

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和5年2月21日(2023.2.21)

【国際公開番号】WO2020/176794

【公表番号】特表2022-522007(P2022-522007A)

【公表日】令和4年4月13日(2022.4.13)

【年通号数】公開公報(特許)2022-066

【出願番号】特願2021-550149(P2021-550149)

【国際特許分類】

C 07 K 16/28(2006.01)

A 61 K 39/395(2006.01)

A 61 K 45/00(2006.01)

A 61 K 48/00(2006.01)

A 61 K 47/68(2017.01)

A 61 K 47/65(2017.01)

A 61 K 9/50(2006.01)

A 61 P 29/00(2006.01)

A 61 P 35/00(2006.01)

A 61 P 15/00(2006.01)

A 61 P 1/04(2006.01)

A 61 P 1/16(2006.01)

A 61 P 1/18(2006.01)

A 61 P 11/00(2006.01)

A 61 P 13/08(2006.01)

A 61 P 13/10(2006.01)

A 61 P 13/12(2006.01)

A 61 P 9/00(2006.01)

A 61 P 19/08(2006.01)

A 61 P 21/00(2006.01)

A 61 P 25/00(2006.01)

A 61 P 35/02(2006.01)

A 61 P 35/04(2006.01)

C 12 N 15/113(2010.01)

10

20

30

40

50

【F I】

C 07 K 16/28 Z N A

A 61 K 39/395 N

A 61 K 39/395 L

A 61 K 45/00

A 61 K 48/00

A 61 K 47/68

A 61 K 47/65

A 61 K 9/50

A 61 P 29/00

A 61 P 35/00

A 61 P 15/00

A 61 P 1/04

A 61 P 1/16

A 61 P 1/18

A 61 P 11/00

A 6 1 P 13/08
A 6 1 P 13/10
A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 19/08
A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 35/04
C 1 2 N 15/113 Z

10

【手続補正書】**【提出日】**令和5年2月13日(2023.2.13)**【手続補正1】****【補正対象書類名】**特許請求の範囲**【補正対象項目名】**全文**【補正方法】**変更**【補正の内容】****【特許請求の範囲】****【請求項1】**

(i) 抗T M 4 S F 1 抗体またはその抗原結合フラグメントおよび(iii)治療分子を含む抗体薬物コンジュゲートであって、前記抗T M 4 S F 1 抗体またはその抗原結合フラグメントが、Kabatに記載されるようにEUインデックスにより番号付けられた場合、N297位におけるシステイン残基ならびにE233、L234、L235、G237、M252、S254、T250、T256、D265、N297、K322、P331、M428、およびN434からなる群から選択される1つまたは複数の位置における突然変異を含むヒトIgG1Fc領域を含むIgGFc領域を含む、抗体薬物コンジュゲート。

20

【請求項2】

前記IgGFc領域が、M252位に前記突然変異を含む、請求項1に記載の抗体薬物コンジュゲート。

30

【請求項3】

M252位の前記突然変異が、M252Yを含む、請求項2に記載の抗体薬物コンジュゲート。

【請求項4】

前記IgGFc領域が、S254位に前記突然変異を含む、請求項1から3のいずれか一項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

【請求項5】

S254位の前記突然変異が、S254Tを含む、請求項4に記載の抗体薬物コンジュゲート。

40

【請求項6】

前記IgGFc領域が、T256位に前記突然変異を含む、請求項1から5のいずれか一項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

【請求項7】

T256位の前記突然変異が、T256Eを含む、請求項6に記載の抗体薬物コンジュゲート。

【請求項8】

前記IgGFc領域が、配列番号87から88、135から145、および151から153からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項1～7のいずれか一項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

50

【請求項 9】

前記抗 T M 4 S F 1 抗体またはその抗原結合フラグメントが、

(a) 配列番号 8、20、32、44、56、68、80、96、118、119、120、または121からなる群から選択される配列に対して少なくとも75%の同一性を有するアミノ酸配列を含む C D R 3 ドメイン；配列番号 7、19、31、43、55、67、79、95、116、または117からなる群から選択される配列に対して少なくとも75%の同一性を有するアミノ酸配列を含む C D R 2 ドメイン；および配列番号 6、18、30、42、54、66、78、94、または115からなる群から選択される配列に対して少なくとも75%の同一性を有するアミノ酸配列を含む C D R 1 ドメインを含む重鎖；ならびに

(b) 配列番号 14、26、38、50、62、74、86、110、または129からなる群から選択される配列に対して少なくとも75%の同一性を有するアミノ酸配列を含む C D R 3 ドメイン；配列番号 13、25、37、49、61、73、85、109、または128からなる群から選択される配列に対して少なくとも75%の同一性を有するアミノ酸配列を含む C D R 2 ドメイン；および配列番号 12、24、36、48、60、72、または84、107、108、124、125、126、または127からなる群から選択される配列に対して少なくとも75%の同一性を有するアミノ酸配列を含む C D R 1 ドメインを含む軽鎖

を含む、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

【請求項 10】

前記重鎖が、配列番号 3、15、27、39、51、63、75、90、92、112、114、130、または132に対して少なくとも75%の同一性を有するアミノ酸配列を含み、軽鎖が、配列番号 9、21、33、45、57、69、81、97、99、101、122、131、または133に対して少なくとも75%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 9 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

【請求項 11】

前記治療分子が、小分子、分解剤、核酸分子、C R I S P R - C a s 9 遺伝子編集システム、および脂質ナノ粒子の少なくとも1つ、またはこれらの任意の組合せを含む、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

【請求項 12】

前記治療分子が、V - A T P アーゼ阻害剤、アポトーシス促進剤、B c l 2 阻害剤、M C L 1 阻害剤、H S P 9 0 阻害剤、I A P 阻害剤、m T o r 阻害剤、微小管安定化剤、微小管不安定化剤、オーリスタチン、ドラスタチン、メイタンシノイド、M e t A P (メチオニンアミノペプチダーゼ)、タンパク質 C R M 1 の核外移行の阻害剤、D P P I V 阻害剤、プロテアソーム阻害剤、ミトコンドリアにおけるホスホリル転移反応の阻害剤、タンパク質合成阻害剤、キナーゼ阻害剤、C D K 2 阻害剤、C D K 9 阻害剤、キネシン阻害剤、H D A C 阻害剤、D N A 傷害剤、D N A アルキル化剤、D N A インターカレーター、D N A 副溝結合剤、D H F R 阻害剤、核酸、C R I S P R 酵素の少なくとも1つ、またはこれらの任意の組合せを含む、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

【請求項 13】

前記抗 T M 4 S F 1 抗体またはその抗原結合フラグメントおよび前記治療分子が、リンカーやによってコンジュゲートされている、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

【請求項 14】

前記リンカーが、M C (6 - マレイミドカブロイル)、M C C (マレイミドメチルシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート)、M P (マレイミドプロパンオイル)、v a l - c i t (バリン - シトルリン)、v a l - a l a (バリン - アラニン)、a l a - p h e (アラニン - フェニルアラニン)、P A B (p - アミノベンジルオキシカルボニル)、S P P (N - スクシンイミジル 4 - (2 - ピリジルチオ) ベンタノエート)、2 , 5 - ジオキソ

10

20

30

40

50

ピロリジン - 1 - イル 4 - (ピリジン - 2 - イルチオ) ヘキサノエート、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 5 - メチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルチオ) ヘキサノエート、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 5 - メチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルチオ) ヘプタノエート、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 5 - エチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルチオ) ヘプタノエート、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 4 - シクロプロピル - 4 - (ピリジン - 2 - イルチオ) ブタノエート、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 4 - シクロブチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルチオ) ブタノエート、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 4 - シクロペンチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルチオ) ブタノエート、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 4 - シクロヘキシル - 4 - (ピリジン - 2 - イルチオ) ブタノエート、 S M C C (N - スクシンイミジル 4 - (N - マレイミドメチル) シクロヘキサン - 1 カルボキシレート) 、または S I A B (N - スクシンイミジル (4 - ヨードアセチル) アミノベンゾエート) を含む、 請求項 1_3 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

【請求項 15】

前記リンカーが、架橋試薬に由来し、架橋試薬が、 N - スクシンイミジル - 3 - (2 - ピリジルジチオ) プロピオネート (S P D P) 、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 3 - シクロプロピル - 3 - (ピリジン - 2 - イルジスルファニル) プロパノエート、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 3 - シクロブチル - 3 - (ピリジン - 2 - イルジスルファニル) プロパノエート、 N - スクシンイミジル 4 - (2 - ピリジルジチオ) ペンタノエート (S P P) 、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 4 - シクロプロピル - 4 - (ピリジン - 2 - イルジスルファニル) ブタノエート、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 4 - シクロブチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルジスルファニル) ブタノエート、 N - スクシンイミジル 4 - (2 - ピリジルジチオ) ブタノエート (S P D B) 、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 4 - シクロプロピル - 4 - (ピリジン - 2 - イルジスルファニル) ブタノエート、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 4 - シクロブチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルジスルファニル) ブタノエート、 N - スクシンイミジル - 4 - (2 - ピリジルジチオ) - 2 - スルホ - ブタノエート (スルホ - S P D B) 、 N - スクシンイミジル ヨードアセテート (S I A) 、 N - スクシンイミジル (4 - ヨードアセチル) アミノベンゾエート (S I A B) 、 マレイミド P E G N H S 、 N - スクシンイミジル 4 - (マレイミドメチル) シクロヘキサンカルボキシレート (S M C C) 、 N - スルホスクシンイミジル 4 - (マレイミドメチル) シクロヘキサンカルボキシレート (スルホ - S M C C) 、または 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 17 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 5 , 8 , 11 , 14 - テトラオキソ - 4 , 7 , 10 , 13 - テトラアザヘプタデカン - 1 - オエート (C X 1 - 1) を含む、 請求項 1_3 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 3 8 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 8 4】

[0 3 8 0] 本開示の好ましい実施形態が示され、本明細書に記載されるが、当業者にはそのような実施形態が例示のためだけに提供されることが明らかである。多くの変更、改変および置換が、ここで本開示から逸脱することなく当業者に想起されるであろう。本明細書に記載の本開示の実施形態の様々な代替が本開示の実行に用いられ得ることが理解されるはずである。以下の特許請求の範囲が本開示の範囲を規定し、これらの特許請求の範囲の範囲内の方法および構造ならびにそれらの等価物がそれによりカバーされることが意図される。

発明の態様

[態様 1] (i) 抗 T M 4 S F 1 抗体またはその抗原結合フラグメントおよび (i i) 治

10

20

30

40

50

療分子を含む抗体薬物コンジュゲートであって、前記抗 T M 4 S F 1 抗体またはその抗原結合フラグメントが、K a b a t に記載されるように E U インデックスにより番号付けられた場合、E 2 3 3、L 2 3 4、L 2 3 5、G 2 3 7、M 2 5 2、S 2 5 4、T 2 5 0、T 2 5 6、D 2 6 5、N 2 9 7、K 3 2 2、P 3 3 1、M 4 2 8、および N 4 3 4 からなる群から選択される 1 つまたは複数の位置における突然変異を含む I g G F c 領域を含む、抗体薬物コンジュゲート。

[態様 2] 前記 I g G F c 領域が、N 2 9 7 位に前記突然変異を含む、態様 1 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 3] N 2 9 7 位の前記突然変異が、N 2 9 7 C を含む、態様 2 に記載の抗体薬物コンジュゲート。 10

[態様 4] 前記 I g G F c 領域が、正に帯電した、伸長した C 末端をさらに含み、前記伸長した C 末端が、K a b a t に記載されるように E U インデックスにより番号付けられた場合、K 4 4 7 位の後に 1 つまたは複数のアミノ酸残基を含む、態様 1 から 3 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 5] (i) 抗 T M 4 S F 1 抗体またはその抗原結合フラグメントおよび (i i) 治療分子を含む抗体薬物コンジュゲートであって、前記抗 T M 4 S F 1 抗体またはその抗原結合フラグメントが、正に帯電した、伸長した C 末端を含む I g G F c 領域を含み、前記伸長した C 末端が、K a b a t に記載されるように E U インデックスにより番号付けられた場合、K 4 4 7 位の後に 1 つまたは複数のアミノ酸残基を含む、抗体薬物コンジュゲート。 20

[態様 6] 前記 I g G F c 領域が、K a b a t に記載されるように E U インデックスにより番号付けられた場合、E 2 3 3、L 2 3 4、L 2 3 5、G 2 3 7、M 2 5 2、S 2 5 4、T 2 5 0、T 2 5 6、D 2 6 5、N 2 9 7、K 3 2 2、P 3 3 1、T 3 5 6、M 4 2 8、および N 4 3 4 からなる群から選択される 1 つまたは複数の位置における突然変異をさらに含む、態様 5 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 7] 前記 I g G F c 領域が、N 2 9 7 位に前記突然変異を含む、態様 6 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 8] N 2 9 7 位の前記突然変異が、N 2 9 7 C を含む、態様 7 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 9] (i) 抗 T M 4 S F 1 抗体またはその抗原結合フラグメントおよび (i i) 治療分子を含む抗体薬物コンジュゲートであって、前記抗 T M 4 S F 1 抗体またはその抗原結合フラグメントが、K a b a t に記載されるように E U インデックスにより番号付けられた場合、N 2 9 7 位にシステイン残基を含む I g G F c 領域を含む、抗体薬物コンジュゲート。 30

[態様 1 0] 前記 I g G F c 領域が、K a b a t に記載されるように E U インデックスにより番号付けられた場合、E 2 3 3、L 2 3 4、L 2 3 5、G 2 3 7、M 2 5 2、S 2 5 4、T 2 5 0、T 2 5 6、D 2 6 5、N 2 9 7、K 3 2 2、P 3 3 1、M 4 2 8、および N 4 3 4 からなる群から選択される 1 つまたは複数の位置における突然変異をさらに含む、態様 9 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 1 1] 前記 I g G F c 領域が、正に帯電した、伸長した C 末端をさらに含み、前記伸長した C 末端が、K a b a t に記載されるように E U インデックスにより番号付けられた場合、K 4 4 7 位の後に 1 つまたは複数のアミノ酸残基を含む、態様 9 または 1 0 に記載の抗体薬物コンジュゲート。 40

[態様 1 2] (i) 抗 T M 4 S F 1 抗体またはその抗原結合フラグメントおよび (i i) 治療分子を含む抗体薬物コンジュゲートであって、前記抗 T M 4 S F 1 抗体またはその抗原結合フラグメントが、K a b a t に記載されるように E U インデックスにより番号付けられた場合、N 2 9 7 位におけるシステイン残基ならびに E 2 3 3、L 2 3 4、L 2 3 5、G 2 3 7、M 2 5 2、S 2 5 4、T 2 5 0、T 2 5 6、D 2 6 5、N 2 9 7、K 3 2 2、P 3 3 1、M 4 2 8、および N 4 3 4 からなる群から選択される 1 つまたは複数の位置における突然変異を含むヒト I g G 1 F c 領域を含む I g G F c 領域を含む、抗体薬 50

物コンジュゲート。

[態様 13] 前記 IgG Fc 領域が、正に帯電した、伸長した C 末端をさらに含み、前記伸長した C 末端が、Kabat に記載されるように EU インデックスにより番号付けられた場合、K447 位の後に 1 つまたは複数のアミノ酸残基を含む、態様 12 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 14] (i) 抗 TM4SF1 抗体またはその抗原結合フラグメントおよび (ii) 治療分子を含む抗体薬物コンジュゲートであって、前記抗 TM4SF1 抗体またはその抗原結合フラグメントが、Kabat に記載されるように EU インデックスにより番号付けられた場合、N297 位にシステイン残基を含む IgG Fc 領域を含み、前記抗体薬物コンジュゲートが、約 1 以上の薬物対抗体比 (DAR) を含む、抗体薬物コンジュゲート。

[態様 15] 前記 IgG Fc 領域が、Kabat に記載されるように EU インデックスにより番号付けられた場合、E233、L234、L235、G237、M252、S254、T250、T256、D265、N297、K322、P331、M428、および N434 からなる群から選択される 1 つまたは複数の位置における突然変異をさらに含む、態様 14 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 16] 前記 IgG Fc 領域が、正に帯電した、伸長した C 末端をさらに含み、前記伸長した C 末端が、Kabat に記載されるように EU インデックスにより番号付けられた場合、K447 位の後に 1 つまたは複数のアミノ酸残基を含む、態様 14 または 15 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 17] (i) 抗 TM4SF1 抗体またはその抗原結合フラグメントおよび (ii) 治療分子を含む抗体薬物コンジュゲートであって、前記抗 TM4SF1 抗体またはその抗原結合フラグメントが、N297 位におけるシステイン残基ならびに正に帯電した、伸長した C 末端を含む IgG Fc 領域を含み、前記伸長した C 末端が、K447 位の後に 1 つまたは複数のアミノ酸残基を含み、番号付けが Kabat に記載されるように EU インデックスに従う、抗体薬物コンジュゲート。

[態様 18] 前記 IgG Fc 領域が、Kabat に記載されるように EU インデックスにより番号付けられた場合、E233、L234、L235、G237、M252、S254、T250、T256、D265、N297、K322、P331、M428、および N434 からなる群から選択される 1 つまたは複数の位置における突然変異をさらに含む、態様 17 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 19] K447 位の後の前記 1 つまたは複数のアミノ酸残基が、独立して、リジン、プロリン、アルギニン、またはこれらの任意の組合せからなる群から選択される、態様 4、5 から 8、11、13、および 16 から 18 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 20] K447 位の後の前記 1 つまたは複数のアミノ酸残基が、独立して、前記リジンおよび前記プロリンからなる群から選択される、態様 19 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 21] 前記 IgG Fc 領域が、E233 位に前記突然変異を含む、態様 1 から 2 0 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 22] E233 位の前記突然変異が、E233P を含む、態様 21 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 23] 前記 IgG Fc 領域が、L234 位に前記突然変異を含む、態様 1 から 2 2 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 24] L234 位の前記突然変異が、L234A を含む、態様 23 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 25] 前記 IgG Fc 領域が、L235 位に前記突然変異を含む、態様 1 から 2 4 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 26] L235 位の前記突然変異が、L235A を含む、態様 1 から 2 5 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

10

20

30

40

50

[態様 27] 前記 IgG Fc 領域が、G 237 位に前記突然変異を含む、態様 1 から 26 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 28] G 237 位の前記突然変異が、G 237A を含む、態様 27 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 29] 前記 IgG Fc 領域が、M 252 位に前記突然変異を含む、態様 1 から 28 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 30] M 252 位の前記突然変異が、M 252Y を含む、態様 29 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 31] 前記 IgG Fc 領域が、S 254 位に前記突然変異を含む、態様 1 から 30 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 32] S 254 位の前記突然変異が、S 254T を含む、態様 31 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 33] 前記 IgG Fc 領域が、T 256 位に前記突然変異を含む、態様 1 から 32 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 34] T 256 位の前記突然変異が、T 256E を含む、態様 33 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 35] 前記 IgG Fc 領域が、M 428 位に前記突然変異を含む、態様 1 から 34 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 36] M 428 位の前記突然変異が、M 428L を含む、態様 35 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 37] 前記 IgG Fc 領域が、N 434 位に前記突然変異を含む、態様 1 から 36 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 38] N 434 位の前記突然変異が、N 434S または N 434A を含む、態様 37 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 39] 前記 IgG Fc 領域が、T 250 位に前記突然変異を含む、態様 1 から 38 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 40] T 250 位の前記突然変異が、T 250Q を含む、態様 39 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 41] 前記 IgG Fc 領域が、D 265 位に前記突然変異を含む、態様 1 から 40 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 42] D 265 位の前記突然変異が、D 265A を含む、態様 41 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 43] 前記 IgG Fc 領域が、K 322 位に前記突然変異を含む、態様 1 から 42 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 44] K 322 位の前記突然変異が、K 322A を含む、態様 43 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 45] 前記 IgG Fc 領域が、P 331 位に前記突然変異を含む、態様 1 から 44 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 46] P 331 位の前記突然変異が、P 331G を含む、態様 45 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 47] 前記 IgG Fc 領域が、T 250Q および M 428L を含む、態様 1 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 48] 前記 IgG Fc 領域が、M 428L を含む、態様 1 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 49] 前記 IgG Fc 領域が、M 428L および N 434S を含む、態様 1 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 50] 前記 IgG Fc 領域が、N 434A を含む、態様 1 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 51] 前記 IgG Fc 領域が、L 234A、L 235A、および G 237A を含む、態様 1 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

10

20

30

40

50

[態様 52] 前記 IgG Fc 領域が、L 2 3 4 A、L 2 3 5 A、G 2 3 7 A、および P 3 3 1 G を含む、態様 1 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 53] 前記 IgG Fc 領域が、L 2 3 4 A、L 2 3 5 A、G 2 3 7 A、N 2 9 7 C、および P 3 3 1 G を含む、態様 1 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 54] 前記 IgG Fc 領域が、L 2 3 4 A、L 2 3 5 A、G 2 3 7 A、K 3 2 2 A、および P 3 3 1 G を含む、態様 1 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 55] 前記 IgG Fc 領域が、E 2 3 3 P、L 2 3 4 A、L 2 3 5 A、G 2 3 7 A、および P 3 3 1 G を含む、態様 1 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 56] 前記 IgG Fc 領域が、E 2 3 3 P、L 2 3 4 A、L 2 3 5 A、G 2 3 7 A、および N 2 9 7 C を含む、態様 1 に記載の抗体薬物コンジュゲート。 10

[態様 57] 前記 IgG Fc 領域が、E 2 3 3 P、L 2 3 4 A、L 2 3 5 A、G 2 3 7 A、および N 2 9 7 C を含む、態様 1 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 58] 前記 IgG Fc 領域が、L 2 3 4 A、L 2 3 5 A、G 2 3 7 A、N 2 9 7 C、K 3 2 2 A、および P 3 3 1 G を含む、態様 1 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 59] 前記 IgG Fc 領域が、E 2 3 3 P、L 2 3 4 A、L 2 3 5 A、G 2 3 7 A、D 2 6 5 A、N 2 9 7 C、K 3 2 2 A、および P 3 3 1 G を含む、態様 1 に記載の抗体薬物コンジュゲート。 20

[態様 60] 前記 IgG Fc 領域が、E 2 3 3 P、L 2 3 4 A、L 2 3 5 A、G 2 3 7 A、D 2 6 5 A、N 2 9 7 C、K 3 2 2 A、および P 3 3 1 G を含む、態様 1 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 61] 前記 IgG Fc 領域が、E 2 3 3 P および D 2 6 5 A を含む、態様 1 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 62] 前記 IgG Fc 領域が、M 2 5 2 Y、S 2 5 4 T、および T 2 5 6 E を含む、態様 1 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 63] 前記 IgG Fc 領域が、M 2 5 2 Y、S 2 5 4 T、T 2 5 6 E、および N 2 9 7 C を含む、態様 1 に記載の抗体薬物コンジュゲート。 25

[態様 64] 前記 IgG Fc 領域が、K 3 2 2 A および P 3 3 1 G を含み、前記 IgG Fc 領域が、正に帯電した、伸長した C 末端をさらに含み、前記伸長した C 末端が、K 4 4 7 位の後に 1 つまたは複数のアミノ酸残基を含む、態様 1 に記載の抗体薬物コンジュゲート。 30

[態様 65] 前記 IgG Fc 領域が、配列番号 8 7 から 8 8 、 1 3 5 から 1 4 5 、および 1 5 1 から 1 5 3 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、態様 1 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 66] 前記 IgG Fc 領域が、C 1 q との低減または消失した結合を示す、態様 1 から 6 5 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 67] 前記 IgG Fc 領域が、Fc 受容体への低減または消失した結合を示す、態様 1 から 6 6 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 68] 前記抗 TM4SF1 抗体が、低減または消失した ADC C または CDC エフェクター機能を示す、態様 1 から 6 7 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 69] 前記抗 TM4SF1 抗体またはその抗原結合フラグメントが、

(a) 配列番号 8 、 2 0 、 3 2 、 4 4 、 5 6 、 6 8 、 8 0 、 9 6 、 1 1 8 、 1 1 9 、 1 2 0 、または 1 2 1 からなる群から選択される配列に対して少なくとも 7 5 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む CDR 3 ドメイン；配列番号 7 、 1 9 、 3 1 、 4 3 、 5 5 、 6 7 、 7 9 、 9 5 、 1 1 6 、または 1 1 7 からなる群から選択される配列に対して少なくとも 7 5 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む CDR 2 ドメイン；および配列番号 6 、 1 8 、 3 0 、 4 2 、 5 4 、 6 6 、 7 8 、 9 4 、または 1 1 5 からなる群から選択される配列に対して少なくとも 7 5 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む CDR 1 ドメインを含む重鎖；ならびに

(b) 配列番号 1 4 、 2 6 、 3 8 、 5 0 、 6 2 、 7 4 、 8 6 、 1 1 0 、または 1 2 9 からなる群から選択される配列に対して少なくとも 7 5 % の同一性を有するアミノ酸配列を

10

20

30

40

50

含む C D R 3 ドメイン；配列番号 1 3、2 5、3 7、4 9、6 1、7 3、8 5、1 0 9、または 1 2 8 からなる群から選択される配列に対して少なくとも 7 5 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む C D R 2 ドメイン；および配列番号 1 2、2 4、3 6、4 8、6 0、7 2、または 8 4、1 0 7、1 0 8、1 2 4、1 2 5、1 2 6、または 1 2 7 からなる群から選択される配列に対して少なくとも 7 5 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む C D R 1 ドメインを含む軽鎖

を含む、態様 1 から 6 8 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 7 0] 前記重鎖が、配列番号 3、1 5、2 7、3 9、5 1、6 3、7 5、9 0、9 2、1 1 2、1 1 4、1 3 0、または 1 3 2 に対して少なくとも 7 5 % の同一性を有するアミノ酸配列を含み、軽鎖が、配列番号 9、2 1、3 3、4 5、5 7、6 9、8 1、9 7、9 9、1 0 1、1 2 2、1 3 1、または 1 3 3 に対して少なくとも 7 5 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む、態様 6 9 に記載の抗体薬物コンジュゲート。 10

[態様 7 1] 前記重鎖が、配列番号 3、1 5、2 7、3 9、5 1、6 3、7 5、9 0、9 2、1 1 2、1 1 4、1 3 0、または 1 3 2 に記載の配列を含み、前記軽鎖可変ドメインが、配列番号 9、2 1、3 3、4 5、5 7、6 9、8 1、9 7、9 9、1 0 1、1 2 2、1 3 1、または 1 3 3 に記載の配列を含む、態様 7 0 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 7 2] 前記重鎖が、配列番号 8 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 3 ドメイン、配列番号 7 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 2 ドメイン、および配列番号 6 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 1 ドメインを含み、前記軽鎖が、配列番号 1 4 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 3 ドメイン、配列番号 1 3 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 2 ドメイン、および配列番号 1 2 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 1 ドメインを含む、態様 6 9 から 7 1 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。 20

[態様 7 3] 前記重鎖が、配列番号 2 0 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 3 ドメイン、配列番号 1 9 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 2 ドメイン、および配列番号 1 8 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 1 ドメインを含み、前記軽鎖が、配列番号 2 6 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 3 ドメイン、配列番号 2 5 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 2 ドメイン、および配列番号 2 4 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 1 ドメインを含む、態様 6 9 から 7 1 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 7 4] 前記重鎖が、配列番号 3 2 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 3 ドメイン、配列番号 3 1 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 2 ドメイン、および配列番号 3 0 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 1 ドメインを含み、前記軽鎖が、配列番号 3 8 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 3 ドメイン、配列番号 3 7 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 2 ドメイン、および配列番号 3 6 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 1 ドメインを含む、態様 6 9 から 7 1 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。 30

[態様 7 5] 前記重鎖が、配列番号 4 4 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 3 ドメイン、配列番号 4 3 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 2 ドメイン、および配列番号 4 2 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 1 ドメインを含み、前記軽鎖が、配列番号 5 0 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 3 ドメイン、配列番号 4 9 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 2 ドメイン、および配列番号 4 8 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 1 ドメインを含む、態様 6 9 から 7 1 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。 40

[態様 7 6] 前記重鎖が、配列番号 5 6 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 3 ドメイン、配列番号 5 5 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 2 ドメイン、および配列番号 5 4 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 1 ドメインを含み、前記軽鎖が、配列番号 6 2 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 3 ドメイン、配列番号 6 1 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 2 ドメイン、および配列番号 6 0 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 1 ドメインを含む、態様 6 9 から 7 1 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 7 7] 前記重鎖が、配列番号 6 8 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 3 ドメイン、配列番号 6 7 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 2 ドメイン、および配列番号 6 6 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 1 ドメインを含み、前記軽鎖が、配列番号 7 4 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 3 ドメイン、配列番号 7 3 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 2 ド 50

2 ドメイン、および配列番号 124、配列番号 125、配列番号 126、または配列番号 127 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 1 ドメインを含む、態様 69 から 71 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 86] 前記抗原結合フラグメントが、F a b 、F a b ' 、F (a b ' 2) 、F v 、または s c F v を含む、態様 0 から 85 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 87] 前記治療分子が、小分子、分解剤、核酸分子、C R I S P R - C a s 9 遺伝子編集システム、および脂質ナノ粒子の少なくとも 1 つ、またはこれらの任意の組合せを含む、態様 1 から 85 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 88] 前記治療分子が、V - A T P アーゼ阻害剤、アポトーシス促進剤、B c l 2 阻害剤、M C L 1 阻害剤、H S P 90 阻害剤、I A P 阻害剤、m T o r 阻害剤、微小管安定化剤、微小管不安定化剤、オーリスタチン、ドラスタチン、メイタンシノイド、M e t A P (メチオニンアミノペプチダーゼ) 、タンパク質 C R M 1 の核外移行の阻害剤、D P P I V 阻害剤、プロテアソーム阻害剤、ミトコンドリアにおけるホスホリル転移反応の阻害剤、タンパク質合成阻害剤、キナーゼ阻害剤、C D K 2 阻害剤、C D K 9 阻害剤、キネシン阻害剤、H D A C 阻害剤、D N A 傷害剤、D N A アルキル化剤、D N A インターカレーター、D N A 副溝結合剤、D H F R 阻害剤、核酸、C R I S P R 酵素の少なくとも 1 つ、またはこれらの任意の組合せを含む、態様 1 から 86 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 89] 前記分解剤が、タンパク質分解を誘導する薬剤を含む、態様 87 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 90] タンパク質分解を誘導する前記薬剤が、疎水性タグ、タンパク質分解誘導性キメラ、H S P 90 阻害剤、選択的エストロゲン受容体分解剤 (S E R D) 、および選択的アンドロゲン受容体分解剤 (S A R D) 、またはこれらの任意の組合せを含む、態様 89 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 91] 前記脂質ナノ粒子が、1 つまたは複数の治療分子をカプセル化する、態様 87 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 92] 前記核酸分子が、R N A 分子またはD N A 分子を含む、態様 87 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 93] 前記R N A 分子が、s i R N A 、アンチセンスR N A 、m i R N A 、アンチセンスm i R N A 、アンタゴミル (抗 m i R N A) 、s h R N A 、またはm R N A を含む、態様 92 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 94] 前記抗T M 4 S F 1 抗体またはその抗原結合フラグメントおよび前記治療分子が、一段階または多段階プロトコールにおいてリンカーによってコンジュゲートされる、態様 87 から 93 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 95] 前記リンカーが、切断可能リンカー、切断不能リンカー、親水性リンカー、プロ荷電リンカー、またはジカルボン酸ベースのリンカーを含む、態様 94 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 96] 前記切断可能リンカーが、切断可能な共有結合性または非共有結合性リンカーを含む、態様 95 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 97] 前記リンカーが、切断不能な共有結合性または非共有結合性リンカーを含む、態様 94 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 98] 前記切断可能リンカーが、酸不安定性リンカー、プロテアーゼ感受性リンカー、光解離性リンカー、またはジスルフィド含有リンカーを含む、態様 95 または 96 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 99] 前記リンカーが、システインリンカーまたは非システインリンカーを含む、態様 94 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 100] 前記非システインリンカーが、リジンリンカーを含む、態様 99 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 101] 前記リンカーが、M C (6 - マレイミドカブロイル) 、M C C (マレイミドメチルシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート) 、M P (マレイミドプロパノイル) 、

10

20

30

40

50

v a l - c i t (バリン - シトルリン) 、 v a l - a l a (バリン - アラニン) 、 a l a - p h e (アラニン - フェニルアラニン) 、 P A B (p - アミノベンジルオキシカルボニル) 、 S P P (N - スクシンイミジル 4 - (2 - ピリジルチオ) ペンタノエート) 、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 4 - (ピリジン - 2 - イルチオ) ヘキサノエート 、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 5 - メチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルチオ) ヘキサノエート 、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 5 - メチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルチオ) ヘキサノエート 、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 5 - メチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルチオ) ヘブタノエート 、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 5 - エチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルチオ) ヘブタノエート 、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 4 - シクロプロピル - 4 - (ピリジン - 2 - イルチオ) ブタノエート 、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 4 - シクロプロチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルチオ) ブタノエート 、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 4 - シクロペンチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルチオ) ブタノエート 、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 4 - シクロヘキシル - 4 - (ピリジン - 2 - イルチオ) ブタノエート 、 S M C C (N - スクシンイミジル 4 - (N - マレイミドメチル) シクロヘキサン - 1 カルボキシレート) 、 または S I A B (N - スクシンイミジル (4 - ヨードアセチル) アミノベンゾエート) を含む、 態様 94 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 102] 前記リンカーが、 架橋試薬に由来し、 架橋試薬が、 N - スクシンイミジル - 3 - (2 - ピリジルジチオ) プロピオネート (S P D P) 、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 3 - シクロプロピル - 3 - (ピリジン - 2 - イルジスルファニル) プロパノエート 、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 3 - シクロプロチル - 3 - (ピリジン - 2 - イルジスルファニル) プロパノエート 、 N - スクシンイミジル 4 - (2 - ピリジルジチオ) ペンタノエート (S P P) 、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 4 - シクロプロピル - 4 - (ピリジン - 2 - イルジスルファニル) ブタノエート 、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 4 - シクロプロチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルジスルファニル) ブタノエート 、 N - スクシンイミジル 4 - (2 - ピリジルジチオ) ブタノエート (S P D B) 、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 4 - シクロプロピル - 4 - (ピリジン - 2 - イルジスルファニル) ブタノエート 、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 4 - シクロプロチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルジスルファニル) ブタノエート 、 N - スクシンイミジル - 4 - (2 - ピリジルジチオ) - 2 - スルホ - ブタノエート (スルホ - S P D B) 、 N - スクシンイミジル ヨードアセテート (S I A) 、 N - スクシンイミジル (4 - ヨードアセチル) アミノベンゾエート (S I A B) 、 マレイミド P E G N H S 、 N - スクシンイミジル 4 - (マレイミドメチル) シクロヘキサンカルボキシレート (S M C C) 、 N - スルホスクシンイミジル 4 - (マレイミドメチル) シクロヘキサンカルボキシレート (スルホ - S M C C) 、 または 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 17 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 5 , 8 , 11 , 14 - テトラオキソ - 4 , 7 , 10 , 13 - テトラアザヘプタデカン - 1 - オエート (C X 1 - 1) を含む、 態様 94 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 103] (i) 抗 T M 4 S F 1 抗体またはその抗原結合フラグメントおよび (ii) 治療分子を含む抗体薬物コンジュゲートであって、 前記抗 T M 4 S F 1 抗体またはその抗原結合フラグメントが、 K a b a t に記載されるように E U インデックスにより番号付けられた場合、 S 228 、 F 234 、 L 235 、 G 237 、 P 238 、 F 243 、 T 250 、 M 252 、 S 254 、 T 256 、 E 258 、 D 259 、 V 264 、 D 265 、 K 288 、 T 299 、 T 307 、 V 308 、 Q 311 、 K 322 、 L 328 、 P 329 、 A 330 、 P 331 、 T 356 、 K 370 、 A 378 、 R 409 、 V 427 、 M 428 、 H 433 、 N 434 、 H 435 、 および N 297 からなる群から選択される 1 つまたは複数の位置における突然変異を含むヒト I g G 4 F c 領域を含む、 抗体薬物コンジュゲート。

[態様 104] 前記ヒト I G 4 F c 領域が、 N 297 位に前記突然変異を含む、 態様 103 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 105] N 297 位の前記突然変異が、 N 297 C を含む、 態様 104 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

10

20

30

40

50

[態様 106] 前記ヒト Ig G4 Fc 領域が、正に帶電した、伸長した C 末端をさらに含み、前記伸長した C 末端が、Kabat に記載されるように EU インデックスにより番号付けられた場合、K447 位の後に 1 つまたは複数のアミノ酸残基を含む、態様 103 から 105 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 107] (i) 抗 TM4SF1 抗体またはその抗原結合フラグメントおよび (ii) 治療分子を含む抗体薬物コンジュゲートであって、前記抗 TM4SF1 抗体またはその抗原結合フラグメントが、正に帶電した、伸長した C 末端を含むヒト Ig G4 Fc 領域を含み、前記伸長した C 末端が、Kabat に記載されるように EU インデックスにより番号付けられた場合、K447 位の後に 1 つまたは複数のアミノ酸残基を含む、抗体薬物コンジュゲート。

10

[態様 108] 前記ヒト Ig G4 Fc 領域が、Kabat に記載されるように EU インデックスにより番号付けられた場合、S228、F234、L235、G237、P238、F243、T250、M252、S254、T256、E258、D259、V264、D265、K288、T299、T307、V308、Q311、K322、L328、P329、A330、P331、T356、K370、A378、R409、V427、M428、H433、N434、H435、および N297 からなる群から選択される 1 つまたは複数の位置における突然変異をさらに含む、態様 107 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 109] 前記ヒト Ig G4 Fc 領域が、N297 位に前記突然変異を含む、態様 107 または 108 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

20

[態様 110] N297 位の前記突然変異が、N297C を含む、態様 109 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 111] (i) 抗 TM4SF1 抗体またはその抗原結合フラグメントおよび (ii) 治療分子を含む抗体薬物コンジュゲートであって、前記抗 TM4SF1 抗体またはその抗原結合フラグメントが、Kabat に記載されるように EU インデックスにより番号付けられた場合、N297 位にシステイン残基を含むヒト Ig G4 Fc 領域を含む、抗体薬物コンジュゲート。

[態様 112] 前記ヒト Ig G4 Fc 領域が、Kabat に記載されるように EU インデックスにより番号付けられた場合、S228、F234、L235、G237、P238、F243、T250、M252、S254、T256、E258、D259、V264、D265、K288、T299、T307、V308、Q311、K322、L328、P329、A330、P331、T356、K370、A378、R409、V427、M428、H433、N434、および H435 からなる群から選択される 1 つまたは複数の位置における突然変異をさらに含む、態様 111 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

30

[態様 113] 前記ヒト Ig G4 Fc 領域が、正に帶電した、伸長した C 末端をさらに含み、前記伸長した C 末端が、Kabat に記載されるように EU インデックスにより番号付けられた場合、K447 位の後に 1 つまたは複数のアミノ酸残基を含む、態様 111 または態様 112 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 114] (i) 抗 TM4SF1 抗体またはその抗原結合フラグメントおよび (ii) 治療分子を含む抗体薬物コンジュゲートであって、前記抗 TM4SF1 抗体またはその抗原結合フラグメントが、Kabat に記載されるように EU インデックスにより番号付けられた場合、N297 位におけるシステイン残基ならびに S228、F234、L235、G237、P238、F243、T250、M252、S254、T256、E258、D259、V264、D265、K288、T299、T307、V308、Q311、K322、L328、P329、A330、P331、T356、K370、A378、R409、V427、M428、H433、N434、および H435 からなる群から選択される 1 つまたは複数の位置における突然変異を含むヒト Ig G4 Fc 領域を含む、抗体薬物コンジュゲート。

40

[態様 115] 前記ヒト Ig G4 Fc 領域が、正に帶電した、伸長した C 末端をさらに

50

含み、前記伸長したC末端が、Kabatに記載されるようにEUインデックスにより番号付けられた場合、K447位の後に1つまたは複数のアミノ酸残基を含む、態様114に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様116] (i) 抗TM4SF1抗体またはその抗原結合フラグメントおよび(ii) 治療分子を含む抗体薬物コンジュゲートであって、前記抗TM4SF1抗体またはその抗原結合フラグメントが、Kabatに記載されるようにEUインデックスにより番号付けられた場合、N297位にシステイン残基を含むヒトIgG4Fc領域を含み、前記抗体薬物コンジュゲートが、1以上の薬物対抗体比(DAR)を含む、抗体薬物コンジュゲート。

[態様117] 前記ヒトIgG4Fc領域が、Kabatに記載されるようにEUインデックスにより番号付けられた場合、S228、F234、L235、G237、P238、F243、T250、M252、S254、T256、E258、D259、V264、D265、K288、T299、T307、V308、Q311、K322、L328、P329、A330、P331、T356、K370、A378、R409、V427、M428、H433、N434、およびH435からなる群から選択される1つまたは複数の位置における突然変異をさらに含む、態様116に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様118] 前記ヒトIgG4Fc領域が、正に帯電した、伸長したC末端をさらに含み、前記伸長したC末端が、Kabatに記載されるようにEUインデックスにより番号付けられた場合、K447位の後に1つまたは複数のアミノ酸残基を含む、態様116または117に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様119] (i) 抗TM4SF1抗体またはその抗原結合フラグメントおよび(ii) 治療分子を含む抗体薬物コンジュゲートであって、前記抗TM4SF1抗体またはその抗原結合フラグメントが、N297位におけるシステイン残基ならびに正に帯電した、伸長したC末端を含むヒトIgG4Fc領域を含み、前記伸長したC末端が、K447位の後に1つまたは複数のアミノ酸残基を含み、番号付けがKabatに記載されるようにEUインデックスに従う、抗体薬物コンジュゲート。

[態様120] 前記ヒトIgG4Fc領域が、Kabatに記載されるようにEUインデックスにより番号付けられた場合、S228、F234、L235、G237、P238、F243、T250、M252、S254、T256、E258、D259、V264、D265、K288、T299、T307、V308、Q311、K322、L328、P329、A330、P331、T356、K370、A378、R409、V427、M428、H433、N434、およびH435からなる群から選択される1つまたは複数の位置における突然変異をさらに含む、態様119に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様121] K447位の後の前記1つまたは複数のアミノ酸残基が、独立して、リジン、プロリン、アルギニン、またはこれらの任意の組合せからなる群から選択される、態様106から110、113、115、118から120のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様122] K447位の後の前記1つまたは複数のアミノ酸残基が、独立して、前記リジンおよび前記プロリンからなる群から選択される、態様121に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様123] 前記ヒトIgG4Fc領域が、S228位に前記突然変異を含む、態様103から106、108から110、112から115、117から118、および120から122のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様124] S228位の前記突然変異が、S228Pを含む、態様123に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様125] 前記ヒトIgG4Fc領域が、F234位に前記突然変異を含む、態様92から95、97から99、101から104、106から107、および109から113のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

10

20

30

40

50

[態様 126] F 234 位の前記突然変異が、F 234A を含む、態様 114 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 127] 前記ヒト IgG4 Fc 領域が、L 235 位に前記突然変異を含む、態様 103 から 106、108 から 110、112 から 115、117 から 118、および 120 から 126 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 128] L 235 位の前記突然変異が、L 235E を含む、態様 127 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 129] 前記ヒト IgG4 Fc 領域が、S 228P および L 235E を含む、態様 128 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 130] 前記ヒト IgG4 Fc 領域が、S 228P、L 235E、および N 297C を含む、態様 129 に記載の抗体薬物コンジュゲート。 10

[態様 131] 前記ヒト IgG4 Fc 領域が、S 228P、F 234A、L 235E、および N 297C を含む、態様 130 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 132] 前記ヒト IgG4 Fc 領域が、S 228P、L 235E、および N 297C を含み、前記ヒト IgG4 Fc 領域が、正に帯電した、伸長した C 末端をさらに含み、前記伸長した C 末端が、K 447 位の後に 1 つまたは複数のアミノ酸残基を含む、態様 130 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 133] 前記ヒト IgG4 Fc 領域が、M 428L および N 434S を含む、態様 103 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 134] 前記ヒト IgG4 Fc 領域が、L 235 および F 234 に突然変異を含む、態様 103 に記載の抗体薬物コンジュゲート。 20

[態様 135] 前記ヒト IgG4 Fc 領域が、L 328、A 330、および T 299 位に突然変異を含む、態様 103 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 136] 前記ヒト IgG4 Fc 領域が、S 228P、F 234A、L 235A、G 237A、および P 238S を含む、態様 103 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 137] 前記ヒト IgG4 Fc 領域が、F 243A および V 264A を含む、態様 103 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 138] 前記ヒト IgG4 Fc 領域が、S 228P および L 235A を含む、態様 103 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 139] 前記ヒト IgG4 Fc 領域が、M 252Y および M 428L；D 259I および V 308F；または N 434S を含む、態様 103 に記載の抗体薬物コンジュゲート。 30

[態様 140] 前記ヒト IgG4 Fc 領域が、T 307Q および N 434S；M 428L および V 308F；Q 311V および N 434S；H 433K および N 434F；E 258F および V 427T；または T 256D、Q 311V、および A 378V を含む、態様 103 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 141] 前記ヒト IgG4 Fc 領域が、以下の特性：(i) C 1q との低減または消失した結合；(ii) Fc 受容体への低減または消失した結合；および (iii) 低減または消失した ADC C または CDC エフェクター機能の 1 つまたは複数を含む、態様 103 から 140 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。 40

[態様 142] 前記抗 TM4SF1 抗体またはその抗原結合フラグメントが、

(a) 配列番号 8、20、32、44、56、68、80、96、118、119、120、または 121 からなる群から選択される配列に対して少なくとも 75% の同一性を有するアミノ酸配列を含む CDR3 ドメイン；配列番号 7、19、31、43、55、67、79、95、116、または 117 からなる群から選択される配列に対して少なくとも 75% の同一性を有するアミノ酸配列を含む CDR2 ドメイン；および配列番号 6、18、30、42、54、66、78、94、または 115 からなる群から選択される配列に対して少なくとも 75% の同一性を有するアミノ酸配列を含む CDR1 ドメインを含む重鎖；ならびに

(b) 配列番号 14、26、38、50、62、74、86、110、または 129 か 50

らなる群から選択される配列に対して少なくとも 75% の同一性を有するアミノ酸配列を含む CDR3 ドメイン；配列番号 13、25、37、49、61、73、85、109、または 128 からなる群から選択される配列に対して少なくとも 75% の同一性を有するアミノ酸配列を含む CDR2 ドメイン；および配列番号 12、24、36、48、60、72、または 84、107、108、124、125、126、または 127 からなる群から選択される配列に対して少なくとも 75% の同一性を有するアミノ酸配列を含む CDR1 ドメインを含む軽鎖

を含む、態様 103 から 141 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 143] 前記重鎖が、配列番号 8 に記載のアミノ酸配列を含む CDR3 ドメイン、配列番号 7 に記載のアミノ酸配列を含む CDR2 ドメイン、および配列番号 6 に記載のアミノ酸配列を含む CDR1 ドメインを含み、前記軽鎖が、配列番号 14 に記載のアミノ酸配列を含む CDR3 ドメイン、配列番号 13 に記載のアミノ酸配列を含む CDR2 ドメイン、および配列番号 12 に記載のアミノ酸配列を含む CDR1 ドメインを含む、態様 142 に記載の抗体薬物コンジュゲート。
10

[態様 144] 前記重鎖が、配列番号 20 に記載のアミノ酸配列を含む CDR3 ドメイン、配列番号 19 に記載のアミノ酸配列を含む CDR2 ドメイン、および配列番号 18 に記載のアミノ酸配列を含む CDR1 ドメインを含み、前記軽鎖が、配列番号 26 に記載のアミノ酸配列を含む CDR3 ドメイン、配列番号 25 に記載のアミノ酸配列を含む CDR2 ドメイン、および配列番号 24 に記載のアミノ酸配列を含む CDR1 ドメインを含む、態様 142 に記載の抗体薬物コンジュゲート。
20

[態様 145] 前記重鎖が、配列番号 32 に記載のアミノ酸配列を含む CDR3 ドメイン、配列番号 31 に記載のアミノ酸配列を含む CDR2 ドメイン、および配列番号 30 に記載のアミノ酸配列を含む CDR1 ドメインを含み、前記軽鎖が、配列番号 38 に記載のアミノ酸配列を含む CDR3 ドメイン、配列番号 37 に記載のアミノ酸配列を含む CDR2 ドメイン、および配列番号 36 に記載のアミノ酸配列を含む CDR1 ドメインを含む、態様 142 に記載の抗体薬物コンジュゲート。
20

[態様 146] 前記重鎖が、配列番号 44 に記載のアミノ酸配列を含む CDR3 ドメイン、配列番号 43 に記載のアミノ酸配列を含む CDR2 ドメイン、および配列番号 42 に記載のアミノ酸配列を含む CDR1 ドメインを含み、前記軽鎖が、配列番号 50 に記載のアミノ酸配列を含む CDR3 ドメイン、配列番号 49 に記載のアミノ酸配列を含む CDR2 ドメイン、および配列番号 48 に記載のアミノ酸配列を含む CDR1 ドメインを含む、態様 142 に記載の抗体薬物コンジュゲート。
30

[態様 147] 前記重鎖が、配列番号 56 に記載のアミノ酸配列を含む CDR3 ドメイン、配列番号 55 に記載のアミノ酸配列を含む CDR2 ドメイン、および配列番号 54 に記載のアミノ酸配列を含む CDR1 ドメインを含み、前記軽鎖が、配列番号 62 に記載のアミノ酸配列を含む CDR3 ドメイン、配列番号 61 に記載のアミノ酸配列を含む CDR2 ドメイン、および配列番号 60 に記載のアミノ酸配列を含む CDR1 ドメインを含む、態様 142 に記載の抗体薬物コンジュゲート。
30

[態様 148] 前記重鎖が、配列番号 68 に記載のアミノ酸配列を含む CDR3 ドメイン、配列番号 67 に記載のアミノ酸配列を含む CDR2 ドメイン、および配列番号 66 に記載のアミノ酸配列を含む CDR1 ドメインを含み、前記軽鎖が、配列番号 74 に記載のアミノ酸配列を含む CDR3 ドメイン、配列番号 73 に記載のアミノ酸配列を含む CDR2 ドメイン、および配列番号 72 に記載のアミノ酸配列を含む CDR1 ドメインを含む、態様 142 に記載の抗体薬物コンジュゲート。
40

[態様 149] 前記重鎖が、配列番号 80 に記載のアミノ酸配列を含む CDR3 ドメイン、配列番号 79 に記載のアミノ酸配列を含む CDR2 ドメイン、および配列番号 78 に記載のアミノ酸配列を含む CDR1 ドメインを含み、前記軽鎖が、配列番号 86 に記載のアミノ酸配列を含む CDR3 ドメイン、配列番号 85 に記載のアミノ酸配列を含む CDR2 ドメイン、および配列番号 84 に記載のアミノ酸配列を含む CDR1 ドメインを含む、態様 142 に記載の抗体薬物コンジュゲート。
50

[態様 150] 前記重鎖が、配列番号 96 に記載のアミノ酸配列を含む CDR3 ドメイン、配列番号 95 に記載のアミノ酸配列を含む CDR2 ドメイン、および配列番号 94 に記載のアミノ酸配列を含む CDR1 ドメインを含み、前記軽鎖が、配列番号 110 に記載のアミノ酸配列を含む CDR3 ドメイン、配列番号 109 に記載のアミノ酸配列を含む CDR2 ドメイン、および配列番号 107 に記載のアミノ酸配列を含む CDR1 ドメインを含む、態様 142 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 151] 前記重鎖が、配列番号 96 に記載のアミノ酸配列を含む CDR3 ドメイン、配列番号 95 に記載のアミノ酸配列を含む CDR2 ドメイン、および配列番号 94 に記載のアミノ酸配列を含む CDR1 ドメインを含み、前記軽鎖が、配列番号 110 に記載のアミノ酸配列を含む CDR3 ドメイン、配列番号 109 に記載のアミノ酸配列を含む CDR2 ドメイン、および配列番号 108 に記載のアミノ酸配列を含む CDR1 ドメインを含む、態様 142 に記載の抗体薬物コンジュゲート。
10

[態様 152] 前記重鎖が、配列番号 118 に記載のアミノ酸配列を含む CDR3 ドメイン、配列番号 116 に記載のアミノ酸配列を含む CDR2 ドメイン、および配列番号 115 に記載のアミノ酸配列を含む CDR1 ドメインを含み、前記軽鎖が、配列番号 129 に記載のアミノ酸配列を含む CDR3 ドメイン、配列番号 128 に記載のアミノ酸配列を含む CDR2 ドメイン、および配列番号 124 に記載のアミノ酸配列を含む CDR1 ドメインを含む、態様 142 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 153] 前記重鎖が、配列番号 118、配列番号 119、配列番号 120、または配列番号 121 に記載のアミノ酸配列を含む CDR3 ドメイン、配列番号 116 または配列番号 117 に記載のアミノ酸配列を含む CDR2 ドメイン、および配列番号 115 に記載のアミノ酸配列を含む CDR1 ドメインを含み、前記軽鎖が、配列番号 129 に記載のアミノ酸配列を含む CDR3 ドメイン、配列番号 128 に記載のアミノ酸配列を含む CDR2 ドメイン、および配列番号 124、配列番号 125、配列番号 126、または配列番号 127 に記載のアミノ酸配列を含む CDR1 ドメインを含む、態様 142 に記載の抗体薬物コンジュゲート。
20

[態様 154] 前記重鎖が、配列番号 3、15、27、39、51、63、75、90、92、112、または 114 に対して少なくとも 75% の同一性を有するアミノ酸配列を含み、軽鎖が、配列番号 9、21、33、45、57、69、81、97、99、101、または 122 に対して少なくとも 75% の同一性を有するアミノ酸配列を含む、態様 142 から 153 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。
30

[態様 155] 前記重鎖が、配列番号 3、15、27、39、51、63、75、90、92、112、114、130、または 132 に記載のアミノ酸配列を含み、前記軽鎖が、配列番号 9、21、33、45、57、69、81、97、99、101、122、131、または 133 に記載のアミノ酸配列を含む、態様 154 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 156] 前記ヒト IgG4 Fc 領域を含む前記抗 TM4SF1 抗体またはその抗原結合フラグメントが、配列番号 146 から 150、および 154 から 155 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、態様 103 から 155 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。
40

[態様 157] 前記抗原結合フラグメントが、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、または scFv を含む、態様 103 から 156 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 158] 前記治療分子が、小分子、分解剤、核酸分子、CRISPR-Cas9 遺伝子編集システム、および脂質ナノ粒子の少なくとも 1 つ、またはこれらの任意の組合せを含む、態様 103 から 157 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 159] 前記治療分子が、V-ATP アーゼ阻害剤、アポトーシス促進剤、Bcl2 阻害剤、MCL1 阻害剤、HSP90 阻害剤、IAP 阻害剤、mTOR 阻害剤、微小管安定化剤、微小管不安定化剤、オーリスタチン、ドラスタチン、メイタンシノイド、MetAP (メチオニンアミノペプチダーゼ)、タンパク質 CRM1 の核外移行の阻害剤、D
50

P P I V 阻害剤、プロテアソーム阻害剤、ミトコンドリアにおけるホスホリル転移反応の阻害剤、タンパク質合成阻害剤、キナーゼ阻害剤、C D K 2 阻害剤、C D K 9 阻害剤、キネシン阻害剤、H D A C 阻害剤、D N A 傷害剤、D N A アルキル化剤、D N A インターカレーター、D N A 副溝結合剤、D H F R 阻害剤、核酸、C R I S P R 酵素の少なくとも 1 つ、またはこれらの任意の組合せを含む、態様 1 0 3 から 1 5 8 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 1 6 0] 前記分解剤が、タンパク質分解を誘導する薬剤を含む、態様 1 5 8 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 1 6 1] タンパク質分解を誘導する前記薬剤が、疎水性タグ、タンパク質分解誘導性キメラ、H S P 9 0 阻害剤、選択的エストロゲン受容体分解剤（S E R D）、選択的アンドロゲン受容体分解剤（S A R D）、またはこれらの任意の組合せを含む、態様 1 6 0 に記載の抗体薬物コンジュゲート。 10

[態様 1 6 2] 前記脂質ナノ粒子が、1 つまたは複数の治療分子をカプセル化する、態様 1 5 8 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 1 6 3] 前記核酸分子が、R N A 分子またはD N A 分子を含む、態様 1 5 8 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 1 6 4] 前記R N A 分子が、s i R N A、アンチセンスR N A、m i R N A、アンチセンスm i R N A、アンタゴミル（抗m i R N A）、s h R N A、またはm R N A を含む、態様 1 6 3 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 1 6 5] 前記抗T M 4 S F 1 抗体またはその抗原結合フラグメントおよび前記治療分子が、一段階または多段階プロトコールにおいてリンカーによってコンジュゲートされる、態様 1 5 8 から 1 6 4 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。 20

[態様 1 6 6] 前記リンカーが、切断可能リンカー、切断不能リンカー、親水性リンカー、プロ荷電リンカー、またはジカルボン酸ベースのリンカーを含む、態様 1 6 5 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 1 6 7] 前記切断可能リンカーが、切断可能な共有結合性または非共有結合性リンカーを含む、態様 1 6 6 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 1 6 8] 前記リンカーが、切断不能な共有結合性または非共有結合性リンカーを含む、態様 1 6 5 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 1 6 9] 前記切断可能リンカーが、酸不安定性リンカー、プロテアーゼ感受性リンカー、光解離性リンカー、またはジスルフィド含有リンカーを含む、態様 1 6 6 または 1 6 7 に記載の抗体薬物コンジュゲート。 30

[態様 1 7 0] 前記リンカーが、システインリンカーまたは非システインリンカーを含む、態様 1 6 5 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 1 7 1] 前記非システインリンカーが、リジンリンカーを含む、態様 1 7 0 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 1 7 2] 前記リンカーが、M C (6 - マレイミドカブロイル)、M C C (マレイミドメチルシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート)、M P (マレイミドプロパノイル)、v a l - c i t (バリン - シトルリン)、v a l - a l a (バリン - アラニン)、a l a - p h e (アラニン - フェニルアラニン)、P A B (p - アミノベンジルオキシカルボニル)、S P P (N - スクシンイミジル 4 - (2 - ピリジルチオ) ペンタノエート)、2 , 40

5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 4 - (ピリジン - 2 - イルチオ) ヘキサノエート、2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 5 - (ピリジン - 2 - イルチオ) ヘキサノエート、

2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 5 - メチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルチオ) ヘキサノエート、2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 5 - メチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルチオ) ヘプタノエート、2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 5 - エチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルチオ) ヘプタノエート、2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 4 - シクロプロピル - 4 - (ピリジン - 2 - イルチオ) ブタノエート、2 , 5 - ジ

オキソピロリジン - 1 - イル 4 - シクロプロチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルチオ) ブタノエート、2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 4 - シクロペンチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルチオ) ブタノエート、2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 4 - シクロ

ヘキシル - 4 - (ピリジン - 2 - イルチオ) ブタノエート、 S M C C (N - スクシンイミジル 4 - (N - マレイミドメチル) シクロヘキサン - 1 カルボキシレート) 、または S I A B (N - スクシンイミジル (4 - ヨードアセチル) アミノベンゾエート) を含む、 態様 165 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 173] 前記リンカーが、 架橋試薬に由来し、 架橋試薬が、 N - スクシンイミジル - 3 - (2 - ピリジルジチオ) プロピオネート (S P D P) 、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 3 - シクロプロピル - 3 - (ピリジン - 2 - イルジスルファニル) プロパノエート、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 3 - シクロブチル - 3 - (ピリジン - 2 - イルジスルファニル) プロパノエート、 N - スクシンイミジル 4 - (2 - ピリジルジチオ) ペンタノエート (S P P) 、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 4 - シクロプロピル - 4 - (ピリジン - 2 - イルジスルファニル) ブタノエート、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 4 - シクロブチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルジスルファニル) ブタノエート、 N - スクシンイミジル 4 - (2 - ピリジルジチオ) ブタノエート (S P D B) 、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 4 - シクロプロピル - 4 - (ピリジン - 2 - イルジスルファニル) ブタノエート、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 4 - シクロブチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルジスルファニル) ブタノエート、 N - スクシンイミジル - 4 - (2 - ピリジルジチオ) - 2 - スルホ - ブタノエート (スルホ - S P D B) 、 N - スクシンイミジル ヨードアセテート (S I A) 、 N - スクシンイミジル (4 - ヨードアセチル) アミノベンゾエート (S I A B) 、 マレイミド P E G N H S 、 N - スクシンイミジル 4 - (マレイミドメチル) シクロヘキサンカルボキシレート (S M C C) 、 N - スルホスクシンイミジル 4 - (マレイミドメチル) シクロヘキサンカルボキシレート (スルホ - S M C C) 、 または 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 17 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 5 , 8 , 11 , 14 - テトラオキソ - 4 , 7 , 10 , 13 - テトラアザヘプタデカン - 1 - オエート (C X 1 - 1) を含む、 態様 165 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 174] 対象における疾患または障害を処置または予防する方法であって、 疾患または障害が、 異常な内皮細胞 (E C) - 細胞相互作用を特徴とし、 前記方法が、 態様 1 から 102 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲートを対象に投与するステップを含む、 方法。

[態様 175] 対象における疾患または障害を処置または予防する方法であって、 疾患または障害が、 異常な内皮細胞 (E C) - 細胞相互作用を特徴とし、 前記方法が、 態様 103 から 173 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲートを対象に投与するステップを含む、 方法。

[態様 176] E C - 細胞相互作用が、 E C - 間葉幹細胞、 E C - 線維芽細胞、 E C - 平滑筋細胞、 E C - 腫瘍細胞、 E C - 白血球、 E C - 脂肪細胞、 および E C - 神経細胞相互作用の 1 つまたは複数を含む、 態様 174 または 175 に記載の方法。

[態様 177] 疾患または障害が、 炎症性疾患またはがんを含む、 態様 174 から 176 のいずれかに記載の方法。

[態様 178] 対象における炎症を処置または予防する方法であって、 態様 1 から 102 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲートを対象に投与するステップを含む、 方法。

[態様 179] 対象における炎症を処置または予防する方法であって、 態様 103 から 173 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲートを対象に投与するステップを含む、 方法。

[態様 180] 対象における転移を処置または予防する方法であって、 態様 1 から 102 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲートを対象に投与するステップを含み、 対象が、 がんからの部分または完全寛解にある、 方法。

[態様 181] 対象における転移を処置または予防する方法であって、 態様 103 から 173 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲートを対象に投与するステップを含み、 対象が、 がんからの部分または完全寛解にある、 方法。

[態様 182] 高い転移リスクを伴うがんを有する対象を処置する方法であって、 態様 1

10

20

30

40

50

から 102 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲートを、高い転移リスクを伴うがんを有する対象に投与するステップを含む、方法。

[態様 183] 高い転移リスクを伴うがんを有する対象を処置する方法であって、態様 103 から 173 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲートを、高い転移リスクを伴うがんを有する対象に投与するステップを含む、方法。

[態様 184] がんを有する対象における転移を処置または予防する方法であって、態様 1 から 102 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲートを、がんを有する対象に投与するステップを含む、方法。

[態様 185] がんを有する対象における転移を処置または予防する方法であって、態様 103 から 173 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲートを、がんを有する対象に投与するステップを含む、方法。 10

[態様 186] 対象が、転移を誘発する可能性がある処置を受けている、態様 180 から 185 のいずれかに記載の方法。

[態様 187] 処置が、外科手術、放射線処置および化学療法を含む、態様 186 に記載の方法。

[態様 188] 対象が、ヒトである、態様 180 から 187 のいずれかに記載の方法。

[態様 189] がんが、癌腫または肉腫である、態様 177 および態様 180 から 188 のいずれかに記載の方法。

[態様 190] 癌腫が、乳がん、肺がん、結腸がん、前立腺がん、膵臓がん、肝臓がん、胃がん、腎臓がん、膀胱がん、子宮がん、子宮頸がん、卵巣がんを含む、態様 189 に記載の方法。 20

[態様 191] 肉腫が、血管肉腫、骨肉腫または軟部組織肉腫を含む、態様 189 に記載の方法。

[態様 192] がんが、膠芽腫である、態様 177 および 180 から 188 のいずれかに記載の方法。

[態様 193] ヒト対象におけるリンパまたは血行性転移を処置または予防する方法であって、態様 1 から 102 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲートをヒト対象に投与するステップを含む、方法。

[態様 194] ヒト対象におけるリンパまたは血行性転移を処置または予防する方法であって、態様 103 から 173 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲートをヒト対象に投与するステップを含む、方法。 30

[態様 195] (i) 態様 1 から 173 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲートおよび (ii) 医薬的に許容される担体を含む医薬組成物。

[態様 196] 改変されたヒト IgG1 Fc 領域を含む抗 TM4SF1 結合タンパク質であって、前記改変されたヒト IgG1 Fc 領域が、Kabat に記載されるように EU インデックスにより番号付けられた場合、E233、L234、L235、G237、M252、S254、T250、T256、D265、N297、K322、P331、M428、および N434 からなる群から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含み、前記抗 TM4SF1 結合タンパク質が、E233、L234、L235、G237、M252、S254、T250、T256、D265、N297、K322、P331、M428、および N434 からなる群から選択されるアミノ酸置換を含まない、その他の点では同一の結合タンパク質と比較して血管の安全性の改善を示す、抗 TM4SF1 結合タンパク質。 40

[態様 197] 改変されたヒト IgG4 Fc 領域を含む抗 TM4SF1 結合タンパク質であって、前記改変されたヒト IgG4 Fc 領域が、Kabat に記載されるように EU インデックスにより番号付けられた場合、S228、F234、L235、G237、P238、F243、T250、M252、S254、T256、E258、D259、V264、D265、K288、T299、T307、V308、Q311、K322、L328、P329、A330、P331、T356、K370、A378、R409、V427、M428、H433、N434、H435、および N297 からなる群から選 50

択される1つまたは複数のアミノ酸置換を含み、前記抗T M 4 S F 1結合タンパク質が、S 2 2 8、F 2 3 4、L 2 3 5、G 2 3 7、P 2 3 8、F 2 4 3、T 2 5 0、M 2 5 2、S 2 5 4、T 2 5 6、E 2 5 8、D 2 5 9、V 2 6 4、D 2 6 5、K 2 8 8、T 2 9 9、T 3 0 7、V 3 0 8、Q 3 1 1、K 3 2 2、L 3 2 8、P 3 2 9、A 3 3 0、P 3 3 1、T 3 5 6、K 3 7 0、A 3 7 8、R 4 0 9、V 4 2 7、M 4 2 8、H 4 3 3、N 4 3 4、H 4 3 5、およびN 2 9 7からなる群から選択されるアミノ酸置換を含まない、その他の点では同一の結合タンパク質と比較して血管の安全性の改善を示す、抗T M 4 S F 1結合タンパク質。

[態様 1 9 8] 改変されたヒトI g G 1 F c 領域が、K a b a tに記載されるようにE Uインデックスにより番号付けられた場合、T 2 5 0、M 2 5 2、S 2 5 4、T 2 5 6、M 4 2 8、およびN 4 3 4からなる群から選択される1つまたは複数の位置における突然変異を含む、態様 1 9 6 に記載の抗T M 4 S F 1結合タンパク質。 10

[態様 1 9 9] 改変されたヒトI g G 1 F c 領域が、K a b a tに記載されるようにE Uインデックスにより番号付けられた場合、T 2 5 0 Q、M 2 5 2 Y、S 2 5 4 T、T 2 5 6 E、M 4 2 8 L、およびN 4 3 4 Sからなる群から選択される突然変異を含む、態様 1 9 8 に記載の抗T M 4 S F 1結合タンパク質。

[態様 2 0 0] 改変されたヒトI g G 1 F c 領域が、突然変異T 2 5 0 QおよびM 4 2 8 Lを含む、態様 1 9 8 に記載の抗T M 4 S F 1結合タンパク質。

[態様 2 0 1] 改変されたヒトI g G 1 F c 領域が、突然変異M 2 5 2 Y、S 2 5 4 T、およびT 2 5 6 Eを含む、態様 1 9 9 に記載の抗T M 4 S F 1結合タンパク質。 20

[態様 2 0 2] 改変されたヒトI g G 1 F c 領域が、突然変異M 4 2 8 LおよびN 4 3 4 Sを含む、態様 1 9 9 に記載の抗T M 4 S F 1結合タンパク質。

[態様 2 0 3] 改変されたヒトI g G 4 F c 領域が、K a b a tに記載されるようにE Uインデックスにより番号付けられた場合、T 2 5 0、M 4 2 8、およびN 4 3 4からなる群から選択される1つまたは複数の位置における突然変異を含む、態様 1 9 7 に記載の抗T M 4 S F 1結合タンパク質。

[態様 2 0 4] 改変されたヒトI g G 4 F c 領域が、K a b a tに記載されるようにE Uインデックスにより番号付けられた場合、T 2 5 0 Q、M 4 2 8 L、およびN 4 3 4 Sからなる群から選択される突然変異を含む、態様 2 0 3 に記載の抗T M 4 S F 1結合タンパク質。 30

[態様 2 0 5] 改変されたヒトI g G 4 F c 領域が、突然変異T 2 5 0 QおよびM 4 2 8 Lを含む、態様 2 0 4 に記載の抗T M 4 S F 1結合タンパク質。

[態様 2 0 6] 改変されたヒトI g G 4 F c 領域が、M 4 2 8 LおよびN 4 3 4 Sを含む、態様 2 0 4 に記載の抗T M 4 S F 1結合タンパク質。

[態様 2 0 7] 結合タンパク質が、野生型I g G 1 F c またはI g G 4 F cを含む対照抗T M 4 S F 1結合タンパク質と比較した場合、F c R nに対する親和性の増加を示す、態様 1 9 6 から 2 0 6 のいずれかに記載の抗T M 4 S F 1結合タンパク質。

[態様 2 0 8] 抗T M 4 S F 1抗体またはその抗原結合フラグメントを含む、態様 1 9 6 から 2 0 7 のいずれかに記載の抗T M 4 S F 1結合タンパク質。

[態様 2 0 9] 抗T M 4 S F 1抗体またはその抗原結合フラグメントが、治療分子にコンジュゲートされ、前記治療分子が、小分子、分解剤、核酸分子、C R I S P R - C a s 9 遺伝子編集システム、および脂質ナノ粒子の少なくとも1つ、またはこれらの任意の組合せを含む、態様 2 0 8 に記載の抗T M 4 S F 1結合タンパク質。 40

[態様 2 1 0] 態様 1 9 6 から 2 0 9 のいずれかに記載の結合タンパク質を含む医薬組成物。

[態様 2 1 1] 対象における疾患または障害を処置または予防する方法であって、疾患または障害が、異常な内皮細胞(E C) - 細胞相互作用を特徴とし、前記方法が、態様 1 9 6 から 2 0 9 のいずれかに記載の結合タンパク質または態様 2 1 0 に記載の医薬組成物を対象に投与するステップを含む、方法。

[態様 2 1 2] E C - 細胞相互作用が、E C - 間葉幹細胞、E C - 線維芽細胞、E C - 平 50

滑筋細胞、EC - 腫瘍細胞、EC - 白血球、EC - 脂肪細胞、およびEC - 神経細胞相互作用の1つまたは複数を含む、態様211に記載の方法。

[態様213]疾患または障害が、炎症性疾患またはがんを含む、態様211または212に記載の方法。

[態様214] (i) 抗TM4SF1抗体またはその抗原結合フラグメントおよび(ii)治療分子を含む抗体薬物コンジュゲートであって、前記抗TM4SF1抗体またはその抗原結合フラグメントが、Kabatに記載されるようにEUインデックスにより番号付けられた場合、T250、M252、S254、T256、M428、およびN434からなる群から選択される1つまたは複数の位置における突然変異を含むヒトIgG1Fc領域を含む、抗体薬物コンジュゲート。 10

[態様215]ヒトIgG1Fc領域が、Kabatに記載されるようにEUインデックスにより番号付けられた場合、T250Q、M252Y、S254T、T256E、M428L、およびN434Sからなる群から選択される突然変異を含む、態様214に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様216]ヒトIgG1Fc領域が、T250およびM428位に突然変異を含む、態様215に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様217]ヒトIgG1Fc領域が、突然変異T250QおよびM428Lを含む、態様215に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様218]ヒトIgG1Fc領域が、M252、S254、およびT256位に突然変異を含む、態様214に記載の抗体薬物コンジュゲート。 20

[態様219]ヒトIgG1Fc領域が、突然変異M252Y、S254T、およびT256Eを含む、態様218に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様220]ヒトIgG1Fc領域が、M428およびN434位に突然変異を含む、態様214に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様221]ヒトIgG1Fc領域が、突然変異M428LおよびN434Sを含む、態様220に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様222]ヒトIgG1Fc領域が、N297位に突然変異をさらに含む、態様214から221のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様223]N297位の突然変異が、N297Cである、態様222に記載の抗体薬物コンジュゲート。 30

[態様224]ヒトIgG1Fc領域が、正に帯電した、伸長したC末端をさらに含み、前記伸長したC末端が、Kabatに記載されるようにEUインデックスにより番号付けられた場合、K447位の後に1つまたは複数のアミノ酸残基を含む、態様214から223のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様225]ヒトIgG1Fc領域が、Kabatに記載されるようにEUインデックスにより番号付けられた場合、E233、L234、L235、G237、D265、N297、K322、およびP331からなる群から選択される1つまたは複数の位置における突然変異をさらに含む、態様214から224のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様226]ヒトIgG1Fc領域が、E233P、L234A、L235A、G237A、D265A、N297C、K322A、およびP331Gからなる群から選択される突然変異を含む、態様225に記載の抗体薬物コンジュゲート。 40

[態様227]ヒトIgG1Fc領域が、E233P、L234A、L235A、G237A、D265A、N297C、K322A、およびP331Gからなる群から選択される、2、3、4、5、6、または7個の突然変異を含む、態様226に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様228]ヒトIgG1Fc領域が、突然変異L234A、L235A、およびG237Aを含む、態様226に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様229]ヒトIgG1Fc領域が、突然変異L234A、L235A、G237A、およびP331Gを含む、態様226に記載の抗体薬物コンジュゲート。 50

[態様 230] ヒト Ig G1 Fc 領域が、突然変異 L 234A、L 235A、G 237A、K 322A、および P 331G を含む、態様 226 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 231] ヒト Ig G1 Fc 領域が、突然変異 L 234A、L 235A、G 237A、E 233P、および P 331G を含む、態様 226 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 232] ヒト Ig G1 Fc 領域が、突然変異 L 234A、L 235A、G 237A、および N 297C を含む、態様 226 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 233] ヒト Ig G1 Fc 領域が、突然変異 L 234A、L 235A、G 237A、N 297C、および P 331G を含む、態様 226 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 234] ヒト Ig G1 Fc 領域が、突然変異 L 234A、L 235A、G 237A、N 297C、K 322A、および P 331G を含む、態様 226 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 235] ヒト Ig G1 Fc 領域が、突然変異 L 234A、L 235A、G 237A、N 297C、E 233P、および P 331G を含む、態様 226 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 236] 前記ヒト Ig G1 Fc 領域が、突然変異 L 234A、L 235A、G 237A、D 265A、N 297C、K 322A、および P 331G を含む、態様 226 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 237] (i) 抗 TM4SF1 抗体またはその抗原結合フラグメントおよび (ii) 治療分子を含む抗体薬物コンジュゲートであって、前記抗 TM4SF1 抗体または前記その抗原結合フラグメントが、Kabat に記載されるように EU インデックスにより番号付けられた場合、T 250、M 428、および N 434 からなる群から選択される 1 つまたは複数の位置における突然変異を含むヒト Ig G4 Fc 領域を含む、抗体薬物コンジュゲート。

[態様 238] ヒト Ig G4 Fc 領域が、Kabat に記載されるように EU インデックスにより番号付けられた場合、T 250Q、M 428L、および N 434S からなる群から選択される突然変異を含む、態様 237 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 239] ヒト Ig G4 Fc 領域が、T 250 および M 428 位に突然変異を含む、態様 238 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 240] ヒト Ig G4 Fc 領域が、突然変異 T 250Q および M 428L を含む、態様 239 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 241] ヒト Ig G4 Fc 領域が、M 428 および N 434 位に突然変異を含む、態様 238 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 242] ヒト Ig G4 Fc 領域が、突然変異 M 428L および N 434S を含む、態様 241 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 243] ヒト Ig G4 Fc 領域が、N 297 位に突然変異をさらに含む、態様 237 から 242 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 244] N 297 位の突然変異が、N 297C である、態様 243 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 245] ヒト Ig G4 Fc 領域が、正に帯電した、伸長した C 末端をさらに含み、前記伸長した C 末端が、Kabat に記載されるように EU インデックスにより番号付けられた場合、K 447 位の後に 1 つまたは複数のアミノ酸残基を含む、態様 237 から 244 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 246] ヒト Ig G4 Fc 領域が、Kabat に記載されるように EU インデックスにより番号付けられた場合、S 228、F 234、および L 235 からなる群から選択される 1 つまたは複数の位置における突然変異をさらに含む、態様 237 から 244 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 247] ヒト Ig G4 Fc 領域が、Kabat に記載されるように EU インデッ

10

20

30

40

50

クスにより番号付けられた場合、S 2 2 8 P、F 2 3 4 A、L 2 3 5 E、およびN 2 9 7 Cからなる群から選択される突然変異を含む、態様2 4 6に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 2 4 8] ヒト Ig G 4 Fc 領域が、S 2 2 8 P、F 2 3 4 A、L 2 3 5 E、およびN 2 9 7 Cからなる群から選択される2、3、または4個の突然変異を含む、態様2 4 7に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 2 4 9] Ig G 4 Fc 領域が、S 2 2 8 位に突然変異を含む、態様2 4 6に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 2 5 0] S 2 2 8 位の突然変異が、S 2 2 8 Pである、態様2 4 9に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 2 5 1] Ig G 4 Fc 領域が、S 2 2 8 およびL 2 3 5 位に突然変異を含む、態様2 4 6に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 2 5 2] Ig G 4 Fc 領域が、突然変異S 2 2 8 PおよびL 2 3 5 Eを含む、態様2 5 1に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 2 5 3] Ig G 4 Fc 領域が、S 2 2 8 、L 2 3 5 、およびN 2 9 7 位に突然変異を含む、態様2 4 6に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 2 5 4] Ig G 4 Fc 領域が、突然変異S 2 2 8 P、L 2 3 5 E、およびN 2 9 7 Cを含む、態様2 5 3に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 2 5 5] 抗体薬物コンジュゲートが、野生型Ig G 1 Fc またはIg G 4 Fc を含む対照抗体薬物コンジュゲートと比較した場合、Fc R nに対する親和性の増加を示す、態様2 1 4 から 2 5 4 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 2 5 6] 前記治療分子が、小分子、分解剤、核酸分子、C R I S P R - C a s 9 遺伝子編集システム、および脂質ナノ粒子の少なくとも1つ、またはこれらの任意の組合せを含む、態様2 1 4 から 2 5 5 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 2 5 7] 前記治療分子が、V - A T P アーゼ阻害剤、アポトーシス促進剤、B c 1 2 阻害剤、M C L 1 阻害剤、H S P 9 0 阻害剤、I A P 阻害剤、m T o r 阻害剤、微小管安定化剤、微小管不安定化剤、オーリスタチン、ドラスタチン、メイタンシノイド、M e t A P (メチオニニアミノペプチダーゼ)、タンパク質C R M 1 の核外移行の阻害剤、D P P I V 阻害剤、プロテアソーム阻害剤、ミトコンドリアにおけるホスホリル転移反応の阻害剤、タンパク質合成阻害剤、キナーゼ阻害剤、C D K 2 阻害剤、C D K 9 阻害剤、キネシン阻害剤、H D A C 阻害剤、D N A 傷害剤、D N A アルキル化剤、D N A インターカレーター、D N A 副溝結合剤、D H F R 阻害剤、核酸、C R I S P R 酵素の少なくとも1つ、またはこれらの任意の組合せを含む、態様2 1 4 から 2 5 5 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 2 5 8] 前記分解剤が、タンパク質分解を誘導する薬剤を含む、態様2 5 6に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 2 5 9] タンパク質分解を誘導する前記薬剤が、疎水性タグ、タンパク質分解誘導性キメラ、H S P 9 0 阻害剤、選択的エストロゲン受容体分解剤(S E R D)、選択的アンドロゲン受容体分解剤(S A R D)、またはこれらの任意の組合せを含む、態様2 5 8に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 2 6 0] 前記脂質ナノ粒子が、1つまたは複数の治療分子をカプセル化する、態様2 5 6に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 2 6 1] 前記核酸分子が、R N A 分子またはD N A 分子を含む、態様2 6 0に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 2 6 2] 前記R N A 分子が、s i R N A 、アンチセンスR N A 、m i R N A 、アンチセンスm i R N A 、アンタゴミル(抗m i R N A)、s h R N A 、またはm R N A を含む、態様2 6 1に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 2 6 3] 前記抗T M 4 S F 1 抗体またはその抗原結合フラグメントおよび前記治療分子が、一段階または多段階プロトコールにおいてリンカーによってコンジュゲートされる、態様2 1 4 から 2 6 2 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

10

20

30

40

50

[態様 264] 前記リンカーが、切斷可能リンカー、切斷不能リンカー、親水性リンカー、プロ荷電リンカー、ジカルボン酸ベースのリンカーを含む、態様 263 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 265] 前記リンカーが、切斷可能な共有結合性または非共有結合性リンカーを含む、態様 263 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 266] 前記リンカーが、切斷不能な共有結合性または非共有結合性リンカーを含む、態様 263 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 267] 前記切斷可能リンカーが、酸不安定性リンカー、プロテアーゼ感受性リンカーや、光解離性リンカー、またはジスルフィド含有リンカーを含む、態様 265 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 268] 前記リンカーが、システインリンカーまたは非システインリンカーを含む、態様 263 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 269] 前記非システインリンカーが、リジンリンカーを含む、態様 268 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 270] 前記リンカーが、M C (6 - マレイミドカブロイル) 、 M C C (マレイミドメチルシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート) 、 M P (マレイミドプロパノイル) 、 v a l - c i t (バリン - シトルリン) 、 v a l - a l a (バリン - アラニン) 、 a l a - p h e (アラニン - フェニルアラニン) 、 P A B (p - アミノベンジルオキシカルボニル) 、 S P P (N - スクシンイミジル 4 - (2 - ピリジルチオ) ペンタノエート) 、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 4 - (ピリジン - 2 - イルチオ) ヘキサノエート、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 5 - メチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルチオ) ヘキサノエート、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 5 - メチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルチオ) ヘプタノエート、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 5 - エチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルチオ) ヘプタノエート、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 4 - シクロプロビル - 4 - (ピリジン - 2 - イルチオ) ブタノエート、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 4 - シクロブチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルチオ) ブタノエート、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 4 - シクロペンチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルチオ) ブタノエート、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 4 - シクロヘキシリ - 4 - (ピリジン - 2 - イルチオ) ブタノエート、 S M C C (N - スクシンイミジル 4 - (N - マレイミドメチル) シクロヘキサン - 1 カルボキシレート) 、または S I A B (N - スクシンイミジル (4 - ヨードアセチル) アミノベンゾエート) を含む、態様 263 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 271] 前記リンカーが、架橋試薬に由来し、架橋試薬が、N - スクシンイミジル - 3 - (2 - ピリジルジチオ) プロピオネート (S P D P) 、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 3 - シクロプロビル - 3 - (ピリジン - 2 - イルジスルファニル) プロパノエート、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 3 - シクロブチル - 3 - (ピリジン - 2 - イルジスルファニル) プロパノエート、 N - スクシンイミジル 4 - (2 - ピリジルジチオ) ペンタノエート (S P P) 、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 4 - シクロプロビル - 4 - (ピリジン - 2 - イルジスルファニル) ブタノエート、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 4 - シクロブチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルジスルファニル) ブタノエート、 N - スクシンイミジル 4 - (2 - ピリジルジチオ) ブタノエート (S P D B) 、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 4 - シクロプロビル - 4 - (ピリジン - 2 - イルジスルファニル) ブタノエート、 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 4 - シクロブチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルジスルファニル) ブタノエート、 N - スクシンイミジル - 4 - (2 - ピリジルジチオ) - 2 - スルホ - ブタノエート (スルホ - S P D B) 、 N - スクシンイミジル ヨードアセテート (S I A) 、 N - スクシンイミジル (4 - ヨードアセチル) アミノベンゾエート (S I A B) 、マレイミド P E G N H S 、 N - スクシンイミジル 4 - (マレイミドメチル) シクロヘキサンカルボキシレート (S M C C) 、 N - スルホスクシンイミジル 4 - (マレイミドメチル) シクロヘキサンカルボキシレート (スルホ - S M C C) 、または 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 17 - (2

10

20

30

40

50

, 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 -イル) - 5 , 8 , 11 , 14 - テトラオキソ - 4 , 7 , 10 , 13 - テトラアザヘプタデカン - 1 - オエート (C X 1 - 1) を含む、態様 263 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[態様 272] 対象における疾患または障害を処置または予防する方法であって、疾患または障害が、異常な内皮細胞 (E C) - 細胞相互作用を特徴とし、前記方法が、態様 214 から 271 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲートを対象に投与するステップを含む、方法。

[態様 273] E C - 細胞相互作用が、E C - 間葉幹細胞、E C - 線維芽細胞、E C - 平滑筋細胞、E C - 腫瘍細胞、E C - 白血球、E C - 脂肪細胞、および E C - 神経細胞相互作用の 1 つまたは複数を含む、態様 272 に記載の方法。

[態様 274] 疾患または障害が、炎症性疾患またはがんを含む、態様 271 または 272 に記載の方法。

[態様 275] 対象における炎症を処置または予防する方法であって、態様 214 から 271 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲートを対象に投与するステップを含む、方法。

[態様 276] 対象における転移を処置または予防する方法であって、態様 214 から 271 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲートを対象に投与するステップを含み、対象が、がんからの部分または完全寛解にある、方法。

[態様 277] 高い転移リスクを伴うがんを有する対象を処置する方法であって、態様 214 から 271 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲートを、高い転移リスクを伴うがんを有する対象に投与するステップを含む、方法。

[態様 278] がんを有する対象における転移を処置または予防する方法であって、態様 214 から 271 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲートを、がんを有する対象に投与するステップを含む、方法。

[態様 279] 対象が、転移を誘発する可能性がある処置を受けている、態様 272 から 278 のいずれかに記載の方法。

[態様 280] 前記処置が、外科手術、放射線処置および化学療法を含む、態様 279 に記載の方法。

[態様 281] 対象が、ヒトである、態様 272 から 280 のいずれかに記載の方法。

[態様 282] がんが、癌腫または肉腫である、態様 274 および態様 276 から 281 のいずれかに記載の方法。

[態様 283] 癌腫が、乳がん、肺がん、結腸がん、前立腺がん、膵臓がん、肝臓がん、胃がん、腎臓がん、膀胱がん、子宮がん、子宮頸がん、卵巣がんを含む、態様 282 に記載の方法。

[態様 284] 肉腫が、骨肉腫、血管肉腫または軟部組織肉腫を含む、態様 282 に記載の方法。

[態様 285] がんが、膠芽腫である、態様 274 および 276 から 281 のいずれかに記載の方法。

[態様 286] ヒト対象におけるリンパまたは血行性転移を処置または予防する方法であって、態様 214 から 271 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲートをヒト対象に投与するステップを含む、方法。

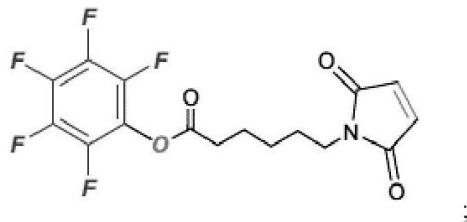
[態様 287] 抗体薬物コンジュゲートが、野生型 IgG1 Fc または IgG4 Fc を含む对照抗体薬物コンジュゲートと比較した場合、投与後により長い血清半減期を示す、態様 272 から 286 のいずれかに記載の方法。

[態様 288] (i) 態様 214 から 271 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲートおよび (i i) 医薬的に許容される担体を含む医薬組成物。

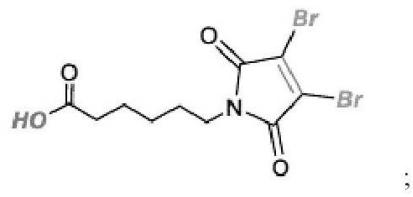
[態様 289] リンカーを介して治療分子にコンジュゲートした、(i) S228、F234、L235、G237、P238、F243、T250、M252、S254、T256、E258、D259、V264、D265、K288、T299、T307、V308、Q311、K322、L328、P329、A330、P331、T356、K350

70、A 378、R 409、V 427、M 428、H 433、N 434、H 435、およびN 297；または(i i) E 233、L 234、L 235、G 237、M 252、S 254、T 250、T 256、D 265、N 297、K 322、P 331、M 428、およびN 434からなる群から選択される1つまたは複数の突然変異を含む改変されたIgG Fc領域を含む、抗TM4SF1抗体またはその抗原結合フラグメントを含む抗体薬物コンジュゲートであって、前記リンカーが、式：

【化13-1】

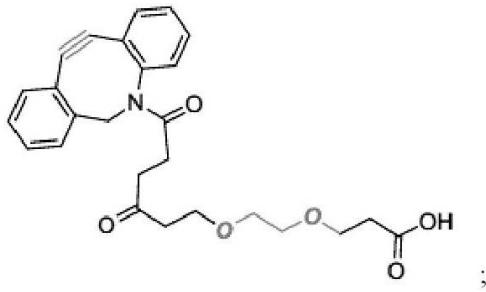


10



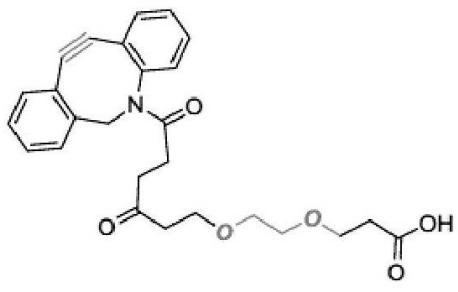
;

20



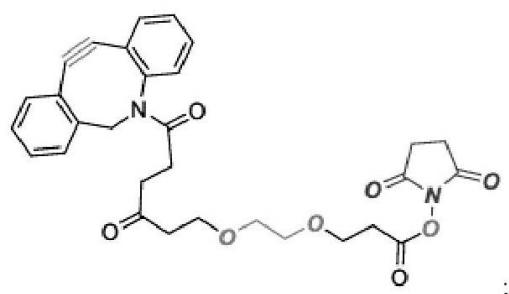
;

30



;

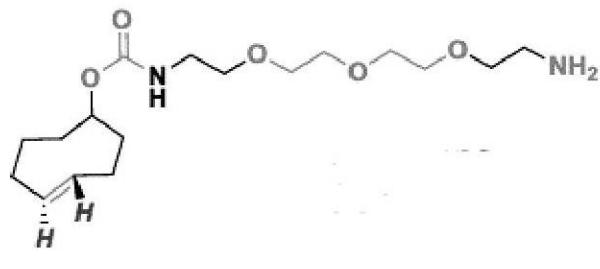
40



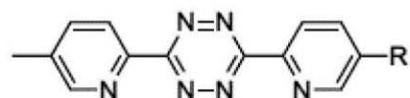
;

50

【化 1 3 - 2】

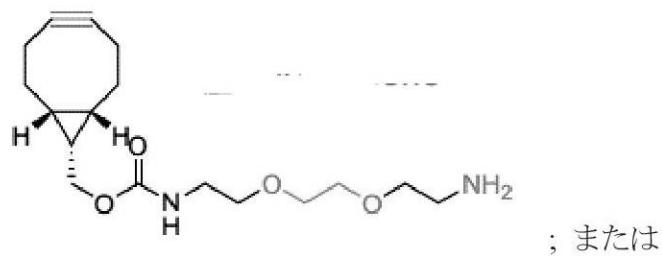


;



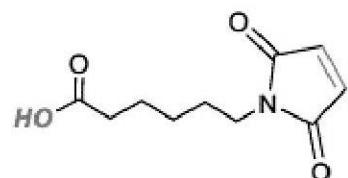
10

$R = mAb$ またはペイロードへの
スペーサー/リンカー



20

; または



30

の化合物に由来する、抗体薬物コンジュゲート。

40

50