

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-508665
(P2025-508665A)

(43)公表日 令和7年4月10日(2025.4.10)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 K	16/28 (2006.01)	C 0 7 K	16/28	Z N A	4 B 0 6 4
C 0 7 K	16/46 (2006.01)	C 0 7 K	16/46		4 C 0 7 6
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	C	4 C 0 8 5
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	D	4 C 0 8 6
A 6 1 P	11/02 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	N	4 H 0 4 5
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全88頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-543900(P2024-543900)			(71)出願人	520392096
(86)(22)出願日	令和5年1月19日(2023.1.19)				上海盛迪医薬有限公司
(85)翻訳文提出日	令和6年7月24日(2024.7.24)				SHANGHAI SHENGDI PH
(86)国際出願番号	PCT/CN2023/073057				ARMACEUTICAL CO., L
(87)国際公開番号	WO2023/143351				T D
(87)国際公開日	令和5年8月3日(2023.8.3)				中華人民共和国201210上海市浦東
(31)優先権主張番号	202210110349.5				新区張江鎮海科路1288号
(32)優先日	令和4年1月29日(2022.1.29)				No. 1288 Haik Road,
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)				Zhangjiang Town, Pu
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV			(71)出願人	521567756
	最終頁に続く				上海森輝医薬有限公司
					SHANGHAI SENHUI MED
					最終頁に続く

(54)【発明の名称】 グルココルチコイドの薬物複合体

(57)【要約】

式（I）で示される抗体－薬物複合体であり、そのうち、A bは抗体又はその抗原結合断片であり、LはA bをDに共有結合するリンカーであり、且つkは1～20であり、Dはグルココルチコイド又はその残基であり、上記グルココルチコイドはブデソニド又はシクレソニドから選ばれる。

A b — (L — D)_k

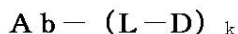
(I)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

〔式中、A b は抗 I L - 4 R 抗体又はその抗原結合断片であり、

L は A b を D に共有結合するリンカーであり、且つ k は 1 ~ 20 であり、

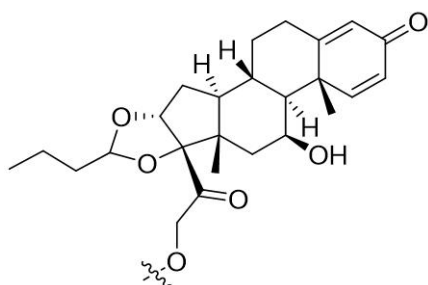
D はグルココルチコイド又はその残基であり、前記グルココルチコイドはブデソニド又はシクレソニドから選ばれる〕

で示される抗体 - 薬物複合体。

【請求項 2】

D は、

【化 2】



である、請求項 1 に記載の抗体 - 薬物複合体。

【請求項 3】

前記抗 I L - 4 R の抗体又はその抗原結合断片は、以下の (I) ~ (IV)、即ち、

(I) それぞれ配列番号 3、配列番号 4 及び配列番号 5 で示される H C D R 1、H C D R 2 及び H C D R 3 を含む重鎖可変領域、並びに

それぞれ配列番号 38、配列番号 7 及び配列番号 40 で示される L C D R 1、L C D R 2 及び L C D R 3 を含む軽鎖可変領域、

(II) それぞれ配列番号 11、配列番号 12 及び配列番号 13 で示される H C D R 1、H C D R 2 及び H C D R 3 を含む重鎖可変領域、並びに

それぞれ配列番号 14、配列番号 15 及び配列番号 16 で示される L C D R 1、L C D R 2 及び L C D R 3 を含む軽鎖可変領域、

(III) それぞれ配列番号 3、配列番号 4 及び配列番号 5 で示される H C D R 1、H C D R 2 及び H C D R 3 を含む重鎖可変領域、並びに

それぞれ配列番号 6、配列番号 7 及び配列番号 8 で示される L C D R 1、L C D R 2 及び L C D R 3 を含む軽鎖可変領域、

(IV) それぞれ配列番号 3、配列番号 4 及び配列番号 5 で示される H C D R 1、H C D R 2 及び H C D R 3 を含む重鎖可変領域、並びに

それぞれ配列番号 42、配列番号 39 及び配列番号 8 で示される L C D R 1、L C D R 2 及び L C D R 3 を含む軽鎖可変領域、

から選ばれる何れか 1 つを含む、請求項 1 又は 2 に記載の抗体 - 薬物複合体。

【請求項 4】

前記抗 I L - 4 R の抗体は、マウス抗体、キメラ抗体、完全ヒト抗体及びヒト化抗体から選ばれる何れか 1 つであり、

好ましくは、前記抗 I L - 4 R の抗体又はその抗原結合断片は、ヒト生殖細胞系軽鎖 I G K V 3 - 11 * 01 に由来する F R 又はそれと少なくとも 95 % の同一性を有する F R を含み、前記 F R は、復帰変異を含むことが好ましく、前記復帰変異は 46 P、47 W 及

び 7 1 Y から選ばれる 1 つ又は複数であり、及び／又は

ヒト生殖細胞系重鎖 I G H V 3 - 4 8 * 0 1 に由来する F R 又はそれと少なくとも 9 5 % の同一性を有する F R を含み、前記 F R は、復帰変異を含むことが好ましく、前記復帰変異は 4 9 A、6 7 S 及び 9 3 T から選ばれる 1 つ又は複数であり、

或いは、好ましくは、前記抗 I L - 4 R の抗体又はその抗原結合断片は、ヒト生殖細胞系軽鎖 I G K V 2 D - 2 9 * 0 1 に由来する F R 又はそれと少なくとも 9 5 % の同一性を有する F R を含み、前記 F R は、復帰変異を含むことが好ましく、前記復帰変異は 4 L 及び／又は 5 8 I から選ばれ、及び／又は

ヒト生殖細胞系重鎖 I G H V 1 - 2 * 0 2 に由来する F R 又はそれと少なくとも 9 5 % の同一性を有する F R を含み、前記 F R は、復帰変異を含むことが好ましく、前記復帰変異は 6 9 L、7 1 I、7 3 K 及び 9 4 K から選ばれる 1 つ又は複数である、

請求項 1 ~ 3 の何れか一項に記載の抗体-薬物複合体。

【請求項 5】

前記抗 I L - 4 R の抗体又はその抗原結合断片は、以下の (i) ~ (v i)、即ち、

(i) 配列番号 4 3 で示されるアミノ酸配列又は配列番号 4 3 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 8 %、9 9 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び

配列番号 3 7 で示されるアミノ酸配列又は配列番号 3 7 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 8 %、9 9 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

(i i) 配列番号 9 で示されるアミノ酸配列又は配列番号 9 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 8 %、9 9 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び

配列番号 1 0 で示されるアミノ酸配列又は配列番号 1 0 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 8 %、9 9 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

(i i i) 配列番号 1 で示されるアミノ酸配列又は配列番号 1 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 8 %、9 9 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び

配列番号 2 で示されるアミノ酸配列又は配列番号 2 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 8 %、9 9 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

(i v) 配列番号 4 3 で示されるアミノ酸配列又は配列番号 4 3 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 8 %、9 9 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び

配列番号 4 1 で示されるアミノ酸配列又は配列番号 4 1 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 8 %、9 9 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

(v) 配列番号 2 5 ~ 2 7 の 1 つで示される配列又は配列番号 2 5 ~ 2 7 の 1 つと少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 8 % 若しくは 9 9 % の同一性を有する配列を含む重鎖可変領域、及び

配列番号 2 8 ~ 3 0 の 1 つで示される配列又は配列番号 2 8 ~ 3 0 の 1 つと少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 8 % 若しくは 9 9 % の同一性を有する配列を含む軽鎖可変領域、

(v i) 配列番号 3 1 ~ 3 3 の 1 つで示される配列又は配列番号 3 1 ~ 3 3 の 1 つと少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 8 % 若しくは 9 9 % の同一性を有する配列を含む重鎖可変領域、及び

配列番号 3 4 ~ 3 6 の 1 つで示される配列又は配列番号 3 4 ~ 3 6 の 1 つと少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 8 % 若しくは 9 9 % の同一性を有する配列を含む軽鎖可変領域、

から選ばれる何れか 1 つを含み、

好ましくは、前記抗 I L - 4 R の抗体又は抗原結合断片は、以下の (v i i) ~ (x i)、即ち、

(v i i) 配列が配列番号 4 3 で示される重鎖可変領域、配列が配列番号 3 7 で示される軽鎖可変領域、

(v i i i) 配列が配列番号 9 で示される重鎖可変領域、配列が配列番号 1 0 で示される軽鎖可変領域、

(i x) 配列が配列番号 1 で示される重鎖可変領域、配列が配列番号 2 で示される軽鎖可変領域、

(x) 配列が配列番号 4 3 で示される重鎖可変領域、配列が配列番号 4 1 で示される軽

10

20

30

40

50

鎖可変領域、

(x i) 配列が配列番号 25～27 の 1 つで示される重鎖可変領域、配列が配列番号 28～30 の 1 つで示される軽鎖可変領域、

(x i i) 配列が配列番号 31～33 の 1 つで示される重鎖可変領域、配列が配列番号 34～36 の 1 つで示される軽鎖可変領域、

から選ばれる何れか 1 つを含む、請求項 1～4 の何れか一項に記載の抗体－薬物複合体。

【請求項 6】

前記抗 I L－4 R の抗体又はその抗原結合断片は重鎖定常領域を含み、前記重鎖定常領域はヒト I g G 1、I g G 2、I g G 3 若しくは I g G 4 の重鎖定常領域又はその変異体であり、及び／又は

前記抗原結合断片は F a b、F v、s c F v、F a b' 又は F (a b')₂ である、請求項 1～5 の何れか一項に記載の抗体－薬物複合体。

【請求項 7】

前記抗 I L－4 R 抗体又はその抗原結合断片は、(a)～(d)、即ち、

(a) 配列番号 44 で示されるアミノ酸配列又は配列番号 44 と少なくとも 90%、95%、98% 若しくは 99% の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖、及び

配列番号 45 で示されるアミノ酸配列又は配列番号 45 と少なくとも 90%、95%、98% 若しくは 99% の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖、

(b) 配列番号 19 で示されるアミノ酸配列又は配列番号 19 と少なくとも 90%、95%、98% 若しくは 99% の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖、及び

配列番号 20 で示されるアミノ酸配列又は配列番号 20 と少なくとも 90%、95%、98% 若しくは 99% の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖、

(c) 配列番号 17 で示されるアミノ酸配列又は配列番号 17 と少なくとも 90%、95%、98% 若しくは 99% の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖、及び

配列番号 18 で示されるアミノ酸配列又は配列番号 18 と少なくとも 90%、95%、98% 若しくは 99% の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖、

(d) 配列番号 44 で示されるアミノ酸配列又は配列番号 44 と少なくとも 90%、95%、98% 若しくは 99% の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖、及び

配列番号 46 で示されるアミノ酸配列又は配列番号 46 と少なくとも 90%、95%、98% 若しくは 99% の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖、

から選ばれる何れか 1 つを含み、

より好ましくは、前記抗 I L－4 R 抗体又はその抗原結合断片は、(e)～(i)、即ち、

(e) 配列が配列番号 44 で示される重鎖、配列が配列番号 45 で示される軽鎖、

(f) 配列が配列番号 47 で示される重鎖、配列が配列番号 45 で示される軽鎖、

(g) 配列が配列番号 17 で示される重鎖、配列が配列番号 18 で示される軽鎖、

(h) 配列が配列番号 19 で示される重鎖、配列が配列番号 20 で示される軽鎖、

(i) 配列が配列番号 44 で示される重鎖、配列が配列番号 46 で示される軽鎖、

から選ばれる何れか 1 つを含む、請求項 1～6 の何れか一項に記載の抗体－薬物複合体。

【請求項 8】

前記抗 I L－4 R 抗体又はその抗原結合断片は、(a)～(f)、即ち、

(a) 配列番号 48 で示されるアミノ酸配列又は配列番号 48 と少なくとも 90%、95%、98% 若しくは 99% の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖、及び

配列番号 18 で示されるアミノ酸配列又は配列番号 18 と少なくとも 90%、95%、98% 若しくは 99% の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖、

(b) 配列番号 49 で示されるアミノ酸配列又は配列番号 49 と少なくとも 90%、95%、98% 若しくは 99% の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖、及び

配列番号 18 で示されるアミノ酸配列又は配列番号 18 と少なくとも 90%、95%、98% 若しくは 99% の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖、

(c) 配列番号 50 で示されるアミノ酸配列又は配列番号 50 と少なくとも 90%、9

10

20

30

40

50

5 %、98 %若しくは99 %の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖、及び

配列番号45で示されるアミノ酸配列又は配列番号45と少なくとも90 %、95 %、98 %若しくは99 %の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖、

(d) 配列番号50で示されるアミノ酸配列又は配列番号50と少なくとも90 %、95 %、98 %若しくは99 %の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖、及び

配列番号46で示されるアミノ酸配列又は配列番号46と少なくとも90 %、95 %、98 %若しくは99 %の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖、

(e) 配列番号51で示されるアミノ酸配列又は配列番号51と少なくとも90 %、95 %、98 %若しくは99 %の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖、及び

配列番号45で示されるアミノ酸配列又は配列番号45と少なくとも90 %、95 %、98 %若しくは99 %の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖、

(f) 配列番号51で示されるアミノ酸配列又は配列番号51と少なくとも90 %、95 %、98 %若しくは99 %の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖、及び

配列番号46で示されるアミノ酸配列又は配列番号46と少なくとも90 %、95 %、98 %若しくは99 %の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖、

から選ばれる何れか1つを含み、

より好ましくは、前記抗IL-4R抗体又はその抗原結合断片は、(h)～(m)、即ち、

(h) 配列が配列番号48で示される重鎖、配列が配列番号18で示される軽鎖、

(i) 配列が配列番号49で示される重鎖、配列が配列番号18で示される軽鎖、

(j) 配列が配列番号50で示される重鎖、配列が配列番号45で示される軽鎖、

(k) 配列が配列番号50で示される重鎖、配列が配列番号46で示される軽鎖、

(l) 配列が配列番号51で示される重鎖、配列が配列番号45で示される軽鎖、

(m) 配列が配列番号51で示される重鎖、配列が配列番号46で示される軽鎖、

から選ばれる何れか1つを含む、請求項1～6の何れか一項に記載の抗体-薬物複合体。

【請求項9】

L-Dは、下記の式：

【化3】

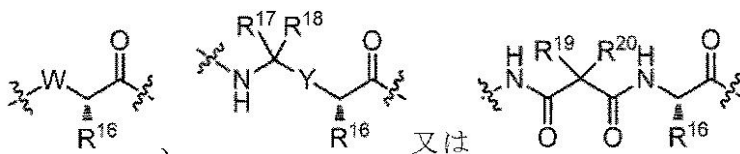
-Str-Pep-Sp-D

【式中、StrはAbに共有結合するストレッチユニットであり、

Spはスペーサーユニットであり、

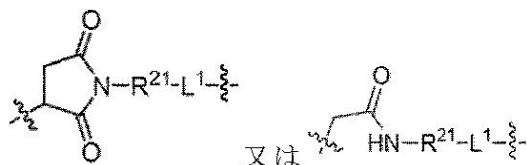
Pepは、アミノ酸ユニット、ジスルフィド部分、スルホンアミド部分又は以下の非ペプチド化学部分、即ち、

【化4】

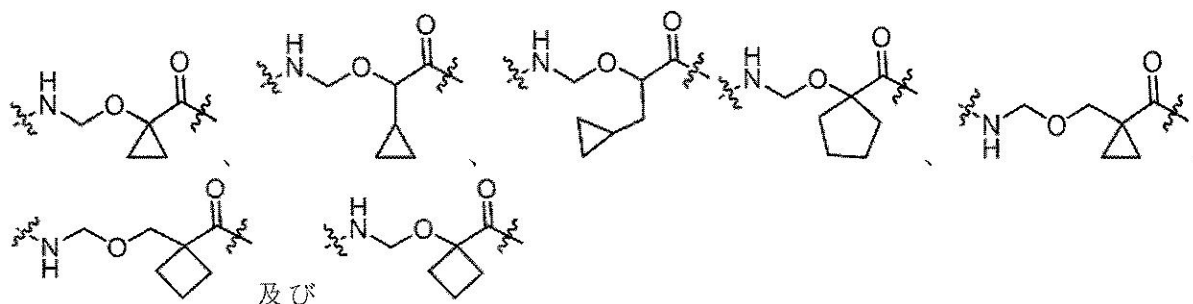


から選ばれ、そのうち、Wは-NH-ヘテロシクロアルキレン-又はヘテロシクロアルキル基であり、Yはヘテロアリーレン基、アリーレン基、-C(O)C₁₋₆アルキレン基、C₂₋₆アルケニレン基、C₁₋₆アルキレン基又は-C₁₋₆アルキレン-NH-であり、各R¹⁶は、独立的にC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、-(C₁₋₆アルキレン)NHC(NH)NH₂又は-(C₁₋₆アルキレン)NHC(O)NH₂から選ばれ、R¹⁷とR¹⁸は、それぞれ独立的に水素、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれ、又はR¹⁷とR¹⁸は一緒にC₃₋₆シクロアルキル基を形成することができ、R¹⁹とR²⁰は、それぞれ独立的にC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、(C₁₋₆アルキル)OCH₂-から選ばれ、又はR¹⁹とR²⁰は一緒にC₃₋₆シクロアルキル環を形成

【化 5】



【化 6】



から選ばれる、請求項 10～12 の何れか一項に記載の抗体－薬物複合体。

【請求項 14】

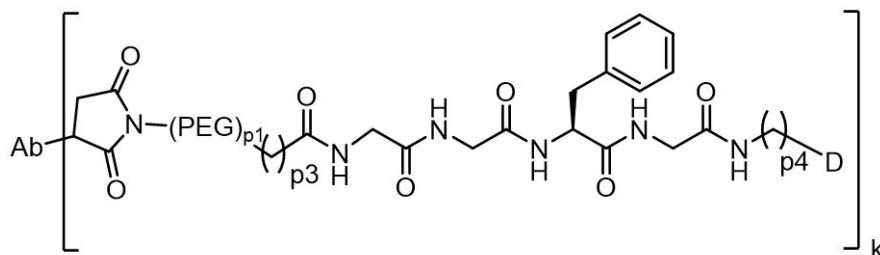
前記抗体－薬物複合体におけるリンカー L は、マレイミド－(PEG)₄－CH₂CH₂C(O)－Gly－Gly－Phe－Gly、マレイミド－(PEG)₂－Val－Cit、マレイミド－(PEG)₆－Val－Cit、マレイミド－(PEG)₈－Val－Cit、マレイミド－(PEG)₄－CH₂CH₂C(O)－Val－lys、マレイミド－(CH₂)₅－Val－Cit、マレイミド－(CH₂)₅－Val－lys、マレイミド－(CH₂)₅－Gly－Gly－Phe－Gly、マレイミド－(PEG)₄－CH₂CH₂C(O)－Gly－Gly－Phe－Gly、マレイミド－(PEG)₂－Ala－Ala－Asn、マレイミド－(PEG)₆－Ala－Ala－Asn、マレイミド－(PEG)₈－Ala－Ala－Asn、マレイミド－(PEG)₄－トリアゾール－(PEG)₃－スルホンアミド、マレイミド－(PEG)₂－CH₂CH₂C(O)－Val－lys、マレイミド－(PEG)₄－トリアゾール－(PEG)₃－スルホンアミド又は Mal－(PEG)₄－トリアゾール－(PEG)₃－ジスルフィドを含む、請求項 1～13 の何れか一項に記載の抗体－薬物複合体。

10

【請求項 15】

下記の式：

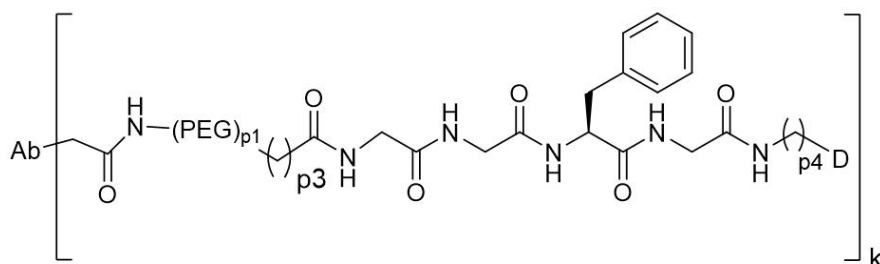
【化 7】



20

【式中、k は 1～10 から選ばれ、p1 は 2、4、6 又は 8 から選ばれ、p3、p4 はそれぞれ独立的に 0、1 又は 2 から選ばれる】、或いは

【化 8】



30

【式中、k は 1～10 から選ばれ、p1 は 2、4、6 又は 8 から選ばれ、p3、p4 はそれぞれ独立的に 0、1 又は 2 から選ばれる】

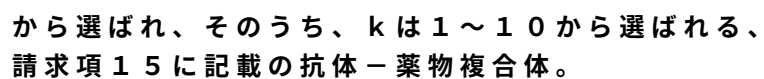
で示される、請求項 1 に記載の抗体－薬物複合体。

40

【請求項 16】

50

10

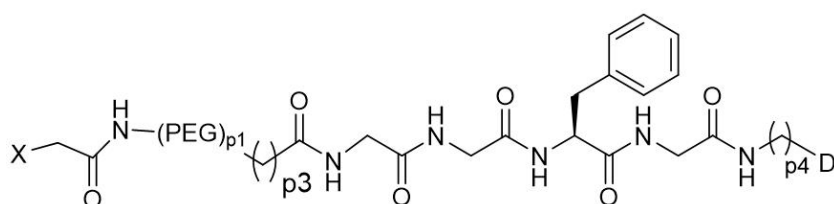


式 I I - A :

[illegible]

11-A

【化 1 1】



11-B

【化 1 2】

(I)

免疫性疾患又は病状を治療又は予防するための薬剤の調製における、請求項１～１６の何れか一項に記載の抗体－薬物複合体或いは請求項１９又は２０に記載の医薬組成物の使用であって、前記疾患又は病状は、好ましくは、喘息、鼻ポリープ、慢性副鼻腔炎、アレルギー性皮膚病、好酸球性食道炎、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎、関節炎、炎症性疾患、アレルギー反応、自己免疫リンパ組織増殖性症候群、自己免疫性溶血性貧血、バレット食道、自己免疫性ぶどう膜炎、結核病及び腎臓病であり、より好ましくは、喘息又はアレルギー性皮膚病である、使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、医薬分野に属し、具体的に、グルココルチコイドの薬物複合体に関する。

【背景技術】

【0002】

インターロイキン-4 (Interleukin-4、IL-4) は、153個のアミノ酸からなり、分子量が約17kDaである。最初に、IL-4はB細胞増殖を刺激することができるので発見され、且つB細胞刺激因子-1 (BSF-1) と名付けられた。IL-4は、IL-13と同様にI型サイトカインファミリーに属し、4 α ヘリックスの疎水性バンドルコアで構成される四次構造を有する。IL-4は、TH2細胞によって分泌され、TH2媒介性の免疫応答に関与し、T細胞、肥満細胞、顆粒球、巨核球及び赤血球の増殖を刺激することを含め、広範囲の生物活性を有する。さらに、IL-4は、主要組織適合性複合物クラス2分子を発現するようにB細胞を刺激することもできる。IL-13は、IL-4に対して約30%のアミノ酸配列の相同性及び複数の類似した機能を有する。IL-4及びIL-13は、両方ともB細胞増殖を促進し、且つCD40/CD40L共刺激と組み合わせてIgM型のIgEへの変換を誘導することができる。IL-4は、肥満細胞の凝集を促進し、肥満細胞の高親和性IgE受容体及びB細胞におけるIgE低親和性受容体CD23 (Fc ϵ RII) の発現をアップレギュレートし、血管内皮細胞接着分子 (VCAM-1) の発現をアップレギュレートし、好酸球、Tリンパ球、単球と好塩基球の転移を促進する。IL-13とは異なり、IL-4は、ナイーブT細胞のTH2への分化を促進することができる。

【0003】

IL-4は、生物学的機能を発揮するために、膜受容体に結合する必要がある。ヒトインターロイキン受容体 (IL-4R) は、2本のポリペプチド鎖で形成されたヘテロ二量体であり、その一方の α 鎖はIL-4に対して非常に高い親和性を有し、IL-4R α 鎖は、IL-4R複合物においてIL-4への結合に主導的な役割を果たしているため、多くの科学研究や報告では、IL-4Rの代わりにIL-4R α がよく使用されている。IL-4Rは、ヒトB細胞、肥満細胞、好酸球、好塩基球、マクロファージ/単球、DC細胞、線維細胞、気道上皮及び平滑筋などの様々な細胞において発現される。IL-4R α は、他のサブユニットと共に2種類の受容体複合物を形成することができ、造血幹細胞において主にIL-4R α 及び γ cからなるI型受容体を発現する。非造血幹細胞において、IL-4は、主にIL-4R α 及びIL-13R α 1からなるII型受容体を介して作用する。II型受容体は、IL-4とIL-13の共受容体であり、IL-13がIL-13R α 1に結合して機能する。I型受容体及びII型受容体は、両方ともJak/SAT経路を介してシグナルを伝達し、IL-4R α 、 γ c及びIL-13R α 1は、それぞれJak1、Jak3及びTyk2に結合して下流経路を活性化し、IL-4及びIL-13は、インスリン受容体基質ファミリー (IRS) を介してシグナルを伝達して、最終的に核内のPI3-K、NF- κ Bを活性化することもできる。IL-4Rの遮断により、IL-4のみならず、IL-13の生物学的機能も阻害することができる。

【0004】

IL-4及びIL-13は、TH2免疫応答に関連する疾患につながっていることが複数の研究で示されている。アトピー性皮膚炎 (AD) は、アトピー性湿疹又は遺伝性アレルギー性皮膚炎とも呼ばれ、皮膚科の一般的な疾患であり、小児及び青少年に多く見られ、アレルギー性鼻炎や喘息などのようなある遺伝性アレルギー疾患と併発することが多い。研究では、AD患者におけるTH2因子IL-4、IL-5、IL-10及びIL-13レベルが上昇し、IgEレベルが上昇していることが発見され、さらに、TH2因子がAD疾患の進行に関連し、IL-4、IL-13などのTH2因子を過剰発現するマウスが皮膚保護の欠陥及びAD様病状を示していることが発見される [14] [15]。AD患者におけるIL-4及びIL-13レベルの上昇により、上皮分化及び抗菌ペプチドの産

生が阻害される。IL-4欠損マウスは、皮膚のアレルギー性炎症の発生を減少させる。それらの研究は、IL-4Rの遮断がADの治療に有効であり得ることを示す。海外では、抗IL-4Rのモノクローナル抗体が既に市販され、ADに対して良好な治療効果を示す。

【0005】

IL-13及びIL-4は、喘息においても重要な役割を果たす。喘息は、気道過敏性(AHR)、粘液分泌過多、線維症及びIgEレベルの上昇を特徴とする一般的な炎症性肺疾患である。冷たい空気などの非特異的刺激は、多くの場合、気道過敏性の悪化を引き起こし、AHR及び粘液分泌過多は、喘息による死亡の主な原因である気道閉塞を引き起こす。TH2因子は、喘息疾患の進行において重要な役割を果たしており、喘息患者の気管支及び肺胞洗浄液には、IL-4及びIL-13が過剰発現している。IL-13とIL-4は、機能的に幾つかの類似点があるが、IL-13は、喘息疾患の進行において他のTh2サイトカインよりも重要な役割を果たすことが幾つかの研究で示されている。IL-13は、杯細胞の分化及び線維症を促進することができる。アレルゲンで刺激されていないマウスの気道に組換えIL-13を注射すると、気道炎症、粘液分泌過多及び気道過敏性が生じ、可溶性のIL13R α 2を注射することにより、マウスのAHR、粘液分泌過多及び肺の炎症の発生を阻止することができる。喘息モデルにおいてIL-4R α 抗体を注射することで、AHR及び肺胞洗浄液における好酸球を低減することができる。研究は、IL-4R α の遮断が喘息の治療に有効であり得ることを示す。

【0006】

現在各国では、多数の製薬会社がIL-4Rに対するモノクローナル抗体の開発に取り組んでおり、関連特許出願は、例えば、WO2010053751、WO2001092340、WO2008054606、WO2014031610、WO2020038454などがある。

【0007】

グルココルチコイドは、アレルギー性疾患、炎症などの治療に比較的有效な薬剤でもある。代表的なグルココルチコイドとしては、コルチゾールやコルチコステロンなどの生体内で産生されるグルココルチコイド及びデキサメタゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、ブデソニドなどの合成グルココルチコイドが知られている。これらのグルココルチコイドは、ステロイドの構造を持っているため、ステロイド類と総称され、様々な疾患の治療に適用されている。しかし、これらのステロイド類は、その使用により、ステロイド消化性潰瘍、ステロイド紫斑病、ステロイド肺炎、ステロイド糖尿病、ステロイド白内障、ステロイド緑内障などの副作用を引き起こす場合がある。

【0008】

抗体薬物複合体(antibody drug conjugate、ADC)は、モノクローナル抗体又は抗体断片が、安定な化学リンカー化合物を介して生物活性を有する薬物に結合されたものを指す。前臨床及び臨床開発中のADCのほとんどは、腫瘍学的適応症に使用されており、ここで、細胞毒性ペイロードが抗原発現がん細胞を標的とする。しかし、ADC媒介性の生物活性小分子の伝達による病原性細胞活性の調節は、非腫瘍学的適応症にとっても魅力的であるため、当該技術が幅広く適用されるようになった。

【0009】

従来技術には、幾つかのグルココルチコイドの薬物複合体が開示されており、例えば、WO2017210471、WO2019106609、WO2019136487などである。

【発明の概要】

【0010】

本開示の一態様は、式(I)：

【化1】

$Ab-(L-D)_k$

(I)

10

20

30

40

50

[式中、A bは、抗I L-4 Rの抗体又はその抗原結合断片であり、

LはA bをDに共有結合するリンカーであり、且つkは1~20(1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20又は何れか2つの数値間の任意数値を含む)であり、

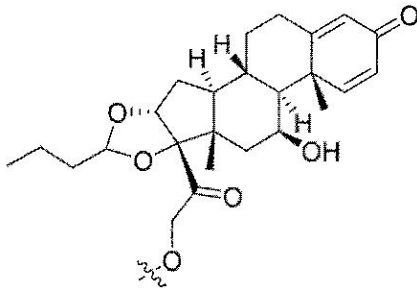
Dはグルココルチコイド又はその残基であり、上記グルココルチコイドは、デキサメタゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、ブデソニド、モメタゾン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、フルチカゾン、トリアムシノロンアセトニド及びシクレソニドから選ばれ、例えば、ブデソニド又はシクレソニドであってもよい]

で示される抗体-薬物複合体(ADC)を提供する。

【0011】

幾つかの実施形態において、Dは下記の式で示される：

【化2】



【0012】

幾つかの実施形態において、抗I L-4 Rの抗体又はその抗原結合断片は既知のものであってもよく、例えば、WO2010053751、WO2001092340、WO2008054606、WO2014031610、WO2020038454(それぞれ参照により本明細書に組み込まれている)に記載された抗I L-4 Rの抗体又はその抗原結合断片である。

【0013】

幾つかの実施形態において、抗I L-4 Rの抗体又はその抗原結合断片は、Dupixent、PRS-060、AK-120、63 IgG1、CBP201、AMG-317又はその抗原結合断片を含むが、これらに限定されない。

【0014】

幾つかの実施形態において、抗I L-4 Rの抗体又はその抗原結合断片は、抗ヒトI L-4 Rの抗体又はその抗原結合断片である。

【0015】

幾つかの実施形態において、抗I L-4 Rの抗体又はその抗原結合断片は、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、そのうち、重鎖可変領域は、

(I)それぞれ配列番号3、配列番号4及び配列番号5で示されるHC DR1、HC DR2及びHC DR3、又は

(II)それぞれ配列番号11、配列番号12及び配列番号13で示されるHC DR1、HC DR2及びHC DR3、を含み、

及び/又は、抗体軽鎖可変領域は、

(I)それぞれ配列番号6、配列番号7及び配列番号8で示されるLC DR1、LC DR2及びLC DR3、又は

(II)それぞれ配列番号14、配列番号15及び配列番号16で示されるLC DR1、LC DR2及びLC DR3、又は

(III)それぞれ配列番号38、配列番号7及び配列番号40で示されるLC DR1、LC DR2及びLC DR3、又は

(IV)それぞれ配列番号42、配列番号39及び配列番号8で示されるLC DR1、LC DR2及びLC DR3、を含む。

【0016】

表1は、抗IL-4Rの抗体又はその抗原結合断片のCDR配列を示している。

【表1】

表1 抗IL-4Rの抗体又はその抗原結合断片のCDR配列

名称	配列	番号
HCDR1	GFTFSDYGMH	配列番号3
HCDR2	FISSGSSI IYYADIVKG	配列番号4
HCDR3	GNKRGFFDY	配列番号5
LCDR1	NASSSVSYMY	配列番号6
LCDR2	LTSNLAS	配列番号7
LCDR3	QQWRSNPPMLT	配列番号8
HCDR1	GYTFTSYWMH	配列番号11
HCDR2	LIHPNSDTTKFSENFKT	配列番号12
HCDR3	SKIITTIVARHWYFDV	配列番号13
LCDR1	KASQSVDYGGDSYMN	配列番号14
LCDR2	AASNLES	配列番号15
LCDR3	QHSNENPPT	配列番号16
LCDR1	RASSSVPYMY	配列番号38
LCDR2	LASSRPS	配列番号39
LCDR3	QQWRAYPPMLT	配列番号40
LCDR1	RASPGVPPLA	配列番号42

10

20

【0017】

幾つかの実施形態において、抗IL-4Rの抗体又はその抗原結合断片は、以下の（I）～（IV）、即ち、

（I）それぞれ配列番号3、配列番号4及び配列番号5で示されるHCDR1、HCDR2及びHCDR3を含む重鎖可変領域、並びに

それぞれ配列番号6、配列番号7及び配列番号8で示されるLCDR1、LCDR2及びLCDR3を含む軽鎖可変領域、

30

（II）それぞれ配列番号11、配列番号12及び配列番号13で示されるHCDR1、HCDR2及びHCDR3を含む重鎖可変領域、並びに

それぞれ配列番号14、配列番号15及び配列番号16で示されるLCDR1、LCDR2及びLCDR3を含む軽鎖可変領域、

（III）それぞれ配列番号3、配列番号4及び配列番号5で示されるHCDR1、HCDR2及びHCDR3を含む重鎖可変領域、並びに

それぞれ配列番号38、配列番号7及び配列番号40で示されるLCDR1、LCDR2及びLCDR3を含む軽鎖可変領域、

（IV）それぞれ配列番号3、配列番号4及び配列番号5で示されるHCDR1、HCDR2及びHCDR3を含む重鎖可変領域、並びに

40

それぞれ配列番号42、配列番号39及び配列番号8で示されるLCDR1、LCDR2及びLCDR3を含む軽鎖可変領域、

から選ばれる何れか1つを含む。

【0018】

幾つかの実施形態において、上記抗IL-4Rの抗体又は抗原結合断片は、マウス抗体、キメラ抗体、完全ヒト抗体、ヒト化抗体又はその断片である。幾つかの具体的な実施形態において、上記抗IL-4Rの抗体又は抗原結合断片は、ヒト化のものである。

【0019】

幾つかの実施形態において、上記抗IL-4Rの抗体又はその抗原結合断片は、ヒト生

50

殖細胞系軽鎖 I G K V 3 - 1 1 * 0 1 (配列番号 2 2、抗体 2 5 G 7 用) に由来する F R 配列又はそれと少なくとも 9 5 % の同一性を有する、復帰変異を持つ配列を含む。幾つかの具体的な実施形態において、上記復帰変異は、L 4 6 P、L 4 7 W、F 7 1 Y から選ばれる 1 つ又は複数である。幾つかの実施形態において、上記抗 I L - 4 R の抗体又はその抗原結合断片は、ヒト生殖細胞系重鎖 I G H V 3 - 4 8 * 0 1 (配列番号 2 1、抗体 2 5 G 7 用) に由来する F R 領域配列又はそれと少なくとも 9 5 % の同一性を有する、復帰変異を持つ配列を含む。幾つかの具体的な実施形態において、上記復帰変異は、S 9 4 A、F 6 7 S、A 9 3 T から選ばれる 1 つ又は複数である。幾つかの実施形態において、上記抗 I L - 4 R の抗体又はその抗原結合断片は、ヒト生殖細胞系軽鎖 I G K V 2 D - 2 9 * 0 1 (配列番号 2 4、抗体 7 B 1 0 用) に由来する F R 領域配列又はそれと少なくとも 9 5 % の同一性を有する復帰変異配列を含む。と幾つかの具体的な実施形態において、上記復帰変異は、M 4 L 及び / 又は V 5 8 I から選ばれる。幾つかの実施形態において、上記抗 I L - 4 R の抗体又はその抗原結合断片は、ヒト生殖細胞系重鎖 I G H V 1 - 2 * 0 2 (配列番号 2 3、抗体 7 B 1 0 用) に由来する F R 領域配列又はそれと少なくとも 9 5 % の同一性を有する復帰変異配列を含む。幾つかの具体的な実施形態において、上記復帰変異は、M 6 9 L、R 7 1 I、T 7 3 K、R 9 4 K から選ばれる 1 つ又は複数である。

10

20

30

40

50

【0020】

ヒト生殖細胞系重鎖 I G H V 3 - 4 8 * 0 1 :

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYSMNW
VRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTISR
DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR

配列番号 2 1

【0021】

ヒト生殖細胞系軽鎖 I G K V 3 - 1 1 * 0 1 :

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWY
QQKPGQAPRLLIYDASNRAITGIPARFSGSGSGTDFT
LTISILEPEDFAVYYCQQRSNWP

配列番号 2 2

【0022】

ヒト生殖細胞系重鎖 I G H V 1 - 2 * 0 2 :

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHW
VRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTR
DTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCAR

配列番号 2 3

【0023】

ヒト生殖細胞系軽鎖 I G K V 2 D - 2 9 * 0 1 :

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLHSDGKT
YLYWYLLQKPGQPPQLLIYEVSNRFSGVPDRFSGSGS
GTDFTLKI SRVEAEDVG VYYCMQSIQLP

配列番号24

【0024】

幾つかの実施形態において、抗IL-4Rの抗体又はその抗原結合断片は、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、そのうち、

10

重鎖可変領域は、

(I) 配列番号1で示されるか、又は配列番号1と少なくとも70%、80%、90%、95%、98%、99%の同一性を有する配列、或いは

(II) 配列番号9で示されるか、又は配列番号9と少なくとも70%、80%、90%、95%、98%、99%の同一性を有する配列、或いは

(III) 配列番号43で示されるか、又は配列番号43と少なくとも70%、80%、90%、95%、98%、99%の同一性を有する配列、を含み、或いは

及び／又は、軽鎖可変領域は、

(I) 配列番号2で示されるか、又は配列番号2と少なくとも70%、80%、90%、95%、98%、99%の同一性を有する配列、或いは

20

(II) 配列番号10で示されるか、又は配列番号10と少なくとも70%、80%、90%、95%、98%、99%の同一性を有する配列、或いは

(III) 配列番号37で示されるか、又は配列番号37と少なくとも70%、80%、90%、95%、98%、99%の同一性を有する配列、或いは

(IV) 配列番号41で示されるか、又は配列番号41と少なくとも70%、80%、90%、95%、98%、99%の同一性を有する配列、を含む。

【0025】

25G7 HCV R (25G7 重鎖可変領域)

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTTFSDYGMHW
VRQAPPEKGLEWVAFISSGSSIIYYADIVKGRSTISR
DNAKNTLFLQMTSLRSEDAMYYCTRGNKRGFFDYW
GQGTILTVSS

30

配列番号1

【0026】

25G7 LCV R (25G7 軽鎖可変領域)

QIVLTQSPALMSASPGEKVTMTCNASSSVSYMYWYQ
RKPRSSPKPWIIYLTSLNLASGVPVRFSGSGSGTSYSL
TISSMEAEDAATYYCQQWRSNPMLTFGSGTKLEVK

40

配列番号2

【0027】

7B10 HCV R (7B10 重鎖可変領域)

50

QVQLQQPGTELLKPGASVSLSCKASGYTFTSYWMHW
VKQRPGQGLEWIGLIHPNSDTTKFSENFKTRATLT I
DKSSSTAYMKLSSLTSEDSAVYYCAKSKIITTIVAR
HWYFDVWGTGTTVTVSS

配列番号9

【0028】

7B10 LCV R (7B10 軽鎖可変領域)

10

DIVLTQSPPSLAVSLGQRATISCKASQSVDYGGDSY
MNWYQQKLGQPPKVL IYAASNLESGIPARFSGSGSG
TDFTLN IHPVEEEDVATYYCQHSNENPPTFGGGTKL
EIK

配列番号10

【0029】

hu25G7-A LCV R (hu25G7-A 軽鎖可変領域)

20

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVPYMYWYQ
QKPGQAPRLLIYLTSNLASGIPARFSGSGSGTDFTL
TISSLEPEDFAVYYCQQWRAYPPMLTFGGGTKVEIK

配列番号37

【0030】

hu25G7-B LCV R (hu25G7-B 軽鎖可変領域)

30

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASPGVPPLAWYQ
QKPGQAPRLLIYLASSRPSGIPARFSGSGSGTDFTL
TISSLEPEDFAVYYCQQWRSNPMLTFGGGTKVEIK

配列番号41

【0031】

hu25G7-VH (hu25G7 重鎖可変領域)

40

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGMHW
VRQAPGKGLEWVAFISSGSSIIYYADIVKGRSTISR
DNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGNKRGFDFYW
GQGTLLVTVSS

配列番号43

【0032】

少なくとも1つの実施形態において、上記抗IL-4Rの抗体又は抗原結合断片は、重鎖可変領域が配列番号1の配列で示され、軽鎖可変領域が配列番号2の配列で示され、又は

50

重鎖可変領域は配列番号 9 の配列で示され、軽鎖可変領域は配列番号 10 の配列で示され、又は

重鎖可変領域は配列番号 43 の配列で示され、軽鎖可変領域は配列番号 37 の配列で示され、又は

重鎖可変領域は配列番号 43 の配列で示され、軽鎖可変領域は配列番号 41 の配列で示される。

【0033】

幾つかの実施形態において、抗 IL-4R の抗体又はその抗原結合断片は、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、そのうち、

重鎖可変領域は、

(I) 配列番号 25～27 の 1 つで示されるか、又は配列番号 25～27 の 1 つと少なくとも 70%、80%、90%、95%、98% 若しくは 99% の同一性を有する配列、或いは

(II) 配列番号 31～33 の 1 つで示されるか、又は配列番号 31～33 の 1 つと少なくとも 70%、80%、90%、95%、98% 若しくは 99% の同一性を有する配列、を含み、

及び／又は、軽鎖可変領域は、

(I) 配列番号 28～30 の 1 つで示されるか、又は配列番号 28～30 の 1 つと少なくとも 70%、80%、90%、95%、98% 若しくは 99% の同一性を有する配列、或いは

(II) 配列番号 34～36 の 1 つで示されるか、又は配列番号 34～36 の 1 つと少なくとも 70%、80%、90%、95%、98% 若しくは 99% の同一性を有する配列、を含む。

【0034】

h u 2 5 G 7 - V H - a :

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSDYGMHW
VRQAPGKGLEWVAFISSGSSIIYYADIVKGRFTISR
DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGNKRGF FDYW
GQGTLVTVSS

配列番号 25

【0035】

h u 2 5 G 7 - V H - b :

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSDYGMHW
VRQAPGKGLEWVAFISSGSSIIYYADIVKGRFTISR
DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGNKRGF FDYW
GQGTLVTVSS

配列番号 26

【0036】

h u 2 5 G 7 - V H - c :

10

20

30

40

50

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGMHW
VRQAPGKGLEWVAFISSGSSIIYYADIVKGRSTISR
DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGNKRGFFDYW
GQGTLVTVSS

配列番号27

【0037】

hu25G7-VL-a :

10

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCNASSSVSYMYWYQ
QKPGQAPRLLIYLTSLNLSGIPARFSGSGSGTDFTL
TISSLEPEDFAVYYCQQWRSNPPMLTFGGGTKVEIK

配列番号28

【0038】

hu25G7-VL-b :

20

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCNASSSVSYMYWYQ
QKPGQAPRLLIYLTSLNLSGIPARFSGSGSGTDYTL
TISSLEPEDFAVYYCQQWRSNPPMLTFGGGTKVEIK

配列番号29

【0039】

hu25G7-VL-c :

30

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCNASSSVSYMYWYQ
QKPGQAPRPWIYLTSLNLSGIPARFSGSGSGTDYTL
TISSLEPEDFAVYYCQQWRSNPPMLTFGGGTKVEIK

配列番号30

【0040】

hu7B10-VH-a :

40

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHW
VRQAPGQGLEWMGLIHPNSDITTKFSENFKTRVTMTR
DTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCARSKIITTIVAR
HWYFDVWGQGTTVTVSS

配列番号31

【0041】

hu7B10-VH-b :

50

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHW
VRQAPGQGLEWMGLIHPNSDTTKFSENFKTRVTMTI
DTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCAKSKIITTIVAR
HWYFDVWGQGTTVTVSS

配列番号32

【0042】

hu7B10-VH-c :

10

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHW
VRQAPGQGLEWMGLIHPNSDTTKFSENFKTRVTMTI
DKSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCAKSKIITTIVAR
HWYFDVWGQGTTVTVSS

配列番号33

【0043】

hu7B10-VL-a :

20

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSVDYGGDSY
MNWYLQKPGQPPQLLIYAASNLESGVPDRFSGSGSG
TDFTLKISRVEAEDVGVYYCQHSNENPPTFGGGTKV
EIK

配列番号34

【0044】

hu7B10-VL-b :

30

DIVLTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSVDYGGDSY
MNWYLQKPGQPPQLLIYAASNLESGVPDRFSGSGSG
TDFTLKISRVEAEDVGVYYCQHSNENPPTFGGGTKV
EIK

配列番号35

【0045】

hu7B10-VL-c :

40

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSVDYGGDSY
MNWYLQKPGQPPQLLIYAASNLESGIPDRFSGSGSG
TDFTLKISRVEAEDVGVYYCQHSNENPPTFGGGTKV
EIK

配列番号36

【0046】

幾つかの具体的な実施形態において、重鎖可変領域は配列番号25～27の配列の1つ

50

で示され、且つ軽鎖可変領域は配列番号28～30の配列の1つで示され、

重鎖可変領域は配列番号31～33の配列の1つで示され、且つ軽鎖可変領域は配列番号34～36の配列の1つで示される。

【0047】

幾つかの実施形態において、上記抗IL-4Rの抗体又はその抗原結合断片は、ヒトIgG1、IgG2、IgG3若しくはIgG4から選ばれる重鎖定常領域又はその変異体を含む。幾つかの具体的な形態において、ヒトIgG1の重鎖定常領域又はその変異体を含む。幾つかの実施形態において、上記抗IL-4Rの抗体又はその抗原結合断片は、ヒトκ、λ鎖又はその変異体の定常領域を含む。

【0048】

幾つかの実施形態において、上記抗IL-4Rの抗体又はその抗原結合断片であって、そのうち、上記抗体はヒト化抗体であり、重鎖配列は配列番号17で示されるか、又はそれと少なくとも85%の配列同一性を有し、軽鎖配列は配列番号18で示されるか、又はそれと少なくとも85%の配列同一性を有する。

【0049】

幾つかの実施形態において、上記抗IL-4Rの抗体又はその抗原結合断片であって、そのうち、上記抗体はヒト化抗体であり、重鎖配列は配列番号19で示されるか、又はそれと少なくとも85%の配列同一性を有し、軽鎖配列は配列番号20で示されるか、又はそれと少なくとも85%の配列同一性を有する。

【0050】

幾つかの実施形態において、上記抗IL-4Rの抗体又はその抗原結合断片であって、そのうち、上記抗体はヒト化抗体であり、重鎖配列は配列番号44で示されるか、又はそれと少なくとも85%の配列同一性を有し、軽鎖配列は配列番号45で示されるか、又はそれと少なくとも85%の配列同一性を有する。

【0051】

幾つかの実施形態において、上記抗IL-4Rの抗体又はその抗原結合断片であって、そのうち、上記抗体はヒト化抗体であり、重鎖配列は配列番号44で示されるか、又はそれと少なくとも85%の配列同一性を有し、軽鎖配列は配列番号46で示されるか、又はそれと少なくとも85%の配列同一性を有する。

【0052】

幾つかの実施形態において、上記の何れか1つの抗IL-4Rの抗体又はその抗原結合断片と競合してヒトIL-4R又はそのエピトープと結合することを特徴とする、単離した抗IL-4R抗体又はその抗原結合断片を提供する。

【0053】

幾つかの実施形態において、上記の何れか1つの抗IL-4Rの抗体又はその抗原結合断片の軽鎖可変領域及び／又は重鎖可変領域を含む、二重特異性抗体又は多重特異性抗体を提供する。別の幾つかの実施形態において、上記の何れか1つの抗IL-4Rの抗体又はその抗原結合断片の軽鎖可変領域及び／又は重鎖可変領域を含む、単鎖抗体を提供する。

【0054】

幾つかの実施形態において、ヒト化抗IL-4R抗体又はその抗原結合断片は、ヒトIgG1、IgG2、IgG3若しくはIgG4の重鎖定常領域又はその変異体をさらに含む。少なくとも1つの実施形態において、ヒトIgG2又はIgG4重鎖定常領域が含まれる。IgG2やIgG4には、ADCC毒性がないからである。別の実施形態において、アミノ酸変異した後にADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害作用) 毒性のないIgG1を使用する。少なくとも1つの実施形態において、変異体は、ADCCエフェクター機能が低下又は欠失した重鎖定常領域変異を含み、例えば、IgG1のN297A、L234A、L235Aが挙げられるが、これらに限定されない。幾つかの実施形態において、IgG1は、突然変異E239D及びM241Lを含む。

10

20

30

40

50

【0055】

特に説明のない限り、本開示に係る抗IL-4R抗体又はその抗原結合タンパク質は、Kabatによってコードされる。

【0056】

幾つかの実施形態において、抗IL-4Rの抗体又はその抗原結合断片は重鎖及び軽鎖を含み、そのうち、重鎖は、

(I) 配列番号17で示されるか、又は配列番号17と少なくとも70%、80%、90%、95%、98%若しくは99%の同一性を有する配列、或いは

(II) 配列番号19で示されるか、又は配列番号19と少なくとも70%、80%、90%、95%、98%若しくは99%の同一性を有する配列、或いは

(III) 配列番号44で示されるか、又は配列番号44と少なくとも70%、80%、90%、95%、98%若しくは99%の同一性を有する配列、

(IV) 配列番号47で示されるか、又は配列番号47と少なくとも70%、80%、90%、95%、98%若しくは99%の同一性を有する配列、を含み、

及び／又は、軽鎖は、

(I) 配列番号18で示されるか、又は配列番号18と少なくとも70%、80%、90%、95%、98%若しくは99%の同一性を有する配列、或いは

(II) 配列番号20で示されるか、又は配列番号20と少なくとも70%、80%、90%、95%、98%若しくは99%の同一性を有する配列、或いは

(III) 配列番号45で示されるか、又は配列番号45と少なくとも90%、95%、98%若しくは99%の同一性を有する配列、或いは

(IV) 配列番号46で示されるか、又は配列番号46と少なくとも90%、95%、98%若しくは99%の同一性を有する配列、を含む。

【0057】

hu25G7 HC

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSFDYGMHW
VRQAPGKGLEWVAFISSGSSIIYYADIVKGRSTISR
DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGNKRGFFDYW
GQGTLLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDPHKPSNTKVDKRV
ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
GLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL
DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN
HYTQ KSLSLSLGK

配列番号17

【0058】

hu25G7 LC

10

20

30

40

50

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCNASSSVSYMYWYQ
QKPGQAPRLLIYLTSLNLA SGIPARFSGSGSGTDFTL
TISSLEPEDFAVYYCQQWRSNPPMLTFGGGTKVEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDESTYSLSTL
TLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

配列番号18

10

【0059】

hu7B10 HC

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHW
VRQAPGQGLEWMGLIHPNSDITTKFSENFKTRVTMTI
DTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCAKSKIITTIVAR
HWYFDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS
GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN
TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTL P
PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

20

配列番号19

【0060】

hu7B10 LC

DIVLTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSVDYGGDSY
MNWYLQKPGQPPQLLIYAASNLESGVPDRFSGSGSG
TDFTLKISRVEAEDVGVYYCQHSNENPPTFGGGTKV
EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDESTYSL
STLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG
EC

30

配列番号20

40

【0061】

hu25G7-IgG4 HC

50

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGMHW
VRQAPGKGLEWVAFISSGSSIIYYADIVKGRSTISR
DNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGNKRGFFDYW
GQGTLLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDPHKPSNTKVDKRV
ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
GLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSLGK

配列番号 44

10

【0062】

hu25G7-A LC

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVPYMYWYQ
QKPGQAPRLLIYLTSNLAGIPARFSGSGSGTDFTL
TISSLEPEDFAVYYCQQWRAYPPMLTFGGGKVEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL
TLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

配列番号 45

20

【0063】

hu25G7-B LC

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASPGVPPLAWYQ
QKPGQAPRLLIYLASSRPSGIPARFSGSGSGTDFTL
TISSLEPEDFAVYYCQQWRSNPPMLTFGGGKVEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL
TLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

配列番号 46

30

【0064】

hu25G7-24-IgG1(E239D, M241L) HC

40

50

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGMHW
 VRQAPGKGLEWVAFISSGSSIIYYADIVKGRSTISR
 DNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGNKRGFFDYW
 GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
 CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
 YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV
 EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL
 MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
 KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
 SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL
 TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
 PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA
 LHNHYTQKSLSLSPGK

配列番号 47

10

【0065】

幾つかの実施形態において、重鎖配列は配列番号 17 で示され、且つ軽鎖配列は配列番号 18 で示され、又は

20

重鎖配列は配列番号 19 で示され、且つ軽鎖配列は配列番号 20 で示され、又は
 重鎖配列は配列番号 44 で示され、且つ軽鎖配列は配列番号 45 で示され、又は
 重鎖配列は配列番号 44 で示され、且つ軽鎖配列は配列番号 46 で示され、又は
 重鎖配列は配列番号 47 で示され、且つ軽鎖配列は配列番号 45 で示される。

【0066】

幾つかの実施形態において、抗 IL-4R の抗体又はその抗原結合断片は重鎖及び軽鎖を含み、そのうち、重鎖は、

(I) 配列番号 48 で示されるか、又は配列番号 48 と少なくとも 70%、80%、90%、95%、98% 若しくは 99% の同一性を有する配列、或いは

(II) 配列番号 49 で示されるか、又は配列番号 49 と少なくとも 70%、80%、90%、95%、98% 若しくは 99% の同一性を有する配列、或いは

(III) 配列番号 50 で示されるか、又は配列番号 50 と少なくとも 70%、80%、90%、95%、98% 若しくは 99% の同一性を有する配列、

(IV) 配列番号 51 で示されるか、又は配列番号 51 と少なくとも 70%、80%、90%、95%、98% 若しくは 99% の同一性を有する配列、を含み、

及び／又は、軽鎖は、

(I) 配列番号 18 で示されるか、又は配列番号 18 と少なくとも 70%、80%、90%、95%、98% 若しくは 99% の同一性を有する配列、或いは

(II) 配列番号 45 で示されるか、又は配列番号 45 と少なくとも 90%、95%、98% 若しくは 99% の同一性を有する配列、或いは

(III) 配列番号 46 で示されるか、又は配列番号 46 と少なくとも 90%、95%、98% 若しくは 99% の同一性を有する配列、を含む。

40

【0067】

hu25G7-IgG4 VH-CH1

50

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGMHW
VRQAPGKGLEWVAFISSGSSI IYYADIVKGRSTISR
DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGNKRGFFDYW
GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRV
配列番号 48

10

【0068】

hu25G7-IgG1 VH-CH1

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGMHW
VRQAPGKGLEWVAFISSGSSI IYYADIVKGRSTISR
DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGNKRGFFDYW
GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV
配列番号 49

20

【0069】

hu25G7-24-IgG4 VH-CH1

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGMHW
VRQAPGKGLEWVAFISSGSSI IYYADIVKGRSTISR
DNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGNKRGFFDYW
GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRV
配列番号 50

30

【0070】

hu25G7-24-IgG1 VH-CH1

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGMHW
VRQAPGKGLEWVAFISSGSSI IYYADIVKGRSTISR
DNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGNKRGFFDYW
GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV
配列番号 51

40

【0071】

幾つかの実施形態において、重鎖配列は配列番号 48 で示され、且つ軽鎖配列は配列番号 18 で示され、又は

重鎖配列は配列番号 49 で示され、且つ軽鎖配列は配列番号 18 で示され、又は

50

重鎖配列は配列番号 50 で示され、且つ軽鎖配列は配列番号 45 で示され、又は重鎖配列は配列番号 50 で示され、且つ軽鎖配列は配列番号 46 で示され、又は重鎖配列は配列番号 51 で示され、且つ軽鎖配列は配列番号 45 で示され、又は重鎖配列は配列番号 51 で示され、且つ軽鎖配列は配列番号 46 で示される。

【0072】

幾つかの実施形態において、上記抗 IL-4 R 抗体又はその抗原結合断片は抗体変異体であってもよく、上記変異体は、軽鎖に 1~10 個（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 個）のアミノ酸変化を有し、及び／又は重鎖に 1~10 個（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 個）のアミノ酸変化を有する。

【0073】

幾つかの実施形態において、上記変異体は、親抗 IL-4 R の抗体又はその断片と同様又は類似の生物学的機能又は効果を有する。

【0074】

幾つかの実施形態において、抗原結合断片は、Fab、Fab'、Fv、F(ab')₂、線形抗体、scFv（単鎖 Fv 抗体）、タンデムジ- scFv、タンデムトリ- scFv、二本鎖抗体（diabody）、三本鎖抗体（triabody）、四本鎖抗体（tetrabody）、sdAb（単ドメイン抗体又はナノボディ）、sdFv、ペプチド抗体（peptibody）、ドメイン抗体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体、三重特異性抗体又は四重特異性抗体）、dsFv（ジスルフィド結合安定化の Fv）、ScdsFv（ジスルフィド結合安定化の単鎖 Fv 抗体）を含むが、これらに限定されない。

【0075】

幾つかの実施形態において、本開示の抗体-薬物複合体又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物における抗 IL-4 R の抗体の抗原結合断片は、上記抗 IL-4 R の抗体の抗原結合断片と同じ IL-4 R 又はそのエピトープに結合する。

【0076】

幾つかの実施形態において、上記の抗 IL-4 R の抗体又はその抗原結合断片をコードするポリヌクレオチド、例えば DNA や RNA を提供する。

【0077】

幾つかの実施形態において、上記ポリヌクレオチドを含む発現ベクター、例えば、真核発現ベクター、原核発現ベクター、ウィルスベクターを提供する。

【0078】

幾つかの実施形態において、上記発現ベクターから形質転換された宿主細胞、例えば、真核細胞、原核細胞を提供する。幾つかの具体的な実施形態において、宿主細胞は細菌（例えば、大腸菌）、酵母菌（例えば、ピキア酵母）、哺乳動物細胞（例えば、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞やヒト胎児腎臓（HEK）293 細胞）である。

【0079】

幾つかの実施形態において、上記抗 IL-4 R の抗体又はその抗原結合断片を調製する方法であって、上記の宿主細胞に当該抗体又はその抗原結合断片を発現し、且つ当該宿主細胞から当該抗体又はその抗原結合断片を単離するステップを含む、方法を提供する。

【0080】

本開示中の抗 IL-4 R の抗体又はその抗原結合断片におけるアミノ酸 3 文字コードと 1 文字コードは、J. Biol. Chem., 243, p 3558 (1968) に記載された通りである。

【0081】

ある実施形態において、k は、1~10 の間の任意数値であり、好ましくは 2~5 の間の任意数値である。k は整数であってもよく、小数であってもよい。

【0082】

ある実施形態において、リンカーは細胞外で安定していることで、ADC が細胞外環境に存在する場合に無傷のままにするが、細胞に内在化すると切断されることが可能である

10

20

30

40

50

10

20

30

Chemical structures of various monomers and polymers:

- Top row (left to right):
 - Maleimide derivative: O=C1C(=O)N(C1)C(=O)C(=O)N1C(=O)C(=O)N1
 - Maleimide derivative: O=C1C(=O)N(C1)C(=O)C(=O)N1C(=O)C(=O)N1
 - Maleimide derivative: O=C1C(=O)N(C1)C(=O)C(=O)N1C(=O)C(=O)N1
 - Maleimide derivative: O=C1C(=O)N(C1)C(=O)C(=O)N1C(=O)C(=O)N1
- Bottom row (left to right):
 - Maleimide derivative: O=C1C(=O)N(C1)C(=O)C(=O)N1C(=O)C(=O)N1
 - Maleimide derivative: O=C1C(=O)N(C1)C(=O)C(=O)N1C(=O)C(=O)N1
 - Maleimide derivative: O=C1C(=O)N(C1)C(=O)C(=O)N1C(=O)C(=O)N1
 - Maleimide derivative: O=C1C(=O)N(C1)C(=O)C(=O)N1C(=O)C(=O)N1

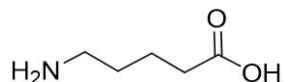
40

$$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_q-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$$

50

バリンーシトルリン (Me-Va-l-Cit)、アラニンーアラニン (Ala-Ala)、グリシンーグルタミン酸 (Gly-Glu)、グルタミン酸ーアラニンーアラニン (Glu-Ala-Ala) 及びグリシンーリジン (Gly-Lys)、グリシンーバリンーシトルリン (Gly-Va-l-Cit) 及びグリシンーグリシンーグリシン (Gly-Gly-Gly)、

【化 5】



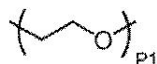
を含むが、これらに限定されない。

10

【0086】

幾つかの実施形態において、リンカーは、少なくとも 1 種のポリエチレングリコール (PEG) 部分を含んでもよい。PEG 部分は、例えば、-(PEG)_{p1}-、

【化 6】



を含んでもよく、そのうち、p1 は 1 ~ 20 の整数であり、例えば、

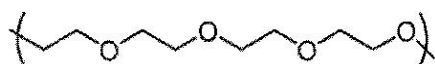
【化 7】



20

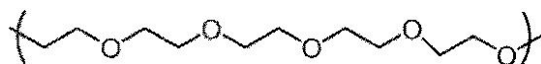
、(PEG)₂、

【化 8】



、(PEG)₄、

【化 9】



30

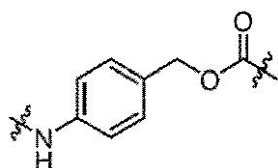
、(PEG)₅

である。

【0087】

幾つかの実施形態において、上記リンカーは D に連結するスペーサーユニットを含む。幾つかの実施形態において、上記スペーサーユニットは、p-アミノベンジルオキシカルボニル (PAB)、

【化 10】



40

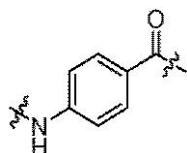
を含む。

【0088】

幾つかの実施形態において、上記スペーサーユニットは、p-アミノベンゾイル、

50

【化 1 1】



を含む。

【0089】

幾つかの実施形態において、上記スペーサーユニットは、

$-NH(CH_2)_{n1}-L^a-L^b-L^c-$ を含み、そのうち、 $n1$ は 0～6 から選ばれる整数であり、 L^a は $-C(=O)-NH-$ 、 $-NR^7-(CH_2)_{n2}-$ 、 $-O-$ 又は単結合を示し、 R^7 は水素、 C_{1-6} アルキル基、 $-(CH_2)_{n3}-COOH$ 、 $-(CH_2)_{n4}-OH$ から選ばれ、 $n3$ は 1～4 から選ばれる整数であり、 $n4$ は 1～6 から選ばれる整数であり、 L^b は $-CR^8(R^9)-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{10}-$ 又は単結合を示し、 R^8 と R^9 は独立的に水素、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 $-(CH_2)_{n5}-NH_2$ 、 $-(CH_2)_{n6}-COOH$ 、 $-(CH_2)_{n7}-OH$ から選ばれ、 R^{10} は水素又は C_{1-6} アルキル基から選ばれ、 $n5$ は 0～6 から選ばれる整数であり、 $n6$ は 1～4 から選ばれる整数であり、 $n7$ は 1～4 から選ばれる整数であり、且つ $n5$ が 0 である場合、 R^8 と R^9 は異なり、或いは、 R^8 と R^9 はそれに連結される炭素原子と共に C_{3-6} シクロアルキル基を形成し、 L^c は $-CH_2-$ 又は $-C(=O)-$ を示す。

10

20

【0090】

幾つかの実施形態において、 $-NH(CH_2)_{n1}-L^a-L^b-L^c-$ における L^c は、 $-NHCH_2-$ を示す。

【0091】

幾つかの実施形態において、 $-NH(CH_2)_{n1}-L^a-L^b-L^c-$ における R^8 と R^9 は、独立的に水素、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基から選ばれ、例えば、水素、メチル基、エチル基又はシクロプロピル基である。

【0092】

幾つかの実施形態において、 $-NH(CH_2)_{n1}-L^a-L^b-L^c-$ における L^a は $-O-$ 又は単結合を示し、 L^b は $-CR^8(R^9)-$ 又は単結合を示し、 L^c は $-C(=O)-$ を示し、 R^8 と R^9 はそれに連結される炭素原子と共に C_{3-6} シクロアルキル基を形成する。

30

【0093】

幾つかの実施形態において、 $-NH(CH_2)_{n1}-L^a-L^b-L^c-$ における L^a は $-O-$ 又は単結合を示し、 L^b は $-CR^8(R^9)-$ 又は単結合を示し、 L^c は $-C(=O)-$ を示し、 R^8 と R^9 は独立的に水素、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 $-(CH_2)_{n5}-NH_2$ 、 $-(CH_2)_{n6}-COOH$ 、 $-(CH_2)_{n7}-OH$ から選ばれ、 R^{10} は水素又は C_{1-6} アルキル基から選ばれ、 $n5$ は 0～6 から選ばれる整数であり、 $n6$ は 1～4 から選ばれる整数であり、 $n7$ は 1～4 から選ばれる整数であり、且つ $n5$ が 0 である場合、 R^8 と R^9 は異なる。

40

【0094】

幾つかの実施形態において、 $-NH(CH_2)_{n1}-L^a-L^b-L^c-$ における L^a は $-O-$ 又は単結合を示し、 L^b は $-CR^8(R^9)-$ 又は単結合を示し、 L^c は $-CH_2-$ を示す。

【0095】

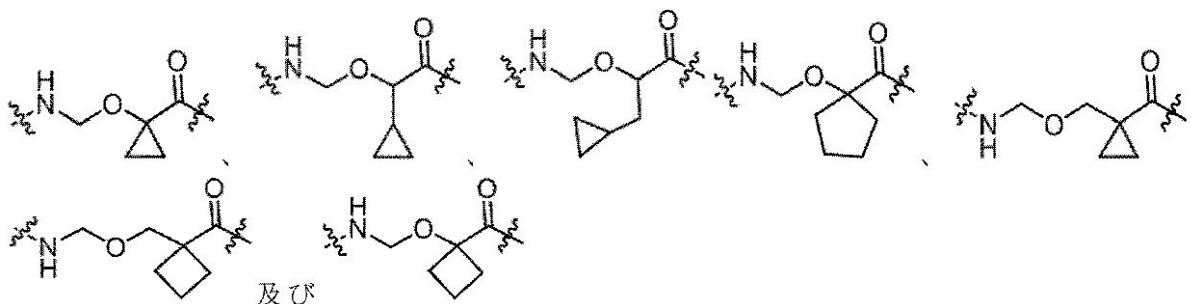
幾つかの実施形態において、 $-NH(CH_2)_{n1}-L^a-L^b-L^c-$ における L^a は $-O-$ 又は単結合を示し、 L^b は $-CR^8(R^9)-$ 又は単結合を示し、 L^c は $-CH_2-$ を示し、 R^8 と R^9 は独立的に水素、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基から選ばれ、好ましくは水素、メチル基、エチル基又はシクロプロピル基である。

50

【0096】

幾つかの実施形態において、抗体-薬物複合体における $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{n1}-\text{L}^a-\text{L}^b-\text{L}^c-$ は、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHCH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHCH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ 、

【化12】



10

である。

【0097】

幾つかの実施形態において、 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n1}-\text{L}^a-\text{L}^b-\text{L}^c-$ は、 $-\text{NHCH}_2-$ 又は $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である。

20

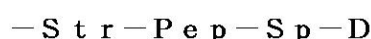
【0098】

幾つかの実施形態において、リンカーにおけるスペーサーユニットは、 $(\text{PEG})_2$ を含む。幾つかの実施形態において、リンカーは長さが比較的短いというものの、比較的長いスペーサーユニット（例えば、 $(\text{PEG})_8$ ）を含むADCに対して、比較的短いスペーサーユニット（例えば、 $(\text{PEG})_2$ ）を含むADCは、より低い凝集レベル及び／又はより高い薬物負荷を示す。

【0099】

別の態様において、本開示に係る抗体複合体（ADC）における $\text{L}-\text{D}$ は、下記の式：

【化13】



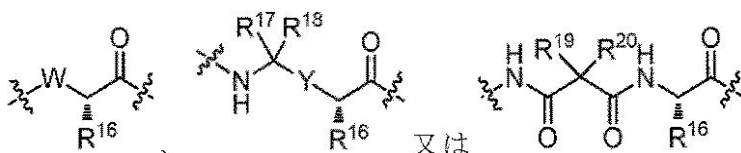
30

【式中、 Str はAbに共有結合するストレッチユニットであり、

Sp はスペーサーユニットであり、

Pep は、アミノ酸ユニット、ジスルフィド部分、スルホンアミド部分又は以下の非ペプチド化学部分、即ち、

【化14】



40

から選られ、そのうち、 W は $-\text{NH}-$ ヘテロシクロアルキレン-又はヘテロシクロアルキル基であり、 Y はヘテロアリーレン基、アリーレン基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基、 C_{1-6} アルキレン基又は $-\text{C}_{1-6}$ アルキレン- $\text{NH}-$ であり、各 R^{16} は、独立的に C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 $-(\text{C}_{1-6}$ アルキレン) $\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ 又は $-(\text{C}_{1-6}$ アルキレン) $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ から選られ、 R^{17} と R^{18} は、それぞれ独立的に水素、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基から選られ、又は R^{17} と R^{18} は一緒に C_{3-6} シクロアルキル基を形成することができ、 R^{19} と R^{20} は、それぞれ独立的に C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキ

50

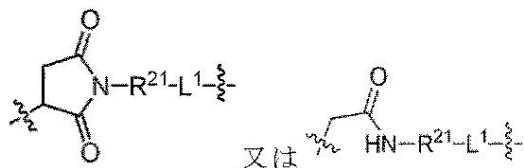
ル) OCH_2- から選ばれ、又は R^{19} と R^{20} は一緒に C_3-6 シクロアルキル環を形成することができる]

で示される化学部分である。

【0100】

幾つかの実施形態において、上記抗体-薬物複合体 (ADC) における Str は、

【化15】



10

という式で示される化学部分から選ばれ、そのうち、 R^{21} は、 $-\text{W}_1-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{W}_1-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{p_1}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{p_1}\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{p_1}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ から選ばれ、そのうち、 W_1 は、 C_1-6 アルキレン基、 C_1-6 アルキレン-シクロアルキル基又は1~8個の原子の直鎖ヘテロアルキル基から選ばれ、上記ヘテロアルキル基はN、O又はSから選ばれる1~3個のヘテロ原子を含み、そのうち、上記アルキル基、シクロアルキル基及び直鎖ヘテロアルキル基は、それぞれ独立的に任意選択的にハロゲン、重水素、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、 C_1-6 アルキル基、ハロ C_1-6 アルキル基、重水素化 C_1-6 アルキル基、 C_1-6 アルコキシ基及び C_3-6 シクロアルキル基から選ばれる1つ又は複数で置換され、 p_1 はそれぞれ独立的に1~20の整数であり、

20

L^1 は、 $-\text{NR}^{22}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{p_2}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{22}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{p_2}\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_{p_2}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{p_2}\text{C}(\text{O})-$ 又は単結合から選ばれ、好ましくは単結合であり、 p_2 は1~20の整数であり、 R^{22} は水素原子、 C_1-6 アルキル基、ハロ C_1-6 アルキル基又は重水素化 C_1-6 アルキル基から選ばれる。

【0101】

幾つかの実施形態において、上記抗体-薬物複合体の Str における R^{21} は、 C_1-6 アルキレン $\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O})_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O})_3\text{C}(\text{O})-$ 及び $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O})_4\text{C}(\text{O})-$ から選ばれる。

30

【0102】

幾つかの実施形態において、上記 Pep は、バリン-シトルリン ($\text{Val}-\text{Cit}$)、アラニン-アラニン-アスパラギン ($\text{Ala}-\text{Ala}-\text{Asn}$)、グリシン-グリシン-リジン ($\text{Gly}-\text{Gly}-\text{Lys}$)、バリン-リジン ($\text{Val}-\text{Lys}$)、バリン-アラニン ($\text{Val}-\text{Ala}$)、バリン-フェニルアラニン ($\text{Val}-\text{Phe}$) 又はグリシン-グリシン-フェニルアラニン-グリシン ($\text{Gly}-\text{Gly}-\text{Phe}-\text{Gly}$) から選ばれる。

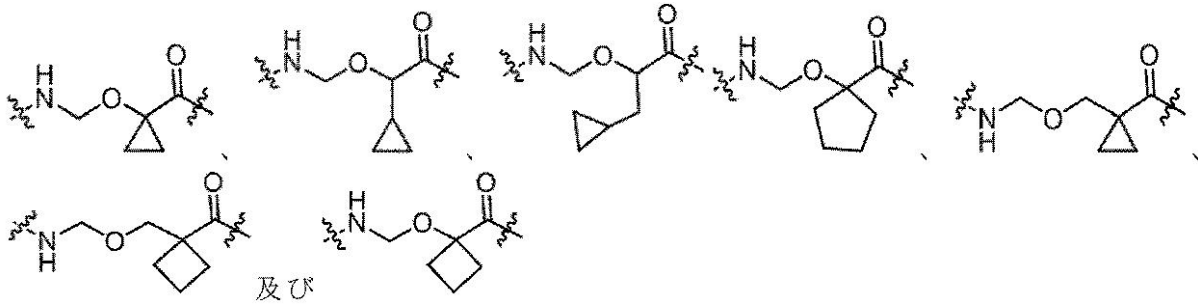
【0103】

幾つかの実施形態において、上記 Sp は、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHCH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHCH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ 、

40

50

【化 1 6】



10

から選ばれる。

【0104】

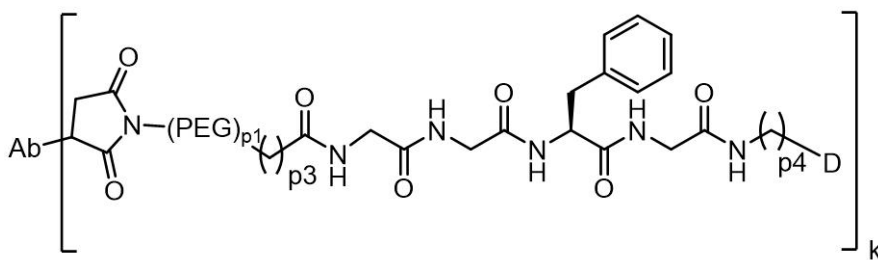
幾つかの実施形態において、上記抗体-薬物複合体におけるリンカーLは、マレイミド-(PEG)₄-CH₂CH₂C(O)-Gly-Gly-Phe-Gly、マレイミド-(PEG)₂-Val-Cit、マレイミド-(PEG)₆-Val-Cit、マレイミド-(PEG)₈-Val-Cit、マレイミド-(PEG)₄-CH₂CH₂C(O)-Val-Lys、マレイミド-(CH₂)₅-Val-Cit、マレイミド-(CH₂)₅-Val-Lys、マレイミド-(CH₂)₅-Gly-Gly-Phe-Gly、マレイミド-(PEG)₄-CH₂CH₂C(O)-Gly-Gly-Phe-Gly、マレイミド-(PEG)₂-Ala-Ala-Asn、マレイミド-(PEG)₆-Ala-Ala-Asn、マレイミド-(PEG)₈-Ala-Ala-Asn、マレイミド-(PEG)₄-トリアゾール-(PEG)₃-スルホンアミド、マレイミド-(PEG)₂-CH₂CH₂C(O)-Val-Lys、マレイミド-(PEG)₄-トリアゾール-(PEG)₃-スルホンアミド又はMal-(PEG)₄-トリアゾール-(PEG)₃-ジスルフィドを含む。

20

【0105】

別の幾つかの実施形態において、本開示に係る抗体-薬物複合体(ADC)は、下記の式：

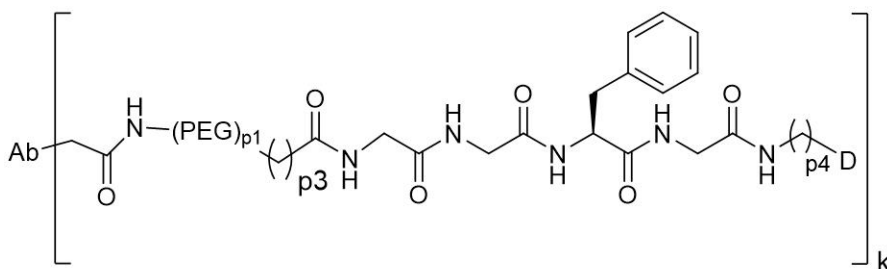
【化 1 7】



30

【式中、kは1～10から選ばれ、整数でも小数でもよく、p1は2、4、6又は8から選ばれ、p3、p4はそれぞれ独立的に0、1又は2から選ばれる】、

【化 1 8】



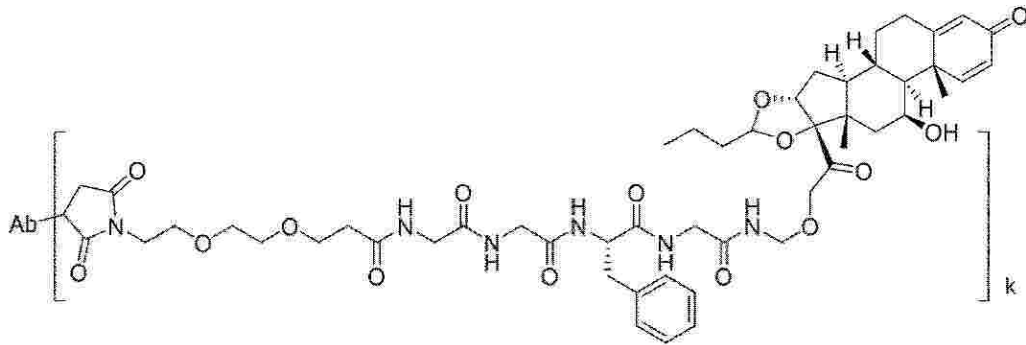
40

【式中、kは1～10から選ばれ、整数でも小数でもよく、p1は2、4、6又は8から選ばれ、p3、p4はそれぞれ独立的に0、1又は2から選ばれる】で示される。

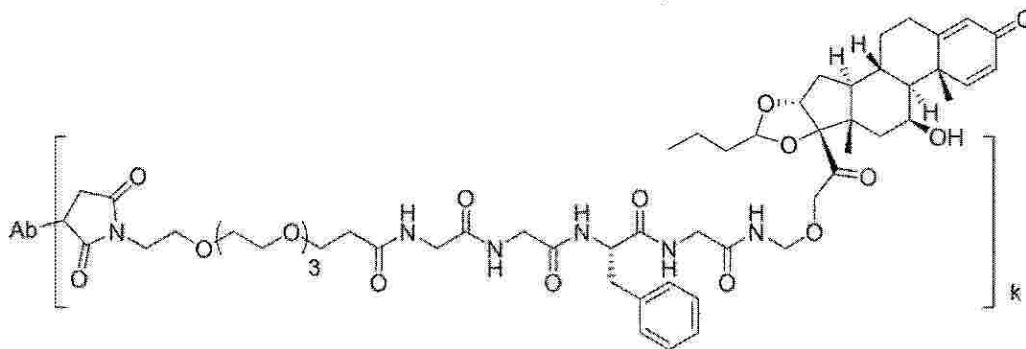
50

【0106】

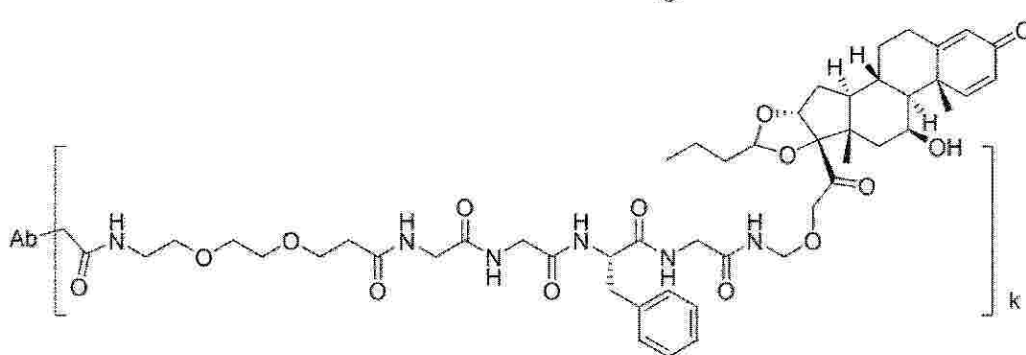
別の幾つかの実施形態において、本開示に係る抗体-薬物複合体（ADC）は、
【化19】



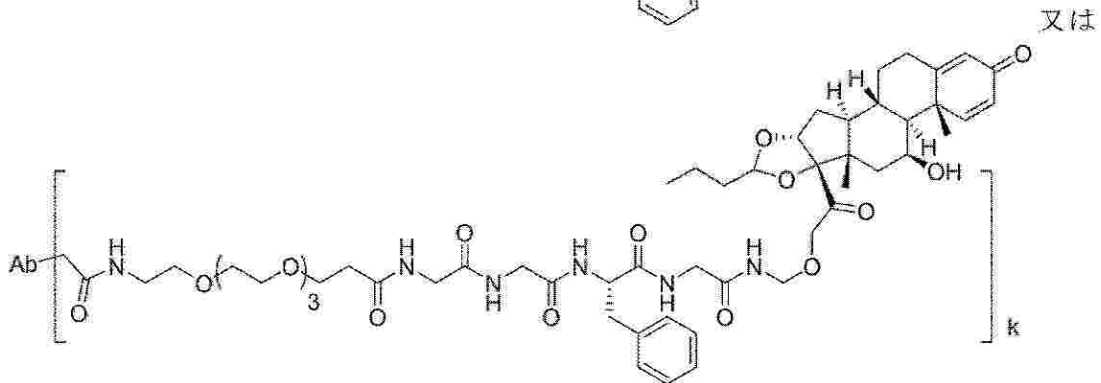
10



20



30



40

から選ばれ、そのうち、 k は 1 ～ 10 から選ばれ、整数でも小数でもよい。

【0107】

本開示は、式 II-A :

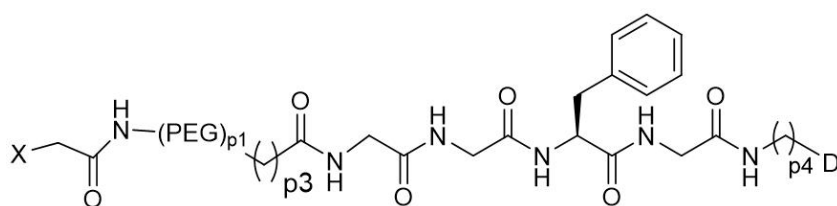
[illegible]

II-A

で示される化合物又はその薬用可能な塩をさらに提供する。

本開示は、式 I I - B :

【化 2 1】



II-B

で示される化合物又はその薬用可能な塩をさらに提供する。

本開示に記載される構造において、

【化 2 2】

は単結合又は二重結合を示す。

【 0 1 1 0 】

本開示は、少なくとも1種の上記抗体-薬物複合体と、薬学的に許容されるベクター、希釈剤又は賦形剤とを含む医薬組成物をさらに提供する。

【 0 1 1 1 】

幾つかの実施形態において、上記医薬組成物の単位用量は0.001～1000mgである。

【 0 1 1 2 】

幾つかの実施形態において、組成物の総重量に基づき、上記医薬組成物は、0.01%～99.99%の上記化合物を含む。幾つかの実施形態において、上記医薬組成物は、0.1%～99.9%の上記化合物を含む。幾つかの実施形態において、上記医薬組成物は、0.5%～99.5%の上記化合物を含む。幾つかの実施形態において、上記医薬組成物は、1%～99%の上記化合物を含む。幾つかの実施形態において、上記医薬組成物は、2%～98%の上記化合物を含む。

【 0 1 1 3 】

幾つかの実施形態において、組成物の総重量に基づいて、上記医薬組成物は、0.01%～99.99%の薬学的に許容されるベクター、希釈剤又は賦形剤を含む。幾つかの実施形態において、上記医薬組成物は、0.1%～99.9%の薬学的に許容されるベクター、希釈剤又は賦形剤を含む。幾つかの実施形態において、上記医薬組成物は、0.5%

～ 99.5%の薬学的に許容されるベクター、希釈剤又は賦形剤を含む。幾つかの実施形態において、上記医薬組成物は、1%～99%の薬学的に許容されるベクター、希釈剤又は賦形剤を含む。幾つかの実施形態において、上記医薬組成物は、2%～98%の薬学的に許容されるベクター、希釈剤又は賦形剤を含む。

【0114】

本開示の抗体－薬物複合体は、適応症に適した方式で患者に投与可能であり、例えば、非経口、局所又は吸入により投与される。注射の場合、拮抗剤は、例えば、関節内、静脈内、筋肉内、損傷内、腹腔内又は皮下経路を介して、ボラス注入又は連続輸注により投与することができる。疾患又は損傷での局所投与は、経皮送達及び移植体からの持続放出と考えられている。吸入による送達は、例えば、鼻又は口腔吸入、ネブライザーの使用、エアロゾル形態の拮抗剤の吸入などを含む。他の選択としては、点眼薬と、丸剤、シロップ剤、錠剤又はチューインガムを含む経口剤と、ローション、ゲル剤、噴霧剤及び軟膏剤などの局所用剤と、が挙げられる。

10

【0115】

本開示は、式 (I) :

【化23】

$Ab - (L - D)_k$

(I)

[式中、Abは、抗IL-4Rの抗体又はその抗原結合断片であり、

20

LはAbをDに共有結合するリンカーであり、且つkは1～20(1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20又は何れか2つの数値間の任意数値を含む)であり、

Dはグルココルチコイド又はその残基である]

で示される抗体－薬物複合体と、薬学的に許容されるベクターとを含む吸入可能な医薬組成物をさらに提供する。

【0116】

選択可能なAb、L、Dは、上記の通りである。

【0117】

幾つかの実施形態において、Abは、抗IL-4RのFab断片である。

30

【0118】

本開示は、IL-4R媒介性の疾患又は病状を治療又は予防するための薬剤の調製における、上記抗体－薬物複合体及び／又は抗体－薬物複合体を含む医薬組成物の使用をさらに提供する。

【0119】

本開示は、免疫性疾患又は病状を治療又は予防するための薬剤の調製における、上記抗体－薬物複合体及び／又は抗体－薬物複合体を含む医薬組成物の使用をさらに提供する。上記疾患又は病状は、喘息、鼻ポリープ、慢性副鼻腔炎、アレルギー性皮膚病、好酸球性食道炎、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎、関節炎、炎症性疾患、アレルギー反応、自己免疫リンパ組織増殖性症候群、自己免疫性溶血性貧血、バレット食道、自己免疫性ぶどう膜炎、結核病及び腎臓病から選ばれる。好ましくは喘息又はアレルギー性皮膚病である。

40

【0120】

本開示は、IL-4Rを発現する細胞にグルココルチコイドを送達する方法であって、IL-4Rを発現する細胞を本開示に記載の抗体－薬物複合体と接触させるステップを含む方法をさらに提供する。

【0121】

本開示は、本開示に記載の抗体－薬物複合体又は医薬組成物を含む試薬キットをさらに提供する。

【0122】

50

発明の詳細な説明

特に限定のない限り、本開示に使用される技術及び科学用語の全ては、当業者により一般的に理解されているものと一致する。本開示に記載のものと類似又は同等の任意の方法及び材料により本開示を実施又は試験することができるが、本開示は好ましい方法及び材料を記載している。本開示に記載及び特許請求する場合、以下の定義に従って下記の用語を使用する。

【0123】

本開示で商品名が使用される場合、出願者は、当該商品名を持つ製品の製剤、当該商品名を持つ製品の非特許薬及び活性薬物部分を含むことを意図する。

【0124】

特に逆の説明がない限り、明細書と特許請求の範囲に使用される用語は、下記の意味を有する。

【0125】

「リンカー」、「連結ユニット」、「リンカーユニット」、「リンカー」又は「連結断片」という用語は、一端がリガンドに連結され、他端が薬剤に連結される化学構造断片又は結合を指し、他のリンカーに連結された上で薬剤に連結されてもよい。

【0126】

リンカーは、1種又は複数種のリンカー要素を含んでもよい。例示的なリンカー要素は、6-マレイミドカプロイル(MC)、マレイミドプロピオニル(MP)、バリナーシトルリン(Val-Cit又はvc)、アラニン-フェニルアラニン(alanine)、p-アミノベンジルオキシカルボニル(PAB)、及びリンカー試薬とのカップリングに由来する、N-スクシンイミジル4-(2-ピリジルチオ)ペンタノエート(SPP)、N-スクシンイミジル4-(N-マレイミドメチル)シクロヘキサノ-1カルボキシレート(SMCC、本明細書ではMCCとも称する)及び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)を含む。リンカーはストレッチユニット、スペーサーユニット、アミノ酸ユニット及び伸長ユニットを含んでもよい。当該分野で既知の方法、例えば、US 2005-0238649 A1に記載された方法により、合成することができる。リンカーは、細胞において薬剤を放出しやすくする「切断可能リンカー」であってもよい。例えば、酸不安定性リンカー(例えば、ヒドラゾン)、プロテアーゼ感受性(例えば、ペプチダーゼ感受性)リンカー、光不安定性リンカー、ジメチルリンカー、又はジスルフィドを含むリンカー(Chariet al., Cancer Research 52:127-131 (1992)、米国特許No. 5,208,020)を使用してもよい。

【0127】

「ストレッチユニット」という用語は、一端が炭素原子を介して抗体に共有結合し、他端がアミノ酸ユニット、ジスルフィド部分、スルホンアミド部分又は非ペプチド化学部分に連結する化学構造断片を指す。

【0128】

「スペーサーユニット」という用語は、アミノ酸ユニットとグルココルチコイドとをカップリングして最終的に抗体-薬物複合体を形成するために使用可能な二官能性化合物の断片であり、このようなカップリング方法により、グルココルチコイドをアミノ酸ユニットに選択的に結合することができる。

【0129】

「アミノ酸」という用語は、分子構造中にアミノ基及びカルボキシ基が含まれると共に、アミノ基及びカルボキシ基が両方とも-CH-構造に直接連結されている有機化合物を指す。一般式は $H_2NCHRCOOH$ であり、RはH、置換又は未置換のアルキル基などである。カルボン酸における炭素原子に対するアミノ基の結合位置によって、 α 、 β 、 γ 、 δ 、 ϵ …アミノ酸に分けることができる。生物界において、天然タンパク質を構成するアミノ酸には特定の構造的特徴があり、即ち、そのアミノ基は α -炭素原子に直接連結し、即ち、 α -アミノ酸は、グリシン(Glycine)、アラニン(Alanine)

10

20

30

40

50

、バリン (Valine)、ロイシン (Leucine)、イソロイシン (Isoleucine)、フェニルアラニン (Phenylalanine)、トリプトファン (Tryptophan)、チロシン (Tyrosine)、アスパラギン酸 (Aspartic acid)、ヒスチジン (Histidine)、アスパラギン (Asparagine)、グルタミン酸 (Glutamic acid)、リジン (Lysine)、グルタミン (Glutamine)、メチオニン (Methionine)、アルギニン (Arginine)、セリン (Serine)、トレオニン (Threonine)、システイン (Cysteine)、プロリン (Proline) などを含む。非天然アミノ酸は、例えばシトルリンである。当業者によく知られているように、非天然アミノ酸は天然タンパク質を構成しないため、本開示における抗体の合成にも関与しない。本開示で使

10

20

30

【表 2-1】

略称	略語	名称	構造
G	Gly	グリシン Glycine	
A	Ala	アラニン Alanine	
V	Val	バリン Valine	
L	Leu	ロイシン Leucine	
I	Ile	イソロイシン Isoleucine	
F	Phe	フェニルアラニン Phenylalanine	
W	Trp	トリプトファン Tryptophan	
Y	Tyr	チロシン Tyrosine	
D	Asp	アスパラギン酸 Aspartic acid	

【表 2-2】

H	His	ヒスチジン Histidine	
N	Asn	アスパラギン Asparagine	
E	Glu	グルタミン酸 Glutamic acid	
K	Lys	リジン Lysine	
Q	Gln	グルタミン Glutamine	
C	Cit	シトルリン Citrulline	

40

「抗体－薬物複合体」という用語は、リガンドが安定な連結ユニットによって生物活性を有する薬剤に連結されるものを指す。本開示において、「抗体－薬物複合体」(antibody drug conjugate、ADC)は、モノクローナル抗体又は抗体断片を安定な連結ユニットによって生物活性を有するグルコシルチコイドに連結するものを指す。ここで、抗体又は抗体断片は、その中の特定の基(例えば、鎖間ジスルフィド結合)を介して、リンカーを含むグルコシルチコイド分子に結合することができる。

【0131】

「薬物担持量」という用語は、抗体－薬物複合体群において、それぞれの抗体－薬物複合体分子に担持された薬物の平均数量を指し、薬物量と抗体量の比率で示されてもよい。薬物担持量の範囲としては、それぞれの抗体(Ab)に1～20個、好ましくは1～10個のグルコシルチコイド(D)が連結されてもよい。本開示の実施形態において、薬物担持量はkで示され、例示的に1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20又は何れか2つの数値間の数値の平均値であってもよい。好ましくは1～10であり、より好ましくは1～8、又は2～8、又は2～7、又は3～8、又は3～7、又は3～6、又は4～7、又は4～6、又は4～5の平均値である。UV／可視分光法、質量分析、ELISA試験、モノクローナル抗体分子サイズ変異体アッセイ(CE-SDS)及びHPLCなどの通常の方法により、カップリング反応後の各ADC分子の薬物平均数量を特異的に同定することができる。

10

【0132】

本開示のモノクローナル抗体分子サイズ変異体アッセイ(CE-SDS)は、ドデシル硫酸ナトリウムキャピラリー電気泳動(CE-SDS)紫外線検出法により、還元及び非還元条件で、分子量の大きさに基づき、キャピラリー電気泳動法(2015年版『中国薬典』0542)に従って、組換えモノクローナル抗体製品の純度を定量的に測定することができる。

20

【0133】

本開示の一実施形態において、グルコシルチコイドは、連結ユニットを介してリガンドのN末端アミノ基及び／又はリジン残基のε-アミノ基にカップリングされ、一般的に、カップリング反応において抗体にカップリング可能な薬物分子の数は、理論上の最大値よりも少ない。

30

【0134】

抗体－薬物複合体の担持量は、

- (1) 連結試薬とモノクローナル抗体とのモル比を制御することと、
- (2) 反応時間と温度を制御することと、
- (3) 異なる反応試薬を選択することと、

を含む非限定的な方法により制御することができる。

【0135】

「抗体」という用語は、免疫グロブリンを指し、2本の同じ重鎖と2本の同じ軽鎖が鎖間ジスルフィド結合で連結されてなるテトラペプチド鎖構造である。免疫グロブリンは、重鎖定常領域のアミノ酸組成と配列順序が異なるので、その抗原性も異なる。これにより、免疫グロブリンは、5種類、又は、免疫グロブリンのアイソタイプと呼ばれるIgM、IgD、IgG、IgA及びIgEに分けることができ、その対応する重鎖は、それぞれμ鎖、δ鎖、γ鎖、α鎖及びε鎖である。同一種類のIgは、そのヒンジ領域のアミノ酸組成及び重鎖ジスルフィド結合の数と位置の違いによって、さらに異なるサブクラスに分けることができ、例えば、IgGは、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4に分けることができる。軽鎖は、定常領域の違いによって、κ鎖又はλ鎖に分けられる。5種類のIgのそれぞれは、κ鎖又はλ鎖を有してもよい。

40

【0136】

抗体重鎖及び軽鎖は、N末端に近い約110個のアミノ酸の配列の変化が大きくて、可変領域(Fv領域)となり、C末端に近い残りのアミノ酸配列が比較的に安定的で、定常領域となる。可変領域は、3つの超可変領域(HVR)と、配列が比較的に保存的である

50

4つの骨格領域（FR）とを含む。3つの超可変領域は、抗体の特異性を決定し、相補性決定領域（CDR）とも称される。それぞれの軽鎖可変領域（LCVR）及び重鎖可変領域（HCVR）は、3つのCDR領域と、4つのFR領域とからなり、アミノ基末端からカルボキシ基末端へ、FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4の順に配列されている。軽鎖の3つのCDR領域は、LCDR1、LCDR2及びLCDR3を指し、重鎖の3つのCDR領域は、HCDR1、HCDR2及びHCDR3を指す。

【0137】

本開示の抗体は、マウス抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体及び全ヒト抗体を含み、ヒト化抗体及び全ヒト抗体が好ましい。

【0138】

「マウス抗体」という用語は、本開示において、当該分野の知識と技術によってマウスで調製された抗体である。調製時に特定の抗原を試験対象に注射した後、所望の配列又は機能特性を有する抗体を発現したハイブリドーマを分離する。

【0139】

「キメラ抗体（chimeric antibody）」という用語は、マウス抗体の可変領域をヒト抗体の定常領域と融合してなる抗体であり、マウス抗体により誘発される免疫応答反応を低減することができる。キメラ抗体を作成するには、まず、マウス特異的モノクローナル抗体を分泌するハイブリドーマを作成し、そしてマウスハイブリドーマ細胞から可変領域遺伝子をクローンし、さらに、必要に応じてヒト抗体の定常領域遺伝子をクローンし、マウス可変領域遺伝子とヒト定常領域遺伝子とをキメラ遺伝子になるように連結した後、発現ベクターに挿入し、最後に真核細胞系又は原核細胞系においてキメラ抗体分子を発現する。

【0140】

「ヒト化抗体（humanized antibody）」という用語は、CDR移植抗体（CDR-grafted antibody）とも呼ばれ、マウスのCDR配列をヒトの抗体可変領域フレームワーク、即ち、様々なヒト生殖細胞系抗体のフレームワーク配列に移植して産生された抗体を指す。キメラ抗体が大量のマウスタンパク質成分を持つことにより誘導された異種反応を克服することができる。このようなフレームワーク配列は、生殖細胞系抗体遺伝子配列を含む公共DNAデータベース又は開示された参考文献から取得することができる。例えば、ヒト重鎖及び軽鎖可変領域遺伝子の生殖細胞系DNA配列は、「VBase」ヒト生殖細胞系配列データベース（インターネットwww.mrccepe.com.ac.uk/vbaseで取得可能）、及びKabata, E. A. et al., 1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th editionから見出すことができる。免疫原性の低下に伴う活性の低下を回避するために、上記ヒト抗体可変領域フレームワーク配列に対して最も少ない逆変異又は復帰変異を行うことにより、活性を保つことができる。本開示のヒト化抗体は、さらにファージで提示される、CDRに対して親和性成熟を行ったヒト化抗体も含む。ヒト化にマウス抗体を利用できる方法をさらに記載した文献は、例えば、Queen et al., Proc., Natl. Acad. Sci. USA, 88, 2869, 1991及びWinterとその共働者の方法 [Jones et al., Nature, 321, 522 (1986), Riechmann et al., Nature, 332, 323~327 (1988), Verhoeyen et al., Science, 239, 1534 (1988)] を含む。

【0141】

「全ヒト抗体」、「完全ヒト抗体」又は「完全ヒト化抗体」という用語は、「全ヒトモノクローナル抗体」とも呼ばれ、その抗体の可変領域及び定常領域は両方ともヒト由来であり、免疫原性及び毒性と副作用が除去されている。モノクローナル抗体の開発は、それぞれマウスモノクローナル抗体、キメラモノクローナル抗体、ヒト化モノクローナル抗体及び全ヒトモノクローナル抗体という4つの段階を経た。本開示は全ヒトモノクローナル

10

20

30

40

50

抗体である。完全ヒト抗体の調製に関連する技術は主に、ヒトハイブリドーマ技術、E B V形質転換Bリンパ球技術、ファージディスプレイ技術 (phage display)、トランスジェニックマウス抗体調製技術 (transgenic mouse) 及び単一B細胞抗体調製技術などがある。

【0142】

「抗原結合断片」という用語は、抗原に特異的結合する能力を保持する抗体の1つ又は複数の断片を指す。全長抗体の断片により抗体の抗原結合機能を果たすことができることが示されている。「抗原結合断片」に含まれる結合断片の実例は、(i) VL、VH、CL及びCH1ドメインからなる1価断片であるFab断片、(ii) ヒンジ領域におけるジスルフィド架橋により連結された2つのFab断片を含む2価断片であるF(ab')₂断片、(iii) VH及びCH1ドメインからなるFd断片、(iv) 抗体の単一アームのVH及びVLドメインからなるFv断片、(v) VHドメインからなる単ドメイン又はdAb断片 (Ward et al., (1989) Nature 341: 544-546)、及び(vi) 単離した相補性決定領域 (CDR)、又は(vii) 任意選択的に、合成されたリンカーにより連結可能な2つ以上の単離したCDRの組み合わせ、を含む。なお、Fv断片は、2つのドメインVL及びVHが分離した遺伝子でコードされるが、組換え法により、合成されたリンカーでそれらを連結することで、その中のVL及びVH領域がペアになって1価分子を形成する単一のタンパク質鎖 (単鎖Fv (scFv)) と呼ばれ、例えば、Bird et al. (1988) Science 242: 423-426、及びHouston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879-5883を参照) として産生することができる。このような単鎖抗体も、抗体の「抗原結合断片」という用語に含まれることが意図される。このような抗体断片は、当業者に知られている通常の技術により得られ、且つ完全抗体と同じように、断片が機能性によってスクリーニングされる。抗原結合部分は、組換えDNA技術により、又は、完全な免疫グロブリンを酵素的若しくは化学的に切断することにより産生することができる。抗体は、例えば、IgG (例えば、IgG1、IgG2、IgG3又はIgG4サブタイプ)、IgA1、IgA2、IgD、IgE又はIgM抗体のような異なるアイソタイプの抗体であってもよい。

【0143】

Fabは、プロテアーゼであるパイン (H鎖を切断する224位のアミノ酸残基) でIgG抗体分子を処理することで得られた断片のうちの、分子量が約50,000で抗原結合活性を有する抗体断片であり、そのうち、H鎖のN末端側の約半分及びL鎖全体は、ジスルフィド結合により一緒に結合される。

【0144】

F(ab')₂は、酵素ペプシンによりIgGヒンジ領域における2つのジスルフィド結合の下方部分を消化することで得られた、分子量が約100,000で抗原結合活性を有すると共に、ヒンジにて連結された2つのFab領域に含まれる抗体断片である。

【0145】

Fab'は、上記F(ab')₂のヒンジ領域のジスルフィド結合を切断することで得られた、分子量が約50,000で抗原結合活性を有する抗体断片である。

【0146】

また、抗体のFab'断片をコードするDNAを原核生物発現ベクター又は真核生物発現ベクターに挿入してベクターを原核生物又は真核生物に導入することにより、Fab'を発現して上記Fab'を産生することができる。

【0147】

「単鎖抗体」、「単鎖Fv」又は「scFv」という用語は、リンカーにより連結された抗体重鎖可変ドメイン (又は領域、VH) と抗体軽鎖可変ドメイン (又は領域、VL) の分子を含むことを意味する。このようなscFv分子は、NH₂-VL-リンカー-VH-COOH又はNH₂-VH-リンカー-VL-COOHという一般的な構造を有し得る。好適な従来技術のリンカーは、反復のGGGGSアミノ酸配列又はその変異体からな

り、例えば、1～4個の反復変異体 (Holliger et al. (1993), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448) が用いられる。本開示に使用可能な他のリンカーは、Alfthan et al. (1995), Protein Eng. 8: 725-731、Choi et al. (2001), Eur. J. Immunol. 31: 94-106、Hu et al. (1996), Cancer Res. 56: 3055-3061、Kipriyanov et al. (1999), J. Mol. Biol. 293: 41-56及びRoovers et al. (2001), Cancer Immunol. で記載されている。

【0148】

「CDR」という用語は、抗体の可変ドメインにおいて抗原結合を促進する主な6つの超可変領域の1つである。上記6つのCDRの最も一般的に使用される定義の1つは、Kabata E. A. et al., (1991) Sequences of proteins of immunological interest. NIH Publication 91-3242) により提供されている。本明細書に用いられるように、CDRのKabata定義は、軽鎖可変ドメインのCDR1、CDR2及びCDR3 (CDRL1、CDRL2、CDRL3又はL1、L2、L3)、並びに重鎖可変ドメインのCDR2とCDR3 (CDRH2、CDRH3又はH2、H3) にしか応用されない。通常、それぞれの重鎖可変領域には3つのCDR (HCDR1、HCDR2、HCDR3) があり、それぞれの軽鎖可変領域には3つのCDR (LCDR1、LCDR2、LCDR3) がある。CDRのアミノ酸配列境界は、「Kabata」番号付け規則 (Kabata et al. (1991), 「Sequences of Proteins of Immunological Interest」, 5th edition, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MDを参照)、「Chothia」番号付け規則 (Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273: 927-948を参照) 及びIMMUNOGENTICS (IMGT) 番号付け規則 (Lefranc M. P., Immunologist, 7, 132-136 (1999)、Lefranc M. P. et al., Dev. Comp. Immunol., 27, 55-77 (2003) を参照) などを含む種々の公知方法の何れか1つによって決定することができる。例えば、典型的な書式では、Kabata規則によれば、上記重鎖可変領域 (VH) におけるCDRアミノ酸残基の番号は31～35 (HCDR1)、50～65 (HCDR2) 及び95～102 (HCDR3) であり、軽鎖可変領域 (VL) におけるCDRアミノ酸残基の番号は24～34 (LCDR1)、50～56 (LCDR2) 及び89～97 (LCDR3) である。Chothia規則によれば、VHにおけるCDRアミノ酸の番号は26～32 (HCDR1)、52～56 (HCDR2) 及び95～102 (HCDR3) であり、且つVLにおけるアミノ酸残基の番号は26～32 (LCDR1)、50～52 (LCDR2) 及び91～96 (LCDR3) である。KabataとChothiaの両方を組み合わせたCDR定義によって、CDRは、ヒトVHにおけるアミノ酸残基である26～35 (HCDR1)、50～65 (HCDR2) 及び95～102 (HCDR3) 並びにヒトVLにおけるアミノ酸残基である24～34 (LCDR1)、50～56 (LCDR2) 及び89～97 (LCDR3) により構成される。IMGT規則によれば、VHにおけるCDRアミノ酸残基の番号は大体、26～35 (CDR1)、51～57 (CDR2) 及び93～102 (CDR3) であり、VLにおけるCDRアミノ酸残基の番号は大体、27～32 (CDR1)、50～52 (CDR2) 及び89～97 (CDR3) である。IMGT規則によれば、抗体のCDR領域は、プログラムIMGT/DomainsGap Alignによって決定することができる。

【0149】

「抗体フレームワーク」という用語は、可変ドメインVL又はVHの一部を指し、当該可変ドメインの抗原結合ループ (CDR) のステントとして用いられる。実質的に、それは、CDRを有しない可変ドメインである。

【0150】

「IL-4Rとの結合」は、ヒトIL-4R（又はそのエピトープ、断片）と相互作用できることを意味する。本明細書における「抗原結合部位」という用語は、本明細書の抗体又は抗原結合断片により認識される三次元空間部位を指す。

【0151】

「エピトープ」又は「抗原決定基」という用語は、抗原における免疫グロブリン又は抗体によって特異的結合される部位である。エピトープは通常、独特な空間配座で少なくとも3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14又は15個の連続的又は非連続的なアミノ酸（例えば、Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology, 第66巻, G. E. Morris, Ed. (1996)を参照）を含む。

10

【0152】

「特異的結合」、「選択的結合」、「選択的に結合」及び「特異的に結合」という用語は、予め決定された抗原上のエピトープへの抗体の結合を指す。通常、抗体は、約 10^{-7} Mよりも小さく、例えば、約 10^{-8} M、 10^{-9} M若しくは 10^{-10} Mよりも小さく、又はそれ以下の親和性(KD)で結合する。

【0153】

「核酸分子」という用語は、DNA分子又はRNA分子を指す。核酸分子は、単鎖又は二本鎖のものであってもよいが、好ましくは二本鎖DNAである。核酸が別の核酸配列と共に機能的関係に置かれる場合、核酸は「効果的に連結されている」。例えば、プロモーター又はエンハンサーがコード配列の転写に影響を与えると、プロモーター又はエンハンサーは、上記コード配列に効果的に連結されている。

20

【0154】

「ベクター」という用語は、それに連結された別の核酸を輸送可能な核酸分子を指す。一実施形態において、ベクターは「プラスミド」であり、他のDNAセグメントをそれに連結することができる環状二本鎖DNA環を指す。別の実施形態において、ベクターは、他のDNAセグメントをウイルスゲノムに連結することができるウィルスベクターである。本願に開示されるベクターは、それらを導入した宿主細胞において自己複製することができ（例えば、細菌の複製起点を有する細菌ベクター及びエピソーマル哺乳動物ベクター）、又は、宿主細胞に導入された後、宿主細胞のゲノムに整合されることで、宿主ゲノムと共に複製することができる（例えば、非エピソーマル哺乳動物ベクター）。

30

【0155】

従来技術においてよく知られている抗体及び抗原結合断片の産生・精製方法は、例えば、コールド・スプリング・ハーバーの抗体実験技術マニュアルの5章～8章及び15章の通りである。抗原結合断片は、同じく通常の方法により調製することができる。発明に記載される抗体又は抗原結合断片は、遺伝子工学的的方法により、非ヒト由来のCDR領域に1つ又は複数のヒトFR領域が加えられる。ヒトFR生殖細胞系配列は、IMGTヒト抗体可変領域生殖細胞系遺伝子データベースとMOEソフトウェアをアラインメントすることにより、ImmunoGenetics (IMGT)のホームページである<http://imgt.cines.fr>から得るか、又は免疫グロブリン雑誌、2001 ISBN 012441351から得ることができる。

40

【0156】

「宿主細胞」という用語は、その中に発現ベクターが導入された細胞を指す。宿主細胞は、細菌、微生物、植物又は動物の細胞を含んでもよい。形質転換しやすい細菌は、大腸菌(*Escherichia coli*)やサルモネラ菌(*Salmonella*)の菌株などの腸内細菌科(*enterobacteriaceae*)のメンバー、枯草菌(*Bacillus subtilis*)などのバシラス科(*Bacillaceae*)、肺炎球菌(*Pneumococcus*)、連鎖球菌(*Streptococcus*)及びインフルエンザ菌(*Haemophilus influenzae*)を含む。好適な微生物は、出芽酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)及びピキア酵母

50

(*Pichia pastoris*)を含む。好適な動物宿主細胞系は、CHO（チャイニーズハムスター卵巣細胞系）及びNS0細胞を含む。

【0157】

本開示に係る工学的な抗体又は抗原結合断片は、通常の方法により調製・精製することができる。例えば、重鎖及び軽鎖をコードするcDNA配列は、クローニングしてGS発現ベクターに組換えることができる。組換えた免疫グロブリン発現ベクターは、CHO細胞を安定的にトランスフェクションすることができる。さらに好ましい従来技術の一つとして、哺乳類発現系は、特にFc領域の高度に保存的なN末端部位において、抗体のグリコシル化を引き起こすことになる。陽性のクローンは、バイオリアクターの無血清培地において培養を拡大することで、抗体を産生する。抗体が分泌された培養液は、通常の方法により精製することができる。例えば、調整された緩衝液を含むA又はG Sepharose FFカラムで精製が行われる。非特異的に結合した成分を洗い流す。さらに、pH勾配法により結合した抗体を溶離し、SDS-PAGEで抗体断片を検出し、収集する。抗体は、通常の方法によりろ過、濃縮することができる。可溶性の混合物及び多量体は、モレキュラシーブス、イオン交換などの通常の方法により除去されてもよい。得られた生成物は、直ちに -70°C などで冷凍し、又は凍結乾燥しなければならない。

10

【0158】

アミノ酸配列の「同一性」とは、配列同一性の百分率が最も大きく達成されるように、アミノ酸配列のアラインメント及び必要な時に間隙を入れて、且つ、何れの保存的置換も配列同一性の一部とは見なされずに、第1配列における第2配列中のアミノ酸残基と同一のアミノ酸残基の百分率である。アミノ酸の配列同一性の百分率を測定するために、アラインメントは、この分野の技術範囲における種々の方法、例えば、BLAST、BLAST-2、ALIGN、ALIGN-2又はMegalign (DNASTAR) ソフトウェアなどの公的に取得可能なコンピュータソフトウェアにより、実現することができる。当業者は、比較される配列の全長にわたって最大アラインメントを達成するために必要な任意のアルゴリズムを含む、測定アラインメントに適用されるパラメータを決定することができる。

20

【0159】

「抗IL-4R抗体」又は「IL-4Rに結合する抗体」という用語は、例えば、抗体がIL-4Rを標的とする治療剤として使用できるように、十分な親和性でIL-4Rに結合可能な抗体を指す。無関係な非IL-4Rタンパク質への抗IL-4R抗体の結合程度は、例えば、ラジオイムノアッセイ (RIA) によって測定された抗体のIL-4Rへの結合の約10%未満であり得る。幾つかの実施形態において、IL-4Rに結合する抗体は、 $\leq 1\ \mu\text{M}$ 、 $\leq 100\ \text{nM}$ 、 $\leq 10\ \text{nM}$ 、 $\leq 1\ \text{nM}$ 又は $\leq 0.1\ \text{nM}$ の解離定数 (K_d) を有する。

30

【0160】

「ペプチド」という用語は、アミノ酸とタンパク質との間の化合物断片を指し、2つ以上のアミノ酸分子をペプチド結合により互いに連結してなるものであり、タンパク質の構造と機能断片であり、例えば、ホルモン、酵素などは実質的にペプチドである。

【0161】

「糖」という用語は、C、H、Oの3つの元素からなる生体高分子を指し、単糖、二糖及び多糖などに分けることができる。

40

【0162】

「蛍光プローブ」という用語は、紫外-可視-近赤外領域に特徴的な蛍光があり、且つその蛍光特性（励起波長と発光波長、強度、寿命及び偏光など）が、存在する環境の特性、例えば、極性、屈折率、粘度などの変化によって敏感に変化できる蛍光性分子の一種を指し、それは、核酸 (DNA又はRNA)、タンパク質又はその他の高分子構造との非共有結合的相互作用によって1種又は複数種の蛍光特性を変化させ、高分子物質の性質及び挙動の研究に利用可能である。

【0163】

50

「アルキル基」という用語は、飽和脂肪族炭化水素基を指し、1～20個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖基であり、好ましくは1～12個の炭素原子を含むアルキル基である。非限定的な実例は、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*n*-ペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、2,2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、*n*-ヘキシル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、2,3-ジメチルブチル基、*n*-ヘプチル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、4-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、2,3-ジメチルペンチル基、2,4-ジメチルペンチル基、2,2-ジメチルペンチル基、3,3-ジメチルペンチル基、2-エチルペンチル基、3-エチルペンチル基、*n*-オクチル基、2,3-ジメチルヘキシル基、2,4-ジメチルヘキシル基、2,5-ジメチルヘキシル基、2,2-ジメチルヘキシル基、3,3-ジメチルヘキシル基、4,4-ジメチルヘキシル基、2-エチルヘキシル基、3-エチルヘキシル基、4-エチルヘキシル基、2-メチル-2-エチルペンチル基、2-メチル-3-エチルペンチル基、*n*-ノニル基、2-メチル-2-エチルヘキシル基、2-メチル-3-エチルヘキシル基、2,2-ジエチルペンチル基、*n*-デシル基、3,3-ジエチルヘキシル基、2,2-ジエチルヘキシル基、及びその種々の分岐鎖異性体などを含む。より好ましくは1～6個の炭素原子を含むアルキル基であり、非限定的な実施例はメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*n*-ペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、2,2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、*n*-ヘキシル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、2,3-ジメチルブチル基などを含む。アルキル基は置換されても、置換されなくてもよく、置換される場合に、置換基は任意の利用可能な連結点で置換されてもよく、上記置換基は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルアミノ基、ハロゲン、メルカプト基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクロアルコキシ基、シクロアルキルチオ基、ヘテロシクロアルキルチオ基、オキソ基、カルボキシ基又はカルボン酸エステル基から独立的に選ばれる1つ又は複数の基であることが好ましい。

【0164】

「ヘテロアルキル基」という用語は、N、O又はSから選ばれる1つ又は複数のヘテロ原子を含むアルキル基を指し、そのうち、アルキル基は、上記に定義された通りである。

【0165】

「シクロアルキル基」という用語は、飽和又は部分不飽和の単環式又は多環式環状炭化水素置換基を指し、シクロアルキル環は3～20個の炭素原子を含み、好ましくは3～12個の炭素原子を含み、より好ましくは3～6個の炭素原子を含む。単環式シクロアルキル基の非限定的な実例は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロペンテニル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基、シクロヘプチル基、シクロヘプタトリエニル基、シクロオクチル基などを含み、多環式シクロアルキル基は、スピロ環、縮合環及び架橋環のシクロアルキル基を含む。「炭素環」は、シクロアルキル基中の環系を指す。

【0166】

「スピロシクロアルキル基」という用語は、5～20員で、単環同士が1つの炭素原子（スピロ原子と称する）を共有する多環式基を指し、1つ又は複数の二重結合を含んでも

10

20

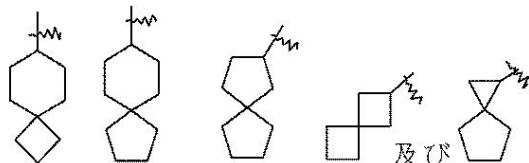
30

40

50

よいが、完全に共役した π 電子系を有する環は1つもない。好ましくは6～14員、より好ましくは7～10員である。スピロシクロアルキル基は、環同士の共有するスピロ原子の数によって、モノスピロシクロアルキル基、ビススピロシクロアルキル基又はポリスピロシクロアルキル基に分けられ、好ましくはモノスピロシクロアルキル基とビススピロシクロアルキル基である。より好ましくは、4員／4員、4員／5員、4員／6員、5員／5員又は5員／6員のモノスピロシクロアルキル基である。「スピロ炭素環」は、スピロシクロアルキル基中の環系を指す。スピロシクロアルキル基の非限定的な実例は、

【化24】



10

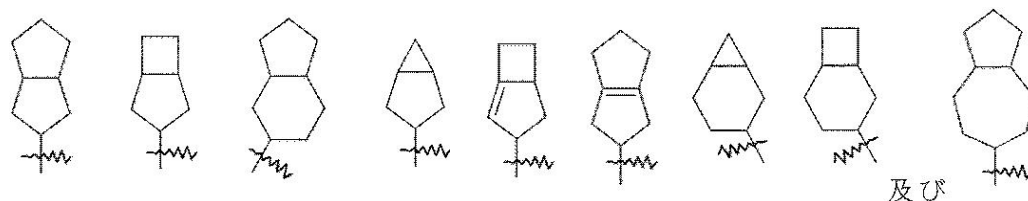
を含む。

【0167】

「縮合シクロアルキル基」という用語は、5～20員で、系内の各環が系内の他の環と、隣接する1対の炭素原子を共有する全炭素多環式基を指し、そのうち、1つ又は複数の環は1つ又は複数の二重結合を含んでもよいが、完全に共役した π 電子系を有する環は1つもない。好ましくは6～14員、より好ましくは7～10員である。構成する環の数によって二環式、三環式、四環式又は多環式の縮合シクロアルキル基に分けることができ、好ましくは二環式又は三環式であり、より好ましくは5員／5員又は5員／6員の二環式アルキル基である。「縮合炭素環」は、縮合シクロアルキル基中の環系を指す。縮合シクロアルキル基の非限定的な実例は、

20

【化25】



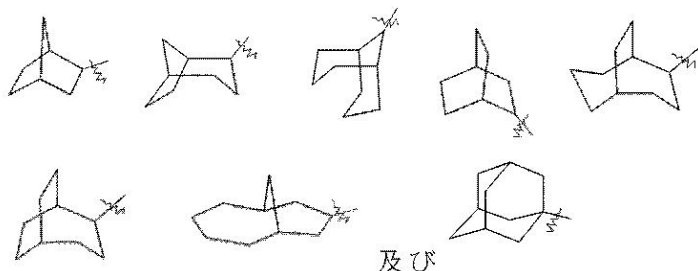
30

を含む。

【0168】

「架橋シクロアルキル基」という用語は、5～20員で、何れか2つの環が直接連結されていない2つの炭素原子を共有する全炭素多環式基を指し、1つ又は複数の二重結合を含んでもよいが、完全に共役した π 電子系を有する環は1つもない。好ましくは6～14員、より好ましくは7～10員である。構成する環の数によって二環式、三環式、四環式又は多環式の架橋シクロアルキル基に分けることができ、好ましくは二環式、三環式又は四環式であり、より好ましくは二環式又は三環式である。架橋シクロアルキル基の非限定的な実例は、

【化26】



40

を含む。

【0169】

50

上記シクロアルキル環は、アリール基、ヘテロアリール基又はヘテロシクロアルキル環に縮合されてもよく、そのうち、親構造に連結された環はシクロアルキル基であり、非限定的な実例は、インダニル基、テトラヒドロナフチル基、ベンゾシクロヘプタニル基などを含む。シクロアルキル基は任意選択的に置換されても、置換されなくてもよく、置換される場合に、置換基は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルアミノ基、ハロゲン、メルカプト基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクロアルコキシ基、シクロアルキルチオ基、ヘテロシクロアルキルチオ基、オキソ基、カルボキシ基又はカルボン酸エステル基から独立的に選ばれる1つ又は複数の基であることが好ましい。

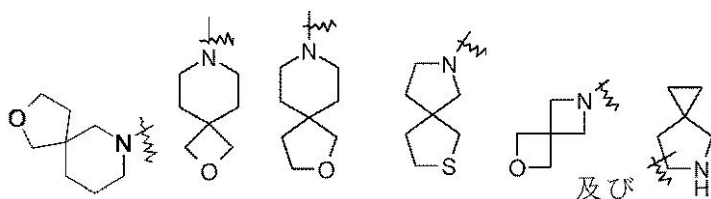
【 0 1 7 0 】

「ヘテロシクリル基」という用語は、3～20個の環原子を含む飽和又は部分不飽和の単環式又は多環式環状炭化水素置換基を指し、そのうち、1つ又は複数の環原子は、窒素、酸素又はS(O)_m（そのうち、mは0～2の整数である）から選ばれるヘテロ原子であるが、-O-O-、-O-S-又は-S-S-の環部分を含まず、残りの環原子は炭素である。好ましくは3～12個の環原子を含み、そのうち、1～4個はヘテロ原子であり、より好ましくは3～6個の環原子を含む。単環式ヘテロシクリル基の非限定的な実例は、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチエニル基、ジヒドロイミダゾリル基、ジヒドロフラニル基、ジヒドロピラゾリル基、ジヒドロピロリル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ホモピペラジニル基などを含み、好ましくはピペリジニル基、ピロリジニル基である。多環式ヘテロシクリル基は、スピロ環、縮合環及び架橋環のヘテロシクリル基を含む。「複素環」は、ヘテロシクリル基中の環系を指す。

【 0 1 7 1 】

「スピロヘテロシクリル基」という用語は、5～20員で、単環同士が1つの原子（スピロ原子と称する）を共有する多環式ヘテロシクリル基を指し、そのうち、1つ又は複数の環原子は、窒素、酸素又はS（O）_m（そのうち、mは0～2の整数である）から選ばれるヘテロ原子であり、残りの環原子は炭素である。それは、1つ又は複数の二重結合を含んでもよいが、完全に共役したπ電子系を有する環は1つもない。好ましくは6～14員、より好ましくは7～10員である。スピロヘテロシクリル基は、環同士の共有するスピロ原子の数によって、モノスピロヘテロシクリル基、ビススピロヘテロシクリル基又はポリスピロヘテロシクリル基に分けられ、好ましくはモノスピロヘテロシクリル基とビススピロヘテロシクリル基である。より好ましくは、4員／4員、4員／5員、4員／6員、5員／5員又は5員／6員のモノスピロヘテロシクリル基である。「スピロ複素環」は、スピロヘテロシクリル基中の環系を指す。スピロヘテロシクリル基の非限定的な実例は、

【化 2 7】



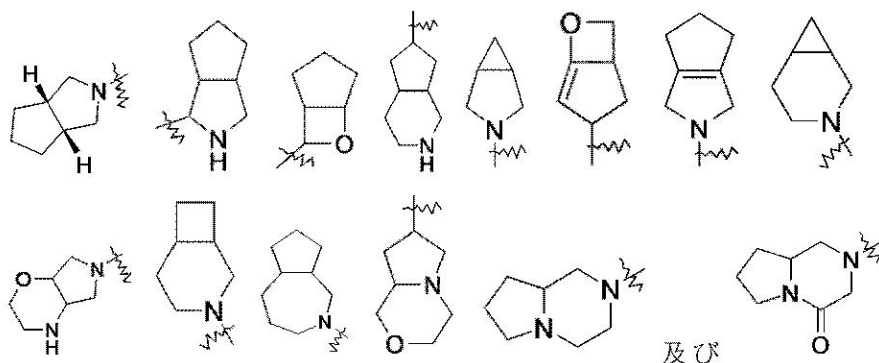
を含む。

【 0 1 7 2 】

「縮合ヘテロシクリル基」という用語は、5～20員で、系内の各環が系内の他の環と、隣接する1対の原子を共有する多環式ヘテロシクリル基を指し、1つ又は複数の環は、1つ又は複数の二重結合を含んでもよいが、完全に共役した π 電子系を有する環は1つもなく、そのうち、1つ又は複数の環原子は、窒素、酸素又はS(O)_m（そのうち、mは0～2の整数である）から選ばれるヘテロ原子であり、残りの環原子は炭素である。好ま

しくは6～14員、より好ましくは7～10員である。構成する環の数によって二環式、三環式、四環式又は多環式の縮合ヘテロシクリル基に分けることができ、好ましくは二環式又は三環式であり、より好ましくは5員／5員又は5員／6員の二環式縮合ヘテロシクリル基である。「縮合複素環」は、縮合ヘテロシクリル基中の環系を指す。縮合ヘテロシクリル基の非限定的な実例は、

【化28】



10

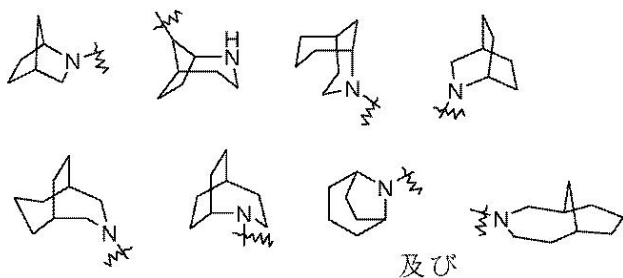
を含む。

【0173】

「架橋ヘテロシクリル基」という用語は、5～14員で、何れか2つの環が直接連結されていない2つの原子を共有する多環式ヘテロシクリル基を指し、1つ又は複数の二重結合を含んでもよいが、完全に共役した π 電子系を有する環は1つもなく、そのうち、1つ又は複数の環原子は、窒素、酸素又は $S(O)_m$ （そのうち、 m は0～2の整数である）から選ばれるヘテロ原子であり、残りの環原子は炭素である。好ましくは6～14員、より好ましくは7～10員である。構成する環の数によって二環式、三環式、四環式又は多環式の架橋ヘテロシクリル基に分けることができ、好ましくは二環式、三環式又は四環式であり、より好ましくは二環式又は三環式である。架橋ヘテロシクリル基の非限定的な実例は、

20

【化29】



30

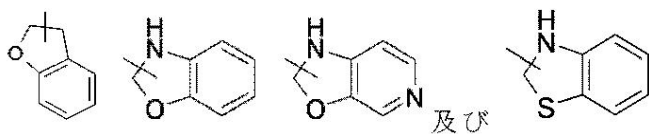
を含む。

【0174】

上記ヘテロシクリル環は、アリール基、ヘテロアリール基又はシクロアルキル環に縮合されてもよく、そのうち、親構造に連結された環はヘテロシクリル基であり、その非限定的な実例は、

40

【化30】



などを含む。

【0175】

ヘテロシクリル基は任意選択的に置換されても、置換されなくてもよく、置換される場合に、置換基は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチ

50

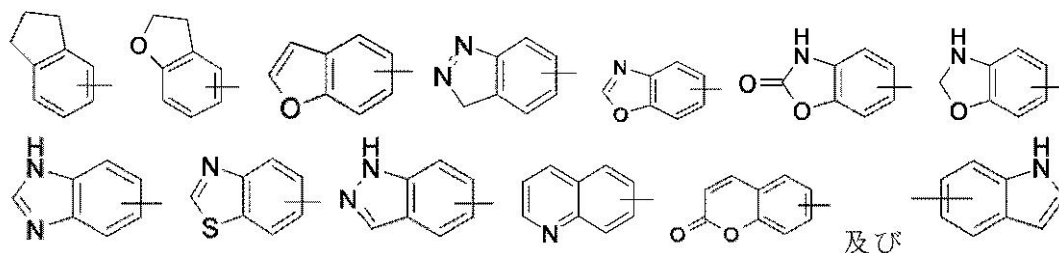
オ基、アルキルアミノ基、ハロゲン、メルカプト基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクロアルコキシ基、シクロアルキルチオ基、ヘテロシクロアルキルチオ基、オキソ基、カルボキシ基又はカルボン酸エステル基から独立的に選ばれる1つ又は複数の基であることが好ましい。

【0176】

「アリール基」という用語は、共役した π 電子系を有する6～14員の全炭素単環式又は縮合多環式（即ち、隣接する炭素原子対を共有する環）の基を指し、好ましくは6～10員であり、例えば、フェニル基とナフチル基である。上記アリール環は、ヘテロアリール基、ヘテロシクリル基又はシクロアルキル環に縮合されてもよく、そのうち、親構造に連結された環はアリール環である。「芳香環」は、アリール基中の環系を指す。アリール基の非限定的な実例は、

10

【化31】



20

を含み、

アリール基は置換されても、置換されなくてもよく、置換される場合に、置換基は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルアミノ基、ハロゲン、メルカプト基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクロアルコキシ基、シクロアルキルチオ基、ヘテロシクロアルキルチオ基、カルボキシ基又はカルボン酸エステル基から独立的に選ばれる1つ又は複数の基であることが好ましく、フェニル基であることが好ましい。

【0177】

「縮合環アリール基」という用語は、8～14個の環原子を含み、2つ以上の環状構造同士が2つの隣接する原子を共有して連結して形成された、芳香族性を有する不飽和の縮合環構造であってもよく、環原子は8～12個が好ましい。例えば、ナフタレン、フェナントレンなどの完全不飽和の縮合環アリール基を含み、さらに、ベンゾ3～8員飽和単環式シクロアルキル基、ベンゾ3～8員部分飽和単環式シクロアルキル基などの部分飽和の縮合環アリール基を含む。「縮合芳香環」は、縮合環アリール基中の環系を指す。縮合環アリール基の具体的な実例は、例えば、2,3-ジヒドロ-1H-インデニル、1H-インデニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、1,4-ジヒドロナフチルなどである。

30

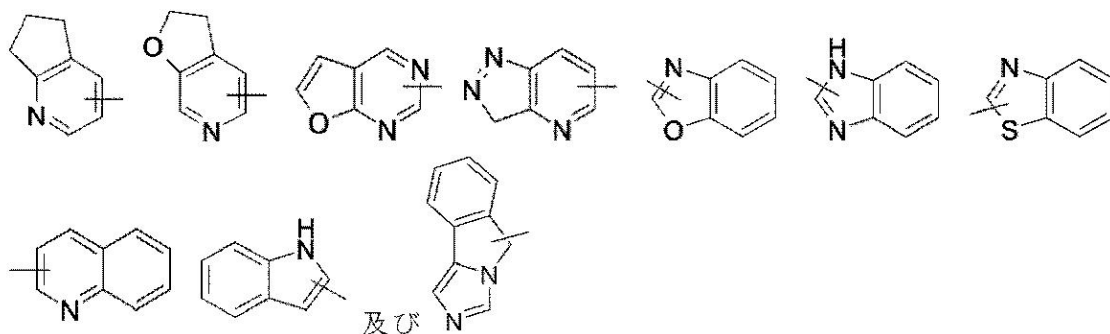
【0178】

「ヘテロアリール基」という用語は、1～4個のヘテロ原子、5～14個の環原子を含む複素芳香族系を指し、そのうち、ヘテロ原子は酸素、硫黄及び窒素から選ばれる。ヘテロアリール基は、好ましくは5～12員、例えば、イミダゾリル基、フラニル基、チエニル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、ピロリル基、テトラゾリル基、ピリジリル基、ピリミジニル基、チアジアゾリル基、ピラジニル基などであり、好ましくはイミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリミジニル基又はチアゾリル基であり、より好ましくはピラゾリル基又はチアゾリル基である。上記ヘテロアリール環は、アリール基、ヘテロシクリル基又はシクロアルキル環に縮合されてもよく、そのうち、親構造に連結された環はヘテロアリール環である。「複素芳香環」は、ヘテロアリール基中の環系を指す。ヘテロアリール基の非限定的な実例は、

40

50

【化 3 2】



10

を含む。

【0179】

ヘテロアリール基は任意選択的に置換されても、置換されなくてもよく、置換される場合に、置換基は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルアミノ基、ハロゲン、メルカプト基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクロアルコキシ基、シクロアルキルチオ基、ヘテロシクロアルキルチオ基、カルボキシ基又はカルボン酸エステル基から独立的に選ばれる1つ又は複数の基であることが好ましい。

20

【0180】

「縮合ヘテロアリール基」という用語は、5～14個の環原子（そのうち、少なくとも1個のヘテロ原子を含む）を含み、2つ以上の環状構造同士が2つの隣接する原子を共有して連結して形成された、芳香族性を有する不飽和の縮合環構造であってもよく、同時に、オキソで置換可能な炭素原子、窒素原子及び硫黄原子を含み、好ましくは「5～12員の縮合ヘテロアリール基」、「7～12員の縮合ヘテロアリール基」、「9～12員の縮合ヘテロアリール基」などであり、例えば、ベンゾフラニル基、ベンゾイソフラニル基、ベンゾチエニル基、インドリル基、イソインドリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、キノリル基、2-キノリノン、4-キノリノン、1-イソキノリノン、イソキノリル基、アクリジニル基、フェナントリジニル基、ベンゾピリダジニル基、フタラジニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、フェナジニル基、プテリジニル基、プリニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、フェノチアジニル基などである。「縮合複素芳香環」は、縮合ヘテロアリール基中の環系を指す。

30

【0181】

縮合ヘテロアリール基は任意選択的に置換されても、置換されなくてもよく、置換される場合に、置換基は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルアミノ基、ハロゲン、メルカプト基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクロアルコキシ基、シクロアルキルチオ基、ヘテロシクロアルキルチオ基、カルボキシ基又はカルボン酸エステル基から独立的に選ばれる1つ又は複数の基であることが好ましい。

40

【0182】

「アルキレン基（ $-\text{CH}_2-$ ）」という用語は、アルカン分子から2個の水素原子を除去した後に残った部分を表し、1～20個の炭素原子の直鎖及び分岐鎖のサブグループを含む。1～6個の炭素原子を含むアルキレン基の非限定的な実施例は、メチレン基（ $-\text{CH}_2-$ ）、エチリデン基（例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ）、プロピリデン基（例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ）、ブチリデン基（例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）を含む。アルキレン基は置換されても、置換されなくてもよく、置換される場合に、置換基は任意の利用可能な連結点で置換され

50

てもよく、ハロゲン、重水素、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基又はアミノ基から独立的に選ばれる1つ又は複数の基が好ましい。同様に、「アルケニレン基」、「ヘテロアリーレン基」、「アリーレン基」、「ヘテロシクロアルキレン基」などは、上記に定義された通りである。

【0183】

「アルケニレン基」という用語は、2～8個の炭素原子を有し、好ましくは2～6個の炭素原子を有し、より好ましくは2～4個の炭素原子を有すると共に、任意の位置に少なくとも1つの二重結合を有する直鎖アルケニル基を含むものを指し、例えば、ビニリデン基、アリーリデン基 (allylene)、プロペニレン基、ブテニレン基、フェニレン基 (phenylene)、ブタジエニレン基 (butadienylenes)、ペンテニレン基、ペンタジエニレン基、ヘキセニレン基、ヘキサジエニレン基などを含む。

10

【0184】

「アルキニレン基」という用語は、2～8個の炭素原子を有し、好ましくは2～6個の炭素原子を有し、より好ましくは2～4個の炭素原子を有すると共に、任意の位置に少なくとも1つの三重結合を有する直鎖アルキニレン基を含むものを指し、例えば、エチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基、ペンチニレン基、ヘキシニレン基などを含む。

【0185】

「アルコキシ基」という用語は、 $-O-$ (アルキル基) と $-O-$ (非置換のシクロアルキル基) を指し、そのうち、アルキル基の定義は上記の通りである。アルコキシ基の非限定的な実例は、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基を含む。アルコキシ基は任意選択的に置換されても、置換されなくてもよく、置換される場合に、置換基は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルアミノ基、ハロゲン、メルカプト基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクロアルコキシ基、シクロアルキルチオ基、ヘテロシクロアルキルチオ基、カルボキシ基又はカルボン酸エステル基から独立的に選ばれる1つ又は複数の基であることが好ましい。

20

【0186】

「アルキルチオ基」という用語は、 $-S-$ (アルキル基) と $-S-$ (非置換のシクロアルキル基) を指し、そのうち、アルキル基の定義は上記の通りである。アルキルチオ基の非限定的な実例は、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基、シクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基を含む。アルキルチオ基は任意選択的に置換されても、置換されなくてもよく、置換される場合に、置換基は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルアミノ基、ハロゲン、メルカプト基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクロアルコキシ基、シクロアルキルチオ基、ヘテロシクロアルキルチオ基から独立的に選ばれる1つ又は複数の置換基で置換される1つ又は複数の基であることが好ましい。

30

40

【0187】

「ヒドロキシアルキル基」という用語は、ヒドロキシ基で置換されたアルキル基を指し、そのうち、アルキル基は上記に定義された通りである。

【0188】

「ハロアルキル基」という用語は、ハロゲンで置換されたアルキル基を指し、そのうち、アルキル基は上記に定義された通りである。

【0189】

「重水素化アルキル基」という用語は、重水素原子で置換されたアルキル基を指し、そのうち、アルキル基は上記に定義された通りである。

【0190】

50

「ヒドロキシ基」という用語は、 $-OH$ 基を指す。

【0191】

「オキシ」という用語は、 $=O$ 基を指す。例えば、炭素原子と酸素原子は、二重結合によって連結され、ここで、ケトン又はアルデヒド基が形成される。

【0192】

「チオ」という用語は、 $=S$ 基を指す。例えば、炭素原子と硫黄原子は、二重結合によって連結され、チオカルボニル $-C(S)-$ が形成される。

【0193】

「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を指す。

【0194】

「アミノ基」という用語は、 $-NH_2$ を指す。

【0195】

「シアノ基」という用語は、 $-CN$ を指す。

【0196】

「ニトロ基」という用語は、 $-NO_2$ を指す。

【0197】

「カルボキシ基」という用語は、 $-C(O)OH$ を指す。

【0198】

「アルデヒド基」という用語は、 $-CHO$ を指す。

【0199】

「カルボン酸エステル基」という用語は、 $-C(O)O$ （アルキル基）又は $-C(O)O$ （シクロアルキル基）を指し、そのうち、アルキル基、シクロアルキル基は上記に定義された通りである。

【0200】

「ハロゲン化アシル」という用語は、 $-C(O)-$ ハロゲンという基を含む化合物を指す。

【0201】

「スルホニル基」という用語は、 $-S(O)(O)-$ を指す。

【0202】

「スルフィニル基」という用語は、 $-S(O)-$ を指す。

【0203】

「アミノ保護基」は、この分野で既知のアミノ基の保護に適用される基であり、文献（「Protective Groups in Organic Synthesis」, 5th, Ed. T. W. Greene & P. G. M. Wuts）におけるアミノ保護基が参照され、好ましくは、上記アミノ保護基は、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基などの（ C_{1-10} アルキル基又はアリール基）アシル基であってもよく、（ C_{1-6} アルキル基又は C_{6-10} アリール基）スルホニル基であってもよく、BocやCbzなどの（ C_{1-6} アルコキシ基又は C_{6-10} アリールオキシ基）カルボニル基であってもよく、トリチル基（Tr）、2,4-ジメトキシベンジル（DMB）、p-メトキシベンジル（PMB）やベンジル基（Bn）などの置換又は非置換のアルキル基であってもよい。

【0204】

「任意選択的」又は「任意選択的に」は、その後に説明される事象又は状況が生じてもよいが、生じなくてもよいことを意味し、この説明は、当該事象又は状況が生じる場合と生じない場合を含む。例えば、「任意選択的にアルキル基で置換されるヘテロシクロアルキル基」は、アルキル基が存在してもよいが、存在しなくてもよいことを意味し、この説明は、ヘテロシクロアルキル基がアルキル基で置換された場合と、ヘテロシクロアルキル基がアルキル基で置換されていない場合とを含む。

【0205】

「医薬組成物」という用語は、1種又は複数種の本明細書に記載される化合物又はその生理学的に／薬学的に許容される塩又はプロドラッグ及び他の化学成分の混合物と、生理

10

20

30

40

50

学的に／薬学的に許容されるベクター及び賦形剤などの他の成分とを含むものを示す。医薬組成物は、生体への投与を促進し、活性成分の吸収に寄与してさらに生物活性を発揮するためのものである。

【0206】

「薬物ベクター」という用語は、本開示の薬剤に用いられる場合、薬剤の人体への入り方及び体内での分布を変更し、薬剤の放出速度を制御して薬剤を標的器官へ輸送する系を指す。薬物ベクターの放出と標的系により、薬剤の分解と損失を低減し、副作用を低下させ、生物学的利用能を向上させることができる。例えば、ベクターとされる高分子界面活性剤は、その独特な両親媒性構造のため、自己集合して様々な形態の凝集体を形成することができ、好ましい実例は、例えば、ミセル、マイクロエマルジョン、ゲル、液晶、ベシクルなどである。これらの凝集体は、薬物分子を封入する能力を有すると共に、膜に対して良好な透過性を有し、良い薬物ベクターとすることができる。

10

【0207】

「賦形剤」という用語は、医薬製剤における主薬以外の付加物であり、添加物と呼ばれてもよい。例えば、錠剤中の結合剤、充填剤、崩壊剤、潤滑剤、半固体製剤である軟膏剤やクリーム剤中の基質部分、液体製剤中の防腐剤、酸化防止剤、矯味剤、芳香剤、共溶剤、乳化剤、可溶化剤、浸透圧調整剤、着色剤などは何れも、賦形剤と呼ばれてもよい。

【0208】

「希釈剤」という用語は充填剤とも呼ばれ、錠剤の重量及び体積を増加させることがその主な使用である。希釈剤の加入により、一定の体積の大きさが確保されるだけでなく、主成分の用量偏差が低減され、薬剤の圧縮成形性などが改善される。錠剤の薬剤に油性成分が含まれる場合、「乾燥」状態を維持して錠剤への調製に寄与するために、吸収剤を加えて油性物質を吸収する必要がある。

20

【0209】

本開示における化合物は1つ又は複数の不斉中心を含んでもよいので、エナンチオマー、ジアステレオマーを形成することができ、且つ絶対立体化学によって(R)－若しくは(S)－又はアミノ酸に用いられる(D)－若しくは(L)－の別の立体異性形態に定義することができる。本開示は、全ての可能な異性体及びそれらのラセミと光学的に純粋な形態を含む。光学活性の(+)と(−)、(R)－と(S)－又は(D)－と(L)－異性体は、キラルシントンは又はキラル試薬を使用して調製することができ、或いは、通常の方法、例えばクロマトグラフィーと分別結晶法で調製することができる。個々のエナンチオマーを調製／分離するための通常の方法は、適切な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、又は例えばキラル高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によるラセミ体(或いは塩又は誘導体のラセミ体)の分割を含む。本明細書に記載される化合物がオレフィン二重結合又はその他の幾何学的不斉中心を含む場合は、特に説明のない限り、上記化合物がE及びZの幾何異性体を含むことを意味する。また、全ての互変異性体形態も含まれることを意味する。

30

【0210】

本開示に記載される化合物の化学構造において、

【化33】



40

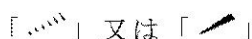
という結合は配置が指定されていないことを示し、即ち、化学構造にキラル異性体が存在する場合、

【化34】



という結合は

【化35】



50

であってもよく、或いは

【化 3 6】

「」及び「」

という 2 つの配置を同時に含んでもよい。本開示に記載される化合物の化学構造において

【化 3 7】

「」

という結合は、配置が指定されておらず、即ち、Z 配置又は E 配置であってもよく、或いは 2 つの配置を同時に含んでもよい。

10

【0 2 1 1】

「立体異性体」とは、同じ結合により結合されるが、互換性のない異なる三次元構造を持つ同じ原子で構成される化合物を指す。本開示においては、様々な立体異性体及びそれらの混合物が予期され、且つその分子同士が互いに重畳できない鏡像である 2 つの立体異性体を指す「エナンチオマー」が含まれる。

【0 2 1 2】

「互変異性体」は、プロトンが分子の 1 つの原子から同一の分子の別の原子へ移動したものを指す。本開示には、上記化合物の互変異性体の何れもが含まれる。

【0 2 1 3】

本開示に記載される化合物若しくははその薬用可能な塩、又はその異性体の何れの同位体で標識された誘導体も、本開示にカバーされている。同位体で標識可能な原子は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素、ヨウ素などを含むが、これらに限定されない。それらは、それぞれ、同位体である同位体 ^2H (D)、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 及び ^{125}I など置換可能である。特に説明のない限り、1 つの位置が特に重水素 (D) と指定される場合、当該位置は、重水素の天然存在度 (0.015% である) よりも少なくとも 3000 倍高い存在度を有する重水素 (即ち、少なくとも 45% の重水素が組み込まれた) であると理解すべきである。

20

【図面の簡単な説明】

30

【0 2 1 4】

【図 1】被験タンパク質のヒト IL-4 R α 発現細胞に対する全細胞結合活性用量-応答曲線である。

【図 2】被験タンパク質の IL-4 / IL-13 シグナル伝達経路への遮断作用の用量-応答曲線である。

【図 3】被験タンパク質の TF-1 細胞におけるエンドサイトーシス率-時間曲線である。

【図 4】気管内投与後の ADC-2 と遊離 Budesonide の各組織での時間-濃度曲線である。

【図 5】試験例 6 の肺胞洗浄液における白血球と分画細胞の計数である。

40

【図 6】試験例 7 の肺胞洗浄液における白血球と分画細胞の計数である。

【発明を実施するための形態】

【0 2 1 5】

以下、実施例と合わせて本開示に記載される化合物、薬用可能な塩の調製をさらに説明するが、これらの実施例は、本開示中の範囲を制限するものではない。

【0 2 1 6】

本開示中の実施例において具体的な条件が明示されていない実験方法は、一般的に通常の条件、又は原料や商品メーカーに勧められた条件に従う。具体的な供給源が明示されていない試薬は、市販される通常の試薬である。

【0 2 1 7】

50

NMRシフト (δ) は、 10^{-6} (ppm) の単位で示されている。NMRの測定には、Bruker AVANCE-400核磁気共鳴装置が使用され、測定溶媒は、重水素化ジメチルスルホキシド ($\text{DMSO}-d_6$)、重水素化クロロホルム (CDCl_3)、重水素化メタノール (CD_3OD) であり、内部標準はテトラメチルシラン (TMS) である。

【0218】

MSの測定には、Shimadzu 2010 Mass Spectrometer 又はAgilent 6110A MSD質量分析装置が使用された。

【0219】

HPLCの測定には、Shimadzu LC-20A systems、Shimadzu LC-2010HT series 又はアジレントAgilent 1200 LC高速液体クロマトグラフ (Ultimate XB-C18 3.0×150 mmカラム又はXtimate C18 2.1×30 mmカラム) が使用された。

10

【0220】

キラルHPLC分析と測定には、Chiralpak IC-3 100×4.6 mm I.D.、 $3 \mu\text{m}$ 、Chiralpak AD-3 150×4.6 mm I.D.、 $3 \mu\text{m}$ 、Chiralpak AD-3 50×4.6 mm I.D.、 $3 \mu\text{m}$ 、Chiralpak AS-3 150×4.6 mm I.D.、 $3 \mu\text{m}$ 、Chiralpak AS-3 100×4.6 mm I.D.、 $3 \mu\text{m}$ 、Chiralcel OD-3 150×4.6 mm I.D.、 $3 \mu\text{m}$ 、Chiralcel OD-3 100×4.6 mm I.D.、 $3 \mu\text{m}$ 、Chiralcel OJ-H 150×4.6 mm I.D.、 $5 \mu\text{m}$ 、Chiralcel OJ-3 150×4.6 mm I.D.、 $3 \mu\text{m}$ カラムが使用され、薄層クロマトグラフィー用シリカゲル板としては、煙台黄海 HSGF 254 又は青島 GF 254 シリカゲル板が使用され、薄層クロマトグラフィー (TLC) に使用されたシリカゲル板用の仕様は、 $0.15 \sim 0.2$ mm であり、薄層クロマトグラフィーによる生成物の分離精製の仕様は $0.4 \sim 0.5$ mm である。

20

【0221】

カラムクロマトグラフィーには、一般的に、煙台黄海シリカゲル $100 \sim 200$ メッシュ、 $200 \sim 300$ メッシュ又は $300 \sim 400$ メッシュのシリカゲルがベクターとして使用された。

30

【0222】

キラル分取カラムには、DAICEL CHIRALPAK IC (250×30 mm、 $10 \mu\text{m}$) 又はPhenomenex-Amylose-1 (250×30 mm、 $5 \mu\text{m}$) が使用された。

【0223】

Combiflash高速分取クロマトグラフとしては、Combiflash RF 150 (TELEDYNE ISCO) が使用された。

【0224】

キナーゼ平均阻害率及び IC_{50} 値の測定には、プレートリーダーNovoStar (独BMG社) が使用された。

40

【0225】

本開示に係る既知の出発原料は、この分野における既知の方法により、又はそれに従って合成されてもよく、或いはABCR GmbH & Co. KG、Acros Organics、Aldrich Chemical Company、韶遠化学科技 (Accela ChemBio Inc)、達瑞化学品などの会社から購入されてもよい。

【0226】

実施例において、特に説明のない限り、反応は何れもアルゴン雰囲気又は窒素雰囲気において行うことができる。

【0227】

アルゴン雰囲気又は窒素雰囲気は、反応フラスコに容積が約1 Lのアルゴン又は窒素バ

50

ルーンが連結されていることを指す。

【0228】

水素雰囲気は、反応フラスコに容積が約1Lの水素バルーンが連結されていることを指す。

【0229】

加圧水素化反応には、Parr 3916 E K X型水素化装置及び清藍QL-500型水素発生器又はHC2-SS型水素化装置が使用された。

【0230】

水素化反応は、一般的に、真空引きして水素を充填する操作を3回繰り返した。

【0231】

マイクロ波反応には、CEM Discover-S 908860型マイクロ波反応器が使用された。

【0232】

実施例において、特に説明のない限り、溶液は水溶液を指す。

【0233】

実施例において、特に説明のない限り、反応温度は室温であり、20～30℃である。

【0234】

実施例における反応進行の監視には、薄層クロマトグラフィー（TLC）が使用され、反応に使用された展開溶媒、化合物を精製するためのカラムクロマトグラフィーの溶離剤系及び薄層クロマトグラフィーの展開溶媒系は、A：ジクロロメタン／メタノール系、B：n-ヘキサン／酢酸エチル系、C：石油エーテル／酢酸エチル系、D：石油エーテル／酢酸エチル／メタノールを含み、溶媒の体積比は化合物の極性によって調整され、少量のトリエチルアミンと酢酸などの塩基性又は酸性試薬を加えて調整してもよい。

【0235】

1. 0M Tris buffer pH=8.30±0.1の調製：

50mLのメスフラスコにtris 6.0gを秤量し、40mLの精製水を加え、振とうして溶かし、濃塩酸1.2mLを滴下し、pHを8.30に調整し、さらに精製水で定容した。

【0236】

Buffer Aの調製：

2.0Lの容器にKH₂PO₄（8.50g）、K₂HPO₄（8.56g）、NaCl（5.86g）及びEDTA（1.50g）を加え、1.6Lの注射用水を加え、0.5時間攪拌し、完全に溶かした後、注射用水で2.0Lに定容し、pHは6.30±0.1と測定された。

【0237】

以下の実験で使用される略語の意味は、下記の通りである。

DAST：ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド、THF：テトラヒドロフラン、NMP：N-メチルピロリドン、DCM：ジクロロメタン、m-CPBA：メタクロロ過安息香酸、DIEA：N,N-ジイソプロピルエチルアミン、TEA：トリエチルアミン、Boc：tert-ブトキシカルボニル基、MeOH：メタノール、Et₂O：ジエチルエーテル。

【0238】

本願における25G7、7B10抗体の調製、精製方法は、出願番号がWO2020038454A1である特許書類に記載されており、上記出願書類の内容は全て本開示に組み込まれている。

【0239】

実施例1：N-（（10S）-10-ベンジル-1-（（6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 11aR, 12aS, 12bS）-7-ヒドロキシ-6a, 8a-ジメチル-4-オキソ-10-プロピル-1, 2, 4, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-8bH-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2

10

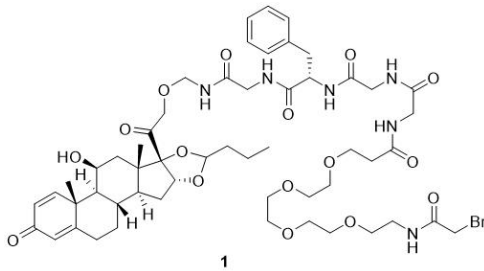
20

30

40

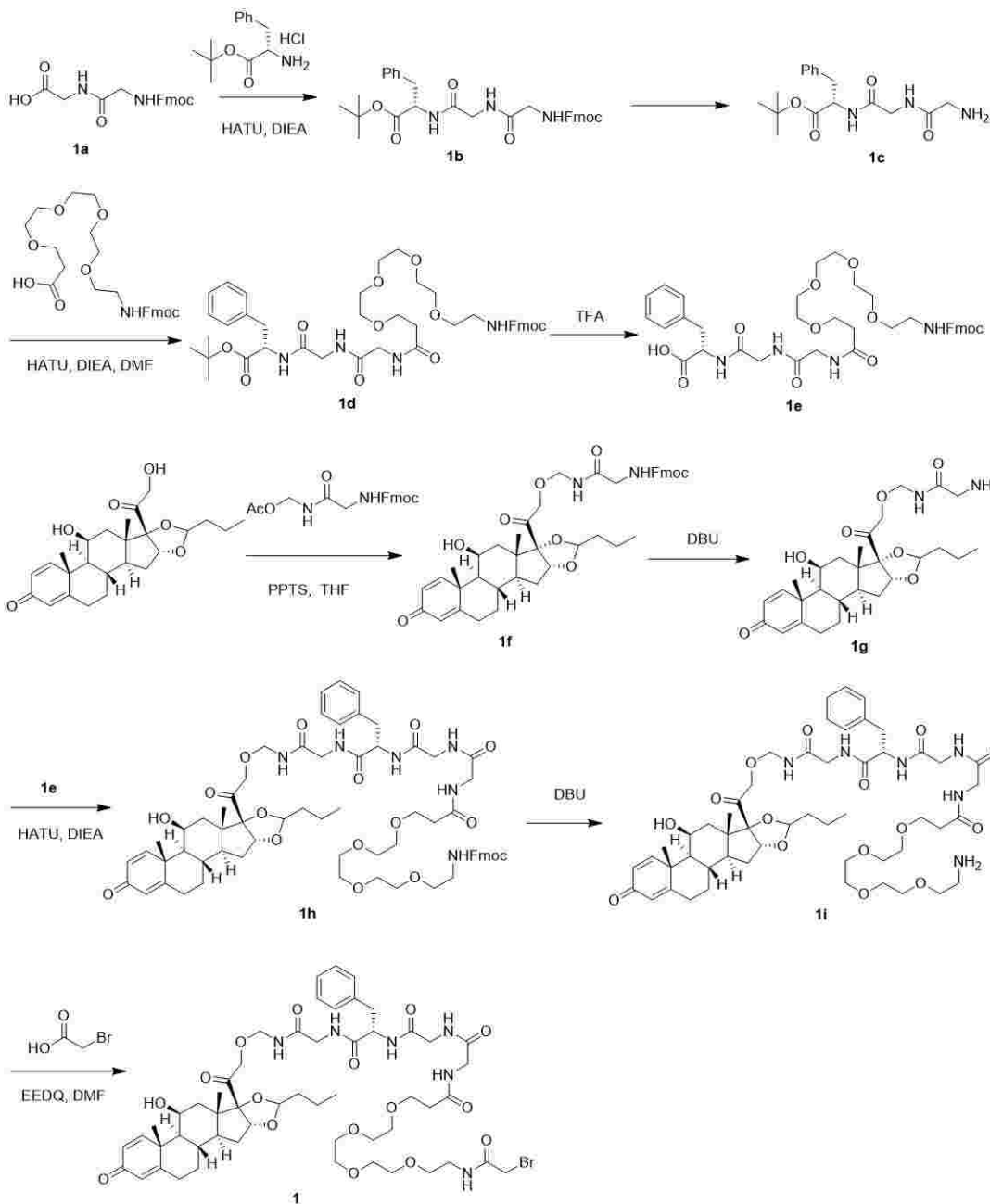
50

－d〕〔1, 3〕ジオキソール－8b－イル〕－1, 6, 9, 12, 15－ペンタオキシ
 －3－オキソ－5, 8, 11, 14－テトラポリエチレングリコール－16－イル〕－1
 －(2－プロモアセトアミド)－3, 6, 9, 12－テトラオキソペンタデカン－15－
 アミド(化合物1)の調製
 【化38】



10

【化39】



20

30

40

【0240】

50

ステップ1) ((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)グリシルグリシル-L-フェニルアラニンtert-ブチル(化合物1b)の調製

化合物1a(5.14g、20.0mmol、1.0eq)及びL-フェニルアラニンtert-ブチル塩酸塩(7.08g、20.0mmol、1.0eq)を250mLの三口フラスコに入れ、無水DMF(60mL)を加えて清澄化した。氷浴で冷却し、さらにHATU(9.12g、24.0mmol、1.2eq)とDIEA(7.74g、60.0mmol、3.0eq)を加え、氷浴のままで2時間反応させた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ、減圧濃縮して化合物1b(11.5g、100%のyield)を得て、粗生成物を次のステップに直接投入することができる。

10

MS(ESI): m/z 580.3 $[M+Na]^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21–8.16(m, 1H), 8.12–8.05(m, 1H), 7.91–7.87(m, 2H), 7.72–7.68(m, 2H), 7.64–7.59(m, 1H), 7.44–7.38(m, 2H), 7.36–7.25(m, 4H), 7.23–7.18(m, 3H), 4.41–4.18(m, 4H), 3.76–3.72(m, 2H), 3.68–3.61(m, 2H), 2.98–2.89(m, 2H), 2.69(s, 2H), 1.30(s, 9H)。

【0241】

ステップ2) グリシルグリシル-L-フェニルアラニンtert-ブチル(化合物1c)の調製

20

化合物1b(5.57g、10.0mmol、1.0eq)を250mLの三口フラスコに入れ、無水DCM(60mL)を加えて清澄化し、氷浴で冷却した。ピペリジン(8.5g、100.0mmol、10.0eq)をゆっくりと加え、加入完了後、室温のままにして約2時間攪拌しながら反応させた。反応液を直接濃縮乾固し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物1c(2.70g、81%のyield)を得た。

MS(ESI): m/z 358.3 $[M+H]^+$ 。

【0242】

ステップ3) (1-(9H-フルオレン-9-イル)-3-オキソ-2,7,10,13,16-ペンタオキシ-4-テトラポリエチレングリコール-19-オキシ)グリシルグリシル-L-フェニルアラニンtert-ブチル(化合物1d)の調製

30

100mLの三口フラスコに原料1-(9H-フルオレン-9-イル)-3-オキソ-2,7,10,13,16-ペンタオキシ-4-テトラポリエチレングリコール-19-オレイン酸(1.0g、2.05mmol、1.0eq、通業生化に由来する)と1c(0.69g、2.05mmol、1.0eq)を加え、無水DMF(25mL)を加えて清澄化し、氷浴で冷却した。HATU(1.01g、2.67mmol、1.3eq)とDIEA(529mg、4.10mmol、2.0eq)を加え、氷浴のままで1時間反応させた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させて減圧濃縮して化合物1d(1.60g、97%のyield)を得た。

MS(ESI): m/z 805.3 $[M+H]^+$ 。

40

【0243】

ステップ4) (1-(9H-フルオレン-9-イル)-3-オキソ-2,7,10,13,16-ペンタオキシ-4-テトラポリエチレングリコール-19-オキシ)グリシルグリシル-L-フェニルアラニン(化合物1e)の調製

100mLの一口フラスコに化合物1d(1.60g、1.99mmol、1.0eq)を加え、無水ジクロロメタン(16mL)を加えて溶かした。室温でトリフルオロ酢酸(8mL)を加え、2時間攪拌しながら反応させた。反応液を直接濃縮乾固し、酢酸エチルを加えて溶かし、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ、減圧濃縮して化合物1e(1.23g、83%のyield)を得た。

MS(ESI): m/z 749.3 $[M+H]^+$ 。

50

【0244】

ステップ5) (9H-フルオレン-9-イル)メチル(2-((2-((6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 11aR, 12aS, 12bS)-7-ヒドロキシ-6a, 8a-ジメチル-4-オキソ-10-プロピル-1, 2, 4, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-8bH-ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキサール-8b-イル)-2-オキソエトキシ)メチル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバメート(化合物1f)の調製

100mLの三口フラスコに原料であるブデソニド(1.29g、3.0mmol、1.0eq)と(2-((2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)アセトアミド)酢酸メチル(1.16g、3.15mmol、1.0eq、参考文献「Tetrahedron, 2018, 74(15), 1951-1956」の方法で調製)及びp-トルエンスルホン酸ピリジン塩(75mg、0.30mmol、0.1eq)を加えた。室温で無水テトラヒドロフラン(20mL)を加え、4時間還流加熱して反応させた。反応液を直接濃縮乾固し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して1f(0.54g、24%のyield)を得た。

MS(ESI): m/z 739.4 [M+H]⁺。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76-8.69(m, 1H), 7.91-7.84(m, 2H), 7.73-7.67(m, 2H), 7.63-7.57(m, 1H), 7.43-7.58(m, 2H), 7.35-7.23(m, 3H), 6.13(d, J=7.5 Hz, 1H), 5.91(s, 2H), 5.15-4.97(m, 1H), 4.73-4.45(m, 5H), 4.30-4.09(m, 5H), 3.65-3.59(m, 2H), 2.29-2.21(m, 1H), 2.11-1.87(m, 2H), 1.74-1.21(m, 11H), 1.09-0.77(m, 8H)。

【0245】

ステップ6) 2-アミノ-N-((2-((6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 11aR, 12aS, 12bS)-7-ヒドロキシ-6a, 8a-ジメチル-4-オキソ-10-プロピル-1, 2, 4, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-8bH-ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキサール-8b-イル)-2-オキソエトキシ)メチル)アセトアミド(化合物1g)の調製

25mLの一口フラスコに化合物1f(540mg、0.73mmol、1.0eq)を入れ、無水ジクロロメタン(10mL)を加えて溶かした。氷浴で冷却し、DBU(167mg、1.10mmol、1.5eq)を加え、30分間攪拌しながら反応させた。水を加えて分液し、水相をジクロロメタンで2回抽出し、飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮して化合物1g(450mg、100%のyield)を得て、粗生成物を次の反応に直接用いることができる。

MS(ESI): m/z 517.4 [M+H]⁺。

【0246】

ステップ7) (9H-フルオレン-9-イル)メチル((10S)-10-ベンジル-1-((6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 11aR, 12aS, 12bS)-7-ヒドロキシ-6a, 8a-ジメチル-4-オキソ-10-プロピル-1, 2, 4, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-8bH-ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキサール-8b-イル)-1, 6, 9, 12, 15, 18-ヘキサオキソ-3, 21, 24, 27, 30-ペンタオキソ-5, 8, 11, 14, 17-ペンタアミノトリアコンタン-32-イル)カルバメート(化合物1h)の調製

100mLの三口フラスコに化合物1g(0.45gの粗生成物、0.73mmolに換算、1.0eq)と1e(0.55g、0.73mmol、1.0eq)を入れ、無水DMF(9mL)を加えて清澄化した。氷浴で冷却し、さらにHATU(361mg、0

10

20

30

40

50

．95 mmol、1.3 eq)とDIEA (189 mg、1.46 mmol、2.0 eq)を順に加え、1時間攪拌しながら反応させた。反応液に水を加え、ジクロロメタンで2回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で1回洗浄し、乾燥させて減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を石油エーテルと酢酸エチルとの混合溶剤においてスラリー化して精製し、化合物1h (710 mg、78%のyield)を得た。

MS (ESI) : m/z 1269.7 [M+Na]⁺。

【0247】

ステップ8) 1-アミノ-N-((10S)-10-ベンジル-1-((6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 11aR, 12aS, 12bS)-7-ヒドロキシ-6a, 8a-ジメチル-4-オキソ-10-プロピル-1, 2, 4, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-8bH-ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-8b-イル)-1, 6, 9, 12, 15-ペンタオキソ-3-オキソ-5, 8, 11, 14-ポリテトラエチレングリコール-16-イル-3, 6, 9, 12-テトラオキソペンタデカン-15-アミド (化合物1i)の調製

25 mLの一口フラスコに化合物1h (350 mg、0.28 mmol、1.0 eq)を入れ、無水ジクロロメタン (10 mL)を加えて清澄化した。氷浴で冷却し、DBU (64 mg、0.42 mmol、1.5 eq)を加え、1時間攪拌しながら反応させた。反応液を直接濃縮乾固し、粗生成物を得て、さらにカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物1i (289 mg、89%のyield)を得た。

MS (ESI) : m/z 1025.6 [M+H]⁺。

【0248】

ステップ9) N-((10S)-10-ベンジル-1-((6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 11aR, 12aS, 12bS)-7-ヒドロキシ-6a, 8a-ジメチル-4-オキソ-10-プロピル-1, 2, 4, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-8bH-ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-8b-イル)-1, 6, 9, 12, 15-ペンタオキシ-3-オキソ-5, 8, 11, 14-テトラポリエチレングリコール-16-イル)-1-(2-プロモアセトアミド)-3, 6, 9, 12-テトラオキソペンタデカン-15-アミド (化合物1)の調製

25 mLのSchlenk-Tubeにプロモ酢酸固体 (35.2 mg、0.127 mmol、1.0 eq)とEEDQ (63 mg、0.25 mmol、2.0 eq)を入れ、無水DMF (5 mL)を加えて清澄化した。室温のままに1時間攪拌しながら反応させた。化合物1i (130 mg、0.127 mmol、1.0 eq)をDMF (2 mL)に溶かし、この溶液を上記調製された活性エステル溶液に1滴ずつ加え、加入完了後、室温のままに2時間反応させた。反応系に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させて減圧濃縮して粗生成物を得て、さらにカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物1 (39 mg、27%のyield)を得た。

MS (ESI) : m/z 1145.5 / 1147.6 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62-8.57 (m, 1H), 8.34-8.28 (m, 2H), 8.19-8.11 (m, 2H), 8.03-7.99 (m, 1H), 7.30-7.17 (m, 6H), 6.15 (d, J=9.6 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.18-5.03 (m, 1H), 4.72-4.47 (m, 5H), 4.29-4.15 (m, 2H), 3.78-3.42 (m, 27H), 3.27-3.21 (m, 2H), 3.06-2.84 (m, 2H), 2.41-2.28 (m, 3H), 2.06-1.73 (m, 2H), 1.60-1.24 (m, 10H), 1.01-0.82 (m, 8H)。

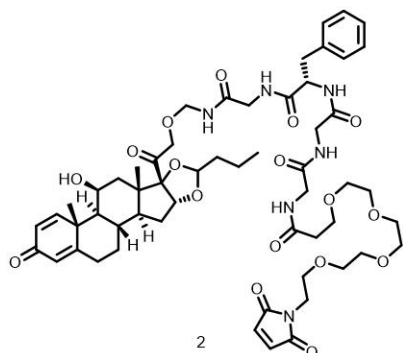
【0249】

実施例2:

N-((10S)-10-ベンジル-1-((6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS,

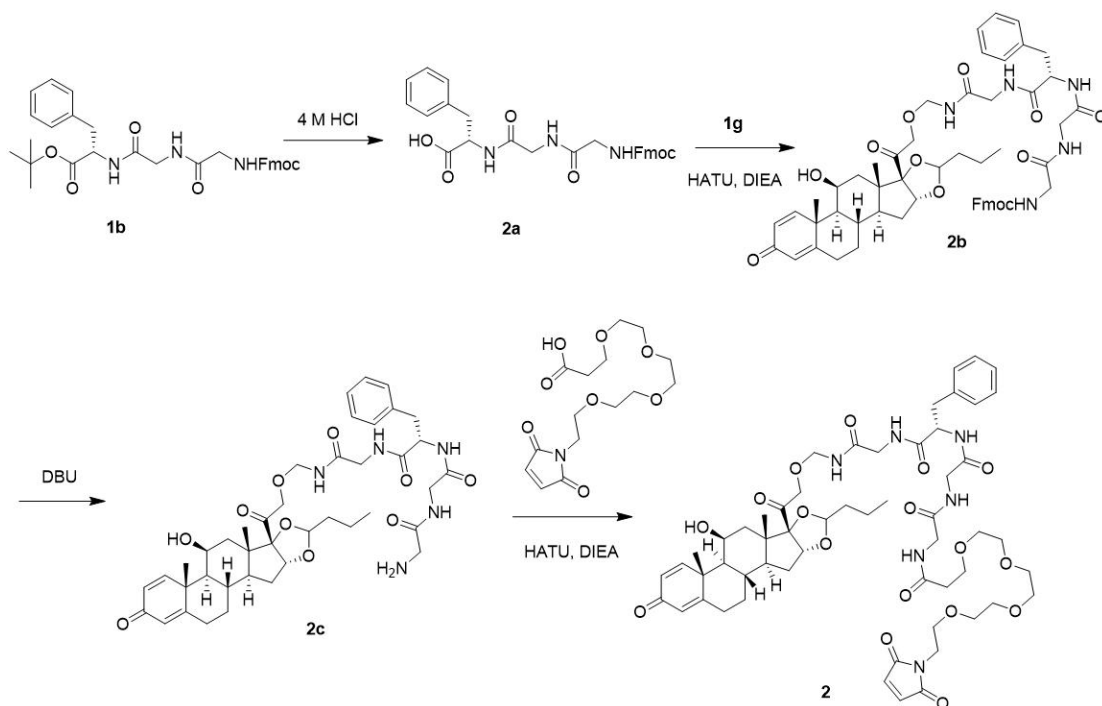
11aR, 12aS, 12bS) - 7-ヒドロキシ-6a, 8a-ジメチル-4-オキソ-10-プロピル-1, 2, 4, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-8bH-ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-8b-イル)-1, 6, 9, 12, 15-ペンタオキシ-3-オキソ-5, 8, 11, 14-テトラポリエチレングリコール-16-イル)-1-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-3, 6, 9, 12-テトラオキソペンタデカン-15-アミド

【化40】



10

【化41】



20

30

【0250】

ステップ1) ((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルグリシルグリシール-フェニルアラニン(化合物2a)の調製

100 mLの一口フラスコに化合物1b(1.50 g、2.69 mmol、1.0 eq)を入れ、4 MのHClの1, 4-ジオキサン溶液(20 mL)を加えて溶かした。原料1bが完全に反応するまで室温で4時間攪拌し続けた。反応液を直接濃縮乾固し、化合物1a(1.34 g、100%のyield)を得た。

MS(ESI): m/z 502.3 [M+1]⁺

【0251】

ステップ2) (9H-フルオレン-9-イル)メチル-((10S)-10-ベンジル-1-((6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 11aR, 12aS, 12bS)-7-ヒドロキシ-6a, 8a-ジメチル-4-オキソ-10-プロピル-1, 2, 4, 6a

40

50

, 6 b, 7, 8, 8 a, 1 1 a, 1 2, 1 2 a, 1 2 b-ドデカヒドロ-8 b H-ナフト [2', 1': 4, 5] インデノ [1, 2-d] [1, 3] ジオキソール-8 b-イル)-1, 6, 9, 1 2, 1 5-ペンタオキソ-3-オキシ-5, 8, 1 1, 1 4-テトラポリエチレングリコール-1 6-イル) カルバメート (化合物 2 b) の調製

化合物 2 a (0.97 g、1.63 mmol、1.0 eq) と 1 g (1.0 g、1.95 mmol、1.2 eq) を 100 mL の三口フラスコに入れた。DMF (20 mL) を加え、氷浴で冷却した。HATU (927 mg、2.44 mmol、1.5 eq) と DIEA (420 mg、3.26 mmol、2.0 eq) を順に加え、加入完了後、氷浴のままで 1~2 時間反応させた。反応液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して化合物 2 b (860 mg、53% の yield) を得た。

10

MS (ESI): m/z 1000.5 [M+1]⁺

[0252]

ステップ 3 (2 S)-2-(2-(2-アミノアセトアミド)アセトアミド-N-(2-(2-(2-(6 a R, 6 b S, 7 S, 8 a S, 8 b S, 1 1 a R, 1 2 a S, 1 2 b S)-7-ヒドロキシ-6 a, 8 a-ジメチル-4-オキソ-10-プロピル-1, 2, 4, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 1 1 a, 1 2, 1 2 a, 1 2 b-ドデカヒドロ-8 b H-ナフト [2', 1': 4, 5] インデノ [1, 2-d] [1, 3] ジオキソール-8 b-イル)-2-オキソエトキシ)メチル)アミノ)-2-オキソエチル)-3-フェニルプロパンアミド (化合物 2 c) の調製

25 mL の一口フラスコに化合物 2 b (860 mg、0.86 mmol、1.0 eq) を入れ、無水 DMF (10 mL) を加えて清澄化した。氷浴で冷却し、DBU (196 mg、1.29 mmol、1.5 eq) を加え、30 分間攪拌しながら反応させた。反応液を直接濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して化合物 2 c (485 mg、72% の yield) を得た。

20

MS (ESI): m/z 778.4 [M+1]⁺

[0253]

ステップ 4) N-(10 S)-10-ベンジル-1-(6 a R, 6 b S, 7 S, 8 a S, 8 b S, 1 1 a R, 1 2 a S, 1 2 b S)-7-ヒドロキシ-6 a, 8 a-ジメチル-4-オキソ-10-プロピル-1, 2, 4, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 1 1 a, 1 2, 1 2 a, 1 2 b-ドデカヒドロ-8 b H-ナフト [2', 1': 4, 5] インデノ [1, 2-d] [1, 3] ジオキソール-8 b-イル)-1, 6, 9, 1 2, 1 5-ペンタオキシ-3-オキソ-5, 8, 1 1, 1 4-テトラポリエチレングリコール-1 6-イル)-1-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1 H-ピロール-1-イル)-3, 6, 9, 1 2-テトラオキソペンタデカン-1 5-アミド (化合物 2 d) の調製

30

100 mL の三口フラスコに化合物 2 c (480 mg、0.62 mmol、1.0 eq) と 1-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1 H-ピロール-1-イル)-3, 6, 9, 1 2-テトラオキソグルタル酸-1 5-オレイン酸 (213 mg、0.62 mmol、1.0 eq、通葉生化に由来する) を入れ、無水 DMF (10 mL) を加えて清澄化した。氷浴で冷却し、さらに HATU (352 mg、0.93 mmol、1.5 eq) と DIEA (159 mg、1.23 mmol、2.0 eq) を順に加え、1 時間攪拌しながら反応させた。反応液を直接濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して化合物 2 d (360 mg、53% の yield) を得た。

40

MS (ESI): m/z 1105.6 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61-8.56 (m, 1 H), 8.32-8.26 (m, 1 H), 8.22-8.13 (m, 2 H), 8.03-7.96 (m, 1 H), 7.39-7.20 (m, 6 H), 7.02 (s, 2 H), 6.17-6.13 (m, 1 H), 5.92 (s, 2 H), 5.16-4.99 (m, 1 H), 4.76-4.40 (m, 6 H), 4.29-4.16 (m, 2 H), 3.64-3.19 (m, 26 H), 3.09-3.02 (m, 1 H), 2.86-2.79 (m, 1 H), 2.41-2.26 (m, 3 H), 2.12-1.90 (m, 2 H), 1.78-1.2

50

5 (m, 10H), 1.03–0.83 (m, 8H).

【0254】

実施例3：25G7-Fabタンパク質の調製プロセス

抗体の遺伝子配列を合成して、p c D N A 3.4ベクターにサブクローニングした。連結生成物をT o p 10コンピテント細胞に形質転換し、陽性クローンを選択して拡大培養した。クローンを培地に接種して拡大培養し、25G7-Fab抗体のデオキシリボ核酸配列を含むプラスミドを大量に抽出した。リポフェクションにより、発現プラスミドとトランスフェクション試薬を混合した後、E x p i 293細胞に加え、恒温インキュベーターで5日間培養した後、細胞培養物を獲得した。細胞培養物を遠心分離してから上清を取り、ろ過して細胞破片を除去し、清澄液を収集した。k a p p a s e l e c tクロマトグラフィーカラムにより目的タンパク質を捕捉した。目的タンパク質をろ過し、N a n o d r o pでA280吸光度値を測定して吸光係数で割る方法によりタンパク質濃度を得て、体積を乗算して最終収量を決定し、ゲル電気泳動、サイズ排除クロマトグラフィーによりタンパク質に対してS D S - P A G E、S E C - H P L C及び内毒素検出を行い、最終生成物である25G7-Fabを得た。

10

【0255】

実施例4：AZD1402-TAGタンパク質の調製プロセス

A Z D 1402-TAG（タンパク質の配列は、特許W O 2020200960A1中の配列番号1に由来し、タンパク質の調製と精製を容易にするために、当該配列のC末端にH i s t a gが融合され、最終的にA Z D 1402-TAGと命名された）。

20

【0256】

A Z D 1402-TAG

ASDEEIQDVS GTWY LKAMTVDSRC PRAVYNSVTPMT
LTTLEGGNLEAKFTAQRKGRWQKYKLVLEKTDEPGK
YTASGGRHVAYIIRSHVKDHYIFHSEGLCPGQPVP
VWLVGRDPKNNLEALED FEKAAGARGLSTESILIPR
QSETSSPGSDHHHHHH

配列番号52

30

【0257】

上記タンパク質のコード遺伝子配列を合成して、p c D N A 3.4にサブクローニングした。発現プラスミドとトランスフェクション試薬を混合した後、37℃で15分間インキュベートし、混合液をH E K 293細胞液に1滴ずつ加え、細胞液を37℃でシェーカーにて1週間培養した後、細胞培養物を遠心分離してから上清を取った。イミダゾールを含まない緩衝液でニッケル親和性カラムクロマトグラフィーカラムを平衡した後、タンパク質試料をニッケル親和性カラムクロマトグラフィーカラムに流してかけ、再びイミダゾールを含まない緩衝液で平衡した後、高濃度のイミダゾールを含む緩衝液でカラム結合タンパク質を溶離した。そして、溶離タンパク質を透析袋に移して1×P B Sにおいて透析し、P B S貯蔵緩衝液に置き換えた。検出したところ、目的タンパク質を得た。

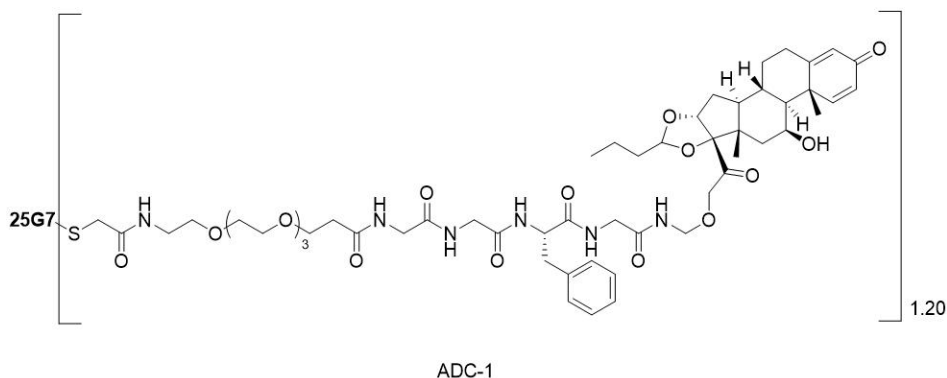
40

【0258】

実施例5：抗体薬物複合体ADC-1の調製

50

【化 4 2】



10

【0259】

Buffer Aの調製：2.0 Lの容器に、 KH_2PO_4 (8.50 g)、 K_2HPO_4 (8.56 g)、 NaCl (5.86 g) 及びEDTA (1.50 g)を加え、1.6 Lの注射用水を加え、0.5時間攪拌し、完全に溶かした後、注射用水で2.0 Lに定容し、pHは 6.30 ± 0.1 と測定された。

【0260】

37℃で、抗体25G7-Fab（重鎖配列が配列番号50で示され、軽鎖配列が配列番号45で示される）のbuffer A緩衝水溶液（pH=6.3の0.05 Mの緩衝水溶液、10.0 mg/mL、0.5 mL、0.125 mmol）に、調製されたトリス（2-カルボキシエチル）ホスフィン（TCEP）の水溶液（2.5 mM、100.0 μL、0.250 mmol）を加え、水浴振とう機に入れ、37℃で3時間振とうしながら反応させ、反応を止めた。反応液を水浴で25℃に降温した。

20

【0261】

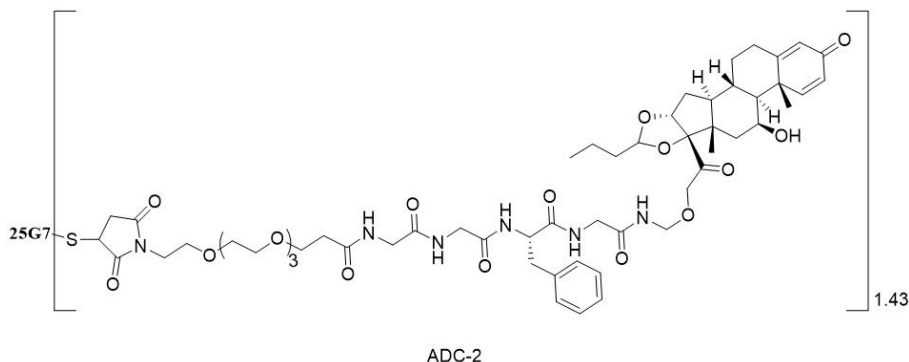
1.0 MのTris buffer (50 μL)を上記反応液に加え、さらに化合物1 (1.43 mg、1.250 mmol)を25 μLのDMSOに溶かし、上記反応液に加え、水浴振とう機に入れ、25℃で3時間振とうしながら反応させ、反応を止めた。反応液をSephadex G25ゲルカラムで脱塩精製し（溶離相：buffer A）、且つ限外ろ過管で濃縮して表題生成物ADC-1のbuffer A緩衝液（6.06 mg/mL、0.60 mL）を得て、4℃で凍結保存した。

30

【0262】

実施例6：抗体薬物複合体ADC-2の調製

【化 4 3】



40

【0263】

37℃で、抗体25G7-Fabのbuffer A緩衝水溶液（pH=6.3の0.05 Mの緩衝水溶液、10.0 mg/mL、6.0 mL、1.50 mmol）に、調製されたトリス（2-カルボキシエチル）ホスフィン（TCEP）の水溶液（10.0 mM、1.50 mL、15.0 mmol）を加え、水浴振とう機に入れ、37℃で3時間振とうしながら反応させ、反応を止めた。反応液を水浴で25℃に降温した。

50

【0264】

化合物2 (12.2 mg、12.0 mmol) を300 μ LのDMSOに溶かし、上記反応液に加え、水浴振とう機に入れ、25℃で3時間振とうしながら反応させ、反応を止めた。反応液をSephadex G25ゲルカラムで脱塩精製し(溶離相: buffer A)、且つ限外ろ過管で濃縮して表題生成物ADC-2のbuffer A緩衝液(3.65 mg/mL、12.8 mL)を得て、4℃で凍結保存した。

【0265】

生物学的評価

以下、試験例と合わせて本開示をさらに説明するが、これらの実施例は本開示の範囲を限定するものではない。

【0266】

試験例1: 抗体薬物複合体ADC-2のヒトIL-4R α タンパク質への親和性検出
被験タンパク質

抗体薬物複合体ADC-2、25G7-Fab、AZD1402-TAG

【0267】

実験の方法

表面プラズモン共鳴技術(surface plasmon resonance、SPR)により抗体薬物複合体ADC-2、25G7-Fab及びAZD1402-TAGのヒトIL-4R α 抗原タンパク質への親和性を検出した。Biacore 8K (Cytiva)にSAセンサチップ(Cytiva)を入れ、Biotinで標識されたヒトIL-4R α タンパク質(SinoBiological、CAT#10402-H08H-B)をSAセンサチップに捕捉し、移動相としてHBS-EP+緩衝溶液(10 mMのHEPES、150 mMのNaCl、3 mMのEDTA、0.05%のsurfactant P20)を使用した。各被験タンパク質をHBS-EP+緩衝溶液で2倍段階希釈してから分析物として注入し、流速を30 μ L/min、ADC-2、25G7-Fab及びAZD1402-TAGの検出時間を結合100秒間、解離600秒間と設定した。Biacore 8K evaluation softwareソフトウェア(Cytiva)により分析し、各被験タンパク質の親和性データを得た。

【0268】

実験の結果

【表3】

表1 被験タンパク質のヒトIL-4R α タンパク質に結合する親和性KD値

捕捉タンパク質	被験タンパク質	Kon (1/Ms)	Koff (1/s)	KD (pM)
hIL-4R α	ADC-2	8.78E+06	9.62E-05	11.0
	25G7-Fab	4.69E+06	2.06E-04	43.9
	AZD1402-TAG	4.77E+06	1.02E-04	21.3

【0269】

結果は表1に示すように、ADC-2のヒトIL-4R α 抗原タンパク質に結合するKD値が11.0 pMで、AZD1402-TAGと25G7-Fabよりもやや優れている。

【0270】

試験例2: 抗体薬物複合体ADC-2のヒトIL-4R α 発現細胞に対する全細胞結合活性

1、被験タンパク質

抗体薬物複合体ADC-2、25G7-Fab、hu25G7(重鎖配列が配列番号44で示され、軽鎖配列が配列番号45で示される)、AZD1402-TAGである。

【0271】

2、実験の方法

TF-1及びKarpas 299細胞株は、IL-4R α を発現できることが同定された。対数増殖期にあるTF-1及びKarpas 299細胞を収集した後、計数して細胞密度を調整し、 1×10^5 細胞／ウェルで円底96ウェルプレートに接種した。細胞と様々な濃度の抗IL-4R抗体（25G7、裸の抗体25G7-Fab）、抗体薬物複合体ADC-2及びAZD1402-TAGを4℃の条件下で45分間インキュベートし、FACS Buffer（2%のFBSを含むPBS）で抗体を洗い流した後、蛍光で標識された二次抗体を加えて染色し、25G7-Fab、hu25G7及びADC-2はFITCとカップリングした抗ヒトIgG（Fab特異性）二次抗体（Sigma、CAT#F5512-1ML）を使用し、AZD1402-TAGはFITCとカップリングした抗His抗体（GenScript、CAT#A01620）を使用した。細胞と二次抗体を4℃の条件下で30分間インキュベートし、その後FACS Bufferで2回洗浄し、フローサイトメーターにより検出し（BD、FACS Celesta）、検出結果をFlowJo（FlowJo、LLC）ソフトウェアで分析した。

10

【0272】

3、実験の結果

【表4】

表2 被験タンパク質のヒトIL-4R α 発現細胞に対する全細胞結合活性EC₅₀値

被験タンパク質	ADC-2	25G7-Fab	hu25G7	AZD1402-TAG
二次抗体の検出	Anti-hFab-FITC			Anti-His-FITC
EC ₅₀ (nM,TF-1)	0.107	0.243	0.247	0.0124

20

【0273】

結果は図1及び表2に示すように、ADC-2のTF-1細胞に結合するEC₅₀値が0.107nMで、裸の抗体25G7-Fab及びhu25G7に相当する。AZD1402-TAGは、TF-1細胞への結合作用が強いが、検出抗体が異なるため、データがADC-2、25G7-Fabなどとは比較できない。

30

【0274】

試験例3：抗体薬物複合体ADC-2のIL-4／IL-13シグナル伝達経路への遮断作用

1、被験タンパク質

抗体薬物複合体ADC-2、25G7-Fabである。

【0275】

2、実験の方法

STAT6の活化は、IL-4／IL-13シグナル伝達経路を活性化する重要なステップである。本実施例において、ADC-2のIL-4／IL-13シグナル伝達経路への遮断作用がHEK-BlueTM IL-4／IL-13レポーター遺伝子細胞株によって評価された。Invivogen（Cat#hkb-il413）から購入された当該細胞には、ヒトSTAT6遺伝子及びリン酸化STAT6により誘導発現された分泌型アルカリホスファターゼレポーター遺伝子（Secreted alkaline phosphatase、SEAP）が過剰発現され、SEAP基質であるQUANTIBLueにより細胞培養上清において分泌されたSEAPの含有量を検出することで、IL-4／IL-13シグナル伝達経路の活性化レベルを評価することができる。

40

対数増殖期にあるHEK-BlueTM IL-4／IL-13細胞を収集した後、密度を 5×10^5 細胞／mLに調整し、100 μ L／ウェルで96ウェル平底培養プレートに加え、37℃、5%CO₂の条件下で24時間培養した後、各ウェルに20 μ Lの段階

50

希釈された被験タンパク質及び20 µLの組換えヒトIL-4又はIL-13を加え、細胞培養プレートを37℃、5%CO₂のインキュベーターに入れて20～24時間インキュベートし続けた。培養終了後、細胞培養プレートを取り出し、各ウェルから20 µLの細胞培養上清を吸引して別の96ウェルプレートに移し、37℃で予熱したQUANTIFIER-Blue発色液を180 µL／ウェルで加え、37℃で1時間インキュベートした後、波長620 nmでの光吸収値を検出した。

【0276】

3、実験の結果

【表5】

表3 被験タンパク質のIL-4／IL-13シグナル伝達経路への遮断作用のIC₅₀値

被験タンパク質	ADC-2	25G7-Fab
IL-4シグナル伝達経路を遮断するIC ₅₀ 値(nM)	0.68	0.61
IL-13シグナル伝達経路を遮断するIC ₅₀ 値(nM)	10.60	14.59

10

20

【0277】

結果は図2及び表3に示すように、各被験タンパク質は、組換えヒトIL-4とIL-13により誘導されたSTAT6の活性化に対して何れも遮断作用を有し、ADC-2のIL-4シグナル伝達経路を遮断するIC₅₀値が0.68 nMで、25G7-FabのIC₅₀値である0.61 nMに近く、ADC-2のIL-13シグナル伝達経路を遮断するIC₅₀値が10.60 nMで、25G7-FabのIC₅₀値である14.59 nMに相当する。

【0278】

試験例4：抗体薬物複合体ADC-2のTF-1細胞におけるエンドサイトーシス活性

1、被験タンパク質

抗体薬物複合体ADC-2、25G7-Fab、hu25G7、AZD1402-TAGである。

【0279】

2、実験の方法

成長状態が良好なTF-1細胞を収集してから密度を1×10⁶細胞／mLに調整し、100 µL／ウェルで96ウェル細胞培養プレートに加えて4℃で置き、最終濃度が2 nMの各被験タンパク質を加え、4℃で1時間インキュベートした後、細胞インキュベーターに入れて4℃、5%CO₂の条件下で培養し続け、各時点でそれぞれ1つの培養プレートを設置し、その間、異なるインキュベーション時間によって培養プレートを取り出して、FACS bufferで洗浄して遠心分離し、さらに蛍光で標識された二次抗体を加えてインキュベートした。25G7-Fab、hu25G7及びADC-2はFITCとカップリングした抗ヒトIgG (Fab特異的) 二次抗体で標識され、AZD1402-TAGはFITCとカップリングした抗His抗体で標識された。細胞と二次抗体を4℃の条件下で30分間インキュベートし、その後FACS Bufferで2回洗浄し、フローサイトメーターにより検出し (BD、FACS Celesta)、検出結果をFlow Jo (Flow Jo、LLC) ソフトウェアで分析した。特定の時点でのエンドサイトーシス率の計算式は下記の通りである。

30

40

$$\frac{(gMFI_{Test\ Ab\ at\ time\ x} - gMFI_{ISO\ Ab\ at\ time\ x})}{(gMFI_{Test\ Ab\ at\ time\ zero} - gMFI_{ISO\ Ab\ at\ time\ zero})} \times 100\%$$

50

【0280】

3、実験の結果

実験の結果は図3に示すように、各被験タンパク質は、何れもそのTF-1細胞におけるエンドサイトーシスシグナルを検出することができる。ADC-2及びhu25G7は、エンドサイトーシス作用活性が相当しており、3時間のエンドサイトーシス率が70%程度で、25G7-Fabの方は、エンドサイトーシス作用がより速く、エンドサイトーシス率もより高い。AZD1402-TAGに比べて、ADC-2、25G7-Fab及びhu25G7は、エンドサイトーシス速度とエンドサイトーシス率が何れもAZD1402-TAGよりも顕著に優れており、約2時間程度で安定になり、ADC-2は25G7-Fabよりもエンドサイトーシス活性がやや弱い。

10

【0281】

試験例5：抗体薬物複合体ADC-2のマウスモデルでの薬物動態試験

1、被験タンパク質

抗体薬物複合体ADC-2

【0282】

2、実験の方法

2.1 実験動物

C57BL6/Jマウス、8週齢、雄、賽業（蘇州）生物科技有限公司

2.2 マウスへの投与操作

マウスは気管内噴霧投与（intratracheal、i.t.）を受け、投与後の異なる時点で下顎から300～400μL採血し、2時間静置した後、7500rpm、4℃で10min遠心分離し、血清を採取した。採血した後、マウスを麻酔して固定し、マウスの頸部筋肉を鈍的剥離し、気管を露出させ、気管を横方向に開口させ、洗浄針をゆっくりと挿し入れ、予め採取された4℃の予冷生理食塩水をゆっくりと肺組織に押し込んで洗浄し、且つ肺胞洗浄液（BALF）を収集した。合計3回の洗浄が行われ、最初の2回はそれぞれ300μLの生理食塩水、3回目は400μLで洗浄した。収集された肺胞洗浄液を1000rpm、4℃で10min遠心分離し、上清液を採取した。マウスを安楽死させた後、マウスの胸腔を解剖し、無傷のマウス肺組織を分離して収集し、PBSで肺組織表面の血液汚れを洗い流し、ペーパータオルで表面のPBSを拭き取った後、肺組織の重さを秤量した。肺組織を2mLの遠心分離管に入れ、1mLの細胞溶解液（CST、#9803）を加え、ホモジナイザー（Shanghai Jing Xin、Tissue lysers-48）により60Hzで2min研磨した後、10,000×g、4℃で10min遠心分離して、上清液が肺組織ホモジネート液となり、ホモジネート液のタンパク質濃度を検出した（Pierce、23227）。血清、BALF及び肺組織ホモジネート液を-80℃で保存した。投与計画は表4に示され、サンプリング計画は表5に示されている。

20

30

【0283】

【表6】

表4 投与計画

40

群別	動物数(匹)	被験タンパク質	用量(μg)	投与経路	投与頻度
ADC-2群	15	ADC-2	100	i.t.	1回

【0284】

50

【表 7】

表5 サンプルング計画

投与後の時間						
5min	1h	6h	24h	48h	Pre-dose	30min
動物の番号						
1、2、3	4、5、6	7、8、9	10、11、12	13、14、15	10、11、12	13、14、15
当該時点でまず血清を採取し、動物を屠殺した後、BALF及び肺組織を採取する					当該時点で血清のみを採取する	

10

【0285】

2.3 ADC-2含有量の検出

(1) コーティング：炭酸塩緩衝液により抗原 h I L - 4 R α を 1 μ g / m L に希釈し、(A c r o、I L R - H 5 2 2 1)、E L I S A プレート各ウェルに 1 0 0 μ L 加え、4℃で一晩インキュベート (16 ~ 18 h) した。

(2) プレートの洗浄：E L I S A プレートを室温に回復させ、各ウェルに 3 0 0 μ L の 0.05% の P B S T (P B S + 0.05% の T w e e n 2 0) 緩衝液を加えてプレートを洗浄し、プレートを合計 3 回洗浄した。

20

(3) ブロッキング：各ウェルに 3% の B S A を含む P B S 3 0 0 μ L を加え、4 0 0 r p m で室温でシェーカーにて 2 h インキュベートした。

(4) プレートの洗浄：各ウェルに 3 0 0 μ L の 0.05% の P B S T を加え、プレートを 3 回洗浄した。

(5) 試料のインキュベート：1 0 0 μ L の希釈された血清、B A L F 又は肺組織ホモジネート液を E L I S A プレートに加え、4 0 0 r p m で室温でシェーカーにて 1.5 h インキュベートした。

(6) プレートの洗浄：各ウェルに 3 0 0 μ L の 0.05% の P B S T を加え、プレートを 3 回洗浄した。

(7) 検出：A s s a y b u f f e r (0.5% の B S A を含む 0.05% の P B S T) により検出抗体 (I n v i t r o g e n、A 1 8 8 1 1) を 1 0 0 0 0 倍希釈してから E L I S A プレートに入れ、1 0 0 μ L / ウェルであり、4 0 0 r p m で室温でシェーカーにて 1 h インキュベートした。

30

(8) プレートの洗浄：各ウェルに 3 0 0 μ L の 0.05% の P B S T を加え、プレートを 3 回洗浄した。

(9) 発色：各ウェルに 1 0 0 μ L の T M B 基質 (S e r a c a r e、5 1 2 0 - 0 0 8 0) を加え、室温で 1 5 m i n インキュベートした。

(10) 停止：各ウェルに 1 0 0 μ L の基質反応停止液 (S o l a r b i o、C 1 0 5 8) を加えて、波長 6 2 0 n m で光吸収値を検出した。

【0286】

40

2.4 遊離 B u d e s o n i d e の含有量の検出

3 0 μ L の血清、B A L F 又は肺組織ホモジネート液を取り、3 0.0 μ L の内部標準作業溶液 (5.00 ng / m L のブデソニド-D 8) 及び 1 2 0 μ L のアセトニトリルを加え、1 m i n ボルテックスし、1 3, 0 0 0 r p m、4℃で 5 m i n 遠心分離し、上清 1 0 0 μ L を取って 9 6 ウェルプレートに入れ、1 0 0 μ L の 0.3% の F A 希釈液を加え、1, 0 0 0 r p m で室温でシェーカーにて 1 5 m i n インキュベートし、2 0 μ L を取って L C - M S / M S 分析 (日本島津、島津液体クロマトグラフィーシステム、A B S c i e x、T r i p l e Q u a d 6 5 0 0 + 型のトリプル四重極タンデム質量分析計) を行った。

【0287】

50

3、実験の結果

抗体薬物複合体ADC-2と遊離Budesonideの薬物動態パラメータは表6に示す通りであり、血中濃度－時間曲線は図4に示す通りである。

【表8】

表6 ADC-2と遊離BudesonideのPKパラメータ

薬物動態パラメータ	ADC-2			遊離Budesonide		
	血清	BALF	肺組織	血清	BALF	肺組織
薬物ピーク濃度 (C_{max} , ng/mL)	2427	31377	7293	0.7	1.1	1.88
薬物ピーク時間 (T_{max} , h)	1.0	1.0	1.0	1.0	0.083	6.0
血中濃度－時間曲線下面積 (AUC_{last} , ng/mL h)	28526	451418	133942	3.43	0.046	53.72
半減期($T_{1/2}$, h)	9.4	13.8	10.7	/	/	/
クリアランス(CL, g/h)	3.41	0.20	0.72	/	/	/
見かけの分布容積(V_z , g)	46.46	4.06	11.17	/	/	/

10

【0288】

20

実験の結果から明らかなように、抗体薬物複合体ADC-2が気管内投与された後、薬剤は、主に血清とBALFに分布しており、血清中の暴露量が低い。各組織中のBudesonideの暴露量は何れも非常に低い。

【0289】

試験例6：ADC-2のOVA誘導マウス喘息モデルにおけるインビボ薬効

1、被験薬

抗体薬物複合体ADC-2、25G7-Fab、AZD1402-TAG、Budesonideである。

【0290】

2、実験の方法

30

2.1 実験動物

IL-4 hu/hu-IL-4Rα hu/hu二重トランスジェニックC57BL/6/Jマウス、8週齢、雌、賽業（蘇州）生物科技有限公司

2.2 マウスへの投与操作

動物を正常対照動物とモデル構築動物にランダムに分けた。Day 0、7及び14にそれぞれ200 μgのOVA（Sigma、A5503）を含むPBS溶液100 μLを腹腔内注射し、アジュバントとして等体積の水酸化アルミニウムを使用してマウスを感作した。Day 21～27に、マウスに3%のOVAの噴霧溶液を1日1回、35 min/回で吸入させた。Day 21から、OVA噴霧溶液吸入の0.5時間前に、マウスに気管内噴霧投与を行った。具体的な投与計画は、表7に示されている。

40

Day 28に、マウスを安楽死させた後、マウスの頸部筋肉を鈍的剥離し、気管を露出させ、気管を横方向に開口させ、洗浄針をゆっくりと挿し入れ、予め採取された4℃の予冷生理食塩水をゆっくりと肺組織に押し込んで洗浄し、且つ肺胞洗浄液を収集した。合計3回の洗浄が行われ、最初の2回はそれぞれ300 μLの生理食塩水、3回目は400 μLで洗浄した。1,000 rpm、4℃で10 min遠心分離し、細胞の沈殿を350 μLの予冷生理食塩水で再懸濁した後、全自動血液分析装置により白血球と分画細胞を計数した。

【0291】

50

【表 9】

表7 投与計画

群別	動物数 (匹)	被験タンパク質	投与用量 (μ g)	投与 経路	投与 頻度
正常対照群	6	PBS	/	i.t.	QD
モデル構築群	6	PBS	/	i.t.	QD
ADC-2群	8	ADC-2	100	i.t.	QD
AZD1402-TAG群	8	AZD1402-TAG	30	i.t.	QD
25G7-Fab群	8	25G7-Fab	100	i.t.	QD
Budesonide群	6	Budesonide	1	i.t.	QD

10

【0292】

20

2.3 実験の指標

BALFにおける白血球と分画細胞の数である。

2.4 統計的分析

特に説明のない限り、2つの群の細胞数間の比較はone-way ANOVA検定を採用し、 $p < 0.05$ の場合は、統計的に有意差を有すると定義される。

【0293】

3. 実験の結果

実験の結果は、図5に示す通りである。モデル構築群に比べて、等モル用量下で、抗体薬物複合体ADC-2は、BALF内の白血球、好酸球及び好中球の数を顕著に低減しており、単球数も若干抑制しており、薬効がAZD1402-TAGよりも優れ、且つ25G7-Fab及びBudesonideより明らかに優れている。ADC-2は、薬効において25G7-FabとBudesonideの相乗効果を示している。

30

【0294】

試験例7：ADC-2のOVA誘導マウス喘息モデルにおけるインビボ薬効の用量探索

1. 被験薬

抗体薬物複合体ADC-2、AZD1402-TAG、Budesonideである。

【0295】

2. 実験の方法

2.1 実験動物

IL-4 hu/hu-IL-4R α hu/hu二重トランスジェニックC57BL/6/Jマウス、8週齢、雌、賽業（蘇州）生物科技有限公司

40

2.2 マウスへの投与操作

投与及びBALFのサンプリング操作は、試験例6と同様である。具体的な投与計画は、表8に示されている。

【0296】

50

【表 1 0】

群別	動物数(匹)	被験タンパク質	投与用量 (μ g)	投与経路	投与 頻度
正常対照群	8	PBS	/	i.t.	QD
モデル構築群	8	PBS	/	i.t.	QD
ADC-2低用量群	8	ADC-2	10	i.t.	QD
ADC-2中等用量群	8	ADC-2	30	i.t.	QD
ADC-2高用量群	8	ADC-2	100	i.t.	QD
AZD1402-TAG群	8	AZD1402-TAG	30	i.t.	QD
Budesonide群	6	Budesonide	1mpk	i.t.	QD

10

【 0 2 9 7】

20

2 . 3 実験の指標

B A L F における白血球と分画細胞の数である。

2 . 4 統計的分析

特に説明のない限り、2つの群の細胞数間の比較はone-way ANOVA検定を採用し、 $p < 0 . 0 5$ の場合は、統計的に有意差を有すると定義される。

【 0 2 9 8】

3、実験の結果

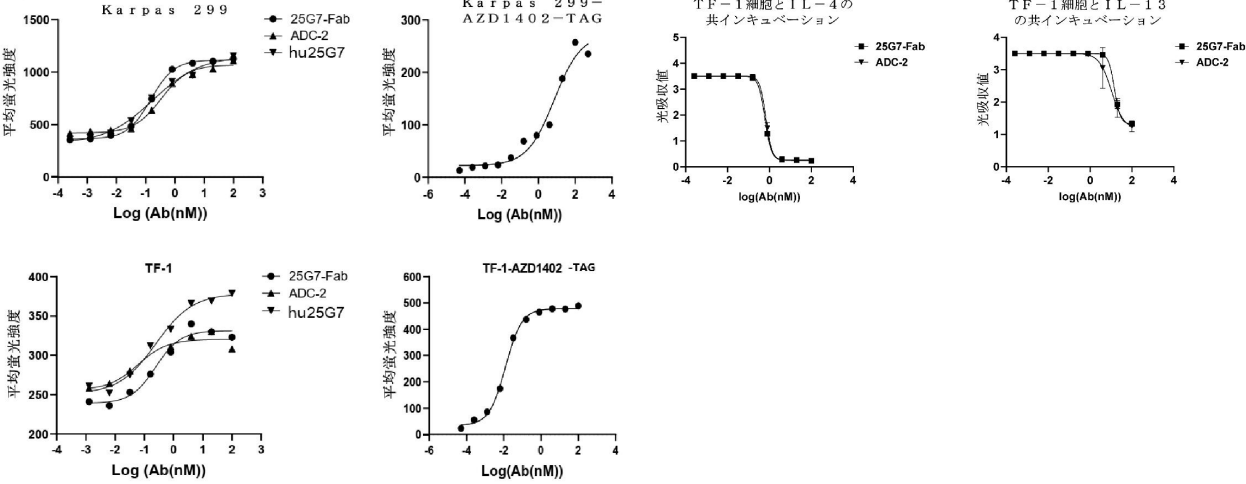
実験の結果は、図 6 に示す通りである。モデル構築群に比べて、 10μ g のADC-2は、肺泡洗浄液における好酸球数を顕著に低減することができ、AZD1402-TAGに相当しており、且つ臨床的等価用量を遥かに上回るブデソニドよりもやや優れている。さらに、 10μ g のADC-2は、白血球数への抑制能力も非常に顕著で、単球と中性粒細胞の数に対してもある程度抑制する。これらの結果から、 $1 / 10$ モル用量のADC-2は、AZD1402-TAGに相当する薬効を実現できることが示されている。

30

【図面】

【図 1】

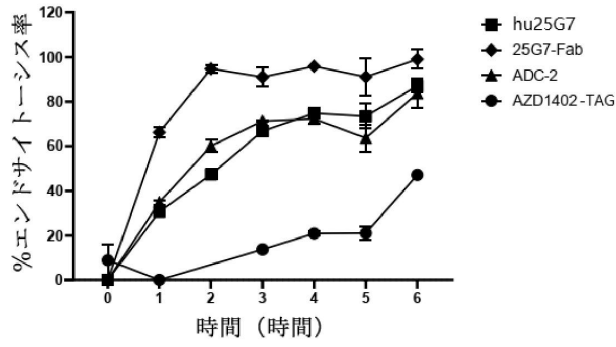
【図 2】



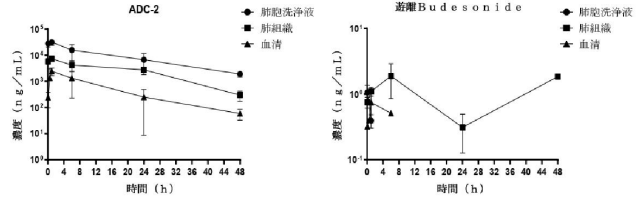
40

50

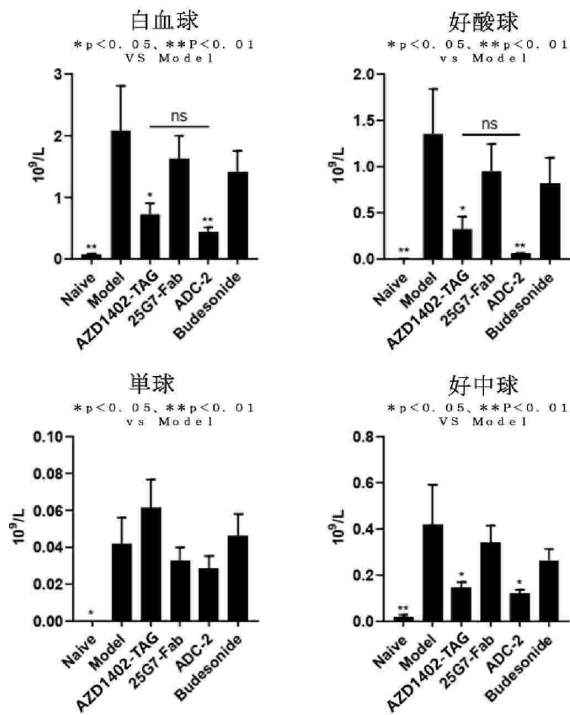
【図 3】



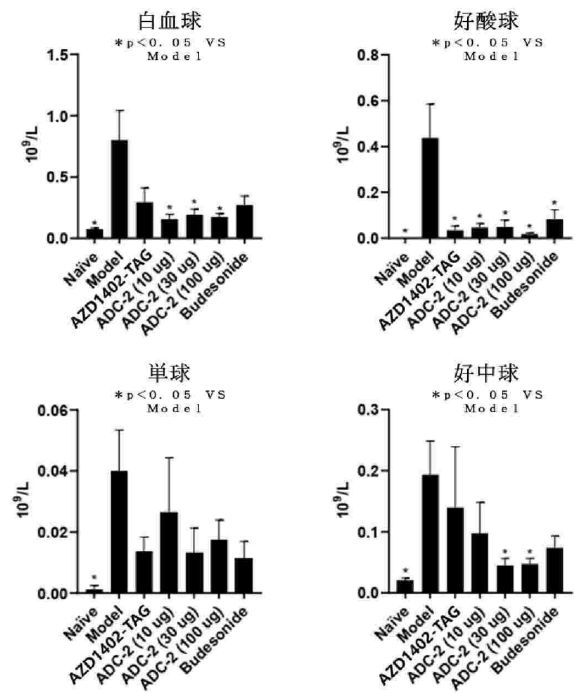
【図 4】



【図 5】



【図 6】



【配列表】

2025508665000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2023/073057
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K47/68 (2017.01)i; A61K31/58 (2006.01)i; C07K16/22(2006.01)i;A61P37/00(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC: A61K C07K A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) DWPI; CNABS; WPABS; WPABSC; ENTXTC; CNTXT; CJFD; CNKI; VEN; PubMed; STN: 抗IL-4R, 白介素, PRLR, 抗体, 偶联, 缀合, 布地奈德, 环索奈德, 糖皮质激素, 序列检索, 结构检索, II-A结构, II-B结构, 哮喘, 过敏性皮肤病, ADC, Antibody, Drug, Conjugation, Asthma, Allergic dermatose?, Budesonide, Ciclesonide, Glucocorticoids		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	TW 202245796 A (SHANGHAI SENHUI MEDICINE CO., LTD.; SHANGHAI SHENGDI PHARMACEUTICAL CO., LTD.; JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) 01 December 2022 (2022-12-01) claims 1, 17, and 21-23, and example 7	1, 19-21
PA	TW 202245796 A (SHANGHAI SENHUI MEDICINE CO., LTD.; SHANGHAI SHENGDI PHARMACEUTICAL CO., LTD.; JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) 01 December 2022 (2022-12-01) claims 1, 17, and 21-23, and example 7	2-18
X	CN 113905767 A (REGENERON PHARMACEUTICALS INC.) 07 January 2022 (2022-01-07) claims 72 and 114, description, page 13, the second-to-last structure and page 16, the third structure, and description, paragraphs [0175], [0185], [0316, [0318], and [0325]	1, 2, 9, 19-21
Y	CN 113905767 A (REGENERON PHARMACEUTICALS INC.) 07 January 2022 (2022-01-07) claims 72 and 114, description, page 13, the second-to-last structure and page 16, the third structure, and description, paragraphs [0175], [0185], [0316, [0318], and [0325]	10-18,
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 18 April 2023		Date of mailing of the international search report 07 May 2023
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088		Authorized officer Telephone No.

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/073057

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 109476699 A (ABBVIE INC.) 15 March 2019 (2019-03-15) claims 1 and 14-21	1-21
Y	WO 2021148003 A1 (SHANGHAI SENHUI MEDICINE CO., LTD.; SHANGHAI SHENGDI PHARMACEUTICAL CO., LTD.; SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.; JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) 29 July 2021 (2021-07-29) claims 1 and 12-24	10-18
A	US 2015056221 A1 (REGENERON PHARMA) 26 February 2015 (2015-02-26) embodiment 9	1-21
A	US 2019167804 A1 (ABBVIE INC.) 06 June 2019 (2019-06-06) claims 1-11	1-21
A	US 2020164085 A1 (MERCK SHARP & DOHME; AMBRX INC.) 28 May 2020 (2020-05-28) claims 1-3 and 17-21	1-21
A	WO 2020038454 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.; SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 27 February 2020 (2020-02-27) claims 1-9, 14, and 16-17	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2023/073057
Box No. I	Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)	
1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing: a. ☒ forming part of the international application as filed. b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13^{ter}.1(a)), ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed. 2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing. 3. Additional comments:		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/073057

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
TW	202245796	A	01 December 2022	WO	2022166779	A1	11 August 2022
CN	113905767	A	07 January 2022	SG	11202107212	QA	29 July 2021
				CA	3125998	A1	16 July 2020
				KR	20210114008	A	17 September 2021
				EP	3908323	A2	17 November 2021
				IL	284673	A	31 August 2021
				JP	2022517767	A	10 March 2022
				WO	2020146541	A2	16 July 2020
				WO	2020146541	A3	13 August 2020
				AU	2020205662	A1	22 July 2021
				MA	53772	A1	31 October 2022
				CL	2021001790	A1	01 July 2022
				CO	2021010315	A2	19 August 2021
CN	109476699	A	15 March 2019	JP	2021088582	A	10 June 2021
				DK	3464318	T3	28 June 2021
				RU	2018145728	A	10 July 2020
				RU	2018145728	A3	04 August 2020
				RU	2745748	C2	31 March 2021
				CR	20180594	A	29 July 2019
				PE	20190622	A1	26 April 2019
				KR	20190014542	A	12 February 2019
				KR	102435599	B1	29 August 2022
				US	2018126000	A1	10 May 2018
				MY	194619	A	07 December 2022
				PH	12018502539	A1	30 September 2019
				MX	2018014927	A	09 April 2019
				US	2022354959	A1	10 November 2022
				AU	2021269433	A1	16 December 2021
				PL	3464318	T3	08 November 2021
				TW	201801749	A	16 January 2018
				TWI	728118	B	21 May 2021
				EP	3901162	A1	27 October 2021
				SG	10202001787	QA	29 April 2020
				WO	2017210471	A1	07 December 2017
				ECSP	18094857	A	31 January 2019
				BR	112018074922	A2	12 March 2019
				BR	112018074922	B1	25 October 2022
				KR	20220119529	A	29 August 2022
				MX	2020012562	A	09 February 2021
				DOP	2018000261	A	31 December 2018
				IL	263214	A	31 December 2018
				ZA	201808623	B	28 August 2019
				CL	2018003406	A1	15 February 2019
				SG	11201810678	WA	28 December 2018
				UY	37269	A	02 January 2018
				LT	3464318	T	25 June 2021
				JP	2019524645	A	05 September 2019
				JP	6843891	B2	17 March 2021
				PT	3464318	T	02 July 2021
				HUE	054804	T2	28 September 2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/073057

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				CO	2018012996	A2	18 January 2019
				SI	3464318	T1	30 July 2021
				HRP	20210924	T1	03 September 2021
				MA	51586	A	10 April 2019
				ES	2877548	T3	17 November 2021
				EP	3464318	A1	10 April 2019
				EP	3464318	B1	21 April 2021
				AU	2017274442	A1	13 December 2018
				AU	2017274442	B2	19 August 2021
				US	2020338208	A1	29 October 2020
				RS	62040	B1	30 July 2021
				US	2019262465	A1	29 August 2019
				US	10668167	B2	02 June 2020
				CA	3025377	A1	07 December 2017
WO	2021148003	A1	29 July 2021	AU	2021210079	A1	25 August 2022
				BR	112022014398	A2	13 September 2022
				EP	4094779	A1	30 November 2022
				TW	202140078	A	01 November 2021
				JP	2023511163	A	16 March 2023
				KR	20220130160	A	26 September 2022
				CA	3168654	A1	29 July 2021
				UY	35712	A	27 March 2015
				NZ	716612	A	29 July 2022
				EA	201600190	A1	31 August 2016
				AU	2014308920	A1	03 March 2016
				AU	2014308920	B2	06 February 2020
				EP	3036257	A1	29 June 2016
				EP	3036257	B1	16 October 2019
				US	2016251442	A1	01 September 2016
				US	9688764	B2	27 June 2017
				CL	2016000376	A1	19 May 2017
				TW	201542592	A	16 November 2015
				TWI	641620	B	21 November 2018
				IL	243974	A0	21 April 2016
				IL	243974	B	28 June 2018
				PH	12016500349	B1	16 May 2016
				JP	2020023511	A	13 February 2020
				KR	20160036630	A	04 April 2016
				KR	102343315	B1	27 December 2021
				US	2018094066	A1	05 April 2018
				US	10106616	B2	23 October 2018
				SG	11201601211	TA	30 March 2016
				HK	1220206	A1	28 April 2017
				BR	112016003441	A2	05 December 2017
				US	9302015	B2	05 April 2016
				WO	2015026907	A1	26 February 2015
				CA	2920369	A1	26 February 2015
				CA	2920369	C	14 March 2023
				JP	2016532703	A	20 October 2016
				JP	6621412	B2	18 December 2019

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/073057

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				MX	2016002150	A	28 June 2016
				MX	370787	B	06 January 2020
				MY	179851	A	18 November 2020
				US	2019241667	A1	08 August 2019
				US	10683354	B2	16 June 2020
US	2019167804	A1	06 June 2019	LT	3658192	T	12 July 2021
				CA	3082356	A1	06 June 2019
				CL	2020001452	A1	11 September 2020
				PT	3658192	T	25 June 2021
				ZA	202003325	B	28 July 2021
				UY	37991	A	28 June 2019
				JP	2021054845	A	08 April 2021
				SI	3658192	T1	31 August 2021
				CL	2021001075	A1	15 October 2021
				RS	61994	B1	30 July 2021
				MA	49796	A	03 June 2020
				KR	20200095477	A	10 August 2020
				PE	20201286	A1	24 November 2020
				JP	6813712	B2	13 January 2021
				JP	2021501124	A	14 January 2021
				AU	2018374634	A1	28 May 2020
				US	2021015938	A1	21 January 2021
				HRP	20210917	T1	03 September 2021
				DK	3658192	T3	21 June 2021
				PL	3658192	T3	18 October 2021
				IL	274651	A	30 June 2020
				IL	274651	B	29 April 2021
				ECSP	20029001	A	30 June 2020
				DOP	2020000116	A	31 August 2020
				CO	2020006446	A2	09 June 2020
				EP	3658192	A1	03 June 2020
				EP	3658192	B1	28 April 2021
				MX	2020005583	A	25 November 2020
				ES	2877659	T3	17 November 2021
				TW	201924723	A	01 July 2019
				WO	2019106609	A1	06 June 2019
				BR	112020010694	A2	10 November 2020
				US	10772970	B2	15 September 2020
				CR	20200239	A	21 September 2020
				EP	3884962	A1	29 September 2021
				RU	2020117698	A3	04 January 2022
				HUE	054428	T2	28 September 2021
				SG	11202004867	WA	29 June 2020
US	2020164085	A1	28 May 2020	US	11510993	B2	29 November 2022
				US	2023099074	A1	30 March 2023
				EP	3359194	A2	15 August 2018
				EP	3359194	A4	24 April 2019
				WO	2017062271	A2	13 April 2017
				WO	2017062271	A3	01 June 2017
WO	2020038454	A1	27 February 2020	BR	112021002989	A2	11 May 2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

10

20

30

40

50

International application No.

PCT/CN2023/073057

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		KR 20210049792 A	06 May 2021
		AU 2019324403 A1	28 January 2021
		CA 3105527 A1	27 February 2020
		MX 2021001143 A	12 April 2021
		EP 3808774 A1	21 April 2021
		EP 3808774 A4	18 August 2021
		JP 2021533792 A	09 December 2021
		TW 202023612 A	01 July 2020
		US 2021238294 A1	05 August 2021

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2023/073057
A. 主题的分类 A61K47/68 (2017.01)i; A61K31/58 (2006.01)i; C07K16/22(2006.01)i;A61P37/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) IPC: A61K C07K A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称,和使用的检索词(如使用)) DWPI; CNABS; WPABS; WPABSC; ENTXTC; CNTXT; CJFD; CNKI; VEN; PubMed; STN; 抗IL-4R, 白介素, PRLR, 抗体, 偶联, 缀合, 布地奈德, 环索奈德, 糖皮质激素, 序列检索, 结构检索, II-A结构, II-B结构, 哮喘, 过敏性皮肤病, ADC, Antibody, Drug, Conjugation, Asthma, Allergic dermatose?, Budesonide, Ciclesonide, Glucocorticoids		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	TW 202245796 A (上海森辉医药有限公司; 上海盛迪医药有限公司; 江苏恒瑞医药股份有限公司) 2022年12月1日 (2022 - 12 - 01) 权利要求1、17、21-23, 实例7	1, 19-21
PA	TW 202245796 A (上海森辉医药有限公司; 上海盛迪医药有限公司; 江苏恒瑞医药股份有限公司) 2022年12月1日 (2022 - 12 - 01) 权利要求1、17、21-23, 实例7	2-18
X	CN 113905767 A (里珍纳龙药品有限公司) 2022年1月7日 (2022 - 01 - 07) 权利要求72、114, 说明书第13页倒数第二个结构, 第16页第三个结构, 说明书第[0175]、[0185]、[0316]、[0318]、[0325]段	1, 2, 9, 19-21
Y	CN 113905767 A (里珍纳龙药品有限公司) 2022年1月7日 (2022 - 01 - 07) 权利要求72、114, 说明书第13页倒数第二个结构, 第16页第三个结构, 说明书第[0175]、[0185]、[0316]、[0318]、[0325]段	10-18
A	CN 109476699 A (艾伯维公司) 2019年3月15日 (2019 - 03 - 15) 权利要求1、14-21	1-21
☒ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “D” 申请人在国际申请中引证的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2023年4月18日		国际检索报告邮寄日期 2023年5月7日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088		受权官员 孙镜沂 电话号码 (+86) 010-62089169

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2023/073057
C. 相关文件		
类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
Y	WO 2021148003 A1 (上海森辉医药有限公司；上海盛迪医药有限公司；上海恒瑞医药有限公司；江苏恒瑞医药股份有限公司) 2021年7月29日 (2021 - 07 - 29) 权利要求1、12-24	10-18
A	US 2015056221 A1 (REGENERON PHARMA) 2015年2月26日 (2015 - 02 - 26) 实施例9	1-21
A	US 2019167804 A1 (ABBVIE INC) 2019年6月6日 (2019 - 06 - 06) 权利要求1-11	1-21
A	US 2020164085 A1 (MERCK SHARP & DOHME; AMBRX INC) 2020年5月28日 (2020 - 05 - 28) 权利要求1-3、17-21	1-21
A	WO 2020038454 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司；上海恒瑞医药有限公司) 2020年2月27日 (2020 - 02 - 27) 权利要求1-9、14、16-17	1-21

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2023/073057
第I栏	核苷酸和/或氨基酸序列(续第1页第1.c项)	
1. 关于国际申请中所公开的任何核苷酸和/或氨基酸序列, 国际检索是基于下列序列表进行的: a. ☒ 作为国际申请的一部分提交的: b. ☐ 为国际检索的目的在国际申请日之后提交(细则13之三.1(a)), ☐ 附有说明序列表不超出所提交国际申请公开范围的声明。 2. ☐ 本报告是在没有收到符合WIPO ST. 26标准的序列表的情况下, 考虑了国际申请中披露的任何核苷酸和/或氨基酸序列, 在可进行有意义检索的范围内做出的。 3. 补充意见:		

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/073057

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
TW	202245796	A	2022年12月1日	WO	2022166779	A1	2022年8月11日
CN	113905767	A	2022年1月7日	SG	11202107212	QA	2021年7月29日
				CA	3125998	A1	2020年7月16日
				KR	20210114008	A	2021年9月17日
				EP	3908323	A2	2021年11月17日
				IL	284673	A	2021年8月31日
				JP	2022517767	A	2022年3月10日
				WO	2020146541	A2	2020年7月16日
				WO	2020146541	A3	2020年8月13日
				AU	2020205662	A1	2021年7月22日
				MA	53772	A1	2022年10月31日
				CL	2021001790	A1	2022年7月1日
				CO	2021010315	A2	2021年8月19日
CN	109476699	A	2019年3月15日	JP	2021088582	A	2021年6月10日
				DK	3464318	T3	2021年6月28日
				RU	2018145728	A	2020年7月10日
				RU	2018145728	A3	2020年8月4日
				RU	2745748	C2	2021年3月31日
				CR	20180594	A	2019年7月29日
				PE	20190622	A1	2019年4月26日
				KR	20190014542	A	2019年2月12日
				KR	102435599	B1	2022年8月29日
				US	2018126000	A1	2018年5月10日
				MY	194619	A	2022年12月7日
				PH	12018502539	A1	2019年9月30日
				MX	2018014927	A	2019年4月9日
				US	2022354959	A1	2022年11月10日
				AU	2021269433	A1	2021年12月16日
				PL	3464318	T3	2021年11月8日
				TW	201801749	A	2018年1月16日
				TWI	728118	B	2021年5月21日
				EP	3901162	A1	2021年10月27日
				SG	10202001787	QA	2020年4月29日
				WO	2017210471	A1	2017年12月7日
				ECSP	18094857	A	2019年1月31日
				BR	112018074922	A2	2019年3月12日
				BR	112018074922	B1	2022年10月25日
				KR	20220119529	A	2022年8月29日
				MX	2020012562	A	2021年2月9日
				DOP	2018000261	A	2018年12月31日
				IL	263214	A	2018年12月31日
				ZA	201808623	B	2019年8月28日
				CL	2018003406	A1	2019年2月15日
				SG	11201810678	WA	2018年12月28日
				UY	37269	A	2018年1月2日
				LT	3464318	T	2021年6月25日
				JP	2019524645	A	2019年9月5日
				JP	6843891	B2	2021年3月17日
				PT	3464318	T	2021年7月2日
				HUE	054804	T2	2021年9月28日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2022年7月)

10

20

30

40

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/073057

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		CO 2018012996 A2	2019年1月18日
		SI 3464318 T1	2021年7月30日
		HRP 20210924 T1	2021年9月3日
		MA 51586 A	2019年4月10日
		ES 2877548 T3	2021年11月17日
		EP 3464318 A1	2019年4月10日
		EP 3464318 B1	2021年4月21日
		AU 2017274442 A1	2018年12月13日
		AU 2017274442 B2	2021年8月19日
		US 2020338208 A1	2020年10月29日
		RS 62040 B1	2021年7月30日
		US 2019262465 A1	2019年8月29日
		US 10668167 B2	2020年6月2日
		CA 3025377 A1	2017年12月7日
WO 2021148003 A1	2021年7月29日	AU 2021210079 A1	2022年8月25日
		BR 112022014398 A2	2022年9月13日
		EP 4094779 A1	2022年11月30日
		TW 202140078 A	2021年11月1日
		JP 2023511163 A	2023年3月16日
		KR 20220130160 A	2022年9月26日
		CA 3168654 A1	2021年7月29日
US 2015056221 A1	2015年2月26日	UY 35712 A	2015年3月27日
		NZ 716612 A	2022年7月29日
		EA 201600190 A1	2016年8月31日
		AU 2014308920 A1	2016年3月3日
		AU 2014308920 B2	2020年2月6日
		EP 3036257 A1	2016年6月29日
		EP 3036257 B1	2019年10月16日
		US 2016251442 A1	2016年9月1日
		US 9688764 B2	2017年6月27日
		CL 2016000376 A1	2017年5月19日
		TW 201542592 A	2015年11月16日
		TWI 641620 B	2018年11月21日
		IL 243974 A0	2016年4月21日
		IL 243974 B	2018年6月28日
		PH 12016500349 B1	2016年5月16日
		JP 2020023511 A	2020年2月13日
		KR 20160036630 A	2016年4月4日
		KR 102343315 B1	2021年12月27日
		US 2018094066 A1	2018年4月5日
		US 10106616 B2	2018年10月23日
		SG 11201601211 TA	2016年3月30日
		HK 1220206 A1	2017年4月28日
		BR 112016003441 A2	2017年12月5日
		US 9302015 B2	2016年4月5日
		WO 2015026907 A1	2015年2月26日
		CA 2920369 A1	2015年2月26日
		CA 2920369 C	2023年3月14日
		JP 2016532703 A	2016年10月20日
		JP 6621412 B2	2019年12月18日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2022年7月)

10

20

30

40

50

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/073057

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
US	2019167804	A1	2019年6月6日	MX	2016002150	A	2016年6月28日
				MX	370787	B	2020年1月6日
				MY	179851	A	2020年11月18日
				US	2019241667	A1	2019年8月8日
				US	10683354	B2	2020年6月16日
US	2019167804	A1	2019年6月6日	LT	3658192	T	2021年7月12日
				CA	3082356	A1	2019年6月6日
				CL	2020001452	A1	2020年9月11日
				PT	3658192	T	2021年6月25日
				ZA	202003325	B	2021年7月28日
				UY	37991	A	2019年6月28日
				JP	2021054845	A	2021年4月8日
				SI	3658192	T1	2021年8月31日
				CL	2021001075	A1	2021年10月15日
				RS	61994	B1	2021年7月30日
				MA	49796	A	2020年6月3日
				KR	20200095477	A	2020年8月10日
				PE	20201286	A1	2020年11月24日
				JP	6813712	B2	2021年1月13日
				JP	2021501124	A	2021年1月14日
				AU	2018374634	A1	2020年5月28日
				US	2021015938	A1	2021年1月21日
				HRP	20210917	T1	2021年9月3日
				DK	3658192	T3	2021年6月21日
				PL	3658192	T3	2021年10月18日
				IL	274651	A	2020年6月30日
				IL	274651	B	2021年4月29日
				ECS*	20029001	A	2020年6月30日
				DOP	2020000116	A	2020年8月31日
				CO	2020006446	A2	2020年6月9日
				EP	3658192	A1	2020年6月3日
				EP	3658192	B1	2021年4月28日
				MX	2020005583	A	2020年11月25日
				ES	2877659	T3	2021年11月17日
				TW	201924723	A	2019年7月1日
				WO	2019106609	A1	2019年6月6日
				BR	112020010694	A2	2020年11月10日
				US	10772970	B2	2020年9月15日
				CR	20200239	A	2020年9月21日
				EP	3884962	A1	2021年9月29日
				RU	2020117698	A3	2022年1月4日
				HUE	054428	T2	2021年9月28日
				SG	11202004867	WA	2020年6月29日
US	2020164085	A1	2020年5月28日	US	11510993	B2	2022年11月29日
				US	2023099074	A1	2023年3月30日
				EP	3359194	A2	2018年8月15日
				EP	3359194	A4	2019年4月24日
				WO	2017062271	A2	2017年4月13日
WO	2020038454	A1	2020年2月27日	WO	2017062271	A3	2017年6月1日
				BR	112021002989	A2	2021年5月11日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2022年7月)

10

20

30

40

50

国际申请号

PCT/CN2023/073057

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		KR 20210049792 A	2021年5月6日
		AU 2019324403 A1	2021年1月28日
		CA 3105527 A1	2020年2月27日
		MX 2021001143 A	2021年4月12日
		EP 3808774 A1	2021年4月21日
		EP 3808774 A4	2021年8月18日
		JP 2021533792 A	2021年12月9日
		TW 202023612 A	2020年7月1日
		US 2021238294 A1	2021年8月5日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2022年7月)

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 K	39/395	L
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	7/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	31/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	7/06	
A 6 1 K	31/58	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 K	47/68	(2017.01)	A 6 1 P	31/06	
A 6 1 K	47/65	(2017.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 K	47/60	(2017.01)	A 6 1 K	31/58	
A 6 1 K	9/12	(2006.01)	A 6 1 K	47/68	
C 1 2 N	15/13	(2006.01)	A 6 1 K	47/65	
C 1 2 P	21/08	(2006.01)	A 6 1 K	47/60	
			A 6 1 K	9/12	
			C 1 2 N	15/13	
			C 1 2 P	21/08	

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

I C I N E C O . , L T D .

中華人民共和國 2 0 1 2 0 3 上海市浦東新区自由貿易試驗区金科路 3 7 2 8 号 1 4 幢 4 層
Floor 4, No. 14 Building, No. 3728 Jinke Road, Free Trade Pilot Zone, Pudong New Area, Shanghai
201203, China

(71)出願人 516174219

江蘇恒瑞医薬股▲ふん▼有限公司

中華人民共和國 2 2 2 0 4 7 江蘇省連雲港市經濟技術開發区昆侖山路 7 号

(74)代理人 100145403

弁理士 山尾 憲人

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 任 文明

中華人民共和國 2 0 1 2 1 0 上海市浦東新区張江鎮海科路 1 2 8 8 号

(72)発明者 祝 令建

中華人民共和國 2 0 1 2 0 3 上海市浦東新区自由貿易試驗区金科路 3 7 2 8 号 1 4 幢 4 層

(72)発明者 陳 豪

中華人民共和國 2 0 1 2 1 0 上海市浦東新区張江鎮海科路 1 2 8 8 号

(72)発明者 唐 満平

中華人民共和國 2 0 1 2 1 0 上海市浦東新区張江鎮海科路 1 2 8 8 号

(72)発明者 林 源

中華人民共和国 201210 上海市浦東新区張江鎮海科路 1288 号
(72)發明者 周 彩紅
中華人民共和国 201210 上海市浦東新区張江鎮海科路 1288 号
(72)發明者 黄 建
中華人民共和国 201203 上海市浦東新区自由貿易試驗区金科路 3728 号 14 幢 4 層
(72)發明者 廖 成
中華人民共和国 201210 上海市浦東新区張江鎮海科路 1288 号
F ターム (参考) 4B064 AG27 CA19 CC24 CE12 DA01
4C076 AA24 CC04 CC07 CC10 CC14 CC15 CC16 CC17 CC18 EE23
EE41 EE59 FF34
4C085 AA13 AA14 AA16 AA25 BB36 BB41 BB43 CC23 DD62 EE01
4C086 AA01 AA03 DA12 MA01 MA04 MA13 NA10 NA14 ZA33 ZA34
ZA55 ZA59 ZA66 ZA81 ZA89 ZA96 ZB08 ZB11 ZB13 ZB35
4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 BA72 DA76 EA22 FA72 FA74