

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和1年8月8日(2019.8.8)

【公表番号】特表2018-524349(P2018-524349A)

【公表日】平成30年8月30日(2018.8.30)

【年通号数】公開・登録公報2018-033

【出願番号】特願2017-568261(P2017-568261)

【国際特許分類】

C 07 K	16/28	(2006.01)
C 07 K	16/46	(2006.01)
C 07 K	16/18	(2006.01)
C 07 K	19/00	(2006.01)
C 12 N	5/10	(2006.01)
C 12 P	21/08	(2006.01)
C 12 N	1/15	(2006.01)
C 12 N	1/19	(2006.01)
A 61 P	35/02	(2006.01)
A 61 K	39/395	(2006.01)
A 61 K	38/02	(2006.01)
A 61 K	47/66	(2017.01)
A 61 K	31/5513	(2006.01)
A 61 K	47/65	(2017.01)
A 61 K	47/60	(2017.01)
A 61 K	31/537	(2006.01)
C 07 D	519/00	(2006.01)
C 07 D	498/18	(2006.01)

【F I】

C 07 K	16/28	Z N A
C 07 K	16/46	
C 07 K	16/18	
C 07 K	19/00	
C 12 N	5/10	
C 12 P	21/08	
C 12 N	1/15	
C 12 N	1/19	
A 61 P	35/02	
A 61 K	39/395	D
A 61 K	39/395	N
A 61 K	38/02	
A 61 K	39/395	E
A 61 K	39/395	C
A 61 K	39/395	T
A 61 K	39/395	L
A 61 K	47/66	
A 61 K	31/5513	
A 61 K	47/65	
A 61 K	47/60	
A 61 K	31/537	
C 07 D	519/00	3 1 1

C 0 7 D 498/18

【手続補正書】

【提出日】令和1年6月27日(2019.6.27)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

抗体またはその抗原結合断片であって、

(a) ヒトCD123/IL3-R 抗原のアミノ酸101～346内のエピトープを結合し、及び

(b) 抗原陽性TF-1細胞のIL3依存性増殖を阻害する、前記抗体またはその抗原結合断片。

【請求項2】

抗体またはその抗原結合断片であって、

(a) ヒトCD123のアミノ酸1～100内のエピトープを結合し、かつ

(b) 0.1nM以下(例えば0.08nM、0.05nM、0.03nM)のIC₅₀値を有する、抗原陽性TF-1細胞のIL3依存性増殖を阻害する、前記抗体またはその抗原結合断片。

【請求項3】

a) それぞれ3つの連続する相補性決定領域(CDR)CDR1、CDR2、及びCDR3を含む、少なくとも1つの重鎖可変領域またはその断片であって、1、2、または3つの保存的アミノ酸置換を除いて、CDR1は配列番号1、5、及び12からなる群から選択され、CDR2は配列番号2、3、6～10、13、及び14からなる群から選択され、所望によりCDR3は配列番号4、11、及び15からなる群から選択される、前記少なくとも1つの重鎖可変領域またはその断片、ならびに、

b) それぞれ3つの連続する相補性決定領域(CDR)CDR1、CDR2、及びCDR3を含む、少なくとも1つの軽鎖可変領域またはその断片であって、1、2、または3つの保存的アミノ酸置換を除いて、CDR1は配列番号16、19、20、及び23からなる群から選択され、CDR2は配列番号17、21、及び24からなる群から選択され、所望によりCDR3は配列番号18、22、及び25からなる群から選択される、前記少なくとも1つの軽鎖可変領域またはその断片、

を含む、請求項1または2に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項4】

a) 配列番号34に記載のアミノ酸配列を有する免疫グロブリン重鎖可変領域、及び

b) 配列番号35に記載のアミノ酸配列を有する免疫グロブリン軽鎖可変領域を含む、請求項1または2に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項5】

配列番号34のN末端から2番目の残基であるXaaが、Pheであり、または、配列番号34のN末端から2番目の残基であるXaaが、Valである、請求項4に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項6】

a) 配列番号34に記載のアミノ酸配列を有する免疫グロブリン重鎖可変領域、及び

b) 配列番号37に記載のアミノ酸配列を有する免疫グロブリン軽鎖可変領域、を含む、請求項1または2に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項7】

a) 配列番号54に記載のアミノ酸配列を有する免疫グロブリン重鎖領域、及び

b) 配列番号 3 5 に記載のアミノ酸配列を有する免疫グロブリン軽鎖可変領域、を含む、請求項 1 または 2 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 8】

配列番号 5 4 の N 末端から 2 番目の残基である X a a が、 P h e であり、または、配列番号 5 4 の N 末端から 2 番目の残基である X a a が、 V a l である、請求項 7 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 9】

a) 配列番号 5 に記載のアミノ酸配列を有する C D R 1 、配列番号 6 、 7 、 8 、 9 または 1 0 に記載のアミノ酸配列を有する C D R 2 、及び配列番号 1 1 に記載のアミノ酸配列を有する C D R 3 を含む、免疫グロブリン重鎖可変領域、ならびに、

b) 配列番号 1 9 または 2 0 に記載のアミノ酸配列を有する C D R 1 、配列番号 2 1 に記載のアミノ酸配列を有する C D R 2 、及び配列番号 2 2 に記載のアミノ酸配列を有する C D R 3 を含む、免疫グロブリン軽鎖可変領域、を含む、請求項 1 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 1 0】

抗体またはその抗原結合断片が、配列番号 5 に記載のアミノ酸配列を有する C D R 1 、配列番号 8 に記載のアミノ酸配列を有する C D R 2 、及び配列番号 1 1 に記載のアミノ酸配列を有する C D R 3 、を含む免疫グロブリン重鎖可変領域；ならびに、配列番号 2 0 に記載のアミノ酸配列を有する C D R 1 、配列番号 2 1 に記載のアミノ酸配列を有する C D R 2 、及び配列番号 2 2 に記載のアミノ酸配列を有する C D R 3 を含む、免疫グロブリン軽鎖可変領域；を含む、請求項 1 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 1 1】

配列番号 3 4 の V _H 配列と配列番号 3 5 の V _L 配列とを含む、請求項 1 0 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 1 2】

抗体が、配列番号 5 4 に記載のアミノ酸配列を有する免疫グロブリン重鎖、および配列番号 5 1 に記載のアミノ酸配列を有する免疫グロブリン軽鎖、を含み、所望により、配列番号 5 4 の N 末端から 2 番目の残基である X a a が、 V a l である、請求項 1 または 2 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 1 3】

(i) (a) 配列番号 1 に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域 C D R 1 ；配列番号 2 または配列番号 3 に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域 C D R 2 ；及び、配列番号 4 に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域 C D R 3 ；ならびに、 (b) 配列番号 1 6 に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域 C D R 1 ；配列番号 1 7 に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域 C D R 2 ；及び、配列番号 1 8 に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域 C D R 3 ；

(i i) (a) 配列番号 5 に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域 C D R 1 ；配列番号 6 、配列番号 7 、配列番号 8 、配列番号 9 または配列番号 1 0 に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域 C D R 2 ；及び、配列番号 1 1 に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域 C D R 3 ；ならびに、 (b) 配列番号 1 9 、配列番号 2 0 または配列番号 7 2 に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域 C D R 1 ；配列番号 2 1 または配列番号 7 1 に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域 C D R 2 ；及び、配列番号 2 2 に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域 C D R 3 ；または、

(i i i) (a) 配列番号 1 2 に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域 C D R 1 ；配列番号 1 3 または配列番号 1 4 に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域 C D R 2 ；及び、配列番号 1 5 または配列番号 7 0 に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域 C D R 3 ；ならびに、 (b) 配列番号 2 3 に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域 C D R 1 ；配列番号 2 4 に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域 C D R 2 ；及び、配列番号 2 5 に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域 C D R 3 ；

を含む、請求項 1 または 2 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の V_H 及び V_L 配列を含む、ポリペプチド。

【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片、または請求項 1 4 に記載のポリペプチドを生成する、細胞。

【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片、または請求項 1 4 に記載のポリペプチドを生成する方法であって、

(a) 請求項 1 5 に記載の細胞を培養すること、及び

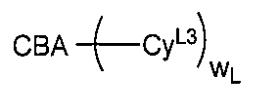
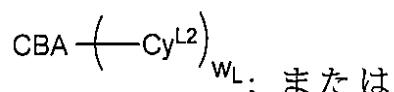
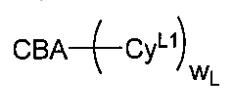
(b) 前記培養細胞から前記抗体、その抗原結合断片、またはポリペプチドを単離すること、

を含む、前記方法。

【請求項 1 7】

下記の式

【化 1】



を有する免疫複合体であって、

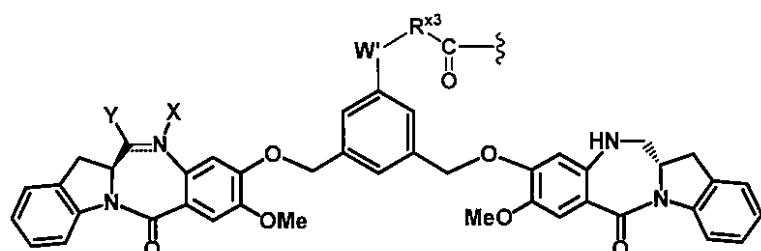
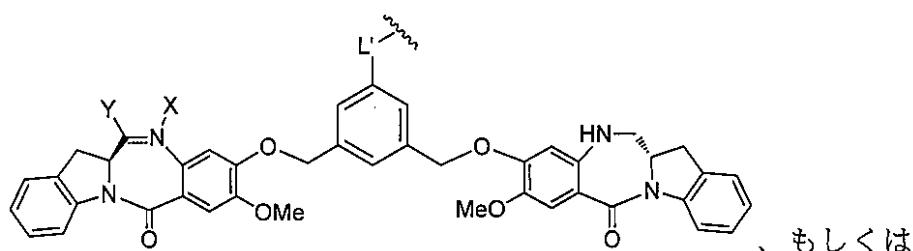
式中、

CBA は、 Cy^{L1} 、 Cy^{L2} または Cy^{L3} ヘリジン残基によって共有結合される、請求項 4 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、または請求項 1 4 に記載のポリペプチドであり、

w_L は 1 ~ 20 の整数であり、

Cy^{L1} は、以下の式：

【化 2】



で表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
N と C との間の二重線

【化3】

—

は単結合または二重結合を表すが、ただし、それが二重結合のとき、Xは不在であり、Yは-Hまたは(C₁~C₄)アルキルであり、それが単結合のとき、Xは-Hまたはアミン保護部分であり、Yは-OHまたは-SO₃Mであることを条件とし、

W'は、-NR^eであり、

R^e'は、-(CH₂-CH₂-O)_n-R^kであり、

nは、2~6の整数であり、

R^kは、-Hまたは-Meであり、

R^x³は、(C₁~C₆)アルキルであり、

L'は、以下の式：

-NR₅-P-C(=O)--(CR_aR_b)_m-C(=O)- (B1')、または

-NR₅-P-C(=O)--(CR_aR_b)_m-S-Z^{s1}- (B3')で表され、

R₅は、-Hまたは(C₁~C₃)アルキルであり、

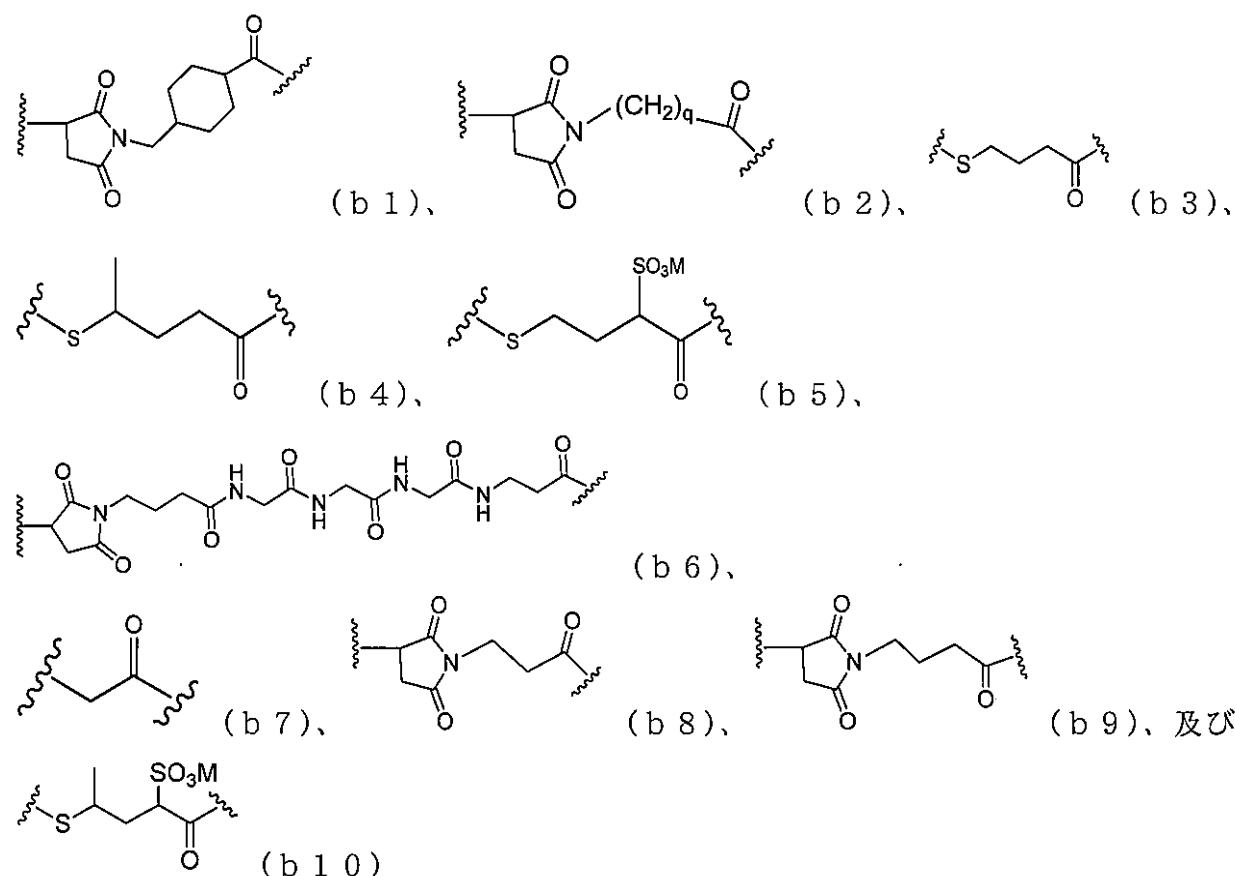
Pは、アミノ酸残基、または2~20のアミノ酸残基を含有するペプチドであり、

R_a及びR_bは、各出現において、それぞれ独立して-H、(C₁~C₃)アルキル、または荷電置換基もしくはイオン性基Qであり、

mは、1~6の整数であり、および

Z^{s1}は、以下の式：

【化4】



のいずれか1つから選択されており、

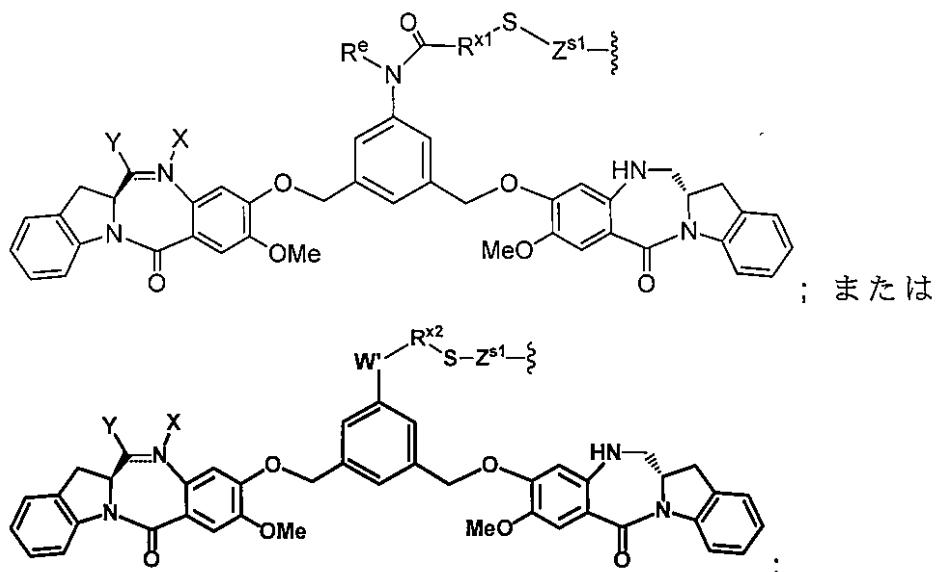
式中、

qは、1~5の整数であり、および

Mは、H⁺またはカチオンである、

C_y^{L2}は、以下の式：

【化5】



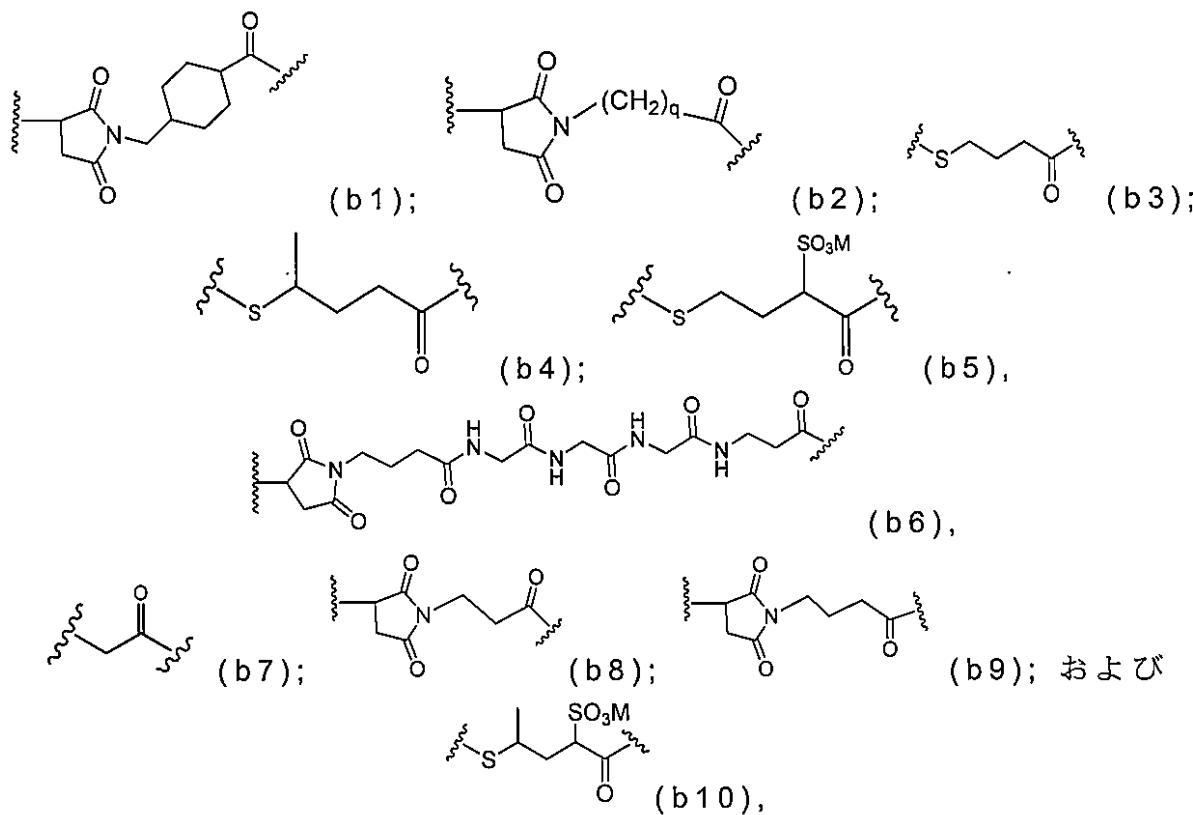
で表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
NとCとの間の二重線

【化6】

====

は単結合または二重結合を表すが、ただし、それが二重結合のとき、Xは不在であり、Y
は-Hまたは(C₁~C₄)アルキルであり、それが単結合のとき、Xは-Hまたはアミ
ン保護部分であり、Yは-OHまたは-SO₃Mであることを条件とし、
R^{x1}およびR^{x2}は、独立して(C₁~C₆)アルキルであり、
R^eは、-Hまたは(C₁~C₆)アルキルであり、
W'は、-NR^eであり、
R^e'は、-(CH₂-CH₂-O)_n-R^kであり、
nは、2~6の整数であり、
R^kは、-Hまたは-Meであり、
Z^{s1}は、以下の式：

【化7】



のいずれか一つから選択されており、

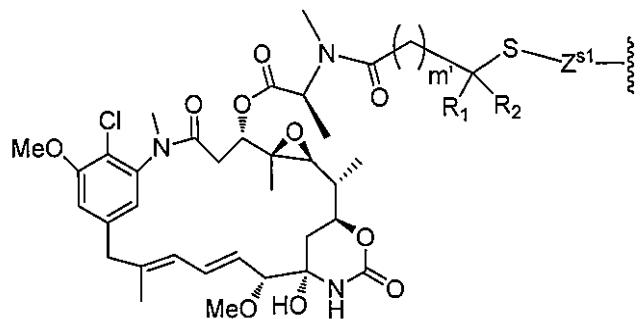
式中、

q は、1 ~ 5 の整数であり、および

M は、H⁺ またはカチオンである、

C_y^{L-3} は、以下の式：

【化8】



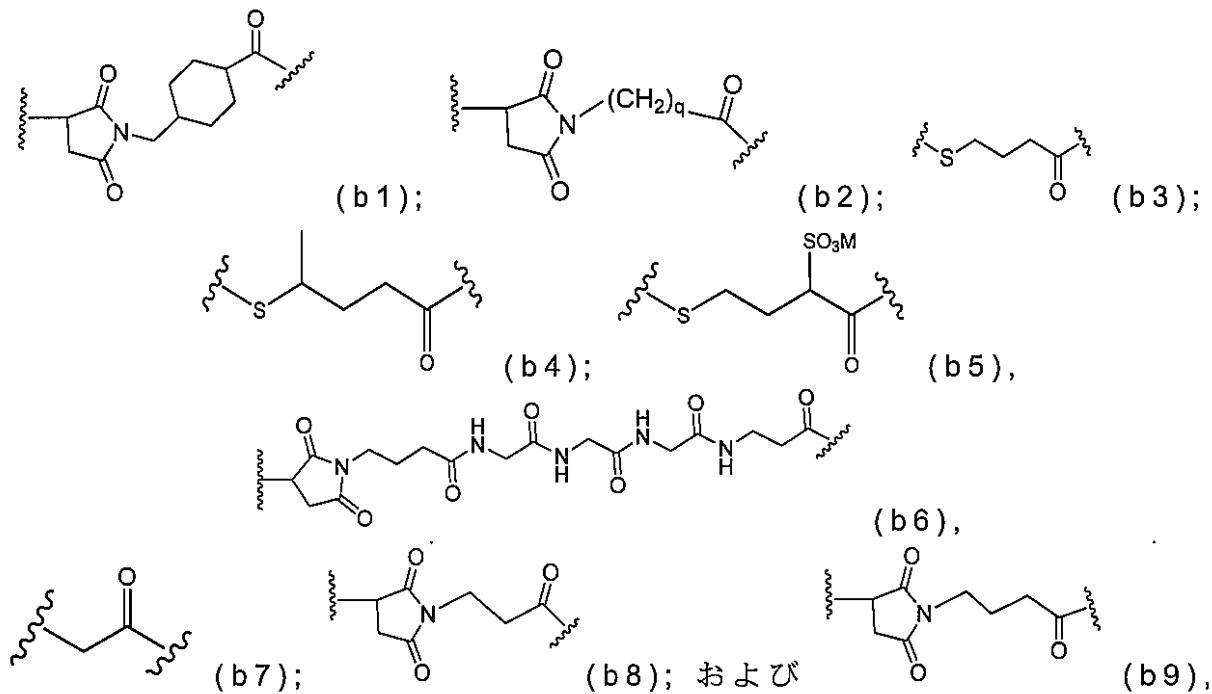
で表され、式中、

m' は、1 または 2 であり、

R₁ または R₂ は、それぞれ独立してHまたは(C₁ ~ C₃)アルキルであり、および

Z^{s-1} は、以下の式：

【化9】



のいずれか一つから選択されており、
式中、

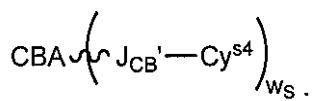
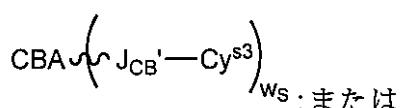
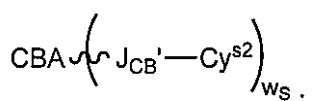
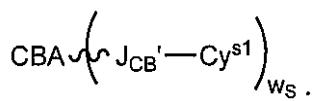
q は、1 ~ 5 の整数であり、および
M は、H⁺ またはカチオンである、

前記免疫複合体。

【請求項18】

下記の式：

【化10】



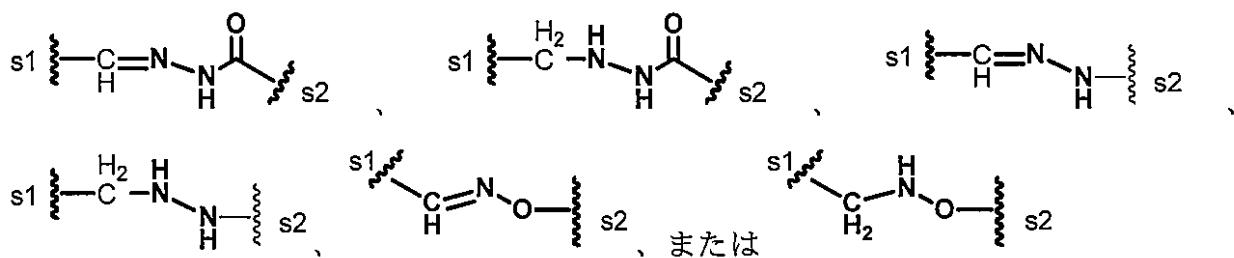
を有する免疫複合体であつて、
式中、

CBA は、J_{CB'} 基へ共有結合される、請求項5のいずれか一項に記載の抗体もしくは
その抗原結合断片、または請求項14に記載のポリペプチドであり、

ws は、1、2、3 または 4 であり、

J_{CB'} は、請求項5のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、または請求項14に記載のポリペプチドのN末端の2-ヒドロキシエチルアミン部分の酸化から得られるアルデヒド基と、Cy^{s1}、Cy^{s2}、Cy^{s3} または Cy^{s4} のアルデヒド反応基を反応させることにより形成される部分であり、かつ J_{CB'} は、以下の式：

【化11】

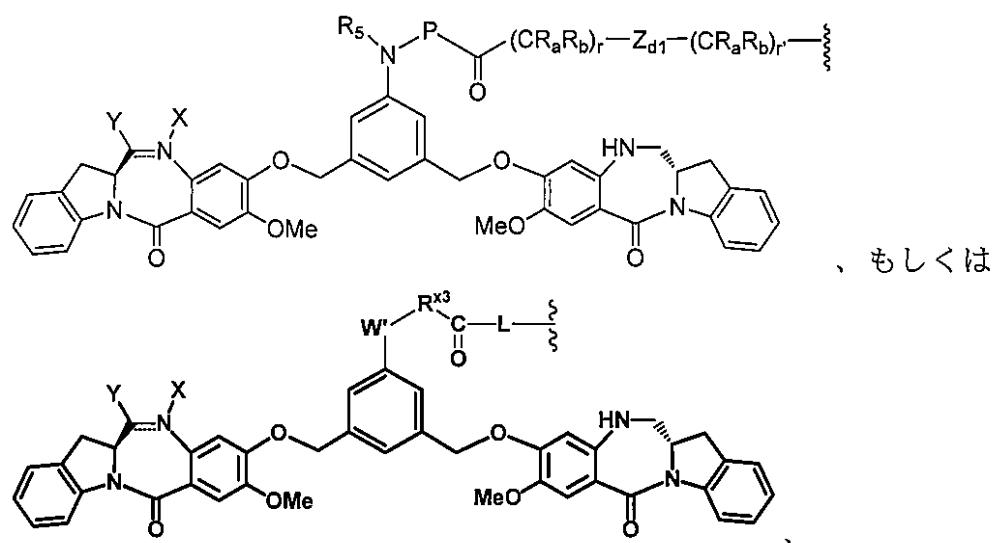


で表され、

式中、s1は、CBAに共有結合される部位であり、及びs2は、Cy^{s1}、Cy^{s2}、Cy^{s3}またはCy^{s4}に共有結合される部位であり、

Cy^{s1}は、以下の式：

【化12】



で表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

NとCとの間の二重線

【化13】

—

は単結合または二重結合を表すが、ただし、それが二重結合のとき、Xは不在であり、Yは-Hまたは(C₁~C₄)アルキルであり、それが単結合のとき、Xは-Hまたはアミン保護部分であり、Yは-OHまたは-SO₃Mであり、MはH⁺またはカチオンであることを条件とし、

R₅は、-Hまたは(C₁~C₃)アルキルであり、

Pは、アミノ酸残基、または2~20のアミノ酸残基を含有するペプチドであり、

Z_{d1}は、不在であるか、-C(=O)-NR₉-、または-NR₉-C(=O)-であり、

R₉は、-Hまたは(C₁~C₃)アルキルであり、

R_a及びR_bは、各出現において、独立して-H、(C₁~C₃)アルキル、または荷電置換基もしくはイオン性基Qであり、

r及びr'は、独立して1~6の整数であり、

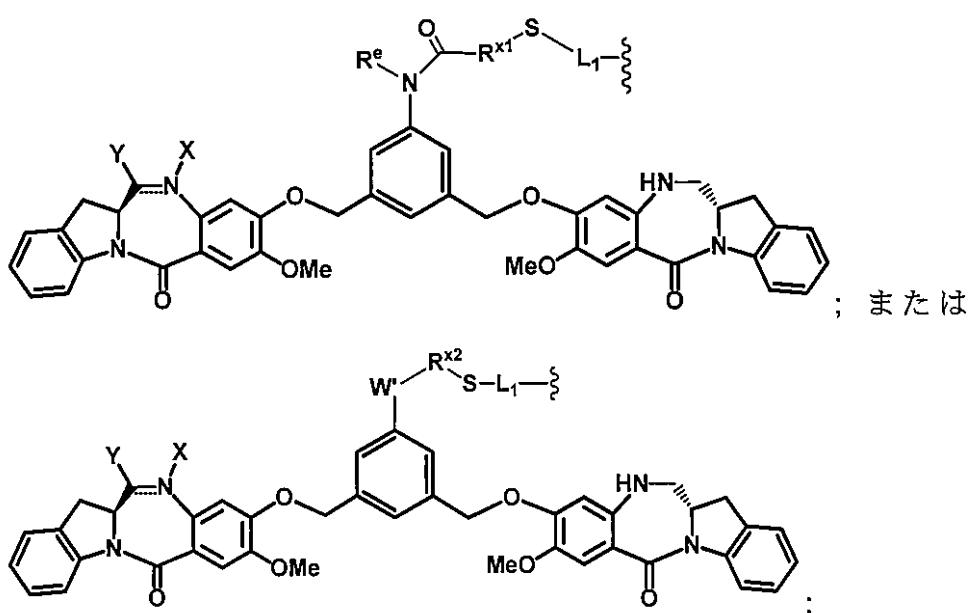
W'は、-NR^eであり、

R^eは、-(CH₂-CH₂-O)_n-R^kであり、

nは、2~6の整数であり、

R^kは、-Hまたは-Meであり、

$R^{\times 3}$ は、(C₁ ~ C₆)アルキルであり、
 L は、-N R₉- (C R_a R_b)_r または不在であり、および
 r は、0 ~ 6 の整数である、
 $C_y S^2$ は以下の式：
【化14】



で表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
NとCとの間の二重線

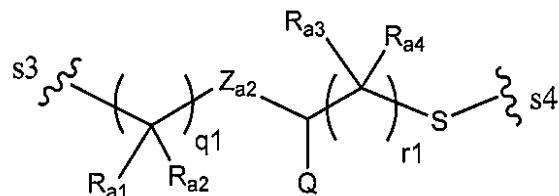
【化15】

— —

は単結合または二重結合を表すが、ただし、それが二重結合のとき、Xは不在であり、Yは-Hまたは(C₁ ~ C₄)アルキルであり、それが単結合のとき、Xは-Hまたはアミン保護部分であり、Yは-OHまたは-SO₃Mであることを条件とし、
MはH⁺またはカチオンであり、

$R^{\times 1}$ は、(C₁ ~ C₆)アルキルであり、
 R^e は、-Hまたは(C₁ ~ C₆)アルキルであり、
 W' は、-N R^e であり、
 R^e' は、-(CH₂-CH₂-O)_n-R^k であり、
nは、2 ~ 6 の整数であり、
R^kは、-Hまたは-Me であり、
 $R^{\times 3}$ は、(C₁ ~ C₆)アルキルであり、
 L_1 は、以下の式：

【化16】



で表され、式中、

s₃ は、基 J_{C_B} に共有結合される部位であり、
s₄ は、C_yS² 上の-S-基に共有結合される部位であり、
Z_{a2} は、不在であるか、-C(-O)-NR₉-、または-NR₉-C(=O)-であ

り、

R_9 は、 - H または ($C_1 \sim C_3$) アルキルであり、

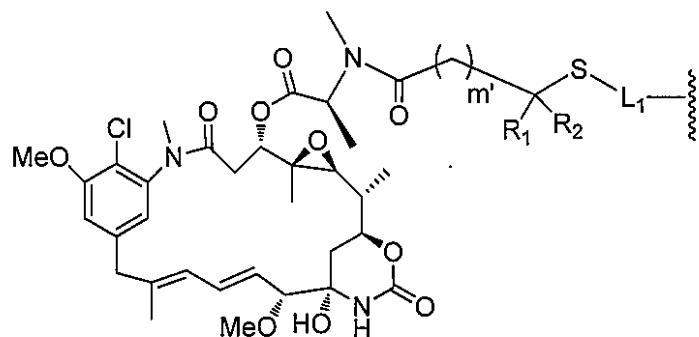
Q は、 H、 荷電置換基またはイオン性基であり、

R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} は、 各出現において、 独立して H または ($C_1 \sim C_3$) アルキルであり、 および

q_1 及び r_1 は、 それぞれ独立して 0 ~ 10 の整数であるが、 ただし q_1 及び r_1 が両方とも 0 ではないことを条件とする、

$C_y s^3$ は、 以下の式：

【化 17】



で表され、

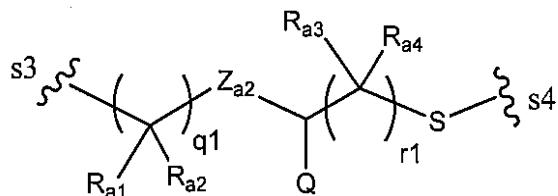
式中、

m' は 1 または 2 であり、

R_1 及び R_2 は、 それぞれ独立して H または ($C_1 \sim C_3$) アルキルであり、

L_1 は、 以下の式：

【化 18】



で表され、

式中、

s_3 は、 J_{CB} 基に共有結合される部位であり、

s_4 は、 $C_y s^3$ の - S - 基に共有結合される部位であり、

Z_{a2} は、 不在であるか、 - $C(=O) - NR_9 -$ 、 または - $NR_9 - C(=O) -$ であり、

R_9 は、 - H または ($C_1 \sim C_3$) アルキルであり、

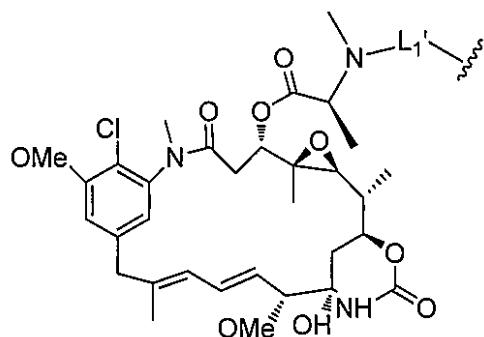
Q は、 H、 荷電置換基またはイオン性基であり、

R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} は、 各出現において、 独立して H または ($C_1 \sim C_3$) アルキルであり、 および

q_1 及び r_1 は、 それぞれ独立して 0 ~ 10 の整数であるが、 ただし q_1 及び r_1 が両方とも 0 ではないことを条件とする、

$C_y s^4$ は、 以下の式：

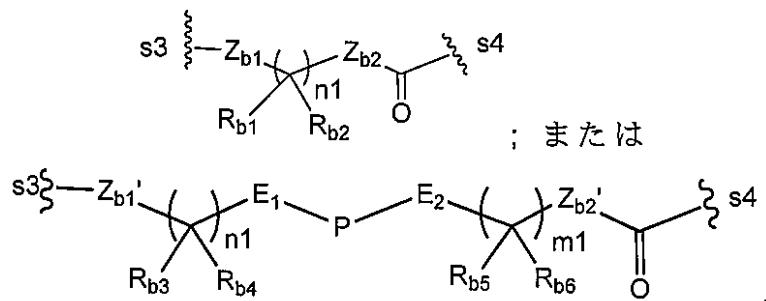
【化19】



で表され、

L₁' は、以下の式：

【化20】



で表され、

式中、

s3 は、J_{cB} 基に共有結合される部位であり、s4 は、C_y^{s4} の - NMe - 基に共有結合される部位であり、Z_{b1} 及び Z_{b2} は両方とも不在であるか、または Z_{b1} 及び Z_{b2} のうちの 1 つは不在であり、他方は - CH₂ - O - もしくは - O - CH₂ - であり、Z_{b1}' 及び Z_{b2}' は、それぞれ独立して不在であるか、- CH₂ - O - 、- O - CH₂ - 、- NR₉ - C (= O) - CH₂ - 、または - CH₂ - C (= O) - NR₉ - であり、

、

R₉ は、H または (C₁ ~ C₃) アルキルであり、

n1 及び m1 は、それぞれ独立して 1 ~ 6 の整数であり、

E₁ 及び E₂ のうちの 1 つは - C (= O) - であり、他方は、- NR₉ - であるか、または E₁ 及び E₂ のうちの 1 つは - C (= O) - もしくは - NR₉ - であり、他方は不在であり、

P は、アミノ酸残基、または 2 ~ 20 の間のアミノ酸残基を含有するペプチドであり、

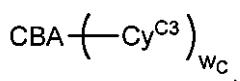
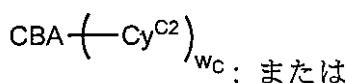
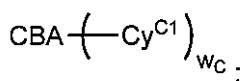
R_{b1}、R_{b2}、R_{b3}、R_{b4}、R_{b5} 及び R_{b6} は、各出現において、それぞれ独立して H または (C₁ ~ C₃) アルキルである、

前記免疫複合体。

【請求項19】

以下の式：

【化 2 1】



で表される免疫複合体であって、

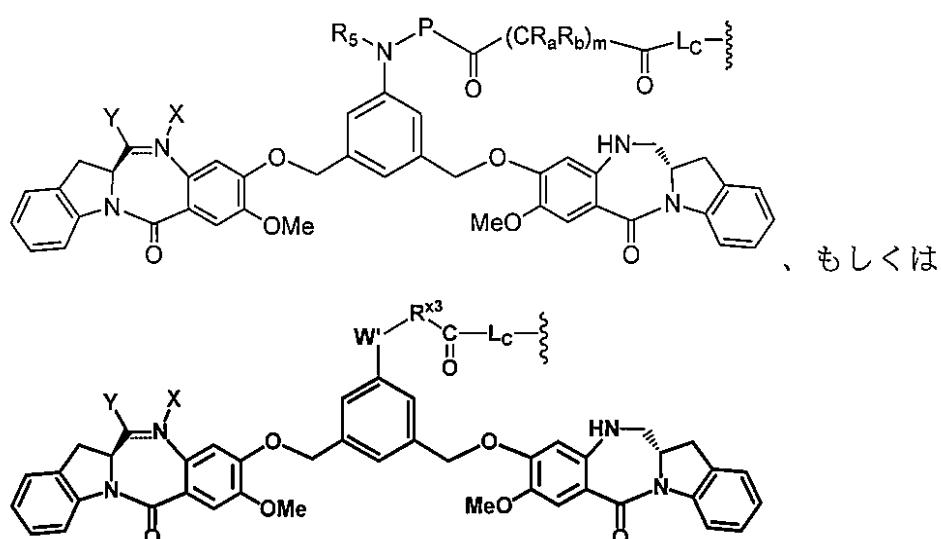
式中、

C B A は、 C y ^{C 1} へシスティン残基によって共有結合される、請求項 6 に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、または請求項 1 4 に記載のポリペプチドであり、

W _c は、 1 または 2 であり、

C y ^{C 1} は、以下の式：

【化 2 2】



で表されるか、

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

N と C との間の二重線

【化 2 3】

— —

は単結合または二重結合を表すが、ただし、それが二重結合のとき、X は不在であり、Y は - H または (C ₁ ~ C ₄) アルキルであり、それが単結合のとき、X は - H またはアミン保護部分であり、Y は - OH または - SO ₃ M であり、M は H ⁺ またはカチオンであることを条件とし、

R ₅ は、 - H または (C ₁ ~ C ₃) アルキルであり、

P は、アミノ酸残基、または 2 ~ 20 のアミノ酸残基を含有するペプチドであり、

R _a 及び R _b は、各出現において、それぞれ - H 、 (C ₁ ~ C ₃) アルキル、または荷電置換基もしくはイオン性基 Q であり、

W' は、 - N R ^e ' であり、

R ^e ' は、 - (C H ₂ - C H ₂ - O) _n - R ^k であり、

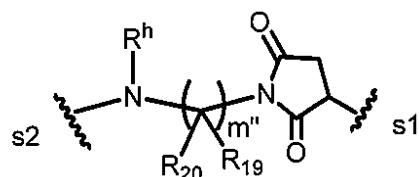
n は、 2 ~ 6 の整数であり、

R ^k は、 - H または - M e であり、

R^{x^3} は、(C₁ ~ C₆) アルキルであり、および

L_c は、

【化 2 4】



で表され、s1は、CBAに共有結合される部位であり、s2は、C_y^{C1}の-C(=O)-基に共有結合される部位であり、

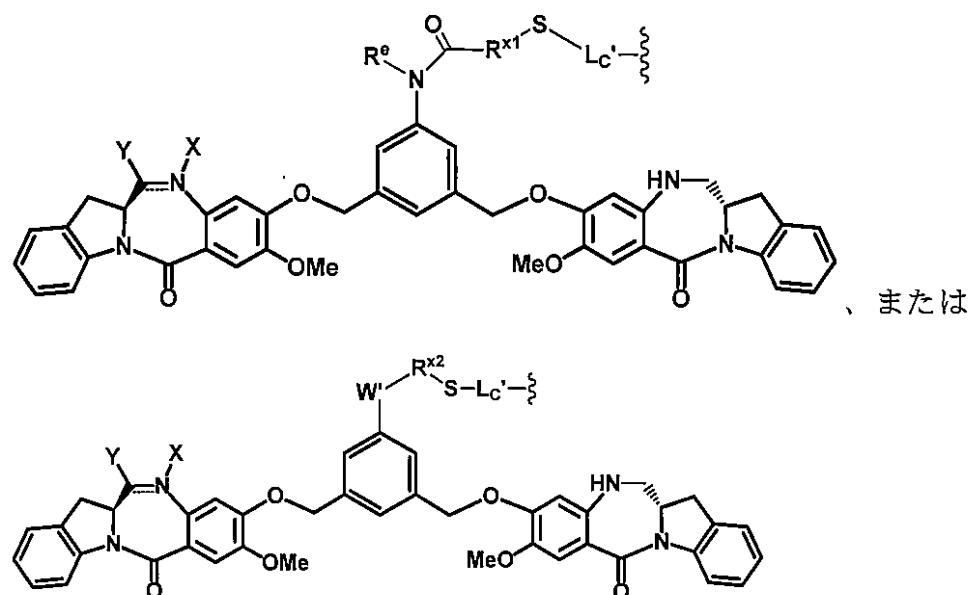
R_{19} 及び R_{20} は、各出現において、独立して-Hまたは(C₁ ~ C₃) アルキルであり、

m'' は、1 ~ 10の整数であり、

R^h は、-Hまたは(C₁ ~ C₃) アルキルである、

C_y ^{C2} は、以下の式：

【化 2 5】



で表されるか、

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

NとCとの間の二重線

【化 2 6】

— —

は単結合または二重結合を表すが、ただし、それが二重結合のとき、Xは不在であり、Yは-Hまたは(C₁ ~ C₄) アルキルであり、それが単結合のとき、Xは-Hまたはアミン保護部分であり、Yは-OHまたは-SO₃Mであり、MはH⁺またはカチオンであることを条件とし、

R^{x^1} は、(C₁ ~ C₆) アルキルであり、

R^e は、-Hまたは(C₁ ~ C₆) アルキルであり、

W'は、-NR^e'であり、

$R^{e'}$ は、-(CH₂-CH₂-O)_n-R^kであり、

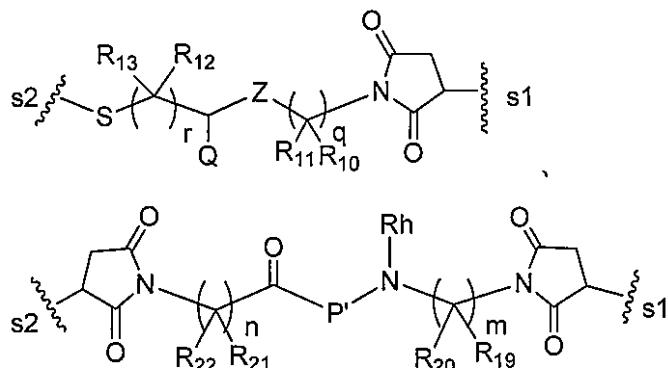
nは、2 ~ 6の整数であり、

R^k は、-Hまたは-Meであり、

R^{x^2} は、(C₁ ~ C₆) アルキルであり、

L_c' は、以下の式：

【化 2 7】



で表され、

式中、

s1 は、CBA に共有結合される部位であり、及び s2 は、C_y^{C²} の -S- 基に共有結合される部位であり、

Z は、-C(=O)-NR₉- または -NR₉-C(=O)- であり、

Q は、-H、荷電置換基、またはイオン性基であり、

R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₉、R₂₀、R₂₁ 及び R₂₂ は、各出現において、独立して -H または (C₁ ~ C₃) アルキルであり、

q 及び r は、各出現において、独立して 1 ~ 10 の整数であり、

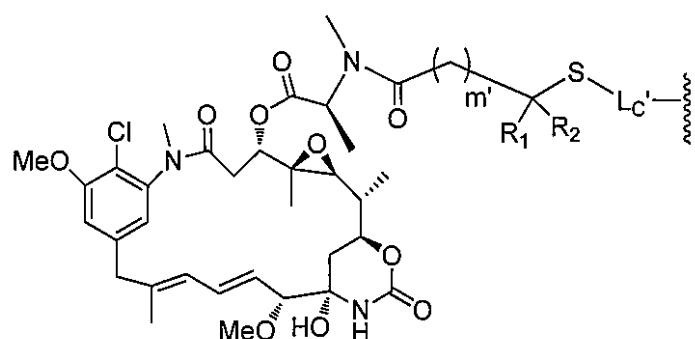
m 及び n は、それぞれ独立して 0 ~ 10 の整数であり、

R^h は、-H または (C₁ ~ C₃) アルキルであり、および

P' は、アミノ酸残基、または 2 ~ 20 のアミノ酸残基を含有するペプチドである、

C_y^{C³} は、以下の式：

【化 2 8】



で表され、

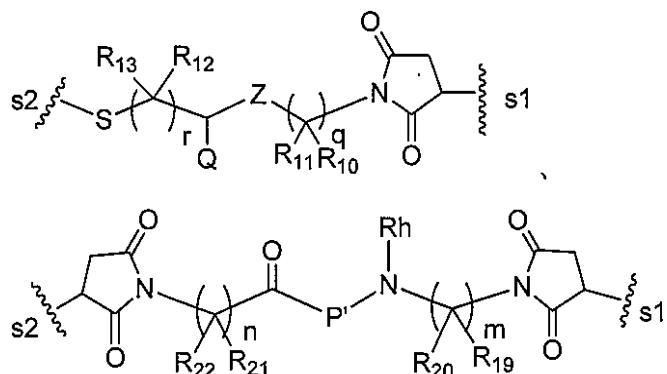
式中、

m' は 1 または 2 であり、

R₁ 及び R₂ は、それぞれ独立して -H または (C₁ ~ C₃) アルキルであり、

L_{c'} は、以下の式：

【化 2 9】



で表され、

式中、

s 1 は、 C B A に共有結合される部位であり、 s 2 は、 C y C ³ の - S - 基に共有結合される部位であり、

Z は、 - C (= O) - N R ₉ - または - N R ₉ - C (= O) - であり、

Q は、 H 、荷電置換基またはイオン性基であり、

R ₉ 、 R ₁₀ 、 R ₁₁ 、 R ₁₂ 、 R ₁₃ 、 R ₁₉ 、 R ₂₀ 、 R ₂₁ 及び R ₂₂ は、 各出現において、 独立して - H または (C ₁ ~ C ₃) アルキルであり、

q 及び r は、 各出現において、 独立して 0 ~ 10 の整数であり、

m 及び n は、 それぞれ独立して 0 ~ 10 の整数であり、

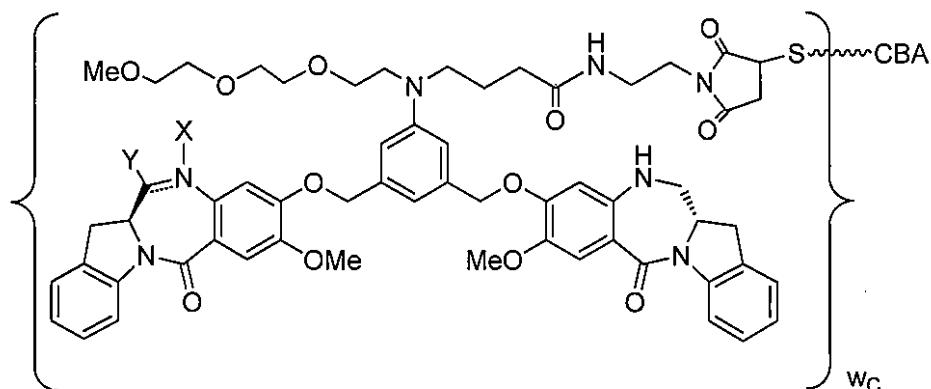
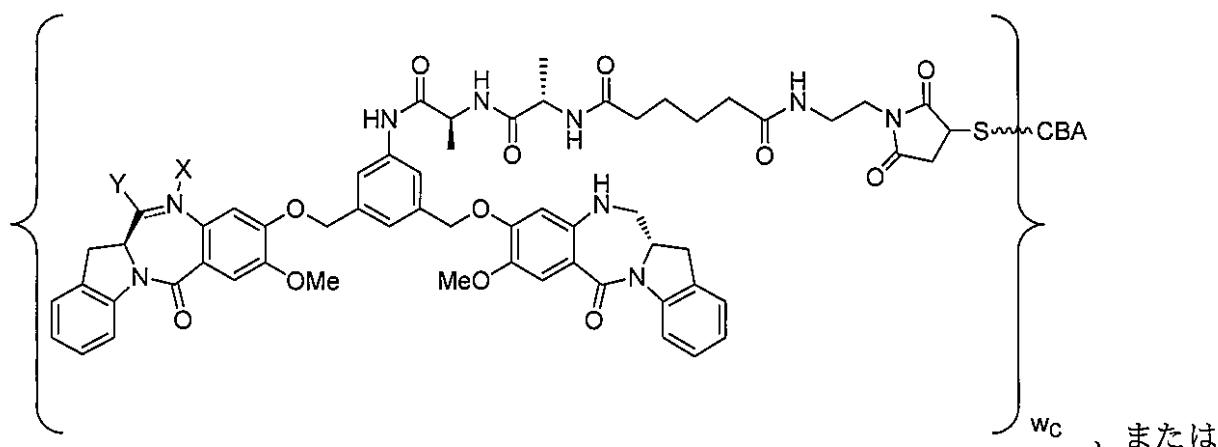
R ^h は、 - H または (C ₁ ~ C ₃) アルキルであり、

P ' は、 アミノ酸残基、 または 2 ~ 20 のアミノ酸残基を含有するペプチドである、 前記免疫複合体。

【請求項 2 0】

以下の式：

【化 3 0】



で表されるか、

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、NとCとの間の二重線

【化 3 1】

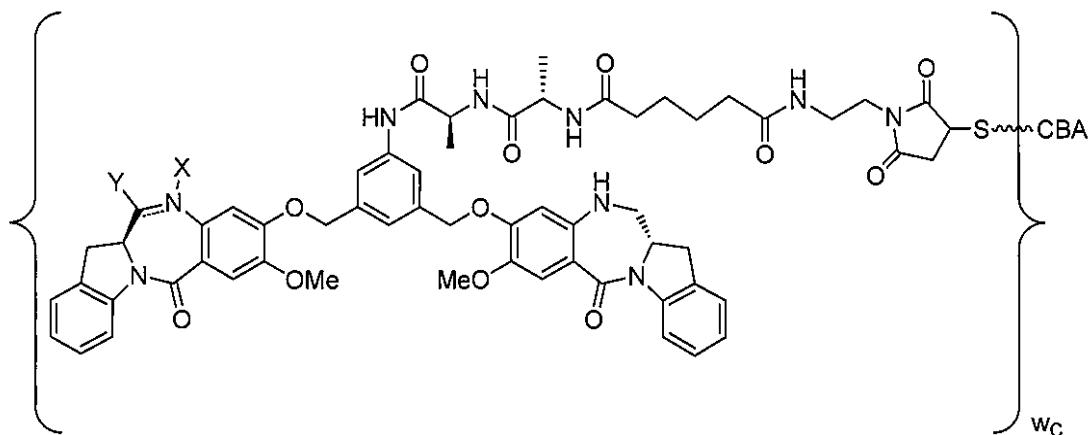
— 1 —

は単結合または二重結合を表すが、ただし、それが二重結合のとき、Xは不在であり、Yは-Hであり、それが単結合のとき、Xは-Hであり、Yは-OHまたは-SO₃Mであることを条件とする、請求項19に記載の免疫複合体。

【請求項 21】

以下の式：

【化 3 2】



で表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式中NとCとの間の二重線

【化 3 3】

— 2 —

は単結合または二重結合を表すが、ただし、それが二重結合のとき、Xは不在であり、Yは $-H$ であり、それが単結合のとき、Xは $-H$ であり、Yは $-SO_3^-M$ であることを条件とし、Mは、 H^+ 、 Na^+ または K^+ であり；そしてここでCBAは、以下：

a) 配列番号 5 に記載のアミノ酸配列を有する C D R 1 、配列番号 8 に記載のアミノ酸配列を有する C D R 2 、及び配列番号 11 に記載のアミノ酸配列を有する C D R 3 を含む、免疫グロブリン重鎖可変領域、ならびに、

b) 配列番号20に記載のアミノ酸配列を有するCDR1、配列番号21に記載のアミノ酸配列を有するCDR2、及び配列番号22に記載のアミノ酸配列を有するCDR3を含む、免疫グロブリン軽鎖可変領域、

を含む抗体またはその抗原結合断片である、請求項20に記載の免疫複合体。

【請求項 22】

C B A が、以 下 :

a) 配列番号 34 に記載のアミノ酸配列を有する免疫グロブリン重鎖可変領域、および

b) 配列番号 35 に記載のアミノ酸配列を有する免疫グロブリン軽鎖か領域、

を含む抗体またはその抗原結合断片であり、所望により、

(i) 配列番号 3 4 の N 末端から 2 番目の残基である X a a が、 P h e であり、または
 (i i) 配列番号 3 4 の N 末端から 2 番目の残基である X a a が、 V a l である、

請求項 2 1 に記載の免疫複合体。

【請求項 2 3】

C B A が、以 下 :

a) 配列番号 54 に記載のアミノ酸配列を有する免疫グロブリン重鎖、および

b) 配列番号 51 に記載のアミノ酸配列を有する免疫グロブリン軽鎖、

を含む抗体であり、所望により、

配列番号 5 4 の N 末端から 2 番目の残基である X a a が、 V a 1 である、

請求項 2 1 に記載の免疫複合体。

【請求項 2 4】

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、または請求項 1 4 に記載のポリペプチド、または請求項 1 7 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の免疫複合体、および薬学的に許容される単体を含む、医薬組成物。

【請求項 2 5】

C D 1 2 3 発現細胞の増殖を阻害するための方法であって、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、または請求項 1 4 に記載のポリペプチド、または請求項 1 7 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の免疫複合体、または請求項 2 4 に記載の医薬組成物と、前記細胞を接触させることを含む、前記方法。

【請求項 2 6】

前記細胞が、腫瘍細胞、白血病細胞またはリンパ腫細胞である、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 7】

癌を有する対象を治療するための医薬組成物であって、前記癌の細胞は C D 1 2 3 を発現し、前記医薬組成物が、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、または請求項 1 4 に記載の本発明のポリペプチド、または請求項 1 7 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の免疫抱合体、または請求項 2 4 に記載の医薬組成物を含む、前記医薬組成物。

【請求項 2 8】

前記癌が白血病またはリンパ腫である、請求項 2 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

前記癌が、急性骨髓性白血病 (A M L) 、慢性骨髓性白血病 (C M L) 、急性リンパ芽球性白血病 (A L L) 、 B 細胞性急性リンパ芽球性白血病 (B - A L L) 、慢性リンパ性白血病 (C L L) 、毛様細胞性白血病 (H C L) 、骨髓異形成症候群、芽球性形質細胞様 D C 腫瘍 (B P D C N) 白血病、非ホジキンリンパ腫 (N H L) 、マントル細胞リンパ腫、及びホジキン白血病 (H L) からなる群から選択される、請求項 2 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

前記癌が、急性骨髓性白血病 (A M L) 、急性リンパ芽球性白血病 (A L L) 、および慢性リンパ性白血病 (C L L) 、からなる群より選択される、請求項 2 7 に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 6 2 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 6 2 6】

h u C D 1 2 3 - リジン結合 - D 2 は、 7 5 μ g / k g (D 2 によって、 h u C D 1 2 3 によって 4 . 4 m g / k g) で忍容性があった。体重の平均変化量の最低値は 5 日目に生じ、 6 % の減少であった。この処理群のマウスはいずれも、体重喪失によって屠殺しなかった。h u C D 1 2 3 - リジン結合 - D 2 は、 1 0 0 μ g / k g (D 2 によって、 h u C D 1 2 3 によって 5 . 9 m g / k g) で忍容性があった。体重の平均変化量の最低値は 7 日目に生じ、 8 % の減少であった。この処理群のマウスはいずれも、体重喪失によって屠殺しなかった。h u C D 1 2 3 - リジン結合 - D 2 は、 1 2 5 μ g / k g (D 2 によって、 h u C D 1 2 3 によって 7 . 4 m g / k g) で忍容性がなかった。体重の平均変化量の最低値は 9 日目 (N = 6 のとき) に生じ、 1 7 % の減少であった。最初の 8 匹のうち以下に示す数のマウスは、体重喪失 > 2 0 % が原因で、示した日に屠殺した。8 日目に 1 匹

、9日目に1匹、10日目に2匹、11日目に1匹、及び13日目に1匹。

【表27】

処理	薬物有効荷重による $\mu\text{g}/\text{kg}$	h u C D 1 2 3 による mg/kg	体重喪失>20%のため屠殺したマウスの数	体重最低値(日)	最低値での平均体重の減少%
ビヒクル	----- -	----- -	0/8	----- --	----- -
h u C D 1 2 3 - C y s M a b - D 5	150	12	1/8	12	11
h u C D 1 2 3 - C y s M a b - D 5	125	10	1/8	10	8.6
h u C D 1 2 3 - C y s M a b - D 5	100	8	0/8	6	7
h u C D 1 2 3 - S e r i M a b - s D 1	150	14.3	2/8	10	17.3
h u C D 1 2 3 - S e r i M a b - s D 1	125	11.9	1/8	10	6.7

【表28】

処理	薬物有効荷重による $\mu\text{g}/\text{kg}$	h u C D 1 2 3 による mg/kg	体重喪失>20%のため屠殺したマウスの数	体重最低値(日)	最低値での平均体重の減少%
ビヒクル	-----	-----	0/8	-----	-----
h u C D 1 2 3 - リジン結合 - D 2	75	4.4	0/8	5	6
h u C D 1 2 3 - リジン結合 - D 2	100	5.9	0/8	7	8
h u C D 1 2 3 - リジン結合 - D 2	125	7.4	6/8	9	17

BW: 体重

一態様において、本発明は以下であってもよい。

[態様1]

抗体またはその抗原結合断片であって、

(a) ヒトC D 1 2 3 / I L 3 - R 抗原のアミノ酸101～346内のエピトープを結合し、及び

(b) 抗原陽性T F - 1細胞のI L 3依存性増殖を阻害する、前記抗体またはその抗原結合断片。

[態様2]

ヒトC D 1 2 3 抗原のアミノ酸101～204内のエピトープに結合する、態様1に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様3]

ヒトC D 1 2 3 抗原のアミノ酸205～346内のエピトープに結合する、態様1に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様4]

抗体またはその抗原結合断片であって、

(a) ヒトCD123のアミノ酸1～100内のエピトープを結合し、かつ

(b) 0.1nM以下(例えば0.08nM、0.05nM、0.03nM)のIC₅₀値を有する、抗原陽性TF-1細胞のIL3依存性増殖を阻害する、前記抗体またはその抗原結合断片。

[態様 5]

造血幹細胞ではなく、白血病性幹細胞または白血病性芽細胞の増殖を阻害する、態様1～4のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 6]

0.3nM以下の解離定数(K_d)でヒトCD123抗原陽性細胞に結合する、態様1～5のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 7]

0.01nM～0.3nMの K_d でヒトCD123抗原陽性細胞に結合する、態様6に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 8]

0.01nM～0.2nMの K_d でヒトCD123抗原陽性細胞に結合する、態様7に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 9]

0.01nM～0.1nMの K_d でヒトCD123抗原陽性細胞に結合する、態様8に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 10]

カニクイザルCD123に結合する、態様1～9のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 11]

0.05nM～0.3nMの K_d でカニクイザルCD123に結合する、態様1～9のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 12]

0.05nM～0.2nMの K_d でカニクイザルCD123に結合する、態様1～9のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 13]

0.05nM～0.1nMの K_d でカニクイザルCD123に結合する、態様1～9のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 14]

実質的に類似した結合親和性で、ヒト及びカニクイザルCD123両方に結合する、態様1～13のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 15]

0.05nM～0.3nMの K_d で、ヒト及びカニクイザルCD123に結合する、態様14に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 16]

0.05nM～0.2nMの K_d で、ヒト及びカニクイザルCD123に結合する、態様14に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 17]

0.05nM～0.1nMの K_d で、ヒト及びカニクイザルCD123に結合する、態様14に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 18]

前記 K_d がフローサイトメトリー、表面プラズモン共鳴、またはラジオイムノアッセイで測定される、態様6～17のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 19]

0.5nM以下の濃度で、抗原陽性TF-1細胞のIL3-依存性増殖の少なくとも50%を阻害する、態様1～18のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 2 0]

a) それぞれ 3 つの連続する相補性決定領域 (C D R) C D R 1 、 C D R 2 、 及び C D R 3 を含む、少なくとも 1 つの重鎖可変領域またはその断片であって、 1 、 2 、 または 3 つの保存的アミノ酸置換を除いて、 C D R 1 は配列番号 1 、 5 、 及び 1 2 からなる群から選択され、 C D R 2 は配列番号 2 、 3 、 6 ~ 1 0 、 1 3 、 及び 1 4 からなる群から選択され、 所望により C D R 3 は配列番号 4 、 1 1 、 及び 1 5 からなる群から選択される、 前記少なくとも 1 つの重鎖可変領域またはその断片、 ならびに、

b) それぞれ 3 つの連続する相補性決定領域 (C D R) C D R 1 、 C D R 2 、 及び C D R 3 を含む、少なくとも 1 つの軽鎖可変領域またはその断片であって、 1 、 2 、 または 3 つの保存的アミノ酸置換を除いて、 C D R 1 は配列番号 1 6 、 1 9 、 2 0 、 及び 2 3 からなる群から選択され、 C D R 2 は配列番号 1 7 、 2 1 、 及び 2 4 からなる群から選択され、 所望により C D R 3 は配列番号 1 8 、 2 2 、 及び 2 5 からなる群から選択される、 前記少なくとも 1 つの軽鎖可変領域またはその断片、 を含む、 態様 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 2 1]

前記保存的アミノ酸置換が、 A r g による、 C D R 中の少なくとも 1 つの L y s の置換を含む、 態様 2 0 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 2 2]

前記抗体が、 マウス C D R 領域を含む C D R 移植ヒト化抗体であり、 前記抗体の 1 つ以上の（ 例えば 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 または 8 つの ）重鎖及び / または軽鎖フレームワーク領域バーニヤゾーン残基は、 マウス由来である、 態様 2 0 または 2 1 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 2 3]

a) 配列番号 3 9 または 4 0 に記載のアミノ酸配列を有する免疫グロブリン重鎖可変領域、 及び

b) 配列番号 4 1 に記載のアミノ酸配列を有する免疫グロブリン軽鎖可変領域を含む、 態様 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 2 4]

a) 配列番号 3 4 に記載のアミノ酸配列を有する免疫グロブリン重鎖可変領域、 及び

b) 配列番号 3 5 に記載のアミノ酸配列を有する免疫グロブリン軽鎖可変領域を含む、 態様 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 2 5]

配列番号 3 4 の N 末端から 2 番目の残基である X a a が、 P h e である、 態様 2 4 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 2 6]

配列番号 3 4 の N 末端から 2 番目の残基である X a a が、 V a l である、 態様 2 4 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 2 7]

a) N 末端残基が S e r であることを除いて、 配列番号 3 9 または 4 0 に記載のアミノ酸配列を有する免疫グロブリン重鎖可変領域、 及び

b) 配列番号 4 1 に記載のアミノ酸配列を有する免疫グロブリン軽鎖可変領域を含む、 態様 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 2 8]

a) 配列番号 3 9 または 4 0 に記載のアミノ酸配列を有する免疫グロブリン重鎖可変領域、 及び

b) N 末端残基が S e r であることを除いて、 配列番号 4 1 に記載のアミノ酸配列を有する免疫グロブリン軽鎖可変領域を含む、 態様 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 2 9]

a) N 末端残基が S e r であることを除いて、 かつ配列番号 5 4 の最後から 5 番目の残

基に相当する残基が C y s であることを除いて、配列番号 5 9 または 6 0 に記載のアミノ酸配列を有する免疫グロブリン重鎖領域、ならびに

b) 配列番号 4 1 に記載のアミノ酸配列を有する免疫グロブリン軽鎖可変領域を含む、態様 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 3 0]

a) 配列番号 5 4 の最後から 5 番目の残基に相当する残基が C y s であることを除いて、配列番号 5 9 または 6 0 に記載のアミノ酸配列を有する免疫グロブリン重鎖領域、及び
b) N 末端残基が S e r であることを除いて、配列番号 4 1 に記載のアミノ酸配列を有する免疫グロブリン軽鎖可変領域を含む、態様 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 3 1]

a) 配列番号 3 8 に記載のアミノ酸配列を有する免疫グロブリン重鎖可変領域、及び
b) 配列番号 3 5 に記載のアミノ酸配列を有する免疫グロブリン軽鎖可変領域を含む、態様 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 3 2]

a) 配列番号 3 4 に記載のアミノ酸配列を有する免疫グロブリン重鎖可変領域、及び
b) 配列番号 3 7 に記載のアミノ酸配列を有する免疫グロブリン軽鎖可変領域を含む、態様 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 3 3]

a) 配列番号 5 6 に記載のアミノ酸配列を有する免疫グロブリン重鎖領域、及び
b) 配列番号 3 5 に記載のアミノ酸配列を有する免疫グロブリン軽鎖可変領域を含む、態様 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 3 4]

a) 配列番号 5 4 に記載のアミノ酸配列を有する免疫グロブリン重鎖領域、及び
b) 配列番号 3 7 に記載のアミノ酸配列を有する免疫グロブリン軽鎖可変領域を含む、態様 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 3 5]

配列番号 3 8 、 3 4 、 5 6 及び 5 4 の N 末端から 2 番目の残基である X a a が、 P h e である、態様 3 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 3 6]

配列番号 3 8 、 3 4 、 5 6 及び 5 4 の N 末端から 2 番目の残基である X a a が、 V a l である、態様 3 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 3 7]

a) 配列番号 5 4 の最後から 5 番目の残基に相当する残基が C y s であることを除いて、配列番号 5 9 または 6 0 に記載のアミノ酸配列を有する免疫グロブリン重鎖領域、及び
b) 配列番号 4 1 に記載のアミノ酸配列を有する免疫グロブリン軽鎖可変領域を含む、態様 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 3 8]

a) 配列番号 5 4 に記載のアミノ酸配列を有する免疫グロブリン重鎖領域、及び
b) 配列番号 3 5 に記載のアミノ酸配列を有する免疫グロブリン軽鎖可変領域を含む、態様 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 3 9]

配列番号 5 4 または 5 6 の N 末端から 2 番目の残基である X a a が、 P h e である、態様 3 8 、 3 3 、または 3 4 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 4 0]

配列番号 5 4 または 5 6 の N 末端から 2 番目の残基である X a a が、 V a l である、態様 3 8 、 3 3 、または 3 4 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 4 1]

a) 配列番号 1 に記載のアミノ酸配列を有する C D R 1 、配列番号 2 または 3 に記載のアミノ酸配列を有する C D R 2 、及び配列番号 4 に記載のアミノ酸配列を有する C D R 3

を含む、免疫グロブリン重鎖可変領域、ならびに

b) 配列番号 1 6 に記載のアミノ酸配列を有する C D R 1 、配列番号 1 7 に記載のアミノ酸配列を有する C D R 2 、及び配列番号 1 8 に記載のアミノ酸配列を有する C D R 3 を含む、免疫グロブリン軽鎖可変領域を含む、態様 1 ~ 3 及び 5 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 4 2]

a) 配列番号 5 に記載のアミノ酸配列を有する C D R 1 、配列番号 6 、 7 、 8 、 9 または 1 0 に記載のアミノ酸配列を有する C D R 2 、及び配列番号 1 1 に記載のアミノ酸配列を有する C D R 3 を含む、免疫グロブリン重鎖可変領域、ならびに、

b) 配列番号 1 9 または 2 0 に記載のアミノ酸配列を有する C D R 1 、配列番号 2 1 に記載のアミノ酸配列を有する C D R 2 、及び配列番号 2 2 に記載のアミノ酸配列を有する C D R 3 を含む、免疫グロブリン軽鎖可変領域を含む、態様 1 ~ 3 及び 5 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 4 3]

a) 配列番号 1 2 に記載のアミノ酸配列を有する C D R 1 、配列番号 1 3 または 1 4 に記載のアミノ酸配列を有する C D R 2 、及び配列番号 1 5 に記載のアミノ酸配列を有する C D R 3 を含む、免疫グロブリン重鎖可変領域、ならびに

b) 配列番号 2 3 に記載のアミノ酸配列を有する C D R 1 、配列番号 2 4 に記載のアミノ酸配列を有する C D R 2 、及び配列番号 2 5 に記載のアミノ酸配列を有する C D R 3 を含む、免疫グロブリン軽鎖可変領域を含む、態様 4 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 4 4]

a) 配列番号 2 6 、 2 8 、 3 0 、 3 2 、 3 4 、 3 8 、 3 9 及び 4 0 (好ましくは 2 6 、 2 8 、 3 0 、 3 2 、 3 4 及び 3 8) からなる群から選択される参照 V _H 配列と、少なくとも 9 5 % 同一の V _H 配列、及び / または

b) 配列番号 2 7 、 2 9 、 3 1 、 3 3 、 3 5 、 3 7 及び 4 1 (好ましくは 2 7 、 2 9 、 3 1 、 3 5 及び 3 7) からなる群から選択される参照 V _L 配列と、少なくとも 9 5 % 同一の V _L 配列を含む、態様 1 ~ 4 3 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 4 5]

前記 V _H 配列が、配列番号 2 6 、 2 8 、 3 0 、 3 2 、 3 4 、 3 8 、 3 9 及び 4 0 (好ましくは 2 6 、 2 8 、 3 0 、 3 2 、 3 4 及び 3 8) のうちの 1 つと、少なくとも 9 9 % 同一であり、かつ / または前記 V _L 配列が、配列番号 2 7 、 2 9 、 3 1 、 3 3 、 3 5 、 3 7 及び 4 1 (好ましくは 2 7 、 2 9 、 3 1 、 3 5 及び 3 7) のうちの 1 つと、少なくとも 9 9 % 同一である、態様 4 4 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 4 6]

a) 配列番号 2 6 、 2 8 、 3 0 、 3 2 、 3 4 、 3 8 、 3 9 及び 4 0 (好ましくは 2 6 、 2 8 、 3 0 、 3 2 、 3 4 及び 3 8) からなる群から選択される V _H 配列、及び / または b) 配列番号 2 7 、 2 9 、 3 1 、 3 3 、 3 5 、 3 7 及び 4 1 (好ましくは 2 7 、 2 9 、 3 1 、 3 5 及び 3 7) からなる群から選択される V _L 配列を含む、態様 4 5 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 4 7]

配列番号 2 6 の V _H 配列と配列番号 2 7 の V _L 配列とを含む、態様 4 6 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 4 8]

配列番号 2 8 の V _H 配列と配列番号 2 9 の V _L 配列とを含む、態様 4 6 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 4 9]

配列番号 3 0 の V _H 配列と配列番号 3 1 の V _L 配列とを含む、態様 4 6 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 5 0]

配列番号 3 4 の V_H 配列と配列番号 3 5 の V_L 配列とを含む、態様 4 6 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 5 1]

前記抗体が、マウス、非ヒト哺乳動物、キメラ、ヒト化またはヒト抗体である、態様 1 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 5 2]

前記ヒト化抗体が、CDR移植抗体または再表面形成抗体である、態様 5 1 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 5 3]

前記抗体が完全長の抗体である、態様 1 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 5 4]

前記抗体の抗原結合断片が、 Fab 、 Fab' 、 $F(ab')_2$ 、 F_d 、単鎖 Fv または $scFv$ 、ジスルフィド結合 Fv 、V-NARドメイン、IgNar、細胞内抗体、IgG CH₂、小型抗体、 $F(ab')_3$ 、四重特異性抗体、三重特異性抗体、二重特異性抗体、單一ドメイン抗体、DVD-Ig、Fcab、mAb₂、 $(scFv)_2$ または $scFv-Fc$ である、態様 1 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[態様 5 5]

態様 1 ~ 5 4 のいずれか一項に記載の V_H 及び V_L 配列を含む、ポリペプチド。

[態様 5 6]

シュードモナス毒素ではないタンパク質との融合である、態様 5 5 に記載のポリペプチド。

[態様 5 7]

態様 1 ~ 5 4 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片、または態様 5 5 もしくは 5 6 に記載のポリペプチドを生成する、細胞。

[態様 5 8]

態様 1 ~ 5 4 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片、または態様 5 5 もしくは 5 6 に記載のポリペプチドを生成する方法であって、

(a) 態様 5 7 に記載の細胞を培養すること、及び

(b) 前記培養細胞から前記抗体、その抗原結合断片、またはポリペプチドを単離すること、を含む、前記方法。

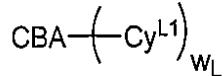
[態様 5 9]

前記細胞が真核細胞である、態様 5 8 に記載の方法。

[態様 6 0]

下記の式

【化 1 a】



を有する免疫複合体であって、

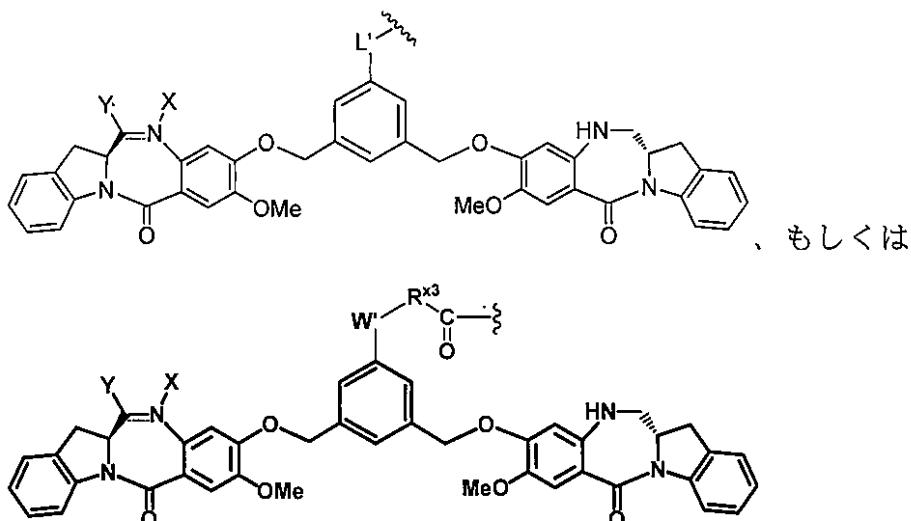
式中、

CBA は、 Cy^L ヘリジン残基によって共有結合される、態様 2 3 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、または態様 5 5 もしくは 5 6 に記載のポリペプチドであり、

W_L は 1 ~ 2 0 の整数であり、

Cy^L は、以下の式：

【化2a】



で表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
NとCとの間の二重線

【化3a】

— —

は単結合または二重結合を表すが、ただし、それが二重結合のとき、Xは不在であり、Yは-Hまたは(C₁~C₄)アルキルであり、それが単結合のとき、Xは-Hまたはアミン保護部分であり、Yは-OHまたは-SO₃Mであることを条件とし、

W'は、-NR^eであり、

R^eは、-(CH₂-CH₂-O)_n-R^kであり、

nは、2~6の整数であり、

R^kは、-Hまたは-Meであり、

R^{x3}は、(C₁~C₆)アルキルであり、

L'は、以下の式：

-NR₅-P-C(=O)-(CR_aR_b)_m-C(=O)- (B1')、または

-NR₅-P-C(=O)-(CR_aR_b)_m-S-Z^{s1}- (B3')で表され、

R₅は、-Hまたは(C₁~C₃)アルキルであり、

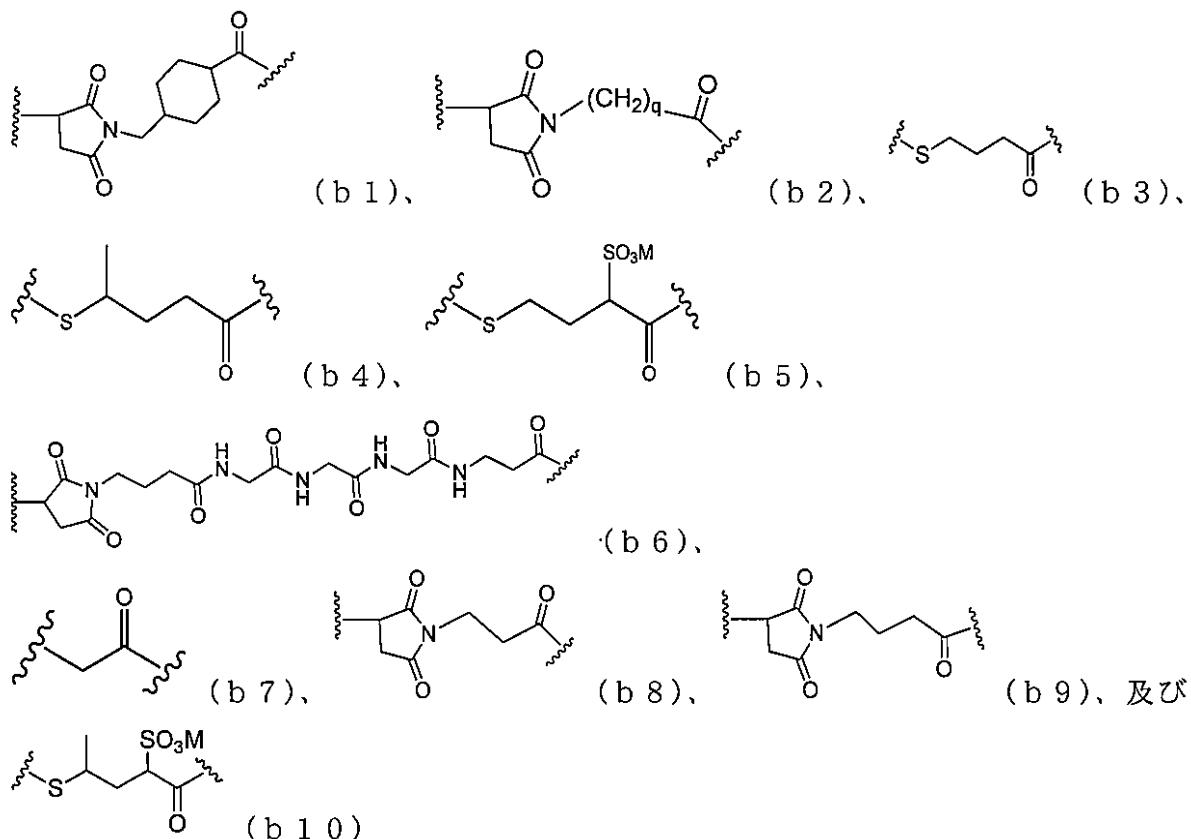
Pは、アミノ酸残基、または2~20のアミノ酸残基を含有するペプチドであり、

R_a及びR_bは、各出現において、それぞれ独立して-H、(C₁~C₃)アルキル、または荷電置換基もしくはイオン性基Qであり、

mは、1~6の整数であり、

Z^{s1}は、以下の式：

【化4a】



のいずれか1つから選択されており、

式中、

qは、1～5の整数であり、

Mは、H⁺またはカチオンである、前記免疫複合体。

[態様 6 1]

R_a及びR_bが両方ともHであり、R₅がHまたはM_eである、態様60に記載の免疫複合体。

[態様 6 2]

Pが2～5つのアミノ酸残基を含有するペプチドである、態様60または61に記載の免疫複合体。

[態様 6 3]

Pが、Gly-Gly-Gly、Ala-Val、Val-Ala、Val-Cit、Val-Lys、Phe-Lys、Lys-Lys、Ala-Lys、Phe-Cit、Leu-Cit、Ile-Cit、Trp-Cit、Phe-Ala、Phe-N⁹-トシル-Arg、Phe-N⁹-ニトロ-Arg、Phe-Phe-Lys、D-Phe-Phe-Lys、Gly-Phe-Lys、Leu-Ala-Leu、Ile-Ala-Leu、Val-Ala-Val、Ala-Leu-Ala-Leu(配列番号55)、-Ala-Leu-Ala-Leu(配列番号57)、Gly-Phe-Leu-Gly(配列番号73)、Val-Arg、Arg-Val、Arg-Arg、Val-D-Cit、Val-D-Lys、Val-D-Arg、D-Val-Cit、D-Val-Lys、D-Val-D-Arg、D-Arg-D-Arg、Ala-Ala、Ala-D-Ala、D-Ala-Ala、D-Ala-D-Ala、Ala-Met、及びMet-Alaから選択される、態様60～62のいずれか一項に記載の免疫複合体。

[態様 6 4]

Pが、Gly-Gly-Gly、Ala-Val、Ala-Ala、Ala-D-Ala、D-Ala-Ala、またはD-Ala-D-Alaである、態様63に記載の免疫

複合体。

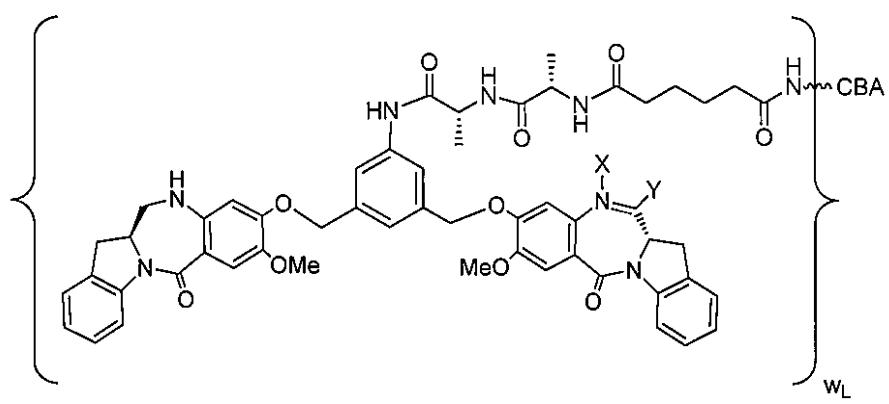
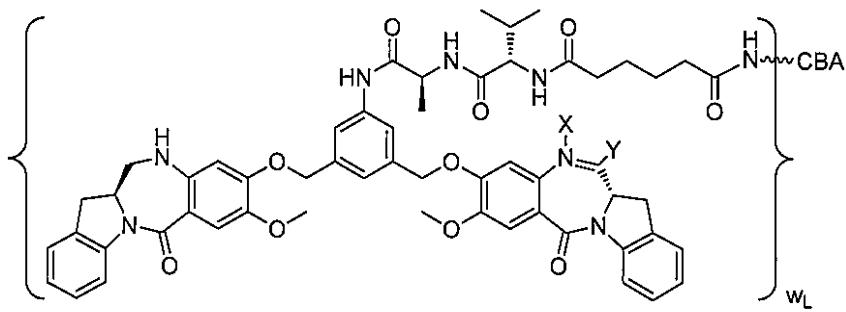
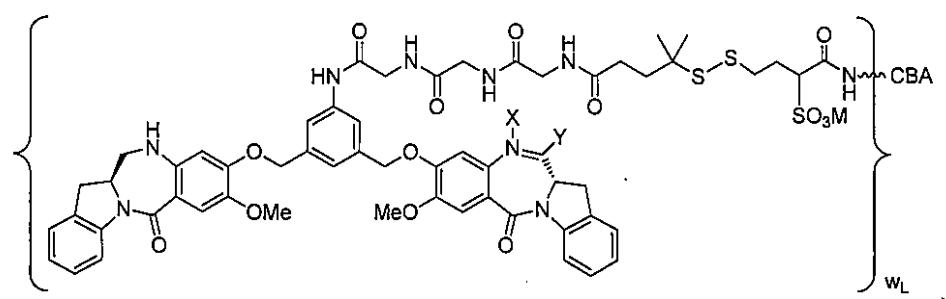
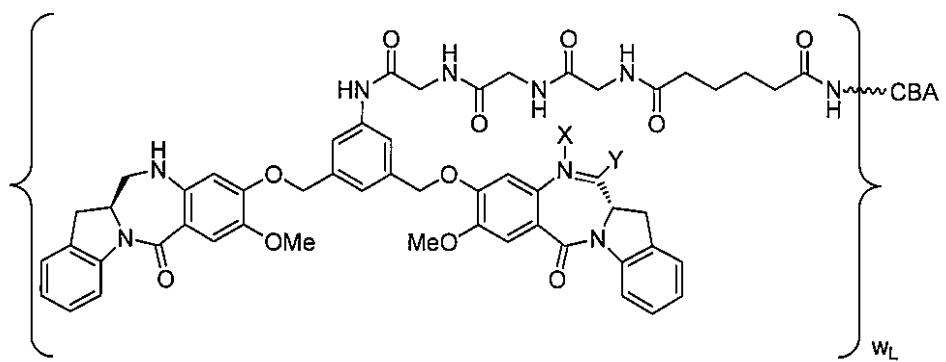
【態様 65】

Q が $-SO_3M$ である、態様 60 ~ 64 のいずれか一項に記載の免疫複合体。

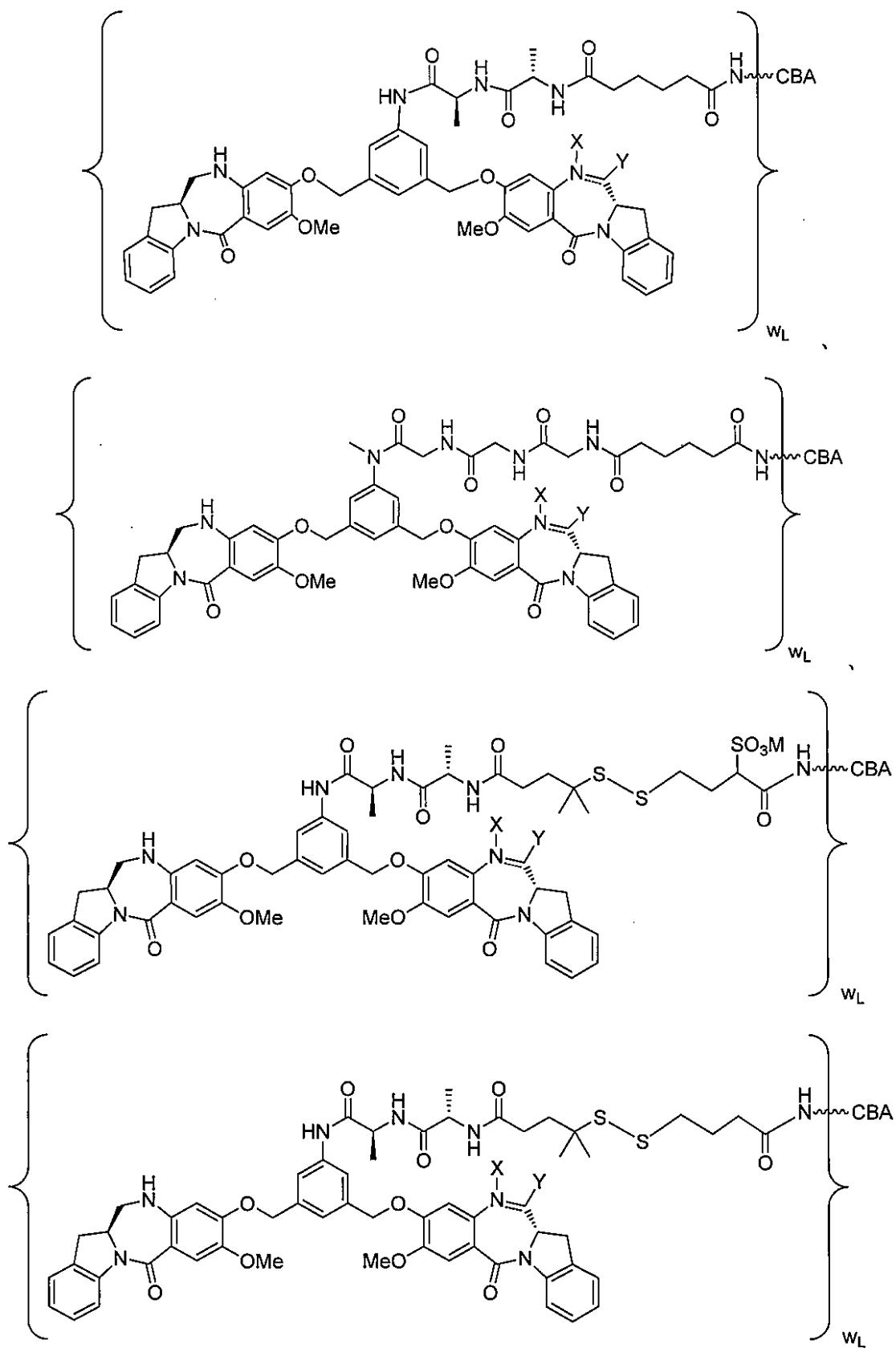
【態様 66】

以下の式：

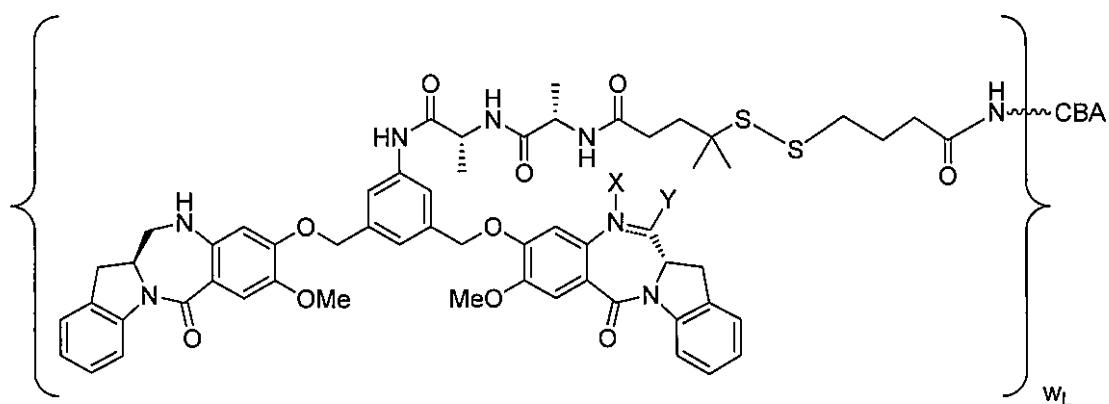
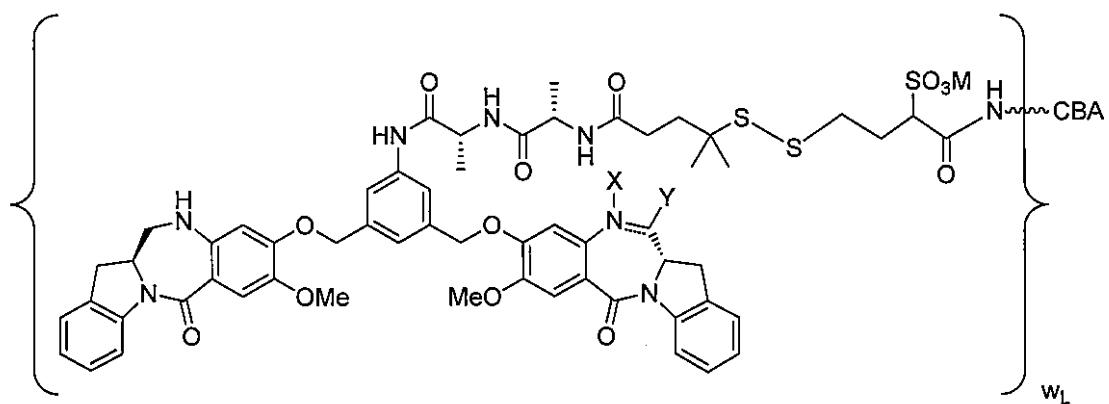
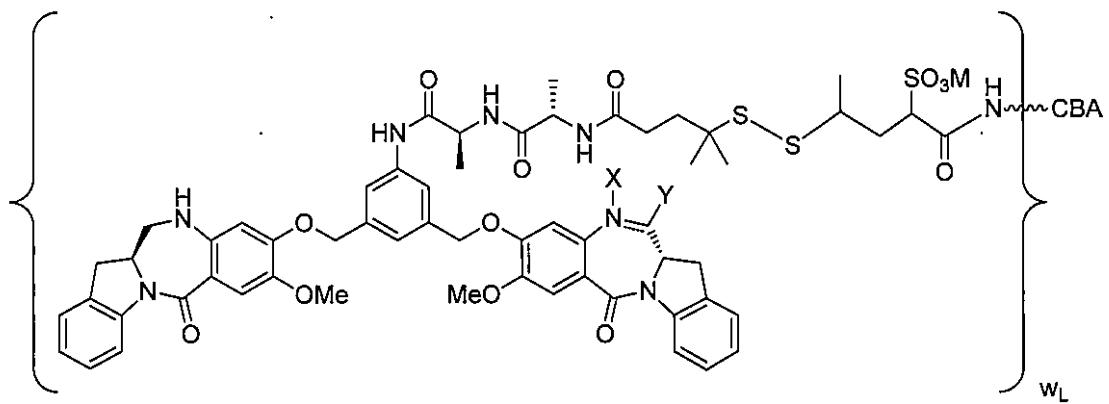
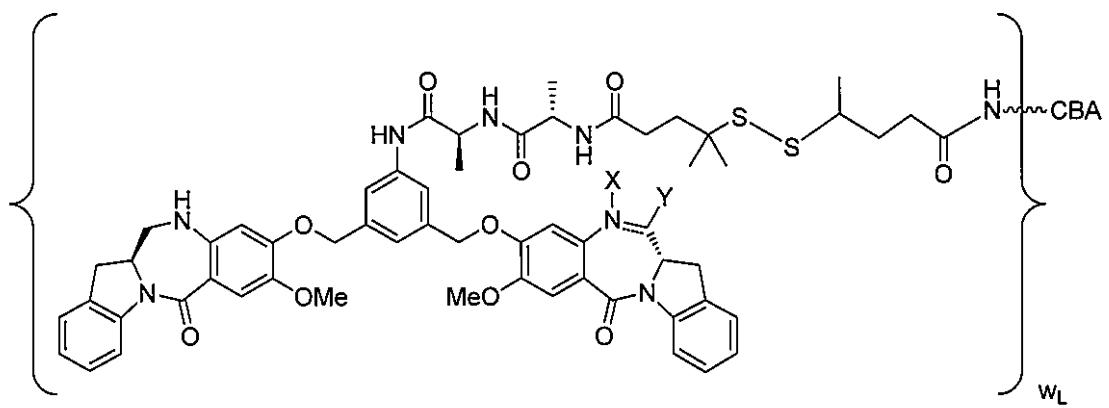
【化 5a】



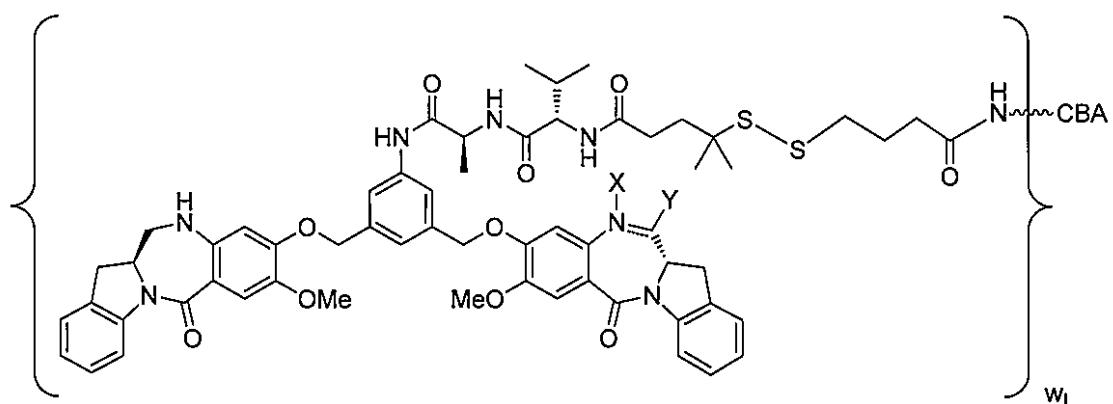
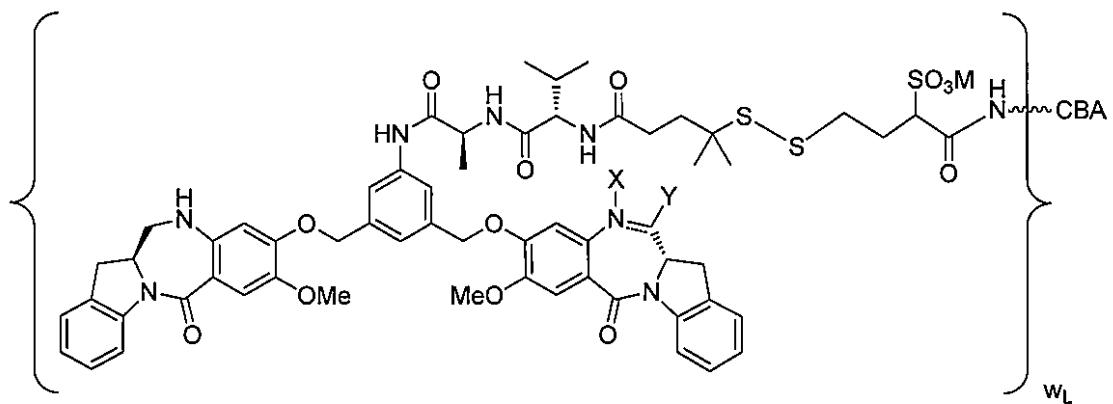
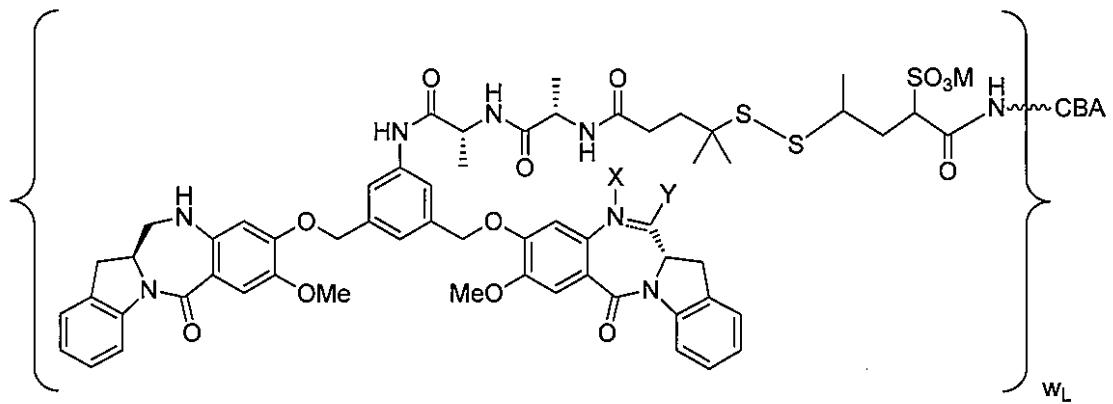
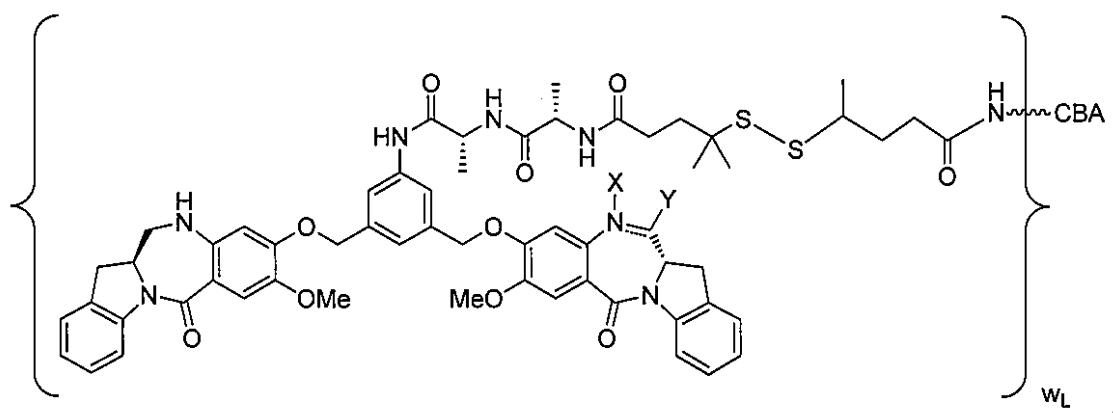
【化 6 a】



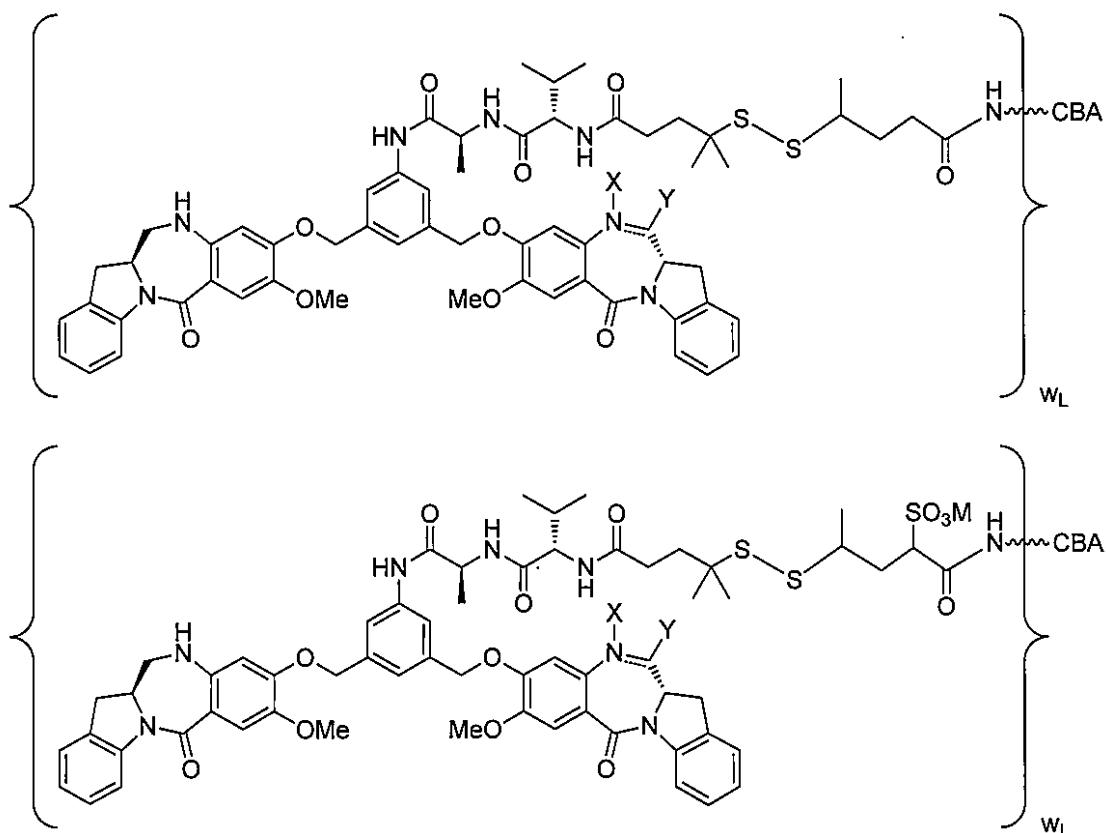
【化 7 a】



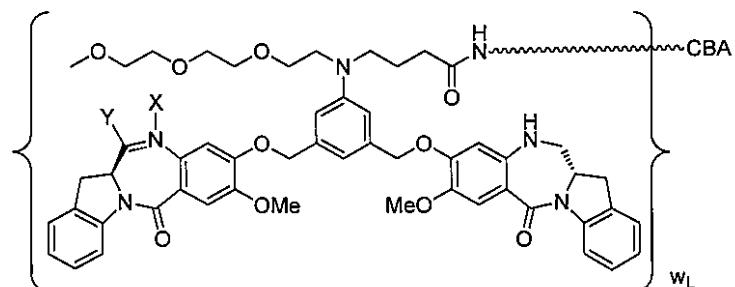
【化 8 a】



【化9a】



もしくは



で表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 w_L は 1 ~ 10 の整数であり、N と C との間の二重線

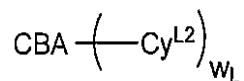
【化10a】

は単結合または二重結合を表すが、ただし、それが二重結合のとき、X は不在であり、Y は - H であり、それが単結合のとき、X は - H であり、Y は - OH または - SO₃ M であることを条件とする、態様 60 に記載の免疫複合体。

[態様 67]

式 :

【化11a】



を有する免疫複合体であって、

式中、

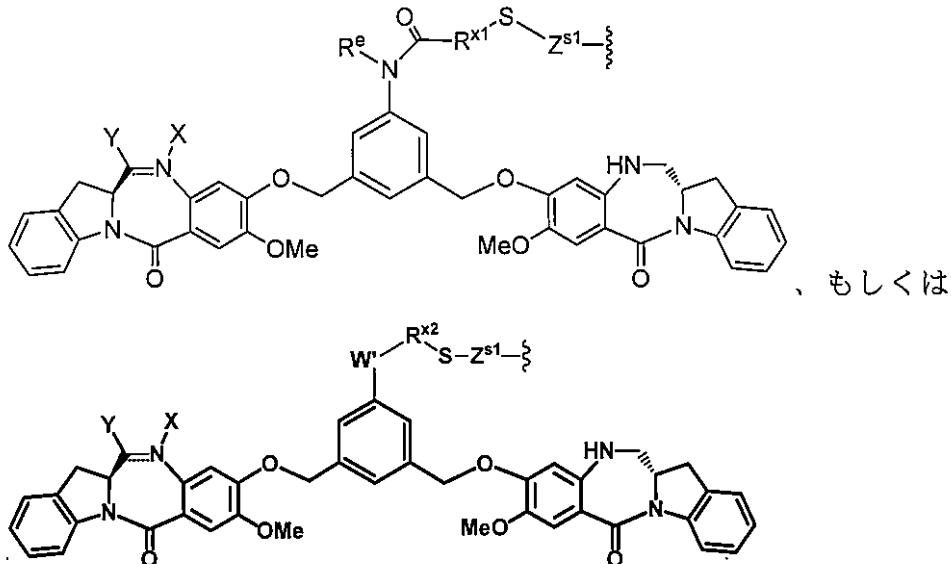
CBA は、C y^{L2} ヘリジン残基によって共有結合される、態様 23 ~ 26 のいずれか一

項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、または態様 5 5 もしくは 5 6 に記載のポリペプチドであり、

W_L は 1 ~ 20 の整数であり、

$C_y L^2$ は、以下の式：

【化 1 2 a】



で表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

N と C との間の二重線

【化 1 3 a】

— —

は単結合または二重結合を表すが、ただし、それが二重結合のとき、X は不在であり、Y は - H または (C₁ ~ C₄) アルキルであり、それが単結合のとき、X は - H またはアミン保護部分であり、Y は - OH または - SO₃ M であることを条件とし、

R^{x1} 及び R^{x2} は、独立して (C₁ ~ C₆) アルキルであり、

R^e は、- H または (C₁ ~ C₆) アルキルであり、

W' は、- N R^e であり、

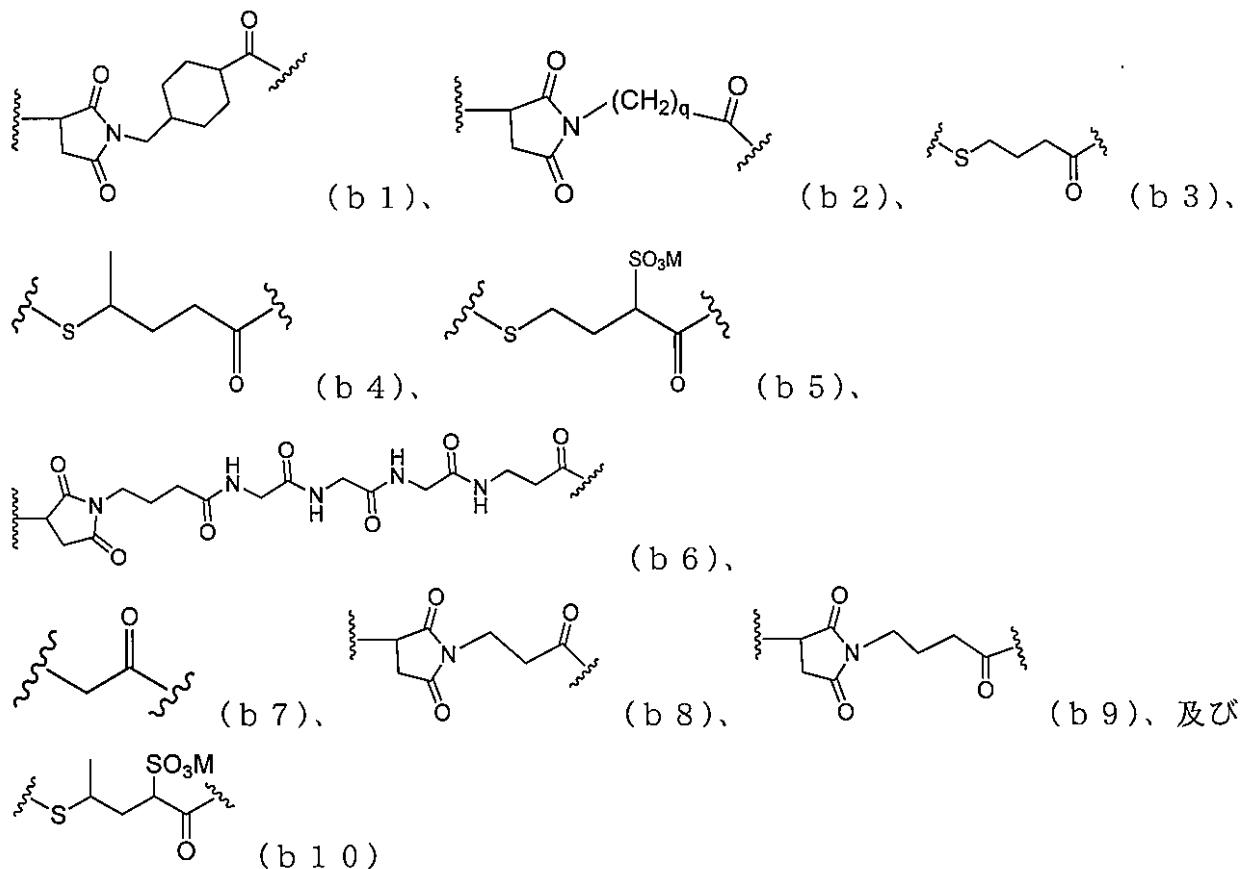
R^e ' は、- (C H₂ - C H₂ - O)_n - R^k であり、

n は、2 ~ 6 の整数であり、

R^k は、- H または - Me であり、

Z^{s1} は、以下の式：

【化 1 4 a】



のいずれか 1 つから選択されており、

式中、

q は、 1 ~ 5 の整数であり、

M は、 - H⁺ またはカチオンである、前記免疫複合体。

[態様 6 8]

R^e は、 H または M^e であり、 R^{x 1} 及び R^{x 2} は、 それぞれ - (C₂H₅)_p - (CR^fR^g) - であり、 R^f 及び R^g は、 それぞれ独立して - H または (C₁ ~ C₄) アルキルであり、 p は、 0、 1、 2 または 3 である、 態様 6 7 に記載の免疫複合体。

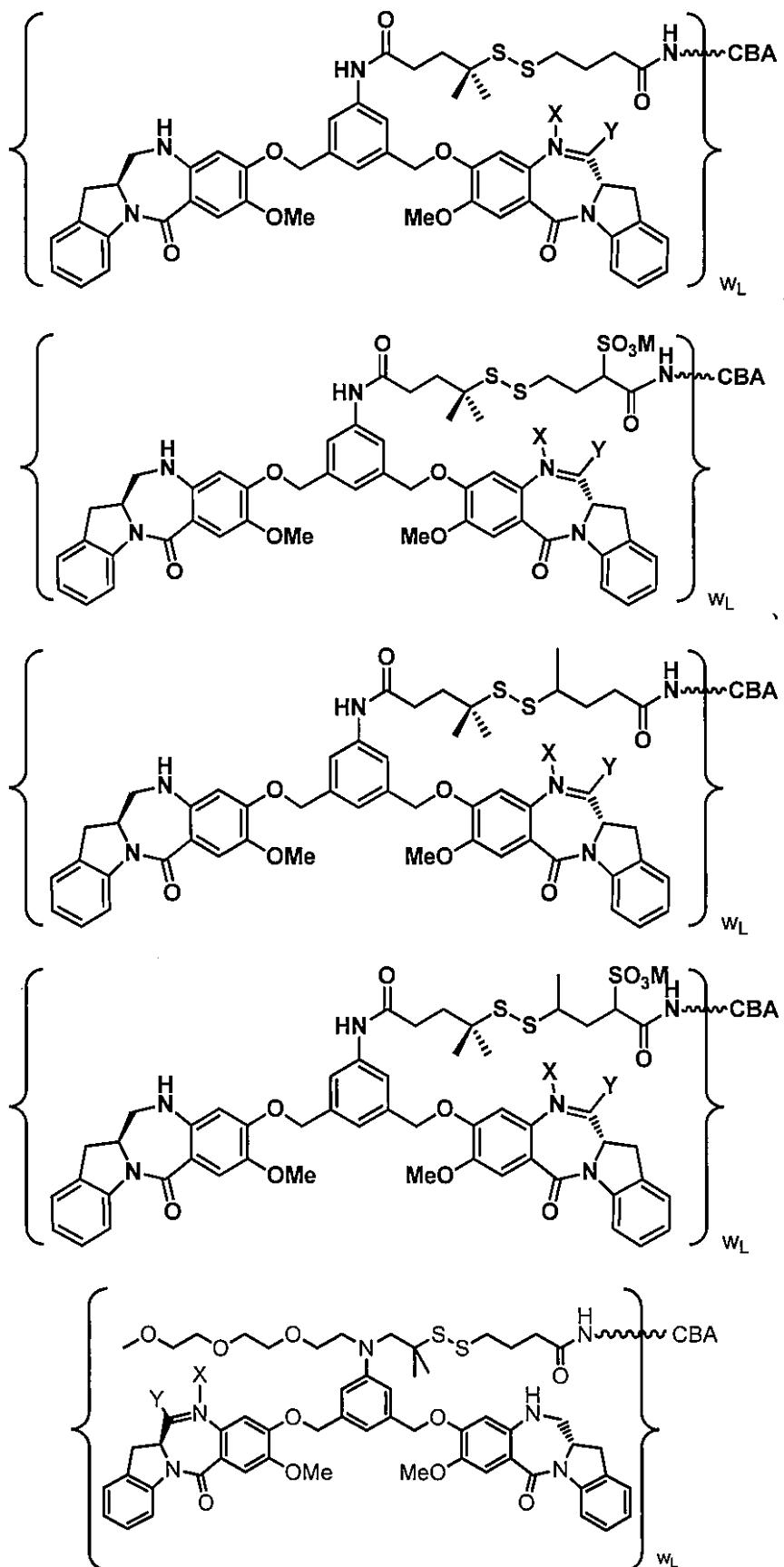
[態様 6 9]

R^f 及び R^g は同一であるかまたは異なっており、 - H 及び - M^e から選択される、 態様 6 8 に記載の免疫複合体。

[態様 7 0]

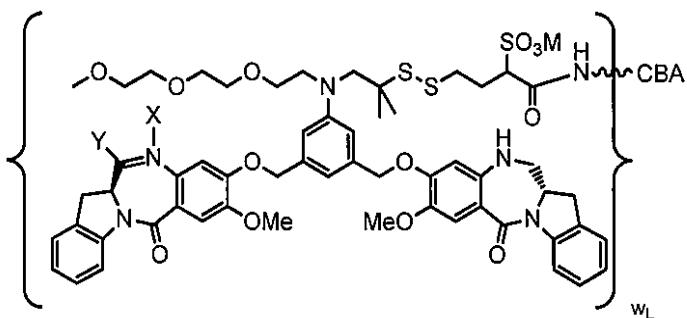
以下の式：

【化15a】



もしくは

【化16a】



で表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 w_L は 1 ~ 10 の整数であり、N と C との間の二重線

【化17a】

— —

は単結合または二重結合を表すが、ただし、それが二重結合のとき、X は不在であり、Y は - H であり、それが単結合のとき、X は - H であり、Y は - OH または - SO₃M であることを条件とする、態様 6 7 に記載の免疫複合体。

[態様 7 1]

N と C との間の二重線

【化18a】

— —

は二重結合を表し、X は不在であり、Y は - H である、態様 6 0 ~ 7 0 のいずれか一項に記載の免疫複合体。

[態様 7 2]

N と C との間の二重線

【化19a】

— —

は単結合を表し、X は - H であり、Y は - SO₃M である、態様 6 0 ~ 7 0 のいずれか一項に記載の免疫複合体。

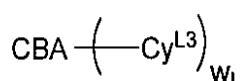
[態様 7 3]

M は、H⁺、Na⁺ または K⁺ である、態様 7 2 に記載の免疫複合体。

[態様 7 4]

式：

【化20a】



を有する免疫複合体であつて、

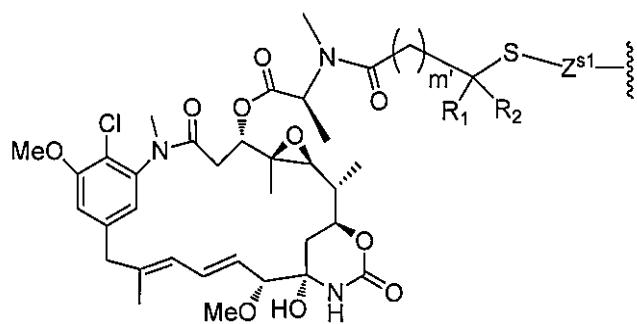
式中、

CBA は、Cy^{L3} へ Lys 残基によって共有結合される、態様 2 3 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、または態様 5 5 もしくは 5 6 に記載のポリペプチドであり、

式中、 w_L は 1 ~ 20 の整数であり、

Cy^{L3} は、以下の式：

【化 2 1 a】



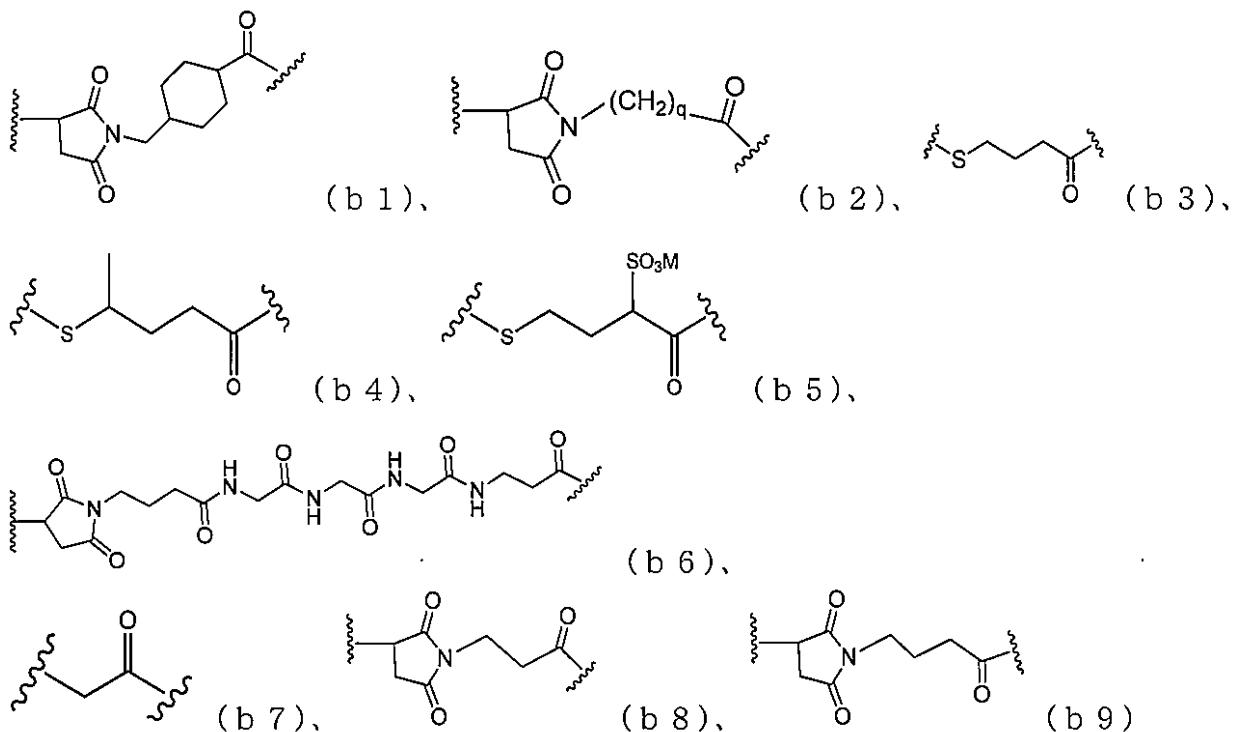
で表され、

m' は 1 または 2 であり、

R_1 及び R_2 は、それぞれ独立して H または (C₁ ~ C₃) アルキルであり、

Z^{s1} は、以下の式：

【化 2 2 a】



のうちのいずれか 1 つから選択されており、

式中、

q は、1 ~ 5 の整数であり、

M は、H⁺ またはカチオンである、前記免疫複合体。

[態様 7 5]

m' は 1 であり、 R_1 及び R_2 は両方とも H である、態様 7 4 に記載の免疫複合体。

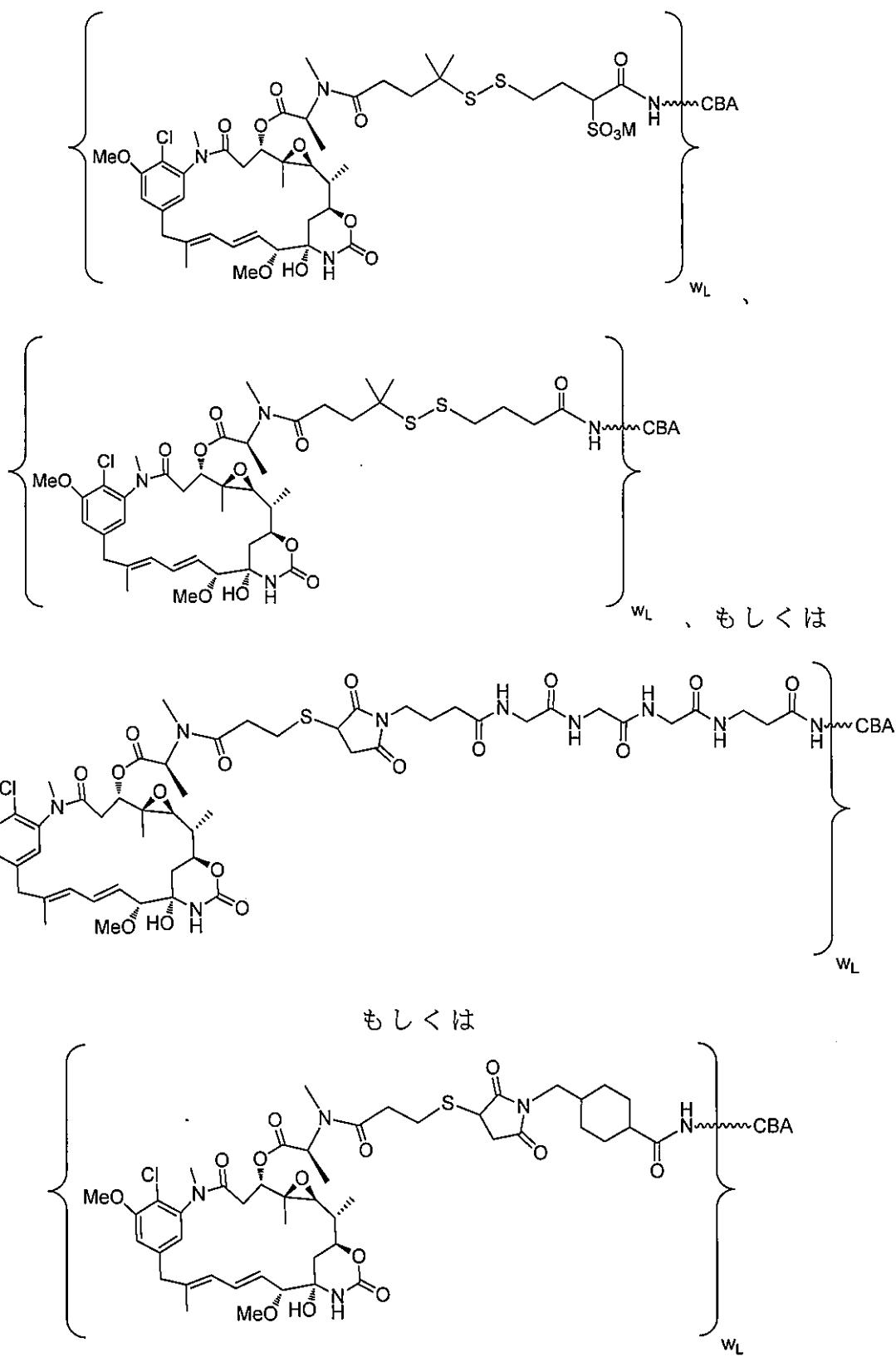
[態様 7 6]

m' は 2 であり、 R_1 及び R_2 は両方とも Me である、態様 7 4 に記載の免疫複合体。

[態様 7 7]

以下の式：

【化 2 3 a】



で表されるか、

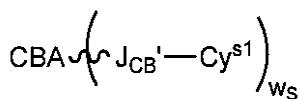
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、W_L は 1 ~ 10 の整数である、態様 7 4 に記載の免疫複合体。

[態様 7 8]

M は、H⁺、Na⁺ または K⁺ である、態様 7 7 に記載の免疫複合体。

[態様 7 9]

下記の式：
【化24a】



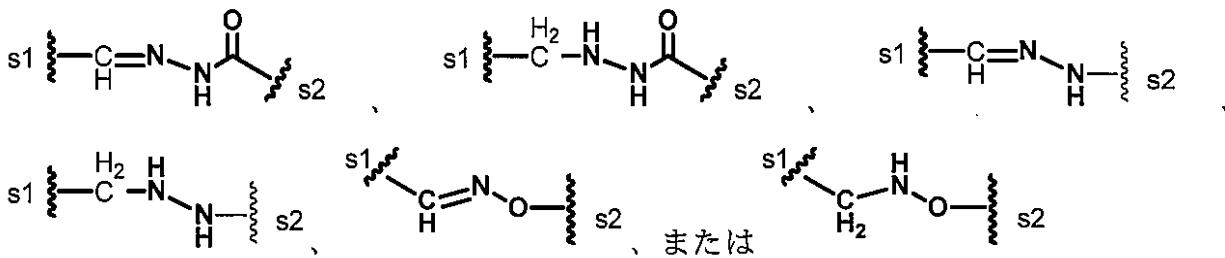
を有する免疫複合体であって、

式中、

C B A は、 J C B ' 基へ共有結合される、態様 27 ~ 36 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、または態様 55 もしくは 56 に記載のポリペプチドであり、 Ws は、 1 、 2 、 3 または 4 であり、

J_{CB} ’は、態様 27～36 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、または態様 55 もしくは 56 に記載のポリペプチドの N 末端の 2-ヒドロキシエチルアミン部分の酸化から得られるアルデヒド基と、 Cy^{51} のアルデヒド反応基を反応させることにより形成される部分であり、かつ J_{CB} ’は、以下の式：

【化 2 5 a】

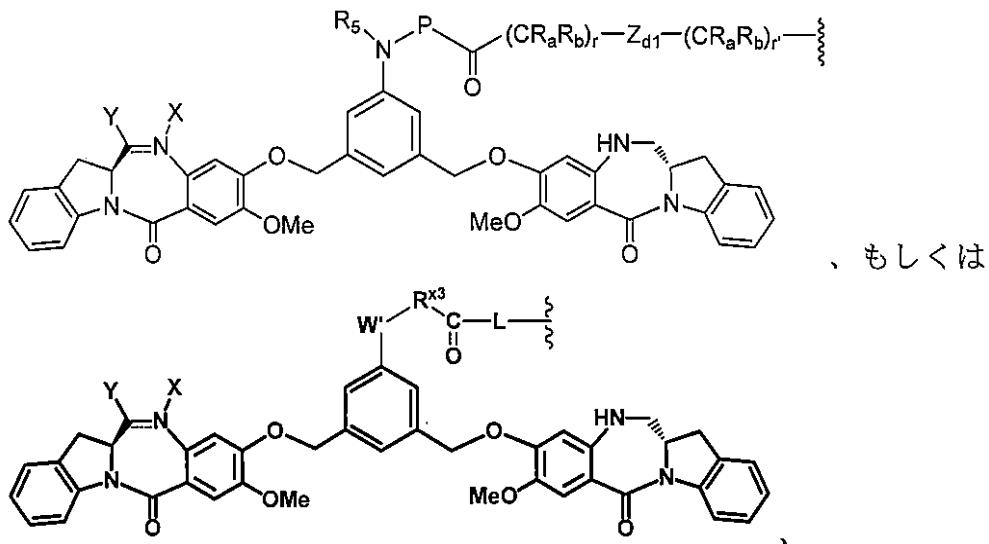


で表され、

式中、 s_1 は、 CBA に共有結合される部位であり、及び s_2 は、 Cy^{s_1} に共有結合される部位であり、

$C_y \text{ } s^{-1}$ は、以下の式：

【化 2 6 a】



で表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
NとCとの間の二重線

【化 2 7 a】

— 2 —

は単結合または二重結合を表すが、ただし、それが二重結合のとき、Xは不在であり、Yは-Hまたは($C_1 \sim C_4$)アルキルであり、それが単結合のとき、Xは-Hまたはアミ

ン保護部分であり、Yは-OHまたは-SO₃Mであり、MはH⁺またはカチオンであることを条件とし、

R₅は、-Hまたは(C₁~C₃)アルキルであり、

Pは、アミノ酸残基、または2~20のアミノ酸残基を含有するペプチドであり、

Z_{d1}は、不在であるか、-C(=O)-NR₉-、または-NR₉-C(=O)-であり、

R₉は、-Hまたは(C₁~C₃)アルキルであり、

R_a及びR_bは、各出現において、独立して-H、(C₁~C₃)アルキル、または荷電置換基もしくはイオン性基Qであり、

r及びr'は、独立して1~6の整数であり、

W'は、-NR^eであり、

R^e'は、-(CH₂-CH₂-O)_n-R^kであり、

nは、2~6の整数であり、

R^kは、-Hまたは-Meであり、

R^{x3}は、(C₁~C₆)アルキルであり、

Lは、-NR₉-CR_aR_b)_rまたは不在であり、

r"は、0~6の整数である、前記免疫複合体。

[態様 80]

R_a及びR_bが両方ともHであり、R₅及びR₉が両方ともHまたはMeである、態様79に記載の免疫複合体。

[態様 81]

Pが2~5つのアミノ酸残基を含有するペプチドである、態様79または80に記載の免疫複合体。

[態様 82]

Pが、Gly-Gly-Gly、Ala-Val、Val-Ala、Val-Cit、Val-Lys、Phe-Lys、Lys-Lys、Ala-Lys、Phe-Cit、Leu-Cit、Ile-Cit、Trp、Cit、Phe-Ala、Phe-N⁹-トシル-Arg、Phe-N⁹-ニトロ-Arg、Phe-Phe-Lys、D-Phe-Phe-Lys、Gly-Phe-Lys、Leu-Ala-Leu、Ile-Ala-Leu、Val-Ala-Val、Ala-Leu-Ala-Leu(配列番号55)、-Ala-Leu-Ala-Leu(配列番号57)、Gly-Phe-Leu-Gly(配列番号73)、Val-Arg、Arg-Val、Arg-Arg、Val-D-Cit、Val-D-Lys、Val-D-Arg、D-Val-Cit、D-Val-Lys、D-Val-Arg、D-Val-D-Cit、D-Val-D-Lys、D-Val-D-Arg、D-Arg-D-Arg、Ala-Ala、Ala-D-Ala、D-Ala-Ala、D-Ala-D-Ala、Ala-Met、及びMet-Alaからなる群から選択される、態様79~81のいずれか一項に記載の免疫複合体。

[態様 83]

Pが、Gly-Gly-Gly、Ala-Val、Ala-Ala、Ala-D-Ala、D-Ala-Ala、またはD-Ala-D-Alaである、態様82に記載の免疫複合体。

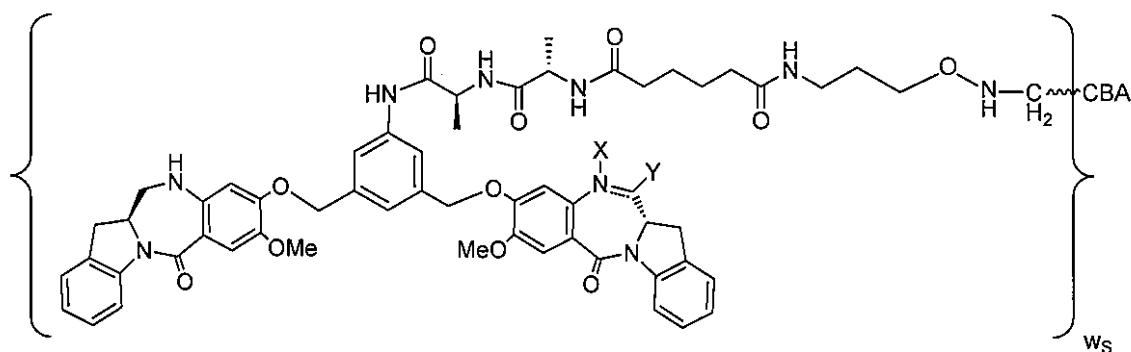
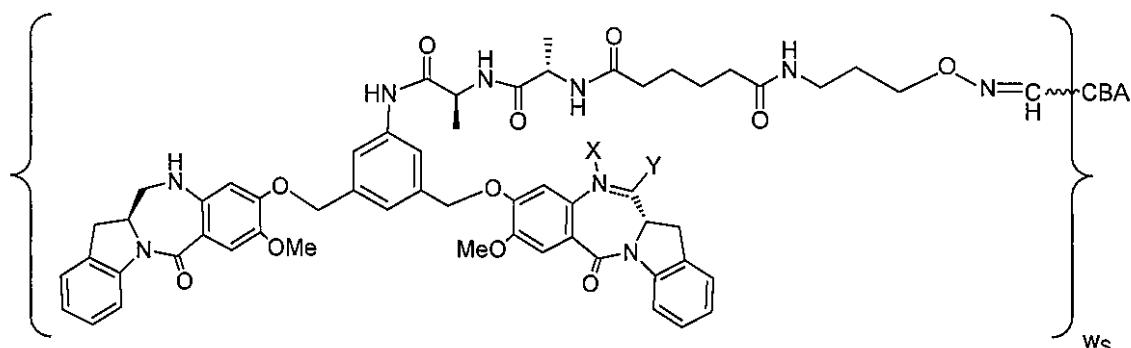
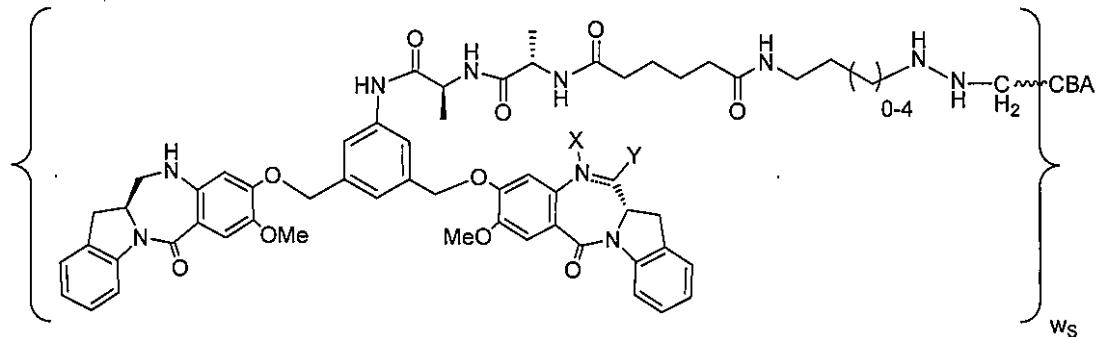
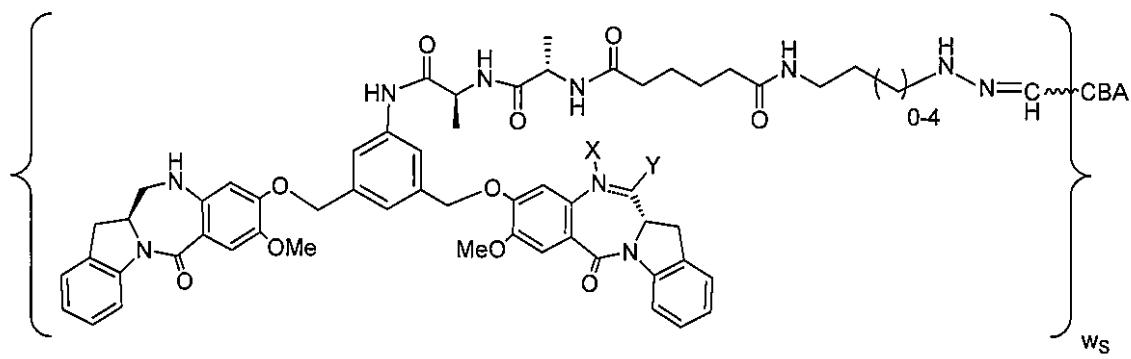
[態様 84]

Qが-SO₃Mである、態様79~83のいずれか一項に記載の免疫複合体。

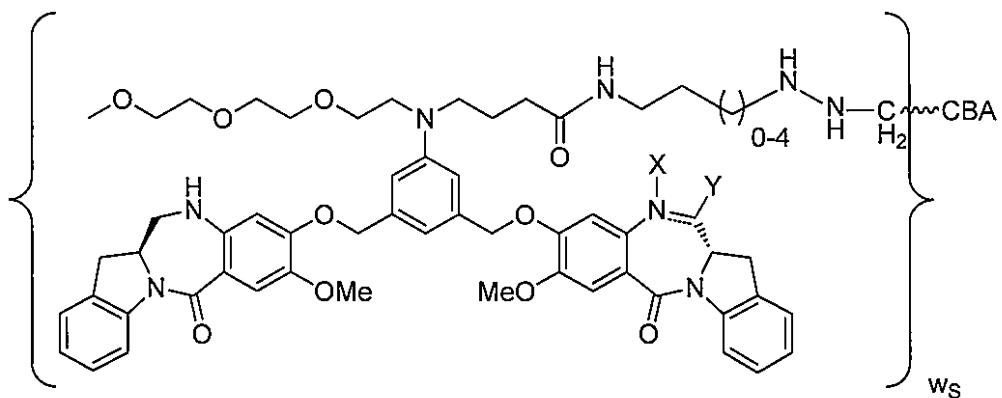
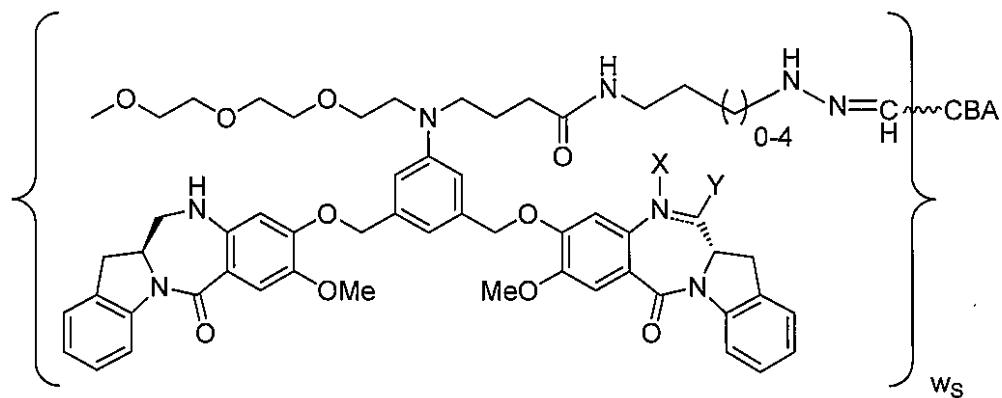
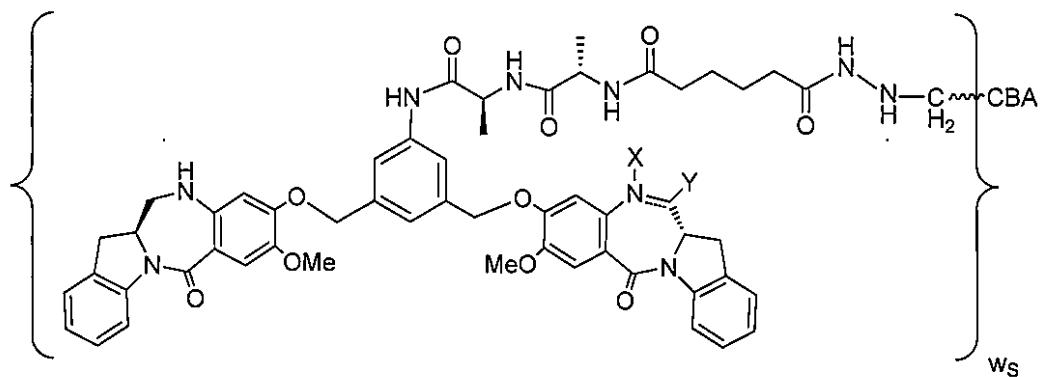
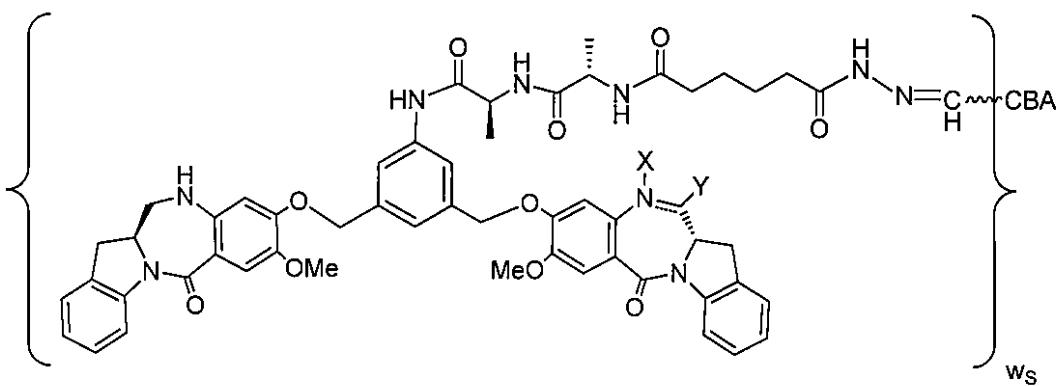
[態様 85]

以下の式：

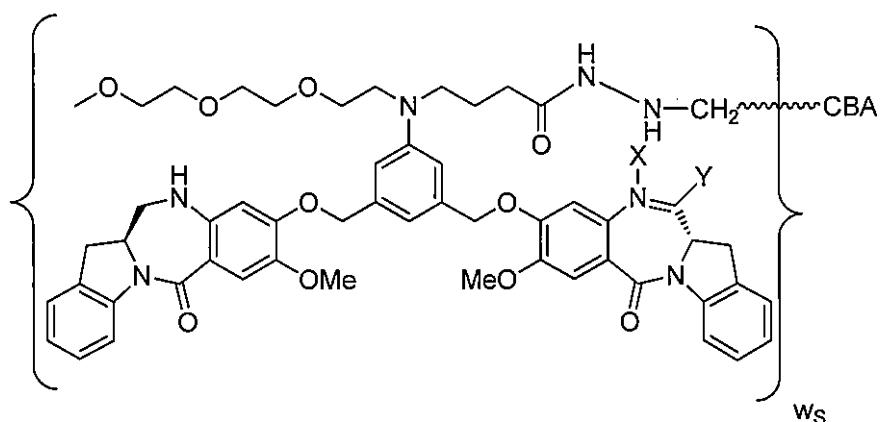
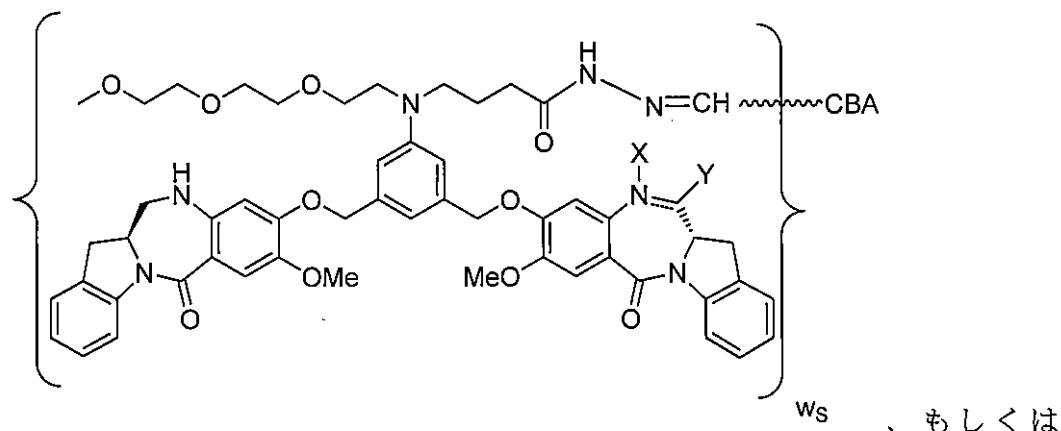
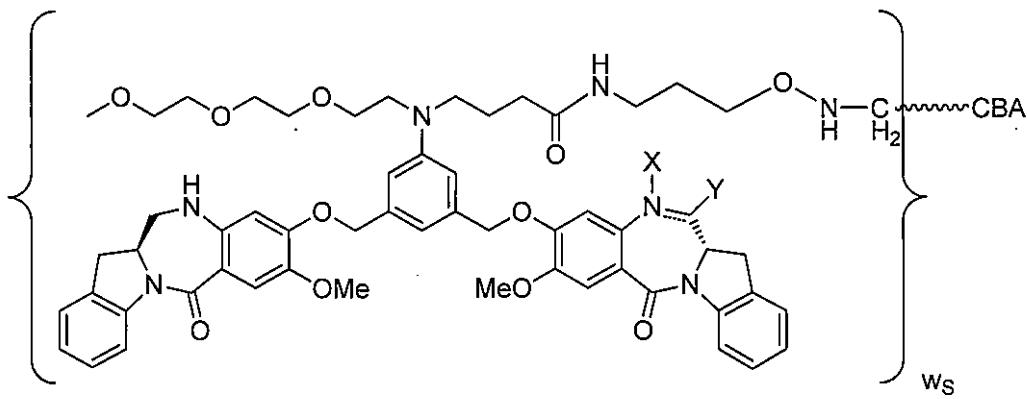
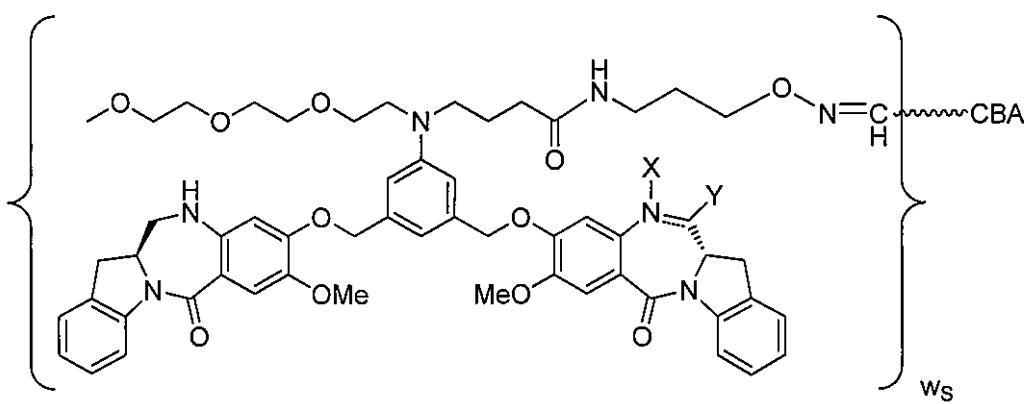
【化 2 8 a】



【化 2 9 a】



【化 3 0 a】



で表されるか、

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、NとCとの間の二重線

【化31a】

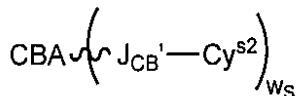
—

は単結合または二重結合を表すが、ただし、それが二重結合のとき、Xは不在であり、Yは-Hであり、それが単結合のとき、Xは-Hであり、Yは-OHまたは-SO₃Mであることを条件とする、態様80に記載の免疫複合体。

[態様86]

下記の式：

【化32a】

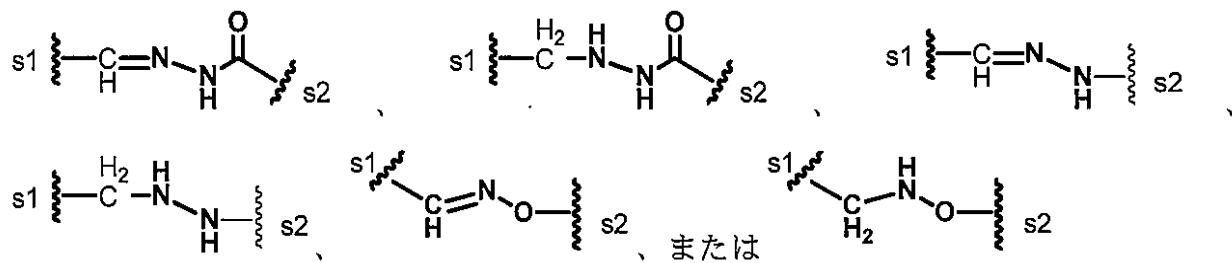


を有する免疫複合体であって、

式中、

CBAは、J_{CB}、基へ共有結合される、態様27～36のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、または態様55もしくは56に記載のポリペプチドであり、J_{CB}は、態様27～36のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、または態様55もしくは56に記載のポリペプチドのN末端の、2-ヒドロキシエチルアミン部分の酸化から得られるアルデヒド基と、Cy^{s2}のアルデヒド反応基を反応させることにより形成される部分であり、かつJ_{CB}は、以下の式：

【化33a】

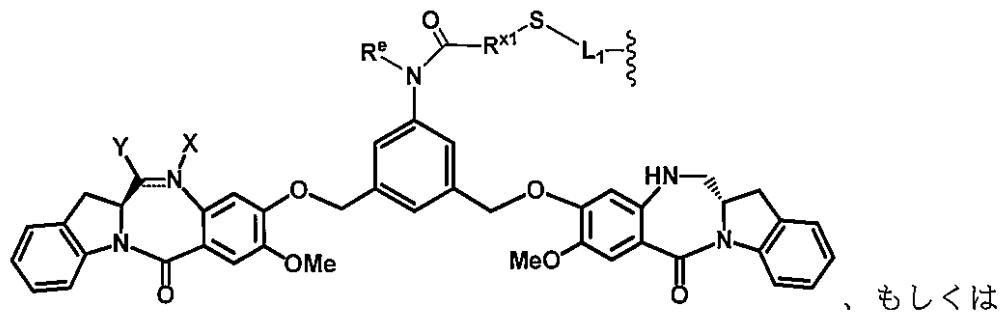


で表され、

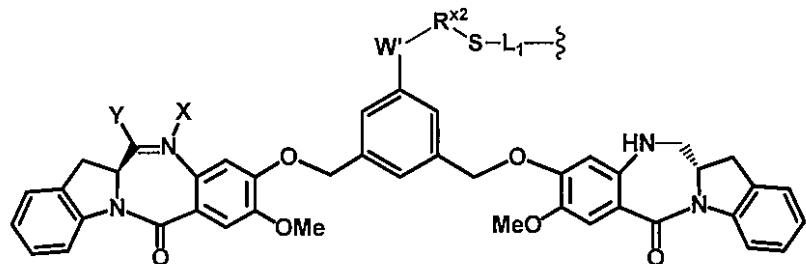
式中、s1は、CBAに共有結合される部位であり、s2は、Cy^{s2}に共有結合される部位であり、

Cy^{s2}は、以下の式：

【化34a】



、もしくは



で表されるか、

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

NとCとの間の二重線

【化35a】

— —

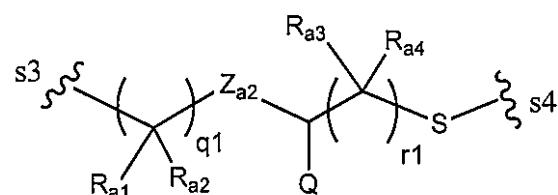
は単結合または二重結合を表すが、ただし、それが二重結合のとき、Xは不在であり、Yは-Hまたは(C₁~C₄)アルキルであり、それが単結合のとき、Xは-Hまたはアミン保護部分であり、Yは-OHまたは-SO₃Mであることを条件とし、

Mは、H⁺またはカチオンであり、R^{x1}は、(C₁~C₆)アルキルであり、R^eは、-Hまたは(C₁~C₆)アルキルであり、W'は、-NR^eであり、R^e'は、-(CH₂-CH₂-O)_n-R^kであり、

nは、2~6の整数であり、

R^kは、-Hまたは-Meであり、R^{x2}は、(C₁~C₆)アルキルであり、L₁は、以下の式：

【化36a】



で表され、

式中、

s³は、J_{CB}基に共有結合される部位であり、s⁴は、C_y^{s2}の-S-基に共有結合される部位であり、Z_{a2}は、不在であるか、-C(=O)-NR₉-、または-NR₉-C(=O)-であり、R₉は、-Hまたは(C₁~C₃)アルキルであり、

Q は、 H、 荷電置換基またはイオン性基であり、

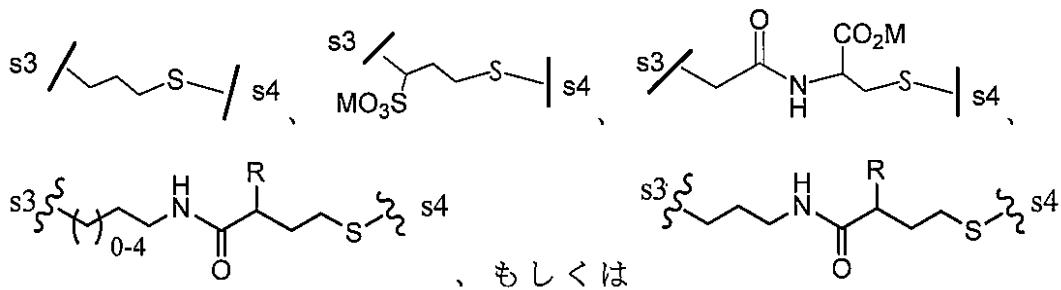
R_{a1}、 R_{a2}、 R_{a3}、 R_{a4} は、 各出現において、 独立して H または (C₁ ~ C₃) アルキルであり、

q₁ 及び r₁ は、 それぞれ独立して 0 ~ 10 の整数であるが、 ただし q₁ 及び r₁ が両方とも 0 ではないことを条件とする、 前記免疫複合体。

[態様 8 7]

- L₁ - は、 以下の式：

【化 3 7 a】



で表されるか、

またはその薬学的に許容される塩であり、 式中、 R は、 H または - SO₃ M である、 態様 8 6 に記載の免疫複合体。

[態様 8 8]

R^e は H または Me であり、 R^{x1} は - (C₂H₅)_p - (CR^f R^g) - であり、 R^{x2} は - (C₂H₅)_p - (CR^f R^g) - であり、 R^f 及び R^g はそれぞれ独立して - H または (C₁ ~ C₄) アルキルであり、 p は 0、 1、 2 または 3 である、 態様 8 6 または 8 7 に記載の免疫複合体。

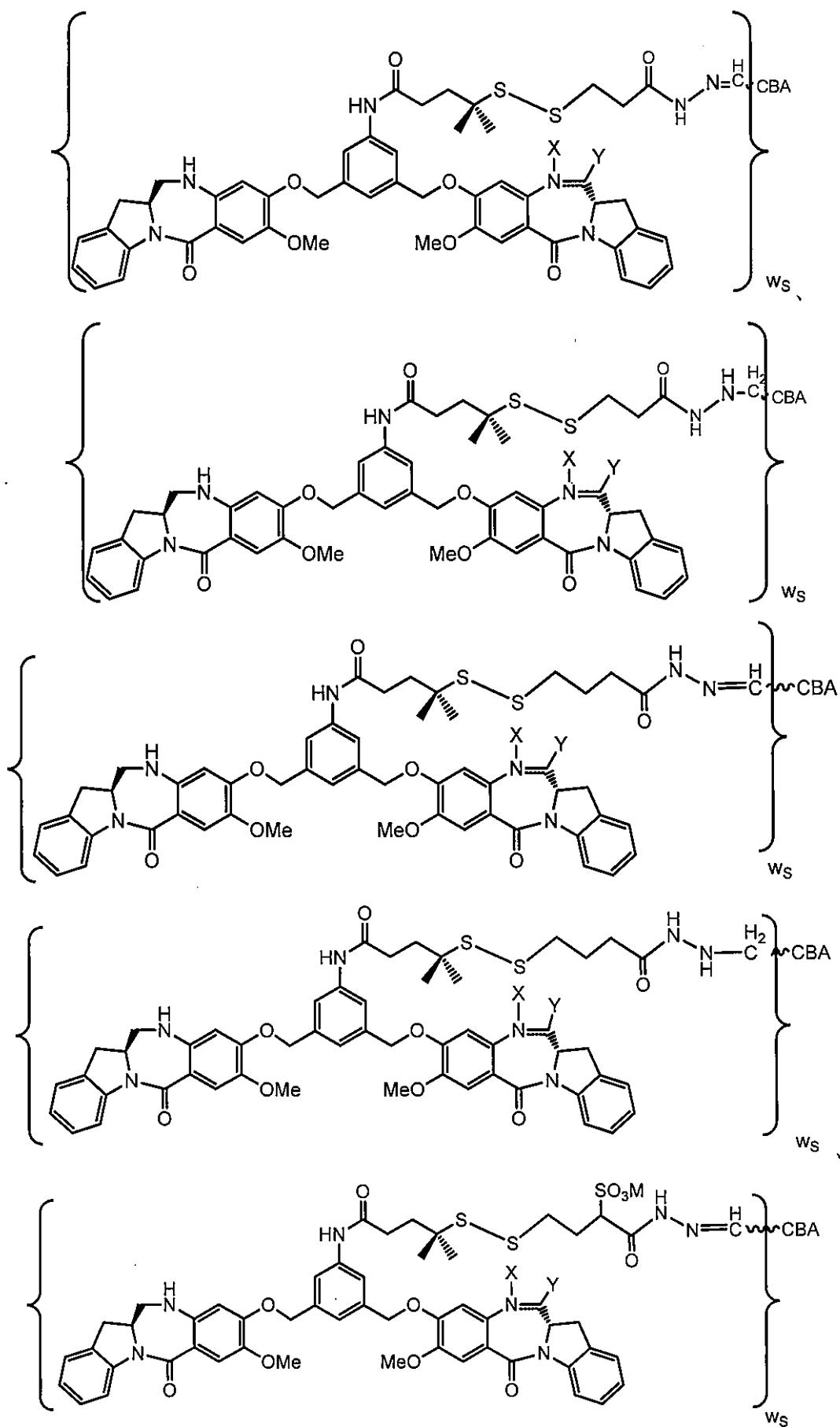
[態様 8 9]

R^f 及び R^g は同一であるかまたは異なっており、 - H 及び - Me から選択される、 態様 8 8 に記載の免疫複合体。

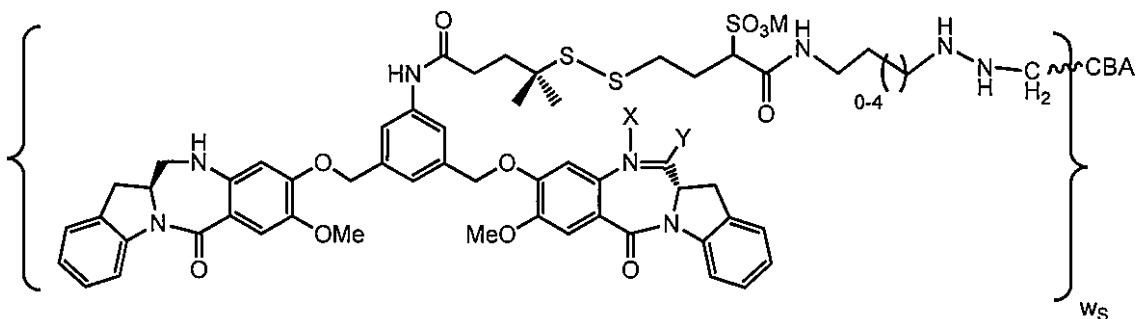
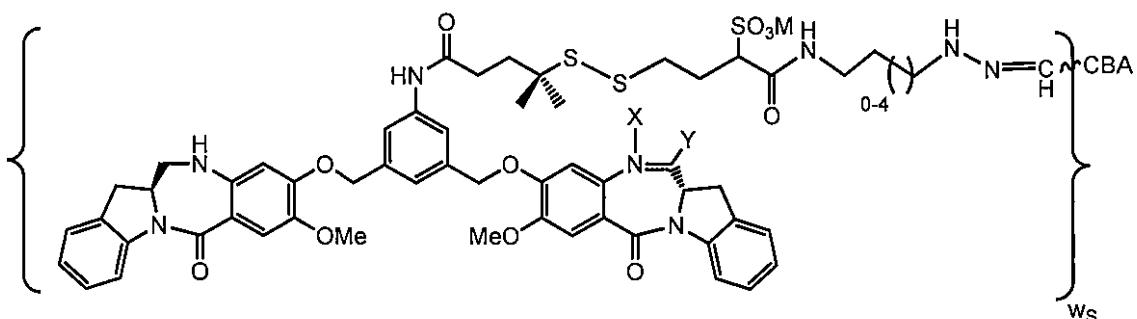
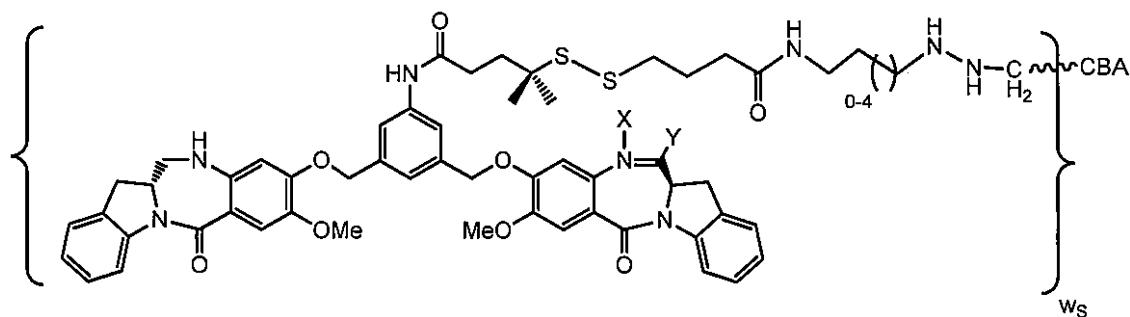
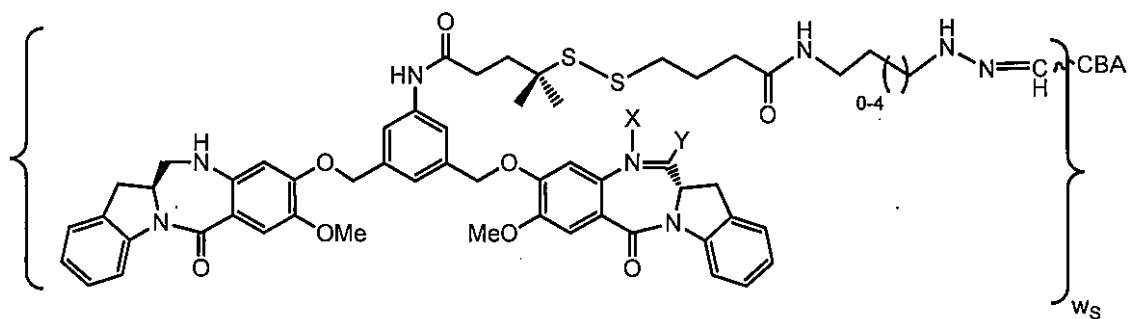
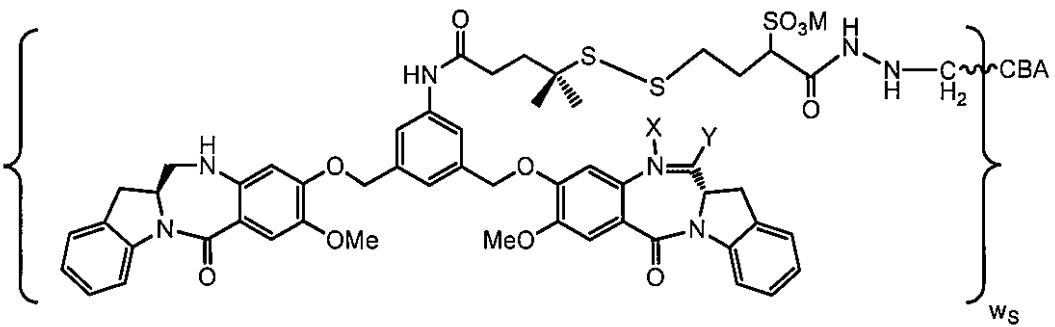
[態様 9 0]

以下の式：

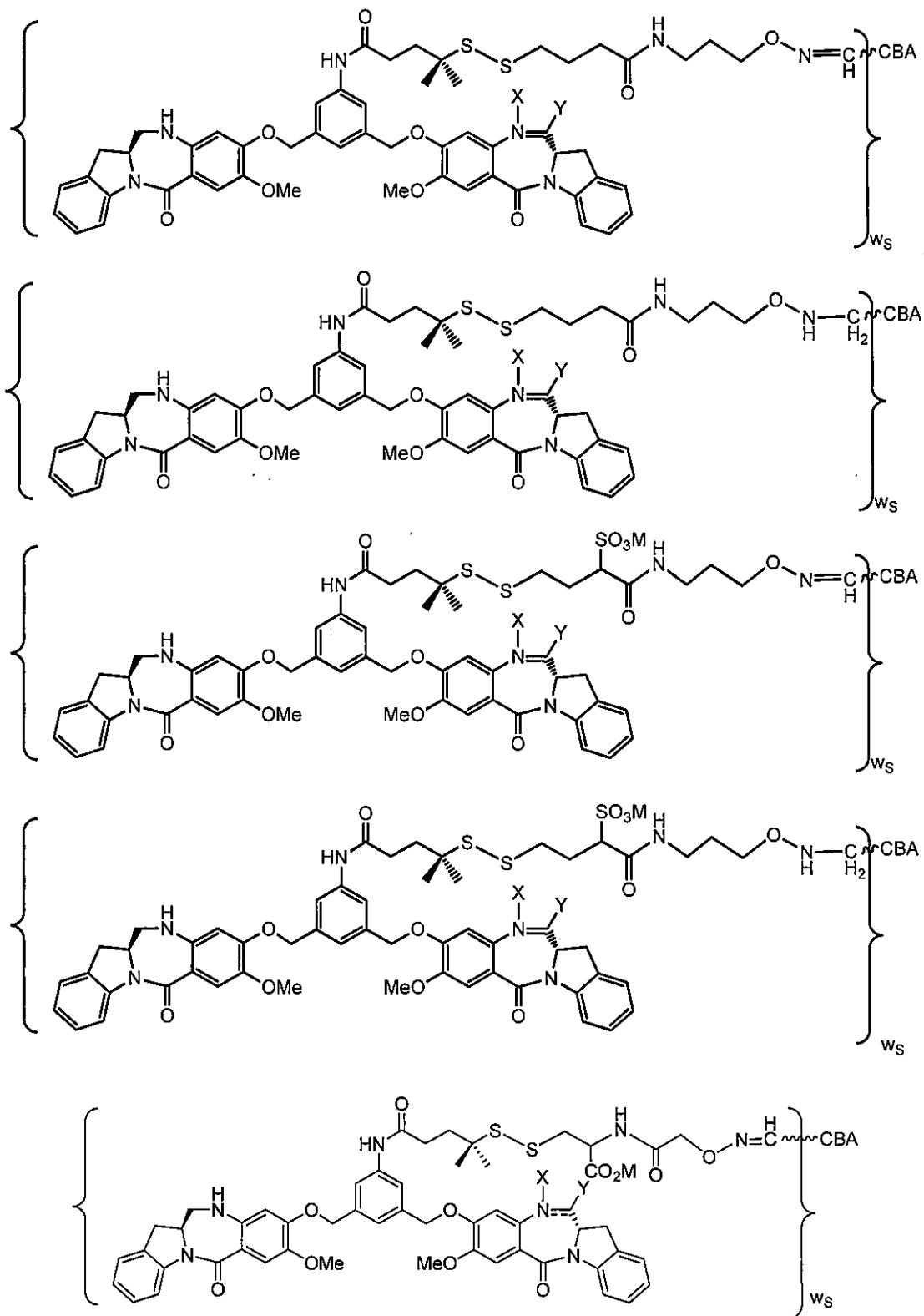
【化 3 8 a】



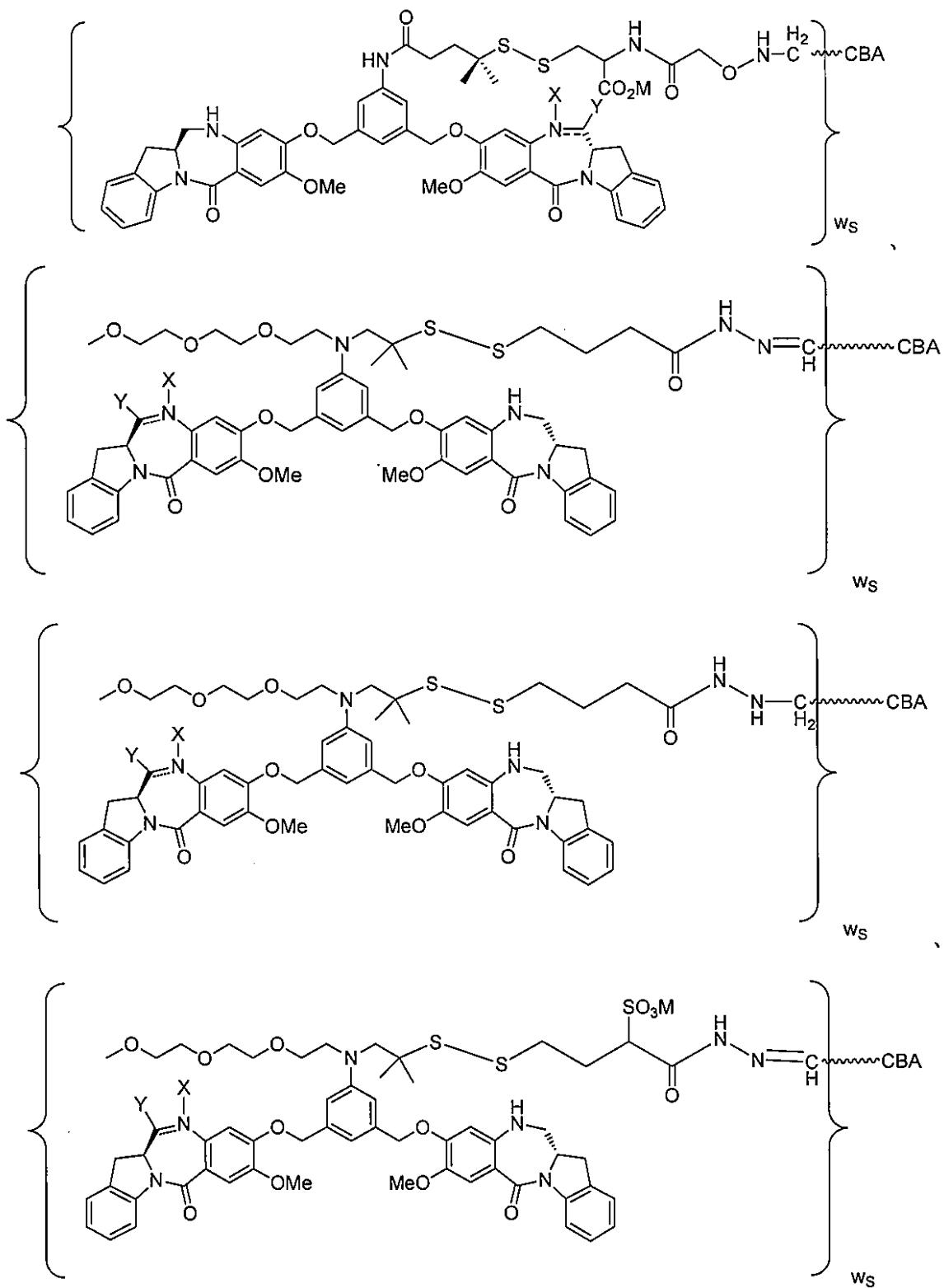
【化 3 9 a】



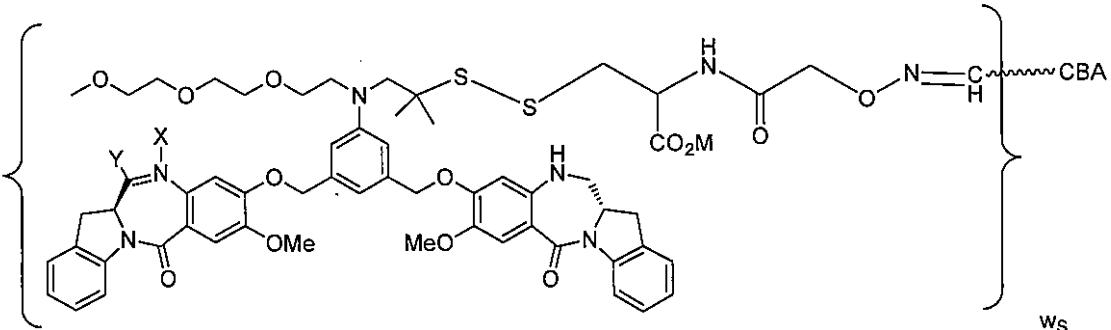
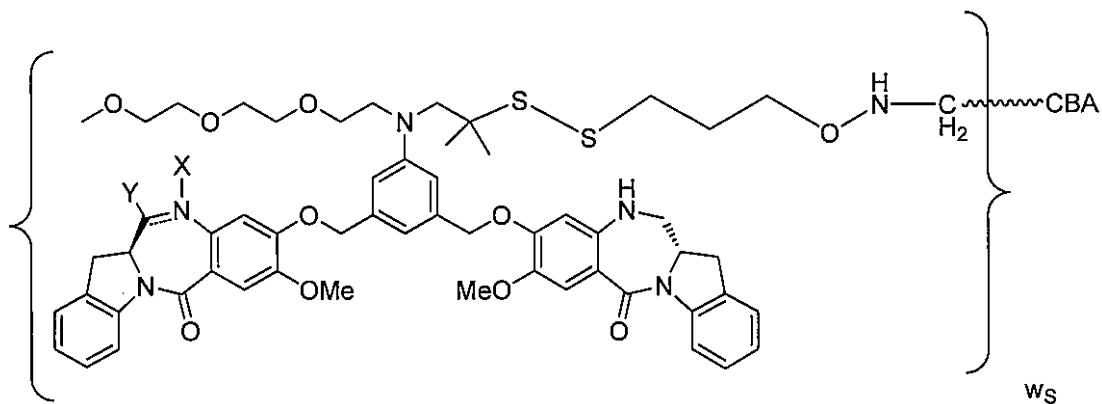
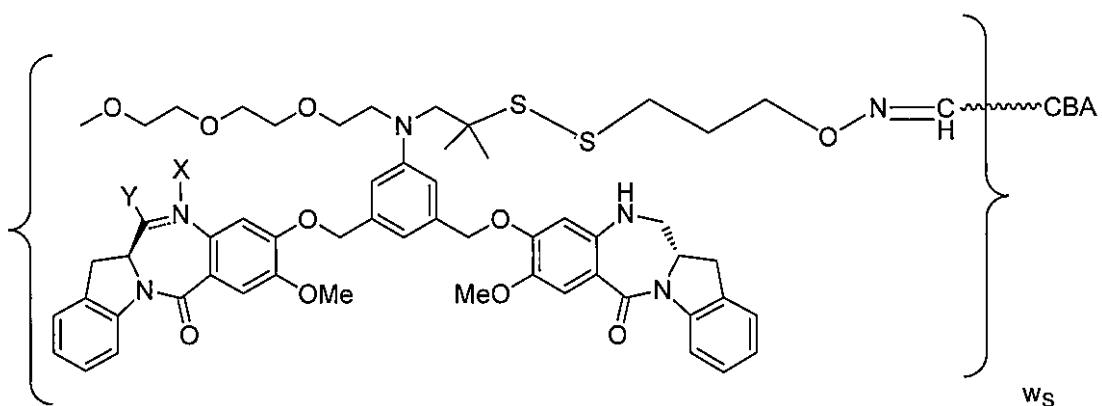
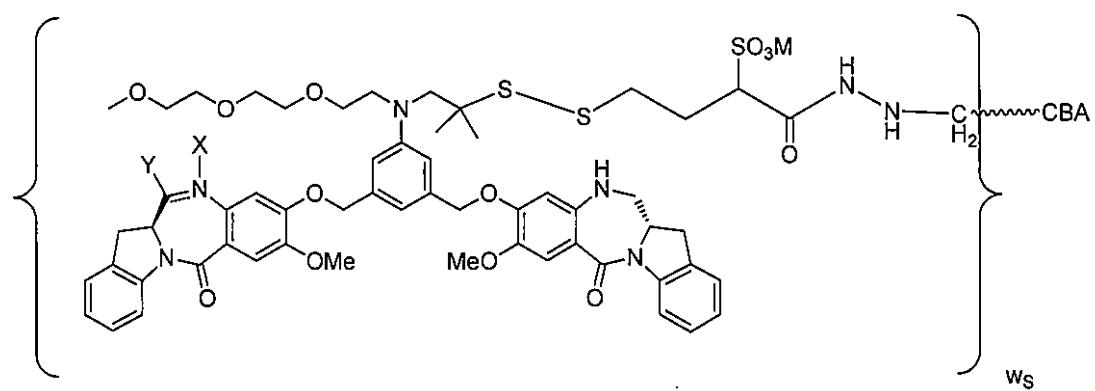
【化40a】



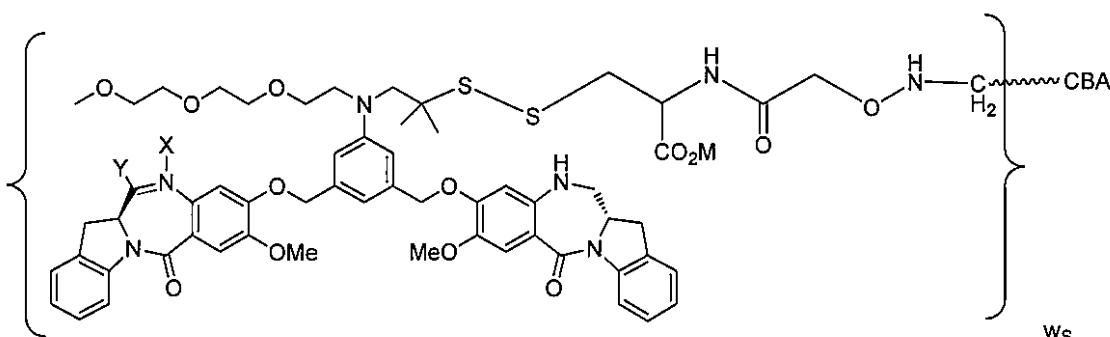
【化 4 1 a】



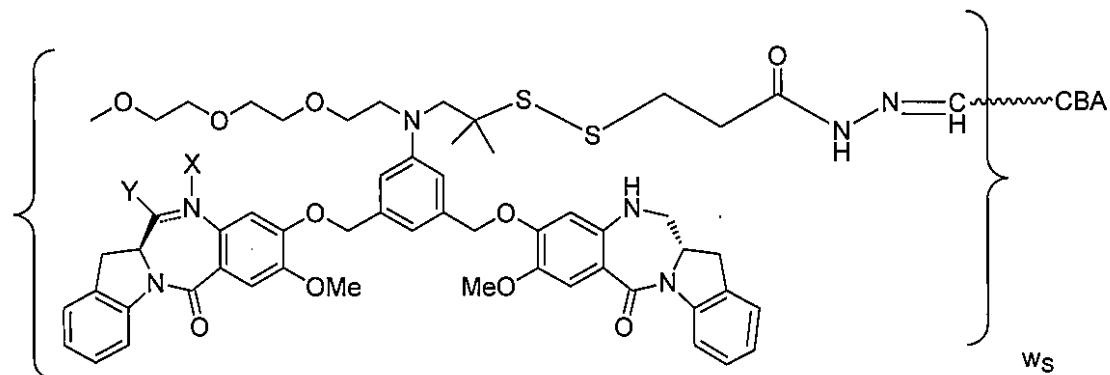
【化 4 2 a】



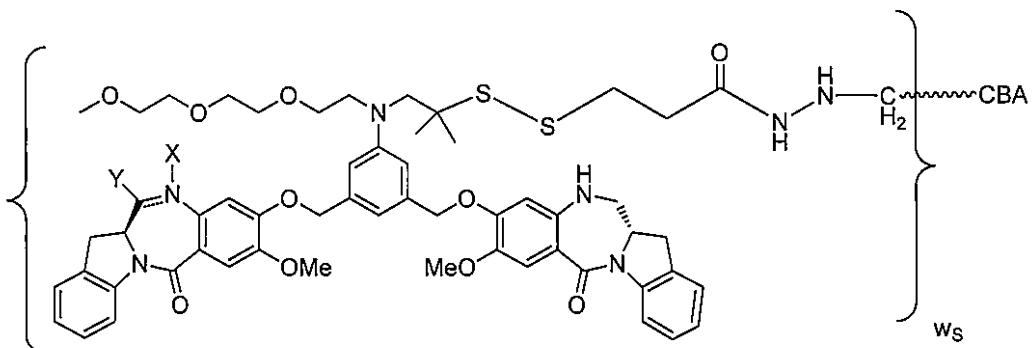
【化43a】



WS



WS



WS

で表されるか、

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、NとCとの間の二重線

【化44a】

—

は単結合または二重結合を表すが、ただし、それが二重結合のとき、Xは不在であり、Yは-Hであり、それが単結合のとき、Xは-Hであり、Yは-OHまたは-SO₃Mであることを条件とする、態様86に記載の免疫複合体。

[態様91]

NとCとの間の二重線

【化45a】

—

は二重結合を表し、Xは不在であり、Yは-Hである、態様70～90のいずれか一項に記載の免疫複合体。

[態様92]

NとCとの間の二重線

【化46a】

—

は単結合を表し、Xは-Hであり、Yは-SO₃Mである、態様79~90のいずれか一項に記載の免疫複合体。

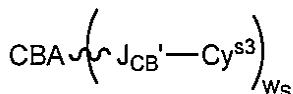
[態様93]

Mは、H⁺、Na⁺またはK⁺である、態様92に記載の免疫複合体。

[態様94]

下記の式：

【化47a】



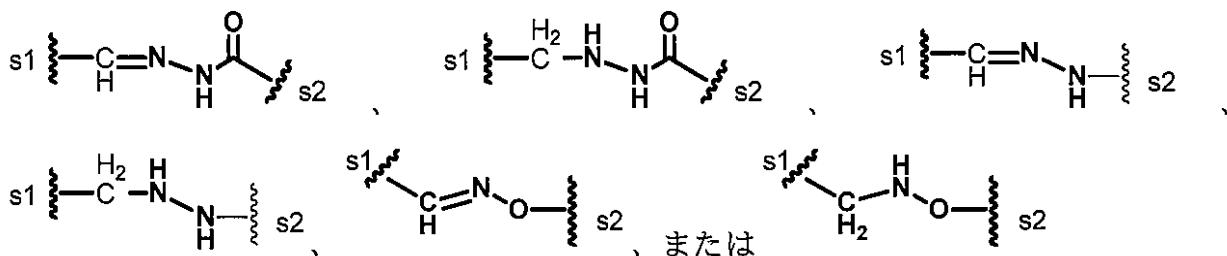
を有する免疫複合体であって、

式中、

CBAは、J_{CB}基へ共有結合される、態様27~36のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、または態様55もしくは56に記載のポリペプチドであり、

J_{CB}は、態様27~36のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、または態様55もしくは56に記載のポリペプチドのN末端の、2-ヒドロキシエチルアミン部分の酸化から得られるアルデヒド基と、Cy^{s3}のアルデヒド反応基を反応させることにより形成される部分であり、かつJ_{CB}は、以下の式：

【化48a】

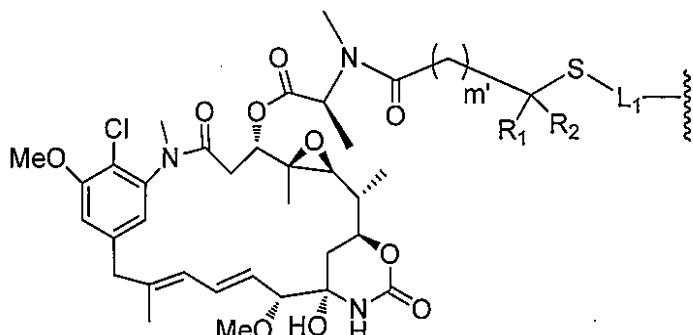


で表され、

式中、s1は、CBAに共有結合される部位であり、s2は、Cy^{s3}に共有結合される部位であり、

Cy^{s3}は、以下の式：

【化49a】



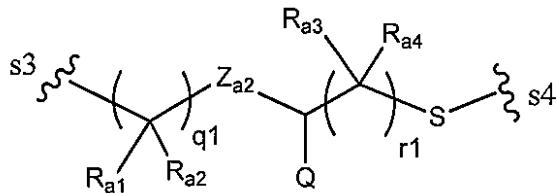
で表され、

式中、

m'は1または2であり、

R_1 及び R_2 は、 それぞれ独立して H または (C_1 ~ C_3) アルキルであり、
 L_1 は、 以下の式：

【化 5 0 a】



で表され、

式中、

s_3 は、 J_{CB} 基に共有結合される部位であり、

s_4 は、 $C_y s^3$ の - S - 基に共有結合される部位であり、

Z_{a2} は、 不在であるか、 - $C(=O) - NR_9 -$ 、 または - $NR_9 - C(=O) -$ であり、

R_9 は、 - H または (C_1 ~ C_3) アルキルであり、

Q は、 H、 荷電置換基またはイオン性基であり、

R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} は、 各出現において、 独立して H または (C_1 ~ C_3) アルキルであり、

q 1 及び r 1 は、 それぞれ独立して 0 ~ 10 の整数であるが、 ただし q 1 及び r 1 が両方とも 0 ではないことを条件とする、 前記免疫複合体。

【態様 9 5】

m' は 1 であり、 R_1 及び R_2 は 両方とも H である、 態様 9 4 に記載の免疫複合体。

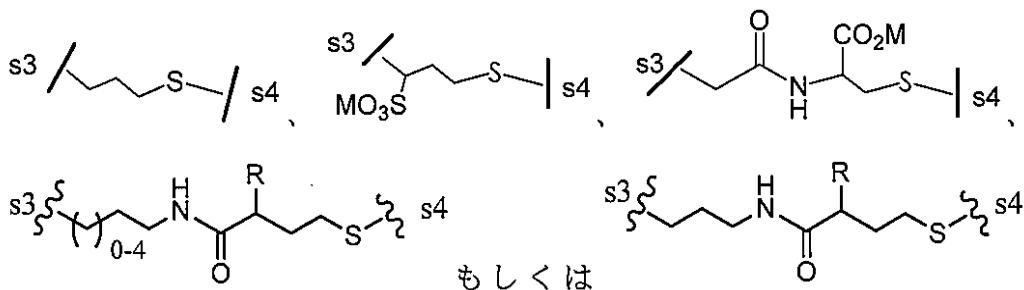
【態様 9 6】

m' は 2 であり、 R_1 及び R_2 は 両方とも Me である、 態様 9 4 に記載の免疫複合体。

【態様 9 7】

- L_1 - は、 以下の式：

【化 5 1 a】

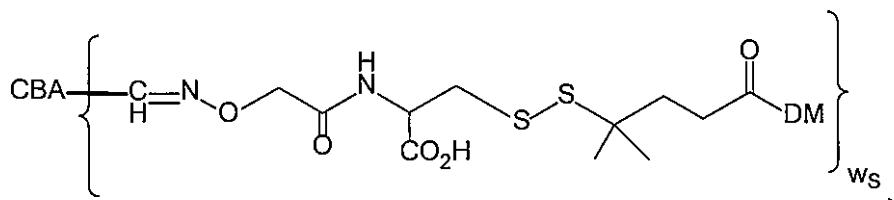
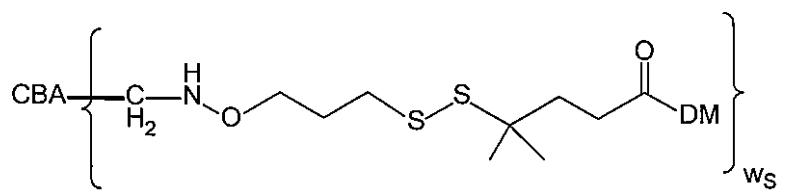
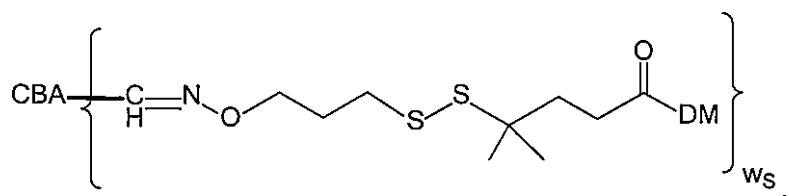
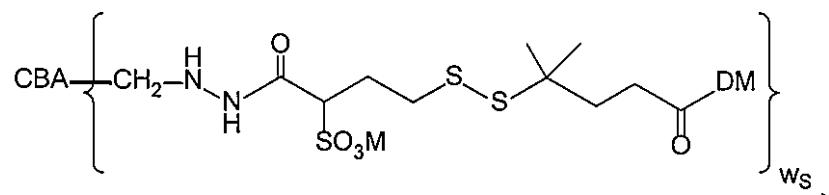
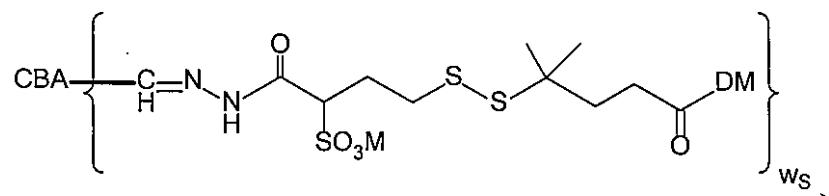
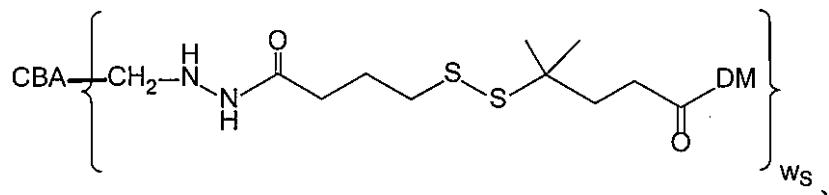
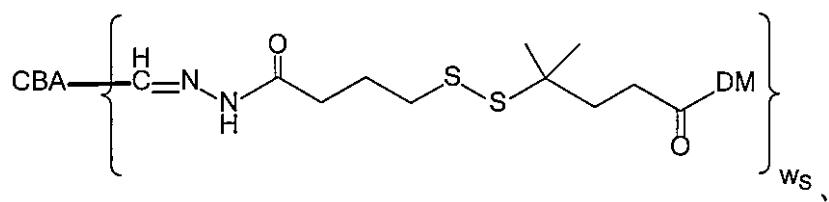


で表されるか、 またはその薬学的に許容される塩であり、 式中、 R は H または - SO_3M であり、 M は H^+ またはカチオンである、 態様 9 4 ~ 9 6 のいずれか一項に記載の免疫複合体。

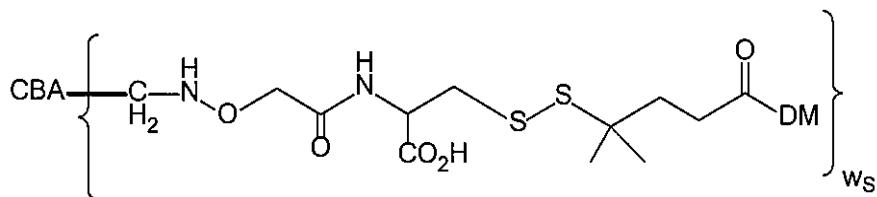
【態様 9 8】

以下の式：

【化 5 2 a】



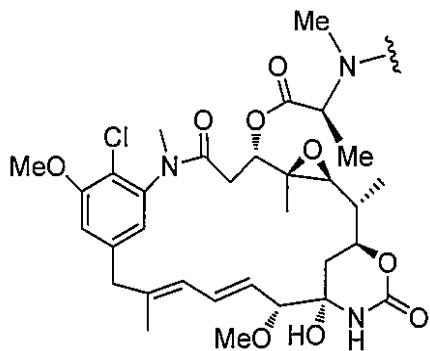
【化53a】



で表されるか、

またはその薬学的に許容される塩であり、式中DMは、以下の式：

【化54a】

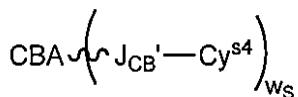


で表される、態様94に記載の免疫複合体。

[態様99]

以下の式：

【化55a】

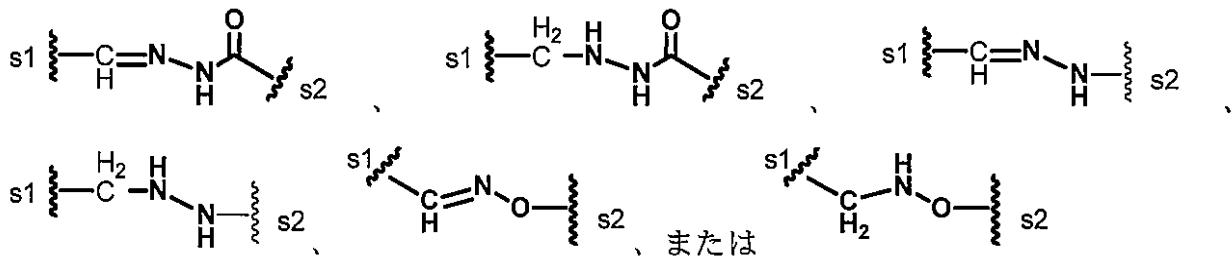


を有する免疫複合体であって、

式中、

CBAは、 $J_{CB'}$ 基へ共有結合される、態様27～36のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、または態様66もしくは56に記載のポリペプチドであり、 $J_{CB'}$ は、態様27～36のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、または態様55もしくは56に記載のポリペプチドのN末端の、2-ヒドロキシエチルアミン部分の酸化から得られるアルデヒド基と、 Cy^{s4} のアルデヒド反応基を反応させることにより形成される部分であり、かつ $J_{CB'}$ は、以下の式：

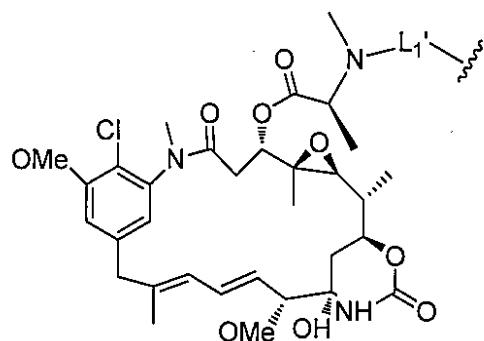
【化56a】



で表され、

式中、s1は、CBAに共有結合される部位であり、及びs2は、 Cy^{s4} に共有結合される部位であり、 Cy^{s4} は、以下の式：

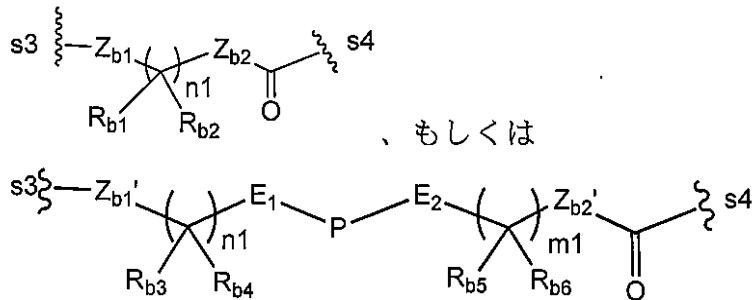
【化57a】



で表され、

 L_1' は、以下の式：

【化58a】



で表され、

式中、

 s_3 は、 J_{CB} 基に共有結合される部位であり、 s_4 は、 Cy^{s_4} の $-NMe-$ 基に共有結合される部位であり、 Z_{b_1} 及び Z_{b_2} は両方とも不在であるか、または Z_{b_1} 及び Z_{b_2} のうちの 1 つは不在であり、他方は $-CH_2-O-$ もしくは $-O-CH_2-$ であり、 Z_{b_1}' 及び Z_{b_2}' は、それぞれ独立して不在であるか、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-NR_9-C(=O)-CH_2-$ 、または $-CH_2-C(=O)-NR_9-$ であり、

、

 R_9 は、H または $(C_1 \sim C_3)$ アルキルであり、 n_1 及び m_1 は、それぞれ独立して 1 ~ 6 の整数であり、 E_1 及び E_2 のうちの 1 つは $-C(=O)-$ であり、他方は、 $-NR_9-$ であるか、または E_1 及び E_2 のうちの 1 つは $-C(=O)-$ もしくは $-NR_9-$ であり、他方は不在であり、 P は、アミノ酸残基、または 2 ~ 20 の間のアミノ酸残基を含有するペプチドであり、 R_{b_1} 、 R_{b_2} 、 R_{b_3} 、 R_{b_4} 、 R_{b_5} 及び R_{b_6} は、各出現において、それぞれ独立して H または $(C_1 \sim C_3)$ アルキルである、前記免疫複合体。

[態様 100]

 R_{b_1} 、 R_{b_2} 、 R_{b_3} 、 R_{b_4} 、 R_{b_5} 、及び R_{b_6} はすべて H である、態様 99 に記載の免疫複合体。

[態様 101]

 R_9 は H である、態様 100 に記載の免疫複合体。

[態様 102]

 Z_{b_1}' 及び Z_{b_2}' は両方とも不在であるか、または Z_{b_1}' は $-CH_2-O-$ であり、 Z_{b_2}' は不在であるか、または、 Z_{b_1}' は $-CH_2-C(=O)-NR_9-$ であり、 Z_{b_2}' は $-O-CH_2-$ もしくは不在である、態様 99 ~ 101 のいずれか一項に記載の免疫複合体。

[態様 103]

Pが2～5つのアミノ酸残基を含有するペプチドである、態様99～102のいずれか一項に記載の免疫複合体。

[態様104]

Pが、Gly-Gly-Gly、Ala-Val、Val-Ala、Val-Cit、Val-Lys、Phe-Lys、Lys-Lys、Ala-Lys、Phe-Cit、Leu-Cit、Ile-Cit、Trp、Cit、Phe-Ala、Phe-N⁹-トシル-Arg、Phe-N⁹-ニトロ-Arg、Phe-Phe-Lys、D-Phe-Phe-Lys、Gly-Phe-Lys、Leu-Ala-Leu、Ile-Ala-Leu、Val-Ala-Val、Ala-Leu-Ala-Leu(配列番号55)、-Ala-Leu-Ala-Leu(配列番号57)、Gly-Phe-Leu-Gly(配列番号73)、Val-Arg、Arg-Val、Arg-Arg、Val-D-Cit、Val-D-Lys、Val-D-Arg、D-Val-Cit、D-Val-Lys、D-Val-D-Arg、D-Arg-D-Arg、Ala-Ala、Ala-D-Ala、D-Ala-Ala、D-Ala-D-Ala、Ala-Met、及びMet-Alaから選択される、態様99～103のいずれか一項に記載の免疫複合体。

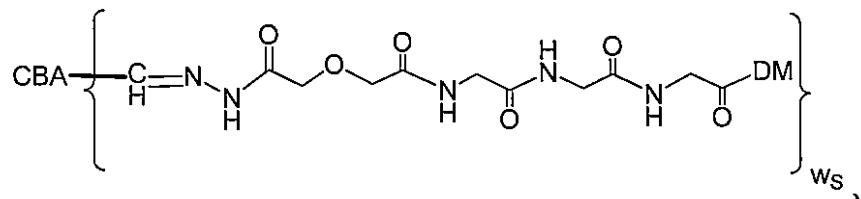
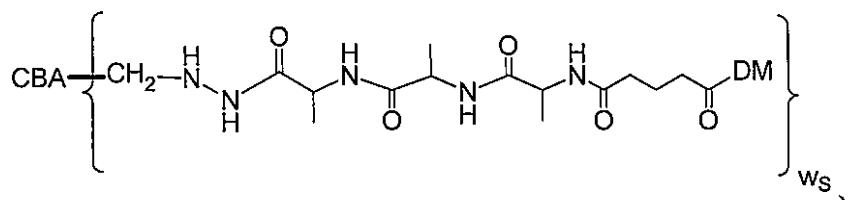
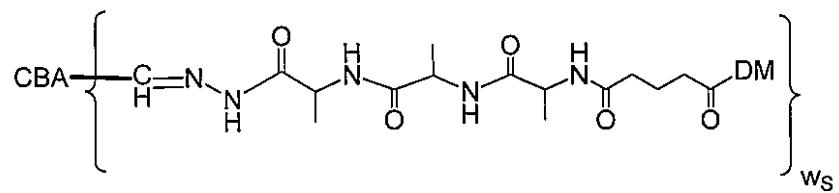
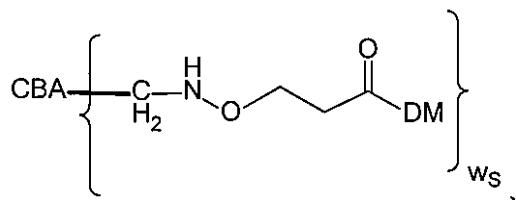
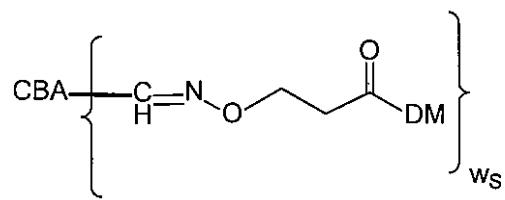
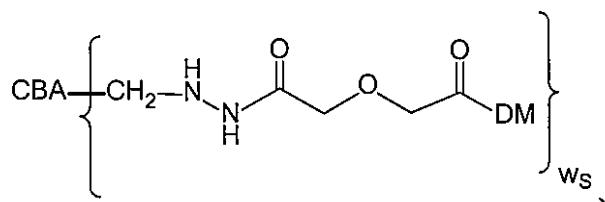
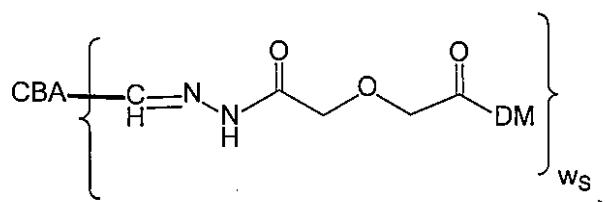
[態様105]

Pが、Gly-Gly-Gly、Ala-Val、Ala-Ala、Ala-D-Ala、D-Ala-Ala、及びD-Ala-D-Alaである、態様104に記載の免疫複合体。

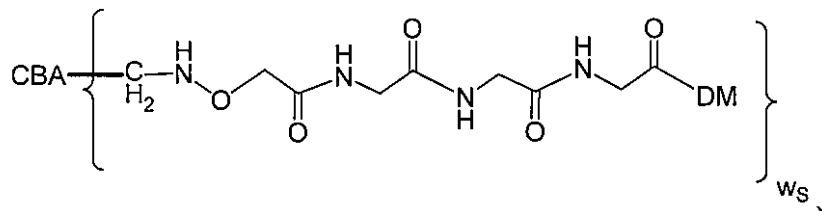
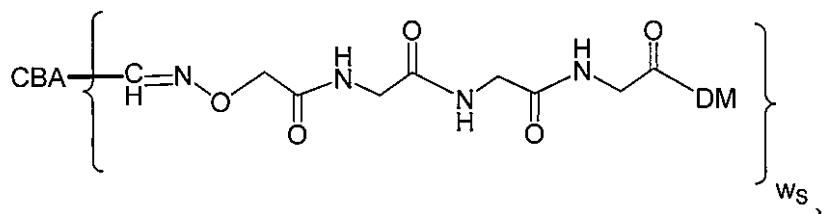
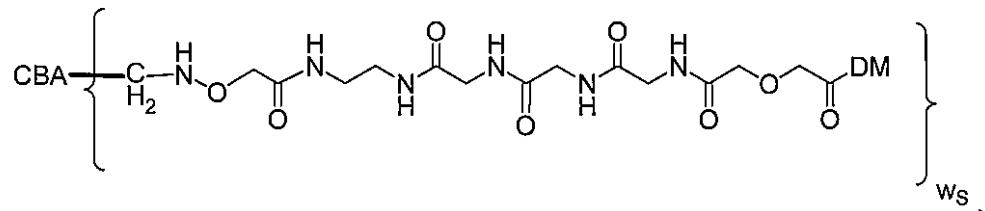
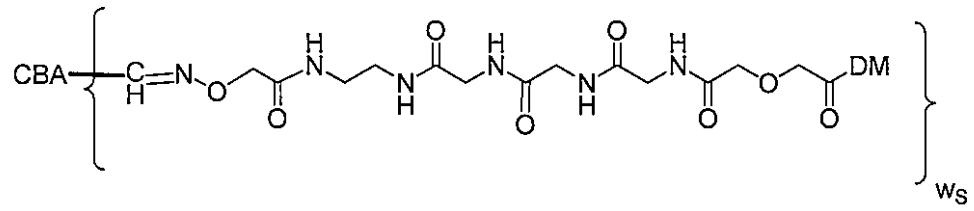
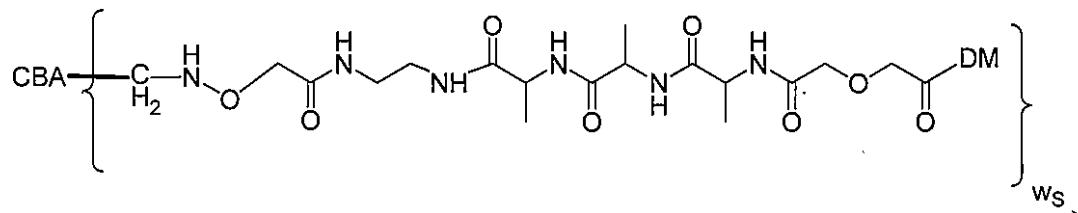
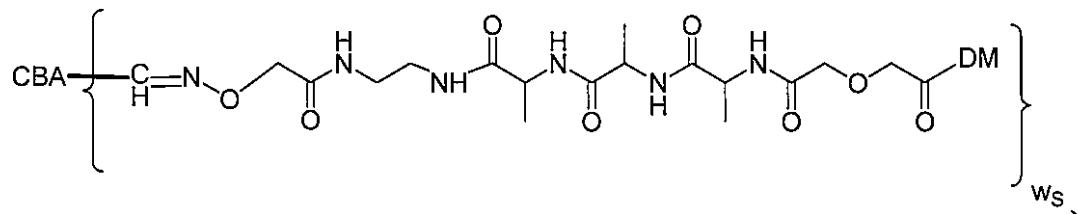
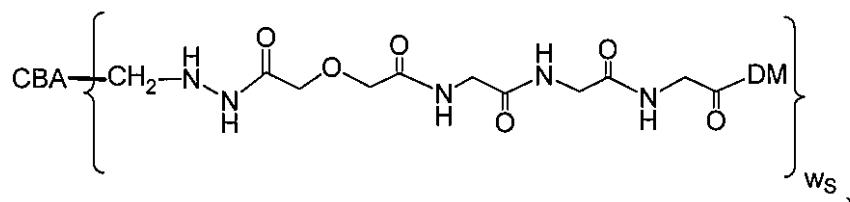
[態様106]

前記免疫複合体が、以下の式：

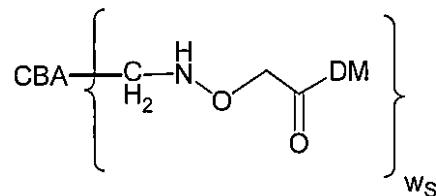
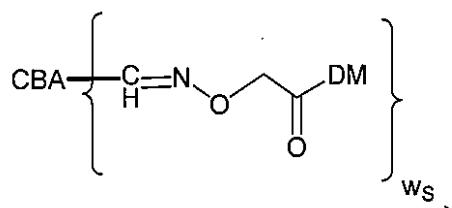
【化 5 9 a】



【化 6 0 a】



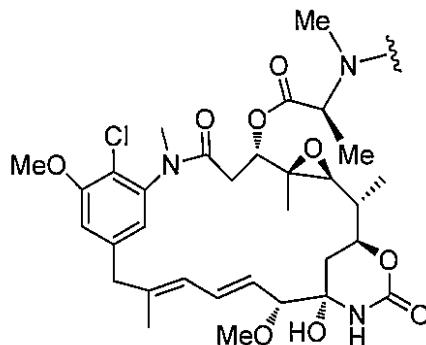
【化 6 1 a】



で表されるか、

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、DMは、以下の構造式：

【化 6 2 a】

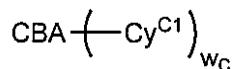


で表される、態様 9 9 に記載の免疫複合体。

[態様 1 0 7]

以下の式：

【化 6 3 a】



で表される免疫複合体であって、

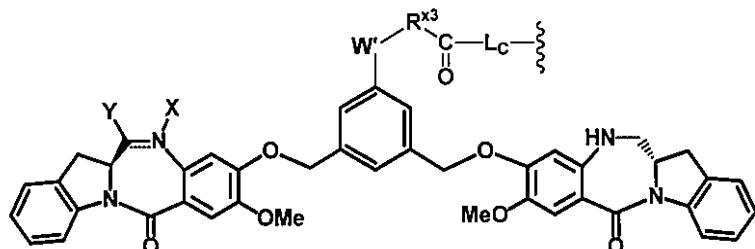
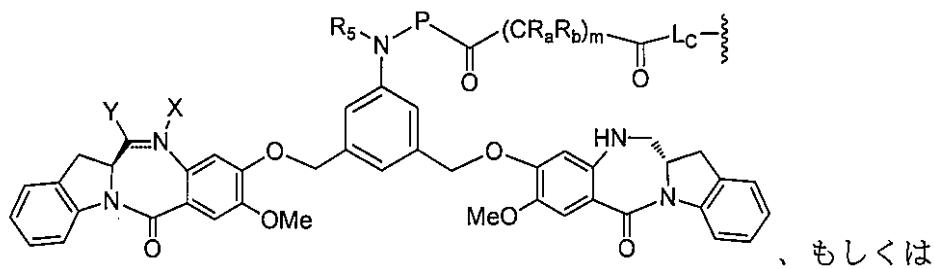
式中、

CBAは、Cy^{C1}ヘシスティン残基によって共有結合される、態様 3 7、2 9、3 0、3 8、3 3 及び 3 4 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、または態様 5 5 もしくは 5 6 に記載のポリペプチドであり、

W_cは、1 または 2 であり、

Cy^{C1}は、以下の式：

【化64a】



で表されるか、

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

NとCとの間の二重線

【化65a】

—

は単結合または二重結合を表すが、ただし、それが二重結合のとき、Xは不在であり、Yは-Hまたは(C₁~C₄)アルキルであり、それが単結合のとき、Xは-Hまたはアミン保護部分であり、Yは-OHまたは-SO₃Mであり、MはH⁺またはカチオンであることを条件とし、

R₅は、-Hまたは(C₁~C₃)アルキルであり、

Pは、アミノ酸残基、または2~20のアミノ酸残基を含有するペプチドであり、

R_a及びR_bは、各出現において、それぞれ-H、(C₁~C₃)アルキル、または荷電置換基もしくはイオン性基Qであり、

W'は、-NR^eであり、

R^eは、-(CH₂-CH₂-O)_n-R^kであり、

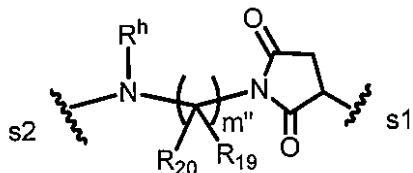
nは、2~6の整数であり、

R^kは、-Hまたは-Meであり、

R^{x3}は、(C₁~C₆)アルキルであり、

L_cは、

【化66a】



で表され、s1は、CBAに共有結合される部位であり、s2は、CY^{C1}の-C(=O)-基に共有結合される部位であり、

R₁₉及びR₂₀は、各出現において、独立して-Hまたは(C₁~C₃)アルキルであり、

m"は、1~10の整数であり、

R^hは、-Hまたは(C₁~C₃)アルキルである、前記免疫複合体。

[態様108]

R_a 及び R_b が両方とも H であり、 R₅ が H または M_e である、 態様 107 に記載の免疫複合体。

[態様 109]

P が 2 ~ 5 つのアミノ酸残基を含有するペプチドである、 態様 107 または 108 に記載の免疫複合体。

[態様 110]

P が、 Gly - Gly - Gly、 Ala - Val、 Val - Ala、 Val - Cit、 Val - Lys、 Phe - Lys、 Lys - Lys、 Ala - Lys、 Phe - Cit、 Leu - Cit、 Ile - Cit、 Trp、 Cit、 Phe - Ala、 Phe - N⁹ - トシル - Arg、 Phe - N⁹ - ニトロ - Arg、 Phe - Phe - Lys、 D - Phe - Phe - Lys、 Gly - Phe - Lys、 Leu - Ala - Leu、 Ile - Ala - Leu、 Val - Ala - Val、 Ala - Leu - Ala - Leu (配列番号 55)、 - Ala - Leu - Ala - Leu (配列番号 57)、 Gly - Phe - Leu - Gly (配列番号 73)、 Val - Arg、 Arg - Val、 Arg - Arg、 Val - D - Cit、 Val - D - Lys、 Val - D - Arg、 D - Val - Cit、 D - Val - Lys、 D - Val - Arg、 D - Val - D - Cit、 D - Val - D - Lys、 D - Val - D - Arg、 D - Arg - D - Arg、 Ala - Ala、 Ala - D - Ala、 D - Ala - Ala、 D - Ala - D - Ala、 Ala - Met、 及び Met - Ala から選択される、 態様 107 ~ 109 のいずれか一項に記載の免疫複合体。

[態様 111]

P が、 Gly - Gly - Gly、 Ala - Val、 Ala - Ala、 Ala - D - Ala、 D - Ala - Ala、 または D - Ala - D - Ala である、 態様 110 に記載の免疫複合体。

[態様 112]

Q が - SO₃ M である、 態様 107 ~ 111 のいずれか一項に記載の免疫複合体。

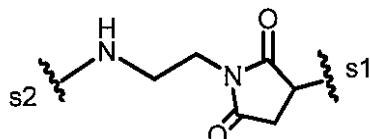
[態様 113]

R₁₉ 及び R₂₀ は両方とも H であり、 m" は 1 ~ 6 の整数である、 態様 107 ~ 112 のいずれか一項に記載の免疫複合体。

[態様 114]

- L_c - が、 以下の式：

【 化 67a 】

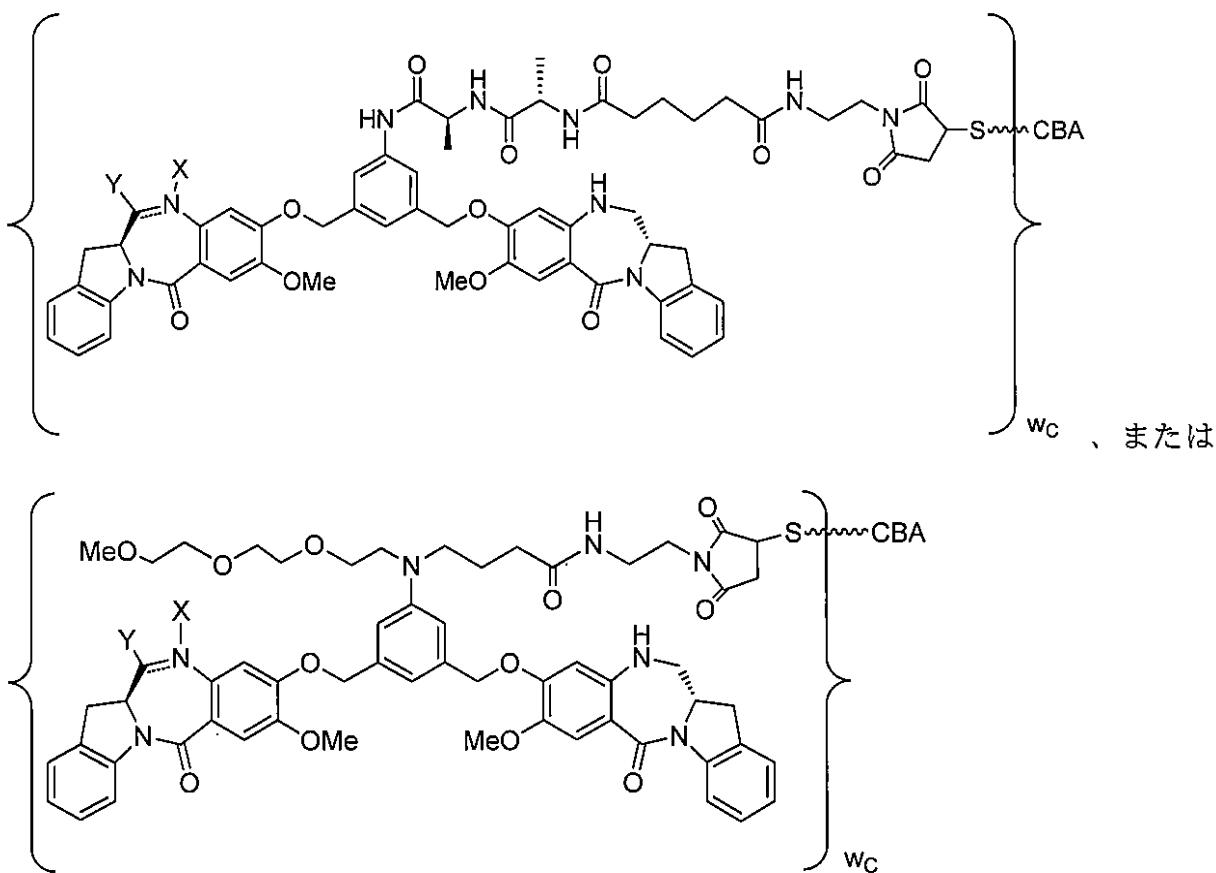


で表される、 態様 113 に記載の免疫複合体。

[態様 115]

以下の式：

【化 6 8 a】



で表されるか、

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、NとCとの間の二重線

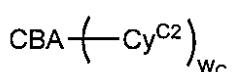
【化 6 9 a】

は単結合または二重結合を表すが、ただし、それが二重結合のとき、Xは不在であり、Yは- H であり、それが単結合のとき、Xは- H であり、Yは- OH または- SO_3M であることを条件とする。熊様107に記載の免疫複合体。

「熊様 1161」

以下の式：

以下各式：



で表される免疫複合体であって、

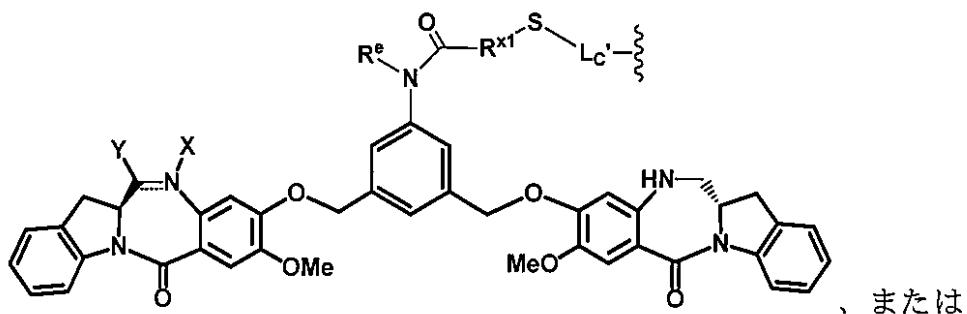
式中、

C B A は、 C y C ² ヘシスティン残基によって共有結合される、態様 3 7、 2 9、 3 0、 3 8、 3 3、 及び 3 4 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、または態様 5 5 もしくは 5 6 に記載のポリペプチドであり、

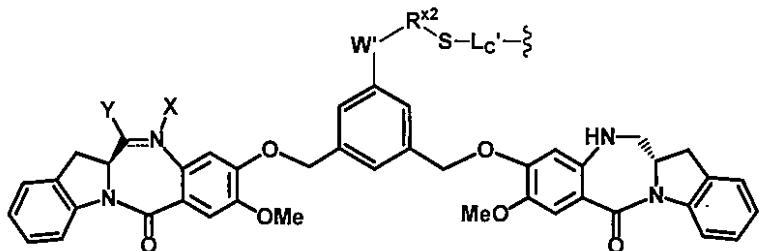
W₁ は、1または2であり。

$C \sqrt{C^2}$ は、以下の式：

【化71a】



、または



で表されるか、

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

NとCとの間の二重線

【化72a】

— —

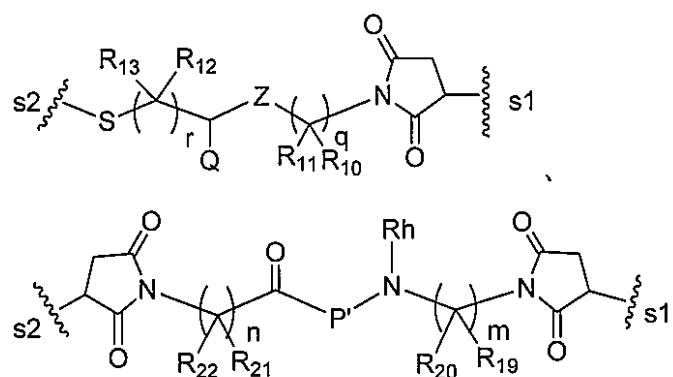
は単結合または二重結合を表すが、ただし、それが二重結合のとき、Xは不在であり、Yは-Hまたは(C₁~C₄)アルキルであり、それが単結合のとき、Xは-Hまたはアミン保護部分であり、Yは-OHまたは-SO₃Mであり、MはH⁺またはカチオンであることを条件とし、

R^{x1}は、(C₁~C₆)アルキルであり、R^eは、-Hまたは(C₁~C₆)アルキルであり、W'は、-NR^eであり、R^e'は、-(CH₂-CH₂-O)_n-R^kであり、

nは、2~6の整数であり、

R^kは、-Hまたは-Meであり、R^{x2}は、(C₁~C₆)アルキルであり、L_{c'}は、以下の式：

【化73a】



で表され、

式中、

s1は、CBAに共有結合される部位であり、及びs2は、C_yC²の-S-基に共有結

合される部位であり、

Z は、 - C (= O) - N R ₉ - または - N R ₉ - C (= O) - であり、

Q は、 - H、荷電置換基、またはイオン性基であり、

R ₉、R ₁₀、R ₁₁、R ₁₂、R ₁₃、R ₁₉、R ₂₀、R ₂₁ 及び R ₂₂ は、各出現において、独立して - H または (C ₁ ~ C ₃) アルキルであり、

q 及び r は、各出現において、独立して 1 ~ 10 の整数であり、

m 及び n は、それぞれ独立して 0 ~ 10 の整数であり、

R ^h は、 - H または (C ₁ ~ C ₃) アルキルであり、

P' は、アミノ酸残基、または 2 ~ 20 のアミノ酸残基を含有するペプチドである、前記免疫複合体。

[態様 117]

P' が 2 ~ 5 つのアミノ酸残基を含有するペプチドである、態様 116 に記載の免疫複合体。

[態様 118]

P' が、Gly - Gly - Gly、Ala - Val、Val - Ala、Val - Cyt
 、Val - Lys、Phe - Lys、Lys - Lys、Ala - Lys、Phe - Cyt
 、Leu - Cyt、Ile - Cyt、Trp、Cyt、Phe - Ala、Phe - N⁹ -
 トリル - Arg、Phe - N⁹ - ニトロ - Arg、Phe - Phe - Lys、D - Phe
 - Phe - Lys、Gly - Phe - Lys、Leu - Ala - Leu、Ile - Ala
 - Leu、Val - Ala - Val、Ala - Leu - Ala - Leu (配列番号 55)
 、 - Ala - Leu - Ala - Leu (配列番号 57) 、Gly - Phe - Leu - G
 ly (配列番号 73) 、Val - Arg、Arg - Val、Arg - Arg、Val - D
 - Cyt、Val - D - Lys、Val - D - Arg、D - Val - Cyt、D - Val
 - Lys、D - Val - Arg、D - Val - D - Cyt、D - Val - D - Lys、D
 - Val - D - Arg、D - Arg - D - Arg、Ala - Ala、Ala - D - Ala
 、D - Ala - Ala、D - Ala - D - Ala、Ala - Met、及び Met - Ala
 から選択される、態様 116 または 117 に記載の免疫複合体。

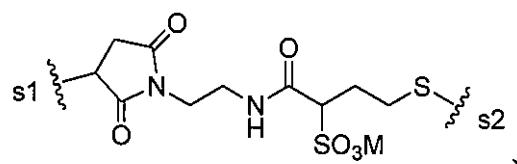
[態様 119]

P' が、Gly - Gly - Gly、Ala - Val、Ala - Ala、Ala - D - A
 la、D - Ala - Ala、または D - Ala - D - Ala である、態様 118 に記載の
 免疫複合体。

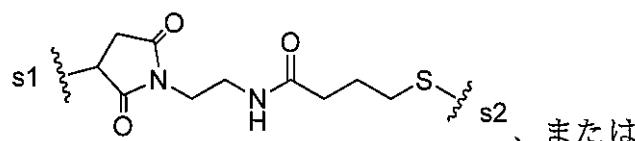
[態様 120]

- L_c' - は、以下の式：

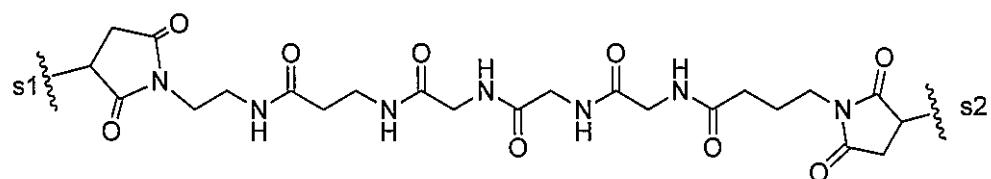
【化 74a】



,



、または



で表される、態様 116 に記載の免疫複合体。

[態様 121]

R^e は、 H または Me であり、 R^{x1} は、 $- (CH_2)_p - (CR^fR^g) -$ であり、 R^{x2} は、 $- (CH_2)_p - (CR^fR^g) -$ であり、 式中、 R^f 及び R^g は、 それぞれ独立して $-H$ または $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであり、 p は、 0、 1、 2 または 3 である、 態様 116 ~ 120 のいずれか一項に記載の免疫複合体。

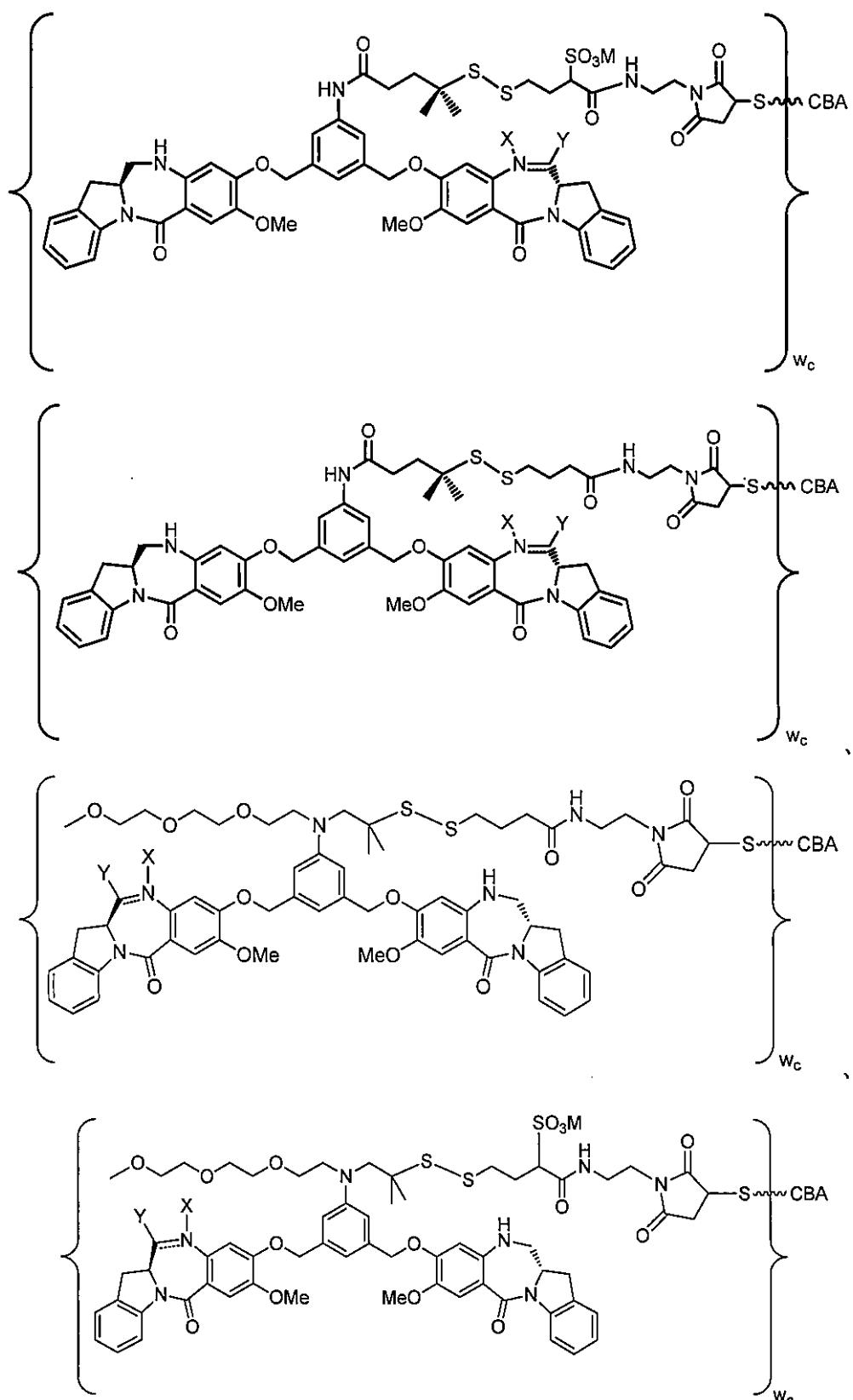
[態様 122]

R^f 及び R^g は同一であるかまたは異なっており、 $-H$ 及び $-Me$ から選択される、 態様 121 に記載の免疫複合体。

[態様 123]

以下の式：

【化 7 5 a】



で表されるか、

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、NとCとの間の二重線

【化 7 6 a】

— 1 —

は単結合または二重結合を表すが、ただし、それが二重結合のとき、Xは不在であり、Yは-Hであり、それが単結合のとき、Xは-Hであり、Yは-OHまたは-SO₃Mであることを条件とする、態様116に記載の免疫複合体。

【態様124】

NとCとの間の二重線

【化77a】

— —

は二重結合を表し、Xは不在であり、Yは-Hである、態様116～123のいずれか一項に記載の免疫複合体。

【態様125】

NとCとの間の二重線

【化78a】

— —

は単結合を表し、Xは-Hであり、Yは-SO₃Mである、態様116～123のいずれか一項に記載の免疫複合体。

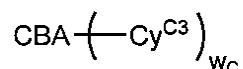
【態様126】

Mは、H⁺、Na⁺またはK⁺である、態様125に記載の免疫複合体。

【態様127】

下記の式：

【化79a】



を有する免疫複合体であって、

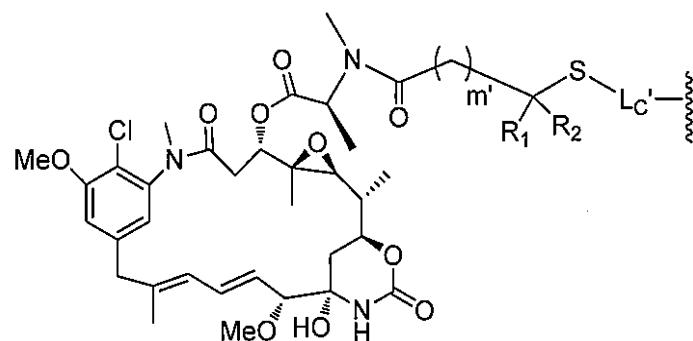
式中、

CBAは、Cy^{C3}ヘシスティン残基によって共有結合される、態様37、29、30、38、33、及び34のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、または態様55もしくは56に記載のポリペプチドであり、

w_cは、1または2であり、

Cy^{C3}は、以下の式：

【化80a】



で表され、

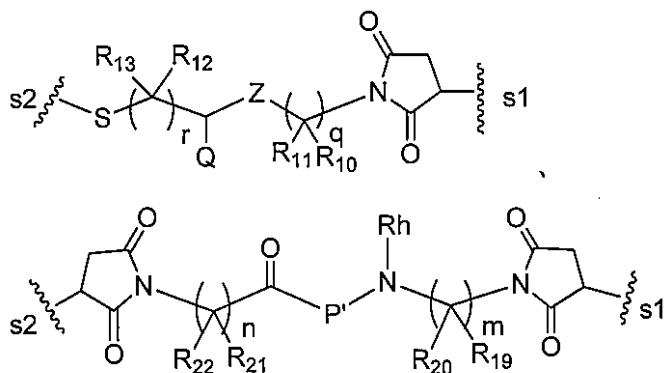
式中、

m'は1または2であり、

R₁及びR₂は、それぞれ独立して-Hまたは(C₁～C₃)アルキルであり、

L_{c'}は、以下の式：

【化 8 1 a】



で表され、

式中、

s 1 は、 C B A に共有結合される部位であり、 s 2 は、 C y C ³ の - S - 基に共有結合される部位であり、

Z は、 - C (= O) - N R ₉ - または - N R ₉ - C (= O) - であり、

Q は、 H 、荷電置換基またはイオン性基であり、

R ₉ 、 R ₁₀ 、 R ₁₁ 、 R ₁₂ 、 R ₁₃ 、 R ₁₉ 、 R ₂₀ 、 R ₂₁ 及び R ₂₂ は、 各出現において、独立して - H または (C ₁ ~ C ₃) アルキルであり、

q 及び r は、 各出現において、独立して 0 ~ 10 の整数であり、

m 及び n は、 それぞれ独立して 0 ~ 10 の整数であり、

R ^h は、 - H または (C ₁ ~ C ₃) アルキルであり、

P ' は、 アミノ酸残基、 または 2 ~ 20 のアミノ酸残基を含有するペプチドである、 前記免疫複合体。

[態様 1 2 8]

P ' が 2 ~ 5 つのアミノ酸残基を含有するペプチドである、 態様 1 2 7 に記載の免疫複合体。

[態様 1 2 9]

P ' が、 G l y - G l y - G l y 、 A l a - V a l 、 V a l - A l a 、 V a l - C i t 、 V a l - L y s 、 P h e - L y s 、 L y s - L y s 、 A l a - L y s 、 P h e - C i t 、 L e u - C i t 、 I l e - C i t 、 T r p 、 C i t 、 P h e - A l a 、 P h e - N ⁹ - トリル - A r g 、 P h e - N ⁹ - ニトロ - A r g 、 P h e - P h e - L y s 、 D - P h e - P h e - L y s 、 G l y - P h e - L y s 、 L e u - A l a - L e u 、 I l e - A l a - L e u 、 V a l - A l a - V a l 、 A l a - L e u - A l a - L e u (配列番号 55) 、 - A l a - L e u - A l a - L e u (配列番号 57) 、 G l y - P h e - L e u - G l y (配列番号 73) 、 V a l - A r g 、 A r g - V a l 、 A r g - A r g 、 V a l - D - C i t 、 V a l - D - L y s 、 V a l - D - A r g 、 D - V a l - C i t 、 D - V a l - L y s 、 D - V a l - A r g 、 D - V a l - D - C i t 、 D - V a l - D - L y s 、 D - V a l - D - A r g 、 D - A r g - D - A r g 、 A l a - A l a 、 A l a - D - A l a 、 D - A l a - A l a 、 D - A l a - D - A l a 、 A l a - M e t 、 及び M e t - A l a から選択される、 態様 1 2 7 または 1 2 8 に記載の免疫複合体。

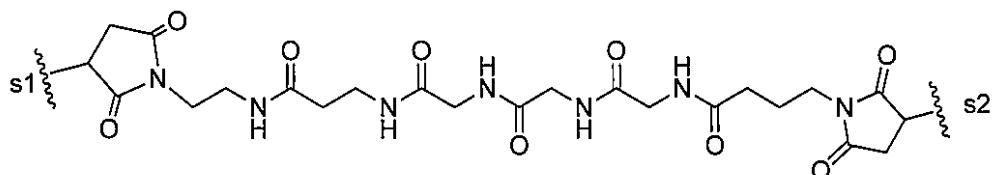
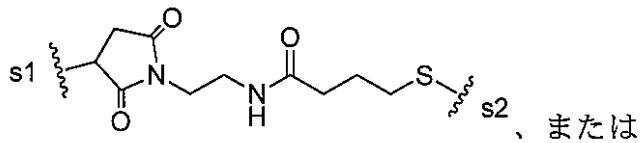
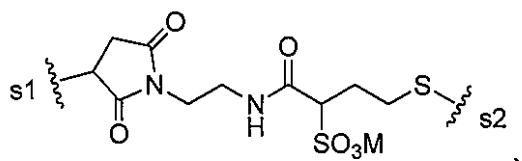
[態様 1 3 0]

P ' が、 G l y - G l y - G l y 、 A l a - V a l 、 A l a - A l a 、 A l a - D - A l a 、 D - A l a - A l a 、 または D - A l a - D - A l a である、 態様 1 2 9 に記載の免疫複合体。

[態様 1 3 1]

- L _c ' - は、 以下の式 :

【化 8 2 a】



で表され、

式中、Mは、H⁺またはカチオンである、態様127に記載の免疫複合体。

[態様132]

m'は1であり、R₁及びR₂は両方ともHである、態様127～131のいずれか一項に記載の免疫複合体。

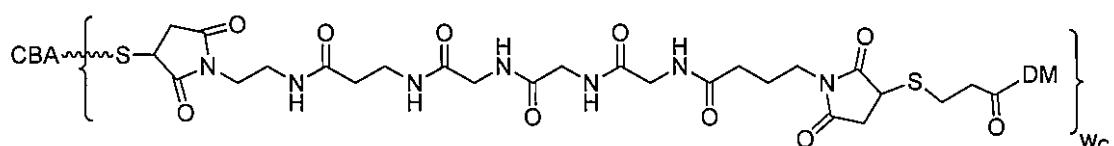
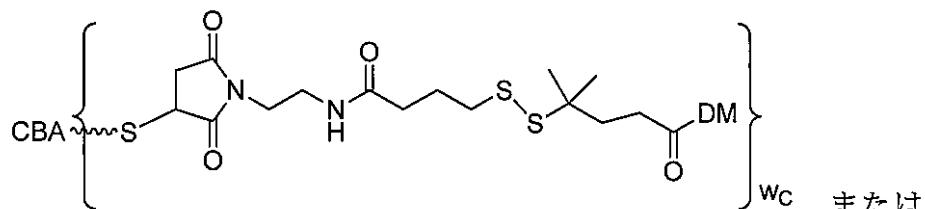
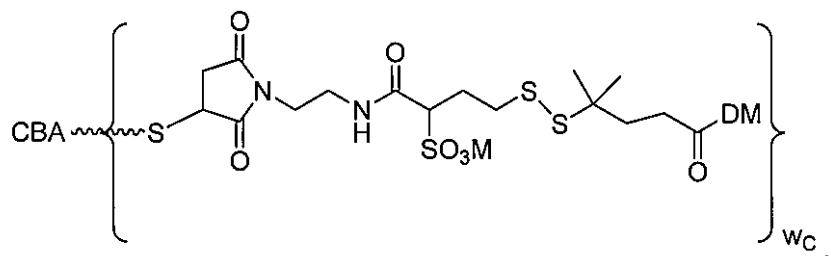
[態様133]

m'は2であり、R₁及びR₂は両方ともMeである、態様127～131のいずれか一項に記載の免疫複合体。

[態様134]

以下の式：

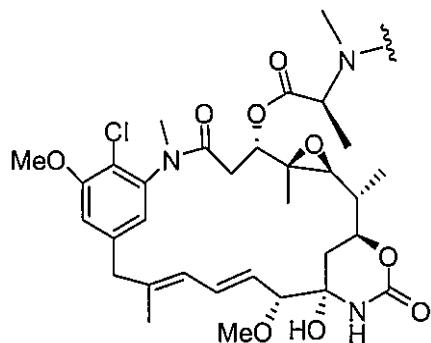
【化83a】



で表されるか、

またはその薬学的に許容される塩であり、式中DMは、以下の式：

【化 8 4 a】



で表される薬物部分である、態様 127 に記載の免疫複合体。

[態様 135]

態様 1 ~ 54 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、または態様 55 もしくは 56 に記載のポリペプチド、または態様 60 ~ 134 のいずれか一項に記載の免疫複合体を含む、医薬組成物ならびに薬学的に許容される担体。

[態様 136]

CD123 発現細胞の増殖を阻害するための方法であって、態様 1 ~ 54 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、または態様 55 もしくは 56 に記載のポリペプチド、または態様 60 ~ 134 のいずれか一項に記載の免疫複合体、または態様 135 に記載の薬学的に許容される担体と、前記細胞を接触させることを含む、前記方法。

[態様 137]

前記細胞が腫瘍細胞である、態様 136 に記載の方法。

[態様 138]

前記細胞が白血病細胞またはリンパ腫細胞である、態様 137 に記載の方法。

[態様 139]

癌を有する対象を治療する方法であって、前記癌の細胞は CD123 を発現し、前記方法が、治療に有効な量の態様 1 ~ 54 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、または態様 55 もしくは 56 に記載の本発明のポリペプチド、または態様 60 ~ 134 のいずれか一項に記載の免疫抱合体、または態様 135 に記載の医薬組成物を、前記対象に投与することを含む、前記方法。

[態様 140]

前記癌が白血病またはリンパ腫である、態様 139 に記載の方法。

[態様 141]

前記癌が、急性骨髓性白血病 (AML)、急性リンパ芽球性白血病 (ALL)、及び慢性リンパ性白血病 (CLL) からなる群から選択される、態様 139 に記載の方法。

[態様 142]

前記癌が急性骨髓性白血病 (AML) である、態様 141 に記載の方法。

[態様 143]

前記癌が B 細胞性急性リンパ芽球性白血病 (B-ALL) である、態様 141 に記載の方法。

[態様 144]

対象の細胞増殖性疾患を治療する方法であって、前記細胞増殖性疾患の細胞は CD123 を発現し、前記方法は、前記細胞増殖性疾患を治療するのに十分な量で、治療に有効な量の態様 1 ~ 54 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、または態様 55 もしくは 56 に記載の本発明のポリペプチド、または態様 60 ~ 134 のいずれか一項に記載の免疫複合体、または態様 135 に記載の医薬組成物を、前記対象に投与することを含む、前記方法。

[態様 145]

前記癌または細胞増殖性疾患が、急性骨髓性白血病 (AML)、慢性骨髓性白血病 (C

ML)、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、B細胞性急性リンパ芽球性白血病(B-ALL)、慢性リンパ性白血病(CLL)、毛様細胞性白血病(HCL)、骨髄異形成症候群、芽球性形質細胞様DC腫瘍(BPDCN)白血病、非ホジキンリンパ腫(NHL)、マントル細胞リンパ腫、及びホジキン白血病(HL)からなる群から選択される、態様144に記載の方法。