

【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) 該システイン操作抗体を発現させる工程；および
 (i i i) 該システイン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**ストレプトアビジン**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 19 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、I g A、I g D、I g E、I g G および I g M 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 I g G が、サブクラス I g G 1、I g G 2、I g G 3 および I g G 4 から選択される、請求項 22 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) B M P R 1 B (骨形態形成タンパク質レセプター - I B 型) ;

(2) E 16 (L A T 1、S L C 7 A 5) ;

(3) S T E A P 1 (前立腺の 6 回膜貫通上皮抗原) ;

(4) 0 7 7 2 P (C A 1 2 5、M U C 1 6) ;

(5) M P F (M P F、M S L N、S M R、巨核球増強因子、メソテリン) ;

(6) N a p i 3 b (N A P I - 3 B、N P T I I b、S L C 3 4 A 2、溶質キャリアファミリー 3 4 (リン酸ナトリウム)、メンバー 2、I I 型ナトリウム依存性リン酸輸送体 3 b) ;

(7) S e m a 5 b (F L J 1 0 3 7 2、K I A A 1 4 4 5、M m . 4 2 0 1 5、S E M A 5 B、S E M A G、S e m a p h o r i n 5 b H l o g、s e m a 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 (T m) および短い細胞質ドメイン、(セマフォリン) 5 B) ;

(8) P S C A h l g (2 7 0 0 0 5 0 C 1 2 R i k、C 5 3 0 0 0 8 O 1 6 R i k、R I K E N c D N A 2 7 0 0 0 5 0 C 1 2、R I K E N c D N A 2 7 0 0 0 5 0 C 1 2 遺伝子) ;

(9) E T B R (エンドセリン B 型レセプター) ;

(10) M S G 7 8 3 (R N F 1 2 4、仮想タンパク質 F L J 2 0 3 1 5) ;

(11) S T E A P 2 (H G N C 8 6 3 9、I P C A - 1、P C A N A P 1、S T A M P 1、S T E A P 2、S T M 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) T r p M 4 (B R 2 2 4 5 0、F L J 2 0 0 4 1、T R P M 4、T R P M 4 B、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) C R I P T O (C R、C R 1、C R G F、C R I P T O、T D G F 1、奇形癌腫由来増殖因子) ;

(14) C D 2 1 (C R 2 (補体レセプター 2) または C 3 D R (C 3 d / エプスタインバーウイルスレセプター) または H s . 7 3 7 9 2) ;

(15) C D 7 9 b (C D 7 9 B、C D 7 9、I G b (免疫グロブリン関連)、B 2 9) ;

(16) F c R H 2 (I F G P 4、I R T A 4、S P A P 1 A (S H 2 ドメインを含むホスファターゼアンカータンパク質 1 a)、S P A P 1 B、S P A P 1 C) ;

(17) H E R 2 ;

(18) N C A ;

(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 細胞分化に關与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 (パ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關与し得、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)
 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、⁶⁴Cu、⁶⁸Ga、⁸⁶Y、⁹⁹Tc、¹¹¹In、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I、¹³¹I、¹³³Xe、¹⁷⁷Lu、²¹¹At および ²¹³Bi 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 に記載のシステイン操作抗体。

【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 K a b a t 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)

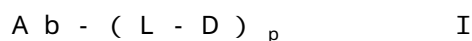
H T F P C V L Q S S G L Y S (配列番号 15)

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 (A b) と、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 K a b a t 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 (A B P) 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、E G F R、H E R 2、H E R 3 および H E R 4 から選択される E r b B 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) ~ (3 6) :

- (1) B M P R 1 B (骨形態形成タンパク質レセプター - I B 型) ;
- (2) E 1 6 (L A T 1、S L C 7 A 5) ;
- (3) S T E A P 1 (前立腺の 6 回膜貫通上皮抗原) ;
- (4) 0 7 7 2 P (C A 1 2 5、M U C 1 6) ;
- (5) M P F (M P F、M S L N、S M R、巨核球増強因子、メソテリン) ;
- (6) N a p i 3 b (N A P I - 3 B、N P T I I b、S L C 3 4 A 2、溶質キャリアファミリー 3 4 (リン酸ナトリウム)、メンバー 2、I I 型ナトリウム依存性リン酸輸送体 3 b) ;
- (7) S e m a 5 b (F L J 1 0 3 7 2、K I A A 1 4 4 5、M m . 4 2 0 1 5、S E M A 5 B、S E M A G、S e m a p h o r i n 5 b H l o g、s e m a 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 (T M) および短い細胞質ドメイン (セマフォリン) 5 B) ;
- (8) P S C A h l g (2 7 0 0 0 5 0 C 1 2 R i k、C 5 3 0 0 0 8 O 1 6 R i k、R I K E N c D N A 2 7 0 0 0 5 0 C 1 2、R I K E N c D N A 2 7 0 0 0 5 0 C 1 2 遺伝子) ;
- (9) E T B R (エンドセリン B 型レセプター) ;
- (1 0) M S G 7 8 3 (R N F 1 2 4、仮想タンパク質 F L J 2 0 3 1 5) ;
- (1 1) S T E A P 2 (H G N C _ 8 6 3 9、I P C A - 1、P C A N A P 1、S T A M P 1、S T E A P 2、S T M 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) ;
- (1 2) T r p M 4 (B R 2 2 4 5 0、F L J 2 0 0 4 1、T R P M 4、T R P M 4 B、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) ;
- (1 3) C R I P T O (C R、C R 1、C R G F、C R I P T O、T D G F 1、奇形癌腫由来増殖因子) ;
- (1 4) C D 2 1 (C R 2 (補体レセプター 2) または C 3 D R (C 3 d / エプスタインバーウイルスレセプター) または H s . 7 3 7 9 2) ;
- (1 5) C D 7 9 b (C D 7 9 B、C D 7 9、I G b (免疫グロブリン関連)、B 2 9) ;
- (1 6) F c R H 2 (I F G P 4、I R T A 4、S P A P 1 A (S H 2 ドメインを含むホスファターゼアンカータンパク質 1 a)、S P A P 1 B、S P A P 1 C) ;
- (1 7) H E R 2 ;
- (1 8) N C A ;
- (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 細胞分化に關与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 (パ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關与し得、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；

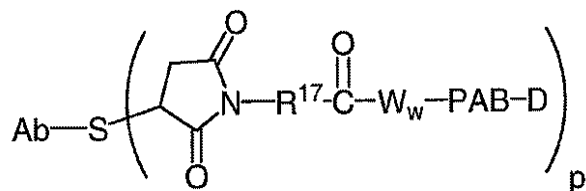
Y は、前記薬物部分に共有結合したスペーサー単位であり、そして

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、 R^{17} が、 $(CH_2)_r$ 、 $C_3 - C_8$ カルボシクリル、 $O - (CH_2)_r$ 、アリーレン、 $(CH_2)_r$ -アリーレン、-アリーレン- $(CH_2)_r$ -、 $(CH_2)_r - (C_3 - C_8$ カルボシクリル)、 $(C_3 - C_8$ カルボシクリル)- $(CH_2)_r$ 、 $C_3 - C_8$ ヘテロシクリル、 $(CH_2)_r - (C_3 - C_8$ ヘテロシクリル)、- $(C_3 - C_8$ ヘテロシクリル)- $(CH_2)_r$ -、- $(CH_2)_r C(O)NR^b(CH_2)_r$ -、- $(CH_2CH_2O)_r$ -、- $(CH_2CH_2O)_r - CH_2$ -、- $(CH_2)_r C(O)NR^b(CH_2CH_2O)_r$ -、- $(CH_2)_r C(O)NR^b(CH_2CH_2O)_r - CH_2$ -、- $(CH_2CH_2O)_r C(O)NR^b(CH_2CH_2O)_r$ -、- $(CH_2CH_2O)_r C(O)NR^b(CH_2CH_2O)_r - CH_2$ -、および- $(CH_2CH_2O)_r C(O)NR^b(CH_2)_r$ -から選択される二価のラジカルであり；ここで、 R^b がH、 $C_1 - C_6$ 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 4 1】

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。

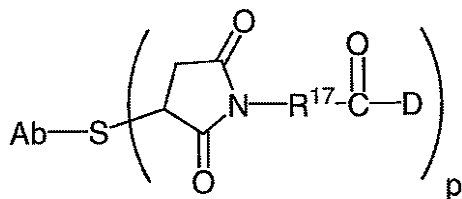
【請求項 4 2】

R^{17} が $(CH_2)_5$ または $(CH_2)_2$ である、請求項40に記載の抗体 - 薬物結合体化合物。

【請求項 4 3】

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。

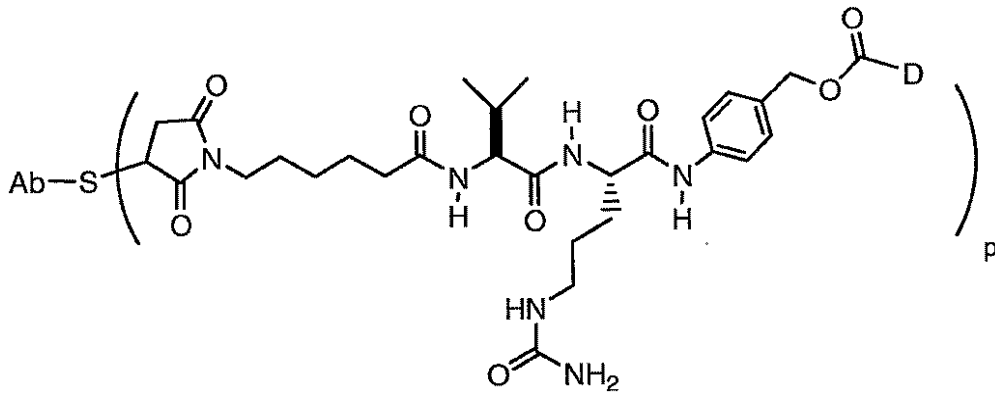
【請求項 4 4】

R^{17} が $(CH_2)_5$ または $(CH_2)_2$ である、請求項43に記載の抗体 - 薬物結合体化合物。

【請求項 4 5】

式：

【化 3】



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 46】

L がリンカー試薬 S M C C または B M P E O から形成される、請求項 31 に記載の抗体 - 薬物結合体化合物。

【請求項 47】

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 インターカレーターから選択される、請求項 31 に記載の抗体 - 薬物結合体化合物。

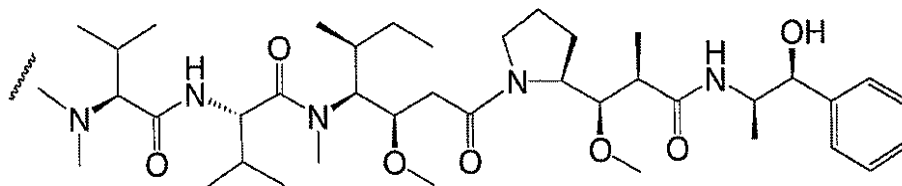
【請求項 48】

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 31 に記載の抗体 - 薬物結合体化合物。

【請求項 49】

D が、構造：

【化 4】

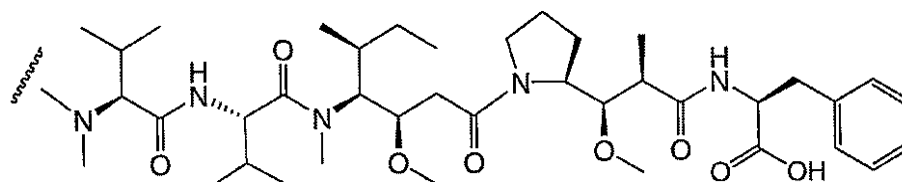


を有する MMA E であり、ここで波形の線が前記リンカー L への結合部位を示す、請求項 31 に記載の抗体 - 薬物結合体化合物。

【請求項 50】

D が、構造：

【化 5】

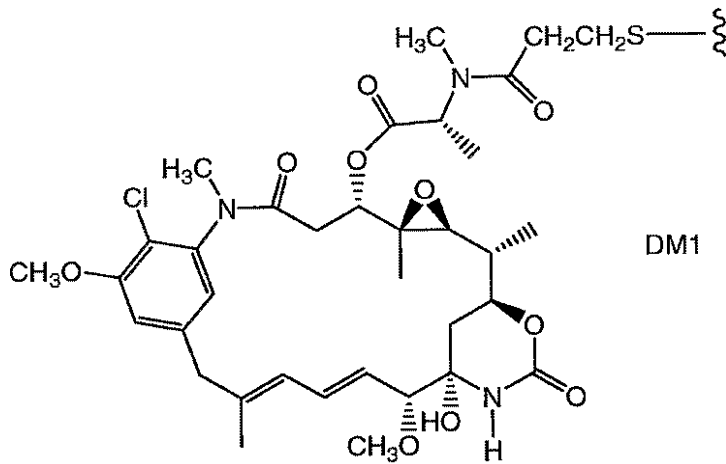


を有する MMA F であり、ここで波形の線が前記リンカー L への結合部位を示す、請求項 31 に記載の抗体 - 薬物結合体化合物。

【請求項 51】

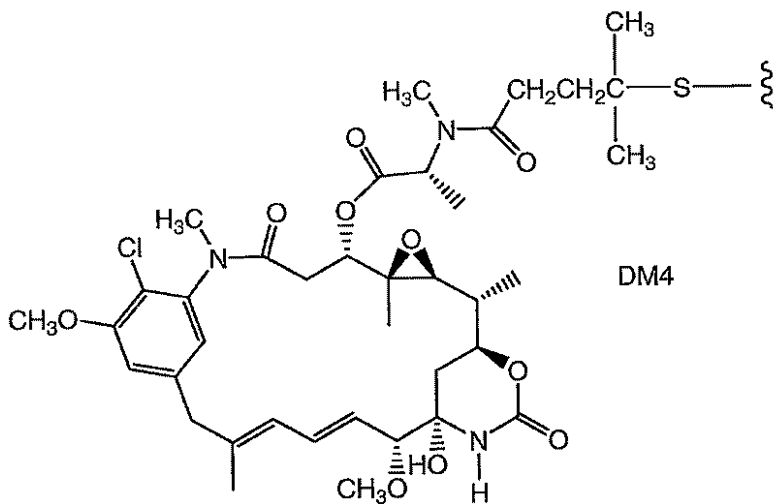
D が、構造：

【化 6】



を有するDM1であるかまたは構造：

【化 6 - 2】



を有するDM4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31に記載の抗体-薬物結合体化合物。

【請求項52】

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31に記載の抗体-薬物結合体化合物。

【請求項53】

前記親抗体が、huMAb4D5-8（トラスツズマブ）、抗Erbb2抗体、抗EphA2抗体、抗CD22抗体および抗MUC16抗体から選択される、請求項31に記載の抗体-薬物結合体化合物。

【請求項54】

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31に記載の抗体-薬物結合体化合物。

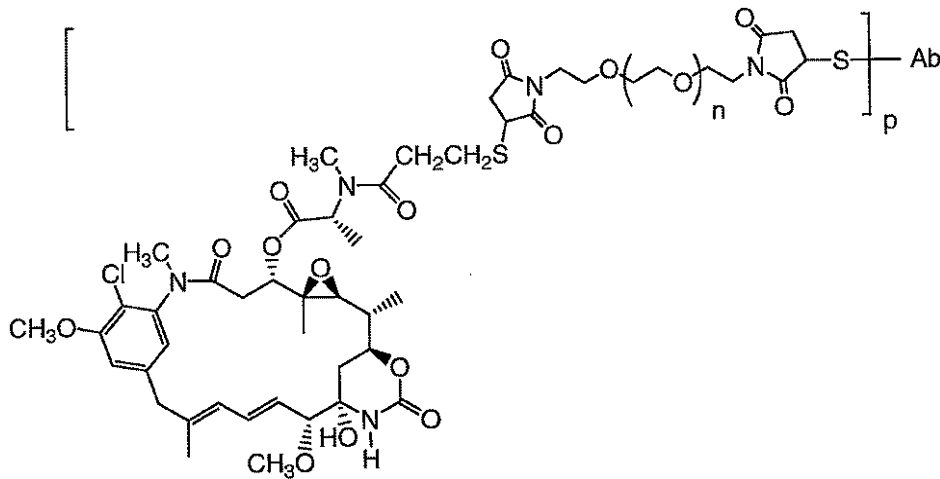
【請求項55】

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54に記載の抗体-薬物結合体化合物。

【請求項56】

構造：

【化 8】

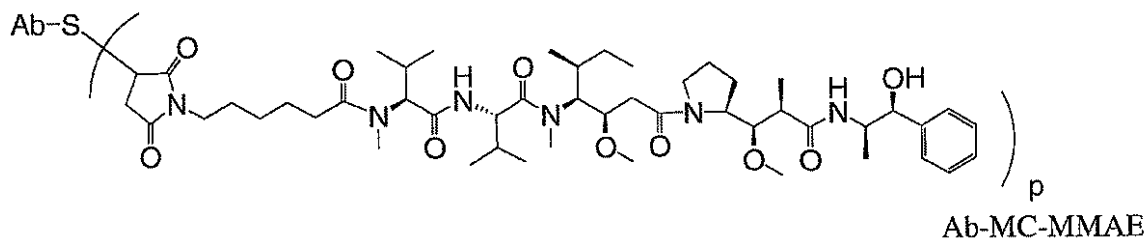
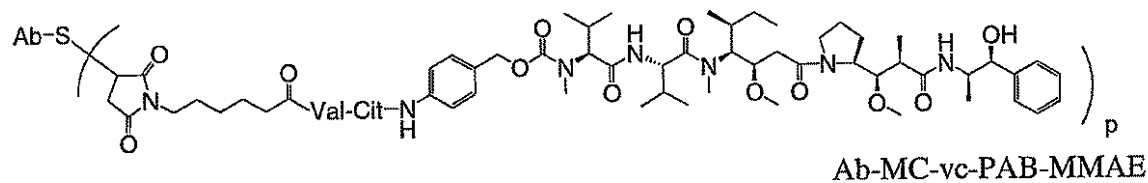
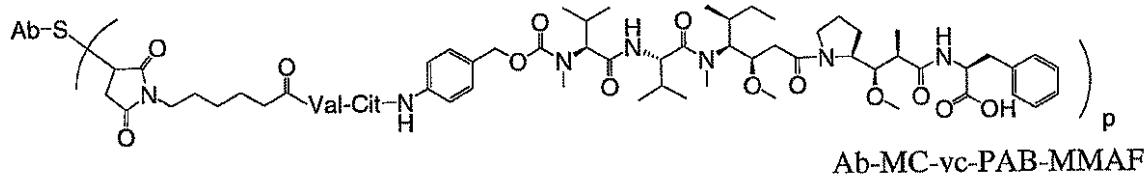


を有する請求項 3 1 に記載の抗体 - 薬物結合体化合物であって、ここで、 n は、0、1 または 2 であり；そして、 Ab は、システイン操作抗体である、抗体 - 薬物結合体化合物。

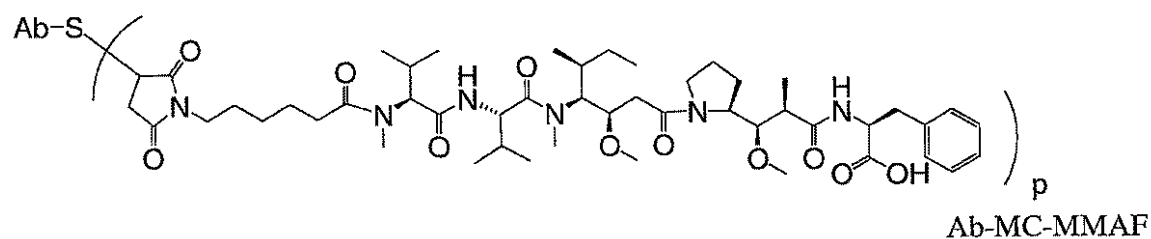
【請求項 5 7】

構造：

【化 7】



および

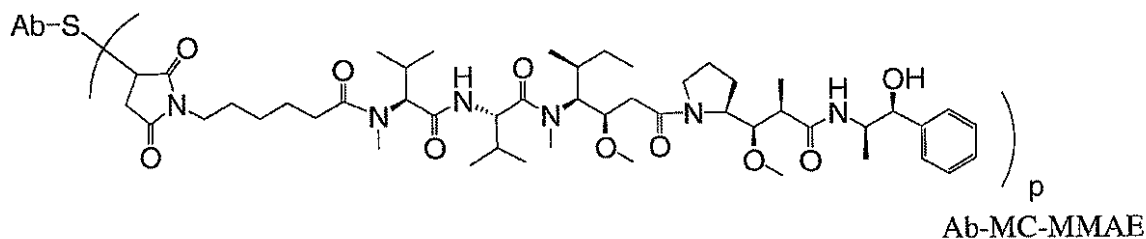
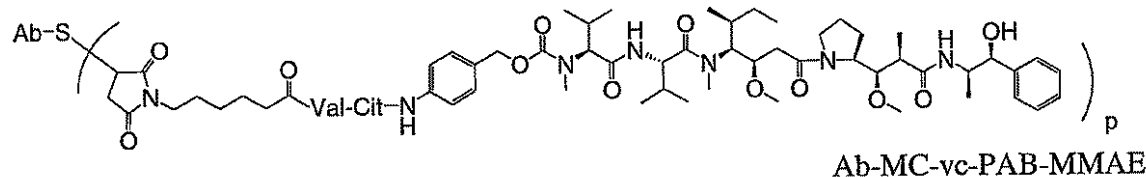
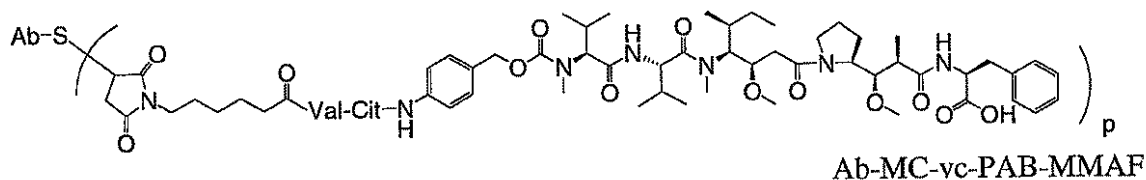


から選択される請求項 3 1 に記載の抗体 - 薬物結合体化合物であって、ここで、 Val は、バリンであり； Cit は、シトルリンである、抗体 - 薬物結合体化合物。

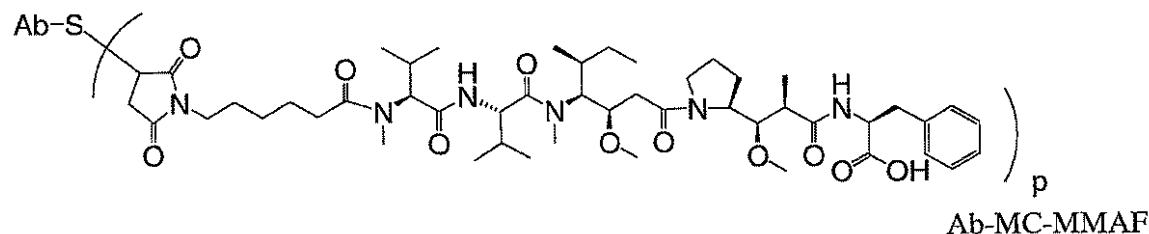
【請求項 5 8】

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、V a l は、バリンであり；C i t は、シトルリンであり；p は、1、2、3、または4であり；そして、A b 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 5 9】

癌の処置において使用するための、請求項 3 1 に記載の抗体 - 薬物結合体化合物。

【請求項 6 0】

請求項 3 1 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 6 1】

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 6 0 に記載の薬学的組成物。

【請求項 6 2】

請求項 3 1 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 6 3】

請求項 3 1 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。