ヒマシ油、シナモン、カカオバター、ココナッツ、タラ肝臓、コーヒー、トウモロコシ、綿実、エミュー、ユーカリ、月見草、魚、アマニ、ゲラニオール、ヘチマ、ブドウ種子、ヘーゼルナッツ、ヒソップ、ミリスチン酸イソプロピル、ホホバ、ククイナッツ、ラバンジン、ラベンダー、レモン、リツエアクベバ、マカデミアナッツ、ゼニアオイ、マンゴー種子、メドウフォームシード、ミンク、ナツメグ、オリーブ、オレンジ、オレンジラフィー、パーム、パーム核、桃仁、ピーナッツ、ケシの実、カボチャの種、菜種、米ぬか、ローズマリー、ベニバナ、サンダルウッド、サザンカ、セイボリー、シーバックソーン、ゴマ、シアバター、シリコーン、大豆、ヒマワリ、ティーツリー、アザミ、ツバキ、ベチベル、クルミ、および小麦胚芽を包含する。例示の合成油は、これらに限定されないが、ステアリン酸ブチル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、シクロメチコン、セバシン酸ジエチル、ジメチコーン360、ミリスチン酸イソプロピル、鉱油、オクチルドデカノール、オレイルアルコール、シリコーン油、およびこれらの混合物を包含する。

30

40

## 【0266】

ある態様において、製剤は、重合体賦形剤を含む。ある態様において、製剤は、ポリエーテルを含む。ある態様において、製剤は、ポリエチレングリコール(PEG)(例として、PEG200、PEG300、PEG400等)を含む。

## 【0267】

非経口の投与のための液体剤形は、薬学的に許容し得るエマルション、マイクロエマル

50

ション、溶液剤、および懸濁液剤を包含する。活性成分に加えて、液体剤形は、例えば、水または他の溶媒などの、当該技術分野において一般的に使用される不活性希釈剤、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油(例として、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油)、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステルなどの、可溶化剤および乳化剤、およびこれらの混合物を含んでもよい。非経口投与のためのある態様において、本明細書に記載のコンジュゲートは、Cremophor(登録商標)、アルコール、油、変性油、グリコール、ポリソルバート、シクロデキストリン、重合体、およびこれらの混合物などの可溶化剤と混合される。

10

#### 【0268】

注射用調製物において、例えば、無菌の注射用水性または油性の懸濁液は、好適な分散または湿潤剤および懸濁剤を使用して、知られている技術に従って製剤化され得る。無菌注射用調製物は、非毒性の非経口的に許容し得る希釈剤または溶媒中の無菌の注射用溶液、懸濁液、またはエマルション、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液であり得る。許容し得るビヒクルおよび溶媒のうち採用され得るのは、水、リンガー溶液(U.S.P.)、および等張塩化ナトリウム溶液である。加えて、無菌の固定油は従来、溶媒または懸濁媒体として採用されている。この目的において、合成モノ-またはジ-グリセリドを包含するいずれの無刺激性の固定油も採用され得る。加えて、オレイン酸などの脂肪酸が、注射用の調製物に使用される。ある態様において、担体は、緩衝水性溶液である。

20

#### 【0269】

注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルターに通す濾過によって、または使用に先立ち、滅菌水もしくは他の滅菌注射用媒体に溶され得るかまたは分散され得る滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって、滅菌され得る。

#### 【0270】

本明細書に提供される医薬組成物の記載は主として、ヒトへの投与に好適な医薬組成物に向けられるものであるが、かかる組成物が一般に、ありとあらゆる動物への投与に好適であることは、当業者によって理解されるであろう。種々の動物への投与に好適な組成物にするために、ヒトへの投与に好適な医薬組成物を修飾することは、十分に理解されており、通常の熟練した獣医の薬理学者(the ordinarily skilled veterinary pharmacologist)は、通常の実験法を用いてかかる修飾を設計および/または実施し得る。

30

#### 【0271】

本明細書に提供されるSPACsは典型的には、投与の容易さおよび投薬量の均一性のために投薬量単位形態で製剤化される。しかしながら、本明細書に記載の組成物の1日の総使用量は、堅実な医学的判断の範囲内で医師によって決められるであろうことが、理解されるであろう。いずれの特定の対象または生物に対する具体的な治療有効用量レベルは、処置される疾患および障害の重症度;採用される具体的な活性成分の活性;採用される具体的な組成物;対象の年齢、体重、総体的な健康、性別、および食習慣;投与の時間、投与の経路、および採用される具体的な活性成分の排出速度;処置の期間;採用される具体的な活性成分と組み合わせて、またはこれと同時に使用される薬物;ならびに医療分野において周知な同種の因子を包含する多様な因子に依存するであろう。

40

#### 【0272】

本明細書に提供されるSPACsおよび組成物は、非経口、経腸(例として、経口)、静脈内、筋肉内、動脈内、髄内、髄腔内、皮下、脳室内、経皮、皮内、直腸、膈内、腹腔内、局所(粉末、軟膏、クリーム、および/または点滴剤によるとおり)、粘膜、経鼻、口腔内、舌下を包含する、いずれの経路によって;気管内注入、気管支注入、および/または吸入によって;および/または経口スプレー、鼻腔スプレー、および/またはエアロゾルとして、投与され得る。具体的に企図される経路は、静脈内投与(例として、全身静脈内注射)、血液および/またはリンパ供給を介した局部投与、および/または患部への直接投与であ

50

る。一般には、投与の最も適切な経路は、剤の性質(例として、胃腸管の環境においてのその安定性)、および/または対象の状態(例として、対象が投与のあるルートを忍容できるかどうか)を包含する多様な因子に依存するであろう。

#### 【0273】

有効量を達成するために要求されるSPACの正確な量は、例えば、対象の種、年齢、および全身状態、副作用または障害の重症度、具体的なSPACの同一性、投与のモード等に依存して、対象毎に変動するであろう。有効量は、単回用量(例として、単回経口用量)または複数回用量(例として、複数回経口用量)において包含されてもよい。ある態様において、複数回用量が対象へ投与されるか、または組織もしくは細胞へ適用されるとき、複数回用量のいずれか2つの用量は、本明細書に記載のSPACの、異なる量かまたは実質的に同じ量を包含する。ある態様において、複数回用量が対象へ投与されるか、または組織もしくは細胞へ適用されるとき、複数回用量を対象へ投与するか、または複数回用量を組織もしくは細胞へ適用する頻度は、1日につき3用量、1日につき2用量、1日につき1用量、1日おきに1用量、2日おきに1用量、毎週1用量、隔週1用量、3週毎に1用量、または4週毎に1用量である。ある態様において、複数回用量が対象に投与されるか、または組織もしくは細胞へ適用されるとき、複数回用量の初回用量と終回用量との間の期間は、1日、2日、4日、1週間、2週間、3週間、1カ月、2カ月、3カ月、4カ月、6カ月、9カ月、1年、2年、3年、4年、5年、7年、10年、15年、20年、または対象、組織、もしくは細胞の寿命である。ある態様において、複数回用量の初回用量と終回用量との間の期間は、3カ月、6カ月、または1年である。ある態様において、複数回用量の初回用量と終回用量との間の期間は、対象、組織、または細胞の寿命である。

10

20

#### 【0274】

本明細書に記載のとおり用量範囲は、提供される医薬組成物の、成体への投与のための指針を提供する。例えば、小児または青年へ投与されるべき量は、医師または当業者によって決定され得、成体へ投与されるより少ないか、または同じであり得る。

#### 【0275】

SPACまたは組成物は、本明細書に記載のとおり、1以上の追加の医薬品(例として、治療的および/または予防的に活性な剤)と組み合わせて投与され得る。SPACまたは組成物は、それらの活性(例として、疾患の処置をこれを必要とする対象においてすること、疾患の予防をこれを必要とする対象においてすること、疾患発症のリスクの低減をこれを必要とする対象においてすることにおける活性(例として、効能および/または有効性))を改善するか、対象もしくは細胞において、バイオアベイラビリティを改善するか、安全性を改善するか、薬物耐性を低減させるか、代謝を低減および/または修飾するか、排出を阻害するか、および/または分布を修飾する追加の医薬剤と組み合わせて、投与され得る。採用される治療が、同じ障害に対して所望される効果を達成する場合もあれば、および/または異なる効果を達成する場合もあることもまた、解されるであろう。ある態様において、本明細書に記載のSPACおよび追加の医薬剤を包含する本明細書に記載の医薬組成物は、SPACと追加の医薬剤とのうち一方を包含するが両方は包含しない医薬組成物にはない相乗効果を示す。いくつかの態様において、追加の医薬品は、同じ障害に対して所望される効果を達成する。いくつかの態様において、追加の医薬品は、異なる効果を達成する。

30

40

#### 【0276】

SPACまたは組成物は、例として併用治療として有用であり得る1種以上の追加の医薬剤と同時に、これに先立ち、またはこれに続いて、投与され得る。医薬剤は、治療的に活性な剤を包含する。医薬剤はまた、予防的に活性な剤をも包含する。医薬剤は、薬物化合物(例として、米国連邦規則集(CFR)に提供されるとおり、米国食品医薬品局によって、ヒトへの使用または獣医学的使用が承認された化合物)、SPACs、タンパク質、炭水化物、単糖、オリゴ糖、多糖、核タンパク質、ムコタンパク質、リポタンパク質、合成SPACsまたはタンパク質、タンパク質に連結された小分子、糖タンパク質、ステロイド、核酸、DNA、RNA、ヌクレオチド、ヌクレオシド、オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリ

50

ゴヌクレオチド、脂質、ホルモン、ビタミン、および細胞などの小有機分子を包含する。

【0277】

追加の医薬品は、これらに限定されないが、抗増殖剤、抗がん剤、抗血管新生剤、ステロイド系または非ステロイド系の抗炎症剤(NSAIDs)、免疫抑制薬、抗細菌剤、抗ウイルス剤、心血管作動薬、コレステロール降下剤、抗糖尿病剤、抗アレルギー剤、避妊剤、鎮痛剤(pain-relieving agents)、麻酔薬、抗凝固薬、酵素のインヒビター、ステロイド剤(steroidal agents)、ステロイド性または抗ヒスタミン薬(steroidal or antihistamine)、抗原、ワクチン、抗体、うっ血除去薬、鎮静薬(sedatives)、オピオイド、止痛薬(analgesics)、解熱薬、ホルモン、およびプロスタグランジンを包含する。

【0278】

ある態様において、追加の医薬品は、抗がん剤である。「抗がん剤」は、生物学的抗がん剤ならびに化学治療剤も網羅する。

【0279】

例示の生物学的抗がん剤は、これらに限定されないが、インターフェロン、サイトカイン(例として、腫瘍壊死因子、インターフェロン $\alpha$ 、インターフェロン $\gamma$ )、ワクチン、造血成長因子、モノクローナル血清療法、免疫賦活薬および/または免疫調節剤(immunomodulatory agents)(例として、IL-1、2、4、6、もしくは12)、免疫細胞成長因子(例として、GM-CSF)、および抗体(例として、Herceptin(トラスツズマブ)、T-DM1、AVASTIN(ペバシズマブ)、ERBITUX(セツキシマブ)、Vectibix(パニツムマブ)、Rituxan(リツキシマブ)、Bexxar(トシツモマブ)、ならびに表2に列挙されるもの)を包含する。

【0280】

例示の化学治療剤は、これらに限定されないが、抗エストロゲン(例として、タモキシフェン、ラロキシフェン、およびメゲストロール)、LHRHアゴニスト(例として、ゴセリンおよびリユープロリド)、抗アンドロゲン薬(例として、フルタミドおよびビカルタミド)、光線力学的治療(例として、ベルテポルフィン(BPD-MA)、フタロシアニン、光増感剤Pc4、およびデメトキシ-ヒポクレリンA(2BA-2-DMHA))、ナイトロジェンマスタード(例として、シクロホスファミド、イホスファミド、トロホスファミド、クロラムブシル、エストラムスチン、およびメルファラン)、ニトロソ尿素(例として、カルムスチン(BCNU)およびロムスチン(CCNU))、スルホン酸アルキル(例として、ブスルファンおよびトレオスルファン)、トリアゼン(例として、ダカルバジン、テモゾロミド)、白金含有化合物(例として、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン)、ピンカアルカロイド(例として、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ピンデシン、およびビノレルビン)、タキソイド(例として、パクリタキセルまたはパクリタキセル等価物、たとえば、ナノ粒子アルブミン結合パクリタキセル(Abraxane)、ドコサキサエン酸結合パクリタキセル(DHA-パクリタキセル、タキソプレキシン)、グルタミン酸結合パクリタキセル(PG-パクリタキセル、パクリタキセル・ポリグルメックス、CT-2103、XYOTAX)、腫瘍活性化プロドラッグ(TAP) ANG1005(3分子のパクリタキセルへ結合されたAngiopep-2)、パクリタキセル-EC-1(erbB2認識ペプチドEC-1へ結合されたパクリタキセル)、およびグルコース抱合パクリタキセル、例として、2'-パクリタキセルメチル2-グルコピラノシルスクシナート;ドセタキセル、タキソール)、エピポドフィリン(例として、エトポシド、リン酸エトポシド、テニポシド、トポテカン、9-アミノカンプトテシン、カンプトイリノテカン、イリノテカン、クリスナトール、マイトマイシンC)、代謝拮抗薬、DHFRインヒビター(例として、メトトレキサート、ジクロロメトトレキサート、トリメトトレキサート、エダトレキサート)、IMPデヒドロゲナーゼインヒビター(例として、ミコフェノール酸、チアゾフリン、リバビリン、およびEICAR)、リボヌクレオチドレダクターゼインヒビター(例として、ヒドロキシ尿素およびデフェロキサミン)、ウラシル類似体(例として、5-フルオロウラシル(5-FU)、フロクスウリジン、ドキシフルリジン、ラルチトレキセド、テガフル-ウラシル、カペシタビン)、シトシン類似体(例として、シタラビン(ara C)、シトシンアラビノシド、およびフルダラビン)、プリン類似体(例として、メル

10

20

30

40

50

カプトブリンおよびチオグアニン)、ビタミンD3類似体(例として、EB 1089、CB 1093、およびKH 1060)、イソプレニル化インヒビター(例として、ロバスタチン)、ドーパミン作動性神経毒(例として、1-メチル-4-フェニルピリジニウムイオン)、細胞周期インヒビター(例として、スタウロスポリン)、アクチノマイシン(例として、アクチノマイシンD、ダクチノマイシン)、ブレオマイシン(例として、ブレオマイシンA2、ブレオマイシンB2、ペプロマイシン)、アントラサイクリン(例として、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ペグ化リポソームドキソルビシン、イダルビシン、エピルビシン、ピラルビシン、ゾルビシン、ミトキサントロン)、MDRインヒビター(例として、ベラパミル)、Ca<sup>2+</sup> ATPaseインヒビター(例として、タプシガルジン)、イマニチブ、サリドマイド、レナリドマイド、チロシンキナーゼインヒビター(例として、アキシチニブ(AG013736)、ボスチニブ(SKI-606)、セジラニブ(RECENTIN(商標)、AZD2171)、ダサチニブ(SPRYCEL(登録商標)、BMS-354825)、エルロチニブ(TARCEVA(登録商標))、ゲフィチニブ(IRRESSA(登録商標))、イマニチブ(Gleevec(登録商標)、CGP57148B、STI-571)、ラパチニブ(TYKERB(登録商標)、TYVERB(登録商標))、レスタウルチニブ(CEP-701)、ネラチニブ(HKI-272)、ニロチニブ(TASIGNA(登録商標))、セマクサニブ(セマキシニブ、SU5416)、スニチニブ(SUTENT(登録商標)、SU11248)、トセラニブ(PALLADIA(登録商標))、バンデタニブ(ZACTIMA(登録商標)、ZD6474)、バタラニブ(PTK787、PTK/ZK)、トラスツズマブ(HERCEPTIN(登録商標))、ペバシズマブ(AVASTIN(登録商標))、リツキシマブ(RITUXAN(登録商標))、セツキシマブ(ERBITUX(登録商標))、パニツムマブ(VECTIBIX(登録商標))、ラニビズマブ(Lucentis(登録商標))、ニロチニブ(TASIGNA(登録商標))、ソラフェニブ(NEXAVAR(登録商標))、エベロリムス(AFINITOR(登録商標))、アレムツズマブ(CAMPATH(登録商標))、ゲムツズマブ・オゾガマイシン(MYLOTARG(登録商標))、テムシロリムス(TORISEL(登録商標))、ENMD-2076、PCI-32765、AC220、乳酸ドビチニブ(TKI258、CHIR-258)、BIBW 2992(TOVOK(商標))、SGX523、PF-04217903、PF-02341066、PF-299804、BMS-777607、ABT-869、MP470、BIBF 1120(VARGATEF(登録商標))、AP24534、JNJ-26483327、MGCD265、DCC-2036、BMS-690154、CEP-11981、チボザニブ(AV-951)、OSI-930、MM-121、XL-184、XL-647、および/またはXL228)、プロテアソームインヒビター(例として、ボルテゾミブ(Velcade))、mTORインヒビター(例として、ラパマイシン、テムシロリムス(CCI-779)、エベロリムス(RAD-001)、リダフォロリムス、AP23573(Ariad)、AZD8055(AstraZeneca)、BEZ235(Novartis)、BGT226(Novartis)、XL765(Sanofi Aventis)、PF-4691502(Pfizer)、GDC0980(Genentech)、SF1126(Semafoe)およびOSI-027(OSI))、オブリメルセン、ゲムシタピン、カルミノマイシン、ロイコボリン、ペメトレキセド、シクロホスファミド、ダカルバジン、プロカルバジン、プレドニゾロン、デキサメタゾン、カンプトテシン、プリカマイシン、アスパラギナーゼ、アミノプテリン、メトプテリン、ポルフィロマイシン、メルファラン、ロイロシジン、ロイロシン、クロラムブシル、トラベクテジン、プロカルバジン、ディスコデルモリド、カルミノマイシン、アミノプテリン、およびヘキサメチルメラミンを包含する。

#### 【0281】

各々の追加の医薬剤は、その医薬品について決定された用量にておよび/または日程で、投与されてもよい。追加の医薬剤はまた、単回の用量または組成物において、互いに一緒に、および/または本明細書に記載のSPACもしくは組成物と一緒に投与されてもよく、あるいは異なる用量または組成物において、別個に投与されてもよい。レジメンに採用される特定の組み合わせは、本明細書に記載のSPACの、追加の医薬剤(単数または複数)との適合性、および/または達成されるべき所望の治療的および/または予防的効果を考慮するであろう。一般に、組み合わせにおける追加の医薬剤(単数または複数)は、これらが個々に利用されるレベルを超えないレベルにて利用されることが予期される。いくつかの態様において、組み合わせにおいて利用されるレベルは、個々に利用されるレベルより低いものであろう。

## 【0282】

ある態様において、SPACは、放射線治療または手術などの1以上の異なる処置モダリティと組み合わせて使用される。

## 【0283】

また本開示によって網羅されるものには、キット(例として、医薬パック)もある。提供されるキットは、本明細書に記載の医薬組成物またはSPAC、ならびに容器(例として、バイアル、アンプル、瓶、シリンジ、および/またはディスペンサ梱包、あるいは他の好適な容器)を含んでいてもよい。いくつかの態様において、提供されるキットは、任意に、本明細書に記載の医薬組成物もしくはSPACの希釈または懸濁のための医薬賦形剤を含む第2の容器をさらに包含していてもよい。いくつかの態様において、第1の容器および第2の容器において提供される本明細書に記載の医薬組成物またはSPACは、組み合わされて1つの単位剤形を形成する。よって、一側面において提供されるのは、本明細書に記載のSPACまたは医薬組成物を含む第1の容器を包含するキットである。ある態様において、キットは、疾患(例として、がん)の処置を、これを必要とする対象においてするのに有用である。ある態様において、キットは、疾患の予防を、これを必要とする対象においてするのに有用である。

10

## 【0284】

ある態様において、本明細書に記載のキットは、キットを使用するための指示をさらに包含する。本明細書に記載のキットはまた、米国食品医薬品局(FDA)などの規制当局によって要求されるとおりの情報も包含していてもよい。ある態様において、キットに包含される情報は、処方情報である。ある態様において、キットは、疾患(例として、がん)の処置を、これを必要とする対象においてするための指示を提供する。ある態様において、キットは、疾患(例として、がん)の予防を、これを必要とする対象においてするための指示を提供する。本明細書に記載のキットは、本明細書に記載の1以上の追加の医薬品を、別々の組成物として包含していてもよい。

20

## 【0285】

処置の方法および使用

本明細書に提供されるステーブルド-ペプチド抗体抱合体(SPACs)は、生物学的に活性なステーブルドペプチドを細胞へ送達し得、したがって疾患(例として、増殖性疾患(例として、がん)、感染性疾患)の処置および/または予防に有用である。

30

## 【0286】

本明細書に提供されるのは、治療的および/または予防的に有効な量の本明細書に提供されるSPAC、あるいはその医薬組成物を、対象へ投与することを含む、対象における疾患を処置および/または予防する方法である。また本明細書に提供されるのは、対象における疾患を処置および/または予防することにおける使用のための、SPACsおよびその医薬組成物もある。また本明細書に提供されるのは、医薬の製造のための、SPACsおよびその医薬組成物の使用もある。ある態様において、疾患は、増殖性疾患(例として、がん)、感染性疾患(例として、細菌感染症)、炎症性疾患、または自己免疫疾患である。

## 【0287】

ある態様において、疾患は、増殖性疾患(例として、がん)である。本明細書に提供されるのは、治療的に有効な量の本明細書に提供されるSPACまたはその医薬組成物を、対象へ投与することを含む、対象における増殖性疾患(例として、がん)を処置する方法である。また本明細書に提供されるのは、対象における増殖性疾患(例として、がん)を処置することにおける使用のための、SPACsおよびその医薬組成物もある。また本明細書に提供されるのは、増殖性疾患(例として、がん)を処置するための医薬の製造のための、SPACsおよびその医薬組成物の使用もある。ある態様において、増殖性疾患は、がんである。

40

## 【0288】

「増殖性疾患」は、細胞が増えること(multiplication of cells)による正常でない成長または拡大に起因して生じる疾患を指す(例として、Walker, Cambridge Dictionary of Biology; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1990を見よ)。増

50

殖性疾患は、次に関連することもある：(1)通常は静止期にある細胞の病的な増殖；(2)細胞の正常な場所からの病的な遊走(例として、新生物細胞の転移)；(3)マトリックスメタロプロテイナーゼ(例として、コラーゲナーゼ、ゼラチナーゼ、およびエラスターゼ)などのタンパク質分解酵素の病的な発現；または(4)増殖網膜症および腫瘍転移に見られるような病的血管新生。例示の増殖性疾患は、がん(すなわち、「悪性新生物」)、良性新生物、血管新生、炎症性疾患、および自己免疫疾患を包含する。

#### 【0289】

用語「血管新生」は、既存の血管から新しい血管が形成される生理学的プロセスを指す。血管新生は、中胚葉細胞前駆細胞から内皮細胞のde novo形成である脈管形成とは別個のものである。発生中の胚における最初の血管は、脈管形成を通して形成され、その後の血管新生は、正常な発生または正常でない発生の最中のほとんどの血管成長を担う。血管新生は、成長および発生において、ならびに創傷治癒において、および肉芽組織の形成において、欠かせないプロセスである。しかしながら、血管新生はまた、腫瘍の良性状態から悪性状態への推移における基本ステップでもあり、がんの処置における血管新生インヒビターの使用へ繋がる。血管新生は、成長因子(例として、VEGF)などの血管新生タンパク質によって化学的に刺激されてもよい。「病的な血管新生」は、疾患という状態に達する(amounts)かおよび/または疾患に関連する、正常でない(例として、過剰なまたは不十分な)血管新生を指す。

#### 【0290】

用語「新生物」および「腫瘍」は本明細書において互換的に使用され、正常でない組織の塊を指し、ここで塊の成長は、正常組織の成長を凌ぎ、かつこれと調和しない。新生物または腫瘍は、以下の特徴に依存して、「良性」であっても、または「悪性」であってもよい：細胞分化度(形態および機能性を包含する)、成長速度、局所浸潤、および転移。「良性腫瘍」は一般に、十分に分化され、悪性腫瘍より特徴的に遅い成長を有し、出現部位に限局したままである。加えて、良性腫瘍は、浸潤する能力も、侵入する能力も、遠位部位へ転移する能力も有していない。例示の良性新生物は、これらに限定されないが、脂肪腫、軟骨腫、腺腫、アクロコルドン、老人性血管腫、脂漏性角化症、黒子、および脂腺過形成を包含する。いくつかのケースにおいて、ある「良性」腫瘍は、後に悪性新生物を生じさせることもあるが、これは、腫瘍の新生物細胞の亜集団における追加の遺伝子変化の結果生じることもあり、これらの腫瘍は「前悪性新生物」と称される。例示の前悪性新生物は、奇形腫である。対照的に、「悪性新生物」は一般に、分化が乏しく(退形成)、進行性の浸潤、侵入、および周囲組織の破壊に付随して起こる、特徴的に迅速な成長を有する。さらにまた、悪性新生物は一般に、遠位部位へ転移する能力を有する。用語「転移」、「転移性の」、または「転移する」は、原発性もしくは元の腫瘍から別の臓器もしくは組織へのがん性細胞の拡散または遊走を指し、典型的には、二次(転移性)腫瘍が位置付けられている臓器もしくは組織の組織タイプではなく、原発性もしくは元の腫瘍の組織タイプの「二次腫瘍」または「二次細胞塊」の存在によって同定可能である。

#### 【0291】

用語「がん」は、制御不能に増殖して正常な身体組織への浸潤能およびその破壊能を有する正常でない細胞の発生によって特徴付けられる疾患の類を指す。ある態様において、がんは、固形腫瘍である。ある態様において、がんは、造血器のがん(すなわち、血液がん)である。

#### 【0292】

ある態様において、がんは、造血器のがん(例として、白血病(例として、急性リンパ球性白血病(ALL)(例として、B細胞ALL、T細胞ALL)、急性骨髄球性白血病(AML)(例として、B細胞AML、T細胞AML)、慢性骨髄球性白血病(CML)(例として、B細胞CML、T細胞CML)、慢性リンパ球性白血病(CLL)(例として、B細胞CLL、T細胞CLL))；リンパ腫(例として、ホジキンリンパ腫(HL)(例として、B細胞HL、T細胞HL))、非ホジキンリンパ腫(NHL)(例として、B細胞NHL、たとえば、びまん性大細胞型リンパ腫(DLCL)(例として、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫))、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病/小

リンパ球性リンパ腫(CLL/SLL)、マントル細胞リンパ腫(MCL)、辺縁帯B細胞リンパ腫(例として、粘膜内リンパ組織(MALT)リンパ腫、筋性辺縁帯B細胞リンパ腫、脾臓周辺帯B細胞リンパ腫)、原発性縦隔B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫(すなわち、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症)、有毛細胞白血病(HCL)、免疫芽球性大細胞型リンパ腫、前駆体Bリンパ芽球性リンパ腫および原発性中枢神経系(CNS)リンパ腫、T細胞NH、たとえば、前駆体Tリンパ芽球性リンパ腫/白血病、末梢T細胞リンパ腫(PTCL)(例として、皮膚T細胞性リンパ腫(CTCL)(例として、菌状息肉種、セザリー症候群))、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、節外性ナチュラルキラーT細胞リンパ腫、腸症型T細胞リンパ腫、皮下脂肪炎様T細胞リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫);重鎖病(例として、アルファ鎖病、ガンマ鎖病、ミュー鎖病);骨髓増殖性障害(MPD)(例として、真性赤血球増加症(PV)、本態性血小板増加症(ET)、原発性骨髓線維症(AMM)、別名骨髓線維症(MF)、慢性特発性骨髓線維症、慢性骨髓球性白血病(CML)、慢性好中球性白血病(CNL)、好酸球増多症候群(HES));多発性骨髓腫(MM);形質細胞新形成;家族性の高好酸球増加症;炎症性筋線維芽細胞腫瘍;免疫球性アミロイドーシス)である。ある態様において、がんは、白血病である。ある態様において、がんは、急性リンパ性白血病(ALL)である。ある態様において、がんは、初期前駆T細胞(ETP)-急性リンパ芽球性白血病(ALL)である。

10

#### 【0293】

ある態様において、がんは、筋骨格のがん(例として、骨がん(例として、骨肉腫、類骨腫、悪性線維性組織球腫、ユーイング肉腫、脊索腫、悪性巨細胞腫脊索腫、軟骨肉腫、骨軟骨腫、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、骨髓異形成症候群(MDS))、筋肉のがん(例として、横紋筋肉腫、横紋筋腫)、結合組織癌、滑膜腫)である。

20

#### 【0294】

ある態様において、がんは、神経系のがん(例として、脳がん(例として、星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫(例として、星状細胞腫、希突起神経膠腫)、膠芽腫、多形性膠芽腫、髄芽腫、上衣腫、胚細胞腫(すなわち、松果体腫)、希突起神経膠腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、先天性の腫瘍、頭蓋咽頭腫)、脊髄がん、神経線維腫(例として、神経線維腫症(NF)1型または2型、神経鞘腫症)、神経芽細胞腫、原始神経外胚葉性腫瘍(PNT)、髄膜がん腫症(例として、髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症)、頭蓋のがん、聴神経腫、上衣腫、血管芽腫、眼がん(例として、眼球内黒色腫、網膜芽腫))である。ある態様において、処置されるべき疾患は、脳腫瘍である。ある態様において、疾患は、多形黄色星細胞腫(PXA)である。ある態様において、疾患は、小児の多形黄色星細胞腫(PXA)である。

30

#### 【0295】

ある態様において、がんは、内分泌系/外分泌系のがん(例として、甲状腺がん(例として、甲状腺乳頭癌、濾胞性甲状腺癌;甲状腺髄様癌、多発性内分泌腺腫2A型、多発性内分泌腺腫2B型、家族性髄様甲状腺がん、褐色細胞腫、傍神経節腫)、膵臓がん(例として、膵臓腺癌、膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)、膵島細胞腫瘍、導管腺癌、インスリノーマ、グルカゴン産生腫瘍、ビポーマ)、副腎がん、神経内分泌がん(例として、胃腸膵神経内分泌腫瘍(GEP-NET)、カルチノイド腫瘍)、脂腺癌、汗腺癌)から選択される。ある態様において、がんは、汗腺がん(例として、汗腺癌)である。

40

#### 【0296】

ある態様において、がんは、肝臓がん(例として、肝細胞がん(HCC)(例として、肝細胞癌、肝芽腫、肝細胞腺腫)、悪性肝がん、血管腫、胆道がん(例として、胆管癌))である。

#### 【0297】

ある態様において、がんは、頭頸部がん(例として、頭頸部の扁平上皮細胞癌(SCCHN)、腺様嚢胞癌)である。ある態様において、がんは、口腔(oral)がん(例として、頬腔(buccal cavity)がん、口唇がん、舌がん、口腔(mouth)がん、咽頭(pharynx)がん、下咽頭(hypopharynx)がん(例として、下咽頭(hypopharyngeal)癌)、咽喉がん(例として、喉頭がん、咽頭(pharyngeal)がん、鼻咽腔がん、中咽頭がん)、唾液腺がん)である。

50

ある態様において、がんは、食道がん(例として、食道扁平上皮細胞癌、食道腺癌、バレット腺癌、食道平滑筋肉腫)である。

【0298】

ある態様において、がんは、消化管がん(例として、肛門がん、大腸がん(例として、結腸がん、直腸がん、結腸直腸腺癌)、胆嚢がん、胃部のがん(例として、胃がん(例として、胃腺癌))、消化管間質腫瘍(GIST)、小腸(small bowel)のがん(例として、虫垂がん、小腸(small bowel)の癌、例として、小腸(small bowel)の腺癌)、小腸(small intestine)がん、大腸(large bowel)のがん、大腸(large intestine)がん)である。

【0299】

ある態様において、がんは、心臓血管のがん(例として、原発性心臓腫瘍、血管肉腫(angiosarcoma)(例として、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫(lymphangioendotheliosarcoma)、血管肉腫(hemangiosarcoma)、内皮肉腫(endotheliosarcoma)(例として、カボジ肉腫、多発性特発性出血性肉腫)、心臓粘液腫、心臓横紋筋腫)である。

【0300】

ある態様において、がんは、肺がん(例として、気管支がん(例として、気管支癌、気管支腺腫)、肺胞癌、中皮腫、小細胞肺がん(SCLC)、非小細胞肺がん(NSCLC)、肺腺癌、軟骨性過誤腫、乳頭腺癌)である。

【0301】

ある態様において、がんは、尿生殖器がん(例として、膀胱がん(例として、尿路上皮癌)、尿道がん、腎臓がん(例として、腎芽細胞腫、別名ウィルムス腫瘍、腎細胞癌、精巣がん(例として、精上皮腫、精巣胎性癌)、胚細胞がん、前立腺がん(例として、前立腺腺癌)、陰茎がん(例として、陰茎および陰嚢のパジェット病)である。

【0302】

ある態様において、がんは、婦人科がん(例として、子宮内膜がん(例として、子宮がん(例として、子宮肉腫、絨毛癌)、子宮内膜癌)、子宮頸がん(例として、子宮頸腺癌)、卵巣がん(例として、嚢胞腺癌、卵巣胚性癌、卵巣腺癌)、胚細胞がん、外陰がん(例として、外陰部のパジェット病)、膣がん、卵管がん)である。

【0303】

ある態様において、がんは、乳がん(breast cancer)(例として、乳房(breast)の腺癌、乳房の乳頭癌、乳房がん(mammary cancer)、乳房の髄様癌、三種陰性乳がん、HER-2陽性乳がん、HER2陰性乳がん)である。

【0304】

ある態様において、がんは、皮膚がん(例として、扁平上皮細胞癌(SCC)、ケラトアカントーマ(KA)、黒色腫、基底細胞癌(BCC)、皮膚線維腫)である。

【0305】

ある態様において、がんは、軟組織がん(例として、上皮内新生物、上皮癌、上皮肉腫、腺癌、腺腫、線維肉腫、線維腫、脂肪肉腫、脂肪腫、粘液腫、奇形腫)である。

【0306】

ある態様において、がんは、希ながんである。用語「希ながん」は、相対的に少数の患者において生じるがんを指す。希ながんは、これらに限定されないが、肉腫(例として、軟部組織肉腫、脂肪肉腫、子宮肉腫、平滑筋肉腫、粘液線維肉腫、骨肉腫、血管肉腫、ユーイング肉腫、滑膜肉腫、横紋筋肉腫、内膜肉腫(intimal sarcoma))、悪性リンパ腫、胸腺がん(例として、胸腺腫)、中皮腫、消化管間質腫瘍(GIST)、神経内分泌がん、目のがん、脳腫瘍、骨軟組織腫瘍、皮膚がん、および胚細胞腫瘍を包含する。

【0307】

ある態様において、がんは、乳がん、胃がん、卵巣がん、または食道がんである。ある態様において、がんは、乳がんである。ある態様において、がんは、胃がんである。ある態様において、がんは、卵巣がんである。ある態様において、がんは、食道がんである。ある態様において、がんは、多発性骨髄腫、白血病、リンパ腫、または大腸がんである。ある態様において、がんは、多発性骨髄腫である。ある態様において、がんは、白血病で

10

20

30

40

50

ある。ある態様において、がんは、リンパ腫である。ある態様において、がんは、大腸がんである。

【0308】

ある態様において、がんは、HER2陽性がんである。ある態様において、がんは、HER2陽性がんであって、SPACの抗体構成要素は、HER2に対して向けられる抗体、またはその抗原結合性フラグメントである。ある態様において、がんは、HER2陽性がんである; SPACの抗体構成要素は、HER2に対して向けられる抗体、またはその抗原結合性フラグメントである; およびステープルドペプチドは、ステープルド抗がんペプチドである。ある態様において、HER2陽性がんは、乳がん、胃がん、卵巣がん、または食道がんである。ある態様において、HER2陽性がんは、HER2陽性乳がんである。ある態様において、HER2に対して向けられる抗体は、トラスツズマブまたはペルツズマブである。HER2に対して向けられる抗体の他の例も本明細書に提供される。

10

【0309】

ある態様において、がんは、CD38、CD33、CD22、TROP2、CD30、CD79b、およびネクチン-4から選択される抗原を発現する。ある態様において、がんは、該抗原を発現し、SPACの抗体構成要素は、該抗原に対して向けられる抗体、またはその抗原結合性フラグメントである。ある態様において、がんは、該抗原を発現する; SPACの抗体構成要素は、該抗原に対して向けられる抗体、またはその抗原結合性フラグメントである; およびステープルドペプチドは、ステープルド抗がんペプチドである。

【0310】

20

ある態様において、がんは、CD38を発現する。ある態様において、がんは、CD38を発現し、SPACの抗体構成要素は、CD38に対して向けられる抗体、またはその抗原結合性フラグメントである。ある態様において、がんは、CD38を発現する; SPACの抗体構成要素は、CD38に対して向けられる抗体、またはその抗原結合性フラグメントである; およびステープルドペプチドは、ステープルド抗がんペプチドである。ある態様において、CD38を発現するがんは、多発性骨髄腫、白血病、リンパ腫、または大腸がんである。ある態様において、HER2に対して向けられる抗体は、ダラツムマブである。CD38に対して向けられる抗体の他の例も本明細書に提供される。

【0311】

加えて、本明細書に提供されるのは、有効量の本明細書に提供されるSPAC、あるいはその医薬組成物を、対象へ投与することを含む、対象における腫瘍成長を阻害する方法もある。また本明細書に提供されるのは、対象における腫瘍成長を阻害することにおける使用のための、SPACsおよびその医薬組成物もある。また本明細書に提供されるのは、腫瘍成長を阻害するための医薬の製造のための、本明細書に提供されるSPACsおよびその医薬組成物の使用もある。腫瘍は、本明細書に記載の抗原のいずれか(例として、HER2、CD38、CD33、CD22、TROP2、CD30、CD79b、ネクチン-4)を発現することもある。

30

【0312】

本明細書に使用されるとき、腫瘍成長という文脈における用語「阻害する」または「阻害」は、例えば、腫瘍の成長速度の低減(すなわち、腫瘍の細胞の増殖速度の低減)を指す。いくつかの態様において、用語は、腫瘍の成長速度が、当初の速度(例として、本明細書に提供されるSPACの投与前または適用前の腫瘍の成長速度)より統計的に有意に遅いレベルまで低減することを指す。いくつかの態様において、用語は、腫瘍の成長速度が、当初の速度(例として、本明細書に提供されるSPACの投与前または適用前の腫瘍の成長速度)の75%未満、50%未満、40%未満、30%未満、25%未満、20%未満、10%未満、9%未満、8%未満、7%未満、6%未満、5%未満、4%未満、3%未満、2%未満、1%未満、0.5%未満、0.1%未満、0.01%未満、0.001%未満、または0.0001%未満である速度まで低減することを指す。

40

【0313】

ある態様において、がんを処置および/または腫瘍成長を阻害することにより、腫瘍の

50

サイズまたは体積の低減がもたらされ得る。例えば、処置後、腫瘍サイズは、処置に先立つそのサイズと比べて5%以上(例として、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%以上)低減される。腫瘍のサイズは、再現性のあるいずれの測定手段によっても測定されてよい。腫瘍のサイズは、腫瘍の直径として、または再現性のあるいずれの測定手段によっても、測定されてよい。ある態様において、腫瘍サイズは、処置に先立つそのサイズと比べて少なくとも25%低減される。

【0314】

ある態様において、がんを処置および/または腫瘍成長を阻害することにより、さらに腫瘍の数の減少がもたらされてもよい。例えば、処置後、腫瘍数は、処置に先立つその数と比べて5%以上(例として、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%以上)低減される。腫瘍の数は、再現性のあるいずれの測定手段によっても測定されてよい。腫瘍の数は、肉眼で、または特定された倍率(例として、2x、3x、4x、5x、10x、もしくは50x)にて、見える腫瘍を計数することによって測定されてもよい。

10

【0315】

ある態様において、がんを処置することにより、原発腫瘍部位から離れた他の組織または臓器における転移結節の数の減少がもたらされ得る。例えば、処置後、転移結節の数は、処置に先立つその数と比べて5%以上(例として、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%以上)低減される。転移結節の数は、再現性のあるいずれの測定手段によっても測定されてよい。転移結節の数は、肉眼で、または特定された倍率(例として、2x、10x、もしくは50x)にて、見える転移結節を計数することによって測定されてもよい。

20

【0316】

ある態様において、がんを処置することにより、未処置の対象の集団と比較して、本開示に従って処置された対象の集団の平均生存時間の増加がもたらされ得る。例えば、平均生存時間は、30日より長く(60日、90日、または120日より長く)増加される。集団の平均生存時間の増加は、再現性のあるいずれの手段によっても測定されてよい。集団の平均生存時間の増加は、例えば、本開示の化合物での処置開始後の生存の平均長を集団につき算出することによって測定されてもよい。集団の平均生存時間の増加はまた、例えば、本開示の化合物での処置の第1ラウンドの完了後の生存の平均長を集団につき算出することによっても測定されてよい。

30

【0317】

ある態様において、またがんを処置することにより、未処置の集団と比較して、処置された対象の集団の死亡率の減少ももたらされ得る。例えば、死亡率は、2%より大きく(例として、5%、10%、または25%より大きく)減少される。処置された対象の集団の死亡率の減少は、再現性のあるいずれの手段によっても、例えば、本開示の化合物での処置開始後の単位時間あたりの疾患関連死の平均数を集団につき算出することによって、測定されてもよい。集団の死亡率の減少はまた、例えば、本開示の化合物での処置の第1ラウンドの完了後の単位時間あたりの疾患関連死の平均数を集団につき算出することによっても測定されてよい。

【0318】

40

ある態様において、またがんを処置することにより、未処置の集団と比較して、処置された対象の集団の、増加された平均無進行生存時間ももたらされ得る。例えば、平均無進行生存時間は、30日より長く(60日、90日、または120日より長く)増加される。集団の平均無進行生存時間の増加は、再現性のあるいずれの手段によっても測定されてよい。集団の平均無進行生存時間の増加は、例えば、本開示の化合物での処置開始後の無進行生存の平均長を集団につき算出することによって測定されてもよい。集団の平均無進行生存時間の増加はまた、例えば、本開示の化合物での処置の第1ラウンドの完了後の無進行生存の平均長を集団につき算出することによっても測定されてよい。「無進行生存」は、本明細書に使用されるとき、投薬または処置の最中およびその後の時間の長さを指し、その間は処置されている疾患(例として、がん)が悪化しない。

50

## 【0319】

また本明細書に提供されるのは、細胞を本明細書に提供されるSPACまたはその医薬組成物と接触させることを含む、ステープルドペプチドを細胞中へ送達する方法もある。ある態様において、細胞は、がん細胞である。ある態様において、ステープルドペプチドは、対応する未抱合ステープルドペプチドと比べて、改善された細胞取り込みを有する。ある態様において、ステープルドペプチドは、細胞へin vitroで送達される。ある態様において、ステープルドペプチドは、細胞へin vivoで(すなわち、対象中に)送達される。ある態様において、ステープルドペプチドは、生体試料の細胞へ送達される。

## 【0320】

また本明細書に提供されるのは、がん細胞を、有効量の本明細書に提供されるSPACまたはその医薬組成物と接触させることを含む、がん細胞死を誘発する方法もある。ある態様において、方法は、がん細胞死を選択的に誘発する(すなわち、がん細胞を選択的に死滅させる)ための方法である。ある態様において本明細書に提供されるSPACは、がん細胞に対し選択的細胞毒性がある。ある態様において、細胞は、in vitroで接触させられる。ある態様において、細胞は、in vivoで(すなわち、対象中において)接触させられる。ある態様において、細胞は、生体試料中において接触させられる。

## 【0321】

本明細書に記載のSPACは、あるタイプの細胞の細胞死を、他のタイプより大幅に誘発する場合、あるタイプの細胞の死を別のタイプよりも「選択的に」誘発する(例として、がん細胞死を非がん細胞死よりも選択的に誘発する)。本明細書に記載のSPACは、非がん細胞死より大幅にがん細胞死を誘発する場合、「選択的に」がん細胞死を誘発する。本明細書に記載のペプチドは、非がん細胞より大幅にがん細胞への毒性がある(例として、溶解(lysing)、死滅、そのアポトーシスを促進、または別様に損傷させることによる)場合、非がん細胞よりもがん細胞に対して「選択的に」細胞毒性がある。ある態様において、上記の態様のいずれかにおける選択性は、少なくとも1.1倍、少なくとも1.5倍、2倍、少なくとも3倍、少なくとも5倍、少なくとも10倍、少なくとも30倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、少なくとも300倍、少なくとも500倍、少なくとも1,000倍、少なくとも3,000倍、少なくとも5,000倍、少なくとも10,000倍、少なくとも30,000倍、少なくとも50,000倍、または少なくとも100,000倍である。ある態様において、選択性は、100,000倍以下、10,000倍以下、1,000倍以下、100倍以下、10倍以下、または2倍以下である。上述した範囲の組み合わせ(例として、少なくとも2倍および10,000倍以下)もまた、本開示の範囲内にある。

## 【0322】

本明細書に記載のとおり、細胞は、がん細胞であってもよい。ある態様において、細胞は、乳がん(例として、BT-474、SK-BR-3、MCF-7)、卵巣がん(例として、SK-OV-3)、食道がん(例として、OE19、KYSE-410)、胃がん(例として、NCI-N87)、多発性骨髄腫(例として、NCIH929、RPMI 8226)、大腸がん(例として、HCT-116、COLO-678)、リンパ腫(例として、DAUDI)、またはALL(例として、DND41)の細胞である。

## 【0323】

また本明細書に提供されるのは、有効量の本明細書に提供されるSPACまたはその医薬組成物を対象へ投与することを含む、対象における感染性疾患(例として、細菌感染症)を治療および/または予防する方法もある。また本明細書に提供されるのは、対象における感染性疾患(例として、細菌感染症)を処置および/または予防することにおける使用のための、SPACsおよびその医薬組成物もある。また本明細書に提供されるのは、感染性疾患(例として、細菌感染症)を処置するための医薬の製造のための、SPACsおよびその医薬組成物の使用もある。ある態様において、感染性疾患は、細菌感染症である。ある態様において、細菌感染症は、抗生物質耐性細菌の感染症である。

## 【0324】

また本明細書に提供されるものには、細菌を死滅および/またはその成長を阻害する方法(例として、グラム陰性および/またはグラム陽性細菌)もあり、前記方法は、細菌(例と

10

20

30

40

50

して、in vitroまたはin vivo)を、本明細書に提供されるSPAC、またはその医薬組成物と接触させることを含む。

#### 【0325】

「感染性疾患」は、病原体(すなわち、病原性微生物)によって引き起こされるいずれの疾患も指す。感染性疾患は、細菌、ウイルス、寄生体、または真菌によって引き起こされてもよい。感染性疾患は、微生物感染症であり得る。「微生物感染症」は、真菌、細菌、またはウイルスなどの微生物による感染症を指す。様々な細菌感染症は、これらに限定されないが、皮膚感染症(例として、細菌性蜂窩織炎、創傷感染症)、胃腸感染症、咽喉感染症(例として、連鎖球菌性咽頭炎(strep throat))、尿路感染症(UTI)、尿生殖器感染症、性的感染症(例として、淋病、クラミジア、梅毒)、肺感染症(例として、肺炎、肺炎球菌性肺炎、結核、百日咳)、食中毒、敗血症、細菌性髄膜炎、ライム病、コレラ、ボツリヌス中毒症、破傷風、炭疽病、血液感染症、および全身性感染症を包含する。ある態様において、微生物感染は、細菌による感染症、すなわち「細菌感染症」である。ある態様において、細菌は、グラム陰性細菌である。ある態様において、細菌は、グラム陽性細菌である。

10

#### 【0326】

「グラム陰性細菌」は最初、グラム染色を保持しないそれら能力によって定義された；しかしながら、それ以来、グラム陰性細菌は、一般にペプチドグリカン層が薄い細胞壁を有する細菌としてさらに定義されており、かつ脂質外膜を有する。「グラム陽性細菌」は、グラム染色試験においてクリスタルバイオレット着色料を取り込み、一般に薄いペプチドグリカン層を含むが脂質外膜はない細胞壁を有する細菌である。

20

#### 【0327】

本明細書に使用されるとき、「抗生物質耐性細菌感染症」は、抗生物質耐性細菌によって引き起こされる細菌感染症である。「抗生物質耐性」は、抗生物質の効果から自らを保護する機序を進化させるときに生じる。複数の抗微生物薬に耐性がある微生物は「多剤耐性」(MDR)と称される。ある態様において、本明細書の方法は、多剤耐性細菌感染症を処置するためのものである。ある態様において、本明細書の方法は、多剤耐性細菌を死滅および/またはその成長を阻害するためのものである。

#### 【0328】

例

30

一般的な方法

固相ペプチド合成:Fmocベースの固相ペプチド合成を使用して、抗微生物ペプチドおよびそれらのステーブルド誘導体を合成した。i+4ステーブル長を達成するために、 $\alpha$ -メチル、 $\alpha$ -アルケニルアミノ酸を使用して3残基を挟ませた(flanking)。ステープリング反応のため、ジクロロエタンに溶かされたグラブス第一世代ルテニウム触媒を、依然樹脂状にあるペプチドへ加えた。最大限の変換を確かにするために、3~5ラウンドのステープリングを実施した。ステーブルドされたら、適切なマレイミドリンカーをN末端ヘカップリングして、リンカー-ペプチドを、トリフルオロ酢酸を使用して樹脂から切断し、次いでヘキサン:エーテル(1:1)混合物を使用して沈殿させ、その後分取HPLCを使用して精製した。純度に係る最終的なリンカー-ペプチドの特徴付けを、UHPLC/MS系を使用して査定した。

40

#### 【0329】

細胞培養:細胞株を、ウシ胎児血清で10%の最終濃度まで補充された適切な培地中で維持した。

#### 【0330】

72時間細胞毒性アッセイ:細胞を96ウェルフォーマット中に播種し、24時間のインキュベーション後、SPACsの1mg/mLストックからの段階希釈液、またはビヒクルを次いで、100  $\mu$ Lの最終体積で細胞へ加えた。37°Cにて72時間インキュベートした後、100  $\mu$ LのCellTiter-Glo(登録商標)試薬を細胞へ加え、プレート室温にて15分間インキュベートした。次いで発光をマイクロプレートリーダー上で測定した。

50

## 【0331】

## 例1: SPACsの調製

ペプチド抱合プロトコル:(1)ステアブルドペプチドを、固相合成を使用して調製する;(2)樹脂上、N末端が脱保護されたステアブルドペプチドへ連結試薬を加える。例えば、6-マレイミドヘキサノイル-Val-Cit-p-アミノベンゾイルカルボナート-4-ニトロフェニルエステル(Mc-Val-Cit-PABC-PNP)を使用できる;(3)樹脂から切断し、HPLCによって精製する;(4)別々のバッチにおいて、TCEPを使用して抗体を還元する(下のプロトコルを見よ);(5)ステアブルドペプチドを抗体へ抱合する;(6)未反応ペプチドを、N-アセチルシステインを使用してクエンチする;および(7)塩交換によって精製する。

## 【0332】

抗体抱合プロトコル:(1)以下のプロトコルによって、抗体の緩衝剤交換をしてPBS-E、pH 6~8にする:(a)製造業者によって提供された抗体の21mg/mL溶液を、PBS-E(pH 6~8)中1mg/mLまで希釈し、(b)ローディング緩衝剤を、スピンカラムを使用して遠心分離することによって除去する。より多くのPBS-Eを加え、さらに遠心分離することによって平衡化し、(c)抗体溶液(1mg/mL)を加えて遠心分離し、フロースルーを収集し、(d)溶出液中の抗体濃度を測定し、および(e)製造業者の指示に従い限外濾過デバイスを使用することで抗体濃度を10mg/mLまで上げる;(2)TCEPで抗体を還元する;(3)ペプチドを、室温での共インキュベーションを通して抱合させる;(4)反応を、n-アセチルシステインでクエンチする;および(5)精製する。

## 【0333】

## 例2: 抗HER2 SPACsの細胞毒性

抗HER2 SPAC1およびSPAC2(表6を見よ)は、HER2発現が相対的に低い乳がん細胞と相対的に高い乳がん細胞との両方への細胞毒性がある。図1A~1Bを見よ。SPAC1およびSPAC2は、HER2発現の高い(HER2+++ )BT-474細胞株において細胞毒性を示した(図1A)。SPAC1およびSPAC2はまた、HER2発現の低い(HER2+)MCF7細胞株においても細胞毒性を示す(図1B)。

## 【0334】

## 例3: 抗CD38 SPACsの細胞毒性

抗CD38 SPAC3(表6を見よ)は、CD38+ 多発性骨髄腫細胞への細胞毒性がある。図2を見よ。SPAC3は、CD38+ 多発性骨髄腫細胞株RPMI 8226において細胞毒性を示す。

## 【0335】

## 例4: PPIインヒビターを含む抗CD38 SPACsの抗増殖活性

抗CD38 SPACsは、様々なステアブルドペプチドタンパク質-タンパク質相互作用(PPI)インヒビター(例として、MCL-1インヒビター、MDM2インヒビター、 $\beta$ -カテニンインヒビター)を送達することでがん細胞の増殖を阻害するのに使用した。図3~5に示されるとおり、SPAC8、11、および16(表7を見よ)は、各々抗CD38抗体ダラツムマブを含み、多発性骨髄腫細胞の増殖を阻害する。

## 【0336】

## 例5: PPIインヒビターを含む抗HER2 SPACsの選択性

図6A~6Bに示されるとおり、SPACsは高度に選択的であり得るが、このことは伝統的なADCsに関連するオンターゲット毒性を回避することを試みる際に有益である。SPACsはまた、がん遺伝子中毒を駆使することによって、受容体低発現も克服できる。図6Aは、野生型(wt)のp53状態を有し、ひいてはMDM2阻害に感受性のある、HER2低細胞株MCF7の結果を示す。伝統的なADCであるトラスツズマブ エムタンシンは、この細胞株において一切活性を示さない一方、MDM2インヒビターを含む本明細書に提供されるSPAC7(表7を見よ)は、抗増殖活性を示す。図6Bは、HER2を高度に発現しているが、突然変異したp53を有し、ひいてはMDM2阻害に感受性のある細胞株の結果を示す。この設定において、伝統的なADCトラスツズマブ エムタンシンは、相対的に低い濃度にて有効性を示す一方、SPAC7(表7を見よ)は、相対的に高い濃度を要する。これらのデータはSPACsの選択性を実証している。これらのデータはまた、毒性にとっては、高抗

10

20

30

40

50

体濃度と、正常組織より高い受容体発現とを必要とし得るため、オンターゲット毒性がなさそうなことも実証している。

【0337】

追加の態様

本開示の追加の態様が、以下の付番段落によって提供される：

1. 抗体またはその抗原結合性フラグメントへ抱合されたステープルドペプチドを含む、ステープルドペプチド-抗体抱合体 (SPAC)。
2. 抗体は、モノクローナル抗体 (mAb) またはその抗原結合性フラグメントである、段落1のSPAC。
3. 抗体は、抗がん抗体またはその抗原結合性フラグメントである、段落1または2のSPAC。 10
4. 抗体またはその抗原結合性フラグメントは、がん細胞上に発現される標的抗原へ向けられる、段落1～3のいずれか1つのSPAC。
5. 抗体は、ヒト上皮成長因子受容体2 (HER2) に対して向けられる抗体、またはその抗原結合性フラグメントである、段落1～4のいずれか1つのSPAC。
6. 抗体は、トラスツズマブである、段落5のSPAC。
7. 抗体は、ペルツズマブである、段落5のSPAC。
8. 抗体は、CD38、CD33、CD22、TROP2、CD30、CD79b、ネクチン-4、もしくはTM4SF1に対して向けられる抗体、またはそれらの抗原結合性フラグメントである、段落1～4のいずれか1つのSPAC。 20
9. 抗体は、TM4SF1に対して向けられる抗体、またはその抗原結合性フラグメントである、段落1～4のいずれか1つのSPAC。
10. 抗体は、CD38に対して向けられる抗体、またはその抗原結合性フラグメントである、段落1～4のいずれか1つのSPAC。
11. 抗体は、ダラツムマブである、段落10のSPAC。
12. 抗体は、抗体-薬物抱合体 (ADC) またはその抗原結合性フラグメントである、段落1～11のいずれか1つのSPAC。
13. 抗体は、トラスツズマブ エムタンシンである、段落12のSPAC。
14. ステープルドペプチドは、ステープルド抗がんペプチドである、段落1～13のいずれか1つのSPAC。 30
15. ステープルドペプチドは、ステープルド抗菌ペプチド (StAMP) である、段落1～14のいずれか1つのSPAC。
16. ステープルドペプチドは、単一ステープルドペプチド、二重ステープルドペプチド、またはステッチドペプチドである、段落1～15のいずれか1つのSPAC。
17. ステープルドペプチドは、タンパク質-タンパク質相互作用 (PPI) のインヒビターである、段落1～16のいずれか1つのSPAC。
18. ステープルドペプチドは、BCL-2ファミリーメンバータンパク質のインヒビターである、段落1～17のいずれか1つのSPAC。
19. ステープルドペプチドは、BCL-x<sub>L</sub>、BCL-2、BCL-W、および/またはMCL1のインヒビターである、段落18のSPAC。 40
20. ステープルドペプチドは、MCL1インヒビターである、段落19のSPAC。
21. ステープルドペプチドは、BCL-2ファミリーメンバータンパク質エフェクターのアクチベーターである、段落1～20のいずれか1つのSPAC。
22. ステープルドペプチドは、BAX、BAK、またはBOKのアクチベーターである、段落21のSPAC。
23. ステープルドペプチドは、細胞死のステープルドBCL-2相互作用メディエーター (BIM) ペプチドである、段落1～22のいずれか1つのSPAC。
24. ステープルドペプチドは、SAHBA<sub>1</sub>またはBIM SAHBA<sub>2</sub>である、段落1～23のいずれか1つのSPAC。
25. ステープルドペプチドは、β-カテニンインヒビターである、段落1～17のいずれか 50

1つのSPAC。

26. ステープルドペプチドは、Wnt/ $\beta$ -カテニンシグナル伝達のインヒビターである、段落25のSPAC。

27. ステープルドペプチドは、MDM2インヒビターである、段落1～17のいずれか1つのSPAC。

28. ステープルドペプチドは、MDM2のp53への結合を阻害する、段落27のSPAC。

29. ステープルドペプチドは、ALRN-6924、ATSP-7041、またはATSP 7041 Cba 10Lである、段落27または28のSPAC。

30. ステープルドペプチドは、配列番号161～166のいずれか1つ、またはその薬学的に許容し得る塩を含む、段落27または28のSPAC。

10

31. ステープルドペプチドは、がん細胞死を誘発する、段落1～30のいずれか1つのSPAC。

32. ステープルドペプチドは、ステープルドマガイニンペプチドである、段落1～17のいずれか1つのSPAC。

33. ステープルドペプチドは、ステープルドマガイニンIIペプチドである、段落32のSPAC。

34. ステープルドペプチドは、アミノ酸配列:

【化67】

$G X^1 G K F X^2 H S K K K F G K A X^3 V G E X^4$  (配列番号 1)、

20

またはその薬学的に許容し得る塩を含み、ここで:

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、および $X^4$ は、アミノ酸である;

$X^1$ と $X^2$ とは、架橋を介して接続されており、および $X^3$ と $X^4$ とも、架橋を介して接続されている;ならびに

アミノ酸配列は、0～9アミノ酸(両端含む)の置換を、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、および $X^4$ 以外の位置にて包含する、段落33のSPAC。

35. ステープルドペプチドは、アミノ酸配列:

【化68】

$G X^1 G K F X^2 H S K K K F G K A X^3 V G E X^4 A K K$  (配列番号 2)、

30

またはその薬学的に許容し得る塩を含み、ここでアミノ酸配列は、は0～11アミノ酸(両端含む)の置換を、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、および $X^4$ 以外の位置にて包含する、段落34のSPAC。

36. ステープルドペプチドは、アミノ酸配列:

【化69】

$G X^1 G K F X^2 Dap K K K K F G K A X^3 V G E X^4 A K K$  (配列番号 48)、

またはその薬学的に許容し得る塩を含む、段落35のSPAC。

37. ステープルドペプチドは、アミノ酸配列:

40

【化70】

$G X^1 G Dap F X^2 Dap Dap Dap Dap Dap F G Dap A X^3 V G E X^4 A Dap Dap$  (配列番号 26)、

$G X^1 G K F X^2 K K K K K F G K A X^3 V G E X^4 A K K$  (配列番号 5)、

$G X^1 G K F X^2 H K K K K F G K A X^3 V F E X^4 A K K$  (配列番号 23)、

$G X^1 G Dab F X^2 Dab Dab Dab Dab Dab F G Dab A X^3 V G E X^4 A Dab Dab$  (配列番号 24)、

またはその薬学的に許容し得る塩を含む、段落35のSPAC。

38. ステープルドペプチドは、ステープルドエスクレチンペプチドである、段落1～17のいずれか1つのSPAC。

50

39. ステープルドペプチドは、ステープルドエスクレンチン-1Aペプチドである、段落38のSPAC。

40. ステープルドペプチドは、アミノ酸配列:

【化71】

$G X^1 F S K X^2 K G K K I K N L X^3 I S G X^4 K G$  ( 配列番号 73)、

およびそれらの薬学的に許容し得る塩を含み、ここで:

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、および $X^4$ は、アミノ酸である;

$X^1$ と $X^2$ とは、架橋を介して接続されており、および $X^3$ と $X^4$ とも、架橋を介して接続されている;ならびに

アミノ酸配列は、0~9アミノ酸(両端含む)の置換を、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、および $X^4$ 以外の位置にて包含する、段落39のSPAC。

41. ステープルドペプチドは、アミノ酸配列:

【化72】

$G X^1 F S K X^2 K G K K I K N L L X^3 S G L X^4 G$  ( 配列番号 105)、

およびそれらの薬学的に許容し得る塩を含み、ここで:

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、および $X^4$ は、アミノ酸である;

$X^1$ と $X^2$ とは、架橋を介して接続されており、および $X^3$ と $X^4$ とも、架橋を介して接続されている;ならびに

アミノ酸配列は任意に、0~8アミノ酸(両端含む)の置換を、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、および $X^4$ 以外の位置にて包含する、段落40のSPAC。

42. ステープルドペプチドは、配列番号73、またはその薬学的に許容し得る塩を含む、段落40のSPAC。

43. ステープルドペプチドは、配列番号105、またはその薬学的に許容し得る塩を含む、段落41のSPAC。

44. ステープルドペプチドは、アミノ酸配列:

【化73】

$G X^1 F S K X^2 K G K K I K N L L X^3 S G L X^4 K G G E$  ( 配列番号 113)、

またはその薬学的に許容し得る塩を含む、段落41のSPAC。

45. ステープルドペプチドは、 $\alpha$ -ヘリックスのペプチドである、段落1~44のいずれか1つのSPAC。

46. ステープルドペプチドは、長さが100アミノ酸以下である、段落1~45のいずれか1つのSPAC。

47. ステープルドペプチドは、長さが30アミノ酸以下である、段落1~46のいずれか1つのSPAC。

48. ステープルドペプチドは、1以上のステープルドペプチドへ抱合されている、段落1~47のいずれか1つのSPAC。

49. ステープルドペプチドは、配列番号48で表され、ここで $X^1$ と $X^2$ と、および $X^3$ と $X^4$ とは、以下の式:

10

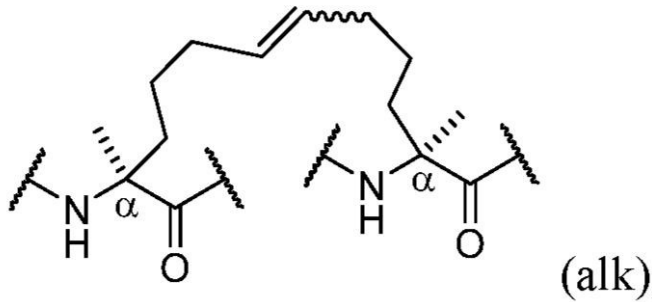
20

30

40

50

【化 7 4】



10

で表される架橋を介して接続されており、式中 $\alpha$ は、架橋アミノ酸の $\alpha$ -炭素を表示する；および式中ステープルドペプチドのC末端は、 $-\text{NH}_2$ でアミド化されている、段落36のSPAC。

50. 段落37のSPACであって、ステープルドペプチドは、配列番号26で表され、ここで $X^1$ と $X^2$ と、および $X^3$ と $X^4$ とは、以下の式(alk)で表される架橋を介して接続されている；ならびにここでステープルドペプチドのC末端は、 $-\text{NH}_2$ でアミド化されている。

51. 段落42のSPACであって、ステープルドペプチドは、配列番号73で表され、ここで $X^1$ と $X^2$ と、および $X^3$ と $X^4$ とは、以下の式(alk)で表される架橋を介して接続されている；ならびにここでステープルドペプチドのC末端は、 $-\text{NH}_2$ でアミド化されている。

20

52. 段落43のSPACであって、ステープルドペプチドは、配列番号105で表され、ここで $X^1$ と $X^2$ と、および $X^3$ と $X^4$ とは、以下の式(alk)で表される架橋を介して接続されている；ならびにここでステープルドペプチドのC末端は、 $-\text{NH}_2$ でアミド化されている。

53. 段落44のSPACであって、ステープルドペプチドは、配列番号113で表され、ここで $X^1$ と $X^2$ と、および $X^3$ と $X^4$ とは、以下の式(alk)で表される架橋を介して接続されている；ならびにここでステープルドペプチドのC末端は、 $-\text{NH}_2$ でアミド化されている。

54. 抗体またはその抗原結合性フラグメントは、ステープルドペプチドのN末端へ抱合されている、段落1～53のいずれか1つのSPAC。

55. 抗体またはその抗原結合性フラグメントは、ステープルドペプチドのC末端へ、リシン残基を介して抱合されている、段落1～53のいずれか1つのSPAC。

30

56. ステープルドペプチドは、抗体またはその抗原結合性フラグメントのシステイン残基へ抱合されている、段落1～55のいずれか1つのSPAC。

57. ステープルドペプチドは、抗体またはその抗原結合性フラグメントのリシン残基を通して抱合されている、段落1～55のいずれか1つのSPAC。

58. 抗体またはその抗原結合性フラグメントは、ステープルドペプチドへ、リンカーを介して抱合されている、段落1～57のいずれか1つのSPAC。

59. リンカーは、任意に置換されたアルキレン、任意に置換されたアルケニレン、任意に置換されたアルキニレン、任意に置換されたヘテロアルキレン、任意に置換されたヘテロアルケニレン、任意に置換されたヘテロアルキニレン、任意に置換されたカルボシクリレン、任意に置換されたヘテロシクリレン、任意に置換されたアリーレン、任意に置換されたヘテロアリーレン、任意に置換されたアシレン、またはそれらいずれかの組み合わせを含む、段落58の抱合体。

40

60. リンカーは、切断可能なリンカーである、段落58または59のSPAC。

61. リンカーは、pHにより切断可能であるか、またはプロテアーゼ、エステラーゼ、もしくは細胞内ジスルフィド還元によって切断可能である、段落58～60のいずれか1つのSPAC。

62. リンカーは、プロテアーゼによって切断可能である、段落61のSPAC。

63. リンカーは、ペプチドリリンカーである、段落58～62のいずれか1つのSPAC。

64. ペプチドリリンカーは、 $-\text{Y}^{\text{A}}\text{Y}^{\text{B}}\text{Y}^{\text{C}}\text{Y}^{\text{D}}-$  (配列番号159)を含み、ここで $\text{Y}^{\text{A}}$ は、グリシン、グルタミン酸であるか、または存在しない； $\text{Y}^{\text{B}}$ は、バリン、フェニルアラニン、アラニ

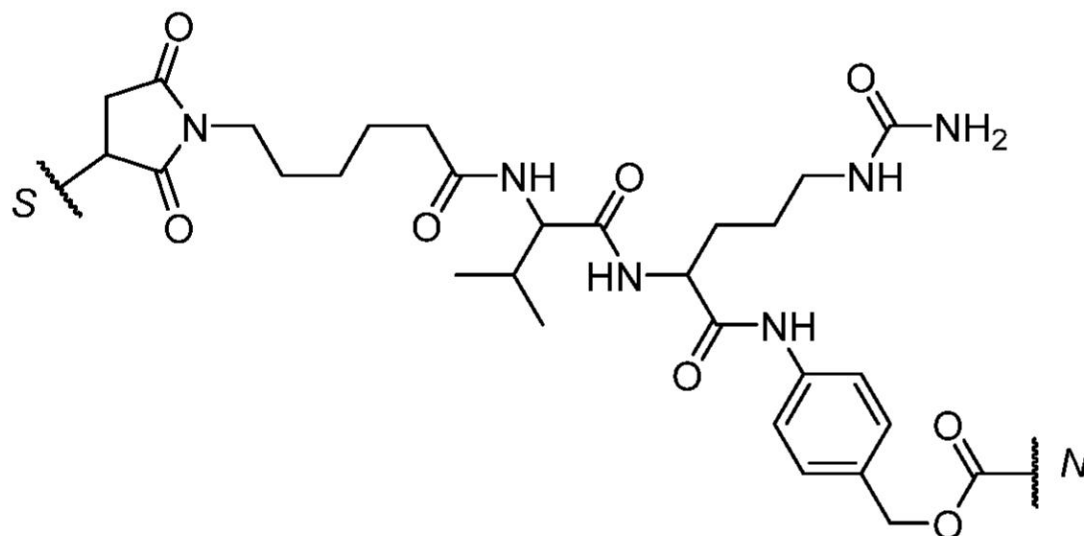
50

ン、チロシン、またはグリシンである;  $Y^C$  は、シトルリン、アルギニン、リシン、アラニン、またはグリシンである; および  $Y^D$  は、グリシンであるか、または存在しない、段落 63 の SPAC。

65. ペプチドリンカーは、-バリン-シトルリン-を含む、段落 64 の SPAC。

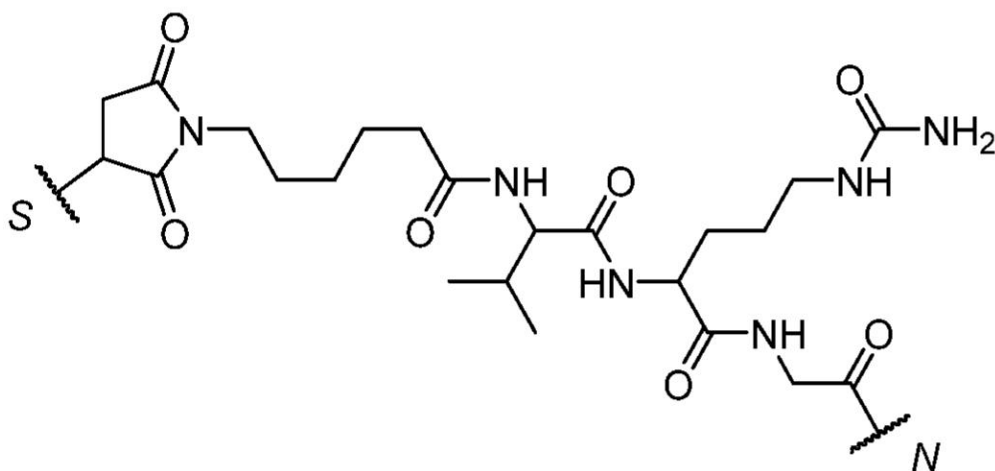
66. リンカーは、以下の式:

【化 7 5】



(マレイミド-カプロン酸-バリン-シトルリン-パラ-アミノベンジル)、

【化 7 6】



(マレイミド-カプロン酸-バリン-シトルリン-グリシン)、

10

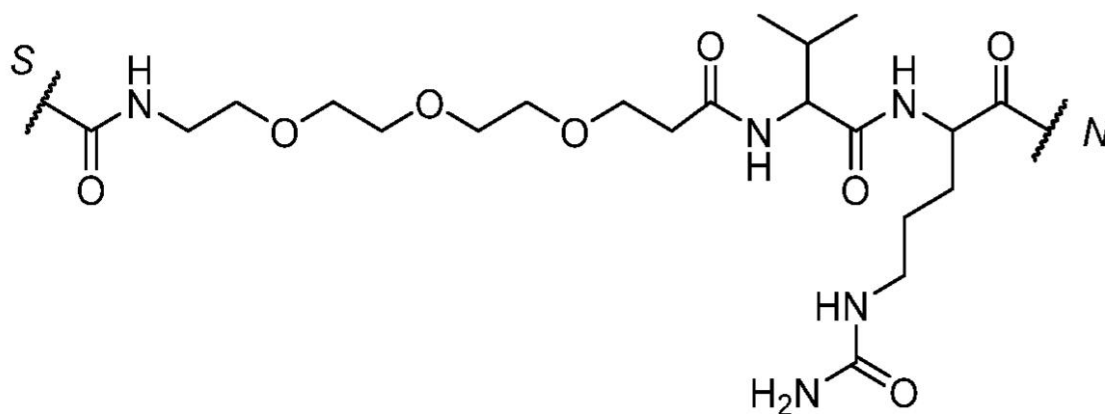
20

30

40

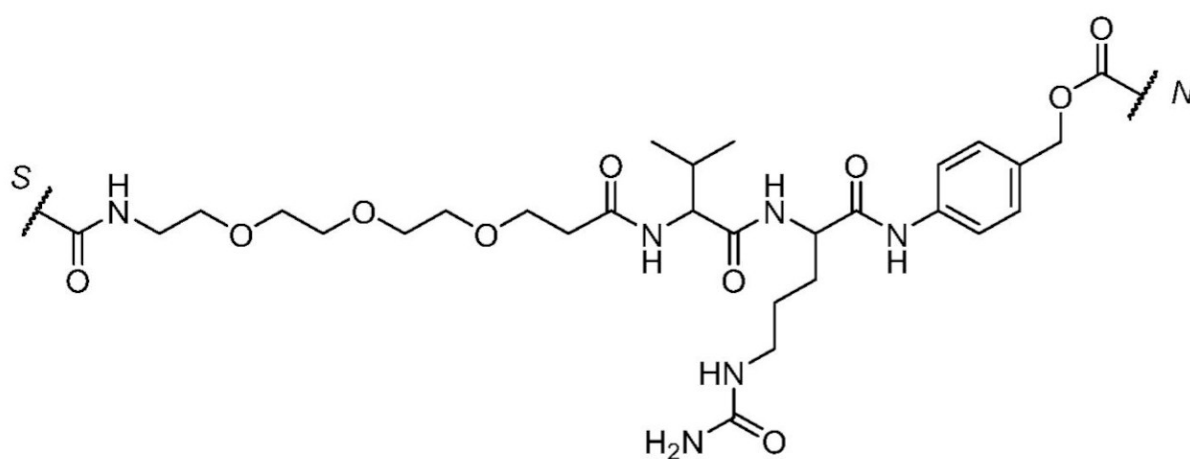
50

【化 7 7】



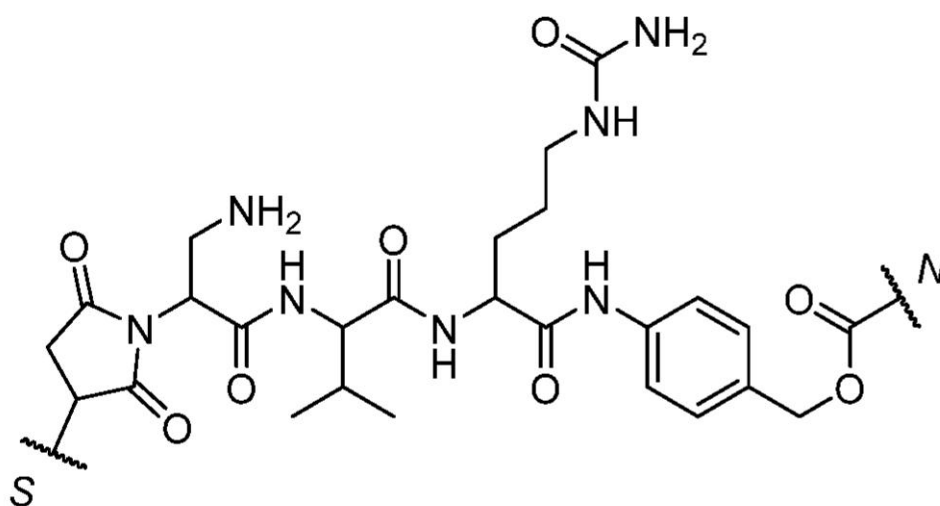
10

(ヨードアセトアミド-(PEG3)-バリン-シトルリン)、  
【化 7 8】



20

(ヨードアセトアミド-(PEG3)-バリン-シトルリン-パラ-アミノベンジル)、  
【化 7 9】

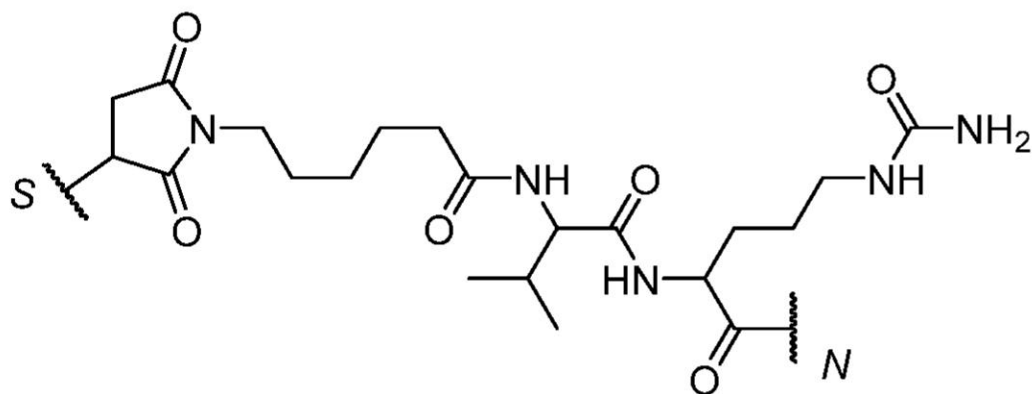


40

(マレイミド-2,3-ジアミノプロピオナート-バリン-シトルリン-パラ-アミノベンジル)、

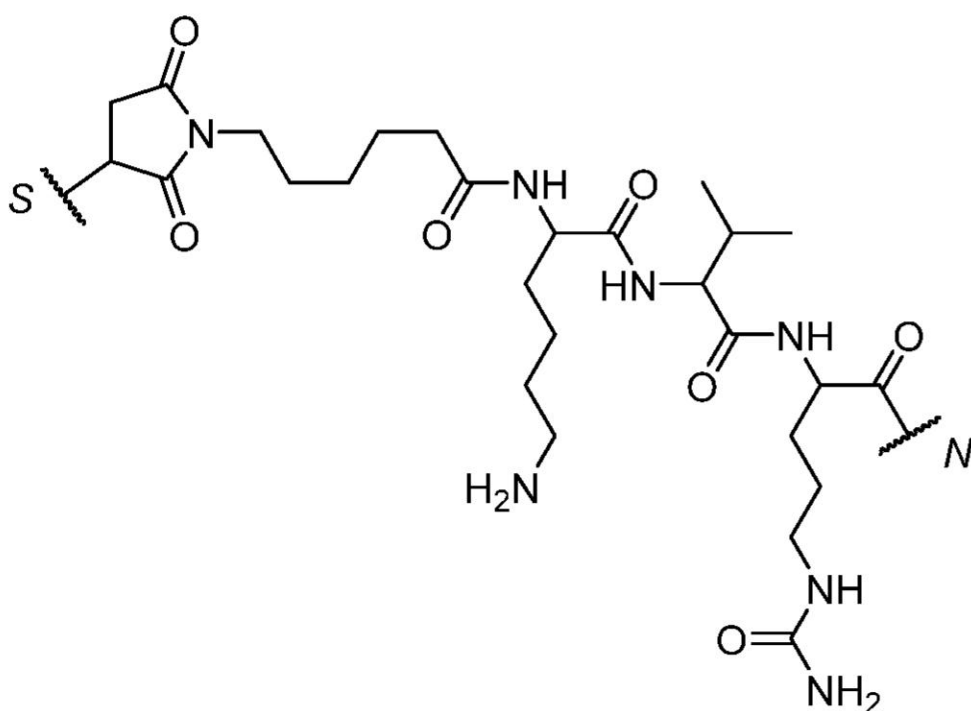
50

【化 8 0】



10

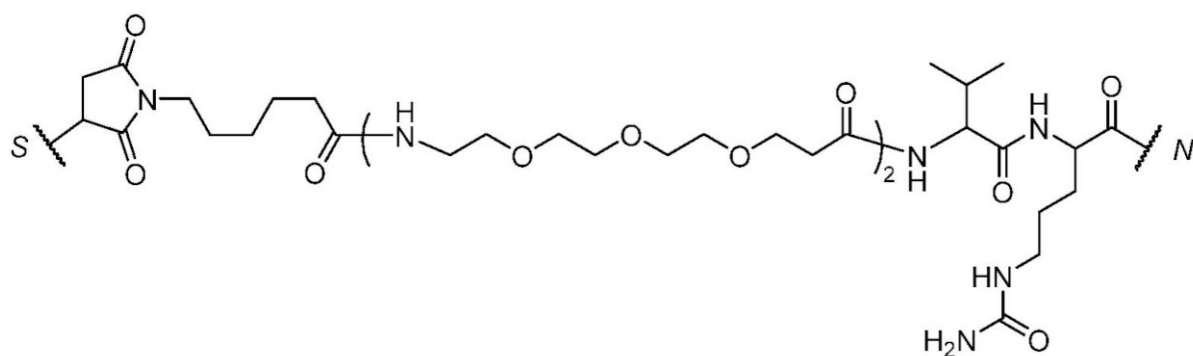
(マレイミド-カプロン酸-バリン-シトルリン)、  
【化 8 1】



20

30

(マレイミド-カプロン酸-リシン-バリン-シトルリン)、または  
【化 8 2】



40

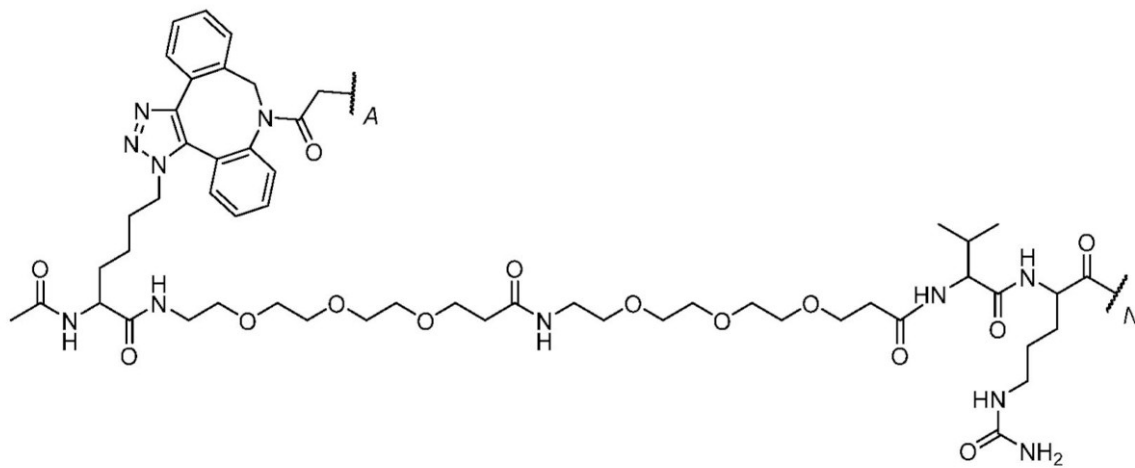
(マレイミド-カプロン酸-(PEG3)-(PEG3)-バリン-シトルリン)

の1つで表される;式中Sは、抗体またはその抗原結合性フラグメントへの付着点を表示す

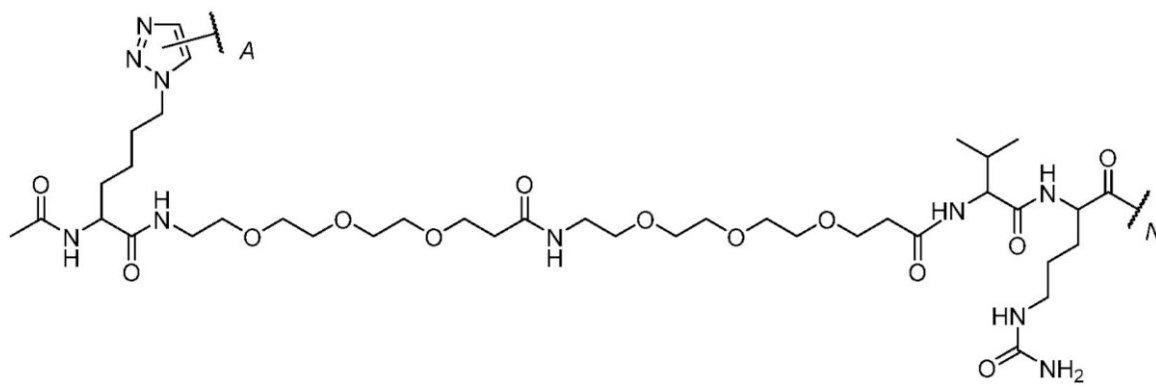
50

67. リンカーは、以下の式:

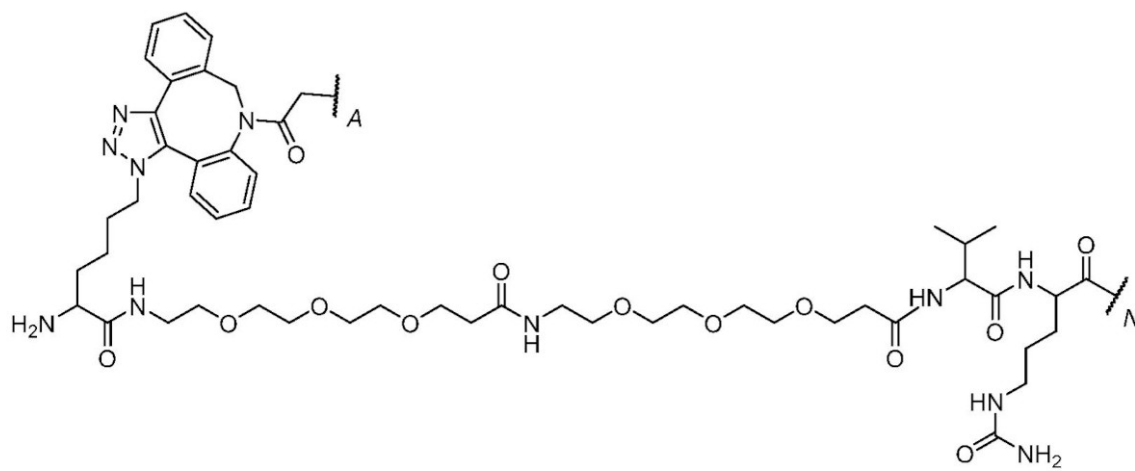
10



20

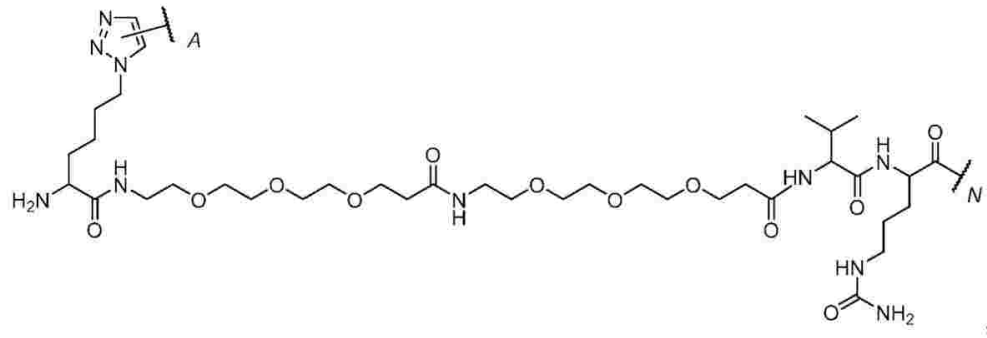


30

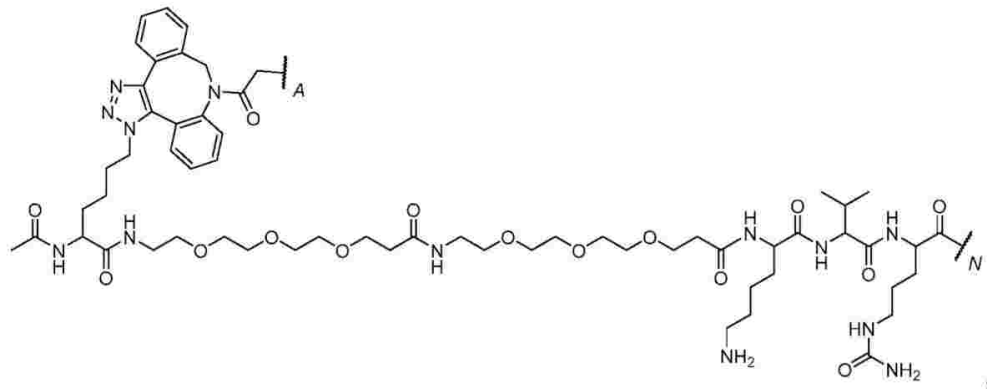


40

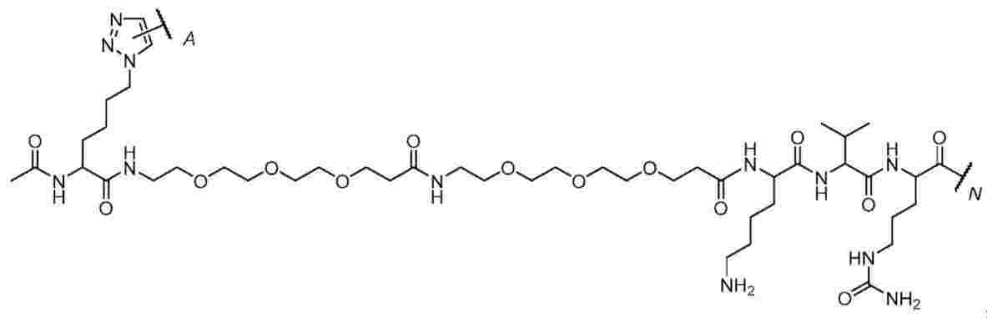
## 【化 8 4】



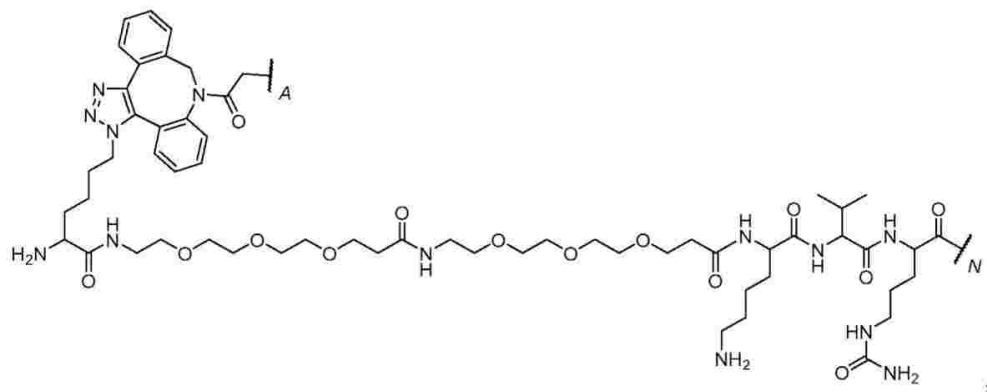
10



20



30

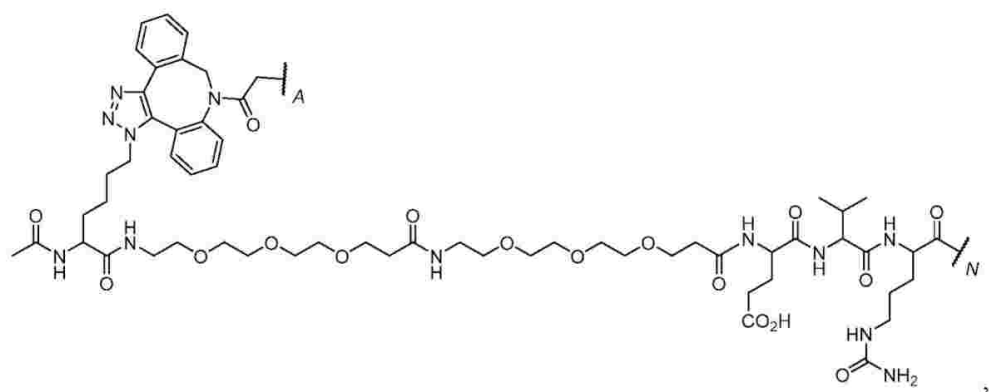


40

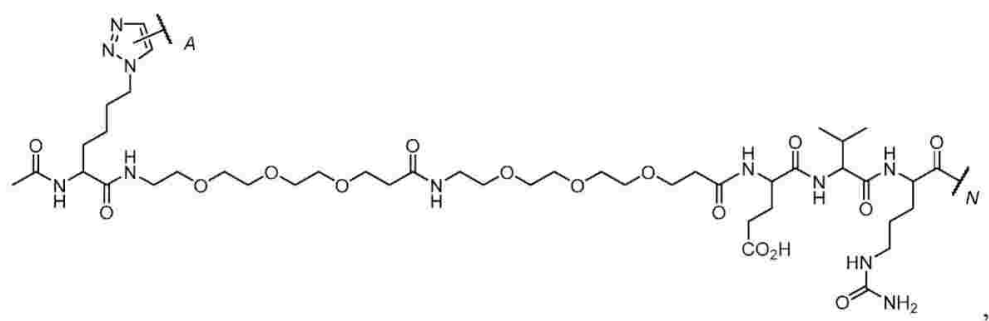
50

[illegible]

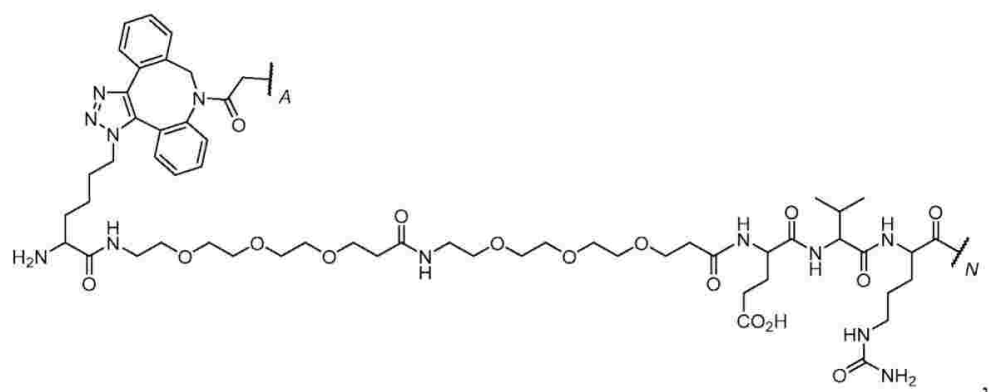
10



20

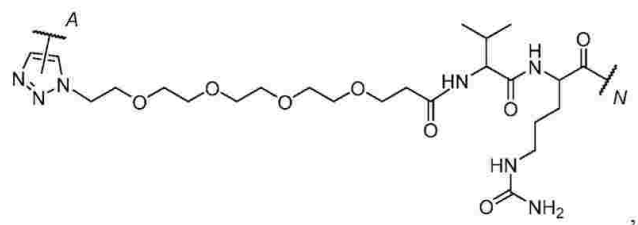
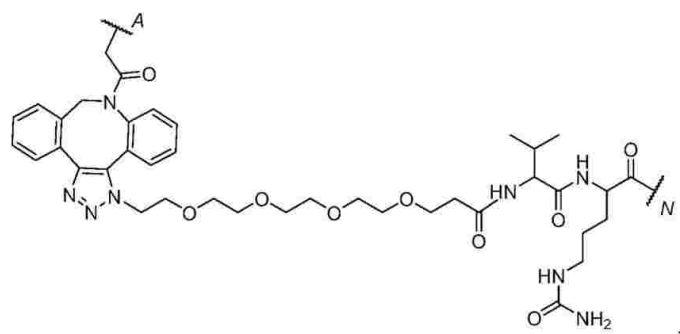
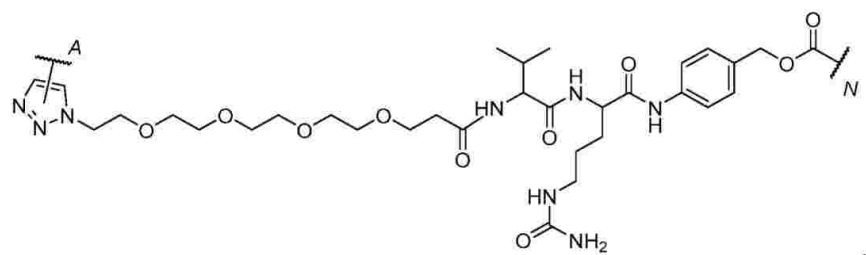
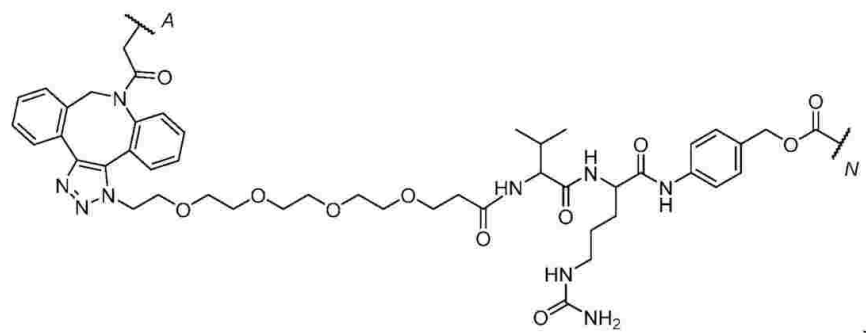
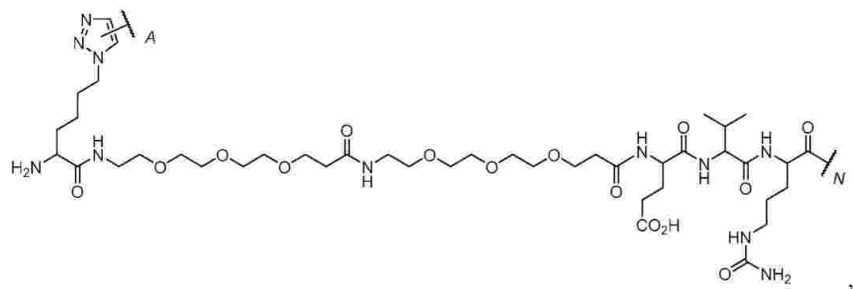


30



40

## 【化 8 6】



10

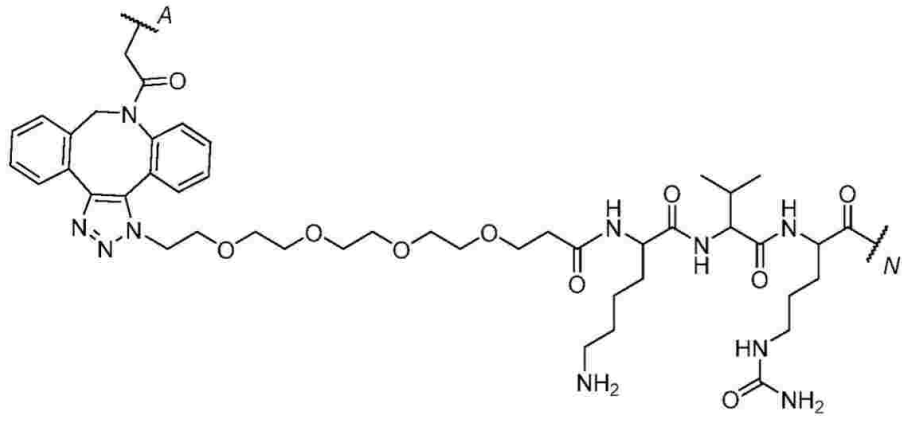
20

30

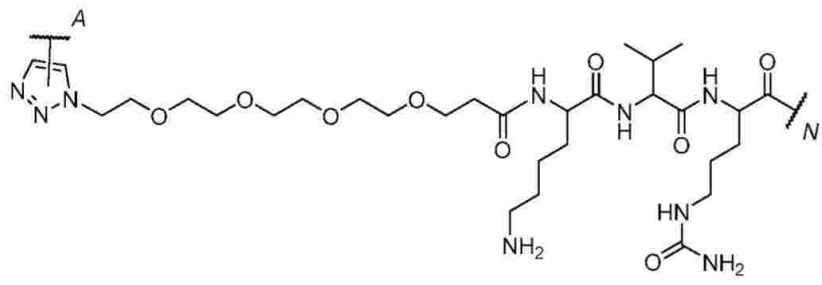
40

50

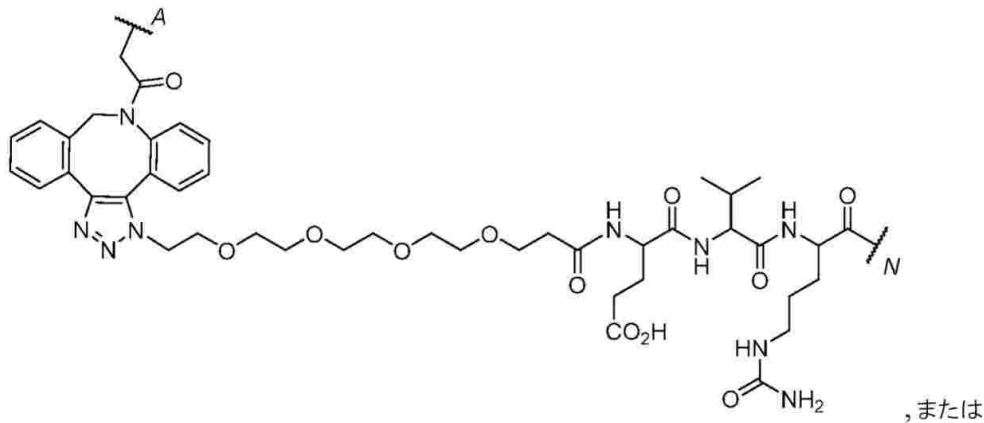
## 【化 8 7】



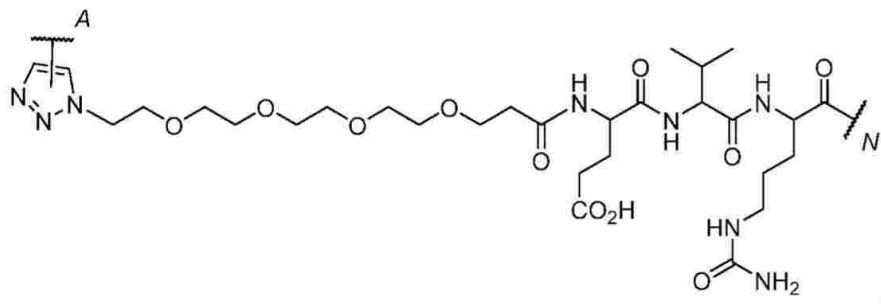
10



20



30



40

の1つを含み、式中Aは、抗体またはその抗原結合性フラグメントへの連結点を表示する；Nは、ステープルドペプチドのN末端への付着点を表示する、段落58～65のいずれか1つのSPAC。

68. 抗体またはその抗原結合性フラグメントは、2以上のステープルドペプチドへ抱合されている、段落1～67のいずれか1つのSPAC。

69. 抗体またはその抗原結合性フラグメントは、2～10のステープルドペプチド(両端含む)へ抱合されている、段落1～68のいずれか1つのSPAC。

70. 約1:8の、抗体またはその抗原結合性フラグメント:ステープルドペプチド比を含む、段落1～69のいずれか1つのSPAC。

50

71. 段落1～70のいずれか1つのSPACと薬学的に許容し得る担体とを含む、医薬組成物。
72. 対象における増殖性疾患を処置する方法であって、対象へ、段落1～70のいずれか1つのSPACまたはその医薬組成物を投与することを含む、前記方法。
73. 増殖性疾患は、がんである、段落72の方法。
74. がんは、HER2陽性がんである、段落73の方法。
75. がんは、大腸がん、乳がん、胃がん、卵巣がん、または食道がんである、段落73または74の方法。
76. がんは、HER2陽性乳がんである、段落73～75のいずれか1つの方法。
77. がんは、CD38を発現する、段落73の方法。
78. がんは、多発性骨髄腫、白血病、またはリンパ腫である、段落73または77の方法。
79. 対象における腫瘍成長を阻害する方法であって、対象へ、段落1～70のいずれか1つのSPACまたはその医薬組成物を投与することを含む、前記方法。
80. ステープルドペプチドを細胞へ送達する方法であって、細胞を段落1～70のいずれか1つのSPACまたはその医薬組成物と接触させることを含む、前記方法。
81. 細胞は、がん細胞である、段落80の方法。
82. ステープルドペプチドは、対応する未抱合ステープルドペプチドと比べて、改善された細胞取り込みを有する、段落80または81の方法。
83. がん細胞死を誘発する方法であって、がん細胞を、段落1～70のいずれか1つのSPACまたはその医薬組成物と接触させることを含む、前記方法。
84. 非がん細胞の存在下でがん細胞を選択的に死滅させるための、段落83の方法。
85. 細胞は、in vitroにある、段落80～84のいずれか1つの方法。
86. 細胞は、対象中のin vivoにある、段落80～84のいずれか1つの方法。
87. SPACは、静脈内投与される、先行する段落のいずれか1つの方法。
88. 対象は、ヒトである、先行する段落のいずれか1つの方法。
89. 先行する段落のいずれか1つの方法における使用のための、段落1～70のいずれか1つのSPAC。
90. 医薬の製造のための、段落1～70のいずれか1つのSPACの使用。
91. 段落1～70のいずれか1つのSPAC、またはその医薬組成物と、任意に使用のための指示とを含む、キット。

10

20

30

40

50

### 【0338】

#### 均等物および範囲

反対に指示されないかまたは別様に文脈から明白でない限り、請求項において、「a」、「an」、および「the」などの冠詞は1つまたは1つよりも多くを意味し得る。反対に指示されないかまたは別様に文脈から明白でない限り、ある群の1つ以上の構成員の間に「または」を包含する請求項または記載は、群の構成員の1つ、1つよりも多く、または全てが所与の産物またはプロセスに存在するか、使用されるか、または別様に関係する場合には、満たされると考えられる。本開示は、群の厳密に1つの構成員が所与の産物またはプロセスに存在するか、使用されるか、または別様に関係する態様を包含する。本開示は、群の構成員の1つよりも多くまたは全てが所与の産物またはプロセスに存在するか、使用されるか、または別様に関係する態様を包含する。

### 【0339】

さらにその上、本開示は、列挙されている請求項の1つ以上からの1つ以上の限定、要素、節、および記述用語が別の請求項に導入されるすべての変形(variations)、組み合わせ、および並べ替えを包含する。例として、別の請求項に従属するいずれかの請求項は、同じ基本請求項に従属するいずれかの他の請求項に見出される1つ以上の限定を包含するように修飾され得る。要素がリストとして例としてマーカッシュ群フォーマットで提示されるところでは、要素の各部分群もまた開示され、いずれかの要素(単数または複数)は群から除かれ得る。一般的に、本開示または本開示の側面が特定の要素および/または特徴を含むと言われるところでは、本開示または本開示の側面のある種の態様はかかる要素

および/または特徴からなるかまたは本質的になるということは理解されるべきである。単純の目的のために、それらの態様は本願においてはその通り具体的に提出されてはいない。

【0340】

用語「含む」および「含有する」は開放的であることを意図され、追加の要素またはステップの包含を許可するということがまた注意される。範囲が与えられているところでは、エンドポイントが包含される。さらにその上、別様に指示されないかまたは文脈および当業者の理解から別様に明白でない限り、文脈が明瞭に別様に述べていない限り、範囲として表現されている値は、本開示の異なる態様において、申し立てられている範囲内のいずれかの特定の値または部分範囲を範囲の下限の単位の十分の一まで取り得る。

10

【0341】

本願は、種々の登録された特許、公開された特許出願、雑誌記事、および他の刊行物を参照し、その全ては参照によって本願に組み込まれる。組み込まれた参照のいずれかと本明細書との間に不一致がある場合には、本明細書が優先される。加えて、先行技術に属する本開示のいずれかの具体的な態様は、請求項のいずれか1つ以上からはっきりと除外され得る。かかる態様は当業者には公知であると思なされるため、除外が本願においてははっきりと表明されない場合であっても、それらは除外され得る。先行技術の存在に関するか否かにかかわらず、本開示のいずれかの具体的な態様はいずれかの請求項からいずれかの理由で除外することができる。

【0342】

当業者は、本明細書に記載の具体的な態様の多くの均等物を認識するか、またはせいぜい慣例的な実験作業を用いて確かめる能力があるであろう。本明細書に記載の本態様の範囲は上の明細書に限定されることを意図されず、むしろ添付の特許請求の範囲にて提出される。当業者であれば、次の請求項において定義される本開示の技術思想または範囲を逸脱することなしに、この記載の種々の変更および改変がなされ得るということを理解するであろう。

20

30

40

50

【図面】

【図 1】

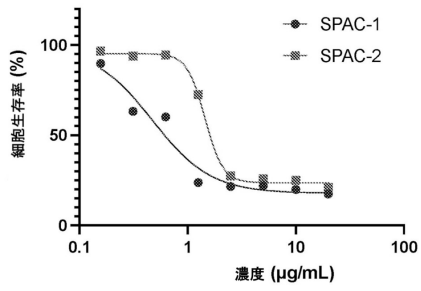


図 1A

【図 2】

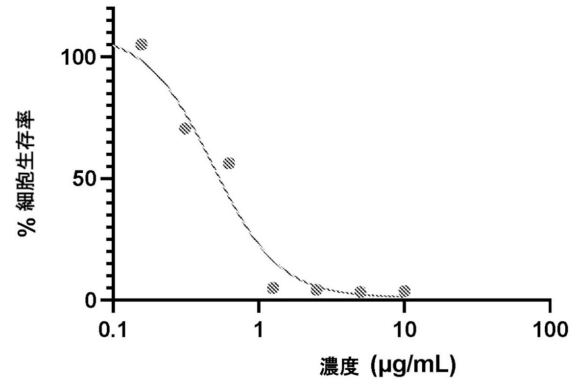


図 2

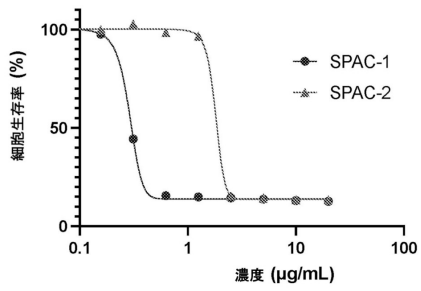


図 1B

【図 3】

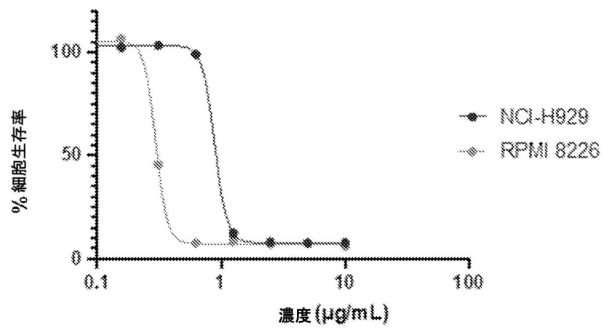


図 3

【図 4】

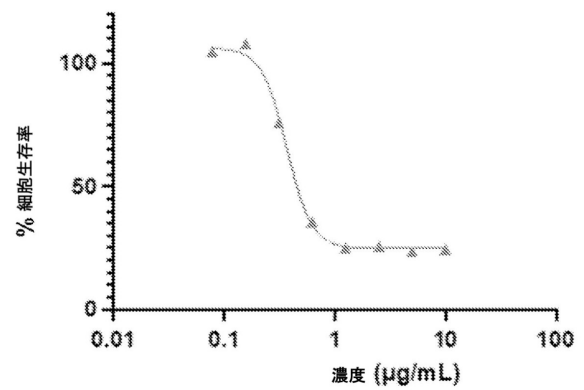


図 4

10

20

30

40

50

【図 5】

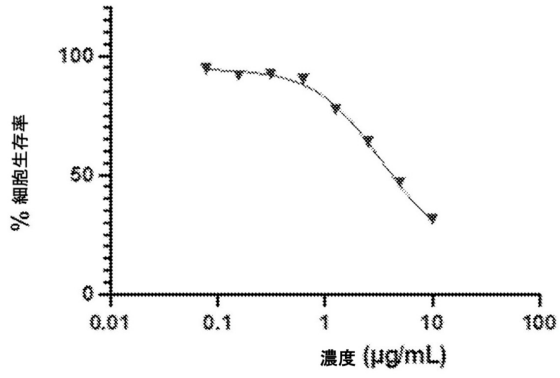


図 5

【図 6】

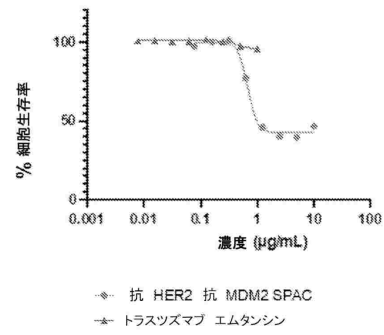


図 6A

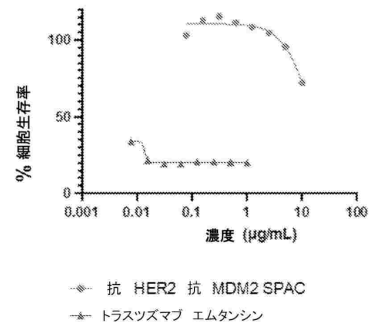


図 6B

【図 7】

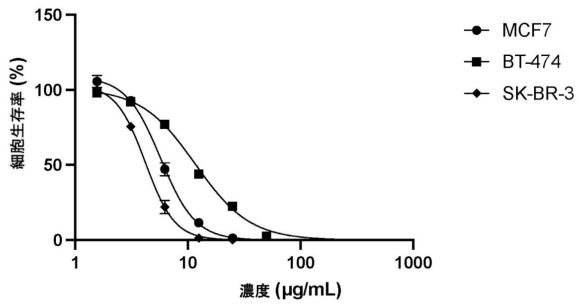


図 7A

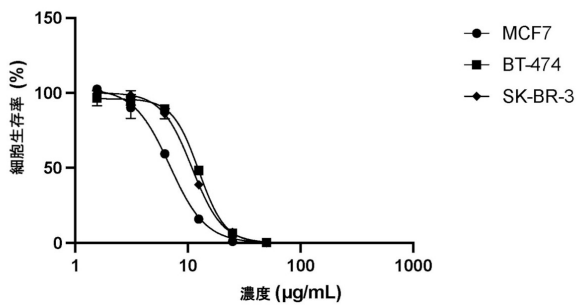


図 7B

10

20

30

40

50

【配列表】

2024545161000001.xml

10

20

30

40

50

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2022/052358

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                             |                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                             |                                                                               |
| IPC(8) - INV. - C07K 1/107; A61K 38/00; A61P 35/00; C07K 16/28; C07K 19/00 (2023.01)<br>ADD.<br>CPC - INV. - C07K 1/107; C07K 14/00; C07K 16/28; A61K 38/1709 (2023.05)<br>ADD. - A61K 2039/505; C07K 2319/00 (2023.05)<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                             |                                                                               |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                             |                                                                               |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>See Search History document                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                             |                                                                               |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>See Search History document                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                             |                                                                               |
| Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used)<br>See Search History document                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                             |                                                                               |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                             |                                                                               |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                          | Relevant to claim No.                                                         |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | US 2015/0376227 A1 (PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE) 31 December 2015 (31.12.2015) entire document | 1-3                                                                           |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | US 2021/0061856 A1 (DANA-FARBER CANCER INSTITUTE INC.) 04 March 2021 (04.03.2021) entire document           | 1-3                                                                           |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                             |                                                                               |
| <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"D" document cited by the applicant in the international application</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> |                                                                                                             |                                                                               |
| Date of the actual completion of the international search<br>31 May 2023                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                             | Date of mailing of the international search report<br><b>JUN 22 2023</b>      |
| Name and mailing address of the ISA/<br>Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450<br>Facsimile No. 571-273-8300                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                             | Authorized officer<br>Taina Matos<br>Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300 |

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/052358

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 13ter: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:

10

20

30

40

50

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/052358

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Box No. II</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)</b> |
| <p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Claims Nos.:<br/>because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.:<br/>because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:</p> <p>3. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 4-91<br/>because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                          |
| <b>Box No. III</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)</b>          |
| <p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.</p> <p>3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:</p> <p>4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:</p> <p><b>Remark on Protest</b></p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.</p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.</p> <p><input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</p> |                                                                                                          |

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2022)

## フロントページの続き

(51)国際特許分類 F I テーマコード (参考)  
C 1 2 N 15/09 (2006.01) C 1 2 N 15/09 Z

(32)優先日 令和4年6月17日(2022.6.17)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW,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,MC,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,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,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,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

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 1 0、ボストン、ワン インターナショナル プレイ  
ス、スイート 3 2 5 0、ケア オブ リティカ セラピューティクス、インコーポレーテッド

(72)発明者 コーエン、ダニエル、ティー。

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 1 0、ボストン、ワン インターナショナル プレイ  
ス、スイート 3 2 5 0、ケア オブ リティカ セラピューティクス、インコーポレーテッド

(72)発明者 バジャカン、ジョン、アーネスト バヤルタ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 1 0、ボストン、ワン インターナショナル プレイ  
ス、スイート 3 2 5 0、ケア オブ リティカ セラピューティクス、インコーポレーテッド

F ターム (参考) 4C076 AA95 BB13 CC27 CC41 EE41 EE59 FF70

4C085 AA21 AA26 BB11 BB31 GG02

4H045 AA11 AA20 AA30 BA09 BA10 BA30 BA31 DA76 EA28 FA74

FA80 FA83 GA21