

【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】

10

C 0 7 K 16/28(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

A 6 1 K 47/68(2017.01)

A 6 1 K 47/65(2017.01)

A 6 1 K 9/50(2006.01)

A 6 1 P 29/00(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 15/00(2006.01)

20

A 6 1 P 1/04(2006.01)

A 6 1 P 1/16(2006.01)

A 6 1 P 1/18(2006.01)

A 6 1 P 11/00(2006.01)

A 6 1 P 13/08(2006.01)

A 6 1 P 13/10(2006.01)

A 6 1 P 13/12(2006.01)

A 6 1 P 9/00(2006.01)

A 6 1 P 19/08(2006.01)

A 6 1 P 21/00(2006.01)

30

A 6 1 P 25/00(2006.01)

A 6 1 P 35/02(2006.01)

A 6 1 P 35/04(2006.01)

C 1 2 N 15/113(2010.01)

【F I】

C 0 7 K 16/28 Z N A

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 L

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 48/00

40

A 6 1 K 47/68

A 6 1 K 47/65

A 6 1 K 9/50

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 1/18

A 6 1 P 11/00

50

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】

20

(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、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、抗体薬物コンジュゲート。

【請求項2】

前記I g G F c領域が、M 2 5 2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】

M 2 5 2位の前記突然変異が、M 2 5 2 Y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I g G F c領域が、S 2 5 4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】

S 2 5 4位の前記突然変異が、S 2 5 4 T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I g G F c領域が、T 2 5 6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】

T 2 5 6位の前記突然変異が、T 2 5 6 E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I g G F c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

10

( 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。

20

## 【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。

30

## 【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。

40

## 【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 - マレイミドカプロイル )、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

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 - 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、SMCC (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 SIAB (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 13 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

10

#### 【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 (SPDP)、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 (SPP)、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 (SPDB)、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 - SPDB)、N - スクシンイミジル ヨードアセテート (SIA)、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 (SIAB)、マレイミドPEG NHS、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 (SMCC)、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 - SMCC)、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 - 1H - 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 (CX1 - 1) を含む、請求項 13 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

20

30

#### 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0384

【補正方法】変更

【補正の内容】

40

【0384】

[0380] 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 TM4SF1 抗体またはその抗原結合フラグメントおよび (ii) 治

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。

〔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。

〔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。

〔態様 10〕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 11〕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 10 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

〔態様 12〕( 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

10

20

30

40

50

物コンジュゲート。

〔態様 13〕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 12 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

〔態様 14〕( 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 ( D A R ) を含む、抗体薬物コンジュゲート

10

。〔態様 15〕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 14 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

〔態様 16〕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 14 または 15 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

20

〔態様 17〕( 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、N 2 9 7 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 I g G F c 領域を含み、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み、番号付けが K a b a t に記載されるように E U 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 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 17 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

30

〔態様 19〕K 4 4 7 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〕K 4 4 7 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 I g G F c 領域が、E 2 3 3 位に前記突然変異を含む、態様 1 から 20 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

40

〔態様 22〕E 2 3 3 位の前記突然変異が、E 2 3 3 P 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 I g G F c 領域が、L 2 3 4 位に前記突然変異を含む、態様 1 から 22 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

〔態様 24〕L 2 3 4 位の前記突然変異が、L 2 3 4 A 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 I g G F c 領域が、L 2 3 5 位に前記突然変異を含む、態様 1 から 24 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

〔態様 26〕L 2 3 5 位の前記突然変異が、L 2 3 5 A を含む、態様 1 から 25 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

50

〔態様 27〕前記 I g G F c 領域が、G 2 3 7 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 2 3 7 位の前記突然変異が、G 2 3 7 A 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 I g G F c 領域が、M 2 5 2 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 2 5 2 位の前記突然変異が、M 2 5 2 Y 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 I g G F c 領域が、S 2 5 4 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。

10

〔態様 32〕S 2 5 4 位の前記突然変異が、S 2 5 4 T 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 I g G F c 領域が、T 2 5 6 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 2 5 6 位の前記突然変異が、T 2 5 6 E 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 I g G F c 領域が、M 4 2 8 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 4 2 8 位の前記突然変異が、M 4 2 8 L を含む、態様 35 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

20

〔態様 37〕前記 I g G F c 領域が、N 4 3 4 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 4 3 4 位の前記突然変異が、N 4 3 4 S または N 4 3 4 A 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 I g G F c 領域が、T 2 5 0 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 2 5 0 位の前記突然変異が、T 2 5 0 Q 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 I g G F c 領域が、D 2 6 5 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。

30

〔態様 42〕D 2 6 5 位の前記突然変異が、D 2 6 5 A 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 I g G F c 領域が、K 3 2 2 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 3 2 2 位の前記突然変異が、K 3 2 2 A 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 I g G F c 領域が、P 3 3 1 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 3 3 1 位の前記突然変異が、P 3 3 1 G を含む、態様 45 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

40

〔態様 47〕前記 I g G F c 領域が、T 2 5 0 Q および M 4 2 8 L 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 I g G F c 領域が、M 4 2 8 L 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 I g G F c 領域が、M 4 2 8 L および N 4 3 4 S 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 I g G F c 領域が、N 4 3 4 A 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 I g G F c 領域が、L 2 3 4 A、L 2 3 5 A、および G 2 3 7 A を含む、態様 1 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

50

[ 態様 5 2 ] 前記 I g G F c 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 5 3 ] 前記 I g G F c 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 5 4 ] 前記 I g G F c 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 5 5 ] 前記 I g G F c 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 5 6 ] 前記 I g G F c 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 5 7 ] 前記 I g G F c 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 5 8 ] 前記 I g G F c 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 5 9 ] 前記 I g G F c 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 6 0 ] 前記 I g G F c 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 6 1 ] 前記 I g G F c 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 6 2 ] 前記 I g G F c 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 6 3 ] 前記 I g G F c 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。

[ 態様 6 4 ] 前記 I g G F c 領域が、K 3 2 2 A および P 3 3 1 G を含み、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 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。

[ 態様 6 5 ] 前記 I g G F c 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 6 6 ] 前記 I g G F c 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 6 7 ] 前記 I g G F c 領域が、F c 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 6 8 ] 前記抗 T M 4 S F 1 抗体が、低減または消失した A D C C または C D C 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 6 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、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 C D R 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 C D R 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 C D R 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

[ 態様 8 5 ] 前記重鎖が、配列番号 1 1 8、配列番号 1 1 9、配列番号 1 2 0、または配列番号 1 2 1 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 1 6 または配列番号 1 1 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 1 1 5 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 2 9 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 2 8 に記載のアミノ酸配列を含む C D R

50

2 ドメイン、および配列番号 1 2 4、配列番号 1 2 5、配列番号 1 2 6、または配列番号 1 2 7 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 8 6 ] 前記抗原結合フラグメントが、F a b、F a b'、F ( a b' )<sub>2</sub>、F v、または s c F v を含む、態様 0 から 8 5 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 8 7 ] 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 8 5 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 8 8 ] 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、態様 1 から 8 6 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 8 9 ] 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 8 7 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 9 0 ] 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 )、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 8 9 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 9 1 ] 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 8 7 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 9 2 ] 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 8 7 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 9 3 ] 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 9 2 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 9 4 ] 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 8 7 から 9 3 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 9 5 ] 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 9 4 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 9 6 ] 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 9 5 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 9 7 ] 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 9 4 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 9 8 ] 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 9 5 または 9 6 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 9 9 ] 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 9 4 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 1 0 0 ] 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 9 9 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 1 0 1 ] 前記リンカーが、M C ( 6 - マレイミドカプロイル )、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、態様 9 4 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 1 0 2 ] 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 1 7 - ( 2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル ) - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 - テトラオキソ - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 - 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 9 4 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 1 0 3 ] ( 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、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 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 1 0 4 ] 前記ヒト I G 4 F c 領域が、N 2 9 7 位に前記突然変異を含む、態様 1 0 3 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 1 0 5 ] N 2 9 7 位の前記突然変異が、N 2 9 7 C を含む、態様 1 0 4 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、Kabattに記載されるようにEUI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、Kabattに記載されるようにEUI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IgG4Fc領域が、Kabattに記載されるようにEUI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IgG4Fc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、Kabattに記載されるようにEUI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領域を含む、抗体薬物コンジュゲート。

〔態様１１２〕前記ヒトIgG4Fc領域が、Kabattに記載されるようにEUI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、Kabattに記載されるようにEUI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、Kabattに記載されるようにEUI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IgG4Fc領域を含む、抗体薬物コンジュゲート。

40

〔態様１１５〕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

50

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 1 4に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様1 1 6 ] ( 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ヒトI g G 4 F c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( D A R )を含む、抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様1 1 7 ] 前記ヒト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、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、およびH 4 3 5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1 1 6に記載の抗体薬物コンジュゲート。 10

[ 態様1 1 8 ] 前記ヒトI g G 4 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 1 6または1 1 7に記載の抗体薬物コンジュゲート。 20

[ 態様1 1 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、N 2 9 7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I g G 4 F c領域を含み、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み、番号付けがK a b a tに記載されるようにE Uインデックスに従う、抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様1 2 0 ] 前記ヒト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、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、およびH 4 3 5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1 1 9に記載の抗体薬物コンジュゲート。 30

[ 態様1 2 1 ] K 4 4 7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1 0 6から1 1 0、1 1 3、1 1 5、1 1 8から1 2 0のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様1 2 2 ] K 4 4 7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1 2 1に記載の抗体薬物コンジュゲート。 40

[ 態様1 2 3 ] 前記ヒトI g G 4 F c領域が、S 2 2 8位に前記突然変異を含む、態様1 0 3から1 0 6、1 0 8から1 1 0、1 1 2から1 1 5、1 1 7から1 1 8、および1 2 0から1 2 2のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様1 2 4 ] S 2 2 8位の前記突然変異が、S 2 2 8 Pを含む、態様1 2 3に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様1 2 5 ] 前記ヒトI g G 4 F c領域が、F 2 3 4位に前記突然変異を含む、態様9 2から9 5、9 7から9 9、1 0 1から1 0 4、1 0 6から1 0 7、および1 0 9から1 1 3のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。 50

[ 態様 1 2 6 ] F 2 3 4 位の前記突然変異が、F 2 3 4 Aを含む、態様 1 1 4 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 1 2 7 ] 前記ヒト I g G 4 F c 領域が、L 2 3 5 位に前記突然変異を含む、態様 1 0 3 から 1 0 6、1 0 8 から 1 1 0、1 1 2 から 1 1 5、1 1 7 から 1 1 8、および 1 2 0 から 1 2 6 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 1 2 8 ] L 2 3 5 位の前記突然変異が、L 2 3 5 Eを含む、態様 1 2 7 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 1 2 9 ] 前記ヒト I g G 4 F c 領域が、S 2 2 8 P および L 2 3 5 E を含む、態様 1 2 8 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 1 3 0 ] 前記ヒト I g G 4 F c 領域が、S 2 2 8 P、L 2 3 5 E、および N 2 9 7 C を含む、態様 1 2 9 に記載の抗体薬物コンジュゲート。 10

[ 態様 1 3 1 ] 前記ヒト I g G 4 F c 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 を含む、態様 1 3 0 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 1 3 2 ] 前記ヒト I g G 4 F c 領域が、S 2 2 8 P、L 2 3 5 E、および N 2 9 7 C を含み、前記ヒト I g G 4 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 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 3 0 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 1 3 3 ] 前記ヒト 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 1 0 3 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 1 3 4 ] 前記ヒト I g G 4 F c 領域が、L 2 3 5 および F 2 3 4 に突然変異を含む、態様 1 0 3 に記載の抗体薬物コンジュゲート。 20

[ 態様 1 3 5 ] 前記ヒト I g G 4 F c 領域が、L 3 2 8、A 3 3 0、および T 2 9 9 位に突然変異を含む、態様 1 0 3 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 1 3 6 ] 前記ヒト I g G 4 F c 領域が、S 2 2 8 P、F 2 3 4 A、L 2 3 5 A、G 2 3 7 A、および P 2 3 8 S を含む、態様 1 0 3 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 1 3 7 ] 前記ヒト I g G 4 F c 領域が、F 2 4 3 A および V 2 6 4 A を含む、態様 1 0 3 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 1 3 8 ] 前記ヒト I g G 4 F c 領域が、S 2 2 8 P および L 2 3 5 A を含む、態様 1 0 3 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 1 3 9 ] 前記ヒト I g G 4 F c 領域が、M 2 5 2 Y および M 4 2 8 L ; D 2 5 9 I および V 3 0 8 F ; または N 4 3 4 S を含む、態様 1 0 3 に記載の抗体薬物コンジュゲート。 30

[ 態様 1 4 0 ] 前記ヒト I g G 4 F c 領域が、T 3 0 7 Q および N 4 3 4 S ; M 4 2 8 L および V 3 0 8 F ; Q 3 1 1 V および N 4 3 4 S ; H 4 3 3 K および N 4 3 4 F ; E 2 5 8 F および V 4 2 7 T ; または T 2 5 6 D、Q 3 1 1 V、および A 3 7 8 V を含む、態様 1 0 3 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 1 4 1 ] 前記ヒト I g G 4 F c 領域が、以下の特性：( i ) C 1 q との低減または消失した結合；( i i ) F c 受容体への低減または消失した結合；および( i i i ) 低減または消失した A D C C または C D C エフェクター機能の 1 つまたは複数を含む、態様 1 0 3 から 1 4 0 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。 40

[ 態様 1 4 2 ] 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、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 C D R 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 C D R 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 C D R 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 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 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、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 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 14 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 13 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 12 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 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 C D R 3 ドメイン、配列番号 19 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 18 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 26 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 25 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 24 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 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 C D R 3 ドメイン、配列番号 31 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 30 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 38 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 37 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 36 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 142 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 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 C D R 3 ドメイン、配列番号 43 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 42 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 50 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 49 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 48 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 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 C D R 3 ドメイン、配列番号 55 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 54 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 62 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 61 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 60 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 142 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 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 C D R 3 ドメイン、配列番号 67 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 66 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 74 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 73 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 72 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 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 C D R 3 ドメイン、配列番号 79 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 78 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 86 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 85 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 84 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 142 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

50



[ 態様 1 5 0 ] 前記重鎖が、配列番号 9 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 9 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 9 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 1 1 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 0 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 0 7 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 1 4 2 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 1 5 1 ] 前記重鎖が、配列番号 9 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 9 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 9 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 1 1 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 0 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 0 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 1 4 2 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

10

[ 態様 1 5 2 ] 前記重鎖が、配列番号 1 1 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 1 1 6 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 1 5 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 2 9 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 2 8 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 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 1 4 2 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 1 5 3 ] 前記重鎖が、配列番号 1 1 8、配列番号 1 1 9、配列番号 1 2 0、または配列番号 1 2 1 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 1 6 または配列番号 1 1 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 1 1 5 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 2 9 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 2 8 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 4、配列番号 1 2 5、配列番号 1 2 6、または配列番号 1 2 7 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 1 4 2 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

20

[ 態様 1 5 4 ] 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、または 1 1 4 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、または 1 2 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む、態様 1 4 2 から 1 5 3 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

30

[ 態様 1 5 5 ] 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 に記載のアミノ酸配列を含み、前記軽鎖が、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 に記載のアミノ酸配列を含む、態様 1 5 4 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 1 5 6 ] 前記ヒト I g G 4 F c 領域を含む前記抗 T M 4 S F 1 抗体またはその抗原結合フラグメントが、配列番号 1 4 6 から 1 5 0、および 1 5 4 から 1 5 5 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、態様 1 0 3 から 1 5 5 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

40

[ 態様 1 5 7 ] 前記抗原結合フラグメントが、F a b、F a b'、F ( a b' )<sub>2</sub>、F v、または s c F v を含む、態様 1 0 3 から 1 5 6 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 1 5 8 ] 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 0 3 から 1 5 7 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 1 5 9 ] 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

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103から158のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様160 ] 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158に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様161 ] 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

10

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160に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様162 ] 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158に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様163 ] 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158に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様164 ] 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163に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様165 ] 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158から164のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

20

[ 態様166 ] 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165に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様167 ] 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166に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様168 ] 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165に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様169 ] 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

30

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166または167に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様170 ] 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165に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様171 ] 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170に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様172 ] 前記リンカーが、M C ( 6 - マレイミドカプロイル )、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

40

50

ヘキシル - 4 - (ピリジン - 2 - イルチオ) ブタノエート、SMCC (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 (SPDP)、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 (SPDP)、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 (SPDB)、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 - SPDB)、N - スクシンイミジル ヨードアセテート (SIA)、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PEG NHS、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 (SMCC) 20  
- (スルホ - SMCC)、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 - 1H - 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 (CX1 - 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 (EC) - 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 (EC) - 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。 30

[ 態様 176 ] EC - 細胞相互作用が、EC - 間葉幹細胞、EC - 線維芽細胞、EC - 平滑筋細胞、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 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。 40

[ 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 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。

[ 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。

[ 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。

[ 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 ( i i ) 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 T M 4 S F 1 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、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、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 197 ] 改変されたヒト IgG4 Fc 領域を含む抗 T M 4 S F 1 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、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 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

10

20

30

40

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。

[ 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。

[ 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。

[ 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。

[ 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

10

20

30

40

50

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 2 1 1 に記載の方法。

[ 態様 2 1 3 ] 疾患または障害が、炎症性疾患またはがんを含む、態様 2 1 1 または 2 1 2 に記載の方法。

[ 態様 2 1 4 ] ( 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、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ヒト I g G 1 F c 領域を含む、抗体薬物コンジュゲート。

10

[ 態様 2 1 5 ] 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 2 1 4 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 2 1 6 ] ヒト I g G 1 F c 領域が、T 2 5 0 および M 4 2 8 位に突然変異を含む、態様 2 1 5 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 2 1 7 ] 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 2 1 5 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 2 1 8 ] ヒト I g G 1 F c 領域が、M 2 5 2、S 2 5 4、および T 2 5 6 位に突然変異を含む、態様 2 1 4 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

20

[ 態様 2 1 9 ] 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 2 1 8 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 2 2 0 ] ヒト I g G 1 F c 領域が、M 4 2 8 および N 4 3 4 位に突然変異を含む、態様 2 1 4 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 2 2 1 ] 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 2 2 0 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 2 2 2 ] ヒト I g G 1 F c 領域が、N 2 9 7 位に突然変異をさらに含む、態様 2 1 4 から 2 2 1 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 2 2 3 ] N 2 9 7 位の突然変異が、N 2 9 7 C である、態様 2 2 2 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

30

[ 態様 2 2 4 ] ヒト I g G 1 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 2 1 4 から 2 2 3 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 2 2 5 ] 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、E 2 3 3、L 2 3 4、L 2 3 5、G 2 3 7、D 2 6 5、N 2 9 7、K 3 2 2、および P 3 3 1 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 2 1 4 から 2 2 4 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 2 2 6 ] ヒト I g G 1 F c 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 からなる群から選択される突然変異を含む、態様 2 2 5 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

40

[ 態様 2 2 7 ] ヒト I g G 1 F c 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 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 2 2 6 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 2 2 8 ] ヒト I g G 1 F c 領域が、突然変異 L 2 3 4 A、L 2 3 5 A、および G 2 3 7 A を含む、態様 2 2 6 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 2 2 9 ] ヒト I g G 1 F c 領域が、突然変異 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 2 2 6 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

50

[ 態様 2 3 0 ] ヒト I g G 1 F c 領域が、突然変異 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 2 2 6 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 2 3 1 ] ヒト I g G 1 F c 領域が、突然変異 L 2 3 4 A、L 2 3 5 A、G 2 3 7 A、E 2 3 3 P、および P 3 3 1 G を含む、態様 2 2 6 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 2 3 2 ] ヒト I g G 1 F c 領域が、突然変異 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 2 2 6 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 2 3 3 ] ヒト I g G 1 F c 領域が、突然変異 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 2 2 6 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 2 3 4 ] ヒト I g G 1 F c 領域が、突然変異 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 2 2 6 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 2 3 5 ] ヒト I g G 1 F c 領域が、突然変異 L 2 3 4 A、L 2 3 5 A、G 2 3 7 A、N 2 9 7 C、E 2 3 3 P、および P 3 3 1 G を含む、態様 2 2 6 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 2 3 6 ] 前記ヒト I g G 1 F c 領域が、突然変異 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 2 2 6 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 2 3 7 ] ( 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 抗体または前記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、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 2 3 8 ] 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 3 7 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 2 3 9 ] ヒト I g G 4 F c 領域が、T 2 5 0 および M 4 2 8 位に突然変異を含む、態様 2 3 8 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 2 4 0 ] 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 3 9 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 2 4 1 ] ヒト I g G 4 F c 領域が、M 4 2 8 および N 4 3 4 位に突然変異を含む、態様 2 3 8 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 2 4 2 ] ヒト I g G 4 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 2 4 1 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 2 4 3 ] ヒト I g G 4 F c 領域が、N 2 9 7 位に突然変異をさらに含む、態様 2 3 7 から 2 4 2 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 2 4 4 ] N 2 9 7 位の突然変異が、N 2 9 7 C である、態様 2 4 3 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 2 4 5 ] ヒト I g G 4 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 2 3 7 から 2 4 4 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 2 4 6 ] 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、S 2 2 8、F 2 3 4、および L 2 3 5 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 2 3 7 から 2 4 4 のいずれかに記載の抗体薬物コンジュゲート。

[ 態様 2 4 7 ] 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

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I g G 4 F c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 ] I g G 4 F c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 ] I g G 4 F c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 ] I g G 4 F c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 ] I g G 4 F c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 ] I g G 4 F c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I g G 1 F cまたはI g G 4 F cを含む対照抗体薬物コンジュゲートと比較した場合、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 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、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、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 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 263 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

〔態様 267〕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 265 に記載の抗体薬物コンジュゲート。

10

〔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、MC (6 - マレイミドカプロイル)、MCC (マレイミドメチルシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート)、MP (マレイミドプロパノイル)、val - cit (バリン - シトルリン)、val - ala (バリン - アラニン)、ala - phe (アラニン - フェニルアラニン)、PAB (p - アミノベンジルオキシカルボニル)、SPP (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、SMCC (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

20

30

〔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 (SPDP)、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 (SPP)、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 (SPDB)、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 - SPDB)、N - スクシンイミジル ヨードアセテート (SIA)、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 (SIAB)、マレイミドPEG NHS、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 (SMCC)、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 - SMCC)、または 2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 17 - (2

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 I g G 1 F c または I g G 4 F c を含む対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 ) 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 3

10

20

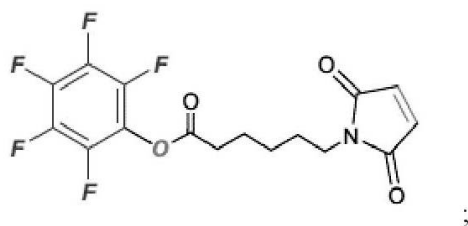
30

40

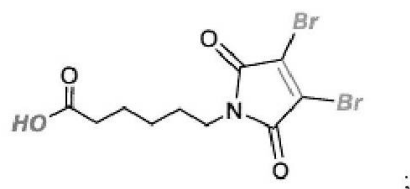
50

70、A378、R409、V427、M428、H433、N434、H435、およびN297；または(i i) 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つまたは複数の突然変異を含む改変されたIgG Fc領域を含む、抗TMSF1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：

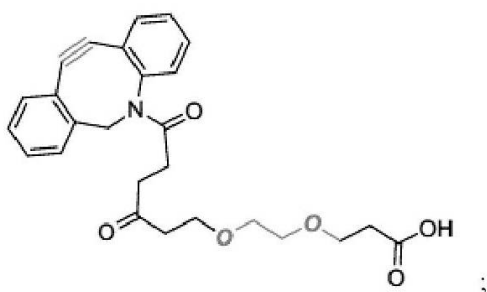
【化13-1】



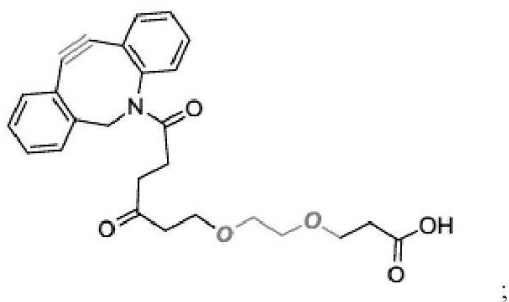
10



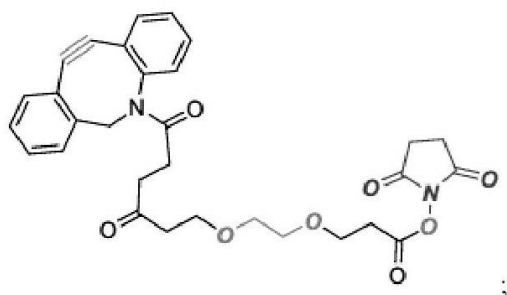
20



30

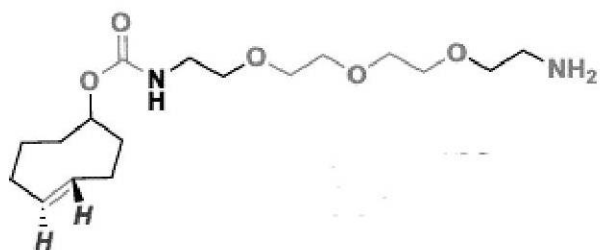


40

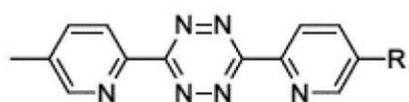


50

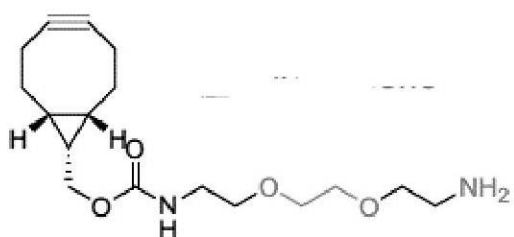
【化 1 3 - 2】



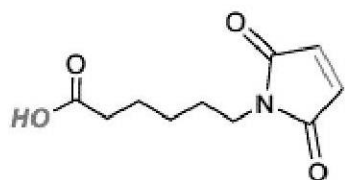
2



R = mAb またはペイロードへの  
スパーサー/リンカー



; または



の化合物に由来する、抗体薬物コンジュゲート。