(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-529506
(P2024-529506A)
(43)公表日　令和6年8月6日(2024.8.6)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07K	*16/18 (2006.01)*	C07K	16/18	ZNA	4C076
A61K	*47/68 (2017.01)*	A61K	47/68		4C085
A61P	*35/00 (2006.01)*	A61P	35/00		4C086
A61K	*39/395 (2006.01)*	A61K	39/395	D	4H045
A61K	*31/4745 (2006.01)*	A61K	39/395	E	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全198頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-505498(P2024-505498)
(86)(22)出願日　令和4年7月28日(2022.7.28)
(85)翻訳文提出日　令和6年3月29日(2024.3.29)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/038720
(87)国際公開番号　WO2023/009751
(87)国際公開日　令和5年2月2日(2023.2.2)
(31)優先権主張番号　63/227,666
(32)優先日　令和3年7月30日(2021.7.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/322,914
(32)優先日　令和4年3月23日(2022.3.23)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/344,932
最終頁に続く

(71)出願人　520355792
アール．ピー．シェーラー テクノロジーズ，エルエルシー
アメリカ合衆国 ネバダ州 ８９７０３，カーソン シティ，ノース カリー スト リート １１２
(74)代理人　110002860
弁理士法人秀和特許事務所
(72)発明者　ヨー，ドミニク
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４５２０ コンコード パイン クリーク ウェイ １２４３ アパートメント ディー
(72)発明者　ボーゾン，マキシーン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４５４７ ハーキュリーズ パーク ストリート
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ネクチン－４に特異的な抗体および抗体複合体、並びにそれらの使用方法

(57)【要約】
本開示は、ネクチン－４に特異的な抗体、および、そのような抗体を含む抗体複合体、例えば抗体薬物複合体（ＡＤＣ）、を提供する。本開示は、そのような抗体および抗体複合体の製造法、並びに、そのような抗体および抗体複合体の使用法も包含する。また、本開示の抗体および抗体複合体を含む組成物も提供され、場合によっては、医薬組成物が含まれる。ある態様では、本開示の抗体または抗体複合体の治療有効量を、細胞増殖性疾患を有する個体に投与することを含む、前記ＡＤＣを使用する方法が提供される。

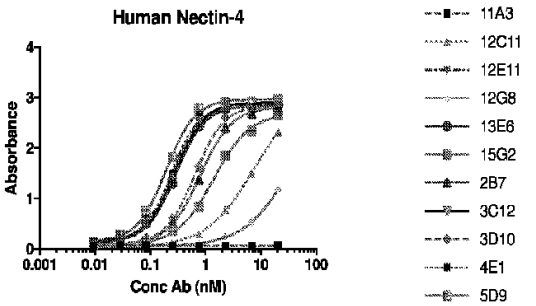
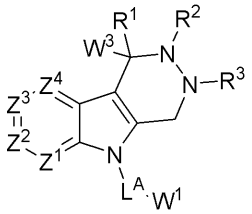


FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の複合体であって、
【化１】



（Ｉ）
式中、
Z^1、Z^2、Z^3、およびZ^4はそれぞれ、互いに独立して、CR^4、Ｎ、および$C-L^B-W^2$から選択され；
R^1は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択され；
R^2およびR^3はそれぞれ、互いに独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択され、または、R^2およびR^3は、所望により、環状に繋がって５員もしくは６員のヘテロシクリルを形成しており；
それぞれのR^4は、互いに独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択され；
L^Aは第１リンカーであり；
L^Bは第２リンカーであり；
W^1は第１薬剤であり；
W^2は第２薬剤であり；
W^3は抗ネクチン－４抗体である、
式（Ｉ）の複合体。
【請求項２】
Z^1がCR^4である、請求項１に記載の複合体。
【請求項３】
Z^1がＮである、請求項１に記載の複合体。
【請求項４】
Z^3がCR^4である、請求項１に記載の複合体。
【請求項５】
Z^3が$C-L^B-W^2$である、請求項１に記載の複合体。
【請求項６】
L^Aが以下を含み：

－（Ｔ^{1}－Ｖ^{1}）$_{a}$－（Ｔ^{2}－Ｖ^{2}）$_{b}$－（Ｔ^{3}－Ｖ^{3}）$_{c}$－（Ｔ^{4}－Ｖ^{4}）$_{d}$－（Ｔ^{5}－Ｖ^{5}）$_{e}$－（Ｔ^{6}－Ｖ^{6}）$_{f}$－、

式中、

ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、およびｆはそれぞれ、互いに独立して、０または１であり；

Ｔ^{1}、Ｔ^{2}、Ｔ^{3}、Ｔ^{4}、Ｔ^{5}、およびＴ^{6}はそれぞれ、互いに独立して、共有結合、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$）アルキル、置換（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$）アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリル、（ＥＤＡ）$_{w}$、（ＰＥＧ）$_{n}$、（ＡＡ）$_{p}$、－（ＣＲ^{13}ＯＨ）$_{x}$－、４－アミノ－ピペリジン（４ＡＰ）、メタ－アミノ－ベンジルオキシ（ＭＡＢＯ）、メタ－アミノ－ベンジルオキシカルボニル（ＭＡＢＣ）、パラ－アミノ－ベンジルオキシ（ＰＡＢＯ）、パラ－アミノ－ベンジルオキシカルボニル（ＰＡＢＣ）、パラ－アミノベンジル（ＰＡＢ）、パラ－アミノ－ベンジルアミノ（ＰＡＢＡ）、パラ－アミノ－フェニル（ＰＡＰ）、パラ－ヒドロキシ－フェニル（ＰＨＰ）、アセタール基、ヒドラジン、ジスルフィド、およびエステルから選択され、ＥＤＡはエチレンジアミン部分であり、ＰＥＧはポリエチレングリコールであり、ＡＡはアミノ酸残基またはアミノ酸類似体であり、それぞれのｗは１～２０の整数であり、それぞれのｎは１～３０の整数であり、それぞれのｐは１～２０の整数であり、それぞれのｘは１～１２の整数であり；

Ｖ^{1}、Ｖ^{2}、Ｖ^{3}、Ｖ^{4}、Ｖ^{5}、およびＶ^{6}はそれぞれ、互いに独立して、共有結合、－ＣＯ－、－ＮＲ^{15}－、－ＮＲ^{15}（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$－、－ＮＲ^{15}（Ｃ$_{6}$Ｈ$_{4}$）－、－ＣＯＮＲ^{15}－、－ＮＲ^{15}ＣＯ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{15}－、－ＮＲ^{15}ＳＯ$_{2}$－、および－Ｐ（Ｏ）ＯＨ－からなる群から選択され、それぞれのｑは１～６の整数であり；

それぞれのＲ^{13}は、互いに独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、および置換アリールから選択され；

それぞれのＲ^{15}は、互いに独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される、請求項１～５のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項７】

Ｔ^{1}、Ｔ^{2}、Ｔ^{3}、Ｔ^{4}、Ｔ^{5}、およびＴ^{6}がそれぞれ、所望により、グリコシドで置換されている、請求項６に記載の複合体。

【請求項８】

ＭＡＢＯ、ＭＡＢＣ、ＰＡＢＯ、ＰＡＢＣ、ＰＡＢ、ＰＡＢＡ、ＰＡＰ、およびＰＨＰがそれぞれ、所望により、グリコシドで置換されている、請求項６に記載の複合体。

【請求項９】

前記グリコシドが、グルクロニド、ガラクトシド、グルコシド、マンノシド、フコシド、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ、およびＯ－ＧａｌＮＡｃから選択される、請求項７～８のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項１０】

Ｔ^{1}が（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{1}が－ＣＯ－であり；

Ｔ^{2}がアミノ酸類似体であり、Ｖ^{2}が－ＮＨ－であり；

Ｔ^{3}が（ＰＥＧ）$_{n}$であり、Ｖ^{3}が－ＣＯ－であり；

Ｔ^{4}がＡＡであり、Ｖ^{4}が存在せず；

Ｔ^{5}がＰＡＢＣであり、Ｖ^{5}が存在せず；

ｆが０である；または、

Ｔ^{1}が（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{1}が－ＣＯＮＨ－であり；

Ｔ^{2}が（ＰＥＧ）$_{n}$であり、Ｖ^{2}が－ＣＯ－であり；

Ｔ^{3}がＡＡであり、Ｖ^{3}が存在せず；

Ｔ^{4}がＰＡＢＣであり、Ｖ^{4}が存在せず；

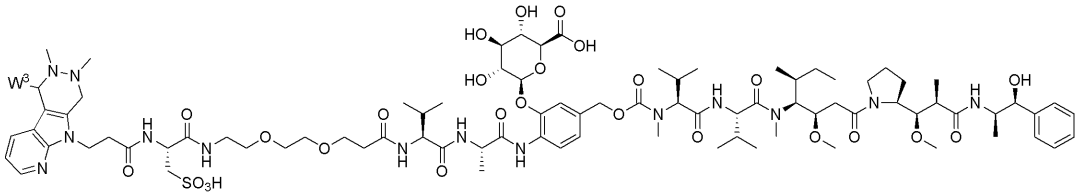
ｅおよびｆがそれぞれ０である；または、
Ｔ[1]が（Ｃ[1]～Ｃ[12]）アルキルであり、Ｖ[1]が－ＣＯＮＨ－であり；
Ｔ[2]が置換（Ｃ[1]～Ｃ[12]）アルキルであり、Ｖ[2]が－ＣＯ－であり；
Ｔ[3]がＡＡであり、Ｖ[3]が存在せず；
Ｔ[4]がＰＡＢＣであり、Ｖ[4]が存在せず；
ｅおよびｆがそれぞれ０である、
請求項６～９のいずれか一項に記載の複合体。
【請求項１１】
Ｌ[B]が以下を含み：
－（Ｔ[7]－Ｖ[7]）[g]－（Ｔ[8]－Ｖ[8]）[h]－（Ｔ[9]－Ｖ[9]）[i]－（Ｔ[10]－Ｖ[10]）[j]－（Ｔ[11]－Ｖ[11]）[k]－（Ｔ[12]－Ｖ[12]）[l]－（Ｔ[13]－Ｖ[13]）[m]－、
式中、
ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、１、およびｍはそれぞれ、互いに独立して、０または１であり；
Ｔ[7]、Ｔ[8]、Ｔ[9]、Ｔ[10]、Ｔ[11]、Ｔ[12]、およびＴ[13]はそれぞれ、互いに独立して、共有結合、（Ｃ[1]～Ｃ[12]）アルキル、置換（Ｃ[1]～Ｃ[12]）アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、（ＥＤＡ）[w]、（ＰＥＧ）[n]、（ＡＡ）[p]、－（ＣＲ[13]ＯＨ）[x]－、４－アミノ－ピペリジン（４ＡＰ）、メタ－アミノ－ベンジルオキシ（ＭＡＢＯ）、メタ－アミノ－ベンジルオキシカルボニル（ＭＡＢＣ）、パラ－アミノ－ベンジルオキシ（ＰＡＢＯ）、パラ－アミノ－ベンジルオキシカルボニル（ＰＡＢＣ）、パラ－アミノベンジル（ＰＡＢ）、パラ－アミノ－ベンジルアミノ（ＰＡＢＡ）、パラ－アミノ－フェニル（ＰＡＰ）、パラ－ヒドロキシ－フェニル（ＰＨＰ）、アセタール基、ヒドラジン、ジスルフィド、およびエステルから選択され、ＥＤＡはエチレンジアミン部分であり、ＰＥＧはポリエチレングリコールであり、ＡＡはアミノ酸残基またはアミノ酸類似体であり、それぞれのｗは１～２０の整数であり、それぞれのｎは１～３０の整数であり、それぞれのｐは１～２０の整数であり、それぞれのｘは１～１２の整数であり；
Ｖ[7]、Ｖ[8]、Ｖ[9]、Ｖ[10]、Ｖ[11]、Ｖ[12]、およびＶ[13]はそれぞれ、互いに独立して、共有結合、－ＣＯ－、－ＮＲ[15]－、－ＮＲ[15]（ＣＨ[2]）[q]－、－ＮＲ[15]（Ｃ[6]Ｈ[4]）－、－ＣＯＮＲ[15]－、－ＮＲ[15]ＣＯ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＳＯ[2]－、－ＳＯ[2]ＮＲ[15]－、－ＮＲ[15]ＳＯ[2]－、および－Ｐ（Ｏ）ＯＨ－からなる群から選択され、それぞれのｑは１～６の整数であり；
それぞれのＲ[13]は、互いに独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、および置換アリールから選択され；
それぞれのＲ[15]は、互いに独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される、請求項１～１０のいずれか一項に記載の複合体。
【請求項１２】
Ｔ[7]、Ｔ[8]、Ｔ[9]、Ｔ[10]、Ｔ[11]、Ｔ[12]、およびＴ[13]がそれぞれ、所望により、グリコシドで置換されている、請求項１１に記載の複合体。
【請求項１３】
ＭＡＢＯ、ＭＡＢＣ、ＰＡＢＯ、ＰＡＢＣ、ＰＡＢ、ＰＡＢＡ、ＰＡＰ、およびＰＨＰがそれぞれ、所望により、グリコシドで置換されている、請求項１１に記載の複合体。
【請求項１４】
前記グリコシドが、グルクロニド、ガラクトシド、グルコシド、マンノシド、フコシド、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ、およびＯ－ＧａｌＮＡｃから選択される、請求項１２～１３のいずれか一項に記載の複合体。
【請求項１５】

Ｔ^{7}が存在せず、Ｖ^{7}がＮＨＣＯであり；
Ｔ^{8}が（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{8}がＣＯＮＨであり；
Ｔ^{9}が（ＰＥＧ）$_{n}$であり、Ｖ^{9}がＣＯであり；
Ｔ^{10}がＡＡであり、Ｖ^{10}が存在せず；
Ｔ^{11}がＰＡＢＣであり、Ｖ^{11}が存在せず；
ｌおよびｍがそれぞれ０である；または、
Ｔ^{7}が存在せず、Ｖ^{7}がＮＨＣＯであり；
Ｔ^{8}が（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{8}がＣＯＮＨであり；
Ｔ^{9}が置換（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{9}がＣＯであり；
Ｔ^{10}がＡＡであり、Ｖ^{10}が存在せず；
Ｔ^{11}がＰＡＢＣであり、Ｖ^{11}が存在せず；
ｌおよびｍがそれぞれ０である、
請求項１１～１４のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項１６】

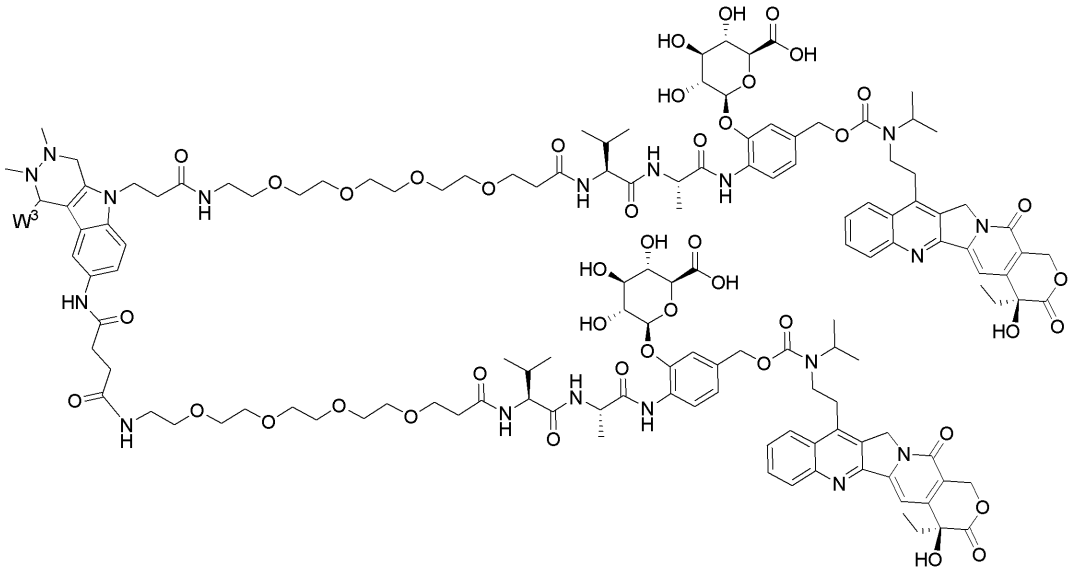
以下から選択される、請求項１～１５のいずれか一項に記載の複合体：

【化２】



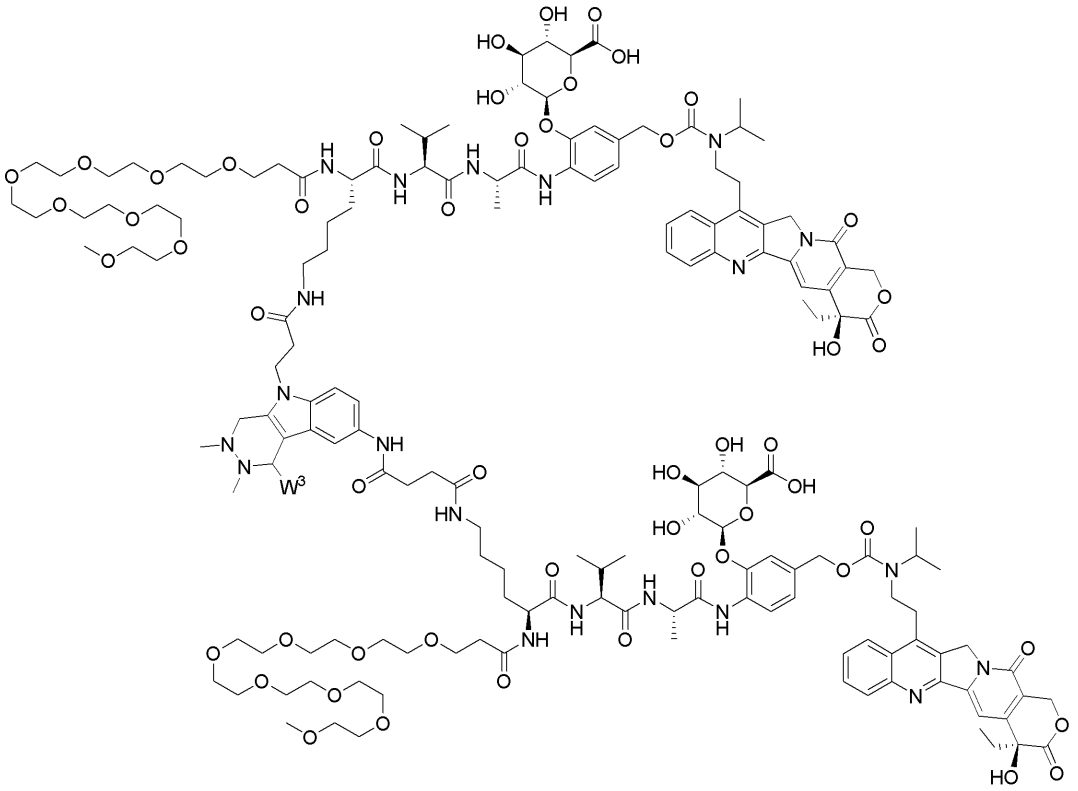
、

【化３】



、および

【化４】



。

【請求項１７】

前記抗ネクチン－４抗体がＩｇＧ１抗体である、請求項１～１６のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項１８】

前記抗ネクチン－４抗体がＩｇＧ１　κ抗体である、請求項１７に記載の複合体。

【請求項１９】

前記抗ネクチン－４抗体が式（ＩＩ）の配列を含み：

X^1（ｆＧｌｙ’）X^2 Z^2 X^3 Z^3（配列番号１２８）（ＩＩ）、

式中、

X^1は存在していても存在していなくてもよく、存在している場合、任意のアミノ酸とすることができ、ただし、前記配列が前記複合体のＮ末端にある場合、X^1は存在しており；

ｆＧｌｙ’は、前記第１リンカーまたは前記第２リンカーをそれぞれ介して前記第１薬剤または前記第２薬剤に連結しているアミノ酸残基であり；

X^2およびX^3はそれぞれ、互いに独立して、任意のアミノ酸であり；

Z^2はプロリン残基またはアラニン残基のいずれかであり；

Z^3は塩基性アミノ酸または脂肪族アミノ酸である、

請求項１～１８のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項２０】

前記配列がＬ（ｆＧｌｙ’）ＴＰＳＲ（配列番号２４６）である、請求項１９に記載の複合体。

【請求項２１】

Z^3がＲ、Ｋ、Ｈ、Ａ、Ｇ、Ｌ、Ｖ、Ｉ、およびＰから選択され；

X^1がＬ、Ｍ、Ｓ、およびＶから選択され；

X^2およびX^3がそれぞれ、互いに独立して、Ｓ、Ｔ、Ａ、Ｖ、Ｇ、およびＣから選択される、

請求項１９に記載の複合体。
【請求項２２】
前記配列が前記抗ネクチン－４抗体の重鎖定常領域のＣ末端に位置している、請求項１９～２１のいずれか一項に記載の複合体。
【請求項２３】
前記重鎖定常領域が式（ＩＩ）の配列を含み：
X^1（ｆＧｌｙ’）X^2 Z^2 X^3 Z^3（配列番号１２８）（ＩＩ）
式中、
X^1は存在していても存在していなくてもよく、存在している場合、任意のアミノ酸とすることができ、ただし、前記配列が前記複合体のＮ末端にある場合、X^1は存在しており；
ｆＧｌｙ’は、前記第１リンカーまたは前記第２リンカーをそれぞれ介して前記第１薬剤または前記第２薬剤に連結しているアミノ酸残基であり、
X^2およびX^3はそれぞれ、互いに独立して、任意のアミノ酸であり；
Z^2はプロリン残基またはアラニン残基のいずれかであり；
Z^3は塩基性アミノ酸または脂肪族アミノ酸であり、
前記配列はアミノ酸配列ＳＬＳＬＳＰＧ（配列番号２４７）のＣ末端側にある、
請求項２２に記載の複合体。
【請求項２４】
前記重鎖定常領域が配列ＳＰＧＳＬ（ｆＧｌｙ’）ＴＰＳＲＧＳ（配列番号１３０）を含む、請求項２３に記載の複合体。
【請求項２５】
Z^3がＲ、Ｋ、Ｈ、Ａ、Ｇ、Ｌ、Ｖ、Ｉ、およびＰから選択され；
X^1がＬ、Ｍ、Ｓ、およびＶから選択され；
X^2およびX^3がそれぞれ、互いに独立して、Ｓ、Ｔ、Ａ、Ｖ、Ｇ、およびＣから選択される、
請求項２３に記載の複合体。
【請求項２６】
前記抗ネクチン－４抗体の重鎖定常領域が、配列番号７０から選択される配列に記載のアミノ酸配列に対して、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％同一のアミノ酸配列を含み、配列ＬＣＴＰＳＲ（配列番号１０４）中のＣの代わりにｆＧｌｙ’残基を含む、請求項２２～２５のいずれか一項に記載の複合体。
【請求項２７】
前記抗ネクチン－４抗体の重鎖定常領域が、配列番号７１、７５、７９、および８３のうちのいずれか１つに記載のアミノ酸配列に対して、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％同一のアミノ酸配列を含み、配列ＬＣＴＰＳＲ（配列番号１０４）中のＣの代わりにｆＧｌｙ’残基を含む、請求項１９～２１のいずれか一項に記載の複合体。
【請求項２８】
前記抗ネクチン－４抗体の重鎖定常領域が、配列番号７２、７６、８０、および８４のうちのいずれか１つに記載のアミノ酸配列に対して、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％同一のアミノ酸配列を含み、配列ＬＣＴＰＳＲ（配列番号１０４）中のＣの代わりにｆＧｌｙ’残基を含む、請求項１９～２１のいずれか一項に記載の複合体。
【請求項２９】
前記抗ネクチン－４抗体の重鎖定常領域が、配列番号７３、７７、８１、および８５のうちのいずれか１つに記載のアミノ酸配列に対して、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％同一のアミノ酸配列を含み、配列ＬＣＴＰＳＲ（配列番号１０４）中

のＣの代わりにｆＧｌｙ’残基を含む、請求項１９～２１のいずれか一項に記載の複合体。
【請求項３０】
前記抗ネクチン－４抗体の重鎖定常領域が、配列番号７４、７８、８２、および８６のうちのいずれか１つに記載のアミノ酸配列に対して、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％同一のアミノ酸配列を含み、配列ＬＣＴＰＳＲ（配列番号１０４）中のＣの代わりにｆＧｌｙ’残基を含む、請求項１９～２１のいずれか一項に記載の複合体。
【請求項３１】
前記ｆＧｌｙ’残基が前記抗ネクチン－４抗体の軽鎖定常領域内に位置している、請求項１９～２１のいずれか一項に記載の複合体。
【請求項３２】
前記軽鎖定常領域が式（ＩＩ）の配列を含み：
X^1（ｆＧｌｙ’）X^2 Z^2 X^3 Z^3（配列番号１２８）（ＩＩ）、
式中、
X^1は存在していても存在していなくてもよく、存在している場合、任意のアミノ酸とすることができ、ただし、前記配列が前記複合体のＮ末端にある場合、X^1は存在しており；
ｆＧｌｙ’は前記リンカーを介して前記薬剤に連結しているアミノ酸残基であり；
X^2およびX^3はそれぞれ、互いに独立して、任意のアミノ酸であり；
Z^2はプロリン残基またはアラニン残基のいずれかであり；
Z^3は塩基性アミノ酸または脂肪族アミノ酸であり、
前記配列は、アミノ酸配列ＫＶＤＮＡＬ（配列番号１３２）のＣ末端側にあり、且つ／または、配列ＱＳＧＮＳＱ（配列番号１３３）のＮ末端側にある、
請求項３１に記載の複合体。
【請求項３３】
前記軽鎖定常領域が配列ＫＶＤＮＡＬ（ｆＧｌｙ’）ＴＰＳＲＱＳＧＮＳＱ（配列番号１３４）を含む、請求項３２に記載の複合体。
【請求項３４】
Z^3がＲ、Ｋ、Ｈ、Ａ、Ｇ、Ｌ、Ｖ、Ｉ、およびＰから選択され；
X^1がＬ、Ｍ、Ｓ、およびＶから選択され；
X^2およびX^3がそれぞれ、互いに独立して、Ｓ、Ｔ、Ａ、Ｖ、Ｇ、およびＣから選択される、
請求項３３に記載の複合体。
【請求項３５】
前記ｆＧｌｙ’残基が前記抗ネクチン－４抗体の重鎖ＣＨ１領域内に位置している、請求項１９～２１のいずれか一項に記載の複合体。
【請求項３６】
前記軽鎖定常領域が式（ＩＩ）の配列を含み：
X^1（ｆＧｌｙ’）X^2 Z^2 X^3 Z^3（配列番号１２８）（ＩＩ）
式中、
X^1は存在していても存在していなくてもよく、存在している場合、任意のアミノ酸とすることができ、ただし、前記配列が前記複合体のＮ末端にある場合、X^1は存在しており；
ｆＧｌｙ’は前記リンカーを介して前記薬剤に連結しているアミノ酸残基であり；
X^2およびX^3はそれぞれ、互いに独立して、任意のアミノ酸であり；
Z^2はプロリン残基またはアラニン残基のいずれかであり；
Z^3は塩基性アミノ酸または脂肪族アミノ酸であり、
前記配列は、アミノ酸配列ＳＷＮＳＧＡ（配列番号１３５）のＣ末端側にあり、且つ／または、アミノ酸配列ＧＶＨＴＦＰ（配列番号１３６）のＮ末端側にある、
請求項３５に記載の複合体。

【請求項３７】
前記重鎖ＣＨ１領域が配列ＳＷＮＳＧＡＬ（ｆＧｌｙ’）ＴＰＳＲＧＶＨＴＦＰ（配列番号１３７）を含む、請求項３６に記載の複合体。
【請求項３８】
Z^3がＲ、Ｋ、Ｈ、Ａ、Ｇ、Ｌ、Ｖ、Ｉ、およびＰから選択され；
X^1がＬ、Ｍ、Ｓ、およびＶから選択され；
X^2およびX^3がそれぞれ、互いに独立して、Ｓ、Ｔ、Ａ、Ｖ、Ｇ、およびＣから選択される、
請求項２９に記載の複合体。
【請求項３９】
前記ｆＧｌｙ’残基が前記抗ネクチン－４抗体の重鎖ＣＨ２領域内に位置している、請求項１９～２１のいずれか一項に記載の複合体。
【請求項４０】
前記ｆＧｌｙ’残基が前記抗ネクチン－４抗体の重鎖ＣＨ３領域内に位置している、請求項１９～２１のいずれか一項に記載の複合体。
【請求項４１】
前記抗ネクチン－４抗体が、ネクチン－４に対する結合において、以下を含む抗ネクチン－４抗体と競合する、請求項１～４０のいずれか一項に記載の複合体：
配列番号１～１７から選択される配列を有するＶＨ鎖の重鎖ＣＤＲ１～３（ＨＣＤＲ１～３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）鎖；および
配列番号１８～３１から選択される配列を有するＶＬ鎖の軽鎖ＣＤＲ１～３（ＬＣＤＲ１～３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）鎖。
【請求項４２】
前記抗ネクチン－４抗体が以下を含む、請求項１～４０のいずれか一項に記載の複合体：
配列番号１～１７から選択される配列を有するＶＨ鎖の重鎖ＣＤＲ１～３（ＨＣＤＲ１～３）を含むＶＨ鎖；および
配列番号１８～３１から選択される配列を有するＶＬ鎖の軽鎖ＣＤＲ１～３（ＬＣＤＲ１～３）を含むＶＬ鎖。
【請求項４３】
前記ネクチン－４に特異的に結合する抗体が以下を含む、請求項４２に記載の複合体：
配列番号１～１７から選択される配列を含むＶＨ鎖；および
配列番号１８～３１から選択される配列を含むＶＬ鎖。
【請求項４４】
前記ネクチン－４に特異的に結合する抗体が以下を含む、請求項４２に記載の複合体：
配列番号１～６から選択される配列を有するＶＨ鎖のＨＣＤＲ１～３を含むＶＨ鎖；および
配列番号１８～２３から選択される配列を有するＶＬ鎖のＬＣＤＲ１～３を含むＶＬ鎖。
【請求項４５】
前記ネクチン－４に特異的に結合する抗体が以下を含む、請求項４２に記載の複合体：
配列番号１～６から選択される配列を含むＶＨ鎖；および
配列番号１８～２３から選択される配列を含むＶＬ鎖。
【請求項４６】
前記ネクチン－４に特異的に結合する抗体が以下を含む、請求項４２に記載の複合体：
配列番号７～１３から選択される配列を有するＶＨ鎖のＨＣＤＲ１～３を含むＶＨ鎖；および
配列番号２４～２７から選択される配列を有するＶＬ鎖のＬＣＤＲ１～３を含むＶＬ鎖。
【請求項４７】

前記ネクチン－４に特異的に結合する抗体が以下を含む、請求項４２に記載の複合体：
配列番号７～１３から選択される配列を含むＶＨ鎖；および
配列番号２４～２７から選択される配列を含むＶＬ鎖。
【請求項４８】
前記ネクチン－４に特異的に結合する抗体が以下を含む、請求項４２に記載の複合体：
配列番号１４～１７から選択される配列を有するＶＨ鎖のＨＣＤＲ１～３を含むＶＨ鎖；および
配列番号２８～３１から選択される配列を有するＶＬ鎖のＬＣＤＲ１～３を含むＶＬ鎖。
【請求項４９】
前記ネクチン－４に特異的に結合する抗体が以下を含む、請求項４２に記載の複合体：
配列番号１４～１７から選択される配列を含むＶＨ鎖；および
配列番号２８～３１から選択される配列を含むＶＬ鎖。
【請求項５０】
前記ネクチン－４に特異的に結合する抗体が以下を含む、請求項４２に記載の複合体：
配列番号１～１７から選択される配列を有するＶＨ鎖のＨＣＤＲ１～３を含み、配列番号１～１７から選択される配列に記載のアミノ酸配列に対して８０％以上、８５％以上、９０％以上、９５％以上、９９％以上、または１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、抗ネクチン－４抗体のＶＨ鎖であって、前記抗ネクチン－４抗体のＶＨ鎖と、配列番号１～１７から選択される配列との間の任意のアミノ酸の差異が、前記ＣＤＲの外側の領域にある、抗ネクチン－４抗体のＶＨ鎖；および
配列番号１８～３１から選択される配列を有するＶＬ鎖のＬＣＤＲ１～３を含み、配列番号１８～３１から選択される配列に記載のアミノ酸配列に対して８０％以上、８５％以上、９０％以上、９５％以上、９９％以上、または１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、抗ネクチン－４抗体のＶＬ鎖であって、前記抗ネクチン－４抗体のＶＬ鎖と、配列番号１８～３１から選択される配列との間の任意のアミノ酸の差異が、前記ＣＤＲの外側の領域内にある、抗ネクチン－４抗体のＶＬ鎖。
【請求項５１】
前記抗ネクチン－４抗体が配列番号７０～８６のうちのいずれか１つに記載のアミノ酸配列を有する重鎖定常領域を含み、前記定常領域内の配列ＬＣＴＰＳＲに存在するＣがｆＧｌｙと置き換えられている、請求項４２～５０のいずれか一項に記載の複合体。
【請求項５２】
請求項１～５１のいずれか一項に記載の複合体；および
薬剤的に許容できる賦形剤、
を含む、医薬組成物。
【請求項５３】
請求項１～５１のいずれか一項に記載の複合体または請求項５２に記載の医薬組成物の有効量を対象に投与すること、
を含む、方法。
【請求項５４】
対象におけるがんを治療する方法であって、
請求項１～５１のいずれか一項に記載の複合体または請求項５２に記載の医薬組成物の治療有効量を前記対象に投与すること、を含み、
前記投与が前記対象におけるがんを治療するために有効なものである、
方法。
【請求項５５】
前記がんが卵巣がん、乳管癌、肺腺癌、および膵臓がんである、請求項５４に記載の方法。
【請求項５６】
前記がんがネクチン－４を発現するがん細胞を特徴とする、請求項５５に記載の方法。

【請求項５７】
前記複合体がネクチン－４に結合する、請求項５６に記載の方法。
【請求項５８】
対象における標的部位に薬剤を送達する方法であって、
請求項１～５１のいずれか一項に記載の複合体または請求項５２に記載の医薬組成物を前記対象に投与すること、を含み、
前記投与が、前記対象の前記標的部位において前記複合体から治療有効量の前記薬剤を放出するために有効なものである、
方法。
【請求項５９】
以下を含む、抗ネクチン－４抗体：
配列番号１～１７から選択される配列を有するＶＨ鎖の重鎖ＣＤＲ１～３（ＨＣＤＲ１～３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）鎖；および
配列番号１８～３１から選択される配列を有するＶＬ鎖の軽鎖ＣＤＲ１～３（ＬＣＤＲ１～３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）鎖。
【請求項６０】
以下を含む、請求項５９に記載の抗ネクチン－４抗体：
配列番号１～１７から選択される配列を含むＶＨ鎖；および
配列番号１８～３１から選択される配列を含むＶＬ鎖。
【請求項６１】
以下を含む、請求項５９に記載の抗ネクチン－４抗体：
配列番号１～６から選択される配列を有するＶＨ鎖のＨＣＤＲ１～３を含むＶＨ鎖；および
配列番号１８～２３から選択される配列を有するＶＬ鎖のＬＣＤＲ１～３を含むＶＬ鎖。
【請求項６２】
以下を含む、請求項５９に記載の抗ネクチン－４抗体：
配列番号１～６から選択される配列を含むＶＨ鎖；および
配列番号１８～２３から選択される配列を含むＶＬ鎖。
【請求項６３】
以下を含む、請求項５９に記載の抗ネクチン－４抗体：
配列番号７～１３から選択される配列を有するＶＨ鎖のＨＣＤＲ１～３を含むＶＨ鎖；および
配列番号２４～２７から選択される配列を有するＶＬ鎖のＬＣＤＲ１～３を含むＶＬ鎖。
【請求項６４】
以下を含む、請求項５９に記載の抗ネクチン－４抗体：
配列番号７～１３から選択される配列を含むＶＨ鎖；および
配列番号２４～２７から選択される配列を含むＶＬ鎖。
【請求項６５】
以下を含む、請求項５９に記載の抗ネクチン－４抗体：
配列番号１４～１７から選択される配列を有するＶＨ鎖のＨＣＤＲ１～３を含むＶＨ鎖；および
配列番号２８～３１から選択される配列を有するＶＬ鎖のＬＣＤＲ１～３を含むＶＬ鎖。
【請求項６６】
以下を含む、請求項５９に記載の抗ネクチン－４抗体：
配列番号１４～１７から選択される配列を含むＶＨ鎖；および
配列番号２８～３１から選択される配列を含むＶＬ鎖。
【請求項６７】

以下を含む、請求項５９に記載の抗ネクチン－４抗体：
配列番号１～１７から選択される配列を有するＶＨ鎖のＨＣＤＲ１～３を含み、配列番号１～１７から選択される配列に記載のアミノ酸配列に対して８０％以上、８５％以上、９０％以上、９５％以上、９９％以上、または１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、抗ネクチン－４抗体のＶＨ鎖であって、前記抗ネクチン－４抗体のＶＨ鎖と、配列番号１～１７から選択される配列との間の任意のアミノ酸の差異が、前記ＣＤＲの外側の領域にある、抗ネクチン－４抗体のＶＨ鎖；および
配列番号１８～３１から選択される配列を有するＶＬ鎖のＬＣＤＲ１～３を含み、配列番号１８～３１から選択される配列に記載のアミノ酸配列に対して８０％以上、８５％以上、９０％以上、９５％以上、９９％以上、または１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、抗ネクチン－４抗体のＶＬ鎖であって、前記抗ネクチン－４抗体のＶＬ鎖と、配列番号１８～３１から選択される配列との間の任意のアミノ酸の差異が、前記ＣＤＲの外側の領域内にある、抗ネクチン－４抗体のＶＬ鎖。
【請求項６８】
配列番号７０～８６のうちのいずれか１つに記載のアミノ酸配列を有する重鎖定常領域を含み、前記定常領域内の配列ＬＣＴＰＳＲに存在するＣがｆＧｌｙと置き換えられている、請求項５９～６７のいずれか一項に記載の抗ネクチン－４抗体。
【請求項６９】
請求項５９～６８のいずれか一項に記載の抗体；および
薬剤的に許容できる賦形剤、
を含む、医薬組成物。
【請求項７０】
請求項５９～６８のいずれか一項に記載の抗体または請求項６９に記載の医薬組成物の有効量を対象に投与すること、
を含む、方法。
【請求項７１】
対象におけるがんを治療する方法であって、
請求項５９～６８のいずれか一項に記載の抗体または請求項６９に記載の医薬組成物の治療有効量を前記対象に投与すること、を含み、
前記投与が前記対象におけるがんを治療するために有効なものである、
方法。
【請求項７２】
前記がんが卵巣がん、乳管癌、肺腺癌、および膵臓がんである、請求項７１に記載の方法。
【請求項７３】
前記がんがネクチン－４を発現するがん細胞を特徴とする、請求項７２に記載の方法。
【請求項７４】
前記複合体がネクチン－４に結合する、請求項７３に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０２１年７月３０日に出願された米国仮特許出願第６３／２２７，６６６号、２０２２年３月２３日に出願された米国仮特許出願第６３／３２２，９１４、および２０２２年５月２３日に出願された米国仮特許出願第６３／３４４，９３２号に基づく優先権の利益を主張するものであり、当該米国仮特許出願それぞれの開示は参照によって本明細書に援用されたものとする。
【背景技術】
【０００２】
タンパク質－低分子複合体分野の進歩は目覚ましく、臨床的に有益な薬剤が多く供給さ

れており、今後もより多くの薬剤の供給が見込まれる。タンパク質複合体治療薬はいくつかの利点を提供する可能性があり、例えば、特異性、機能の多様性、および比較的低いオフターゲット活性がもたらす結果として、副作用が少なくなることによる利点がある。タンパク質の化学修飾は、タンパク質複合体治療薬をより強力に、より安定に、あるいはより多様にすることで、これらの利点を拡大する場合がある。

【０００３】

タンパク質に対する翻訳後修飾を生成・操作するために、多くの標準的な化学的変換が一般的に使用されている。ある特定のアミノ酸の側鎖を選択的に修飾するために、多くの方法を利用することができる。例えば、カルボン酸側鎖（アスパラギン酸およびグルタミン酸）は、最初に水溶性カルボジイミド試薬で活性化し、その後にアミンと反応させることで、標的とする場合がある。同様に、リジンは、活性化エステルまたはイソチオシアネートの使用を通じて標的とすることが可能であり、システインチオールは、マレイミドおよびα－ハロ－カルボニルにより標的とすることが可能である。

【０００４】

化学的に変化させたタンパク質治療薬または試薬をつくり出すための１つの大きな障壁は、そのタンパク質を、生物学的に活性で均一な（ｈｏｍｏｇｅｎｏｕｓ）形態で生産することである。薬剤または検出可能な標識をポリペプチドにコンジュゲートすることは、制御困難であることで、結合している薬剤分子の数や化学的結合の位置が異なる、不均一な複合体混合物がもたらされることがある。場合によっては、ポリペプチド上の正確且つ選択的な化学結合形成を誘導する有機合成化学の手段を用いて、結合の場所、および／またはポリペプチドに結合した薬剤もしくは検出可能な標識を制御することが望ましい場合がある。

【０００５】

ネクチン－４（別名ネクチン細胞接着分子４）は、ネクチンファミリーのメンバーである。ネクチン－４は、Ｉ型膜貫通型タンパク質であり、ネクチン接着タンパク質ファミリーのメンバーである。ネクチン接着タンパク質ファミリーは、構造的に関連しており、それらの細胞外領域に、３つの保存された免疫グロブリン様ドメイン（Ｖ、Ｃ、およびＣ）を呈している。ネクチン－４は約５５ｋＤａの分子量を有し、細胞外ドメインの分子量は約３６ｋＤａである。

【０００６】

ネクチン－４は、ホモ二量体、またはネクチン－１とヘテロ二量体を形成することがある。ネクチン－４は、移動、増殖、分化、極性化、およびウイルスの侵入などの、いくつかの細胞活性を制御する。他のネクチンファミリーメンバーは成体組織で広く発現されるが、ネクチン－４は、主に胚および胎盤に限定される。さらに、ネクチン－４は、卵巣癌、乳管癌、肺腺癌、および膵臓がんなどの種々の固形腫瘍では過剰発現される。ネクチン－４は、転移関連タンパク質として浮上したが、疾患増悪および予後不良と関連している可能性がある。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００７】

本開示は、ネクチン－４に特異的な抗体、および、そのような抗体を含む抗体複合体（例えば抗体薬物複合体（ＡＤＣ））を提供する。本開示は、そのような抗体および抗体複合体の製造法、並びに、そのような抗体および抗体複合体の使用法も包含する。それぞれの実施形態を、以降の節でより詳細に説明する。また、本開示の抗体およびＡＤＣを含む組成物も提供され、場合によっては、医薬組成物が含まれる。ある態様では、本開示のＡＤＣの治療有効量を、細胞増殖性疾患を有する個体に投与することを含む、前記ＡＤＣを使用する方法が提供される。

【０００８】

配列の簡潔な説明

配列番号１～１７：本明細書で開示される抗体の重鎖。

【０００９】
配列番号１８～３１：本明細書で開示される抗体の軽鎖。
【００１０】
配列番号３２～６９：本明細書で開示される抗体の重鎖ＣＤＲおよび軽鎖ＣＤＲ。
【００１１】
配列番号７０～８６：本明細書で開示される抗体の重鎖定常領域。
【００１２】
配列番号８７および８８：ＩｇＧ１の重鎖および軽鎖。
【００１３】
配列番号８９～９３：異なるＩｇアイソタイプの重鎖定常領域。
【００１４】
配列番号９４～９８：異なるタイプおよび生物の軽鎖定常領域。
【００１５】
配列番号９９：ヒトネクチン－４タンパク質の配列。
【００１６】
配列番号１００～１０１：グリシン重合体を含む可動性リンカー。
【００１７】
配列番号１０２～１２６：ホルミルグリシン生成酵素（Ｆｏｒｍｙｌｇｌｙｃｉｎｅ Ｇｅｎｅｒａｔｉｎｇ Ｅｎｚｙｍｅ）（ＦＧＥ）による変換前のスルファターゼモチーフの例。
【００１８】
配列番号１２７～１２８および２４５～２４６：ＦＧＥによる変換後の、スルファターゼモチーフの例。
【００１９】
配列番号１２９：スルファターゼモチーフが挿入されている重鎖定常領域内のアミノ酸配列。
【００２０】
配列番号１３０～２４４：種々の免疫グロブリンの定常領域内の配列。
【図面の簡単な説明】
【００２１】
【図１】図１は、キメラ抗ネクチン－４抗体の、組換えヒトネクチン－４タンパク質への結合を示している。
【図２】図２は、キメラ抗ネクチン－４抗体の、組換えヒトネクチン－４タンパク質への結合を示している。
【図３】図３は、抗ネクチン－４抗体の、ヒトネクチンファミリーメンバーおよびヒトＮｅｃｌファミリーメンバーへの結合を示している。
【図４】図４は、１２Ｅ１１抗体クローンのバリアントの、ヒトネクチンファミリーメンバーおよびヒトＮｅｃｌファミリーメンバーへの結合を示している。
【図５】図５は、１２Ｅ１１抗体クローンのバリアントの、ヒトネクチンファミリーメンバーおよびヒトＮｅｃＩファミリーメンバーへの結合を示している。
【図６】図６は、ヒト化５Ｄ９バリアントの、ヒトネクチン－４への結合を示している。
【図７】図７は、ヒト化５Ｄ９バリアントの、ヒトネクチン－４への結合を示している。
【図８】図８は、ヒト化５Ｄ９バリアントの、ヒトネクチン－４への結合を示している。
【図９】図９は、ヒト化５Ｄ９バリアントの、ヒトネクチン－４への結合を示している。
【図１０】図１０は、インビトロにおける、キメラ抗ネクチン－４ＡＤＣまたはコントロールの、ヒトネクチン－４を過剰発現するＨＥＫ細胞に対する効力を示している。
【図１１】図１１は、インビトロにおける、キメラ抗ネクチン－４ＡＤＣまたはコントロールの、ヒトネクチン－４を過剰発現するＨＥＫ細胞に対する効力を示している。
【図１２】図１２は、インビトロにおける、キメラ抗ネクチン－４ＡＤＣまたはコントロールの、ヒトネクチン－４を過剰発現するＨＥＫ細胞に対する効力を示している。

【図１３】図１３は、インビトロにおける、キメラ抗ネクチン－４ＡＤＣまたはコントロールの、ヒトネクチン－４を過剰発現するＨＥＫ細胞に対する効力を示している。
【図１４】図１４は、インビトロにおける、ヒト化５Ｄ９バリアント抗ネクチン－４ＡＤＣまたはコントロールの、ヒトネクチン－４を過剰発現するＨＥＫ細胞に対する効力を示している。
【図１５】図１５は、インビトロにおける、ヒト化５Ｄ９バリアント抗ネクチン－４ＡＤＣまたはコントロールの、ＳＫ－ＢＲ－３細胞に対する効力を示している。
【図１６】図１６は、インビトロにおける、ヒト化５Ｄ９バリアント抗ネクチン－４ＡＤＣまたはコントロールの、ＭＤＡ－ＭＢ－４６８細胞に対する効力を示している。
【図１７】図１７は、インビトロにおける、ヒト化５Ｄ９バリアント抗ネクチン－４ＡＤＣまたはコントロールの、ヒトネクチン－４を過剰発現するＨＥＫ細胞に対する効力を示している。
【図１８】図１８は、インビトロにおける、ヒト化５Ｄ９バリアント抗ネクチン－４ＡＤＣまたはコントロールの、ＳＫ－ＢＲ－３細胞に対する効力を示している。
【図１９】図１９　インビトロにおける、ヒト化５Ｄ９バリアント抗ネクチン－４ＡＤＣまたはコントロールの、ＭＤＡ－ＭＢ－４６８細胞に対する効力。
【図２０】図２０は、インビトロにおける、ヒト化５Ｄ９バリアント抗ネクチン－４ＡＤＣまたはコントロールの、ヒトネクチン－４を過剰発現するＨＥＫ細胞に対する効力を示している。
【図２１】図２１は、インビトロにおける、ヒト化５Ｄ９バリアント抗ネクチン－４ＡＤＣまたはコントロールの、ＳＫ－ＢＲ－３細胞に対する効力を示している。
【図２２】図２２は、インビトロにおける、ヒト化５Ｄ９バリアント抗ネクチン－４ＡＤＣまたはコントロールの、ＭＤＡ－ＭＢ－４６８細胞に対する効力を示している。
【図２３】図２３は、インビトロにおける、ヒト化５Ｄ９バリアント抗ネクチン－４ＡＤＣまたはコントロールの、ヒトネクチン－４を過剰発現するＨＥＫ細胞に対する効力を示している。
【図２４】図２４は、インビトロにおける、ヒト化５Ｄ９バリアント抗ネクチン－４ＡＤＣまたはコントロールの、ＳＫ－ＢＲ－３細胞に対する効力を示している。
【図２５】図２５は、インビトロにおける、ヒト化５Ｄ９バリアント抗ネクチン－４ＡＤＣまたはコントロールの、ＭＤＡ－ＭＢ－４６８細胞に対する効力を示している。
【図２６】図２６は、インビトロにおける、ヒト化５Ｄ９バリアント抗ネクチン－４ＡＤＣまたはコントロールの、ヒトネクチン－４を過剰発現するＨＥＫ細胞に対する効力を示している。
【図２７】図２７は、インビトロにおける、ｈ５Ｄ９バリアント抗ネクチン－４ＡＤＣまたはコントロールの、ＳＫ－ＢＲ－３細胞に対する効力を示している。
【図２８】図２８は、インビトロにおける、ヒト化５Ｄ９バリアント抗ネクチン－４ＡＤＣまたはコントロールの、ＭＤＡ－ＭＢ－４６８細胞に対する効力を示している。
【図２９】図２９は、インビボにおける、化合物２０にコンジュゲートした、二重タグ付きアルデヒドタグ付きエンホルツマブ抗体の、ＮＣＩ－Ｈ１７８１ゼノグラフトモデルに対する効力を示している。
【図３０Ａ】図３０Ａは、アルデヒドタグ付きＩｇポリペプチドを作製するための修飾部位候補を示す、部位マップを示している。上側の配列は、ＩｇＧ１軽鎖ポリペプチドの保存領域のアミノ酸配列（配列番号８７）であり、Ｉｇ軽鎖内の修飾部位候補を示しており；下側の配列は、Ｉｇ重鎖ポリペプチドの保存領域のアミノ酸配列（配列番号８８）（ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＡＡＧ００９０９）であり、Ｉｇ重鎖内の修飾部位候補を示している。重鎖および軽鎖のナンバリングは、完全長の重鎖および軽鎖に基づいたものである。
【図３０Ｂ】図３０Ｂは、免疫グロブリン重鎖内のアルデヒドタグを供与可能な修飾部位を示している、ＩｇＧ１のヒト免疫グロブリン重鎖定常領域（配列番号８９；ＧｅｎＢａｎｋ　Ｐ０１８５７．１）、ＩｇＧ２のヒト免疫グロブリン重鎖定常領域（配列番号９０；ＧｅｎＢａｎｋ　Ｐ０１８５９．２）、ＩｇＧ３のヒト免疫グロブリン重鎖定常領域（

配列番号９１；ＧｅｎＢａｎｋ　Ｐ０１８６０．２）、ＩｇＧ４のヒト免疫グロブリン重鎖定常領域（配列番号９２；ＧｅｎＢａｎｋ　ＡＡＢ５９３９４．１）、およびＩｇＡのヒト免疫グロブリン重鎖定常領域（配列番号９３；ＧｅｎＢａｎｋ　ＡＡＡＴ７４０７０）のアラインメントを示している。重鎖および軽鎖のナンバリングは、完全な重鎖および軽鎖に基づいたものである。

【図３０Ｃ】図３０Ｃは、免疫グロブリン軽鎖内のアルデヒドタグを供与可能な修飾部位を示している、免疫グロブリン軽鎖定常領域のアラインメントを示している。配列１＝ヒトκ軽鎖定常領域；ＧｅｎＢａｎｋ　ＣＡＡ７５０３１．１；配列番号９４。配列２＝ヒトκ軽鎖定常領域；ＧｅｎＢａｎｋ　ＢＡＣ０１６８．１；配列番号９５。配列３＝ヒトλ軽鎖定常領域；ＧｅｎＢａｎｋ　ＣＡＡ７５０３３；配列番号９６。配列４＝ハツカネズミ（Ｍｕｓ　ｍｕｓｃｕｌｕｓ）軽鎖定常領域；ＧｅｎＢａｎｋ　ＡＡＢ０９７１０．１；配列番号９７。配列５＝ドブネズミ（Ｒａｔｔｕｓ　ｎｏｒｖｅｇｉｃｕｓ）軽鎖定常領域；ＧｅｎＢａｎｋ　ＡＡＤ１０１３３；配列番号９８。

【図３０Ｄ】図３０Ｄは、免疫グロブリン軽鎖内のアルデヒドタグを供与可能な修飾部位を示している、免疫グロブリン軽鎖定常領域のアラインメントを示している。配列１＝ヒトκ軽鎖定常領域；ＧｅｎＢａｎｋ　ＣＡＡ７５０３１．１；配列番号５２。配列２＝ヒトκ軽鎖定常領域；ＧｅｎＢａｎｋ　ＢＡＣ０１６８．１；配列番号５３。配列３＝ヒトλ軽鎖定常領域；ＧｅｎＢａｎｋ　ＣＡＡ７５０３３；配列番号５４。配列４＝ハツカネズミ（Ｍｕｓ　ｍｕｓｃｕｌｕｓ）軽鎖定常領域；ＧｅｎＢａｎｋ　ＡＡＢ０９７１０．１；配列番号５５。配列５＝ドブネズミ（Ｒａｔｔｕｓ　ｎｏｒｖｅｇｉｃｕｓ）軽鎖定常領域；ＧｅｎＢａｎｋ　ＡＡＤ１０１３３；配列番号５６。

【図３１】図３１は、列挙された２．５ｍｇ／ｋｇまたは７．５ｍｇ／ｋｇ抗ネクチン－４ＡＤＣが０日目に単回静脈内投与された、ＮＣＩ－Ｈ１７８１ゼノグラフト試験のグラフを示している。ＶＨ４／ＶＬ１化合物８（ＲＥＤ－６０１）およびＶＨ４／ＶＬ５化合物８は共に内部９１Ｎタグを使用しており、パドセブと比較して半分のペイロードドーズ（ｐａｙｌｏａｄ　ｄｏｓｅ）を送達する。アイソタイプコントロールＡＤＣが最小の活性を有した。

【図３２】図３２は、列挙された２．５ｍｇ／ｋｇまたは７．５ｍｇ／ｋｇ抗ネクチン－４ＡＤＣまたはアイソタイプＡＤＣが０日目に単回静脈内投与された、ＮＣＩ－Ｈ１７８１ゼノグラフト試験のグラフを示している。ＶＨ４／ＶＬ１化合物２５（ＲＥＤ－６９４）を、９１Ｎタグを用いてＤＡＲ４型に、および、９１Ｎ／１１６Ｅ二重タグ組み合わせを用いてＤＡＲ８型に、作製した。パドセブ（ジェネリック）を比較対象として含めた。アイソタイプコントロール化合物２５ＡＤＣが最小の活性を有した。

【図３３】図３３は、列挙された２．５ｍｇ／ｋｇまたは７．５ｍｇ／ｋｇ抗ネクチン－４ＡＤＣまたはアイソタイプＡＤＣが０日目に単回静脈内投与された、ＮＣＩ－Ｈ１７８１ゼノグラフト試験のグラフを示している。ＶＨ４／ＶＬ５化合物２５（ＲＥＤ－６９４）を、９１Ｎタグを用いてＤＡＲ４型に、および、９１Ｎ／１１６Ｅ二重タグ組み合わせを用いてＤＡＲ８型に、作製した。パドセブ（ジェネリック）を比較対象として含めた。アイソタイプコントロール化合物２５ＡＤＣが最小の活性を有した。

【図３４】図３４．　化合物８にコンジュゲートした二重タグ付きネクチン－４　ＶＨ４／ＶＬ１抗体は、ＰＬＲＰにより測定された場合、ＤＡＲ３．７４となる。

【図３５】図３５．　化合物８にコンジュゲートした二重タグ付きネクチン－４　ＶＨ４／ＶＬ１抗体は、ＳＥＣにより測定された場合、９８．５％単量体である。

【図３６】図３６．　化合物８にコンジュゲートした二重タグ付きネクチン－４　ＶＨ４／ＶＬ５抗体は、ＰＬＲＰにより測定された場合、ＤＡＲ３．７３となる。

【図３７】図３７．　化合物８にコンジュゲートした二重タグ付きネクチン－４　ＶＨ４／ＶＬ５抗体は、ＳＥＣにより測定された場合、９８．０％単量体である。

【図３８】図３８．　化合物２５にコンジュゲートした二重タグ付きネクチン－４　ＶＨ４／ＶＬ１抗体は、ＰＬＲＰにより測定された場合、ＤＡＲ６．８９となる。

【図３９】図３９．　化合物２５にコンジュゲートした二重タグ付きネクチン－４　ＶＨ

４／ＶＬ１抗体は、ＳＥＣにより測定された場合、９８．７％単量体である。
【図４０】図４０．　化合物２５にコンジュゲートした二重タグ付きネクチン－４　ＶＨ４／ＶＬ５抗体は、ＰＬＲＰにより測定された場合、ＤＡＲ６．８６となる。
【図４１】図４１．　化合物２５にコンジュゲートした二重タグ付きネクチン－４　ＶＨ４／ＶＬ５抗体は、ＳＥＣにより測定された場合、９６．６％単量体である。
【図４２】図４２．　化合物２５にコンジュゲートした単一タグ付きネクチン－４　ＶＨ４／ＶＬ１抗体は、ＰＬＲＰにより測定された場合、ＤＡＲ３．１６となる。
【図４３】図４３．　化合物２５にコンジュゲートした単一タグ付きネクチン－４　ＶＨ４／ＶＬ１抗体は、ＳＥＣにより測定された場合、９７．２％単量体である。
【図４４】図４４．　化合物２５にコンジュゲートした単一タグ付きネクチン－４　ＶＨ４／ＶＬ５抗体は、ＰＬＲＰにより測定された場合、ＤＡＲ３．２５となる。
【図４５】図４５．　化合物２５にコンジュゲートした単一タグ付きネクチン－４　ＶＨ４／ＶＬ５抗体は、ＰＬＲＰにより測定された場合、ＤＡＲ３．２５となる。
【図４６】図４６．　ラット交差反応性ネクチン－４　ＡＤＣを反復投与されたラットにおける臨床所見。矢印は投与日を表している。化合物２５複合体を投与された動物に所見はなかったが、ベドチン投与群における臨床所見は１７日目において平均２．５となり、動物の死亡が極点に達した。
【図４７】図４７．　溶媒またはＡＤＣを反復投与されたラットにおける赤血球数。
【図４８】図４８．　溶媒またはＡＤＣを反復投与されたラットにおける好中球数。
【図４９】図４９．　溶媒またはＡＤＣを反復投与されたラットにおける網状赤血球数。
【図５０】図５０．　溶媒またはＡＤＣを反復投与されたラットにおけるリンパ球数。
【図５１】図５１．　溶媒またはＡＤＣを反復投与されたラットにおける血小板数。
【図５２】図５２．　溶媒またはＡＤＣを反復投与されたラットにおけるアラニンアミノトランスフェラーゼ数。
【図５３】図５３．　溶媒またはＡＤＣを反復投与されたラットにおけるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ数。
【図５４】図５４は、反復投与非ＧＬＰラット毒性研究＃２から得られた、ラット血漿試料のトキシコキネティクス分析を示している。この分析は投与レベルの確認を行っており、エンホルツマブベドチン複合体と比較した場合のエンホルツマブ化合物８複合体のインビボ安定性の改善を示している。

【発明を実施するための形態】
【００２２】
定義
「アルキル」は、１～１０個の炭素原子を有する一価飽和脂肪族ヒドロカルビル基を指し、例えば、１～６個の炭素原子、または１～５個の炭素原子、または１～４個の炭素原子、または１～３個の炭素原子などを有する。この用語は、例として、メチル（CH_3－）、エチル（CH_3CH_2－）、ｎ－プロピル（$CH_3CH_2CH_2$－）、イソプロピル（$(CH_3)_2CH$－）、ｎ－ブチル（$CH_3CH_2CH_2CH_2$－）、イソブチル（$(CH_3)_2CHCH_2$－）、ｓｅｃ－ブチル（$(CH_3)(CH_3CH_2)CH$－）、ｔ－ブチル（$(CH_3)_3C$－）、ｎ－ペンチル（$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2$－）、およびネオペンチル（$(CH_3)_3CCH_2$－）などの、直鎖状および分岐鎖状のヒドロカルビル基を包含する。
【００２３】
「置換アルキル」という用語は、本明細書で定義されるようなアルキル基であって、アルキル鎖内の１または複数の炭素原子（C_1炭素原子を除く）が、所望により、－Ｏ－、－Ｎ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）$_n$－（ここで、ｎは０～２である）、－ＮＲ－（ここで、Ｒは水素またはアルキルである）などのヘテロ原子と置き換わっており、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケ

ト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－アリール、－SO_2－ヘテロアリール、および－NR^aR^bからなる群から選択される１～５個の置換基を有し、Ｒ’およびＲ”は、同じであっても異なっていてもよく、水素、所望により置換されたアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルから選択される、アルキル基を指す。

【００２４】

「アルキレン」は、好ましくは１～６個、より好ましくは１～３個の炭素原子を有し、直鎖状または分岐鎖状のいずれかであり、所望により、－Ｏ－、－NR^{10}－、－$NR^{10}C$（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）NR^{10}－などから選択される１または複数の基に割り込まれている、二価脂肪族ヒドロカルビル基を指す。この用語は、例として、メチレン（－CH_2－）、エチレン（－CH_2CH_2－）、ｎ－プロピレン（－$CH_2CH_2CH_2$－）、イソ－プロピレン（－CH_2CH（CH_3）－）、（－Ｃ（CH_3）$_2CH_2CH_2$－）、（－Ｃ（CH_3）$_2CH_2C$（Ｏ）－）、（－Ｃ（CH_3）$_2CH_2C$（Ｏ）ＮＨ－）、（－ＣＨ（CH_3）CH_2－）などを包含する。

【００２５】

「置換アルキレン」は、１～３個の水素が、下記の「置換された」の定義における炭素に関して記載されるような置換基と置き換わっている、アルキレン基を指す。

【００２６】

「アルカン」という用語は、本明細書で定義されるようなアルキル基およびアルキレン基を指す。

【００２７】

「アルキルアミノアルキル」、「アルキルアミノアルケニル」、および「アルキルアミノアルキニル」という用語は、Ｒ’が本明細書で定義されるようなアルキル基であり、Ｒ”が本明細書で定義されるようなアルキレン基、アルケニレン基、またはアルキニレン基である、Ｒ’ＮＨＲ”－基を指す。

【００２８】

「アルカリル」または「アラルキル」という用語は、アルキレン、置換アルキレン、およびアリールが本明細書で定義されたものである、－アルキレン－アリール基および－置換アルキレン－アリール基を指す。

【００２９】

「アルコキシ」は、アルキルが本明細書で定義されるようなものである、－Ｏ－アルキル基を指す。アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソプロポキシ、ｎ－ブトキシ、ｔ－ブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｎ－ペントキシなどが挙げられる。「アルコキシ」という用語はまた、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、およびアルキニルが本明細書で定義されるようなものである、アルケニル－Ｏ－基、シクロアルキル－Ｏ－基、シクロアルケニル－Ｏ－基、およびアルキニル－Ｏ－基も指す。

【００３０】

「置換アルコキシ」という用語は、置換アルキル、置換アルケニル、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル、および置換アルキニルが本明細書で定義されるようなものである、置換アルキル－Ｏ－基、置換アルケニル－Ｏ－基、置換シクロアルキル－Ｏ－基、置換シクロアルケニル－Ｏ－基、および置換アルキニル－Ｏ－基を指す。

【００３１】

「アルコキシアミノ」という用語は、アルコキシが本明細書で定義されたものである、－ＮＨ－アルコキシ基を指す。

【００３２】

「ハロアルコキシ」という用語は、アルキル－Ｏ－基において、このアルキル基上の１または複数の水素原子がハロ基と置き換わっているものを指し、例としては、トリフルオロメトキシ基などの基が挙げられる。

【００３３】

「ハロアルキル」という用語は、上記のような置換アルキル基において、このアルキル基上の１または複数の水素原子がハロ基と置き換わっているものを指す。このような基の例としては、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロエチルなどのフルオロアルキル基が挙げられるが、これらに限定はされない。

【００３４】

「アルキルアルコキシ」という用語は、アルキル、置換アルキル、アルキレン、および置換アルキレンが本明細書で定義されるようなものである、－アルキレン－Ｏ－アルキル基、アルキレン－Ｏ－置換アルキル基、置換アルキレン－Ｏ－アルキル基、および置換アルキレン－Ｏ－置換アルキル基を指す。

【００３５】

「アルキルチオアルコキシ」という用語は、アルキル、置換アルキル、アルキレン、および置換アルキレンが本明細書で定義されるようなものである、－アルキレン－Ｓ－アルキル基、アルキレン－Ｓ－置換アルキル基、置換アルキレン－Ｓ－アルキル基、および置換アルキレン－Ｓ－置換アルキル基を指す。

【００３６】

「アルケニル」は、２～６個の炭素原子、好ましくは２～４個の炭素原子を有し、少なくとも１個、好ましくは１～２個の二重結合不飽和部位を有する、直鎖状または分岐鎖状のヒドロカルビル基を指す。この用語は、例として、ビビニル、アリル、およびブタ－３－エン－１－イルを包含する。シス異性体およびトランス異性体、並びにこれらの異性体の混合物も、この用語に包含される。

【００３７】

「置換アルケニル」という用語は、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリール、および－SO_2－ヘテロアリールから選択される、１～５個の置換基、または１～３個の置換基を有する、本明細書で定義されるようなアルケニル基を指す。

【００３８】

「アルキニル」は、２～６個の炭素原子、好ましくは２～３個の炭素原子を有し、少なくとも１個、好ましくは１～２個の三重結合不飽和部位を有する、直鎖または分岐状の一価ヒドロカルビル基を指す。このようなアルキニル基の例としては、アセチレニル（－Ｃ≡ＣＨ）、およびプロパルギル（－CH_2Ｃ≡ＣＨ）が挙げられる。

【００３９】

「置換アルキニル」という用語は、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒ

ドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アリール、および－ＳＯ$_2$－ヘテロアリールから選択される、１～５個の置換基、または１～３個の置換基を有する、本明細書で定義されるようなアルキニル基を指す。

【００４０】

「アルキニルオキシ」は、アルキニルが本明細書で定義されるようなものである、－Ｏ－アルキニル基を指す。アルキニルオキシの例としては、エチニルオキシ、プロピニルオキシなどが挙げられる。

【００４１】

「アシル」は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルが本明細書で定義されるようなものである、Ｈ－Ｃ（Ｏ）－基、アルキル－Ｃ（Ｏ）－基、置換アルキル－Ｃ（Ｏ）－基、アルケニル－Ｃ（Ｏ）－基、置換アルケニル－Ｃ（Ｏ）－基、アルキニル－Ｃ（Ｏ）－基、置換アルキニル－Ｃ（Ｏ）－基、シクロアルキル－Ｃ（Ｏ）－基、置換シクロアルキル－Ｃ（Ｏ）－基、シクロアルケニル－Ｃ（Ｏ）－基、置換シクロアルケニル－Ｃ（Ｏ）－基、アリール－Ｃ（Ｏ）－基、置換アリール－Ｃ（Ｏ）－基、ヘテロアリール－Ｃ（Ｏ）－基、置換ヘテロアリール－Ｃ（Ｏ）－基、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－基、および置換ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－基を指す。例えば、アシルには、「アセチル」基ＣＨ$_3$Ｃ（Ｏ）－が含まれる。

【００４２】

「アシルアミノ」は、Ｒ^{20}が水素またはアルキルであり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルが本明細書で定義されるようなものである、－ＮＲ^{20}Ｃ（Ｏ）アルキル基、－ＮＲ^{20}Ｃ（Ｏ）置換アルキル基、ＮＲ^{20}Ｃ（Ｏ）シクロアルキル基、－ＮＲ^{20}Ｃ（Ｏ）置換シクロアルキル基、－ＮＲ^{20}Ｃ（Ｏ）シクロアルケニル基、－ＮＲ^{20}Ｃ（Ｏ）置換シクロアルケニル基、－ＮＲ^{20}Ｃ（Ｏ）アルケニル基、－ＮＲ^{20}Ｃ（Ｏ）置換アルケニル基、－ＮＲ^{20}Ｃ（Ｏ）アルキニル基、－ＮＲ^{20}Ｃ（Ｏ）置換アルキニル基、－ＮＲ^{20}Ｃ（Ｏ）アリール基、－ＮＲ^{20}Ｃ（Ｏ）置換アリール基、－ＮＲ^{20}Ｃ（Ｏ）ヘテロアリール基、－ＮＲ^{20}Ｃ（Ｏ）置換ヘテロアリール基、－ＮＲ^{20}Ｃ（Ｏ）ヘテロシクリル基、および－ＮＲ^{20}Ｃ（Ｏ）置換ヘテロシクリル基を指す。

【００４３】

「アミノカルボニル」または「アミノアシル」という用語は、Ｒ^{21}およびＲ^{22}が、互いに独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルからなる群から選択され、Ｒ^{21}およびＲ^{22}が、所望により、それらと結合している窒素と一緒になって、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリル基を形成しており、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルが、本明細書で定義されるようなものである、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{21}Ｒ^{22}基を指す。

【００４４】

「アミノカルボニルアミノ」は、Ｒ^{21}、Ｒ^{22}、およびＲ^{23}が、互いに独立して、水素、アルキル、アリール、もしくはシクロアルキルから選択される、または、２つのＲ基が一緒になってヘテロシクリル基を形成している、－ＮＲ^{21}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{22}Ｒ^{23}

基を指す。
【００４５】
「アルコキシカルボニルアミノ」という用語は、それぞれのＲが、互いに独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、アルキル、置換アルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルが本明細書で定義されるようなものである、－ＮＲＣ（Ｏ）ＯＲ基を指す。
【００４６】
「アシルオキシ」という用語は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルが本明細書で定義されるようなものである、アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－基、置換アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－基、シクロアルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－基、置換シクロアルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－基、アリール－Ｃ（Ｏ）Ｏ－基、ヘテロアリール－Ｃ（Ｏ）Ｏ－基、およびヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－基を指す。
【００４７】
「アミノスルホニル」は、R^{21}およびR^{22}が、互いに独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリルからなる群から選択され、所望により、R^{21}およびR^{22}がそれらが結合している窒素と一緒になって、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリル基を形成しており、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルが本明細書で定義されるようなものである、$-SO_2NR^{21}R^{22}$基を指す。
【００４８】
「スルホニルアミノ」は、R^{21}およびR^{22}が、互いに独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルからなる群から選択され、所望により、R^{21}およびR^{22}がそれらが結合している原子と一緒になって、ヘテロシクリル基または置換ヘテロシクリル基を形成しており、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルが本明細書で定義されるようなものである、$-NR^{21}SO_2R^{22}$基を指す。
【００４９】
「アリール」または「Ａｒ」は、単環（フェニル基に存在するものなど）または複数の縮合し合った環を有する環系（このような芳香環系の例としてはナフチル、アントリル、およびインダニルが挙げられる）を有し、これらの縮合し合った環は芳香族であってもそうでなくてもよく、ただし、結合点は芳香環の原子を通じたものである、６～１８個の炭素原子を有する一価芳香族炭素環式基を指す。この用語は、例として、フェニルおよびナフチルを包含する。アリール置換基の定義による別途の制約がない限り、このようなアリール基は、所望により、アシルオキシ、ヒドロキシ、チオール、アシル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、置換アルキル、置換アルコキシ、置換アルケニル、置換アルキニル、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アシルアミノ、アルカリル、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、カルボキシルアルキル、シアノ、ハロゲン、ニトロ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、アミノアシルオキシ、オキシアシルアミノ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオ

アリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリール、－SO_2－ヘテロアリール、およびトリハロメチルから選択される１～５個の置換基、または１～３個の置換基で置換されていることがある。

【００５０】

「アリールオキシ」は、アリールが、本明細書で定義されるようなものであり、フェノキシ、ナフトキシなどを含むがこれらに限定はされず、本明細書で定義されるような所望により置換されたアリール基を含む、－Ｏ－アリール基を指す。

【００５１】

「アミノ」は、－NH_2基を指す。

【００５２】

「置換アミノ」という用語は、それぞれのＲが、互いに独立して、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、ただし、少なくとも１つのＲは水素ではない、－ＮＲＲ基を指す。

【００５３】

「アジド」という用語は、－N_3基を指す。

【００５４】

「カルボキシル」、「カルボキシ」、または「カルボン酸塩」は、－CO_2Hまたはその塩を指す。

【００５５】

「カルボキシルエステル」もしくは「カルボキシエステル」、または「カルボキシアルキル」もしくは「カルボキシルアルキル」という語は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルが本明細書で定義されるようなものである、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アルキル基、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換アルキル基、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アルケニル基、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換アルケニル基、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アルキニル基、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換アルキニル基、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アリール基、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換アリール基、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－シクロアルキル基、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換シクロアルキル基、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－シクロアルケニル基、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換シクロアルケニル基、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－ヘテロアリール基、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換ヘテロアリール基、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－ヘテロシクリル基、および－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換ヘテロシクリル基を指す。

【００５６】

「（カルボキシルエステル）オキシ」または「カーボネート」は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルが本明細書で定義されるようなものである、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アルキル基、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換アルキル基、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アルケニル基、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換アルケニル基、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アルキニル基、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換アルキニル基、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アリール基、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換アリール基、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－シクロアルキル基、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換シクロアルキル基、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－シクロアルケニル基、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換シクロアルケニル基、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－ヘテロアリール基、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換ヘテロアリール基、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－ヘテロシクリル基、および－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換ヘテロシクリル基を指す。

【００５７】

「シアノ」または「ニトリル」は、－ＣＮ基を指す。

【００５８】

「シクロアルキル」は、１つの環式環を有する、または、複数の環式環を有し、縮合環系、架橋環系、およびスピロ環系を含む、３～１０個の炭素原子を有する環式アルキル基を指す。好適なシクロアルキル基の例としては、例えば、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチルなどが挙げられる。このようなシクロアルキル基は、例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチルなどの単環構造、またはアダマンタニルなどの多環構造を包含する。

【００５９】

「置換シクロアルキル」という用語は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリール、および－SO_2－ヘテロアリールから選択される、１～５個の置換基、または１～３個の置換基を有するシクロアルキル基を指す。

【００６０】

「シクロアルケニル」は、単一または複数の環を有し、少なくとも１つの二重結合、好ましくは１～２つの二重結合を有する、３～１０個の炭素原子を有する非芳香族環式アルキル基を指す。

【００６１】

「置換シクロアルケニル」という用語は、１～５個の置換基、または１～３個の置換基を有し、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリール、および－SO_2－ヘテロアリールから選択される、シクロアルケニル基を指す。

【００６２】

「シクロアルキニル」は、単一または複数の環を有し、少なくとも１つの三重結合を有する、５～１０個の炭素原子を有する非芳香族シクロアルキル基を指す。

【００６３】

「シクロアルコキシ」は、－Ｏ－シクロアルキルを指す。

【００６４】

「シクロアルケニルオキシ」は、－Ｏ－シクロアルケニルを指す。

【００６５】

「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを指す。

【００６６】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、－ＯＨ基を指す。

【００６７】

「ヘテロアリール」は、１～１５個の炭素原子（例えば、１～１０個の炭素原子）、並びに、酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される１～１０個のヘテロ原子を環内に有する、芳香族基を指す。このようなヘテロアリール基は、単環を有する（ピリジニル

、イミダゾリル、またはフリルなど）、または、複数の縮合し合った環を環系内に有する可能性があり（例えば、インドリジニル、キノリニル、ベンゾフラン、ベンゾイミダゾリル、またはベンゾチエニルなどの基の中のように）、この環系内の少なくとも１つの環は芳香族である。原子価の要件を満たすために、このようなヘテロアリール環内の任意のヘテロ原子は、Ｈまたは置換基、例えば、アルキル基もしくは本明細書に記載されているような他の置換基、に結合している場合があり、また結合していない場合もある。ある実施形態では、ヘテロアリール基の窒環原子および／または硫黄環原子は、所望により酸化されて、Ｎ－オキシド基（Ｎ→Ｏ）、スルフィニル基、またはスルホニル基を供している。この用語は、例として、ピリジニル、ピロリル、インドリル、チオフェニル、およびフラニルを包含する。ヘテロアリール置換基の定義による別途の制約を受けない限り、このようなヘテロアリール基は、所望により、アシルオキシ、ヒドロキシ、チオール、アシル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、置換アルキル、置換アルコキシ、置換アルケニル、置換アルキニル、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アシルアミノ、アルカリル、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、カルボキシルアルキル、シアノ、ハロゲン、ニトロ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、アミノアシルオキシ、オキシアシルアミノ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリール、－SO_2－ヘテロアリール、およびトリハロメチルから選択される、１～５個の置換基、または１～３個の置換基で置換されていることがある。

【００６８】

「ヘテロアラルキル」という用語は、アルキレンおよびヘテロアリールが本明細書で定義されたものである、－アルキレン－ヘテロアリール基を指す。この用語は、例として、ピリジルメチル、ピリジルエチル、インドリルメチルなどを包含する。

【００６９】

「ヘテロアリールオキシ」は、－Ｏ－ヘテロアリールを指す。

【００７０】

「複素環」、「複素環式」、「ヘテロシクロアルキル」、および「ヘテロシクリル」は、単環を有する、または、縮合環系架橋環系、およびスピロ環系を含む複数の縮合し合った環を有し、１～１０個のヘテロ原子を含む、３～２０個の環原子を有する、飽和または不飽和の基を指す。これらの環原子は、窒素、硫黄、または酸から選択され、縮合環系において、環の１または複数はシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである可能性があり、ただし、結合点は芳香環以外を通じたものである。ある実施形態では、ヘテロシクリル基の窒素原子および／または硫黄は、所望により酸化されて、Ｎ－オキシド基、－Ｓ（Ｏ）－基、または－SO_2－基を供している。原子価の要件を満たすために、このような複素環内の任意のヘテロ原子は、１もしくは複数のＨまたは１もしくは複数の置換基、例えば、アルキル基もしくは本明細書に記載されているような他の置換基、に結合している場合があり、また結合していない場合もある。

【００７１】

複素環およびヘテロアリールの例としては、アゼチジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、ジヒドロインドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、フタルイミド、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン、４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン、チアゾール、チアゾリジン、チオフェン、ベンゾ［ｂ］チオフェン、

モルホリニル、チオモルホリニル（別名チアモルホリニル）、１，１－ジオキソチオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジン、テトラヒドロフラニルなどが挙げられるが、これらに限定はされない。

【００７２】

ヘテロシクリル置換基の定義による別途の制約を受けない限り、このようなヘテロシクリル基は、所望により、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリール、－SO_2－ヘテロアリール、および縮合複素環から選択される、１～５個、または１～３個の置換基で置換されている可能性がある。

【００７３】

「ヘテロシクリルオキシ」は、－Ｏ－ヘテロシクリル基を指す。

【００７４】

「ヘテロシクリルチオ」という用語は、ヘテロシクリル－Ｓ－基を指す。

【００７５】

「ヘテロシクレン」という用語は、本明細書で定義されるような複素環から形成されたジラジカル基を指す。

【００７６】

「ヒドロキシアミノ」という用語は、－ＮＨＯＨ基を指す。

【００７７】

「ニトロ」は、－NO_2基を指す。

【００７８】

「オキソ」は、（＝Ｏ）原子を指す。

【００７９】

「スルホニル」は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルが本明細書で定義されるようなものである、SO_2－アルキル基、SO_2－置換アルキル基、SO_2－アルケニル基、SO_2－置換アルケニル基、SO_2－シクロアルキル基、SO_2－置換シクロアルキル基、SO_2－シクロアルケニル基、SO_2－置換シクロアルケニル基、SO_2－アリール基、SO_2－置換アリール基、SO_2－ヘテロアリール基、SO_2－置換ヘテロアリール基、SO_2－ヘテロシクリル基、およびSO_2－置換ヘテロシクリル基を指す。スルホニルは、例として、メチル－SO_2－、フェニル－SO_2－、および４－メチルフェニル－SO_2－を包含する。

【００８０】

「スルホニルオキシ」は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルが本明細書で定義されるようなものである、－OSO_2－アルキル基、OSO_2－置換アルキル基、OSO_2－アルケニル基、OSO_2－置換アルケニル基、OSO_2－シクロアルキル基、OSO_2－置換シクロアルキル基、OSO_2－シクロアルケニル基、OSO_2－置換シクロアルケニル基、OSO_2－アリール基、OSO_2－置換アリール基、OSO_2－ヘテロアリール基、OSO_2－置換ヘテロアリール基、OSO_2－ヘテロシクリル基、およびOSO_2置換ヘテロシクリル基を

指す。
【００８１】
「アミノカルボニルオキシ」という用語は、それぞれのＲが、互いに独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、アルキル、置換アルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルが本明細書で定義されるようなものである、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲＲ基を指す。
【００８２】
「チオール」は、－ＳＨ基を指す。
【００８３】
「チオキソ」または「チオケト」という用語は、（＝Ｓ）原子を指す。
【００８４】
「アルキルチオ」または「チオアルコキシ」という用語は、アルキルが本明細書で定義されるようなものである、－Ｓ－アルキル基を指す。ある実施形態では、硫黄が酸化されて－Ｓ（Ｏ）－になっている場合がある。このスルホキシドは１または複数の立体異性体として存在する場合がある。
【００８５】
「置換チオアルコキシ」という用語は、－Ｓ－置換アルキル基を指す。
【００８６】
「チオアリールオキシ」という用語は、アリール基が本明細書で定義されるようなものであり、本明細書で定義されるものである所望により置換されたアリール基を含む、アリール－Ｓ－基を指す。
【００８７】
「チオヘテロアリールオキシ」という用語は、ヘテロアリール基が本明細書で定義されるようなものであり、本明細書で定義されるものである所望により置換されたアリール基を含む、ヘテロアリール－Ｓ－基を指す。
【００８８】
「チオヘテロシクロオキシ」という用語は、ヘテロシクリル基が本明細書で定義されるようなものであり、本明細書で定義されるものである所望により置換されたヘテロシクリル基を含む、ヘテロシクリル－Ｓ－基を指す。
【００８９】
本明細書における開示に加えて、「置換された」という用語は、特定の基またはラジカルを修飾するために用いられている場合、特定の基またはラジカルの１または複数の水素原子がそれぞれ、互いに独立して、下記で定義されるような同じまたは異なる置換基と置き換わっていることを意味していることもある。
【００９０】
本明細書における個々の用語に関して開示された基に加えて、特定の基またはラジカルの飽和炭素原子上の１または複数の水素（１つの炭素上の任意の２つの水素は、＝Ｏ、＝NR^{70}、＝Ｎ－OR^{70}、＝N_2、または＝Ｓと置き換わる可能性がある）を置換するための置換基は、特に記載がない限り、－R^{60}、ハロ、＝Ｏ、－OR^{70}、－SR^{70}、－$NR^{80}R^{80}$、トリハロメチル、－ＣＮ、－ＯＣＮ、－ＳＣＮ、－ＮＯ、－NO_2、＝N_2、－N_3、－SO_2R^{70}、－$SO_2O^-M^+$、－SO_2OR^{70}、－OSO_2R^{70}、－$OSO_2O^-M^+$、－OSO_2OR^{70}、－Ｐ（Ｏ）（O^-）$_2$（M^+）$_2$、－Ｐ（Ｏ）（OR^{70}）O^-M^+、－Ｐ（Ｏ）（OR^{70}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）R^{70}、－Ｃ（Ｓ）R^{70}、－Ｃ（NR^{70}）R^{70}、－Ｃ（Ｏ）O^-M^+、－Ｃ（Ｏ）OR^{70}、－Ｃ（Ｓ）OR^{70}、－Ｃ（Ｏ）$NR^{80}R^{80}$、－Ｃ（NR^{70}）$NR^{80}R^{80}$、－ＯＣ（Ｏ）R^{70}、－ＯＣ（Ｓ）R^{70}、－ＯＣ（Ｏ）O^-M^+、－ＯＣ（Ｏ）OR^{70}、－ＯＣ（Ｓ）OR^{70}、－NR^{70}Ｃ（Ｏ）R^{70}、－NR^{70}Ｃ（Ｓ）R^{70}、－$NR^{70}CO_2^-M^+$、－$NR^{70}CO_2R^{70}$、－NR^{70}Ｃ（Ｓ）OR^{70}、－NR^{70}Ｃ（Ｏ）$NR^{80}R^{80}$、－NR^{70}Ｃ（NR^{70}）R^{70}、および－NR^{70}Ｃ（NR^{70}）$NR^{80}R^{80}$であり、R^{60}は、所望により置換されたアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘ

テロシクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、それぞれのR^{70}は、互いに独立して、水素またはR^{60}であり；それぞれのR^{80}は、互いに独立して、R^{70}であり、あるいは、２つのR^{80}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、所望によりＯ、Ｎ、およびＳからなる群から選択される同じまたは異なる追加のヘテロ原子を１～４個含む場合がある５員、６員、または７員のヘテロシクロアルキルを形成しており、Ｏ、Ｎ、およびＳのうち、Ｎは－ＨまたはC_1～C_3アルキル置換を有する場合があり；それぞれのM^+は正味１つの正電荷を有する対イオンである。それぞれのM^+は、互いに独立して、例えば、K^+、Na^+、Li^+などのアルカリイオン；$^+N(R^{60})_4$などのアンモニウムイオン；または$[Ca^{2+}]_{0.5}$、$[Mg^{2+}]_{0.5}$、または$[Ba^{2+}]_{0.5}$などのアルカリ土類イオンである場合がある（「下付きの０．５は、このような二価のアルカリ土類イオンに対する対イオンの一方が本発明の化合物の電離型であり、もう一方が塩素イオンなどの典型的な対イオンである可能性があること、または、本明細書で開示される２つの電離化合物がこのような二価のアルカリ土類イオンに対する対イオンとして働く可能性があること、または、本発明の二重電離化合物がこのような二価のアルカリ土類イオンに対する対イオンとして働く可能性があること、を意味している）。具体例として、$-NR^{80}R^{80}$は、$-NH_2$、－ＮＨ－アルキル、Ｎ－ピロリジニル、Ｎ－ピペラジニル、４Ｎ－メチル－ピペラジン－１－イル、およびＮ－モルホリニルを包含することが意図される。

【００９１】

本明細書における開示に加えて、「置換された」アルケン基、アルキン基、アリール基、およびヘテロアリール基の不飽和炭素原子上の水素に対しての置換基は、特に記載がない限り、$-R^{60}$、ハロ、$-O^-M^+$、$-OR^{70}$、$-SR^{70}$、$-S^-M^+$、$-NR^{80}R^{80}$、トリハロメチル、$-CF_3$、－ＣＮ、－ＯＣＮ、－ＳＣＮ、－ＮＯ、$-NO_2$、$-N_3$、$-SO_2R^{70}$、$-SO_3^-M^+$、$-SO_3R^{70}$、$-OSO_2R^{70}$、$-OSO_3^-M^+$、$-OSO_3R^{70}$、$-PO_3^{-2}(M^+)_2$、$-P(O)(OR^{70})O^-M^+$、$-P(O)(OR^{70})_2$、$-C(O)R^{70}$、$-C(S)R^{70}$、$-C(NR^{70})R^{70}$、$-CO_2^-M^+$、$-CO_2R^{70}$、$-C(S)OR^{70}$、$-C(O)NR^{80}R^{80}$、$-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$、$-OC(O)R^{70}$、$-OC(S)R^{70}$、$-OCO_2^-M^+$、$-OCO_2R^{70}$、$-OC(S)OR^{70}$、$-NR^{70}C(O)R^{70}$、$-NR^{70}C(S)R^{70}$、$-NR^{70}CO_2^-M^+$、$-NR^{70}CO_2R^{70}$、$-NR^{70}C(S)OR^{70}$、$-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$、$-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$、および$-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$であり、$R^{60}$、$R^{70}$、$R^{80}$、および$M^+$は上記の定義の通りであり、ただし、置換アルケンまたは置換アルキンの場合、置換基は$-O^-M^+$、$-OR^{70}$、$-SR^{70}$、または$-S^-M^+$ではない。

【００９２】

本明細書における個々の用語に関して開示された基に加えて、「置換された」ヘテロアルキル基およびシクロヘテロアルキル基の窒素原子上の水素に対しての置換基は、特に記載がない限り、$-R^{60}$、$-O^-M^+$、$-OR^{70}$、$-SR^{70}$、$-S^-M^+$、$-NR^{80}R^{80}$、トリハロメチル、$-CF_3$、－ＣＮ、－ＮＯ、$-NO_2$、$-S(O)_2R^{70}$、$-S(O)_2O^-M^+$、$-S(O)_2OR^{70}$、$-OS(O)_2R^{70}$、$-OS(O)_2O^-M^+$、$-OS(O)_2OR^{70}$、$-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$、$-P(O)(OR^{70})O^-M^+$、$-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$、$-C(O)R^{70}$、$-C(S)R^{70}$、$-C(NR^{70})R^{70}$、$-C(O)OR^{70}$、$-C(S)OR^{70}$、$-C(O)NR^{80}R^{80}$、$-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$、$-OC(O)R^{70}$、$-OC(S)R^{70}$、$-OC(O)OR^{70}$、$-OC(S)OR^{70}$、$-NR^{70}C(O)R^{70}$、$-NR^{70}C(S)R^{70}$、$-NR^{70}C(O)OR^{70}$、$-NR^{70}C(S)OR^{70}$、$-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$、$-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$、および$-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$であり、$R^{60}$、$R^{70}$、$R^{80}$、および$M^+$は上記の定義の通りである。

【００９３】
本明細書における開示に加えて、ある特定の実施形態では、置換された基は、１、２、３、もしくは４つの置換基、１、２、もしくは３つの置換基、１もしくは２つの置換基、または１つの置換基を有する。
【００９４】
上記で定義された全ての置換基において、置換基をそれに対するさらなる置換基をもって定義することで導かれるポリマー（例えば、置換基それ自体が置換アリール基で置換されており、その置換アリール基が置換アリール基でさらに置換されている置換基として、置換アリール基を有する置換アリールなど）を、ここに含めることは意図されていないと理解されたい。このような場合、このような置換の最大数は３である。例えば、本明細書において具体的に企図されている置換アリール基の連続的な置換は、置換アリール－（置換アリール）－置換アリールに限定される。
【００９５】
特に指示しない限り、本明細書において明示的に定義されていない置換基の命名法は、官能基の末端部分に続いて、隣接する官能基を、結合点に向かって命名していくことで導かれる。例えば、置換基「アリールアルキルオキシカルボニル」は、（アリール）－（アルキル）－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－基を指す。
【００９６】
１または複数の置換基を含む本明細書で開示される基のいずれに関しても、当然ながら、そのような基が、立体的に非実用的であり、且つ／または合成的に非実現的である、いかなる置換も置換パターンも含まないことを理解されたい。加えて、主題の化合物は、当該化合物の置換から生じる全ての立体化学異性体を包含する。
【００９７】
「薬学的に許容される塩」という用語は、哺乳動物などの患者への投与において許容される塩（所与の投与計画（ｄｏｓａｇｅ　ｒｅｇｉｍｅ）において哺乳動物に対する安全性が許容されるものである対イオン同士による塩）を意味する。このような塩は、薬剤的に許容できる無機塩基または有機塩基から、および、薬剤的に許容できる無機酸または有機酸から、誘導され得る。「薬学的に許容される塩」とは、当該技術分野において周知の種々の有機対イオンおよび無機対イオンから誘導され、例示のみを目的として、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなどを含む、化合物の薬学的に許容される塩を指し；また、この分子が塩基性の官能基を含む場合は、塩酸塩、臭化水素酸塩、ギ酸塩、酒石酸塩、ベシル酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩などの、有機酸または無機酸の塩を指す。
【００９８】
「その塩」という用語は、酸の水素イオンが金属カチオンまたは有機カチオンなどのカチオンと置き換わった場合に形成される化合物などを意味する。該当する場合、この塩は薬学的に許容される塩であるが、患者への投与が意図されていない中間化合物の塩においてはこれは必須ではない。例として、本化合物の塩としては、化合物が無機酸または有機酸によってプロトン化されてカチオンを形成し、この無機酸または有機酸の共役塩基が塩の陰イオン成分となるものが挙げられる。
【００９９】
「溶媒和物」とは、溶媒分子と、溶質となる分子またはイオンとが組み合わさることで形成される複合体を指す。溶媒は、有機化合物、無機化合物、またはそれらの混合物であり得る。溶媒のいくつかの例として、メタノール、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、および水が挙げられるが、これらに限定はされない。溶媒が水である場合、形成される溶媒和物は水和物である。
【０１００】
「立体異性体（ｓｔｅｒｅｏｉｓｏｍｅｒ）」および「立体異性体（ｓｔｅｒｅｏｉｓｏｍｅｒｓ）」とは、原子の結合順序（ａｔｏｍｉｃ　ｃｏｎｎｅｃｔｉｖｉｔｙ）は同じであるが、原子の空間配置が異なる化合物を指す。立体異性体は、シス－トランス異性

体、ＥおよびＺ異性体、鏡像異性体、並びにジアステレオマーを包含する。

【０１０１】

「互変異性体」とは、エノール－ケト互変異性体およびイミン－エナミン互変異性体などの、原子の電子結合および／もしくは水素イオンの位置のみが異なる、分子の交互性形態、または、ピラゾール、イミダゾール、ベンズイミダゾール、トリアゾール、およびテトラゾールなどの、－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－ＮＨ－という環原子配列を含有するヘテロアリール基の互変異性形態を指す。当業者であれば、他の互変異性環原子配列も可能であることを認識するであろう。

【０１０２】

「またはその塩または溶媒和物または立体異性体」という用語は、主題の化合物の立体異性体の薬学的に許容される塩の溶媒和物などの、塩、溶媒和物、および立体異性体の全ての順列を包含することが意図されていると理解されよう。

【０１０３】

「抗体」および「免疫グロブリン」という語は、任意のアイソタイプの抗体または免疫グロブリン（例えば、ＩｇＧ（例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、またはＩｇＧ４）、ＩｇＥ、ＩｇＤ、ＩｇＡ、ＩｇＭなど）、全抗体（例えば、四量体から構成されている、ひいては、重鎖ポリペプチドおよび軽鎖ポリペプチドという２つの二量体から構成されている、抗体）；一本鎖抗体（例えば、ｓｃＦｖ）；Ｆａｂフラグメント、Ｆｖフラグメント、ｓｃＦｖフラグメント、およびＦｄフラグメントを含むがこれらに限定はされない、抗原への特異的結合性を保持している抗体の断片（例えば、全抗体または一本鎖抗体の断片）、キメラ抗体、ヒト化抗体、一本鎖抗体、並びに抗体の抗原結合性部分と抗体以外のタンパク質とを含む融合タンパク質を包含する。これらの抗体は、例えば、放射性同位元素、検出可能な産物を生成する酵素、蛍光タンパク質などで、検出可能な標識を行ってもよい。これらの抗体は、さらに、特異的結合ペアの構成要素、例えば、ビオチン（ビオチン－アビジン特異的結合ペアの構成要素）などの他の部分などにコンジュゲートしていてもよい。これらの抗体は、ポリスチレンプレートまたはビーズなどを含むがこれらに限定はされない固相に結合していてもよい。また、抗原への特異的結合性を保持するＦａｂ’、Ｆｖ、Ｆ（ａｂ’）$_2$、および／または他の抗体フラグメント、並びにモノクローナル抗体も、この用語に包含される。抗体は一価であっても二価であってもよい。

【０１０４】

「抗体フラグメント」は、インタクト抗体の一部、例えば、インタクト抗体の抗原結合領域または可変領域、を含む。抗体フラグメントの例としては、Ｆａｂフラグメント、Ｆａｂ’フラグメント、Ｆ（ａｂ’）$_2$フラグメント、およびＦｖフラグメント；ダイアボディ；直鎖状抗体（ｌｉｎｅａｒ　ａｎｔｉｂｏｄｙ）（Ｚａｐａｔａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｅｎｇ．　８（１０）：　１０５７－１０６２　（１９９５））；一本鎖抗体分子；並びに抗体フラグメントから形成される多重特異性抗体が挙げられる。抗体のパパイン分解により、「Ｆａｂ」フラグメントと呼ばれる、それぞれが１つの抗原結合部位を有する、２つの同一の抗原結合性フラグメントと、残りの「Ｆｃ」フラグメント（容易に結晶化できることを反映した命名）とが生成される。ペプシン処理では、２つの抗原結合部位を有し、抗原を架橋結合することを尚も可能とする、Ｆ（ａｂ’）$_2$フラグメントが生じる。

【０１０５】

「Ｆｖ」は、完全な抗原認識部位および抗原結合部位を含有する最小の抗体フラグメントである。この領域は、非共有結合により堅く会合した、１つの重鎖可変ドメインおよび１つの軽鎖可変ドメインからなる二量体からなる。この構成で、各可変ドメインの３つのＣＤＲ同士が相互作用し合って、ＶＨ－ＶＬ二量体の表面上の抗原結合部位が規定される。まとめると、これらの６つのＣＤＲによって、抗原結合特異性が抗体に付与される。しかし、単一の可変ドメイン（すなわち、抗原に対し特異的な３つのＣＤＲのみを含む、Ｆｖの半分）であっても、完全な結合部位よりも低い親和性ではあるが、抗原を認識し結合する能力を有する。

【０１０６】
「Ｆａｂ」フラグメントは、軽鎖の定常ドメインと、重鎖の第１定常ドメイン（CH_1）と、も含有する。抗体ヒンジ領域からの１または複数のシステインを含む、重鎖CH_1ドメインのカルボキシル末端に数個の残基が追加されているという点で、ＦａｂフラグメントはＦａｂ’フラグメントと異なる。Ｆａｂ’－ＳＨは、本明細書においては、定常ドメインのシステイン残基がフリーのチオール基を呈しているＦａｂ’に対しての命名である。Ｆ（ａｂ’）$_2$抗体フラグメントは、元は、ヒンジシステインをその間に有するＦａｂ’フラグメント対として生成されたものである。他に、抗体フラグメント同士が化学共役したものも知られている。
【０１０７】
いかなる脊椎動物種由来の抗体（免疫グロブリン）の「軽鎖」も、その定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、κおよびλと呼ばれる２つの明確に異なるタイプのうちの１つに、帰属させることができる。重鎖の定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、免疫グロブリンは、種々のクラスに帰属させることができる。免疫グロブリンには５つの主要クラス（ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ、およびＩｇＭ）があり、これらのうちのいつくかは、サブクラス（アイソタイプ）（例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ、およびＩｇＡ２）にさらに分けられる場合がある。
【０１０８】
「一本鎖Ｆｖ」または「ｓＦｖ」抗体フラグメントは、抗体のＶＨドメインとＶＬドメインとを含んでおり、これらのドメインは１本鎖ポリペプチド中に存在している。いくつかの態様では、Ｆｖポリペプチドは、ＶＨドメインとＶＬドメインとの間にポリペプチドリンカーをさらに含んでおり、ｓＦｖが抗原結合において望ましい構造を形成することを可能にしている。
【０１０９】
「ダイアボディ」という用語は、同一ポリペプチド鎖（V_H-V_L）中に軽鎖可変ドメイン（V_L）に接続された重鎖可変ドメイン（V_H）を含む、２つの抗原結合部位を有する低分子抗体フラグメントを指す。同一鎖上の２つのドメイン間の対合を可能にするには短過ぎるリンカーを用いることで、これらのドメインは、強制的に、別鎖の相補的ドメインと対合させられ、２つの抗原結合部位を生じる。
【０１１０】
本明細書で使用される場合、「親和性」という用語は、２つの薬剤が可逆的に結合する場合の平衡定数を指し、解離定数（Ｋｄ）として表される。親和性は、無関係なアミノ酸配列に対する抗体の親和性よりも、少なくとも１倍大きい、少なくとも２倍大きい、少なくとも３倍大きい、少なくとも４倍大きい、少なくとも５倍大きい、少なくとも６倍大きい、少なくとも７倍大きい、少なくとも８倍大きい、少なくとも９倍大きい、少なくとも１０倍大きい、少なくとも２０倍大きい、少なくとも３０倍大きい、少なくとも４０倍大きい、少なくとも５０倍大きい、少なくとも６０倍大きい、少なくとも７０倍大きい、少なくとも８０倍大きい、少なくとも９０倍大きい、少なくとも１００倍大きい、もしくは少なくとも１０００倍大きい、またはそれ以上大きくなり得る。標的タンパク質に対する抗体の親和性は、例えば、約１００ナノモル（ｎＭ）～約０．１ｎＭ、約１００ｎＭ～約１ピコモル（ｐＭ）、もしくは約１００ｎＭ～約１フェムトモル（ｆＭ）、またはそれ以上であり得る。本明細書で使用される場合、「アビディティー」という用語は、２つ以上の薬剤の複合体の希釈後解離に対する抵抗性を指す。「免疫反応性」および「優先的に結合する」という用語は、抗体および／または抗原結合性フラグメントに関連して、本明細書では同義的に使用されている。
【０１１１】
「結合」という用語は、例えば、共有結合性、静電気的、疎水性、およびイオン性の相互作用、並びに／または、塩橋および水架橋などの相互作用を含む水素結合相互作用による、２つの分子間の直接的な結び付きを指す。主題の抗ネクチン－４抗体は、ネクチン－４ポリペプチド、例えば、ヒトネクチン－４ポリペプチド、例えば、グリコシル化ネクチ

ン－４またはその断片内のエピトープに特異的に結合する。非特異的結合は、親和性が約10^{-7}Ｍ未満である結合、例えば、親和性が10^{-6}Ｍ、10^{-5}Ｍ、10^{-4}Ｍなどである結合、を指すであろう。

【０１１２】

抗体および抗原の文脈における、「特異的に結合する」という用語は、例えば、約$10^{5}M^{-1}$以上の親和性またはK_a（すなわち、特定の結合相互作用の平衡会合定数で、単位は１／Ｍ）で、抗体が、抗原に結合する、または抗原と会合することを意味する。

【０１１３】

「高親和性」結合とは、少なくとも$10^{7}M^{-1}$、少なくとも$10^{8}M^{-1}$、少なくとも$10^{9}M^{-1}$、少なくとも$10^{10}M^{-1}$、少なくとも$10^{11}M^{-1}$、少なくとも$10^{12}M^{-1}$、少なくとも$10^{13}M^{-1}$、またはそれ以上のK_aでの結合を指す。あるいは、親和性は、単位がＭである、特定の結合相互作用の平衡解離定数（K_D）（例えば、10^{-5}Ｍ～10^{-13}Ｍ、またはそれ以下）と定義される場合がある。いくつかの実施形態では、特異的結合は、約10^{-5}Ｍ以下、約10^{-6}Ｍ以下、約10^{-7}Ｍ以下、約10^{-8}Ｍ以下、または約10^{-9}Ｍ以下、10^{-10}Ｍ、10^{-11}Ｍ、もしくは10^{-12}Ｍ、またはそれ以下のK_Dで、抗体が抗原に結合することを意味する。抗原に対する抗体の結合親和性は、従来技術を用いて、例えば、競合的ＥＬＩＳＡ（酵素結合免疫吸着測定法）、平衡透析、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）技術（例えば、ＢＩＡｃｏｒｅ２０００装置、製造業者により要約された一般手順を使用）の利用；ラジオイムノアッセイ；などによって、容易に求めることができる。

【０１１４】

本明細書で使用される場合、「ＣＤＲ」または「相補性決定領域」という用語は、重鎖ポリペプチドおよび軽鎖ポリペプチドの両方の可変領域内に存在する、非隣接性の抗原結合部位を意味することが意図される。ＣＤＲは、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２５２：６６０９－６６１６（１９７７）；Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐｔ．ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，“Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ ｉｎｔｅｒｅｓｔ”（１９９１）；Ｃｈｏｔｈｉａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７（１９８７）；およびＭａｃ Ｃａｌｌｕｍ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２６２：７３２－７４５（１９９６）によって説明されており、それらの定義は、互いに比較した場合、アミノ酸残基の重複またはサブセットを含む。とはいえ、抗体または移植抗体またはそのバリアントのＣＤＲのことを言うためにいずれかの定義を適用することは、本明細書で定義され、使用される用語の範囲内であることが意図される。上記の各引用文献によって定義されるＣＤＲを包含するアミノ酸残基を、比較として、以下の表１に記載する。

【０１１５】

【表１】

表１：ＣＤＲ定義

	Ｋａｂａｔ[1]	Ｃｈｏｔｈｉａ[2]	ＭａｃＣａｌｌｕｍ[3]
V_H ＣＤＲ１	３１～３５	２６～３２	３０～３５
V_H ＣＤＲ２	５０～６５	５３～５５	４７～５８
V_H ＣＤＲ３	９５～１０２	９６～１０１	９３～１０１
V_L ＣＤＲ１	２４～３４	２６～３２	３０～３６
V_L ＣＤＲ２	５０～５６	５０～５２	４６～５５
V_L ＣＤＲ３	８９～９７	９１～９６	８９～９６

[1]残基のナンバリングは上記のＫａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ．の命名法に従う

[2]残基のナンバリングは上記のＣｈｏｔｈｉａ　ｅｔ　ａｌ．の命名法に従う

[3]残基のナンバリングは上記のＭａｃＣａｌｌｕｍ　ｅｔ　ａｌ．の命名法に従う

【０１１６】

本開示の全体を通じて、免疫グロブリン重鎖内および免疫グロブリン軽鎖内の残基のナンバリングは、参照によって本明細書に明示的に援用される、ＭａｃＣａｌｌｕｍ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ　ｏｆ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，　５ｔｈ　Ｅｄ．　Ｐｕｂｌｉｃ　Ｈｅａｌｔｈ　Ｓｅｒｖｉｃｅ，　Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ　ｏｆ　Ｈｅａｌｔｈ，　Ｂｅｔｈｅｓｄａ，　Ｍｄ．　（１９９１）にある通りである。

【０１１７】

本明細書で使用される場合、抗体可変領域に関して使用される際の「フレームワーク」という用語は、抗体の可変領域内のＣＤＲ領域の外側にある全てのアミノ酸残基を意味することが意図される。可変領域フレームワークは、一般的には、約１００～１２０アミノ酸長の不連続なアミノ酸配列であるが、ＣＤＲの外側にあるアミノ酸のみを指すことが意図される。本明細書で使用される場合、「フレームワーク領域」という用語は、ＣＤＲによって隔てられたフレームワークの各ドメインを意味することが意図される。

【０１１８】

「天然Ｉｇポリペプチド」は、本明細書に記載されているようなアルデヒドタグ付き定常領域を持たないアミノ酸配列を含むポリペプチドである。天然ポリペプチドは、天然配列の定常領域を含んでいてもよいし、あるいは、既存のアミノ酸配列改変（付加、欠失、および／または置換など）を有する定常領域を含んでいてもよい。

【０１１９】

Ｉｇポリペプチドの文脈において、「定常領域」という用語は、当該技術分野では十分に理解されており、Ｉｇ重鎖またはＩｇ軽鎖のＣ末端領域を指す。Ｉｇ重鎖定常領域は、ＣＨ１ドメイン、ＣＨ２ドメイン、およびＣＨ３ドメイン（並びに、当該重鎖がμ重鎖またはε重鎖である場合、ＣＨ４ドメイン）を含む。天然Ｉｇ重鎖において、ＣＨ１ドメイン、ＣＨ２ドメイン、ＣＨ３ドメイン（および、存在する場合、ＣＨ４ドメイン）は、重鎖可変（ＶＨ）領域の直後（Ｃ末端側）に開始し、それぞれは約１００アミノ酸長～約１３０アミノ酸長である。天然Ｉｇ軽鎖において、定常領域は、軽鎖可変（ＶＬ）領域の直後（Ｃ末端側）に開始し、約１００アミノ酸長～約１２０アミノ酸長である。

【０１２０】

「エピトープ」は、抗体が結合する、抗原上の部位（例えば、ネクチン－４上の部位）である。エピトープは、連続的なアミノ酸、または、タンパク質のフォールディング（例えば、三次フォールディング）によって隣接した非連続的なアミノ酸、のどちらからでも

形成し得る。連続的なアミノ酸から形成されたエピトープは、典型的には、変性溶媒に曝されても保持され、一方、フォールディングにより形成されたエピトープは、典型的には、変性溶媒で処理されると失われる。エピトープは、典型的には、少なくとも３個のアミノ酸、より頻繁には少なくとも５個または８～１０個のアミノ酸を、直線的または空間的なコンフォメーションの中に含む。エピトープの空間的コンフォメーションを求める方法としては、例えば、Ｘ線結晶解析および２次元核磁気共鳴が挙げられる。例えば、Ｅｐｉｔｏｐｅ Ｍａｐｐｉｎｇ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．６６，Ｇｌｅｎｎ Ｅ．Ｍｏｒｒｉｓ，Ｅｄ （１９９６）を参照されたい。いくつかの民間の研究所がエピトープマッピングのサービスを提供している。膜関連抗原と免疫反応性である抗体に結合されたエピトープは、当該細胞の表面上（例えば、膜貫通型タンパク質の細胞外領域内）に存在する可能性があるため、このようなエピトープは、細胞表面露出型、溶媒露出型、および／または細胞表面暴露型と見なされる。

【０１２１】

「遺伝的にコード可能」とは、ポリペプチド、ペプチド、またはタンパク質のアミノ酸配列に関して用いられている場合、このアミノ酸配列をコードしている核酸の転写および翻訳によって生産可能なアミノ酸残基から、このアミノ酸配列が構成されていることを意味し、ここでの転写および／または翻訳は、細胞において、または無細胞インビトロ転写／翻訳系において生じ得る。

【０１２２】

「制御配列」という用語は、特定の発現系、例えば、哺乳類細胞、バクテリア細胞、無細胞合成などにおいて、機能的に連結されたコード配列の発現を促進するＤＮＡ配列を指す。原核生物系に適した制御配列は、例えば、プロモーター、所望によりオペレーター配列、およびリボソーム結合部位を含む。真核細胞系は、プロモーター、ポリアデニル化シグナル、およびエンハンサーを利用する場合がある。

【０１２３】

核酸は、別の核酸配列と機能的な関係に置かれている場合、「機能的に連結」している。例えば、プレ配列または分泌リーダーのＤＮＡは、ポリペプチドの分泌に関与するタンパク質前駆体として発現されるのであれば、当該ポリペプチドのＤＮＡに機能的に連結しており；プロモーターまたはエンハンサーは、配列の転写に影響を与えるのであれば、当該コード配列に機能的に連結しており；あるいは、リボソーム結合部位は、翻訳の開始を促進するように位置しているのであれば、コード配列に機能的に連結している。通常、「機能的に連結した」とは、連結しているＤＮＡ配列同士が、隣接しており、分泌リーダーの場合、隣接していて且つ読み枠内であることを意味する。連結は、ライゲーションによって、または増幅反応を通じて、達成される。従来式では、合成オリゴヌクレオチドアダプターまたはリンカーが、連結配列に使用され得る。

【０１２４】

「発現カセット」という用語は、本明細書で使用される場合、核酸に挿入（例えば、対象のコンストラクトへのライゲーションに適合した制限酵素認識部位を用いて、または、対象のコンストラクトもしくは宿主細胞ゲノムへの相同組換えによって）可能な核酸セグメント、通常はＤＮＡセグメント、を指す。通常、この核酸セグメントは、対象のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含み、このカセットと制限酵素認識部位は、このカセットが転写および翻訳に適した読み枠内に挿入されることを促進するように設計される。発現カセットは、宿主細胞、例えば哺乳類宿主細胞、における、対象のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの発現を促進するエレメントを含むこともある。これらのエレメントとしては、限定はされないが、以下が含まれる場合がある：プロモーター、最小プロモーター、エンハンサー、応答エレメント、転写終結配列、ポリアデニル化配列など。

【０１２５】

「単離」抗体は、同定され、その天然環境の構成成分から分離および／または回収され

た、抗体である。その天然環境の混入成分は、その抗体の診断用途または治療用途の妨げとなるであろう物質であり、酵素、ホルモンなどのタンパク質性または非タンパク質性の溶質を含む場合がある。いくつかの実施形態では、抗体は、（１）ローリー法で測定された場合に、抗体重量基準で、９０％超、９５％超、または９８％超まで、例えば、９９重量％超まで、（２）回転カップ式シークエネーター（ｓｐｉｎｎｉｎｇ　ｃｕｐ　ｓｅｑｕｅｎａｔｏｒ）を用いることで、Ｎ末端もしくは内部アミノ酸配列の少なくとも１５残基を得るために十分な程度まで、または、（３）クマシー・ブルーもしくは銀染色を用いた、還元もしくは非還元条件下のドデシル硫酸ナトリウム－ポリアクリルアミドゲル電気泳動（ＳＤＳ－ＰＡＧＥ）によって、均一になるまで、精製される。単離された抗体は、この抗体の天然環境の少なくとも１つの成分は存在しないため、組換え細胞内のインサイツ抗体を包含する。いくつかの場合では、単離抗体は、少なくとも１つの精製工程によって調製される。

【０１２６】

「天然抗体」という用語は、抗体の重鎖および軽鎖が多細胞生物の免疫系によって産生および対合された、抗体を指す。脾臓、リンパ節、骨髄、および血清は、天然抗体を産生する組織の例である。例えば、抗原で免疫化された第１動物から単離された抗体産生細胞によって産生された抗体は天然抗体である。

【０１２７】

「ヒト化抗体」または「ヒト化免疫グロブリン」という用語は、ヒト抗体由来の対応する位置に存在するアミノ酸と置換された１または複数のアミノ酸（例えば、フレームワーク領域内、定常領域内、またはＣＤＲ内）を含有する、非ヒト（例えば、マウスまたはウサギ）抗体を指す。通常、ヒト化抗体は、同抗体の非ヒト化バージョンと比較した場合に、ヒトホストにおける免疫応答の低減をもたらす。抗体は、当該技術分野において公知の種々の技術を用いてヒト化することができ、例えば、ＣＤＲ移植、ベニアリング（ｖｅｎｅｅｒｉｎｇ）またはリサーフェイシング（ｒｅｓｕｒｆａｃｉｎｇ）、チェインシャフリング（ｃｈａｉｎ　ｓｈｕｆｆｌｉｎｇ）などが挙げられる。ある実施形態では、フレームワーク置換は、ＣＤＲとフレームワーク残基の相互作用のモデル化による、抗原結合にとって重要なフレームワーク残基の特定、および、配列比較による、特定の位置における異常なフレームワーク残基の特定によって、特定される。したがって、上述の抗体は、当該技術分野において周知の方法を用いてヒト化され得る。

【０１２８】

ある実施形態では、本明細書で開示される抗体分子は、本明細書で提供されているような重鎖可変領域と、ＵｎｉＰｒｏｔ：Ｐ０１８５７－１、バージョン１に記載されたアミノ酸配列配列を有するヒトＩｇＧ１定常領域と、を含む、重鎖を含む。ある実施形態では、本明細書で開示される抗体分子は、本明細書で提供されているような軽鎖可変領域とヒト軽鎖定常領域とを含む、軽鎖を含む。ある実施形態では、このヒト軽鎖定常領域は、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ：Ｐ０１８３４．２に記載のアミノ酸を有するヒトκ軽鎖定常領域を有する。ある実施形態では、主題の抗体に存在するヒトＩｇＧ１重鎖定常領域は、変異、例えばＦｃ機能を調節するための置換、を含む場合がある。例えば、抗体依存性細胞傷害（ＡＤＣＣ）を低減するために、ＬＡＬＡＰＧエフェクター機能変異（Ｌ２３４Ａ、Ｌ２３５Ａ、およびＰ３２９Ｇ）またはＮ２９７Ａ変異が導入される場合がある。いくつかの場合では、Ｌ２３４Ａ変異およびＬ２３５Ａ変異のみを用い、Ｐ３２９Ｇ変異は用いない。これらの置換のナンバリングは、ＥＵナンバリングシステムに基づいたものである。「ＥＵナンバリングシステム」または「ＥＵインデックス」は、免疫グロブリン重鎖定常領域内の残基を言及する場合に一般に用いられる（例えば、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ．（１９９１）で報告された、ＥＵインデックス）。「Ｋａｂａｔにおけるようなヒトインデックス」とは、ヒトＩｇＧ１　ＥＵ抗体の残基ナンバ

リングを指す。

【０１２９】

「キメラ抗体」という用語は、典型的には遺伝子工学によって、異なる種に属する抗体可変領域遺伝子および抗体定常領域遺伝子から、軽鎖遺伝子および重鎖遺伝子が構築された、抗体を指す。例えば、マウスモノクローナル抗体からの可変領域遺伝子セグメントが、γ１およびγ３などのヒト定常領域遺伝子セグメントに接続される場合がある。治療用キメラ抗体の一例として、マウス抗体由来の可変ドメインまたは抗原結合性ドメインと、ヒト抗体由来の定常ドメインまたはエフェクタードメインと、から構成されるハイブリッドタンパク質があるが、他の哺乳類種由来のドメインが使用される場合もある。

【０１３０】

「ポリペプチド」、「ペプチド」、および「タンパク質」という用語は、本明細書では同義的に用いられ、任意の長さの、重合体形態のアミノ酸を指す。他に具体的に示されない限り、「ポリペプチド」、「ペプチド」、および「タンパク質」は、遺伝的にコードされたアミノ酸および遺伝的にコードされていないアミノ酸、化学的または生化学的に修飾または誘導体化されたアミノ酸、並びに、修飾ペプチド骨格を有するポリペプチドを含むことがある。この用語は、融合タンパク質を包含し、融合タンパク質としては、異種のアミノ酸配列を有する融合タンパク質、異種のリーダー配列との融合物および同種のリーダー配列との融合物、少なくとも１つのＮ末端メチオニン残基（例えば、組換え宿主細胞における産生を促進するためのもの）を含有するタンパク質；免疫学的にタグ付けされたタンパク質；などが挙げられるが、これらに限定はされない。抗体の文脈では、鎖またはドメインがポリペプチドを含むことは明らかである。

【０１３１】

「天然アミノ酸配列」または「親アミノ酸配列」は、修飾されたアミノ酸残基を含ませるための修飾が行われる前のポリペプチドのアミノ酸配列を指して、本明細書では同義的に使用される。

【０１３２】

「アミノ酸類似体」、「非天然アミノ酸」などという用語は、同義的に使用される場合があり、天然タンパク質に通常存在する１または複数のアミノ酸（例えば、ＡｌａまたはＡ、ＣｙｓまたはＣ、ＡｓｐまたはＤ、ＧｌｕまたはＥ、ＰｈｅまたはＦ、ＧｌｙまたはＧ、ＨｉｓまたはＨ、ＩｌｅまたはＩ、ＬｙｓまたはＫ、ＬｅｕまたはＬ、ＭｅｔまたはＭ、ＡｓｎまたはＮ、ＰｒｏまたはＰ、ＧｌｎまたはＱ、ＡｒｇまたはＲ、ＳｅｒまたはＳ、ＴｈｒまたはＴ、ＶａｌまたはＶ、ＴｒｐまたはＷ、ＴｙｒまたはＹ）と構造および／または全体形状が類似しているアミノ酸様化合物を含む。アミノ酸類似体は、修飾された側鎖または骨格を有する天然アミノ酸も包含する。アミノ酸類似体は、天然起源のＤ型と同じ立体化学を有するアミノ酸類似体も包含し、同様にＬ型のアミノ酸類似体も包含する。いくつかの場合では、アミノ酸類似体は、１または複数の天然アミノ酸の骨格構造および／または側鎖構造を共有しており、違いは当該分子中の１または複数の修飾された基である。このような修飾としては、原子（Ｎなど）の関連原子（Ｓなど）への置換、基（メチル基、またはヒドロキシル基など）もしくは原子（ＣｌまたはＢｒなど）の付加、基の欠失、共有結合の置換（単結合の二重結合への置換など）、またはこれらの組み合わせを挙げることができるが、これらに限定はされない。例えば、アミノ酸類似体は、α－ヒドロキシ酸、およびα－アミノ酸などを含む場合がある。

【０１３３】

「アミノ酸側鎖」または「アミノ酸の側鎖」などの用語は、天然アミノ酸、非天然アミノ酸、およびアミノ酸類似体を含む、アミノ酸残基のα炭素に結合した、置換基を指して用いられる場合がある。アミノ酸側鎖は、本明細書に記載の修飾されたアミノ酸および／または複合体の文脈に記載されているようなアミノ酸側鎖を含むこともある。

【０１３４】

「コンジュゲートした」という用語は、通常、対象の１つの分子を、対象の第２の分子と近位に結び付ける、共有結合性または非共有結合性の、通常は共有結合性の、化学結合

を指す。いくつかの実施形態では、薬剤は、半減期延長基、標識化剤、および治療薬から選択される。例えば、半減期延長の場合、本開示の抗体は、所望により、薬物動態プロファイルの改善をもたらすための（例えば、ペグ化、過グリコシル化などによる）修飾を受けることがある。血清半減期を延長することができる修飾が注目されている。

【０１３５】

「糖鎖」などの用語は、単糖、二糖、オリゴ糖、および多糖類の単量体および／または重合体を指して用いられる場合がある。糖という用語は、単糖、二糖などの、小さい方の糖鎖を指して用いられる場合がある。「糖鎖誘導体」という用語は、対象の糖鎖の１または複数の官能基が、置換された（任意の好都合な置換基と置き換えられた）、修飾された（任意の好都合な化学作用を用いて別の基に変換された）、または存在しない（例えば、除去された、またはＨと置き換えられた）、化合物を包含する。種々の糖鎖および糖鎖誘導体が利用可能であり、主題の化合物および複合体で使用するために適合され得る。

【０１３６】

本明細書で使用される場合、「単離された」という用語は、対象の化合物が、当該化合物が天然に存在している環境とは異なる環境にあることを記述することが意図されている。「単離された」は、対象の化合物が大幅に濃縮された、および／または、対象の化合物が部分的もしくは大幅に精製された、サンプル内に、化合物が存在することを含むことが意図される。

【０１３７】

本明細書で使用される場合、「大幅に精製された」という用語は、化合物が、その天然の環境から取り出され、それと天然には付随していた他の成分を、少なくとも６０％含まない、少なくとも７５％含まない、少なくとも８０％含まない、少なくとも８５％含まない、少なくとも９０％含まない、少なくとも９５％含まない、少なくとも９８％含まない、または９８％よりも多くを含まないことを指す。

【０１３８】

「生理的条件」という用語は、生細胞と適合性の条件、例えば、温度、ｐＨ、塩分などが生細胞と適合性である、主には水性条件を包含することが意図される。

【０１３９】

「反応性パートナー」とは、別の反応性パートナーと特異的に反応して反応産物を生成する分子または分子部分構造を意味する。例示的な反応性パートナーとしては、スルファターゼモチーフのシステインまたはセリンとホルミルグリシン生成酵素（ＦＧＥ）が挙げられ、これらが反応することで、当該モチーフ内にシステインまたはセリンの代わりにホルミルグリシン（ｆＧｌｙ）を含有する、変換後アルデヒドタグという反応産物を形成する。他の例示的な反応性パートナーとしては、変換後アルデヒドタグのｆＧｌｙ残基のアルデヒド（例えば、反応性アルデヒド基）、および、アルデヒド反応性基と対象の部分構造とを含み、これらが反応することでｆＧｌｙ残基を介してポリペプチドにコンジュゲートした対象の部分構造を有するポリペプチドという反応産物を形成する、「アルデヒド反応性の反応性パートナー（ａｌｄｅｈｙｄｅ－ｒｅａｃｔｉｖｅ　ｒｅａｃｔｉｖｅ　ｐａｒｔｎｅｒ）」が挙げられる。

【０１４０】

「Ｎ末端」とは、フリーのアミノ基を有する、ポリペプチドの末端アミノ酸残基を指し、非Ｎ末端アミノ酸残基のアミノ基は、通常、ポリペプチドの共有結合骨格の一部を形成している。

【０１４１】

「Ｃ末端」とは、フリーのカルボキシル基を有する、ポリペプチドの末端アミノ酸残基を指し、非Ｃ末端アミノ酸残基のカルボキシル基は、通常、ポリペプチドの共有結合骨格の一部を形成している。

【０１４２】

「内部部位」とは、ポリペプチドまたはポリペプチドのアミノ酸配列を指して使用される場合、Ｎ末端でもＣ末端でもないポリペプチドの領域を意味する。

【０１４３】
本明細書で使用される場合、「治療」、「治療する」などの用語は、望ましい薬理学的および／または生理学的効果を得ることを指す。この効果は、疾患もしくはその症状の完全もしくは部分的な抑制という観点では予防的となる場合があり、並びに／または、疾患および／もしくは当該疾患に起因する有害作用の部分的もしくは完全な治癒という観点では治療的となる場合がある。「治療」は、本明細書で使用される場合、哺乳動物、特にヒトにおける疾患のあらゆる治療を包含し、（ａ）疾患に罹患し易いが、それに罹患しているとはまだ診断されていない対象において、当該疾患が発症することを予防すること；（ｂ）疾患を抑制すること、例えば、その発生を抑止すること；および、（ｃ）疾患を軽減すること、例えば、疾患の後退を引き起こすこと、を包含する。

【０１４４】
本明細書において同義的に使用される、「個体」、「対象」、「ホスト」、および「患者」という用語は、ネズミ科の動物（ラット、マウス）、非ヒト霊長類、ヒト、イヌ、ネコ、有蹄動物（例えば、ウマ、ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ）などを含むがこれらに限定はされない、哺乳動物を指す。

【０１４５】
「治療有効量」または「効果的な量」とは、疾患を治療するために哺乳動物または他の対象に投与された場合に、そのような病気の治療を行うのに十分な、主題の抗ネクチン－４抗体の量を指す。「治療有効量」は、抗ネクチン－４抗体、疾患およびその重症度、並びに、治療される対象の年齢、体重などに依存して、変わることとなる。

【０１４６】
本発明をさらに説明する前に、本発明が説明された特定の実施形態に限定されず、そのため、当然ながら、様々であり得ることを理解されたい。また、本発明の範囲は添付の特許請求の範囲によってのみ定義されるため、本明細書で使用される専門用語が、特定の実施形態を説明することのみを目的としており、限定を意図するものではないことを理解されたい。

【０１４７】
値の範囲が提供されている場合、その範囲の上限および下限の間にある、文脈によって特に明示されない限り下限の１０分の１までの、間にある各値、並びに、その記載された範囲内の任意の他の記載されたまたは間にある値も、本発明に包含されることを理解されたい。記載範囲に具体的に除外される境界値がある場合は、これらのより小さな範囲の上限値および下限値は、そのより小さな範囲内に互いに独立して含まれてもよく、これもまた本発明に包含される。記載範囲が境界の一方または両方を含む場合、含まれた境界の一方または両方を除外した範囲も、本発明に包含される。

【０１４８】
別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての専門用語および科学用語は、本発明が属する技術分野において通常の技量を有する者により一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと同様または等価であるいかなる方法および材料も本発明の実施または試験に使用可能ではあるが、本明細書には、好ましい方法および材料が記載されている。本明細書で言及される全ての刊行物は、引用された刊行物と関連した方法および／または材料を開示および説明するために、参照によって本明細書に援用されている。

【０１４９】
本明細書および添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「ａ」、「ａｎ」、および「ｔｈｅ」は、文脈によって特に明示されない限り、複数形を包含することに注意されたい。すなわち、例えば、「抗体」と言う場合、複数の係る抗体を包含し、「ＣＤＲ」という場合、１または複数のＣＤＲおよび当業者に公知のその均等物を指すなどである。さらに、特許請求の範囲は、いかなる任意の要素も除外するように起案することができることを注意されたい。したがって、この記載は、請求項の要素の列挙に関連して、「単に（ｓｏｌｅｌｙ）」、「のみ（ｏｎｌｙ）」などの排他的な用語の使用、または「否定的

な」制限の使用に先立つ基準としての役割を果たすことが意図される。

【０１５０】

本明細書に記載された刊行物は、単に本願の出願日に先立つ開示として提供されている。本明細書における何ものも、先行発明の理由で、本発明が係る刊行物に先行する権利がないことの承認と解釈されるべきではない。さらに、記載された刊行物の日付は実際の刊行日付と異なっている可能性があり、個別の確認を要する場合がある。

【０１５１】

詳細な説明

本開示は、ネクチン－４に特異的な抗体を提供する。本開示はまた、そのようなネクチン－４に特異的な抗体を含む抗体複合体、例えばＡＤＣ、を提供する。本開示は、そのような抗体および複合体の製造法、並びに、そのような抗体および複合体の使用法を提供する。それぞれの実施形態を、以降の節でより詳細に説明する。また、本開示の抗体および／またはＡＤＣを含む組成物も提供され、場合によっては、医薬組成物が含まれる。ある態様では、本開示のＡＤＣの治療有効量を、細胞増殖性疾患を有する個体に投与することを含む、前記ＡＤＣを使用する方法が提供される。

【０１５２】

ネクチン－４抗体およびその抗体薬物複合体

上記で要約したように、本開示は、ネクチン－４に特異的な抗体、および、そのような抗体の複合体（例えば抗体薬物複合体（ＡＤＣ））を提供する。加えて、本開示は、ｆＧｌｙ残基を含む抗ネクチン－４抗体を提供する。

【０１５３】

抗体薬物複合体

本開示は、ネクチン－４に特異的な抗体の複合体、例えばＡＤＣ、を提供する。「複合体」とは、ポリペプチド（例えば、抗体）が対象の部分構造（例えば、薬剤または活性剤）に共有結合的に結合されているものを意味する。例えば、本開示による抗体薬物複合体は、１または複数の薬剤または活性剤が抗体に共有結合的に結合されているものを包含する。ある実施形態では、このポリペプチド（例えば、抗体）と、この１または複数の薬剤または活性剤とは、１または複数の官能基および共有結合を介して互いに結合している。例えば、これらの１または複数の官能基および共有結合は、本明細書に記載されているような、切断可能なリンカーなどのリンカーを含み得る。

【０１５４】

ある実施形態では、上記複合体は、１または複数の他の部分構造にコンジュゲートしたポリペプチド（例えば、抗体）を含む、ポリペプチド複合体である。ある実施形態では、上記ポリペプチドにコンジュゲートした１または複数の部分構造は、それぞれ、互いに独立して、限定はされないが、薬剤、活性剤、検出可能な標識、水溶性ポリマー、または上記ポリペプチドを膜もしくは表面に固定化するための部分構造などの、様々な対象の部分構造のいずれかであり得る。ある実施形態では、上記複合体は、ポリペプチドが抗体である薬物複合体であり、すなわち、抗体薬物複合体が提供される。例えば、上記複合体は、ポリペプチドが１または複数の薬剤または活性剤にコンジュゲートしている、薬物複合体であり得る。様々な種類の薬剤および活性剤が複合体で使用される場合があり、以下でより詳細に説明される。

【０１５５】

１または複数の薬剤または活性剤は、ポリペプチド（例えば、抗体）に、そのポリペプチドの任意の所望の部位においてコンジュゲートされる可能性がある。すなわち、本開示は、例えば、ポリペプチドのＣ末端またはその付近の位置でコンジュゲートした１または複数の薬剤または活性剤を有するポリペプチドを提供する。他の例としては、ポリペプチドのＮ末端またはその付近の位置でコンジュゲートした１または複数の薬剤または活性剤を有するポリペプチドが挙げられる。また、ポリペプチドのＣ末端とＮ末端の間の位置で（例えば、ポリペプチドの内部部位で）コンジュゲートした１または複数の薬剤または活性剤を有するポリペプチドも、例として挙げられる。ポリペプチドが２つ以上の薬剤また

は活性剤にコンジュゲートしている、上記の組み合わせも可能である。

【０１５６】

ある実施形態では、本開示の複合体は、１または複数の薬剤または活性剤が、ポリペプチドのアミノ酸残基に、アミノ酸残基のα炭素においてコンジュゲートしているものを包含する。別の言い方をすると、複合体がポリペプチドを含んでおり、このポリペプチド内の１または複数のアミノ酸残基の側鎖が、修飾され、１または複数の薬剤または活性剤に結合されている（例えば、本明細書に記載されているようなリンカーを介して、１または複数の薬剤または活性剤に結合されている）。例えば、複合体がポリペプチドを含んでおり、このポリペプチド内の１または複数のアミノ酸残基のα炭素が、修飾され、１または複数の薬剤または活性剤に結合されている（例えば、本明細書に記載されているようなリンカーを介して、１または複数の薬剤または活性剤に結合されている）。

【０１５７】

本開示の実施形態は、ポリペプチドが、２つの部分構造、３つの部分構造、４つの部分構造、５つの部分構造、６つの部分構造、７つの部分構造、８つの部分構造、９つの部分構造、もしくは１０の部分構造、またはそれ以上の部分構造などの、１または複数の部分構造にコンジュゲートしている、複合体を包含する。この部分構造は、ポリペプチド内の１または複数の部位で、ポリペプチドにコンジュゲートしている場合がある。例えば、１または複数の部分構造が、ポリペプチドの１個のアミノ酸残基にコンジュゲートしている場合がある。いくつかの場合では、１つの部分構造が、ポリペプチドのアミノ酸残基にコンジュゲートしている。他の実施形態では、２つの部分構造が、ポリペプチドの同一のアミノ酸残基にコンジュゲートしている場合がある。他の実施形態では、第１部分構造がポリペプチドの第１アミノ酸残基にコンジュゲートしており、第２部分構造がポリペプチドの第２アミノ酸残基にコンジュゲートしている。他の実施形態では、２つの部分構造がポリペプチドの第１アミノ酸残基にコンジュゲートしている場合があり、且つ、２つの部分構造がポリペプチドの第２アミノ酸残基にコンジュゲートしている場合がある。例えば、ポリペプチドが、第１アミノ酸残基で第１部分構造にコンジュゲートしており、且つ、第２アミノ酸残基で２つの他の部分構造にコンジュゲートしている、上記の組み合わせも可能である。例えば、限定はされないが、第１アミノ酸残基で第１部分構造および第２部分構造にコンジュゲートしており、且つ、第２アミノ酸残基で第３部分構造および第４部分構造にコンジュゲートしているポリペプチドなどの、他の組み合わせも可能である。

【０１５８】

１または複数の対象の部分構造にコンジュゲートしたポリペプチドの１または複数のアミノ酸残基は、天然アミノ酸、非天然アミノ酸、またはこれらの組み合わせである場合がある。例えば、複合体は、ポリペプチドの天然アミノ酸残基にコンジュゲートした１または複数の薬剤または活性剤を含む場合がある。他の場合では、複合体は、ポリペプチドの非天然アミノ酸残基にコンジュゲートした１または複数の薬剤または活性剤を含む場合がある。１または複数の薬剤または活性剤は、本明細書に記載されているような１つの天然アミノ酸残基または非天然アミノ酸残基において、ポリペプチドにコンジュゲートしている場合がある。ポリペプチド内の、１または複数の天然アミノ酸残基または非天然アミノ酸残基が、本明細書に記載されているような１または複数の部分構造にコンジュゲートしている場合がある。例えば、ポリペプチド内の、２つ（またはそれ以上）のアミノ酸残基（例えば、天然アミノ酸残基または非天然アミノ酸残基）が、それぞれ、ポリペプチド内の複数の部位が１または複数の部分構造にコンジュゲートしているように、対象の１または複数の部分構造にコンジュゲートしている場合がある。

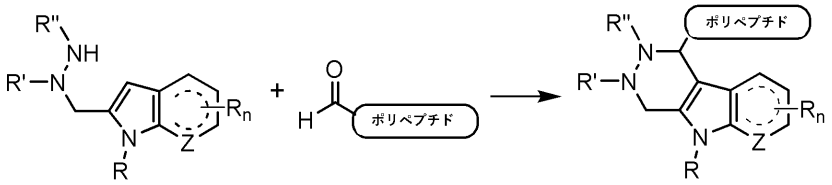
【０１５９】

ある実施形態では、ポリペプチド（例えば、抗体）と、対象の部分構造（例えば、薬剤または活性剤）とは、コンジュゲーション部分を介してコンジュゲートされる。例えば、ポリペプチドおよび対象の部分構造は、それぞれが、コンジュゲーション部分に結合（例えば、共有結合）している、すなわち、コンジュゲーション部分を介してポリペプチドと対象の部分構造とを間接的に結び付けている場合がある。いくつかの場合では、コンジュ

ゲーション部分としては、ヒドラジニル－インドリル化合物もしくはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニル化合物、または、ヒドラジニル－インドリル化合物もしくはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニル化合物の誘導体が挙げられる。例えば、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲーション部分またはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲーション部分を介して対象の部分構造をポリペプチドに連結するための一般的なスキームを、下記の一般的な反応スキームに示す。ヒドラジニル－インドリルコンジュゲーション部分およびヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲーション部分は、本明細書では、それぞれ、ヒドラジノ－イソ－ピクテ－スペングラー（ｈｙｄｒａｚｉｎｏ－ｉｓｏ－Ｐｉｃｔｅｔ－Ｓｐｅｎｇｌｅｒ）（ＨＩＰＳ）コンジュゲーション部分、およびアザ－ヒドラジノ－ｉｓｏ－ピクテ－スペングラー（アザＨＩＰＳ）コンジュゲーション部分とも称する。

【０１６０】

【化１】



【０１６１】

上記の反応スキームにおいて、それぞれのＲは、互いに独立して、ポリペプチドにコンジュゲートしている（例えば、本明細書に記載されているようなリンカーを介してポリペプチドにコンジュゲートしている）、対象の部分構造（例えば、薬剤または活性剤）を含み、ｎは０または１～４の整数である。上記の反応スキームに示されているように、コンジュゲーション部分（例えば、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲーション部分またはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲーション部分）は、１または複数の薬剤または活性剤Ｒに結合されている。２－ホルミルグリシン残基（ｆＧｌｙ）を含むポリペプチド（例えば、抗体）が、コンジュゲーション部分と反応して、ポリペプチド（例えば、抗体）複合体を生成することで、コンジュゲーション部分を介して１または複数の薬剤または活性剤をポリペプチドに取り付けている。

【０１６２】

本明細書に記載されているように、対象の部分構造（本明細書では「ペイロード」とも称する）は、限定はされないが、検出可能な標識などの化学物質、または薬剤もしくは活性剤などの、種々の部分構造のうちのいずれかである可能性がある。Ｒ’およびＲ”はそれぞれ、互いに独立して、限定はされないが、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルなどの、任意の望ましい置換基である場合がある。ＺはＣＲ^{21}、ＮＲ^{22}、Ｎ、Ｏ、またはＳである場合があり、Ｒ^{21}およびＲ^{22}はそれぞれ、互いに独立して、上記のＲ’およびＲ”に関して記載された置換基のいずれかから選択される。

【０１６３】

本明細書に記載の複合体および化合物に示されているように、他のヒドラジニル－インドリルコンジュゲーション部分またはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲーション部分も可能である。例えば、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲーション部分またはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲーション部分は、１または複数のリンカーに結合されている（例えば、共有結合的に結合されている）場合がある。したがって、本開示の実施形態は、対応するリンカーを介して、１または複数の薬剤または活性剤に結合された、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲーション部分またはヒドラジニル－ピロ

ロ－ピリジニルコンジュゲーション部分を含む。すなわち、本開示の複合体は、１または複数のリンカーを含んで、それぞれのリンカーが１または複数の対応する薬剤または活性剤をヒドラジニル－インドリルコンジュゲーション部分またはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲーション部分に結合している場合がある。いくつかの場合では、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲーション部分またはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲーション部分と、１または複数のリンカーとを、全体として「分岐リンカー」と見なす場合があり、その場合、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲーション部分またはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲーション部分が２つ以上の「分岐部」に結合されており、それぞれの分岐部が薬剤または活性剤に結合されたリンカーを含む。

【０１６４】

例えば、上記の反応スキームのいくつかの場合では、ｎは０であり、そのため、１つのＲ基（例えば、薬剤または活性剤）が、リンカーを介して、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲーション部分またはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲーション部分に結合されている。他の場合では、ｎは１であり、そのため、２つのＲ基（例えば、薬剤または活性剤）が、それぞれ、それら自身の対応するリンカーを介して、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲーション部分またはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲーション部分に結合されている。これらの場合では、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲーション部分またはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲーション部分と、２つのリンカーとは、全体として分岐リンカーと見なされる場合がある。

【０１６５】

同じまたは異なるペイロードの組み合わせが、分岐リンカーを介して、ポリペプチドにコンジュゲートしている場合がある。ある実施形態では、分岐リンカーに結合された２つのペイロード（例えば、薬剤、活性剤、または検出可能な標識）は、同じペイロード（例えば、薬剤、活性剤、または検出可能な標識）である。例えば、分岐リンカーの第１分岐部がペイロード（例えば、薬剤、活性剤、または検出可能な標識）に結合されている場合があり、分岐リンカーの第２分岐部が第１分岐部と同じペイロード（例えば、薬剤、活性剤、または検出可能な標識）に結合されている場合がある。

【０１６６】

他の実施形態では、分岐リンカーに結合された２つのペイロード（例えば、薬剤、活性剤、または検出可能な標識）は、異なるペイロード（例えば、薬剤、活性剤、または検出可能な標識）である。例えば、分岐リンカーの第１分岐部が第１ペイロード（例えば、第１薬剤、活性剤、または検出可能な標識）に結合されている場合があり、分岐リンカーの第２分岐部が、第１分岐部に結合されている第１ペイロード（例えば、第１薬剤、活性剤、または検出可能な標識）とは異なる第２ペイロード（例えば、第２薬剤、活性剤、または検出可能な標識）に結合されている場合がある。

【０１６７】

ヒドラジニル－インドリルコンジュゲーション部分またはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲーション部分を薬剤または活性剤に連結し得るリンカーの種々の実施形態が、本明細書では詳細に説明される。例えば、いくつかの場合では、リンカーは切断可能なリンカーであり、例えば、本明細書に記載されているような切断可能なリンカーなどである。

【０１６８】

ある実施形態では、ポリペプチドは１または複数の対象の部分構造にコンジュゲートしている場合があり、この場合、ポリペプチドの１または複数のアミノ酸は１または複数の対象の部分構造へのコンジュゲーションの前に修飾される。ポリペプチドの１または複数のアミノ酸の修飾によって、１または複数の対象の部分構造へのコンジュゲーションに適した、１または複数の反応性基を含有するポリペプチドが生成され得る。いくつかの場合では、ポリペプチドは、１または複数の対象の部分構造へのコンジュゲーションに適した１または複数の反応性基を供するための、１または複数の修飾アミノ酸残基を含み得る。例えば、ポリペプチドのアミノ酸は、反応性アルデヒド基（例えば、反応性アルデヒド）

を含むように修飾され得る。反応性アルデヒドは「アルデヒドタグ」または「ａｌｄ－タグ」に含まれている場合があり、アルデヒドタグは、本明細書で使用される場合、ホルミルグリシン生成酵素（ＦＧＥ）の作用によって、２－ホルミルグリシン残基（「ｆＧｌｙ」と称される）を含有するように変換された、スルファターゼモチーフ（例えば、Ｌ（Ｃ／Ｓ）ＴＰＳＲ）由来のアミノ酸配列を指す。ＦＧＥにより生成されたｆＧｌｙ残基は、「ホルミルグリシン」と称される場合もある。言い換えると、「アルデヒドタグ」という用語は、「変換後」スルファターゼモチーフ（すなわち、システイン残基またはセリン残基がＦＧＥの作用によってｆＧｌｙに変換されているスルファターゼモチーフ、例えば、Ｌ（ｆＧｌｙ）ＴＰＳＲ（配列番号２４５））を含むアミノ酸配列のことを言うために、本明細書では使用される。変換後スルファターゼモチーフは、「未変換」スルファターゼモチーフ（すなわち、システイン残基またはセリン残基がＦＧＥによってｆＧｌｙに変換されていないが、変換は可能である、スルファターゼモチーフ、例えば、配列Ｌ（Ｃ／Ｓ）ＴＰＳＲを有する未変換スルファターゼモチーフ）を含むアミノ酸配列から生成され得る。「変換」とは、スルファターゼモチーフに対するホルミルグリシン生成酵素（ＦＧＥ）の作用の文脈で使用されている場合、スルファターゼモチーフ内のシステイン残基またはセリン残基の、ホルミルグリシン（ｆＧｌｙ）残基への、生化学的修飾（例えば、ＣｙｓからｆＧｌｙ、またはＳｅｒからｆＧｌｙ）を指す。アルデヒドタグおよび部位特異的タンパク質修飾におけるその使用のさらなる態様が、米国特許第７，９８５，７８３号および米国特許第８，７２９，２３２号に記載されており、それぞれの開示は参照によって本明細書に援用される。

【０１６９】

いくつかの場合では、複合体を生成するため、ｆＧｌｙ残基を含有するポリペプチドが、ｆＧｌｙと、化合物（例えば、上記のような、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲーション部分またはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲーション部分を含有する化合物）との反応によって、１または複数の対象の部分構造にコンジュゲートされる場合がある。例えば、１または複数の薬剤または活性剤をポリペプチドにコンジュゲーションさせるのに適した条件下で、ｆＧｌｙ含有ポリペプチドが反応性パートナーと接触させられる場合がある。いくつかの場合では、反応性パートナーは、上記のような、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲーション部分またはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲーション部分を含む場合がある。例えば、１または複数の薬剤または活性剤が、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲーション部分またはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲーション部分に結合される場合がある。いくつかの場合では、１または複数の薬剤または活性剤は、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲーション部分またはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲーション部分に結合されている、例えば、ヒドラジニル－インドリルまたはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルに共有結合的に結合されており、その場合、それぞれの薬剤または活性剤は、対応するリンカーを介して、そのヒドラジニル－インドリルコンジュゲーション部分またはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲーション部分に結合されている。

【０１７０】

ある実施形態では、本開示の複合体は、１または複数の対象の部分構造（例えば、１または複数の薬剤または活性剤）に結合された少なくとも１つのアミノ酸残基を有するポリペプチド（例えば、抗体）を含む。複合体を作るために、このポリペプチドのアミノ酸残基を修飾してから、上記のようなヒドラジニル－インドリルコンジュゲーション部分またはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲーション部分に結合された１または複数の薬剤または活性剤に連結してもよい。ある実施形態では、ポリペプチド（例えば、抗体）のアミノ酸残基は、上記のようにｆＧｌｙ残基に変換される、システイン残基またはセリン残基である。ある実施形態では、変換後アミノ酸残基（例えば、ｆＧｌｙ残基）を、上記のようなヒドラジニル－インドリルコンジュゲーション部分またはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲーション部分を含有する１または複数の薬剤または活性剤にコンジュゲートすることで、１または複数の薬剤または活性剤がヒドラジニル－インドリ

ルコンジュゲーション部分またはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲーション部分を介してポリペプチドにコンジュゲートしている本開示の複合体が提供される。本明細書で使用される場合、ｆＧｌｙ’という用語は、１または複数の対象の部分構造（例えば、１または複数の薬剤または活性剤）に連結されたポリペプチド（例えば、抗体）のアミノ酸残基を指す。

【０１７１】

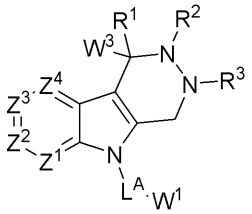
ある実施形態では、複合体は、本明細書に記載されているようなヒドラジニル－インドリルコンジュゲーション部分またはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲーション部分に結合されており、ひいては、１または複数の対応するリンカーを介して１または複数の薬剤または活性剤に結合されている、少なくとも１つのアミノ酸残基を有するポリペプチド（例えば、抗体）を含む。例えば、複合体は、上記のような１または複数の対象の部分構造（例えば、１または複数の薬剤または活性剤）にコンジュゲートしている、少なくとも１つのアミノ酸残基（ｆＧｌｙ’）を有するポリペプチド（例えば、抗体）を含む場合がある。

【０１７２】

本開示の態様は、式（Ｉ）の複合体を含み：

【０１７３】

【化２】



（Ｉ）

【０１７４】

式中、

Z^1、Z^2、Z^3、およびZ^4はそれぞれ、互いに独立して、CR^4、Ｎ、および$C-L^B-W^2$から選択され；

R^1は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択され；

R^2およびR^3はそれぞれ、互いに独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択され、または、R^2およびR^3は、所望により、環状に繋がって５員もしくは６員のヘテロシクリルを形成しており；

それぞれのR^4は、互いに独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択され；

L^Aは第１リンカーであり；

L^Bは第２リンカーであり；
W^1は第１薬剤であり；
W^2は第２薬剤であり；
W^3はポリペプチドである。

【０１７５】

式（Ｉ）の複合体に関した置換基を以下でより詳細に説明する。

【０１７６】

ある実施形態では、Z^1、Z^2、Z^3、およびZ^4はそれぞれ、互いに独立して、CR^4、Ｎ、および$C-L^B-W^2$から選択される。ある実施形態では、Z^1はCR^4である。ある実施形態では、Z^1はＮである。ある実施形態では、Z^1は$C-L^B-W^2$である。ある実施形態では、Z^2はCR^4である。ある実施形態では、Z^2はＮである。ある実施形態では、Z^2は$C-L^B-W^2$である。ある実施形態では、Z^3はCR^4である。ある実施形態では、Z^3はＮである。ある実施形態では、Z^3は$C-L^B-W^2$である。ある実施形態では、Z^4はCR^4である。ある実施形態では、Z^4はＮである。ある実施形態では、Z^4は$C-L^B-W^2$である。

【０１７７】

様々なZ^1、Z^2、Z^3、およびZ^4の組み合わせが可能である。例えば、いくつかの場合では、Z^1はCR^4であり、Z^2はCR^4であり、Z^3はCR^4であり、Z^4はCR^4である。いくつかの場合では、Z^1はＮであり、Z^2はCR^4であり、Z^3はCR^4であり、Z^4はCR^4である。いくつかの場合では、Z^1は$C-L^B-W^2$であり、Z^2はCR^4であり、Z^3はCR^4であり、Z^4はCR^4である。いくつかの場合では、Z^1はCR^4であり、Z^2は$C-L^B-W^2$であり、Z^3はCR^4であり、Z^4はCR^4である。いくつかの場合では、Z^1はCR^4であり、Z^2はCR^4であり、Z^3は$C-L^B-W^2$であり、Z^4はCR^4である。いくつかの場合では、Z^1はCR^4であり、Z^2はCR^4であり、Z^3はCR^4であり、Z^4は$C-L^B-W^2$である。

【０１７８】

ある実施形態では、R^1は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態では、R^1は水素である。ある実施形態では、R^1は、$C_{1\sim6}$アルキルもしくは$C_{1\sim6}$置換アルキル、または$C_{1\sim4}$アルキルもしくは$C_{1\sim4}$置換アルキル、または$C_{1\sim3}$アルキルもしくは$C_{1\sim3}$置換アルキルなどのアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態では、R^1は、$C_{2\sim6}$アルケニルもしくは$C_{2\sim6}$置換アルケニル、または$C_{2\sim4}$アルケニルもしくは$C_{2\sim4}$置換アルケニル、または$C_{2\sim3}$アルケニルもしくは$C_{2\sim3}$置換アルケニルなどの、アルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態では、R^1は、$C_{2\sim6}$アルケニルもしくは$C_{2\sim6}$置換アルケニル、または$C_{2\sim4}$アルケニルもしくは$C_{2\sim4}$置換アルケニル、または$C_{2\sim3}$アルケニルもしくは$C_{2\sim3}$置換アルケニルなどの、アルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態では、R^1は、アリールまたは置換アリール、例えば、$C_{5\sim8}$アリールまたは$C_{5\sim8}$置換アリール、例えば、C_5アリールもしくはC_5置換アリール、またはC_6アリールもしくはC_6置換アリールなどである。ある実施形態では、R^1は、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリール、例えば、$C_{5\sim8}$ヘテロアリールまたは$C_{5\sim8}$置換ヘテロアリール、例えば、C_5ヘテロアリールもしくはC_5置換ヘテロアリール、またはC_6ヘテロアリールもしくはC_6置換ヘテロアリールなどである。ある実施形態では、R^1は、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、例えば、$C_{3\sim8}$シクロアルキルまたは$C_{3\sim8}$置換シクロアルキル、例えば、$C_{3\sim6}$シクロアルキルもしくは$C_{3\sim6}$置換シクロアルキル、または$C_{3\sim5}$シクロアルキルもしくは$C_{3\sim5}$置換シクロアルキルなどである。ある実施形態では、R^1は、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリル、例えば、$C_{3\sim8}$ヘテロシクリルまたは$C_{3\sim8}$置換ヘテロシクリル、例えば、$C_{3\sim6}$ヘテロシクリルもしくは$C_{3\sim6}$置換ヘテロシクリル、または$C_{3\sim5}$ヘテロシク

リルもしくは$C_{3\sim5}$置換ヘテロシクリルなどである。

【０１７９】

ある実施形態では、R^2およびR^3はそれぞれ、互いに独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択され、または、R^2およびR^3は、所望により、環状に繋がって５員もしくは６員のヘテロシクリルを形成している。

【０１８０】

ある実施形態では、R^2は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態では、R^2は水素である。ある実施形態では、R^2は、$C_{1\sim6}$アルキルもしくは$C_{1\sim6}$置換アルキル、または$C_{1\sim4}$アルキルもしくは$C_{1\sim4}$置換アルキル、または$C_{1\sim3}$アルキルもしくは$C_{1\sim3}$置換アルキルなどのアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態では、R^2はメチルである。ある実施形態では、R^2は、$C_{2\sim6}$アルケニルもしくは$C_{2\sim6}$置換アルケニル、または$C_{2\sim4}$アルケニルもしくは$C_{2\sim4}$置換アルケニル、または$C_{2\sim3}$アルケニルもしくは$C_{2\sim3}$置換アルケニルなどの、アルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態では、R^2はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態では、R^2はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態では、R^2はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態では、R^2はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態では、R^2はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態では、R^2はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態では、R^2はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態では、R^2はスルホニルである。ある実施形態では、R^2はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態では、R^2は、アリールまたは置換アリール、例えば、$C_{5\sim8}$アリールまたは$C_{5\sim8}$置換アリール、例えば、C_5アリールもしくはC_5置換アリール、またはC_6アリールもしくはC_6置換アリールなどである。ある実施形態では、R^2は、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリール、例えば、$C_{5\sim8}$ヘテロアリールまたは$C_{5\sim8}$置換ヘテロアリール、例えば、C_5ヘテロアリールもしくはC_5置換ヘテロアリール、またはC_6ヘテロアリールもしくはC_6置換ヘテロアリールなどである。ある実施形態では、R^2は、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、例えば、$C_{3\sim8}$シクロアルキルまたは$C_{3\sim8}$置換シクロアルキル、例えば、$C_{3\sim6}$シクロアルキルもしくは$C_{3\sim6}$置換シクロアルキル、または$C_{3\sim5}$シクロアルキルもしくは$C_{3\sim5}$置換シクロアルキルなどである。ある実施形態では、R^2は、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリル、例えば、$C_{3\sim6}$ヘテロシクリルもしくは$C_{3\sim6}$置換ヘテロシクリル、または$C_{3\sim5}$ヘテロシクリルもしくは$C_{3\sim5}$置換ヘテロシクリルなどである。

【０１８１】

ある実施形態では、R^3は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態では、R^3は水素である。ある実施形態では、R^3は、$C_{1\sim6}$アルキ

ルもしくは$C_{1\sim6}$置換アルキル、または$C_{1\sim4}$アルキルもしくは$C_{1\sim4}$置換アルキル、または$C_{1\sim3}$アルキルもしくは$C_{1\sim3}$置換アルキルなどのアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態では、R^3はメチルである。ある実施形態では、R^3は、$C_{2\sim6}$アルケニルもしくは$C_{2\sim6}$置換アルケニル、または$C_{2\sim4}$アルケニルもしくは$C_{2\sim4}$置換アルケニル、または$C_{2\sim3}$アルケニルもしくは$C_{2\sim3}$置換アルケニルなどの、アルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態では、R^3はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態では、R^3はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態では、R^3はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態では、R^3はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態では、R^3はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態では、R^3はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態では、R^3はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態では、R^3はスルホニルである。ある実施形態では、R^3はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態では、R^3は、アリールまたは置換アリール、例えば、$C_{5\sim8}$アリールまたは$C_{5\sim8}$置換アリール、例えば、C_5アリールもしくはC_5置換アリール、またはC_6アリールもしくはC_6置換アリールなどである。ある実施形態では、R^3は、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリール、例えば、$C_{5\sim8}$ヘテロアリールまたは$C_{5\sim8}$置換ヘテロアリール、例えば、C_5ヘテロアリールもしくはC_5置換ヘテロアリール、またはC_6ヘテロアリールもしくはC_6置換ヘテロアリールなどである。ある実施形態では、R^3は、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、例えば、$C_{3\sim8}$シクロアルキルまたは$C_{3\sim8}$置換シクロアルキル、例えば、$C_{3\sim6}$シクロアルキルもしくは$C_{3\sim6}$置換シクロアルキル、または$C_{3\sim5}$シクロアルキルもしくは$C_{3\sim5}$置換シクロアルキルなどである。ある実施形態では、R^3ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリル、例えば、$C_{3\sim8}$ヘテロシクリルまたは$C_{3\sim8}$置換ヘテロシクリル、例えば、$C_{3\sim6}$ヘテロシクリルもしくは$C_{3\sim6}$置換ヘテロシクリル、または$C_{3\sim5}$ヘテロシクリルもしくは$C_{3\sim5}$置換ヘテロシクリルなどである。

【０１８２】

ある実施形態では、R^2およびR^3は共にメチルである。

【０１８３】

ある実施形態では、R^2およびR^3は、所望により、環状に繋がって５員もしくは６員のヘテロシクリルを形成している。ある実施形態では、R^2およびR^3は、環状に繋がって５員または６員のヘテロシクリルを形成している。ある実施形態では、R^2およびR^3は、環状に繋がって５員のヘテロシクリルを形成している。ある実施形態では、R^2およびR^3は、環状に繋がって６員のヘテロシクリルを形成している。

【０１８４】

ある実施形態では、それぞれのR^4は、互いに独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される。

【０１８５】

それぞれのR^4に関する様々な可能性をより詳細に記載すると以下の通りである。ある実施形態では、R^4は水素である。ある実施形態では、それぞれのR^4は水素である。ある実施形態では、R^4はＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩなどのハロゲンである。ある実施形態では、R^4はＦである。ある実施形態では、R^4はＣｌである。ある実施形態では、R^4はＢｒである。ある実施形態では、R^4はＩである。ある実施形態では、R^4は、$C_{1\sim6}$アルキルもしくは$C_{1\sim6}$置換アルキル、または$C_{1\sim4}$アルキルもしくは$C_{1\sim4}$置換アルキル、または$C_{1\sim3}$アルキルもしくは$C_{1\sim3}$置換アルキルなどのアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態では、R^4はメチルである。ある実施形態では、R^4

は、$C_{2\sim6}$アルケニルもしくは$C_{2\sim6}$置換アルケニル、または$C_{2\sim4}$アルケニルもしくは$C_{2\sim4}$置換アルケニル、または$C_{2\sim3}$アルケニルもしくは$C_{2\sim3}$置換アルケニルなどの、アルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態では、R^4はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態では、R^4はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態では、R^4はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態では、R^4はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態では、R^4はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態では、R^4はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態では、R^4はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態では、R^4はスルホニルである。ある実施形態では、R^4はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態では、R^4は、アリールまたは置換アリール、例えば、$C_{5\sim8}$アリールまたは$C_{5\sim8}$置換アリール、例えば、C_5アリールもしくはC_5置換アリール、またはC_6アリールもしくはC_6置換アリールなどである（例えば、フェニルまたは置換されたフェニル）。ある実施形態では、R^4は、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリール、例えば、$C_{5\sim8}$ヘテロアリールまたは$C_{5\sim8}$置換ヘテロアリール、例えば、C_5ヘテロアリールもしくはC_5置換ヘテロアリール、またはC_6ヘテロアリールもしくはC_6置換ヘテロアリールなどである。ある実施形態では、R^4は、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、例えば、$C_{3\sim8}$シクロアルキルまたは$C_{3\sim8}$置換シクロアルキル、例えば、$C_{3\sim6}$シクロアルキルもしくは$C_{3\sim6}$置換シクロアルキル、または$C_{3\sim5}$シクロアルキルもしくは$C_{3\sim5}$置換シクロアルキルなどである。ある実施形態では、R^4ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリル、例えば、$C_{3\sim8}$ヘテロシクリルまたは$C_{3\sim8}$置換ヘテロシクリル、例えば、$C_{3\sim6}$ヘテロシクリルもしくは$C_{3\sim6}$置換ヘテロシクリル、または$C_{3\sim5}$ヘテロシクリルもしくは$C_{3\sim5}$置換ヘテロシクリルなどである。

【０１８６】

ある実施形態では、L^Aは第１リンカーである。本開示の複合体で使用することができるリンカーの例を、以下により詳細に記載する。

【０１８７】

ある実施形態では、L^Bは第２リンカーである。本開示の複合体で使用することができるリンカーの例を、以下により詳細に記載する。

【０１８８】

ある実施形態では、W^1は第１薬剤（または第１活性剤）である。本開示の複合体で使用することができる薬剤および活性剤の例を、以下により詳細に記載する。

【０１８９】

ある実施形態では、W^2は第２薬剤（または第２活性剤）である。本開示の複合体で使用することができる薬剤および活性剤の例を、以下により詳細に記載する。

【０１９０】

ある実施形態では、W^3はポリペプチド（例えば、抗体）である。ある実施形態では、W^3は、本明細書に記載されているようなｆＧｌｙ’残基を１または複数含む。ある実施形態では、上記ポリペプチドは、本明細書に記載されているようなｆＧｌｙ’残基を通じて、複合体の残部に結合している。本開示の複合体で使用することができるポリペプチドおよび抗体の例を、以下により詳細に記載する。

【０１９１】

ある実施形態では、式（Ｉ）の複合体は、第１リンカーであるL^Aを含む。上記第１リンカーL^Aは、対象の第１部分構造（例えば、第１薬剤または活性剤）を、コンジュゲーション部分を介して、ポリペプチド（例えば、抗体）に繋げるために利用される場合がある。上記第１リンカーL^Aは、上記コンジュゲーション部分（例えば、本明細書に記載されているような）に結合（例えば、共有結合）している場合がある。例えば、上記第１リンカーL^Aは、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲーション部分またはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲーション部分を、第１薬剤または活性剤に、結合している場合がある。上記ヒドラジニル－インドリルコンジュゲーション部分またはヒドラジニル

－ピロロ－ピリジニルコンジュゲーション部分は、上記第１リンカーL^A（すなわち、第１薬剤または活性剤）を、抗体などのポリペプチドに、コンジュゲートするために使用される場合がある。

【０１９２】

例えば、上記の式（Ｉ）に示されているように、L^Aは、コンジュゲーション部分を介して、W^3に結合されており、すなわち、W^3は、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲーション部分またはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲーション部分を介して、リンカーL^Aに間接的に結合している。上記のように、W^3はポリペプチド（例えば、抗体）であり、すなわち、L^Aは、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲーション部分またはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲーション部分を介して、上記ポリペプチド（抗体）に結合されており、例えば、リンカーL^Aは、上記ポリペプチド（抗体）に、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲーション部分またはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲーション部分を介して、間接的に結合している。

【０１９３】

任意の好都合なリンカーが、主題の複合体および化合物における第１リンカーL^Aとして利用され得る。ある実施形態では、第１リンカーL^Aは、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシルアミノ、アルキルアミド、置換アルキルアミド、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される基を含む場合がある。ある実施形態では、第１リンカーL^Aは、アルキル基または置換アルキル基を含む場合がある。ある実施形態では、第１リンカーL^Aは、アルケニル基または置換アルケニル基を含む場合がある。ある実施形態では、第１リンカーL^Aは、アルキニル基または置換アルキニル基を含む場合がある。ある実施形態では、第１リンカーL^Aは、アルコキシ基または置換アルコキシ基を含む場合がある。ある実施形態では、第１リンカーL^Aは、アミノまたは置換アミノ基を含む場合がある。ある実施形態では、第１リンカーL^Aは、カルボキシル基またはカルボキシルエステル基を含む場合がある。ある実施形態では、第１リンカーL^Aは、アシルアミノ基を含む場合がある。ある実施形態では、第１リンカーL^Aは、アルキルアミド基または置換アルキルアミド基を含む場合がある。ある実施形態では、第１リンカーL^Aは、アリール基または置換アリール基を含む場合がある。ある実施形態では、第１リンカーL^Aは、ヘテロアリール基または置換ヘテロアリール基を含む場合がある。ある実施形態では、第１リンカーL^Aは、シクロアルキル基または置換シクロアルキル基を含む場合がある。ある実施形態では、第１リンカーL^Aは、ヘテロシクリル基または置換ヘテロシクリル基を含む場合がある。

【０１９４】

ある実施形態では、第１リンカーL^Aは、ポリマーを含む場合がある。例えば、上記ポリマーは、ポリアルキレングリコールおよびその誘導体を含み、ポリエチレングリコール、メトキシポリエチレングリコール、ポリエチレングリコールホモポリマー、ポリプロピレングリコールホモポリマー、エチレングリコールとプロピレングリコールのコポリマー（例えば、これらのホモポリマーおよびコポリマーは、アルキル基を有する一方の末端で非置換または置換されている）、ポリビニルアルコール、ポリビニルエチルエーテル、ポリビニルピロリドン、これらの組み合わせなどが挙げられる。ある実施形態では、上記ポリマーは、ポリアルキレングリコールである。ある実施形態では、上記ポリマーは、ポリエチレングリコールである。以下でより詳細に説明されている複合体および化合物に示されているような、他のリンカーも可能である。

【０１９５】

いくつかの実施形態では、L^Aは、次式で記述される第１リンカーである：

$-(L^1)_a-(L^2)_b-(L^3)_c-(L^4)_d-(L^5)_e-(L^6)_f-$、

式中、L^1、L^2、L^3、L^4、L^5、およびL^6はそれぞれ、互いに独立して、リンカーサブユニットであり、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、およびｆはそれぞれ、互いに独立して、

０または１である。
【０１９６】
ある実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、およびｆの合計は０～６である。ある実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、およびｆの合計は０である。ある実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、およびｆの合計は１である。ある実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、およびｆの合計は２である。ある実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、およびｆの合計は３である。ある実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、およびｆの合計は４である。ある実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、およびｆの合計は５である。ある実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、およびｆの合計は６である。ある実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、およびｆはそれぞれ１である。ある実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、およびｅはそれぞれ１であり、ｆは０である。ある実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、およびｄはそれぞれ１であり、ｅおよびｆはそれぞれ０である。ある実施形態では、ａ、ｂ、およびｃはそれぞれ１であり、ｄ、ｅ、およびｆはそれぞれ０である。ある実施形態では、ａおよびｂはそれぞれ１であり、ｃ、ｄ、ｅ、およびｆはそれぞれ０である。ある実施形態では、ａは１であり、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、およびｆはそれぞれ０である。
【０１９７】
ある実施形態では、リンカーサブユニットL^1は、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲーション部分またはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲーション部分（例えば、上記の式（Ｉ）に示されているような）に結合されている。ある実施形態では、リンカーサブユニットL^2は、存在する場合、第１薬剤または活性剤W^1に結合されている。ある実施形態では、リンカーサブユニットL^3は、存在する場合、第１薬剤または活性剤W^1に結合されている。ある実施形態では、リンカーサブユニットL^4は、存在する場合、第１薬剤または活性剤W^1に結合されている。ある実施形態では、リンカーサブユニットL^5は、存在する場合、第１薬剤または活性剤W^1に結合されている。ある実施形態では、リンカーサブユニットL^6は、存在する場合、第１薬剤または活性剤W^1に結合されている。
【０１９８】
任意の好都合なリンカーサブユニットが、第１リンカーL^Aで利用され得る。対象のリンカーサブユニットは、ポリエチレングリコール、ポリエチレン、およびポリアクリレート、アミノ酸残基、糖鎖系ポリマーまたは糖鎖残基およびこれらの誘導体、ポリヌクレオチド、アルキル基、アリール基、ヘテロシクリル基、これらの組み合わせ、およびこれらの置換型などの、ポリマー単位を含むが、これらに限定はされない。いくつかの実施形態では、L^1、L^2、L^3、L^4、L^5、およびL^6のそれぞれは（存在する場合）、互いに独立して、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、およびジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）から選択される１または複数の基を含む。
【０１９９】
いくつかの実施形態では、L^1（存在する場合）は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、またはジアミンを含む。いくつかの実施形態では、L^1はポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^1は修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^1はアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、L^1はアルキル基または置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、L^1はアリール基または置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、L^1はジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）を含む。
【０２００】
いくつかの実施形態では、L^2（存在する場合）は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、またはジアミンを含む。いくつかの実施形態では、L^2はポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^2は修飾ポリエチレングリコールを含む。いく

つかの実施形態では、L^2はアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、L^2はアルキル基または置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、L^2はアリール基または置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、L^2はジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）を含む。

【０２０１】

いくつかの実施形態では、L^3（存在する場合）は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、またはジアミンを含む。いくつかの実施形態では、L^3はポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^3は修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^3はアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、L^3はアルキル基または置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、L^3はアリール基または置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、L^3はジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）を含む。

【０２０２】

いくつかの実施形態では、L^4（存在する場合）は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、またはジアミンを含む。いくつかの実施形態では、L^4はポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^4は修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^4はアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、L^4はアルキル基または置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、L^4はアリール基または置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、L^4はジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）を含む。

【０２０３】

いくつかの実施形態では、L^5（存在する場合）は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、またはジアミンを含む。いくつかの実施形態では、L^5はポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^5は修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^5はアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、L^5はアルキル基または置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、L^5はアリール基または置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、L^5はジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）を含む。

【０２０４】

いくつかの実施形態では、L^6（存在する場合）は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、またはジアミンを含む。いくつかの実施形態では、L^6はポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^6は修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^6はアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、L^6はアルキル基または置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、L^6はアリール基または置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、L^6はジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）を含む。

【０２０５】

いくつかの実施形態では、L^Aは、$-(L^1)_a-(L^2)_b-(L^3)_c-(L^4)_d-(L^5)_e-(L^6)_f-$を含む第１リンカーであり、

$-(L^1)_a-$は$-(T^1-V^1)_a-$であり；

$-(L^2)_b-$は$-(T^2-V^2)_b-$であり；

$-(L^3)_c-$は$-(T^3-V^3)_c-$であり；

$-(L^4)_d-$は$-(T^4-V^4)_d-$であり；

$-(L^5)_e-$は$-(T^5-V^5)_e-$であり；

$-(L^6)_f-$は$-(T^6-V^6)_f-$であり、

T^1、T^2、T^3、T^4、T^5、およびT^6は、存在する場合、連結基（ｔｅｔｈｅｒ

ｇｒｏｕｐ）であり；
V^1、V^2、V^3、V^4、V^5、およびV^6は、存在する場合、共有結合または連結官能基であり；
ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、およびｆはそれぞれ、互いに独立して、０または１である。
【０２０６】
ある実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、およびｆの合計は０～６である。ある実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、およびｆの合計は０である。ある実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、およびｆの合計は１である。ある実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、およびｆの合計は２である。ある実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、およびｆの合計は３である。ある実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、およびｆの合計は４である。ある実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、およびｆの合計は５である。ある実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、およびｆの合計は６である。ある実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、およびｆはそれぞれ１である。ある実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、およびｅはそれぞれ１であり、ｆは０である。ある実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、およびｄはそれぞれ１であり、ｅおよびｆはそれぞれ０である。ある実施形態では、ａ、ｂ、およびｃはそれぞれ１であり、ｄ、ｅ、およびｆはそれぞれ０である。ある実施形態では、ａおよびｂはそれぞれ１であり、ｃ、ｄ、ｅ、およびｆはそれぞれ０である。ある実施形態では、ａは１であり、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、およびｆはそれぞれ０である。
【０２０７】
上記のように、ある実施形態では、L^1は、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲーション部分またはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲーション部分（例えば、上記の式（Ｉ）に示されているような）に結合されている。したがって、ある実施形態では、T^1は、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲーション部分またはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲーション部分（例えば、上記の式（Ｉ）に示されているような）に結合されている。ある実施形態では、V^1は、第１薬剤または活性剤に結合されている。ある実施形態では、L^2は、存在する場合、第１薬剤または活性剤に結合されている。したがって、ある実施形態では、T^2は、存在する場合、第１薬剤もしくは活性剤に結合されており、または、V^2は、存在する場合、第１薬剤もしくは活性剤に結合されている。ある実施形態では、L^3は、存在する場合、第１薬剤または活性剤に結合されている。したがって、ある実施形態では、T^3は、存在する場合、第１薬剤もしくは活性剤に結合されており、または、V^3は、存在する場合、第１薬剤もしくは活性剤に結合されている。ある実施形態では、L^4は、存在する場合、第１薬剤または活性剤に結合されている。したがって、ある実施形態では、T^4は、存在する場合、第１薬剤もしくは活性剤に結合されており、または、V^4は、存在する場合、第１薬剤もしくは活性剤に結合されている。ある実施形態では、L^5は、存在する場合、第１薬剤または活性剤に結合されている。したがって、ある実施形態では、T^5は、存在する場合、第１薬剤もしくは活性剤に結合されており、または、V^5は、存在する場合、第１薬剤もしくは活性剤に結合されている。ある実施形態では、L^6は、存在する場合、第１薬剤または活性剤に結合されている。したがって、ある実施形態では、T^6は、存在する場合、第１薬剤もしくは活性剤に結合されており、または、V^6は、存在する場合、第１薬剤もしくは活性剤に結合されている。
【０２０８】
ある実施形態では、式（Ｉ）の複合体は、第２リンカーであるL^Bを含む。上記第２リンカーL^Bは、対象の第２部分構造（例えば、第２薬剤または活性剤）を、コンジュゲーション部分を介して、ポリペプチド（例えば、抗体）に繋げるために利用される場合がある。上記第２リンカーL^Bは、上記コンジュゲーション部分（例えば、本明細書に記載されているような）に結合（例えば、共有結合）している場合がある。例えば、上記第２リンカーL^Bは、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲーション部分またはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲーション部分を、第２薬剤または活性剤に、結合している場合がある。上記ヒドラジニル－インドリルコンジュゲーション部分またはヒドラジニル

－ピロロ－ピリジニルコンジュゲーション部分は、上記第２リンカーL^B（すなわち、第２薬剤または活性剤）を、抗体などのポリペプチドに、コンジュゲートするために使用される場合がある。

【０２０９】

例えば、上記の式（Ｉ）に示されているように、L^Bは、コンジュゲーション部分を介して、W^3に結合されている場合があり、すなわち、W^3は、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲーション部分またはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲーション部分を介して、第２リンカーL^Bに間接的に結合している場合がある。上記のように、W^3はポリペプチド（例えば、抗体）であり、すなわち、L^Bは、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲーション部分またはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲーション部分を介して、上記ポリペプチド（抗体）に結合されている場合があり、例えば、リンカーL^Bは、上記ポリペプチド（抗体）に、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲーション部分またはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲーション部分を介して、間接的に結合している場合がある。

【０２１０】

任意の好都合なリンカーが、主題の複合体および化合物における第２リンカーL^Bとして利用され得る。ある実施形態では、第２リンカーL^Bは、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシルアミノ、アルキルアミド、置換アルキルアミド、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される基を含む場合がある。ある実施形態では、第２リンカーL^Bは、アルキル基または置換アルキル基を含む場合がある。ある実施形態では、第２リンカーL^Bは、アルケニル基または置換アルケニル基を含む場合がある。ある実施形態では、第２リンカーL^Bは、アルキニル基または置換アルキニル基を含む場合がある。ある実施形態では、第２リンカーL^Bは、アルコキシ基または置換アルコキシ基を含む場合がある。ある実施形態では、第２リンカーL^Bは、アミノ基または置換アミノ基を含む場合がある。ある実施形態では、第２リンカーL^Bは、カルボキシル基またはカルボキシルエステル基を含む場合がある。ある実施形態では、第２リンカーL^Bは、アシルアミノ基を含む場合がある。ある実施形態では、第２リンカーL^Bは、アルキルアミド基または置換アルキルアミド基を含む場合がある。ある実施形態では、第２リンカーL^Bは、アリール基または置換アリール基を含む場合がある。ある実施形態では、第２リンカーL^Bは、ヘテロアリール基または置換ヘテロアリール基を含む場合がある。ある実施形態では、第２リンカーL^Bは、シクロアルキル基または置換シクロアルキル基を含む場合がある。ある実施形態では、第２リンカーL^Bは、ヘテロシクリル基または置換ヘテロシクリル基を含む場合がある。

【０２１１】

ある実施形態では、第２リンカーL^Bは、ポリマーを含む場合がある。例えば、上記ポリマーは、ポリアルキレングリコールおよびその誘導体を含み、ポリエチレングリコール、メトキシポリエチレングリコール、ポリエチレングリコールホモポリマー、ポリプロピレングリコールホモポリマー、エチレングリコールとプロピレングリコールのコポリマー（例えば、これらのホモポリマーおよびコポリマーは、アルキル基を有する一方の末端で非置換または置換されている）、ポリビニルアルコール、ポリビニルエチルエーテル、ポリビニルピロリドン、これらの組み合わせなどが挙げられる。ある実施形態では、上記ポリマーは、ポリアルキレングリコールである。ある実施形態では、上記ポリマーは、ポリエチレングリコールである。以下でより詳細に説明されている複合体および化合物に示されているような、他のリンカーも可能である。

【０２１２】

いくつかの実施形態では、L^Bは、次式で記述される第２リンカーである：

$-(L^7)_g-(L^8)_h-(L^9)_i-(L^{10})_j-(L^{11})_k-(L^{12})_l-(L$

$_{13})_m$、
L^7、L^8、L^9、L^{10}、L^{11}、L^{12}、およびL^{13}はそれぞれ、互いに独立して、リンカーサブユニットであり、g、h、i、j、k、l、およびmはそれぞれ、互いに独立して、0または1である。
【0213】
ある実施形態では、g、h、i、j、k、l、およびmの合計は0～7である。ある実施形態では、g、h、i、j、k、l、およびmの合計は0である。ある実施形態では、g、h、i、j、k、l、およびmの合計は1である。ある実施形態では、g、h、i、j、k、l、およびmの合計は2である。ある実施形態では、g、h、i、j、k、l、およびmの合計は3である。ある実施形態では、g、h、i、j、k、l、およびmの合計は4である。ある実施形態では、g、h、i、j、k、l、およびmの合計は5である。ある実施形態では、g、h、i、j、k、l、およびmの合計は6である。ある実施形態では、g、h、i、j、k、l、およびmの合計は7である。ある実施形態では、g、h、i、j、k、l、およびmはそれぞれ1である。ある実施形態では、g、h、i、j、k、およびlはそれぞれ1であり、mは0である。ある実施形態では、g、h、i、j、およびkはそれぞれ1であり、lおよびmはそれぞれ0である。ある実施形態では、g、h、i、およびjはそれぞれ1およびkであり、lおよびmはそれぞれ0である。ある実施形態では、g、h、およびiはそれぞれ1であり、j、k、l、およびmはそれぞれ0である。ある実施形態では、gおよびhはそれぞれ1であり、i、j、k、l、およびmはそれぞれ0である。ある実施形態では、gは1であり、h、i、j、k、l、およびmはそれぞれ0である。ある実施形態では、g、h、i、j、k、l、およびmはそれぞれ0である。
【0214】
ある実施形態では、リンカーサブユニットL^7は、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲーション部分またはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲーション部分（例えば、上記の式（Ｉ）に示されているような）に結合されている。ある実施形態では、リンカーサブユニットL^8は、存在する場合、第２薬剤または活性剤W^2に結合されている。ある実施形態では、リンカーサブユニットL^9は、存在する場合、第２薬剤または活性剤W^2に結合されている。ある実施形態では、リンカーサブユニットL^{10}は、存在する場合、第２薬剤または活性剤W^2に結合されている。ある実施形態では、リンカーサブユニットL^{11}は、存在する場合、第２薬剤または活性剤W^2に結合されている。ある実施形態では、リンカーサブユニットL^{12}は、存在する場合、第２薬剤または活性剤W^2に結合されている。ある実施形態では、リンカーサブユニットL^{13}は、存在する場合、第２薬剤または活性剤W^2に結合されている。
【0215】
任意の好都合なリンカーサブユニットが、第２リンカーL^Bで利用され得る。対象のリンカーサブユニットは、ポリエチレングリコール、ポリエチレン、およびポリアクリレート、アミノ酸残基、糖鎖系ポリマーまたは糖鎖残基およびこれらの誘導体、ポリヌクレオチド、アルキル基、アリール基、ヘテロシクリル基、これらの組み合わせ、およびこれらの置換型などの、ポリマー単位を含むが、これらに限定はされない。いくつかの実施形態では、L^7、L^8、L^9、L^{10}、L^{11}、L^{12}、およびL^{13}のそれぞれは（存在する場合）、互いに独立して、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、およびジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）から選択される１または複数の基を含む。
【0216】
いくつかの実施形態では、L^7（存在する場合）は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、またはジアミンを含む。いくつかの実施形態では、L^7はポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^7は修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^7はアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、L^7はアル

キル基または置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、L^7はアリール基または置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、L^7はジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）を含む。

【０２１７】

いくつかの実施形態では、L^8（存在する場合）は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、またはジアミンを含む。いくつかの実施形態では、L^8はポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^8は修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^8はアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、L^8はアルキル基または置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、L^8はアリール基または置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、L^8はジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）を含む。

【０２１８】

いくつかの実施形態では、L^9（存在する場合）は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、またはジアミンを含む。いくつかの実施形態では、L^9はポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^9は修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^9はアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、L^9はアルキル基または置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、L^9はアリール基または置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、L^9はジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）を含む。

【０２１９】

いくつかの実施形態では、L^{10}（存在する場合）は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、またはジアミンを含む。いくつかの実施形態では、L^{10}はポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^{10}は修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^{10}はアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、L^{10}はアルキル基または置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、L^{10}はアリール基または置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、L^{10}はジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）を含む。

【０２２０】

いくつかの実施形態では、L^{11}（存在する場合）は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、またはジアミンを含む。いくつかの実施形態では、L^{11}はポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^{11}は修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^{11}はアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、L^{11}はアルキル基または置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、L^{11}はアリール基または置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、L^{11}はジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）を含む。

【０２２１】

いくつかの実施形態では、L^{12}（存在する場合）は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、またはジアミンを含む。いくつかの実施形態では、L^{12}はポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^{12}は修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^{12}はアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、L^{12}はアルキル基または置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、L^{12}はアリール基または置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、L^{12}はジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）を含む。

【０２２２】

いくつかの実施形態では、L^{13}（存在する場合）は、ポリエチレングリコール、修飾

ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、またはジアミンを含む。いくつかの実施形態では、L^{13}はポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^{13}は修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、L^{13}はアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、L^{13}はアルキル基または置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、L^{13}はアリール基または置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、L^{13}はジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）を含む。

【０２２３】

いくつかの実施形態では、L^{B}は、$-(L^{7})_{g}-(L^{8})_{h}-(L^{9})_{i}-(L^{10})_{j}-(L^{11})_{k}-(L^{12})_{l}-(L^{13})_{m}-$を含む第２リンカーであり、

$-(L^{7})_{g}-$は$-(T^{7}-V^{7})_{g}-$であり；

$-(L^{8})_{h}-$は$-(T^{8}-V^{8})_{h}-$であり；

$-(L^{9})_{i}-$は$-(T^{9}-V^{9})_{i}-$であり；

$-(L^{10})_{j}-$は$-(T^{10}-V^{10})_{j}-$であり；

$-(L^{11})_{k}-$は$-(T^{11}-V^{11})_{k}-$であり；

$-(L^{12})_{l}-$は$-(T^{12}-V^{12})_{l}-$であり；

$-(L^{13})_{m}-$は$-(T^{13}-V^{13})_{m}-$であり、

T^{7}、T^{8}、T^{9}、T^{10}、T^{11}、T^{12}、およびT^{13}は、存在する場合、連結基であり；

V^{7}、V^{8}、V^{9}、V^{10}、V^{11}、V^{12}、およびV^{13}は、存在する場合、共有結合または連結官能基であり；

ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、およびｍはそれぞれ、互いに独立して、０または１である。

【０２２４】

ある実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、およびｍの合計は０～７である。ある実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、およびｍの合計は０である。ある実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、およびｍの合計は１である。ある実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、およびｍの合計は２である。ある実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、およびｍの合計は３である。ある実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、およびｍの合計は４である。ある実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、およびｍの合計は５である。ある実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、およびｍの合計は６である。ある実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、およびｍの合計は７である。ある実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、およびｍはそれぞれ１である。ある実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、およびｌはそれぞれ１であり、ｍは０である。ある実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、およびｋはそれぞれ１であり、ｌおよびｍはそれぞれ０である。ある実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、およびｊはそれぞれ１であり、ｋ、ｌ、およびｍはそれぞれ０である。ある実施形態では、ｇ、ｈ、およびｉはそれぞれ１であり、ｊ、ｋ、ｌ、およびｍはそれぞれ０である。ある実施形態では、ｇおよびｈはそれぞれ１であり、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、およびｍはそれぞれ０である。ある実施形態では、ｇは１であり、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、およびｍはそれぞれ０である。ある実施形態では、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、およびｍはそれぞれ０である。

【０２２５】

上記のように、ある実施形態では、L^{7}は、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲーション部分またはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲーション部分（例えば、上記の式（Ｉ）に示されているような）に結合されている。したがって、ある実施形態では、T^{7}は、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲーション部分またはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲーション部分（例えば、上記の式（Ｉ）に示されているような）に結合されている。ある実施形態では、V^{7}は、第２薬剤または活性剤に結合されている。ある実施形態では、L^{8}は、存在する場合、第２薬剤または活性剤に結合されている。したがって、ある実施形態では、T^{8}は、存在する場合、第２薬剤もしくは活性剤に結合されており、または、V^{8}は、存在する場合、第２薬剤もしくは活性剤に結合されてい

る。ある実施形態では、L^9は、存在する場合、第２薬剤または活性剤に結合されている。したがって、ある実施形態では、T^9は、存在する場合、第２薬剤もしくは活性剤に結合されており、または、V^9は、存在する場合、第２薬剤もしくは活性剤に結合されている。ある実施形態では、L^{10}は、存在する場合、第２薬剤または活性剤に結合されている。したがって、ある実施形態では、T^{10}は、存在する場合、第２薬剤もしくは活性剤に結合されており、または、$V10^4$は、存在する場合、第２薬剤もしくは活性剤に結合されている。ある実施形態では、L^{11}は、存在する場合、第２薬剤または活性剤に結合されている。したがって、ある実施形態では、T^{11}は、存在する場合、第２薬剤もしくは活性剤に結合されており、または、V^{11}は、存在する場合、第２薬剤もしくは活性剤に結合されている。ある実施形態では、L^{12}は、存在する場合、第２薬剤または活性剤に結合されている。したがって、ある実施形態では、T^{12}は、存在する場合、第２薬剤もしくは活性剤に結合されており、または、V^{12}は、存在する場合、第２薬剤もしくは活性剤に結合されている。ある実施形態では、L^{13}は、存在する場合、第２薬剤または活性剤に結合されている。したがって、ある実施形態では、T^{13}は、存在する場合、第２薬剤もしくは活性剤に結合されており、または、V^{13}は、存在する場合、第２薬剤もしくは活性剤に結合されている。

【０２２６】

連結基であるT^1、T^2、T^3、T^4、T^5、T^6、T^7、T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、およびT^{13}に関して、任意の好都合な連結基が、主題のリンカーで利用されてよい。いくつかの実施形態では、T^1、T^2、T^3、T^4、T^5、T^6、T^7、T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、およびT^{13}はそれぞれ、互いに独立して、共有結合、（C_1～C_{12}）アルキル、置換（C_1～C_{12}）アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリル、（ＥＤＡ）$_w$、（ＰＥＧ）$_n$、（ＡＡ）$_p$、－（$CR^{13}OH$）$_x$－、４－アミノ－ピペリジン（４ＡＰ）、メタ－アミノ－ベンジルオキシ（ＭＡＢＯ）、メタ－アミノ－ベンジルオキシカルボニル（ＭＡＢＣ）、パラ－アミノ－ベンジルオキシ（ＰＡＢＯ）、パラ－アミノ－ベンジルオキシカルボニル（ＰＡＢＣ）、パラ－アミノベンジル（ＰＡＢ）、パラ－アミノ－ベンジルアミノ（ＰＡＢＡ）、パラ－アミノ－フェニル（ＰＡＰ）、パラ－ヒドロキシ－フェニル（ＰＨＰ）、アセタール基、ヒドラジン、ジスルフィド、並びにエステルから選択される１または複数の基を含み、それぞれのｗは１～２０の整数であり、それぞれのｎは１～３０の整数であり、それぞれのｐは１～２０の整数であり、それぞれのｘは１～１２の整数である。

【０２２７】

ある実施形態では、連結基（例えば、T^1、T^2、T^3、T^4、T^5、T^6、T^7、T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、および／またはT^{13}）は、（C_1～C_{12}）アルキルまたは置換（C_1～C_{12}）アルキルを含む。ある実施形態では、（C_1～C_{12}）アルキルは、１～１０個の炭素原子、または１～８個の炭素原子、または１～６個の炭素原子、または１～５個の炭素原子、または１～４個の炭素原子、または１～３個の炭素原子などの、１～１２個の炭素原子を含む直鎖状または分岐鎖状アルキル基である。いくつかの場合では、（C_1～C_{12}）アルキルは、C_1～C_{12}アルキル、またはC_1～C_{10}アルキル、またはC_1～C_6アルキル、またはC_1～C_3アルキルなどの、アルキルまたは置換アルキルである場合がある。いくつかの場合では、（C_1～C_{12}）アルキルは、C_2アルキルである。例えば、（C_1～C_{12}）アルキルは、C_1～C_{12}アルキレン、またはC_1～C_{10}アルキレン、またはC_1～C_6アルキレン、またはC_1～C_3アルキレンなどの、アルキレンまたは置換アルキレンである場合がある。いくつかの場合では、（C_1～C_{12}）アルキルは、C_1アルキレン（例えば、CH_2）である。いくつかの場合では、（C_1～C_{12}）アルキルは、C_2アルキレン（例えば、CH_2CH_2）である。いくつかの場合では、（C_1～C_{12}）アルキルは、C_3アルキレン（例えば、$CH_2CH_2CH_2$）である。

【０２２８】

ある実施形態では、置換（C_1～C_{12}）アルキルは、１～１０個の炭素原子、または１～８個の炭素原子、または１～６個の炭素原子、または１～５個の炭素原子、または１～４個の炭素原子、または１～３個の炭素原子などの、１～１２個の炭素原子を含む、直鎖状または分岐鎖状の置換アルキル基である。いくつかの場合では、置換（C_1～C_{12}）アルキルは、置換C_1～C_{12}アルキル、または置換C_1～C_{10}アルキル、または置換C_1～C_6アルキル、または置換C_1～C_3アルキルなどの、置換アルキルである場合がある。いくつかの場合では、置換（C_1～C_{12}）アルキルは、置換C_2アルキルである。例えば、置換（C_1～C_{12}）アルキルは、置換C_1～C_{12}アルキレン、または置換C_1～C_{10}アルキレン、または置換C_1～C_6アルキレン、または置換C_1～C_3アルキレンなどの、置換アルキレンである場合がある。いくつかの場合では、置換（C_1～C_{12}）アルキルは、置換C_1アルキレン（例えば、－SO_3Hで置換されたC_1アルキレン）である。いくつかの場合では、置換（C_1～C_{12}）アルキルは、置換C_2アルキレンである。いくつかの場合では、置換（C_1～C_{12}）アルキルは、置換C_3アルキレンである。例えば、置換（C_1～C_{12}）アルキルは、本明細書に記載されているような$(PEG)_k$基（例えば、－CONH$(PEG)_3$もしくは－CONH$(PEG)_5$などの－CONH$(PEG)_k$；または、－NHCO$(PEG)_7$などの－NHCO$(PEG)_k$）で置換されたC_1～C_{12}アルキレン（例えば、C_3アルキレンまたはC_5アルキレン）を含む場合があり、または、－$CONHCH_2CH_2SO_3H$基で置換されたC_1～C_{12}アルキレン（例えば、C_3アルキレン）を含む場合があり、または、－NHCOCH_2SO_3H基で置換されたC_1～C_{12}アルキレン（例えば、C_5アルキレン）を含む場合がある。

【０２２９】

ある実施形態では、連結基（例えば、T^1、T^2、T^3、T^4、T^5、T^6、T^7、T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、および／またはT^{13}）は、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、または置換ヘテロシクリルを含む。いくつかの場合では、連結基（例えば、T^1、T^2、T^3、T^4、T^5、T^6、T^7、T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、および／またはT^{13}）は、アリールまたは置換アリールを含む。例えば、上記アリールはフェニルである可能性がある。いくつかの場合では、上記置換アリールは置換フェニルである。上記置換フェニルは、（C_1～C_{12}）アルキル、置換（C_1～C_{12}）アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される１または複数の置換基で置換されている可能性がある。いくつかの場合では、上記置換アリールは、置換基が本明細書に記載されているような切断可能部分（ｃｌｅａｖａｂｌｅ ｍｏｉｅｔｙ）（例えば、グリコシドまたはグリコシド誘導体などの酵素切断可能部分（ｅｎｚｙｍａｔｉｃａｌｌｙ ｃｌｅａｖａｂｌｅ ｍｏｉｅｔｙ））を含む、置換フェニルである。

【０２３０】

いくつかの場合では、連結基（例えば、T^1、T^2、T^3、T^4、T^5、T^6、T^7、T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、および／またはT^{13}）は、トリアゾリル（例えば、１，２，３－トリアゾリル）などの、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールを含む。いくつかの場合では、連結基（例えば、T^1、T^2、T^3、T^4、T^5、T^6、T^7、T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、および／またはT^{13}）は、シクロアルキルまたは置換シクロアルキルを含む。いくつかの場合では、連結基（例えば、T^1、T^2、T^3、T^4、T^5、T^6、T^7、T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、および／またはT^{13}）は、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルを含む。いくつかの場合では、置換ヘテロアリール、置換シクロアルキル、または置換ヘテロシクリル上の置換基は、本明細書に記載されているような切断可能部分（例えば、グリコシドまたはグリコシド誘導体などの酵素切断可能部分）を含む。

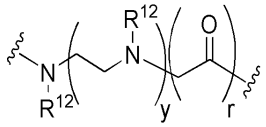
【０２３１】

ある実施形態では、連結基（例えば、T^1、T^2、T^3、T^4、T^5、T^6、T^7、T^8

、Ｔ９、Ｔ１０、Ｔ１１、Ｔ１２、および／またはＴ１３）は、エチレンジアミン（ＥＤＡ）部分、例えばＥＤＡ含有連結基、を含む。ある実施形態では、（ＥＤＡ）ｗは、ＥＤＡ部分を１または複数含み、例えば、ｗは１～５０、例えば、１～４０、１～３０、１～２０、１～１２、または１～６、例えば、１、２、３、４、５、または６、の整数である）。この連結し合ったエチレンジアミン（ＥＤＡ）部分は、所望により、１または複数の好都合な位置において、任意の好都合な置換基で、例えば、アルキル、置換アルキル、アシル、置換されたアシル、アリール、または置換アリールで、置換されている場合がある。ある実施形態では、ＥＤＡ部分は、下記の構造で記述され：

【０２３２】

【化３】



【０２３３】

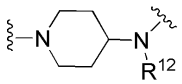
式中、ｙは１～６の整数であり、または０もしくは１であり、それぞれのＲ１２は、互いに独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態では、ｙは１、２、３、４、５、または６である。ある実施形態では、ｙは１であり、ｒは０である。ある実施形態では、ｙは１であり、ｒは１である。ある実施形態では、ｙは２であり、ｒは０である。ある実施形態では、ｙは２であり、ｒは１である。ある実施形態では、それぞれのＲ１２は、互いに独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、および置換アリールから選択される。ある実施形態では、ＥＤＡの任意の２つの隣接し合うＲ１２基は、環状に繋がって、例えば、ピペラジニル環を形成している場合がある。ある実施形態では、ｙは１であり、２つの隣接し合うＲ１２基は、アルキル基であり、環状に繋がってピペラジニル環を形成している。ある実施形態では、ｙは１であり、隣接し合うＲ１２基は、水素、アルキル（例えば、メチル）、および置換アルキル（例えば、エチル－ＯＨまたはプロピル－ＯＨなどの低級アルキル－ＯＨ）から選択される。

【０２３４】

ある実施形態では、連結基（例えば、Ｔ１、Ｔ２、Ｔ３、Ｔ４、Ｔ５、Ｔ６、Ｔ７、Ｔ８、Ｔ９、Ｔ１０、Ｔ１１、Ｔ１２、および／またはＴ１３）は、４－アミノ－ピペリジン（４ＡＰ）部分（本明細書では、ピペリジン－４－アミノ、Ｐ４Ａとも称する）を含む。４ＡＰ部分は、所望により、１または複数の好都合な位置において、任意の好都合な置換基で、例えば、アルキル、置換アルキル、ポリエチレングリコール部分、アシル、置換アシル、アリール、または置換アリールで、置換されている場合がある。ある実施形態では、４ＡＰ部分は、下記の構造で記述され：

【０２３５】

【化４】



【０２３６】

式中、Ｒ１２は、水素、アルキル、置換アルキル、ポリエチレングリコール部分（例えば、ポリエチレングリコールまたは修飾ポリエチレングリコール）、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換ア

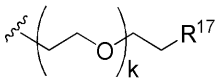
ミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態では、R^{12}はポリエチレングリコール部分である。ある実施形態では、R^{12}はカルボキシ修飾ポリエチレングリコールである。

【０２３７】

ある実施形態では、R^{12}は、式$(PEG)_k$で記述されるポリエチレングリコール部分を含み、この式は下記の構造で表される場合があり：

【０２３８】

【化５】



、

【０２３９】

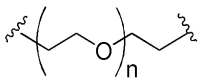
式中、ｋは、１～２０の整数であり、例えば、１～１８、または１～１６、または１～１４、または１～１２、または１～１０、または１～８、または１～６、または１～４、または１もしくは２であり、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０である。いくつかの場合では、ｋは２である。ある実施形態では、R^{17}は、ＯＨ、ＣＯＯＨ、ＯＲ、またはＣＯＯＲから選択され、ここで、Ｒは、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態では、R^{17}はＣＯＯＨである。ある実施形態では、R^{17}はＯＨである。ある実施形態では、R^{17}はOCH_3である。

【０２４０】

ある実施形態では、連結基（例えば、T^1、T^2、T^3、T^4、T^5、T^6、T^7、T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、および／またはT^{13}）は、$(PEG)_n$を含み、$(PEG)_n$はポリエチレングリコールが連結しているユニットまたは修飾ポリエチレングリコールが連結しているユニットである。ある実施形態では、$(PEG)_n$は、下記の構造で記述され：

【０２４１】

【化６】



、

【０２４２】

式中、ｎは１～５０の整数であり、例えば、１～４０、１～３０、１～２０、１～１２、または１～６であり、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０である。いくつかの場合では、ｎは２である。いくつかの場合では、ｎは３である。いくつかの場合では、ｎは６である。いくつかの場合では、ｎは１２である。

【０２４３】

ある実施形態では、連結基（例えば、T^1、T^2、T^3、T^4、T^5、T^6、T^7、T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、および／またはT^{13}）は、$(AA)_p$を含み、ここで、ＡＡはアミノ酸残基である。任意の好都合なアミノ酸が利用されてよい。対象のアミノ酸としては、Ｌ－アミノ酸およびＤ－アミノ酸、２０種の主要なα－アミノ酸およびβ－アラニンのうちのいずれかなどの天然起源アミノ酸、非天然起源α－アミノ酸または非天

然起源β－アミノ酸などの非天然起源アミノ酸（例えば、アミノ酸類似体）などが挙げられるが、これらに限定はされない。ある実施形態では、ｐは１～５０の整数であり、例えば、１～４０、１～３０、１～２０、１～１２、または１～６であり、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０である。ある実施形態では、ｐは１である。ある実施形態では、ｐは２である。

【０２４４】

ある実施形態では、連結基（例えば、T^1、T^2、T^3、T^4、T^5、T^6、T^7、T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、および／またはT^{13}）は、アミノ酸類似体を含む。アミノ酸類似体は、天然起源タンパク質に通常存在する１または複数のアミノ酸（例えば、ＡｌａまたはＡ、ＣｙｓまたはＣ、ＡｓｐまたはＤ、ＧｌｕまたはＥ、ＰｈｅまたはＦ、ＧｌｙまたはＧ、ＨｉｓまたはＨ、ＩｌｅまたはＩ、ＬｙｓまたはＫ、ＬｅｕまたはＬ、ＭｅｔまたはＭ、ＡｓｎまたはＮ、ＰｒｏまたはＰ、ＧｌｎまたはＱ、ＡｒｇまたはＲ、ＳｅｒまたはＳ、ＴｈｒまたはＴ、ＶａｌまたはＶ、ＴｒｐまたはＷ、ＴｙｒまたはＹ）と、構造および／または全体形状が類似している化合物を包含する。アミノ酸類似体は、修飾された側鎖または骨格を有する天然アミノ酸も包含する。アミノ酸類似体は、天然起源のＤ型と同じ立体化学を有するアミノ酸類似体も包含し、同様にＬ型のアミノ酸類似体も包含する。いくつかの場合では、アミノ酸類似体は、１または複数の天然アミノ酸の骨格構造および／または側鎖構造を共有しており、違いは当該分子中の１または複数の修飾された基である。このような修飾としては、原子（Ｎなど）の関連原子（Ｓなど）への置換、基（メチル基、またはヒドロキシル基など）もしくは原子（ＣｌまたはＢｒなど）の付加、基の欠失、共有結合の置換（単結合の二重結合への置換など）、またはこれらの組み合わせを挙げることができるが、これらに限定はされない。例えば、アミノ酸類似体は、α－ヒドロキシ酸、およびα－アミノ酸などを含む場合がある。アミノ酸類似体の例としては、限定はされないが、スルホアラニンなどが挙げられる。

【０２４５】

ある実施形態では、連結基（例えば、T^1、T^2、T^3、T^4、T^5、T^6、T^7、T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、および／またはT^{13}）は、式－（$CR^{13}OH$）$_x$－で記述される部分を含み、式中、ｘは０であるか、またはｘは１～５０の整数、例えば、１～４０、１～３０、１～２０、１～１２、または１～６、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、または１２である。ある実施形態では、ｘは１である。ある実施形態では、ｘは２である。ある実施形態では、R^{13}は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態では、R^{13}は水素である。ある実施形態では、R^{13}は、$C_{1～6}$アルキルもしくは$C_{1～6}$置換アルキル、または$C_{1～4}$アルキルもしくは$C_{1～4}$置換アルキル、または$C_{1～3}$アルキルもしくは$C_{1～3}$置換アルキルなどのアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態では、R^{13}は、$C_{2～6}$アルケニルもしくは$C_{2～6}$置換アルケニル、または$C_{2～4}$アルケニルもしくは$C_{2～4}$置換アルケニル、または$C_{2～3}$アルケニルもしくは$C_{2～3}$置換アルケニルなどの、アルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態では、R^{13}はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態では、R^{13}はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態では、R^{13}はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態では、R^{13}はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態では、R^{13}はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態では、R^{13}はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態では、R^{13}はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態では、R^{13}はスルホニルである。ある実施形態では、R^1

^{13}はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態では、R^{13}は、アリールまたは置換アリール、例えば、$C_{5\sim8}$アリールまたは$C_{5\sim8}$置換アリール、例えば、C_5アリールもしくはC_5置換アリール、またはC_6アリールもしくはC_6置換アリールなどである。ある実施形態では、R^{13}は、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリール、例えば、$C_{5\sim8}$ヘテロアリールまたは$C_{5\sim8}$置換ヘテロアリール、例えば、C_5ヘテロアリールもしくはC_5置換ヘテロアリール、またはC_6ヘテロアリールもしくはC_6置換ヘテロアリールなどである。ある実施形態では、R^{13}は、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、例えば、$C_{3\sim8}$シクロアルキルまたは$C_{3\sim8}$置換シクロアルキル、例えば、$C_{3\sim6}$シクロアルキルもしくは$C_{3\sim6}$置換シクロアルキル、または$C_{3\sim5}$シクロアルキルもしくは$C_{3\sim5}$置換シクロアルキルなどである。ある実施形態では、R^{13}ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリル、例えば、$C_{3\sim8}$ヘテロシクリルまたは$C_{3\sim8}$置換ヘテロシクリル、例えば、$C_{3\sim6}$ヘテロシクリルもしくは$C_{3\sim6}$置換ヘテロシクリル、または$C_{3\sim5}$ヘテロシクリルもしくは$C_{3\sim5}$置換ヘテロシクリルなどである。

【０２４６】

ある実施形態では、R^{13}は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、および置換アリールから選択される。これらの実施形態では、アルキル、置換アルキル、アリール、および置換アリールは、R^{13}に関して上述した通りである。

【０２４７】

ある実施形態では、連結基（例えば、T^1、T^2、T^3、T^4、T^5、T^6、T^7、T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、および／またはT^{13}）は、アセタール基、ジスルフィド、ヒドラジン、またはエステルを含む。いくつかの実施形態では、連結基はアセタール基を含む。いくつかの実施形態では、連結基はヒドラジンを含む。いくつかの実施形態では、連結基はジスルフィドを含む。いくつかの実施形態では、連結基はエステルを含む。

【０２４８】

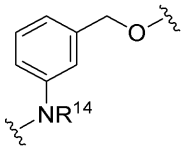
ある実施形態では、連結基（例えば、T^1、T^2、T^3、T^4、T^5、T^6、T^7、T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、および／またはT^{13}）は、メタ－アミノ－ベンジルオキシ（ＭＡＢＯ）、メタ－アミノ－ベンジルオキシカルボニル（ＭＡＢＣ）、パラ－アミノ－ベンジルオキシ（ＰＡＢＯ）、パラ－アミノ－ベンジルオキシカルボニル（ＰＡＢＣ）、パラ－アミノベンジル（ＰＡＢ）、パラ－アミノ－ベンジルアミノ（ＰＡＢＡ）、パラ－アミノ－フェニル（ＰＡＰ）、またはパラ－ヒドロキシ－フェニル（ＰＨＰ）を含む。

【０２４９】

いくつかの実施形態では、連結基は、以下の構造で記述されるＭＡＢＯ基を含む：

【０２５０】

【化７】

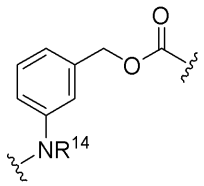


【０２５１】

いくつかの実施形態では、連結基は以下の構造で記述されるＭＡＢＣ基を含む：

【０２５２】

【化８】

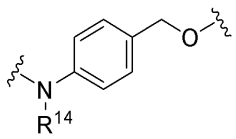


【０２５３】

いくつかの実施形態では、連結基は以下の構造で記述されるＰＡＢＯ基を含む：

【０２５４】

【化９】

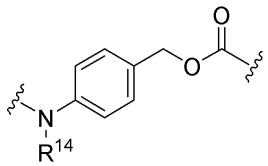


【０２５５】

いくつかの実施形態では、連結基は以下の構造で記述されるＰＡＢＣ基を含む：

【０２５６】

【化１０】

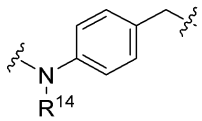


【０２５７】

いくつかの実施形態では、連結基は以下の構造で記述されるＰＡＢ基を含む：

【０２５８】

【化１１】

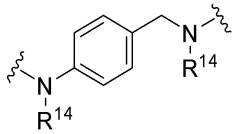


【０２５９】

いくつかの実施形態では、連結基は以下の構造で記述されるＰＡＢＡ基を含む：

【０２６０】

【化１２】

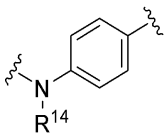


【０２６１】

いくつかの実施形態では、連結基は以下の構造で記述されるＰＡＰ基を含む：

【０２６２】

【化１３】

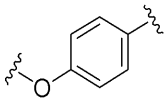


【０２６３】

いくつかの実施形態では、連結基は以下の構造で記述されるＰＨＰ基を含む：

【０２６４】

【化１４】



【０２６５】

ある実施形態では、それぞれのR^{14}は、互いに独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される。

【０２６６】

ある実施形態では、R^{14}は水素である。ある実施形態では、それぞれのR^{14}は水素である。ある実施形態では、R^{14}は、$C_{1\sim6}$アルキルもしくは$C_{1\sim6}$置換アルキル、または$C_{1\sim4}$アルキルもしくは$C_{1\sim4}$置換アルキル、または$C_{1\sim3}$アルキルもしくは$C_{1\sim3}$置換アルキルなどのアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態では、R^{14}は、$C_{2\sim6}$アルケニルもしくは$C_{2\sim6}$置換アルケニル、または$C_{2\sim4}$アルケニルもしくは$C_{2\sim4}$置換アルケニル、または$C_{2\sim3}$アルケニルもしくは$C_{2\sim3}$置換アルケニルなどの、アルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態では、R^{14}はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態では、R^{14}はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態では、R^{14}はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態では、R^{14}はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態では、R^{14}はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態では、R^{14}はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態では、R^{14}はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態では、R^{14}はスルホニルである。ある実施形態では、R^{14}はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態では、R^{14}は、アリールまたは置換アリール、例えば、$C_{5\sim8}$アリールまたは$C_{5\sim8}$置換アリール、例えば、C_5アリールもしくはC_5置換アリール、またはC_6アリールもしくはC_6置換アリールなどである。ある実施形態では、R^{14}は、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリール、例えば、$C_{5\sim8}$ヘテロアリールまたは$C_{5\sim8}$置換ヘテロアリール、例えば、C_5ヘテロアリールもしくはC_5置換ヘテロアリール、またはC_6ヘテロアリールもしくはC_6置換ヘテロアリールなどである。ある実施形態では、R^{14}は、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、例えば、$C_{3\sim8}$シクロアルキルまたは$C_{3\sim8}$置換シクロアルキル、例えば、$C_{3\sim6}$シクロアルキルもしくは$C_{3\sim6}$置換シクロアルキル、または$C_{3\sim5}$シクロアルキルもしくは$C_{3\sim5}$置換シクロアルキルなどである。ある実施形態では、R^{14}ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリル、例えば、$C_{3\sim8}$ヘテロシクリルまたは$C_{3\sim8}$置換ヘテロシクリル、例えば、$C_{3\sim6}$ヘテロシクリルもしくは$C_{3\sim6}$置換ヘテロシクリル、または$C_{3\sim5}$ヘテロシクリルもしくは$C_{3\sim5}$置換ヘテロシクリルなどである。

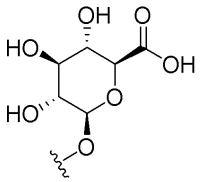
【０２６７】
上記に示されたＭＡＢＯ、ＭＡＢＣ、ＰＡＢＯ、ＰＡＢＣ、ＰＡＢ、ＰＡＢＡ、ＰＡＰ、およびＰＨＰ連結構造のいくつかの実施形態では、フェニル環は、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される１または複数の追加の基で置換されている場合がある。

【０２６８】
ある実施形態では、連結基T^1、T^2、T^3、T^4、T^5、T^6、T^7、T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、および／またはT^{13}のうちの１または複数はそれぞれ、所望により、グリコシドまたはグリコシド誘導体で置換されている。例えば、いくつかの場合では、T^1、T^2、T^3、T^4、T^5、およびT^6はそれぞれ、所望により、グリコシドで置換されている。いくつかの場合では、T^7、T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、およびT^{13}はそれぞれ、所望により、グリコシドで置換されている。ある実施形態では、グリコシドまたはグリコシド誘導体は、グルクロニド、ガラクトシド、グルコシド、マンノシド、フコシド、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ、およびＯ－ＧａｌＮＡｃから選択される。

【０２６９】
ある実施形態では、上記に示されたＭＡＢＯ、ＭＡＢＣ、ＰＡＢＯ、ＰＡＢＣ、ＰＡＢ、ＰＡＢＡ、ＰＡＰ、およびＰＨＰ連結構造は、グリコシドおよびグリコシド誘導体から選択される１または複数の追加の基で置換されている場合がある。例えば、上記に示されたＭＡＢＯ、ＭＡＢＣ、ＰＡＢＯ、ＰＡＢＣ、ＰＡＢ、ＰＡＢＡ、ＰＡＰ、およびＰＨＰ連結構造のいくつかの実施形態では、フェニル環は、グリコシドおよびグリコシド誘導体から選択される１または複数の追加の基で置換されている場合がある。ある実施形態では、グリコシドまたはグリコシド誘導体は、グルクロニド、ガラクトシド、グルコシド、マンノシド、フコシド、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ、およびＯ－ＧａｌＮＡｃから選択される。

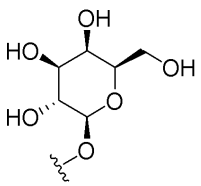
【０２７０】
例えば、いくつかの実施形態では、グリコシドまたはグリコシド誘導体は、以下の構造から選択される可能性がある：

【０２７１】
【化１５】



、

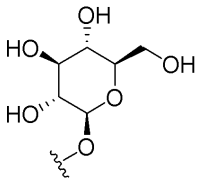
【０２７２】
【化１６】



、

【０２７３】

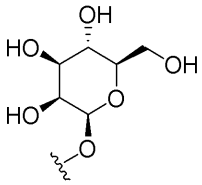
【化１７】



、

【０２７４】

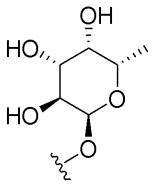
【化１８】



、

【０２７５】

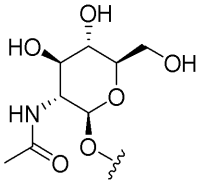
【化１９】



、

【０２７６】

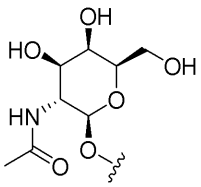
【化２０】



、および

【０２７７】

【化２１】



【０２７８】

連結官能基であるＶ^{1}、Ｖ^{2}、Ｖ^{3}、Ｖ^{4}、Ｖ^{5}、Ｖ^{6}、Ｖ^{7}、Ｖ^{8}、Ｖ^{9}、Ｖ^{10}、Ｖ^{11}、Ｖ^{12}、およびＶ^{13}に関して、任意の好都合な連結官能基が主題のリンカーで利用されてよい。対象の連結官能基としては、限定はされないが、アミノ、カルボニル、アミド、オキシカルボニル、カルボキシ、スルホニル、スルホキシド、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、チオ、オキシ、ホスホ、ホスホルアミダート、チオホスホロアミダート（ｔｈｉｏｐｈｏｓｐｈｏｒａｉｄａｔｅ）などが挙げられるが、これらに限定はされ

ない。いくつかの実施形態では、V^1、V^2、V^3、V^4、V^5、V^6、V^7、V^8、V^9、V^{10}、V^{11}、V^{12}、およびV^{13}はそれぞれ、互いに独立して、共有結合、－CO－、－NR^{15}－、－$NR^{15}(CH_2)_q$－、－$NR^{15}(C_6H_4)$－、－$CONR^{15}$－、－$NR^{15}CO$－、－C（O）O－、－OC（O）－、－O－、－S－、－S（O）－、－SO_2－、－SO_2NR^{15}－、－$NR^{15}SO_2$－、および－P（O）OH－から選択され、qは１～６の整数である。ある実施形態では、qは１～６の整数（例えば、１、２、３、４、５、または６）である。ある実施形態では、qは１である。ある実施形態では、qは２である。ある実施形態では、qは３である。ある実施形態では、qは４である。ある実施形態では、qは５である。ある実施形態では、qは６である。

【０２７９】

いくつかの実施形態では、それぞれのR^{15}は、互いに独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される。

【０２８０】

ある実施形態では、R^{15}は水素である。ある実施形態では、それぞれのR^{15}は水素である。ある実施形態では、R^{15}は、$C_{1\sim6}$アルキルもしくは$C_{1\sim6}$置換アルキル、または$C_{1\sim4}$アルキルもしくは$C_{1\sim4}$置換アルキル、または$C_{1\sim3}$アルキルもしくは$C_{1\sim3}$置換アルキルなどのアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態では、R^{15}は、$C_{2\sim6}$アルケニルもしくは$C_{2\sim6}$置換アルケニル、または$C_{2\sim4}$アルケニルもしくは$C_{2\sim4}$置換アルケニル、または$C_{2\sim3}$アルケニルもしくは$C_{2\sim3}$置換アルケニルなどの、アルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態では、R^{15}はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態では、R^{15}はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態では、R^{15}はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態では、R^{15}はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態では、R^{15}はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態では、R^{15}はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態では、R^{15}はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態では、R^{15}はスルホニルである。ある実施形態では、R^{15}はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態では、R^{15}は、アリールまたは置換アリール、例えば、$C_{5\sim8}$アリールまたは$C_{5\sim8}$置換アリール、例えば、C_5アリールもしくはC_5置換アリール、またはC_6アリールもしくはC_6置換アリールなどである。ある実施形態では、R^{15}は、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリール、例えば、$C_{5\sim8}$ヘテロアリールまたは$C_{5\sim8}$置換ヘテロアリール、例えば、C_5ヘテロアリールもしくはC_5置換ヘテロアリール、またはC_6ヘテロアリールもしくはC_6置換ヘテロアリールなどである。ある実施形態では、R^{15}は、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、例えば、$C_{3\sim8}$シクロアルキルまたは$C_{3\sim8}$置換シクロアルキル、例えば、$C_{3\sim6}$シクロアルキルもしくは$C_{3\sim6}$置換シクロアルキル、または$C_{3\sim5}$シクロアルキルもしくは$C_{3\sim5}$置換シクロアルキルなどである。ある実施形態では、R^{15}ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリル、例えば、$C_{3\sim8}$ヘテロシクリルまたは$C_{3\sim8}$置換ヘテロシクリル、例えば、$C_{3\sim6}$ヘテロシクリルもしくは$C_{3\sim6}$置換ヘテロシクリル、または$C_{3\sim5}$ヘテロシクリルもしくは$C_{3\sim5}$置換ヘテロシクリルなどである。

【０２８１】

ある実施形態では、それぞれのR^{15}は、互いに独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリ

ルから選択される。これらの実施形態では、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルは、R^{15}に関して上述した通りである。

【０２８２】

上記のように、いくつかの実施形態では、L^Aは、－（T^1-V^1）$_a$－（T^2-V^2）$_b$－（T^3-V^3）$_c$－（T^4-V^4）$_d$－（T^5-V^5）$_e$－（T^6-V^6）$_f$－を含む第１リンカーであり、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、およびｆはそれぞれ、互いに独立して、０または１である。

【０２８３】

いくつかの実施形態では、第１リンカーL^Aにおいて、

T^1は、（C_1～C_{12}）アルキルおよび置換（C_1～C_{12}）アルキルから選択され；

T^2、T^3、T^4、T^5、およびT^6はそれぞれ、互いに独立して、（C_1～C_{12}）アルキル、置換（C_1～C_{12}）アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリル、（ＥＤＡ）$_w$、（ＰＥＧ）$_n$、（ＡＡ）$_p$、－（$CR^{13}OH$）$_x$－、４－アミノ－ピペリジン（４ＡＰ）、ＭＡＢＯ、ＭＡＢＣ、ＰＡＢＯ、ＰＡＢＣ、ＰＡＢ、ＰＡＢＡ、ＰＡＰ、ＰＨＰ、アセタール基、ジスルフィド、ヒドラジン、およびエステルから選択され；

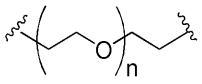
V^1、V^2、V^3、V^4、V^5、およびV^6はそれぞれ、互いに独立して、共有結合、－ＣＯ－、$-NR^{15}-$、$-NR^{15}(CH_2)_q-$、$-NR^{15}(C_6H_4)-$、$-CONR^{15}-$、$-NR^{15}CO-$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、$-SO_2-$、$-SO_2NR^{15}-$、$-NR^{15}SO_2-$、および－Ｐ（Ｏ）ＯＨ－から選択され、ｑは１～６の整数であり；

【０２８４】

（ＰＥＧ）$_n$は

【０２８５】

【化２２】



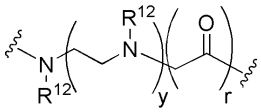
であり、ｎは１～３０の整数であり；

【０２８６】

ＥＤＡは以下の構造を有するエチレンジアミン部分であり：

【０２８７】

【化２３】



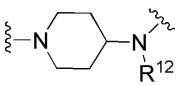
、ｙは１～６の整数であり、ｒは０または１であり；

【０２８８】

４－アミノ－ピペリジン（４ＡＰ）は

【０２８９】

【化２４】



であり；

【０２９０】
ＡＡはアミノ酸残基であり、ｐは１～２０の整数であり；
それぞれのＲ^{12}は、互いに独立して、水素、アルキル、置換アルキル、ポリエチレングリコール部分、アリール、および置換アリールから選択され、任意の２つの隣接し合うＲ^{12}基は、環状に繋がってピペラジニル環を形成している場合があり；
それぞれのＲ^{13}は、互いに独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、および置換アリールから選択され；
それぞれのＲ^{15}は、互いに独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される。

【０２９１】
ある実施形態では、Ｔ^{1}、Ｔ^{2}、Ｔ^{3}、Ｔ^{4}、Ｔ^{5}、およびＴ^{6}、並びにＶ^{1}、Ｖ^{2}、Ｖ^{3}、Ｖ^{4}、Ｖ^{5}、およびＶ^{6}は、以下から選択され：
Ｔ^{1}は（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{1}は－ＣＯ－であり；
Ｔ^{2}はアミノ酸類似体であり、Ｖ^{2}は－ＮＨ－であり；
Ｔ^{3}は（ＰＥＧ）$_{n}$であり、Ｖ^{3}は－ＣＯ－であり；
Ｔ^{4}はＡＡであり、Ｖ^{4}は存在せず；
Ｔ^{5}はＰＡＢＣであり、Ｖ^{5}は存在せず；
ｆは０である；または
Ｔ^{1}は（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{1}は－ＣＯＮＨ－であり；
Ｔ^{2}は（ＰＥＧ）$_{n}$であり、Ｖ^{2}は－ＣＯ－であり；
Ｔ^{3}はＡＡであり、Ｖ^{3}は存在せず；
Ｔ^{4}はＰＡＢＣであり、Ｖ^{4}は存在せず；
ｅおよびｆはそれぞれ０である；または
Ｔ^{1}は（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{1}は－ＣＯＮＨ－であり；
Ｔ^{2}は置換（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{2}は－ＣＯ－であり；
Ｔ^{3}はＡＡであり、Ｖ^{3}は存在せず；
Ｔ^{4}はＰＡＢＣであり、Ｖ^{4}は存在せず；
ｅおよびｆはそれぞれ０である。

【０２９２】
ある実施形態では、第１リンカーＬ^{A}の、上記リンカー構造の左手側は、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲーション部分またはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲーション部分に結合されており、第１リンカーＬ^{A}の、上記リンカー構造の右手側は、第１薬剤または活性剤に結合されている。

【０２９３】
上記のように、いくつかの実施形態では、Ｌ^{B}は、－（Ｔ^{7}－Ｖ^{7}）$_{g}$－（Ｔ^{8}－Ｖ^{8}）$_{h}$－（Ｔ^{9}－Ｖ^{9}）$_{i}$－（Ｔ^{10}－Ｖ^{10}）$_{j}$－（Ｔ^{11}－Ｖ^{11}）$_{k}$－（Ｔ^{12}－Ｖ^{12}）$_{l}$－（Ｔ^{13}－Ｖ^{13}）$_{m}$－を含む第２リンカーであり、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、ｌ、およびｍはそれぞれ、互いに独立して、０または１である。

【０２９４】
いくつかの実施形態では、第２リンカーＬ^{B}において：
Ｔ^{7}は、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$）アルキルおよび置換（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$）アルキルから選択され；
Ｔ^{8}、Ｔ^{9}、Ｔ^{10}、Ｔ^{11}、Ｔ^{12}、およびＴ^{13}はそれぞれ、互いに独立して、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$）アルキル、置換（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$）アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリル、（ＥＤＡ）$_{w}$、（ＰＥＧ）$_{n}$、（ＡＡ）$_{p}$、－（ＣＲ^{13}ＯＨ）$_{x}$－、４－アミノ－ピペリジン（４ＡＰ）、ＭＡＢＯ、ＭＡＢＣ、ＰＡＢＯ、ＰＡＢＣ、ＰＡＢ、ＰＡＢＡ、ＰＡＰ、ＰＨＰ、アセタール基、ジスルフィド、ヒドラジン、およびエステルから選択され；

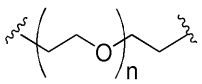
Ｖ^{7}、Ｖ^{8}、Ｖ^{9}、Ｖ^{10}、Ｖ^{11}、Ｖ^{12}、およびＶ^{13}はそれぞれ、互いに独立して、共有結合、－ＣＯ－、－ＮＲ^{15}－、－ＮＲ^{15}（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$－、－ＮＲ^{15}（Ｃ$_{6}$Ｈ$_{4}$）－、－ＣＯＮＲ^{15}－、－ＮＲ^{15}ＣＯ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{15}－、－ＮＲ^{15}ＳＯ$_{2}$－、および－Ｐ（Ｏ）ＯＨ－から選択され、ｑは１～６の整数であり；

【０２９５】

（ＰＥＧ）$_{n}$は、

【０２９６】

【化２５】



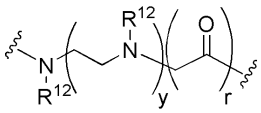
であり、ｎは１～３０の整数であり；

【０２９７】

ＥＤＡは以下の構造を有するエチレンジアミン部分であり：

【０２９８】

【化２６】



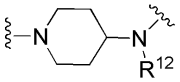
、ｙは１～６の整数であり、ｒは０または１であり；

【０２９９】

４－アミノ－ピペリジン（４ＡＰ）は

【０３００】

【化２７】



であり；

【０３０１】

ＡＡはアミノ酸残基であり、ｐは１～２０の整数であり；

それぞれのＲ^{12}は、互いに独立して、水素、アルキル、置換アルキル、ポリエチレングリコール部分、アリール、および置換アリールから選択され、任意の２つの隣接し合うＲ^{12}基は、環状に繋がってピペラジニル環を形成している場合があり；

それぞれのＲ^{13}は、互いに独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、および置換アリールから選択され；

それぞれのＲ^{15}は、互いに独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される。

【０３０２】

任意の好都合な連結基が、Ｔ^{7}、Ｔ^{8}、Ｔ^{9}、Ｔ^{10}、Ｔ^{11}、Ｔ^{12}、およびＴ^{13}用に利用されてよい。例えば、Ｔ^{1}、Ｔ^{2}、Ｔ^{3}、Ｔ^{4}、Ｔ^{5}、およびＴ^{6}に関して上述した連結基のいずれかが、連結基Ｔ^{7}、Ｔ^{8}、Ｔ^{9}、Ｔ^{10}、Ｔ^{11}、Ｔ^{12}、およびＴ^{13}用に使用される場合がある。

【０３０３】

任意の好都合な連結官能基が、Ｖ^{7}、Ｖ^{8}、Ｖ^{9}、Ｖ^{10}、Ｖ^{11}、Ｖ^{12}、およびＶ^{13}用に利用されてよい。例えば、Ｖ^{1}、Ｖ^{2}、Ｖ^{3}、Ｖ^{4}、Ｖ^{5}、およびＶ^{6}に関して上述した連結官能基のいずれかが、連結官能基Ｖ^{7}、Ｖ^{8}、Ｖ^{9}、Ｖ^{10}、Ｖ^{11}、Ｖ^{12}、

およびV^{13}用に使用される場合がある。

【０３０４】

ある実施形態では、それぞれのR^{13}は、互いに独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、および置換アリールから選択される。これらの実施形態では、アルキル、置換アルキル、アリール、および置換アリールは、R^{13}に関して上述した通りである。

【０３０５】

ある実施形態では、それぞれのR^{15}は、互いに独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される。これらの実施形態では、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルは、R^{15}に関して上述した通りである。これらの実施形態では、種々の可能な置換基は、R^{15}に関して上述した通りである。

【０３０６】

第２リンカーL^{B}のある実施形態では、連結基T^{7}、T^{8}、T^{9}、T^{10}、T^{11}、T^{12}、およびT^{13}のうちの１または複数はそれぞれ、所望により、グリコシドまたはグリコシド誘導体で置換されている。ある実施形態では、グリコシドまたはグリコシド誘導体は、グルクロニド、ガラクトシド、グルコシド、マンノシド、フコシド、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ、およびＯ－ＧａｌＮＡｃから選択される。

【０３０７】

第２リンカーL^{B}のある実施形態では、上記に示されたＭＡＢＯ、ＭＡＢＣ、ＰＡＢＯ、ＰＡＢＣ、ＰＡＢ、ＰＡＢＡ、ＰＡＰ、およびＰＨＰ連結構造は、は、グリコシドおよびグリコシド誘導体から選択される１または複数の追加の基で置換されている場合がある。例えば、上記に示されたＭＡＢＯ、ＭＡＢＣ、ＰＡＢＯ、ＰＡＢＣ、ＰＡＢ、ＰＡＢＡ、ＰＡＰ、およびＰＨＰ連結構造のいくつかの実施形態では、フェニル環は、グリコシドおよびグリコシド誘導体から選択される１または複数の追加の基で置換されている場合がある。ある実施形態では、グリコシドまたはグリコシド誘導体は、グルクロニド、ガラクトシド、グルコシド、マンノシド、フコシド、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ、およびＯ－ＧａｌＮＡｃから選択される。

【０３０８】

ある実施形態では、T^{7}、T^{8}、T^{9}、T^{10}、T^{11}、T^{12}、およびT^{13}、並びにV^{7}、V^{8}、V^{9}、V^{10}，V^{11}、V^{12}、およびV^{13}は、以下から選択され：

T^{7}は存在せず、V^{7}は－ＮＨＣＯ－であり；

T^{8}は（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$）アルキルであり、V^{8}は－ＣＯＮＨ－であり；

T^{9}は（ＰＥＧ）$_{n}$であり、V^{9}は－ＣＯ－であり；

T^{10}はＡＡであり、V^{10}は存在せず；

T^{11}はＰＡＢＣであり、V^{11}は存在せず；

ｌおよびｍはそれぞれ０である；または

T^{7}は存在せず、V^{7}は－ＮＨＣＯ－であり；

T^{8}は（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$）アルキルであり、V^{8}は－ＣＯＮＨ－であり；

T^{9}は置換（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$）アルキルであり、V^{9}は－ＣＯ－であり；

T^{10}はＡＡであり、V^{10}は存在せず；

T^{11}はＰＡＢＣであり、V^{11}は存在せず；

ｌおよびｍはそれぞれ０である。

【０３０９】

ある実施形態では、第２リンカーL^{B}の、上記リンカー構造の左手側は、ヒドラジニル

－インドリルコンジュゲーション部分またはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲーション部分に結合されており、第２リンカーL^Bの、上記リンカー構造の右手側は、第２薬剤または活性剤に結合されている。

【０３１０】

ある実施形態では、複合体は、抗体と、１または複数の薬剤または活性剤とが、上記のようなリンカーによって連結されている、抗体薬物複合体である。いくつかの場合では、リンカー（例えば、L^Aおよび／またはL^B）は、切断可能なリンカーである。切断可能なリンカーは、１または複数の切断可能部分を含むリンカーであり、この切断可能部分は、ある特定の条件下で解離することで、当該切断可能なリンカーを２以上の分離可能な部分に分離することができる、１または複数の結合を含む。例えば、切断可能部分は、ある特定の条件下で、解離または分解することで、当該切断可能なリンカーを２以上の部分に分離することができる、１または複数の共有結合を含む場合がある。したがって、抗体薬物複合体に含まれるリンカーは、適切な条件下で切断されることで、薬剤にとって望ましい標的作用部位において抗体から薬剤を分離または放出するような、切断可能なリンカーとなることがある。

【０３１１】

いくつかの場合では、切断可能なリンカーは、第１切断可能部分および第２切断可能部分などの、２つの切断可能部分を含む。切断可能部分は、薬剤にとって望ましい標的作用部位において抗体から薬剤を分離または放出するために、両方の切断可能部分の切断が必要であるように構成されることがある。例えば、切断可能なリンカーの切断は、はじめに２つの切断可能部分のうちの一方を切断し、次に２つの切断可能部分のうちの他方を切断することで、達成することができる。ある実施形態では、切断可能なリンカーは、第１切断可能部分と、第１切断可能部分の切断の障害となる第２切断可能部分と、を含む。「切断の障害となる」とは、未切断の第２切断可能部分の存在が、第１切断可能部分の切断可能性を低減する、またはそれを大幅に阻害することで、大幅に、切断可能なリンカーの切断　量を減少させる、またはそれを抑制すること、を意味する。例えば、未切断の第２切断可能部分の存在は、第１切断可能部分の切断の障害となることがある。第１切断可能部分の切断が、第２切断可能部分の存在によって妨げられると、大幅に、抗体からの薬剤の放出　量が減少される、またはそれが抑制される。例えば、抗体薬物複合体が薬剤にとって望ましい標的作用部位またはその付近に到達するまで、抗体からの薬剤の放出早発が大幅に低減または抑制され得る。

【０３１２】

いくつかの場合では、第２切断可能部分は第１切断可能部分の切断の障害となるため、切断可能なリンカーの切断は、はじめに第２切断可能部分を切断し、その後に第１切断可能部分を切断することで、達成することができる。第２切断可能部分の切断は、第１切断可能部分の切断に対する障害を低減または排除することで、第１切断可能部分を切断可能にすることができる。第１切断可能部分が切断されると、その結果、切断可能なリンカーが上記のように２つ以上の部分に解離または分離して、薬剤が抗体薬物複合体から放出され得る。いくつかの場合では、第１切断可能部分の切断は、未切断の第２切断可能部分の存在下では実質的に発生しない。実質的にとは、未切断の第２切断可能部分の存在下で、約１０％以下の第１切断可能部分切断が発生するという意味であり、例えば、未切断の第２切断可能部分の存在下で、約９％以下、または約８％以下、または約７％以下、または約６％以下、または約５％以下、または約４％以下、または約３％以下、または約２％以下、または約１％以下、または約０．５％以下、または約０．１％以下の第１切断可能部分切断が発生することなどである。

【０３１３】

言い方を変えると、第２切断可能部分は、第１切断可能部分を切断から保護することができる。例えば、未切断の第２切断可能部分の存在は、第１切断可能部分を切断から保護することで、抗体薬物複合体が薬剤にとって望ましい標的作用部位またはその付近に到達するまで、抗体からの薬剤の放出早発を大幅に低減または抑制することができる。したが

って、第２切断可能部分の切断は、第１切断可能部分を暴露する（例えば、第１切断可能部分を脱保護する）ことで、第１切断可能部分を切断可能にし、その結果、上記の通り、切断可能なリンカーが切断されて、薬剤にとって望ましい標的作用部位において抗体から薬剤が分離または放出される。ある特定の場合においては、第２切断可能部分の切断は、第１切断可能部分を後の切断に曝しはするが、第２切断可能部分の切断それ自体は、切断可能なリンカーの切断をもたらさない（すなわち、切断可能なリンカーを切断するために、第１切断可能部分の切断がさらに必要となる）。

【０３１４】

切断可能なリンカーに含まれる切断可能部分は、それぞれ、酵素切断可能部分としてもよい。例えば、第１切断可能部分が、第１酵素切断可能部分となることがあり、第２切断可能部分が、第２酵素切断可能部分となることがある。酵素切断可能部分は、酵素の酵素作用を介して上記のように２以上の部分に分離可能な切断可能部分である。酵素切断可能部分は、酵素の酵素作用を介して切断可能なあらゆる切断可能部分とすることができ、例えば、エステル、ペプチド、グリコシドなどであるが、これらに限定はされない。いくつかの場合では、酵素切断可能部分を切断する酵素は、所望の標的作用部位、例えば、抗体薬物複合体から放出されることとなる薬剤の所望の標的作用部位、に存在するものである。いくつかの場合では、酵素切断可能部分を切断する酵素は、全血中、血漿中、または血清中などの他の領域中には、それほどの量では存在しないものである。このように、所望の作用部位では相当の切断が生じるが、他の領域中、または抗体薬物複合体が所望の作用部位に到達する前では、切断があまり生じないように、酵素切断可能部分の切断を制御することができる。

【０３１５】

例えば、本明細書に記載されているように、本開示の抗体薬物複合体は、がん治療薬をがん細胞が存在する所望の作用部位に送達するためなど、がんの治療に使用することができる。いくつかの場合では、エステル結合を切断するエステラーゼまたはグリコシド結合を切断するグリコシダーゼなどの酵素は、がん細胞で過剰発現されるがんのバイオマーカーであることがある。がんにおけるある特定の酵素の過剰発現、すなわち局在化を、本開示の抗体薬物複合体の切断可能なリンカーに含まれる酵素切断可能部分と絡めて利用することで、所望の作用部位（すなわち、がん（および過剰発現された酵素）の場所）で薬剤を特異的に放出することができる。すなわち、いくつかの実施形態では、酵素切断可能部分は、がん細胞で過剰発現される酵素によって切断できる切断可能部分（例えば、エステルまたはグリコシド）である。例えば、上記酵素はエステラーゼであることがある。したがって、いくつかの場合では、酵素切断可能部分は、エステラーゼ酵素によって切断できる切断可能部分（例えば、エステル）である。いくつかの場合では、上記酵素はグリコシダーゼであることがある。したがって、いくつかの場合では、酵素切断可能部分は、グリコシダーゼ酵素によって切断できる切断可能部分（例えば、グリコシドまたはグリコシド誘導体）である。

【０３１６】

ある実施形態では、酵素切断可能部分はエステル結合である。例えば、上記の第１切断可能部分（すなわち、第２切断可能部分により切断早発から保護された切断可能部分）は、エステルを含むことがある。未切断の第２切断可能部分の存在は、第１切断可能部分（エステル）をエステラーゼ酵素による切断から保護することで、抗体薬物複合体が薬剤にとって望ましい標的作用部位またはその付近に到達するまで、抗体からの薬剤の放出早発を大幅に低減または抑制することができる。いくつかの場合では、第１切断可能部分に隣接したリンカーの一部が、第２切断可能部分を含む置換基に連結されているか、それを含む。いくつかの場合では、第２切断可能部分はグリコシドまたはグリコシド誘導体を含む。

【０３１７】

いくつかの実施形態では、酵素切断可能部分は、グリコシド（またはグリコシル（ｇｌｙｏｓｙｌ））またはグリコシド誘導体などの糖部分である。いくつかの場合では、グリ

コシドまたはグリコシド誘導体を含まない切断可能なリンカーと比較した場合、グリコシドまたはグリコシド誘導体は、切断可能なリンカーの親水性の増加を促すことがある。グリコシドまたはグリコシド誘導体は、切断可能なリンカーでの使用に適しており、且つ、酵素の酵素作用を介して切断できる、あらゆるグリコシドまたはグリコシド誘導体とすることができる。例えば、第２切断可能部分（すなわち、第１切断可能部分を切断早発から保護する切断可能部分）は、グリコシドまたはグリコシド誘導体であることがある。例えば、いくつかの実施形態では、第１切断可能部分はエステルを含み、第２切断可能部分はグリコシドまたはグリコシド誘導体を含む。ある実施形態では、第２切断可能部分は、グルクロニド、ガラクトシド、グルコシド、マンノシド、フコシド、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ、およびＯ－ＧａｌＮＡｃから選択されるグリコシドまたはグリコシド誘導体である。いくつかの場合では、第２切断可能部分は、グルクロニドである。いくつかの場合では、第２切断可能部分は、ガラクトシドである。いくつかの場合では、第２切断可能部分は、グルコシドである。いくつかの場合では、第２切断可能部分は、マンノシドである。いくつかの場合では、第２切断可能部分は、フコシドである。いくつかの場合では、第２切断可能部分は、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃである。いくつかの場合では、第２切断可能部分は、Ｏ－ＧａｌＮＡｃである。

【０３１８】

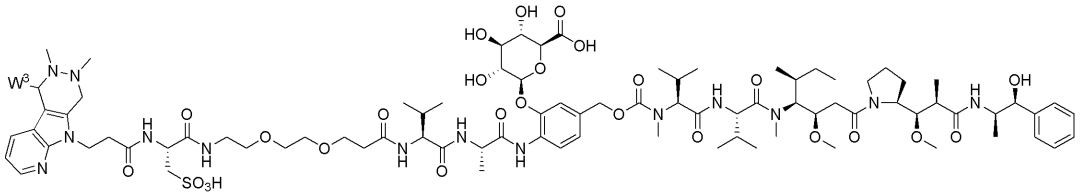
グリコシドまたはグリコシド誘導体は、グリコシド結合を介して、切断可能なリンカーに結合される（共有結合させられる）ことがある。グリコシド結合は、様々な種類の結合を介して、グリコシドまたはグリコシド誘導体を切断可能なリンカーに連結することができ、例えば、Ｏ－グリコシド結合（Ｏ－グリコシド）、Ｎ－グリコシド結合（グリコシルアミン）、Ｓ－グリコシド結合（チオグリコシド）、またはＣ－グリコシド結合（Ｃ－グリコシドまたはＣ－グリコシル）などであるが、これらに限定はされない。いくつかの場合では、グリコシド結合は、Ｏ－グリコシド結合（Ｏ－グリコシド）である。いくつかの場合では、グリコシドまたはグリコシド誘導体は、それが結合されている切断可能なリンカーから、酵素によって（例えば、酵素を介したグリコシド結合の加水分解を通じて）、切断されることがある。グリコシドまたはグリコシド誘導体は、グリコシドまたはグリコシド誘導体を切断可能なリンカーに結合しているグリコシド結合の切断（加水分解）を実行可能なあらゆる好都合な酵素によって、切断可能なリンカーから除去または切断することができる。グリコシドまたはグリコシド誘導体を切断可能なリンカーに結合しているグリコシド結合の切断（加水分解）を仲介するために用いることができる酵素の一例として、グリコシダーゼがあり、例えば、グルクロニダーゼ、ガラクトシダーゼ、グルコシダーゼ、マンノシダーゼ、フコシダーゼなどである。グリコシドまたはグリコシド誘導体を切断可能なリンカーに結合しているグリコシド結合の切断（加水分解）を仲介させるために、他の好適な酵素を用いてもよい。いくつかの場合では、グリコシドまたはグリコシド誘導体を切断可能なリンカーに結合しているグリコシド結合の切断（加水分解）を仲介させるために用いられる酵素は、抗体薬物複合体の薬剤にとって望ましい作用部位またはその付近に存在するものである。例えば、この酵素は、抗体薬物複合体の薬剤にとって望ましい作用部位またはその付近の細胞に存在している、リソソーム内グリコシダーゼなどのリソソーム酵素であることがある。いくつかの場合では、この酵素は、第１切断可能部分の切断を仲介する酵素が存在する標的部位またはその付近に存在する酵素である。

【０３１９】

本開示による複合体の例としては、以下の構造が挙げられるが、これらに限定はされない：

【０３２０】

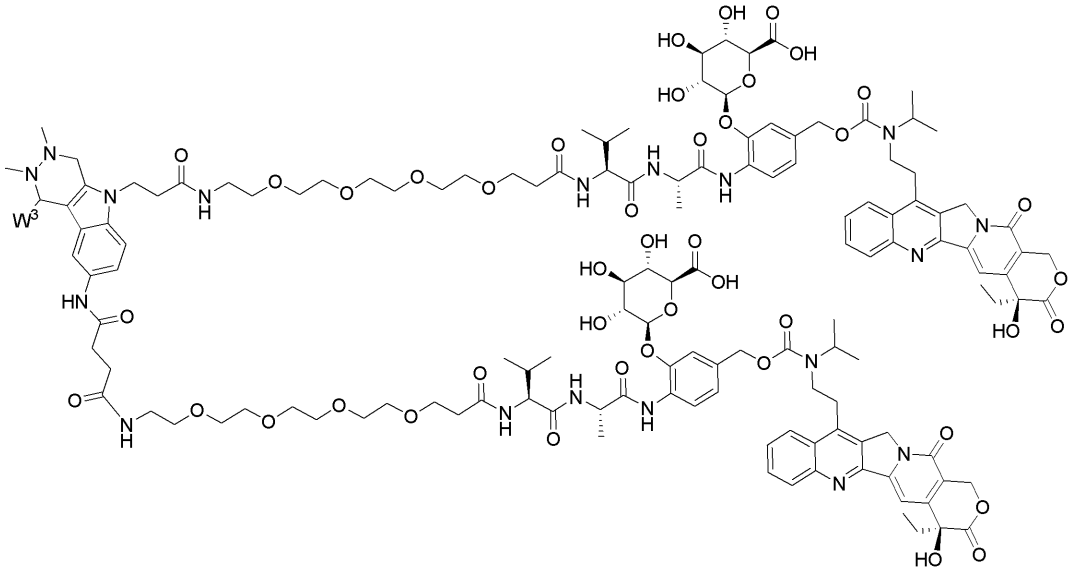
【化２８】



、

【０３２１】

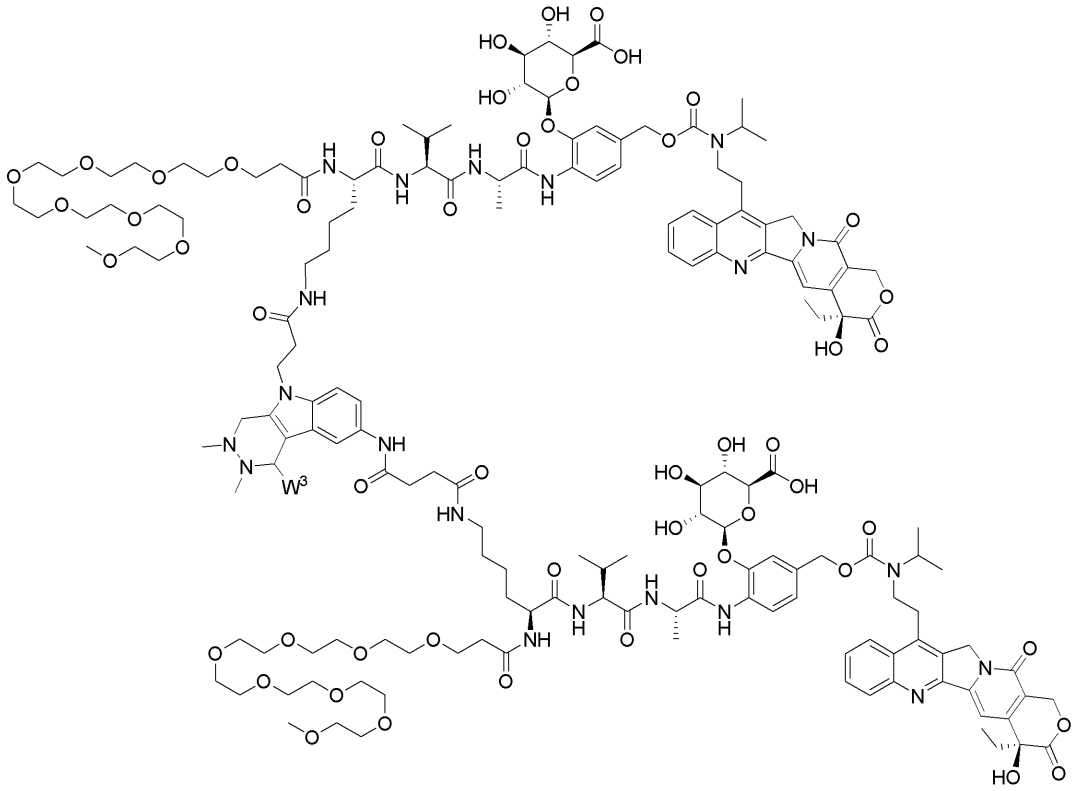
【化２９】



、および

【０３２２】

【化３０】



【０３２３】

上記の構造中に記載されている化学物質、リンカーおよびコンジュゲーション部分のいずれもが、主題の化合物および複合体における使用に適合され得る。

【０３２４】

ヒドラジニル－インドリル化合物およびヒドラジニル－ピロロ－ピリジニル化合物、並びに複合体を製造するための方法に関するさらなる開示は、米国特許第９，３１０，３７４号および米国特許第９，４９３，４１３号に見出され、各々の開示は参照によって本明細書に援用される。切断可能なリンカーに関するさらなる開示は、２０２０年１月２２日に出願された国際公開第２０２０／１５４４３７号、２０２１年１１月１９日に出願されたＰＣＴ／ＵＳ２０２１／０６０１９３、および２０２２年１月１３日に出願されたＰＣＴ／ＵＳ２０２２／０１２３４７に見出され、これらの開示は参照によって本明細書に援用される。分岐リンカーに関するさらなる開示は、２０２０年１月２２日に出願された国際公開第２０２０／１５４４３７号、２０２１年１１月１９日に出願されたＰＣＴ／ＵＳ２０２１／０６０１９３、および２０２２年３月２日に出願されたＰＣＴ／ＵＳ２０２２／０１８５３４に見出され、これらの開示は参照によって本明細書に援用される。

【０３２５】

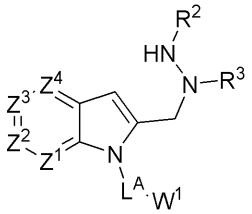
複合体を製造するために有用な化合物

本開示は、本明細書に記載の複合体を製造するために有用な化合物を提供する。ある実施形態では、上記化合物は、１または複数の薬剤または活性剤に結合されていることがあり、１または複数の薬剤または活性剤のポリペプチド（例えば、抗体）へのコンジュゲーションに有用なヒドラジニル－インドリルコンジュゲーション部分またはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲーション部分を含む場合もある。例えば、上記化合物中のコンジュゲーション部分は、ポリペプチド（例えば、抗体）にコンジュゲートして、１または複数の薬剤または活性剤とポリペプチド（抗体）とを間接的に結合させている場合がある。

【０３２６】

ある実施形態では、上記化合物は式（ＩＩ）の化合物であり：

【０３２７】
【化３１】



（ＩＩ）
【０３２８】
式中、
Z^1、Z^2、Z^3、およびZ^4はそれぞれ、互いに独立して、CR^4、Ｎ、および$C-L^B-W^2$から選択され；
R^2およびR^3はそれぞれ、互いに独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択され、または、R^2およびR^3は、所望により、環状に繋がって５員もしくは６員のヘテロシクリルを形成しており；
それぞれのR^4は、互いに独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択され；
L^Aは第１リンカーであり；
L^Bは第２リンカーであり；
W^1は第１薬剤であり；
W^2は第２薬剤である。
【０３２９】
式（ＩＩ）の化合物に関して、置換基Z^1、Z^2、Z^3、Z^4、R^2、R^3、R^4、L^A、L^B、W^1、およびW^2は、式（Ｉ）の複合体に関して上述した通りである。同様に、式（ＩＩ）の第１リンカーL^Aおよび第２リンカーL^Bに関して、T^1、T^2、T^3、T^4、T^5、T^6、V^1、V^2、V^3、V^4、V^5、およびV^6、並びに、T^7、T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、T^{13}、V^7、V^8、V^9、V^{10}、V^{11}、V^{12}、およびV^{13}置換基は、式（Ｉ）の複合体に関して上述した通りである。
【０３３０】
例えば、いくつかの場合では、T^1、T^2、T^3、T^4、T^5、およびT^6、並びにV^1、V^2、V^3、V^4、V^5、およびV^6は、以下から選択される：
T^1は（C_1～C_{12}）アルキルであり、V^1は－ＣＯ－であり；
T^2はアミノ酸類似体であり、V^2は－ＮＨ－であり；
T^3は（ＰＥＧ）$_n$であり、V^3は－ＣＯ－であり；
T^4はＡＡであり、V^4は存在せず；
T^5はＰＡＢＣであり、V^5は存在せず；
ｆは０である；または
T^1は（C_1～C_{12}）アルキルであり、V^1は－ＣＯＮＨ－であり；

Ｔ^{2}は（ＰＥＧ）$_{n}$であり、Ｖ^{2}は－ＣＯ－であり；
Ｔ^{3}はＡＡであり、Ｖ^{3}は存在せず；
Ｔ^{4}はＰＡＢＣであり、Ｖ^{4}は存在せず；
ｅおよびｆはそれぞれ０である；または
Ｔ^{1}は（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{1}は－ＣＯＮＨ－であり；
Ｔ^{2}は置換（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{2}は－ＣＯ－であり；
Ｔ^{3}はＡＡであり、Ｖ^{3}は存在せず；
Ｔ^{4}はＰＡＢＣであり、Ｖ^{4}は存在せず；
ｅおよびｆはそれぞれ０である。

【０３３１】

例えば、いくつかの場合では、Ｔ^{7}、Ｔ^{8}、Ｔ^{9}、Ｔ^{10}、Ｔ^{11}、Ｔ^{12}、およびＴ^{13}、並びにＶ^{7}、Ｖ^{8}、Ｖ^{9}、Ｖ^{10}、Ｖ^{11}、Ｖ^{12}、およびＶ^{13}は、以下から選択される：
Ｔ^{7}は存在せず、Ｖ^{7}は－ＮＨＣＯ－であり；
Ｔ^{8}は（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{8}は－ＣＯＮＨ－であり；
Ｔ^{9}は（ＰＥＧ）$_{n}$であり、Ｖ^{9}は－ＣＯ－であり；
Ｔ^{10}はＡＡであり、Ｖ^{10}は存在せず；
Ｔ^{11}はＰＡＢＣであり、Ｖ^{11}は存在せず；
ｌおよびｍはそれぞれ０であり；または
Ｔ^{7}が存在せず、Ｖ^{7}は－ＮＨＣＯ－であり；
Ｔ^{8}は（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{8}は－ＣＯＮＨ－であり；
Ｔ^{9}は置換（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$）アルキルであり、Ｖ^{9}は－ＣＯ－であり；
Ｔ^{10}はＡＡであり、Ｖ^{10}は存在せず；
Ｔ^{11}はＰＡＢＣであり、Ｖ^{11}は存在せず；
ｌおよびｍはそれぞれ０である。

【０３３２】

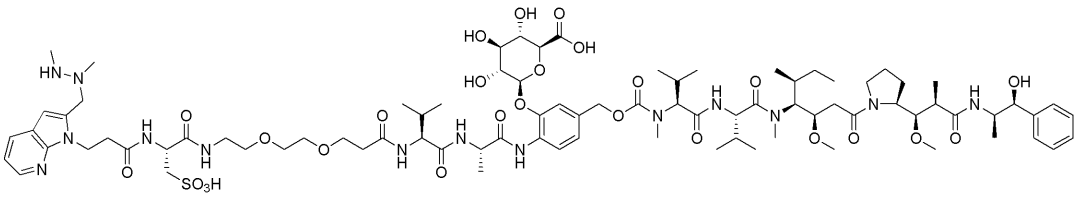
式（ＩＩ）の化合物は、ヒドラジニル－インドリルコンジュゲーション部分またはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニルコンジュゲーション部分に結合された１または複数の薬剤または活性剤を、ポリペプチド（例えば、抗体）にコンジュゲートして、抗体薬物複合体を形成させる、本明細書に記載のコンジュゲーション反応で、使用され得る。

【０３３３】

本開示による化合物の例としては、以下の構造が挙げられるが、これらに限定はされない：

【０３３４】

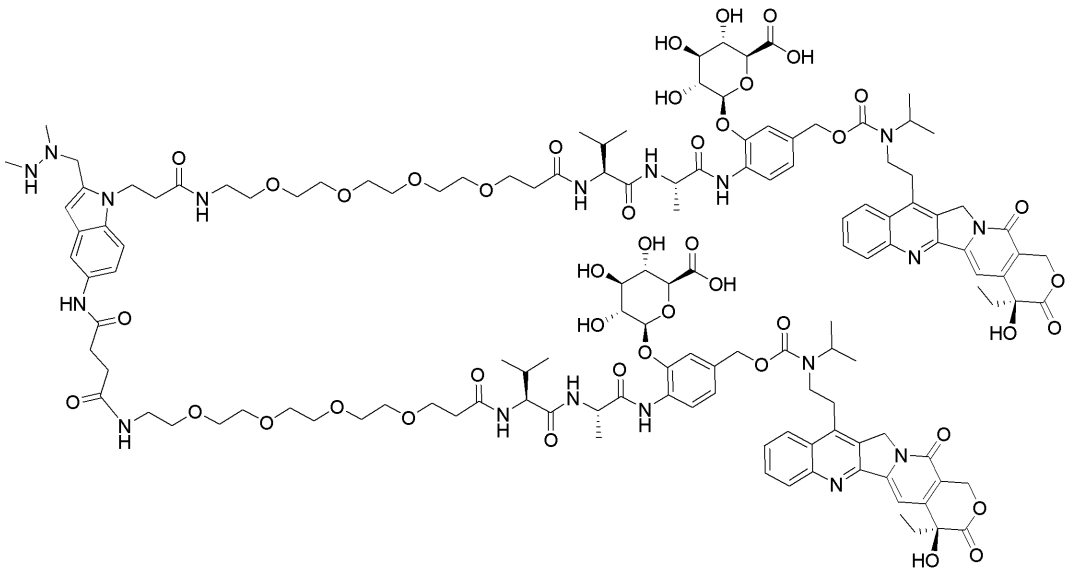
【化３２】



、

【０３３５】

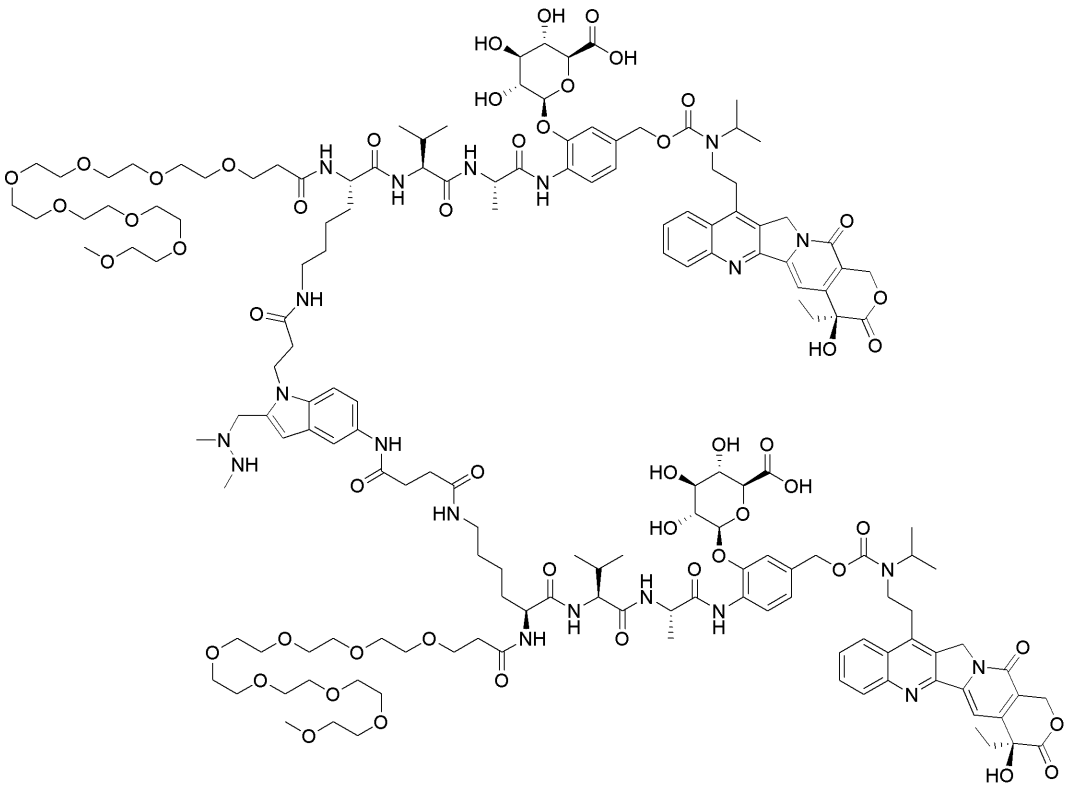
【化３３】



、および

【０３３６】

【化３４】



【０３３７】

上記の構造中に記載されている化学物質、リンカーおよびコンジュゲーション部分のいずれもが、主題の化合物および複合体における使用に適合され得る。

【０３３８】

抗ネクチン－４抗体

上記で言及したように、主題の複合体は、置換基W^2として抗ネクチン－４抗体を含むことがあり、この抗ネクチン－４抗体のアミノ酸配列は、２－ホルミルグリシン（ｆＧｌｙ）残基を含むように修飾されている。本明細書で使用される場合、アミノ酸は、それら

の標準的な名称、それらの標準的な三文字略語、および／またはそれらの標準的な一文字略語で称される場合があり、例えば：アラニンまたはＡｌａまたはＡ；システインまたはＣｙｓまたはＣ；アスパラギン酸またはＡｓｐまたはＤ；グルタミン酸またはＧｌｕまたはＥ；フェニルアラニンまたはＰｈｅまたはＦ；グリシンまたはＧｌｙまたはＧ；ヒスチジンまたはＨｉｓまたはＨ；イソロイシンまたはＩｌｅまたはＩ；リジンまたはＬｙｓまたはＫ；ロイシンまたはＬｅｕまたはＬ；メチオニンまたはＭｅｔまたはＭ；アスパラギンまたはＡｓｎまたはＮ；プロリンまたはＰｒｏまたはＰ；グルタミンまたはＧｌｎまたはＱ；アルギニンまたはＡｒｇまたはＲ；セリンまたはＳｅｒまたはＳ；トレオニンまたはＴｈｒまたはＴ；バリンまたはＶａｌまたはＶ；トリプトファンまたはＴｒｐまたはＷ；およびチロシンまたはＴｙｒまたはＹなどである。

【０３３９】

本開示で特定された様々なタンパク質配列が、下記の表２に提供されており、それらの配列識別子（配列番号）に基づいて明細書中で参照される。

【０３４０】

表２．本明細書で開示される各種抗体の重鎖可変領域（ＶＨ）配列および軽鎖可変領域（ＶＬ）配列、並びに配列識別子。ＶＨ配列およびＶＬ配列のそれぞれにおける第１ＣＤＲ配列、第２ＣＤＲ配列、および第３ＣＤＲ配列が、太字且つ下線付きにされている。第１フレームワーク（ＦＷ１）領域は第１ＣＤＲの前にあり、第２フレームワーク（ＦＷ２）領域は第１ＣＤＲの後にあり、第３フレームワーク（ＦＷ３）領域は第２ＣＤＲの後にあり、第４フレームワーク（ＦＷ４）領域は第３ＣＤＲの後にある。

【０３４１】

【表２－１】

タンパク質の説明	配列	配列番号
５Ｄ９　親ＶＨ	ＱＶＱＬＫＱＳＧＰＧＬＶＱＰＳＱＳＬＳＩＴＣＴＶＳ**ＧＦＳＬＴ** **ＮＹＧ**ＶＨＷＶＲＱＳＰＧＫＧＬＥＷＬＧＶ**ＩＷＳＧＧＳＴ**ＤＹＮ ＡＡＦＶＳＲＬＳＩＳＲＤＮＳＫＳＱＶＦＦＫＭＮＳＬＱＡＤＤＴ ＡＩＹＹＣ**ＡＲＳＧＫＷＹＹＦＤＹ**ＷＧＱＧＴＴＬＴＶＳＳ	１
５Ｄ９　ＶＨバリアント１	ＱＶＱＬＫＥＳＧＰＧＬＶＱＰＳＥＴＬＳＬＴＣＴＶＳ**ＧＦＳＩＴ** **ＮＹＧ**ＶＨＷＩＲＱＳＰＧＫＧＬＥＷＬＧＶ**ＩＷＳＧＧＳＴ**ＤＹＮ ＡＡＦＶＳＲＶＴＩＳＲＤＮＳＫＳＱＶＦＦＫＬＮＳＶＱＡＤＤＴ ＡＶＹＹＣ**ＡＲＳＧＫＷＹＹＦＤＹ**ＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ	２
５Ｄ９　ＶＨバリアント２	ＱＶＱＬＱＥＳＧＰＧＬＶＫＰＳＥＴＬＳＬＴＣＴＶＳ**ＧＦＳＩＴ** **ＮＹＧ**ＶＨＷＩＲＱＰＰＧＫＧＬＥＷＬＧＶ**ＩＷＳＧＧＳＴ**ＤＹＮ ＡＳＬＶＳＲＶＴＩＳＲＤＴＳＫＳＱＦＦＬＫＬＮＳＶＱＡＤＤＴ ＡＶＹＹＣ**ＡＲＳＧＫＷＹＹＦＤＹ**ＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ	３
５Ｄ９　ＶＨバリアント３	ＱＶＱＬＱＥＳＧＰＧＬＶＫＰＳＥＴＬＳＬＴＣＴＶＳ**ＧＧＳＩＴ** **ＮＹＧ**ＶＨＷＩＲＱＰＰＧＫＧＬＥＷＬＧＶ**ＩＷＳＧＧＳＴ**ＤＹＮ ＰＳＬＫＳＲＶＴＩＳＶＤＴＳＫＮＱＦＳＬＫＬＳＳＶＴＡＡＤＴ ＡＶＹＹＣ**ＡＲＳＧＫＷＹＹＦＤＹ**ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ	４
５Ｄ９　ＶＨバリアント４	ＱＶＱＬＱＱＳＧＰＧＬＶＫＰＳＥＴＬＳＬＴＣＴＶＳ**ＧＦＳＬＴ** **ＮＹＧ**ＶＨＷＶＲＱＰＰＧＫＧＬＥＷＬＧＶ**ＩＷＳＧＧＳＴ**ＤＹＮ ＰＳＬＫＳＲＬＴＩＳＲＤＴＳＫＮＱＶＳＦＫＭＳＳＶＴＡＡＤＴ ＡＶＹＹＣ**ＡＲＳＧＫＷＹＹＦＤＹ**ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ	５
５Ｄ９　ＶＨバリアント５	ＱＶＱＬＱＥＳＧＰＧＬＶＫＰＳＥＴＬＳＬＴＣＴＶＳ**ＧＧＳＬＴ** **ＮＹＧ**ＶＨＷＶＲＱＰＰＧＫＧＬＥＷＩＧＶ**ＩＷＳＧＧＳＴ**ＮＹＮ ＰＳＬＫＳＲＶＴＩＳＲＤＴＳＫＮＱＶＳＬＫＬＳＳＶＴＡＡＤＴ ＡＶＹＹＣ**ＡＲＳＧＫＷＹＹＦＤＹ**ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ	６
１２Ｅ１１親ＶＨ	ＱＶＱＬＫＱＳＧＰＧＬＶＱＰＳＱＳＬＳＩＴＣＴＶＳ**ＧＦＳＬＴ** **ＴＹＧ**ＶＨＷＶＲＱＳＰＧＫＧＬＥＷＬＧＶ**ＩＷＳＧＧＳＴ**ＤＣＮ ＧＡＦＩＳＲＬＳＩＩＫＤＮＳＫＳＱＶＦＦＫＭＮＳＬＱＡＤＤＴ ＡＩＹＹＣ**ＡＲＭＴＨＷＹＦＤＶ**ＷＧＴＧＴＴＶＴＶＳＳ	７
１２Ｅ１１バリアントＨＣ　３１ＶＨ	ＱＶＱＬＫＱＳＧＰＧＬＶＱＰＳＱＳＬＳＩＴＣＴＶＳ**ＧＦＳＬＴ** **ＴＹＧ**ＶＨＷＶＲＱＳＰＧＫＧＬＥＷＬＧＶ**ＩＷＳＧＧＳＴ**ＤＣＮ ＧＡＦＩＳＲＬＳＩＩＫＤＮＳＫＳＱＶＦＦＫＭＮＳＬＱＡＤＤＴ ＡＩＹＹＣ**ＡＲＬＴＨＷＹＦＤＶ**ＷＧＴＧＴＴＶＴＶＳＳ	８

【０３４２】

表２続き

【表２－２】

１２Ｅ１１ バリアント ＨＣ　１１ ＶＨ	ＱＶＱＬＫＱＳＧＰＧＬＶＱＰＳＱＳＬＳＩＴＣＴＶＳ**ＧＦＳＬＴ** **ＴＹＧ**ＶＨＷＶＲＱＳＰＧＫＧＬＥＷＬＧＶ**ＩＷＳＧＧＳＴ**ＤＣＮ ＧＡＦＩＳＲＬＳＩＩＫＤＮＳＫＳＱＶＦＦＫＭＮＳＬＱＡＤＤＴ ＡＩＹＹＣ**ＡＲＨＴＨＷＹＦＤＶ**ＷＧＴＧＴＴＶＴＶＳＳ	９
１２Ｅ１１ バリアント ＨＣ　４２ ＶＨ	ＱＶＱＬＫＱＳＧＰＧＬＶＱＰＳＱＳＬＳＩＴＣＴＶＳ**ＧＦＳＬＴ** **ＴＹＧ**ＶＨＷＶＲＱＳＰＧＫＧＬＥＷＬＧＶ**ＩＷＳＧＧＳＴ**ＤＣＮ ＧＡＦＩＳＲＬＳＩＩＫＤＮＳＫＳＱＶＦＦＫＭＮＳＬＱＡＤＤＴ ＡＩＹＹＣ**ＡＲＱＴＨＷＹＦＤＶ**ＷＧＴＧＴＴＶＴＶＳＳ	１０
１２Ｅ１１ バリアント ＨＣ　６１ ＶＨ	ＱＶＱＬＫＱＳＧＰＧＬＶＱＰＳＱＳＬＳＩＴＣＴＶＳ**ＧＦＳＬＴ** **ＴＹＧ**ＶＨＷＶＲＱＳＰＧＫＧＬＥＷＬＧＶ**ＩＷＳＧＧＳＴ**ＤＣＮ ＧＡＦＩＳＲＬＳＩＩＫＤＮＳＫＳＱＶＦＦＫＭＮＳＬＱＡＤＤＴ ＡＩＹＹＣ**ＡＲＶＴＨＷＹＦＤＶ**ＷＧＴＧＴＴＶＴＶＳＳ	１１
１２Ｅ１１ バリアント ＨＣ　５３ ＶＨ	ＱＶＱＬＫＱＳＧＰＧＬＶＱＰＳＱＳＬＳＩＴＣＴＶＳ**ＧＦＳＬＴ** **ＴＹＧ**ＶＨＷＶＲＱＳＰＧＫＧＬＥＷＬＧＶ**ＩＷＳＧＧＳＴ**ＤＣＮ ＧＡＦＩＳＲＬＳＩＩＫＤＮＳＫＳＱＶＦＦＫＭＮＳＬＱＡＤＤＴ ＡＩＹＹＣ**ＡＲＴＴＨＷＹＦＤＶ**ＷＧＴＧＴＴＶＴＶＳＳ	１２
１２Ｅ１１ バリアント ＨＣ　２２ ＶＨ	ＱＶＱＬＫＱＳＧＰＧＬＶＱＰＳＱＳＬＳＩＴＣＴＶＳ**ＧＦＳＬＴ** **ＴＹＧ**ＶＨＷＶＲＱＳＰＧＫＧＬＥＷＬＧＶ**ＩＷＳＧＧＳＴ**ＤＣＮ ＧＡＦＩＳＲＬＳＩＩＫＤＮＳＫＳＱＶＦＦＫＭＮＳＬＱＡＤＤＴ ＡＩＹＹＣ**ＡＲＫＴＨＷＹＦＤＶ**ＷＧＴＧＴＴＶＴＶＳＳ	１３
３Ｃ１２ ＶＨ	ＱＶＱＬＫＱＳＧＰＧＬＶＱＰＳＱＳＬＳＩＴＣＴＶＳ**ＧＦＳＬＴ** **ＴＹＧ**ＶＨＷＶＲＱＳＰＧＫＧＬＥＷＬＧＶ**ＩＷＳＧＧＮＴ**ＤＹＮ ＡＡＦＩＳＲＬＳＩＳＫＤＮＳＫＳＱＶＦＦＫＭＮＳＬＱＡＤＤＴ ＡＩＹＹＣ**ＡＲＭＴＨＷＹＦＤＶ**ＷＧＴＧＴＴＶＴＶＳＳ	１４
６Ｃ８　Ｖ Ｈ	ＱＶＱＬＫＱＳＧＰＧＬＶＱＰＳＱＳＬＳＩＴＣＴＶＳ**ＧＦＳＬＳ** **ＴＹＧ**ＶＨＷＶＲＱＳＰＧＫＧＬＥＷＬＧＶ**ＩＷＳＧＧＳＴ**ＤＹＮ ＡＡＦＩＳＲＬＴＩＳＫＤＮＳＫＳＱＩＦＦＫＭＮＳＬＱＡＤＤＴ ＡＩＹＹＣ**ＡＲＭＭＳＷＹＦＤＶ**ＷＧＴＧＴＴＶＴＶＳＳ	１５
７Ｅ８　Ｖ Ｈ	ＱＶＱＬＫＱＳＧＰＧＬＶＱＰＳＱＳＬＳＩＴＣＴＶＳ**ＧＦＳＬＡ** **ＴＹＧ**ＶＨＷＶＲＱＳＰＧＫＧＬＥＷＬＧＶ**ＩＷＳＧＧＳＴ**ＤＹＮ ＡＡＦＩＳＲＬＳＩＳＫＤＮＳＫＳＱＶＦＦＫＭＮＳＬＱＡＤＤＴ ＡＩＹＹＣ**ＡＲＮＳＨＷＹＦＤＶ**ＷＧＴＧＴＴＶＴＶＳＳ	１６

【０３４３】

表２続き

【表２－３】

７Ｈ１０ＶＨ	ＱＶＱＬＱＱＰＧＡＥＬＶＫＰＧＡＳＶＫＬＳＣＫＡＳ**ＧＹＴＦＴＴＹＷ**ＭＨＷＶＫＱＲＰＧＲＧＬＥＷＩＧＧ**ＩＤＰＹＧＡＨＩ**ＫＹＮＥＭＦＫＴＫＡＴＬＴＶＤＫＰＳＳＴＡＹＭＱＬＳＳＬＴＳＥＤＳＡＶＹＹＣ**ＡＲＧＤＹＳＮＷＷＷＴＹ**ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＡ	１７
５Ｄ９　親ＶＬ	ＤＩＱＭＴＱＳＰＡＳＬＳＶＳＶＧＥＴＶＴＩＴＣＲＡＳ**ＥＮＩＹＳＮ**ＬＡＷＹＱＱＫＱＧＫＳＰＱＬＬＶＹ**ＡＡＴ**ＮＬＡＤＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＹＳＬＫＩＮＳＬＱＳＥＤＦＧＳＹＹＣ**ＱＨＦＷＧＴＰＴ**ＦＧＧＧＴＫＬＥＩＫ	１８
５Ｄ９　ＶＬバリアント１	ＤＩＱＭＴＱＳＰＡＳＬＳＡＳＶＧＤＴＶＴＩＴＣＲＡＳ**ＱＮＩＹＳＮ**ＬＡＷＹＱＱＫＱＧＫＳＰＱＬＬＶＹ**ＡＡＴ**ＮＬＡＤＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＹＴＬＫＩＮＳＬＱＳＥＤＦＧＴＹＹＣ**ＱＨＦＷＧＴＰＴ**ＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ	１９
５Ｄ９　ＶＬバリアント２	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＴＶＴＩＴＣＲＡＳ**ＱＮＩＹＳＮ**ＬＡＷＹＱＱＫＱＧＫＡＰＫＬＬＶＹ**ＡＡＴ**ＮＬＡＤＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩＮＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣ**ＱＨＦＷＧＴＰＴ**ＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ	２０
５Ｄ９　ＶＬバリアント３	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳ**ＱＳＩＹＳＮ**ＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＶＹ**ＡＡＴ**ＮＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣ**ＱＨＦＷＧＴＰＴ**ＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ	２１
５Ｄ９　ＶＬバリアント４	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳ**ＥＮＩＹＳＮ**ＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＶＹ**ＡＡＴ**ＮＬＡＤＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＹＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣ**ＱＨＦＷＧＴＰＴ**ＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ	２２
５Ｄ９　ＶＬバリアント５	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳ**ＱＳＩＹＳＮ**ＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＶＹ**ＡＡＴ**ＮＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣ**ＱＨＦＷＧＴＰＴ**ＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ	２３
１２Ｅ１１親ＶＬ	ＤＩＶＭＴＱＳＱＫＦＭＳＴＴＶＧＤＲＶＳＩＴＣＫＡＳ**ＱＮＶＮＴＡ**ＶＡＷＹＱＱＫＰＧＱＳＰＫＬＬＩＹ**ＳＡＳ**ＹＲＹＴＧＶＰＤＲＦＴＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＮＭＱＳＥＤＬＡＤＹＦＣ**ＱＱＹＳＮＹＰＬＴ**ＦＧＡＧＴＫＬＥＬＫ	２４

【０３４４】

表２続き

【表２－４】

１２Ｅ１１ バリアント ＬＣ　７２	ＤＩＶＭＴＱＳＱＫＦＭＳＴＴＶＧＤＲＶＳＩＴＣＫＡＳ**ＱＮＶＱ** **ＴＡ**ＶＡＷＹＱＱＫＰＧＱＳＰＫＬＬＩＹ**ＳＡＳ**ＹＲＹＴＧＶＰＤ ＲＦＴＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＮＭＱＳＥＤＬＡＤＹＦＣ**ＱＱ** **ＹＳＮＹＰＬＴ**ＦＧＡＧＴＫＬＥＬＫ	２５
１２Ｅ１１ バリアント ＬＣ　９１	ＤＩＶＭＴＱＳＱＫＦＭＳＴＴＶＧＤＲＶＳＩＴＣＫＡＳ**ＱＮＶＹ** **ＴＡ**ＶＡＷＹＱＱＫＰＧＱＳＰＫＬＬＩＹ**ＳＡＳ**ＹＲＹＴＧＶＰＤ ＲＦＴＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＮＭＱＳＥＤＬＡＤＹＦＣ**ＱＱ** **ＹＳＮＹＰＬＴ**ＦＧＡＧＴＫＬＥＬＫ	２６
１２Ｅ１１ バリアント ＬＣ　８３	ＤＩＶＭＴＱＳＱＫＦＭＳＴＴＶＧＤＲＶＳＩＴＣＫＡＳ**ＱＮＶＶ** **ＴＡ**ＶＡＷＹＱＱＫＰＧＱＳＰＫＬＬＩＹ**ＳＡＳ**ＹＲＹＴＧＶＰＤ ＲＦＴＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＮＭＱＳＥＤＬＡＤＹＦＣ**ＱＱ** **ＹＳＮＹＰＬＴ**ＦＧＡＧＴＫＬＥＬＫ	２７
３Ｃ１２ ＶＬ	ＤＩＶＭＴＱＳＱＫＦＭＳＴＴＶＧＤＲＶＳＩＴＣＫＡＳ**ＱＮＶＶ** **ＴＡ**ＶＡＷＹＱＱＫＰＧＱＳＰＫＬＬＩＹ**ＳＡＳ**ＮＲＹＴＧＶＰＤ ＲＦＴＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＹＭＱＳＥＤＬＡＤＹＦＣ**ＱＱ** **ＹＳＳＹＰＬＴ**ＦＧＡＧＴＫＬＥＬＫ	２８
６Ｃ８　Ｖ Ｌ	ＤＩＶＭＴＱＳＱＫＦＭＳＴＳＶＧＤＲＶＳＶＴＣＫＡＳ**ＱＮＶＶ** **ＴＮ**ＶＡＷＹＱＱＫＰＧＱＳＰＫＡＬＩＹ**ＳＡＳ**ＹＲＹＳＧＶＰＤ ＲＦＴＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＮＶＱＳＥＤＬＡＥＹＦＣ**ＱＱ** **ＹＮＳＹＰＬＴ**ＦＧＡＧＴＫＬＥＬＫ	２９
７Ｅ８　Ｖ Ｌ	ＤＩＶＭＴＱＳＱＫＦＭＳＴＳＶＧＤＲＶＳＶＴＣＫＡＳ**ＱＮＶＶ** **ＴＮ**ＶＡＷＹＱＱＫＰＧＱＳＰＫＡＬＩＹ**ＳＡＳ**ＹＲＹＳＧＶＰＤ ＲＦＴＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＨＶＱＳＥＤＬＡＥＹＦＣ**ＨＱ** **ＹＮＮＹＰＹＴ**ＦＧＧＧＴＫＬＥＩＫ	３０
７Ｈ１０ ＶＬ	ＤＩＶＭＴＱＳＱＫＦＭＳＴＴＶＧＤＲＶＳＩＴＣＫＡＳ**ＱＮＶＧ** **ＴＡ**ＶＡＷＹＱＱＩＰＧＱＳＰＫＬＬＩＹ**ＳＡＳ**ＮＲＹＴＧＶＰＤ ＲＦＴＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＴＮＭＱＳＥＤＬＡＤＹＦＣ**ＱＨ** **ＹＳＳＹＰＷＴ**ＦＧＧＧＴＫＬＥＩＫ	３１

【０３４５】

ＣＤＲ配列および対応する配列識別子を下記の表３に示す：

【０３４６】

【表３－１】

表３：本明細書で開示される各種ＶＨ鎖およびＶＬ鎖のＣＤＲ配列。

タンパク質の説明	ＣＤＲ１配列	配列番号	ＣＤＲ２配列	配列番号	ＣＤＲ３配列	配列番号
５Ｄ９　親ＶＨ	ＧＦＳＬＴＮＹＧ	３２	ＩＷＳＧＧＳＴ	３３	ＡＲＳＧＫＷＹＹＦＤＹ	３４
５Ｄ９　ＶＨバリアント１	ＧＦＳＩＴＮＹＧ	３５	ＩＷＳＧＧＳＴ	３３	ＡＲＳＧＫＷＹＹＦＤＹ	３４
５Ｄ９　ＶＨバリアント２	ＧＦＳＩＴＮＹＧ	３５	ＩＷＳＧＧＳＴ	３３	ＡＲＳＧＫＷＹＹＦＤＹ	３４
５Ｄ９　ＶＨバリアント３	ＧＧＳＩＴＮＹＧ	３６	ＩＷＳＧＧＳＴ	３３	ＡＲＳＧＫＷＹＹＦＤＹ	３４
５Ｄ９　ＶＨバリアント４	ＧＦＳＬＴＮＹＧ	３２	ＩＷＳＧＧＳＴ	３３	ＡＲＳＧＫＷＹＹＦＤＹ	３４
５Ｄ９　ＶＨバリアント５	ＧＧＳＬＴＮＹＧ	３７	ＩＷＳＧＧＳＴ	３３	ＡＲＳＧＫＷＹＹＦＤＹ	３４
１２Ｅ１１　親ＶＨ	ＧＦＳＬＴＴＹＧ	３８	ＩＷＳＧＧＳＴ	３３	ＡＲＭＴＨＷＹＦＤＶ	３９
１２Ｅ１１　バリアントＨＣ　３１　ＶＨ	ＧＦＳＬＴＴＹＧ	３８	ＩＷＳＧＧＳＴ	３３	ＡＲＬＴＨＷＹＦＤＶ	４０
１２　Ｅ１１　バリアントＨＣ　１１　ＶＨ	ＧＦＳＬＴＴＹＧ	３８	ＩＷＳＧＧＳＴ	３３	ＡＲＨＴＨＷＹＦＤＶ	４１
１２Ｅ１１　バリアントＨＣ　４２　ＶＨ	ＧＦＳＬＴＴＹＧ	３８	ＩＷＳＧＧＳＴ	３３	ＡＲＱＴＨＷＹＦＤＶ	４２
１２Ｅ１１　バリアントＨＣ　６１　ＶＨ	ＧＦＳＬＴＴＹＧ	３８	ＩＷＳＧＧＳＴ	３３	ＡＲＶＴＨＷＹＦＤＶ	４３
１２Ｅ１１　バリアントＨＣ　５３　ＶＨ	ＧＦＳＬＴＴＹＧ	３８	ＩＷＳＧＧＳＴ	３３	ＡＲＴＴＨＷＹＦＤＶ	４４
１２Ｅ１１　バリアントＨＣ　２２　ＶＨ	ＧＦＳＬＴＴＹＧ	３８	ＩＷＳＧＧＳＴ	３３	ＡＲＫＴＨＷＹＦＤＶ	４５
３Ｃ１２　ＶＨ	ＧＦＳＬＴＴＹＧ	３８	ＩＷＳＧＧＮＴ	３３	ＡＲＭＴＨＷＹＦＤＶ	３９
６Ｃ８　ＶＨ	ＧＦＳＬＳＴＹＧ	４６	ＩＷＳＧＧＳＴ	３３	ＡＲＭＭＳＷＹＦＤＶ	４７

【０３４７】

表３続き

【表３－２】

７Ｅ８　ＶＨ	ＧＦＳＬＡＴＹＧ	４８	ＩＷＳＧＧＳＴ	３３	ＡＲＮＳＨＷＹＦＤＶ	４９
７Ｈ１０　ＶＨ	ＧＹＴＦＴＴＹＷ	５０	ＩＤＰＹＧＡＨＩ	５１	ＡＲＧＤＹＳＮＷＷＷＴＹ	５２
５Ｄ９　親ＶＬ	ＥＮＩＹＳＮ	５３	ＡＡＴ	５４	ＱＨＦＷＧＴＰＴ	５５
５Ｄ９　ＶＬバリアント１	ＱＮＩＹＳＮ	５６	ＡＡＴ	５４	ＱＨＦＷＧＴＰＴ	５５
５Ｄ９　ＶＬバリアント２	ＱＮＩＹＳＮ	５６	ＡＡＴ	５４	ＱＨＦＷＧＴＰＴ	５５
５Ｄ９　ＶＬバリアント３	ＱＳＩＹＳＮ	５７	ＡＡＴ	５４	ＱＨＦＷＧＴＰＴ	５５
５Ｄ９　ＶＬバリアント４	ＥＮＩＹＳＮ	５３	ＡＡＴ	５４	ＱＨＦＷＧＴＰＴ	５５
５Ｄ９　ＶＬバリアント５	ＱＳＩＹＳＮ	５７	ＡＡＴ	５４	ＱＨＦＷＧＴＰＴ	５５
１２Ｅ１１　親ＶＬ	ＱＮＶＮＴＡ	５８	ＳＡＳ	５９	ＱＱＹＳＮＹＰＬＴ	６０
１２Ｅ１１　バリアントＬＣ　７２　ＶＬ	ＱＮＶＱＴＡ	６１	ＳＡＳ	５９	ＱＱＹＳＮＹＰＬＴ	６０
１２Ｅ１１　バリアントＬＣ　９１　ＶＬ	ＱＮＶＹＴＡ	６２	ＳＡＳ	５９	ＱＱＹＳＮＹＰＬＴ	６０
１２Ｅ１１　バリアントＬＣ　８３　ＶＬ	ＱＮＶＶＴＡ	６３	ＳＡＳ	５９	ＱＱＹＳＮＹＰＬＴ	６０
３Ｃ１２　ＶＬ	ＱＮＶＶＴＡ	６３	ＳＡＳ	５９	ＱＱＹＳＳＹＰＬＴ	６４
６Ｃ８　ＶＬ	ＱＮＶＶＴＮ	６５	ＳＡＳ	５９	ＱＱＹＮＳＹＰＬＴ	６６
７Ｅ８　ＶＬ	ＱＮＶＶＴＮ	６５	ＳＡＳ	５９	ＨＱＹＮＮＹＰＹＴ	６７
７Ｈ１０　ＶＬ	ＱＮＶＧＴＡ	６８	ＳＡＳ	５９	ＱＨＹＳＳＹＰＷＴ	６９

【０３４８】
いくつの実施形態によれば、本開示の抗体は、ネクチン－４に特異的に結合し、以下を含む：
【０３４９】
配列番号１～１７から選択される配列を有するＶＨ鎖の重鎖ＣＤＲ１～３（ＨＣＤＲ１～３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）鎖；および
【０３５０】
配列番号１８～３１から選択される配列を有するＶＬ鎖の軽鎖ＣＤＲ１～３（ＬＣＤＲ１～３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）鎖。

【０３５１】
いくつの実施形態によれば、本開示の抗体は、ネクチン－４に特異的に結合し、以下を含む：
【０３５２】
配列番号１～１７から選択される配列を含むＶＨ鎖；および
【０３５３】
配列番号１８～３１から選択される配列を含むＶＬ鎖。
【０３５４】
いくつかの場合では、本開示の抗体は、ネクチン－４に特異的に結合し、以下を含む：
【０３５５】
配列番号１～６から選択される配列を有するＶＨ鎖のＨＣＤＲ１～３を含むＶＨ鎖；および
【０３５６】
配列番号１８～２３から選択される配列を有するＶＬ鎖のＬＣＤＲ１～３を含むＶＬ鎖。
【０３５７】
すなわち、ある実施形態では、本開示の抗体は、ネクチン－４に特異的に結合し、以下を含む：
【０３５８】
配列番号１～６から選択される配列を含むＶＨ鎖；および
【０３５９】
配列番号１８～２３から選択される配列を含むＶＬ鎖。
【０３６０】
下記の表４に示された重鎖および軽鎖の任意の組み合わせを含む抗体が企図される。
【０３６１】

【表４】

表４．本発明の特定の実施形態におけるＨＶ鎖およびＨＬ鎖の組み合わせ。

５Ｄ９　親ＶＨ／５Ｄ９親ＶＬ	５Ｄ９　親ＶＨ／５Ｄ９ＶＬバリアント１	５Ｄ９　親ＶＨ／５Ｄ９ＶＬバリアント２	５Ｄ９　親ＶＨ／５Ｄ９ＶＬバリアント３	５Ｄ９　親ＶＨ／５Ｄ９ＶＬバリアント４	５Ｄ９　親ＶＨ／５Ｄ９ＶＬバリアント５
５Ｄ９　ＶＨバリアント１／５Ｄ９　親ＶＬ	５Ｄ９　ＶＨバリアント１／５Ｄ９　ＶＬバリアント１	５Ｄ９　ＶＨバリアント１／５Ｄ９　ＶＬバリアント２	５Ｄ９　ＶＨバリアント１／５Ｄ９　ＶＬバリアント３	５Ｄ９　ＶＨバリアント１／５Ｄ９　ＶＬバリアント４	５Ｄ９　ＶＨバリアント１／５Ｄ９　ＶＬバリアント５
５Ｄ９　ＶＨバリアント２／５Ｄ９　親ＶＬ	５Ｄ９　ＶＨバリアント２／５Ｄ９　ＶＬバリアント１	５Ｄ９　ＶＨバリアント２／５Ｄ９　ＶＬバリアント２	５Ｄ９　ＶＨバリアント２／５Ｄ９　ＶＬバリアント３	５Ｄ９　ＶＨバリアント２／５Ｄ９　ＶＬバリアント４	５Ｄ９　ＶＨバリアント２／５Ｄ９　ＶＬバリアント５
５Ｄ９　ＶＨバリアント３／５Ｄ９　親ＶＬ	５Ｄ９　ＶＨバリアント３／５Ｄ９　ＶＬバリアント１	５Ｄ９　ＶＨバリアント３／５Ｄ９　ＶＬバリアント２	５Ｄ９　ＶＨバリアント３／５Ｄ９　ＶＬバリアント３	５Ｄ９　ＶＨバリアント３／５Ｄ９　ＶＬバリアント４	５Ｄ９　ＶＨバリアント３／５Ｄ９　ＶＬバリアント５
５Ｄ９　ＶＨバリアントＶ４／５Ｄ９親ＶＬ	５Ｄ９　ＶＨバリアント４／５Ｄ９　ＶＬバリアント１	５Ｄ９　ＶＨバリアント４／５Ｄ９　ＶＬバリアント２	５Ｄ９　ＶＨバリアント４／５Ｄ９　ＶＬバリアント３	５Ｄ９　ＶＨバリアント４／５Ｄ９　ＶＬバリアント４	５Ｄ９　ＶＨバリアント４／５Ｄ９　ＶＬバリアント５
５Ｄ９　ＶＨバリアントＶ５／５Ｄ９親ＶＬ	５Ｄ９　ＶＨバリアント５／５Ｄ９　ＶＬバリアント１	５Ｄ９　ＶＨバリアント５／５Ｄ９　ＶＬバリアント２	５Ｄ９　ＶＨバリアント５／５Ｄ９　ＶＬバリアント３	５Ｄ９　ＶＨバリアント５／５Ｄ９　ＶＬバリアント４	５Ｄ９　ＶＨバリアント５／５Ｄ９　ＶＬバリアント５

【０３６２】

いくつの実施形態によれば、本開示の抗体は、ネクチン－４に特異的に結合し、以下を含む：

【０３６３】

配列番号７～１３から選択される配列を有するＶＨ鎖のＨＣＤＲ１～３を含むＶＨ鎖；および

【０３６４】

配列番号２４～２７から選択される配列を有するＶＬ鎖のＬＣＤＲ１～３を含むＶＬ鎖。

【０３６５】
いくつかの場合では、本開示の抗体は、ネクチン－４に特異的に結合し、以下を含む：
【０３６６】
配列番号７～１３から選択される配列を含むＶＨ鎖；および
【０３６７】
配列番号２４～２７から選択される配列を含むＶＬ鎖。
【０３６８】
ある実施形態では、下記の表５に示された重鎖および軽鎖の任意の組み合わせを含む抗体が企図される。
【０３６９】

【表５】

表５．本発明の特定の実施形態におけるＨＶ鎖およびＨＬ鎖の組み合わせ。

１２Ｅ１１　親ＶＨ／１２Ｅ１１　親ＶＬ	１２Ｅ１１　親ＶＨ／１２Ｅ１１　バリアントＬＣ　７２　ＶＬ	１２Ｅ１１　親ＶＨ／１２Ｅ１１　バリアントＬＣ　９１　ＶＬ	１２Ｅ１１　親ＶＨ／１２Ｅ１１　バリアントＬＣ　８３　ＶＬ
１２Ｅ１１　バリアントＨＣ　３１　ＶＨ／１２Ｅ１１　親ＶＬ	１２Ｅ１１　バリアントＨＣ　３１　ＶＨ／１２Ｅ１１　バリアントＬＣ　７２　ＶＬ	１２Ｅ１１　バリアントＨＣ　３１　ＶＨ／１２Ｅ１１　バリアントＬＣ　９１　ＶＬ	１２Ｅ１１　バリアントＨＣ　３１　ＶＨ／１２Ｅ１１　バリアントＬＣ　８３　ＶＬ
１２　Ｅ１１　バリアントＨＣ　１１　ＶＨ／１２Ｅ１１　親ＶＬ	１２　Ｅ１１　バリアントＨＣ　１１　ＶＨ／１２Ｅ１１　バリアントＬＣ　７２　ＶＬ	１２　Ｅ１１　バリアントＨＣ　１１　ＶＨ／１２Ｅ１１　バリアントＬＣ　９１　ＶＬ	１２　Ｅ１１　バリアントＨＣ　１１　ＶＨ／１２Ｅ１１　バリアントＬＣ　８３　ＶＬ
１２Ｅ１１　バリアントＨＣ　４２　ＶＨ／１２Ｅ１１　親ＶＬ	１２Ｅ１１　バリアントＨＣ　４２　ＶＨ／１２Ｅ１１　バリアントＬＣ　７２　ＶＬ	１２Ｅ１１　バリアントＨＣ　４２　ＶＨ／１２Ｅ１１　バリアントＬＣ　９１　ＶＬ	１２Ｅ１１　バリアントＨＣ　４２　ＶＨ／１２Ｅ１１　バリアントＬＣ　８３　ＶＬ
１２Ｅ１１　バリアントＨＣ　６１　ＶＨ／１２Ｅ１１　親ＶＬ	１２Ｅ１１　バリアントＨＣ　６１　ＶＨ／１２Ｅ１１　バリアントＬＣ　７２　ＶＬ	１２Ｅ１１　バリアントＨＣ　６１　ＶＨ／１２Ｅ１１　バリアントＬＣ　９１　ＶＬ	１２Ｅ１１　バリアントＨＣ　６１　ＶＨ／１２Ｅ１１　バリアントＬＣ　８３　ＶＬ
１２Ｅ１１　バリアントＨＣ　５３　ＶＨ／１２Ｅ１１　親ＶＬ	１２Ｅ１１　バリアントＨＣ　５３　ＶＨ／１２Ｅ１１　バリアントＬＣ　７２　ＶＬ	１２Ｅ１１　バリアントＨＣ　５３　ＶＨ／１２Ｅ１１　バリアントＬＣ　９１　ＶＬ	１２Ｅ１１　バリアントＨＣ　５３　ＶＨ／１２Ｅ１１　バリアントＬＣ　８３　ＶＬ
１２Ｅ１１　バリアントＨＣ　２２　ＶＨ／１２Ｅ１１　親ＶＬ	１２Ｅ１１　バリアントＨＣ　２２　ＶＨ／１２Ｅ１１　バリアントＬＣ　７２　ＶＬ	１２Ｅ１１　バリアントＨＣ　２２　ＶＨ／１２Ｅ１１　バリアントＬＣ　９１　ＶＬ	１２Ｅ１１　バリアントＨＣ　２２　ＶＨ／１２Ｅ１１　バリアントＬＣ　８３　ＶＬ

【０３７０】

いくつの実施形態によれば、本開示の抗体は、ネクチン－４に特異的に結合し、以下を含む：

【０３７１】

配列番号１４の配列を有するＶＨ鎖のＨＣＤＲ１～３を含むＶＨ鎖；および

【０３７２】

配列番号２８の配列を有するＶＬ鎖のＬＣＤＲ１～３を含むＶＬ鎖。

【０３７３】

いくつの実施形態によれば、本開示の抗体は、ネクチン－４に特異的に結合し、以下を

含む：
【０３７４】
配列番号１４の配列を含むＶＨ鎖；および
【０３７５】
配列番号２８の配列を含むＶＬ鎖。
【０３７６】
いくつの実施形態によれば、本開示の抗体は、ネクチン－４に特異的に結合し、以下を含む：
【０３７７】
配列番号１５の配列を有するＶＨ鎖のＨＣＤＲ１～３を含むＶＨ鎖；および
【０３７８】
配列番号２９の配列を有するＶＬ鎖のＬＣＤＲ１～３を含むＶＬ鎖。
【０３７９】
いくつの実施形態によれば、本開示の抗体は、ネクチン－４に特異的に結合し、以下を含む：
【０３８０】
配列番号１５の配列を含むＶＨ鎖；および
【０３８１】
配列番号２９の配列を含むＶＬ鎖。
【０３８２】
いくつの実施形態によれば、本開示の抗体は、ネクチン－４に特異的に結合し、以下を含む：
【０３８３】
配列番号１６の配列を有するＶＨ鎖のＨＣＤＲ１～３を含むＶＨ鎖；および
【０３８４】
配列番号３０の配列を有するＶＬ鎖のＬＣＤＲ１～３を含むＶＬ鎖。
【０３８５】
いくつの実施形態によれば、本開示の抗体は、ネクチン－４に特異的に結合し、以下を含む：
【０３８６】
配列番号１６の配列を含むＶＨ鎖；および
【０３８７】
配列番号３０の配列を含むＶＬ鎖。
【０３８８】
いくつの実施形態によれば、本開示の抗体は、ネクチン－４に特異的に結合し、以下を含む：
【０３８９】
配列番号１７の配列を有するＶＨ鎖のＨＣＤＲ１～３を含むＶＨ鎖；および
【０３９０】
配列番号３１の配列を有するＶＬ鎖のＬＣＤＲ１～３を含むＶＬ鎖。
【０３９１】
いくつの実施形態によれば、本開示の抗体は、ネクチン－４に特異的に結合し、以下を含む：
【０３９２】
配列番号１７の配列を含むＶＨ鎖；および
【０３９３】
配列番号３１の配列を含むＶＬ鎖。
【０３９４】
ある実施形態では、抗ネクチン－４抗体のＶＨ鎖は、配列番号１～１７から選択される配列を有するＶＨ鎖のＨＣＤＲ１～３を含み、配列番号１～１７から選択される配列に記

載されているアミノ酸配列に対し８０％以上、８５％以上、９０％以上、９５％以上、９９％以上、または１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。ある実施形態では、本開示の抗ネクチン－４抗体のＶＨ鎖と、配列番号１～１７から選択される配列との間の、いずれのアミノ酸の相違も、ＣＤＲの外側の領域、例えば、フレームワーク領域（ＦＲ）、例えば、ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、および／またはＦＲ４のうちの１または複数に限定され得る。

【０３９５】

ある実施形態では、抗ネクチン－４抗体のＶＬ鎖は、配列番号１８～３１から選択される配列を有するＶＬ鎖のＬＣＤＲ１～３を含み、配列番号１８～３１から選択される配列に記載されているアミノ酸配列に対し８０％以上、８５％以上、９０％以上、９５％以上、９９％以上、または１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０３９６】

ある実施形態では、本開示の抗ネクチン－４抗体のＶＬ鎖と、配列番号１８～３１から選択される配列との間の、いずれのアミノ酸の相違も、ＣＤＲの外側の領域、例えば、ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、および／またはＦＲ４のうちの１または複数に限定され得る。

【０３９７】

ある実施形態では、本開示の抗ネクチン－４抗体は、ａ）配列番号１～１７から選択される配列に記載のアミノ酸配列を有するＶＨ領域、および、配列番号７０～８６のうちのいずれか１つに記載のアミノ酸配列を有する重鎖定常領域、を含み、上記定常領域内の配列ＬＣＴＰＳＲに存在するＣがｆＧｌｙと置き換えられている、重鎖；並びに、ｂ）配列番号１８～３１から選択される配列に記載のアミノ酸配列を有するＶＬ領域を含む軽鎖、を含む。

【０３９８】

ある実施形態では、本開示の抗ネクチン－４抗体は、ａ）配列番号１～１７から選択される配列に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の同一性（例えば、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の同一性）を有するアミノ酸配列を含むＶＨ領域と、配列番号７０～８６のいずれか１つに記載のアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の同一性（例えば、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の同一性　を有するアミノ酸配列を含む重鎖定常領域と、を含む重鎖であって、上記定常領域内の配列ＬＣＴＰＳＲに存在するＣがｆＧｌｙ’と置き換えられており、ｆＧｌｙ’は対象の部分構造にコンジュゲートしているアミノ酸残基を指す、重鎖；並びに、ｂ）配列番号１８～３１から選択される配列に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の同一性（例えば、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の同一性）を有するアミノ酸配列を含むＶＬ領域を含む軽鎖、を含むことがある。

【０３９９】

本開示の抗ネクチン－４抗体は、ＥＬＩＳＡで測定された場合に、約０．１～１ｎＭ、例えば、０．２～０．９ｎＭ、０．３～０．７ｎＭ、または０．４～０．６ｎＭのＥＣ５０で、ネクチン－１タンパク質、例えば、組換えネクチン－４タンパク質、に結合し得る。５０％反応（ｈａｌｆ　ｍａｘｉｍａｌ　ｒｅｓｐｏｎｓｅ）（例えば、最大蛍光強度の半分）を供する抗体の濃度がＥＣ５０として測定される。

【０４００】

本開示の抗ネクチン－４抗体は、がん性の組織に結合するものとしてよく、且つ、正常組織には結合しないか、わずかな結合のみ（例えば、免疫組織化学で測定された場合にわずかな結合のみ、または免疫組織化学では検出不可な結合）を示すものとしてよい。例えば、本明細書に記載の抗ネクチン－４抗体は、がん性細胞を有する卵巣癌、乳管癌、肺腺癌、および膵臓がんなどのヒト固形腫瘍に結合する一方で、がん性細胞を有しない卵巣、乳房、肺、および膵臓などのヒト正常組織には検出可能な結合を示さないものとしてよい。

【０４０１】
これらの抗体は、種々の研究用途、診断用途、および治療用途で有用なものであり、例えば、米国特許出願公開第２０２１０１３０４５９号、同第２０２００２３１６７０号、同第２０１８０２４３４３４号、同第２０１１０３０１０５６号、同第２０１００２８５５９７号、同第２００８０２６８４７６号（それぞれの開示はその全体が参照によって本明細書に援用される）に記載されている方法のいずれかを実行するためのものが挙げられる。
【０４０２】
主題の抗体は、ネクチン－４ポリペプチドと特異的に結合するものであり、そのエピトープは、配列番号９９に記載のアミノ酸配列を含むヒトネクチン－４抗原内のアミノ酸残基を含む：
【０４０３】
ＭＰＬＳＬＧＡＥＭＷＧＰＥＡＷＬＬＬＬＬＬＡＳＦＴＧＲＣＰＡＧＥＬＥＴＳＤＶＶＴＶＶＬＧＱＤＡＫＬＰＣＦＹＲＧＤＳＧＥＱＶＧＱＶＡＷＡＲＶＤＡＧＥＧＡＱＥＬＡＬＬＨＳＫＹＧＬＨＶＳＰＡＹＥＧＲＶＥＱＰＰＰＰＲＮＰＬＤＧＳＶＬＬＲＮＡＶＱＡＤＥＧＥＹＥＣＲＶＳＴＦＰＡＧＳＦＱＡＲＬＲＬＲＶＬＶＰＰＬＰＳＬＮＰＧＰＡＬＥＥＧＱＧＬＴＬＡＡＳＣＴＡＥＧＳＰＡＰＳＶＴＷＤＴＥＶＫＧＴＴＳＳＲＳＦＫＨＳＲＳＡＡＶＴＳＥＦＨＬＶＰＳＲＳＭＮＧＱＰＬＴＣＶＶＳＨＰＧＬＬＱＤＱＲＩＴＨＩＬＨＶＳＦＬＡＥＡＳＶＲＧＬＥＤＱＮＬＷＨＩＧＲＥＧＡＭＬＫＣＬＳＥＧＱＰＰＰＳＹＮＷＴＲＬＤＧＰＬＰＳＧＶＲＶＤＧＤＴＬＧＦＰＰＬＴＴＥＨＳＧＩＹＶＣＨＶＳＮＥＦＳＳＲＤＳＱＶＴＶＤＶＬＤＰＱＥＤＳＧＫＱＶＤＬＶＳＡＳＶＶＶＶＧＶＩＡＡＬＬＦＣＬＬＶＶＶＶＶＬＭＳＲＹＨＲＲＫＡＱＱＭＴＱＫＹＥＥＥＬＴＬＴＲＥＮＳＩＲＲＬＨＳＨＨＴＤＰＲＳＱＰＥＥＳＶＧＬＲＡＥＧＨＰＤＳＬＫＤＮＳＳＣＳＶＭＳＥＥＰＥＧＲＳＹＳＴＬＴＴＶＲＥＩＥＴＱＴＥＬＬＳＰＧＳＧＲＡＥＥＥＥＤＱＤＥＧＩＫＱＡＭＮＨＦＶＱＥＮＧＴＬＲＡＫＰＴＧＮＧＩＹＩＮＧＲＧＨＬＶ（配列番号９９）。
【０４０４】
ある実施形態では、本明細書で開示される抗ネクチン－４抗体が結合するネクチン－４エピトープは、ヒトネクチン－４を過剰発現するＨＥＫ細胞、またはＳＫ－ＢＲ－３乳がん細胞によって発現されるネクチン－４上に存在する。
【０４０５】
主題の抗体は、ネクチン－４に対して高親和性結合を示す。例えば、主題の抗体は、ネクチン－４に対し、少なくとも約10^{-7}Ｍ、少なくとも約10^{-8}Ｍ、少なくとも約10^{-9}Ｍ、少なくとも約10^{-10}Ｍ、少なくとも約10^{-11}Ｍ、または少なくとも約10^{-12}Ｍ、または10^{-12}Ｍ超の親和性で結合する。主題の抗体は、ネクチン－４上に存在するエピトープに対し、約10^{-7}Ｍ～約10^{-8}Ｍ、約10^{-8}Ｍ～約10^{-9}Ｍ、約10^{-9}Ｍ～約10^{-10}Ｍ、約10^{-10}Ｍ～約10^{-11}Ｍ、または約10^{-11}Ｍ～約10^{-12}Ｍ、または10^{-12}Ｍ超の親和性で結合する。
【０４０６】
本開示の抗ネクチン－４抗体は、場合によっては、細胞表面上にネクチン－４を発現している細胞においてアポトーシスを誘導するものであることがある。
【０４０７】
「ネクチン－４抗原」または「ネクチン－４ポリペプチド」は、配列番号９９に対し、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含むものであることがある。
【０４０８】
本明細書で使用される場合、「免疫グロブリン」という用語は、免疫グロブリン遺伝子によって実質的にコードされる１または複数のポリペプチドからなるタンパク質を指す。認知されているヒト免疫グロブリン遺伝子としては、κ定常領域、λ定常領域、α定常領域（ＩｇＡ１およびＩｇＡ２）、γ定常領域（ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４

）、δ定常領域、ε定常領域、およびμ定常領域の遺伝子；並びに、多数の免疫グロブリン可変領域遺伝子が挙げられる。完全長免疫グロブリン軽鎖（約２５ｋＤまたは２１４アミノ酸）は、Ｎ末端における可変領域遺伝子（約１１０アミノ酸）と、Ｃ末端におけるκ定常領域またはλ定常領域とによってコードされる。完全長免疫グロブリン重鎖（約５０ｋＤまたは４４６アミノ酸）は、Ｎ末端における可変領域遺伝子（約１１６アミノ酸）と、Ｃ末端における上記の他の定常領域遺伝子のうちの１つ、例えば、γ定常領域遺伝子（約３３０個のアミノ酸をコード）と、によってコードされる。いくつかの実施形態では、主題の抗体は、完全長免疫グロブリン重鎖と、完全長免疫グロブリン軽鎖とを含む。

【０４０９】

いくつかの実施形態では、主題の抗体は、完全長免疫グロブリン重鎖と完全長免疫グロブリン軽鎖とを含まず、代わりに、完全長免疫グロブリン重鎖の抗原結合性フラグメントと、完全長免疫グロブリン軽鎖の抗原結合性フラグメントとを含む。いくつかの実施形態では、これらの抗原結合性フラグメントは別々のポリペプチド鎖上に含まれ；他の実施形態では、これらの抗原結合性フラグメントは１本のポリペプチド鎖内に含まれる。「抗原結合性フラグメント」という用語は、上記のようにネクチン－４に特異的に結合することが可能な完全長抗体の１または複数の断片を指す。結合性フラグメントの例としては、（ｉ）Ｆａｂフラグメント（ＶＬドメイン、ＶＨドメイン、ＣＬドメイン、およびＣＨ１ドメインからなる一価の断片　；（ｉｉ）Ｆ（ａｂ’）$_2$フラグメント（ヒンジ領域においてジスルフィド架橋により連結された２つのＦａｂフラグメントを含む二価の断片　；（ｉｉｉ）Ｆｄフラグメント（ＶＨドメインおよびＣＨ１ドメインからなる）；（ｉｖ）Ｆｖフラグメント（抗体の１本のアームのＶＨドメインおよびＶＬドメインからなる）；（ｖ）ｄＡｂフラグメント（ＶＨドメインからなる）；（ｖｉ）単離ＣＤＲ；（ｖｉｉ）一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）（ＶＨドメインとＶＬドメインのペアが一価の分子を形成するように、組換え手段を用いて合成リンカーによって接続された、抗体の一本のアームのＶＨドメインおよびＶＬドメインからなる）；（ｖｉｉｉ）ダイアボディ（ＶＨドメインおよびＶＬドメインが、対となって一価の分子を形成しないように接続されており；ｓｃＦｖ対のそれぞれ１つのＶＨと、他方のｓｃＦｖのＶＬドメインとが、二価の分子を形成している、２つのｓｃＦｖからなる）；（ｉｘ）二重特異性抗体（各領域が異なるエピトープと結合する、少なくとも２つの抗原結合領域からなる）が挙げられる。いくつかの実施形態では、主題の抗体フラグメントはＦａｂフラグメントである。いくつかの実施形態では、主題の抗体フラグメントは一本鎖抗体（ｓｃＦｖ）である。

【０４１０】

いくつかの実施形態では、主題の抗体は、組換え抗体または改変抗体である、例えば、キメラ抗体、ヒト化抗体、脱免疫化抗体、またはインビトロ産生抗体である。本明細書で使用される場合、「組換え」抗体または「改変」抗体という用語は、組換え手段によって作製、発現、創作、または単離される全ての抗体を包含することが意図され、例えば、（ｉ）宿主細胞にトランスフェクトした組み換え発現ベクターを用いて発現される抗体；（ｉｉ）組換え抗体のコンビナトリアルライブラリーから単離された抗体；（ｉｉｉ）ヒト免疫グロブリン遺伝子を遺伝子導入した動物（例えば、マウス）から単離された抗体；または、（ｉｖ）ヒト免疫グロブリン遺伝子配列を他のＤＮＡ配列に継ぎ合わせることを含む任意の他の手段によって作製、発現、創作、もしくは単離される抗体などである。このような組換え抗体としては、ヒト化抗体、ＣＤＲ移植抗体、キメラ抗体、脱免疫化抗体、およびインビトロ産生抗体が挙げられ；所望により、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列由来の定常領域が含まれることがある。

【０４１１】

完全長二重特異性抗体は、例えば、インビトロの無細胞環境で、または共発現を用いて、異なる特異性を有する２つの抗体半分子のヘテロ二量体形成を促すように、それぞれの半分子内の重鎖ＣＨ３界面において置換を誘導することによる、２つの単一特異性二価抗体間のＦａｂアーム交換（または半分子交換）を用いて、作製され得る。このＦａｂアーム交換反応は、ジスルフィド結合の異性化反応と、ＣＨ３ドメインの解離－結合の結果で

ある。親単一特異性抗体のヒンジ領域内の重鎖ジスルフィド結合は還元される。得られた、親単一特異性抗体のうちの１つのフリーのシステインは、第２親単一特異性抗体分子のシステイン残基と重鎖間ジスルフィド結合を形成し、同時に、親抗体のＣＨ３ドメインが解離－結合により遊離および再編成する。ＦａｂアームのＣＨ３ドメインは、ホモ二量体化よりもヘテロ二量体化を優先するように操作される場合がある。得られた産物は、それぞれが異なるエピトープと結合する２つのＦａｂアームまたは半分子を有する、二重特異性抗体である。

【０４１２】

「ノブインホール（ｋｎｏｂ－ｉｎ－ｈｏｌｅ）」戦略（例えば、ＰＣＴ国際公開公報第２００６／０２８９３６号を参照）が、完全長二重特異性抗体を作製するために用いられる場合がある。簡潔に説明すると、ヒトＩｇＧにおいてＣＨ３ドメインの境界面を形成している選択されたアミノ酸が、ヘテロ二量体形成を促すためにＣＨ３ドメイン相互作用に影響を与える位置で、変異され得る。側鎖が小さいアミノ酸（ホール）が、第１抗原と特異的に結合する抗体の重鎖に導入され、側鎖が大きいアミノ酸（ノブ）が、第２抗原と特異的に結合する抗体の重鎖に導入される。これらの２つの抗体の共発現後、「ホール」を有する重鎖と「ノブ」を有する重鎖の優先的な相互作用の結果として、ヘテロ二量体が形成される。ノブとホールを形成する例示的なＣＨ３置換ペアは以下である（第１重鎖の第１ＣＨ３ドメイン内の改変位置／第２重鎖の第２ＣＨ３ドメイン内の改変位置として表す）：Ｔ３６６Ｙ／Ｆ４０５Ａ、Ｔ３６６Ｗ／Ｆ４０５Ｗ、Ｆ４０５Ｗ／Ｙ４０７Ａ、Ｔ３９４Ｗ／Ｙ４０７Ｔ、Ｔ３９４５／Ｙ４０７Ａ、Ｔ３６６Ｗ／Ｔ３９４Ｓ、Ｆ４０５Ｗ／Ｔ３９４Ｓ、およびＴ３６６Ｗ／Ｔ３６６Ｓ／Ｌ３６８Ａ／Ｙ４０７Ｖ。

【０４１３】

米国特許出願公開第２０１０／００１５１３３号；同第２００９／０１８２１２７号；同第８２０１０／０２８６３７号または同第２０１１／０１２３５３２号に記載されているような、一方のＣＨ３表面では正電荷の残基を置き換え、第２のＣＨ３表面では負電荷の残基を置き換えることによる、静電的相互作用を利用して、重鎖ヘテロ二量体化を促進することなどの、他の戦略も、用いられる場合がある。他の戦略では、ヘテロ二量体化は、米国特許出願公開第２０１２／０１４９８７６号または同第２０１３／０１９５８４９号に記載されているような、以下の置換（第１重鎖の第１ＣＨ３ドメイン内の改変位置／第２重鎖の第２ＣＨ３ドメイン内の改変位置として表される）によって促進される場合がある：Ｌ３５１Ｙ／Ｆ４０５Ａ／Ｙ４０７Ｖ／Ｔ３９４Ｗ、Ｔ３６６Ｉ／Ｋ３９２Ｍ／Ｔ３９４Ｗ／Ｆ４０５Ａ／Ｙ４０７Ｖ、Ｔ３６６Ｌ／Ｋ３９２Ｍ／Ｔ３９４Ｗ／Ｆ４０５Ａ／Ｙ４０７Ｖ、Ｌ３５１Ｙ／Ｙ４０７Ａ／Ｔ３６６Ａ／Ｋ４０９Ｆ、Ｌ３５１Ｙ／Ｙ４０７Ａ／Ｔ３６６Ｖ／Ｋ４０９Ｆ、Ｙ４０７Ａ／Ｔ３６６Ａ／Ｋ４０９Ｆ、またはＴ３５０Ｖ／Ｌ３５１Ｙ／Ｆ４０５Ａ／Ｙ４０７Ｖ、Ｔ３５０Ｖ／Ｔ３６６Ｌ／Ｋ３９２Ｌ／Ｔ３９４Ｗ。

【０４１４】

また、一本鎖二重特異性抗体が提供される。いくつかの実施形態では、本開示の一本鎖二重特異性抗体は、二重特異性ｓｃＦｖである。主題の抗体はヒト化され得る。定常領域も、存在する場合、実質的にまたは完全に、ヒト免疫グロブリンからのものであり得る。

【０４１５】

ヒト化抗体を作製する方法は当該技術分野において公知である。マウスＣＤＲをヒト可変ドメインフレームワークに置換して入れることにより、例えば、上記ヒト可変ドメインフレームワークが、上記ＣＤＲの元となったマウス可変フレームワークと同一または類似の高次構造をとる、正しい空間的配位を保持させることができる。これは、フレームワーク配列がＣＤＲの由来元であるマウス可変フレームワークドメインと高度な配列同一性を示す、ヒト抗体からヒト可変ドメインを得ることにより、達成できる。重鎖可変フレームワーク領域と軽鎖可変フレームワーク領域は、同じヒト抗体配列由来であることもあれば、異なるヒト抗体配列由来であることもある。これらのヒト抗体配列は、天然ヒト抗体の配列であることもあれば、いくつかのヒト抗体のコンセンサス配列であることもある。

【０４１６】
マウスドナー免疫グロブリンおよび適切なヒトアクセプター免疫グロブリンの相補性決定領域を特定したら、次の工程は、得られるヒト化抗体の特性を最適化するための残基があるとすれば、これらの成分からどれを置換すべきかを決定することである。通常、ヒトアミノ酸残基とマウスアミノ酸残基の置換は最小限とするべきであり、というのも、マウス残基の導入が、当該抗体がヒトにおいてヒト抗マウス抗体（ＨＡＭＡ）反応を誘発するリスクを増加させるためである。当該技術分野において承認されている、免疫応答を測定する方法を行うことで、特定の患者における、または臨床試験中のＨＡＭＡ反応をモニターすることができる。ヒト化抗体を投与された患者に、前記治療の開始時と、その投与の全体を通じて、免疫原性評価を行うことができる。ＨＡＭＡ反応は、例えば、表面プラズモン共鳴技術（ＢＩＡＣＯＲＥ）および／または固相ＥＬＩＳＡ分析を含む、当業者に公知の方法を用いて、患者から得られた血清試料中のヒト化治療用試薬に対する抗体を検出することにより、測定される。多くの実施形態では、主題のヒト化抗体は、ヒト対象にＨＡＭＡ反応を実質的に誘発しない。

【０４１７】
ＣＤＲ高次構造および／または抗原への結合性に対し影響を及ぼす可能性に基づいて、ヒト可変領域フレームワーク残基から、ある特定のアミノ酸が、置換のために選択される。マウスＣＤＲ領域とヒト可変フレームワーク領域とが不自然に近位にあると、不自然な高次構造の制限が生じる可能性があり、これは、ある特定のアミノ酸残基の置換によって修正されない限り、結合親和性の喪失に繋がる。この置換のためのアミノ酸残基の選択は、部分的には、コンピューターモデリングによって決定され得る。免疫グロブリン分子の三次元イメージを生成するためのコンピューターハードウェアおよびコンピューターソフトウェアは、当該技術分野において公知である。通常、分子モデルは、免疫グロブリン鎖またはそのドメインの解明済みの構造から出発して作製する。モデリングされることとなる鎖の、解明済みの三次元構造の鎖またはドメインとの、アミノ酸配列の類似性を比較し、最も大きい配列類似性を示した鎖またはドメインを、分子モデル構築のための出発点として選択する。少なくとも５０％の配列同一性を共有する鎖またはドメインがモデリングのために選択され、好ましくは、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％の配列同一性、またはこれ以上の配列同一性を共有する鎖またはドメインを、モデリングのために選択する。解明済みの出発構造を、モデル化中の免疫グロブリン鎖またはドメイン内の実際のアミノ酸と、出発構造内のそれらとの間の差異を許容するように改変する。次に、改変された構造を集合させて、複合免疫グロブリンにする。最後に、エネルギーを最小化して、さらに、全ての原子が互いに適切な距離内にあり、且つ、結合の長さと角度が化学的に許容可能な限界内であることを確認することによって、モデルを改良する。

【０４１８】
上記のＫａｂａｔによって規定されるようなフレームワーク残基が、上記のＣｈｏｔｈｉａによって規定されるような構造的ループ残基を構成している場合、マウス抗体内に存在するアミノ酸を、ヒト化抗体に入れる置換のために選択してもよい。「ＣＤＲ領域に隣接」している残基には、ヒト化免疫グロブリン鎖の一次配列内の１または複数のＣＤＲに直接隣接している位置の、例えば、Ｋａｂａｔによって規定されるようなＣＤＲ、またはＣｈｏｔｈｉａ（例えば、Ｃｈｏｔｈｉａ ａｎｄ Ｌｅｓｋ ＪＭＢ １９６：９０１（１９８７）を参照）によって規定されるようなＣＤＲに直接隣接している位置の、アミノ酸残基が含まれる。これらのアミノ酸は、ＣＤＲ内のアミノ酸と特に相互作用しやすく、アクセプターから選ばれたならば、ドナーＣＤＲを歪めて親和性を低減させやすい。さらに、これらの隣接アミノ酸は、抗原と直接相互作用する場合があり（Ａｍｉｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２３３：７４７（１９８６））、ドナーからのこれらのアミノ酸の選択は、元の抗体に親和性を付与している全ての抗原接触を保持することが望ましい場合がある。

【０４１９】

いくつかの実施形態では、主題の抗体は、ｓｃＦｖ多量体を含む。例えば、いくつかの実施形態では、主題の抗体は、ｓｃＦｖ二量体（例えば、２つの直列ｓｃＦｖ（ｓｃＦｖ$_2$）を含む）、ｓｃＦｖ三量体（例えば、３つの直列ｓｃＦｖ（ｓｃＦｖ$_3$）を含む）、ｓｃＦｖ四量体（例えば、４つの直列ｓｃＦｖ（ｓｃＦｖ$_4$）を含む）であり、または４つより多いｓｃＦｖ（例えば、直列型）の多量体である。ｓｃＦｖ単量体同士は、約２アミノ酸長～約１０アミノ酸長、例えば、２ａａ長、３ａａ長、４ａａ長、５ａａ長、６ａａ長、７ａａ長、８ａａ長、９ａａ長、または１０ａａ長のリンカーを介して、直列型に連結され得る。好適なリンカーとしては、例えば、ｘが２～１０の整数である（Ｇｌｙ）$_x$、グリシン－セリン重合体などが挙げられる。

【０４２０】

いくつかの実施形態では、主題の抗体は、免疫グロブリンの定常領域（例えば、Ｆｃ領域）を含む。Ｆｃ領域は、存在する場合、ヒトＦｃ領域であり得る。定常領域が存在する場合、その抗体は、軽鎖定常領域および重鎖定常領域の両方を含有し得る。本明細書に記載の抗体は、ＩｇＭ、ＩｇＧ、ＩｇＤ、ＩｇＡ、およびＩｇＥを含む、全てのタイプの定常領域を有する抗体、並びに、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、およびＩｇＧ４を含む、あらゆるアイソタイプを有する抗体を包含する。好適な重鎖Ｆｃ領域の一例は、ヒトのアイソタイプＩｇＧ１のＦｃである。軽鎖定常領域はλまたはκであり得る。主題の抗体（例えば、主題のヒト化抗体）は、２以上のクラスまたはアイソタイプからの配列を含み得る。抗体は、２つの軽鎖および２つの重鎖を含有する四量体として、別々の重鎖、別々の軽鎖として、Ｆａｂ、Ｆａｂ’　Ｆ（ａｂ’）２、およびＦｖとして、または、重鎖可変ドメインと軽鎖可変ドメインとがスペーサーを介して連結された一本鎖抗体として、発現され得る。

【０４２１】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ネクチン－４抗体は、Ｆｃ領域に導入された、１または複数のアミノ酸置換を含み得る。いくつかの実施形態では、上記アミノ酸置換のうちの１または複数は、Ｆｃ領域内の２３９位、２９８位、３２６位、３３０位、および３３２位に存在し得る。いくつかの実施形態では、本開示の抗ネクチン－４抗体は、Ｆｃ領域に導入された、以下のアミノ酸置換のうちの１または複数を含み得る：Ｉ３３２Ｅ；Ｓ２３９Ｄ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅ；Ｓ２３９Ｄ／Ｓ２９８Ａ／Ｉ３３２Ｅ；Ｓ２３９Ｄ／Ｋ３２６Ｔ／Ｉ３３２Ｅ；Ｓ２３９Ｄ／Ｓ２９８Ａ／Ｋ３２６Ｔ／Ｉ３３２Ｅ；またはＳ２３９Ｄ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅ／Ｄ３５６Ｅ／Ｌ３５８Ｍ。

【０４２２】

いくつかの実施形態では、主題の抗体は、カルボキシル末端にフリーのチオール（－ＳＨ）基を含んでおり、この場合、このフリーのチオール基は、この抗体を第２ポリペプチド（例えば、主題の抗体を含む別の抗体）、足場、担体などに結合するために用いることができる。

【０４２３】

いくつかの実施形態では、主題の抗体は１または複数の非天然アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、この天然にはコードされていないアミノ酸は、カルボニル基、アセチル基、アミノオキシ基、ヒドラジン基、ヒドラジド基、セミカルバジド基、アジド基、またはアルキン基を含む。非天然アミノ酸が含まれることで、ポリマー、第２ポリペプチド、足場などへの連結が可能となる。このような非天然アミノ酸の例としては、Ｎ－アセチルグルコサミニル－Ｌ－セリン、Ｎ－アセチルグルコサミニル－Ｌ－トレオニン、およびＯ－ホスホチロシンが挙げられるが、これらに限定はされない。

【０４２４】

本開示はまた、対象の部分構造、例えば、検出可能な標識、薬剤、半減期延長基など、が結合された、抗ネクチン－４抗体を提供する。抗体の改変は、種々の合成法および／または組換え法によって達成できる。抗体に結合された１または複数の部分構造によって、種々様々な機能または特徴のうちの１または複数がもたらされ得る。例示的な部分構造としては以下が挙げられる：検出可能な標識（例えば、色素標識（例えば、発色団、フルオ

ロフォア）、生物物理学的プローブ（スピン標識、核磁気共鳴（ＮＭＲ）プローブ）、蛍光共鳴エネルギー転移（ＦＲＥＴ）型標識（例えば、ＦＲＥＴペアの少なくとも一方の構成要素（フルオロフォア／クエンチャーペアの少なくとも一方の構成要素を含む））、生物発光共鳴エネルギー移動（ＢＲＥＴ）型標識（例えば、ＢＲＥＴペアの少なくとも一方の構成要素）、免疫検出可能なタグ（例えば、ＦＬＡＧ、Ｈｉｓ（６）など）；水溶性ポリマー（例えば、ペグ化）；精製用タグ（例えば、アフィニティークロマトグラフィーによる単離を促進するためのもの（例えば、ＦＬＡＧエピトープの結合；膜局在化ドメイン（例えば、脂質またはグリコホスファチジルイノシトール（ＧＰＩ）型アンカー）；固定化用タグ（例えば、ポリペプチドが表面に結合（選択的結合を含む）されることを促進するためのもの）；薬剤（例えば、薬剤を抗体に結合することなどを介して、薬物ターゲティングを促進するためのもの）；など。

【０４２５】

いくつかの実施形態では、主題の抗体は、ポリマー（例えば、ポリペプチド以外のポリマー）に連結（例えば、共有結合的に連結）されている。好適なポリマーとしては、例えば、生体適合性ポリマー、および水溶性生体適合性ポリマーが挙げられる。好適なポリマーとしては、合成ポリマーおよび天然ポリマーが挙げられる。好適なポリマーとしては、例えば、置換もしくは非置換の直鎖状もしくは分岐鎖状のポリアルキレンポリマー、ポリアルケニレンポリマー、もしくはポリオキシアルキレンポリマー、または、分岐鎖状もしくは非分岐鎖状の多糖、例えば、ホモ多糖もしくはヘテロ多糖が挙げられる。好適なポリマーとしては、例えば、エチレンビニルアルコールコポリマー（一般に、一般名ＥＶＯＨまたは商品名ＥＶＡＬで知られている）；ポリブチルメタクリレート；ポリ（ヒドロキシバレレート）；ポリ（Ｌ－乳酸）；ポリカプロラクトン；ポリ（ラクチド－ｃｏ－グリコリド）；ポリ（ヒドロキシブチレート）；ポリ（ヒドロキシブチレート－ｃｏ－バレレート）；ポリジオキサノン；ポリオルトエステル；ポリ酸無水物；ポリグリコール酸；ポリ（Ｄ，Ｌ－乳酸）；ポリ（グリコール酸－ｃｏ－トリメチレンカーボネート）；ポリリン酸エステル；ポリリン酸エステルウレタン；ポリ（アミノ酸）；シアノアクリレート；ポリ（トリメチレンカーボネート）；ポリ（イミノカーボネート）；コポリ（エーテル－エステル）（例えば、ポリ（エチレンオキシド）－ポリ乳酸（ＰＥＯ／ＰＬＡ）コポリマー）；ポリアルキレンオキサレート；ポリホスファゼン；フィブリン、フィブリノーゲン、セルロース、デンプン、コラーゲン、およびヒアルロン酸などの生体分子；ポリウレタン；シリコーン；ポリエステル；ポリオレフィン；ポリイソブチレンおよびエチレン－αオレフィンコポリマー；アクリルポリマーおよびアクリルコポリマー；ポリ塩化ビニルなどのビニルハロゲン化物のポリマーおよびコポリマー；ポリビニルメチルエーテルなどのポリビニルエーテル；ポリフッ化ビニリデンおよびポリ塩化ビニリデンなどのポリビニリデンハロゲン化物；ポリアクリロニトリル；ポリビニルケトン；ポリスチレンなどのポリビニル芳香族化合物；ポリ酢酸ビニルなどのポリビニルエステル；エチレン－メタクリル酸メチルコポリマー、アクリロニトリル－スチレンコポリマー、ＡＢＳ樹脂、およびエチレン－酢酸ビニルコポリマーなどのビニルモノマー同士およびオレフィンのコポリマー；ナイロン６６およびポリカプロラクタムなどのポリアミド；アルキド樹脂；ポリカーボネート；ポリオキシメチレン；ポリイミド；ポリエーテル；エポキシ樹脂；ポリウレタン；レーヨン；レーヨン－トリアセテート；セルロース；セルロースアセテート；セルロースブチレート；セルロースアセテートブチレート；セロハン；セルロースナイトレート；プロピオニルセルロース；セルロースエーテル；アモルファステフロン；ポリ（エチレングリコール）；並びにカルボキシメチルセルロースが挙げられる。

【０４２６】

好適な合成ポリマーとしては、非置換および置換の直鎖状または分岐鎖状のポリ（エチレングリコール）、ポリ（プロピレングリコール）　ポリ（ビニルアルコール）、およびこれらの誘導体が挙げられ、例えば、置換されたポリ（エチレングリコール）、例えば、メトキシポリ（エチレングリコール）およびこの誘導体などである。好適な天然ポリマーとしては、例えば、アルブミン、アミロース、デキストラン、グリコーゲン、およびこれ

らの誘導体が挙げられる。

【０４２７】

好適なポリマーは、５００Ｄａ～５００００Ｄａ、例えば、５０００Ｄａ～４００００Ｄａ、または２５０００～４００００Ｄａ、の範囲内の平均分子量を有するものであり得る。例えば、いくつかの実施形態では、主題の抗体がポリ（エチレングリコール）（ＰＥＧ）ポリマーまたはメトキシポリ（エチレングリコール）ポリマーを含む場合、ＰＥＧポリマーまたはメトキシポリ（エチレングリコール）ポリマーは、約０．５キロダルトン（ｋＤａ）～１ｋＤａ、約１ｋＤａ～５ｋＤａ、５ｋＤａ～１０ｋＤａ、１０ｋＤａ～２５ｋＤａ、２５ｋＤａ～４０ｋＤａ、または４０ｋＤａ～６０ｋＤａの範囲内の分子量を有するものであり得る。

【０４２８】

いくつかの実施形態では、主題の抗体は、ＰＥＧポリマーに共有結合的に連結されている。いくつかの実施形態では、主題のｓｃＦｖ多量体は、ＰＥＧポリマーに共有結合的に連結されている。タンパク質にコンジュゲートするのに適したＰＥＧは、一般的には、室温で水溶性であり、一般式Ｒ（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_n$Ｏ－Ｒを有するものであり、式中、Ｒは水素またはアルキル基もしくはアルカノール基などの保護基であり、ｎは１～１０００の整数である。Ｒが保護基である場合、Ｒは、一般的には、１～８個の炭素を有する。主題の抗体にコンジュゲートされるＰＥＧは、直鎖状ＰＥＧまたは分岐鎖状ＰＥＧであり得る。分岐鎖状ＰＥＧ誘導体としては、スターＰＥＧおよびマルチアームＰＥＧが挙げられる。

【０４２９】

主題の抗体は、グリコシル化されていることがあり、例えば、主題の抗体は、共有結合的に連結した糖鎖部分または多糖部分を含むことがある。抗体のグリコシル化は、典型的には、Ｎ結合型またはＯ結合型のいずれかである。抗体への糖鎖付加部位の追加は、アミノ酸配列を、Ｎ結合型またはＯ結合型の糖鎖付加部位を含むように変更することによって、達成されることが好都合である。同様に、糖鎖付加部位の除去は、抗体の天然糖鎖付加部位内のアミノ酸変更によって達成できる。

【０４３０】

主題の抗体は、例えば、グルタルアルデヒド、ホモバイファンクショナルクロスリンカー、またはヘテロバイファンクショナルクロスリンカーを用いて、第２部分構造（例えば、脂質、主題の抗体以外のポリペプチド、合成ポリマー、糖鎖など）に共有結合的に連結され得る。グルタルアルデヒドは、ポリペプチド同士を、それらのアミノ基を介して架橋結合する。ホモバイファンクショナルクロスリンカー（例えば、ホモバイファンクショナルイミドエステル、ホモバイファンクショナルＮ－ヒドロキシスクシンイミジル（ＮＨＳ）エステル、またはホモバイファンクショナルスルフヒドリル反応性クロスリンカー）は、同一の反応性基を２つ以上含有しており、連結されることとなるポリペプチドの混合物を含有する溶液にクロスリンカーを添加する１工程の反応手順で使用することができる。ホモバイファンクショナルＮＨＳエステルおよびホモバイファンクショナルイミドエステルは、アミン含有ポリペプチドを架橋結合する。弱アルカリ性のｐＨでは、イミドエステルは一級アミンとのみ反応してイミドアミドを形成し、架橋結合後のポリペプチドの全体電荷は影響を受けない。ホモバイファンクショナルスルフヒドリル反応性クロスリンカーとしては、ビスマレイミドヘキサン（ｂｉｓｍａｌｅｉｍｉｄｈｅｘａｎｅ）（ＢＭＨ）、１，５－ジフルオロ－２，４－ジニトロベンゼン（ＤＦＤＮＢ）、および１，４－ジ－（３’，２’－ピリジルジチオ）プロピノアミドブタン（ＤＰＤＰＢ）が挙げられる。

【０４３１】

ヘテロバイファンクショナルクロスリンカーは、２つ以上の異なる反応性基（例えば、アミン反応性基とスルフヒドリル反応性基）を有しており、ポリペプチドの一方と、アミン反応性基またはスルフヒドリル反応性基を介して架橋結合し、その後、他方のポリペプチドと、未反応基を介して反応する。複数のヘテロバイファンクショナルハロアセチル

クロスリンカーが利用可能であり、ピリジルジスルフィドクロスリンカーも同様である。カルボジイミドは、カルボキシルをアミンに連結してアミド結合をもたらす、ヘテロバイファンクショナルクロスリンクカーの古典的な一例である。

【０４３２】

主題の抗体は、いくつかの実施形態では、例えばＸ線を用いて簡単に可視化できる標識のような、「放射線不透過性」標識を含む。放射線不透過性の物質は当業者に周知である。最も一般的な放射線不透過性物質としては、ヨウ化物塩、臭化物塩、またはバリウム塩が挙げられる。他の放射線不透過性物質も知られており、有機ビスマス誘導体、放射線不透過性マルチウレタン、有機ビスマスコンポジット、放射線不透過性バリウムマルチマーコンプレックスなどが挙げられるが、これらに限定はされない。

【０４３３】

いくつかの実施形態では、主題の抗体はポリアミン修飾を含む。主題の抗体は、天然または合成のいずれかであるポリアミンで修飾され得る。有用な天然ポリアミンとしては、プトレシン、スペルミジン、スペルミン、１，３－デアミノプロパン、ノルスペルミジン、ｓｙｎ－ホモスペルミジン、サーミン（ｔｈｅｒｍｉｎｅ）、サーモスペルミン、カルドペンタミン、ホモカルドペンタミン、およびカナバルミンが挙げられる。プトレシン、スペルミジン、およびスペルミンが特に有用である。合成ポリアミンは実験式$C_xH_yN_z$から構成され、環式または非環式の、分岐状または非分岐状の、３～１２個の炭素原子からなる炭化水素鎖であって、１～６個のＮＲまたはＮ（Ｒ）$_2$基をさらに含み、ＲがＨ、（C_1～C_4）アルキル、フェニル、またはベンジルである、炭化水素鎖であり得る。ポリアミンは任意の標準的な架橋法を用いて抗体に連結され得る。

【０４３４】

抗体の改変法

本開示の抗ネクチン－４抗体複合体は、以下を有し得る：１）対象の部分構造にコンジュゲートしているＩｇ重鎖定常領域；および対象の部分構造にコンジュゲートしているＩｇ軽鎖定常領域；２）対象の部分構造にコンジュゲートしているＩｇ重鎖定常領域；および対象の部分構造にコンジュゲートしていないＩｇ軽鎖定常領域；または、３）対象の部分構造にコンジュゲートしていないＩｇ重鎖定常領域；および対象の部分構造にコンジュゲートしているＩｇ軽鎖定常領域。主題の抗ネクチン－４抗体複合体は、対象の部分構造にコンジュゲートしているＶＨドメインおよび／またはＶＬドメインも含み得る。

【０４３５】

一例では、抗体は、異種部分構造の結合のための化学的な手がかりとして働き得る、２－ホルミルグリシン残基を含むように改変され得る。例えば、本開示の抗ネクチン－４の重鎖定常領域および／または軽鎖定常領域は、２－ホルミルグリシン生成酵素（ＦＧＥ）の作用により変換することで、２－ホルミルグリシン（ｆＧｌｙ）を含有させることが可能な、スルファターゼモチーフのアミノ酸配列を含むように改変され得る。このようなスルファターゼモチーフは、本明細書では、ＦＧＥ改変部位と称される場合もある。ＦＧＥが免疫グロブリンポリペプチド内に位置するスルファターゼモチーフに作用するという点で、ＦＧＥの作用は配列特異的に方向付けられている。対象の部分構造は、タグ付きＩｇポリペプチドの変換後アルデヒドタグのｆＧｌｙ残基のアルデヒドと反応させるための反応性パートナーの成分として、供される。アルデヒドタグ付きＩｇポリペプチドのｆＧｌｙ残基への対象の部分構造の結合を達成するために、広範な市販試薬が使用され得る。例えば、多くの対象の部分構造のアミノオキシ、ヒドラジド、またはチオセミカルバジド誘導体は好適な反応性パートナーであり、容易に入手可能であるか、または標準的な化学的手法を用いて作製可能である。

【０４３６】

上記で言及したように、抗ネクチン－４抗体のアミノ酸配列は、インビボ（例えば、細胞におけるアルデヒドタグ含有タンパク質の翻訳時）またはインビトロ（例えば、無細胞系でアルデヒドタグ含有タンパク質をＦＧＥと接触させることにより）で、ホルミルグリシン生成酵素（ＦＧＥ）の作用により２－ホルミルグリシン（ｆＧｌｙ）残基に変換（酸

化）可能なセリン残基またはシステイン残基を含有するスルファターゼモチーフを含むように改変され得る。このようなスルファターゼモチーフは、本明細書では、ＦＧＥ改変部位と称される場合もある。

【０４３７】

スルファターゼモチーフ

アルデヒドタグの最小スルファターゼモチーフは、通常、５または６アミノ酸残基長であり、通常、６アミノ酸残基長より長くならない。Ｉｇポリペプチド内に供されるスルファターゼモチーフは、少なくとも５または６アミノ酸残基であり、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、または７アミノ酸残基長未満のスルファターゼモチーフを規定するために、例えば、５～１６、６～１６、５～１５、６～１５、５～１４、６～１４、５～１３、６～１３、５～１２、６～１２、５～１１、６～１１、５～１０、６～１０、５～９、６～９、５～８、または６～８アミノ酸残基長である可能性がある。

【０４３８】

ある実施形態では、対象のポリペプチドには、ポリペプチド中にスルファターゼモチーフの配列を提供するために、天然アミノ酸配列と比較して、２以上、または３以上、または４以上、または５以上、または６以上、または７以上、または８以上、または９以上、または１０以上、または１１以上、または１２以上、または１３以上、または１４以上、または１５以上、または１６以上、または１７以上、または１８以上、または１９以上、または２０以上のアミノ酸残基などの１または複数のアミノ酸残基が、挿入、欠失、置換されているものが含まれる。ある実施形態では、ポリペプチドは、ポリペプチドの天然アミノ酸配列と比較して、アミノ酸配列の２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、３、または２アミノ酸残基未満の改変（挿入、付加、欠失、および／または置換）を含む。ポリペプチド（例えば、抗ネクチン－４抗体）の元々のアミノ酸配列が、所望のスルファターゼモチーフの１または複数の残基を含有する場合、残基の改変の総数は、例えば、所望のスルファターゼモチーフの配列を提供するために、天然アミノ酸残基に隣接しているアミノ酸残基を部位特異的に改変（挿入、付加、欠失、置換）することで、減少させることができる。ある実施形態では、標的抗ネクチン－４ポリペプチドの天然アミノ酸配列の改変の程度を最小限にしており、そうすることで、（例えば、Ｎ末端またはＣ末端に）挿入、欠失、置換、または付加されるアミノ酸残基の数を最小限にしている。標的抗ネクチン－４ポリペプチドのアミノ酸配列改変の程度を最小限にすることで、そのような改変が抗ネクチン－４の機能および／または構造に対して有し得る影響が最小限になり得る。

【０４３９】

特に対象のアルデヒドタグが、最小のスルファターゼモチーフ（「コンセンサススルファターゼモチーフ」とも称する）を少なくとも含むものであることに留意する必要があるが、より長いアルデヒドタグも、本開示によって企図および包含され、本開示の組成物および方法で有用であり得ることが、容易に理解される。すなわち、アルデヒドタグは、５残基または６残基の最小スルファターゼモチーフを含むこともあり、あるいは、より長くなって、追加のアミノ酸残基が当該モチーフのＮ末端側および／またはＣ末端側に隣接している可能性がある最小スルファターゼモチーフを含むこともある。例えば、５または６アミノ酸残基のアルデヒドタグが企図され、同様に、５より多い、６より多い、７より多い、８より多い、９より多い、１０より多い、１１より多い、１２より多い、１３より多い、１４より多い、１５より多い、１６より多い、１７より多い、１８より多い、１９より多い、２０より多い、またはそれ以上の数より多い、アミノ酸残基からなる、より長いアミノ酸配列のアルデヒドタグも企図される。

【０４４０】

アルデヒドタグは、Ｉｇ重鎖のＣ末端またはその付近に存在させることができ；例えば、アルデヒドタグは、天然の野生型Ｉｇ重鎖のＣ末端の１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸内に存在し得る。アルデヒドタグは、Ｉｇ重鎖のＣＨ１ドメイン内に存在し得る。アルデヒドタグは、Ｉｇ重鎖のＣＨ２ドメイン内に存在し得る。

アルデヒドタグは、Ｉｇ重鎖のＣＨ３ドメイン内に存在し得る。アルデヒドタグは、Ｉｇ軽鎖定常領域に、例えばκ軽鎖定常領域またはλ軽鎖定常領域に、存在し得る。

【０４４１】

ある実施形態では、使用されたスルファターゼモチーフは次式で記述され得る：

$X^1Z^1X^2Z^2X^3Z^3$（配列番号１０２）（Ｉ’）、

Z^1はシステインまたはセリンであり（（Ｃ／Ｓ）で表されることもある）；

Z^2はプロリン残基またはアラニン残基のいずれかであり（（Ｐ／Ａ）と表されることもある）；

Z^3は、塩基性アミノ酸（例えば、アルギニン（Ｒ）であり、リジン（Ｋ）またはヒスチジン（Ｈ）である場合があり、通常はリジンである）、または、脂肪族アミノ酸（アラニン（Ａ）、グリシン（Ｇ）、ロイシン（Ｌ）、バリン（Ｖ）、イソロイシン（Ｉ）、もしくはプロリン（Ｐ）であり、通常は、Ａ、Ｇ、Ｌ、Ｖ、もしくはＩ　であり；

X^1は、存在していても存在していなくてもよく、存在している場合、任意のアミノ酸であり得るが、ただし、通常は脂肪族アミノ酸、硫黄含有アミノ酸、または極性無電荷アミノ酸（例えば、芳香族アミノ酸または荷電アミノ酸以外）であり、通常はＬ、Ｍ、Ｖ、Ｓ、またはＴであり、より頻繁にはＬ、Ｍ、Ｓ、またはＶであり、ただし、スルファターゼモチーフが標的ポリペプチドのＮ末端にある場合、X^1は存在しており；

X^2およびX^3は、互いに独立して、任意のアミノ酸とすることができ、ただし、通常は脂肪族アミノ酸、極性無電荷アミノ酸、または硫黄含有アミノ酸（例えば、芳香族アミノ酸または荷電アミノ酸以外）、例えば、Ｓ、Ｔ、Ａ、Ｖ、Ｇ、またはＣ；例えば、Ｓ、Ｔ、Ａ、Ｖ、またはＧである。一例では、アルデヒドタグは、式Ｌ（Ｃ／Ｓ）ＴＰＳＲ（配列番号１０３）、例えば、ＬＣＴＰＳＲ（配列番号１０４）、またはＬＳＴＰＳＲ（配列番号１０５）のものである。すなわち、本開示は、アルデヒドタグ付きＩｇ重鎖および／またはアルデヒドタグ付きＩｇ軽鎖を含む抗体であって、このようなスルファターゼモチーフを含有する重鎖および／または軽鎖のＩｇ定常領域アミノ酸配列を含む、アルデヒドタグ付きＩｇ抗体を提供する。

【０４４２】

例えば、いくつかの実施形態では、抗ネクチン－４の重鎖および／または軽鎖のアミノ酸配列は、式$X^1Z^1X^2Z^2X^3Z^3$の少なくとも５つのアミノ酸からなる配列を供するように改変されることがあり、式中、

Z^1はシステインまたはセリンであり；

Z^2はプロリン残基またはアラニン残基であり；

Z^3は脂肪族アミノ酸または塩基性アミノ酸であり；

X^1は、存在していても存在していなくてもよく、存在している場合、任意のアミノ酸であり、ただし、異種スルファターゼモチーフがポリペプチドのＮ末端にある場合、X^1は存在しており；

X^2およびX^3はそれぞれ、互いに独立して、任意のアミノ酸であり、

上記配列はＩｇ定常領域の溶媒露出型ループ領域内に、またはそれに隣接して存在しており、上記配列はＩｇ重鎖のＣ末端には存在しない。

【０４４３】

スルファターゼモチーフは、通常、選択されたＦＧＥ、例えば、アルデヒドタグ付きポリペプチドを発現させた宿主細胞内に存在するＦＧＥ、または、無細胞インビトロ法でアルデヒドタグ付きポリペプチドと接触させることとなるＦＧＥによる変換が可能であるように、選択される。

【０４４４】

例えば、ＦＧＥが真核生物ＦＧＥ（例えば、哺乳類ＦＧＥであり、ヒトＦＧＥが挙げられる）である場合、スルファターゼモチーフは次式となることがあり：

$X^1CX^2PX^3Z^3$（Ｉ’’）

式中、

X^1は、存在していても存在していなくてもよく、存在している場合、任意のアミノ酸

、例えば、脂肪族アミノ酸、硫黄含有アミノ酸、または極性無電荷アミノ酸（例えば、芳香族アミノ酸または荷電アミノ酸以外）、例えば、Ｌ、Ｍ、Ｓ、またはＶになることがあり、ただし、スルファターゼモチーフが標的ポリペプチドのＮ末端にある場合、X^1は存在しており；

X^2およびX^3は、互いに独立して、任意のアミノ酸、例えば、脂肪族アミノ酸、硫黄含有アミノ酸、または極性無電荷アミノ酸（例えば、芳香族アミノ酸または荷電アミノ酸以外）、例えば、Ｓ、Ｔ、Ａ、Ｖ、Ｇ、またはＣ、例えば、Ｓ、Ｔ、Ａ、Ｖ、またはＧである可能性があり；

Z^3は、塩基性アミノ酸（例えば、アルギニン（Ｒ）であり、リジン（Ｋ）またはヒスチジン（Ｈ）である場合があり、例えばリジンである）、または、脂肪族アミノ酸（アラニン（Ａ）、グリシン（Ｇ）、ロイシン（Ｌ）、バリン（Ｖ）、イソロイシン（Ｉ）、もしくはプロリン（Ｐ）、例えば、Ａ、Ｇ、Ｌ、Ｖ、もしくはＩである。

【０４４５】

スルファターゼモチーフの具体例としては、ＬＣＴＰＳＲ（配列番号１０４）、ＭＣＴＰＳＲ（配列番号１０５）、ＶＣＴＰＳＲ（配列番号１０６）、ＬＣＳＰＳＲ（配列番号１０７）、ＬＣＡＰＳＲ（配列番号１０８）、ＬＣＶＰＳＲ（配列番号１０９）、ＬＣＧＰＳＲ（配列番号１１０）、ＩＣＴＰＡＲ（配列番号１１１）、ＬＣＴＰＳＫ（配列番号１１２）、ＭＣＴＰＳＫ（配列番号１１３）、ＶＣＴＰＳＫ（配列番号１１４）、ＬＣＳＰＳＫ（配列番号１１５）、ＬＣＡＰＳＫ（配列番号１１６）、ＬＣＶＰＳＫ（配列番号１１７）、ＬＣＧＰＳＫ（配列番号１１８）、ＬＣＴＰＳＡ（配列番号１１９）、ＩＣＴＰＡＡ（配列番号１２０）、ＭＣＴＰＳＡ（配列番号１２１）、ＶＣＴＰＳＡ（配列番号１２２）、ＬＣＳＰＳＡ（配列番号１２３）、ＬＣＡＰＳＡ（配列番号１２４）、ＬＣＶＰＳＡ（配列番号１２５）、およびＬＣＧＰＳＡ（配列番号１２６）が挙げられる。

【０４４６】

ｆＧｌｙ含有配列

通常、標的ポリペプチドのアルデヒドタグのスルファターゼモチーフにおける、システインまたはセリンのｆＧｌｙへの変換を促進するために使用されるＦＧＥは、アルデヒドタグに存在するスルファターゼモチーフに応じて選択される。ＦＧＥは、アルデヒドタグ付きポリペプチドを発現させた宿主細胞産のものであることがあり、あるいは、宿主細胞を適切なＦＧＥを発現するように遺伝子改変することもある。いくつかの実施形態では、ヒトＦＧＥと適合性のスルファターゼモチーフを用いて、且つ、ＦＧＥを発現するヒト細胞において、または、ヒトＦＧＥを発現するように遺伝子改変された宿主細胞、通常は哺乳類細胞において、アルデヒドタグ付きタンパク質を発現することが、望ましい場合がある。通常、ｆＧｌｙ改変抗体の作製での使用に適したＦＧＥは、天然供給源から得ることもできるし、あるいは、合成により生成することもできる。例えば、適切なＦＧＥは、天然にＦＧＥを産生する、または、ＦＧＥをコードする組換え遺伝子を発現するように遺伝子改変された、生物学的供給源から得ることができる。多くのＦＧＥをコードする核酸が、当該技術分野において公知であり、容易に　。

【０４４７】

スルファターゼモチーフに対してＦＧＥが作用すると、Z^1が酸化されて、２－ホルミルグリシン（ｆＧｌｙ）残基が生成される。さらに、ＦＧＥを介した変換と対象の部分構造を含む反応性パートナーとの反応が両方終わると、上記の式中のZ^1におけるｆＧｌｙ位は、対象の部分構造（例えば、検出可能な標識、水溶性ポリマー、ポリペプチド、薬剤、活性剤など）に共有結合している。すなわち、本開示は、ｆＧｌｙ基を含むように改変されたアミノ酸配列を有する抗ネクチン－４抗体を提供する。

【０４４８】

ＦＧＥが抗ネクチン－４の重鎖および／または軽鎖に対し作用すると、スルファターゼモチーフ中のセリンまたはシステインが修飾されてｆＧｌｙになる。すなわち、このｆＧｌｙを含有するスルファターゼモチーフは、次式とすることができ：

X^1（ｆＧｌｙ）$X^2Z^2X^3Z^3$（配列番号１２７）（Ｉ’’’）

式中、
ｆＧｌｙはホルミルグリシン残基であり；
Z^2はプロリン残基またはアラニン残基のいずれかであり（（Ｐ／Ａ）と表されることもある）；
Z^3は、塩基性アミノ酸（例えば、アルギニン（Ｒ）であり、リジン（Ｋ）またはヒスチジン（Ｈ）である場合があり、通常はリジンである）、または、脂肪族アミノ酸（アラニン（Ａ）、グリシン（Ｇ）、ロイシン（Ｌ）、バリン（Ｖ）、イソロイシン（Ｉ）、もしくはプロリン（Ｐ）、例えば、Ａ、Ｇ、Ｌ、Ｖ、もしくはＩであり；
X^1は、存在していても存在していなくてもよく、存在している場合、任意のアミノ酸、例えば、脂肪族アミノ酸、硫黄含有アミノ酸、または極性無電荷アミノ酸（例えば、芳香族アミノ酸または荷電アミノ酸以外）、例えば、Ｌ、Ｍ、Ｖ、Ｓ、またはＴ、例えば、Ｌ、Ｍ、またはＶである可能性があり、ただし、スルファターゼモチーフが標的ポリペプチドのＮ末端にある場合、X^1は存在しており；
X^2およびX^3は、互いに独立して、任意のアミノ酸、例えば、脂肪族アミノ酸、硫黄含有アミノ酸、または極性無電荷アミノ酸（例えば、芳香族アミノ酸または荷電アミノ酸以外）、例えば、Ｓ、Ｔ、Ａ、Ｖ、Ｇ、またはＣ、例えば、Ｓ、Ｔ、Ａ、Ｖ、またはＧである可能性がある。

【０４４９】

上記のように、上記複合体を製造するために、ｆＧｌｙ残基を含有するポリペプチドを、ｆＧｌｙと、薬剤または活性剤に結合されたリンカーの反応性基（例えば、上記のようなヒドラジニル－インドリル連結部分またはヒドラジニル－ピロロ－ピリジニル連結部分）とを反応させて、ｆＧｌｙ’含有スルファターゼモチーフを生成することにより、薬剤または活性剤にコンジュゲートさせる場合がある。本明細書で使用される場合、ｆＧｌｙ’という用語は、本明細書に記載されているように、リンカーを介して薬剤または活性剤に連結されている、スルファターゼモチーフのアミノ酸残基を指す。すなわち、本開示は、抗ネクチン－４抗体複合体（本明細書では「抗ネクチン－４複合体」とも称する）を提供する。

【０４５０】

ある実施形態では、抗ネクチン－４複合体は次式のｆＧｌｙ’含有スルファターゼモチーフを含み：

X^1（ｆＧｌｙ’）X^2 Z^2 X^3 Z^3（配列番号１２８）（ＩＩ）

式中、
ｆＧｌｙ’は、本明細書に記載されているようなリンカーを介して薬剤または活性剤に連結されているアミノ酸残基であり；
Z^2はプロリン残基またはアラニン残基のいずれかであり（（Ｐ／Ａ）と表されることもある）；
Z^3は、塩基性アミノ酸（例えば、アルギニン（Ｒ）であり、リジン（Ｋ）またはヒスチジン（Ｈ）である場合があり、通常はリジンである）、または、脂肪族アミノ酸（アラニン（Ａ）、グリシン（Ｇ）、ロイシン（Ｌ）、バリン（Ｖ）、イソロイシン（Ｉ）、もしくはプロリン（Ｐ）、例えば、Ａ、Ｇ、Ｌ、Ｖ、もしくはＩであり；
X^1は、存在していても存在していなくてもよく、存在している場合、任意のアミノ酸、例えば、脂肪族アミノ酸、硫黄含有アミノ酸、または極性無電荷アミノ酸（例えば、芳香族アミノ酸または荷電アミノ酸以外）、例えば、Ｌ、Ｍ、Ｖ、Ｓ、またはＴ、例えば、Ｌ、Ｍ、またはＶである可能性があり、ただし、スルファターゼモチーフが標的ポリペプチドのＮ末端にある場合、X^1は存在しており；
X^2およびX^3は、互いに独立して、任意のアミノ酸、例えば、脂肪族アミノ酸、硫黄含有アミノ酸、または極性無電荷アミノ酸（例えば、芳香族アミノ酸または荷電アミノ酸以外）、例えば、Ｓ、Ｔ、Ａ、Ｖ、Ｇ、またはＣ、例えば、Ｓ、Ｔ、Ａ、Ｖ、またはＧである可能性がある。

【０４５１】

ある実施形態では、式（ＩＩ）の配列は、抗ネクチン－４抗体の重鎖定常領域のＣ末端に位置している。いくつかの場合では、上記重鎖定常領域は式（ＩＩ）の配列を含み：
X^1（ｆＧｌｙ’）X^2 Z^2 X^3 Z^3（ＩＩ）
式中、
ｆＧｌｙ’は、本明細書に記載されているようなリンカーを介して薬剤または活性剤に連結されているアミノ酸残基であり；
Z^2はプロリン残基またはアラニン残基のいずれかであり（（Ｐ／Ａ）と表されることもある）；
Z^3は、塩基性アミノ酸（例えば、アルギニン（Ｒ）であり、リジン（Ｋ）またはヒスチジン（Ｈ）である場合があり、通常はリジンである）、または、脂肪族アミノ酸（アラニン（Ａ）、グリシン（Ｇ）、ロイシン（Ｌ）、バリン（Ｖ）、イソロイシン（Ｉ）、もしくはプロリン（Ｐ）、例えば、Ａ、Ｇ、Ｌ、Ｖ、もしくはＩであり；
X^1は、存在していても存在していなくてもよく、存在している場合、任意のアミノ酸、例えば、脂肪族アミノ酸、硫黄含有アミノ酸、または極性無電荷アミノ酸（例えば、芳香族アミノ酸または荷電アミノ酸以外）、例えば、Ｌ、Ｍ、Ｖ、Ｓ、またはＴ、例えば、Ｌ、Ｍ、またはＶである可能性があり、ただし、スルファターゼモチーフが標的ポリペプチドのＮ末端にある場合、X^1は存在しており；
X^2およびX^3は、互いに独立して、任意のアミノ酸、例えば、脂肪族アミノ酸、硫黄含有アミノ酸、または極性無電荷アミノ酸（例えば、芳香族アミノ酸または荷電アミノ酸以外）、例えば、Ｓ、Ｔ、Ａ、Ｖ、Ｇ、またはＣ、例えば、Ｓ、Ｔ、Ａ、Ｖ、またはＧである可能性があり；
上記配列はアミノ酸配列ＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号１２９）のＣ末端側にあり、上記配列は、天然の野生型Ｉｇ重鎖定常領域には存在しないアミノ酸を１、２、３、４、５個、または５～１０個含む場合がある。

【０４５２】

ある実施形態では、上記重鎖定常領域は、Ｉｇ重鎖のＣ末端に、例えば、天然のＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号２４９）配列の代わりに、配列ＳＬＳＬＳＰＧＳＬ（ｆＧｌｙ’）ＴＰＳＲＧＳ（配列番号２４８）を含む。

【０４５３】

ある実施形態では、上記重鎖定常領域は、Ｉｇ重鎖のＣ末端に、例えば、天然のＳＰＧＫ（配列番号１３１）配列の代わりに、配列ＳＰＧＳＬ（ｆＧｌｙ’）ＴＰＳＲＧＳ（配列番号１３０）を含む。

【０４５４】

ある実施形態では、薬剤または活性剤に連結されたアミノ酸残基（ｆＧｌｙ’）は、抗ネクチン－４抗体の軽鎖定常領域内に位置している。ある実施形態では、上記軽鎖定常領域は式（ＩＩ）の配列を含む：
X^1（ｆＧｌｙ’）X^2 Z^2 X^3 Z^3　（ＩＩ）
式中、
ｆＧｌｙ’は、本明細書に記載されているようなリンカーを介して薬剤または活性剤に連結されているアミノ酸残基であり；
Z^2はプロリン残基またはアラニン残基のいずれかであり（（Ｐ／Ａ）と表されることもある）；
Z^3は、塩基性アミノ酸（例えば、アルギニン（Ｒ）であり、リジン（Ｋ）またはヒスチジン（Ｈ）である場合があり、通常はリジンである）、または、脂肪族アミノ酸（アラニン（Ａ）、グリシン（Ｇ）、ロイシン（Ｌ）、バリン（Ｖ）、イソロイシン（Ｉ）、もしくはプロリン（Ｐ）、例えば、Ａ、Ｇ、Ｌ、Ｖ、もしくはＩであり；
X^1は、存在していても存在していなくてもよく、存在している場合、任意のアミノ酸、例えば、脂肪族アミノ酸、硫黄含有アミノ酸、または極性無電荷アミノ酸（例えば、芳香族アミノ酸または荷電アミノ酸以外）、例えば、Ｌ、Ｍ、Ｖ、Ｓ、またはＴ、例えば、Ｌ、Ｍ、またはＶである可能性があり、ただし、スルファターゼモチーフが標的ポリペ

チドのＮ末端にある場合、Ｘ^{1}は存在しており；
Ｘ^{2}およびＸ^{3}は、互いに独立して、任意のアミノ酸、例えば、脂肪族アミノ酸、硫黄含有アミノ酸、または極性無電荷アミノ酸（例えば、芳香族アミノ酸または荷電アミノ酸以外）、例えば、Ｓ、Ｔ、Ａ、Ｖ、Ｇ、またはＣ、例えば、Ｓ、Ｔ、Ａ、Ｖ、またはＧである可能性があり；
前記配列は、アミノ酸配列ＫＶＤＮＡＬ（配列番号１３２）のＣ末端側にあり、且つ／または、アミノ酸配列ＱＳＧＮＳＱ（配列番号１３３）のＮ末端側にある。
【０４５５】
ある実施形態では、上記軽鎖定常領域は、配列ＫＶＤＮＡＬ（ｆＧｌｙ’）ＴＰＳＲＱＳＧＮＳＱ（配列番号１３４）を含む。
【０４５６】
ある実施形態では、薬剤または活性剤に連結されたアミノ酸残基（ｆＧｌｙ’）は、抗ネクチン－４抗体の重鎖ＣＨ１領域内に位置している。ある実施形態では、上記重鎖ＣＨ１領域は式（ＩＩ）の配列を含む：
Ｘ^{1}（ｆＧｌｙ’）Ｘ^{2}Ｚ^{2}Ｘ^{3}Ｚ^{3}（ＩＩ）
式中、
ｆＧｌｙ’は、本明細書に記載されているようなリンカーを介して薬剤または活性剤に連結されているアミノ酸残基であり；
Ｚ^{2}はプロリン残基またはアラニン残基のいずれかであり（（Ｐ／Ａ）と表されることもある）；
Ｚ^{3}は、塩基性アミノ酸（例えば、アルギニン（Ｒ）であり、リジン（Ｋ）またはヒスチジン（Ｈ）である場合があり、通常はリジンである）、または、脂肪族アミノ酸（アラニン（Ａ）、グリシン（Ｇ）、ロイシン（Ｌ）、バリン（Ｖ）、イソロイシン（Ｉ）、もしくはプロリン（Ｐ）、例えば、Ａ、Ｇ、Ｌ、Ｖ、もしくはＩであり；
Ｘ^{1}は、存在していても存在していなくてもよく、存在している場合、任意のアミノ酸、例えば、脂肪族アミノ酸、硫黄含有アミノ酸、または極性無電荷アミノ酸（例えば、芳香族アミノ酸または荷電アミノ酸以外）、例えば、Ｌ、Ｍ、Ｖ、Ｓ、またはＴ、例えば、Ｌ、Ｍ、またはＶである可能性があり、ただし、スルファターゼモチーフが標的ポリペプチドのＮ末端にある場合、Ｘ^{1}は存在しており；
Ｘ^{2}およびＸ^{3}は、互いに独立して、任意のアミノ酸、例えば、脂肪族アミノ酸、硫黄含有アミノ酸、または極性無電荷アミノ酸（例えば、芳香族アミノ酸または荷電アミノ酸以外）、例えば、Ｓ、Ｔ、Ａ、Ｖ、Ｇ、またはＣ、例えば、Ｓ、Ｔ、Ａ、Ｖ、またはＧである可能性があり；
前記配列は、アミノ酸配列ＳＷＮＳＧＡ（配列番号１３５）のＣ末端側にあり、且つ／または、アミノ酸配列ＧＶＨＴＦＰ（配列番号１３６）のＮ末端側にある。
【０４５７】
ある実施形態では、重鎖ＣＨ１領域は、配列ＳＷＮＳＧＡＬ（ｆＧｌｙ’）ＴＰＳＲＧＶＨＴＦＰ（配列番号１３７）を含む。
【０４５８】
図３０Ａは、アルデヒドタグ付きＩｇポリペプチドを作製するための修飾部位候補を示す、部位マップを示している。上側の配列は、ＩｇＧ１軽鎖ポリペプチドの保存領域のアミノ酸配列（配列番号８７）であり、Ｉｇ軽鎖内の修飾部位候補を示しており；下側の配列は、Ｉｇ重鎖ポリペプチドの保存領域のアミノ酸配列（配列番号８８）（ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＡＡＧ００９０９）であり、Ｉｇ重鎖内の修飾部位候補を示している。重鎖および軽鎖のナンバリングは、完全長の重鎖および軽鎖に基づいたものである。
【０４５９】
図３０Ｂは、免疫グロブリン重鎖内のアルデヒドタグを供与可能な修飾部位を示している、ＩｇＧ１のヒト免疫グロブリン重鎖定常領域（配列番号８９；ＧｅｎＢａｎｋ　Ｐ０１８５７．１）、ＩｇＧ２のヒト免疫グロブリン重鎖定常領域（配列番号９０；ＧｅｎＢａｎｋ　Ｐ０１８５９．２）、ＩｇＧ３のヒト免疫グロブリン重鎖定常領域（配列番号９

１；ＧｅｎＢａｎｋ　Ｐ０１８６０．２）、ＩｇＧ４のヒト免疫グロブリン重鎖定常領域（配列番号９２；ＧｅｎＢａｎｋ　ＡＡＢ５９３９４．１）、およびＩｇＡのヒト免疫グロブリン重鎖定常領域（配列番号９３；ＧｅｎＢａｎｋ　ＡＡＡＴ７４０７０）のアラインメントを示している。重鎖および軽鎖のナンバリングは、完全な重鎖および軽鎖に基づいたものである。

【０４６０】

図３０Ｃは、免疫グロブリン軽鎖内のアルデヒドタグを供与可能な修飾部位を示している、免疫グロブリン軽鎖定常領域のアラインメントを示している。配列１＝ヒトκ軽鎖定常領域；ＧｅｎＢａｎｋ　ＣＡＡ７５０３１．１；配列番号９４。配列２＝ヒトκ軽鎖定常領域；ＧｅｎＢａｎｋ　ＢＡＣ０１６８．１；配列番号９５。配列３＝ヒトλ軽鎖定常領域；ＧｅｎＢａｎｋ　ＣＡＡ７５０３３；配列番号９６。配列４＝ハツカネズミ（Ｍｕｓ　ｍｕｓｃｕｌｕｓ）軽鎖定常領域；ＧｅｎＢａｎｋ　ＡＡＢ０９７１０．１；配列番号９７。配列５＝ドブネズミ（Ｒａｔｔｕｓ　ｎｏｒｖｅｇｉｃｕｓ）軽鎖定常領域；ＧｅｎＢａｎｋ　ＡＡＤ１０１３３；配列番号９８。

【０４６１】

いくつかの実施形態では、スルファターゼモチーフは、Ｉｇポリペプチド重鎖のＣ末端以外の位置、またはそれに加えた位置に、存在する。単離されたアルデヒドタグ付き抗ネクチン－４ポリペプチドは、本明細書に記載されているようなスルファターゼモチーフを含むように修飾された重鎖定常領域アミノ酸配列を含むことがあり、上記スルファターゼモチーフは、抗ネクチン－４ポリペプチド重鎖定常領域の表面露出（ｓｕｒｆａｃｅ－ａｃｃｅｓｓｉｂｌｅ）ループ領域内に存在するか、またはそれ　隣接している。

【０４６２】

ＩｇＧ１重鎖の表面露出ループ領域の例としては、以下が挙げられる：１）ＡＳＴＫＧＰ（配列番号１３８）；２）ＫＳＴＳＧＧＴ（配列番号１３９）；３）ＰＥＰＶ（配列番号１４０）；４）ＮＳＧＡＬＴＳＧ（配列番号１４１）；５）ＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬ（配列番号１４２）；６）ＱＳＳＧＬ（配列番号１４３）；７）ＶＴＶ；８）ＱＴＹ；９）ＴＱＴＹ（配列番号１４４）；１０）ＨＫＰＳＮ（配列番号１４５）；１１）ＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧ（配列番号１４６）；１２）ＦＰＰＫＰ（配列番号１４７）；１３）ＩＳＲＴＰ（配列番号１４８）；１４）ＤＶＳＨＥＤＰＥＶ（配列番号１４９）；１５）ＳＨＥＤＰＥＶ（配列番号１５０）；１６）ＤＧ；１７）ＤＧＶＥＶＨＮＡＫ（配列番号１５１）；１８）ＨＮＡ；１９）ＱＹＮＳＴ（配列番号１５２）；２０）ＶＬＴＶＬ（配列番号１５３）；２１）ＧＫＥ；２２）ＮＫＡＬＰＡＰ（配列番号１５４）；２３）ＳＫＡＫＧＱＰＲＥ（配列番号１５５）；２４）ＫＡＫＧＱＰＲ（配列番号１５６）；２５）ＰＰＳＲＫＥＬＴＫＮ（配列番号１５７）；２６）ＹＰＳＤＩ（配列番号１５８）；２７）ＮＧＱＰＥＮＮ（配列番号１５９）；２８）ＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳ（配列番号１６０）；２９）ＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号１６１）；および３０）ＳＬＳＰＧＫ（配列番号１６２）。

【０４６３】

ＩｇＧ２重鎖の表面露出ループ領域の例としては、以下が挙げられる：１）ＡＳＴＫＧＰ（配列番号１６３）；２）ＰＣＳＲＳＴＳＥＳＴＡＡ（配列番号１６４）；３）ＦＰＥＰＶ（配列番号１６５）；４）ＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰ（配列番号１６６）；５）ＱＳＳＧＬＹ（配列番号１６７）；６）ＶＴＶ；７）ＴＱＴ；８）ＨＫＰ；９）ＤＫ；１０）ＶＡＧＰＳ（配列番号１６８）；１１）ＦＰＰＫＰ（配列番号１６９）；１２）ＲＴＰ；１３）ＤＶＳＨＥＤＰＥＶ（配列番号１７０）；１４）ＤＧＶＥＶＨＮＡＫ（配列番号１７１）；１５）ＦＮ；１６）ＶＬＴＶＶ（配列番号１７２）；１７）ＧＫＥ；１８）ＮＫＧＬＰＡＰ（配列番号１７３）；１９）ＳＫＴＫＧＱＰＲＥ（配列番号１７４）；２０）ＰＰＳ；２１）ＭＴＫＮＱ（配列番号１７５）；２２）ＹＰＳＤＩ（配列番号１７６）；２３）ＮＧＱＰＥＮＮ（配列番号１７７）；２４）ＴＰＰＭＬＤＳＤＧＳ（配列番号１７８）；２５）ＧＮＶＦ（配列番号１７９）；および２６）ＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号１８０）。

【０４６４】
ＩｇＧ３重鎖の表面露出ループ領域の例としては、以下が挙げられる：１）ＡＳＴＫＧＰ（配列番号１８１）；２）ＰＣＳＲＳＴＳＧＧＴ（配列番号１８２）；３）ＦＰＥＰＶ（配列番号１８３）；４）ＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧ（配列番号１８４）；５）Ｖ；６）ＴＱＴ；７）ＨＫＰＳＮ（配列番号１８５）；８）ＲＶＥＬＫＴＰＬＧＤ（配列番号１８６）；９）ＣＰＲＣＰＫＰ（配列番号１８７）；１０）ＰＫＳＣＤＴＰＰＰＣＰＲＣＰＡＰＥＬＬＧＧ（配列番号１８８）；１１）ＦＰＰＫＰ（配列番号１８９）；１２）ＲＴＰ；１３）ＤＶＳＨＥＤＰＥＶ（配列番号１９０）；１４）ＤＧＶＥＶＨＮＡＫ（配列番号１９１）；１５）ＹＮ；１６）ＶＬ；１７）ＧＫＥ；１８）ＮＫＡＬＰＡＰ（配列番号１９２）；１９）ＳＫＴＫＧＱＰＲＥ（配列番号１９３）；２０）ＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮ（配列番号１９４）；２１）ＹＰＳＤＩ（配列番号１９５）；２２）ＳＳＧＱＰＥＮＮ（配列番号１９６）；２３）ＴＰＰＭＬＤＳＤＧＳ（配列番号１９７）；２４）ＧＮＩ；２５）ＨＥＡＬＨＮＲ（配列番号１９８）；および２６）ＳＬＳＰＧＫ（配列番号１９９）。

【０４６５】
ＩｇＧ４重鎖の表面露出ループ領域の例としては、以下が挙げられる：１）ＳＴＫＧＰ（配列番号２００）；２）ＰＣＳＲＳＴＳＥＳＴＡＡ（配列番号２０１）；３）ＦＰＥＰＶ（配列番号２０２）；４）ＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰ（配列番号２０３）；５）ＱＳＳＧＬＹ（配列番号２０４）；６）ＶＴＶ；７）ＴＫＴ；８）ＨＫＰ；９）ＤＫ；１０）ＹＧ；１１）ＣＰＡＰＥＦＬＧＧＰＳ（配列番号２０５）；１２）ＦＰＰＫＰ（配列番号２０６）；１３）ＲＴＰ；１４）ＤＶＳＱＥＤＰＥＶ（配列番号２０７）；１５）ＤＧＶＥＶＨＮＡＫ（配列番号２０８）；１６）ＦＮ；１７）ＶＬ；１８）ＧＫＥ；１９）ＮＫＧＬＰＳＳ（配列番号２０９）；２０）ＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰ（配列番号２１０）；２１）ＰＰＳＱＥＥＭＴＫＮ（配列番号２１１）；２２）ＹＰＳＤＩ（配列番号２１２）；２３）ＮＧ；２４）ＮＮ；２５）ＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳ（配列番号２１３）；２６）ＧＮＶＦ（配列番号２１４）；および２７）ＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＬＧＫ（配列番号２１５）。

【０４６６】
ＩｇＡ重鎖の表面露出ループ領域の例としては、以下が挙げられる：１）ＡＳＰＴＳＰＫＶＦＰＬＳＬ（配列番号２１６）；２）ＱＰＤＧＮ（配列番号２１７）；３）ＶＱＧＦＦＰＱＥＰＬ（配列番号２１８）；４）ＳＧＱＧＶＴＡＲＮＦＰ（配列番号２１９）；５）ＳＧＤＬＹＴＴ（配列番号２２０）；６）ＰＡＴＱ（配列番号２２１）；７）ＧＫＳ；８）ＹＴ；９）ＣＨＰ；１０）ＨＲＰＡ（配列番号２２２）；１１）ＬＬＧＳＥ（配列番号２２３）；１２）ＧＬＲＤＡＳＧＶ（配列番号２２４）；１３）ＳＳＧＫＳＡＶＱＧＰ（配列番号２２５）；１４）ＧＣＹＳ（配列番号２２６）；１５）ＣＡＥＰ（配列番号２２７）；１６）ＰＥ；１７）ＳＧＮＴＦＲＰＥＶＨＬＬＰＰＰＳＥＥＬＡＬＮＥＬ（配列番号２２８）；１８）ＡＲＧＦＳ（配列番号２２９）；１９）ＱＧＳＱＥＬＰＲＥＫＹ（配列番号２３０）；２０）ＡＶ；２１）ＡＡＥＤ（配列番号２３１）；２２）ＨＥＡＬ（配列番号２３２）；および２３）ＩＤＲＬＡＧＫＰＴＨＶＮＶＳＶＶＭＡＥＶＤＧＴＣＹ（配列番号２３３）。

【０４６７】
Ｉｇ軽鎖（例えば、ヒトκ軽鎖）の表面露出ループ領域の例としては、以下が挙げられる：１）ＲＴＶＡＡＰ（配列番号２３４）；２）ＰＰＳ；３）Ｇｌｙ（例えば、図８Ｃに示されているヒトκ軽鎖配列の１５０位のＧｌｙを参照）；４）ＹＰＲＥＡ（配列番号２３５）；５）ＰＲＥＡ（配列番号２３６）；６）ＤＮＡＬＱＳＧＮ（配列番号２３７）；７）ＴＥＱＤＳＫＤＳＴ（配列番号２３８）；８）ＨＫ；９）ＨＱＧＬＳＳ（配列番号２３９）；および１０）ＲＧＥＣ（配列番号２４０）。

【０４６８】
Ｉｇλ軽鎖の表面露出ループ領域の例としては、以下が挙げられる：ＱＰＫＡＡＰ（配列番号２４１）、ＰＰＳ、ＮＫ、ＤＦＹＰＧＡＶ（配列番号２４２）、ＤＳＳＰＶＫＡＧ

（配列番号２４３）、ＴＴＰ、ＳＮ、ＨＫＳ、ＥＧ、およびＡＰＴＥＣＳ（配列番号２４４）。

【０４６９】

本明細書において開示される抗ネクチン－４抗体のＨＣの定常領域は、以下の配列のうちの１つから選択され得る：

【０４７０】

【表６】

ＣＴタグ付き（アルデヒドタグ（太字））

ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰ
ＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳ
ＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰ
ＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶ
ＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲ
ＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫ
ＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳ
ＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶ
ＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧ*ＳＬＣ*
ＴＰＳＲＧＳ（配列番号７０）

【０４７１】

配列番号７０において、重鎖定常領域のＣ末端におけるイタリック体の残基は、標準的なＩｇＧ１重鎖のＣ末端におけるリジン残基を置き換えたものである。イタリック体の残基のうちの太字の残基（ＬＣＴＰＳＲ（配列番号１０４））はアルデヒドタグを構成しており、このＣが、当該重鎖の発現後にＦＧＥによってｆＧｌｙ残基に変換されることで、Ｌ（ｆＧｌｙ）ＴＰＳＲ（配列番号２４５）が生成される。このｆＧｌｙが修飾を受けてｆＧｌｙ’になることで、Ｌ（ｆＧｌｙ’）ＴＰＳＲ（配列番号２４６）が生成される。ｆＧｌｙ’は、対象の部分構造（例えば、薬剤）に連結されている抗ネクチン－４抗体のアミノ酸残基を指す。イタリック体の残基のうちの太字でない残基は、標準的なＩｇＧ１重鎖配列との差異となる追加の残基である。

【０４７２】

【表７】

５８Ｑ－１（アルデヒドタグ（太字）、「ＥＥＭ」を「ＤＥＬ」と置換）

ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰ
ＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬ**ＬＣＴＰＳＲ**ＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳ
ＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤ
ＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥ
ＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱ
ＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩ
ＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲ**ＤＥＬ**ＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶ
ＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬ
ＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬ
ＳＰＧＫ（配列番号７１）。

【０４７３】

【表８】

６１Ｇ－１（アルデヒドタグ（太字）、「ＥＥＭ」を「ＤＥＬ」と置換）

ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰ
ＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳ**ＬＣＴＰＳＲ**ＧＬＹＳＬＳＳ
ＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤ
ＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥ
ＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱ
ＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩ
ＥＫＴＩＳＫΛＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲ**ＤＥＬ**ＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶ
ＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬ
ＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬ
ＳＰＧＫ（配列番号７２）。

【０４７４】

【表９】

９１Ｎ－１（アルデヒドタグ（太字）、「ＥＥＭ」を「ＤＥＬ」と置換）

ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰ
ＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳ
ＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳ**ＬＣＴＰＳＲ**ＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤ
ＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥ
ＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱ
ＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩ
ＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲ<u>ＤＥＬ</u>ＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶ
ＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬ
ＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬ
ＳＰＧＫ（配列番号７３）。

【０４７５】

【表１０】

１１６Ｅ－１（アルデヒドタグ（太字）、「ＥＥＭ」を「ＤＥＬ」と置換）

ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰ
ＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳ
ＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰ
ＰＣＰＡＰ**ＬＣＴＰＳＲ**ＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥ
ＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱ
ＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩ
ＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲ<u>ＤＥＬ</u>ＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶ
ＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬ
ＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬ
ＳＰＧＫ（配列番号７４）。

【０４７６】

【表１１】

５８Ｑ－２（アルデヒドタグ（太字））

ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰ
ＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬ**ＬＣＴＰＳＲ**ＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳ
ＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤ
ＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥ
ＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱ
ＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩ
ＥＫＴＩＳＫΛＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶ
ＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬ
ＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬ
ＳＰＧＫ（配列番号７５）。

【０４７７】

【表１２】

６１Ｇ－２（アルデヒドタグ（太字））

ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰ
ＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳ**ＬＣＴＰＳＲ**ＧＬＹＳＬＳＳ
ＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤ
ＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥ
ＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱ
ＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩ
ＥＫＴＩＳＫΛＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶ
ＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬ
ＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬ
ＳＰＧＫ（配列番号７６）。

【０４７８】

【表１３】

９１Ｎ－２（アルデヒドタグ（太字））

ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰ
ＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳ
ＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳ**ＬＣＴＰＳＲ**ＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤ
ＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥ
ＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱ
ＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩ
ＥＫＴＩＳＫΛＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶ
ＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬ
ＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬ
ＳＰＧＫ（配列番号７７）。

【０４７９】

【表１４】

１１６Ｅ－２（アルデヒドタグ（太字））

ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰ
ＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳ
ＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰ
ＰＣＰＡＰ**ＬＣＴＰＳＲ**ＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥ
ＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱ
ＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩ
ＥＫＴＩＳＫΛＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶ
ＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬ
ＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬ
ＳＰＧＫ（配列番号７８）。

【０４８０】

【表１５】

５８Ｑ－３（アルデヒドタグ（太字）、「ＫＫＶ」を「ＫＲＶ」と置換、「ＥＥＭ」を「ＤＥＬ」と置換）

ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰ
ＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬ**ＬＣＴＰＳＲ**ＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳ
ＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤ**ＫＲＶ**ＥＰＫＳＣＤ
ＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥ
ＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱ
ＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩ
ＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲ**ＤＥＬ**ＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶ
ＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬ
ＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬ
ＳＰＧＫ（配列番号７９）。

【０４８１】

【表１６】

６１Ｇ－３（アルデヒドタグ（太字）、「ＫＫＶ」を「ＫＲＶ」と置換、「ＥＥＭ」を「ＤＥＬ」と置換）

ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰ
ＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳ**ＬＣＴＰＳＲ**ＧＬＹＳＬＳＳ
ＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤ**ＫＲＶ**ＥＰＫＳＣＤ
ＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥ
ＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱ
ＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩ
ＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲ**ＤＥＬ**ＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶ
ＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬ
ＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬ
ＳＰＧＫ（配列番号８０）。

【０４８２】

【表１７】

９１Ｎ－３（アルデヒドタグ（太字）、「ＫＫＶ」を「ＫＲＶ」と置換、「ＥＥＭ」を「ＤＥＬ」と置換）

ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰ
ＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳ
ＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳ**ＬＣＴＰＳＲ**ＮＴＫＶＤ**ＫＲＶ**ＥＰＫＳＣＤ
ＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥ
ＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱ
ＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩ
ＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲ**ＤＥＬ**ＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶ
ＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬ
ＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬ
ＳＰＧＫ（配列番号８１）。

【０４８３】

【表１８】

１１６Ｅ－３（アルデヒドタグ（太字）、「ＫＫＶ」を「ＫＲＶ」と置換、「ＥＥＭ」を「ＤＥＬ」と置換）

ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰ
ＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳ
ＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤ**ＫＲＶ**ＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰ
ＰＣＰＡＰ**ＬＣＴＰＳＲ**ＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥ
ＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱ
ＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩ
ＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲ**ＤＥＬ**ＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶ
ＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬ
ＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬ
ＳＰＧＫ（配列番号８２）。

【０４８４】

【表１９】

５８Ｑ－４（アルデヒドタグ（太字）、「ＫＫＶ」を「ＫＲＶ」と置換）

ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰ
ＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬ**ＬＣＴＰＳＲ**ＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳ
ＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤ**ＫＲＶ**ＥＰＫＳＣＤ
ＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥ
ＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱ
ＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩ
ＥＫＴＩＳＫΛＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶ
ＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬ
ＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬ
ＳＰＧＫ（配列番号８３）。

【０４８５】

【表２０】

６１Ｇ－４（アルデヒドタグ（太字）、「ＫＫＶ」を「ＫＲＶ」と置換）

ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰ
ＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳ**ＬＣＴＰＳＲ**ＧＬＹＳＬＳＳ
ＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤ**ＫＲＶ**ＥＰＫＳＣＤ
ＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥ
ＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱ
ＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩ
ＥＫＴＩＳＫΛＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶ
ＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬ
ＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬ
ＳＰＧＫ（配列番号８４）。

【０４８６】

【表２１】

９１Ｎ－４（アルデヒドタグ（太字）、「ＫＫＶ」を「ＫＲＶ」と置換）

ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰ
ＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳ
ＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳ**ＬＣＴＰＳＲ**ＮＴＫＶＤ**ＫＲＶ**ＥＰＫＳＣＤ
ＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥ
ＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱ
ＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩ
ＥＫＴＩＳＫΛＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶ
ＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬ
ＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬ
ＳＰＧＫ（配列番号８５）。

【０４８７】

【表２２】

１１６Ｅ－４（アルデヒドタグ（太字）、「ＫＫＶ」を「ＫＲＶ」と置換）

ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰ
ＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳ
ＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤ**ＫＲＶ**ＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰ
ＰＣＰＡＰ**ＬＣＴＰＳＲ**ＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥ
ＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱ
ＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩ
ＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶ
ＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬ
ＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬ
ＳＰＧＫ（配列番号８６）。

【０４８８】

太字の残基（ＬＣＴＰＳＲ）はアルデヒドタグを構成しており、このＣが、当該重鎖の発現後にＦＧＥによってｆＧｌｙ残基に変換される。このｆＧｌｙはｆＧｌｙ’に変換されることがある。ｆＧｌｙ’は、対象の部分構造（例えば、薬剤）に連結されている抗ネクチン－４抗体のアミノ酸残基を指す。

【０４８９】

薬剤および活性剤

いくつかの場合では、本開示の抗ネクチン－４抗体は、抗体の重鎖および／または軽鎖に共有結合的に連結された薬剤または活性剤（例えば、本明細書に記載の式（Ｉ）の複合体のW^1）を有する。例えば、本開示の抗体複合体は、置換基W^1として、薬剤または活性剤を含むことがあり、また、存在する場合、置換基W^2として、第２薬剤または活性剤を含むことがある。抗体にコンジュゲートするための反応性パートナーとして、多くの薬剤のうちのいずれかは使用に適しており、あるいは、使用に適するように改変することができる。「薬剤」としては、低分子薬剤、ペプチド性薬剤、毒素（例えば、細胞毒）など

が挙げられる。

【０４９０】

「低分子薬剤」は、本明細書で使用される場合、対象の薬剤活性を示し、且つ、通常は分子量が約８００Ｄａ以下、または２０００Ｄａ以下である、化合物、例えば、有機化合物を指すが、５ｋＤａまでの分子を包含することがあり、約１０ｋＤａほどに大きくなることもある。無機低分子は炭素原子を含有しない分子を指し、一方、有機低分子は少なくとも１つの炭素原子を含有する化合物を指す。

【０４９１】

ある実施形態では、薬剤または活性剤は、メイタンシンであることがある。「メイタンシン」、「メイタンシン部分」、「メイタンシン活性剤部分」、および「メイタンシノイド」は、メイタンシン、並びにその類似体および誘導体、並びに薬剤的に活性なメイタンシン部分および／またはその一部を指す。ポリペプチドにコンジュゲートしたメイタンシンは、種々のメイタンシノイド部分のいずれともすることができ、例えば、メイタンシン、並びに本明細書に記載されているようなその類似体および誘導体（例えば、デアシルメイタンシン）などであるが、これらに限定はされない。

【０４９２】

ある実施形態では、薬剤または活性剤は、アウリスタチン、またはその類似体もしくは誘導体、または薬剤的に活性なアウリスタチン部分および／もしくはその一部となることがある。ポリペプチドにコンジュゲートしたアウリスタチンは、種々のアウリスタチン部分のいずれともすることができ、例えば、アウリスタチン、並びに本明細書に記載されているようなその類似体および誘導体などであるが、これらに限定はされない。本明細書に記載の複合体および化合物において有用な薬剤の例としては、アウリスタチンまたはアウリスタチン誘導体、例えば、モノメチルアウリスタチンＤ（ＭＭＡＤ）、モノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）、モノメチルアウリスタチンＦ（ＭＭＡＦ）、これらの誘導体などが挙げられるが、これらに限定はされない。

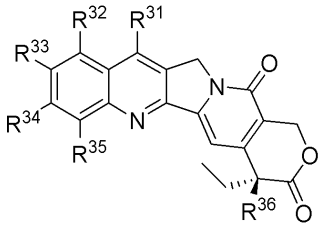
【０４９３】

ある実施形態では、薬剤または活性剤は、デュオカルマイシン、またはその類似体もしくは誘導体、または薬剤的に活性なデュオカルマイシン部分および／もしくはその一部となることがある。ポリペプチドにコンジュゲートしたデュオカルマイシンは、種々のデュオカルマイシン部分のいずれともすることができ、例えば、デュオカルマイシン、並びに本明細書に記載されているようなその類似体および誘導体などであるが、これらに限定はされない。本明細書に記載の複合体および化合物において有用な薬剤の例としては、デュオカルマイシンまたはデュオカルマイシン誘導体、例えば、デュオカルマイシンＡ、デュオカルマイシンＢ１、デュオカルマイシンＢ２、デュオカルマイシンＣ１、デュオカルマイシンＣ２、デュオカルマイシンＤ、デュオカルマイシンＳＡ、およびＣＣ－１０６５、これらの誘導体などが挙げられるが、これらに限定はされない。いくつかの実施形態では、デュオカルマイシンは、デュオカルマイシン類似体であり、例えば、アドゼレシン、ビセレシン、またはカルゼレシンなどであるが、これらに限定はされない。

【０４９４】

ある実施形態では、薬剤または活性剤は、トポイソメラーゼ阻害剤、例えば、カンプトテシン（ｃａｍｐｔｏｔｈｅｃｉｎｅ）、またはその類似体もしくは誘導体、または薬剤的に活性なカンプトテシン（ｃａｍｐｔｏｔｈｅｃｉｎｅ）部分および／もしくはその一部となることがある。主題の抗体にコンジュゲートしたカンプトテシン（ｃａｍｐｔｏｔｈｅｃｉｎｅ）は、種々のカンプトテシン（ｃａｍｐｔｏｔｈｅｃｉｎｅ）部分のいずれともすることができ、例えば、カンプトテシン（ｃａｍｐｔｏｔｈｅｃｉｎｅ）、並びに本明細書に記載されているようなその類似体および誘導体などであるが、これらに限定はされない。本明細書に記載の複合体において有用な薬剤の例としては、カンプトテシン（ｃａｍｐｔｏｔｈｅｃｉｎｅ）またはカンプトテシン（ｃａｍｐｔｏｔｈｅｃｉｎｅ）誘導体、例えば、ＳＮ－３８、ベロテカン、エキサテカン、９－アミノカンプトテシン（９－ＡＣ）、これらの誘導体などが挙げられるが、これらに限定はされない。

【０４９５】
ある実施形態では、本明細書に記載の式（Ｉ）および式（ＩＩ）の薬剤または活性剤（例えば、W^1および／またはW^2）は、カンプトテシン（ｃａｍｐｔｏｔｈｅｃｉｎｅ）、またはその類似体もしくは誘導体である。例えば、いくつかの場合では、上記カンプトテシン（ｃａｍｐｔｏｔｈｅｃｉｎｅ）、またはその類似体もしくは誘導体は、式（ＩＩＩ）の化合物であって：
【０４９６】
【化３５】



（ＩＩＩ）
【０４９７】
式中、
R^{31}およびR^{32}はそれぞれ、互いに独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択され、または、R^{31}およびR^{32}は、所望により、環状に繋がって５員もしくは６員のシクロアルキル環もしくはヘテロシクリル環を形成しており；
R^{33}およびR^{34}はそれぞれ、互いに独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択され、または、R^{33}およびR^{34}は、所望により、環状に繋がって５員もしくは６員のシクロアルキル環もしくはヘテロシクリル環を形成しており；
R^{35}は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択され；
R^{36}は、ＯＨおよびＯＣ（Ｏ）R^{37}から選択され；
R^{37}は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される、
式（ＩＩＩ）の化合物である。
【０４９８】
式（ＩＩＩ）のある実施形態では、式（Ｉ）または式（ＩＩ）中のリンカーL^Aが、式（ＩＩＩ）の化合物のR^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34}、R^{35}、またはR^{36}に結合している。式（ＩＩＩ）のある実施形態では、式（Ｉ）または式（ＩＩ）中のリンカーL^Bが、式（ＩＩＩ）の化合物のR^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34}、R^{35}、またはR^{36}に結合している。
【０４９９】
ある実施形態では、R^{31}およびR^{32}はそれぞれ、互いに独立して、水素、ハロゲン

、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択され、または、R^{31}およびR^{32}は、所望により、環状に繋がって５員もしくは６員のシクロアルキル環もしくはヘテロシクリル環を形成している。

【０５００】

ある実施形態では、R^{31}は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態では、R^{31}は水素である。ある実施形態では、R^{31}はハロゲン（例えば、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）である。ある実施形態では、R^{31}はヒドロキシである。ある実施形態では、R^{31}はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態では、R^{31}は、$C_{1\sim6}$アルキルもしくは$C_{1\sim6}$置換アルキル、または$C_{1\sim4}$アルキルもしくは$C_{1\sim4}$置換アルキル、または$C_{1\sim3}$アルキルもしくは$C_{1\sim3}$置換アルキルなどのアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態では、R^{31}はメチルである。ある実施形態では、R^{31}は、$-CH_2CH_2NH(CH(CH_3)_2)$などの、C_2置換アルキルである。ある実施形態では、R^{31}は、$C_{2\sim6}$アルケニルもしくは$C_{2\sim6}$置換アルケニル、または$C_{2\sim4}$アルケニルもしくは$C_{2\sim4}$置換アルケニル、または$C_{2\sim3}$アルケニルもしくは$C_{2\sim3}$置換アルケニルなどの、アルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態では、R^{31}はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態では、R^{31}はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態では、R^{31}は、アリールまたは置換アリール、例えば、$C_{5\sim8}$アリールまたは$C_{5\sim8}$置換アリール、例えば、C_5アリールもしくはC_5置換アリール、またはC_6アリールもしくはC_6置換アリールなどである。ある実施形態では、R^{31}は、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリール、例えば、$C_{5\sim8}$ヘテロアリールまたは$C_{5\sim8}$置換ヘテロアリール、例えば、C_5ヘテロアリールもしくはC_5置換ヘテロアリール、またはC_6ヘテロアリールもしくはC_6置換ヘテロアリールなどである。ある実施形態では、R^{31}は、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、例えば、$C_{3\sim8}$シクロアルキルまたは$C_{3\sim8}$置換シクロアルキル、例えば、$C_{3\sim6}$シクロアルキルもしくは$C_{3\sim6}$置換シクロアルキル、または$C_{3\sim5}$シクロアルキルもしくは$C_{3\sim5}$置換シクロアルキルなどである。ある実施形態では、R^{31}は、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリル、例えば、$C_{3\sim6}$ヘテロシクリルもしくは$C_{3\sim6}$置換ヘテロシクリル、または$C_{3\sim5}$ヘテロシクリルもしくは$C_{3\sim5}$置換ヘテロシクリルなどである。

【０５０１】

ある実施形態では、R^{32}は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態では、R^{32}は水素である。ある実施形態では、R^{32}はハロゲン（例えば、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）である。ある実施形態では、R^{32}はヒドロキシである。ある実施形態では、R^{32}はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態では、R^{32}は、$C_{1\sim6}$アルキルもしくは$C_{1\sim6}$置換アルキル、または$C_{1\sim4}$アルキルもしくは$C_{1\sim4}$置換アルキル、または$C_{1\sim3}$アルキルもしくは$C_{1\sim3}$置換アルキルなどのアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態では、R^{32}はメチルである。ある実施形態では、R^{32}は、$C_{2\sim6}$アルケニルもしくは$C_{2\sim6}$置換アルケニル、または$C_{2\sim4}$アルケニルもしくは$C_{2\sim4}$置換アルケニル、または$C_{2\sim3}$アルケニルもしくは$C_{2\sim3}$置換アルケニルなどの、アルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態では、R^{32}はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態では、R^{32}は

アルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態では、R^{32}は、アリールまたは置換アリール、例えば、$C_{5\sim8}$アリールまたは$C_{5\sim8}$置換アリール、例えば、C_5アリールもしくはC_5置換アリール、またはC_6アリールもしくはC_6置換アリールなどである。ある実施形態では、R^{32}は、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリール、例えば、$C_{5\sim8}$ヘテロアリールまたは$C_{5\sim8}$置換ヘテロアリール、例えば、C_5ヘテロアリールもしくはC_5置換ヘテロアリール、またはC_6ヘテロアリールもしくはC_6置換ヘテロアリールなどである。ある実施形態では、R^{32}は、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、例えば、$C_{3\sim8}$シクロアルキルまたは$C_{3\sim8}$置換シクロアルキル、例えば、$C_{3\sim6}$シクロアルキルもしくは$C_{3\sim6}$置換シクロアルキル、または$C_{3\sim5}$シクロアルキルもしくは$C_{3\sim5}$置換シクロアルキルなどである。ある実施形態では、R^{32}は、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリル、例えば、$C_{3\sim6}$ヘテロシクリルもしくは$C_{3\sim6}$置換ヘテロシクリル、または$C_{3\sim5}$ヘテロシクリルもしくは$C_{3\sim5}$置換ヘテロシクリルなどである。

【０５０２】

ある実施形態では、R^{31}およびR^{32}は、所望により、環状に繋がって、５員または６員のシクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成している。ある実施形態では、R^{31}およびR^{32}は、環状に繋がって、５員または６員のシクロアルキルを形成している。ある実施形態では、R^{31}およびR^{32}は、環状に繋がって、５員または６員のヘテロシクリルを形成している。ある実施形態では、R^{31}およびR^{32}は、環状に繋がって、５員のシクロアルキルを形成している。ある実施形態では、R^{31}およびR^{32}は、環状に繋がって、６員のシクロアルキルを形成している。ある実施形態では、R^{31}およびR^{32}は、環状に繋がって、５員のヘテロシクリルを形成している。ある実施形態では、R^{31}およびR^{32}は、環状に繋がって、６員のヘテロシクリルを形成している。

【０５０３】

ある実施形態では、R^{33}およびR^{34}はそれぞれ、互いに独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択され、または、R^{33}およびR^{34}は、所望により、環状に繋がって、５員もしくは６員のシクロアルキルもしくはヘテロシクリル環を形成している。

【０５０４】

ある実施形態では、R^{33}は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態では、R^{33}は水素である。ある実施形態では、R^{33}はハロゲン（例えば、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）である。ある実施形態では、R^{33}はヒドロキシである。ある実施形態では、R^{33}はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態では、R^{33}は、$C_{1\sim6}$アルキルもしくは$C_{1\sim6}$置換アルキル、または$C_{1\sim4}$アルキルもしくは$C_{1\sim4}$置換アルキル、または$C_{1\sim3}$アルキルもしくは$C_{1\sim3}$置換アルキルなどのアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態では、R^{33}はメチルである。ある実施形態では、R^{33}は、$C_{2\sim6}$アルケニルもしくは$C_{2\sim6}$置換アルケニル、または$C_{2\sim4}$アルケニルもしくは$C_{2\sim4}$置換アルケニル、または$C_{2\sim3}$アルケニルもしくは$C_{2\sim3}$置換アルケニルなどの、アルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態では、R^{33}はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態では、R^{33}はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態では、R^{33}は、アリールまたは置換アリール、例えば、$C_{5\sim8}$アリールまたは$C_{5\sim8}$置換アリール、例えば、C_5アリールもしくはC_5置換アリール、またはC_6アリールもしくはC_6置換アリールなどである。ある実施形態では、R^{33}は、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリール、例えば

、$C_{5\sim8}$ヘテロアリールまたは$C_{5\sim8}$置換ヘテロアリール、例えば、C_5ヘテロアリールもしくはC_5置換ヘテロアリール、またはC_6ヘテロアリールもしくはC_6置換ヘテロアリールなどである。ある実施形態では、R^{33}は、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、例えば、$C_{3\sim8}$シクロアルキルまたは$C_{3\sim8}$置換シクロアルキル、例えば、$C_{3\sim6}$シクロアルキルもしくは$C_{3\sim6}$置換シクロアルキル、または$C_{3\sim5}$シクロアルキルもしくは$C_{3\sim5}$置換シクロアルキルなどである。ある実施形態では、R^{33}は、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリル、例えば、$C_{3\sim6}$ヘテロシクリルもしくは$C_{3\sim6}$置換ヘテロシクリル、または$C_{3\sim5}$ヘテロシクリルもしくは$C_{3\sim5}$置換ヘテロシクリルなどである。

【０５０５】

ある実施形態では、R^{34}は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態では、R^{34}は水素である。ある実施形態では、R^{34}はハロゲン（例えば、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）である。ある実施形態では、R^{34}はヒドロキシである。ある実施形態では、R^{34}はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態では、R^{34}は、$C_{1\sim6}$アルキルもしくは$C_{1\sim6}$置換アルキル、または$C_{1\sim4}$アルキルもしくは$C_{1\sim4}$置換アルキル、または$C_{1\sim3}$アルキルもしくは$C_{1\sim3}$置換アルキルなどのアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態では、R^{34}はメチルである。ある実施形態では、R^{34}は、$C_{2\sim6}$アルケニルもしくは$C_{2\sim6}$置換アルケニル、または$C_{2\sim4}$アルケニルもしくは$C_{2\sim4}$置換アルケニル、または$C_{2\sim3}$アルケニルもしくは$C_{2\sim3}$置換アルケニルなどの、アルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態では、R^{34}はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態では、R^{34}はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態では、R^{34}は、アリールまたは置換アリール、例えば、$C_{5\sim8}$アリールまたは$C_{5\sim8}$置換アリール、例えば、C_5アリールもしくはC_5置換アリール、またはC_6アリールもしくはC_6置換アリールなどである。ある実施形態では、R^{34}は、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリール、例えば、$C_{5\sim8}$ヘテロアリールまたは$C_{5\sim8}$置換ヘテロアリール、例えば、C_5ヘテロアリールもしくはC_5置換ヘテロアリール、またはC_6ヘテロアリールもしくはC_6置換ヘテロアリールなどである。ある実施形態では、R^{34}は、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、例えば、$C_{3\sim8}$シクロアルキルまたは$C_{3\sim8}$置換シクロアルキル、例えば、$C_{3\sim6}$シクロアルキルもしくは$C_{3\sim6}$置換シクロアルキル、または$C_{3\sim5}$シクロアルキルもしくは$C_{3\sim5}$置換シクロアルキルなどである。ある実施形態では、R^{34}は、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリル、例えば、$C_{3\sim6}$ヘテロシクリルもしくは$C_{3\sim6}$置換ヘテロシクリル、または$C_{3\sim5}$ヘテロシクリルもしくは$C_{3\sim5}$置換ヘテロシクリルなどである。

【０５０６】

ある実施形態では、R^{33}およびR^{34}は、所望により、環状に繋がって、５員または６員のシクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成している。ある実施形態では、R^{33}およびR^{34}は、環状に繋がって、５員または６員のシクロアルキルを形成している。ある実施形態では、R^{33}およびR^{34}は、環状に繋がって、５員または６員のヘテロシクリルを形成している。ある実施形態では、R^{33}およびR^{34}は、環状に繋がって、５員のシクロアルキルを形成している。ある実施形態では、R^{33}およびR^{34}は、環状に繋がって、６員のシクロアルキルを形成している。ある実施形態では、R^{33}およびR^{34}は、環状に繋がって、５員のヘテロシクリルを形成している。ある実施形態では、R^{33}およびR^{34}は、環状に繋がって、６員のヘテロシクリルを形成している。

【０５０７】

ある実施形態では、R^{35}は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ア

ルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態では、R^{35}は水素である。ある実施形態では、R^{35}はハロゲン（例えば、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）である。ある実施形態では、R^{35}はヒドロキシである。ある実施形態では、R^{35}はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態では、R^{35}は、$C_{1\sim6}$アルキルもしくは$C_{1\sim6}$置換アルキル、または$C_{1\sim4}$アルキルもしくは$C_{1\sim4}$置換アルキル、または$C_{1\sim3}$アルキルもしくは$C_{1\sim3}$置換アルキルなどのアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態では、R^{35}はメチルである。ある実施形態では、R^{35}は、$C_{2\sim6}$アルケニルもしくは$C_{2\sim6}$置換アルケニル、または$C_{2\sim4}$アルケニルもしくは$C_{2\sim4}$置換アルケニル、または$C_{2\sim3}$アルケニルもしくは$C_{2\sim3}$置換アルケニルなどの、アルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態では、R^{35}はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態では、R^{35}はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態では、R^{35}は、アリールまたは置換アリール、例えば、$C_{5\sim8}$アリールまたは$C_{5\sim8}$置換アリール、例えば、C_5アリールもしくはC_5置換アリール、またはC_6アリールもしくはC_6置換アリールなどである。ある実施形態では、R^{35}は、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリール、例えば、$C_{5\sim8}$ヘテロアリールまたは$C_{5\sim8}$置換ヘテロアリール、例えば、C_5ヘテロアリールもしくはC_5置換ヘテロアリール、またはC_6ヘテロアリールもしくはC_6置換ヘテロアリールなどである。ある実施形態では、R^{35}は、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、例えば、$C_{3\sim8}$シクロアルキルまたは$C_{3\sim8}$置換シクロアルキル、例えば、$C_{3\sim6}$シクロアルキルもしくは$C_{3\sim6}$置換シクロアルキル、または$C_{3\sim5}$シクロアルキルもしくは$C_{3\sim5}$置換シクロアルキルなどである。ある実施形態では、R^{35}は、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリル、例えば、$C_{3\sim6}$ヘテロシクリルもしくは$C_{3\sim6}$置換ヘテロシクリル、または$C_{3\sim5}$ヘテロシクリルもしくは$C_{3\sim5}$置換ヘテロシクリルなどである。

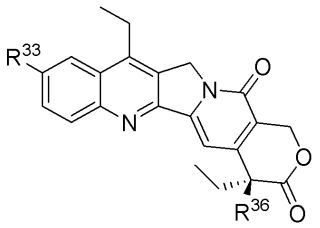
【０５０８】

ある実施形態では、R^{36}は、ＯＨおよびＯＣ（Ｏ）R^{37}から選択される。ある実施形態では、R^{36}はＯＨである。ある実施形態では、R^{36}はＯＣ（Ｏ）R^{37}である。

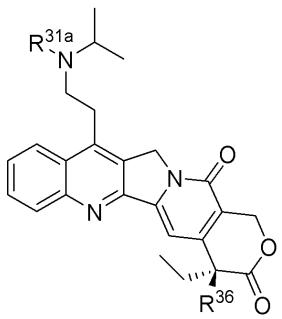
【０５０９】

ある実施形態では、R^{37}は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態では、R^{37}は水素である。ある実施形態では、R^{37}は、$C_{1\sim6}$アルキルもしくは$C_{1\sim6}$置換アルキル、または$C_{1\sim4}$アルキルもしくは$C_{1\sim4}$置換アルキル、または$C_{1\sim3}$アルキルもしくは$C_{1\sim3}$置換アルキルなどのアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態では、R^{37}は、$C_{2\sim6}$アルケニルもしくは$C_{2\sim6}$置換アルケニル、または$C_{2\sim4}$アルケニルもしくは$C_{2\sim4}$置換アルケニル、または$C_{2\sim3}$アルケニルもしくは$C_{2\sim3}$置換アルケニルなどの、アルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態では、R^{37}はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態では、R^{37}は、アリールまたは置換アリール、例えば、$C_{5\sim8}$アリールまたは$C_{5\sim8}$置換アリール、例えば、C_5アリールもしくはC_5置換アリール、またはC_6アリールもしくはC_6置換アリールなどである。ある実施形態では、R^{37}は、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリール、例えば、$C_{5\sim8}$ヘテロアリールまたは$C_{5\sim8}$置換ヘテロアリール、例えば、C_5ヘテロアリールもしくはC_5置換ヘテロアリール、またはC_6ヘテロアリールもしくはC_6置換ヘテロアリールなどである。ある実施形態では、R^{37}は、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、例えば、$C_{3\sim8}$シクロアルキルまたは$C_{3\sim8}$置換シクロアルキル、例えば、$C_{3\sim6}$シクロアルキルもしくは$C_{3\sim6}$置換シクロアルキル、または$C_{3\sim5}$シクロアルキルもしくは$C_{3\sim5}$置換シクロアルキルなどである。ある実施形態では、R^{37}は、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリル、例えば、$C_{3\sim6}$ヘテロシクリルもしくは$C_{3\sim6}$置換ヘテロシクリル、

またはＣ３～５ヘテロシクリルもしくはＣ３～５置換ヘテロシクリルなどである。
【０５１０】
ある実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物は、式（ＩＩＩａ）の構造を有する：
【０５１１】
【化３６】



（ＩＩＩａ）
【０５１２】
式（ＩＩＩａ）の化合物のある実施形態では、Ｒ３３は上記の通りである。
【０５１３】
式（ＩＩＩａ）の化合物のある実施形態では、Ｒ３６は上記の通りである。
【０５１４】
式（ＩＩＩａ）の化合物のある実施形態では、Ｒ３３はＯＨであり、リンカーＬＡまたはＬＢがＲ３６に結合している。式（ＩＩＩａ）の化合物のある実施形態では、リンカーＬＡまたはＬＢがＲ３３に結合しており、Ｒ３６はＯＨである。
【０５１５】
ある実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物は、式（ＩＩＩｂ）の構造を有する：
【０５１６】
【化３７】



（ＩＩＩｂ）
【０５１７】
式（ＩＩＩｂ）の化合物のある実施形態では、Ｒ３１ａは、Ｈ、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、およびスルホニルから選択される。ある実施形態では、Ｒ３１ａは水素である。ある実施形態では、Ｒ３１ａは、Ｃ１～６アルキルもしくはＣ１～６置換アルキル、またはＣ１～４アルキルもしくはＣ１～４置換アルキル、またはＣ１～３アルキルもしくはＣ１～３置換アルキルなどのアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態では、Ｒ３１ａは、アリールまたは置換アリール、例えば、Ｃ５～８アリールまたはＣ５～８置換アリール、例えば、Ｃ５アリールもしくはＣ５置換アリール、またはＣ６アリールもしくはＣ６置換アリールなどである。ある実施形態では、Ｒ３１ａは、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリール、例えば、Ｃ５～８ヘテロアリールまたはＣ５～８置換ヘテロアリール、例えば、Ｃ５ヘテロアリールもしくはＣ５置換ヘテロアリール、またはＣ６ヘテロアリールもしくはＣ６置換ヘテロアリールなどである。ある実施形態では、Ｒ３１ａは、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、例えば、Ｃ３～８シクロアルキルまたはＣ

３～８置換シクロアルキル、例えば、Ｃ３～６シクロアルキルもしくはＣ３～６置換シクロアルキル、またはＣ３～５シクロアルキルもしくはＣ３～５置換シクロアルキルなどである。ある実施形態では、Ｒ３１ａは、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリル、例えば、Ｃ３～６ヘテロシクリルもしくはＣ３～６置換ヘテロシクリル、またはＣ３～５ヘテロシクリルもしくはＣ３～５置換ヘテロシクリルなどである。ある実施形態では、Ｒ３１ａはカルボキシルである。ある実施形態では、Ｒ３１ａはカルボキシルエステルである。ある実施形態では、Ｒ３１ａはアシルである。ある実施形態では、Ｒ３１ａはスルホニルである。

【０５１８】

式（ＩＩＩｂ）の化合物のある実施形態では、Ｒ３６は上記の通りである。

【０５１９】

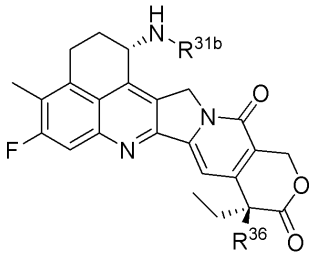
式（ＩＩＩｂ）の化合物のある実施形態では、Ｒ３１ａは、Ｈ、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、およびスルホニルから選択され、リンカーＬＡまたはＬＢがＲ３６に結合している。式（ＩＩＩｂ）の化合物のある実施形態では、リンカーＬＡまたはＬＢがＲ３１ａに結合しており、Ｒ３６はＯＨである。

【０５２０】

ある実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物は、式（ＩＩＩｃ）の構造を有する：

【０５２１】

【化３８】



（ＩＩＩｃ）

【０５２２】

式（ＩＩＩｃ）の化合物のある実施形態では、Ｒ３１ｂは、Ｈ、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、およびスルホニルから選択される。ある実施形態では、Ｒ３１ｂは水素である。ある実施形態では、Ｒ３１ｂは、Ｃ１～６アルキルもしくはＣ１～６置換アルキル、またはＣ１～４アルキルもしくはＣ１～４置換アルキル、またはＣ１～３アルキルもしくはＣ１～３置換アルキルなどのアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態では、Ｒ３１ｂは、アリールまたは置換アリール、例えば、Ｃ５～８アリールまたはＣ５～８置換アリール、例えば、Ｃ５アリールもしくはＣ５置換アリール、またはＣ６アリールもしくはＣ６置換アリールなどである。ある実施形態では、Ｒ３１ｂは、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリール、例えば、Ｃ５～８ヘテロアリールまたはＣ５～８置換ヘテロアリール、例えば、Ｃ５ヘテロアリールもしくはＣ５置換ヘテロアリール、またはＣ６ヘテロアリールもしくはＣ６置換ヘテロアリールなどである。ある実施形態では、Ｒ３１ｂは、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、例えば、Ｃ３～８シクロアルキルまたはＣ３～８置換シクロアルキル、例えば、Ｃ３～６シクロアルキルもしくはＣ３～６置換シクロアルキル、またはＣ３～５シクロアルキルもしくはＣ３～５置換シクロアルキルなどである。ある実施形態では、Ｒ３１ｂは、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリル、例えば、Ｃ３～６ヘテロシクリルもしくはＣ３～６置換ヘテロシクリル、またはＣ３～５ヘテロシクリルもしくはＣ３～５置換ヘテロシクリルなどである。ある実施形態では、Ｒ３１ｂは

カルボキシルである。ある実施形態では、R^{31b}はカルボキシルエステルである。ある実施形態では、R^{31b}はアシルである。ある実施形態では、R^{31b}はスルホニルである。

【０５２３】

式（ＩＩＩｃ）の化合物のある実施形態では、R^{36}は上記の通りである。

【０５２４】

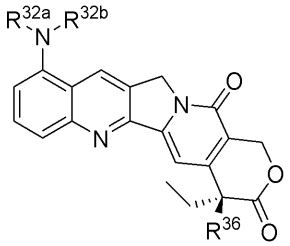
式（ＩＩＩｃ）の化合物のある実施形態では、R^{31b}は、Ｈ、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、およびスルホニルから選択され、リンカーL^AまたはL^BがR^{36}に結合している。式（ＩＩＩｃ）の化合物のある実施形態では、リンカーL^AまたはL^BがR^{31b}に結合しており、R^{36}はＯＨである。

【０５２５】

ある実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物は、式（ＩＩＩｄ）の構造を有する：

【０５２６】

【化３９】



（ＩＩＩｄ）

【０５２７】

式（ＩＩＩｄ）の化合物のある実施形態では、R^{32a}およびR^{32b}はそれぞれ、互いに独立して、Ｈ、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、およびスルホニルから選択される。

【０５２８】

式（ＩＩＩｄ）の化合物のある実施形態では、R^{32a}は、Ｈ、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、およびスルホニルから選択される。ある実施形態では、R^{32a}は水素である。ある実施形態では、R^{32a}は、$C_{1\sim6}$アルキルもしくは$C_{1\sim6}$置換アルキル、または$C_{1\sim4}$アルキルもしくは$C_{1\sim4}$置換アルキル、または$C_{1\sim3}$アルキルもしくは$C_{1\sim3}$置換アルキルなどのアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態では、R^{32a}は、アリールまたは置換アリール、例えば、$C_{5\sim8}$アリールまたは$C_{5\sim8}$置換アリール、例えば、C_5アリールもしくはC_5置換アリール、またはC_6アリールもしくはC_6置換アリールなどである。ある実施形態では、R^{32a}は、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリール、例えば、$C_{5\sim8}$ヘテロアリールまたは$C_{5\sim8}$置換ヘテロアリール、例えば、C_5ヘテロアリールもしくはC_5置換ヘテロアリール、またはC_6ヘテロアリールもしくはC_6置換ヘテロアリールなどである。ある実施形態では、R^{32a}は、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、例えば、$C_{3\sim8}$シクロアルキルまたは$C_{3\sim8}$置換シクロアルキル、例えば、$C_{3\sim6}$シクロアルキルもしくは$C_{3\sim6}$置換シクロアルキル、または$C_{3\sim5}$シクロアルキルもしくは$C_{3\sim5}$置換シクロアルキルなどである。ある実施形態では、R^{32a}は、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリル、例えば、$C_{3\sim6}$ヘテロシクリルもしくは$C_{3\sim6}$置換ヘテロシクリル、または$C_{3\sim5}$ヘテロシ

クリルもしくはC3～5置換ヘテロシクリルなどである。ある実施形態では、R32aはカルボキシルである。ある実施形態では、R32aはカルボキシルエステルである。ある実施形態では、R32aはアシルである。ある実施形態では、R32aはスルホニルである。

【０５２９】

式（ＩＩＩｄ）の化合物のある実施形態では、R32bは、Ｈ、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、およびスルホニルから選択される。ある実施形態では、R32bは水素である。ある実施形態では、R32bは、C1～6アルキルもしくはC1～6置換アルキル、またはC1～4アルキルもしくはC1～4置換アルキル、またはC1～3アルキルもしくはC1～3置換アルキルなどのアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態では、R32bは、アリールまたは置換アリール、例えば、C5～8アリールまたはC5～8置換アリール、例えば、C5アリールもしくはC5置換アリール、またはC6アリールもしくはC6置換アリールなどである。ある実施形態では、R32bは、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリール、例えば、C5～8ヘテロアリールまたはC5～8置換ヘテロアリール、例えば、C5ヘテロアリールもしくはC5置換ヘテロアリール、またはC6ヘテロアリールもしくはC6置換ヘテロアリールなどである。ある実施形態では、R32bは、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、例えば、C3～8シクロアルキルまたはC3～8置換シクロアルキル、例えば、C3～6シクロアルキルもしくはC3～6置換シクロアルキル、またはC3～5シクロアルキルもしくはC3～5置換シクロアルキルなどである。ある実施形態では、R32bは、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリル、例えば、C3～6ヘテロシクリルもしくはC3～6置換ヘテロシクリル、またはC3～5ヘテロシクリルもしくはC3～5置換ヘテロシクリルなどである。ある実施形態では、R32bはカルボキシルである。ある実施形態では、R32bはカルボキシルエステルである。ある実施形態では、R32bはアシルである。ある実施形態では、R32bはスルホニルである。

【０５３０】

式（ＩＩＩｄ）の化合物のある実施形態では、R36は上記の通りである。

【０５３１】

式（ＩＩＩｄ）の化合物のある実施形態では、R32aおよびR32bはそれぞれ、互いに独立して、Ｈ、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、およびスルホニルから選択され、リンカーLAまたはLBがR36に結合している。式（ＩＩＩｄ）の化合物のある実施形態では、リンカーLAまたはLBがR32aまたはR32bに結合しており、R36はＯＨである。式（ＩＩＩｄ）の化合物のある実施形態では、リンカーLAまたはLBがR32aに結合しており、R36はＯＨである。式（ＩＩＩｄ）の化合物のある実施形態では、リンカーLAまたはLBがR32bに結合しており、R36はＯＨである。

【０５３２】

ある実施形態では、薬剤は、細胞毒、キナーゼ阻害剤、選択的エストロゲン受容体調節薬、免疫刺激剤、Ｔｏｌｌ様受容体（ＴＬＲ）アゴニスト、オリゴヌクレオチド、アプタマー、サイトカイン、ステロイド、およびペプチドから選択される。

【０５３３】

例えば、細胞毒には、細胞死（例えば、壊死またはアポトーシス）、または細胞生存率の減少をもたらす、いかなる化合物も含まれ得る。

【０５３４】

キナーゼ阻害剤としては、アダボセルチブ、アファチニブ、アキシチニブ、ボスチニブ、セツキシマブ、コビメチニブ、クリゾチニブ、カボザンチニブ、ダコミチニブ、ダサチニブ、エヌトレクチニブ、エルダフィチニブ、エルロチニブ、ホスタマチニブ、ゲフィチ

ニブ、イブルチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、レンバチニブ、ムブリチニブ、ニロチニブ、パゾパニブ、ペガプタニブ、ルキソリチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、ツカチニブ、バンデタニブ、ベムラフェニブなどを挙げることができるが、これらに限定はされない。

【０５３５】

例えば、選択的エストロゲン受容体調節薬としては、エンドキシフェン、タモキシフェン、アフィモキシフェン、トレミフェンなどが挙げられるが、これらに限定はされない。

【０５３６】

免疫刺激剤としては、ワクチン（例えば、細菌ワクチンまたはウイルスワクチン）、コロニー刺激因子、インターフェロン、インターロイキンなどを挙げることができるが、これらに限定はされない。ＴＬＲアゴニストとしては、イミキモド、レシキモドなどが挙げられるが、これらに限定はされない。

【０５３７】

オリゴヌクレオチド薬としては、ホミビルセン、ペガプタニブ、ミポメルセン、エテプリルセン、デフィブロチド、ヌシネルセン、ゴロディルセン、ビルトラルセン、ボラネソルセン、イノテルセン、トフェルセン、トミネルセンなどが挙げられるが、これらに限定はされない。

【０５３８】

アプタマー薬としては、ペガプタニブ、ＡＳ１４１１、ＲＥＧ１、ＡＲＣ１７７９、ＮＵ１７２、ＡＲＣ１９０５、Ｅ１００３０、ＮＯＸ－Ａ１２、ＮＯＸ－Ｅ３６などが挙げられるが、これらに限定はされない。

【０５３９】

サイトカインとしては、アルブインターフェロンα－２Ｂ、アルデスロイキン、ＡＬＴ－８０１、アナキンラ、アンセスチム、アボテルミン、バルグラスチム、ベムペガルデスロイキン、ビネトラキン、シントレデキンベスドトクス、ＣＴＣＥ－０２１４、ダルベポエチンアルファ、デニロイキンジフチトクス、デュラネルミン、エドデキンα、エムフィレミン（Ｅｍｆｉｌｅｒｍｉｎ）、エポエチンδ、エリスロポエチン、ヒトインターロイキン－２、インターフェロンα、インターフェロンα－２ｃ、インターフェロンα－ｎ１、インターフェロンα－ｎ３、インターフェロンアルファコン－１、インターフェロンβ－１ａ、インターフェロンβ－１ｂ、インターフェロンγ－１ｂ、インターフェロンκ、インターロイキン－１α、インターロイキン－１０、インターロイキン－７、レノグラスチム、レリジスチム、リペグフィルグラスチム、ロルカフスプα（Ｌｏｒｕｋａｆｕｓｐａｌｆａ）、Ｍａｘｙ－Ｇ３４、メトキシポリエチレングリコール－エポエチンβ、モルグラモスチム、ムプレスチム、ナグレスチペン、オプレルベキン、ペグフィルグラスチム、ペグイロデカキン、ペグインターフェロンα－２ａ、ペグインターフェロンα－２ｂ、ペグインターフェロンβ－１ａ、ペグインターフェロンλ－１ａ、組換えＣＤ４０－リガンド、レグラモスチム、ロミプロスチム、サルグラモスチム、トロンボポエチン、ツコツズマブセルモロイキン、ウイルス性マクロファージ炎症性タンパク質などが挙げられるが、これらに限定はされない。

【０５４０】

ステロイド薬としては、プレドニゾロン、ベタメタゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、デフラザコートなどが挙げられるが、これらに限定はされない。

【０５４１】

「ペプチド薬」とは、本明細書で使用される場合、アミノ酸含有重合体化合物を指し、天然および非天然のペプチド、オリゴペプチド、環状ペプチド、ポリペプチド、およびタンパク質、並びにペプチドミメティックを包含することが意図される。これらのペプチド薬は、化学合成で得られる場合もあり、あるいは、遺伝子工学的手法によりコードさせた供給源（例えば、組換え供給源）から生成される場合もある。ペプチド薬は分子量に幅がある可能性があり、２００Ｄａ～１０ｋＤａまたはそれ以上の分子量になり得る。好適な

ペプチドとしては、細胞傷害性ペプチド；血管新生ペプチド；抗血管新生ペプチド；Ｂ細胞を活性化するペプチド；Ｔ細胞を活性化するペプチド；抗ウイルスペプチド；ウイルス融合を阻害するペプチド；１または複数のリンパ球集団の生産を増加するペプチド；抗微生物ペプチド；増殖因子；成長ホルモン放出因子；血管作用性ペプチド；抗炎症ペプチド；グルコース代謝を制御するペプチド；抗血栓性ペプチド；抗侵害受容性ペプチド；血管拡張性ペプチド；血小板凝集阻害剤；鎮痛剤；などが挙げられるが、これらに限定はされない。

【０５４２】

本明細書に記載の複合体および化合物において有用な薬剤のさらなる例としては、ツブリシンＭ、カリチアマイシン、ＳＴＡＴ３阻害剤、α－アマニチン、オーロラキナーゼ阻害剤、ベロテカン、およびアントラサイクリンが挙げられるが、これらに限定はされない。

【０５４３】

いくつかの場合では、薬剤は毒素、例えば細胞毒である。高等植物に普遍的に存在しているタンパク質クラスであるリボソーム不活性化タンパク質（ＲＩＰ）は、このような細胞毒の例である。このような細胞毒としては、リシン、アブリン、ジフテリア毒素、緑膿菌外毒素（例えば、ＰＥ３５、ＰＥ３７、ＰＥ３８、ＰＥ４０など）、サポリン、ゲロニン、ヤマゴボウ抗ウイルスタンパク質（ＰＡＰ）、ボツリヌス毒素、ブリオジン、モモルジン、およびボウガニン（ｂｏｕｇａｎｉｎ）が挙げられるが、これらに限定はされない。

【０５４４】

いくつかの場合では、薬剤はがん化学療法剤である。がん化学療法剤としては、がん細胞の増殖を低減させる非ペプチド性（例えば、非タンパク質性）化合物が挙げられ、細胞傷害性薬物および細胞分裂阻害剤を包含する。化学療法剤の非限定例としては、アルキル化剤、ニトロソ尿素、代謝拮抗剤、抗癌性抗生物質、植物性（ビンカ）アルカノイド、およびステロイドホルモンが挙げられる。ペプチド性化合物も使用できる。

【０５４５】

好適ながん化学療法剤としては、ドラスタチン、並びにその活性類似体および誘導体；並びにアウリスタチン、並びにその活性類似体および誘導体が挙げられる。また、好適ながん化学療法剤としては、メイタンシノイド、並びにその活性類似体および誘導体；並びにデュオカルマイシン、その活性類似体および誘導体も挙げられる。

【０５４６】

細胞増殖を低減する作用をする薬剤は、当該技術分野において公知であり、広く使用されている。このような薬剤には、ナイトロジェンマスタード、ニトロソ尿素、エチレンイミン誘導体、スルホン酸アルキル、およびトリアゼンなどのアルキル化剤が含まれ、メクロレタミン、シクロホスファミド（シトキサン（商標））、メルファラン（Ｌ－サルコリシン）、カルムスチン（ＢＣＮＵ）、ロムスチン（ＣＣＮＵ）、セムスチン（メチル－ＣＣＮＵ）、ストレプトゾシン、クロロゾトシン、ウラシルマスタード、クロルメチン、イホスファミド、クロラムブシル、ピポブロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホルアミド、ブスルファン、ダカルバジン、およびテモゾロミドが挙げられるが、これらに限定はされない。

【０５４７】

代謝拮抗剤としては、葉酸類似体、ピリミジン類似体、プリン類似体、およびアデノシンデアミナーゼ阻害剤が挙げられ、シタラビン（ＣＹＴＯＳＡＲ－Ｕ）、シトシンアラビノシド、フルオロウラシル（５－ＦＵ）、フロクスウリジン（ＦｕｄＲ）、６－チオグアニン、６－メルカプトプリン（６－ＭＰ）、ペントスタチン、５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）、メトトレキサート、１０－プロパルギル－５，８－ジデアザフォレート（ＰＤＤＦ、ＣＢ３７１７）、５，８－ジデアザテトラヒドロ葉酸（ＤＤＡＴＨＦ）、ロイコボリン、リン酸フルダラビン、ペントスタチン、およびゲムシタビンが挙げられるが、これらに限定はされない。

【０５４８】
好適な天然物およびその誘導体（例えば、ビンカアルカロイド、抗癌性抗生物質、酵素、リンホカイン、およびエピポドフィロトキシン）としては、Ａｒａ－Ｃ、パクリタキセル（タキソール（登録商標））、ドセタキセル（タキソテール（登録商標））、デオキシコホルマイシン、マイトマイシン－Ｃ、Ｌ－アスパラギナーゼ、アザチオプリン；ブレキナル；アルカノイド、例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、ビンデシンなど；ポドフィロトキシン、例えば、エトポシド、テニポシドなど；抗生物質、例えば、アントラサイクリン、塩酸ダウノルビシン（ダウノマイシン、ルビドマイシン、セルビジン）、イダルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、およびモルホリノ誘導体など；フェノキシゾンビシクロペプチド（ｐｈｅｎｏｘｉｚｏｎｅ ｂｉｓｃｙｃｌｏｐｅｐｔｉｄｅ）、例えば、ダクチノマイシン；基本的な糖ペプチド、例えば、ブレオマイシン；アントラキノングリコシド、例えば、プリカマイシン（ミトラマイシン）；アントラセンジオン、例えば、ミトキサントロン；アジリノピロロインドールジオン（ａｚｉｒｉｎｏｐｙｒｒｏｌｏ ｉｎｄｏｌｅｄｉｏｎｅ）、例えば、マイトマイシン；大環状免疫抑制剤、例えば、シクロスポリン、ＦＫ－５０６（タクロリムス、プログラフ）、ラパマイシンなど；などが挙げられるが、これらに限定はされない。

【０５４９】
他の抗増殖細胞傷害性薬物は、ナベルビン（ｎａｖｅｌｂｅｎｅ）、ＣＰＴ－１１、アナストロゾール（ａｎａｓｔｒａｚｏｌｅ）、レトロゾール（ｌｅｔｒａｚｏｌｅ）、カペシタビン、レロキサフィン（ｒｅｌｏｘａｆｉｎｅ）、シクロホスファミド、イホスファミド（ｉｆｏｓａｍｉｄｅ）、およびドロロキサフィン（ｄｒｏｌｏｘａｆｉｎｅ）である。

【０５５０】
抗増殖活性を有する、微小管に影響を与える薬剤も使用に適しており、アロコルヒチン（ＮＳＣ４０６０４２）、ハリコンドリンＢ（ＮＳＣ６０９３９５）、コルヒチン（ＮＳＣ７５７）、コルヒチン誘導体（例えば、ＮＳＣ３３４１０）、ドラスタチン（ｄｏｌｓｔａｔｉｎ）１０（ＮＳＣ３７６１２８）、メイタンシン（ＮＳＣ１５３８５８）、リゾキシン（ＮＳＣ３３２５９８）、パクリタキセル（タキソール（登録商標））、タキソール（登録商標）誘導体、ドセタキセル（タキソテール（登録商標））、チオコルヒチン（ＮＳＣ３６１７９２）、トリチルシステリン（ｔｒｉｔｙｌ ｃｙｓｔｅｒｉｎ）、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、エポチロン（ｅｏｐｔｈｉｌｏｎｅ）Ａ、エポチロンＢ、ジスコデルモリドを含むがこれらに限定はされない、天然エポチロンおよび合成エポチロン；エストラムスチン、ノコダゾールなどが挙げられるが、これらに限定はされない。

【０５５１】
使用に適したホルモン調節薬およびステロイド（合成類似化合物を含む）としては、副腎皮質ステロイド、例えば、プレドニゾン、デキサメタゾンなど；エストロゲンおよびプロゲスチン（ｐｒｅｇｅｓｔｉｎ）、例えば、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、エストラジオール、クロミフェン、タモキシフェン；など；および副腎皮質抑制剤、例えば、アミノグルテチミド；１７α－エチニルエストラジオール；ジエチルスチルベストロール、テストステロン、フルオキシメステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、テストラクトン、メチルプレドニゾロン、メチル－テストステロン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、酢酸メドロキシプロゲステロン、リュープロリド、フルタミド（Ｄｒｏｇｅｎｉｌ）、トレミフェン（Ｆａｒｅｓｔｏｎ）、並びにゾラデックス（登録商標）が挙げられるが、これらに限定はされない。エストロゲンは増殖および分化を刺激するため、エストロゲン受容体に結合する化合物はこの活性を阻止するのに用いられる。

【０５５２】
他の好適な化学療法剤としては、金属錯体、例えば、シスプラチン（シス－ＤＤＰ）、

カルボプラチンなど；尿素、例えば、ヒドロキシウレア；およびヒドラジン、例えば、Ｎ－メチルヒドラジン；エピドフィロトキシン；トポイソメラーゼ阻害剤；プロカルバジン；ミトキサントロン；ロイコボリン；テガフール；などが挙げられる。対象の他の抗増殖剤としては、免疫抑制剤、例えば、ミコフェノール酸、サリドマイド、デオキシスペルグアリン（ｄｅｓｏｘｙｓｐｅｒｇｕａｌｉｎ）、アザセリン（ａｚａｓｐｏｒｉｎｅ）、レフルノミド、ミゾリビン、アザスピラン（ＳＫＦ１０５６８５）；Ｉｒｅｓｓａ（登録商標）（ＺＤ１８３９、４－（３－クロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－７－メトキシ－６－（３－（４－モルホリニル）プロポキシ）キナゾリン）；などが挙げられる。

【０５５３】

タキサンは使用に適している。「タキサン」には、パクリタキセルに加えて、あらゆる、活性を有するタキサンの誘導体またはプロドラッグが含まれる。「パクリタキセル」（本明細書においては、例えば、ドセタキセル、タキソール（商標）、タキソテール（商標）（ドセタキセルの製剤）、パクリタキセルの１０－デスアセチル類似体、およびパクリタキセルの３’Ｎ－デスベンゾイル－３’Ｎ－ｔ－ブトキシカルボニル類似体などの類似体、製剤、および誘導体を包含すると理解されるべきである）は、当業者に公知の手法（国際公開第９４／０７８８２号、同第９４／０７８８１号、同第９４／０７８８０号、同第９４／０７８７６号、同第９３／２３５５５号、同第９３／１００７６号；米国特許第５，２９４，６３７号；同第５，２８３，２５３号；同第５，２７９，９４９号；同第５，２７４，１３７号；同第５，２０２，４４８号；同第５，２００，５３４号；同第５，２２９，５２９号；および欧州特許５９０，２６７号も参照されたい）を利用して、容易に調製されてもよく、あるいは、例えば、シグマケミカル社（セントルイス、ミズーリ州）を含む、種々の商業的供給源から入手されてもよい（セイヨウイチイ（Ｔａｘｕｓ ｂｒｅｖｉｆｏｌｉａ）由来のＴ７４０２；またはタクスス・ウンナネシス（Ｔａｘｕｓ ｙａｎｎａｎｅｎｓｉｓ）由来のＴ－１９１２）。

【０５５４】

パクリタキセルは、パクリタキセルの化学的に利用可能な一般的形態だけでなく、類似体および誘導体（例えば、上記で言及されたような、タキソテール（商標）ドセタキセル）およびパクリタキセル複合体（例えば、パクリタキセル－ＰＥＧ、パクリタキセル－デキストラン、またはパクリタキセル－キシロース）のことも指していると理解されるべきである。

【０５５５】

また、親水性誘導体および疎水性誘導体の両方を含む、種々の公知の誘導体も、「タキサン」という用語の中に含まれる。タキサン誘導体としては、ガラクトース誘導体およびマンノース誘導体；ピペラジノ誘導体およびピペラジノ誘導体が挙げられるが、これらに限定はされない。

【０５５６】

本開示の実施形態は、抗体が、２個の薬剤部分、３個の薬剤部分、４個の薬剤部分、５個の薬剤部分、６個の薬剤部分、７個の薬剤部分、８個の薬剤部分、９個の薬剤部分、１０個の薬剤部分、１１個の薬剤部分、１２個の薬剤部分、１３個の薬剤部分、１４個の薬剤部分、１５個の薬剤部分、１６個の薬剤部分、１７個の薬剤部分、１８個の薬剤部分、１９個の薬剤部分、または２０個以上の薬剤部分などの、１または複数の薬剤部分にコンジュゲートしている、複合体を含む。薬剤部分は、本明細書に記載されているように、抗体の１または複数の部位で、抗体にコンジュゲートしている場合がある。ある実施形態では、複合体は、０．１～２０、または０．５～２０、または１～２０、例えば、１～１９、または１～１８、または１～１７、または１～１６、または１～１５、または１～１４、または１～１３、または１～１２、または１～１１、または１～１０、または１～９、または１～８、または１～７、または１～６、または１～５、または１～４、または１～３、または１～２などの範囲の平均薬物抗体比（ＤＡＲ）（モル比）を有する。ある実施形態では、複合体は、１～１０、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０の平均ＤＡＲを有する。ある実施形態では、複合体は、１～１０の平均ＤＡＲを有す

る。ある実施形態では、複合体は、１～５、例えば４の平均ＤＡＲを有する。ある実施形態では、複合体は、５～１０、例えば８の平均ＤＡＲを有する。平均とは算術平均を意味する。

【０５５７】

ポリペプチドにコンジュゲートされることとなる薬剤は、ポリペプチドとの反応のための反応性パートナーを組み込むための修飾がなされていてもよい。薬剤がペプチド薬である場合、その反応性基（例えば、アミノオキシまたはヒドラジドは、Ｎ末端領域、Ｎ末端、Ｃ末端領域、Ｃ末端、またはペプチド内部の位置に、位置している可能性がある。例えば、一例としての方法は、アミノオキシ群を有するペプチド薬を合成することを含む。この例では、ペプチドはＢｏｃ基で保護された前駆物質から合成される。ペプチドのアミノ基は、カルボン酸基およびオキシ－Ｎ－Ｂｏｃ基を含む化合物と反応し得る。一例として、ペプチドのアミノ基は、３－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イルオキシ）プロパン酸と反応する。カルボン酸基およびオキシ－Ｎ－保護基を含む化合物の他のバリエーションは、アルキレンリンカーとアルキレンリンカー上の置換基に、異なる数の炭素を含み得る。ペプチドのアミノ基と、カルボン酸基およびオキシ－Ｎ－保護基を含む化合物との間の反応は、標準的なペプチドカップリングの化学を通じて起こる。使用することができるペプチドカップリング試薬の例としては、ＤＣＣ（ジシクロヘキシルカルボジイミド）、ＤＩＣ（ジイソプロピルカルボジイミド）、ジ－ｐ－トルオイルカルボジイミド、ＢＤＰ（１－ベンゾトリアゾール　ジエチルホスフェート－１－シクロヘキシル－３－（２－モルホリニルエチル）カルボジイミド）、ＥＤＣ（１－（３－ジメチルアミノプロピル－３－エチル－カルボジイミドハイドロクロライド）、フッ化シアヌル、塩化シアヌル、ＴＦＦＨ（テトラメチル　フルオロホルムアミジニウム　ヘキサフルオロホスフェート）（ｔｅｔｒａｍｅｔｈｙｌ　ｆｌｕｏｒｏｆｏｒｍａｍｉｄｉｎｉｕｍ　ｈｅｘａｆｌｕｏｒｏｐｈｏｓｐｈｏｓｐｈａｔｅ）、ＤＰＰＡ（ジフェニルホスホルアジデート）、ＢＯＰ（ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート）、ＨＢＴＵ（Ｏ－ベンゾトリアゾール－１－イル－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート）、ＴＢＴＵ（Ｏ－ベンゾトリアゾール－１－イル－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート）、ＴＳＴＵ（Ｏ－（Ｎ－スクシンイミジル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート）、ＨＡＴＵ（Ｎ－［（ジメチルアミノ）－１－Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５，６］－ピリジン－１－イルメチレン］－　－Ｎ－メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェート　Ｎ－オキシド）、ＢＯＰ－Ｃｌ（ビス（２－オキソ－３－オキサゾリジニル）ホスフィン酸クロリド）、ＰｙＢＯＰ（（１－Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）－トリス（ピロリジノ）ホスホニウム　テトラフルオロホスフェート）、ＢｒＯＰ（ブロモトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート）、ＤＥＰＢＴ（３－（ジエトキシホスホリルオキシ）－１，２，３－ベンゾトリアジン－４（３Ｈ）－オン）　ＰｙＢｒＯＰ（ブロモトリス（ピロリジノ）ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート）が挙げられるが、これらに限定はされない。非限定例として、ＨＯＢｔおよびＤＩＣはペプチドカップリング試薬として使用され得る。

【０５５８】

アミノ－オキシ官能基を露出させるための脱保護が、Ｎ－保護基を含むペプチドに対して行われる。Ｎ－オキシスクシンイミド基の脱保護は、例えば、環状アミド基の標準的な脱保護条件に従って生じる。脱保護条件は、Ｇｒｅｅｎｅ　ａｎｄ　Ｗｕｔｓ，　Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，　３ｒｄ　Ｅｄ．，　１９９９，　Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ，　ＮＹ　ａｎｄ　Ｈａｒｒｉｓｏｎ　ｅｔ　ａｌに見出すことができる。ある特定の脱保護条件は、ヒドラジン試薬、アミノ試薬、または水素化ホウ素ナトリウムを含む。Ｂｏｃ保護基の脱保護は、ＴＦＡにより生じ得る。脱保護のための他の試薬としては、ヒドラジン、メチルヒドラジン、フェニルヒドラジン、水素化ホウ素ナトリウム、およびメチルアミンが挙げられるが、こ

れらに限定はされない。生成物および中間体は、ＨＰＬＣ精製などの常法により精製され得る。

【０５５９】

ｐＨおよび立体障害（例えば、アミノ酸残基の、対象の反応性パートナーとの反応への、アクセシビリティ）などの要因が重要であることが、当業者には理解される。最適なコンジュゲーション条件を提供するために反応条件を変更することは、十分に当業者の技術の範囲内であり、当該技術分野では通例のことである。コンジュゲーションが生細胞内または生細胞上に存在するポリペプチドと行われる場合、条件は、生理学的に適合性であるように選択される。例えば、ｐＨを、反応が起こるのに十分であり、ただし細胞に許容される期間以内の時間（例えば、約３０分～１時間）、一時的に低下させることがある。細胞表面上のポリペプチドの修飾を行うための生理的条件は、細胞表面アジドを有する細胞の修飾におけるケトン－アジド反応で用いられるものと類似していることがある（例えば、米国特許第６，５７０，０４０号を参照）。

【０５６０】

本明細書で開示される化合物または複合体との反応性パートナーとして働くα－求核性基を含有する、またはそれを含有するように修飾された低分子化合物も、本開示のポリペプチド－薬物複合体における薬剤としての使用が企図される。目的の化合物を合成するのに有用な化学合成スキームおよび条件については、一般的な方法が当該技術分野において知られている（例えば、Ｓｍｉｔｈ ａｎｄ Ｍａｒｃｈ，Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ，Ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ，ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，Ｆｉｆｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，２００１；またはＶｏｇｅｌ，Ａ Ｔｅｘｔｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ Ｑｕａｌｉｔａｔｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ａｎａｌｙｓｉｓ，Ｆｏｕｒｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：Ｌｏｎｇｍａｎ，１９７８を参照）。

【０５６１】

抗体を生産する方法

主題の抗体は、任意の公知の方法で、例えば、タンパク質合成のための従来の合成法；組換えＤＮＡ法などで、生産され得る。

【０５６２】

主題の抗体が一本鎖ポリペプチドである場合、標準的な化学的ペプチド合成法を用いて合成され得る。ポリペプチドが化学合成される場合、合成は、液相または固相を介して進み得る。配列のＣ末端アミノ酸が不溶性の支持体に結合された後、その配列の残りのアミノ酸が連続的に付加される、固相ポリペプチド合成（ＳＰＰＳ）は、主題の抗体の化学合成に好適な方法の一例である。ＦｍｏｃおよびＢｏｃなど、様々な形態のＳＰＰＳが、主題の抗体を合成するために利用可能である。

【０５６３】

標準的な組み換え法が、主題の抗体の生産に使用され得る。例えば、所望により定常領域に連結された、軽鎖可変領域および重鎖可変領域をコードする核酸が、発現ベクターに挿入される。軽鎖および重鎖は、同じまたは異なる発現ベクターにクローニングされ得る。免疫グロブリン鎖をコードするＤＮＡセグメントは、免疫グロブリンポリペプチドの発現を確実にする発現ベクター内の制御配列に機能的に連結される。発現制御配列としては、プロモーター（例えば、天然で関連している（ｎａｔｕｒａｌｌｙ－ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ）プロモーターまたは異種プロモーター）、シグナル配列、エンハンサーエレメント、および転写終結配列が挙げられるが、これらに限定はされない。発現制御配列は、真核生物性宿主細胞（例えば、ＣＯＳ細胞またはＣＨＯ細胞）に形質転換またはトランスフェクト可能なベクター内の真核生物プロモーターシステムであり得る。ベクターを適切な宿主に組み込んだら、宿主を、当該ヌクレオチド配列の高レベル発現、並びに抗体の収集および精製に適した条件下で維持する。

【０５６４】

コードの縮重があるために、各免疫グロブリンアミノ酸配列を、様々な核酸配列がコードし得る。所望の核酸配列は、ｄｅ　ｎｏｖｏ固相ＤＮＡ合成によって、または所望のポリヌクレオチドの先に作製されたバリアントのポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）変異導入によって、作製され得る。

【０５６５】

好適な発現ベクターは、典型的には、エピソームとして、または宿主染色体ＤＮＡの不可欠の部分として、宿主生物内で複製可能なものである。一般的には、発現ベクターは、選択マーカー（例えば、アンピシリン耐性、ハイグロマイシン耐性、テトラサイクリン耐性、カナマイシン耐性、またはネオマイシン耐性）を含有することで、所望のＤＮＡ配列で形質転換された細胞の検出を可能にする。

【０５６６】

大腸菌（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ　ｃｏｌｉ）は、主題の抗体をコードするポリヌクレオチドをクローニングするために使用することができる原核生物性宿主細胞の一例である。使用に適した他の微生物宿主としては、枯草菌（Ｂａｃｉｌｌｕｓ　ｓｕｂｔｉｌｉｓ）などの桿菌、並びにサルモネラ菌種、セラチア菌種、および様々なシュードモナス菌種などの他の腸内細菌科が挙げられる。酵母などの他の微生物も、発現に有用である。サッカロマイセス属（例えば、出芽酵母Ｓ．　ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅ）およびピキア属は、好適な酵母宿主細胞の例である。

【０５６７】

微生物の他に、哺乳類細胞（例えば、インビトロ細胞培養で増殖された哺乳類細胞）も、本発明のポリペプチド（例えば、免疫グロブリンまたはその断片をコードするポリヌクレオチド）を発現し生産するために、使用され得る。好適な哺乳類宿主細胞としては、ＣＨＯ細胞株、種々のＣｏｓ細胞株、ＨｅＬａ細胞、骨髄腫細胞株、および形質転換Ｂ細胞またはハイブリドーマが挙げられる。これらの細胞のための発現ベクターは、複製開始点、プロモーター、およびエンハンサーなどの発現制御配列、並びに、リボソーム結合部位、ＲＮＡスプライス部位、ポリアデニル化部位、および転写終結配列などの必要なプロセシング情報部位を含み得る。好適な発現制御配列の例は、免疫グロブリン遺伝子由来プロモーター、ＳＶ４０由来プロモーター、アデノウイルス由来プロモーター、ウシパピローマウイルス由来プロモーター、サイトメガロウイルス由来プロモーターなどである。

【０５６８】

合成（化学的な合成または組換え法による合成）後は、全抗体、その二量体、個々の軽鎖および重鎖、または主題の抗体の他の形態（例えば、ｓｃＦｖなど）は、硫安塩析、アフィニティーカラム、カラムクロマトグラフィ、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）精製、ゲル電気泳動などを含む当該技術分野の標準的な手順に従って、精製され得る（一般的には、Ｓｃｏｐｅｓ，　Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ　（Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，　Ｎ．Ｙ．，　（１９８２）を参照）。主題の抗体は、例えば、少なくとも約８０％～８５％純度、少なくとも約８５％～９０％純度、少なくとも約９０％～９５％純度、または９８％～９９％、またはそれ以上の純度、例えば、細胞片、主題の抗体以外の高分子などの混入物を含んでいないなど、実質的に純粋であり得る。

【０５６９】

組成物

本開示の抗体および／または抗体複合体、例えばＡＤＣは、様々な方法で製剤化される可能性がある。通常、複合体がポリペプチド－薬物複合体である場合、複合体は、ポリペプチドにコンジュゲートしている薬物、治療される状態、および使用される投与経路と適合する方法で製剤化される。

【０５７０】

いくつかの実施形態では、本開示の抗体または複合体、例えばＡＤＣ、のいずれかと、薬剤的に許容できる賦形剤とを含む、医薬組成物が提供される。

【０５７１】

抗体または抗体複合体、例えばＡＤＣは、任意の好適な形態で、例えば、薬学的に許容

される塩の形態で、提供されることがあり、任意の好適な投与経路、例えば、経口投与、局所投与、または非経口投与用に製剤化されることがある。複合体が液状注射液として（静脈内投与、または組織に直接投与される実施形態などで）提供される場合、複合体は、使用準備済の剤形として、または、薬剤的に許容できる担体および賦形剤から構成される再調製可能な貯蔵安定性の粉末もしくは液体として、提供されることがある。

【０５７２】

抗体および／または複合体を製剤化する方法は、容易に利用できるものから適合させることがある。例えば、抗体および／または複合体は、抗体および／または複合体の治療有効量と、薬剤的に許容できる担体（例えば、生理食塩水）とを含む医薬組成物として、提供されることがある。医薬組成物は、所望により、他の添加物（例えば、緩衝剤、安定剤、保存剤など）を含んでもよい。いくつかの実施形態では、製剤は、哺乳動物への投与に好適なものであり、例えば、ヒトへの投与に好適なものである。

【０５７３】

例えば、本開示は、主題の抗体または抗体複合体を含む組成物を提供する。主題の抗体または抗体複合体の組成物は、主題の抗体または抗体複合体に加えて、以下のうちの１または複数を含むことがある：塩、例えば、ＮａＣｌ、$MgCl_2$、ＫＣｌ、$MgSO_4$など；緩衝剤、例えば、トリス緩衝液、Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－Ｎ’－（２－エタンスルホン酸）（ＨＥＰＥＳ）、２－（Ｎ－モルホリノ）エタンスルホン酸（ＭＥＳ）、２－（Ｎ－モルホリノ）エタンスルホン酸ナトリウム塩（ＭＥＳ）、３－（Ｎ－モルホリノ）プロパンスルホン酸（ＭＯＰＳ）、Ｎ－トリス［ヒロドキシメチル］メチル－３－アミノプロパンスルホン酸（ＴＡＰＳ）など；溶解補助剤；界面活性剤、例えば、Ｔｗｅｅｎ－２０などの非イオン性界面活性剤；プロテアーゼ阻害剤；グリセロール；など。

【０５７４】

ある実施形態では、本開示は、主題の抗体および／または抗体複合体を含む、医薬組成物を包含する組成物を提供する。通常、製剤は、主題の抗体および／または抗体複合体の有効量を含む。「有効量」とは、所望の結果（例えば、がん性細胞の数の減少）を生むのに十分な用量を意味する。いくつかの場合では、この所望の結果は、少なくとも、コントロールと比較した場合の、悪性腫瘍の症状の低減である。

【０５７５】

製剤

主題の方法において、主題の抗体および／または抗体複合体は、所望の治療効果または診断効果をもたらすことが可能な任意の好都合な手段を用いて、ホストに投与されることがある。すなわち、抗体および／または抗体複合体は、治療を目的とした投与用の種々の製剤の中に組み込まれることがある。より具体的には、主題の抗体および／または抗体複合体は、適切な、薬剤的に許容できる担体または希釈剤と組み合わせることによって、医薬組成物に製剤化されることがあり、錠剤、カプセル剤、散剤、粒剤、軟膏剤、水剤、坐剤、注射剤、吸入剤、およびエアゾール剤などの、固体状、半固体状、液状、またはガス状の調製物に製剤化される場合がある。

【０５７６】

医薬品の剤形において、主題の抗体および／または抗体複合体は、その薬学的に許容される塩の形態で投与されることがあり、あるいは、単独で、または他の薬剤活性を有する化合物を適切に付随させて、並びに組み合わせて、使用される場合もある。以下の方法および賦形剤は、単なる例示であり、限定するものでは決してない。

【０５７７】

経口用剤の場合、主題の抗体および／または抗体複合体は、単独で、または、錠剤、散剤、粒剤、もしくはカプセル剤を作製するための適切な添加剤と組み合わせて、例えば、ラクトース、マンニトール、コーンスターチ、もしくはジャガイモデンプンなどの従来の添加剤と；結晶セルロース、セルロース誘導体、アカシア、コーンスターチ、もしくはゼラチンなどの結合剤と；コーンスターチ、ジャガイモデンプン、もしくはカルボキシルメ

チルセルロースナトリウムなどの崩壊剤と；タルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤と；および、必要であれば、希釈剤、緩衝剤、湿潤剤、保存剤、および香味剤と、使用され得る。

【０５７８】

主題の抗体および／または抗体複合体は、必要であれば、溶解補助剤、等張剤（ｉｓｏｔｏｎｉｃ　ａｇｅｎｔ）、懸濁化剤、乳化剤、安定剤、および保存剤などの従来の添加剤を含む、水性溶媒中、または植物油もしくは他の類似の油、合成脂肪族酸グリセリド、高級脂肪族酸のエステル、もしくはプロピレングリコールなどの非水溶媒中に、主題の抗体および／または抗体複合体を溶解、懸濁、または乳化することで、注射用製剤に製剤化され得る。

【０５７９】

主題の抗体および／または抗体複合体を含む医薬組成物は、所望の純度を有する抗体および／または抗体複合体を、所望による、生理学的に許容される担体、賦形剤、安定剤、界面活性剤、緩衝液、および／または等張化剤と混合することで、調製される。許容される担体、賦形剤、および／または安定剤は、使用される用量および濃度でレシピエントに対して無毒であり、リン酸塩、クエン酸塩、および他の有機酸などの緩衝液；アスコルビン酸、グルタチオン、システイン、メチオニン、およびクエン酸を含む抗酸化剤；保存剤（エタノール、ベンジルアルコール、フェノール、ｍ‐クレゾール、ｐ－クロロ－ｍ‐クレゾール（ｐ－ｃｈｌｏｒ－ｍ－ｃｒｅｓｏｌ）、メチルパラベンもしくはプロピルパラベン、塩化ベンザルコニウム、もしくはこれらの組み合わせなどの）；アルギニン、グリシン、オルニチン、リジン、ヒスチジン、グルタミン酸、アスパラギン酸、イソロイシン、ロイシン、アラニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、メチオニン、セリン、プロリン、およびこれらの組み合わせなどのアミノ酸；単糖類、二糖類、および他の糖鎖；低分子（約１０残基未満）ポリペプチド；ゼラチンもしくは血清アルブミンなどのタンパク質；ＥＤＴＡなどのキレート化剤；トレハロース、スクロース、ラクトース、グルコース、マンノース、マルトース、ガラクトース、フルクトース、ソルボース、ラフィノース、グルコサミン、Ｎ－メチルグルコサミン、ガラクトサミン、およびノイラミン酸などの糖；並びに／または、Ｔｗｅｅｎ、Ｂｒｉｊ　Ｐｌｕｒｏｎｉｃｓ、Ｔｒｉｔｏｎ－Ｘ、もしくはポリエチレングリコール（ＰＥＧ）などの非イオン性界面活性剤が挙げられる。

【０５８０】

医薬組成物は、液体形態、凍結乾燥形態、または凍結乾燥形態から再調製された液体形態である場合があり、この凍結乾燥製剤は投与前に無菌液で再調製されることとなる。凍結乾燥組成物を再調製するための標準手順は、ある体積の純水（典型的には凍結乾燥時に除去された体積に等しい）を戻すというものであるが、非経口投与用の医薬組成物の製造用には、抗菌剤を含む溶液を用いてもよい。

【０５８１】

主題の医薬組成物中の例示的な抗体および／または抗体複合体の濃度は、約１ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍｌ、または約５０ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬ、または約１５０ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬの範囲であり得る。

【０５８２】

抗体および／または抗体複合体の水性製剤は、例えば、約４．０～約７．０、または約５．０～約６．０の範囲、または約５．５のｐＨのｐＨ緩衝液中で調製され得る。この範囲内のｐＨに適した緩衝液の例としては、リン酸塩緩衝液、ヒスチジン緩衝液、クエン酸塩緩衝液、コハク酸塩緩衝液、酢酸塩緩衝液、および他の有機酸緩衝液が挙げられる。緩衝液濃度は、例えば、緩衝液および所望の製剤張度に応じて、約１ｍＭ～約１００ｍＭ、または約５ｍＭ～約５０ｍＭであり得る。

【０５８３】

リオプロテクタントも、凍結乾燥プロセス中の不安定化を招く条件から、不安定な有効成分（例えば、タンパク質）を保護するために添加される場合がある。例えば、公知のリ

オプロテクタントとしては、糖（グルコースおよびスクロースを含む）；ポリオール（マンニトール、ソルビトール、およびグリセロールを含む）；並びにアミノ酸（アラニン、グリシンおよびグルタミン酸を含む）が挙げられる。リオプロテクタントは、約１０ｎＭ～５００ｎＭの量で含まれることがある。

【０５８４】

いくつかの実施形態では、主題の製剤は、主題の抗体および／または抗体複合体と、１または複数の薬剤（例えば、界面活性剤、緩衝剤、安定剤、等張化剤）と、を含み、エタノール、ベンジルアルコール、フェノール、ｍ‐クレゾール、ｐ－クロロ－ｍ‐クレゾール（ｐ－ｃｈｌｏｒ－ｍ－ｃｒｅｓｏｌ）、メチルパラベンまたはプロピルパラベン、塩化ベンザルコニウム、およびこれらの組み合わせなどの１または複数の保存剤を本質的に含まない。他の実施形態では、保存剤は、例えば、約０．００１％（ｗ／ｖ）～約２％（ｗ／ｖ）の範囲の濃度で、製剤中に含まれる。

【０５８５】

例えば、主題の製剤は、非経口投与用に適した液体製剤または凍結乾燥製剤であることがあり、約１ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬの主題の抗体複合体；約０．００１％～約１％の少なくとも１つの界面活性剤；約１ｍＭ～約１００ｍＭの緩衝剤；所望により、約１０ｍＭ～約５００ｍＭの安定剤；および約５ｍＭ～約３０５ｍＭの等張化剤を含むことがあり；約４．０～約７．０のｐＨを有する。

【０５８６】

別の例として、主題の非経口製剤は、約１ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬの主題の抗体複合体；０．０４ｗ／ｖ％のＴｗｅｅｎ２０；２０ｍＭのＬ－ヒスチジン；および２５０ｍＭのスクロースを含む液体製剤または凍結乾燥製剤であり；５．５のｐＨを有する。

【０５８７】

「単位投与形態」という用語は、本明細書で使用される場合、ヒト対象および動物対象に対する単位用量として好適な、物理的に別個のユニットを指し、それぞれのユニットは、薬剤的に許容できる希釈剤、担体、または溶媒と併せて、所望の効果を奏するのに十分な量で、所定の算出量の本開示の抗体複合体を含有する。主題の抗体複合体の明細は、使用される特定の抗体複合体と達成されるべき効果、および、ホストにおけるそれぞれの抗体複合体と関連した薬力学的作用に依存し得る。

【０５８８】

主題の抗体および／または抗体複合体は、注射用製剤として投与され得る。典型的には、注射用組成物は、溶液または懸濁液として調製されるが；注射前に液体溶媒に溶解または懸濁するのに好適な固体形態を調製する場合もある。また、調製物を乳化したり、あるいは、抗体複合体をリポソームビヒクルに封入する場合もある。

【０５８９】

ビヒクル、アジュバント、担体、または希釈剤などの薬剤的に許容できる賦形剤は、一般に容易に入手可能である。さらに、ｐＨ調整剤およびｐＨ緩衝剤、等張化剤、安定剤、湿潤剤などの薬剤的に許容できる補助剤も、一般に容易に入手可能である。

【０５９０】

いくつかの実施形態では、主題の抗体および／または抗体複合体は、徐放性製剤として製剤化される。持続放出性製剤は、当該技術分野において周知の方法を用いて調製され得る。持続放出性製剤の好適な例としては、成形品、例えばフィルムまたはマイクロカプセルの形態である、抗体複合体を含有する固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスが挙げられる。徐放性マトリックスの例としては、ポリエステル、Ｌ－グルタミン酸およびエチル－Ｌ－グルタメートのコポリマー、非分解性エチレン酢酸ビニル、ヒドロゲル、ポリ乳酸、分解可能乳酸－グリコール酸コポリマー、およびポリ－Ｄ－（－）－３－ヒドロキシ酪酸が挙げられる。持続放出性製剤に含まれる抗体の、生物活性が失われる可能性と、免疫原性が変化する可能性は、適切な添加剤を使用することで、水分含量を調節することで、および特定のポリマーマトリックス組成物を開発することで、防止され得る。

【０５９１】

物理的システムとしては、マイクロカプセル化、マクロカプセル化、および膜システムなどの、速度制御膜を有するリザーバーシステム；中空繊維、超微孔性セルロースストリアセテート、および多孔性ポリマー性基材および発泡体などの、速度制御膜を有しないリザーバーシステム；非多孔性、ポリマー性、またはエラストマー性マトリックスに物理的に溶解したシステム（例えば、非侵食性、侵食性、環境剤浸入性、および分解性）、ならびに、非多孔性、ポリマー性、またはエラストマー性マトリックスに物理的に分散した材料（例えば、非侵食性、侵食性、環境剤浸入性、および分解性）を含む、モノリシックシステム；外側のコントロール層と化学的に類似または非類似のリザーバー層を含む、積層構造；並びに、浸透圧ポンプ、またはイオン交換樹脂への吸着などの他の物理的方法が挙げられるが、これらに限定はされない。

【０５９２】

化学的システムとしては、ポリマーマトリックスの化学的浸食（例えば、不均一または均一な浸食）、または、ポリマーマトリックスの生物学的浸食（例えば、不均一または均一）が挙げられるが、これらに限定はされない。

【０５９３】

用量

好適な用量は、様々な臨床学的因子に基づいて、主治医または他の適格の医療関係者が決定することができる。医療分野では周知であるように、任意の一患者に対する用量は、患者のサイズ、体表面積、年齢、投与される特定の化合物、患者の性別、投与期間、および投与経路、全体的な健康、並びに同時に投与される他の薬剤を含む、多くの因子に依存する。主題の抗体および／または抗体複合体は、特に上記因子を考慮して、１ドーズ当たり１ｎｇ／ｋｇ体重～２０ｍｇ／ｋｇ体重、例えば、０．１ｍｇ／ｋｇ体重～１０ｍｇ／ｋｇ体重、例えば、０．５ｍｇ／ｋｇ体重～５ｍｇ／ｋｇ体重の量で投与される場合があるが；この例示的な範囲を下回る、または上回る１回量も企図される。投与計画が持続点滴である場合、用量は、１μｇ／ｋｇ体重／分～１０ｍｇ／ｋｇ体重／分の範囲内となることもある。

【０５９４】

用量レベルが、特定の抗体および／または抗体複合体、症状の重症度、並びに対象の副作用に対する感受性に応じて変わる可能性があることは、当業者には容易に理解される。所与の化合物の好ましい用量は、当業者により様々な手段で容易に決定できる。

【０５９５】

投与経路

主題の抗体および／または抗体複合体は、インビボ法およびエキソビボ法、並びに全身投与経路および局所投与経路を含む、薬物送達に好適な任意の利用可能な方法および経路を用いて、個体に投与される。

【０５９６】

従来の薬剤的に許容できる投与経路としては、鼻腔内投与経路、筋肉内投与経路、気管内投与経路、皮下投与経路、皮内投与経路、局所適用投与経路、静脈内投与経路、動脈内投与経路、直腸内投与経路、経鼻投与経路、経口投与経路、並びに他の経腸投与経路および非経口投与経路が挙げられる。投与経路は、必要であれば組み合わせてもよいし、抗体複合体および／または所望の効果に基づいて調整してもよい。主題の抗体および／または抗体複合体の組成物は、単回投与または反復投与で投与することができる。いくつかの実施形態では、主題の抗体および／または抗体複合体の組成物は、経口投与される。いくつかの実施形態では、主題の抗体および／または抗体複合体の組成物は、吸入経路を介して投与される。いくつかの実施形態では、主題の抗体および／または抗体複合体の組成物は、鼻腔内投与される。いくつかの実施形態では、主題の抗体および／または抗体複合体の組成物は、局所投与される。いくつかの実施形態では、主題の抗体および／または抗体複合体の組成物は、頭蓋内投与される。いくつかの実施形態では、主題の抗体および／または抗体複合体の組成物は、静脈内投与される。

【０５９７】

抗体および／または抗体複合体は、全身経路または局所経路を含む、従来薬の送達に好適な任意の利用可能な従来の方法および経路を用いて、ホストに投与することができる。通常、本発明が企図する投与経路としては、経腸経路、非経口経路、または吸入経路が挙げられるが、必ずしもこれらに限定されるわけではない。

【０５９８】

吸入投与以外の非経口投与経路としては、局所的経路、経皮経路、皮下経路、筋肉内経路、眼窩内経路、嚢内経路、脊髄内経路、胸骨内経路、肝内経路、および静脈内経路、例えば、消化管を介した経路以外の任意の投与経路が挙げられるが、必ずしもこれらに限定されるわけではない。非経口投与は、主題の抗体の全身または局所送達を果たすように運ばれ得る。全身送達が望ましい場合、投与は、典型的には、医薬製剤の侵襲的または全身吸収的な局所投与または粘膜投与を含む。

【０５９９】

主題の抗体および／または抗体複合体は、経腸投与によって対象に送達することもできる。経腸投与経路としては、経口送達および直腸内送達（例えば、坐剤を使用）が挙げられるが、必ずしもこれに限定されるわけではない。

【０６００】

治療とは、少なくとも、ホストを苦しめている病的状態に関連した症状の改善を意味しており、ここで、改善は、広い意味で、少なくとも、乳がん、膵臓がん、または肺がんなどの、治療中の病的状態に関連した、パラメーター、例えば症状、の大きさの減少を指すように使用されている。したがって、治療は、ホストが病的状態、または少なくとも病的状態を特徴付ける症状にもはや苦しむことがないように、病的状態、または少なくともそれと関連した症状が、完全に抑制される、例えば、発生を防止される、または停止される、例えば、終了される、状況も含む。

【０６０１】

いくつかの実施形態では、主題の抗体および／または抗体複合体は、注射、例えば、全身送達用の注射（例えば、点滴静注）または局所部位への注射によって投与される。

【０６０２】

種々のホスト（「ホスト」という用語は、本明細書では、「対象」、「個体」、および「患者」という語と同義的に用いられる）が主題の方法により治療可能である。通常、そのようなホストは、「哺乳類」または「哺乳動物」であり、これらの用語は、食肉目（例えば、イヌおよびネコ）、げっ歯目（例えば、マウス、モルモット、およびラット）、および霊長目（例えば、ヒト、チンパンジー、およびサル）を含む、哺乳綱に含まれる生物を記述するために、広く用いられる。いくつかの実施形態では、ホストはヒトである。

【０６０３】

治療法

本開示は、ネクチン－４陽性細胞、例えば、がん性ネクチン－４陽性細胞または自己反応性ネクチン－４陽性細胞、と関連した、またはそれによって引き起こされる疾患または障害を治療する方法を提供する。

【０６０４】

悪性腫瘍の治療

本開示は、固形腫瘍または血液系腫瘍を含む悪性腫瘍を治療する方法であって、通常、主題の抗体および／または抗体複合体の有効量を、単独で（例えば、単独療法で）、または、１もしくは複数の追加の治療薬と組み合わせて（例えば、併用療法で）、必要とする個体（例えば、悪性腫瘍を有する個体）に投与することを含む、方法を提供する。

【０６０５】

悪性腫瘍としては、例えば、ＨＣＣ、非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、多発性骨髄腫、慢性リンパ球性白血病、毛様細胞性白血病、前リンパ球性白血病、肛門がん、虫垂癌、胆管がん（例えば、胆管癌）、膀胱がん、脳腫瘍、乳がん、子宮頸がん、大腸がん、原発不明がん（ＣＵＰ）、食道がん、眼がん、卵管がん、消化器がん、腎がん、肝臓がん、肺がん、髄芽腫、メラノーマ、口腔がん、卵巣がん、膵臓がん、副甲状腺疾患、陰

茎がん、下垂体腫瘍、前立腺がん、直腸がん、皮膚がん、胃がん、精巣がん、咽喉がん、甲状腺がん、子宮がん、膣がん、外陰がんなどが挙げられる。

【０６０６】

いくつかの実施形態では、主題の抗体および／または抗体複合体の有効量は、単独で（例えば、単独療法で）、または、１もしくは複数の追加の治療薬と組み合わせて（例えば、併用療法で）、１回または複数回の投与で投与される場合に、抗体複合体による処置を行わない場合の個体におけるがん性細胞の数と比較して、個体におけるがん性細胞の数を、少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、少なくとも約９０％、またはそれ以上、減少させるために有効な量である。

【０６０７】

いくつかの場合では、上記がんは、卵巣がん、乳管癌、肺腺癌、および膵臓がんなどの固形腫瘍である。

【０６０８】

本開示の態様は、対象における標的部位に薬剤を送達する方法を含む。上記方法は、対象に本開示による複合体を含む医薬組成物を投与することを含み、この投与は、対象の標的部位において複合体から薬剤の治療有効量を放出するために有効なものである。

【０６０９】

いくつかの実施形態では、ＡＤＣの反復投与が施行される。ＡＤＣの投与頻度は、種々の因子のいずれか、例えば、症状の重症度、対象の状態など、に基づいて、変わる可能性がある。例えば、いくつかの実施形態では、ＡＤＣは、月１回、月２回、月３回、１週間おき、週１回（ｑｗｋ）、週２回、週３回、週４回、週５回、週６回、一日おき、毎日（ｑｄ／ｏｄ）、１日２回（ｂｄｓ／ｂｉｄ）、１日３回（ｔｄｓ／ｔｉｄ）など、投与される。

【０６１０】

併用療法

いくつかの実施形態では、主題の悪性腫瘍を治療する方法は、主題の抗体および／または抗体複合体並びに１または複数の追加の治療薬を投与することを含む。好適な追加の治療薬としては、がん化学療法剤（上記のようながん化学療法剤）が挙げられるが、これに限定はされない。

【０６１１】

いくつかの実施形態では、上記治療法は、免疫調節治療薬の治療有効量を対象に投与することを含む場合がある。この免疫調節治療薬は、免疫チェックポイント阻害剤またはインターロイキンである場合がある。この免疫チェックポイント阻害剤は、Ａ２ＡＲ、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、ＢＴＬＡ、ＣＴＬＡ－４、ＣＤ２７７、ＩＤＯ、ＫＩＲ、ＰＤ－１、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３、ＴＩＧＩＴ、またはＶＩＳＴＡを阻害するものであり得る。ＰＤ－１シグナル伝達を阻害する免疫チェックポイント阻害剤は、抗ＰＤ－１抗体である場合がある。この抗ＰＤ－１抗体は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、またはアベルマブである場合がある。ＣＴＬＡ－４を阻害する免疫チェックポイント阻害剤は、抗ＣＴＬＡ－４抗体である場合がある。この抗ＣＴＬＡ－４抗体はイピリムマブである場合がある。

【０６１２】

治療に好適な対象

種々の対象が、主題の方法による治療に好適である。好適な対象としては、悪性腫瘍を有する；悪性腫瘍があると診断された；悪性腫瘍を有していたことがあり、その悪性腫瘍の再発リスクがある；主題の抗ネクチン－４抗体複合体以外の薬剤による悪性腫瘍の治療を受けたことがあり（例えば、がん化学療法剤による治療を受けたことがあり）、その薬剤に応答したことがない；または、主題の抗ネクチン－４抗体複合体以外の薬剤による悪性腫瘍の治療を受けたことがあり（例えば、がん化学療法剤による治療を受けたことがあ

り）、その薬剤に最初は応答したが、その後応答しなくなった（例えば、再燃した）、任意の個体、例えばヒト、が挙げられる。対象は、卵巣がん、乳管癌、肺腺癌、および膵臓がんなどの固形腫瘍を有するものとすることができる。

【０６１３】

実施形態

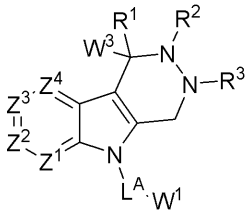
本開示のある特定の実施形態が、以下に列挙される条項では説明されている。これらの実施形態は説明のみを目的としており、範囲の限定を意図するものではない。

【０６１４】

１．　式（Ｉ）の複合体であって、

【０６１５】

【化４０】



（Ｉ）

【０６１６】

式中、

Z^1、Z^2、Z^3、およびZ^4はそれぞれ、互いに独立して、CR^4、Ｎ、および$C-L^B-W^2$から選択され；

R^1は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択され；

R^2およびR^3はそれぞれ、互いに独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択され、または、R^2およびR^3は、所望により、環状に繋がって５員もしくは６員のヘテロシクリルを形成しており；

それぞれのR^4は、互いに独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択され；

L^Aは第１リンカーであり；

L^Bは第２リンカーであり；

W^1は第１薬剤であり；

W^2は第２薬剤であり；

W^3は抗ネクチン－４抗体である、

式（Ｉ）の複合体。

【０６１７】

２．　Z^1がCR^4である、項１に記載の複合体。

【０６１８】
３．　Z^1がＮである、項１に記載の複合体。
【０６１９】
４．　Z^3がCR^4である、項１に記載の複合体。
【０６２０】
５．　Z^3が$C-L^B-W^2$である、項１に記載の複合体。
【０６２１】
６．　L^Aが以下を含み：
$-(T^1-V^1)_a-(T^2-V^2)_b-(T^3-V^3)_c-(T^4-V^4)_d-(T^5-V^5)_e-(T^6-V^6)_f-$、
式中、
ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、およびｆはそれぞれ、互いに独立して、０または１であり；
T^1、T^2、T^3、T^4、T^5、およびT^6はそれぞれ、互いに独立して、共有結合、（C_1～C_{12}）アルキル、置換（C_1～C_{12}）アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリル、$(EDA)_w$、$(PEG)_n$、$(AA)_p$、$-(CR^{13}OH)_x-$、４－アミノ－ピペリジン（４ＡＰ）、メタ－アミノ－ベンジルオキシ（ＭＡＢＯ）、メタ－アミノ－ベンジルオキシカルボニル（ＭＡＢＣ）、パラ－アミノ－ベンジルオキシ（ＰＡＢＯ）、パラ－アミノ－ベンジルオキシカルボニル（ＰＡＢＣ）、パラ－アミノベンジル（ＰＡＢ）、パラ－アミノ－ベンジルアミノ（ＰＡＢＡ）、パラ－アミノ－フェニル（ＰＡＰ）、パラ－ヒドロキシ－フェニル（ＰＨＰ）、アセタール基、ヒドラジン、ジスルフィド、およびエステルから選択され、ＥＤＡはエチレンジアミン部分であり、ＰＥＧはポリエチレングリコールであり、ＡＡはアミノ酸残基またはアミノ酸類似体であり、それぞれのｗは１～２０の整数であり、それぞれのｎは１～３０の整数であり、それぞれのｐは１～２０の整数であり、それぞれのｘは１～１２の整数であり；
V^1、V^2、V^3、V^4、V^5、およびV^6はそれぞれ、互いに独立して、共有結合、－ＣＯ－、$-NR^{15}-$、$-NR^{15}(CH_2)_q-$、$-NR^{15}(C_6H_4)-$、$-CONR^{15}-$、$-NR^{15}CO-$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、$-SO_2-$、$-SO_2NR^{15}-$、$-NR^{15}SO_2-$、および－Ｐ（Ｏ）ＯＨ－からなる群から選択され、それぞれのｑは１～６の整数であり；
それぞれのR^{13}は、互いに独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、および置換アリールから選択され；
それぞれのR^{15}は、互いに独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される、項１～５のいずれかに記載の複合体。
【０６２２】
７．　T^1、T^2、T^3、T^4、T^5、およびT^6がそれぞれ、所望により、グリコシドで置換されている、項６に記載の複合体。
【０６２３】
８．　ＭＡＢＯ、ＭＡＢＣ、ＰＡＢＯ、ＰＡＢＣ、ＰＡＢ、ＰＡＢＡ、ＰＡＰ、およびＰＨＰがそれぞれ、所望により、グリコシドで置換されている、項６に記載の複合体。
【０６２４】
９．　前記グリコシドが、グルクロニド、ガラクトシド、グルコシド、マンノシド、フコシド、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ、およびＯ－ＧａｌＮＡｃから選択される、項７～８のいずれか一項に記載の複合体。
【０６２５】
１０．　T^1が（C_1～C_{12}）アルキルであり、V^1が－ＣＯ－であり；
T^2がアミノ酸類似体であり、V^2が－ＮＨ－であり；

T^3が（ＰＥＧ）$_n$であり、V^3が－ＣＯ－であり；
T^4がＡＡであり、V^4が存在せず；
T^5がＰＡＢＣであり、V^5が存在せず；
ｆが０である；または、
T^1が（C_1～C_{12}）アルキルであり、V^1が－ＣＯＮＨ－であり；
T^2が（ＰＥＧ）$_n$であり、V^2が－ＣＯ－であり；
T^3がＡＡであり、V^3が存在せず；
T^4がＰＡＢＣであり、V^4が存在せず；
ｅおよびｆがそれぞれ０である；または、
T^1が（C_1～C_{12}）アルキルであり、V^1が－ＣＯＮＨ－であり；
T^2が置換（C_1～C_{12}）アルキルであり、V^2が－ＣＯ－であり；
T^3がＡＡであり、V^3が存在せず；
T^4がＰＡＢＣであり、V^4が存在せず；
ｅおよびｆがそれぞれ０である、
項６～９のいずれか一項に記載の複合体。

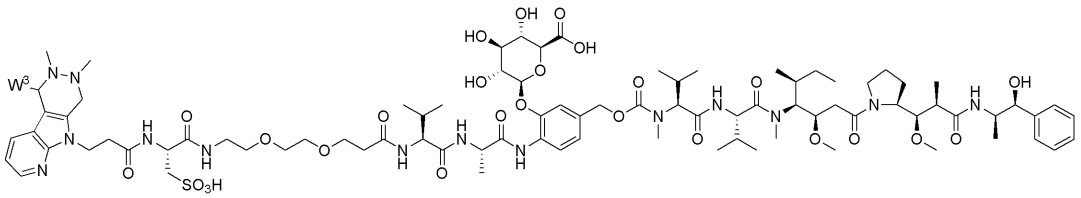
【０６２６】

１１．　L^Bが以下を含み：
－（T^7-V^7）$_g$－（T^8-V^8）$_h$－（T^9-V^9）$_i$－（$T^{10}-V^{10}$）$_j$－（$T^{11}-V^{11}$）$_k$－（$T^{12}-V^{12}$）$_l$－（$T^{13}-V^{13}$）$_m$－、
式中、
ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、１、およびｍはそれぞれ、互いに独立して、０または１であり；
T^7、T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、およびT^{13}はそれぞれ、互いに独立して、共有結合、（C_1～C_{12}）アルキル、置換（C_1～C_{12}）アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、（ＥＤＡ）$_w$、（ＰＥＧ）$_n$、（ＡＡ）$_p$、－（$CR^{13}OH$）$_x$－、４－アミノ－ピペリジン（４ＡＰ）、メタ－アミノ－ベンジルオキシ（ＭＡＢＯ）、メタ－アミノ－ベンジルオキシカルボニル（ＭＡＢＣ）、パラ－アミノ－ベンジルオキシ（ＰＡＢＯ）、パラ－アミノ－ベンジルオキシカルボニル（ＰＡＢＣ）、パラ－アミノベンジル（ＰＡＢ）、パラ－アミノ－ベンジルアミノ（ＰＡＢＡ）、パラ－アミノ－フェニル（ＰＡＰ）、パラ－ヒドロキシ－フェニル（ＰＨＰ）、アセタール基、ヒドラジン、ジスルフィド、およびエステルから選択され、ＥＤＡはエチレンジアミン部分であり、ＰＥＧはポリエチレングリコールであり、ＡＡはアミノ酸残基またはアミノ酸類似体であり、それぞれのｗは１～２０の整数であり、それぞれのｎは１～３０の整数であり、それぞれのｐは１～２０の整数であり、それぞれのｘは１～１２の整数であり；
V^7、V^8、V^9、V^{10}、V^{11}、V^{12}、およびV^{13}はそれぞれ、互いに独立して、共有結合、－ＣＯ－、$-NR^{15}-$、$-NR^{15}(CH_2)_q-$、$-NR^{15}(C_6H_4)-$、$-CONR^{15}-$、$-NR^{15}CO-$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、$-SO_2-$、$-SO_2NR^{15}-$、$-NR^{15}SO_2-$、および－Ｐ（Ｏ）ＯＨ－からなる群から選択され、それぞれのｑは１～６の整数であり；
それぞれのR^{13}は、互いに独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、および置換アリールから選択され；
それぞれのR^{15}は、互いに独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される、
項１～１０のいずれか一項に記載の複合体。

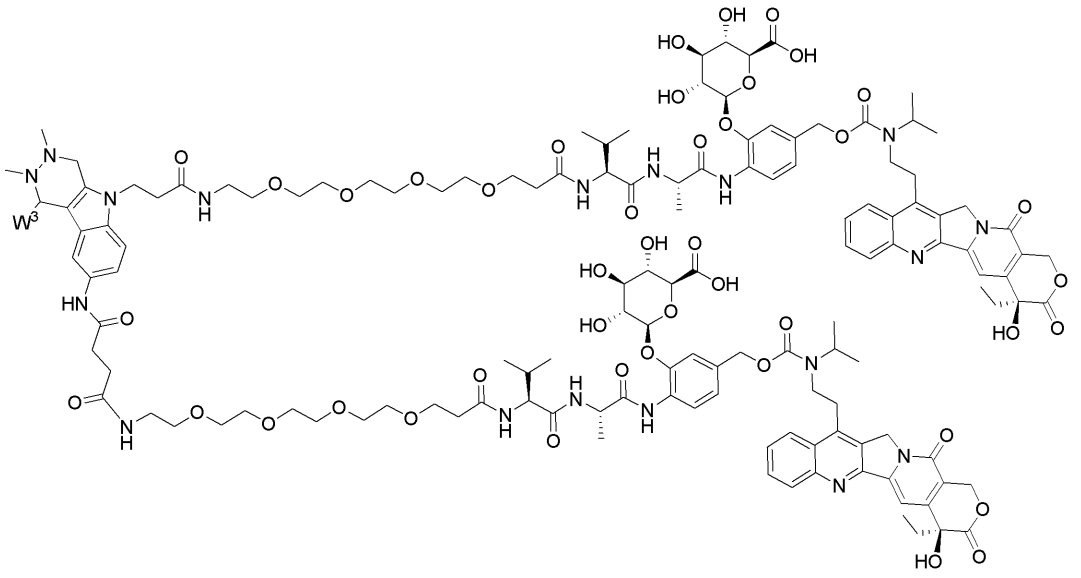
【０６２７】

１２．　T^7、T^8、T^9、T^{10}、T^{11}、T^{12}、およびT^{13}がそれぞれ、所望により、グリコシドで置換されている、項１１に記載の複合体。

【０６２８】
１３．　ＭＡＢＯ、ＭＡＢＣ、ＰＡＢＯ、ＰＡＢＣ、ＰＡＢ、ＰＡＢＡ、ＰＡＰ、およびＰＨＰがそれぞれ、所望により、グリコシドで置換されている、項１１に記載の複合体。
【０６２９】
１４．　前記グリコシドが、グルクロニド、ガラクトシド、グルコシド、マンノシド、フコシド、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ、およびＯ－ＧａｌＮＡｃから選択される、項１２～１３のいずれか一項に記載の複合体。
【０６３０】
１５．　T^7が存在せず、V^7が－ＮＨＣＯ－であり；
T^8が（C_1～C_{12}）アルキルであり、V^8が－ＣＯＮＨ－であり；
T^9が（ＰＥＧ）$_n$であり、V^9が－ＣＯ－であり；
T^{10}がＡＡであり、V^{10}が存在せず；
T^{11}がＰＡＢＣであり、V^{11}が存在せず；
ｌおよびｍがそれぞれ０である；または、
T^7が存在せず、V^7が－ＮＨＣＯ－であり；
T^8が（C_1～C_{12}）アルキルであり、V^8が－ＣＯＮＨ－であり；
T^9が置換（C_1～C_{12}）アルキルであり、V^9が－ＣＯ－であり；
T^{10}がＡＡであり、V^{10}が存在せず；
T^{11}がＰＡＢＣであり、V^{11}が存在せず；
ｌおよびｍがそれぞれ０である、
項１１～１４のいずれか一項に記載の複合体。
【０６３１】
１６．　以下から選択される、項１～１５のいずれか一項に記載の複合体：
【０６３２】
【化４１】



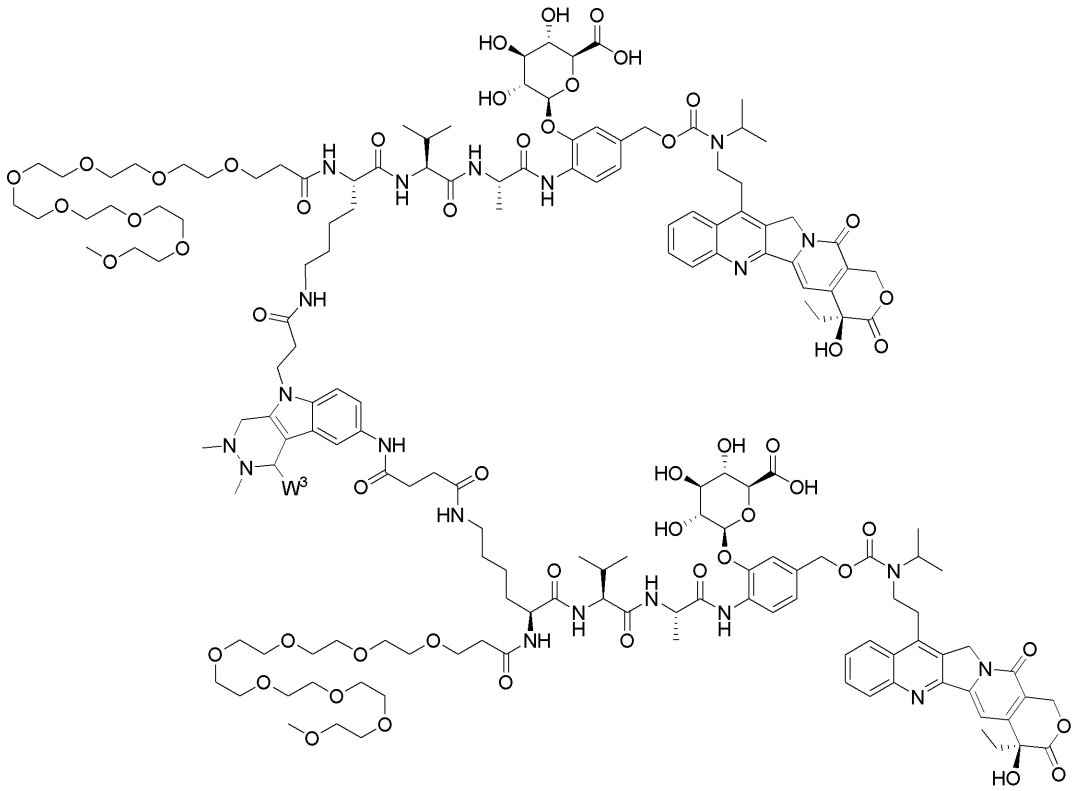
、
【０６３３】
【化４２】



、および

【０６３４】

【化４３】



。

【０６３５】

１７．　前記抗ネクチン－４抗体がＩｇＧ１抗体である、項１～１６のいずれか一項に記載の複合体。

【０６３６】

１８．　前記抗ネクチン－４抗体がＩｇＧ１　κ抗体である、項１７に記載の複合体。

【０６３７】

１９．　前記抗ネクチン－４抗体が式（ＩＩ）の配列を含み：

X^1（ｆＧｌｙ’）X^2 Z^2 X^3 Z^3（配列番号１２８）（ＩＩ）、

式中、

X^1は存在していても存在していなくてもよく、存在している場合、任意のアミノ酸とすることができ、ただし、前記配列が前記複合体のＮ末端にある場合、X^1は存在しており；

ｆＧｌｙ’は、前記第１リンカーまたは前記第２リンカーをそれぞれ介して前記第１薬剤または前記第２薬剤に連結しているアミノ酸残基であり；

X^2およびX^3はそれぞれ、互いに独立して、任意のアミノ酸であり；

Z^2はプロリン残基またはアラニン残基のいずれかであり；

Z^3は塩基性アミノ酸または脂肪族アミノ酸である、

項１～１８のいずれか一項に記載の複合体。

【０６３８】

２０．　前記配列がＬ（ｆＧｌｙ’）ＴＰＳＲ（配列番号２４６）である、項１９に記載の複合体。

【０６３９】

２１．　Z^3がＲ、Ｋ、Ｈ、Ａ、Ｇ、Ｌ、Ｖ、Ｉ、およびＰから選択され；

X^1がＬ、Ｍ、Ｓ、およびＶから選択され；

X^2およびX^3がそれぞれ、互いに独立して、Ｓ、Ｔ、Ａ、Ｖ、Ｇ、およびＣから選択される、
項１９に記載の複合体。
【０６４０】
２２．　前記配列が前記抗ネクチン－４抗体の重鎖定常領域のＣ末端に位置している、項１９～２１のいずれか一項に記載の複合体。
【０６４１】
２３．　前記重鎖定常領域が式（ＩＩ）の配列を含み：
X^1（ｆＧｌｙ’）X^2 Z^2 X^3 Z^3（配列番号１２８）（ＩＩ）
式中、
X^1は存在していても存在していなくてもよく、存在している場合、任意のアミノ酸とすることができ、ただし、前記配列が前記複合体のＮ末端にある場合、X^1は存在しており；
ｆＧｌｙ’は、前記第１リンカーまたは前記第２リンカーをそれぞれ介して前記第１薬剤または前記第２薬剤に連結しているアミノ酸残基であり、
X^2およびX^3はそれぞれ、互いに独立して、任意のアミノ酸であり；
Z^2はプロリン残基またはアラニン残基のいずれかであり；
Z^3は塩基性アミノ酸または脂肪族アミノ酸であり、
前記配列はアミノ酸配列ＳＬＳＬＳＰＧ（配列番号２４７）のＣ末端側にある、
項２２に記載の複合体。
【０６４２】
２４．　前記重鎖定常領域が配列ＳＰＧＳＬ（ｆＧｌｙ’）ＴＰＳＲＧＳ（配列番号１３０）を含む、項２３に記載の複合体。
【０６４３】
２５．　Z^3がＲ、Ｋ、Ｈ、Ａ、Ｇ、Ｌ、Ｖ、Ｉ、およびＰから選択され；
X^1がＬ、Ｍ、Ｓ、およびＶから選択され；
X^2およびX^3がそれぞれ、互いに独立して、Ｓ、Ｔ、Ａ、Ｖ、Ｇ、およびＣから選択される、
項２３に記載の複合体。
【０６４４】
２６．　前記抗ネクチン－４抗体の重鎖定常領域が、配列番号７０から選択される配列に記載のアミノ酸配列に対して、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％同一のアミノ酸配列を含み、配列ＬＣＴＰＳＲ（配列番号１０４）中のＣの代わりにｆＧｌｙ’残基を含む、項２２～２５のいずれか一項に記載の複合体。
【０６４５】
２７．　前記抗ネクチン－４抗体の重鎖定常領域が、配列番号７１、７５、７９、および８３のうちのいずれか１つに記載のアミノ酸配列に対して、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％同一のアミノ酸配列を含み、配列ＬＣＴＰＳＲ（配列番号１０４）中のＣの代わりにｆＧｌｙ’残基を含む、項１９～２１のいずれか一項に記載の複合体。
【０６４６】
２８．　前記抗ネクチン－４抗体の重鎖定常領域が、配列番号７２、７６、８０、および８４のうちのいずれか１つに記載のアミノ酸配列に対して、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％同一のアミノ酸配列を含み、配列ＬＣＴＰＳＲ（配列番号１０４）中のＣの代わりにｆＧｌｙ’残基を含む、項１９～２１のいずれか一項に記載の複合体。
【０６４７】

２９．　前記抗ネクチン－４抗体の重鎖定常領域が、配列番号７３、７７、８１、および８５のうちのいずれか１つに記載のアミノ酸配列に対して、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％同一のアミノ酸配列を含み、配列ＬＣＴＰＳＲ（配列番号１０４）中のＣの代わりにｆＧｌｙ’残基を含む、項１９～２１のいずれか一項に記載の複合体。

【０６４８】

３０．　前記抗ネクチン－４抗体の重鎖定常領域が、配列番号７４、７８、８２、および８６のうちのいずれか１つに記載のアミノ酸配列に対して、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％同一のアミノ酸配列を含み、配列ＬＣＴＰＳＲ（配列番号１０４）中のＣの代わりにｆＧｌｙ’残基を含む、項１９～２１のいずれか一項に記載の複合体。

【０６４９】

３１．　前記ｆＧｌｙ’残基が前記抗ネクチン－４抗体の軽鎖定常領域内に位置している、項１９～２１のいずれか一項に記載の複合体。

【０６５０】

３２．　前記軽鎖定常領域が式（ＩＩ）の配列を含み：

X^1（ｆＧｌｙ’）X^2 Z^2 X^3 Z^3（配列番号１２８）（ＩＩ）、

式中、

X^1は存在していても存在していなくてもよく、存在している場合、任意のアミノ酸とすることができ、ただし、前記配列が前記複合体のＮ末端にある場合、X^1は存在しており；

ｆＧｌｙ‘は前記リンカーを介して前記薬剤に連結しているアミノ酸残基であり；

X^2およびX^3はそれぞれ、互いに独立して、任意のアミノ酸であり；

Z^2はプロリン残基またはアラニン残基のいずれかであり；

Z^3は塩基性アミノ酸または脂肪族アミノ酸であり、

前記配列は、アミノ酸配列ＫＶＤＮＡＬ（配列番号１３２）のＣ末端側にあり、且つ／または、配列ＱＳＧＮＳＱ（配列番号１３３）のＮ末端側にある、

項３１に記載の複合体。

【０６５１】

３３．　前記軽鎖定常領域が配列ＫＶＤＮＡＬ（ｆＧｌｙ’）ＴＰＳＲＱＳＧＮＳＱ（配列番号１３４）を含む、項３２に記載の複合体。

【０６５２】

３４．　Z^3がＲ、Ｋ、Ｈ、Ａ、Ｇ、Ｌ、Ｖ、Ｉ、およびＰから選択され；

X^1がＬ、Ｍ、Ｓ、およびＶから選択され；

X^2およびX^3がそれぞれ、互いに独立して、Ｓ、Ｔ、Ａ、Ｖ、Ｇ、およびＣから選択される、

項３３に記載の複合体。

【０６５３】

３５．　前記ｆＧｌｙ’残基が前記抗ネクチン－４抗体の重鎖ＣＨ１領域内に位置している、項１９～２１のいずれか一項に記載の複合体。

【０６５４】

３６．　前記軽鎖定常領域が式（ＩＩ）の配列を含み：

X^1（ｆＧｌｙ’）X^2 Z^2 X^3 Z^3（配列番号１２８）（ＩＩ）

式中、

X^1は存在していても存在していなくてもよく、存在している場合、任意のアミノ酸とすることができ、ただし、前記配列が前記複合体のＮ末端にある場合、X^1は存在しており；

ｆＧｌｙ’は前記リンカーを介して前記薬剤に連結しているアミノ酸残基であり；

Ｘ^{2}およびＸ^{3}はそれぞれ、互いに独立して、任意のアミノ酸であり；
Ｚ^{2}はプロリン残基またはアラニン残基のいずれかであり；
Ｚ^{3}は塩基性アミノ酸または脂肪族アミノ酸であり、
前記配列は、アミノ酸配列ＳＷＮＳＧＡ（配列番号１３５）のＣ末端側にあり、且つ／または、アミノ酸配列ＧＶＨＴＦＰ（配列番号１３６）のＮ末端側にある、
項３５に記載の複合体。
【０６５５】
３７．　前記重鎖ＣＨ１領域が配列ＳＷＮＳＧＡＬ（ｆＧｌｙ’）ＴＰＳＲＧＶＨＴＦＰ（配列番号１３７）を含む、項３６に記載の複合体。
【０６５６】
３８．　Ｚ^{3}がＲ、Ｋ、Ｈ、Ａ、Ｇ、Ｌ、Ｖ、Ｉ、およびＰから選択され；
Ｘ^{1}がＬ、Ｍ、Ｓ、およびＶから選択され；
Ｘ^{2}およびＸ^{3}がそれぞれ、互いに独立して、Ｓ、Ｔ、Ａ、Ｖ、Ｇ、およびＣから選択される、
項２９に記載の複合体。
【０６５７】
３９．　前記ｆＧｌｙ’残基が前記抗ネクチン－４抗体の重鎖ＣＨ２領域内に位置している、項１９～２１のいずれか一項に記載の複合体。
【０６５８】
４０．　前記ｆＧｌｙ’残基が前記抗ネクチン－４抗体の重鎖ＣＨ３領域内に位置している、項１９～２１のいずれか一項に記載の複合体。
【０６５９】
４１．　前記抗ネクチン－４抗体が、ネクチン－４に対する結合において、以下を含む抗ネクチン－４抗体と競合する、項１～４０のいずれか一項に記載の複合体：
配列番号１～１７から選択される配列を有するＶＨ鎖の重鎖ＣＤＲ１～３（ＨＣＤＲ１～３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）鎖；および
配列番号１８～３１から選択される配列を有するＶＬ鎖の軽鎖ＣＤＲ１～３（ＬＣＤＲ１～３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）鎖。
【０６６０】
４２．　前記抗ネクチン－４抗体が以下を含む、項１～４０のいずれか一項に記載の複合体：
配列番号１～１７から選択される配列を有するＶＨ鎖の重鎖ＣＤＲ１～３（ＨＣＤＲ１～３）を含むＶＨ鎖；および
配列番号１８～３１から選択される配列を有するＶＬ鎖の軽鎖ＣＤＲ１～３（ＬＣＤＲ１～３）を含むＶＬ鎖。
【０６６１】
４３．　前記ネクチン－４に特異的に結合する抗体が以下を含む、項４２に記載の複合体：
配列番号１～１７から選択される配列を含むＶＨ鎖；および
配列番号１８～３１から選択される配列を含むＶＬ鎖。
【０６６２】
４４．　前記ネクチン－４に特異的に結合する抗体が以下を含む、項４２に記載の複合体：
配列番号１～６から選択される配列を有するＶＨ鎖のＨＣＤＲ１～３を含むＶＨ鎖；および
配列番号１８～２３から選択される配列を有するＶＬ鎖のＬＣＤＲ１～３を含むＶＬ鎖。
【０６６３】
４５．　前記ネクチン－４に特異的に結合する抗体が以下を含む、項４２に記載の複合体：
配列番号１～６から選択される配列を含むＶＨ鎖；および
配列番号１８～２３から選択される配列を含むＶＬ鎖。
【０６６４】

４６．前記ネクチン－４に特異的に結合する抗体が以下を含む、項４２に記載の複合体：
配列番号７～１３から選択される配列を有するＶＨ鎖のＨＣＤＲ１～３を含むＶＨ鎖；および
配列番号２４～２７から選択される配列を有するＶＬ鎖のＬＣＤＲ１～３を含むＶＬ鎖。
【０６６５】
４７．前記ネクチン－４に特異的に結合する抗体が以下を含む、項４２に記載の複合体：
配列番号７～１３から選択される配列を含むＶＨ鎖；および
配列番号２４～２７から選択される配列を含むＶＬ鎖。
【０６６６】
４８．前記ネクチン－４に特異的に結合する抗体が以下を含む、項４２に記載の複合体：
配列番号１４～１７から選択される配列を有するＶＨ鎖のＨＣＤＲ１～３を含むＶＨ鎖；および
配列番号２８～３１から選択される配列を有するＶＬ鎖のＬＣＤＲ１～３を含むＶＬ鎖。
【０６６７】
４９．前記ネクチン－４に特異的に結合する抗体が以下を含む、項４２に記載の複合体：
配列番号１４～１７から選択される配列を含むＶＨ鎖；および
配列番号２８～３１から選択される配列を含むＶＬ鎖。
【０６６８】
５０．前記ネクチン－４に特異的に結合する抗体が以下を含む、項４２に記載の複合体：
配列番号１～１７から選択される配列を有するＶＨ鎖のＨＣＤＲ１～３を含み、配列番号１～１７から選択される配列に記載のアミノ酸配列に対して８０％以上、８５％以上、９０％以上、９５％以上、９９％以上、または１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、抗ネクチン－４抗体のＶＨ鎖であって、前記抗ネクチン－４抗体のＶＨ鎖と、配列番号１～１７から選択される配列との間の任意のアミノ酸の差異が、前記ＣＤＲの外側の領域にある、抗ネクチン－４抗体のＶＨ鎖；および
配列番号１８～３１から選択される配列を有するＶＬ鎖のＬＣＤＲ１～３を含み、配列番号１８～３１から選択される配列に記載のアミノ酸配列に対して８０％以上、８５％以上、９０％以上、９５％以上、９９％以上、または１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、抗ネクチン－４抗体のＶＬ鎖であって、前記抗ネクチン－４抗体のＶＬ鎖と、配列番号１８～３１から選択される配列との間の任意のアミノ酸の差異が、前記ＣＤＲの外側の領域内にある、抗ネクチン－４抗体のＶＬ鎖。
【０６６９】
５１．前記抗ネクチン－４抗体が配列番号７０～８６のうちのいずれか１つに記載のアミノ酸配列を有する重鎖定常領域を含み、前記定常領域内の配列ＬＣＴＰＳＲに存在するＣがｆＧｌｙと置き換えられている、項４２～５０のいずれか一項に記載の複合体。
【０６７０】
５２．項１～５１のいずれか一項に記載の複合体；および
薬剤的に許容できる賦形剤、
を含む、医薬組成物。
【０６７１】
５３．項１～５１のいずれか一項に記載の複合体または項５２に記載の医薬組成物の有効量を対象に投与すること、
を含む、方法。
【０６７２】
５４．対象におけるがんを治療する方法であって、
項１～５１のいずれか一項に記載の複合体または項５２に記載の医薬組成物の治療有効量を前記対象に投与すること、を含み、
前記投与が前記対象におけるがんを治療するために有効なものである、

方法。
【０６７３】
５５．　前記がんが卵巣がん、乳管癌、肺腺癌、および膵臓がんである、項５４に記載の方法。
【０６７４】
５６．前記がんがネクチン－４を発現するがん細胞を特徴とする、項５５に記載の方法。
【０６７５】
５７．　前記複合体がネクチン－４に結合する、項５６に記載の方法。
【０６７６】
５８．　免疫調節治療薬の治療有効量を前記対象に投与することをさらに含む、項５３～５７のいずれか一項に記載の方法。
【０６７７】
５９．　前記免疫調節治療薬が免疫チェックポイント阻害剤またはインターロイキンである、項５８に記載の方法。
【０６７８】
６０．　前記免疫チェックポイント阻害剤がＡ２ＡＲ、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、ＢＴＬＡ、ＣＴＬＡ－４、ＣＤ２７７、ＩＤＯ、ＫＩＲ、ＰＤ－１、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３、ＴＩＧＩＴ、およびＶＩＳＴＡを阻害する、項５９に記載の方法。
【０６７９】
６１．　ＰＤ－１シグナル伝達を阻害する前記免疫チェックポイント阻害剤が抗ＰＤ－１抗体である、項６０に記載の方法。
【０６８０】
６２．　前記抗ＰＤ－１抗体がニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、またはアベルマブである、項６１に記載の方法。
【０６８１】
６３．　ＣＴＬＡ－４を阻害する前記免疫チェックポイント阻害剤が抗ＣＴＬＡ－４抗体である、項６０に記載の方法。
【０６８２】
６４．　前記抗ＣＴＬＡ－４抗体がイピリムマブである、項６３に記載の方法。
【０６８３】
６５．　対象における標的部位に薬剤を送達する方法であって、
　項１～５１のいずれか一項に記載の複合体または項５２に記載の医薬組成物を前記対象に投与すること、を含み、
　前記投与が、前記対象の前記標的部位において前記複合体から治療有効量の前記薬剤を放出するために有効なものである、
方法。
【０６８４】
６６．　以下を含む、抗ネクチン－４抗体：
　配列番号１～１７から選択される配列を有するＶＨ鎖の重鎖ＣＤＲ１～３（ＨＣＤＲ１～３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）鎖；および
　配列番号１８～３１から選択される配列を有するＶＬ鎖の軽鎖ＣＤＲ１～３（ＬＣＤＲ１～３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）鎖。
【０６８５】
６７．　以下を含む、項６６に記載の抗ネクチン－４抗体：
　配列番号１～１７から選択される配列を含むＶＨ鎖；および
　配列番号１８～３１から選択される配列を含むＶＬ鎖。
【０６８６】
６８．　以下を含む、項６６に記載の抗ネクチン－４抗体：
　配列番号１～６から選択される配列を有するＶＨ鎖のＨＣＤＲ１～３を含むＶＨ鎖；および

配列番号１８～２３から選択される配列を有するＶＬ鎖のＬＣＤＲ１～３を含むＶＬ鎖。
【０６８７】
６９．　以下を含む、項６６に記載の抗ネクチン－４抗体：
配列番号１～６から選択される配列を含むＶＨ鎖；および
配列番号１８～２３から選択される配列を含むＶＬ鎖。
【０６８８】
７０．　以下を含む、項６６に記載の抗ネクチン－４抗体：
配列番号７～１３から選択される配列を有するＶＨ鎖のＨＣＤＲ１～３を含むＶＨ鎖；および
配列番号２４～２７から選択される配列を有するＶＬ鎖のＬＣＤＲ１～３を含むＶＬ鎖。
【０６８９】
７１．　以下を含む、項６６に記載の抗ネクチン－４抗体：
配列番号７～１３から選択される配列を含むＶＨ鎖；および
配列番号２４～２７から選択される配列を含むＶＬ鎖。
【０６９０】
７２．　以下を含む、項６６に記載の抗ネクチン－４抗体：
配列番号１４～１７から選択される配列を有するＶＨ鎖のＨＣＤＲ１～３を含むＶＨ鎖；および
配列番号２８～３１から選択される配列を有するＶＬ鎖のＬＣＤＲ１～３を含むＶＬ鎖。
【０６９１】
７３．　以下を含む、項６６に記載の抗ネクチン－４抗体：
配列番号１４～１７から選択される配列を含むＶＨ鎖；および
配列番号２８～３１から選択される配列を含むＶＬ鎖。
【０６９２】
７４．　以下を含む、項６６に記載の抗ネクチン－４抗体：
配列番号１～１７から選択される配列を有するＶＨ鎖のＨＣＤＲ１～３を含み、配列番号１～１７から選択される配列に記載のアミノ酸配列に対して８０％以上、８５％以上、９０％以上、９５％以上、９９％以上、または１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、抗ネクチン－４抗体のＶＨ鎖であって、前記抗ネクチン－４抗体のＶＨ鎖と、配列番号１～１７から選択される配列との間の任意のアミノ酸の差異が、前記ＣＤＲの外側の領域にある、抗ネクチン－４抗体のＶＨ鎖；および
配列番号１８～３１から選択される配列を有するＶＬ鎖のＬＣＤＲ１～３を含み、配列番号１８～３１から選択される配列に記載のアミノ酸配列に対して８０％以上、８５％以上、９０％以上、９５％以上、９９％以上、または１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、抗ネクチン－４抗体のＶＬ鎖であって、前記抗ネクチン－４抗体のＶＬ鎖と、配列番号１８～３１から選択される配列との間の任意のアミノ酸の差異が、前記ＣＤＲの外側の領域内にある、抗ネクチン－４抗体のＶＬ鎖。
【０６９３】
７５．　配列番号７０～８６のうちのいずれか１つに記載のアミノ酸配列を有する重鎖定常領域を含み、前記定常領域内の配列ＬＣＴＰＳＲに存在するＣがｆＧｌｙと置き換えられている、項６６～７４のいずれか一項に記載の抗ネクチン－４抗体。
【０６９４】
７６．　項６６～７５のいずれか一項に記載の抗体；および
薬剤的に許容できる賦形剤、
を含む、医薬組成物。
【０６９５】
７７．　項６６～７５のいずれか一項に記載の抗体または項７６に記載の医薬組成物の有

効量を対象に投与すること、
を含む、方法。
【０６９６】
７８．　対象におけるがんを治療する方法であって、
　項６６～７５のいずれか一項に記載の抗体または項７６に記載の医薬組成物の治療有効量を前記対象に投与すること、を含み、
　前記投与が前記対象におけるがんを治療するために有効なものである、
方法。
【０６９７】
７９．　前記がんが卵巣がん、乳管癌、肺腺癌、および膵臓がんである、項７８に記載の方法。
【０６９８】
８０．前記がんがネクチン－４を発現するがん細胞を特徴とする、項７９に記載の方法。
【０６９９】
８１．　前記複合体がネクチン－４に結合する、項８０に記載の方法。
【０７００】
８２．　免疫調節治療薬の治療有効量を前記対象に投与することをさらに含む、項７８～８１のいずれか一項に記載の方法。
【０７０１】
８３．　前記免疫調節治療薬が免疫チェックポイント阻害剤またはインターロイキンである、項８２に記載の方法。
【０７０２】
８４．　前記免疫チェックポイント阻害剤がＡ２ＡＲ、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、ＢＴＬＡ、ＣＴＬＡ－４、ＣＤ２７７、ＩＤＯ、ＫＩＲ、ＰＤ－１、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３、ＴＩＧＩＴ、およびＶＩＳＴＡを阻害する、項８３に記載の方法。
【０７０３】
８５．　ＰＤ－１シグナル伝達を阻害する前記免疫チェックポイント阻害剤が抗ＰＤ－１抗体である、項８４に記載の方法。
【０７０４】
８６．　前記抗ＰＤ－１抗体がニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、またはアベルマブである、項８５に記載の方法。
【０７０５】
８７．　ＣＴＬＡ－４を阻害する前記免疫チェックポイント阻害剤が抗ＣＴＬＡ－４抗体である、項８４に記載の方法。
【０７０６】
８８．　前記抗ＣＴＬＡ－４抗体がイピリムマブである、項８７に記載の方法。
【実施例】
【０７０７】
　以下の実施例は、本発明の製造方法および使用方法に関する完全な開示および説明を当業者に提供するために提示されたものであり、本発明者らが発明とみなすものの範囲を限定することを意図するものではなく、また以下の実験が実施された全てまたは唯一の実験であることを表すことを意図するものでもない。用いられている数値（例えば、量、温度など）に関する正確性を確保するための努力はなされているが、いくらかの実験誤差および偏差は酌量されるべきである。特に指示しない限り、部は重量部であり、分子量は重量平均分子量であり、温度は摂氏温度であり、圧力は大気圧またはそれ付近の圧力である。標準的な略語が用いられている場合があり、例えば、ｂｐ、塩基対；ｋｂ、キロベース；ｐｌ、ピコリットル；ｓまたはｓｅｃ、第２；ｍｉｎ、分；ｈまたはｈｒ、時間；ａａ、アミノ酸；ｋｂ、キロベース；ｂｐ、塩基対；ｎｔ、ヌクレオチド；ｉ．ｍ．、筋肉内の（に）；ｉ．ｐ．、腹腔内の（に）；ｓ．ｃ．、皮下の（に）；などである。特に記載がない限り、実施例で言及される市販の試薬は製造業者の説明書に従って使用された。ＥＣ

ＡＣＣ受入番号により識別される、実施例中および明細書中の細胞の供給源は、欧州細胞カルチャーコレクション（ＥＣＡＣＣ）（ソールズベリー、英国）である。別途定義がない限り、本明細書で使用される全ての専門用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者により一般に理解されるものと同じ意味を有する。例示的な方法および材料が以下に記載されているが、本明細書に記載されているものと類似または等価である方法および材料も、本発明の実施または試験に使用できる。これらの材料、方法、および例は、説明のみを目的としており、範囲の限定を意図するものではない。

【０７０８】

一般的な合成手順

開示される化合物を合成するのに有用な一般に知られている化学合成のスキームおよび条件を提供している、多くの一般的な参考文献が利用できる（例えば、Ｓｍｉｔｈ ａｎｄ Ｍａｒｃｈ，Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ，Ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ，ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，Ｆｉｆｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，２００１；またはＶｏｇｅｌ，Ａ Ｔｅｘｔｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ Ｑｕａｌｉｔａｔｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ａｎａｌｙｓｉｓ，Ｆｏｕｒｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：Ｌｏｎｇｍａｎ，１９７８を参照されたい）。

【０７０９】

本明細書に記載されているような化合物は、ＨＰＬＣ、分取薄層クロマトグラフィー、フラッシュカラムクロマトグラフィ、およびイオン交換クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィーを含む、当該技術分野において公知の任意の精製プロトコルによって精製され得る。順相および逆相、並びにイオン性樹脂を含む、任意の好適な固定相が使用され得る。ある実施形態では、開示される化合物は、シリカゲルクロマトグラフィーおよび／またはアルミナクロマトグラフィーを介して精製される。例えば、Ｉｎｔｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｔｏ Ｍｏｄｅｒｎ Ｌｉｑｕｉｄ Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈｙ，２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，ｅｄ．Ｌ．Ｒ．Ｓｎｙｄｅｒ ａｎｄ Ｊ．Ｊ．Ｋｉｒｋｌａｎｄ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，１９７９；およびＴｈｉｎ Ｌａｙｅｒ Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈｙ，ｅｄ Ｅ．Ｓｔａｈｌ，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９６９を参照されたい。

【０７１０】

主題の化合物を調製するためのいずれかのプロセス中で、関係するいずれかの分子上の感受性基または反応性基を保護することが必要となる、および／または望ましい場合がある。これは、以下のようなスタンダードな著作物に記載されているような、従来の保護基によって達成され得る：Ｊ．Ｆ．Ｗ．ＭｃＯｍｉｅ，“Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”，Ｐｌｅｎｕｍ Ｐｒｅｓｓ，Ｌｏｎｄｏｎ ａｎｄ Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ １９７３，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，“Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ”，Ｔｈｉｒｄ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｗｉｌｅｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ １９９９，“Ｔｈｅ Ｐｅｐｔｉｄｅｓ”；Ｖｏｌｕｍｅ ３（ｅｄｉｔｏｒｓ：Ｅ．Ｇｒｏｓｓ ａｎｄ Ｊ．Ｍｅｉｅｎｈｏｆｅｒ），Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｌｏｎｄｏｎ ａｎｄ Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ １９８１，“Ｍｅｔｈｏｄｅｎ ｄｅｒ ｏｒｇａｎｉｓｃｈｅｎ Ｃｈｅｍｉｅ”，Ｈｏｕｂｅｎ－Ｗｅｙｌ，４th ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｖｏｌ．１５／ｌ，Ｇｅｏｒｇ Ｔｈｉｅｍｅ Ｖｅｒｌａｇ，Ｓｔｕｔｔｇａｒｔ １９７４，Ｈ．－Ｄ．Ｊａｋｕｂｋｅ ａｎｄ Ｈ．Ｊｅｓｃｈｅｉｔ，“Ａｍｉｎｏｓａｕｒｅｎ，Ｐｅｐｔｉｄｅ，Ｐｒｏｔｅｉｎｅ”，Ｖｅｒｌａｇ Ｃｈｅｍｉｅ，Ｗｅｉｎｈｅｉｍ，Ｄｅｅｒｆｉｅｌｄ Ｂｅａｃｈ，ａｎｄ Ｂａｓｅｌ １９８２、および／またはＪｏｃｈｅｎ Ｌｅｈｍａｎｎ，“Ｃｈｅｍｉｅ ｄｅｒ Ｋｏｈｌｅｎｈｙｄｒａｔｅ：Ｍｏｎｏｓａｃｃｈａｒｉｄｅ ａｎｄ Ｄｅｒｉｖａｔｅ”，Ｇｅｏｒｇ

Ｔｈｉｅｍｅ　Ｖｅｒｌａｇ，　Ｓｔｕｔｔｇａｒｔ　１９７４など。保護基は、後の好適な段階で、当該技術分野で知られている方法を用いて除去され得る。

【０７１１】

主題の化合物は、市販の出発物質および／または従来の合成法により調製された出発物質を用いて、様々な合成経路を介して合成され得る。本明細書で開示される化合物を合成するために使用することができる様々な合成経路例を、下記のスキームに記載する。

【０７１２】

実施例１：抗ネクチン－４モノクローナル抗体

方法および結果

抗体発見およびリードセレクションの方法

組換えヒトネクチン－４－Ｈｉｓタンパク質を用いてマウスを免疫した。上記抗原に対する反応性を試験するためのＥＬＩＳＡにより、１５００種のクローンをスクリーニングした。ポジティブヒットの確認は、ヒトネクチン－４－Ｈｉｓタンパク質、カニクイザルネクチン－４－Ｈｉｓタンパク質、およびヒトＣＤ２２－Ｈｉｓタンパク質に対する再スクリーニングにより、ヒトネクチン－４タンパク質およびカニクイザルネクチン－４タンパク質に対して強い選択的結合性を有するクローンを特定することを通じて行った。リードクローンをシークエンシングし、ヒトκ軽鎖およびＩｇＧ１定常領域を有し、２つのアルデヒドタグ挿入を保有する、組換えマウス－ヒトキメラ抗体として、一過性トランスフェクションを介して産生させた。これらの抗体をアルデヒド反応性リンカー－ペイロードにコンジュゲートした後、さらなる解析を行った。

【０７１３】

ヒト化抗体産生法

５Ｄ９クローンをヒト化用に選択した。５つの重鎖バリアント配列および５つの軽鎖バリアント配列を設計し（表２～３）、全ての可能な組み合わせでこれらの重鎖および軽鎖のそれぞれを対合させることで抗体バリアントを構築した。２つのアルデヒドタグを挿入したヒトκ軽鎖およびＩｇＧ１定常領域を、バリアント生産のための定常領域として用いた。抗体は一過性トランスフェクションにより生産し、アルデヒド反応性リンカーペイロードにコンジュゲートしてから、さらなる解析を行った。

【０７１４】

抗体発見およびリードセレクションの結果

スクリーニングされた最初の１５００種のクローンから、２７種が再スクリーニングを通過した。このうち２０種のクローン配列が回収に成功し、２つのアルデヒドタグを挿入したキメラ抗体として組換え生産された。リードクローンの力価を表６に示す。２０種のクローンの再スクリーニングによるＥＬＩＳＡ結果（ハイブリドーマ上清および組換えタンパク質として）を表６に示す。

【０７１５】

【表２３】

表６．リード抗体クローンの力価

抗体クローン	力価（ｍｇ／Ｌ）
１２Ｅ１１	２５０．３
３Ｃ１２	３０２．６
５Ｄ９	２４１．６
６Ｃ８	２７５．２
７Ｅ８	１４５．４
７Ｈ１０	２５６

【０７１６】
ＥＬＩＳＡ法
【表２４－１】

表７．ネクチンおよびＮｅｃＬ　ＥＬＩＳＡ試薬

消耗品	購入先	商品番号	商品名	用途
プレート	フィッシャー社	１２５６６１２１	９６　ＤｅｅｐＷｅｌｌ　２ｍＬプレート、ポリプロピレン（ｐｏｌｙｐｒｏｐｌｙｌｅｎｅ）、非無菌	希釈用
	VWR社	６２４０９－０２４	Ｎｕｎｃ　ＭａｘｉＳｏｒｐ　９６ウェルプレート	アッセイ実行用
抗原	ＡＣＲＯバイオシステムズ社	ＰＶ１－ｈ５２２３	ヒトネクチン－１－ｈｉｓ（Ｈ２Ｏ中４００ｕｇ／ｍｌ）	ウェルコーティング用
	ＡＣＲＯバイオシステムズ社	ＰＶ２－Ｈ５２Ｅ２	ヒトネクチン－２　ｈｉｓ（Ｈ２Ｏ中６００ｕｇ／ｍｌ）	
	ＡＣＲＯバイオシステムズ社	ＰＶ３－Ｈ５２Ｅ４	ヒトネクチン－３－Ｈｉｓ（Ｈ２Ｏ中４００ｕｌ／ｍｌ）	
	ＡＣＲＯバイオシステムズ社	ＮＥＡ－Ｈ５２Ｈ３	Ｈ２Ｏ中ヒトネクチン－４－Ｈｉｓ（Ｈ２Ｏ中ストック４００ｕｇ／ｍｌ）	
	Ｒ&Ｄシステムズ社	３６７８－Ｓ４－０５０	ヒトＮｅｃｌ－１（ＰＢＳ中１００ｕｇ／ｍｌ）	
	ＡＣＲＯバイオシステムズ社	ＣＡ１－Ｈ５２２５	ヒト　Ｎｅｃｌ－２　（Ｈ２Ｏ中１００ｕｇ／ｍｌ）	
	Ｒ&Ｄシステムズ社	４２９０－Ｓ４－０５０	ヒトＮｅｃｌ－３（ＰＢＳ中１００ｕｇ／ｍｌ）	

【０７１７】
表７続き

【表２４－２】

	R&Dシステムズ社	４１６４－Ｓ４－０５０	ヒトＮｅｃｌ－４（ＰＢＳ中２００ｕｇ／ｍｌ）	
	R&Dシステムズ社	２５３０－ＣＤ－５０	ヒトＮｅｃｌ－５（ＰＢＳ中１００ｕｇ／ｍｌ）	
抗体	ジャクソン・イムノリサーチ社	１０９－０３５－０９８	ヤギ抗ヒトＩｇＧ　Ｆｃγ特異的ＨＲＰ複合体	トータル抗体検出
TMB	サーモフィッシャー社（ピアス）	３４０２８	１－Ｓｔｅｐ　Ｕｌｔｒａ　ＴＭＢ　ＥＬＩＳＡ　Ｓｕｂｓｔｒａｔｅ	
ブロッキング用緩衝液	サーモフィッシャー社（ピアス）	３７５２８	Ｂｌｏｃｋｅｒ　Ｃａｓｅｉｎ	
Ｈ２　ＳＯ４	シグマ社	３２０５０１	硫酸（クエンチング試薬を作製するために希釈）	
ハードウェア				
プレートウォッシャー	バイオテック社		ＥＬｘ４０５	
プレートリーダー	モレキュラーデバイス社		ＳｐｅｃｔｒａＭａｘ　Ｍ５＋Ｓｏｆｔ　ＭａｘＰｒｏソフトウェア	

【０７１８】
ネクチンおよびＮｅｃＬ　ＥＬＩＳＡプロトコル
【０７１９】
１．ＰＢＳ中１ｕｇ／ｍｌの抗原１００ｕＬをＭａｘｉＳｏｒｐ９６ウェルプレート上に播いた。
【０７２０】
２．ＭａｘｉＳｏｒｐプレート。４℃で一晩インキュベートした。
【０７２１】
３．０．１％Ｔｗｅｅｎ　ＰＢＳで４回洗浄した。

【０７２２】
４．振盪しながら、２００μＬのＰＢＳ／カゼインで室温で２時間ウェルをブロッキングした。
【０７２３】
５．０．１％Ｔｗｅｅｎ　ＰＢＳで４回洗浄した。
【０７２４】
６．抗体サンプルを適切な開始濃度に希釈。
【０７２５】
７．ｍＡｂを、ディープウェルプレート内で、３ｕｇ／ｍｌ（２０ｎＭ）から開始して、ＰＢＳで１：３連続希釈した。１０～１５回混合。注意：生理的濃度を試験するための３００ｕｇ／ｍｌ（２μＭ）のｍＡｂも使用できる。
【０７２６】
８．９６ウェルプレートに１００μＬのｍＡｂ希釈液を加えた。
【０７２７】
９．振盪しながら室温で１時間インキュベートした。
【０７２８】
１０．０．１％Ｔｗｅｅｎ　ＰＢＳで６回洗浄／浸漬。
【０７２９】
１１．１００ｕＬの１：１５０００希釈ヤギ抗ヒトＨＲＰをウェルに添加した（ＰＢＳで希釈）。
【０７３０】
１２．振盪しながら室温で０．５時間インキュベートした。
【０７３１】
１３．０．１％Ｔｗｅｅｎ　ＰＢＳで４回洗浄した。
【０７３２】
１４．１００μＬのＴＭＢを添加し、トップのウェルが濃い青色になるまでプレートを発色させた。
【０７３３】
１５．１００μＬの２Ｎ　H_2SO_4を添加した。
【０７３４】
１６．プレートリーダーで吸光度読み取り。
【０７３５】
ネクチン－４結合ＥＬＩＳＡによるクローンセレクションの結果
２０種のクローンを、ヒトネクチン－４に対する結合について、ＥＬＩＳＡで試験した（図１および図２並びに表８）。これらのデータから、６種のクローンをリード結合剤として選択した：１２Ｅ１１、３Ｃ１２、５Ｄ９、６Ｃ８、７Ｅ８、および７Ｈ１０（配列は表２および表３に示されている）。
【０７３６】

【表２５－１】

表８．抗ネクチン－４モノクローナル抗体のクローンに対するＥＬＩＳＡ

	ハイブリドーマ上清を使用			組換え産生抗体を使用
	ＥＬＩＳＡ			
	ヒトネクチン－４－Ｈｉｓタグ付き	カニクイザルーネクチン－４Ｈｉｓタグ付き	ヒトＣＤ２２－Ｈｉｓタグ付き	ヒトネクチン－４Ｈｉｓタグ付き
クローン	**Ａｇ１**	**Ａｇ２**	**Ａｇ３**	ＥＣ５０（ｎＭ）
エンホルツマブ				０．０７～０．２３
ネクチン－４１１Ａ３Ｈ／１１Ａ３Ｌ	１．７０７	１．９０８	０．６３８	ノーコール（ｎｏ　ｃａｌｌ）
ネクチン－４１２Ｃ１１Ｈ／１２Ｃ１１Ｌ	３．２５１	３．２９７	０．５９９	７．４０８
ネクチン－４１２Ｅ１１Ｈ／１２Ｅ１１Ｌ	３．２１４	３．４３９	０．５８３	０．２５２
ネクチン－４１２Ｇ８Ｈ／１２Ｇ８Ｌ	２．２７７	３．３８１	０．５７５	３６．６００
ネクチン－４１３　Ｅ６Ｈ／１３　Ｅ６Ｌ	３．２１８	３．３３１	０．７２３	０．２８７
ネクチン－４１５Ｇ２Ｈ／１５Ｇ２Ｌ	３．０８７	３．４９７	０．５３２	１．３８７
ネクチン－４２Ｂ７Ｈ／２Ｂ７Ｌ	２．３２８	３．５２９	０．５５９	０．７９３

【０７３７】

表８続き

【表２５－２】

ネクチン－４３Ｃ１２Ｈ／３Ｃ１２Ｌ	３．２０４	３．４５４	０．４４８	０．２８２
ネクチン－４３Ｄ１０Ｈ／３Ｄ１０Ｌ	１．５４６	３．４５７	０．４９１	０．６３８
ネクチン－４４　Ｅ１Ｈ／４Ｅ１Ｌ	３．０４２	３．４３１	０．５１１	０．２３９
ネクチン－４５Ｄ９Ｈ／５Ｄ９Ｌ	３．０８０	３．３１６	０．５１５	０．１９２
ネクチン－４５Ｆ１Ｈ／５Ｆ１Ｌ	３．２６８	３．３５９	０．４６０	０．１０４
ネクチン－４ハイブリドーマ６Ｃ８Ｈ／６Ｃ８Ｌ	３．１６４	３．４０１	０．４５６	０．２３９
ネクチン－４６Ｄ１１Ｈ／６Ｄ１１２Ｌ	０．６０７	０．４４７	２．９６１	０．１３２
ネクチン－４７　Ｅ８Ｈ／７Ｅ８Ｌ	３．１０７	３．４４５	０．５１１	０．３６１
ネクチン－４７Ｈ１０Ｈ／７Ｈ１０Ｌ	３．２６０	３．４８８	０．５６８	０．２１０
ネクチン－４８Ｄ８Ｈ／８Ｄ８Ｌ	３．３４９	３．４６１	０．４２９	０．４６２

【０７３８】
表８続き

【表２５－３】

ネクチン－４８　Ｅ１Ｈ／８Ｅ１－９Ｄ２Ｌ	３．１７９	３．５３３	０．５１４	０．１１２
ネクチン－４９Ｄ２Ｈ／８Ｅ１－９Ｄ２Ｌ	．２６１	３．０６９	０．４５０	０．１００
ネクチン－４９Ｈ７Ｈ／９Ｈ７Ｌ	２．３２５	３．２３８	０．５３５	１．９９２

【０７３９】
　ネクチン－４結合性ＥＬＩＳＡにおけるヒト化バリアントの結果
　ヒト化５Ｄ９バリアント（配列は表２および表３に示されている）を産生させ（力価は表９に示されている）、ＥＬＩＳＡでヒトネクチン－４への結合性について試験した（図６～９）。結合親和性は試験されたバリアントごとに異なっていた（表９）。
【０７４０】

【表２６－１】

表９．５Ｄ９ヒトバリアントのＥＬＩＳＡ力価

		ＥＬＩＳＡ
		ＥＣ５０（ｎＭ）
	力価（ｍｇ／Ｌ）	ヒトネクチン－４
ネクチン－４　５Ｄ９　キメラｍＡｂ		**０．１９１**
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ１／ＶＬ１	４２６．８	０．２２５
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ１／ＶＬ２	４９３．９	０．３６８
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ１／ＶＬ３	４８５．５	０．３２１
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ１／ＶＬ４	３７９．１	０．２２８
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ１／ＶＬ５	４９２．７	０．３４６
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ２／ＶＬ１	４５０．９	０．２７９
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ２／ＶＬ２	４３６．９	１７１．７
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ２／ＶＬ３	５４４．５	１０７．６
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ２／ＶＬ４	３６８．３	０．７６５
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ２／ＶＬ５	３８４．８	１４．６６
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ３／ＶＬ１	４０２	４４６６２９
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ３／ＶＬ２	３８４．１	８．６１８
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ３／ＶＬ３	４６４．９	２３．９２
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ３／ＶＬ４	２７７	４３６０８
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ３／ＶＬ５	４３３．９	７．２２７
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ４／ＶＬ１	５６４．５	０．２１２
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ４／ＶＬ２	４００．６	０．２３６
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ４／ＶＬ３	５８９．６	０．２０４
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ４／ＶＬ４	４４４．４	０．２３２
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ４／ＶＬ５	５８１．８	０．１９５

【０７４１】

表９続き

【表２６－２】

ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ５／ＶＬ１	４７６．２	３３．４３
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ５／ＶＬ２	３５３．９	２．０６４
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ５／ＶＬ３	４５０．８	０．７０２
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ５／ＶＬ４	３９６．６	１１．５２
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ５／ＶＬ５	５６１．７	５６．０９
ＭＭＡＥ	Ｎ／Ａ	Ｎ／Ａ
*Ｎ／Ａ、該当なし		

【０７４２】
インビトロ細胞毒性アッセイ法
細胞株を、１００μＬの増殖培地中、５×１０^{4}細胞／ウェルの密度で、９６ウェルプレート（Ｃｏｓｔａｒ　３６１０）に播種した。翌日、細胞を、培地で連続希釈した被験物質２０μＬで処理した。３７℃、５％ＣＯ２で５日間インキュベートした後、プロメガ社ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ　Ｇｌｏ（登録商標）試薬を用いて、製造業者の推奨に従って、生存率を測定した。ＧＩ５０曲線を、ペイロード濃度に対し正規化して、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍで算出した。
【０７４３】
インビトロ細胞毒性アッセイの結果－リードクローン
２０種のクローンを、インビトロにおけるヒトネクチン－４を過剰発現するＨＥＫ２９３細胞に対する効力について試験した（図１０～１３、および表１０）。これらのデータから、６種のクローンをリードＡＤＣ候補として選択した：１２Ｅ１１、３Ｃ１２、５Ｄ９、６Ｃ８、７Ｅ８、および７Ｈ１０（配列は表１および表２に示される）。
【０７４４】

【表２７－１】

表１０．インビトロにおけるキメラモノクローナル抗体の効力

	ＨＥＫ細胞＋ネクチン－４
クローン	ＩＣ５０（ｎＭ）
エンホルツマブ	０．６８５
ネクチン－４　１１Ａ３Ｈ／１１Ａ３Ｌ	１２５．０００
ネクチン－４　１２Ｃ１１Ｈ／１２Ｃ１１Ｌ	７５３６．０００
ネクチン－４　１２Ｅ１１Ｈ／１２Ｅ１１Ｌ	０．９８７
ネクチン－４　１２Ｇ８Ｈ／１２Ｇ８Ｌ	２０４．４００
ネクチン－４　１３　Ｅ６Ｈ／１３　Ｅ６Ｌ	１０．３７０
ネクチン－４　１５Ｇ２Ｈ／１５Ｇ２Ｌ	５６．８８０
ネクチン－４　２Ｂ７Ｈ／２Ｂ７Ｌ	２６．１８０
ネクチン－４　３Ｃ１２Ｈ／３Ｃ１２Ｌ	０．９１９
ネクチン－４　３Ｄ１０Ｈ／３Ｄ１０Ｌ	５２１６．０００
ネクチン－４　４　Ｅ１Ｈ／４　Ｅ１Ｌ	１８．３２０
ネクチン－４　５Ｄ９Ｈ／５Ｄ９Ｌ	０．４４６
ネクチン－４　５Ｆ１Ｈ／５Ｆ１Ｌ	１．８７５
ネクチン－４　ハイブリドーマ　６Ｃ８Ｈ／６Ｃ８Ｌ	０．５７３
ネクチン－４　６Ｄ１１Ｈ／６Ｄ１１２Ｌ	３２．４３０
ネクチン－４　７　Ｅ８Ｈ／７　Ｅ８Ｌ	０．８９０
ネクチン－４　７Ｈ１０Ｈ／７Ｈ１０Ｌ	０．５４９

【０７４５】

表１０続き

【表２７－２】

ネクチン－４　８Ｄ８Ｈ／８Ｄ８Ｌ	１０．６１０
ネクチン－４　８　Ｅ１Ｈ／８　Ｅ１－９Ｄ２Ｌ	８０．２８０
ネクチン－４　９Ｄ２Ｈ／８　Ｅ１－９Ｄ２Ｌ	１６．６８０
ネクチン－４　９Ｈ７Ｈ／９Ｈ７Ｌ	３９．０３０

【０７４６】
インビトロにおける細胞毒性アッセイの結果－ヒト化バリアント
ヒト化５Ｄ９バリアント（配列は表２および表３に示されている）を産生させ（力価は表１１に示されている）、インビトロにおけるヒトネクチン－４を過剰発現するＨＥＫ２９３細胞にたいする効力について試験した（図１４、図１７、図２０、図２３、および図２６）。また、バリアントを、インビトロにおけるネクチン－４発現ヒト乳がん細胞株ＳＫ－ＢＲ－３（図１５、図１８、図２１、図２４、および図２７）およびＭＤＡ－ＭＢ－４６８（図１６、図１９、図２２、図２５、および図２８）に対する効力について試験した。インビトロにおける効力は試験されたバリアントごとに異なっていた（表１１）。
【０７４７】

【表２８－１】

表１１．試験された抗体バリアントのインビトロ効力

	殺細胞		
	ＩＣ５０（ｎＭ）		
	Ｈｅｋネクチン４	ＳＫＢＲ３	ＭＤＡ－ＭＢ４６８
ネクチン－４　５Ｄ９　キメラｍＡｂ	**０．２０７**	**８．４７**	**１．３０７**
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ１／ＶＬ１	０．２４９	１５．０４	１．４１６
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ１／ＶＬ２	３．３４６	９．８５１	１０．３３
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ１／ＶＬ３	２．９４５	９．３６１	１０．３１
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ１／ＶＬ４	０．２７７	９．０１７	５．１７２
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ１／ＶＬ５	１．４１４	１０．０６	１０．２４
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ２／ＶＬ１	３．９３３	１４．６６	２１．３５
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ２／ＶＬ２	５５．５５	１４．４４	１９．２９
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ２／ＶＬ３	３３．７２	１５．８９	２１．４２
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ２／ＶＬ４	１７．７７	１８．４９	２６．９６
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ２／ＶＬ５	１８１．８	２３４．１	２５１．９
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ３／ＶＬ１	７３．３１	４６．８９	４１．５９

【０７４８】

表１１続き

【表２８－２】

ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ３／ＶＬ２	５４．７８	１５．３	１７．６８
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ３／ＶＬ３	２７．０５	１０．５９	１５．６
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ３／ＶＬ４	４１．１１	２５．９９	４０．５１
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ３／ＶＬ５	３９．９９	１４．９４	４３．２８
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ４／ＶＬ１	０．１８２	３．８４８	１．０８２
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ４／ＶＬ２	０．２９０	４．９４７	３．１３５
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ４／ＶＬ３	０．３３３	６．４５６	３．７１３
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ４／ＶＬ４	０．１０２	９．４５３	３．３７２
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ４／ＶＬ５	０．２６９	７．２５５	３．９３２
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ５／ＶＬ１	３０．２９	１３．３１	１８．９８
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ５／ＶＬ２	４９．６３	１０．５９	１７．４６
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ５／ＶＬ３	１５．５７	９．８５５	１６．６２
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ５／ＶＬ４	２２．０９	９．５２７	１０．９７
ネクチン－４　５Ｄ９　ＶＨ５／ＶＬ５	３３．４７	１７．８２	２３．９７
ＭＭＡＥ	０．３９６	０．３２５	０．１５０

【０７４９】

ネクチンおよびＮｅｃｌタンパク質ファミリーに対する反応性に関するＥＬＩＳＡの結果

６種のリードクローンを、ネクチン－４と類似性を有するタンパク質、特に、他のネクチンおよびｎｅｃｌファミリーメンバー（ネクチン－１、ネクチン－２、ネクチン－３、ｎｅｃｌ－１、ｎｅｃｌ－２、ｎｅｃｌ－３、ｎｅｃｌ－４、およびｎｅｃｌ－５）に対する反応性について、試験した。

【０７５０】

ほとんどのクローンが低い結合性を示したが（図３）、１２Ｅ１１は例外で、大部分の

ネクチン－４関連タンパク質に対して低レベルの交差反応性を示した。そのため、１２Ｅ１１のバリアントを設計し（配列は表２および表３に示されている）、産生し、ネクチン－４関連タンパク質に対する結合性について再試験した（図４および図５）。いくつかのバリアントが、親１２Ｅ１１クローンと比較して、ネクチン－４関連タンパク質に対してより低い反応性を示した。

【０７５１】

フローサイトメトリーによるネクチン－４の種間反応性評価－方法

ヒト、カニクイザル、ラット、またはマウスのネクチン－４タンパク質を過剰発現するヒト胚腎臓（ＨＥＫ）２９３細胞を作製した。細胞を、Ｖｅｒｓｅｎｅで解離することで細胞表面タンパク質を保存し、ＰＢＳ＋２％ＦＢＳ中に１０ｅ６／ｍＬに再懸濁した。１００μｌをフローチューブに加えることで、１試験当たり10^6個の細胞を試験した。一次抗体を０．１μｇ／ｍＬに希釈し、１０μＬを加えることで、計１μｇ／試験とした。一次抗体（またはＡＤＣ）を細胞と、氷上で１時間インキュベートした。次いで、細胞を２ｍＬのＰＢＳ＋２％ＦＢＳで１回洗浄し、二次抗体を加えて検出を行った。製造業者の取扱説明書に従って希釈したジャクソン・イムノリサーチ社製のＡＦ４８８結合型抗ヒト抗体＋５０％グリセロールを、１μＬ／試験で用い－ＰＢＳ＋２％ＦＢＳで１／５倍の濃度に希釈し、１チューブ当たり５μＬを加えた。２次試薬を細胞と３０分間インキュベートした後、細胞をＰＢＳ＋２％ＦＢＳで２回洗浄し、ＦＡＣＳＤｉｖａソフトウェアを備えたＢＤ　ＦａｃｓＣａｎｔｏ装置でのフローサイトメトリーによる解析にかけた。

【０７５２】

フローサイトメトリーによるネクチン－４の種間反応性評価－結果

リードクローンを、ＨＥＫ２９３細胞の表面上に発現されたヒト、カニクイザル、ラット、またはマウスのネクチン－４タンパク質に対する結合性について、試験した。ポジティブコントロールとしてはエンホルツマブを含めて、ネガティブコントロールとしては抗ＦＩＴＣ反応性抗体を含めた。全てのリードクローンが、ヒトタンパク質およびカニクイザルタンパク質には同等のレベルで結合し、ラットタンパク質にはより低いレベルで結合した（表１２）。マウスネクチン－４タンパク質に対して確認された反応性は非常に小さいか全くなく、これらの抗体がマウスで産生されたという事実と整合性があった。

【０７５３】

【表２９】

表１２．抗体クローンの種間交差反応性

	種間交差反応性				
	Ｈｅｋ２９３過剰発現細胞に関するフローデータ				
	ヒト	カニクイザル	ラット	マウス	親
エンホルツマブ	１７１４２	１９９９０	４５４７６	３２２４	２６５
１２Ｅ１１	８６２２	１０３９５	１８９８	２３０	２３２
３Ｃ１２	８３６７	１０６１７	５０６４	３２８	１８８
５Ｄ９	１１２３５	１２５９６	２１４３	１８９	１２１
６Ｃ８	１０２１７	１１４４３	８９２５	１９４	１２１
７Ｅ８	９２０３	１０４３７	５９６６	２７９	２０２
７Ｈ１０	１２３１１	１４０９１	１２９３	１７４	１４５
抗ＦＩＴＣアイソタイプコントロール	１３２	１８９	１９６	１６３	１４４

【０７５４】

実施例２：ＭＭＡＥ構築物８の合成

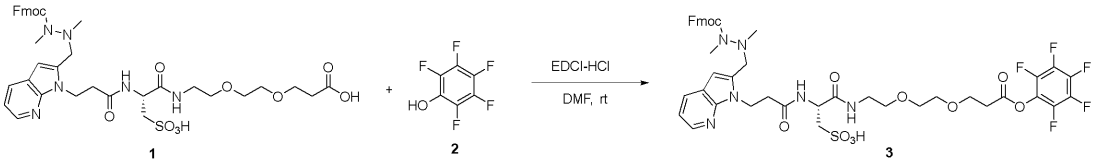
化合物１および化合物４は、上海メディシロン社から購入し、受け取った状態のまま使用した。モノメチルアウリスタチンＡ５（ＭＭＡＥ）は、ブロードファーム社から購入した。他の全ての試薬は、商業的供給源から入手し、精製なしで使用した。

【０７５５】

（Ｒ）－２－（３－（２－（（２－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－１，２－ジメチルヒドラジンイル）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）プロパンアミド）－３－オキソ－３－（（２－（２－（３－オキソ－３－（ペルフルオロフェノキシ）プロポキシ）エトキシ）エチル）アミノ）プロパン－１－スルホン酸（３）の調製

【０７５６】

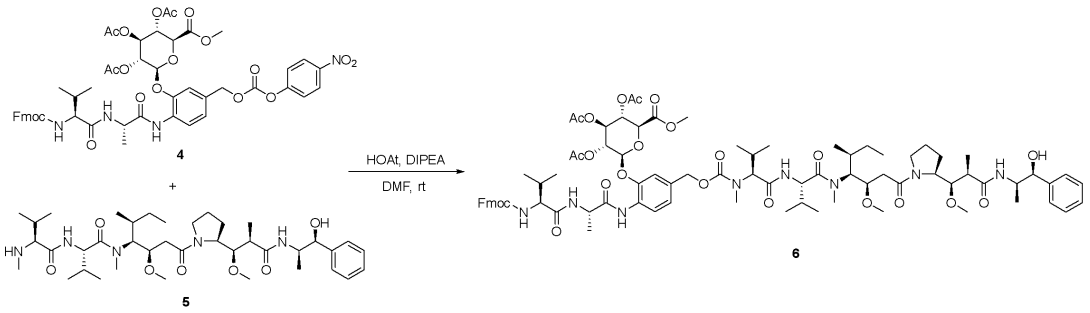
【化４４】



【０７５７】
６．５ｍＬの無水ＤＭＦ中、カルボン酸１（１．３３ｇ、１．６７ｍｍｏｌ）を、ペンタフルオロフェノール２（１．２３ｇ、６．６８ｍｍｏｌ）と合わせた。この混合物を、室温で一度に加えたＥＤＣＩ－ＨＣｌ（０．６４ｇ、３．３４ｍｍｏｌ）で処理し、ＨＰＬＣ解析で判断した場合に１が完全に消費されるまで、２０時間撹拌した。反応混合物はそのまま、逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８カラム、０～８０％アセトニトリル－水＋０．０５％ＴＦＡ）で精製した。純粋な画分を合わせ、濁るまで真空濃縮し、凍結乾燥して、ＰＦＰ－エステル生成物３（１．４０ｇ、１．４６ｍｍｏｌ、収率８７％）を黄褐色粉末として得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）： ｍ／ｚ ９６１．２ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{44}H_{45}F_5N_6O_{11}S$の計算値 ｍ／ｚ ９６１．３。

【０７５８】
（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｓ）－２－（２－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）プロパンアミド）－５－（（５Ｓ，８Ｓ，１１Ｓ，１２Ｒ）－１１－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－１２－（２－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（１Ｓ，２Ｒ）－１－ヒドロキシ－１－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）－５，８－ジイソプロピル－４，１０－ジメチル－３，６，９－トリオキソ－２，１３－ジオキサ－４，７，１０－トリアザテトラデシル）フェノキシ）－６－（メトキシカルボニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリイル トリアセテート（６）の調製

【０７５９】
【化４５】

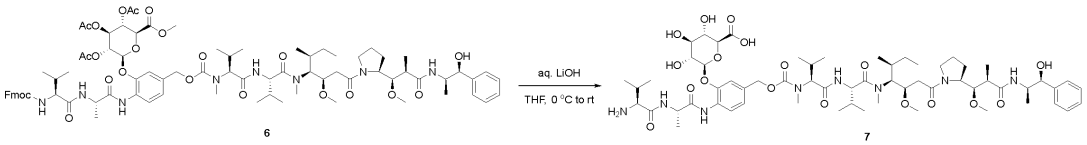


【０７６０】
２０ｍＬガラスバイアル内で、モノメチルアウリスタチンＡ５（７２０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、５ｍＬの無水ＤＭＦ、および０．３５ｍＬのＤＩＰＥＡ（２．０ｍｍｏｌ）を室温で合わせた。室温で、得られた混合物を撹拌し、固体としてのＰＮＰカーボネート４（１０１４ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）で数回に分けて処理した後、ＨＯＡｔ（１３６ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を一度に添加した。反応が完了したと判断されるまで（ＨＰＬＣ）、反応混合物を６時間撹拌した。反応混合物を３０ｍＬの水に注ぎ、得られた沈殿物をスピンで分離して収集し、５ｍＬの水で洗浄し、高真空下で短時間乾燥させることで、１．８７ｇの粗生成物６を黄色がかった固体として得て、これを精製なしで次の工程に移した。

【０７６１】
（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）プロパンアミド）－５－（（５Ｓ，８Ｓ，１１Ｓ，１２Ｒ）－１１－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－１２－（２－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（１Ｓ，２Ｒ）－１－ヒドロキシ－１－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）－５，８－ジイソプロピル－４，１０－ジメチル－３，６，９－トリオキソ－２，１３－ジオキサ－４，７，１０－トリアザテトラデシル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（７）の調製

【０７６２】

【化４６】



【０７６３】

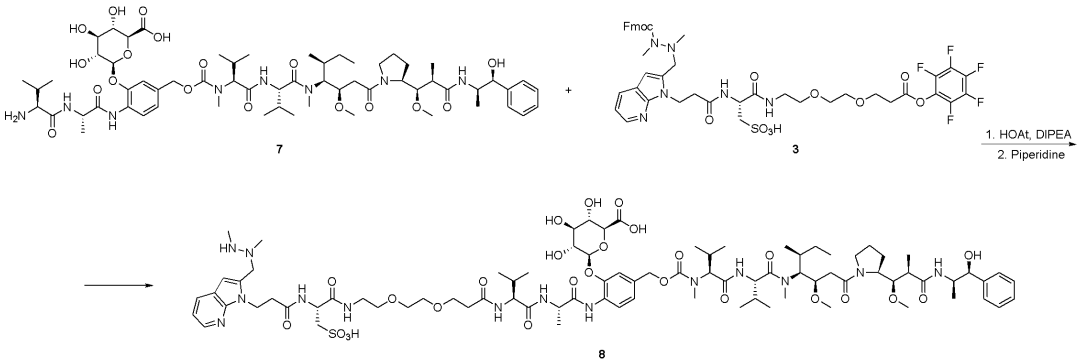
１５ｍＬのＴＨＦ中の未精製化合物６（１．８７ｇ）の溶液を、氷浴中で０℃に冷却し、１Ｍ水酸化リチウム水溶液（３ｍＬ）でゆっくりと処理した。反応混合物を０℃で３時間撹拌した後、周囲温度まで温め、３ｍＬの１Ｍ水酸化リチウム水溶液で処理し、３ｍＬのメタノールで希釈した。得られた混合物を、加水分解が完了するまで（ＨＰＬＣ）室温で３時間撹拌し、１ＭＨＣｌ水溶液をｐＨ７になるまで添加して反応を止めた。次いで、反応混合物を減圧濃縮し、１０ｍＬのＭＴＢＥで洗浄した。水層を、逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８カラム、０～４０％アセトニトリル－水＋０．０５％ＴＦＡ）で精製した。純粋生成物画分を合わせ、減圧濃縮し、凍結乾燥して、化合物７を白色粉末として得た（７３５ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ、２工程を通しての収率６０％）。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１２２９．７　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{61}H_{96}N_8O_{18}$の計算値　ｍ／ｚ　１２２９．７。

【０７６４】

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（５－（（５Ｓ，８Ｓ，１１Ｓ，１２Ｒ）－１１－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－１２－（２－（（Ｓ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－３－（（（１Ｓ，２Ｒ）－１－ヒドロキシ－１－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－１－メトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）－５，８－ジイソプロピル－４，１０－ジメチル－３，６，９－トリオキソ－２，１３－ジオキサ－４，７，１０－トリアザテトラデシル）－２－（（２Ｓ，５Ｓ，１８Ｒ）－２２－（２－（（１，２－ジメチルヒドラジンイル）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－５－イソプロピル－２－メチル－４，７，１７，２０－テトラオキソ－１８－（スルホメチル）－１０，１３－ジオキサ－３，６，１６，１９－テトラアザドコサンアミド）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（８）の調製

【０７６５】

【化４７】



【０７６６】

３ｍＬの無水ＤＭＡ中の化合物７（７３５ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．２１ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ）と、２ｍＬのＤＭＡ中のＰＦＰ－エステル３（５７５ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）　溶液とを室温で添加し、続いてＨＯＡｔ（８４ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、カップリングが完了したと判断されるまで（ＨＰＬＣ分析）３０分間撹拌した後、そのまま１．２ｍＬのピペリジンで室温で処理した。１５分後、反応混合物を逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８カラム、０～４０

％勾配のアセトニトリル－水）で精製した。純粋画分を合わせ、室温で減圧濃縮し、凍結乾燥して、化合物８（８０８ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ、収率７５％）を白色の飛散性粉末として得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１７８３．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{84}H_{130}N_{14}O_{26}S$の計算値　ｍ／ｚ　１７８３．９。

【０７６７】

実施例３：ベロテカン構築物２０および２５の合成

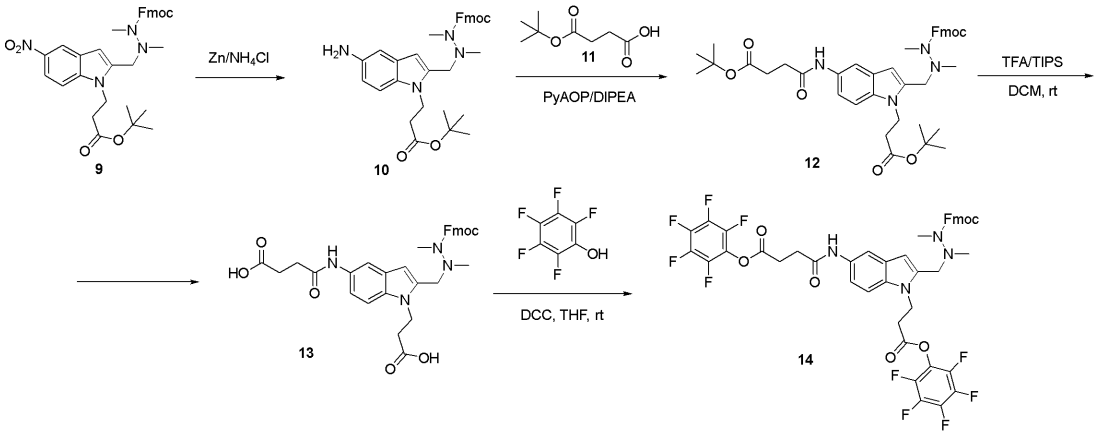
合成中間体４および９は上海メディシロン社から購入し、受け取った状態のまま使用した。ベロテカン１５はアスタテック社から購入した。他の全ての試薬は、商業的供給源から入手し、精製なしで使用した。

【０７６８】

スキーム１．中間体１４の合成

【０７６９】

【化４８】



【０７７０】

（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル　２－（（５－アミノ－１－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロピル）－１Ｈ－インドール－２－イル）メチル）－１，２－ジメチルヒドラジン－１－カルボン酸エステル（１０）の調製

【０７７１】

ニトロ化合物９（１１６ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を１ｍＬのＴＨＦに溶解し、０．５ｍＬの水および１ｍＬのメタノール中の塩化アンモニウム（８５ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）の溶液と合わせた。得られた混合物を室温で激しく撹拌し、亜鉛粉末（１０４ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）で５分間かけて少量ずつ処理した。反応混合物を２時間撹拌し、固体を濾去し、濾液を２０ｍＬの飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、酢酸エチル（２×２５ｍＬ）で抽出した。有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空下で除去して、粗生成物１０を得て、これを精製なしで次の工程に移した。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５５５．３　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{33}H_{38}N_{4}O_{4}$の計算値　ｍ／ｚ　５５５．３。

【０７７２】

（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル　２－（（１－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロピル）－５－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－４－オキソブタンアミド）－１Ｈ－インドール－２－イル）メチル）－１，２－ジメチルヒドラジン－１－カルボン酸エステル（１２）の調製

【０７７３】

未精製化合物１０（約０．２０ｍｍｏｌ）を、２ｍＬのＤＭＦ中で、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－４－オキソブタン酸１１（４０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）と合わせた。この混合物に、ＤＩＰＥＡ（０．１２ｍＬ、０．６ｍｍｏｌ）、続いてＰｙＡＯＰ（１１０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を、室温で一度に添加した。３０分後、飽和塩化アンモニウム水溶液中に注ぎ入れることで反応を止め、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナ

トリウムで乾燥させた。溶媒真空下で除去して、１２０ｍｇ（０．１７ｍｍｏｌ、２工程にわたる収率８５％）の生成物１２を暗色の油として得て、これを追加の精製なしでさらに使用した。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　７３３．４　［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$、$C_{41}H_{50}N_4O_7$の計算値　ｍ／ｚ　７３３．４。

【０７７４】

４－（（２－（（２－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－１，２－ジメチルヒドラジニル）メチル）－１－（２－カルボキシエチル）－１Ｈ－インドール－５－イル）アミノ）－４－オキソブタン酸（１３）の調製

【０７７５】

ビス－ｔｅｒｔ－ブチルエステル化合物１２（１２０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を、２ｍＬの無水ＤＣＭ、２ｍＬのＴＦＡ、および０．５ｍＬのトリイソプロピルシラン（ｔｒｉｓｏｐｒｏｐｙｌｓｉｌａｎｅ）の混合物に溶解した。得られた混合物を室温で４時間静置した。溶媒を真空下で除去し、残渣を逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８カラム、０～７０％ｖ／ｖ勾配のCH_3CN／H_2O＋０．０５％ＴＦＡ）で精製して、５３ｍｇ（０．０９ｍｍｏｌ、収率５３％）の二酸生成物１３を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５９９．３　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{33}H_{34}N_4O_7$の計算値　ｍ／ｚ　５９９．２。

【０７７６】

（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル　１，２－ジメチル－２－（（１－（３－オキソ－３－（ペルフルオロフェノキシ）プロピル）－５－（４－オキソ－４－（ペルフルオロフェノキシ）ブタンアミド）－１Ｈ－インドール－２－イル）メチル）ヒドラジン－１－カルボン酸エステル（１４）の調製

【０７７７】

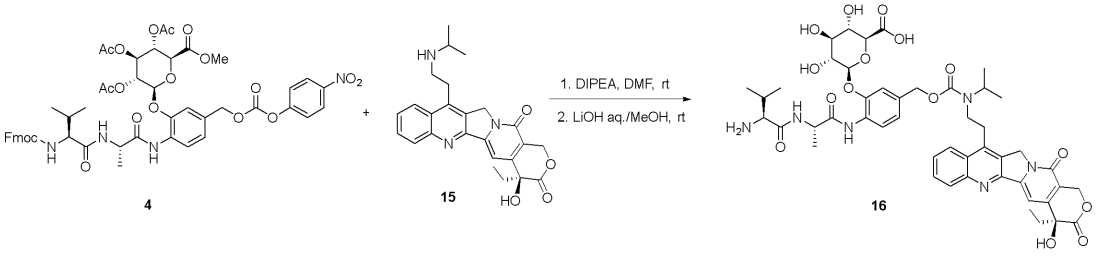
２ｍＬの無水ＴＨＦ中の二酸１３（５０ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）およびペンタフルオロフェノール（４６ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＣＣ（５１ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を一度に室温で添加した。得られた混合物を１６時間撹拌し、固体を濾去し、濾液を濃縮し、逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８カラム、０～１００％ｖ／ｖ勾配のCH_3CN／H_2O＋０．０５％ＴＦＡ）で精製した。生成物を含有する画分を約２０ｍＬに濃縮し、５０ｍＬの１０％クエン酸水溶液中に注ぎ入れ、酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を真空下で除去して、６７ｍｇ（０．０７２ｍｍｏｌ、収率８６％）のビス－ＰＦＰエステル生成物１４を暗色の粘稠性油として得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　９５３．１　［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$、$C_{45}H_{32}F_{10}N_4O_7$の計算値　ｍ／ｚ　９５３．２。

【０７７８】

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）プロパンアミド）－５－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（１６）の調製

【０７７９】

【化４９】



【０７８０】

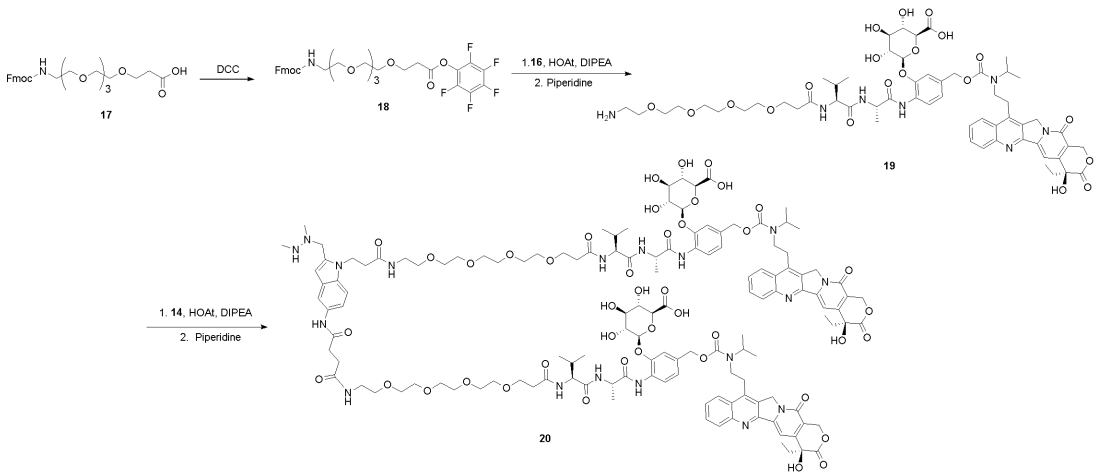
２ｍＬのＤＭＦ中のベロテカン１５（ＨＣｌ塩、２０ｍｇ、４３μｍｏｌ）の溶液に、１５ｕＬのＤＩＰＥＡ（８６μｍｏｌ）および６ｍｇのＨＯＡｔ（４３μｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温でＰＮＰカーボネート４（４３ｍｇ、４３μｍｏｌ）で処理し、１時間撹拌した後、ＤＭＦを真空下で除去した。残渣を１ｍＬのＭｅＯＨに溶解し、１ｍＬの１Ｍ　ＬｉＯＨ水溶液で処理した。１０分後、１ｍＬの１Ｍ　ＨＣｌ水溶液をこの混合物に添加し、次いで１ｍＬの０．５Ｍ　酢酸緩衝溶液（ｐＨ４．７）を添加した。得られた混合物を室温で３０分間撹拌し、そのまま、逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、０～５０％ｖ／ｖ勾配のＣＨ$_3$ＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ＋０．０５％ＴＦＡ）で精製した。溶媒を真空下で除去し、１７ｍｇ（１８μｍｏｌ、収率４３％）の化合物１６をガラス状の黄色固体として得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　９４５．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｃ$_{47}$Ｈ$_{56}$Ｎ$_6$Ｏ$_{15}$の計算値　ｍ／ｚ　９４５．４。

【０７８１】

スキーム２．　分岐状ベロテカン構築物２０の合成

【０７８２】

【化５０】



【０７８３】

ペルフルオロフェニル　１－（９Ｈ－フルオレン－９－イル）－３－オキソ－２，７，１０，１３，１６－ペンタオキサ－４－アザノナデカン－１９－酸エステル（１８）の調製

【０７８４】

オーブン乾燥したシンチレーションバイアル内で、１－（９Ｈ－フルオレン－９－イル）－３－オキソ－２，７，１０，１３，１６－ペンタオキサ－４－アザノナデカン－１９－酸（１７、４８７ｍｇ、１ｍｍｏｌ）とペンタフルオロフェノール（３６８ｍｇ、２ｍｍｏｌ）とを、５ｍＬの無水ＴＨＦ中で合わせた。得られた混合物をＤＣＣ（２４７ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）で一度に室温で処理し、反応混合物を一晩撹拌した。沈殿した固体を濾去し、溶媒を真空下で除去し、残渣を逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８カラム、１０～１００％ｖ／ｖ勾配のＣＨ$_3$ＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ＋０．０５％ＴＦＡ）で精製して、６７０ｍｇのＰＦＰエステル１８（５７０ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ、収率８７％）を無色の油として得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６５４．２　［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｃ$_{32}$Ｈ$_{32}$Ｆ$_5$ＮＯ$_8$の計算値　ｍ／ｚ　６５４．２。

【０７８５】

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（１７Ｓ，２０Ｓ）－１－アミノ－１７－イソプロピル－２０－メチル－１５，１８－ジオキソ－３，６，９，１２－テトラオキサ－１６，１９－ジアザヘニコサン－２１－アミド）－５－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル

）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（１９）の調製

【０７８６】

化合物１６（２６２ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を４ｍＬのＤＭＦに溶解した。この溶液に、ＤＩＰＥＡ（１０５μＬ、０．６６ｍｍｏｌ）およびＰＦＰエステル１８（１８１ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を、０．５ｍＬのＤＭＦ中の溶液として室温で添加し、その後ＨＯＡｔ（３８ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で１時間静置した後、そのまま４ｍＬのトリエチルアミンで処理した。反応混合物を、ＨＰＬＣ分析で判断した場合にＦｍｏｃ脱保護が完了するまで、５時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８カラム、０～５０％ｖ／ｖ勾配のCH_3CN／H_2O＋０．０５％ＴＦＡ）で精製して、１８５ｍｇ（０．１６ｍｍｏｌ、収率７３％）の化合物１９を黄色固体として得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１１９２．５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$、$C_{58}H_{77}N_7O_2$の計算値　ｍ／ｚ　１１９２．５。

【０７８７】

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｓ）－２５－（５－（（２Ｓ，５Ｓ）－１－（（２－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｓ）－６－カルボキシ－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－４－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェニル）アミノ）－５－イソプロピル－２－メチル－１，４，７，２３－テトラオキソ－１０，１３，１６，１９－テトラオキサ－３，６，２２－トリアザヘキサコサン－２６－アミド）－２－（（１，２－ジメチルヒドラジニル）メチル）－１Ｈ－インドール－１－イル）－５－イソプロピル－２－メチル－４，７，２３－トリオキソ－１０，１３，１６，１９－テトラオキサ－３，６，２２－トリアザペンタコサンアミド）－５－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（２０）の調製

【０７８８】

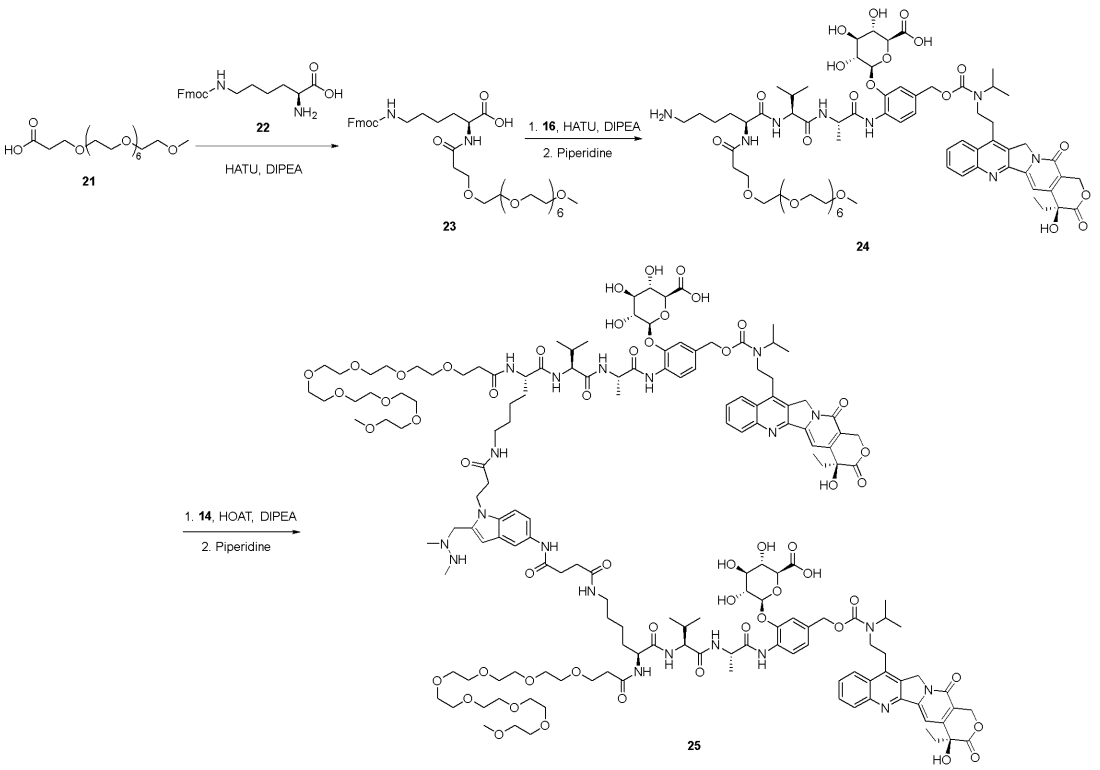
化合物１９（２３ｍｇ、１９μｍｏｌ）を２ｍＬの無水ＤＭＡに溶解した。この溶液に、ＤＩＰＥＡ（１０μＬ、５７μｍｏｌ）およびビス－ＰＦＰエステル１４（８ｍｇ、８．６μｍｏｌ）を、固体として、一度に室温で添加し、次いで、ＨＯＡｔ（２．６ｍｇ、１９μｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、室温で１時間静置した後、そのまま１７μＬのピペリジン（１７２μｍｏｌ）で処理した。２０分後、反応混合物を、逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、０～５０％ｖ／ｖ勾配のCH_3CN／H_2O＋０．０５％ＴＦＡ）で精製した。純粋画分を凍結乾燥して、５．８ｍｇ（２．１μｍｏｌ、収率２４％）の化合物２０を黄色粉末として得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１３６３．１　［Ｍ＋２Ｈ］$^{++}$、$C_{134}H_{174}N_{18}O_{43}$計算値　ｍ／ｚ　１３６２．６。

【０７８９】

スキーム３．　分岐状ベロテカン構築物２５の合成

【０７９０】

【化５１】



【０７９１】

Ｎ^{6}－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－Ｎ^{2}－（３－（２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ）プロパノイル）－Ｌ－リジン（２３）の調製

【０７９２】

２ｍＬの無水ＤＭＦ中のｍＰＥＧ８－酸２１（１００ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．１３ｍＬ、０．７２ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（９３ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を１時間撹拌した後、Ｌｙｓ（Ｆｍｏｃ）－ＯＨ２２（８９ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）をこの混合物に添加し、撹拌を１時間継続した。反応混合物をそのまま逆相クロマトグラフィーＨＰＬＣ（Ｃ１８、０～７０％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－Ｈ$_{2}$Ｏ＋０．０５％ＴＦＡ）で精製して、１２０ｍｇの化合物２３（０．１６ｍｍｏｌ、収率６７％）を無色の油として得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　７６３．４　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｃ$_{39}$Ｈ$_{58}$Ｎ$_{2}$Ｏ$_{13}$の計算値　ｍ／ｚ　７６３．４。

【０７９３】

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２８Ｓ，３１Ｓ，３４Ｓ）－２８－（４－アミノブチル）－３１－イソプロピル－３４－メチル－２６，２９，３２－トリオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２７，３０，３３－トリアザペンタトリアコンタン－３５－アミド）－５－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（２４）の調製

【０７９４】

３ｍＬの無水ＤＭＦ中のカルボン酸２３（４５ｍｇ、５９μｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（２１μＬ、１２０μｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（２２ｍｇ、５９μｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を２０分間撹拌し、１ｍＬのＤＭＦ中でアミン１６（５５ｍｇ、５８μｍｏｌ）と合わせた。反応混合物を３０分間撹拌した後、ピペリジン（１１５μＬ、１．２ｍｍｏｌ）をこの混合物に室温で添加した。２０分後、反応混合物をそのまま、逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０～５０％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－Ｈ$_{2}$Ｏ＋０．０５％ＴＦＡ

）で精製した。純粋画分を凍結乾燥して、３４ｍｇ（２３μｍｏｌ、収率４０％）の化合物２４を黄色粉末として得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１４６７．７　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$C_{71}H_{102}N_8O_{25}$の計算値　ｍ／ｚ　１４６７．７。

【０７９５】

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２８Ｓ，３１Ｓ，３４Ｓ）－２８－（４－（３－（５－（（Ｓ）－２８－（（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－（（２－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｓ）－６－カルボキシ－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－４－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェニル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）カルバモイル）－２６，３４－ジオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２７，３３－ジアザヘプタトリアコンタン－３７－アミド）－２－（（１，２－ジメチルヒドラジンイル）メチル）－１Ｈ－インドール－１－イル）プロパンアミド）ブチル）－３１－イソプロピル－３４－メチル－２６，２９，３２－トリオキソ－２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３－オクタオキサ－２７，３０，３３－トリアザペンタトリアコンタン－３５－アミド）－５－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（２５）の調製

【０７９６】

２ｍＬのＤＭＡ中の化合物２４（３４ｍｇ、２３μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（８μＬ、４６μｍｏｌ）の混合物に、ビス－ＰＦＰエステル１４（９．４ｍｇ、１０．５μｍｏｌ）、次いでＨＯＡｔ（３ｍｇ、２３μｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で３０分間静置した後、ピペリジン（２１μＬ、０．２１ｍｍｏｌ）をこの混合物に室温で添加した。２０分後、反応混合物をそのまま、逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０～５０％ｖ／ｖのＭｅＣＮ－H_2O＋０．０５％ＴＦＡ）で精製した。純粋画分を合わせ、凍結乾燥して、化合物２５を黄色固体として得た（２３ｍｇ、７μｍｏｌ、収率６７％）。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１６３８．３　［Ｍ＋Ｈ］$^{2+}$、$C_{160}H_{224}N_{20}O_{53}$の計算値　ｍ／ｚ　１６３８．８。

【０７９７】

実施例４

バイオコンジュゲーション、精製、およびＨＰＬＣ分析

１つのアルデヒドタグを有する抗体（１５ｍｇ／ｍＬ）を、それぞれ１．１ｍＭのリンカー－ペイロードにコンジュゲートした。０．８５～２．５％ＤＭＡを含有する２０ｍＭクエン酸ナトリウム、５０ｍＭ　ＮａＣｌ（ｐＨ５．５）（２０／５０緩衝液）中、３７℃で７２時間、反応を進めた。コンジュゲーション後、３０ｋＤ　ＭＷＣＯ　０．５ｍＬ　Ａｍｉｃｏｎスピンコンセントレーターを用いて遊離状態の薬剤を除去した。サンプルをこのスピンコンセントレーターに加えて、１５，０００ｘｇで７分間遠心した後、４５０μＬの２０ｍＭクエン酸ナトリウム、５０ｍＭ　ＮａＣｌ（ｐＨ５．５）で希釈し、再度遠心した。この工程を１０回繰り返した。最終産物のＤＡＲを求めるため、ＡＤＣを、ＨＩＣカラム（東ソー、＃１４９４７）またはＰＬＲＰ－ＲＰ（アジレント社、ＰＬ１９１２－１８０２　１０００Ａ、８ｕｍ、５０×２．１ｍｍ）カラムを用いたクロマトグラフィー分析で調べた。ＨＩＣ分析は、移動相Ａ：１．５Ｍ硫酸アンモニウム、２５ｍＭリン酸ナトリウム（ｐＨ７．０）、および、移動相Ｂ：２５％イソプロパノール、１８．７５ｍＭリン酸ナトリウム（ｐＨ７．０）を用いた。ＰＬＲＰ分析は、移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸の水溶液、および、移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸のアセトニトリル溶液を用いた。ＰＬＲＰ分析の前に、サンプルを、５０ｍＭ　ＤＴＴ、４Ｍグアニジ

ンＨＣｌ（最終濃度）を添加することで変性し、３７℃で３０分間加熱した。凝集を測定するために、移動相が３００ｍＭ　ＮａＣｌ、２５ｍＭ　リン酸ナトリウム（ｐＨ６．８）＋５％イソプロパノールである分子ふるいクロマトグラフィー分析（ＳＥＣ；東ソー、＃０８５４１）を用いて、サンプルを分析した。

【０７９８】

図３４．化合物８にコンジュゲートした二重タグ付きネクチン－４　ＶＨ４／ＶＬ１抗体は、ＰＬＲＰにより測定された場合、ＤＡＲ３．７４となる。

【０７９９】

図３５．化合物８にコンジュゲートした二重タグ付きネクチン－４　ＶＨ４／ＶＬ１抗体は、ＳＥＣにより測定された場合、９８．５％単量体である。

【０８００】

図３６．化合物８にコンジュゲートした二重タグ付きネクチン－４　ＶＨ４／ＶＬ５抗体は、ＰＬＲＰにより測定された場合、ＤＡＲ３．７３となる。

【０８０１】

図３７．化合物８にコンジュゲートした二重タグ付きネクチン－４　ＶＨ４／ＶＬ５抗体は、ＳＥＣにより測定された場合、９８．０％単量体である。

【０８０２】

図３８．化合物２５にコンジュゲートした二重タグ付きネクチン－４　ＶＨ４／ＶＬ１抗体は、ＰＬＲＰにより測定された場合、ＤＡＲ６．８９となる。

【０８０３】

図３９．化合物２５にコンジュゲートした二重タグ付きネクチン－４　ＶＨ４／ＶＬ１抗体は、ＳＥＣにより測定された場合、９８．７％単量体である。

【０８０４】

図４０．化合物２５にコンジュゲートした二重タグ付きネクチン－４　ＶＨ４／ＶＬ５抗体は、ＰＬＲＰにより測定された場合、ＤＡＲ６．８６となる。

【０８０５】

図４１．化合物２５にコンジュゲートした二重タグ付きネクチン－４　ＶＨ４／ＶＬ５抗体は、ＳＥＣにより測定された場合、９６．６％単量体である。

【０８０６】

図４２．化合物２５にコンジュゲートした単一タグ付きネクチン－４　ＶＨ４／ＶＬ１抗体は、ＰＬＲＰにより測定された場合、ＤＡＲ３．１６となる。

【０８０７】

図４３．化合物２５にコンジュゲートした単一タグ付きネクチン－４　ＶＨ４／ＶＬ１抗体は、ＳＥＣにより測定された場合、９７．２％単量体である。

【０８０８】

図４４．化合物２５にコンジュゲートした単一タグ付きネクチン－４　ＶＨ４／ＶＬ５抗体は、ＰＬＲＰにより測定された場合、ＤＡＲ３．２５となる。

【０８０９】

図４５．化合物２５にコンジュゲートした単一タグ付きネクチン－４　ＶＨ４／ＶＬ５抗体は、ＰＬＲＰにより測定された場合、ＤＡＲ３．２５となる。

【０８１０】

実施例５：ゼノグラフト研究

ＮＣＩ－Ｈ１７８１ゼノグラフト法：

雌ＢＡＬＢ／ｃヌードマウス（５匹／群）に、ＰＢＳ中の2×10^{7}個のＮＣＩ－Ｈ１７８１細胞を皮下接種した。腫瘍が平均２２２mm^{3}に達したら（１日目）、処置を開始した。溶媒単独、または、ＤＡＲ６．８を有する、ＲＥＤ－６７４にコンジュゲートした、２つのアルデヒドタグを挿入したエンホルツマブ抗体を、動物に静脈内投与した。ＡＤＣは、０日目および７日目に５ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した。動物を体重および腫瘍サイズについて週２回モニターした。腫瘍が２０００mm^{3}に達したら、または体重減少が１５％を超えたら、動物を安楽死させた。

【０８１１】
ＮＣＩ－Ｈ１７８１ゼノグラフトの結果：
トポイソメラーゼＩ阻害剤ペイロードを有する、アルデヒド複合体化ネクチン－４標的化ＡＤＣは、強い腫瘍縮小を示し、ＮＣＩ－Ｈ１７８１ゼノグラフト片を担持する５匹中２匹の動物における完全奏効を含んだ（図２９）。試験終了時（３５日目）までに、溶媒コントロール群およびＡＤＣ処置群における平均腫瘍サイズ（±ＳＤ）は、それぞれ、９７１±２３７ｍｍ^{3}および１０±１０ｍｍ^{3}となった。
【０８１２】
図３１は、列挙された２．５ｍｇ／ｋｇまたは７．５ｍｇ／ｋｇ抗ネクチン－４ＡＤＣが０日目に単回静脈内投与された、ＮＣＩ－Ｈ１７８１ゼノグラフト試験のグラフを示している。ＶＨ４／ＶＬ１化合物８（ＲＥＤ－６０１）およびＶＨ４／ＶＬ５化合物８は共に内部９１Ｎタグを使用しており、パドセブと比較して半分のペイロードドーズ（ｐａｙｌｏａｄ　ｄｏｓｅ）を送達する。アイソタイプコントロールＡＤＣが最小の活性を有した。
【０８１３】
図３２は、列挙された２．５ｍｇ／ｋｇまたは７．５ｍｇ／ｋｇ抗ネクチン－４ＡＤＣまたはアイソタイプＡＤＣが０日目に単回静脈内投与された、ＮＣＩ－Ｈ１７８１ゼノグラフト試験のグラフを示している。ＶＨ４／ＶＬ１化合物２５（ＲＥＤ－６９４）を、９１Ｎタグを用いてＤＡＲ４型に、および、９１Ｎ／１１６Ｅ二重タグ組み合わせを用いてＤＡＲ８型に、作製した。パドセブ（ジェネリック）を比較対象として含めた。アイソタイプコントロール化合物２５ＡＤＣが最小の活性を有した。
【０８１４】
図３３は、列挙された２．５ｍｇ／ｋｇまたは７．５ｍｇ／ｋｇ抗ネクチン－４ＡＤＣまたはアイソタイプＡＤＣが０日目に単回静脈内投与された、ＮＣＩ－Ｈ１７８１ゼノグラフト試験のグラフを示している。ＶＨ４／ＶＬ５化合物２５（ＲＥＤ－６９４）を、９１Ｎタグを用いてＤＡＲ４型に、および、９１Ｎ／１１６Ｅ二重タグ組み合わせを用いてＤＡＲ８型に、作製した。パドセブ（ジェネリック）を比較対象として含めた。アイソタイプコントロール化合物２５ＡＤＣが最小の活性を有した。
【０８１５】
実施例６：毒性試験
毒性試験を実施したところ、ベドチンコンジュゲートエンホルツマブ抗体と比較した場合に、ｔｏｐｏＩリンカー－ペイロード（化合物２５）にコンジュゲートしているネクチン－４　ＣＨ１／ＣＴアルデヒドタグ付きエンホルツマブ抗体の忍容性の改善が示された。
【０８１６】
【表３０】
反復投与ラット毒性試験で使用されたＡＤＣ

リンカー－ペイロード	抗体	ＤＡＲ	%モノマー
化合物２５	重鎖ＣＨ１／ＣＴタグ付きエンホルツマブ	６．４７	９６．６
ベドチン	野生型エンホルツマブ	４．１７	９６．３

【０８１７】
方法
反復投与非ＧＬＰラット毒性研究
雄スプラーグドーリーラット（試験開始時８～９週齢、５動物／群）に、溶媒単独、ま

たはラット交差反応性抗体エンホルツマブの可変領域を有する抗体を用いて作製されたネクチン－４複合体を、静脈内投与した。試験されたＡＤＣは、ネクチン－４ベドチンＡＤＣ（パドセブ、ジェネリック）およびエンホルツマブ化合物２５ＡＤＣであった。１０ｍｇ／ｋｇの投与を、毎週、計４回（１日目、８日目、１５日目、および２２日目）行った。動物を最後の投与から７日間観察した。体重を週に４回記録した。血液を全動物から採取し、５日目、１２日目、１９日目、および２６日目に臨床病理検査を行い、投与後８時間および４日目および７日目（全投与に対して）にトキシコキネティクス解析を行った。臨床観察を毎日行った。０（正常）から３（重症）までの範囲をとる、臨床観察のスコアリングシステムの尺度を、表１３に示す。

【０８１８】

【表３１－１】

表１３：臨床観察のスコアリングシステムの尺度

パラメーター	0	1	2	3
活動レベル／非誘発性行動	利発且つ警戒心が強い	微小な変化、定型行動、さえずり	運動能力の低下、不活発、ケージ内でうずくまる、無気力	昏睡
誘発行動	環境に対する好奇心が旺盛	軽度の抑うつまたは反応の誇張；穴を掘ったり隠れたりするが、触られると目を覚ます	中程度の反応低下、中程度の発声、蓋が外されると探索しない	暴力的な反応、大きく連続的な発声
歩行運動／神経学的特徴	正常	尾を硬直／直立させる、尾を引きずる、頭を傾ける、旋回	ふらついたりつまずいたりする、歩行中に背中を丸める／腹部を丸める、振戦	運動不能、麻痺、手足を引きずる、重度／長時間の痙攣
くしゃみ	なし	１回／分	２～３回／分	４回以上／分
呼吸	正常	胸部運動が軽度に発音または減少、可聴音のラ音は最小限／軽度	開口呼吸、胸部運動が中等度に発音または減少、中等度から重度のラ音	胸部運動が重度に発音または減少
姿勢	正常	頭を下に押し込む	背中を丸める／腹部をひっこめる	虚脱
身体状態	正常	脊柱がはっきり見える、軽度の浮腫	顕著な腹部膨満、中等度の浮腫	解剖学的構造が欠落、骨格構造が極端に目立つ、腹部膨満、重度の浮腫

【０８１９】

表１３続き

【表３１－２】

毛皮・皮膚	つやがあり、よくグルーミングされた被毛	微細なグルーミング不足の兆候、軽度の脱毛の兆候、 炎症を起こした皮膚、軽度の立毛	粗く輝く被毛、重度の立毛、中等度の皮膚病変、肛門生殖器領域の汚れ、肛門脱	深い傷（重度の闘争反応外傷、皮膚潰瘍、フロイント完全アジュバント潰瘍）
目	正常	目の周囲に軽度のポルフィリン着色	目の周囲や前肢に明らかなポルフィリン着色	Ｎ／Ａ
腫瘍または感染＊ ＊疾病モデルとは無関係	正常	小（膿瘍または腫瘍（非がん研究））	中程度の膿瘍または腫瘍（非がん研究）	大きな膿瘍または腫瘍（非がん研究）
直近７日間の体重減少	＜１０％の減	１０～１５％の減	１５～２０％の減	＞２０％の減

【０８２０】

反復投与非ＧＬＰラット毒性研究の結果：

ＣＨ１／ＣＴタグ部位においてベドチンまたは化合物２５にコンジュゲートしたエンホルツマブＡＤＣを、反復投与ラット試験において、等量ペイロード／等量抗体投与レベルで、忍容性についての比較を行った。パドセブ（ジェネリック）ＡＤＣは、投与された用量ではラットに対して有毒であり、１匹の動物が死亡した。パドセブ（ジェネリック）投与群の他の動物は、複数の臨床所見（ほとんどは毛皮と皮膚に関連したもの）を示し、ＡＤＣの肝臓および造血系に対する影響を示す臨床病理学的測定結果も示した。対照的に、化合物２５ＡＤＣを投与された動物は、処置に対して非常に良好な耐容性を示し、死亡例はなく、臨床所見もなく、臨床病理学的測定結果は、パドセブ（ジェネリック）群と比較して、溶媒対照群の方により近いものであった。

【０８２１】

図４６．ラット交差反応性ネクチン－４　ＡＤＣを反復投与されたラットにおける臨床所見。矢印は投与日を表している。化合物２５複合体を投与された動物に所見はなかったが、ベドチン投与群における臨床所見は１７日目において平均２．５となり、動物の死亡が極点に達した。

【０８２２】

図４７．溶媒またはＡＤＣを反復投与されたラットにおける赤血球数。

【０８２３】

図４８．溶媒またはＡＤＣを反復投与されたラットにおける好中球数。

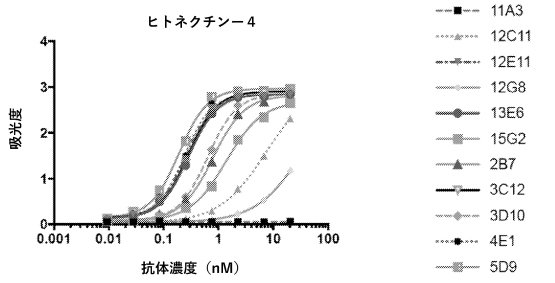
【０８２４】

図４９．溶媒またはＡＤＣを反復投与されたラットにおける網状赤血球数。

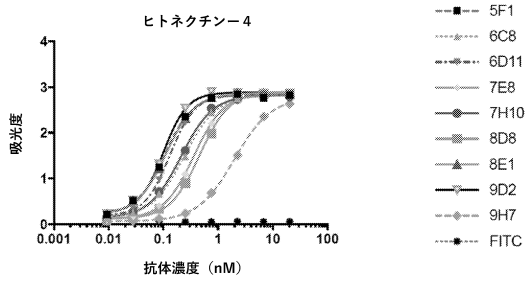
【０８２５】

図５０．溶媒またはＡＤＣを反復投与されたラットにおけるリンパ球数。

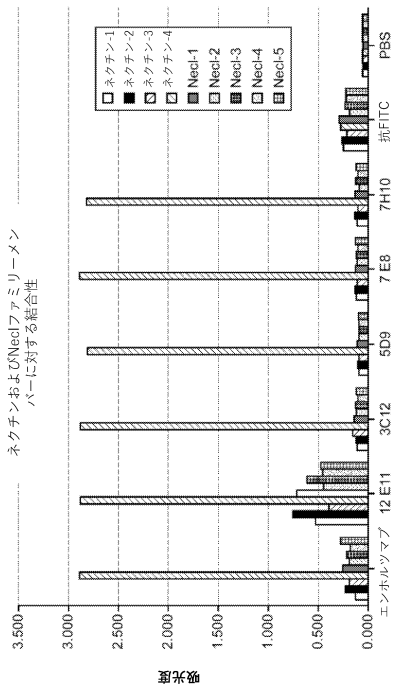
【０８２６】
図５１．溶媒またはＡＤＣを反復投与されたラットにおける血小板数。
【０８２７】
図５２．溶媒またはＡＤＣを反復投与されたラットにおけるアラニンアミノトランスフェラーゼ数。
【０８２８】
図５３．溶媒またはＡＤＣを反復投与されたラットにおけるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ数。
【０８２９】
実施例７：トキシコキネティクス試料分析
方法
総抗体濃度および総ＡＤＣ濃度は、前述の、また図５４で図解されているような、ＥＬＩＳＡで定量化した。総抗体については、複合体は、抗ヒトＩｇＧ特異的抗体で捕捉し、ＨＲＰ結合型抗ヒトＦｃ特異的抗体で検出した。総ＡＤＣについては、複合体は、抗ヒトＦａｂ特異的抗体で捕捉し、マウス抗メイタンシン一次抗体と、続くＨＲＰ結合型抗マウスＩｇＧサブクラス１特異的二次抗体とで検出した。結合した二次抗体は、ＵｌｔｒａＴＭＢ　Ｏｎｅ－Ｓｔｅｐ　ＥＬＩＳＡ基質（サーモフィッシャー社）を用いて検出した。硫酸で反応を止めた後、ＳｏｆｔＭａｘ　Ｐｒｏソフトウェアを備えたモレキュラーデバイス社製Ｓｐｅｃｔｒａ　Ｍａｘ　Ｍ５プレートリーダーで、４５０ｎｍでの吸光度を測定することで、シグナルを読み取った。データはＧｒａｐｈＰａｄ　ＰｒｉｓｍソフトウェアおよびＭｉｃｒｏｓｏｆｔ　Ｅｘｃｅｌソフトウェアを用いて解析した。
【０８３０】
結果：反復投与非ＧＬＰラット毒性研究＃２で動物から得られた血漿試料のトキシコキネティクス分析で、投与レベルおよび暴露の確認を行ったところ、ベドチンＡＤＣと比較して、化合物８複合体の安定性の改善が示された（図５４）。
【０８３１】
本発明を、その特定の実施形態を参照しながら説明してきたが、本開示の要旨および範囲から逸脱しない範囲で、様々な変更を行ってもよく、また、均等物を置き換えてもよいことは、当業者には理解されるはずである。さらに、特定の状況、材料、組成物、プロセス、１または複数の工程段階を、本発明の目的、精神、および範囲に適合させるために、多くの変更を行ってもよい。全てのこのような変更は、本明細書に添付される特許請求の範囲内であることが意図される。
【図面】
【図１】



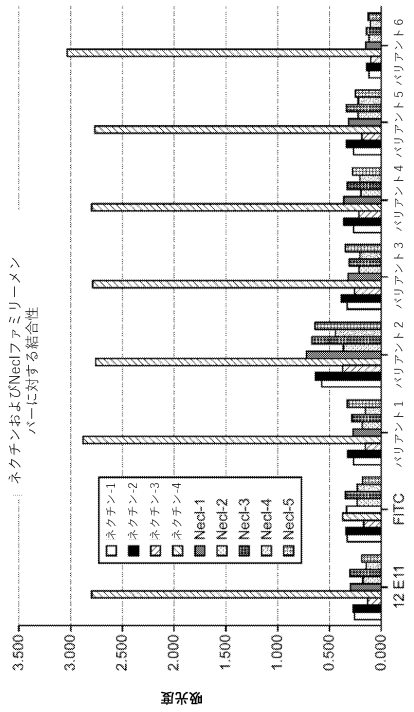
【図２】



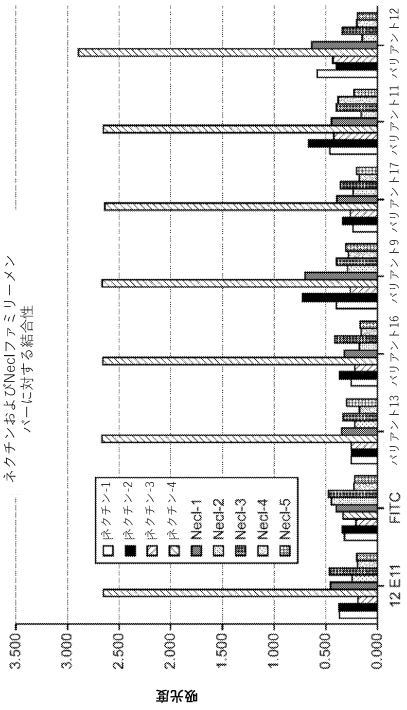
【図３】


ネクチンおよびNectファミリーメン
バーに対する結合性
吸光度
3.500
3.000
2.500
2.000
1.500
1.000
0.500
0.000
ネクチン-1
ネクチン-2
ネクチン-3
ネクチン-4
Nect-1
Nect-2
Nect-3
Nect-4
Nect-5
エンホルツマブ
12 E11
3C12
5D9
7 E8
7H10
抗FITC
PBS

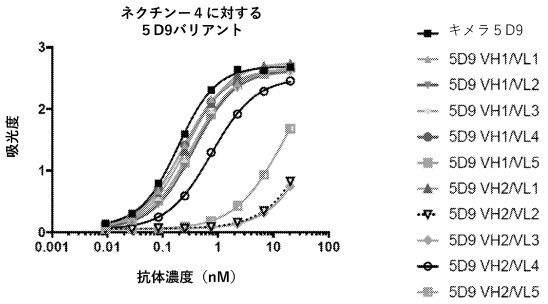
【図４】


ネクチンおよびNectファミリーメン
バーに対する結合性
吸光度
3.500
3.000
2.500
2.000
1.500
1.000
0.500
0.000
ネクチン-1
ネクチン-2
ネクチン-3
ネクチン-4
Nect-1
Nect-2
Nect-3
Nect-4
Nect-5
12 E11
FITC
バリアント1
バリアント2
バリアント3
バリアント4
バリアント5
バリアント6

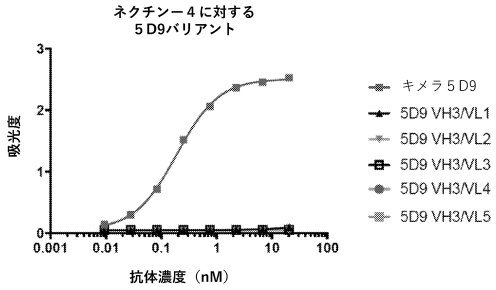
【図５】


ネクチンおよびNectファミリーメン
バーに対する結合性
吸光度
3.500
3.000
2.500
2.000
1.500
1.000
0.500
0.000
ネクチン-1
ネクチン-2
ネクチン-3
ネクチン-4
Nect-1
Nect-2
Nect-3
Nect-4
Nect-5
12 E11
FITC
バリアント13
バリアント16
バリアント9
バリアント17
バリアント11
バリアント12

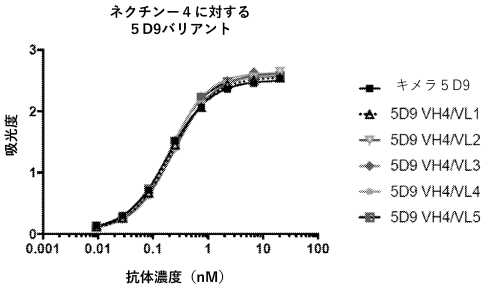
【図６】


ネクチン－４に対する
５D9バリアント
吸光度
3
2
1
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
抗体濃度（nM）
キメラ５D9
5D9 VH1/VL1
5D9 VH1/VL2
5D9 VH1/VL3
5D9 VH1/VL4
5D9 VH1/VL5
5D9 VH2/VL1
5D9 VH2/VL2
5D9 VH2/VL3
5D9 VH2/VL4
5D9 VH2/VL5

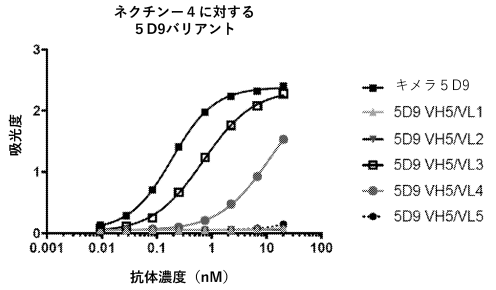
【図７】



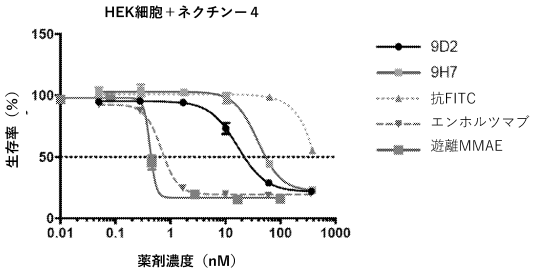
【図８】



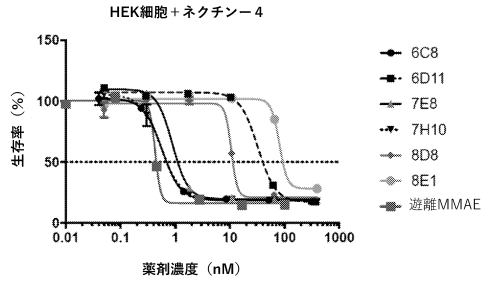
【図９】



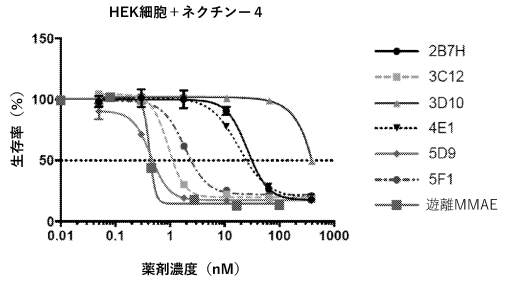
【図１０】



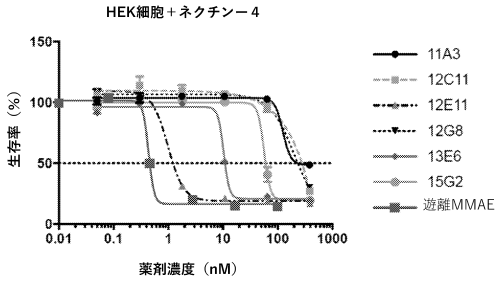
【図１１】



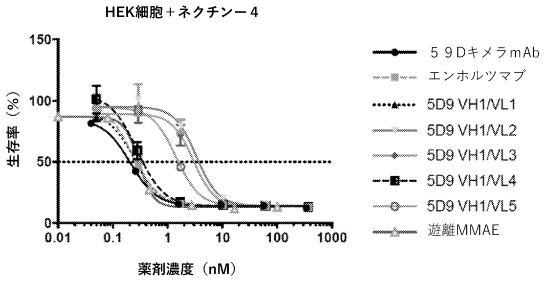
【図１２】



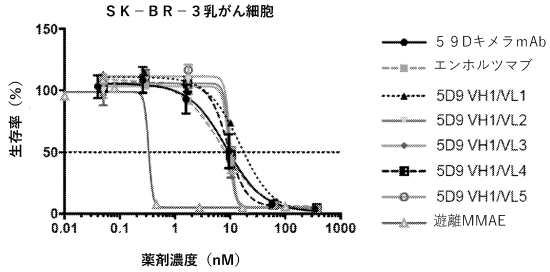
【図１３】



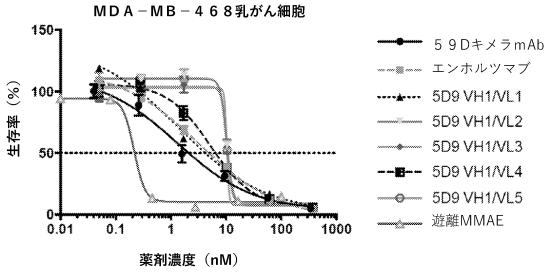
【図１４】



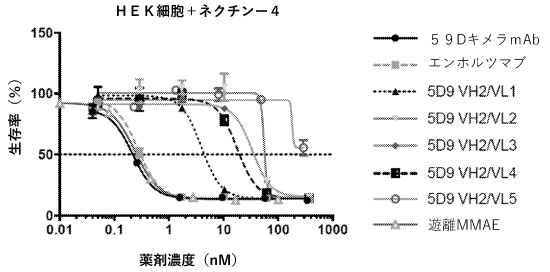
【図１５】



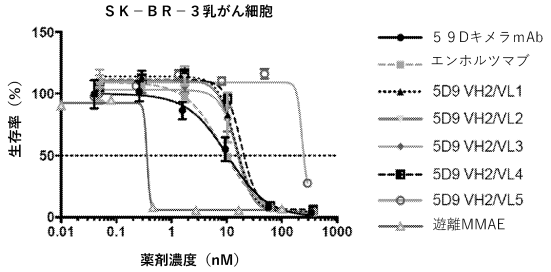
【図１６】



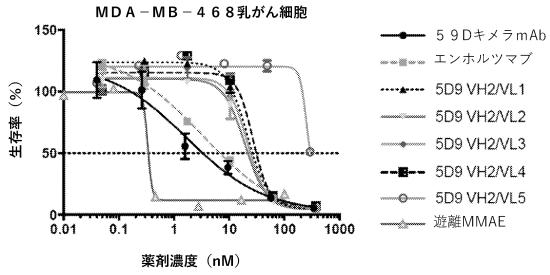
【図１７】



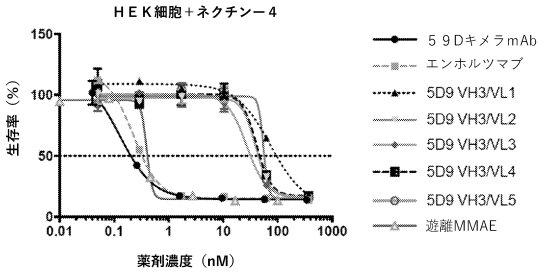
【図１８】



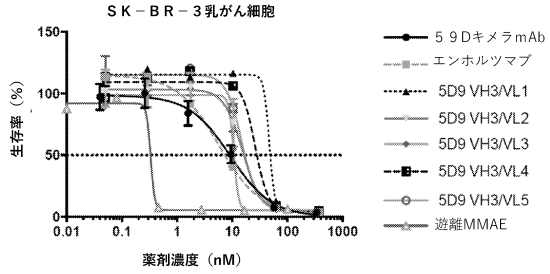
【図１９】



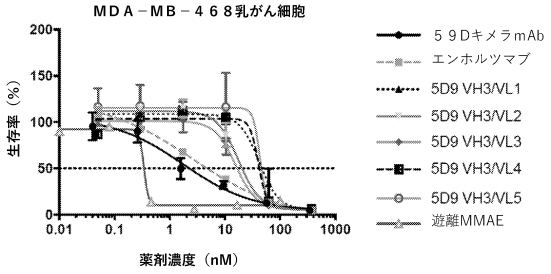
【図２０】



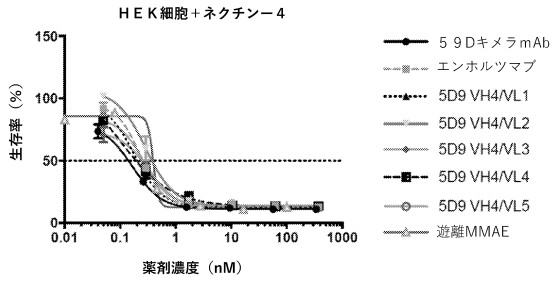
【図２１】



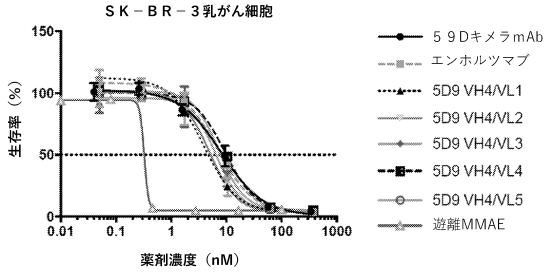
【図２２】



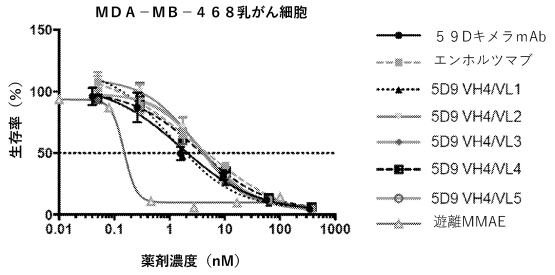
【図２３】



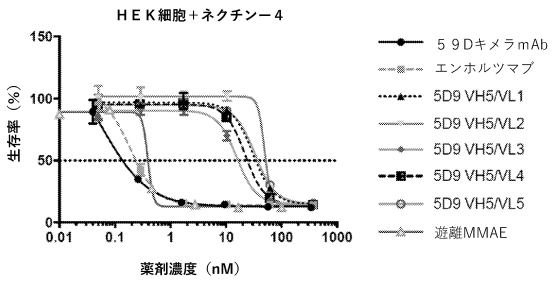
【図２４】



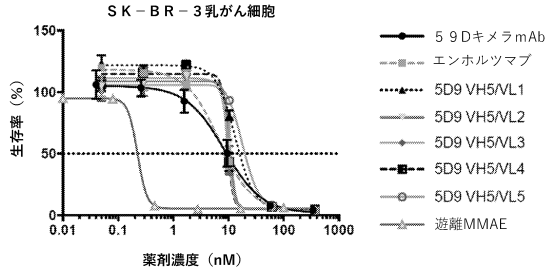
【図２５】



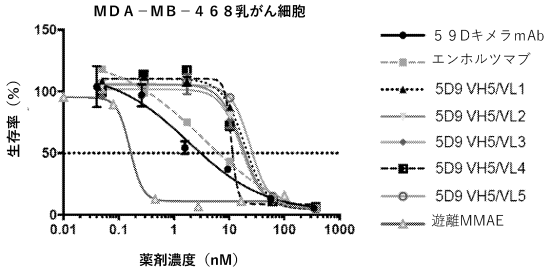
【図２６】



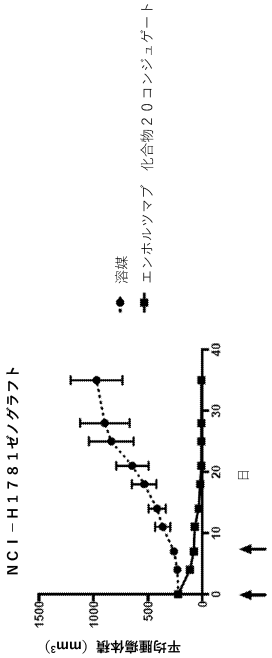
【図２７】



【図２８】

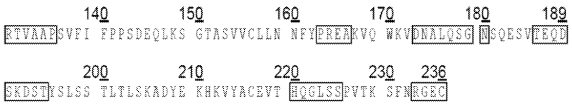


【図２９】

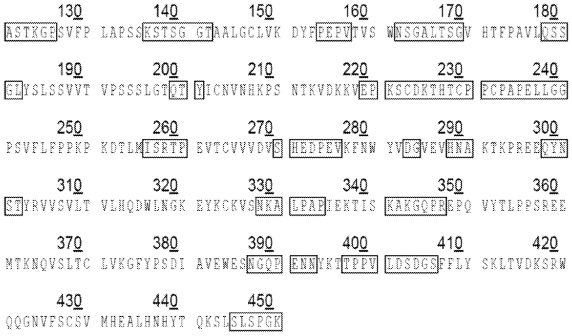


【図３０Ａ】

軽鎖保存領域



重鎖保存領域



【図３０Ｂ】

```
IgG1   --ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP-EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL 178
IgG3   --ASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTAALGCLVKDYFP-EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
IgG2   --ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP-EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
IgG4     STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP-EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
IgA    --ASPTSPKVFPLSLCS-TQPDGNVVIACLVQGFFPQEPLSVTWSESGQGVTARNFPPSQ
         **...*.****: .* : . ....:.***:.:** **:*:*:....    .:.**.

IgG1   QSSG-LYSLSSVVTVPS-SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE---------------- 220
IgG3   QSSG-LYSLSSVVTVPS-SSLGTQTYTCNVNHKPSNTKVDKRVELKTPLGDTTHTCPRCP
IgG2   QSSG-LYSLSSVVTVPS-SNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVER----------------
IgG4   QSSG-LYSLSSVVTVPS-SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVES----------------
IgA    DASGDLYTTSSQLTLPATQCLAGKSVTCHVKHY-TNPSQDVTVPCP----------------
       : ** **: ** :*:*: . :. ::  *:*.*  :*.. *  *

IgG1   --------------------------------PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP 249
IgG3   EPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPAPELLGGPSVFLFPP
IgG2   --------------------------------KCCVE---CPRCPAPPVAG-PSVFLFPP
IgG4   --------------------------------KYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPP
IgA    --------------------------------VPSTPPTPSPSTPPTPSPSCCHPRLSLHR
                                              .  *:*     . : :

IgG1   KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV 309
IgG3   KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSV
IgG2   KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSV
IgG4   KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
IgA    PALEDLLLGSEANLTCTLTGLR-DASGVTFTWTPS--SGKSAVQGPPDRDLCGCYSVSSV
         . : *::.  .::**.:.:  : . * *.*  .  . :.*   * :.:  . : * **
```

【図３０Ｃ】

```
IgG1   LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS- 368
IgG3   LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS-
IgG2   LTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSKEEMTKNQVS-
IgG4   LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS-
IgA    LSGCAEPWNHGKTFTCTAAYPESKTPLTATLSKS-GNTFRPEVHLLPPPSEELALNELVT
       *:   : *  ** :.*..:     :.:  *:* : *:. .*:*: ***. .*:: *::

IgG1   LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ--PENNYKTTPPVLDSDG---SFFLYSKLTVDKSRWQQ 423
IgG3   LTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQ--PENNYNTTPPMLDSDG---SFFLYSKLTVDKSRWQQ
IgG2   LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ--PENNYKTTPPMLDSDG---SFFLYSKLTVDKSRWQQ
IgG4   LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ--PENNYKTTPPVLDSDG---SFFLYSRLTVDKSRWQE
IgA    LTCLARGFSPKDVLVRWLQGSQELPREKYLTWASRQEPSQGTTTFAVTSILRVAAEDWKK
       ****.:** *.*: *.* ...*  *.::* * ..  :..    :* : * * *  . *::

IgG1   GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK------------------ 451
IgG3   GNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK------------------
IgG2   GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK------------------
IgG4   GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK------------------
IgA    GDTFSCMVGHEALPLAFTQKTIDRLAGKPTHVNVSVVMAEVDGTCY
       *: *** * ****   :***::.   **
```

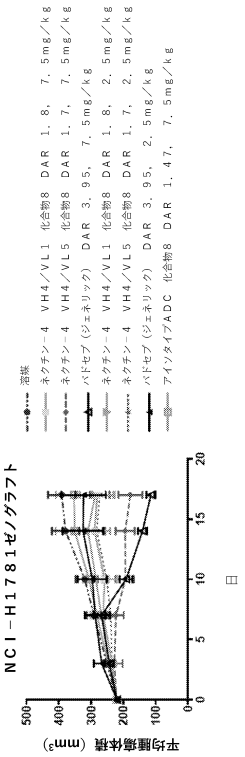
【図３０Ｄ】

配列１＝ヒトκ軽鎖定常領域、GenBank CAA75031.1
配列２＝ヒトκ軽鎖定常領域、GenBank BAC0168.1
配列３＝ヒトλ軽鎖定常領域、GenBank CAA75033
配列４＝マウス軽鎖定常領域、GenBank AAB09710.1
配列５＝ラット軽鎖定常領域、GenBank AAD10133

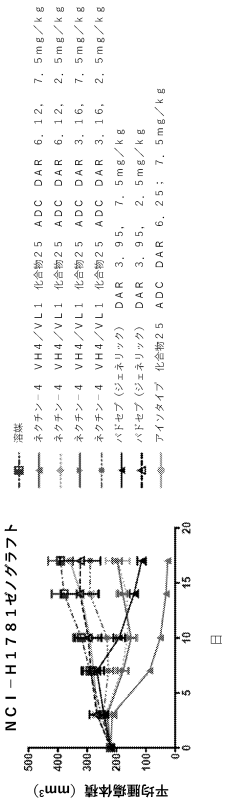
```
配列１  RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD 189
配列２  RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
配列４  RADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDIKVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQD
配列５  RADAAPTVSIFPPSMEQLTSGGATVVCFVNNFYPRDISVKWKIDGSEQRDGVLDSVTDQD
配列３  QPKAAPSVTIFPPSSEELQANKATLVCLTSDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQ
        :. ***:* :**** *:* :. *::**::.:***   .* ** *.:    .   : ..::

配列１  SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC 236
配列２  SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKLYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列４  SKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRGEC
配列５  SKDSTYSMSSTLSLTKVEYERHNLYTCEVVHKTSSSPVVKSFNRNEC
配列３  S-NNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEG--STVEKTVAPTECS
        * :..*: ** *:*:  ::: *: *:*:..*:   *.: *:.   **
```

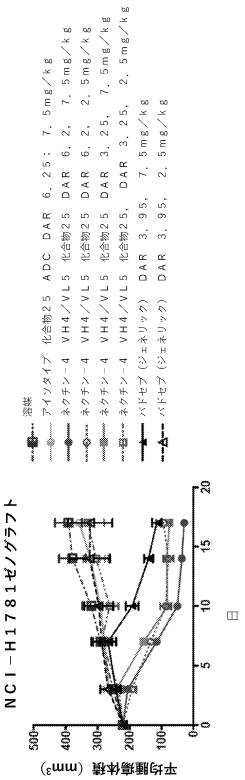
【図３１】



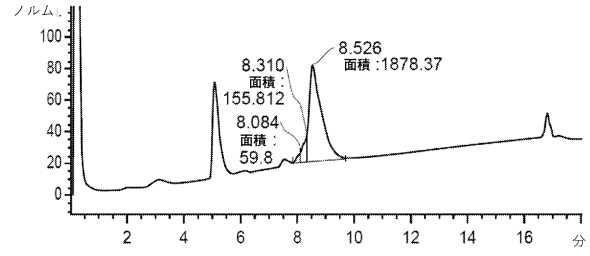
【図３２】



【図３３】

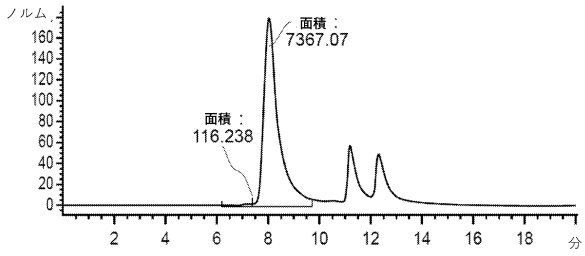


【図３４】



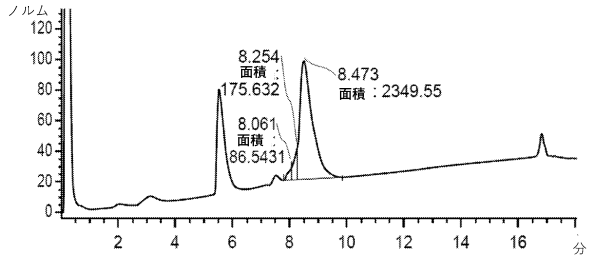
#	時間	種類	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	8.084	MF	59.8	6.6	0.1502	2.855	0
2	8.31	FM	155.8	15.1	0.1717	7.441	0
3	8.526	FM	1878.4	60.9	0.514	89.704	0.352

【図３５】



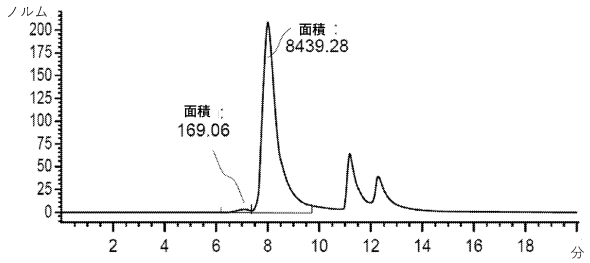
#	時間	種類	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	7.219	MF	116.2	2.7	0.7206	1.553	0
2	8.032	FM	7367.1	181.6	0.6763	98.447	0.501

【図３６】



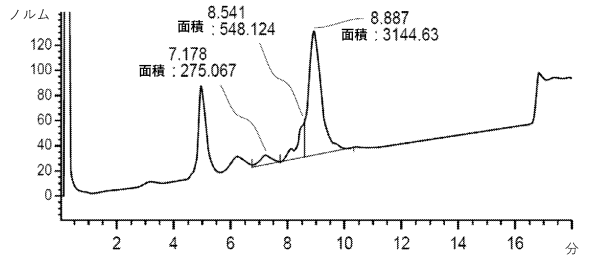
#	時間	種類	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	8.061	MF	86.3	8.8	0.1641	3.306	0
2	8.254	FM	175.6	20.5	0.1425	6.725	0
3	8.473	FM	2349.6	77.5	0.5052	89.969	0.411

【図３７】



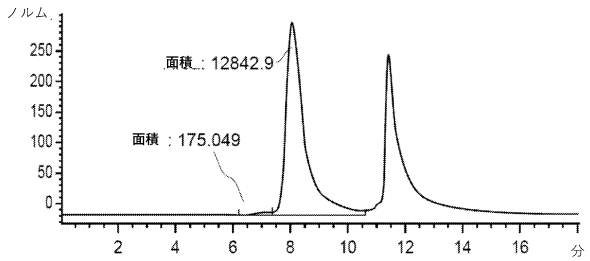
#	時間	種類	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	7.091	MF	169.1	3.8	0.75	1.964	0
2	8.03	FM	8439.3	208.9	0.6734	98.036	0.504

【図３８】



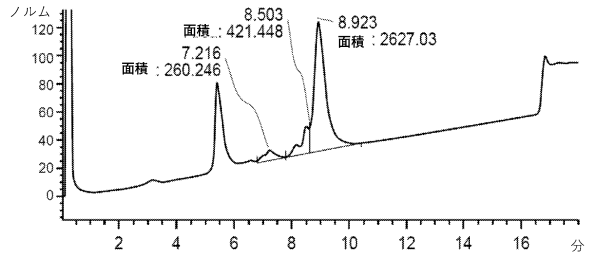
#	時間	種類	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	7.178	MF	275.1	8.4	0.5444	6.932	0.932
2	8.541	FM	548.1	27	0.338	13.814	0.236
3	8.887	FM	3144.6	100.5	0.5215	79.253	0.674

【図３９】



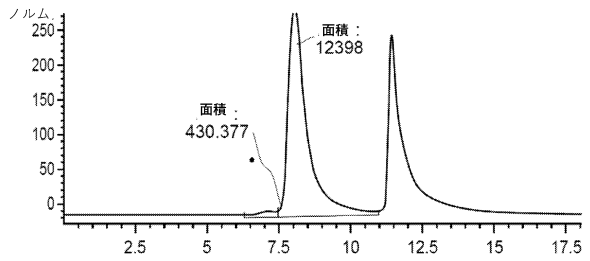
#	時間	種類	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	7.164	MF	175	4.7	0.6256	1.345	0
2	8.052	FM	12842.9	283.9	0.7541	98.655	0.468

【図４０】



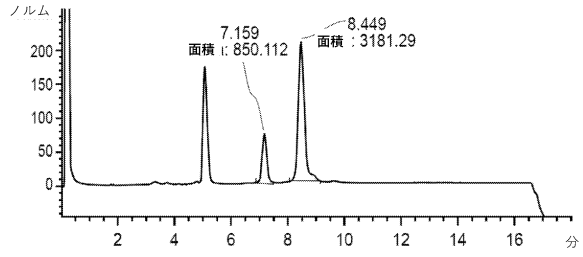
#	時間	種類	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	7.216	MF	260.2	7.9	0.5496	7.865	0
2	8.503	MF	421.4	19.3	0.3638	12.738	0
3	8.923	FM	2627	92.1	0.4752	79.397	0.59

【図４１】



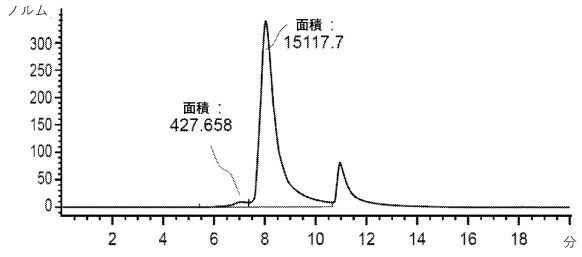
#	時間	種類	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	7.476	MF	430.4	7.9	0.9067	3.355	0
2	8.049	FM	12398	270	0.7653	96.645	0.454

【図４２】



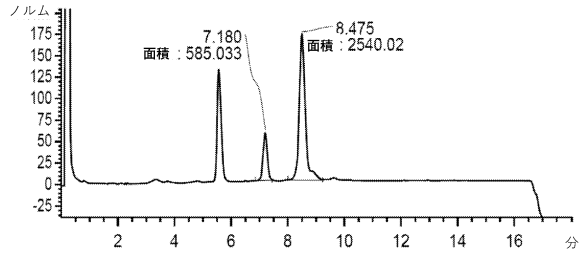
#	時間	種類	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	7.159	MM	850.1	73.8	0.192	21.087	0.9.14
2	8.449	MM	3181.3	204.7	0.259	78.913	0.691

【図４３】



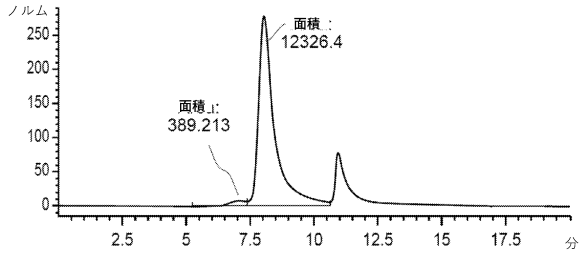
#	時間	種類	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	7.05	MF	427.7	9.4	0.7561	2.751	0
2	8.024	FM	15117.7	340.4	0.7402	97.249	0.456

【図４４】



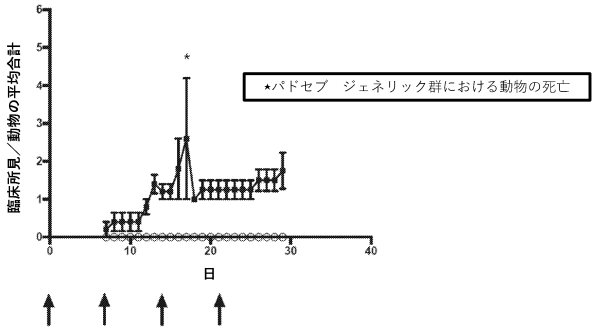
#	時間	種類	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	7.18	MM	585	56.1	0.1738	18.721	1
2	8.475	MM	2540	170.7	0.248	81.279	0.708

【図４５】



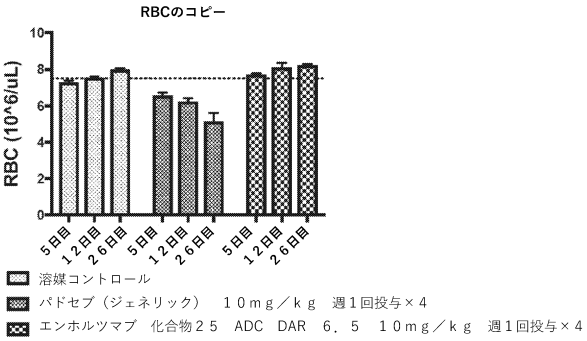
#	時間	種類	面積	高さ	幅	面積%	対称性
1	7.021	MF	389.2	8.3	0.783	3.061	0
2	8.025	FM	12326.4	278.1	0.7388	96.939	0.467

【図４６】

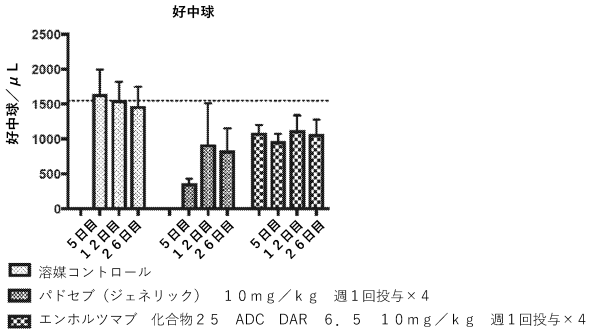


エンホルツマブ　化合物２５　ADC　DAR　６．５　１０ｍｇ／ｋｇ　週１回投与×４
パドセブ（ジェネリック）　DAR４　MMAE,　１０ｍｇ／ｋｇ　週１回投与×４

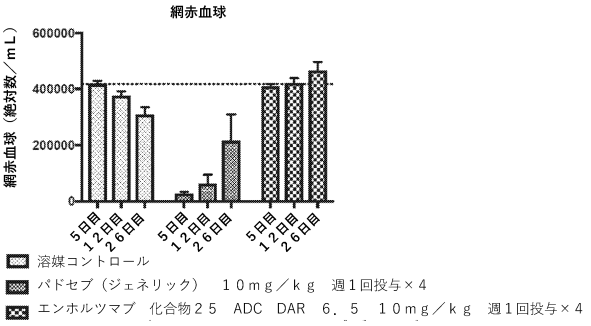
【図４７】



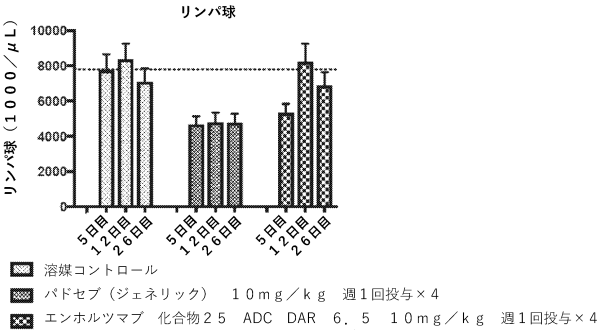
【図４８】



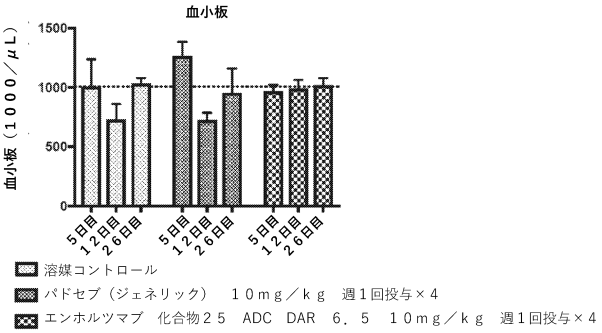
【図４９】



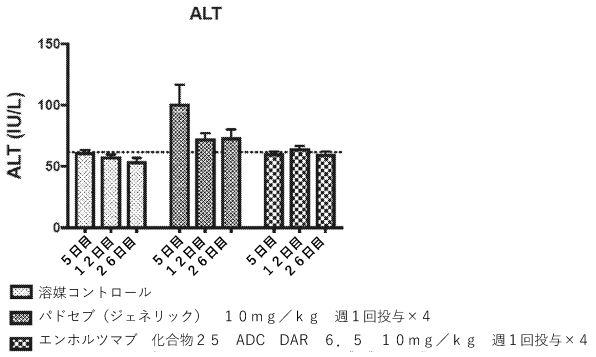
【図５０】



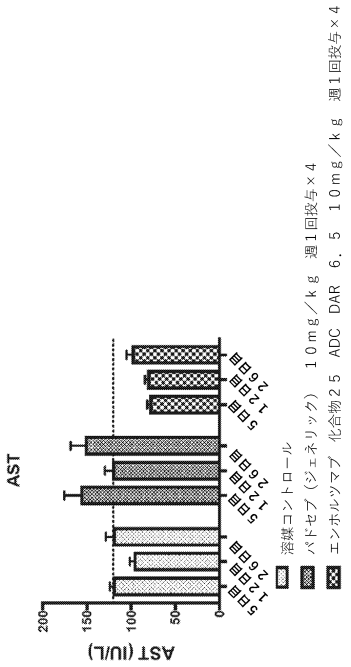
【図５１】



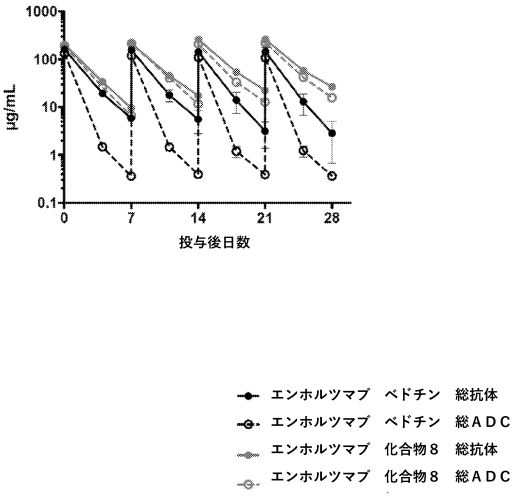
【図５２】



【図５３】



【図５４】


1000
100
10
1
0.1
μg/mL
0
7
14
21
28
投与後日数
エンホルツマブ　ベドチン　総抗体
エンホルツマブ　ベドチン　総ＡＤＣ
エンホルツマブ　化合物８　総抗体
エンホルツマブ　化合物８　総ＡＤＣ

【手続補正書】
【提出日】令和６年４月１日(２０２４.４.１)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】配列表
【補正方法】追加
【補正の内容】
【配列表】
２０２４５２９５０６０００００１.ｘｍｌ

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/038720

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - INV. - C07D 487/04 (2022.01)
ADD. - A61K 47/54; A61K 47/68 (2022.01)

CPC - INV. - C07D 487/04 (2022.08)
ADD. - A61K 47/6801; A61K 47/54 (2022.08)

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)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2016/0250342 A1 (REDWOOD BIOSCIENCE INC.) 01 September 2016 (01.09.2016) entire document	1, 2, 4, 6
A	US 2021/0130459 A1 (YISSUM RESEARCH DEVELOPMENT COMPANY OF THE HEBREW UNIVERSITY OF JERUSALEM LTD. et al) 06 May 2021 (06.05.2021) entire document	1, 2, 4, 6
A	WO 2019/139481 A1 (STICHTING SANQUIN BLOEDVOORZIENING) 18 July 2019 (18.07.2019) entire document	1, 2, 4, 6
A	WO 2014/044686 A1 (INNATE PHARMA) 27 March 2014 (27.03.2014) entire document	1, 2, 4, 6
A	WO 2020/154437 A1 (R.P. SCHERER TECHNOLOGIES LLC) 30 July 2020 (30.07.2020) entire document	1, 2, 4, 6
A	US 2019/0201541 A1 (TRIPHASE ACCELERATOR U.S. CORPORATION) 04 July 2019 (04.07.2019) entire document	1, 2, 4, 6

☐ 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	Date of mailing of the international search report
08 December 2022	JAN 10 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/038720

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

International application No.
PCT/US2022/038720

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 9-58, 69-74
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See extra sheet(s).

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1, 2, 4, 6

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/038720

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-8 are drawn to conjugates of formula (I).

Group II+: claims 59-68 are drawn to anti-Nectin-4 antibodies.

The first invention of Group I+ is restricted to a conjugate of formula (I) wherein Z1, Z2, Z3 and Z4 are each independently CR4 wherein each R4 is independently hydrogen; R1 is hydrogen; R2 and R3 are each independently hydrogen; LA is a first linker, specifically the moiety as shown in instant claim 6 wherein a, b, c, d, e and f are each independently 0; W1 is a first drug, specifically an anti-Nectin-4 antibody comprising a heavy chain variable domain (VH) and a light chain variable domain (VL), where the VH is selected to be SEQ ID NO:1, which further contains HCDR1 (SEQ ID NO:32), HCDR2 (SEQ ID NO:33), HCDR3 (SEQ ID NO:34), and where the VL is selected to be SEQ ID NO:18, which further contains LCDR1 (SEQ ID NO:53), LCDR2 (SEQ ID NO:54), and LCDR3 (SEQ ID NO:55); and W3 is an anti-Nectin-4 antibody, specifically an anti-Nectin-4 antibody comprising a heavy chain variable domain (VH) and a light chain variable domain (VL), where the VH is selected to be SEQ ID NO:1, which further contains HCDR1 (SEQ ID NO:32), HCDR2 (SEQ ID NO:33), HCDR3 (SEQ ID NO:34), and where the VL is selected to be SEQ ID NO:18, which further contains LCDR1 (SEQ ID NO:53), LCDR2 (SEQ ID NO:54), and LCDR3 (SEQ ID NO:55). It is believed that claims 1, 2, 4, and 6 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

The first invention of Group II+ is restricted to an anti-Nectin-4 antibody comprising a heavy chain variable domain (VH) and a light chain variable domain (VL), where the VH is selected to be SEQ ID NO:1, which further contains HCDR1 (SEQ ID NO:32), HCDR2 (SEQ ID NO:33), HCDR3 (SEQ ID NO:34), and where the VL is selected to be SEQ ID NO:18, which further contains LCDR1 (SEQ ID NO:53), LCDR2 (SEQ ID NO:54), and LCDR3 (SEQ ID NO:55).

Applicant is invited to elect additional conjugates of the formula (I) and/or anti-Nectin-4 antibodies, each with specified SEQ ID NO, to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. Each additional elected formula(e) requires the selection of a single definition for each conjugate variable. An exemplary election would be a conjugate of formula (I) wherein Z1 is N; Z2, Z3 and Z4 are each independently CR4 wherein each R4 is independently hydrogen; R1 is hydrogen; R2 and R3 are each independently hydrogen; LA is a first linker, specifically the moiety as shown in instant claim 6 wherein a, b, c, d, e and f are each independently 0; W1 is a first drug, specifically an anti-Nectin-4 antibody comprising a heavy chain variable domain (VH) and a light chain variable domain (VL), where the VH is selected to be SEQ ID NO:1, which further contains HCDR1 (SEQ ID NO:32), HCDR2 (SEQ ID NO:33), HCDR3 (SEQ ID NO:34), and where the VL is selected to be SEQ ID NO:18, which further contains LCDR1 (SEQ ID NO:53), LCDR2 (SEQ ID NO:54), and LCDR3 (SEQ ID NO:55); and W3 is an anti-Nectin-4 antibody, specifically an anti-Nectin-4 antibody comprising a heavy chain variable domain (VH) and a light chain variable domain (VL), where the VH is selected to be SEQ ID NO:1, which further contains HCDR1 (SEQ ID NO:32), HCDR2 (SEQ ID NO:33), HCDR3 (SEQ ID NO:34), and where the VL is selected to be SEQ ID NO:18, which further contains LCDR1 (SEQ ID NO:53), LCDR2 (SEQ ID NO:54), and LCDR3 (SEQ ID NO:55). Additional conjugates of the formula (I) and/or anti-Nectin-4 antibodies will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ and II+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulae do not share a significant structural element requiring the selection of alternatives for the compound variables, Z1, Z2, Z3, Z4, R1, R2, R3, LA, W1, W3, and accordingly these groups lack unity a priori.

The Groups II+ formulae do not share a significant structural element responsible for binding to Nectin-4, requiring the selection of alternative antibody VH and VL where "an anti-Nectin-4 antibody, comprising: a variable heavy chain (VH) chain comprising heavy chain CDRs 1-3 (HCDRs 1-3) of a VH chain having a sequence selected from SEQ ID NOs: 1 to 17; and a variable light chain (VL) chain comprising light chain CDRs 1-3 (LCDRs 1-3) of a VL chain having a sequence selected from SEQ ID NOs: 18 to 31."

The special technical features of Group I+, conjugates of formula (I), are not present in Group II+; and the special technical features of Group II+, anti-Nectin-4 antibodies, are not present in Group I+.

Additionally, even if Groups I+ and II+ were considered to share the technical features of a compound having the core structure of the conjugate of formula (I); and an anti-Nectin-4 antibody, comprising a variable heavy chain (VH) chain comprising heavy chain CDRs 1-3 (HCDRs 1-3) of a VH chain and a variable light chain (VL) chain comprising light chain CDRs 1-3 (LCDRs 1-3) of a VL chain, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

Specifically, US 2016/0250342 A1 to Redwood Bioscience, Inc. (hereinafter, "Redwood") teaches a compound having the core structure of the conjugate of formula (I) (Para. [0196], polypeptide conjugate as shown as the product of the general reaction scheme).

Further, US 2021/0130459 A1 to Yissum Research Development Company Of The Hebrew University Of Jerusalem Ltd. et al. (hereinafter, "Yissum") teaches an anti-Nectin-4 antibody, comprising a variable heavy chain (VH) chain comprising heavy chain CDRs 1-3 (HCDRs 1-3) of a VH chain and a variable light chain (VL) chain comprising light chain CDRs 1-3 (LCDRs 1-3) of a VL chain (Claim 43, Isolated monoclonal antibody which binds to Nectin4 ... wherein the isolated antibody ... comprises: (i) three complementarity determining regions (CDRs) of a heavy chain (HC) variable region ... and three CDRs of a light chain (LC) variable region).

The inventions listed in Groups I+ and II+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ｃ０７Ｋ	*7/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｌ	
		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｃ	
		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｍ	
		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	
		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｔ	
		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｙ	
		Ａ６１Ｋ	31/4745		
		Ｃ０７Ｋ	7/00		

(32)優先日　令和4年5月23日(2022.5.23)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．テフロン
２．ＴＷＥＥＮ
３．ＢＲＩＪ
４．ＴＲＩＴＯＮ
５．ＰＬＵＲＯＮＩＣ
１０３３

(72)発明者　ツァン，ファンジウ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４５４９ ラファイエット バルズ レーン ３２７２
(72)発明者　シュプラコフ，ステファン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４５９８ ウォルナット クリーク マスターズ コート ３５５
(72)発明者　キム，ユン シー．
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４５９８ ウォルナット クリーク ジェントリー コート ４６０
(72)発明者　バーフィールド，ロビン エム．
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４７１０ バークリー ８ス ストリート ビー １９１１
(72)発明者　ドレイク，ペネロペ エム．
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４５４６ カストロ バレー スワロー コート ３６６３

Ｆターム（参考）　4C076 AA95 BB01 BB11 BB13 CC27 CC41 EE41 EE59 FF31 FF68
4C085 AA13 AA14 BB36 CC22 CC23 DD62 EE03 EE05 GG01 GG02 GG08
4C086 AA01 AA02 CB22 MA02 MA05 NA10 NA13 ZB26
4H045 AA11 AA30 BA13 BA14 BA15 BA50 DA76 EA22 EA28 FA50