

【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 2 年 7 月 16 日 (2020.7.16)

【公表番号】特表 2019-525897 (P2019-525897A)

【公表日】令和 1 年 9 月 12 日 (2019.9.12)

【年通号数】公開・登録公報 2019-037

【出願番号】特願 2018-563925 (P2018-563925)

【国際特許分類】

C 07K 16/00 (2006.01)

C 12P 21/02 (2006.01)

C 07K 16/46 (2006.01)

A 61K 39/395 (2006.01)

A 61K 47/68 (2017.01)

A 61K 49/00 (2006.01)

A 61K 51/00 (2006.01)

A 61K 45/00 (2006.01)

C 12P 21/08 (2006.01)

C 12N 15/13 (2006.01)

C 12N 15/62 (2006.01)

【F I】

C 07K 16/00 Z N A

C 12P 21/02 B

C 07K 16/46

A 61K 39/395 Y

A 61K 47/68

A 61K 49/00

A 61K 51/00 2 0 0

A 61K 45/00

C 12P 21/08

C 12N 15/13

C 12N 15/62 Z

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 6 月 3 日 (2020.6.3)

【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】

免疫グロブリンまたはその抗原結合部分と、機能的作用物質とを含む結合体化免疫グロブリンであって、ここで

a) 該免疫グロブリンまたはその抗原結合部分は、操作されたリジン残基を含み、ここで該操作されたリジン残基は、リジン残基挿入またはリジン残基に変異された天然アミノ酸残基であり、

b) 該機能的作用物質はアシルドナー基質を含み、ここで該アシルドナー基質は、グルタミン残基を含み、そして

c) 該機能的作用物質は、治療剤または診断剤であり、

ここで該免疫グロブリンまたはその抗原結合部分の該操作されたリジン残基は、該機能的作用物質の該アシルドナー基質の該グルタミン残基に結合体化されている、結合体化免疫グロブリン。

【請求項 2】

免疫グロブリンまたはその抗原結合部分と、機能的作用物質とを含む結合体化免疫グロブリンであって、ここで

a) 該免疫グロブリンまたはその抗原結合部分は、操作されたリジン残基を含み、ここで該操作されたリジン残基は、リジン残基挿入またはリジン残基に変異された天然アミノ酸残基であり、

b) 該操作されたリジン残基はアシルドナー基質上のグルタミン残基に結合体化されており、ここで該アシルドナー基質は、さらに反応性基を含み、

c) 該反応性基は機能的作用物質に結合体化されており、ここで該機能的作用物質は、治療剤または診断剤である、結合体化免疫グロブリン。

【請求項 3】

リジン残基に変異された前記天然アミノ酸残基は、以下：

前記免疫グロブリンもしくはその抗原結合部分の重鎖上のスレオニン 1 3 5 (T 1 3 5 K)、セリン 1 3 6 (S 1 3 6 K)、ロイシン 1 9 3 (L 1 9 3 K)、アスパラギン酸 2 2 1 (D 2 2 1 K)、スレオニン 2 2 3 (T 2 2 3 K)、ヒスチジン 2 2 4 (H 2 2 4 K)、スレオニン 2 2 5 (T 2 2 5 K)、メチオニン 2 5 2 (M 2 5 2 K)、アスパラギン 2 9 7 (N 2 9 7 K)、もしくはプロリン 4 4 5 (P 4 4 5 K)、

該免疫グロブリンもしくはその抗原結合部分の 軽鎖上のロイシン 2 0 1 (L 2 0 1 K) もしくはセリン 2 0 2 (S 2 0 2 K)、または

該免疫グロブリンもしくはその抗原結合部分の 軽鎖上のグルタミン酸 2 1 3 (E 2 1 3 K)、

からなる群より選択される、請求項 1 または請求項 2 に記載の結合体化免疫グロブリン。

【請求項 4】

前記免疫グロブリンまたはその抗原結合部分は、第 2 の操作されたリジン残基をさらに含み、ここで該第 2 の操作されたリジン残基は、第 2 のリジン残基挿入またはリジン残基に変異された第 2 の天然アミノ酸残基であり、そして、ここで該第 2 の操作されたリジン残基は、前記アシルドナー基質の前記グルタミン残基に結合体化されている、請求項 1 または請求項 2 に記載の結合体化免疫グロブリン。

【請求項 5】

前記操作されたリジン残基の後ろにあるアミノ酸残基は、

(i) プロリン残基でも酸性アミノ酸残基でもない、

(i i) アミノ酸残基挿入であって、ここで該アミノ酸残基挿入は、非酸性アミノ酸残基挿入または非プロリン残基挿入であるアミノ酸残基挿入である、または

(i i i) 非酸性アミノ酸残基または非プロリン残基に変異された、天然酸性アミノ酸残基または天然プロリン残基である、かつ/または

前記操作されたリジン残基の前にあるアミノ酸残基は、

(i) 酸性アミノ酸残基ではない、

(i i) 非酸性アミノ酸残基挿入である、または

(i i i) 非酸性アミノ酸残基に変異された天然酸性アミノ酸残基である、

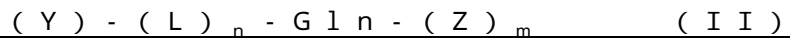
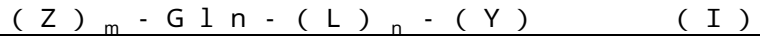
請求項 1 または請求項 2 に記載の結合体化免疫グロブリン。

【請求項 6】

前記免疫グロブリンまたはその抗原結合部分は、その C 末端に 4 4 8 位において付加された少なくとも 1 個のアミノ酸残基をさらに含む重鎖を含み、ここで該少なくとも 1 個のアミノ酸残基は、プロリン残基でも酸性アミノ酸残基でもない、請求項 1 または 2 に記載の結合体化免疫グロブリン。

【請求項 7】

前記アシルドナー基質を含む前記機能的作用物質は、1つの式(I)または(II)：



に従い、ここで

Zは、カルボキシルベンジルオキシ(CBZ)基またはアミノ酸残基であり；

Gl_nは、グルタミンアミノ酸残基であり；

各Lは、独立して、1～20個の炭素原子の直鎖状または分枝状のリンカーであり、ここで該炭素原子のうちの1個またはこれより多くは、必要に応じてかつ独立して、窒素、酸素または硫黄原子で置き換えられてもよく、そしてここで各炭素および窒素原子は、必要に応じて置換されてもよい；または各Lは、必要に応じてかつ独立して、アミノ酸残基であり；

mは、0～5の整数であり；

nは、0～5の整数であり；そして

Yは、機能的作用物質である、

請求項1に記載の結合体化免疫グロブリン。

【請求項8】

前記アシルドナー基質を含む前記機能的作用物質は、

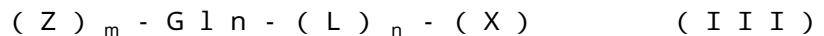
(i)式(I)に従い、ここでZは、CBZ基であり；各Lは、独立して、ポリエチレングリコール部分(PEG)(-O(CH₂)₂)-、エチルアミン(-NH(CH₂)₂)-またはプロピルアミン(-NH(CH₂)₃)-であり；nは、0、1、2、3、4または5である、または

(ii)式(I)に従い、ここでZは、CBZ基であり、Lは、アミノ酸である、または(iii)式(II)に従い、ここでZは、CBZ基であり；mは、1であり；nは、1、2または3であり；そして少なくとも1個のLは、Glyである、

請求項7に記載の結合体化免疫グロブリン。

【請求項9】

前記アシルドナー基質は、1つの式(III)または式(IV)：



に従い、ここで

Zは、カルボキシルベンジルオキシ(CBZ)基またはアミノ酸残基であり；

Gl_nは、グルタミンアミノ酸残基であり；

各Lは、独立して、1～20個の炭素原子の直鎖状または分枝状のリンカーであり、ここで該炭素原子のうちの1個またはこれより多くは、必要に応じてかつ独立して、窒素、酸素または硫黄原子で置き換えられてもよく、そして各炭素および窒素原子は、必要に応じて置換されていてもよい；または各Lは、必要に応じてかつ独立して、アミノ酸残基であり；

mは、0～5の整数であり；

nは、0～5の整数であり；そして

Xは、反応性基である、

請求項2に記載の結合体化免疫グロブリン。

【請求項10】

前記アシルドナー基質は、

(i)式(III)に従い、ここでZは、CBZ基であり；各Lは、独立して、ポリエチレングリコール部分(PEG)(-O(CH₂)₂)-、エチルアミン(-NH(CH₂)₂)-またはプロピルアミン(-NH(CH₂)₃)-であり；そしてnは、0、1、2、3、4、または5である、または

(ii)式(III)に従い、ここでZは、CBZ基であり、1個またはこれより多くのLは、アミノ酸である、または

(iii)式(IV)に従い、ここでZは、CBZ基であり；mは、1であり；nは、1

、 2 または 3 であり ; そして少なくとも 1 個の L は、 G l y である、
請求項 9 に記載の結合体化免疫グロブリン。

【請求項 1 1】

前記治療剤は、抗体またはその抗原結合部分、化学療法剤、薬物剤、放射性薬剤、細胞傷害性薬剤、抗生物質、低分子、核酸、またはポリペプチドである、または
前記診断剤は、発蛍光団、蛍光色素、放射性核種、または酵素である、
請求項 1 または請求項 2 に記載の結合体化免疫グロブリン。

【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の結合体化免疫グロブリン、および薬学的に受容可能なキャリアを含む、医薬組成物。

【請求項 1 3】

請求項 1、 7 および 8 のいずれか 1 項に記載の結合体化免疫グロブリンを生成するための方法であって、該方法は、

免疫グロブリンまたはその抗原結合部分と、微生物のトランスグルタミナーゼおよびアシルドナー基質を含む機能的作用物質とを接触させるステップであって、

a) ここで該免疫グロブリンまたはその抗原結合部分は、操作されたリジン残基を含み、ここで該操作されたリジン残基は、リジン残基挿入またはリジン残基に変異された天然アミノ酸残基であり、

b) ここで該アシルドナー基質は、グルタミン残基を含み、そして

c) ここで該機能的作用物質は、治療剤または診断剤である、
ステップを包含し、

ここで該微生物のトランスグルタミナーゼは、該免疫グロブリンまたはその抗原結合部分の該操作されたリジン残基を、該機能的作用物質上の該アシルドナー基質の該グルタミン残基に結合体化し、それによって該結合体化免疫グロブリンを生成する、方法。

【請求項 1 4】

請求項 2、 9 および 1 0 のいずれか 1 項に結合体化免疫グロブリンを生成するための方法であって、該方法は、

i) 免疫グロブリンまたはその抗原結合部分と、微生物のトランスグルタミナーゼおよびアシルドナー基質とを接触させるステップであって、

a) ここで該免疫グロブリンまたはその抗原結合部分は、操作されたリジン残基を含み、ここで該操作されたリジン残基は、リジン残基挿入またはリジン残基に変異された天然アミノ酸残基であり、そして

b) ここで該アシルドナー基質は、グルタミン残基および反応性基を含み、
ここで該微生物のトランスグルタミナーゼは、該免疫グロブリンまたはその抗原結合部分の該操作されたリジン残基を、該アシルドナー基質の該グルタミン残基に結合体化する、
ステップ、ならびに

i i) 機能的作用物質を該アシルドナー基質の該反応性基に結合体化するステップであって、ここで該機能的作用物質は、治療剤または診断剤であり、それによって該結合体化免疫グロブリンを生成する、ステップ、
を包含する方法。

【請求項 1 5】

前記アシルドナー基質の前記反応性基は、クリックケミストリーによって前記機能的作用物質に結合体化される、請求項 1 4 に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 7 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 7 1】

一局面において、本明細書で記載されるのは、本明細書で記載される方法のうちのいずれかによって生成される結合体化免疫グロブリンである。一実施形態において、上記方法は、機能的作用物質をアシルドナー基質の反応性基に結合体化する前に、アシルドナー基質のグルタミン残基に結合体化した免疫グロブリンを精製するステップをさらに包含する。一実施形態において、上記精製するステップは、サイズベースの方法（例えば、クロマトグラフィーまたはダイアフィルトレーション）を含む。別の実施形態において、上記精製するステップは、電荷ベースの分離（例えば、アニオン交換またはカチオン交換クロマトグラフィー）を含む。別の実施形態において、上記精製するステップは、アフィニティベースのステップ（例えば、プロテイン A または プロテイン G クロマトグラフィーおよび疎水性相互作用クロマトグラフィー（HIC））を含む。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

（項目 1）

結合体化免疫グロブリンを生成するための方法であって、該方法は、

免疫グロブリンまたはその抗原結合部分と、微生物のトランスグルタミナーゼおよびアシルドナー基質を含む機能的作用物質とを接触させるステップであって、

a) ここで該免疫グロブリンまたはその抗原結合部分は、操作されたリジン残基を含み、ここで該操作されたリジン残基は、リジン残基挿入またはリジン残基に変異された天然アミノ酸残基であり、

b) ここで該アシルドナー基質は、グルタミン残基を含み、そして

c) ここで該機能的作用物質は、治療剤または診断剤である、
ステップを包含し、

ここで該微生物のトランスグルタミナーゼは、該免疫グロブリンまたはその抗原結合部分の該操作されたリジン残基を、該機能的作用物質上の該アシルドナー基質の該グルタミン残基に結合体化し、それによって該結合体化免疫グロブリンを生成する、方法。

（項目 2）

結合体化免疫グロブリンを生成するための方法であって、該方法は、

i) 免疫グロブリンまたはその抗原結合部分と、微生物のトランスグルタミナーゼおよびアシルドナー基質とを接触させるステップであって、

a) ここで該免疫グロブリンまたはその抗原結合部分は、操作されたリジン残基を含み、ここで該操作されたリジン残基は、リジン残基挿入またはリジン残基に変異された天然アミノ酸残基であり、そして

b) ここで該アシルドナー基質は、グルタミン残基および反応性基を含み、ここで該微生物のトランスグルタミナーゼは、該免疫グロブリンまたはその抗原結合部分の該操作されたリジン残基を、該アシルドナー基質の該グルタミン残基に結合体化する、
ステップ、ならびに

i i) 機能的作用物質を該アシルドナー基質の該反応性基に結合体化するステップであって、ここで該機能的作用物質は、治療剤または診断剤であり、それによって該結合体化免疫グロブリンを生成する、ステップ、
を包含する方法。

（項目 3）

前記アシルドナー基質の前記反応性基は、クリックケミストリーによって前記機能的作用物質に結合体化される、項目 2 に記載の方法。

（項目 4）

リジン残基に変異された前記天然アミノ酸残基は、以下：

前記免疫グロブリンもしくはその抗原結合部分の重鎖上のスレオニン 1 3 5 (T 1 3 5 K)、セリン 1 3 6 (S 1 3 6 K)、ロイシン 1 9 3 (L 1 9 3 K)、アスパラギン酸 2 2 1 (D 2 2 1 K)、スレオニン 2 2 3 (T 2 2 3 K)、ヒスチジン 2 2 4 (H 2 2 4 K)、スレオニン 2 2 5 (T 2 2 5 K)、メチオニン 2 5 2 (M 2 5 2 K)、アスパラギン 2 9 7 (N 2 9 7 K)、もしくはプロリン 4 4 5 (P 4 4 5 K)、

該免疫グロブリンもしくはその抗原結合部分の 軽鎖上のロイシン 2 0 1 (L 2 0 1 K

）もしくはセリン 202 (S 202 K)、または

該免疫グロブリンもしくはその抗原結合部分の 軽鎖上のグルタミン酸 213 (E 213 K)、

からなる群より選択される、項目 1 または項目 2 に記載の方法。

(項目 5)

前記重鎖は、その C 末端に 448 位において付加されたアミノ酸残基をさらに含み、ここで該アミノ酸残基は、プロリン残基または酸性アミノ酸残基でない、項目 4 に記載の方法

。

(項目 6)

前記 C 末端に 448 位において付加された前記アミノ酸残基は、ロイシンである、項目 5 に記載の方法。

(項目 7)

前記リジン残基挿入は、前記免疫グロブリンの重鎖またはその抗原結合部分上のセリン 191 とセリン 192 との間、またはセリン 192 とロイシン 193 との間に挿入されたりジン残基である、項目 1 または項目 2 に記載の方法。

(項目 8)

前記免疫グロブリンまたはその抗原結合部分は、抗原結合性フラグメント (F a b) であり、ここで、リジン残基に変異された前記天然アミノ酸残基は、前記免疫グロブリンの重鎖またはその抗原結合部分上のアスパラギン酸 221 (D 221 K)、スレオニン 223 (T 223 K)、ヒスチジン 224 (H 224 K)、スレオニン 225 (T 225 K)、プロリン 228 (P 228 K)、プロリン 230 (P 230 K)、およびグルタミン酸 233 (E 233 K) からなる群より選択される、項目 1 または項目 2 に記載の方法。

(項目 9)

前記 F a b は、ヒンジ領域全体を含む、項目 8 に記載の方法。

(項目 10)

前記 F a b は、短縮型ヒンジ領域を含む、項目 8 に記載の方法。

(項目 11)

前記免疫グロブリンまたはその抗原結合部分は、第 2 の操作されたりジン残基をさらに含み、ここで該第 2 の操作されたりジン残基は、第 2 のリジン残基挿入または第 2 のリジン残基に変異された第 2 の天然アミノ酸残基であり、そして、ここで前記微生物のトランスグルタミナーゼは、該免疫グロブリンまたはその抗原結合部分の該第 2 の操作されたりジン残基を、前記アシルドナー基質の前記グルタミン残基に結合体化する、項目 1 または項目 2 に記載の方法。

(項目 12)

前記操作されたりジン残基に変異された前記天然アミノ酸残基は、前記免疫グロブリンの重鎖またはその抗原結合部分上のセリン 136 (S 136 K) であり、前記第 2 の操作されたりジン残基に変異された前記第 2 の天然アミノ酸残基は、該免疫グロブリンの 軽鎖またはその抗原結合部分上のセリン 202 (S 202 K) である、項目 11 に記載の方法

。

(項目 13)

前記操作されたりジン残基に変異された前記天然アミノ酸残基は、前記免疫グロブリンの重鎖またはその抗原結合部分上のスレオニン 135 (T 135 K) であり、そして前記第 2 の操作されたりジン残基に変異された前記第 2 の天然アミノ酸残基は、該免疫グロブリンの 軽鎖またはその抗原結合部分上のロイシン 201 (L 201 K) である、項目 11 に記載の方法。

(項目 14)

前記操作されたりジン残基に変異された前記天然アミノ酸残基は、前記免疫グロブリンの重鎖またはその抗原結合部分上のスレオニン 135 (T 135 K) であり、前記第 2 の操作されたりジン残基に変異された前記第 2 の天然アミノ酸残基は、該免疫グロブリンの 軽鎖またはその抗原結合部分上のセリン 202 (S 202 K) である、項目 11 に記載の

方法。

(項目 1 5)

前記重鎖は、その C 末端に 4 4 8 位において付加されたアミノ酸残基をさらに含み、ここで該アミノ酸残基は、プロリン残基または酸性アミノ酸残基でない、項目 1 3 または項目 1 4 に記載の方法。

(項目 1 6)

前記 C 末端に 4 4 8 位において付加された前記アミノ酸残基は、ロイシンである、項目 1 5 に記載の方法。

(項目 1 7)

前記免疫グロブリンまたはその抗原結合部分は、第 3 の操作されたリジン残基をさらに含み、ここで該第 3 の操作されたリジン残基は、第 3 のリジン残基挿入または第 3 のリジン残基に変異された第 3 の天然アミノ酸残基であり、そして、ここで前記微生物のトランスグルタミナーゼは、該免疫グロブリンまたはその抗原結合部分の該第 3 の操作されたリジン残基を、前記アシルドナー基質の前記グルタミン残基に結合体化する、項目 1 1 に記載の方法。

(項目 1 8)

前記操作されたリジン残基に変異された前記天然アミノ酸残基は、前記免疫グロブリンの重鎖またはその抗原結合部分上のセリン 1 3 6 (S 1 3 6 K) であり、前記第 2 の操作されたリジン残基に変異された前記第 2 の天然アミノ酸残基は、該免疫グロブリンの重鎖またはその抗原結合部分上のアスパラギン 2 9 7 (N 2 9 7 K) であり、そして前記第 3 の操作されたリジン残基に変異された前記第 3 の天然アミノ酸残基は、該免疫グロブリンの軽鎖またはその抗原結合部分上のセリン 2 0 2 (S 2 0 2 K) である、項目 1 7 に記載の方法。

(項目 1 9)

前記免疫グロブリンまたはその抗原結合部分は、第 4 の操作されたリジン残基をさらに含み、ここで該第 4 の操作されたリジン残基は、第 4 のリジン残基挿入またはリジン残基に変異された第 4 の天然アミノ酸残基であり、そして、ここで前記微生物のトランスグルタミナーゼは、該免疫グロブリンまたはその抗原結合部分の該第 4 の操作されたリジン残基を、前記アシルドナー基質の前記グルタミン残基に結合体化する、項目 1 7 に記載の方法。

(項目 2 0)

前記操作されたリジン残基に変異された前記天然アミノ酸残基は、前記免疫グロブリンの重鎖またはその抗原結合部分上のセリン 1 3 6 (S 1 3 6 K) であり、前記第 2 の操作されたリジン残基に変異された前記第 2 の天然アミノ酸残基は、該免疫グロブリンの重鎖またはその抗原結合部分上のアスパラギン 2 9 7 (N 2 9 7 K) であり、前記第 3 の操作されたリジン残基に変異された前記第 3 の天然アミノ酸残基は、該免疫グロブリンの軽鎖またはその抗原結合部分上のセリン 2 0 2 (S 2 0 2 K) であり、前記第 4 の操作されたリジン残基に変異された前記第 4 の天然アミノ酸残基は、該免疫グロブリンの重鎖またはその抗原結合部分上のプロリン 4 4 5 (P 4 4 5 K) である、項目 1 9 に記載の方法。

(項目 2 1)

前記操作されたリジン残基の後ろにあるアミノ酸残基は、プロリン残基または酸性アミノ酸残基でない、項目 1 または項目 2 に記載の方法。

(項目 2 2)

前記操作されたリジン残基の前にあるアミノ酸残基は、酸性アミノ酸残基ではない、項目 1 または項目 2 に記載の方法。

(項目 2 3)

前記操作されたリジン残基の前にあるアミノ酸残基は、
非酸性アミノ酸残基挿入、または
非酸性アミノ酸残基に変異された天然酸性アミノ酸残基
である、項目 1 または項目 2 に記載の方法。

(項目 2 4)

前記操作されたリジン残基の後ろにあるアミノ酸残基は、

アミノ酸残基挿入であって、ここで該アミノ酸残基挿入は、非酸性アミノ酸残基挿入および非プロリン残基挿入であるアミノ酸残基挿入、または

非酸性アミノ酸残基および非プロリン残基挿入に変異された、天然酸性アミノ酸残基または天然プロリン残基

である、項目 1 または項目 2 に記載の方法。

(項目 2 5)

前記非酸性アミノ酸残基は、リジン、アルギニン、ヒスチジン、セリン、スレオニン、アスパラギン、グルタミン、システイン、グリシン、プロリン、アラニン、バリン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、またはトリプトファンである、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 2 6)

前記非酸性アミノ酸残基挿入は、リジン、アルギニン、ヒスチジン、セリン、スレオニン、アスパラギン、グルタミン、システイン、グリシン、プロリン、アラニン、バリン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、またはトリプトファン挿入である、項目 2 3 または項目 2 4 に記載の方法。

(項目 2 7)

前記非酸性アミノ酸および非プロリン残基は、リジン、アルギニン、ヒスチジン、セリン、スレオニン、アスパラギン、グルタミン、システイン、グリシン、アラニン、バリン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、またはトリプトファンである、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 2 8)

前記天然酸性アミノ酸残基は、アスパラギン酸またはグルタミン酸である、項目 2 3 または項目 2 4 に記載の方法。

(項目 2 9)

前記免疫グロブリンまたはその抗原結合部分は、その C 末端に 4 4 8 位において付加された少なくとも 1 個のアミノ酸残基をさらに含む重鎖を含み、ここで該少なくとも 1 個のアミノ酸残基は、プロリン残基または酸性アミノ酸残基でない、項目 1 または 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 0)

前記 C 末端に 4 4 8 位において付加された前記少なくとも 1 個のアミノ酸残基は、ロイシンである、項目 2 9 に記載の方法。

(項目 3 1)

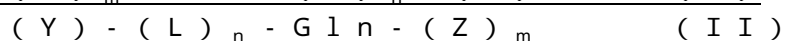
前記免疫グロブリンまたはその抗原結合部分は、システイン 2 1 4 の後ろに 1 ~ 4 個のさらなるアミノ酸の挿入を含む軽鎖を含み、ここで、前記リジン残基挿入は、該 1 ~ 4 個のさらなるアミノ酸の後ろに挿入されたリジン残基であり、ここで、ロイシン残基は、該リジン残基の後ろに挿入されている、項目 1 または項目 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 2)

システイン 2 1 4 の後ろの 1 ~ 4 個のさらなるアミノ酸の前記挿入、該 1 ~ 4 個のさらなるアミノ酸の後ろに挿入されている前記リジン残基、および該リジン残基の後ろに挿入されている前記ロイシン残基は、G K L、G G K L、G G S K L、および G G S G K L からなる群より選択される配列を含む、項目 3 1 に記載の方法。

(項目 3 3)

前記アシルドナー基質を含む前記機能的作用物質は、1 つの式 (I) または (I I) :



に従い、ここで

Z は、カルボキシルベンジルオキシ (C B Z) 基またはアミノ酸残基であり ;

Gl n は、グルタミンアミノ酸残基であり ;

各 L は、独立して、1 ~ 20 個の炭素原子の直鎖状または分枝状のリンカーであり、ここで該炭素原子のうちの 1 個またはこれより多くは、必要に応じてかつ独立して、窒素、酸素または硫黄原子で置き換えられてもよく、そしてここで各炭素および窒素原子は、必要に応じて置換されてもよい；または各 L は、必要に応じてかつ独立して、アミノ酸残基であり；

m は、0 ~ 5 の整数であり；

n は、0 ~ 5 の整数であり；そして

Y は、機能的作用物質である、

項目 1 に記載の方法。

(項目 34)

前記アシルドナー基質を含む前記機能的作用物質は、式 (I) に従い、ここで Z は、C B Z 基であり；各 L は、独立して、ポリエチレングリコール部分 (PEG) (-O((CH₂)₂)-)、エチルアミン (-NH((CH₂)₂)-) またはプロピルアミン (-NH((CH₂)₃)-) であり；n は、0、1、2、3、4 または 5 である、項目 33 に記載の方法。

(項目 35)

前記アシルドナー基質を含む前記機能的作用物質は、式 (I) に従い、ここで Z は、C B Z 基であり、L は、アミノ酸である、項目 33 に記載の方法。

(項目 36)

L は、Gly であり；m は、1 であり；そして n は、0 である、項目 35 に記載の方法。

(項目 37)

L は、Gly であり；m は、1 であり；そして n は、1 である、項目 35 に記載の方法。

(項目 38)

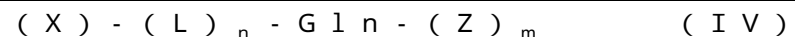
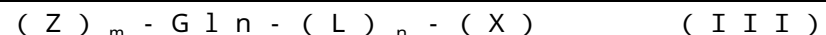
前記アシルドナー基質を含む前記機能的作用物質は、式 (II) に従い、ここで Z は、C B Z 基であり；m は、1 であり；n は、1、2 または 3 であり；そして少なくとも 1 個の L は、Gly である、項目 33 に記載の方法。

(項目 39)

前記機能的作用物質 Y は、オーリスタチン F である、項目 33 に記載の方法。

(項目 40)

前記アシルドナー基質は、1 つの式 (III) または式 (IV)：



に従い、ここで

Z は、カルボキシルベンジルオキシ (CBZ) 基またはアミノ酸残基であり；

Gl_n は、グルタミンアミノ酸残基であり；

各 L は、独立して、1 ~ 20 個の炭素原子の直鎖状または分枝状のリンカーであり、ここで該炭素原子のうちの 1 個またはこれより多くは、必要に応じてかつ独立して、窒素、酸素または硫黄原子で置き換えられてもよく、そして各炭素および窒素原子は、必要に応じて置換されていてもよい；または各 L は、必要に応じてかつ独立して、アミノ酸残基であり；

m は、0 ~ 5 の整数であり；

n は、0 ~ 5 の整数であり；そして

X は、反応性基である、

項目 2 に記載の方法。

(項目 41)

前記アシルドナー基質は、式 (III) に従い、ここで Z は、C B Z 基であり；ここで各 L は、独立して、ポリエチレングリコール部分 (PEG) (-O((CH₂)₂)-)、エチルアミン (-NH((CH₂)₂)-) またはプロピルアミン (-NH((CH₂)₃)-) であり；そして n は、0、1、2、3、4、または 5 である、項目 40 に記載の方法。

(項目 4 2)

前記アシルドナー基質は、式 (I I I) に従い、ここで Z は、C B Z 基であり、1 個またはこれより多くの L は、アミノ酸である、項目 4 0 に記載の方法。

(項目 4 3)

L は、G l y であり；m は、1 であり；そして n は、1 である、項目 4 2 に記載の方法。

(項目 4 4)

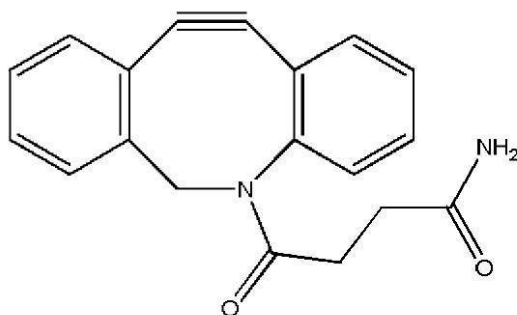
は、1 であり；そして n は、0 である、項目 4 2 に記載の方法。

(項目 4 5)

前記アシルドナー基質は、式 (I V) に従い、ここで Z は、C B Z 基であり；m は、1 であり；n は、1、2 または 3 であり；そして少なくとも 1 個の L は、G l y である、項目 4 0 に記載の方法。

(項目 4 6)

X は、(1 R , 8 S , 9 s) - ビシクロ [6 . 1 . 0] ノナ - 4 - イン - 9 - イルメタノール (B C N)、

【化 5】

(ジベンゾシクロオクチン；D B C O)、トランス - シクロオクテン (T C O)、アジド (N₃)、アルキン、テトラジンメチルシクロプロペン、ノルボルネン、ヒドラジド / ヒドラジン、およびアルデヒドからなる群より選択される反応性基である、項目 4 0 に記載の方法。

(項目 4 7)

前記治療剤は、抗体またはその抗原結合部分、化学療法剤、薬物剤、放射性薬剤、細胞傷害性薬剤、抗生物質、低分子、核酸、またはポリペプチドである、項目 1 または項目 2 に記載の方法。

(項目 4 8)

前記診断剤は、発蛍光団、蛍光色素、放射性核種、または酵素である、項目 1 または項目 2 に記載の方法。

(項目 4 9)

前記微生物のトランスグルタミナーゼは、*S t r e p t o m y c e s m o b a r a e n s i s* 微生物のトランスグルタミナーゼである、項目 1 または項目 2 に記載の方法。

(項目 5 0)

前記免疫グロブリンまたはその抗原結合部分は、I g G₁ 免疫グロブリンまたはその抗原結合部分である、項目 1 または項目 2 に記載の方法。

(項目 5 1)

前記免疫グロブリンまたはその抗原結合部分は、I g G₂、I g G₃、もしくは I g G₄ 免疫グロブリンまたはその抗原結合部分である、項目 1 または項目 2 に記載の方法。

(項目 5 2)

前記免疫グロブリンまたはその抗原結合部分は、I g A₁、I g A₂、もしくは I g M 免疫グロブリンまたはその抗原結合部分である、項目 1 または項目 2 に記載の方法。

(項目 5 3)

前記免疫グロブリンまたはその抗原結合部分は、I g D もしくは I g E 免疫グロブリンま

たはその抗原結合部分である、項目 1 または項目 2 に記載の方法。

(項目 5 4)

前記免疫グロブリンまたはその抗原結合部分は、抗原結合性フラグメント (F a b) である、項目 1 または項目 2 に記載の方法。

(項目 5 5)

前記免疫グロブリンまたはその抗原結合部分は、ヒト免疫グロブリンもしくはその抗原結合部分、またはヒト化免疫グロブリンもしくはその抗原結合部分である、前記項目のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 5 6)

前記免疫グロブリンまたはその抗原結合部分は、キメラ免疫グロブリンもしくはその抗原結合部分、または非ヒト免疫グロブリンもしくはその抗原結合部分である、前記項目のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 5 7)

前記免疫グロブリンまたはその抗原結合部分は、2 本の重鎖および 2 本の軽鎖を含む、前記項目のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 5 8)

前記機能的作用物質 対 免疫グロブリンまたはその抗原結合部分の比は、1 : 1 ~ 1 0 0 : 1 または 1 : 1 ~ 2 0 0 : 1 である、前記項目のいずれかに記載の方法。

(項目 5 9)

免疫グロブリンまたはその抗原結合部分と、機能的作用物質とを含む結合体化免疫グロブリンであって、

a) ここで該免疫グロブリンまたはその抗原結合部分は、操作されたリジン残基を含み、ここで該操作されたリジン残基は、リジン残基挿入またはリジン残基に変異された天然アミノ酸残基であり、

b) 該機能的作用物質はアシルドナー基質を含み、ここで該アシルドナー基質は、グルタミン残基を含み、そして

c) 該機能的作用物質は、治療剤または診断剤であり、

ここで該免疫グロブリンまたはその抗原結合部分の該操作されたリジン残基は、該機能的作用物質の該アシルドナー基質の該グルタミン残基に結合体化されている、結合体化免疫グロブリン。

(項目 6 0)

免疫グロブリンまたはその抗原結合部分と、機能的作用物質とを含む結合体化免疫グロブリンであって、

a) ここで該免疫グロブリンまたはその抗原結合部分は、操作されたリジン残基を含み、ここで該操作されたリジン残基は、リジン残基挿入またはリジン残基に変異された天然アミノ酸残基であり、そして

b) 該操作されたリジン残基はアシルドナー基質上のグルタミン残基に結合体化されており、ここで該アシルドナー基質は、さらに反応性基を含み、

c) 該反応性基は機能的作用物質に結合体化されており、ここで該機能的作用物質は、治療剤または診断剤である、

結合体化免疫グロブリン。

(項目 6 1)

リジン残基に変異された前記天然アミノ酸残基は、以下：

前記免疫グロブリンもしくはその抗原結合部分の重鎖上のスレオニン 1 3 5 (T 1 3 5 K)、セリン 1 3 6 (S 1 3 6 K)、ロイシン 1 9 3 (L 1 9 3 K)、アスパラギン酸 2 2 1 (D 2 2 1 K)、スレオニン 2 2 3 (T 2 2 3 K)、ヒスチジン 2 2 4 (H 2 2 4 K)、スレオニン 2 2 5 (T 2 2 5 K)、メチオニン 2 5 2 (M 2 5 2 K)、アスパラギン 2 9 7 (N 2 9 7 K)、もしくはプロリン 4 4 5 (P 4 4 5 K)、

該免疫グロブリンもしくはその抗原結合部分の 軽鎖上のロイシン 2 0 1 (L 2 0 1 K) もしくはセリン 2 0 2 (S 2 0 2 K)、または

該免疫グロブリンもしくはその抗原結合部分の 軽鎖上のグルタミン酸 2 1 3 (E 2 1 3 K)、

からなる群より選択される、項目 5 9 または項目 6 0 に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 6 2)

前記重鎖は、その C 末端に 4 4 8 位において付加されたアミノ酸残基をさらに含み、ここで該アミノ酸残基は、プロリン残基または酸性アミノ酸残基でない、項目 6 1 に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 6 3)

前記 C 末端に 4 4 8 位において付加された少なくとも 1 つのアミノ酸残基は、ロイシンである、項目 6 2 に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 6 4)

前記リジン残基挿入は、前記免疫グロブリンの重鎖またはその抗原結合部分上のセリン 1 9 1 とセリン 1 9 2 との間、またはセリン 1 9 2 とロイシン 1 9 3 との間に挿入されたりジン残基である、項目 5 9 または項目 6 0 に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 6 5)

前記免疫グロブリンまたはその抗原結合部分は、抗原結合性フラグメント (F a b) であり、ここで、リジン残基に変異された前記天然アミノ酸残基は、前記免疫グロブリンの重鎖またはその抗原結合部分上のアスパラギン酸 2 2 1 (D 2 2 1 K)、スレオニン 2 2 3 (T 2 2 3 K)、ヒスチジン 2 2 4 (H 2 2 4 K)、スレオニン 2 2 5 (T 2 2 5 K)、プロリン 2 2 8 (P 2 2 8 K)、プロリン 2 3 0 (P 2 3 0 K)、およびグルタミン酸 2 3 3 (E 2 3 3 K) からなる群より選択される、項目 5 9 または項目 6 0 に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 6 6)

前記 F a b は、ヒンジ領域全体を含む、項目 6 5 に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 6 7)

前記 F a b は、短縮型ヒンジ領域を含む、項目 6 5 に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 6 8)

前記免疫グロブリンまたはその抗原結合部分は、第 2 の操作されたりジン残基をさらに含み、ここで該第 2 の操作されたりジン残基は、第 2 のリジン残基挿入またはリジン残基に変異された第 2 の天然アミノ酸残基であり、そして、ここで該第 2 の操作されたりジン残基は、前記アシルドナー基質の前記グルタミン残基に結合体化されている、項目 5 9 または項目 6 0 に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 6 9)

前記操作されたりジン残基に変異された前記天然アミノ酸残基は、前記免疫グロブリンの重鎖またはその抗原結合部分上のセリン 1 3 6 (S 1 3 6 K) であり、前記第 2 の操作されたりジン残基に変異された前記第 2 の天然アミノ酸残基は、該免疫グロブリンの 軽鎖またはその抗原結合部分上のセリン 2 0 2 (S 2 0 2 K) である、項目 6 8 に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 7 0)

前記操作されたりジン残基に変異された前記天然アミノ酸残基は、前記免疫グロブリンの重鎖またはその抗原結合部分上のスレオニン 1 3 5 (T 1 3 5 K) であり、そして前記第 2 の操作されたりジン残基に変異された前記第 2 の天然アミノ酸残基は、該免疫グロブリンの 軽鎖またはその抗原結合部分上のロイシン 2 0 1 (L 2 0 1 K) である、項目 6 8 に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 7 1)

前記操作されたりジン残基に変異された前記天然アミノ酸残基は、前記免疫グロブリンの重鎖またはその抗原結合部分上のスレオニン 1 3 5 (T 1 3 5 K) であり、前記第 2 の操作されたりジン残基に変異された前記第 2 の天然アミノ酸残基は、該免疫グロブリンの 軽鎖またはその抗原結合部分上のセリン 2 0 2 (S 2 0 2 K) である、項目 6 8 に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 7 2)

前記重鎖は、そのC末端に448位において付加された少なくとも1つのアミノ酸残基をさらに含み、ここで該重鎖は、少なくとも1つのアミノ酸残基は、プロリン残基または酸性アミノ酸残基でない、項目70または項目71に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 7 3)

前記C末端に448位において付加された前記少なくとも1つのアミノ酸残基は、ロイシンである、項目72に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 7 4)

前記免疫グロブリンまたはその抗原結合部分は、第3の操作されたリジン残基をさらに含み、ここで該第3の操作されたリジン残基は、第3のリジン残基挿入またはリジン残基に変異された第3の天然アミノ酸残基であり、そして、ここで該第3の操作されたリジン残基は、前記アシルドナー基質の前記グルタミン残基に結合体化されている、項目69に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 7 5)

前記操作されたリジン残基に変異された前記天然アミノ酸残基は、前記免疫グロブリンの重鎖またはその抗原結合部分上のセリン136 (S 1 3 6 K) であり、前記第2の操作されたリジン残基に変異された前記第2の天然アミノ酸残基は、該免疫グロブリンの重鎖またはその抗原結合部分上のアスパラギン297 (N 2 9 7 K) であり、そして前記第3の操作されたリジン残基に変異された前記第3の天然アミノ酸残基は、該免疫グロブリンの軽鎖またはその抗原結合部分上のセリン202 (S 2 0 2 K) である、項目74に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 7 6)

前記免疫グロブリンまたはその抗原結合部分は、第4の操作されたリジン残基をさらに含み、ここで該第4の操作されたリジン残基は、第4のリジン残基挿入またはリジン残基に変異された第4の天然アミノ酸残基であり、そして、ここで該第4の操作されたリジン残基は、前記アシルドナー基質の前記グルタミン残基に結合体化されている、項目74に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 7 7)

前記操作されたリジン残基に変異された前記天然アミノ酸残基は、前記免疫グロブリンの重鎖またはその抗原結合部分上のセリン136 (S 1 3 6 K) であり、前記第2の操作されたリジン残基に変異された前記第2の天然アミノ酸残基は、該免疫グロブリンの重鎖またはその抗原結合部分上のアスパラギン297 (N 2 9 7 K) であり、前記第3の操作されたリジン残基に変異された前記第3の天然アミノ酸残基は、該免疫グロブリンの軽鎖またはその抗原結合部分上のセリン202 (S 2 0 2 K) であり、前記第4の操作されたリジン残基に変異された前記第4の天然アミノ酸残基は、該免疫グロブリンの重鎖またはその抗原結合部分上のプロリン445 (P 4 4 5 K) である、項目76に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 7 8)

前記操作されたリジン残基の後ろにあるアミノ酸残基は、プロリン残基または酸性アミノ酸残基でない、項目59または項目60に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 7 9)

前記操作されたリジン残基の前にあるアミノ酸残基は、酸性アミノ酸残基ではない、項目59または項目60に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 8 0)

前記操作されたリジン残基の前にあるアミノ酸残基は、
非酸性アミノ酸残基挿入、または
非酸性アミノ酸残基に変異された天然酸性アミノ酸残基
である、項目59または項目60に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 8 1)

前記操作されたリジン残基の後ろにあるアミノ酸残基は、

アミノ酸残基挿入であって、ここで該アミノ酸残基挿入は、非酸性アミノ酸残基挿入および非プロリン残基挿入であるアミノ酸残基挿入、または

非酸性アミノ酸残基および非プロリン残基挿入に変異された、天然酸性アミノ酸残基または天然プロリン残基

である、項目 59 または項目 60 に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 82)

前記非酸性アミノ酸残基は、リジン、アルギニン、ヒスチジン、セリン、スレオニン、アスパラギン、グルタミン、システイン、グリシン、プロリン、アラニン、バリン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、またはトリプトファンである、項目 80 に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 83)

前記非酸性アミノ酸残基挿入は、リジン、アルギニン、ヒスチジン、セリン、スレオニン、アスパラギン、グルタミン、システイン、グリシン、プロリン、アラニン、バリン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、またはトリプトファン挿入である、項目 80 に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 84)

前記非酸性アミノ酸および非プロリン残基は、リジン、アルギニン、ヒスチジン、セリン、スレオニン、アスパラギン、グルタミン、システイン、グリシン、アラニン、バリン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、またはトリプトファンである、項目 81 に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 85)

前記天然酸性アミノ酸残基は、アスパラギン酸またはグルタミン酸である、項目 80 または項目 81 に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 86)

前記免疫グロブリンまたはその抗原結合部分は、その C 末端に 448 位において付加された少なくとも 1 個のアミノ酸残基をさらに含む重鎖を含み、ここで該少なくとも 1 個のアミノ酸残基は、プロリン残基または酸性アミノ酸残基でない、項目 59 または 60 に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 87)

前記 C 末端に 448 位において付加された前記少なくとも 1 個のアミノ酸残基は、ロイシンである、項目 86 に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 88)

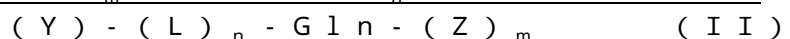
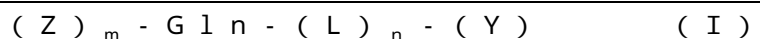
前記免疫グロブリンまたはその抗原結合部分は、システイン 214 の後ろに 1 ~ 4 個のさらなるアミノ酸の挿入を含む軽鎖を含み、ここで、前記リジン残基挿入は、該 1 ~ 4 個のさらなるアミノ酸の後ろに挿入されたリジン残基であり、ここで、ロイシン残基は、該リジン残基の後ろに挿入されている、項目 59 または項目 60 に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 89)

システイン 214 の後ろの 1 ~ 4 個のさらなるアミノ酸の前記挿入、該 1 ~ 4 個のさらなるアミノ酸の後ろに挿入されている前記リジン残基、および該リジン残基の後ろに挿入されている前記ロイシン残基は、GKL、GGKL、GGSKL、および GGSGKL からなる群より選択される配列を含む、項目 88 に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 90)

前記アシルドナー基質を含む前記機能的作用物質は、1 つの式 (I) または (II) :



に従い、ここで

Z は、カルボキシルベンジルオキシ (CBZ) 基またはアミノ酸残基であり ;

Gl_n は、グルタミンアミノ酸残基であり ;

各 L は、独立して、1 ~ 20 個の炭素原子の直鎖状または分枝状のリンカーであり、こ

ここで該炭素原子のうちの 1 個またはこれより多くは、必要に応じてかつ独立して、窒素、酸素または硫黄原子で置き換えられてもよく、そしてここで各炭素および窒素原子は、必要に応じて置換されてもよい；または各 L は、必要に応じてかつ独立して、アミノ酸残基であり；

m は、0 ~ 5 の整数であり；

n は、0 ~ 5 の整数であり；そして

Y は、機能的作用物質である、

項目 59 に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 91)

前記アシルドナー基質を含む前記機能的作用物質は、式 (I) に従い、ここで Z は、C B Z 基であり；各 L は、独立して、ポリエチレングリコール部分 (PEG) (- O ((CH₂)₂) -)、エチルアミン (- NH ((CH₂)₂) -) またはプロピルアミン (- NH ((CH₂)₃) -) であり；n は、0、1、2、3、4 または 5 である、項目 90 に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 92)

前記アシルドナー基質を含む前記機能的作用物質は、式 (I) に従い、ここで Z は、C B Z 基であり、L は、アミノ酸である、項目 90 に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 93)

L は、Gly であり；m は、1 であり；そして n は、0 である、項目 92 に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 94)

L は、Gly であり；m は、1 であり；そして n は、1 である、項目 92 に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 95)

前記アシルドナー基質を含む前記機能的作用物質は、式 (II) に従い、ここで Z は、C B Z 基であり；m は、1 であり；n は、1、2 または 3 であり；そして少なくとも 1 個の L は、Gly である、項目 90 に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 96)

前記機能的作用物質 Y は、オーリスタチン F である、項目 90 に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 97)

前記アシルドナー基質は、1 つの式 (III) または式 (IV)：

(Z)_m - Gly_n - (L)_n - (X) (III)

(X) - (L)_n - Gly_n - (Z)_m (IV)

に従い、ここで

Z は、カルボキシルベンジルオキシ (C B Z) 基またはアミノ酸残基であり；

Gly は、グルタミンアミノ酸残基であり；

各 L は、独立して、1 ~ 20 個の炭素原子の直鎖状または分枝状のリンカーであり、ここで該炭素原子のうちの 1 個またはこれより多くは、必要に応じてかつ独立して、窒素、酸素または硫黄原子で置き換えられてもよく、そして各炭素および窒素原子は、必要に応じて置換されていてもよい；または各 L は、必要に応じてかつ独立して、アミノ酸残基であり；

m は、0 ~ 5 の整数であり；

n は、0 ~ 5 の整数であり；そして

X は、反応性基である、

項目 60 に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 98)

前記アシルドナー基質は、式 (III) に従い、ここで Z は、C B Z 基であり；ここで各 L は、独立して、ポリエチレングリコール部分 (PEG) (- O ((CH₂)₂) -)、エチルアミン (- NH ((CH₂)₂) -) またはプロピルアミン (- NH ((CH₂)₃) -)

3) -) であり；そして n は、0、1、2、3、4、または 5 である、項目 97 に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 99)

前記アシルドナー基質は、式 (III) に従い、ここで Z は、CBZ 基であり、1 個またはこれより多くの L は、アミノ酸である、項目 97 に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 100)

L は、Gly であり；m は、1 であり；そして n は、1 である、項目 99 に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 101)

m は、1 であり；そして n は、0 である、項目 99 に記載の結合体化免疫グロブリン。

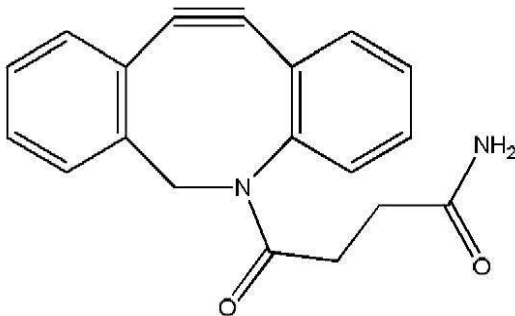
(項目 102)

前記アシルドナー基質は、式 (IV) に従い、ここで Z は、CBZ 基であり；m は、1 であり；n は、1、2 または 3 であり；そして少なくとも 1 個の L は、Gly である、項目 97 に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 103)

X は、(1R, 8S, 9s) - ビシクロ[6.1.0]ノナ-4-イン-9-イルメタノール (BCN)、

【化 6】



(ジベンゾシクロオクチン；DBCO)、トランス-シクロオクテン (TCO)、アジド (N₃)、アルキン、テトラジンメチルシクロプロペン、ノルボルネン、ヒドラジド/ヒドラジン、およびアルデヒドからなる群より選択される反応性基である、項目 97 に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 104)

前記治療剤は、抗体またはその抗原結合部分、化学療法剤、薬物剤、放射性薬剤、細胞傷害性薬剤、抗生物質、低分子、核酸、またはポリペプチドである、項目 59 または項目 60 に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 105)

前記診断剤は、発蛍光団、蛍光色素、放射性核種、または酵素である、項目 59 または項目 60 に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 106)

前記免疫グロブリンまたはその抗原結合部分は、IgG₁ 免疫グロブリンまたはその抗原結合部分である、項目 59 または項目 60 に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 107)

前記免疫グロブリンまたはその抗原結合部分は、IgG₂、IgG₃、もしくは IgG₄ 免疫グロブリンまたはその抗原結合部分である、項目 59 または項目 60 に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 108)

前記免疫グロブリンまたはその抗原結合部分は、IgA₁、IgA₂、もしくは IgM 免疫グロブリンまたはその抗原結合部分である、項目 59 または項目 60 に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 1 0 9)

前記免疫グロブリンまたはその抗原結合部分は、I g DもしくはI g E免疫グロブリンまたはその抗原結合部分である、項目 5 9 または項目 6 0 に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 1 1 0)

前記免疫グロブリンまたはその抗原結合部分は、抗原結合性フラグメント (F a b) である、項目 5 9 または項目 6 0 に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 1 1 1)

前記免疫グロブリンまたはその抗原結合部分は、ヒト免疫グロブリンもしくはその抗原結合部分、またはヒト化免疫グロブリンもしくはその抗原結合部分である、項目 5 9 ~ 1 1 0 のいずれか 1 項に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 1 1 2)

前記免疫グロブリンまたはその抗原結合部分は、キメラ免疫グロブリンもしくはその抗原結合部分、または非ヒト免疫グロブリンもしくはその抗原結合部分である、項目 5 9 ~ 1 1 0 のいずれか 1 項に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 1 1 3)

前記免疫グロブリンまたはその抗原結合部分は、2本の重鎖および2本の軽鎖を含む、項目 5 9 ~ 1 1 0 のいずれか 1 項に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 1 1 4)

前記機能的作用物質 対 免疫グロブリンまたはその抗原結合部分の比は、1 : 1 ~ 1 0 0 : 1 または 1 : 1 ~ 2 0 0 : 1 である、項目 5 9 ~ 1 1 0 のいずれかに記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 1 1 5)

前記機能的作用物質は、抗体またはその抗原結合部分であり、そしてここで前記免疫グロブリンまたはその抗原結合部分、および該機能的作用物質は、同じ抗原に結合するか、または異なる抗原に結合する、項目 5 8 または項目 5 9 に記載の結合体化免疫グロブリン。

(項目 1 1 6)

項目 5 9 ~ 1 1 5 のいずれか 1 項に記載の結合体化免疫グロブリン、および薬学的に受容可能なキャリアを含む、医薬組成物。

(項目 1 1 7)

項目 1 ~ 5 8 のいずれか 1 項に記載の方法によって生成される、結合体化免疫グロブリン

。