

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-515205

(P2025-515205A)

(43)公表日 令和7年5月13日(2025.5.13)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	47/68 (2017.01)	A 6 1 K	47/68		4 C 0 7 6
A 6 1 K	39/395(2006.01)	A 6 1 K	39/395	C	4 C 0 8 4
A 6 1 K	47/65 (2017.01)	A 6 1 K	47/65		4 C 0 8 5
A 6 1 K	31/4745(2006.01)	A 6 1 K	31/4745		4 C 0 8 6
A 6 1 K	38/07 (2006.01)	A 6 1 K	38/07		4 H 0 4 5
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全133頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-566263(P2024-566263)	(71)出願人	524289916		
(86)(22)出願日	令和5年5月9日(2023.5.9)		ビバソル, インコーポレイテッド		
(85)翻訳文提出日	令和6年12月19日(2024.12.19)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1		
(86)国際出願番号	PCT/CN2023/092968		2 1, サンディエゴ, ジュディシャル		
(87)国際公開番号	WO2023/217133		ドライブ 9 3 8 0		
(87)国際公開日	令和5年11月16日(2023.11.16)	(71)出願人	523333711		
(31)優先権主張番号	PCT/CN2022/091860		レヴィーナ バイオフィーマ ユーエス,		
(32)優先日	令和4年5月10日(2022.5.10)		インコーポレイテッド		
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1		
(31)優先権主張番号	202310390683.5		2 1, サンディエゴ, ジュディシャル		
(32)優先日	令和5年4月13日(2023.4.13)	(71)出願人	522428139		
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		レヴィーナ (スジョウ) バイオフィーマ		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ		マ カンパニー, リミテッド		
			中華人民共和国 2 1 5 1 2 3 ジアンス		
				最終頁に続く	

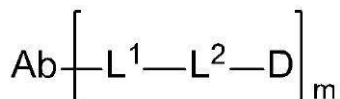
(54)【発明の名称】 抗 F O L R 1 抗体を含む抗体-薬物コンジュゲート

(57)【要約】

葉酸受容体1 (F O L R 1) に特異的に結合する抗体薬物コンジュゲート (A D C) が、とりわけ提供される。医薬組成物、およびがんを処置するための方法が、さらに開示される。本開示は、リンカー部分によって薬物部分にコンジュゲートされた抗 F O L R 1 抗体を含む A D C を提供する。実施形態では、抗 F O L R 1 抗体は、F O L R 1 発現がん細胞に結合し、がん細胞への A D C の選択的取り込みを可能にする。実施形態では、本明細書で提供される A D C は、薬物部分の有効量を腫瘍組織に選択的に送達し、関連 A D C に付随する非特異的毒性を低減させる。本明細書に記載される A D C 化合物は、抗がん活性を有するものを含む。

【請求項 1】

【化 9 4】



A b は、抗 F O L R 1 抗体であり；

10

L^2 は、結合、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、アミノ酸単位、 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 、

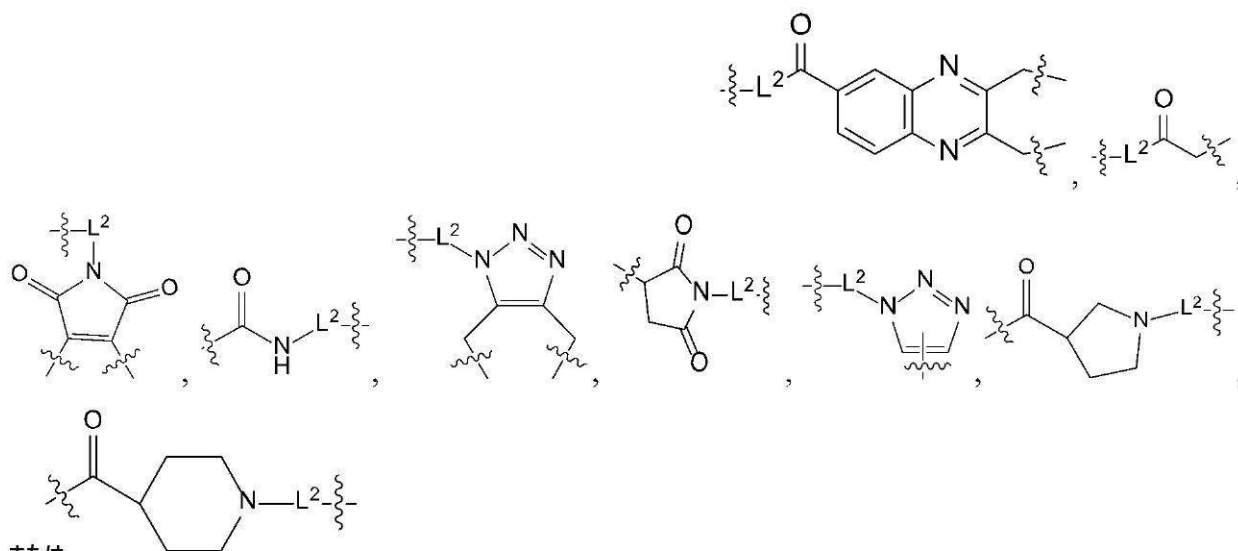
D は、薬物部分である、

【請求項 2】

20

【請求項 3】

【化 9 5】



または

30

【請求項 4】

40

【請求項 5】

mが、2～4である、請求項4に記載のADC。

【請求項 6】

L^2 が、結合、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、Val、Phe、Lys、 $-(4\text{-アミノベンジルオキシカルボニル})-$ 、Gly、Ser、Thr、Ala、 β -Ala、シトルリン (Cit)、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 、もしくはこれらの任意の

50

組合せを含むか、またはそれである、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の A D C。

【請求項 7】

L^2 が、結合、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、Val、Gly、Lys、Cit、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 、もしくはこれらの任意の組合せを含むか、またはそれである、請求項 6 に記載の A D C。

【請求項 8】

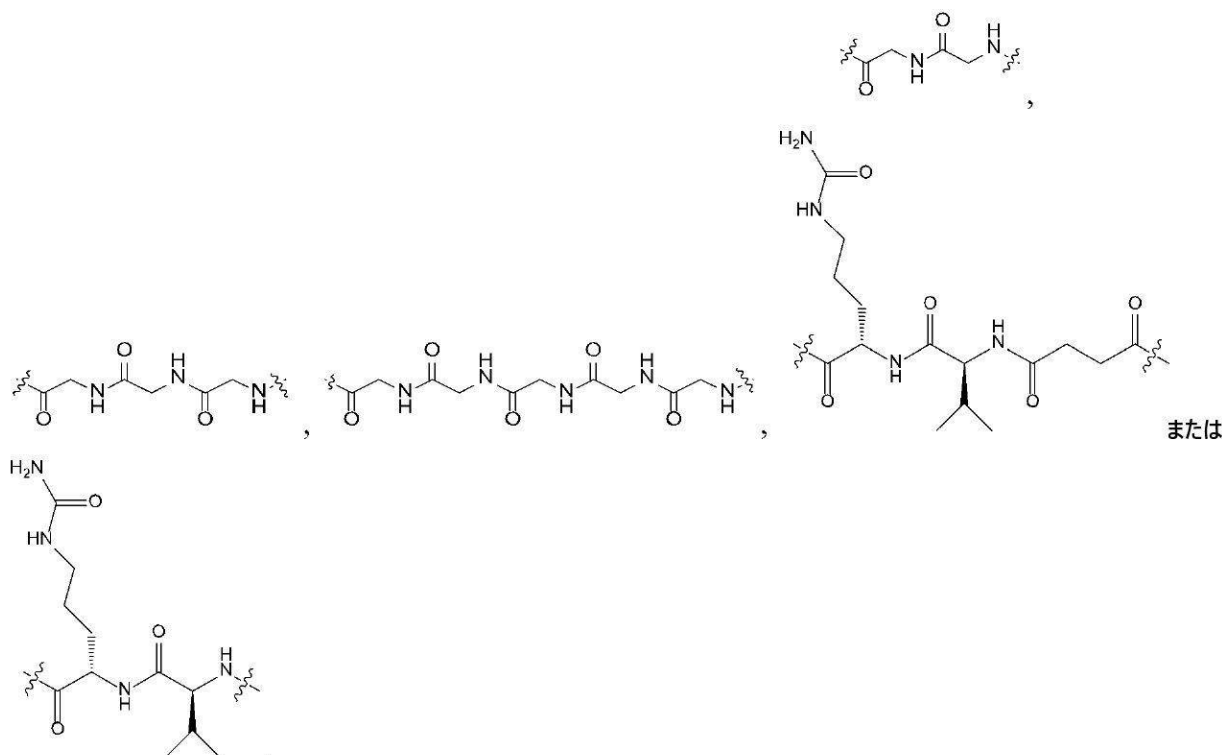
L^2 が、結合、 $-C(O)-$ 、Val、Gly、Cit、 $-(CH_2)_n-$ 、もしくはこれらの任意の組合せを含むか、またはそれである、請求項 7 に記載の A D C。

【請求項 9】

L^2 が、結合、

10

【化 9 6】



20

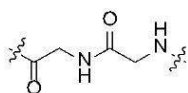
30

を含むか、またはそれである、請求項 8 に記載の A D C。

【請求項 10】

L^2 が、

【化 9 7】



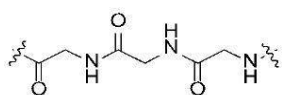
である、請求項 9 に記載の A D C。

40

【請求項 11】

L^2 が、

【化 9 8】



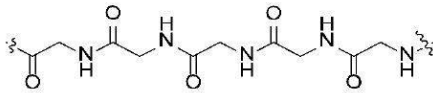
である、請求項 9 に記載の A D C。

【請求項 12】

L^2 が、

50

【化 9 9】

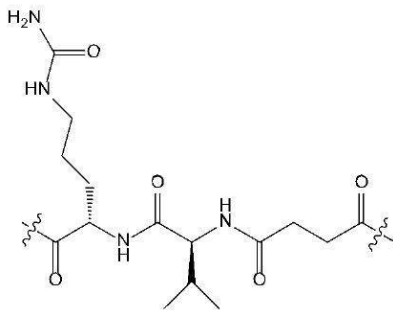


である、請求項 9 に記載の A D C。

【請求項 1 3】

L² が、

【化 1 0 0】



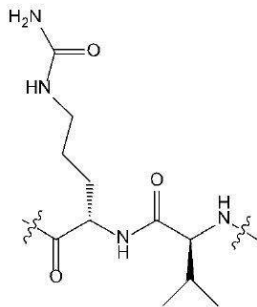
10

である、請求項 9 に記載の A D C。

【請求項 1 4】

L² が、

【化 1 0 1】



20

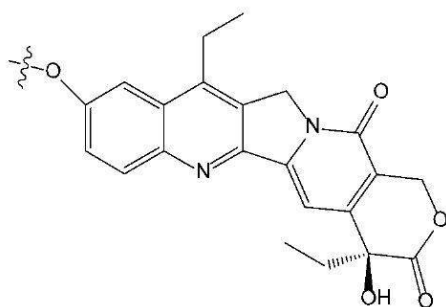
30

である、請求項 9 に記載の A D C。

【請求項 1 5】

D が、

【化 1 0 2】



40

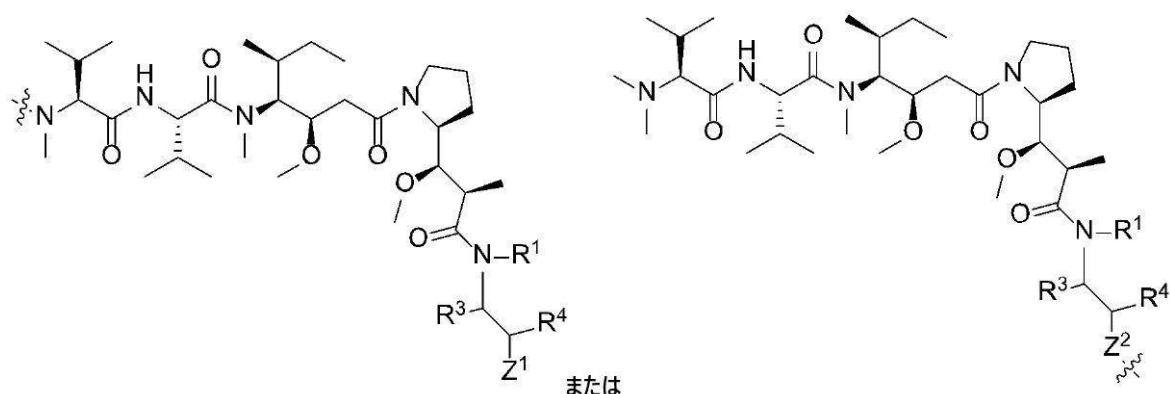
である、請求項 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の A D C。

【請求項 1 6】

D が、

50

【化 1 0 3】



10

であり、式中、

R^1 は、H または $-C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

R^3 は、H、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{3A}$ 、 $-NR^{3A}R^{3B}$ 、 $-(CH_2)_vOR^6$ 、 $-C(O)NHSO_2R^7$ 、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアルキルであり；

20

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4A}R^{4B}$ 、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアルキルであり；

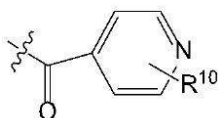
Z^1 は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、または置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルであり；

Z^2 は、置換アリール、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ロアルキルであり；

R^6 は、H、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-CO(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2Y$ 、 $-CONH(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2Y$ 、

30

【化 1 0 4】



、荷電基、または糖類誘導体であり、ここで

v は、1～24の整数であり； w は、1～24の整数であり； Y は、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、または $-OCH_3$ であり；

R^7 は、独立して、H、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

40

R^{10} は、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ または $-COOH$ であり；

各 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{4A} 、および R^{4B} は、独立して、H または置換もしくは非置換アルキルである、

請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の ADC。

【請求項 17】

R^1 が、H である、請求項 16 に記載の ADC。

【請求項 18】

R^3 が、H、 $-OR^{3A}$ 、 $-(CH_2)_vOR^6$ 、 $-C(O)NHSO_2R^7$ 、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアルキルである、請求項 16 また

50

は 17 に記載の ADC。

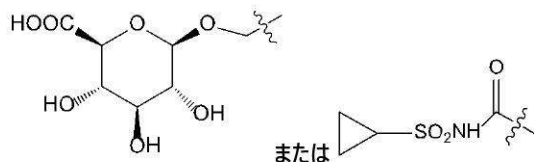
【請求項 19】

R^3 が、 H 、 $-OR^{3A}$ 、 $-(CH_2)_vOR^6$ 、 $-C(O)NHSO_2R^7$ 、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 18 に記載の ADC。

【請求項 20】

R^3 が、 H 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2N_3$ 、 $-CH_2CH_2N_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、

【化 105】



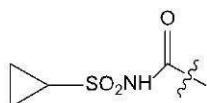
10

である、請求項 18 に記載の ADC。

【請求項 21】

R^3 が、 $-CH_2N_3$ または

【化 106】



20

である、請求項 20 に記載の ADC。

【請求項 22】

R^4 が、 H 、 $-OR^{4A}$ 、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアルキルである、請求項 16 から 21 のいずれか一項に記載の ADC。

【請求項 23】

R^4 が、 H 、 $-OH$ 、メチル、エチル、プロピルまたはブチルである、請求項 22 に記載の ADC。

30

【請求項 24】

R^4 が、 H または $-OH$ である、請求項 23 に記載の ADC。

【請求項 25】

Z^1 が、置換または非置換アリールである、請求項 16 から 24 のいずれか一項に記載の ADC。

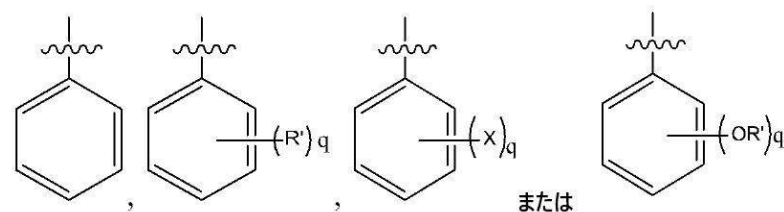
【請求項 26】

Z^2 が、置換アリールである、請求項 16 から 24 のいずれか一項に記載の ADC。

【請求項 27】

Z^1 が、

【化 107】



40

であり、式中、

各 X は、独立して、 Cl 、 Br 、 I 、または F であり；

各 R' は、独立して、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ または $-CH_2CH_2CH_3$ であり；

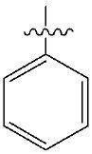
50

q は、1～5の整数である、
請求項25に記載のADC。

【請求項28】

Z¹が、

【化108】



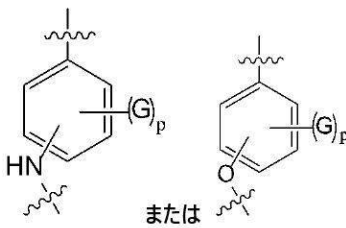
10

である、請求項27に記載のADC。

【請求項29】

Z²が、

【化109】



20

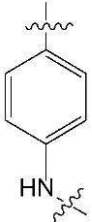
であり、式中、各Gは、独立して、Cl、Br、I、F、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OH、または-NH₂であり；
pは、0～4の整数である、

請求項26に記載のADC。

【請求項30】

Z²が、

【化110】



30

である、請求項29に記載のADC。

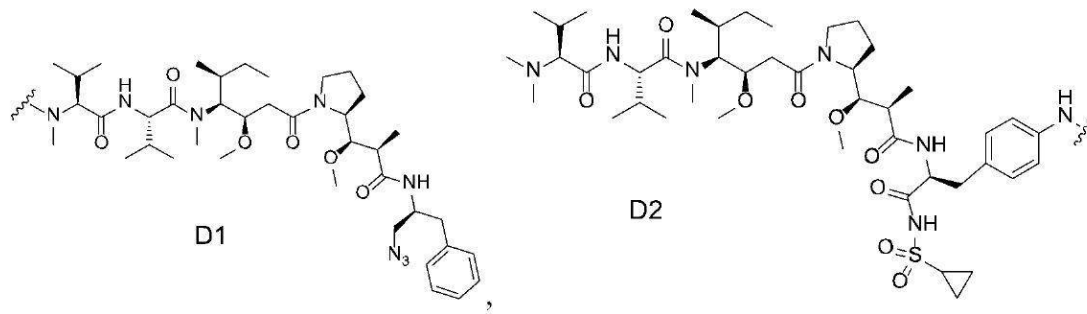
【請求項31】

Dが、

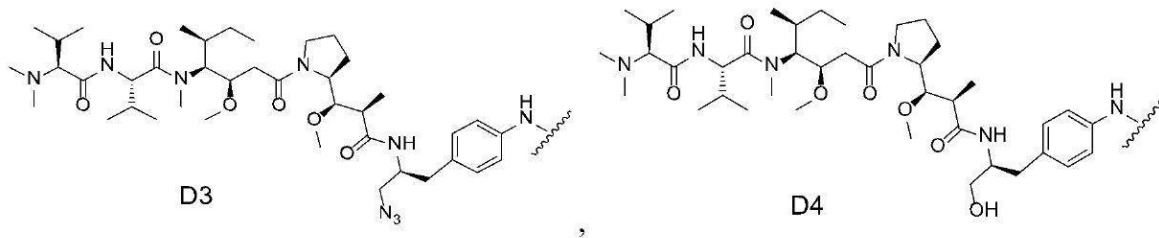
40

50

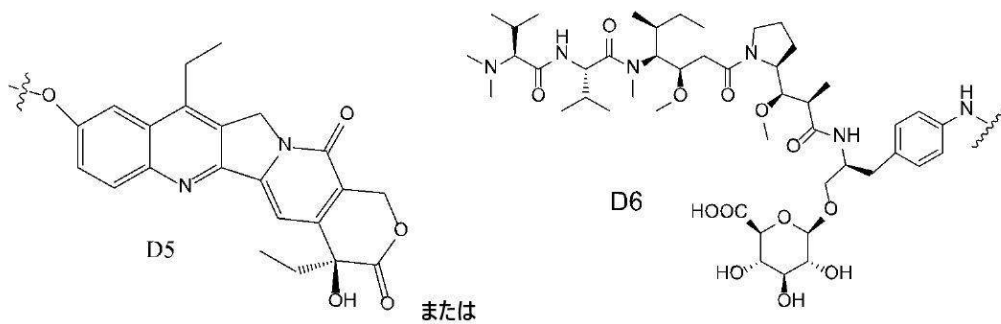
【化 1 1 1】



10



20



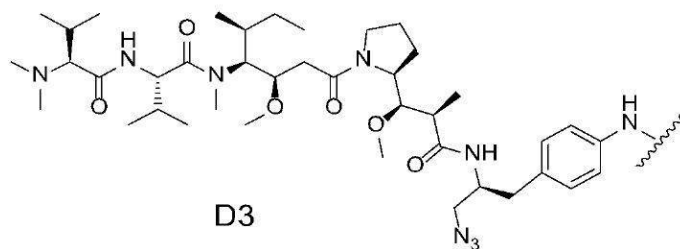
である、請求項 1 から 3 0 のいずれか一項に記載の A D C。

【請求項 3 2】

D が、

30

【化 1 1 2】



40

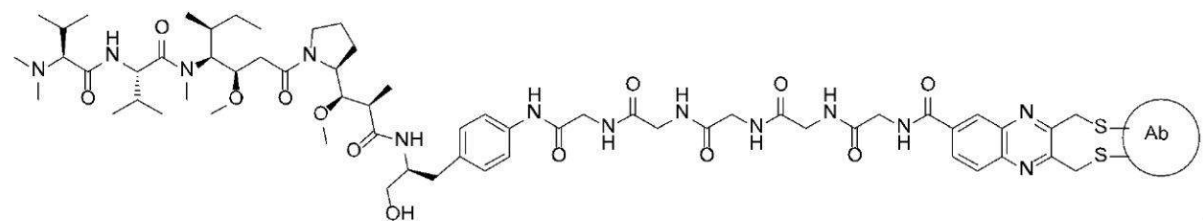
である、請求項 3 1 に記載の A D C。

【請求項 3 3】

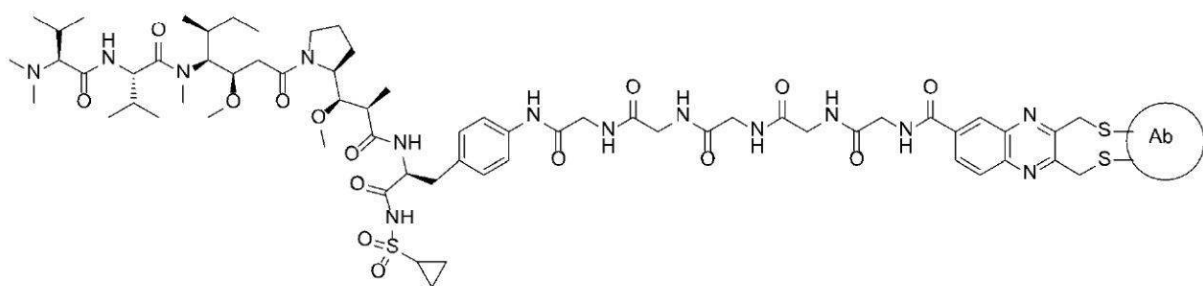
前記 A D C が、

50

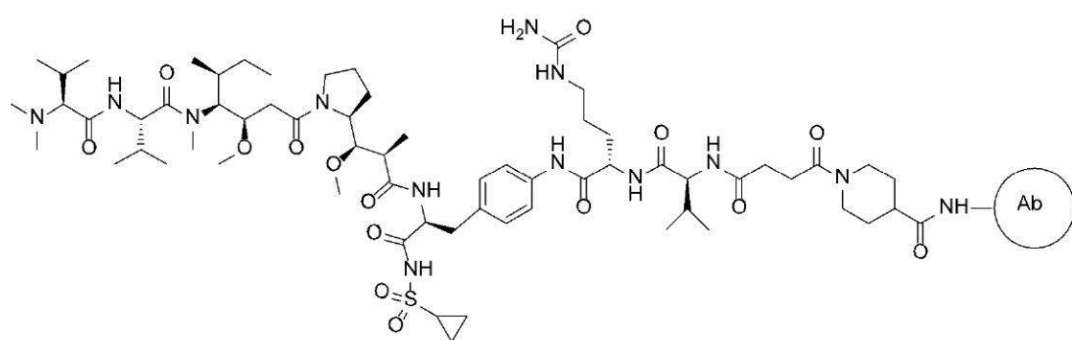
10



20

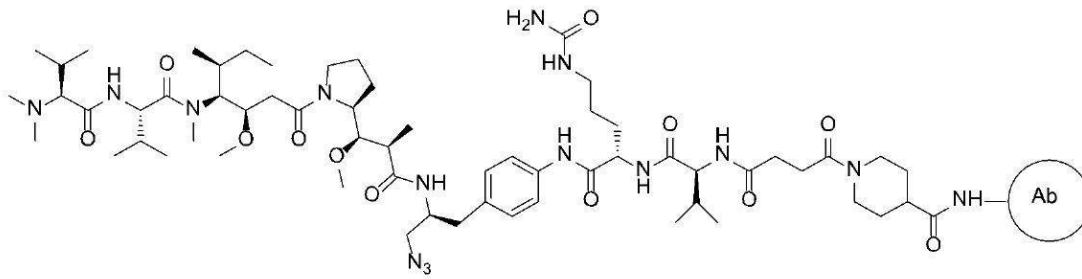


30



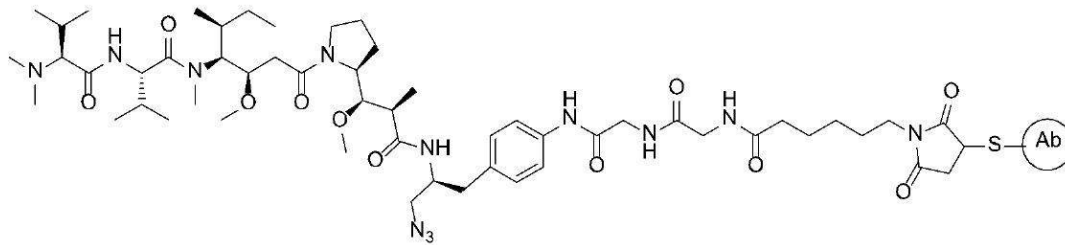
40

【化 1 1 3 - 2】



ADC-5

10



ADC-6

20

または薬学的に許容されるその塩であり、式中のmが1～8の整数である、請求項1から32のいずれか一項に記載のADC。

【請求項34】

前記抗FOLR1抗体が、(a)配列番号1の配列を含むVL CDR1、配列番号2の配列を含むVL CDR2、配列番号3の配列を含むVL CDR3、配列番号4の配列を含むVH CDR1、配列番号5の配列を含むVH CDR2、および配列番号6の配列を含むVH CDR3；(b)配列番号12の配列を含むVL CDR1、配列番号13の配列を含むVL CDR2、配列番号14の配列を含むVL CDR3、配列番号15の配列を含むVH CDR1、配列番号16の配列を含むVH CDR2、および配列番号17の配列を含むVH CDR3；または(c)配列番号12の配列を含むVL CDR1、配列番号18の配列を含むVL CDR2、配列番号19の配列を含むVL CDR3、配列番号20の配列を含むVH CDR1、配列番号21の配列を含むVH CDR2、および配列番号22の配列を含むVH CDR3を含む、請求項1から33のいずれか一項に記載のADC。

30

【請求項35】

前記FOLR1抗体が、配列番号7、配列番号23、配列番号25、配列番号27、配列番号29または配列番号30に対して少なくとも95%、96%、97%、98%または99%の同一性を有する配列を有するVLを含む、請求項1から34のいずれか一項に記載のADC。

【請求項36】

前記抗FOLR1抗体が、配列番号8、配列番号24、配列番号26または配列番号28に対して少なくとも95%、96%、97%、98%または99%の同一性を有する配列を有するVHを含む、請求項1から35のいずれか一項に記載のADC。

40

【請求項37】

前記抗FOLR1抗体が、配列番号7、配列番号23、配列番号25、配列番号27、配列番号29または配列番号30の配列を有するVLを含む、請求項1から36のいずれか一項に記載のADC。

【請求項38】

前記抗FOLR1抗体が、配列番号8、配列番号24、配列番号26または配列番号28の配列を有するVHを含む、請求項1から37のいずれか一項に記載のADC。

50

【請求項 39】

前記抗 F O L R 1 抗体が、I g G 抗体であり、必要に応じて、前記抗 F O L R 1 抗体が、I g G 1 抗体である、請求項 1 から 38 のいずれか一項に記載の A D C。

【請求項 40】

前記抗 F O L R 1 抗体が、ヒト F O L R 1 に結合し、必要に応じて、前記ヒト F O L R 1 が、配列番号 9 のアミノ酸配列を有する、請求項 1 から 39 のいずれか一項に記載の A D C。

【請求項 41】

治療における使用のための、請求項 1 から 40 のいずれか一項に記載の A D C。

【請求項 42】

必要に応じて多発性骨髄腫、肺がんまたは卵巣がんである F O L R 1 発現がんの処置における使用のための、請求項 41 に記載の A D C。

【請求項 43】

上皮由来の腫瘍の処置における使用のための、請求項 42 に記載の A D C。

【請求項 44】

対象における F O L R 1 発現がんを処置する方法であって、それを必要とする対象に請求項 1 から 40 のいずれか一項に記載の A D C を投与するステップを含む方法。

【請求項 45】

医薬の製造のための、請求項 1 から 40 のいずれか一項に記載の A D C の使用。

【請求項 46】

必要に応じて多発性骨髄腫、肺がんまたは卵巣がんである F O L R 1 発現がんを処置するための医薬の製造のための、請求項 1 から 40 のいずれか一項に記載の A D C の使用。

【請求項 47】

前記 F O L R 1 発現がんが、多発性骨髄腫である、請求項 42、44 または 46 のいずれか一項に記載の使用のための A D C、使用、または方法。

【請求項 48】

前記上皮由来の腫瘍が、子宮、乳房、子宮内膜、膵臓、腎、結腸直腸または脳の腫瘍である、請求項 43 に記載の使用のための A D C。

【請求項 49】

前記 F O L R 1 発現がんが、哺乳動物におけるものであり、必要に応じて、前記哺乳動物が、ヒトである、請求項 42、44、46 または 47 のいずれか一項に記載の使用のための A D C、使用、または方法。

【請求項 50】

治療有効量の 1 つまたは複数の追加の活性薬剤の投与をさらに含む、請求項 41 から 49 のいずれか一項に記載の使用のための A D C、使用、または方法。

【請求項 51】

前記追加の活性薬剤が、V E G F 阻害剤である、請求項 50 に記載の使用のための A D C、使用、または方法。

【請求項 52】

前記 V E G F 阻害剤が、抗 V E G F 抗体または小分子 V E G F 阻害剤である、請求項 51 に記載の使用のための A D C、使用、または方法。

【請求項 53】

前記 V E G F 阻害剤が、ベバシズマブ、ラムシルマブ、スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ、パゾパニブまたはレゴラフェニブである、請求項 51 または 52 に記載の使用のための A D C、使用、または方法。

【請求項 54】

F O L R 1 発現細胞の増殖を阻害する方法であって、前記 F O L R 1 発現細胞を請求項 1 から 40 のいずれか一項に記載の A D C と接触させるステップを含む方法。

【請求項 55】

前記医薬が、F O L R 1 発現細胞の増殖を阻害するためのものである、請求項 45 に記

10

20

30

40

50

載の使用。

【請求項 56】

FOLR1 発現細胞の増殖の阻害における使用のための、請求項 1 から 40 のいずれか一項に記載の ADC。

【請求項 57】

前記 FOLR1 発現細胞が、FOLR1 発現がん細胞であり、必要に応じて、前記 FOLR1 発現がんが、多発性骨髄腫、肺がんまたは卵巣がんである、請求項 54 から 56 のいずれか一項に記載の方法、使用、または使用のための ADC。

【請求項 58】

前記 FOLR1 発現細胞が、FOLR1 発現多発性骨髄腫細胞である、請求項 54 から 56 のいずれか一項に記載の方法、使用、または使用のための ADC。

【請求項 59】

in vitro での方法である、請求項 54、57 または 58 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 60】

in vivo での方法である、請求項 54、57 または 58 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 61】

FOLR1 発現がんを処置するためのキットであって、
(i) 請求項 1 ～ 40 のいずれか一項に記載の ADC、および
(ii) VEGF 阻害剤
を含む、キット。

【請求項 62】

前記 VEGF 阻害剤が、抗 VEGF 抗体または小分子 VEGF 阻害剤である、請求項 61 に記載のキット。

【請求項 63】

前記 VEGF 阻害剤が、ベバシズマブ、ラムシルマブ、スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ、パゾパニブまたはレゴラフェニブである、請求項 61 または 62 に記載のキット。

【請求項 64】

以下：

10

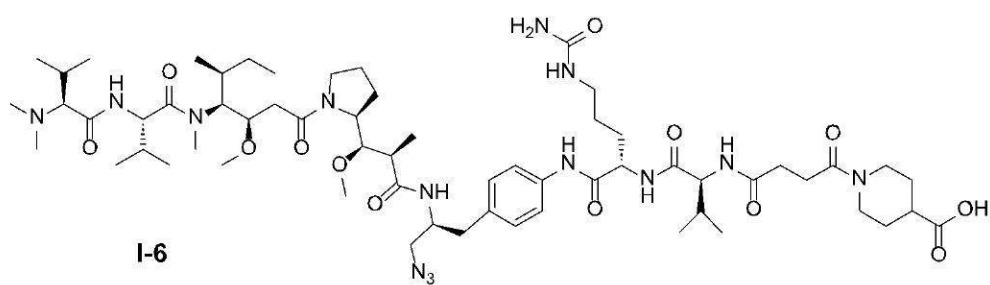
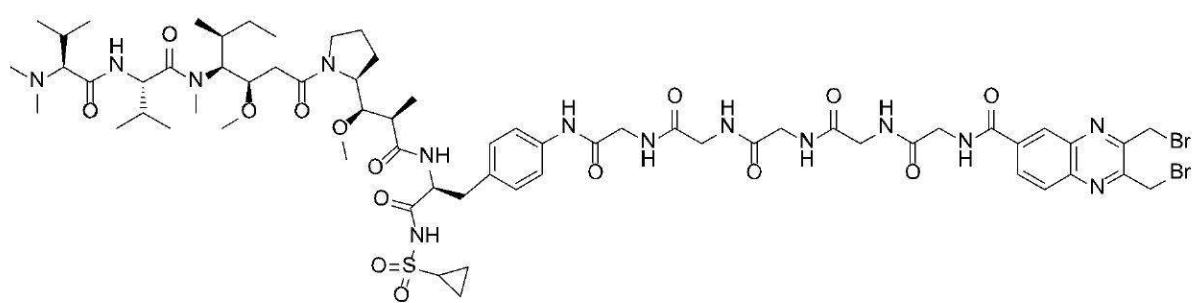
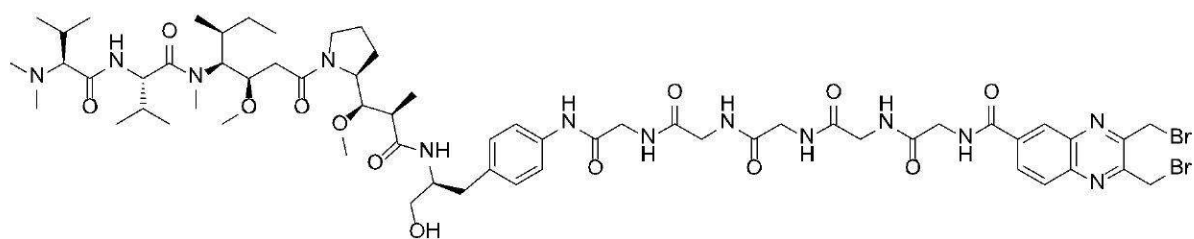
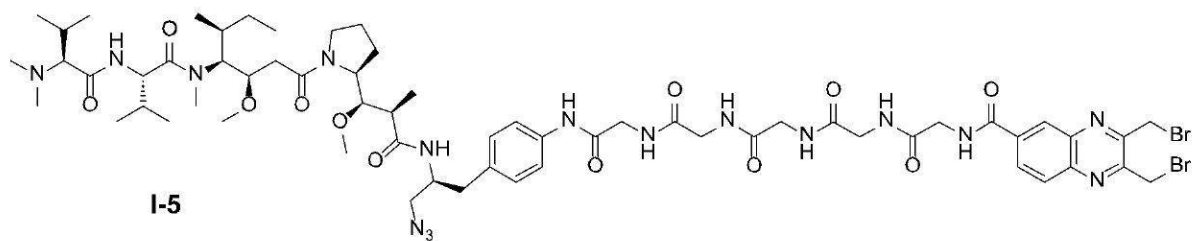
20

30

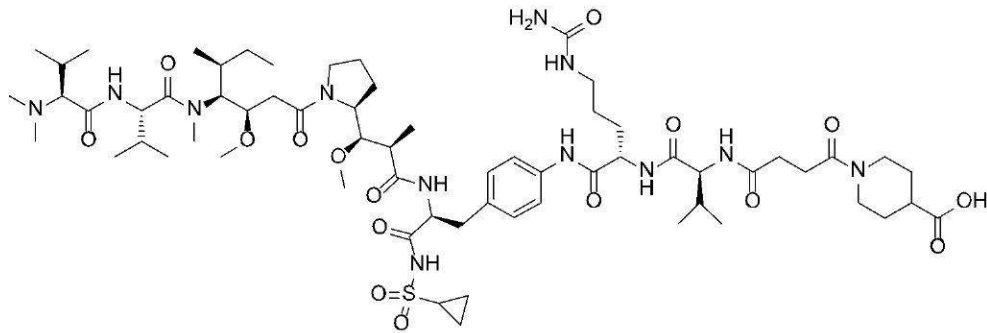
40

50

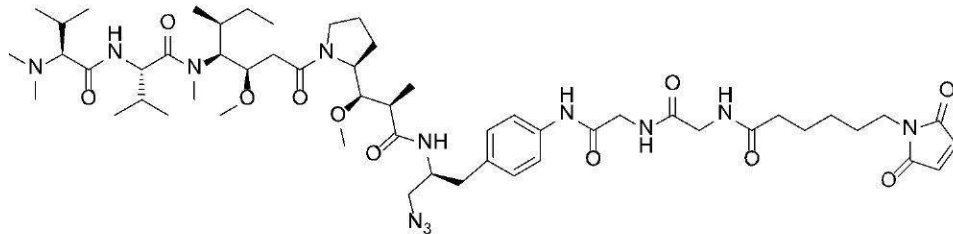
【化 1 1 4 - 1】



【化 1 1 4 - 2】



10



から選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、2022年5月10日に提出された国際出願番号PCT/CN2022/091860、および2023年4月13日に提出された中国出願番号202310390683.5の優先権を主張するものであり、これらの開示は、それら全体がこれにより参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本願の至る所で様々な刊行物、特許および／または特許出願が参照される。これらの刊行物、特許および／または特許出願の開示は、本開示が関わる技術分野の状態をより十分に説明するためにそれら全体がこれにより参照により本願に組み込まれる。

30

技術分野

【0003】

本開示は、抗FOLR1抗体を含む抗体薬物コンジュゲート(ADC)、およびその作製および使用方法に関する。

【背景技術】

【0004】

序論および概要

抗体-薬物コンジュゲート(ADC)は、非コンジュゲート型の薬物の全身投与が正常な細胞にとって許容し難いレベルの毒性を生じさせる結果となる腫瘍への薬物部分の標的化された送達、および一部の実施形態では腫瘍における細胞内蓄積、を可能にする(Polakis P. (2005) Current Opinion in Pharmacology 5:382-387)。ADCは、強力な細胞傷害薬を抗原発現腫瘍細胞に標的化することで抗体と細胞傷害薬の両方の性質を併せ持つ標的化学療法用分子(Teicher, B.A. (2009) Current Cancer Drug Targets 9:982-1004)であって、したがって、有効性を最大にし、オフターゲット毒性を最小にすることにより、治療指数を向上させる(Carter, P.J. and Senter P.D. (2008) The Cancer Jour. 14(3):154-169; Chari, R.V. (2008) Acc. Chem. Res. 41:98-107)、標的化学療法用分子である。

40

【先行技術文献】

【非特許文献】

50

【0005】

【非特許文献1】Polakis P. (2005) Current Opinion in Pharmacology 5:382-387

【非特許文献2】Teicher, B.A. (2009) Current Cancer Drug Targets 9: 982-1004

【非特許文献3】Carter, P.J. and Senter P.D. (2008) The Cancer Jou r. 14(3):154-169

【非特許文献4】Chari, R.V. (2008) Acc. Chem. Res. 41:98-107

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

10

【0006】

本開示は、リンカー部分によって薬物部分にコンジュゲートされた抗FOLR1抗体を含むADCを提供する。実施形態では、抗FOLR1抗体は、FOLR1発現がん細胞に結合し、がん細胞へのADCの選択的取り込みを可能にする。実施形態では、本明細書で提供されるADCは、薬物部分の有効量を腫瘍組織に選択的に送達し、関連ADCに付随する非特異的毒性を低減させる。本明細書に記載されるADC化合物は、抗がん活性を有するものを含む。

葉酸受容体アルファ (FR α) または葉酸結合タンパク質としても公知の葉酸受容体1 (FOLR1)、(UniProt P15328) は、葉酸および還元された葉酸誘導体に対して強い結合親和性を有するグリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) 係留糖タンパク質である (Leung et al.(2013) Clin.Biochem. 46:1462- 1468)。FOLR1は、細胞増殖および生存に関する重要な機能を有し (Kelemen L.E.(2006) Int. J. Cancer 119(2):2430250)、生理学的フォレートである5-メチルテトラヒドロフォレートの細胞内部への送達を媒介する。正常な組織上のFOLR1の発現は、腎臓近位尿細管の上皮細胞の頂端膜、肺の肺胞の肺細胞、膀胱、精巣、脈絡叢、および甲状腺に限定される (Weitman S.D. et al.(1992) Cancer Res. 52:3396-3401; Antony A.C. (1996) Ann. Rev. Nutr. 16:501 -521; Kalli K.R. et al. (2008) Gynecol. Oncol. 108:619-626)。FOLR1は、卵巣、子宮、乳房、子宮内膜、脾臓、腎、肺、結腸直腸および脳の腫瘍をはじめとする上皮由来の腫瘍に過剰発現される。FOLR1のこの発現パターンは、FOLR1指向性がん治療の望ましい標的になる。

20

30

【0007】

葉酸受容体アルファ (FOLR1) の免疫調節および葉酸受容体アルファ (FOLR1) により活性化される下流のシグナル伝達プロセスをモジュレートする改善された方法が、必要である。さらに、がんによっておよび癌腫によって形質転換された細胞における葉酸受容体アルファ (FOLR1) の特異的発現ならびに非がん組織におけるより低い発現を踏まえて、葉酸受容体アルファ (FOLR1) を過剰発現する細胞および組織を特異的に標的とすることができる改善された治療薬が、必要である。FOLR1との抗体コンジュゲートは、そのような疾患の処置のために、治療用または診断用ペイロード部分を、葉酸受容体アルファを発現する標的細胞に送達するために使用することができよう。したがって、薬物が抗FOLR1抗体にコンジュゲートされている抗体薬物コンジュゲート (ADC) は、非常に標的化されたかつ強力な抗腫瘍活性を提供することができる。

40

【0008】

一態様では、モノクローナル抗体を含む抗体-薬物コンジュゲート (ADC) が、本明細書で提供される。別の態様では、抗FOLR1抗体を含む、抗体-薬物コンジュゲート (ADC) が、本明細書で提供される。別の態様では、本明細書で開示されるADCを使用して、FOLR1発現がんなどのがんを処置するための方法も、本明細書で提供される。

【0009】

実施形態では、本開示は、FOLR1標的に結合するIgG抗体を有する抗体薬物コン

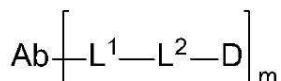
50

ジュゲート（ADC）であって、IgG抗体のシステイン部位でコンジュゲートされているADCを提供する。実施形態では、本開示は、FOLR1標的に結合するIgG抗体を有する抗体薬物コンジュゲート（ADC）であって、IgG抗体のリシン部位においてコンジュゲートされているADCを提供する。本開示は、卵巣、子宮、乳房、子宮内膜、脾臓、腎、肺、結腸直腸および脳の腫瘍をはじめとする上皮由来の腫瘍を処置するための方法であって、有効量のFOLR1 ADCを提供するステップを含む方法を、さらに提供する。

【0010】

一態様では、式（I）の抗体薬物コンジュゲート（ADC）：

【化1】



またはその薬学的に許容される塩が、本明細書で提供され、式中、Abは、抗FOLR1抗体であり；mは、1～8の整数であり；L¹は、抗FOLR1抗体に結合されているリンカーであり；L²は、結合、-C(O)-、-NH-、アミノ酸単位、-(CH₂CH₂O)_n-、-(CH₂)_n-、-(4-アミノベンジルオキシカルボニル)-、-(C(O)CH₂CH₂NH)-、または任意のこれらの組合せであり、nは、1～24の整数であり；Dは、薬物部分である。

【0011】

態様では、FOLR1発現がんの処置を必要とする対象におけるFOLR1発現がんを処置する方法であって、本明細書に（態様、実施形態、表、例または請求項に、を含む）記載されるADC、またはその薬学的に許容される塩を、対象に投与するステップを含む方法が、本明細書で提供される。

【0012】

態様では、FOLR1発現がんの処置を必要とする対象におけるFOLR1発現がんを処置する方法であって、本明細書（態様、実施形態、表、実施例または特許請求の範囲を含む）に記載されるADC、または薬学的に許容されるその塩を投与するステップ、および治療有効量の1つまたは複数の追加の活性薬剤をさらに投与するステップを含む方法が、本明細書で提供される。実施形態では、追加の活性薬剤は、VEGF阻害剤である。

【0013】

本明細書で開示されるいずれの実施形態においても、モノクローナル抗体は、抗FOLR1抗体であり得る。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1A B】図1A～Cは、151-C-Lock-D5および151-K-Lock-D5ならびに対応する対照IgG-C-Lock-D5およびIgG-K-Lock-D5の*in vitro*有効性研究の結果を、次のものを使用して示す：図1A IGROV1（高発現FOLR1）細胞；図1B SKOV-3（低発現FOLR1）細胞；および図1C A549は、FOLR1陰性（陰性対照）である。

【図1C】図1A～Cは、151-C-Lock-D5および151-K-Lock-D5ならびに対応する対照IgG-C-Lock-D5およびIgG-K-Lock-D5の*in vitro*有効性研究の結果を、次のものを使用して示す：図1A IGROV1（高発現FOLR1）細胞；図1B SKOV-3（低発現FOLR1）細胞；および図1C A549は、FOLR1陰性（陰性対照）である。

【0015】

【図2A】図2Aは、151-K-Lock-D5（3mg/kgもしくは6mg/kg）、151-C-Lock-D5（1.5mg/kg、3mg/kg、もしくは6mg/kg）、または対照IgG-C-Lock-D5（6mg/kg）で処置したBALB/

10

20

30

40

50

cヌードマウスにおけるIGROV1異種移植におけるin vivo有効性研究の結果を示す。

【図2BC】図2Bは、図2Aに記載の処置後46日目のマウスにおける腫瘍体積を示す。図2Cは、マウス（図2Aに記載の処置後）におけるin vivo毒性研究の結果を示す。図は、ADCで処置したマウスにおける体重変化を示す。

【0016】

【図3AB】図3Aは、15および29日目に、2用量の151-K-Lock-D5（3mg/kgもしくは6mg/kgの各用量）、151-C-Lock-D5（1.5mg/kg、3mg/kg、もしくは6mg/kgの各用量）および対照IgG-K-Lock-D5（6mg/kgの各用量）で処置したBALB/cヌードマウスにおけるSKOV-3異種移植におけるin vivo有効性研究の結果を示す。図3Bは、図3Aに記載の処置後49日目のマウスにおける腫瘍体積を示す。

【図3C】図3Cは、マウス（図3Aに記載の処置後）におけるin vivo毒性研究の結果を示す。図は、ADCで処置したマウスにおける体重変化を示す。

【0017】

【図4A】図4Aは、単回用量の151-K-Lock-D5（1.5mg/kg）、151-K-Lock-D5（3mg/kg）、151-K-Lock-D5（6mg/kg）、151-K-Lock-D5（10mg/kg）、アイソタイプADC（10mg/kg）およびビヒクルで処置したBALB/cヌードマウスにおけるPDXモデルLU-01-1618 PDXにおけるin vivo抗腫瘍有効性研究の結果を示す。

【図4B】図4Bは、マウス（図4Aに記載の処置後）におけるin vivo毒性研究の結果を示す。図は、マウスにおける体重変化を示す。

【0018】

【図5】図5は、SKOV-3（低発現FOLR1）細胞を使用する151-C-Lock-D5および151-GGFG-Dxdおよび陰性対照151-mAbのin vitro有効性研究の結果を示す。

【0019】

【図6】図6Aは、15および29日目に、2用量の151-C-Lock-D5（3mg/kgもしくは6mg/kgの各用量）、151-VC-MMAE（3mg/kg、もしくは6mg/kgの各用量）および対照IgG-VC-MMAE（6mg/kgの各用量）で処置したBALB/cヌードマウスにおけるSKOV-3異種移植におけるin vivo有効性研究の結果を示す。図6Bは、マウス（図6Aに記載の処置後）におけるin vivo毒性研究の結果を示す。図は、ADCで処置したマウスにおける体重変化を示す。

【0020】

【図7AB】図7Aは、単回用量の151-K-Lock-D5（5mg/kg）、ペバシズマブ（5mg/kg）、151-K-Lock-D5/ペバシズマブ（各5mg/kg；151-K-Lock-D5を静脈内投与し、ペバシズマブを腹腔内投与した）および対照アイソタイプADC（10mg/kg）で処置したBALB/cヌードマウスにおけるOVCA-R-3異種移植におけるin vivo有効性研究の結果を示す。図7Bは、図7Aに記載の処置後48日目のマウスにおける腫瘍体積を示す。

【図7C】図7Cは、マウス（図7Aに記載の処置後）におけるin vivo毒性研究の結果を示す。図は、ADCで処置したマウスにおける体重変化を示す。

【発明を実施するための形態】

【0021】

発明の詳細な説明

定義：

別段の定義がない限り、本明細書で使用される専門および科学用語は、当業者によって一般に理解されている意味を有する。一般に、本明細書に記載される細胞および組織培養、分子生物学、免疫学、微生物学、遺伝学、トランスジェニック細胞産生、タンパク質化

10

20

30

40

50

学および核酸化学ならびにハイブリダイゼーションの技術に関する用語法は、当技術分野において周知であり、一般に使用されている。本明細書で提供される方法および技術は、一般に、別段の指示がない限り、当技術分野において周知の従来の手順に従って、ならびに本明細書に引用されるおよび本明細書で論じられる様々な一般のおよびより特異的な参考文献に記載されているように行われる。例えば、Sambrook et al. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)およびAusubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates (1992)を参照されたい。多数の基本テキストに標準的な抗体産生手順が記載されており、それらには、Borrebäck (ed) *Antibody Engineering*, 2nd Edition Freeman and Company, NY, 1995; McCafferty et al. *Antibody Engineering, A Practical Approach* IRL at Oxford Press, Oxford, England, 1996;ならびにPaul (1995) *Antibody Engineering Protocols* Humana Press, Towata, N.J., 1995; Paul (ed.), *Fundamental Immunology*, Raven Press, N.Y., 1993; Coligan (1991) *Current Protocols in Immunology* Wiley/Greene, NY; Harlow and Lane (1989) *Antibodies: A Laboratory Manual* Cold Spring Harbor Press, NY; Stites et al. (eds.) *Basic and Clinical Immunology* (4th ed.) Lange Medical Publications, Los Altos, Calif., およびその中に引用されている参考文献; Coding Monoclonal Antibodies: Principles and Practice (2nd ed.) Academic Press, New York, N.Y., 1986、ならびにKohler and Milstein *Nature* 256: 495-497, 1975が含まれる。本明細書に引用される参考文献の全ては、それら全体が参照により本明細書に組み込まれる。酵素反応および濃縮／精製技術も周知であり、製造業者の仕様書に従って、当技術分野において一般に遂行されているように、または本明細書に記載されるように行われる。本明細書に記載される分析化学、合成有機化学、医化学および製薬化学に関連して使用される用語法、ならびに前記化学の検査法および実験技術は、当技術分野において周知であり、一般に使用されている。標準的な技術を化学合成、化学分析、医薬品調製、製剤、および送達、ならびに患者の処置に使用することができる。

【0022】

本明細書で提供される表題は本開示の様々な態様を限定するものではなく、本明細書を全体として参照することにより本開示の様々な態様を理解することができる。

【0023】

本明細書において文脈上他の意味に解すべき場合を除き、単数形の用語は、複数を含むものとし、複数形の用語は、単数形を含むものとする。単数形「(a) 1つの」、「(an) 1つの」および「(the) その」、ならびに任意の語の単数形の使用は、1つの指示対象に明示的かつ明確に限定されている場合を除き、複数形の指示対象を含む。

【0024】

本明細書での代替案（例えば「または」）の使用は、代替案のどちらか一方もしくは両方またはそれらの任意の組合せを意味すると解される。

【0025】

本明細書で使用される用語「および／または」は、他のものを伴うまたは伴わない明記されている特徴または成分の各々についての具体的な開示を意味すると解すべきである。例えば、用語「および／または」は、本明細書で「Aおよび／またはB」などの句で使用される場合、「AおよびB」、「AまたはB」、「A」（単独で）、および「B」（単独で）を含むように意図されている。同様に、用語「および／または」は、「A、Bおよび／またはC」などの句で使用される場合、次の態様の各々を包含するように意図されている：A、B、およびC；A、B、またはC；AまたはC；AまたはB；BまたはC；AおよびC；AおよびB；BおよびC；A（単独で）；B（単独で）；ならびにC（単独で）。

【0026】

「これらの任意の組合せ」は、前述のエレメントのいずれか2つもしくはそれより多く、または全てを指し、組合せは、エレメントが反復されるものをさらに含む。したがって、「X、Y、Z、またはこれらの任意の組合せ」は、XおよびY；YおよびZ；XおよびZ；ならびにX、YおよびZはもちろん、X、YおよびZのうちの1つまたは複数回より多く出現するさらなる組合せも包含する。

【0027】

本明細書で使用される場合、用語「約」は、当業者によって決定されるような特定の値および組成についての許容誤差の範囲内である値または組成を指し、この許容誤差の範囲は、値または組成が測定または決定される方法、すなわち、測定システムの制約に、一部依存することになる。例えば、「約」または「おおよそ」は、当技術分野での実務に従って、1以内の標準偏差を意味することもあり、または1より大きい標準偏差を意味することもある。あるいは、「約」または「おおよそ」は、測定システムの制約に依存して、10%（すなわち、±10%）以下の範囲を意味することもあり、またはそれより大きい範囲を意味することもある。例えば、約5 mgは、4.5 mg～5.5 mgの間の任意の数を含み得る。さらに、特に生体システムまたは生物学的過程に関して、これらの用語は、値の1桁以下または5倍以下を意味し得る。特定の値または組成が本開示で提供される場合、別段の記述がない限り、「約」または「おおよそ」の意味を、特定の値または組成についての許容誤差の範囲内であると考えべきである。実施形態では、約は、明記されている値を含む。

【0028】

本開示では、「含む (comprises)」、「含む (comprising)」、「含有する」および「有する」などは、米国特許法においてそれらに帰される意味を有し得、「含む (includes)」、「含む (including)」などを意味し得る。同様に、「から本質的になる (consisting essentially of)」または「から本質的になる (consists essentially)」は、米国特許法において定められている意味を有し、この用語は、非限定的であり、したがって、挙げられているものより多くのものの存在を、挙げられているものの基本的または新規特徴が、挙げられているものより多くのものの存在によって変化させられない限り、許容するが、先行技術実施形態を除外する。

【0029】

本明細書で使用される用語「ポリペプチド」、「ペプチド」および「タンパク質」ならびに他の関連用語は、アミノ酸残基のポリマーを指すために同義で使用され、ポリマーは、実施形態では、アミノ酸からならない部分にコンジュゲートされていることもある。これらの用語は、天然に存在するアミノ酸ポリマーおよび天然に存在しないアミノ酸ポリマーにばかりでなく、1つまたは複数のアミノ酸残基が、対応する天然に存在するアミノ酸の人工的・化学的模倣物である、アミノ酸ポリマーにも適用される。「融合タンパク質」は、例えば単一の部分として組換え発現される、合成されるまたはその部分を形成するようにコンジュゲート化される2つまたはそれより多くの別々のタンパク質由来の配列を含むキメラタンパク質を指す。ポリペプチドは、切断を受けた成熟分子を含む。これらの用語は、ネイティブおよび人工タンパク質、タンパク質断片、およびタンパク質配列のポリペプチドアナログ（例えば、変異タンパク質、バリエーション、キメラタンパク質および融合タンパク質）、ならびに翻訳後改変された、または別様に共有結合的にもしくは非共有結合的に改変されたタンパク質を包含する。2つまたはそれより多くのポリペプチド（例えば、3つのポリペプチド鎖）は、共有結合性および／または非共有結合性会合によって、多量体ポリペプチド複合体（例えば、多重特異性抗原結合性タンパク質複合体）を形成するように互いに会合していることもある。ポリペプチド鎖の会合は、ペプチドフォールディングも含み得る。したがって、ポリペプチド複合体は、複合体を形成するポリペプチド鎖の数に依存して、二量体、三量体、四量体、またはより高次の複合体であることがある。

【0030】

本明細書で使用される場合、用語「がん」、「新生物」、および「腫瘍」は、同義で使用され、単数形でも複数形でも、宿主生物にとって病原性にさせる悪性形質転換を受けた細胞を指す。実施形態において、がんは、FOLR1を過剰発現するがんである。初代がん細胞を、十分に確立されている技術、特に、組織学的検査によって、非がん性細胞と容易に区別することができる。本明細書で使用される場合、がん細胞の定義は、初代がん細胞のみならず、がん祖先細胞に由来する任意の細胞も含む。これは、転移したがん細胞、ならびにがん細胞に由来する *in vitro* 培養物および細胞系を含む。固形腫瘍として通常は現れるがんの種類に言及する場合、「臨床的に検出可能な」腫瘍は、腫瘍量に基づいて、例えば、コンピュータ断層撮影 (CT) スキャン、磁気共鳴画像法 (MRI)、X線、超音波、もしくは身体診察での触診などの手順により、検出可能であるもの、および／または患者から採取可能な試料における1つもしくは複数のがん特異的抗原の発現から検出可能であるものである。腫瘍は、造血器がん（または血液 (hematologic) がんまたは血液 (hematological) がんまたは血液関連がん）、例えば、血液細胞または免疫細胞に由来するがんであることもあり、これらは「液性腫瘍」と呼ばれ得る。血液学的腫瘍に基づく臨床状態の具体的な例としては、白血病、例えば、慢性骨髄球性白血病、急性骨髄球性白血病、慢性リンパ性白血病および急性リンパ性白血病；形質細胞悪性疾患、例えば、多発性骨髄腫、MGUSおよびワルデンストレームマクログロブリン血症；リンパ腫、例えば、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫；などが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0031】

がんは、異常な数の芽細胞もしくは望ましくない細胞増殖が存在する、またはリンパ系悪性疾患と骨髄系悪性疾患の両方を含めて、血液がんと診断される、任意のがんであり得る。骨髄系悪性疾患には、これらに限定されないが、急性骨髄系（または骨髄球性または骨髄性または骨髄芽球性）白血病（未分化型または分化型）、急性前骨髄系（または前骨髄球性または前骨髄性または前骨髄芽球性）白血病、急性骨髄単球性（または骨髄単芽球性）白血病、急性単球性（または単芽球性）白血病、赤白血病および巨核球性（巨核芽球性）白血病が含まれる。これらの白血病は、まとめて急性骨髄系（または骨髄球性または骨髄性）白血病 (AML) と呼ばれることがある。骨髄系悪性疾患には、骨髄増殖性障害 (MPD) も含まれ、MPDには、これらに限定されないが、慢性骨髄性（または骨髄系）白血病 (CML)、慢性骨髄単球性白血病 (CMML)、本態性血小板血症（または血小板増加症）、および真性赤血球増加症 (polycythemia vera) (PCV) が含まれる。骨髄系悪性疾患には、不応性貧血 (RA)、芽球増加を伴う不応性貧血 (RAEB) および移行期の芽球増加を伴う不応性貧血 (RAEBT) と呼ばれることもある、骨髄異形成（または骨髄異形成症候群またはMDS）；ならびに原発性骨髄線維症を伴うまたは伴わない骨髄線維症 (MFS) も含まれる。

【0032】

造血器がんには、リンパ節、脾臓、骨髄、末梢血、および／またはリンパ節外部位を侵し得る、リンパ系悪性疾患も含まれる。リンパ系のがんには、B細胞非ホジキンリンパ腫 (B-NHL) を含むがこれに限定されない、B細胞悪性疾患が含まれる。B-NHLは、低悪性度（もしくはインドレント）であることもあり、中悪性度（もしくは侵襲性）であることもあり、または高悪性度である（極めて侵襲性が強い）こともある。インドレントB細胞リンパ腫には、濾胞性リンパ腫 (FL)；小リンパ球性リンパ腫 (SLL)；節性MZL、節外性MZL、脾MZL、および絨毛リンパ球を伴う脾MZLを含む、辺縁帯リンパ腫 (MZL)；リンパ形質細胞性リンパ腫 (LP L)；ならびに粘膜関連リンパ系組織 (MALTまたは節外性辺縁帯) リンパ腫が含まれる。中悪性度B-NHLには、白血病の関与を伴うまたは伴わないマントル細胞リンパ腫 (MCL)、びまん性大細胞リンパ腫 (DLBCL)、濾胞性大細胞（またはグレード3またはグレード3B）リンパ腫、および原発性縦隔リンパ腫 (PML) が含まれる。高悪性度B-NHLには、バーキットリンパ腫 (BL)、バーキット様リンパ腫、小型非切れ込み核細胞性リンパ腫 (SNCL) およびリンパ芽球性リンパ腫が含まれる。他のB-NHLには、免疫芽球性リンパ腫

(または免疫細胞腫)、原発性滲出性リンパ腫、HIV関連(またはAIDS関連)リンパ腫、および移植後リンパ増殖性障害(PTLD)またはリンパ腫が含まれる。B細胞悪性疾患には、これらに限定されないが、慢性リンパ性白血病(CLL)、前リンパ性白血病(PLL)、ワルデンストレーママクログロブリン血症(WM)、ヘアリー細胞白血病(HCL)、大型顆粒リンパ球(LGL)白血病、急性リンパ系(またはリンパ性またはリンパ芽球性)白血病、およびキャッスルマン病も含まれる。NHLには、特定不能の(NOS)T細胞非ホジキンリンパ腫を含むがこれに限定されない、T細胞非ホジキンリンパ腫(T-NHL)、末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)、未分化大細胞リンパ腫(ALCL)、血管免疫芽球性リンパ系障害(AILD)、鼻ナチュラルキラー(NK)細胞/T細胞リンパ腫、ガンマ/デルタリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、菌状息肉症、およびセザリール症候群も含まれ得る。

10

【0033】

造血器がんには、古典的ホジキンリンパ腫、結節硬化型ホジキンリンパ腫、混合細胞型ホジキンリンパ腫、リンパ球優位型(LP)ホジキンリンパ腫、結節性LPホジキンリンパ腫、およびリンパ球減少型ホジキンリンパ腫を含む、ホジキンリンパ腫(またはホジキン病)も含まれる。造血器がんには、形質細胞疾患またはがん、例えば、くすぶり型MMを含む多発性骨髄腫(MM)、意義不明(または未知または不明確)の単クローン性高ガンマグロブリン血症(MGUS)、形質細胞腫(骨、骨髄外)、リンパ形質細胞性リンパ腫(LPL)、ワルデンストレーママクログロブリン血症、形質細胞白血病、および原発性アミロイドーシス(AL)も含まれる。造血器がんには、多形核白血球(または好中球)、好塩基球、好酸球、樹状細胞、血小板、赤血球およびナチュラルキラー細胞をはじめとする、さらなる造血細胞の他のがんも含まれ得る。本明細書で「造血細胞組織」と呼ばれる、造血細胞を含む組織は、骨髄;末梢血;胸腺;ならびに末梢リンパ系組織、例えば、脾臓、リンパ節、粘膜に関連するリンパ系組織(例えば、腸管関連リンパ系組織)、扁桃腺、バイエル板および虫垂、ならびに他の粘膜、例えば気管支内膜、に関連するリンパ系組織を含む。

20

【0034】

本明細書で提供される化合物または方法で処置することができる例示的ながんとしては、脳がん、神経膠腫、神経膠芽腫、神経芽腫、前立腺がん、結腸直腸がん、膵臓がん、髄芽腫、黒色腫、子宮頸がん(cervical cancer)、胃がん、卵巣がん、肺がん、頭部のがん、ホジキン病、および非ホジキンリンパ腫が挙げられる。本明細書で提供される化合物または方法で処置することができる例示的ながんとしては、甲状腺、内分泌系、脳、乳房、頭部(cervical)、結腸、頭頸部、肝臓、腎臓、肺、卵巣、膵臓、直腸、胃および子宮のがんが挙げられる。追加の例としては、甲状腺癌、胆管癌、膵臓腺癌、皮膚黒色腫、結腸腺癌、直腸腺癌、胃腺癌、食道癌、頭頸部扁平上皮癌、浸潤性乳癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、非小細胞肺癌、中皮腫、多発性骨髄腫、神経芽腫、神経膠腫、多形性神経膠芽腫、卵巣がん、横紋筋肉腫、原発性血小板増加症、原発性マクログロブリン血症、原発性脳腫瘍、悪性膵臓インスリノーマ(malignant pancreatic insulano ma)、悪性カルチノイド、膀胱がん、前悪性皮膚病変、精巣がん、甲状腺がん、神経芽腫、食道がん、泌尿生殖器がん、悪性高カルシウム血症、子宮内膜がん、副腎皮質がん、膵内分泌部もしくは外分泌部の新生物、甲状腺髄様がん、甲状腺髄様癌、黒色腫、結腸直腸がん、甲状腺乳頭がん、肝細胞癌、または前立腺がんが挙げられる。

30

40

【0035】

実施形態では、本明細書で提供されるイムノコンジュゲートまたは方法で処置することができるがんは、卵巣、子宮、乳房、子宮内膜、膵臓、腎、肺、結腸直腸および脳の腫瘍をはじめとする上皮由来の腫瘍を含む。実施形態では、本明細書で提供されるイムノコンジュゲートまたは方法で処置することができるがんは、漿液性および類子宮内膜上皮卵巣がん、子宮内膜腺癌、腺癌サブタイプの非小細胞肺癌(NSCLC)、およびトリプルネガティブ乳がん(TNBC)を含む。

50

【0036】

「進行」がんは、局所浸潤または転移のいずれかにより、起源部位または起源器官の外に広がったがんである。用語「進行」がんは、局所進行疾患と転移性疾患の両方を含む。

「転移」がんは、身体のある部分から身体の別の部分に広がったがんを指す。「難治性」がんは、たとえば化学療法などの抗腫瘍処置ががん患者に投与されたとしても進行するがんである。難治性がんの一例は、白金不応性であるがんである。「再発」がんは、初期治療への応答後に、初発部位または遠隔部位のどちらかで再成長したがんである。

【0037】

本明細書で使用される「抗体 (antibody)」および「抗体 (antibodies)」ならびに関連用語は、無傷免疫グロブリンを指すか、または抗原に特異的に結合するその抗原結合性部分を指す。抗原結合性部分は、組換えDNA技術により、または無傷抗体の酵素的もしくは化学的切断により、産生され得る。抗原結合性部分は、とりわけ、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、ドメイン抗体 (dAb)、および相補性決定領域 (CDR) 断片、一本鎖抗体 (scFv)、キメラ抗体、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ならびに免疫グロブリンの少なくとも一部分を含有するポリペプチドであって、その一部分が特異的抗原結合をそのポリペプチドにもたらすのに十分なものである、ポリペプチドを含む。

【0038】

抗体は、組換え産生された抗体および抗原結合性部分を含む。抗体は、非ヒト、キメラ、ヒト化および完全ヒト抗体を含む。抗体は、単一特異性、多重特異性 (例えば、二重特異性、三重特異性、より高次の特異性) のものを含む。抗体は、四量体抗体、軽鎖単量体、重鎖単量体、軽鎖二量体、重鎖二量体を含む。抗体は、F(ab')₂ 断片、Fab' 断片およびFab断片を含む。抗体は、単一ドメイン抗体、一価抗体、一本鎖抗体、一本鎖可変断片 (scFv)、ラクダ化抗体、アフイボディ、ジスルフィド連結Fv (sdFv)、抗イディオタイプ抗体 (抗Id)、ミニボディを含む。抗体は、モノクローナルおよびポリクローナル集団を含む。抗FOLR1抗体は、本明細書中で説明される。

【0039】

用語「モノクローナル抗体」は、本明細書で使用される場合、実質的に均一な抗体の集団から得られる抗体を指し、すなわち、集団を構成する個々の抗体は、同一であり、および／または同一のエピトープに結合するが、ただし、例えば、自然発生突然変異を含有するまたはモノクローナル抗体調製物の生産中に生じる、可能性のあるバリエーション抗体を例外とし、一般に、そのようなバリエーションは少量存在する。異なる決定基 (エピトープ) に対する異なる抗体を通常は含むポリクローナル抗体調製物とは対照的に、モノクローナル抗体調製物の各々のモノクローナル抗体は、抗原上の単一の決定基に対する抗体である。したがって、修飾語「モノクローナル」は、抗体の実質的に均一な集団から得られるという抗体の特徴を示し、この修飾語を、いずれかの特定の方法による抗体の産生を求めると解釈すべきではない。例えば、本発明に従って使用されることになるモノクローナル抗体を様々な技法により作製することができ、そのような技法には、これらに限定されないが、ハイブリドーマ法、組換えDNA法、ファージディスプレイ法、およびヒト免疫グロブリン遺伝子座の全てまたは一部を有するトランスジェニック動物を利用する方法が含まれ、モノクローナル抗体を作製するためのそのような方法および他の例示的方法は、本明細書中で説明される。

【0040】

「エピトープ」および関連用語は、本明細書で使用される場合、抗原結合性タンパク質により (例えば、抗体またはその抗原結合性部分により) 結合される、抗原の一部分を指す。エピトープは、抗原結合性タンパク質により結合される、2つまたはそれより多くの抗原の部分を含み得る。エピトープは、抗原の、または2つもしくはそれより多くの抗原の、非連続部分 (例えば、抗原の一次配列中では連続していないが、抗原の三次および四次構造の状況では、互いに抗原結合性タンパク質による結合に十分な近さにある、アミノ酸残基) を含み得る。一般に、抗体の可変領域、特にCDRは、エピトープと相互作用す

10

20

30

40

50

る。FOLR1ポリペプチドのエピトープに結合する抗FOLR1抗体およびそれらの抗原結合性タンパク質は、本明細書中で説明される。

【0041】

本明細書で使用される「抗体断片」、「抗体部分」、「抗体の抗原結合性断片」または「抗体の抗原結合性部分」および他の関連用語は、無傷抗体が結合する抗原に結合する無傷抗体の一部分を含む、無傷抗体以外の分子を指す。抗体断片の例としては、Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab)₂；Fd；およびFv断片、ならびにdAb；ダイアボディ；線状抗体；一本鎖抗体分子（例えば、scFv）；抗体の少なくとも一部分を含有するポリペプチドであって、その一部分が特異的抗原結合をそのポリペプチドにもたらすのに十分なものである、ポリペプチドが挙げられるが、これらに限定されない。抗体の抗原結合性部分は、組換えDNA技術により、または無傷抗体の酵素的もしくは化学的切断により、産生され得る。抗原結合性部分は、とりわけ、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、ドメイン抗体（dAb）、および相補性決定領域（CDR）断片、キメラ抗体、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ならびに抗原結合特性を抗体断片に付与するのに十分なものである免疫グロブリンの少なくとも一部分を含有するポリペプチドを含む。抗FOLR1抗体の抗原結合性断片は、本明細書中で説明される。

【0042】

抗原結合性タンパク質は、例えば、免疫グロブリンの構造を有し得る。一実施形態では、「免疫グロブリン」は、四量体分子を指す。各四量体分子は、各対が1つの「軽」鎖（約25kDa）および1つの「重」鎖（約50～70kDa）を有する、同一の2対のポリペプチド鎖で構成されている。各鎖のN末端は、抗原認識に主に関与する約100～110アミノ酸またはそれを超えるアミノ酸数の可変領域を規定する。各鎖のカルボキシ末端部分は、エフェクター機能に主に関与する定常領域を規定する。ヒト軽鎖は、カップまたはラムダ軽鎖として分類される。実施形態では、軽鎖は、カップである。実施形態では、軽鎖は、ラムダである。重鎖は、ミュー、デルタ、ガンマ、アルファまたはイプシロンとして分類され、抗体のアイソタイプをそれぞれIgM、IgD、IgG、IgAおよびIgEとして規定する。軽鎖および重鎖内の可変および定常領域は、約12アミノ酸またはそれを超えるアミノ酸数の「J」領域により結合されており、重鎖は、約10アミノ酸またはそれを超えるアミノ酸数の「D」領域も含む。一般に、Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989))（その全体があらゆる目的で参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい。各軽／重鎖対の可変領域が抗体結合部位を形成し、したがって、無傷免疫グロブリンは、2つの抗原結合性部位を有する。一実施形態では、抗原結合性タンパク質は、四量体免疫グロブリン分子とは異なるがそれでもやはり標的抗原に結合するまたは2つもしくはそれより多くの標的抗原に結合する構造を有する、合成分子であり得る。例えば、合成抗原結合性タンパク質は、抗体断片、1～6もしくはそれより多くのポリペプチド鎖、ポリペプチドの非対称集合体、または他の合成分子を含み得る。用語「可変重鎖」、「V_H」、または「V_H」は、Fv、scFv、dsFvまたはFabを含む、免疫グロブリン重鎖の可変領域を指し、その一方で、用語「可変軽鎖」、「V_L」または「V_L」は、Fv、scFv、dsFvまたはFabを含む、免疫グロブリン軽鎖の可変領域を指す。「可変領域」または「可変ドメイン」は、抗原への抗体の結合に関与する、抗体重鎖または軽鎖のドメインを指す。ネイティブ抗体の重鎖および軽鎖の可変ドメイン（それぞれ、V_HおよびV_L）は、各々のドメインが4つの保存フレームワーク領域（FR）と3つの超可変領域（HVR）とを含む、同様の構造を一般に有する。（例えば、Kindt et al. Kuby Immunology, 6th ed., W.H. Freeman and Co., page 91 (2007)を参照されたい。）単一のV_HおよびV_Lドメインは、抗原結合特異性を付与するのに十分なものであり得る。さらに、特定の抗原に結合する抗体を、その抗原に結合する抗体からのV_HまたはV_Lドメインを使用して単離して、相補V_LまたはV_Hドメインのライブラリーをそれぞれスクリーニングすることができる。例えば、Portolano et al., J. Immunol. 150:880-887 (1993); Clarkson et al., Nature 352:624-628 (199

10

20

30

40

50

1)を参照されたい。F O L R 1に特異的に結合する免疫グロブリン様性質を有する抗原結合性タンパク質は、本明細書中で説明される。

【0043】

抗体の機能的断片の例としては、完全抗体分子、抗体断片、例えば、F v、一本鎖F v (s c F v)、相補性決定領域 (C D R)、V L (軽鎖可変領域)、V H (重鎖可変領域)、F a b、F (a b) 2' およびこれらの任意の組合せ、または標的抗原に結合することができる免疫グロブリンペプチドの任意の他の機能的部分が挙げられるが、これらに限定されない (例えば、FUNDAMENTAL IMMUNOLOGY (Paul ed., 4th ed. 2001)を参照されたい)。当業者には理解されるように、様々な抗体断片を、様々な方法、例えば、ペプシンなどの酵素での無傷抗体の消化、またはデノボ合成により、得ることができる。抗体断片は、多くの場合、化学的に、または組換えDNA方法論を使用することにより、どちらかでデノボ合成される。したがって、抗体という用語は、本明細書で使用される場合、全抗体の改変により産生された抗体断片、または組換えDNA方法論を使用してデノボ合成されたもの (例えば、一本鎖F v)、またはファージディスプレイライブラリーを使用して同定されたもの (例えば、McCafferty et al., (1990) Nature 348:552を参照されたい) のいずれかを含む。用語「抗体」は、二価または二重特異性分子、ダイアボディ、トリアボディ、およびテトラボディも含む。二価および二重特異性分子は、例えば、Kostelny et al. (1992) J. Immunol. 148:1547、Pack and Pluckthun (1992) Biochemistry 31:1579、Hollinger et al. (1993), PNAS. USA 90:6444、Gruber et al. (1994) J Immunol. 152:5368、Zhu et al. (1997) Protein Sci. 6:781、Hu et al. (1996) Cancer Res. 56:3055、Adams et al. (1993) Cancer Res. 53:4026、およびMcCartney, et al. (1995) Protein Eng. 8:301に記載されている。

10

20

【0044】

本明細書で使用される用語「抗原結合性タンパク質」、「抗原結合性ドメイン」、「抗原結合性領域」、または「抗原結合性部位」および関連用語は、抗原に結合する部分、および必要に応じて、抗原への抗原結合性タンパク質の結合を促進する立体構造を抗原結合性部分にとらせる足場またはフレームワーク部分を含む、タンパク質を指す。抗原結合性タンパク質の例としては、抗体、抗体断片 (例えば、抗体の抗原結合性部分)、抗体誘導体、および抗体アナログが挙げられる。抗原結合性タンパク質は、例えば、グラフトされたC D R、またはC D R誘導体を有する、代替タンパク質足場または人工足場を含み得る。そのような足場には、これらに限定されないが、例えば抗原結合性タンパク質の三次元構造を安定化するために、導入された変異を含む抗体由来足場、ならびに例えば生体適合性ポリマーを含む、完全合成の足場が含まれる。例えば、Korndorfer et al., 2003, Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics, Volume 53, Issue 1:121-129; Roque et al., 2004, Biotechnol. Prog. 20:639-654を参照されたい。加えて、ペプチド抗体模倣物 (「P A M」) を使用することができ、フィブロンекチン成分を足場として利用する抗体模倣物に基づく足場も使用することができる。F O L R 1に結合する抗原結合性タンパク質は、本明細書中で説明される。

30

【0045】

一実施形態では、B I A C O R E表面プラズモン共鳴 (S P R) アッセイを使用して、解離定数 (K_D) を測定することができる。表面プラズモン共鳴は、例えば、B I A C O R Eシステム (Biacore Life Sciences division of GE Healthcare, Piscataway, NJ) を使用して、バイオセンサーマトリックス内のタンパク質濃度の変化を検出することによりリアルタイム相互作用解析を可能にする、光学現象を指す。

40

【0046】

本明細書の至る所で抗F O L R 1抗原結合性タンパク質に関して使用される場合の「特異的に結合する」は、抗原結合性タンパク質が、ヒトF O L R 1 (h F O L R 1) に結合し、他のヒトタンパク質への結合がないまたはわずかであることを意味する。しかし、こ

50

の用語は、本発明の抗原結合性タンパク質が、他の形態の F O L R 1、例えば霊長類 F O L R 1、と交差反応性であり得ることも除外しない。実施形態では、抗体が、抗原に結合し、 10^{-5} Mもしくはそれ未満、または 10^{-6} Mもしくはそれ未満、または 10^{-7} Mもしくはそれ未満、または 10^{-8} Mもしくはそれ未満、または 10^{-9} Mもしくはそれ未満、または 10^{-10} Mもしくはそれ未満の解離定数 K_D を有する場合、抗体は、標的抗原に特異的に結合する。

【0047】

用語「F O L R 1」は、本明細書で使用される場合、別段の指示がない限り、哺乳動物、例えば、霊長類（例えば、ヒト、カニクイザル（c y n o））および齧歯類（例えば、マウスおよびラット）を含む、任意の脊椎動物源からの任意のネイティブ F O L R 1を指す。F O L R 1は、「ヒト葉酸受容体1」、「葉酸受容体アルファ（F R - α ）」、および「F R α 」とも呼ばれる。F O L R 1は、葉酸およびその誘導体に結合することができる一本鎖膜タンパク質である。この用語は、「完全長」のプロセッシングされていない F O L R 1はもちろん、細胞におけるプロセッシングの結果として生じる任意の形態の F O L R 1も包含する。この用語は、F O L R 1の天然に存在するバリエーション、例えば、スプライスバリエーション、対立遺伝子バリエーション、およびアイソフォームも包含する。ヒト F O L R 1配列は、公知であり、例えば、UniProtKB受託番号P 15328で公開されている配列を（アイソフォームを含めて）含む。例示的なヒト F O L R 1タンパク質のアミノ酸配列は、配列番号9で示される。

【0048】

用語「F O L R 1発現がん」は、それらの表面に F O L R を発現する細胞を含むがんを指す。

【0049】

特定の腫瘍、組織または細胞試料における F O L R 1の「増大した発現」または「過剰発現」という用語は、同じタイプまたは起源の健康なまたは罹病していない（ネイティブ、野生型）組織または細胞に存在するものより高いレベルで存在する F O L R 1（F O L R 1ポリペプチド、またはそのようなポリペプチドをコードする核酸）を指す。そのような増大した発現または過剰発現は、例えば、変異、遺伝子増幅、増大した転写、増大した翻訳、または増大したタンパク質安定性によって、引き起こされ得る。

【0050】

用語「抗 F O L R 1抗体」および「F O L R 1に結合する抗体」は、抗体が治療剤として F O L R 1の標的化に有用であるために十分な親和性で F O L R 1に結合することができる抗体を指す。一実施形態では、無関係の非 F O L R 1タンパク質への抗 F O L R 1抗体の結合の程度は、例えばラジオイムノアッセイ（R I A）により、測定して、F O L R 1への抗体の結合の約10%未満である。ある特定の実施形態では、F O L R 1に結合する抗体は、 $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 5 \text{ nM}$ 、 $\leq 4 \text{ nM}$ 、 $\leq 3 \text{ nM}$ 、 $\leq 2 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.01 \text{ nM}$ 、または $\leq 0.001 \text{ nM}$ （例えば、 10^{-8} Mまたはそれ未満、例えば、 10^{-8} M $\sim 10^{-13}$ M、例えば、 10^{-9} M $\sim 10^{-13}$ M）の解離定数（ K_d ）を有する。ある特定の実施形態では、抗 F O L R 1抗体は、異なる種からの F O L R 1間で保存される F O L R 1のエピトープに結合する。

【0051】

本明細書で使用される用語「キメラ抗体」および関連用語は、第1の抗体からの1つまたは複数の領域と1つまたは複数の他の抗体からの1つまたは複数の領域とを含有する抗体を指す。一実施形態では、C D Rの1つまたは複数のヒト抗体に由来する。別の実施形態では、C D Rの全てがヒト抗体に由来する。別の実施形態では、キメラ抗体において1つより多くのヒト抗体からのC D Rが混合およびマッチングされている。例えば、キメラ抗体は、第1のヒト抗体の軽鎖からのC D R 1と、第2のヒト抗体の軽鎖からのC D R 2およびC D R 3と、第3の抗体からの重鎖からのC D Rとを含む。別の例では、C D Rは、異なる種、例えば、ヒトおよびマウス、またはヒトおよびウサギ、またはヒトおよびヤギが起源である。他の組合せが可能であることは、当業者には理解されるであろう。

【0052】

さらに、フレームワーク領域は、同じ抗体に由来することもあり、ヒト抗体などの、1つもしくは複数の異なる抗体に由来することもあり、またはヒト化抗体に由来することもある。キメラ抗体の一例では、重鎖および／または軽鎖の一部分は、特定の種からの、または特定の抗体クラスもしくはサブクラスに属する、抗体と同一であり、それと相同であり、またはそれに由来し、その一方で、鎖の残部は、別の種からの、または別の抗体クラスもしくはサブクラスに属する、抗体と同一である、それと相同である、またはそれに由来する。所望の生物活性（すなわち、標的抗原に特異的に結合する能力）を示すそのような抗体の断片も、含まれる。キメラ抗体を、本明細書に記載される抗FOLR1抗体のいずれかについての部分から、調製することができる。

10

【0053】

「エフェクター機能」は、抗体アイソタイプのよって異なる、抗体のFc領域に起因する生物活性を指す。抗体エフェクター機能の例としては、C1q結合および補体依存性細胞傷害(CDC)；Fc受容体結合；抗体依存性細胞介在性細胞傷害(ADCC)；ファゴサイトーシス；細胞表面受容体（例えば、B細胞受容体）の下方制御；およびB細胞活性化が挙げられる。

【0054】

用語「Fc」または「Fc領域」は、本明細書で使用される場合、ヒンジ領域内または後に始まり重鎖のC末端で終わる、抗体重鎖定常領域の部分を指す。Fc領域は、CHおよびCH3領域の少なくとも一部分を含み、ヒンジ領域の一部分を含むこともあり、または含まないこともある。Fc領域の半分を各々が有する2つのポリペプチド鎖が二量体化してFc領域を形成し得る。Fc領域は、Fc細胞表面受容体に、および免疫補体系の一部のタンパク質に、結合することができる。Fc領域は、補体依存性細胞傷害(CDC)、抗体依存性細胞介在性細胞傷害(ADCC)、抗体依存性ファゴサイトーシス(ADP)；オプソニン作用および／または細胞結合を含む、2つまたはそれより多くの活性のいずれか1つまたは任意の組合せを含む、エフェクター機能を示す。Fc領域は、FcγRI（例えば、CD64）、FcγRII（例えば、CD32）および／またはFcγRIII（例えば、CD16a）をはじめとする、Fc受容体に結合することができる。

20

【0055】

「ヒト化抗体」は、1つまたは複数のアミノ酸置換、欠失および／または付加の点で非ヒト種に由来する抗体の配列とは異なる配列を有する抗体を指し、したがって、ヒト化抗体は、それがヒト対象に投与されたとき、非ヒト種抗体と比較して、免疫応答を誘導する可能性が低い、および／またはそれほど激しくない免疫応答を誘導する。一実施形態では、非ヒト種抗体の重鎖および／または軽鎖のフレームワークおよび定常ドメインにおけるある特定のアミノ酸は、ヒト化抗体を産生するために変異される。別の実施形態では、ヒト抗体からの定常ドメインは、非ヒト種の可変ドメインに融合される。別の実施形態では、非ヒト抗体の1つまたは複数のCDR配列中の1つまたは複数のアミノ酸残基は、それがヒト対象に投与されたときに非ヒト抗体の起こり得る免疫原性を低下させるように変化させられ、変化したアミノ酸残基は、抗体のその抗原への免疫特異的結合にとって重要でないか、加えられるアミノ酸配列の変化は、保存的变化でなく、したがって、ヒト化抗体の抗原への結合が、非ヒト抗体の抗原への結合より有意に不良なものではない。ヒト化抗体を作製する方法の例は、米国特許第6,054,297号、同第5,886,152号および同第5,877,293号において見つけることができる。

30

40

【0056】

用語「ヒト抗体」は、ヒト免疫グロブリン配列に由来する1つまたは複数の可変および定常領域を有する抗体を指す。一実施形態では、可変および定常ドメインの全てがヒト免疫グロブリン配列に由来する（例えば、完全ヒト抗体）。これらの抗体を様々な方法で調製することができ、それらの方法の例は、組換え方法論によるもの、またはヒト重鎖および／もしくは軽鎖コード遺伝子に由来する抗体を発現するように遺伝子改変されているマウスの目的の抗原での免疫化によるものを含めて、下で説明される。完全ヒト抗FOLR

50

1 抗体およびその抗原結合性タンパク質は、本明細書中で説明される。ヒト抗体のこの定義は、具体的には、非ヒト抗原結合性残基を含むヒト化抗体を除外する。

【0057】

用語「単離された」は、その天然の状態から「人の手で」変更された、その元の環境から変化もしくは除去された、または両方を意味する。用語「単離された」は、核酸またはタンパク質に適用される場合、核酸またはタンパク質に、それが天然の状態では会合している他の細胞成分が、本質的にないことを示す。それは、例えば、均一な状態であり得、または乾燥した場所もしくは水溶液中どちらかにあることもある。純度および均一性は、通常は、分析化学技術、例えば、ポリアクリルアミドゲル電気泳動、高速液体クロマトグラフィーまたは質量分析を使用して決定される。調製物中に存在する主な種であるタンパク質は、実質的に精製されている。例えば、生きている生物に天然に存在するポリヌクレオチドまたはポリペプチドは、「単離された」ものでないが、その天然の状態では共存する材料から分離されている同じポリヌクレオチドまたはポリペプチドは、それに限られないが、そのようなポリヌクレオチドまたはポリペプチドが、細胞に導入して戻された場合など、その細胞が、そのポリヌクレオチドまたはポリペプチドが分離された細胞と同じ種または型のものであったとしても、「単離された」ものである。

10

【0058】

「CDR」は、免疫グロブリン重鎖および軽鎖の超可変ドメインである、抗体の相補性決定領域アミノ酸配列と定義される。免疫グロブリンの可変部分には3つの重鎖および3つの軽鎖CDR（またはCDR領域）が存在する。したがって、「CDR」は、本明細書で使用される場合、3つ全ての重鎖CDR、または3つ全ての軽鎖CDR（または、適宜、全ての重鎖CDRと全ての軽鎖CDRの両方）を指すことがある。

20

【0059】

CDRは、抗原またはエピトープへの抗体の結合のための接触残基の大多数を提供する。本発明における目的のCDRは、ドナー抗体可変重鎖および軽鎖配列に由来し、天然に存在するCDRのアナログを含み、これらのアナログはまた、それらが由来したドナー抗体と同じ抗原結合特異性および／または中和能力を共有または保持する。

【0060】

抗体のCDR配列を、Kabat番号付けシステム(Kabat et al; (Sequences of proteins of Immunological Interest NIH, 1987))により決定することができ、あるいは、それらを、Chothia番号付けシステム(Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273, 927-948)、コンタクト定義法(MacCallum R. M., and Martin A. C. R. and Thornton J. M, (1996), Journal of Molecular Biology, 262 (5), 732-745)または当業者に公知の抗体中の残基に番号を付けるおよびCDRを決定するための任意の他の確立された方法を使用して決定することができる。

30

【0061】

当業者が利用できるCDR配列についての他の番号付け規定としては、「AbM」(University of Bath)および「コンタクト」(University College London)法が挙げられる。Kabat、Chothia、AbMおよびコンタクト法のうちの少なくとも2つを使用して最小オーバーラップ領域を決定して「最小結合単位」を得ることができる。最小結合単位は、CDRのサブ部分であり得る。

40

【0062】

「親和性」は、分子（例えば、抗体）の単一の結合部位とその結合パートナー（例えば、抗原）との非共有結合性相互作用の総計の強度を指す。別段の指示がない限り、本明細書で使用される場合、「結合親和性」は、結合対のメンバー（例えば、抗体と抗原）間の1:1相互作用を表す固有結合親和性を指す。分子XのそのパートナーYに対する親和性を一般に解離定数(K_d)により表すことができる。親和性は、本明細書に記載されるものを含む、当技術分野において公知の一般的な方法により測定することができる。結合親

50

和性を測定するための具体的、説明的かつ例示的な実施形態は、下記で説明される。

【0063】

「親和性成熟」抗体は、1つまたは複数の超可変領域（HVR）の1つまたは複数の変更であって、抗原に対する抗体の親和性の改善を生じさせる結果となるそのような変更を、そのような変更を有さない親抗体と比較して有する、抗体を指す。

【0064】

本明細書で使用される場合、用語「バリエーション」ポリペプチド、およびポリペプチドの「バリエーション」は、参照ポリペプチド配列と比べて、1つまたは複数のアミノ酸残基がアミノ酸配列に挿入された、アミノ酸配列から欠失された、および／またはアミノ酸配列内に置換された、アミノ酸配列を含むポリペプチドを指す。ポリペプチドバリエーションは、融合タンパク質を含む。同様に、バリエーションポリヌクレオチドは、別のポリヌクレオチド配列と比べて、1つまたは複数のヌクレオチドがヌクレオチド配列に挿入された、ヌクレオチド配列から欠失された、および／またはヌクレオチド配列内に置換された、ヌクレオチド配列を含む。ポリヌクレオチドバリエーションは、融合ポリヌクレオチドを含む。

【0065】

本明細書で使用される場合、用語「ドメイン」は、タンパク質のその他の部分とは無関係である三次構造を有するフォールディングされたタンパク質構造を指す。一般に、ドメインは、タンパク質の別個の機能的性質の原因となり、多くの場合、タンパク質のおよび／またはドメインの残部の機能喪失を伴うことなく他のタンパク質に付加、除去または移入され得る。「抗体単一可変ドメイン」は、抗体可変ドメインに特有の配列を含むフォールディングされたポリペプチドドメインである。したがって、それは、完全抗体可変ドメイン；および改変された可変ドメイン、例えば、1つまたは複数のループが、抗体可変ドメインに特有のものでない配列により置き換えられた、改変された可変ドメイン；あるいは短縮化された、またはN末端もしくはC末端伸長部を含む、抗体可変ドメイン；ならびに完全長ドメインの少なくとも結合活性および特異性を保持する可変ドメインのフォールディングされた断片を含む。

【0066】

用語「細胞傷害剤」または「ペイロード」は、本書で使用される場合、細胞の機能を阻害するもしくは妨げる、および／または細胞死もしくは破壊を引き起こす、物質を指す。細胞傷害剤には、これらに限定されないが、放射性同位体（例えば、 ^{211}At 、 ^{131}I 、 ^{125}I 、 ^{90}Y 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{212}Bi 、 ^{32}P 、 ^{212}Pb 、および Lu の放射性同位体）；化学療法剤または薬（例えば、メトトレキサート、アドリアマイシン、ビンカルカロイド（ビンクリスチン、ビンブラスチン、エトポシド）、ドキシソルビシン、メルファラン、マイトマイシンC、クロラムブシル、ダウノルビシンまたは他の挿入剤）；成長阻害剤；酵素およびその断片、例えば、核酸分解酵素；抗生物質；毒素、例えば、その断片および／またはバリエーションを含めて、細菌、真菌、植物または動物起源の小分子毒素または酵素的に活性な毒素；ならびに下で開示される様々な抗腫瘍または抗がん剤が含まれる。

【0067】

「化学療法剤」は、がんの処置に有用な化学物質である。化学療法剤の例としては、以下のものが挙げられる：アルキル化剤、例えば、チオテパおよびシクロホスファミド（cyclophosphamide）（CYTOXAN（登録商標））；スルホン酸アルキル、例えば、ブスルファン、インプロスルファンおよびピボスルファン；アジリジン、例えば、ベンゾドーパ、カルボコン、メツレドーパおよびウレドーパ；エチレンイミンおよびメチルメラミン（methylamelamines）（アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミドおよびトリメチロールメラミン（trimethylolomelamine）を含む）；アセトゲニン（特に、プラタシンおよびプラタシノン）；デルター9-テトラヒドロカンナビノール（ドロナビノール、MARINOL（登録商標））；ペーターラパコン；ラパコール；コルヒチン；ベツリン酸；カンプトテシン（合成類似体であるトポテカン（HYCAMTIN（登録商標））、CPT-11（イリノテ

カン、CAMPTOSAR（登録商標）、アセチルカンプトテシン、スコポレチン（scopolectin）および9-アミノカンプトテシンを含む）；ブリオスタチン；カリストチン；CC-1065（そのアドゼレシン、カルゼレシンおよびビゼレシン合成類似体を含む）；ポドフィロトキシン；ポドフィリン酸；テニポシド；クリプトフィシン（特に、クリプトフィシン1およびクリプトフィシン8）；ドラスタチン；アウリスタチン；デュオスタチン；デュオカルマイシン（合成類似体であるKW-2189およびCB1-TM1を含む）；エリュテロビン；パンクラチスタチン；サルコジクチン；スポンギスタチン；ナイトロジェンマスタード、例えば、クロラムブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド（cholophosphamide）、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベムビチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード；ニトロソウレア、例えば、カルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチンおよびラニムスチン；抗生物質、例えば、エンジン抗生物質（例えば、カリケアマイシン、特に、カリケアマイシンガンマ1IおよびカリケアマイシンオメガI1（例えば、Agnew, Chem Intl. Ed. Engl., 33: 183-186（1994）を参照されたい）；ダイネマイシン（ダイネマイシンAを含む）；エスペラミシン；ならびにネオカルジノスタチンクロモフォアおよび関連色素タンパク質エンジン抗生物質クロモフォア）、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アントラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、6-ジアゾ-5-オキソ-ε-ノルロイシン、ドキシ

ルビシン（モルホリノードキシソルビシン、シアノモルホリノードキシソルビシン、2-ピロリノードキシソルビシンおよびデオキシドキシソルビシンを含む）、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、例えばマイトマイシンC、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポルフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシン；代謝拮抗物質、例えば、メトトレキサートおよび5-フルオロウラシル（5-FU）；葉酸類似体、例えば、デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトトレキサート；プリンアナログ、例えば、フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン；ピリミジンアナログ、例えば、アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン；アンドロゲン、例えば、カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン；副腎皮質ホルモン合成阻害薬、例えば、アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン；葉酸補充薬、例えば、フォリン酸；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ビスアントレン；エダトレキサート（edatraxate）；デフォファミン；デメコルシン；ジアジクオン；エフロルニチン（elfornithine）；酢酸エリプチニウム；エポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシウレア；レンチナン；ロニダミン（lonidainine）；メイタンシノイド、例えば、メイタンシンおよびアンサマイトシン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダモール（mopidanmol）；ニトラクリン（nitraerine）；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ロソキサントロン；2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；PSK（登録商標）多糖類複合体（JHS Natural Products, Eugene, OR）；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジコン；2, 2', 2''-トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン（特に、T-2トキシン、ベルカリンA（verracurin A）、ロリジンAおよびアングイジン）；ウレタン；ビンデシン（ELDISINE（登録商標）、FILDESIN（登録商標））；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポブロマン；ガシトシン；アラビノシド（「Ara-C」）；チオテパ；タキソイド、例えば、パクリタキセル（TAXOL（登録商標）；Bristol-Myers Squibb Oncology, Pri

10

20

30

40

50

nceton、N. J.）、ABRAXANE（商標）パクリタキセルのクレモフォル
不含のアルブミン操作ナノ粒子製剤（American Pharmaceutical
Partners、Schaumberg、Illinois）、およびドセタキセル（
TAXOTERE（登録商標）；Rhône-Poulenc Rorer、Anton
y、France）；クロラムブシル（chlorambucil）；ゲムシタピン（GEMZAR
（登録商標））；6-チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；白金アナロ
グ、例えば、シスプラチンおよびカルボプラチン；ビンブラスチン（VELBAN（登録
商標））；白金；エトポシド（VP-16）；イホスファミド；ミトキサントロン；ビン
クリスチン（ONCOVIN（登録商標））；オキサリプラチン；ロイコボリン；ビノレ
ルビン（NAVELBINE（登録商標））；ノバントロン；エダトレキサート；ダウノ
マイシン；アミノプテリン；イバンドロネート；トポイソメラーゼ阻害剤 RFS 200
0；ジフルオロメチルオルニチン（DMFO）；レチノイド、例えば、レチノイン酸；カ
ペシタピン（XELODA（登録商標））；上記のもののいずれかの薬学的に許容される
塩、酸または誘導体；ならびに上記のものの2つもしくはそれより多くのものの組合せ、
例えば、CHOP（シクロホスファミドとドキソルビシンとビンクリスチンとプレドニゾ
ロンの併用療法の略語）、CVP（シクロホスファミドとビンクリスチンとプレドニゾ
ロンの併用療法の略語）およびFOLFOX（オキサリプラチン（ELOXATIN（商標
））を5-FUおよびロイコボリンと併用する処置レジメンの略語）。

10

20

30

40

50

【0068】

「抗体-薬物コンジュゲート」または「ADC」は、細胞傷害剤を含むがこれに限定さ
れない、1つまたは複数の異種分子にコンジュゲートされた抗体である。抗体は、本明細
書に記載される任意の抗体であり得る。細胞傷害剤は、本明細書に記載される任意の細胞
傷害剤であり得る。抗体は、細胞傷害剤に共有結合によって直接連結されていることがあ
り、または抗体は、細胞傷害剤にリンカーを介して間接的に連結されていることがある。
典型的には、リンカーは、抗体に共有結合されており、細胞傷害剤にも共有結合されてい
る。そのようなリンカーは、切断性リンカー、例えば、ある特定のpH条件下で切断可能
（pH感受性リンカー）、プロテアーゼにより切断可能（プロテアーゼ感受性リンカー）
、またはグルタチオンの存在下で切断可能（グルタチオン感受性リンカー）であり得る。
一部の例では、リンカーは、好適なプロテアーゼにより認識可能および／または切断可能
である2～5つのアミノ酸残基を含有し得る、プロテアーゼ切断部位を含む。そのような
ペプチドは、天然に存在するアミノ酸残基、天然に存在しないアミノ酸残基、またはこれ
らの組合せを含み得る。一例では、ペプチドリリンカーは、ジペプチドリリンカーであり得る。
例としては、バリナーシトルリン（val-cit）リンカー、フェニルアラニン-リ
シン（phe-lys）リンカー、またはマレイミドカプロン酸-バリナーシトルリン-
p-アミノベンジルオキシカルボニル（vc）リンカーが挙げられる。あるいは、リンカ
ーは、非切断性であり得、例えば、必要に応じて置換されているアルカンまたはチオエー
テルを含むリンカーであり得る。一部の例では、リンカーは、抗体と共有結合を形成す
ることができる官能基を含み得る。例示的な官能基としては、マレイミド基、ヨードアセト
アミド基、ビニルスルホン基、アクリレート基、アクリルアミド基、アクリロニトリル基
、またはメタクリレート基が挙げられるが、これらに限定されない。用語「抗体薬物コン
ジュゲート」または「ADC」は、少なくとも1つの細胞傷害剤が、薬物などの治療用部
分である、コンジュゲートを指す。

【0069】

本明細書で使用される場合、2つの部分に言及するときの用語「コンジュゲートされた
」は、2つの部分が結合されていることを意味し、2つの部分をつなぐ結合（単数）また
は結合（複数）は、共有結合であってもよく、または非共有結合であってもよい。実施形
態では、2つの部分は、互いに共有結合されている（例えば、直接、または共有結合され
る中間段階を経て）。実施形態では、2つの部分は、非共有結合されている（例えば、イ
オン結合、ファンデルワールス結合／相互作用、水素結合、極性結合、またはこれらの組
合せもしくは混合によって）。

【0070】

「個体」または「対象」は、哺乳動物である。哺乳動物には、これらに限定されないが、飼い慣らされた動物（例えば、雌ウシ、ヒツジ、ネコ、イヌ、およびウマ）、霊長類（例えば、ヒトおよび非ヒト霊長類、例えばサル）、ウサギ、および齧歯類（例えば、マウスおよびラット）が含まれる。ある特定の実施形態では、個体または対象は、ヒトである。ある特定の実施形態では、対象は、成人、青少年、小児、または乳児である。一部の実施形態では、用語「個体」または「患者」は、「対象」と同義であるように使用され、意図されている。

【0071】

参照ポリペプチド配列に対する「アミノ酸配列同一性パーセント (%)」は、配列をアラインメントし、最大の配列同一性パーセントを達成するために必要に応じてギャップを導入した後に、参照ポリペプチド配列中のアミノ酸残基と同一である、候補配列中のアミノ酸残基のパーセンテージと定義される。アミノ酸配列同一性パーセントを決定することを目的とするアラインメントは、当技術分野における技能の範囲内である様々な方法で、例えば、Smith and Waterman, 1981, *Adv. App. Math.* 2, 482による局所相同性アルゴリズムを活用して、Needleman and Wunsch, 1970, *J. Mol. Biol.* 48, 443による局所相同性アルゴリズムを活用して、Pearson and Lipman, 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85, 2444による類似性検索アルゴリズムを活用して、または前記アルゴリズムを使用するコンピュータプログラム（例えば、www.ebi.ac.uk/Tools/psa/で入手可能な、EMBOSS NeedleもしくはEMBOSS Water）を活用して、達成することができる。当業者は、比較される配列の全長にわたって最大のアラインメントを達成するために必要な任意のアルゴリズムを含む、配列をアラインメントするための適切なパラメーターを決定することができる。「配列同一性のパーセンテージ」または「[配列] 同一性パーセント (%)」は、本明細書で使用される場合、2つの最適に局所アラインメントされた配列を、これら2配列間の局所アラインメント長により定義される比較ウィンドウにわたって比較することにより決定される。（これは、相同性のパーセンテージ、または「相同パーセント (%)」と見なされることもある。）比較ウィンドウ内のアミノ酸配列は、2配列間の最適なアラインメントのための参照配列と比較して付加または欠失（例えば、ギャップまたはオーバーハング）を含み得る。2配列間の局所アラインメントは、アラインメントを行うために使用されるアルゴリズム（例えば、EMBOSS Water）に依存する基準に従って十分に類似していると思われる各々の配列のセグメントのみを含む。「同一の」、または「同一性」パーセントは、同じである、または同じであるアミノ酸残基もしくはヌクレオチドの特定パーセンテージ（すなわち、比較ウィンドウもしくは指定領域にわたって比較し、最大の一致のためにアラインメントしたとき、特定領域にわたって約60%の同一性、好ましくは65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%の、もしくはそれより高い同一性）を有する、2つまたはそれより多くの配列または部分配列を指す。同一性パーセンテージは、同一の核酸塩基またはアミノ酸残基が両方の配列に存在する位置の数を決定してマッチした位置の数を得、マッチした位置の数を比較ウィンドウ内の位置の総数で割り、その結果に100を掛けることによって、算出される。比較のための配列の最適なアラインメントは、SmithおよびWaterman (*Adv. App. Math.* 2:482, 1981)の局所相同性アルゴリズムにより、NeedlemanおよびWunsch (*J. Mol. Biol.* 48:443, 1970)の大域的相同性アラインメントアルゴリズムにより、PearsonおよびLipman (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:2444, 1988)の類似性検索方法により、または点検により、行うことができる。さらなる例として、GAPおよびBESTFITを利用して、比較のために同定された2配列の最適なアラインメントを決定することができる。通常は、ギャップ重みについて5.0およびギャップ重み長について0.30のデフォルト値が使用される。

【0072】

2 ポリペプチド配列間または2 ポリヌクレオチド配列間の配列の比較および同一性パーセントの決定は、数学アルゴリズムを使用して果たすことができる。例えば、2つのポリペプチドまたは2つのポリヌクレオチド配列の「同一性パーセント」または「相溶性パーセント」は、GAPコンピュータプログラム (GCG Wisconsin Package、バージョン10.3 (Accelrys、San Diego、Calif.)) の一部) を使用して、そのデフォルトパラメーターを使用して配列を比較することにより決定され得る。被験配列に関して「Yに対して少なくともX%の同一性を有する配列を含む」などの表現は、上記のように配列Yとアラインメントされたとき、被験配列が、Yの残基の少なくともX%と同一である残基を含むことを意味する。

【0073】

一実施形態では、被験抗体のアミノ酸配列は、本明細書に記載される多重特異性抗原結合性タンパク質複合体を構成するポリペプチドのアミノ酸配列のいずれかと、同一ではないが類似したものであり得る。被験抗体とポリペプチドとの類似性は、本明細書に記載される多重特異性抗原結合性タンパク質複合体を構成するポリペプチドのいずれかと、少なくとも95%同一、または少なくとも96%同一、または少なくとも97%同一、または少なくとも98%同一、または少なくとも99%同一であり得る。一実施形態では、類似のポリペプチドは、重鎖および／または軽鎖内にアミノ酸置換を含有し得る。一実施形態では、アミノ酸置換は、1つまたは複数の保存的アミノ酸置換を含む。「保存的アミノ酸置換」は、アミノ酸残基が、化学的性質（例えば、電荷または疎水性）が類似している側鎖（R基）を有する別のアミノ酸残基によって置換されるものである。一般に、保存的アミノ酸置換は、タンパク質の機能的性質を実質的に変化させないであろう。2つまたはそれより多くアミノ酸配列が保存的置換の点で互いに異なる場合、配列同一性パーセントまたは類似度を上方調整して、置換の保存的性質について補正することができる。この調整を行う手段は、当業者に周知である。例えば、その全体が参照により本明細書に組み込まれるPearson (1994) Methods Mol. Biol. 24: 307-331を参照されたい。化学的性質が類似している側鎖を有するアミノ酸の群の例としては、(1) 脂肪族側鎖：グリシン、アラニン、バリン、ロイシンおよびイソロイシン；(2) 脂肪族-ヒドロキシル側鎖：セリンおよびトレオニン；(3) アミド含有側鎖：アスパラギンおよびグルタミン；(4) 芳香族側鎖：フェニルアラニン、チロシン、およびトリプトファン；(5) 塩基性側鎖：リシン、アルギニン、およびヒスチジン；(6) 酸性側鎖：アスパルテートおよびグルタメート、および(7) 硫黄含有側鎖：システインおよびメチオニンが挙げられる。

【0074】

抗体は、多様な抗原特異性を有する免疫グロブリンを含有する血清または血漿などの供給源から得ることができる。そのような抗体を親和性精製に付せば、それらを特定の抗原特異性について濃縮することができる。抗体のそのような濃縮調製物は、通常、特定の抗原に対して特異的な結合活性を有する抗体で約10%未満作られている。これらの調製物を数ラウンドの親和性精製に付すことによって、抗原に対する特異的な結合活性を有する抗体の割合が増され得る。このように調製された抗体は、多くの場合、「単一特異性(の)」と呼ばれる。単一特異性抗体調製物は、特定の抗原に対して特異的な結合活性を有する抗体で約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、99%、または99.9%構成され得る。下で説明されるような組換え核酸技術を使用して、抗体を産生することができる。

【0075】

用語「ベクター」は、本明細書で使用される場合、当該核酸分子が連結されている別の核酸を伝達することができる核酸分子を指す。この用語は、自己複製核酸構造としてのベクター、および当該ベクターが導入された宿主細胞のゲノムに組み込まれるベクターを含む。ある特定のベクターは、それらが動作可能に連結されている核酸の発現を指令することができる。そのようなベクターは、本明細書では「発現ベクター」と呼ばれる。

【0076】

用語「宿主細胞」、「宿主細胞系」および「宿主細胞培養物」は、同義的に使用され、外来性核酸が導入された細胞を、そのような細胞の子孫を含めて、指す。宿主細胞は、「形質転換体」および「形質転換細胞」を含み、これらには、初代形質転換細胞、および継代数を問わずそれらに由来する子孫が含まれる。子孫は、核酸含有量の点で親細胞と完全に同一でないことがあり、変異を含有することもある。最初に形質転換された細胞においてスクリーニングまたは選択されたのと同じ機能または生物活性を有する変異体子孫が、本明細書では含まれる。

【0077】

用語「薬学的に許容される塩」は、本明細書に記載される化合物上に見られる特定の置換基に依存して、比較的非毒性の酸または塩基を用いて調製される活性化合物の塩を含むように意図されている。本開示の化合物が比較酸性の官能基を含有する場合、そのような化合物の中性形態を所望の塩基の十分な量と、ニート、または好適な不活性溶媒中、いずれかで接触させることにより、塩基付加塩を得ることができる。薬学的に許容される塩基付加塩の例としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノ、もしくはマグネシウム塩、または類似の塩が挙げられる。本開示の化合物が比較塩基性の官能基を含有する場合、そのような化合物の中性形態を所望の酸の十分な量と、ニート、または好適な不活性溶媒中、いずれかで接触させることにより、酸付加塩を得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸または亜リン酸などのような無機酸から誘導されるもの、ならびに酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、シュウ酸、メタンスルホン酸などのような比較的非毒性の有機酸から誘導される塩が挙げられる。アルギネートなどのアミノ酸の塩、ならびにグルクロン酸またはガラクトン酸などのような有機酸の塩も含まれる（例えば、Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19を参照されたい）。本開示のある特定の特異的な化合物は、化合物を塩基付加塩または酸付加塩のどちらかに変換することを可能にする、塩基性官能基と酸性官能基の両方を含有する。

【0078】

したがって、本開示の化合物は、塩、例えば、薬学的に許容される酸との塩として存在し得る。本開示は、そのような塩を含む。そのような塩の非限定的な例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩（例えば、（+）-酒石酸塩、（-）-酒石酸塩、ラセミ混合物を含むこれらの混合物）、コハク酸塩、安息香酸塩、およびグルタミン酸などのアミノ酸との塩、および第四級アンモニウム塩（例えば、ヨウ化メチル、ヨウ化エチルなど）が挙げられる。これらの塩を当業者に公知の方法により調製することができる。

【0079】

化合物の中性形態は、好ましくは、従来の方法で塩を塩基または酸と接触させることおよび親化合物を単離することによって再生される。化合物の親形態は、様々な塩形態と、ある特定の物理的性質、例えば、極性溶媒への溶解度の点で異なり得る。

【0080】

塩形態に加えて、本開示は、プロドラッグ形態である化合物を提供する。本明細書に記載される化合物のプロドラッグは、生理条件下で化学変化を容易に受けて本開示の化合物を提供する化合物である。本明細書に記載される化合物のプロドラッグは、投与後に *in vivo* で変換され得る。加えて、プロドラッグを、例えば、好適な酵素または化学的試薬と接触させるときなどの、*ex vivo* 環境での化学的または生化学的方法により、本開示の化合物に変換することができる。

【0081】

本開示のある特定の化合物は、非溶媒和形態ではもちろん、水和形態をはじめとする溶

10

20

30

40

50

媒和形態でも存在し得る。一般に、溶媒和形態は、非溶媒和形態と等価であり、本開示の範囲内に包含される。本開示のある特定の化合物は、複数の結晶または非晶形態で存在し得る。一般に、全ての物理的形態は、本開示により企図される使用の面で等価であり、本開示の範囲内であるように意図されている。

【0082】

「薬学的に許容される賦形剤」および「薬学的に許容される担体」は、対象への活性薬剤の投与および対象による吸収を助ける物質を指し、患者に対して重大な有害な毒性効果を引き起こすことなく本開示の組成物にそれを含めることができる。薬学的に許容される賦形剤の非限定的な例としては、水、NaCl、生理食塩水、乳酸リンゲル液、通常のスクロース、通常のグルコース、結合剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング剤、甘味料、香料、塩溶液（例えば、リンゲル溶液）、アルコール、油、ゼラチン、炭水化物、例えば、ラクトース、アミロースまたはデンプン、脂肪酸エステル、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリジン、および着色料などが挙げられる。そのような調製物を滅菌することができ、所望される場合には、本開示の化合物と有害に反応しない助剤、例えば、滑沢剤、保存薬、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を及ぼすための塩、緩衝剤、発色剤および／または芳香剤などと、混合することができる。当業者は、他の医薬品賦形剤が本開示に有用であることを認知しているであろう。

10

【0083】

用語「医薬製剤」は、その中に含有される活性成分の生物活性が有効であることを可能にするような形態である調製物であって、その製剤が投与されることになる対象にとって許容し難いほど毒性であるさらなる成分を含有しない調製物を指す。

20

【0084】

用語「投与する（こと）」、「投与される」および文法的変化形は、当業者に公知の様々な方法および送達系のいずれかを使用する、対象への薬剤の物理的導入を指す。本明細書で開示される製剤の例示的な投与経路としては、例えば注射もしくは注入による、静脈内、筋肉内、皮下、腹腔内、脊髄または他の非経口投与経路が挙げられる。語句「非経口投与」は、本明細書で使用される場合、通常は注射による、腸内および局所投与以外の投与方法を意味し、限定ではないが、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、リンパ内、病巣内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、嚢下、くも膜下、脊髄内、硬膜外および胸骨内注射および注入、ならびに *in vivo* 電気穿孔を含む。一部の実施形態では、製剤は、非経口経路によって投与、例えば、経口投与される。他の非経口経路としては、局所、表皮または粘膜投与経路、例えば、鼻腔内に、経膈的に、直腸に、舌下にまたは局所的に、を含む。投与を、例えば、1回、複数回、および／または1もしくは複数の延長期間にわたって、行うこともできる。

30

【0085】

1つまたは複数のさらなる治療剤「と組み合わせた」投与は、同時（同時発生的な）投与、または任意の順序での連続した投与を含む。併用療法は、「相乗作用」をもたらし得、「相乗的」と判明し得る、すなわち、活性成分と一緒に使用したときに達成される効果は、化合物を別々に使用した結果として得られる効果の合計より大きい。相乗効果は、活性成分が、（1）同時に製剤化され、組み合わせた単位投薬量製剤で同時に投与もしくは送達されたとき；（2）別々の製剤として順次、交互に、もしくは並行して送達されたとき；または（3）何らかの他のレジメンによるとき、達成され得る。交互療法で送達される場合、相乗効果は、化合物が、逐次的に、例えば、別々の注射器での異なる注射により、投与または送達されたとき、達成され得る。相乗的組合せは、組合せの個々の成分の相加効果より大きい効果を生じさせる。

40

【0086】

薬剤、例えば医薬製剤、の「有効量」は、必要な投薬量で必要な期間にわたって、所望の治療または予防結果を達成するために有効な量を指す。

【0087】

本明細書で使用される略語は、化学および生化学技術分野の中でのそれらの従来の意味

50

を有する。本明細書で示される化学構造および式は、化学技術分野において公知の化学的原子価の標準規則に従って構築される。

【0088】

本開示の化合物の説明は、当業者に公知の化学結合の原理によって制約される。したがって、基が、いくつかの置換基のうちの1つまたは複数により置換され得る場合、そのような置換は、化学結合の原理に従うように、ならびに本質的に不安定でない化合物、ならびに／または周囲条件、例えば、水性条件、中性条件およびいくつかの公知の生理条件のもとで不安定である可能性が高いと当業者に知られているであろう化合物が得られるように、選択される。例えば、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールは、当業者に公知の化学結合の原理を順守して分子の残部に環ヘテロ原子を介して結合され、それによって本質的に不安定な化合物が避けられる。

10

【0089】

置換基が、左から右へ記載される従来の化学式によって明記される場合、それらは、構造を右から左へ記載する結果として生じることになる化学的に同一の置換基を同様に包含し、例えば、 $-CH_2O-$ は、 $-OCH_2-$ と等価である。

【0090】

糖類という用語は、炭水化物（または糖）を意味する。実施形態では、糖類は、単糖類である。実施形態では、糖類は、多糖類である。糖類の大部分の基本単位は、炭水化物のモノマーである。一般式は、 $C_nH_{2n}O_n$ である。糖類誘導体という用語は、ヒドロキシル基以外の置換基で改変された糖分子を意味する。例としては、グリコシルアミン、糖リン酸エステル、および糖エステルが挙げられる。他の糖類誘導体としては、例えば、ペーターD-グルクロニル、D-ガラクトシル、およびD-グルコシルが挙げられる。

20

【0091】

用語「荷電基」は、例えば、リン酸基、ホスホン酸基、硫酸基、スルホン酸基、硝酸基、カルボン酸基、炭酸基などのような、正または負電荷を有する化学基を意味する。一部の実施形態では、荷電基は、水溶液中、5～9の範囲の少なくとも1つのpHで少なくとも50%イオン化される。一部の実施形態では、荷電基は、アニオン荷電基である。

【0092】

単独でまたは別の置換基の一部として、用語「アルキル」は、別段の記述がない限り、完全に飽和されていることもあり、一価または多価不飽和であることもあり、一価、二価および多価ラジカルを含むことができる、直鎖（すなわち、非分岐）または分岐炭素鎖（もしくは炭素）、またはこれらの組合せを意味する。アルキルは、指定数の炭素を含み得る（例えば、 $C_1 \sim C_{10}$ は、1～10個の炭素を意味する）。アルキルは、非環化鎖である。飽和炭化水素ラジカルの例としては、基、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、メチル、ホモログおよび異性体、例えば、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチルなどのホモログおよび異性体が挙げられるが、これらに限定されない。不飽和アルキル基は、1つまたは複数の二重結合または三重結合を有するものである。不飽和アルキル基の例としては、ビニル、2-プロペニル、クロチル、2-イソペンテニル、2-（ブタジエニル）、2，4-ペンタジエニル、3-（1，4-ペンタジエニル）、エチニル、1-および3-プロピニル、3-ブチニル、ならびに高級ホモログおよび異性体が挙げられるが、これらに限定されない。アルコキシは、分子の残部に酸素リンカー（ $-O-$ ）を介して結合されているアルキルである。アルキル部分は、アルケニル部分であることがある。アルキル部分は、完全に飽和されていることがある。アルケニルは、1つより多くの二重結合、および／または1つもしくは複数の二重結合に加えて1つもしくは複数の三重結合を含むことがある。アルキニルは、1つより多くの三重結合、および／または1つもしくは複数の三重結合に加えて1つもしくは複数の二重結合を含むことがある。

30

40

【0093】

単独でまたは別の置換基の一部として、用語「アルキレン」は、別段の記述がない限り

50

、これに限定されないが $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ により例示されるような、アルキルから誘導される二価ラジカルを意味する。通常は、アルキル（またはアルキレン）基は、1～24個の炭素原子を有することとなり、10個またはそれ未満の炭素原子を有する基が本明細書では好ましい。「低級アルキル」または「低級アルキレン」は、一般に8個またはそれ未満の炭素原子を有する、より短鎖のアルキルまたはアルキレン基である。単独でまたは別の置換基の一部として、用語「アルケニレン」は、別段の記述がない限り、アルケンから誘導される二価ラジカルを意味する。

【0094】

単独でまたは別の用語と組み合わせて、用語「ヘテロアルキル」は、別段の記述がない限り、少なくとも1個の炭素原子と少なくとも1個のヘテロ原子（例えば、O、N、P、Si、またはS）とを含む、安定した直鎖もしくは分岐鎖またはこれらの任意の組合せであって、窒素および硫黄原子が、必要に応じて酸化されていることがあり、窒素ヘテロ原子が、必要に応じて四級化されていることがある、安定した直鎖もしくは分岐鎖またはこれらの組合せを意味する。ヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si、またはP）は、ヘテロアルキル基の任意の内部位置に、またはアルキル基が分子の残部に結合される位置に、置かれていることがある。ヘテロアルキルは、非環化鎖である。例としては、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、および $-\text{CN}$ が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ および $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ などの、2または3個以下のヘテロ原子が連続していることもある。ヘテロアルキル部分は、1個のヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si、またはP）を含むことがある。ヘテロアルキル部分は、2個の必要に応じて異なるヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si、またはP）を含むことがある。ヘテロアルキル部分は、3個の必要に応じて異なるヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si、またはP）を含むことがある。ヘテロアルキル部分は、4個の必要に応じて異なるヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si、またはP）を含むことがある。ヘテロアルキル部分は、5個の必要に応じて異なるヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si、またはP）を含むことがある。ヘテロアルキル部分は、8個以下の必要に応じて異なるヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si、またはP）を含むことがある。単独でまたは別の用語と組み合わせて、用語「ヘテロアルケニル」は、別段の記述がない限り、少なくとも1つの二重結合を含むヘテロアルキルを意味する。ヘテロアルケニルは、必要に応じて、1つより多くの二重結合、および／または1つもしくは複数の二重結合に加えて1つもしくは複数の三重結合を含むことがある。単独でまたは別の用語と組み合わせて、用語「ヘテロアルキニル」は、別段の記述がない限り、少なくとも1つの三重結合を含むヘテロアルキルを意味する。ヘテロアルキニルは、必要に応じて、1つより多くの三重結合、および／または1つもしくは複数の三重結合に加えて1つもしくは複数の二重結合を含むことがある。

【0095】

同様に、単独でまたは別の置換基の一部として、用語「ヘテロアルキレン」は、別段の記述がない限り、これらに限定されないが $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ および $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ により例示されるような、ヘテロアルキルから誘導される二価ラジカルを意味する。ヘテロアルキレン基については、ヘテロ原子が鎖末端のどちらかまたは両方を占有することもある（例えば、アルキレンオキシ、アルキレンジオキシ、アルキレンアミノ、アルキレンジアミノなど）。なおさらに、アルキレンおよびヘテロアルキレン連結基については、連結基のいかなる配向も、連結基の式が記載されている方向によって暗示されない。例えば、式 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'-$ は、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'-$ と $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2-$ の両方を表す。上で説明されたように、ヘテロアルキル基は、本明細書で使用される場合、ヘテロ原子によって分子の残部に結合される基、例えば

、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)NR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、および／または $-SO_2R'$ を含む。「ヘテロアルキル」が挙げられ、続いて、具体的なヘテロアルキル基、例えば、 $-NR'R''$ などが挙げられている場合、用語ヘテロアルキルおよび $-NR'R''$ が冗長でも相互排他的でもないことは理解されるであろう。もっと正確に言えば、具体的なヘテロアルキル基は、明確さを加えるために挙げられている。したがって、用語「ヘテロアルキル」を、本明細書では、具体的なヘテロアルキル基、例えば、 $-NR'R''$ などを除外すると解釈すべきではない。

【0096】

単独でまたは他の用語と組み合わせて、用語「シクロアルキル」および「ヘテロシクロアルキル」は、別段の記述がない限り、それぞれ、「アルキル」および「ヘテロアルキル」の環式バージョンを意味する。シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルは、芳香族ではない。加えて、ヘテロシクロアルキルについては、ヘテロ原子は、複素環が分子の残部に結合されている位置を占有し得る。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、1-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、シクロヘプチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロシクロアルキルの例としては、1-(1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジル)、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-モルホリニル、3-モルホリニル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロチエン-2-イル、テトラヒドロチエン-3-イル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。単独でまたは別の置換基の一部として、「シクロアルキレン」および「ヘテロシクロアルキレン」は、それぞれ、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから誘導される二価ラジカルを意味する。

【0097】

実施形態では、用語「シクロアルキル」は、単環式、二環式、または多環式シクロアルキル環系を意味する。実施形態では、単環式環系は、3～8個の炭素原子を含有する環式炭化水素基であって、飽和されていることもあり、または不飽和であることもあるが、芳香族であることはない、前記の基である。実施形態では、シクロアルキル基は、完全に飽和されている。単環式シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが挙げられる。二環式ヘテロアルキル環系は、架橋単環式環または縮合二環式環である。実施形態では、架橋単環式環は、単環式環の2個の隣接していない炭素原子が、1～3個の間の追加の炭素原子のアルキレン架橋（すなわち、形態 $(CH_2)_w$ の架橋基であり、wは、1、2または3である）により連結されている、単環式シクロアルキル環を含有する。二環式環系の代表的な例としては、ビスクロ[3. 1. 1]ヘプタン、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン、ビスクロ[2. 2. 2]オクタン、ビスクロ[3. 2. 2]ノナン、ビスクロ[3. 3. 1]ノナン、およびビスクロ[4. 2. 1]ノナンが挙げられるが、これらに限定されない。実施形態では、縮合二環式シクロアルキル環系は、フェニル、単環式シクロアルキル、単環式シクロアルケニル、単環式ヘテロシクリルまたは単環式ヘテロアリールのいずれかと縮合している、単環式シクロアルキル環を含有する。実施形態では、架橋または縮合二環式シクロアルキルは、単環式シクロアルキル環内に含有されている任意の炭素原子によって親分子部分に結合されている。実施形態では、シクロアルキル基は、独立してオキソまたはチアである1つまたは2つの基で、必要に応じて置換されている。実施形態では、縮合二環式シクロアルキルは、フェニル環、5もしくは6員単環式シクロアルキル、5もしくは6員単環式シクロアルケニル、5もしくは6員単環式ヘテロシクリルまたは5もしくは6員単環式ヘテロアリールのいずれかと縮合している、5または6員単環式シクロアルキル環であり、縮合二環式シクロアルキルは、独立してオキソまたはチアである1つまたは2つの基で、必要に応じて置換されている。実施形態では、多環式シクロアルキル環系は、(i)二環式アリール、二環式ヘテロアリール、二環式シクロアルキル、二環式シクロアルケニルおよび二環式ヘテロシクリルからなる群から選択される1つの環系、または(ii)フェニル、二環式アリール、

単環式もしくは二環式ヘテロアリール、単環式もしくは二環式シクロアルキル、単環式もしくは二環式シクロアルケニルおよび単環式もしくは二環式ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される2つの他の環系、どちらかと縮合している単環式シクロアルキル環（基本環）である。実施形態では、多環式シクロアルキルは、基本環内に含有されている任意の炭素原子によって親分子部分に結合されている。実施形態では、多環式シクロアルキル環系は、（i）二環式アリール、二環式ヘテロアリール、二環式シクロアルキル、二環式シクロアルケニルおよび二環式ヘテロシクリルからなる群から選択される1つの環系、または（ii）フェニル、単環式ヘテロアリール、単環式シクロアルキル、単環式シクロアルケニルおよび単環式ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される2つの他の環系、どちらかと縮合している単環式シクロアルキル環（基本環）である。多環式シクロアルキル基の例としては、テトラデカヒドロフェナントレニル、ペルヒドロフェノチアジン-1-イル、およびペルヒドロフェノキサジン-1-イルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0098】

実施形態では、シクロアルキルは、シクロアルケニルである。用語「シクロアルケニル」は、その明白な通常の意味に従って使用される。実施形態では、シクロアルケニルは、単環式、二環式、または多環式シクロアルケニル環系である。実施形態では、単環式シクロアルケニル環系は、3～8個の炭素原子を含有する環式炭化水素基であって、不飽和である（すなわち、少なくとも1つの環状炭素炭素二重結合を含有する）が芳香族でない、前記の基である。単環式シクロアルケニル環系の例としては、シクロペンテニルおよびシクロヘキセニルが挙げられる。実施形態では、二環式シクロアルケニル環は、架橋単環式環または縮合二環式環である。実施形態では、架橋単環式環は、単環式環の2個の隣接していない炭素原子が、1～3個の間の追加の炭素原子のアルキレン架橋（すなわち、形態（CH₂）_wの架橋基であり、wは、1、2または3である）により連結されている、単環式シクロアルケニル環を含有する。二環式シクロアルケニルの代表的な例としては、ノルボルネニルおよびビシクロ[2.2.2]オクタ-2-エニルが挙げられるが、これらに限定されない。実施形態では、縮合二環式シクロアルケニル環系は、フェニル、単環式シクロアルキル、単環式シクロアルケニル、単環式ヘテロシクリルまたは単環式ヘテロアリールのいずれかと縮合している、単環式シクロアルケニル環を含有する。実施形態では、架橋または縮合二環式シクロアルケニルは、単環式シクロアルケニル環内に含有されている任意の炭素原子によって親分子部分に結合されている。実施形態では、シクロアルケニル基は、独立してオキソまたはチアである1つまたは2つの基で、必要に応じて置換されている。実施形態では、多環式シクロアルケニル環は、（i）二環式アリール、二環式ヘテロアリール、二環式シクロアルキル、二環式シクロアルケニルおよび二環式ヘテロシクリルからなる群から選択される1つの環系、または（ii）フェニル、二環式アリール、単環式もしくは二環式ヘテロアリール、単環式もしくは二環式シクロアルキル、単環式もしくは二環式シクロアルケニルおよび単環式もしくは二環式ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される2つの環系、どちらかと縮合している単環式シクロアルケニル環（基本環）を含有する。実施形態では、多環式シクロアルケニルは、基本環内に含有されている任意の炭素原子によって親分子部分に結合されている。実施形態では、多環式シクロアルケニル環は、（i）二環式アリール、二環式ヘテロアリール、二環式シクロアルキル、二環式シクロアルケニルおよび二環式ヘテロシクリルからなる群から選択される1つの環系、または（ii）フェニル、単環式ヘテロアリール、単環式シクロアルキル、単環式シクロアルケニルおよび単環式ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される2つの環系、どちらかと縮合している単環式シクロアルケニル環（基本環）を含有する。

【0099】

実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、ヘテロシクリルである。用語「ヘテロシクリル」は、本明細書で使用される場合、単環式、二環式、または多環式複素環を意味する。ヘテロシクリル単環式複素環は、O、NおよびSからなる群から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する3、4、5、6または7員環であって、飽和されてい

るまたは不飽和である、しかし芳香族でない、環である。3または4員環は、O、NおよびSからなる群から選択される1個のヘテロ原子を含有する。5員環は、ゼロまたは1つの二重結合と、O、NおよびSからなる群から選択される1、2または3個のヘテロ原子とを含有し得る。6または7員環は、ゼロ、1または2つの二重結合と、O、NおよびSからなる群から選択される1、2または3個のヘテロ原子とを含有する。ヘテロシクリル単環式複素環は、ヘテロシクリル単環式複素環内に含有されている任意の炭素原子または任意の窒素原子によって親分子部分に接続されている。ヘテロシクリル単環式複素環の代表的な例としては、アゼチジニル、アゼパニル、アジリジニル、ジアゼパニル、1,3-ジオキサニル、1,3-ジオキサソラニル、1,3-ジチオラニル、1,3-ジチアニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オキサジアゾリニル、オキサジアゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピロリニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、チアジアゾリニル、チアジアゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキシドチオモルホリニル（チオモルホリンスルホン）、チオピラニル、およびトリチアニルが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロシクリル二環式複素環は、フェニル、単環式シクロアルキル、単環式シクロアルケニル、単環式複素環または単環式ヘテロアリアルールのいずれかと縮合している、単環式複素環である。ヘテロシクリル二環式複素環は、二環式環系の単環式複素環部分内に含有されている任意の炭素原子または任意の窒素原子によって親分子部分に接続されている。二環式ヘテロシクリルの代表的な例としては、2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル、インドリン-1-イル、インドリン-2-イル、インドリン-3-イル、2,3-ジヒドロベンゾチエン-2-イル、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、オクタヒドロ-1H-インドリル、およびオクタヒドロベンゾフラニルが挙げられるが、これらに限定されない。実施形態では、ヘテロシクリル基は、独立してオキソまたはチアである1つまたは2つの基で、必要に応じて置換されている。ある特定の実施形態では、二環式ヘテロシクリルは、フェニル環、5もしくは6員単環式シクロアルキル、5もしくは6員単環式シクロアルケニル、5もしくは6員単環式ヘテロシクリルまたは5もしくは6員単環式ヘテロアリアルールと縮合している、5または6員単環式ヘテロシクリル環であり、二環式ヘテロシクリルは、独立してオキソまたはチアである1つまたは2つの基で、必要に応じて置換されている。多環式ヘテロシクリル環系は、(i) 二環式アリアルール、二環式ヘテロアリアルール、二環式シクロアルキル、二環式シクロアルケニルおよび二環式ヘテロシクリルからなる群から選択される1つの環系、または(ii) フェニル、二環式アリアルール、単環式もしくは二環式ヘテロアリアルール、単環式もしくは二環式シクロアルキル、単環式もしくは二環式シクロアルケニルおよび単環式もしくは二環式ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される2つの他の環系、どちらかと縮合している単環式ヘテロシクリル環（基本環）である。多環式ヘテロシクリルは、基本環内に含有されている任意の炭素原子または窒素原子によって親分子部分に結合されている。実施形態では、多環式ヘテロシクリル環系は、(i) 二環式アリアルール、二環式ヘテロアリアルール、二環式シクロアルキル、二環式シクロアルケニルおよび二環式ヘテロシクリルからなる群から選択される1つの環系、または(ii) フェニル、単環式ヘテロアリアルール、単環式シクロアルキル、単環式シクロアルケニルおよび単環式ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される2つの他の環系、どちらかと縮合している単環式ヘテロシクリル環（基本環）である。多環式ヘテロシクリル基の例としては、10H-フェノチアジン-10-イル、9,10-ジヒドロアクリジン-9-イル、9,10-ジヒドロアクリジン-10-イル、10H-フェノキサジン-10-イル、10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル、1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-g]イソキノリン-2-イル、12H-ベンゾ[b]フェノキサジン-12-イル、およびドデカヒドロ-1H-カルバゾール-9-イルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0100】

単独でまたは別の置換基の一部として、用語「ハロ」または「ハロゲン」は、別段の記述がない限り、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子を意味する。加えて、「ハロアルキル」などの用語は、モノハロアルキルおよびポリハロアルキルを含むように意図されている。例えば、用語「ハロ(C₁～C₄)アルキル」は、これらに限定されないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、4-クロロブチル、3-ブロモプロピルなどを含む。

【0101】

用語「アシル」は、別段の記述がない限り、-C(O)Rを意味し、Rは、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

10

【0102】

用語「アリール」は、別段の記述がない限り、単一の環であることもあり、互いに縮合している（すなわち、縮合環アリール）もしくは共有結合で連結されている複数の環（好ましくは、1～3つの環）であることもある、多価不飽和、芳香族、炭化水素置換基を意味する。縮合環アリールは、縮合環の少なくとも1つがアリール環である、互いに縮合している複数の環を指す。用語「ヘテロアリール」は、少なくとも1個のヘテロ原子、例えばN、OまたはS、を含有するアリール基（または環）であって、窒素および硫黄原子が必要に応じて酸化されており、窒素原子が必要に応じて四級化されている、アリール基（または環）を指す。したがって、用語「ヘテロアリール」は、縮合環ヘテロアリール基（すなわち、縮合環の少なくとも1つが複素芳香族環である、互いに縮合している複数の環）を含む。5, 6-縮合環ヘテロアリーレンは、一方の環が5員を有し、他方の環が6員を有し、少なくとも一方の環がヘテロアリール環である、互いに縮合している2つの環を指す。同様に、6, 6-縮合環ヘテロアリーレンは、一方の環が6員を有し、他方の環が6員を有し、少なくとも一方の環がヘテロアリール環である、互いに縮合している2つの環を指す。そして6, 5-縮合環ヘテロアリーレンは、一方の環が6員を有し、他方の環が5員を有し、少なくとも一方の環がヘテロアリール環である、互いに縮合している2つの環を指す。ヘテロアリール基は、分子の残部に炭素によって結合されていることもあり、またはヘテロ原子によって結合されていることもある。アリールおよびヘテロアリール基の非限定的な例としては、フェニル、ナフチル、ピロリル、ピラゾリル、ピリダジニル、トリアジニル、ピリミジニル、イミダゾリル、ピラジニル、プリニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピリミジル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾイル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラン、イソベンゾフラニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチオフエニル、イソキノリル、キノキサリニル、キノリル、1-ナフチル、2-ナフチル、4-ビフェニル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、3-ピラゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、ピラジニル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、2-フェニル-4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジル、4-ピリミジル、5-ベンゾチアゾリル、プリニル、2-ベンゾイミダゾリル、5-インドリル、1-イソキノリル、5-イソキノリル、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、3-キノリル、および6-キノリルが挙げられる。上述のアリールおよびヘテロアリール環系の各々についての置換基は、下に記載される許容される置換基の群から選択される。単独でまたは別の置換基の一部として、「アリーレン」および「ヘテロアリーレン」は、それぞれ、アリールおよびヘテロアリールから誘導される二価ラジカルを意味する。ヘテロアリール基の置換基は、環ヘテロ原子である窒素に結合されている-O-であることがある。

20

30

40

【0103】

縮合環ヘテロシクロアルキル-アリールは、ヘテロシクロアルキルと縮合しているアリ

50

ールである。縮合環ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリールは、ヘテロシクロアルキルと縮合しているヘテロアリールである。縮合環ヘテロシクロアルキル-シクロアルキルは、シクロアルキルと縮合しているヘテロシクロアルキルである。縮合環ヘテロシクロアルキル-ヘテロシクロアルキルは、別のヘテロシクロアルキルと縮合しているヘテロシクロアルキルである。縮合環ヘテロシクロアルキル-アリール、縮合環ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール、縮合環ヘテロシクロアルキル-シクロアルキル、または縮合環ヘテロシクロアルキル-ヘテロシクロアルキルは、各々独立して、非置換であることもあり、または本明細書に記載される置換基の1つもしくは複数で置換されていることもある。

【0104】

スピロ環式環は、隣接する環が単一の原子によって結合されている、2つまたはそれより多くの環である。スピロ環式環内の個々の環は、同一であることもあり、または異なることもある。スピロ環式環の中の個々の環は、置換されていることもあり、または非置換であることもあり、1セットのスピロ環式環内の他の個々の環とは異なる置換基を有することもある。スピロ環式環内の個々の環についての可能性のある置換基は、スピロ環式環の一部でない場合の同じ環についての可能性のある置換基（例えば、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環についての置換基）である。スピロ環式環は、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレンであり得、スピロ環式環基内の個々の環は、1つのタイプの全ての環（例えば、各環が同じまたは異なる置換ヘテロシクロアルキレンであり得る、置換ヘテロシクロアルキレンである全ての環）を有するものを含む、直ぐ前のリストのいずれかであり得る。スピロ環式環系に言及するとき、複素環式スピロ環式環は、少なくとも1つの環が複素環式環であり、各環が異なる環であり得る、スピロ環式環を意味する。スピロ環式環系に言及するとき、置換スピロ環式環は、少なくとも1つの環が置換されていること、および各置換基が必要に応じて異なり得ることを意味する。

【0105】

記号

【化2】

“”

（波線）は、分子または化学式の残部への化学的部分の結合点を示す。

【0106】

用語「オキソ」は、本明細書で使用される場合、炭素原子に二重結合されている酸素を意味する。

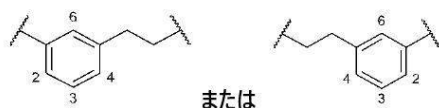
【0107】

用語「アルキルスルホニル」は、本明細書で使用される場合、式 $-S(O_2)-R'$ を有する部分を意味し、式中の R' は、上で定義された通りの置換または非置換アルキル基である。 R' は、明記されている数の炭素を有し得る（例えば、「 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル」）。

【0108】

アルキレン部分（本明細書ではアルキレンリンカーとも呼ばれる）に共有結合されているアリーレン部分としての用語「アルキルアリーレン」。実施形態では、アルキルアリーレン基は、式

【化3】



を有する。

【0109】

アルキルアリーレン部分は、アルキレン部分またはアリーレンリンカーが（例えば、炭素2、3、4または6が）、置換基（例えば、ハロゲン、オキソ、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2CH_3-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_5$ アルキルまたは置換もしくは非置換2～5員ヘテロアルキル）で置換されていることがある。実施形態では、アルキルアリーレンは、非置換である。

【0110】

上の用語（例えば、「アルキル」、「ヘテロアルキル」、「シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」および「ヘテロアリール」）の各々は、示されているラジカルの置換形態と非置換形態の両方を含む。ラジカル各タイプについての好ましい置換基は、下で提供される。

10

【0111】

アルキルおよびヘテロアルキルラジカル（アルキレン、アルケニル、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、およびヘテロシクロアルケニルと、多くの場合、呼ばれる基を含む）についての置換基は、ゼロから $(2m' + 1)$ の範囲の数の、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR'R''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR'R''$ 、 $-NR'R''R'''$ 、 $-NR'R''R'''(O)NR-C(NR'R''R''')=NR'R''R'''$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR'R''$ 、 $-S(O)R'R''S(O)(O)_2NR'R''$ 、 $-NR'S(O)_2$ 、 $-NR'NR'R''R'''$ 、 $-ONR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R''NR'R''R'''$ 、 $-C_2N$ 、 $-NR'OSO_2R''$ 、 $-NR'C(O)R''$ 、 $-NR'C(O)-OR''$ 、 $-NR'OR''$ から選択されるがこれらに限定されない、様々な基のうちの1つまたは複数であり得、 m' は、そのようなラジカル中の炭素原子の総数である。 R 、 R' 、 R'' 、 R''' 、および R'''' は、各々好ましくは独立して、水素、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール（例えば、1～3個のハロゲンで置換されているアリール）、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アルキル、アルコキシもしくはチオアルコキシ基、またはアリールアルキル基を指す。本明細書に記載される化合物が、1つより多くのR基を含む場合、例えば、R基の各々は、独立して選択され、各 R' 、 R'' 、 R''' 、および R'''' 基も、これらの基の1つより多くが存在する場合、独立して選択される。 R' および R'' が同じ窒素原子に結合されている場合、それらは、窒素原子と化合して4員、5員、6員または7員環を形成し得る。例えば、 $-NR'R''$ は、これらに限定されないが1-ピロリジニルおよび4-モルホリニルを含む。置換基についての上の論述から、用語「アルキル」が、ハロアルキル（例えば、 $-CF_3$ および $-CH_2CF_3$ ）およびアシル（例えば、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)CH_2OCH_3$ など）などの、水素基以外の基に結合されている炭素原子を含む基を含むように意図されていることは、当業者には理解されるであろう。

30

40

【0112】

アルキルラジカルについて記載した置換基と同様に、アリールおよびヘテロアリール基についての置換基は、多様であり、例えば、芳香族環系の開いた原子価のゼロから総数までの範囲の数の、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR'R''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR'R''$ 、 $-NR'R''R'''$ 、 $-NR'R''R'''(O)NR-C(NR'R''R''')=NR'R''R'''$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR'R''$ 、 $-S(O)R'R''S(O)(O)_2NR'R''$ 、 $-NR'S(O)_2$ 、 $-NR'NR'R''R'''$ 、 $-ONR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R''NR'R''R'''$ 、 $-C_2N$ 、 $-NR'OSO_2R''$ 、 $-NR'C(O)R''$ 、 $-NR'C(O)-OR''$ 、 $-NR'OR''$ 、 $-C$ 、 $H(Ph)_2$ 、フルオロ($C_1 \sim C_4$)アルコキシ、およびフルオロ($C_1 \sim C_4$)アル

50

キル、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)R''$ 、 $-NR'C(O)OR''$ 、 $-NR'OR''$ から選択され、 R' 、 R'' 、 R''' 、および R'''' は、好ましくは、水素、置換または換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換ヘテロシクロアルキル、置換または非置換アリール、および置換または非置換ヘテロアリールから独立して選択される。本明細書に記載される化合物が、1つより多くの R 基を含む場合、例えば、 R 基の各々は、独立して選択され、各 R' 、 R'' 、 R''' 、および R'''' 基も、これらの基の1つより多くが存在する場合、独立して選択される。

【0113】

環（例えば、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレン）につ
いての置換基は、環の特定の原子上ではなく環上の置換基（一般に浮遊置換基と呼ばれる）
として描示されることがある。そのような場合、置換基は、環原子のいずれかに（化学
的原子価の規則に従って）結合されていることがあり、縮合環またはスピロ環式環の場合
、縮合環またはスピロ環式環の1員と会合している状態（単一の環上の浮遊置換基）とし
て描示される置換基は、縮合環またはスピロ環式環のいずれかにおける置換基（複数の環
上の浮遊置換基）であることもある。置換基が、特定の原子ではなく環に結合されており
（浮遊置換基）、置換基の下付き文字が、1より大きい整数である場合、複数の置換基が
、同じ原子、同じ環、異なる原子、異なる縮合環、異なるスピロ環式環上に存在すること
があり、各置換基は、必要に応じて異なり得る。分子の残部への環の結合点が単一の原子
に限定されない場合（浮遊置換基の場合）、結合点は、化学的原子価の規則に従ってだが
、環のいずれの原子であってもよく、縮合環またはスピロ環式環の場合には縮合環または
スピロ環式環のいずれかのいずれの原子であってもよい。環、縮合環、またはスピロ環式
環が、1個または複数の環ヘテロ原子を含有し、環、縮合環、またはスピロ環式環が、も
う1つの浮遊置換基（分子の残部への結合点を含むがこれらに限定されない）とともに示
されている場合、浮遊置換基は、ヘテロ原子に結合していることがある。浮遊置換基を有
する構造または式において環ヘテロ原子が1個または複数の水素に結合して示されている
場合（例えば、環原子への2つの結合および水素への第3の結合を有する環窒素）、ヘテ
ロ原子が浮遊置換基に結合されると、置換基は、化学的原子価の規則に従ってだが、水素
に置き換わることは理解されるであろう。

【0114】

2つまたはそれより多くの置換基が必要に応じて結合されてアリール、ヘテロアリール
、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基を形成することもある。そのような
いわゆる環形成性置換基は、必ずしもそうとは限らないが、通常は、環式基本構造に結合
された状態で見いだされる。一実施形態では、環形成性置換基は、基本構造の隣接する構
成員に結合されている。例えば、環式基本構造の隣接する構成員に結合されている2つの環
形成性置換基は、縮合環構造を作出する。別の実施形態では、環形成性置換基は、基本構
造の単一の構成員に結合されている。例えば、環式基本構造の単一の構成員に結合されて
いる2つの環形成性置換基は、スピロ環式構造を作出する。さらに別の実施形態では、環
形成性置換基は、基本構造の隣接していない構成員に結合されている。

【0115】

アリールまたはヘテロアリール環の隣接する原子上の置換基のうちの2つが、必要に
応じて式 $-T-C(O)-(CRR')_p-U$ の環を形成することがあり、式中、 T およ
び U は、独立して、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-CRR'-$ 、または単結合であり、 p は、0～
3の整数である。あるいは、アリールまたはヘテロアリール環の隣接する原子上の置換基
のうちの2つを必要に応じて式 $-A-(CH_2)_r-B$ の置換基で置き換えることができ
、式中、 A および B は、独立して、 $-CRR'-$ 、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、
 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'-$ 、または単結合であり、 r は、1～4の
整数である。そのように形成される新しい環の単結合の1つを必要に応じて二重結合で置
き換えることができる。あるいは、アリールまたはヘテロアリール環の隣接する原子上の
置換基のうちの2つを必要に応じて式 $-(CRR')_s-X'-(C''R''R''')$ の置

換基で置き換えることができ、式中、s および d は、独立して、0～3 の整数であり、X' は、 $-O-$ 、 $-NR'-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または $-S(O)_2NR'-$ である。置換基 R、R'、R''、および R''' は、好ましくは、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換ヘテロシクロアルキル、置換または非置換アリール、および置換または非置換ヘテロアリールから独立して選択される。

【0116】

本明細書で使用される場合、用語「ヘテロ原子」または「環ヘテロ原子」は、酸素 (O)、窒素 (N)、硫黄 (S)、リン (P) およびケイ素 (Si) を含むように意図されている。

10

【0117】

「置換基」は、本明細書で使用される場合、以下の部分から選択される基を意味する：

(A) オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-N_3$ 、非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル）、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8 員ヘテロアルキル、2～6 員ヘテロアルキル、もしくは 2～4 員ヘテロアルキル）、非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、もしくは $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8 員ヘテロシクロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、もしくは 5～6 員ヘテロシクロアルキル）、非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 C_{10} アリール、もしくはフェニル）、または非置換ヘテロアリール（例えば、5～10 員ヘテロアリール、5～9 員ヘテロアリール、もしくは 5～6 員ヘテロアリール）、および

20

(B) アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ アルキル）、ヘテロアルキル（例えば、2～8 員ヘテロアルキル、2～6 員ヘテロアルキル、または 2～4 員ヘテロアルキル）、シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル）、ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8 員ヘテロシクロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、または 5～6 員ヘテロシクロアルキル）、アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 C_{10} アリール、またはフェニル）、ヘテロアリール（例えば、5～10 員ヘテロアリール、5～9 員ヘテロアリール、または 5～6 員ヘテロアリール）であって、下記の (i) および (ii) から選択される少なくとも 1 つの置換基で置換されているもの：

30

(i) オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-N_3$ 、非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル）、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8 員ヘテロアルキル、2～6 員ヘテロアルキル、もしくは 2～4 員ヘテロアルキル）、非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、もしくは $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8 員ヘテロシクロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、もしくは 5～6 員ヘテロシクロアルキル）、非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$

40

50

アリール、 C_{10} アリール、もしくはフェニル)、または非置換ヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、もしくは5～6員ヘテロアリール)、および

(ii) アルキル(例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ アルキル)、ヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル)、シクロアルキル(例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル)、ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル)、アリール(例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 C_{10} アリール、またはフェニル)、ヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール)であって、下記の(a)および(b)から選択される少なくとも1つの置換基で置換されているもの:

(a) オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-N_3$ 、非置換アルキル(例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル)、非置換ヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、もしくは2～4員ヘテロアルキル)、非置換シクロアルキル(例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、もしくは $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル)、非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、もしくは5～6員ヘテロシクロアルキル)、非置換アリール(例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 C_{10} アリール、もしくはフェニル)、または非置換ヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、もしくは5～6員ヘテロアリール)、および

(b) アルキル(例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ アルキル)、ヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル)、シクロアルキル(例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル)、ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル)、アリール(例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 C_{10} アリール、またはフェニル)、ヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール)であって、次のものから選択される少なくとも1つの置換基で置換されているもの: オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-N_3$ 、非置換アルキル(例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル)、非置換ヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、もしくは2～4員ヘテロアルキル)、非置換シクロアルキル(例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、もしくは $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル)、非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、もしくは5～6員ヘテロシクロアルキル)、非置換アリール(例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 C_{10} アリール、もしくはフェ

ニル)、または非置換ヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、もしくは5～6員ヘテロアリール)。

【0118】

「サイズ制限置換基(substituent)」または「サイズ制限置換基(substituent group)」は、本明細書で使用される場合、各置換または非置換アルキルが置換または非置換

C₁～C₂₀アルキルであり、各置換または非置換ヘテロアルキルが置換または非置換2～20員ヘテロアルキルであり、各置換または非置換シクロアルキルが置換または非置換C₃～C₈シクロアルキルであり、各置換または非置換ヘテロシクロアルキルが置換または非置換3～8員ヘテロシクロアルキルであり、各置換または非置換アリールが置換または非置換C₆～C₁₀アリールであり、各置換または非置換ヘテロアリールが置換または非置換5～10員ヘテロアリールである、「置換基」について上に記載した置換基の全てから選択される基を意味する。

10

【0119】

「低級置換基(substituent)」または「低級置換基(substituent group)」は、本明細書で使用される場合、各置換または非置換アルキルが置換または非置換C₁～C₈アルキルであり、各置換または非置換ヘテロアルキルが置換または非置換2～8員ヘテロアルキルであり、各置換または非置換シクロアルキルが置換または非置換C₃～C₇シクロアルキルであり、各置換または非置換ヘテロシクロアルキルが置換または非置換3～7員ヘテロシクロアルキルであり、各置換または非置換アリールが置換または非置換フェニルであり、各置換または非置換ヘテロアリールが置換または非置換5～6員ヘテロアリールである、「置換基」について上に記載した置換基の全てから選択される基を意味する。

20

【0120】

一部の実施形態では、本明細書で化合物に関して記載される各々の置換された基は、少なくとも1つの置換基で置換されている。より具体的には、一部の実施形態では、本明細書で化合物に関して記載される各置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、および／または置換ヘテロアリーレンは、少なくとも1つの置換基で置換されている。他の実施形態では、これらの基の少なくとも1つまたは全ては、少なくとも1つのサイズ制限置換基で置換されている。他の実施形態では、これらの基の少なくとも1つまたは全ては、少なくとも1つの低級置換基で置換されている。

30

【0121】

本明細書における化合物の他の実施形態では、各置換または非置換アルキルは、置換または非置換C₁～C₂₀アルキルであり、各置換または非置換ヘテロアルキルは、置換または非置換2～20員ヘテロアルキルであり、各置換または非置換シクロアルキルは、置換または非置換C₃～C₈シクロアルキルであり、各置換または非置換ヘテロシクロアルキルは、置換または非置換3～8員ヘテロシクロアルキルであり、各置換または非置換アリールは、置換または非置換C₆～C₁₀アリールであり、および／または各置換または非置換ヘテロアリールは、置換または非置換5～10員ヘテロアリールである。本明細書における化合物の一部の実施形態では、各置換または非置換アルキレンは、置換または非置換C₁～C₂₀アルキレンであり、各置換または非置換ヘテロアルキレンは、置換または非置換2～20員ヘテロアルキレンであり、各置換または非置換シクロアルキレンは、置換または非置換C₃～C₈シクロアルキレンであり、各置換または非置換ヘテロシクロアルキレンは、置換または非置換3～8員ヘテロシクロアルキレンであり、各置換または非置換アリーレンは、置換または非置換C₆～C₁₀アリーレンであり、および／または各置換または非置換ヘテロアリーレンは、置換または非置換5～10員ヘテロアリーレンである。

40

【0122】

50

一部の実施形態では、各置換または非置換アルキルは、置換または非置換 C₁～C₈ アルキルであり、各置換または非置換ヘテロアルキルは、置換または非置換 2～8 員ヘテロアルキルであり、各置換または非置換シクロアルキルは、置換または非置換 C₃～C₇ シクロアルキルであり、各置換または非置換ヘテロシクロアルキルは、置換または非置換 3～7 員ヘテロシクロアルキルであり、各置換または非置換アリールは、置換または非置換 C₆～C₁₀ アリールであり、および／または各置換または非置換ヘテロアリールは、置換または非置換 5～9 員ヘテロアリールである。一部の実施形態では、各置換または非置換アルキレンは、置換または非置換 C₁～C₈ アルキレンであり、各置換または非置換ヘテロアルキレンは、置換または非置換 2～8 員ヘテロアルキレンであり、各置換または非置換シクロアルキレンは、置換または非置換 C₃～C₇ シクロアルキレンであり、各置換または非置換ヘテロシクロアルキレンは、置換または非置換 3～7 員ヘテロシクロアルキレンであり、各置換または非置換アリーレンは、置換または非置換 C₆～C₁₀ アリーレンであり、および／または各置換または非置換ヘテロアリーレンは、置換または非置換 5～9 員ヘテロアリーレンである。一部の実施形態では、化合物は、下の実施例セクション、図、または表で示される化学種である。

10

【0123】

実施形態では、置換また非置換部分（例えば、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、および／または置換もしくは非置換ヘテロアリーレン）は、非置換である（例えば、それぞれ、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、非置換ヘテロアリール、非置換アルキレン、非置換ヘテロアルキレン、非置換シクロアルキレン、非置換ヘテロシクロアルキレン、非置換アリーレン、および／または非置換ヘテロアリーレンである）。実施形態では、置換また非置換部分（例えば、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、および／または置換もしくは非置換ヘテロアリーレン）は、置換されている（例えば、それぞれ、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、および／または置換ヘテロアリーレンである）。

20

30

【0124】

実施形態では、置換されている部分（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、および／または置換ヘテロアリーレン）は、少なくとも 1 つの置換基で置換されており、置換されている部分が、複数の置換基で置換されている場合、各置換基は、必要に応じて異なり得る。実施形態では、置換されている部分が、複数の置換基で置換されている場合、各置換基は、異なる。

40

【0125】

実施形態では、置換されている部分（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、および／または置換ヘテロアリーレン）は、少なくとも 1 つのサイズ制限置換基で置換されており、置換されている部分が、複数のサイズ制限置換基で置

50

換されている場合、各サイズ制限置換基は、必要に応じて異なり得る。実施形態では、置換されている部分が、複数のサイズ制限置換基で置換されている場合、各サイズ制限置換基は、異なる。

【0126】

実施形態では、置換されている部分（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、および／または置換ヘテロアリーレン）は、少なくとも1つの低級置換基で置換されており、置換されている部分が、複数の低級置換基で置換されている場合、各低級置換基は、必要に応じて異なり得る。実施形態では、置換されている部分が、複数の低級置換基で置換されている場合、各低級置換基は、異なる。

10

【0127】

実施形態では、置換されている部分（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、および／または置換ヘテロアリーレン）は、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、または低級置換基で置換されており；置換されている部分が、置換基、サイズ制限置換基および低級置換基から選択される複数の基で置換されている場合、各置換基、サイズ制限置換基および／または低級置換基は、必要に応じて異なり得る。実施形態では、置換されている部分が、置換基、サイズ制限置換基および低級置換基から選択される複数の基で置換されている場合、各置換基、サイズ制限置換基および／または低級置換基は、異なる。

20

【0128】

本開示のある特定の化合物は、不斉炭素原子（光学もしくはキラル中心）または二重結合を有し；エナンチオマー、ラセミ化合物、ジアステレオマー、互変異性体、幾何異性体、立体異性体形態（絶対立体化学の点から（R）－もしくは（S）－と、またはアミノ酸については（D）－もしくは（L）と、定義され得る）、および個々の異性体は、本開示の範囲内に包含される。本開示の化合物は、あまりにも不安定で合成および／または単離することができないことが当技術分野において公知であるものを含まない。本開示は、ラセミ体および光学的に純粋な形態の化合物を含むように意図されている。光学活性（R）－および（S）－異性体、または（D）－および（L）－異性体を、キラルシントロンもしくはキラル試薬を使用して調製することができ、または従来技術を使用して分割することができる。本明細書に記載される化合物が、オレフィン結合または他の幾何学的不斉中心を含有する場合、および別段の定めがない限り、化合物はE幾何異性体とZ幾何異性体の両方を含むことが意図されている。

30

【0129】

本明細書で使用される場合、用語「異性体」は、同じ数および種類の原子を有する化合物であって、それ故、同じ分子量を有するが、原子の構造配列または立体配置が異なる、化合物を指す。

【0130】

用語「互変異性体」は、本明細書で使用される場合、平衡状態で存在し、1つの異性体の形から別の形へ容易に変換される、2つまたはそれより多くの構造異性体の1つを指す。

40

【0131】

本開示のある特定の化合物が互変異性体の形で存在することがあり、化合物の全てのそのような互変異性体の形が本開示の範囲内であることは、当業者には明らかであろう。

【0132】

別段の記述がない限り、本明細書で描示される構造はまた、それらの構造の全ての立体化学的形態、すなわち、各不斉中心についてのRおよびS立体配置、を含むように意図されている。したがって、本化合物の単一の立体化学的異性体はもちろん、エナンチオマー

50

およびジアステレオマー混合物も、本開示の範囲内である。

【0133】

本願を通して、代替案、例えば、可能性のある1つより多くのアミノ酸を含有する各アミノ酸位置が、マーカッシュ群で記載されることに注意されたい。マーカッシュ群の各構成員は、別々に考慮すべきものであり、したがって、別の実施形態を構成すること、およびマーカッシュ群を単一の構成単位として読むべきでないことが、特に企図される。

【0134】

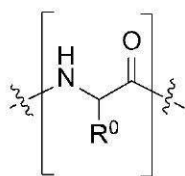
「リンカー」および「リンカー試薬」は、互換的に使用され、共有結合、または抗体を薬物部分に共有結合させる原子鎖を含む、化学的部分を指す。様々な実施形態では、リンカーは、二価ラジカルを含む。様々な実施形態では、リンカーは、1つまたは複数のアミノ酸残基を含み得る。

10

【0135】

「アミノ酸単位」は、式

【化4】



20

を有し、式中、 R^0 は、水素、メチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、ベンジル、p-ヒドロキシベンジル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-CH_2CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH_2CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2CH_2COOH$ 、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NHCOCH_3$ 、 $-(CH_2)_3NHCHO$ 、 $-(CH_2)_4NHC(=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NHCOCH_3$ 、 $-(CH_2)_4NHCHO$ 、 $-(CH_2)_3NHCONH_2$ 、 $-(CH_2)_4NHCONH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ 、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、フェニル、またはシクロヘキシルである。様々な実施形態では、アミノ酸単位は、天然に存在するアミノ酸のみならず、微量アミノ酸、および天然に存在しないアミノ酸アナログ、例えば、シトルリン、ノルロイシン、セレノメチオニン、 β -アラニンなども含む。アミノ酸単位は、アミノ酸についてのその標準的な3文字表記（例えば、Ala、Cys、Asp、Glu、Val、Phe、Lysなど）によって言及されることもある。

30

【0136】

本明細書で使用される場合、用語「バイオコンジュゲート」および「バイオコンジュゲートリンカー」は、「バイオコンジュゲート反応性基」または「バイオコンジュゲート反応性部分」の原子または分子間の、結果として生ずる会合を指す。会合は、直接的であることもあり、間接的であることもある。例えば、本明細書で提供される、第1のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、 $-NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-N$ -ヒドロキシスクシニミド、またはマレイミド）と、第2のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、スルフヒドリル、硫黄含有アミノ酸、アミン、アミン側鎖含有アミノ酸、またはカルボキシレート）とのコンジュゲートは、直接的である、例えば、共有結合もしくはリンカー（例えば、第1のリンカーまたは第2のリンカー）による、こともあり、または、間接的である、例えば、非共有結合（例えば、静電相互作用（例えば、イオン結合、水素結合、ハロゲン結合）、ファンデルワールス相互作用（例えば、双極子-双極子、双極子誘導双極子、ロンドン分散）、環スタッキング（パイ効果）、疎水性相互作用など）による、こともある。実施形態では、バイオコンジュゲートまたはバイオコンジュゲートリンカーは、これらに限定されないが、求核置換（例えば、アミンと活性エステルであるハロゲン化アシルを有するアルコールとの反応）、求電子置換（例えば、エナミン反応）、ならびに炭素-

40

50

炭素および炭素-ヘテロ原子多重結合への付加（例えば、マイケル反応、ディールス-アルダー付加）を含む、バイオコンジュゲート化学（すなわち、2つのバイオコンジュゲート反応性基の会合）を使用して形成される。これらおよび他の有用な反応は、例えば、March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1985; Hermanson, BIOCONJUGATE TECHNIQUES, Academic Press, San Diego, 1996; および Feeney et al., MODIFICATION OF PROTEINS; Advances in Chemistry Series, Vol. 198, American Chemical Society, Washington, D.C., 1982において論じられている。実施形態では、第1のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、マレイミド部分）は、第2のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、スルフヒドリル）に共有結合される。実施形態では、第1のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、ハロアセチル部分）は、第2のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、スルフヒドリル）に共有結合される。実施形態では、第1のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、ピリジル部分）は、第2のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、スルフヒドリル）に共有結合される。実施形態では、第1のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、-N-ヒドロキシスクシンイミド部分）は、第2のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、アミン）に共有結合される。実施形態では、第1のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、フルオロフェニルエステル部分）は、第2のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、アミン）と反応して共有結合を形成する。実施形態では、第1のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、-スルホ-N-ヒドロキシスクシンイミド部分）は、第2のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、アミン）と反応して共有結合を形成する。

10

20

【0137】

本明細書においてバイオコンジュゲート化学に使用される有用なバイオコンジュゲート反応性部分としては、例えば、以下のものが挙げられる：

(a) カルボキシル基およびその様々な誘導体（これらに限定されないが、N-ヒドロキシスクシンイミドエステル、N-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、酸ハロゲン化物、アシルイミダゾール、チオエステル、p-ニトロフェニルエステル、アルキル、アルケニル、アルキニルおよび芳香族エステルを含む）；

(b) エステル、エーテル、アルデヒドなどに変換することができる、ヒドロキシル基

(c) ハロゲン化物を、後に、求核基、例えばアミン、カルボン酸アニオン、チオールアニオン、カルバニオン、またはアルコキシドイオンなど、で置換することができ、それによって、結果としてハロゲン原子の位置に新しい基の共有結合が生じることになる、ハロアルキル基；

30

(d) ディールス-アルダー反応に関与し得るジエノフィル基、例えば、マレイミド (maleimido) またはマレイミド (maleimide) 基など；

(e) カルボニル誘導体、例えば、イミン、ヒドラゾン、セミカルバゾンもしくはオキシムなどの形成によって、またはグリニャール付加もしくはアルキルリチウム付加のような機序によって、後続の誘導体化が可能であるような、アルデヒドまたはケトン基；

(f) 例えばスルホンアミドを形成するための、アミンとの後続の反応のための、ハロゲン化スルホン基；

40

(g) ジスルフィドに変換すること、ハロゲン化アシルと反応させること、または金などの金属に結合させること、またはマレイミドと反応することができる、チオール基；

(h) 例えばアシル化、アルキル化または酸化することができる、アミンまたはスルフヒドリル基（例えば、システイン中に存在する）；

(i) 例えば付加環化、アシル化、マイケル付加などを経ることができる、アルケン；

(j) 例えばアミンおよびヒドロキシル化合物と、反応することができる、エポキシド

；

(k) 核酸合成において有用な、ホスホロアミダイトおよび他の標準的な官能基；

(l) 金属ケイ素酸化物結合；および

(m) 例えばリン酸ジエステル結合を形成するための、反応性亜リン酸基（例えば、ホ

50

スフィン)への金属の結合。

(n)銅触媒付加環化クリックケミストリーを使用してアルキンとカップリングされるアジド。

(o)アビジンまたはストレプトアビジンと反応してアビジン-ビオチン複合体またはストレプトアビジン-ビオチン複合体を形成することができる、ビオチンコンジュゲート。

【0138】

バイオコンジュゲート反応性基は、それらが、本明細書に記載されるコンジュゲートの化学的安定性に関与も干渉もしないように、選択され得る。あるいは、反応性官能基は、保護基の存在によって架橋反応に関与しないように保護され得る。実施形態では、バイオコンジュゲートは、マレイミド、およびスルフヒドリル基などの、不飽和結合の反応から誘導される、分子実体を含む。

10

【0139】

「アナログ」または「類似体」は、化学および生物学の中でのその明白な通常の意味に従って使用され、別の化合物(すなわち、いわゆる「参照」化合物)と構造的に類似しているが、組成の点で、例えば、1つの原子の異なる元素の原子による置き換えの点で、あるいは特定の官能基の存在の点で、あるいは1つの官能基の別の官能基による置き換え、または参照化合物の1つもしくは複数のキラル中心の絶対立体化学の点で異なる、化学物質を指す。したがって、アナログは、参照化合物と機能および外観の点で同様または同等であるが、構造または起源の点ではそうでない化合物である。

20

【0140】

本明細書で使用される場合、一般的な有機および細胞型の略語は、以下のように定義される:

A c アセチル

A l a アラニン

A s n アスパラギン

a q . 水性

β -A l a ベータ-アラニン

°C 摂氏度での温度

C i t シトルリン

30

D B U 1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン

D I E A ジイソプロピルエチルアミン

D M F N, N'-ジメチルホルムアミド

E D C 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド

E t エチル

E q 当量

g グラム

G l y グリシン

h 時間(単数)(時間(複数))

H A T U 2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩

40

H O B t N-ヒドロキシベンゾトリアゾール

H P L C 高速液体クロマトグラフィー

L C / M S 液体クロマトグラフィー-質量分析

L Y M リンパ球

L y s リシン

M e メチル

m g ミリグラム

M e O H メタノール

m L ミリリットル

50

$\mu\text{L} / \mu\text{L}$ マイクロリットル

MONO 単球

mol モル

mmol ミリモル

$\mu\text{mol} / \text{umol}$ マイクロモル

MS 質量分析 NHS N-ヒドロキシスクシンイミド

NEUT 好中球

PABC p-アミノベンジルオキシカルボニル

Phe フェニルアラニン

PLT 血小板

RP-HPLC 逆相 HPLC

rt 室温

Ser セリン

t-Bu tert-ブチル

Tert、t 第三級

TFA トリフルオロ酢酸

Thr トレオニン

Val バリン

組成物

抗体-薬物コンジュゲート

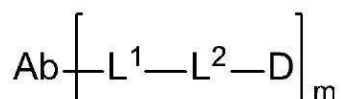
【0141】

一態様では、モノクローナル抗体 (Ab) と、薬物部分 (D) と、モノクローナル抗体を薬物部分に共有結合させるリンカー部分とを含む、抗体-薬物コンジュゲート (ADC) が、本明細書で提供される。

【0142】

別の態様では、式 (I) の抗体薬物コンジュゲート (ADC) :

【化5】



またはその薬学的に許容される塩が、本明細書で提供され、式中、

Ab は、モノクローナル抗体であり；

m は、1 ~ 8 の整数であり；

L^1 は、モノクローナル抗体に結合されているリンカーであり；

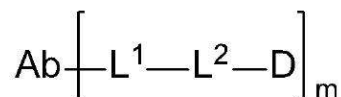
L^2 は、結合、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-$ 、アミノ酸単位、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(4\text{-アミノベンジルオキシカルボニル})-$ 、 $-(\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH})-$ 、またはこれらの任意の組合せを含むかまたはそれであり、n は、1 ~ 24 の整数であり；

D は、薬物部分である。

【0143】

別の態様では、式 (I) の抗体薬物コンジュゲート (ADC) :

【化6】



またはその薬学的に許容される塩が、本明細書で提供され、式中、

Ab は、抗 FOLR1 抗体であり；

m は、1 ~ 8 の整数であり；

L^1 は、抗 F O L R 1 抗体に結合されているリンカーであり；

L^2 は、結合、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、アミノ酸単位、 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(4-アミノベンジルオキシカルボニル)-$ 、 $-(C(O)CH_2CH_2NH)-$ 、またはこれらの任意の組合せを含むかまたはそれであり、 n は、 $1 \sim 4$ の整数であり；

D は、薬物部分である。

【0144】

実施形態では、 m は、 $1 \sim 8$ の整数である。実施形態では、 m は、 $2 \sim 8$ の整数である。実施形態では、 m は、 $2 \sim 4$ の整数である。実施形態では、 m は、 1 である。実施形態では、 m は、 2 である。実施形態では、 m は、 3 である。実施形態では、 m は、 4 である。実施形態では、 m は、 5 である。実施形態では、 m は、 6 である。実施形態では、 m は、 7 である。実施形態では、 m は、 8 である。

10

【0145】

実施形態では、 n は、 $1 \sim 24$ の整数である。実施形態では、 n は、 1 である。実施形態では、 n は、 2 である。実施形態では、 n は、 3 である。実施形態では、 n は、 4 である。実施形態では、 n は、 5 である。実施形態では、 n は、 6 である。実施形態では、 n は、 7 である。実施形態では、 n は、 8 である。実施形態では、 n は、 9 である。実施形態では、 n は、 10 である。実施形態では、 n は、 11 である。実施形態では、 n は、 12 である。実施形態では、 n は、 13 である。実施形態では、 n は、 14 である。実施形態では、 n は、 15 である。実施形態では、 n は、 16 である。実施形態では、 n は、 17 である。実施形態では、 n は、 18 である。実施形態では、 n は、 19 である。実施形態では、 n は、 20 である。実施形態では、 n は、 21 である。実施形態では、 n は、 22 である。実施形態では、 n は、 23 である。実施形態では、 n は、 24 である。

20

【0146】

実施形態では、Ab は、モノクローナル抗体である。実施形態では、モノクローナル抗体は、抗 F O L R 1 抗体である。

【0147】

実施形態では、 L^1 は、抗 F O L R 1 抗体に結合されているリンカーである。実施形態では、 L^1 は、抗 F O L R 1 抗体上の 1 または 2 個の硫黄または窒素原子に結合されているリンカーである。実施形態では、 L^1 は、抗 F O L R 1 抗体上の 1 個の硫黄原子に結合されているリンカーである。実施形態では、 L^1 は、抗 F O L R 1 抗体上の 2 個の硫黄原子に結合されているリンカーである。実施形態では、 L^1 は、抗 F O L R 1 抗体上の 1 個の窒素原子に結合されているリンカーである。実施形態では、 L^1 は、抗 F O L R 1 抗体上の 2 個の窒素原子に結合されているリンカーである。

30

【0148】

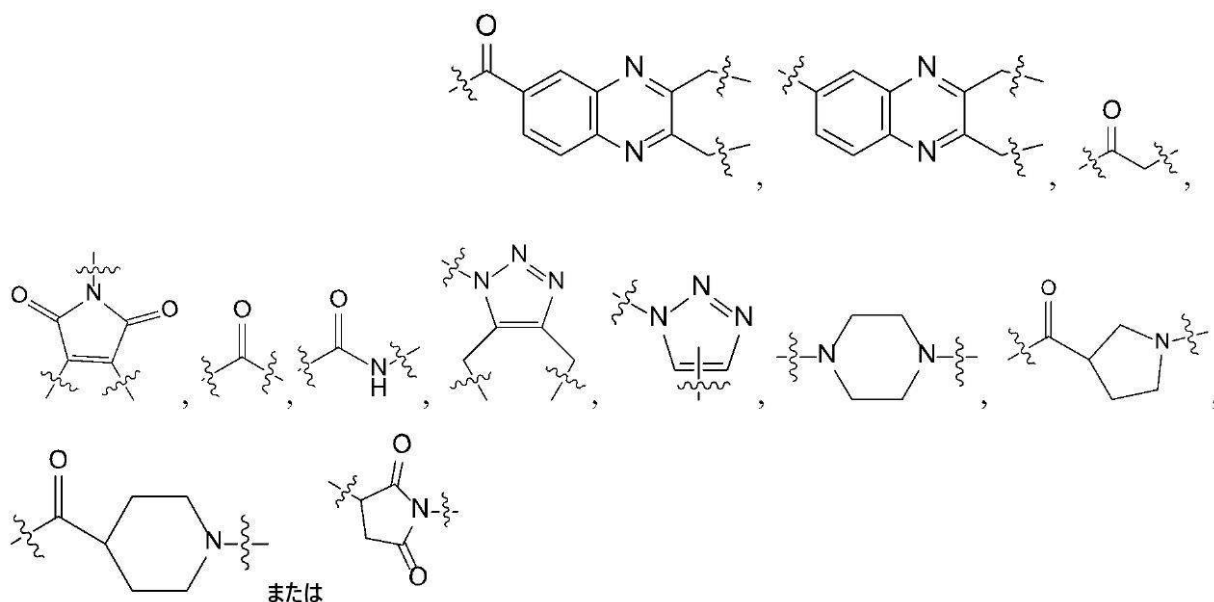
実施形態では、 L^1 は、抗 F O L R 1 抗体上の 1 つのシステイン分子に結合されているリンカーである。実施形態では、 L^1 は、抗 F O L R 1 抗体上の 2 つのシステイン分子に結合されているリンカーである。実施形態では、 L^1 は、抗 F O L R 1 抗体上の 1 つのリシン分子に結合されているリンカーである。実施形態では、 L^1 は、抗 F O L R 1 抗体上の 2 つのリシン分子に結合されているリンカーである。

40

【0149】

実施形態では、 L^1 は、

【化 7】



10

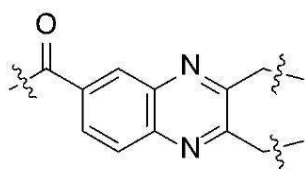
である。

【 0 1 5 0 】

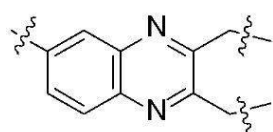
20

実施形態では、 L^1 は、

【化 8】

である。実施形態では、 L^1 は、

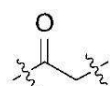
【化 9】



30

である。実施形態では、 L^1 は、

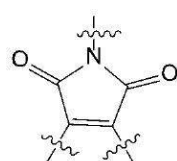
【化 10】



40

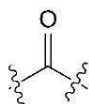
である。実施形態では、 L^1 は、

【化 11】

である。実施形態では、 L^1 は、

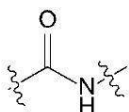
50

【化 1 2】



である。実施形態では、 L^1 は、

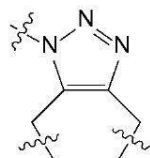
【化 1 3】



10

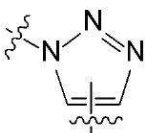
である。実施形態では、 L^1 は、

【化 1 4】



である。実施形態では、 L^1 は、

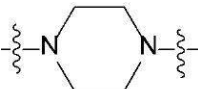
【化 1 5】



20

である。実施形態では、 L^1 は、

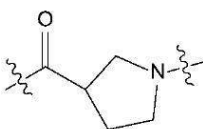
【化 1 6】



30

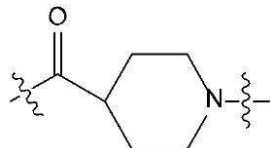
である。実施形態では、 L^1 は、

【化 1 7】



である。実施形態では、 L^1 は、

【化 1 8】

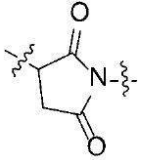


40

である。実施形態では、 L^1 は、

50

【化 1 9】

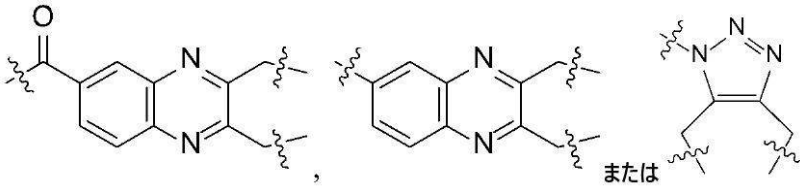


である。

【 0 1 5 1】

L¹が、

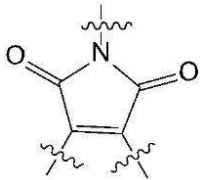
【化 2 0】



10

である場合、構造の右側に示されている2つのCH₂部分は、各々、抗FOLR1抗体の別々の硫黄に結合されていることがある。L¹が、

【化 2 1】



20

である場合、構造の下部に示されている2個のアルケン炭素は、各々、抗FOLR1抗体の別々の硫黄に結合されていることがある。

【 0 1 5 2】

L¹が、

【化 2 2】



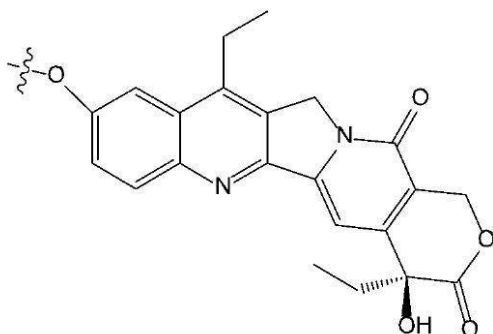
30

である場合、カルボニルは、抗FOLR1抗体のリシンのアミンに結合されている。

【 0 1 5 3】

実施形態では、Dは、

【化 2 3】



40

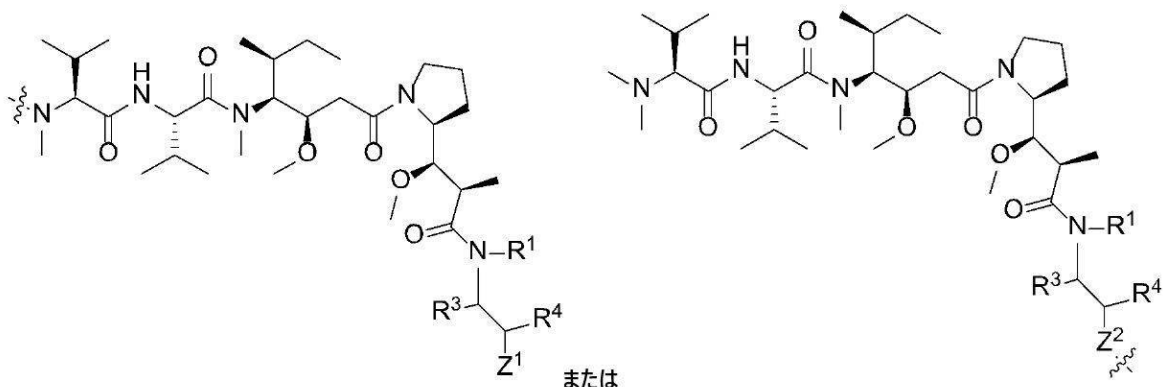
50

である。

【0154】

実施形態では、Dは、

【化24】



10

であり、

R^1 は、Hまたは $-C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

R^3 は、H、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{3A}$ 、 $-NR^{3A}R^{3B}$ 、 $-(CH_2)_vOR^6$ 、 $-(O)NH$
 SO_2R^7 、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアルキルで
 あり；

20

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4A}R^{4B}$ 、置換もしくは非置換アルキル、
 または置換もしくは非置換ヘテロアルキルであり；

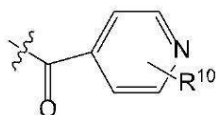
Z^1 は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは
 非置換シクロアルキル、または置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルであり；

Z^2 は、置換アリール、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
 クロアルキルであり；

R^6 は、H、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換も
 しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換
 ヘテロアリール、 $-CO(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2Y$ 、 $-CONH(CH_2CH_2$
 $O)_wCH_2CH_2Y$ 、

30

【化25】



荷電基、または多糖類誘導体であり、 v は、 $1 \sim 24$ の整数であり； w は、 $1 \sim 24$ の整
 数であり； Y は、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、または $-OCH_3$ であり； R^{10} は、
 $-OH$ 、 $-OCH_3$ または $-COOH$ であり；

40

R^7 は、独立して、H、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキ
 ル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

各 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{4A} 、および R^{4B} は、独立して、Hまたは置換もしくは非置換アル
 キルである。

【0155】

実施形態では、 L^2 は、結合、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-Val-$ 、 $-Phe-$ 、 $-$
 $Lys-$ 、 $-(4-アミノベンジルオキシカルボニル)-$ 、 $-Gly-$ 、 $-Ser-$ 、 $-$
 $Thr-$ 、 $-Ala-$ 、 $-\beta-Ala-$ 、 $-シトルリン-(Cit)-$ 、 $-(CH_2)_n-$
 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 、またはこれらの任意の組合せを含むか、またはそれである

50

【0156】

実施形態では、 L^2 は、結合、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-Val-$ 、 $-Phe-$ 、 $-Lys-$ 、 $-(4-アミノベンジルオキシカルボニル)-$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 、またはこれらの任意の組合せを含むか、またはそれである。

【0157】

実施形態では、 L^2 は、結合、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-Gly-$ 、 $-Ser-$ 、 $-Thr-$ 、 $-Ala-$ 、 $-\beta-Ala-$ 、 $-Cit-$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 、またはこれらの任意の組合せを含むか、またはそれである。

【0158】

実施形態では、 L^2 は、結合、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 Val 、 Gly 、 Lys 、 Cit 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 、もしくはこれらの任意の組合せを含むか、またはそれである。

10

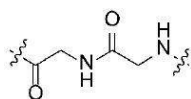
【0159】

実施形態では、 L^2 は、結合、 $-C(O)-$ 、 Val 、 Gly 、 Cit 、 $-(CH_2)_n-$ 、もしくはこれらの任意の組合せを含むか、またはそれである。

【0160】

実施形態では、 L^2 は、

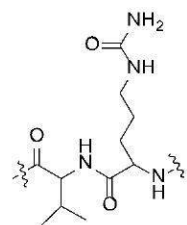
【化26】



20

を含むか、またはそれである。実施形態では、 L^2 は、

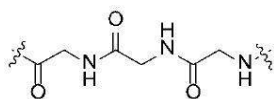
【化27】



30

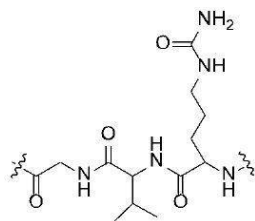
を含むか、またはそれである。実施形態では、 L^2 は、

【化28】



を含むか、またはそれである。実施形態では、 L^2 は、

【化29】

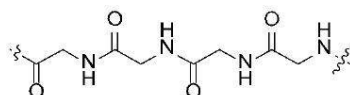


40

を含むか、またはそれである。実施形態では、 L^2 は、

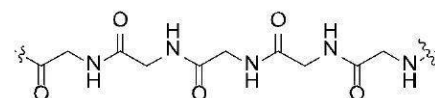
50

【化 3 0】



を含むか、またはそれである。実施形態では、 L^2 は、

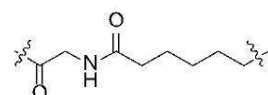
【化 3 1】



10

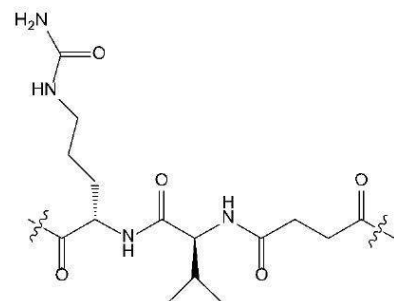
を含むか、またはそれである。実施形態では、 L^2 は、 $-C(O)-(CH_2)_5-$ を含むか、またはそれである。実施形態では、 L^2 は、

【化 3 2】



を含むか、またはそれである。実施形態では、 L^2 は、

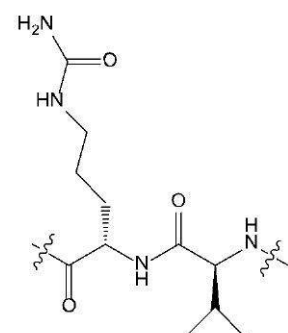
【化 3 3】



20

を含むか、またはそれである。実施形態では、 L^2 は、

【化 3 4】



30

を含むか、またはそれである。

【 0 1 6 1 】

実施形態では、 L^2 は、結合を含むか、またはそれである。実施形態では、 L^2 は、 $-C(O)-$ を含むか、またはそれである。実施形態では、 L^2 は、 $-NH-$ を含むか、またはそれである。実施形態では、 L^2 は、 $-Val-$ を含むか、またはそれである。実施形態では、 L^2 は、 $-Phe-$ を含むか、またはそれである。実施形態では、 L^2 は、 $-Lys-$ を含むか、またはそれである。実施形態では、 L^2 は、 $-(4-アミノベンジロキシカルボニル)-$ を含むか、またはそれである。実施形態では、 L^2 は、 $-(CH_2)_n-$ を含むか、またはそれである。実施形態では、 L^2 は、 $-(CH_2CH_2O)_n-$

40

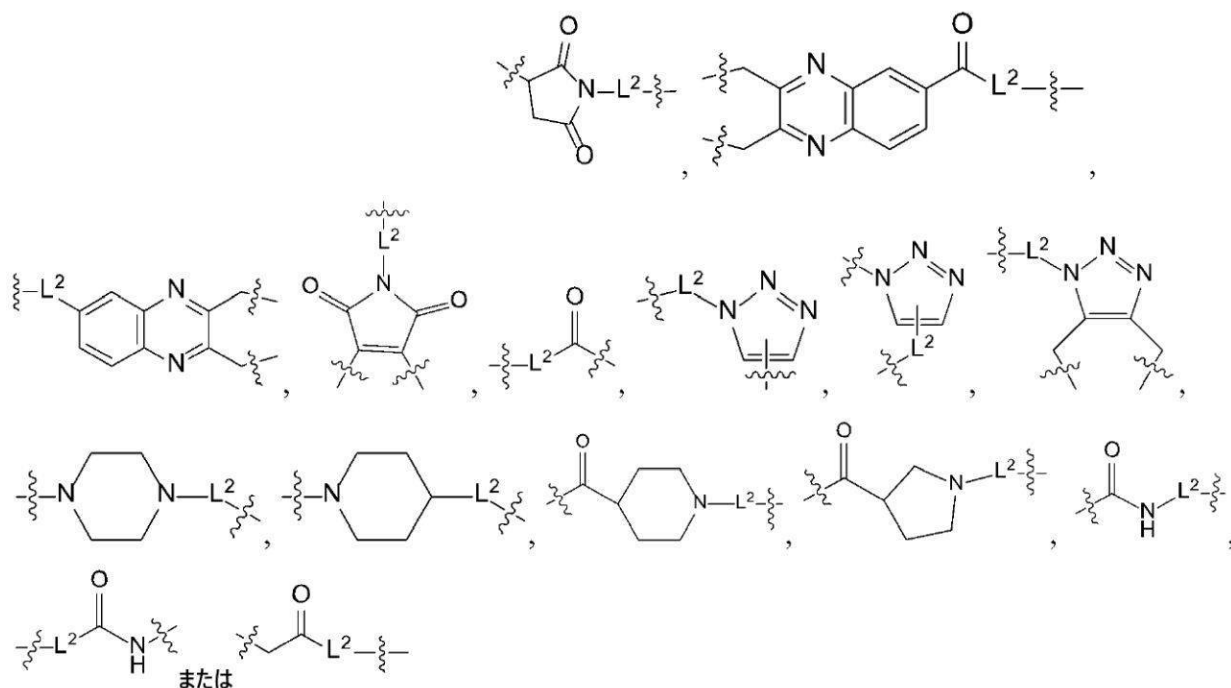
50

を含むか、またはそれである。実施形態では、 L^2 は、 $-Gly-$ を含むか、またはそれである。実施形態では、 L^2 は、 $-Ser-$ を含むか、またはそれである。実施形態では、 L^2 は、 $-Thr-$ を含むか、またはそれである。実施形態では、 L^2 は、 $-Ala-$ を含むか、またはそれである。実施形態では、 L^2 は、 $-\beta-Ala-$ を含むか、またはそれである。実施形態では、 L^2 は、 $-Cit-$ を含むか、またはそれである。

【0162】

実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、

【化35】

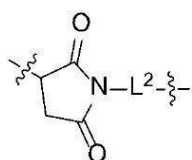


である。

【0163】

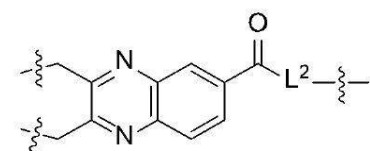
実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、

【化36】



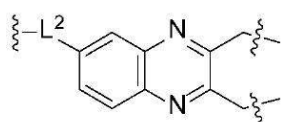
である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、

【化37】



であり、構造の左側に示されている2つの CH_2 部分は、各々、抗FOLR1抗体の別々の硫黄に結合されていることがある。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、

【化38】



10

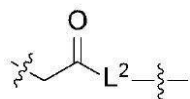
20

30

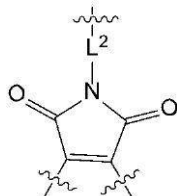
40

50

である。実施形態では、構造の左側に示されている2つのCH₂部分は、各々、抗FOLR1抗体の別々の硫黄に結合されていることがある。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、
【化39】

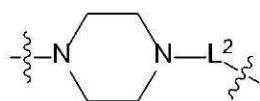


である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、
【化40】



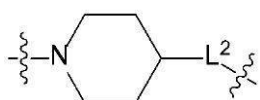
10

であり、構造の下部に示されている2個のアルケン炭素は、各々、抗FOLR1抗体の別々の硫黄に結合されていることがある。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、
【化41】

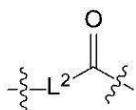


20

である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、
【化42】

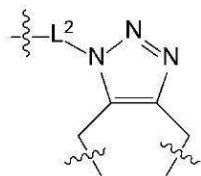


である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、
【化43】



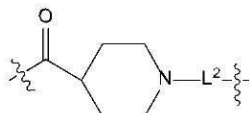
30

である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、
【化44】



40

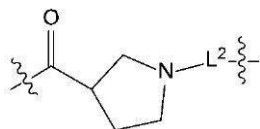
であり、構造の左側に示されている2つのCH₂部分は、各々、抗FOLR1抗体の別々の硫黄に結合されていることがある。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、
【化45】



である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、

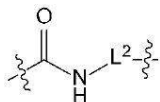
50

【化 4 6】



である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、

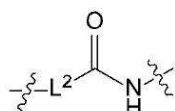
【化 4 7】



10

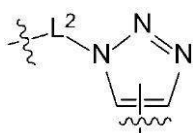
である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、

【化 4 8】



である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、

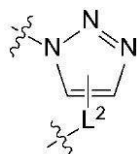
【化 4 9】



20

である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、

【化 5 0】



30

である。

【0 1 6 4】

実施形態では、 R^1 は、Hである。実施形態では、 R^1 は、 $-C_1 \sim C_8$ アルキルである。

【0 1 6 5】

実施形態では、 R^1 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、またはヘキシルである。実施形態では、 R^1 は、メチルである。実施形態では、 R^1 は、エチルである。実施形態では、 R^1 は、プロピルである。実施形態では、 R^1 は、イソプロピルである。実施形態では、 R^1 は、ブチルである。実施形態では、 R^1 は、イソブチルである。実施形態では、 R^1 は、tert-ブチルである。実施形態では、 R^1 は、ペンチルである。実施形態では、 R^1 は、ヘキシルである。

40

【0 1 6 6】

実施形態では、 R^3 は、H、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OR^3A$ 、 $-NR^3AR^3B$ 、 $-(CH_2)_vOR^6$ 、 $-(O)NHSO_2R^7$ 、置換もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル）、または置換もしくは非置換ヘ

50

テロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、もしくは2～4員ヘテロアルキル）である。

【0167】

実施形態では、 R^3 は、 H 、 $-OR^{3A}$ 、 $-(CH_2)_vOR^6$ 、 $-(O)NHSO_2R^7$ 、置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルキル、もしくは $C_1\sim C_4$ アルキル）、または置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、もしくは2～4員ヘテロアルキル）である。

10

【0168】

実施形態では、 R^3 は、 H 、 $-OR^{3A}$ 、 $-(CH_2)_vOR^6$ 、 $-C(O)NHSO_2R^7$ 、置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズが制限された置換基（size-limited substituent group）、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換 $C_1\sim C_6$ アルキルである。

【0169】

実施形態では、 R^3 は、置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、または低級置換基で置換されている）アルキル（例えば、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルキル、または $C_1\sim C_4$ アルキル）である。実施形態では、 R^3 は、非置換アルキル（例えば、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルキル、または $C_1\sim C_4$ アルキル）である。実施形態では、 R^3 は、置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、または低級置換基で置換されている）ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態では、 R^3 は、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）である。

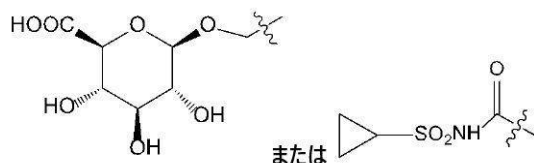
20

【0170】

実施形態では、 R^3 は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2N_3$ 、 $-CH_2CH_2N_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、

【化51】

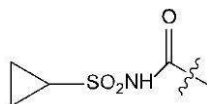
30



である。実施形態では、 R^3 は、メチルである。実施形態では、 R^3 は、エチルである。実施形態では、 R^3 は、プロピルである。実施形態では、 R^3 は、ブチルである。実施形態では、 R^3 は、 $-CH_2OH$ である。実施形態では、 R^3 は、 $-CH_2CH_2OH$ である。実施形態では、 R^3 は、 $-CH_2N_3$ である。実施形態では、 R^3 は、 $-CH_2CH_2N_3$ である。実施形態では、 R^3 は、 $-CH_2OCH_3$ である。実施形態では、 R^3 は、 $-CH_2OCH_2CH_3$ である。実施形態では、 R^3 は、 $-CH_2CH_2OCH_3$ である。実施形態では、 R^3 は、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ である。実施形態では、 R^3 は、 $-OH$ である。実施形態では、 R^3 は、 H である。実施形態では、 R^3 は、

40

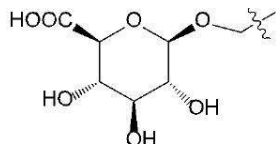
【化52】



である。実施形態では、 R^3 は、

50

【化 5 3】

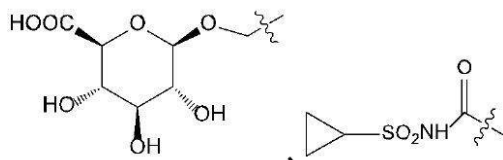


である。

【0 1 7 1】

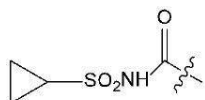
実施形態では、 R^3 は、メチル、 $-CH_2OH$ 、

【化 5 4】



、または $-CH_2N_3$ である。実施形態では、 R^3 は、

【化 5 5】



、または $-CH_2N_3$ である。

【0 1 7 2】

実施形態では、 v は、1～24の整数である。実施形態では、 v は、1である。実施形態では、 v は、2である。実施形態では、 v は、3である。実施形態では、 v は、4である。実施形態では、 v は、5である。実施形態では、 v は、6である。実施形態では、 v は、7である。実施形態では、 v は、8である。実施形態では、 v は、9である。実施形態では、 v は、10である。実施形態では、 v は、11である。実施形態では、 v は、12である。実施形態では、 v は、13である。実施形態では、 v は、14である。実施形態では、 v は、15である。実施形態では、 v は、16である。実施形態では、 v は、17である。実施形態では、 v は、18である。実施形態では、 v は、19である。実施形態では、 v は、20である。実施形態では、 v は、21である。実施形態では、 v は、22である。実施形態では、 v は、23である。実施形態では、 v は、24である。

【0 1 7 3】

実施形態では、 R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4A}R^{4B}$ 、置換もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルキル、もしくは $C_1\sim C_4$ アルキル）、または置換もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、もしくは2～4員ヘテロアルキル）である。

【0 1 7 4】

実施形態では、 R^4 は、H、 $-OR^{4A}$ 、置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルキル、もしくは $C_1\sim C_4$ アルキル）、または置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、もしくは2～4員ヘテロアルキル）である。

【0 1 7 5】

実施形態では、 R^4 は、置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、または低級置換基で置換されている）アルキル（例えば、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルキル、または $C_1\sim C_4$ アルキル）である。実施形態では、 R^4 は、非置換アルキ

ル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ アルキル）である。実施形態では、 R^4 は、置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、または低級置換基で置換されている）ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態では、 R^4 は、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）である。

【0176】

実施形態では、 R^4 は、H、 $-OH$ 、メチル、エチル、プロピルまたはブチルである。実施形態では、 R^4 は、メチルである。実施形態では、 R^4 は、エチルである。実施形態では、 R^4 は、プロピルである。実施形態では、 R^4 は、ブチルである。実施形態では、 R^4 は、Hである。実施形態では、 R^4 は、 $-OH$ である。

10

【0177】

実施形態では、 R^4 は、Hまたは $-OH$ である。

【0178】

実施形態では、 Z^1 は、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル）である。実施形態では、 Z^1 は、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、または低級置換基で置換されている）シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル）である。実施形態では、 Z^1 は、非置換シクロアルキル（例えば $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル）である。実施形態では、 Z^1 は、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）である。実施形態では、 Z^1 は、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、または低級置換基で置換されている）ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）である。実施形態では、 Z^1 は、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）である。実施形態では、 Z^1 は、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 C_{10} アリール、またはフェニル）である。実施形態では、 Z^1 は、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、または低級置換基で置換されている）アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 C_{10} アリール、またはフェニル）である。実施形態では、 Z^1 は、非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 C_{10} アリール、またはフェニル）である。実施形態では、 Z^1 は、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。実施形態では、 Z^1 は、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、または低級置換基で置換されている）ヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。実施形態では、 Z^1 は、非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。

20

30

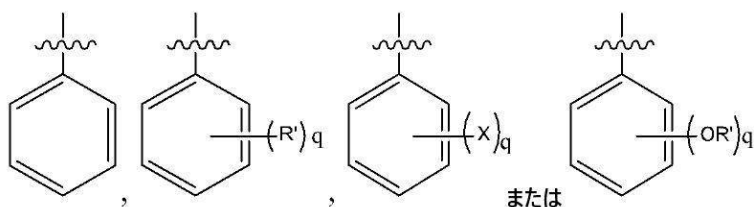
40

【0179】

実施形態では、 Z^1 は、

50

【化 5 6】



であり、式中、各 X は、独立して、 Cl 、 Br 、 I または F であり；各 R' は、独立して、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ または $-CH_2CH_2CH_3$ であり； q は、 $1 \sim 5$ の整数である。

10

【0180】

実施形態では、 q は、 1 である。実施形態では、 q は、 2 である。実施形態では、 q は、 3 である。実施形態では、 q は、 4 である。実施形態では、 q は、 5 である。

【0181】

実施形態では、 X は、 Cl である。実施形態では、 X は、 Br である。実施形態では、 X は、 I である。実施形態では、 X は、 F である。

【0182】

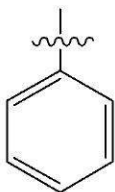
実施形態では、 R' は、 $-CH_3$ である。実施形態では、 R' は、 $-CH_2CH_3$ である。実施形態では、 R' は、 $-CH_2CH_2CH_3$ である。

20

【0183】

実施形態では、 Z^1 は、

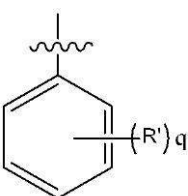
【化 5 7】



である。実施形態では、 Z^1 は、

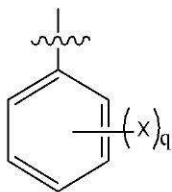
30

【化 5 8】



である。実施形態では、 Z^1 は、

【化 5 9】

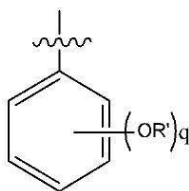


40

である。実施形態では、 Z^1 は、

50

【化 6 0】



である。

【0184】

実施形態では、 Z^2 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル）である。実施形態では、 Z^2 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）である。実施形態では、 Z^2 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 C_{10} アリール、またはフェニル）である。実施形態では、 Z^2 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）ヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。

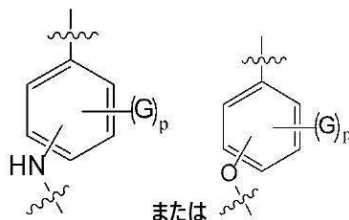
10

20

【0185】

実施形態では、 Z^2 は、

【化 6 1】



30

であり、式中、各Gは、独立して、Cl、Br、I、F、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、または $-NH_2$ であり；pは、0～4の整数である。

【0186】

実施形態では、pは、0である。実施形態では、pは、1である。実施形態では、pは、2である。実施形態では、pは、3である。実施形態では、pは、4である。

【0187】

実施形態では、Gは、Clである。実施形態では、Gは、Brである。実施形態では、Gは、Iである。実施形態では、Gは、Fである。実施形態では、Gは、 $-CH_3$ である。実施形態では、Gは、 $-CH_2CH_3$ である。実施形態では、Gは、 $-CH_2CH_2CH_3$ である。実施形態では、Gは、 $-OCH_3$ である。実施形態では、Gは、 $-OCH_2CH_3$ である。実施形態では、Gは、 $-OH$ である。実施形態では、Gは、 $-NH_2$ である。

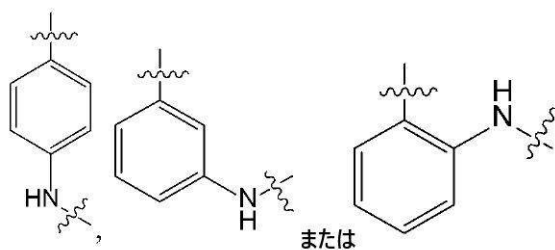
40

【0188】

実施形態では、 Z^2 は、

50

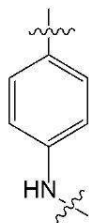
【化 6 2】



である。実施形態では、 Z^2 は、

10

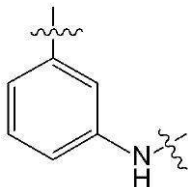
【化 6 3】



である。実施形態では、 Z^2 は、

20

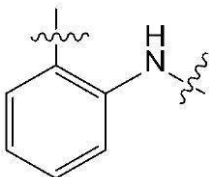
【化 6 4】



である。実施形態では、 Z^2 は、

30

【化 6 5】



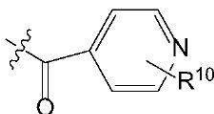
である。

【0189】

実施形態では、 R^6 は、H、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-CO(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2Y$ 、 $-CONH(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2Y$ 、

40

【化 6 6】



、荷電基、または多糖類誘導体であり、 w は、1～24の整数であり； Y は、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、または $-OCH_3$ であり； R^{10} は、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ または $-COOH$ である。

【0190】

実施形態では、 R^6 は、H、または置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制

50

限置換基、もしくは低級置換基で置換されている)もしくは非置換アルキル(例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル)、置換(例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている)もしくは非置換シクロアルキル(例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、もしくは $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル)、置換(例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、もしくは5～6員ヘテロシクロアルキル)、置換(例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている)もしくは非置換アリール(例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 C_{10} アリール、もしくはフェニル)、置換(例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、もしくは5～6員ヘテロアリール)、または糖類誘導体である。

10

【0191】

実施形態では、 R^6 は、H、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている)または非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、もしくは5～6員ヘテロシクロアルキル)である。実施形態では、 R^6 は、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、または低級置換基で置換されている)ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル)である。実施形態では、 R^6 は、非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル)である。

20

【0192】

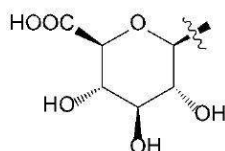
実施形態では、 R^6 は、H、または置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている)ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、もしくは5～6員ヘテロシクロアルキル)である。

【0193】

実施形態では、 R^6 は、Hまたは

30

【化67】



である。

【0194】

実施形態では、 R^6 は、 $-CO(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2Y$ または $-CONH(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2Y$ であり、 w は、1～24の整数であり、 Y は、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、または $-OCH_3$ である。実施形態では、 R^6 は、 $-CO(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2NH_2$ である。実施形態では、 R^6 は、 $-CO(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2OH$ である。実施形態では、 R^6 は、 $-CO(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2COOH$ である。実施形態では、 R^6 は、 $-CO(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2OCH_3$ である。実施形態では、 R^6 は、 $-CONH(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2NH_2$ である。実施形態では、 R^6 は、 $-CONH(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2OH$ である。実施形態では、 R^6 は、 $-CONH(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2COOH$ である。実施形態では、 R^6 は、 $-CONH(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2OCH_3$ である。

40

【0195】

50

実施形態では、 w は、1～24の整数である。実施形態では、 w は、1である。実施形態では、 w は、2である。実施形態では、 w は、3である。実施形態では、 w は、4である。実施形態では、 w は、5である。実施形態では、 w は、6である。実施形態では、 w は、7である。実施形態では、 w は、8である。実施形態では、 w は、9である。実施形態では、 w は、10である。実施形態では、 w は、11である。実施形態では、 w は、12である。実施形態では、 w は、13である。実施形態では、 w は、14である。実施形態では、 w は、15である。実施形態では、 w は、16である。実施形態では、 w は、17である。実施形態では、 w は、18である。実施形態では、 w は、19である。実施形態では、 w は、20である。実施形態では、 w は、21である。実施形態では、 w は、22である。実施形態では、 w は、23である。実施形態では、 w は、24である。

10

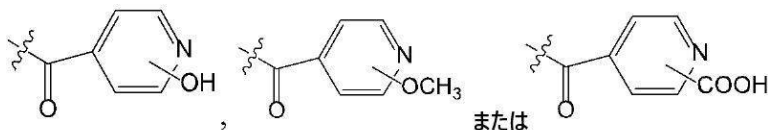
【0196】

実施形態では、 Y は、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、または $-OCH_3$ である。実施形態では、 Y は、 $-NH_2$ である。実施形態では、 Y は、 $-OH$ である。実施形態では、 Y は、 $-COOH$ である。実施形態では、 Y は、 $-OCH_3$ である。

【0197】

実施形態では、 R^6 は、

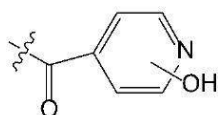
【化68】



20

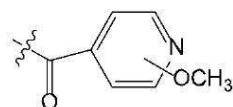
である。実施形態では、 R^6 は、

【化69】



である。実施形態では、 R^6 は、

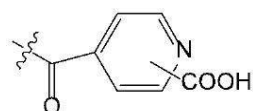
【化70】



30

である。実施形態では、 R^6 は、

【化71】



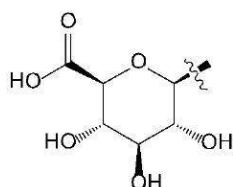
40

である。

【0198】

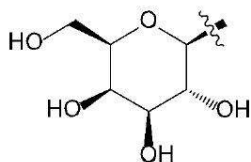
実施形態では、 R^6 は、糖類誘導体である。実施形態では、 R^6 は、

【化72】

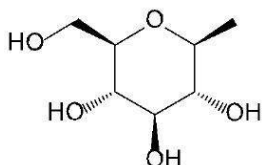


50

である。実施形態では、 R^6 は、
【化 7 3】



である。実施形態では、 R^6 は、
【化 7 4】



である。

【0199】

実施形態では、 R^7 は、H、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換シクロアルキルである。

【0200】

実施形態では、 R^7 は、Hまたは置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル）、または置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、もしくは $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル）である。

【0201】

実施形態では、 R^7 は、H、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換シクロアルキル（例えば、3～8員シクロアルキル、3～6員シクロアルキル、または5～6員シクロアルキル）である。実施形態では、 R^7 は、置換（例えば、置換基、サイズが制限された置換基、または低級置換基で置換されている）シクロアルキル（例えば、3～8員シクロアルキル、3～6員シクロアルキル、または5～6員シクロアルキル）である。実施形態では、 R^7 は、非置換シクロアルキル（例えば、3～8員シクロアルキル、3～6員シクロアルキル、または5～6員シクロアルキル）である。

【0202】

実施形態では、 R^7 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルである。実施形態では、 R^7 は、シクロプロピルである。実施形態では、 R^7 は、シクロブチルである。実施形態では、 R^7 は、シクロペンチルである。実施形態では、 R^7 は、シクロヘキシルである。実施形態では、 R^7 は、シクロヘプチルである。

【0203】

実施形態では、各 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{4A} 、および R^{4B} は、独立して、H、または置換もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル）である。

【0204】

実施形態では、各 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{4A} 、および R^{4B} は、独立して、H、または置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、

10

20

30

40

50

もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル)である。実施形態では、各 R^3A 、 R^3B 、 R^4A 、および R^4B は、独立して、Hである。実施形態では、各 R^3A 、 R^3B 、 R^4A 、および R^4B は、独立して、置換(例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、または低級置換基で置換されている)アルキル(例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ アルキル)である。実施形態では、各 R^3A 、 R^3B 、 R^4A 、および R^4B は、独立して、非置換アルキル(例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ アルキル)である。

【0205】

実施形態では、各 R^3A 、 R^3B 、 R^4A 、および R^4B は、独立して、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、またはペンチルである。実施形態では、各 R^3A 、 R^3B 、 R^4A 、および R^4B は、独立して、Hである。実施形態では、各 R^3A 、 R^3B 、 R^4A 、および R^4B は、独立して、メチルである。実施形態では、各 R^3A 、 R^3B 、 R^4A 、および R^4B は、独立して、エチルである。実施形態では、各 R^3A 、 R^3B 、 R^4A 、および R^4B は、独立して、プロピルである。実施形態では、各 R^3A 、 R^3B 、 R^4A 、および R^4B は、独立して、イソプロピルである。実施形態では、各 R^3A 、 R^3B 、 R^4A 、および R^4B は、独立して、ブチルである。実施形態では、各 R^3A 、 R^3B 、 R^4A 、および R^4B は、独立して、イソブチルである。実施形態では、各 R^3A 、 R^3B 、 R^4A 、および R^4B は、独立して、tert-ブチルである。実施形態では、各 R^3A 、 R^3B 、 R^4A 、および R^4B は、独立して、ペンチルである。

【0206】

実施形態では、Dは、

10

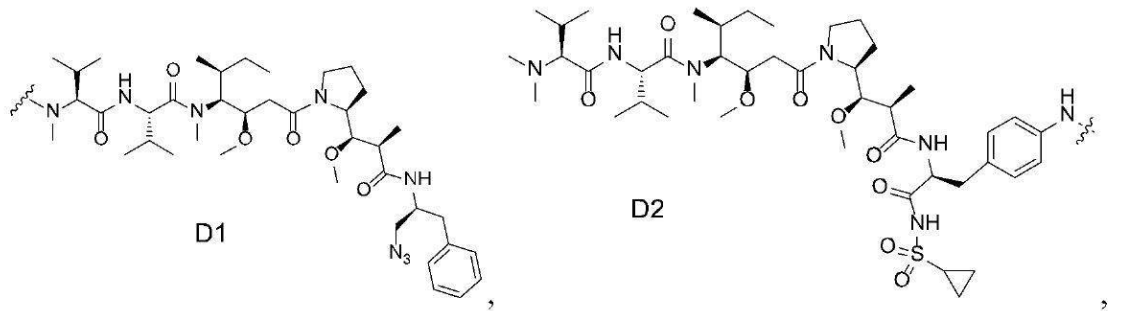
20

30

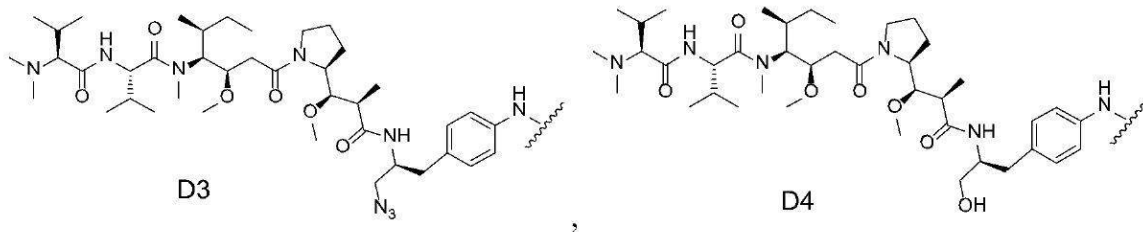
40

50

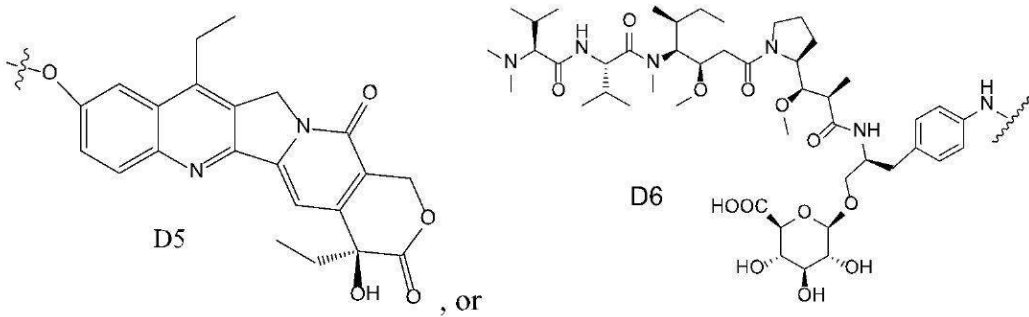
【化 7 5】



10



20



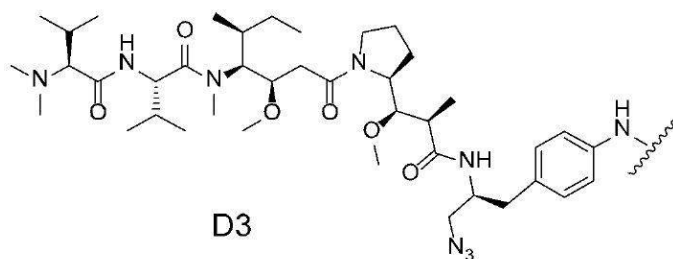
30

である。

【 0 2 0 7】

実施形態では、Dは、

【化 7 6】



40

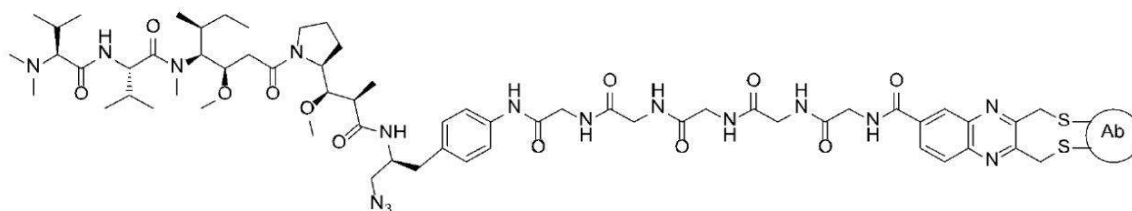
である。

【 0 2 0 8】

実施形態では、ADC（例えば、抗FOLR1 ADC）は、

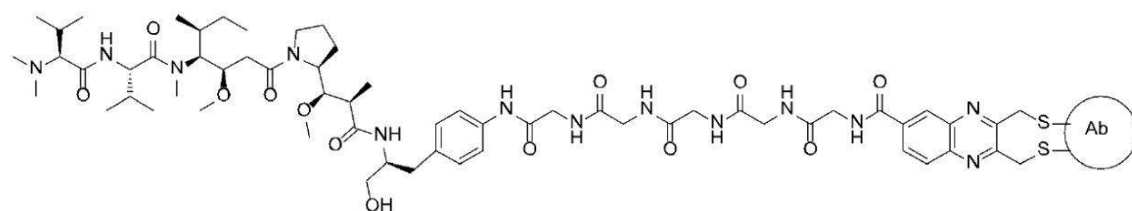
50

【化 7 7 - 1】



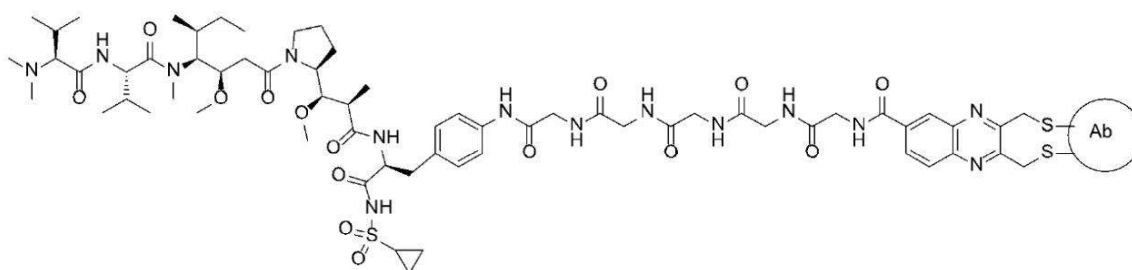
ADC-1

10



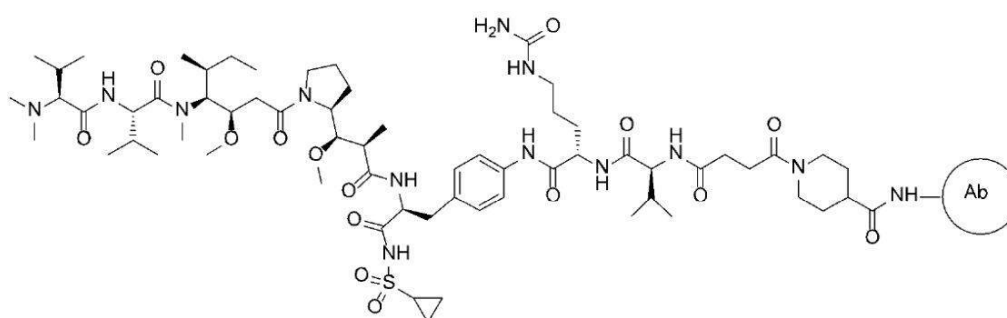
ADC-2

20



ADC-3

30

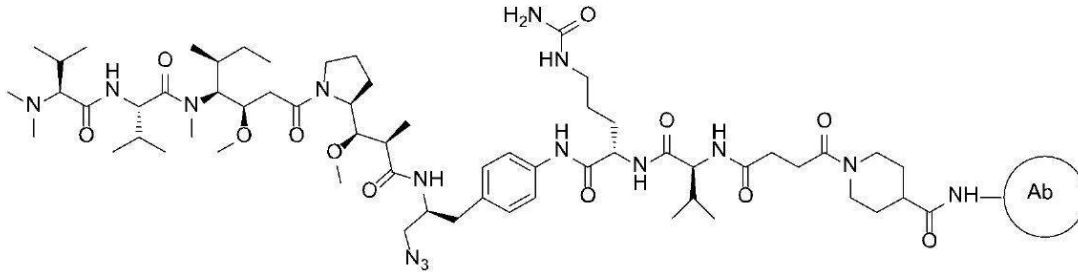


ADC-4

40

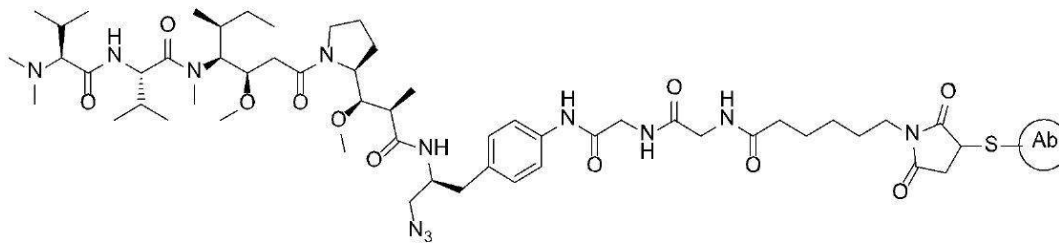
50

【化 77-2】



ADC-5

10



ADC-6

20

または薬学的に許容されるその塩であり、式中のmは、1～8の整数である。

薬物負荷

【0209】

薬物負荷は、式(I)の抗体薬物コンジュゲート(ADC)またはその異形におけるモノクローナル抗体当たりの薬物部分(すなわち、D)の平均数であるmにより表される。薬物負荷は、抗体当たり薬物部分1～20の範囲であり得る。式(I)のADC、およびその任意の実施形態、異形または態様は、1～8などの1～20の範囲の薬物部分とコンジュゲートされた抗体の集まりを含む。コンジュゲーション反応からのADCの調製物中の抗体当たりの薬物部分の平均数を、質量分析、ELISAアッセイおよびHPLCなどの従来の手段により特徴付けることができる。mを単位としたADC中の量的分布も決定することができる。一部の事例では、mが、ある特定の値である、均一なADCの、他の薬物負荷を有するADCからの、分離、精製および特徴付けを、逆相HPLCまたは電気泳動などの手段によって達成することができる。実施形態では、モノクローナル抗体は、抗FOLR1抗体である。実施形態では、抗FOLR1抗体当たりの薬物部分(すなわち、D)の平均数は、抗体当たり薬物部分1～8などの1～20の範囲であり得る。

30

【0210】

一部のADCについて、mは、抗体上の結合部位の数によって制限され得る。例えば、本明細書に記載される一部の例示的な実施形態でのように、結合がシステインチオールである場合、抗体は、システインチオール基を1つだけもしくはいくつか有することもあり、またはリンカーを結合させることができる十分に反応性の高いチオール基を1つだけもしくはいくつか有することもある。実施形態では、ADCの平均薬物負荷は、1～約8、または約2～約8の範囲である。実施形態では、L¹は、IgG抗体中の遊離システインのチオール基と共有結合を形成することができる。実施形態では、L¹は、IgG抗体中のリシンのアミン基と共有結合を形成することができる。

40

【0211】

実施形態では、理論最大量未満の薬物部分が、コンジュゲーション反応中に抗体にコンジュゲートされる。一般に、抗体は、薬物部分に連結され得る多くの遊離および反応性システインチオール基を含有せず、実際には、抗体中の大部分のシステインチオール残基は

50

、ジスルフィド架橋として存在する。実施形態では、抗体を、部分的または完全還元条件下で、還元剤、例えば、ジチオトレイトール（DTT）またはトリカルボニルエチルホスフィン（TCEP）で還元して、反応性システインチオール基を生成する。実施形態では、抗体は、リシンまたはシステインなどの反応性求核基を露出させるために変性条件に付される。

【0212】

ADCの負荷（薬物／抗体比または「dar」）を、種々の方法で、例えば、（i）抗体に対してモル過剰の薬物－リンカー中間体またはリンカー試薬を制限すること、（ii）コンジュゲーション反応時間または温度を制限すること、および（iii）システインチオール改変のための制限還元条件により、制御することができる。

10

【0213】

実施形態では、リンカー部分が抗体上のシステインまたはリシンのどちらかと制御された方式で反応する、抗体薬物コンジュゲートが、本明細書で提供される。実施形態では、抗体リシンとのコンジュゲーションについての薬物抗体比（DAR）は、コンジュゲートの大多数について、2である。実施形態では、抗体システインとのコンジュゲーションについての薬物抗体比（DAR）は、コンジュゲートの大多数について、4である。

【0214】

1つより多くの求核基が、薬物－リンカー中間体またはリンカー試薬と反応する場合には、結果として生じる生成物は、抗体に結合された1つまたは複数の薬物部分の分布を伴うADC化合物の混合物であることを、理解されたい。抗体当たりの薬物の平均数を、抗体に特異的でありかつ薬物に特異的である二重ELISA抗体アッセイにより、混合物から算出することができる。混合物中の個々のADC分子を質量分析により同定し、HPLC、例えば、疎水性相互作用クロマトグラフィーにより分離することができる（例えば、McDonagh et al (2006) Prot. Engr. Design & Selection 19(7):299-307; Hamblett et al (2004) Clin. Cancer Res. 10:7063-7070; Hamblett, K.J., et al. "Effect of drug loading on the pharmacology, pharmacokinetics, and toxicity of an anti-CD30 antibody-drug conjugate," Abstract No. 624, American Association for Cancer Research, 2004 Annual Meeting, March 27-31, 2004, Proceedings of the AACR, Volume 45, March 2004; Alley, S.C., et al. "Controlling the location of drug attachment in antibody-drug conjugates," Abstract No. 627, American Association for Cancer Research, 2004 Annual Meeting, March 27-31, 2004, Proceedings of the AACR, Volume 45, March 2004を参照されたい）。実施形態では、単一の負荷値を有する均一なADCを、コンジュゲーション混合物から電気泳動またはクロマトグラフィーにより単離することができる。実施形態では、リシンの増強された選択性は、より不均一ではない混合物を生じさせる結果となり得る（米国特許第9,981,046号）。

20

30

【0215】

抗FOLR1抗体

WO2020/016661の開示は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

40

i. 例示的抗体および抗体配列

実施形態では、ADCは、FOLR1に結合する抗体を含む。FOLR1は、卵巣、子宮、乳房、子宮内膜、脾臓、腎、肺、結腸直腸および脳の腫瘍をはじめとする上皮由来の腫瘍において過剰発現されることが報告されている。

【0216】

実施形態では、本明細書で提供される抗FOLR1抗体は、システインを含む。実施形態では、抗FOLR1抗体は、システイン残基の硫黄によって薬物に結合されている。実施形態では、抗FOLR1抗体は、2つのシステイン残基の硫黄によって薬物に結合されている。

【0217】

50

実施形態では、本明細書で提供される抗FOLR1抗体は、リシンを含む。実施形態では、抗FOLR1抗体は、リシン残基のアミンによって薬物に結合されている。実施形態では、抗FOLR1抗体は、2つのリシン残基のアミンによって薬物に結合されている。

【0218】

実施形態では、本明細書で提供されるADCは、軽鎖可変領域と重鎖可変領域とを含む抗FOLR1抗体を含み、軽鎖可変領域は、軽鎖相補性決定領域1(CDR1)、軽鎖CDR2および軽鎖CDR3を含み、重鎖可変領域は、重鎖CDR1、重鎖CDR2および重鎖CDR3を含む。

【0219】

実施形態では、本明細書で提供されるADCは、(a)配列番号1の配列を含むVL CDR1；(b)配列番号2の配列を含むVL CDR2；(c)配列番号3の配列を含むVL CDR3；(d)配列番号4の配列を含むVH CDR1；(e)配列番号5の配列を含むVH CDR2；および(f)配列番号6の配列を含むVH CDR3から選択される少なくとも1、2、3、4、5または6つのCDRを含む、抗FOLR1抗体を含む。実施形態では、ADCは、(a)配列番号1の配列を含むVL CDR1；(b)配列番号2の配列を含むVL CDR2；(c)配列番号3の配列を含むVL CDR3；(d)配列番号4の配列を含むVH CDR1；(e)配列番号5の配列を含むVH CDR2；および(f)配列番号6の配列を含むVH CDR3から選択される少なくとも1つのCDRを含む、抗FOLR1抗体を含む。実施形態では、ADCは、(a)配列番号1の配列を含むVL CDR1；(b)配列番号2の配列を含むVL CDR2；(c)配列番号3の配列を含むVL CDR3；(d)配列番号4の配列を含むVH CDR1；(e)配列番号5の配列を含むVH CDR2；および(f)配列番号6の配列を含むVH CDR3から選択される少なくとも2つのCDRを含む、抗FOLR1抗体を含む。実施形態では、ADCは、(a)配列番号1の配列を含むVL CDR1；(b)配列番号2の配列を含むVL CDR2；(c)配列番号3の配列を含むVL CDR3；(d)配列番号4の配列を含むVH CDR1；(e)配列番号5の配列を含むVH CDR2；および(f)配列番号6の配列を含むVH CDR3から選択される少なくとも3つのCDRを含む、抗FOLR1抗体を含む。実施形態では、ADCは、(a)配列番号1の配列を含むVL CDR1；(b)配列番号2の配列を含むVL CDR2；(c)配列番号3の配列を含むVL CDR3；(d)配列番号4の配列を含むVH CDR1；(e)配列番号5の配列を含むVH CDR2；および(f)配列番号6の配列を含むVH CDR3から選択される、少なくとも4つのCDRを含む、抗FOLR1抗体を含む。実施形態では、ADCは、(a)配列番号1の配列を含むVL CDR1；(b)配列番号2の配列を含むVL CDR2；(c)配列番号3の配列を含むVL CDR3；(d)配列番号4の配列を含むVH CDR1；(e)配列番号5の配列を含むVH CDR2；および(f)配列番号6の配列を含むVH CDR3から選択される少なくとも5つのCDRを含む、抗FOLR1抗体を含む。実施形態では、ADCは、(a)配列番号1の配列を含むVL CDR1；(b)配列番号2の配列を含むVL CDR2；(c)配列番号3の配列を含むVL CDR3；(d)配列番号4の配列を含むVH CDR1；(e)配列番号5の配列を含むVH CDR2；および(f)配列番号6の配列を含むVH CDR3から選択される少なくとも6つのCDRを含む、抗FOLR1抗体を含む。

【0220】

実施形態では、本明細書で提供されるADCは、(a)配列番号12の配列を含むVL CDR1；(b)配列番号13の配列を含むVL CDR2；(c)配列番号14の配列を含むVL CDR3；(d)配列番号15の配列を含むVH CDR1；(e)配列番号16の配列を含むVH CDR2；および(f)配列番号17の配列を含むVH CDR3から選択される少なくとも1、2、3、4、5または6つのCDRを含む、抗FOLR1抗体を含む。実施形態では、ADCは、(a)配列番号12の配列を含むVL CDR1；(b)配列番号13の配列を含むVL CDR2；(c)配列番号14の配列を含

10

20

30

40

50

20

30

50

10

10

20

30

40

20

20

40

50

実施形態では、抗 F O L R 1 抗体は、配列番号 1 の配列を含む V L C D R 1、配列番号

号 2 の配列を含む V L C D R 2、配列番号 3 の配列を含む V L C D R 3、配列番号 4 の配列を含む V H C D R 1、配列番号 5 の配列を含む V H C D R 2、および配列番号 6 の配列を含む V H C D R 3 を含む。実施形態では、抗 F O L R 1 抗体は、配列番号 1 の配列を含む V L C D R 1 を含む。実施形態では、抗 F O L R 1 抗体は、配列番号 2 の配列を含む V L C D R 2 を含む。実施形態では、抗 F O L R 1 抗体は、配列番号 3 の配列を含む V L C D R 3 を含む。実施形態では、抗 F O L R 1 抗体は、配列番号 4 の配列を含む V H C D R 1 を含む。実施形態では、抗 F O L R 1 抗体は、配列番号 5 の配列を含む V H C D R 2 を含む。実施形態では、抗 F O L R 1 抗体は、配列番号 6 の配列を含む V H C D R 3 を含む。

【 0 2 2 6 】

10

実施形態では、抗 F O L R 1 抗体は、配列番号 1 2 の配列を含む V L C D R 1、配列番号 1 3 の配列を含む V L C D R 2、配列番号 1 4 の配列を含む V L C D R 3、配列番号 1 5 の配列を含む V H C D R 1、配列番号 1 6 の配列を含む V H C D R 2、および配列番号 1 7 の配列を含む V H C D R 3 を含む。実施形態では、抗 F O L R 1 抗体は、配列番号 1 2 の配列を含む V L C D R 1 を含む。実施形態では、抗 F O L R 1 抗体は、配列番号 1 3 の配列を含む V L C D R 2 を含む。実施形態では、抗 F O L R 1 抗体は、配列番号 1 4 の配列を含む V L C D R 3 を含む。実施形態では、抗 F O L R 1 抗体は、配列番号 1 5 の配列を含む V H C D R 1 を含む。実施形態では、抗 F O L R 1 抗体は、配列番号 1 6 の配列を含む V H C D R 2 を含む。実施形態では、抗 F O L R 1 抗体は、配列番号 1 7 の配列を含む V H C D R 3 を含む。

20

【 0 2 2 7 】

実施形態では、抗 F O L R 1 抗体は、配列番号 1 2 の配列を含む V L C D R 1、配列番号 1 8 の配列を含む V L C D R 2、配列番号 1 9 の配列を含む V L C D R 3、配列番号 2 0 の配列を含む V H C D R 1、配列番号 2 1 の配列を含む V H C D R 2、および配列番号 2 2 の配列を含む V H C D R 3 を含む。実施形態では、抗 F O L R 1 抗体は、配列番号 1 2 の配列を含む V L C D R 1 を含む。実施形態では、抗 F O L R 1 抗体は、配列番号 1 8 の配列を含む V L C D R 2 を含む。実施形態では、抗 F O L R 1 抗体は、配列番号 1 9 の配列を含む V L C D R 3 を含む。実施形態では、抗 F O L R 1 抗体は、配列番号 2 0 の配列を含む V H C D R 1 を含む。実施形態では、抗 F O L R 1 抗体は、配列番号 2 1 の配列を含む V H C D R 2 を含む。実施形態では、抗 F O L R 1 抗体は、配列番号 2 2 の配列を含む V H C D R 3 を含む。

30

【 0 2 2 8 】

実施形態では、A D C は、配列番号 1 のアミノ酸配列を有する軽鎖 C D R 1、配列番号 2 のアミノ酸配列を有する軽鎖 C D R 2、配列番号 3 のアミノ酸配列を有する軽鎖 C D R 3、配列番号 4 のアミノ酸配列を有する重鎖 C D R 1、配列番号 5 のアミノ酸配列を有する重鎖 C D R 2、および配列番号 6 のアミノ酸配列を有する重鎖 C D R 3 を含む抗 F O L R 1 抗体を含む。

【 0 2 2 9 】

実施形態では、A D C は、配列番号 1 2 のアミノ酸配列を有する軽鎖 C D R 1、配列番号 1 3 のアミノ酸配列を有する軽鎖 C D R 2、配列番号 1 4 のアミノ酸配列を有する軽鎖 C D R 3、配列番号 1 5 のアミノ酸配列を有する重鎖 C D R 1、配列番号 1 6 のアミノ酸配列を有する重鎖 C D R 2、および配列番号 1 7 のアミノ酸配列を有する重鎖 C D R 3 を含む抗 F O L R 1 抗体を含む。

40

【 0 2 3 0 】

実施形態では、A D C は、配列番号 1 2 のアミノ酸配列を有する軽鎖 C D R 1、配列番号 1 8 のアミノ酸配列を有する軽鎖 C D R 2、配列番号 1 9 のアミノ酸配列を有する軽鎖 C D R 3、配列番号 2 0 のアミノ酸配列を有する重鎖 C D R 1、配列番号 2 1 のアミノ酸配列を有する重鎖 C D R 2、および配列番号 2 2 のアミノ酸配列を有する重鎖 C D R 3 を含む抗 F O L R 1 抗体を含む。

【 0 2 3 1 】

50

実施形態では、抗 F O L R 1 抗体は、配列番号 7、配列番号 23、配列番号 25、配列番号 27、配列番号 29 または配列番号 30 に対して少なくとも 95%、96%、97%、98% または 99% の同一性を有する配列を有する V L を含む。実施形態では、抗 F O L R 1 抗体は、配列番号 7 の配列を有する V L を含む。実施形態では、配列番号 7、配列番号 23、配列番号 25、配列番号 27、配列番号 29 または配列番号 30 に対して少なくとも 95%、96%、97%、98% または 99% の同一性を有する V L 配列は、参照配列と比べて置換（例えば、保存的置換）、挿入または欠失を含有するが、その配列を含む抗 F O L R 1 抗体は、F O L R 1 に結合する能力を保持する。実施形態では、合計 1 ～ 10 個のアミノ酸が、配列番号 7、配列番号 23、配列番号 25、配列番号 27、配列番号 29 または配列番号 30 において置換、挿入および／または欠失されている。実施形態では、合計 1 ～ 5 個のアミノ酸が、配列番号 7、配列番号 23、配列番号 25、配列番号 27、配列番号 29 または配列番号 30 において置換、挿入および／または欠失されている。実施形態では、置換、挿入または欠失は、C D R 外の領域において（すなわち、F R において）行われる。実施形態では、抗 F O L R 1 抗体は、配列番号 7、配列番号 23、配列番号 25、配列番号 27、配列番号 29 または配列番号 30 の V L 配列を含み、その配列の翻訳後改変を含む。

10

【0232】

実施形態では、抗 F O L R 1 抗体は、配列番号 8、配列番号 24、配列番号 26 または配列番号 28 に対して少なくとも 95%、96%、97%、98% または 99% の同一性を有する配列を有する V H を含む。実施形態では、抗 F O L R 1 抗体は、配列番号 8、配列番号 24、配列番号 26 または配列番号 28 の配列を有する V H を含む。実施形態では、配列番号 8、配列番号 24、配列番号 26 または配列番号 28 に対して少なくとも 95%、96%、97%、98% または 99% の同一性を有する V H 配列は、参照配列と比べて置換（例えば、保存的置換）、挿入または欠失を含有するが、その配列を含む抗 F O L R 1 抗体は、F O L R 1 に結合する能力を保持する。実施形態では、合計 1 ～ 10 個のアミノ酸が、配列番号 8、配列番号 24、配列番号 26 または配列番号 28 において置換、挿入および／または欠失されている。実施形態では、合計 1 ～ 5 個のアミノ酸が、配列番号 8、配列番号 24、配列番号 26 または配列番号 28 において置換、挿入および／または欠失されている。実施形態では、置換、挿入または欠失は、C D R 外の領域において（すなわち、F R において）行われる。実施形態では、抗 F O L R 1 抗体は、配列番号 8、配列番号 24、配列番号 26 または配列番号 28 の V H 配列を含み、その配列の翻訳後改変を含む。

20

30

【0233】

実施形態では、抗 F O L R 1 抗体は、I g G 抗体である。実施形態では、抗 F O L R 1 抗体は、I g G 1、I g G 2、I g G 3 または I g G 4 抗体である。実施形態では、抗 F O L R 1 抗体は、I g G 1 または I g G 4 抗体である。実施形態では、抗 F O L R 1 抗体は、I g G 1 抗体である。

【0234】

実施形態では、抗 F O L R 1 抗体は、ヒト F O L R 1 に結合する。実施形態では、ヒト F O L R 1 は、配列番号 9 のアミノ酸配列を有する。

40

【0235】

上記実施形態のいずれかにおいて、抗 F O L R 1 抗体は、ヒト化されている。実施形態では、抗 F O L R 1 抗体は、上記実施形態のいずれかと同様に C D R を含み、さらに、ヒトアクセプターフレームワーク、例えば、ヒト免疫グロブリンフレームワークまたはヒトコンセンサスフレームワークを含む。実施形態では、ヒト化抗 F O L R 1 抗体は、（a）配列番号 1 の配列を含む V L C D R 1；（b）配列番号 2 の配列を含む V L C D R 2；（c）配列番号 3 の配列を含む V L C D R 3；（d）配列番号 4 の配列を含む V H C D R 1；（e）配列番号 5 の配列を含む V H C D R 2；および（f）配列番号 6 の配列を含む V H C D R 3 を含む。

【0236】

50

上記実施形態のいずれかにおいて、抗 F O L R 1 抗体は、ヒト化されている。実施形態では、抗 F O L R 1 抗体は、上記実施形態のいずれかと同様に C D R を含み、さらに、ヒトアクセプターフレームワーク、例えば、ヒト免疫グロブリンフレームワークまたはヒトコンセンサスフレームワークを含む。実施形態では、ヒト化抗 F O L R 1 抗体は、(a) 配列番号 12 の配列を含む V L C D R 1 ; (b) 配列番号 13 の配列を含む V L C D R 2 ; (c) 配列番号 14 の配列を含む V L C D R 3 ; (d) 配列番号 15 の配列を含む V H C D R 1 ; (e) 配列番号 16 の配列を含む V H C D R 2 ; および (f) 配列番号 17 の配列を含む V H C D R 3 を含む。

【0237】

上記実施形態のいずれかにおいて、抗 F O L R 1 抗体は、ヒト化されている。実施形態では、抗 F O L R 1 抗体は、上記実施形態のいずれかと同様に C D R を含み、さらに、ヒトアクセプターフレームワーク、例えば、ヒト免疫グロブリンフレームワークまたはヒトコンセンサスフレームワークを含む。実施形態では、ヒト化抗 F O L R 1 抗体は、(a) 配列番号 12 の配列を含む V L C D R 1 ; (b) 配列番号 18 の配列を含む V L C D R 2 ; (c) 配列番号 19 の配列を含む V L C D R 3 ; (d) 配列番号 20 の配列を含む V H C D R 1 ; (e) 配列番号 21 の配列を含む V H C D R 2 ; および (f) 配列番号 22 の配列を含む V H C D R 3 を含む。

【0238】

実施形態では、抗 F O L R 1 抗体は、配列番号 7 の配列を有する V L 、配列番号 8 の配列を有する V H 、配列番号 10 の配列を有する軽鎖定常領域、および配列番号 11 の配列を有する重鎖定常領域を含む。

【0239】

実施形態では、抗 F O L R 1 抗体は、キメラ、ヒト化またはヒト抗体を含む、モノクローナル抗体である。一実施形態では、抗 F O L R 1 抗体は、抗体断片、例えば、F v 、F a b 、F a b ' 、s c F v 、ダイアボディ、または F (a b ')₂ 断片である。別の実施形態では、抗体は、実質的に完全長抗体、例えば、I g G 1 抗体または本明細書で定義される通りの他の抗体クラスもしくはアイソタイプである。

i i . 抗体親和性

【0240】

実施形態では、本明細書で提供される抗 F O L R 1 抗体は、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、または $\leq 5 \text{ nM}$ 、または $\leq 4 \text{ nM}$ 、または $\leq 3 \text{ nM}$ 、または $\leq 2 \text{ nM}$ の親和性でヒト F O L R 1 に結合する。実施形態では、抗 F O L R 1 抗体は、 $\geq 0.0001 \text{ nM}$ 、または $\geq 0.001 \text{ nM}$ 、または $\geq 0.01 \text{ nM}$ の親和性でヒト F O L R 1 に結合する。当業者に公知の標準的なアッセイを使用して結合親和性を決定することができる。例えば、抗 F O L R 1 抗体が、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、または $\leq 5 \text{ nM}$ 、または $\leq 4 \text{ nM}$ 、または $\leq 3 \text{ nM}$ 、または $\leq 2 \text{ nM}$ 「の親和性で結合する」かどうかを、非線形曲線フィッティングプログラムを利用して標準的なスキャッチャード解析を使用して決定することができる（例えば、Munson et al., Anal Biochem, 107: 220-239, 1980 を参照されたい）。

【0241】

実施形態では、本明細書で提供される抗 F O L R 1 抗体は、 $\leq 1 \mu \text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.01 \text{ nM}$ 、または $\leq 0.001 \text{ nM}$ の解離定数 (K d) を有し、必要に応じて、 $\geq 10^{-13} \text{ M}$ である。（例えば、 10^{-8} M またはそれ未満、例えば、 $10^{-8} \text{ M} \sim 10^{-13} \text{ M}$ 、例えば、 $10^{-9} \text{ M} \sim 10^{-13} \text{ M}$ ）。

【0242】

実施形態では、K d は、以下のアッセイにより説明されるように、目的の抗体の F a b バージョンおよびその抗原を用いて行われる放射性標識抗原結合性アッセイ (R I A) により測定される。抗原に対する F a b の溶液結合親和性を、非標識抗原の一連の適正量の存在下で F a b を最小濃度の (1^{25} I) 標識抗原と平衡させ、次いで、結合した抗原を抗 F a b 抗体コーティングプレートで捕捉することにより測定する（例えば、Chen et al., J. Mol. Biol. 293:865-881(1999) を参照されたい）。アッセイのための条

件を確立するために、MICROTITER（登録商標）マルチウェルプレート（Thermo Scientific）を、50 mM炭酸ナトリウム（pH 9.6）中、5 μ g/mlの捕捉用抗Fab抗体（Cappel Labs）で一晩コーティングし、その後、室温（およそ23℃）で2～5時間、PBS中の2%（w/v）ウシ血清アルブミンでブロックする。非吸収性プレート（Nunc #269620）において、100 pMまたは26 pMの $[^{125}\text{I}]$ -抗原を、目的のFabの段階希釈物と混合する（例えば、Presta et al., Cancer Res. 57:4593-4599 (1997)における抗VEGF抗体、Fab-12の評価に準ずる）。次いで、目的のFabを一晩インキュベートする。しかし、このインキュベーションは、確実に平衡に達するように、さらに長い期間（例えば、約65時間以下）継続することもある。その後、混合物を室温でのインキュベーション（例えば、1時間）のために捕捉プレートに移す。次いで、溶液を除去し、PBS中の0.1%ポリソルベート20（TWEEN-20（登録商標））でプレートを8回洗浄する。プレートが乾いたら、150 μ L/ウェルの閃光物質（MICROSCINT-20（商標）；Packard）を添加し、TOPCOUNT（商標）ガンマカウンター（Packard）で10分間、プレートを計数する。最大結合の20%未満のまたは20%に等しい結合を生じさせる各Fabの濃度を、競合結合アッセイにおいて使用するために選択する。

10

【0243】

別の実施形態によれば、Kdは、約10応答単位（RU）の抗原が固定化されたCM5チップを用いて、25℃で、BIA CORE（登録商標）-2000またはBIA CORE（登録商標）-3000（BIAcore, Inc., Piscataway, NJ）を使用する、表面プラズモン共鳴アッセイを使用して測定される。手短に述べると、カルボキシメチル化デキストランバイオセンサーチップ（CM5、BIA CORE, Inc.）を、供給業者の使用説明書に従って、N-エチル-N'-（3-ジメチルアミノプロピル）-カルボジイミド塩酸塩（EDC）およびN-ヒドロキシスクシンイミド（NHS）で活性化する。抗原を10 mM酢酸ナトリウム（pH 4.8）で5 μ g/ml（約0.2 μ M）に希釈した後、カップリングされたタンパク質のおおよそ10応答単位（RU）が得られるように5 μ L/分の流速で注入する。抗原の注入後、1 Mエタノールアミンを注入して未反応基をブロックする。動態測定のために、Fabの2倍段階希釈物（0.78 nM～500 nM）を、0.05%ポリソルベート20（TWEEN-20（商標））界面活性剤を含有するPBS（PBST）に、25℃で、およそ25 μ L/分の流速で注入する。単純な1対1ラングミュア結合モデル（BIA CORE（登録商標）Evaluation Softwareバージョン3.2）を使用して会合センサーグラムと解離センサーグラムの同時フィッティングにより会合速度（kon）および解離速度（koff）を算出する。平衡解離定数（Kd）を比koff/konとして算出する。例えば、Chen et al., J. Mol. Biol. 293:865-881 (1999)を参照されたい。上記の表面プラズモン共鳴アッセイ法によるオンレートが $106 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ を超える場合には、ストップフローを備えた分光光度計（Aviv Instruments）または攪拌キュベットを伴う8000シリーズSLM-AMINCO（商標）分光光度計（Thermo Spectronic）などの分光計で測定されるような、漸増濃度の抗原の存在下、PBS、pH 7.2中の20 nM抗抗原抗体（Fab形態）の25℃での蛍光発光強度（励起=295 nm；発光=340 nm、バンドパス16 nm）の増加または減少を測定する、蛍光消光技術を使用することにより、オンレートを測定することができる。

20

30

40

iii. 抗体断片

【0244】

実施形態では、本明細書で提供される抗FOLR1抗体は、抗体断片である。抗体断片は、これらに限定されないが、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab)₂、Fv、およびscFv断片、ならびに下で説明される他の断片を含む。ある特定の抗体断片の概説については、Hudson et al. Nat. Med. 9:129-134 (2003)を参照されたい。scFv断片の概説については、例えば、Pluckthun, in The Pharmacology

50

of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., (Springer-Verlag, New York), pp. 269-315 (1994)を参照されたく、WO 93/16185ならびに米国特許第5,571,894号および同第5,587,458号も参照されたい。サルベージ受容体結合エピトープ残基を含み、*in vivo*半減期が増加した、FabおよびF(ab')₂断片の論述については、米国特許第5,869,046号を参照されたい。

【0245】

ダイアボディは、二価または二重特異性であり得る、2つの抗原結合性部位を有する抗体断片である。例えば、EP 404,097; WO 1993/01161; Hudson et al., Nat. Med. 9:129-134 (2003); および Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448 (1993)を参照されたい。トリアボディおよびテトラボディも、Hudson et al., Nat. Med. 9:129-134 (2003)に記載されている。

10

【0246】

単ドメイン抗体は、抗体の重鎖可変ドメインの全てもしくは一部分または軽鎖可変ドメインの全てもしくは一部分を含む、抗体断片である。実施形態では、単ドメイン抗体は、ヒト単ドメイン抗体である (Domantis, Inc., Waltham, MA; 例えば、米国特許第6,248,516 B1号も参照されたい)。

【0247】

抗体断片は、本明細書で説明されるように、無傷抗体のタンパク質分解ならびに組換え宿主細胞 (例えば、E. coli またはファージ) による産生を含むがこれらに限定されない、様々な技術によって作製することができる。

20

i.v. キメラおよびヒト化抗体

【0248】

実施形態では、本明細書で提供される抗 FOLR1 抗体は、キメラ抗体である。ある特定のキメラ抗体は、例えば、米国特許第4,816,567号; および Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984)に記載されている。一例では、キメラ抗体は、非ヒト可変領域 (例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、または非ヒト霊長類、例えばサル、に由来する可変領域) およびヒト定常領域を含む。さらなる例では、キメラ抗体は、クラスまたはサブクラスを親抗体のものから変化させた、「クラススイッチ」抗体である。キメラ抗体は、その抗原結合性断片を含む。

30

【0249】

実施形態では、キメラ抗体は、ヒト化抗体である。典型的には、非ヒト抗体は、親非ヒト抗体の特異性および親和性を保持しながらヒトに対する免疫原性が低下されるようにヒト化される。一般に、ヒト化抗体は、HVR、例えば CDR (またはその一部分) が非ヒト抗体に由来し、FR (またはその一部分) がヒト抗体配列に由来する、1つまたは複数の可変ドメインを含む。ヒト化抗体は、ヒト定常領域の少なくとも一部分も必要に応じて含むことになる。実施形態では、ヒト化抗体中の一部のFR残基は、例えば、抗体の特異性または親和性を回復させるまたは改善するために、非ヒト抗体 (例えば、HVR残基が由来する抗体) からの対応する残基で置換される。

40

【0250】

ヒト化抗体およびそれらを作製する方法は、例えば、Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)において概説されており、さらに、例えば、Riechmann et al., Nature 332:323-329 (1988); Queen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:10029-10033 (1989); 米国特許第5,821,337号、同第7,527,791号、同第6,982,321号、および同第7,087,409号; Kashmiri et al., Methods 36:25-34 (2005) (SDR (a-CDR) グラフト化を記載している); Padlan, Mol. Immunol. 28:489-498 (1991) (「リサーフェーシング」を記載している); Dall'Acqua et al., Methods 36:43-60 (2005) (「FRシャフリング」を記載している); ならびに Osbo

50

urn et al., *Methods* 36:61-68 (2005)およびKlimka et al., *Br. J. Cancer*, 83:252-260 (2000) (F Rシャフリングのための「誘導選択」アプローチを記載している)に記載されている。

【0251】

ヒト化に使用され得るヒトフレームワーク領域には、これらに限定されないが、「ベストフィット」法を使用して選択されるフレームワーク領域 (例えば、Sims et al., *J. Immunol.* 151:2296 (1993)を参照されたい) ; 軽鎖または重鎖可変領域の特定のサブグループのヒト抗体のコンセンサス配列に由来するフレームワーク領域 (例えば、Carter et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992) ; および Presta et al., *J. Immunol.*, 151:2623 (1993)を参照されたい) ; ヒト成熟 (体細胞変異した) フレームワーク領域またはヒト生殖系列フレームワーク領域 (例えば、Almagro and Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)を参照されたい) ; および F Rライブラリーのスクリーニングから導出されるフレームワーク領域 (例えば、Baca et al., *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997) および Rosok et al., *J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996)を参照されたい) が含まれる。

10

v. ヒト抗体

【0252】

実施形態では、本明細書で提供される抗 F O L R 1 抗体は、ヒト抗体である。ヒト抗体は、当技術分野で公知の様々な技術を使用して産生することができる。ヒト抗体は、一般に、van Dijk and van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.* 5: 368-74 (2001) および Lonberg, *Curr. Opin. Immunol.* 20:450-459 (2008) に記載されている。

20

【0253】

ヒト抗体は、抗原投与に応答して無傷のヒト抗体またはヒト可変領域を有する無傷の抗体を産生するように改変されたトランスジェニック動物に免疫原を投与することにより調製することができる。そのような動物は、通常は、ヒト免疫グロブリン遺伝子座の全てまたは一部分を有し、これらが、内在性免疫グロブリン遺伝子座に置き換わっているか、または染色体外に存在するか、またはその動物の染色体にランダムに組み込まれている。そのようなトランスジェニックマウスにおける内在性免疫グロブリン遺伝子座は、一般に不活性化されている。トランスジェニック動物からヒト抗体を得る方法の概説については、Lonberg, *Nat. Biotech.* 23:1117-1125 (2005)を参照されたい。例えば、XENOMOUSE (商標) 技術を記載している米国特許第 6, 075, 181 号および同第 6, 150, 584 号 ; HUMAB (登録商標) 技術を記載している米国特許第 5, 770, 429 号 ; K-M MOUSE (登録商標) 技術を記載している米国特許第 7, 041, 870 号、ならびに VELOCIMOUSE (登録商標) 技術を記載している米国特許出願公開第 2007/0061900 号も参照されたい。そのような動物により生成される無傷抗体からのヒト可変領域を、例えば、異なるヒト定常領域と組み合わせることにより、さらに改変することができる。

30

【0254】

ヒト抗体を、ハイブリドーマに基づく方法により作製することもできる。ヒトモノクローナル抗体の産生のためのヒト骨髓腫およびマウス-ヒト異種骨髓腫細胞系が記載されている。(例えば、Kozbor *J. Immunol.*, 133: 3001 (1984) ; Brodeur et al., *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987) ; および Boerner et al., *J. Immunol.*, 147: 86 (1991)を参照されたい。) ヒト B 細胞ハイブリドーマ技術によって生成されたヒト抗体も、Li et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006) に記載されている。さらなる方法として、例えば、米国特許第 7, 189, 826 号 (ハイブリドーマ細胞系からのモノクローナルヒト Ig M 抗体の産生を記載している) および Ni, *Xiandai Mianyixue*, 26(4):265-268

40

50

(2006) (ヒト-ヒトハイブリドーマを記載

している)に記載されているものが挙げられる。ヒトハイブリドーマ技術(トリオーマ技術)は、Vollmers and Brandlein, *Histology and Histopathology*, 20(3):927-937 (2005)およびVollmers and Brandlein, *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27(3):185-91 (2005)にも記載されている。

【0255】

ヒト抗体を、ヒト由来のファージディスプレイライブラリーから選択されたFvクローン可変ドメイン配列を単離することにより、生成することもできる。次いで、そのような可変ドメイン配列を所望のヒト定常ドメインと組み合わせることができる。抗体ライブラリーからヒト抗体を選択する技術は、下記で説明される。

10

v i . ライブラリー由来の抗体

【0256】

実施形態では、本明細書で提供される抗FOLR1抗体は、抗体ライブラリーに由来する。所望の活性(単数)または活性(複数)を有する抗体についてコンビナトリアルライブラリーをスクリーニングすることにより、抗体を単離することができる。例えば、ファージディスプレイライブラリーを生成するための、および所望の結合特性を有する抗体についてそのようなライブラリーをスクリーニングするための、様々な方法が、当技術分野において公知である。そのような方法は、例えば、Hoogenboom et al. in *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, 2001)において概説されており、さらに、例えば、McCafferty et al., *Nature* 348:552-554; Clackson et al., *Nature* 352: 624-628 (1991); Marks et al., *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992); Marks and Bradbury, in *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003); Sidhu et al., *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004); Lee et al., *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004); およびLee et al., *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132(2004)に記載されている。

20

【0257】

ファージディスプレイ法では、Winter et al., *Ann. Rev. Immunol.*, 12: 433-455 (1994)に記載されているように、VHおよびVL遺伝子のレパートリーをポリメラーゼ連鎖反応(PCR)により別々にクローニングし、ファージライブラリーの中でランダムに組み換え、次いで、それらを抗原結合性ファージについてスクリーニングすることができる。ファージは、通常は、抗体断片を一本鎖Fv(scFv)断片またはFab断片のどちらかとして提示する。免疫された供給源に由来するライブラリーにより、ハイブリドーマを構築する必要なく免疫原に対する高親和性抗体が得られる。あるいは、Griffiths et al., *EMBO J*, 12: 725-734 (1993)により記載されているように、一切の免疫化なしにナイーブレパートリーを(例えばヒトから)クローニングして広範な非自己およびまた自己抗原に対する抗体の単一供給源を得ることができる。最後に、Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227: 381-388 (1992)に記載されているように、幹細胞からの再配列されていないV遺伝子セグメントをクローニングし、ランダム配列を含有するPCRプライマーを使用して、高可変性CDR3領域をコードすることおよびin vitroで再配列を果すことにより、ナイーブライブラリーを合成的に作製することもできる。ヒト抗体ファージライブラリーを記載している特許公報としては、例えば、米国特許第5,750,373号、ならびに米国特許出願公開第2005/0079574号、同第2005/0119455号、同第2005/0266000号、同第2007/0117126号、同第2007/0160598号、同第2007/0237764号、同第2007/0292936号、および同第2009/0002360号が挙げられる。

30

40

50

【0258】

ヒト抗体ライブラリーから単離された抗体または抗体断片は、本明細書ではヒト抗体またはヒト抗体断片と見なされる。

v i i . 多重特異性抗体

【0259】

実施形態では、本明細書で提供される抗 F O L R 1 抗体は、多重特異性抗体、例えば、二重特異性抗体である。多重特異性抗体は、少なくとも2つの異なる部位に対する結合特異性を有するモノクローナル抗体である。実施形態では、結合特異性の1つは、F O L R 1 に対するものであり、その他は、任意の他の抗原に対するものである。実施形態では、二重特異性抗体は、F O L R 1 の2つの異なるエピトープに結合し得る。二重特異性抗体を使用して、F O L R 1 を発現する細胞に細胞傷害剤を局在化することもできる。二重特異性抗体を完全長抗体または抗体断片として調製することができる。

【0260】

多重特異性抗体を作製するための技術には、これらに限定されないが、異なる特異性を有する2つの免疫グロブリン重鎖-軽鎖対の組換え同時発現 (Milstein and Cuello, Nature 305: 537 (1983))、W O 9 3 / 0 8 8 2 9、およびTraunecker et al., EMBO J. 10: 3655 (1991)を参照されたい)、および「ノブ・イン・ホール」操作 (例えば、米国特許第5, 731, 168号を参照されたい) が含まれる。抗体 F c -ヘテロ二量体分子を作製するために静電ステアリング効果を操作すること (W O 2 0 0 9 / 0 8 9 0 0 4 A 1) ; 2つまたはそれより多くの抗体または断片を架橋させること (例えば、米国特許第4, 676, 980号、およびBrennan et al., Science, 229: 81 (1985)を参照されたい) ; 二重特異性抗体を産生するためにロイシンジッパーを使用すること (例えば、Kostelny et al., J. Immunol., 148(5):1547-1553 (1992)を参照されたい) ; 二重特異性抗体断片を作製するために「ダイアボディ」技術を使用すること (例えば、Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. US A, 90:6444-6448 (1993)を参照されたい) ; および一本鎖 F v (s c F v) 二量体を使用すること (例えば、Gruber et al., J. Immunol., 152:5368 (1994)を参照されたい) ; ならびに例えば、Tutt et al. J. Immunol. 147: 60 (1991)に記載されているように三重特異性抗体を調製することにより、多重特異性抗体を作製することもできる。

【0261】

「オクトパス抗体」をはじめとする、3つまたはそれより多くの機能的抗原結合性部位を有する操作された抗体も、本明細書に含まれる (例えば、米国特許出願公開第2006/0025576A1号を参照されたい)。

【0262】

本明細書における抗体または断片には、F O L R 1 にはもちろん別の異なる抗原にも結合する抗原結合性部位を含む「二重作用性 F A b」または「D A F」も含まれる。

v i i i . 抗体バリエーション

【0263】

実施形態では、本明細書で提供される抗体のアミノ酸配列バリエーションが企図される。例えば、抗体の結合親和性および/または他の生物学的性質を改善することが望ましいことがある。抗体のアミノ酸配列バリエーションは、抗体をコードするヌクレオチド配列に適切な改変を導入することにより、またはペプチド合成により、調製することができる。そのような改変は、例えば、抗体のアミノ酸配列内の残基からの欠失、および/または残基への挿入、および/または残基の置換を含む。最終構築物が、所望の特性、例えば抗原結合、を有することを条件に、最終構築物に達するために欠失と挿入と置換をどのように組み合わせてもよい。

a) 置換、挿入および欠失バリエーション

【0264】

実施形態では、本明細書で提供される抗 F O L R 1 抗体は、1つまたは複数のアミノ酸

置換を有する。置換変異誘発のための目的の部位は、HVRおよびFRを含む。保存的置換は、表1の「好ましい置換」という項目の下に示される。より大きな変化は、表1の「例示的置換」という項目の下に提供され、アミノ酸側鎖クラスに関して下でさらに説明される通りである。アミノ酸置換を目的の抗体に導入し、所望の活性、例えば、抗原結合の保持／改善、免疫原性の低下、またはADCCもしくはCDCの改善について生成物をスクリーニングすることができる。

【表1】

表1. 例示的なアミノ酸置換。

元の残基	例示的な置換	好ましい置換
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp; Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; ノルロイシン	Leu
Leu (L)	ノルロイシン; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; ノルロイシン	Leu

アミノ酸を、共通する側鎖の性質に従って分類することができる：

- (1) 疎水性：ノルロイシン、Met、Ala、Val、Leu、Ile；
- (2) 中性親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；
- (3) 酸性：Asp、Glu；
- (4) 塩基性：His、Lys、Arg；
- (5) 鎖の配向に影響を与える残基：Gly、Pro；
- (6) 芳香族：Trp、Tyr、Phe。

非保存的置換は、これらのクラスのうちの1つのクラスのメンバーを別のクラスと交換することを必然的に伴うことになる。

【0265】

置換バリエーションの1つのタイプは、親抗体（例えば、ヒト化またはヒト抗体）の1つまたは複数の超可変領域残基の置換を含む。一般に、さらなる研究に選択される、結果として得られるバリエーションは、親抗体と比べて生物学的性質の改変（例えば、改善）（例えば、親和性の増大、免疫原性の低下）を有するであろう、および／または親抗体のある特定の生物学的性質を実質的に保持しているであろう。例示的な置換バリエーションは、親和性成

熟抗体であり、この抗体は、例えば、本明細書に記載されるものなどのファージディスプレイに基づく親和性成熟技術を使用して、適便に生成することができる。手短に述べると、1つまたは複数のHVR残基を変異させ、バリエーション抗体をファージ上に提示させ、特定の生物活性（例えば、結合親和性）についてスクリーニングする。

【0266】

例えば抗体親和性を改善させるために、HVRに変更（例えば、置換）を加えることができる。HVR「ホットスポット」、すなわち、体細胞成熟プロセス中に高頻度で変異を起こすコドンによりコードされている残基（例えば、Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008)を参照されたい）、および／またはSDR（a-CDR）に、そのような変更を加えることができ、結果として得られるバリエーションVHまたはVLを結合親和性について試験することができる。二次ライブラリーからの構築および再選択による親和性成熟は、例えば、Hoogenboom et al. in *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001).)に記載されている。親和性成熟の実施形態では、様々な方法（例えば、エラーブローンPCR、鎖シャフリング、またはオリゴヌクレオチド特異的変異誘発）のいずれかにより、成熟のために選択されたバリエーション遺伝子に多様性が導入される。次いで、二次ライブラリーが作出される。次いで、所望の親和性を有する任意の抗体バリエーションを同定するためにライブラリーがスクリーニングされる。多様性を導入する別の方法は、いくつかのHVR残基（例えば、1度に4～6残基）が無作為に割り当てられるHVR特異的アプローチを含む。抗原結合に関与するHVR残基を、例えばアラニンスキャニング変異誘発またはモデリングを使用して、特異的に同定することができる。特に、CDR-H3およびCDR-L3が、多くの場合、標的とされる。

【0267】

実施形態では、置換、挿入または欠失を、そのような変更が抗原に結合する抗体の能力を実質的に低下させないことを条件に、1つまたは複数のHVR内で行うことができる。例えば、結合親和性を実質的に低下させない保存的変更（例えば、本明細書で提供されるような保存的置換）をHVRにおいて行うことができる。そのような変更が、HVR「ホットスポット」またはSDRの外部に存在することもある。上で提供されたバリエーションVHおよびVL配列の実施形態では、各HVRは、変更されないか、または最大でも1、2もしくは3つのアミノ酸置換のいずれかしか含有しない。

【0268】

変異誘発の標的となり得る抗体の残基または領域の同定に有用な方法は、Cunningham and Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085により記載されているように、「アラニンスキャニング変異誘発」と呼ばれる。この方法では、残基または標的残基群（例えば、arg、asp、his、lysおよびgluなどの荷電残基）を同定し、中性または負荷電アミノ酸（例えば、アラニンまたはポリアラニン）により置換して、抗体と抗原の相互作用が影響を受けるかどうかを判定する。最初の置換に対して機能的感受性を明確に示すアミノ酸位置に、さらなる置換を導入することができる。あるいは、または加えて、抗原-抗体複合体の結晶構造を使用して抗体と抗原間の接点を同定する。そのような接触残基および隣接残基を置換の候補として標的化または排除することができる。バリエーションをスクリーニングして、それらが所望の性質を有するかどうかを判定することができる。

【0269】

アミノ酸配列挿入は、1残基から100またはそれより多くの残基を含有するポリペプチドまで長さに幅があるアミノ末端および／またはカルボキシル末端融合、ならびに単一または複数のアミノ酸残基の配列内挿入を含む。末端挿入の例としては、N末端メチオニル残基を有する抗体が挙げられる。抗体分子の他の挿入バリエーションは、抗体の血清半減期を増加させる酵素（例えば、ADEPT用）またはポリペプチドへの抗体のNまたはC末端側の融合を含む。

b) グリコシル化バリエーション

【0270】

実施形態では、本明細書で提供される抗FOLR1抗体は、抗体がグリコシル化される程度を増加または減少させるように変更される。グリコシル化部位の抗体への付加またはグリコシル化部位の欠失は、1つまたは複数のグリコシル化部位が作出または除去されるようにアミノ酸配列を変更することにより、適便に果すことができる。

【0271】

抗体がFc領域を含む場合、それに結合されている炭水化物を変更することができる。哺乳動物細胞により産生されるネイティブ抗体は、N連結によりFc領域のCH2ドメインのAsn297に一般に結合されている分岐した二分岐オリゴ糖を通常は含む。例えば、Wright et al. TIBTECH 15:26-32 (1997)を参照されたい。オリゴ糖は、様々な炭水化物、例えば、マンノース、N-アセチルグルコサミン (GlcNAc)、ガラクトース、およびシアル酸、ならびに二分岐オリゴ糖構造の「幹」の中のGlcNAcに結合しているフコースを含み得る。実施形態では、抗体中のオリゴ糖に改変を加えて、ある特定の改善された性質を有する抗体バリエーションを作出することができる。

【0272】

一実施形態では、Fc領域に（直接または間接的に）結合されたフコースを欠いている炭水化物構造を有する抗体バリエーションが提供される。例えば、そのような抗体中のフコースの量は、1%~80%、1%~65%、5%~65%、または20%~40%であり得る。フコースの量は、例えばWO2008/077546に記載されているように、MALDI-TOF質量分析により測定してAsn297に結合されている全ての糖構造（例えば、複合体、ハイブリッドおよび高マンノース構造）の合計に対する糖鎖内のAsn297におけるフコースの平均量を算出することにより決定される。Asn297は、Fc領域内の約297位（Fc領域残基のEu番号付け）に位置するアスパラギン残基を指すが、Asn297は、抗体内の小さい配列変化に起因して297位の約±3アミノ酸上流または下流に、すなわち、294~300位の間に位置することもある。そのようなフコシル化バリエーションは、ADCC機能の改善を有し得る。例えば、米国特許出願公開第2003/0157108号（Presta, L.）；米国特許出願公開第2004/0093621号（協和発酵工業株式会社（Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.））を参照されたい。「脱フコシル化」または「フコース欠損」抗体バリエーションに関する刊行物の例としては、米国特許出願公開第2003/0157108号；WO2000/61739；WO2001/29246；米国特許出願公開第2003/0115614号；米国特許出願公開第2002/0164328号；米国特許出願公開第2004/0093621号；米国特許出願公開第2004/0132140号；米国特許出願公開第2004/0110704号；米国特許出願公開第2004/0110282号；米国特許出願公開第2004/0109865号；WO2003/085119；WO2003/084570；WO2005/035586；WO2005/035778；WO2005/053742；WO2002/031140；Okazaki et al. J. Mol. Biol. 336:1239-1249 (2004)；Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004)が挙げられる。脱フコシル化抗体を産生することができる細胞系の例としては

、タンパク質フコシル化が欠損しているLec13 CHO細胞（Ripka et al. Arch. Biochem. Biophys. 249:533-545 (1986)；米国特許出願公開第2003/0157108A1号、Presta, L.；およびWO2004/056312A1、Adamsら、特に実施例11）、およびノックアウト細胞系、例えば、アルファ-1,6-フコシルトランスフェラーゼ遺伝子、FUT8、ノックアウトCHO細胞（例えば、Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004)；Kanda, Y. et al., Biotechnol. Bioeng., 94(4):680-688 (2006)；およびWO2003/085107を参照されたい）が挙げられる。

【0273】

例えば、抗体のFc領域に結合されている二分岐オリゴ糖がGlcNAcにより二分さ

れている、二分されたオリゴ糖を有する抗体バリエーションが、さらに提供される。そのような抗体バリエーションは、フコシル化の低減および／またはADCC機能の改善を有し得る。そのような抗体バリエーションの例は、例えば、WO2003/011878 (Jean-Mairetら)、米国特許第6,602,684号 (Umanaら)、および米国特許出願公開第2005/0123546号 (Umanaら)に記載されている。Fc領域に結合しているオリゴ糖内に少なくとも1つのガラクトース残基を有する抗体バリエーションも提供される。そのような抗体バリエーションは、CDC機能の改善を有し得る。そのような抗体バリエーションは、例えば、WO1997/30087 (Patelら) ; WO1998/58964 (Raju, S.) ; およびWO1999/22764 (Raju, S.)に記載されている。

10

c) Fc領域バリエーション

[0274]

実施形態では、1つまたは複数のアミノ酸改変を、本明細書で提供される抗FOLR1抗体のFc領域に導入することによって、Fc領域バリエーションを生成することができる。Fc領域バリエーションは、1つまたは複数のアミノ酸位置にアミノ酸改変 (例えば、置換) を含むヒトFc領域配列 (例えば、ヒトIgG1、IgG2、IgG3またはIgG4 Fc領域) を含み得る。

[0275]

実施形態では、全てではないが一部のエフェクター機能を有する抗体バリエーションであって、そのエフェクター機能のため、抗体の*in vivo*での半減期が重要であるがある特定のエフェクター機能 (例えば、補体およびADCC) が不必要または有害である用途の望ましい候補になる、抗体バリエーションが企図される。*in vitro*および／または*in vivo*細胞傷害性アッセイを行って、CDCおよび／またはADCC活性の低下／欠乏を確認することができる。例えば、Fc受容体 (FcR) 結合アッセイを行って、抗体が、FcγR結合を欠いている (したがって、ADCC活性を欠いている可能性が高い) がFcRn結合能力を保持することを保証することができる。ADCCを媒介する主要な細胞であるNK細胞は、FcγRIIIしか発現しないが、単球は、FcγRI、FcγRIIおよびFcγRIIIを発現する。造血細胞上でのFcR発現は、Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9:457-492 (1991)の464頁の表3に要約されている。目的の分子のADCC活性を評価するための*in vitro*アッセイの非限定的な例は、米国特許第5,500,362号 (例えば、Hellstrom, I. et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 83:7059-7063 (1986)およびHellstrom, I et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 82:1499-1502 (1985)を参照されたい) ; 同第5,821,337号 (Bruggemann, M. et al., J. Exp. Med. 166:1351-1361 (1987)を参照されたい)に記載されている。あるいは、非放射性アッセイ法を利用することができる (例えば、フローサイトメトリーのためのACTI (商標) 非放射性細胞傷害性アッセイ (Cell Technology, Inc., Mountsin View, CA) ; およびCytotox 96 (登録商標) 非放射性細胞傷害性アッセイ (Promega, Madison, WI)を参照されたい)。そのようなアッセイに有用なエフェクター細胞は、末梢血単核細胞 (PBMC) およびナチュラルキラー (NK) 細胞を含む。あるいは、または加えて、目的の分子のADCC活性を、*in vivo*で、例えば、Clynes et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 95:652-656 (1998)で開示されているものなどの動物モデルにおいて、評価することができる。C1q結合アッセイを行って、抗体が、C1qに結合することができないこと、したがって、CDC活性を欠いていることを確認することもできる。例えば、WO2006/029879およびWO2005/100402におけるC1qおよびC3c結合ELISAを参照されたい。補体活性化を評価するために、CDCアッセイを行うことができる (例えば、Gazzano-Santoro et al., J. Immunol. Methods 202:163 (1996) ; Cragg, M.S. et al., Blood 101:1045-1052 (2003) ; およびCragg, M.S. and M.J. Glennie, Blood 103:2738-2743 (2004)を参照された

20

30

40

50

い)。当技術分野において公知の方法（例えば、Petkova, S.B. et al., *Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006)を参照されたい)を使用して、FcRn結合およびin vivoクリアランス／半減期決定を行うこともできる。

【0276】

エフェクター機能の低下を有する抗体は、Fc領域残基238、265、269、270、297、327および329のうちの1つまたは複数の置換を有するものを含む（米国特許第6,737,056号）。そのようなFc変異体には、残基265および297のアラニンへの置換を有するいわゆる「DANA」Fc変異体（米国特許第7,332,581号）をはじめとする、アミノ酸265、269、270、297および327位のうちの2つまたはそれより多くの位置に置換を有するFc変異体が含まれる。

10

【0277】

FcRへの結合の改善または減少を有する、ある特定の抗体バリエーションが、記載されている。（例えば、米国特許第6,737,056号；WO2004/056312、およびShields et al., *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001)を参照されたい。）

【0278】

半減期の増加、および胎児への母性IgGの伝達に關与する新生児型Fc受容体（FcRn）への結合の改善（Guyer et al., *J. Immunol.* 117:587 (1976)、およびKim et al., *J. Immunol.* 24:249 (1994))を有する抗体が、米国特許出願公開第2005/0014934A1号（Hintonら）に記載されている。それらの抗体は、FcRnへのFc領域の結合を改善する1つまたは複数の置換をその中に有するFc領域を含む。そのようなFcバリエーションには、Fc領域残基：238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424または434のうちの1つまたは複数における置換、例えば、Fc領域残基434の置換（米国特許第7,371,826号）を有するものが含まれる。

20

【0279】

Fc領域バリエーションの他の例に關する、Duncan & Winter, *Nature* 322:738-40 (1988)；米国特許第5,648,260号；米国特許第5,624,821号；およびWO94/29351も参照されたい。

ix. 抗体誘導体

30

【0280】

実施形態では、本明細書で提供される抗FOLR1抗体を、当技術分野において公知であり、容易に入手可能である、さらなる非タンパク質性部分を含むようにさらに改変することができる。抗体の誘導体化に好適な部分は、水溶性ポリマーを含むが、これに限定されない。水溶性ポリマーの非限定的な例としては、ポリエチレングリコール（PEG）、エチレングリコール／プロピレングリコールのコポリマー、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリ-1,3-ジオキサソラン、ポリ-1,3,6-トリオキサン、エチレン／無水マレイン酸コポリマー、ポリアミノ酸（ホモポリマーまたはランダムコポリマーのどちらか）、およびデキストランまたはポリ（n-ビニルピロリドン）ポリエチレングリコール、プロピレングリコールホモポリマー、ポリプロピレンオキシド（polypropylene oxide）／エチレンオキシドコポリマー、ポリオキシエチル化ポリオール（例えば、グリセロール）、ポリビニルアルコール、ならびにこれらの混合物が挙げられるが、それらに限定されない。ポリエチレングリコールプロピオンアルデヒドは、水中でのその安定性のため、製造の際に有利であり得る。ポリマーは、いずれの分子量のものであってもよく、分岐していてもまたは非分岐であってもよい。抗体に結合されているポリマーの数は、様々であり得、1つより多くのポリマーが結合されている場合、それらは、同じ分子であってもまたは異なる分子であってもよい。一般に、誘導体化に使用されるポリマーの数および／またはタイプは、改善すべき抗体の特定の性質または機能、定義された条件下で抗体誘導体が治療に使用されることになるかどうかなどを含むがこれらに限定されない考慮事項に基づいて、決定され得る

40

50

。

x. 組換え法および組成物

【0281】

抗体は、例えば、米国特許第4,816,567号に記載されているような、組換え法および組成物を使用して産生することができる。当業者は、抗体発現に好適な宿主細胞を熟知しているであろう。例示的な宿主細胞としては、真核細胞、例えば、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞またはリンパ系細胞（例えば、Y0、NS0、Sp20細胞）が挙げられる。

【0282】

抗FOLR1抗体の組換え産生のために、抗体、例えば上記の抗体、をコードする核酸が単離され、宿主細胞におけるさらなるクローニングおよび／または発現のために1つまたは複数のベクターに挿入される。そのような核酸を、従来の手順を使用して（例えば、抗体の重鎖および軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合することができるオリゴヌクレオチドプローブを使用することによって）容易に単離およびシーケンシングすることができる。

【0283】

抗体コードベクターのクローニングまたは発現に好適な宿主細胞には、本明細書に記載される原核または真核細胞が含まれる。例えば、抗体は、特に、グリコシル化およびFcエフェクター機能が必要とされない場合、細菌において産生され得る。細菌における抗体断片およびポリペプチドの発現については、例えば、米国特許第5,648,237号、同第5,789,199号、および同第5,840,523号を参照されたい。（E. coliにおける抗体断片の発現を記載している、Charlton, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), pp. 245-254も参照されたい。）発現後、抗体を可溶性画分中の細菌細胞ペーストから単離することができ、さらに精製することができる。

【0284】

原核細胞に加えて、糸状真菌または酵母などの真核微生物は、抗体コードベクターのための好適なクローニングまたは発現宿主であり、これらには、グリコシル化経路が「ヒト化」されており、その結果として部分的にまたは完全にヒトグリコシル化パターンを有する抗体を産生することになる、真菌および酵母株が含まれる。Gerngross, Nat. Biotech. 22:1409-1414 (2004)、およびLi et al., Nat. Biotech. 24:210-215 (2006)を参照されたい。

【0285】

グリコシル化抗体の発現に好適な宿主細胞はまた、多細胞生物（無脊椎動物および脊椎動物）に由来する。無脊椎動物細胞の例としては、植物および昆虫細胞が挙げられる。昆虫細胞と、特に、Spodoptera frugiperda細胞のトランスフェクションのために、併用され得る、非常に多数のバキュロウイルス株が同定されている。

【0286】

植物細胞培養物も宿主として利用することができる。例えば、米国特許第5,959,177号、同第6,040,498号、同第6,420,548号、同第7,125,978号、および同第6,417,429号（トランスジェニック植物において抗体を産生するためのPLANTIBODIES（商標）技術を記載している）を参照されたい。

【0287】

脊椎動物細胞も宿主として使用することができる。例えば、浮遊状態での成長に適応している哺乳動物細胞系は、有用であり得る。有用な哺乳動物宿主細胞系の他の例は、SV40により形質転換されたサル腎CV1系（COS-7）；ヒト胎児腎臓系（例えばGraham et al., J. Gen Virol. 36:59 (1977)に、記載されているような293または293細胞）；ベビーハムスター腎臓細胞（BHK）；マウスセルトリ細胞（例えばMather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980)に、記載されているようなTM4細胞）；サル腎臓細胞（CV1）；アフリカミドリザル腎臓細胞（VERO-76）；ヒ

10

20

30

40

50

ト子宮頸癌細胞 (H E L A) ; イヌ腎臓細胞 (M D C K) ; バッファローラット肝臓細胞 (B R L 3 A) ; ヒト肺細胞 (W 1 3 8) ; ヒト肝臓細胞 (H e p G 2) ; マウス乳腺腫瘍 (M M T 0 6 0 5 6 2) ; 例えば、Mather et al., Annals N.Y. Acad. Sci. 383:44-68 (1982)に記載されているような、T R I細胞 ; M R C 5細胞 ; およびF S 4細胞である。他の有用な哺乳動物宿主細胞系には、D H F R - C H O細胞 (U r l a u b et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980))を含む、チャイニーズハムスター卵巣 (C H O)細胞 ; ならびに骨髓腫細胞系、例えば、Y 0、N S 0およびS p 2 / 0が含まれる。抗体産生に好適なある特定の哺乳動物宿主細胞系の概説については、例えば、Yazaki and Wu, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268 (2003) ; Dhara, V.G. et al., BioDrugs 32: 571-584 (2018) ; Kune rt, R. and Reinhart, D. Applied microbiology and biotechnology, 100(8): 3451-3461 (2016)を参照されたい。

10

x i . アッセイ 【0288】

本明細書に記載される抗F O L R 1抗体を、それらの物理的／化学的性質および／または生物活性について、当技術分野において公知の様々なアッセイにより同定すること、スクリーニングすること、または特徴付けることができる。

【0289】

実施形態では、抗体は、その抗原結合活性について、例えば、E L I S A、B I A C o r e (登録商標)、F A C Sまたはウェスタンブロットなどの公知の方法により、試験される。

20

【0290】

別の実施形態では、競合アッセイを使用して、本明細書に記載される抗体のいずれかとF O L R 1への結合について競合する抗体を同定することができる。実施形態では、そのような競合抗体は、本明細書に記載される抗体により結合される同じエピトープ (例えば、線状または立体構造エピトープ) に結合する。抗体が結合するエピトープをマッピングするための詳細な例示的な方法は、Methods in Molecular Biology vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ)におけるMorris (1996) "Epitope Mapping Protocols"で提供されている。

30

【0291】

例示的な競合アッセイでは、固定化F O L R 1が、F O L R 1に結合する第1の標識抗体と、F O L R 1への結合について第1の抗体と競合するその能力について試験されることになる第2の非標識抗体とを含む溶液中でインキュベートされる。第2の抗体は、ハイブリドーマ上清中に存在することもある。対照として、第1の標識抗体を含むが第2の非標識抗体を含まない溶液中で固定化F O L R 1がインキュベートされる。F O L R 1への第1の抗体の結合を許容する条件下でのインキュベーション後、過剰な未結合抗体が除去され、固定化F O L R 1と会合している標識の量が測定される。固定化F O L R 1と会合している標識の量が、対照試料と比べて被験試料において実質的に低減された場合には、それは、第2の抗体が第1の抗体とF O L R 1への結合について競合していることを示す。実施形態では、固定化F O L R 1は、細胞の表面に存在するか、またはその表面にF O L R 1を発現する細胞から得られた膜調製物中に存在する。Harlow and Lane (1988) Antibodies: A Laboratory Manual ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY)を参照されたい。

40

抗体-薬物コンジュゲートを調製する方法

【0292】

式 (I) のA D Cは、(1) 共有結合によってA b - B、A b - B' またはまたはA b - B'' を形成するための抗体の求核基とリンカー試薬 (B、B' またはB'') との反応、続いて、薬物部分Dまたは薬物-リンカー分子D - L²との反応 ; および (2) 共有結合によってD - L²、D - L² - B、D - L² - B' またはD - L² - B'' を形成するための、

50

薬物部分 D の求核基と二価リンカー試薬 (L^2 および / または B、B' または B'',) の求核基との反応、続いて、抗体もしくは還元された抗体の求核基との反応を含む、当業者に公知の有機化学反応、条件および試薬を利用していくつかの経路により調製することができる。いくつかのそのような方法が、Agarwal et al., (2015), Bioconjugate Chem., 26: 176-192により記載されている。

【0293】

抗体上の求核基としては、(i) N末端アミン基、(ii) 側鎖アミン基、例えばリシン、(iii) 側鎖チオール基、例えばシステイン、および(iv) 抗体がグリコシル化されている場合には糖ヒドロキシルまたはアミノ基が挙げられるが、これらに限定されない。アミン、チオールおよびヒドロキシル基は、求核性であり、リンカー部分およびリン

10

【0294】

さらに別の実施形態では、抗体は、抗体-受容体コンジュゲートを患者に投与し、続いて、除去剤 (clearing agent) を使用して血液循環から未結合コンジュゲートを除去し、次いで、細胞傷害剤 (例えば、薬物または放射性核種) にコンジュゲートされている「リガンド」 (例えば、アビジン) を投与する、腫瘍の事前標的化における利用のために、「受容体」 (例えば、ストレプトアビジン) にコンジュゲートされ得る。

20

【0295】

ある特定の抗体は、還元性鎖間ジスルフィド、すなわち、システイン架橋を有する。抗体を、リンカー試薬とのコンジュゲーションのために、抗体を完全にまたは部分的に還元するための還元剤、例えば、DTT (ジチオトレイトール) またはトリカルボニルエチルホスフィン (TCEP) での処理により、反応性にすることができる。結果として、各シ

30

【0296】

実施形態では、抗体を、部分的または完全還元条件下で、還元剤、例えば、ジチオトレイトール (DTT) またはトリカルボニルエチルホスフィン (TCEP) で還元して、反応性システインチオール基を生成することができる。次いで、鎖間システイン残基を、例えばマレイミドを使用して、アルキル化することができる。あるいは、鎖間システイン残基を、例えば、ビススルホンリンカーまたはプロパルギルジプロモマレイミドを使用する、架橋アルキル化、続いて、Cu-クリックライゲーションに付することができる。実施形態では、抗体を、リシンアミノ酸によってコンジュゲートすることができる。そのようなコンジュゲーションは、1段階コンジュゲーションであることもあり、または2段階コンジュゲーションであることもある。実施形態では、1段階コンジュゲーションは、リシン残基のε-アミノ基とアミン反応性基を含有する薬物-リンカー分子 ($D-L^2$ 、 $D-L^2-B$ 、 $D-L^2-B'$ または $D-L^2-B''$) とのアミド結合によるコンジュゲーション

40

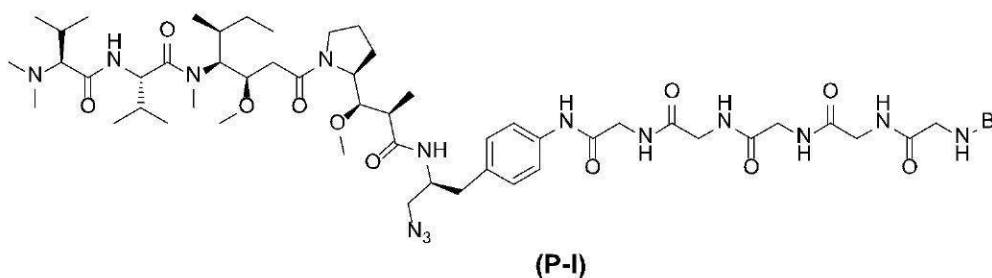
50

を必然的に伴う。実施形態では、アミン反応性基は、活性化エステルである。実施形態では、抗体を２段階コンジュゲーションによってコンジュゲートすることができる。２段階コンジュゲーションは、アミン反応性官能基とチオール反応性官能基の両方を含有する二官能性試薬をリシンε-アミノ基と反応させる第１段階を必然的に伴う。第２段階で、薬物-リンカー分子（ $D-L^2$ 、 $D-L^2-B$ 、 $D-L^2-B'$ または $D-L^2-B''$ ）を、二官能性試薬のチオール反応性基とコンジュゲートさせる。いくつかの例が、Jain et al., (2015), Pharm. Res., 32:3526-3540により提供されている。実施形態では、第１段階は、アジドでの抗体の官能化、続いて、アルキン改変リンカーまたは薬物-リンカー分子（ $D-L^2$ 、 $D-L^2-B$ 、 $D-L^2-B'$ または $D-L^2-B''$ ）とのクリックケミストリー反応を含み得る。実施形態では、第１段階は、アルキンでの抗体の官能化、続いて、アジド改変リンカーまたは薬物-リンカー分子（ $D-L^2$ 、 $D-L^2-B$ 、 $D-L^2-B'$ または $D-L^2-B''$ ）とのクリックケミストリー反応を含み得る。実施形態では、第１段階は、アルデヒドでの抗体の官能化、続いて、アルコキシアミンまたはヒドラジン改変リンカーまたは薬物-リンカー分子（ $D-L^2$ 、 $D-L^2-B$ 、 $D-L^2-B'$ または $D-L^2-B''$ ）とのクリックケミストリー反応を含み得る。実施形態では、第１段階は、テトラジンでの抗体の官能化、続いて、trans-シクロオクテンまたはシクロプロペン改変リンカーまたは薬物-リンカー分子（ $D-L^2$ 、 $D-L^2-B$ 、 $D-L^2-B'$ または $D-L^2-B''$ ）とのクリックケミストリー反応を含み得る。実施形態では、第１段階は、trans-シクロオクテンまたはシクロプロペンでの抗体の官能化、続いて、テトラジン改変リンカーまたは薬物-リンカー分子（ $D-L^2$ 、 $D-L^2-B$ 、 $D-L^2-B'$ または $D-L^2-B''$ ）とのクリックケミストリー反応を含み得る。いくつかの例が、Pickens et al., (2018), Bioconjug. Chem., 29:686-701; Li et al., (2018), MAbs, 10:712-719; および Chio et al., (2020), Methods Mol. Biol., 2078:83-97により記載されている。

【0297】

実施形態では、式（I）のADCは、抗FOLR1抗体（Ab）を、式（P-I）の分子：

【化78】

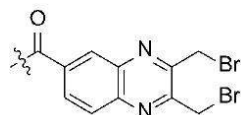


または薬学的に許容されるその塩と反応させることにより調製することができ、式中、Bは、抗FOLR1抗体と結合を形成することができる反応性部分である。

【0298】

実施形態では、Bは、抗FOLR1抗体の２つのスルフヒドリル基と結合を形成することができる反応性部分である。実施形態では、Bは、

【化79】



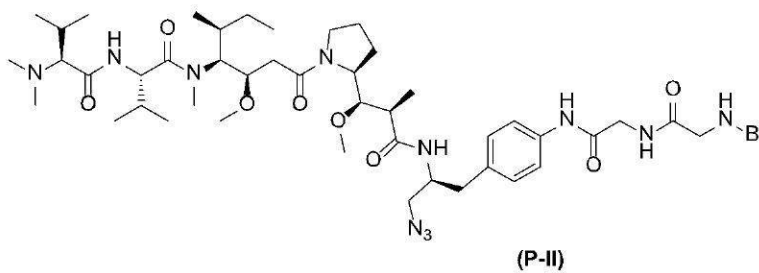
である。

【0299】

実施形態では、式（I）のADCは、抗FOLR1抗体（Ab）を、式（P-II）の

分子：

【化 8 0】



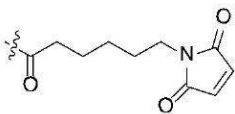
10

または薬学的に許容されるその塩と反応させることにより調製することができ、式中、 B' は、抗 FOLR1 抗体と結合を形成することができる反応性部分である。

【0300】

実施形態では、 B' は、抗 FOLR1 抗体のスルフヒドリル基と結合を形成することができる反応性部分である。実施形態では、 B' は、

【化 8 1】



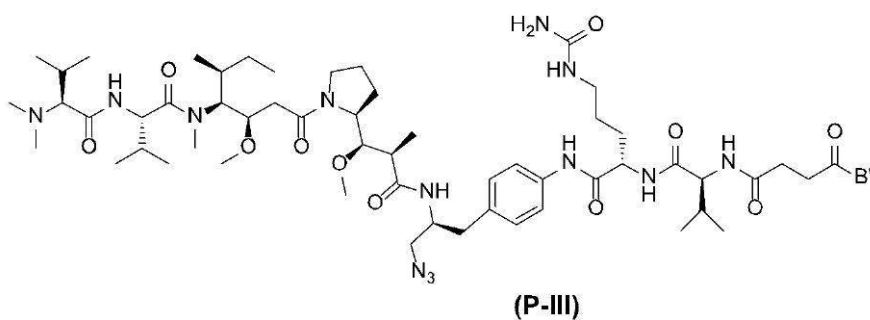
20

である。

【0301】

実施形態では、式 (I) の ADC は、抗 FOLR1 抗体 (Ab) を、式 (P-III) の分子：

【化 8 2】



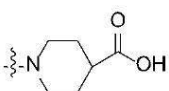
30

または薬学的に許容されるその塩と反応させることにより調製することができ、式中、 B'' は、抗 FOLR1 抗体と結合を形成することができる反応性部分である（反応は、米国特許第 10,590,165 号の実施例 3 に記載されている）。

【0302】

実施形態では、 B'' は、抗 FOLR1 抗体のアミン基と結合を形成することができる反応性部分である。実施形態では、 B'' は、

【化 8 3】



40

である。

【0303】

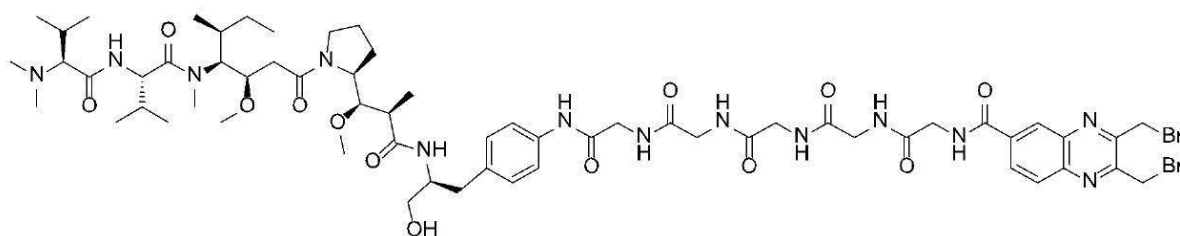
実施形態では、P-I、P-II、または P-III は、

50

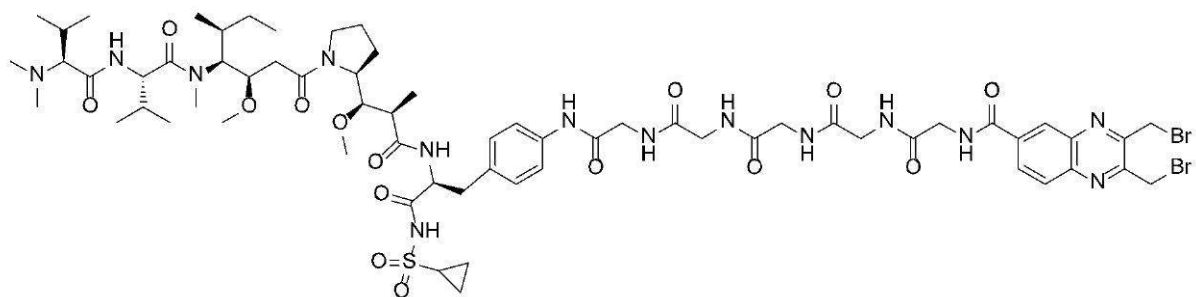
I-5

The chemical structure of compound I-5 is shown. It features a 6,7-dibromoquinoline-3-carbonyl moiety at one end, which is linked through a series of amide bonds to a central chain. This chain includes a benzene ring substituted with an azidoethyl group ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$) and a side chain containing a morpholine ring, a chiral center with a methoxy group, and another chiral center with a methyl group. The molecule also includes a dimethylamino group and a proline derivative.

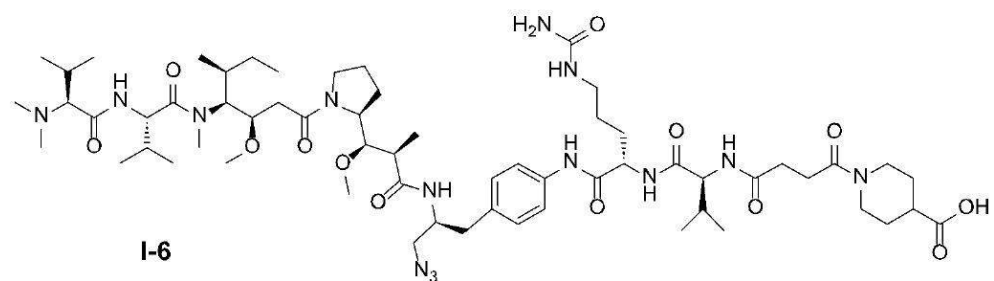
【化 8 5】



【化 8 6】

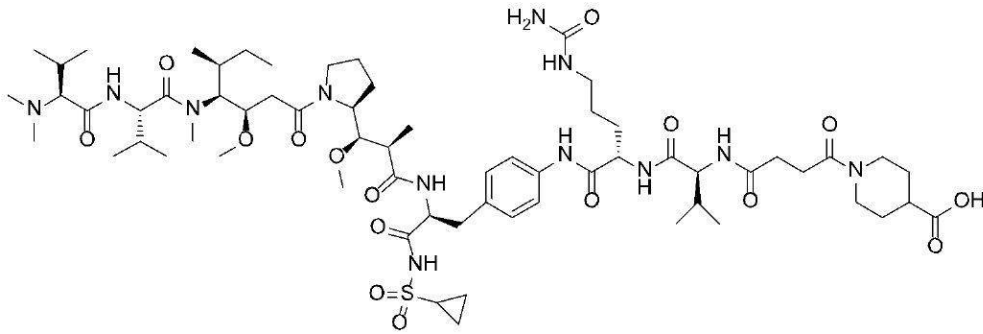


【化 8 7】



【 0 3 0 7 】

【化 8 8】

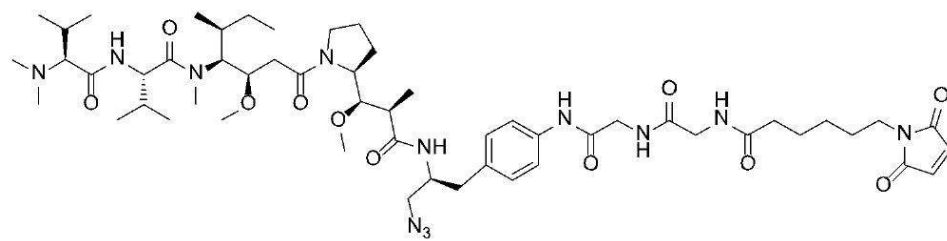


10

および

【0308】

【化 8 9】



20

【0309】

から選択される化合物、

【0310】

または薬学的に許容されるその塩である。

医薬組成物

【0311】

態様では、実施形態を含めて本明細書に記載のADCを含む医薬組成物と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物が、本明細書で提供される。実施形態では、本明細書に記載のADCは、治療有効量で含まれる。

30

【0312】

実施形態では、医薬組成物は、本明細書に記載されるように錠剤、粉末、カプセル、丸剤、カシェーまたはトローチ剤として製剤化される。医薬組成物を経口投与用の錠剤、カプセル、丸剤、カシェーまたはトローチ剤として製剤化することができる。医薬組成物を、例えば静脈内投与のような手法による投与のために溶液への溶解用に製剤化することができる。医薬組成物を本明細書に記載されるように経口投与、坐薬投与、局所投与、静脈内投与、腹腔内投与、筋肉内投与、病巣内投与、髄腔内投与、鼻腔内投与、皮下投与、移植、経皮投与、または経粘膜投与用に製剤化することができる。

40

【0313】

ADCおよびその医薬組成物は、非経口投与、すなわち、皮下に（s.c.）、髄腔内に、腹腔内に、筋肉内に（i.m.）または静脈内に（i.v.）、特に有用である。実施形態では、ADCおよびその医薬組成物は、静脈内投与または皮下投与される。

【0314】

組成物は、生理条件に近づけるために必要に応じて薬学的に許容される補助物質、例えば、pH調整剤および緩衝剤などを含有し得る。そのような医薬製剤中の本発明の抗原結合性タンパク質の濃度は、大幅に、すなわち、約0.5重量%未満、通常は約1重量%または少なくとも約1重量%から、約15または20重量%もの高さまで、様々であり得、選択される特定の投与方法に従って主として流体体積、粘度などに基づいて選択されるこ

50

とになる。

【0315】

非経口投与可能な組成物を調製するための実際の方法は、周知であり、または当業者には明らかであると思われる、より詳細に、例えば、Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed., Mack Publishing Company, Easton, Paに、記載されている。本発明の静脈内投与可能な抗原結合性タンパク質製剤の調製については、Lasmar U and Parkins D "The formulation of Biopharmaceutical products", Pharma. Sci. Tech. today, page 129-137, Vol. 3 (3 Apr. 2000); Wang, W "Instability, stabilisation and formulation of liquid protein pharmaceuticals", Int. J. Pharm 185 (1999) 129-188; Stability of Protein Pharmaceuticals Part A and B ed Ahern T. J., Mannin g M. C., New York, N.Y.: Plenum Press (1992); Akers, M. J. "Ex cipient-Drug interactions in Parenteral Formulations", J. Pharm Sc i 91 (2002) 2283-2300; Imamura, K et al "Effects of types of s ugar on stabilization of Protein in the dried state", J Pharm Sci 92 (2003) 266-274; Izutsu, Kkojima, S. "Excipient crystallinity an d its protein-structure-stabilizing effect during freeze-drying", J. Pharm. Pharmacol, 54 (2002) 1033-1039; Johnson, R, "Mannitol-su crose mixtures-versatile formulations for protein peroxidise19g19n ", J. Pharm. Sci, 91 (2002) 914-922; および Ha, E Wang W, Wang Y. j. "Peroxide formation in polysorbate 80 and protein stability ", J. Pharm Sci, 91, 2252-2264, (2002)を参照されたく、これらの参考文献の全内容は、参照により本明細書に組み込まれ、読者にこれらの参考文献を特に紹介する。

10

20

30

40

【0316】

実施形態では、医薬組成物は、本明細書に記載される化合物の、光学異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー、アイソフォーム、多形、水和物、溶媒和物もしくは生成物、または薬学的に許容される塩を含み得る。医薬組成物に含まれる本明細書に記載される化合物（その薬学的に許容される塩を含む）は、上で説明されたように、担体部分に共有結合されていることがある。実施形態では、医薬組成物に含まれる本明細書に記載される化合物（その薬学的に許容される塩を含む）は、担体部分に共有結合で連結されていない。本明細書に記載される共有結合で連結されている化合物と共有結合で連結されていない化合物の組合せが、本明細書における医薬組成物中に存在することもある。

使用方法

【0317】

態様では、疾患の処置を必要とする対象における疾患を処置する方法であって、IgG抗体と、IgG抗体の、システイン残基のチオールにまたはリシン残基のアミンに結合している、コンジュゲーションリンカー部分（L¹）と、どちらかのL¹、または必要に応じて別のリンカーL²、に共有結合されている薬物部分とを含む、抗体薬物コンジュゲート（ADC）の有効量を投与するステップを含む方法が、本明細書で提供される。実施形態では、IgG抗体は、FOLR1に結合する。

【0318】

一態様では、本明細書で提供されるADCは、FOLR1発現細胞の増殖を阻害する方法であって、細胞をADCと接触させるステップ、例えば、細胞を、ADCに、細胞表面でのADCの抗FOLR1抗体の結合を許容する条件下で曝露するステップを含み、それによって細胞の増殖を阻害する方法において使用される。実施形態では、方法は、in vitroまたはin vivo法である。実施形態では、細胞は、B細胞である。実施形態では、細胞は、がん細胞である。実施形態では、細胞は、多発性骨髄腫細胞である。これらの実施形態のいずれかにおいて、細胞は、哺乳動物細胞、例えば、ヒト細胞であり得る。

50

【0319】

in vitroでの細胞増殖の阻害は、Promega (Madison, WI) から市販されているCellTiter-Glo (商標) 発光細胞生存率アッセイを使用してアッセイすることができる。そのアッセイは、代謝活性細胞の指標である、存在するATPの定量に基づいて、培養物中の生存細胞の数を決定する。Crouch et al. (1993) J. Immunol. Meth. 160:81-88、米国特許第6602677号を参照されたい。アッセイを、96または384ウェル形式で行うことができ、そのため、このアッセイは自動ハイスループットスクリーニング (HTS) に適用可能である。Cree et al. (1995) AntiCancer Drugs 6:398-404を参照されたい。アッセイ手順は、単一の試薬 (CellTiter-Glo (登録商標) 試薬) を培養細胞に直接添加するステップを含む。この結果として、細胞が溶解し、ルシフェラーゼ反応により発光シグナルの生成が生じることになる。発光シグナルは、存在するATPの量に比例し、この量は、培養物中に存在する生存細胞の数に正比例する。データをルミノメーターまたはCCDカメライメージングデバイスにより記録することができる。発光出力データは、相対発光量 (RLU) として表される。

10

【0320】

別の態様では、医薬として使用するためのADCが提供される。さらなる態様では、処置方法における使用のためのADCが提供される。別の態様では、疾患の処置を必要とする対象における疾患を処置する方法であって、本明細書に記載のADCの医薬組成物の有効量を投与するステップを含む方法が、本明細書で提供される。

20

【0321】

実施形態では、疾患は、がんである。実施形態では、がんは、FOLR1の過剰発現に関連している。実施形態では、FOLR1発現がんを有する個体を処置する方法における使用のためのADCが本明細書で提供され、この方法は、ADCの有効量を個体に投与するステップを含む。1つのそのような実施形態では、方法は、少なくとも1つのさらなる治療剤の有効量を個体に投与するステップをさらに含む。実施形態では、追加の治療剤は、VEGF阻害剤である。実施形態では、VEGF阻害剤は、抗VEGF抗体または小分子VEGF阻害剤である。実施形態では、VEGF阻害剤は、抗VEGF抗体である。実施形態では、VEGF阻害剤は、小分子VEGF阻害剤である。実施形態では、抗VEGF抗体は、ペバシズマブまたはラムシルマブである。実施形態では、抗VEGF抗体は、ペバシズマブである。実施形態では、抗VEGF抗体は、ラムシルマブである。実施形態では、小分子VEGF阻害剤は、スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ、パゾパニブまたはレゴラフェニブである。実施形態では、小分子VEGF阻害剤は、スニチニブである。実施形態では、小分子VEGF阻害剤は、ソラフェニブである。実施形態では、小分子VEGF阻害剤は、アキシチニブである。実施形態では、小分子VEGF阻害剤は、パゾパニブである。実施形態では、小分子VEGF阻害剤は、レゴラフェニブである。

30

【0322】

さらなる態様では、本開示は、医薬の製造または調製におけるADCの使用を提供する。実施形態では、医薬は、FOLR1発現がんの処置のためのものである。さらなる実施形態では、医薬は、FOLR1発現がんを処置するための方法における使用のためのものであり、この方法は、FOLR1発現がんを有する個体に医薬の有効量を投与するステップを含む。1つのそのような実施形態では、方法は、少なくとも1つのさらなる治療剤の有効量を個体に投与するステップをさらに含む。

40

【0323】

実施形態では、本開示は、実施形態を含めて本明細書に記載のADCの、追加の治療剤と組み合わせての、FOLR1発現がんの処置のための医薬の製造または調製における使用を提供する。実施形態では、本開示は、実施形態を含めて本明細書に記載のADCの、VEGF阻害剤と組み合わせての、FOLR1発現がんの処置のための医薬の製造または調製における使用を提供する。実施形態では、VEGF阻害剤は、抗VEGF抗体または小分子VEGF阻害剤である。実施形態では、VEGF阻害剤は、抗VEGF抗体である

50

。実施形態では、VEGF阻害剤は、小分子VEGF阻害剤である。実施形態では、抗VEGF抗体は、ベバシズマブまたはラムシルマブである。実施形態では、抗VEGF抗体は、ベバシズマブである。実施形態では、抗VEGF抗体は、ラムシルマブである。実施形態では、小分子VEGF阻害剤は、スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ、パゾパニブまたはレゴラフェニブである。実施形態では、小分子VEGF阻害剤は、スニチニブである。実施形態では、小分子VEGF阻害剤は、ソラフェニブである。実施形態では、小分子VEGF阻害剤は、アキシチニブである。実施形態では、小分子VEGF阻害剤は、パゾパニブである。実施形態では、小分子VEGF阻害剤は、レゴラフェニブである。実施形態では、本明細書に記載されるADCは、ADC-1、ADC-2、ADC-3、ADC-4、ADC-5、またはADC-6である。実施形態では、ADCは、ADC-1、ADC-2、ADC-3、ADC-4、ADC-5、またはADC-6である。実施形態では、ADCは、ADC-1である。実施形態では、ADCは、ADC-2である。実施形態では、ADCは、ADC-3である。実施形態では、ADCは、ADC-4である。実施形態では、ADCは、ADC-5である。実施形態では、ADCは、ADC-6である。

10

【0324】

実施形態では、本明細書で提供される方法は、哺乳動物におけるがんを処置するためのものである。実施形態では、本明細書で提供される方法は、ヒトにおけるがんを処置するためのものである。

【0325】

20

実施形態では、本明細書で提供されるイムノコンジュゲートまたは方法で処置することができるがんは、卵巣、子宮、乳房、子宮内膜、膵臓、腎、肺、結腸直腸および脳の腫瘍をはじめとする上皮由来の腫瘍を含む。実施形態では、本明細書で提供されるイムノコンジュゲートまたは方法で処置することができるがんは、漿液性および類子宮内膜上皮卵巣がん、子宮内膜腺癌、腺癌サブタイプの非小細胞肺癌（NSCLC）、扁平上皮肺癌、およびトリプルネガティブ乳がん（TNBC）を含む。実施形態では、本明細書で提供されるイムノコンジュゲートまたは方法で処置することができるがんは、造血器がんを含み、造血器がんには、くすぶり型MMをはじめとする多発性骨髄腫（MM）、意義不明（または未知または不明確）の単クローン性ガンマグロブリン血症（MGUS）、形質細胞腫（骨、髄外性）、リンパ形質細胞性リンパ腫（LPL）、ワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症、形質細胞白血病、および原発性アミロイドーシス（AL）が含まれるが、これらに限定されない。実施形態では、造血器がんは、多発性骨髄腫である。

30

【0326】

実施形態では、がんは、卵巣がんである。実施形態では、がんは、乳がんである。実施形態では、がんは、肺がんである。実施形態では、がんは、トリプルネガティブ乳がんである。

【0327】

実施形態では、本明細書で提供される抗体薬物コンジュゲート（ADC）の治療有効量は、1日あたり約0.5～約3,000mg、1日あたり約1～約2,000mg、1日あたり約1～約1,500mg、1日あたり約1～約1,000mg、1日あたり約10～約1,000mg、1日あたり約50～約1,000mg、1日あたり約50～約800mg、1日あたり約50～約700mg、または1日あたり約100～約500mgである。

40

【0328】

実施形態では、治療有効量は、1日あたり約1、約20、約50、約100、約150、約200、約250、約300、約350、約400、約450、約500、約550、約600、約650、約700、約750、約800、約850または約1,000mgである。

【0329】

実施形態では、治療有効量は、約0.1～約100mg/kg/日、約0.1～約50

50

mg/kg/日、約0.1～約40mg/kg/日、約0.5～約30mg/kg/日、約0.5～約25mg/kg/日、1～約25mg/kg/日、約1～約20mg/kg/日、約1～約15mg/kg/日、または約1～約10mg/kg/日である。

【0330】

処置すべき疾患、および対象の状態に依存して、式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩を、経口、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、CIV、嚢内注射もしくは注入、皮下注射、またはインプラント）、吸入、鼻、膣、直腸、舌下または局所的（例えば、経皮もしくは局所）投与経路により、投与することができる。式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩を、単独でまたは一緒に、各投与経路に適切な薬学的に許容される賦形剤、担体、佐剤およびビヒクルを用いて好適な投薬単位に製剤化することができる。

10

【0331】

式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩を、単回用量、例えば、単一ボラス注射、または経口錠剤もしくは丸剤として、送達することができ、あるいは例えば、経時的な持続注入または経時的な分割ボラス用量など、経時的に送達することができる。化合物を、必要ならば、例えば、患者が安定病態もしくは退縮を経験するまで、または患者が疾患進行もしくは許容し難い毒性を経験するまで、反復投与することができる。例えば、固形腫瘍についての安定病態は、一般に、測定可能な病変の直交する径が、最後の測定から25%またはそれより大きく増加しなかったことを意味する。Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines, Journal of the National Cancer Institute 92(3): 205-216 (2000)。安定病態またはその欠如は、当技術分野において公知の方法、例えば、患者の症状の評価、身体検査、X線、CAT、PETまたはMRIスキャンを使用してイメージングされた腫瘍の可視化、および他の一般に受け入れられている評価モダリティにより、決定される。

20

【0332】

式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩を、1日1回(QD)投与することができ、または1日2回(BID)、1日3回(TID)および1日4回(QID)などの複数の1日用量に分割することができる。加えて、投与は、継続的（すなわち、連続日にわたり毎日(daily)、または毎日(every day)）であり得、間欠的、例えば周期的（すなわち、数日、数週間または数ヵ月の休薬を含む）であり得る。本明細書で使用される場合、用語「毎日」は、式(I)の化合物などの治療化合物が、毎日1回またはそれより多く、例えば一定期間にわたって、投与されることを意味するように意図されている。用語「継続的」は、式(I)の化合物などの治療化合物が、少なくとも10日～52週間の途切れのない期間にわたって毎日投与されることを意味するように意図されている。用語「間欠的」または「間欠的に」は、本明細書で使用される場合、規則的な間隔または不規則な間隔どちらかで中止または開始することを意味するように意図されている。例えば、式(I)の化合物の間欠投与は、週に1～6日間の投与、周期での投与（例えば、2～8週間連続して毎日投与、次いで1週間以下の投与なしの休薬期間）、または1日おきの投与である。用語「周期的(cycling)」は、本明細書で使用される場合、式(I)の化合物などの治療化合物が、毎日または継続的に、しかし休薬期間を伴って投与されることを意味するように意図されている。

30

40

【0333】

実施形態では、投与の頻度は、約1日用量～約1月用量の範囲内である。実施形態では、投与は、1日に1回、1日に2回、1日に3回、1日に4回、1日おきに1回、1週間に2回、1週間ごとに1回、2週間ごとに1回、3週間ごとに1回、または4週間ごとに1回である。実施形態では、式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩は、1週間に1回投与される。別の実施形態では、式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩は、1週間に2回投与される。実施形態では、式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩は、1週間に3回投与される。実施形態では、式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩は、2週間ごとに1回投与される。実施形態では、式(I)

50

）の化合物、または薬学的に許容されるその塩は、3週間ごとに1回投与される。実施形態では、式（I）の化合物、または薬学的に許容されるその塩は、4週間ごとに1回投与される。実施形態では、式（I）の化合物、または薬学的に許容されるその塩は、8週間ごとに1回投与される。

【0334】

第2の活性薬剤との併用療法

式（I）のADC、または薬学的に許容されるその塩を、本明細書に記載されるがんの処置において有用な他の治療剤と組み合わせることまたは組み合わせて使用することもできる。

【0335】

実施形態では、がんを処置する方法であって、式（I）のADC、または薬学的に許容されるその塩を、1つまたは複数の第2の活性薬剤と組み合わせて、および必要に応じて、放射線治療、輸血または外科手術と組み合わせて、患者に投与するステップを含む方法が、本明細書で提供される。ある特定の組合せは、特定の種類のがんの処置、ならびに望ましくない血管新生に関連するまたはそれを特徴とするある特定の疾患および状態の処置において、相乗的に働くと考えられる。

【0336】

1つまたは複数の第2の活性成分または薬剤を、本明細書で提供される化合物とともに、本明細書で提供される方法および組成物において使用することができる。実施形態では、第2の活性薬剤は、抗がん剤である。第2の活性薬剤は、大型分子（例えば、タンパク質）または小分子（例えば、合成無機分子、有機金属分子もしくは有機分子）であり得る。

【0337】

大型分子活性薬剤の例としては、造血成長因子、サイトカイン、ならびにモノクローナルおよびポリクローナル抗体が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、大型分子活性薬剤は、生体分子、例えば、天然に存在するまたは人工的に作られたタンパク質である。

【0338】

本明細書で提供される化合物と組み合わせて使用することができる抗体は、モノクローナルおよびポリクローナル抗体を含む。実施形態では、抗体は、抗VEGF抗体を含むが、これらに限定されない。抗VEGF抗体の例としては、ペバシズマブおよびラムシルマブが挙げられるが、これらに限定されない。

【0339】

VEGF阻害剤を本明細書で提供される方法および組成物において使用することができる。VEGF受容体の阻害剤は、抗VEGF抗体および小分子（例えば、合成無機分子、有機金属分子もしくは有機分子）を含む。実施形態では、VEGF阻害剤は、抗体である。実施形態では、VEGF阻害剤は、小分子である。

【0340】

実施形態では、VEGF阻害剤は、ペバシズマブおよびラムシルマブを含むがこれらに限定されない、抗VEGF抗体である。実施形態では、抗VEGF抗体は、ペバシズマブまたはラムシルマブである。実施形態では、抗VEGF抗体は、ペバシズマブである。実施形態では、抗VEGF抗体は、ラムシルマブである。

【0341】

実施形態では、VEGF阻害剤は、スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ、パゾパニブおよびレゴラフェニブを含むがこれらに限定されない、小分子である。実施形態では、小分子は、スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ、パゾパニブまたはレゴラフェニブである。実施形態では、小分子は、スニチニブである。実施形態では、小分子は、ソラフェニブである。実施形態では、小分子は、アキシチニブである。実施形態では、小分子は、パゾパニブである。実施形態では、小分子は、レゴラフェニブである。

【0342】

本明細書で使用される場合、用語「組み合わせて」は、1つより多くの治療（例えば、1つまたは複数の治療剤）の使用を含む。しかし、用語「組み合わせて」の使用は、疾患または障害を有する患者に治療（例えば、治療剤）が投与される順序を限定しない。第1の治療（例えば、治療剤、例えば、本明細書で提供されるADC、例えば式（I）の化合物、または薬学的に許容されるその塩）を、対象への第2の治療（例えば、治療剤）の投与の前に（例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、もしくは12週間前に）、その投与に付随して、またはその投与の後に（例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、もしくは12週間後に）投与することができる。三重治療（triple therapy）も本明細書で企図される。

10

【0343】

患者への式（I）の化合物および1つまたは複数の第2の活性薬剤の投与は、同じまたは異なる投与経路により同時にまたは逐次的に行われ得る。薬剤または組成物の組合せは、付随して（例えば、混合物として）投与され得るか、別々にだが同時に（例えば、別々の静脈ラインによって）投与され得るか、逐次的に投与され得る（例えば、1つの薬剤が最初に投与され、続いて、第2の薬剤が投与される）。したがって、組合せという用語は、2つまたはそれより多くの薬剤または組成物の付随的、同時または逐次的投与を指すために使用される。処置クールは、対象の特定の特徴、および選択される処置のタイプに依存して、個体ベースで最良に決定される。本明細書で開示されるものなどの処置を、対象に、毎日、1日2回、2週間に1回、毎月、または治療上有効である任意の適用可能な頻度で投与することができる。処置を、単独で、または本明細書で開示されるもしくは当技術分野において公知の任意の他の処置と組み合わせて、投与することができる。追加の処置を、第1の処置と同時に投与することができ、異なるときに投与することができ、または全く異なる治療スケジュールで投与することができる（例えば、第1の処置は毎日であり得、その一方で、追加の処置は毎週である）。

20

【0344】

式（I）の化合物の投与経路は、第2の治療の投与経路とは無関係である。一実施形態では、式（I）の化合物は、経口投与される。別の実施形態では、式（I）の化合物は、静脈内投与される。別の実施形態では、式（I）の化合物は、腹腔内投与される。したがって、これらの実施形態によれば、式（I）の化合物は、経口または静脈内投与され、第2の治療は、経口で、非経口で、腹腔内に、静脈内に、動脈内に、経皮で、舌下に、筋肉内に、直腸に、経頬側で、鼻内に、リポソームにより、吸入を介して、膣に、眼内に、カテーテルもしくはステントによる局所送達を介して、皮下に、脂肪内に（intraadiposally）、関節内に、髄腔内に、または緩徐放出剤形で投与され得る。実施形態では、式（I）の化合物および第2の治療は、同じ投与様式により、経口でまたはIVにより投与される。別の実施形態では、式（I）の化合物は、ある投与様式により、例えば、IVにより投与されるが、第2の薬剤（抗がん剤）は、別の投与様式により投与、例えば、腹腔内投与される。

30

40

【0345】

実施形態では、第2の活性薬剤は、1週間ごとにまたは2週間ごとに1回、約1～約1000mg、約5～約500mg、約10～約500mg、または約50～約500mgの量で、静脈内または腹腔内投与される。第2の活性薬剤の具体的な量は、使用される具体的な薬剤、処置または管理されることになる疾患のタイプ、疾患の重症度およびステージ、ならびに本明細書で提供される式（I）の化合物および同時発生的に患者に投与される任意の必要に応じた追加の活性薬剤の量に依存することになる。ある特定の実施形態では、第2の活性薬剤は、ペバシズマブ、ラムシルマブ、スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ、パゾパニブまたはレゴラフェニブである。

【0346】

50

供される化合物、例えば、式（Ⅰ）の化合物、または薬学的に許容されるその塩は、卵巣がんを有する患者にレゴラフェニブとともに投与される。

【0350】

キット

実施形態では、本明細書で提供される活性成分は、同じときにまたは同じ投与経路により患者に投与されない。したがって、医療従事者（medical practitioner）により使用されるときに活性成分の適切な量の患者への投与を単純化することができるキットが、本明細書に包含される。

【0351】

実施形態では、本明細書で提供されるキットは、本明細書で提供される化合物、例えば、式（Ⅰ）の化合物、または薬学的に許容されるその塩の剤形を含む。実施形態では、本明細書で提供されるキットは、追加の活性成分、例えば、VEGF阻害剤をさらに含む。実施形態では、本明細書で提供されるキットは、追加の活性成分、例えば、抗VEGF抗体または小分子VEGF阻害剤をさらに含む。実施形態では、本明細書で提供されるキットは、追加の活性成分、例えば、ペバシズマブ、ラムシルマブ、スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ、パゾパニブまたはレゴラフェニブをさらに含む。

【0352】

実施形態では、本明細書で提供されるキットは、VEGF阻害剤と一緒に、本明細書で提供される化合物、例えば、式（Ⅰ）の化合物、または薬学的に許容されるその塩の剤形を含む、医薬組成物を含み得る。実施形態では、本明細書で提供されるキットは、抗VEGF抗体と一緒に、本明細書で提供される化合物、例えば、式（Ⅰ）の化合物、または薬学的に許容されるその塩の剤形を含む、医薬組成物を含み得る。実施形態では、本明細書で提供されるキットは、小分子VEGF阻害剤と一緒に、本明細書で提供される化合物、例えば、式（Ⅰ）の化合物、または薬学的に許容されるその塩の剤形を含む、医薬組成物を含み得る。

【0353】

実施形態では、本明細書で提供されるキットは、ペバシズマブと一緒に、本明細書で提供される化合物、例えば、式（Ⅰ）の化合物、または薬学的に許容されるその塩の剤形を含む、医薬組成物を含み得る。実施形態では、本明細書で提供されるキットは、ラムシルマブと一緒に、本明細書で提供される化合物、例えば、式（Ⅰ）の化合物、または薬学的に許容されるその塩の剤形を含む、医薬組成物を含み得る。実施形態では、本明細書で提供されるキットは、スニチニブと一緒に、本明細書で提供される化合物、例えば、式（Ⅰ）の化合物、または薬学的に許容されるその塩の剤形を含む、医薬組成物を含み得る。実施形態では、本明細書で提供されるキットは、ソラフェニブと一緒に、本明細書で提供される化合物、例えば、式（Ⅰ）の化合物、または薬学的に許容されるその塩の剤形を含む、医薬組成物を含み得る。実施形態では、本明細書で提供されるキットは、アキシチニブと一緒に、本明細書で提供される化合物、例えば、式（Ⅰ）の化合物、または薬学的に許容されるその塩の剤形を含む、医薬組成物を含み得る。実施形態では、本明細書で提供されるキットは、パゾパニブと一緒に、本明細書で提供される化合物、例えば、式（Ⅰ）の化合物、または薬学的に許容されるその塩の剤形を含む、医薬組成物を含み得る。実施形態では、本明細書で提供されるキットは、レゴラフェニブと一緒に、本明細書で提供される化合物、例えば、式（Ⅰ）の化合物、または薬学的に許容されるその塩の剤形を含む、医薬組成物を含み得る。実施形態では、式（Ⅰ）の化合物は、ADC-1、ADC-2、ADC-3、ADC-4、ADC-5、またはADC-6である。実施形態では、式（Ⅰ）の化合物は、ADC-1である。実施形態では、式（Ⅰ）の化合物は、ADC-2である。実施形態では、式（Ⅰ）の化合物は、ADC-3である。実施形態では、式（Ⅰ）の化合物は、ADC-4である。実施形態では、式（Ⅰ）の化合物は、ADC-5である。実施形態では、式（Ⅰ）の化合物は、ADC-6である。

【0354】

実施形態では、本明細書で提供されるキットは、追加の活性成分、例えば、ペバシズマ

10

20

30

40

50

ブをさらに含む。実施形態では、本明細書で提供されるキットは、追加の活性成分、例えば、ラムシルマブをさらに含む。実施形態では、本明細書で提供されるキットは、追加の活性成分、例えば、スニチニブをさらに含む。実施形態では、本明細書で提供されるキットは、追加の活性成分、例えば、ソラフェニブをさらに含む。実施形態では、本明細書で提供されるキットは、追加の活性成分、例えば、アキシチニブをさらに含む。実施形態では、本明細書で提供されるキットは、追加の活性成分、例えば、パゾパニブをさらに含む。実施形態では、本明細書で提供されるキットは、追加の活性成分、例えば、レゴラフェニブをさらに含む。

【0355】

実施形態では、本明細書で提供されるキットは、活性成分を投与するために使用されるデバイスをさらに含む。そのようなデバイスの例としては、注射器、点滴バッグ、パッチ、および吸入器が挙げられるが、これらに限定されない。

【0356】

実施形態では、本明細書で提供されるキットは、移植用の細胞または血液、ならびに1つまたは複数の活性成分を投与するために使用され得る薬学的に許容されるビヒクルを、さらに含む。例えば、活性成分が、非経口投与のために再構成しなければならない固体形態で提供される場合、キットは、非経口投与に好適である微粒子不含滅菌溶液を形成するために活性成分を溶解することができる好適なビヒクルの密封容器を含み得る。薬学的に許容されるビヒクルの例としては、これらに限定されないが：注射用水USP；水性ビヒクル、例えば、これらに限定されないが、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、デキストロース注射液、デキストロースおよび塩化ナトリウム注射液、ならびに乳酸リンゲル注射液；水混和性ビヒクル、例えば、これらに限定されないが、エチルアルコール、ポリエチレングリコール、およびポリプロピレングリコール；ならびに非水性ビヒクル、例えば、これらに限定されないが、トウモロコシ油、綿実油、ピーナッツ油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、および安息香酸ベンジルが挙げられる。

【0357】

配列表：

ヒトFOLR1配列 配列番号9

【0358】

MAQRMTTQLLLLLLVWVAVVGGEAQTRIAWARTELLNVCMNAKHHKEKPGPEDKL
HEQCRPWKRKNACCSTNTSQEAHKDVSYLRFNWNHCGEMAPACKRHFIQDTCLEYE
CSPNLGPWIIQQVDQSWRKERVNLVPLCKEDCEQWWEDCRTSYTCKSNWHKGWNW
TSGFNKCAVGAACQPFHFYFPTPTVLCNEIWTHSYKVSNNYSRGSGRICIQMWFDPAQ
GNNEEVARFYAAAMSGAGPWAAWPFLLSLALMLLWLLS

【0359】

配列の表：

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表2:

軽鎖可変領域:	重鎖可変領域:
(a) AMT-151 配列番号 7 DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSS QSL LYSSSQKNYLA WYQQKPGQSPKLLIYW ASTRESGVPDR FGSGSGTDFTLTIS SLQA EDVAVYYCQ QYY SYPWTFGGG TKVEIK	(a) AMT-151 配列番号 8 QVQLVQSGSELKKPGASVKV SCKASGY TFTSYWMNWVR QAPGGLEWMGRIN PYDSE THSNQKFKDRFVFS LDTSVSTAY LQISSLKAEDT AVYYC CARSGGYAWFAY WGQGT LTVVSS
(b) FOLR1-Ab1 配列番号 23 DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMS CKSSQSL LYSSSQKNYLA WYQQKPGQSPKLLIYW ASTRESGVPDR FTGSGSGTDFTLTIS SVKA EDLAVYYCQ QYY SYPWTFGGG TKLEIK	(b) FOLR1-Ab1 配列番号 24 QVQLQQPGAELVRPGASVKL SCKASGY TFTSYWMNWVK QRPEQGLEWIGRIN P YDSE THSNQKFKDKAILTVDKS STTAY MQLSSLTSEDS AVYYC CARSGGYAWFA YWGQGT LTVVSA
(c) FOLR1-Ab4 配列番号 25 DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASE SVD NYGISFMNWFQ QKPGQPPKLLIYAAS NQ GSGV PARFSDSGSGTDFSLNIHPMEEDDT AMYFCQ QSKEV PYTFGGG TKLEIK	(c) FOLR1-Ab4 配列番号 26 QIQLVQSGPELKKPGETVKIS CKASIYT FTDYSIQWVK QAPGKGLKWMGW INTE TGEPT YADDFKGRFAFSLESSAST AF LQ INN LKNEDTATYFCARM GYYGPKIMD YWGQGT SVTVSS
(d) FOLR1-Ab14 配列番号 27 DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASE SVD NYGISFMNWFQ QKPGQPPKLLIY VAS NQ GSGV PARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDT AMYFCQ QSKEV PTFGGG TKLEIK	(d) FOLR1-Ab14 配列番号 28 EVLLQQSGPELVKPGASVKIP CKASGYT FTDYNMDWVK QSHGKSLEWIGDIN PN NGGT IYNQKFKGKATLTVDKS SSTAYM ELRSLTSEDT AVYYC CARKPYYP RY FD VWGAGTT TVTVSS

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

軽鎖可変領域:	重鎖可変領域:
(e) FOLR1-Ab20 配列番号 29 DIVLTQFPASLAVSLGQRATISCRASESVD NYGISFMNWFQQKPGQPPKLLIYVASNQ GSGVPARFSGSGFGTDFSLNIHPMEEDDT AMYFCQQSKEVPTFGGGGTKLEIK	(e) FOLR1-Ab20 配列番号 28 EVLLQQSGPELVKPGASVKIPCKASGY TFTDYNMDWVKQSHGKSLEWIGDINP NNGGTIYNQKFKGKATLTVDKSSSTAY MELRSLTSEDТАVYYCARKPYYGPRY FDVWGAGTTVTVSS
(f) FOLR1-Ab23 配列番号 30 DIVLTQFPAFLAVFLGQRATISCRASESVD NYGISFMNWFQQKPGQPPKLLIYVASNQ GSGVPARFSGSGFGTEFSLNIHPMEEDDS AMYFCQQSKEVPTFGGGGTKLEIK	(f) FOLR1-Ab23 配列番号 28 EVLLQQSGPELVKPGASVKIPCKASGYT FTDYNMDWVKQSHGKSLEWIGDINPN NNGGTIYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYM ELRSLTSEDТАVYYCARKPYYGPRYFD VWGAGTTVTVSS

10

20

【表 3 - 1】

表3:

CDRs 1, 2および3:	
(a) AMT-151/FOLR1-Ab1:	
AMT-151 (VL - CDR1)	配列番号 1 QSLLYSSSQKNY
AMT-151 (VL - CDR2)	配列番号 2 WAS
AMT-151 (VL - CDR3)	配列番号 3 QQYYSYPWT
AMT-151 (VH - CDR1)	配列番号 4 GYTFTSYW
AMT-151 (VH - CDR2)	配列番号 5 INPYDSET
AMT-151 (VH - CDR3)	配列番号 6 ARSGGYAWFAY
(b) FOLR1-Ab4:	
FOLR1-Ab4 (VL - CDR1)	配列番号 12 ESVDNYGISF
FOLR1-Ab4 (VL - CDR2)	配列番号 13 AAS
FOLR1-Ab4 (VL - CDR3)	配列番号 14 QQSKEVPYT
FOLR1-Ab4 (VH - CDR1)	配列番号 15 IYTFTDYS

30

40

50

【表 3 - 2】

CDRs 1, 2および3:	
FOLR1-Ab4 (VH - CDR2)	配列番号 16 INTETGEP
FOLR1-Ab4 (VH - CDR3)	配列番号 17 ARMGYYPKIMDY
(c) FOLR1-Ab14/FOLR1-Ab20/FOLR1-Ab23:	
FOLR1-Ab14 /FOLR1-Ab20/FOLR1-Ab23(VL - CDR1)	配列番号 12 ESVDNYGISF
FOLR1-Ab14/FOLR1-Ab20/FOLR1-Ab23 (VL - CDR2)	配列番号 18 VAS
FOLR1-Ab14 /FOLR1-Ab20/FOLR1-Ab23 (VL - CDR3)	配列番号 19 QQSKEVPT
FOLR1-Ab14/FOLR1-Ab20/FOLR1-Ab23 (VH - CDR1)	配列番号 20 GYTFTDYN
FOLR1-Ab14/FOLR1-Ab20/FOLR1-Ab23 (VH - CDR2)	配列番号 21 INPNNGGT
FOLR1-Ab14/FOLR1-Ab20/FOLR1-Ab23 (VH - CDR3)	配列番号 22 ARKPYYGPRYFDV

注記： 抗FOLR1抗体であるFOLR1-Ab1、FOLR1-Ab4、FOLR1-Ab14、FOLR1-Ab20およびFOLR1-Ab23は、WO2020/016661において開示されたものであり、これらの中で、AMT-151およびFOLR1-Ab1は、同じ6つのCDRを共有し、FOLR1-Ab14、FOLR1-Ab20およびFOLR1-Ab23は、同じ6つのCDRを共有する。

【表 4】

表4:

軽鎖定常領域:	重鎖定常領域:
AMT-151 配列番号 10 RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKIDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	AMT-151 配列番号 11 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALIHNIHYTQKSLSL PGK

【実施例】

【0360】

実施例

以下の実施例は、説明に役立つことを意図したものであり、以下の実施例を、本開示の実施形態をさらに理解するために使用することができ、いかなる点においても本教示の範囲を制限するものと解釈すべきでない。

【0361】

本実施例に記載する化学反応を、本開示の多数の他の化合物の調製に容易に適応させることができ、本開示の化合物の代替調製方法は、本開示の範囲内であると考えられる。例えば、例示されていない化合物の本開示による合成を、当業者には明らかである変更によ

り、例えば、記載するもの以外の当技術分野において公知の他の好適な試薬を利用することにより、または反応条件、試薬および出発材料のルーティング変更を行うことにより、うまく行うことができる。あるいは、本明細書で開示するまたは当技術分野において公知の他の反応が本開示の他の化合物の調製に適用可能であると認識されることになる。化合物 I-1 および関連化合物の合成は、米国特許第 10,590,165 号および同第 9,981,046 号で開示されており、これらの参考特許文献は、それら全体が本明細書に組み込まれる。

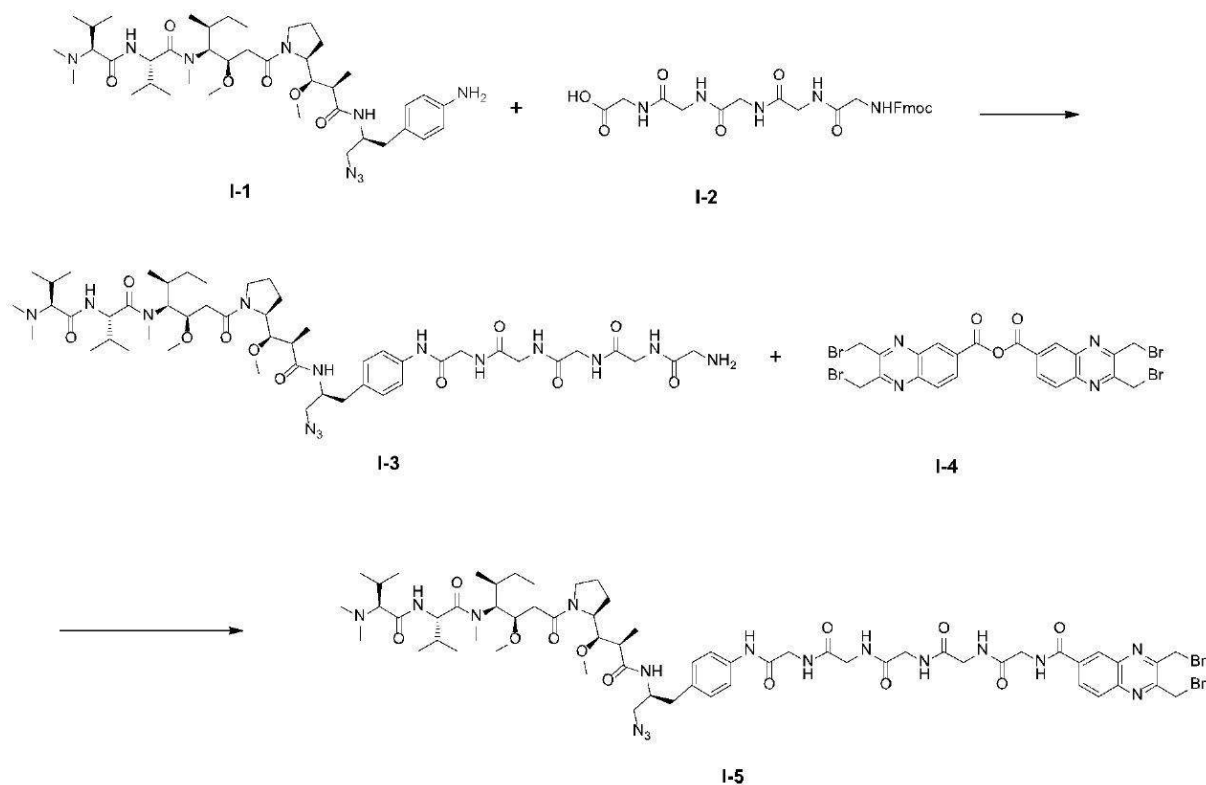
合成実施例

(実施例 S1)

化合物 I-5 の合成。

10

【化 90】



20

30

【0362】

2 mL の DMF 中の化合物 I-1 (TFA 塩、250 mg、0.25 mmol) に、2 mL の DMF 中の HATU (103 mg、0.27 mmol)、DIEA (188 μ L、1.08 mmol)、および酸 I-2 (142 mg、0.27 mmol) の溶液を添加した。混合物を 30 分間攪拌し、次いで 160 μ L の DBU を添加し、10 分間攪拌した。混合物を HPLC により精製して化合物 I-3 (214 mg) を得た。MS m/z 1057.6 (M+H)。

40

【0363】

0.5 mL の DMF 中の化合物 I-3 (TFA 塩、10 mg、7.8 μ mol) に、0.5 mL の DMF 中の無水物 I-4 (16.5 mg、23.5 μ mol) および DIEA (5.4 μ L、31 μ mol) の溶液を添加した。混合物を 10 分間攪拌し、次いで HPLC により精製して化合物 I-5 (8.5 mg) を得た。MS m/z 1397.5 (M+H)。

【0364】

(実施例 S2)

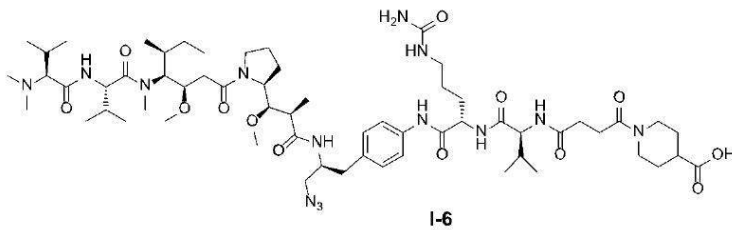
化合物 I-6 の合成。

化合物 I-6 の合成は、その全体が本明細書に組み込まれる米国特許第 10,590,

50

165号の実施例3に記載されている。

【化91】



【0365】

化合物I-5または化合物I-6を抗FOLR1抗体のAMT-151クローンとコンジュゲートさせることにより、抗体-薬物コンジュゲート(ADC)を調製した。AMT-151は、ヒトIgG1抗体である。

【0366】

(実施例S3)

抗体-薬物コンジュゲート(ADC)である抗FOLR1-化合物I-5(151-C-LOCK-D5; ADC-1)の調製。

本実施例で使用する抗FOLR1抗体の6つのCDRは、その全体が本明細書に組み込まれるWIPO公開番号WO2020/016661に記載されているFORL1抗体抗FLOR1-Ab1と同一の抗体CDR配列を有する。本実施例で使用する抗FOLR1抗体の重鎖配列および軽鎖配列を、それぞれ、表2に配列番号7および配列番号8でならびに表4に配列番号10および配列番号11で示す。親和性精製抗FOLR1抗体を、5mg/mLの濃度でコンジュゲーション緩衝液(50mMリン酸ナトリウム緩衝液、pH7.0~7.2、4mMEDTA)に緩衝液交換した。この抗体ストックの一部に、新たに調製した10mM水溶液を20倍モル過剰でトリス(2-カルボキシエチル)ホスフィン(TCEP)で添加した。得られた混合物を4~8℃で一晩インキュベートした。次いで、過剰なTCEPを、新たなコンジュゲーション緩衝液を用いる数ラウンドの遠心濾過により除去した。回収した還元抗体材料のUV-Vis定量化に続いて、十分な遊離チオール対抗体比(SH/Ab)を確認した。手短に述べると、コンジュゲーション緩衝液中の新たに調製したエルマン試薬(5,5'-ジチオビス-(2-ニトロ安息香酸)の1mMアリコート)を、等体積の精製抗体溶液と混合した。412nmで得られる吸光度を測定し、還元システイン含有量を14,150M⁻¹cm⁻¹の吸光係数を使用して決定した。これらの条件下で、SH/Ab比は、約6あった。

【0367】

毒素-リンカー材料の抗FOLR1抗体へのコンジュゲーションを開始するために、化合物I-5を5mMの濃度まで3:2のアセトニトリル/水混合物に新たに溶解した。次いで、プロピレングリコール(PG)を、還元され、精製された(TCEP除去された)抗FOLR1抗体の一部に添加して、30%(v/v)PGの最終濃度を得、その直後にI-5を4.5倍モル過剰で添加した。入念に混合し、周囲温度で2時間インキュベートした後、粗コンジュゲーション反応物をHIC-HPLCクロマトグラフィーにより解析して、280nm波長検出で反応完了(出発抗体ピークの消失)を確認した。次いで、得られたADC-1コンジュゲートの精製を、PBSで平衡させたSuperdex200pgカラム(GE Healthcare)を装備したAKTAシステムを使用してゲル濾過クロマトグラフィーにより行った。平均薬物抗体比(DAR)を、HIC-HPLCクロマトグラムの比較ピーク面積積分に基づいて4であると算出した。得られたADC-1についての高分子量(HMW)凝集体の低いパーセント(<5%)の確証を、分析用SEC-HPLCを使用して決定した。

【0368】

(実施例S4)

抗体-薬物コンジュゲート(ADC)である抗FOLR1-化合物I-6(151-K-

LOCK-D5；ADC-5）の調製。

ADCである抗FOLR1-化合物I-6は、その全体が本明細書に組み込まれる米国特許第10,590,165号に記載されているように調製した。0～30%有機溶媒を含有するpH6.0～9.0の緩衝液中の0.5～50mg/mLの抗体の溶液に、0.1～1.0当量の活性化薬物リンカーコンジュゲート（I-6）を少しずつまたは連続流で添加した。穏やかに攪拌または振盪しながら0.5～50時間、0～40℃で反応を行い、HIC-HPLCによってモニターした。得られた粗ADC生成物を、最新式の手順を使用する、脱塩、緩衝液交換／製剤化および必要に応じて精製という必要な下流のステップに付した。ADC生成物をHIC-HPLC、SEC、RP-HPLC、および必要に応じてLC-MSによって特徴付けた。HIC-HPLC解析によれば、ADC-5について得られた平均DARは、2であった。

【0369】

（実施例S5）

抗体-薬物コンジュゲート（ADC）である抗FOLR1-GGFG-Dxd（151-GGFG-Dxd）の調製。

【0370】

抗体の還元：151抗体をPBS 7.0/EDTAと交換した。7当量のTCEPを151抗体溶液に添加し、反応混合物を2時間、37℃で反応させた。

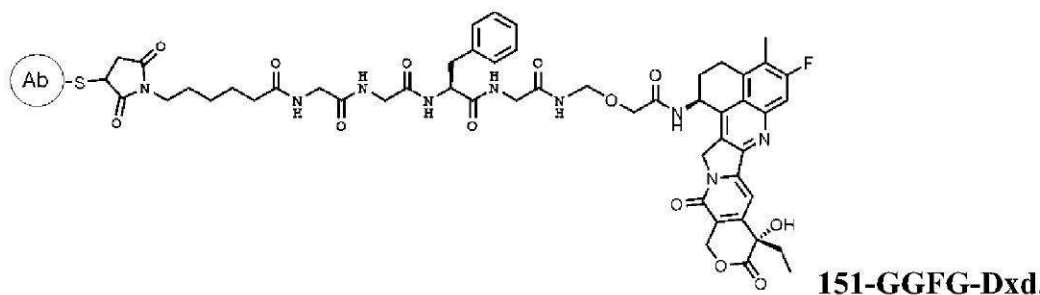
【0371】

抗体とリンカー-ペイロードのコンジュゲーション：還元された抗体混合物を4℃で10分間、インキュベートした。リンカー-ペイロードGGFG-DXd（第一三共株式会社により開発され、DC Chemicalsから購入した、DC50025）をジメチルアセトアミドに溶解し、1.2当量のGGFG-DXd溶液を、還元された抗体混合物に添加した。反応を60分間、22℃で進行させた。

【0372】

抗体-薬物コンジュゲートを、最新式の手順を使用して、脱塩、緩衝液交換／製剤化および精製した。

【化92】



【0373】

（実施例S6）

抗体-薬物コンジュゲート（ADC）である抗FOLR1-VC-MMAE（151-VC-MMAE）の調製。

【0374】

抗体の還元：151抗体をPBS 7.0/EDTAと交換した。2.5当量のTCEPを151抗体溶液に添加し、反応混合物を2時間、37℃で反応させた。

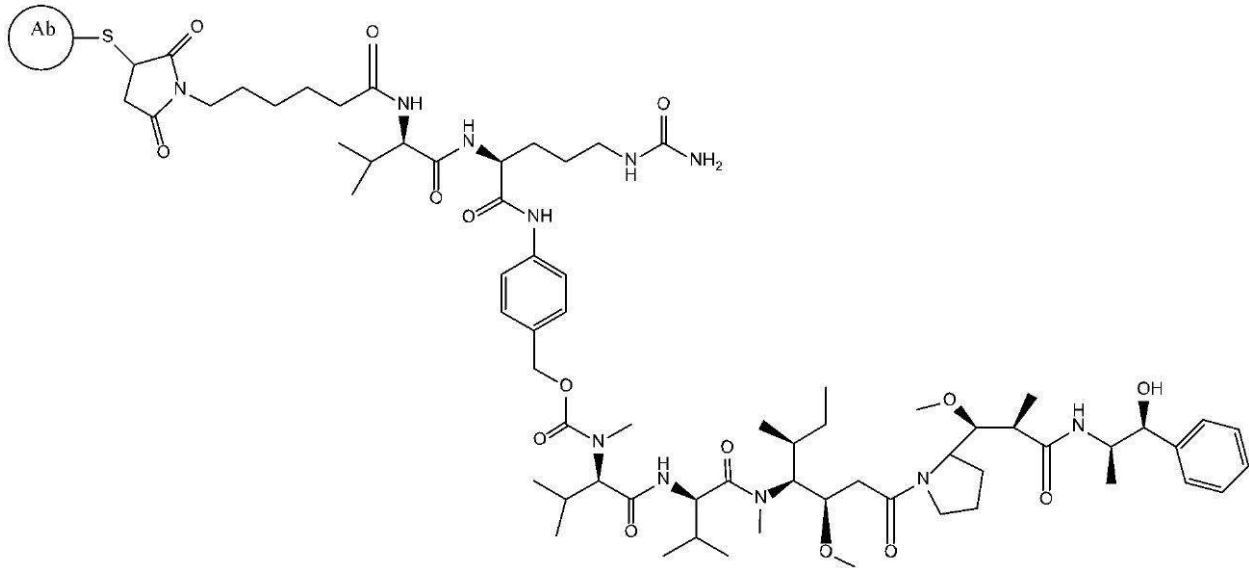
【0375】

抗体とリンカー-ペイロードのコンジュゲーション：還元された抗体混合物を4℃で10分間、インキュベートした。リンカー-ペイロードVC-MMAE（DC Chemicalsから購入した、DC7556）をジメチルアセトアミドに溶解し、7当量のVC-MMAE溶液を、還元された抗体混合物に添加した。反応を30分間、22℃で進行させた。

【0376】

抗体-薬物コンジュゲートを、最新式の手順を使用して、脱塩、緩衝液交換／製剤化および精製した。

【化93】



151-VC-MMAE.

生物学的実施例

抗体-薬物コンジュゲート (ADC) の *in vitro* および *in vivo* 有効性を、抗 FOLR1 抗体の AMT-151 クローンを使用して評価した。

【0377】

(実施例 B1)

抗体-薬物コンジュゲート (ADC) である 151-C-Lock-D5 (ADC-1) および 151-K-Lock-D5 (ADC-5) の *in vitro* 有効性。

ADC である 151-C-Lock-D5 および 151-K-Lock-D5 の *in vitro* 有効性を、次のヒトがん細胞系を使用して評価した：IGROV1、SKOV-3 および A549 (これらは、卵巣および肺癌細胞系である)。10% 熱不活性化ウシ胎仔血清 (FBS; Corning; Corning, NY, USA) を補充した RPMI-1640 培地 (Gibco ThermoFisher; Waltham, MA) で細胞を培養し、5% CO₂ 加湿環境において 37℃ で維持した。

【0378】

in vitro アッセイは、次のように行った：腫瘍細胞を 5 分間、300 g での遠心分離により収集し、96 ウェル透明底白色壁プレートに蒔き (50 μL 完全培地中、2,000 ~ 3,000 細胞/ウェル)、37℃ で維持した。次いで、2×最終濃度で調製した 50 μL の被験物質を用いて細胞を二連で処理し、それらを完全培地で段階希釈し、37℃ で最長 120 時間インキュベートした。処理後、製造業者のプロトコールによる記載されるように CCK-8 (Cell Counting Kit-8) 生存度アッセイを使用して、がん細胞成長の阻害を決定した。

【0379】

Microsoft Excel (Redmond, WA, USA) を使用してデータを非処理対照に対して正規化し、GraphPad Prism ソフトウェア (バージョン 8; La Jolla, CA, USA) を使用して解析した。半数阻害濃度 (IC₅₀) を用量応答曲線から導出した。

【0380】

151-C-Lock-D5 および 151-K-Lock-D5 についての細胞生存率を図 1 に示す。

【0381】

標準的な細胞生存度アッセイを使用して、高FOLR1発現IGROV1、低FOLR1発現SKOV-3およびFOLR1陰性A549（陰性対照）がん細胞系に対する本明細書に記載するADCの*in vitro*細胞傷害活性および標的化特異性を評価した。図1に示されているように、抗FOLR1 151-C-LOCK-D5および151-K-LOCK-D5（ここで、151は、FOLR1抗体のAMT-151クローンである）は、5日間のアッセイで、IGROV1およびSKOV-3細胞生存率を用量依存的に低下させ、A549細胞に対して活性を示さなかった。FOLR1発現細胞系に対する約0.35～99 nMのIC₅₀により決定される効力の範囲が、抗FOLR1抗体とのコンジュゲーション化学が異なるADC間で、およびFOLR1発現の量が異なる細胞系において観察された（表5）。

10

【0382】

ヒト腫瘍細胞における抗FOLR1 151-C-LOCK-D5および151-K-LOCK-D5のIC₅₀値（nM）の要約を表5に提示する。

【表5】

表5: ヒト腫瘍細胞における抗FOLR1 151-C-LOCK-D5、151-K-LOCK-D5およびそれらの対応する対照のIC₅₀値(nM)

被験物質	細胞系	
	IGROV1	SKOV-3
FOLR1-151-C-LOCK-D5	0.35	45
IgG-C-LOCK-D5	>100	>100
FOLR1-151-K-LOCK-D5	0.55	15
IgG-K-LOCK-D5	>100	NA

20

【0383】

IGROV1（高FOLR1発現）細胞系において、151-C-LOCK-D5および151-K-LOCK-D5は、匹敵する細胞死滅活性を示した。SKOV-3（低FOLR1発現）細胞系において、151-C-LOCK-D5は、151-K-LOCK-D5より強い細胞死滅活性を示した。

30

【0384】

対照ADC（IgG-C-LOCK-D5およびIgG-K-LOCK-D5）は、図1に示されているように細胞生存率の有意な低下をもたらさなかった。

【0385】

（実施例B2）

抗体-薬物コンジュゲート（ADC）である151-C-LOCK-D5（ADC-1）および151-GGFG-Dxdの*in vitro*有効性。

【0386】

ADCである151-C-LOCK-D5および151-K-LOCK-D5の*in vitro*有効性を、SKOV-3細胞系を使用して評価した。

40

【0387】

*in vitro*アッセイは、上の実施例B1で説明したように行った。細胞生存率を5日間のインキュベーション期間の後に決定した。151-mAbをアッセイにおいて陰性対照として使用した。151-mAbは、配列番号7を軽鎖可変領域としておよび配列番号8を重鎖可変領域として含む抗体である。

【0388】

151-C-LOCK-D5および151-GGFG-Dxdについての細胞生存度アッセイの結果を図5に示す。図5は、151-C-LOCK-D5がSKOV-3細胞系において151-GGFG-Dxdより良好な細胞死滅活性を示したことを示す。151-mAb単独は、細胞生存率の低下を示さなかった。

50

【0389】

(実施例B3)

抗体-薬物コンジュゲート (ADC) である 151-C-LOCK-D5 (ADC-1) および 151-K-LOCK-D5 (ADC-5) の *in vivo* 有効性。

6~8週齢雌 Balb/c マウスを JSJ Laboratory (Shanghai, China) から購入した。

【0390】

ヒト卵巣がん腫瘍細胞系 IGROV1 および SKOV-3 を、10% FBS を補充した RPMI 1640 培地で 5% CO₂ 加湿環境において 37℃ で 2~3 週間にわたって培養し、拡大させた後、移植のために収集した。トリパンブルー色素排除アッセイにより決定した細胞生存率は、移植前は >90% であった。100 μl の PBS 中の 5 百万~1 千万個の IGROV1 または SKOV-3 細胞を、s.c. 注射により各マウスの右上側腹部に接種した。

10

【0391】

腫瘍体積測定を、腫瘍細胞接種後 4 日目に開始し、週 2 回行った。デジタルノギスを使用することにより、最も長い長手方向の直径を長さとして、および最も幅の広い横断直径 (transverse diameter) を幅として測定した。次いで、腫瘍体積 (TV) を式: $TV = [長さ \times (幅)^2] / 2$ により算出し、Excel で解析した。

【0392】

IGROV1 および SKOV-3 の平均腫瘍サイズがおよそ 150 mm³ に達したときに、処置を開始した。

20

【0393】

腫瘍サイズが 2000 mm³ に達した場合、マウスを安楽死させた。

【0394】

腫瘍担持マウスを無作為化した後、PBS で希釈した、151-C-LOCK-D5、151-K-LOCK-D5、またはアイソタイプ ADC である IgG-C-LOCK-D5 および IgG-K-LOCK-D5 を、i.p. 注射によってマウスに投与した。実験 I では、処置レジメンは、腫瘍 (IGROV1) の接種後 8 日目に 1 回投与する 1.5、3 もしくは 6 mg/kg の 151-C-LOCK-D5、または腫瘍 (IGROV1) の接種後 8 日目に 1 回投与する 3 もしくは 6 mg/kg の 151-K-LOCK-D5 を含んだ。図 2 A は、IGROV1 腫瘍体積を経時的に示し、図 2 B は、腫瘍の接種後 46 日目の IGROV1 腫瘍体積を示す。

30

【0395】

全てのマウスの体重を、図 2 C に示されているように単回 ADC 用量後に週 2 回、測定した。

【0396】

実験 II では、処置レジメンは、2 週間に 1 回、2 用量 (Q2W×2) 投与する 1.5、3 もしくは 6 mg/kg の 151-C-LOCK-D5、または 2 週間に 1 回、2 用量 (Q2W×2) 投与する 3 もしくは 6 mg/kg の 151-K-LOCK-D5 を含み、ADC は、腫瘍 (SKOV-3) の接種後 15 日目および 29 日目に投与した。図 3 A は、SKOV-3 腫瘍体積を経時的に示し、図 3 B は、腫瘍の接種後 49 日目の SKOV-3 腫瘍体積を示す。

40

【0397】

全てのマウスの体重を、図 3 C に示されているように ADC の初回用量の投与後に週 2 回、測定した。

【0398】

腫瘍測定の生データを Excel で解析した。GraphPad Prism 8.0 ソフトウェアを使用して腫瘍成長曲線をプロットし、値を平均 ± SEM として提示した。

【0399】

実験 I の IGROV1 腫瘍異種移植モデル (図 2 A および 図 2 B に示す通り) では、抗

50

F O L R 1 - 1 5 1 - K - L O C K - D 5 (1 5 1 - K - L O C K - D 5 ; A D C - 5) を用いるおよび抗 F O L R 1 - 1 5 1 - C - L O C K - D 5 (1 5 1 - C - L O C K - D 5 ; A D C - 1) を用いる全ての処置レジメンが、I g G - C - L O C K - D 5 アイソタイプ対照と比較して腫瘍成長を有意に阻害した。全てのレジメンは、低用量でも劇的な腫瘍退縮を誘導し、最初の処置の約 5 週間後に全ての腫瘍を消失させた。腫瘍成長阻害を表 6 に示す。

【表 6】

表6: 腫瘍成長阻害

腫瘍体積	TGI	P値
151-K-LOCK-D5 3 mg/kg	97.13%	0.0008
151-K-LOCK-D5 6 mg/kg	99.60%	0.0007
151-C-LOCK-D5 1.5 mg/kg	95.31%	0.0010
151-C-LOCK-D5 3 mg/kg	100.00%	0.0007
151-C-LOCK-D5 6 mg/kg	100.00%	0.0007
IgG-C-LOCK-D5 6 mg/kg	0.00%	0.0000

10

20

【0400】

体重減少の非存在により証明されるように、処置レジメンのいずれによっても毒性は観察されなかった（図 2 C）。

【0401】

実験 I I の S K O V - 3 腫瘍異種移植モデル（図 3 A および図 3 B に示す通り）では、抗 F O L R 1 - 1 5 1 - C - L O C K - D 5 (1 5 1 - C - L O C K - D 5 ; A D C - 1) は、陰性対照（I g G - K - L O C K - D 5）と比較して抗腫瘍活性を示した。

30

【0402】

有意な体重減少の非存在により証明されるように、処置レジメンのいずれによっても毒性は観察されなかった（図 3 C）。

【0403】

（実施例 B 4）

N S C L C がん P D X モデル L U - 0 1 - 1 6 1 8 に対する 1 5 1 - K - L o c k - D 5 (A D C - 5) の i n v i v o 抗腫瘍効果

40

単回用量の 1 . 5 m g / k g 、 3 m g / k g 、 6 m g / k g および 1 0 m g / k g の 1 5 1 - K - L o c k - D 5 (A D C - 5) の抗腫瘍有効性を、雌 B A L B / c ヌードマウスに移植した F R α 陽性 N S C L C L U - 0 1 - 1 6 1 8 P D X 腫瘍 (W u X i A p p T e c (S h a n g h a i) C o . , L t d .) について評価した。B a l b / c ヌードマウスは、S h a n g h a i L i n g c h a n g L a b o r a t o r y A n i m a l T e c h n o l o g y C o . , L T D から購入した。L U - 0 1 - 1 6 1 8 の腫瘍をスライスして約 3 0 m m ³ 断片にし、マウスの側腹部に皮下移植した。移植後 1 8 日目に（平均腫瘍サイズ約 1 7 0 m m ³）、マウスに次の物質のうちの 1 つを静脈内注射した：1 5 1 - K - L o c k - D 5 (1 . 5 m g / k g) 、 1 5 1 - K - L o c k - D 5 (3 m g / k g) 、 1 5 1 - K - L o c k - D 5 (6 m g / k g) 、 1 5 1 - K - L o c

50

k-D5 (10 mg/kg)、アイソタイプADC (10 mg/kg) およびビヒクル。腫瘍体積を、処置開始日から週に2回、ノギスにより測定し、次のように算出した： $T V = (\text{幅} \times \text{長さ})^2 / 2$ 。

【0404】

151-K-LOCK-D5 (1.5 mg/kg)、151-K-LOCK-D5 (3 mg/kg)、151-K-LOCK-D5 (6 mg/kg)、151-K-LOCK-D5 (10 mg/kg)、アイソタイプADC (10 mg/kg) およびビヒクルの *in vivo* 抗腫瘍有効性の結果を、図4Aおよび表7に示した。処置後14日目に、ビヒクル群と比較して、151-K-LOCK-D5は、1.5 mg/kg、3 mg/kg、6 mg/kg および 10 mg/kg の用量で、それぞれ、77.29% ($p=0.012$)、105.97% ($p=0.004$)、111.94% ($p=0.003$)、116.16% ($p=0.002$) のTGIで、有意な用量依存的抗腫瘍活性を示した。3、6および10 mg/kg 投薬群の有意な抗腫瘍活性は、この研究の終わり(28日目)まで持続し、TGIは、79.44% ($p=0.021$)、85.57% ($p=0.019$) および 93.33% ($p=0.010$) であった。1.5 mg/kg の用量でのAMT-151は、ビヒクル群と比べて中等度の抗腫瘍活性 (TGI=48.55%、 $p=0.139$) を示した。有意な体重減少、罹患率および死亡率は、この研究におけるいずれの群においても観察されなかった。マウスの体重減少変化を図4Bに示した。図中の矢じりは、投薬時間を示す。

【表7】

表7: 腫瘍成長阻害

処置	腫瘍サイズ (mm ³) ^a	T/C (%)	TGI (%)	p値
151-K-LOCK-D5, 1.5 mg/kg	311±57	40.49	77.29	0.012
151-K-LOCK-D5, 3 mg/kg	142±11	18.42	105.97	0.004
151-K-LOCK-D5, 6 mg/kg	106±25	13.8	111.94	0.003
151-K-LOCK-D5, 10 mg/kg	81±28	10.55	116.16	0.002
アイソタイプ-ADC, 10 mg/kg	767±198	--	--	--
ビヒクル	768±123	--	--	--

【0405】

(実施例B5)

抗体-薬物コンジュゲート (ADC) である151-C-LOCK-D5 (ADC-1) および151-VC-MMAEの *in vivo* 有効性。

SKOV-3 卵巣腫瘍が確立したBALB/cヌードマウスを、腫瘍接種後15日目および29日目に、2用量 (3 mg/kg または 6 mg/kg) の151-C-LOCK-D5 または 151-VC-MMAE で1回処置した。*in vivo* アッセイは、上の実施例B3で説明したように行った。

【0406】

図6Aは、SKOV-3 腫瘍成長に対する処置の効果を示した。SKOV-3 腫瘍異種移植モデルにおいて、抗FOLR1-C-LOCK-D5 (151-C-LOCK-D5; ADC-1) と抗FOLR1-VC-MMAE (151-VC-MMAE) の両方が、39日目に、同じ用量での陰性対照 (IgG-VC-MMAE) と比較して有意により強力な抗腫瘍活性を示した。151-C-LOCK-D5は、より低い用量 (3 mg/kg) とより高い用量 (6 mg/kg) の両方で151-VC-MMAEより強い抗腫瘍活性を示した。

【0407】

有意な体重減少の非存在により証明されるように、処置レジメンのいずれによっても毒性は観察されなかった（図 6 B）。

【0408】

（実施例 B 6）

抗体－薬物コンジュゲート（ADC）である 151-K-LOCK-D5（ADC-5）、ペバシズマブ、および 151-K-LOCK-D5（ADC-5）＋ペバシズマブの *in vivo* 有効性。

OVCAR-3 卵巣腫瘍が確立した BALB/c ヌードマウスを、単回用量の、151-K-LOCK-D5（5 mg/kg を静脈内投与）、ペバシズマブ（5 mg/kg を腹腔内投与）、151-K-LOCK-D5（5 mg/kg を静脈内投与）とペバシズマブ（5 mg/kg を腹腔内）の組合せ、またはアイソタイプ ADC（IgG-K-LOCK-D5 を静脈内投与）で 1 回処置した。*in vivo* アッセイは、上の実施例 B 3 で説明したように行った。

10

【0409】

図 7 A および 7 B は、OVCAR-3 腫瘍成長に対する処置の効果を示した。OVCAR-3 腫瘍異種移植モデルにおいて、抗 FOLR1-K-LOCK-D5（151-K-LOCK-D5；ADC-5）は、48 日目に、陰性対照（アイソタイプ ADC；IgG-K-LOCK-D5）と比較して有意に強力な抗腫瘍活性を示したが、ペバシズマブ処置単独は、48 日目に、陰性対照に匹敵する抗腫瘍活性を示した。しかし、意外にも、151-K-LOCK-D5 とペバシズマブの併用処置は、単剤の副作用プロファイルをさらに増加させることなく、単独での 151-K-LOCK-D5 もしくはペバシズマブ、または 2 つの処置の相加的組合せから予想されたものより、有意に高い抗腫瘍活性をもたらした。151-K-LOCK-D5／ペバシズマブの併用処置は、卵巣腫瘍細胞に対する相乗的な死滅および阻害効果を実証した。

20

【0410】

有意な体重減少の非存在により証明されるように、処置レジメンのいずれによっても毒性は観察されなかった（図 7 C）。

【0411】

（実施例 B 7）

カニクイザルにおける 151-K-LOCK-D5 の毒性研究。

30

6 匹のカニクイザル（Guangdong Chunsheng Biotechnology Development Co., Ltd から購入した）を、1 群に雄 1 匹および雌 1 匹を有する 3 群に無作為に分けた。10 mg/kg を群 1 に投与した（3 回の投与の各々について）。20 mg/kg を群 2 に投与した（3 回の投与の各々について）。30 mg/kg を群 3 に投与した（3 回の投与の各々について）。1 日目、22 日目および 43 日目に、10 mg/kg、20 mg/kg または 30 mg/kg の 151-K-LOCK-D5 の静脈内注入をそれぞれ投与した。実験中に、動物をあらゆる異常について観察し、血液試料を血液学および血液生化学解析のために採取した。

【0412】

50 日目に、動物を安楽死させ、病理解析のために試料採取した。表 8 に示すように、この実験で使いたいずれの用量でも動物の死亡は観察されなかった。151-K-LOCK-D5 の関連標的器官は、骨髄、脾臓および眼であった。HNSTD（重度の毒性を伴わない最大用量）は、30 mg/kg であった。

40

【表 8】

表8: カニクイザルへの151-K-LOCK-D5の投与後の毒物学的結果の要約

カニクイザル	
10、20および30 mg/kg	
レジメン	静脈内、2ヵ月間にわたり3週間毎(合計3回)
致死用量	>30 mg/kg
体重	≤30 mg/kg: 正常
血液学	≥10 mg/kg: 貧血
血液化学	≤30 mg/kg: 正常
	≥10 mg/kg: 胸腺
標的器官および組織	≥20 mg/kg: 眼
	≥30 mg/kg: 骨髄
HNSTD	30 mg/kg

10

20

【0413】

理解を明確にするために図示および例によってある程度詳細に上述の発明を説明してきたが、これらの説明および例は、本発明の範囲を限定するものと解釈すべきでない。本明細書に引用した全ての特許および科学文献の開示は、それら全体が参照により本明細書に明示的に組み込まれる。参照により組み込まれるいずれかの資料が本開示の特定の内容と矛盾する場合には、その特定の内容が優先する。

30

40

50

【図面】

【図 1 A B】

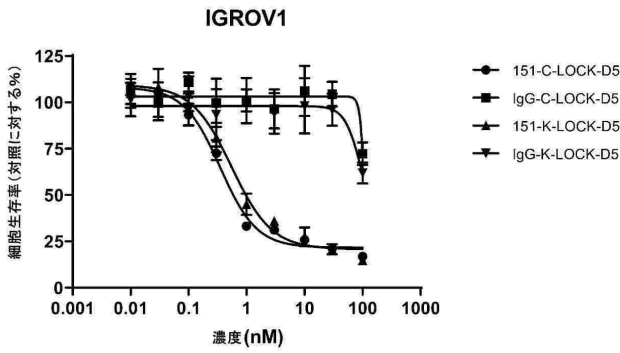


FIG. 1A

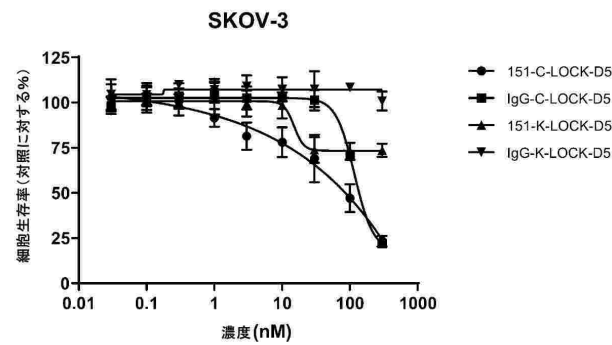


FIG. 1B

【図 1 C】

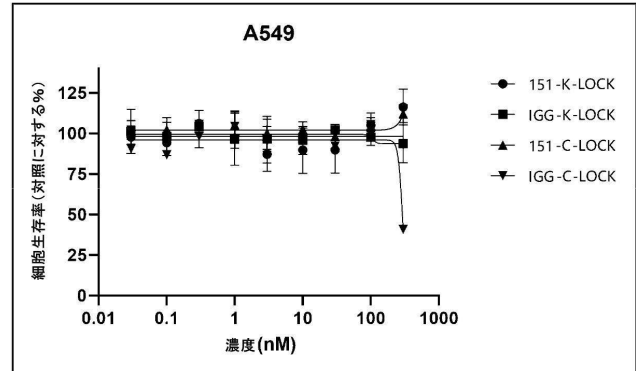


FIG. 1C

【図 2 A】

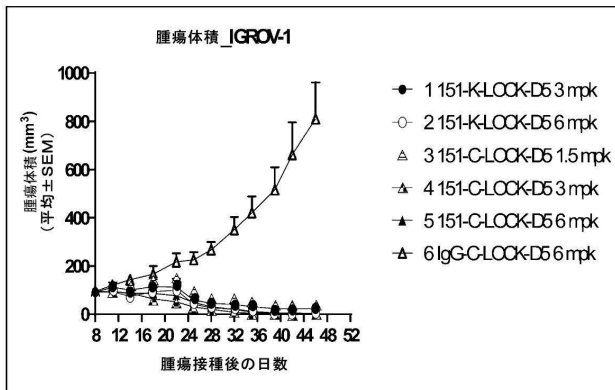


FIG. 2A

【図 2 B C】

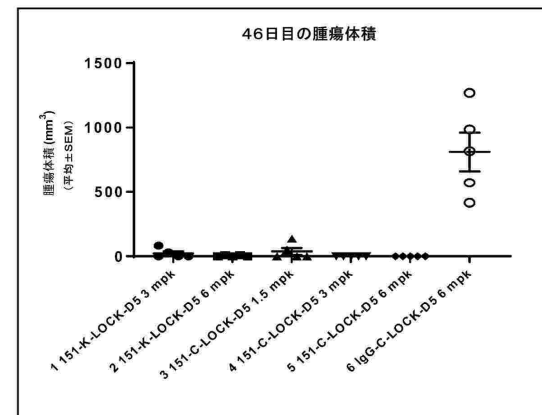


FIG. 2B

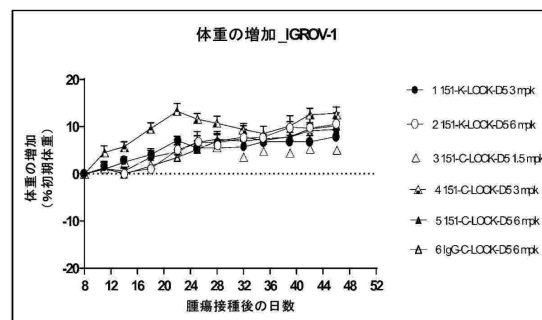


FIG. 2C

10

20

30

40

50

【図 3 A B】

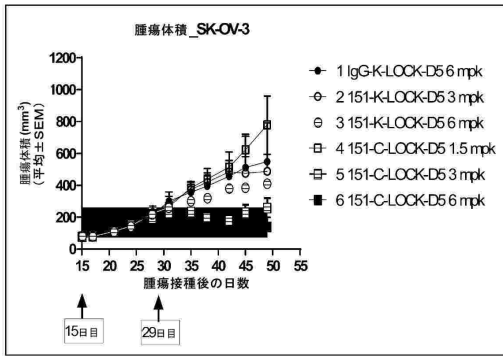


FIG. 3A

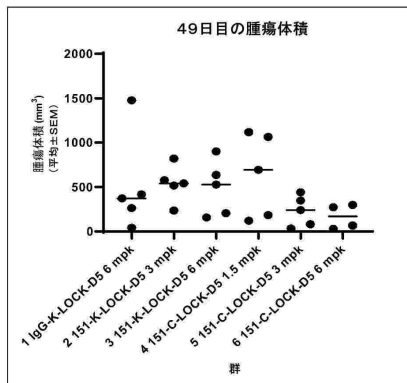


FIG. 3B

【図 3 C】

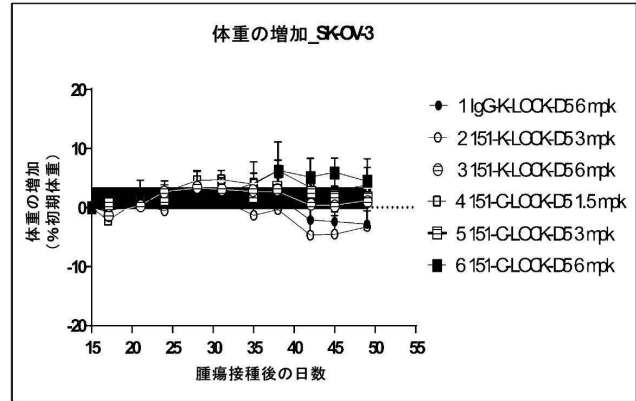


FIG. 3C

10

20

【図 4 A】

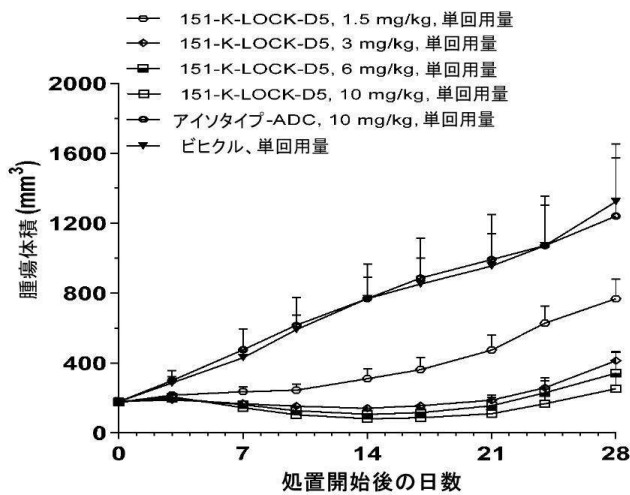


FIG. 4A

【図 4 B】

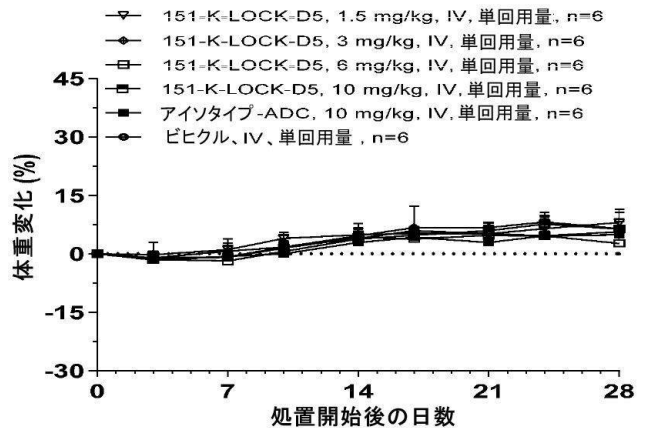


FIG. 4B

30

40

50

【図 5】

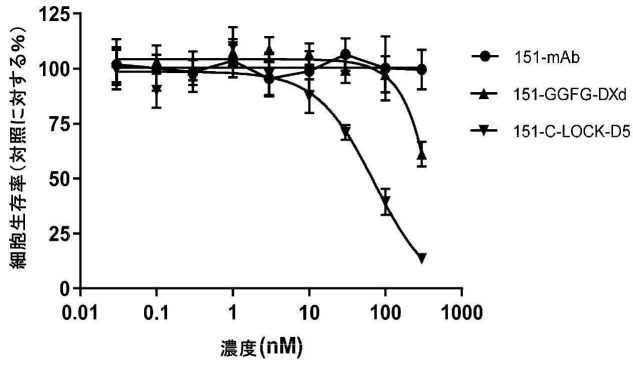


FIG. 5

【図 6】

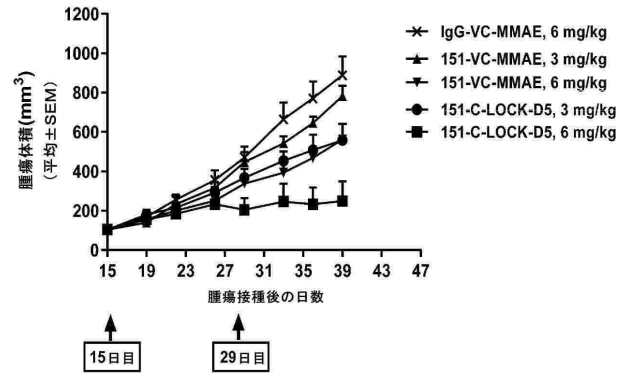


FIG. 6A

10

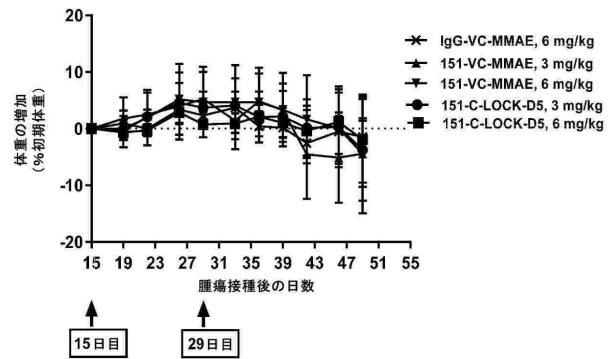


FIG. 6B

20

【図 7 A B】

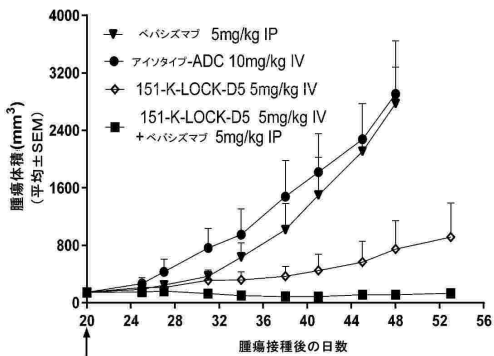


FIG. 7A

【図 7 C】

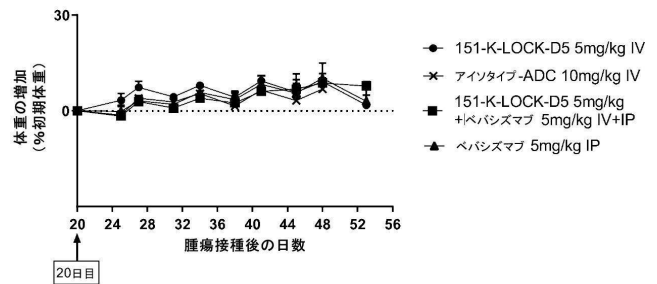


FIG. 7C

30

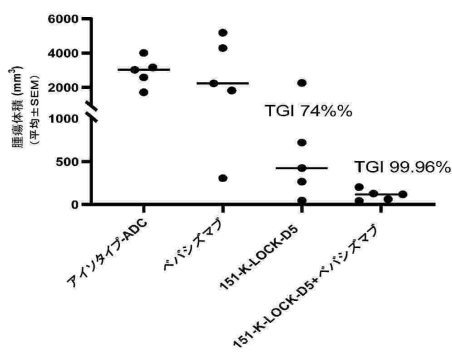


FIG. 7B

40

50

【配列表】

2025515205000001.xml

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/092968

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/CN2023/092968

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.: **44,47,49-54,57-60**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 44, 47, 49-54, 57-60 relate to a method of treating a FOLR1-expressing cancer which do not meet the criteria set out in PCT Rules 39.1(iv). The search has been carried out and based on the use of the ADC of any one of Claims 1-40 for the manufacturing of a medicament for treating a FOLR1-expressing cancer.
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.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/092968

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K47/68(2017.01)i; A61K38/00(2006.01)i; C07K16/00(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
A61K C07K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CNABS;CNTXT;DWPI;STNext Caplus;STNext Registry;CNKI:SORRENTO THERAPEUTICS;LEVENA;FU Yanwen; antibody drug conjugate;ADC:FOLR1;linker;structure search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2022184082 A1 (SORRENTO THERAPEUTICS,INC. et al.) 09 September 2022 (2022-09-09) claim 88	64
PY	WO 2022184082 A1 (SORRENTO THERAPEUTICS,INC. et al.) 09 September 2022 (2022-09-09) claims 1-98	1-63
X	WO 2020016661 A2 (MULTITUDE INC.) 23 January 2020 (2020-01-23) claims 21, 26, 31, Table 1, Table 2	1, 34, 39, 41-49, 54-57
Y	WO 2020016661 A2 (MULTITUDE INC.) 23 January 2020 (2020-01-23) claims 21, 26, 31, Table 1, Table 2	1-63
X	WO 2016123412 A1 (SORRENTO THERAPEUTICS,INC.) 04 August 2016 (2016-08-04) Table 1	64
Y	WO 2016123412 A1 (SORRENTO THERAPEUTICS,INC.) 04 August 2016 (2016-08-04) claims 1-5	1-63
☒ 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
16 August 2023		23 August 2023
Name and mailing address of the ISA/CN		Authorized officer
CHINA NATIONAL INTELLECTUAL PROPERTY ADMINISTRATION 6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing 100088, China		WU,TieSheng
		Telephone No. (+86) 010-53961870

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/092968

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018235024 A1 (SORRENTO THERAPEUTICS,INC.) 27 December 2018 (2018-12-27) page 16	64
Y	WO 2016127081 A1 (SORRENTO THERAPEUTICS,INC.) 11 August 2016 (2016-08-11) claims 1-2	1-63
Y	WO 2018127175 A1 (ZHEJIANG ZOVA BIOTHERAPEUTICS,INC.) 12 July 2018 (2018-07-12) claims 12-19	1-63

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/092968

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2022184082	A1	09 September 2022	None			
WO	2020016661	A2	23 January 2020	JP	2021531825	A	25 November 2021
				AU	2019304174	A1	28 January 2021
				CA	3105415	A1	23 January 2020
				US	2021284726	A1	16 September 2021
				WO	2020016661	A3	26 March 2020
				EP	3821006	A2	19 May 2021
				EP	3821006	A4	07 December 2022
				TW	202019472	A	01 June 2020
WO	2016123412	A1	04 August 2016	US	2017190736	A1	06 July 2017
				US	10590165	B2	17 March 2020
				JP	2018512376	A	17 May 2018
				JP	6871858	B2	19 May 2021
				WO	2016123412	A9	09 February 2017
				CA	2975383	A1	04 August 2016
				EP	3250238	A1	06 December 2017
				EP	3250238	A4	19 September 2018
				EP	3250238	B1	01 June 2022
				ES	2918425	T3	15 July 2022
				EP	4137159	A1	22 February 2023
WO	2018235024	A1	27 December 2018	CA	3067311	A1	27 December 2018
				EP	3641831	A1	29 April 2020
				AU	2018288463	A1	30 January 2020
				JP	2020524675	A	20 August 2020
				US	2018360985	A1	20 December 2018
				US	11191845	B2	07 December 2021
				US	2022118105	A1	21 April 2022
				KR	20200017519	A	18 February 2020
WO	2016127081	A1	11 August 2016	EP	3253212	A1	13 December 2017
				EP	3253212	A4	19 September 2018
				US	2017224835	A1	10 August 2017
				WO	2016127081	A8	30 March 2017
				CA	2976064	A1	11 August 2016
				JP	2018507844	A	22 March 2018
WO	2018127175	A1	12 July 2018	US	2019374651	A1	12 December 2019
				US	11679162	B2	20 June 2023
				EP	3599249	A1	29 January 2020
				EP	3599249	A4	21 April 2021
				JP	2020514302	A	21 May 2020
				JP	6944526	B2	06 October 2021

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

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/08 (2019.01)	A 6 1 K 38/08	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	L
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/404	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/44	
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
C 0 7 K 16/22 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
C 0 7 K 2/00 (2006.01)	C 0 7 K 16/28	Z N A
	C 0 7 K 16/22	
	C 0 7 K 2/00	

,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,D
E,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,S
M,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,L
A,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,P
H,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

一、 スジョウ、 エスアイピー、 シンフー ストリート ナンバー 218、 ビー8-301

(71)出願人 524410370

マルティチュード セラピューティクス インコーポレイテッド

中華人民共和国 200233 シャンハイ、 シューファイ ディストリクト、 ティアンジョウ ロ
ード ナンバー 159、 ユニット 10、 101、 201、 301、 401

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(74)代理人 100181674

弁理士 飯田 貴敏

(74)代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 フー、 ヤンウェン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92121、 サンディエゴ、 ジュディシャル ドライブ 9380

(72)発明者 コヴァックス、 アーネスト ウィリアム

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92121、 サンディエゴ、 ジュディシャル ドライブ 9380

(72)発明者 ヤン、 ムー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92121、 サンディエゴ、 ジュディシャル ドライブ 9380

(72)発明者 メン、 シュン

中華人民共和国 200233 シャンハイ、 シューファイ ディストリクト、 ティアンジョウ ロ
ード ナンバー 159、 ユニット 10、 101、 201、 301、 401

(72)発明者 ジャン、 ユエ

中華人民共和国 200233 シャンハイ、 シューファイ ディストリクト、 ティアンジョウ ロ
ード ナンバー 159、 ユニット 10、 101、 201、 301、 401

(72)発明者 リウ、 シューファイ

中華人民共和国 200233 シャンハイ、 シューファイ ディストリクト、 ティアンジョウ ロ
ード ナンバー 159、 ユニット 10、 101、 201、 301、 401

(72)発明者 ジュー、 ペン

中華人民共和国 2 1 5 1 2 3 ジアンスー, スジョウ, エスアイピー, シンファー ストリート
ナンバー 2 1 8, ビー 8 - 3 0 1

F ターム (参考) 4C076 CC01 CC15 CC16 CC27 EE41 EE59 FF34
 4C084 AA02 AA19 BA01 BA10 BA16 BA23 DA32 NA05 NA10 ZA011
 ZA591 ZA661 ZA811 ZA961 ZB261 ZB262 ZB271 ZC422
 4C085 AA14 AA16 AA25 BB36 CC23 DD62 EE01
 4C086 AA01 BC13 BC17 BC37 BC42 CB22 GA07 GA08 MA01 MA02
 MA04 NA05 NA10 NA14 ZA01 ZA59 ZA66 ZA81 ZA96 ZB21 ZB26
 ZB27 ZC42
 4H045 AA11 AA30 BA10 BA72 CA40 DA76 EA20