

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成28年4月14日(2016.4.14)

【公表番号】特表2015-514393(P2015-514393A)

【公表日】平成27年5月21日(2015.5.21)

【年通号数】公開・登録公報2015-034

【出願番号】特願2014-558977(P2014-558977)

【国際特許分類】

C 1 2 P	21/02	(2006.01)
A 6 1 K	47/42	(2006.01)
A 6 1 K	47/48	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/00	(2006.01)
A 6 1 P	5/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/18	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	31/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	27/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/04	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
G 0 1 N	33/15	(2006.01)
G 0 1 N	30/02	(2006.01)
G 0 1 N	30/88	(2006.01)
G 0 1 N	30/00	(2006.01)
C 0 7 K	1/18	(2006.01)
C 4 0 B	40/10	(2006.01)

【F I】

C 1 2 P	21/02	C
A 6 1 K	47/42	
A 6 1 K	47/48	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	5/00	
A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	31/00	

A 6 1 P	19/00
A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	27/00
A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	11/00
A 6 1 K	45/00
C 1 2 N	15/00
C 0 7 K	19/00
G 0 1 N	33/15
G 0 1 N	30/02
G 0 1 N	30/88
G 0 1 N	30/00
C 0 7 K	1/18
C 4 0 B	40/10

A

Z

B

2 0 1 R

B

【手続補正書】**【提出日】**平成28年2月26日(2016.2.26)**【手続補正1】****【補正対象書類名】**特許請求の範囲**【補正対象項目名】**全文**【補正方法】**変更**【補正の内容】****【特許請求の範囲】****【請求項1】**

伸長組換えポリペプチド(X T E N)を含むポリペプチドの均質な集団を含む組成物であって、前記集団中の個別のポリペプチド分子の少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%が同一配列長を有し、前記X T E Nが、

a. 前記X T E Nが、少なくとも36～3000個のアミノ酸残基を含むことと、
 b. グリシン(G)、アラニン(A)、セリン(S)、トレオニン(T)、グルタミン酸塩(E)、およびプロリン(P)残基の合計が、前記X T E Nの全アミノ酸残基の約90%超を構成することと、

c. 前記X T E N配列が、(i)前記X T E N配列が、前記アミノ酸がセリンでない限り同一である3個の隣接するアミノ酸を含有しないか、(ii)前記X T E N配列の少なくとも約80%が、非重複配列モチーフからなり、前記配列モチーフのそれぞれが少なくとも9個～14個のアミノ酸残基を含み、いずれの2個の隣接するアミノ酸残基も、前記配列モチーフのそれぞれにおいて2回を超えて発生しないか、または(iii)前記X T E N配列が、10未満の部分配列スコアを有することと、

d. 前記X T E N配列が、GORアルゴリズムによって決定される90%を超えるランダムコイル形成を有することと、

e. 前記X T E N配列が、Chou-Fasmanアルゴリズムによって決定される2%未満のらせんおよび2%未満のシートを有するように実質的に非反復的であることと、

f. 前記X T E N配列が、TEPITOP-Eアルゴリズムによって分析されるとき、予測されたT細胞エピトープを欠き、前記X T E N配列内のエピトープについての前記TEPITOP-Eアルゴリズム予測は、-6のスコアに基づき、前記集団の前記ポリペプチドは式II：

【化1】

(HS)-(CS1)-(XTEN)-(CS2)-(AT1) II

の構成を有し、式中、

- g. H S が、ヘルパー配列であり、
- h. A T 1 が、第 1 の親和性タグであり、
- i. C S 1 が、第 1 の切断配列であり、
- j. C S 2 が、第 2 の切断配列であり、
- k. X T E N が、前記伸長組換えポリペプチドである、

ことと、を特徴とする、組成物。

【請求項 2】

前記 X T E N が、表 5 に記載の配列の群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記 X T E N 配列が、表 2 または表 3 に記載のアミノ酸の群から選択される配列に対して少なくとも約 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性を有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記第 1 の親和性タグが、表 7 に記載の配列からなる群から選択される請求項 1 または請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記第 1 の親和性タグが、疎水性相互作用クロマトグラフィー (H I C) 基質、カチオン交換基質、アニオン交換基質、固定化金属イオン親和性クロマトグラフィー (I M A C) 基質、および固定化抗体基質からなる群から選択されるクロマトグラフィー基質に対する結合親和性を有する、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記ヘルパー配列が、表 10 に記載の配列からなる群から選択される配列に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する配列を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記第 1 の切断配列および前記第 2 の切断配列が、トリプシンにより切断されることができる、請求以降 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記第 1 の切断配列および前記第 2 の切断配列が、独立して配列 R X または K X を含み、X は、プロリン以外の任意の L アミノ酸である、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記第 1 の切断配列および前記第 2 の切断配列が、独立して表 8 に記載の配列からなる群から選択される、請求項 7 または請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記第 1 の切断配列および前記第 2 の切断配列が、独立して、配列 S A S R S A および S A S K S A からなる群から選択される、請求項 7 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 11】

前記集団の前記ポリペプチドが、表 7 に記載の配列からなる群から選択される第 2 の親和性タグをさらに含み、前記第 2 の親和性タグが、疎水性相互作用クロマトグラフィー (H I C) 基質、カチオン交換基質、アニオン交換基質、固定化金属イオン親和性クロマトグラフィー (I M A C) 基質、および固定化抗体基質からなる群から選択されるクロマトグラフィー基質に対する結合親和性を有する、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の組成物に含まれるポリペプチドの均質な集団のポリペプチドをコードするポリヌクレオチド。

【請求項 13】

請求項 1 2 に記載のポリヌクレオチドを含むベクターを含む原核宿主細胞。

【請求項 1 4】

ポリペプチドの均質な集団を含む組成物を產生する方法であつて、前記方法は、

- a . 請求項 1 3 に記載の宿主細胞を提供すること、
- b . 前記ポリペプチドの集団を前記宿主細胞中に発現させるか、またはそれを可能にする条件下で宿主細胞を培養し、それにより、前記ポリペプチドの集団を產生すること、
- c . 前記親和性タグを捕捉するのに有効な条件下で、クロマトグラフィー基質の上に前記発現されたポリペプチドの集団を吸着させることと、
- d . 前記切断配列（複数可）を切斷するのに有効な条件下で、トリプシンで前記組成物を処理すること、
- e . 前記 X T E N を回収すること、

とを含む、方法。

【請求項 1 5】

前記集団の個別のポリペプチドの少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % が、同一配列長を有する、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記クロマトグラフィー基質が、疎水性相互作用クロマトグラフィー（H I C）基質、カチオン交換基質、アニオン交換基質、固定化金属イオン親和性クロマトグラフィー（I M A C）基質、および固定化抗体基質からなる群から選択される、請求項 1 4 または請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記宿主細胞が大腸菌である、請求項 1 4 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 8】

請求項 1 4 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の方法により產生される組成物。

【請求項 1 9】

少なくとも第 1 の架橋剤の 1 つ以上の分子をさらに含み、前記第 1 の架橋剤が、表 1 3 に記載の架橋剤、表 1 5 に記載のアルキン反応物、および表 1 5 に記載のアジド反応物からなる群から選択される、請求項 1 ~ 1 1 および 1 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 0】

前記第 1 の架橋剤が、

- a . 前記 X T E N の N 末端アミノ酸残基の アミノ基、
- b . 前記 X T E N の各システイン残基のチオール基、

からなる群から選択される場所で、前記 X T E N に共役される、請求項 1 9 に記載の組成物。

【請求項 2 1】

前記第 1 の架橋剤が、N - マレイミド、ヨードアセチル試薬、ピリジルジスルフィド試薬、ビニルスルホン試薬、3 - プロパルギルオキシプロパン酸、（オキシエチル）n - アセチレン（n が 1 ~ 1 0 ）、ジベンジルシクロオクチン（D B C O ）、シクロオクチン（C O T ）、3 - アジド - プロピオン酸、6 - アジド - ヘキサン酸、および（オキシエチル）n - アジド（n が 1 ~ 1 0 ）からなる群から選択される、請求項 2 0 に記載の組成物。

【請求項 2 2】

各第 1 の架橋剤に共役された第 1 のペイロードの单一原子残基をさらに含み、前記残基が、炭素、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択される、請求項 2 0 または請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記第 1 のペイロードが、表 1 1 、 1 2 、 1 8 および 2 1 に記載のペイロードからなる群から選択される、請求項 2 2 に記載の組成物。

【請求項 2 4】

各第 1 の架橋剤に共役された表 1 1 、 1 2 、 1 8 および 2 1 に記載のペイロードからな

る群から選択されるペイロードをさらに含む、請求項 20 または請求項 21 に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0058

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0058】

別の実施形態において、本発明は、図 117 に記載される構造を有する組成物を提供する。

本発明は、例えば、以下の項目も提供する。

(項目 1)

X T E N 配列の実質的に均質な集団を含む組成物を產生する方法であって、

a . 表 6 に記載される配列の群から選択されるアミノ酸配列であって、少なくとも 1 つの切断配列を含む、アミノ酸配列を有する少なくとも 1 つのポリペプチドを含む組成物を提供することと、

b . 前記ポリペプチド組成物を、前記切断配列を切断するのに有効な条件下で、トリプシンで処置することと、を含み、

得られた X T E N 配列の実質的に均質な集団中の個別の配列の少なくとも 95%、96%、97%、98%、または 99% が、同一配列長を有する、方法。

(項目 2)

a . 前記 X T E N 配列を、クロマトグラフィー基質の上に、前記 X T E N 配列を捕捉するには有効であるが、プロテアーゼにはそうでない条件下で吸着させることと、

b . 前記 X T E N 配列を溶離することと、

c . 前記 X T E N 配列を回収することと、をさらに含み、前記集団の個別の分子の少なくとも 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% が、同一配列長を有する、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

前記クロマトグラフィー基質が、アニオン交換基質である、項目 2 に記載の方法。

(項目 4)

前記アニオン交換基質が、macrocap Q、capto Q、super Q-6 50M、および porous D からなる群から選択される、項目 3 に記載の方法。

(項目 5)

前記 X T E N 配列が、表 6 に記載されるアミノ酸配列の群から選択される配列に対して少なくとも約 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性を有する、項目 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6)

前記 X T E N 配列が、表 2 または 3 に記載されるアミノ酸配列の群から選択される配列に対して少なくとも約 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性を有する、項目 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 7)

項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法によって產生される、組成物。

(項目 8)

伸長組換えポリペプチド (X T E N) を含むポリペプチドの実質的に均質な集団を含む組成物であって、前記集団中の個別のポリペプチド分子の少なくとも 90%、91%、92%、93%、94%、または 95% が、同一配列長を有する、組成物。

(項目 9)

前記 X T E N が、

- a . 前記 X T E N が、約 3 6 ~ 約 3 0 0 0 個のアミノ酸残基を含むことと、
- b . グリシン (G) 、アラニン (A) 、セリン (S) 、トレオニン (T) 、グルタミン酸塩 (E) 、およびプロリン (P) 残基の合計が、前記 X T E N の全アミノ酸残基の約 9 0 % 超を構成することと、
- c . 前記 X T E N 配列が、(i) 前記 X T E N 配列が、前記アミノ酸がセリンでない限り同一である 3 個の隣接するアミノ酸を含有しないか、(i i) 前記 X T E N 配列の少なくとも約 8 0 % が、非重複配列モチーフからなり、前記配列モチーフのそれぞれが約 9 個 ~ 約 1 4 個のアミノ酸残基を含み、いずれの 2 個の隣接するアミノ酸残基も、前記配列モチーフのそれぞれにおいて 2 回を超えて発生しないか、または(i i i) 前記 X T E N 配列が、1 0 未満の部分列スコアを有するように、実質的に非反復的であることと、
- d . 前記 X T E N 配列が、GOR アルゴリズムによって決定される 9 0 % を超えるランダムコイル形成を有することと、
- e . 前記 X T E N 配列が、Chou - Fasman アルゴリズムによって決定される 2 % 未満のらせんおよび 2 % のシートを有することと、
- f . 前記 X T E N 配列が、TEPITOP E アルゴリズムによって分析されるとき、予測された T 細胞エピトープを欠き、前記 X T E N 配列内のエピトープについての前記 TEPITOP E アルゴリズム予測は、- 9 のスコアに基づくことと、を特徴とする、項目 8 に記載の組成物。

(項目 10)

前記 X T E N が、表 2 、表 3 、表 4 、および表 2 2 ~ 2 5 に記載される配列からなる群から選択される配列に対して少なくとも約 9 0 % 、または少なくとも約 9 1 % 、または少なくとも約 9 2 % 、または少なくとも約 9 3 % 、または少なくとも約 9 4 % 、または少なくとも約 9 5 % 、または少なくとも約 9 6 % 、または少なくとも約 9 7 % 、または少なくとも約 9 8 % 、または少なくとも約 9 9 % 、または 1 0 0 % の配列同一性を有する配列を含む、項目 8 に記載の組成物。

(項目 11)

第 1 の親和性タグをさらに含む、項目 8 に記載の組成物。

(項目 12)

前記第 1 の親和性タグが、疎水性相互作用クロマトグラフィー (H I C) 基質、カチオン交換基質、アニオン交換基質、固定化金属イオン親和性クロマトグラフィー (I M A C) 基質、および固定化抗体基質からなる群から選択されるクロマトグラフィー基質に対する結合親和性を有する、項目 1 1 に記載の組成物。

(項目 13)

前記第 1 の親和性タグが、表 7 に記載される配列からなる群から選択される、項目 1 1 に記載の組成物。

(項目 14)

ヘルパー配列をさらに含む、項目 1 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 15)

前記ヘルパー配列が、表 1 0 に記載される配列からなる群から選択される配列に対して少なくとも約 9 0 % 、または少なくとも約 9 1 % 、または少なくとも約 9 2 % 、または少なくとも約 9 3 % 、または少なくとも約 9 4 % 、または少なくとも約 9 5 % 、または少なくとも約 9 6 % 、または少なくとも約 9 7 % 、または少なくとも約 9 8 % 、または少なくとも約 9 9 % 、または 1 0 0 % の配列同一性を有する配列を含む、項目 1 4 に記載の組成物。

(項目 16)

前記ヘルパー配列が、

- a . K N P E Q A E E Q X 1 E E T (式中、X 1 が、独立して、S または R である)、
- b . A N P E Q A E E Q X 1 E E T (式中、X 1 が、独立して、S または R である)、
- c . K N P E Q A E E Q A E E Q X 1 E E T (式中、X 1 が、独立して、S または R で

ある）、

d . K X 2 X 3 E Q A E E Q A E E Q X 1 E E T (式中、X 1 が、独立して、S または R であり、X 2 が、独立して、K または N であり、X 3 が、独立して、K、N、T、Q、H、P、E、D、A、R、または S である)、

e . K X 2 (X 3) 1 0 Q X 1 E E T (式中、X 1 が、独立して、S または R であり、X 2 が、独立して、K または N であり、X 3 が、独立して、K、N、T、Q、H、P、E、D、A、R、または S である)、

f . K X 2 (X 3) 7 A E E Q X 1 E E T (式中、X 1 が、独立して、S または R であり、X 2 が、独立して、K または N であり、X 3 が、独立して、K、N、T、Q、H、P、E、D、A、R、または S である)、

g . K X 2 X 3 E Q E (X 3) 3 A E E Q R E E T (式中、X 2 が、独立して、K または N であり、X 3 が、独立して、K、N、T、Q、H、P、E、D、A、R、または S である)、

h . K X 2 X 3 E Q E (X 3) 3 A E E (X 3) 5 (式中、X 2 が、独立して、K または N であり、X 3 が、独立して、K、N、T、Q、H、P、E、D、A、R、または S である)、

i . K K Q E Q E K E Q A E E Q (X 4 X 5) 2 R E E T (式中、X 4 が、独立して、A または S であり、X 5 が、独立して、K、Q、または E である)；K K Q E Q E K E Q A E E Q (X 4 X 5) 4 R E E T (式中、X 4 が、独立して、A または S であり、X 5 が、独立して、K、Q、または E である)、

j . K K Q E Q E K E Q A E E Q (Z) 4 R E E T (式中、Z が、任意の天然に存在する L アミノ酸である)、

k . K X 2 (X 3) n (式中、n が、10 ~ 40 の整数であり、X 2 が、独立して、K または N であり、X 3 が、独立して、K、N、T、Q、H、P、E、D、A、R、または S である)、

l . (X 3) n (式中、n が、10 ~ 50 の整数であり、X 3 が、独立して、K、N、T、Q、H、P、E、D、A、R、または S である)、

m . K X 2 Q E Q E K E Q A E E Q (X 4 X 5) n X 1 E E T (式中、n が、ゼロまたは 1 ~ 10 の整数であり、X 1 が、独立して、S または R であり、X 2 が、独立して、K または N であり、X 4 が、独立して、A または S であり、X 5 が、独立して、K、Q、または E である)、

n . K X 2 (X 3) n (X 4 X 5) m X 1 E E T (式中、n が、5 ~ 20 の整数であり、m が、ゼロまたは 1 ~ 10 の整数であり、X 1 が、独立して、S または R であり、X 2 が、独立して、K または N であり、X 3 が、独立して、K、N、T、Q、H、P、E、D、A、R、または S であり、X 4 が、独立して、A または S であり、X 5 が、独立して、K、Q、または E である)、

o . K X 2 (X 3) n (Z) m X 1 E E T (式中、n が、5 ~ 20 の整数であり、m が、ゼロまたは 1 ~ 10 の整数であり、X 1 が、独立して、S または R であり、X 2 が、独立して、K または N であり、X 3 が、独立して、K、N、T、Q、H、P、E、D、A、R、または S であり、Z が、任意の天然に存在する L アミノ酸である) からなる群から選択される、項目 14 に記載の組成物。

(項目 17)

第 1 の切断配列をさらに含み、前記第 1 の切断配列が、表 8 および表 9 に記載される配列からなる群から選択される、項目 11 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 18)

前記組成物が、式 I :

【化 101】

(HS) - (AT1) - (CS1) - (XTEN) I

の構成を有し、式中、

- a . H S が、前記ヘルパー配列であり、
- b . A T 1 が、前記第 1 の親和性タグであり、
- c . C S 1 が、前記第 1 の切断配列であり、
- d . X T E N が、前記伸長組換えポリペプチドである、項目 1 7 に記載の組成物。
(項目 1 9)

第 2 の切断配列をさらに含み、前記第 1 および前記第 2 の切断配列が、同じプロテアーゼによって切断されることができ、前記組成物が、式 I I :

【化 1 0 2】

(H S) - (C S 1) - (X T E N) - (C S 2) - (A T 1) III

の構成を有し、式中、

- a . H S が、ヘルパー配列であり、
- b . A T 1 が、前記第 1 の親和性タグであり、
- c . C S 1 が、前記第 1 の切断配列であり、
- d . C S 2 が、前記第 2 の切断配列であり、
- e . X T E N が、前記伸長組換えポリペプチドである、項目 1 7 に記載の組成物。
(項目 2 0)

前記第 1 の親和性タグが、配列 R P R P R P R P R P R または H H H H H H を含む、項目 1 8 または項目 1 9 に記載の組成物。

(項目 2 1)

第 2 の親和性タグおよび第 2 の切断配列をさらに含み、前記第 2 の親和性タグが、前記第 1 の親和性タグとは異なるクロマトグラフィー基質に対する結合親和性を有し、前記クロマトグラフィー基質が、H I C 基質、カチオン交換基質、アニオン交換基質、I M A C 基質、および固定化抗体基質からなる群から選択され、前記第 1 および前記第 2 の切断配列が、同じプロテアーゼによって切断されることができる、項目 1 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 2 2)

前記第 2 の親和性タグが、前記第 1 の親和性タグとは異なり、前記第 2 の親和性タグが、表 7 に記載される配列の群から選択される、項目 2 1 に記載の組成物。

(項目 2 3)

前記組成物が、式 I I I :

【化 1 0 3】

(H S) - (A T 1) - (C S 1) - (X T E N) - (C S 2) - (A T 2) III

I

の構成を有し、式中、

- a . H S が、前記ヘルパー配列であり、
- b . A T 1 が、前記第 1 の親和性タグであり、
- c . C S 1 が、前記第 1 の切断配列であり、
- d . C S 2 が、前記第 2 の切断配列であり、
- e . X T E N が、前記伸長組換えポリペプチドであり、
- f . A T 2 が、前記第 2 の親和性タグである、項目 2 1 または項目 2 2 に記載の組成物。

(項目 2 4)

前記第 1 の親和性タグが、前記配列 R P R P R P R P R P R を含み、前記第 2 の親和性タグが、前記配列 H H H H H H を含む、項目 2 3 に記載の組成物。

(項目 2 5)

前記第 1 の親和性タグが、前記配列 H H H H H H を含み、前記第 2 の親和性タグが、前記配列 R P R P R P R P R P R P R を含む、項目 2 3 に記載の組成物。

(項目 2 6)

a . ポリペプチドをコードするベクターを含む宿主細胞を、発酵反応において、前記宿主細胞の粗発現産物の成分として前記ポリペプチドを発現するのに有効な条件下で培養することであって、前記コードされたポリペプチドが、X T E Nと、第1の切断配列と、第1の親和性タグとを含む、培養すること、

b . 前記粗発現産物の前記ポリペプチドを、第1のクロマトグラフィー基質の上に、前記第1の親和性タグを前記第1のクロマトグラフィー基質の上に捕捉するのに有効な条件下で吸着させること、

c . 前記ポリペプチドを溶離すること、

d . 前記集団の前記ポリペプチドの少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、または95%が、同一配列長を有する、前記ポリペプチドを回収することと、を含むプロセスによって得られたポリペプチドの実質的に均質な集団を含む、組成物。

(項目27)

前記第1のクロマトグラフィー基質が、H I C基質、カチオン交換基質、アニオン交換基質、およびI M A C基質からなる群から選択される、項目26に記載の組成物。

(項目28)

前記親和性タグが、表7に記載される親和性タグからなる群から選択される、項目26に記載の組成物。

(項目29)

前記第1のクロマトグラフィー基質が、カチオン交換であり、前記第1の親和性タグが、前記配列R P R P R P R P R P R P Rを含む、項目27に記載の組成物。

(項目30)

前記第1のクロマトグラフィー基質が、I M A Cであり、前記第1の親和性タグが、前記配列H H H H H H H Hを含む、項目27に記載の組成物。

(項目31)

前記ベクターが、項目11~19のいずれか1項に記載のポリペプチドをコードする、項目26に記載の組成物。

(項目32)

前記ベクターが、第2の切断配列および第2の親和性タグをさらにコードし、前記第1および前記第2の切断配列が、同じプロテアーゼによって切断されることができ、前記第2の親和性タグが、前記第1の親和性タグとは異なる第2のクロマトグラフィー基質に対する結合親和性を有し、前記組成物が、

a . 前記ポリペプチドを、第2のクロマトグラフィー基質の上に、前記第2の親和性タグを前記第2のクロマトグラフィー基質の上に捕捉するのに有効な条件下で吸着させること、

b . 前記ポリペプチドを溶離すること、

c . 前記集団の前記ポリペプチドの少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、または95%が、同一配列長を有する、前記ポリペプチドを回収することと、をさらに含むプロセスによって得られる、項目26~28のいずれか1項に記載の組成物。

(項目33)

前記ベクターが、項目23に記載のポリペプチドをコードする、項目32に記載の組成物。

(項目34)

前記第1のクロマトグラフィー基質が、前記第2のクロマトグラフィー基質とは異なり、前記第1および前記第2のクロマトグラフィー基質のそれぞれが、独立して、H I C、カチオン交換、アニオン交換、およびI M A Cからなる群から選択される、項目32に記載の組成物。

(項目35)

前記第1のクロマトグラフィー基質が、カチオン交換であり、前記第1の親和性タグが、前記配列R P R P R P R P R P R P Rを含み、前記第2のクロマトグラフィー基質が、I M A Cであり、前記第1の親和性タグが、前記配列H H H H H H H Hを含む、項目32

に記載の組成物。

(項目36)

前記第1のクロマトグラフィー基質が、IMACであり、前記第1の親和性タグが、前記配列HHHHHHHHを含み、前記第2のクロマトグラフィー基質が、カチオン交換であり、前記第1の親和性タグが、前記配列RPRPRPRPRPRPRPを含む、項目32に記載の組成物。

(項目37)

前記プロセスが、

a. 前記組成物を、前記切断配列(複数可)を切斷するのに有効な条件下で、プロテアーゼで処置し、それにより前記XTENを前記親和性タグ(複数可)から遊離させることと、

b. 前記XTENを、クロマトグラフィー基質の上に、前記XTENを捕捉するには有効であるが、前記親和性タグ(複数可)または前記プロテアーゼにはそうではない条件下で吸着させることと、

c. 前記XTENを溶離することと、

d. 前記XTENを回収することと、をさらに含み、XTENの前記個別の分子の少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、または95%が、同一配列長を有する、項目23～28または32～34のいずれか1項に記載の組成物。

(項目38)

前記切断配列(複数可)が、表9のプロテアーゼからなる群から選択されるプロテアーゼによって切斷されることができる、項目37に記載の組成物。

(項目39)

前記切断配列(複数可)が、トリプシンによって切斷されることができ、前記配列が、表8に記載される配列からなる群から選択され、前記プロテアーゼが、トリプシンである、項目38に記載の組成物。

(項目40)

前記クロマトグラフィー基質が、アニオン交換である、項目37または38に記載の組成物。

(項目41)

前記アニオン交換クロマトグラフィー基質が、macrocap Q、capto Q、super Q-650M、およびporos Dからなる群から選択される、項目40に記載の組成物。

(項目42)

前記プロセスが、

a. 前記組成物を、前記切断配列(複数可)を切斷するのに有効な条件下で、プロテアーゼで処置し、それにより前記XTENを前記親和性タグ(複数可)から遊離させることと、

b. 前記プロテアーゼを、クロマトグラフィー基質の上に、前記プロテアーゼを捕捉するには有効であるが、前記XTENにはそうではない条件下で吸着させることと、

c. 前記XTENを溶離液から回収することと、をさらに含み、XTENの前記個別の分子の少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、または95%が、同一配列長を有する、項目23～28または32～34のいずれか1項に記載の組成物。

(項目43)

前記切断配列(複数可)が、表9のプロテアーゼからなる群から選択されるプロテアーゼによって切斷されることができる、項目42に記載の組成物。

(項目44)

前記切断配列(複数可)が、トリプシンによって切斷されることができ、前記配列が、表8に記載される配列からなる群から選択され、前記プロテアーゼが、トリプシンである、項目42または項目43に記載の組成物。

(項目45)

前記クロマトグラフィー基質が、カチオン交換基質、HIC基質、またはIMAC基質のうちの1つ以上である、項目42～44のいずれか1項に記載の組成物。

(項目46)

XTE_N配列を含む組成物であって、前記XTE_N配列が、トリプシンによって切斷されことができる1つ以上の切斷配列をさらに含み、前記切斷配列の全てを切斷するのに有効な条件下で、トリプシンを用いた処置が、XTE_Nフラグメントの調製物をもたらし、各XTE_Nフラグメントが、前記調製物中のあらゆる他のフラグメントに対して少なくとも約95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する、組成物。

(項目47)

前記切斷配列が、配列SASRSAまたはSASKSAに対して少なくとも86%の配列同一性を有するか、または同一である、項目46に記載の組成物。

(項目48)

前記切斷配列が、配列RXまたはKXを含み、式中、Xが、プロリン以外の任意のLアミノ酸である、項目46に記載の組成物。

(項目49)

前記組成物が、表6に記載される配列の群から選択される前記配列に対して少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の配列同一性を有する、項目46に記載の組成物。

(項目50)

XTE_N配列を宿主細胞中で産生するための方法であって、a)前記XTE_N配列と、b)ヘルパー配列とを含むポリペプチドをコードするベクターを含む宿主細胞を、発酵反応において、粗発現産物の成分として前記ポリペプチドを発現するのに有効な条件下で、約2グラム/リットル(g/L)、または約3g/L、または約4g/L、または約5g/L、または約6g/L、または約7g/Lを超える前記ポリペプチドの濃度で培養することを含む、方法。

(項目51)

XTE_N配列を宿主細胞中で産生するための方法であって、a)前記XTE_N配列と、b)ヘルパー配列とを含むポリペプチドをコードするベクターを含む宿主細胞を、発酵反応において、粗発現産物の成分として前記ポリペプチドを発現するのに有効な条件下で、約10ミリグラム/グラムを超える乾燥重量宿主細胞(mg/g)濃度、または少なくとも約15mg/g、もしくは少なくとも約20mg/g、もしくは少なくとも約25mg/g、もしくは少なくとも約30mg/g、もしくは少なくとも約40mg/g、もしくは少なくとも約50mg/gの前記ポリペプチドの濃度で培養することを含む、方法。

(項目52)

XTE_N配列を宿主細胞中で産生するための方法であって、a)前記XTE_N配列と、b)ヘルパー配列とを含むポリペプチドをコードするベクターを含む宿主細胞を、発酵反応において、粗発現産物の成分として前記ポリペプチドを発現するのに有効な条件下で、約10ミリグラム/グラムを超える乾燥重量宿主細胞(mg/g)濃度、または少なくとも約250マイクロモル/L、もしくは約300マイクロモル/L、もしくは約350マイクロモル/L、もしくは約400マイクロモル/L、もしくは約450マイクロモル/L、もしくは約500マイクロモル/Lの前記ポリペプチドの濃度で培養することを含む、方法。

(項目53)

前記発酵反応が、600nmの波長で少なくとも130の光学密度に到達するときに、前記濃度が測定される、項目50～52のいずれか1項に記載の方法。

(項目54)

前記発現されたポリペプチドの前記ヘルパー配列が、前記ポリペプチドのN末端に存在し、前記配列が、表10に記載される配列からなる群から選択される配列に対して少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、または95%の配列同一性を有するか、または同一である、項目50～52のいずれか1項に記載の方法。

(項目 5 5)

前記ベクターが、項目 1 4 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載のポリペプチドをコードする、項目 5 4 に記載の方法。

(項目 5 6)

a . 前記宿主細胞発酵反応混合物の前記粗発現産物を回収することと、
b . 前記粗発現産物の前記ポリペプチドを、第 1 のクロマトグラフィー基質の上に、前記ポリペプチドの前記第 1 の親和性タグを前記クロマトグラフィー基質の上に捕捉するのに有効な条件下で吸着させることであって、前記第 1 のクロマトグラフィー基質が、H I C 基質、カチオン交換基質、アニオン交換基質、および I M A C 基質からなる群から選択される、吸着させることと、

c . 前記 X T E N 配列を溶離および回収することと、をさらに含み、前記ポリペプチドの少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、または 9 5 %が、同一配列長を有する、項目 5 5 に記載の方法。

(項目 5 7)

前記ベクターが、項目 2 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載のポリペプチドをコードする、項目 5 0 ~ 5 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 5 8)

a . 前記宿主細胞発酵反応混合物の前記粗発現産物を回収することと、
b . 前記ポリペプチドを、第 1 のクロマトグラフィー基質の上に、前記ポリペプチドの前記第 1 の親和性タグを前記クロマトグラフィー基質の上に捕捉するのに有効な条件下で吸着させることであって、前記第 1 のクロマトグラフィー基質が、H I C 基質、カチオン交換基質、アニオン交換基質、および I M A C 基質からなる群から選択される、吸着させることと、

c . 前記ポリペプチドを溶離することと、

d . 前記ポリペプチドを、第 2 のクロマトグラフィー基質の上に、前記ポリペプチドの前記第 2 の親和性タグを前記クロマトグラフィー基質の上に捕捉するのに有効な条件下で吸着させることであって、前記第 2 のクロマトグラフィー基質が、H I C 基質、カチオン交換基質、アニオン交換基質、および I M A C 基質からなる群から選択される、吸着させることと、

e . 前記ポリペプチドを溶離することと、

f . 前記 X T E N 配列を回収することと、をさらに含み、前記ポリペプチドの少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、または 9 5 %が、同一配列長を有する、項目 5 7 に記載の方法。

(項目 5 9)

a . 前記ポリペプチドを、前記切斷配列を切斷するのに有効な条件下で、プロテアーゼで処置し、それにより前記 X T E N を前記ポリペプチドから遊離させることと、

b . 前記 X T E N を、アニオンクロマトグラフィー基質の上に、前記 X T E N を捕捉するのに有効な条件下で吸着させることと、

c . 前記 X T E N を溶離することと、

d . 前記 X T E N を回収することと、をさらに含み、前記個別の X T E N 分子の少なくとも 9 0 %、または少なくとも 9 1 %、または少なくとも 9 2 %、または少なくとも 9 3 %、または少なくとも 9 4 %、または少なくとも 9 5 %が、同一配列長を有する、項目 5 6 または項目 5 8 に記載の方法。

(項目 6 0)

前記アニオンクロマトグラフィー基質が、m a c r o c a p Q 、c a p t o Q 、s u p e r Q - 6 5 0 M 、および p o r o s D からなる群から選択される、項目 5 9 に記載の方法。

(項目 6 1)

前記プロテアーゼがトリプシンであり、前記配列が、表 8 に記載される配列からなる群から選択される、項目 5 9 または項目 6 0 に記載の方法。

(項目62)

- a . 前記ポリペプチドを、前記切断配列（複数可）を切断するのに有効な条件下で、プロテアーゼで処置し、それにより前記X T E Nを前記ポリペプチドから遊離させることと、
- b . 前記プロテアーゼを、クロマトグラフィー基質の上に、前記プロテアーゼを捕捉するには有効であるが、前記X T E Nにはそうではない条件下で吸着させることと、
- c . 前記溶離液中の前記X T E Nを回収することと、をさらに含み、前記X T E Nの少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、または95%が、同一配列長を有する、項目56または項目58に記載の方法。

(項目63)

前記プロテアーゼがトリプシンであり、前記配列が、表8に記載される配列からなる群から選択される、項目62に記載の方法。

(項目64)

前記クロマトグラフィー基質が、H I C基質、カチオン交換基質、およびI M A C基質のうちの1つ以上である、項目62または項目63に記載の方法。

(項目65)

上に固定化された実質的に同一のポリペプチドの集団を含む、固体支持体であり、前記固体支持体が、クロマトグラフィー基質を含み、前記固定化されたポリペプチドが、それぞれ、X T E N、第1の親和性タグ、および第2の親和性タグを含み、

a . 前記第1の親和性タグが、前記X T E Nの前記N末端における切断配列によって、前記X T E Nに接合され、

b . 前記第2の親和性タグが、前記X T E Nの前記C末端における切断配列によって、前記X T E Nに接合され、

c . 前記第2の親和性タグが、前記第1の親和性タグとは異なり、

d . 前記クロマトグラフィー基質が、双方にではないが、前記第1または前記第2の親和性タグのいずれかに結合することができ、

e . 前記固定化ポリペプチド分子の少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、または95%が、同一配列長を有する、固体支持体。

(項目66)

前記固定化ポリペプチド分子が、項目21～25のいずれか1項に記載のポリペプチドを含む、項目65に記載の固定支持体。

(項目67)

前記切断配列が、配列S A S R S AまたはS A S K S Aに対して少なくとも86%の配列同一性を有するか、または同一である、項目65または項目66に記載の固定支持体。

(項目68)

前記切断配列が、配列R XまたはK Xを含み、式中、Xが、プロリン以外の任意のLアミノ酸である、項目65または項目66に記載の固体支持体。

(項目69)

前記固体支持体が、H I Cクロマトグラフィー樹脂、カチオン交換樹脂、アニオン交換クロマトグラフィー樹脂、およびI M A Cクロマトグラフィー樹脂からなる群から選択される、項目65～68のいずれか1項に記載の固体支持体。

(項目70)

前記第1の親和性タグが、前記配列R P R P R P R P R P R P Rを含み、前記第2の親和性タグが、前記配列H H H H H Hを含む、項目69に記載の組成物。

(項目71)

前記第1の親和性タグが、前記配列H H H H H Hを含み、前記第2の親和性タグが、前記配列R P R P R P R P R P R P Rを含む、項目69に記載の組成物。

(項目72)

少なくとも第1の架橋剤の1つ以上の分子に共有結合したX T E Nを含む共役組成物であって、前記架橋剤が、表13に記載される架橋剤、表15に記載されるアルキン反応物

、および表 15 に記載されるアジド反応物からなる群から選択され、前記 X T E N が、項目 37 に記載の X T E N 、項目 42 に記載の X T E N 、項目 7 に記載の X T E N 、表 2 に記載される配列、および表 3 に記載される配列からなる群から選択される、共役組成物。

(項目 73)

前記第 1 の架橋剤が、

- a . 前記 X T E N の N 末端アミノ酸残基の アミノ基、
- b . 前記 X T E N の各リジン残基の アミノ基、
- c . 前記 X T E N の各システイン残基のチオール基、からなる群から選択される場所で、前記少なくとも第 1 の X T E N に共役される、項目 72 に記載の共役組成物。

(項目 74)

前記 X T E N が、表 2 および表 3 に記載される配列からなる群から選択される配列に対して少なくとも約 90% 、または少なくとも約 91% 、または少なくとも約 92% 、または少なくとも約 93% 、または少なくとも約 94% 、または少なくとも約 95% 、または少なくとも約 96% 、または少なくとも約 97% 、または少なくとも約 98% 、または少なくとも約 99% 、または 100% の配列同一性を有する、項目 72 または項目 73 に記載の共役組成物。

(項目 75)

前記 X T E N が、 A E 144 、 A E 288 、 A E 432 、 A E 576 、 A E 864 、セグメント 174 、セグメント 175 、セグメント 176 、セグメント 177 、セグメント 186 、セグメント 187 、セグメント 188 、セグメント 189 、セグメント 190 、セグメント 191 、セグメント 192 、セグメント 193 、セグメント 194 、セグメント 195 、セグメント 196 、セグメント 197 、セグメント 198 、およびセグメント 199 からなる群から選択され、前記架橋剤が、前記 X T E N の前記 N 末端アミノ酸の前記 アミノ基に共役される、項目 74 に記載の共役組成物。

(項目 76)

前記 X T E N が、表 3 に記載されるセグメント 174 、セグメント 175 、セグメント 176 、セグメント 177 、セグメント 186 、セグメント 187 、セグメント 188 、セグメント 189 、セグメント 190 、セグメント 191 、セグメント 192 、セグメント 193 、セグメント 194 、セグメント 195 、セグメント 196 、セグメント 197 、セグメント 198 、およびセグメント 199 からなる群から選択され、前記架橋剤が、前記 X T E N の各システイン残基の前記チオール基に共役される、項目 74 に記載の共役組成物。

(項目 77)

前記第 1 の架橋剤が、 N - マレイミド、ヨードアセチル試薬、ピリジルジスルフィド試薬、ビニルスルホン試薬、 3 - プロパルギルオキシプロパン酸、(オキシエチル) n - アセチレン (n が 1 ~ 10) 、ジベンジルシクロオクチニ (D B C O) 、シクロオクチニ (C O T) 、 3 - アジド - プロピオン酸、 6 - アジド - ヘキサン酸、および(オキシエチル) n - アジド (n が 1 ~ 10) からなる群から選択される、項目 72 ~ 76 のいずれか 1 項に記載の共役体。

(項目 78)

前記第 1 の架橋剤が、前記 X T E N の各システイン残基の前記チオール基に共役され、前記共役体が、前記 X T E N の前記 N 末端アミノ酸の前記 アミノ基に共役された第 2 の架橋剤をさらに含み、前記架橋剤が、表 13 に記載される架橋剤、表 15 に記載のアルキン反応物、および表 15 に記載のアジド反応物からなる群から選択される、項目 76 に記載の共役組成物。

(項目 79)

式 V :

の構成を有し、式中、独立して、各発生に対し、

- a . C L 1 が、前記 X T E N のシステイン残基に共役された前記第 1 の架橋剤であり、
- b . C L 2 が、前記 N 末端において X T E N に共役された前記第 2 の架橋剤であり、

c . x が、1 ~ 約 10 の整数であり、

d . y が整数 1 であるが、但し、 $x + y > 2$ を条件とし、

e . X T E N が、 x 個のシステイン残基を含むシステイン操作された X T E N である、項目 78 に記載の共役組成物。

(項目 80)

各第 1 の架橋剤に共役された第 1 のペイロードの单一原子残基をさらに含み、前記残基が、炭素、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択される、項目 72 ~ 77 のいずれか 1 項に記載の共役組成物。

(項目 81)

前記单一原子残基の前記第 1 のペイロードが、表 6、7、18、および 21 に記載されるペイロードからなる群から選択される、項目 80 に記載の共役組成物。

(項目 82)

各第 1 の架橋剤に共役された表 6、7、18、および 21 に記載されるペイロードからなる群から選択されるペイロードをさらに含む、項目 72 ~ 77 のいずれか 1 項に記載の共役組成物。

(項目 83)

第 1 の架橋剤のそれぞれに共役された第 1 のペイロードの单一原子残基であって、炭素、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択される残基と、前記第 2 の架橋剤に共役された第 2 のペイロードの单一原子残基であって、炭素、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択される残基と、をさらに含む、項目 78 または項目 79 に記載の共役組成物。

(項目 84)

前記单一原子残基の前記第 1 のペイロードが、表 6、7、18、および 21 に記載されるペイロードからなる群から選択され、前記单一原子残基の前記第 2 のペイロードが、前記第 1 のペイロードとは異なるペイロードであり、表 6、7、18、および 21 に記載されるペイロードからなる群から選択される、項目 83 に記載の共役組成物。

(項目 85)

前記第 1 の架橋剤のそれぞれに共役された第 1 のペイロードであって、表 6、7、18、および 21 に記載されるペイロードからなる群から選択される、第 1 のペイロードと、前記第 2 の架橋剤に共役された前記第 1 のペイロードとは異なる第 2 のペイロードであって、表 6、7、18、および 21 に記載されるペイロードからなる群から選択される、第 2 のペイロードと、をさらに含む、項目 78 または項目 79 に記載の共役組成物。

(項目 86)

前記第 1 の架橋剤のそれぞれに共役された第 1 のペイロードであって、表 21 の薬物部分からなる群から選択される、第 1 のペイロードと、前記第 2 の架橋剤に共役された前記第 1 のペイロードとは異なる第 2 のペイロードであって、表 21 の標的部分からなる群から選択される、第 2 のペイロードと、をさらに含む、項目 78 または項目 79 に記載の共役組成物。

(項目 87)

前記第 2 のペイロードが、表 15 の反応物からなる群から選択される、アルキン反応物とアジド反応物との反応によって共役された前記第 2 の架橋剤によって、前記 X T E N の前記 N 末端に結合される、項目 85 または項目 86 に記載の共役組成物。

(項目 88)

少なくとも第 1 および第 2 の X T E N を含む、共役組成物であって、前記 X T E N が、同じであるか、または異なり、それぞれが項目 37 に記載の X T E N、項目 42 に記載の X T E N、項目 7 に記載の X T E N、および表 3 に記載される配列からなる群から選択され、前記第 1 および前記第 2 の X T E N が、前記第 1 および前記第 2 の X T E N の前記 N 末端によって、表 15 の反応物からなる群から選択されるアルキン反応物とアジド反応物との反応によって形成された架橋剤を用いて互いに共役される、共役組成物。

(項目 89)

前記第 1 の X T E N および前記第 2 の X T E N が異なり、それぞれが独立して、表 3 に

記載される配列の群から選択される配列に対して少なくとも約90%、または少なくとも約91%、または少なくとも約92%、または少なくとも約93%、または少なくとも約94%、または少なくとも約95%、または少なくとも約96%、または少なくとも約97%、または少なくとも約98%、または少なくとも約99%、または100%の配列同一性を有する、項目88に記載の共役組成物。

(項目90)

前記第1のXTE_Nが、表3に記載されるセグメント174、セグメント175、セグメント176、セグメント177、セグメント186、セグメント187、セグメント188、セグメント189、セグメント190、セグメント191、セグメント192、セグメント193、セグメント194、セグメント195、セグメント196、セグメント197、セグメント198、およびセグメント199からなる配列の群から選択される配列に対して少なくとも約90%、または少なくとも約91%、または少なくとも約92%、または少なくとも約93%、または少なくとも約94%、または少なくとも約95%、または少なくとも約96%、または少なくとも約97%、または少なくとも約98%、または少なくとも約99%、または100%の配列同一性を有し、前記第2のXTE_Nが、表3に記載されるセグメント174、セグメント175、セグメント176、セグメント177、セグメント186、セグメント187、セグメント188、セグメント189、セグメント190、セグメント191、セグメント192、セグメント193、セグメント194、セグメント195、セグメント196、セグメント197、セグメント198、およびセグメント199からなる配列の群から選択される異なる配列に対して少なくとも約90%、または少なくとも約91%、または少なくとも約92%、または少なくとも約93%、または少なくとも約94%、または少なくとも約95%、または少なくとも約96%、または少なくとも約97%、または少なくとも約98%、または少なくとも約99%、または100%の配列同一性を有する、項目89に記載の共役組成物。

(項目91)

前記第1のXTE_Nおよび前記第2のXTE_Nが、同じであり、それぞれが、表3に記載される配列の群から選択される配列に対して少なくとも約90%、または少なくとも約91%、または少なくとも約92%、または少なくとも約93%、または少なくとも約94%、または少なくとも約95%、または少なくとも約96%、または少なくとも約97%、または少なくとも約98%、または少なくとも約99%、または100%の配列同一性を有する、項目88に記載の共役組成物。

(項目92)

前記第1のXTE_Nおよび前記第2のXTE_Nが、それぞれ、表3に記載されるセグメント174、セグメント175、セグメント176、セグメント177、セグメント186、セグメント187、セグメント188、セグメント189、セグメント190、セグメント191、セグメント192、セグメント193、セグメント194、セグメント195、セグメント196、セグメント197、セグメント198、およびセグメント199からなる配列の群から選択される配列に対して少なくとも約90%、または少なくとも約91%、または少なくとも約92%、または少なくとも約93%、または少なくとも約94%、または少なくとも約95%、または少なくとも約96%、または少なくとも約97%、または少なくとも約98%、または少なくとも約99%、または100%の配列同一性を有する、項目91に記載の共役組成物。

(項目93)

前記第1および前記第2のXTE_Nが、それぞれ、1つ以上のシステイン残基を含み、前記第1のXTE_Nの各システイン残基に共役された第1の架橋剤と、前記第2のXTE_Nの各システイン残基に共役された第2の架橋剤と、をさらに含み、前記第1および前記第2の架橋剤が、独立して、表13に記載される架橋剤からなる群から選択される、項目88～92のいずれか1項に記載の共役組成物。

(項目94)

前記第1および前記第2のXTE_Nが、それぞれ、1つ以上のリジン残基を含み、前記

共役体の第1および／または前記第2のX T E Nの各リジン残基に共役された架橋剤をさらに含み、前記架橋剤が、表13に記載される架橋剤からなる群から選択される、項目88～92のいずれか1項に記載の共役組成物。

(項目95)

前記第1のX T E Nの各架橋剤に共役された第1のペイロードの单一原子残基をさらに含み、前記残基が、炭素、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択され、前記第2のX T E Nの各架橋剤に共役された第2のペイロードの单一原子残基であって、前記残基が、炭素、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択される、項目93または項目94に記載の共役組成物。

(項目96)

前記单一原子残基の前記第1のペイロードが、表6、7、18、および21に記載されるペイロードからなる群から選択され、前記单一原子残基の前記第2のペイロードが、前記第1のペイロードとは異なるペイロードであり、表6、7、18、および21に記載されるペイロードからなる群から選択される、項目95に記載の共役組成物。

(項目97)

前記第1のX T E Nの各架橋剤に共役された第1のペイロードをさらに含み、前記第1のペイロードが、表6、7、18、および21に記載されるペイロードからなる群から選択され、前記第1のペイロードとは異なる第2のペイロードをさらに含み、前記第2のペイロードが、表6、7、18、および21に記載されるペイロードからなる群から選択される、項目93または項目94に記載の共役組成物。

(項目98)

前記第1のX T E Nの各架橋剤に共役された第1のペイロードをさらに含み、前記第1のペイロードが、表18に記載される標的部分からなる群から選択され、前記第1のペイロードとは異なる第2のペイロードをさらに含み、前記第2のペイロードが、表18に記載される毒素の群から選択される、項目93または項目94に記載の共役組成物。

(項目99)

前記第1のX T E Nの各架橋剤に共役された第1のペイロードをさらに含み、前記第1のペイロードが、表21に記載される標的部分からなる群から選択され、前記第1のペイロードとは異なる第2のペイロードをさらに含み、前記第2のペイロードが、表21に記載される毒素の群から選択される、項目93または項目94に記載の共役組成物。

(項目100)

前記第1のX T E Nが、表3のセグメント176であり、前記第2のX T E Nが、表3に記載されるセグメント176およびセグメント177からなる群から選択される、項目99に記載の共役組成物。

(項目101)

少なくとも第1のX T E N、第2のX T E N、および第3のX T E Nを含む、共役組成物であって、前記X T E Nが、それぞれ、独立して、項目37に記載のX T E N、項目42に記載のX T E N、項目7に記載のX T E N、および表3に記載の配列からなる群から選択され、前記第1および前記第2および前記第3のX T E Nが、表13または表14に記載される三価架橋剤からなる群から選択される三価架橋剤を使用し、前記N末端で互いに共役される、共役組成物。

(項目102)

前記三価架橋剤が、トリス-(2-マレイミドエチル)アミン(TMEA)およびアミン反応性トリス-(スクシンイミジルアミノトリニアセテート(TSAT)からなる群から選択される、項目100に記載の共役組成物。

(項目103)

前記第1、前記第2、および前記第3のX T E Nが、同一であり、それぞれが、表3に記載されるセグメント174、セグメント175、セグメント176、セグメント177、セグメント186、セグメント187、セグメント188、セグメント189、セグメント190、セグメント191、セグメント192、セグメント193、セグメント19

4、セグメント195、セグメント196、セグメント197、セグメント198、およびセグメント199からなる群から選択される配列に対して少なくとも約90%、または少なくとも約91%、または少なくとも約92%、または少なくとも約93%、または少なくとも約94%、または少なくとも約95%、または少なくとも約96%、または少なくとも約97%、または少なくとも約98%、または少なくとも約99%、または100%の配列同一性を有する、項目100～102のいずれか1項に記載の共役組成物。

(項目104)

前記第1および前記第2のXTENが、同じであり、それぞれが、表3に記載されるセグメント174、セグメント175、セグメント176、セグメント177、セグメント186、セグメント187、セグメント188、セグメント189、セグメント190、セグメント191、セグメント192、セグメント193、セグメント194、セグメント195、セグメント196、セグメント197、セグメント198、およびセグメント199からなる群から選択される配列に対して少なくとも約90%、または少なくとも約91%、または少なくとも約92%、または少なくとも約93%、または少なくとも約94%、または少なくとも約95%、または少なくとも約96%、または少なくとも約97%、または少なくとも約98%、または少なくとも約99%、または100%の配列同一性を有し、前記第3のXTENが、前記第1および前記第2のXTENとは異なり、表3に記載されるセグメント174、セグメント175、セグメント176、セグメント177、セグメント186、セグメント187、セグメント188、セグメント189、セグメント190、セグメント191、セグメント192、セグメント193、セグメント194、セグメント195、セグメント196、セグメント197、セグメント198、およびセグメント199からなる群から選択される配列に対して少なくとも約90%、または少なくとも約91%、または少なくとも約92%、または少なくとも約93%、または少なくとも約94%、または少なくとも約95%、または少なくとも約96%、または少なくとも約97%、または少なくとも約98%、または少なくとも約99%、または100%の配列同一性を有する、項目100～102のいずれか1項に記載の共役組成物。

(項目105)

前記共役体が、前記第1のXTENの各システイン残基に共役された第1の架橋剤と、前記第2のXTENの各システイン残基に共役された第2の架橋剤と、前記第3のXTENの各システイン残基に共役された第3の架橋剤と、をさらに含み、前記架橋剤が、表13に記載される架橋剤からなる群から選択される、項目103または項目104に記載の共役組成物。

(項目106)

式XII：
【化104】



の構成を有し、式中、独立して、各発生に対し、

- a . $3 \times CL$ が、前記三価架橋剤であり、
- b . CL_1 が、XTEN1に共役された前記第1の架橋剤であり、
- c . CL_2 が、XTEN2に共役された前記第2の架橋剤であり、
- d . CL_3 が、XTEN3に共役された前記第3の架橋剤であり、
- e . x が、1～約10の整数であり、
- f . y が、1～約10の整数であり、
- g . z が、1～約10の整数であるが、但し、 $x + y > 3$ を条件とし、
- h . XTEN1が、前記第1のXTENであり、

i . X T E N 2 が、前記第 2 の X T E N であり、

j . X T E N 3 が、前記第 3 の X T E N である、項目 105 に記載の共役組成物。

(項目 107)

a . 前記第 1 の X T E N の各第 1 の架橋剤に共役された第 1 のペイロードの单一原子残基であって、炭素、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択される、残基と、

b . 前記第 2 の X T E N の各第 2 の架橋剤に共役された第 2 のペイロードの单一原子残基であって、炭素、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択される、残基と、

c . 前記第 3 の X T E N の各第 3 の架橋剤に共役された第 3 のペイロードの单一原子残基であって、炭素、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択される、残基と、をさらに含む、項目 105 または項目 106 に記載の共役組成物。

(項目 108)

a . 表 6、7、18、および 21 に記載されるペイロードからなる群から選択される、前記第 1 の X T E N の各第 1 の架橋剤に共役された第 1 のペイロードと、

b . 表 6、7、18、および 21 に記載されるペイロードからなる群から選択される、前記第 2 の X T E N の各第 2 の架橋剤に共役された第 2 のペイロードと、

c . 表 6、7、18、および 21 に記載されるペイロードからなる群から選択される、前記第 3 の X T E N の各第 3 の架橋剤に共役された第 3 のペイロードと、をさらに含む、項目 105 または項目 106 に記載の共役組成物。

(項目 109)

前記第 1 のペイロードが、標的に対する特異的結合親和性を持つ標的部分であり、前記標的部分が、表 17 ~ 19 および 21 に記載される標的部分からなる群から選択され、前記第 2 および前記第 3 のペイロードが、同じであり得るか、または異なり得る薬物であり、前記薬物が、表 6、表 18、および表 21 に記載される薬物からなる群から選択される、項目 108 に記載の共役組成物。

(項目 110)

前記標的部分が、LHRH および葉酸からなる群から選択され、前記薬物が、ドキソルビシン、パクリタキセル、オーリスタチン、モノメチルオーリスタチン E (MMAE)、モノメチルオーリスタチン F、メイタンシン、ドラスタチン、カリケアミシン、ビンカアルカロイド、カンプトテシン、ミトマイシン C、エポチロン、hTNF、I1-12、ボルテゾミブ、ランピルナーゼ、スードモナス、エキソトキシン、SN-38、およびラケルマイシンからなる群から選択される、項目 109 に記載の共役組成物。

(項目 111)

前記標的部分、および前記薬物部分が、表 21 に記載される共役体 1 ~ 290 のうちのいずれか 1 つに対応する、項目 108 に記載の共役組成物。

(項目 112)

前記共役体が、前記 X T E N 、前記標的部分、および表 21 の共役体 71 に対応する前記薬物部分を有する、項目 111 に記載の共役組成物。

(項目 113)

少なくとも第 1 および第 2 および第 3 および第 4 の X T E N を含む共役組成物であって、前記 X T E N が、項目 37 に記載の X T E N 、項目 42 に記載の X T E N 、項目 7 に記載の X T E N 、および表 3 に記載される配列からなる群から選択され、前記 X T E N が、同じであり得るか、または異なり得、前記第 1 および前記第 2 および前記第 3 および前記第 4 の X T E N が、四価架橋剤を使用し、前記 N 末端によって互いに共役され、前記四価架橋剤が、四価マレイミドクラスターである、共役組成物。

(項目 114)

前記第 1 、前記第 2 、前記第 3 、および前記第 4 の X T E N が、同じであり、それぞれが、表 3 に記載される、セグメント 174 、セグメント 175 、セグメント 176 、セグメント 177 、セグメント 186 、セグメント 187 、セグメント 188 、セグメント 189 、セグメント 190 、セグメント 191 、セグメント 192 、セグメント 193 、セグメント 194 、セグメント 195 、セグメント 196 、セグメント 197 、セグメント

198、およびセグメント199からなる群から選択される配列に対して少なくとも約90%、または少なくとも約91%、または少なくとも約92%、または少なくとも約93%、または少なくとも約94%、または少なくとも約95%、または少なくとも約96%、または少なくとも約97%、または少なくとも約98%、または少なくとも約99%、または100%の配列同一性を有する、項目113に記載の共役組成物。

(項目115)

前記第1および前記第2のXTENが、同じであり、それぞれが、表3に記載されるセグメント174、セグメント175、セグメント176、セグメント177、セグメント186、セグメント187、セグメント188、セグメント189、セグメント190、セグメント191、セグメント192、セグメント193、セグメント194、セグメント195、セグメント196、セグメント197、セグメント198、およびセグメント199からなる群から選択される配列に対して少なくとも約90%、または少なくとも約91%、または少なくとも約92%、または少なくとも約93%、または少なくとも約94%、または少なくとも約95%、または少なくとも約96%、または少なくとも約97%、または少なくとも約98%、または少なくとも約99%、または100%の配列同一性を有し、前記第3および前記第4のXTENが、同じであるが、前記第1および前記第2のXTENとは異なり、それぞれが、表3に記載されるセグメント174、セグメント175、セグメント176、セグメント177、セグメント186、セグメント187、セグメント188、セグメント189、セグメント190、セグメント191、セグメント192、セグメント193、セグメント194、セグメント195、セグメント196、セグメント197、セグメント198、およびセグメント199からなる群から選択される配列に対して少なくとも約90%、または少なくとも約91%、または少なくとも約92%、または少なくとも約93%、または少なくとも約94%、または少なくとも約95%、または少なくとも約96%、または少なくとも約97%、または少なくとも約98%、または100%の配列同一性を有する、項目113のいずれか1項に記載の共役組成物。

(項目116)

前記共役体が、前記第1のXTENの各システィン残基に共役された第1の架橋剤と、前記第2のXTENの各システィン残基に共役された第2の架橋剤と、前記第3のXTENの各システィン残基に共役された第3の架橋剤と、前記第4のXTENの各システィン残基に共役された第4の架橋剤と、をさらに含み、各架橋剤が、表13に記載される架橋剤からなる群から選択される、項目114または項目115に記載の共役組成物。

(項目117)

式XIV
【化105】

$$(CL_1)v-(XTEN_1)-4xCL-(XTEN_2)-(CL_2)x$$

Λ

$$(CL_3)y-(XTEN_3) \quad (XTEN_4)-(CL_4)z \quad XIV$$

の構成を有し、式中、独立して、各発生に対し、

- a . $4 \times CL$ が、前記四価架橋剤であり、
- b . CL_1 が、XTEN1に共役された前記第1の架橋剤であり、
- c . CL_2 が、XTEN2に共役された前記第2の架橋剤であり、
- d . CL_3 が、XTEN3に共役された前記第3の架橋剤であり、
- e . CL_4 が、XTEN4に共役された前記第4の架橋剤であり、
- f . v が、1～約10の整数であり、
- g . x が、1～約10の整数であり、
- h . y が、1～約10の整数であり、
- i . z が、1～約10の整数であるが、但し、 $x + y > 4$ を条件とし、

j . X T E N 1 が、前記第 1 の X T E N であり、
k . X T E N 2 が、前記第 2 の X T E N であり、
l . X T E N 3 が、前記第 3 の X T E N であり、
m . X T E N 4 が、前記第 4 の X T E N である、項目 116 のいずれか 1 項に記載の共役組成物。

(項目 118)

a . 前記第 1 の X T E N の各第 1 の架橋剤に共役された第 1 のペイロードの单一原子残基であって、炭素、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択される、残基と、
b . 前記第 2 の X T E N の各第 2 の架橋剤に共役された第 2 のペイロードの单一原子残基であって、炭素、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択される、残基と、
c . 前記第 3 の X T E N の各第 3 の架橋剤に共役された第 3 のペイロードの单一原子残基であって、炭素、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択される、残基と、
d . 前記第 4 の X T E N の各第 4 の架橋剤に共役された第 4 のペイロードの单一原子残基であって、炭素、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択される、残基と、をさらに含む、項目 116 または項目 117 に記載の共役組成物。

(項目 119)

a . 表 6、7、18、および 21 に記載されるペイロードからなる群から選択される、前記第 1 の X T E N の各第 1 の架橋剤に共役された第 1 のペイロードと、
b . 表 6、7、18、および 21 に記載されるペイロードからなる群から選択される、前記第 2 の X T E N の各第 2 の架橋剤に共役された第 2 のペイロードであって、前記第 1 のペイロードと同じであるか、または異なる、ペイロードと、
c . 表 6、7、18、および 21 に記載されるペイロードからなる群から選択される、前記第 3 の X T E N の各第 3 の架橋剤に共役された第 3 のペイロードであって、前記第 1 または前記第 2 のペイロードと同じであるか、または異なる、ペイロードと、
d . 表 6、7、18、および 21 に記載されるペイロードからなる群から選択される、前記第 4 の X T E N の各第 4 の架橋剤に共役された第 4 のペイロードであって、前記第 1 または前記第 2 または前記第 3 のペイロードと同じであるか、または異なる、ペイロードと、をさらに含む、項目 116 または項目 117 に記載の共役組成物。

(項目 120)

前記第 1 のペイロードが、標的に対する特異的結合親和性を持つ標的部分であり、前記標的部分が、表 17 ~ 19 および 21 に記載される標的部分からなる群から選択され、前記第 2 、第 3 、および第 4 のペイロードのうちの少なくとも他の 1 つが、薬物であり、前記薬物が、表 6、表 18、および表 21 に記載される薬物からなる群から選択される、項目 119 に記載の共役組成物。

(項目 121)

前記標的部分が、LHRH および葉酸からなる群から選択され、前記薬物が、ドキソルビシン、パクリタキセル、オーリスタチン、メイタンシン、ドラスタチン、カリケアミシン、ビンカアルカロイド、カンプトテシン、ミトマイシン C 、エポチロン、hTNEF 、I-1-12 、ボルテゾミブ、ランピルナーゼ、スードモナス、エキソトキシン、SN-38 、およびラケルマイシンからなる群から選択される、項目 120 に記載の共役組成物。

(項目 122)

前記第 1 のペイロードが、標的に対する特異的結合親和性を持つ標的部分であり、前記標的部分が、表 17 ~ 19 および 21 に記載される標的部分からなる群から選択され、前記第 2 、第 3 、および第 4 のペイロードのうちの少なくとも他の 1 つが、薬物であり、前記薬物が、表 6、表 18、および表 21 に記載される薬物からなる群から選択され、前記 X T E N 、前記標的部分、および前記薬物部分が、表 21 に記載される共役体 1 ~ 290 のうちのいずれか 1 つに対応する、項目 119 に記載の共役組成物。

(項目 123)

式 XVII :

【化106】

(CL1)_x-(XTEN1)-3xCL-(XTEN2)-(CL2)_y

|

(XTEN3) XVI

の構成を有し、式中、独立して、各発生に対し、

- a . 3 × C L が、前記三価架橋剤であり、
- b . C L 1 が、 X T E N 1 に共役された前記第 1 の架橋剤であり、
- c . C L 2 が、 X T E N 2 に共役された前記第 2 の架橋剤であり、
- d . x が、 1 ~ 約 10 の整数であり、
- e . y が整数 1 ~ 約 10 であるが、但し、 x + y > 2 を条件とし、
- f . X T E N 1 が、前記第 1 の X T E N であり、
- g . X T E N 2 が、前記第 2 の X T E N であり、
- h . X T E N 3 が、前記第 3 の X T E N であり、前記 X T E N が、表 2 に記載される配列からなる群から選択される、項目 101 に記載の共役組成物。

(項目 124)

- a . 前記第 1 の X T E N の各第 1 の架橋剤に共役された第 1 のペイロードの单一原子残基であって、炭素、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択される、残基と、
- b . 前記第 2 の X T E N の各第 2 の架橋剤に共役された第 2 のペイロードの单一原子残基であって、炭素、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択される、残基と、をさらに含む、項目 123 に記載の共役組成物。

(項目 125)

- a . 表 6、7、18、および 21 に記載されるペイロードからなる群から選択される、前記第 1 の X T E N の各第 1 の架橋剤に共役された第 1 のペイロードと、
- b . 表 6、7、18、および 21 に記載されるペイロードからなる群から選択される、前記第 2 の X T E N の各第 2 の架橋剤に共役された第 2 のペイロードであって、前記第 1 のペイロードと同じであるか、または異なる、ペイロードと、をさらに含む、項目 123 に記載の共役組成物。

(項目 126)

前記第 1 のペイロードが、標的に対する特異的結合親和性を持つ標的部分であり、前記標的部分が、表 17 ~ 19 および 21 に記載される標的部分からなる群から選択され、前記第 2 のペイロードが、同じであり得るか、または異なり得る薬物であり、前記薬物が、表 6、表 18、および表 21 に記載される薬物からなる群から選択される、項目 125 に記載の共役組成物。

(項目 127)

前記標的部分が、LHRH および葉酸からなる群から選択され、前記薬物が、ドキソルビシン、パクリタキセル、オーリスタチン、モノメチルオーリスタチン E (MMAE)、モノメチルオーリスタチン F、メイタンシン、ドラスタチン、カリケアミシン、ビンカアルカロイド、カンプトテシン、ミトマイシン C、エポチロン、hTNF、I1-12、ボルテゾミブ、ランピルナーゼ、スードモナス、エキソトキシン、SN-38、およびラケルマイシンからなる群から選択される、項目 126 に記載の共役組成物。

(項目 128)

前記第 1 のペイロードが、表 11 の薬物および表 12 のタンパク質からなる群から選択され、前記第 2 のペイロードが、前記第 1 のペイロードとは異なり、表 11 の薬物および表 12 のタンパク質からなる群から選択される、項目 125 に記載の共役組成物。

(項目 129)

前記第 1 のペイロードおよび前記第 2 のペイロードが、同一であり、表 11 の薬物および表 12 のタンパク質からなる群から選択される、項目 125 に記載の共役組成物。

(項目 130)

式 X X V I I :

【化 1 0 7】

(CL1)x-(XTEN1)-3xCL-(XTEN2)

(XTEN3)

XVII

の構成を有し、式中、独立して、各発生に対し、

- a . 3 x C L が、前記三価架橋剤であり、
- b . C L 1 が、X T E N 1 に共役された前記第 1 の架橋剤であり、
- c . x が、1 ~ 約 1 0 の整数であり、
- d . X T E N 1 が、前記第 1 の X T E N であり、前記 X T E N が、表 3 に記載される配列からなる群から選択され、
- e . X T E N 2 が、前記第 2 の X T E N であり、前記 X T E N が、表 2 に記載される配列からなる群から選択され、
- f . X T E N 3 が、前記第 3 の X T E N であり、前記 X T E N が、表 2 に記載される配列からなる群から選択される、項目 1 0 1 に記載の共役組成物。

(項目 1 3 1)

前記第 1 の X T E N の各第 1 の架橋剤に共役された第 1 のペイロードの单一原子残基をさらに含み、前記残基が、炭素、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択される、項目 1 3 0 に記載の共役組成物。

(項目 1 3 2)

表 6、7、1 8、および 2 1 に記載されるペイロードからなる群から選択される、前記第 1 の X T E N の各第 1 の架橋剤に共役された第 1 のペイロードをさらに含む、項目 1 3 0 に記載の共役組成物。

(項目 1 3 3)

多量体分岐 X T E N 分子を含む組成物であって、前記組成物の溶液が、同じアミノ酸数および同じモル濃度を有する対応する直線 X T E N を含む溶液よりも低い粘度を有する、組成物。

(項目 1 3 4)

前記 X T E N 分子が、三量体、四量体、または五量体構成を有する、項目 1 3 3 に記載の組成物。

(項目 1 3 5)

前記 X T E N 分子が、表 2 および表 3 に記載される配列からなる群から選択される、項目 1 3 3 に記載の組成物。

(項目 1 3 6)

前記溶液の前記粘土が、1 0 0 m g / m l の多量体 X T E N を含む溶液中で、1 0 0 m g / m l の等モル濃度の前記対応する直線 X T E N を含む溶液と比較して、少なくとも 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、または 1 0 c P だけ減少する、項目 1 3 3 ~ 1 3 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 1 3 7)

表 5 2 に記載される配列の群から選択される配列に対して少なくとも約 9 0 % 、または少なくとも約 9 1 % 、または少なくとも約 9 2 % 、または少なくとも約 9 3 % 、または少なくとも約 9 4 % 、または少なくとも約 9 5 % 、または少なくとも約 9 6 % 、または少なくとも約 9 7 % 、または少なくとも約 9 8 % 、または少なくとも約 9 9 % 、または 1 0 0 % の配列同一性を有する、ポリペプチド。

(項目 1 3 8)

項目 8 5 ~ 8 7 、 9 7 ~ 9 9 、 1 0 8 ~ 1 1 2 、 1 1 8 ~ 1 2 2 、 1 2 5 ~ 1 2 7 、 1 2 9 、または 1 3 2 のいずれか 1 項に記載の前記共役体と、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

(項目139)

表16に記載される状態の群から選択される状態の処置のための項目138に記載の薬学的組成物。

(項目140)

対象の処置のための薬学的計画において使用するための、前記計画が、前記薬学的組成物を含む、項目138に記載の薬学的組成物。

(項目141)

前記薬学的計画が、表16に記載される状態の群から選択される状態を有する対象において、有益な効果を達成するために必要とされる薬学的組成物の量を決定するステップをさらに含む、項目140に記載の薬学的組成物。

(項目142)

前記対象を処置するための前記薬学的計画が、前記薬学的組成物を2つ以上の連続用量で前記対象に有効な量で投与することを含み、前記投与が、未処置の対象と比較して、前記状態と関連付けられた少なくとも1つ、2つ、または3つのパラメータの少なくとも10%、または20%、または30%、または40%、または50%、または60%、または60%、または70%、または80%、または90%超の改善をもたらす、項目141に記載の薬学的組成物。

(項目143)

表16に記載される状態の群から選択される状態の処置のための薬剤の調製において使用するための、項目85～87、97～99、108～112、118～122、125～127、129、または132のいずれか1項に記載の共役体。

(項目144)

X T E Nに結合されたペイロードの組合せを治療薬として選択する方法であって、
a. 複数のX T E N配列を含むX T E Nのライブラリーを提供することであって、前記X T E N配列のそれぞれが、少なくとも第1のペイロード、および前記第1のペイロードとは異なる少なくとも第2のペイロードに共役される、提供することと、
b. 前記ライブラリーから、(1)前記第1のペイロード単独に共役されたX T E N配列、および(2)前記第2のペイロード単独に共役されたX T E N配列のものと比較して、改善されたインピトロまたはインビボパラメータを呈する場合に、X T E N配列を治療薬として選択することと、を含む、方法。

(項目145)

前記第1のペイロードおよび第2のペイロードが、共通の疾患を寛解させるために治療上有効である、項目144に記載の方法。

(項目146)

前記第1の薬物および第2の薬物が、共通の疾患の異なる症状を処置するために治療上有効である、項目144に記載の方法。

(項目147)

前記共通の疾患が、癌、癌の支持療法、心血管、中枢神経系、内分泌疾患、消化管、血液学的、H I V感染、ホルモン疾患、炎症、自己免疫疾患、感染症、代謝疾患、筋骨格系疾患、腎臓学的障害、眼科疾患、疼痛、および呼吸器から選択される、項目145または項目146に記載の方法。

(項目148)

前記第1のペイロードおよび第2のペイロードが、共通の生物学的経路を介して、それらの治療効果を媒介する、項目144に記載の方法。

(項目149)

前記第1のペイロードおよび第2のペイロードが、表6、表18、および表21に記載される薬物からなる群から選択される、異なる薬物である、項目144に記載の方法。

(項目150)

前記第1のペイロードおよび第2のペイロードが、表7、表18、および表21に記載されるタンパク質からなる群から選択される、異なる生物学的に活性なタンパク質である

、項目144に記載の方法。

(項目151)

前記第1のペイロードが、表6、表18、および表21に記載される薬物からなる群から選択される薬物であり、前記第2のペイロードが、表7、表18、および表21に記載されるタンパク質からなる群から選択される生物学的に活性なタンパク質である、項目144に記載の方法。

(項目152)

SASRSAまたはSASSSA(Xが、RまたはKである)から選択される配列を有する、タンパク質分解切断部位を介して、親和性精製タグに結合される伸長組換えポリペプチド(XTEN)を含む、単離されたポリペプチド。

(項目153)

SASRSAまたはSASSSA(Xが、RまたはKである)から選択される配列を有する、タンパク質分解切断部位を介して、そのN末端で第1の親和性精製タグに結合され、SASRSAまたはSASSSA(Xが、RまたはKである)から選択される配列を有する、タンパク質分解切断部位を介して、そのC末端で第2の親和性精製タグに結合される、伸長組換えポリペプチド(XTEN)を含む、ポリペプチド。

(項目154)

図117に記載される構造を有する組成物。