

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成20年9月25日(2008.9.25)

【公表番号】特表2008-516896(P2008-516896A)

【公表日】平成20年5月22日(2008.5.22)

【年通号数】公開・登録公報2008-020

【出願番号】特願2007-533692(P2007-533692)

【国際特許分類】

C 0 7 K	16/28	(2006.01)
C 1 2 N	5/06	(2006.01)
A 6 1 K	47/48	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/7036	(2006.01)
A 6 1 K	31/40	(2006.01)
A 6 1 K	31/395	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
G 0 1 N	33/15	(2006.01)
G 0 1 N	33/50	(2006.01)
G 0 1 N	21/78	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)

【F I】

C 0 7 K	16/28	Z N A
C 1 2 N	5/00	E
A 6 1 K	47/48	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	31/7036	
A 6 1 K	31/40	
A 6 1 K	31/395	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	35/00	
G 0 1 N	33/15	Z
G 0 1 N	33/50	Z
G 0 1 N	21/78	C
C 1 2 P	21/08	
C 0 7 K	16/46	
G 0 1 N	33/53	N

【手続補正書】

【提出日】平成20年8月4日(2008.8.4)

【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】

0.6～1.0の範囲のチオール反応性値を有する、一つ以上の遊離システインアミノ酸を含むシステイン操作抗体であって、該システイン操作抗体は、親抗体の一つ以上のアミノ酸残基を、遊離システインアミノ酸残基によって置換する工程を包含するプロセスにより調製され、ここで、該親抗体は、抗原に選択的に結合し、該システイン操作抗体は、該親抗体と同じ抗原に選択的に結合する、システイン操作抗体。

【請求項2】

前記一つ以上の遊離システインアミノ酸残基が軽鎖に位置する、請求項1に記載のシステイン操作抗体。

【請求項3】

前記一つ以上の遊離システインアミノ酸残基が、L-10～L-20、L-38～L-48、L-105～L-115、L-139～L-149およびL-163～L-173から選択される範囲において前記軽鎖に位置する、請求項2に記載のシステイン操作抗体。

【請求項4】

(i) S L S A S C G D R V T (配列番号17)
(i i) Q K P G K C P K L L I (配列番号18)
(i i i) E I K R T C A A P S V (配列番号19)
(i v) T C A A P C V F I F P P (配列番号20)
(v) F I F P P C D E Q L K (配列番号21)
(v i) D E Q L K C G T A S V (配列番号22)
(v i i) F Y P R E C K V Q W K (配列番号23)
(v i i i) W K V D N C L Q S G N (配列番号24)
(i x) A L Q S G C S Q E S V (配列番号25)
(x) V T E Q D C K D S T Y (配列番号26) および
(x i) G L S S P C T K S F N (配列番号27)

から選択される一つ以上の配列を含む、請求項1に記載のシステイン操作抗体。

【請求項5】

(i) N W I R Q C P G N K (配列番号40)
(i i) L N S C T T E D T A T (配列番号41)
(i i i) G Q G T L V T V S A C S T K G P S V F P L (配列番号42)
(i v) H T F P C V L Q S S G L Y S (配列番号43) および
(v) H T F P A C L Q S S G L Y S (配列番号44)

から選択される一つ以上の配列を含む、請求項1に記載のシステイン操作抗体。

【請求項6】

(i) F L S V S C G G R V T (配列番号45)
(i i) Q K P G N C P R L L I (配列番号46)
(i i i) E I K R T C A A P S V (配列番号47)
(i v) F Y P R E C K V Q W K (配列番号48) および
(v) V T E Q D C K D S T Y (配列番号49)

から選択される一つ以上の配列を含む、請求項1に記載のシステイン操作抗体。

【請求項7】

前記一つ以上の遊離システインアミノ酸残基が重鎖に位置する、請求項1に記載のシステイン操作抗体。

【請求項8】

前記一つ以上の遊離システインアミノ酸残基が、H-35～H-45、H-83～H-93、H-114～H-127、およびH-170～H-184から選択される範囲において重鎖に位置する、請求項7に記載のシステイン操作抗体。

【請求項9】

(i) W V R Q C P G K G L (配列番号9)
(i i) N S L R C E D T A V (配列番号10)

(i i i) L V T V C S A S T K G P S (配列番号 1 1)
 (i v) L V T V S C A S T K G P S (配列番号 1 2)
 (v) L V T V S S C S T K G P S (配列番号 1 3)
 (v i) L V T V S S A C T K G P S (配列番号 1 4)
 (v i i) H T F P C V L Q S S G L Y S (配列番号 1 5) および
 (v i i i) H T F P A V L Q C S G L Y S (配列番号 1 6)

から選択される一つ以上の配列を含む、請求項 1 に記載のシステイン操作抗体。

【請求項 1 0】

前記一つ以上の遊離システインアミノ酸残基が、H - 2 6 8 ~ H - 2 9 1 、 H - 3 1 9 ~ H - 3 4 4 、 H - 3 7 0 ~ H - 3 8 0 、および H - 3 9 5 ~ H - 4 0 5 から選択される範囲において前記重鎖の F c 領域にある、請求項 7 に記載のシステイン操作抗体。

【請求項 1 1】

(i) H E D P E C K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R (配列番号 2 9)
 (i i) H E D P E V K F N W Y C D G V E V H N A K T K P R (配列番号 3 0)
 (i i i) H E D P E V K F N W Y V D G C E V H N A K T K P R (配列番号 3 1)
 (i v) H E D P E V K F N W Y V D G V E C H N A K T K P R (配列番号 3 2)
 (v) H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N C K T K P R (配列番号 3 3)
 (v i) Y K C K V C N K A L P (配列番号 3 4)
 (v i i) I E K T I C K A K G Q P R (配列番号 3 5)
 (v i i i) I E K T I S K C K G Q P R (配列番号 3 6)
 (i x) K G F Y P C D I A V E (配列番号 3 7) および
 (x) P P V L D C D G S F F (配列番号 3 8)

から選択される一つ以上の配列を含む、請求項 1 に記載のシステイン操作抗体。

【請求項 1 2】

前記一つ以上の遊離システインアミノ酸残基が、重鎖または軽鎖の可変領域の位置から選択される、請求項 1 に記載のシステイン操作抗体。

【請求項 1 3】

前記一つ以上の遊離システインアミノ酸残基が、定常領域の位置から選択される、請求項 1 に記載のシステイン操作抗体。

【請求項 1 4】

以下：

(i) 前記システイン操作抗体をコードする核酸配列に変異誘発する工程；
 (i i) 該システム操作抗体を発現させる工程；および
 (i i i) 該システム操作抗体を単離および精製する工程
 を包含するプロセスにより調製される、請求項 1 に記載のシステイン操作抗体。

【請求項 1 5】

以下：

(i) 前記システイン操作抗体をチオール反応性親和性試薬と反応させて、親和性標識されたシステイン操作抗体を生成する工程；および
 (i i) 該親和性標識されたシステイン操作抗体の、捕捉媒体に対する結合を測定する工程
 をさらに包含する、請求項 1 4 に記載のシステイン操作抗体。

【請求項 1 6】

前記チオール反応性親和性試薬がビオチン部分およびマレイミド部分を含む、請求項 1 5 に記載のシステイン操作抗体。

【請求項 1 7】

前記捕捉媒体がストレプトアビシンを含む、請求項 1 5 に記載のシステイン操作抗体。

【請求項 1 8】

前記親抗体が、配列番号 1 、配列番号 2 、配列番号 3 、配列番号 4 および配列番号 5 から選択されるアルブミン結合性ペプチド (A B P) を含む融合タンパク質である、請求項

1に記載のシステイン操作抗体。

【請求項 19】

前記親抗体が、モノクローナル抗体、二重特異性抗体、キメラ抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体および抗体フラグメントから選択される、請求項1に記載のシステイン操作抗体。

【請求項 20】

前記親抗体が、h u M A b 4 D 5 - 8（トラスツズマブ）、抗 E p h B 2 R 抗体および抗 M U C 1 6 抗体である、請求項1 9に記載のシステイン操作抗体。

【請求項 21】

配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号28および配列番号39から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項1に記載のシステイン操作抗体。

【請求項 22】

前記親抗体が、IgA、IgD、IgE、IgGおよびIgMから選択されるインタクトな抗体である、請求項1に記載のシステイン操作抗体。

【請求項 23】

前記IgGが、サブクラスIgG1、IgG2、IgG3およびIgG4から選択される、請求項2 2に記載のシステイン操作抗体。

【請求項 24】

前記システイン操作抗体または前記親抗体が、以下のレセプター（1）～（36）：
(1) BMP R1B（骨形態形成タンパク質レセプター-I B型）；
(2) E16（LAT1、SLC7A5）；
(3) STEAP1（前立腺の6回膜貫通上皮抗原）；
(4) O772P（CA125、MUC16）；
(5) MPF（MPF、MSLN、SMR、巨核球増強因子、メソテリン）；
(6) Nap13b（NAPI-3B、NPTIIb、SLC34A2、溶質キャリアアファミリー34（リン酸ナトリウム）、メンバー2、II型ナトリウム依存性リン酸輸送体3b）；
(7) Sema5b（FLJ10372、KIAA1445、Mm.42015、SEM A5B、SEMAAG、Semaforin 5b Holog、semaドメイン、7回トロンボスponジン繰り返し（1型および1型様）、膜貫通ドメイン（Tm）および短い細胞質ドメイン、（セマフォリン）5B）；
(8) PSCA_h1g（2700050C12Rik、C530008016Rik、RIKEN cDNA 2700050C12遺伝子）；
(9) ETBR（エンドセリンB型レセプター）；
(10) MSG783（RNF124、仮想タンパク質FLJ20315）；
(11) STEAP2（HGN C_8639、IPCA-1、PCANAP1、STAMP1、STEAP2、STMP、前立腺癌関連遺伝子1、前立腺癌関連タンパク質1、前立腺の6回膜貫通上皮抗原2、6回膜貫通前立腺タンパク質）；
(12) Trpm4（BR22450、FLJ20041、TRPM4、TRPM4B、一過性レセプター電位カチオンチャネル、サブファミリーM、メンバー4）；
(13) Cripto（CR、CR1、CRGF、Cripto、TDGF1、奇形癌腫由来増殖因子）；
(14) CD21（CR2（補体レセプター2）またはC3DR（C3d / エプスタインバーウイルスレセプター）またはHS.73792）；
(15) CD79b（CD79B、CD79、IGb（免疫グロブリン関連）、B29）；
(16) FcRH2（IFGP4、IRTA4、SPAP1A（SH2ドメインを含むホスファターゼアンカータンパク質1a）、SPAP1B、SPAP1C）；
(17) HER2；
(18) NCA；

(1 9) M D P ;
 (2 0) I L 2 0 R ;
 (2 1) B r e v i c a n ;
 (2 2) E p h B 2 R ;
 (2 3) A S L G 6 5 9 ;
 (2 4) P S C A ;
 (2 5) G E D A ;
 (2 6) B A F F - R (B 細胞活性化因子レセプター、 B L y S レセプター 3 、 B R 3) ;
 (2 7) C D 2 2 (B 細胞レセプター C D 2 2 - B イソ型) ;
 (2 8) C D 7 9 a (C D 7 9 A 、 C D 7 9 、 免疫グロブリン関連 、 I g (C D 7 9 B) と共有結合的に相互作用して、 I g M 分子を有する複合体を表面に形成し、 B 細胞分化に関するシグナルを伝達する、 B 細胞特異的タンパク質) ;
 (2 9) C X C R 5 (バーキットリンパ腫レセプター 1 、 C X C L 1 3 ケモカインにより活性化され、リンパ球遊走および体液性防御において機能し、 H I V - 2 感染症およびおそらくエイズ、リンパ腫、ミエローマおよび白血病の発症において役割を果たす、 G タンパク質共役レセプター) ;
 (3 0) H L A - D O B (ペプチドを結合してそれらを C D 4 + T リンパ球に提示する M H C クラス I I 分子 (I a 抗原) の サブユニット) ;
 (3 1) P 2 X 5 (プリン作動性レセプター P 2 X リガンド型イオンチャネル 5 (細胞外の A T P によって作動するイオンチャネル) は、シナプス伝達および神経発生において関与し得、欠乏は、特発性不安定膀胱の病態生理に寄与し得る) ;
 (3 2) C D 7 2 (B 細胞分化抗原 C D 7 2 、 L y b - 2) ;
 (3 3) L Y 6 4 (リンパ球抗原 6 4 (R P 1 0 5) (ロイシンリッチリピート (L R R) ファミリーの I 型膜タンパク質) は、 B 細胞活性化およびアポトーシスを調節し、機能の喪失は、全身性エリテマトーデス患者における疾患活性の上昇と関連している) ;
 (3 4) F c R H 1 (F c レセプター様タンパク質 1 (C 2 型 I g 様ドメインおよび I T A M ドメインを含む免疫グロブリン F c ドメインについての推定上のレセプター) は、 B リンパ球分化において役割を有し得る) ;
 (3 5) I R T A 2 (免疫グロブリンスープーファミリー-レセプター-トランスロケーション関連 2 (B 細胞の発達およびリンパ腫生成において役割を有し得る推定上の免疫レセプター) ; トランスロケーションによるこの遺伝子の調節解除は、いくつかの B 細胞悪性疾患において生じる) ; および
 (3 6) T E N B 2 (推定上の膜貫通プロテオグリカン、増殖因子およびフォリスタチンの E G F / ヒレグリンファミリーに関連する)
 のうちの一つ以上と結合する、請求項 1 に記載のシステイン操作抗体。

【請求項 2 5】

前記抗体が、捕捉標識、検出標識または固体支持体に共有結合している、請求項 1 に記載のシステイン操作抗体。

【請求項 2 6】

前記抗体が、フルオレセインタイプ、ローダミンタイプ、ダンシル、リサミン、シアニン、フィコエリトリン、テキサスレッドおよびそれらのアナログから選択される蛍光色素検出標識に共有結合している、請求項 2 5 に記載のシステイン操作抗体。

【請求項 2 7】

前記抗体が、³H 、¹¹C 、¹⁴C 、¹⁸F 、³²P 、³⁵S 、⁶⁴C u 、⁶⁸G a 、⁸⁶Y 、⁹⁹T c 、¹¹I n 、¹²³I 、¹²⁴I 、¹²⁵I 、¹³¹I 、¹³³X e 、¹⁷⁷L u 、²¹¹A t および²¹³B i から選択される放射性核種検出標識に共有結合している、請求項 2 5 に記載のシステイン操作抗体。

【請求項 2 8】

前記抗体が、 D O T A 、 D O T P 、 D O T M A 、 D T P A および T E T A から選択され

るキレートリガンドによって検出標識に共有結合している、請求項25に記載のシステム操作抗体。

【請求項29】

0.6~1.0の範囲のチオール反応性値を有する、遊離システインアミノ酸を含むシステイン操作抗体であって、該遊離システインアミノ酸残基は、重鎖Kabat番号付け残基112、113、114および168から選択される部位に位置し、

ここで、該システイン操作抗体は、親抗体の一つ以上のアミノ酸残基を、該遊離システインアミノ酸残基によって置換する工程を包含するプロセスにより調製され、ここで、該親抗体は、抗原に選択的に結合し、該システイン操作抗体は、該親抗体と同じ抗原に選択的に結合する、システイン操作抗体。

【請求項30】

0.6~1.0の範囲のチオール反応性値を有する、遊離システインアミノ酸および重鎖において以下の配列番号11、12、13および15：

L V T V C S A S T K G P S (配列番号11)

L V T V S C A S T K G P S (配列番号12)

L V T V S S C S T K G P S (配列番号13)

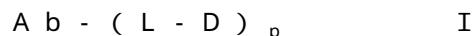
H T F P C V L Q S S G L Y S (配列番号15)

から選択される一つ以上の配列を含むシステイン操作抗体であって、

ここで、配列番号11、12、13、および15における該システインは、該遊離システインアミノ酸である、システイン操作抗体。

【請求項31】

0.6~1.0の範囲のチオール反応性値を有する、一つ以上の遊離システインアミノ酸を含むシステイン操作抗体(Ab)と、マイタンシノイド、オーリスタチン、ドラスタンおよびカリケアマイシンから選択される薬物部分(D)を含む抗体-薬物結合体化合物であって、該システイン操作抗体は、リンカー部分(L)によって一つ以上の遊離システインアミノ酸を通してDへと結合しており；該化合物は、式I：



を有し、ここで、pは1、2、3、または4であり；該システイン操作抗体は、親抗体の一つ以上のアミノ酸残基を一つ以上の遊離システインアミノ酸によって置換する工程を包含するプロセスにより調製され、ここで、該親抗体は、抗原に選択的に結合し、該システイン操作抗体は、該親抗体と同じ抗原に選択的に結合する、抗体-薬物結合体化合物。

【請求項32】

前記遊離システインアミノ酸残基は、重鎖Kabat番号付け残基112、113、114および168から選択される部位に位置する、請求項31に記載の抗体-薬物結合体化合物。

【請求項33】

重鎖において以下の配列番号11、12、13、および15：

L V T V C S A S T K G P S (配列番号11)

L V T V S C A S T K G P S (配列番号12)

L V T V S S C S T K G P S (配列番号13)

H T F P C V L Q S S G L Y S (配列番号15)

から選択される一つ以上の配列を含むシステイン操作抗体であって、

ここで、配列番号11、12、13、および15における該システインは、該遊離システインアミノ酸である、請求項31に記載の抗体-薬物結合体化合物。

【請求項34】

前記システイン操作抗体が、以下：

(a) 親抗体の一つ以上のアミノ酸残基を遊離システインアミノ酸残基によって置換する工程；および

(b) 該システイン操作抗体をチオール反応性試薬と反応させることによって該システイン操作抗体のチオール反応性を決定する工程

を包含するプロセスにより調製され、該システイン操作抗体は、該チオール反応性試薬との反応性が該親抗体よりも高い、請求項3 1に記載の抗体・薬物結合体化合物。

【請求項 3 5】

配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4および配列番号5から選択されるアルブミン結合性ペプチド(ABP)配列をさらに含む、請求項3 1に記載の抗体・薬物結合体化合物。

【請求項 3 6】

前記システイン操作抗体が、EGFR、HER2、HER3およびHER4から選択されるErbbレセプターと結合する、請求項3 1に記載の抗体・薬物結合体化合物。

【請求項 3 7】

前記システイン操作抗体または前記親抗体が、以下のレセプター(1)～(36)：

- (1) BMP R1B(骨形態形成タンパク質レセプター-IB型)；
- (2) E16(LAT1、SLC7A5)；
- (3) STEAP1(前立腺の6回膜貫通上皮抗原)；
- (4) 0772P(CA125、MUC16)；
- (5) MPF(MPF、MSLN、SMR、巨核球増強因子、メソテリン)；
- (6) Nap13b(NAPI-3B、NPTI1b、SLC34A2、溶質キャリアアミリー-34(リン酸ナトリウム)、メンバー-2、II型ナトリウム依存性リン酸輸送体3b)；
- (7) Sema5b(FLJ10372、KIAA1445、Mm.42015、SEM A5B、SEMA5G、Semaphorin 5b Holog、semaドメイン、7回トロンボスポンジン繰り返し(1型および1型様)、膜貫通ドメイン(TM)および短い細胞質ドメイン(セマフォリン)5B)；
- (8) PSCA_h1g(2700050C12Rik、C530008016Rik、RIKEN cDNA 2700050C12遺伝子)；
- (9) ETBR(エンドセリンB型レセプター)；
- (10) MSG783(RNF124、仮想タンパク質FLJ20315)；
- (11) STEAP2(HGN C_8639、IPCA-1、PCANAP1、STAM P1、STEAP2、STM P、前立腺癌関連遺伝子1、前立腺癌関連タンパク質1、前立腺の6回膜貫通上皮抗原2、6回膜貫通前立腺タンパク質)；
- (12) TrpM4(BR22450、FLJ20041、TRPM4、TRPM4B、一過性レセプター電位カチオンチャネル、サブファミリーM、メンバー4)；
- (13) CRIPTO(CR、CR1、CRGF、CRIPTO、TDGF1、奇形癌腫由来増殖因子)；
- (14) CD21(CR2(補体レセプター2)またはC3DR(C3d/エプスタインバーウイルスレセプター)またはHs.73792)；
- (15) CD79b(CD79B、CD79、IGb(免疫グロブリン関連)、B29)；
- (16) FcRH2(IFGP4、IRTA4、SPAP1A(SH2ドメインを含むホスファターゼアンカータンパク質1a)、SPAP1B、SPAP1C)；
- (17) HER2；
- (18) NCA；
- (19) MDP；
- (20) IL20R；
- (21) Breviscan；
- (22) EphB2R；
- (23) ASLG659；
- (24) PSCA；
- (25) GEDA；

(2 6) B A F F - R (B 細胞活性化因子レセプター、 B L y S レセプター 3 、 B R 3) ;
 (2 7) C D 2 2 (B 細胞レセプター C D 2 2 - B イソ型) ;
 (2 8) C D 7 9 a (C D 7 9 A 、 C D 7 9 、 免疫グロブリン関連 、 I g (C D 7 9 B) と共有結合的に相互作用して、 I g M 分子を有する複合体を表面に形成し、 B 細胞分化に関するシグナルを伝達する、 B 細胞特異的タンパク質) ;
 (2 9) C X C R 5 (バーキットリンパ腫レセプター 1 、 C X C L 1 3 ケモカインにより活性化され、リンパ球遊走および体液性防御において機能し、 H I V - 2 感染症およびおそらくエイズ、リンパ腫、ミエローマおよび白血病の発症において役割を果たす、 G タンパク質共役レセプター) ;
 (3 0) H L A - D O B (ペプチドを結合してそれを C D 4 + T リンパ球に提示する M H C クラス I I 分子 (I a 抗原) の サブユニット) ;
 (3 1) P 2 X 5 (ブリン作動性レセプター P 2 X リガンド型イオンチャネル 5 (細胞外の A T P によって作動するイオンチャネル) は、シナプス伝達および神経発生において関与し得、欠乏は、特発性不安定膀胱の病態生理に寄与し得る) ;
 (3 2) C D 7 2 (B 細胞分化抗原 C D 7 2 、 L y b - 2) ;
 (3 3) L Y 6 4 (リンパ球抗原 6 4 (R P 1 0 5) (ロイシンリッチリピート (L R R) ファミリーの I 型膜タンパク質) は、 B 細胞活性化およびアポトーシスを調節し、機能の喪失は、全身性エリテマトーデス患者における疾患活性の上昇と関連している) ;
 (3 4) F c R H 1 (F c レセプター様タンパク質 1 (C 2 型 I g 様ドメインおよび I T A M ドメインを含む免疫グロブリン F c ドメインについての推定上のレセプター) は、 B リンパ球分化において役割を有し得る) ;
 (3 5) I R T A 2 (免疫グロブリンスーパーファミリー-レセプター-トランスロケーション関連 2 (B 細胞の発達およびリンパ腫生成において役割を有し得る推定上の免疫レセプター) ; トランスロケーションによるこの遺伝子の調節解除は、いくつかの B 細胞悪性疾患において生じる) ; および

(3 6) T E N B 2 (推定上の膜貫通プロテオグリカン、増殖因子およびフォリスタチンの E G F / ヒレグリンファミリーに関連する、 G e n b a n k 登録番号 A F 1 7 9 2 7 4)

のうちの一つ以上と結合する、請求項 3 1 に記載の抗体 - 薬物結合体化合物。

【請求項 3 8】

p が 1 または 2 である、請求項 3 1 に記載の抗体 - 薬物結合体化合物。

【請求項 3 9】

L が、式 :

- A _a - W _w - Y _y -

を有し、ここで :

A は、前記システイン操作抗体 (A b) のシステインチオールに共有結合したストレッチャー単位であり ;

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 ~ 1 2 の範囲の整数であり ;

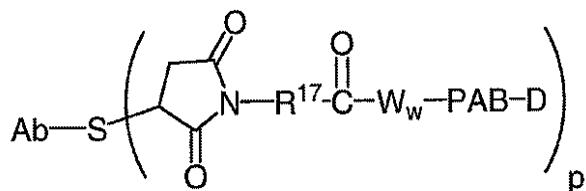
Y は、前記薬物部分に共有結合したスペーサー単位であり、そして

y は、 0 、 1 または 2 である、請求項 3 1 に記載の抗体 - 薬物結合体化合物。

【請求項 4 0】

以下の式 :

【化1】



を有し、ここで、PABがパラ-アミノベンジルカルバモイルであり、そして、R¹⁷が、(CH₂)_r、C₃-C₈カルボシクリル、O-(CH₂)_r、アリーレン、(CH₂)_r-アリーレン、-アリーレン-(CH₂)_r-(CH₂)_r-(C₃-C₈カルボシクリル)、(C₃-C₈カルボシクリル)-(CH₂)_r、C₃-C₈ヘテロシクリル、(CH₂)_r-(C₃-C₈ヘテロシクリル)、-(C₃-C₈ヘテロシクリル)-(CH₂)_r-(CH₂)_rC(O)NR^b(CH₂)_r-(CH₂CH₂O)_r-(CH₂CH₂O)_r-CH₂-(CH₂)_rC(O)NR^b(CH₂CH₂O)_r-CH₂-(CH₂CH₂O)_rC(O)NR^b(CH₂CH₂O)_r-(CH₂CH₂O)_rC(O)NR^b(CH₂CH₂O)_r-(CH₂CH₂O)_rから選択される二価のラジカルであり；ここで、R^bがH、C₁-C₆アルキル、フェニルまたはベンジルであり；そして、rは、独立して、1~10の範囲の整数である、請求項39に記載の抗体-薬物結合体化合物。

【請求項41】

W_wがバリン-シトルリンである、請求項40に記載の抗体-薬物結合体化合物。

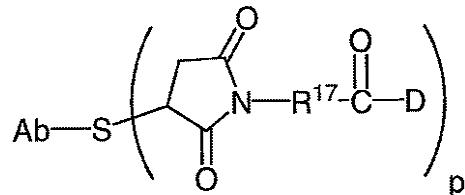
【請求項42】

R¹⁷が(CH₂)₅または(CH₂)₂である、請求項40に記載の抗体-薬物結合体化合物。

【請求項43】

式：

【化2】



を有する、請求項40に記載の抗体-薬物結合体化合物。

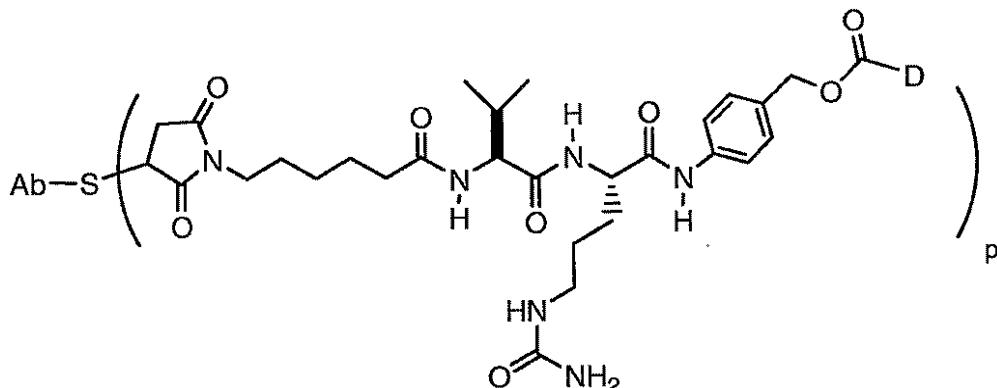
【請求項44】

R¹⁷が(CH₂)₅または(CH₂)₂である、請求項43に記載の抗体-薬物結合体化合物。

【請求項45】

式：

【化3】



を有する、請求項4_0に記載の抗体 - 薬物結合体化合物。

【請求項4_6】

Lがリンカー試薬SMCCまたはBMP EOから形成される、請求項3_1に記載の抗体 - 薬物結合体化合物。

【請求項4_7】

前記薬物部分Dが、マイクロチューブリンインヒビター、有糸分裂インヒビター、トポイソメラーゼインヒビターおよびDNAインターラーカレーターから選択される、請求項3_1に記載の抗体 - 薬物結合体化合物。

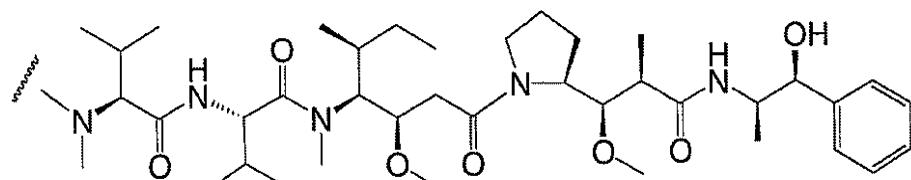
【請求項4_8】

前記薬物部分Dが、マイタンシノイド、オーリスタチン、ドラスタチンおよびカリケアマイシンから選択される、請求項3_1に記載の抗体 - 薬物結合体化合物。

【請求項4_9】

Dが、構造：

【化4】

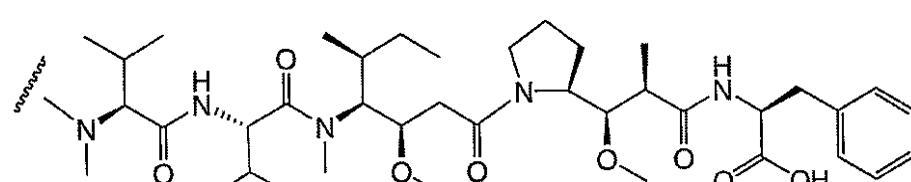


を有するMMAEであり、ここで波形の線が前記リンカーLへの結合部位を示す、請求項3_1に記載の抗体 - 薬物結合体化合物。

【請求項5_0】

Dが、構造：

【化5】

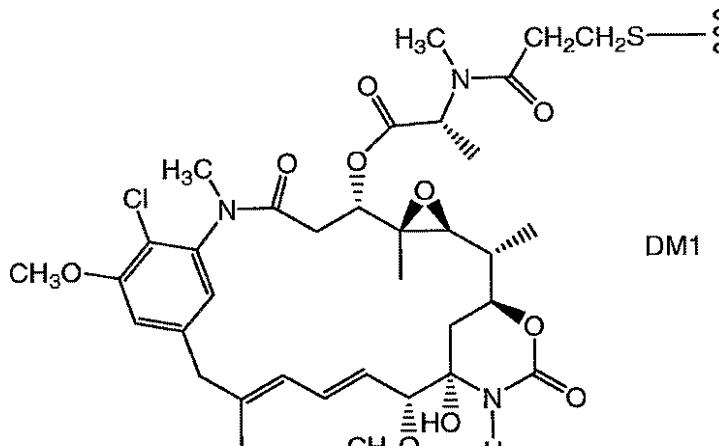


を有するMMFであり、ここで波形の線が前記リンカーLへの結合部位を示す、請求項3_1に記載の抗体 - 薬物結合体化合物。

【請求項5_1】

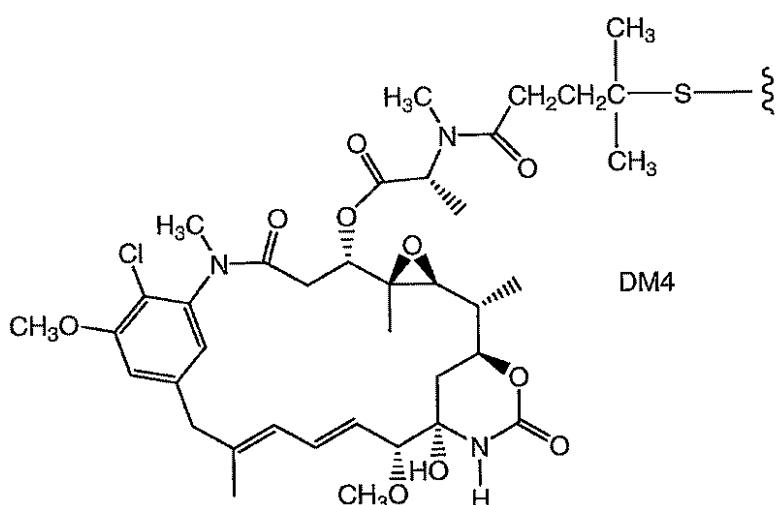
Dが、構造：

【化6】



を有する DM 1 であるかまたは構造：

【化6-2】



を有する DM 4 であり、ここで波形の線が前記リンカー L への結合部位を示す、請求項 3_1 に記載の抗体 - 薬物結合体化合物。

【請求項 5_2】

前記親抗体が、モノクローナル抗体、二重特異性抗体、キメラ抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体および抗体フラグメントから選択される、請求項 3_1 に記載の抗体 - 薬物結合体化合物。

【請求項 5_3】

前記親抗体が、huMAb4D5-8(トラスツズマブ)、抗Erbb2抗体、抗EpibB2R抗体、抗CD22抗体および抗MUC16抗体から選択される、請求項 3_1 に記載の抗体 - 薬物結合体化合物。

【請求項 5_4】

前記親抗体が、IgA、IgD、IgE、IgG および IgM から選択されるインタクトな抗体である、請求項 3_1 に記載の抗体 - 薬物結合体化合物。

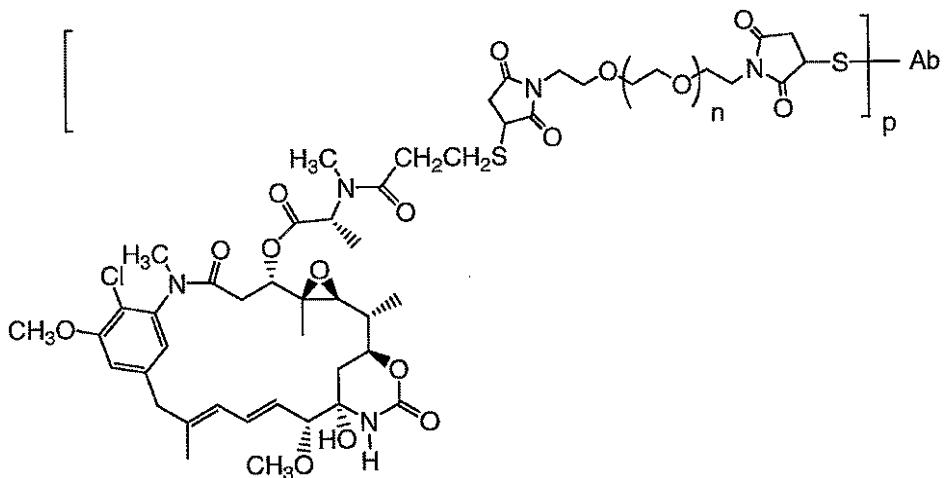
【請求項 5_5】

前記 Ig G が、サブクラス Ig G 1、Ig G 2、Ig G 3 および Ig G 4 から選択される、請求項 5_4 に記載の抗体 - 薬物結合体化合物。

【請求項 5_6】

構造：

【化8】

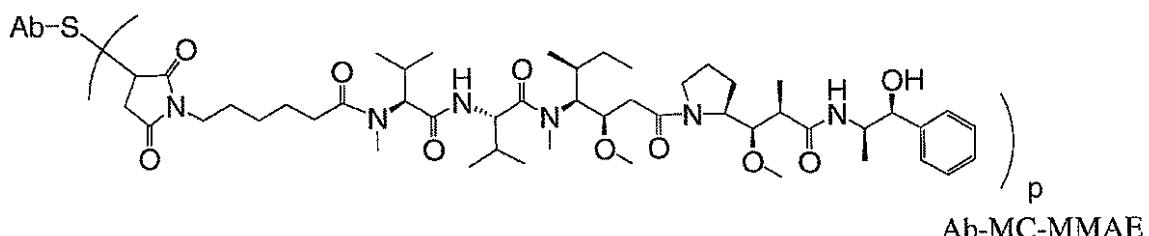
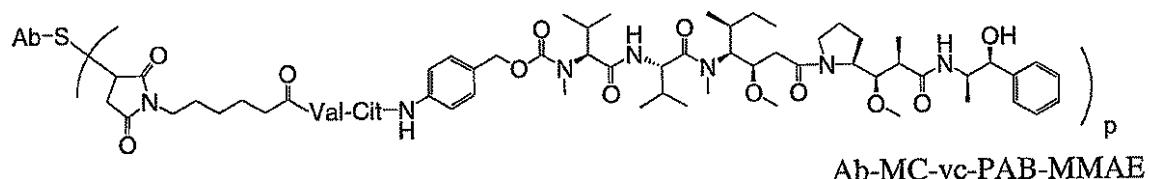
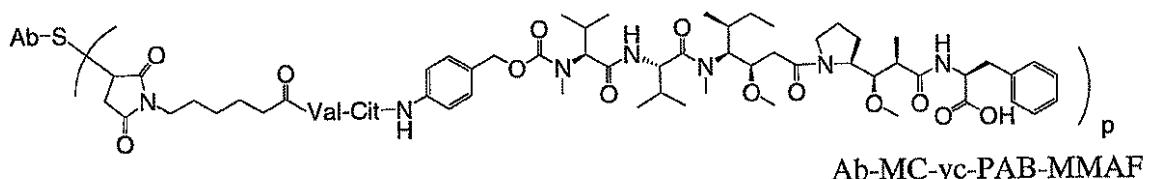


を有する請求項31に記載の抗体-薬物結合体化合物であって、ここで n は、0、1または2であり；そして、 Ab は、システィン操作抗体である、抗体-薬物結合体化合物。

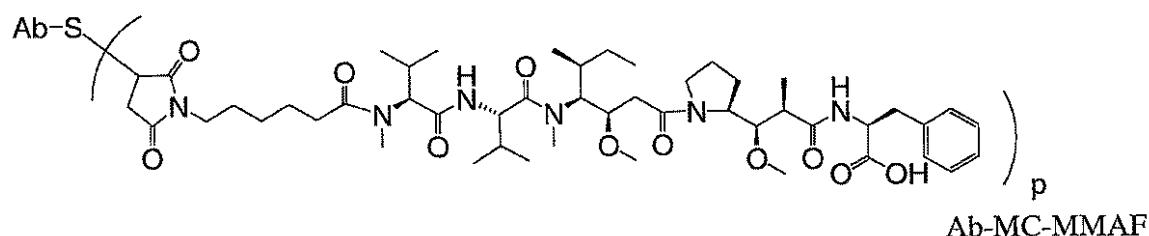
【請求項57】

構造：

【化7】



および

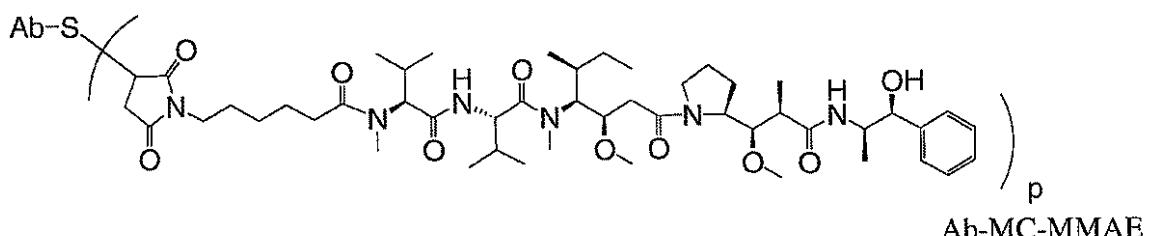
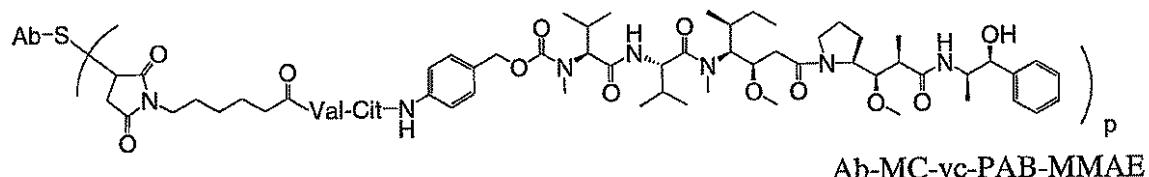
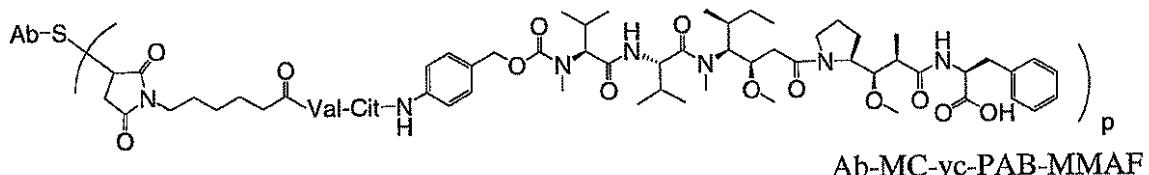


から選択される請求項31に記載の抗体-薬物結合体化合物であって、ここで、Valは、バリンであり；Citは、シトルリンである、抗体-薬物結合体化合物。

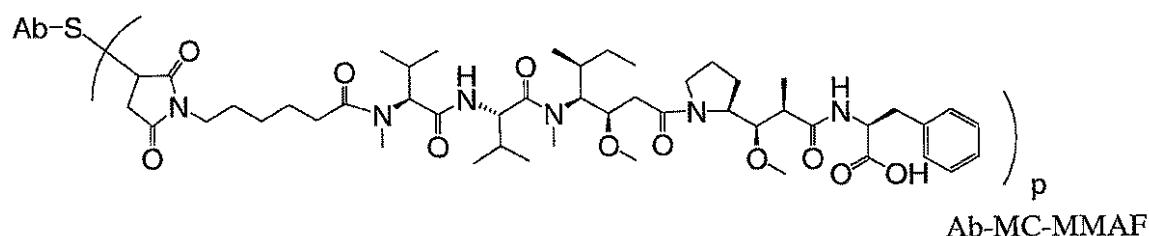
【請求項58】

構造：

【化7-2】



および



から選択される抗体 - 薬物結合体化合物であって、ここで、Valは、バリンであり；Citは、シトルリンであり；pは、1、2、3、または4であり；そして、Abは、親抗体の一つ以上のアミノ酸残基を一つ以上の遊離システインアミノ酸によって置換する工程を包含するプロセスにより調製されるシステイン操作抗体であり、ここで、該親抗体は、抗原に選択的に結合し、該システイン操作抗体は、該親抗体と同じ抗原に選択的に結合する、抗体 - 薬物結合体化合物。

【請求項59】

癌の処置において使用するための、請求項31に記載の抗体 - 薬物結合体化合物。

【請求項60】

請求項31に記載の抗体 - 薬物結合体化合物またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能な希釈液、キャリアまたは賦形剤を含む、薬学的組成物。

【請求項61】

治療上有効量のさらなる化学療法剤をさらに含む、請求項60に記載の薬学的組成物。

【請求項62】

請求項31に記載の抗体 - 薬物結合体化合物、
容器、および

該化合物を使用して癌を処置し得ることを示している、添付文書またはラベルを備える、製品。

【請求項63】

請求項31に記載の抗体 - 薬物結合体化合物を含む、癌の処置のための組成物。