

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5485897号  
(P5485897)

(45) 発行日 平成26年5月7日(2014.5.7)

(24) 登録日 平成26年2月28日(2014.2.28)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/40	(2006.01)
A 61 K 31/407	(2006.01)
A 61 K 31/4164	(2006.01)
A 61 K 31/7068	(2006.01)
A 61 K 47/48	(2006.01)
	A 61 K 31/40
	A 61 K 31/407
	A 61 K 31/4164
	A 61 K 31/7068
	A 61 K 47/48

請求項の数 16 (全 75 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-529007 (P2010-529007)
(86) (22) 出願日	平成20年10月8日 (2008.10.8)
(65) 公表番号	特表2011-500582 (P2011-500582A)
(43) 公表日	平成23年1月6日 (2011.1.6)
(86) 國際出願番号	PCT/US2008/079224
(87) 國際公開番号	W02009/048967
(87) 國際公開日	平成21年4月16日 (2009.4.16)
審査請求日	平成23年9月22日 (2011.9.22)
(31) 優先権主張番号	60/979,594
(32) 優先日	平成19年10月12日 (2007.10.12)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	61/027,668
(32) 優先日	平成20年2月11日 (2008.2.11)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	503188759 シアトル ジェネティクス、インコーポレーテッド アメリカ合衆国 98021 ワシントン州、ボセル、エス.イー., 30ティーエイチ ドライブ 21823
(74) 代理人	100091096 弁理士 平木 祐輔
(74) 代理人	100096183 弁理士 石井 貞次
(74) 代理人	100118773 弁理士 藤田 節
(74) 代理人	100122389 弁理士 新井 栄一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】抗体-薬物複合体の併用療法

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

被験者におけるホジキンリンパ腫の治療において化学療法レジメンと組み合わせて使用するための抗体-薬物複合体を含む医薬組成物であつて、前記抗体-薬物複合体がアウリストチン化合物に複合体化した抗CD30抗体であり、前記化学療法レジメンが(i)ドキソルビシン、プレオマイシン、ビンプラスチニンおよびダカルバジンまたは(ii)ゲムシタビンを含む、上記医薬組成物。

## 【請求項 2】

前記化学療法レジメンがドキソルビシン、プレオマイシン、ビンプラスチニンおよびダカルバジンを含む、請求項1記載の医薬組成物。

10

## 【請求項 3】

前記抗体-薬物複合体が治療サイクルを通して送達され、治療サイクルを通した総投与量が被験者の体重あたり0.1mg/kg ~ 3.2mg/kgである、請求項2記載の医薬組成物。

## 【請求項 4】

治療サイクルが3週間または4週間である、請求項3記載の医薬組成物。

## 【請求項 5】

前記抗体-薬物複合体を1回につき被験者の体重あたり0.2mg/kg ~ 1.2mg/kgの用量範囲で投与する、請求項4記載の医薬組成物。

## 【請求項 6】

前記化学療法レジメンがゲムシタビンを含む、請求項1記載の医薬組成物。

20

## 【請求項 7】

前記抗体-薬物複合体が治療サイクルを通して送達され、治療サイクルを通した総投与量が被験者の体重あたり0.1mg/kg～3.2mg/kgである、請求項6記載の医薬組成物。

## 【請求項 8】

前記抗体-薬物複合体を前記化学療法レジメンと組み合わせて3週間または4週間の治療サイクルの間に使用し、さらなる抗癌剤を使用しない、請求項1～7のいずれか1項記載の医薬組成物。

## 【請求項 9】

前記被験者が再発性または難治性ホジキンリンパ腫を有する、請求項1～8のいずれか1項記載の医薬組成物。

10

## 【請求項 10】

前記抗体-薬物複合体を2回以上の治療サイクルにわたり投与する、請求項1～9のいずれか1項記載の医薬組成物。

## 【請求項 11】

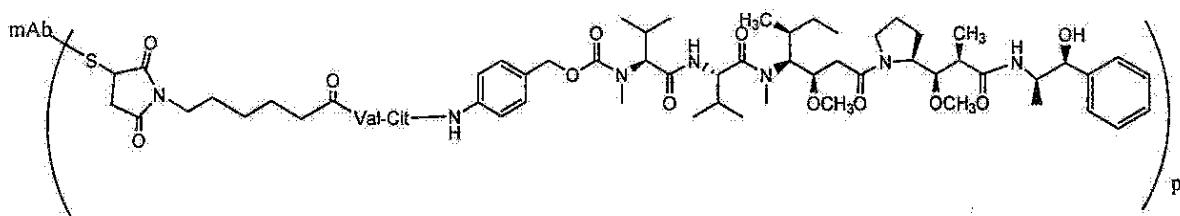
アウリストチン化合物が細胞内条件下で切断されるリンカーを介して抗CD30抗体に複合化されており、そのリンカーの切断により細胞内環境においてアウリストチン化合物が抗体から放出される、請求項1～10のいずれか1項記載の医薬組成物。

## 【請求項 12】

前記抗体-薬物複合体が以下の構造：

## 【化 1】

20



(ここで、「mAB-s-」は抗CD30抗体を表し、pは1～10である)

を有する、請求項1～10のいずれか1項記載の医薬組成物。

30

## 【請求項 13】

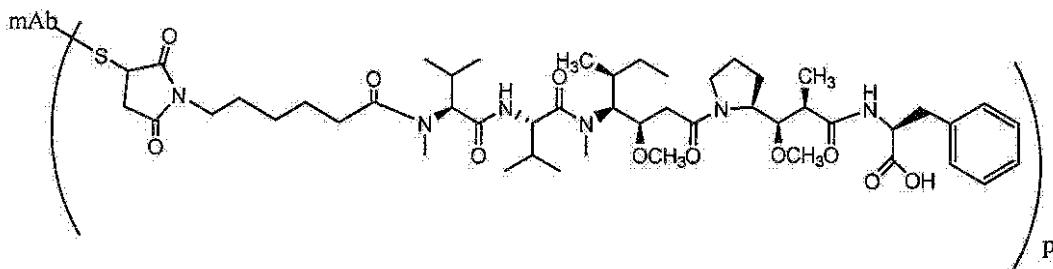
アウリストチン化合物が細胞内条件下で切断されないリンカーを介して抗CD30抗体に複合化されており、前記アウリストチン化合物が抗体の分解により放出される、請求項1～10のいずれか1項記載の医薬組成物。

## 【請求項 14】

前記抗体-薬物複合体が以下の構造：

## 【化 2】

40



(ここで、「mAB-s-」は抗CD30抗体を表し、pは1～10である)

を有する、請求項1～10のいずれか1項記載の医薬組成物。

## 【請求項 15】

前記抗CD30抗体がキメラAC10抗体であるか、またはキメラAC10抗体と結合について競合

50

する、請求項1～14のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

前記抗CD30抗体がキメラAC10抗体である、請求項15記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

継続性

本出願は、2007年12月10日付の米国仮特許出願第60/979,594号、2008年11月2日付の米国仮特許出願第60/027,668号、および2008年3月28日付の米国仮特許出願第61,040,641号の優先権を主張するものであり、それらの開示内容を参照することによりそのまま本明細書に組み入れる。

10

【0 0 0 2】

分野

本発明は、とりわけ、ホジキンリンパ腫の治療方法に関し、この方法は、その治療を必要とする被験者に、化学療法レジメンと抗体・薬物複合体の両方を投与することを含んでなる。

【背景技術】

【0 0 0 3】

ホジキンリンパ腫 (Hodgkin lymphoma: HL) は、悪性のHodgkin-Reed-Sternberg (HRS) 細胞の存在により組織病理学的に定義されるリンパ系組織の新生物（腫瘍）である。HRS 細胞上に発現される特徴的な表面抗原はCD30である。米国およびカナダでは毎年約8,000 の症例が新たなホジキンリンパ腫(HL)であると診断されている。過去半世紀にわたるHLにおける化学療法と放射線療法の併用の進歩により、結果的に持続的寛解率は約70%に達している。しかし、こうした多剤レジメンは、二次性悪性腫瘍、心疾患、および不妊症を含めて、患者にかなりの疾病率をもたらす。さらに、HL患者の約30%は初期治療法に効果がなくなるか、または再発するだろう。救援化学療法レジメンと自家幹細胞移植(ASCT)はこうした患者のための第2の選択肢であるが、いずれも相当の疾病率および制限された長期の疾病管理を伴う。ASCT後に再発する患者または救援療法に不適応な患者は予後が非常に良くない。目下、これらの患者には、十分に許容される効果的な治療法の選択肢が不足している。

20

【0 0 0 4】

ゲムシタビン(gemcitabine)は、単独でまたは他の化学療法と併用して、ASCT前および後の状況において評価された。移植を受けてない状況で、再発性または難治性HL患者をゲムシタビンで治療したところ、39%の応答率が達成される (Santoroら, J Clin Oncol 2000 18(13):2615-9)。大多数の患者が前もって自家または同種移植を受けている再発/難治性の状況では、ゲムシタビン応答率が低下し (22%)、しかもこのレジメンの血液毒性のため投与量を1000mg/m<sup>2</sup>に下げる必要がある (Venkateshら, Clin Lymphoma 2004 5(2):110-5)。ゲムシタビン、ビノレルビン(vinorelbine)およびペグ化リポソーマルドキソルビシンを利用する併用レジメン(GVD)は、再発/難治性HLにおいて期待がもてる薬効を示した。ASCT前および後の患者の複合解析では70%の全応答率が観察されたが、ASCT前の集団では粘膜炎の、そしてASCT後の集団では発熱性好中球減少の、用量制限につながる毒性が認められた (Bartlettら, CALGB 59804 Ann Oncol, 2007 18(6): 1071-9)。移植を受けてない患者およびASCT後の患者のそれぞれ32%および26%のみが総用量で全回分を予定通りに受けることができた。標準化学療法に応答しないまたは再発する患者について、唯一可能性のある治癒的療法は幹細胞移植と組み合わせた大量化学療法である。この治療法もまた相当の疾病率および死亡率と関連しており、5年生存率が50%未満である。したがって、HLに苦しんでいる患者のいまだ満たされない医学的ニーズが引き続き存在する。本発明はこうしたニーズに対処するものである。

30

【図面の簡単な説明】

【0 0 0 5】

40

50

【図1】A : cAC10-vcMMAEが、単独療法またはABVDとの併用療法で、SCIDマウスの皮下L540cy HL腫瘍に及ぼす抗腫瘍活性。SCIDマウスの右脇腹にL540cy HL細胞を埋め込んだ。腫瘍の大きさが平均して100mm<sup>3</sup>ほどになったとき、マウスのグループ(9~10匹/グループ)に治療を施さなかったか、あるいはcAC10-vcMMAE(1mg/kg、q4dx3、ip)および/またはABVD:アドリアマイシン(1mg/kg、q4dx3、i.v.)、ブレオマイシン(7.5u/kg、q4dx3、i.p.)、ビンプラスチン(0.015mg/kg、q4dx3、i.p.)、およびダカルバジン(20mg/kg、q3dx4、i.p.)を投与した。B : cAC10-vcMMAEが、単独療法またはABVDとの併用療法で、SCIDマウスの皮下L540cy HL腫瘍に及ぼす抗腫瘍活性。SCIDマウスの右脇腹にL540cy HL細胞を埋め込んだ。腫瘍の大きさが平均して300mm<sup>3</sup>ほどになったとき、マウスのグループ(9~10匹/グループ)に治療を施さなかったか、あるいはcAC10-vcMMAE(1mg/kg、q4dx3、ip)および/またはABVD:アドリアマイシン(0.75mg/kg、q4dx3、i.v.)、ブレオマイシン(6u/kg、q4dx3、i.p.)、ビンプラスチン(0.01mg/kg、q4dx3、i.p.)、およびダカルバジン(15mg/kg、q3dx4、i.p.)を投与した。  
10

【図2】A : cAC10-vcMMAEが、単独療法またはゲムシタビンとの併用療法で、SCIDマウスの皮下L540cy HL腫瘍に及ぼす抗腫瘍活性。SCIDマウスの右脇腹にL540cy HL細胞を埋め込んだ。腫瘍の大きさが平均して100mm<sup>3</sup>ほどになったとき、マウスのグループ(5~10匹/グループ)に治療を施さなかったか、あるいはcAC10-vcMMAE(1mg/kg、q4dx3、ip)単独、ゲムシタビン(120mg/kg、q4dx3、ip)単独、またはcAC10-vcMMAEとゲムシタビンの併用療法を施した。B : cAC10-vcMMAEが、単独療法またはゲムシタビンとの併用療法で、SCIDマウスの皮下L540cy HL腫瘍に及ぼす抗腫瘍活性。SCIDマウスの右脇腹にL540cy HL細胞を埋め込んだ。腫瘍の大きさが平均して300mm<sup>3</sup>ほどになったとき、マウスのグループ(5~10匹/グループ)に治療を施さなかったか、あるいはcAC10-vcMMAE(1mg/kg、q4dx3、ip)単独、ゲムシタビン(120mg/kg、q4dx3、ip)単独、またはcAC10-vcMMAEとゲムシタビンの併用療法を施した。  
20

【図3】A : cAC10-vcMMAEが、単独療法またはGVDとの併用療法で、SCIDマウスの皮下L540cy HL腫瘍に及ぼす抗腫瘍活性。SCIDマウスの右脇腹にL540cy HL細胞を埋め込んだ。腫瘍の大きさが平均して100mm<sup>3</sup>ほどになったとき、マウスのグループ(8~10匹/グループ)に治療を施さなかったか、あるいはcAC10-vcMMAE(1mg/kg、q4dx3、ip)単独、GVD単独、またはcAC10-vcMMAEとGVDの併用療法を施した。GVDの治療スケジュールはゲムシタビン(60mg/kg、q4dx3、ip)、ビノレルビン(2mg/kg、q5dx3、ip)、およびドキソルビシン(1.5mg/kg、q4dx3、iv)であった。B : cAC10-vcMMAEが、単独療法またはGVDとの併用療法で、SCIDマウスの皮下L540cy HL腫瘍に及ぼす抗腫瘍活性。SCIDマウスの右脇腹にL540cy HL細胞を埋め込んだ。腫瘍の大きさが平均して100mm<sup>3</sup>ほどになったとき、マウスのグループ(8~10匹/グループ)に治療を施さなかったか、あるいはcAC10-vcMMAE(1mg/kg、q4dx3、ip)単独、GVD単独、またはcAC10-vcMMAEとGVDの併用療法を施した。GVDの治療スケジュールはゲムシタビン(60mg/kg、q4dx3、ip)、ビノレルビン(2mg/kg、q5dx3、ip)、およびドキソルビシン(1.5mg/kg、q4dx3、iv)であった。  
30

【図4】A : cAC10-vcMMAEが、単独療法またはビノレルビンとの併用療法で、SCIDマウスの皮下L540cy HL腫瘍に及ぼす抗腫瘍活性。SCIDマウスの右脇腹にL540cy HL細胞を埋め込んだ。腫瘍の大きさが平均して100mm<sup>3</sup>ほどになったとき、マウスのグループ(5~10匹/グループ)に治療を施さなかったか、あるいはcAC10-vcMMAE(1mg/kg、q4dx3、ip)単独、ビノレルビン(4mg/kg、q5dx3)単独、またはcAC10-vcMMAEとビノレルビンの併用療法を施した。B : cAC10-vcMMAEが、単独療法またはビノレルビンとの併用療法で、SCIDマウスの皮下L540cy HL腫瘍に及ぼす抗腫瘍活性。SCIDマウスの右脇腹にL540cy HL細胞を埋め込んだ。腫瘍の大きさが平均して100mm<sup>3</sup>ほどになったとき、マウスのグループ(5~10匹/グループ)に治療を施さなかったか、あるいはcAC10-vcMMAE(1mg/kg、q4dx3、ip)単独、ビノレルビン(4mg/kg、q5dx3)単独、またはcAC10-vcMMAEとビノレルビンの併用療法を施した。  
40

【図5】A : cAC10-vcMMAEが、単独療法またはドキソルビシンとの併用療法で、SCIDマウスの皮下L540cy HL腫瘍に及ぼす抗腫瘍活性。SCIDマウスの右脇腹にL540cy HL細胞を埋  
50

め込んだ。腫瘍の大きさが平均して $100\text{mm}^3$ ほどになったとき、マウスのグループ(5~10匹/グループ)に治療を施さなかったか、あるいはcAC10-vcMMAE(1mg/kg、q4dx3、ip)単独、ドキソルビシン(3mg/kg、q4dx3)単独、またはcAC10-vcMMAEとドキソルビシンの併用療法を施した。B cAC10-vcMMAEが、単独療法またはドキソルビシンとの併用療法で、SCIDマウスの皮下L540cy HL腫瘍に及ぼす抗腫瘍活性。SCIDマウスの右脇腹にL540cy HL細胞を埋め込んだ。腫瘍の大きさが平均して $100\text{mm}^3$ ほどになったとき、マウスのグループ(5~10匹/グループ)に治療を施さなかったか、あるいはcAC10-vcMMAE(1mg/kg、q4dx3、ip)単独、ドキソルビシン(1.5mg/kg、q4dx3)単独、またはcAC10-vcMMAEとドキソルビシンの併用療法を施した。

【図6】cAC10-vcMMAEが、単独療法またはビンプラスチンとの併用療法で、SCIDマウスの皮下L540cy HL腫瘍に及ぼす抗腫瘍活性。SCIDマウスの右脇腹にL540cy HL細胞を埋め込んだ。腫瘍の大きさが平均して $300\text{mm}^3$ ほどになったとき、マウスのグループ(7~10匹/グループ)に治療を施さなかったか、あるいはcAC10-vcMMAE(1mg/kg、q4dx3、ip)単独、ビンプラスチン(0.1mg/kg、q4dx3)単独、またはcAC10-vcMMAEとビンプラスチンの併用療法を施した。

【図7】cAC10-vcMMAEが、単独療法またはゲムシタピンとの併用療法で、SCIDマウスの皮下L540cy HL腫瘍に及ぼす抗腫瘍活性。SCIDマウスの右脇腹にL540cy HL細胞を埋め込んだ。腫瘍の大きさが平均して $100\text{mm}^3$ ほどになったとき、マウスのグループ(6~8匹/グループ)に治療を施さなかったか、あるいはcAC10-vcMMAE(1mg/kg、q4dx3、ip)単独、ゲムシタピン(120mg/kg、q4dx3、ip)単独、またはcAC10-vcMMAEとゲムシタピンの併用療法を施した。

【図8】cAC10-mcMMAFが、単独療法またはゲムシタピンとの併用療法で、SCIDマウスの皮下L540cy HL腫瘍に及ぼす抗腫瘍活性。SCIDマウスの右脇腹にL540cy HL細胞を埋め込んだ。腫瘍の大きさが平均して $100\text{mm}^3$ ほどになったとき、マウスのグループ(10匹/グループ)に治療を施さなかったか、あるいはcAC10-mcMMAF(1mg/kg、q4dx3、ip)単独、ゲムシタピン(120mg/kg、q4dx3、ip)単独、またはcAC10-mcMMAFとゲムシタピンの併用療法を施した。

【図9】cAC10-vcMMAEの変更した投与量スケジュール。cAC10-vcMMAEの総量を3mg/kgで一定に保ち、その用量をさまざまなスケジュール通りに分割した。

#### 【発明の概要】

#### 【0006】

##### A. はじめに

本発明は、とりわけ、ホジキンリンパ腫(HL)の治療方法を提供する。本発明者らは、2つの異なるクラスの抗癌化合物(抗体-薬物複合体および化学療法剤)の併用療法がHLに苦しんでいる被験者への治療効果を改善できることを見い出した。特に、本発明者らは、ゲムシタピンまたはABVDレジメンのどちらか一方と、アウリストチン(auristatin)化合物に複合体化した抗CD30抗体との併用療法がHLの治療において相乗的治療効果をもたらすことを見い出した。本発明が登場する以前に、化学療法剤と、アウリストチン化合物に複合体化した抗CD30抗体とがHLの治療において相乗効果を示すとは予期されないことであった。

#### 【0007】

限定するためではなく、開示を明確にするため、本発明の詳細な説明を以下のサブセクションに分けて記載する。

#### 【0008】

##### B. 概要

本発明は、とりわけ、ゲムシタピンまたはABVDレジメンのどちらか一方と、アウリストチン化合物に複合体化した抗CD30抗体との併用療法がHLの治療において相乗的治療効果をもたらす、という知見に基づくものである。

#### 【0009】

一実施形態においては、被験者におけるホジキンリンパ腫の治療方法を提供する。この

10

20

30

40

50

方法は、それを必要とする被験者に、ゲムシタビンと抗体-薬物複合体を投与することを含んでなる。抗体-薬物複合体とゲムシタビンの投与は、患者のホジキンリンパ腫の治療において相乗効果を生み出す。抗体-薬物複合体はアウリスタチン化合物に複合体化した抗CD30抗体である。

**【 0 0 1 0 】**

別の実施形態においては、被験者におけるホジキンリンパ腫の治療方法は、それを必要とする被験者に、ゲムシタビンと抗体-薬物複合体を投与することから本質的に成る。抗体-薬物複合体とゲムシタビンの投与は、患者のホジキンリンパ腫の治療において相乗効果を生み出す。抗体-薬物複合体はアウリスタチン化合物に複合体化した抗CD30抗体である。

10

**【 0 0 1 1 】**

抗体-薬物複合体は一般的に、治療サイクルを通して送達される。その治療サイクルはどのような適当な時間の長さであってもよい。一態様では、それは3週間または4週間である。

**【 0 0 1 2 】**

さらに、被験者のホジキンリンパ腫の治療のためにゲムシタビンとの併用療法で投与される医薬の製造における抗体-薬物複合体の使用も本発明により提供される。抗体-薬物複合体とゲムシタビンの投与は、患者のホジキンリンパ腫の治療において相乗効果を生み出す。抗体-薬物複合体はアウリスタチン化合物に複合体化した抗CD30抗体である。

**【 0 0 1 3 】**

一実施形態において、本発明の方法は、それを必要とする被験者に、ドキソルビシン、ブレオマイシン、ピンプラスチンおよびダカルバジンを含む化学療法レジメン(ABVD)と抗体-薬物複合体を投与することを含んでなる。抗体-薬物複合体とドキソルビシン、ブレオマイシン、ピンプラスチンおよびダカルバジンを含む化学療法レジメンの投与は、患者のホジキンリンパ腫の治療において相乗効果を生み出す。抗体-薬物複合体はアウリスタチン化合物に複合体化した抗CD30抗体である。

20

**【 0 0 1 4 】**

別の実施形態においては、被験者におけるホジキンリンパ腫の治療方法が、それを必要とする被験者に、ドキソルビシン、ブレオマイシン、ピンプラスチンおよびダカルバジンを含む化学療法レジメンと抗体-薬物複合体を投与することから本質的に成る。抗体-薬物複合体とドキソルビシン、ブレオマイシン、ピンプラスチンおよびダカルバジンを含む化学療法レジメンの投与は、患者のホジキンリンパ腫の治療において相乗効果を生み出す。抗体-薬物複合体はアウリスタチン化合物に複合体化した抗CD30抗体である。

30

**【 0 0 1 5 】**

抗体-薬物複合体は一般的に、治療サイクルを通して送達される。その治療サイクルはどのような適当な時間の長さであってもよい。一態様では、それは3週間または4週間である。

**【 0 0 1 6 】**

さらに、被験者のホジキンリンパ腫の治療のためにドキソルビシン、ブレオマイシン、ピンプラスチンおよびダカルバジンを含む化学療法レジメンとの併用療法で投与される医薬の製造における抗体-薬物複合体の使用も本発明により提供される。抗体-薬物複合体と化学療法レジメンの投与は、患者のホジキンリンパ腫の治療において相乗効果を生み出す。抗体-薬物複合体はアウリスタチン化合物に複合体化した抗CD30抗体である。

40

**【発明を実施するための形態】**

**【 0 0 1 7 】**

**C. 定義および略語**

特に他で定義しない限り、本明細書中で用いる全ての技術・科学用語は、記載した方法および組成物に関する技術分野の当業者が一般に理解している意味と同じ意味を有する。本明細書中で用いるとき、以下の用語および語句は、特に他で既定されなければ、それらに起因する意味を有する。

50

**【0018】**

本明細書中で用いる「阻害する」または「の阻害」とは、測定可能な量だけ減少・抑制すること、または完全に阻止することを意味する。

**【0019】**

本明細書中で用いる移行句「から本質的に成る」とは、請求項の範囲を、特定の活性薬剤またはステップ(工程)、およびその特定活性薬剤の性質に物質的に影響を及ぼさない追加の活性薬剤およびステップ(工程)に限定するものである。

**【0020】**

本明細書中で用いる「薬剤」とは、元素、化合物、または分子的実体をさし、例えば、医薬化合物、治療用化合物、または薬理的化合物を含む。薬剤は天然物でも合成物でもよく、それらの組み合わせでもよい。「治療用抗癌剤」は、単独でまたは別の薬剤との併用で、癌細胞に対して治療(例えば、有益な)効果を及ぼす薬剤のことである。一般的には、本明細書に記載の方法および組成物に合致する有用な治療用抗癌剤は、標的細胞に細胞傷害効果および/または細胞静止効果を及ぼすものである。10

**【0021】**

細胞に対する薬剤の効果に関して、「細胞傷害効果」とは、細胞の死滅を意味する。「細胞静止効果」は細胞増殖の抑制を意味する。「細胞傷害剤」は、細胞に対する細胞傷害効果または細胞静止効果を有し、それにより細胞集団内の細胞を、それぞれ枯渇させる、またはその増殖を抑制する薬剤をさす。

**【0022】**

CD30発現細胞に対する抗CD30抗体-薬物複合体の効果との関連で、「枯渇させる」とは、CD30発現細胞の減少または除去をさす。20

**【0023】**

「特異的結合」および「特異的に結合する」とは、抗CD30抗体が高度に選択的な様式でその対応標的であるCD30と反応し、多数の他の抗原とは反応しないことを意味する。典型的には、抗CD30抗体は少なくとも約 $1\times 10^{-7}$  M、好ましくは $10^{-8}M \sim 10^{-9}M$ 、 $10^{-10}M$ 、 $10^{-11}M$ 、または $10^{-12}M$ の親和性で結合する。

**【0024】**

本明細書中で用いる「抗体」とは、(a)免疫グロブリンポリペプチドおよび免疫グロブリンポリペプチドの免疫学的に活性な部分、すなわち、特定の抗原(例: CD30)と免疫特異的に結合する抗原結合部位を含む、免疫グロブリンファミリーのポリペプチドもしくはそのフラグメント、または(b)抗原(例: CD30)と免疫特異的に結合する、そのような免疫グロブリンポリペプチドもしくはフラグメントの保存的置換誘導体をさす。抗体は例えばHarlow & Lane, Antibodies: A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988)に一般的に記述される。本明細書中で用いる「抗体」という用語には、異種分子の共有結合により修飾された抗体、例えば、異種ポリペプチドの結合により、または通常は抗体に結合しないグリコシル化、アセチル化もしくはリン酸化により修飾された抗体など、が含まれる。30

**【0025】**

「モノクローナル抗体」とは、それが生産される方法からではなく、单一の細胞クローニング(真核もしくは原核細胞クローニングを含む)またはファージクローニングから誘導された抗体をさす。したがって、本明細書中で用いる「モノクローナル抗体」という用語はハイブリドーマ技術によって生産された抗体に限定されない。40

**【0026】**

2本以上の核酸またはポリペプチド配列という背景において、「同一の」または「同一性%」とは、2本以上の配列または部分配列が、最大の一一致について比較しアライメントしたとき、同じであること、または同じであるヌクレオチドもしくはアミノ酸残基を特定の割合で含むことをさす。同一性%を決定するには、最適な比較目的のために配列同士をアライメントする(例えば、第1のアミノ酸または核酸配列の配列中に、第2のアミノ酸または核酸配列との最適なアライメントのため、ギャップを導入することが可能である)。50

次に、対応するアミノ酸位置またはヌクレオチド位置のアミノ酸残基またはヌクレオチドを比較する。第1配列のある位置が第2配列の対応する位置と同じアミノ酸残基またはヌクレオチドによって占められる場合、これらの分子はその位置で同一である。2本の配列間の同一性%はそれらの配列が共有する同一位置の数の関数である（すなわち、同一性% = 同一位置の数/位置の総数（例えば、重複する位置）×100）。特定の実施形態では、2本の配列が同じ長さである。

#### 【0027】

2本の核酸またはポリペプチドという背景において、「実質的に同一」とは、2本以上の配列または部分配列が少なくとも70%または少なくとも75%の同一性；より典型的には少なくとも80%または少なくとも85%の同一性；さらに典型的には少なくとも90%、少なくとも95%、または少なくとも98%の同一性（説明する方法の1つを用いて決定）を有することをさす。10

#### 【0028】

2本以上のポリペプチド配列という背景において、「類似性」または「類似性%」とは、以下で説明する方法の1つを用いて測定されるように、2本以上の配列または部分配列が、最大の一一致について比較しアライメントしたとき、同じであるかまたは保存的に置換されているアミノ酸残基を特定の割合で含むことをさす。例として、第1のアミノ酸配列が（第1の配列に含まれるアミノ酸数に等しい数のアミノ酸と比較したとき、または当技術分野で公知のコンピュータ類似性プログラム（下記参照）によりアライメントしたポリペプチドのアライメントと比較したとき）第2のアミノ酸配列と少なくとも50%、60%、70%、75%、80%、90%、または95%さえも同一であるか、または保存的に置換されている場合、第1のアミノ酸配列は第2のアミノ酸配列と類似するとみなすことができる。20

#### 【0029】

ポリペプチド配列という背景において、「実質的に類似」または「実質的類似性」とは、あるポリペプチド領域が、参照配列に対して少なくとも70%、典型的には少なくとも80%、より典型的には少なくとも85%、さらに典型的には少なくとも90%または少なくとも95%の配列類似性を示す配列を有することを示す。例えば、あるポリペプチドが第2のポリペプチドと1以上の保存的置換によって相違する場合、これら2本のポリペプチドは実質的に類似する。

#### 【0030】

2本の配列間の同一性%または類似性%の決定は、数学的アルゴリズムを用いて行うことができる。2本の配列の比較のために利用される数学的アルゴリズムの好ましい非限定的な例は、KarlinおよびAltschul, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268に記載のアルゴリズムを、KarlinおよびAltschul, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 5873-5877に記載のように改良したものである。こうしたアルゴリズムは、Altschulら, 1990, J. Mol. Biol. 215:403-410に記載のNBLASTおよびXBLASTプログラムに組み込まれている。BLASTヌクレオチド検索は、対象のタンパク質をコードする核酸と相同的ヌクレオチド配列を得るためにNBLASTプログラム（スコア = 100、ワード長 = 12）を用いて実施される。BLASTタンパク質検索は、対象のタンパク質と相同的アミノ酸配列を得るためにXBLASTプログラム（スコア = 50、ワード長 = 3）を用いて実施される。比較目的のためにギャップを入れたアライメントを得るには、Altschulら, 1997, Nucleic Acids Res. 25:3389-3402に記載されるとおりにGapped BLASTを利用することができます。あるいはまた、PSI-Blastが、分子間の距離関係を検出する反復検索(iterated search)を行うために使用される（同文献）。BLAST、Gapped BLAST、およびPSI-Blastプログラムを利用するときは、それぞれのプログラム（例えば、XBLASTおよびNBLAST）のデフォルトパラメーターを使用する。（例えば、インターネットウェブサイトアドレス：[www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)を参照されたい）。配列の比較に利用される数学的アルゴリズムの別の好ましい非限定的な例は、MyersおよびMiller, CABIOS (1989)に記載のアルゴリズムである。かかるアルゴリズムは、GCG配列アライメントソフトウェアパッケージの一部であるALIGNプログラム（バージョン2.0）に組み込まれている。アミノ酸配列を比較するためにALIGNプログラムを利用す304050

る場合は、PAM120 weight residue table、ギャップ長ペナルティ 12、およびギャップペナルティ 4を用いることができる。配列解析用のさらなるアルゴリズムは当技術分野で知られており、TorellisおよびRobotti, 1994, Comput. Appl. Biosci. 10:3-5に記載されるADVANCEおよびADAM、ならびにPearsonおよびLipman, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. 85:2444-8に記載されるFASTAが含まれる。FASTAでは、ktupが検索の感度と速度を設定する制御オプションである。ktup = 2のとき、比較される2本の配列中の類似の領域は、アライメントした残基の対を検討することにより見い出される。ktup = 1のときは、単一のアライメントしたアミノ酸が検討される。タンパク質配列の場合はktupを2または1に設定し、DNA配列の場合は1~6に設定することができる。ktupが特定されないとデフォルトは、タンパク質で2、DNAで6である。FASTAパラメーターのさらなる詳細については、例えば、bioweb.pasteur.fr/docs/man/man/fasta.1.html#sect2を参照されたい（その内容を参考によりそのまま本明細書に組み入れる）。 10

#### 【 0 0 3 1 】

あるいはまた、タンパク質配列アライメントは、Higginsら, 1996, Methods Enzymol. 266:383-402に記載されるような、CLUSTAL Wアルゴリズムを用いて実施することができる。

#### 【 0 0 3 2 】

本明細書中で用いる「治療」または「治療する」とは、ホジキンリンパ腫(HL)の臨床上または診断上の症状の減少または消失から明らかのように、被験者におけるHLの進行を遅らせる、停止させる、または改善させることをさす。治療には、例えば、症状の重さの軽減、症状の数の減少、または再発頻度の減少、例えば腫瘍増殖の抑制、腫瘍増殖の停止、または既存の腫瘍の退縮が含まれる。 20

#### 【 0 0 3 3 】

本明細書中で用いる「抗癌剤」とは、被験者における癌の進行を遅らせる、停止させる、または改善させる薬剤をさす。例えば、抗癌剤は、腫瘍増殖を抑制する、腫瘍増殖を停止させる、および/または既存の腫瘍を退縮させる薬剤である。癌に関連した症状（例えば、炎症、体重減少、および全身倦怠感を含む）を治療するために癌患者に投与される抗炎症剤やその他の薬剤は、抗癌剤とみなさない。

#### 【 0 0 3 4 】

本明細書中で用いる「製薬上許容される」とは、適切な医学的判断の範囲内で、妥当な利益/リスク比に見合って、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を起こすことなく、ヒトおよび動物の組織に接触させるのに適する化合物、材料、組成物および/または製剤をさす。「製薬上適合しうる成分」とは、抗体-薬物複合体と一緒に投与される製薬上許容される希釈剤、補助剤、賦形剤、またはビヒクリルをさす。 30

#### 【 0 0 3 5 】

併用療法に関して本明細書中で用いる「治療に有効な量」とは、一緒に投与される薬剤の組み合わせの量であって、その複合効果が希望の生物学的または医学的応答を引き出す（すなわち、ホジキンリンパ腫の発症を抑える、またはその1つ以上の臨床ともしくは診断上の症状を改善する）ような上記の量をさす。例えば、併用療法に関して本明細書中で用いる「治療に有効な量」とは、抗体-薬物複合体の量と化学療法剤の量であって、これらを一緒に、連続してまたは同時に、治療サイクルの同じ日または別の日に投与したとき、治療上有効かつ相乗的な複合効果を有する、上記の量をさす。さらに、当業者には理解されることだが、上記の例のように、治療に有効な量を用いる併用療法の場合、抗体-薬物複合体の量および/または化学療法剤の量は個々には治療上有効であってもなくてもよい。 40

#### 【 0 0 3 6 】

略語「MMAE」は、モノメチルアウリスタチンEをさす。

#### 【 0 0 3 7 】

略語「MMAF」は、ドバリン(dovaline)-バリン-ドライソロイニン(dolaisoleunine)-ドラプロイン(dolaproine)-フェニルアラニンをさす。 50

## 【0038】

略語「fk」および「phe-lys」は、ジペプチドのフェニルアラニン-リシンをさす。

## 【0039】

略語「vc」および「val-cit」は、ジペプチドのバリン-シトルリンをさす。

## 【0040】

「化合物」という用語は、化合物それ自体のほかに、明記されるかどうかにかかわりなく、また文脈が以下の形態を除外することを明らかにしない限り、以下の形態をも包含する：その化合物の非結晶形および結晶形（多形を含む）、これらの形態は混合物の一部であっても単離されてもよい；その化合物の遊離酸および遊離塩基形態、これらは典型的には本明細書に記載の構造で示される形態である；その化合物の異性体、これは光学異性体および互変異性体をさし、光学異性体はエナンチオマーおよびジアステレオマー、キラル異性体および非キラル異性体を含み、かつ光学異性体は単離された光学異性体ならびに光学異性体の混合物（ラセミ混合物と非ラセミ混合物を含む）を含む；異性体は単離された形態でもよいし、1種以上の他の異性体との混合物でもよい；その化合物の同位体、これはジュウテリウムおよびトリチウム含有化合物を含み、また、放射性同位体（治療上および診断上有効な放射性同位体を含む）含有化合物を含む；その化合物の多量体、これは二量体、三量体などを含む；その化合物の塩、好ましくは製薬上許容される塩、例えば、酸付加塩および塩基付加塩を含み、有機対イオンおよび無機対イオンをもつ塩を含み、さらに両性イオン形態を含む、ここで化合物が2以上の対イオンと結合している場合、それら2以上の対イオンは同じでも異なってもよい；ならびに、その化合物の溶媒和物、例えば、半溶媒和物、一溶媒和物、二溶媒和物などを含み、有機溶媒和物と無機溶媒和物があり、無機溶媒和物は水和物を含む；ここで、化合物が2以上の溶媒分子と会合している場合、それらの2以上の溶媒分子は同じでも異なってもよい。ある場合に、本発明の化合物への明確な言及を含むが、その言及は単に強調のためであって、上で示したような形態の他のものを除外すると解釈されるべきでない。10

## 【0041】

本明細書中で用いる「製薬上許容される塩」とは、親化合物がその酸塩または塩基塩へと修飾されている、開示した化合物の誘導体をさす。製薬上許容される塩の例としては、限定するものではないが、アミンのような塩基性基の無機酸または有機酸塩、カルボン酸のような酸性基のアルカリまたは有機塩などが挙げられる。製薬上許容される塩には、例えば無毒性の無機または有機酸から形成される、親化合物の通常の無毒性塩または第四級アンモニウム塩が含まれる。例えば、そのような通常の無毒性塩としては、無機酸（塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸など）から誘導される塩、および有機酸（酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイイン酸、ヒドロキシマレイイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファンイル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸など）から調製される塩がある。これらの生理学的に許容される塩は、当技術分野で公知の方法により調製され、例えば、遊離アミン塩基を過剰の酸と共に水性アルコール中に溶解することにより、または遊離カルボン酸をアルカリ金属塩基（水酸化物など）またはアミンで中和することにより調製される。30

## 【0042】

特に明記しない限り、「アルキル」とは、約1～約20個の炭素原子（ならびにそこに含まれる炭素原子の範囲および特定数の全ての組み合わせおよび部分的組み合わせ）を有する飽和の直鎖状または分岐鎖状炭化水素をさし、約1～約8個の炭素原子が好ましい。アルキル基の例は以下のものである：メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ベンチル、2-ベンチル、3-ベンチル、2-メチル-2-ブチル、n-ヘキシリル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル、3-メチル-2-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-1-ブチル、1-ヘキシリル、2-ヘキシリル、3-ヘキシリル40

ル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、3-メチル-3-ペ  
ンチル、2-メチル-3-ペンチル、2,3-ジメチル-2-ブチル、および3,3-ジメチル-2-ブチル  
。

#### 【 0 0 4 3 】

アルキル基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、1個以上の基、好ましくは1~3個の基（およびハロゲンから選択される追加の置換基）で場合により置換されてもよく、かかる基としては、限定するものではないが、-ハロゲン、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル)、-アリール、-C(O)R'、-OC(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR'、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-NHC(O)R'、-SR'、-SO<sub>3</sub>R'、-S(O)<sub>2</sub>R'、-S(O)R'、-OH、=O、-N<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(R')<sub>2</sub>、および-CNが挙げられ、ここで各R'は独立して-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、または-アリールから選択される。また、前記-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル)、-アリール、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、および-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル基は場合により1個以上の基でさらに置換されてもよく、かかる基としては、限定するものではないが、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、-ハロゲン、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル)、-アリール、-C(O)R''、-OC(O)R''、-C(O)OR''、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR''、-C(O)N(R'')<sub>2</sub>、-NHC(O)R''、-SR''、-SO<sub>3</sub>R''、-S(O)<sub>2</sub>R''、-S(O)R''、-OH、-N<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(R'')<sub>2</sub>、および-CNが挙げられ、ここで各R''は独立して-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、または-アリールから選択される。

#### 【 0 0 4 4 】

特に明記しない限り、「アルケニル」および「アルキニル」とは、約2~約20個の炭素原子（ならびにそこに含まれる炭素原子の範囲および特定数の全ての組み合わせおよび部分的組み合わせ）を有する直鎖状および分岐鎖状の炭素鎖をさし、約2~約8個の炭素原子が好ましい。アルケニル鎖はその鎖中に少なくとも1つの二重結合があり、アルキニル鎖はその鎖中に少なくとも1つの三重結合がある。アルケニル基の例としては、限定するものではないが、エチレンまたはビニル、アリル、-1-ブテニル、-2-ブテニル、-イソブチレニル(isobutylene)、-1-ペンテニル、-2-ペンテニル、-3-メチル-1-ブテニル、-2-メチル-2-ブテニル、および-2,3-ジメチル-2-ブテニルが挙げられる。アルキニル基の例としては、限定するものではないが、アセチレニック、プロパルギル、アセチレニル、プロピニル、-1-ブチニル、-2-ブチニル、-1-ペンチニル、-2-ペンチニル、および-3-メチル-1-ブチニルが挙げられる。

#### 【 0 0 4 5 】

アルケニルおよびアルキニル基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、1個以上の基、好ましくは1~3個の基（およびハロゲンから選択される追加の置換基）で場合により置換されてもよく、かかる基としては、限定するものではないが、-ハロゲン、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル)、-アリール、-C(O)R'、-OC(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR'、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-NHC(O)R'、-SR'、-SO<sub>3</sub>R'、-S(O)<sub>2</sub>R'、-S(O)R'、-OH、=O、-N<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(R')<sub>2</sub>、および-CNが挙げられ、ここで各R'は独立して-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、または-アリールから選択される。また、前記-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル)、-アリール、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、および-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル基は場合により1個以上の置換基でさらに置換されてもよく、かかる置換基としては、限定するものではないが、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、-ハロゲン、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル)、-アリール、-C(O)R''、-OC(O)R''、-C(O)OR''、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR''、-C(O)N(R'')<sub>2</sub>、-NHC(O)R''、-SR''、-SO<sub>3</sub>R''、-S(O)<sub>2</sub>R''、-S(O)R''、-OH、-N<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(R'')<sub>2</sub>、-N(R'')<sub>2</sub>、および-CNが挙げられ、ここで各R''は独立して-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、または-アリールから選択される。

#### 【 0 0 4 6 】

10

20

30

40

50

特に明記しない限り、「アルキレン」とは、約1~約20個の炭素原子（ならびにそこに含まれる炭素原子の範囲および特定数の全ての組み合わせおよび部分的組み合わせ）、好ましくは約1~約8個の炭素原子を有し、かつ親アルカンの同一のまたは2個の異なる炭素原子から2個の水素原子を除くことにより誘導された2つの1価ラジカル中心を有する、飽和の分岐鎖状または直鎖状の炭化水素気をさす。典型的なアルキレンとしては、限定するものではないが、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、ヘプチレン、オクチレン、ノニレン、デカレン、1,4-シクロヘキシレンなどが挙げられる。アルキレン基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、1個以上の基、好ましくは1~3個の基（およびハロゲンから選択される追加の置換基）で場合により置換されてもよく、かかる基としては、限定するものではないが、-ハロゲン、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル)、-アリール、-C(O)R'、-OC(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR'、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-NHC(O)R'、-SR'、-SO<sub>3</sub>R'、-S(O)<sub>2</sub>R'、-S(O)R'、-OH、=O、-N<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(R')、-N(R')<sub>2</sub>、および-CNが挙げられ、ここで各R'は独立して-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、または-アリールから選択される。また、前記-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル)、-アリール、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、および-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル基は場合により1個以上の置換基でさらに置換されてもよく、かかる置換基としては、限定するものではないが、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、-ハロゲン、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル)、-アリール、-C(O)R''、-OC(O)R''、-C(O)OR''、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR''、-C(O)N(R'')<sub>2</sub>、-NHC(O)R''、-SR''、-SO<sub>3</sub>R''、-S(O)<sub>2</sub>R''、-S(O)R''、-OH、-N<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(R'')、-N(R'')<sub>2</sub>、および-CNが挙げられ、ここで各R''は独立して-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、または-アリールから選択される。  
10  
20

#### 【0047】

特に明記しない限り、「アルケニレン」とは、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含む、場合により置換されてもよいアルキレン基をさす。代表的なアルケニレン基としては、例えば、エテニレン(-CH=CH-)およびプロペニレン(-CH=CHCH<sub>2</sub>-)が挙げられる。

#### 【0048】

特に明記しない限り、「アルキニレン」とは、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含む、場合により置換されてもよいアルキレン基をさす。代表的なアルキニレン基としては、例えば、アセチレン(-C≡C-)、プロパルギル(-CH<sub>2</sub>C≡C-)、および4-ペンチニル(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡C-)が挙げられる。  
30

#### 【0049】

特に明記しない限り、「アリール」とは、親芳香族環系の単一の炭素原子から1個の水素原子を除くことにより誘導された、6~20個の炭素原子（ならびにそこに含まれる炭素原子の範囲および特定数の全ての組み合わせおよび部分的組み合わせ）の1価芳香族炭化水素基をさす。代表的な構造式では、一部のアリール基が「Ar」と表される。典型的なアリール基としては、限定するものではないが、ベンゼン、置換ベンゼン、フェニル、ナフタレン、アントラセン、ビフェニルなどから誘導される基が挙げられる。

#### 【0050】

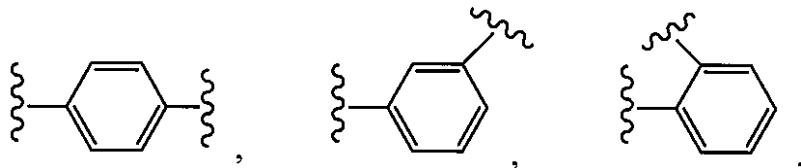
アリール基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、1個以上、好ましくは1~5個、より好ましくは1~2個の基で場合により置換されてもよく、かかる基としては、限定するものではないが、-ハロゲン、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル)、-アリール、-C(O)R'、-OC(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR'、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-NHC(O)R'、-SR'、-SO<sub>3</sub>R'、-S(O)<sub>2</sub>R'、-S(O)R'、-OH、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(R')、-N(R')<sub>2</sub>、および-CNが挙げられ、ここで各R'は独立して-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、または-アリールから選択される。また、前記-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル)、および-アリール基は場合により1個以上の置換基でさらに置換されてもよく、か  
40  
50

かる置換基としては、限定するものではないが、 $-C_1-C_8$ アルキル、 $-C_2-C_8$ アルケニル、 $-C_2-C_8$ アルキニル、-ハロゲン、 $-O-(C_1-C_8\text{アルキル})$ 、 $-O-(C_2-C_8\text{アルケニル})$ 、 $-O-(C_2-C_8\text{アルキニル})$ 、-アリール、 $-C(O)R''$ 、 $-OC(O)R''$ 、 $-C(O)OR''$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR''$ 、 $-C(O)N(R'')_2$ 、 $-NHC(O)R''$ 、 $-SR''$ 、 $-SO_3R''$ 、 $-S(O)_2R''$ 、 $-S(O)R''$ 、 $-OH$ 、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R'')$ 、 $-N(R'')_2$ 、および-CNが挙げられ、ここで各R''は独立して-H、 $-C_1-C_8$ アルキル、 $-C_2-C_8$ アルケニル、 $-C_2-C_8$ アルキニル、または-アリールから選択される。

## 【0051】

特に明記しない限り、「アリーレン」とは、2価である（すなわち、親芳香族環系の同一のまたは2個の異なる炭素原子から2個の水素原子を除くことにより誘導された）、場合により置換されてもよいアリール基をさす。アリーレン基は、代表的なアリール基としてフェニルを有する以下の構造で示されるように、オルト、メタまたはパラ配置でありうる：

## 【化1】



10

## 【0052】

典型的な「 $-(C_1-C_8\text{アルキレン})\text{アリール}$ 」、「 $-(C_2-C_8\text{アルケニレン})\text{アリール}$ 」、および「 $-(C_2-C_8\text{アルキニレン})\text{アリール}$ 」基としては、限定するものではないが、ベンジル、2-フェニルエタン-1-イル、2-フェニルエテン-1-イル、ナフチルメチル、2-ナフチルエタン-1-イル、2-ナフチルエテン-1-イル、ナフトベンジル、2-ナフトフェニルエタン-1-イルなどが挙げられる。

## 【0053】

特に明記しない限り、「複素環」とは、少なくとも1個の環の少なくとも1個の環原子がN、O、PまたはSから選択されるヘテロ原子である、3~14個の環原子（環員ともいう）（ならびにそこに含まれる炭素原子およびヘテロ原子の範囲および特定数の全ての組み合わせおよび部分的組み合わせ）を有する单環式、二環式、または多環式環系をさす。複素環はN、O、PまたはSから独立に選択される1~4個の環ヘテロ原子を含むことができる。複素環中の1個以上のN、CまたはS原子は酸化されてもよい。单環式複素環は好ましくは3~7個の環員（例えば、2~6個の炭素原子と1~3個のN、O、PまたはSから独立に選択されるヘテロ原子）を有し、そして二環式複素環は好ましくは5~10個の環員（例えば、4~9個の炭素原子と1~3個のN、O、PまたはSから独立に選択されるヘテロ原子）を有する。ヘテロ原子を含む環は芳香族または非芳香族でありうる。特に断らない限り、複素環は安定した構造をもたらすヘテロ原子または炭素原子でそのペンダント基に結合される。

## 【0054】

複素環はPaquette, "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968)、特に第1、3、4、6、7および9章；"The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950から現在に至るまで)、特に第13、14、16、19および28巻；ならびにJ. Am. Chem. Soc. 82:5566 (1960)に記載されている。

30

## 【0055】

特に明記しない限り、「ヘテロシクロ」とは、2価である（すなわち、親複素環系の同一のまたは2個の異なる炭素原子から2個の水素原子を除くことにより誘導された）、場合により置換されてもよい上記定義どおりの複素環基をさす。

## 【0056】

「複素環」基の例としては、限定するものではないが、以下が挙げられる：ピリジル、

40

50

ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル(ピペリジル)、チアゾリル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ベンゾフラニル、チアナフタレニル、インドリル、インドレニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ピペリジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、2-ピロリドニル、ピロリニル、テトラヒドロフラニル、ビス-テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ビス-テトラヒドロピラニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、アゾシニル(*azocinyl*)、トリアジニル、6H-1,2,5-チアジアジニル、2H,6H-1,5,2-ジチアジニル、チエニル、チアントレニル、ピラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサチニル、2H-ピロリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、3H-インドリル、1H-インダゾリル、ブリニル、4H-キノリジニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、ブテリジニル、4H-カルバゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ピリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フラザニル、フェノキサジニル、イソクロマニル、クロマニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペラジニル、インドリニル、イソインドリニル、キヌクリジニル、モルホリニル、オキサゾリジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、オキシインドリル、ベンゾオキサゾリニル、およびイサチノイル(*isatinoyl*)。好ましい「複素環」基には、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル、ベンゾピラゾリル、クマリニル、イソキノリニル、ピロリル、チオフェニル、フラニル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、キノリニル、ピリミジニル、ピリジニル、ピリドニル、ピラジニル、ピリダジニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、およびテトラゾリルが含まれるが、これらに限らない。

### 【0057】

複素環基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、1個以上の基、好ましくは1~2個の基で場合により置換されてもよく、かかる基としては、限定するものではないが、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、-ハロゲン、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル)、-アリール、-C(O)R'、-OC(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR'、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-NHC(O)R'、-SR'、-SO<sub>3</sub>R'、-S(O)<sub>2</sub>R'、-S(O)R'、-OH、-N<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(R')、-N(R')<sub>2</sub>、および-CNが挙げられ、ここで各R'は独立して-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、または-アリールから選択される。また、前記-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル)、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、および-アリール基は場合により1個以上の置換基でさらに置換されてもよく、かかる置換基としては、限定するものではないが、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、-ハロゲン、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル)、-アリール、-C(O)R''、-OC(O)R''、-C(O)OR''、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR''、-C(O)N(R'')<sub>2</sub>、-NHC(O)R''、-SR''、-SO<sub>3</sub>R''、-S(O)<sub>2</sub>R''、-S(O)R''、-OH、-N<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(R'')、-N(R'')<sub>2</sub>、および-CNが挙げられ、ここで各R''は独立して-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、またはアリールから選択される。

### 【0058】

限定ではなく、例として、炭素結合型(carbon-bonded)複素環は以下の位置で結合することができる：ピリジンの2、3、4、5または6位；ピリダジンの3、4、5または6位；ピリミジンの2、4、5または6位；ピラジンの2、3、5または6位；フラン、テトラヒドロフラン、チオフラン、チオフェン、ピロールまたはテトラヒドロピロールの2、3、4または5位；オキサゾール、イミダゾールまたはチアゾールの2、4または5位；イソオキサゾール、ピラゾールまたはイソチアゾールの3、4または5位；アジリジンの2または3位；アゼチジンの2、3または4位；キノリンの2、3、4、5、6、7または8位；イソキノリンの1、3、4、5、6、7または8位。さらに典型的には、炭素結合型複素環は2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、5-ピリジル、6-ピリジル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、5-ピリダジニル、

6-ピリダジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル、2-ピラジニル、3-ピラジニル、5-ピラジニル、6-ピラジニル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、または5-チアゾリルを含む。

#### 【0059】

限定ではなく、例として、窒素結合型(nitrogen-bonded)複素環は以下の位置で結合することができる：アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、2-ピロリン、3-ピロリン、イミダゾール、イミダゾリジン、2-イミダゾリン、3-イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、2-ピラゾリン、3-ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドール、インドリン、または1H-インダゾールの1位；イソインドールまたはイソインドリンの2位；モルホリンの4位；カルバゾールまたはカルボリンの9位。さらに典型的には、窒素結合型複素環は1-アジリジル、1-アゼチジル、1-ピロリル、1-イミダゾリル、1-ピラゾリル、および1-ピペリジニルを含む。

10

#### 【0060】

特に明記しない限り、「炭素環」とは、全ての環原子が炭素原子であって、3~14個の環原子（およびそこに含まれる炭素原子の範囲および特定数の全ての組み合わせおよび部分的組み合わせ）を有する、飽和もしくは不飽和の非芳香族単環式、二環式、または多環式環系をさす。単環式炭素環は好ましくは3~6個の環原子、さらに好ましくは5または6個の環原子を有する。二環式炭素環は好ましくは、例えばビシクロ[4,5]、[5,5]、[5,6]もしくは[6,6]系として配置される7~12個の環原子を有し、あるいはビシクロ[5,6]もしくは[6,6]系として配置される9または10個の環原子を有する。「炭素環」という用語には、例えば、アリール環に縮合した単環式炭素環（例えば、ベンゼン環に縮合した単環式炭素環）が含まれる。炭素環は3~8個の炭素環原子をもつことが好ましい。

20

#### 【0061】

炭素環は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、1個以上の基、好ましくは1~2個の基（およびハロゲンから選択される追加の置換基）で場合により置換されてもよく、かかる基としては、限定するものではないが、-ハロゲン、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル)、-アリール、-C(O)R'、-OC(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR'、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-NHC(O)R'、-SR'、-SO<sub>3</sub>R'、-S(O)<sub>2</sub>R'、-S(O)R'、-OH、=O、-N<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(R')、-N(R')<sub>2</sub>、および-CNが挙げられ、ここで各R'は独立して-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、または-アリールから選択される。また、前記-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル)、および-アリール基は場合により1個以上の置換基でさらに置換されてもよく、かかる置換基としては、限定するものではないが、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、-ハロゲン、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル)、-アリール、-C(O)R''、-OC(O)R''、-C(O)OR''、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR''、-C(O)N(R'')<sub>2</sub>、-NHC(O)R''、-SR''、-SO<sub>3</sub>R''、-S(O)<sub>2</sub>R''、-S(O)R''、-OH、-N<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(R'')、-N(R'')<sub>2</sub>、および-CNが挙げられ、ここで各R''は独立して-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、または-アリールから選択される。

30

#### 【0062】

単環式炭素環置換基の例としては、-シクロプロピル、-シクロブチル、-シクロペンチル、-1-シクロペンタ-1-エニル、-1-シクロペンタ-2-エニル、-1-シクロペンタ-3-エニル、シクロヘキシリル、-1-シクロヘキサ-1-エニル、-1-シクロヘキサ-2-エニル、-1-シクロヘキサ-3-エニル、-シクロヘプチル、-シクロオクチル、-1,3-シクロヘキサジエニル、-1,4-シクロヘキサジエニル、-1,3-シクロヘプタジエニル、-1,3,5-シクロヘプタトリエニル、および-シクロオクタジエニルが挙げられる。

40

#### 【0063】

「カルボシクロ」は、単独で用いようと別の基の一部として用いようと、2価である（すなわち、親炭素環系の同一のまたは2個の異なる炭素原子から2個の水素原子を除くこと

50

により誘導された)、場合により置換されてもよい上記定義どおりの炭素環基をさす。

**【0064】**

任意の変数が任意の構成要素または式の中に2回以上出現する場合、それぞれの場合のその定義は他のすべてのその定義から独立している。置換基および/または変数の組み合せは、そのような組み合せが安定した化合物をもたらす場合に限り、許容される。

**【0065】**

文脈によって特に示されない限り、ハイフン(-)はペンドント分子への結合点を示す。したがって、「-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキレン)アリール」または「-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキレン(アリール)」は、アルキレン基がそのアルキレン基の炭素原子のいずれかでペンドント分子に結合され、かつアルキレン基の炭素原子に結合した水素原子のうちの1個が本明細書中で定義したアリール基により置換された、本明細書中で定義したとおりのC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキレン基をさす。  
10

**【0066】**

特定の基が「置換」される場合、その基は1個以上の置換基、好ましくは1~5個の置換基、さらに好ましくは1~3個の置換基、最も好ましくは1または2個の置換基をもつことができ、かかる置換基は置換基のリストから独立に選択される。しかし、その基は一般にハロゲンから選択される任意の数の置換基をもつことができる。置換されている基はそのように示される。

**【0067】**

ある分子の特定の位置にあるいづれの置換基または変数の定義も、その分子の他の位置でのその定義から独立しているものとする。理解されるように、本発明の化合物の置換基および置換パターンは、本明細書に記載した方法だけでなく当技術分野で知られた技法によって容易に合成できる、化学的に安定した化合物を提供するために、当業者により選択される。  
20

**【0068】**

本明細書中で用いる保護基とは、一時的または永続的に、多官能性化合物の1つの反応部位を選択的にブロックする基をさす。本発明で用いるのに適したヒドロキシ保護基は、製薬上許容されるものであり、また、その化合物が活性となるために、被験者への投与後に親化合物から切断される必要があっても、なくてもよい。切断は体内での正常な代謝プロセスを介して行われる。ヒドロキシ保護基は当技術分野で周知であり(T. W. GreeneおよびP. G. M. WutsによるProtective Groups in Organic Synthesis (John Wiley & sons, 第3版)を参照されたい;すべての目的のために参考によりそのまま本明細書に組み入れる)、例えば、エーテル(例:アルキルエーテルおよびシリルエーテル、例えばジアルキルシリルエーテル、トリアルキルシリルエーテル、ジアルキルアルコキシシリルエーテルを含む)、エステル、カーボネート、カルバメート、スルホネート、およびホスフェート保護基を含む。ヒドロキシ保護基の例としては、限定するものではないが、以下が挙げられる:メチルエーテル、メトキシメチルエーテル、メチルチオメチルエーテル、(フェニルジメチルシリル)メトキシメチルエーテル、ベンジルオキシメチルエーテル、p-メトキシベンジルオキシメチルエーテル、p-ニトロベンジルオキシメチルエーテル、o-ニトロベンジルオキシメチルエーテル、(4-メトキシフェノキシ)メチルエーテル、グアヤコールメチルエーテル、t-ブトキシメチルエーテル、4-ペンテニルオキシメチルエーテル、シロキシメチルエーテル、2-メトキシエトキシメチルエーテル、2,2,2-トリクロロエトキシメチルエーテル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルエーテル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルエーテル、メントキシメチルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、1-メトキシクロヘキシリルエーテル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニルエーテル S,S-ジオキシド、1-[(2-クロロ-4-メチル)フェニル]-4-メトキシピペリジン-4-イルエーテル、1-(2-フルオロフェニル)-4-メトキシピペリジン-4-イルエーテル、1,4-ジオキサン-2-イルエーテル、テトラヒドロフラニルエーテル、テトラヒドロチオフラニルエーテル、置換エチルエーテル、例えば1-エトキシエチルエーテル、1-(2-クロロエトキシ)エチルエーテル、1-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]エチルエーテル、1-メチル-1-メトキシエチルエーテル、1-メチル-1-ベンジルオキシエチルエーテ  
30  
40  
50

ル、1-メチル-1-ベンジルオキシ-2-フルオロエチルエーテル、1-メチル-1フェノキシエチルエーテル、2-トリメチルシリルエーテル、t-ブチルエーテル、アリルエーテル、プロパルギルエーテル、p-クロロフェニルエーテル、p-メトキシフェニルエーテル、ベンジルエーテル、p-メトキシベンジルエーテル、3,4-ジメトキシベンジルエーテル、トリメチルシリルエーテル、トリエチルシリルエーテル、トリプロピルシリルエーテル、ジメチルイソプロピルシリルエーテル、ジエチルイソプロピルシリルエーテル、ジメチルヘキシルシリルエーテル、t-ブチルジメチルシリルエーテル、ジフェニルメチルシリルエーテル、ベンゾイルギ酸エステル、酢酸エステル、クロロ酢酸エステル、ジクロロ酢酸エステル、トリクロロ酢酸エステル、トリフルオロ酢酸エステル、メトキシ酢酸エステル、トリフェニルメトキシ酢酸エステル、フェニル酢酸エステル、安息香酸エステル、アルキルメチルカーボネート、アルキル9-フルオレニルメチルカーボネート、アルキルエチルカーボネート、アルキル2,2,2,-トリクロロエチルカーボネート、1,1,-ジメチル-2,2,2-トリクロロエチルカーボネート、アルキルスルホネート、メタンスルホネート、ベンジルスルホネート、トシレート、メチレンアセタール、エチリデンアセタール、およびt-ブチルメチリデンカーボネート。好ましい保護基は式： $-R^a$ 、 $-Si(R^a)(R^a)(R^a)$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NH(R^a)$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $P(O)(OH)_2$ 、および $-P(O)(OH)OR^a$ で表され、ここで、 $R^a$ は $C_1-C_{20}$ アルキル、 $C_2-C_{20}$ アルケニル、 $C_2-C_{20}$ アルキニル、 $-C_1-C_{20}$ アルキレン(炭素環)、 $-C_2-C_{20}$ アルケニレン(炭素環)、 $-C_2-C_{20}$ アルキニレン(炭素環)、 $-C_6-C_{10}$ アリール、 $-C_1-C_{20}$ アルキレン(アリール)、 $-C_2-C_{20}$ アルケニレン(アリール)、 $-C_2-C_{20}$ アルキニレン(アリール)、 $-C_1-C_{20}$ アルキレン(複素環)、 $-C_2-C_{20}$ アルケニレン(複素環)、または $-C_2-C_{20}$ アルキニレン(複素環)であり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、A1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、前記炭素環基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、A2から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、前記アリール基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、A3から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、そして前記複素環基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、A4から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよい。A1、A2、A3およびA4は本明細書中で定義するとおりである。

#### 【0069】

30

#### D. 抗体-薬物複合体

本明細書に記載の方法は、HL治療のための併用療法において抗体-薬物複合体を用いることを包含する。本発明で用いる抗体-薬物複合体は、薬物部分に連結された抗CD30抗体(すなわち、CD30と特異的に結合する抗体)を含む。薬物部分は、微小管動態(microtubule dynamics)および核分裂と細胞分裂を妨げることが知られている、抗癌活性のあるアウリスタチン型薬物である。本発明のアウリスタチンはチューブリンと結合し、HL細胞株(例えば、L540cy細胞株)に対して細胞傷害または細胞静止効果を示す。本発明のある実施形態では、アウリスタチン薬物がリンカーを介して抗CD30抗体に複合体化されるが、かかるリンカーは細胞内環境のもとで開裂可能であり、リンカーが細胞内環境で開裂されるとアウリスタチン化合物が抗体から遊離するようになる。さらに他の実施形態では、リンカー単位が開裂可能でなく、薬物は抗体の分解によって遊離する。

40

#### 【0070】

アウリスタチンまたは得られる抗体-薬物複合体がHL細胞株に細胞静止または細胞傷害効果を示すかどうかを調べるために使用できる各種アッセイが存在する。アウリスタチンまたは得られる抗体-薬物複合体がHL細胞株に細胞静止または細胞傷害効果を及ぼすかどうかを調べるための一例として、チミジン取込みアッセイが用いられる。例えば、96ウェルプレートにウェルあたり5,000個の細胞密度でまいたHL細胞を72時間培養し、その72時間のうち最後の8時間にわたり $0.5\mu Ci$ の $^3H$ -チミジンに曝露する。そして培養物の細胞への $^3H$ -チミジンの取込みをアウリスタチンまたは抗体-薬物複合体の存在下および不在下で測定する。培養物の細胞が、同じ条件下で培養されるがアウリスタチンまたは抗体-薬物

50

複合体に接触させなかった同じ細胞株の細胞と比べて、<sup>3</sup>H-チミジン取込みの低下を示すならば、アウリストチンまたは得られる抗体-薬物複合体はHL細胞株に対して細胞静止または細胞傷害効果をもつことになる。

#### 【0071】

細胞傷害性を調べるために、ネクローシス（壊死）またはアポトーシス（プログラムされた細胞死）を測定することができる。ネクローシスは一般的に、原形質膜の透過性亢進、細胞の膨張、および原形質膜の破裂を伴う。アポトーシスは一般的に、膜小胞化(membrane blebbing)、細胞質の凝縮、および内在性エンドヌクレアーゼの活性化を特徴とする。HL細胞に対するこれらの効果のいずれかを確認することで、アウリストチンまたは抗体-薬物複合体がHLの治療または予防に有用であることが示される。10

#### 【0072】

アウリストチンまたは得られる抗体-薬物複合体がHL細胞株に細胞静止または細胞傷害効果を及ぼすかどうかを検査するための別の例では、細胞においてニュートラルレッド、トリパンブルー、またはALAMAR（商標）ブルーのような色素の取込みを調べることによって、細胞の生存が測定される（例えば、Pageら, 1993, Int'l. J. of Oncology 3:473-476を参照されたい）。このようなアッセイでは、色素を含有する培地で細胞をインキュベートし、細胞を洗浄し、残留する色素（細胞による色素の取込みを反映する）を分光光度法により測定する。タンパク質結合性色素であるスルホローダミンB (SRB) を用いて細胞傷害性を測定することもできる（Skehanら, 1990, J. Nat'l Cancer Inst. 82:1107-12）。好ましい抗体-薬物複合体には、ホジキンリンパ腫細胞株（例えば、L540cy細胞株）に対するIC<sub>50</sub>値（50%の細胞を死滅させるmAB濃度として規定される）が1000ng/ml未満、好ましくは500ng/ml未満、さらに好ましくは100ng/ml未満、最も好ましくは50ng/ml未満、さらには10ng/ml未満であるものが含まれる。20

#### 【0073】

化合物がチューブリンと結合するかどうかを調べるための方法は当技術分野で知られている。例えば、Mullerら, Anal. Chem 2006, 78, 4390-4397; Hamelら, Molecular Pharmacology, 1995 47: 965-976; およびHamelら, The Journal of Biological Chemistry, 1990 265:28, 17141-17149を参照されたい。本発明の目的のために、チューブリンに対する化合物の相対的親和性を測定することが可能である。本発明の好ましいアウリストチンは、チューブリンに対するMMAEの結合親和性より10倍低い親和性（より弱い親和性）から、チューブリンに対するMMAEの結合親和性より10倍高い、20倍高い、または100倍さえも高い親和性（より強固な親和性）の範囲でチューブリンと結合する。30

#### 【0074】

##### E. ゲムシタビン

本発明のいくつかの方法は、ホジキンリンパ腫の治療のために抗体-薬物複合体とゲムシタビンを投与することを包含する。

#### 【0075】

ゲムシタビン、つまり4-アミノ-1-[(2R,4R,5R)-3,3-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]ピリミジン-2-オンは、現在GEMZARという商標でEli Lilly and Companyから販売されている。シタラビンの類似体であるゲムシタビンは、HLにおいて広範囲の活性を示すことが見い出されたピリミジン代謝拮抗物質である。40

#### 【0076】

本発明は、抗体-薬物複合体とゲムシタビン、場合により1種以上の追加の薬剤（例えば、化学療法剤を含む抗癌剤）、の併用療法を包含する。例えば、併用療法（例：GVDレジメン）の一部としてビノレルビン、デキサメタゾン、シスプラチニンおよびドキソルビシン（ペグ化リポソーマルドキソルビシンを含む）の1種以上を投与することができる。しかし、ある実施形態では、ゲムシタビンが抗体-薬物複合体との併用療法の一部として投与される唯一の化学療法剤である。例えば、ある実施形態では、1回以上の治療サイクルにおいて、ゲムシタビンが抗体-薬物複合体との併用療法の一部として投与される唯一の化学療法剤である。ある実施形態では、ゲムシタビンが抗体-薬物複合体との併用療法の一50

部として投与される唯一の抗癌剤である。特定の実施形態では、ドキソルビシン、さらに特定すると、ペグ化リポソーマルドキソルビシンは併用療法から特に除外される。ある実施形態では、ビノレルビンとドキソルビシン、またはビノレルビンとペグ化リポソーマルドキソルビシンが併用療法から除外される。

【0077】

#### F. ドキソルビシン、プレオマイシン、ピンプラスチン、およびダカルバジン療法

本発明の方法は、ホジキンリンパ腫の治療のための併用療法として、抗体-薬物複合体ならびにドキソルビシン、プレオマイシン、ピンプラスチンおよびダカルバジンの化学療法レジメンを投与することを包含する。現在、ドキソルビシン、プレオマイシン、ピンプラスチンおよびダカルバジンはABVDと称される化学療法レジメンにおいて一緒に投与され 10 ている。

【0078】

ABVD化学療法レジメンは、現在のところ、HLの第一選択療法における標準治療と考えられている。ABVD化学療法レジメンは一般に、4週間の治療サイクルで2週ごとに患者に施される。典型的には、4週間の1日目と15日目に、 $25\text{mg}/\text{m}^2$ のドキソルビシン、 $10\text{U}/\text{m}^2$ のプレオマイシン、 $6\text{mg}/\text{m}^2$ のピンプラスチン、および $375\text{mg}/\text{m}^2$ のダカルバジンにより患者を治療する。

【0079】

本発明は、抗体-薬物複合体とドキソルビシン、プレオマイシン、ピンプラスチンおよびダカルバジン（例えば、ABVDレジメン）、場合により1種以上の追加の薬剤（例えば、化学療法剤を含む抗癌剤）の併用療法を包含する。しかし、特定の実施形態では、ドキソルビシン、プレオマイシン、ピンプラスチンおよびダカルバジンが抗体-薬物複合体との併用療法の一部として投与される唯一の化学療法剤である。例えば、ある実施形態では、1回以上の治療サイクルにおいて、ABVDレジメンが抗体-薬物複合体との併用療法の一部として施される唯一の化学療法レジメンである。ある実施形態では、ABVDレジメンが抗体-薬物複合体との併用療法の一部として施される唯一の抗癌レジメンである。特定の実施形態では、ドキソルビシンが併用療法から特に除外され、化学療法剤はプレオマイシン、ピンプラスチンおよびダカルバジンを含む。 20

【0080】

#### G. 相乗効果

本発明の好ましい実施形態では、抗体-薬物複合体と化学療法剤による治療法が、患者のホジキンリンパ腫の治療において相乗効果をもたらす。薬剤併用の有効性の記載に関連して本明細書中で用いる「相乗効果」または「相乗作用」とは、個々の薬剤の効果の総和から予測された効果を上回る薬剤併用の測定された効果を意味する。したがって、本発明は、抗体-薬物複合体と化学療法剤の双方で処置された被験者が、抗体-薬物複合体のみまたは化学療法剤のみ（ただし、同じ投与および投与量レジメンを施す）で処置された被験者より、著しく良好な治療成果を有する実施形態を包含する。本発明は、被験者が、抗体-薬物複合体単独または化学療法レジメン単独（ただし、同じ投与および投与量レジメンを施す）による治療の効果の総和から予期されるものよりも、良好な治療成果を有する実施形態を包含する。 40

【0081】

そのような相乗効果を測定する方法は当技術分野で知られている。1つの例では、同系（同じ遺伝子型）の腫瘍をドナー動物から採取し、バラバラに分離し、カウントした後で同系（同系統）の宿主マウスに注入して戻す。その後一般的には、より遅い時点で抗癌剤の組み合わせを腹腔内もしくは静脈内に注入するか、経口的に投与し、そして未処置対照および1つの治療法のみを施した対照と比較して、腫瘍増殖速度および/または生存率を決定する。典型的には、増殖速度は動物の前脇腹で増殖している腫瘍について測定されるが、その際、腫瘍幅の垂直な直径が全体的な腫瘍量または体積の見積もりにそのまま置き換えられる。その後、所定の腫瘍量に達する時間（例えば、腫瘍が3倍になる時間または腫瘍が4倍になる時間）を、対照動物において同等の腫瘍増殖に要した時間と比較する。併 50

用療法で処置した動物についての所定の腫瘍量に達する時間が、治療法「A」で処置した動物および治療法「B」で処置した動物（すなわち、それぞれの治療法だけで処置した動物）についての所定の腫瘍量に達する時間を加算することから得られた数値より大きいならば、その併用療法は相乗効果をもたらすといえる。別の例では、併用療法で処置した動物についての所定の腫瘍量に達する時間が、治療法「A」で処置した動物および治療法「B」で処置した動物についての所定の腫瘍量に達する時間を加算することから得られた数値より大きくなきかもしれない；しかしながら、個々の薬剤の効果の総和から予測された効果を上回る薬剤併用の測定された別の効果は、その併用療法を相乗的とみなす/判定するのに十分である。例えば、併用療法で処置した動物についての持続的応答の数がそれぞれの治療アーム単独での持続的応答の数の総和より大きい場合、その併用療法は相乗効果をもたらす。持続的応答（durable response: DR）は、触診可能な腫瘍が動物の体内に存在しないことと定義される。

10

#### 【0082】

##### H. 投与

抗体-薬物複合体とゲムシタビン、または抗体-薬物複合体とABVDレジメンは、それらがHL患者の治療において相乗効果を奏するような方法で投与される。投与は、それが希望する治療効果（すなわち、相乗効果）をもたらす限り、どのような適当な手段で行ってもよい。好ましい実施形態では、抗体-薬物複合体とゲムシタビン、または抗体-薬物複合体とABVDレジメンと同じ治療サイクル中に投与し、例えば1回の治療サイクル（例えば3または4週間）中に、抗体-薬物複合体と特定の化学療法剤の双方を被験者に投与する。本発明のある実施形態では、抗体-薬物複合体の投与は、それがゲムシタビンまたはABVDレジメンによる治療に対して癌細胞を感受性にするような時に、すなわち連続して、例えば化学療法による治療の直前に、例えば化学療法による治療前2時間以内に行う。

20

#### 【0083】

HL患者に投与される抗体-薬物複合体の投与量は投与頻度によっても異なるだろう。本発明は、抗体-薬物複合体を治療サイクル中に1回送達または分割して送達することを包含する。

#### 【0084】

本発明は、抗体-薬物複合体が以下の用量範囲で投与されるような実施形態を包含する：1回につき被験者の体重あたり0.1mg/kg ~ 2.7mg/kg、0.2mg/kg ~ 1.8mg/kg、0.2mg/kg ~ 1.2mg/kg、0.4mg/kg ~ 1mg/kg、1.0mg/kg ~ 1.5mg/kg、および0.5mg/kg ~ 1mg/kg。希望する結果をもたらす限り、他の用量範囲も本発明に包含される。

30

#### 【0085】

本発明は、HL患者に投与される抗体-薬物複合体の総投与量が、治療サイクル（例えば3または4週間）を通して、例えば、被験者の体重あたり0.1mg/kg ~ 5mg/kg、0.1mg/kg ~ 4mg/kg、0.1mg/kg ~ 3.2mg/kg、または0.1mg/kg ~ 2.7mg/kgとなるような治療スケジュールを包含する。ある実施形態では、HL患者に投与される抗体-薬物複合体の総投与量が、治療サイクル（例えば3または4週間）を通して、例えば、約0.6mg/kg ~ 約5mg/kg、約0.6mg/kg ~ 約4mg/kg、約0.6mg/kg ~ 約3.2mg/kg、約0.6mg/kg ~ 約2.7mg/kg、または約1.5mg/kg ~ 約3mg/kgである。ある実施形態では、治療サイクル（例えば3または4週間）を通して、投与量が被験者の体重あたり約0.6mg/kg、約0.7mg/kg、約0.8mg/kg、約0.9mg/kg、約1.0mg/kg、約1.1mg/kg、約1.2mg/kg、約1.3mg/kg、約1.4mg/kg、約1.5mg/kg、約1.6mg/kg、約1.7mg/kg、約1.8mg/kg、約1.9mg/kg、約2mg/kg、約2.1mg/kg、約2.2mg/kg、約2.3mg/kg、約2.4mg/kg、約2.5mg/kg、約2.6mg/kg、約2.7mg/kg、約2.8mg/kg、約2.9mg/kg、約3mg/kg、約3.1mg/kg、約3.2mg/kg、約3.3mg/kg、約3.4mg/kg、約3.5mg/kg、約3.6mg/kg、約3.7mg/kg、または約3.8mg/kgである。本発明は、1回以上の治療サイクル（例えば、1、2、3、4、5、6回またはそれ以上の治療サイクル）のための薬物の投与を包含する。ある実施形態では、1回以上の治療サイクルの間に休止期間をとる。例えば、ある実施形態では、2回目と3回目の治療サイクルの間に休止期間を入れるが、1回目と2回目の治療サイクルの間には入れない。別の実施形態では、1回目と2回目の治療サイクルの間に休止期間を入れるが、

40

50

2回目と3回目の治療サイクルの間には入れない。投薬スケジュールは、例えば、抗体-薬物複合体を治療サイクル中に1回（例えば、21日サイクルの1日目に）、治療サイクル中に2回（例えば、28日サイクルの1日目と15日目に）、または治療サイクル中に3回（例えば、28日サイクルの1、8、15日目に）投与することを包含する。その他の投薬スケジュールも本発明に包含される。

#### 【 0 0 8 6 】

本発明は、抗体-薬物複合体が治療サイクル（例えば3または4週間）中に1回投与される治療スケジュールを包含する。例えば、ある実施形態では、抗体-薬物複合体を3または4週間治療サイクルの3週目、例えば3または4週間サイクルの21日目に投与する。ある実施形態では、抗体-薬物複合体を3または4週間治療サイクルの1日目に、あるいは3または4週間治療サイクルのいずれか他の日に投与する。そのような実施形態において、HL患者に投与される抗体-薬物複合体の投与量は、一般的に、治療サイクル（例えば3または4週間）を通して、例えば被験者の体重あたり0.1mg/kg～5mg/kgである。さらに一般的に、投与量は治療サイクル（例えば3または4週間）を通して被験者の体重あたり0.1mg/kg～4mg/kg、0.1mg/kg～3.2mg/kg、0.1mg/kg～2.7mg/kg、1mg/kg～2.7mg/kg、1.5mg/kg～2.7mg/kg、または1.5mg/kg～2mg/kgである。ある実施形態では、HL患者に投与される抗体-薬物複合体の総投与量が、治療サイクル（例えば3または4週間）を通して、例えば約0.6mg/kg～約5mg/kg、約0.6mg/kg～約4mg/kg、約0.6mg/kg～約3.2mg/kg、約0.6mg/kg～約2.7mg/kg、または約1.5mg/kg～約3mg/kgである。ある実施形態では、投与量が治療サイクルを通して被験者の体重あたり約0.6mg/kg、約0.7mg/kg、約0.8mg/kg、約0.9mg/kg、約1.0mg/kg、約1.1mg/kg、約1.2mg/kg、約1.3mg/kg、約1.4mg/kg、約1.5mg/kg、約1.6mg/kg、約1.7mg/kg、約1.8mg/kg、約1.9mg/kg、約2mg/kg、約2.1mg/kg、約2.2mg/kg、約2.3mg/kg、約2.4mg/kg、約2.5mg/kg、約2.6mg/kg、約2.7mg/kg、約2.8mg/kg、約2.9mg/kg、約3mg/kg、約3.1mg/kg、約3.2mg/kg、約3.3mg/kg、約3.4mg/kg、約3.5mg/kg、約3.6mg/kg、約3.7mg/kg、または約3.8mg/kgである。10

#### 【 0 0 8 7 】

他の実施形態では、抗体-薬物複合体を治療サイクル中に2回以上投与する。例えば、ある実施形態では、抗体-薬物複合体を3または4週間治療サイクルで連続3週間にわたり週1回投与する。例えば、ある実施形態では、抗体-薬物複合体を各28日治療サイクルの1、8、15日目に投与する。そのような実施形態において、HL患者に投与される抗体-薬物複合体の投与量は、治療サイクルを通して、例えば被験者の体重あたり0.1mg/kg～5mg/kg、0.1mg/kg～4mg/kg、0.1mg/kg～3.2mg/kg、または0.1mg/kg～2.7mg/kgでありうる。ある実施形態では、HL患者に投与される抗体-薬物複合体の総投与量が、治療サイクルを通して、例えば約0.6mg/kg～約5mg/kg、約0.6mg/kg～約4mg/kg、約0.6mg/kg～約3.2mg/kg、約0.6mg/kg～約2.7mg/kg、または約1.5mg/kg～約3mg/kgである。ある実施形態では、治療サイクルを通して、投与量が被験者の体重あたり約0.6mg/kg、約0.7mg/kg、約0.8mg/kg、約0.9mg/kg、約1.0mg/kg、約1.1mg/kg、約1.2mg/kg、約1.3mg/kg、約1.4mg/kg、約1.5mg/kg、約1.6mg/kg、約1.7mg/kg、約1.8mg/kg、約1.9mg/kg、約2mg/kg、約2.1mg/kg、約2.2mg/kg、約2.3mg/kg、約2.4mg/kg、約2.5mg/kg、約2.6mg/kg、約2.7mg/kg、約2.8mg/kg、約2.9mg/kg、約3mg/kg、約3.1mg/kg、約3.2mg/kg、約3.3mg/kg、約3.4mg/kg、約3.5mg/kg、約3.6mg/kg、約3.7mg/kg、または約3.8mg/kgである。30

ある実施形態では、各28日サイクルの1、8、15日目に、一般的には投与量が被験者の体重あたり0.1～5mg/kg、0.1mg/kg～3.2mg/kg、さらに一般的には被験者の体重あたり0.1mg/kg～2.7mg/kg、0.2mg/kg～1.8mg/kg、0.2mg/kg～1.2mg/kg、0.2mg/kg～1mg/kg、0.4mg/kg～1mg/kg、または0.4mg/kg～0.8mg/kgである。ある実施形態では、各28日サイクルの1、8、15日目に、投与量が被験者の体重あたり約0.2mg/kg、約0.3mg/kg、約0.4mg/kg、約0.5mg/kg、約0.6mg/kg、約0.7mg/kg、約0.8mg/kg、約0.9mg/kg、約1.0mg/kg、約1.1mg/kg、約1.2mg/kg、約1.3mg/kg、約1.4mg/kg、約1.5mg/kg、約1.6mg/kg、約1.7mg/kg、約1.8mg/kg、約1.9mg/kg、約2mg/kg、約2.1mg/kg、約2.2mg/kg、約2.3mg/kg、約2.4mg/kg、約2.5mg/kg、約2.6mg/kg、約2.7mg/kg、約2.8mg/kg、約2.9mg/kg、約3mg/kg、約3.1mg/kg、約3.2mg/kg、約3.3mg/kg、約3.4mg/kg、約3.5mg/kg、約3.6mg/kg、約3.7mg/kg、または約3.8mg/kgである。40

#### 【 0 0 8 8 】

さらに他の実施形態では、抗体-薬物複合体を4週間の治療サイクルで2週ごとに投与す

50

る。例えば、ある実施形態では、抗体-薬物複合体を各28日治療サイクルの1日目と15日目に投与する。そのような実施形態において、HL患者に投与される抗体-薬物複合体の投与量は、治療サイクルを通して、例えば被験者の体重あたり0.1mg/kg～5mg/kg、0.1mg/kg～4mg/kg、0.1mg/kg～3.2mg/kg、または0.1mg/kg～2.7mg/kgである。ある実施形態では、HL患者に投与される抗体-薬物複合体の総投与量が、治療サイクルを通して、例えば約0.6mg/kg～約5mg/kg、約0.6mg/kg～約4mg/kg、約0.6mg/kg～約3.2mg/kg、約0.6mg/kg～約2.7mg/kg、または約1.5mg/kg～約3mg/kgである。ある実施形態では、治療サイクルを通して、投与量が被験者の体重あたり約0.6mg/kg、約0.7mg/kg、約0.8mg/kg、約0.9mg/kg、約1.0mg/kg、約1.1mg/kg、約1.2mg/kg、約1.3mg/kg、約1.4mg/kg、約1.5mg/kg、約1.6mg/kg、約1.7mg/kg、約1.8mg/kg、約1.9mg/kg、約2mg/kg、約2.1mg/kg、約2.2mg/kg、約2.3mg/kg、約2.4mg/kg、約2.5mg/kg、約2.6mg/kg、約2.7mg/kg、約2.8mg/kg、約2.9mg/kg、約3mg/kg、約3.1mg/kg、約3.2mg/kg、約3.3mg/kg、約3.4mg/kg、約3.5mg/kg、約3.6mg/kg、約3.7mg/kg、または約3.8mg/kgである。ある実施形態では、抗体-薬物複合体の投与量が各28日サイクルの1日目と15日目に、一般的には被験者の体重あたり0.1mg/kg～5mg/kg、0.1mg/kg～3.2mg/kg、典型的には0.1mg/kg～2.7mg/kg、さらに典型的には0.2mg/kg～1.8mg/kg、0.2mg/kg～1.2mg/kg、0.2mg/kg～1.5mg/kg、1mg/kg～1.5mg/kg、または0.5～1.2mg/kgである。ある実施形態では、投与量が各28日サイクルの1日目と15日目に被験者の体重あたり約0.5mg/kg、約0.6mg/kg、約0.7mg/kg、約0.8mg/kg、約0.9mg/kg、約1.0mg/kg、約1.1mg/kg、約1.2mg/kg、約1.3mg/kg、約1.4mg/kg、約1.5mg/kg、約1.6mg/kg、約1.7mg/kg、または約1.8mg/kgである。  
10  
20

#### 【0089】

当業者には明らかであるように、希望する治療効果をもたらす、抗体-薬物複合体の他の用量または投与頻度も本発明で用いるのに適している。

#### 【0090】

抗体-薬物複合体とゲムシタビンの投与は、それらの投与によって希望する治療効果が得られる限り、同じ日に行っても別の日に行ってもよい。本発明は、例えば、ゲムシタビンを4週間治療サイクルで連続3週間にわたり週1回（例えば、28日サイクルの1、8および15日目に）投与する実施形態を包含する。本発明は、例えば、ゲムシタビンを4週間治療サイクルで2回（例えば、28日サイクルの1日目と15日目に）投与する実施形態を包含する。本発明は、例えば、ゲムシタビンを3週間治療サイクルで2回（例えば、21日サイクルの1日目と8日目または1日目と15日目に）投与する実施形態を包含する。本発明のある実施形態では、抗体-薬物複合体とゲムシタビンの投与を同日に行い、例えば、4週間サイクルの1、8および15日目または4週間サイクルの1日目と15日目に行う。本発明のある実施形態では、抗体-薬物複合体とゲムシタビンの投与を同じ日および/または別の日に行い、例えば、抗体-薬物複合体を21日サイクルの1日目に投与し、ゲムシタビンを21日サイクルの1日目と8日目または1日目と15日目に投与する。ある実施形態では、抗体-薬物複合体とゲムシタビンを同日に投与するが、抗体-薬物複合体の投与が完了した後でゲムシタビンを投与する。例えば、抗体-薬物複合体の投与後2時間以内に（例えば、抗体-薬物複合体の投与後30分で）ゲムシタビンを投与する。別の治療スケジュールも、それらが希望する結果をもたらす限り、本発明に包含される。  
30  
40

#### 【0091】

ある実施形態において、ゲムシタビンはHL治療のために当技術分野で現在指定されたレベルで、またはHL治療のために当技術分野で現在指定されたレベルより低いもしくは高いレベルで投与されるが、ただし、そうした投与量が希望する治療効果を与えるものとする。本発明の実施形態は、例えば、ゲムシタビンをMTD、つまり最大耐量(maximum tolerated dose)ほどで投与することを含む。本発明の実施形態は、ゲムシタビンを、投与ごとに約100mg/m<sup>2</sup>～約2000mg/m<sup>2</sup>、約500mg/m<sup>2</sup>～約1500mg/m<sup>2</sup>、約500mg/m<sup>2</sup>～約1250mg/m<sup>2</sup>、または約750mg/m<sup>2</sup>～約1250mg/m<sup>2</sup>の用量範囲で投与することを含む。特に好ましい実施形態では、ゲムシタビンを、投与ごとに約750mg/m<sup>2</sup>～約1250mg/m<sup>2</sup>、または投与ごとに約1000mg/m<sup>2</sup>～約1250mg/m<sup>2</sup>の用量範囲で投与する。例えば、ある実施形態では、ゲムシタビンを28  
50

日治療サイクルの1、8および15日目に $750\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $1250\text{mg}/\text{m}^2$ または約 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $1250\text{mg}/\text{m}^2$ の用量範囲で投与する。ある実施形態では、ゲムシタビンを28日治療サイクルの1日目と15日目に $750\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $1250\text{mg}/\text{m}^2$ または約 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $1250\text{mg}/\text{m}^2$ の用量範囲で投与する。ある実施形態では、ゲムシタビンを21日治療サイクルの1日目と8日目または1日目と15日目に $750\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $1250\text{mg}/\text{m}^2$ または約 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $1250\text{mg}/\text{m}^2$ の用量範囲で投与する。本発明は1回以上の治療サイクル、例えば1、2、3、4、5、6回またはそれ以上の治療サイクルのためのゲムシタビンの投与を包含する。本発明の実施形態は、ゲムシタビンを30分かけてIV注入により投与することを含む。特定の実施形態では、各28日治療サイクルの1、8および15日目に30分かけてIV注入により約 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ を送達する。ゲムシタビンによる治療のために本明細書中で指定した用量範囲のいずれも、抗体-薬物複合体による治療のために本明細書中で指定した用量範囲のいずれとも併用可能であることが理解されよう。ただし、そうした投与は希望する治療効果、すなわち相乗効果をもたらすものとする。

#### 【0092】

本発明の特に好ましいある実施形態において、相乗効果を示す量の治療薬剤の投与は、抗体-薬物複合体を、投薬スケジュールとは無関係に、21または28日治療サイクルを通して約 $0.5\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $5\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $0.6\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $5\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $0.6\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $2.7\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $0.8\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $2.7\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $1\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $5\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $1\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $4\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $1\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $3.5\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $1.5\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $3.5\text{mg}/\text{kg}$ または約 $1.8\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $2.5\text{mg}/\text{kg}$ の範囲で投与すると共に、ゲムシタビンを当技術分野で知られた標準投薬スケジュールで、例えば治療サイクル中にゲムシタビンの投与ごとに約 $800\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $1500\text{mg}/\text{m}^2$ で、好ましくは治療サイクル中にゲムシタビンの投与ごとに（例えば、21または28日治療サイクル中に1～3回）約 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $1250\text{mg}/\text{m}^2$ で投与する、ことを包含する。

#### 【0093】

本発明の特に好ましいある実施形態において、相乗効果を示す量の治療薬剤の投与は、抗体-薬物複合体を、治療サイクル（例えば、21または28日治療サイクル）中に1回、被験者の体重あたり約 $0.5$ ～約 $2.7\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $0.6\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $2.7\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $0.6\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $2\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $0.6\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $1\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $0.8\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $2.7\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $0.8\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $2.0\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $1\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $2.7\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $1.5\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $2.7\text{mg}/\text{kg}$ 、さらに好ましくは約 $1.0\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $2\text{mg}/\text{kg}$ または約 $1.5\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $2\text{mg}/\text{kg}$ の範囲で投与すると共に、ゲムシタビンを当技術分野で知られた標準投薬スケジュールで、例えば治療サイクル中にゲムシタビンの投与ごとに約 $800\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $1500\text{mg}/\text{m}^2$ で、好ましくは治療サイクル中にゲムシタビンの投与ごとに（例えば、治療サイクル中に1～3回）約 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $1250\text{mg}/\text{m}^2$ で投与する、ことを包含する。例えば、一実施形態では、相乗効果を示す量の治療薬剤の投与は、抗体-薬物複合体を、3週間治療サイクル中に1回（例えば、21日治療サイクルの1日目に）、被験者の体重あたり約 $0.5\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $2.7\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $0.6\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $2.7\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $0.8\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $2.0\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $1.5\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $2.7\text{mg}/\text{kg}$ 、または約 $1.5\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $2\text{mg}/\text{kg}$ の範囲で投与すると共に、ゲムシタビンを21日治療サイクルの1日目と8日目または1日目と15日目に約 $800\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $1500\text{mg}/\text{m}^2$ 、好ましくは約 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $1250\text{mg}/\text{m}^2$ の範囲で投与する、ことを含む。

#### 【0094】

本発明の特に好ましいある実施形態では、相乗効果を示す量の治療薬剤の投与は、抗体-薬物複合体を、治療サイクル（例えば、21または28日治療サイクル）中に3回、投与ごとに約 $0.4\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $2\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $0.4\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $1.8\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $0.4\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $1\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $0.4\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $1.5\text{mg}/\text{kg}$ の範囲で投与すると共に、ゲムシタビンを当技術分野で知られた標準投薬スケジュールで、例えば治療サイクル中にゲムシタビンの投与ごとに約 $800\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $1500\text{mg}/\text{m}^2$ で、好ましくは治療サイクル中にゲムシタビンの投与ごとに（例えば、治療サイクル中に1～3回）約 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $1250\text{mg}/\text{m}^2$ で投与する、ことを包含する。例えば、一実施形態では、相乗効果を示す量の治療薬剤の投与は、抗体-薬物複合体を、28日サイクルの1、8および15日目に、投与ごとに被験者の体重あたり約 $0.4\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $2\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $0.4\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $1.8\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $0.4\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $1\text{mg}/\text{kg}$ 、または約 $0.4\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $1.5\text{mg}/\text{kg}$ の範囲で投与すると

10

20

30

40

50

共に、ゲムシタビンを28日サイクルの1、8および15日目に投与ごとに約800mg/m<sup>2</sup>～約1250mg/m<sup>2</sup>、好ましくは約1000mg/m<sup>2</sup>～約1250mg/m<sup>2</sup>の範囲で投与する、ことを包含する。

#### 【 0 0 9 5 】

本発明の特に好ましいある実施形態では、相乗効果を示す量の治療薬剤の投与は、抗体-薬物複合体を、治療サイクル（例えば、21または28日治療サイクル）中に2回、投与ごとに約0.4mg/kg～約2.0mg/kg、約0.4mg/kg～約1.8mg/kg、約0.4mg/kg～約1mg/kg、約0.4mg/kg～約1.5mg/kgの範囲で投与すると共に、ゲムシタビンを当技術分野で知られた標準投薬スケジュールで、例えば治療サイクル中にゲムシタビンの投与ごとに約800mg/m<sup>2</sup>～約1500mg/m<sup>2</sup>で、好ましくは治療サイクル中にゲムシタビンの投与ごとに（例えば、治療サイクル中に1～3回）約1000mg/m<sup>2</sup>～約1250mg/m<sup>2</sup>で投与する、ことを包含する。例えば、相乗効果を示す量の治療薬剤の投与は、抗体-薬物複合体を、28日サイクルの1日目と15日目に、投与ごとに被験者の体重あたり約0.4mg/kg～約2mg/kg、約0.4mg/kg～約1.8mg/kg、約0.4mg/kg～約1mg/kg、または約0.4mg/kg～約1.5mg/kgの範囲で投与すると共に、ゲムシタビンを28日サイクルの1、8および15日目に投与ごとに約800mg/m<sup>2</sup>～約1250mg/m<sup>2</sup>、好ましくは約1000mg/m<sup>2</sup>～約1250mg/m<sup>2</sup>の範囲で投与する、ことを包含する。10

#### 【 0 0 9 6 】

治療が抗体-薬物複合体と化学療法レジメン（プレオマイシン、ピンプラスチンおよびダカルバジン、またはドキソルビシン、プレオマイシン、ピンプラスチンおよびダカルバジン（ABVD）を含む）の投与を含む本発明の実施形態では、抗体-薬物複合体の投与は、投与が希望する治療効果をもたらす限り、化学療法レジメンの投与と同じ日でも別の日でもよい。本発明は、例えば、化学療法レジメンを4週間サイクルの1日目と15日目に投与する実施形態を包含する。特定の実施形態では、化学療法レジメンと抗体-薬物複合体の両方を4週間サイクルの1日目と15日目に投与する。他の実施形態では、化学療法レジメンを4週間サイクルの1日目と15日目に投与し、抗体-薬物複合体を4週間サイクルの1、8および15日目または3週間もしくは4週間サイクルの1日目に投与する。その他の投与スケジュールも本発明に包含される。ホジキンリンパ腫の治療のために化学療法レジメンで薬剤プレオマイシン、ピンプラスチンおよびダカルバジン、またはドキソルビシン、プレオマイシン、ピンプラスチンおよびダカルバジンを投与する方法は知られている。一般的に、投与は28日サイクルの1日目と15日目に行われ、ドキソルビシンを25mg/m<sup>2</sup>の用量で、プレオマイシンを10U/m<sup>2</sup>の用量で、ピンプラスチンを6mg/m<sup>2</sup>の用量で、そしてダカルバジンを375mg/m<sup>2</sup>の用量で投与する。本発明の実施形態は、これらの薬剤を、HL治療のために当技術分野で現在指定されたレベルで投与することを包含する。本発明の実施形態は、投与が希望する治療効果をもたらす限り、これらの薬剤を、HL治療のために当技術分野で現在指定されたレベルより低いまたは高いレベルで投与することを包含する。場合によっては、投与量レベルを、さらなる治療薬剤と併用するときに減らすことができる。本発明の実施形態は、例えば、ABVDレジメンをMTDつまり最大耐量ほどで投与することを含む。特定の実施形態では、ドキソルビシンを例えば28日治療サイクルの1日目と15日目に投与ごとに0～35mg/m<sup>2</sup>、10～30mg/m<sup>2</sup>または10～25mg/m<sup>2</sup>の範囲で投与し、プレオマイシンを例えば28日治療サイクルの1日目と15日目に投与ごとに2～15U/m<sup>2</sup>、5～15U/m<sup>2</sup>、または5～10U/m<sup>2</sup>の範囲で投与し、ピンプラスチンを例えば28日治療サイクルの1日目と15日目に投与ごとに1～8mg/m<sup>2</sup>、2～6mg/m<sup>2</sup>または3～6mg/m<sup>2</sup>の範囲で投与し、そしてダカルバジンを例えば28日治療サイクルの1日目と15日目に投与ごとに100～450mg/m<sup>2</sup>、150～375mg/m<sup>2</sup>、200～375mg/m<sup>2</sup>または300～375mg/m<sup>2</sup>の範囲で投与するが、ただし、これらの投与が希望する治療効果をもたらすものとする。本発明は1回以上の治療サイクル、例えば1、2、3、4、5、6回またはそれ以上の治療サイクルのためのABVDレジメンの投与を包含する。ドキソルビシン、プレオマイシン、ピンプラスチンおよびダカルバジンによる治療のために本明細書中で指定した用量範囲のいずれも、抗体-薬物複合体による治療のために本明細書中で指定した用量範囲のいずれとも併用可能であることが理解されよう。ただし、そうした投与が希望する治療効果をもたらすものとする。20

#### 【 0 0 9 7 】

本発明の特に好ましいある実施形態では、相乗効果を示す量の治療薬剤の投与は、抗体-薬物複合体を、投薬スケジュールとは無関係に、21または28日治療サイクルを通して約0.5mg/kg～約5mg/kg、約0.6mg/kg～約5mg/kg、約0.6mg/kg～約2.7mg/kg、約0.8mg/kg～約2.7mg/kg、約1mg/kg～約5mg/kg、約1mg/kg～約4mg/kg、約1mg/kg～約3.5mg/kg、約1.5mg/kg～約3.5mg/kg、または約1.8mg/kg～約2.5mg/kgの範囲で投与し、併せてABVDを当技術分野で知られた標準投薬スケジュールで投与することを包含する。

#### 【0098】

本発明の特に好ましいある実施形態では、相乗効果を示す量の治療薬剤の投与は、抗体-薬物複合体を治療サイクル（例えば、21日または28日治療サイクル）中に1回、被験者の体重あたり約0.5～約2.7mg/kg、約0.6mg/kg～約2.7mg/kg、約0.6mg/kg～約2mg/kg、約0.6mg/kg～約1mg/kg、約0.8mg/kg～約2.7mg/kg、約0.8mg/kg～約2.0mg/kg、約1mg/kg～約2.7mg/kg、約1.5mg/kg～約2.7mg/kg、さらに好ましくは約1.0mg/kg～約2mg/kgまたは約1.5mg/kg～約2mg/kgの範囲で投与し、併せてABVDを当技術分野で知られた標準投薬スケジュールで投与することを包含する。

10

#### 【0099】

本発明の特に好ましいある実施形態では、相乗効果を示す量の治療薬剤の投与は、抗体-薬物複合体を治療サイクル（例えば、21日または28日治療サイクル）中に3回、投与ごとに約0.4mg/kg～約2mg/kg、約0.4mg/kg～約1.8mg/kg、約0.4mg/kg～約1mg/kg、約0.4mg/kg～約1.5mg/kgの範囲で投与し、併せてABVDを当技術分野で知られた標準投薬スケジュールで投与することを包含する。

20

#### 【0100】

本発明の特に好ましいある実施形態では、相乗効果を示す量の治療薬剤の投与は、抗体-薬物複合体を治療サイクル（例えば、21日または28日治療サイクル）中に2回、投与ごとに約0.4mg/kg～約2.0mg/kg、約0.4mg/kg～約1.8mg/kg、約0.4mg/kg～約1mg/kg、約0.4mg/kg～約1.5mg/kgの範囲で投与し、併せてABVDを当技術分野で知られた標準投薬スケジュールで投与することを包含する。

#### 【0101】

##### 1. 医薬組成物

抗体-薬物複合体および化学療法剤を投与するためにさまざまなデリバリーシステムが知られており、利用可能である。投与方法には、限定するものではないが、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、および皮下経路が挙げられる。投与は例えば点滴(infusion)またはボーラス注射により行うことができる。特定の好ましい実施形態では、化学療法剤と抗体-薬物複合体の両方を点滴により投与する。

30

#### 【0102】

抗体-薬物複合体および化学療法剤は、1種以上の製薬上適合しうる成分を含む医薬組成物として投与することができる。例えば、医薬組成物は一般に1種以上の製薬上の担体（例えば、水や油のような無菌の液体であって、石油、動物、植物もしくは合成起源のものを含み、例えば落花生油、ダイズ油、鉱油、ゴマ油など）を含む。水は医薬組成物を静脈内投与するときによく用いられる担体である。塩溶液およびデキストロースまたはグリセロールの水溶液も、特に注射剤用の液状担体として利用される。適当な製薬上の賦形剤は当技術分野で知られている。組成物は、所望により、少量の湿潤剤もしくは乳化剤、またはpH緩衝剤を含んでもよい。適当な製薬上の担体の例は、E.W. Martinによる“Remington's Pharmaceutical Sciences”に記載されている。製剤は投与様式に対応している。

40

#### 【0103】

典型的な実施形態では、医薬組成物を、通常の手順に従ってヒトへの静脈内投与に適した医薬組成物として製剤化する。一般的に、静脈内投与用の組成物は無菌の等張水性バッファー中に溶解した液剤である。必要ならば、医薬組成物は注射部位の痛みを和らげるための局所麻酔剤（例えば、リグノカイン）と可溶化剤を含んでもよい。一般に、各種成分は別々に供給されるか、または単位剤形として、例えば活性薬剤の量を表示するアンプルやサシェットなどの密封容器に入れた凍結乾燥粉剤または水不含の濃縮液剤として、一緒

50

に混合された状態で供給される。医薬組成物を点滴により投与する必要がある場合は、医薬品グレードの無菌の水または生理食塩水を含む点滴ボトルを用いて投薬することができる。医薬組成物を注射により投与する場合は、例えば、投与前に各種成分を混ぜ合わせることができるように無菌の注射用水または生理食塩水のアンプルを提供することができる。

#### 【0104】

##### J. 被験者

本発明の方法は、ホジキンリンパ腫の治療のために被験者に併用療法を施すことを包含する。

#### 【0105】

本発明の方法を用いて治療される被験者は、ホジキンリンパ腫と診断された者、またはホジキンリンパ腫らしいと疑われる者である。診断は、例えばリンパ節生検をはじめとする、当技術分野で知られた方法により行うことができる。ホジキンリンパ腫と診断された後、被験者を、必要に応じて、公知の分類スキームの1つを用いて疾患の病期（ステージ）に従って分類することができる。Cotswolds病期分類スキームはそのような分類スキームの1つである。簡単に述べると、病期Iは、1ヶ所のリンパ節領域またはリンパ系構造に病変があることを特徴とする；病期IIは、横隔膜の片側の2ヶ所以上のリンパ節領域またはリンパ節構造に病変があることを特徴とする；病期IIIは、横隔膜の両側のリンパ節領域またはリンパ節構造に病変があることを特徴とする；病期IVは、リンパ節病変の有無にかかわらず、1つ以上の節外臓器または組織に広範性または散在性病変（Eと称されるものを越える）があることを特徴とする。記号Eは、同じ解剖学的範囲の結節性疾患に適する照射場内に含まれうる節外の連続的な拡がりをさす。病期IまたはIIの被験者は、特定の臨床兆候の有無に応じて、予後が良好であったり、良好でなかつたりする。本発明の目的のため、早期疾患の被験者は病期IまたはIIに分類され、一方進行期疾患の被験者は病期I IIまたはIVに分類される。本発明の方法は、進行期疾患の被験者を含めて、4つの病期のいずれかに分類された被験者の治療に用いることができる。

#### 【0106】

本発明の方法は、新たにHLと診断されて、これまでにHLの治療を受けたことがない被験者を治療することを包含する。

#### 【0107】

本発明の方法はまた、難治性および/または再発性ホジキンリンパ腫の被験者を治療するためにも用いられる。

#### 【0108】

難治性ホジキンリンパ腫の被験者はHLの治療法に応答しない被験者であり、すなわち、その被験者は治療にもかかわらず疾患の進行を抑えられない被験者である。

#### 【0109】

再発性ホジキンリンパ腫の被験者は、ある時点でHLの治療に応答したが、その応答後に疾患が再発したか、さらに進行した被験者である。

#### 【0110】

本発明の方法はまた、ホジキンリンパ腫について以前に初回化学療法レジメンで治療されたことのある被験者、または初回化学療法レジメンおよび/もしくは救援化学療法レジメンで治療されたことのある被験者を治療することを包含する。ホジキンリンパ腫の初回化学療法レジメンとしては、例えば、以下が挙げられる：ABVDレジメン(BonadonnaおよびSantoro, Cancer Treat Rev 1982;9:21-35)、BEACOPPレジメン(Diehlら, N Engl J Med 2003;348:2386-2395)、投与量を増加させたBEACOPPレジメン(Diehlら, N Engl J Med 2003;348:2386-2395)、MOPPレジメン(Devitaら, Ann Inter Med 1970;73:881-895)、およびStanford Vレジメン(Horningら, J Clin Oncol 2000;18:972-980)。救援化学療法レジメンとしては、例えば、以下が挙げられる：ESHAPレジメン(Aparicioら, Ann Oncol 1999;10:593-595)、改良Stanford Vレジメン(Avilesら, Med Oncol 2001;18:261-267)、GDPレジメン(Baetzら, Ann Oncol 2003;14:1762-1767)、Mini-Beamレジメン(Colwillら, J Clin On

10

20

30

40

50

col 1995;13:396-402、Fernandez-Jimenezら、Haematologica 1999;84:1007-1011)、MIMEレジメン(Enbladら、Eur J Haematol 1998;60:166-171)、MINEレジメン(Fermeら、Ann Oncol 1995;6:543-549)、IEEレジメン(Jacksonら、Leuk Lymphoma 2000;37:561-570)、DHAPレジメン(Jostingら、Ann Oncol 2002;13:1628-1635)、ICEレジメン(Moskowitzら、Semin Oncol 2004;31(suppl):54-59)、IIVPレジメン(Oyanら、Biol Blood Marrow Transplant 2005;11:688-697)、IVEレジメン(Proctorら、Eur J Haematol 2001;64(suppl):28-32)、VIPレジメン(Ribragら、Bone Marrow Transplant 1998;21:969-974)、ASHAPレジメン(Rodríguezら、Blood 1999;93:3632-3636)、Dexa-BEAMレジメン(Schmitzら、Lancet 2002;359:2065-2071)、CEPレジメン(Szantoら、Oncology 1991;48:456-458)、CN30Pレジメン(Walewskiら、Med Oncol. 2000;17:195-202)、およびMVCレジメン(Wiernikら、Cancer J Sci Am 1998;4:254-260)。  
10

#### 【0111】

本発明の方法はまた、以前に幹細胞移植を受けたことがある被験者を治療することを包含する。

#### 【0112】

##### K. 抗CD30抗体

本発明の組成物および方法で用いるのに適する抗CD30抗体には、CD30抗原と特異的に結合するあらゆる抗体が含まれる。抗CD30抗体は好ましくはモノクローナルであり、例えば、キメラ(例えば、ヒト定常領域とマウス可変領域を有する)、ヒト化もしくはヒト抗体；単鎖抗体；または同様の抗体を含む。その免疫グロブリン分子はどのようなタイプ(例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、IgAおよびIgY)、クラス(例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1およびIgA2)またはサブクラスのものであってもよい。  
20

#### 【0113】

特定の実施形態では、抗体は抗原結合性の抗体フラグメントであり、例えば、Fab、F(a<sup>b'</sup>)、F(ab')<sub>2</sub>、Fd鎖、単鎖Fv(scFv)、単鎖抗体、ジスルフィド結合Fv(sdFv)、V<sub>L</sub>またはV<sub>H</sub>ドメインのいずれかを含むフラグメント、またはFab発現ライブラリーにより生産されるフラグメント、または上記抗体のいずれかのCD30結合性フラグメントなどがある。抗原結合性の抗体フラグメント(単鎖抗体を含む)は、1つ以上の可変領域を単独で、または次の領域：ヒンジ領域、CH1、CH2、CH3およびCLドメインの全体もしくは一部と組み合わせて、含むことができる。さらに、抗原結合性フラグメントは1つ以上の可変領域とヒンジ領域、CH1、CH2、CH3およびCLドメインとの任意の組み合わせを含んでいてもよい。一般的に、抗体はヒト、げっ歯類(例えば、マウスおよびラット)、ロバ、ヒツジ、ウサギ、ヤギ、モルモット、ラクダ、ウマまたはニワトリの抗体である。本明細書中で用いる「ヒト」抗体はヒト免疫グロブリンのアミノ酸配列をもつ抗体を含み、また、ヒト免疫グロブリンライブラリーから、ヒトB細胞から、または1以上のヒト免疫グロブリン遺伝子を導入したトランスジェニック動物から単離された抗体を含む(例えば、米国特許第5,939,598号および第6,111,166号を参照されたい)。  
30

#### 【0114】

抗体は単一特異性、二重特異性、三重特異性、またはそれ以上の多重特異性のものであってよい(例えば、PCT公開WO 93/17715号；WO 92/08802号；WO 91/00360号；およびWO 92/05793号；Tuttら、1991, J Immunol 147:60-69；米国特許第4,474,893号；第4,714,681号；第4,925,648号；第5,573,920号；および第5,601,819号；Kostelnyら、1992, J Immunol 148:1547-1553を参照されたい)。  
40

#### 【0115】

典型的な抗CD30抗体としては、限定するものではないが、ヒト化もしくはキメラAC10またはHeFi-1抗体が挙げられる。したがって、典型的な抗CD30抗体は、マウスHeFi-1の1つ以上のCDR(配列番号20、配列番号22、配列番号24、配列番号28、配列番号30もしくは配列番号32)、またはマウスAC10の1つ以上のCDR(配列番号4、配列番号6、配列番号8、配列番号12、配列番号14もしくは配列番号16)を含む。ある実施形態では、抗CD30抗体は、マウスHeFi-1の1つ以上の可変領域(配列番号18もしくは配列番号26)、またはマウスAC10の1  
50

つ以上の可変領域(配列番号2もしくは配列番号10)を含む。各配列番号に対応するAC10またはHeFi-1の領域を示す表を以下に示す:

分子	ヌクレオチドまたは アミノ酸	配列番号
AC10 重鎖可変領域	ヌクレオチド	1
AC10 重鎖可変領域	アミノ酸	2
AC10 重鎖-CDR1 (H1)	ヌクレオチド	3
AC10 重鎖-CDR1 (H1)	アミノ酸	4
AC10 重鎖-CDR2 (H2)	ヌクレオチド	5
AC10 重鎖-CDR2 (H2)	アミノ酸	6
AC10 重鎖-CDR3 (H3)	ヌクレオチド	7
AC10 重鎖-CDR3 (H3)	アミノ酸	8
AC10 軽鎖可変領域	ヌクレオチド	9
AC10 軽鎖可変領域	アミノ酸	10
AC10 軽鎖-CDR1 (L1)	ヌクレオチド	11
AC10 軽鎖-CDR1 (L1)	アミノ酸	12
AC10 軽鎖-CDR2 (L2)	ヌクレオチド	13
AC10 軽鎖-CDR2 (L2)	アミノ酸	14
AC10 軽鎖-CDR3 (L3)	ヌクレオチド	15
AC10 軽鎖-CDR3 (L3)	アミノ酸	16
HeFi-1 重鎖可変領域	ヌクレオチド	17
HeFi-1 重鎖可変領域	アミノ酸	18
HeFi-1 重鎖-CDR1 (H1)	ヌクレオチド	19
HeFi-1 重鎖-CDR1 (H1)	アミノ酸	20
HeFi-1 重鎖-CDR2 (H2)	ヌクレオチド	21
HeFi-1 重鎖-CDR2 (H2)	アミノ酸	22
HeFi-1 重鎖-CDR3 (H3)	ヌクレオチド	23
HeFi-1 重鎖-CDR3 (H3)	アミノ酸	24
HeFi-1 軽鎖可変領域	ヌクレオチド	25
HeFi-1 軽鎖可変領域	アミノ酸	26
HeFi-1 軽鎖-CDR1 (L1)	ヌクレオチド	27
HeFi-1 軽鎖-CDR1 (L1)	アミノ酸	28
HeFi-1 軽鎖-CDR2 (L2)	ヌクレオチド	29
HeFi-1 軽鎖-CDR2 (L2)	アミノ酸	30
HeFi-1 軽鎖-CDR3 (L3)	ヌクレオチド	31
HeFi-1 軽鎖-CDR3 (L3)	アミノ酸	32
ヒトγI定常領域	アミノ酸	33
ヒトκ定常領域	アミノ酸	34

## 【0116】

典型的な抗CD30抗体には、AC10およびHeFi-1の機能性誘導体または類似体が含まれる。これに関連して本明細書中で用いる「機能性」とは、AC10およびHeFi-1の機能性誘導体または類似体がCD30と結合する能力をもつことをさす。

## 【0117】

ある実施形態において、抗CD30抗体はCD30と免疫特異的に結合するだけでなく、HLの悪性細胞に対して細胞静止および/または細胞傷害効果を及ぼすことができる。ここでの細胞静止または細胞傷害効果は、補体非要求性であり、かつ(i)細胞静止剤または細胞傷害剤との複合体形成なしで、および(ii)エフェクター細胞の不在下で、達成される効果である。

10

20

30

40

50

## 【0118】

抗CD30抗体は、それらが含む特定のCDRの観点から記載または特定することができる。ある実施形態では、抗体がAC10および/またはHeFi-1のCDRを含む。ある実施形態では、抗体がAC10またはHeFi-1のキメラもしくはヒト化形態である。本発明は、重鎖または軽鎖可変ドメインを含む抗体を包含し、前記可変ドメインは、(a)マウスモノクローナル抗体AC10またはHeFi-1に由来する3つのCDRのセットと、(b)マウスモノクローナル抗体AC10またはHeFi-1のフレームワーク領域のセットとは異なる4つのフレームワーク領域のセットと、をそれぞれ含んでなり、ここで前記抗体はCD30と免疫特異的に結合する。

## 【0119】

特定の実施形態において、本発明は、重鎖可変ドメインを含む抗体を包含し、前記可変ドメインは、(a)配列番号4、6もしくは8を含むか、または配列番号4、6もしくは8に示したアミノ酸配列と実質的に同一のアミノ酸配列を含む3つのCDRのセットと、(b)マウスモノクローナル抗体AC10のフレームワーク領域のセットとは異なる4つのフレームワーク領域のセットと、を含んでなり、ここで前記抗体はCD30と免疫特異的に結合する。

10

## 【0120】

特定の実施形態において、本発明は、重鎖可変ドメインを含む抗体を包含し、前記可変ドメインは、(a)配列番号20、22もしくは24を含むか、または配列番号20、22もしくは24に示したアミノ酸配列と実質的に同一のアミノ酸配列を含む3つのCDRのセットと、(b)マウスモノクローナル抗体HeFi-1のフレームワーク領域のセットとは異なる4つのフレームワーク領域のセットと、を含んでなり、ここで前記抗体はCD30と免疫特異的に結合する。

20

## 【0121】

特定の実施形態において、本発明は、軽鎖可変ドメインを含む抗体を包含し、前記可変ドメインは、(a)配列番号12、14もしくは16を含むか、または配列番号12、14もしくは16に示したアミノ酸配列と実質的に同一のアミノ酸配列を含む3つのCDRのセットと、(b)マウスモノクローナル抗体AC10のフレームワーク領域のセットとは異なる4つのフレームワーク領域のセットと、を含んでなり、ここで前記抗体はCD30と免疫特異的に結合する。

20

## 【0122】

特定の実施形態において、本発明は、軽鎖可変ドメインを含む抗体を包含し、前記可変ドメインは、(a)配列番号28、30もしくは32を含むか、または配列番号28、30もしくは32に示したアミノ酸配列と実質的に同一のアミノ酸配列を含む3つのCDRのセットと、(b)マウスモノクローナル抗体HeFi-1のフレームワーク領域のセットとは異なる4つのフレームワーク領域のセットと、を含んでなり、ここで前記抗体はCD30と免疫特異的に結合する。

30

## 【0123】

本発明は、キメラAC10抗体が配列番号2に示した重鎖可変領域、配列番号10に示した軽鎖可変領域、配列番号33または配列番号33のアミノ酸1～329に示したヒトI定常領域、および配列番号34に示したヒトI定常領域を含んでなる実施形態を包含する。

## 【0124】

さらに、抗体はその一次構造の観点からも記載または特定することができる。マウスAC10またはHeFi-1の可変領域に対して少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、最も好ましくは少なくとも98%の同一性（当技術分野で知られ本明細書に記載した方法を用いて計算）を有する抗CD30抗体も本発明に包含される。本発明の抗体はまた、CD30に対するその結合親和性の観点から記載または特定することもできる。好ましい結合親和性は、解離定数またはKdが以下より小さいものである： $5 \times 10^{-6} M$ 、 $10^{-6} M$ 、 $5 \times 10^{-7} M$ 、 $10^{-7} M$ 、 $5 \times 10^{-8} M$ 、 $10^{-8} M$ 、 $5 \times 10^{-9} M$ 、 $10^{-9} M$ 、 $5 \times 10^{-10} M$ 、 $10^{-10} M$ 、 $5 \times 10^{-11} M$ 、 $10^{-11} M$ 、 $5 \times 10^{-12} M$ 、 $10^{-12} M$ 、 $5 \times 10^{-13} M$ 、 $10^{-13} M$ 、 $5 \times 10^{-14} M$ 、 $10^{-14} M$ 、 $5 \times 10^{-15} M$ 、または $10^{-15} M$ 。

40

## 【0125】

抗体は、例えばCD30抗原を用いるアフィニティークロマトグラフィーにより、精製することができる。特定の実施形態では、抗体は少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、または少なくとも80%の純度である。他の実施形態では、抗体は85%以上、90%

50

以上、95%以上、または99%以上の純度である。

【0126】

抗体はまた、例えばその抗体への何らかのタイプの分子の結合（その結合は抗体がCD30と結合するのを妨げないようなものである）によって、修飾された抗体を含む。例えば、限定するものではないが、「抗体」という用語には、グリコシル化、脱グリコシル化、アセチル化、ペグ化、リン酸化、アミド化、公知の保護基/ブロッキング基による誘導体化、細胞性リガンドまたは他のタンパク質との連結などにより、修飾された抗体が含まれる。多くの化学的修飾のいずれも、公知の技術（例えば、特定の化学的切断、アセチル化、ホルミル化、ツニカマイシンの代謝合成などを含むが、これらに限らない）により実施することができる。

10

【0127】

本発明の抗体は当技術分野で知られた適当な方法により生産することができる。CD30に対するポリクローナル抗体は当技術分野でよく知られた各種の方法により生産することができる。例えば、CD30を種々の宿主動物（ウサギ、マウス、ラットなどを含むが、これらに限らない）に投与して、そのタンパク質に特異的なポリクローナル抗体を含む血清の生産を誘導することができる。免疫応答を増強するために、宿主動物種に応じてさまざまなアジュバントを用いることができる。

【0128】

モノクローナル抗体は、ハイブリドーマ法、組換え法、ファージディスプレイ法、またはこれらの組み合わせを含めて、当技術分野で知られたさまざまな技法により作製することができる。例えば、モノクローナル抗体はハイブリドーマ法を用いて作製しうるが、かかるハイブリドーマ法は当技術分野で知られており、また、例えばHarlowら, *Antibodies : A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 第2版, 1988)およびHammerlingら, *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981)に教示されている（前記文献を参照によりそのまま本明細書に組み入れる）。

20

【0129】

ハイブリドーマ法を用いて特異的抗体を作製しスクリーニングする方法はよく行われており、当技術分野で周知である。非限定的な一例では、マウスをCD30で免疫するか、CD30またはその断片もしくは誘導体を発現する細胞で免疫する。免疫応答が検出されたら（例えば、CD30に特異的な抗体がマウス血清中に検出されたら）、マウス脾臓を摘出して脾細胞を単離する。次いで、公知の技法により脾細胞を適当なミエローマ細胞（例えば、アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション(ATCC)（メリーランド州Rockville）から入手可能なSP20細胞株由来の細胞）と融合させる。ハイブリドーマを選択して、限界希釈によりクローニングする。その後、ハイブリドーマクローンを、CD30と結合できる抗体を分泌する細胞について、当技術分野で公知の方法によりアッセイする。陽性のハイブリドーマクローンをマウスに注入することで、一般に高レベルの抗体を含む腹水を生産することができる。

30

【0130】

したがって、本発明は、抗体を分泌するハイブリドーマ細胞を培養することを含む、モノクローナル抗体の生産方法ならびに前記方法により生産された抗体を提供し、ここにおいて、好ましくは、ハイブリドーマは、本発明の抗原で免疫したマウスから単離された脾細胞をミエローマ細胞と融合させ、次に、その融合から生じるハイブリドーマを、CD30と結合できる抗体を分泌するハイブリドーマクローンについてスクリーニングすることにより作製される。

40

【0131】

特定のエピトープを認識する抗体フラグメントは公知の方法により作製することができる。例えば、Fabおよび $F(ab')_2$ フラグメントは、パパイン（Fabフラグメントを生成する）またはペプシン（ $F(ab')_2$ フラグメントを生成する）のような酵素を用いた、免疫グロブリン分子のタンパク質分解切断により作製することができる。 $F(ab')_2$ フラグメントは可変領域、軽鎖定常領域、および重鎖のCH1ドメインを含む。

50

**【0132】**

抗体はまた、当技術分野で知られた各種のファージディスプレイ法を用いて作製することもできる。ファージディスプレイ法では、機能性抗体ドメインをコードする核酸配列を有するファージ粒子の表面にその機能性抗体ドメインを提示させる。特定の実施形態では、そのようなファージを利用して、レパートリーまたはコンビナトリアル抗体ライブラリー（例えば、ヒトまたはマウス）から発現される抗原結合ドメインを提示させることができる。具体的に述べると、 $V_H$ および $V_L$ ドメインをコードするDNA配列を動物cDNAライブラリー（例えば、ヒトまたはマウスのリンパ系組織cDNAライブラリー）から増幅する。 $V_H$ および $V_L$ ドメインをコードするDNAをPCRでscFvリンクーにより一緒に結合させ、ファージミドベクター（例えば、pCANTAB 6またはpComb 3 HSS）にクローニングする。そのベクターを大腸菌にエレクトロポレーションで導入し、その大腸菌にヘルパー・ファージを感染させる。こうした方法に用いるファージは一般に纖維状ファージであり、ファージから発現されるfdおよびM13結合ドメインを、ファージ遺伝子IIIまたは遺伝子VIIIタンパク質のいずれかに組換えることによって、Fab、Fvまたはジスルフィド安定化Fv抗体(dsFv)ドメインと共に含む。CD30と結合する抗原結合ドメインまたはAC10もしくはHeFi-1可変領域を発現するファージは、抗原を用いて、例えば標識抗原または固体表面もしくはビーズに結合・捕捉させた抗原を用いて、選択し確認することができる。本発明の抗体を作製するために使用できるファージディスプレイ法の例には、以下の文献に開示された方法が含まれる：Brinkmanら，1995，J. Immunol. Methods 182:41-50；Amesら，1995，J. Immunol. Methods 184:177-186；Kettleboroughら，1994，Eur. J. Immunol. 24:952-958；Persicら，1997，Gene 187:9-18；Burtonら，1994，Advances in Immunology, 191-280；PCT出願番号PCT/GB91/01 134号；PCT公開WO 90/02809号；WO 91/10737号；WO 92/01047号；WO 92/18619号；WO 93/1 1236号；WO 95/15982号；WO 95/20401号；ならびに米国特許第5,698,426号；第5,223,409号；第5,403,484号；第5,580,717号；第5,427,908号；第5,750,753号；第5,821,047号；第5,571,698号；第5,427,908号；第5,516,637号；第5,780,225号；第5,658,727号；第5,733,743号および第5,969,108号（これらの文献のそれぞれを参照によりそのまま本明細書に組み入れる）。 10

20

**【0133】**

上記文献に記載されるように、ファージの選択後、そのファージから抗体コード領域を単離して、全抗体（ヒト抗体を含む）または他のいずれかの希望する抗原結合フラグメントを作製するために使用することができ、また、以下で詳述するように、希望する宿主（哺乳類細胞、昆虫細胞、植物細胞、酵母、および細菌を含む）内で発現させることができる。例えば、Fab、Fab'および $F(ab')_2$ フラグメントを組換え生産する方法として、当技術分野で知られた方法、例えばPCT公開WO 92/22324号；Mullinaxら，BioTechniques 1992, 12(6):864-869；Sawaiら，1995，AJRI 34:26-34；およびBetterら，1988，Science 240:1 041-1043に開示された方法が利用される（前記文献を参照によりそのまま本明細書に組み入れる）。 30

**【0134】**

単鎖Fvおよび単鎖抗体を作製するために使用できる技法の例としては、米国特許第4,946,778号および第5,258,498号；Hustonら，1991，Methods in Enzymology 203:46-88；Shuら，1993，PNAS 90:7995-7999；ならびにSkerraら，1988，Science 240:1038-1040に記載される方法が含まれる。いくつかの用途（ヒトでの抗体のin vivo使用、およびin vitro増殖または細胞毒性アッセイを含む）にとっては、キメラ、ヒト化、またはヒト抗体を用いることが好ましい。キメラ抗体は、その抗体の異なる部分が異なる動物種に由来する分子であり、例えばマウスモノクローナル抗体由来の可変領域とヒト免疫グロブリン定常領域を有する抗体がそうである。キメラ抗体の作製方法は当技術分野で知られている。例えば、Morrison, Science, 1985, 229:1202; Oiら, 1986, BioTechniques 4:214; Gilliesら, 1989, J. Immunol. Methods 125:191-202; 米国特許第5,807,715号；第4,816,567号；および第4,816,397号を参照されたい（これらの文献を参照によりそのまま本明細書に組み入れる）。ヒト化抗体は、目的の抗原と結合する非ヒト種抗体由来の抗体分子であって 40

50

、非ヒト種由来の1つ以上のCDRとヒト免疫グロブリン分子由来のフレームワークおよび定常領域を有する。多くの場合、ヒトフレームワーク領域のフレームワーク残基は、抗原結合性を変更する（好ましくは、改善する）ために、CDRドナー抗体からの対応残基と置き換える。これらのフレームワーク置換は、当技術分野で周知の方法により、例えば抗原結合にとって重要なフレームワーク残基を同定するためのCDRとフレームワーク残基との相互作用のモデリング、ならびに特定位置の特異なフレームワーク残基を同定するための配列比較により、確認される（例えば、Queenらによる米国特許第5,585,089号；Riechmannら，1988，Nature 332:323を参照されたい；これらの文献を参照によりそのまま本明細書に組み入れる）。抗体は当技術分野で知られた種々の技法を用いてヒト化することができ、かかる技法には、例えば、CDRグラフティング(EP 239,400号；PCT公開WO 91/09967号；米国特許第5,225,539号；第5,530,101号；および第5,585,089号)、ベニアリング(veneering)またはリサーフェシング(resurfacing) (EP 592,106号；EP 519,596号；Padlan, Molecular Immunology, 1991, 28(4/5):489-498; Studnickaら, 1994, Protein Engineering 7(6):805-814; Roguskaら, 1994, PNAS 91:969-973)、およびチェイン・シャフリング(chain shuffling) (米国特許第5,565,332号)が含まれる。10

#### 【0135】

完全なヒト抗体はヒト患者の治療処置のために特に望ましい抗体である。ヒト抗体は、ヒト免疫グロブリン配列から誘導される抗体ライブラリーを用いて、上記ファージディスプレイ法をはじめとする当技術分野で知られた各種方法により作製することができる。さらに、米国特許第4,444,887号および第4,716,111号；ならびにPCT公開WO 98/46645号、WO 98/50433号、WO 98/24893号、WO 98/16654号、WO 96/34096号、WO 96/33735号、およびWO 91/10741号も参照されたい（それぞれを参照によりそのまま本明細書に組み入れる）。

20

#### 【0136】

ヒト抗体はまた、ヒト免疫グロブリン遺伝子を発現するトランスジェニックマウスを用いて生産することができる。ヒト抗体を生産するためのこの技法の概説については、LöbergおよびHuszar, 1995, Int. Rev. Immunol. 13:65-93を参照されたい。ヒト抗体およびヒトモノクローナル抗体を生産するためのこの技法、ならびにそのような抗体を生産するためのプロトコールの詳細な解説については、例えば、PCT公開WO 98/24893号；WO 92/01047号；WO 96/34096号；WO 96/33735号；ヨーロッパ特許第0 598 877号；米国特許第5,413,923号；第5,625,126号；第5,633,425号；第5,569,825号；第5,661,016号；第5,545,806号；第5,814,318号；第5,885,793号；第5,916,771号；および第5,939,598号を参照されたい（それぞれを参照によりそのまま本明細書に組み入れる）。さらに、Amgen社(カリフォルニア州Thousand Oaks)およびMedarex社(ニュージャージー州Princeton)のような会社は、上記技法と同様の技法を用いて、所定の抗原に対するヒト抗体を提供することに従事している。

30

#### 【0137】

所定のエピトープを認識する完全ヒト抗体は「誘導選択 (guided selection)」と呼ばれる技法を用いて作製することができる。このアプローチでは、所定の非ヒトモノクローナル抗体（例えば、マウス抗体）を用いることにより、同じエピトープを認識する完全ヒト抗体の選択が導かれる (Jespersら, 1994, Bio/technology 12:899-903)。

40

#### 【0138】

本発明で用いるための抗体には、キメラおよびヒト化AC10とキメラおよびヒト化HeFi-1が含まれる。本発明で用いるための抗体には、競合的結合を測定するための当技術分野で知られた方法で測定したとき、マウスAC10またはHeFi-1のCD30への結合を競合的に阻害する抗体が含まれる。例えば、その抗体はAC10またはHeFi-1のCD30への結合を少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、または少なくとも95%さえも阻害することができる。競合的結合アッセイの一例は、標識CD30（例えば、<sup>3</sup>Hまたは<sup>125</sup>I）を、次第に増加する量の非標識CD30の存在下で、対象の抗体とインキュベートし、標識CD30と結合した抗体を検出することを含む、ラジオイムノアッセイである。その後、これらのデータから、CD30に対する抗体の親和性および結合

50

オフ速度をScatchardプロット解析により決定する。第二抗体(AC10またはHeFi-1など)との競合もまた、ラジオイムノアッセイを用いて測定することができる。この場合には、CD30を、次第に増加する量の非標識第二抗体の存在下で、標識化合物(例えば、<sup>3</sup>Hまたは<sup>125</sup>I)に結合した対象の抗体とインキュベートする。本発明で用いるための抗体には、キメラもしくはヒト化AC10またはHeFi-1以外の、CD30と特異的に結合する抗体も含まれる。

#### 【0139】

タンパク質相互作用をin vivoで検出する1つの方法として、ツーハイブリッドシステム(two-hybrid system)を、限定としてではなく単なる例示目的のために、詳しく説明する。このシステムの1つのバージョンが記載されており(Chienら, 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88:9578-9582)、また、Clontech社(カリフォルニア州Palo Alto)から販売されている。

#### 【0140】

ひとたびCD30結合タンパク質が同定されたら、必要に応じて、HL細胞に対する細胞静止または細胞傷害効果を引き出すその能力(単独での、あるいは二量体化もしくは多量体化ドメインに融合したまたは多量体化したときの能力)を、HL細胞株(L428、L450、HLLM2またはKM-H2など)の培養物とそのタンパク質とを接触させることにより、測定することができる。培養条件は、最も好ましくは、約0.33cm<sup>2</sup>の培養面積に約5,000個の細胞であり、接触時間はおよそ72時間である。その後、72時間のうち最後の8時間は、培養物を0.5 μCiの<sup>3</sup>H-チミジンにさらし、培養物の細胞への<sup>3</sup>H-チミジンの取込みを測定する。培養物の細胞が、同一条件下で培養したがタンパク質に接触させなかった同一細胞株の細胞と比較して、減少した<sup>3</sup>H-チミジンの取込みを有するならば、そのタンパク質はHL細胞株に対する細胞静止または細胞傷害効果がある。細胞毒性アッセイはこの他にも数多くが当業者に知られている。本方法ではそれらのいずれを使用してもよい。

#### 【0141】

本方法において有用な抗CD30抗体は、タンパク質を合成するための当技術分野で知られた方法により、一般的には、例えば組換え発現法により、生産することができる。CD30と結合してCD30発現細胞の増殖を激減もしくは阻害する抗体またはその誘導体の組換え発現は、その抗体または誘導体をコードする核酸を含有する発現ベクターの構築を含む。そのようなタンパク質をコードする核酸が得られたら、そのタンパク質分子を生産するためのベクターを、当技術分野で周知の技術を用いて組換えDNA法により作製しうる。例えば、以下の文献に記載されるような、標準的な技術が組換え核酸法、核酸合成、細胞培養、トランスジーン組込み、および組換えタンパク質発現のために用いられる: SambrookおよびRussell, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 第3版, 2001); Sambrookら, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 第2版, 1989); Short Protocols in Molecular Biology (Ausubelら, John Wiley & Sons, New York, 第4版, 1999); およびGlick & Pasternak, Molecular Biotechnology: Principles and Applications of Recombinant DNA (ASM Press, Washington, D.C., 第2版, 1998)。

#### 【0142】

例えば、抗CD30抗体の組換え発現のために、発現ベクターは、プロモーターに機能的に連結された、その重鎖もしくは軽鎖、または重鎖もしくは軽鎖可変ドメインをコードしうる。発現ベクターは、例えば、抗体分子の定常領域をコードするヌクレオチド配列を含んでいてよく(例えば、PCT公開WO 86/05807号; PCT公開WO 89/01036号; および米国特許第5,122,464号参照)、そして完全な重鎖または軽鎖の発現のためのそのようなベクターに抗体の可変ドメインがクローニングされる。その発現ベクターを通常の手法により宿主細胞に導入し、次にトランسفェクト細胞を慣用方法で培養して抗CD30抗体を産生させる。二本鎖抗体の発現のため的一般的な実施形態では、完全な免疫グロブリン分子の発現のために、重鎖と軽鎖の両方をコードするベクターを宿主細胞内で共発現させてよい。

#### 【0143】

10

20

30

30

40

50

抗CD30抗体またはその誘導体を発現させるために、さまざまな原核および真核宿主-発現ベクター系を利用することができる。一般的に、特に全組換え抗CD30抗体分子については、その組換えタンパク質の発現のために真核細胞が用いられる。例えば、ヒトサイトメガロウイルス由来の主要前初期遺伝子プロモーターエレメントのようなベクターと一緒に用いるチャイニーズ・ハムスター卵巣細胞(CHO)のような哺乳類細胞は、抗CD30抗体の生産にとって有効な発現系である（例えば、Foeckingら，1986，Gene 45:101；Cockettら，1990，Bio/Technology 8:2を参照されたい）。また、抗CD30抗体はCHEF系を用いて発現させることもできる（例えば、米国特許第5,888,809号を参照されたい）。

#### 【0144】

他の宿主-発現系としては、例えば次のようなものが含まれる：細菌細胞内でのプラスミドをベースとする発現系（例えば、Rutherら，1983，EMBO 1,2:1791；Inouye & Inouye，1985，Nucleic Acids Res. 13:3101-3109；Van Heeke & Schuster，1989，J. Biol. Chem. 24:5503-5509参照）；昆虫発現系、例えばスドウテラ・フルギペルダ(*Spodoptera frugiperda*)細胞内でのオートグラファ・カリフォルニカ核多角体病ウイルス(*Autographa californica nuclear polyhedrosis virus*: AcNPV)発現ベクターの使用；および哺乳類細胞内でのウイルスをベースとする発現系、例えばアデノウイルスをベースとする系（例えば、Logan & Shenk，1984，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:355-359；Bittnerら，1987，Methods in Enzymol. 153:51-544参照）。

#### 【0145】

さらに、宿主細胞株として、挿入した配列の発現を調節する細胞株、または希望する特異的なやり方で遺伝子産物を修飾もしくはプロセッシングする細胞株を選ぶことができる。発現された外来タンパク質の正しい修飾およびプロセッシング（例えば、グリコシル化、リン酸化、および切断）を確実にするために、適切な細胞株または宿主系が選択される。そのために、一次転写産物および遺伝子産物の適正なプロセッシングのための細胞機構を備えた真核宿主細胞が用いられる。そのような哺乳類宿主細胞として、例えばCHO（例：DG44およびCHO-S）、VERO、BHK、HeLa、COS、MDCK、293、3T3、およびW138が挙げられる。

#### 【0146】

組換え抗CD30抗体の長期的な高収率生産のためには、一般に、安定した発現系が用いられる。例えば、抗CD30抗体またはその誘導体を安定的に発現する細胞株を作製するには、宿主細胞を、適切な発現制御エレメント（例：プロモーター、エンハンサー配列、転写ターミネーター、ポリアデニル化部位）によって制御されたDNAおよび選択マーカーで形質転換し、続いて形質転換細胞を選択培地で培養する。選択マーカーは選択に対する耐性を付与し、かつ細胞がその染色体にDNAを安定的に組み込み、増殖巣を形成するように生育することを可能にする。次いで、その増殖巣をクローニングして細胞株へと増やすことができる。いくつかの選択系を利用することができます、例えば、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ、ヒポキサンチングアミニホスホリボシリルトランスフェラーゼ、およびアデニンホスホリボシリルトランスフェラーゼ遺伝子が挙げられるが、これらはそれぞれtk<sup>-</sup>、hprt<sup>-</sup>またはaprt<sup>-</sup>細胞において用いられる。さらに、代謝拮抗物質耐性が以下の遺伝子を選択するための基礎として用いられる：dhfr、メトトレキセートに対する耐性を付与する；gpt、ミコフェノール酸に対する耐性を付与する；neo、アミノグリコシドG-418に対する耐性を付与する；およびhygro、ハイグロマイシンに対する耐性を付与する。目的の組換えクローンを選択するために、組換えDNA法の分野でよく知られている方法をルーチンに用いることができ、そうした方法は例えば以下の文献に記載されている：Current Protocols in Molecular Biology (Ausubelら編，John Wiley & Sons, N.Y., 1993)；Kriegler, Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual (Stockton Press, N.Y., 1990)；Current Protocols in Human Genetics (Dracopoliら編，John Wiley & Sons, N.Y., 1994, 第12および13章)；ならびにColberre-Garapinら，1981，J. Mol. Biol. 150:1。

#### 【0147】

抗CD30抗体が（例えば、動物、化学合成、または組換え発現により）生産されたら、そ

10

20

30

40

50

れをいずれかの適当なタンパク質精製法で精製することができ、かかる精製法として、例えば、クロマトグラフィー（例：イオン交換、またはインタクトなFc領域をもつ抗体を精製するためのプロテインAクロマトグラフィーのようなアフィニティーコロマトグラフィー）、遠心分離、示差溶解度(differential solubility)、または他のいずれかのタンパク質精製法が含まれる。アフィニティーコロマトグラフィーによる精製を容易にするために、抗CD30抗体を、例えばペプチドのようなマーカー配列に融合させてもよい。適当なマーカー-アミノ酸配列としては、例えば、pQEベクター(QIAGEN社、9259 Eton Avenue, Chatsworth, CA, 91311)にて提供されるタグのようなヘキサヒスチジンペプチド；インフルエンザ血球凝集素タンパク質由来のエピトープに相当する「HA」タグ(Wilsonら, 1984, Cell 37:767)；および「flag」タグが挙げられる。

10

## 【0148】

L. 抗体-薬物複合体単位

本明細書に記載する方法は、(a)CD30と特異的に結合し、かつ(b)アウリスタチン化合物に複合体化された、抗体の使用を包含する。抗体-薬物複合体は少なくとも1つの薬物単位に共有結合された抗CD30抗体を含み、ここにおいて、薬物単位はアウリスタチン化合物である。その薬物単位は、直接またはリンカー単位(-LU-)を介して、共有結合させることができる。

## 【0149】

ある実施形態において、抗体-薬物複合体は次式：

$$L - (LU-D)_p \quad (I)$$

20

[式中、

Lは、抗体単位、すなわち抗CD30抗体（抗CD30抗体フラグメントを含む）であり、  
(LU-D)は、リンカー単位-薬物単位部分であり、ここで、

LU-はリンカー単位であり、

-Dは、標的細胞に対して細胞静止または細胞傷害活性を有するアウリスタチン化合物であり、そして

pは、1～約20の整数である]

を有し、またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物である。

ある実施形態では、pが1～約10、1～約9、1～約8、1～約7、1～約6、1～約5、1～約4、1～約3、または1～約2の範囲である。ある実施形態では、pが2～約10、2～約9、2～約8、2～約7、2～約6、2～約5、2～約4、または2～3の範囲である。他の実施形態では、pが1、2、3、4、5または6である。ある実施形態では、pが2または4である。

30

## 【0150】

ある実施形態において、抗体-薬物複合体は次式：

$$L - (A_a-W_w-Y_y-D)_p \quad (II)$$

[式中、

Lは、抗体単位、すなわち抗CD30抗体（抗CD30抗体フラグメントを含む）であり、

-A<sub>a</sub>-W<sub>w</sub>-Y<sub>y</sub>-は、リンカー単位(LU)であり、ここで、

-A-は、ストレッチャー単位であり、

aは、0または1であり、

40

各-W-は、独立して、アミノ酸単位であり、

wは、0～12の範囲の整数であり、

-Y-は、自壊型(self-immolative)スペーサー単位であり、

yは、0、1または2であり、

-Dは、標的細胞に対して細胞静止または細胞傷害活性を有するアウリスタチン化合物であり、そして

pは、1～約20の整数である]

を有し、またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物である。

## 【0151】

ある実施形態では、aが0または1、wが0または1、そしてyが0、1または2である。ある実

50

施形態では、wが1～12であるとき、yは1または2である。ある実施形態では、wが2～12で、yが1または2である。ある実施形態では、wが0、yが0、そしてaが1である。ある実施形態では、aが0または1、wが0または1、そしてyが0または1である。ある実施形態では、pが1～約10、1～約9、1～約8、1～約7、1～約6、1～約5、1～約4、1～約3、または1～2の範囲である。ある実施形態では、pが2～約8、2～約7、2～約6、2～約5、2～約4、または2～3の範囲である。他の実施形態では、pが1、2、3、4、5または6である。ある実施形態では、pが2または4である。

#### 【 0 1 5 2 】

薬物ローディング（負荷）は、1分子中の抗体あたりの薬物分子の平均数pで表される。  
薬物ローディングは抗体あたり1～20の薬物(D)でありうる。複合体形成反応で調製される  
抗体あたりの薬物の平均数は、質量分析、ELISAアッセイおよびHPLCといった慣用手段により特性解析することができる。pに関する抗体-薬物複合体の定量的分布を調べることもできる。場合によっては、pが一定値である均一な抗体-薬物複合体を、他の薬物ローディングを有する抗体-薬物複合体から分離し、精製し、特性解析することを、逆相HPLCまたは電気泳動のような手段により行ってもよい。典型的な実施形態では、pが2～8である。

10

#### 【 0 1 5 3 】

これらの単位のそれぞれは、本明細書中でより詳細に説明される。

#### 【 0 1 5 4 】

##### リンカー単位

一般的に、抗体-薬物複合体はアウリスタチン化合物と抗CD30抗体の間にリンカー領域を含む。「リンカー単位」(LU)は、薬物単位と抗体単位を連結させて抗体-薬物複合体を形成させるために用いられる二官能性の化合物である。ある実施形態では、リンカーは細胞内条件のもとで開裂可能であり、こうして、リンカーの開裂により細胞内環境においてアウリスタチン化合物が抗体から放出される。

20

#### 【 0 1 5 5 】

例えば、ある実施形態では、リンカーは細胞内環境（例えば、リソソーム、エンドソームまたはカベオラ内）に存在する切断剤により開裂される。リンカーは、例えば、細胞内ペプチダーゼまたはプロテアーゼ酵素（リソソームまたはエンドソームのプロテアーゼを含むが、これらに限らない）により切断されるペプチドリンカーでありうる。一般に、ペプチドリンカーは長さが少なくとも2個のアミノ酸または少なくとも3個のアミノ酸からなる。切断剤にはカテプシンBおよびDならびにプラスミンが含まれるが、これらはどれもジペプチド薬物誘導体を加水分解して標的細胞内に活性薬物を放出させることができる（例えば、DubowchikおよびWalker, 1999, Pharm. Therapeutics 83:67-123を参照されたい）。最も一般的なものは、CD30発現細胞内に存在する酵素により切断されるペプチドリンカーである。例えば、チオール依存性プロテアーゼのカテプシン-B（癌性組織において高度に発現される）により切断されるペプチドリンカーを用いることができる（例えば、Phe-LeuまたはGly-Phe-Leu-Glyリンカー）。他のそのようなリンカーは例えば米国特許第6,214,345号に記載されている。特定の実施形態では、細胞内プロテアーゼにより切断可能なペプチドリンカーは、Val-CitリンカーまたはPhe-Lysリンカーである（例えば、val-citリンカーをもつドキソルビシンの合成を記載する、米国特許第6,214,345号を参照されたい）。治療薬剤の細胞内タンパク質分解放出を用いることの利点は、その薬剤が複合体化されると一般に効果が弱くなり、しかもその複合体の血清安定性が一般に高いことである。

30

#### 【 0 1 5 6 】

他の実施形態では、開裂可能なリンカーはpH感受性であり、すなわち、あるpH値で加水分解に対して感受性である。一般的に、pH感受性リンカーは酸性条件下で加水分解可能である。例えば、リソソーム内で加水分解される酸不安定性リンカー（例：ヒドラゾン、セミカルバゾン、チオセミカルバゾン、cis-アコニットアミド、オルトエステル、アセタール、ケタールなど）を用いることができる（例えば、米国特許第5,122,368号；第5,824,805号；第5,622,929号；DubowchikおよびWalker, 1999, Pharm. Therapeutics 83:67-123；

40

50

Nevilleら, 1989, Biol. Chem. 264:14653-14661を参照されたい)。そのようなリンカーは血液のような中性pH条件下では比較的安定であるが、リソソームのおよそのpHであるpH 5.5または5.0以下では不安定である。特定の実施形態では、加水分解可能なリンカーはチオエーテルリンカー(例えば、アシルヒドラゾン結合を介して治療薬剤に結合されるチオエーテル)である(例えば、米国特許第5,622,929号を参照されたい)。

#### 【0157】

さらに他の実施形態において、リンカーは還元条件下で開裂可能なもの(例えば、ジスルフィドリンカー)である。さまざまなジスルフィドリンカーが当技術分野で知られており、例えば、SATA(N-スクシンイミジル-S-アセチルチオアセテート)、SPDP(N-スクシンイミジル-3-(2-ピリジルジチオ)プロピオネート)、SPDB(N-スクシンイミジル-3-(2-ピリジルジチオ)ブチレート)およびSMPT(N-スクシンイミジル-オキシカルボニル--メチル- -(2-ピリジル-ジチオ)トルエン)、SPDBおよびSMPTを用いて形成できるものが含まれる(例えば、Thorpeら, 1987, Cancer Res. 47:5924-5931; Wawrzynczakら, In Immunoconjugates: Antibody Conjugates in Radioimaging and Therapy of Cancer (C. W. Vogel編, Oxford U. Press, 1987; さらに米国特許第4,880,935号を参照されたい)。

#### 【0158】

さらに他の特定の実施形態において、リンカーはマロネートリンカー(Johnsonら, 1995, Anticancer Res. 15:1387-93)、マレイミドベンゾイルリンカー(Lauら, 1995, Bioorg-Med-Chem. 3(10):1299-1304)、または3'-N-アミドアナログ(Lauら, 1995, Bioorg-Med-Chem. 3(10):1305-12)である。

#### 【0159】

さらに他の実施形態では、リンカー単位が開裂可能でなく、薬物は抗体の分解により放出される(あらゆる目的のために参照によりそのまま本明細書に組み入れる、米国公開第20050238649号を参照されたい)。

#### 【0160】

一般に、リンカーは細胞外環境に対して実質的に感受性でない。本明細書中でリンカーに関する用いる「細胞外環境に対して実質的に感受性でない」とは、抗体-薬物複合体が細胞外環境(例えば、血漿中)に存在するとき、その抗体-薬物複合体のサンプルにおいて、リンカーの約20%以下、一般的には約15%以下、より一般的には約10%以下、さらには一般的には約5%以下、約3%以下、または約1%以下しか開裂されないことを意味する。リンカーが細胞外環境に対して実質的に感受性でないかどうかは、例えば、血漿と抗体-薬物複合体とを所定の時間(例えば、2、4、8、16または24時間)インキュベートし、その後血漿中に存在する遊離薬物の量を定量することにより、確かめることができる。

#### 【0161】

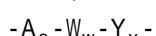
他の、相互に非排他的な実施形態において、リンカーは細胞インターナリゼーション(細胞内取込み)を促進する。特定の実施形態では、リンカーは治療薬剤と結合した状態で(すなわち、本明細書に記載する抗体-薬物複合体のリンカー-治療薬剤部分の環境で)細胞インターナリゼーションを促進する。さらに他の実施形態では、リンカーはアウリストチン化合物と抗CD30抗体の両方に結合した状態で細胞インターナリゼーションを促進する。

#### 【0162】

本組成物および方法と一緒に使用できる各種のリンカーは、例えば以下の文献に記載されている:WO 2004-010957号、米国公開第20060074008号、米国公開第20050238649号、および米国公開第20060024317号(これらそれぞれをあらゆる目的のために参照によりそのまま本明細書に組み入れる)。

#### 【0163】

ある実施形態において、リンカー単位は次式を有する:



[式中、

-A-は、ストレッチャー単位であり、

10

20

30

40

50

aは、0または1であり、  
各-W-は、独立して、アミノ酸単位であり、  
wは、0～12の範囲の整数であり、  
-Y-は、自壊型スペーサー単位であり、そして  
yは、0、1または2である]。

#### 【0164】

ある実施形態では、aが0または1、wが0または1、そしてyが0、1または2である。ある実施形態では、wが1～12であるとき、yは1または2である。ある実施形態では、wが2～12で、yが1または2である。ある実施形態では、aが0または1、wが0または1、そしてyが0または1である。ある実施形態では、pが1～約10、1～約9、1～約8、1～約7、1～約6、1～約5、1～約4、1～約3、または1～2の範囲である。ある実施形態では、pが2～約8、2～約7、2～約6、2～約5、2～約4、または2～3の範囲である。他の実施形態では、pが1、2、3、4、5または6である。ある実施形態では、pが2または4である。

10

#### 【0165】

##### ストレッチャー単位

ストレッチャー単位(A)は、存在するとき、抗体単位を、存在するならアミノ酸単位(-W-)に、存在するならスペーサー単位(-Y-)に、または薬物単位(-D)に連結することができる。抗CD30抗体上にもともと存在するか、または化学的操作を介して存在しうる有用な官能基としては、限定するものではないが、スルフヒドリル、アミノ、ヒドロキシル、炭水化物のアノマー位のヒドロキシル基、およびカルボキシルが挙げられる。好適な官能基はスルフヒドリルとアミノである。スルフヒドリル基は抗CD30抗体の分子内ジスルフィド結合の還元により生成される。あるいはまた、スルフヒドリル基は、抗CD30抗体のリシン部分のアミノ基を、2-イミノチオラン(Traut試薬)または他のスルフヒドリル生成試薬と反応させることにより生成される。特定の実施形態では、抗CD30抗体が組換え抗体であり、1個以上のリシンを含むように遺伝子工学的に操作される。特定の他の実施形態では、組換え抗CD30抗体が追加のスルフヒドリル基、例えば追加のシステインを含むように遺伝子工学的に操作される。

20

#### 【0166】

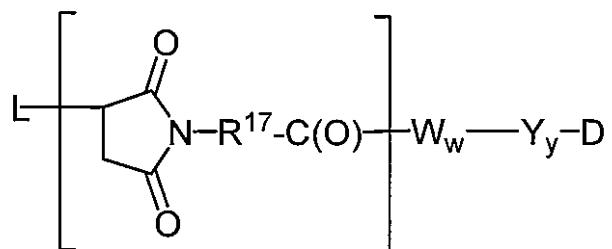
ある実施形態において、ストレッチャー単位は抗体単位の硫黄原子と結合を形成する。硫黄原子は抗体のスルフヒドリル基からのものであってよい。この実施形態の代表的なストレッチャー単位は式IIIaおよびIIIbの角括弧内に示される。式IIIaおよびIIIbにおいて、L-、-W-、-Y-、-D、wおよびyは先に定義したとおりであり、R<sup>17</sup>は-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレン-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルケニレン-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキニレン-、-カルボシクロ-、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキレン)-、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルケニレン)-、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキニレン)-、-アリーレン-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレン-アリーレン-、-アリーレン-、-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルケニレン-アリーレン-、-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルキニレン-アリーレン-、-アリーレン-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレン-、-アリーレン-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルケニレン-、-アリーレン-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルキニレン-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレン-(カルボシクロ)-、-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルケニレン-(カルボシクロ)-、-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルキニレン-(カルボシクロ)-、-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルキニレン-(カルボシクロ)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレン-、-(カルボシクロ)-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルケニレン-、-(カルボシクロ)-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルキニレン-、ヘテロシクロ-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレン-(ヘテロシクロ)-、-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルケニレン-(ヘテロシクロ)-、-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルキニレン-(ヘテロシクロ)-、-(ヘテロシクロ)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレン-、-(ヘテロシクロ)-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルケニレン-、-(ヘテロシクロ)-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルキニレン-、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>r</sub>-、または-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>r</sub>-CH<sub>2</sub>-から選択され、そしてrは1～10の範囲の整数である。ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリール、炭素環、カルボシクロ、ヘテロシクロ、およびアリーレン基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、場合により置換されてもよい。アルキレン、アルケニレン、アルキニレン基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、例えばA1から独立に選択される1個以上の基で、場合により置換されてもよい；カルボシクロ基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、例えばA2から独立に選択される1個以上の基で、場合により置換されてもよい；アリーレン基は、単独であろうと別の基

40

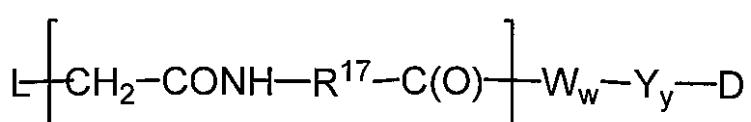
50

の一部としてであろうと、例えばA3から独立に選択される1個以上の基で、場合により置換されてもよい；ヘテロシクロ基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、例えばA4から独立に選択される1個以上の基で、場合により置換されてもよい。A1、A2、A3およびA4は本明細書中で定義したとおりである。たとえ明示されない場合でも、全ての典型的な実施形態から理解されるように、1つの抗体に1~20の薬物部分が連結され得る（p = 1~20）。

【化2】



10

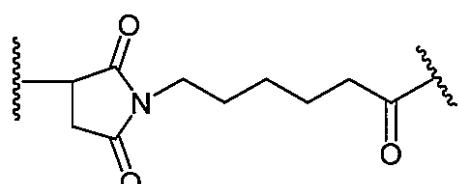


20

【0167】

ストレッチャー単位の具体例は、式IIIaにおいてR<sup>17</sup>が-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-であるものである：

【化3】

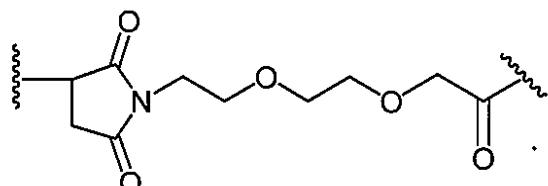


30

【0168】

ストレッチャー単位の別の具体例は、式IIIaにおいてR<sup>17</sup>が-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>r</sub>-CH<sub>2</sub>-で、rが2であるものである：

【化4】



40

【0169】

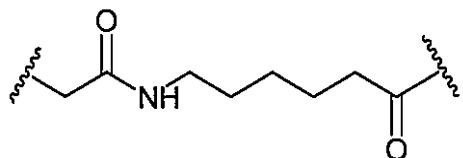
ストレッチャー単位の具体例は、式IIIaにおいてR<sup>17</sup>が-アリーレン-またはアリーレン-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレン-であるものである。ある実施形態では、アリール基は非置換フェニル基である。

【0170】

ストレッチャー単位のさらに別の具体例は、式IIIbにおいてR<sup>17</sup>が-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-であるもの

50

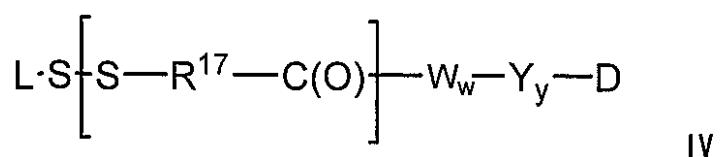
である：  
【化5】



## 【0171】

特定の実施形態では、ストレッチャー単位は、抗体単位の硫黄原子とストレッチャー単位の硫黄原子の間のジスルフィド結合により、抗体単位に連結される。この実施形態の代表的なストレッチャー単位は、式IV（式中、R<sup>17</sup>、L-、-W-、-Y-、-D、wおよびyは先に定義したとおりである）の角括弧内に示される：

## 【化6】



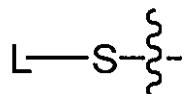
10

20

## 【0172】

本明細書全体を通して、下記式のS部分は、特に文脈によって示されない限り、抗体単位の硫黄原子をさす：

## 【化7】



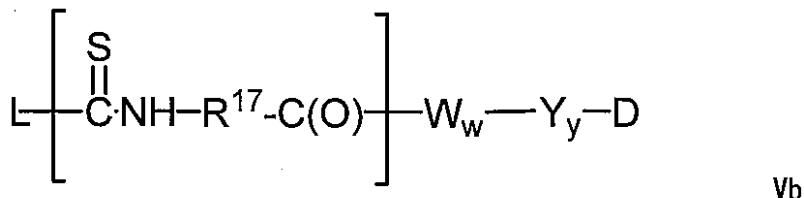
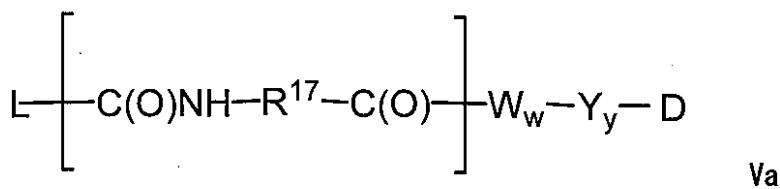
30

## 【0173】

さらに他の実施形態において、ストレッチャーは抗体の一級または二級アミノ基と結合を形成しうる反応部位を含む。こうした反応部位の例としては、限定するものではないが、活性型エステル（例えば、スクシンイミドエステル、4-ニトロフェニルエステル、ペンタフルオロフェニルエステル、テトラフルオロフェニルエステル）、酸無水物、酸塩化物、スルホニルクロリド、イソシアネートおよびイソチオシアネートが挙げられる。この実施形態の代表的なストレッチャー単位は式VaおよびVb（式中、-R<sup>17</sup>-、L-、-W-、-Y-、-D、wおよびyは先に定義したとおりである）の角括弧内に示される：

40

## 【化8】



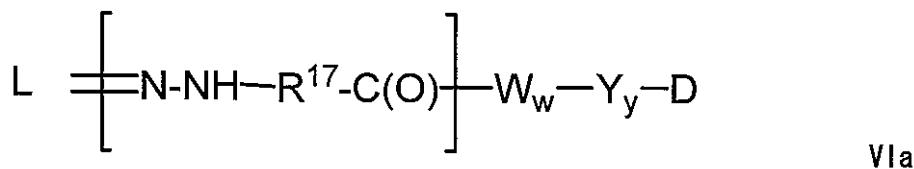
10

## 【0174】

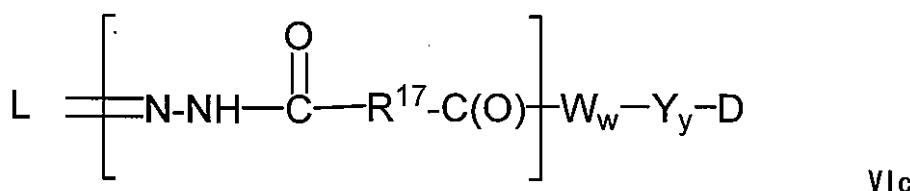
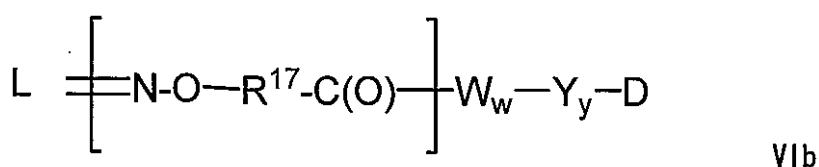
ある実施形態において、ストレッチャーは抗体上に存在しうる修飾炭水化物の(-CHO)基と反応する反応部位を含む。例えば、炭水化物を過ヨウ素酸ナトリウムのような試薬により温和に酸化し、酸化された炭水化物の生じる(-CHO)単位を、ヒドラジド、オキシム、一级または二级アミン、ヒドラジン、チオセミカルバゾン、ヒドラジンカルボキシレート、およびアリールヒドラジドなどの官能基(例えば、Kanekoら, 1991, Bioconjugate Chem. 2:133-41に記載されるもの)を含むストレッチャーと縮合させることができる。この実施形態の代表的なストレッチャー単位は式VIa、VIbおよびVIc(式中、-R<sup>17</sup>-、L-、-W-、-Y-、-D、wおよびyは先に定義したとおりである)の角括弧内に示される:

20

## 【化9】



30



40

## 【0175】

アミノ酸単位

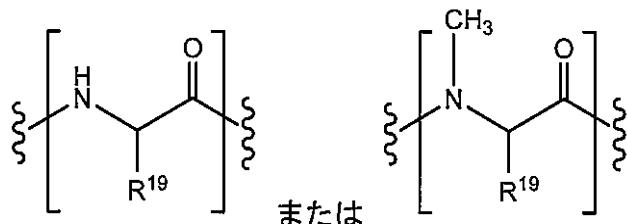
アミノ酸単位(-W-)は、それが存在するとき、ストレッチャー単位を、スペーサー単位が存在するならばスペーサー単位に連結し、スペーサー単位が存在しないならば薬物単位に連結し、そしてストレッチャー単位とスペーサー単位が存在しないならば抗体単位を薬物単位に連結する。

## 【0176】

50

存在するとき、 $-W_w-$ はモノペプチド、ジペプチド、トリペプチド、テトラペプチド、ペンタペプチド、ヘキサペプチド、ヘptaペプチド、オクタペプチド、ノナペプチド、デカペプチド、ウンデカペプチドまたはドデカペプチド単位である。各-W-単位は、独立して、角括弧で以下に示した式を有し、wは0~12の範囲の整数であり：

【化10】



10

【0177】

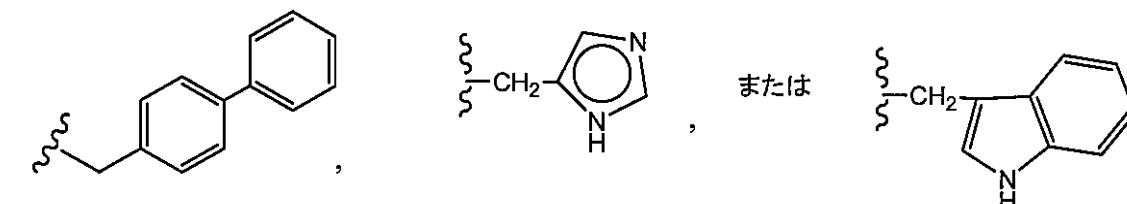
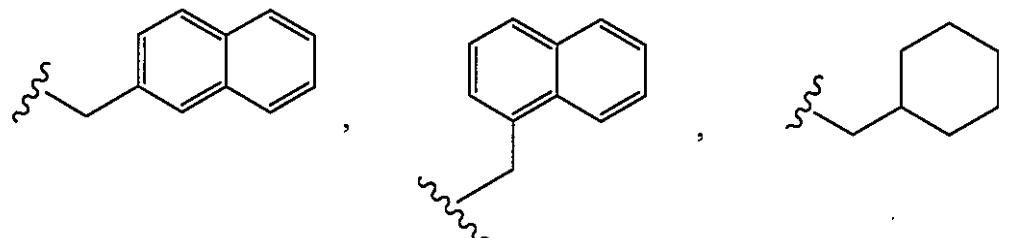
ここで、R<sup>19</sup>は以下から選択される：水素、メチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、ベンジル、p-ヒドロキシベンジル、-CH<sub>2</sub>OH、-CH(OH)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CO NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>COOH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(=NH)NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHOCH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHCHO、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NHC(=NH)NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NHOCH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NHCHO、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHCONH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NHCONH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、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、シクロヘキシリル、

20

【化11】



30



40

【0178】

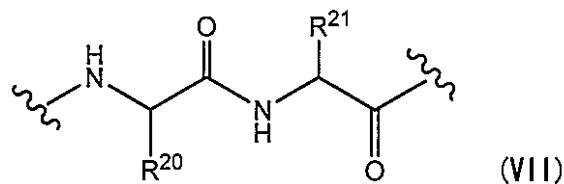
ある実施形態において、アミノ酸単位は1種以上の酵素（癌または腫瘍関連プロテアーゼを含む）により酵素的に切断されて薬物単位(-D)を遊離させ、一実施形態では、放出され次第、それがin vivoでプロトン化されて薬物(D)をもたらす。

【0179】

特定の実施形態では、アミノ酸単位は天然のアミノ酸を含みうる。他の実施形態では、アミノ酸単位は非天然のアミノ酸を含みうる。具体的なWw単位は式(VII)~(IX)で表され

50

る：  
【化12】



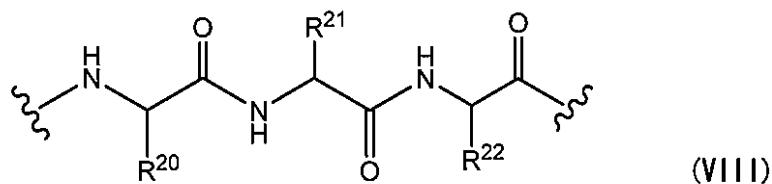
ここで R<sup>20</sup> および R<sup>21</sup> は次のとおりである：

<u>R&lt;sup&gt;20&lt;/sup&gt;</u>	<u>R&lt;sup&gt;21&lt;/sup&gt;</u>
ベンジル	(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>;
メチル	(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>;
イソプロピル	(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>;
イソプロピル	(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHCONH<sub>2</sub>;
ベンジル	(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHCONH<sub>2</sub>;
イソブチル	(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHCONH<sub>2</sub>;
sec-ブチル	(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHCONH<sub>2</sub>;
	(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHCONH<sub>2</sub>;
ベンジル	メチル;
ベンジル	(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(=NH)NH<sub>2</sub>;

10

20

30

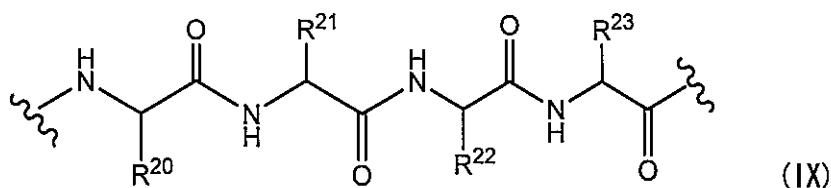


ここで R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup> および R<sup>22</sup> は次のとおりである：

<u>R&lt;sup&gt;20&lt;/sup&gt;</u>	<u>R&lt;sup&gt;21&lt;/sup&gt;</u>	<u>R&lt;sup&gt;22&lt;/sup&gt;</u>
ベンジル	ベンジル	(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>;
イソプロピル	ベンジル	(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>;
H	ベンジル	(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>;

40

【0180】



ここで  $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$  および  $R^{23}$  は次のとおりである：

$\underline{R^{20}}$	$\underline{R^{21}}$	$\underline{R^{22}}$	$\underline{R^{23}}$
H メチル	ベンジル イソブチル	イソブチル メチル	H イソブチル

10

#### 【 0 1 8 1 】

典型的なアミノ酸単位には、限定するものではないが、式VIIの単位において  $R^{20}$  がベンジルで、 $R^{21}$  が  $-(CH_2)_4NH_2$  であるもの；  $R^{20}$  がイソプロピルで、 $R^{21}$  が  $-(CH_2)_4NH_2$  であるもの； または  $R^{20}$  がイソプロピルで、 $R^{21}$  が  $-(CH_2)_3NHCONH_2$  であるものが含まれる。別の典型的なアミノ酸単位は、式VIIIの単位において  $R^{20}$  がベンジル、 $R^{21}$  がベンジル、そして  $R^{22}$  が  $-(CH_2)_4NH_2$  であるものである。

20

#### 【 0 1 8 2 】

有用な  $-W_w$ - 単位は、特定の酵素（例えば、腫瘍関連プロテアーゼ）による酵素的切断に対するそれらの選択性を考慮して設計し、最適化することができる。一実施形態では、 $-W_w$ - 単位は、その切断がカテプシンB、CおよびD、またはプラスミンプロテアーゼにより触媒されるものである。

#### 【 0 1 8 3 】

一実施形態において、 $-W_w$ - はジペプチド、トリペプチド、テトラペプチドまたはペントペプチドである。 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$  または  $R^{23}$  が水素以外であるとき、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$  または  $R^{23}$  が結合している炭素原子はキラルである。

30

#### 【 0 1 8 4 】

$R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$  または  $R^{23}$  が結合している各炭素原子は、独立して、(S) または (R) 配置である。

#### 【 0 1 8 5 】

アミノ酸単位の一様では、アミノ酸単位がバリン-シトルリン（すなわち、vc または val-cit）である。別の様では、アミノ酸単位がフェニルアラニン-リシン（すなわち、fk）である。アミノ酸単位のさらに別の様では、アミノ酸単位がN-メチルバリン-シトルリンである。さらに別の様では、アミノ酸単位が5-アミノ吉草酸、ホモフェニルアラニンリシン、テトライソキノリンカルボキシレートリシン、シクロヘキシリアルアラニンリシン、イソニペコチン酸リシン、-アラニンリシン、グリシンセリンバリングルタミンおよびイソニペコチン酸である。

40

#### 【 0 1 8 6 】

##### スペーサー単位

スペーサー単位(-Y-)は、それが存在するとき、アミノ酸単位が存在する場合、アミノ酸単位を薬物単位に連結する。あるいは、スペーサー単位は、アミノ酸単位が存在しない場合は、ストレッチャー単位を薬物単位に連結する。スペーサー単位はまた、アミノ酸単位とストレッチャー単位の両方が存在しない場合に、薬物単位を抗体単位に連結する。

#### 【 0 1 8 7 】

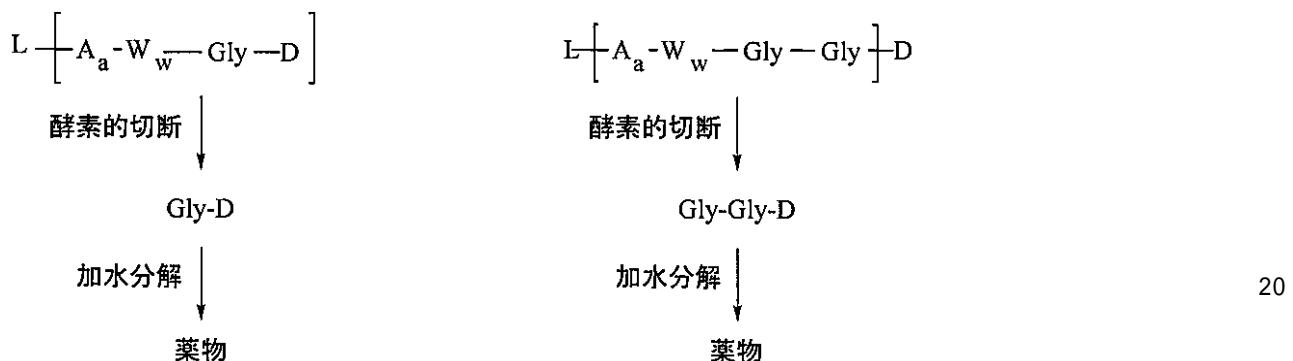
スペーサー単位は2つの一般的な型、すなわち非自壊型または自壊型のものがある。非自壊型スペーサー単位は、抗体-薬物複合体からのアミノ酸単位の切断（特に酵素的切断）後に、スペーサー単位の一部または全部が薬物部分に結合したまま残っているものであ

50

る。非自壊型スペーサー単位の例としては、限定するものではないが、(グリシン-グリシン)スペーサー単位およびグリシンスペーサー単位が挙げられる(両方とも以下のスキーム1に示す)。グリシン-グリシンスペーサー単位またはグリシンスペーサー単位を含む複合体が酵素(例えば、腫瘍細胞関連プロテアーゼ、癌細胞関連プロテアーゼ、またはリンパ球関連プロテアーゼ)による酵素的切断を受けると、グリシン-グリシン-薬物部分またはグリシン-薬物部分がL-Aa-Ww-から切断される。一実施形態では、独立した加水分解反応が標的細胞内で起こり、グリシン-薬物部分の結合を切斷して薬物を遊離させる。

## 【化13】

10

スキーム1

20

## 【0188】

ある実施形態において、非自壊型スペーサー単位(-Y-)は-Gly-である。ある実施形態では、非自壊型スペーサー単位(-Y-)が-Gly-Gly-である。

## 【0189】

一実施形態において、スペーサー単位が存在しない(y=0)薬物-リンカー複合体、またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物が提供される。

30

## 【0190】

これとは別に、自壊型スペーサー単位を含む複合体は-Dを放出することができる。本明細書中で用いる「自壊型スペーサー」とは、間隔をあけて配置される2つの化学成分を、安定した三成分分子へと一緒に共有結合で連結することができる二官能性化学成分をさす。その二官能性化学成分は、第1の化学成分との結合が切斷されると、第2の化学成分から自然発生的に分離するだろう。

## 【0191】

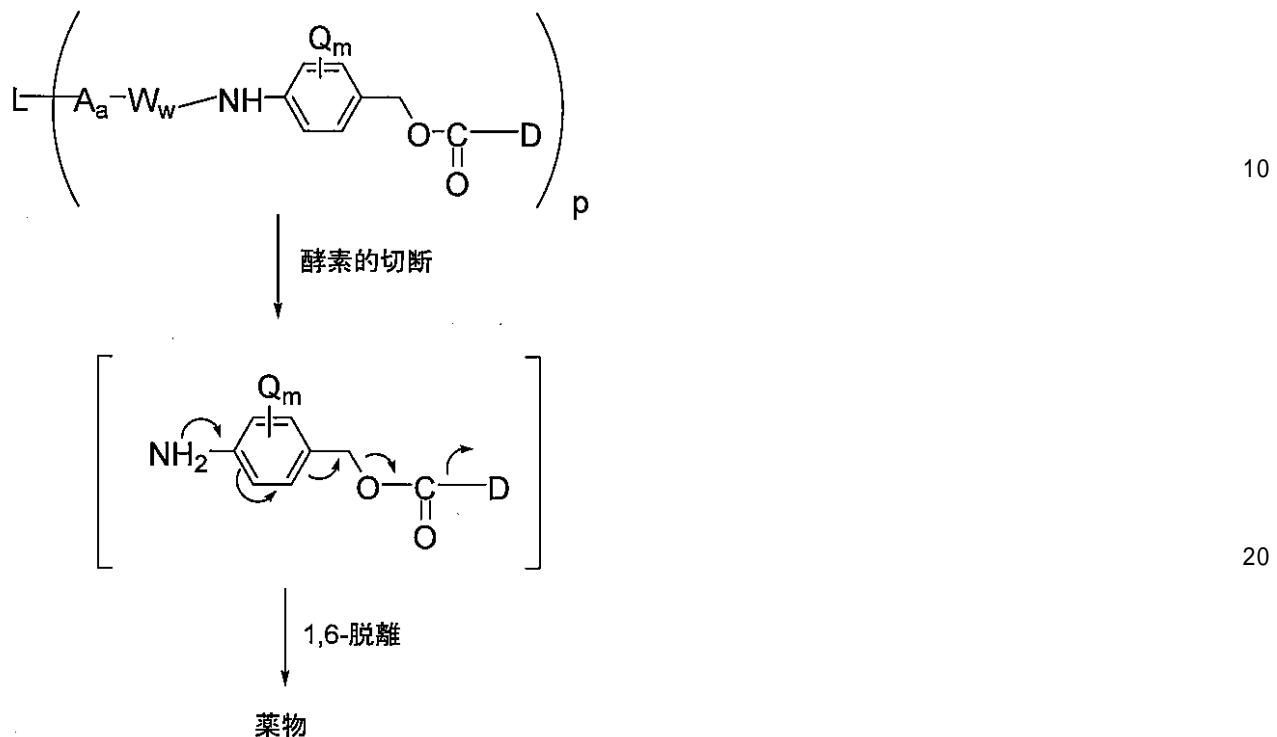
ある実施形態において、-Y<sub>y</sub>-はp-アミノベンジルアルコール(PAB)単位(スキーム2および3参照)であり、そのフェニレン部分がQ<sub>m</sub>で置換されており、ここでQは-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル)、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル)、-ハロゲン、-ニトロまたは-シアノであり、そしてmは0~4の整数である。

40

## 【0192】

ある実施形態において、-Y-はPAB基であり、そのPAB基のアミノ窒素原子を介して-W<sub>w</sub>-に連結され、かつカーボネート、カルバメートまたはエーテル基を介して-Dに直接連結される。いかなる特定の理論または作用機序にもとらわれるものではないが、スキーム2は、Tokiら, 2002, J. Org. Chem. 67:1866-1872に記載されるような、カルバメートまたはカーボネート基を介して-Dに直接結合されたPAB基の起こり得る薬物放出メカニズムを示す。

【化14】

スキーム2

## 【0193】

スキーム2において、Qは-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル)、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル)、-ハロゲン、-ニトロまたは-シアノであり、mは0~4の整数であり、そしてpは1~約20である。

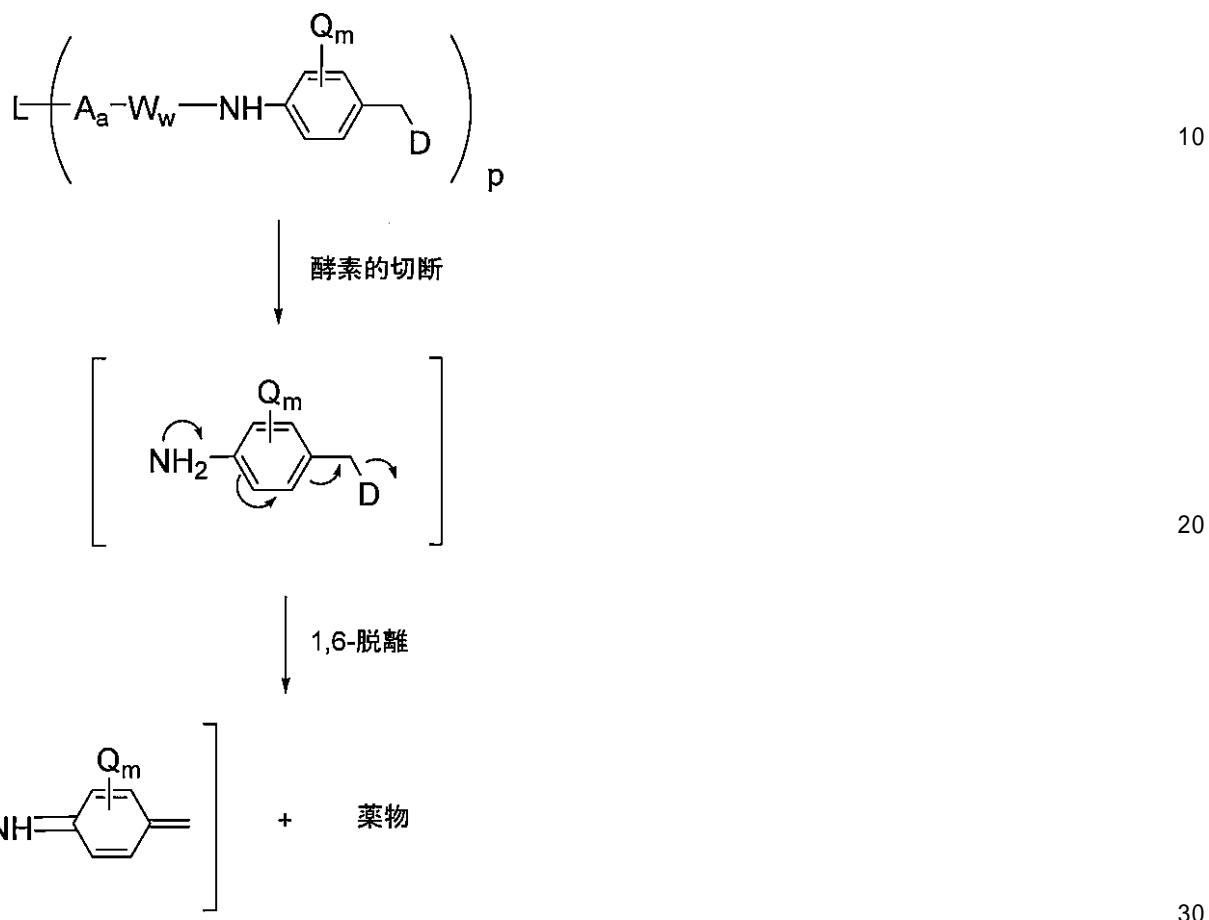
## 【0194】

いかなる特定の理論または作用機序にもとらわれるものではないが、スキーム3は、エーテルまたはアミン結合を介して-Dに直接結合されたPAB基の起こり得る薬物放出メカニズムを示し、ここでDは薬物単位の一部として酸素または窒素基を含む。

30

## 【化15】

スキーム3



## 【0195】

スキーム3において、Qは-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル)、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル)、-ハロゲン、-ニトロまたは-シアノであり、mは0~4の整数であり、そしてpは1~約20である。

## 【0196】

自壊型スペーサーの他の例としては、限定するものではないが、PAB基と電子的に類似する芳香族化合物、例えば2-アミノイミダゾール-5-メタノール誘導体(Hayら, 1999, *Biorg. Med. Chem. Lett.* 9:2237)およびo-またはp-アミノベンジルアセタール類が挙げられる。アミド結合の加水分解の際に環化を受けるスペーサーを用いることができ、例えば、置換および非置換の4-アミノ酪酸アミド(Rodriguesら, 1995, *Chemistry Biology* 2:223)、適切に置換されたビシクロ[2.2.1]およびビシクロ[2.2.2]環系(Stormら, 1972, *J. Amer. Chem. Soc.* 94:5815)、2-アミノフェニルプロピオン酸アミド(Amsberryら, 1990, *J. Org. Chem.* 55:5867)などが用いられる。また、グリシンの位で置換されたアミン含有薬物の脱離(Kingsburyら, 1984, *J. Med. Chem.* 27:1447)も自壊型スペーサーの例である。

## 【0197】

一実施形態において、スペーサー単位はスキーム4に示すような分岐ビス(ヒドロキシメチル)-スチレン(BHMS)単位であり、これは複数の薬物を組み込みかつ放出するために用い

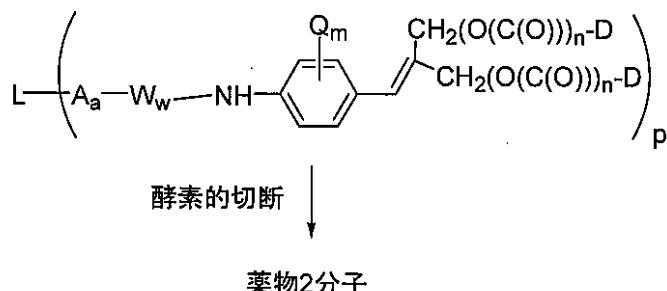
40

50

られる。

【化16】

スキーム4



【0198】

スキーム4において、Qは-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル)、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル)、-ハロゲン、-ニトロまたは-シアノであり、mは0~4の整数であり、nは0または1であり、そしてpは1~約20である。

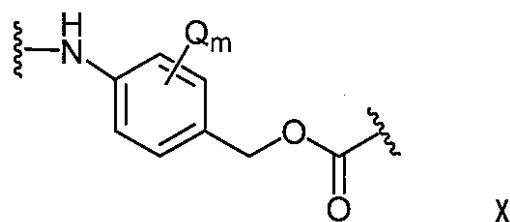
【0199】

ある実施形態において、-D部分は同じものである。さらに別の実施形態では、-D部分が異なるものである。

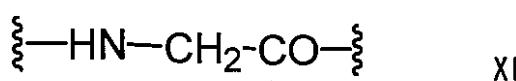
【0200】

一態様において、スペーサー単位(-Y<sub>y</sub>-)は式(X)~(XII)で表される：

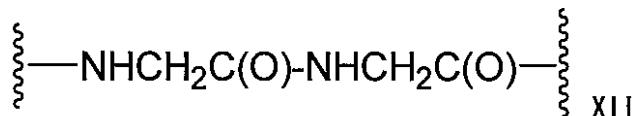
【化17】



ここでQは-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル)、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル)、-ハロゲン、-ニトロまたはシアノであり、そしてmは0~4の整数である；



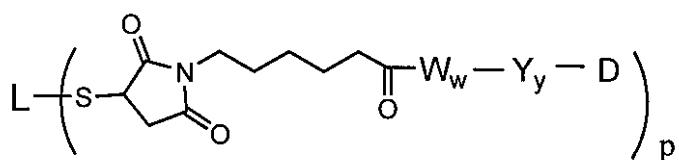
および



## 【0201】

抗体-薬物複合体を構成する式Iおよび式IIの実施形態は以下を含むことができる：

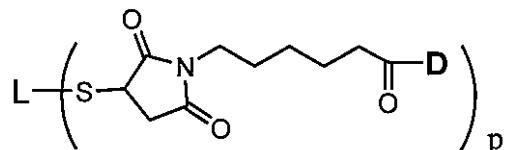
## 【化18】



ここで  $w$  および  $y$  はそれぞれ 0、1 または 2 である

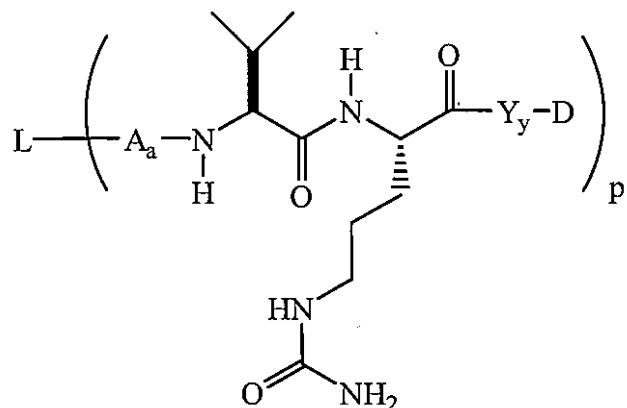
10

および

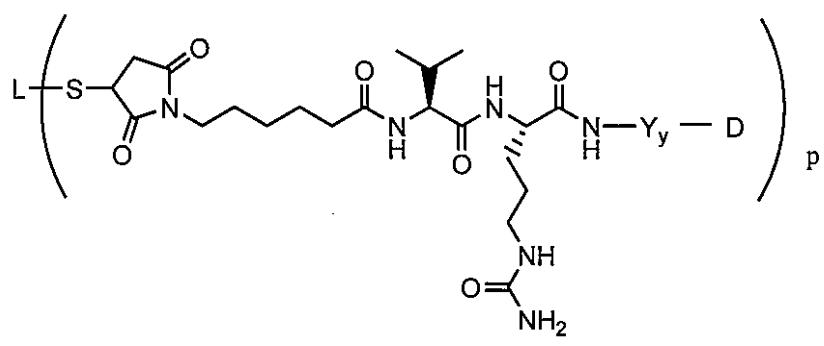


ここで  $w$  および  $y$  はそれぞれ 0 である

20

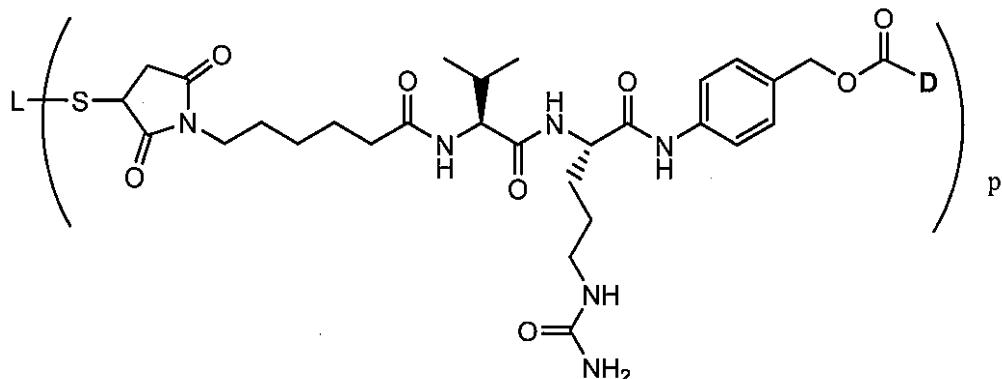


30



40

## 【0202】



10

## 【0203】

薬物単位

Dは、スペーサー単位と、アミノ酸単位と、ストレッチャー単位と、または抗体単位と結合を形成することができる原子をもつアウリスタチン薬物化合物である。ある実施形態では、薬物単位Dはスペーサー単位と結合を形成しうるN-末端窒素原子をもつ。本明細書中で用いる「薬物単位」および「薬物部分」とは、同義語であって交互に用いることができ、アウリスタチン薬物単位または部分をさす。

20

## 【0204】

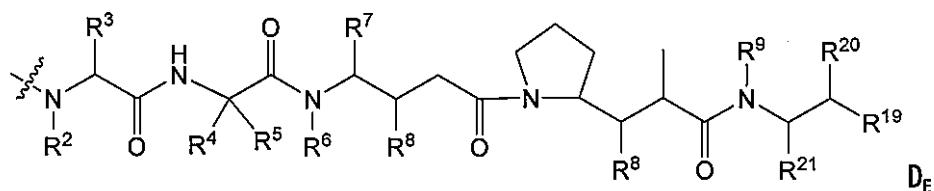
特定の好ましい実施形態において、アウリスタチン薬物単位はアウリスタチンEまたはその誘導体である。したがって、本明細書中で用いる「アウリスタチン」とはアウリスタチン誘導体を含むものである。代表的なアウリスタチン誘導体の合成および構造は以下の文献に記載されている：米国特許出願公開第2003-0083263号、第2005-0238649号および第2005-0009751号；国際特許公開WO 04/010957号、国際特許公開WO 02/088172号、および米国特許第6,323,315号；第6,239,104号；第6,034,065号；第5,780,588号；第5,665,860号；第5,663,149号；第5,635,483号；第5,599,902号；第5,554,725号；第5,530,097号；第5,521,284号；第5,504,191号；第5,410,024号；第5,138,036号；第5,076,973号；第4,986,988号；第4,978,744号；第4,879,278号；第4,816,444号；および第4,486,414号（それぞれを参照によりそのまま本明細書に組み入れる）。

30

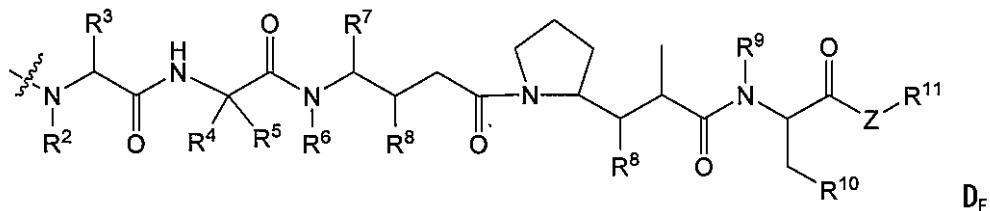
## 【0205】

ある実施形態において、-Dは式D<sub>E</sub>もしくはD<sub>F</sub>のアウリスタチンまたはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物である：

【化19】



10



【0206】

上記式中、各位置で独立して、

波線は結合を示し、

20

 $R^2$ は、 $-C_1-C_{20}$ アルキル、 $-C_2-C_{20}$ アルケニル、または $-C_2-C_{20}$ アルキニルであり、 $R^3$ は、 $-H$ 、 $-C_1-C_{20}$ アルキル、 $-C_2-C_{20}$ アルケニル、 $-C_2-C_{20}$ アルキニル、炭素環、 $-C_1-C_{20}$ アルキレン(炭素環)、 $-C_2-C_{20}$ アルケニレン(炭素環)、 $-C_2-C_{20}$ アルキニレン(炭素環)、 $-アリール$ 、 $-C_1-C_{20}$ アルキレン(アリール)、 $-C_2-C_{20}$ アルケニレン(アリール)、 $-C_2-C_{20}$ アルキニレン(アリール)、 $-複素環$ 、 $-C_1-C_{20}$ アルキレン(複素環)、 $-C_2-C_{20}$ アルケニレン(複素環)、または $-C_2-C_{20}$ アルキニレン(複素環)であり、 $R^4$ は、 $-H$ 、 $-C_1-C_{20}$ アルキル、 $-C_2-C_{20}$ アルケニル、 $-C_2-C_{20}$ アルキニル、炭素環、 $-C_1-C_{20}$ アルキレン(炭素環)、 $-C_2-C_{20}$ アルケニレン(炭素環)、 $-C_2-C_{20}$ アルキニレン(炭素環)、 $-アリール$ 、 $-C_1-C_{20}$ アルキレン(アリール)、 $-C_2-C_{20}$ アルケニレン(アリール)、 $-C_2-C_{20}$ アルキニレン(アリール)、 $-複素環$ 、 $-C_1-C_{20}$ アルキレン(複素環)、 $-C_2-C_{20}$ アルケニレン(複素環)、または $-C_2-C_{20}$ アルキニレン(複素環)であり、

30

 $R^5$ は、 $-H$ または $-C_1-C_8$ アルキルであり、あるいは $R^4$ と $R^5$ は一緒にになって炭素環を形成し、かつ式 $-(CR^aR^b)_s-$ を有し、ここで $R^a$ および $R^b$ は独立して $-H$ 、 $-C_1-C_{20}$ アルキル、 $-C_2-C_{20}$ アルケニル、 $-C_2-C_{20}$ アルキニル、または炭素環であり、そして $s$ は2、3、4、5または6であり、 $R^6$ は、 $-H$ 、 $-C_1-C_{20}$ アルキル、 $-C_2-C_{20}$ アルケニル、または $-C_2-C_{20}$ アルキニルであり、 $R^7$ は、 $-H$ 、 $-C_1-C_{20}$ アルキル、 $-C_2-C_{20}$ アルケニル、 $-C_2-C_{20}$ アルキニル、 $-炭素環$ 、 $-C_1-C_{20}$ アルキレン(炭素環)、 $-C_2-C_{20}$ アルケニレン(炭素環)、 $-C_2-C_{20}$ アルキニレン(炭素環)、 $-アリール$ 、 $-C_1-C_{20}$ アルキレン(アリール)、 $-C_2-C_{20}$ アルケニレン(アリール)、 $-C_2-C_{20}$ アルキニレン(アリール)、 $複素環$ 、 $-C_1-C_{20}$ アルキレン(複素環)、 $-C_2-C_{20}$ アルケニレン(複素環)、または $-C_2-C_{20}$ アルキニレン(複素環)であり、

40

 $R^8$ は、独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-C_1-C_{20}$ アルキル、 $-C_2-C_{20}$ アルケニル、 $-C_2-C_{20}$ アルキニル、 $-O-(C_1-C_{20}$ アルキル)、 $-O-(C_2-C_{20}$ アルケニル)、 $-O-(C_1-C_{20}$ アルキニル)、または $-炭素環$ であり、 $R^9$ は、 $-H$ 、 $-C_1-C_{20}$ アルキル、 $-C_2-C_{20}$ アルケニル、または $-C_2-C_{20}$ アルキニルであり、 $R^{19}$ は、 $-アリール$ 、 $-複素環$ 、または $-炭素環$ であり、 $R^{20}$ は、 $-H$ 、 $-C_1-C_{20}$ アルキル、 $-C_2-C_{20}$ アルケニル、 $-C_2-C_{20}$ アルキニル、 $-炭素環$ 、 $-O-(C_1-C_{20}$ アルキル)、 $-O-(C_2-C_{20}$ アルケニル)、 $-O-(C_2-C_{20}$ アルキニル)、または $OR^{18}$ であ

50

り、ここでR<sup>18</sup>は-H、ヒドロキシル保護基、またはOR<sup>18</sup>が=Oを表す場合は直接結合であり、

R<sup>21</sup>は、-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、または-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニル、-アリール、-複素環、または-炭素環であり、

R<sup>10</sup>は、-アリールまたは-複素環であり、

Zは、-O-、-S-、-NH-、または-NR<sup>12</sup>-であり、ここでR<sup>12</sup>は-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、または-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニルであり、

R<sup>11</sup>は、-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニル、-アリール、-複素環、-(R<sup>13</sup>O)<sub>m</sub>-R<sup>14</sup>、または-(R<sup>13</sup>O)<sub>m</sub>-CH(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>であり、

mは、1~1000の整数であり、

R<sup>13</sup>は、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキレン、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニレン、または-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニレンであり、

R<sup>14</sup>は、-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、または-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニルであり、

各R<sup>15</sup>は、独立して、-H、-COOH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>3</sub>H、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>3</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>3</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>3</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニルであり、

各R<sup>16</sup>は、独立して、-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニル、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOHであり、そして

nは、0~6の整数であり、

ただし、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリール、炭素環、および複素環基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、場合により置換されてもよい。

### 【0207】

式D<sub>E</sub>もしくはD<sub>F</sub>のアウリスタチンは、以下に定義するもの、またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物を含む：

R<sup>2</sup>は、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、または-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニルであり、それぞれがA1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、

R<sup>3</sup>は、-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニル、单環式C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炭素環、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキレン(单環式C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炭素環)、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニレン(单環式C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炭素環)、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニレン(单環式C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炭素環)、-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキレン(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール)、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニレン(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール)、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニレン(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール)、-複素環、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキレン(複素環)、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニレン(複素環)、または-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニレン(複素環)であり、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、A1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、前記炭素環基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、A2から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、前記アリール基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、A3から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、そして前記複素環基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、A4から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、

R<sup>4</sup>は、-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニル、单環式C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炭素環、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキレン(单環式C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炭素環)、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニレン(单環式C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炭素環)、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニレン(单環式C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炭素環)、-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキレン(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール)、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニレン(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール)、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニレン(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール)、-複素環、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキレン(複素環)、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニレン(複素環)、または-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニレン(複素環)であり、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、A1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、前記炭素環基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、A2から独立に選択され

10

20

30

40

50

される1個以上の基で場合により置換されてもよく、前記アリール基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、A3から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、そして前記複素環基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、A4から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、

R<sup>5</sup>は、-Hまたは-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルであり、

あるいはR<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>は一緒にになって炭素環を形成し、かつ式-(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>s</sub>を有し、ここでR<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は独立して-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、または炭素環であり、そしてsは2、3、4、5または6であり、

R<sup>6</sup>は、-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、または-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニルであり、ここで前記アルキル、アルケニルおよびアルキニル基はA1から独立に選択される1個以上 10 の基で場合により置換されてもよく、

R<sup>7</sup>は、-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニル、単環式C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炭素環、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキレン(単環式C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炭素環)、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニレン(単環式C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炭素環)、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニレン(単環式C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炭素環)、-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキレン(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール)、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニレン(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール)、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニレン(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール)、-複素環、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキレン(複素環)、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニレン(複素環)、または-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニレン(複素環)であり、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、A1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、前記炭素環基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、A2から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、前記アリール基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、A3から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、そして前記複素環基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、A4から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、

各R<sup>8</sup>は、独立して、-H、-OH、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニル、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニル)、または炭素環であり、ここで前記アルキル、アルケニル、およびアルキニル基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、A1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、そして前記炭素環基は、A2から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、

R<sup>9</sup>は、-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、または-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニルであり、ここで前記アルキル、アルケニルおよびアルキニル基はA1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、

R<sup>10</sup>は、-アリール、-複素環、または-炭素環であり、ここで前記炭素環基はA2から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、前記アリール基はA3から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、そして前記複素環基はA4から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、

R<sup>11</sup>は、-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニル、-炭素環、-OH、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニル)またはOR<sup>18</sup>から選択され、ここで前記アルキル、アルケニル、およびアルキニル基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、A1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、そして前記炭素環基はA2から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、

R<sup>18</sup>は、-H、ヒドロキシル保護基、またはOR<sup>18</sup>が=Oを表す場合は直接結合であり、

R<sup>21</sup>は、-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニル、または-炭素環から選択され、ここで前記アルキル、アルケニル、およびアルキニル基はA1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、そして前記炭素環基はA2から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、

R<sup>10</sup>は、A3から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよいアリール、またはA4から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよい複素環であ

10

20

30

40

50

り、

Zは、-O-、-S-、-NH-、または-NR<sup>12</sup>であり、ここでR<sup>12</sup>は-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、または-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニルであり、前記基のそれぞれはA1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、

R<sup>11</sup>は、-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニル、-アリール、-複素環、-(R<sup>13</sup>O)<sub>m</sub>-R<sup>14</sup>、または-(R<sup>13</sup>O)<sub>m</sub>-CH(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>であり、ここで前記アルキル、アルケニルおよびアルキニル基はA1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、前記アリール基はA3から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、そして前記複素環基はA4から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、

10

mは、1~1000の整数であり、

R<sup>13</sup>は、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキレン、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニレン、または-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニレンであり、前記基のそれぞれはA1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、

R<sup>14</sup>は、-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、または-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニルであり、ここで前記アルキル、アルケニルおよびアルキニル基はA1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、

各R<sup>15</sup>は、独立して、-H、-COOH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>3</sub>H、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>3</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>3</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>3</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニルであり、ここで前記アルキル、アルケニルおよびアルキニル基はA1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、

20

各R<sup>16</sup>は、独立して、-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニルまたは-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOHであり、ここで前記アルキル、アルケニルおよびアルキニル基はA1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、

nは、0~6の整数であり、

A1は、ハロゲン、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル)、-アリール、-C(O)R'、-OC(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR'、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-NHC(O)R'、-SR'、-SO<sub>3</sub>R'、-S(O)R'、-S(O)R'、-OH、=O、-N<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(R')、-N(R')<sub>2</sub>および-CNであり、ここで各R'は独立して-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、または-Aリールから選択され、ここで前記-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル)、-アリール、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、および-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル基は、場合により-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、-ハロゲン、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル)、-アリール、-C(O)R''、-OC(O)R''、-C(O)OR''、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR''、-C(O)N(R'')<sub>2</sub>、-NHC(O)R''、-SR''、-SO<sub>3</sub>R''、-S(O)R''、-S(O)R''、-OH、-N<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(R'')<sub>2</sub>および-CNから独立に選択される1個以上の基でさらに置換されてもよく、ここで各R''は独立して-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、または-Aリールから選択され、

30

A2は、-ハロゲン、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル)、-アリール、-C(O)R'、-OC(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR'、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-NHC(O)R'、-SR'、-SO<sub>3</sub>R'、-S(O)R'、-S(O)R'、-OH、=O、-N<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(R')、-N(R')<sub>2</sub>および-CNであり、ここで各R'は独立して-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、または-Aリールから選択され、ここで前記-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル)、-アリール、-C(O)R''、-OC(O)R''、-C(O)OR''、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR''、-C(O)N(R'')<sub>2</sub>、-NHC(O)R''、-SR''、-SO<sub>3</sub>R''、-S(O)R''、-S(O)R''、-OH、-N<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(R'')<sub>2</sub>および-CNから独立に選択される1個以上の置換基でさらに置換されてもよく、ここで各R''は独立して-H、-C<sub>1</sub>-

40

50

$C_8$ アルキル、 $-C_2-C_8$ アルケニル、 $-C_2-C_8$ アルキニル、またはアリールから選択され、

A3は、-ハロゲン、 $-C_1-C_8$ アルキル、 $-C_2-C_8$ アルケニル、 $-C_2-C_8$ アルキニル、 $-O-(C_1-C_8$ アルキル)、 $-O-(C_2-C_8$ アルケニル)、 $-O-(C_2-C_8$ アルキニル)、アリール、 $-C(O)R'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-NHC(O)R'$ 、 $-SR'$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R')$ 、 $-N(R')_2$ および-CNであり、ここで各R'は独立して-H、 $-C_1-C_8$ アルキル、 $-C_2-C_8$ アルケニル、 $-C_2-C_8$ アルキニル、またはアリールから選択され、ここで前記 $-C_1-C_8$ アルキル、 $-C_2-C_8$ アルケニル、 $-C_2-C_8$ アルキニル、 $-O-(C_1-C_8$ アルキル)、 $-O-(C_2-C_8$ アルケニル)、 $-O-(C_2-C_8$ アルキニル)、およびアリール基は、場合により $-C_1-C_8$ アルキル、 $-C_2-C_8$ アルケニル、 $-C_2-C_8$ アルキニル、-ハロゲン、 $-O-(C_1-C_8$ アルキル)、 $-O-(C_2-C_8$ アルケニル)、 $-O-(C_2-C_8$ アルキニル)、アリール、 $-C(O)R''$ 、 $-OC(O)R''$ 、 $-C(O)OR''$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR''$ 、 $-C(O)N(R'')_2$ 、 $-NHC(O)R''$ 、 $-SR''$ 、 $-SO_3R''$ 、 $-S(O)_2R''$ 、 $-S(O)R''$ 、 $-OH$ 、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R'')$ 、 $-N(R'')_2$ および-CNから独立に選択される1個以上の置換基でさらに置換されてもよく、ここで各R''は独立して-H、 $-C_1-C_8$ アルキル、 $-C_2-C_8$ アルケニル、 $-C_2-C_8$ アルキニル、またはアリールから選択され、そして

A4は、 $-C_1-C_8$ アルキル、 $-C_2-C_8$ アルケニル、 $-C_2-C_8$ アルキニル、-ハロゲン、 $-O-(C_1-C_8$ アルキル)、 $-O-(C_2-C_8$ アルケニル)、 $-O-(C_2-C_8$ アルキニル)、アリール、 $-C(O)R'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-NHC(O)R'$ 、 $-SR'$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-OH$ 、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R')$ 、 $-N(R')_2$ および-CNであり、ここで各R'は独立して-H、 $-C_1-C_8$ アルキル、 $-C_2-C_8$ アルケニル、 $-C_2-C_8$ アルキニル、またはアリールから選択され、ここで前記 $-O-(C_1-C_8$ アルキル)、 $-O-(C_2-C_8$ アルケニル)、 $-O-(C_2-C_8$ アルキニル)、 $-C_1-C_8$ アルキル、 $-C_2-C_8$ アルケニル、 $-C_2-C_8$ アルキニル、およびアリール基は、場合により $-C_1-C_8$ アルキル、 $-C_2-C_8$ アルケニル、 $-C_2-C_8$ アルキニル、-ハロゲン、 $-O-(C_1-C_8$ アルキル)、 $-O-(C_2-C_8$ アルケニル)、 $-O-(C_2-C_8$ アルキニル)、アリール、 $-C(O)R''$ 、 $-OC(O)R''$ 、 $-C(O)OR''$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR''$ 、 $-C(O)N(R'')_2$ 、 $-NHC(O)R''$ 、 $-SR''$ 、 $-SO_3R''$ 、 $-S(O)_2R''$ 、 $-S(O)R''$ 、 $-OH$ 、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R'')$ 、 $-N(R'')_2$ および-CNから独立に選択される1個以上の置換基でさらに置換されてもよく、ここで各R''は独立して-H、 $-C_1-C_8$ アルキル、 $-C_2-C_8$ アルケニル、 $-C_2-C_8$ アルキニル、またはアリールから選択される。

#### 【0208】

式D<sub>E</sub>のアウリスタチンは、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリール、炭素環、および複素環基が置換されてないものを含む。

#### 【0209】

式D<sub>E</sub>のアウリスタチンは、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>の基が置換されておらず、そしてR<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>およびR<sup>21</sup>の基が本明細書に記載したように場合により置換されているものを含む。

#### 【0210】

式D<sub>E</sub>のアウリスタチンは、以下に定義するもの、またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物を含む：

R<sup>2</sup>は、A1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよい $C_1-C_{20}$ アルキルであり、

R<sup>3</sup>およびR<sup>7</sup>は、独立して、-H、 $-C_1-C_{20}$ アルキル、 $-C_2-C_{20}$ アルケニル、 $-C_2-C_{20}$ アルキニル、単環式 $C_3-C_6$ 炭素環、 $-C_1-C_{20}$ アルキレン(単環式 $C_3-C_6$ 炭素環)、 $-C_2-C_{20}$ アルケニレン(単環式 $C_3-C_6$ 炭素環)、 $-C_2-C_{20}$ アルキレン(単環式 $C_3-C_6$ 炭素環)、 $-C_6-C_{10}$ アリール、 $-C_1-C_{20}$ アルキレン( $C_6-C_{10}$ アリール)、 $-C_2-C_{20}$ アルケニレン( $C_6-C_{10}$ アリール)、 $-C_2-C_{20}$ アルキニレン( $C_6-C_{10}$ アリール)、 $-C_2-C_{20}$ アルケニレン(複素環)、または $-C_2-C_{20}$ アルキニレン(複素環)から選択され、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、A1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、前記炭素環基は、単独であろうと別の基の一部としてであろ

40

50

うと、A2から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、前記アリール基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、A3から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、そして前記複素環基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、A4から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、

R<sup>4</sup>は、-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニル、単環式C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炭素環、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキレン(単環式C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炭素環)、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニレン(単環式C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炭素環)、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニレン(単環式C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炭素環)、-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキレン(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール)、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニレン(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール)、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニレン(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール)、-複素環、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキレン(複素環)、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニレン(複素環)、または-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニレン(複素環)であり、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、A1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、前記炭素環基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、A2から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、前記アリール基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、A3から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、そして前記複素環基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、A4から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、

R<sup>5</sup>は、-Hまたは-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルであり、

あるいはR<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>は一緒にになって炭素環を形成し、かつ式-(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>s</sub>を有し、ここでR<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は独立して-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、または炭素環から選択され、そしてsは2、3、4、5または6から選択され、

R<sup>6</sup>は、A1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよい-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキルであり、

各R<sup>8</sup>は、独立して、-OH、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル)、または-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニル)から選択され、ここで前記アルキル、アルケニル、およびアルキニル基はA1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、

R<sup>9</sup>は、-水素、またはA1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよい-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキルであり、

R<sup>19</sup>は、アリール、複素環、または炭素環であり、ここで前記炭素環基はA2から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、前記アリール基はA3から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、そして前記複素環基はA4から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、

R<sup>20</sup>はOR<sup>18</sup>であり、ここでR<sup>18</sup>は-H、ヒドロキシリル保護基、またはOR<sup>18</sup>が=0を表す場合は直接結合であり、

R<sup>21</sup>は、-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニル、または-炭素環から選択され、ここで前記アルキル、アルケニル、およびアルキニル基はA1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、そして前記炭素環基はA2から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、そして

A1、A2、A3およびA4は本明細書中で定義したとおりである。

## 【0211】

式D<sub>E</sub>のアウリストチンは、以下に定義するもの、またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物を含む：

R<sup>2</sup>は、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルであり、

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>7</sup>は、独立して、-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニル、単環式C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炭素環、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキレン(単環式C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炭素環)、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニレン(単環式C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炭素環)、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニレン(単環式C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炭素環)、-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキレン(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール)、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニレン(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール)、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニレン(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール)、-複素環、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキレン(複素環)、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニレン(複素環)、または-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニレン(複素環)から選択され、ここで前記ア

10

20

30

40

50

ルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、A1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、前記炭素環基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、A2から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、前記アリール基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、A3から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、そして前記複素環基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、A4から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、

R<sup>5</sup>は、-水素であり、

R<sup>6</sup>は、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルであり、

各R<sup>8</sup>は、独立して、-OH、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル)、または-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニル)から選択され、ここで前記アルキル、アルケニル、およびアルキニル基はA1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、

R<sup>9</sup>は、-水素または-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルであり、

R<sup>19</sup>は、A3から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよいフェニルであり、

R<sup>20</sup>はOR<sup>18</sup>であり、ここでR<sup>18</sup>はH、ヒドロキシル保護基、またはOR<sup>18</sup>が=0を表す場合は直接結合であり、

R<sup>21</sup>は、-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニル、または-炭素環から選択され、ここで前記アルキル、アルケニル、およびアルキニル基はA1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、そして前記炭素環基はA2から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、そして

A1、A2、A3およびA4は本明細書中で定義したとおりである。

### 【0212】

式D<sub>E</sub>のアウリストチンは、以下に定義するもの、またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物を含む：

R<sup>2</sup>はメチルであり、

R<sup>3</sup>は、-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、または-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニルであり、ここで前記アルキル、アルケニルおよびアルキニル基はA1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、

R<sup>4</sup>は、-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、単環式C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炭素環、-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキレン(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール)、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニレン(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール)、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニレン(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール)、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキレン(単環式C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炭素環)、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニレン(単環式C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炭素環)、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニレン(単環式C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炭素環)であり、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、A1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、前記炭素環基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、A2から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、そして前記アリール基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、A3から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、

R<sup>5</sup>はHであり、

R<sup>6</sup>はメチルであり、

R<sup>7</sup>は-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニルまたは-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニルであり、

各R<sup>8</sup>はメトキシであり、

R<sup>9</sup>は-水素または-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルであり、

R<sup>19</sup>はフェニルであり、

R<sup>20</sup>はOR<sup>18</sup>であり、ここでR<sup>18</sup>は-H、ヒドロキシル保護基、またはOR<sup>18</sup>が=0を表す場合は直接結合であり、

R<sup>21</sup>はメチルであり、そして

A1、A2およびA3は本明細書中で定義したとおりである。

10

20

30

40

50

## 【0213】

式D<sub>E</sub>のアウリストチンは、以下に定義するもの、またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物を含む：

R<sup>2</sup>はメチル、R<sup>3</sup>はHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、R<sup>4</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルキル、R<sup>5</sup>はH、R<sup>6</sup>はメチル、R<sup>7</sup>はイソプロピルまたはsec-ブチル、R<sup>8</sup>はメトキシ、R<sup>9</sup>は水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、R<sup>10</sup>はフェニル、R<sup>20</sup>はOR<sup>18</sup>（ここでR<sup>18</sup>は-H、ヒドロキシル保護基、またはOR<sup>18</sup>が=Oを表す場合は直接結合である）、そしてR<sup>21</sup>はメチルである。

## 【0214】

式D<sub>E</sub>のアウリストチンは、以下に定義するもの、またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物を含む：

10

R<sup>2</sup>はメチルまたはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、R<sup>3</sup>はHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、R<sup>4</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルキル、R<sup>5</sup>はH、R<sup>6</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、R<sup>7</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルキル、R<sup>8</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、R<sup>9</sup>は水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、R<sup>10</sup>はフェニル、R<sup>20</sup>はOR<sup>18</sup>（ここでR<sup>18</sup>は-H、ヒドロキシル保護基、またはOR<sup>18</sup>が=Oを表す場合は直接結合である）、そしてR<sup>21</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルである。

## 【0215】

式D<sub>F</sub>のアウリストチンは、以下に定義するもの、またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物を含む：

R<sup>2</sup>は、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、または-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニルであり、前記基のそれぞれがA1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>7</sup>は、独立して、-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニル、単環式C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炭素環、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキレン（単環式C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炭素環）、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニレン（単環式C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炭素環）、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニレン（単環式C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炭素環）、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキレン（C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール）、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニレン（C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール）、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニレン（C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール）、-複素環、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキレン（複素環）、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニレン（複素環）、または-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニレン（複素環）から選択され、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、A1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、前記炭素環基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、A2から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、前記アリール基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、A3から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、そして前記複素環基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、A4から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、

20

R<sup>5</sup>は-Hであり、

R<sup>6</sup>は、-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、または-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニルであり、ここで前記アルキル、アルケニルおよびアルキニル基はA1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、

各R<sup>8</sup>は、独立して、-H、-OH、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニル、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル)、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル)、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキニル)、または炭素環から選択され、ここで前記アルキル、アルケニル、およびアルキニル基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、A1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、そして前記炭素環基はA2から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、

30

R<sup>9</sup>は、-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、または-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニルであり、ここで前記アルキル、アルケニルおよびアルキニル基はA1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、

R<sup>10</sup>は、A3から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよいフェニルであり、

Zは、-O-、-S-、-NH-、または-NR<sup>12</sup>であり、ここでR<sup>12</sup>は-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、または-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニルであり、これらはそれぞれがA1から独立に選択さ

50

れる1個以上の基で場合により置換されてもよく、

$R^{11}$ は、-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニル、-アリール、-複素環、-(R<sup>13</sup>O)<sub>m</sub>-R<sup>14</sup>、または-(R<sup>13</sup>O)<sub>m</sub>-CH(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>であり、ここで前記アルキル、アルケニルおよびアルキニル基はA1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、前記アリール基はA3から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、そして前記複素環はA4から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、

$m$ は、1~1000の整数であり、

$R^{13}$ は、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキレン、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニレン、または-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニレンであり、これらはそれがA1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、

$R^{14}$ は、-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、または-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニルであり、ここで前記アルキル、アルケニルおよびアルキニル基はA1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、

各 $R^{15}$ は、独立して、-H、-COOH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>3</sub>H、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>3</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>3</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>3</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニルであり、ここで前記アルキル、アルケニルおよびアルキニル基はA1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、

各 $R^{16}$ は、独立して、-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニルまたは-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOHであり、ここで前記アルキル、アルケニルおよびアルキニル基はA1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、

$n$ は、0~6の整数であり、そして

A1、A2、A3およびA4は、本明細書中で定義したとおりである。

### 【0216】

式D<sub>F</sub>のアウリストチンは、以下に定義するもの、またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物を含む：

$R^2$ はメチルであり、

$R^3$ 、 $R^4$ 、および $R^7$ は、独立して、-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニル、単環式C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炭素環、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキレン(単環式C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炭素環)、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニレン(単環式C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炭素環)、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニレン(単環式C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炭素環)、-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキレン(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール)、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニレン(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール)、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニレン(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール)、-複素環、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキレン(複素環)、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニレン(複素環)、または-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニレン(複素環)から選択され、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、A1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、前記炭素環基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、A2から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、前記アリール基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、A3から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、そして前記複素環基は、単独であろうと別の基の一部としてであろうと、A4から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、

$R^5$ は-Hであり、

$R^6$ はメチルであり、

各 $R^8$ はメトキシであり、

$R^9$ は、-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、または-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニルであり、ここで前記アルキル、アルケニルおよびアルキニル基はA1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、

$R^{10}$ は、A3から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよいアリール、またはA4から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよい複素環であり、

10

20

30

40

50

Zは、-O-、-S-、-NH-、または-NR<sup>12</sup>-であり、ここでR<sup>12</sup>は-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、または-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニルであり、これらはそれがA1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、

R<sup>11</sup>は、-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニル、-アリール、-複素環、-(R<sup>13</sup>O)<sub>m</sub>-R<sup>14</sup>、または-(R<sup>13</sup>O)<sub>m</sub>-CH(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>であり、ここで前記アルキル、アルケニルおよびアルキニル基はA1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、前記アリール基はA3から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、そして前記複素環はA4から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、

mは、1~1000の整数であり、

10

R<sup>13</sup>は、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキレン、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニレン、または-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニレンであり、これらはそれがA1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、

R<sup>14</sup>は、-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、または-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニルであり、ここで前記アルキル、アルケニルおよびアルキニル基はA1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、

各R<sup>15</sup>は、独立して、-H、-COOH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>3</sub>H、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>3</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>3</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>3</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニルであり、ここで前記アルキル、アルケニルおよびアルキニル基はA1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、

20

各R<sup>16</sup>は、独立して、-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニルまたは-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOHであり、ここで前記アルキル、アルケニルおよびアルキニル基はA1から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよく、

nは、0~6の整数であり、そして

A1、A2、A3およびA4は、本明細書中で定義したとおりである。

### 【0217】

これらの実施形態のいくつかにおいて、R<sup>10</sup>はA3から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよいフェニルである。

### 【0218】

式D<sub>F</sub>のアウリスタチンは、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、およびR<sup>9</sup>の基が置換されておらず、R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>の基が本明細書に記載したとおりであるものを含む。

30

### 【0219】

式D<sub>F</sub>のアウリスタチンは、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリール、炭素環、および複素環基が置換されていないものを含む。

### 【0220】

式D<sub>F</sub>のアウリスタチンは、以下に定義するもの、またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物を含む：

R<sup>2</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルであり、R<sup>3</sup>はHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルであり、R<sup>4</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルキルであり、R<sup>5</sup>はHであり、R<sup>6</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルであり、R<sup>7</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルキルであり、R<sup>8</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシであり、R<sup>9</sup>は水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルであり、R<sup>10</sup>はA3から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよいフェニルであり、ZはO、SまたはNHであり、そしてR<sup>11</sup>およびA3は本明細書中で定義したとおりである。

40

### 【0221】

式D<sub>F</sub>のアウリスタチンは、以下に定義するもの、またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物を含む：

R<sup>2</sup>はメチルであり、R<sup>3</sup>はHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルであり、R<sup>4</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルキルであり、R<sup>5</sup>はHであり、R<sup>6</sup>はメチルであり、R<sup>7</sup>はイソプロピルまたはsec-ブチルであり、R<sup>8</sup>はメトキシであり、R<sup>9</sup>は水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルであり、R<sup>10</sup>はA3から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されてもよいフェニルであり、ZはO、SまたはNHであり、そしてR<sup>11</sup>

50

およびA3は本明細書中で定義したとおりである。

**【0222】**

式D<sub>F</sub>のアウリスタチンは、以下に定義するもの、またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物を含む：

R<sup>2</sup>はメチルであり、R<sup>3</sup>はHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルであり、R<sup>4</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルキルであり、R<sup>5</sup>はHであり、R<sup>6</sup>はメチルであり、R<sup>7</sup>はイソプロピルまたはsec-ブチルであり、R<sup>8</sup>はメトキシであり、R<sup>9</sup>は水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルであり、R<sup>10</sup>はフェニルであり、ZはOまたはNHであり、そしてR<sup>11</sup>は本明細書中で定義したとおり、好ましくは水素である。

**【0223】**

式D<sub>F</sub>のアウリスタチンは、以下に定義するもの、またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物を含む：

R<sup>2</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルであり、R<sup>3</sup>はHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルであり、R<sup>4</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルキルであり、R<sup>5</sup>はHであり、R<sup>6</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルであり、R<sup>7</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルキルであり、R<sup>8</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシであり、R<sup>9</sup>は水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルであり、R<sup>10</sup>はフェニルであり、ZはOまたはNHであり、そしてR<sup>11</sup>は本明細書中で定義したとおり、好ましくは水素である。

**【0224】**

式D<sub>E</sub>またはD<sub>F</sub>のアウリスタチンは、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>7</sup>が独立してイソプロピルまたはsec-ブチルであり、R<sup>5</sup>が-Hであるものを含む。典型的な実施形態では、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>がそれぞれイソプロピルであり、R<sup>5</sup>がHであり、そしてR<sup>7</sup>がsec-ブチルである。残りの置換基は本明細書中で定義したとおりである。

**【0225】**

式D<sub>E</sub>またはD<sub>F</sub>のアウリスタチンは、R<sup>2</sup>およびR<sup>6</sup>がそれぞれメチルであり、R<sup>9</sup>がHであるものを含む。残りの置換基は本明細書中で定義したとおりである。

**【0226】**

式D<sub>E</sub>またはD<sub>F</sub>のアウリスタチンは、各R<sup>8</sup>が-OCH<sub>3</sub>であるものを含む。残りの置換基は本明細書中で定義したとおりである。

**【0227】**

式D<sub>E</sub>またはD<sub>F</sub>のアウリスタチンは、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>がそれぞれイソプロピルであり、R<sup>2</sup>およびR<sup>6</sup>がそれぞれメチルであり、R<sup>5</sup>がHであり、R<sup>7</sup>がsec-ブチルであり、各R<sup>8</sup>が-OCH<sub>3</sub>であり、そしてR<sup>9</sup>がHであるものを含む。残りの置換基は本明細書中で定義したとおりである。

**【0228】**

式D<sub>F</sub>のアウリスタチンは、Zが-O-または-NH-であるものを含む。残りの置換基は本明細書中で定義したとおりである。

**【0229】**

式D<sub>F</sub>のアウリスタチンは、R<sup>10</sup>がアリールであるものを含む。残りの置換基は本明細書中で定義したとおりである。

**【0230】**

式D<sub>F</sub>のアウリスタチンは、R<sup>10</sup>が-フェニルであるものを含む。残りの置換基は本明細書中で定義したとおりである。

**【0231】**

式D<sub>F</sub>のアウリスタチンは、Zが-O-であり、R<sup>11</sup>がH、メチルまたはt-ブチルであるものを含む。残りの置換基は本明細書中で定義したとおりである。

**【0232】**

式D<sub>F</sub>のアウリスタチンは、Zが-NHであるとき、R<sup>11</sup>が-CH(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>であるものを含み、ここでR<sup>15</sup>は-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>であり、R<sup>16</sup>は-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルまたは-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOHである。残りの置換基は本明細書中で定義したとおりである。

**【0233】**

式D<sub>F</sub>のアウリスタチンは、Zが-NHであるとき、R<sup>11</sup>が-CH(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>であるものを含み、ここでR<sup>15</sup>は-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>3</sub>Hである。残りの置換基は本明細書中で定義したとおりである。

**【0234】**

10

20

30

40

50

好ましい実施形態において、Dが式D<sub>E</sub>のアウリスタチンであるとき、wは1～12、好ましくは2～12の整数であり、yは1または2、aは好ましくは1である。

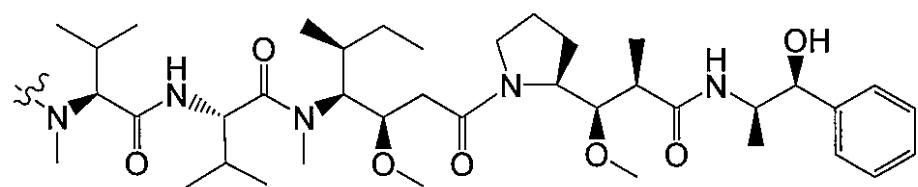
【0235】

ある実施形態において、Dが式D<sub>F</sub>のアウリスタチンであるとき、aは1であり、wおよびyは0である。

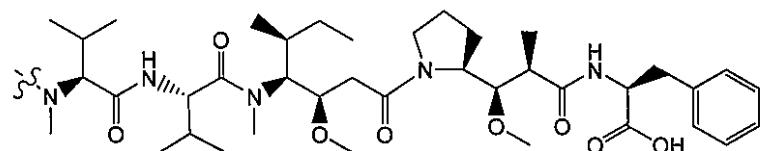
【0236】

具体的な薬物単位(-D)には以下の構造を有する薬物単位、またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物が含まれる：

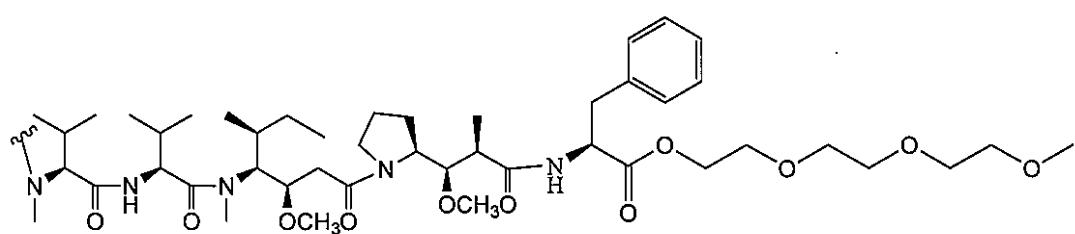
【化 2 0】



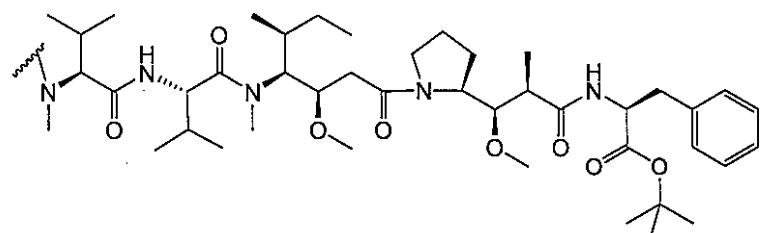
10



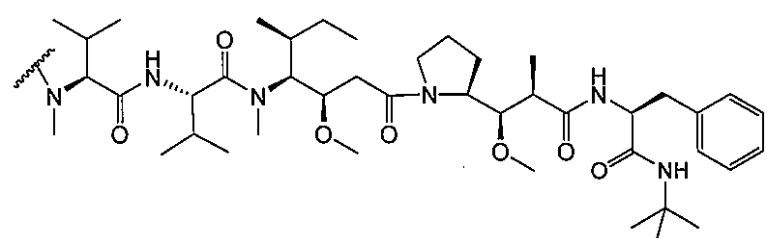
20



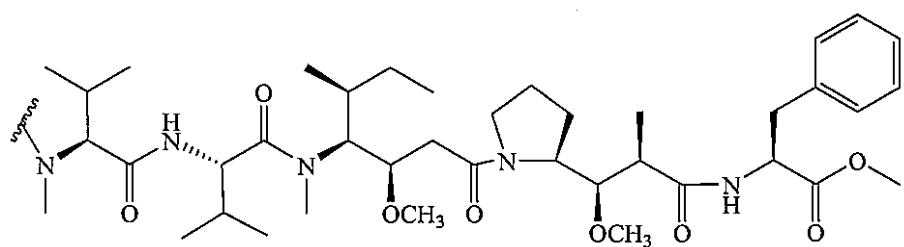
30



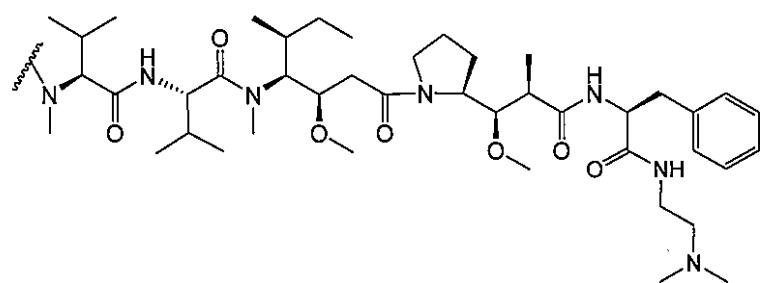
40



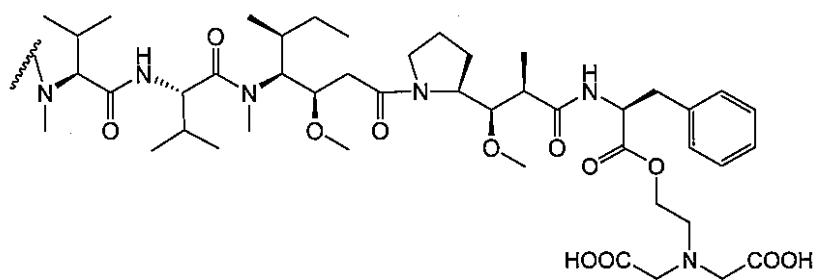
【 0 2 3 7 】



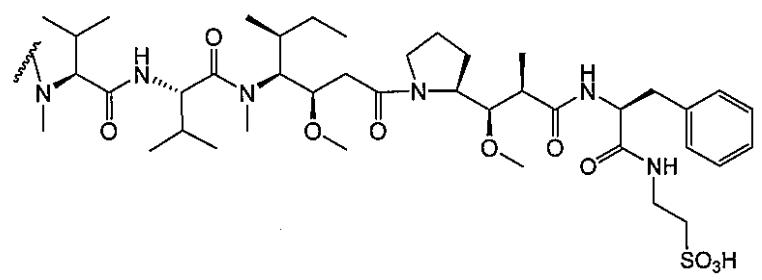
10



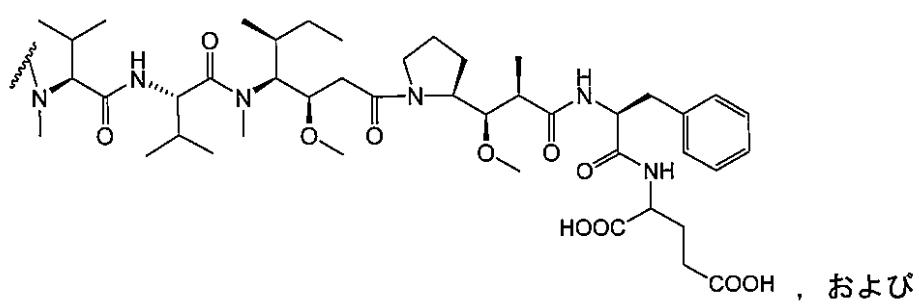
20



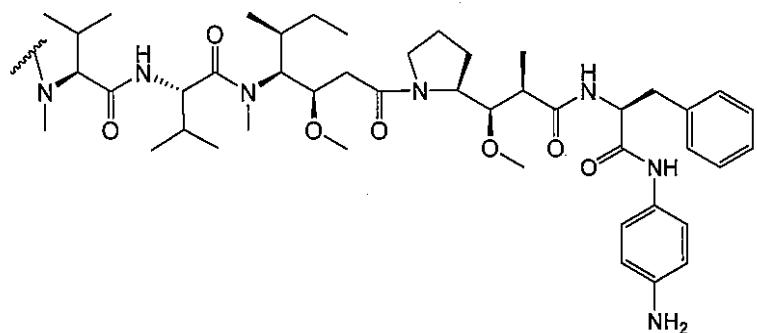
30



40



【 0 2 3 8 】



10

## 【0239】

一態様においては、親水性基（例えば、限定するものではないが、トリエチレングリコールエステル(TEG)）を薬物単位にR<sup>11</sup>で結合させることができる。理論にとらわれるものではないが、親水性基は薬物単位のインターナリゼーション（細胞内取込み）および非凝集に役立つ。

## 【0240】

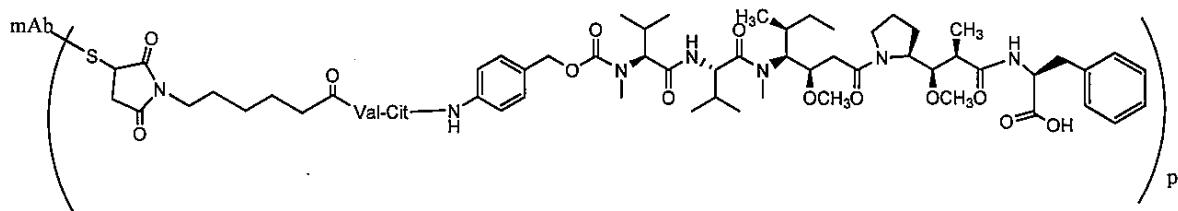
ある実施形態では、薬物単位がTZT-1027でない。ある実施形態では、薬物単位がアウリストチンE、ドラリストチン10、またはアウリストチンPEでない。

20

## 【0241】

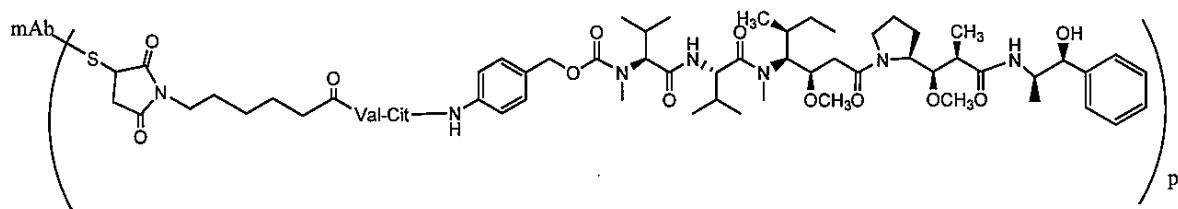
典型的な抗体-薬物複合体は以下の構造を有する（ここで、「mAb-s-」は抗CD30抗体を表す）：

## 【化 2 1】



10

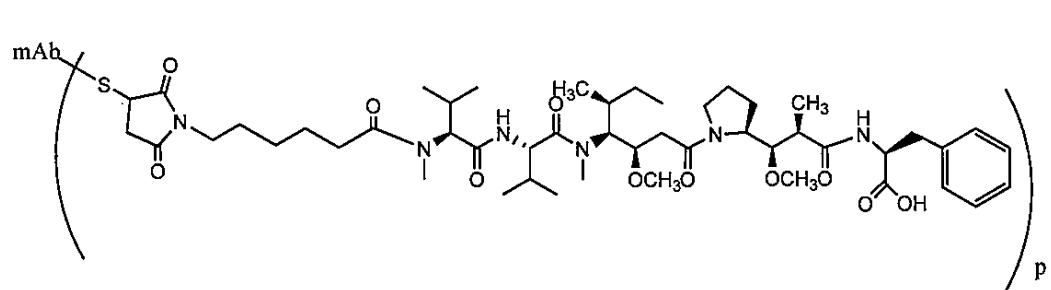
L-MC-vc-PAB-MMAF



20

L-MC-vc-PAB-MMAE

または



30

L-MC-MMAF

ここで Val はバリンであり、Cit はシトルリンである。

40

## 【 0 2 4 2 】

抗体単位

抗体単位(L)は、リンカー単位または薬物単位の官能基と結合を形成する少なくとも1個の官能基を有する。抗体単位上にもともと存在するか、化学的操作または遺伝子工学的操作により存在しうる、有用な官能基には、限定するものではないが、スルフヒドリル(-SH)、アミノ、ヒドロキシル、カルボキシ、炭水化物のアノマー位のヒドロキシル基、およびカルボキシルが含まれる。ある実施形態では、抗体単位の官能基はスルフヒドリル基である。スルフヒドリル基は一般に溶媒接触可能(solvent accessible)スルフヒドリル基、例えばシステイン残基上の溶媒接触可能スルフヒドリル基である。スルフヒドリル基は抗

50

体の分子内または分子間ジスルフィド結合の還元により生成される。また、スルフヒドリル基は、抗体のリシン部分のアミノ基を、2-イミノチオラン (Traut試薬) または他のスルフヒドリル生成試薬を用いて反応させることによっても生成される。

#### 【0243】

ある実施形態においては、1個以上のスルフヒドリル基が抗体単位の中に遺伝子工学により、例えばアミノ酸置換により、作製される。例えば、スルフヒドリル基を抗体単位に導入することができる。ある実施形態では、セリンもしくはトレオニンのシステイン残基へのアミノ酸置換により、および/またはシステイン残基の抗体単位への付加により、スルフヒドリル基を導入する(遺伝子工学的に作製されたシステイン残基)。ある実施形態では、システイン残基は内部システイン残基であり、すなわち、抗体部分のN-末端またはC-末端に位置づけられない。10

#### 【0244】

抗体単位に結合される薬物単位またはリンカー単位-薬物単位の数を調節するために、1個以上のシステイン残基をアミノ酸置換により除くことができる。例えば、免疫グロブリンのヒンジ領域にある溶媒接触可能システイン残基の数を、システインのセリン残基へのアミノ酸置換により減らすことができる。

#### 【0245】

ある実施形態において、抗体単位は1、2、3、4、5、6、7または8個の溶媒接触可能システイン残基を含む。ある実施形態では、抗体単位は2または4個の溶媒接触可能システイン残基を含む。20

#### 【0246】

本発明はまた、HLの治療のためのキットを提供する。キットは、(a)抗体-薬物複合体を含む容器と、(b)化学療法剤を含む1個以上のさらなる容器を含んでなる。こうしたキットは、当業者には明らかであるように、必要に応じて、さまざまな慣用の医薬キット成分の1種以上、例えば1種以上の製薬上許容される担体を含む容器、追加の容器などをさらに含んでいてよい。投与すべき成分の量、投与についてのガイドライン、および/または成分の混合についてのガイドラインを表示する、印刷された使用説明書を、挿入物またはラベルとして、キットの中に入れてもよい。

#### 【0247】

本発明は、本明細書に記載した具体的な実施形態によって範囲が限定されるものではない。本明細書に記載したものに加えて、本発明のさまざまな変更が前記の説明および添付の図面から当業者には明らかだろう。そのような変更は添付の特許請求の範囲に含まれるものとする。30

#### 【0248】

上で引用した全ての刊行物および特許文献は、それぞれが個々に示されるかのように同程度に、あらゆる目的のため参照によりそのまま本明細書に組み込まれる。

#### 【0249】

本発明は以下の実施例でさらに説明されるが、これらの実施例は本発明の範囲を限定するものではない。

#### 【実施例1】

#### 【0250】

#### HLの治療のための抗体-薬物複合体cAC10-vcMMAE (cAC10-MC-vc-PAB-MMAE)と化学療法レジメンとの併用

cAC10-vcMMAE治療をゲムシタビンまたはABVDまたは他の化学療法レジメンと併用することの効果を、L540cy腫瘍モデルで検討した (Franciscoら, Blood 2003; 102:1458-146)。ABVDおよびゲムシタビンの最大耐量(MTD)を決定するために、薬物の量を次第に増やしながら治療したSCIDマウスの体重を毎日評価した。MTDを定める基準は、全治療期間とこれに続く2週間の回復期間における体重の20%以上の減少または病的状態の他の兆候とした。腫瘍が4倍または3倍に増加する時間を、エンドポイントまでの時間(time to endpoint : TTE)として選択したが、これは各実験動物からの個々の腫瘍増殖データセットの指數的4050

増殖についての非線形回帰分析を用いて決定した。腫瘍が4倍に増加する時間は治療開始時の腫瘍体積に基づいて計算した。エンドポイントに到達しなかった動物には、試験の最終日に等しいTTE値を割り当てた。TGD (tumor growth delay: 腫瘍増殖遅延) % は、対照処置腫瘍に比して、TTEへの到達の遅れを反映しており、式:  $TGD\% = [(T-C)/C] \times 100$  (ここで、TおよびCは、治療開始を1日目として、治療グループと対照グループがTTEに到達するまでの日数の平均時間である) を用いて決定した。統計的解析およびグラフ表示は、Windows 3.03ソフトウェア用のPrism (GraphPad) ソフトウェアを用いて行った。平均腫瘍増殖曲線は、グループの平均腫瘍体積を時間の関数として示す。Logrank検定を用いて、治療腫瘍グループと対照腫瘍グループのTTE間の差の有意性を分析したが、その際、差を $0.01 < P < 0.05$ で有意(\*)、そして $P < 0.01$ で高度に有意(\*\*)とみなした。cAC10-vcMMAEについての1mg/kg、q4dx3治療スケジュールは、q4d × 4スケジュールで最大の治療効果をあげている以前の報告に基づいて選択されたものである。

#### 【0251】

L540cy腫瘍をもつマウスへのABVDまたはcAC10-vcMMAE単独の投与は、対照処置に比較して、腫瘍退縮と有意な腫瘍増殖遅延を引き起こした(図1A)。しかしながら、最終的には腫瘍が進行した。cAC10-vcMMAE単独療法で治療した動物では持続的腫瘍退縮が4/9(9匹中4匹)に認められ、また、ABVD単独療法で治療した動物では持続的応答が0/9(9匹中0匹)に認められた。これに対して、cAC10-vcMMAEをABVDと併用すると、それぞれの治療アーム単独と比べて、全ての実験動物において持続的腫瘍退縮(9/9の持続的応答)(図1A)および腫瘍増殖遅延の統計的に有意な上昇が生じた。同様に、腫瘍体積 $300\text{mm}^3$ で治療を開始した場合、併用療法で治療した動物ではTGDの有意な上昇および50%の持続的応答(5/10の動物)が認められた(図1B)のに対して、cAC10-vcMMAE単独療法で治療した動物では2/10の持続的応答が認められ、また、ABVD単独療法で治療した動物では持続的応答が一切認められなかった。低バー(low-bar)モデルと比べて、高バー(high-bar)モデルではABVDレジメンのための投与量を25%減らしたこと留意すべきである。併用療法により引き出された腫瘍増殖の遅れは、それぞれの治療アーム単独と比べて、非常に有意であった(表1)。併用グループにおいては体重減少または病的状態に有意差が認められず、このことは匹敵する耐薬性を示唆するものである(データは示さず)。

#### 【表1】

表 1

治療	平均 TGD (図1A) (4倍になるまでの 日数)	平均 TGD (図1B) (3倍になるまでの 日数)	併用 vs 単剤 (P 値)	
			(A)	(B)
cAC10-vcMMAE	63	41	p=0.0101	p=0.05
ABVD	38.4	22.5	p<0.0001	p=0.001
ABVD + cAC10-vcMMAE	>80.5*	61.5		

\*実験を終了させた。この時点で、全ての動物に持続的腫瘍退縮が認められた。

#### 【0252】

次に、cAC10-vcMMAEをゲムシタビンと併用することの効果を検討した。この目的のため、マウスにL540cy腫瘍を埋め込み、cAC10-vcMMAEとゲムシタビン(単独または併用のいずれか)を用いて治療した。単一アーム治療は腫瘍増殖の有意な遅れおよび1匹の持続的応答をもたらしたが、cAC10-vcMMAEとゲムシタビンの併用は抗腫瘍応答を高め、さらに持続的応答が全動物(5/5)において認められた(図2A)。腫瘍が実質的により大きなサイズ

10

20

30

40

50

(300mm<sup>3</sup>)に達したとき薬物投与を開始した場合にも、併用療法グループにおいて改善された薬効が認められた(図2B)。腫瘍の免疫組織化学的分析からは、標的遺伝子発現への薬物干渉を除外して、ABVDまたはゲムシタビンのいずれかで治療した腫瘍におけるCD30発現レベルに有意な変化が現われなかつた(データは示さず)。ABVD実験と同様に、ゲムシタビンとの併用療法は腫瘍増殖の有意な遅れをもたらしたが、これは相加作用以上の効果であり(表2)、結果的に持続的応答につながる。併用グループにおいて体重減少または病的状態に有意差が認められず、このことは匹敵する耐薬性を示唆するものである(データは示さず)。

## 【表2】

治療	平均TGD(図2A) (4倍になるまでの日数)	平均TGD(図2B) (3倍になるまでの日数)	併用 vs 単剤 (P値)	
			(A)	(B)
cAC10-vcMMAE	34	39.5	p=0.0088	p=0.0375
ゲムシタビン	5	15.5	p<0.0024	p=0.0154
ゲムシタビン + cAC10-vcMMAE	>75	>75		

## 【0253】

図7および以下の表3で示される第2の試験では、cAC10-vcMMAEとゲムシタビンの併用療法により7/8の持続的応答が認められたのに対して、cAC10-vcMMAEの単一アーム療法では1/7の持続的応答が、そしてゲムシタビンの単一アーム療法では1/6の持続的応答が認められた。

## 【表3】

治療	平均TGD(図7) (4倍になるまでの日数)	併用 vs 単剤 (P値)	
		(A)	(B)
cAC10-vcMMAE	78.01	p=0.0037	
ゲムシタビン	42	P=0.0021	
ゲムシタビン + cAC10-vcMMAE	>100*		

\*実験を終了させた。この時点で、7/8の動物に持続的腫瘍退縮が認められた。

## 【0254】

cAC10-vcMMAEをGVDと併用することの効果を検討した。この目的のため、マウスにL540cγ腫瘍を埋め込み、cAC10-vcMMAEとGVD(単独または併用のいずれか)を用いて治療した。腫瘍体積100mm<sup>3</sup>で治療を開始する2つの別々の実験を行った(図3Aおよび3B)。第1の実験

10

20

30

40

50

では、併用療法により6/9の持続的応答が認められ、一方cAC10-vcMMAE治療単独では4/9の持続的応答が、そしてGVDの單一アーム治療では0/9の持続的応答が認められた。第2の実験では、併用療法により7/7の持続的応答が認められ、一方cAC10-vcMMAE治療単独では0/7の持続的応答が、そしてGVDの單一アーム治療では0/7の持続的応答が認められた。

【表4】

表4

治療	平均 TGD (図3A) (4倍になるまでの 日数)	平均 TGD (図3B) (4倍になるまでの 日数)	併用 vs 単剤 (P値)	
			(A)	(B)
cAC10-vcMMAE	84.6	54.7	p=0.5089	p=0.0004
GVD	33.2	34.4	p<0.0001	p=0.0005
GVD + cAC10-vcMMAE	>77	>107		

【0255】

cAC10-vcMMAEをビノレルビンと併用することの効果を検討した。この目的のため、マウスにL540cy腫瘍を埋め込み、cAC10-vcMMAEとビノレルビン（単独または併用のいずれか）を用いて治療した。腫瘍体積100mm<sup>3</sup>で治療を開始する2つの別々の実験を行った（図4Aおよび4B）。第1の実験では、併用療法により1/6の持続的応答が認められ、一方cAC10-vcMMAE治療単独では1/6の持続的応答が、そしてビノレルビンの單一アーム治療では0/6の持続的応答が認められた。第2の実験では、併用療法により6/10の持続的応答が認められ、一方cAC10-vcMMAE治療単独では4/10の持続的応答が、そしてビノレルビンの單一アーム治療では0/9の持続的応答が認められた。

【表5】

表5

治療	平均 TGD (図4A) (4倍になるまでの 日数)	平均 TGD (図4B) (4倍になるまでの 日数)	併用 vs 単剤 (P値)	
			(A)	(B)
cAC10-vcMMAE	64	78.8	p=0.4500	p=0.3769
ビノレルビン	28	34.4	p<0.0004	p=0.0001
ビノレルビン + cAC10-vcMMAE	71	>78		

【0256】

cAC10-vcMMAEをドキソルビシンと併用することの効果を検討した。この目的のため、マウスにL540cy腫瘍を埋め込み、cAC10-vcMMAEとドキソルビシン（単独または併用のいずれか）を用いて治療した。腫瘍体積100mm<sup>3</sup>で治療を開始する2つの別々の実験を行った（図5Aおよび5B）。第1の実験では、併用療法により0/4の持続的応答が認められ、一方cAC10-vcMMAE治療単独では1/6の持続的応答が、そしてドキソルビシンの單一アーム治療では0/3の持続的応答が認められた。第2の実験では、併用療法により7/10の持続的応答が認められ、一方cAC10-vcMMAE治療単独では4/10の持続的応答が、そしてドキソルビシンの單一アーム治療では0/9の持続的応答が認められた。

10

20

30

40

50

ーム治療では0/9の持続的応答が認められた。

【表6】

表6

治療	平均 TGD (図5A) (4倍になるまでの 日数)	平均 TGD (図5B) (4倍になるまでの 日数)	併用 vs 単剤 (P 値) (A) (B)
cAC10-vcMMAE	64	78.8	p=0.0140 p=0.0762
ドキソルビシン	32	27.2	p<0.0067 p=0.0001
ドキソルビシン + cAC10-vcMMAE	52	> 78	

## 【0257】

cAC10-vcMMAEをピンプラスチンと併用することの効果を検討した。この目的のため、マウスにL540cy腫瘍を埋め込み、cAC10-vcMMAEとピンプラスチン（単独または併用のいずれか）を用いて治療した。腫瘍体積300mm<sup>3</sup>で治療を開始した（図6）。併用療法により0/10の持続的応答が認められ、一方cAC10-vcMMAE治療単独では1/8の持続的応答が、そしてピンプラスチンの單一アーム治療では0/10の持続的応答が認められた。

【表7】

表7

治療	平均 TGD (図6) (3倍になるまでの 日数)	併用 vs 単剤 (P 値)
cAC10-vcMMAE	45.9	p=0.5970
ピンプラスチン	30.93	p<0.0001
ピンプラスチン + cAC10-vcMMAE	55.7	

## 【実施例2】

## 【0258】

HLの治療のための抗体-薬物複合体cAC10-mcMMAFとゲムシタビンとの併用

cAC10-mcMMAF療法をゲムシタビンと併用することの効果を、cAC10-vcMMAEを用いる実験と同様にして検討した。cAC10-mcMMAFのために1mg/kg、q4dx3治療スケジュールを選択した。この実験の51日目に、併用療法により9/10の持続的応答が認められたが、cAC10-mcMMAF治療単独では0/10の持続的応答が、そしてゲムシタビンの單一アーム治療では0/10の持続的応答が認められた。この実験は51日目にあり、まだ継続中である。

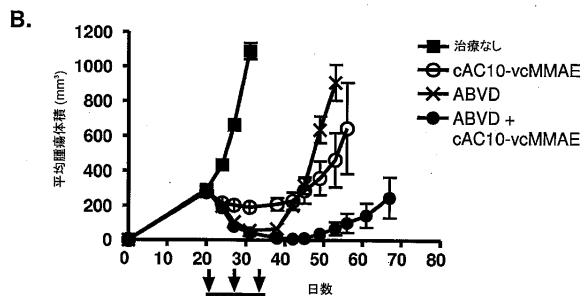
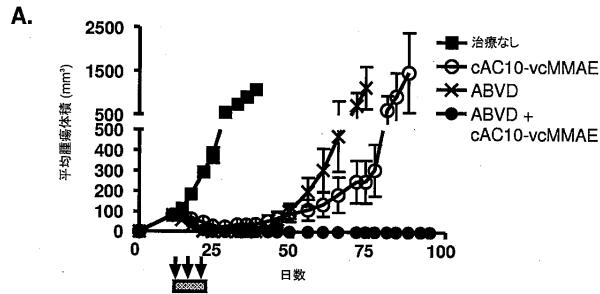
10

20

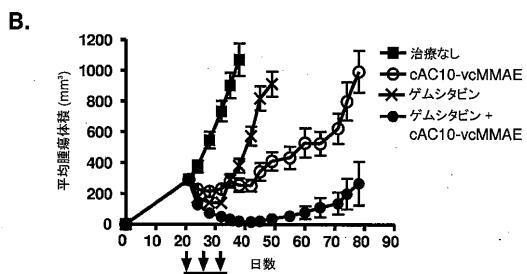
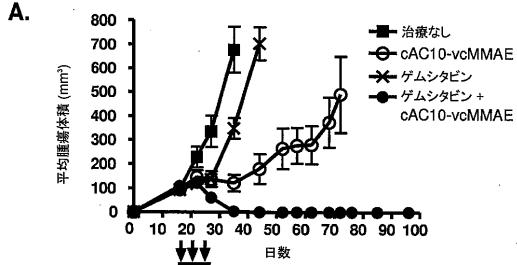
30

40

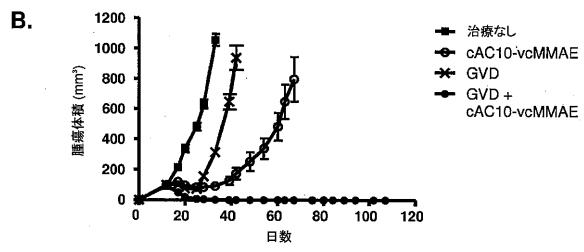
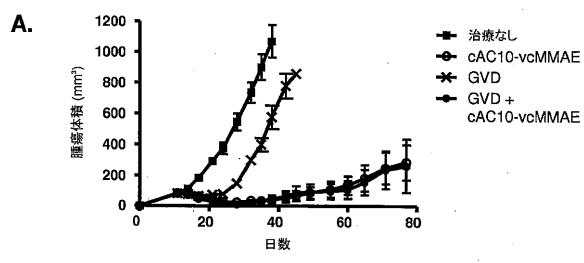
【図1】



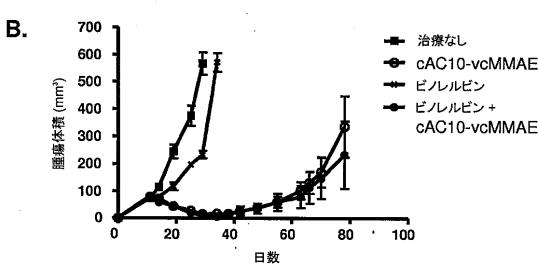
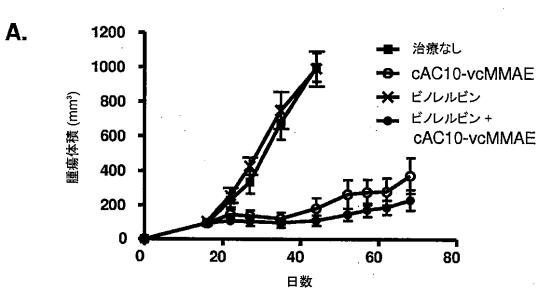
【図2】



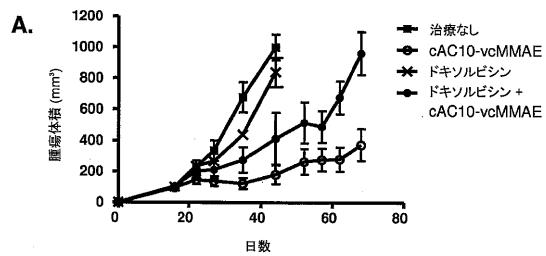
【図3】



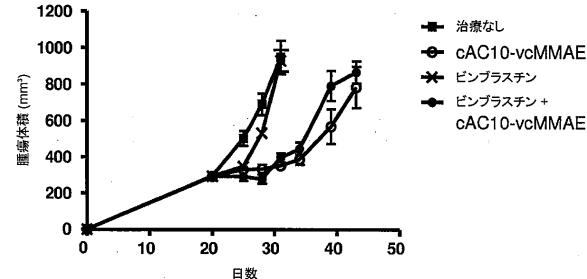
【図4】



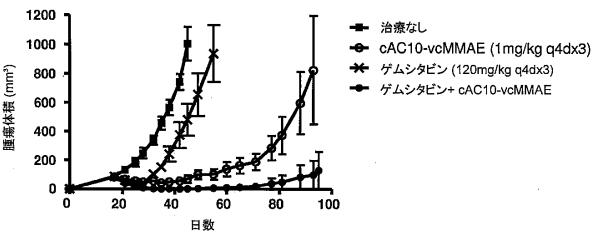
【図5】



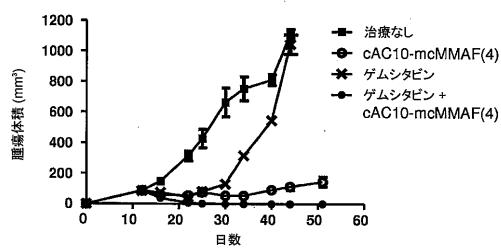
【図6】



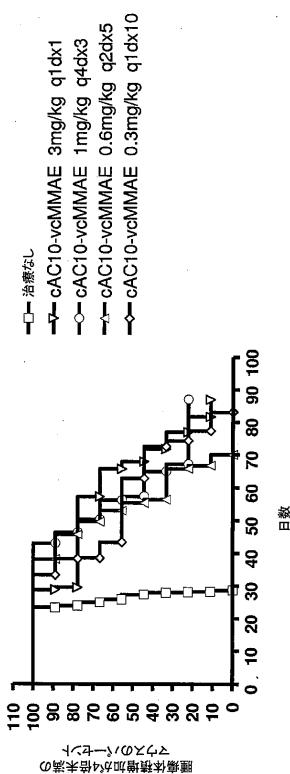
【図7】



【図8】



【図9】



【配列表】

0005485897000001.app

## フロントページの続き

(51)Int.CI.	F I
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 C
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 L
	A 6 1 P 35/00

(31)優先権主張番号 61/040,641

(32)優先日 平成20年3月28日(2008.3.28)

(33)優先権主張国 米国(US)

(74)代理人 100111741

弁理士 田中 夏夫

(72)発明者 オフラゾグル, エゾゲリン

アメリカ合衆国 9 8 0 2 1 ワシントン州, ボセル, 3 0 ティーエイチ ドライブ エス. イー. 2 1 8 2 3 , シアトル ジェネティクス, インコーポレーテッド

(72)発明者 シーバーズ, エリック

アメリカ合衆国 9 8 0 2 1 ワシントン州, ボセル, 3 0 ティーエイチ ドライブ エス. イー. 2 1 8 2 3 , シアトル ジェネティクス, インコーポレーテッド

(72)発明者 ガーバー, ハンス - ピーター

アメリカ合衆国 9 8 0 2 1 ワシントン州, ボセル, 3 0 ティーエイチ ドライブ エス. イー. 2 1 8 2 3 , シアトル ジェネティクス, インコーポレーテッド

審査官 小堀 麻子

(56)参考文献 FRANCISCO,J.A. et al , cAC10-vCMMAE, an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity , Blood , 2 0 0 3 年 , Vol.102, No.4 , p.1458-65  
 SCHNELL,R. et al , SGN-30 (Seattle genetics) , Curr Opin Mol Ther , 2 0 0 6 年 , Vol.8, No .2 , p.164-72

HEUCK,F. et al , Combination of the human anti-CD30 antibody 5F11 with cytostatic drugs enhances its antitumor activity against Hodgkin and anaplastic large cell lymphoma cell lines , J Immunother , 2 0 0 4 年 , Vol.27, No.5 , p.347-53

BARTLETT,N.L. et al , Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GV-D), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804 , Ann Oncol , 2 0 0 7 年 , Vol.18, No.6 , p.1071-9

BARTLETT,N.L. , Therapies for relapsed Hodgkin lymphoma: transplant and non-transplant approaches including immunotherapy , Hematology Am Soc Hematol Educ Program , 2 0 0 5 年 , p.245-51

CASHEN,A.F. et al , Therapy of relapsed Hodgkin lymphoma , Blood Rev , 2 0 0 7 年 , Vol.21 , No.5 , p.233-43

ANSELL,S.M. et al , Management of Hodgkin lymphoma , Mayo Clin Proc , 2 0 0 6 年 , Vol.81, No.3 , p.419-26

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4

A 6 1 K 3 9 / 3 9 5

C a p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )